



10 ES	11 21	NUMERO 450.351	10 A1
	22	FECHA DE PRESENTACION 31-7-76	

PATENTE DE INVENCION

450351

10 PRIORIDADES: 31 NUMERO	22 FECHA	23 PAIS
32.88/75	1.8.75	INGLATERRA
47.54/75	18.11.75	"

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONAMA
	C07H	

64 TITULO DE LA INVENCION
PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR ESPIROVETIVONAS

71 SOLICITANTE (S)
IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Imperial Chemical House, Millbank, Londres, S.W.1., Inglaterra

72 INVENTOR (ES)
ROBERT CRAIG ANDERSON., DONALD MURRAY GUNN

73 TITULAR (ES)

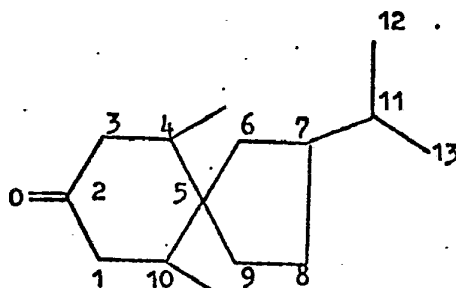
74 REPRESENTANTE
GOMEZ-ACEBO

Esta invención se relaciona con un procedimiento para preparar sustancias que son útiles como sazonantes, más particularmente como sazonantes de humo para tabaco, tabaco reconstituído y sustitutos del tabaco, por cuyos términos se quiere dar a entender materiales que, aunque no son de origen de tabaco, son fumables del mismo modo que los cigarrillos, puros, pipas, etc.

Ya se han hecho propuestas para sustituir el tabaco por sustituyentes del mismo, debido a que como se sabe el humo del tabaco es productivo de enfermedades bronquiales y pulmonares. Los sustitutos conocidos, a pesar de tener mejores características para la salud que el tabaco, son de un valor limitado a causa de que el sabor del humo no se asemeja al del tabaco. Para impartir un grado pronunciado de sabor a tabaco, ha sido necesario hasta el presente el mezclar grandes proporciones de tabaco y/o extractos de tabaco, con lo cual se reducen los beneficios de la salud del usuario que pudieran obtenerse.

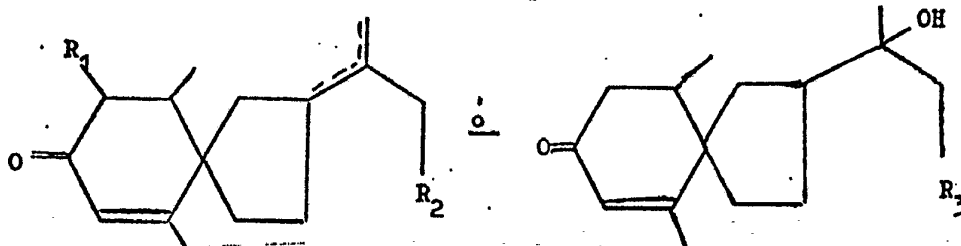
La invención proporciona una sustancia que comprende una hidroxilo- o glicosiloxi-espirovetivona mono- o di-insaturada.

La espirovetivona tiene la siguiente fórmula indicándose también la numeración empleada de aquí en adelante para designar sus derivados:



La fórmula anterior y todas aquellas otras utilizadas de aquí en adelante son convencionales, representando cada ángulo o línea de valencias sin enlazar un átomo de carbono con todas sus cuatro valencias satisfechas, bien en la forma indicada o bien de otro modo mediante átomos de hidrógeno enlazados.

Más particularmente, la invención proporciona una sustancia que comprende un compuesto de fórmula:



Fórmula I

Fórmula II

en la que, en la fórmula I, uno de los radicales R₁ y R₂ es hidrógeno y el otro representa o bien un grupo hidroxilo o bien un grupo glicosiloxi -OX, en donde X es el radical de un mono o disacárido, y la línea de trazos representa posiciones opcionales de un doble enlace, y, en la fórmula II, R₃ representa o bien un grupo hidroxilo o bien el citado grupo glicosiloxi -OX.

Las sustancias de la invención son útiles como sazonantes, particularmente como sazonantes de humo para tabaco, sustitutos de tabaco y mezclas de los mismos.

Aquellos compuestos de fórmula I que contienen un grupo glicosiloxi-OX, constituyen los compuestos preferidos.

Igualmente, los glucóxidos de fórmula I y II (en donde X es un grupo glucosilo) han sido identificados como constituyentes de tabaco, en el cual están presentes en pro-

porciones extremadamente pequeñas.

A partir del tabaco se pueden obtener preparados altamente concentrados, conteniendo por ejemplo 25 % en peso o más de los glucósidos. Un procedimiento para obtener tales preparados comprende extraer tabaco con un disolvente cetónico de bajo punto de ebullición, por ejemplo acetona, separar sucesivamente de los extractos las porciones solubles en hidrocarburo alifático, por ejemplo hexano, y a continuación un hidrocarburo clorado de bajo punto de ebullición, por ejemplo cloroformo, y obtener del residuo una fracción soluble en agua, someter la solución acuosa de la misma a un tratamiento con resinas intercambiadoras de iones para la separación de fracciones básicas y ácidas, dejando así un residuo neutro, extraer dicho residuo con un alcohol inferior, particularmente butanol, y someter la solución a permeación de gel y cromatografía de líquido para resolverla en fracciones ricas en glucósidos individuales. Los glucósidos de esta invención están concentrados en la última fracción eluida de la separación por permeación de gel y los glucósidos puros individuales pueden ser separados mediante cromatografía de líquido si así se desea. En las solicitudes británicas Nos. 32286/75 y 9989/76, se describen otras fracciones de la permeación de gel que contienen glucósidos de naturaleza diferente. La técnica de separación a adoptar se describe más particularmente en los ejemplos.

En cada etapa del proceso, el sabor del tabaco producido por combustión de la fracción llega a ser más pronunciado.

Los glucósidos finales, cuando se encuentran en una forma sustancialmente pura, son sólidos incoloros. Se

han asignado a los mismos estructuras químicas mediante espectroscopía RMN ^{13}C (resonancia magnética nuclear) y por hidrólisis enzimática a las correspondientes agliconas, conteniendo grupos $-\text{OH}$ en lugar de los grupos glucosiloxi, habiendo sido estos aislados como aceites incoloros.

Para determinar la estructura de las agliconas se ha utilizado también espectroscopía RMN ^{13}C y espectroscopía RMP (resonancia magnética protónica).

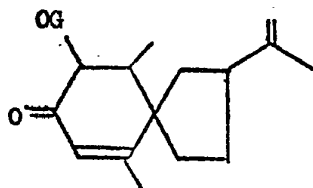
En los espectros RMN ^{13}C de las sustancias de la invención, el átomo de carbono espiro (con la numeración 5) produce una resonancia característica en $50,6 \pm 1,0$ partes por millón con respecto al tetrametilsilano (TMS).

Como otra característica que puede definir a la sustancia de la invención, el espectro RMN ^{13}C de dicha sustancia exhibe una resonancia característica en $50,6 \pm 1,0$ partes por millón con respecto a tetrametilsilano.

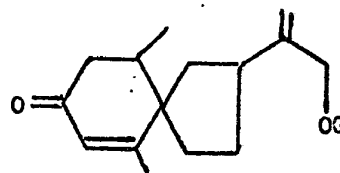
Los glicósidos de la invención pueden obtenerse sintéticamente utilizando como materiales de partida un mono- o di-sacárido (particularmente glucosa) y una hidroxí-espirovetivona mono- o di-insaturada. De este modo, el mono- o di-sacárido puede ser O-acilado y convertido a un derivado funcional que es reactivo hacia los grupos hidroxilo, tras lo cual se hace reaccionar con el compuesto hidroxí-espirovetivona y se hidrolizan los grupos O-acilo del producto. En particular, se puede convertir glucosa a bromuro de tetraacetoxiglucosilo el cual se puede condensar con el compuesto hidroxí-espirovetivona e hidrolizarse los grupos acetilo para producir el glicósido de espirovetivona.

Los glicósidos preferidos se derivan de hexosas o pentosas, prefiriéndose en especial los glicósidos.

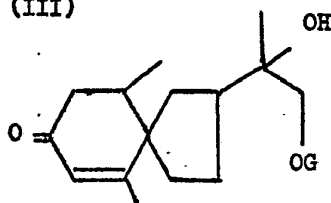
Ejemplos específicos de glucósidos preferidos son los compuestos de las siguientes fórmulas:



(III)



(IV)



(V)

en donde G representa un grupo β -D-glucosilo.

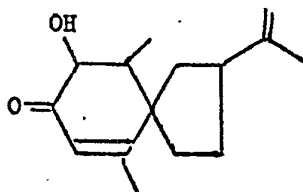
5

Tales compuestos pueden existir en cualquier forma estereoisomérica, callendo todas ellas dentro del alcance de la invención.

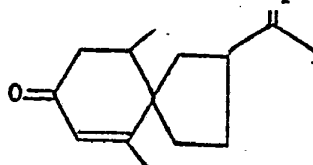
Los compuestos de aglicona de la invención se pueden preparar por los siguientes procesos:

10

1. Un primer procedimiento para la preparación de una sustancia sazonzante de fórmula:



comprende tratar el enolato de un compuesto espirano de fórmula:

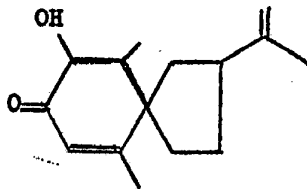


con un trimetilhalogenosilano, para producir un trimetilsilil-éter, hacer reaccionar el producto con un ácido percarboxílico orgánico e hidrolizar el producto para eliminar el mismo el grupo trimetilsililo.

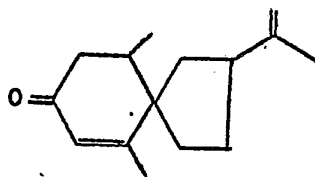
5 Un diastereoisómero del espirano anterior se conoce como solavetivona. Este compuesto ya ha sido aislado de tuberculos infectados de patata. Se puede obtener una mezcla de cuatro diastereoisómeros, sintéticamente, a partir de condensado de Orange Oil mediante un proceso que se describirá en
10 los ejemplos.

Para llevar a cabo el proceso anterior, se puede enolizar la solavetivona o la mezcla sintética de condensado de Orange Oil, por ejemplo mediante tratamiento con butil-litio en presencia de una base, por ejemplo diisopropilamina.
15 Se añade trimetilclorosilano, neutralizado con una base tal como trietilamina, para formar el éter enólico de trimetilsililo. Se añade una solución de este éter en un disolvente inerte, a baja temperatura (por ejemplo -10°C), a una suspensión agitada de ácido percarboxílico (por ejemplo, ácido m-clo-
20 roperbenzóico), produciendo 3-trimetilsililoxi-solavetivona la cual se puede hidrolizar entonces con ácido diluido, por ejemplo ácido clorhídrico, tras lo cual el producto se purifica de forma convencional.

2. Un segundo proceso para la preparación de una
25 sustancia sazonzante de fórmula:



comprende tratar el enolato de un compuesto de fórmula:



con un complejo formado a partir de un peróxido de molibdeno, una amina terciaria orgánica y hexametilfosforamida.

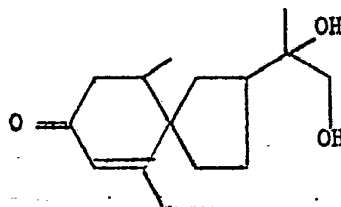
5

Al igual que en el primer proceso, la solavetivona o la mezcla sintética de diastereoisómeros obtenida a partir del condensado de Orange Oil, se puede enolizar, por ejemplo con butil-litio. El complejo usado para llevar a cabo la oxidación ya es conocido en la técnica, habiendo sido descrito en Journal of the American Chemical Society, 1974, páginas 5944-5. Para realizar la oxidación, el complejo se puede añadir en forma de polvo a la solavetivona enolizada, a temperatura muy baja (por ejemplo -70°C). Una vez terminada la reacción, el producto oleoso se puede extraer de la mezcla y purificarse de forma convencional.

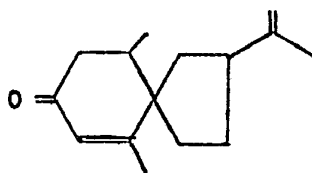
10

15

3. Un proceso para preparar una sustancia sazonzante de fórmula:



comprende tratar un compuesto de fórmula:

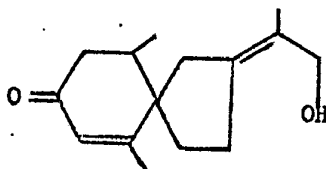


20

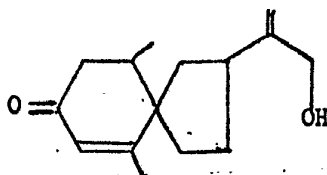
con tetróxido de osmio para formar un éster osmato y disociar el producto de forma conocida para dividir los 1,2-ésteres de osmato para formar con ello el correspondiente 1,2-diol.

5 Este proceso se puede realizar poniendo en contacto solavetivona o la mezcla sintética de diastereoisómeros obtenible a partir del condensado de Orange Oil, con tetróxido de osmio en un medio inerte, por ejemplo éter dietílico, a unos 0°C. El éster osmato puede disociarse, por ejemplo, mediante tratamiento con una solución acuosa de sulfito sódico
10 y el producto se puede aislar y purificar convencionalmente.

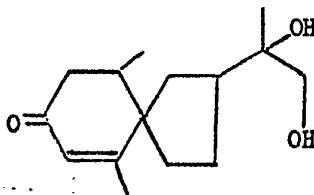
Se puede preparar una aglicona de fórmula:



mediante isomerización del compuesto



15 o alternativamente mediante deshidratación del compuesto



Las sustancias de la invención, especialmente los glicósidos, imparten un sabor distinto de tabaco al humo

de los sustitutos del tabaco que de otro modo estarían bastante libres de dicho sabor. Para impartir dicho efecto, solamente se necesitan pequeñas proporciones de los glicósidos puros, por ejemplo 1 % en peso. Esto es particularmente notable a causa
5 de que los glicósidos mismos no son volátiles. Las agliconas a partir de las cuales se obtienen los glicósidos, comparativamente, imparten solamente una pequeña cantidad (aunque definida) de sabor a humo de tabaco a los sustituyentes del tabaco. Las agliconas son especialmente útiles como intermediarios a partir
10 de las cuales se pueden preparar los glicósidos.

Aunque los glicósidos sintéticos forman una característica especial de la invención, también se incluye dentro del alcance de la misma sustancias sazonantes en forma de concentrados aislados del tabaco, conteniendo dichos concentrados, por ejemplo, al menos 25 % en peso de los glicósidos previamente indicados.
15

Si se desea, las sustancias se pueden emplear también para mejorar o concentrar el sabor del tabaco, particularmente tabaco reconstituído, o de mezclas de tabaco con sustitutos del mismo.
20

Según otra característica de la invención, se proporciona por consiguiente materiales de fumar que comprenden tabaco (incluyendo tabaco reconstituído), sustituto del tabaco o una mezcla de tabaco con un sustituto del tabaco, y que tienen
25 incorporado en los mismos una pequeña proporción en peso, por ejemplo 1 %, de una sustancia como anteriormente se ha definido (especialmente un glicósido).

Los sustitutos del tabaco pueden estar basados, por ejemplo, en materiales de origen carbohidrato, por ejemplo
30 los descritos en las patentes británicas Nos. 1.055.473 y

1.143.500 y Patente USA No. 3.106.209, especialmente celulosa, celulosa oxidada y hojas de lechuga. También se pueden emplear éteres de celulosa. Se prefieren los carbohidratos modificados, representando el término "modificado" una modificación química e implicando el que el carbohidrato original ha experimentado un cambio de naturaleza química.

Convenientemente, el sustituto del tabaco puede ser un carbohidrato termicamente degradado, preparado por ejemplo sometiendo el carbohidrato (particularmente celulosa) a un proceso de degradación catalítica, a unos 100°C (por ejemplo 100 a 250°C como en la Patente británica No. 1.113.979, o por encima de 250°C como en la Patente británica No. 1.415.893), hasta que el peso del carbohidrato degradado es inferior al 90% del peso del carbohidrato original. Puede obtenerse una sustancia similar en la forma descrita en la Patente británica No. 1.289.354, mediante condensación, catalizada con ácido o con base, de un compuesto de fórmula:



en la que R^1 y R^2 , que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, hidroxialquilo o formilo, o un precursor de dicho compuesto (IV).

Las sustancias de la invención se pueden incorporar en materiales de fumar, de cualquier modo conveniente. Pueden incluirse otros ingredientes conocidos de los materiales de fumar, para impartir las propiedades físicas y características de combustión deseadas. Por ejemplo, los materiales de fumar pueden incorporar catalizadores controladores de la incandescencia, materiales para mejorar la coherencia y color de

las cenizas, nicotina, otros sazonantes, medicamentos, humectantes o agentes formadores de película.

5 En particular, los materiales de fumar de la invención pueden incorporar proteínas, según las Patentes británicas Nos. 1.312.483 y 1.312.786.

10 Convenientemente, los materiales de fumar de la invención se fabrican en forma laminar, conteniendo un agente formador de película, por ejemplo una goma natural o peptina o un éter de celulosa, especialmente carboximetilcelulosa o una sal de la misma. Para preparar tales láminas, los ingredientes del material de fumar, preferiblemente con el tabaco o susti-
15 tuto del tabaco en forma finamente dividida, se pueden mezclar con una cantidad suficiente de agua, para producir una lechada la cual es colada entonces sobre una superficie y secada. El material laminar producido a partir de la lechada, se puede desmenuzar para proporcionar material en una forma adecuada para ser fumado.

20 Los materiales de fumar preferidos de la invención son aquellos que están basados en sustitutos del tabaco y, más particularmente, en carbohidratos termicamente degradados como anteriormente se han definido. Los materiales de fumar de la invención producen humo que contiene proporciones relativamente bajas de ingredientes perjudiciales y puesto que tienen por sí mismos un sabor de tabaco distinto, se pueden mezclar
25 con tabaco en proporciones relativamente grandes para proporcionar mezclas que son aceptables para los fumadores habituales de cigarrillos.

30 La invención se ilustra, pero no se limita, por los siguientes ejemplos en los cuales todas las partes y porcentajes son en peso.

EJEMPLO 1

Aislamiento y caracterización de glicósidos de espirovetivona a partir de tabaco FCV

5 Un extracto de acetona de 100.000 partes de tabaco FCV de Virginia curado en campana, se fracciona separando sucesivamente las porciones solubles en hexano y a continuación cloroformo. El residuo se extracta entonces con agua.

La fracción soluble en agua (4.000 partes) se trata con resinas intercambiadoras de iones para separar:

10 (a) Bases (utilizando Amberlite IRC - 50(H)/etanol), y

(b) Acidos (utilizando Amberlite IRA - 45(OH)/agua)

y el residuo neutro se extracta con n-butanol. La porción soluble en butanol (200 partes), cuando se somete a la técnica de permeación de gel (utilizando Sephadex LH20/agua) se resuelve en cuatro bandas principales. La última fracción eluida (20 partes) es rica en glicósidos de espirovetivona junto con otros glicósidos. La cromatografía líquida a presión, preparativa (fase:sílice; disolvente:dicloroetano (85), acetonitrilo (8,5), etanol (8,5) y agua (0,6)), proporciona la resolución de esta fracción y se aíslan cuatro glicósidos de espirovetivona designados como G1 (1 parte), G2 (2 partes), G3 (2 partes) y G4 (2 partes). Los glicósidos se obtienen como sólidos liofilizados incoloros.

25 La espectroscopía RMN Amberlite ^{13}C y la hidrólisis enzimática, constituyen unas técnicas importantes en la caracterización de estos glicósidos. Los glicósidos G2, G3 y G4 se hidrolizan fácilmente mediante β -glucosidasa, estableciendo un enlace β -glucosido en estos materiales. Las correspondientes agliconas liberadas, A2, A3 y A4, se caracterizan de forma convencional. El glicósido G1 no libera aglicona

30

completan los estudios de caracterización. De este modo, la aglicona A3 identificada como 13-hidroxi-espirovetiva-1, (10), 11-dien-2-ona.

La aglicona A4 se aísla como un aceite incoloro con las siguientes características:

MS : M⁺ 252 (C₁₅H₂₄O₃); m/e : 234, 222, 221, 203, 175, 161, 137 (100%), 135, 133, 121, 109, 107, 95, 93, 91, 81, 79, 75, 69, 57, 43 (100%), 41.

IR (CCl₄): 3620, 3450, 1670 cm⁻¹

UV (EtOH): λ_{max} 240 nm (ε 11,800)

PMR (CDCl₃) : 0,98 (3H, d, J = 7Hz); 1,25 (3H, s);
1,97 (3H, d, J ~ 1Hz); 3,50 (2H, q);
5,75 (1H, s ampliado) ∫ ppm.

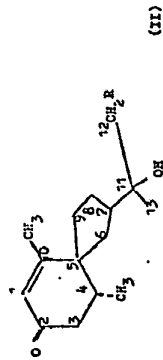
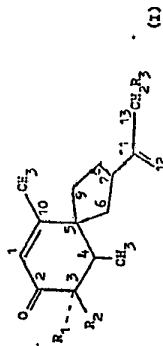
Los datos RMN ¹³C se muestran en la Tabla 1 y confirman la identificación de la aglicona A4 como 11,12-dihidroxi-espirovetiva-1(10)-en-2-ona.

Identificaciones de glucósidos

Consecuentemente, los correspondientes glucósidos G2, G3 y G4 se identifican constitucionalmente como β-D-glucosido de 3-hidroxi-espirovetiva-1 (10), 11-dien-2-ona, β-D-glucosido de 13-hidroxi-espirovetiva-1 (10), 11-dien-2-ona y β-D-glucosido de 11,12-dihidroxi-espirovetiva-1, 10-en-2-ona. Para estos glucósidos se obtuvieron datos espectrales satisfactorios y los datos de cambio químico RMN ¹³C para estos glucósidos así como para el glucósido G1 no hidrolizable, se muestran en la Tabla 1.

TABLA I

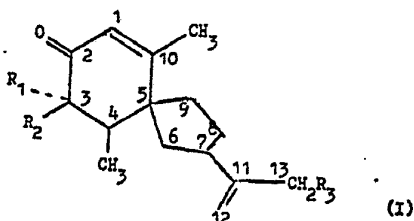
TABLA I. COMPARACION DE DATOS DE CAMBIO QUIMICO RMN ¹³C PARA GLICOSIDOS.
G1, G2, G3 Y G4 Y AGLICONAS A2, A3 Y A4 (δ ppm a partir de TMS)



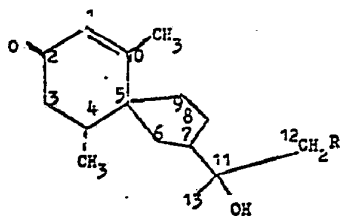
Carbomo número	G1		G2		A2		A3		G4		A4	
	(I) R ₁ = R ₂ = H	R ₁ = Oglucosa	(I) R ₁ = Oglucosa	R ₂ = R ₃ = H	(I) R ₁ = OH	R ₂ = R ₃ = H	(I) R ₁ = H	R ₂ = R ₃ = OH	R ₁ = H	R ₂ = H	(II) R = Oglucosa	(III) R = OH
1	123,7		123,5		122,0		124,7		124,6		125,5	
2	197,2		196,2		199,4		197,8		197,9		199,2	
3	79,6		79,3		74,0		42,8		42,5		42,3	
4	45,1		43,6		48,0		bajo disolvente		bajo disolvente		bajo disolvente	
5	51,6		50,5		51,7		49,6		49,8		50,1	
6	bajo disolvente		bajo disolvente		40,7		41,9		bajo disolvente		bajo disolvente	
7	45,6		46,7		47,4		41,3		45,2		46,0	
8	31,7		31,5		31,5		32,5		27,1		28,2	
9	34,9		33,2		32,8		33,7		33,4		33,7	
10	165,2		168,8		172,3		166,6		167,2		166,2	
11	146,8		147,3		147,0		147,9		71,8		73,5	
12	109,2		109,0		109,1		103,6		74,1		69,4	
13	20,7		21,2		21,5		70,5		24,0		21,9	
14	19,4		21,2		22,6		20,3		20,6		20,9	
15	9,0		13,0		12,2		15,8		15,8		15,8	
a	103,3		102,0		102,1		102,1		102,0		102,0	
b	74,0		73,5		73,5		73,5		73,6		73,6	
c	76,8		77,1		76,9		76,9		76,9		76,9	
d	70,0		70,1		70,2		70,2		70,1		70,1	
e	76,6		77,1		76,6		76,9		76,9		76,9	
f	61,0		61,1		61,1		61,1		61,1		61,1	

TABLA I

TABLA I COMPARACION DE DATOS DE CAMBIO QUIMICO RMN ¹³C PARA GLICOSIDOS G1, G2, G3 y G4 y AGLICONAS A2, A3 y A4 (δ ppm a partir de TMS)



Carbono número	<u>G1</u> (I) R ₂ - Oglucosa R ₁ = R ₃ = H	<u>G2</u> (I) R ₁ = Oglucosa R ₂ = R ₃ = H	<u>A2</u> (I) R ₁ = OH R ₂ = R ₃ = H	<u>G3</u> (I) R ₁ = R ₃ = (
1	123,7	123,5	122,0	124,7
2	<u>197,2</u>	<u>196,2</u>	199,4	197,8
3	<u>79,6</u>	<u>79,3</u>	74,0	42,8
4	<u>45,1</u>	<u>43,6</u>	48,0	bajo disc
5	51,6	50,5	51,7	49,6
6	bajo disolvente	bajo disolvente	40,7	41,9
7	45,6	46,7	47,4	bajo disc
8	31,7	31,5	31,5	32,5
9	34,9	33,2	32,8	33,7
10	<u>165,2</u>	<u>168,8</u>	172,3	166,6
11	146,8	147,3	147,0	147,9
12	109,2	109,0	109,1	109,6
13	20,7	21,2	21,5	70,5
14	19,4	21,2	22,6	20,3
15	9,0	13,0	12,2	15,8
a	103,3	102,0		102,1
b	74,0	73,5		73,5
c	76,8	77,1		76,9
d	70,0	70,1		70,2
e	76,6	77,1		76,9
f	61,0	61,1		61,1



(II)

$\frac{G3}{(I)} R_1 = R_2 = H$	$\frac{A3}{(I)} R_1 = R_2 = H$	$\frac{G4}{(II)} R = Oglucosa$	$\frac{A4}{(III)} R = OH$
$R_3 = Oglucosa$	$R_3 = OH$		

124,7	125,1	124,6	125,5
197,8	199,0	197,9	199,2
42,8	43,0	42,5	42,3
bajo disolvente	39,3	bajo disolvente	38,7
49,6	50,1	49,8	50,1
41,9	41,3	bajo disolvente	36,2
bajo disolvente	42,6	45,2	46,0
32,5	33,2	27,1	28,2
33,7	34,3	33,4	33,7
166,6	166,3	167,2	166,2
147,9	150,9	71,8	73,5
109,6	108,6	74,1	69,4
70,5	65,8	24,0	21,9
20,3	20,9	20,6	20,9
15,8	15,9	15,8	15,8
102,1		102,0	
73,5		73,6	
76,9		76,9	
70,2		70,1	
76,9		76,9	
61,1		61,1	

Los espectros de aglicona y glicósido, se midieron en CDCl_3 y D_6 -dimetilsulfóxido respectivamente.

Los átomos de carbono a-f son los del residuo $(\beta\text{-D-glucosido})$.

5 Los datos espectrales, particularmente RMN ^{13}C , del glicósido G1 fueron muy similares a los del glicósido G2. Las ligeras diferencias observadas (subrayadas en la Tabla 1) sugieren algunas variaciones menores en la estructura centrada alrededor del átomo C-3. Consecuentemente, el glicósido G1 es identificado constitucionalmente como el epímero C-3 del glucósido G2, ya que el grupo metilo del anillo y el enlace glucósido poseen, en este caso, una relación cis.

EJEMPLO 2

Evaluación del sabor de glicosido G1 - Espirovetiva-1 (10), 11-dien-3-ol-2-ona-($\beta\text{-D-glucosido}$) (Epímero 1)

15 Se mezclan 5,18 partes de un material preparado por degradación térmica de celulosa mediante calentamiento a 250° en presencia de 5 % de sulfamato amónico, hasta que se presenta una pérdida de peso superior al 10 %, con 60 partes de agua y se moltura a continuación en un desintegrador.

20 Se añaden 1,2 partes de glicerol y 0,4 partes de sulfato amónico en 20 partes de agua. Se añade una mezcla seca consistente en 3,3 partes de carbonato cálcico, 1 parte de bentonita seguido por 3 partes de carboximetilcelulosa sódica, 5,72 partes de magnesita y 0,2 partes de espirovetiva-1 (10), 11-dien-3-ol-2-ona-($\beta\text{-D-glucosido}$) (epímero 1). La lechada resultante se agita durante al menos 1 hora y a continuación se cuele sobre un secador para dar una película con un peso base en seco de 48-52 g/m^2 .

30 La película se desmenuza y se conforma a cigarrillos, evaluándose entonces el sabor de los mismos. Al fumar estos cigarrillos de ensayo, se reconoce un sabor a tabaco.

En lugar del β -D-glucósido usado en este ejemplo, puede emplearse el correspondiente galactósido.

EJEMPLO 3

Evaluación del sabor de glicosido G2 - Espirovetiva-1 (10),
5 11-dien-3-ol-2-ona- β -D-glucosido (Epímero 2)

En 60 partes de agua, se mezcla 5,18 partes de un material preparado por degradación térmicamente de celulosa mediante calentamiento a 250° en presencia de 5 % de sulfamato amónico, hasta que se presenta una pérdida de peso superior al 10%,
10 y a continuación se moltura en un desintegrador. Se añaden 1,2 partes de glicerol y 0,4 partes de sulfato amónico en 20 partes de agua. Se añade una mezcla seca consistente en 3,3 partes de carbonato cálcico, 1 parte de bentonita, seguido por 3 partes de carboximetilcelulosa sódica, 5,72 partes de magnesita y 0,2
15 partes de espirovetiva-1 (10), 11-dien-3-ol-2-ona- β -D-glucosido (epímero 2). La lechada resultante se agita durante al menos 1 hora y a continuación es colada sobre un secador para dar una película con un peso base en seco de 48-52 g/m².

La película se desmenuza y se conforma en cigarrillos, evaluándose a continuación el sabor de los mismos. Al fumar estos cigarrillos de ensayo, se reconoce un sabor a tabaco.
20

Similarmente puede reconocerse un sabor a tabaco al fumar cigarrillos preparados a partir de una composición que solamente contiene carboximetilcelulosa sódica, carga inorgánica y espirovetiva-1 (10), 11-dien-3-ol-2-ona- β -D-glucosido
25 (epímero 2).

EJEMPLO 4

Se repite el ejemplo 3 usando 0,2 partes de la aglicona del epímero 2 en lugar del glucósido de la misma. Al fumar estos cigarrillos, se observa un sabor a tabaco menos
30

pronunciado, pero reconocible.

EJEMPLO 5

Evaluación del sabor de glicosido G3 - espirovetiva-1 (10),
11-dien-13-ol-2-ona- β -D-glucosido

5 En 60 partes de agua, se mezclan 5,18 partes
de un material preparado por degradación térmica de celulosa
mediante calentamiento a 250° en presencia de 5 % de sulfamato
amónico, hasta que se produce una pérdida de peso superior al
10 %, y a continuación se moltura en un desintegrador. Se aña-
den 1,2 partes de glicerol y 0,4 partes de sulfato amónico en
10 20 partes de agua. Se añade una mezcla seca consistente en
3,3 partes de carbonato cálcico, 1 parte de bentonita, seguido
por 3 partes de carboximetilcelulosa sódica, 5,72 partes de
magnesita y 0,2 partes de espirovetiva-1 (10), 11-dien-13-ol-
15 2-ona- β -D-glucosido. La lechada resultante se agita durante
por lo menos 1 hora y a continuación es colada sobre un seca-
dor para dar una película con un peso base en seco de 48-52
g/m².

20 La película se desmenuza y se conforma en ci-
garrillos, evaluándose entonces el sabor de éstos. Se reconoce,
al fumar los cigarrillos, un sabor a tabaco.

EJEMPLO 6

25 Se repite el ejemplo 5 empleando 0,2 partes
de espirovetiva-1 (10), 11-dien-13-ol-2-ona en lugar del glu-
cósido del mismo. Al fumar los cigarrillos, se observa un sa-
bor a tabaco menos pronunciado pero reconocible.

EJEMPLO 7

Evaluación del sabor de glicosido G4 - 12-(β -D-glucosiloxi)-
espirovetiva-1 (10)-en-11-ol-2-ona

En 60 partes de agua, se mezclan 5,18 partes de un material preparado por degradación térmica de celulosa mediante calentamiento a 250° en presencia de 5 % de sulfamato amónico, hasta alcanzar una pérdida de peso superior al 10 %, y a continuación se moltura en un desintegrador. Se añaden 1,2 partes de glicerol y 0,4 partes de sulfato amónico en 20 partes de agua. Se añade una mezcla seca consistente en 3,3 partes de carbonato cálcico, 1 parte de bentonita, seguido por 3 partes de carboximetilcelulosa sódica, 5,72 partes de magnesita y 0,2 partes de 12-(β -D-glucosiloxi)-espirovetiva-1(10)-en-11-ol-2-ona. La lechada resultante se agita durante al menos 1 hora y a continuación es colada sobre un secador para dar una película con un peso base en seco de 48-52 g/m².

La película se desmenuza y se conforma en cigarrillos, evaluándose entonces el sabor de estos últimos. Al fumar estos cigarrillos de ensayo, se reconoce un sabor a tabaco.

EJEMPLO 8

Se repite el ejemplo 7 empleando 0,2 partes de espirovetiva-1(10)-en-11,12-diol-2-ona en lugar del glucósido de la misma. Al fumar los cigarrillos, se observa un sabor a tabaco menos pronunciado, pero reconocible.

EJEMPLO 9

Aislamiento y síntesis de espirovetiva-1(10), 11-dien-2-ona (solavetivona)

(a) Aislamiento de solavetivona a partir de tubérculos infectados de patata

El aislamiento de este compuesto a partir de tubérculos infectados de patata ha sido descrito por D.T. Coxon et al (Tetrahedron Letters, 34, 2921 (1974)). Durante el pre-

sente trabajo, utilizando procedimientos de Coxon, la inoculación de 250.000 partes de patatas con el hongo *Phytophthora infestans* y ulterior elaboración, proporciona 17 g de solavetivona ópticamente pura. El material es idéntico en todos los aspectos al descrito en la literatura. En la siguiente Tabla 2 se muestra una comparación de los datos espectrales RMN ¹³C.

(b) Síntesis de espirovetiva-1 (10), 11-dien-2-ona a partir de condensado de Orange Oil

El aislamiento de (+)Valenceno a partir del condensado de Orange oil y su conversión a (+)Nootkatona ha sido descrito por G.L.K.Hunter y W.B.Brogden (*Journal of Food Science* 30, 876 (1965)). La conversión de (+)Nootkatona (+)anhidro- β -rotunol ha sido descrita también (D.S. Caine y C.Chu *Tetrahedron Letters*, 703 (1974)). Estos procedimientos fueron seguidos para preparar cantidades de (+)anhidro- β -rotunol, con propiedades espectrales idénticas a las descritas en la literatura.

Reducción con litio/amoniaco de anhidro- β -rotunol

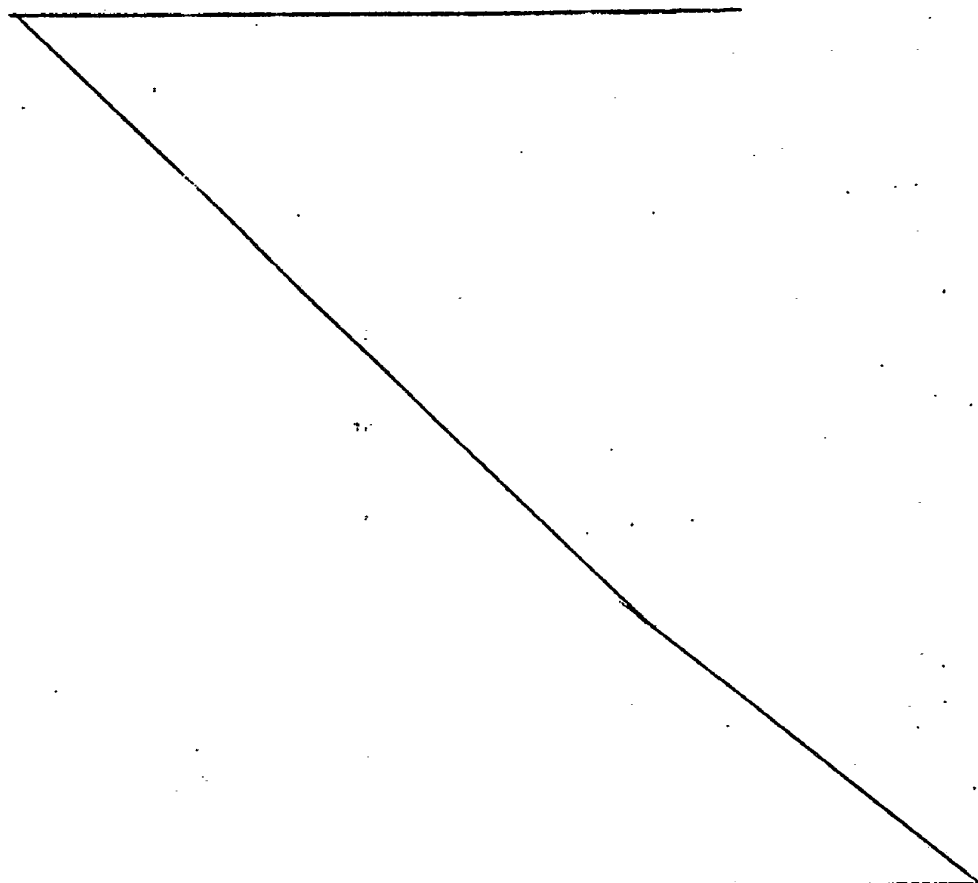
Se añaden aproximadamente 0,01 partes de litio a 60 partes de amoniaco líquido agitado y enfriado a -70^o y protegido con nitrógeno. Después de 10 minutos de agitación, se debilita el color azul, inicialmente generado. Se añaden 0,016 partes más de litio, seguido inmediatamente por la adición de una solución de 0,218 partes de (+)anhidro- β -rotunol, 0,074 partes de t-butanol y 10 partes de éter dietílico, a una velocidad tal que no se destruya la coloración azul. A la mezcla de reacción se añade 1 parte de cloruro amónico después de agitar durante 30 minutos a -70^o, y la mezcla se calienta a temperatura ambiente para separar amoniaco. Se añade agua y la mezcla resultante se extrae con éter. La fase orgánica se

somete a los tratamientos usuales de lavado, secado y evaporación para dar 0,219 partes de un residuo que contiene espirovetiva-1 (10), 11-dien-2-ona como producto principal, junto con una traza de anhidro- β -rotunol.

5

El producto purificado, obtenido por cromatografía en columna, es, según se demuestra por RMN ^{13}C , una mezcla diastereoisomérica de espirovetivona que comprende los cuatro diastereoisómeros posibles en la cantidad relativa de 1:1:3:3. Como se demuestra a partir de los datos de la Tabla 2, uno de los isómeros menores tiene características espectrales idénticas a las de la solavetivona de origen natural, lo cual es confirmado por los experimentos espectrales.

10



**TABLA 2. COMPARACION DE DATOS DE CAMBIO QUIMICO RMN ¹³C DE
ESPIROVETIVA-1(10),11-DIEN-2-ONAS**

Carbono	(-) SOLAVETIVONA		Espirovetiva-1(10),11-dien-2-onas sintéticas relación diastereoisomérica 3:3:1:1			
	Resultados de la li- teratura	Resultados presentes				
1	125,4	125,7	126,0	125,8	125,6	125,4*
2	198,4	199,1				
3	43,1	43,1				
4	39,3	39,3				
5	50,2	50,2				
6	40,9	41,0				
7	46,6	46,7				
8	32,7	32,8				
9	34,3	34,5				
10	166,1	166,6	168,5	168,1	166,9	166,5
11	146,8	147,3				
12	108,9	109,1				
13	20,8	20,9				
14	21,2	21,3				
15	15,9	16,0	16,7	16,6	16,1	15,9

Espectros registrados en CDCl₃ y los cambios químicos (δ) se expresan en ppm a partir de tetrametilsilano

*Identidad con (-) solavetivona establecida por "clavado"

EJEMPLO 10

3R y 3S Hidroxi-espirovetiva-1(10), 11-dien-2-onas

(a) A partir de Solavetivona por vía del éter enólico de trimetilsililo (véase Rubottom et al Tetrahedron Letters 1974 páginas 4319-4322).

Se prepara una solución de diisopropilamida de litio mediante la adición, bajo nitrógeno, de 4,3 partes de una solución 1,5 N de butil-litio en n-hexano a una solución agitada de 0,61 partes de diisopropilamina en 10 partes de THF seco, a -30°. Después de 10 minutos de agitación a -30°, se añade una solución de 1,09 partes de solavetivona en 20 partes de THF y la mezcla de reacción resultante se agita durante 45 minutos a -30 hasta -50°. Se añaden por separado 0,922 partes de trimetilclorosilano, mediante una jeringa, a través de una caperuza de suero, a una solución de 0,25 partes de trietilamina en 20 partes de THF seco. El hidrocloreuro de amina precipitada se consolida por centrifugado y la solución sobrenadante se añade a la solución de reacción anterior, a -30°. La mezcla de reacción se deja calentar a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añade hexano al producto de reacción y la mezcla se lava con solución de bicarbonato enfriada con hielo, seguido por agua y la fase orgánica se seca sobre sulfato sódico. La separación del disolvente, después de la filtración, proporciona 1,43 partes de un material oleoso, caracterizado como el éter enólico de trimetilsililo de solavetivona.

Se añade una solución del éter enólico de TMF en bruto en 20 partes de n-hexano a una suspensión agitada de 0,91 partes de ácido m-cloroperbenzóico en 40 partes de n-hexano, enfriado a -10°. Después de agitar durante 1 hora a -10°, la mezcla de reacción se filtra y evapora. El producto en bruto,

1,6 partes, contiene como componente principal 3-trimetilsiloxi-solavetivona.

Sin purificación, la 3-trimetilsiloxi-solavetivona en bruto se recibe en 40 partes de éter dietílico y se agita vigorosamente con 20 partes de una solución de ácido clorhídrico 1,5 N. Después de 10 horas de agitación, la mezcla se separa y la capa ácida se extracta con éter dietílico. Los extractos etéreos combinados se lavan con solución de bicarbonato sódico, seguido por agua, se seca sobre sulfato sódico y se filtra. La separación del disolvente proporciona 1,08 partes de un residuo oleoso, que tras la purificación por cromatografía en columna sobre alúmina neutra (eluyente: 15:85 de acetato de etilo:ciclohexano), proporciona 0,35 partes (30 % en total) de 3-hidroxi-espirovetiva-1 (10), 11-dien-2-ona aislado como un aceite incoloro, con las siguientes características espectrales:

MS : M^+ 234 ($C_{15}H_{22}O_2$); m/e 219, 216, 205, 176, 161, 148, 133, 109, 108, 91, 79, 68, 67, 41, 39.

IR (CCl_4) : 3490, 3080, 1680, 1645, 1610, 885 cm^{-1}

UV (EtOH) : λ 240 nm ($\epsilon = 10.200$).

El espectro FMR ($CDCl_3$) indica que la muestra es una mezcla de epimeros C-3, uno de los cuales es idéntico a la aglicona A2, aislada, después de hidrólisis, de fracciones de tabaco. Los datos de cambio químico RMP (δ ppm a partir de TMS) y sus correspondencias, se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3

Atomo de carbono al cual están unidos los protones	Posición cresta (δ)	
	SA2	SA1
1	5,86	5,85
3	3,85 (J = 12,3 Hz)	4,55 (J = 5,0 Hz)
4	~2,6	~2,3
7	~2,3	probablemente ~ 2,3
12	4,76	4,78
13	1,77	1,77
14	2,03	1,96
15	1,22 (J = 7,0 Hz)	0,82 (J = 7,0 Hz)
6, 8, 9	1,4 - 2,1	1,4 - 2,1

El espectro H indica también que la relación de epímeros SA1:SA2 es del orden de 1:2. Los estudios RMN ¹³C confirman esta relación y los correspondientes datos del cambio químico se muestran en la siguiente Tabla 4. No se lleva a cabo ningún intento para separar los epímeros en esta etapa.

(b) A partir de solavetivona mediante reacción complejante con peróxido de molibdeno (véase Vедиjs Journal of the American Chemical Society 1974 página 5944).

Se prepara una solución de diisopropilamida de litio añadiendo 4,3 partes de una solución 1,5 N de butil-litio en n-hexano a 0,61 partes de diisopropilamina en 10 partes de tetrahidrofurano seco, a -40°, con agitación bajo nitrógeno. Después de 10 minutos de agitación a -40°, se añade una solución de 0,9 partes de solavetivona en partes de THF seco y la solución se agita a -40° durante 30 minutos. Después de enfriar adi-

5 cionalmente a -70° , se añaden 2,82 partes de peróxido de molibdeno en polvo (el complejo $\text{MoO}_5 \cdot \text{Py} \cdot \text{HMPA}$; utilizándose la abreviatura MoOPH) y la mezcla se agita durante 1 hora a -70° . La mezcla se deja calentar a temperatura ambiente, se añade agua y la mezcla se extracta con éter. Los extractos combinados se lavan con 5 % de carbonato sódico, 5 % de solución de HCl y agua, se seca y el disolvente se separa después de la filtración. El residuo oleoso, 0,76 partes, se cromatografía sobre alúmina neutra (eluyente:15:85 de acetato de etilo:ciclohexano) para dar 0,22 partes de 3-hidroxi-solavetivona (rendimiento 20 %).

10 El material exhibe las características espectrales del producto obtenido por la vía (a). Sin embargo, los datos H y ^{13}C indican que la relación de epímeros SA1:SA2 en este producto, es de 1:3.

EJEMPLO 11

3R y 3S-(β -D-glucosiloxi)-espirovetiva-1(10), 11-dien-2-onas (G1 y G2 sintéticas - designadas SG1 y SG2)

20 A una solución agitada de 0,47 partes de 3-hidroxi-espirovetiva 1(10), 11-dien-2-onas (SA1 y SA2) sintéticas en 50 partes de 1,2-dicloroetano seco, se añade 1,8 partes de carbonato de plata en polvo recientemente preparado. El sistema se inunda con nitrógeno y se calienta a reflujo. El volumen de la mezcla de reacción se reduce a la mitad por destilación y se añade un cristal de yodo. Se añaden gota a gota 2,25 partes de bromuro de 2,3,4,6-tetra-O-acetil- α -D-glucopiranosilo en 300 partes de 1,2-dicloroetano, a la solución agitada, en un periodo de 3 horas, durante cuyo tiempo el disolvente se deja destilar a una velocidad aproximadamente igual. Se añaden gota a gota otras 200 partes de 1,2-dicloroetano, con separación si-

multánea por destilación. La mezcla de reacción se filtra y el disolvente se separa para dar 2,9 partes de un residuo siruposo.

Este residuo se disuelve en 350 partes de metanol y se trata con una solución de 2,9 partes de bicarbonato potásico en 120 partes de agua. La mezcla de reacción se inunda con nitrógeno y se deja entonces reposar a temperatura ambiente durante 5 días. La solución se concentra para separar el metanol y la fase acuosa se extrae secuencialmente con (i) éter, (ii) cloroformo, (iii) cloroformo:metanol (9:1) y (iv) cloroformo:metanol (2:1). La cromatografía líquida a elevada velocidad detecta los glucósidos deseados en las fracciones (ii) y (iii), que tras la liofilización proporcionan 0,13 partes de material amorfo (rendimiento global: 16 % aproximadamente). La cromatografía líquida a presión, preparativa (fase:sílice; sistema disolvente:dicloroetano (85), acetonitrilo (8,5), etanol (8,5), agua (0,6)), proporciona la resolución de esta fracción y se obtienen 0,04 partes de glucósido SG1 y 0,05 partes de glucósido SG2, en forma de sólidos incoloros liofilizados.

Los tiempos de retención (es decir TMS/GC y HSLC) de SG1 y SG2 están muy de acuerdo con aquellos de los glucósidos de origen natural G1 y G2 respectivamente. Se obtienen también datos espectrales satisfactorios, mostrándose en la Tabla 4 los datos de cambio químico RMN ¹³C.

EJEMPLO 12

11R y 11S-12-dihidroxi-espirovetiva-1(10),-en-2-onas

Se añaden 0,5 partes de tetróxido de osmio en 25 partes de éter dietílico a una solución de 0,335 partes de solavetivona en 25 partes de éter dietílico. La solución se mantiene a 0° durante 2 días. El disolvente se separa y se añaden 40 partes de etanol. El éster osmato se disocia por calentamiento en un

baño de agua con una solución de sulfito sódico (8 partes en 80 partes de agua). El precipitado se separa por filtración y se extracta con etanol caliente. Los filtrados combinados se extractan con cloroformo y la fase orgánica se lava y seca del modo usual. La separación del disolvente proporciona 0,32 partes de un residuo oleoso, que se cromatografía sobre alúmina neutra (eluyente:cloroformo:hexano, 1:1), para dar 0,26 partes (rendimiento 67 %) de 11,12-dihidroxi-espirovetiva-1(10),-en-2-ona, como un aceite viscoso incoloro. El producto muestra las siguientes características espectrales:

MS : M^+ 252 ($C_{15}H_{24}O_3$); m/e 221, 161, 137, 107, 91, 84, 79, 75, 44, 43 (100%) 41.
IR (neto) : 3430, 1655, 1610, 1045 cm^{-1} .
UV (EtOH) : λ max 243 nm ($\epsilon = 14.000$)
FMR ($CDCl_3$) : 0,96 (3H, d, J = 7Hz), 1,17 y 1,20 (ambos 3H, s, indicando una mezcla aproximadamente igual de epímeros); 1,95 (3H, d, J = 1Hz); 3,45 (2H, q); 5,75 (1H, s ampliado) δ ppm.
 ^{13}C RMN ($CDCl_3$) : 199,6, 167,3 y 167,5, 125,5 y 125,6, 73,7, 69,4, 50,2 y 49,9, 46,1, 42,9, 38,7 y 38,5, 36,3 y 37,0, 33,9 y 34,1, 28,3 y 27,4, 21,9 y 21,7, 21,1, 15,9 δ ppm.

El examen de las intensidades relativas de las crestas indica que el producto es una mezcla 1:1 aproximadamente de los epímeros C-11, es decir 11-R y 11-S-12-dihidroxi-espirovetiva-1(10),-en-2-onas.

EJEMPLO 13

11R y 11S-hidroxi-12(β -D-glucosiloxi)-espirovetiva-1(10), -en-2-onas (SG4 y epímero)

A una solución agitada de 0,25 partes de 11,12-dihi-

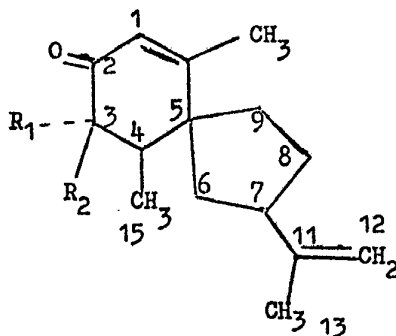
droxi-espirovetiva-1(10), -en-2-onas sintéticas en 25 partes de 1,2-dicloroetano seco, se añaden 0,9 partes de carbonato de plata en polvo recientemente preparado. El sistema se inunda con nitrógeno y se calienta a reflujo. El volumen de la mezcla de reacción se reduce a la mitad por destilación y se añade un cristal de yodo. Se añaden gota a gota, a la solución agitada, 1,13 partes de bromuro de 2,3,4,6-tetra-O-acetil-alfa-D-glucopiranosilo en 150 partes de 1,2-dicloroetano, en un periodo de 3 horas, durante cuyo tiempo el disolvente se deja destilar a una velocidad aproximadamente igual. Se añaden gota a gota otras 100 partes de 1,2-dicloroetano con separación simultánea por destilación. La mezcla de reacción se filtra y el disolvente se separa para dar 1,3 partes de un residuo siruposo. Este residuo se disuelve en 175 partes de metanol y se trata con una solución de 1,3 partes de bicarbonato potásico en 60 partes de agua. La mezcla de reacción se inunda con nitrógeno y se deja reposar entonces a temperatura ambiente durante 5 días. La solución se concentra para separar metanol y la fase acuosa se extracta secuencialmente con (i) éter, (ii) cloroformo, (iii) cloroformo:metanol (9:1) y (iv) cloroformo:metanol (2:1). Los glucósidos requeridos se detectan en las fracciones (ii) y (iii) por cromatografía líquida de alta velocidad. Estas fracciones son combinadas y liofilizadas para dar 0,8 partes de 11-hidroxi-12-(β -D-glucosilo)espirovetiva-1(10), -en-2-onas (rendimiento global 19 % aproximadamente). Los datos RMN ^{13}C de este material mostrados abajo, confirman las correspondencias e indican la presencia de ambos epímeros C-11 en cantidades aproximadamente idénticas.

^{13}C RMN (D_6 - DMSO) : 197,8, 167,3, 124,6, 103,5, 76,8, 76,8, 74,0 y 73,1, 73,6, 71,6 y 71,3, 70,1, 61,2, 49,5, 45,3, 42,7, 33,3, 26,8, 23,8 y 23,1, 20,5 y 15,6 δ ppm.

Los átomos de carbono 4 y 6 fueron enmascarados por resonancias disolventes.

Tabla 4

Comparación de datos de cambio químico RMN ^{13}C para agliconas sintéticas SA1, SA2 y glucósidos sintéticos SG1 y SG2 (δ ppm a partir de TMS)



Carbono Número	SA1	SA2	SG1	SG2
	R ₁ = H R ₂ = OH	R ₁ = OH R ₂ = H	R ₁ = H R ₂ = OGlucosa	R ₁ = Oglucosa R ₂ = H
1	122,8	122,0	124,0	123,6
2	199,2	199,4	197,6	196,3
3	74,0	74,0	79,9	79,5
4	45,7 δ 46,5	48,0	45,3	43,6
5	51,9	51,9	51,8	50,5
6	40,2	40,6	bajo disolvente	bajo disolvente
7	45,7 δ 46,5	47,4	45,8	46,7
8	32,0	31,5	31,8	31,9
9	36,1	32,8	35,1	33,3
10	167,0	172,4	165,7	168,8
11	147,0	147,0	147,1	147,4
12	109,3	109,1	109,4	109,5
13	21,3	21,5	21,0	21,2
14	20,3	22,6	19,7	21,2
15	8,3	12,3	9,3	13,0
a			103,6	102,0
b			74,3	73,5
c			77,0	76,9
d			70,1	70,1
e			77,0	76,9
f			61,2	61,0

Los espectros de aglicona y glucosido fueron medidos en CDCl_3 y D_2O respectivamente.

Los átomos de carbono a - f son aquellos del residuo β -D-glucósido.

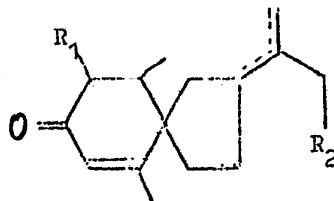
5

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

REIVINDICACIONES

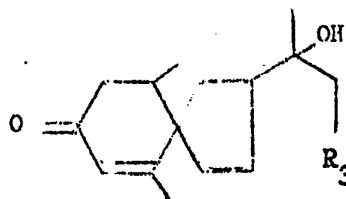
- 32 -

1.- Procedimiento para preparar espirovetivonas, de fórmulas:



5

en la que uno de los radicales R_1 y R_2 es hidrógeno y el otro representa un grupo hidroxilo o un grupo glicosiloxi -OX en donde X es el radical de un mono- o disacarido, y las líneas de trazos representan posiciones opcionales para un doble enlace; o de fórmula:



10

en la que R_3 representa un grupo hidroxilo o un grupo glicosiloxi -OX en donde X se define como anteriormente; caracterizado porque comprende O-acilar un mono- ó di-sacarido para convertirlo a un derivado funcional que es reactivo hacia los grupos hidroxilo; hacer reaccionar el producto resultante con un compuesto de hidroxí-espirovetivona mono- ó di-insaturado; e hidrolizar los grupos O-acilo del producto.

15

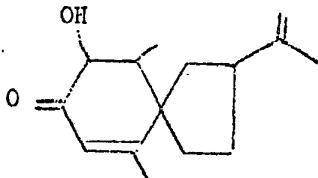
2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el mono-sacarido es glucosa.

3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado

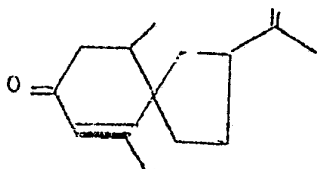
porque la glucosa se convierte a bromuro de tetraacetoxiglucosilo.

5

4.- Procedimiento según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque para preparar una espirovetivona de fórmula:



se trata un enolato de fórmula:



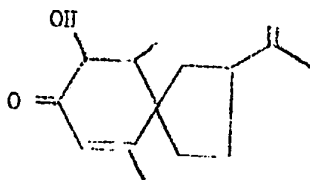
10

con un trimetilhalosilano, para producir un éter de trimetilsililo, se hace reaccionar este producto con un ácido percarboxílico orgánico y se hidroliza el producto para eliminar el grupo trimetilsililo del mismo.

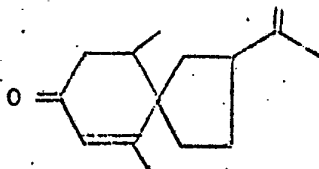
15

5.- Procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado porque el trimetilhalosilano es trimetilclorosilano y el ácido percarboxílico orgánico es ácido m-cloroperbenzoico.

6.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque para preparar una espirovetivona de fórmula:



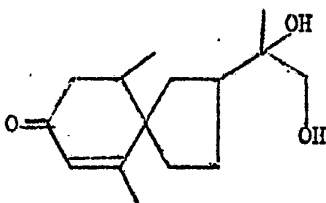
se trata un enolato de un compuesto de fórmula:



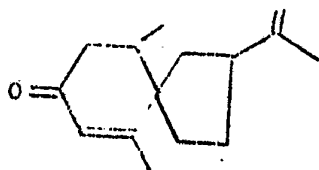
con un complejo formado a partir de un peróxido de molibdeno, una amina terciaria orgánica y una hexametilfosforamida.

5

7.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque para preparar una espirovetivona de fórmula:



se trata un compuesto de fórmula:



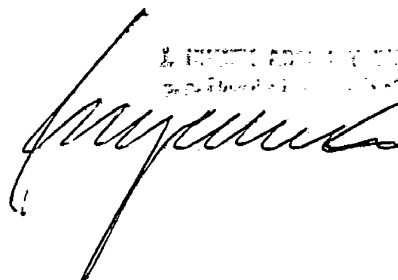
10

con tetróxido de osmio para formar un éster osmato y se disocia el producto para disociar los 1,2-ésteres osmato y formar con ellos el correspondiente 1,2-diol.

8.- Procedimiento para preparar espirovetivonas,
tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memo-
ria.

5 Esta Memoria consta de 35 hojas escritas a máquina
por una sola cara.

Madrid,
IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED.


A. HENRI...
...
...