

La Serie Universitaria de la Fundación Juan March presenta resúmenes, realizados por el propio autor, de algunos estudios e investigaciones llevados a cabo por los becarios de la Fundación y aprobados por los Asesores Secretarios de los distintos Departamentos.

El texto íntegro de las Memorias correspondientes se encuentra en la Biblioteca de la Fundación (Castelló, 77. Madrid-6).

La lista completa de los trabajos aprobados se presenta, en forma de fichas, en los Cuadernos Bibliográficos que publica la Fundación Juan March.

Los trabajos publicados en Serie Universitaria abarcan las siguientes especialidades:
Arquitectura y Urbanismo; Artes Plásticas; Biología; Ciencias Agrarias; Ciencias Sociales; Comunicación Social; Derecho; Economía; Filosofía; Física; Geología; Historia; Ingeniería; Literatura y Filología; Matemáticas; Medicina, Farmacia y Veterinaria; Música; Química; Teología.
A ellas corresponden los colores de la cubierta.

Edición no venal de 300 ejemplares que se reparte gratuitamente a investigadores, Bibliotecas y Centros especializados de toda España.

Fundación Juan March



BIBLIOTECA FJM

FJM-Uni 193-Mar
Utilización sintética en química orgánica
Martín García, Víctor Sotero.
1031569



Biblioteca FJM

Fundación Juan March (Madrid)

SERIE UNIVERSITARIA



Fundación Juan March

Víctor S. Martín García

Utilización sintética en química orgánica de metales pesados como catalizadores. Oxidación asimétrica.

193 Utilización sintética en química orgánica de metales pesados como catalizadores/Víctor S. Martín García.

FJM
Uni-
193
Mar
193

Fundación Juan March

Serie Universitaria

193



Víctor S. Martín García

Utilización sintética en química orgánica de metales pesados como catalizadores. Oxidación asimétrica.



Fundación Juan March
Castelló, 77. Teléf. 435 42 40
Madrid-6

Fundación Juan March (Madrid)

*Este trabajo fué realizado con una Beca de la
Convocatoria de Extranjero, 1980, individual
Departamento de QUIMICA
Centro de trabajo: Massachusetts Institute of Technology.
CAMBRIDGE, Mass. (USA)*

Los textos publicados en esta Serie Universitaria son elaborados por los propios autores e impresos por reproducción fotostática.

Depósito Legal: M-35382-1982

I.S.B.N. : 84-7075-258-8

Impresión: Gráficas Ibérica. Tarragona. 34. Madrid-7

El trabajo, objeto de la presente Memoria, ha sido realizado en el Massachusetts Institute of Technology (Massachusetts 02139, U.S.A.).

Quiero expresar mi más profundo agradecimiento al Profesor K.B. Sharpless, Director del proyecto, a la Fundación Juan March, por la Beca concedida para la realización del mismo, a los Doctores Tsutomu Katsuki, Scott Woodard y Carl Behrens por su amistad, así como al Doctor Ricardo Pérez y a D. Julio Almeida por su ayuda en la elaboración de esta Memoria.

Finalmente quiero dar las gracias a Maite por su apoyo y paciencia prestados durante el tiempo de realización del presente trabajo.

I N D I C E

	<u>Página</u>
INTRODUCCION	7
DISCUSION DE RESULTADOS	9
A) Resolución Cinética	9
B) Determinación de la configuración absoluta de alcoholes alí- licos secundarios	20
C) Síntesis de Sacáridos y Productos Naturales relacionados. Alditoles y deoxialditoles simples	23
D) Síntesis de feromonas	32
BIBLIOGRAFIA	37

INTRODUCCION

Dada la gran importancia de la Química Sintética de Productos Naturales es justificado el gran esfuerzo que se realiza con objeto de conseguir reacciones que permitan la obtención de funciones o moléculas asimétricas. La bien conocida relación entre estereoquímica y actividad biológica en un determinado producto ha obligado a que en muchos casos no sea suficiente con su síntesis como mezcla racémica, sino que por el contrario es necesario la obtención de un enantiómero puro. Las dificultades son grandes y los intentos realizados se pueden encontrar en la literatura como una amplia lista de reacciones muchas de las cuales o no consiguen resultados muy concluyentes o presentan una dificultad experimental notoria.

Ya que la mayoría de las olefinas son proquirales, la posibilidad del ataque selectivo de un átomo de oxígeno a una de las dos enantiofasas, ha sido una de las reacciones más perseguidas por los químicos orgánicos sintéticos. La razón de esta tendencia se comprende fácilmente debido a la gran utilidad y versatilidad de la función epóxido. La principal razón de la importancia sintética de dicha función radica en la existencia de métodos estereo y regioselectivos que permiten su construcción y el control de sus reacciones posteriores. Sin embargo, aún cuando hay mucho realizado, las dos facetas están incompletas y es deseable orientar una fuerte investigación dirigida a obtener mejoras en ambos campos. Así la obtención de epóxidos enantioméricamente puros a partir de olefinas aquirales era un gran desafío presentado a los químicos sintéticos. Como se describe recientemente en el Journal of American Chemical Society (Vol. 102, 18, 5974, 1980), el equipo de investigación del Profesor Sharpless, descubrió una solución práctica y general a este problema para la clase de olefina con un grupo hidroxílico alílico (Esquema 1).

Esta nueva reacción de epoxidación asimétrica posee dos características singulares:

- a) Producir una alta inducción asimétrica en un amplio rango de moléculas con diferentes sustituciones en el alcohol alílico reaccionante;
- b) Eligiendo el adecuado enantiómero del tartrato es posible atacar la enantiofase deseada.

Por ambas características este nuevo proceso se presenta como altamente interesante en la síntesis de Productos Naturales quirales.

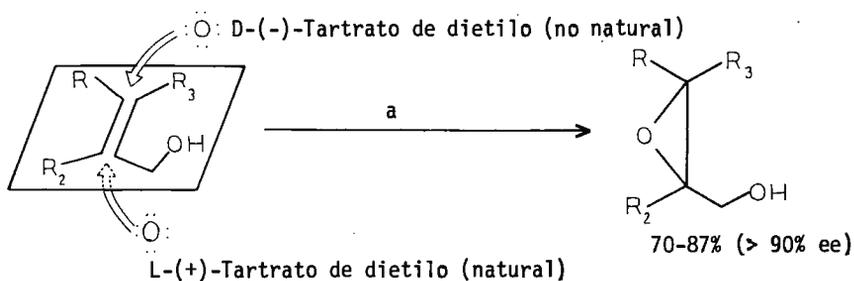
La simplicidad de este nuevo método es otro de los aspectos a tener en cuenta; los componentes necesarios {(+) ó (-) tartrato de dietilo, tetraiso

propóxido de titanio y ter-butilhidroperóxido} son todos comerciales y de bajo a moderado costo. Incluso el llamado (-)-tartrato de dietilo (no natural) es potencialmente obtenible del (-)-ácido tartárico, que es también un producto natural en un arbusto (Bauhinia) muy común en el África Central en un 5% en peso y que puede ser fácilmente aislado por simple extracción con agua caliente.

Por supuesto, la fuente fundamental del ácido (+)-tartárico es como subproducto de la industria vinícola.

Esquema 1

$$ee = \text{exceso enantiomérico} = 100 \times \frac{\text{Isómero deseado} - \text{Isómero no-deseado}}{\text{Isómero deseado} + \text{Isómero no-deseado}}$$



a) $(\text{CH}_3)_3\text{COOH}$, $\text{Ti}(\text{O-Pr}^i)_4$, CH_2Cl_2 , $-20\text{ }^\circ\text{C}$.

DISCUSION DE LOS RESULTADOS

Aún cuando las diferentes facetas de investigación realizadas tienen como común la aplicación del proceso de epoxidación anteriormente descrito, vamos a dividir las en las siguientes secciones:

- a) Resolución cinética.
- b) Determinación de la configuración absoluta de alcoholes alílicos secundarios.
- c) Síntesis de sacáridos y productos naturales relacionados. Alditoles y deoxialditoles simples.
- d) Síntesis de feromonas de insectos.

A) Resolución cinética.

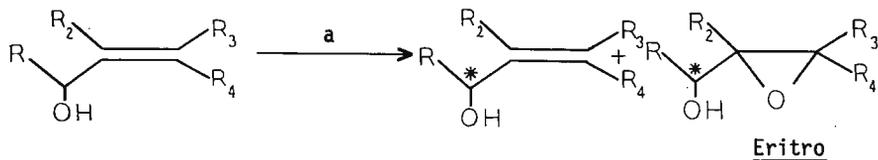
Dada la selectividad quiral observada por el sistema $Ti(O-Pr^i)_4$, tartrato de dietilo, terbutil-hidroperóxido, al reaccionar con alcoholes alílicos primarios, parecía lógico suponer que al tratarlo con alcoholes alílicos secundarios racémicos debería observarse alguna tendencia especial de un enantiómero respecto al otro.

Efectivamente, pudimos comprobar que cuando uno de dichos alcoholes alílicos secundarios se hacía reaccionar en las condiciones indicadas en la Introducción, uno de los isómeros reaccionaba a una velocidad muy superior a la del otro. Con esto se conseguía un nuevo método de resolución cinética de alcoholes. La idea general del proceso se puede resumir en el esquema general indicado (Esquema 2); en el Esquema 3 se expone un caso concreto.

Por supuesto, la efectividad del método dependerá de la capacidad de la reacción para ocurrir con un isómero o con el otro, es decir, dependerá de la velocidad relativa de reacción (cociente de constantes de velocidades cinéticas, k_A/k_B). La representación de la Ecuación 1 permite obtener Gráficas en las que con gran facilidad se puede visualizar el proceso de Resolución Cinética (Gráfica 1)²⁾.

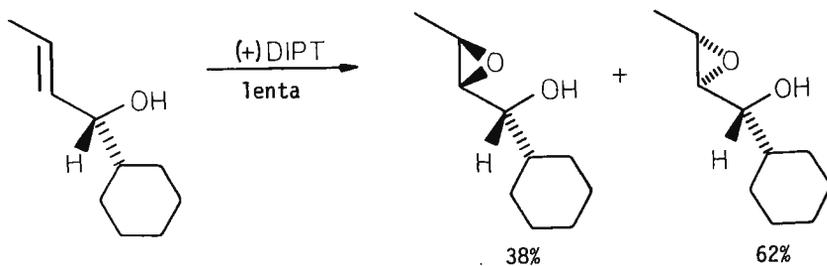
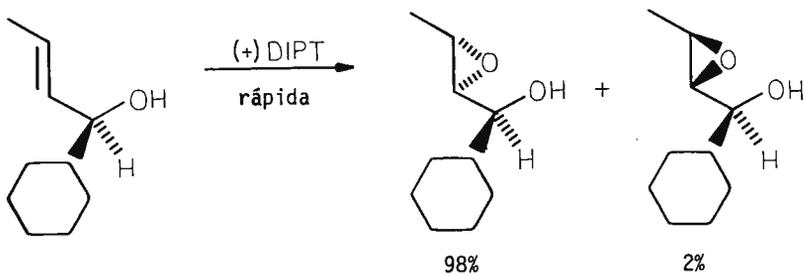
La utilidad de esta Gráfica es manifiesta. Hay tres variables: el % ee del sustrato sin reaccionar, el % de conversión del sustrato racémico y la velocidad relativa de reacción. El conocimiento de cualquiera de dos de estas variables permite la predicción de la tercera. Además se puede observar como característica importante que una velocidad relativa de 100 es casi tan efectiva como una infinita y que incluso velocidades relativas de 5-10 pueden

Esquema 2



a) $\text{Ti}(\text{O-Pr}^i)_4$, (+)-DET, 0,6 eq. TBHP, CH_2Cl_2 .

Esquema 3



Ecuación 1¹⁾

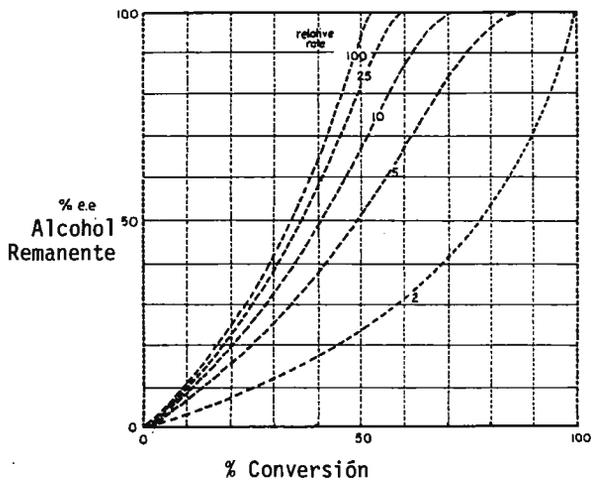
$$\frac{k_A}{k_B} = \frac{\ln(A/A_0)}{\ln(B/B_0)} = \frac{\ln(1 - C)(1 - ee)}{\ln(1 - C)(1 + ee)}$$

C = fracción de consumición del racemato;

ee = % ee/100

A y B se refieren a las concentraciones de los enantiómeros rápido y lento, respectivamente.

Gráfica 1



proveer cantidades útiles de una sustancia con alta pureza enantiomérica.

En la Tabla 1²⁾ exponemos algunos casos representativos. Los resultados expuestos están estandarizados para una conversión del 60%; es decir, la olefina remanente se encuentra en un 40%.

Como en la epoxidación de alcoholes alílicos proquirales³⁾, la esteoquímica de estas resoluciones cinéticas es altamente predecible. Consideremos el ejemplo expuesto en el Esquema 3. El alcohol alílico se ha dibujado de forma que los carbonos olefínicos y el hidroxilo estén colocados en el plano del papel. Si tenemos en cuenta el hecho observado de que los derivados del (L)-(+)-ácido tartárico obligan al oxígeno a atacar en α (por el fondo)³⁾ es totalmente lógico que sea el isómero S el que reacciona de manera rápida ya que de esta manera se evita la interacción con el grupo ciclohexano. Así mismo se comprueba que este ataque produce de manera predominante el epóxido eritro. En el isómero S el ataque en α y la selectividad eritro actúan en la misma dirección, mientras que la preferencia hacia el epóxido treo en el isómero R responde a una preferencia del ataque α sobre la selectividad eritro. En la Tabla 2 se enumeran otros ejemplos realizados y los resultados obtenidos⁴⁾.

En todos los casos examinados (excepto el producto n° 4 de la Tabla 1) se ha seguido el siguiente modelo: cuando se usa (L)-(+)-tartratos el enantiómero que reacciona rápidamente es el relacionado con el enantiómero S del ciclohexil-propenil carbinol señalado en el Esquema 3. (La designación R ó S puede variar, pero en cualquier caso el isómero que reacciona rápidamente corresponde al enantiómero donde el sustituyente está colocado en la parte superior del plano, β , si se dibuja como en el Esquema 3²⁾).

La última columna de la Tabla 1 da las relaciones eritro-treo observadas en epoxidaciones por un sistema catalítico aquiral de Vanadio {VO(acac)₂, TBHP, CH₂Cl₂}⁵⁾. El catalizador de vanadio es el método más eritro selectivo conocido. Es evidente de la Tabla 1 que el sistema alcóxido de titanio-tartrato es sustancialmente más eritro-selectivo que el sistema de vanadio. Incluso más interesante es el dramático cambio experimentado en la selectividad cuando se utiliza el isopropóxido de titanio en ausencia de tartrato (ver n° 6 en Tabla 1). Este sistema es treo-selectivo comparable a los alcóxidos de aluminio publicado recientemente por Oshima y cols.⁶⁾. La mayor selectividad treo observada es para alcoholes alílicos Z (n° 4-6, Tabla 1), siendo comparable a la obtenida con perácidos⁵⁾. La pureza enantiomérica de los productos epoxi-alcoholes es a menudo muy alta. Consideremos por ejemplo la epoxidación

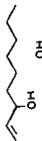
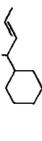
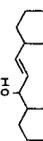
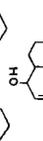
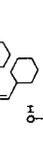
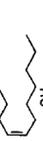
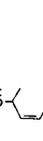
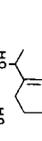
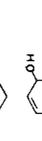
Número	Compuesto	Alcohol alílico no reaccionado				Producto			
		Tiempo	Conf.	% ee		E/T	E/T	V	
				Obs.	Calc.				k_A/k_B
(1)		12 días	R	> 96	100	83	99/1	53/47	75/25
(2)		15 horas	R	> 96	100	104	97/3	38/62	80/20
(3)		15 horas	R	> 96			97/3	37/63	79/21
(4)		15 horas	S	≈ 10			2/98	2/98	16/84
(5)		2 días	R	82	95.2	16	40/60	4/96	22/78
(6)		6 días	R	91		≈ 20	81/19	5/95	25/75
(7)		15 horas	R	> 96	100	138	98/2	83/17	98/2
(8)		15 horas	R	> 96	100	83	98/2	88/12	91/9
(9)		4 días	R	30					
(10)		4 días	R	80					

Tabla 1

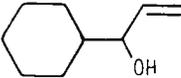
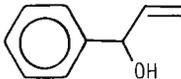
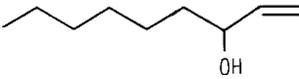
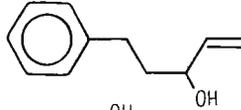
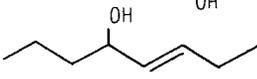
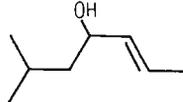
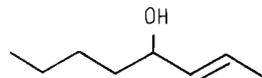
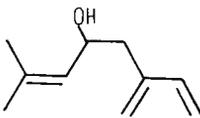
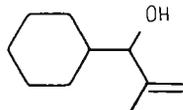
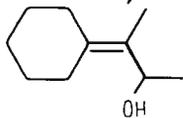
Nº	Compuesto	Pureza óptica del alcohol recuperado	Conf. absoluta
(1)		> 96%	S
(2)		> 96%	S
(3)		> 96%	R
(4)		> 96%	R
(5)		> 96%	R
(6)		93%	R
(7)		> 96%	R
(8)		80%	R
(9)		> 96%	R
(10)		> 96%	R

Tabla 2

del alcohol alílico racémico ciclohexil-propenil carbinol (Esquema 3) a 50% de conversión y 100% de conversión. Cuando la epoxidación del anterior producto se realizó a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ con (L)-(+)-tartrato de diisopropilo monitorizando por cromatografía de gases y parando la reacción a un 52% de conversión, el rendimiento del alcohol recuperado fue de un 49% (el calculado era también del 49% de acuerdo con la Ecuación 1 y una velocidad relativa de 104) con una pureza óptica del 96% (calculado 96.5% ee). En otro experimento realizando la epoxidación hasta el 100% y separando los epóxidos eritro y treo (previa acetilación), se aisló el epóxido treo con un 20% de rendimiento (calculado 32%), y con un exceso enantiomérico del 92% (calculado 93,5%). Las conclusiones alcanzadas es que estos productos epoxialcoholes tienen también un uso potencial muy bueno para utilización en síntesis asimétrica.

Se encontró asimismo que aumentando el tamaño del grupo alquilo en el ester tartrato se aumenta la velocidad relativa de epoxidación de los enantiómeros R y S. Así, las velocidades relativas para la epoxidación del ciclohexil-propenil carbinol (Esquema 3) son 19, 36 y 104, para el (L)-(+)-tartrato de dimetilo (DMT), (L)-(+)-tartrato de dietilo (DET) y (L)-(+)-tartrato de diisopropilo (DIPT), respectivamente. Este tipo de aumento de la selectividad fue observado en otros alcoholes alílicos, siendo por tanto recomendado el DIPT para la resolución cinética.

Interesantes en estas reacciones es también el uso de un ligero exceso de ligando tartrato a fin de que la especie reaccionante sea el complejo Titanio-tartrato y no el isopropóxido de titanio libre. Dado que al añadir un gran exceso (> 2 equivalentes) se forma el complejo $\text{Ti}(\text{DIPT})_2$ inactivo frente a la epoxidación, hay que llegar a una solución de compromiso (Ecuación 2). De manera rutinaria, la relación óptima es 1.2:1 ($\text{DIPT-Ti}(\text{OPr}^1)_4$), debiéndose usar en casos muy difíciles relaciones mayores. Así los compuestos $n^{\circ} 4$ y $n^{\circ} 9$ de la Tabla 1 muestran una pequeña resolución cinética utilizando la relación 1.5:1, que estaba totalmente ausente al utilizar una relación 1:1.

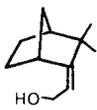
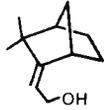
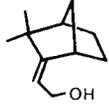
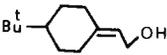
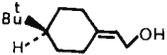
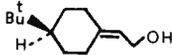
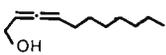
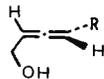
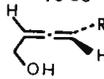
Las resoluciones cinéticas pueden realizarse también en condiciones catalíticas. Así el 2-metil-hept-1-en-3-ol ($n^{\circ} 7$ de la Tabla 1) se resolvió óptimamente (96% ee) utilizando 1/4 de la cantidad de complejo de Titanio utilizado en los procesos normales (0,2 equivalentes) variando únicamente el tiempo de reacción que fue en este caso de 3 días en lugar de las 12 horas utilizadas normalmente (Tabla 1)

Los compuestos cíclicos aunque son sustratos algo más pobres para la

Ecuación 2



Tabla 3

Nº	Compuesto	Configuración predicha	Resultados observados
(1)		Interacciones muy pequeñas para predicción	R 5.5% ee
(2)		S	S 90% ee
(3)		S	S 80% ee
(4)			 85% ee
(5)			 70 ee
(6)			 40% ee

resolución cinética también pueden proveer cantidades apreciables de sustancias ópticamente puras.

La resolución cinética se ha extendido a una amplia clase de compuestos quirales. En la Tabla 3 se muestra cómo se pueden obtener resultados aceptables incluso cuando la simetría no reside en el carbono sustituido por el alcohol. La discusión de estos resultados lleva asociada una relación con el estado de transición de la reacción⁷⁾. Aún suponiendo que el descrito en la Figura 1 no fuese correcto es claro que el complejo reaccionante produce un ambiente quiral que hace que un enantiómero reaccione más rápido que el otro. La situación se reduce a ver qué isómero adopta la configuración más estable en el posible complejo de transición. Por supuesto, el enantiómero desfavorecido será el aislado en el proceso de resolución cinética.

En este análisis, comenzando por el compuesto 2 (Tabla 3) se pueden obtener los dos estados de transición mostrados en la Figura 2 para cada enantiómero. Como se puede observar el enantiómero que origina el estado de transición de la derecha presenta una fuerte interacción entre el grupo fenilo (Ph) voluminoso y el resto del complejo de Titanio. Por supuesto, este será el isómero recuperado y se prevee una fuerte resolución cinética.

Similar análisis puede realizarse con los compuestos 1 y 3 (Tabla 3). La lejanía del centro quiral en 1 hace difícil la predicción. Los pobres resultados obtenidos (6% ee, 60% de conversión) están de acuerdo con esta idea.

Para el compuesto 3 es posible de nuevo una nueva predicción ya que los dos enantiómeros presentan marcadas diferencias en los estados de transición (Figura 3). Nuevamente la estructura de la derecha presenta el fenilo interaccionando con el resto del complejo, comparado con la otra que presenta sólo el metilo mucho menos voluminoso. Cabe esperar una reacción muy lenta y una buena selección.

Planteamiento similar puede realizarse con el resto de los productos estudiados, siempre teniendo en cuenta la orientación que produce el sistema quiral en estudio³⁾.

Así, la elección entre 4 y su enantiómero para ver quien reacciona más rápido es evidente. El compuesto 4 exige un ataque exo mientras que su isómero lo exige endo. Obviamente el producto 4 reaccionará de manera más rápida (Figura 4).

La elección entre 5 y su enantiómero responde a la reactividad normal de sistemas terbutil-ciclohexílicos⁸⁾.

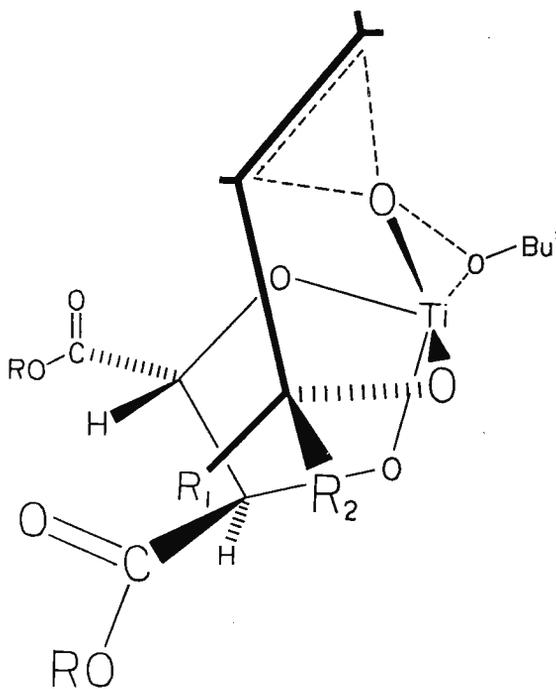


Figura 1

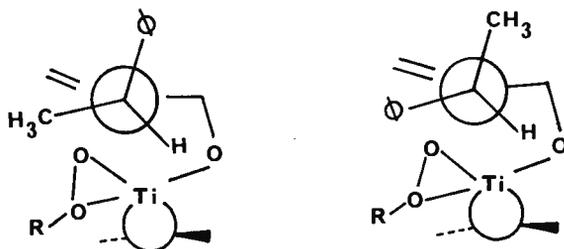


Figura 2

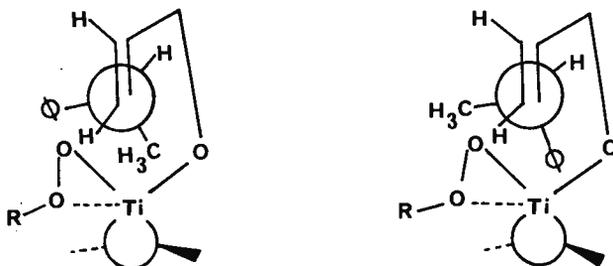


Figura 3

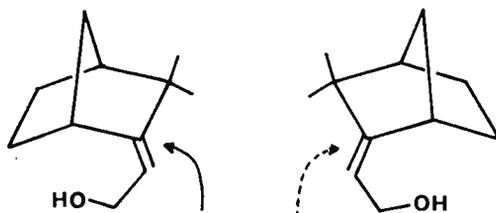


Figura 4

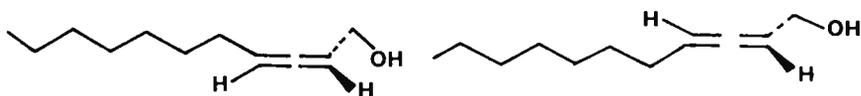


Figura 5

El alcohol alénico 6, sigue la regla observada para alcoholes alílicos secundarios²⁾ (Figura 5).

Así pues, incluso con sus limitaciones, el proceso de resolución cinética es bastante general y debería en muchos casos ser la mejor, si no la única, ruta hacia alcoholes alílicos ópticamente puros. Otro aspecto notable es la posibilidad de obtener alcoholes tan puros como se desee, simplemente aumentando el grado de conversión. Así para el compuesto 7 de la Tabla 1, para un 60% de conversión, la pureza óptica calculada es de 99.9999999999%. Tales extremos de pureza son de gran interés en estudios biológicos, principalmente en el campo de respuestas de enantiómeros puros. Como ejemplo, es interesante citar que el compuesto 8 de la Tabla 2 es comercial en su forma racémica y que la resolución cinética permite la obtención de la forma natural pura (feromona del insecto Ips paraconfusus)⁹⁾.

B) Determinación de la configuración absoluta de alcoholes alílicos secundarios

Aún cuando el proceso de resolución cinética provee una amplia información acerca de la configuración absoluta de los alcoholes recuperados, es deseable el desarrollo de técnicas físicas sencillas que permitan definir la configuración absoluta de una sustancia dada. En este sentido se ha descrito recientemente¹⁰⁾ un método de determinación de configuración absoluta de alcoholes alílicos cíclicos convirtiéndolos en los correspondientes benzoatos y estudiando sus curvas de Dicroísmo Circular (DC)¹¹⁾. Estos resultados nos han llevado a comprobar que el método es igualmente extensible a alcoholes alílicos acíclicos. Así la transición $\pi \rightarrow \pi^*$ 1L_a del grupo benzoato alílico (sin sustituir 229.5 nm; p-CH₃, 238.4 nm; p-Cl y p-CN, 240.0 nm; p-Br, 244.5 nm; p-OCH₃, 257.0 nm; p-NO₂, 260.5 nm; p-NH₂, 293.8 nm; p-N(CH₃)₂, 311.0 nm)¹²⁾ interactúa con las transiciones del doble enlace $\pi \rightarrow \pi^*$ (permitida 195 nm)¹³⁾ originando un efecto Cotton en la región 1L_a cuyo signo es positivo para configuraciones S y negativo para configuraciones R¹⁴⁾.

La preparación de los correspondientes p-bromo-benzoatos y la obtención de los correspondientes espectros de DC y UV, ha permitido obtener la anterior regla (Tabla 4).

Para el 1-nonen-3-ol los espectros obtenidos se pueden observar en la Gráfica 2.

Ya que el signo de los efectos Cotton está determinado por las configuraciones de los p-bromo-benzoatos alílicos, independientemente de las sus-

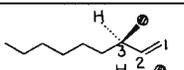
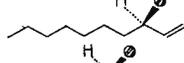
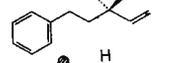
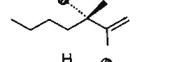
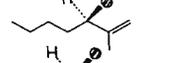
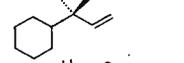
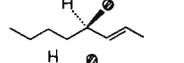
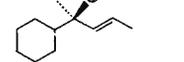
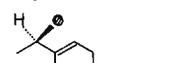
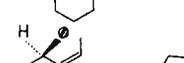
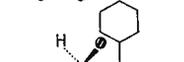
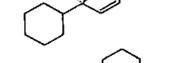
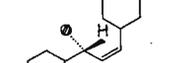
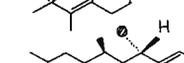
N	Compuesto	ee	Config. absoluta	DC	¹ H RMN
				$\lambda_{\text{ext}}, \text{nm}(\Delta\epsilon)$	$J_{2,3}$ Hz
(1)		(96%)	R	239 (-2.86)	6.3
(2)		(96%)	R	237 (-2.86)	6.2
(3)		(98%)	R	241 (-0.33); ^c	5.2
(4)		(96%)	S	238 (+2.08)	-
(5)		(96%)	R	237 (-2.94)	-
(6)		(93%)	S	240 (-3.39)	-
(7)		(96%)	R	240 (-5.08)	7.6
(8)		(90%)	R	240 (-5.13)	7.6
(9)		(96%)	R	240 (-2.81)	-
(10)		(90%)	R	240 (-7.62)	8.5
(11)		(82%)	R	238 (-8.73)	9.0
(12)		(42%)	R	240 (-8.42)	9.4
(13)		(62%)	S	240 (+12.0)	9.2
(14)		(95%)	R	240 (-8.50)	-
(15)			S	243 (+11.24)	6.2
(16)			S	243 (+7.91)	6.9

Tabla 4 a, b

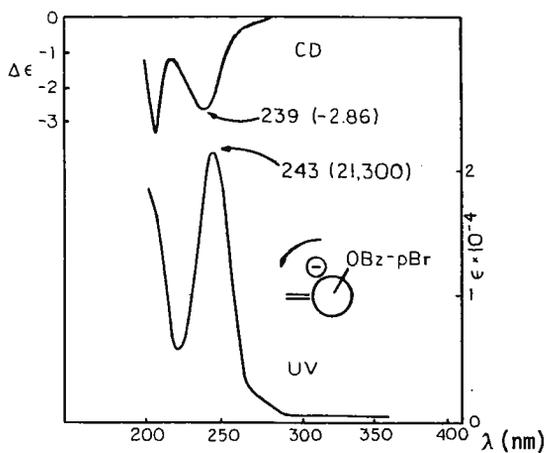
(Cont.)

Tabla 4 (Cont.)

a: $p\text{-Br-C}_6\text{H}_4\text{-COO-}$.

b: Todos los espectros de DC fueron realizados en metanol con excepción de los iodocompuestos que fueron realizados en hexano.

c: El pequeño valor $\Delta\epsilon$ es debido probablemente a las interacciones adicionales entre el benzoato y el fenilo.



Gráfica 2

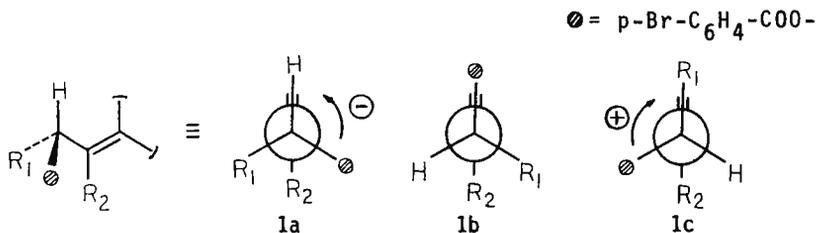


Figura 6

tituciones en el resto de la molécula (Tabla 4) se induce la preferencia por un conformero común preferido. De todas las combinaciones extremas que podemos observar en la Figura 6, I_a debe ser la más favorecida ya que R_1 y el benzoato son ambos más voluminosos que el hidrógeno¹⁵). Una predominancia del rotámero I_a originará un DC negativo. El gran valor $J_{vec.}$ de 5.2-9.2 Hz entre el protón olefínico R_2 y el protón carbinólico es consistente con este análisis (Tabla 4)

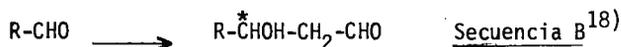
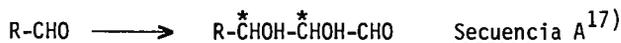
C) Síntesis de sacáridos y productos naturales relacionados. Alditoles y deoxialditoles simples.

Junto con el mecanismo, al descubrir una nueva reacción, una cuestión muy importante es encontrar todas sus posibilidades y, por supuesto, sus limitaciones. En este sentido, una de las formas más convenientes de afrontar este requerimiento es mediante su utilización en Síntesis de Productos Naturales.

Básicamente los descubrimientos realizados se pueden resumir en los dos siguientes puntos:

- a) Epoxidación asimétrica, con la que se consigue obtener epóxidos quirales partiendo de olefinas proquirales³).
- b) Resolución cinética de alcoholes racémicos²).

Aún cuando la utilidad de la epoxidación asimétrica ha sido ya ampliamente demostrada¹⁶), es claro que si se dispusiera de métodos adecuados de apertura de epóxidos, la reacción provee una ruta incomparable a la síntesis de sistemas polihidroxílicos naturales, siendo naturalmente los azúcares los ejemplos más representativos de este tipo de compuestos. En un sentido formal las estructuras de los monosacáridos representan una combinación lineal de unidades de 1,2 y 1,3 dioles, reduciéndose su síntesis claramente a un problema de construcción de este tipo de unidades. Con este sencillo punto de vista hemos emprendido la síntesis de una amplia variedad de sacáridos consistiendo esta en la repetición de la Secuencia A y/o B, las cuales, como característica común, presentan una extensión en la cadena en dos átomos de carbono:



La Secuencia A representa cuatro transformaciones claves:

Serie de los tetritoles. (Esquema 4)¹⁷⁾.

Debido a la facilidad de obtención de los éteres bencílicos 6 y 7¹⁹⁾, esta serie omite la etapa I del Esquema general. Así, la epoxidación asimétrica de 6 y 7 con $Ti(O-Pr^i)_4$ y ter-butil-hidroperóxido usando (-) y (+) tartrato de dietilo o isopropilo (abreviados como EA, (-) o (+) DET o DIPT) procede satisfactoriamente dando 8 y 9. El tratamiento de 8 con bencenotiolato sódico e hidróxido sódico en un disolvente prótico, produce, a través de un reagrupamiento catalizado por base²⁰⁾, ataque casi exclusivo en el C-1 (esta nueva reacción se discutirá más adelante). El producto obtenido, 10, después de proteger sus grupos hidroxilos, es un sustrato adecuado para un reagrupamiento de Pummerer²¹⁾. El compuesto 10 se convirtió con excelente rendimiento en 11 que por reducción origina el alcohol 12. La estereoquímica y configuración absoluta de este compuesto ha sido determinada mediante la formación del tetraacetato 13, idéntico en todos los aspectos al obtenido a partir del L-Treitól natural.

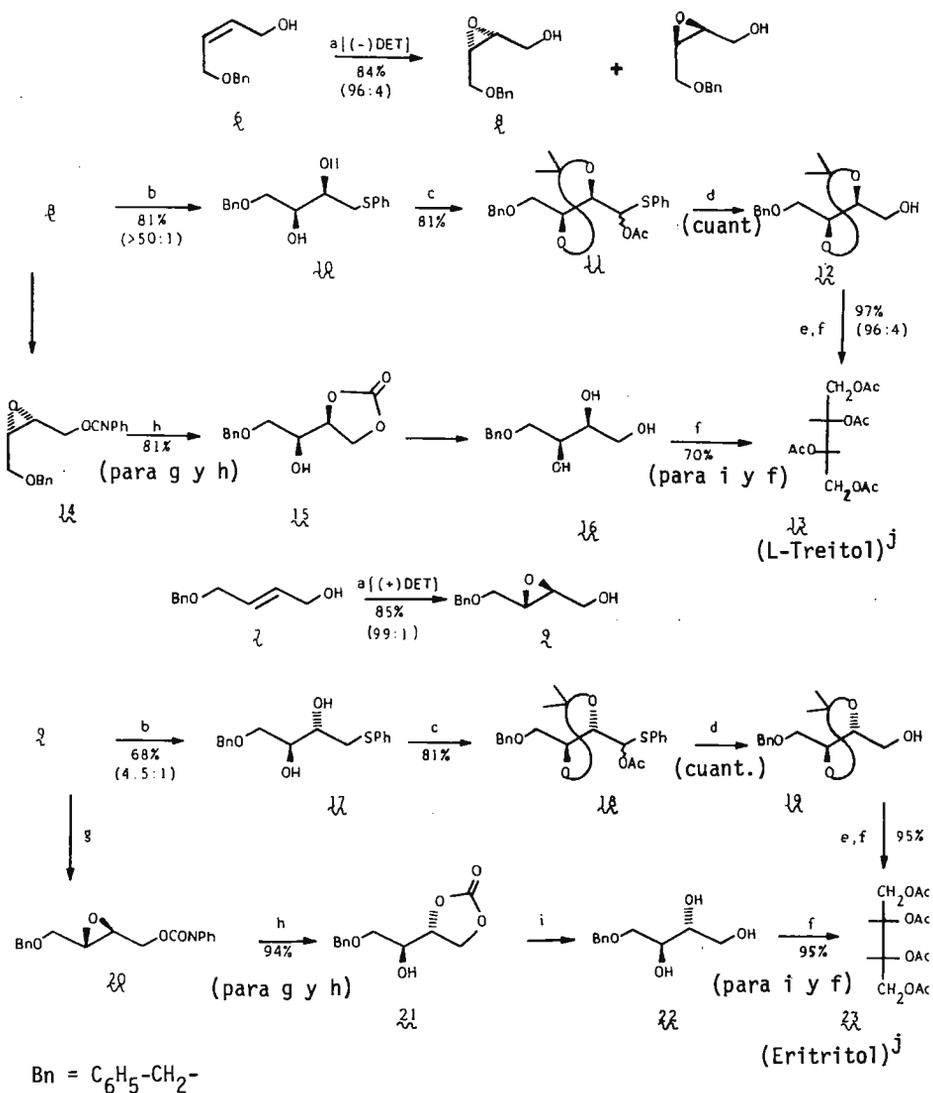
Otra apertura estereoselectiva de epóxidos utiliza el ataque intramolecular de un oxígeno nucleofílico al C-2 en 8^{16c, 22)}. El fenil uretano sufre apertura de anillo con ayuda de un catalizador ácido y el carbonato resultante se transforma en el triol 16 con hidróxido potásico en metanol acuoso y a continuación al tetra-acetato 13. Cada etapa procede con excelente rendimiento.

Las dos formas anteriores de apertura de epóxidos son aplicables igualmente a 9. Este se transforma a través de los dos bloques de intermedios 17, 18, 19 y 20, 21, 22 en el tetra-acetato final 23, que se identifica como el isómero meso del tetra-acetato de Eritriol.

Serie de los pentitoles. (Esquema 5)¹⁷⁾.

Ambos alcoholes alílicos E y Z (24 y 25), fueron preparados a partir del conocido acetónido D-Gliceraldehído 26²³⁾. Mientras la epoxidación asimétrica procede de forma normal en 24 con (+) y (-) DET para dar 27 y 28, respectivamente, la velocidad de epoxidación del alcohol alílico Z es muy lenta. Así la reacción de EA de 25 con (+)-DET alcanza sólo el 55% de conversión en 14 días a -20 °C. La estereoselección en 29 es, sin embargo, excelente (30:1). Con (-)-DET la reacción es demasiado lenta para ser práctica. El epoxialcohol 30 fue preparado por epoxidación con ácido m-cloroperbenzoico de 25 originando cantidades iguales de 29 y 30, fácilmente separables por cromato-

Esquema 4



Serie de los Tetritoles

(Cont.)

Esquema 4 (Continuación)

(a) $\text{Ti}(\text{OPr}^i)_4$, TBHP, (+) ó (-) DET ó DIPT, CH_2Cl_2 , -20°C , 24 h.; (b) NaOH, $\text{C}_6\text{H}_5\text{SH}$, Dioxano, H_2O , 65°C , 3 h.; (c) i) $\text{Me}_2\text{C}(\text{OMe})_2$, H^+ ; ii) AMCPB; (f) i) H_2 , Pd/C (MeOH acidificado), 25°C , 6 h.; ii) Ac_2O , $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$; (g) $\text{C}_6\text{H}_5\text{NCO}$, $(\text{Et})_3\text{N}$, CH_2Cl_2 , 25°C , 24 h.; (h) 5% HClO_4 , CH_3CN , 25°C , 24 h.; (i) NaOH (MeOH acuoso), 25°C , 24 h.; (j) Ver Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, S. Coffey, ed., Vol. I-G, New York: Elsevier Scientific Publishing Co., 1976.

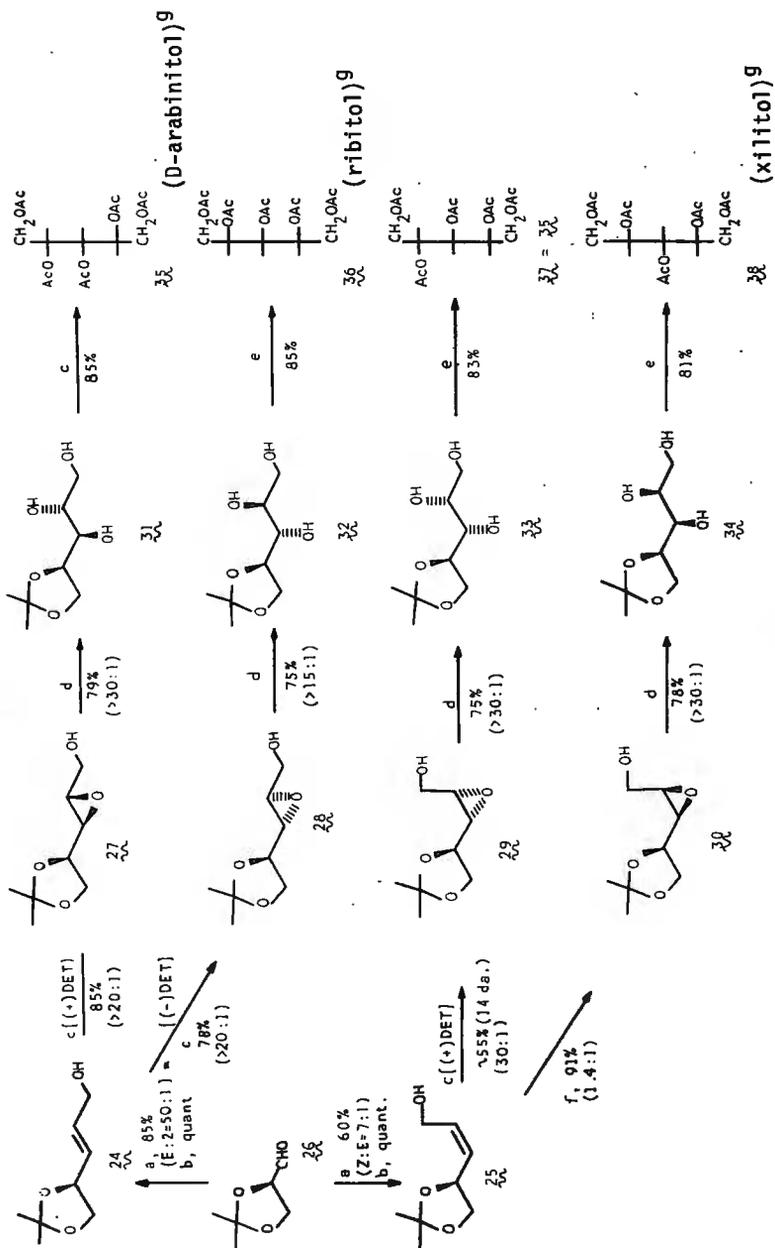
graffa en columna. Los cuatro epoxialcoholes (27-30) en el Esquema 5 se abren estereoselectivamente por una tercera variación de apertura de epóxidos, originando los correspondientes trioles. En este caso el ion hidroxilo es el utilizado como nucleófilo produciéndose selectivamente en el C-1 del epóxido reagrupado de manera casi exclusiva un sólo triol en cada caso. La estereoquímica de 31-34 fue establecida con los penta-acetatos 35-38 preparados a partir de los productos naturales de la manera usual.

La dificultad asociada con la epoxidación de alcoholes alílicos Z puede ser evitada utilizando sólo alcoholes alílicos E (Esquema 6)²⁴. De esta manera se puede obtener la relación diol-eritro por reducción con DIBAL (diisobutil-aluminiohidruro de litio) de, por ejemplo, 18 (Esquema 4) al correspondiente aldehído eritro. Por el contrario el tratamiento de 18 con K_2CO_3 en metanol conduce, vía epimerización, de manera casi cuantitativa al correspondiente aldehído treo. Este proceso de epimerización puede ser utilizado para obtener de manera altamente selectiva los pentitoles 37 y 38 anteriormente señalados, por reducción, desprotección y acetilación. La reducción de los otros aldehídos y etapas similares permite obtener 35 y 36²⁴.

Serie de los hexitoles. (Esquema 7)¹⁷

Aunque esta serie no ha sido completada hasta el momento, la obtención de cuatro de los ocho posibles isómeros está bien establecida. El tratamiento del derivado 11 de los tetrítos (Esquema 5) con carbonato potásico en metanol origina el aldehído 39, que puede transformarse en el alcohol E-alílico, 40, ó en el Z-alílico, 47. La conversión de 40 en los trioles 43 y 44 vía 41-42, procede exactamente de la misma manera que en la serie de las pentosas y 43-44 fueron correlacionados con L-Gulitol y L-Talitol, respectivamente. El alcohol alílico 47 se epoxida con alguna selectividad utilizando como catali-

Esquema 5



Serie de los Pentitoles

Esquema 5 (Continuación)

(a) $(C_6H_5)_3P=CHCHO$, Tolueno, 0 °C, 39 h.; (a') i) $(C_6H_5)_3P=CH-CH(OEt)_2$, THF, 0 °C, 2h.; ii) TsOH, acetona acuosa, -10 → 0 °C, 30 min.; (b) DIBAL, CH_2Cl_2 , 0 °C, 4h.; (c) $Ti(OPr^1)_4$, (+) ó (-) DET, TBHP, CH_2Cl_2 , -20 °C, 15 h.; (d) 0.5N NaOH, H_2O : Me_3COH (5:1), 70 °C, 15 h.; (e) i) Dowex 50X8-200 resina, H_2O , 25 °C, 3 h.; ii) Ac_2O , H_2SO_4 (trazas); f) AMCPB, CH_2Cl_2 , 0 °C, 10 h.; (g) Ver Rodd's Chemistry of Carbon Compounds S. Coffey, ed., Vol. I-F, New York: Elsevier Scientific Publishing Co., 1976.

zador Vanadio dando el epoxialcohol 48 que sufre un proceso similar originando el triol 49 (correlacionado con el L-Iditol).

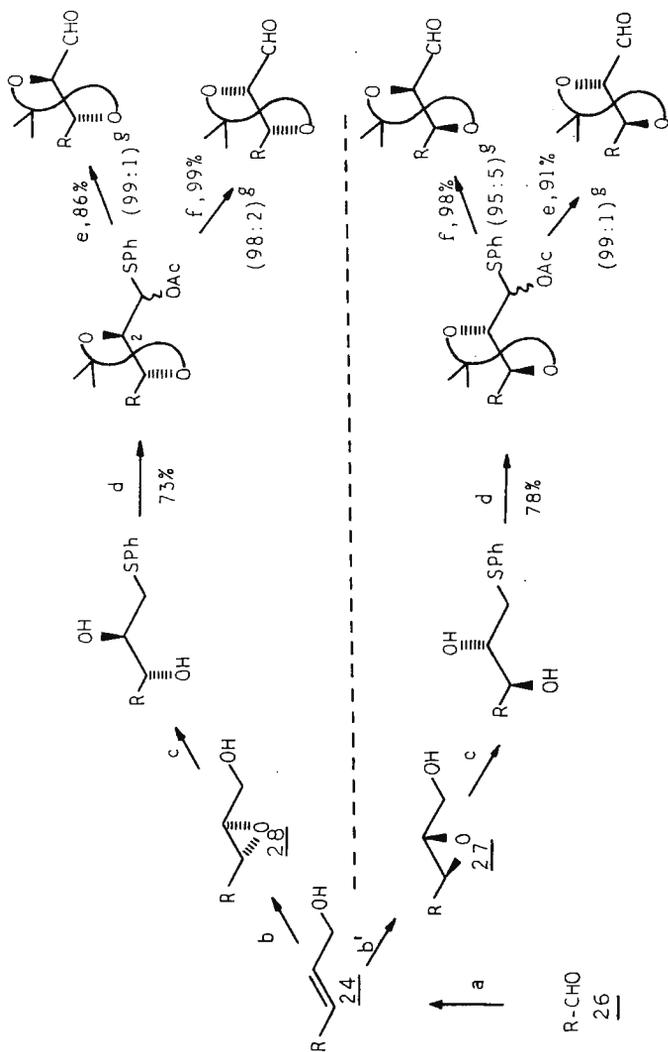
Como método alternativo a las rutas de epoxidación se examinó la secuencia Wittig-Osmilación. La cis-hidroxiación de una olefina E origina el mismo producto que la apertura trans de un epóxido Z (ejemplo 8 → 10, ó 29 → 33). Así, la osmilación²⁵⁾ del ester insaturado 51 tiene lugar con buen rendimiento y con una relación 8 (galacto)/1 (ido) originando el diol 52 con la configuración de galactosa. La aplicación del método indicado en el Esquema 6 permitió la obtención de estos dos últimos hexitoles con rendimiento óptimo²⁴⁾.

Serie de los deoxi-alditales. (Tabla 5 y Esquema 8)¹⁸⁾

La Tabla 5 muestra que mientras la reducción con aluminohidruro de litio (reactivo L) ó REDAL (reactivo R) de 1' los rendimientos de 1,2 diol (2') y el 1,3 diol (2a) son casi iguales, ya se observa alguna regioselectividad en la reducción de 3' y 4' favoreciendo la formación de los 1,3 dioles 5' y 6'. La tendencia continúa con los alcoholes 7' - 10' que tienen oxigenada las posiciones α ó α y β al epóxido, donde el uso de REDAL conduce a la formación casi exclusiva de los 1,3 dioles (11' - 13'). La configuración absoluta de 11' fue establecida con el mismo compuesto obtenido a partir del ácido R-(+)-málico²⁶⁾ y el compuesto 12' fue convertido en el tetra-acetato 12a idéntico al derivado de la 2-desoxi-ribosa por reducción con borohidruro sódico y acetilación²⁷⁾. El compuesto 13' es un 1,3 diol que al diferir del 12' debe tener la estructura indicada.

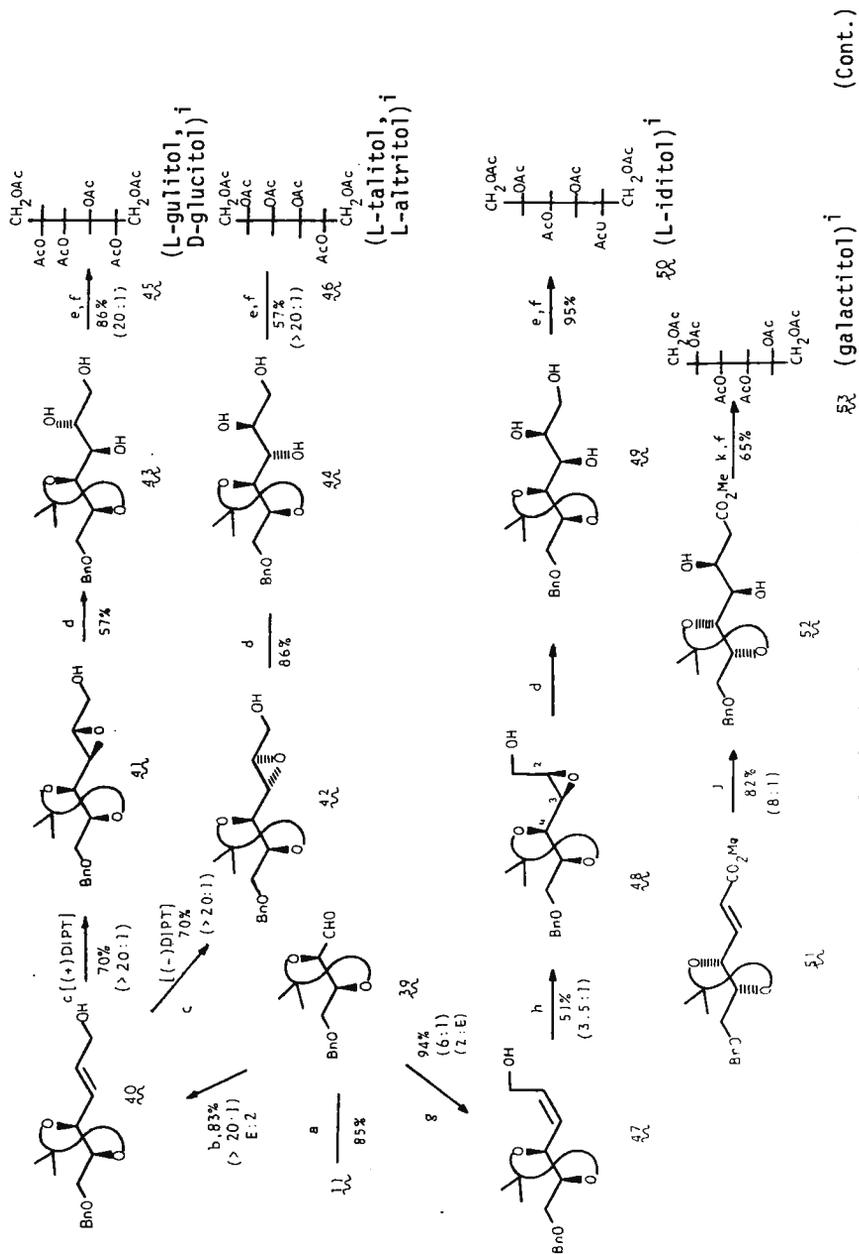
La regioselectividad demostrada anteriormente no queda limitada a la reducción de monoepoxialcoholes. En el Esquema 8 el (2,3)(4,5)-diepoxialcohol 14' preparado a partir del (4,5)-epoxialcohol 15', vía epoxidación asi-

Esquema 6



(Cont.)

Esquema 7



Esquema 6 (Continuación)

(a) : Ver Esquema 5. i) $(C_6H_5)_3P=CHCHO$, Tolueno, 0 °C, 39 h.; ii) $NaBH_4$, MeOH, -40 °C, 10 min.; (b) $Ti(OPr^i)_4$, (-)-DET, TBHP, CH_2Cl_2 , -20 °C, 15 h.; (b') $Ti(OPr^i)_4$, (+)-DET, TBHP, CH_2Cl_2 , -20 °C, 15 h.; (c) C_6H_5SH , 0.5N NaOH, $(CH_3)_3COH$ (1:1), 100 °C, 3 h.; (d) i) $CH_3(CCH_2)OMe$, ácido 10- α nforsulfónico, CH_2Cl_2 , 25 °C, 3 h.; ii) AMCPB, -78 °C, 1 h.; iii) Ac_2O , NaOAc, reflujo, 8 h.; (e) DIBAL, Tolueno, -78 °C, 3 h.; (f) K_2CO_3 , MeOH, -25 °C, 5 h.

Esquema 7 (Continuación)

(a) K_2CO_3 , MeOH, 22 °C, 4 h.; (b) i) $(MeO)_2POCH_2CO_2Me$, NaH, Benceno, 22 °C, 30 min.; ii) LAH, $AlCl_3$, Et_2O , 0 °C, 30 min.; (c) $Ti(OPr^i)_4$, (+) ó (-) DIPT, TBHP, CH_2Cl_2 , -20 °C, 36 h.; (d) 0.5N NaOH, H_2O : $(Me)_3COH$ (5:1), 70 °C, 24 h.; (e) H_2 , Pd/C, Dowex 50X8-200, MeOH : H_2O (7:3), 22 °C, 26 h.; (f) Ac_2O , Piri-dina, 22 °C, 16 h.; (g) i) $(C_6H_5)_3P=CHCOOMe$, MeOH, 0 °C, 2 h.; ii) LAH, $AlCl_3$, Et_2O , 0 °C, 30 min.; (h) $VO(OEt)_3$, TBHP, CH_2Cl_2 , 0 °C, 36 h.; (i) Ver Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, S. Coffey, ed., Vol. I-F, New York : Elsevier Scientific Publishing Co., 1976; (j) OsO_4 (cat.), TBHP, Et_4NOAc , Acetona, 22 °C, 48 h.; (k) i) $Me_2C(OMe)_2$, $POCl_3$, CH_2Cl_2 , 22 °C, 3 h.; ii) LAH, Et_2O , 22 °C, 30 min.; iii) H_2 , Pd/C, EtOH, 22 °C, 16 h.; iv) Dowex 50X8-200, MeOH : H_2O (9:1), 22 °C, 16 h.

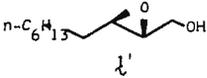
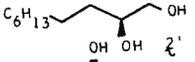
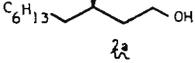
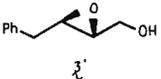
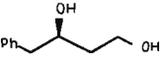
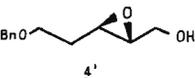
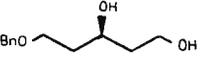
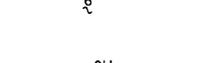
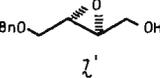
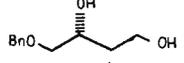
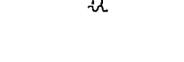
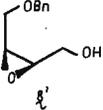
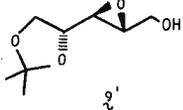
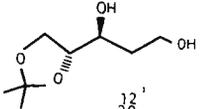
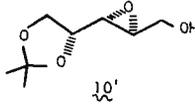
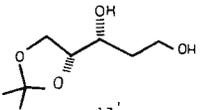
métrica, sufre una doble reducción en ambos epóxidos, originando un producto único 1,3,5-triol, 16'. El espectro de RMN- H^1 permanece inalterado al tratar la muestra con ácido peryódico, excluyendo la contaminación de posibles dióles vecinales. De manera similar la reducción con REDAL del diepoxialcohol 17', obtenido a partir de 18', produce exclusivamente 19'. Las asignaciones de la estereoquímica de estos trioles es como se demuestra en 16' y 19' y fueron correlacionadas con la D-glucosa como se demuestra en el Esquema 8.

D) Síntesis de feromonas. (Esquema 9)⁹⁾

La síntesis de la lactona del ácido R-4-hidroxí-hexanoico 5'' (feromona del Trogoderma glabrum) y su enantiómero 10'' fue realizada utilizando la resolución cinética de alcoholes alílicos como etapa fundamental (Esquema 9).

Es evidente, que cualquiera de las dos síntesis indicadas podría proveer los dos enantiómeros simplemente cambiando el ester del ácido tartá-

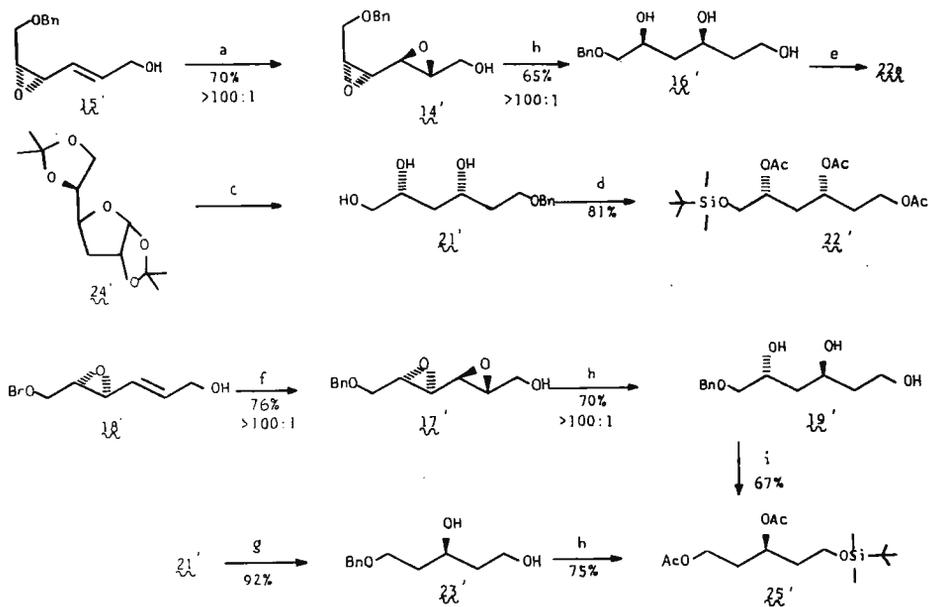
Tabla 5

N°	Compuesto	Reactivo	Relación	Rendimiento	Producto mayoritario
(1)	 ξ'	L	1:1	94% ^(%)	 ξ'
		R	1:1	96%	 ξ''
(2)	 ξ'	L	5:1	77%	 ξ'
		R	5:1	92%	 ξ''
(3)	 ξ'	L	5:1	77%	 ξ'
		R	5:1	89%	 ξ''
(4)	 ξ'	L	4:1	90%	 ξ'
		R	40:1	98%	 ξ''
(5)	 ξ'	L	11:1	96%	 ξ'
		R	100:1	95%	 ξ''
(6)	 ξ'	R	>100:1	78%	 ξ'
(7)	 ξ'	R	>100:1	82%	 ξ'

L = LiAlH_4 , R = REDAL, Temperatura de reacción = 0 °C.

Esquema 8

Serie de los deoxi-alditoles



(Cont.)

Esquema 8 (Continuación)

(a) $\text{Ti}(\text{OPr}^i)_4$, (-)-DET, TBHP, CCl_4 , -20°C , 3 h.; (b) REDAL, THF, 22°C , 3 h.; (c) i) $0.8\% \text{H}_2\text{SO}_4$, MeOH, 22°C , 15 h., 86%; ii) $(\text{C}_3\text{H}_3\text{N}_2)_2\text{C}=\text{S}$, THF, Reflujo, 5 h.; iii) $(\text{MeO})_3\text{P}$, 110°C , 10 h.; iv) Diisoamilborano, THF, NaOH, H_2O_2 , 50%; v) NaH, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{Br}$, DMF, 50°C , 5 h., 87%; vi) Dowex 50W-X8 Resina, H_2O , 50°C , 2 h., 100%; vii) NaBH_4 , EtOH, 22°C , 2 h., 100%; (d) i) TBDMS-Cl, DMAP, CH_2Cl_2 , 22°C , 5 h.; ii) H_2 , 5% Pd/C, MeOH, 22°C , 8 h.; iii) Ac_2O , Py, 60°C , 5 h.; (e) i) Ac_2O , Py, 60°C , 5 h.; ii) H_2 , 5% Pd/C, MeOH, 22°C , 12 h.; iii) TBDMS-Cl, DMAP, CH_2Cl_2 , 22°C , 5 h.; (f) $\text{Ti}(\text{OPr}^i)_4$, (+)-DET, TBHP, CH_2Cl_2 , -20°C , 18 h.; (g) i) NaIO_4 , H_2O , 22°C ; ii) NaBH_4 , EtOH, 27°C , 10 h.; (h) i) TBDMS-Cl, DMAP, CH_2Cl_2 , 22°C , 5 h.; ii) H_2 , 5% Pd/C, MeOH, 22°C , 8 h.; iii) Ac_2O , Py, 60°C , 5 h.; (i) i) TBDMS-Cl, DMAP, CH_2Cl_2 , 22°C , 5 h.; ii) H_2 , 5% Pd/C, MeOH, 22°C , 8 h.; iii) NaIO_4 , H_2O , 22°C ; iv) NaBH_4 , EtOH, 22°C , 10 h.; v) Ac_2O , Py, 60°C , 5 h.

rico utilizado. La realización de los dos síntesis se hizo con objeto de mostrar la posibilidad, en una molécula dada, de la elección de los dos posibles alcoholes alílicos, quedando esta sujeta a factores de conveniencia (facilidad de obtención, velocidad de reacción, precio, rendimiento, etc.).

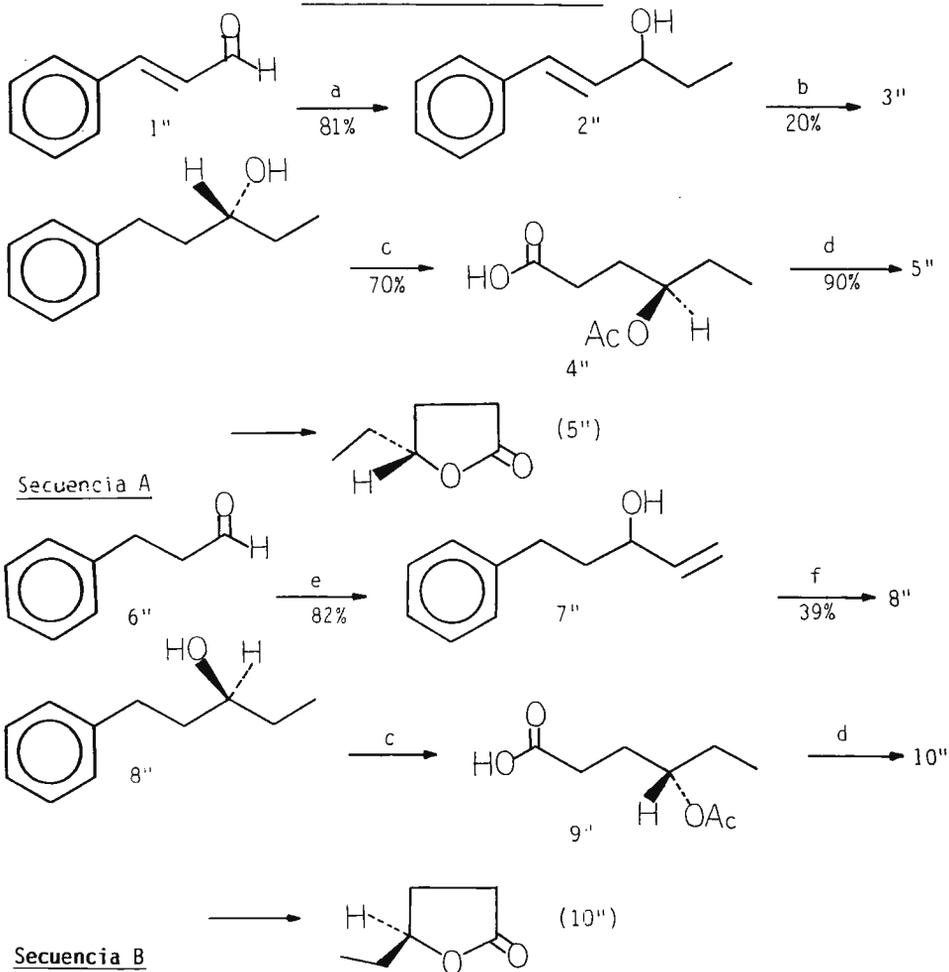
En ambas síntesis el alcohol alílico adecuado para proceder a la resolución cinética se preparó por reacción de un aldehído con el reactivo de Grignard conveniente. La resolución cinética de 2" aún cuando procede adecuadamente (altamente puro en el alcohol recuperado) presenta la desventaja de una difícil separación entre el epóxido formado y el alcohol alílico remanente. Esta se realizó hidrogenando la mezcla y reduciendo el epóxido con aluminohidruro de litio a una mezcla de dioles, procediéndose posteriormente a la purificación del alcohol ópticamente activo por cromatografía en columna.

Después de realizada la acetilación el anillo aromático fue oxidado utilizando óxido de rutenio²⁸⁾, obteniéndose con buen rendimiento el ácido 4", el cual después de hidrólisis del acetato con carbonato potásico metanólico se lactonizó con ácido clorhídrico concentrado para dar la lactona 5", idéntica en todos los aspectos a la descrita en la literatura²⁹⁾.

La resolución cinética de 7" fue realizada sin ningún problema a escala de 0.75 mol, purificándose el alcohol no reaccionado por simple destilación. El resto de las etapas son similares. Resulta obvio que la Secuencia B

Esquema 9

Síntesis de feromonas



(a) i) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{MgBr}$, Eter; ii) NH_4Cl (Sat.); (b) i) 1.0eq. $\text{Ti}(\text{OPr}^i)_4$, 1.2eq. (+)-DET, 0.66 eq. TBHP; ii) H_2 , PtO_2 , EtOH; (c) i) Ac_2O , Py; ii) $\text{RuCl}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$, NaIO_4 , CH_3CN , CCl_4 , H_2O ; (d) i) K_2CO_3 , MeOH; ii) HCl (Conc.); (e) i) $\text{CH}_2=\text{CHMgBr}$; ii) NH_4Cl (Sat.); (f) i) 1.0 eq. $\text{Ti}(\text{OPr}^i)_4$, 1.2 eq. (+)-DIPT, 0.6 eq. TBHP; ii) H_2 , PtO_2 , EtOH.

es la más conveniente para la obtención del producto deseado, naturalmente utilizando (-)-DIPT.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Balavoine, G.; Moradpour, A.; Kagan, H.B.; J. Am. Chem. Soc., 1974, 96, 6512.
- 2.- Martín, V.S.; Woodard, S.S.; Katsuki, T.; Yamada, Y.; Ikeda, M.; Sharpless, K.B.; J. Am. Chem. Soc., 1981, 103, 6237.
- 3.- Katsuki, T.; Sharpless, K.B.; J. Am. Chem. Soc., 1980, 102, 5974.
- 4.- Martín, V.S.; Katsuki, T.; Woodard, S.S.; Sharpless, K.B.; J. Org. Chem., pendiente de publicación.
- 5.- Sharpless, K.B.; Verhoeven, T.R.; Aldrichimica Acta, 1979, 12, 63.
- 6.- Takai, K.; Oshima, K.; Nozaki, H.; Tetrahedron Letters, 1980, 1657.
- 7.- Woodard, S.S.; Tesis Doctoral, Universidad de Stanford, California, 1981.
- 8.- House, H.O.; "Modern Synthetic Reactions", 2ª Edición, W.A. Benjamin, Inc.; Menlo Park, California, 1972.
- 9.- Lee, A.W.M.; Martín, V.S.; Sharpless, K.B.; J. Org. Chem., pendiente de publicación.
- 10.- Harada, N.; Iwabuchi, J.; Yokota, Y.; Uda, H.; Nakanishi, K.; J. Am. Chem. Soc., 1981, 103, 5590.
- 11.- Harada, N.; Nakanishi, K.; Acc. Chem. Res., 1972, 5, 257.
- 12.- Harada, N.; Nakanishi, K.; J. Am. Chem. Soc., 1968, 91, 7351.
- 13.- Stich, K.; Rotzler, G.; Reichtein, T.; Helv. Chim. Acta, 1959, 42, 1480.
- 14.- Gonnella, N.C.; Nakanishi, K.; Martín, V.S.; Sharpless, K.B.; J. Am. Chem. Soc., 1982, 104, 3775.
- 15.- Bothner-By, A.A.; Naar-Colin, C.; Gunther, H.; J. Am. Chem. Soc., 1962, 84, 2748.
- 16.- Estos son algunos ejemplos: a) Sundararaman, P.; Barth, G.; Djerassi, C.; J. Am. Chem. Soc., 1981, 103, 5004.; b) Corey, E.J.; Hashimoto, S.; Barton, A.E.; Ibid., 1981, 103, 721.; c) Corey, E.J.; Hopkins, P.B.; Murroe, J.E.; Marfat, A.; Ibid., 1981, 103, 7986.; d) Kende, A.S.; Rizzo, J.P.; Ibid., 1981, 103, 4247.; e) Mori, K.; Ueda, H.; Tetrahedron, 1981, 37, 2581.

- 17.- Katsuki, T.; Lee, A.W.M., Ma, P.; Martín, V.S., Masamune, S.; Sharpless, K.B.; Tuddenham, D.; Walker, F.J.; J. Org. Chem., 1982, 47, 1373.
- 18.- Ma, P.; Martín, V.S.; Masamune, S.; Sharpless, K.B.; Viti, S.M.; J. Org. Chem., 1982, 47, 1378.
- 19.- Danishefsky, S.; Regan, J.; Tetrahedron Letters, 1981, 3919.
- 20.- Payne, G.B.; J. Org. Chem.; 1962, 27, 3819.
- 21.- Iriuchijima, S.; Maniwa, K.; Tsuchihashi, G.; J. Am. Chem. Soc., 1974, 96, 4280.
- 22.- Pauls, H.W.; Fraser-Reid, B.; J. Am. Chem. Soc.; 1980, 102, 3756.
- 23.- Baer, E.; Biochem. Prep.; 1952, 2, 31.
- 24.- Lee, A.W.M.; Martín, V.S.; Masamune, S.; Sharpless, K.B.; Walker, F.J.; J. Am. Chem. Soc.; 1982, 104, 3515.
- 25.- Akashi, K.; Palermo, R.E.; Sharpless, K.B.; J. Org. Chem.; 1978, 43, 2063.
- 26.- a) Mori, K.; Takigawa; Matuo, T.; Tetrahedron, 1979, 35, 933.
b) Clercq, P.D.; Mijngheer, R.; Bull. Soc. Chim. Bel.; 1978, 87, 495.
- 27.- Abdel-Akher, M.; Hamilton, J.K.; Smith, J.; J. Am. Chem. Soc.; 1951, 73, 4691.
- 28.- Carlsen, P.H.J.; Katsuki, T.; Martín, V.S.; Sharpless, K.B.; J. Org. Chem.; 1981, 46, 3936.
- 29.- a) Bernardi, R.; Fuganti, C.; Grasselli, P.; Marinoni, G.; Synthesis, 1980, 1, 50; b) Vigneron, J.P.; Bloy, V.; Tet. Letters, 1980, 21, 1735; c) Brownlee, R.G.; Silverstein, R.M.; Müller-Schwarze, D.; Singer, A.G.; Nature, 1969, 221, 284; d) Ravid, V.; Silverstein, R.M.; Tet. Letters, 1977, 5, 423.



FUNDACION JUAN MARCH

SERIE UNIVERSITARIA

TITULOS PUBLICADOS

Serie Verde

(Matemáticas, Física, Química, Biología, Medicina)

- | | | | |
|----|---|----|--|
| 2 | Mulet, A.:
Estudio del control y regulación, mediante un calculador numérico, de una operación de rectificación discontinua. | 28 | Zugasti Arbizu, V.:
Analizador diferencial digital para control en tiempo real. |
| 4 | Santiuste, J. M.:
Combustión de compuestos oxigenados. | 29 | Alonso, J. A.:
Transferencia de carga en aleaciones binarias. |
| 5 | Vicent López, J. L.:
Películas ferromagnéticas a baja temperatura. | 30 | Sebastián Franco, J. L.:
Estabilidad de osciladores no sinusoidales en el rango de microondas. |
| 7 | Salvá Lacombe, J. A.:
Mantenimiento del hígado dador in vitro en cirugía experimental. | 39 | Blasco Olcina, J. L.:
Compacidad numerable y pseudocompacidad del producto de dos espacios topológicos. |
| 8 | Plá Carrera, J.:
Estructuras algebraicas de los sistemas lógicos deductivos. | 44 | Sánchez Rodríguez, L.:
Estudio de mutantes de <i>saccharomyces cerevisiae</i> . |
| 11 | Drake Moyano, J. M.:
Simulación electrónica del aparato vestibular. | 45 | Acha Catalina, J. I.:
Sistema automático para la exploración del campo visual. |
| 19 | Purroy Unanua, A.:
Estudios sobre la hormona Natriurética. | 47 | García-Sancho Martín, F. J.:
Uso del ácido salicílico para la medida del pH intracelular. |
| 20 | Serrano Molina, J. S.:
Análisis de acciones miocárdicas de bloqueantes Beta-adrenérgicos. | 48 | García García, A.:
Relación entre iones calcio, fármacos ionóforos y liberación de noradrenalina. |
| 22 | Pascual Acosta, A.:
Algunos tópicos sobre teoría de la información. | 49 | Trillas, E., y Alsina C.:
Introducción a los espacios métricos generalizados. |
| 25 | I Semana de Biología:
Neurobiología. | 50 | Pando Ramos, E.:
Síntesis de antibióticos aminoglicosídicos modificados. |
| 26 | I Semana de Biología:
Genética. | 51 | Orozco, F., y López-Fanjul, C.:
Utilización óptima de las diferencias genéticas entre razas en la mejora. |
| 27 | I Semana de Biología:
Genética. | | |

- 52 Gallego Fernández, A.:
Adaptación visual.
- 55 Castellet Solanas, M.:
Una contribución al estudio de las teorías de cohomología generalizadas.
- 56 Sánchez Lazo, P.:
Fructosa 1,6 Bisfosfatasa de hígado de conejo: modificación por proteasas lisosomales.
- 57 Carrasco Llamas, L.:
Estudios sobre la expresión genética de virus animales.
- 59 Afonso Rodríguez, C. N.:
Efectos magneto-ópticos de simetría par en metales ferromagnéticos.
- 63 Vidal Costa, F.:
A la escucha de los sonidos cerca de T_λ en el $4H_c$ líquido.
- 65 Andréu Morales, J. M.:
Una proteína asociada a membrana y sus subunidades.
- 66 Blázquez Fernández, E.:
Desarrollo ontogénico de los receptores de membrana para insulina y glucagón.
- 69 Vallejo Vicente, M.:
Razas vacunas autóctonas en vías de extinción.
- 76 Martín Pérez, R. C.:
Estudio de la susceptibilidad magnetoeléctrica en el Cr_2O_3 policristalino.
- 80 Guerra Suárez, M.ª D.:
Reacción de Amidas con compuestos organoaluminícos.
- 82 Lamas de León, L.:
Mecanismo de las reacciones de iodación y acoplamiento en el troides.
- 84 Repollés Mollner, J.:
Nitrosación de aminas secundarias como factor de carcinogénesis ambiental.
- 86 II Semana de Biología:
Flora y fauna acuáticas.
- 87 II Semana de Biología:
Botánica.
- 88 II Semana de Biología:
Zoología.
- 89 II Semana de Biología:
Zoología.
- 91 Viéitez Martín, J. M.:
Ecología comparada de dos playas de las Rías de Pontevedra y Vigo.
- 92 Cortijo Mérida, M., y García Blanco, F.:
Estudios estructurales de la glucógeno fosforilasa b.
- 93 Aguilar Benítez de Lugo, E.:
Regulación de la secreción de LH y prolactina en cuadros anovulatorios experimentales.
- 95 Bueno de las Heras, J. L.:
Empleo de polielectrolitos para la floculación de suspensiones de partículas de carbón.
- 96 Núñez Alvarez, C., y Ballester Pérez, A.:
Lixiviación del cinabrio mediante el empleo de agentes complejantes.
- 101 Fernández de Heredia, C.:
Regulación de la expresión genética a nivel de transcripción durante la diferenciación de Artemia salina.
- 103 Guix Pericas, M.:
Estudio morfométrico, óptico y ultraestructural de los linfocitos en la enfermedad celíaca.
- 105 Llobera i Sande, M.:
Gluconeogénesis «in vivo» en ratas sometidas a distintos estados tiroideos.
- 106 Usón Finkenzeller, J. M.:
Estudio clásico de las correcciones radiactivas en el átomo de hidrógeno.
- 107 Gallán Jiménez, R.:
Teoría de la dimensión.
- 111 Obregón Perea, J. M.ª:
Detección precoz del hipotiroidismo congénito.

- 115 Cacicedo Egües, L.:
Mecanismos moleculares de acción de hormonas tiroideas sobre la regulación de la hormona tirótopa.
- 121 Rodríguez García, R.:
Caracterización de lisozimas de diferentes especies.
- 122 Carravedo Fantova, M.:
Introducción a las Orquídeas Españolas.
- 125 Martínez-Almoyna Rullán, C.:
Contribución al estudio de la Manometría Ano-rectal en niños normales y con alteraciones de la continencia anal.
- 127 Marro, J.:
Dinámica de transiciones de fase: Teoría y simulación numérica de la evolución temporal de aleaciones metálicas enfriadas rápidamente.
- 129 Gracia García, M.:
Estudio de cerámicas de Interés arqueológico por espectroscopia Mössbauer.
- 131 García Sevilla, J. A.:
Receptores opiáceos, endorfinas y regulación de la síntesis de monoaminas en el sistema nervioso central.
- 132 Rodríguez de Bodas, A.:
Aplicación de la espectroscopía de RPE al estudio conformacional del ribosoma y el tRNA.
- 136 Aragón Reyes, J. J.:
Interacción del Ciclo de los Purín Nucleótidos con el Ciclo del Acido Cítrico en Músculo Esquelético de Rata durante el Ejercicio.
- 139 Genís Gálvez, J. M.:
Estudio citológico de la retina del camaleón.
- 140 Segura Cámara, P. M.:
Las sales de tiazolio ancladas a soporte polimérico insoluble como catalizadores en química orgánica.
- 141 Vicent López, J. L.:
Efectos anómalos de transporte eléctrico en conductores a baja temperatura.
- 143 Nieto Vesperinas, M.:
Técnicas de prolongación analítica en el problema de reconstrucción del objeto en óptica.
- 145 Arias Pérez, J.:
Encefalopatía portosistémica experimental.
- 147 Palanca Soler, A.:
Aspectos Faunísticos y Ecológicos de Carábidos Altoaragoneses.
- 150 Vioque Cubero, B.:
Estudio de procesos bioquímicos implicados en la abscisión de la aceituna.
- 151 González López, J.:
La verdadera morfología y fisiología de Azotobacter: células germinales.
- 152 Calle García, C.:
Papel modulador de los glucocorticoides en la población de receptores para insulina y glucagón.
- 154 Alberdi Alonso, M.^a T.:
Paleoecología del yacimiento del Neógeno continental de Los Valles de Fuentidueña (Segovia).
- 156 Gella Tomás, F. J.:
Estudio de la fosforilasa kinasa de hígado y leucocitos: purificación, características y regulación de su actividad.
- 157 Margalef Mir, R.:
Distribución de los macrofitos de las aguas dulces y salobres del E. y NE. de España y dependencia de la composición química del medio.
- 158 Alvarez Fernández-Represa, J.:
Reimplantación experimental de la extremidad posterior en perros.
- 161 Tomás Ferré, J. M.^a:
Secreción y reutilización de trifosfato de adenosina (ATP) por sinaptosomas colinérgicos.
- 163 Ferrándiz Leal, J. M.:
Estudio analítico del movimiento de rotación lunar.

- 164 Rubió Lois, M.; Uriz Lespe, M.ª J., y Bibiloni Rotger, M.ª A.:
Contribución a la fauna de esponjas del litoral catalán. Esponjas córneas.
- 165 Velasco Rodríguez, V. R.:
Propiedades dinámicas y termodinámicas de superficies de sólidos.
- 166 Moreno Castillo, I.:
Ciclo anual del zooplancton costero de Gijón.
- 168 Durán García, S.:
Receptores insulínicos en hipotálamo de rata: localización subcelular y mecanismo (s) de regulación.
- 169 Martínez Pardo, R.:
Estudio del mecanismo secretor de hormona juvenil en *oncopeltus fasciatus*.
- 171 García Jiménez, J.:
Fusariosis del gladiolo: un estudio preliminar.
- 173 Fernández Aláez, C.:
Análisis estructural en sabinares de la provincia de León.
- 174 Furio Egea, J.:
Citokinas en agrios. Actividades endógenas, efectos fisiológicos y aplicaciones.
- 180 Moreno Rodríguez, J. M.:
Estudios ecológicos en jarales (*Cistion laurifolii*): Variación anual de algunos factores del entorno y manifestaciones fenológicas.
- 182 Pons Vallés, M.:
Estudios espectroscópicos de fosfolípidos polimerizables.
- 183 Herrero Ruiz de Loizaga, V. J.:
Estudio de reacciones químicas por haces moleculares. Aplicación a la reacción $C_2H_5Br + KBr + C_2H_5$.

