

R. 6456

T 276

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE FARMACIA

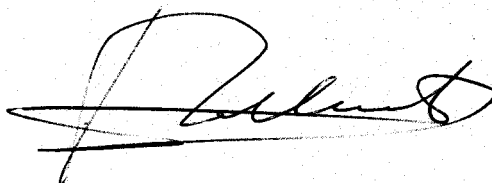
DEPARTAMENTO DE QUIMICA ORGANICA

ANTICANCEROSOS POTENCIALES

ESTERES SULFONICOS Y GRASOS DEL D-MANITOL

UNIVERSIDAD DE SEVILLA
FACULTAD DE FARMACIA
BIBLIOTECA

Trabajo presentado para optar al Grado
de Doctor en Farmacia, por el Licenciado
Fernando Collantes de Terán Palacios.



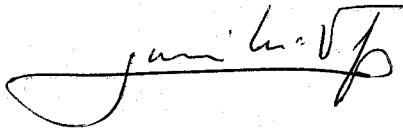
UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE FARMACIA

DEPARTAMENTO DE QUIMICA ORGANICA

Vº Bº

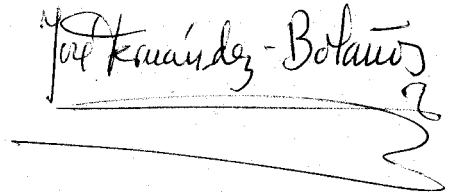
El Catedrático Padrino



Fdo: José M^a Viguera Lobo
Catedrático de Química Orgánica
de la Universidad de Sevilla

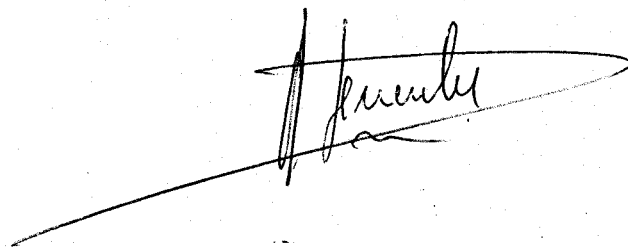
Vº Bº

El Director



Fdo: José Fernández-Bolaños
Profesor de Investigación
del C.S.I.C.

El Parente



El autor desea expresar su mas sincero agradecimiento:

Al Prof. Dr. Viguera Lobo, que ha apadrinado esta Tesis.

Al Prof. Dr. Fernandez-Bolaños por su dirección y ayuda continua.

Al Dr. Calderón, de la Sección de Microanálisis del Instituto de Química " Alonso Barba " por los análisis elementales incluídos.

A todos los compañeros de Laboratorio por su contino estimulo y ayuda.

I, INTRODUCCION

La Quimioterapia del cancer trata de encontrar sustancias citotóxicas que inhibiendo el crecimiento tumoral, tengan la mayor selectividad para los tejidos neoplásicos y la menor toxicidad posible para los tejidos normales, sobre todo cuando se requiere un tratamiento prolongado. Esto trata de conseguirlo, bien, mediante el empleo de sustancias toxagénicas (1), es decir sustancias que liberan los agentes citotóxicos intracelularmente por la acción de encimas existentes preferentemente en los tejidos tumorales (2), ó buscando compuestos que incorporen grupos funcionales citotóxicos, por ejemplo de acción alquilante, a sustancias fisiológicamente importantes como aminoácidos o azucares (3), ó sintetizando antimetabolitos que puedan inhibir selectivamente los encimas esenciales para el crecimiento de las células enfermas, tratando de explotar las diferencias bioquímicas existentes entre los tejidos normales y neoplásicos(4).

Se han obtenido resultados alentadores cuando grupos citotóxicos de acción alquilante se unen a metabolitos o a compuestos estructuralmente relacionados. La acción antitumoral es paralela a su capacidad para bloquear la síntesis de proteínas en sistemas bacteriales (5), que tiene lugar por inactivación irreversible específica de ciertos encimas

Su estructura ha de ser análoga a la del metabolito pero solamente en aquella parte de la molecula donde haya que satisfacer las necesidades estereoespecificas de los enzimas que intervienen en la reacción. Esta estructura deberá acoplarse al centro activo del enzima, formando un complejo reversible que se transforma en irreversible por la alcoholación en algun centro activo del enzima.

Todas estas consideraciones han conducido en el campo de los hidratos de carbono a la preparación de diversos derivados de azucares y polialcoholes del tipo alquilante con la estructura de ésteres sulfónicos, mostazas nitrogenadas, etileniminas y epóxidos. En algunos de estos compuestos se une a su acción citotóxica antitumoral un índice terapeutico que permite su uso en clínica, demostrandose tambien en algunos de ellos que su configuración es estereoespecifica y condiciona su actividad quimioterápica.

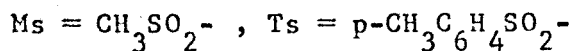
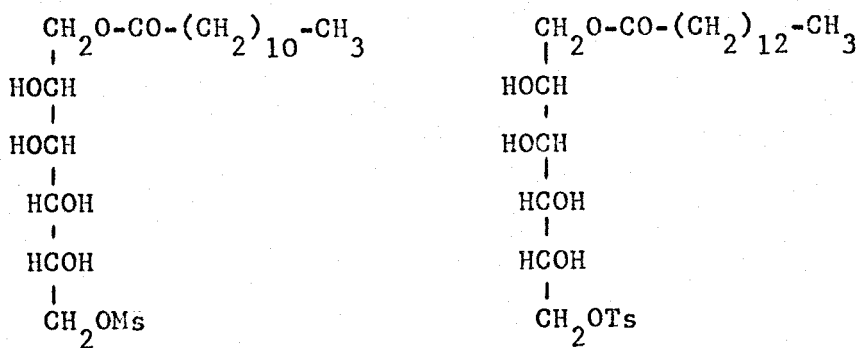
Nosotros basandonos en estas hipótesis nos propusimos, como tema de investigación, la obtención de nuevas sustancias anticancerosas potenciales derivadas de hidratos de carbono con grupos alquilantes, pero modificando el caracter hidrófilico de estos compuestos mediante la introducción de grupos esterres grasos.

Tomamos como moleculas modelo de nuestro trabajo, el

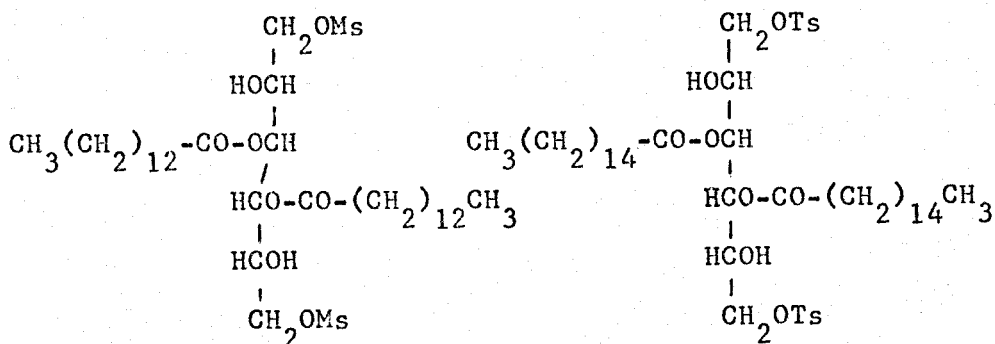
1,6-di-O-metilsulfonil-D-manitol y el 1,2,5,6-tetra-O-metilsulfonil-D-manitol. Estos compuestos presentan una marcada actividad citostática, una toxicidad relativamente baja y se utilizan en clínica humana en el tratamiento de tumores malignos con los nombres de Manitol-myleran y Zitostop.

Por ello, y no habiendo encontrado antecedentes sobre la preparación de esteres mixtos sulfónicos y grasos de polioles nos propusimos estudiar este nuevo tipo de compuestos, en especial la obtención de esteres metanosulfonicos y grasos del D-manitol, buscando moléculas análogas al Manitol-myleran pero de naturaleza lipofílica.

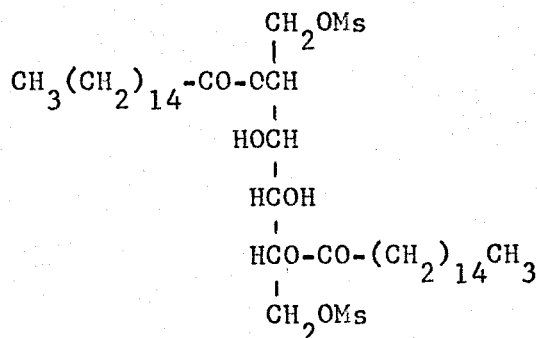
Se han obtenido moléculas con un solo grupo alquilante, mesilo y tosilo, en un hidroxilo terminal primario del D-manitol y un solo grupo ester graso en el otro hidroxilo terminal.



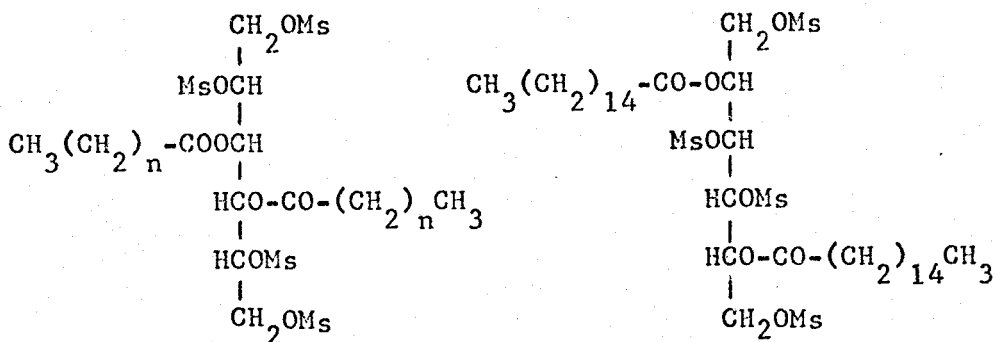
Se han sintetizado compuestos con dos grupos alquilantes, mesilo y tosilo, en los dos hidroxilos primarios y dos grupos esteres grasos en las posiciones 3 y 4 del D-manitol.



Se han obtenido derivados con dos grupos mesilo en los hidroxilos primarios y dos grupos esteres grasos en los hidroxilos 2 y 5 del D-manitol.



Y finalmente se han preparado derivados tetramesilados con dos grupos esteres grasos en las posiciones 3,4 y 2,5 del D-manitol.



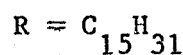
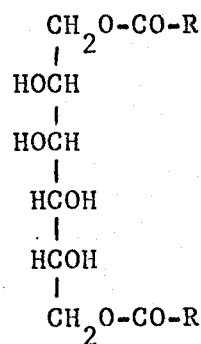
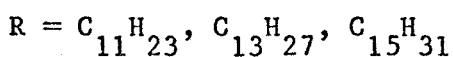
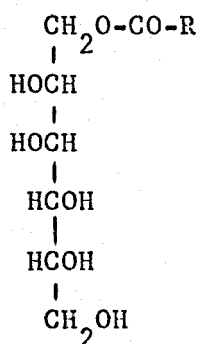
$n = 12, 14$

Estos compuestos se han obtenido por mono, di y tetra-

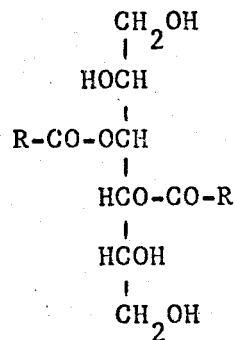
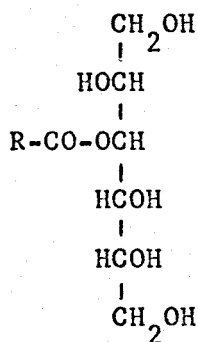
metanosulfonilación de los correspondientes esteres grasos del D-manitol, la mayoría de los cuales no estaban descritos en la bibliografía.

Se hizo por consiguiente necesaria la preparación y caracterización de diversos tipos de esteres grasos del D-manitol como fase previa a la obtención de los esteres mixtos sulfónicos y grasos del manitol.

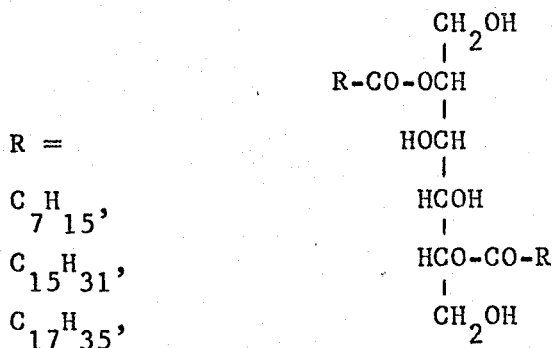
Se han obtenido 1-O-acil-D-manitoles y 1,6-di-O-acil-D-manitoles por mono y diesterificación selectiva del hexitol con cloruros de ácidos grasos en piridina.



Se han preparado 3-O-acil-D-manitoles y 3,4-di-O-acil-D-manitoles mediante mono y diesterificación del 1,2:5,6-di-O-isopropilidén-D-manitol seguida de hidrólisis ácida.



Se han obtenido 2,5-di-O-acil-D-manitoles por diesterificación del 1,3:4,6-di-O-bencilidén-D-manitol seguida de hidrólisis ácida.



Se han preparado 1,2,5,6-tetra-O-acil-D-manitoles por esterificación del 3,4-O-isopropilidén-D-manitol seguida de hidrólisis ácida.

Por último, queremos señalar que todos estos esteres grasos, además de constituir los productos intermedios en la síntesis de nuevos citostáticos potenciales, entran de lleno en el campo de los derivados de polioles con propiedades tensioactivas y son por consiguiente de interés en la Industria Farmacéutica como emulgentes dispersantes e incluso excipientes.

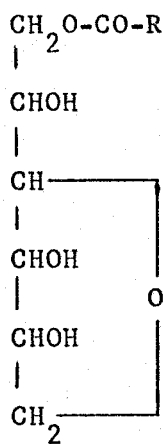
II, PARTE TEORICA

II,1. ESTERES GRASOS DE HEXITOLES.

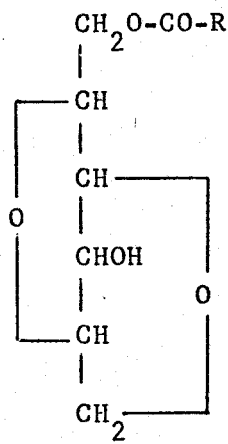
II,1,1. Antecedentes bibliográficos.

El estudio de los esteres grasos de hidratos de carbono se inicia por Berthelot en 1885 (6). Este autor obtiene esteres grasos de la glucosa y de la sacarosa por reacción directa, calentando estos azúcares con ácidos grasos a 120° durante 50-60 horas. El método presenta la dificultad de la separación de los componentes de la mezcla formada y el inconveniente de la decomposición que sufren los azúcares a la temperatura de la reacción.

Este procedimiento directo aplicado a los hexitoles ha conducido a la obtención de esteres grasos de anhidrohexitoles, debido a la tendencia de estos polioles a formar óxidos internos por elevación de la temperatura. Esta reacción y el empleo en ella de catalizadores ácidos ó incluso alcalinos, se ha estudiado por Bloor (7), Bradner y col. (8), Muralti (9), Nicoud (10) y Kubie y col. (11). Si no se emplean catalizadores ácidos se obtienen principalmente monoesteres y diesteres del monoanhidroxitol (I), y si la reacción se realiza en presencia de ácido sulfúrico ó ácido fosfórico se obtienen esteres del dianhidroxitol (II).



I



II

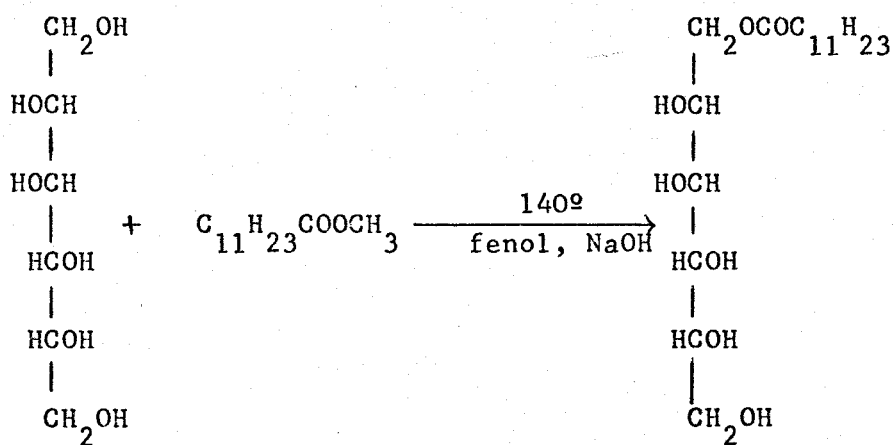
En las revisiones bibliográficas de Ames (12) y de Benson (13) sobre esteres grasos de hidratos de carbono se recogen numerosas patentes que protegen la preparación industrial de esteres grasos de anhidrohexitoles por el procedimiento directo.

El primer trabajo científico sobre la obtención de esteres grasos de hexitoles no anhidros es el de Nicoud (10), aunque con anterioridad hay algunas patentes (14)(15) que mencionan la preparación de estos compuestos. Nicoud describe la obtención de monolauratos del sorbitol y del manitol por reacción de cantidades equimoleculares de cloruro de ácido láurico con sorbitol y manitol en piridina. Una reacción posterior del monolaurato de manitol con cloruro del ácido láurico conduce a di, tri y tetraesteres. La estructura de estos esteres no ha sido dilucidada, aunque se supone que la esterificación se inicia por los hidroxilos terminales prima-

rios.

Nicoud describe también la preparación del 3,4-dilaurato de manitol por esterificación con cloruro del ácido láurico del 1,2:5,6-di-O-isopropilidén-D-manitol, seguida de hidrólisis ácida. Sin embargo la caracterización de este compuesto tampoco es completa.

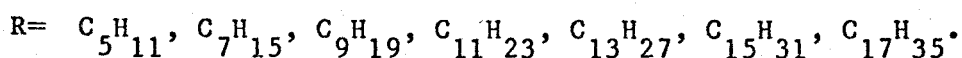
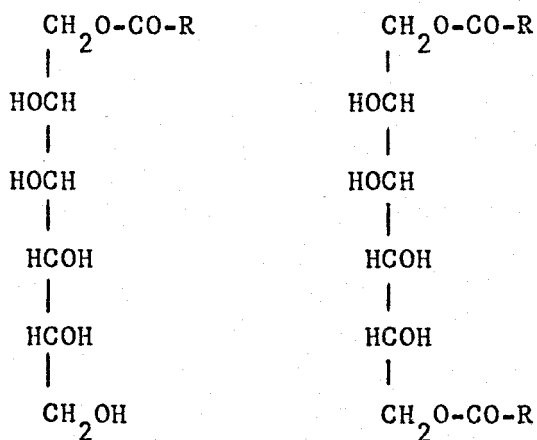
Monoesteres de hexitoles se han obtenido también por reacciones de transesterificación. Nicoud (10) estudia la transesterificación del manitol y del laurato de metilo en fenol, empleando hidróxido sódico como catalizador. De esta manera obtiene un 90% de monolaurato y un 10% de dilaurato.



En diversas patentes se describen otros disolventes tales como piridina (16), dimetilformamida (17) () y dimetilsulfóxido (18), y se utilizan otros catalizadores alcalinos como el carbonato potásico y el metóxido de sodio.

Esteres de hexitales no anhidros se han conseguido obtener por reacción directa en condiciones moderadas, citándose en una patente (19) la obtención de lauratos de sorbitol, con un grado inespecífico de esterificación por reacción de cantidades equimoleculares de este hexitol con ácido láurico a 97° en dimetilformamida y ácido p-toluenosulfónico como catalizador.

El trabajo más reciente y completo sobre la preparación de mono y diesteres de hexitales es el de Reinefeld y Klaunberg (20). Estos autores han estudiado la mono y diesterificación selectiva del manitol con cloruros de ácidos grasos en piridina, obteniendo los 1-O-acil y 1,6-di-O-acil-D-manitales, correspondientes a los ácidos hexanoico, octanoico, decanoico, láurico, mirístico, palmítico y esteárico.



Estos investigadores han estudiado también la mono y diesterificación selectiva con imidazólidos de ácidos grasos, con anhídridos mixtos de ácidos grasos y el carbonato de etilo y mediante transesterificación con esteres metílicos de ácidos grasos. Sin embargo consideramos que estos procedimientos de esterificación son mas laboriosos y dan peores rendimientos que los realizados con cloruros de ácidos grasos.

II,2. NUEVAS INVESTIGACIONES SOBRE ESTERES GRASOS
DEL D-MANITOL.

En este capítulo detallamos el resultado de nuestras investigaciones sobre la preparación de esteres grasos del manitol.

Se ha estudiado la mono y diesterificación selectiva del D-manitol con cloruros de ácidos grasos en piridina que conduce a la obtención de 1-O-acil-D-manitoles y 1,6-di-O-acil-D-manitoles.

Se han preparado 3-O-acil-D-manitoles y 3,4-di-O-acil-D-manitoles mediante mono y diesterificación del 1,2:5,6-di-O-isopropilidén-D-manitol seguida de hidrólisis ácida.

Se han obtenido 2,5-di-O-acil-D-manitoles por diesterificación del 1,3:4,6-di-O-bencilidén-D-manitol seguida de hidrólisis ácida.

Finalmente se han preparado 1,2,5,6-tetra-O-acil-D-manitoles por esterificación del 3,4-O-isopropilidén-D-manitol seguida de hidrólisis.

A continuación describimos en diferentes apartados los esteres grasos obtenidos, los esquemas de sus síntesis y la demostración de sus estructuras.

II,2,1. 1-O-Acil-D-manitoles y 1,6-di-O-acil-D-manitoles.

Estos compuestos se han obtenido por esterificación selectiva del D-manitol con cloruros de ácidos grasos en piridina, siguiendo en líneas generales el método de Reinefeld y Klauenberg (20), que modificamos con el fin de simplificarlo.

Los autores alemanes realizan la monoesterificación del manitol disolviendolo en piridina y adicionandole en caliente los cloruros de ácidos grasos disueltos en benceno. Después de 15 minutos diluyen con agua y separan la capa bencénica que contiene los esteres grasos. Eliminan el disolvente al vacío y vuelven a tratar el residuo con acetato de etilo-n-butanol (4:1) en presencia de agua acidulada con ácido clorhídrico. Después de eliminar de nuevo el disolvente orgánico extraen lo que queda con éter de petróleo y con cloroformo para eliminar respectivamente los ácidos grasos y los diesteres grasos, cristalizando finalmente el residuo en acetato de etilo.

La diesterificación la realizan agregando los cloruros de ácidos grasos disueltos en cloroformo y dejando la mezcla de reacción varias horas a la temperatura ambiente. El aisla-

miento y purificación lo efectúan de manera similar a la ya indicada.

En la monoesterificación se utiliza un mol de cloruro de ácido graso por tres moles de manitol y en las diesterificaciones dos moles de cloruro de ácido graso por mol de manitol.

Nosotros hemos efectuado la mono y diesterificación del manitol adicionando los cloruros de ácidos grasos directamente, en pequeñas porciones, al poliol disuelto en piridina, calentada a ebullición, dejando estar la mezcla de reacción a esta temperatura durante 20-30 minutos.

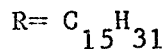
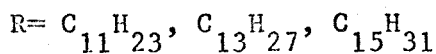
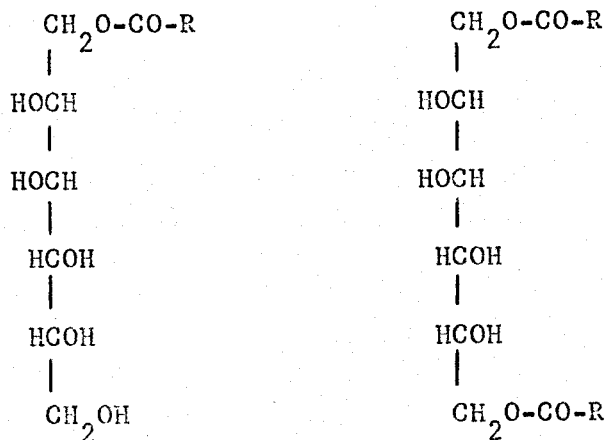
El aislamiento de los esteres grasos del manitol se realiza por precipitación en agua. El producto precipitado, lavado con agua y seco, se extrae con éter de petróleo a ebullición con el fin de eliminar el ácido graso que se haya formado en la reacción y el que existiese como impureza en el reactivo acilante.

En la obtención de monoesteres, el producto extraído con éter de petróleo se vuelve a tratar con cloroformo para eliminar los diesteres que se han formado y el residuo se cristaliza en acetato de etilo y posteriormente en etanol.

En la obtención de los diesteres el residuo de la extracción con cloroformo se cristaliza en etanol.

De esta manera hemos obtenido el 1-O-lauroil(miristoil,

palmitoil)-D-manitol y el 1,6-di-O-palmitoil-D-manitol que no estaba descrito anteriormente.



La obtención de estos compuestos por esterificación selectiva del D-manitol se basa en la esterificación preferente de los hidroxilos terminales primarios. Dada la configuración del D-manitol la monoesterificación de estos hidroxilos origina un solo isómero.

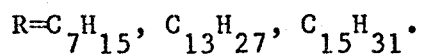
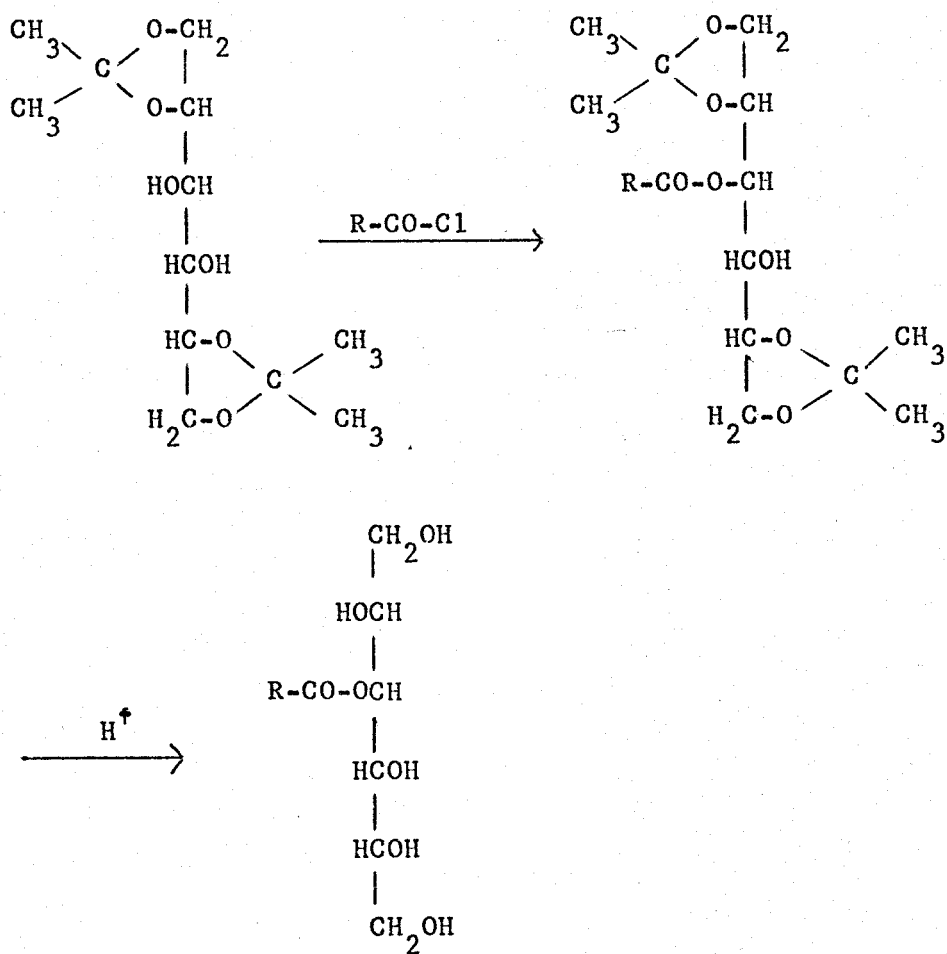
La estructura de estos compuestos ha quedado confirmada mediante valoraciones oxidativas con metaperyodato sódico como se detalla en un apartado posterior.

Como derivados se han preparado: 2,3,4,5,6-penta-O-acetil-1-O-palmitoil-D-manitol y 2,3,4,5-tetra-O-acetil-1,6-di-O-palmitoil-D-manitol.

II,2,2. 3-O-Acil-D-manitoles.

No existen antecedentes bibliográficos sobre 3-O-ácil-D-manitoles.

En este trabajo hemos preparado 3-O-octanoil(miristoil, palmitoil)-D-manitoles por monoesterificación del 1,2:5,6-di-O-isopropilidén-D-manitol en piridina con los correspondientes cloruros de ácidos grasos, seguida de hidrólisis ácida.



La esterificación se ha realizado en un tiempo de dos a tres horas a la temperatura del frigorífico y durante 10-12 horas más a la temperatura ambiente.

El aislamiento se lleva acabo recogiendo la mezcla de reacción en cloroformo y eliminando la piridina por agitación con ácido sulfúrico diluido. La solución clorofórmica lavada con bicarbonato sódico y con agua, se seca y se concentra hasta obtener un aceite espeso, que está constituido en su mayor parte por el 3-O-acil-1,2:5,6-di-O-isopropilidén-D-manitol.

Cuando la longitud de la cadena del ácido graso que esterifica es suficientemente larga se ha conseguido aislar el derivado diacetinado del 3-O-acil-D-manitol intermedio por precipitación de la solución piridínica en agua, obteniéndose el producto en forma sólida que se purifica para su caracterización por cristalizaciones en etanol.

La eliminación de los grupos isopropilidénicos se ha realizado mediante hidrólisis en etanol con una mezcla de ácido trifluoracético-agua (19:1)(21). Es muy rápida y tiene lugar en frío en sólo unos minutos. El aislamiento del 3-O-acil-D-manitol se ha realizado por precipitación sobre una suspensión de bicarbonato sódico en agua. La purificación se ha realizado por cristalizaciones en etanol y acetato de etilo.

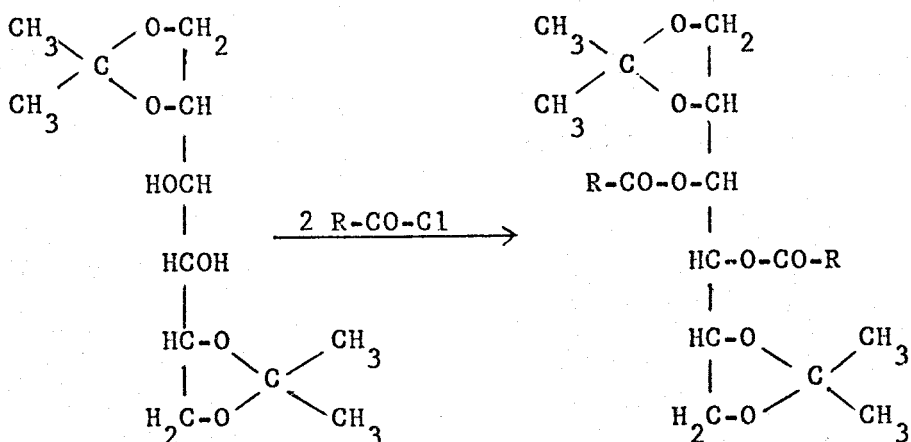
La estructura se ha demostrado por valoraciones oxidativas con metaperyodato sódico que se detallan en un apartado posterior.

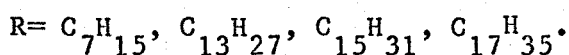
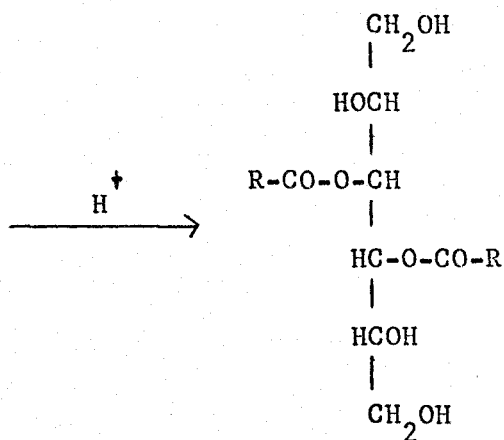
En la parte se incluyen los resultados de los análisis elementales, los puntos de fusión, poderes rotatorios y espectros infrarrojos.

II,2,3. 3,4-Di-O-acil-D-manitoles.

Los antecedentes bibliográficos sobre 3,4-di-O-acil-D-manitoles se limitan sólo a la descripción por Nicoud (10) del 3,4-di-O-lauroil-D-manitol. Consideramos sin embargo que Nicoud ha caracterizado a este compuesto de forma incompleta, pues no realiza su análisis elemental, ni demuestra su estructura que basa solamente en el procedimiento de obtención.

En este trabajo describimos la preparación del 3,4-di-O-octanoil(miristoil, palmitoil, estearoil)-D-manitol por esterificación del 1,2:5,6-di-O-isopropilidén-D-manitol en piridina con los correspondientes cloruros de ácidos grasos seguida de hidrólisis ácida.





La esterificación se ha realizado con dos moles de cloruro de ácido graso y un mol de diacetón manitol en piridina dejando estar la mezcla de reacción 2-3 horas a aproximadamente 0° y 10-12 horas más a la temperatura ambiente.

El aislamiento de los productos intermedios y su hidrólisis se ha realizado de manera análoga a la descrita en el apartado anterior, II,2,2.

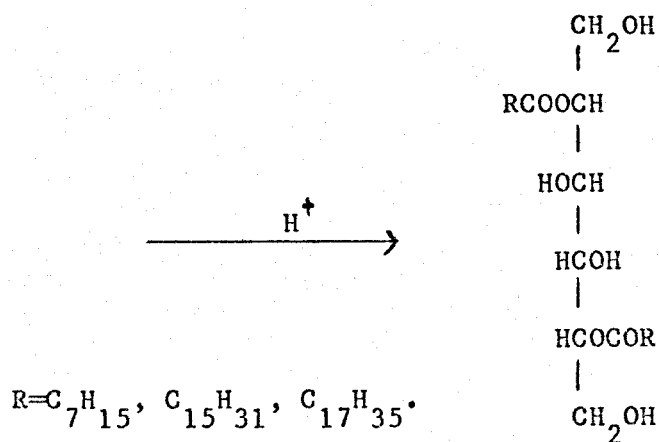
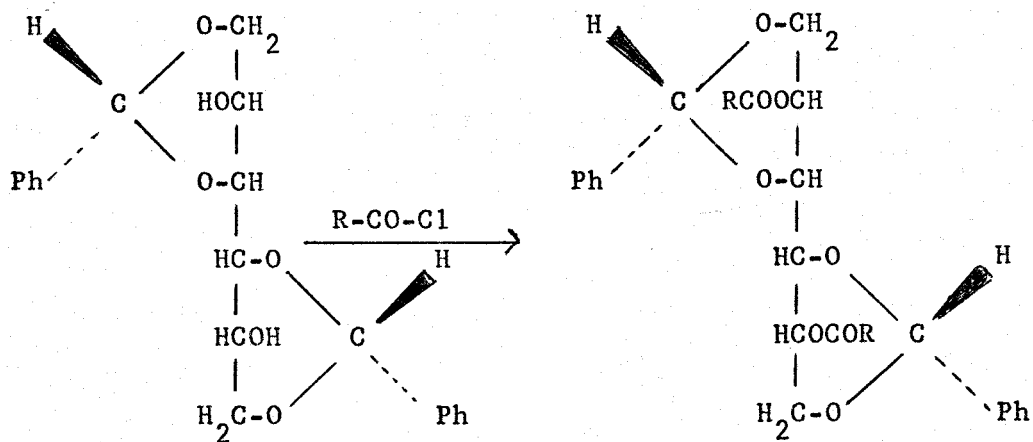
En la parte experimental se detallan los resultados de los análisis elementales, puntos de fusión, datos cromatográficos, poderes rotatorios y espectros de infrarrojo.

Como derivados se han preparado y caracterizado el 1,2,4,5,6-penta-O-acetil-3-O-palmitoil-D-manitol y el 1,2,5,6-tetra-O-acetil-3,4-di-O-estearoil-D-manitol. En la parte experimental se detallan los puntos de fusión, poderes rotatorios y resultados de los análisis elementales.

II,2,4. 2,5-Di-O-acil-D-manitoles.

En la bibliografía no hemos encontrado antecedentes de este tipo de esteres grasos del manitol.

En este trabajo describimos la preparación del 2,5-di-O-octanoil(palmitoil, estearoil)-D-manitol por esterificación del 1,3:4,6-di-O-bencilidén-D-manitol con los correspondientes cloruros de ácidos grasos en piridina, seguida de hidrólisis ácida.



El 1,3:4,6-di-O-bencilidén-D-manitol de partida se ha descrito recientemente por Sinclair (22) y Brecknell y col. (23). Su preparación la realizan por benzalación del manitol en dimetilsulfóxido con ácido sulfúrico a la temperatura ambiente durante 24 horas, al cabo de las cuales el dibencilidén derivado se aísla por precipitación en agua, purificándose mediante tratamiento con hexano y cristalizaciones en agua.

La esterificación del dibenzalmanitol se ha efectuado por reacción con dos moles de los correspondientes cloruros de ácidos grasos en piridina, dejando estar la mezcla de reacción 2 horas a aproximadamente 0° y 10-12 horas a la temperatura ambiente.

El aislamiento de los diesteres intermedios se ha hecho por precipitación en agua y la eliminación de los grupos bencilidénicos por hidrólisis con ácido trifluoracético-agua (19:1) en solución etanólica seguida de precipitación sobre bicarbonato sódico en agua. La purificación de los 2,5-di-O-acil-D-manitoles se ha hecho por cristalizaciones en etanol y hexano.

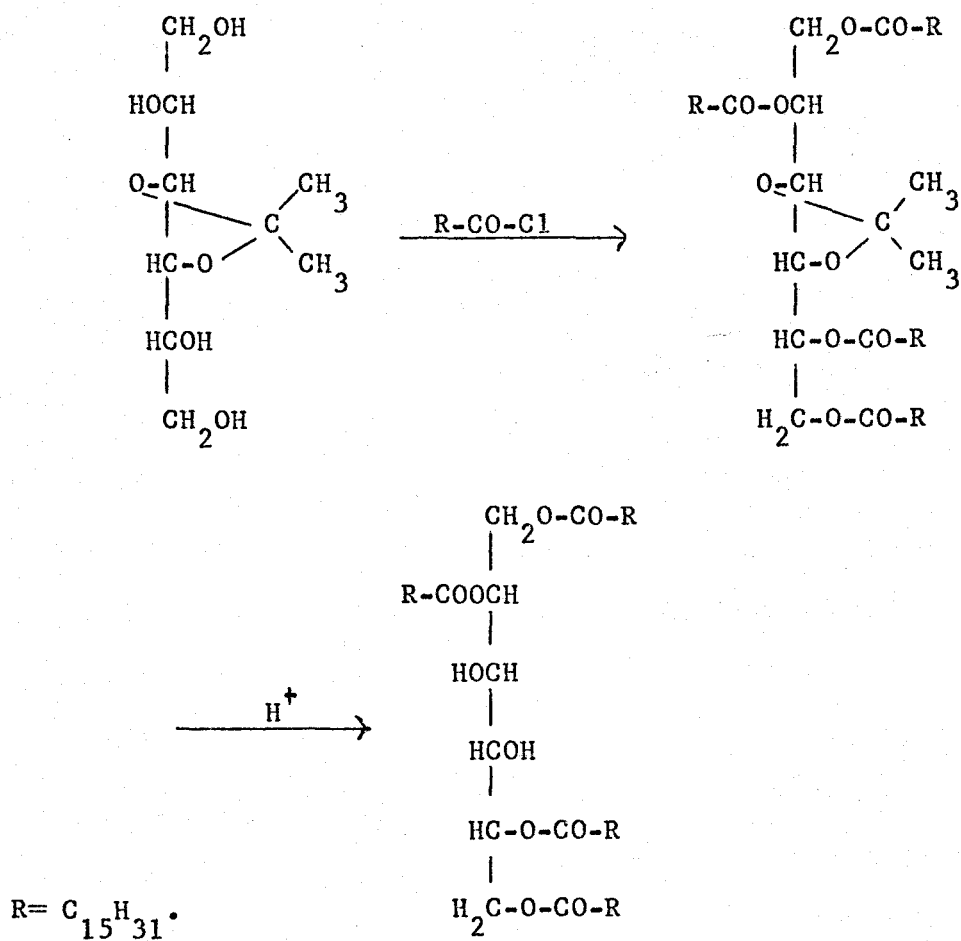
Como derivado se ha preparado el 1,3,4,6-tetra-O-acetil-2,5-di-O-palmitoil-D-manitol.

En la parte experimental se incluyen los puntos de fusión, datos cromatográficos, poderes rotatorios, resultados de los análisis elementales y espectros de infrarrojo.

II,2,5. 1,2,5,6-Tetra-O-acil-D-manitoles.

No hemos encontrado antecedentes bibliográficos sobre este tipo de esteres grasos del D-manitol.

En este trabajo describimos la preparación del 1,2,5,6-tetra-O-palmitoil-D-manitol por esterificación del 3,4-O-isopropilidén-D-manitol con cloruro de ácido palmitico en piridina seguida de hidrólisis con ácido trifluoracético-agua.



El 3,4-O-isopropilidén-D-manitol de partida se ha obtenido por el procedimiento descrito por Wiggins (24) que se basa en una hidrólisis parcial del 1,2:3,4:5,6-tri-O-isopropilidén-D-manitol.

La técnica utilizada en la esterificación del isopropilidénmanitol y en la desacetona posterior es análoga a la descrita en el apartado II,2,2.

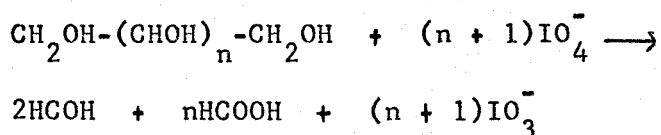
En la parte experimental se incluye el punto de fusión, datos cromatográficos, poder rotatorio y análisis elemental.

II,3. ANALISIS ESTRUCTURAL DE LOS ESTERES GRASOS DEL D-MANITOL
 MEDIANTE VALORACION OXIDATIVA CON METAPERYODATO SODICO.

II,3,1. Introducción.

El estudio sobre la oxidación de polioles con ión per-
 yódico se inicia con las investigaciones de Malaprade en
 1928 (25).

El esquema general de esta reacción es el que se for-
 mula



El enlace carbono carbono de los glicoles 1,2 se escin-
 de con transformación de los grupos alcohólicos terminales
 primarios en formaldehido y los grupos alcohólicos secunda-
 rios en ácido formico.

El estudio de esta reacción ha sido de gran utilidad
 en el estudio estructural de los hidratos de carbono. En la
 bibliografía encontramos una amplia revisión bibliográfica
 sobre el tema (26).

La simplicidad de esta reacción ha contribuido a su ge-
 neralización. El ácido peryódico y los peryodatos de sodio
 y potasio se manejan mas facilmente que otros oxidantes uti-

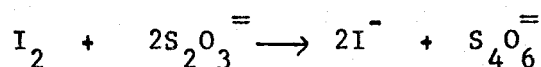
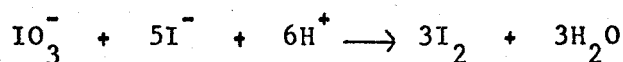
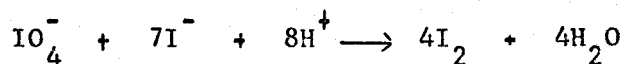
lizados en Química Orgánica. Reaccionan rápidamente en disolución acuosa e incluso a cero grados, lo que resulta ventajoso en la oxidación de sustancias fácilmente alterables.

Otra ventaja importante es que actúa perfectamente en medio acético, etanólico ó acetónico con lo que también se pueden oxidar sustancias que sean poco solubles en agua, aunque en estos medios la velocidad de la reacción esté disminuida.

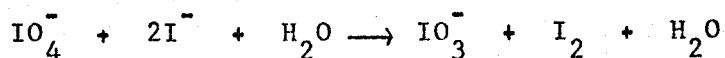
La determinación de estructuras de hidratos de carbono se puede realizar mediante valoraciones oxidativas con ácido peryódico ó metaperyodato sódico determinando el consumo del ión peryodato ó el ácido fórmico ó formaldehído producido en la oxidación (26).

II,3,2. Determinación del consumo de oxidante.

La determinación del ión peryodato se puede realizar por el método de Malaprade (25) que se basa en la reducción total de los iones peryodato y yodato a yodo mediante el ión yoduro en solución ácida. El yodo libre se valora con una solución patrón de tiosulfato.

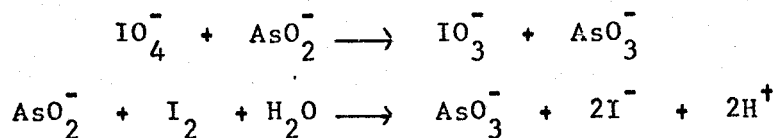


El método de Muller-Fridberger (28) se basa en la reducción del ión peryodato a yodato con ión yoduro en presencia de bicarbonato sódico. Se forma yodo libre que se valora con arsenito.



Nosotros hemos utilizado el método de Fleury-Lange (27).

El compuesto se disuelve en la menor cantidad posible de etanol-agua y se oxida con metaperyodato sódico 0,01 M. Después de media hora a la temperatura ambiente se adiciona bicarbonato sódico, un exceso de arsenito 0,01 N y una pequeña cantidad de yoduro potásico que actúa como catalizador. En estas condiciones el peryodato se reduce sólo a yodato. Después de dejar estar 15 minutos, el exceso de arsenito se valora con yodo 0,01 N, usando almidón como indicador.



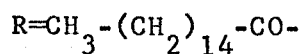
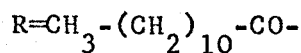
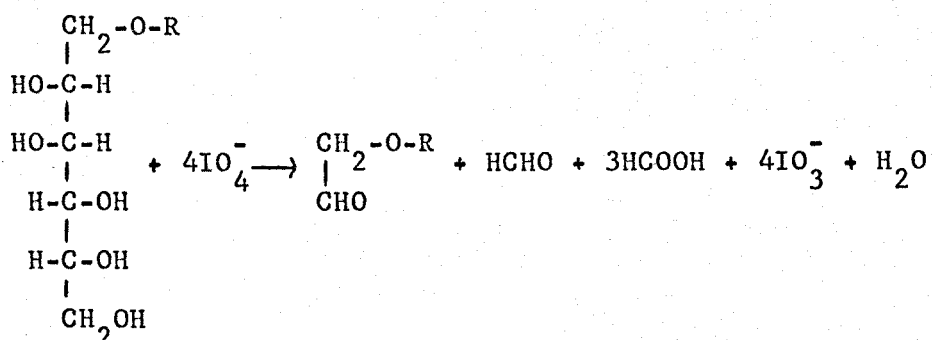
Paralelamente se hace un ensayo en blanco. La diferencia entre los mililitros de yodo consumidos por el problema y por la prueba en blanco nos permite calcular los moles de metaperyodato consumidos en la oxidación de la cadena poliólica.

a) Valoración oxidativa con metaperyodato sódico de los monoesteres grasos del D-manitol:

1-O-lauroil-D-manitol

1-O-palmitoil-D-manitol

El esquema de la oxidación es el que se formula:



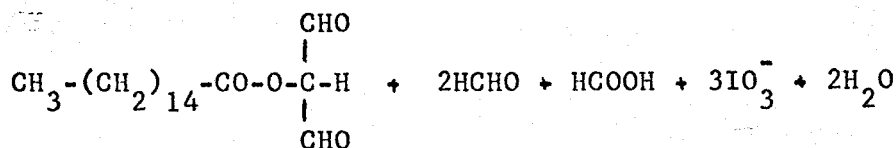
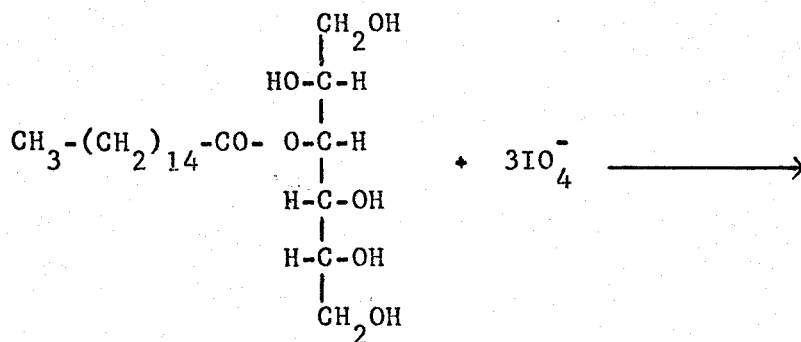
De acuerdo con el cual deben consumirse cuatro moles de metaperyodato.

Los resultados de la valoración, que se expresan en la tabla, concuerdan en este esquema de oxidación.

R	P,mg	t,min	ml,I ₂	m,IO ₄ ⁻
CH ₃ -(CH ₂) ₁₀ -CO-	3,6	30	7,9	4
CH ₃ -(CH ₂) ₁₄ -CO-	4,3	30	8,1	4,1

- b) Valoración oxidativa con metaperyodato sódico del:
3-O-palmitoil-D-manitol.

El esquema de la oxidación es el que se formula, de acuerdo con el cual deben consumirse tres moles de metaperyodato por mol de ester graso.



El resultado de la valoración que se recoge en la tabla concuerda con el consumo previsto.

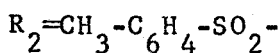
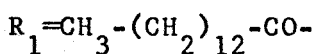
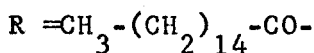
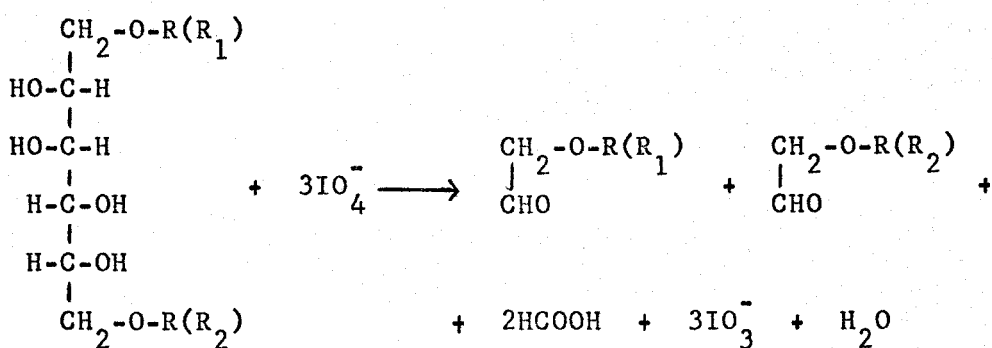
Producto	P,mg	t,min	ml,I ₂	m,IO ₄ ⁻
3-O-palmitoil-D-manitol	4,2	30	5,9	3

c) Valoración oxidativa con metaperyodato sódico de los esteres grasos:

1,6-di-O-palmitoil-D-manitol

1-O-miristoil-6-O-tosil-D-manitol

El esquema de la oxidación de acuerdo con estas estructuras es el siguiente:



Los resultados de las valoraciones, que se recogen en la tabla, demuestran que se consumen tres moles de ión per-yodato por mol de ester graso, concordando con el esquema de oxidación previsto.

R	P,mg	t,min	ml,I ₂	m,IO ₄ ⁻
CH ₃ -(CH ₂) ₁₄ -CO-	3,9	30	3,5	3
CH ₃ -(CH ₂) ₁₂ -CO- CH ₃ -C ₆ H ₄ -SO ₂ -	4,6	30	5	3

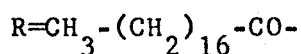
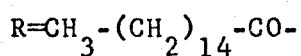
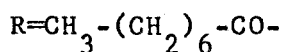
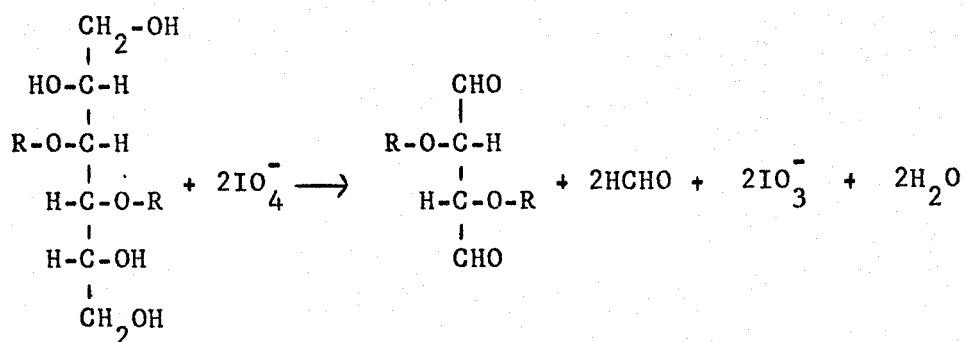
d) Valoración oxidativa con metaperyodato sódico de los diesteres grasos:

3,4-di-O-capriloil-D-manitol

3,4-di-O-palmitoil-D-manitol

3,4-di-O-estearoil-D-manitol

El esquema de oxidación para este tipo de compuestos es el siguiente:



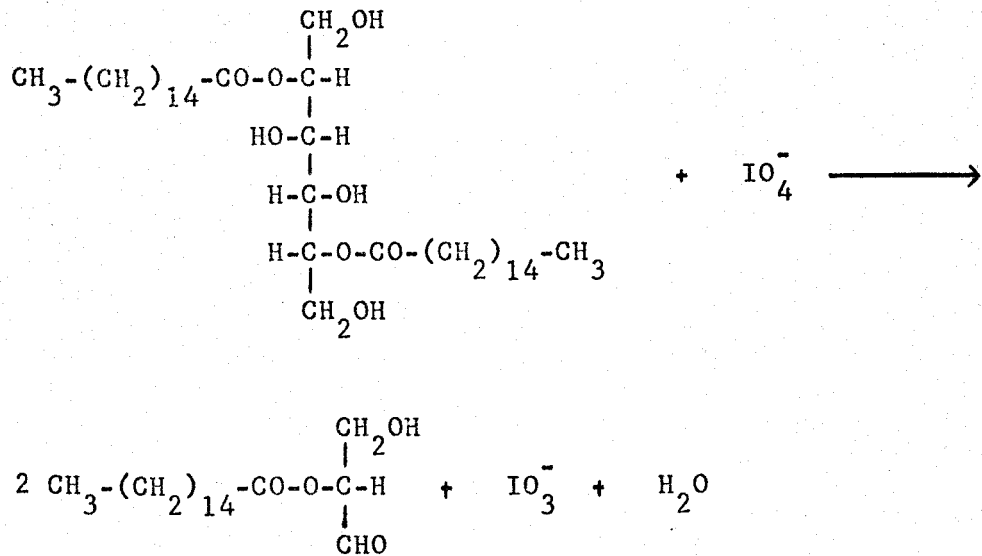
El consumo de dos moles de metaperyodato por mol de ester graso concuerda con la estructura de este tipo de compuestos.

R	P,mg	t,min	ml, I ₂	m, IO ₄ ⁻
CH ₃ -(CH ₂) ₆ -CO-	4,1	30	3,7	2
CH ₃ -(CH ₂) ₁₄ -CO-	3,8	30	2,3	2
CH ₃ -(CH ₂) ₁₆ -CO-	3,7	30	2,1	2

e) Valoración oxidativa con metaperyodato sódico del:

2,5-di-O-palmitoil-D-manitol.

De acuerdo con la estructura del diester sólo se debe consumir un mol de oxidante.

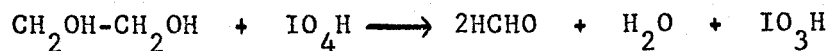


Los datos de la valoración que se recogen en la tabla confirman dicha estructura.

Producto	P,mg	t,min	ml,I ₂	m,IO ₄ ⁻
2,5-di-O-palmitoil D-manitol	4,1	30	1,3	1

II,3,3. Determinación del ácido fórmico producido.

El ácido fórmico producido se puede valorar por acidimetría. El ácido peryódico actúa como un ácido dibásico respecto a los indicadores que viran hacia pH=9, mientras que el ácido yódico se comporta como un ácido monobásico, es pues preciso efectuar la reducción del primero mediante la adición de etilenglicol que es oxidado según la siguiente reacción.



Se realizará una prueba en blanco y otra con el problema para conocer la acidez que proviene del ácido fórmico producido en el curso de la oxidación del problema.

Nosotros hemos seguido un método similar al descrito por Hirst y Jones (29). Consiste en preparar una disolución del compuesto, a la que se añade un ligero exceso de metaperyodato sódico, se deja estar 20-30 minutos y al cabo de este tiempo se destruye el exceso de metaperyodato con etilenglicol. El ácido fórmico producido se valora con sosa 0,01 N, usando como indicador rojo de metilo. Se hace previamente una prueba en blanco.

El empleo de este método nos permite confirmar la estructura en aquellos casos en que el consumo de metaperyodato es

igual para dos estructuras diferentes. En la siguiente tabla se detallan los moles de metaperyodato sódico consumido y de ácido fórmico producido en la oxidación de los diferentes esteres de ácidos grasos del D-manitol estudiados.

Esteres grasos del D-manitol	moles IO_4Na	moles HCOOH
1-0-lauroil-D-manitol	4	3
1-0-palmitoil-D-manitol	4	3
3-0-palmitoil-D-manitol	3	1
1,6-di-0-palmitoil-D-manitol	3	2
1-0-miristoil-6-0-tosil-D-manitol	3	2
3,4-di-0-capriloil-D-manitol	2	0
3,4-di-0-palmitoil-D-manitol	2	0
3,4-di-0-estearoil-D-manitol	2	0
2,5-di-0-palmitoil-D-manitol	1	0

a) Determinación del ácido fórmico producido en la oxidación de los esteres:

1-0-lauroil-D-manitol

1-0-palmitoil-D-manitol

De acuerdo con el esquema de la valoración oxidativa, descrita en el apartado a) se deben originar tres moles de áci-

do fórmico por mol de producto, lo que concuerda con los resultados obtenidos que se incluyen en la tabla:

Compuesto	t,min	P,mg	ml,NaOH 0,01 N	moles HCOOH
1-O-lauroil-D-manitol	30	4,1	3,3	3
1-O-palmitoil-D-manitol	30	4	2,8	2,98

b) Determinación del ácido fórmico producido en la oxidación de:

3-O-palmitoil-D-manitol.

De acuerdo con el esquema de oxidación que se detalla en el apartado b), se formará un mol de H-COOH por cada mol de producto problema.

El resultado obtenido concuerda con el previsto.

Compuesto	t,min	P,mg	ml,NaOH 0,01 N	moles HCOOH
3-O-palmitoil-D-manitol	30	3,8	0,9	1

c) Determinación del ácido fórmico producido en la oxidación de:

1,6-di-O-palmitoil-D-manitol

1-O-miristoil-6-O-tosil-D-manitol

Según el esquema de oxidación que se detalla en el apartado c), se produjeron dos moles de ácido fórmico por cada mol de producto.

Los resultados obtenidos concuerdan con los calculados.

Compuesto	t, min	P, mg	ml, NaOH 0,01 N	moles HCOOH
1,6-di-O-palmitoil D-manitol	30	3,8	1,15	2
1-O-miristoil-6-O- tosil-D-manitol	30	4,1	1,6	2,1

d) Determinación del ácido fórmico producido en la oxidación de:

3,4-di-O-capriloil-D-manitol

3,4-di-O-palmitoil-D-manitol

3,4-di-O-estearoil-D-manitol

2,5-di-O-palmitoil-D-manitol

Conforme a las reacciones descritas en d) y e), en la oxidación de los compuestos anteriores no se debe originar HCOOH. Lo que se confirma al efectuar las valoraciones.

Compuesto	t,min	P,mg	ml,NaOH 0,01 N	moles HCOOH
3,4-di-O-capriloil D-manitol	30	4,2	0	0
3,4-di-O-palmitoil D-manitol	30	4,1	0	0
3,4-di-O-estearoil D-manitol	30	3,9	0	0
2,5-di-O-palmitoil D-manitol	30	4	0	0

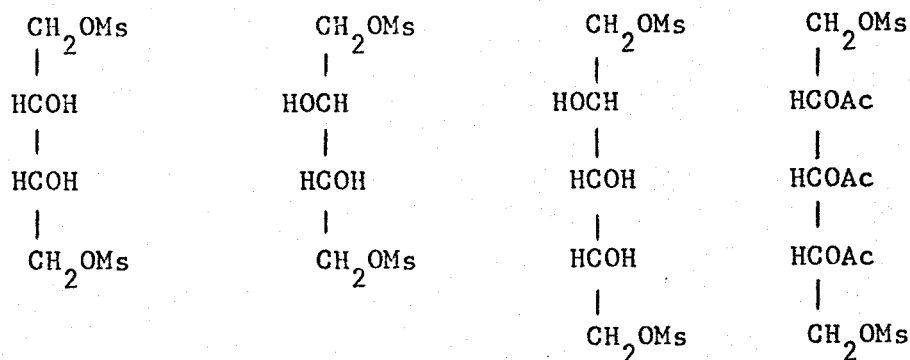
II, 4. DERIVADOS MESILADOS DE POLIOLES

El descubrimiento de nuevas sustancias alquilantes como el 1,4-dimetanosulfoniloxibutano ó milerán que presenta una considerable actividad inhibidora del crecimiento de tumores animales y que se usa en clínica en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica (30)(31) indujeron a Haddow y col.(32) y a Varga y col. (33) a estudiar la actividad citostática de los α, ω -dimetanosulfonilpolioles.

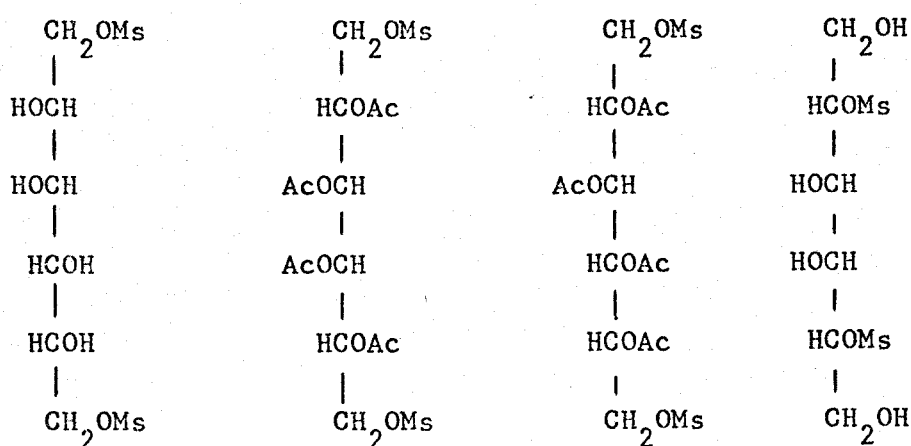
La síntesis de estos compuestos se realiza mediante:

a) la apertura de diepoxiderivados de polioles con ácido metano-sulfónico; b) la mesilación selectiva de los hidroxilos terminales primarios de los polioles; c) la mesilación de polioles adecuadamente bloqueados, seguida de la eliminación de los grupos protectores; y d) la reacción de α, ω -didesoxi- α, ω -dihalogenopolioles con metanosulfonato de plata.

De esta manera Timmis y Brown (34) preparan y determinan las actividades biológicas (32)(35) de los siguientes compuestos: 1,4-di-O-mesileritritol, 1,4-di-O-mesil-DL-treitol, 1,5-di-O-mesil-D-arabitol y su derivado triacetilado, 2,3,4-tri-O-acetil-1,5-di-O-mesil-D-ribitol, 1,6-di-O-mesil-D-manitol y su derivado tetraacetilado, 2,3,4,5-tetra-O-acetil-1,6-di-O-mesil



-D-galactitol, 2,3,4,5-tetra-O-acetil-1,6-di-O-mesil-D-glucitol y 2,5-di-O-mesil-D-galactitol.



Estos autores comprueban (32)(35) que el 1,6-di-O-mesil-D-manitol y su derivado tetraacetilado muestran una poderosa inhibición del crecimiento del carcinoma 256 de Walker en ratas y de la leucemia linfática inducida en ratas por radiación. También observan una marcada inhibición del carcinoma resistente August en ratas. Además el compuesto presenta la ventaja de ser soluble en agua y tener una relativa baja toxicidad.

Sin embargo todos los demás productos son inactivos ó

muy debilmente activos como inhibidores del crecimiento del tumor Walker.

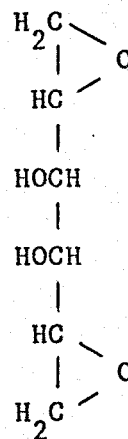
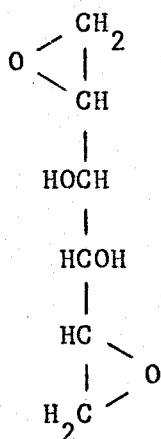
Paralelamente a estos trabajos la escuela húngara de Varga y col.(33) preparan el 1,6-di-O-mesil-D y L-manitol, 1,4-di-O-mesileritritol, 1,6-di-O-mesil-D-galactitol, la 1,6-di-O-mesil-L-sorbosa y la 1,6-di-O-mesil-D-fructosa observando que sólo el 1,6-di-O-mesil-D-manitol muestra un efecto inhibidor marcado sobre varios tumores transplantados de rata y ratón, y sobre los elementos mieloides del sistema hemato-poyético (36)(37)(38)(39)(40)(41).

Es por consiguiente evidente que la actividad antitumoral de este tipo de compuestos está estrechamente relacionada con factores estereoquímicos y estructurales.

La actividad antitumoral del 1,6-di-O-mesilmanitol ó manitol mylerán y su escasa toxicidad han estimulado los estudios clínicos de este compuesto. En la actualidad se usa con resultados satisfactorios, aunque limitados, en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica (31)(42).

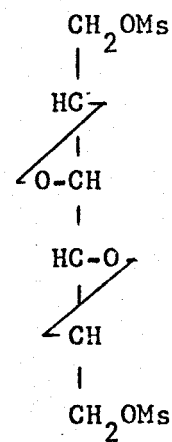
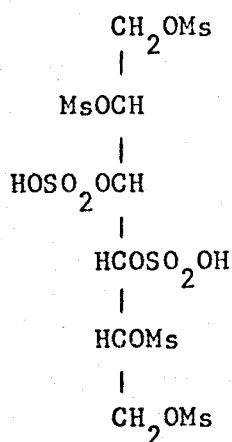
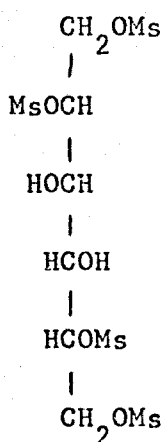
En condiciones análogas a las naturales, a $\text{pH} \sim 7,5$ y a 37° el 1,6-dimesilmanitol se transforma en el 1,2:5,6-diepóxi-D-manitol (43). Este diepóxido alquilante y el 1,2:5,6-diepóxi-D-dulcitol, obtenido de manera similar del 1,6-di-bromo-D-dulcitol, son inhibidores moderados de una serie de

tumores como el carcinoma ascítico Ehrlich, linfoma ascíti-



co NK/Ly en ratones y en la cloroleucemia aguda Shay, carcinoma Walker y carcinoma ascítico Yohida (44). Se ha considerado por algunos autores (31)(45) que estos diepóxidos son metabolitos intermedios del 1,6-dimesil-D-manitol y del 1,6-dibromodulcitol y responsables en cierto grado de su actividad alquilante citostática.

Otro derivado mesilado del manitol con actividad citostática significativa es el 1,2,5,6-tetra-O-mesil-D-manitol.



Este compuesto se ha obtenido mas recientemente por Horváth

y Vargha (45) por tetramesilación del 3,4-O-isopropilidén-D-manitol seguida de hidrólisis ácida.

El tetramesilmanitol inhibe de manera significativa el crecimiento de tumores en animales y en hombre. En la actualidad se emplea en Hungría con el nombre de Zitostop en el tratamiento de diferentes tumores malignos (45)(46).

Su actividad se pierde cuando los grupos hidroxilos 3 y 4 están sulfonados.

El 1,2,5,6-tetra-O-mesil-D y L-manitol se transforman en medio alcalino en 2,3:4,5-dianhidro-1,6-di-O-mesil-L y D-iditol respectivamente. Ambos dianhidros muestran también una considerable actividad citostática (45).

II,5. ESTERES SULFONICOS Y GRASOS DEL D-MANITOL

No habiendo encontrado antecedentes bibliográficos sobre la preparación de esteres mixtos sulfónicos y grasos de polioles nos propusimos como tema de investigación la obtención de este nuevo tipo de compuestos, en especial de esteres metanosulfónicos y grasos del D-manitol, buscando moléculas estructuralmente relacionadas con el Manitol-myleran y el Zitostop, y por consiguiente con actividad anticancerosa potencial.

Se han obtenido moléculas con un solo grupo alquilante, mesilo y tosilo, en un hidroxilo terminal primario del D-manitol y un solo grupo ester graso en el otro hidroxilo terminal.

Se han sintetizado compuestos con dos grupos alquilantes, mesilo y tosilo, en los dos hidroxilos primarios y dos grupos esteres grasos en las posiciones 3 y 4 del D-manitol.

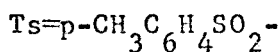
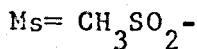
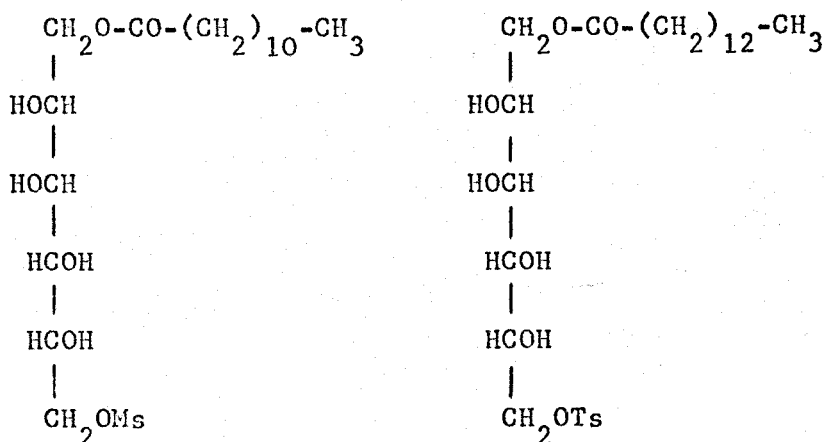
Se han obtenido derivados con dos grupos mesilo en los hidroxilos primarios y dos grupos esteres grasos en los hidroxilos 2 y 5 del D-manitol.

Y finalmente, se han preparado derivados tetramesilados con dos grupos esteres grasos en las posiciones 3,4 y 2,5 del D-manitol.

A continuación describimos en diferentes apartados los esteres mixtos sulfónicos y grasos obtenidos.

II,5,1. 1-O-Acil-6-O-mesil(tosil)-D-manitoles.

Estos compuestos se han preparado por monomesilación y monotosilación selectiva de 1-O-ácil-D-manitoles en piridina, aislandose por precipitación en agua. De esta manera se han obtenido el 1-O-lauroil-6-O-mesil-D-manitol y el 1-O-miristoil-6-O-tosil-D-manitol.



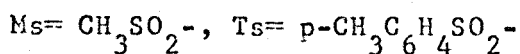
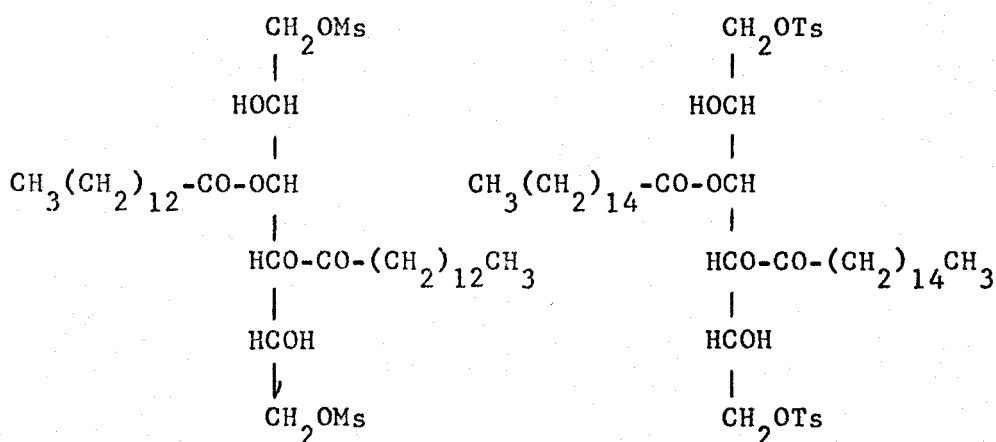
La obtención de estos compuestos se basa en la sulfonilación preferente de los hidroxilos terminales primarios, ampliamente reconocida en la bibliografía (47)(48)(49).

Como derivado se ha preparado el 2,3,4,5-tetra-O-acetil-1-O-miristoil-6-O-tosil-D-manitol.

En la parte experimental se incluyen los resultados de los análisis elementales, puntos de fusión, poderes rotatorios y datos de la espectroscopía infrarroja.

II,5,2. 3,4-Di-O-acil-1,6-di-O-mesil(tosil)-D-manitoles.

Estos compuestos se han preparado por dimesilación y dimesilación selectiva de 3,4-di-O-acil-D-manitoles en piridina, aislandose por precipitación en agua después de dar por terminada la sulfonilación al cabo de 30 minutos para la mesilación y de cuatro horas para la tosilación. De esta manera se han obtenido el 3,4-di-O-miristoil-1,6-di-O-mesil-D-manitol y el 3,4-di-O-palmitoil-1,6-di-O-tosil-D-manitol.



La obtención de estos compuestos se basa en la sulfonilación preferente de los hidroxilos terminales primarios, co-

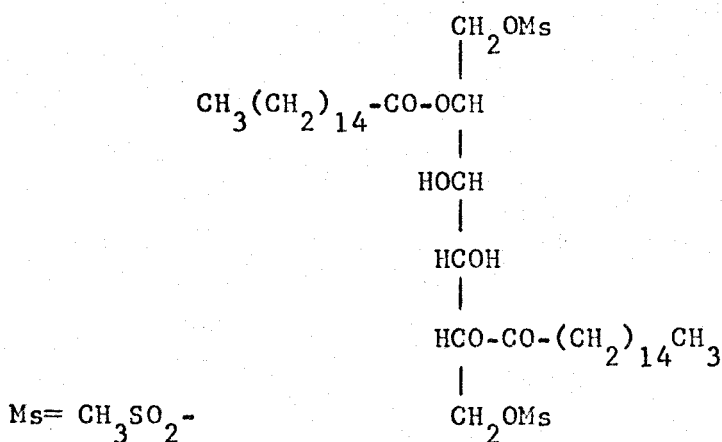
mo ya indicamos en el apartado anterior.

En la parte experimental se incluyen los resultados de los análisis elementales, puntos de fusión, poder rotatorio y datos de la espectroscopía infrarroja.

II,5,3. 2,5-Di-O-acil-1,6-di-O-mesil-D-manitoles.

Este tipo de compuestos se ha preparado por dimesilación selectiva del 2,5-di-O-acil-D-manitol en piridina, aislandose por precipitación en agua después de 30 minutos de mesilación.

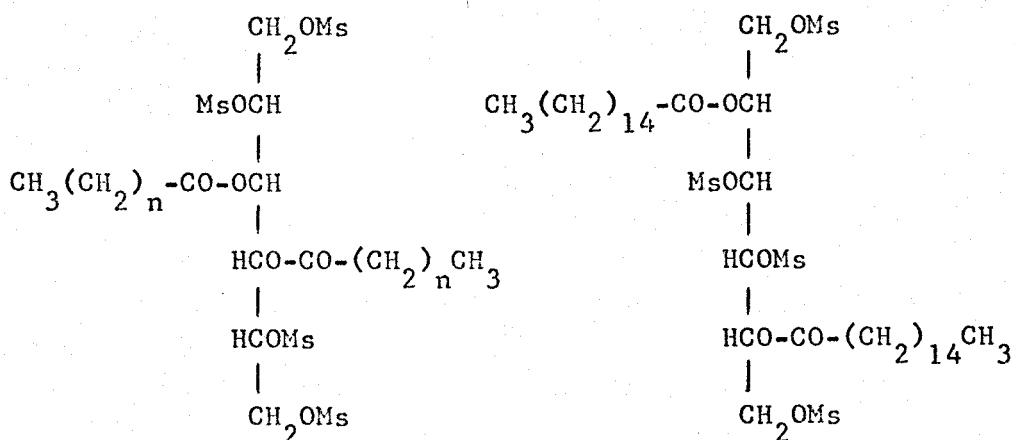
De esta manera se ha obtenido el 2,5-di-O-palmitoil-1,6-di-O-mesil-D-manitol.



En la parte experimental se incluye el resultado del análisis elemental, punto de fusión y datos de la espectroscopía infrarroja.

- II,5,4. 3,4-Di-O-acil-1,2,5,6-tetra-O-mesil-D-manitoles y
2,5-di-O-acil-1,3,4,6-tetra-O-mesil-D-manitoles.

Estos compuestos se preparan por tetramesilación de 3,4-di-O-acil-D-manitoles y de 2,5-di-O-acil-D-manitoles en piridina, aislandose por precipitación en agua después de dos horas de mesilación a 0° y 6-8 horas más a la temperatura ambiente. De esta manera se han obtenido el 3,4-di-O-miristoil-1,2,5,6-tetra-O-mesil-D-manitol, 3,4-di-O-palmitoil-1,2,5,6-tetra-O-mesil-D-manitol y 2,5-di-O-palmitoil-1,3,4,6-tetra-O-mesil-D-manitol.



n = 12, 14

En la parte experimental se incluyen los resultados de los análisis elementales, puntos de fusión, poderes rotatorios y datos de la espectroscopía infrarroja.

III, PARTE EXPERIMENTAL

III,1.

METODOS GENERALES

III,1,1.

Técnicas generales de laboratorio.

Las evaporaciones de disolventes, se realizaron a temperaturas inferiores a 50° y a presiones comprendidas entre 10 y 25 mm de mercurio.

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato de la casa Büchi, modelo " Dr. Tottoli".

Los análisis elementales se han de 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,1,2.

Cromatografía en capa fina.

Se empleó como método analítico cualitativo, siguiendo la técnica de Stahl y col. (50) y empleando gel de sílice HF₂₅₄ Merck. Como desarrolladores se utilizaron: a) benceno: acetato de etilo; b) cloroformo: metanol; c) éter etílico: éter de petróleo; d) benceno: metanol; en distintas proporciones. Los reveladores empleados fueron: ácido sulfúrico en caliente, vapores de iodo, y luz ultravioleta.

III,1,3.

Rotaciones ópticas.

Se midieron en un polarímetro automático Perkin-Elmer, 241 MC, empleando luz verde de mercurio (λ , 546 nm). Como simbolo para el poder rotatorio específico, se utiliza la expresión $[\alpha]_{\lambda}^t$.

III,1.4.

Espectros de absorción en el IR.

Se registraron en un espectrofotómetro Perkin-Elmer 621 de red de difracción. Se ha usado la técnica de los comprimidos de bromuro potásico, pulverizando y mezclando íntimamente, 1 mg de la muestra y 300 mg de bromuro potásico. La intensidad y otras características se indican con las abreviaturas siguientes: d (débil), m (media), f (fuerte), F (muy fuerte), h (hombro), y a (ancha).

III,1,5

Valoración oxidativa de las cadenas polihidroxicas.

Se ha realizado por métodos basados en la oxidación con metaperyodato sódico.

a).- Determinación de ácido formico producido. Basado en la valoración del ácido formico que se origina en la oxidación con metaperyodato sódico.

Procedimiento de Hirst y Jones (29), modificado según se indica: a 3-5 mg de sustancia disueltos en 30 ml de etanol-agua (3:2) se añaden 2,5 ml de metaperyodato sódico 0,1M, se deja a la temperatura ambiente unos 30 minutos, se añaden 0,2 ml de etilenglicol y se valora el ácido formico producido con sosa 0,01 N usando como indicador rojo de metilo.

b).- Determinación del consumo de ión peryodato.

A 3-5 mg de sustancia disueltos en 30 ml de etanol-agua (3:2) se añaden 5 ml de metaperyodato sódico 0,01 M y se mantiene a la temperatura ambiente media hora, pasada la cual se agregan 10 ml de solución saturada de bicarbonato sódico, 10 ml de arsenito sódico 0,01 N y 2 ml de yoduro potásico al 20%, se deja en reposo 15 minutos y el exceso de arsenito se valora con yodo 0,01 N usando como indicador engrudo de almidón.

III, 2.

PRODUCTOS COMERCIALES.

Se han empleado los siguientes:

D-Manitol, (Fluka).

Acetona, (Merck).

Cloruro de cinc, (Merck).

Eter etílico, (Panreac).

Eter n-butílico, (Merck).

Cloruro de capriloilo, (Merck).

Cloruro de lauroilo, (Merck).

Cloruro de miristoilo, (Fluka).

Cloruro de palmitoilo, (Fluka).

Cloruro de estearoilo, (Merck)

Cloruro de tosilo, (Merck).

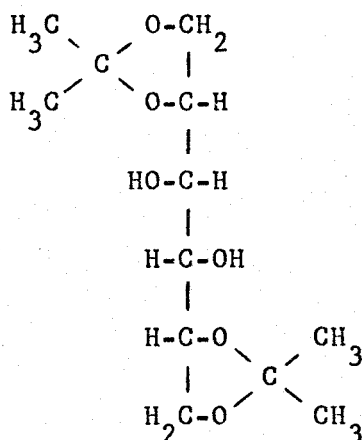
Cloruro de mesilo, (Fluka).

Acido trifluoracético, (Fluka).

Piridina, (Erba).

III.3. ISOPROPILIDEN Y BENCILIDEN DERIVADOS DEL D-MANITOL.

III.3.1. 1,2:5,6-Di-O-isopropilidén-D-manitol.



Se ha preparado según la técnica seguida por Baer y Fischer (51).

En un erlenmeyer de 500 ml se colocan: acetona anhidra (270 ml) y cloruro de zinc fundido (54 g). Se agita suavemente hasta que el cloruro de zinc se haya disuelto en su mayor parte (se desprende considerable cantidad de calor). La solución de cloruro de zinc-acetona se enfría a la temperatura ambiente y se deja reposar lo suficiente para que el material insoluble se deposite en el fondo.

En un matraz de 500 ml, montado de manera que su

contenido pueda ser agitado mecánicamente bajo condiciones anhidras, se coloca D-manitol (34 g) bien seco y finamente pulverizado, añadiéndole por decantación la solución de cloruro de zinc-acetona, teniendo cuidado de que el material insoluble no caiga al decantar. La mezcla se agitará vigorosamente hasta que la mayor parte del manitol se haya disuelto. A la temperatura ambiente, esta operación requiere cuatro o cinco horas. Entonces se filtra para separar el manitol que no haya reaccionado (8 a 9 g), y se continua como sigue: En un matraz de fondo redondo, equipado con un eficiente agitador mecánico, se prepara una solución en agua (68 ml) de carbonato potásico anhidro (68 g), se deja enfriar a la temperatura ambiente y a continuación se agrega éter etílico (270 ml). La mezcla se agita vigorosamente, mientras que la solución filtrada de manitol en acetona se añade lo más rápidamente posible. Se continua la agitación durante 30 ó 40 minutos, después de lo cual, se decanta la solución éter-acetona y se lava el carbonato de zinc con varias porciones de acetona-éter (1:1) hasta reunir 70-80 ml de líquidos de lavado. Tales soluciones mezcladas se secan por adición de carbonato potásico anhi-

dro (68 g) que se agita durante 30 minutos. Se filtra y el nuevo precipitado de carbonato se lava también con acetona:éter hasta totalizar 70-80 ml. Mezclados los filtrados y líquidos de lavados, se evaporan a presión reducida, y el residuo se seca al vacío a temperatura de 60-70°, durante dos horas.

El matraz que contiene el residuo se coloca en una manta eléctrica y después de agregarle éter di-n-butílico (80 ml) se calienta a 135° hasta disolución. Se filtra en caliente, lavando matraz y filtro con éter di-n-butílico (15 ml); el filtrado que comienza a solidificar de inmediato, se guarda en frigorífico durante varias horas. El precipitado se filtra a la trompa, se lava con éter de petróleo de bajo punto de ebullición y se seca al vacío.

El rendimiento de 1,2:5,6-di-O-isopropiliden-D-manitol, punto de fusión 117-119°, es de 11-13 g lo que representa el 45-50% del rendimiento teórico calculado sobre la cantidad de D-manitol disuelto en la mezcla de reacción.

Para obtener un producto de mayor pureza, dos muestras del mismo se han recristalizado, la primera en 6 veces su peso de éter di-n-butílico dando un producto de

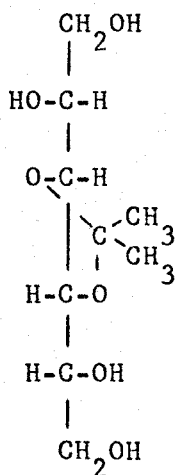
p.f.120^o; y la segunda en agua dando un producto de p. f. 121-122^o pero con gran pérdida de producto en éste caso. Baer y Fischer dan(51) p.f. 122^o.

La cromatografía en capa fina del producto obtenido ha dado los siguientes resultados: Rf. 0,65, desarrollador cloroformo:metanol (9:1); Rf, 0,24, desarrollador éter:éter de petróleo (3:1); Rf. 0,16, desarrollador: benceno:éter (1:1).

En este trabajo se ha utilizado generalmente el 1,2:5,6-di-O-isopropiliden-D-manitol de p.f. 117-119^o.

III,3,2.

3,4-0-Isopropiliden-D-manitol.



Se ha seguido el procedimiento descrito por, L.F. Wiggins (24), obteniendo primero un derivado triacetinado que después por hidrólisis parcial nos dá el 3,4-0-isopropiliden-D-manitol.

III,3,2,1.

1,2:3,4:5,6-Tri-0-isopropilidén-D-manitol.

Se agita durante 12-14 horas una mezcla de D-manitol (24 g) y acetona anhidra (300 ml) con ácido sulfúrico concentrado (2,4 ml). Se neutraliza con la cantidad necesaria de hidróxido cálcico disuelto en unos mililitros de agua, y se filtra para separar el precipitado que se ha formado. El líquido filtrado se concentra hasta tener aproximadamente una tercera parte del volumen primitivo. Se diluye ahora con un volumen igual

de agua y precipita el triacetón-manitol, que después de unas horas se separa por filtración a la trompa. P. f. 69-70°.

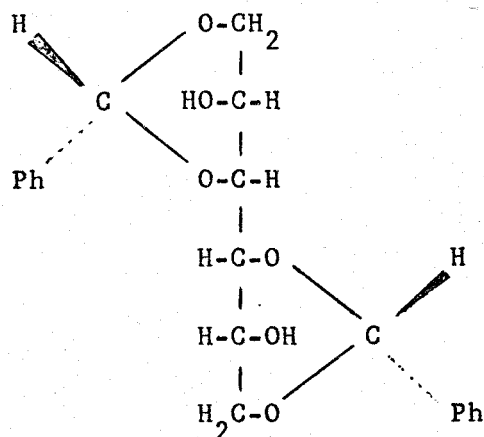
III, 3, 2, 2.

3,4-O-Isopropilidén-D-manitol.

En un matraz de 500 ml se coloca 1,2:3,4:5,6-tri-O-isopropilidén-D-manitol (10 g), se agrega ácido acético al 70% (200 ml) y se calienta a 40° durante hora y media. La solución se evapora rápidamente a presión reducida y temperatura comprendida entre 40 y 50°. El residuo obtenido se extrae con acetona, quedando manitol sin disolver (0,8-0,9 g), que se separa por filtración. La solución acetónica se evapora y queda un sirupo que cristaliza completamente. El producto sólido recristalizado en benceno da 3,4-O-isopropilidén-D-manitol. P.f. 86°. Rf, 0,17, desarrollador: cloroformo:metanol (9:1).

III,3,3.

1,3:4,6-Di-O-bencilidén-D-manitol.



Se ha preparado según la técnica seguida por Sinclair (22).

D-Manitol (10 g, 0,54 moles) se disuelve en dimetil sulfóxido (100 ml), se añade benzaldehído (20 ml) y a continuación ácido sulfurico concentrado (5 ml) gota a gota. La mezcla de reacción se deja estar a la temperatura ambiente 24 horas y finalmente se vierte sobre machacado (2,5 l).

El precipitado obtenido se filtra, se lava con hexano (100 ml) y se seca. El sólido obtenido se calienta a ebullición en agua (1,5 litros) que contiene carbonato sódico para mantener el pH de 7-8 durante 30-35 minutos, se filtra en caliente y se deja cristalizar.

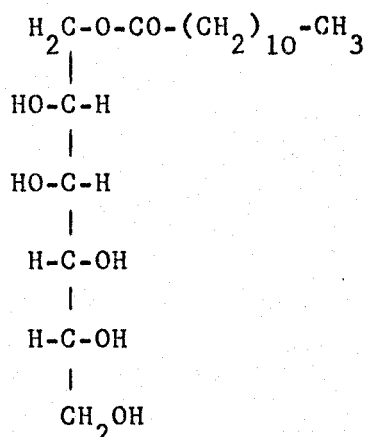
Para aumentar el rendimiento, se repite tres veces la ebullición del residuo sólido que nos queda en la filtración. Rend. 6,7 g (34 %). P.f. 192°. C.c.f. Rf. 0,42, desarrollador: tetracloruro de carbono-acetato de etilo (1:1).

III, 4.

MONOESTERES GRASOS DEL D-MANITOL.

III, 4, 1.

1-O-Lauroil-D-manitol.



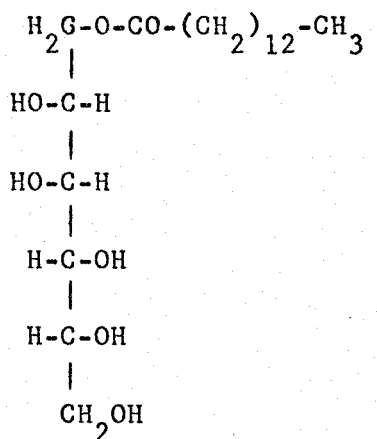
Se obtiene por esterificación selectiva del D-manitol con cloruro del ácido láurico según el procedimiento de Reinefeld y Klauenberg (20) modificado como se detalla.

Se disuelve D-manitol seco (5,46 g, 0,03 moles) en piridina anhidra (200 ml) calentando a ebullición. A continuación se agrega cloruro de ácido láurico (2,19 g, 0,01 moles) en pequeñas porciones y se mantiene la mezcla a ebullición durante 20-30 minutos. Se enfría y se vierte sobre agua (2 litros) con agitación, formandose un precipitado que se deja estar 10-12 ho-

ras a la temperatura ambiente, por último se filtra y lava con agua. El producto obtenido, una vez seco, se trata con éter de petróleo (p.eb. 65-70), (10 ml) para eliminar los restos de ácido graso y a continuación con cloroformo en caliente (20 ml) que disuelve el diéster graso formado en el curso de la reacción. Finalmente el monoéster bruto (2,8 g) se cristaliza en acetato de etilo una vez, y posteriormente en etanol, dos veces. Rend. 1,1 g, (27,5 %). P.f. 123°, Reinefeld y Klauenberg (20) dan p.f. 127-129°. $[\alpha]_{546}^{20} -6^{\circ}$ (c 1, piridina). C.c.f. Rf. 0,17, desarrollador: cloroformo:metanol (9:1).

III,4,2.

1-O-Miristoil-D-manitol.

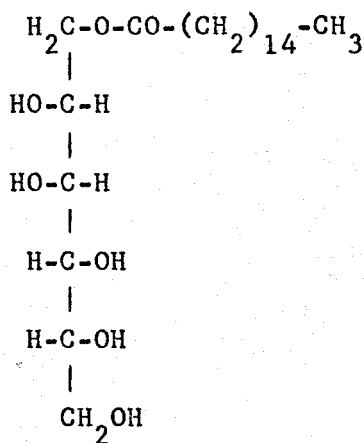


Se disuelve D-manitol seco (10,9 g, 0,06 moles) en piridina anhidra (400 ml) calentando a ebullición. A continuación se agrega cloruro de ácido mirístico (4,9 g, 0,02 moles) en pequeñas porciones y se mantiene la mezcla a ebullición durante 20-30 minutos. Se enfría y vierte sobre agua (3,5 litros) con agitación, formandose un precipitado que se deja estar 10-12 horas a la temperatura ambiente, por último se filtra y lava con agua. El producto obtenido, una vez seco, se trata con éter de petróleo (p.eb. 65-70°), (25 ml) para eliminar los restos de ácido graso y a continuación con cloroformo en caliente (40 ml) que disuelve el diéster graso formado en el curso de la reacción. Finalmente el monoéster bruto (6,9 g) se cristaliza en acetato

de etilo una vez, y posteriormente en etanol, tres veces. Rend. 2,1 g, (27 %). P.f. 115°, Reinefeld y Klauenberg (20) dan p.f. 115-122°. C.c.f. Rf. 0,18, desarrollador: cloroformo: metanol (9:1).

III, 4, 3.

1-O-Palmitoil-D-manitol.



Se disuelve D-manitol seco (10,9 g, 0,06 moles) en piridina anhidra (400 ml) calentando a ebullición. A continuación se agrega cloruro de ácido palmítico (5,5 g, 0,02 moles) en pequeñas porciones y se mantiene la mezcla a ebullición durante 20-30 minutos. Se enfría y vierte sobre agua (3,5 litros) con agitación, formándose un precipitado que se deja estar 10-12 horas a la temperatura ambiente, por último se filtra y lava con agua. El producto obtenido, una vez seco, se trata con éter de petróleo (p.eb. 65-70°), (30 ml) para eliminar los restos de ácido graso y a continuación con cloroformo en caliente (50 ml) que disuelve el diéster graso formado en el curso de la reacción. Finalmen-

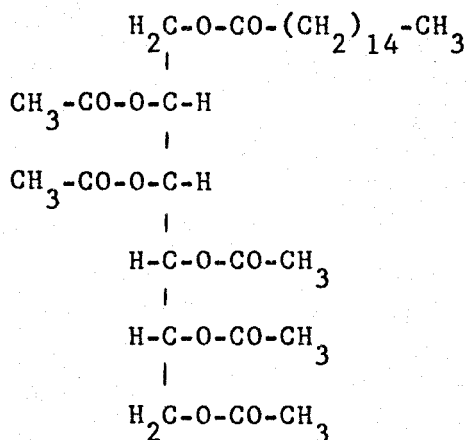
te el monoéster bruto (6,7 g) se cristaliza en acetato de etilo una vez, y posteriormente en etanol, tres veces. Rend. 2 g, (23,8 %). P.f. 122°, Reinefeld y Klauenberg (20) dan p.f. 128-130°. $[\alpha]_{546}^{20} -6^\circ$ (c 1, piridina). C.c.f. Rf. 0,19, desarrollador: cloroformo: metanol (9:1).

Análisis. - Calculado para $C_{22}H_{44}O_7$: C, 62,82; H, 10,54. Encontrado: C, 62,57; H, 10,53.

IR (pastilla KBr): $\bar{\nu}_{\max}$ 3430f ν (OH), 3390-3260af ν (OH), 2950f ν_{as} (CH₃), 2918f ν_a (CH₂), 2842f ν_s (CH₂), 1720f ν (C=O), 1463m δ (CH₂ tijera), 1450m, 1410m, 1383m, 1308m, 1285m, 1264m, 1245m, 1219m (CH₂ progresión de bandas, aleteo y torsión), 1195f ν (C-O), 1180f ν (C-O), 1085f ν (C-OH), 1050f ν (C-OH), 1020f, 940m, 870m, 754m, 715m ρ (CH₂) cm^{-1} .

III,4,4.

2,3,4,5,6-Penta-O-acetil-1-O-palmitoil-D-manitol.

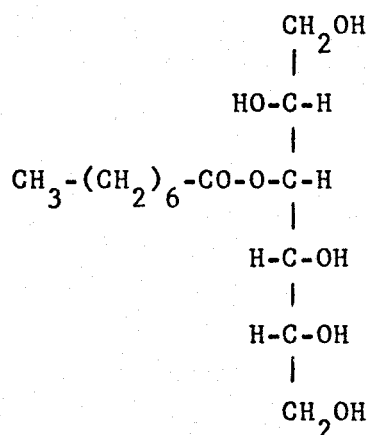


Se disuelve 1-O-palmitoil-D-manitol (0,42 g, 1mmol) en una mezcla (1:1) de piridina anhidra y anhídrido acético (10 ml). Se deja la mezcla de reacción a la temperatura ambiente, con agitación ocasional, y al cabo de 24 horas se vierte sobre agua (100 ml) dejandola en el frigorífico durante unas horas. El producto sólido que se ha obtenido se separa por filtración, lava, seca (0,55 g) y se cristaliza en etanol (6 ml). Rend. 0,45 g (71 %). P.f. 56°. $[\alpha]_{546}^{20} +16^\circ$ (c 1, piridina).

Análisis. -Calculado para $\text{C}_{32}\text{H}_{54}\text{O}_{12}$: C, 60,95; H, 8,57. Encontrado: C, 61,18; H, 8,76.

III,4,5.

3-O-Caprioloil-D-manitol.



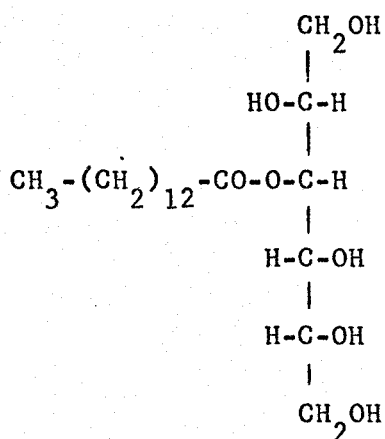
A una disolución de 1,2:5,6-di-O-isopropilidén-D-manitol (5 g, 0,019 moles) enfriada aproximadamente a 0° se le añade cloruro de caprioloilo (5 ml, 0,019 moles) y la mezcla se deja en el frigorífico 24 horas. Se recoge en cloroformo (50 ml), se agita con $\text{SO}_4\text{H}_2\text{N}$ (50 ml) para eliminar la piridina, a continuación se lava con CO_3HNa y finalmente con agua. La disolución cloroformica se seca con sulfato sódico y se concentra hasta obtener un aceite espeso. Este se fracciona por cromatografía en columna de silicagel, empleando como eluyente: benceno-acetato de etilo,(9:1). De esta manera se consigue aislar el 1,2:5,6-di-O-isopropilidén-3-O-caprioloil-D-manitol (1,5 g). A continuación se procede a su hidrólisis que se realiza disolviendo el producto

obtenido en etanol (5 ml) y adicionando una mezcla de ácido trifluoracético-agua (19:1)(5 ml). Después de dejar la mezcla de reacción 5 minutos a la temperatura ambiente se vierte sobre agua fría (50 ml) que contiene bicarbonato sódico (4 g). El precipitado obtenido se filtra, lava y seca. Rend. 1,4 g (93 %). Se cristaliza en agua Rend. 0,8 g (53 %). P.f. 110°. C.c.f. Rf. 0,11, desarrollador: cloroformo: metanol (9:1). $[\alpha]_{546}^{20}$ -10° (c 1, piridina).

Análisis. -Calculado para $C_{14}H_{28}O_7$: C, 54,52; H, 9,15.
Encontrado: C, 54,79; H, 8,91.

III,4,6.

3-O-Miristoil-D-manitol.



A una disolución de 1,2:5,6-di-O-isopropilidén-D-manitol (10 g, 0,038 moles) en piridina anhidra (25 ml) enfriada aproximadamente a 0° se le adiciona cloruro de miristoilo (10 ml, 0,036 moles). La mezcla de reacción se deja estar en el frigorífico durante 24 horas y a continuación se vierte sobre agua (250 ml). El Producto sólido obtenido se separa por filtración y se cristaliza en etanol de 96%. El producto cristalizado, que corresponde al 1,2:5,6-di-O-isopropilidén-3,4-di-O-miristoil-D-manitol, se separa por filtración y se sigue operando con las aguas madres. Estas se concentran por evaporación en rotavapor hasta un aceite espeso que corresponde al 1,2:5,6-di-O-isopropilidén-3-O-miristoil-D-manitol.

Este compuesto (5 g) se disuelve en etanol (5 ml), se adiciona una mezcla de ácido trifluoroacético-agua (19:1)(5 ml) y después de unos minutos (4-5) se vierte sobre agua fría (50 ml) que contiene bicarbonato sódico (4 g). El precipitado formado se filtra, lava con agua hasta reacción neutra y se seca. Rend. 4,5 g (90%). Se cristaliza en etanol de 96% y posteriormente en acetato de etilo hasta obtener un producto cromatográficamente puro. Rend. 0,8 g, (17%). P.f. 128-130°. C.c.f. Rf. 0,27, Desarrollador: cloroformo:metanol (9:1).

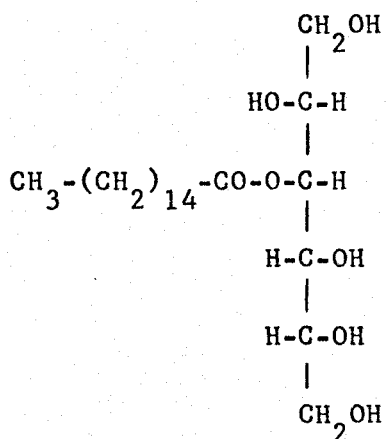
$[\alpha]_{546}^{20} -8^{\circ}$ (c 1, piridina).

Análisis. -Calculado para $C_{20}H_{40}O_7$: C, 61,19; H, 10,27. Encontrado: C, 61,22; H, 10,28.

IR (pastilla KBr): $\bar{\nu}_{max} \sim 3490_{af} \nu(OH)$, $2960_{f} \nu_{as}(CH_3)$, $2920_{f} \nu_{as}(CH_2)$, $2870_{hf} \nu_s(CH_3)$, $2850_{f} \nu_s(CH_2)$, $1743_f \nu(C=O)$, $1270_{f} \delta(CH_2 \text{ tijera})$, $(1418_m, 1380_m, 1305_m, 1280_m, 1255_m, 1228_m CH_2 \text{ progresión de bandas, aleteo y torsión})$, $1200_{f} \nu(C-O)$, $1180_{f} \nu(C-O)$, $1090_m \nu(C-OH)$, $1050_{f} \nu(C-OH)$, $1015_m, 918_m, 718_{f} \rho(CH_2) \text{ cm}^{-1}$.

III,4,7.

3-O-Palmitoil-D-manitol.



A una disolución de 1,2:5,6-di-O-isopropilidén-D-manitol (10 g, 0,038 moles) en piridina anhidra (25 ml) enfriada aproximadamente a 0° se le adiciona cloruro de ácido palmítico (11 ml, 0,036 moles). La mezcla de reacción se deja estar en el frigorífico durante 24 horas y a continuación se vierte sobre agua (250 ml). El producto sólido obtenido se separa por filtración y se cristaliza en etanol de 96%. El producto cristalizado, que corresponde al 1,2:5,6-di-O-isopropilidén-3,4-di-O-palmitoil-D-manitol, se separa por filtración y se sigue operando con las aguas madres. Estas se concentran por evaporación en un rotavapor hasta obtener un aceite espeso que corresponde al 1,2:5,6-di-O-isopropilidén-3-O-palmitoil-D-manitol.

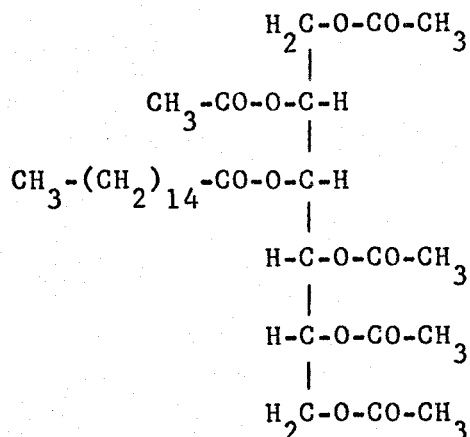
Este compuesto (5 g) se disuelve en etanol (5 ml), se adiciona una mezcla de ácido trifluoroacético-agua (19:1)(5 ml) y después de unos minutos (4-5) se vierte sobre agua fría (50 ml) que contiene bicarbonato sódico (4 g). El precipitado formado se filtra, lava con agua hasta reacción neutra y se seca. Rend. 4,2 g, (84%). Se cristaliza en etanol de 96% y posteriormente en acetato de etilo hasta obtener un producto cromatográficamente puro. Rend. 1 g (20%). P.f. 169-170°. C.c.f. Rf. 0,28, desarrollador: cloroformo: metanol (9:1). $[\alpha]_{546}^{20} -7^{\circ}$ (c 1, piridina).

Análisis. - Calculado para $C_{22}H_{44}O_7$: C, 62,82; H, 10,54. Encontrado: C, 62,53; H, 10,24.

IR (pastilla KBr): $\bar{\nu}_{max}$ 3430-3250 ν (OH), 2950 ν (CH₃), 2918 ν (CH₂), 2870 ν (CH₃), 2848 ν (CH₂), 1720 ν (CO), 1468 δ (CH₂ tijera), 1450m, 1410m, 1385m, (1308m, 1286m, 1265m, 1245m, 1220m, CH₂ progresión de bandas, aleteo y torsión), 1195 ν (C-O), 1180 ν (C-O), 1085 ν (C-OH), 1050f, 1020f, 940m, 870m, 715m ρ (CH₂) cm^{-1} .

III 4, 8.

1,2,4,5,6-Penta-O-acetil-3-O-palmitoil-D-manitol.



Se disuelve 3-O-palmitoil-D-manitol (0,42 g, 1mmol) en una mezcla de piridina anhidra y anhídrido acético (1:1)(10 ml). Se deja la mezcla de reacción a la temperatura ambiente, con agitación ocasional, y al cabo de 24 horas se vierte sobre agua (100 ml) dejandola en el frigorífico durante unas horas. El producto sólido que se ha obtenido se separa por filtración, lava, seca (0,5 g) y se cristaliza en etanol (6 ml). Rend. 0,4 g (64%). P.f. 60°. $[\alpha]_{546}^{20} +16^\circ$ (c 1, piridina).

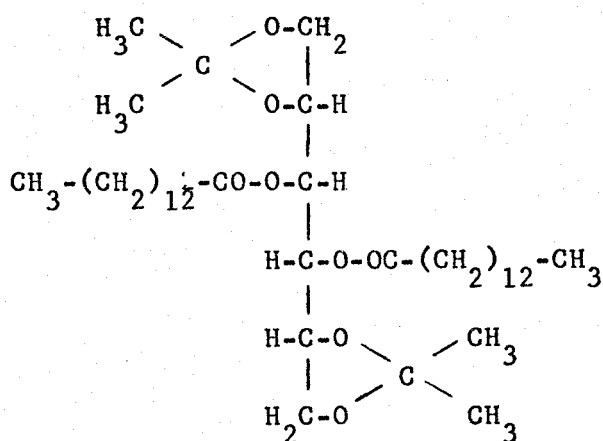
Análisis.-Calculado para $\text{C}_{32}\text{H}_{54}\text{O}_{12}$: C, 60,95; H, 8,57. Encontrado: C, 61,15; H, 8,7.

III,5.

DIESTERES GRASOS DEL D-MANITOL.

III,5,1.

1,2:5,6-Di-O-isopropiliden-3,4-di-O-miristoil-D-manitol.



A una disolución de 1,2:5,6-di-O-isopropiliden-D-manitol (2,62 g, 0,01 mol) en piridina anhidra (25 ml), enfriada con hielo y sal, se le añade cloruro del ácido mirístico (5,45 ml, 0,02 moles) y se deja estar 2 horas en esta mezcla frigorífica y 10-12 horas más a la temperatura ambiente. A continuación se vierte sobre agua helada (250 ml) y el precipitado obtenido (6,5 g) se recristaliza en etanol de 96% varias veces hasta obtenerlo cromatográficamente puro. Rend. 2,8 g, (42%).

P.f. 40-41°. C.c.f. Rf. 0,71. Desarrollador: benceno:

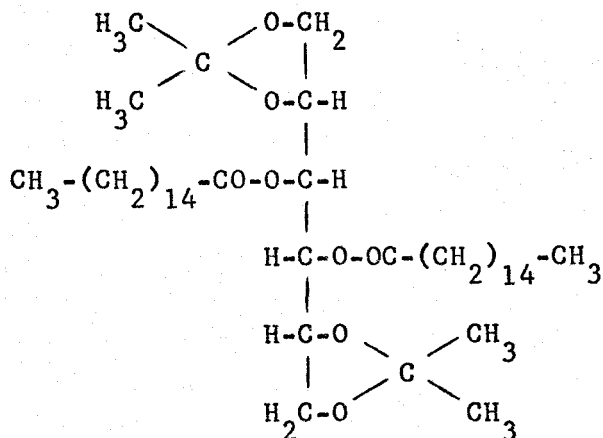
acetato de etilo (9:1). $[\alpha]_{546}^{20} + 20^{\circ}$ (c 1, piridina).

Análisis. - Calculado para $C_{40}H_{74}O_8$: C, 70,33; H, 10,92.

Encontrado: C, 70,48; H, 10,75.

III,5,2.

1,2:5,6-Di-O-isopropiliden-3,4-di-O-palmitoil-D-manitol.



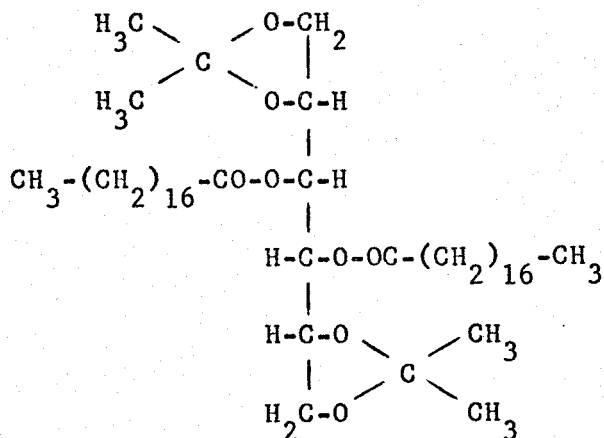
A una disolución de 1,2:5,6-di-O-isopropiliden-D-manitol (2,62 g, 0,01 mol) en piridina anhidra (30 ml), enfriada con hielo y sal, se le añade cloruro del ácido palmítico (6,05 ml; 0,02 moles) y se deja estar 2 horas en esta mezcla frigorífica y 10-12 horas más a la temperatura ambiente. A continuación se vierte sobre agua helada (250 ml) y el precipitado obtenido (6 g) se re-cristaliza en etanol de 96% varias veces hasta obtenerlo cromatográficamente puro. Rend. 2,5 g, (34%). P.f. 40-41°. C.c.f. Rf. 0,72. Desarrollador: benceno-acetato de etilo (9:1). $[\alpha]_{546}^{20} +19^\circ$ (c 1, piridina).

Análisis.-Calculado para $\text{C}_{44}\text{H}_{82}\text{O}_8$: C, 71,54; H, 11,11.

Encontrado: C, 71,51; H, 10,94.

III, 5,3.

1,2:5,6-Di-O-isopropiliden-3,4-di-O-estearoil-D-manitol.

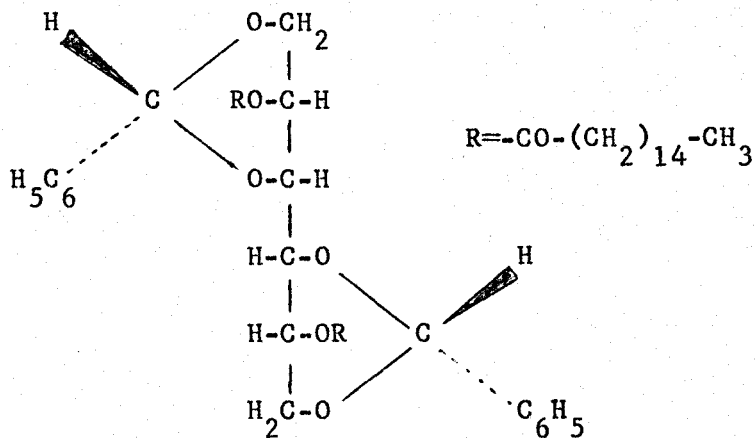


A una disolución de 1,2:5,6-di-O-isopropiliden-D-manitol (2,62 g, 0,01 mol) en piridina anhidra (30 ml), enfriada con hielo y sal, se le añade cloruro del ácido estárico (6,05 g, 0,02 moles) y se deja estar 2 horas en esta mezcla frigorífica y 10-12 horas más a la temperatura ambiente. A continuación se vierte sobre agua helada (300 ml) y el precipitado obtenido (7 g) se recristaliza en etanol de 96% varias veces hasta obtenerlo cromatográficamente puro. Rend. 2,55 g, (32%). P.f. 48-49°. C.c.f. Rf 0,72. Desarrollador: benceno-acetato de etilo (9:1). $[\alpha]_{546}^{20} +16^\circ$ (c 1, piridina).

Análisis. -Calculado para $\text{C}_{48}\text{H}_{90}\text{O}_8$: C, 72,49; H, 11,4. Encontrado: C, 72,18; H, 11,13.

III,5,4.

1,3:4,6-Di-O-benciliden-2,5-di-O-palmitoil-D-manitol.

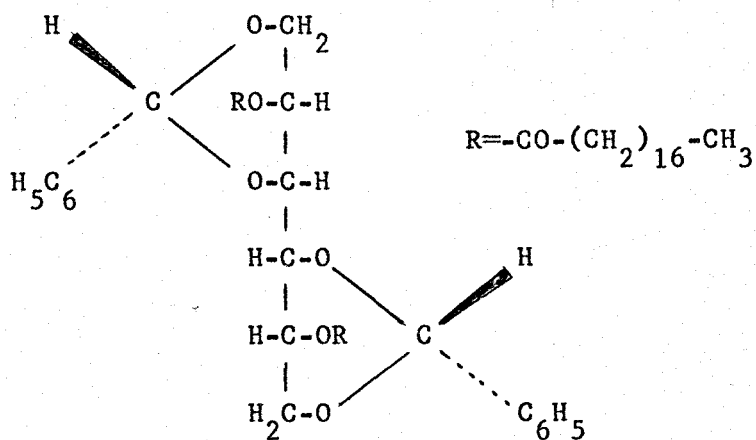


A una disolución de 1,3:4,6-di-O-benciliden-D-manitol (4 g, 4,7 mmoles) en piridina anhidra (40 ml) enfriada con hielo y sal se añade cloruro de ácido palmítico (3,5 ml, 11,5 mmoles), se mantiene la mezcla de reacción 2 horas en hielo y 10-12 horas a la temperatura ambiente. A continuación se vierte sobre agua fría (400 ml) y el precipitado obtenido, una vez seco, se cristaliza en etanol absoluto. Rend. 1,8 g, (29%). P.f. 59-60°.

Análisis. - Calculado para $C_{52}H_{82}O_8$: C, 74,78; H, 9,90.
Encontrado: C, 74,62; H, 10,04.

III, 5, 5.

1,3:4,6-Di-O-benciliden-2,5-di-O-estearoil-D-manitol.

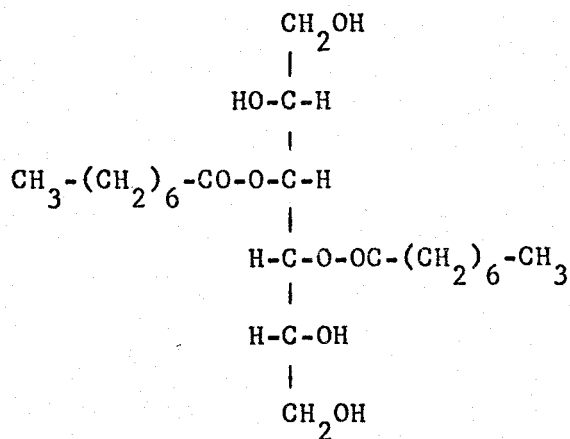


A una disolución de 1,3:4,6-di-O-benciliden-D-manitol (4 g, 4,5 mmoles) en piridina anhidra (40 ml) enfriada con hielo y sal se le añade cloruro de ácido esteárico (3,7 g, 11 mmoles). La mezcla de reacción se mantiene 2 horas en hielo y 10-12 horas a la temperatura ambiente. Se vierte sobre agua fría (400 ml) y el precipitado obtenido, una vez seco, se cristaliza en etanol absoluto. Rend. 2,1 g, (33%). P.f. 60-61°. $[\alpha]_{546}^{20} -41^\circ$ (c 1, piridina).

Análisis.-Calculado para $C_{56}H_{90}O_8$: C, 75,46; H, 10,17; Encontrado: C, 75,67; H, 10,43.

III,5,6.

3,4-Di-O-capriloil-D-manitol.



A una disolución de 1,2:5,6-di-O-isopropiliden-D-manitol (10 g, 0,038 moles) en piridina anhidra (50 ml), enfriada en frigorífico, se le adiciona cloruro de ácido caprílico (15,5 ml 0,09 moles). La mezcla de reacción se deja estar en el frigorífico durante 24 horas y a continuación se recoge todo con cloroformo (100 ml). La solución cloroformica se agita con ácido sulfúrico N (100 ml), después se lava con solución de bicarbonato sódico N (100 ml) a continuación con agua y por último se seca con sulfato sódico anhidro. Se concentra hasta obtener un sirupo (11,5 g), que se disuelve en etanol absoluto (10 ml), se adiciona una mezcla de ácido trifluoracético-agua (19:1) (10 ml), se deja 10 minutos y se vierte sobre agua (100 ml)

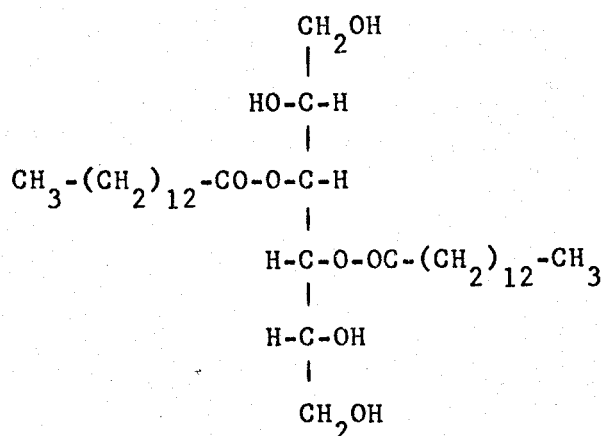
que contiene bicarbonato sódico (8 g). El precipitado obtenido se filtra, lava y seca. Rend. 5,5 g (33%). Se cristaliza en etanol-agua (4:1) (60-70 ml). Rend. 4,1 g (25%). P.f. 119°. C.c.f. Rf. 0,42, desarrollador: cloroformo-metanol (9:1). $[\alpha]_{546}^{20} + 8^\circ$ (c 1, piridina).

Análisis. -Calculado para $C_{22}H_{42}O_8$: C, 60,8; H, 9,74.

Encontrado: C, 60,74; H, 9,45.

III,5,7.

3,4-Di-O-miristoil-D-manitol.



Se disuelve 1,2:5,6-di-O-isopropiliden-3,4-di-O-miristoil-D-manitol (2 g, 3,3 mmoles) en una mezcla de ácido trifluoracético-agua (19:1)(5 ml), se deja estar 3-4 minutos y se vierte poco apoco sobre agua (50 ml) que contiene bicarbonato sódico (5 g). El producto precipitado se filtra y se lava sobre el filtro con agua hasta que ésta no de reacción ácida. Rend. 1,96 g (99%). Se cristaliza en etanol de 96%. Rend. 1,42 g (71%). P.f. 66-67°. C.c.f. Rf. 0,41, desarrollador: cloroformo-metanol (9:1).

$[\alpha]_{546}^{20} +8^\circ$ (c 1, piridina).

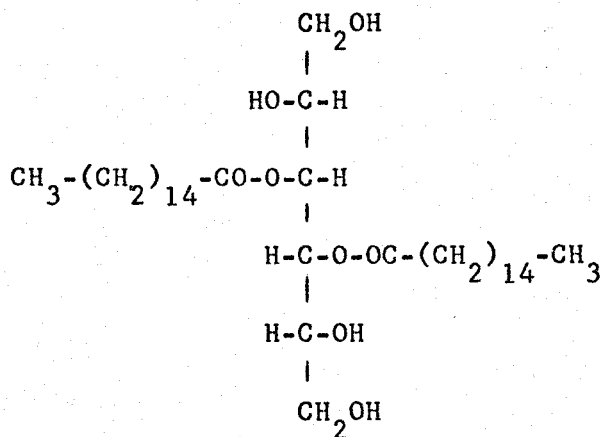
Análisis.-Calculado para $\text{C}_{34}\text{H}_{66}\text{O}_8$: C, 67,77; H, 10,96.

Encontrado: C, 68,18; H, 10,88.

IR (pastilla KBr): $\bar{\nu}_{\text{max}} \sim 3400$ af $\nu(\text{OH})$, 2960f $\nu_{\text{as}}(\text{CH}_3)$,
 2918f $\nu_{\text{as}}(\text{CH}_2)$, 2850f $\nu_{\text{s}}(\text{CH}_2)$, 1740f $\nu(\text{C}=\text{O})$, 1470 $\delta(\text{CH}_2)$,
 1418m, 1380m, (1305m, 1280m, 1255m, 1228m, CH_2 , aleteo y
 torsión), 1200f $\nu(\text{C}-\text{O})$, 1178f $\nu(\text{C}-\text{O})$, 1090 $\nu(\text{C}-\text{OH})$, 1050f
 $\nu(\text{C}-\text{OH})$, 1010m, 916m, 715f $\rho(\text{CH}_2)$ cm^{-1} .

III,5,8.

3,4-Di-O-palmitoil-D-manitol.



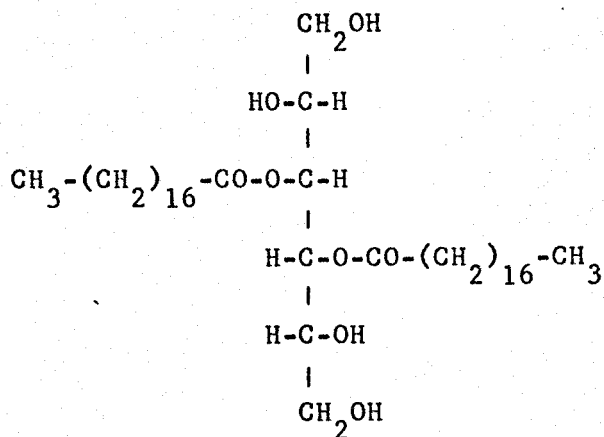
Se disuelve 1,2:5,6-di-O-isopropiliden-3,4-di-O-palmitoil-D-manitol (2 g, 3 mmoles) en una mezcla de ácido trifluoracético-agua (19:1)(5 ml), se deja estar 3-4 minutos y se vierte poco a poco sobre agua (50 ml) que contiene bicarbonato sódico (5 g). El producto precipitado se filtra y se lava sobre el filtro con agua hasta que ésta no dé reacción ácida. Rend. 1,92 g (99%). Se cristaliza en etanol de 96%. Rend. 1,38 g (69%). P.f. 85-87°. C.c.f. Rf. 0,42, desarrollador: cloroformo-metanol (9:1). $[\alpha]_{546}^{20}$ 2° (c 1, piridina).

Análisis.-Calculado para $\text{C}_{38}\text{H}_{74}\text{O}_8$: C, 69,3; H, 11,24.

Encontrado: C, 69,29; H, 10,97.

III,5,9.

3,4-Di-O-estearoil-D-manitol.



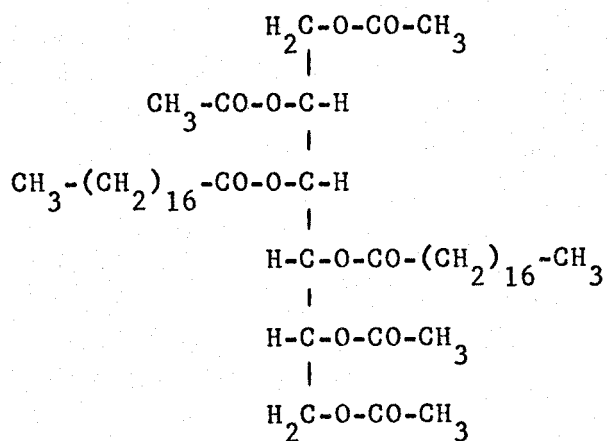
Se disuelve 1,2:5,6-di-O-isopropiliden-3,4-di-O-estearoil-D-manitol (2 g, 2,8 mmoles) en una mezcla de ácido trifluoracético-agua (19:1)(5 ml), se deja estar 3-4 minutos y se vierte poco a poco sobre agua (50 ml) que contiene bicarbonato sódico (5 g). El producto precipitado se filtra y se lava sobre el filtro con agua hasta que ésta no dé reacción ácida. Rend. 1,96 g (99,5%). Se cristaliza en etanol de 96%. Rend. 1,44 g (72%). P.f. 72-74°. C.c.f. Rf. 0,42, desarrollador: cloroformo-metanol (9:1). $[\alpha]_{546}^{20}$ 2° (c 1, piridina).

Análisis.-Calculado para $\text{C}_{42}\text{H}_{82}\text{O}_8$: C, 70,54; H, 11,55. Encontrado: C, 70,28; H, 11,49.

IR (pastilla KBr): $\nu_{\text{max}} \sim 3400$ af $\nu(\text{OH})$, 2960f
 $\nu_{\text{as}}(\text{CH}_3)$, 2920f $\nu_{\text{as}}(\text{CH}_2)$, 2855f $\nu_{\text{s}}(\text{CH}_2)$, 1740f $\nu(\text{CO})$,
 1470f $\delta(\text{CH}_2, \text{tijera})$, 1415m, 1385m, (1260m, 1240m, 1220m,
 CH_2 progresión de bandas, aleteo y torsión), 1195f $\nu(\text{CO})$,
 1180f (C-O), 1080m $\nu(\text{C-OH})$, 722 $\rho(\text{CH}_2)$, cm^{-1} .

III,5,10.

1,2,5,6-Tetra-O-acetil-3,4-di-O-estearoil-D-manitol.



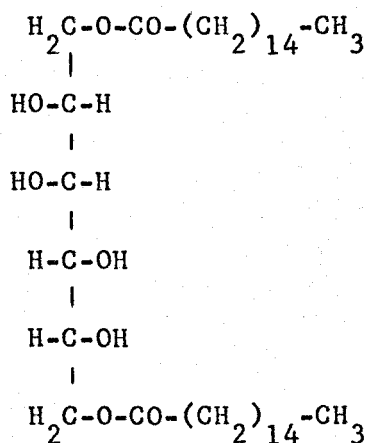
Se disuelve 3,4-di-O-estearoil-D-manitol (0,71 g, 1 mmol) en una mezcla de piridina anhidra y anhídrido acético (1:1)(15 ml). Se deja la mezcla de reacción a la temperatura ambiente, con agitación ocasional, y al cabo de 24 horas se vierte sobre agua (150 ml) dejandola en el frigorífico durante unas horas. El producto sólido que se ha obtenido se separa por filtración, se lava, seca (0,75 g), y se cristaliza en etanol (10 ml). Rend. 0,59 g (67%). P.f. 33°. $[\alpha]_{546}^{20} 11^\circ$ (c 1, piridina).

Análisis.—Calculado para $\text{C}_{50}\text{H}_{90}\text{O}_{12}$: C, 67,99; H, 10,27. Encontrado: C, 67,85; H, 9,99.

IR (pastilla KBr): $\bar{\nu}$ 2920f $\nu_{as}(\text{CH}_2)$, 2850f $\nu_s(\text{CH}_2)$,
1750f $\nu(\text{C=O})$, 1465m $\delta(\text{CH}_2, \text{tijera})$, 1368m $\delta_s(\text{CH}_3)$,
1220f $\nu(\text{C-O})$, 1140m, 1110d, 1068d, 1044d, 720 $\rho(\text{CH}_2)$
cm⁻¹.

III,5,11.

1,6-Di-O-palmitoil-D-manitol.



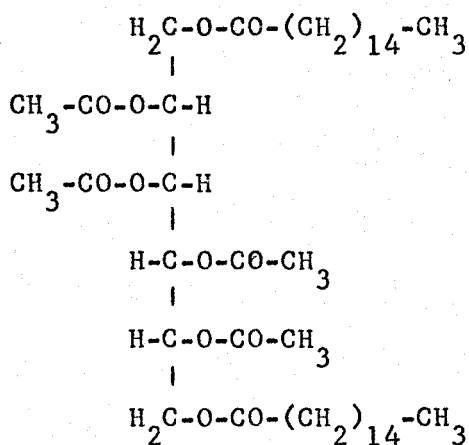
Se disuelve D-manitol seco (11 g, 0,06 moles) en piridina anhidra (400 ml) calentando a ebullición, se agrega cloruro de palmitoil (33 g, 0,12 moles) en pequeñas porciones, manteniendo la ebullición 20-30 minutos. Se enfría y se vierte sobre agua (3,5 l) con agitación, formandose un precipitado que se deja estar 12 horas a la temperatura ambiente, se filtra, lava y seca. El producto seco se trata con éter de petroleo (p.eb. 65-70°)(50 ml) para eliminar los restos de ácido palmítico y se cristaliza en etanol de 96%. Rend. 16 g (41%). P.f. 130-131°. C.c.f. Rf. 0,43, desarrollador: cloroformo-metanol (9:1). $[\alpha]_{546}^{20} + 2^\circ$ (c 1, piridina).

Análisis.-Calculado para $\text{C}_{38}\text{H}_{74}\text{O}_8$; C, 69,3; H, 11,24.

Encontrado: C, 69,47; H, 11,18.

III,5,12.

2,3,4,5-Tetra-O-acetil-1,6-di-O-palmitoil-D-manitol.

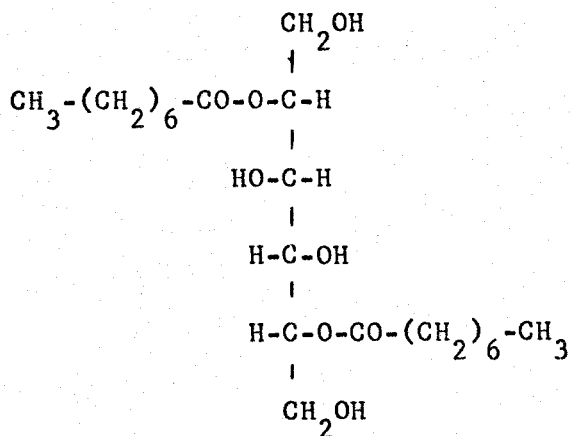


Se disuelve 1,6-di-O-palmitoil-D-manitol (0,65 g, 1 mmol) en una mezcla de piridina anhidra y anhídrido acético (1:1)(15 ml). Se deja la mezcla de reacción a la temperatura ambiente, con agitación ocasional y al cabo de 24 horas se vierte sobre agua (150 ml) dejandola en el frigorífico durante unas horas. El producto sólido que se ha obtenido se separa por filtración, lava, seca (0,72 g), y se cristaliza en etanol (12 ml). Rend. 0,5 g (62%). P.f. 64°. $[\alpha]_{546}^{20} + 15^\circ$ (c 1, piridina).

Análisis.-Calculado para $\text{C}_{46}\text{H}_{82}\text{O}_{12}$: C, 66,79; H, 9,99. Encontrado: C, 66,64; H, 9,72.

III,5,13.

2,5-Di-O-capriloil-D-manitol.



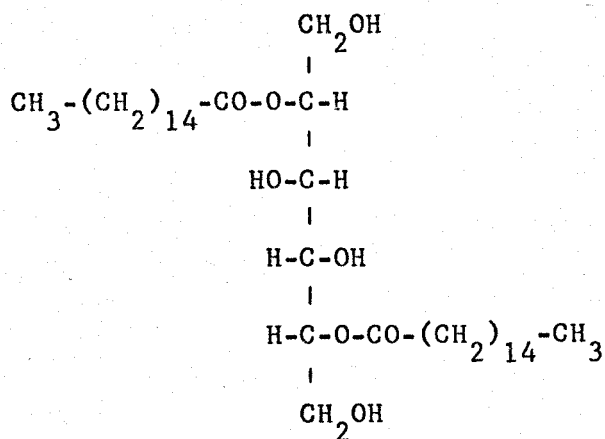
A una disolución de 1,3:4,6-di-O-bencilidén-D-manitol (4 g, 4,7 mmoles) en piridina anhidra (30 ml) enfriada con hielo, se agrega cloruro de capriloilo (2 ml, 11,5 mmoles) y se deja 2 horas aproximadamente a 0° y 12-14 horas a la temperatura ambiente. Se vierte sobre agua fría (300 ml) y el aceite que aparece se deja endurecer durante 2 ó 3 días. Al sólido obtenido por filtración (5,2 g) se agrega una mezcla de ácido trifluoracético-agua (19:1)(10 ml) y pasados 15 minutos se vierte sobre agua (100 ml) en la que se ha disuelto bicarbonato sódico (11 g). El precipitado se filtra, lava y cristaliza en etanol de 96%. Rend. 1,2 g (25%). P.f. 131-133°.

Análisis.-Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{42}\text{O}_8$: C, 60,8; H, 9,74.

Encontrado: C, 60,52; H, 9,79.

III,5,14.

2,5-Di-O-palmitoil-D-manitol.



Se disuelve 1,3:4,6-di-O-bencilidén-2,5-di-O-palmitoil-D-manitol (3 g, 3,5 mmoles) en una mezcla de ácido trifluoracético-agua (19:1)(5 ml), se deja estar 10-15 minutos y se recoge con acetato de etilo (30 ml). Se agita esta disolución con solución de bicarbonato sódico N (30-40 ml) las veces necesarias hasta reacción alcalina, se lava con agua, seca con sulfato sódico anhidro y evapora a sequedad. El sólido obtenido se cristaliza primero en etanol y por segunda vez en hexano. Rend. 1,1 g (46%). P.f. 105-107°. C.c.f. Rf. 0,42, desarrollador: cloroformo-metanol (9:1). $[\alpha]_{546}^{20} -3^\circ$ (c 1, piridina).

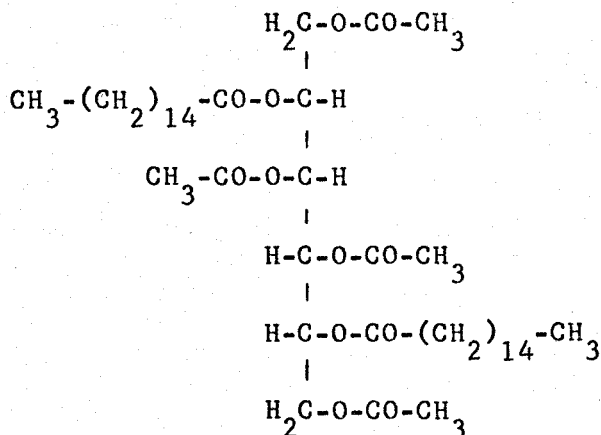
Análisis.-Calculado para $\text{C}_{38}\text{H}_{74}\text{O}_8$: C, 69,3; H, 11,24.

Encontrado: C, 70; H, 11,7.

(Este compuesto fué preparado en colaboración con la Lda. R.Sanchez Lopez.)

III 5,15.

2,5-Di-O-palmitoil-1,3,4,6-tetra-O-acetil-D-manitol.

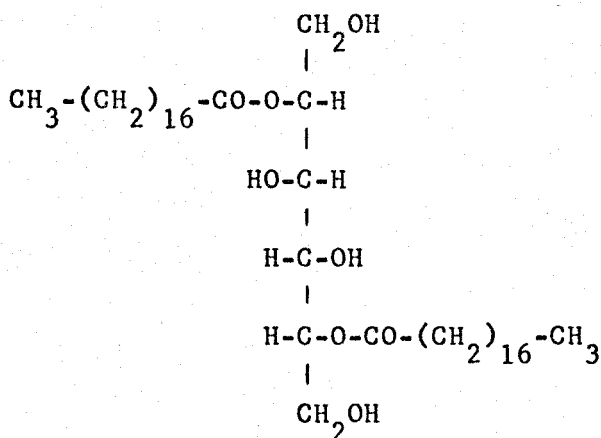


Se disuelve 2,5-di-O-palmitoil-D-manitol (0,65 g. 1 mmol) en una mezcla de piridina anhidra y anhídrido acético (1:1)(15 ml). Se deja la mezcla de reacción a la temperatura ambiente, con agitación ocasional, y al cabo de 24 horas se vierte sobre agua (150 ml) dejándolo en el frigorífico durante unas horas. El producto sólido obtenido se filtra, lava, seca (0,7 g.) y se cristaliza en etanol (14 ml). Rend. 0,45 g (60%). P.f. 62°. C.c.f. Rf. 0,91, desarrollador: éter etílico-hexano (2:1). $[\alpha]_{546}^{20} + 17^\circ$ (c 1, piridina).

Análisis.-Calculado para $\text{C}_{46}\text{H}_{82}\text{O}_{12}$: C, 66,79; H, 9,99. Encontrado: C, 66,76; H, 10,02.

III, 5, 16.

2,5-Di-O-estearoil-D-manitol.



Se disuelve 1,3:4,6-di-O-bencilidén-2,5-di-O-estearoil-D-manitol (2 g, 2,8 mmoles) en una mezcla de ácido trifluoracético-agua (19:1)(5 ml) se deja estar 10-15 minutos y se recoge todo con acetato de etilo (30 ml). Se agita esta disolución con solución de bicarbonato sódico N (40 ml) las veces necesarias hasta reacción alcalina, se lava con agua, seca con sulfato sódico anhidro y evapora a sequedad. El sólido obtenido se cristaliza primero en etanol y luego en hexano. Rend. 0,65 g (40%). P.f. 87-88°. C.c.f. Rf. 0,43, desarrollador: cloroformo-metanol (9:1). $[\alpha]_{546}^{20} -2^\circ$ (c 1, piridina).

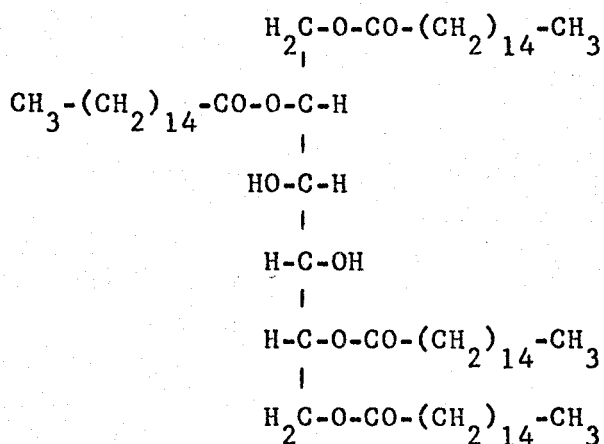
Análisis.-Calculado para $\text{C}_{42}\text{H}_{82}\text{O}_8$: C, 70,54; H, 11,55.
Encontrado: C, 70,63; H, 11,56.

III,6.

TETRAESTERES GRASOS DEL D-MANITOL.

III,6,1.

1,2,5,6-Tetra-O-palmitoil-D-manitol.



Se disuelve 3,4-O-isopropilidén-D-manitol (3 g, 0,013 moles) en piridina anhidra (45 ml) enfriada con hielo y se agrega cloruro de palmitoilo (19,6 ml, 0,065 moles). La mezcla se deja 2 horas sobre hielo y 12 horas a la temperatura ambiente. Se recoge todo en cloroformo (100 ml) y se agita con ácido sulfurico N (100 ml), después con solución de bicarbonato sódico N, se lava con agua, seca con sulfato sódico anhidro y concentra hasta consistencia de aceite espeso. El residuo (18 g) se diluye en etanol (25 ml) y se añade una mezcla de ácido trifluoracético-agua (19:1) (25 ml), se deja estar 25-30 minutos y se vierte sobre agua (250 ml) que contiene bicarbonato sódico (20 g). El precipitado obtenido, se filtra, seca y cristaliza en etanol ab-

soluto. Rend. 3,4 g (22%). P.f. 40-41°. C.c.f. Rf. 0,77
desarrollador: hexano-acetato de etilo (6:1). $[\alpha]_{546}^{20} 22^\circ$
(c 1, piridina).

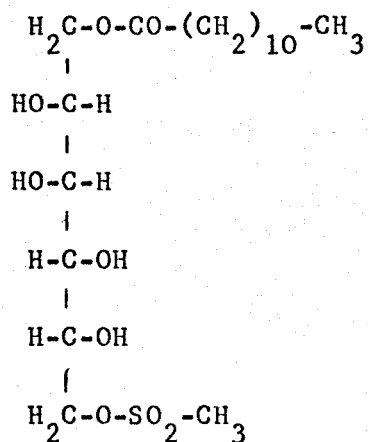
Análisis. -Calculado para $C_{70}H_{134}O_{10}$: C, 74,02; H,
11,29. Encontrado: C 74,29; H, 10,95.

III,7.

MESIL Y TOSIL DERIVADOS DE LOS ESTERESGRASOS DEL D-MANITOL.

III,7,1.

1-O-Lauroil-6-O-mesil-D-manitol.



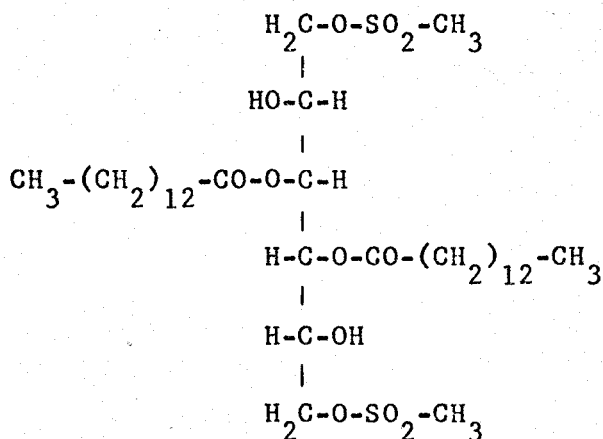
Se disuelve 1-O-lauroil-D-manitol (1 g, 2,7 mmoles) en piridina anhidra (15 ml) enfriada con hielo y se añade cloruro de mesilo (0,22 ml, 2,8 mmoles). La mezcla de reacción se deja estar 60 minutos, se añade 0,5 ml de agua y después de 5-10 minutos se vierte sobre agua (150 ml). El precipitado se filtra, lava, seca y cristaliza en etanol de 96% (8 ml). Rend. 0,6 g (51%). P.f. 114-115°. C.c.f. Rf. 0,36, desarrollador: cloroformo-metanol (9:1).

$[\alpha]_{546}^{20} + 2^\circ$ (c 1, piridina).

Análisis. -Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{38}\text{O}_9\text{S}$: C, 51,56; H, 8,65; S, 7,24. Encontrado: C, 51,59; H, 8,51; S, 7,07.

III,7,2.

1,6-Di-O-mesil-3,4-di-O-miristoil-D-manitol.

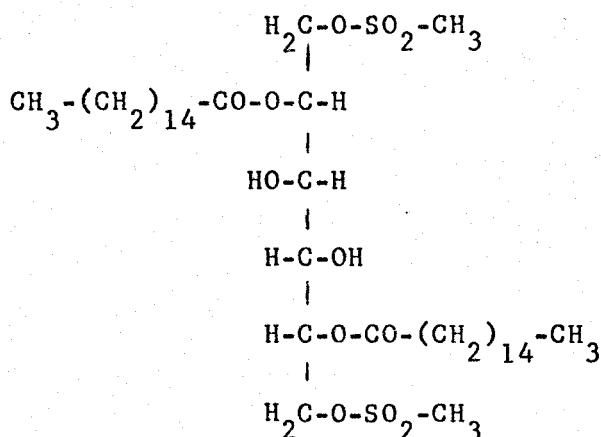


Se disuelve 3,4-di-O-miristoil-D-manitol (2 g, 3,3 mmoles) en piridina anhidra (35 ml) que se enfria a -6° con una mezcla de hielo y sal común y se agrega cloruro de mesilo gota a gota (0,52 ml, 6,7 mmoles). Al cabo de 30 minutos, se añade 0,5 ml de agua y después de 5-10 minutos, se vierte sobre agua (350 ml). El precipitado se filtra, lava, seca y cristaliza en etanol. Rend. 0,85 g (35%). P.f. 100° . C.c.f. Rf. 0,36, desarrollador: cloroforno-metanol (30:1). $[\alpha]_{546}^{20} + 14^\circ$ (c 1, piridina).

Análisis.-Calculado para $\text{C}_{35}\text{H}_{68}\text{O}_{10}\text{S}$: C, 56,96; H, 9,29; S, 8,44. Encontrado: C, 56,93; H, 9,26; S, 8,99.

III, 7, 3.

1,6-Di-O-mesil-2,5-di-O-palmitoil-D-manitol.

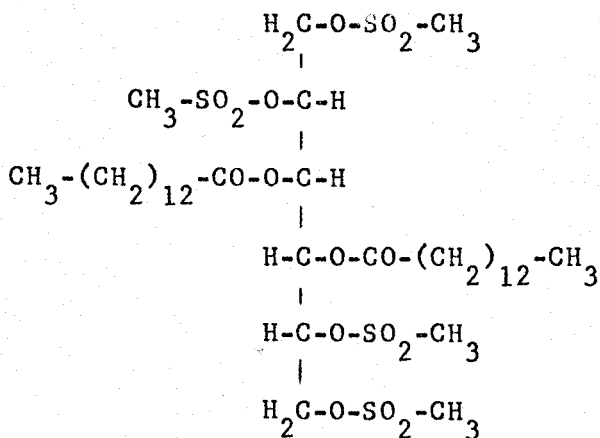


Se disuelve 2,5-di-O-palmitoil-D-manitol (2 g, 3 mmoles) en piridina anhidra (35 ml) que se enfria a -6° con una mezcla de hielo y sal común, se agrega cloruro de mesilo gota a gota (0,46 ml, 6 mmoles) y se deja reaccionar 30 minutos. A continuación se añade 0,5 ml de agua y después de 10 minutos se vierte sobre agua (350 ml). El precipitado se filtra, lava, seca (2,45 g) y cristaliza en etanol absoluto. Rend. 0,9 g (36%). P.f. 78° . C.c.f. Rf. 0,37, desarrollador: cloroformo-metanol (30:1).

Análisis. - Calculado para $\text{C}_{40}\text{H}_{78}\text{O}_{12}\text{S}_2$; C, 58,93; H, 9,64; S, 7,86. Encontrado.

III,7,4.

1,2,5,6-Tetra-O-mesil-3,4-di-O-miristoil-D-manitol.



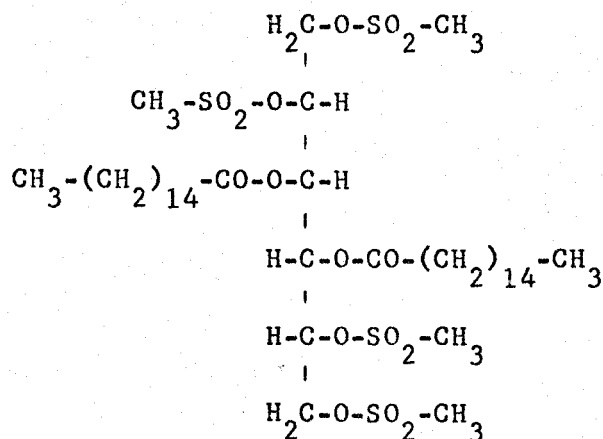
Se disuelve 3,4-di-O-miristoil-D-manitol (2 g, 3,3 mmoles) en piridina anhidra (40 ml), se enfria la mezcla con hielo y se agrega cloruro de mesilo (1,25 ml, 16 mmoles); se deja reaccionar sobre el hielo durante 2 horas y se deja a la temperatura ambiente 10-12 horas más. Se añade 0,5 ml de agua, se espera 5-10 minutos y se vierte sobre agua. El precipitado se filtra, lava, seca y cristaliza en etanol absoluto. Rend. 1,12 g (37%).

P.f. 65-67°. C.c.f. Rf. 0,82, desarrollador: cloroformo-metanol (30:1). $[\alpha]_{546}^{20} +11^\circ$ (c 1, piridina).

Análisis.-Calculado para $\text{C}_{38}\text{H}_{74}\text{O}_{16}\text{S}_4$; C, 49,37; H, 8,15; S, 13,47. Encontrado: C, 49,15; H, 8,09; S, 13,29.

III, 7, 5.

1,2,5,6-Tetra-O-mesil-3,4-di-O-palmitoil-D-manitol.

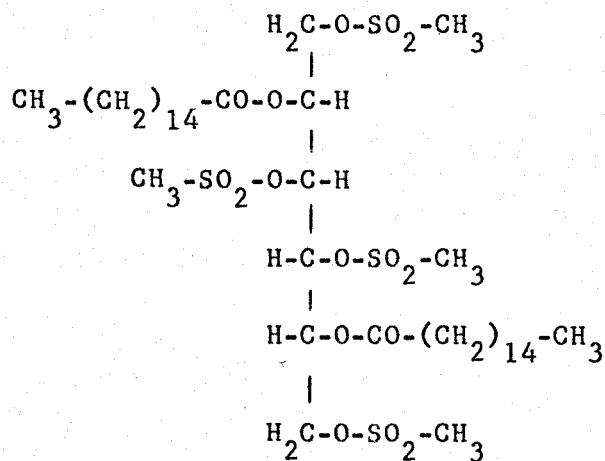


Se disuelve 3,4-di-O-palmitoil-D-manitol (2 g, 3 mmoles) en piridina anhidra (40 ml), se enfria con hielo y se agrega cloruro de mesilo (1,13 ml, 14,5 mmoles). La mezcla de reacción se deja sobre hielo durante 2 horas y a la temperatura ambiente 6-8 horas más. Se añade 0,5 ml de agua y después de 5-10 minutos se vierte la mezcla sobre agua (400 ml), el precipitado obtenido se filtra, lava y cristaliza en etanol absoluto. Rend. 1,25 g (42%). P.f. 67°. C.c.f. Rf. 0,83, desarrollador: cloroformo-metanol (30:1). $[\alpha]_{546}^{20} +3^\circ$ (c 1, piridina).

Análisis. -Calculado para $\text{C}_{42}\text{H}_{82}\text{O}_{16}\text{S}_4$; C, 51,93; H, 8,5; S, 13,2. Encontrado: C, 52,25; H, 8,6; S, 12,6.

III,7,6.

1,3,4,6-Tetra-O-mesil-2,5-di-O-palmitoil-D-manitol.

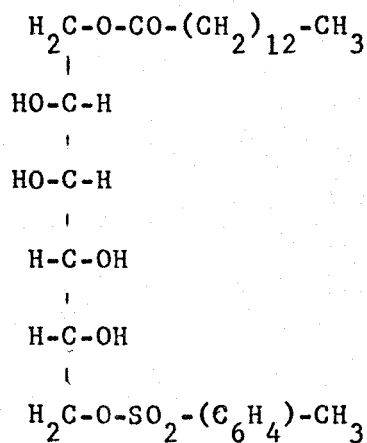


Se disuelve 2,5-di-O-palmitoil-D-manitol (2 g, 3 mmoles) en piridina anhidra (40 ml), se enfria con hielo y se agrega cloruro de mesilo (1,13 ml, 14,5 mmoles). La mezcla de reacción se deja sobre hielo durante 2 horas y a la temperatura ambiente 6-8 horas más. Se añade 0,5 ml de agua y después de 5-10 minutos se vierte la mezcla sobre agua (400 ml), el precipitado obtenido se filtra, lava y cristaliza en etanol absoluto. Rend. 1,2 g (40%). P.f. 82°. C.c.f. Rf. 0,91, desarrollador: éter etílico-hexano (2:1).

Análisis. - Calculado para $\text{C}_{42}\text{H}_{82}\text{O}_{16}\text{S}_4$; C, 51,93; H, 8,5; S, 13,2. Encontrado: C, 52,19; H, 8,53; S, 13,3.

III,7,7.

1-O-Miristoil-6-O-tosil-D-manitol.

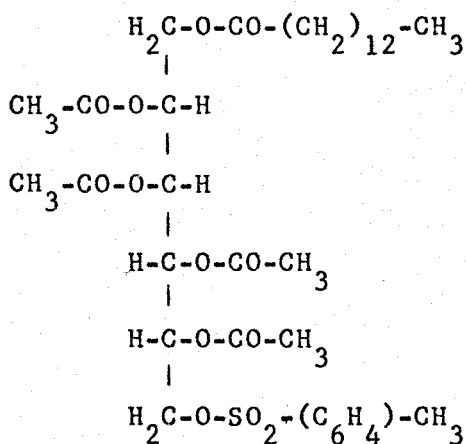


Se disuelve 1-O-miristoil-D-manitol (1 g, 2,5 mmoles) en piridina anhidra (10 ml). A la mezcla enfriada sobre hielo se agrega cloruro de tosilo (0,5 g, 2,7 mmoles) y se deja reaccionar 4 horas. Al cabo de este tiempo, se añade 0,5 ml de agua, se deja estar 15 minutos y se vierte todo sobre agua (100 ml) con agitación. Después de 4-5 horas se cambia el agua, se filtra, seca y cristaliza en etanol de 96%. Rend. 0,55 (39,5%). P.f. 94-95. C.c.f. Rf. 0,5, desarrollador: cloroformo-metanol (9:1). $[\alpha]_{546}^{20} -3^\circ$ (c 1, piridina).

Análisis. -Calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{46}\text{O}_9\text{S}$; C, 59,31; H, 8,48; S, 5,86. Encontrado: C, 59,21; H, 8,53; S, 6,18.

III, 7, 8.

1-O-Miristoil-6-O-tosil-2,3,4,5-tetra-O-acetil-D-manitol.



Se disuelve 1-O-miristoil-6-O-tosil-D-manitol (0,5 g, 0,9 mmoles) en una mezcla de piridina-anhidrido acético (1:1)(10 ml) y se deja a la temperatura ambiente durante 24 horas. Al cabo de este tiempo se vierte la mezcla sobre agua (100 ml) y se deja en el frigorífico durante unas horas. El producto sólido obtenido se separa por filtración, lava, seca (0,65 g) y cristaliza en etanol (8-10 ml). Rend. 0,4 g (61%). P.f. 38-39°.

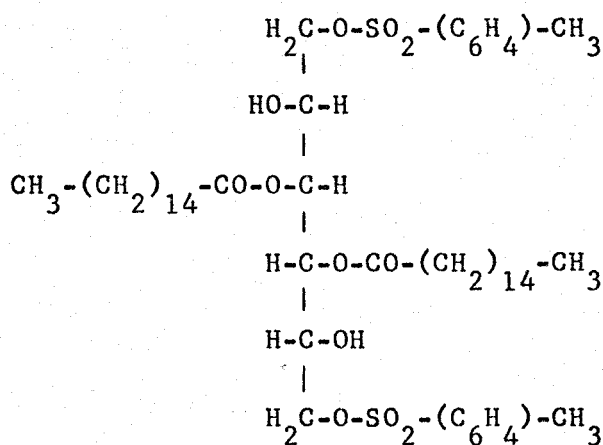
C.c.f. Rf. 0,35, desarrollador: éter-hexano (1:1).

$[\alpha]_{546}^{20} -3^{\circ}$ (c 1, piridina).

Análisis. -Calculado para $\text{C}_{35}\text{H}_{54}\text{O}_{13}\text{S}$; C, 58,8; H, 7,61; S, 4,48. Encontrado: C, 58,6; H, 7,4; S, 5,24.

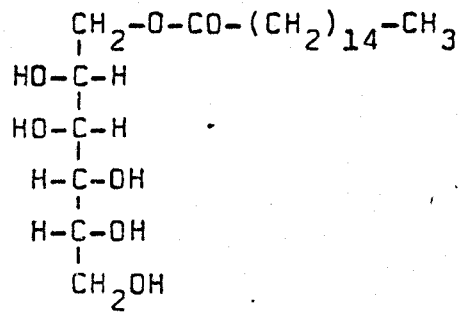
III, 7, 9.

1,6-Di-O-tosil-3,4-di-O-palmitoil-D-manitol.

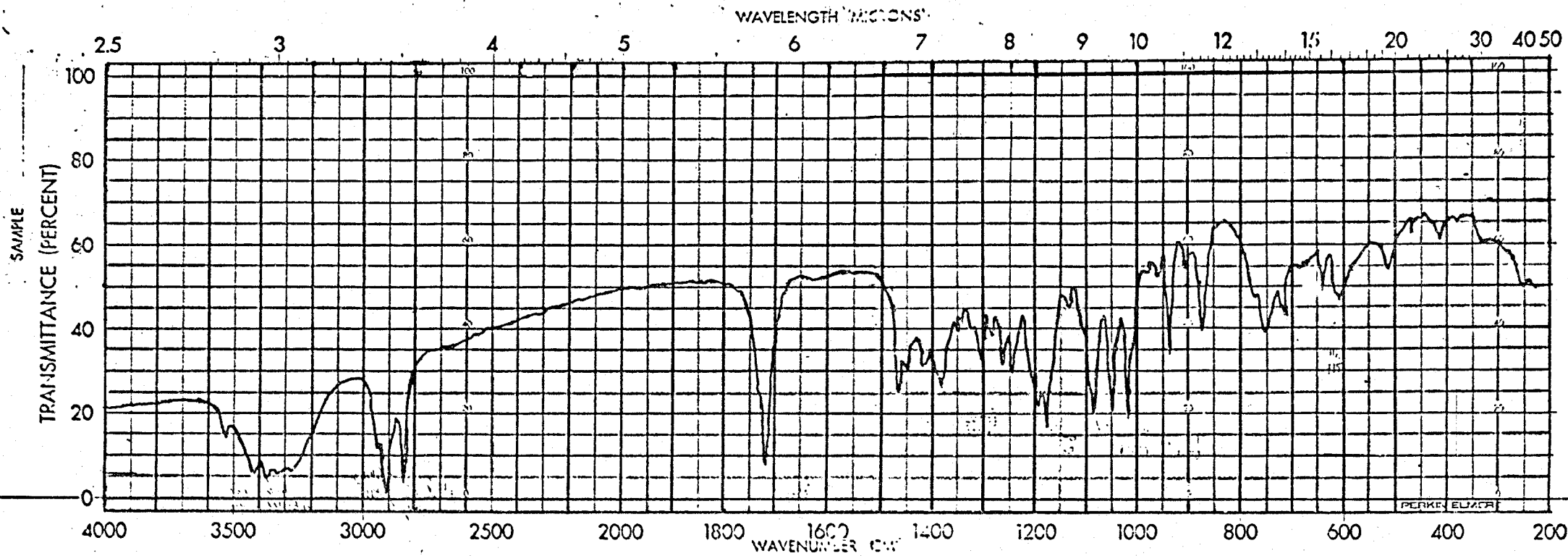


Se disuelve 3,4-di-O-palmitoil-D-manitol (1 g, 1,5 mmoles) en piridina anhidra (10 ml), se enfria con hielo y se agrega cloruro de tosilo (0,65 g, 3,4 mmoles). Después de 4 horas se añade 0,5 ml de agua, se deja 5-10 minutos y se vierte todo sobre agua (100 ml) con agitación. Al cabo de 6-8 horas, se cambia el agua y se deja endurecer el aceite hasta que sea posible su separación. El sólido obtenido (1,46 g) se cristaliza en etanol de 96% (18 ml). Rend. 0,85 g (58%). P.f. 83-84°. C.c.f. Rf. 0,62, desarrollador: éter-hexano (2:1). $[\alpha]_{546}^{20} + 14^\circ$ (c 1, piridina).

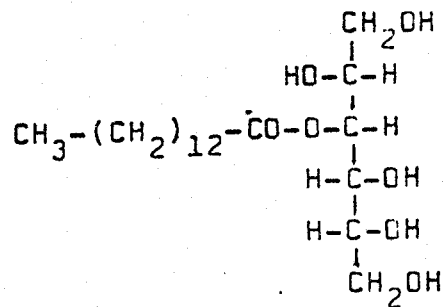
Análisis.—Calculado para $\text{C}_{52}\text{H}_{86}\text{O}_{12}\text{S}_2$: C, 64,56; H, 8,96; S, 6,62. Encontrado: C, 64,34; H, 8,98; S, 6,87.



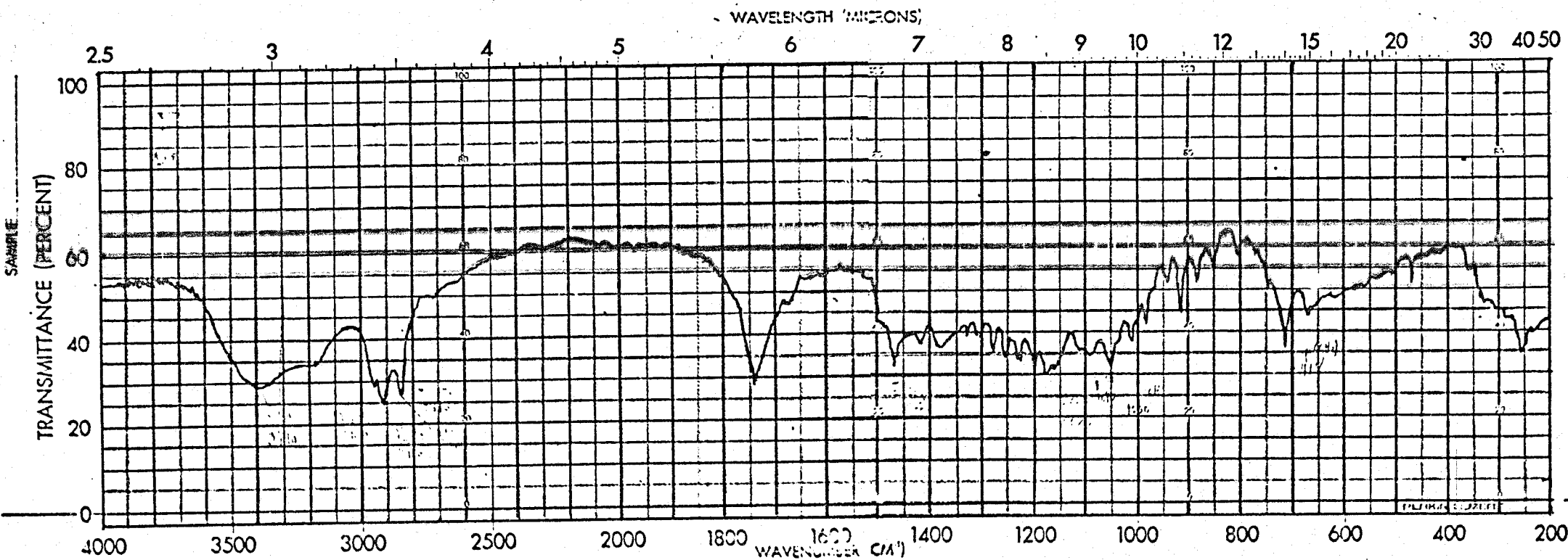
1-O-PALMITOIL-D-MANITOL

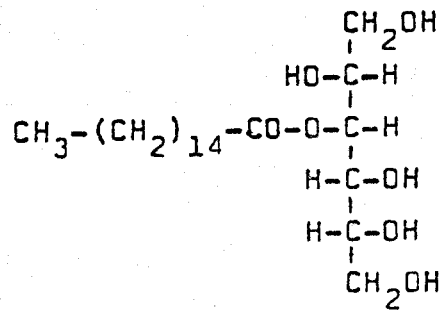


PERKIN ELMER

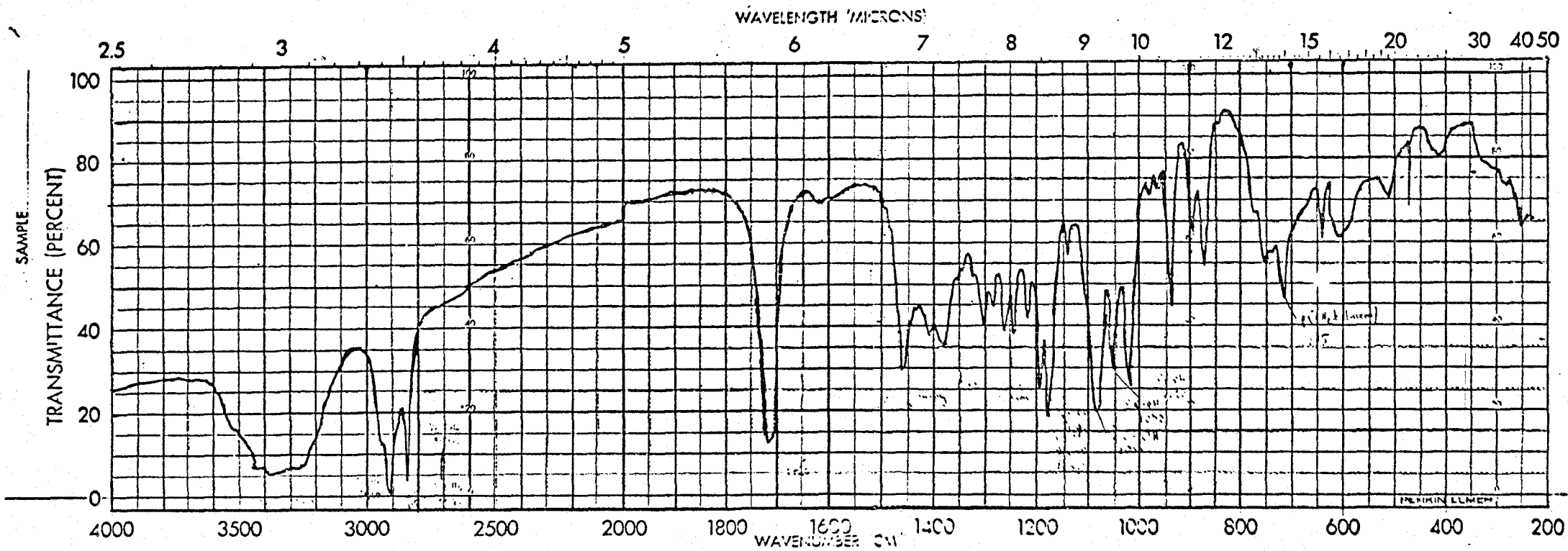


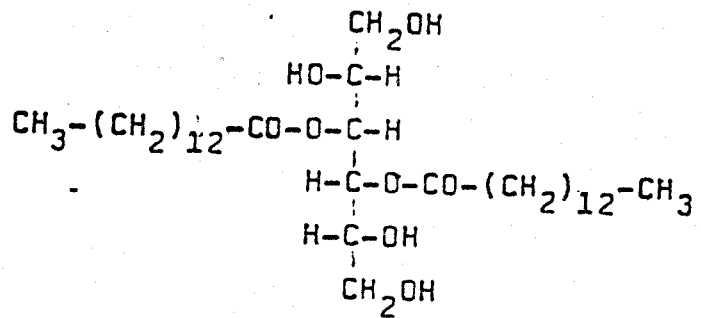
3-O-MIRISTOIL-D-MANITOL



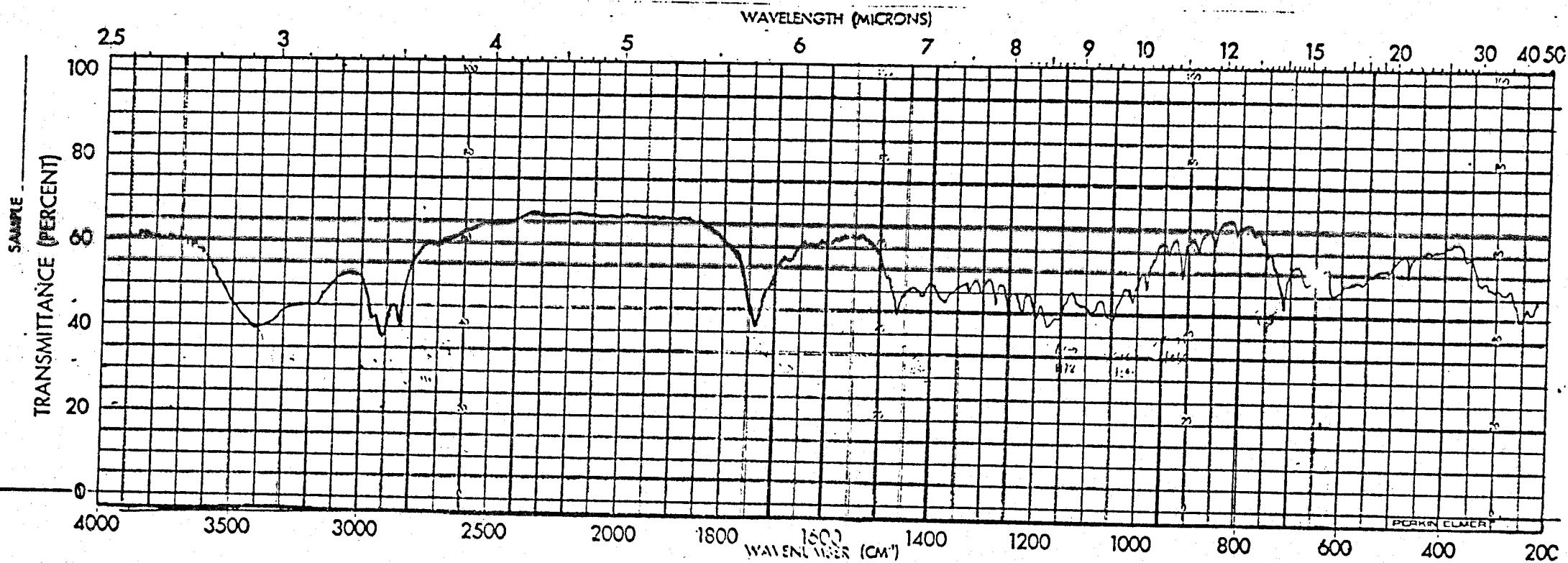


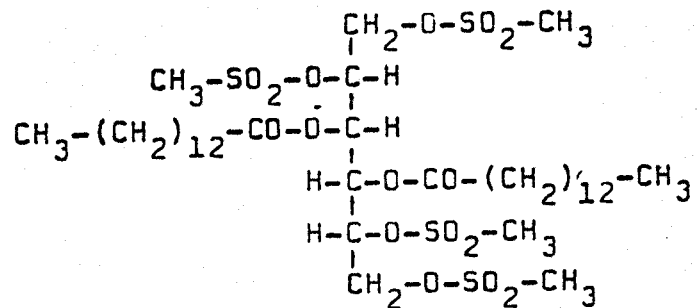
3-O-PALMITOYL-D-MANITOL



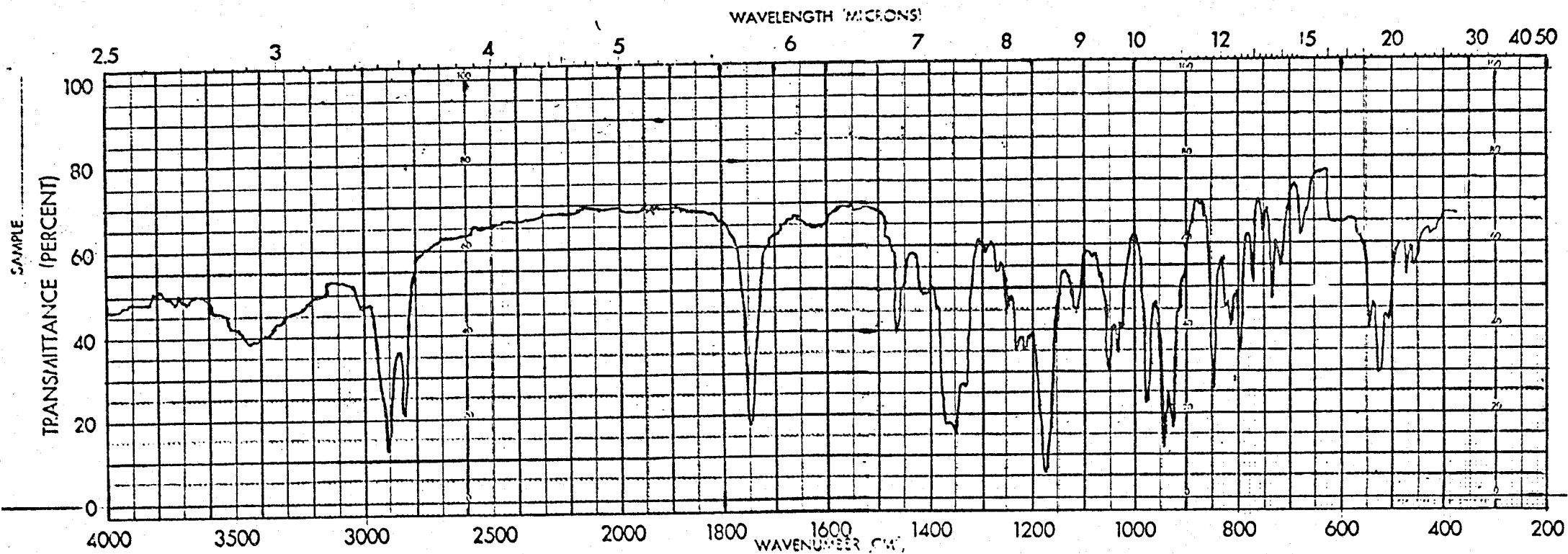


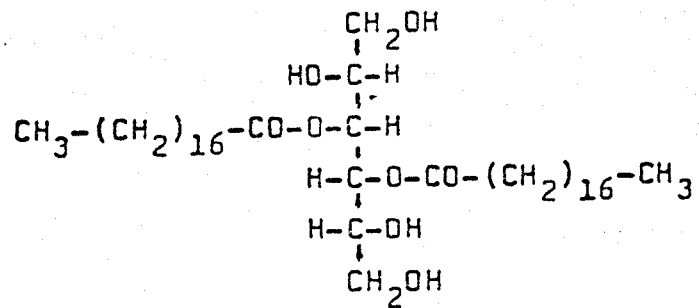
3,4-DI-O-MIRISTOIL-D-MANITOL



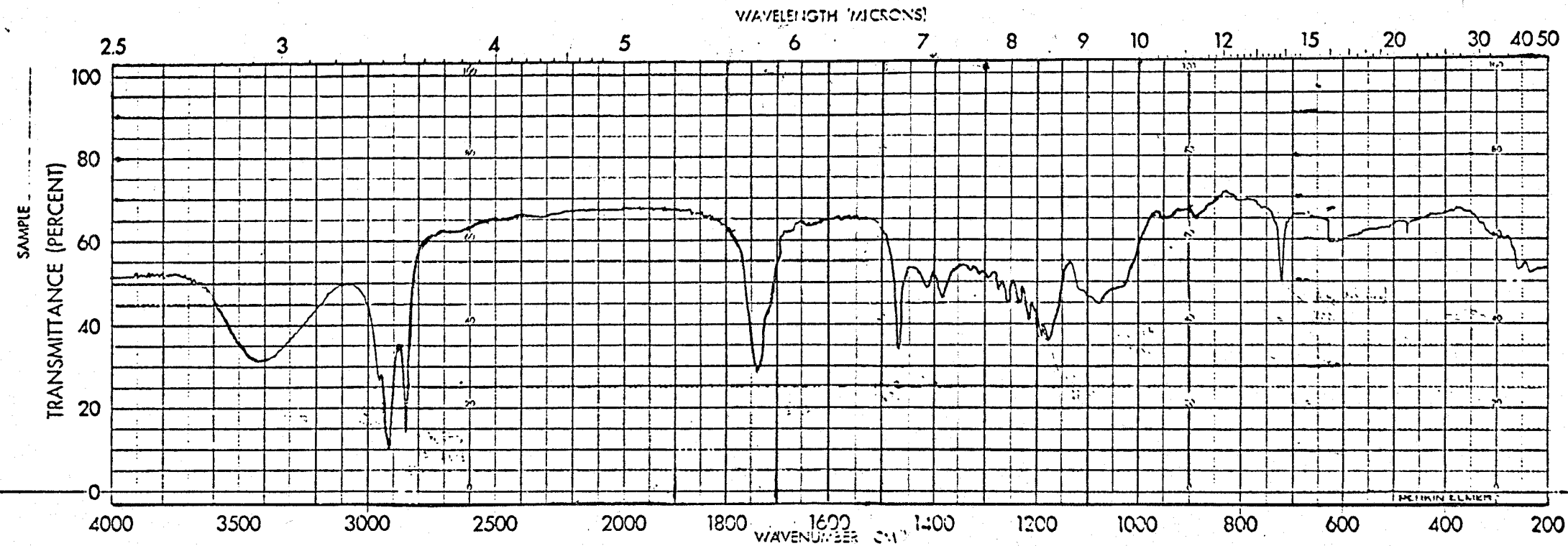


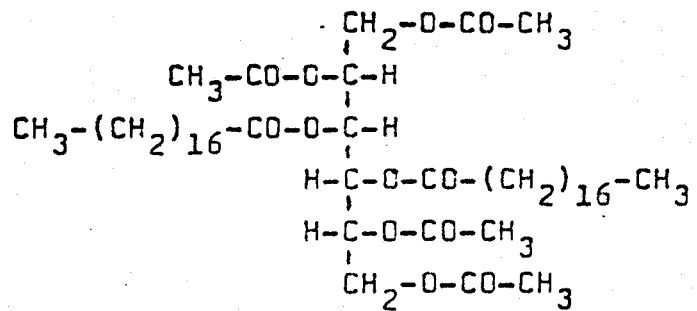
3,4-DI-O-MIRISTOYL-1,2,5,6-TETRA-O-MESYL-D-MANITOL



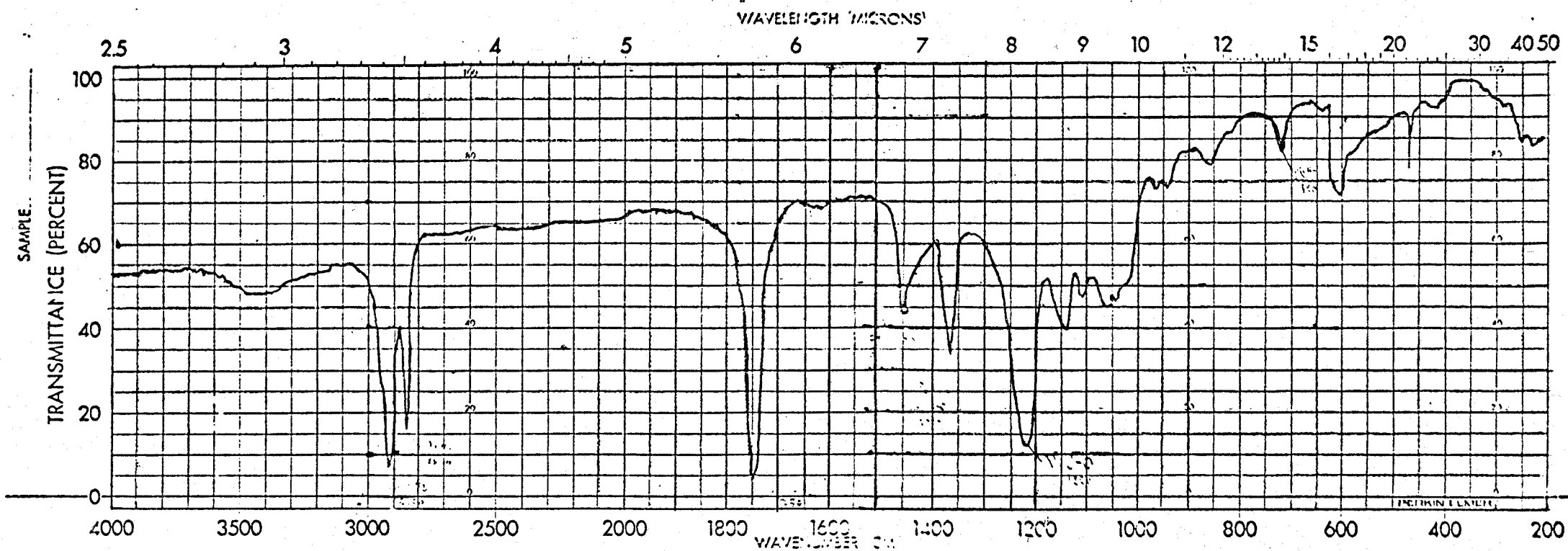


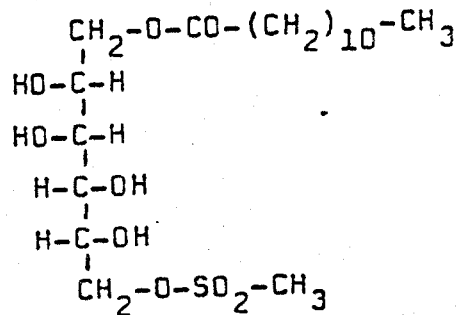
3,4-DI-O-ESTEAROIL-D-MANITOL



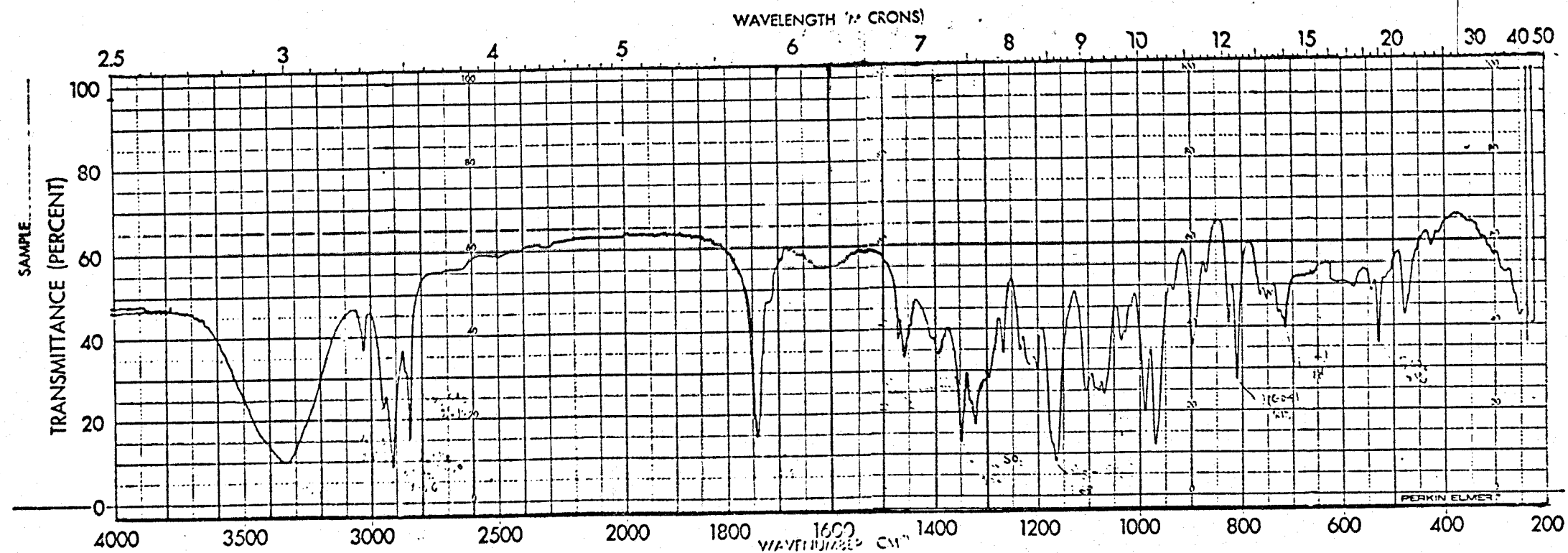


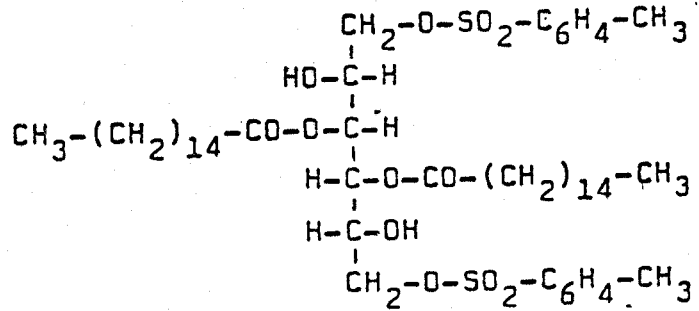
3,4-DI-O-ESTEAROIL-1,2,5,6-TETRA-O-ACETIL-D-MANITOL



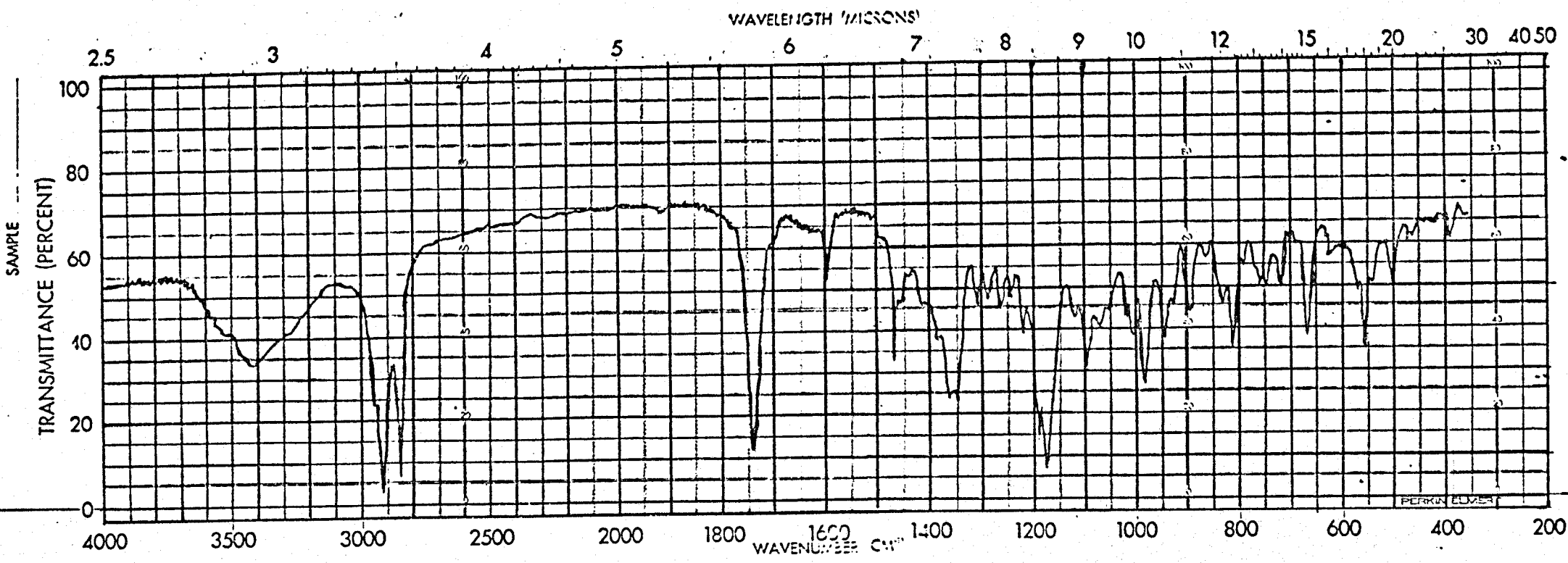


1-O-LAUROYL-6-O-MESIL-D-MANITOL





1,6-DI-O-TOSIL-3,4-DI-O-PALMITOIL-D-MANITOL



IV, CONCLUSIONES

- IV,1. Se han obtenido el 1-O-lauroil (miristoil, palmitoil)-D-manitol y el 1,6-di-O-palmitoil-D-manitol por esterificación selectiva del manitol con cloruros de ácidos grasos en piridina.
- IV,2. Se describe la preparación del 3-O-octanoil(miristoil, palmitoil)-D-manitol por monoesterificación del 1,2:5,6-di-O-isopropilidén-D-manitol en piridina con los correspondientes cloruros de ácidos grasos seguida de hidrólisis ácida.
- IV,3. Se describe la preparación del 3,4 -di-O-octanoil(miristoil, palmitoil, estearoil)-D-manitol por diesterificación del 1,2:5,6-di-O-isopropilidén-D-manitol en piridina con los correspondientes cloruros de ácidos grasos seguida de hidrólisis ácida.
- IV,4. Se describe la preparación del 2,5-di-O-octanoil(palmitoil, estearoil)-D-manitol por esterificación del 1,3:4,6-di-O-bencilidén-D-manitol en piridina con los correspondientes cloruros de ácidos grasos seguida de hidrólisis ácida.
- IV,5. Se describe la preparación del 1,2,5,6-tetra-O-palmitoil-D-manitol por esterificación del 3,4-O-isopropilidén-D-manitol con cloruro de ácido palmítico seguida de hidrólisis ácida.
- IV,6 Se describe la preparación de los siguientes derivados acetilados: 2,3,4,5,6-penta-O-acetil-1-O-palmitoil-D-manitol,

1,2,4,5,6-penta-O-acetil-3-O-palmitoil-D-manitol, 2,3,4,5-tetra-O-acetil-1,6-di-O-palmitoil-D-manitol y 1,2,5,6-tetra-O-acetil-3,4-di-O-estearoil-D-manitol.

- IV,7. Los nuevos esteres grasos del D-manitol y los derivados acetilados mencionados se han caracterizado por sus análisis elementales, puntos de fusión, datos cromatográficos, poderes rotatorios y espectroscopía de infrarrojo.
- IV,8. Las estructuras de los esteres grasos del D-manitol se han demostrado mediante las técnicas de valoración oxidativa con metaperyodato sódico.
- IV,9 Se describe la preparación del 1-O-lauroil-6-O-mesil-D-manitol y el 1-O-miristoil-6-O-tosil-D-manitol por monomesilación y monotosilación selectiva de los correspondientes 1-O-acil-D-manitoles.
- IV,10. Se describe la preparación del 3,4-di-O-miristoil-D-manitol, del 3,4-di-O-palmitoil-1,6-di-O-tosil-D-manitol y del 2,5-di-O-palmitoil-1,6-di-O-mesil-D-manitol por dimesilación y ditosilación selectiva de los correspondientes di-O-acil-D-manitoles.
- IV,11. Se describe la preparación del 3,4-di-O-miristoil-(palmitoil)-1,2,5,6-tetra-O-mesil-D-manitol y del 2,5-di-O-palmitoil-1,3,4,6-tetra-O-mesil-D-manitol por tetramesilación de

los correspondientes 3,4(2,5)-di-O-acil-D-manitoles.

IV,12. Los nuevos esteres mixtos sulfónicos y grasos del D-manitol se han caracterizado por sus puntos de fusión, datos cromatográficos, poderes rotatorios y espectroscopía infrarroja.

BIBLIOGRAFIA

- 1) O.M.Friedman y E.Boger: J.Am.Chem.Soc., 81, 3750 (1959);
H.Arnold, F.Bourseaux y N.Brock, Naturwiss., 45, 64 (1958);
R.Gross y K.Lambers, Naturwiss. 45, 66 (1958).
- 2) J.Meyer y J.P.Weinman: J.Histochem. and Chytochem., 1,
305 (1953); 5, 393 (1957).
- 3) M.H.Benn, L.N.Owen y A.M.Creighton: J.Chem.Soc. 2800 (1958)
- 4) H.E.Skipper y L.L.Bennet: Ann.Rev.Biochem., 137 (1958)
- 5) A.R.Grathorn y C.D.Hunter: Biochem.J., 67, 37 (1957)
- 6) M.Berthelot: Compt rend., 41, 452 (1855).
- 7) W.R.Bloor; J.Biol. Chem. 11, 141 (1912); C.A. 10, 628.
- 8) J.D.Brandner, R.H.Hunter, M.D.Brewster y R.E.Bonner; Ind.
Eng. Chem., 37, 809 (1945).
- 9) G.Muralti; Bull.Chim.Farm., 88, 413 (1949).
- 10) G.Nicoud; J.Rech.Centre Natl.Rech.Sci., Lab. Bellevue (Pa-
ris), 227 (1950).
- 11) W.L.Kubie, J.L.O'Donnell, H.M.Teeter y J.C.Cowan; J.Am.
Oil Chem.Soc., 40, 105 (1963)
- 12) G.R.Ames; Chem. Rev., 541 (1960)
- 13) F.R.Benson; "Nonionic Surfactants", pag.262. M.Dekker,
Inc., New York, 1967.
- 14) O.Schmidt y E.Meyer (I.G.Farbenindustrie, A.G.), Pat. Ger.
544.921 (1930), C.A. 26, 3633.
- 15) O.Schmidt y E.Meyer (I.G.Farbenindustrie, A.G.), Pat. U.S.
1.959.930 (1934).

- 16) J.B.Martin (Procter and Gamble Co.); Pat. U.S. 2.997.492 (1961). C.A. 56, 1546i.
- 17) J.C.Woolton (Procter and Gamble Co.); Pat. U.S. 3.138.463 (1964). C.A. 61, 6287d
- 18) W.F.Huber (Procter and Gamble Co.); Pat. U.S. 2.997.493 (1961). C.A. 56, 1546i
- 19) Howards of Ilford Ltd. Pat. Britisch 872.507 (1961). C.A. 56, 4853b.
- 20) E.Reinefeld y Klauenberg; Tenside, 5, 267 (1968).
- 21) J.E.Christensen y L.Goodman, Carbohyd. Res., 7, 510 (1968)
- 22) H.B.Sinclair, Carbohyd. Res. 12, 150 (1970).
- 23) D.J.Brecknell, R.M.Carman y J.J.Kibby; Aust.J.Chem, 29, 1749 (1976).
- 24) L.F.Wiggins; J. Chem. Soc., 13 (1946)
- 25) L.Malaprade; Compt. rend., 186, 392 (1928); Bull. Soc. Chim. France, 43, 683 (1928).
- 26) J.M.Bobbit; Adv.Carbohyd. Chem., 11, 91 (1956).
- 27) P.F.Fleury and J.Lange; J.Pharm.Chim., 17,107,196 (1933).
- 28) E.Muller and O.Friedberger; Ber., 35, 2652 (1902).
- 29) E.L.Hirst y J.K.N.Jones; J. Chem. Soc. 1659 (1949).
- 30) L.A.Elson; "Radiation and radiomimetic chemicals", Ed. Butterworths, London 1963:
- 31) E.Boesen y W.Davis; "Cytotoxic Drugs inthe treatment of Cancer", Ed. Edward Arnold, London 1969.

- 32) A.Haddow, G.M.Timmis y S.S.Brown; *Nature*, 182, 1164 (1958).
- 33) L.Varga, O.Fehér, T.Horváth, L.Toldy y J.Kuszmán; *Acta Chim. Hung.*, 25, 361 (1960).
- 34) S.S.Brown y G.M.Timmis; *J. Chem. Soc.*, 3656 (1961).
- 35) G.M.Timmis y S.S.Brown; *Biochem. Pharmacol.*, 3, 247 (1960).
- 36) C.Sellei y S.Eckhardt; *Acta med. Scand.*, 170, 511 (1961).
- 37) L.Nemeth y F.Gal; *Arzneimitell-Forsch.*, 12, 197 (1962).
C.A. 63, 3498.
- 38) E.Gati; *Int. Cancer J.*; 3; 260 (1968); C.A. 68, 85927j.
- 39) A.Jenery, J.Szabo y T.Valyi-Nagy; *Neoplasma*, 15, 231 (1968)
C.A. 69, 66031s.
- 40) B.Kellner y L.Németh; *British J. Cancer*, 13, 469 (1959).
- 41) G.Mungyerova, O.Babusikova, F.Kalafut y K.Jacz; *Neoplasma*,
12, 289 (1965); C.A. 64 5584.
- 42) C.Sellei y S.Eckhardt; *Intern. Symp. Chemotherapy, Naples*,
3, 263 (1961); C.A. 60, 7339.
- 43) M.Jarman, W.C.J.Ross; *Chem. Ind. (London)* 1789 (1967).
- 44) L.Institoris, L.Nemeth, S.Somfai, F.Gal, I.Hercsei, S.Zaka
y B.Kellner; *Neoplasma*, 17, 15 (1970); C.A. 72, 130705f.
- 45) W.Davis y W.C.J.Ross; *Biochem. Pharmacol.* 12, 915 (1963).
C.A. 59, 15857.
- 46) T.Horváth y L.Vargha; *Carbohydr. Res.*, 16, 253 (1971).
- 47) R.S.Tipson; *Advan. Carbohydr. Chem.*, 8, 107 (1953).

- 48) D.H.Ball y F.W.Parrish; Advan. Carbohyd. Chem., 23, 233
(1968).
- 49) D.H.Ball y F.W.Parrish; Advan. Carbohyd. Chem., 24, 139
(1969).
- 50) Stahl y col., J.M. Bobbit; "Thin Layer Chromatography", Reinhold Publishing Co., New York and London (1963).
- 51) E. Baer; Biochemical Preparations, vol. 2, 31 (1952).

INDICE

I.	<u>Introducción</u>	pag. 5
II.	<u>Parte teórica</u>	12
II,1	Esteres grasos de hexitoles	
II,1,1.	Antecedentes bibliograficos	13
II,2.	Nuevas investigaciones sobre esterres grasos del D-manitol	18
II,2,1.	1-O-Acil-D-manitoles y 1,6-di-O-acil-manitoles	19
II,2,2.	3-O-Acil-D-manitoles	22
II,2,3.	3,4-Di-O-acil-D-manitoles	25
II,2,4.	2,5-Di-O-acil-D-manitoles.	27
II,2,5.	1,2,5,6-Tetra-O-acil-D-manitoles.	30
II,3.	Análisis estructural de los esterres grasos del D-manitol mediante valoración oxidativa.	32
II,3,1.	Introducción	32
II,3,2.	Determinación del consumo de oxidante	33
II,3,3.	Determinación del ac. fórmico producido	40
II,4.	Derivados mesilados de polioles.	45
II,5.	Esterres sulfónicos y grasos del D-manitol.	50
II,5,1.	1-O-Acil-6-O-mesil(tosil)-D-manitoles.	51
II,5,2.	3,4-Di-O-acil-1,6-di-O-mesil(tosil)-manitoles.	52
II,5,3.	2,5-Di-O-acil-1,6-di-O-mesil-D-manitoles.	53
II,5,4.	3,4-Di-O-acil-1,2,5,6-tetra-O-mesil-D-manito- les y 2,5-di-O-acil-1,3,4,6-tetra-O-mesil-D- manitoles	54

III.	<u>Parte experimental</u>	55
III,1.	Métodos generales	
III,1,1.	Técnicas generales de laboratorio.	56
III,1,2.	Cromatografía en capa fina.	56
III,1,3.	Rotaciones ópticas.	57
III,1,4.	Espectros de absorción en el IR	57
III,1,5.	Valoración oxidativa de las cadenas polihidro.	57
III,2.	Productos comerciales.	59
III,3.	Isopropilidén y bencilidén derivados del D-manitol	60
III,3,1.	1,2:5,6-Di-O-isopropilidén-D-manitol.	60
III,3,2.	3,4-O-Isopropilidén-D-manitol.	64
III,3,3.	1,3:4,6-Di-O-bencilidén-D-manitol.	66
III,4.	Monoesteres grasos del D-manitol	
III,4,1.	1-O-Lauroil-D-manitol	68
III,4,2.	1-O-Miristoil-D-manitol.	70
III,4,3.	1-O-Palmitoil-D-manitol.	72
III,4,4.	2,3,4,5,6-Penta-O-acetil-1-O-palmitoil-D-manitol	74
III,4,5.	3-O-capriloil-D-manitol.	75
III,4,6.	3-O-Miristoil-D-manitol	77
III,4,7.	3-O-Palmitoil-D-manitol.	79
III,4,8.	1,2,4,5,6-Penta-O-acetil-3-O-palmitoil-D-manitol.	81
III,5.	Diesteres grasos del D-manitol	
III,5,1.	1,2:5,6-Di-O-isopropilidén-3,4-di-O-miristoil-D-manitol	82

III,5,2.	1,2:5,6-Di-O-isopropilidén-3,4-di-O-palmitoil-D-manitol	84
III,5,3.	1,2:5,6-Di-O-isopropilidén-3,4-di-O-estearoil-D-manitol	85
III,5,4.	1,3:4,6-Di-O-bencilidén-2,5-di-O-palmitoil-manitol	86
III,5,5.	1,3:4,6-Di-O-bencilidén-2,5-di-O-estearoil-manitol	87
III,5,6.	3,4-Di-O-capriloil-D-manitol.	88
III,5,7.	3,4-Di-O-miristoil-D-manitol.	90
III,5,8.	3,4-Di-O-palmitoil-D-manitol.	92
III,5,9.	3,4-Di-O-estearoil-D-manitol	93
III,5,10.	1,2,5,6-Tetra-O-acetil-3,4-di-O-estearoil-D-manitol	95
III,5,11.	1,6-Di-O-palmitoil-D-manitol.	97
III,5,12.	2,3,4,5-Tetra-O-acetil-1,6-di-O-palmitoil-manitol	98
III,5,13	2,5-Di-O-capriloil-D-manitol.	99
III,5,14.	2,5-Di-O-palmitoil-D-manitol.	100
III,5,15.	2,5-Di-O-palmitoil-1,3,4,6-tetra-O-acetil-manitol	101
III,5,16.	2,5-Di-O-estearoil-D-manitol.	102
III,6.	Tetraesteres grasos del D-manitol	
III,6,1.	1,2,5,6,-Tetra-O-palmitoil-D-manitol.	103
III,7.	Mesil y tosil derivados de los esterres grasos del D-manitol	
III,7,1.	1-O-Lauroil-6-O-mesil-D-manitol	105
III,7,2.	1,6-Di-O-mesil-3,4-di-O-miristoil-D-manitol.	106

III,7,3.	1,6-Di-O-mesil-2,5-di-O-palmitoil-D-manitol.	107
III,7,4.	1,2,5,6-Tetra-O-mesil-3,4-di-O-miristoil-manitol	108
III,7,5.	1,2,5,6-Tetra-O-mesil-3,4-di-O-palmitoil-manitol	109
III,7,6.	1,3,4,6-Tetra-O-mesil-2,5-di-O-palmitoil-manitol	110
III,7,7.	1-O-Miristoil-6-O-tosil-D-manitol.	111
III,7,8.	1-O-Miristoil-6-O-tosil-2,3,4,5-tetra-O-acetil- D-manitol.	112
III,7,9.	1,6-Di-O-tosil-3,4-di-O-palmitoil-D-manitol	113
III,8.	Espectros IR	114
IV.	<u>Conclusiones</u>	123
	<u>Bibliografía</u>	127
	<u>Indice</u>	132

FACULTAD DE FARMACIA

Reunido el Tribunal integrado por los abajo firmantes
en el día de la fecha, para juzgar la Tesis Doctoral de
D. Fernando Collantes de Terán Galacios
titulada "Anticancerosos Potenciales Esteros Suel.
fálicos y Grasas del D-Manitol"

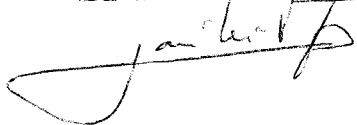
acordó otorgarle la calificación de SOBRESALIENTE
CUM LAUDE

Sevilla, 20 de Julio de 1.979

El Vocal,



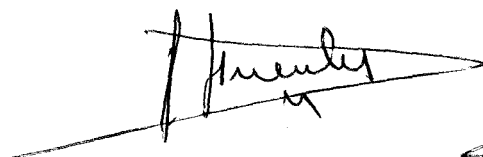
El Presidente,



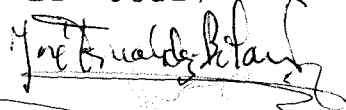
El Vocal,



El Secretario,



El Vocal,



El Doctorado,

