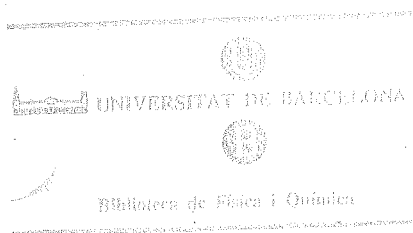


ESTUDIO TEORICO Y EXPERIMENTAL
DE CETOXIMAS Y ALDONONITRILOS
PERACETILADOS



DOLORES VELASCO CASTRILLO

Departament de Química Orgànica
Divisió de Ciències Experimentals i Matemàtiques
Universitat de Barcelona

	<u>CONFIGURACION</u>	<u>MILLS</u>	<u>MM2</u>
(<u>1</u>)	D-glicero-L-ido	2G3U4G5U	2G3U4G5U
(<u>2</u>)	D-glicero-D-ido	2G3K4G5G	2G3K4G5G
(<u>3</u>)	D-glicero-D-gulo	2G3G4U5U	2G3G4U5U
(<u>4</u>)	D-glicero-L-galacto	2G3G4G5U	2G3G4G5U
(<u>5</u>)	D-glicero-D-mano	2G3G4G5U	2G3G4G5U
(<u>6</u>)	D-glicero-D-galacto	2G3G4G5G	2U3U4U5G
(<u>7</u>)	D-glicero-L-alo	2U3G4G5G	2U3U4G5G
(<u>8</u>)	D-glicero-D-alo	2K3G4G5U	2K3K4K5G
(<u>9</u>)	D-glicero-L-altro	2G3G4G5G	2G3G4U5U
(<u>10</u>)	D-glicero-D-gluco	2K3G4G5U	2U3U4U5G

TABLA 6-20

VII. CONCLUSIONES.

CONCLUSIONES.

A lo largo de la presente Memoria ya hemos ido indicando en cada uno de los capítulos, las que podríamos considerar conclusiones puntuales y parciales, por lo que a continuación sólo se indican las conclusiones generales más relevantes.

1. Los aldononitrilos peracetilados (PAAN) y cetooximas peracetiladas (PAKO) son derivados de los monosacáridos que desde los puntos de vista de su comportamiento cromatográfico, cromatografía de gases o cromatografía líquida, estabilidad, purificación, comportamiento en espectrometría de masas y resonancia magnética nuclear y estudio conformacional teórico por aplicación de la Mecánica Molecular, han demostrado ser adecuados para el fin propuesto, a saber, disponer de un método de asignación estructural de azúcares.

2. Se ha completado lo descrito para la cromatografía de gases-espectrometría de masas de los aldononitrilos peracetilados con su extensión a todos los derivados de monosacáridos de tres a seis átomos de carbono, y a la utilización de columnas capilares. Las cetooximas peracetiladas se han estudiado en menor extensión debido a la no disponibilidad comercial de numerosas cetosas. Se han determinado condiciones cromatográficas que permiten la separación total de todos los compuestos estudiados.

3. El principal problema que presenta la cromato-

grafía líquida de alta resolución en su aplicación a los derivados elegidos radica en las columnas disponibles en el mercado. Ninguna de ellas, de polaridad ordinaria, fase reversa, polaridades intermedias, aquirales o quirales, ha permitido una resolución aceptable para la totalidad de los productos estudiados. Si se han logrado condiciones, en especial en columnas de tipo C-18, para separar de modo razonable mezclas de hasta siete compuestos distintos, lo que mejora la mayoría de los trabajos descritos hasta la fecha.

4. Los azúcares sin previa derivación presentan grandes problemas a la hora de su estudio cromatográfico por cromatografía líquida de alta resolución, hasta el punto de que, entre las columnas ensayadas por nosotros, incluso la más específica teóricamente diseñada para este tipo de análisis, es incapaz de resolver mezclas sencillas de monosacáridos.

5. Se ha preparado una nueva fase estacionaria quiral por anclaje del aminoácido L-treonina a una aminosílice, aplicando los métodos propios de la síntesis de péptidos en fase sólida. Esta preparación ha presentado dificultades suplementarias debido a la restricción del rango de pH que plantea el soporte sólido utilizado. La fase estacionaria así preparada ha presentado un comportamiento cromatográfico análogo a las aminosílices convencionales, sin mejorar la resolución en la separación de los aldononitrilos y cetooximas peracetiladas, ni ha resultado útil en la reso-

lución de las mezclas racémicas ensayadas.

6. Se han registrado, interpretado y determinado las constantes de acoplamiento de diecinueve diferentes aldononitrilos y cetooximas peracetiladas.

7. Se ha ampliado el campo de aplicación del programa de Mecánica Molecular MM2 por parametrización de las constantes necesarias relativas a la presencia de un grupo ciano en α con un grupo acetoxi. Para esta parametrización se han empleado los datos estructurales y conformacionales publicados para veintiuna moléculas, así como se han calculado por MNDO datos análogos para otras once moléculas cuyos valores no se encontraban en la literatura.

8. Los datos de las constantes anteriormente citadas se han empleado, junto con las ya incluidas en el programa MM2, para la determinación de las poblaciones conformacionales relativas de treinta aldononitrilos peracetilados, que abarcan desde los derivados de las aldotetrosas a los de las aldoheptosas, inclusive. Los datos obtenidos han servido, además, para el estudio de la naturaleza de las conformaciones prioritarias de estos compuestos.

9. A partir de los datos conformacionales anteriores se ha aplicado la ecuación de Altona para predecir las constantes de acoplamiento vecinales de estos sistemas. Dado que la concordancia hallada era limitada, se ha reparametrizado dicha ecuación por aplicación del programa KEONE, obteniéndose a partir de estos nuevos parámetros una concordancia del 100 % entre los valores teóricos y los experimen-

tales de acuerdo con el criterio de desviación estándar "r.m.s."

10. Por último, como resultado del presente trabajo se dispone de un método de determinación estructural de aldosas, tal que por formación de sus adonitrilos peracetilados, estudio cromatográfico por cromatografía de gases y cromatografía líquida de alta resolución, espectrometría de masas, determinación de las constantes de acoplamiento vecinales y correlación de estas constantes con las calculadas teóricamente por aplicación de la Mecánica Molecular y la ecuación de Altona reparametrizada, se está en condiciones de reconocer la aldosa de partida con una precisión del 100 %. Este método se ha puesto a punto con las aldosas de cuatro a seis átomos de carbono y es de aplicación práctica para aldosas de mayor tamaño.

VIII. BIBLIOGRAFIA.

BIBLIOGRAFIA.

1. C. J. Gubler, Food. Sci. Technol 13, 245-297, (1984).
2. T. C. Bruce, S. Benkovic, "Biorganic Mechanics" Vol. 2, Frontiers in Chemistry, W. A. Benjamin Inc., New York, (1966).
3. H. Z. Sable, C. J. Gubler, "Thiamin: Twenty years of progress". Annals of the New York, Academy of Sciences, Vol. 378, (1982).
4. R. H. S. Thompson, R. E. Johnson, Biochem. J. 29, 694-700, (1935).
5. R. A. Peters, Biochem. J. 31, 2240-2246, (1936).
6. K. Lohmann, P. Schuster, Biochem. Z. 244, 148, (1937).
7. T. Ugai, S. Tanaka, S. Dakowa, J. Pharm. Soc. Japan 63, 269, (1943).
8. R. Breslow, J. Am. Chem. Soc. 79, 3719-3726, (1958).
9. a) A. J. Lapworth, J. Chem. Soc 83, 995, (1903).
b) A. J. Lapworth, J. Chem. Soc 85, 1206, (1904).
10. H. Stetter, M. Schreckenber, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 85, 89, (1973).
11. J. Castells, H. Llitjos, M. Moreno-Mañas, Tetrahedron Lett. 2, 205-206, (1977).
12. O. Loew, J. Prak. Chem 33, 321, (1886).
13. T. Mizuno, A. H. Weiss, Adv. Carbohydr. Chem. Biochem. 29, 173-227, (1974).
14. J. Castells, F. López-Calahorra, F. Geijo, Carbohydr. Res. 116, 197-207, (1983).

15. F. Geijo Caballero. Tesis Doctoral, Univ. de Barcelona, (1985).
16. F. R. Seymour, E. C. M. Chen S. H. Bishop, Carbohydr. Res. 73, 19-45, (1979).
17. F. R. Seymour, E. C. M. Chen, J. E. Stouffer, Carbohydr. Res. 83, 201-242, (1980).
18. D. C. DeJongh, Anal. Chem. 42, 169R-205R, (1970).
19. K. Heyns, H. F. Grützmacher, H. Scharmann, D. Müller, Fortschr. Chem. Forsch. 5, 448-490, (1966).
20. R. D. Partridge, A. H. Weiss, D. Todd, Carbohydr. Res. 24, 29-44, (1972).
21. S. Morgenlie, Carbohydr. Res. 80, 215-222, (1980).
22. C. C. Sweeley, R. Bentley, M. Makita, W. W. Wells, J. Am. Chem. Soc. 85, 2497-2507, (1963).
23. O. S. Chizhov, N. V. Molodtsov, N. K. Kochetkov, Carbohydr. Res. 4, 273-276, (1967).
24. T. Okuda, S. Saito, M. Hayashi, Carbohydr. Res. 68, 1-13, (1979).
25. S. J. Angyal, R. G. Wheen, Aust. J. Chem. 33, 1001-1011, (1980).
26. J. R. Neeser, Carbohydr. Res. 138, 189-198, (1985).
27. T. Kiho, S. Ukai, C. Hara, J. Chromatogr. 369, 415-418, (1986).
28. D. E. Willis, J. Chromatogr. Sci. 21, 132-138, (1983).
29. G. Petersson, Carbohydr. Res. 33, 47-61, (1974).
30. D. Anderle, J. Königstein, V. Kovácik, Anal. Chem. 49, 137-139, (1977).

31. D. G. Lance, J. K. N. Jones, Can. J. Chem. 45, 1995-1998, (1967).
32. B. A. Dmitriev, L. V. Backinowsky, O. S. Chizhov, B. M. Zolotarev, N. K. Kochetkov, Carbohydr. Res. 19, 432-435, (1971).
33. J. Szafranek, C. D. Pfaffenberger, E. C. Horning, Carbohydr. Res. 38, 97-105, (1974).
34. B. W. Li, T. W. Cochran, J. R. Vercellotti, Carbohydr. Res. 59, 567-570, (1977).
35. C. C. Chen, D. McGinnis, Carbohydr. Res. 90, 127-130, (1981).
36. T. P. Mawhinney, M. S. Peather, G. J. Barbero, J. R. Martinez, Anal. Biochem. 101, 112-117, (1980).
37. R. Varma, R. S. Varma, A. H. Wardi, J. Chromatogr. 77, 222-227, (1973).
38. R. Varma, R. S. Varma, W. S. Allen, A. H. Ward, J. Chromatogr. 86, 205-210, (1973).
40. A. B. Blakeney, P. J. Harris, R. J. Henry, B. A. Stone, Carbohydr. Res. 113, 291-299, (1983).
41. K. A. Connors, N. K. Pandit, Anal. Chem. 50, 1542-1545, (1978).
42. R. Wachowiak, K. A. Connors, Anal. Chem. 51, 27-30, (1979).
43. J. P. Dulcere, Tetrahedron Lett. 22, 1599-1600, (1981).
44. A. Saednya, Synthesis 9, 748-749, (1983).
45. "Introduction to Modern Liquid Chromatography", L. R. Snyder, J. J. Kirkland, 2 Ed. Wiley, New York, (1979).

46. "Practical High Performance Liquid Chromatography", Part I, C. S. Simpson, Heyden, London, (1979).
47. "High-Performance Liquid Chromatography. Advances and Perspectives", C. Horváth, Academic Press, New York, (1983).
48. "Contemporary Liquid Chromatography", R. P. W. Scott, Wiley, New York, (1976).
49. S. Honda, Anal. Biochem. 140, 1-47, (1984)
50. A. Meunier, M. Caude, R. Rosset, Analisis 14, 363-377, (1986).
51. J. X. Khym, L. P. Zill, J. Am. Chem. Soc. 74, 2090-2094, (1952).
52. P. Jandera, J. Churáček, J. Chromatogr. 98, 55-104, (1974).
53. A. Heyraud, M. Rinaudo, J. Liq. Chromatogr. 4, 175-293 (1981).
54. W. Voelter, H. Bauer, J. Chromatogr. 126, 693-703, (1976).
55. K. Mooper, Anal Biochem. 85, 528-532, (1978).
56. R. W. Goulding, J. Chromatogr. 103, 229-239, (1975).
57. J. L. Dicesare, Chromatogr. Newsletter 8, 52-56, (1980).
58. R. Oshima, N. Takai, J. Kumanotani, J. Chromatogr. 192, 452-456, (1980).
59. T. Kawamoto, E. Okada, J. Chromatogr. 258, 284-288, (1983).
60. R. Pecina, G. Bonn, E. Burtscher, O. Bobleter, J. Chromatogr. 287, 245-258, (1984).

61. L. A. Th. Verhaar, B. F. M. Kuster, J. Chromatogr. 210, 279-290, (1981).
62. M. Makkee, A.P.G. Kieboom, H. Von Bakkum, Int. Sugar J. 87, 55, (1985).
63. N. S. Nomura, J. A. Kuhnle, H. Hilton, Int. Sugar J. 86, 244, (1984).
64. H. D. Scobbell, K. M. Brobst, J. Chromatogr. 212, 51-64, (1981).
65. G. Bonn, J. Chromatogr. 322, 411-424, (1985).
66. S. Honda, M. Takahashi, Y. Nishimura, K. Kakehi, S. Ganno, Anal. Biochem. 118, 162-167, (1981).
67. J. L. Rocca, A. Rouchouse, J. Chromatogr. 117, 216-221, (1976).
68. G. D. McGinnis, P. Fang, J. Chromatogr. 153, 107-114, (1978).
69. R. Schwarzenbach, J. Chromatogr. 117, 206-210, (1976).
70. R. Schwarzenbach, J. Chromatogr. 140, 304-309, (1977).
71. A. D. Jones, I. W. Burns, S. G. Sellings, J. A. Cox, J. Chromatogr. 144, 169-180, (1977).
72. V. Kahle, K. Tesarik, J. Chromatogr. 191, 121-128, (1980).
73. H. Binder, J. Chromatogr. 189, 414-420, (1980).
74. "HPLC Analysis of Biological Compounds", Vol. 26, 271-282, W. S. Hancock, J. T. Sparrow, Marcel Dekker, Inc. (1984).
75. L. A. Th. Verhaar, B. F. M. Kuster, J. Chromatogr. 220, 313-328, (1981).
76. B. Porsch, J. Chromatogr. 253, 49-54, (1982).

77. C. Brons, C. Olieman, J. Chromatogr. 259, 79-86, (1983).
78. K. Aitzetmüller, J. Chromatogr. 156, 354-358, (1978).
79. K. Aitzetmüller, Chromatographia 13, 432-433, (1980).
80. B. B. Wheals, P. C. White, J. Chromatogr. 176, 421-425, (1979).
81. W. Blaschek, J. Chromatogr. 256, 157-163, (1983).
82. S. R. Abott, J. Chromatogr. Sci 18, 540-550, (1980).
83. R. B. Meagher, A. Furst, J. Chromatogr. 117, 211-215, (1976).
84. D. L. Hedrix, R. E. Lee, J. B. Baust, H. James, J. Chromatogr. 210, 45-53, (1981).
85. S. H. Wong, B. Kalache, E. E. Morse, J. Liq. Chromatogr. 4, 1831, (1981).
86. L. A. Th. Verhaar, B. F. M. Kuster, J. Chromatogr. 234, 57-64, (1982).
87. A. Heyraud, M. Rinaudo, J. Liq. Chromatogr. 3, 721-739, (1980).
88. M. S. F. Ross, J. Chromatogr. 141, 107-119, (1977).
89. J. Thiem, H. Karl, J. Schwentner, J. Reimer, J. Chromatogr. 147, 491-495, (1978).
90. J. Thiem, J. Schwentner, H. Karl, A. Sievers, J. Reimer, J. Chromatogr. 155, 107-118, (1978).
91. G. B. Wells, R. L. Lester, Anal. Biochem. 97, 184-190, (1979).
92. C. A. White, J. F. Kennedy, B. T. Golding, Carbohydr. Res. 76, 1-10, (1979).
93. R. Oshima, J. Kumanotani, J. Chromatogr. 265, 335-341,

- (1983).
94. J. Lehrfeld, J. Chromatogr. 120, 141-147, (1976).
 95. P. F. Daniel, D. F. De Feudis, I. T. Lott, R. H. McCluer, Carbohydr. Res. 97, 161-180, (1981).
 96. J. Golik, H. W. Liu, M. Dinoui, J. Furukawa, K. Nakanishi, Carbohydr. Res. 118, 135-146, (1983).
 97. F. Nachtmann, K. W. Budna, J. Chromatogr. 136, 279-287, (1977).
 98. B. Kloareg, J. Chromatogr. 236, 217-223, (1982).
 99. R. M. Thompson, J. Chromatogr. 166, 201-212, (1978).
 100. C. A. White, S. W. Vass, J. F. Kennedy, D. G. Large, J. Chromatogr. 264, 99-109, (1983).
 101. C. A. White, S. W. Vass, J. F. Kennedy, D. G. Large, J. Chromatogr. 119, 241-247, (1983).
 102. M. Takeda, M. Maeda, A. Tsuji, J. Chromatogr. 244, 347-355, (1982).
 103. K. Mooper, L. Johnson, J. Chromatogr. 256, 27-38, (1983).
 104. H. Iwase, S. C. Li, Y. T. Li, J. Chromatogr. 267, 238-241, (1983).
 105. C. C. Chen, G. D. McGinnis, Carbohydr. Res. 122, 322-326 (1983).
 106. B. Björkqvist, J. Chromatogr. 218, 65-71, (1981).
 107. K. Tsuji, J. F. Goetz, W. VanMeter, K. A. Gusciora, J. Chromatogr. 187, 373-379, (1979).
 108. D. M. Barends, C. L. Zwaan, A. Hulshoff, J. Chromatogr. Biomed. Appl. 222, 316-323, (1981).
 109. Jr. L. Elrod, L. B. White, C. F. Wong, J. Chromatogr.

- 208, 357-363, (1981).
110. P. Helboe, S. Kryger, J. Chromatogr. 235, 215-220, (1982).
111. D. M. Barends, C. L. Zwaan, A. Hulshoff, J. Chromatogr. Biomed. Appl. 225, 417-426, (1981).
112. S. Hara, H. Ikegami, A. Shono, T. Mega, T. Ikenaka, Y. Matsushima, Anal. Biochem. 97, 166-172, (1979).
113. F. Perini, B. P. Peters, Anal. Biochem. 123, 357-363.
114. M. Natowicz, J. V. Baenziger, Anal. Biochem. 105, 159-164, (1980).
115. K. Mooper, E. M. Gindler, Anal. Biochem. 56, 440-442, (1973).
116. M. Sinner, S. Puls, J. Chromatogr. 156, 197-204, (1978).
117. K. Mooper, Anal. Biochem. 87, 162-168, (1978).
118. E. M. Reimerdes, K. D. Rothkitt, R. Schauer, Fresenius Z. Anal. Chem. 318, 285-286, (1984).
119. K. Mooper, E. T. Degens, Anal. Biochem. 45, 147-153, (1973).
120. M. Lever, Anal. Biochem. 139, 205-211, (1984).
121. P. Vrátny, V. A. Th Brinkman, R. W. Frei, Anal. Chem. 57, 224-229, (1985).
122. S. Honda, Y. Matsuda, M. Takahashi, K. Kakehi, S. Ganno, Anal. Chem. 52, 1079-1082, (1980).
123. S. Honda, M. Takahashi, K. Kakehi, S. Ganno, Anal. Biochem. 113, 130-138, (1981).
124. S. Honda, S. Suzuki, K. Kakehi, J. Chromatogr. 291, 317-325, (1984).

125. "Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry", A. Vogel, 4^a. Ed., 272-ss, Longman, New York, (1978).
126. Sugar Pak-1, Waters, Assoc. Inc.
127. Según indicaciones adjuntas a la columna.
128. C. Vidal-Valverde, C. Martin-Villa, B. Olmedilla, J. Liq. Chromatogr. 5, 1941-1946, (1982).
129. S. J. Angyal, R. G. Wheen, Aust. J. Chem. 33, 1001-1011, (1980).
130. A. S. Serianni, E. L. Clark, R. Barker, Carbohydr. Res. 72, 79, (1979).
131. J. Castells, F. Geijo, F. López-Calahorra, Tetrahedron Lett. 21, 4517-4520, (1980).
132. M. Carrera Carles, Tesis de Licenciatura, Univ. Barcelona, (1983).
133. X. Aparicio, Tesis de Licenciatura, Univ. Barcelona, (1984).
134. P. Orth, H. Engelhardt, Chromatographia 15, 91-96, (1982).
135. Carbohydrate Analytical. Merck.
136. G. Hesse, R. Hagel, Chromatographia 6, 277-280, (1973).
137. G. Hesse, R. Hagel, Chromatographia 9, 62-68, (1976).
138. Y. Okamoto, M. Kawashima, K. Hatada, J. Am. Chem. Soc. 106, 5357-5359, (1984).
139. Y. Okamoto, M. Kawashima, Y. Yamamoto, K. Hatada, Chem. Lett. 739-742 (1984).
140. H. Koller, K. Kimböck, A. Mannschreck, J. Chromatogr. 282, 89-94, (1983).

141. K. Schlögl, M. Widhalm, Chem. Ber. 115, 3042-3048, (1982).
142. G. Blaschke, Chem. Ber. 107, 237-252, (1974).
143. G. Blaschke, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 19, 13-24, (1980).
144. H. Yuki, Y. Okamoto, I. Okamoto, J. Am. Chem. Soc. 102, 6358-6359, (1980).
145. Y. Okamoto, S. Honda, I. Okamoto, S. Murata, R. Noyori, H. Takaya, J. Am. Chem. Soc. 103, 6971-6973, (1981).
146. Y. Okamoto, S. Honda, K. Hatada, H. Yuki, J. Chromatogr. 350, 127-134, (1985).
147. Y. Okamoto, S. Honda, K. Hatada, H. Yuki, Bull. Chem. Soc. Jpn. 58, 3053-3054, (1985).
148. Technicol, Daicel Chiral Phases, 63-65, United Kingdom, (1985).
149. C. Horvath, W. Melander, I. Molnar, J. Chromatogr. 125, 129-156, (1976).
150. C. Horvath, "High Performance Liquid Chromatography. Advances and Perspectives, Vol. 3, Academic Press, New York, (1983).
151. J. Boldingh, Experientia 4, 270-271, (1948).
152. G. A. Howard, A. J. P. Martin, Biochem. J. 46, 532-538, (1950).
153. H. N. M. Stewart, S. G. Perry, J. Chromatogr. 37, 97-98, (1968).
154. F. W. Abel, F. H. Pollard, P. C. Uden, G. Nickless, J. Chromatogr. 22, 23-28, (1966).

155. J. J. Kirkland, J. J. DeStefano, J. Chromatogr. Sci. 8, 309-314, (1970).
156. J. J. Kirkland, J. Chromatogr. Sci. 9, 206-214, (1971).
157. R. E. Majors, Anal. Chem. 44, 1722-1726, (1972).
158. M. B. Evans, A. D. Dale, C. J. Little, Chromatographia 13, 5-10, (1980).
159. C. H. Hochmüller, D. B. Marshall, Anal. Chim. Acta 142, 63-72, (1982).
160. C. Olieman, E. Sedlick, D. Voskamp, J. Chromatogr. 207, 421-424, (1981).
161. C. Horvath, W. Melander, I. Monar, Anal. Chem. 49, 142-154, (1977).
162. C. Horvath, W. Melander, J. Chromatogr. Sci 15, 393-404, (1977).
163. J. W. Dolan, LC-GC International 1, 18-22, (1987).
164. L. R. Snyder, J. W. Dolan, J. R. Gant, J. Chromatogr. 165, 3-30, (1979).
165. J. W. Dolan, J. R. Gant, L. R. Snyder, J. Chromatogr. 165, 31-58, (1979).
166. P. J. Schoenmakers, H. A. H. Billiert, L. de Galan, J. Chromatogr. 185, 179-195, (1979).
167. P. J. Schoenmakers, H. A. H. Billiert, L. de Galan, J. Chromatogr. 205, 13-30 (1981).
168. Pre-packed Column RT. 250-4, LiChrospher 100 RP-18. Merck.
169. Detector Manual, Waters 490, Programmable Multiwavelength, C-1.

170. H. H. Willard, "Instrumental Methods of Analysis" 6th. Ed., Litton Educational Publishing, Inc. (1981).
171. C. E. Dalgliesh, J. Chem. Soc. 137, 394-3942, (1952).
172. D. W. Armstrong, J. Liq. Chromatogr. 7, 353, (1984).
173. K. B. Linder, A. Mannschreck J. Chromatogr. 193, 308-310, (1980).
174. G. Blaschke, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 19, 13-24, (1980).
175. R. Audebert, J. Liq. Chromatogr. 2, 1063-1095, (1979).
176. G. Blaschke, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 19, 14-24, (1980).
177. G. Blaschke, H. Kraft, A. Schwanghart, Chem. Ber., 111, 2732-2734, (1978).
178. Y. Okamoto, M. Kawashima, K. Hatada, J. Am. Chem. Soc. 106, 5357-5359, (1984).
179. Y. Okamoto, I. Okamoto, H. Yuki, Chem. Lett. 835-838, (1981).
180. H. Yuki, Y. Okamoto, I. Okamoto, J. Am. Chem. Soc. 102, 6356-6358, (1980).
181. R. Däppen, H. Arm, V. R. Meyer, J. Chromatogr. 373, 1-20, (1986).
182. W. H. Pirkle, D. W. House, J. M. Finn, J. Chromatogr. 192, 143-158, (1980).
183. W. H. Pirkle, D. W. House, J. Org. Chem. 44, 1957-1960, (1979).
184. C. H. Lochmüller, C. W. Amoss, J. Chromatogr. 108, 85-93, (1975).
185. W. H. Pirkle, T. C. Pochapsky, J. Am. Chem. Soc. 108,

- 352-354, (1986).
186. N. Oi, M. Nagase, T. Doi, J. Chromatogr. 257, 111-117, (1983).
187. W. H. Pirkle, H. H. Myung, J. Org. Chem. 49, 3043-3046, (1984).
188. Ch. Farcklam, H. Pracejus, G. Oehma, H. Much, J. Chromatogr. 257, 118-121, (1983).
189. H. Engelhardt, S. Kromidas, Naturwissenschaften 67, 353-356, (1980).
190. W. Lindner, Chimia 35, 294-307, (1981).
191. K. Sugden, C. Hunter, G. LLOYD-Jones, J. Chromatogr. 192, 228-231, (1980).
192. S. Hara, A. Dobashi, J. Chromatogr. 186, 543-552, (1979).
193. W. H. Pirkle, C. J. Welch, J. Org. Chem. 49, 138-140, (1984).
194. R. E. Majors, M. J. Hooper, J. Chromatogr. Sci. 12, 767-778, (1974).
195. A. D. Jones, J. W. Burns, S. G. Sellings, J. A. Cox, J. Chromatogr. 144, 169-180, (1977).
196. D. W. Sindorf, G. E. Maciel, J. Am. Chem. Soc. 105, 3767-3776, (1983).
197. R. K. Gilpin, M. F. Burke, Anal. Chem. 45, 1383-1389, (1973).
198. L. A. Carpino, G. Y. Han, J. Org. Chem. 37, 3404-3409, (1972).
199. L. A. Carpino, J. Org. Chem. 45, 4250-4252, (1980).
200. M. Tessier, F. Albericio, E. Pedroso, A. Grandas, E.

- Eritja, E. Giralt, C. Granier, J. Van Rietschoten, Int. J. Peptide Protein Res. 22, 125-128, (1983).
201. L. Kisfaludy, I. Schön, Synthesis 325-327, (1983).
202. M. Bodansky, M. A. Ondetti, Chem. Ind. London 26-27, 1966.
203. E. Havinga, Recueil 87, 559-571, (1968).
204. H. T. Storey, J. Beachman, S. F. Cernosek, F. M. Finn, C. Yanaihara, K. Hofmann, J. Am. Chem. Soc. 94, 6170-6178, (1972).
205. B. J. Johnson, J. Pharm. Sci. 62, 1019-1021, (1973).
206. G. W. Anderson, J. E. Zimmermann, F. M. Callahan, J. Am. Chem. Soc. 86, 1839-1842, (1964).
208. E. Wünsch, F. Drees, Chem. Ber. 99, 110-120, (1966).
209. E. Gross, J. Meienhofer, "The Peptides" Vol. 1, Academic Press, New York, (1979).
210. D. Valentine, K. Chan, C. Scott, K. Johnson, K. Toth, G. Saucy, J. Org. Chem. 41, 62-65, (1976).
211. I. W. Wainer, J. Chromatogr. 202, 478-482, (1980).
212. W. H. Pirkle, T. C. Pochapsky, J. Am. Chem. Soc. 108, 352-354, (1986).
213. E. Crushka, R. P. W. Scott, Anal. Chem. 45, 1626-1632, (1973).
214. W. W. Binkley, D. R. Diehl, R. W. Binkley, Carbohydr. Res., 18, 459-465, (1971).
215. L. M. Sweeting, B. Coxon, R. Varma, Carbohydr. Res., 72, 43-55 (1979).
216. L. M. Jackman, S. Sternhell, "Applications of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Organic Chemistry",

- Vol. 5, de "International Series of Monographs in Organic Chemistry", 2 Ed. Pergamon, New York, (1969).
217. P. Laszlo, Bull. Soc. Chim. France, 2658-2661, 1964.
218. A. A. Bothner-by, S. M. Castellano, J. Chem. Phys. 41, 3863, (1964).
219. S. J. Angyal, R. Le Fur, Carbohydr. Res. 84, 201-209 (1980).
220. H. Beierbeck, J. K. Saunders, Can. J. Chem., 54, 632-641, (1976).
221. H. Beierbeck, J. K. Saunders, Can. J. Chem., 58, 1258-1265, (1980).
222. P. C. Jurs, Anal. Chem., 59, 1586-1593, (1987).
223. J. K. Whitesell, T. LaCour, R. L. Lovell, J. Pojman, P. Ryan, A. Yamada-Nasaka, J. Am. Chem. Soc., 110, 991-996, (1988).
224. D. Mauleon, R. Granados, M. Feliz, An. Quim., 80, 25-29, (1984).
225. G. C. Levy, G. L. Nelson, J. Am. Chem. Soc., 94, 4897-4901, (1972).
226. G. E. Hawkes, K. Herwig, J. D. Roberts, J. Org. Chem., 39, 1017-1028, (1974).
227. J. Smolikova, O. Exner, G. Barbaro, D. Macciantelli, A. Dondoni, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2, 1051-1016, (1980).
228. M. Allen, J. D. Roberts, Can. J. Chem., 59, 451-458, (1981).
229. A. Daniel, A. A. Pavia, Tetrahedron Lett., 13, 1145-1148, (1967).

230. N. L. Allinger, Adv. Phys. Org. Chem. 13, 1-82, (1976).
231. Tim Clark, "A handbook of computational Chemistry. A practical guide to chemical structure and energy calculations", 12-91, Wiley-Interscience, (1985).
232. U. Burkert, N. L. Allinger, "Molecular Mechanics", ACS Monograph 177, American Chemical Society, Washington D. C. (1982)
233. D. B. Boyd, K. B. Lipkowitz, J. Chem. Educ. 59, 269-274, (1982).
234. E. M. Engler, J. D. Andose, P. v. R. Schleyer, J. Am. Chem. Soc. 95, 8005-8025, (1973).
235. N. L. Allinger, J. Am. Chem. Soc. 99, 8127-8134, (1977).
236. N. L. Allinger, M. T. Tribble, M. A. Miller, D. H. Wertz, J. Am. Chem. Soc. 93, 1637-1648, (1971).
237. O. Ermer, Tetrahedron 30, 3103-3105, (1974).
238. D. H. Wertz, N. L. Allinger, Tetrahedron 30, 1579-1586, (1974).
239. J. Fitzwater, L. S. Bartell, J. Am. Chem. Soc. 98, 5107-5115, (1976).
240. U. Burkert, Tetrahedron 33, 2237-2242, (1977).
241. N. L. Allinger, D. Y. Chung, J. Am. Chem. Soc. 98, 6798-6803, (1976).
242. S. Lifson, A. Warshel, J. Chem. Phys 49, 5116-5129, (1968).
243. S. Chang, D. McNally, S. Shary-Tehrany, R. Hickey, Boyd, J. Am. Chem. Soc. 92, 3109-3118, (1970).
244. D. M. White, M. J. Bovill, J. Chem. Soc., Perkin Trans 2, 1610-1623, (1977).

245. P. J. Cox, J. Chem. Educ 59, 275-277, (1982).
246. L. S. Bartell, J. Am. Chem. Soc. 99, 3279-3282, (1977).
247. C. L. Altona, D. H. Faber, Fortschr. Chem. Forsch. 45, 1-38, (1974).
248. E. Osawa, H. Musso, Topics in Stereochemistry 22, 117-193, (1982).
249. N. L. Allinger, M. A. Miller, F. H. Van Catledge, F. H. Hirsch, J. Am. Chem. Soc. 89, 4345-4357, (1967).
250. N. L. Allinger, F. H. Hirsch, M. A. Miller, I. J. Tyminski, F. H. Van Catledge J. Am. Chem. Soc. 90, 1199-1210, (1968).
251. N. L. Allinger, F. H. Hirsch, M. A. Miller, I. J. Tyminski, J. Am. Chem. Soc. 90, 5773-5780, (1968).
252. N. L. Allinger, F. H. Hirsch, M. A. Miller, I. J. Tyminski, J. Am. Chem. Soc. 91, 337-343, (1969).
256. D. N. J. White, Comput. Chem. 1, 225-233, (1977).
257. J. Gasteiger Comput. Chem. 2, 85, (1978).
258. J. Gasteiger, Tetrahedron 35, 1419-1426, (1979).
259. J. Gasteiger, P. Jacob, U. Strauss, Tetrahedron 35, 139-146, (1979).
260. E. Osawa y H. Musso, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 22, 1-12, (1983).
261. D. Lenoir, Tetrahedron Lett. 25, 2965-2968, (1984).
262. T. Rydland, R. Stoelevik, J. Mol. Struct. 105, 157-168, (1983).
263. O. Ermer, Angew. Chem. Suppl., 1353, (1983).
264. E. J. Corey, S. Iguchi, J. O. Albright, B. De, Tetrahedron lett., 24, 37-40, (1983).

265. E. J. Corey, J. W. Ponder, Tetrahedron lett., 25, 4325-4328, (1984).
266. W. C. Still, I. Galynker, Tetrahedron 37, 3981-3996, (1981).
267. M. H. Chang, B. B. Masek, D. A. Dougherty, J. Am. Chem. Soc. 107, 1124-1133, (1985).
268. C. Jaime, E. Osawa, Tetrahedron 39, 2769-2778, (1983).
269. Tesis de licenciatura N. Santaló, Departament de Química Orgànica de la Universitat de Barcelona (1987).
270. N. L. Allinger, J. Am. Chem. Soc. 99, 975-986, (1977).
271. T. C. McKenzie, J. Org. Chem. 47, 352-354, (1982).
272. Manual del programa MM2.
273. S. Masamune, P. Ma, R. E. Moore, T. Fuyiyoshi, C. Jaime, E. Osawa, J. Chem. Soc., Chem. Commun. 261-263, 1986.
274. E. Osawa, C. Jaime, QCPE, programa n^o 367, (1984).
275. C. A. G. Haasnoot, F. A. A. M. de Leeuw, C. Altona, Tetrahedron 36, 2783-2792, (1980).
276. X. Closa, Tesis de Licenciatura U. A. B. (1985).
277. M. D. Danford, R. L. Livingston, J. Am. Chem. Soc. 77, 2944-2947, (1955).
278. R. G. Lerner, B. P. Dailey, J. Chem. Phys. 26, 678-680, (1957).
279. J. Nugent, E. Mann, R. Licte, J. Chem. Phys. 36, 965-971, (1962).
280. R. Viani, J. Lapasset, Acta Cryst. Sect. B 34, 1190-1194, (1978).
281. R. Roques, E. Guy, Acta Cryst. Sect. B 32, 602-604,

- (1976).
282. H. Lynton, Y. Siew, Can. J. Chem. 53, 192-194, (1975).
283. G. Reck, Cryst. Struct. Commun. 11, 1815-1823, (1982).
284. H. Stanford, C. McKenzie, Acta Cryst. Sect. B 30, 421-427, (1974).
285. A. Pérez Salazar, F. H. Cano, S. Martínez Carrera, S. García Blanco, Acta Cryst. Sect. B 33, 2276-2278, (1977).
286. R. Viani, M. Cossu, J. Lapasset, Acta Cryst. Sect. B 37, 484-486, (1981).
287. M. Cossu, R. Viani, J. Lapasset, Acta Cryst. Sect. B 37, 481-483, (1981).
288. B. Beagley, P. Morton, G. Pritchard, P. Ramage, Acta Cryst. Sect. B 38, 1393-1395, (1982).
289. G. Gassman, K. Saito, J. Talley, J. Am. Chem. Soc. 102, 7613-7615, (1980).
290. N. L. Allinger, M. J. Hickey, Tetrahedron 28, 2157-2161, (1972).
291. Ver ref. 62 en E. Osawa, H. Müsso, Topics in stereochemistry Vol. 22, 117-193, (1982).
292. T. Fujiyama, Bull. Chem. Soc. Jpn 44, 3317-3323, (1971).
293. M. Schneider, A. Giguère, Can. J. Chem. 47, 4685-4690, (1969).
294. M. J. S. Dewar, W. Thiel, J. Am. Chem. Soc 99, 4899-4907, (1977).
295. M. J. S. Dewar, W. Thiel, J. Am. Chem. Soc. 99,

4907-4917, (1977).

296. J. J. P. Stewart, QCPE Bull 3, 101, (1983).
297. S. Olivella, QCPE Bull 4, 109, (1984).
298. En vías de publicación.
299. R. Kewley, Can. J. Chem. 52, 509-516, (1974).
300. J. S. Dewar, P. Ford, L. McKee, S. Rzepa, W. Thiel, Y. Yamaguchi, J. Mol. Struct. 43, 135-138, (1978).
301. E. Fos, J. Vilarrasa, J. Fernández, J. Org. Chem. 50, 4894-4899, (1985).
302. J. S. Dewar, P. Ford, L. McKee, S. Rzepa, J. P. Stewart, J. Am. Chem. Soc. 107, 3902-3909, (1985).
303. C. Foces-Foces, F. H. Cano y S. García-Blanco, Acta Cryst. Sect. B 32, 964-966, (1976).
304. C. Foces-Foces, F. H. Cano, S. García-Blanco, Acta Cryst. Sect. B 32, 3029-3033, (1976).
305. V. Sova, Zh. Strukt. Khim. 12, 1032-1036, (1971).
306. W. C. Davidon, Comput. J. 11, 406, (1968).
307. R. Fletcher y M. J. D. Powell, Comput. J. 6, 163, (1963).
308. N. L. Allinger, Y. H. Yuh, QCPE 12, 395, (1980).
- × 309. T. B. Grindley, Tetrahedron Lett. 23, 1757-1782, (1982).
- × 310. W. B. Schweizer y J. D. Dunitz, Helv. Chim. Acta 65, 1547-1554, (1982).
311. C. Jaime, E. Osawa, J. Mol. Struct. 126, 363-380, (1985).
312. T. Philip, R. H. Cook, T. B. Jr. Mallog, N. L. Allinger, S. Chang, Y. H. Yuh, J. Am. Chem. Soc. 103,

- 2151-2156, (1981).
313. E. Osawa, Comunicación oral.
314. S. J. Angyal, J. K. Saunders, C. T. Grainger, R. Le Fur, P. G. Williams, Carbohydr. Res. 150, 7-21, (1986).
315. J. B. Lee, B. F. Scanlon, Tetrahedron 25, 3413-3428, (1969).
316. J. A. Mills, Aust. J. Chem. 27, 1433-1446, (1974).
317. S. J. Angyal, Le Fur, Carbohydr. Res. 126, 15-26, (1984).
318. P. L. Durette y D. Horton, Adv. Carbohydr. Chem. Biochem. 26, 49-125, (1971).
319. D. Horton y J. D. Wander, Carbohydr. Res. 10, 279-288, (1969).
320. J. Defaye, D. Gagnaire, D. Horton y M. Muesser, Carbohydr. Res. 21, 407-416, (1972).
321. J. D. Wander y D. Horton, Adv. Carbohydr. Chem. Biochem. 32, 15-123, (1976).
322. M. Muesser, J. Defaye y D. Horton, Carbohydr. Rev. 87, 71-86, (1980).
323. S. J. Angyal, Le Fur y D. Gagnaire, Carbohydr. Res. 23, 121-134, (1972).
324. S. J. Angyal, V. A. Pickles y R. Ahluwalia, Carbohydr. Res. 1, 365-370, (1966).
325. E. L. Eliel y S. H. Schroeter, J. Am. Chem. Soc. 87, 5031-5038, (1965).
326. S. J. Angyal y D. J. McHugh, Chem. Ind. (London), 1147-1148, 1956.

327. D. Lewis, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2, 467-470, 1986.
328. G. E. Hawkes y D. Lewis, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2, 2073-2078, 1984.
329. R. E. Moore, J. J. Barchi y G. Bartolini, J. Org. Chem. 50, 374-379, (1985).
330. M. B. Martinez, E. L. Eliel, M. A. Serrano y E. Roman Galan. Comunicación oral.
331. C. A. Kingsbury y C. R. Cowles, J. Org. Chem. 40, 1302-1308, (1975).
332. C. A. Kingsbury, J. Org. Chem. 35, 1319-1323, (1970).
333. N. L. Allinger, Adv. Phys. Org. Chem. 13, 1, (1976).
334. M. L. Huggins, J. Am. Chem. Soc. 75, 4123-4126, (1953).
335. KEONE, cedido personalmente por E. Osawa y T. Fuyiyoshi.
336. R. K. Harris, "Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy", Great Britain, Pitman Publishing Inc., (1983).
337. H. Günther, "NMR Spectroscopy", New York, John Wiley and Sons, (1980).
338. L. M. Jackman y S. Sternhell, "Applications of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Organic Chemistry", New York, 2 Ed., Pergamon Press, (1972).
339. H. S. Gutowsky, M. Karplus y D. M. Grant, J. Chem. Phys. 31, 1278-1289, (1959).
340. M. Karplus, J. Am. Chem. Soc. 84, 2458-4460, (1962).
341. K. Roth, J. Chem. Res., 270-271, 1977.
342. H. Finegold, J. Chem. Phys. 41, 1808-1818, (1964).

343. H. J. Gutowsky, G. G. Belford y P. E. McMahon, J. Chem. Phys. 36, 3353-3368, (1962).
344. M. Karplus, J. Chem. Phys. 30, 11-15, (1959).
345. A. D. Walsh, Discussions Faraday Soc 2, 18-25, (1947).
346. H. A. Bent, Chem. Rev. 61, 275-311, (1961).
347. D. M. Schnur, D. R. Dalton, J. Org. Chem., 53, 3313-3316, (1988).
348. S. A. Barker, E. J. Bourne, J. Chem. Soc., 905-909, (1952).
349. J. C. P. Schwarz, J. Chem. Soc., 276-278, 1957.
350. S. J. Angyal, D. Greeves, J. A. Mills, Aust. J. Chem. 27, 1447-1456, (1974).
351. F. J. Wodarczyk, E. B. Wilson, J. Chem. Phys. 56, 166, (1972).
352. L. Radom, W. J. Hehre, J. A. Pople, J. Am. Chem. Soc. 94, 2371-2381, (1972).
353. S. Wolfe, Acc. Chem. Res. 5, 102-111, (1972).
354. E. Juaristi, J. Chem. Educ. 56, 438-441, (1979).
355. A. J. Kirby, "The anomeric effect and related stereoelectronic effects at oxygen", Springer-Verlag Ed., (1983).
356. Karplus J. Am. Chem. Soc., 85, 2870-2871, (1963).