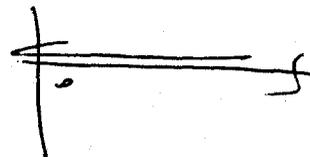


UNIVERSIDAD DE SEVILLA

DEPARTAMENTO DE QUIMICA ORGANICA

Y FARMACEUTICA

SINTESIS DE 1,3-OXATIANOS DERIVADOS DE AZUCARES

A handwritten signature consisting of a vertical line on the left, a horizontal line extending to the right, and a stylized flourish at the end.

Memoria presentada por el Licenciado
José Carlos Bueno Chalé, para optar
al Grado de Licenciado en Farmacia.

DEPARTAMENTO DE QUIMICA ORGANICA

Y FARMACEUTICA

Los Directores:



Fdo: Francisco Zorrilla Benítez y Fernando Iglesias Guerra

Profesores Titulares del Dpto. de Química Orgánica y Farmacéutica
de la Facultad de Farmacia, Universidad de Sevilla.

El autor desea expresar su agradecimiento a los Profesores Francisco Zorrilla Benítez y Fernando Iglesias Guerra por la dirección y ayuda prestada.

Al Profesor Felipe Alcudia González por su acogida dentro del Grupo de Investigación que dirige: "Estereoquímica y Síntesis Asimétrica" y su constante estímulo.

Al Servicio de Espectrometría de Masas de La Universidad de Sevilla por los espectros realizados.

Al Dpto. de Química Orgánica de la Facultad de Química de la Universidad de Sevilla por las facilidades dadas para el uso de algunos medios de investigación.

A todos los compañeros del Dpto. de Química Orgánica y Farmacéutica por su ayuda y colaboración.

Al C.I.C.Y.T. por la financiación del Proyecto de Investigación, "Aplicaciones de la Síntesis Asimétrica a la Preparación de Compuestos de Interés Biológico", PB87-0919, fecha de resolución 28/7/88, dentro del cual se incluye la presente Memoria.

A mi madre.



DEPARTAMENTO DE QUIMICA ORGANICA
Y FARMACEUTICA
FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD DE SEVILLA

JUAN ANTONIO GALBIS PEREZ, CATEDRATICO Y DIRECTOR DEL DEPARTAMENTO DE QUIMICA ORGANICA Y FARMACEUTICA DE LA FACULTAD DE FARMACIA DE LA UNIVERSIDAD DE SEVILLA

C E R T I F I C A: Que la Tesis de Licenciatura titulada: --
"Síntesis de 1,3-oxatianos derivados de azúcares", presentado por D. JOSE CARLOS BUENO CHALE para optar al grado de Licenciado en Farmacia, ha sido realizada en el Departamento de Química Orgánica y Farmacéutica de esta Universidad bajo la dirección de los Doctores D. Francisco Zorrilla Benítez y D. Fernando Iglesias Guerra.

Y para que así conste, expido y firmo el presente Certificado en Sevilla a diecinueve de Octubre de mil novecientos ochenta y nueve.



INDICE

1.-INTRODUCCION	1
2.- ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS.....	3
2.1.- Influencia de los átomos de azufre sobre la creación de átomos de carbono nucleófilos en posición α	3
2.2.- Utilización de carbaniones azufrados en Síntesis Orgánica.....	4
2.3.- Empleo de 1,3-ditianos y 1,3-oxatianos en Síntesis Asimétrica.....	5
2.4.- Preparación de 1,3-oxatianos.....	13
3.- PARTE TEORICA.....	14
3.1.- Consideraciones preliminares.....	14
3.2.- Utilización de 1,3-oxatianos derivados de azúcares en Síntesis Asimétrica.....	16

3.3.- Preparación de 1,3-oxatianos derivados de Monosacáridos.....	18
3.3.1.- Preparación de metil 6-desoxi-4-O,6-S-metilen-2,3-O-dimetil-6-tio- α -D-glucopiranosido (15).....	18
3.3.1.1.- Síntesis de precursores con azufre en C-6 del anillo del azúcar.....	18
3.3.1.2.- Creación del anillo de oxatiano.....	23
3.3.2.- Preparación de metil 6-desoxi-4-O,6-S-metilen-6-tio- α -D-glucopiranosido 16.....	29
3.3.2.1.- Preparación de metil 2,3,4-tri-O-acetil-6-desoxi-6-S-(etoximetil)-6-tio- α -D-glucopiranosido 37.....	31
3.3.2.2.- Preparación de metil 6-desoxi-6-S-(etoximetil)-6-tio- α -D-glucopiranosido 40 y su ciclación a 16.....	32
3.4.- Determinación de estructuras.....	32
4.- PARTE EXPERIMENTAL.....	33
4.1.- Métodos Generales.....	33
4.2.- Materias Primas.....	35
4.2.1.- Metil α -D-glucopiranosido.....	35
4.2.2.- Metil 4,6-O-benciliden- α -D-glucopiranosido 17.....	35
4.2.3.- Metil 4,6-O-benciliden-2,3-di-O-metil- α -D-glucopira-	

nósido 18.....	35
4.2.4.- Metil 2,3-di- <i>O</i> -metil- α - <i>D</i> -glucopiranosido 19.....	35
4.2.5.- Metil 2,3-di- <i>O</i> -metil-6- <i>O</i> -tosil- α - <i>D</i> -glucopiranosido. 20.	35
4.2.6.- Metil 4- <i>O</i> -acetil-2,3-di- <i>O</i> -metil-6- <i>O</i> -tosil- α - <i>D</i> -glucopiranosido 21.....	36
4.2.7.- Metil 4,6-di- <i>O</i> , <i>S</i> -acetil-6-desoxi-2,3-di- <i>O</i> -metil- α - <i>D</i> -glucopiranosido 22.....	36
4.2.8.- Metil 4- <i>O</i> -benzoil-6-bromo-6-desoxi-2,3-di- <i>O</i> -metil- α - <i>D</i> -glucopiranosido 23.....	36
4.2.9.- Metil 6- <i>O</i> -tosil- α - <i>D</i> -glucopiranosido 26.....	36
4.2.10.- Metil 2,3,4-tri- <i>O</i> -acetil-6- <i>O</i> -tosil- α - <i>D</i> -glucopiranosido 39.....	37
4.2.11.- Metil 2,3,4,6-tetra- <i>O</i> , <i>S</i> -acetil-6-desoxi-6-tio- α - <i>D</i> -glucopiranosido 41.....	37
4.3.- Nuevas experiencias, reacciones y medidas analíticas.....	37
4.3.1.- Síntesis de Metil 6-desoxi-4- <i>O</i> ,6- <i>S</i> -metilen-2,3-di- <i>O</i> -metil-6-tio- α - <i>D</i> -glucopiranosido 15.....	37
4.3.1.1.- Preparación de Metil 6-desoxi-6- <i>S</i> -(etoximetil)-2,3-di- <i>O</i> -metil-6-tio- α - <i>D</i> -glucopiranosido 32.....	37
4.3.1.2.- Preparación de Metil 6- <i>S</i> -acetil-4- <i>O</i> -benzoil-6-desoxi-2,3-di- <i>O</i> -metil-6-tio- α - <i>D</i> -glucopiranosido 24.....	39
4.3.1.3.- Preparación de Metil 6-desoxi-6- <i>S</i> -tert-butil-6-	

-tio- α -D-glucopiranosido 27.....	40
4.3.1.4.- Preparación de Metil 6-desoxi-2,3-di-O-metil-6-S- -tert-butil-6-tio- α -D-glucopiranosido 25.....	41
4.3.1.5.- Preparación de Metil 6-desoxi-4-O-(etoximetil)- -2,3-di-O-metil-6-S-tert-butil-6-tio- α -D-glucopiranosido 35....	42
4.3.1.6.- Reacciones de ciclación con formación de 15.....	43
4.3.1.6.1.- Ciclación de la sustancia 32.....	43
4.3.2.- Síntesis de metil 6-desoxi-4-O,6-S-metilen-6-tio- α -D- -glucopiranosido 16.....	44
4.3.2.1.- Preparación de metil 2,3,4-tri-O-acetil-6-desoxi-6-S- -tert-butil-6-tio- α -D-glucopiranosido 38.....	45
4.3.2.2.- Intento de síntesis de metil 2,3,4-tri-O-acetil-6- -desoxi-6-S-(etoximetil)-6-tio- α -D-glucopiranosido 37.....	46
4.3.2.3.- Preparación de metil 6-desoxi-6-S-(etoximetil)-6-tio- - α -D-glucopiranosido 40.....	46
4.3.2.4.- Ciclación de la sustancia 40 a 16.....	47
5.- APENDICE.....	49
6.- CONCLUSIONES.....	62
7.- BIBLIOGRAFIA.....	64

1.-INTRODUCCION

1.-INTRODUCCION

En los últimos veinte años se ha desarrollado de manera fulgurante una parte de la Química Orgánica que trata de manera específica de las bases filosóficas sobre la que se levanta la síntesis de las sustancias orgánicas. Así, lo que se denomina Síntesis Orgánica, constituye hoy en día una parte bien diferenciada dentro de la Química Orgánica, especialmente debido al desarrollo de lo que se denomina¹ *the disconnection or synthon approach to organic synthesis* que se aplica dentro de lo que constituye el *análisis retrosintético* de un problema de síntesis.

De manera específica dentro de la Síntesis Orgánica, existe una parcela que trata de la formación de centros quirales en las moléculas que interesan preparar, constituyendo lo que se denomina Síntesis Asimétrica².

En la presente memoria se describe la preparación de un nuevo tipo de auxiliar quiral para la síntesis de α -hidroxialdehidos quirales y sus derivados, siguiendo la estrategia ya utilizada por E. Eliel y colaboradores (Esquema I).

El tipo de auxiliar quiral que se ha preparado puede obtenerse fácilmente a partir de monosacáridos muy abundantes con bajo coste. No obstante, para su utilización en Síntesis Asimétrica, deberán cumplirse los siguientes requisitos³ en las reacciones en que se emplee:

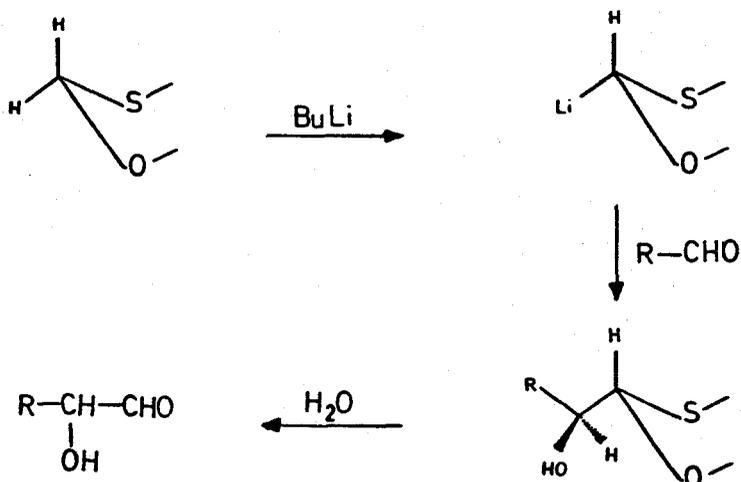
1.- Los procesos de síntesis deben caracterizarse por una alta estereoselectividad. Sólo se consideran adecuados si el exceso enantiomérico (e.e.) es superior al 85%.

2.- La separación del auxiliar quiral -etapa donde se produce realmente la sustancia deseada como producto final- debe poder llevarse a cabo sin que se produzca racemización apreciable en el centro quiral.

3.- La recuperación del auxiliar quiral debe producirse con buen rendimiento y sin pérdida de pureza óptica.

4.- El auxiliar quiral debe tener una buena disponibilidad -fácil preparación a bajo costo- y alta pureza enantiomérica.

5.- El rendimiento global de la síntesis debe ser aceptable.



ESQUEMA I

2.- ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS

2.- ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS.

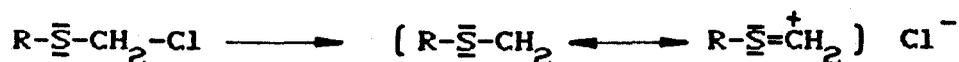
2.1.- Influencia de los átomos de azufre sobre la creación de átomos de carbono nucleófilos en posición α .

Debido a sus características electrónicas el azufre posee esencialmente las propiedades de los elementos no metálicos y su comportamiento no está excesivamente alejado del que presenta el átomo de oxígeno. Las diferencias más importantes con éste pueden ser relacionadas fundamentalmente con las siguientes con:

a) Una menor electronegatividad en el átomo de azufre que hace disminuir el carácter iónico de sus enlaces con respecto a los del átomo de oxígeno.

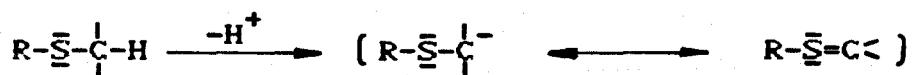
b) La posibilidad en el átomo de azufre de utilizar orbitales d , lo cual no es posible en el de oxígeno, y que permite la formación de sustancias con un grado de coordinación superior, como en $SO_4^{=}$ y SF_6 .

c) Aunque su capacidad de estabilizar una carga positiva es menor que en el átomo de oxígeno, todavía puede asistir la salida de un nucleófilo si la geometría lo permite:

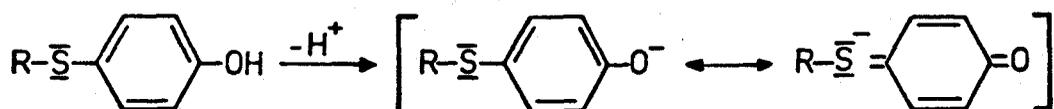


d) Es muy conocida la susceptibilidad del átomo de azufre frente a los oxidantes, tal como lo demuestra la fácil formación de sulfóxidos, sulfonas, etc.

e) La tendencia del átomo de azufre a tomar valencia superior a dos y a utilizar orbitales *d* vacantes como aceptores de electrones, le permite jugar un importante papel en la estabilización de cargas negativas en los átomos directamente unidos a él.



Este mismo efecto explica el fuerte incremento de la acidez de los fenoles cuando tienen grupos alquiltio o ariltio como sustituyentes en las posiciones *para*.

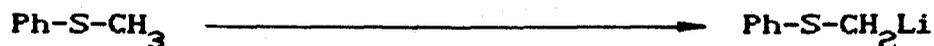


Este efecto se incrementa fuertemente si el azufre se encuentra oxidado al grado de sulfóxido o sulfona, ya que los átomos de oxígeno incrementan la electronegatividad del mismo.

2.2.- Utilización de carbaniones azufrados en Síntesis Orgánica.

Son numerosos los ejemplos que se encuentran en la literatura⁴ donde se emplean carbaniones azufrados en esquemas de síntesis. Aquí sólo haremos referencia a algunos casos donde el átomo de azufre se encuentra en su estado de oxidación más bajo.

Generalmente el carbanión se genera a temperaturas entre -10° y -30°C , e incluso más bajas, empleándose bases como BuLi, $\text{LiN}(\text{Pr}^i)_2$, NaH y Bu^tOK en la mayoría de los casos. El átomo de carbono que sufre la desprotonación puede encontrarse mono, di o trisustituído, formando parte tanto de una cadena acíclica como cíclica.



(En todos los casos BuLi fue la base utilizada)

En el ESQUEMA II se representan algunas reacciones en las que estos carbaniones han sido empleados.

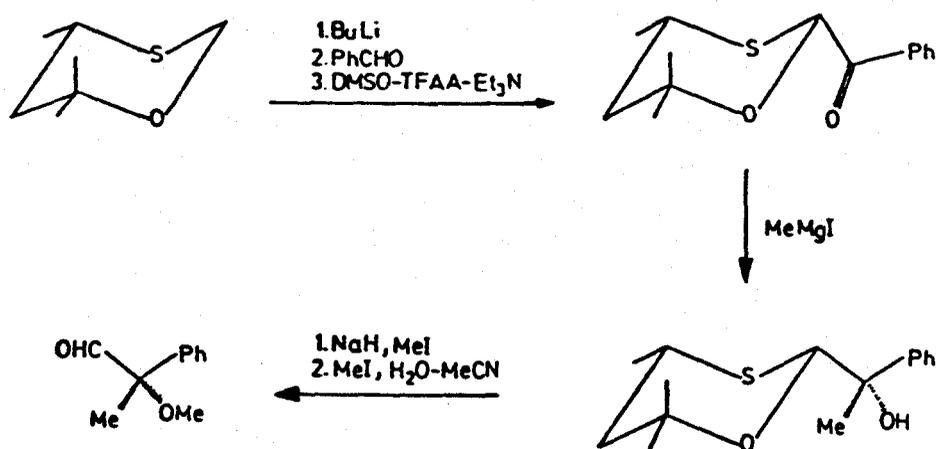
Es importante hacer notar que los carbaniones derivados de 1,3-ditiolano no suelen ser estables en las condiciones de formación, observándose una apertura del anillo. En presencia de un agente alquilante se obtiene con buenos rendimientos el correspondiente tiocarboxilato. Únicamente en el caso en que el grupo R pueda deslocalizar por conjugación el par de electrones (por ejemplo $\text{R}=\text{-COOEt}$), muestran utilidad como substratos en este tipo de síntesis. (Véase ESQUEMA II).

2.3.- Empleo de 1,3-ditianos y 1,3-oxatianos en Síntesis Asimétrica.

El empleo de estos substratos en Síntesis Asimétrica se debe fundamentalmente a Eliel y col.⁵⁻⁷ que observaron una

elevada estereoselectividad en las reacciones de alquilación de los derivados litiados de 1,3-ditianos que existían en una conformación rígida. Así, por ejemplo, el *cis*-4,6-dimetil-1,3-ditiano produce casi únicamente productos de sustitución en C-2 en disposición ecuatorial, con una pureza estereoisomérica generalmente superior al 99.5%.

Desafortunadamente, aunque se ensayaron 1,3-ditianos quirales para llevar a cabo verdaderas síntesis asimétricas, tal como uno de los enantiómeros del 4,4,6-trimetil-1,3-ditiano, con resultados excelentes en lo que se refiere a los excesos enantioméricos, la separación del reactivo auxiliar quiral -para obtener finalmente la sustancia deseada- no pudo llevarse a cabo de una manera adecuada. Este grave inconveniente pudo ser soslayado con el empleo de 1,3-oxatianos quirales⁸, ya que estos no sólo reaccionan con estereoselectividad similar a los anteriores sino que además, la separación del producto final se ve considerablemente facilitada. ESQUEMA III.



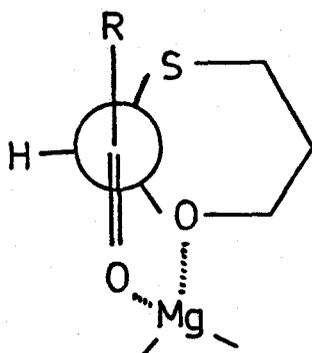
ESQUEMA III

La reacción del compuesto carbonílico con yoduro de metilmagnesio transcurre con una diastereoselectividad mayor

del 99%, y en el proceso indicado, donde el 1,3-oxatiano de partida posee un 44% de exceso enantiomérico, produce un aldehído con el mismo exceso enantiomérico, lo que significa que el proceso global es totalmente estereoselectivo, dentro de los límites analíticos.

Es importante destacar que la formación del quelato entre el oxatiano, el átomo de oxígeno carbonílico y el de magnesio se hace a través del oxígeno del heterociclo, lo que se puede explicar teniendo en cuenta que el magnesio (ácido duro) se quela de manera preferente con bases duras (átomo de oxígeno), ya que el azufre es una base blanda.

Estos mismos autores⁹ han mostrado diversos casos de reacciones altamente estereoselectivas entre una serie de reactivos de Grignard y 2-acil-1,3-oxatianos a -78°C , señalando que en estos procesos es el control cinético el responsable de los resultados obtenidos.

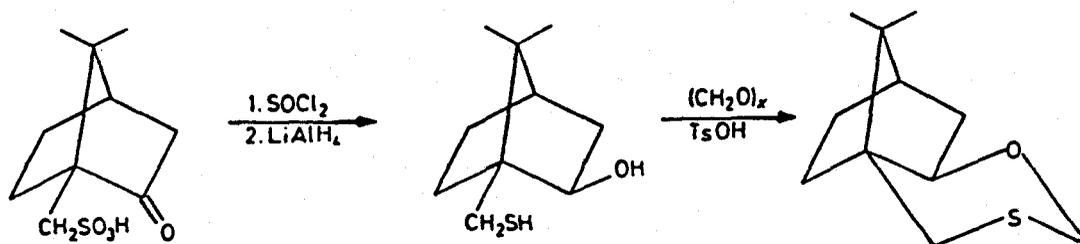


Formación del quelato entre el oxatiano y el magnesio

No obstante lo hasta ahora comentado, para llevar a cabo una síntesis asimétrica eficaz desde un punto de vista preparativo, es necesario, por una parte, disponer de un

compuesto auxiliar quiral del 100% de exceso enantiomérico, y de otra, mejorar sensiblemente la última etapa del proceso donde se libera el producto final. El empleo de yoduro de metilo como agente activante de la hidrólisis (que transcurre a través de la formación de la correspondiente sal de sulfonio), hace que se produzca, en mayor o menor grado según los casos, racemización en el producto obtenido¹⁰.

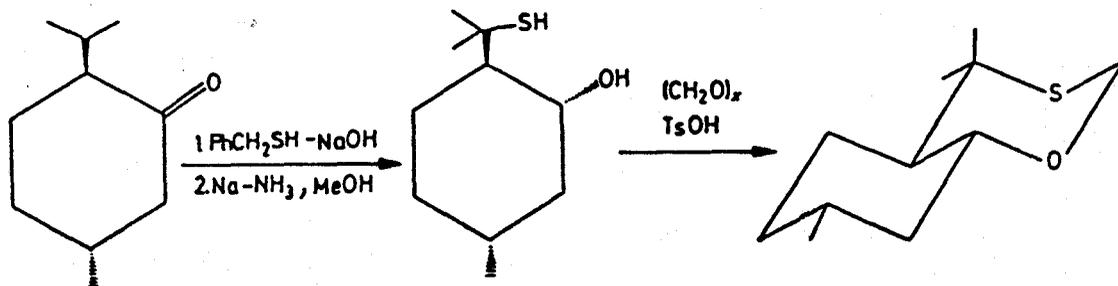
El problema de tener un auxiliar quiral con un exceso enantiomérico del 100% puede ser resuelto con facilidad si el anillo de 1,3-oxatiano se construye sobre un esqueleto adecuado de un producto quiral de origen natural. Esta aproximación se aplicó por primera vez al utilizar un derivado sulfónico de la canferona¹¹, según puede observarse en el ESQUEMA IV.



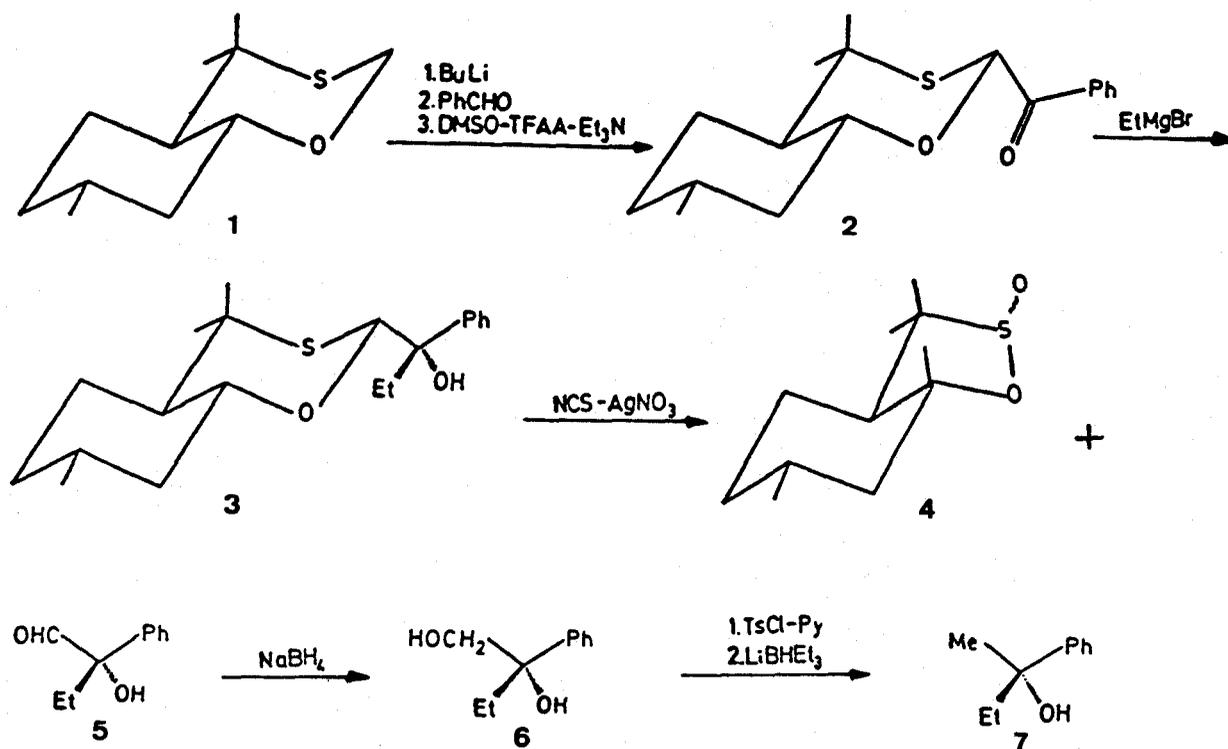
ESQUEMA IV

El empleo de este material de partida tiene como ventaja el hecho de que ambos enantiómeros son asequibles comercialmente, lo que se traduce en que la síntesis se hace muy versátil al poder obtenerse de manera independiente los dos enantiómeros del producto final. El ácido sulfónico se transforma en el correspondiente hidroxitiol (65%), una mezcla (10/55) de 10-mercaptoborneol y 10-mercaptoisoborneol, cuya separación y aislamiento debe ser llevada a cabo mediante cromatografía. El oxatiano derivado del 10-mercaptoisoborneol se transforma con facilidad en la correspondiente fenil cetona, la cual reacciona con el yoduro de metil magnesio con una elevada estereoselectividad. El producto final se obtiene con un exceso enantiomérico del 97%, pero el proceso de hidrólisis -tratamiento con yoduro de metilo y agua- adolece de gran lentitud.

Las investigaciones siguieron en el sentido de buscar un reactivo quiral mas asequible y tratar de encontrar una reacción de hidrólisis que no presente los inconvenientes de la utilización del yoduro de metilo. Eliel y Linch¹² prepararon un nuevo 1,3-oxatiano en tres etapas a partir de (+)-pulegona. Todas las etapas transcurren con buenos rendimientos, obteniéndose como mayoritario el producto que posee todos los sustituyentes en disposición ecuatorial, -producto del control termodinámico-, lo que conduce a una mayor proporción del isómero 7-mercaptomentol. Como ventaja adicional, puede señalarse que el oxatiano puede obtenerse fácilmente en forma cristalina con elevada pureza diastereoisomérica. El rendimiento global, calculado a partir de la (+)-pulegona es del 30%. (Véase ESQUEMA V).



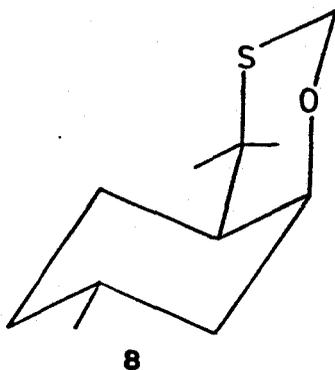
ESQUEMA V



ESQUEMA VI

Un ejemplo de aplicación se recoge en el ESQUEMA VI, donde puede observarse que la liberación del reactivo auxiliar quiral se lleva a cabo empleando NCS (*N*-clorosuccinimida) -en vez de yoduro de metilo- en presencia de nitrato de plata¹³. La sultina 4 obtenida permite su transformación en el hidroxitiol de partida por tratamiento con hidruro de aluminio y litio, que de nuevo puede utilizarse para la síntesis del oxatiano quiral.

La síntesis del enantiómero 7 puede conseguirse siguiendo el mismo esquema, aunque empleando como aldehído propanal y como magnesiano bromuro de fenil magnesio. Sin embargo, experimentalmente se encuentra que es más fácil lograr una alta estereoselectividad añadiendo bromuro de etil magnesio a las correspondientes cetonas. Esto se debe a que la adición de reactivos de Grignard a cetonas alifáticas solo se muestra altamente selectiva (sobre 95%) a temperaturas muy bajas (-78°C). Por ello, la alternativa que en principio parece más adecuada, la utilización de la enantiopulegona, [(-)-pulegona], sustancia que es muy cara¹⁴, no tiene utilidad práctica.

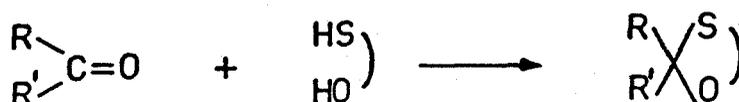


Se ha utilizado el diastereoisómero minoritario del oxatiano anterior 8 -obtenido también a partir de la (+)-pulegona junto a 1, del cual se separa de las aguas de

cristalización de aquél por HPLC- para la síntesis del enantiómero del glicol 6 con alta pureza enantiomérica¹⁵.

2.4. - PREPARACION DE 1,3-OXATIANOS.

La síntesis de 1,3-oxatianos se convierte en un problema relativamente sencillo de abordar si se reconoce a estos productos como derivados directos de los compuestos carbonílicos: aldehidos y cetonas.



En consecuencia, los 1,3-oxatianos podrían ser obtenidos por reacción de estos compuestos carbonílicos con hidroxitióles adecuados, bajo condiciones de una reacción de acetalación. Esto significa a su vez, que podrían utilizarse como precursores de estos aldehidos o cetonas todos aquellos que suelen ser utilizados para llevar a cabo estas transformaciones, por ejemplo: acetales, cetales, hidratos, *gem*-diacetatos, *gem*-dihaluros, diferentes especies poliméricas de aldehidos, etc.

Así, en esencia, el problema queda reducido a la buena disponibilidad de estos compuestos carbonílicos y de los hidroxitióles. La preparación de estos últimos se lleva a cabo utilizando la amplia panoplia de reacciones contemplada en la Química Orgánica para la preparación de alcoholes y tióles, lo que puede encontrarse fácilmente en la literatura básica de esta ciencia.

3.- PARTE TEORICA

3. - PARTE TEORICA.

3.1. - CONSIDERACIONES PRELIMINARES.

Los antecedentes que han sido presentados en el apartado 2 de esta Memoria permiten llegar fácilmente a varias conclusiones que exponemos de manera sucinta a continuación:

a). El empleo de 1,3-oxatianos en Síntesis Asimétrica parece ser un procedimiento adecuado para la creación de un centro quiral de manera altamente estereoselectiva, a través de la transformación de un grupo carbonílico en una función alcohol o alguna de sus derivadas.

b). La disponibilidad de los 1,3-oxatianos quirales necesarios se encuentra limitada en la actualidad a una serie muy exígua, lo que parece ser debido a:

b.1.). Es necesario utilizar productos de origen natural quirales con una funcionalidad adecuada, ya que estas funciones deberán ser compatibles con la aplicación a que se va a destinar el oxatiano derivado.

b.2.). Los procesos de purificación, separación y aislamiento que deben ser llevados a cabo en la preparación del oxatiano no son siempre fáciles de realizar en los casos hasta ahora considerados en la literatura.

c). Mientras que una serie enantiomérica de productos finales -por ejemplo la de configuración R- puede ser relativamente asequible, la contraria suele ser de difícil accesibilidad, tal como se ha mostrado para el caso del posible empleo de la (-)-pulegona y del oxatiano 8.

Teniendo en cuenta estas consideraciones, se ha pensado que algunos derivados sencillos de monosacáridos podrían ser útiles como productos de partida para la síntesis de 1,3-oxatianos que pudiesen ser empleados con éxito en la síntesis asimétrica que se está considerando. Las ventajas que podrían presentar estas sustancias, con respecto a otros precursores de origen natural son:

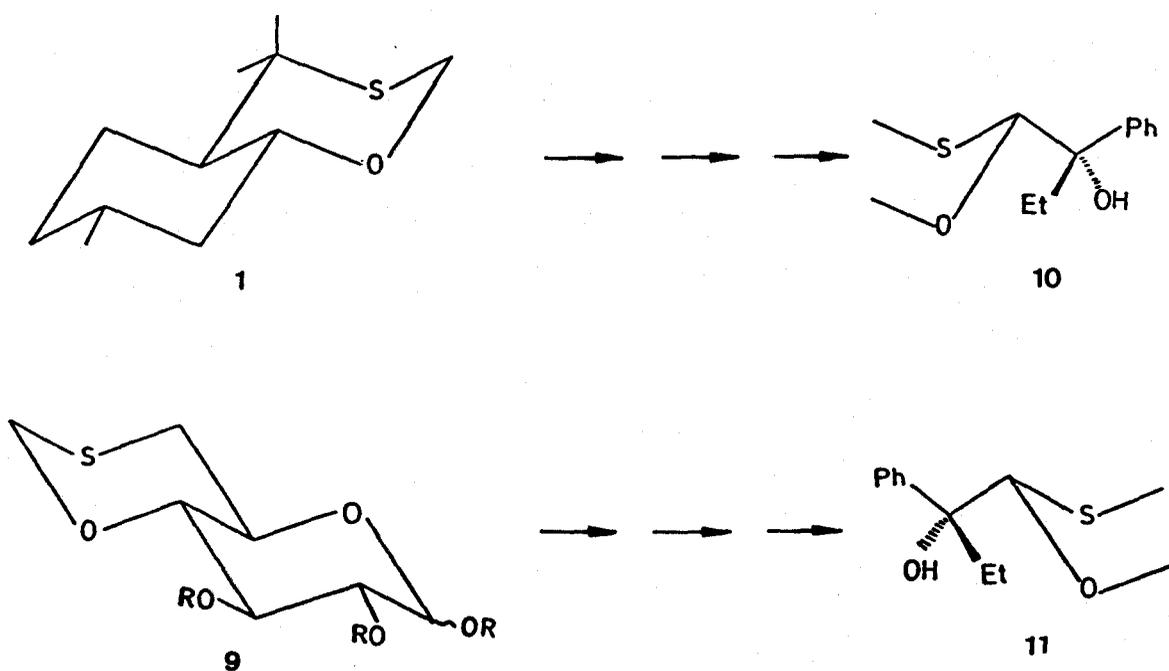
- a) Asequibilidad
- b) Gran variedad esteroisomérica
- c) Versatilidad
- d) 100% de pureza óptica

Los puntos a), b) y d) no requieren comentario, pues son bien conocidos como característicos de los monosacáridos y de muchos de sus derivados inmediatos. Con respecto a c) cabe indicar que fundamentalmente se refiere a la posibilidad de tener un mismo modelo de 1,3-oxatiano quiral con distintas propiedades físicas: solubilidad, cristalización, etc. Naturalmente esto se conseguiría mediante cambio en la naturaleza de los sustituyentes sobre los átomos de oxígeno de los grupos hidroxilo, sustituyentes que en todo caso deberán ser compatibles con el empleo que va a tener el oxatiano en síntesis.

3.2.- UTILIZACION DE 1,3-OXATIANOS DERIVADOS DE AZUCARES EN SINTESIS ASIMETRICA.

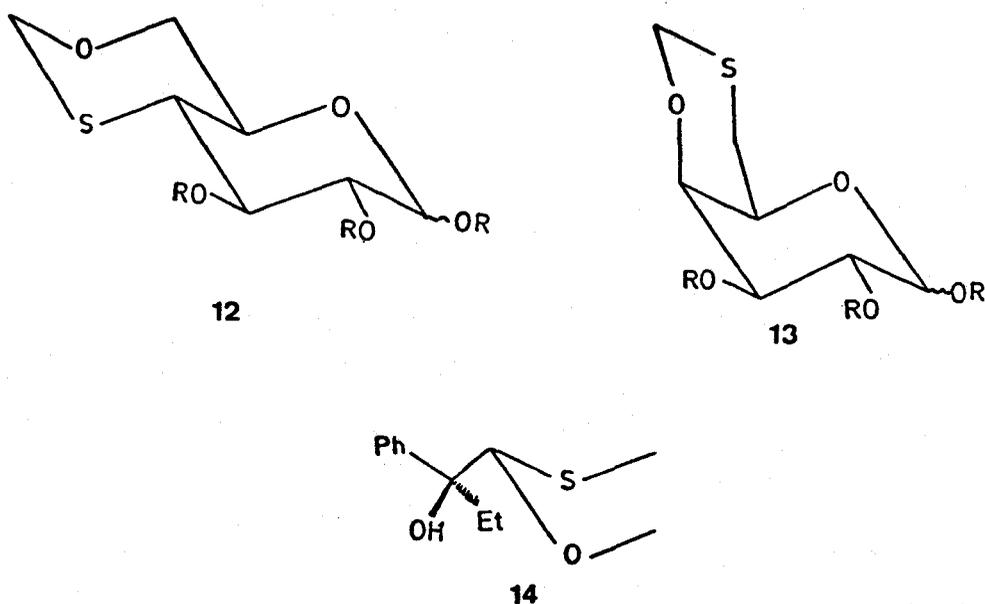
Creemos importante para la comprensión de nuestro trabajo incluir en este punto una breve descripción de la potencialidad de estas sustancias en Síntesis Asimétrica, por comparación con los trabajos llevados a cabo por Eliel y col.

Ya que la *D*-glucosa es el monosacárido más extendido en la Naturaleza y de más fácil adquisición parece que lo más adecuado sería ceñirnos en nuestro comentario a su utilización en este esquema de síntesis. A su vez, como el oxatiano debe tener una estructura rígida, para un empleo eficaz en síntesis asimétrica, parece inmediato que la unión entre el anillo del azúcar propiamente dicho y el de 1,3-oxatiano deba ser de tipo 1,2-*trans* diecuatorial. Esto nos llevaría al modelo representado en 9.



El fragmento de 1,3-oxatiano así formado es del tipo "imagen especular" con respecto al mayotitario obtenido por Eliel y col.¹² a partir de la (+)-pulegona, lo cual significa que la utilización del mismo permitiría la preparación de α -hidroxialdehidos de configuración opuesta a la del producto 5, preparado a partir del auxiliar 8 con rendimiento global pequeño¹⁵.

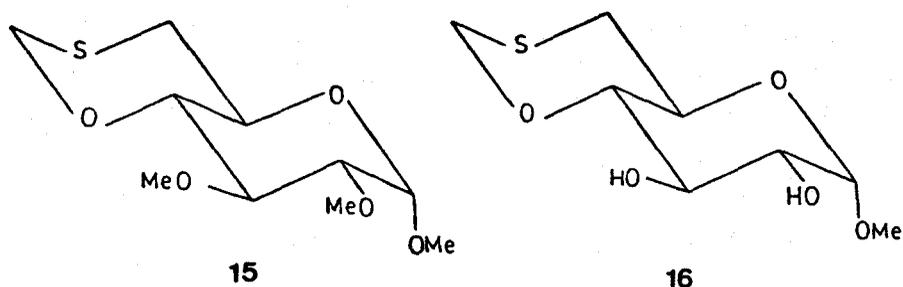
La preparación de la serie enantiomérica de ésta, es decir, la que Eliel y col. preparan con relativa facilidad, tendría que abordarse a través de substratos oxatiánicos que fuesen "enantiómeros" del anteriormente mencionado: derivados de la 4-desoxi-4-tio-D-glucosa 12 ó de la 6-desoxi-6-tio-D-galactosa 13.



Como puede apreciarse, 14 es idéntico a 10 y "enantiómero" de 11.

3.3.- PREPARACION DE 1,3-OXATIANOS DERIVADOS DE MONOSACARIDOS.

En la presente Memoria se describe la preparación de dos modelos de 1,3-oxatianos que podrían ser utilizados en Síntesis Asimétrica. Estos son los representados en 15 y 16, y aunque, desde un punto de vista meramente estructural, ambos compuestos pertenecen a una misma familia, la exposición de los métodos que llevan a su formación conviene hacerla de manera separada.



3.3.1.- PREPARACION DE METIL 6-DESOXI-4-O,6-S-METILEN-2,3-O-DIMETIL-6-TIO- α -D-GLUCOPIRANOSIDO (15).

3.3.1.1.- SINTESIS DE PRECURSORES CON AZUFRE EN C-6 DEL ANILLO DEL AZUCAR.

El producto de partida más sencillo para la preparación de 15, donde la configuración final está ya prefijada, es el metil α -D-glucopiranosido. El elegir el glucósido de configuración α frente al β , se debe a que el primero es una sustancia fácilmente asequible, tanto por síntesis en el laboratorio, como comercialmente.

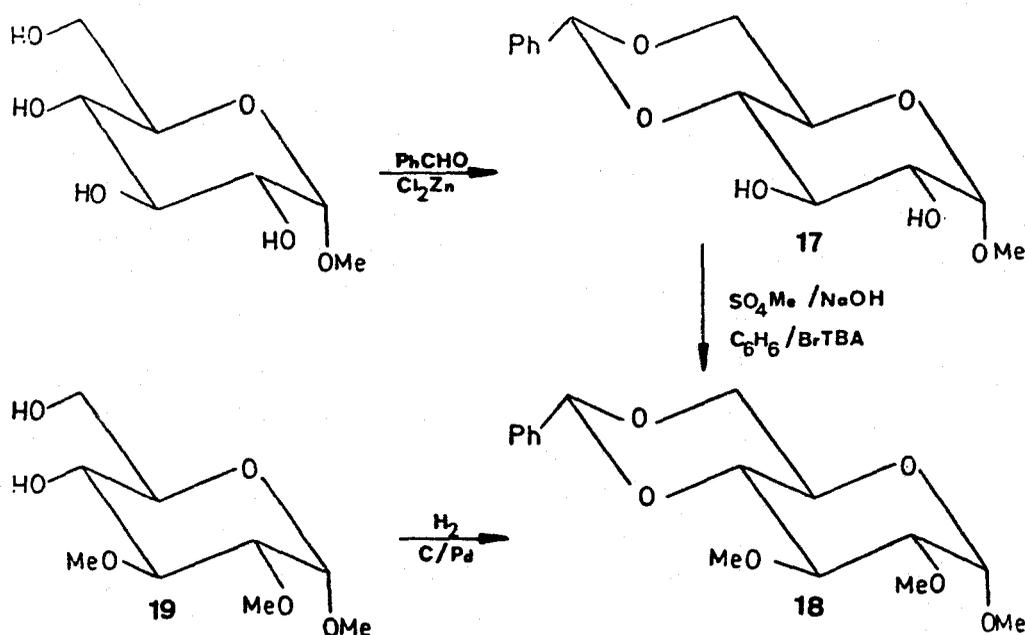
En realidad, el proceso de síntesis debe tener en cuenta dos etapas bien diferenciadas:

a) Protección de los grupos hidroxilos en C-2 y C-3 del anillo de azúcar, y

b) Creación del anillo de oxatiano sobre las posiciones C-4 y C-6 del glucósido.

La protección de los grupos hidroxilos en C-2 y C-3 se hace necesaria debido a que éstos pueden ser incompatibles con la utilización de estos modelos en las reacciones de Síntesis Asimétrica. Se ha elegido su eterificación, ya que éste tipo de protección parece adecuado al fin previsto, y dentro de ella la formación de éter metílico por ser la más utilizada dentro del campo de los carbohidratos.

La ruta de síntesis seguida se recoge en ESQUEMA VII. La preparación de metil 4,6-O-bencilidén- α -D-glucopiranosido 17

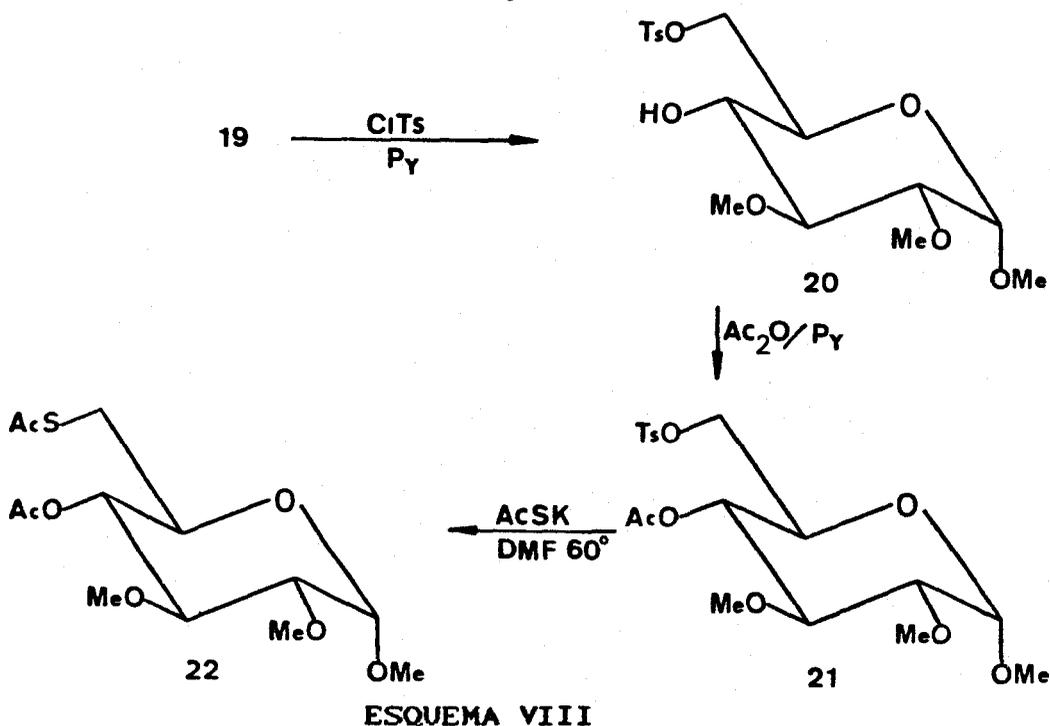


ESQUEMA VII

se lleva a cabo con buenos rendimientos¹⁶ (53%), al igual que la eterificación¹⁷ (80%) que lleva a la formación de metil 2,3-di-O-metil-4,6-O-bencilidén- α -D-glucopiranosido 18. La hidrogenación catalítica en presencia de paladio soportado sobre carbón conduce al producto deseado metil 2,3-di-O-metil- α -D-glucopiranosido 19 con excelente rendimiento¹⁷ (95%).

La creación del anillo de oxatiano requiere el cambio del grupo hidroxilo en C-6 por una función de azufre adecuada. Esto puede conseguirse fácilmente transformando el grupo hidroxilo en dicha posición en un buen grupo saliente para las condiciones típicas de las reacciones tipo S_N2 . Se ha empleado la opción de su transformación en tosilato debido a que es una de las más eficientes dentro de la química de los carbohidratos.

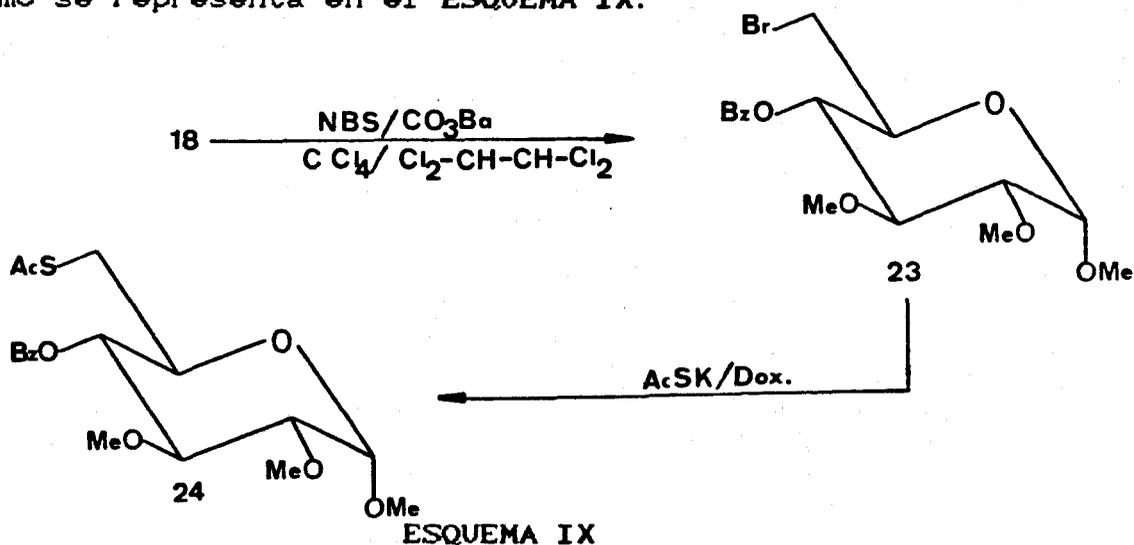
La obtención de metil 2,3-di-O-metil-6-O-tosil- α -D-glucopiranosido 20 se lleva a cabo con buenos rendimientos (81%)¹⁸ (ESQUEMA VIII), aunque debido a la formación de



pequeñas cantidades del derivado 4,6-di-O-tosilado, requiere que su purificación se lleve a cabo a través de una cromatografía rápida en columna, seguido de cristalización en el propio disolvente utilizado como eluyente. La acetilación de 20, según el procedimiento convencional con anhídrido acético y piridina, lleva de manera casi cuantitativa (99.5%), al aislamiento¹⁸ de la sustancia 21 metil 4-O-acetil-2,3-di-O-metil-6-O-tosil- α -D-glucopiranosido.

La reacción de 21 con tioacetato potásico se llevó a cabo inicialmente en acetona como disolvente, pero en estas condiciones, el proceso transcurre lentamente y se observa la formación de una cantidad considerable de subproductos. Sin embargo, el empleo de DMF (dimetil formamida) hace que la reacción trascorra rápidamente, habiéndose acabado a la media hora de su inicio y con rendimiento cuantitativo (c.c.f.). La sustancia así obtenida, metil 4,6-di-O,5-acetil-6-desoxi-2,3-di-O-metil-6-tio- α -D-glucopiranosido 22, es un sólido de fácil purificación por cristalización¹⁸. ESQUEMA VIII.

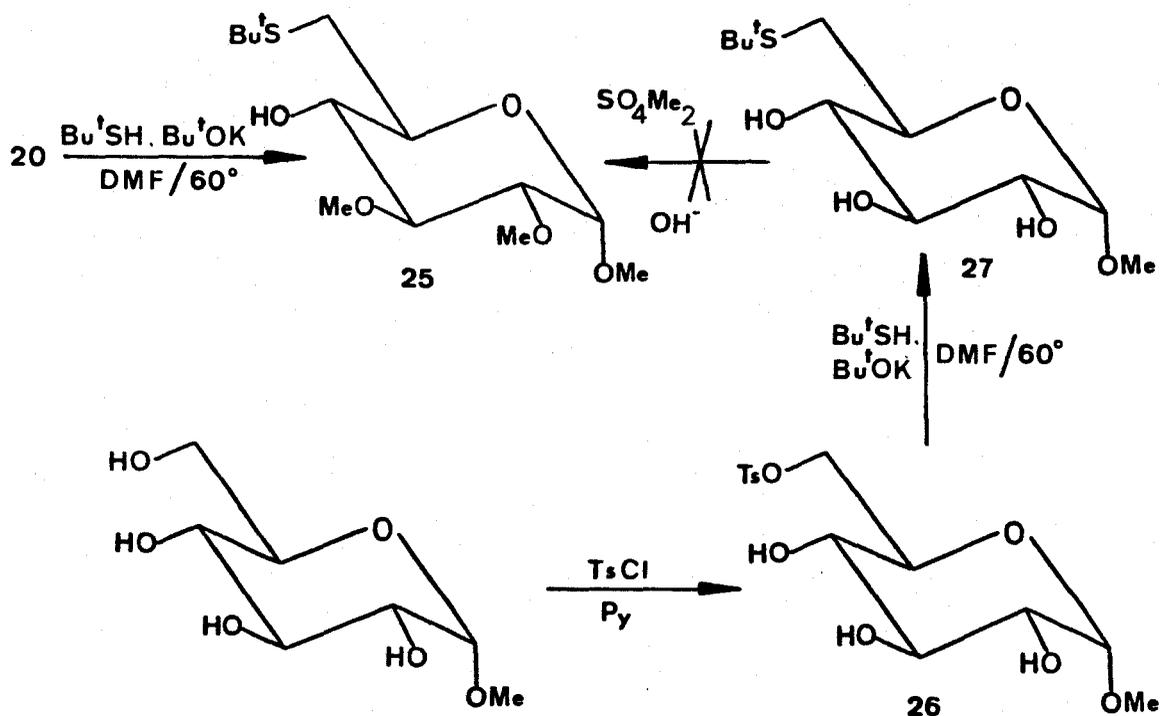
De manera alternativa se ha introducido el grupo tioacetato utilizando metil 4-O-benzoil-6-bromo-6-desoxi-2,3-di-O-metil- α -D-glucopiranosido 23, como sustrato¹⁹, tal como se representa en el ESQUEMA IX.



La sustancia 24, metil 6-S-acetil-4-O-benzoil-6-desoxi-2,3-di-O-metil-6-tio- α -D-glucopiranosido, se obtiene como un producto líquido siruposo, que desde el punto de vista de la síntesis es equivalente al derivado diacetilado 22.

Otro precursor azufrado obtenido en el presente trabajo, lo constituye la sustancia 25, metil 6-desoxi-2,3-di-O-metil-6-S-*tert*-butil-6-tio- α -D-glucopiranosido, preparada con excelentes rendimientos (95%) a través de un proceso de sustitución nucleófila sobre el tosilato 20.

La sustancia 25 se ha intentado preparar de 26, metil 6-O-tosil- α -D-glucopiranosido²⁰, a través de la obtención de 27, metil 6-desoxi-6-S-*tert*-butil-6-tio- α -D-glucopiranosido, seguido de metilación de ésta a 25. Se esperaba que el grupo



ESQUEMA X

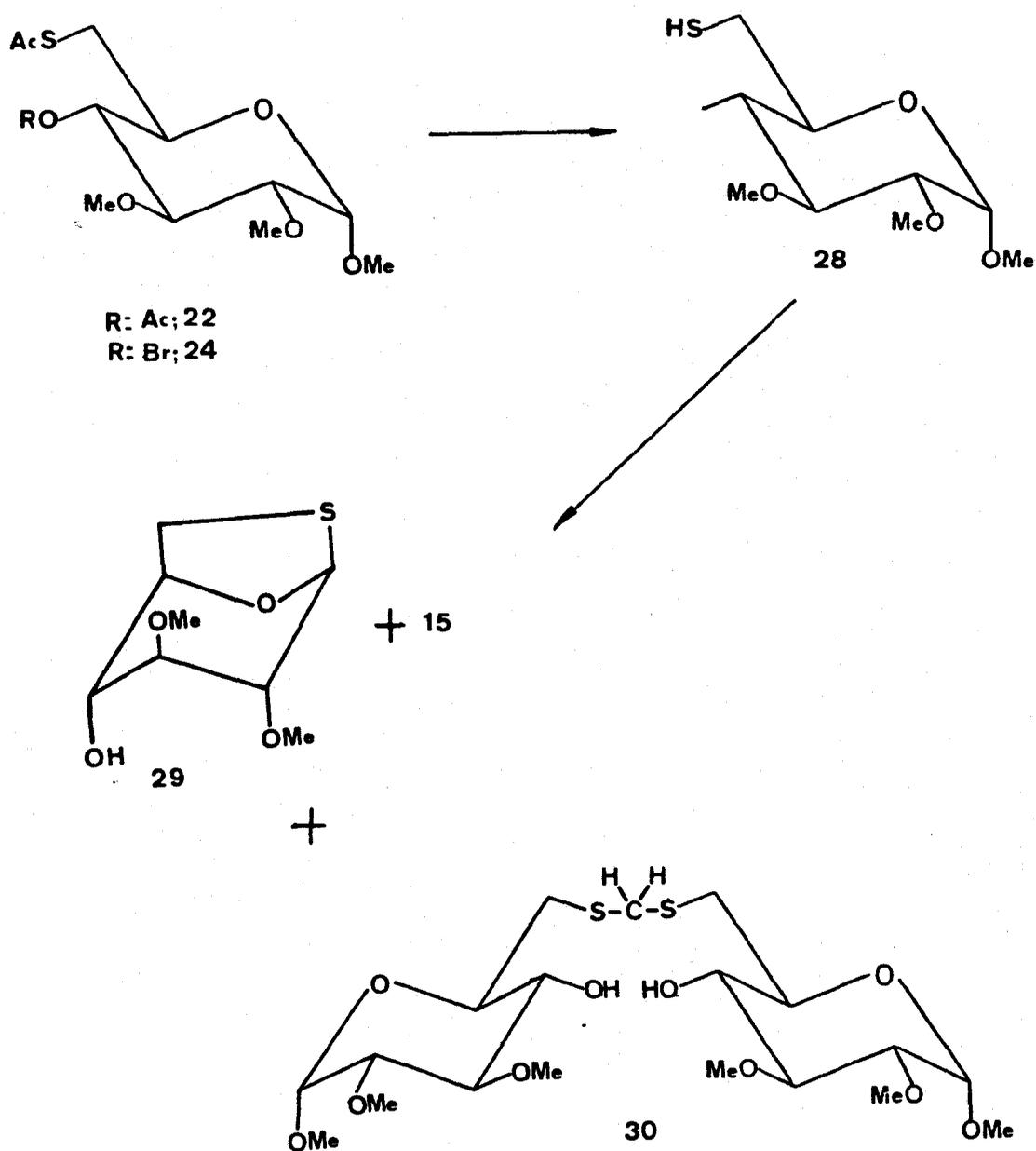
tert-butilo pudiese ejercer el suficiente impedimento estérico sobre el grupo hidroxilo en C-4, de tal modo que existiese

una diferencia notable entre las velocidades de metilación de los grupos hidroxilo en C-2 y C-3 y el anteriormente mencionado. Desgraciadamente, esta aproximación a la síntesis, que pudiera haber simplificado notablemente el trabajo de laboratorio, no tuvo el éxito esperado ya que la cromatografía en capa fina mostraba que en el seno de la reacción la concentración de 25 se mantenía siempre baja, aumentando con el tiempo la intensidad de la mancha que presumiblemente corresponde al producto 2,3,4-tri-O-metilado. ESQUEMA X.

3.3.1.2.- CREACION DEL ANILLO DE OXATIANO.

Como se ha expuesto en la parte de Antecedentes, la creación del anillo de 1,3-oxatiano a partir de un 1,3-hidroxitiol se lleva a cabo en medio ácido, utilizando un precursor de formaldehído, tal como su propio trimero o polímero. En nuestro caso, éste procedimiento puede presentar diversos inconvenientes, fundamentalmente debido a previsible reacciones colaterales que pudieran llegar hasta ser los procesos principales. Estas reacciones se representan en el esquema siguiente, donde 15 corresponde al producto esperado, que se formaría en un proceso de acetalación del formaldehído. La sustancia 29, 1,6-anhidro-6-desoxi-2,3-di-O-metil-6-tio- β -D-glucopiranososa se podría formar por ataque intramolecular del grupo tiol sobre el carbono anomérico, con inversión neta de la configuración en dicho centro. Este proceso de ciclación es previsiblemente bastante probable debido a que llevaría a la formación de un nuevo ciclo de cinco eslabones, y podría considerarse que estaría aún más favorecido por el hecho de la configuración de α -glucósido que no se opone al acercamiento del grupo tiol al centro reactivo. Debe tenerse en cuenta además que la formación de

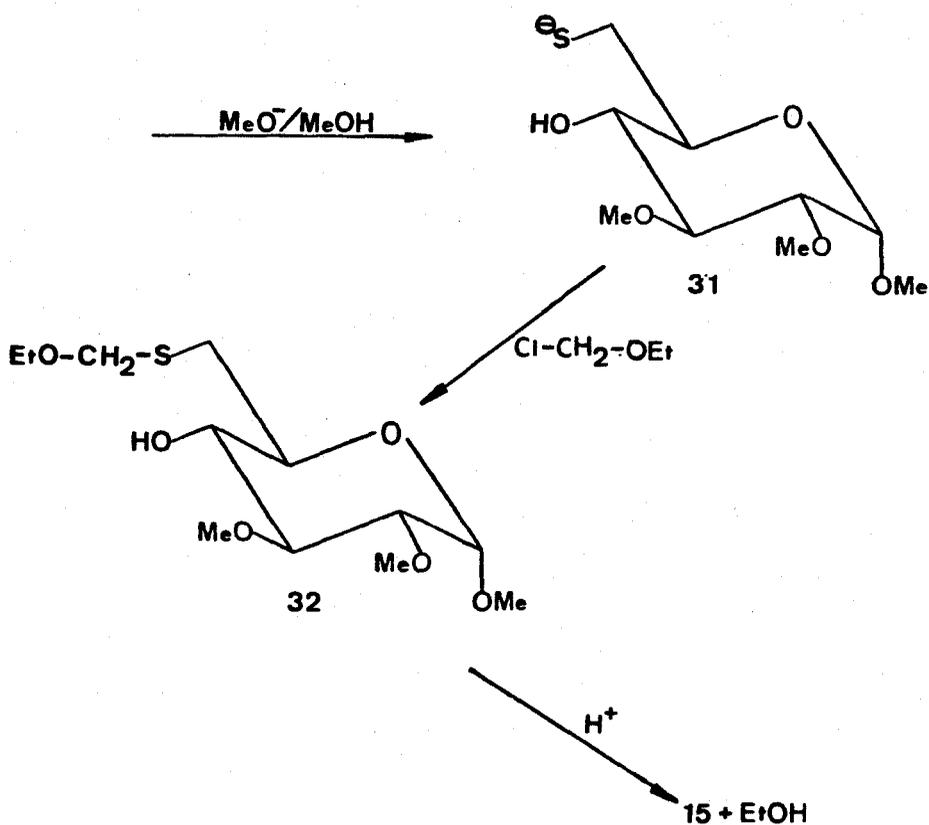
un ciclo pentagonal está considerablemente más favorecido desde el punto de vista cinético que no de seis eslabones, tal como el que debe formarse para dar 15. Por su parte, la formación del tioacetal del formaldehído 30 es posible, aunque creemos que la probabilidad es más baja que en los casos anteriores. ESQUEMA XI.



ESQUEMA XI

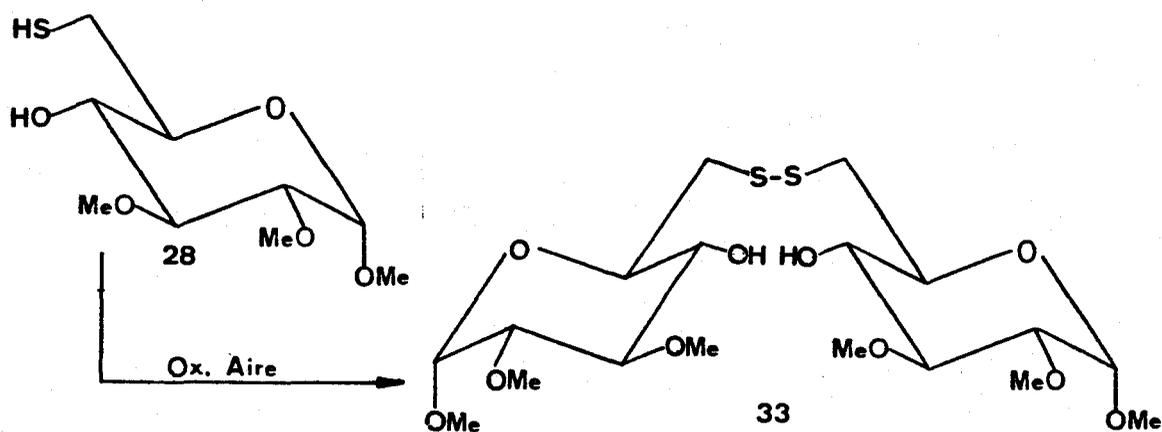
Con objeto de soslayar la formación de 29 se ha pensado en seguir un proceso por pasos, en donde se evite la existencia de un átomo de azufre que pueda fácilmente unirse al carbono anomérico bajo catálisis ácida. La aproximación seguida se refleja en el ESQUEMA XII.

En la literatura¹⁸ se encuentra descrito que la sustancia 22 sufre saponificación en éter seco a baja temperatura y en presencia de hidruro de litio y aluminio, y que después de acidificar el medio puede aislarse el tior 28, metil 6-desoxi-2,3-di-O-metil-6-tio- α -D-glucopiranosido. Esta sustancia es inestable y se oxida por la acción del oxígeno del aire rápidamente dando el correspondiente disulfuro 33. ESQUEMA XIII.



ESQUEMA XII

Se ha repetido este procedimiento y se han observado ciertos inconvenientes de tipo práctico para la preparación de 31 y 28. Por una parte, cuando se acidifica después de la reducción y se agrega el metilal (dimetoximetano) con objeto de obtener el oxatiano 15, la reacción muestra en c.c.f. la formación de diversos productos, de tal manera que no lo hace atractivo como procedimiento de síntesis. En otro sentido, el anión 31 se encuentra precipitado en el éter, mezclado con diversas sales orgánicas e inorgánicas antes de acidificar, lo que hace difícil en estas condiciones el aprovechamiento del mismo para la síntesis. Como alternativa, se ha estudiado la desacilación de 22 y 24 con metóxido en metanol. Los primeros ensayos mostraron que en las condiciones normales en

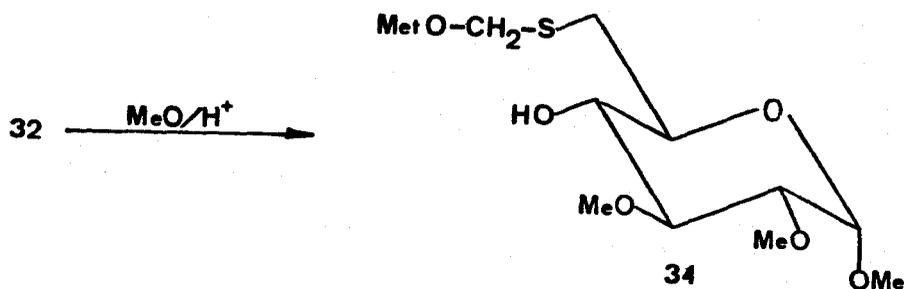


ESQUEMA XIII

que se suele llevar a cabo esta reacción, el oxígeno del aire y el que se encuentra normalmente presente en los disolventes, era capaz de oxidar rápidamente 31, transformándolo en 33, lo cual concuerda con lo descrito anteriormente. No obstante, el procedimiento parecía prometedor si se pudiese evitar la oxidación, ya que la reacción transcurre con rapidez, no apreciándose la existencia de productos indeseables. Por ello, se realizaron ensayos en donde al metanol utilizado como disolvente se le hacía pasar una corriente de nitrógeno con objeto de desplazar el oxígeno, y la reacción de transesterificación

propriadamente dicha tambien se lleva a cabo en atmósfera de nitrógeno. En estas condiciones, o bien se obvia la formación de 33 o, en el peor de los casos, sólo se producen pequeñas cantidades del disulfuro.

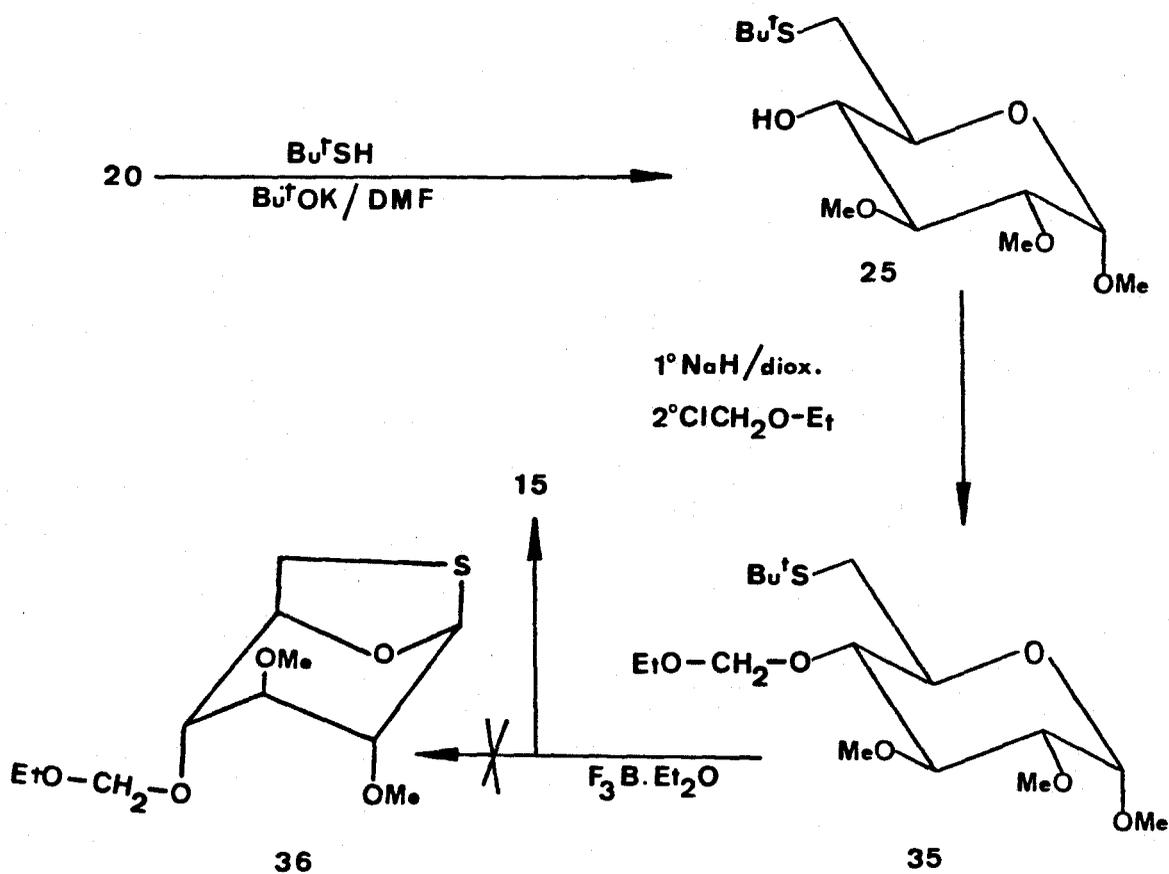
Una vez comprobado que todo el producto de partida 22 ó 24 ha desaparecido (c.c.f.), se añade un exceso de clorometil etil éter, produciéndose inmediatamente la precipitación de sales y la formación de un único producto, 32 que se aísla con un aceptable rendimiento (65%), metil 6-desoxi-6-S-(etoximetil)-2,3-di-O-metil-6-tio- α -D-glucopiranosido. Con el paso del tiempo, el medio de la reacción, que se mantiene básico durante la formación de 32, se va acidificando como consecuencia de la reacción del clorometil etil éter con el metanol utilizado como disolvente, observándose en estas condiciones la aparición de un nuevo producto, de menor movilidad cromatográfica que el anteriormente indicado, 34, metil 6-desoxi-2,3-di-O-metil-6-S-(metoximetil)-6-tio- α -D-glucopiranosido, producido en una reacción de trans-acetalación sobre 32 por la acción del disolvente en el medio ácido de la reacción. ESQUEMA XIV.



ESQUEMA XIV

Tanto la sustancia 32 como 34, o la mezcla de ambas sufre el proceso de ciclación que lleva a la formación del oxatiano 15 (67%) cuando se tratan en medio ácido. La sustancia 15 es un producto incoloro, sólido cristalino de fácil purificación por cristalización, que posee cualidades físicas adecuadas para su utilización como agente auxiliar quiral en Síntesis Asimétrica.

Se ha investigado otra aproximación a la síntesis del oxatiano 15 radicalmente distinta a la expuesta anteriormente, con la pretensión de soslayar algunos de los problemas mencionados con respecto al anión 31. El proceso se basa en aprovechar la facilidad de rotura del enlace C-S en los agrupamientos tert-butiltio en medio ácido cuando existe



ESQUEMA XV

la posibilidad de formación de ciclos de cinco y seis eslabones²¹⁻²⁶. Aunque esta estrategia se ha empleado para la síntesis de ciertos derivados de 1,4-oxatianos, 1,4-ditianos, 1,4-tiomorfolinas, 1,3-oxatiolanos, tiolanos y tetrahidrotiopiranos, es la primera vez que se utiliza para la preparación de 1,3-oxatianos.

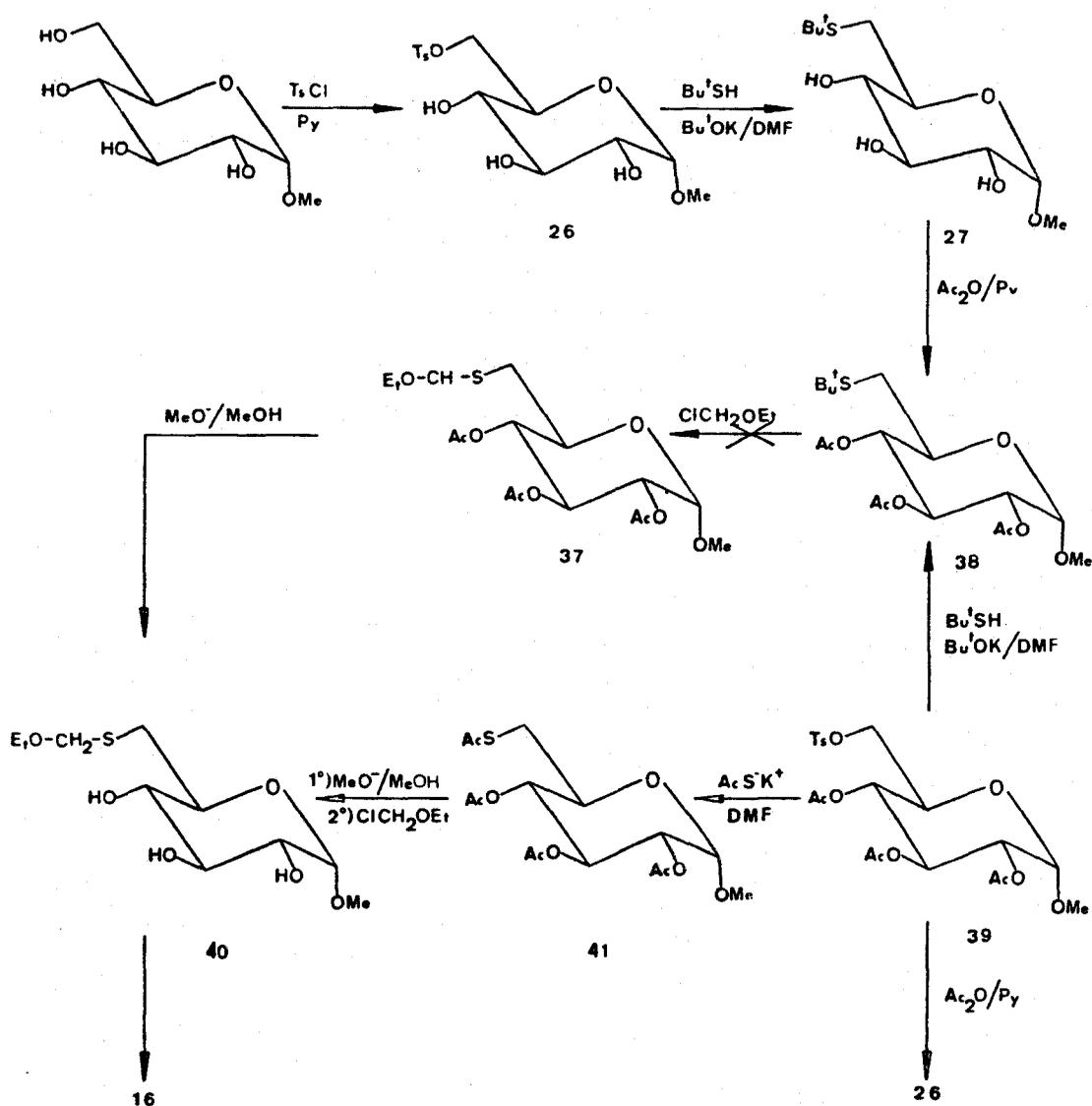
El tratamiento del tosilato 20 con 2-metil-2-propanotiol en medio básico conduce a la formación de la sustancia 25, metil 6-desoxi-2,3-di-O-metil-6-S-*tert*-butil-6-tio- α -D-glucopiranosido, obtenida con buenos rendimientos como una sustancia siruposa. Esta se hace reaccionar con hidruro sódico, seguido de tratamiento con clorometil etil éter, transformándosele en 35, metil 6-desoxi-4-O-(etoximetil)-2,3-di-O-metil-6-S-*tert*-butil-6-tio- α -D-glucopiranosido, sustancia aislada como un líquido, que por tratamiento con eterato de trifluoruro de boro produce 15 con buenos rendimientos. En el esquema de reacción (ESQUEMA XV) puede apreciarse que la ciclación en medio ácido podría haber transcurrido con formación de 36, 1,6-anhidro-6-desoxi-4-O-(etoximetil)-2,3-di-O-metil-6-tio- β -D-glucopiranososa, pero la formación de esta sustancia, o alguno de sus posibles derivados, no se ha detectado.

3.3.2.- PREPARACION DE METIL 6-DESOXI-4-O,6-S-METILEN-6-TIO- α -D-GLUCOPIRANOSIDO 16.

La síntesis que se ha comentado anteriormente para 15 tiene el inconveniente de poseer una baja versatilidad, como consecuencia de que la metilación de los grupos hidroxilo, -que es un proceso esencialmente irreversible-, se lleva a cabo en los primeros estadios de la misma.

Se ha considerado de interés el estudio de la síntesis de la sustancia 16, en donde los grupos hidroxilo en C-2 y C-3 se encuentran desprotegidos, con la idea de que una vez sintetizada dicha sustancia estos grupos puedan ser protegidos de la manera que en cada caso se considere más conveniente.

En el ESQUEMA XVI, se recoge las dos aproximaciones utilizadas para la síntesis y que a continuación se exponen.

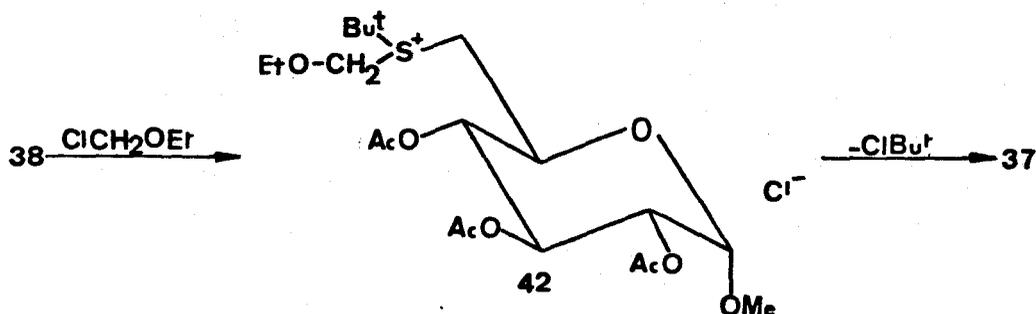


ESQUEMA XVI

3.3.2.1.- PREPARACION DE METIL 2,3,4-TRI-O-ACETIL-6-
-DESOXI-6-S-(ETOXIMETIL)-6-TIO- α -D-GLUCOPIRANOSIDO 37.

La preparación de la sustancia 38, metil 2,3,4-tri-O-acetil-6-desoxi-6-S-*tert*-butil-6-tio- α -D-glucopiranosido, se ha llevado a cabo a través de dos rutas alternativas, reflejadas en el esquema anterior. En una de ellas se transforma el metil 6-O-tosil- α -D-glucopiranosido 26 en metil 6-desoxi-6-*tert*-butil-6-tio- α -D-glucopiranosido 27, obtenido como una sustancia siruposa (95%), que se somete a acetilación convencional, produciendo el derivado acetilado 38 con buenos rendimientos. En la otra, el tosil derivado 26 se acetila a metil 2,3,4-tri-O-acetil-6-O-tosil- α -D-glucopiranosido 39, pero el paso de ésta a 38, produce algo de desacetilación parcial, por lo que este camino requiere que, antes de proceder al aislamiento de 38 el crudo se acetile de nuevo.

Desafortunadamente, el paso de 38 a 37, metil 2,3,4-tri-O-acetil-6-desoxi-6-S-(etoximetil)-6-tio- α -D-glucopiranosido no se ha podido llevar a cabo en las condiciones experimentales utilizadas. Tal como se representa en el ESQUEMA XVII, la transformación transcurriría a través de la



ESQUEMA XVII

formación de la sal de sulfonio 42, que por pérdida de cloruro de *tert*-butilo, daría 37.

3.3.2.2.- PREPARACION DE METIL 6-DESOXI-6-S-(ETOXIMETIL)-6-TIO- α -D-GLUCOPIRANOSIDO 40 Y SU CICLACION A 16.

La segunda aproximación a la síntesis del oxatiano 16 también está recogida en ESQUEMA XVI. El tosilato acetilado 39 se trata con tioacetato potásico en DMF dando²⁷ 41, metil 2,3,4,6-tetra-*O,S*-acetil-6-desoxi-6-tio- α -*D*-glucopiranosido con excelentes rendimientos (95%). La desacetilación con metóxido en metanol, seguido de reacción del anión azufrado con clorometil etil éter, conduce a 40, metil 6-desoxi-6-S-(etoximetil)-6-tio- α -*D*-glucopiranosido. Finalmente el tratamiento de esta sustancia con ácido trifluoroacético anhidro lleva a la formación de 16 con un rendimiento global aceptable (41%).

3.4.- DETERMINACION DE ESTRUCTURAS.

Las estructuras se han determinado teniendo en cuenta los datos obtenidos de los espectros de masas -en algunos de alta resolución-, ¹H-RMN, ¹³C-RMN, e infrarrojos.

4.- PARTE EXPERIMENTAL

4. - PARTE EXPERIMENTAL

4.1. - METODOS GENERALES

Los disolventes han sido evaporados a presiones comprendidas entre 10 y 25 mm de mercurio, a temperaturas inferiores a 60°C.

Para la cromatografía en capa fina (utilizada con caracter analítico cualitativo) se han empleado cromatoplasas Merck 60 F₂₅₄ (0.25 mm de espesor) sobre vidrio o planchas de aluminio. Como reveladores se han empleado:

a) Disolución acuosa de ácido sulfúrico (50%) para pulverizaciones.

b) Revelador por inmersión compuesto de:

anisaldehido (25 mL).

ácido sulfúrico concentrado (25 mL).

ácido acético (1 mL).

etanol de 95% (450 mL).

c) Revelador por inmersión compuesto de:

molibdato amónico (VI) tetrahidrato (12.5 g).

sulfato de cerio hidratado (5 g).

ácido sulfúrico acuoso (10%, 500 mL).

d) Radiación ultravioleta ($\lambda=254$ nm), proporcionada por

una lámpara Uvaton.

Las cromatografías en columna a presión se han utilizado con fines preparativos, (separación y purificación), según la técnica descrita en la literatura²⁸.

Los puntos de fusión se han determinado en tubos capilares abiertos en un aparato Gallenkamp (MFB-595), se encuentran sin corregir, sobre muestras secadas a vacío sobre potasa y/o ácido sulfúrico.

Los poderes rotatorios se han medido en un polarímetro Perkin-Elmer, modelo 241 MC, empleando la radiación del sodio (Craya D, 589 nm).

Los espectros IR se registraron en un espectrómetro Bomen 100 Michelson. Los espectros de muestras sólidas se han tomado en disolución de KBr, mientras que para las sustancias líquidas se emplearon placas de NaCl. Se dan sólo las bandas de absorción consideradas como más características, para las que se da su posición en cm^{-1} . El aspecto de la banda se especifica mediante las siguientes abreviaturas: a (ancha), d (débil), f (fuerte), h (hombro) y m (media).

Los espectros de masas (MS) se han registrado en un espectrómetro Kratos MS-80-RFA, utilizando la técnica de impacto electrónico (EI) e ionización química (CI). A dos de los productos se les ha realizado espectros de alta resolución (HR), representándose las fragmentaciones características de acuerdo con los datos existentes en la literatura para este tipo de compuestos²⁹. Para el resto se recogen los fragmentos que se consideran más característicos por su relación masa/carga (m/z), indicándose entre paréntesis la intensidad relativa con respecto al pico base.

Los espectros de resonancia magnética nuclear ^1H -RMN y ^{13}C -RMN se han registrado en un espectrómetro Bruker WP-80-SY. Los valores de desplazamientos químicos se expresan en ppm (escala δ), utilizándose el tetrametilsilano (TMS) como referencia interna, mientras que las constantes de acoplamiento (J) se expresan en hercios (Hz).

4.2. - MATERIAS PRIMAS.

4.2.1. - Metil α -D-glucopiranosido²⁹.

4.2.2. - Metil 4,6-O-benciliden- α -D-glucopiranosido¹⁶ 17.

4.2.3. - Metil 4,6-O-benciliden-2,3-di-O-metil- α -D-glucopiranosido¹⁷ 18.

4.2.4. - Metil 2,3-di-O-metil- α -D-glucopiranosido¹⁷ 19.

4.2.5. - Metil 2,3-di-O-metil-6-O-tosil- α -D-glucopiranosido¹⁸ 20.

Se han realizado algunas modificaciones sobre la receta original:

a) Se utiliza una relación 1:1.3 entre la sustancia 19 y cloruro de tosilo. Este último se añade lentamente (en un período de media hora) sobre la disolución de 19 en piridina, que se enfría sobre un baño de hielo-sal. Después de finalizada la adición la mezcla reaccionante se mantiene durante una noche en frigorífico.

b) Se ha aislado la sustancia 20 por cromatografía en columna (éter/hexano), como un sólido p.f.=83-84.5^o, Rend.: 81%.

4.2.6.- Metil 4-O-acetil-2,3-di-O-metil-6-O-tosil- α -D-glucopiranosido¹⁸ 21.

4.2.7.- Metil 4,6-di-O,S-acetil-6-desoxi-2,3-di-O-metil- α -D-glucopiranosido¹⁸ 22.

En la literatura se indica que el aislamiento de 22 se lleva a cabo por cristalización, sin embargo el aislamiento por cromatografía en columna rápida eleva considerablemente el rendimiento obtenido:

Rendimiento global descrito para la transformación de 19 en 22 es del 45%. Obtenidos: 89%.

4.2.8.- Metil 4-O-benzoil-6-bromo-6-desoxi-2,3-di-O-metil- α -D-glucopiranosido¹⁹ 23.

4.2.9.- Metil 6-O-tosil- α -D-glucopiranosido²⁰ 26.

La receta original se ha modificado en los siguientes términos:

a) Una vez adicionado el cloruro de tosilo, la reacción se mantiene bajo atmósfera de nitrógeno, con agitación a 0° durante cuatro horas; posteriormente se abandona a temperatura ambiente por un periodo adicional de nueve horas.

b) El aislamiento se lleva a cabo por cromatografía en columna rápida (acetato de etilo). Rend.: 82% (Lit.: 55%).

4.2.10.- Metil 2,3,4-tri-*O*-acetil-6-*O*-tosil- α -*D*-glucopiranosido³⁰ 39.

4.2.11.- Metil 2,3,4,6-tetra-*O*,*S*-acetil-6-desoxi-6-tio- α -*D*-glucopiranosido²⁷ 41.

Se utiliza DMF como disolvente y media hora de reacción a 60°. La sustancia se aísla por cromatografía en columna rápida (éter-hexano). Rend.: 83% (Lit.: 59%).

4.3.- NUEVAS EXPERIENCIAS, REACCIONES Y MEDIDAS ANALITICAS.

4.3.1.- Síntesis de Metil 6-desoxi-4-*O*,6-*S*-metilen-2,3-di-*O*-metil-6-tio- α -*D*-glucopiranosido 15.

4.3.1.1.- Preparación de Metil 6-desoxi-6-*S*-(etoximetil)-2,3-di-*O*-metil-6-tio- α -*D*-glucopiranosido 32.

Metil 4-*O*,6-*S*-di-acetil-6-desoxi-2,3-di-*O*-metil-6-tio- α -*D*-glucopiranosido 22 (100 mg, 0.31 mmol) se disuelven en 10mL de metanol anhidro y a la disolución se le hace burbujear nitrógeno seco. Se adiciona metóxido sódico (1.3 eq., 0.403 mmol; 21.77 mg) y se deja bajo atmósfera de nitrógeno y agitación durante tres horas, tiempo en que la desacetilación se ha completado. Se enfría la mezcla reaccionante sobre baño de hielo y se le adiciona clorometil étil éter (2 eq., 0.62 mmol., 0.05 mL), apareciendo inmediatamente un precipitado de cloruro sódico, observándose la acidificación del medio de reacción. Tras añadir resina IR-45 (OH⁻), con objeto de neutralizar el medio, se filtra, evapora a sequedad y el crudo obtenido se disuelve en cloroformo, que se lava con agua. Después de secar (sulfato

sódico anhidro), se concentra obteniéndose una sustancia siruposa con tenue color amarillo. La c.c.f. (éter-hexano, 2:1) muestra la existencia de tres manchas que se corresponden con (de menor a mayor RF):

- a) Trazas del disulfuro 33.
- b) Trazas de la sustancia 34.
- c) Producto de la reacción 32.

El aislamiento por cromatografía en columna rápida (éter-hexano, 3:1), rindió 60 mg (65%) de 32, como una sustancia líquida incolora.

Para la síntesis de 32 se puede partir de 24 (1g, 2.6 mmol) disueltos en 30 mL de metanol seco, (1.3 eq. de metóxido sódico, 3.38 mmol, 182 mg). Se emplean 2 eq. de clorometil étil éter (5.2 mmol, 0.4 mL), y se utilizan las mismas condiciones experimentales. Rend.: 483 mg (63%).

Datos para la sustancia 32:

$$[\alpha]_D^{20} = +161.2 \text{ (c 1, cloroformo)}$$

IR (neto): 3434fa, 2922f, 2834f, 1635d, 1468m, 1378m, 1195f, 1157f, 1109f, 1067f, 964m, y 744d cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 80MHz) δ : 4.85(d, 1H, J 3.3Hz), 4.73 (s, 2H), 3.8-2.6(m, 9H), 3.65(s, 3H), 3.5(s, 3H), 3.4(s, 3H) y 1.24(t, 3H, J 7.2Hz).

MS (CI), m/z, (abundancia %): 265 (M^+ -31, 30), 251 (20), 233 (15), 221 (15), 220 (12), 219 (100), 189 (10), 175 (15), 113 (15), 85 (18), 69 (20).

Datos para la sustancia 33:

P.f.: 125-126° (éter isopropílico).

IR (KBr): 3489f, 2927f, 2830m, 1456m, 1388m, 1203m, 1145f, 1074f, 960m, 902m, 817d, y 753m. cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 80MHz) δ : 4.85(d, 1H, J 3.3Hz), 4-2.4(m, 7H), 3.63(s, 3H), 3.5(s, 3H) y 3.4(s, 3H).

MS (EI), m/z, (abundancia %): 474 (M^+ , 32), 238 (17), 177 (14), 173 (17), 141 (15), 113 (27), 101 (35), 88 (100), 87 (35), 85 (23), 75 (39), 71 (29).

Datos para la sustancia 34:

IR (neto): 3378fa, 2921f, 2849f, 1726f, 1618d, 1518m, 1455m, 1379d, 1256f, 1170f, 969d, 832m y 756m. cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 80MHz) δ : 4.85(d, 1H, J 3.3Hz), 4.7 (s, 2H), 3.8-2.6(m, 7H), 3.65(s, 3H), 3.5(s, 3H), 3.4(s, 3H) y 3.35(s, 3H).

MS (CI), m/z, (abundancia %): 251 (M^+ -31, 50), 219 (100), 189 (10), 175 (10), 113 (15), 99 (5), 88 (10), 75 (5).

4.3.1.2.- Preparación de Metil 6-S-acetil-4-O-benzoil-6-desoxi-2,3-di-O-metil-6-tio- α -D-glucopiranosido 24.

Metil 4-O-benzoil-6-bromo-6-desoxi-2,3-di-O-metil- α -D-glucopiranosido 23 (1.2 g, 3.1 mmol) se disuelve en 15 mL de acetona y se añade tioacetato potásico (1.7 g, 14.9 mmol), se calentándose a reflujo durante tres horas. Se filtra y concentra, disolviéndose el crudo de reacción en diclorometano

que se lava con disolución saturada de bicarbonato sódico y posteriormente con agua. Tras secado (sulfato sódico anhidro), se evapora a presión reducida. Tras cromatografía en columna (éter-hexano 2:3), se obtiene como una sustancia siruposa (0.905g, 76%).

$$[\alpha]_D^{20} = +77.9 \text{ (c 1, cloroformo)}$$

IR(neto): 3062d, 2983m, 2932f, 2829m, 1728f, 1701f, 1453m, 1351m, 1266f, 1164f, 1043f, 1000f, 956m, 771f y 632m cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 80MHz) δ : 8.1(m, 2H), 7.5(m, 3H), 5.1(dd, 1H J 9., 9.5Hz), 4.83(d, 1H, J 3.5Hz), 4.1-2.7(m, 5H), 3.5(s, 3H), 3.4(s, 6H) y 2.3(s, 3H).

MS (EI), m/z, (abundancia %): 384 (M^+ , 1), 352 (5), 266 (18), 217 (5), 191 (10), 127 (20), 105 (100), 89 (98), 75 (85), 43 (45).

4.3.1.3.- Preparación de Metil 6-desoxi-6-S-tert-butil-6-tio- α -D-glucopiranosido 27.

Metil 6-O-tosil- α -D-glucopiranosido 26 (2 g, 5.74 mmol) en DMF (10 mL) se trata con una disolución en DMF (5 mL) de 2-metil-2-propanotiol (1.3 eq., 7.46 mmol, 0.84 mL) y tert-butóxido potásico (1.3 eq., 7.46 mmol, 0.837 g). Tras calentar a 60° con agitación durante media hora se vierte sobre agua, se extrae con éter (4*50 mL), se seca (sulfato sódico anhidro) y se evapora a presión reducida obteniéndose una sustancia siruposa cromatográficamente pura (metanol-

cloroformo, 1:20). Rendimiento, 1.45g (95%).

$$[\alpha]_D^{20} = +91.1 \text{ (c 1, metanol)}$$

IR(neto): 3365fa, 2926f, 1716m, 1570m, 1411f, 1201f, 1148f, 1056f, 893m y 752m cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ ($\text{DMSO-}d_6$, 80MHz) δ : 4.5(d, 1H, J 3.2Hz), 4.2 (sa, 3H), 3.6-2.8(m, 6H), 3.25(s, 3H) y 1.25(s, 9H).

MS (EI), m/z , (abundancia %): 266 (M^+ , 33), 248 (15), 192 (23), 159 (65), 145 (35), 131 (20), 99 (78), 85 (20), 74 (40), 57 (100).

4.3.1.4.- Preparación de Metil 6-desoxi-2,3-di-O-metil-6-S-tert-butil-6-tio- α -D-glucopiranosido 25.

Metil 2,3-di-O-metil-6-O-tosil- α -D-glucopiranosido 20 (1 g, 2.65 mmol) en DMF (5 mL) se trata con una disolución en DMF (5 mL) de 2-metil-2-propanotiol (1.3 eq., 3.45 mmol, 0.38 mL) y *tert*-butóxido potásico (1.3 eq., 3.45 mmol, 0.38 g). Tras calentar a 60° con agitación durante media hora se vierte sobre agua, se extrae con éter (4*50 mL), se seca (sulfato sódico anhidro) y se evapora a presión reducida obteniéndose una sustancia siruposa cromatográficamente pura (éter-hexano, 1:1). Rendimiento, 745 mg (95%).

$$[\alpha]_D^{20} = +80.8 \text{ (c 1, cloroformo)}$$

IR(neto): 3459ma, 2931f, 2833m, 1464m, 1367m, 1192d, 1161f, 1116f, 1068f, 992m y 743d cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 80MHz) δ : 4.83(d, 1H, J 3.25Hz),

3.8-2.5(m, 7H), 3.63(s, 3H), 3.48(s, 3H), 3.45(s, 3H) y 1.34(s, 9H).

MS (EI), m/z, (abundancia %): 294 (M⁺, 0.5), 262 (18), 202 (7), 187 (10), 159 (10), 113 (75), 101 (23), 88 (100), 71 (48), 57 (55), 41 (20).

4.3.1.5.- Preparación de Metil 6-desoxi-4-O-(etoximetil)-2,3-di-O-metil-6-S-tert-butil-6-tio- α -D-glucopiranosido 35.

Metil 6-desoxi-2,3-di-O-metil-6-S-tert-butil-6-tio- α -D-glucopiranosido 25 (1 g, 3.39 mmol) en dioxano seco (5 mL) se trata con hidruro sódico (1 eq., 406 mg de parafina con un 20% de reductor) en dioxano seco (5 mL). Bajo agitación y enfriamiento en baño de hielo, se añade clorometil etil éter (2 eq., 6.78 mmol, 0.62 mL), y se mantiene en estas condiciones durante dos horas, transcurridas las cuales se añade una pequeña cantidad de metanol para destruir el exceso de hidruro que pudiese haber quedado ocluido en la parafina. Tras filtrar y lavar la parafina con metanol, las disoluciones orgánicas se reúnen y evaporan, obteniéndose un crudo que se purifica por cromatografía en columna rápida (éter-hexano 2:1) para dar una sustancia líquida siruposa prácticamente incolora. Rendimiento: 837 mg (70%).

$$[\alpha]_D^{20} = -9.4 \text{ (c 1, cloroformo)}$$

IR(neto): 2957f, 2922f, 1464m, 1361m, 1159f, 1089f, 1048f, 1035f, 994m y 743d cm^{-1} .

¹H-RMN (CDCl₃, 80MHz) δ : 4.9(d, 1H, J 11.5Hz), 4.8(d, 1H, J 11.5Hz), 4.78(d, 1H, J 3.5Hz), 3.8-2.5(m, 8H), 3.57(s, 3H), 3.49(s, 3H), 3.45(s, 3H), 1.33(s, 9H) y 1.2(t,

3H, J 7Hz).

MS (EI), m/z, (abundancia %): 320 (M⁺-32, 28), 261 (5), 219 (15), 171 (55), 145 (20), 113 (25), 101 (40), 88 (95), 59 (100), 57 (82), 41 (36).

4.3.1.6.- REACCIONES DE CICLACION CON FORMACION DE 15.

4.3.1.6.1.- Ciclación de la sustancia 32.

Metil 6-desoxi-6-S-(etoximetil)-2,3-di-O-metil-6-tio- α -D-glucopiranosido 32 (1 g, 3.37 mmol) se disuelven en diclorometano (15 mL) y a esta disolución se le añade eterato de trifluoruro de boro (0.1 mL). La reacción se sigue por c.c.f. (éter-hexano 1:1) y cuando el producto inicial ha desaparecido (aprox. 2 horas), se neutraliza con resina IR-45 (OH⁻), se filtra y concentra, sometiendo al crudo obtenido a purificación por cromatografía en columna rápida (éter-hexano 1:1). Se obtiene 15 como una sustancia sólida cristalina, 570 mg (67.5%), p.f. = 168,5-170° (éter-hexano).

$$[\alpha]_D^{20} = +173 \text{ (c 1, cloroformo)}$$

IR(KBr): 2982f, 2934f, 2836f, 1441f, 1322m, 1161f, 1099f, 986f, 942f, 776d, 741m y 712m cm⁻¹.

¹H-RMN (CDCl₃, 80MHz) δ : 4.8(m, 3H), 3.9-2.7(m, 6H), 3.58(s, 3H), 3.51(m, 3H) y 3.43(m, 3H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 20MHz) δ : 98.12, 83.98, 81.79, 80.21, 70.34, 65.24, 61.04, 58.96, 55.30 y 31.08.

MS (EI, HR), m/z, (abundancia %): 250 (M⁺, 30), 219 (12), 161 (15), 144 (18), 132 (17), 115 (10), 101 (60), 88

(100), 84 (45), 75 (80), 71 (70), 61 (20), 55 (10), 45 (80), 41 (10).

4.3.1.6.2.- Ciclación del producto 35.

El metil 6-desoxi-4-O-(etoximetil)-2,3-di-O-metil-6-S-tert-butil-6-tio- α -D-glucopiranosido 35 se ha ciclado en diferentes condiciones experimentales:

a) 0.5 g de 35 (1.41 mmol) en tetrahidrofurano seco (5 mL) se trata con eterato de trifluoruro de boro (0.5 mL). Tras una semana de reacción, se observan pequeñas cantidades del producto deseado 15 y del producto de partida, predominando la formación de productos de descomposición.

b) 1 g de 35 (2.83 mmol) en dioxano seco (10 mL) se trata con eterato de trifluoruro de boro (0.5 mL). La reacción se muestra más lenta que en el caso anterior y con resultados similares.

c) 0.35 g de 35 (0.99 mmol) en diclorometano (5 mL) se trata con eterato de trifluoruro de boro (0.4 mL), observándose por c.c.f. (éter-hexano 1:1) la desaparición del producto de partida al cabo de dos horas. Tras procesar la mezcla reaccionante como se ha indicado en 4.3.1.6.1. se obtiene un crudo (275 mg) que se cromatografía en columna rápida, obteniéndose dos fracciones. En primer lugar se aísla la sustancia 15 (110 mg, 45%), seguido del producto de hidrólisis 25 (40 mg).

4.3.2.- SINTESIS DE METIL 6-DESOXI-4-O,6-S-METILEN-6-TIO- α -D-GLUCOPIRANOSIDO 16.

4.3.2.1.- Preparación de Metil 2,3,4-tri-O-acetil-6-desoxi-6-S-tert-butil-6-tio- α -D-glucopiranosido 38.

Procedimiento a). Metil 2,3,4-tri-O-acetil-6-O-tosil- α -D-glucopiranosido 39 (2.67 g, 5.65 mmol) en DMF (10 mL) se trata con una disolución de 2-metil-2-propanotiol (1.3 eq., 7.31 mmol, 0.82 mL) y *tert*-butóxido potásico (1.3 eq., 7.31 mmol, 0.817 g) en DMF (5 mL). Tras calentar a 60° con agitación durante media hora se vierte sobre agua, se extrae con éter (4*50 mL), se seca (sulfato sódico anhidro) y se evapora a presión reducida obteniéndose una sustancia siruposa, cuya cromatografía en capa fina (éter-hexano 1:1) revela la existencia de productos parcialmente desacetilados. Tras acetilación convencional con anhídrido acético y piridina, se aísla por cromatografía en columna rápida (éter-hexano, 1:1) la sustancia 38 como un producto líquido siruposo. Rendimiento, 2.09 g (95%).

Procedimiento b). Metil 6-desoxi-6-S-*tert*-butil-6-tio- α -D-glucopiranosido 27 (1 g, 3.93 mmol) en piridina (3 mL) se le añade anhídrido acético (5 mL). Tras el aislamiento convencional, se obtiene un crudo cromatográficamente puro (éter-hexano 1:1), 1.5 g (100%).

$$[\alpha]_D^{20} = +107.8 \text{ (c 1, cloroformo)}$$

IR(neto): 2959f, 2867d, 1756f, 1682m, 1456m, 1370m, 1229f, 1166m, 1125d, 1047f, 931m y 750d cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 80MHz) δ : 5.6-4.7(m, 4H), 4.7(m, 1H), 3.43(s, 3H), 2.8(m, 2H), 2.06(s, 3H), 2.04(s, 3H), 1.99(s, 3H) y 1.30(s, 9H).

MS (EI), m/z , (abundancia %): 392 (M^+ , 40), 300 (15), 275 (25), 245 (40), 215 (25), 202 (28), 169 (35), 156

(60), 141 (65), 127 (100), 99 (65), 85 (55), 57 (85).

4.3.2.2.- Intento de síntesis de Metil 2,3,4-tri-*O*-acetil-6-desoxi-6-*S*-(etoximetil)-6-tio- α -*D*-glucopiranosido 37.

El metil 2,3,4-tri-*O*-acetil-6-desoxi-6-*S*-*tert*-butil-6-tio- α -*D*-glucopiranosido 38 (0.5 g, 1.27 mmol) se disuelve en dioxano seco (5 mL) y se añade clorometil etil éter (1.5 eq., 1.91 mmol, 0.12 mL). Se mantiene un día a temperatura ambiente y dos horas a la de reflujo, no observándose (c.c.f.) ningún tipo de cambio.

4.3.2.3.- Preparación de Metil 6-desoxi-6-*S*-(etoximetil)-6-tio- α -*D*-glucopiranosido 40.

El metil 2,3,4,6-tetra-*O,S*-acetil-6-desoxi-6-tio- α -*D*-glucopiranosido 41 (600 mg, 1.58 mmol) se disuelve en metanol anhidro (20 mL). Tras burbujear nitrógeno seco, se adiciona metóxido sódico (1.3 eq., 2.04 mmol, 110 mg) y se mantiene bajo agitación en atmósfera de nitrógeno hasta la desaparición del producto de partida (c.c.f.), aproximadamente unas tres horas. Transcurrido el tiempo indicado, se coloca en un baño de hielo y se le adiciona clorometil etil éter (2 eq., 3.16 mmol, 0.3 mL). Inmediatamente se aprecia la aparición de un precipitado de cloruro sódico y la acidulación del medio, neutralizándose éste con resina IR-45 (OH⁻). Tras filtrar, las sales se lavan con etanol frío y los líquidos se evaporan a presión reducida, obteniéndose un crudo que se aísla por cromatografía en columna rápida (acetato de etilo), 0.245 g, (58%).

$$[\alpha]_D^{20} = +107.9 \text{ (c 1, metanol)}$$

IR(neto): 3392fa, 2973m, 2912f, 2873d, 1658m, 1453m, 1270d, 1149m, 1092f, 1057f y 1072m cm^{-1} .

^1H -RMN (DMSO- d_6 , 80MHz) δ : 5-4.6(m, 5H), 4.5(d, 1H, J 3.15Hz), 3.7-3.2(m, 6H), 3.27(s, 3H), 3.1-2.3(m, 2H) y 1.2(t, 3H, J 7Hz).

MS (EI), m/z, (abundancia %): 268 (M^+ , 5), 250 (7), 236 (10), 204 (8), 191 (20), 190 (32), 159 (75), 144 (44), 131 (37), 116 (15), 99 (100), 85 (28), 74 (50), 59 (90).

4.3.2.4. - Ciclación de la sustancia 40 a 16.

El metil 6-desoxi-6-S-(etoximetil)-6-tio- α -D-glucopiranosido 40 (0.245 g, 0.91 mmol) se disuelve en la mínima cantidad de ácido trifluoroacético. La reacción se mantiene una hora a temperatura ambiente, transcurrida la cual ha desaparecido el producto inicial (c.c.f.). Tras evaporación a presión reducida, la cromatografía en columna rápida permite la obtención de la sustancia 16, producto sólido cristalino (146 mg, 42%), p. f. = 170-171 $^\circ$ (etanol-acetato de etilo).

$[\alpha]_D^{20} = +109.7$ (c 0.4, metanol)

IR(KBr): 3412fa, 2932f, 2900f, 2842m, 2697d, 1456m, 1366d, 1147m, 1063f, 1013m, 987m, 862d, 740d y 705d cm^{-1} .

^1H -RMN (CDCl_3 , 80MHz) δ : 4.8-4.7(m, 3H), 4-2.8(m, 6H), 3.44(s, 3H), 1.8(sa, 2H).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 20MHz) δ : 99.54, 82.89, 72.87, 72.04, 70.39, 65.30, 55.60 y 30.96.

MS (EI, HR), m/z, (abundancia %): 222 (M^+ , 48), 191

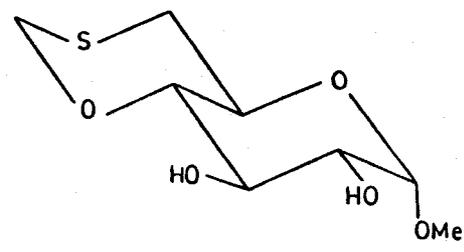
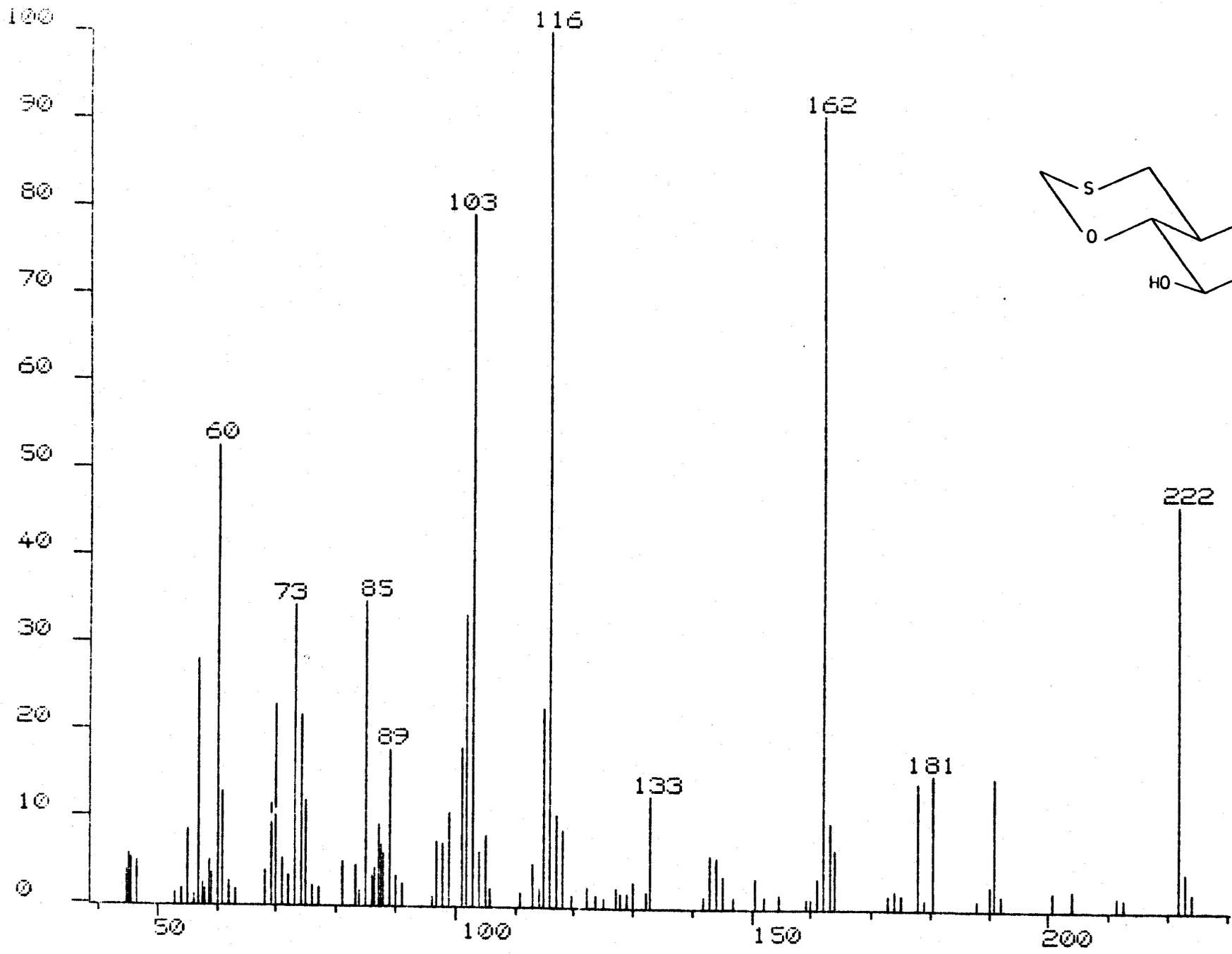
(14), 181 (15), 178 (14), 162 (90), 133 (13), 116 (100), 103
(80), 89 (18), 85 (35), 73 (34), 60 (53).

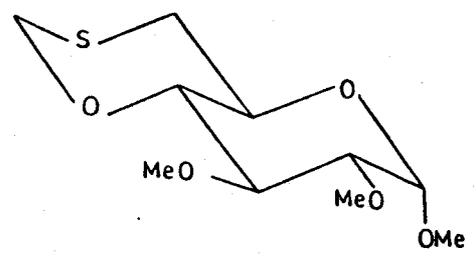
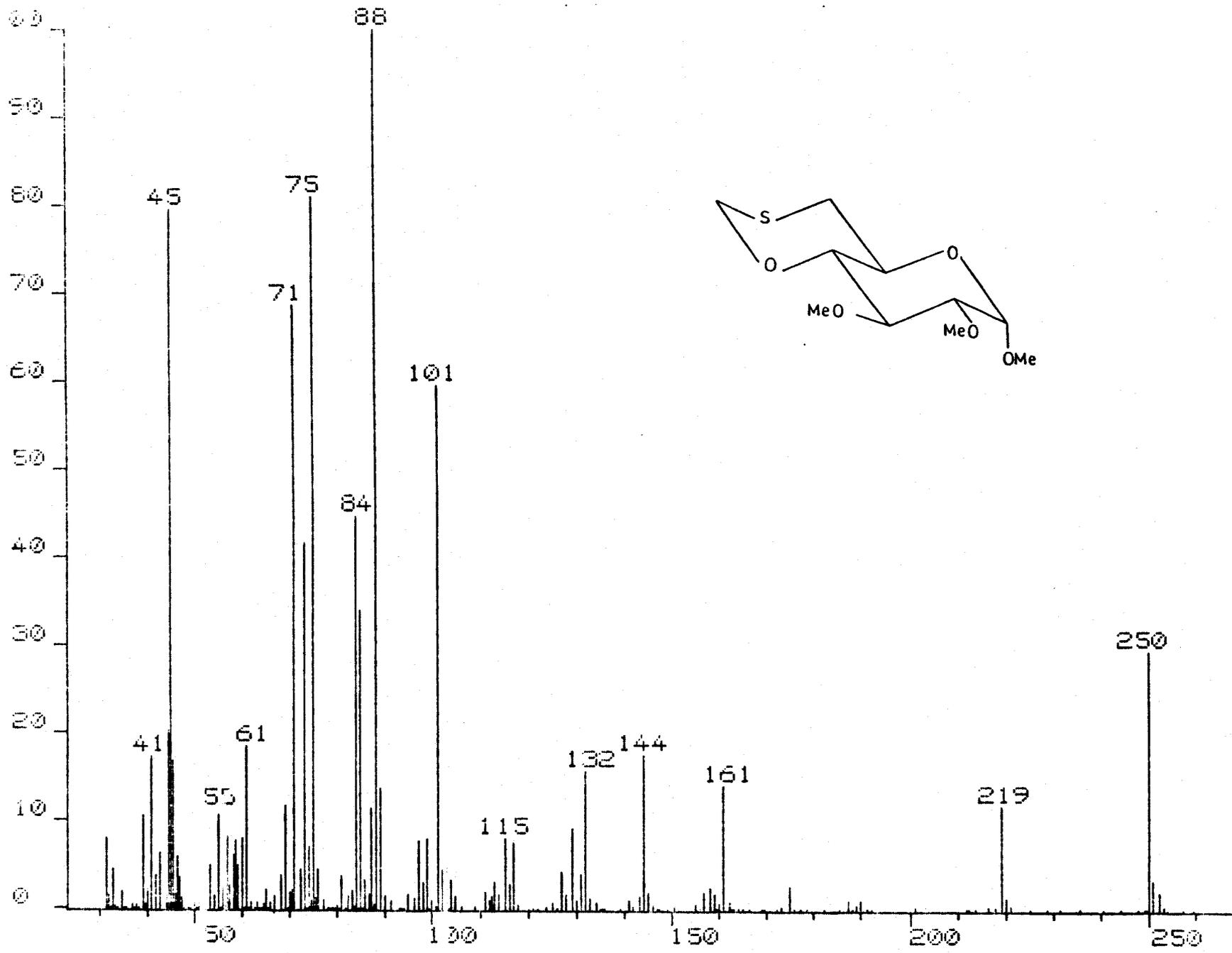
5. - APENDICE.

En este apartado se recogen algunos espectros de resonancia magnética nuclear, infrarrojo y de masas que se han considerado de interés.

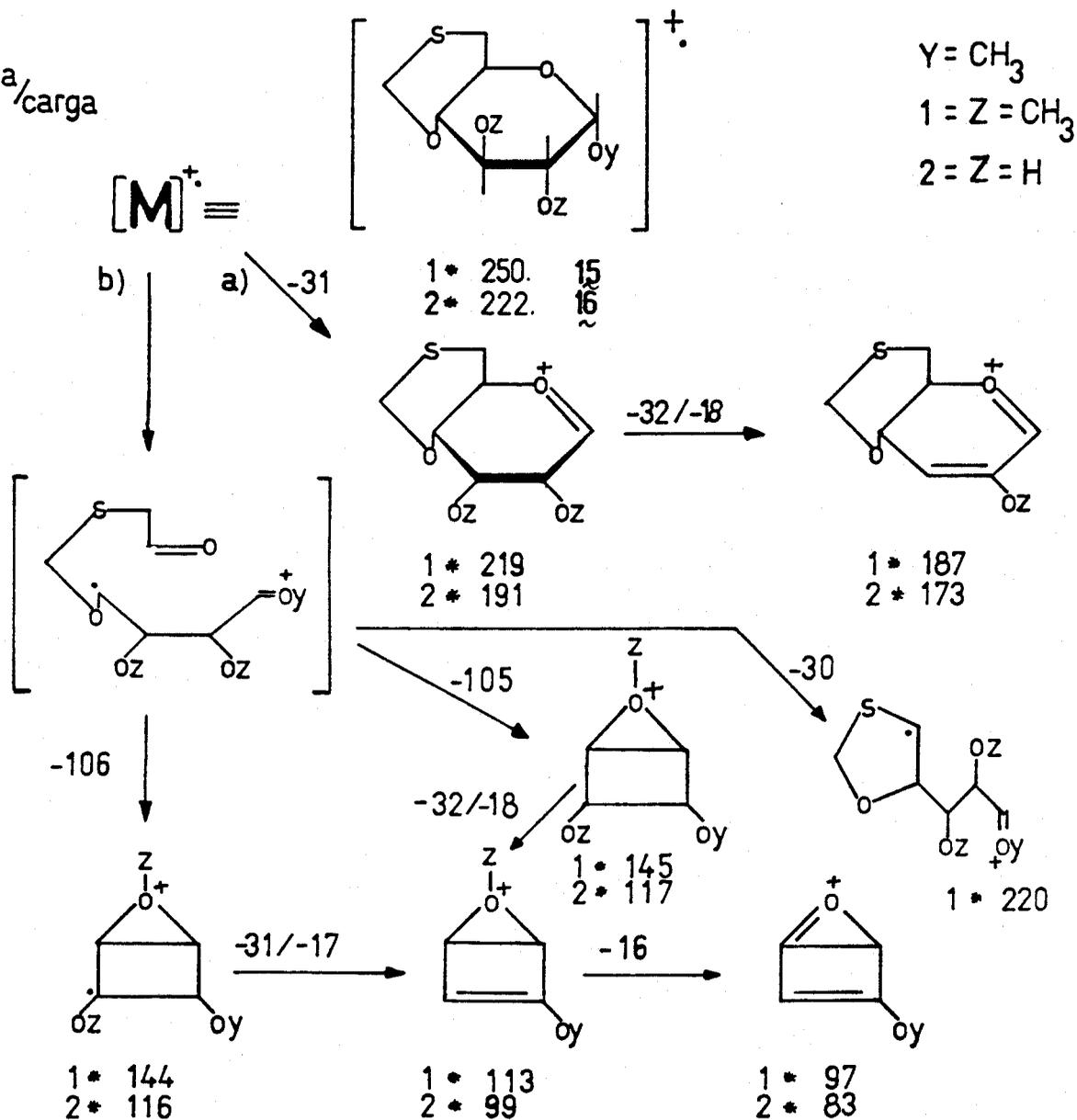
Así mismo, se representan algunos esquemas de fragmentación de las sustancias 15 y 16, deducidos de sus espectros de masas de alta resolución (HR).

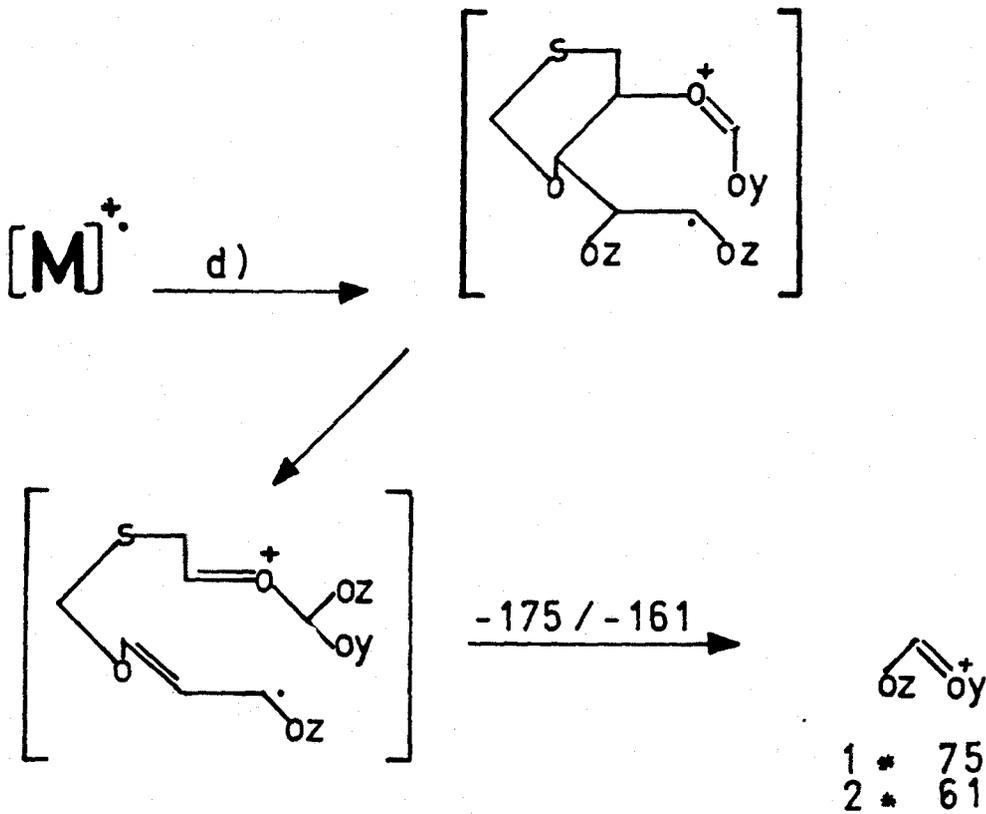
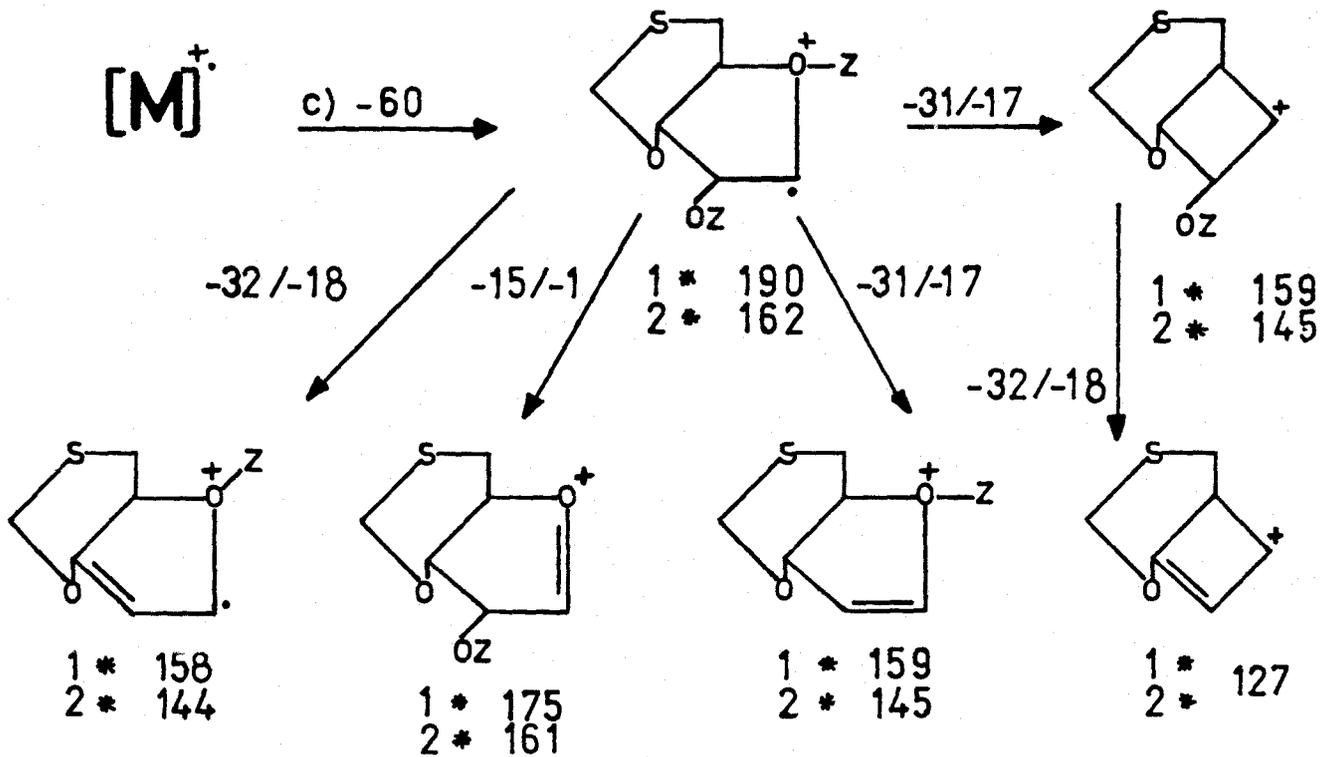
5.-APENDICE

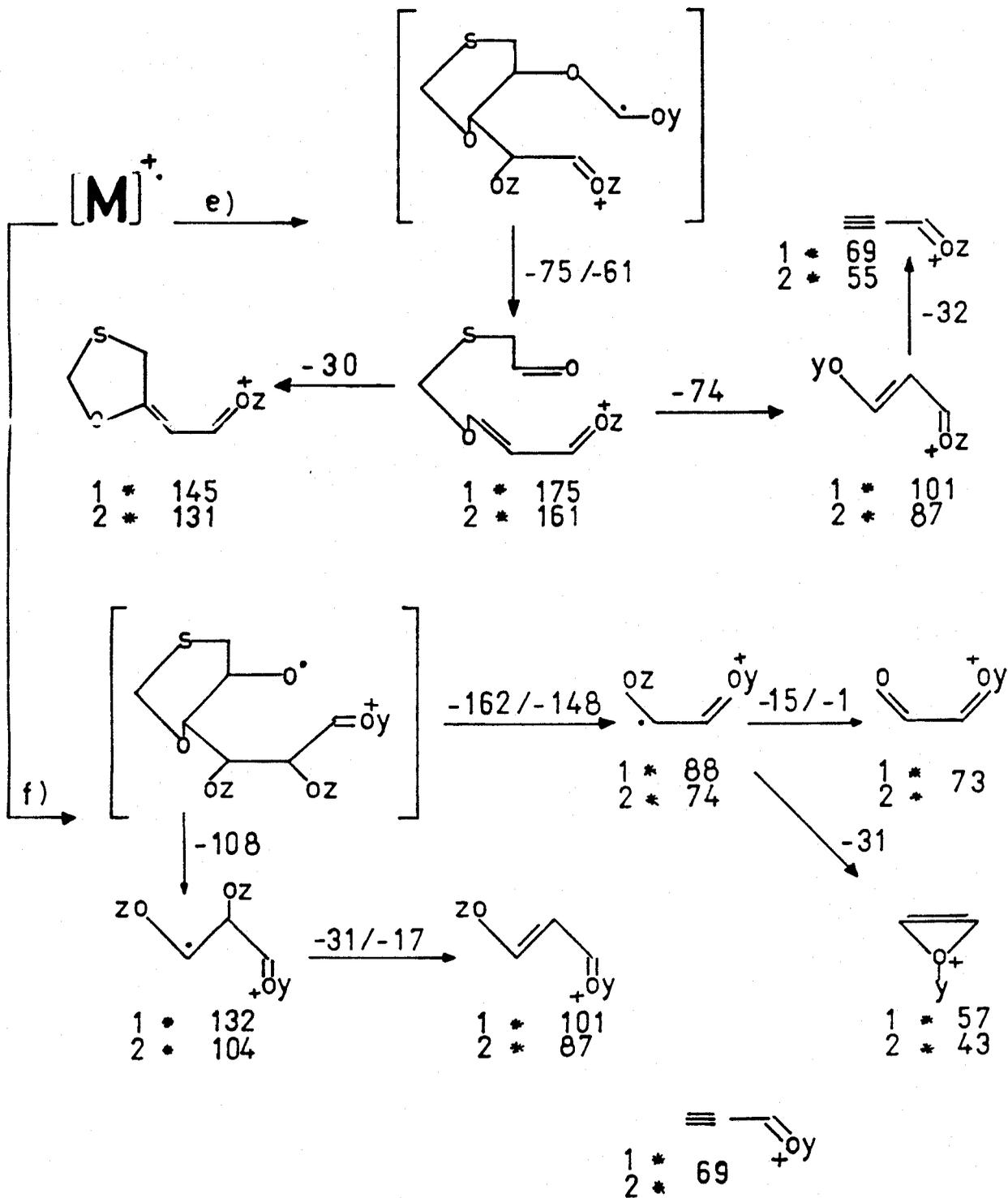


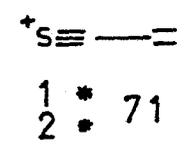
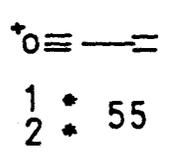
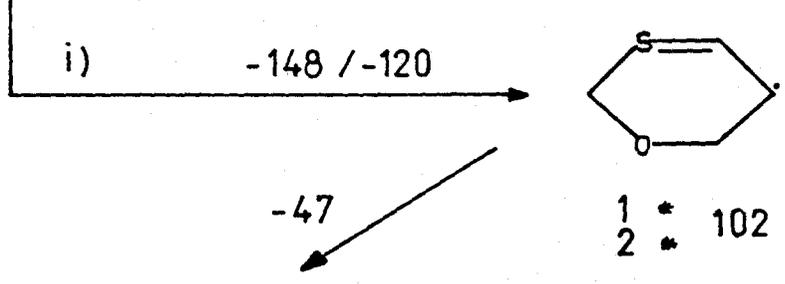
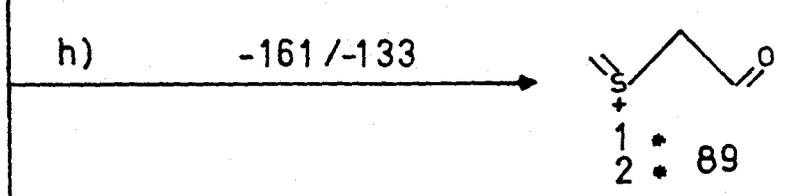
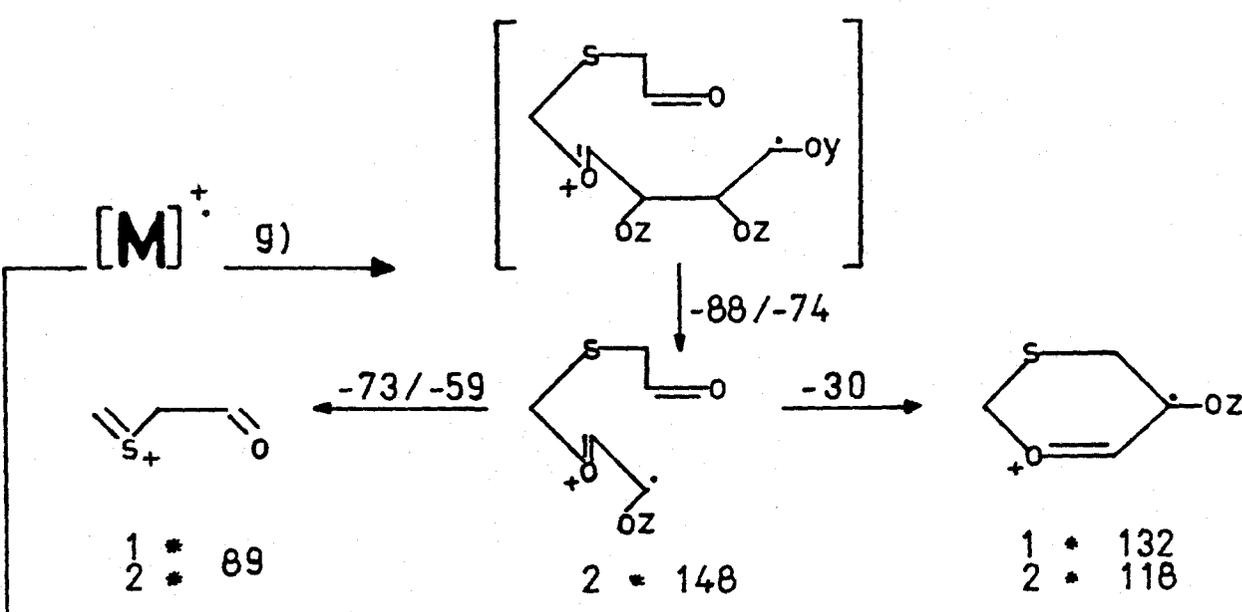


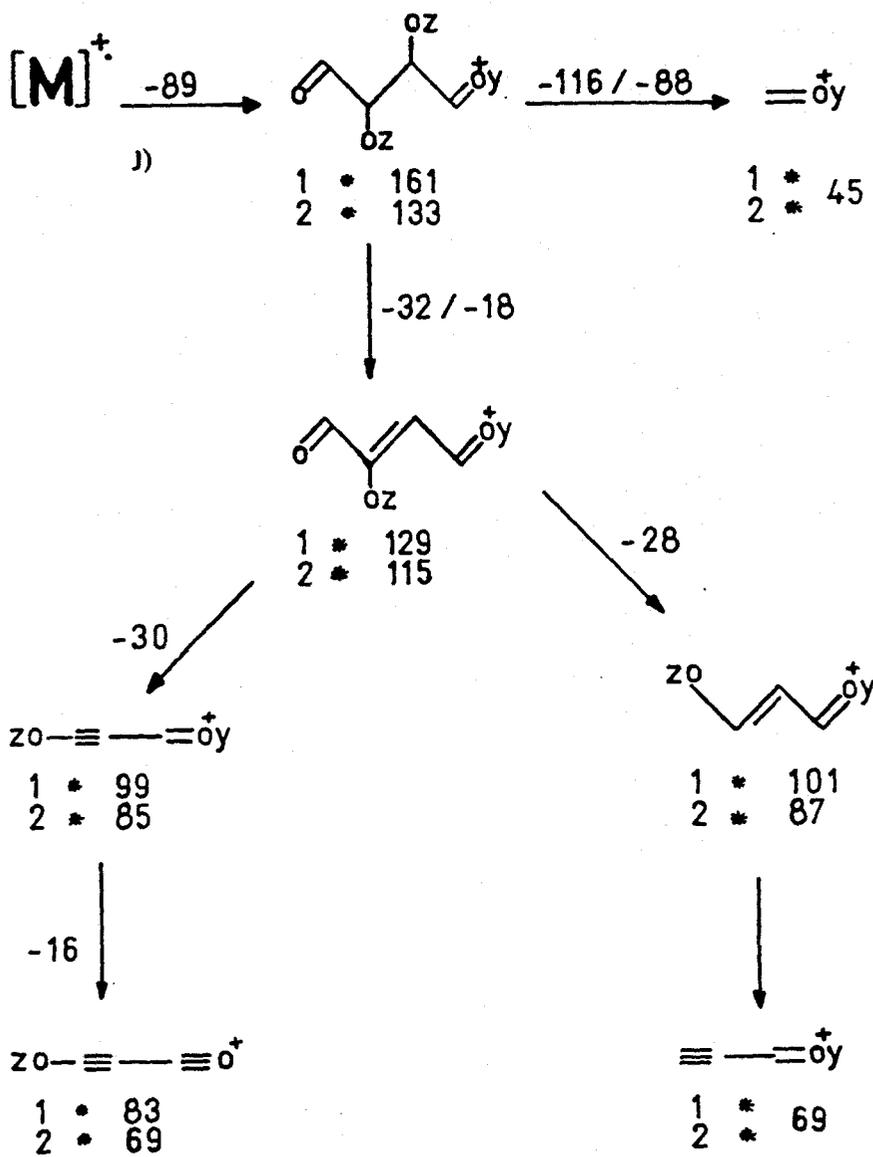
* masa/carga

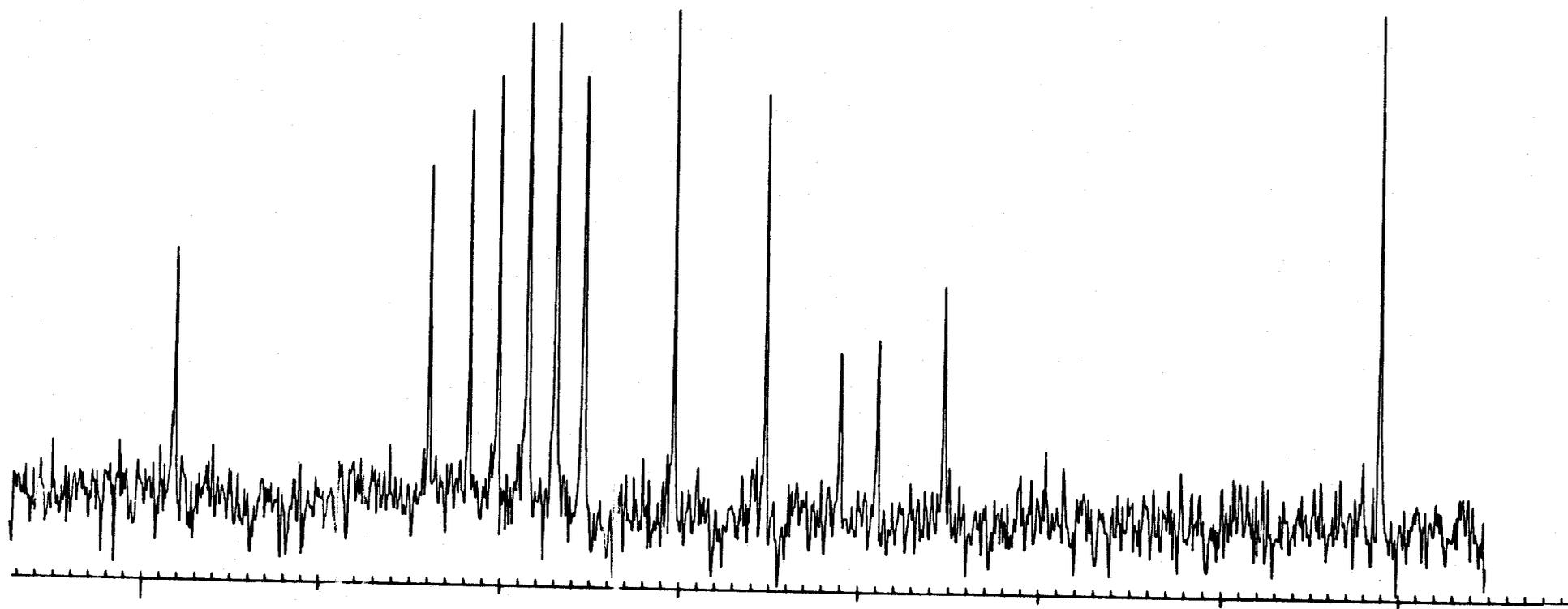
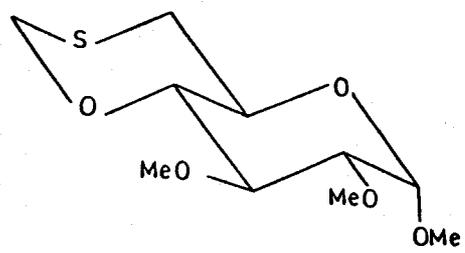


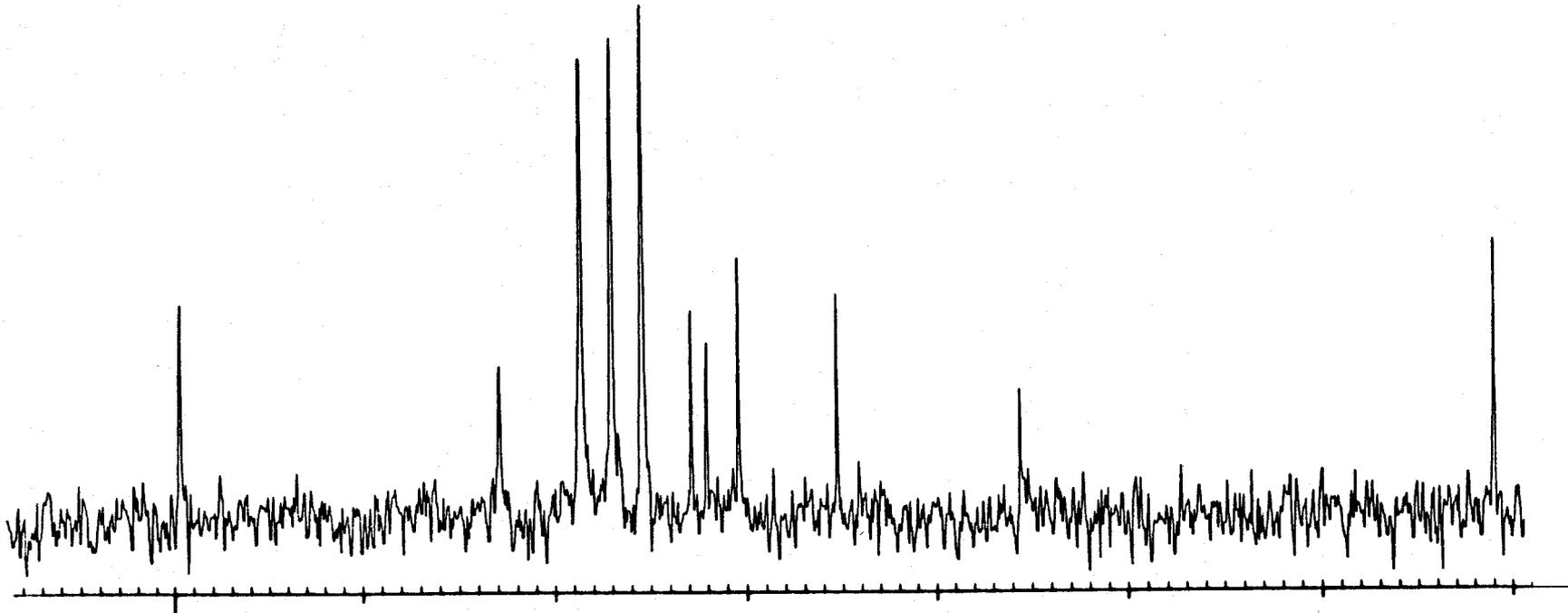
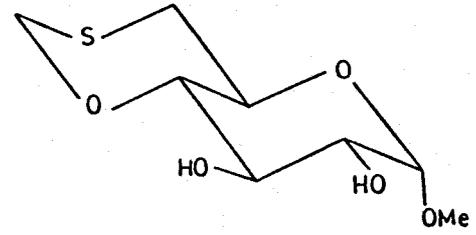


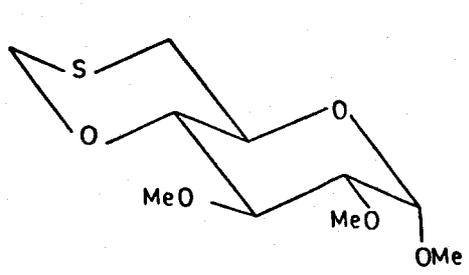




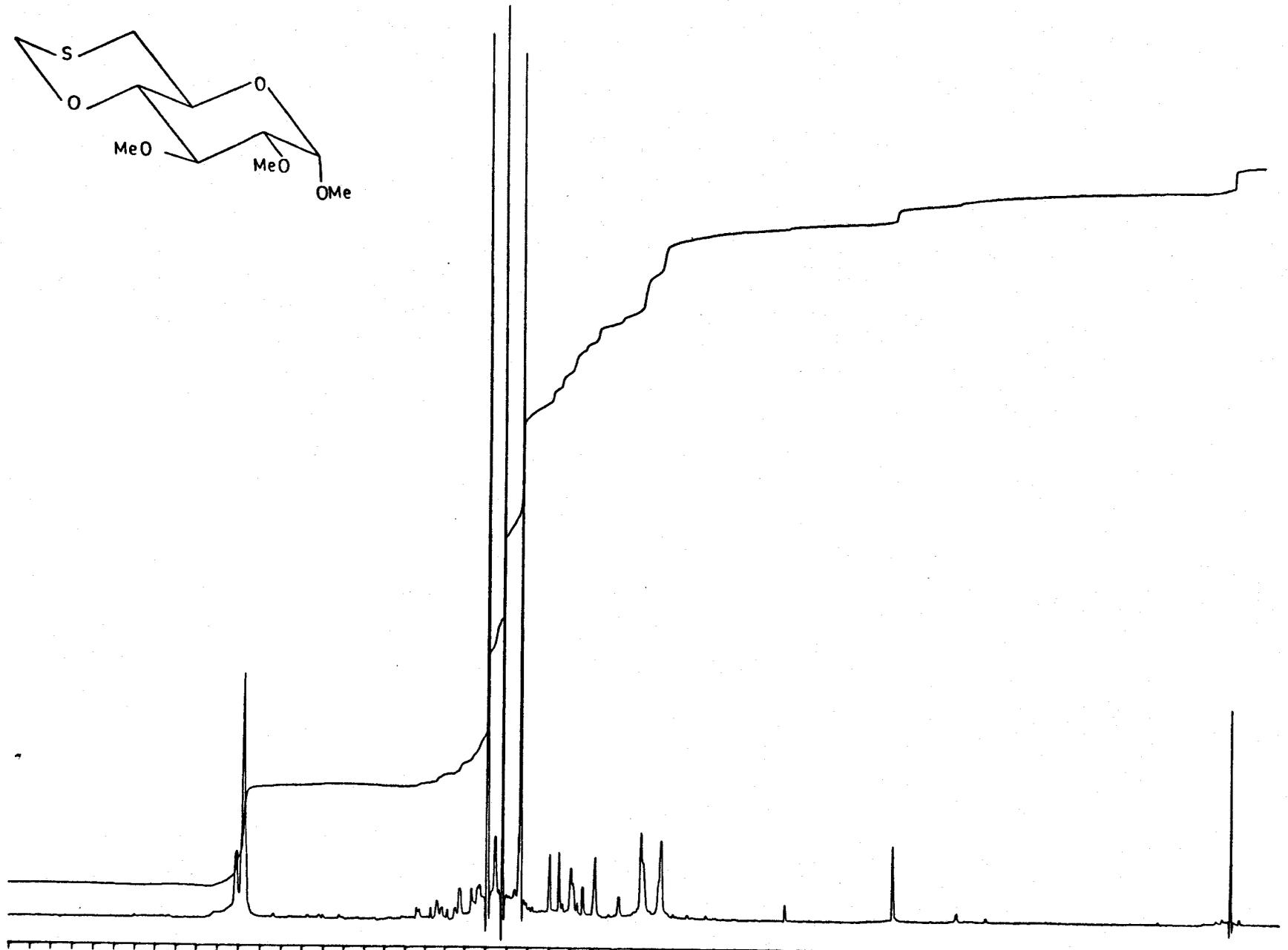


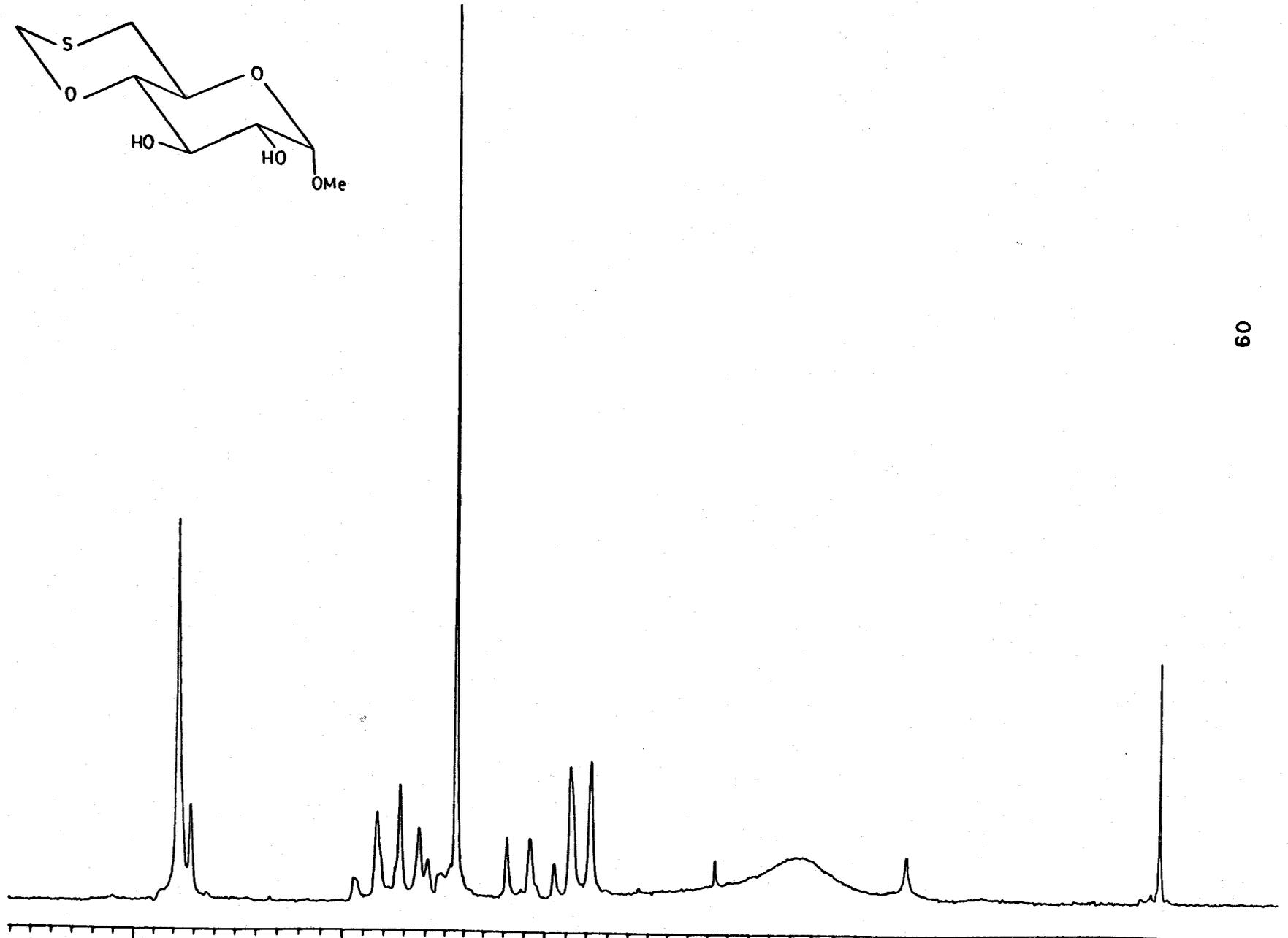
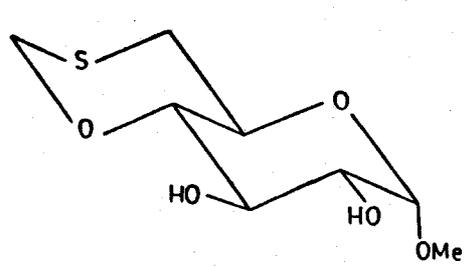


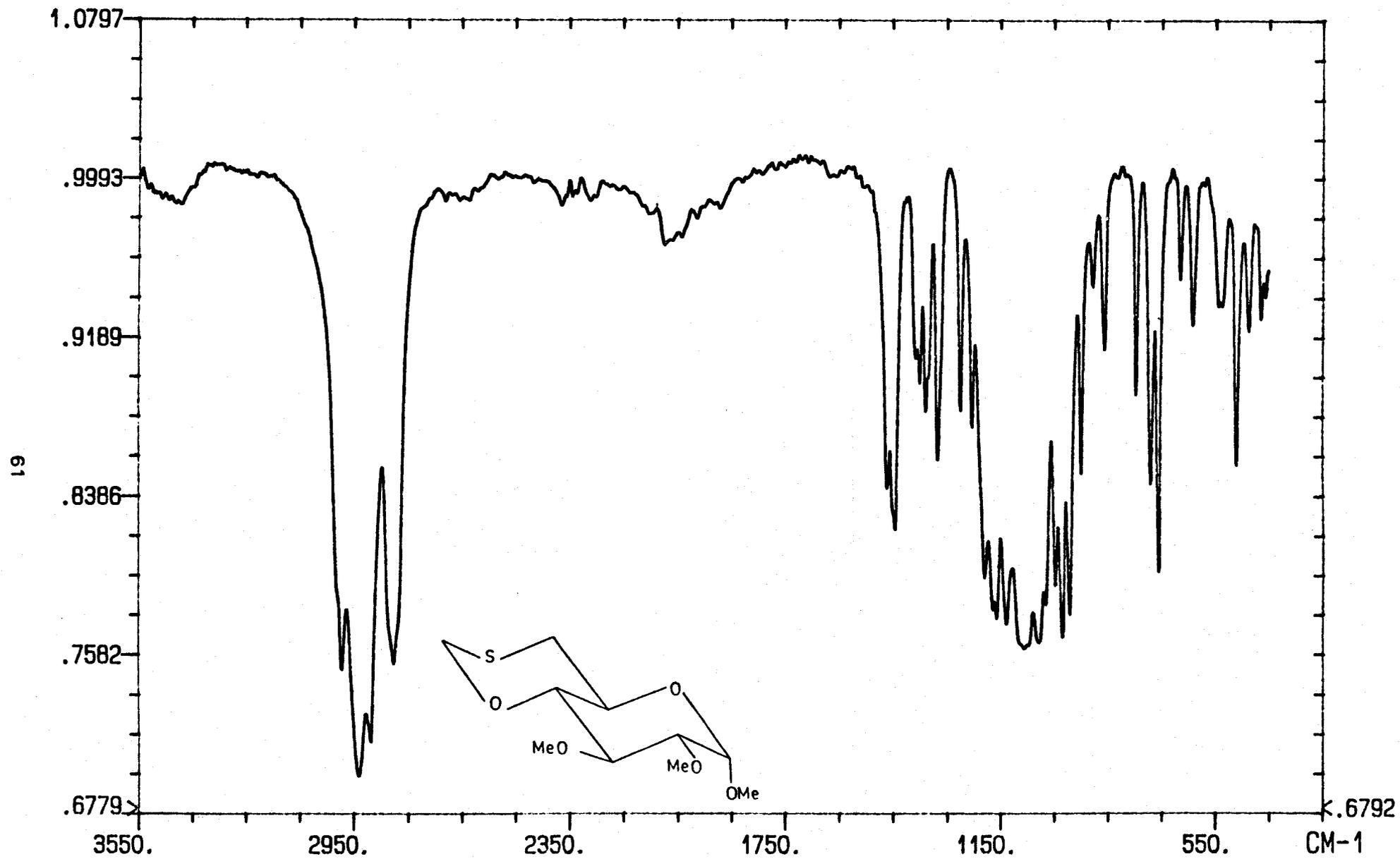


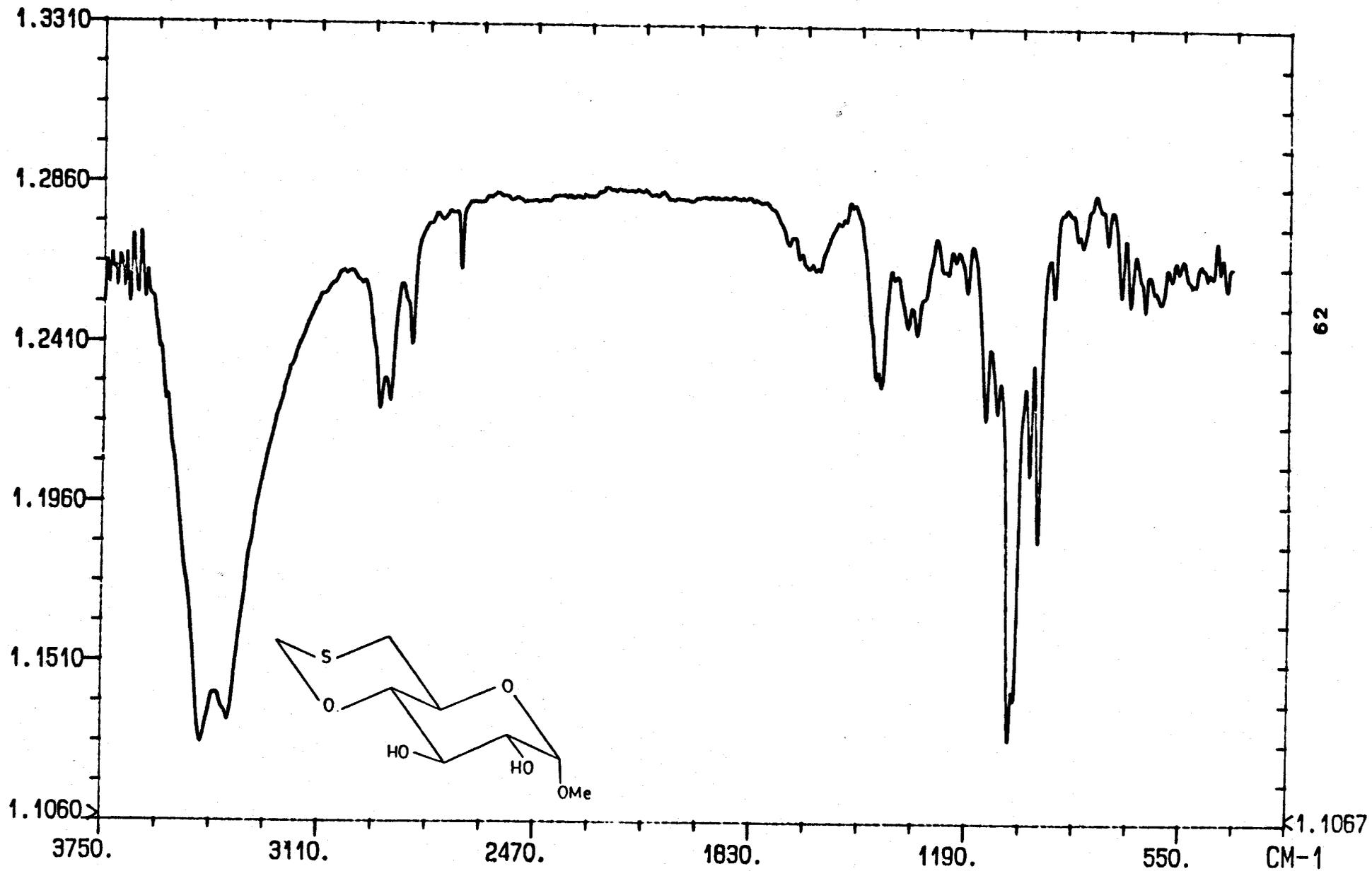


59









6.- CONCLUSIONES

6.- CONCLUSIONES.

PRIMERA.- Se sintetizan con buenos rendimientos, para su utilización en Síntesis Asimétrica, los siguientes oxatianos:

Metil 6-desoxi-4-O,6-S-metilen-2,3-di-O-metil-6-tio- α -D-glucopiranosido 15.

Metil 6-desoxi-4-O,6-S-metilen-6-tio- α -D-glucopiranosido 16.

SEGUNDA.- Se han empleado dos aproximaciones distintas para la creación del anillo de 1,3-oxatiano:

a) Empleo de clorometil etil éter sobre sulfuros derivados de glucosidos.

b) Empleo de 6-*tert*-butilderivados de 6-tiogluósidos y el mismo reactivo alquilante.

TERCERA.- Ambos procedimientos han dado resultados positivos, por lo que pueden ser considerados, uno con respecto al otro, como métodos alternativos para la síntesis de estos compuestos.

CUARTA.- Se describe por primera vez la preparación de diversos productos, que se han utilizado como intermedios adecuados para la preparación de los oxatianos 15 y 16. Estos son:

Metil 6-desoxi-6-S-(etoximetil)-2,3-di-O-metil-6-tio- α -D-glucopiranosido 32.

Metil 6-S-acetil-4-O-benzoil-6-desoxi-2,3-di-O-metil-6-tio- α -D-glucopiranosido 24.

Metil 6-desoxi-6-S-tert-butil-6-tio- α -D-glucopiranosido 27.

Metil 6-desoxi-2,3-di-O-metil-6-S-tert-butil-6-tio- α -D-glucopiranosido 25.

Metil 6-desoxi-4-O-(etoximetil)-2,3-di-O-metil-6-S-tert-butil-6-tio- α -D-glucopiranosido 35.

Metil 2,3,4-tri-O-acetil-6-desoxi-6-S-tert-butil-6-tio- α -D-glucopiranosido 38.

Metil 6-desoxi-6-S-(etoximetil)-6-tio- α -D-glucopiranosido 40.

7.- BIBLIOGRAFIA

7.- BIBLIOGRAFIA.

- 1.- a) S. WARREN. Organic Synthesis. "The disconnection approach". John Wiley and Sons Ltd. 1985.
b) J. FUHRHOP. Organic Synthesis. Verlag Chemie. Weinheim, 1983.
- 2.- J. D. MORRISON and H. S. MOSHER. "Asymmetric Organic Reactions". Prentice-Hall, 1971.
- 3.- a) E. JUARISTI, E. L. ELIEL, X.A. DOMINGUEZ, P. A. LEHMANN, "Tópicos modernos en Estereoquímica." Limusa, S. A., México. 1983.
b) E. L. Eliel, *Tetrahedron*, 30, 1503 (1974).
- 4.- P. CAUBERE. "Utilisation des dérivés du soufre en chimie organique". Masson, Paris 1984.
- 5.- E. L. ELIEL, A. A. HARTMANN; *J. Am. Chem. Soc.*, 93, 2572 (1971).
- 6.- E. L. ELIEL, A. A. HARTMANN and A. G. ABATJOGLOU; *J. Am. Chem. Soc.*, 96, 1807 (1974).
- 7.- A. G. ABATJOGLOU, E. L. ELIEL, L. F. KUYPER; *J. Am. Chem. Soc.*, 99, 8262 (1977).

- 8.- E. L. ELIEL, B. LOHRI, J. K. KOSKIMIES; *J. Am. Chem. Soc.*, 100, 1614 (1978).
- 9.- E. L. ELIEL, S. L. MORRIS-NATSCHKE; *J. Am. Chem. Soc.*, 106, 2937 (1984).
- 10.- M. FETIZON, M. JURION; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 382 (1972)
- 11.- E. L. ELIEL and W. F. FRAZEE; *J. Org. Chem.*, 44, 3598 (1979).
- 12.- E. L. ELIEL and J. E. LINCH; *Tetrahedron Lett.*, 22, 2955 (1981).
- 13.- E. J. COREY and B. W. ERICKSON; *J. Org. Chem.*, 36, 3553 (1971).
- 14.- E. J. COREY, H. E. ENSLEY, J. W. SUGGS; *J. Org. Chem.*, 41, 380 (1976).
- 15.- E. L. ELIEL, J. K. KOSKIMIES, B. LOHRI, W. J. FRAZEE, S. L. MORRIS-NASTCHKE, J. E. LINCH and K. SOAI; *ACS Symp. Ser. N^o 185*, p. 37.
- 16.- VOGEL'S. *Textbook of Practical Organic Chemistry*. Cuarta Edición, Cap. III, 118, pag. 469.
- 17.- VOGEL'S. *Textbook of Practical Organic Chemistry*. Cuarta Edición, Cap. III, 121, pag. 472.
- 18.- D. B. COOPER, J. M. HARRISON, T. D. INCH and G. J. LEWIS; *J. Chem. Soc. Perkin I*, 1049-1052, (1974).
- 19.- S. HANESSIAN, *Methods in Carbohydrate Chemistry*, 6, 183-

- 189 (1972).
20. - F. CRAMER, H. OTTERBACH and H. SPRINGMANN; *Chem. Ber.*, 92, 38 (1959).
21. - F. J. LOPEZ APARICIO, F. ZORRILLA and F. SANTOYO; *Carbohydr. Res.*, 102, 69-81 (1982).
22. - F. J. LOPEZ APARICIO, F. ZORRILLA and F. SANTOYO; *Carbohydr. Res.*, 110, 195-205 (1982).
23. - F. J. LOPEZ APARICIO, F. ZORRILLA y E. J. ALVAREZ-MANZANEDA; *An. Quím.*, 83C, 9-14 (1987).
24. - F. J. LOPEZ APARICIO, F. ZORRILLA and F. SANTOYO; *Carbohydr. Res.*, 153, 303-313 (1986).
25. - F. J. LOPEZ APARICIO, F. ZORRILLA and F. SANTOYO; *An. Quím.*, 79C, 158-164 (1983).
26. - F. J. LOPEZ APARICIO, F. ZORRILLA, F. SANTOYO and J. L. ASENSIO; *Carbohydr. Res.*, 155, 151-159 (1986).
27. - G. MACHELL and G. N. RICHARDS; *J. Chem. Soc.*, 3308-3312 (1961).
28. - W CLARK STILL, M. KAHN and A. MITRA; *J. Org. Chem.*, 43, 2923-2925 (1978).
29. - G. N. BOLLENBACK; *Methods in Carbohydrate Chemistry*, 2, 326-327 (1963).
30. - R. S. TIPSON, M. A. CLAPP and L. H. CRETCHER; *J. Org. Chem.*, 12, 133, (1947).