

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE CC. QUÍMICAS
Departamento de Química Orgánica I



**SÍNTESIS ESTEREODIVERGENTE DE CARBA-
AZÚCARES Y DERIVADOS A PARTIR DE D-MANOSA**

**MEMORIA PRESENTADA PARA OPTAR AL GRADO DE
DOCTOR POR Eduardo Moreno Saavedra**

Bajo la dirección de los Doctores:
José Cristóbal López Pérez
Ana María López Gómez

Madrid, 2001

ISBN: 84-669-1836-1

ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS.

Ac	Acetilo
AcOEt	Acetato de etilo
AIBN	α - α azabisisobutironitrilo
DIBAL	Hidruro de di-isobutilaluminio
DMAP	N,N-Dimetilaminopiridina
DMF	Dimetilformamida
Equiv.	Equivalentes
FTBA	Fluoruro de tetrabutilamonio trihidratado
H/A	Hexano/ Acetato de etilo
Me	Metilo
NOE	Nuclear Overhauser Effect
Pir.	Piridina
PPTS	Ácido p-toluensulfónico-piridinium.
t. a.	Temperatura ambiente
TBDMS	tert-butildimetilsililo
THF	tetrahidrofurano
TLC	Cromatografía en capa fina
TPS	tert-butildifenilsililo

CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS.	1
1. INTRODUCCIÓN.	3
1.1 Importancia biológica de los carbohidratos.	3
1.2 Miméticos de carbohidratos.	4
1.3 Propiedades biológicas de los carba-azúcares.	8
1.4 Síntesis de carba-azúcares.	15
1.4.1 Síntesis de carba-azúcares que no parten de carbohidratos.	15
1.4.2 Síntesis de carba-azúcares que parten de carbohidratos.	25
1.4.2.1 Métodos no radicálicos.	25
1.4.2.2 Métodos radicálicos.	31
2. OBJETIVOS Y ESQUEMA RETROSINTÉTICO.	37
CAPÍTULO 2: SÍNTESIS DE LOS PRECURSORES DE CICLACIÓN.	41
1. INTRODUCCIÓN.	43
1.1 Empleo de fenil-clorotionocarbonato como generador de radicales.	43
1.2 Empleo de un grupo alquino como aceptor del radical.	46
2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.	48
CAPÍTULO 3: CICLACIONES RADICALICAS.	61
1. INTRODUCCIÓN.	63
1.1 Ciclaciones radicálicas 6-exo.	64

1.2	Ciclaciones de radicales incorporados a sistemas cíclicos	67
2.	RESULTADOS Y DISCUSIÓN.	70
2.1	Ciclaciones radicalicas 6-exo-dig.	70
2.2	Estereoquímica de las ciclaciones.	74
2.3	Estereoquímica en C-7.	81
 CAPÍTULO 4: SÍNTESIS DE CARBA-AZÚCARES POR DESOXIGENACIÓN EN C-4.		 85
1.	INTRODUCCIÓN.	87
1.1	Desoxigenación de alcoholes secundarios.	87
2.	RESULTADOS Y DISCUSIÓN.	89
2.1	Síntesis de carba-azúcares de la serie D por desoxigenación en C-4: Síntesis del pentaacetato de 5a-carba-β-D-carba-manopiranososa.	89
2.1.	Síntesis de carba-azúcares de la serie L por desoxigenación en C-5a: Síntesis de los pentaacetatos de 5a-carba- α y β-L-gulopiranosas.	95
 CAPÍTULO 5: SÍNTESIS DE CARBA-AZÚCARES POR DESOXIGENACIÓN EN C-4.		 99
1.	INTRODUCCIÓN.	101
2.	RESULTADOS Y DISCUSIÓN.	104
2.1	Intentos por controlar la estereoquímica en el hidroxilo sobre C-1.	104

2.2	Síntesis de carba-azúcares de la serie L por desoxigenación en C-4: Síntesis del pentaacetato de 5a-carba- β -L-talopiranososa.	107
2.3	Síntesis de carba-azúcares de la serie D por desoxigenación en C-4.	109
2.3.1	Síntesis del pentaacetato de 5a-carba- α -D-alopiranososa.	110
2.3.2	Síntesis de los pentaacetatos de 5a-carba- α -D-galacto- y 5a-carba- α -D-gluco-piranosas.	113
 CAPÍTULO 6: CONCLUSIONES.		 123
 CAPÍTULO 7: PARTE EXPERIMENTAL.		 127
 1.	 MATERIALES Y MÉTODOS.	 129
1.1	Técnicas y aparatos.	129
1.2	Disolventes y reactivos.	131
1.3	Procedimientos generales.	131
 2.	 PARTE EXPERIMENTAL DEL CAPÍTULO 2.	 134
 3.	 PARTE EXPERIMENTAL DEL CAPÍTULO 3.	 160
 4.	 PARTE EXPERIMENTAL DEL CAPÍTULO 4.	 178
4.1.	Síntesis del pentaacetato de 5a-carba- α -D-manopiranososa.	178
4.2.	Síntesis del pentaacetato de 5a-carba- α -L-gulopiranososa.	185
4.3.	Síntesis del pentaacetato de 5a-carba- β -L-gulopiranososa.	192
 5.	 PARTE EXPERIMENTAL DEL CAPÍTULO 5.	 198

5.1.	Síntesis del pentaacetato de 5a-carba- β -L-talopiranososa.	198
5.2.	Síntesis del pentaacetato de 5a-carba- α -D-alopiranososa.	203
5.3.	Síntesis del pentaacetato de 5a-carba- α -D-galactopiranososa.	213
5.4.	Síntesis del pentaacetato de 5a-carba- α -D-glucopiranososa.	222

Esta memoria ha sido realizada en el Departamento de Productos Naturales del Instituto de Química Orgánica del Consejo Superior de Investigaciones Científicas bajo la dirección de los Dres. José Critóbal López Pérez y Ana María Gómez López, a quienes deseo agradecer sinceramente el haber depositado su confianza en mí para la realización de este trabajo, así como el apoyo y dedicación prestado.

Además, quiero agradecer a los Dres. Benjamín Rodríguez y Serafín Valverde su acogida en el departamento, así como a todo el personal del mismo, a Amparo Hernández y a los Dres. Carmen de la Torre y Bernardo Herradón.

Deseo expresar mi agradecimiento al Dr. Nazario Martín León, Profesor del Departamento de Química Orgánica de la Universidad Complutense de Madrid, por haber aceptado ser el tutor de esta Tesis Doctoral.

También quiero expresar mi agradecimiento a todos mis compañeros con los que he compartido horas de laboratorio. Sin ellos las horas de trabajo hubieran sido más largas y penosas, y quisiera agradecerles los buenos momentos pasados con ellos: Mercedes, Lola, Isa, Antonella, Gerardo, Ana, Clara, Lina, Amparo, Sara, Patricia, Gema, Marina, Francisco, Marta, Nacho, Natalia, Sandra, Almudena, Felix y Quique.

De igual manera me gustaría agradecer a mis amigos su apoyo prestado en todo momento: Paco, Sergio, Carlos, Raúl, Cana y Pedro. Por la misma razón a mi familia, por su apoyo constante a mis padres y muy especialmente a mi hermano por su ayuda y paciencia, y a Sonia también. Por último, y muy especialmente quisiera agradecer a Raquel por su apoyo, cariño y paciencia en todo momento.

1. INTRODUCCIÓN.

1.1. Importancia biológica de los carbohidratos.

Desde hace varias décadas los carbohidratos han dejado de ser considerados como meras estructuras de sostén (es el caso de la quitina en animales y la celulosa en vegetales) y como estructuras de reserva (como el glucógeno en animales y almidón en vegetales) para ser considerados compuestos de gran importancia en determinados procesos biológicos. Como consecuencia de ello, se ha desarrollado una nueva disciplina que se encarga del estudio de dichos procesos biológicos en los que intervienen los carbohidratos, y que se ha denominado glicobiología¹.

Los oligosacáridos se encuentran en la superficie externa de las células formando glicoconjugados², que pueden ser glicoproteínas o glicolípidos, dependiendo de la naturaleza del aglicón unida al azúcar.

Además, los oligosacáridos son excelentes portadores de información debido a su gran diversidad estructural, en la que hay que contar no sólo con el número y posición de cada monómero, sino también con la posición del enlace glicosídico, configuración del carbono anomérico y del resto de carbonos, así como la presencia o no de ramificaciones. En el caso de las proteínas y ácidos nucleicos, los otros dos tipos de moléculas que portan información, la transmisión de ésta se realiza exclusivamente a través del número y secuencia de los distintos monómeros, lo que convierte a los carbohidratos en las moléculas que mayor densidad informativa admiten por unidad estructural.

(1) R.A. Dwek, *Chem. Rev.* **1948**, 96, 683.

(2) B.G. Davis, *J. Chem. Soc., Prekin Trans 1* **1999**, 32, 15.

Por un lado se puede citar su interacción específica con numerosos receptores³, muchos de ellos proteínas, regulando fenómenos tan distintos como el desarrollo neuronal, la fertilización, la embriogénesis y el transporte de hormonas, enzimas o anticuerpos⁴. Así de esta manera, la respuesta inmunológica del organismo⁵ frente a un agente externo depende de la interacción de carbohidratos con proteínas. Al haber infección, las células endoteliales de los capilares sanguíneos son estimuladas para expresar en su superficie E y P-selectinas, las cuales reconocen al oligosacárido sialilLewis X (sLe^x) presente en la membrana exterior de los glóbulos blancos, posibilitando la fijación de los mismos.

Por otra parte, el reconocimiento específico de carbohidratos es el causante de un alto número de procesos infecciosos e inflamatorios, ya que éstos pueden ser receptores de toxinas, virus y bacterias^{1,4c,6}. Es el caso del ácido siálico que permite al virus de la gripe su fijación a la membrana celular de su huésped.

También es conocido que las células cancerígenas presentan en su superficie celular una mayor concentración de los antígenos sLe^x y sLe^a, siendo su reconocimiento por lectinas el responsable de la metástasis cancerígena⁷.

1.2. Miméticos de carbohidratos.

Debido a los numerosos procesos en que intervienen, los oligosacáridos podrían ser compuestos de gran utilidad con fines terapéuticos. Sin embargo, su empleo presenta dos graves inconvenientes, las dificultades que ofrece su síntesis y su escasa estabilidad.

(3) K.J. Yanema, C.R. Bertozzi, *Curr. Opin. Cell. Biol.* **1998**, *2*, 49-61.

(4) **a** P. Sears, C.H. Wong, *Cell. Mol. Life Sci.* **1998**, *54*, 223; **b** H. Lis, N. Sharon, *Eur. J. Biochem.* **1993**, *218*, 1; **c**: A. Varski, *Glycobiology* **1993**, *3*, 97.

(5) **a** A. Varski, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1994**, *91*, 7390; **b** C.A. Ryan, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1994**, *91*, 1; **c** M. Medal, S. Mouritsen, K. Bock en Carbohydrate Antigenes, P.J. Garegg, A.A. Lindberg, Eds., ACS Symposium Series 519, American Chemical Society: Washington DC, **1993**, p.19.

(6) **a** T. Boren, P. Falk, K.A. Roth, G. Larson, S. Normark, *Science* **1993**, *262*, 1892; **b** P.M. Simon, P.L. Goode, D. Zopf, *Infect. Immun.* **1997**, *65*, 750.

(7) T. Feizi T, *Curr. Opin. Struct. Biol.* **1993**, *3*, 701.

La dificultad de la síntesis de estos compuestos radica en que a pesar de los grandes esfuerzos que se están realizando para un total control de la reacción de glicosidación⁸, ésta todavía presenta problemas de estereo y regioselectividad. A estos factores hay que añadir el alto número de grupos hidroxilo de reactividad similar que presentan los carbohidratos, y que obligan al empleo de numerosas etapas de protección y desprotección⁹, con lo que las síntesis resultan largas y tediosas.

Respecto al segundo punto hay que destacar que este tipo de compuestos son susceptibles de biodegradación, pudiendo ser hidrolizados por el pH ácido del estomago y por la presencia de glicosidasas. Por lo tanto, en su posible uso como fármaco estaría descartada su administración por vía oral.

De ahí que en los últimos años se busquen análogos a estos compuestos que mimeticen el comportamiento de los sustratos naturales evitando los inconvenientes anteriormente mencionados. Este tipo de compuestos, denominados glicomiméticos por Hanessian¹⁰, deben ser más estables en medios fisiológicos y/o ser más accesibles desde el punto de vista sintético. Además se pretende no variar su afinidad por el centro activo de las enzimas, y que posean la misma o superior actividad biológica, pudiendo así ser empleados como fármacos.

En el metabolismo de los oligosacáridos actúan las glicosidasas y glicosiltransferasas, enzimas responsables de la ruptura y formación de enlaces glicosídicos respectivamente.

(8) **a** A.F. Bochkov, J.E. Zaikov, *Chemistry of the O-Glycosidic bond*; Pergamon Press: Oxford **1979**; **b** K. Toshima, K. Tatsuta, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1503; **c** D.M. Whitfield, S.P. Douglas, *Glycoconjugate J.* **1996**, *13*, 5; **d** G.J. Boons, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 1095.
(9) T.W. Greene, P.G. Wutz, *Protective Groups in Organic Synthesis*; Wiley: Nueva York 3rd Ed. **1999**.
(10) S. Hanessian, H. Prabhanjan, *Synlett* **1994**, 868-870.

La obtención de miméticos que actúen como inhibidores de estas enzimas, no sólo facilitaría el conocimiento de gran número de rutas biosintéticas, sino que además regularía el acceso a ciertos oligosacáridos que se encuentran en varias enfermedades metabólicas (diabetes u obesidad), en procesos infecciosos y otros no deseados¹¹, como puede ser el desarrollo de células tumorales y la metástasis cancerígena¹².

Todas estas razones explican que se hayan dedicado numerosos esfuerzos a la síntesis de glicomiméticos que actúen como inhibidores de estas enzimas. La mayoría de las modificaciones han sido realizadas sobre la funcionalidad acetálica del carbono anomérico de los carbohidratos, de forma que se obtiene una mayor estabilidad frente a la ruptura de este enlace, pero sin modificar su afinidad por el centro activo de la enzima. Así, podemos encontrar la sustitución de los oxígenos endo ó exo-cíclicos del azúcar tanto por un átomo de carbono como por un heteroátomo, siendo las estructuras más habituales los C-glicósidos, los S-glicósidos, los carba-azúcares y los aza-azúcares (figura 1.1).

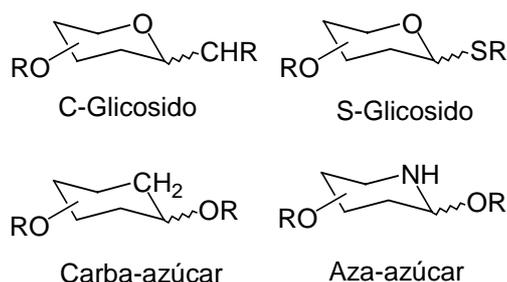


Figura 1.1

(11) **a** K. Burgess, I. Henderson I., *Tetrahedron* **1992**, 4045-4066; **b** G. Casigari, F. Zanardi, G. Rassu, P. Spanu, *Chem. Rev.* **1995**, *48*, 6285; **c** M.D. Bertozzi, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2242; **d** U. Fuhmann, E. Bause, H. Ploegh, *Biochim. Biophys. Acta* **1985**, *825*, 95-110.

(12) **a** S. Hakomori, Y. Zhang, *Chem. Biol.* **1997**, *4*, 97; **b** R.J. Bernacki, M.J. Niedbala, W. Korytnyk, *Cancer Metastas. Rev.* **1985**, *4*, 81; **c** J.W. Dennis, *Cancer Res.* **1986**, *54*, 5131-5136; **d** R. Pili, J. Chang, R.A. Patris, *Cancer Res.* **1995**, *55*, 2920-2926.

Los C-glicosidos¹³ y los S-Glicosidos¹⁴ son compuestos en los que el oxígeno exocíclico ha sido reemplazado por un átomo de carbono o azufre respectivamente. Como consecuencia, estos compuestos presentan una mayor resistencia a la hidrólisis ácida y enzimática, pero una actividad biológica similar, e incluso en algunos casos superior a sus oligosacáridos correspondientes. Por ello se han desarrollado numerosas síntesis de C-glicosidos¹⁵ y S-glicosidos¹⁶ para su empleo como inhibidores enzimáticos y agentes terapéuticos.

En los aza-azúcares¹⁷ el oxígeno exocíclico ha sido reemplazado por un átomo de nitrógeno, y actúan como inhibidores enzimáticos en procesos antitumorales y antivirales, siendo recientemente usados contra el virus del SIDA. Se han desarrollado un gran número de síntesis de estos compuestos bien a partir de carbohidratos¹⁸ o a partir de sustratos diferentes¹⁹.

(13) **a** S. Mehta, B.M. Pinto, *Modern Methods in Carbohydrates Synthesis*; S.H. Khan, R.A. O' Neill, A. Arman, Eds., Harwood Academic Publishers: Amsterdam, **1996**, 107; **b** Y. Du, R.J. Linhart, I.R. Vlahov, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 9913-9959; **c** T. Hudlicky, D.A. Entwistle, K.K. Pitzer, A. Thorpe, *J. Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1195-1220.

(14) **a** J. Defaye, J. Gelas, *Studies in Natural Products Chemistry*; Atta-ur-Rahman, Ed. Elsevier Science Publishers: Amsterdam, **1991**, Vol. 8, 315; **b** H. Druguez, *Top. Curr. Chem.* **1997**, *187*, 85-116.

(15) **a** M.H. Postema, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 8545-8599; **b** como ejemplo: Síntesis de un trisacárido análogo del determinante de grupo sanguíneo tipo H, A. Wei, A. Haudrechy, C. Audin, H.S. Jun, N. Haudrechy-Bretel, Y. Kishi, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2160-2169.

(16) **a** T. Eisele, A. Toepfer, G. Kretzschmar, R. Schmidt, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1389-1392; **b** A. Aguilera, A. Fernández-Mayoralas, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2719-2723; **c** T. Eisele, R. Schmidt, *Liebigs Ann. Recueil* **1997**, 1303-1313.

(17) **a** Aza-sugars: Chemistry and their biological activity as anti HIV-drugs, *Carbohydr. in Drug Design* **1997**, *76*, 431-436; **b** A.B. Hungnes, A. Rudge, *J. Nat. Prod. Rep.* **1994**, 135-162; **c** M.L. Sinnott, *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 1171-1202; **c** G.W. Flete, A. Karpus, R.A. Dwek, L. Fellow, A.S. Tynms, S. Peturson, Namgoong, T.W. Rademacher, *Febs Lett.* **1988**, *237*, 128-137; **d** B. Winchester, G.W. Fleet, *J. Glycobiology* **1992**, *2*, 199-210; **c** A.D. Elbein, *Ann. Rev. Biochem.* **1987**, *56*, 497-534; **e** G. Casigari, F. Zanrdi, G. Rassu, P. Spanu, *Chem. Rev.* **1995**, *48*, 6258-6296.

(18) **a** L. Cipolla, L. Lay, F. Nicotra, C. Pangazio, L. Panza, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 4679; **b** H.S. Overkleef, J. van Wiltenburg, U.K. Pandit, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4215; **c** C.H. Wong, L. Provencher, J.A. Porco, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1492; **d** P. Zhou, H. Mohd, J.F. Honek, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 985-987.

(19) **a** T. Hudlicky, J. Rouden, H. Luna, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 985-987; **b** B.A. John, Y. Pan, A.D. Elbein, C.R. Johson, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4856; **c** A. Dondoni, P. Merino, D. Perrone, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 2939-2965.

Por último, los carba-azúcares, también llamados pseudo-azúcares, son sustratos en los que se ha reemplazado el átomo de oxígeno endocíclico por un grupo metilénico. Son altamente resistentes a la hidrólisis ácida y enzimática. Estos compuestos constituyen el tema de esta tesis doctoral, por lo que sus propiedades biológicas serán discutidas a continuación, así como los diversos métodos de síntesis que han sido desarrollados. Esta clase de compuestos son nombrados siguiendo la misma nomenclatura²⁰ que en los carbohidratos, pero anteponiendo el prefijo 'carba', el cual indicará el reemplazamiento de un heteroátomo por un átomo de carbono. Este nuevo carbono será numerado como el átomo de carbono adyacente del esqueleto de la estructura (no anomérico), y con el sufijo 'a'.

1.3. Propiedades biológicas de los carba-azúcares.

El término pseudo-azúcar, fue introducido por primera vez por McCasland²¹ y colaboradores en 1966 cuando llevaron a cabo la síntesis del primer compuesto de este tipo, la pseudo- α -DL-talopiranososa **1**. Posteriormente sintetizaron dos miembros más de esta familia de compuestos: la pseudo- β -DL-gulopiranososa **2** y la α -DL-galactopiranososa **3** (figura 1.2).

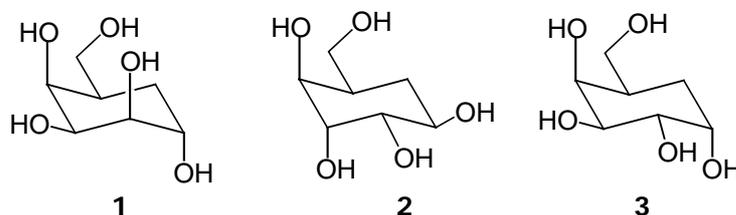


Figura 1.2

(20) a *Pure & Appl. Chem.* **1996**, *68*, 1919-2008; b *Carbohydr. Res.* **1997**, *297*, 1.

(21) a G.E. McCasland, Stanley Furuta and Louis J. Durham, *J. Org. Chem.*, **1966**, *31*, 1516; b **1968**, *33*, 2835; c **1968**, *33*, 2841.

Ya McCasland anticipó en sus trabajos originales que por su similitud con los carbohidratos naturales, las enzimas podrían incorporar este tipo de compuestos en los sistemas biológicos en lugar de los verdaderos azúcares, y que por tanto podrían mostrar una serie de actividades²². Como ejemplo valga el hecho de que el hombre no puede diferenciar un carba-azúcar de un verdadero azúcar por su sabor.

Por otra parte, en 1973 fue aislado de la fermentación de *Streptomyces* un miembro de esta familia de compuestos, la 5a-carba- α -D-galactopiranososa **3**, el cual se mostró como un débil antibiótico^{22,23}.

Anteriormente, en 1970 se había descubierto la validamicina A²⁴ (**4**), un potente antibiótico²² con una estructura de pseudo-trisacarido. La validamicina A fue aislado a partir del caldo de fermentación de *Streptomyces hygrosopicus subesp. Limoneus* y resultó poseer una potente acción en el control de ciertas plagas en la planta de arroz. Hoy en día es utilizado de forma sistemática en varios países asiáticos productores de arroz.

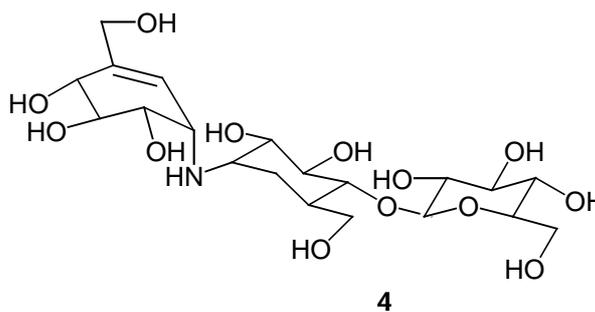


Figura 1.3

(21) **a** G.E. McCasland, Stanley Furuta and Louis J. Durham, *J. Org. Chem.*, **1966**, *31*, 1516; **b** **1968**, *33*, 2835; **c** **1968**, *33*, 2841.

(22) **a** S. Ogawa in *Carbohydrate Mimics: Concepts and Methods*, ed. Y. Chapleur, Wiley-VCH, Weinheim, **1998**, p. 87; **b** S. Ogawa in *Carbohydrates in Drug Design*, ed. Z.J. Witczak and K.A. Nieforth, Marcel Dekker, N.Y. **1997**, p. 433.

(23) T.W. Miller, B.H. Arison, G. Albers-Schogenberg, *Biotech. Bioeng.* **1973**, *15*, 1075.

(24) T. Iwasa, H. Yamamoto, M. Shibata, *J. Antibiot.*, **1970**, *32*, 595.

Posteriores estudios de aislamiento de componentes minoritarios del cultivo, o bien de degradación de la propia validamicina A, han conducido al hallazgo de importantes α -glucopiranosilaminas²⁵ de tipo carba-azúcar: validamina **5**, hidroxyvalidamina **6**, valiolumina **7** y valienamina **8** y tres antibióticos del tipo α - α disacarido unidos por puente imino²⁶: validoxylaminas A, B y G (**9**, **10** y **11** respectivamente).

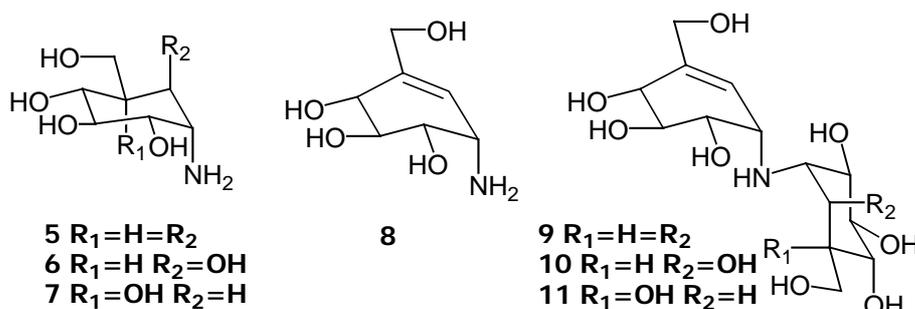
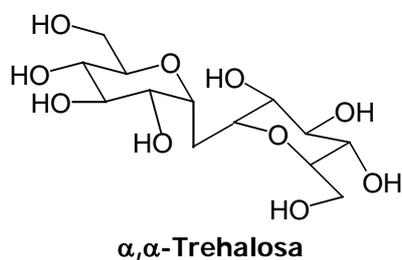


Figura 1.4

Estudios extensivos de las propiedades biológicas de la validamicina A y de su mecanismo de acción, han revelado que su componente esencial es el pseudo-disacárido de tipo α - α trehalosa, el cual posee una potente acción inhibidora contra las trehalasas.



(25) **a** S. Horii, T. Iwasa, E. Mizuta, Y. Kameda, *J. Antibiot.* **1971**, *24*, 59-63; **b** Y. Kameda, N. Asano, M. Yoshikawa, M. Takeuchi, T. Yamaguchi, K. Matsui, S. Horii, H. Fukase, *J. Antibiot.* **1984**, *37*, 1301; **c** N. Asano, Y. Kameda, K. Matsui, *J. Antibiot.* **1990**, *43*, 1039-1041.

(26) **a** N. Asano, Y. Kameda, K. Matsui, *J. Antibiot.* **1991**, *44*, 1406; **b** N. Asano, K. Tanaka, Y. Kameda, K. Matsui, *J. Antibiot.* **1991**, *44*, 1417.

Las trehalasas son enzimas capaces de hidrolizar el enlace glicosídico de la α - α trehalosa. La validoxylamina A (**9**), debido a sus características estructurales, es un doble del substrato y es probable que se una al centro activo de la enzima. Por este motivo, se han sintetizado tres carba-disacáridos tipo α - α trehalasa compuestos simétricos de validamina, valienamina y valiolumina, mostrando un poder de inhibición similar a la mostrada por la validoxylamina A, con lo que se demuestra que la parte de valienamina no es esencial para la actividad.

Varios de los amino pseudo-azúcares, citados anteriormente, provenientes de la degradación de la validamicina A poseen actividad inhibitoria de α -glicosidasas, siendo la valiolumina el que posee una mayor actividad contra la maltasa y sucrasa porcinas.

Posteriormente fue aislada la acarbosa²⁷ **12** (figura 1.5) y una serie de homólogos como potentes inhibidores de α -glicosidasas²².

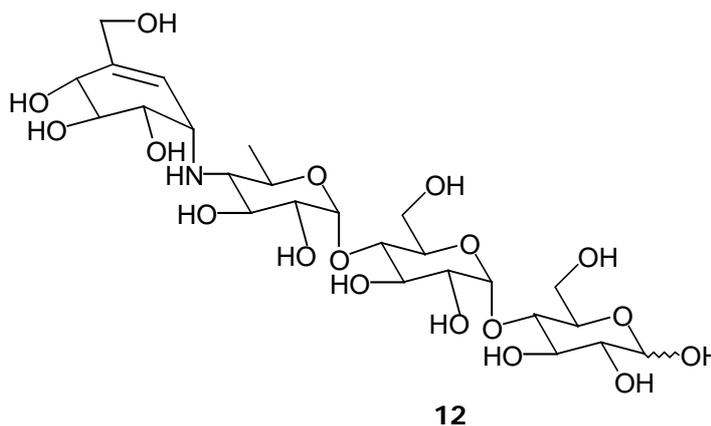


Figura 1.5

(27) D.D. Schmidt, B. Formmer, L. Junge, W. Muller, W. Wingender, E. Truscheit, D. Schafer, *Naturwissenschaften* **1977**, *64*, 535.

Su estructura esencial es el pseudo-disacárido compuesto de valienamina y 4-amino-4,6-didesoxi-D-glucopiranososa. Es un potente inhibidor de α -glicosidasas, en concreto de α -amilasas. Además se ha demostrado que dicho disacárido, denominado α -acarposina de metilo y obtenido por metanolisis del sustrato natural posee por sí sólo una potente acción inhibidora de α -glucosidasas. La parte del azúcar puede ser remplazada por estructuras más simples sin afectar a la actividad, y en algunos casos incrementarla, como es el caso del 6-hidroxil análogo²⁸.

También se descubrió como el número de azúcares presentes en estos pseudo-oligosacáridos determina la enzima a inhibir. Así se observó que la inhibición de sucrasas es máximo con homólogos de la acarposina con cuatro o cinco unidades de glucosa, mientras que la inhibición de amilasas se produce con homólogos que contengan hasta dos residuos de glucosa.

Hoy en día, la acarposina es usada como un medicamento terapéutico para el control de la diabetes, y está comercializada con el nombre de GLUCOBAY®.

Otra estructura de gran interés es el ciclofelitol, **13** (figura 1.6), el cual fue aislado del cultivo de un hongo, *Phellinus sp.*, en 1989 por el grupo de Umezawa²⁹. Su estructura es de pseudo-D-glucopiranososa con una función β -epóxido entre las posiciones de C1 y C5a.

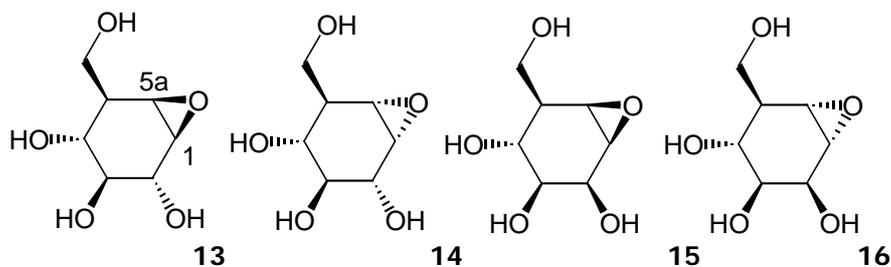


Figura 1.6

El ciclofelitol es un potente inhibidor de β -glucosidasas, más eficaz incluso que los ya bien conocidos castanospermina, 1-desoxynojirimicina y nojirimicina, y también se muestra como un potencial agente terapéutico contra el virus del HIV y contra determinados procesos de metástasis³⁰.

Su semejanza con los verdaderos azúcares hace posible la formación de enlaces irreversibles con el centro activo de la enzima, y para ello se cree que es crucial la orientación β de su función epóxido y su conformación de semisilla. Su isómero no natural, el epiciclofelitol **14**, muestra una moderada actividad inhibidora de α -glucosidasas^{30e}, y de la misma manera se han sintetizado estructuras análogas con configuración de pseudo-D-manosa, **15** y **16**, presentando una débil actividad^{30b,d} inhibidora de manosidasas.

Más recientemente, en 1994 Vertesy y colaboradores³¹ aislaron la salbostatina **17** como un nuevo inhibidor de trehalasas.

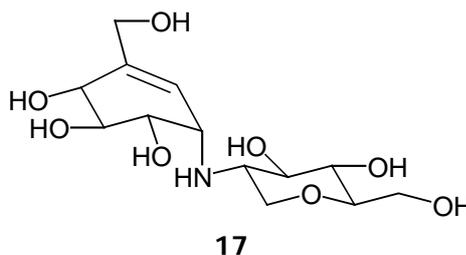


Figura 1.7

(28) **a** Y. Shibata, Y. Kosuge, T. Mizukoshi, S. Ogawa, *Carbohydr. Res.* **1992**, *228*, 377-398; **b** S. Ogawa, D. Aso, *Carbohydr. Res.* **1993**, *250*, 177-184.

(29) S. Atsumi, K. Umezawa, H. Iinuma, H. Naganawa, H. Nakamura, Y. Iitaka, T. Takeuchi, *J. Antibiotic.* **1990**, *43*, 2349.

(30) **a** D.H.R. Barton, P. Dalko, S.D. Gero, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2471; **b** T. Shing, V. Tai, *Chem. Commun.* **1993**, 995; **c** K. Sato, M. Bokura, H. Moriyama, T. Igarashi, *Chem. Lett.* **1994**, 37-40; **d** T. Shing, V. Tai, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1994**, 2017; **e** M. Jung, T. Choe, *J. Org. Chem.* **1995**, 3280-3281; **f** J.L. Aceña, E. de Alba, O. Arjona, J. Plumet, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3043-3044; **g** J.L. Aceña, O. Arjona, J. Plumet, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3360.

(31) L. Vertesy, H.W. Fehlhaber, A. Schulz, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 1844-1845.

En los últimos años han aparecido una serie de productos, que aun sin poseer estrictamente la estructura de carba-azúcar, sí están directamente relacionadas con esta familia de compuestos (figura 1.8). Entre ellos, por ejemplo, se podrían nombrar las gabosinas **18**³², (gabosina A) que posee una funcionalidad de cetona α - β insaturada, actúan como inhibidores de glioxilasas y están presentes en varios antibióticos naturales. Otros ejemplos son los carba-azúcares anulados **19**³³, presentando alguno de ellos una potente y específica acción inhibitoria de glicosidasas y los análogos carbociclos del lípido **X 20**³⁴.

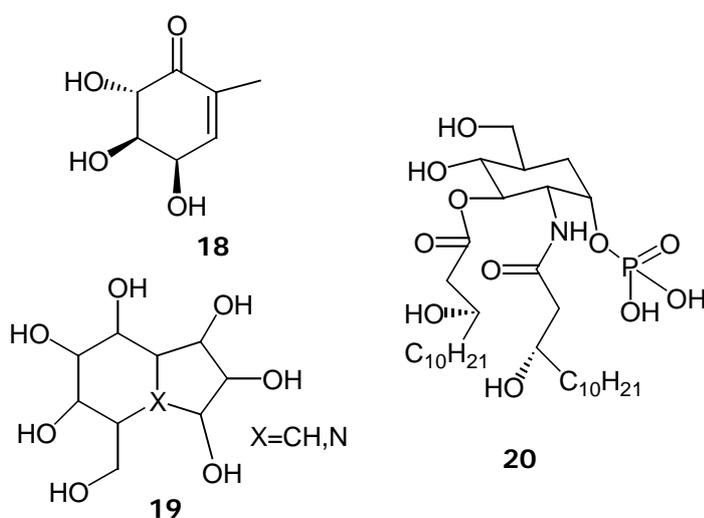


Figura 1.8

(32) **a** G. Bach, S. Breiding-Mack, S. Grabley, P. Hammann, K. Hutter, R. Thiericke, H. Uhr, J. Wink, A. Zeek, *Liebigs Ann. Chem.* **1993**, 241-250; **b** B. Lygo, M. Swiatyj, H. Trabsa, M. Voyle M, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 4197; **c** A. Lubineau, I. Billault, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 5668; **d** C. Frederick, M. Harol, H.B. Wood, B. Ganem, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 2031.

(33) **a** G. Metha, S.D. Reddy, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 9137; **b** G. Metha, D.S. Reddy, S.S. Ramesh, U. Tatu, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 9141.

(34) **a** M. Miyamoto, M.L. Baker, M.D. Lewis, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 3725; **b** S. Augy-Dorey, P. Dalko, S.D. Gero, B. Quiclet-Sire, J. Eustache, P. Stutz, *Tetrahedron* **1993**, 49, 7997.

1.4. Síntesis de carba-azúcares.

Debido al gran interés que presentan esta clase de compuestos, muchos grupos de investigación se han lanzado a su síntesis por diversos procedimientos.

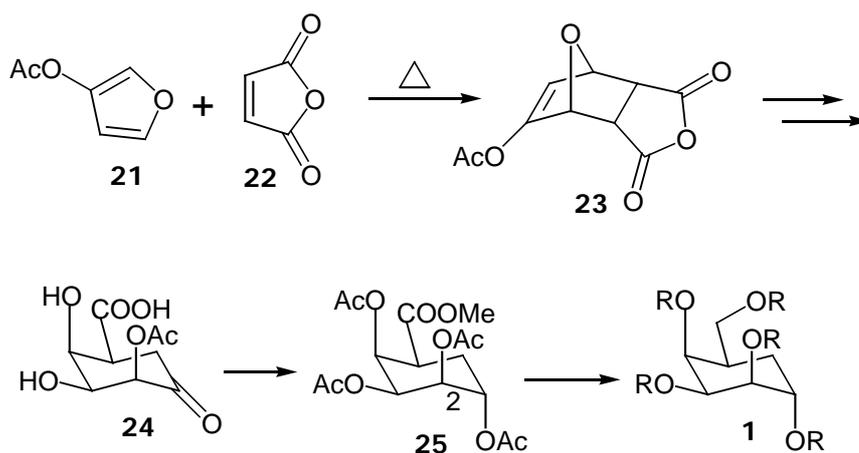
A continuación, se va a llevar a cabo una descripción de los diversos métodos desarrollados con este propósito. Estos métodos van a ser divididos entre aquellos que no emplean carbohidratos como material de partida, y aquellos que utilizan hidratos de carbono como material de partida, debido a su semejanza estructural con el producto final. Dentro de este último grupo, aquellos procesos que emplean una metodología radicalaria serán discutidos de forma más detallada debido a que es precisamente el procedimiento a emplear en esta tesis doctoral.

1.4.1 Síntesis de carba-azúcares que no parten carbohidratos.

La primera síntesis de un carba-azúcar fue realizada por McCasland en 1966^{21a}, que preparó la 5a-carba- α -DL- talopiranososa **1**, a partir del ácido 4-acetoxy-2,3-dihidroxi-5-oxo-ciclohexano **24**.

Este intermedio fue a su vez sintetizado (esquema 1.1) a partir de **23**, que se obtenía por reacción de Diels-Alder entre el 3-acetoxy-furano **21** y el anhídrido maleico **22**. La preparación de **24**, a partir de **23** se llevó a cabo por una serie de etapas que incluían la hidroxilación del doble enlace y posterior tratamiento en medio acuoso. Este compuesto (**24**) fue posteriormente tratado con NaBH₄, acetilado, esterificado y reducido con H₄LiAl proporcionando el derivado penta-acetilado de α -DL-carba-talopiranososa **1**.

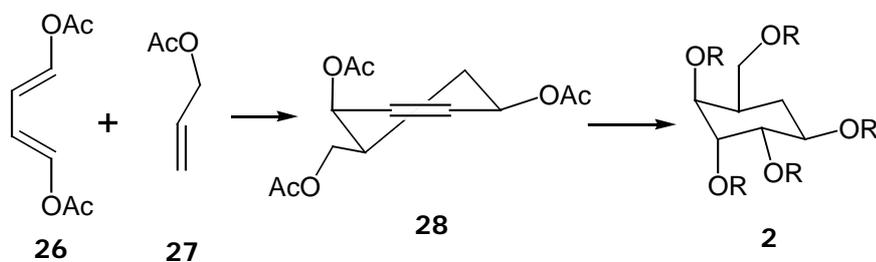
Además, cuando este derivado penta-acetilado es calentado en un 95% de ácido acético con una pequeña cantidad de ácido sulfúrico, experimenta una epimerización en C-2, dando la α -DL-carbagalactopiranososa^{21c} **3**.



Esquema 1.1

Posteriormente el grupo de McCasland extendió esta misma metodología para la síntesis de otros miembros de esta familia de compuestos (esquema 1.2). De hecho, la hidroxilación del cicloaducto de Diels-Alder **28** obtenido por reacción entre 1,4-diacetoxi-1,3-butadieno **26** y acetato de alilo **27**, le permitió obtener la 5a-carba- β -DL-gulopiranos^{21b} **2**.

Estas síntesis constituyen los estudios pioneros de la preparación de carba-azúcares, de los que hoy en día, han sido sintetizados los 16 racematos posibles.



Esquema 1.2

La síntesis de los compuestos ópticamente activos ha despertado un gran interés en diversos campos, y el desarrollo de metodologías sintéticas para la obtención de carba-azúcares en forma enantioméricamente pura, se ha llevado a cabo en diversos grupos de investigación. De hecho, la mayoría de los 32 carba-azúcares posibles han sido sintetizados en forma ópticamente pura^{35,36}.

Siguiendo los pasos de McCasland, los grupos de Suami³⁷ y Ogawa³⁸ han continuado empleando la reacción de Diels-Alder como etapa clave en la preparación del sistema ciclohexánico de los carba-azúcares. Inicialmente prepararon 10 de los 16 racematos posibles a partir del cicloaducto **29**, obtenido por la reacción de Diels-Alder entre furano y ácido acrílico. Posteriormente, este mismo intermedio ha sido empleado en la obtención de carba-azúcares en forma enantioméricamente pura al encontrarse condiciones eficaces para conseguir su resolución. Esta se lleva a cabo por cristalización fraccionada de los dos diastereoisómeros obtenidos por tratamiento del cicloaducto con α -metilbencilamina ópticamente activa³⁸ (figura 1.9).

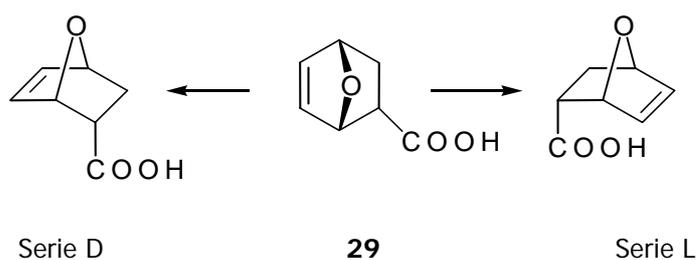


Figura 1.9

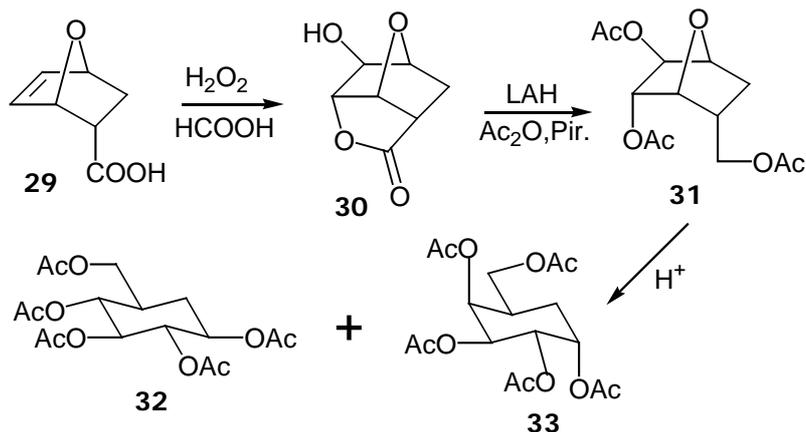
(35) T. Suami, *Top. Curr. Chem.* **1990**, *154*, 257.

(36) T. Hudlicky, D.A. Entwistle, K.K. Pitzer, A.J. Thorpe, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1195-1220.

(37) T. Suami, S. Ogawa, K. Nakamoto, I. Kashahara, *Carbohydr. Res.* **1977**, *58*, 240.

(38) S. Ogawa, Y. Iwasawa, T. Suami, *Chem. Lett.* **1984**, 355.

Una vez realizada la resolución, el cicloaducto es procesado adecuadamente para la obtención de diversos carba-azúcares. Por ejemplo, el tratamiento con peróxido de hidrogeno y ácido fórmico del cicloaducto **29** resuelto origina la lactona **30**, que es reducida y acetilada para dar **31** (esquema 1.3). La apertura del puente oxigenado en medio ácido en **31** proporciona los pentaacetatos de β -5a-carba-D-glucopiranososa **32** y α -5a-D-galactopiranososa **33** con un rendimiento del 34% y 27% respectivamente³⁹.

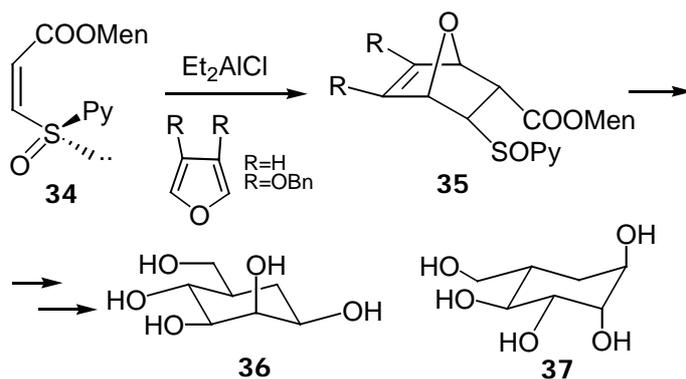


Esquema 1.3

Un inconveniente de esta síntesis radica en el hecho de que la apertura del puente oxigenado no es regioselectiva y conduce a la obtención de los dos posibles productos. La introducción de un auxiliar quiral en el filodieno evitaría la necesidad de llevar a cabo la resolución del cicloaducto.

(39) S. Ogawa, Y. Iwasawa, T. Nose, T. Suami, S. Ohba, M. Ito, Y. Saito, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1985**, 303.

Así cuando se usa el propenoato de (-)-mentil(S)s-(2E)-3-(2 piridilsulfonilo)⁴⁰ **34** en lugar del ácido acrílico en la reacción de Diels-Alder, se llega al cicloaducto **35** con un buen rendimiento y alto exceso enantiomérico (esquema 1.4). A partir del aducto de cicloadición **35**, tras reducción, y desulfonilación del sulfóxido, el puente oxigenado es abierto selectivamente en condiciones básicas, y mediante una química convencional se obtienen los derivados de 5a-carba- α -D-manopiranososa **36** y 5a-carba- β -L-manopiranososa **37**.

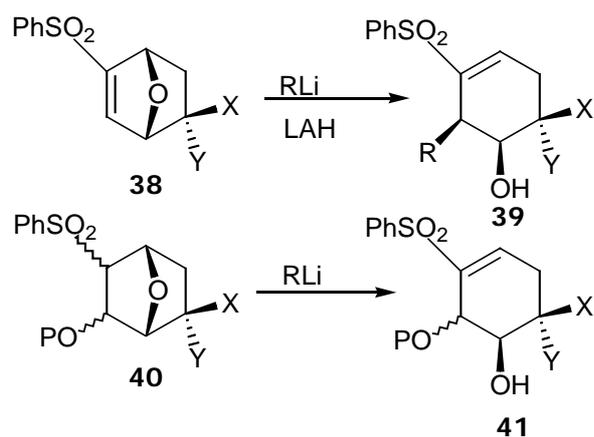


Esquema 1.4

Como ya se ha comentado, en estas aproximaciones el inconveniente consiste en la escasa regioselectividad con que se abre el puente oxigenado. Una solución a este problema lo proporcionó el grupo de Plumet y Arjona⁴¹ al preparar los aductos **38** y **40** del esquema 1.5, que pueden ser abiertos regioselectivamente en medio básico. Así el tratamiento con alquilitios de sistemas de hidronorborneno proporciona unos interesantes precursores (**39** y **41**) para la síntesis de carba-azúcares y sustancias relacionadas a través de una serie de transformaciones químicas convencionales.

(40) T. Takahashi, H. Kotsubo, A. Iyobe, T. Namiki, T. Koizumi, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1990**, 3065.

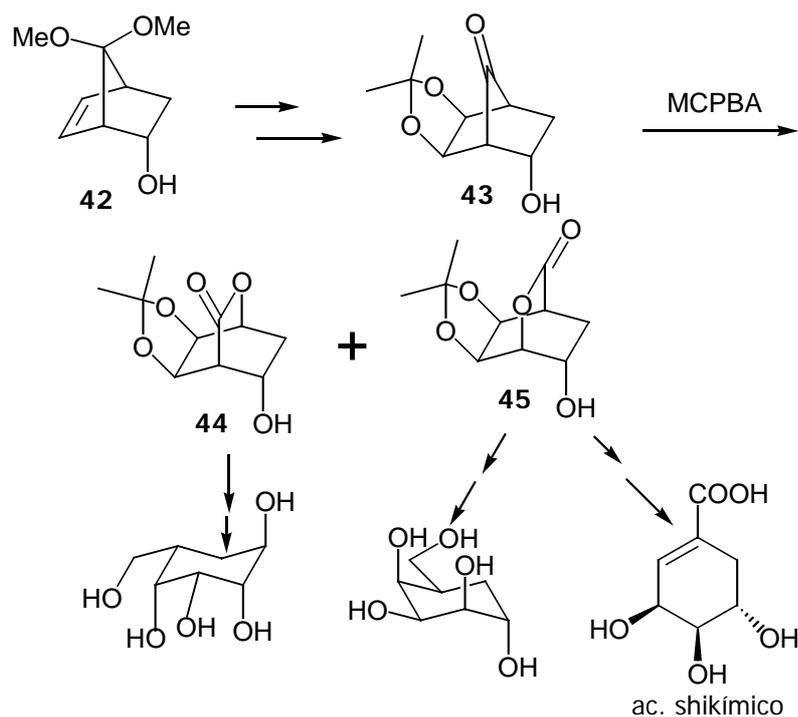
(41) **a** J. Aceña, O. Arjona, R. Fernández de la Pradilla, J. Plumet, A. Viso, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1945.; **b** O. Arjona, C. Borallo, F. Iradier, R. Medel, J. Plumet, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1977; **c** O. Arjona, F. Iradier, R. Medel, J. Plumet, *Tetrahedron Assym.* **1999**, *10*, 3431.



Esquema 1.5

El grupo de Metha aplicó una reacción de Baeyer-Villiger a un 7 hidroxy-norborneno **42** fácilmente asequible a través de una Diels-Alder, dando una mezcla de lactonas separables (**44** y **45**). El tratamiento de la lactona adecuada con H₄LiAl seguido de desprotección del acetónido y peracetilación, proporciona un carba-azúcar, o el ácido shikímico, que es de por sí un precursor de carba-azúcares⁴² (esquema 1.6). Por este procedimiento se pueden obtener el ácido shikímico, α -5a-carba-D-talopiranososa y α -5a-carba-L-talopiranososa.

(42) a G. Metha, N. Mohal, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 3285; b G. Metha, N. Mohal, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1998**, 505.

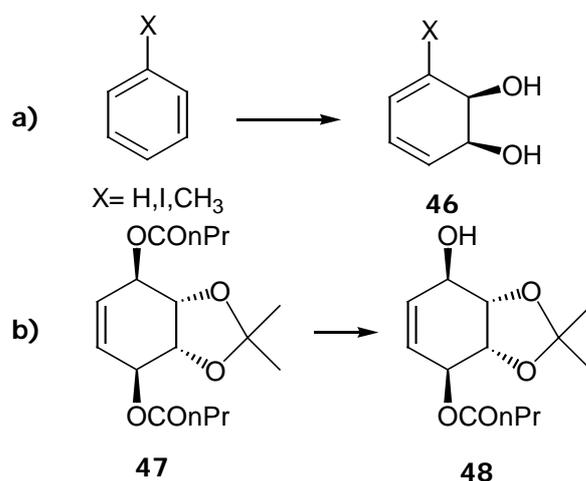


Una aproximación completamente diferente para la síntesis de estos compuestos, consiste en la desimetrización de intermedios meso, para dar estructuras quirales. El tratamiento con *Pseudomonas Putida 39D* de diversos compuestos aromáticos ha sido empleado en la desimetrización de compuestos meso para la obtención de carba-azúcares en forma enantioméricamente pura⁴³ (esquema 1.8a).

Concretamente, el tratamiento de benceno, iodobenceno y otros compuestos aromáticos con este microorganismo, ha proporcionado valiosos intermedios, como por ejemplo **46** para la obtención de diversos carba-azúcares.

 (43) **a** H.A.J. Carless, S.S. Malik, J. Chem. Soc., *Chem. Commun.* **1995**, 2447; **b** D.A. Entwistle, T. Hudlicky, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 2591; **c** T. Hudlicky, *Pure and Appl. Chem.* **1994**, 66, 2067; **d** M. Yoshikawa, N. Murakami, Y. Yokokawa, Y. Inoue, Y. Kuroda, I. Kitagawa, *Tetrahedron* **1994**, 50, 9619; **e** S.V. Ley, L. Lung Yeung, *Synlett* **1992**, 291.

Por otro lado, el compuesto **48**^{44,45} (esquema 1.8b), ha sido también usado como intermedio en diversas síntesis de carba-azúcares. Este producto es obtenido en forma enantioméricamente pura por desimetrización enzimática del diéster **47** en un 94% de rendimiento.



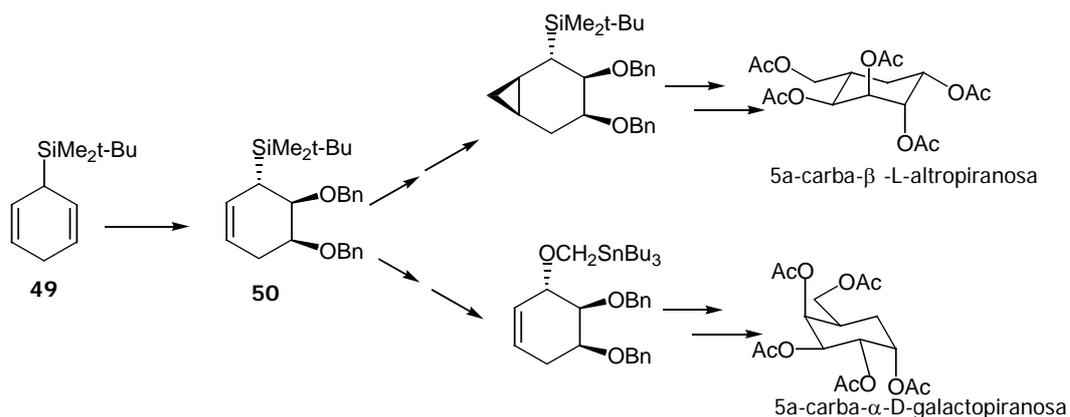
Esquema 1.8

De manera similar, Angelaud y Landais⁴⁶, consiguen la desimetrización de otra estructura meso, diferenciando uno de los dobles enlaces de un dieno mediante el empleo de una reacción de dihidroxilación de Sharpless ((DHQ)₂PYR) (esquema 1.9). En este punto la introducción del fragmento CH₂OH en C-5 puede hacerse por ciclopropanación del doble enlace restante y apertura con NBS, o a través de la oxidación del sililo y transposición de Wittig.

(44) L. Durmotier, J. Van der Eycken, M. Vanderwalle, *Synlett* **1992**, 245.

(45) **a** L. Pingli, M. Vanderwalle, *Synlett* **1994**, 228.; **b** L. Pingli, M. Vanderwalle, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 7061.

(46) **a** R. Angelaud, Y. Landais, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8841; **b** R. Angelaud, Y. Landais, L. Parra-Rapado *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8845; **c** R. Angelaud, O. Babot, T. Charvat, Y. Landais, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 9613-9624.



Esquema 1.9

Otras estructuras cíclicas y quirales, como pueden ser el ácido quínico^{36,47}, inositoles^{35,48} o el ácido shikímico^{35,49} han sido también empleadas para la síntesis de carba-azúcares (figura 1.10). La síntesis de carba-azúcares a partir de estos productos naturales, aprovecha el hecho de que estas estructuras incorporan el esqueleto de ciclohexano altamente funcionalizado propio de los carba-azúcares. A partir de él, sólo se necesitará la transformación de unos grupos funcionales en otros para conseguir el propósito final.

Mientras, que la síntesis a partir de inositoles obliga a introducir posteriormente el grupo hidroximetilénico, las síntesis a partir de los ácidos quínico y shikímico se ven favorecidas por la presencia de una serie de funcionalidades que simplifican la síntesis de carba-azúcares. Sin embargo, su inconveniente es la difícil accesibilidad de dichos materiales de partida.

(47) **a** T.K.M. Shing, Y. Cui, Y. Tang, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 756; **b** T.K.M. Shing, Y. Cui, Y. Tang, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 2349; **c** D.F. McComensey, B.E. Maryanoff, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2652.
 (48) **a** R. Verduyn, S.H. Van der Leewen, G.A. Van der Marel, J.H. Van Boom, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1996**, *115*, 67-71; **b** H. Paulsen, W. Von Deyn, W. Roben, *Liebigs Ann. Chem.* **1984**, 433.

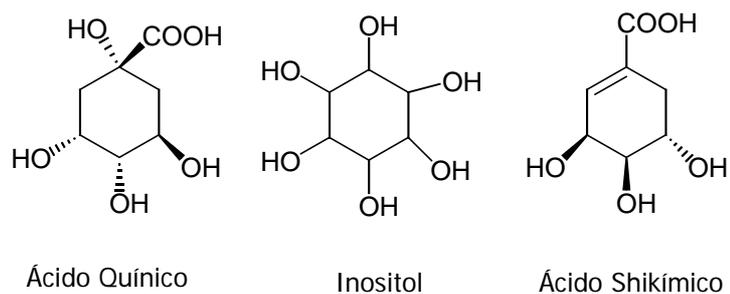
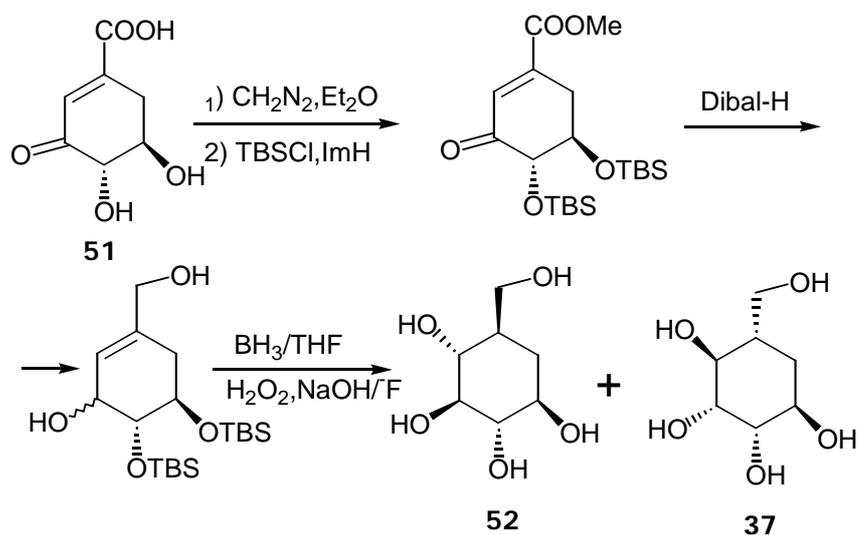


Figura 1.10

Un ejemplo de ello se muestra en el esquema 1.10. La síntesis se aborda a partir del ácido dehidroshikímico⁴⁹ **51** llegandose a la obtención de 5a-carba-β-D-glucopiranosido **52** y 5a-carba-α-L-manopiranosido **37**.



Esquema 1.10

(49) H.B. Wood, B. Ganem, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1403.

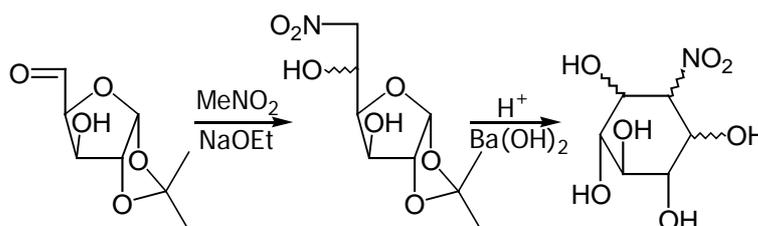
1.4.2 Síntesis de carba-azúcares a partir de carbohidratos.

1.4.2.1. Métodos no radicálicos.

Dada la gran semejanza estructural existente entre un carbohidrato y un carba-azúcar, no es de extrañar el gran número de métodos desarrollados para la correlación de ambas estructuras.

Muchas de las reacciones empleadas para la síntesis de ciclohexanos a partir de carbohidratos⁵⁰ y que normalmente transcurren vía carbaniones o carbocationes, han sido extendidas a la síntesis de carba-azúcares.

Por ejemplo, la primera síntesis de un ciclohexano a partir de un carbohidrato fue realizada por Fisher⁵¹ en 1948 al preparar nitroinositol a partir de una 6-desoxi-6-nitrohexosa por ciclación aldólica intramolecular (esquema 1.11).



Esquema 1.11

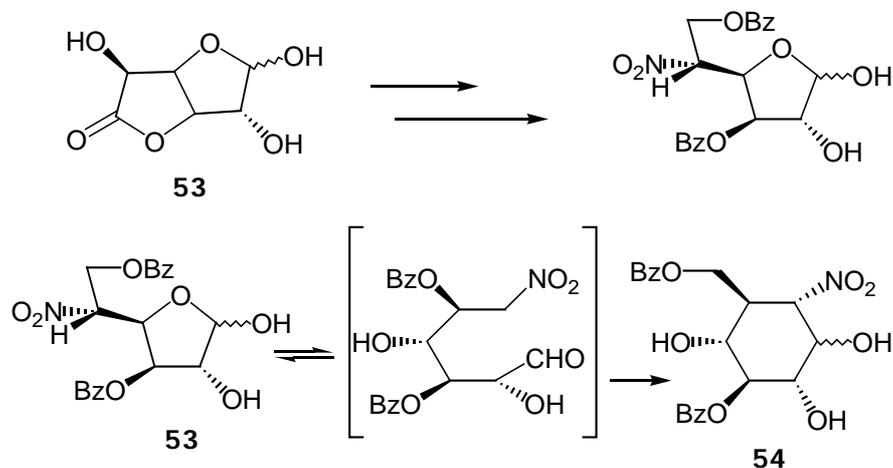
El método fue extendido a la síntesis de carba-azúcares por la ciclación intramolecular de un nitroderivado obtenido a partir de la glucuronolactona⁵² (**53**).

(50) R.J. Ferrier, S. Middleton, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2779.

(51) **a** J.M. Grosheintz, H.O.L. Fisher, *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 1476; **b** B. Iselin, H.O.L. Fisher, *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 3946.

(52) **a** M. Yoshikawa, N. Murakami, Y. Inoue, Y. Kuroda, I. Kitagawa I, *Chem. Pharm. Bull.* **1993**, *41*, 1197; **b** M. Yoshikawa, N. Murakami, Y. Yokokawa, Y. Inoue, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 9619; **c** M. Yoshikawa, B.C. Cha, T. Nakae, I. Kitagawa, *Chem. Pharm. Bull.* **1998**, *36*, 3714.

La ciclación es inducida por tratamiento con CsF (esquema 1.12) dando un nitro-ciclohexano **54**, que puede transformarse en carba-glucosa por desnitración radicalaria por tratamiento con Bu₃SnH/AIBN.

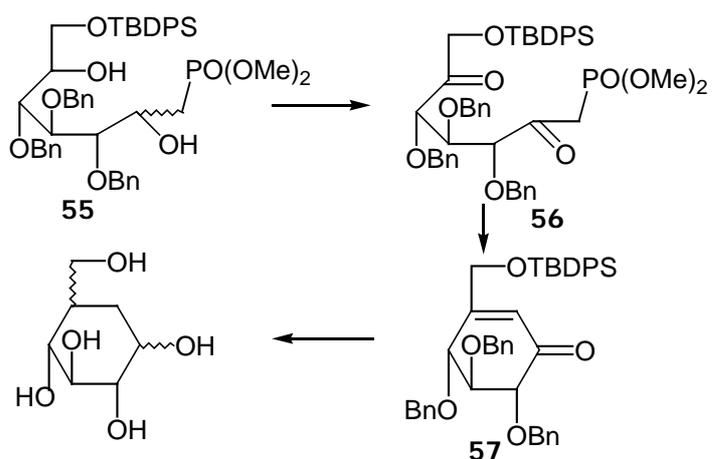


Esquema 1.12

Otra estrategia bastante utilizada para la obtención de carba-azúcares consiste en el uso de una reacción de tipo Wittig de derivados de fósforo estabilizados^{50,53}. Con este propósito Paulsen y Von Deyn⁵⁴ prepararon el derivado **55** a partir de la 2,3,4-tri-O-bencil-5,6-O-isopropiliden-D-glucosa por reacción con metilfosfonato de dimetilo en presencia de butil-litio. La oxidación de los grupos hidroxilo generó el compuesto dicarbonílico **56**, que en presencia de base cicla a la enona **57**. La hidrogenación de la misma, no transcurre de forma estereoselectiva y se obtienen los anómeros α y β de los carba-azúcares 5a-carba-D-glucopiranososa y 5a-carba-L-idopiranososa (esquema 1.13).

(53) a H.J. Betsman, E. Kranz, *Chem. Ber.* **1969**, *102*, 1802; b H.J. Betsman, H. Heid, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1971**, *10*, 336.

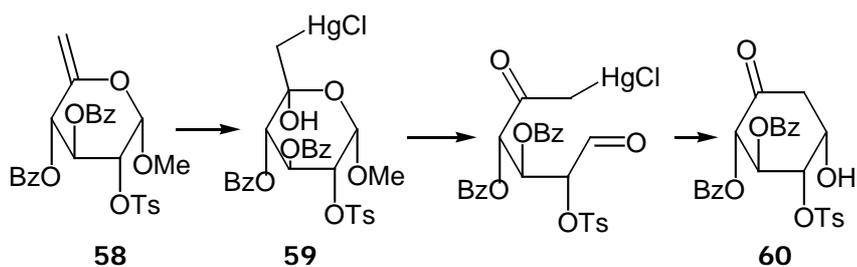
(54) H. Paulsen, W. Von Deyn, *Liebigs Ann. Chem.* **1987**, 125.



Esquema 1.13

Posiblemente el método más útil para la obtención de sistemas ciclohexánicos a partir de carbohidratos lo constituye la carbociclación de Ferrier^{55a}, en la que un 5-hexenilpiranosido (**58**) es transformado en una ciclohexanona por tratamiento con sales de mercurio (II) en agua (esquema 1.14).

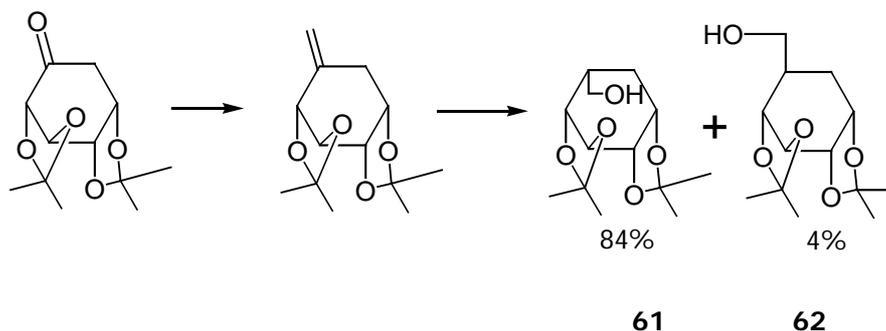
La reacción transcurre vía una hidromercurización regioespecífica del vinil éter, originando el intermedio **59**, el cual pierde espontáneamente metanol, generando un enolato de mercurio capaz de inducir una adición de tipo aldólico generando la ciclohexanona **60**.



Esquema 1.14

El método presenta un alto grado de estereocontrol en la generación del centro en C-1, y además, a partir de la ciclohexanona resultante tanto el propio grupo de Ferrier^{55b} como el de Barton⁵⁶ consiguen la síntesis de carba-azúcares.

Ferrier aplica una reacción de Wittig sobre una ciclohexanona similar a **60**, con una consiguiente hidroboración y oxidación con agua oxigenada, lo que genera el derivado de β -5a-carba-L-idopiranososa **61** en un 84% y el derivado de α -5a-carba-D-glucosa **62** en un 4% (esquema 1.15a).

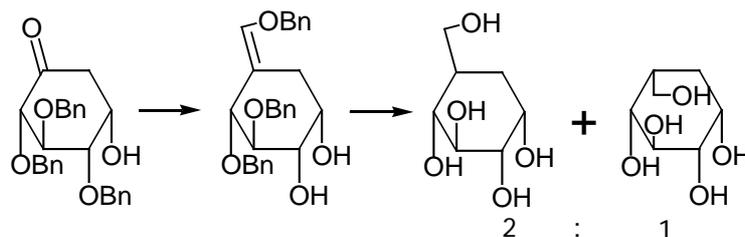


Esquema 1.15a

Por otro lado, Barton y colaboradores (esquema 1.15b) en la propia reacción de Wittig ya introduce el átomo de oxígeno destinado ser el hidroxilo de la posición C-6. Una posterior hidrogenación en presencia de Paladio proporciona derivados de los mismos carba-azúcares que en el caso anterior en una relación de 2:1 favorable al derivado de la serie D.

(55) **a** R.J. Ferrier, *J. Chem. Soc., Perkin I* **1979**, 1455; **b** R. Blattner, R. Ferrier, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1987**, 1008;

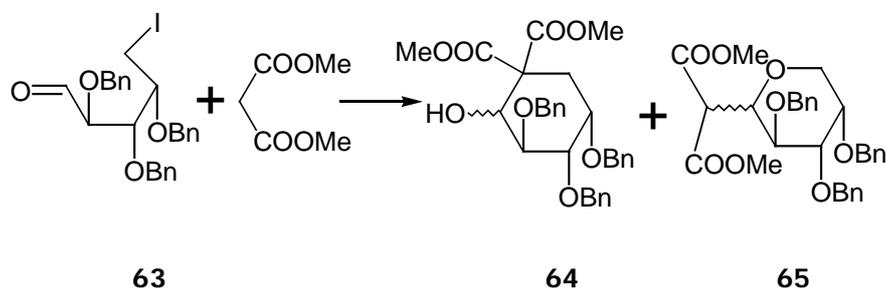
(56) **a** D.H.R. Barton, S.D. Gero, J. Cleophax, A.S. Machado, B. Quiclet-Sire, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 1184; **b** D.H.R. Barton, S. Augy-Dorey, J. Camara, P. Dalko, J.M. Delaumeny, S.D. Gero, B. Quiclet-Sire, P. Stutz, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 215.



Esquema 1.15b

La sustitución nucleófila intramolecular^{35,50} también ha sido usada para la preparación de carba-azúcares. Esta estrategia necesita para ello un buen grupo saliente en C-5, y un centro nucleófilo en C-1.

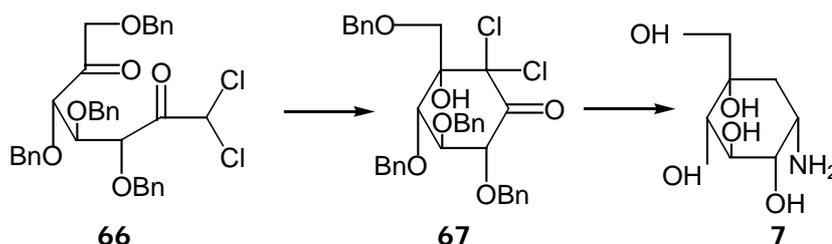
Así por ejemplo, el tratamiento de 5-desoxi-5-iodo-L-arabinosa **63** con malonato de dimetilo, produce en primer lugar el ataque sobre el grupo aldehído y una posterior ciclación intramolecular a través de una Sn2, generando el derivado **64**, junto con el **65** en un 43% y 33% respectivamente. El compuesto **64** puede proporcionar por posteriores transformaciones la 5a-carba- α -D-glucopiranososa^{57a} y la 5a-carba- β -L-altropiranososa^{57b} (esquema 1.16).



Esquema 1.6

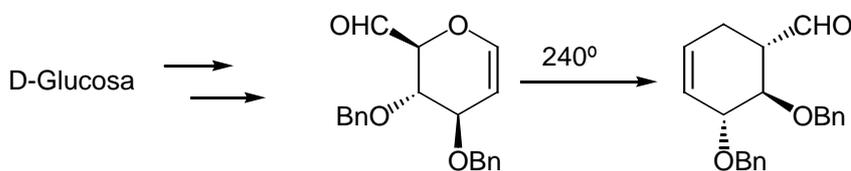
(57) a T. Suami, K. Tadano, Y. Ueno, Y. Ilimura, *Chem. Lett.* **1984**, 1919; b K. Tadano, Y. Kameda, Y. Ilimura, T. Suami, *J. Carbohydr. Chem.* **1987**, 6, 231.

De manera similar, el uso de compuestos 1,5 dicarbonílicos preparados a partir de carbohidratos⁵⁰, ha permitido la síntesis de carba-azúcares a través de una condensación aldólica. Por ejemplo, el compuesto **66**, obtenido a partir de 2,3,4,6-tetra-O-bencil-D-glucono-1,5-lactona por adición del anión del diclorometano, y posterior oxidación con DMSO y anhídrido trifluoroacético, cicla en el mismo medio de reacción para dar el compuesto **67**, a partir del cual se preparó la valiolamina **7**⁵⁸ (esquema 1.17).



Esquema 1.17

Más recientemente Sudha y Nagarajan⁵⁹ partiendo de carbohidratos llegan a la obtención de varios carba-azúcares empleando como etapa clave una transposición de Claisen (esquema 1.18). De esta forma, a partir de un derivado de glicial, se llega al ciclohexeno **68**, el cual es transformado en 5a-carba- α y β -D-glucopiranososa y 5a-carba- α -D-manopiranososa.



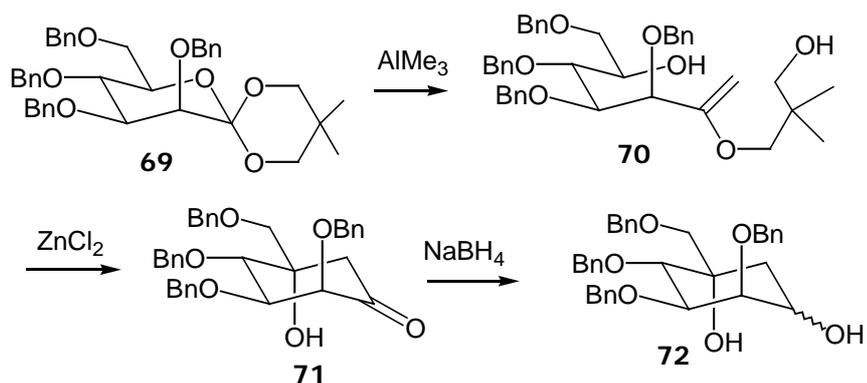
Esquema 1.18

68

(58) H. Fukase, S. Horii, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 3642.

(59) A. Sudha, M. Nagarajan, *Chem. Commun.* **1998**, 925.

Otra aproximación incluye como etapa clave la ciclación de alquil-enol éteres con un grupo carboxilo, catalizada a través de dicloruro de zinc⁶⁰. La síntesis se beneficia de la formación de un espiro-azúcar **69** a partir de una lactona derivada de la D-manosa (esquema 1.19). Este espiro-azúcar es abierto con AlMe_3 dando el compuesto susceptible de ciclación. Esta se lleva a cabo por tratamiento con ZnCl_2 dando el compuesto **71**, que puede ser fácilmente convertido en la mezcla de carbaazúcares epímeros **72**.



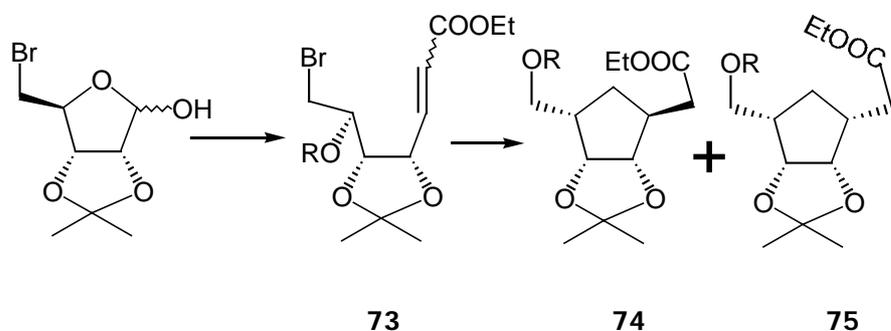
Esquema 1.19

1.4.2.2. Métodos radicalícos.

Las reacciones radicalarias han resultado ser un método elegante y eficiente para lograr el cierre de anillo, debido a sus condiciones neutras y compatibilidad con un gran número de grupos funcionales. A pesar de ello, son escasas las aproximaciones sintéticas de carbociclos a partir de carbohidratos que utilizan esta metodología.

(60) H. Ohtake, X.L. Li, M. Shiro, S. Ikegami, *Tetrahedron* **2000**, *56*,7109.

No fue hasta 1985, cuando Wilcox y Thomasco⁶¹ realizan la primera síntesis de ciclopentanos a partir de carbohidratos, usando una metodología radicalaria (esquema 1.20). En su trabajo, un halo-azúcar insaturado **73** es transformado en ciclopentanos altamente funcionalizados (**74** y **75**) por tratamiento con Bu_3SnH en presencia de AIBN.



Esquema 1.20

El proceso de ciclación tiene lugar con un rendimiento del 89%, y una gran estereoselectividad (9/1). La utilidad del método quedó constatada por la síntesis del carba-azúcar de la D-fructofuranosa por Wilcox y Gaudino⁶².

Ciclaciones similares fueron realizadas por Rajanbabu⁶³ quien utilizó derivados de carbonitioimidazol de hexosas insaturadas (esquema 1.21a), y de manera similar por Bartlett⁶⁴, que realizó una serie de ciclaciones sobre éteres de oxima, consiguiendo de esta forma carbociclos de cinco miembros y con sustitución nitrogenada (esquema 1.21b).

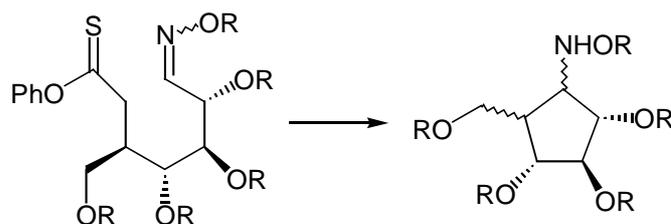
(61) C.S. Wilcox, L.M. Thomasco, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 546.

(62) C.S. Wilcox, J.J. Gaudino, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3102.

(63) a T.V. Rajanbabu, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 609; b T.V. Rajanbabu, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4522.



Esquema 1.21a



Esquema 1.21b

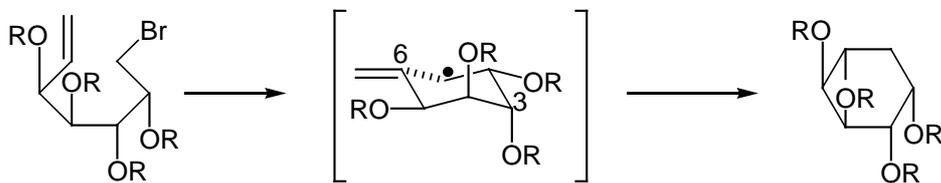
Este tipo de metodología fue aplicado para la síntesis de carba-azúcares por Redlich y colaboradores⁶⁵, en el que un radical 6-heptenilo (**76**), generado a partir de distintos derivados de 1,2-didesoxihept-1-enitol, permite el acceso a varios carba-azúcares, por medio de una ciclación radicalica de tipo 6-exo-trig (esquema 1.22).

Para la síntesis del sustrato de ciclación, el carbohidrato es elongado por una reacción de Grignard con bromuro de vinilmagnesio. El grupo hidroxilo primario es convertido en un haluro, y este es tratado con Bu_3SnH y AIBN en tolueno, dando los carbociclos de 6 miembros.

(64) P.A. Bartlett, K.L. McLaren, P.C. Ting, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1633.

(65) H. Redlich, W. Sudau, A. K. Szardenings, R. Vollerthum, *Carbohydr. Res.* **1992**, *226*, 57.

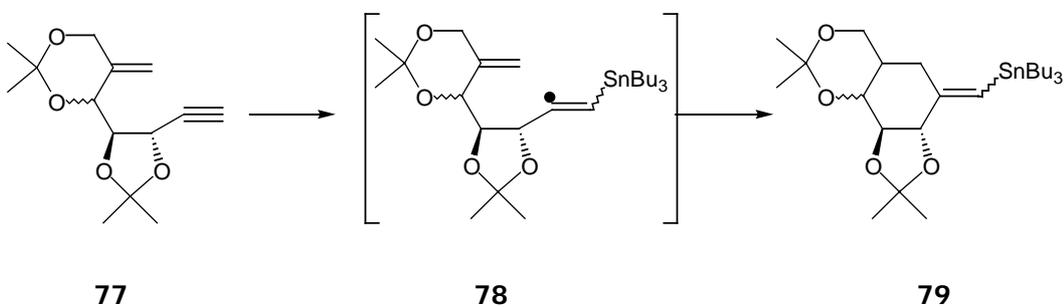
La estereoselectividad observada es explicada asumiendo estados de transición de tipo silla o bote, dependiendo de si la configuración relativa de los centros C-3 y C-6 es eritro o treo.



76 Esquema 1.22

Otros ejemplos similares de ciclaciones de este tipo, 6-exo-trig, sobre olefinas o sobre oximas para formar carba-azúcares se pueden encontrar en la literatura⁶⁶.

En otra aproximación, se consigue la correlación de D-glucosa y D-galactosa con sus carba-azúcares análogos, la 5a-carba-β-D-glucopiranososa y la 5a-carba-β-D-galactopiranososa. Esta aproximación transcurre a través de una ciclación radicalica de tipo 6-endo-trig de un radical vinílico intermedio⁶⁷ **78** generado por la adición de Bu₃SnH al compuesto **77** (esquema 1.23).



Esquema 1.23

El compuesto sobre el que se lleva a cabo la ciclación es sintetizado a partir del carbohidrato correspondiente, y se observa una inusual regioselectividad de la reacción, ya que se obtienen exclusivamente los productos de ciclación 6-endo frente a la, en principio, más favorecida 5-exo. Este resultado es atribuido a la presencia de 3 factores en esta molécula, como son la naturaleza del radical, la tensión que provoca del grupo isopropilideno de fusión trans de 5 miembros en las posiciones C-2 y C-3, y la sustitución del doble enlace aceptor del radical. A partir del compuesto **79** por ozonólisis y reducción selectiva se llega a los carba-azúcares anteriormente mencionados.

Por último, en el transcurso de la realización de esta tesis doctoral, apareció una aproximación similar a la que se va a desarrollar en este trabajo. Esta aproximación fue publicada por Maudru⁶⁸ y colaboradores, y hace uso de una ciclación radicalica de tipo 6-exo-dig (esquema 1.24).

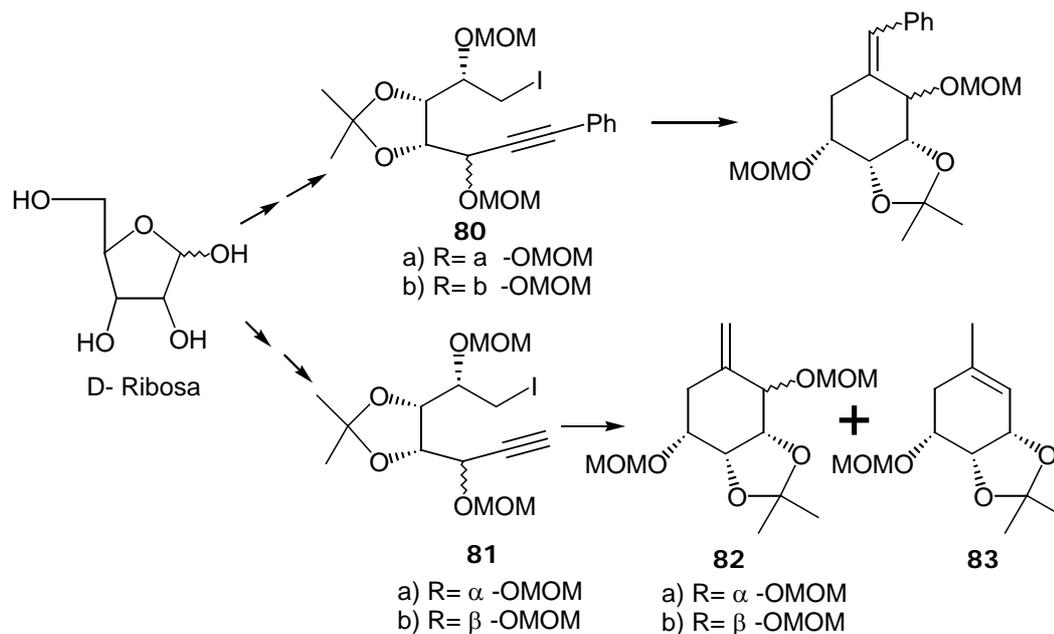
La D-ribosa es transformada mediante varios pasos de síntesis en los derivados **80** y **81**. Ambas mezclas epiméricas en C-1 (**80a** y **80b**) son tratadas con Bu₃SnH y AIBN en tolueno, para dar los correspondientes ciclohexenos.

En el caso de **81a** y **81b** además del carbociclo de seis miembros esperado **82**, se observó la aparición del compuesto **83**. Mientras en el caso del compuesto **81b** se obtienen ambos productos en una relación de 1.2:1 favorable a **82b**, en el caso de la ciclación del producto **81a**, sólo se obtiene el compuesto **83**.

(66) **a** W. Schmid, G.M. Whitesides, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 9670; **b** F.O. Andersson, B. Classon, B. Samuelson, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4699; **c** J. Marco-Contelles, C. Pozuelo, M.L. Jimeno, L. Martínez, A. Martínez-Grau, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2625.

(67) A.M. Gómez, G.O. Danelón, S. Valverde, J.C. López, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9626

(68) E. Maudru, G. Singh, R.H. Wightman, *Chem. Commun.* **1998**, 1505.

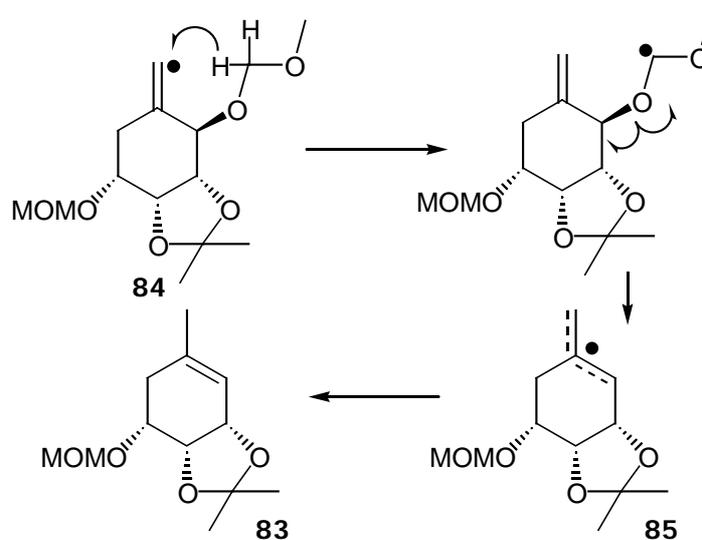


Esquema 1.24

La formación del compuesto **83** se pudo racionalizar por la formación del vinil radical **84** tras la ciclación, el cual abstrae un hidrógeno del grupo MOM contiguo seguido de una β -excisión dando el radical alílico **85**. Este último, puede capturar hidrógeno proporcionando el producto **83** (esquema 1.25). Este tipo de transposiciones de radicales están ampliamente documentadas en la literatura⁶⁹.

El compuesto **82**, tras hidrobioración y desprotección permite la síntesis de 5a-carba- α -L-gulopiranos. Mientras que el producto **83** proporciona de la misma manera la carba- β -D-ramnosa.

 (69) **a** I. Rochigneux, M.L. Fontanel, J.C. Malanda, A. Doutheau, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *18*, 2017; **b** J.C. Malanda, A. Doutheau, *J. Carbohydr. Chem.* **1993**, 999.

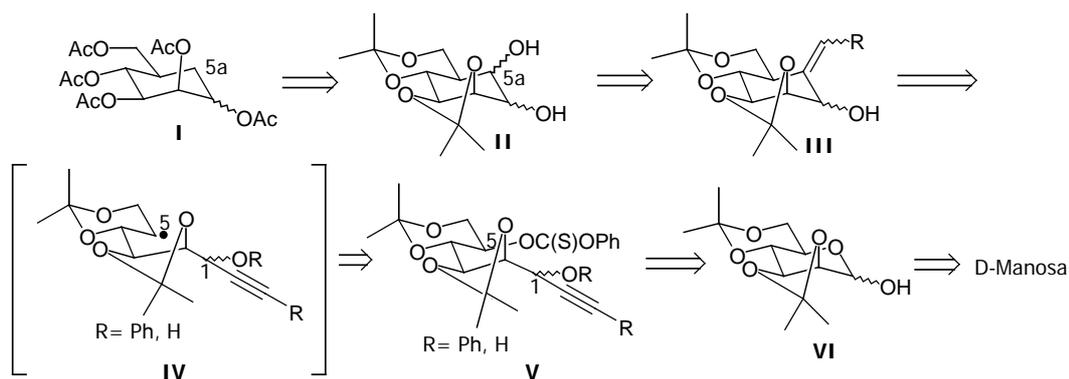


Esquema 1.25

2. OBJETIVOS Y ESQUEMA RETROSINTÉTICO.

Como objetivo principal de la presente Tesis Doctoral se planteó el desarrollo de una metodología para la síntesis de carba-azúcares, empleando carbohidratos como productos de partida -concretamente D-manosa- y utilizando ciclaciones de tipo radicalico.

En nuestra aproximación se correlaciona retrosintéticamente el grupo metileno de los carba-azúcares (C-5a) con un En nuestra doble enlace exocíclico de un ciclohexeno altamente oxigenado (**III**). Este último podría obtenerse a través de una ciclación radicalica 6-exo-dig de un alquino (**V**), obtenido a su vez a partir de 2,3:4,6-di-O-isopropilidenmanopiranososa, compuesto fácilmente preparado a partir de D-manosa en una sola etapa. El esquema retrosintético se muestra a continuación (esquema 1.26):

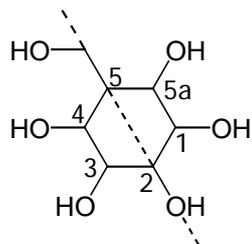


Esquema 1.26

Con este esquema retrosintético en mente, el primer objetivo sería por una parte evaluar la reacción de ciclación, estudiando en detalle la estereoquímica de los productos de reacción originados. Y por otra parte, establecer y poner a punto una ruta que permita la correlación y preparación de 5a carba-D-manopiranososa a partir de D-manosa.

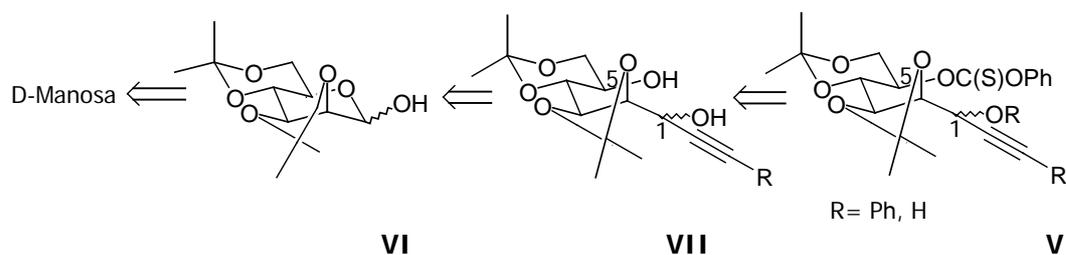
Un segundo objetivo sería extender la metodología propuesta para la preparación de otros carba-azúcares, de forma que la síntesis resultara estereodivergente y abordara también el acceso a carba-azúcares de la serie L, que a menudo exigen el empleo de productos de partida poco habituales.

Para lograr esta estereodivergencia en la ruta sintética, nos beneficiamos de la simetría que presenta el intermedio **II**. Este compuesto hexahidroxiado podría originar carba-azúcares de la serie D o L dependiendo de si la desoxigenación se realiza en la posición C-5a o en C-4 (figura 1.11), pudiendo además modificarse la estereoquímica del hidroxilo de la posición en C1.

**Figura 1.11**

1. INTRODUCCIÓN.

Dado que las diferencias existentes entre el carbohidrato de partida y el carba-azúcar final afectan exclusivamente a las posiciones C1 y C-5, y considerando el esquema retrosintético propuesto sería deseable disponer de sustratos en los que dichas posiciones se encontraran diferenciadas del resto. Esta consideración nos llevó a seleccionar el diacetono de manosa como primer intermedio de la ruta sintética, y llegados a este punto se hacía necesario el disponer de metodologías que permitieran la generación de un radical en C-5, y la introducción de un aceptor en C-1.



Esquema 2.1

1.1. Empleo de fenil-clorotionocarbonato como generador de radicales.

El empleo de derivados de tiocarbonilo como generadores de radicales a partir de grupos hidroxilo fue introducido por Barton⁷⁰ en 1975, cuando diseñó un nuevo método para la desoxigenación de alcoholes secundarios en un medio neutro y compatible con la presencia de una gran variedad de grupos funcionales.

(70) D.H.R. Barton, S.W. McCombie, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1975**, 1574-1585.

Por otro lado, hay numerosos ejemplos en la literatura en los que se emplea un iodo⁷¹ como grupo generador de radicales, ya que es un magnífico grupo a la hora de originar radicales, pero éste plantea el serio inconveniente de su introducción en la molécula. Los métodos para ello son drásticos e incompatibles con una serie de funcionalidades, y están basados en una reacción S_N2 poco eficaz. Además hay que añadir que los derivados halogenados pueden presentar, en algunos casos, problemas de estabilidad.

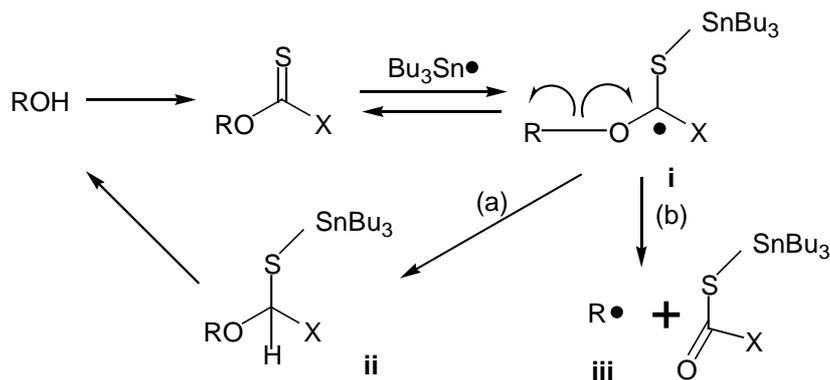
En los últimos años se ha desarrollado el empleo de SePh y SPh como generadores de radicales⁷¹. En el caso del SPh, su introducción en la molécula se hace de forma suave y esta funcionalidad se puede llevar a lo largo de varios pasos de síntesis sin ser inestables sus derivados, siendo compatibles con otra serie de funcionalidades presentes en la molécula. Pero, se trata de un débil generador de radicales lo que suele limitar su uso a radicales estabilizados. Este no es el caso del grupo SePh, que es un magnífico generador de radicales, pero su introducción no es siempre sencilla y además obliga al empleo de sustancias tóxicas.

De entre la gama de posibilidades existentes para la generación del radical en la posición C-5, decidimos escoger la introducción de un tiocarbonilo de fenilo, tanto por su facilidad de formación a partir del hidroxilo de la posición C-5, como por su eficacia en la generación del radical frente a otros procesos secundarios.

El mecanismo de reacción⁷² para la generación de radicales a partir de intermedios de tipo xantato o tionocarbonato es el siguiente:

(71) D.P. Curran, *Synthesis* **1998**, 417-513.

(72) **a** P.J. Barker, A.L.J. Beckwith, *Chem. Commun.* **1984**, 683; **b** D.H.R. Barton, D. Crich, A. Lobberding, Z. Zard, *Chem. Commun.* **1985**, 646; **c** D.H.R. Barton, D. Crich, A. Lobberding, Z. Zard, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 2329-2338.



Esquema 2.2

En primer lugar se produce una adición reversible del radical tri-n-butil-estano sobre el enlace tiocarbonilo del xantato, generando el intermedio radicalario **i**, cuya existencia ha sido demostrada por Bachi y Bosch⁷³.

Este radical puede evolucionar de dos maneras: (a) puede atrapar un átomo de hidrogeno del Bu₃SnH, dando el compuesto **ii**, que revierte al alcohol de partida; o (b) puede fragmentarse hacia el radical **iii**. En principio, esta fragmentación no parece ser muy fácil, pero está favorecida por la formación de un grupo carbonilo. Además, las altas temperaturas con las que se lleva a cabo la reacción, favorecen esta fragmentación frente a la abstracción de hidrogeno del reactivo. Otros factores que influyen es la concentración de Bu₃SnH en el medio (normalmente se emplean técnicas de dilución), la estabilidad del radical **iii** y la naturaleza de X.

Respecto a la naturaleza de X, los grupos mas comúnmente utilizados son xantatos (X=SMe)⁷⁰, tiocarbonatos de imidazolilo (X= 1-imidazolil)⁷⁴, tionocarbonatos (X= OPh, OMe) y tionocarbamatos (X= 2-piridona)⁷⁵.

(73) M.D. Bachi, E. Bosch, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1988**, 1517.

(74) R.A. Batey, J.D. Harling, W.B. Motherwell, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 8031.

(75) S. Kim, K. Yang Yi, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2613-2615.

De entre todas las posibilidades decidimos emplear derivados de tionocarbonatos de fenilo ($X = OPh$), introducido inicialmente por Robins y colaboradores⁷⁶, debido a la facilidad de su formación a partir del correspondiente alcohol. La reacción se realiza por tratamiento del alcohol con cloroformiato de fenilo y piridina en acetonitrilo, transcurriendo en medio neutro, y siendo por tanto compatible con un gran número de funcionalidades.

En este caso, la exclusiva formación del radical alquílico **iii**, está garantizada en virtud de la mayor energía exigida para la generación del radical fenilo por ruptura del enlace arilo-oxígeno.

1.2. Empleo de un grupo alquino como aceptor del radical.

Los radicales centrados en carbono experimentan muy fácilmente procesos de adición a alquenos, vía estados de transición asimétricos y originados en una etapa temprana de la coordenada de reacción.

Esta reacción es especialmente eficiente en su versión intramolecular, y ha sido empleada con éxito por numerosos autores para la obtención de sistemas carbocíclicos de diversa naturaleza.

Uno de los primeros ejemplos de este tipo de proceso en carbohidratos (ya descrito en el capítulo anterior), se debe al grupo de Rajanbabu, quien atrapó un radical intermedio, generado a partir de derivados de carbonilimidazol con un grupo alqueno para la obtención de productos cíclicos⁶³.

(76) M.J. Robins, J.S. Wilson, F. Hansske, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 4059-4065.



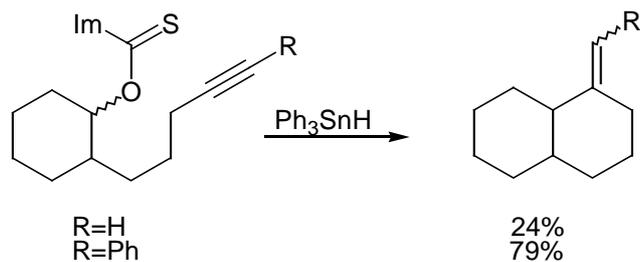
Esquema 1.21a

Medidas de constantes de velocidad han demostrado que los alquinos son grupos algo menos reactivos que los alquenos (comparse, por ejemplo, la $K_{5\text{-exo}}(\text{alqueno}) = 2.3 \times 10^5 \text{ s}^{-1}$ frente a la $K_{5\text{-exo}}(\text{alquino}) = 2.8 \times 10^4 \text{ s}^{-1}$). Esta diferencia de reactividad se debe a que en los alquenos, se genera un enlace fuerte C-C σ a expensas de un doble enlace C=C.

Sin embargo, la ciclación sobre los alquinos es, desde el punto de vista sintético, de mayor utilidad. Esta afirmación se basa en el hecho de que la adición de un radical sobre un alqueno produce un enlace C-C saturado sin funcionalizar, y por tanto muy difícil de manipular. Sin embargo, la adición sobre en alquino permite la obtención de un doble enlace C=C, sobre el cual se pueden realizar un gran de numero de manipulaciones sintéticas. Además, de forma similar a la adición sobre alquenos, la reacciones de adición de radicales sobre alquinos están fuertemente influenciadas por efectos polares, y se puede observar un aumento de la velocidad de reacción al introducir un grupo funcional que estabilice el radical formado. Así, hay numeroso ejemplos en los que la sustitución del triple enlace con un grupo fenilo⁷⁷, o con un grupo atractor de electrones⁷⁸, aumenta la velocidad de adición del radical sobre el alquino por estabilización del radical intermedio formado, mejorando así el rendimiento global de la reacción (esquema 2.3).

(77) R.E. McDevitt, B. Fraser-Reid, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3250-3252.

(78) D.L.J. Clive, P.L. Beaulieu, L. Set, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1314-1316.



Esquema 2.3

Ante esta situación decidimos emplear como aceptor de radicales alquinos, tanto no sustituidos como sustituidos por un grupo fenilo.

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

Tras esta breve introducción, en este capítulo se va a proceder a la descripción de la síntesis de los precursores de ciclación. Como ya se ha mencionado, en todos ellos se introduce en la posición C-5 como grupo activante el fenil clorotiocarbonato y un grupo acetileno como aceptor radicalico. Por tanto serán estructuras del tipo indicado en la siguiente figura:

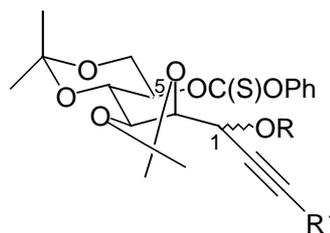
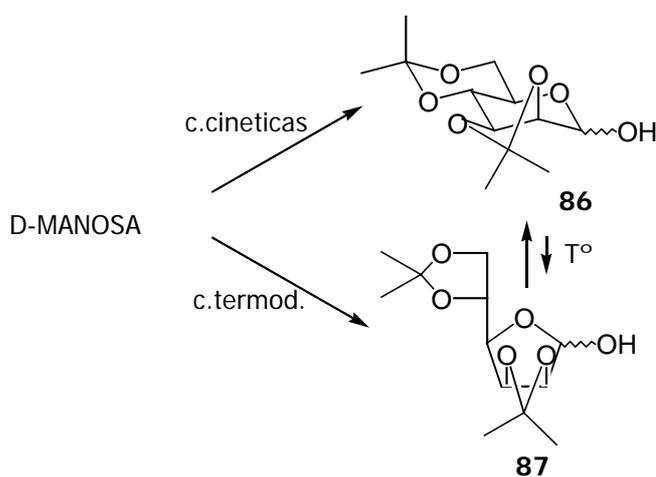


Figura 2.1

Con el fin de evaluar la importancia de la configuración del centro estereogénico sobre C-1 en el curso de la ciclación, se sintetizarán ambos diastereómeros, y además se modificará el tamaño y la naturaleza del grupo protector del hidroxilo en C-1.

La síntesis de los precursores de la ciclación radicalica comienza a partir de D-manosa, la cual es transformada en su 2,3:4,6-di-O-isopropiliden derivado **86** en una sola etapa de acuerdo con la acetona en condiciones cinéticas desarrollado por Gelas y Horton⁷⁹(esquema 2.4).

El empleo de acetales cíclicos como protectores de grupo hidroxilo, ha sido ampliamente usado en toda clase de substratos, pero sobre todo es de gran utilidad en derivados de carbohidratos. La conveniencia de este grupo se basa en la accesibilidad y escaso coste de los reactivos, el alto rendimiento de la reacción de protección, estabilidad frente a un gran número de reactivos químicos y su facilidad de desprotección. En nuestro caso, la elección de este protocolo de protección de la D-manosa reduce al mínimo el número de manipulaciones de grupos protectores en el desarrollo de la síntesis.



Esquema 2.4

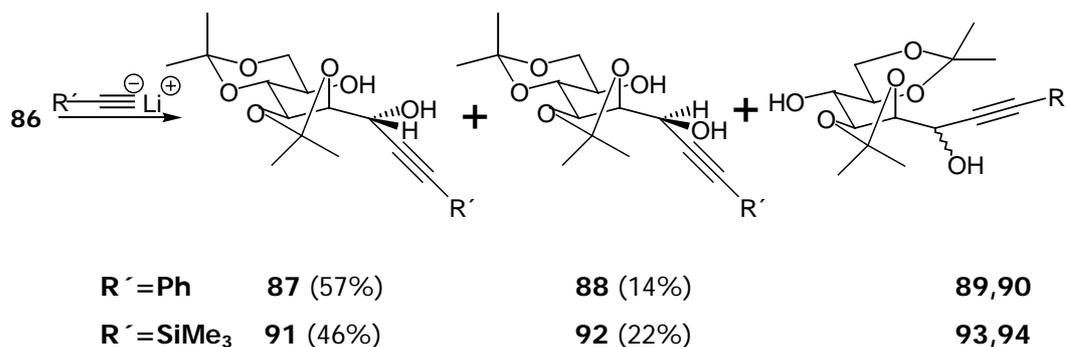
(79) J. Gelas, D. Horton, *Carbohydr. Res.* **1978**, 67, 371.

La reacción se lleva a cabo en condiciones cinéticas (0°C, DMF, 2-metoxipropeno y ácido p-toluensulfónico como catalizador). El 2-metoxipropeno es el reactivo que mejor resultados da, debido a que ataca casi inmediatamente al hidroxilo primario y consecuentemente tiende a la formación del acetal cíclico de seis miembros. Además la baja temperatura del proceso favorece la formación del producto de condiciones cinéticas, ya que si se aumenta la temperatura de reacción, o se emplea acetona como reactivo, se obtiene el producto de furanosa **87**.

Una vez obtenido el hemiacetal **86** se produce la introducción del alquino en C-1. Para ello, el derivado **86** es sometido a las condiciones de la reacción propuestas por Bukownik y Wilcox⁸⁰ (esquema 2.5) para la adición de los fenilacetiluro y trimetilsililacetiluro de litio al lactol, generando así los productos **87-90** y **91-94** respectivamente. En estas condiciones de reacción se aprecia la formación de los productos de adición esperados (dos epímeros en C-1 para cada uno de los nucleófilos **87-88** y **91-92**, separables en el primer caso por cromatografía, e inseparables en el segundo), pero además se observan los productos **89-90** y **93-94** (para cada nucleófilo) correspondientes a la migración del acetónido de seis miembros en las posiciones C-4 y C-6 del carbohidrato inicial, a las posiciones C-5 y C-6 con generación de un acetal de cinco miembros más estable termodinámicamente.

La estereoquímica de los productos principales fue establecida en intermedios posteriores de la síntesis, siendo 1S la configuración absoluta de los productos mayoritarios. En los derivados de migración (**89**, **90**, **93** y **94**) no se hizo ningún intento por esclarecer su configuración.

(80) R.R. Bukownik, C.S. Wilcox C, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 463.



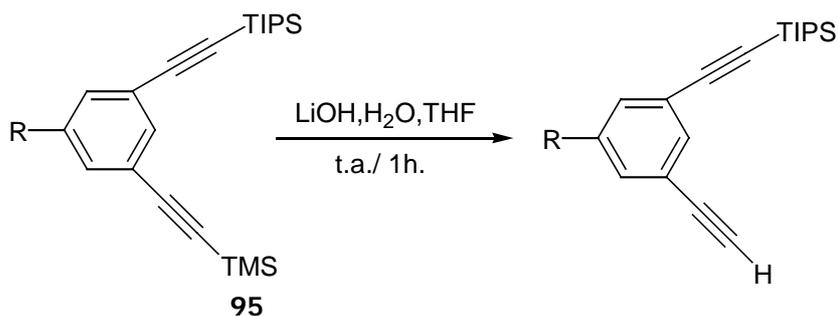
Esquema 2.5

Además en el caso de emplear como nucleófilo la sal litiada del trimetilsilil-acetiluro, se obtiene directamente el producto de adición de este reactivo, pero con pérdida del grupo trimetilsililo (TMS). Revisando la literatura de reacciones semejantes, encontramos varios casos similares. Barret⁸¹ y colaboradores al adicionar el mismo reactivo sobre una lactona observan, de la misma manera la ruptura del enlace entre el C_{sp} del alquino y el átomo de silicio. También, en trabajos de Maudru⁶⁸, se observa la parcial ruptura del mismo enlace en la adición sobre un lactol.

Esta reacción se puede explicar si se atiende al hecho de que al adicionar agua al medio de reacción se genera LiOH. Unas condiciones muy similares (LiOH en THF/H₂O durante una hora) fueron utilizadas por Tobe y colaboradores⁸² (esquema 2.6) para la desprotección del grupo trimetilsililo de un acetileno en el producto **95**. La reacción transcurre de forma cuantitativa (98%), en una hora y además selectivamente respecto a un grupo tri-isopropilsililo (TIPS).

(81) A.G.M. Barrett, A.J. Bennett, S. Menzer, M.L. Smith, A.J.P. White, D.J. Williams, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 162-171.

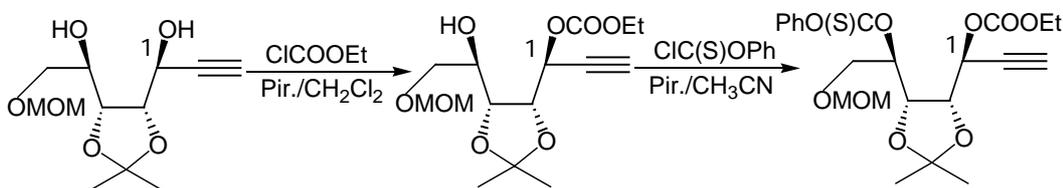
(82) Y. Tobe, N. Utsumi, K. Kawabata, K. Naemura, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *52*, 9325.



Esquema 2.6

Una vez adicionado el alquino, para proseguir en la ruta sintética, disponemos de unos sustratos (**87**, **88**, **91** y **92**) con dos funciones hidroxilicas que deben ser diferenciadas. Nos planteamos la protección selectiva del hidroxilo de la posición C-1 antes de la activación del alcohol en C-5.

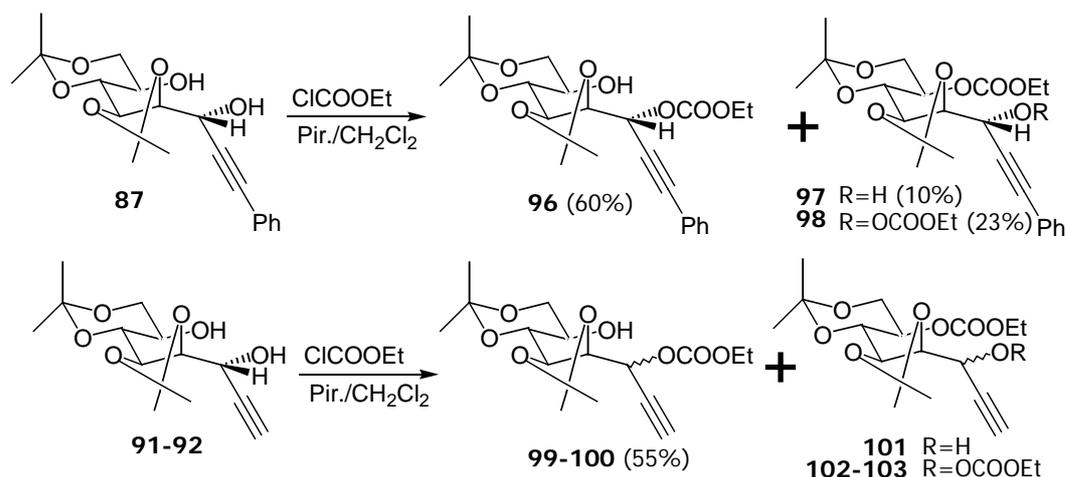
Un sistema similar fue empleado por Gaudino y Wilcox⁸³, quienes consiguieron la protección selectiva del hidroxilo en la posición C-1 empleando como grupo protector un carbonato. La reacción se llevó a cabo por tratamiento con piridina y cloroformiato de etilo en diclorometano (esquema 2.7).



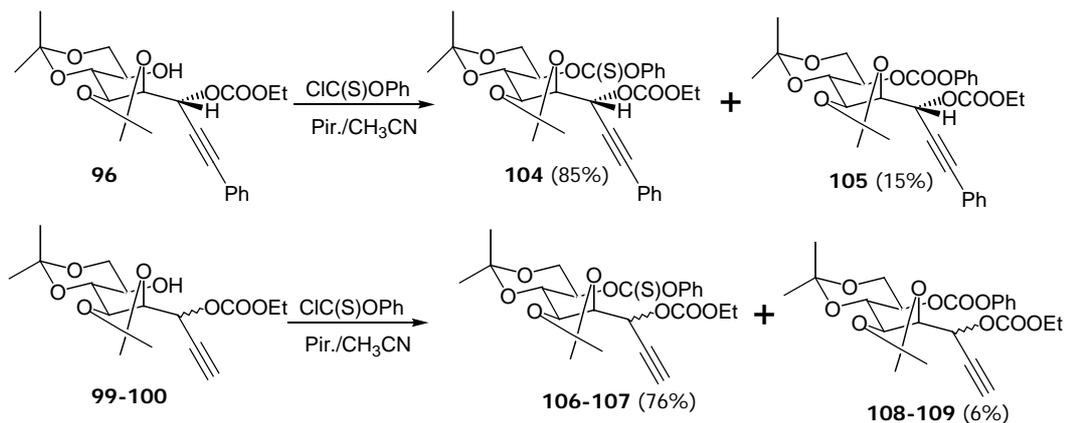
Esquema 2.7

 (83) J.J. Gaudino, C.S. Wilcox, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4374.

Siguiendo el mismo procedimiento (esquema 2.8), el producto **87** fue protegido en la posición deseada dando **96** en un 60%, junto con los derivados mono y dicarbonatos (**97**, **98**). La mezcla **91,92** fue sometida a las mismas condiciones dando la mezcla de epimeros protegidos en C-1 con un 55%, junto con los productos secundarios equivalentes a los productos mono y diprottegidos.



Una vez diferenciado el hidroxilo propargílico, el último paso previo a la ciclación era la activación de la posición C-5 para la generación del radical secundario. Para ello el producto **96** y la mezcla de epimeros **99,100** fue tratada con cloruro de fenilclorotionocarbonato^{70,76} y piridina a reflujo de acetonitrilo durante una hora. Se originaron los productos deseados **104** y **106,107** en un 85% y 76% respectivamente (esquema 2.9).

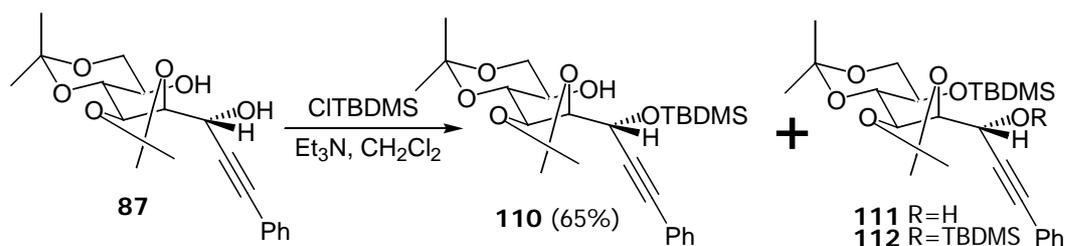


Esquema 2.9

Por otro lado, como ya se ha mencionado anteriormente, también estábamos interesados en estudiar la influencia en la ciclación radicalica del grupo protector de la función hidroxilo en la posición C-1, y de la configuración relativa del centro estereogénico en C-1. Así, se decidió sintetizar otros derivados modificando el grupo protector de carbonato a sililo e hidroxilo libre para ambos diastereoisómeros. Además, también se preparó la correspondiente cetona en dicha posición.

Por ello, en primer lugar el diol **87**, correspondiente al isómero mayoritario 1S, fue sililado con cloruro de tert-butil-dimetil sililo con trietilamina y DMAP⁸⁴ generando así el derivado **110** en un 65%, junto con los productos de mono y disililación y (esquema 2.10).

(84) S.K. Chaudhary, O. Hernández, *Tetrah. Lett.* **1979**, 99.



Esquema 2.10

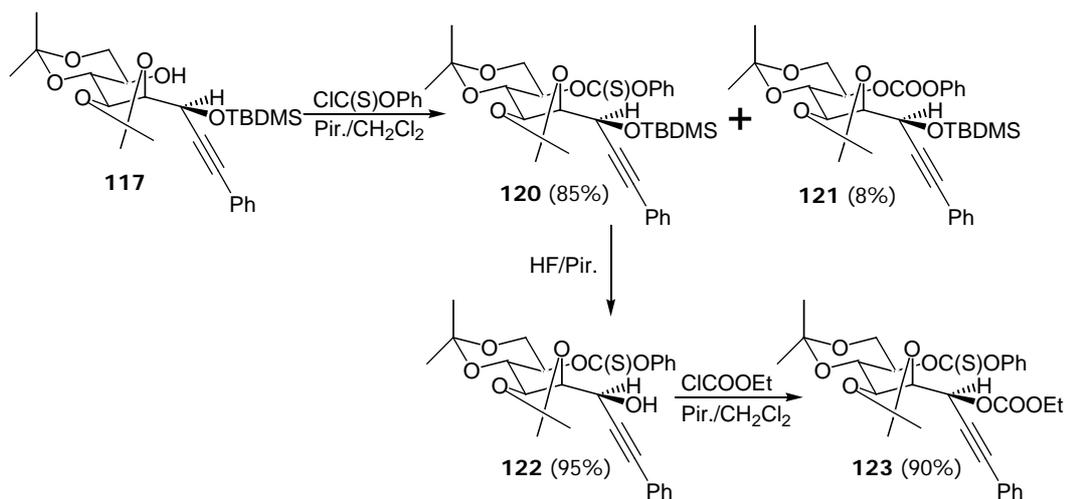
El hidroxilo de la posición C-5 fue posteriormente activado de forma análoga a la ya comentada para el carbonato **104**, consiguiéndose así el producto **113** en un 85% (junto con **114** en un 10%).

Este mismo intermedio fue empleado para la obtención del sustrato con el hidroxilo libre en C-1, por desililación mediante tratamiento con el complejo HF/Piridina^{85a} en THF y piridina (esquema 2.11). La reacción no pudo llevarse a cabo con fluoruro de tetrabutilamonio trihidratado^{85b}, debido a que el medio básico fuerte que generaba, producía la desprotección de ambos hidroxilos, regenerando el diol **87**.

Por último, el alcohol **115** es transformado en la cetona **116** a través del método de oxidación de Swern⁸⁶ (cloruro de oxalilo, DMSO y trietilamina) en un 85%. De esta forma, se introduce un cambio de hibridación en el carbono de la posición C-1, que ahora es un carbono sp². Con esto se pretende evaluar la influencia de este cambio en el proceso de ciclación.

(85) **a** K.C. Nicolaou, S.E. Webber, *Synthesis* **1986**, 453; **b** E.J. Corey, A. Venkateswarlu, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6190.

(86) **a** K. Omura, D. Swern, *Tetrahedron* **1978**, *34*, 1651; **b** A.J. Mancuso, S.L. Huang, D. Swern, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2480.



Esquema 2.11

En la reacción de activación con cloruro de feniltionocarbonato, junto con el producto de activación esperado se obtiene otro producto minoritario, que en base a sus datos espectroscópicos fue asignado como el carbonato de fenilo en todos los casos.

Hay varios casos descritos en la literatura en los que se observa un reordenamiento de la funcionalidad tionocarbonato a carbonato de tior en condiciones térmicas (figura 2.2), y que transcurre a través de un posible estado de transición de cuatro miembros^{74,87}.



Figura 2.2

(87) J.R. Pougny, *J. Carbohydr. Chem.* **1986**, 5, 529.

Sin embargo, éste no es el producto obtenido, si no que se trata del correspondiente carbonato. A esta conclusión llegamos por la comparación de los datos espectroscópicos de **113** y **114**. Ambos compuestos presentan similares espectros de ^1H y ^{13}C , sin embargo el infrarrojo de **114** posee una banda a 1770 cm^{-1} correspondiente a un grupo carbonilo. Este último dato nos asegura de que si se ha producido un reordenamiento, pero no nos permite discernir si lo que se ha generado es un carbonato de tiol o un carbonato. Los datos definitivos de que se trata de esta segunda posibilidad, vienen dados por un experimento de espectroscopia de masas en modo de ionización química, donde el ion molecular del compuesto **113** (635.2 – señal del sodio) es dieciséis unidades mayor que el del compuesto **114** (619.2 – señal del sodio). Esta diferencia de dieciséis unidades, sólo puede explicarse por que en este último compuesto se ha producido la sustitución de un átomo de azufre por uno de oxígeno. Además, cuando el compuesto **114** es tratado con carbonato potásico en metanol, se obtiene el intermedio **110**, en lugar del correspondiente tiol, apoyando con ésto el hecho de que lo que se forma es un carbonato.

Los distintos procedimientos que existen para la interconversión de un grupo tiocarbonilo a carbonilo, se basan en la alta polarizabilidad del azufre que hace posible su interacción con un electrófilo. Así, queda una carga parcialmente positiva en el átomo de carbono que puede ser atacada por un nucleófilo, como puede ser el agua⁸⁸ (figura 2.3a). En nuestro caso parece posible que se de una situación similar. En el medio de reacción se puede generar una cierta cantidad de ácido que puede interaccionar con el átomo de azufre, dejando el átomo de carbono parcialmente cargado. Este puede ser atacado por una molécula de agua presente en el medio, originando un intermedio que genera el grupo carbonilo por pérdida de una molécula de H_2S .

(88) **a** M.T.M. El-Wassimy, K.A. Jorgensen, S.O. Lawesson, *Tetrahedron* **1983**, *39*, 1729; **b** N.J. Cussans, S.V. Ley, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1980**, 1650; **c** K.S. Kochhar, D.A. Cottrell, H.W. Pinnick, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 1323; **d** K.A. Jorgensen, M.T.M. El-Wasimy, S.O. Lawesson, *Tetrahedron* **1983**, *39*, 469; **e** K.A. Jorgense, A.A.G. Ghattas, S.O. Lawesson, *Tetrahedron* **1982**, *38*, 1163.

Este mecanismo es el propuesto para la formación de grupos tiocarbonilos a partir de cetonas, siendo éste un proceso reversible⁸⁹. El compuesto carbonilo es tratado con H₂S en presencia de un catalizador ácido, dando el compuesto tiocarbonílico y agua. Este proceso es reversible, de forma que el tiocarbonilo tratado con agua en presencia de un ácido puede volver a rendir el producto carbonílico de partida acompañado de H₂S (figura 2.3b).

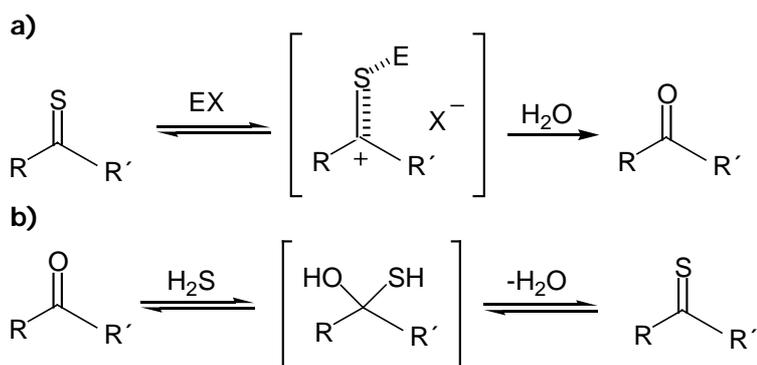
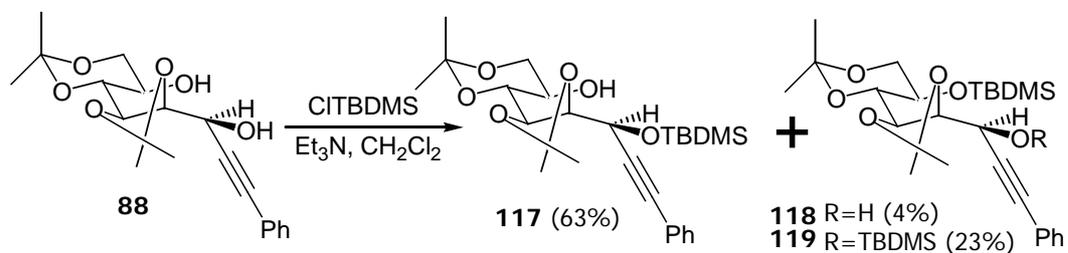


Figura 2.3

Por último, similares sustratos fueron preparados con el isómero 1R, producto minoritario resultante de la adición de fenilacetiluro de litio al diacetónido de D-manosa. En un principio, se pensó en utilizar la misma secuencia de reacciones para este compuesto que para su epímero. Sin embargo, el tratamiento del diol **88** con cloroformiato de etilo en las condiciones empleadas anteriormente, generaba mezclas complejas en las que se apreciaba la formación de productos resultantes de la migración del acetónido en C-4 y C-6.

(89) a) 'The chemistry of double-bonded functional groups' Edited by S. Patai. **1989** J. Wiley & sons pag.1269-1369; b) M. Cava, M.I. Levinson, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 5061; c) D. Paquer, J. Vialle, *Bull. Soc. Chim. Fra.* **1969**, 3595.

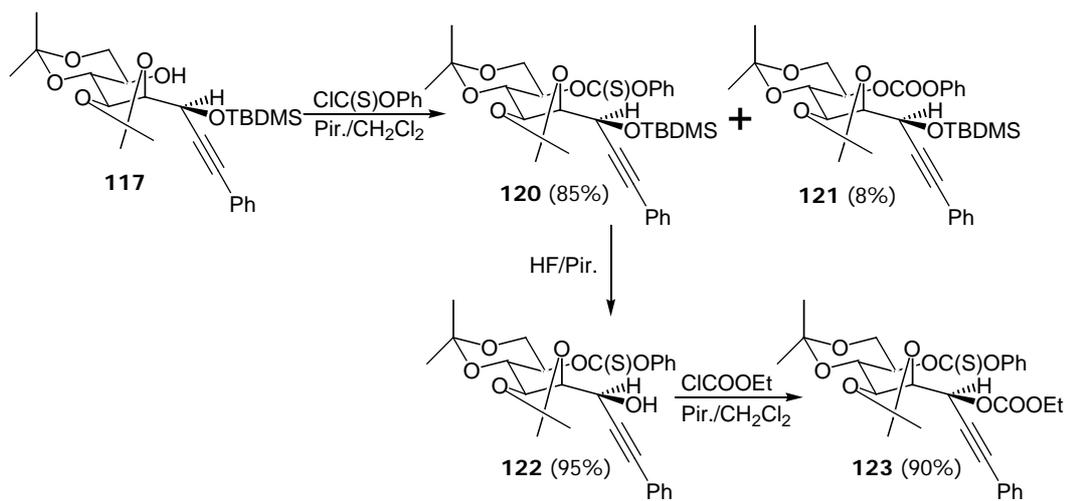
Ante esta situación, se ensayó la sililación empleando las mismas condiciones que para su epímero. En esta ocasión, y al contrario que en la reacción de formación del carbonato, la sililación transcurre de manera satisfactoria (esquema 2.12), y el producto **117**, protegido en la posición C-1, se aisló con un 63%.



Esquema 2.12

Posteriormente, se realiza la activación del producto **117** por tratamiento con cloruro de feniltionocarbonato, de manera análoga a la de los casos anteriores, llegando así a **120** con un rendimiento del 85%. A partir de éste se obtiene el alcohol desprotegido **122** por tratamiento con HF/piridina.

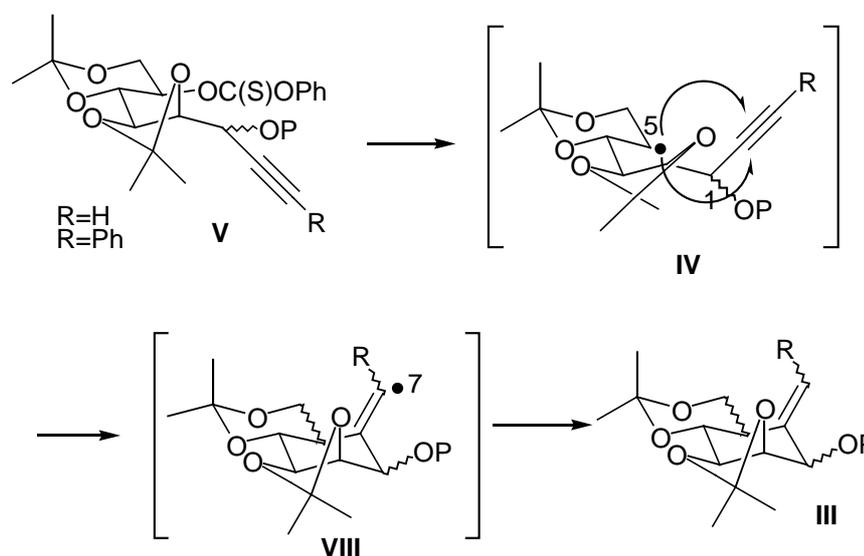
Por último, **122** fue tratado con exceso de cloroformiato de etilo y piridina, para generar el carbonato **123** que no pudo ser directamente obtenido a partir del diol (esquema 2.13).



Esquema 2.13

1. INTRODUCCIÓN.

Uno de los principales objetivos planteados en esta memoria, era el estudio de la reacción de ciclación 6-exo-dig de los radicales de 6-heptenilo generados en los sustratos cuya síntesis ha sido comentada en el capítulo anterior. Era por tanto de esperar que el radical generado a partir del tionocarbonato correspondiente por tratamiento con Bu_3SnH , se adicionará sobre el alquino a través de una ciclación radicalica de tipo 6-exo-dig, originando la formación de un nuevo radical vinílico (**VIII**) que abstraerá un átomo de hidrógeno proveniente del Bu_3SnH (esquema 3.1). En el proceso de ciclación se genera un nuevo centro estereogénico en la posición C-5, de forma que se podrán obtener los cicloaductos de tipo cis y trans dioxa-decalina, dependiendo de la cara por la que se aproximen la cadena lateral y el radical (**IV**).



Esquema 3.1

Además, la formación del radical vinílico y la subsiguiente abstracción de un átomo de hidrogeno proporcionará distintos isómeros geométricos en la posición C-7. Sin embargo, la formación de un isómero u otro en esta posición es irrelevante para el

resultado final, ya que este centro será destruido en posteriores etapas sintéticas encaminadas a la obtención de carba-azúcares.

1.1. Ciclaciones radicalicas 6-exo.

Aunque no tan extensamente empleados como las ciclaciones radicalicas de 5-hexenilo, hay un gran número de ejemplos en la literatura en los que se ciclan radicales de tipo 6-heptenilo ó 6-heptinilo. En cuanto a la regioquímica de la reacción, se conocen algunas ciclaciones 7-endo, pero las de tipo 6-exo⁹⁰ son más favorecidas.

Las ciclaciones 6-exo son alrededor de un orden de magnitud más lentas que las 5-exo ($K_{5\text{-exo}} = 1.5 \times 10^6 \text{ s}^{-1}$ frente a $K_{6\text{-exo}} = 5 \times 10^5 \text{ s}^{-1}$, ambas medidas a 80°C), lo que puede provocar que no tengan lugar, o transcurran con un bajo rendimiento.

Para acelerar los procesos 6-exo hay una serie de tácticas que se pueden emplear. En este sentido, la activación del alqueno o alquino receptor con sustituyentes electro-atractores y la aplicación de técnicas de dilución o de adición lenta del reactivo, que controla la concentración de radicales en el medio, son las más comúnmente utilizadas.

Otro proceso que puede competir con la ciclación 6-exo es la transferencia 1,5 de hidrogeno⁹¹ (figura 3.1).

(90) **a** E. Maudru, G. Singh, R. H. Wightman, *Chem. Commun.* **1998**, 1505; **b** C. Anies, J. Lallemand, A. Pancrazi, *Tetrahedron. Lett.* **1996**, *37*, 5523-5526.
(91) W.R. Leonard; T. Livinghouse, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 6431

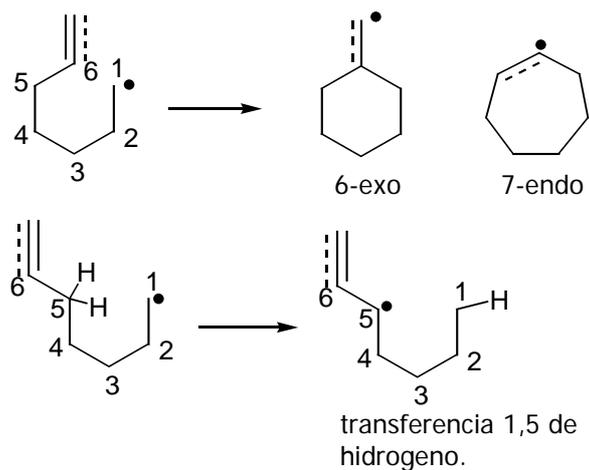


Figura 3.1

El estado de transición propuesto por Beckwith⁹² y corroborado por Houk⁹³ para la ciclación de radicales de 5-hexenilo⁹⁴, es de tipo silla (figura 3.2).

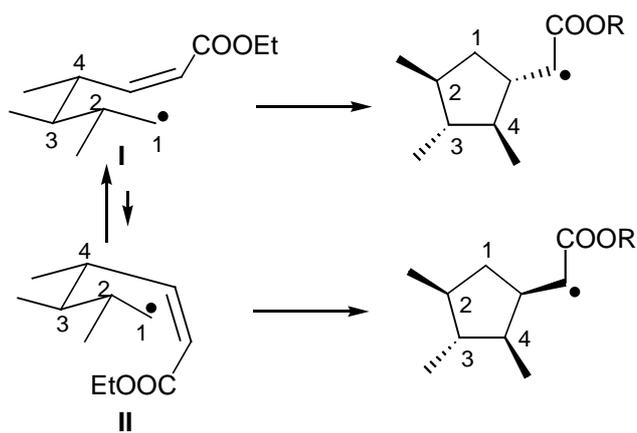


Figura 3.2

(92) **a** A.L.J. Beckwith, T. Lawrence, A.K. Serelis, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1980**, 484; **b** A.L.J. Beckwith, C.H. Schiesser, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 373.

(93) D.C. Spellmeyer, K.N. Houk, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 959.

(94) D.P. Curran, N.A. Porter, B. Giese *Stereochemistry of radical reactions*, VCH, Weinheim, **1996**, p-32.

En este modelo, se asume que el estado de transición adopta una conformación de silla (**I**), en el cual el alqueno aceptor de radical y los sustituyentes de la cadena principal tienden a ocupar posiciones pseudo-ecuatoriales con el fin de minimizar las interacciones estéricas. La formación de los productos minoritarios se explica mediante un estado de transición de tipo bote (**II**) de mayor energía, que se encuentra en equilibrio con el de silla. De esta forma se ha logrado explicar el transcurso estereoquímico del proceso de ciclación de radicales de 5-hexenilo, e incluso se ha establecido la regla general de que los sustituyentes en posiciones 1 y 3 se disponen con una estereoquímica de tipo cis respecto al nuevo centro creado, mientras que los sustituyentes en 2 y 4 presentan una disposición relativa a dicho centro trans.

Una situación similar se puede plantear para el caso de los radicales 6-heptenilo, apareciendo dos estados de transición de tipo silla de mínima energía. En ambas, los sustituyentes ocupan posiciones pseudo-ecuatoriales (**I**), pero mientras en una de ellas el alqueno aceptor ocupa una posición pseudo-ecuatorial, en la otra se dispone de forma pseudo-axial (**II**) (figura 3.3).

Este modelo fue primeramente aplicado a ciclaciones de radicales peróxidos por Porter⁹⁵ y colaboradores, y posteriormente por el grupo de Hanessian⁹⁶ para radicales centrados en un átomo de carbono.

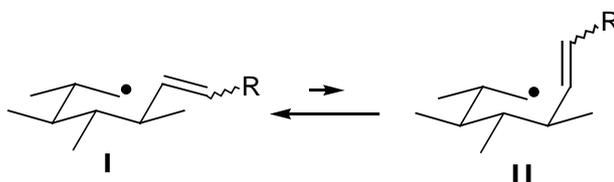


Figura 3.3

(95) a N.A. Porter, A.N. Roe, A.T. McPhail, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7574; b A.N. Roe, A.T. McPhail, N.A. Porter, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 1199.

(96) S. Hanessian, D.S. Dhanoa, P.L. Beaulieu, *Can. J. Chem.* **1987**, *65*, 1859.

En el caso de que el aceptor de radical sea un alquino, como es nuestro caso, se plantean estados de transición similares: uno de tipo silla (**I**), y otro de tipo bote (**II**) energéticamente más desfavorecido.

En este caso los sustituyentes tratarán de ocupar posiciones pseudo-ecuatoriales (figura 3.4), y hay que destacar que en estos casos no se forma un nuevo centro estereogénico en la posición del ataque del radical como en los casos anteriores. Al ciclar sobre un alquino se produce un alqueno como producto final, siendo este doble enlace exo-cíclico creado susceptible de un gran número de transformaciones y por tanto de gran utilidad sintética.

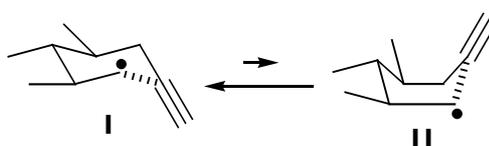


Figura 3.4

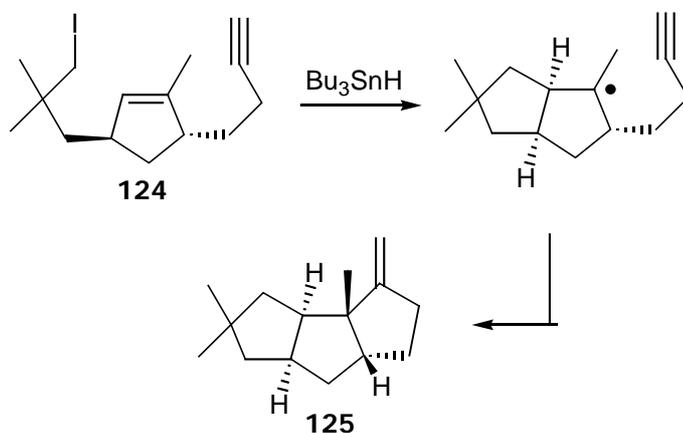
1.2. Ciclaciones de radicales incorporados a sistemas cíclicos.

La incorporación tanto de radicales 5-hexenilo como de 6-heptenilo en ciclos previamente establecidos, resulta en la formación de sistemas policíclicos. Las reacciones radicálicas han resultado ser de una gran utilidad para la síntesis de un gran número de sistemas policíclicos de diversos tipos.

En cuanto a la estereoquímica de la reacción, se observa que para ciclos de seis miembros o menos, la formación del sistema fusionado a través de una ciclación radicálica transcurre predominantemente e incluso exclusivamente *cis*.

Esta afirmación deja de ser cierta conforme aumenta el tamaño del ciclo a formar, y se cumple tanto si es el radical o el aceptor de radical el que está situado en el ciclo. Un claro ejemplo que ilustra esta afirmación es la formación de triquinanos lineales

125 a partir del compuesto **124** por una reacción de tipo tandem⁹⁷ (esquema 3.2). En la primera ciclación el alqueno aceptor está en el ciclo, mientras que en la segunda se da la circunstancia contraria, resultando ambas ciclaciones en la formación de ciclopentanos con fusión de anillo de tipo cis.



Esquema 3.2

Hay que destacar que la estereoquímica en la formación en sistemas fusionados, parece contradecir el modelo Beckwith. Esto es debido a que en un sistema que ya posee de antemano un ciclo el transcurso estereoquímico de la reacción estará sujeto a las tensiones de anillo, y la ciclación sólo se dará a través de aquellos estados de transición con una mínima tensión de anillo.

En la figura se muestra como sólo aquellos estados de transición que conducirían por ciclación radicalica a productos con fusión de anillo cis poseen una geometría razonable con mínima tensión de anillo⁹⁸ (figura 3.5).

(97) **a** D.P. Curran, D.M. Rakiewicz, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1448; **b** D.P. Curran, D.M. Rakiewicz, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3943.

(98) **a** D.P. Curran, N.A. Porter, B. Giese, *Stereochemistry of radical reactions*, VCH, Weinheim, **1996**, p51-53; **b** A.L.J. Beckwith, G. Phillipou, A.K. Serelis, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 2811-2814; **c** S. Wolff, W.C. Agosta, *J. Chem. Res. Synop.* **1981**, 78.

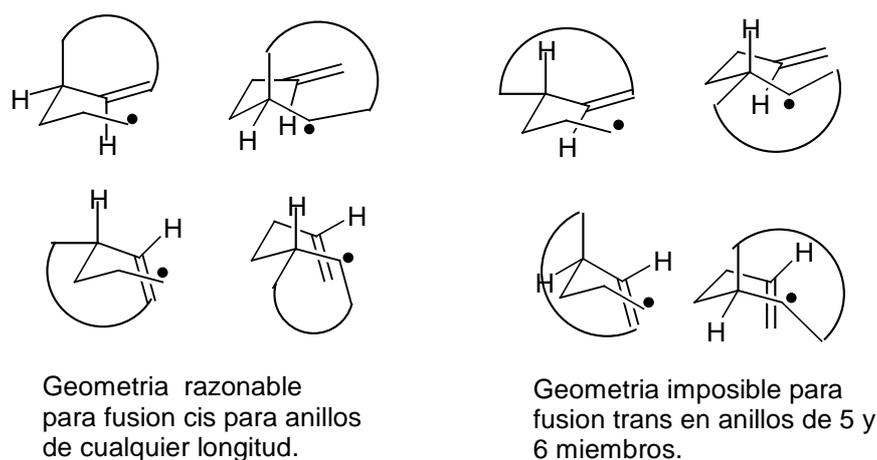


Figura 3.5

La formación de sistemas fusionados 5-5⁹⁹, 6-5¹⁰⁰ e incluso en sistemas de fusión 6-6¹⁰¹ tienen lugar con un buen rendimiento y con formación exclusiva de los productos con fusión cis. Los productos con fusión trans son difícilmente observados y ésto se aprecia tanto en ciclaciones sobre alquenos, como sobre alquinos. De hecho, para la síntesis de los compuestos con fusión trans de anillos se ha desarrollado una estrategia sintética diferente, y consistente en el uso de un precursor con la estereoquímica trans ya prefijada de antemano, de forma que el enlace a formar durante el cierre de anillo es otro distinto al de fusión entre ambos ciclos, como se puede observar en la figura 3.6. Esta estrategia se ha empleado con éxito en la formación de sistemas de fusión trans 6-6¹⁰², 6-5¹⁰³, e incluso en algunos casos de sistemas 5-5¹⁰⁴.

 (99) F.E. Ziegler, A.K. Petersen, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2707.

(100) Pequeñas cantidades de trans observadas en: A.L.J. Beckwith, G. Phillipou, A.K. Serelis, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 2811.

(101) **a** K.G. Pike, C. Destabel, M. Anson, J.D. Kilburn, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5877; **b** D. Schinzer, P.G. Jones, K. Obierey, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5853; **c** C.K. Sha, T.C. Jean, D.C. Wang, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3745.

(102) D.L.J. Clive, M.H.D. Postema, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 429.

(103) **a** M.D. Bachi, E. Bosch, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 641; **b** D.L.J. Clive, H.W. Manning, T.L.B. Boivin, M.H.D. Postema, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6857.

(104) D.P. Curran, S. Sun, *Aust. J. Chem.* **1995**, *48*, 261.

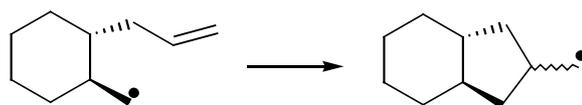


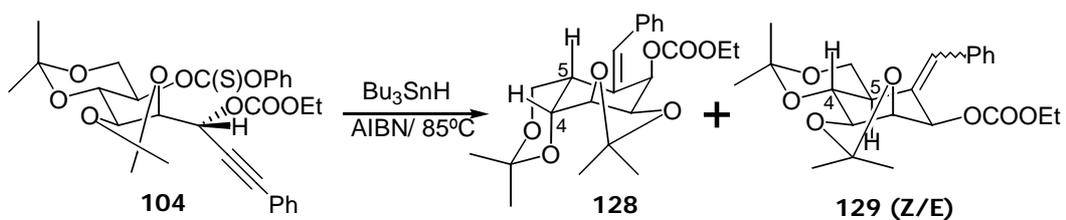
Figura 3.6

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

2.1. Ciclaciones radicalarias 6-exo-dig.

Las ciclaciones radicalarias de los intermedios sintetizados en el capítulo anterior, se realizaron a 85° C en un disolución 0.02M de tolueno, y por adición de una disolución en tolueno de Bu_3SnH y una cantidad catalítica de AIBN como iniciador de la reacción en cadena.

En primer lugar, se llevó a cabo la reacción sobre el carbonato **104**, al que se le adicionaron 1.6 equiv. de Bu_3SnH . Tras una noche a calefacción a 85° C, se observa por cromatografía en capa fina la completa desaparición del material de partida. La cromatografía en columna de la mezcla de reacción, permitió aislar tres nuevos productos cuyos datos espectroscópicos permitían asegurar que se trataba de productos de ciclación.



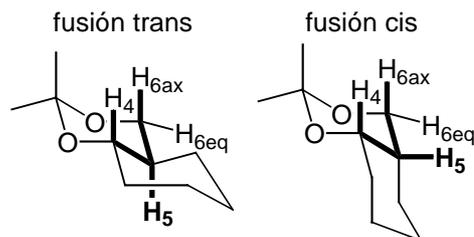
Esquema 3.3

En sus espectros de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN se apreciaba la presencia de señales en torno a 2.5 y 35 ppm respectivamente atribuidas al metino en C-5, así como una señal aproximadamente a 6.7 ppm correspondiente al protón olefínico, compatibles con la formación de los productos de ciclación.

El producto de menor polaridad presentaba una constante de acoplamiento $J_{4,5} = 3.7$ Hz que indicaba la existencia de una fusión cis en el sistema de dioxa-decalina. Además, se trataba de un único isómero geométrico en la olefina, concretamente el isómero Z, establecido por experimentos N.O.E. Por el contrario, los productos de mayor polaridad presentaban en sus espectros de ^1H -RMN una constante de acoplamiento $J_{4,5} = 11$ Hz, que indicaba una disposición trans-diaxial entre ambos protones, siendo ésto una prueba de que ambos productos presentaban una estructura de trans-dioxa-decalina. De igual manera que en el producto anterior, por experimentos N.O.E. se pudo asignar que el de mayor polaridad era el producto con geometría Z en la olefina, y el de polaridad intermedia el de geometría E.

De forma completamente análoga a la descrita para el compuesto **104**, se realizaron las ciclaciones de todos los tionocarbonatos precursores. Los resultados son los mostrados en la tabla 1, y la estructura de todos los productos se dedujo en base a sus propiedades espectroscópicas.

En los casos de los compuesto de tipo trans decalina, la constante de acoplamiento $J_{4,5}$ y $J_{5,6}$ presentan valores altos (entre 8 y 12Hz), debido a que se trata de constantes de tipo 1,2 diaxial. Sin embargo, la situación es diferente en los compuestos de fusión cis, en donde las constantes de acoplamiento que presenta H-5 son de tipo axial-ecuatorial (figura 3.7).



Diferencias en las constantes de acoplamiento de H-5 entre los compuestos de fusión cis o los de fusión trans.

Figura 3.7

Los datos de las ciclaciones están recogidos en la Tabla 1 de la página siguiente.

De los datos obtenidos en las diversas ciclaciones radicalicas se observa que, y de acuerdo con los antecedentes bibliográficos, como era esperado prevalecen en todos los casos los sistemas de fusión 6-6 cis.

Sin embargo, se observa como un cambio en el grupo protector del hidroxilo de la posición C-1 afecta al curso estereoquímico de la reacción, y se logra aumentar la cantidad del compuesto de fusión 6-6 trans, hasta llegar a la obtención de una cantidad sintéticamente útil (entradas 1 y 6).

En los productos que poseen una estereoquímica S en la posición C-1, el uso del grupo tert-butil-dimetilsililo como protector del hidroxilo en C-1 permite generar una relación entre los productos de ciclación cis/trans de 1.5:1. Sin embargo, la ciclación del producto desprotegido en dicha posición resulta en una relación de 4.2:1. Por el contrario, los productos de estereoquímica R en la posición C-1, muestran un comportamiento opuesto. El uso del grupo tert-butil dimetil sililo como protector en C-1 favorece la formación del producto de fusión cis (en una relación de 3.5:1). Mientras que su análogo desprotegido, favorece un aumento en la formación del producto trans (relación de 1.7:1).

Entrada	Subs. partida	R	Productos	Fusión cis	Relación	Fusión trans	Prod.	Rend.%
1	113	TBDMS	(126)	Z sólo	1.5:1	Z:E/1:1 (127)	(127)	96
2	104	COOEt	(128)	Z sólo	3.3:1	Z:E/1:2 (129)	(129)	76
3	115	H	(130)	Z:E/1.9:1	4.2:1	E sólo (131)	(131)	49
4	120	TBDMS	(132)	Z:E/1:1	3.5:1	Z:E/1:7 (133)	(133)	90
5	122	COOEt	(134)	Z:E/1:1	2.3:1	Z:E/1:1.7 (135)	(135)	78
6	123	H	(136)	Z:E/1:1	1.7:1	Z:E/1:1 (137)	(137)	57
7	116	-O-		----				----
8	105,106	COOEt	(138,139)	74%		5% (140,141)		

Tabla 1. Influencia del grupo protector y estereoquímica en C-1 en el transcurso estereoquímica de la reacción. La estereoquímica en el centro C-7 es referida como Z ó E.

En ambos casos, los derivados con carbonato de etilo como grupo protector en C-1 ofrecen un resultado intermedio en ambas series.

El compuesto **116**, que presenta un grupo cetónico en la posición C-1, descompone al ser sometido a las mismas condiciones de reacción.

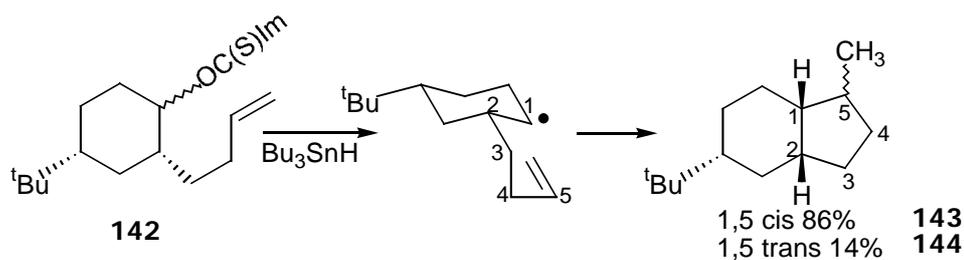
Por otro lado, los compuestos que presentan un grupo alquino terminal como aceptor de radicales y un grupo etlicarbonil como sustituyente en C-1, dan una mayor relación de compuesto cis que los compuestos análogos con el fenilo conjugado al triple enlace (entradas 2, 5 y 8). Esta ciclación se realiza con la mezcla de diastereoisómeros en C-1, siendo los productos de ciclación resultantes fácilmente separables por cromatografía. De los productos de fusión trans únicamente se detectan pequeñas cantidades.

2.2. Estereoquímica de las ciclaciones.

El hecho de que el radical este situado sobre un ciclo, ya hemos visto que conlleva algunas diferencias respecto a un sistema análogo acíclico. La pre-existencia de un ciclo impone una serie de restricciones y tensiones de anillos con los que no se contaba en los sistemas acíclicos. Además, estos últimos han sido más estudiados y mejor entendidos.

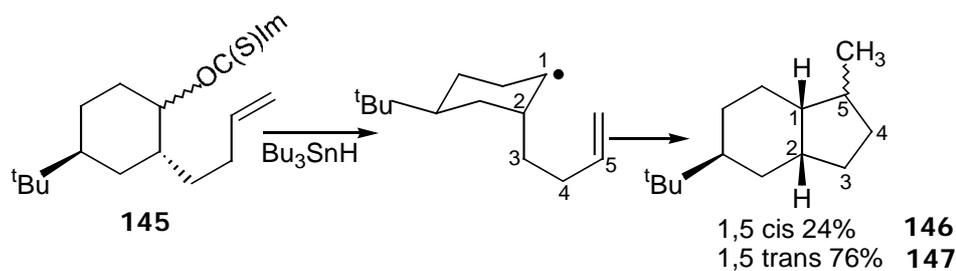
Rajanbabu¹⁰⁵ ha estudiado en detalle el cierre de anillo de radicales en sistemas 2-but-3-ciclohexenilo, y ha demostrado que son posibles estados de transición en los que la cadena lateral podría adoptar tanto una disposición ecuatorial como adoptar una disposición axial. Para demostrar esta afirmación Rajanbabu emplea sistemas con un sustituyente muy voluminoso (grupo ^tBu) que obliga a mantener una conformación que dispone dicho sustituyente en ecuatorial y sin que sea posible el intercambio entre las dos posibles sillas. Concretamente, en el caso del sistema **142** cuando lleva a cabo una ciclación se obtiene mayoritariamente el producto 1,5-cis, que sólo puede ser explicado por un estado de transición que representa una silla de tipo ⁴C₁ donde tanto el grupo tert-butilo como la cadena lateral adoptan una disposición pseudo-ecuatorial, como se observa en la esquema 3.4.

(105) T.V. Rajanbabu, *Acc. Chem. Res.* **1991**, *24*, 139.



Esquema 3.4

Sin embargo, cuando se cicla el derivado de estereoquímica contraria predomina el producto con una disposición trans entre los centros estereogénicos 1 y 5. En este caso el resultado es explicado por un estado de transición en el que el grupo tBu al adoptar una disposición pseudo-ecuatorial, obliga a la cadena a la cadena lateral a disponerse en axial (esquema 3.5). El producto minoritario tiene que formarse, dado que la configuración de la silla queda fijada de antemano, a partir de un estado de transición de tipo bote.



Esquema 3.5

Nuestro sistema presenta un radical de 2-pentil-6-ciclohexinilo similar al de los ejemplos anteriores. Pero, se trata de un sistema flexible con capacidad de interconversión entre ambas sillas, y por tanto en el que son posibles ambas disposiciones de la cadena lateral.

La disposición que sitúa la cadena lateral de forma pseudo-ecuatorial, evita un mayor número de interacciones y será la más poblada, pero no se puede excluir aquella en la que la cadena lateral está en disposición pseudo-axial (figura 3.8).

En el caso de un estado de transición en la que la cadena adopte una disposición pseudo-axial, el producto resultante será el de fusión cis debido a las restricciones geométricas que ello conlleva. Por el contrario, una disposición ecuatorial de dicha cadena lateral podría llevar a la formación de los dos compuestos de ciclación, el de fusión cis y el de fusión trans.

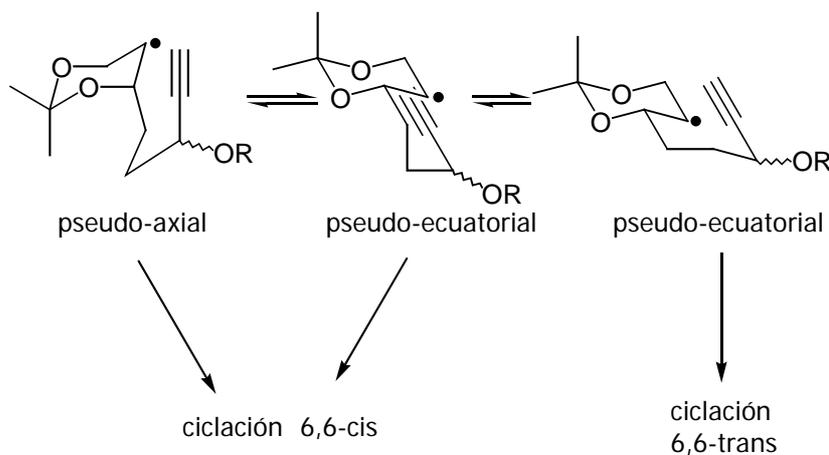


Figura 3.8

De esta forma se pueden plantear una serie de estados de transición para estas ciclaciones, en los que se refleja la influencia del centro en C-1 en el transcurso de la reacción.

En el caso de los compuestos de estereoquímica S en C-1, el estado de transición de tipo **B**, que conduciría a un producto de fusión cis, es más sensible a las interacciones estéricas producidas por la sustitución en C-1. Sin embargo, estas interacciones se ven

aliviadas en el estado de transición **A** que nos llevaría a la formación de un producto de fusión trans (figura 3.9).

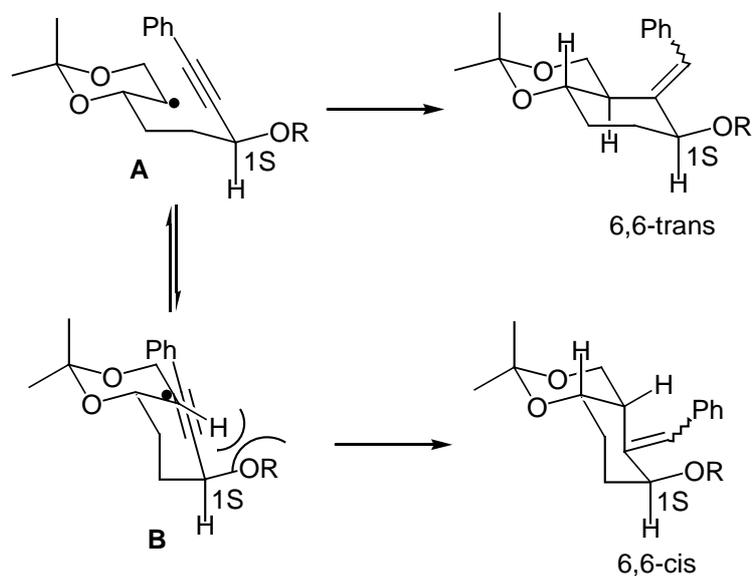


Figura 3.9

Por lo tanto, el uso de sustituyentes voluminosos (como el tert-butildimetilsililo) como grupo protector en C-1 favorece un estado de transición de tipo **A**, generando de esta manera una cantidad apreciable de producto de fusión trans. Sin embargo, si la ciclación se produce con grupos menos voluminosos (hidroxilo sin proteger), la reacción debe transcurrir por un estado de transición de tipo **B** y decrece la cantidad de producto trans formado.

De una manera similar se puede racionalizar las ciclaciones producidas sobre los productos con conformación R en C-1. De esta forma, el uso del voluminoso tert-butildimeil sililo en C-1 conlleva una desestabilización del estado de transición de tipo **C**, el cual se ve desfavorecido frente al de tipo **D**, dando así una gran cantidad de producto de fusión cis (figura 3.10). Por el contrario, si el grupo hidroxilo de C-1 esta libre, las interacciones anteriormente desfavorables en **C** ya no se producen, con lo que la

ciclación puede evolucionar por ambos estados de transición (**C** y **D**) aumentando así la proporción del producto de fusión trans (comparar entradas 4 y 6 de la tabla 1).

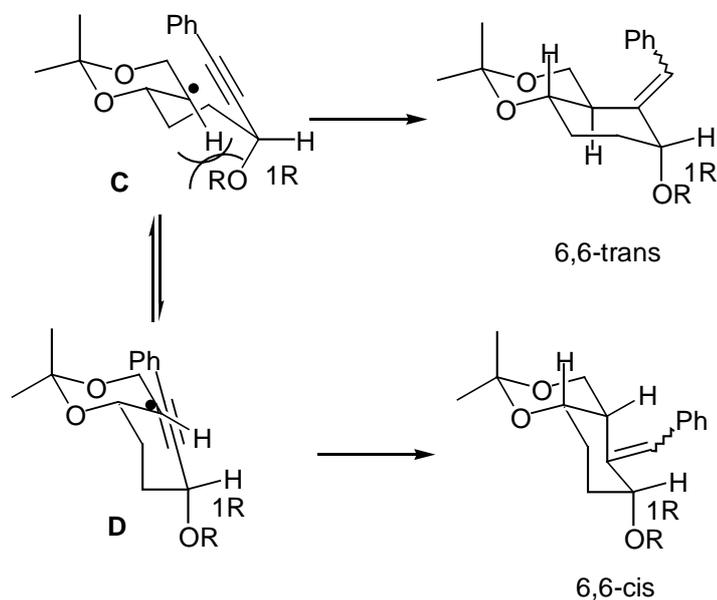


Figura 3.10

Esta explicación también satisface el hecho de que con etilcarbonato como grupo protector en C-1, se obtienen resultados intermedios en ambas series.

Fijándonos en la entrada 8, observamos como en la ciclación de la mezcla de compuestos **105,106** sólo se consigue aislar el compuesto cis. Estos se obtienen en un 74%, mientras que los compuestos de fusión trans no se pudieron aislar. Estos compuestos son casi exactamente iguales a los compuestos **104** y **122**. En ellos la posición C-1 esta protegida por un etilcarbonato, y sólo se diferencian en el hecho de que en unos el triple enlace aceptor esta conjugado a un fenilo, mientras que en la mezcla **105,106** no lo está.

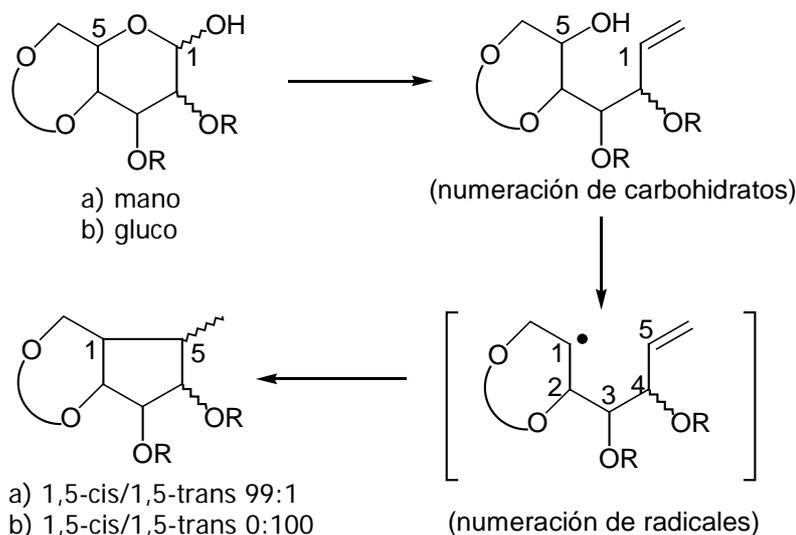
Comparando sus resultados (entradas 2, 5 y 8) se observa que en todos ellos el compuesto de fusión cis es el mayoritario, pero en el caso de la mezcla **105,106**, esta predominancia del compuesto de fusión cis es bastante mayor que en los casos en los que el triple enlace esta substituido.

Este resultado nos hace pensar que la substitución del triple enlace aceptor también influye en la estereoquímica del proceso. Planteando un estado de transición similar a los ya expuestos, la razón de este resultado puede ser que en los estados de transición en los que la cadena lateral adopta una posición pseudo-axial se ve más favorecida en el caso de que el alquino no este substituido. En el caso, en el que un grupo voluminoso, como es el fenilo está presente en el triple enlace hace más favorable la disposición pseudo-ecuatorial de dicha cadena. Por tanto, en el caso de la mezcla **105,106** habrá una mayor de facilidad para situar la cadena lateral de 4-pentinilo de forma pseudo-axial. A partir de este estado de transición el producto de fusión cis es el único posible por requerimientos estéricos, lo que explicaría la mayor cantidad de producto cis aislado en este caso.

De estos resultados se puede confirmar la importancia del hidroxilo de la posición C-1 sobre el transcurso estereoquímico de la reacción. Esta posición C1 es aquella que está directamente unida al aceptor de radicales. Hay diversos ejemplos en la literatura, en los que esta posición ejerce una influencia sobre la estereoquímica de la ciclación. Uno de ellos es un trabajo de Ranjanbabu¹⁰⁵, en el que estudió la ciclación de radicales de 2-but-3-enil-ciclohexilo, siendo en ellos la cadena lateral un derivado de carbohidrato, de manosa en un caso y de glucosa en el otro.

El procedimiento para la síntesis de los sustratos a ciclar se muestra en el esquema 3.6. El carbohidrato es elongado en C-1 por reacción de Wittig, y el radical es generado por tanto en C-5. De esta forma, tras la ciclación se obtuvieron productos de fusión 6-5 de estereoquímica cis entre los dos ciclos, y en los que la configuración del nuevo centro estereogénico creado en C-5 dependerá del carbohidrato de partida. En

este sentido, hay que destacar que estos derivados de carbohidrato sólo se diferenciaban en la configuración absoluta del centro en C-4.



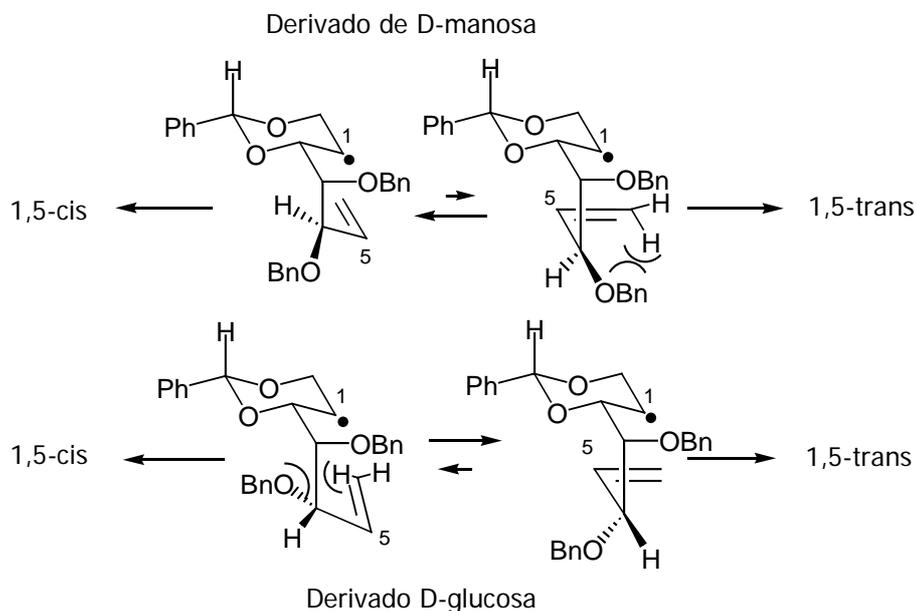
Esquema 3.6

Para explicar estos resultados, en el caso del derivado de D-manosa Rajanbabu plantea un estado de transición de tipo silla, en el que la cadena lateral ocupa una disposición pseudo-ecuatorial. Se obtienen los productos de fusión cis entre los dos ciclos y de estereoquímica 1,5 cis y 1,5 trans favorable al primero en un 99/1.

Sin embargo, en el caso del derivado de D-glucosa se obtiene única y exclusivamente el compuesto de estereoquímica 1,5 trans. Este inesperado resultado solo puede ser explicado a través de un estado de transición de tipo bote, debido a que el estado de transición tipo silla, presenta una interacción desfavorable entre uno de los hidrogenos alílicos del alqueno y el sustituyente de C-4.

Por el contrario, en el caso del derivado de manosa es en un estado de transición de tipo silla donde no se da esta desfavorable interacción, por lo que la silla permanece

como tal sin recurrir a la formación de un bote, energéticamente más desfavorable (esquema 3.7).



Esquema 3.7

Por tanto, en este caso el estereocontrol exhibido por la configuración del centro estereogénico sobre C-1, ha sido interpretado como consecuencia de interacciones 1,3-alílicas. Este tipo de interacciones no pueden presentarse en nuestro sistema, debido a que se trata de sistemas propargílicos.

2.3. Estereoquímica en c-7.

Además de la creación del centro estereogénico en C-5 discutido hasta este momento, en el proceso de ciclación se origina otro en C-7. Sin embargo, éste no tiene ninguna importancia en el desarrollo de la síntesis ya que va a ser destruido para la correlación del doble enlace exo-cíclico con el grupo metilénico de los carba-azúcares.

Aun así, hemos llevado a cabo la asignación de este centro en cada uno de los compuestos de ciclación. Esto se ha realizado por la observación del efecto nuclear Overhauser (N.O.E.) entre el protón vinílico H-7 y H-1 ó H-5 en al menos uno de los dos compuestos isómeros obtenidos en cada caso.

Como consecuencia de la adición del radical sobre el triple enlace, se forma un nuevo ciclo, y un radical vinílico exocíclico. Este tipo de radiales van a evolucionar capturando hidrogeno del reactivo.

Los radicales vinílicos pueden adoptar dos tipos de conformaciones. Una de ellas puede ser lineal, donde el electrón se sitúa en orbital 2p (π radical), mientras que la otra puede ser no-lineal en la que el electrón se sitúa en un orbital con cierto carácter s (σ radical). Se ha demostrado que se establece un equilibrio con una baja barrera de inversión entre la dos formas no-lineales y la lineal, como se muestra en la figura 3.11. En muchos casos, los radicales vinílicos son no-lineales, pero poseen una barrera de inversión tan baja que hace que su reacciones transcurran casi o totalmente sin ninguna estereoselectividad.

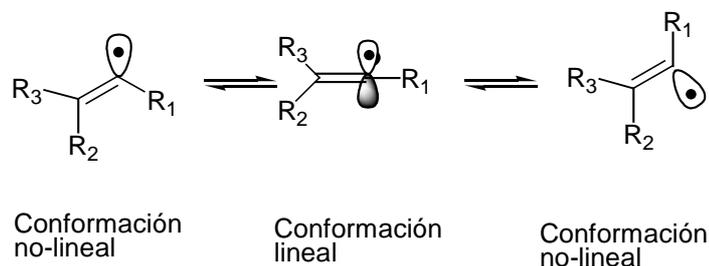


Figura 3.11

Generalmente es aceptado como los sustituyentes conjugados con un radical vinílico, como son grupos fenilo o esteres, favorecen la formación de un vinil radical lineal (de hibridación sp) sobre las formas resonantes de tipo no-lineal¹⁰⁶.

En nuestro caso se podría aceptar el hecho de que tengamos un radical vinilo lineal, en el que la aproximación de Bu_3SnH se produce por la cara menos impedida, como se muestra en el dibujo de la figura 3.12:

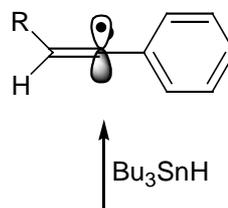


Figura 3.12

En los datos de la tabla 1, se observa como en algunos casos se consigue una selectividad absoluta, pero lo más normal es la obtención de mezclas de isómeros Z:E.

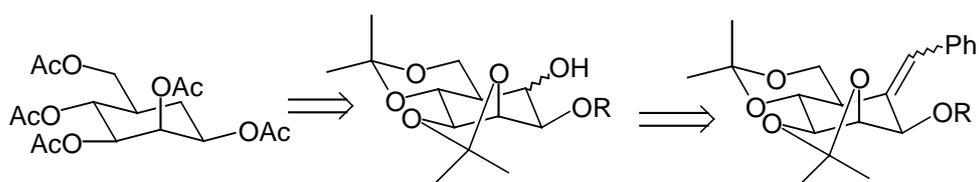
La racionalización de estas selectividades es difícil, ya que hay que tener en cuenta el hecho de que los ciclohexanos resultantes de la ciclación pueden existir en diversas conformaciones que van a tener su influencia en el desarrollo estereogénico de la reacción. Por ejemplo, los compuestos **E-133**, **E-135** y **E-139** muestran una constante de acoplamiento $J_{1,2}$ de entre 1-2 Hz, mientras que en sus respectivos isómeros Z, esta constante de acoplamiento está entre 8.5-8.9 Hz. Esto sugiere que los isómeros Z pueden estar dispuestos en una conformación de tipo bote, mientras que los isómeros E estén adoptando una conformación de silla. Otros compuestos que sugieren que su conformación adoptando sea de bote son los compuestos **132**, **134** y **136** para ambas parejas de epímeros en C-7 en este caso.

En definitiva debido a estos cambios conformacionales resulta difícil saber cuál es la cara menos impedida de estos radicales vinílicos, y por tanto su dificultad para racionalizar la estereoquímica del proceso.

 (106) **a** Comprehensive organic synthesis, B.M. Trost, I. Fleming, Eds.; Pergamon Press: Oxford, **1991**, vol4, p-719; **b** D. Griller, J.W. Cooper, K.U. Ingold, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 4269.

1. INTRODUCCIÓN.

Como extensión del estudio de la reacción de ciclación desarrollada y que ha sido ya comentada, estábamos interesados en aplicar dicha metodología para la síntesis de carba-azúcares, abordando así uno de los objetivos principales. De acuerdo con el esquema retrosintético, la síntesis de carba-azúcares se realizaría mediante la correlación del doble enlace exo-cíclico resultante de la ciclación con un grupo hidroxilo. Este nuevo hidroxilo será posteriormente desoxigenado para dar la estructura de carba-azúcar.



Esquema 4.1

La etapa a realizar en primer lugar, es la ruptura oxidativa del doble enlace exo-cíclico, y para ello se decidió emplear una reacción de ozonólisis. El tratamiento del ozónido resultante en condiciones reductoras generaría directamente el alcohol deseado, llegándose a un intermedio polioxygenado, pero en el que el hidroxilo a desoxigenar ya se encuentra diferenciado del resto presentes en la molécula.

1.1. Desoxigenación de alcoholes secundarios.

En el campo de los productos naturales, especialmente en la química de azúcares y de antibióticos aminoglicosídicos, la reacción en la que un alcohol secundario es reemplazado por un átomo de hidrogeno es de gran importancia. Por ejemplo, desoxiderivados de aminoglicósidos, muestran una gran eficacia contra determinadas cepas bacterianas, allí donde el correspondiente alcohol precursor es inactivo. De igual manera, varios desoxiazúcares son componentes esenciales de numerosos antibióticos y agentes antitumorales.

Los métodos más empleados para la desoxigenación de hidroxilos primarios implican su conversión en buenos grupos salientes (mesilatos, tosilatos, p-toluensulfonatos,...) que son posteriormente reducidos mediante el uso de hidruros. Este proceso transcurre mediante una reacción S_N2 , reacción eficaz para alcoholes con bajo impedimento estérico, y por tanto sólo aplicable a alcoholes secundarios poco impedidos. Por otro lado, los alcoholes terciarios pueden ser fácilmente deshidratados, y la resultante olefina hidrogenada.

Más complicada es la desoxigenación de alcoholes secundarios impedidos estéricamente, en los que las reacciones de S_N2 no suelen transcurrir satisfactoriamente. Tampoco la deshidratación de un alcohol secundario es una buena alternativa, ya que este proceso transcurre a través de carbocationes, los cuales pueden dar reordenamientos y migraciones.

Por todo ello, el método radicalario introducido por Barton y McCombie⁷⁰ en 1975 es el método de elección para alcoholes secundarios. El alcohol a desoxigenar es transformado en su tionocarbonato derivado, y desoxigenado por $Bu_3SnH/AIBN$ mediante un proceso radicalario. Este proceso no transcurre a través de carbocationes ni de carbaniones, además es compatible con un gran número de grupos funcionales, y no está sujeto a procesos de solvatación.

Con estos antecedentes, no es de extrañar que se eligiera el método radicalario introducido por Barton para la desoxigenación. Las razones esgrimidas para la elección del mismo frente a otros procesos también radicalarios, pueden ser las mismas que se emplearon en el apartado 2.3 del segundo capítulo de esta tesis para la generación de un radical previo al proceso de ciclación, lo cual se llevó a cabo por el empleo de la misma metodología.

Concretamente, procederemos a la transformación del alcohol a desoxigenar en su feniltionocarbonato⁷⁶ derivado, o en su xantato correspondiente (en aquellos casos donde la introducción del primer grupo no haya sido posible, figura 4.1), y su posterior tratamiento con Bu_3SnH .

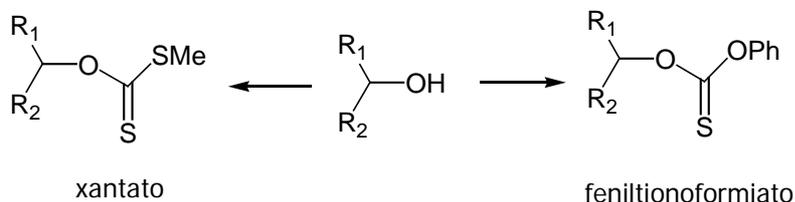


Figura 4.1

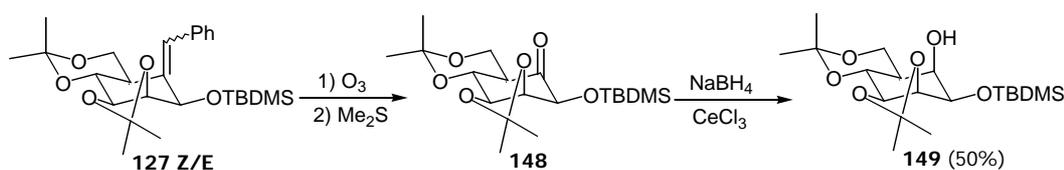
2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

2.1. Síntesis de carba-azúcares de la serie D por desoxigenación en C-5a: síntesis del pentaacetato de 5a-carba- β -D-manopiranososa.

Tomamos como primer objetivo la síntesis de carba-azúcares de la serie D, y concretamente escogimos la preparación de la 5a-D-carbamanopiranososa. La realización de este objetivo exigía el empleo de un sustrato de fusión trans-dioxadecalina, resultante de la ciclación radicalica. Lógicamente, como producto de partida se empleó el producto **127 Z/E**, con $^t\text{BuMe}_2\text{Si}$ como grupo protector en el hidroxilo de la posición C-1, ya que era el sustrato que mejor resultado ofrecía en la relación trans/cis en la ciclación.

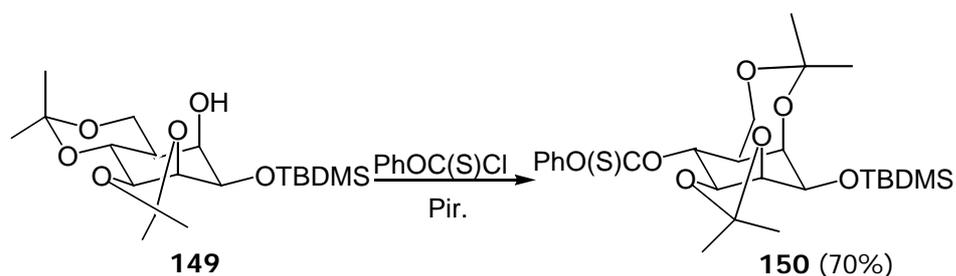
Así, se llevó a cabo la ozonolisis por burbujeo de ozono a través de una solución del sustrato **127** en una mezcla de metanol y diclorometano 1:1 a -78°C . Una vez que se observa la completa desaparición del material de partida, y tras tratamiento con dimetilsulfuro se detecta la formación de la cetona **148**, que pudo ser aislada e identificada. Sin embargo, dado que era el alcohol correspondiente lo que se buscaba, el crudo de la ozonolisis fue tratado *in situ* con $\text{NaBH}_4/\text{CeCl}_3$ dando el compuesto hexahidroxilado **149** (esquema 4.2) de forma estereoselectiva (esquema 3.2). El rendimiento

obtenido es del 50% para las tres etapas, dando rendimientos análogos al emplear otros reductores, como BH_3SMe_2 ¹⁰⁷.



Esquema 4.2

Este nuevo hidroxilo en C-5a debía ser desoxigenado para conseguir la correlación entre D-manosa y su carba-azúcar análogo. Para ello el compuesto **149** fue tratado con fenilclorotioformiato⁷⁶ y piridina a reflujo de acetonitrilo, originando un producto que en su espectro de ^1H -RMN presentaba una señal a 6.38 ppm, atribuible al protón donde se ha producido la incorporación del tioester. La multiplicidad de esta señal (dd $J = 8.2 \text{ Hz}$ y $J = 11.2 \text{ Hz}$), junto con experimentos de desacoplamiento selectivo nos indicaron que esta señal correspondía a H-4, lo que demostraba que el producto de reacción era **150** resultante de la reordenación del acetónido de seis miembros y consecuente activación en el hidroxilo de la posición C-4 con un rendimiento del 70%.

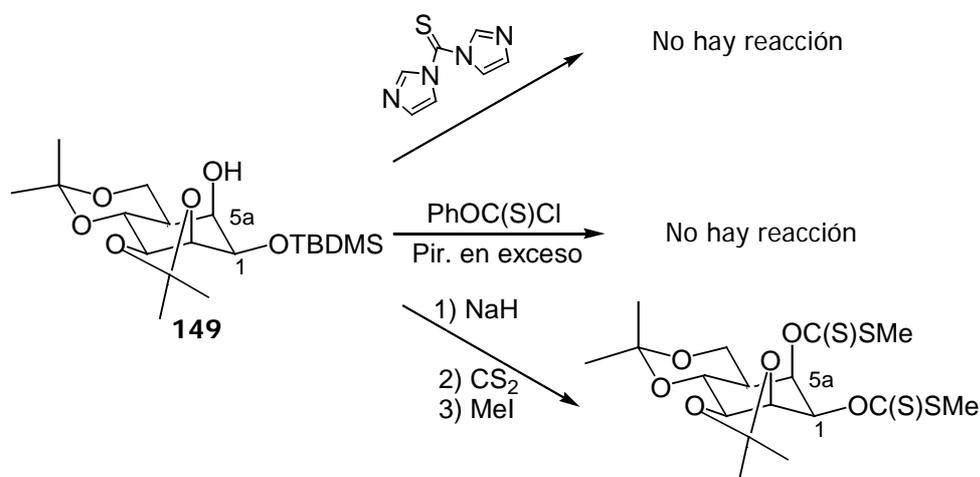


Esquema 4.3

(107) E. Mincione, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1829.

El reordenamiento del acetónido de seis miembros, se puede explicar asumiendo la formación de ácido en la reacción con fenilclorotionocarbonato. De esta manera, al intervenir el hidroxilo de la posición C-5a, el acetónido de seis miembros con fusión trans pasa a formar parte de otro ciclo de seis miembros, pero de fusión cis más estable y con menor tensión de anillo. El hecho de que sea una pequeña cantidad de ácido la que cataliza el proceso, viene confirmado por la observación de que cuando la reacción se lleva a cabo en piridina como disolvente no tiene lugar ninguna transformación recuperándose el producto de partida inalterado. Análogo resultado se obtiene cuando se intenta la introducción del grupo tiocarbonilimidazol en C-5a.

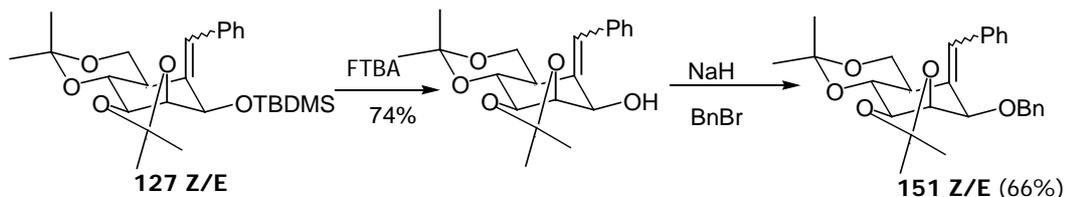
Ante esta situación, se pensó en la posibilidad de introducir un xantato en dicha posición, ya que su formación se realiza en de condiciones básicas, y es de esperar que no catalice la migración del acetónido de seis miembros (esquema 4.4). Sin embargo, en las condiciones de reacción de introducción de este grupo, (que emplea el uso de una base fuerte como es el hidruro sódico), la formación del xantato deseado viene acompañado con la pérdida del grupo sililo en el hidroxilo de C-1, por lo que se aísla el producto con grupos xantato en C-1 y C-5a.



Esquema 4.4

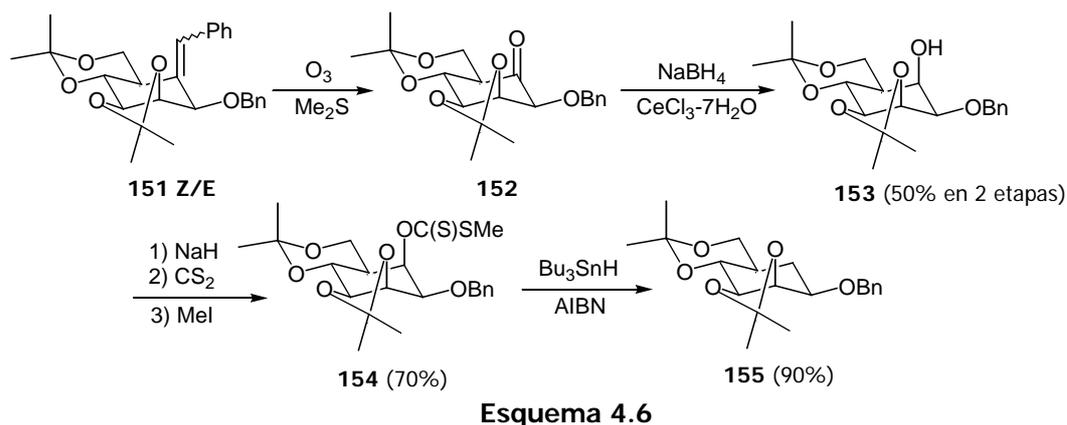
Así pues, para hacer compatible las condiciones de introducción del grupo xantato en la posición C-5a con el grupo protector sobre el hidroxilo de C-1, decidimos reemplazar el grupo tert-butil-dimetilsililo por un grupo bencilo (esquema 4.5).

El grupo sililo en C-1 es en primer lugar eliminado por tratamiento con fluoruro de tetrabutilamonio trihidratado^{85b} en THF, y la introducción del bencilo se lleva a cabo en las condiciones habituales por tratamiento con NaH, bromuro de bencilo y yoduro de tetrabutilamonio en THF, obteniéndose de esta manera **151 Z,E**.

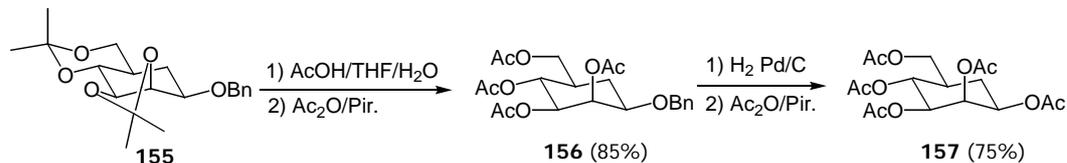


Esquema 4.5

Una vez intercambiado el grupo protector, **151** es sometido a ozonolisis y reducción, en condiciones idénticas al caso anterior, produciéndose el alcohol **153** con la misma estereoquímica y con un rendimiento similar. El hidroxilo de C-5a en **153**, es finalmente activado mediante la formación de un xantato⁷⁰, el cual es posteriormente desoxigenado por tratamiento con Bu₃SnH y AIBN (esquema 4.6). Se obtiene un producto cuyo espectro de ¹H-RMN muestra un multiplete entre 1.35 y 1.19, que integra para dos 2 protones asignable al metileno de C-5a, y que demostraba que se trataba de un derivado de 5a-carba-D-manopiranosido (**155**, 90%).



No obstante, deseábamos correlacionar este derivado de carba-azúcar con uno de los descritos en la literatura. Decidimos compararlo con su derivado pentaacetilado, para lo cual llevamos a cabo la hidrólisis de los dos acetales del compuesto **155**, por tratamiento a 85° C con una mezcla de AcOH/THF/H₂O (4/2/1) y posterior acetilación dando así **156**. La hidrogenolisis del grupo bencilo se consiguió por tratamiento con hidrógeno en presencia de paladio sobre carbono de **156** y una nueva acetilación del alcohol resultante, proporciona el pentaacetato de 5a-carba-β-D-manopiranososa¹⁰⁸⁻¹¹⁰ **157** en un 75% (3 etapas; esquema 4.7), y cuyos datos espectroscópicos coinciden con los descritos en la literatura.



(108) Enantiómero puro D: L. Pingli, M. Vandewalle, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 7061.

(109) Enantiómero puro D: T. Takahashi, H. Kotsubo, T. Namiki, T. Koizumi, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1990**, 3065.

(110) Enantiómero puro D: H. Paulsen, W. von Deyn, W. Roben, *Liebigs Ann. Chem.* **1984**, 433.

Una secuencia de reacciones análogas, pero partiendo del intermedio de configuración 1S permitiría la obtención del pseudo-anómero α de la carba-manopiranososa. Pero dado que este centro se obtiene como producto minoritario en relación 4/1 en la adición de fenil-acetiluro de litio al hemiacetal de D-manosa, consideramos que no era sintéticamente útil.

Al completar la síntesis de este producto hemos puesto de manifiesto que la metodología desarrollada permite la correlación directa de un carbohidrato, D-manosa, con su correspondiente carba-azúcar. En este sentido, es complementario a otros métodos que ya fueron detallados en la introducción de esta memoria.

Uno de estos métodos es la aproximación de Paulsen y Von Deyn⁵⁴, en la que un derivado 1,5 dicarbonílicos de D-glucosa, en condiciones básicas, experimenta un ataque nucleófilo intramolecular para producir el cierre del anillo, y la correlación con la 5a-carba-D-glucosa.

De una forma análoga Yoshikawa y colaboradores⁵² consiguieron la correlación de α y β -carba-D-glucosa a partir de D-glucuranolactona a través de la ciclación de un nitocompuesto sobre el aldehído del derivado de glucosa

La carbociclación de Ferrier también se ha mostrado como un método adecuado para la consecución de este propósito. A través de él, se ha logrado correlacionar la D-glucosa con su carba-azúcar análogo^{55,56}.

Sudha y Nagarajan⁵⁹ utilizando una transposición de Claisen como etapa clave, también consiguen la correlación entre la 5a-carba-D-glucosa y su carbohidrato análogo como material de partida.

En cuanto a las que emplean reacciones radicalarias, solamente hay un caso en el que es consegida esta correlación⁶⁷. Esta aproximación fue desarrollada en nuestro laboratorio, y en ella se consigue la síntesis de 5a-carba-D-gluco y galactopiranososa a partir de D-glucosa y D-galactosa respectivamente través de una ciclación radicalica 6-endo-trig de un radical vinílico sobre un alqueno.

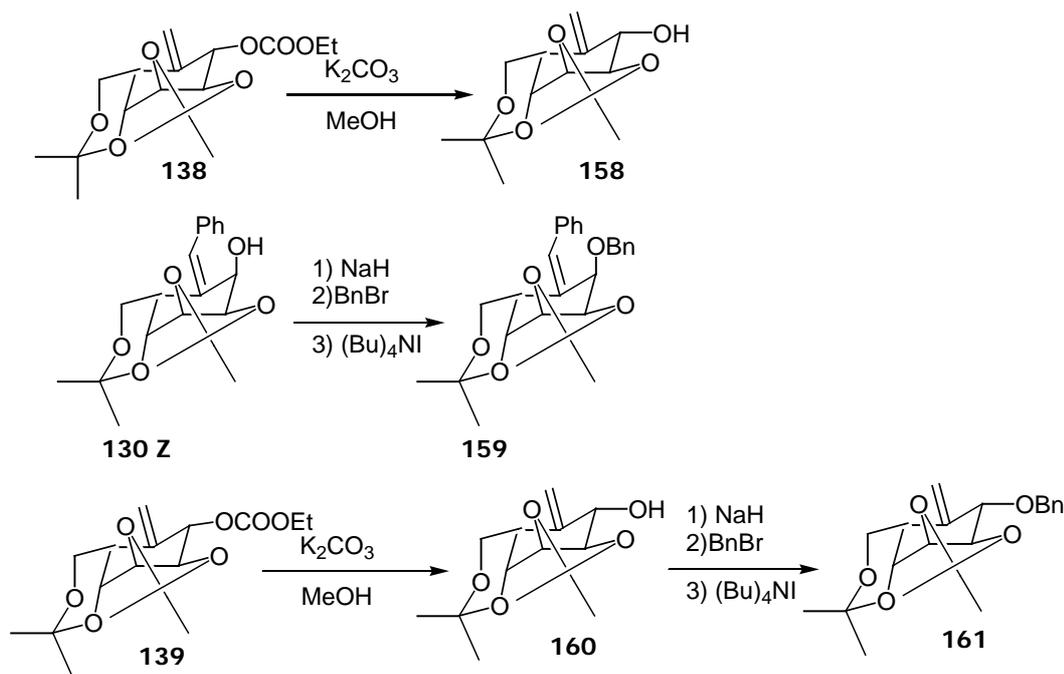
2.2. Síntesis de carba-azúcares de la serie L por desoxigenación en C-5a: síntesis de los pentaacetatos de 5a-carba- α y β -L-gulopiranososa.

A continuación, abordaremos la síntesis de carba-azúcares de la serie L. En una primera aproximación, esto exige la utilización de los productos de fusión de cis-dioxadecalina resultantes de la ciclación radicalica.

Por tanto, se deben emplear los sustratos que originaban mayor proporción de producto de fusión cis. Para los sustratos de configuración 1S en este centro, se podría tomar como producto de partida tanto el producto **130 Z**, que presenta conjugación del doble enlace con el grupo fenilo, como el producto **158** obtenido por saponificación del carbonato **138** que posee el doble enlace aislado. Finalmente, y únicamente por disponibilidad del material citado se optó por la primera alternativa, pero la síntesis puede ser abordada desde cualquiera de ellos.

En cuanto al otro diastereoisómero en la posición C-1 (isómero 1R), se partió del producto **139**, que presentaba un doble enlace aislado proveniente del proceso de ciclación en el que se obtiene este producto en una relación de 2/1.

Ambos productos **130 Z** y **160** sometidos a la misma secuencia de reacciones, originarían los dos pseudo-anómeros de un mismo carba-azúcar.



Esquema 4.8

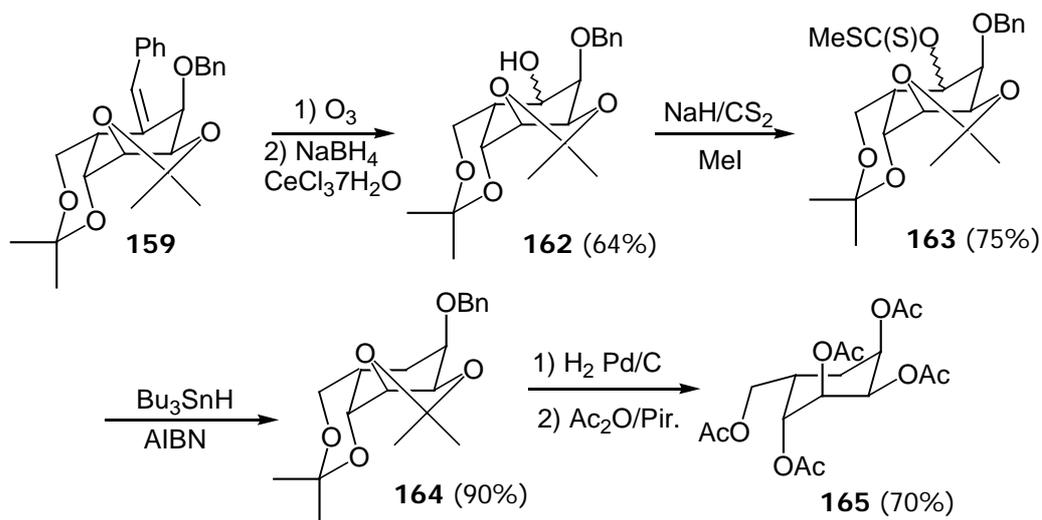
El objetivo será la conversión del doble enlace exo-cíclico, independientemente de la presencia o ausencia del grupo fenilo conjugado en un grupo hidroxilo en la posición C-5a y su posterior desoxigenación. Por ello, es necesario la protección del hidroxilo de la posición C-1. Ambos productos de partida fueron sometidos a un proceso de bencilación en la posición C-1 (de acuerdo con las condiciones habituales descritas anteriormente) para originar los intermedios **159** y **161**.

a) Síntesis del pentaacetato de 5a-carba- α -L-gulopiranososa.

El compuesto **159** es sometido a un proceso de ozonólisis y reducción con $NaBH_4/CeCl_3 \cdot 7H_2O$ ¹¹¹, proporcionando una mezcla de alcoholes diastereoméricos en la

posición C-5a **162**. Estos alcoholes, inseparables por cromatografía, son obtenidos con un rendimiento del 65% y en una relación aproximada de 1:1.

La mezcla de estos alcoholes es transformada en sus xantatos correspondientes, por tratamiento con NaH, CS₂ y MeI en un 70%, y son a continuación desoxigenados bajo las condiciones de Barton, originando un derivado de la 5a-carba- α -L-gulopiranos **164** (90%). De nuevo se llevó a cabo la correlación del producto sintetizado con el pentaacetato descrito en la literatura. Para ello, se procedió a una secuencia de reacciones que implica la hidrogenolisis del grupo bencilo en metanol en presencia de Pd/C, la posterior hidrólisis de los acetales por calefacción del sustrato a 85 °C en una mezcla de AcOH/THF/H₂O (4/2/1) y la acetilación con anhídrido acético en piridina, proporcionando finalmente la 5a-carba- α -L-gulopiranos pentaacetilada¹¹²⁻³ **165** (70% en 3 etapas).



Esquema 4.9

(111) J.L. Luche, A.L. Genal, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 5848.

(112) Mezcla DL: S. Ogawa, Y. Tsukiboshi, Y. Iwasaki, T. Suami, *Carbohydr. Res.* **1985**, 136, 77.

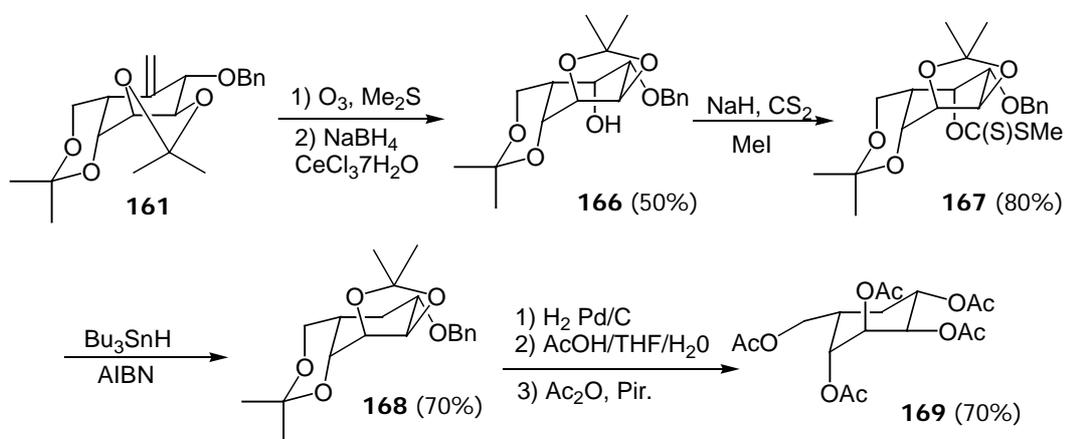
(113) Enantiómero puro L: L. Pingli, M. Vandewalle, *Synthesis* **1994**, 228.

b) Síntesis de 5a-carba-β-L-gulosa pentaacetilada.

La síntesis del pseudo-anómero β, es abordada a partir del derivado bencilado **161**, el cual presenta opuesta configuración absoluta en el centro de C-1 que el empleado para el anómero α.

De esta forma, **161** es sometido a un proceso de ozonolisis y reducción con $\text{NaBH}_4/\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$. En esta reacción se obtiene una mezcla separable de los dos posibles alcoholes, en relación 3:1, y favorable al de disposición axial, **166** con un 50% de rendimiento. El alcohol mayoritario **166** es transformado en su xantato correspondiente (NaH , CS_2 y MeI), y desoxigenado siguiendo las condiciones habituales. Como resultado de ello, se accede al derivado de 5a-carba-L-gulopiranososa **168** en un 70% (esquema 4.10).

Por último, hidrogenolisis del grupo bencilo en presencia de Pd/C , hidrólisis de los acetonidos según las condiciones anteriormente empleadas, y acetilación proporciona la 5a-carba-β-L-gulopiranososa pentaacetilada^{21b,113} **169** (70% en 3 etapas) idéntica a la ya descrita en la literatura.



Esquema 4.1

1. INTRODUCCIÓN.

En el capítulo anterior se ha demostrado como algunos carba-azúcares pueden ser obtenidos fácilmente a partir de sus correspondientes carbohidratos. Esta aproximación se ha ejemplificado en la preparación de la carba-manopiranososa a partir de D-manosa, sustrato muy abundante y asequible.

Sin embargo, esta aproximación es de escasa utilidad si lo que se desea es obtener análogos carbocíclicos de carbohidratos poco abundantes o difícilmente asequibles, como pueden ser los carba-azúcares de la serie L.

Sería deseable encontrar una alternativa a la metodología propuesta que permitiera la síntesis de estos análogos menos habituales. Para abordar este objetivo, nos beneficiamos de la topología del intermedio polihidroxiado que ya ha sido empleado en la síntesis de carba-azúcares en el capítulo anterior.

Ya hemos demostrado como dicho intermedio, puede ser fácilmente correlacionado con carba-azúcares de ambas series D por desoxigenación en la posición C-5a (figura 5.1). Pero si la desoxigenación se produjese en la posición C-4, debido al plano de simetría que presenta este intermedio, se podrían generar hasta dos estructuras de carba-azúcar de la serie L.

Ambas estructuras se diferencian únicamente en la configuración absoluta del hidroxilo en la posición C-5a (si se mantiene la numeración del precursor de carba-azúcar inicial), que a su vez es originada por reducción de la correspondiente cetona, obtenida por ozonólisis de los productos de ciclación. Por tanto, controlando la estereoquímica de la reducción en un sentido u otro, y escogiendo la posición a desoxigenar será posible obtener hasta tres derivados de carba-azúcar a partir de un intermedio común.

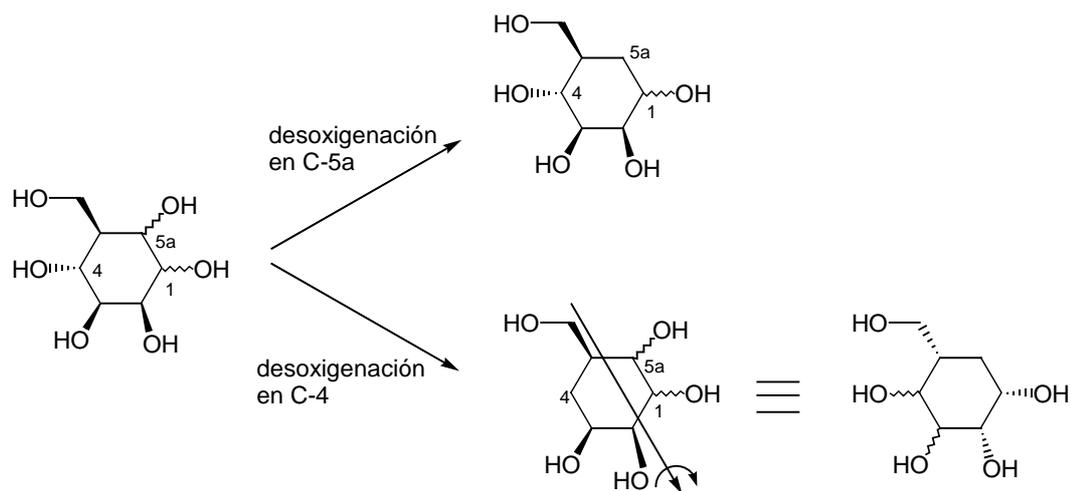


Figura 5.1

A esta estereodivergencia originada por la topología del intermedio polihidroxlado, hay que añadir la posibilidad de modificar la estereoquímica del alcohol en C-1, centro que se originaba por la adición de un acetiluro al hemiacetal de D-manosa. Por tanto, con estas tres variables comentadas se podrían generar hasta doce carba-azúcares diferentes a partir de los productos de fusión de cis y trans dioxo-decalina resultantes de la ciclación radicalaria.

Las posibilidades de la síntesis están recogidas en la figura 5.2, en la página siguiente.

Síntesis estereodivergente de carbohidratos

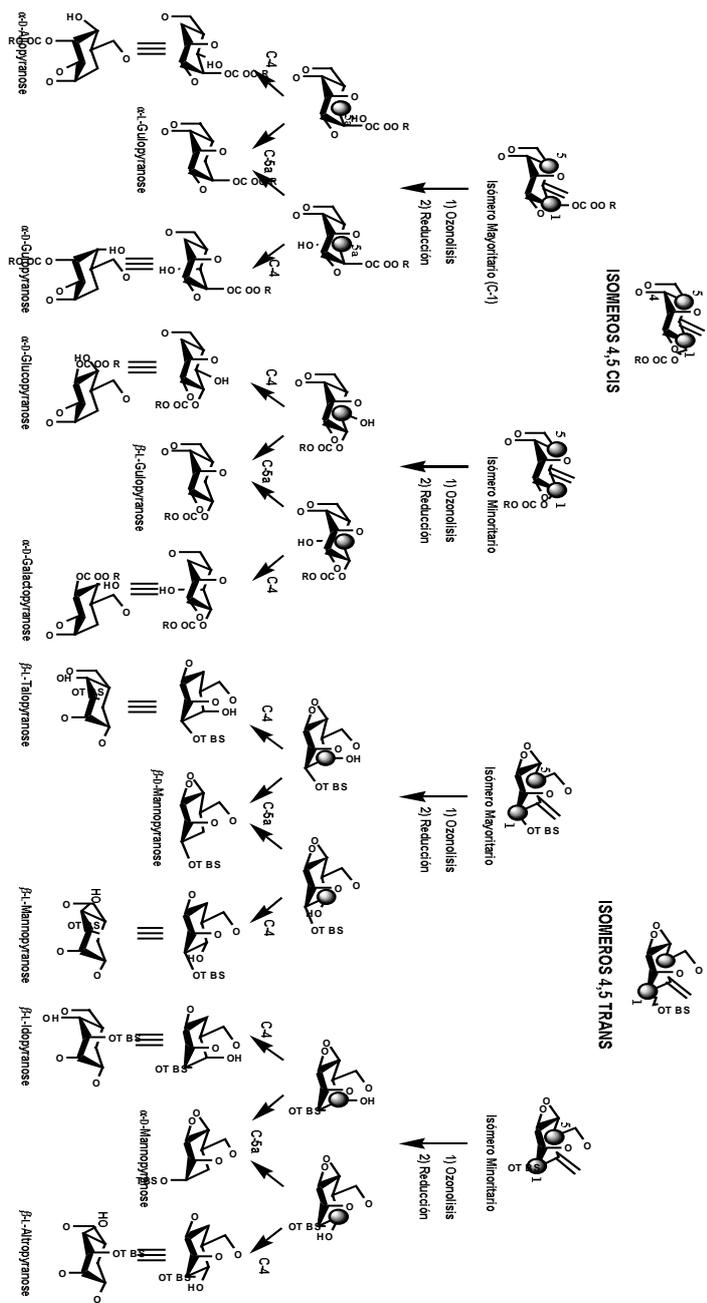


Figura 5.2

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

1.1. Intentos de controlar la estereoquímica en el hidroxilo sobre c-1.

En la adición del fenilacetiluro de litio al hemiacetal de manosa, se generaba una mezcla 4/1 del isómero de configuración S en C-1 respecto al de configuración R. Ambos productos pueden ser separados cromatográficamente, siendo el mayoritario el que fue empleado para la síntesis de la D-carbamanosa, y la L-carbagulosa.

Con el fin de generar una mayor estereodivergencia, se intentó la inversión de este centro estereogénico ya que de acuerdo con la figura 5.2 se abre la posibilidad de llevar a cabo, a partir del diastereómero minoritario (1R), la preparación de la carba-D-gluco- y la carba-D-galacto-piranosas.

Para ello, en primer lugar se intentó la inversión de la configuración directamente en el producto mayoritario de configuración 1S, resultante de la adición del fenilacetiluro al hemiacetal de D-manosa (**87**). Para ello se empleó una reacción de Mitsunobu¹¹⁴ con ácido acético y ácido p-nitrobenzoico, sin producirse en ninguno de los dos casos reacción alguna y recuperándose el material de partida inalterado.

Ante este fracaso, se intentó la misma reacción sobre un productos de ciclación, concretamente se empleó el alcohol alílico **130 Z** dando los productos de eliminación entre las posiciones C-1 y C-2 (figura 5.3).

(114) O. Mitsunobu, *Synthesis* **1981**, 1.

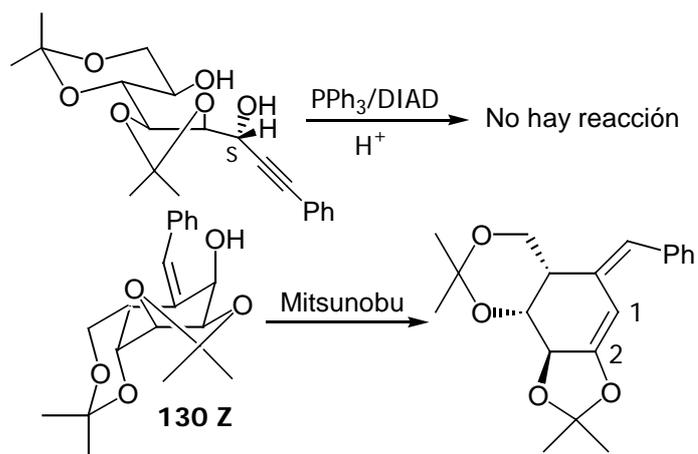


Figura 5.3

Con el fin de evitar el proceso de eliminación no deseado, también se realizaron varios intentos para lograr la inversión de la configuración en aquellos productos de ciclación que no presentaban conjugación con un anillo aromático.

El compuesto **158** fue sometido a las condiciones de Mitsunobu con PPh_3 , DIAD y empleando como nucleófilos los ácidos acético ó *o*-nitrobenzoico a temperatura ambiente. Sin embargo, en ninguno de los dos casos se observó reacción alguna, ni siquiera aumentando la temperatura.

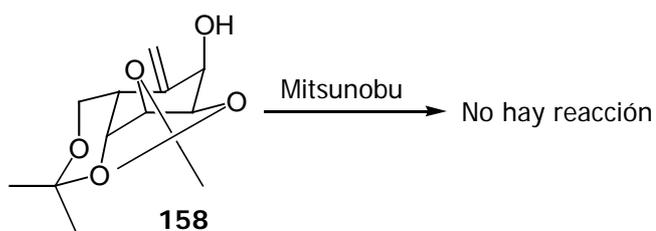


Figura 4.4

Ante este nuevo fracaso, para lograr la inversión de la configuración se intentó la activación del hidroxilo en C-1, y el posterior desplazamiento por un nucleófilo mediante un proceso de S_N2. Se activó el hidroxilo como triflato o mesilato, por tratamiento de una solución del alcohol en diclorometano con cloruro de mesilo o anhídrido triflico en presencia de trietilamina. Se probó a continuación, a desplazarlo con nitrito sódico¹¹⁵ en DMF observándose la descomposición del producto de partida. Cuando se empleó sosa y Bu₄NHSO₄¹¹⁶ regeneró el alcohol inicial.

Este último resultado se podría explicar asumiendo que ha ocurrido una doble inversión, con la intervención de cloruro alílico intermedio¹¹⁷. Para evitar esta doble inversión, se probó la activación con tosil-imidazol y su posterior desplazamiento. Además de las condiciones descritas anteriormente (NaNO₂ y NaOH) se empleó acetato sódico como nucleófilo. En ningún caso se consigue la inversión, sólo en aquellos casos en los que se dieron prolongados tiempos de reacción y alta temperatura se empieza a observar la formación del producto de eliminación entre las posiciones C-1 y C-2.

Como última tentativa para lograr la conversión de la configuración, se ensayo una secuencia de oxidación-reducción para los sustratos **130 Z** y **158**. Para el proceso de oxidación se llevó a cabo una reacción de Swern⁸⁶, mientras que para la reducción se ensayaron reductores como DIBAL, borohidrurosódico y boranotrimetilsulfuro, pero en todos los casos se obtuvo predominante o exclusivamente el alcohol de partida en la que el grupo hidroxilo se encuentra en disposición axial.

(115) C. Uriel, F. Santoyo-González, *Synlett* **1999**, 5, 593-595.

(116) K.A. Parker, A. Dermatakis, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6692-6696.

(117) **a** 'Handbook of Reagents for Organic Synthesis; Activating Agents and Protecting Groups'; Edited by A.J. Pearson and W.J. Roush; Ed. John Wiley & sons; **b** E.W. Collington, A. Meyers, *J. Org. Chem.* **1971**, 56, 3044; **c** Y. Fujimoto, T. Shimizu, T. Tatsuno, *Chem. Pharm. Bull.* **1976**, 24, 365.

Aunque no se consiguió la inversión deseada del hidroxilo de C-1, la adición de trimetil-silil acetiluro de litio al hemiacetal de manosa origina una mezcla en la que la relación entre ambos diastereómeros disminuye a 2:1, lo cual nos permite obtener cantidad suficiente del isómero minoritario 1R para continuar la síntesis.

2.2 Síntesis de carba-azúcares de la serie L por desoxigenación en C-4: síntesis del pentaacetato de 5a-carba-β-L-talopiranosas.

La preparación del análogo carbocíclico de la L-talosa, se abordó a partir del mismo intermedio polihidroxiado que fue previamente empleado para la síntesis de la carba-D-manopiranosas y proveniente del sistema fusionado de trans-dioxadecalina (figura 5.5), pero ahora la desoxigenación se realizará sobre el hidroxilo de C-4.

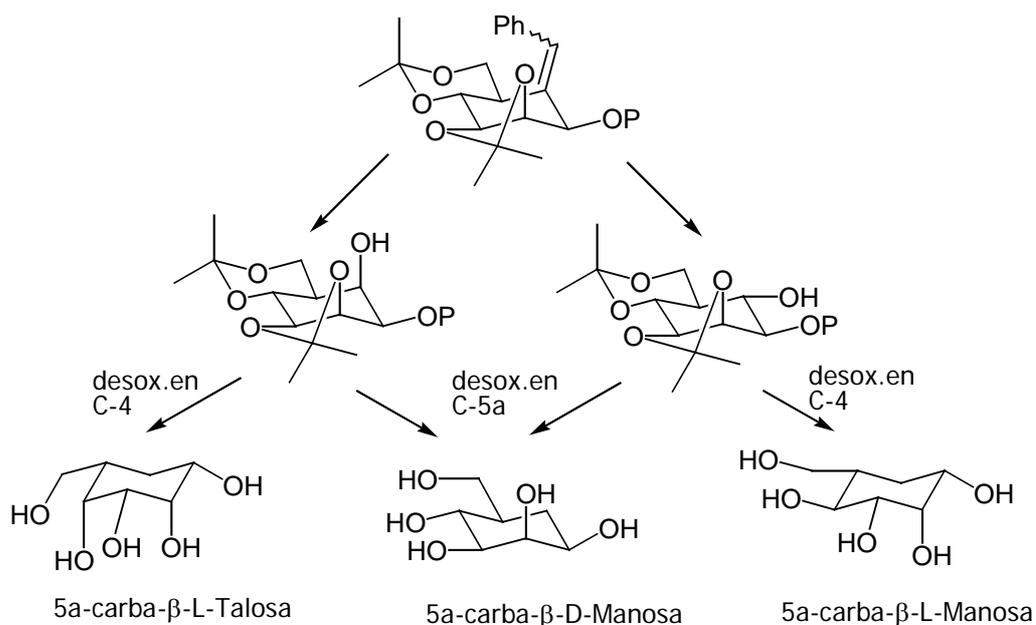
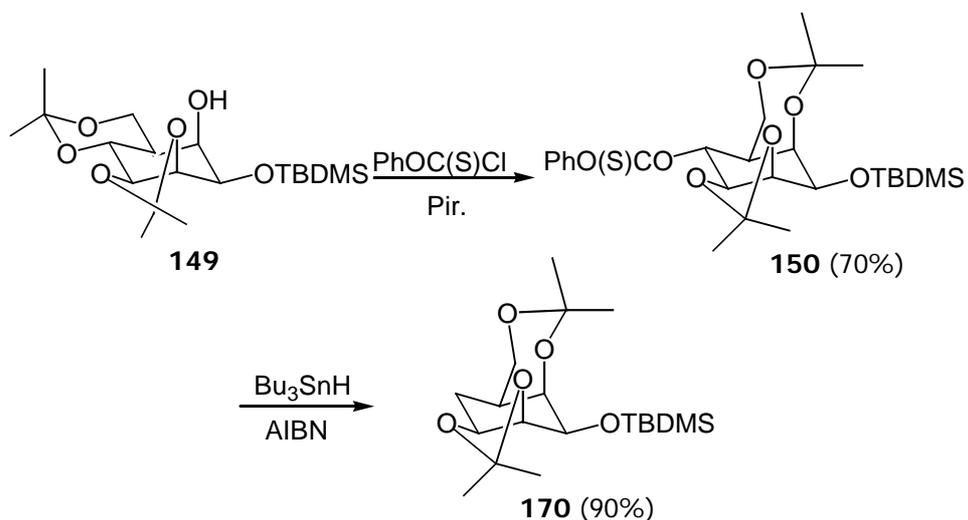


Figura 5.5

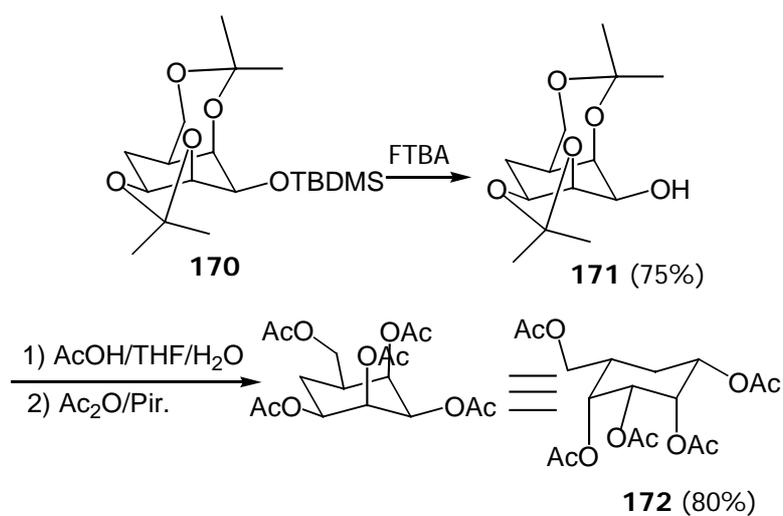
Por tanto, se necesitaba la diferenciación de dicho hidroxilo, y para ello nos beneficiamos de la migración del grupo acetal de las posiciones C-4 y C-6 a las posiciones C-6 y C-5a, observada en la reacción de activación del alcohol **149** con cloroformiato de fenilo y que ya fue comentada en el capítulo anterior. La desoxigenación de este intermedio por tratamiento con Bu_3SnH y AIBN, permitió generar el derivado de 5a-carba- β -L-talopiranososa **170**.



Esquema 5.1

Este producto fue correlacionado con su correspondiente pentaacetato **172** por desililación ($\text{Bu}_4\text{NF}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$), hidrólisis de los acetónidos ($\text{AcOH}/\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$) y peracetilación (esquema 5.2). Los datos espectroscópicos del producto obtenido coinciden con la muestra racémica descrita por Ogawa¹¹⁸.

(118) mezcla DL: S. Ogawa, N. Kobayashi, K. Nakamura, M. Saitoh, T. Suami, *Carbohydr. Res.* **1986**, *153*, 25.



Esquema 5.2

1.2. Síntesis de carba-azúcares de la serie d por desoxigenación en C-4.

De forma similar, los productos de cis dioxo-decalina que habían sido empleados para la preparación de la carba-L-gulopiranos, permite la preparación de carba-azúcares de la serie D por desoxigenación del hidroxilo de la posición C-4.

De nuevo, distinguiremos dos series, aquella que emplea intermedios de configuración 1S en el centro estereogénico de la posición C-1, y aquella que usa productos con configuración 1R en dicho centro.

En la primera serie, demostraremos como la metodología permite el acceso a la 5a-carba- α -D-alopiranos, mientras que en el segundo caso se obtendrán la 5a-carba- α -D-galacto- y 5a-carba- α -D-gluco-piranosas.

2.3.1 Síntesis del pentaacetato de 5a-carba- α -D-alopiranos.

Como ya se ha comentado, comenzamos la síntesis con un intermedio de configuración 1S. Concretamente elegimos el mismo compuesto **130** empleado anteriormente para la obtención del pseudoanómero α -de la carba-L-gulopiranos.

En ese caso la ozonólisis y posterior reducción con borohidrurosódico en presencia de tricloruro de cerio heptahidratado originaba una mezcla inseparable de alcoholes en la posición C-5a. Esto era irrelevante desde el punto de vista sintético ya que la desoxigenación se realizaba en esta posición. Sin embargo, como ahora se va a llevar a cabo la desoxigenación en C-4 surge la cuestión de controlar la estereoselectividad de la reducción, ya que de ella dependerá la configuración relativa de los centros estereogénicos del carba-azúcar final.

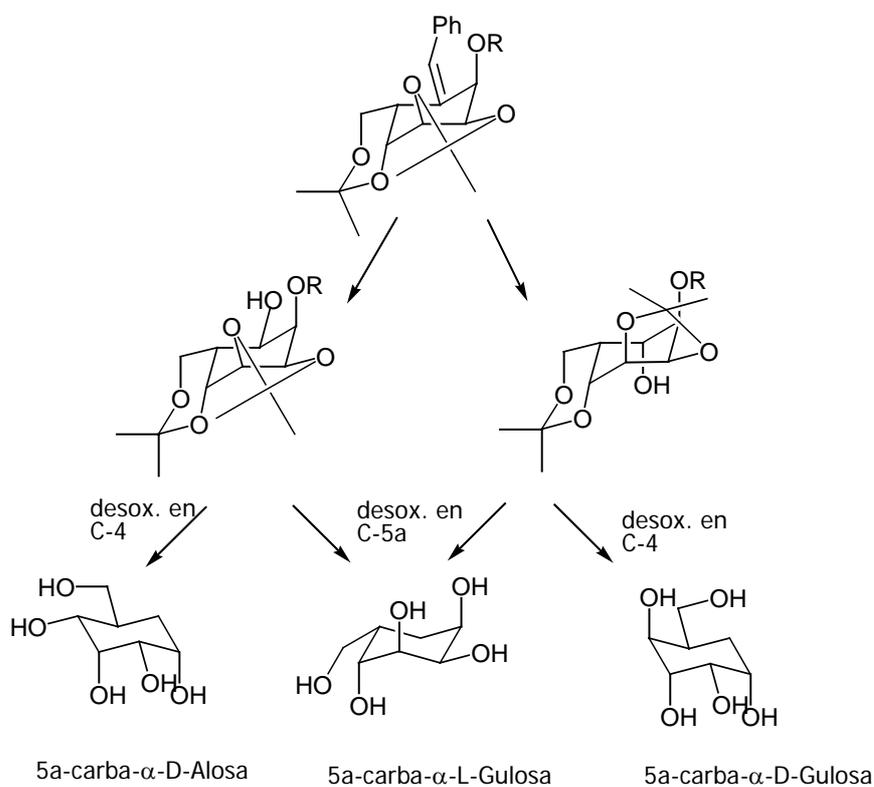
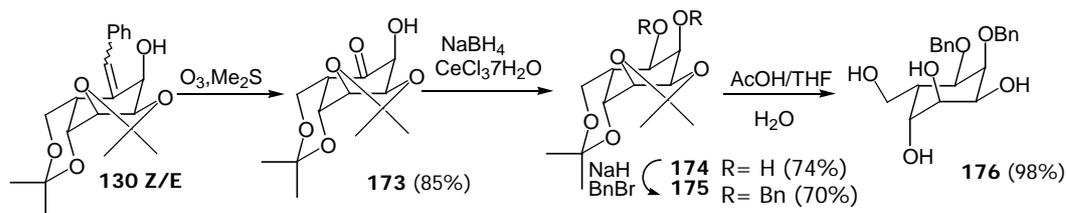


Figura 5.6

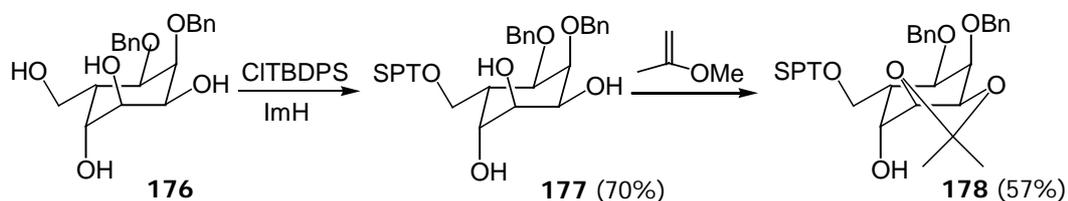
Ante esta situación, y con el fin de incrementar la estereoselectividad de la reducción, decidimos emplear como sustrato de partida aquel que poseía el hidroxilo libre en la posición C-1, ya que con ello esperábamos favorecer la quelación del átomo de cerio y controlar la estereoselectividad. De esta forma, la hidroxicetona **173** en las condiciones habituales de reducción, proporcionó exclusivamente el producto correspondiente al alcohol ecuatorial **174**, demostrando que la reacción de reducción había transcurrido con total estereocontrol. Posteriormente, este diol es protegido como dibenciléter por tratamiento con hidruro sódico y bromuro de bencilo, dando así **175**. Una vez fijada la estereoquímica en C5a, se debía llevar a cabo la desoxigenación en C-4. Para ello, en primer lugar era necesario un intermedio con dicha posición diferenciada. Nuestros planes iniciales implicaban la ruptura selectiva del acetónido de seis miembros en presencia del de cinco, de forma que quedarían libres los hidroxilos de C-4 y C-6. Sin embargo, los distintos intentos realizados a diferentes temperaturas (de 0 °C a 50 °C) para conseguir una ruptura selectiva resultaron en la recuperación del material de partida, o en la formación del tetraol correspondiente (**176**).



Esquema 5.3

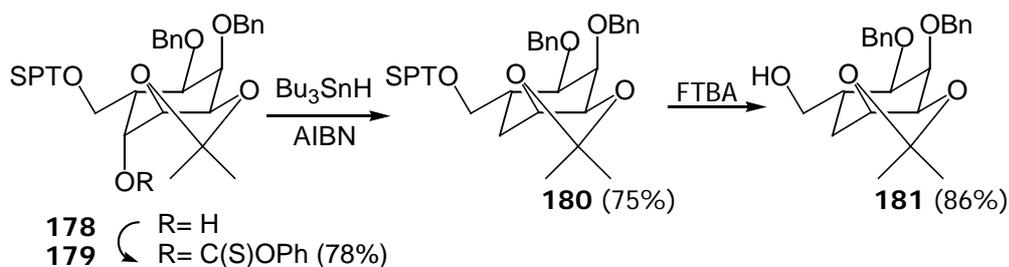
Finalmente, tuvimos que optar por una ruta algo más larga que implicaba llevar a cabo la ruptura de ambos acetónidos en las condiciones habituales de calefacción del sustrato en una disolución de THF/AcOH/agua, proceso que proporcionó **176** en un 98%. A continuación, se protegió el grupo hidroxilo primario de C-6 con cloruro de *tert*-butil-difenilsililo, trietilamina en DMF (70%). Sobre el triol resultante, se vuelve a formar el acetónido de cinco miembros entre los hidroxilos de C-2 y C-3, por tratamiento con 2-

metoxipropeno y ácido p-toluensulfónico en presencia de Sikkon como agente desecante. Así, se generó el compuesto **178** que ya presentaba diferenciado el hidroxilo de la posición C-4.



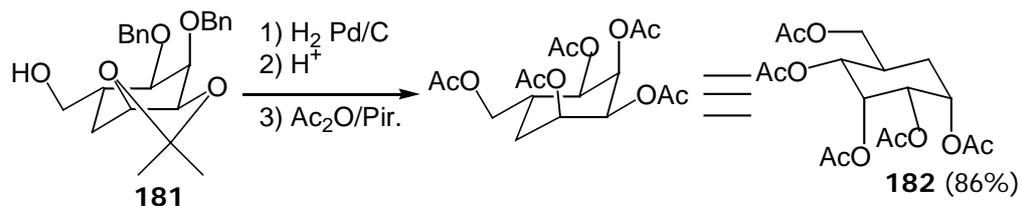
Esquema 5.4

Finalmente, el compuesto **178** es transformado en su feniltionocarbonato y es desoxigenado con Bu_3SnH , para dar el compuesto **180**, un derivado de 5a-carba- α -D-alopiranososa con un 75% de rendimiento (esquema 5.5).



Esquema 5.5

Por último análogamente a los casos anteriores por desprotección del sililéter con fluoruro, hidrogenólisis de los grupos bencilo, tratamiento con ácido para la ruptura del acetal y acetilación con anhídrido acético en piridina, se obtuvo el pentaacetato de la 5a-carba- α -D-alopiranososa **182** idéntico al descrito en la literatura¹¹². Toda esta secuencia de reacciones de protección y desprotección se puede llevar a cabo sin efectuar ninguna purificación cromatográfica y con un rendimiento global del 70%.



Esquema 4.6

2.3.2. Síntesis de los pentaacetatos de 5a-carba- α -D-galacto y 5a-carba- α -D-glucopiranosas.

De forma completamente análoga a lo que se acaba de detallar para el compuesto de fusión cis dioxo-decalina con la configuración 1S, procederemos a realizar la desoxigenación sobre C-4 del compuesto **159** de configuración 1R.

De esta forma, se abren de nuevo dos posibilidades dependiendo del transcurso de la reducción de la cetona resultante de la ozonolisis del producto de ciclación (figura 5.6). Si la reducción genera el 5a-OH axial, se obtendrá un derivado de D-galactosa. Mientras que si la reducción origina un hidroxilo en 5a en ecuatorial, la desoxigenación en C-4 conduciría a un derivado de D-glucosa.

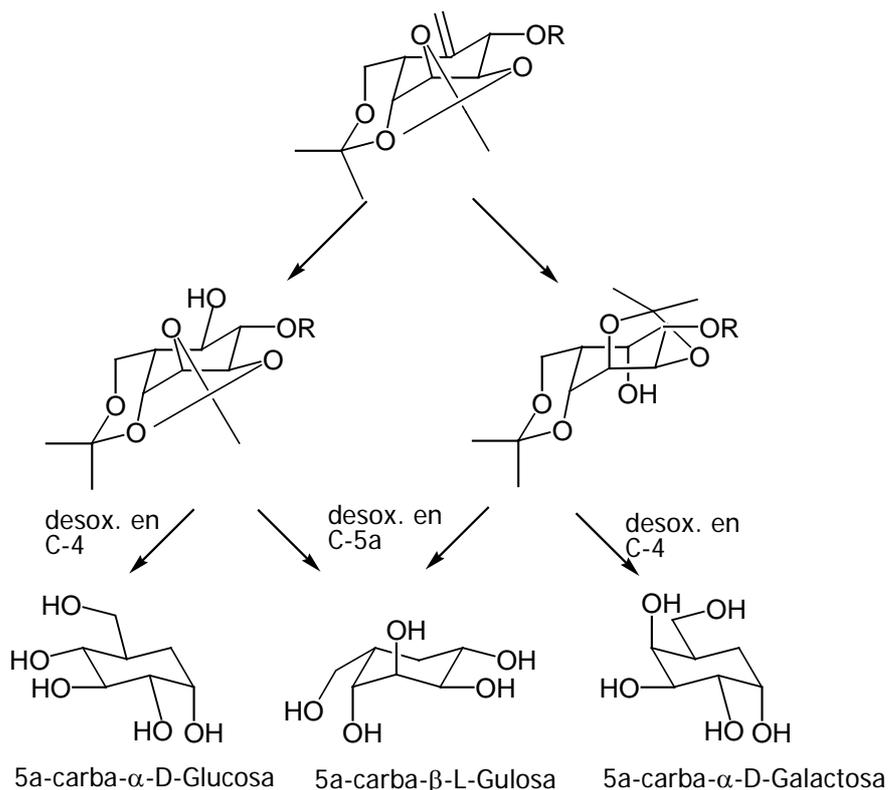


Figura 5.7

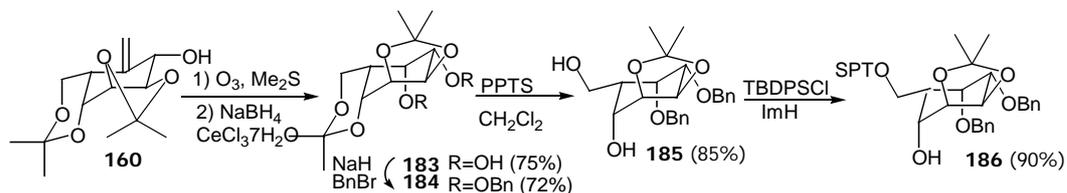
a) Síntesis del pentaacetato de 5a-carba- α -D-galactopiranososa.

Para la síntesis de la 5a-carba-D-galactopiranososa se sigue una metodología análoga al anterior caso de la D-alosa.

El compuesto **159** obtenido directamente de la ciclación radicalica, es sometido a un proceso de ozonólisis y reducción con $\text{NaBH}_4/\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ dando de forma estereoselectiva el alcohol axial **183** en un 75% de rendimiento (esquema 5.7).

En el proceso de reducción se produce una quelación entre el átomo de cerio(III), el oxígeno carbonílico y el oxígeno del alcohol en C-1, atacando el hidruro por

la cara opuesta, de forma que la reacción transcurre con total estereoselectividad. El diol **183** es posteriormente protegido por tratamiento con hidruro sódico y bromuro de bencilo, dando el benciléter **184** en un 72% de rendimiento.

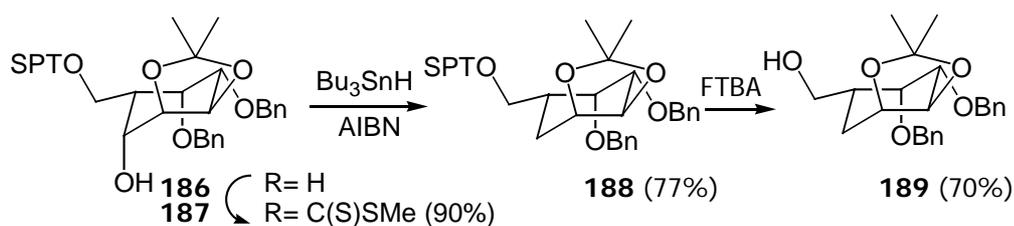


Esquema 5.7

De nuevo se hace necesaria la diferenciación del hidroxilo en la posición C-4, para su consiguiente activación y desoxigenación. Para ello se intentó una vez mas la ruptura selectiva del acetónido de seis miembros respecto al de cinco. Esto se consiguió con éxito por tratamiento del compuesto **178** disuelto en diclorometano con cantidades catalíticas de PPTS a temperatura ambiente, obteniéndose el diol **185** en un 85%.

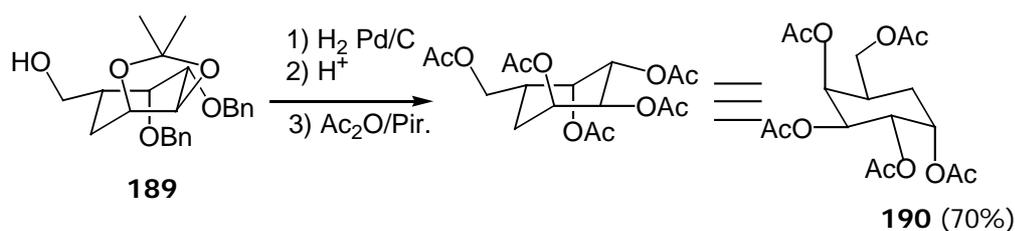
En este diol se intentó la desoxigenación del alcohol secundario en C-4 manteniendo el hidroxilo primario, por tratamiento del tionocarbonato cíclico, con Bu_3SnH , pero en el proceso de activación se obtenían una serie de productos en los que ninguno de ellos resultó ser el producto buscado. Así pues, se recurrió a la protección selectiva del hidroxilo primario en C-6, por tratamiento con cloruro de tert-butil-difenilsililo y trietilamina en DMF (**186** en un 90%).

De esta manera se consigue la diferenciación del hidroxilo C-4 frente al resto de hidroxilos de la molécula. Este hidroxilo es desoxigenado a través de las condiciones habituales, pasando por su xantato derivado. El producto resultante de este proceso es el derivado de 5a-carba-D-galactopiranososa **188** en un 77%.



Esquema 5.8

Por último, sólo quedaba correlacionar este producto con su pentaacetato correspondiente. Para ello, primeramente se desprotege el grupo sililo de la posición C-6, por tratamiento con fluoruro de tetrabutilamonio trihidratado, transcurriendo esta reacción con un 70% de rendimiento. La posterior ruptura del éter bencilico se realiza por hidrogenolisis, y la del grupo acetónido por hidrólisis en medio ácido. La final peracetilación origina el pentaacetato de 5a-carba- α -D-galactopiranos^{21c} **190** en un 70% en las tres últimas etapas (esquema 5.9).



Esquema 5.9

b) Síntesis del pentaacetato de 5a-carba- α -D-glucopiranos.

Como ya se dijo anteriormente, mediante el control en la generación del nuevo centro estereogénico en la posición C-5a y posterior desoxigenación en C-4 se pueden obtener dos carba-azúcares diferentes.

En este contexto ya hemos comentado la obtención de α -5a-carba-D-galactopiranososa que proviene del alcohol axial generado en la posición C-5a. En caso de que la reducción originara el alcohol ecuatorial, se conseguiría un derivado de 5a-carba-D-glucosa mediante desoxigenación en C-4.

El primer intento de obtención del alcohol en ecuatorial se basó en la reducción de la hidroxiketona con tri-acetoxi-borohidrurosódico. Este reactivo necesita la presencia de un grupo hidroxilo libre para conseguir la quelación y la transferencia de hidruro a la molécula. De acuerdo con este mecanismo de reacción, estas reducciones transcurren con total estereoselectividad, y se esperaba que su aplicación permitiera la formación del intermedio mostrado en la figura 5.9, y la obtención del alcohol ecuatorial. Sin embargo, no se produjo reacción alguna y se recuperó el material de partida inalterado.

A continuación se ensayó el tratamiento con Bu_2SnHCl . Este reactivo había sido empleado por Clive¹¹⁹ en una molécula muy similar, consiguiendo el alcohol ecuatorial de estereoquímica inversa al obtenido por el resto de reductores. Para explicar este resultado se postula la existencia de una coordinación entre este reactivo y el oxígeno carbonílico, de forma que se crea un grupo voluminoso que ocupa la orientación menos impedida.

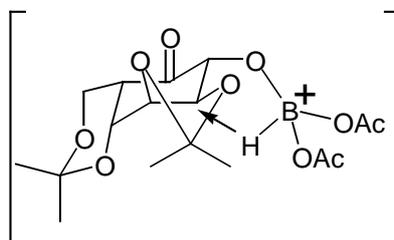


Figura 5.9

(119) D.L.J. Clive, X. He, M.H.D. Postema, M.J. Mashimbye, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4397-4410.

El reactivo es sintetizado *in situ* al mezclar Bu_2SnCl_2 y Bu_2SnH_2 en tolueno. Las cetonas resultantes de la ozonólisis de los compuestos **160** y **161** en cada caso, fueron sometidos a las condiciones propuestas por Clive, sin que se produzca reacción en ninguno de los dos casos.

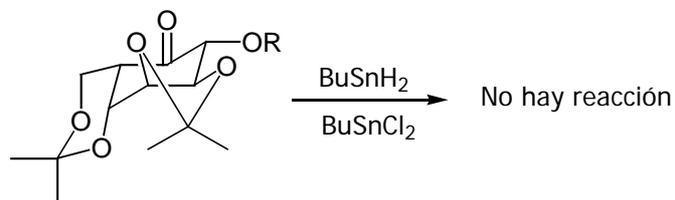


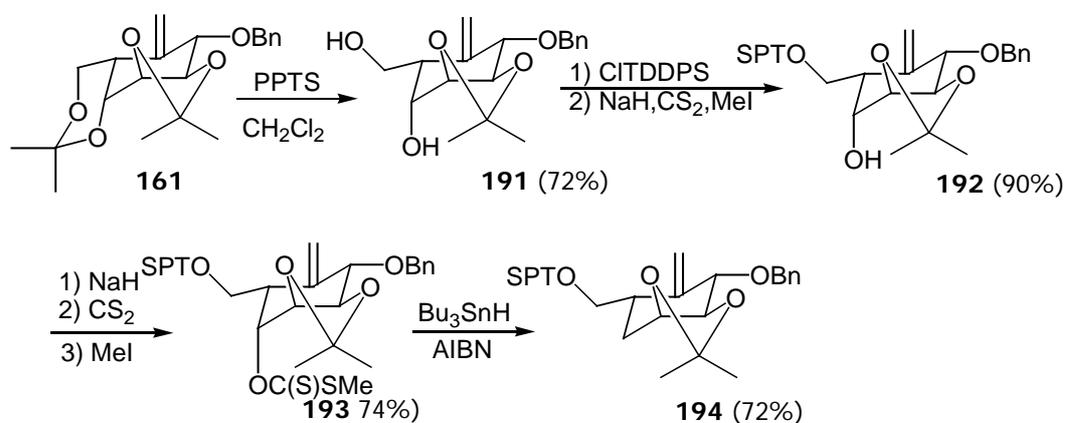
Figura 5.10

Ante esta situación, el mejor resultado obtenido para la obtención del alcohol ecuatorial en C-5a es consecuencia de la ozonólisis y reducción con NaBH_4 y $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ del compuesto **161** proporcionando una relación 3/1 del alcohol axial frente a la ecuatorial, que ahora interesa.

Para mejorar la síntesis de este compuesto variamos ligeramente la metodología sintética utilizada hasta ahora. Para que se obtuviera mayoritariamente el alcohol en posición ecuatorial, el hidruro tendría que entrar por la cara inferior de la molécula. Esta cara, está parcialmente bloqueada por el acetónido de seis miembros entre las posiciones C-4 y C-6. Por ello se pensó en la ruptura selectiva de este acetónido y en la desoxigenación en C-4 previa a la ozonólisis y reducción del doble enlace exo-cíclico. De esta manera, en esas posiciones no habría nada en la parte inferior de la molécula que bloqueara el ataque por este lado.

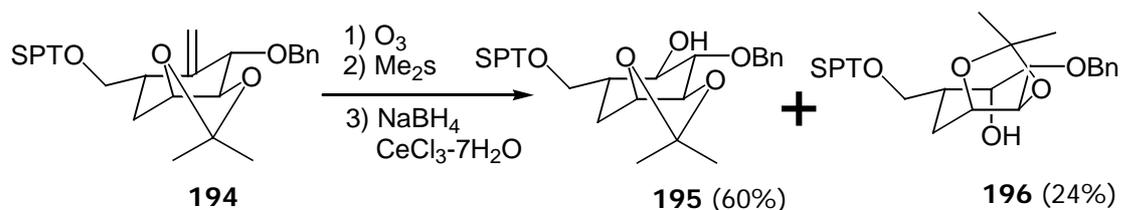
En primer lugar, se llevó a cabo la ruptura selectiva del acetónido de seis miembros con PPTS en diclorometano (**191**). Aunque la reacción es bastante más lenta y no finaliza, proporciona el compuesto deseado con un 72% de rendimiento corregido (recuperándose un 55% del compuesto inicial; esquema 5.10). La posterior protección selectiva del hidroxilo primario en C-6 con cloruro de tert-butildifenilsililo, desoxigenación

en el hidroxilo de la posición C-4 con las condiciones habituales a través de la formación del xantato correspondiente proporciona el compuesto **194** (73% en la última etapa).



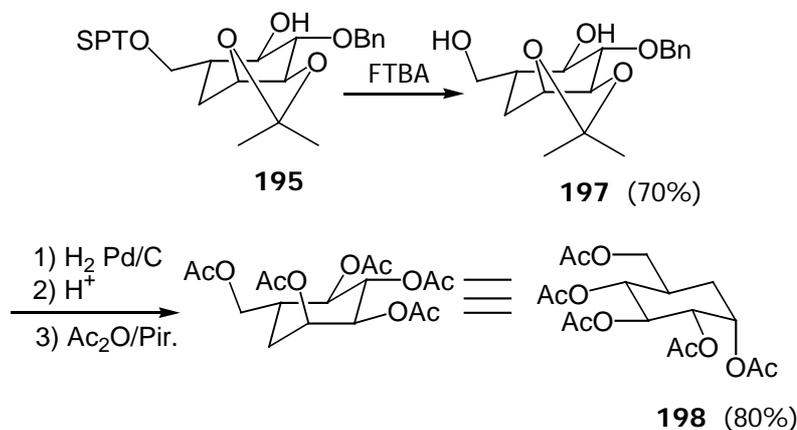
Esquema 5.10

Sobre este compuesto **194**, que ya tiene el grupo metilénico en el anillo, pero que aun posee el doble enlace exo-cíclico se realiza la ozonolisis y la reducción con $\text{NaBH}_4/\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, generando los alcoholes **195** y **196** en una relación de 2.4:1 y rendimiento global del 84%. El compuesto mayoritario tiene el nuevo hidroxilo en la posición ecuatorial, por lo que es un derivado de 5a-carba-D-glucosa. Mientras que el compuesto minoritario es un derivado de 5a-carba-D-galactosa.



Esquema 5.11

Finalmente, el compuesto **195** es transformado en el pentaacetato de α -5a-carba-D-glucopiranos¹²⁰ **198**, mediante la desprotección de los grupos hidroxilos y acetilación de los mismos, por las condiciones habituales ya previamente empleadas (esquema 5.12).



Esquema 5.12

El método desarrollado en esta tesis doctoral, es uno de los pocos existentes en la literatura que consigue la síntesis de carba-azúcares a partir de carbohidratos por ciclación radicalaria. Además, en éste se consigue la correlación del material de partida (D-manosa) con su carba-azúcar análogo.

La gran aportación de esta metodología es la síntesis de otros carba-azúcares, a través de una síntesis estereodivergente a partir de los compuestos obtenidos en la ciclación. De esta forma no sólo se consigue la síntesis de otros carba-azúcares de la serie D, si no que además también aborda la síntesis de compuestos de este tipo de la serie L, que exigían el empleo de elaborados y extraños materiales de partida. Por empleo de esta metodología se pueden obtener hasta doce carba-azúcares distintos. De ellos, se han obtenidos siete, los cuales semuestran recuadrados en la figura 5.11.

(122) H. Paulsen, W. von Deyn, *Liebigs Ann. Chem.* **1987**, 125-131

Síntesis estereodivergente de carbohidratos

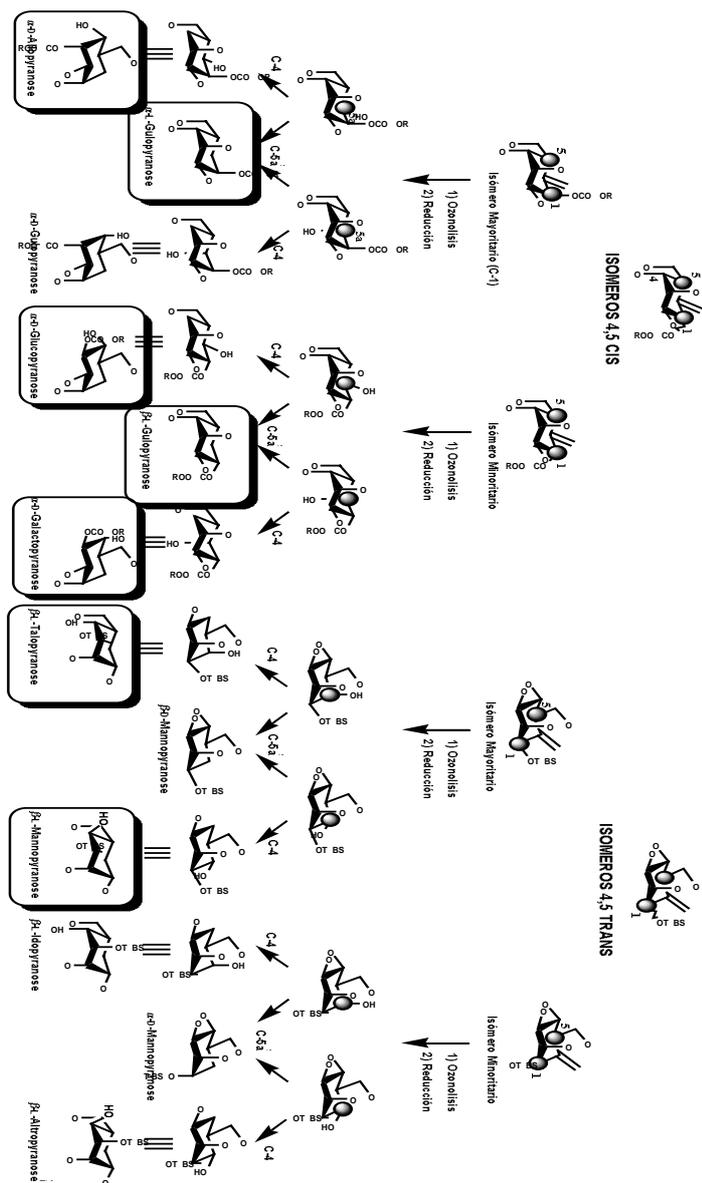


Figura 5.11

CAPÍTULO 6

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES.

Como consecuencia del trabajo presentado en esta tesis doctoral, se pueden establecer las siguientes conclusiones:

- 1- Se ha puesto a punto una metodología para la preparación de carba-azúcares a partir de carbohidratos por ciclación radicalaria.
- 2- El uso de grupos acetales para la protección de los grupos hidroxilos presentes en los carbohidratos, se ha manifestado como una opción muy útil y que minimiza el número de etapas de protección y desprotección de dichos compuestos.
- 3- La ciclación radicalica ha permitido la obtención de carbociclos de gran interés sintético, los cuales pueden ser aplicados no sólo para la síntesis de carba-azúcares.
- 4- Los resultados de esta ciclación han mostrado como la influencia de la configuración y sustitución del hidroxilo en C-1 dirigen el estereocontrol de dicha ciclación.
- 5- En dicha ciclación se consiguen compuestos de trans y cis decalina, pudiendo variar la relación entre ambos por la sustitución en C-1.
- 6- Además, esta ciclación permite el acceso de una cantidad sintéticamente útil de compuestos de tipo trans-decalina, a través de un proceso de ciclación radicalaria.
- 7- Se ha conseguido la correlación de la D-manosa, un producto natural, abundante y barato, con su carba-azúcar análogo.

8- La desoxigenación de alcoholes secundarios, por su transformación en su correspondiente tioester, mediante las condiciones radicalicas descritas por Barton, se ha manifestado como un método eficaz para este fin.

9- Por otro lado, se ha desarrollado una metodología para el acceso a la síntesis de otros carba-azúcares de la serie D.

10- También, se ha conseguido la preparación de carba-azúcares correspondientes a la serie L, a través de una síntesis estereodivergente.

1. MATERIALES Y MÉTODOS.

1.1 Técnicas y aparatos

a) Procedimientos cromatográficos.

El seguimiento de las reacciones se ha realizado por cromatografía en capa fina utilizando placas de gel de sílice de tipo 60 F₂₅₄ de 0.2mm de espesor (*Merck*).

El análisis de las placas se ha llevado a cabo en una lámpara de UV de 254/365nm y por revelado en oleum (H₂O/AcOH/H₂SO₄).

En la mayoría de las reacciones, la separación y purificación de los productos obtenidos se ha llevado a cabo por cromatografía en columna, bajo presión, utilizando gel de sílice con tamaño de partícula de 230-400 mesh (*Merck*). Los eluyentes empleados se indican en cada caso y las proporciones indican relación volúmen/volúmen.

b) Puntos de fusión.

Los puntos de fusión (P.F.) se han determinado en un microscopio de platina calentable tipo Kofler y no están corregidos.

c) Poderes rotatorios.

Los poderes rotatorios ópticos [α_D] se han determinado en un polarímetro Perkin-Elmer 241 MC en células de cuarzo de 1dm, empleando luz amarilla de sodio, a la temperatura de 20° C y en disolventes y concentraciones (g/100ml) indicados en cada caso.

d) Espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear.

Todos los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) han sido realizados a temperatura ambiente, y en el disolvente deuterado que se indica en cada caso. Los desplazamientos químicos (en ppm) se han referido al tetrametilsilano, que se utiliza como referencia interna.

Espectros de ^1H -RMN

Se han realizado en los espectrómetros Varian de los modelos Gemini-200 (200 MHz), Inova-300 (300MHz), Inova-400 (400 MHz) y Bruker AM-200 (200 MHz). En cada caso, junto al disolvente en el que se ha realizado el espectro, está indicada la frecuencia en la que se registró el mismo. Se indican en cada caso los desplazamientos químicos en la escala δ (en ppm), la multiplicidad de las señales (s, singlete; d, doblete; t, triplete; c, cuadruplete; q, quintuplete, m, multiplete), el número de protones de cada señal (determinado por integración), el valor de las constantes de acoplamiento J (Hz) y la asignación estructural.

Espectros de ^{13}C -RMN

Se han realizado en los espectrómetros Varian de los modelos Gemini-200 (50MHz), Inova-300 (75MHz) y Bruker AM-200 (50MHz). Se indican los desplazamientos químicos de las señales en la escala δ (en ppm).

Espectros bidimensionales

Los experimentos de COSY, MQC, NOESY se han realizado en los espectrómetros Varian de los modelos Inova-300 (300MHz) e Inova-400 (400MHz).

e) Espectrometría de masas

Los espectros de masas se registraron en un espectrómetro LC/MS Hp 1100 mediante las técnicas de ionización química, ACPI y API-ES. Además en muchos casos, los espectros se registraron por inyección directa de la muestra en un espectrómetro VG12-250 mediante la técnica de impacto electrónico.

f) Análisis fundamentales

Han sido realizados en el Departamento de Análisis y Técnicas Instrumentales del Instituto de Química Orgánica General (C.S.I.C.) con un analizador Heraeus CHN-O Rapid y se expresan en tanto por ciento.

1.2 Disolventes.

Todos los disolvente anhidros se han preparado mediante las técnicas habituales de secado (D.D. Perrin, W.L.F. Armarego; D.R. Perrin en Purification of Laboratory Chemicals. Ed. Pergamon Press, 2nd Edition, New York, 1980).

1.3. Procemientos generales.

a) Prodecimiento general para la preparación de derivados de carbonatos.

A una solución del alcohol correspondiente en CH_2Cl_2 (10ml/mmol), bajo Argón, agitación y a 0°C , se le añade piridina (2 equiv.) y cloroformiato de etilo (2 equiv.). 90 minutos después la reacción se detiene con la adición de agua. La solución se diluye con CH_2Cl_2 y se lava sucesivamente con una solución de HCl al 10% y bicarbonato sódico saturada. La fase orgánica se seca sobre sulfato magnésico anhidro, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo resultante es cromatografiado mediante una cromatografía flash, empleando el eluyente indicado en cada caso.

b) Procedimiento general para la preparación de derivados de fenil-tionocarbonatos.

A una solución del correspondiente alcohol en CH_3CN (20ml/mmol) bajo argón y agitación, se le añade piridina (3 equiv.) y fenil clorotiocarbonato (3 equiv.). La solución se refluxa (85°C) durante una hora. Transcurrido ese tiempo, se enfría a temperatura ambiente y se detiene con la adición de agua, se diluye con CH_2Cl_2 y se extrae sucesivamente con una solución de HCl al 10%, y con otra de bicarbonato sódico saturada. La fase orgánica se seca sobre sulfato magnésico anhidro, se filtra y se lleva a sequedad. El residuo resultante es cromatografiado mediante una cromatografía flash, empleando el eluyente indicado en cada caso.

c) Procedimiento general para la ciclación radicalica.

Una solución del tionocarbonato correspondiente en tolueno (0.02M) es desoxigenada por burbujeo de Argón y es calentada a 85°C . Sobre ello se añade una solución de Bu_3SnH (1.6 eqv.) y AIBN (0.1 eqv.) disueltos en tolueno (5ml/mmol) manteniéndose esta temperatura durante una noche. Tras dejar enfriar a temperatura ambiente, el disolvente es evaporado a presión reducida, y los productos separados por columna en cromatografía de gel de sílice, utilizando como eluyente el indicado en cada caso.

d) Procedimiento general para la ozonolisis.

Sobre el compuesto correspondiente disuelto en diclorometano/metanol (1/1, 20ml/mmol) a -78°C es burbujeadado ozono hasta la observación por TLC de la completa desaparición del material de partida (30min). Tras ello, se burbujea O_2 durante 15min., se añade CH_3SCH_3 (1ml/mmol), y se deja evolucionar a temperatura ambiente (4 horas). Por último, se elimina el disolvente a vacío y se cromatografía el residuo resultante.

e) Procedimiento general para la reducción con $\text{NaBH}_4/\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$.

A una solución de la correspondiente cetona en metanol (20ml/mmol) se le añade $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (2 equiv.) bajo argón y agitación. La mezcla es enfriada a 0°C y se adiciona borohidruro sódico (4 equiv.), dejando a la mezcla alcanzar la temperatura ambiente y se agita durante durante una noche. La mezcla de reacción se disuelve con AcOEt y es lavada con agua y con una solución saturada de cloruro sódico. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anh., se filtra y se rota dando un residuo purificable por cromatografía.

f) Procedimiento general para la formación de xantatos.

El alcohol correspondiente disuelto en THF (30ml/mmol) bajo Argón y agitación, es enfriado a 0°C , y se añade NaH (2 equiv.), tras lo que se deja a temperatura ambiente. A los 30 minutos se añade CS_2 (2 equiv.), y 1 hora después ioduro de metilo (1ml/mmol). 30 minutos después de esta última adición, se observa por TLC la desaparición del material de partida. Se diluye con CH_2Cl_2 , se lava con H_2O y la fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anh., se filtra y se rota. Por último, el residuo resultante se cromatografía en columna utilizando el eluyente indicado en cada caso.

g) Procedimiento general de la reacción de desoxigenación de tionocarbonatos o xantatos.

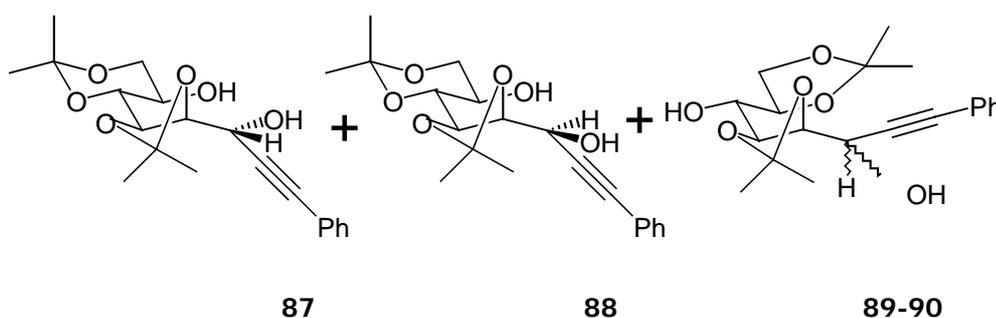
Una solución del tionocarbonato correspondiente en tolueno (0.02M) es desoxigenada por burbujeo con Argón y calentada a 85°C . Sobre ella se añade una solución de Bu_3SnH (1.6 eqv.) y AIBN (0.1 eqv.) disueltos en tolueno (5ml/mmol), manteniendose a dicha temperatura durante 30 minutos. Tras dejar enfriar a temperatura ambiente, el disolvente es evaporado a presión reducida, y los productos separados por columna en cromatografía sobre gel de sílice, utilizando como eluyente el indicado en cada caso.

h) Procedimiento general para la hidrólisis de los grupos isopropiliden y posterior peracetilación.

El producto correspondiente es primeramente disuelto en una mezcla de AcOH/THF/H₂O (4/2/1, 10ml/mmol). Dicha mezcla es calentada a 85°C hasta la desaparición del material de partida por TLC (normalmente entre 45-60 minutos). Posteriormente la mezcla de disolventes es evaporada. El crudo resultante es sometido a las condiciones normales de acetilación, por tratamiento con piridina y anhídrido acético durante una noche. Transcurrido ese tiempo, la mezcla es concentrada a vacío y purificada por cromatografía en columna.

2. PARTE EXPERIMENTAL DEL CAPITULO 2.

Síntesis de 1-fenil-1,2-didesoxi-4,5:6,8-di-O-isopropiliden-D-talo-D-glicero-oct-1-inilo (87), 1-fenil-1,2-didesoxi-4,5:6,8-di-O-isopropiliden-D-galacto-D-glicero-oct-1-inilo (88) y 1-fenil-1,2-didesoxi-4,5:7,8-di-O-isopropiliden-D-talo/galacto-D-glicero-oct-1-inilo (89 y 90)



A una solución de fenilacetileno (12.6 ml, 115.3 mmol) en THF seco, bajo argón y a -78°C se le añade BuLi (86.4 mmol, 54 ml de una solución 1.6M en n-hexano). Otra solución de 2,3:4,6-di-O-isopropiliden-D-manopiranososa **86** (7.5 g, 28.8 mmol) en 80 ml de THF seco es añadida gota a gota sobre la solución anterior. La mezcla de reacción se deja alcanzar temperatura ambiente, y evolucionar durante 10 horas. Transcurrido este tiempo, se diluye con éter (250 ml) y se lava con agua. La fase orgánica se seca y se lleva a sequedad. Finalmente los productos se separan por cromatografía flash con H/A=8/2 como eluyente.

Datos de **87**:

Peso = 5.95 g Rendimiento = 57%

^1H -RMN(200MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.45-7.39 (m, 2H); 7.33-7.29 (m, 3H) ; 4.89 (dd J= 4.8 Hz J = 8.8Hz, 1H, H1) ; 4.67 (dd J = 1.5 Hz J= 6.9 Hz, 1H, H3) ; 4.43 (dd J= 4.8 Hz J= 6.9 Hz, 1H, H2) ; 4.30 (dd J= 1.5 Hz J= 8.4 Hz, 1H, H4) ; 4.26 (d J= 8.8 Hz, 1H, OH de C-1) ; 4.02 (m, 1H, H5) ; 3.91 (dd J= 5.4 Hz J= 10.9 Hz, 1H, H6ec) ; 3.67 (dd J= 9.3 Hz J= 10.9 Hz, 1H, H6ax) ; 2.16 (d J= 5.6 Hz, 1H, OH de C-5) ; 1.57 (s, 3H) ; 1.55 (s, 3H) ; 1.46 (s, 3H) ; 1.40 (s, 3H).

^{13}C -RMN(75MHz, CDCl_3) δ (ppm): 131.6(x2), 128.6, 128.3(x2), 122.3, 108.9, 99.5, 87.7, 85.6, 78.8, 74.7, 71.9, 64.5, 63.0, 62.1, 28.4, 26.4, 25.4, 19.2.

$[\alpha]_D^{21} = -43.40$ (c 0.45, CHCl_3) Punto de fusión = 52-54 °C

m/e= 347.1 ($\text{M}^+ - 15$), 231.1, 173.1, 159.1, 131.1, 115.1, 101.1, 85.1, 73.1, 59.1.

Análisis elemental para $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_6$:

Calculado C=66.28% H=7.23%

Hallado C=65.98% H=6.94%

Datos de **88**:

Peso = 1.38 g Rendimiento = 13%

^1H -RMN(300MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.45 (m, 2H) ; 7.33 (m, 3H) ; 4.98 (dd J= 3.4 Hz J= 7.0 Hz, 1H, H1) ; 4.59 (d J= 7.0 Hz, 1H, H3) ; 4.44 (t J= 7.0 Hz, 1H, H2) ; 4.01-3.89 (m,

3H, H4, H6ax, H6ec) ; 3.67 (m, 1H, H5) ; 2.77 (d J= 3.4 Hz, 1H, OH de C1) ; 1.80 (d J= 3.5 Hz, 1H, OH de C5) ; 1.56 (s, 3H) ; 1.53 (s, 3H) ; 1.43 (s, 3H) ; 1.42 (s, 3H).

^{13}C -RMN(50MHz, CDCl_3) δ (ppm): 131.7(x2), 128.7, 128.3(x2), 122.1, 109.8, 103.0, 86.5, 86.2, 80.4, 74.4, 72.6, 64.8, 63.2, 62.1, 28.3, 26.5, 25.9, 19.4.

$[\alpha]_D^{21} = -74.12$ (c 0.49, CHCl_3).

Datos de **89**:

Peso = 1.60 g Rendimiento = 15%

^1H -RMN(300MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.44 (m, 2H) ; 7.35 (m, 3H) ; 5.02 (dd J= 4.6 Hz J= 7.1 Hz, 1H, H1) ; 4.53 (dd J= 1.0 Hz J= 7.1 Hz, 1H, H3) ; 4.45 (t J= 7.1 Hz, 1H, H2) ; 4.11-4.03 (m, 3H) ; 3.94 (t J= 7.6 Hz, 1H) ; 2.78 (m, 1H, OH de C1) ; 2.57 (d J= 8.2 Hz, 1H, OH de C4) ; 1.56 (s, 3H) ; 1.45 (s, 3H) ; 1.33 (s, 3H) ; 1.31 (s, 3H).

^{13}C -RMN(50MHz, CDCl_3) δ (ppm): 131.7(x2), 128.7, 128.2(x2), 121.9, 109.3, 109.0, 86.5, 86.3, 79.9, 76.1, 75.3, 69.9, 67.1, 61.9, 26.7, 26.5, 25.2, 24.5.

$[\alpha]_D^{21} = -18.12$ (c 1.0, CHCl_3).

Datos de **90**:

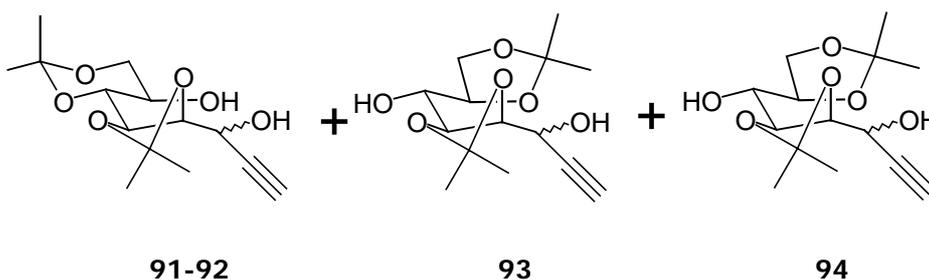
Peso = 1.49 g Rendimiento = 14%

^1H -RMN(300MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.47-7.42 (m, 2H) ; 7.34-7.26 (m, 3H) ; 5.02 (t J= 5.2 Hz, 1H, H1) ; 4.55 (dd J= 1.1 Hz J= 7.2 Hz, 1H, H3) ; 4.44 (dd J= 5.2 Hz J= 7.2 Hz, 1H, H2) ; 4.23 (m, 1H) ; 4.10 (m, 3H) ; 3.82 (m, 1H) ; 3.02 (m, 1H) ; 1.57 (s, 3H) ; 1.43 (s, 3H) ; 1.35 (s, 3H) ; 1.34 (s, 3H).

^{13}C -RMN(50MHz, CDCl_3) δ (ppm): 131.6(x2), 129.5(x2), 129.1(x2), 109.3, 108.6, 87.4, 85.0, 78.5, 75.9, 75.5, 69.4, 67.0, 61.5, 28.6, 26.3, 25.2, 24.6.

$[\alpha]_{\text{D}}^{21} = -17.54$ (c 0.85, CHCl_3).

Síntesis de 1,2-didesoxi-4,5:6,8-di-O-isopropiliden-D-talo/galacto-D-glicero-oct-1-inilo (91-92) y 1,2-didesoxi-4,5:7,8-di-O-isopropiliden-D-talo/galacto-D-glicero-oct-1-inilo (93 y 94).



A una solución de fenilacetileno (13.1 ml, 115.3 mmol) en 100 ml de THF bajo argón, agitación y a -78°C , se le añade BuLi (110.9 mmol, 63 ml de una solución 1.6M en n-hexano). Una solución de 2,3:4,6-di-O-isopropiliden-D-manopiranososa **86** (7.5 g, 28.8 mmol) en 80 ml de THF son añadidos gota a gota vía cánula, dejando la mezcla de reacción alcanzar la temperatura ambiente y dejándola evolucionar durante 10 horas. La reacción se detiene con agua, se diluye con AcOEt y se lava con agua. La fase orgánica se seca, se filtra y se rota. Por último se realiza una cromatografía flash con H/A=8/2 como eluyente. Los productos **91-92** se aislaron como una mezcla inseparable.

Datos de la mezcla **91-92**.

Peso = 5.60 g

Rendimiento = 68%

$^1\text{H-RMN}$ (300MHz, CDCl_3) δ (ppm)= 4.67 (m, 2H) ; 4.60 (dd J=1.5Hz J=6.7Hz, 1H) ; 4.54 (d J= 6.8 Hz, 1H) ; 4.33 (m, 2H) ; 4.22 (dd J= 1.4 Hz J= 9.1 Hz, 1H) ; 4.11 (dd J= 8.3 Hz, 1H) ; 4.02-4.11 (m, 4H) ; 3.69 (m, 2H) ; 2.54 (d J= 2.2 Hz, 1H, Hsp,min) ; 2.49 (d J= 2.3 Hz, 1H, Hsp,may) ; 1.57 (s, 3H) ; 1.54 (s, 6H) ; 1.51 (s, 3H) ; 1.45 (s, 3H) ; 1.41 (s, 3H) ; 1.39 (s, 3H) ; 1.38 (s, 3H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (50MHz, CDCl_3) δ (ppm)= 109.7, 108.9, 99.1, 98.6, 82.5, 80.9, 80.0, 78.3(x2), 77.2, 74.3, 74.1, 73.8, 72.0, 71.5, 64.4, 64.3, 62.3, 62.2, 61.0, 28.1, 26.1(x2), 25.7, 24.4(x2), 18.5(x2).

m/e= 271.1 (M^+-15), 257.1, 253.1, 231.1, 225.1, 213, 195, 173.1, 167.1, 155.1, 135, 131.1, 115.1, 109.1, 101.1, 85.1, 81.1, 73.1, 59.1

Datos de **93**:

Peso = 1.15 g Rendimiento = 14%

$^1\text{H-RMN}$ (300MHz, CDCl_3) δ (ppm)= 4.76 (m, 1H) ; 4.46 (d J=7.3Hz, 1H) ; 4.34 (t J= 6.8 Hz, 1H) ; 4.09-4.01 (m, 3H) ; 3.84 (t J= 7.3 Hz, 1H) ; 2.99 (m, 1H, OH) ; 2.66 (d J= 7.7 Hz, 1H, Hsp) ; 2.54 (d J= 2.1 Hz, 1H, OH) ; 1.54 (s, 3H) ; 1.41 (s, 3H) ; 1.40 (s, 3H) ; 1.35 (s, 3H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (50MHz, CDCl_3) δ (ppm)= 109.1, 108.8, 81.5, 79.5, 76.1, 75.2, 74.4, 69.4, 66.8, 61.1, 26.6, 26.3, 25.1, 24.4.

$[\alpha]_{\text{D}}^{21} = -14.81$ (c 0.92, CHCl_3).

Datos de **94**:

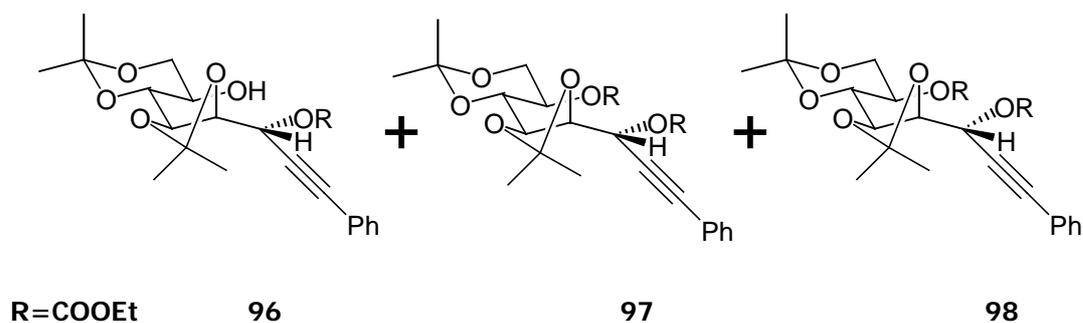
Peso = 990 mg Rendimiento = 12%

$^1\text{H-RMN}$ (300MHz, CDCl_3) δ (ppm)= 4.75 (m, 1H) ; 4.47 (d J=6.9Hz, 1H) ; 4.30 (dd J= 5.8 Hz J= 6.9 Hz, 1H) ; 4.13-4.07 (m, 4H) ; 3.82 (m, 1H) ; 2.86 (m, 1H, OH) ; 2.65 (d J= 6.0 Hz, 1H, Hsp) ; 2.52 (d J= 2.2 Hz, 1H, OH) ; 1.53 (s, 3H) ; 1.41 (s, 3H) ; 1.40 (s, 3H) ; 1.36 (s, 3H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (50MHz, CDI_3) δ (ppm)= 109.4, 108.8, 82.0, 78.5, 76.2, 75.4, 74.5, 69.0, 66.9, 61.1, 26.8, 26.6, 25.3, 24.8.

$[\alpha]_D^{21} = -20.44$ (c 0.68, CHCl_3).

Síntesis de 1-fenil-1,2-didesoxi-3-O-[(etiloxi) carbonil]-4,5:6,8-di-O-isopropiliden-D-talo-D-glicero-oct-1-inilo (96), 1-fenil-1,2-didesoxi-7-O-[(etiloxi) carbonil]-4,5:6,8-di-O-isopropiliden-D-talo-D-glicero-oct-1-inilo (97) y 1-fenil-1,2-didesoxi-3,7-di-O-[(etiloxi) carbonil]-4,5:6,8-di-O-isopropiliden-D-talo-D-glicero-oct-1-inilo (98).



Una solución del compuesto **87** (5 g, 13.8 mmol) es sometida al procedimiento general de formación de carbonatos. El crudo de reacción es purificado por cromatografía flash, utilizando como eluyente H/A=9/1.

Datos de **96**:

Peso = 3.60 g

Rendimiento = 60%

$^1\text{H-RMN}$ (300MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.48-7.45 (m, 2H) ; 7.33-7.29 (m, 3H) ; 5.83 (d J= 5.6 Hz, 1H, H1) ; 4.49 (m, 2H, H2, H6ec) ; 4.26 (c J= 7.2 Hz, 2H, CH_2 del COOEt) ; 4.13-4.02 (m, 3H, H6ax, H4, H3) ; 3.87 (m, 1H, H5) ; 2.48 (d J= 6.8 Hz, 1H, OH) ; 1.57 (s, 3H) ; 1.42 (s, 3H) ; 1.40 (s, 3H) ; 1.36 (s, 3H) ; 1.33 (t J= 7.2 Hz, 3H, CH_3 del COOEt).

$^{13}\text{C-RMN}$ (50MHz, CDCl_3) δ (ppm): 153.7, 132.1(x2), 128.7, 128.1(x2), 122.2, 109.8, 98.8, 86.7, 84.7, 76.5, 74.7, 72.3, 67.5, 64.6(x2), 62.3, 28.5, 26.6, 25.8, 18.9, 14.7.

$[\alpha]_D^{21} = -23.24$ (c 0.28, CHCl_3)

m/e= 434.2 (M^+), 419.2 (M^+-15), 361.1, 287.2, 245.1, 231.2, 211.1, 185.1, 173.1, 157.1, 131.1, 115.1, 105.1, 85.1, 59.2.

Datos del compuesto **97**:

Peso = 599 mg Rendimiento = 10%

$^1\text{HRMN}$ (200MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.46-7.41 (m, 2H) ; 7.33-7.30 (m, 3H) ; 4.96 (dt J= 5.3 Hz J= 7.8 Hz, 1H, H5) ; 4.89 (dd J= 4.6 Hz J= 8.2 Hz, 1H, H1) ; 4.47-3.60 (m, 3H, H2, H3 y H4) ; 4.20 (c J= 7.1 Hz, 2H, CH_2 del COOEt) ; 4.1 (dd J= 5.3 Hz J= 11.7 Hz, 1H, H6ec) ; 3.81 (d J= 8.2 Hz, 1H, OH) ; 3.76 (dd J= 7.8 Hz J= 11.7 Hz, 1H, H6ax) ; 1.56 (s, 3H) ; 1.54 (s, 3H) ; 1.45 (s, 3H) ; 1.38 (s, 3H) ; 1.31 (t J= 7.1 Hz, 3H, CH_3 del COOEt).

$^{13}\text{C-RMN}$ (50MHz, CDCl_3) δ (ppm): 154.1, 131.7(x2), 128.6, 128.3(x2), 122.3, 109.2, 100.0, 87.8, 85.7, 78.7, 74.9, 69.4, 69.3, 68.9, 64.4, 62.0, 27.4, 26.3, 25.5, 20.3, 14.1.

$[\alpha]_D^{21} = -28.76$ (c 0.44, CHCl_3)

m/e= 434.2 (M⁺), 419.2 (M⁺-15), 303.1, 245.1, 231.1, 217.1, 209.1, 199.1, 185.1, 173.1, 157.1, 145.1, 129.1, 117.1, 97.1, 85.1, 59.1.

Datos del compuesto **98**:

Peso = 1.38 g Rendimiento = 23%

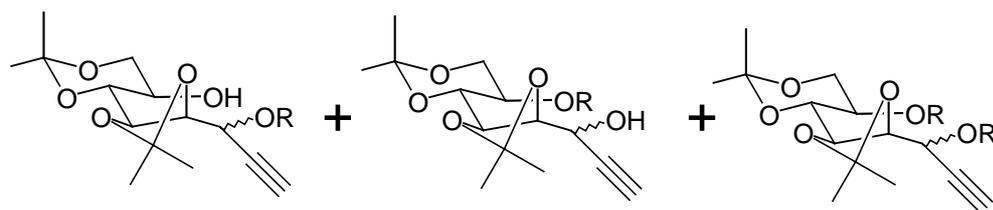
¹H-RMN(200MHz, CDCl₃) δ(ppm): 7.5-7.46 (m, 2H) ; 7.3-7.2 (m, 3H) ; 5.67 (d J= 8.7 Hz, 1H, H1) ; 4.92 (ddd J= 5.3 Hz J= 7.5 Hz J= 9 Hz, 1H, H5) ; 4.48 (dd J= 6.4 Hz J= 8.7 Hz, 1H, H2) ; 4.35 (dd J= 1.5 Hz J= 6.5 Hz, 1H, H3) ; 4.30-4.06 (m, 5H, CH₂, CH₂, H6ec) ; 3.95 (dd J= 1.5 Hz J= 9 Hz, 1H, H4) ; 3.73 (dd J= 7.5 Hz J= 11.6 Hz, 1H, H6ax) ; 1.55 (s, 3H) ; 1.46 (s, 3H) ; 1.41 (s, 3H) ; 1.40 (s, 3H) ; 1.34 (t J= 7.1 Hz, 3H, CH₃ del COOEt) ; 1.32 (t J= 7 Hz, 3H, CH₃ del COOEt).

¹³C-RMN(75MHz, CDCl₃) δ(ppm): 154.0, 153.5, 132.1(x2), 128.7, 128.1(x2), 122.1, 109.9, 99.3, 86.6, 84.5, 76.6, 74.6, 69.1, 69.0, 67.1, 64.6, 64.4, 61.4, 27.3, 26.4, 25.7, 19.7, 14.1, 14.0.

$[\alpha]_D^{21} = -30.39$ (c 0.63, CHCl₃)

m/e= 506.3 (M⁺), 491.2 (M⁺-15), 433.2, 359.2, 303.1, 245.1, 217.1, 203.1, 185.1, 145.1, 129.1, 117.1, 105.1, 85.1, 59.1.

Síntesis de 1,2-didesoxi-3-O-[(etiloxi) carbonil]-4,5:6,8-di-O-isopropiliden-D-talo/galacto-D-glicero-oct-1-inilo (99-100), 1,2-didesoxi-7-O-[(etiloxi) carbonil]-4,5:6,8-di-O-isopropiliden-D-talo/galacto-D-glicero-oct-1-inilo (101) y 1,2-didesoxi-3,7-di-O-[(etiloxi) carbonil]-4,5:6,8-di-O-isopropiliden-D-talo/galacto-D-glicero-oct-1-inilo (102-103).



R=COOEt 99-100

101

102-103

La mezcla de compuestos **91-92** (5 g, 1.74 mmol) es sometida a las condiciones generales de formación de carbonatos. El correspondiente crudo de reacción se somete a una cromatografía flash H/A=8/2 como eluyente, de forma que los productos **99,100** y **102,103** se aislaron como mezclas inseparables.

Datos de la mezcla **99-100**:

Peso = 3.0g Rendimiento = 48%

$^1\text{H-RMN}$ (300MHz, CDCl_3) δ (ppm)= 5.67 (dd $J= 2.2$ Hz $J= 7.1$ Hz, 1H, H1min) ; 5.50 (dd $J= 2$ Hz $J= 9$ Hz, 1H, H1may) ; 4.56-4.31 (m, 2H) ; 4.43 (dd $J= 6.6$ Hz $J= 9$ Hz, 1H) ; 4.29-4.20 (m, 4H) ; 4.01-3.87 (m, 5H) ; 3.74-3.61 (m, 4H) ; 2.62 (d $J= 2.2$ Hz, 1H, Hsp,min) ; 2.59 (d $J= 2$ Hz, 1H, Hsp,may) ; 1.56 (s, 3H) ; 1.55 (s, 3H) ; 1.52 (s, 3H) ; 1.43 (s, 3H) ; 1.42 (s, 6H) ; 1.40 (s, 3H) ; 1.38 (s, 3H) ; 1.34 (t $J=7.1$ Hz, 3H, CH_3 del etilo) ; 1.26 (t $J= 7.1$ Hz, 3H, CH_3 del etilo).

$^{13}\text{C-RMN}$ (50MHz, CDI_3) δ (ppm)= 153.6, 153.1, 110.1, 109.3, 98.3, 98.2, 78.9, 76.8, 76.7, 76.1, 75.9, 74.9, 73.8, 73.7, 72.1, 71.7, 65.9, 65.7, 64.3, 64.2(x2), 64.1, 61.9, 61.7, 28.1, 27.9, 26.1, 25.9, 25.5, 25.3, 18.6, 18.2, 13.7(x2).

$m/e=$ 343.1 (M^+-15), 285.1, 257.1, 253.1, 231.1, 225, 211.1, 195, 193.1, 173.1, 167.1, 153, 138.1, 135, 131.1, 123, 109, 101, 93, 81, 73, 59.1, 43.1.

Datos del compuesto **101**:

Peso = 1.00 g Rendimiento = 16%

$^1\text{H-RMN}$ (200MHz, CDCl_3) δ (ppm)= 4.84 (td J= 5.5 Hz J= 13.2 Hz, 1H, H5) ; 4.59 (m, 1H, H1) ; 4.23-3.99 (m, 6H) ; 3.70-3.62 (m, 2H) ; 2.47 (d J= 2.2 Hz, 1H, Hsp) ; 1.48 (s, 3H) ; 1.46 (s, 3H) ; 1.36 (s, 3H) ; 1.30 (s, 3H) ; 1.25 (t J= 7.1 Hz, 3H, CH_3 del etilo).

$^{13}\text{C-RMN}$ (50MHz, CDI_3) δ (ppm)= 153.8, 109.1, 99.6, 82.7, 78.3, 74.5, 73.9, 69.0, 68.5, 64.2, 61.3, 60.9, 27.1, 26.1, 25.3, 19.9, 13.9.

$[\alpha]_{\text{D}}^{21} = -57.04$ (c 1.1, CHCl_3).

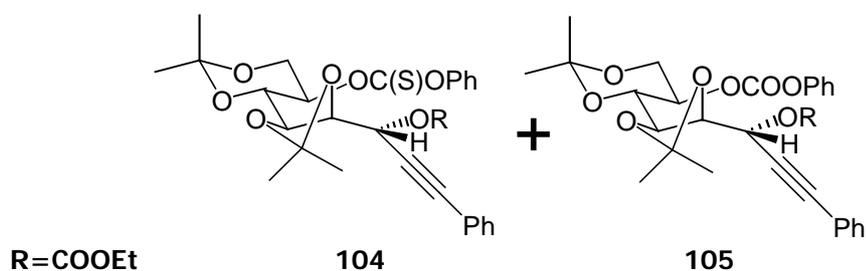
Datos de la mezcla **102-103**:

Peso = 1.94 g Rendimiento = 31%

$^1\text{H-RMN}$ (300MHz, CDCl_3) δ (ppm)= 5.65 (dd J= 2 Hz J= 9.4 Hz, 1H, H1min) ; 5.44 (dd J= 1.9 Hz J= 9.3 Hz, 1H, H1may) ; 4.94-4.89 (m, 2H, 2H5) ; 4.52 (dd J= 6.8 Hz J= 9.4 Hz, 1H) ; 4.44-4.17 (m, 12H) ; 4.12 (dd J= 3.3 Hz J= 4.9 Hz, 1H) ; 4.08 (dd J= 2.9 Hz J= 4.9 Hz, 1H) ; 3.89 (d J= 9 Hz, 1H) ; 3.77-3.68 (m, 2H) ; 2.63 (d J= 2 Hz, 1H, Hspmin) ; 2.59 (d J= 1.9 Hz, 1H, Hspmay) ; 1.57 (s, 3H) ; 1.56 (s, 3H) ; 1.54 (s, 3H) ; 1.50 (s, 3H) ; 1.42 (s, 3H) ; 1.41(s, 3H) ; 1.40 (s, 6H) ; 1.34 (t J= 7.1 Hz, 3H, CH_3 del etilo) ; 1.22 (t J= 7.1 Hz, 3H, CH_3 del etilo).

$^{13}\text{C-RMN}$ (50MHz, CDI_3) δ (ppm)= 154.1, 153.9(x2), 153.4, 110.6, 109.9, 99.6, 99.2, 79.3, 77.9, 77.5, 77.3, 76.9, 76.2, 75.3, 74.4, 69.6, 69.2, 69.1, 68.7, 66.1, 66.0, 64.6, 64.4, 64.3, 64.2, 61.8, 61.3, 27.4, 26.6, 26.4, 26.3, 25.9, 25.6, 20.5, 19.6, 14.1(x4).

Síntesis de 1-fenil-1,2-didesoxi-3-O-[(etiloxi) carbonil]-7-O-[fenoxi (tiocarbonil)]-4,5:6,8-di-O-isopropiliden-D-talo-D-glicero-oct-1-inilo (104) y 1-fenil-1,2-didesoxi-3-O-[(etiloxi) carbonil]-7-O-[(feniloxi) carbonil]-4,5:6,8-di-O-isopropiliden-D-talo-D-glicero-oct-1-inilo (105).



Este compuesto fue preparado siguiendo el procedimiento general de formación de tiocarbonatos, a partir del alcohol **96** (2.5 g, 5.76 mmol) seguido de una cromatografía flash, utilizando una mezcla H/A=9/1 como eluyente.

Datos del producto **104**:

Peso = 2.79 g Rendimiento = 85%

$^1\text{H-RMN}$ (200MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.54-7.08 (m, 10H) ; 5.68 (d J= 8.4 Hz, 1H, H1) ; 5.53 (dt J= 5.5 Hz J= 8.6 Hz, 1H, H5) ; 4.53 (dd J= 6.4 Hz J= 8.4 Hz, 1H, H2) ; 4.40 (dd J= 1.7 Hz J= 6.4 Hz, 1H, H3) ; 4.24 (c J= 7.1 Hz, 2H, CH_2 del COOEt) ; 4.23 (dd J= 5.5 Hz J= 12.2 Hz, 1H, H6) ; 4.12 (dd J= 1.7 Hz J= 8.6 Hz, 1H, H4) ; 3.90 (dd J= 5.5 Hz J= 12.2 Hz, 1H, H6) ; 1.56 (s, 3H) ; 1.49 (s, 3H) ; 1.42 (s, 3H) ; 1.41 (s, 3H) ; 1.33 (t J= 7.1 Hz, 3H, CH_3 del COOEt).

$^{13}\text{C-RMN}$ (50MHz, CDCl_3) δ (ppm): 193.7, 156.0, 153.6, 153.2, 131.9(x2), 129.4(x2), 128.6, 128.0(x2), 126.5, 121.6(x2), 109.9, 99.8, 86.9, 84.3, 76.7, 75.8, 75.0, 68.6, 67.2, 64.5, 60.7, 26.5, 26.3, 25.5, 20.6, 14.0.

$$[\alpha]_D^{21} = -58.21 \text{ (c 0.76, CHCl}_3\text{)}$$

Análisis elemental para C₃₀H₃₄O₉S:

Calculado C=63.14% H=6.09% S=5.61%

Hallado C=62.79% H=6.27% S=5.35%

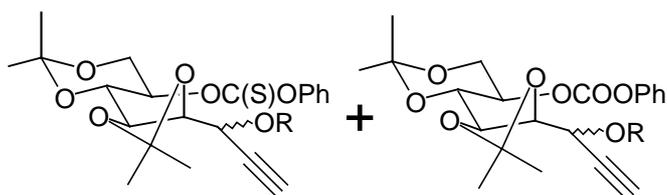
Datos del compuesto **105**:

Peso = 455 mg. Rendimiento = 14%

¹H-RMN(300MHz, CDCl₃) δ(ppm): 7.30-7.18 (m, 10H) ; 5.70 (d J= 8.6 Hz, 1H, H1) ; 5.02 (ddd J= 5 Hz J= 7.1 Hz J= 8.7 Hz, 1H, H5) ; 4.54 (dd J= 6.5 Hz J= 8.6 Hz, 1H, H2) ; 4.45 (dd J= 1.5 Hz J= 6.5 Hz, 1H, H3) ; 4.27 (c J= 7.1 Hz, 2H, CH₂ del COOEt) ; 4.18 (dd J= 5.1 Hz J= 11.8 Hz, 1H, H6ec) ; 4.04 (dd J= 1.5 Hz J= 8.7 Hz, 1H, H4) ; 3.85 (dd J= 7.1 Hz J= 11.8 Hz, 1H, H6ax) ; 1.57 (s, 3H) ; 1.50 (s, 3H) ; 1.44 (s, 3H) ; 1.42 (s, 3H) ; 1.35 (t J= 7.1 Hz, 3H, CH₃ del COOEt).

¹³C-RMN(75MHz, CDCl₃) δ(ppm): 153.6, 152.6, 150.8, 132.1(x2), 129.5(x2), 128.7, 128.1(x2), 126.2, 122.1, 120.8(x2), 110.1, 99.6, 86.7, 84.5, 76.7, 74.8, 70.5, 69.0, 67.2, 64.5, 61.4, 27.1, 26.5, 25.8, 20.1, 14.2.

Síntesis de 1,2-didesoxi-3-O-[(etiloxi) carbonil]-7-O-[fenoxi (tiocarbonil)]-4,5:6,8-di-O-isopropiliden-D-talo/galacto-D-glicero-oct-1-inilo (106-107) y 1,2-didesoxi-3-O-[(etiloxi) carbonil]-7-O-[(feniloxi) carbonil]-4,5:6,8-di-O-isopropiliden-D-talo/galacto-D-glicero-oct-1-inilo (108-109).



R=COOEt

106-107

108-109

La mezcla **99-100** (3.0 g, 8.37 mmol) es sometida a las condiciones generales de activación con fenilclorotioformiato, separandose las mezclas de productos resultantes por cromatografía en columna con H/A=95/5 como eluyente.

Datos de la mezcla **106-107**:

Peso = 3.18 g

Rendimiento = 77%

$^1\text{H-RMN}$ (200MHz, CDCl_3) δ (ppm)= 7.49-7.37 (m, 3H) ; 7.34-7.19 (m, 2H) ; 7.12-7.07 (m, 3H) ; 6.97-6.79 (m, 2H) ; 5.67 (dd J= 2.2 Hz J= 9.3 Hz, 1H, H1min) ; 5.53 (m, 2H, H5may,min) ; 5.47 (dd J= 2.1 Hz J= 8.7 Hz, 1H, H1may) ; 4.57 (dd J= 6.6 Hz J= 9.3 Hz, 1H) ; 4.46-4.34 (m, 4H) ; 4.32-4.19 (m, 6H) ; 4.07 (dd J= 1.3 Hz J= 8.4 Hz, 1H) ; 3.95 (dd J= 4.9 Hz J= 12.6 Hz, 1H, H6) ; 3.89 (dd J= 6.2 Hz J= 12.3 Hz, 1H, H6) ; 2.64 (d J= 2.2 Hz, 1H, Hsp,min) ; 2.60 (d J= 2.1 Hz, 1H, Hsp,may) ; 1.60 (s, 3H) ; 1.55 (s, 3H) ; 1.52 (s, 3H) ; 1.46 (s, 3H) ; 1.42 (s, 9H) ; 1.38 (s, 3H) ; 1.36 (t J= 7.1 Hz, 3H, CH_3 del etilo) ; 1.35 (t J= 7.1 Hz, 3H, CH_3 del etilo).

$^{13}\text{C-RMN}$ (50MHz, CDI_3) δ (ppm)= 193.5(x2), 153.5, 153.3, 128.4(x3), 125.7(x2), 121.7(x3), 120.6, 115.3, 110.8, 109.0, 100.3, 99.9, 78.9, 77.6, 76.7, 76.2, 76.1, 75.9, 75.3, 75.1, 74.5, 74.4, 68.3(x2), 65.9, 65.7, 64.4, 64.2, 61.0, 60.4, 26.4, 26.1, 26.0, 25.6, 25.4, 25.3, 21.2, 20.2, 13.8(x2).

m/e= 479.2 ($M^+ - 15$), 463.2, 421.15, 367.15, 347.15, 325.15, 309.15, 297.15, 283.15, 267.1, 239.15, 227.15, 209, 193.1, 169, 155.1, 137.1, 123, 109.1, 94.15, 77.15, 59.15.

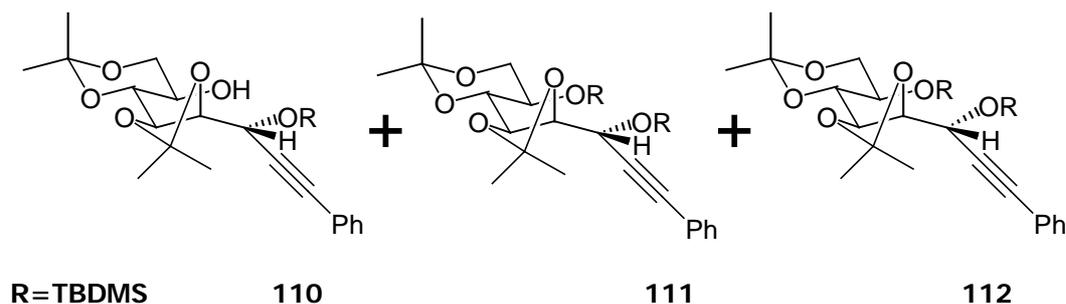
Datos de la mezcla **108-109**:

Peso = 240 mg Rendimiento = 6%

$^1\text{H-RMN}$ (200MHz, CDCl_3) δ (ppm)= 7.50-7.34 (m, 4H) ; 7.32-7.08 (m, 6H); 5.46 (m, 2H, H1may, min) ; 4.95 (m, 2H, H5may,min) ; 4.50-4.36 (m, 5H) ; 4.34-4.08 (m, 7H) ; 3.96 (d J= 8.6 Hz, 1H) ; 3.82 (dd J= 7.1 Hz J= 11.9 Hz, 1H, H6) ; 3.18 (d J= 3.1 Hz, 1H, Hsp,min) ; 2.65 (d J= 2.0 Hz, 1H, Hsp,may) ; 1.58 (s, 3H) ; 1.55 (s, 3H) ; 1.45 (s, 3H) ; 1.42 (s, 9H) ; 1.38 (s, 3H) ; 1.35 (s, 3H) ; 1.34-1.25 (m, 6H, CH_3 de los metilos).

$^{13}\text{C-RMN}$ (50MHz, CDCl_3) δ (ppm)= 153.5(x2), 151.5, 151.2, 130.4(x3), 126.2(x2), 121.0(x4), 116.1, 110.4, 110.1, 100.0, 99.9, 78.6, 77.5, 76.6, 76.2, 75.9(x2), 75.5, 75.2, 74.3, 74.1, 68.3(x2), 65.7, 65.4, 64.6, 64.1, 60.9, 60.3, 26.7, 26.1, 26.0, 25.8, 25.4, 25.3, 21.8, 20.4, 13.6(x2).

Síntesis de 1-fenil-1,2-didesoxi-4,5:6,8-di-O-isopropiliden-3-O-(tert-butildimetilsililo)-D-talo-D-glicero-oct-1-inilo (110), 1-fenil-1,2-didesoxi-4,5:6,8-di-O-isopropiliden-7-O-(tert-butildimetilsililo)-D-talo-D-glicero-oct-1-inilo (111) y 1-fenil-1,2-didesoxi-4,5:6,8-di-O-isopropiliden-3,7-di-O-(tert-butildimetilsililo)-D-talo-D-glicero-oct-1-inilo (112).



A una solución del diol **87** (5 g, 13.8 mmol.) en 110 ml de CH_2Cl_2 , bajo argón y a t. a., se le añade trietilamina (2.9 ml, 20.7 mmol), cloruro de tert-butildimetil sililo (2.7 g, 17.9 mmol) y cantidad catalítica de DMAP (100 mg). 14 horas después se añade mas cantidad de ambos reactivos, y la operación se repite 7 horas después. Tras 20 horas la reacción se detiene con 20 ml de agua, se diluye con CH_2Cl_2 y se lava con agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico anhidro, se filtra y se lleva a sequedad.

Por columna en cromatografía de gel de sílice, utilizando como eluyente H/A=9/1.

Datos del compuesto **110**:

Peso = 4.3 g Rendimiento = 65%

^1H -RMN (300MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.48-7.45 (m, 2H) ; 7.32-7.30 (m, 3H) ; 4.95 (d J= 9.0 Hz, 1H, H1) ; 4.46 (dd J= 1.2 Hz J= 6.3 Hz, 1H, H3) ; 4.35 (dd J= 6.3 Hz J= 9.0 Hz, 1H, H2) ; 3.99-3.87 (m, 3H, H5, H6ec, H4) ; 3.63 (dd J= 10.2 Hz J= 12.7 Hz, 1H, H6ax) ; 1.55 (s, 3H) ; 1.51 (s, 3H) ; 1.43 (s, 3H) ; 1.41 (s, 3H) ; 0.92 (s, 9H) ; 0.26 (s, 3H) ; 0.23 (s, 3H).

^{13}C -RMN (75MHz, CDCl_3) δ (ppm): 131.7(x2), 128.4, 128.2(x2), 122.7, 109.8, 98.6, 89.0, 86.5, 79.6, 75.0, 72.5, 64.9, 63.2, 62.8, 28.5, 26.4, 26.1, 25.8(x3), 19.8, 18.1, -3.1, -4.2.

$[\alpha]_D^{21} = -32.25$ (c 0.67, CHCl_3) Punto de fusión = 48-50 °C

m/e = 476.3 (M^+), 461.3 (M^+-15), 418.2, 361.2, 343.2, 303.1, 287.2, 273.1, 259.1, 245.1, 231.1, 211.1, 201.1, 185.1, 173.1, 159.1, 143.1, 129, 115.1, 101.1, 85.1, 73.1, 59.1.

Análisis elemental para $\text{C}_{26}\text{H}_{40}\text{O}_6\text{Si}$:

Calculado	C=65.51%	H=8.46%
Hallado	C=65.55%	H=8.76%

Dato del compuesto **111**:

Peso = 1.02 g Rendimiento = 15%

$^1\text{H-RMN}$ (200MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.45-7.40 (m, 2H) ; 7.33-7.29 (m, 3H) ; 4.85 (dd J= 4.0 Hz J= 9.6 Hz, 1H, H1) ; 4.58 (dd J= 1 Hz J= 7 Hz, 1H, H3) ; 4.51 (d J= 9.6 Hz, 1H, OH) ; 4.40 (dd J= 4.0 Hz J= 7 Hz, 1H, H2) ; 4.31 (dd J= 1 Hz J= 10.5 Hz, 1H, H4) ; 3.95 (td J= 5.4 Hz J= 10.5 Hz, 1H, H5) ; 3.82 (dd J= 5.6 Hz J= 10.5 Hz, 1H, H6ec) ; 3.62 (t J= 10.5 Hz, 1H, H6ax) ; 1.57 (s, 3H) ; 1.55 (s, 3H) ; 1.46 (s, 3H) ; 1.38 (s, 3H) ; 0.88 (s, 9H) ; 0.11 (s, 3H) ; 0.08 (s, 3H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (50MHz, CDCl_3) δ (ppm): 131.5(x2), 128.5, 128.3(x2), 122.5, 108.6, 99.3, 88.1, 85.3, 78.9, 74.1, 72.2, 64.9, 63.3, 62.4, 28.7, 26.4, 25.6(x3), 25.4, 18.9, 17.8, -4.3, -5.0.

$[\alpha]_{\text{D}}^{21} = -38.80$ (c 0.53, CHCl_3)

Datos del producto **112**:

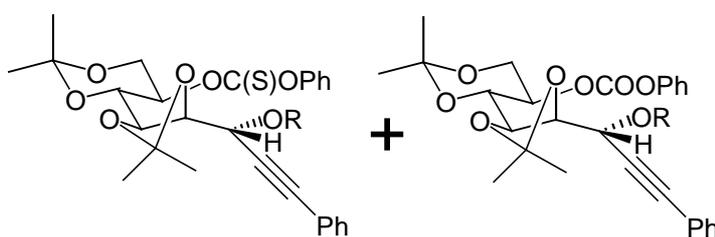
Peso = 1.36 g Rendimiento = 17%

$^1\text{H-RMN}$ (300MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.43 (m, 2H) ; 7.32 (m, 3H) ; 4.89 (d J= 8.7 Hz, 1H, H1) ; 4.37-4.28 (m, 2H) ; 3.94 (dd J= 2.3 Hz J= 8.3 Hz, 1H, H3) ; 3.89-3.76 (m, 2H) ; 3.58 (dd J= 9.5 Hz J= 10.6 Hz, 1H, H6ax) ; 1.52 (s, 3H) ; 1.50 (s, 3H) ; 1.46 (s, 3H) ; 1.37 (s, 3H) ; 0.91 (s, 9H) ; 0.86 (s, 9H) ; 0.25 (s, 3H) ; 0.22 (s, 3H) ; 0.09 (s, 3H) ; 0.06 (s, 3H).

^{13}C -RMN(75MHz, CDCl_3) δ (ppm): 131.7(x2), 128.3, 128.2(x2), 122.9, 109.6, 98.0, 89.4, 86.3, 79.5, 74.1, 72.8, 65.3, 62.9, 62.8, 29.0, 26.4, 26.1, 25.8(x3), 25.7(x3), 19.4, 18.1, 17.8, -3.0, -4.5(x2), -5.1.

$[\alpha]_D^{21} = -48.01$ (c 0.79, CHCl_3).

Síntesis de 1-fenil-1,2-didesoxi-7-O-[fenoxi (tiocarbonil)]-4,5:6,8-di-O-isopropiliden-3-O-(tert-butildimetilsililo)-D-talo-D-glicero-oct-1-inilo (113) y 1-fenil-1,2-didesoxi-7-O-[(feniloxi) carbonil]-4,5:6,8-di-O-isopropiliden-3-O-(tert-butildimetilsililo)-D-talo-D-glicero-oct-1-inilo (114).



R=TBDMS

113

114

Este compuesto fue preparado siguiendo el procedimiento general de formación de tiocarbonatos, a partir del alcohol **110** (2.5 g, 5.25 mmol) seguido de una cromatografía flash, utilizando una mezcla H/A=95/5 como eluyente.

Datos del compuesto **113**:

Peso = 2.73 g Rendimiento = 85%

^1H -RMN(300MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.51-7.09 (m,10H) ; 5.55 (dt J =4.3 Hz J=8.2Hz, 1H, H5) ; 4.96 (d J = 9Hz, 1H, H1) ; 4.35 (m,3H, H2,H3,H4) ; 4.20 (dd J= 4.5 Hz J= 12.7 Hz, 1H, H6ax) ; 3.95 (dd J= 4.3 Hz J= 12.7 Hz, 1H, H6ec) ; 1.56 (s,6H) ; 1.44(s, 3H) ; 1.43 (s,3H) ; 0.94 (s, 9H) ; 0.28 (s,3H) ; 0.26 (s,3H).

^{13}C -RMN(75MHz, CDCl_3) δ (ppm): 194.3, 153.5, 131.8(x2), 129.5(x2), 128.5, 128.2(x2), 126.5, 122.7, 121.9(x2), 110.2, 100, 88.8, 86.6, 79.5, 75.5, 75.8, 68.7, 62.7, 61.5, 26.3, 26.1, 25.8, 22.6, 22.2, 18.1, -3.0, -4.1.

$[\alpha]_{\text{D}}^{21} = -61.51$ (c 0.61, CHCl_3) Punto de fusión = 54-56 °C

m/e= 597.3 ($\text{M}^+ - 15$), 497.2, 428.2, 367.1, 343.2, 309.1, 287.2, 245.1, 211, 185.1, 155.1, 129.1, 115.1, 97.1, 73.1, 59.1.

API-ES modo + = 635.2 (M^+ + señal del sodio) IR $\nu(\text{cm}^{-1}) = 1200$ (banda de C=S st).

Datos del compuesto **114**:

Peso = 321 mg Rendimiento = 10%

^1H -RMN(300MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.47-7.08 (m, 10H) ; 4.94 (dt J= 5.3 Hz J= 8.4 Hz, 1H, H5) ; 4.88 (d J= 9.3 Hz, 1H, H1) ; 4.31-4.25 (m, 2H, H2, H3) ; 4.17 (d J= 8.4 Hz, 1H, H4) ; 4.07 (dd J= 5.3 Hz J=12.2 Hz, 1H, H6) ; 3.76 (dd J= 5.3 Hz J=12.2Hz, 1h, H6) ; 1.47 (s,3H) ; 1.46 (s,3H) ; 1.35 (s,3H) ; 1.33(s, 3H) ; 0.86 (s,9H) ; 0.20 (s, 3H) ; 0.19 (s,3H).

^{13}C -RMN(75MHz, CDCl_3) δ (ppm): 153, 151, 131.7(X2), 129.4(X2), 128.5, 128.2(x2), 126, 122.6, 120.9(x2), 110.1, 99.6, 88.8, 86.6, 79.4, 75.5, 71.7, 69.1, 62.7, 61.8, 26.5, 26.2, 26.1, 25.8(x3), 21.4, 18.0, -3.0, -4.2.

$[\alpha]_{\text{D}}^{21} = -43.73$ (c 0.84, CHCl_3) Punto de fusión =111-113 °C

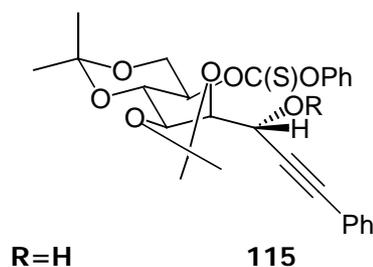
API-ES modo + = 619.2 (M^+ + señal del sodio) IR $\nu(\text{cm}^{-1}) = 1770$ (banda de C=O st).

Análisis elemental para $C_{33}H_{44}O_8Si$:

Calculado C=66.42% H=7.43%

Hallado C=66.61% H=7.73%

Síntesis de 1-fenil-1,2-didesoxi--7-O-[fenoxi (tiocarbonil)]-4,5:6,8-di-O-isopropiliden-D-talo-D-glicero-oct-1-inilo (115).



A una solución a 0°C formada por 7.5 ml del complejo HF/Piridina, 15 ml de piridina y 25 ml de THF, se le añade gota a gota vía cánula una solución de **113** (700 mg, 1.14 mmol) en 25 ml de THF seco. Tras la adición, la reacción se deja evolucionar a temperatura ambiente durante toda una noche. Tras ello, se enfría a 0°C, se diluye con éter y se añade $NaHCO_3$ sólido hasta la observación de la desaparición del desprendimiento de CO_2 , tras lo que se separa la fase etérea, se lava con una solución saturada de cloruro sódico y agua (3 x 50 ml), se seca sobre Na_2SO_4 anh., se filtra y se rota. Finalmente, el producto **115** se aísla por cromatografía flash usando como eluyente H/A=9/1.

Datos de **115**:

Peso = 470 mg

Rendimiento = 82%

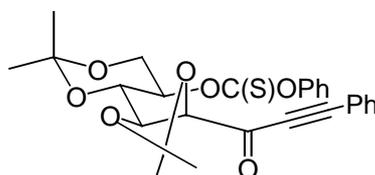
$^1\text{H-RMN}(200\text{MHz}, \text{CDCl}_3) \delta(\text{ppm}) = 7.46-7.34 (\text{m}, 4\text{H}) ; 7.33-7.22 (\text{m}, 4\text{H}) ; 7.13-7.03 (\text{m}, 2\text{H}) ; 5.60 (\text{m}, 1\text{H}, \text{H}_5) ; 4.92 (\text{dd } J= 4.9 \text{ Hz } J= 8.2 \text{ Hz}, 1\text{H}, \text{H}_1) ; 4.65 (\text{d } J= 8.7 \text{ Hz}, 1\text{H}, \text{H}_4) ; 4.53-4.40 (\text{m}, 2\text{H}, \text{H}_2, \text{H}_3) ; 4.27 (\text{dd } J= 5.1 \text{ Hz } J= 12.1 \text{ Hz}, 1\text{H}, \text{H}_6) ; 3.93 (\text{dd } J= 6.4 \text{ Hz } J= 12.1 \text{ Hz}, 1\text{H}, \text{H}_6) ; 3.67 (\text{d } J= 8.2 \text{ Hz}, 1\text{H}, \text{OH de C-1}) ; 1.58 (\text{s}, 6\text{H}) ; 1.47 (\text{s}, 3\text{H}) ; 1.41 (\text{s}, 3\text{H}).$

$^{13}\text{C-RMN}(50\text{MHz}, \text{CDCl}_3) \delta(\text{ppm}) = 193.9, 153.3, 131.7(\text{x}2), 129.6(\text{x}2), 128.6, 128.3(\text{x}2), 126.7, 122.3, 121.7(\text{x}2), 109.4, 100.4, 87.8, 85.8, 78.8, 75.9, 75.3, 68.6, 62.0, 60.9, 26.8, 26.3, 25.5, 21.1.$

$[\alpha]_{\text{D}}^{21} = -20.64 (\text{c } 0.78, \text{CHCl}_3).$

$m/e = 483.15 (\text{M}^+ - 15), 389.10, 377.10, 376.15, 367.15, 346.05, 329.15, 319.0, 309.05, 288.0, 269.05, 251.05, 227.05, 216.15, 199.10, 185.15, 183.15, 182.05, 181.05, 173.05, 165.10, 155.15, 145.10, 129.15, 115.15, 105.15, 94.15, 77.15, 59.25.$

Síntesis de 1-fenil-1,2-didesoxi-7-O-[fenoxi (tiocarbonil)]-4,5:6,8-di-O-isopropiliden-3-oxo-D-mano- oct-1-inilo (116).



116

A una solución de cloruro de oxalilo (0.12 ml, 1.35 mmol) a -78°C en 12ml de CH_2Cl_2 , se le añade DMSO (0.13 ml, 1.8 mmol) gota a gota. Transcurridos quince minutos, se añade el alcohol **115** (450 mg, 0.90 mmol) disuelto en 25 ml de CH_2Cl_2 . Veinte minutos después se añade tri-etilamina (0.63 ml, 4.5 mmol), dejando la mezcla de

reacción durante media hora a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de reacción se diluye con diclorometano y se lava. La fase orgánica se seca, se filtra y se rota, purificando el crudo resultante por cromatografía flash con H/A=9/1 como eluyente.

Datos de **116**:

Peso = 381 mg Rendimiento = 85%

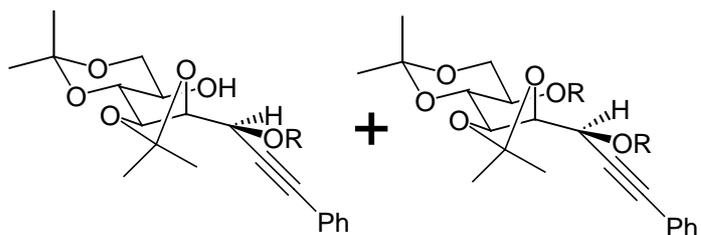
$^1\text{H-RMN}$ (200MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.66-7.55 (m, 2H) ; 7.49-7.26 (m, 6H) ; 7.15-7.05 (m, 2H) ; 5.54 (m, 1H, H5) ; 4.77 (dd J= 1.4 Hz J= 8.3 Hz, 1H, H3) ; 4.67 (d J= 8.3 Hz, 1H, H2) ; 4.23 (dd J= 4.8 Hz J= 12.1 Hz, 1H, H6) ; 4.12 (dd J= 1.4 Hz J= 8.6 Hz, 1H, H4) ; 3.88 (dd J= 6.0 Hz J= 12.1 Hz, 1H, H6) ; 1.54 (s, 3H) ; 1.49 (s, 3H) ; 1.48 (s, 3H) ; 1.31 (s, 3H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (50MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 193.9, 186.4, 153.4, 133.0(x2), 130.8, 129.6(x2), 128.7(x2), 126.7, 121.8(x2), 120.2, 111.6, 100.3, 94.4, 87.4, 80.9, 77.4, 76.0, 67.8, 61.1, 26.5, 26.4, 25.7, 20.0.

$[\alpha]_{\text{D}}^{21} = -46.5$ (c 0.46, CHCl_3).

m/e= 481.15 ($\text{M}^+ - 15$), 367.10, 343.15, 309.1, 285.1, 269.1, 254.1, 241.1, 226.1, 209.1, 197.1, 185.1, 171.1, 155.1, 143.1, 129.1, 115.1, 101.1, 77.1, 59.1, 43.1.

Síntesis de 1-fenil-1,2-didesoxi-4,5:6,8-di-O-isopropiliden-3-O-(tert-butildimetilsililo)-D-galacto-D-glicero-oct-1-inilo (117) y 1-fenil-1,2-didesoxi-4,5:6,8-di-O-isopropiliden-3,7-di-O-(tert-butildimetilsililo)-D-galacto-D-glicero-oct-1-inilo (119).



R=TBDMS

117**118**

A una solución del diol **88** (1.38 g, 3.8 mmol.) en 30 ml de CH_2Cl_2 , bajo argón y a t. a., se añade trietilamina (800 μl , 5.7 mmol), cloruro de tert-butildimetil sililo (740 mg, 4.9 mmol) y cantidad catalítica de DMAP (50 mg). 14 horas después se añade mas cantidad de ambos reactivos, y la operación se repite 7 horas después. Tras 20 horas la reacción se detiene con 20 ml de agua, se diluye con CH_2Cl_2 y se lava con agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico anhidro, se filtra y se lleva a sequedad. El crudo de reacción se purificó por columna en cromatografía flash, utilizando como eluyente H/A=8/2.

Datos del compuesto **117**:

Peso = 1.14 g Rendimiento = 63%

$^1\text{H-RMN}$ (200MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.42-7.38 (m, 2H); 7.35-7.22 (m, 3H) ; 5.03 (d J= 8 Hz, 1H, H1) ; 4.51 (dd, J= 1.8 Hz J= 6.6 Hz, 1H, H3) ; 4.42 (dd, J= 6.6 Hz J= 8 Hz, 1H, H2) ; 4.11 (dd J= 1.8 Hz J= 8.8 Hz, 1H, H4) ; 3.98-3.61 (m, 2H, H5, H6) ; 3.63 (dd J= 10.8 Hz J= 12.4 Hz, 1H, H6ax) ; 2.31 (d J= 5.5 Hz, 1H, OH de C-5) ; 1.51 (s, 6H) ; 1.41 (s, 3H) ; 1.37 (s, 3H) ; 0.96 (s, 9H) ; 0.17 (s, 6H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (50MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 131.5(x2), 128.5, 128.3(x2), 122.5, 109.6, 98.5, 87.5, 86.0, 80.6, 74.6, 73.0, 64.9, 63.2, 63.0, 28.5, 26.4, 25.8(x4), 19.4, 18.6, -4.7, -4.8.

m/e = 476.3 (M⁺), 461.3 (M⁺-15), 361.2, 343.2, 303.15, 287.15, 259.15, 245.15, 231.15, 217.15, 201.15, 185.15, 173.15, 159.15, 143.15, 129.15, 115.15, 101.15, 85.10, 73.15, 59.15.

$[\alpha]_D^{21} = -32.34$ (c 1.17, CHCl₃).

Datos de **119**:

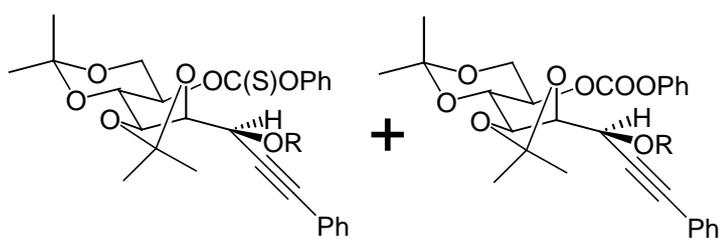
Peso = 517 mg Rendimiento = 23%

¹H-RMN(300MHz, CDCl₃) δ(ppm) = 7.43-7.38 (m, 2H) ; 7.33-7.26 (m, 3H) ; 5.01 (m, 1H, H1) ; 4.42-4.38 (m, 2H, H2, H3) ; 4.05 (d J= 8.8 Hz, 1H, H4) ; 3.87 (dt J= 5.4 Hz J= 10.2 Hz, 1H, H5) ; 3.78 (dd J= 5.5 Hz J=10.2Hz, 1H, H6ec) ; 3.58 (t J= 10.2 Hz, 1H, H6ax) ; 1.52 (s, 3H) ; 1.50 (s, 3H) ; 1.42 (s, 3H) ; 1.34 (s, 3H) ; 0.98 (s, 9H) ; 0.85 (s, 9H) ; 0.19 (s, 6H) ; 0.11 (s, 3H) ; 0.07 (s, 3H).

¹³C-RMN(50MHz, CDCl₃) δ(ppm) = 131.4(x2), 128.4, 128.3(x2), 122.7, 109.3, 98.1, 88.0, 85.6, 80.5, 73.9, 73.3, 65.4, 63.0(x2), 28.9, 26.4, 25.9(x4), 25.6(x3), 19.1, 18.7, 17.8, -4.4, -4.6, -4.8, -5.1.

$[\alpha]_D^{21} = -25.65$ (c 0.88, CHCl₃).

Síntesis de 1-fenil-1,2-didesoxi-isopropiliden-7-O-[fenoxi (tiocarbonil)]-4,5:6,8-di-O-isopropiliden-3-O-(tert-butildimetilsililo)-D-galacto-D-glicero-oct-1-inilo (120) y 1-fenil-1,2-didesoxi-7-O-[(feniloxi) carbonil]-4,5:6,8-di-O-isopropiliden-3-O-(tert-butildimetilsililo)-D-galacto-D-glicero-oct-1-inilo (121).



R=TBDMS

120

121

Estos compuestos fue preparado siguiendo el procedimiento general par la formación de tiocarbonatos, a partir del alcohol **117** (1.1 g, 2.31 mmol) seguido de una cromatografía flash con H/A=98/2 como eluyente.

Datos de **120**:

Peso = 1.2 g

Rendimiento = 85%

$^1\text{H-RMN}$ (300MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.50-7.46 (m, 2H) ; 7.42-7.36 (m, 2H) ; 7.32-7.26 (m, 4H) ; 7.09-7.04 (m, 2H) ; 5.54 (dt J= 4.3 Hz J= 8.3 Hz, 1H, H5) ; 5.02 (d J= 8.3 Hz, 1H, H1) ; 4.45-4.29 (m, 3H, H2, H3, H4) ; 4.21 (dd J= 4.3 Hz J= 12.6 Hz, 1H, H6) ; 3.95 (dd J= 4.3 Hz J= 12.6 Hz, 1H, H6) ; 1.56 (s, 3H) ; 1.52 (s, 3H) ; 1.42 (s, 3H) ; 1.38 (s, 3H) ; 0.98 (s, 9H) ; 0.20 (s, 3H) ; 0.19 (s, 3H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 194.1, 153.4, 131.5(x2), 129.5(x2), 128.5, 128.3, 126.6, 122.3, 121.8(x2), 109.9, 99.9, 87.2, 86.1, 80.6, 77.3, 75.3, 69.2, 62.9, 61.4, 26.3, 26.0(x2), 25.8(x3), 21.8, 18.6, -4.6, -4.8.

$[\alpha]_D^{21} = -15.5$ (c 0.58, CHCl_3)

Punto de fusión = 130-132°C

Datos de **121**:

rota. Finalmente, el producto **122** se aísla por cromatografía flash usando como eluyente H/A=8/2.

Datos de **122**:

Peso = 773 mg Rendimiento = 95%

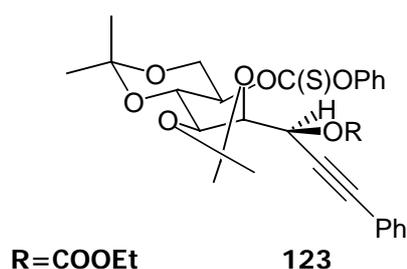
$^1\text{H-RMN}$ (300MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.52-7.47 (m, 2H) ; 7.45-7.37 (m, 2H) ; 7.33-7.25 (m, 4H) ; 7.10-7.05 (m, 2H) ; 5.56 (dt J= 4.6 Hz J= 8.3 Hz, 1H, H5) ; 5.00 (dd J= 3.7 Hz J= 7.7 Hz, 1H, H1) ; 4.45-4.38 (m, 3H, H2, H3, H4) ; 4.23 (dd J= 4.6 Hz J= 12.7 Hz, 1H, H6) ; 3.96 (dd J= 4.6 Hz J= 12.7 Hz, 1H, H6) ; 2.64 (d J= 3.7 Hz, 1H, OH de C-1) ; 1.57 (s, 6H) ; 1.44 (s, 3H) ; 1.43 (s, 3H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 194.0, 153.2, 131.7(x2), 129.5(x2), 128.8, 128.3(x2), 126.6, 121.7(x3), 110.2, 100.2, 86.9, 85.6, 80.3, 77.0, 75.0, 68.6, 62.0, 61.4, 26.3, 25.9, 25.8, 21.7.

$[\alpha]_D^{21} = -50.32$ (c 0.62, CHCl_3) Punto de fusión = 63-65°C

m/e = 483.05 ($\text{M}^+ - 15$), 441.2, 367.15, 329.15, 309.1, 216.15, 199.15, 181.10, 155.15, 141.15, 129.15, 115.15, 101.15, 77.15, 59.25.

Síntesis de 1, fenil-1,2-didesoxi-3-O-[(etiloxi) carbonil]-4,5:6,8-di-O-isopropiliden-7-O-[fenoxi (tiocarbonil)]-D-galacto-D-glicero-oct-1-inilo (123).



El compuesto **122** (775 mg, 1.55 mmol) es sometido a las condiciones generales de formación de carbonatos, dando el compuesto **123**, el cual es purificado por cromatografía en columna de gel de sílice, empleando H/A=8/2 como eluyente.

Datos de **123**:

Peso = 798 mg Rendimiento = 90%

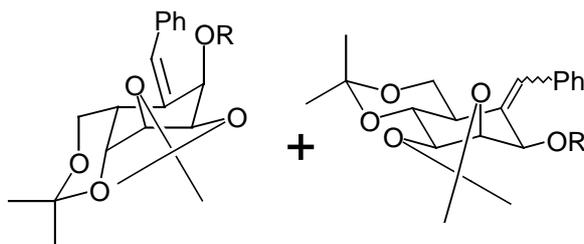
$^1\text{H-RMN}$ (300MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.53-7.48 (m, 2H) ; 7.44-7.37 (m, 2H) ; 7.34-7.24 (m, 4H) ; 7.08-7.04 (m, 2H) ; 5.89 (d J= 9.3 Hz, 1H, H1) ; 5.56 (dt J= 4.3 Hz J= 7.8 Hz, 1H, H5) ; 4.67 (dd J= 6.4 Hz J= 9.3 Hz; 1H, H2) ; 4.53-4.49 (m, 2H) ; 4.34-4.17 (m, 3H) ; 3.98 (dd J= 4.3 Hz J= 12.8 Hz, 1H, H6) ; 1.64 (s, 3H) ; 1.55 (s, 3H) ; 1.45 (s, 3H) ; 1.42 (s, 3H) ; 1.36 (t J= 7.2 Hz, 3H, CH_3 del etilo).

$^{13}\text{C-RMN}$ (50MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 193.7, 153.8, 153.0, 131.5(x2), 129.2(x2), 128.8, 128.1(x2), 126.3, 121.4(x2), 120.9, 110.5, 100.1, 88.0, 82.3, 76.7, 76.1, 74.9, 68.6, 66.7, 64.2, 61.2, 26.0, 25.7, 25.2, 21.6, 13.6.

$[\alpha]_{\text{D}}^{21} = +6.13$ (c 0.73, CHCl_3).

3. PARTE EXPERIMENTAL DEL CAPÍTULO 3.

Síntesis de 5a-Z(benciliden)-2,3:4,6-di-O-isopropiliden-1-O-tertbutildimetilsilil-carba-L- α -gulopiranososa (126) y de 5a-Z/E(benciliden)-2,3:4,6-di-O-isopropiliden-1-O-tertbutildimetilsilil-carba- β -manopiranososa (127 Z/E)



R=TBDMS

126

127 Z/E

Aplicación del procedimiento general de la ciclación radicalica al compuesto **113** (2.5 g, 4.1 mmol) seguido de una cromatografía flash con H/A=95/5 como eluyente.

Datos del compuesto **126**:

Peso = 1.09 g Rendimiento = 58%

$^1\text{H-RMN}$ (300MHz, CDCl_3) δ (ppm)= 7.29-7.21 (m, 5H) ; 6.64 (d J= 1.6 Hz, 1H, Hsp²) ; 5.00(d J= 4.2 Hz, 1H, H1) ; 4.55 (dd J= 2.7 Hz J= 4.8 Hz, 1H, H4) ; 4.38 (dd J= 4.2 Hz J= 7.2 Hz, 1H, H2) ; 4.27 (dd J= 2.7 Hz J= 7.2 Hz, 1H, H3) ; 4.17 (dd J= 4.8 Hz J= 11.9 Hz, 1H, H6) ; 4.02 (dd J= 4.8 Hz J= 11.9 Hz, 1H, H6) ; 3.02 (cd J= 1.6 Hz J= 4.8 Hz, 1H, H5) ; 1.53 (s, 3H) ; 1.49 (s, 3H) ; 1.40 (s, 3H) ; 1.37 (s, 3H) ; 0.77(s, 9H) ; -0.11(s, 3H) , -0.37 (s, 3H).

Efecto NOE entre H5 y Hsp².

$^{13}\text{C-RMN}$ (50MHz, CDCl_3) δ (ppm): 137.5, 136.9, 128.7(x2), 127.6(x2), 127.5, 126.5, 108.9, 99.1, 76.9, 76.5, 69.3, 68.3, 61.6, 35.2, 28.4, 26.1, 26.0(x3), 24.9, 20.5, 18.3, -5.0, -5.6.

$[\alpha]_D^{21} = +34.83$ (c 0.74, CHCl_3)

m/e= 460.3 (M+), 445.3 (M+-15), 403.2, 372.2, 345.2, 327.2, 315.2, 287.1, 270.1, 269.1, 259.1, 231.1, 195.1, 181.1, 167.1, 155.1, 141.1, 129.1, 115.1, 91.1, 73.1, 59.1.

Datos de la mezcla **127 Z/E**:

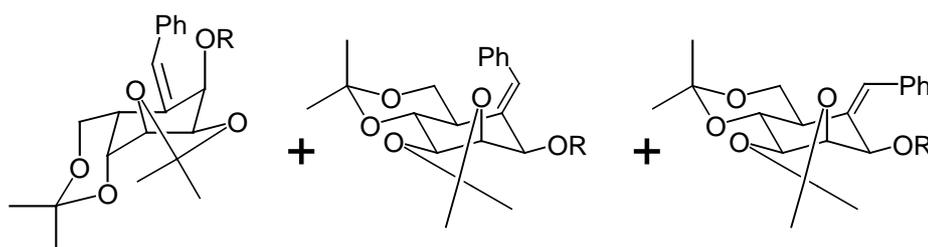
Peso = 721 mg (en relación 1:1)

Rendimiento = 38%

$^1\text{H-RMN}$ (300MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.35-7.30 (m, 8H) ; 7.28 (m, 2H) ; 6.55 (d J= 2 Hz, 1H, Hsp² b) ; 6.50 (d J= 2.7 Hz, 1H, Hsp² a) ; 5.05 (s, 1H, H1b) ; 4.85 (m, 2H, H4a, H4b) ; 4.37 (s, 1H, H1a) ; 4.23-4.18 (m, 4H, H3a, H3b, H2a, H2b) ; 4.15 (dd J= 5.0 Hz J= 10.9 Hz, 1H, H6ec b) ; 3.96 (t J= 10.9 Hz, 1H, H6ax b) ; 3.82 (dd J= 4.5 Hz J= 11 Hz, 1H, H6ec a) ; 3.57 (t J= 11 Hz, 1H, H6ax a) ; 2.89 (tdd J= 2.8 Hz J= 4.5 Hz J= 11 Hz, 1H, H5a) ; 2.48 (tdd J= 2 Hz J= 5 Hz J= 10.9 Hz, 1H, H5b) ; 1.56 (s, 3H) ; 1.55 (s, 6H) ; 1.54 (s, 3H) ; 1.49 (s, 3H) ; 1.48 (s, 3H) ; 1.44 (s, 3H) ; 1.37 (s, 3H) ; 0.95 (s, 9H) ; 0.81 (s, 9H) ; 0.16 (s, 3H) ; 0.14 (s, 3H) ; -0.23 (s, 3H) ; -0.41 (s, 3H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (50MHz, CDCl_3) δ (ppm): 136.1, 135.8, 135.7, 134.6, 131.6, 129.3, 128.6(x2), 128.5(x2), 128(x2), 127.7(x2), 127.3, 127.1, 109.3(x2), 99.0, 98.9, 76.5, 76.2, 75.8, 75.5, 75.4, 71.8, 71.3, 65.5, 65.3, 62.5, 38.3, 36.9, 29.5, 26, 25.8, 25.6(x3), 25.5(x3), 24, 23.7, 19.4, 19.3, 17.7, 17.6, -4.9, -4.6, -5.1, -5.4.

Síntesis de 5a-Z(benciliden)-1-O-[(etoxi) carbonil]-2,3:4,6-di-O-isopropiliden-carba-L- α -gulopiranos (128), 5a-E(benciliden)-1-O-[(etoxi) carbonil]-2,3:4,6-di-O-isopropiliden-carba-D- β -manopiranos (129 E) y 5a-Z(benciliden)-1-O-[(etoxi) carbonil]-2,3:4,6-di-O-isopropiliden-carba-D- β -manopiranos (129 Z).



R=COOEt

128**129 E****129 Z**

Aplicación del procedimiento general de la ciclación radicalica de **104** (2.5 g, 4.4 mmol) seguido de una cromatografía flash con H/A=9/1 como eluyente.

Datos del compuesto **128**:

Peso = 1.1 g

Rendimiento = 58%

$^1\text{H-RMN}$ (300MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.33-7.23 (m, 5H) ; 6.96 (s, 1H, H_{sp^2}) ; 5.91 (d $J= 4.7$ Hz, 1H, H1) ; 4.57 (d $J= 3.7$ Hz, 1H, H4) ; 4.34 (t $J= 5.4$ Hz, 1H, H2) ; 4.19 (m, 3H, H3, H6ax, H6ec) ; 4.05 (c $J= 7.1$ Hz, 2H, CH_2 del COOEt) ; 2.80 (m, 1H, H5) ; 1.53 (s, 3H) ; 1.50 (s, 3H) ; 1.40 (s, 3H) ; 1.36 (s, 3H) ; 1.18 (t $J= 7.1$ Hz, 3H, CH_3 del COOEt).

$^{13}\text{C-RMN}$ (50MHz, CDCl_3) δ (ppm): 154.2, 136.4, 131.7, 131.2, 128.4(x2), 128.0(x2), 126.9, 109.2, 99.3, 77.2, 73.9, 72.3, 68.6, 63.7, 61.3, 34.1, 28.9, 25.4, 25.0, 19.2, 14.7.

$[\alpha]_{\text{D}}^{21} = +124.60$ (c 1.12, CHCl_3)

m/e= 418.2 (M^+), 403.2 (M^+-15), 360.1, 330.1, 287.1, 272.1, 230.1, 212.1, 195.1, 183.1, 182.1, 171.1, 167.1, 155.1, 141.1, 129.1, 128.1, 115.1, 105, 91.1, 77.1, 59.1.

Datos del compuesto **129 E**:

Peso = 217 mg Rendimiento = 12%

$^1\text{H-RMN}$ (300MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.35-7.26 (m, 5H) ; 6.86 (d J= 2.8 Hz, 1H, Hsp²) ; 5.51 (d J= 3.7 Hz, 1H, H1) ; 4.48 (dd J= 8.1 Hz J= 11 Hz, 1H, H4) ; 4.36 (dd J= 3.7 Hz J= 8.4 Hz, 1H, H2) ; 4.30-4.19 (m, 3H, H3, CH₂ del COOEt) ; 3.82 (dd J= 4.5 Hz J=11Hz, 1H, H6ec) ; 3.51 (t J= 11 Hz, 1H, H6ax) ; 2.90 (tdd J= 2.8 Hz J= 4.5 Hz J= 11 Hz, 1H, H5) ; 1.51 (s, 3H) , 1.50 (s, 3H) ; 1.43 (s, 3H) ; 1.38 (s, 3H) ; 1.34 (t J= 7.1 Hz, 3H, CH₃ del COOEt).

$^{13}\text{C-RMN}$ (50MHz, CDCl_3) δ (ppm): 154.6, 137.0, 135.9, 129.5, 128.7(x2), 128.1(x3), 110.3, 99.3, 78.7, 76.4, 74.2, 72.6, 64.1, 62.4, 36.5, 29.6, 26.1, 24.5, 19.5, 14.4.

$[\alpha]_D^{21} = +51.88$ (c 1.30, CHCl_3). Punto de fusión = 111-114 °C

m/e= 419.1 ($\text{M}^+ + 1$), 418 (M^+), 403.1($\text{M}^+ - 15$), 360.1, 328.1, 287.1, 259, 213, 195, 182, 167, 155, 141, 129, 115, 91.1, 59.1.

Análisis elemental para $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{O}_7$:

Calculado C=66.01% H=7.23%

Hallado C=66.30% H=7.51%

Datos del compuesto **129 Z**:

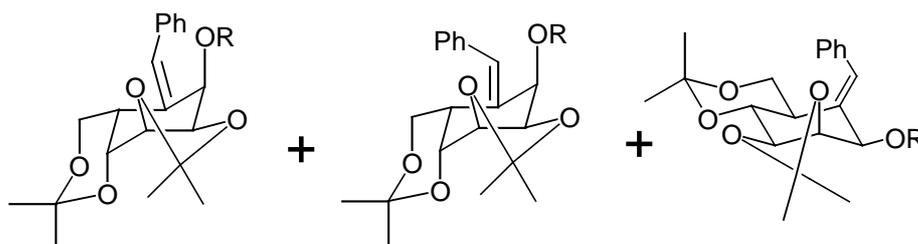
Peso = 106 mg Rendimiento = 6%

$^1\text{H-RMN}$ (300MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.34-7.25 (m, 3H); 7.19-7.16 (m, 2H) ; 6.69 (d J= 2.3 Hz, 1H, Hsp²) ; 5.87 (d J= 3.7 Hz, 1H, H1) ; 4.43 (dd J= 7.4 Hz J= 11.5 Hz, 1H, H4) ; 4.27-4.11 (m, 5H, H2, H3, H6ec, CH₂ del COOEt) ; 3.96 (t J= 11.5 Hz, 1H, H6ax) ; 2.47 (tdd J= 2.3 Hz J= 5.1 Hz J= 11.5 Hz, 1H, H5) ; 1.59 (s, 3H) ; 1.49 (s, 3H) ; 1.46 (s, 3H) ; 1.32 (s, 3H) ; 1.32 (t J= 7.1 Hz, 3H, CH₃ del COOEt). Efecto NOE entre H5 y Hsp².

$^{13}\text{C-RMN}$ (50MHz, CDCl_3) δ (ppm): 154.0, 135.0, 134.6, 130.2, 128.6(x2), 128.4(x2), 127.0, 110.2, 99.0, 77.2, 74.3, 71.6, 70.8, 64.4, 64.0, 36.8, 29.6, 25.9, 24.1, 19.5, 14.3.

$[\alpha]_{\text{D}}^{21} = +24.36$ (c 0.94, CHCl_3).

Síntesis de 5a-Z(benciliden)-2,3:4,6-di-O-isopropiliden-1-O-hidroxi-carba-L- α -gulopiranososa (130 Z), 5a-E(benciliden)-2,3:4,6-di-O-isopropiliden-1-O-hidroxi-carba-L- α -gulopiranososa (130 E) y 5a-Z(benciliden)-2,3:4,6-di-O-isopropiliden-1-O-hidroxi-carba-D- β -manoopiranososa (131 E).



R=H **130 Z**

130 E

131

Aplicación del procedimiento general para la ciclación radicalica para el compuesto **115** (400 mg, 0.8 mmol), seguido de una cromatografía flash empleando H/A=91/1 como eluyente.

Datos de **130 Z**:

Peso = 73 mg

Rendimiento = 26%

$^1\text{H-RMN}(300\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$ $\delta(\text{ppm}) = 7.38-7.19$ (m, 5H) ; 6.94 (s, 1H, Hsp²) ; 4.84 (t J= 3.7 Hz, 1H) ; 4.54 (dd J= 1.8 Hz J= 3.8 Hz, 1H) ; 4.28-4.17 (m, 4H) ; 2.89 (m, 1H, H5) ; 2.40 (s, 1H, OH) ; 1.56 (s, 3H) ; 1.51 (s, 3H) ; 1.40 (s, 6H).

Efecto N.O.E. observado entre H1 y protones aromáticos.

$^{13}\text{C-RMN}(75\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$ $\delta(\text{ppm}) = 137.2, 135.9, 130.4, 128.6(\text{x}2), 128.1(\text{x}2), 126.8, 108.7, 99.2, 76.4, 75.2, 69.2, 66.2, 61.7, 33.1, 29.1, 26.1, 24.6, 19.4.$

$[\alpha]_{\text{D}}^{21} = +58.55$ (c 0.6, CHCl_3).

Punto de fusión = 142-144 °C

m/e = 346.2(M+), 331.1(M+-15), 288.1, 230.1, 212, 200, 183, 171, 155, 141, 129, 128, 115, 91, 59.1, 43.1.

Análisis elemental para $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_5$:

Calculado C=69.34% H=7.56%

Hallado C=69.60% H=7.80%

Datos de **130 E**:

Peso = 40 mg

Rendimiento = 14%

$^1\text{H-RMN}(200\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$ $\delta(\text{ppm}) = 7.33-7.20$ (m, 5H) ; 6.70 (s, 1H, Hsp²) ; 4.87 (m 1H, H1) ; 4.58 (dd J= 4.2 Hz J= 7.2 Hz, 1H, H2) ; 4.48 (dd J= 3.8 Hz J= 7.2 Hz, 1H, H3) ; 4.32 (t J= 3.8 Hz, 1H, H4) ; 3.85 (dd J= 5.6 Hz J= 11.7 Hz, 1H, H6) ; 3.60 (dd J= 4.5 Hz J= 11.7 Hz, 1H, H6) ; 3.31 (m, 1H, H5) ; 2.28 (d J= 10.9 Hz, 1H, OH de C-1) ; 1.43 (s, 3H) ; 1.38 (s, 3H) ; 1.37 (s, 3H) ; 1.35 (s, 3H).

^{13}C -RMN(50MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm}) = 138.8, 136.1, 128.5(\text{x}2), 128.1(\text{x}2), 126.5, 124.5, 109.9, 98.6, 76.7, 74.9, 68.9, 65.8, 62.5, 33.4, 27.4, 26.1, 24.6, 20.3.$

$[\alpha]_{\text{D}}^{21} = +22.7$ (c 0.4, CHCl_3).

Datos de **131**:

Peso = 27 mg Rendimiento = 9.5%

^1H -RMN(300MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm}) = 7.35\text{-}7.26$ (m, 5H) ; 6.75 (d J= 2.8 Hz, 1H, Hsp²) ; 4.70 (dd J= 8.3 Hz J= 11 Hz, 1H, H4) ; 4.40 (d J= 3.6 Hz, 1H, H1) ; 4.31 (dd J= 3.6 Hz J= 8.3 Hz, 1H, H2) ; 4.23 (t J= 8.3 Hz, 1H, H3) ; 3.82 (dd J= 4.5 Hz J= 11 Hz, 1H, H6ec) ; 3.57 (t J= 11 Hz, 1H, H6ax) ; 2.89 (tdd J= 2.8 Hz J= 4.5 Hz J= 11 Hz, 1H, H5) ; 2.78 (s, 1H, OH) ; 1.60 (s, 3H) ; 1.48 (s, 3H) ; 1.43 (s, 3H) ; 1.42 (s, 3H).

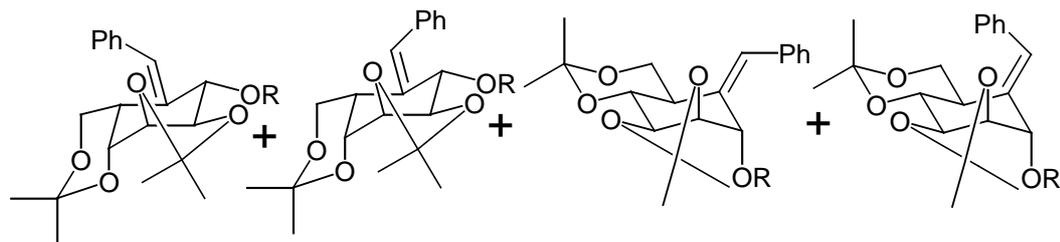
Efecto N.O.E. entre H1 y Hsp².

^{13}C -RMN(50MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm}) = 136.4, 134.9, 132.3, 128.7(\text{x}2), 128.0(\text{x}2), 127.7, 109.7, 99.3, 77.2, 75.1, 74.3, 72.4, 62.6, 36.8, 29.6, 26.4, 23.9, 19.5.$

$[\alpha]_{\text{D}}^{21} = +36.89$ (c 0.74, CHCl_3).

Punto de fusión = 124-126° C.

Síntesis de 5a-E(benciliden)-2,3:4,6-di-O-isopropiliden-1-O-tertbutildimetilsilil-carba-L- β -gulopiranososa (132 E), 5a-Z(benciliden)-2,3:4,6-di-O-isopropiliden-1-O-tertbutildimetilsilil-carba-L- β -gulopiranososa (132 Z), 5a-Z(benciliden)-2,3:4,6-di-O-isopropiliden-1-O-tertbutildimetilsilil-carba- α -manopiranososa (133 Z) y de 5a-E(benciliden)-2,3:4,6-di-O-isopropiliden-1-O-tertbutildimetilsilil-carba- α -manopiranososa (133 E).

R=TBDMS **132 E****132 Z****133 Z****133 E**

Aplicación del procedimiento general para la ciclación radicalica del compuesto **120** (400 mg, 0.65 mmol), seguido de una cromatografía flash empleando H/A=95/5 como eluyente.

Datos de **132 E**:

Peso = 106 mg Rendimiento = 35.5%

$^1\text{H-RMN}$ (300MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.33-7.26 (m, 2H) ; 7.25-7.21 (m, 3H) ; 6.58 (s, 1H, Hsp²) ; 4.45 (dd J= 2.5 Hz J= 6.5 Hz, 1H, H3) ; 4.35 (d J= 6.5 Hz, 1H, H2) ; 4.29 (dd J= 2.5 Hz J= 8 Hz, 1H, H4) ; 4.13 (t J= 10.7 Hz, 1H, H6) ; 4.10 (s, 1H, H1) ; 3.65 (dd J= 8 Hz J= 10.7 Hz, 1H, H6) ; 3.44 (dt J= 8 Hz J= 10.7 Hz, 1H, H5) ; 1.38 (s, 6H) ; 1.36 (s, 3H) ; 1.32 (s, 3H) ; 0.95 (s, 9H) ; 0.17 (s, 3H) ; 0.15 (s, 3H).

Efecto N.O.E. entre Hsp² y H1.

$^{13}\text{C-RMN}$ (75MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 136.6, 135.0, 131.6, 128.4(x2), 128.2(x2), 127.1, 107.7, 100.7, 79.8, 78.6, 74.5, 65.8, 61.9, 36.5, 26.8, 26.0(x3), 24.8, 24.6, 23.4, 18.4, -4.5, -4.6.

$[\alpha]_D^{21} = +78.2$ (c 0.5, CHCl_3).

m/e= 445.3 (M⁺-15), 403.2, 402.3, 385.2, 372.25, 345.2, 327.2, 315.2, 287.2, 273.2, 257.15, 245.15, 227.10, 183.1, 167.1, 129.1, 91.1, 73.1, 57.1, 43.1.

Datos de **132 Z**:

Peso = 104 mg Rendimiento = 34.5%

¹H-RMN(300MHz, CDCl₃) δ(ppm) = 7.33-7.26 (m, 5H) ; 6.56 (s, 1H, Hsp²) ; 4.82 (s, 1H, H1) ; 4.48 (dd J= 2.2 Hz J= 6.8 Hz, 1H, H3) ; 4.43-4.38 (m, 2H, H2, H4) ; 4.10 (t J= 10.6 Hz, 1H, H6) ; 3.65 (dd J= 8.3 Hz J= 10.7 Hz, 1H, H6) ; 3.12 (dt J= 8 Hz J= 10.7 Hz, 1H, H5) ; 1.41 (s, 6H) ; 1.37 (s, 3H) ; 1.35 (s, 3H) ; 0.78 (s, 9H) ; -0.12 (s, 3H) ; -0.21 (s, 3H).

¹³C-RMN(75MHz, CDCl₃) δ(ppm) = 136.7, 135.1, 131.3, 128.9(x2), 128.0(x2), 126.8, 107.5, 100.6, 79.2, 74.5, 67.1, 66.3, 63.2, 42.3, 26.6, 25.9(x3), 25.0, 24.3, 23.3, 18.2, -4.8, -5.0.

[α]_D²¹ = +122.4 (c 0.42, CHCl₃).

Datos de **133 Z**:

Peso = 7.5 mg Rendimiento = 2.5%

¹H-RMN(300MHz, CDCl₃) δ(ppm) = 7.39-7.21 (m, 5H) ; 6.23 (s, 1H, Hsp²) ; 5.07 (s, 1H, H1) ; 4.23 (m, 2H, H2 y H3) ; 4.10 (t J= 11.2 Hz, 1H, H6ax) ; 4.01 (dd J= 4.8 Hz J= 11.2 Hz, 1H, H6ec) ; 3.79 (dd J= 7.5 Hz J= 11.2 Hz, 1H, H4) ; 2.82 (td J= 4.8 Hz J= 11.2 Hz, 1H, H5) ; 1.51 (s, 3H) ; 1.50 (s, 3H) ; 1.42 (s, 3H) ; 1.26 (s, 3H) ; 0.78 (s, 9H) ; -0.25 (s, 3H) ; -0.33 (s, 3H).

Datos de **133 E**:

Peso = 52 mg

Rendimiento = 17.5%

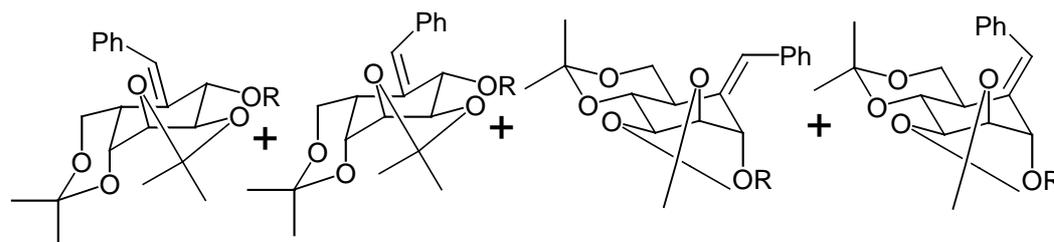
$^1\text{H-RMN}(300\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$ $\delta(\text{ppm}) = 7.31\text{-}7.25$ (m, 5H) ; 6.86 (t J= 2.3 Hz, 1H, Hsp²) ; 4.40 (dt J= 2.3 Hz J= 8.5 Hz, 1H, H1) ; 4.22 (t J= 8.5 Hz, 1H, H3) ; 4.04 (dd J= 8.5 Hz J= 11.2 Hz, 1H, H4) ; 4.03 (t J= 8.5 Hz, 1H, H2) ; 3.78 (dd J= 4.6 Hz J= 11.2 Hz, 1H, H6ec) ; 3.50 (t J= 11.2 Hz, 1H, H6ax) ; 3.01 (tdd J= 2.3 Hz J= 4.6 Hz J= 11.2 Hz, 1H, H5) ; 1.54 (s, 3H) ; 1.46 (s, 3H) ; 1.43 (s, 3H) ; 1.35 (s, 3H) ; 0.98 (s, 9H) ; 0.19 (s, 3H) ; 0.18 (s, 3H).

Efecto N.O.E. entre Hsp²y H1.

$^{13}\text{C-RMN}(75\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$ $\delta(\text{ppm}) = 137.3, 133.8, 128.5(\text{x}2), 127.9(\text{x}2), 127.3, 126.9, 109.5, 99.2, 79.5, 76.7, 72.7, 71.8, 61.9, 37.3, 29.6, 26.9, 25.9(\text{x}3), 24.1, 19.4, 18.5, -4.3, -4.9.$

 $[\alpha]_{\text{D}}^{21} = +32.1$ (c 0.9, CHCl_3).

Síntesis de 5a-E(benciliden)-1-O-[(etoxi) carbonil]-2,3:4,6-di-O-isopropiliden-carba-L- β -gulopiranososa (134 E), 5a-Z(benciliden)-1-O-[(etoxi) carbonil]-2,3:4,6-di-O-isopropiliden-carba-L- β -gulopiranososa (134 Z), 5a-Z(benciliden)-1-O-[(etoxi) carbonil]-2,3:4,6-di-O-isopropiliden-carba-D- α -manopiranososa (135 Z) y 5a-Z(benciliden)-1-O-[(etoxi) carbonil]-2,3:4,6-di-O-isopropiliden-carba-D- α -manopiranososa (135 E).

R=COOEt **134 E****134 Z****135 Z****135 E**

Aplicación del procedimiento general para la ciclación radicalica del compuesto **122** (400 mg, 0.73 mmol), seguido de una cromatografía flash empleando H/A=95/5 como eluyente.

Datos de **134 E**:

Peso = 85 mg

Rendimiento = 29%

$^1\text{H-RMN}$ (300MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.35-7.29 (m, 2H) ; 7.28-7.21 (m, 3H) ; 6.83 (s, 1H, Hsp²) ; 5.30 (d J= 1.3 Hz, 1H, H1) ; 4.53 (dd J= 1.3 Hz J= 6.6 Hz, 1H, H2) ; 4.45 (dd J= 2.9 Hz J= 6.6 Hz, 1H, H3) ; 4.37 (dd J= 2.9 Hz J= 7.1 Hz, 1H, H4) ; 4.20 (c J= 7.1 Hz, 2H, CH₂ del etilo) ; 3.77 (m, 2H, H6ec, H6ax) ; 3.38 (c J= 7.1 Hz, 1H, H5) ; 1.43 (s, 3H) ; 1.39 (s, 3H) ; 1.37 (s, 3H) ; 1.32 (s, 3H) ; 1.30 (t J= 7.1 Hz, 3H, CH₃ del etilo).

Efecto N.O.E. entre Hsp² y H1.

$^{13}\text{C-RMN}$ (75MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 154.3, 136.0, 135.8, 130.8, 128.4(x2), 128.2(x2), 127.4, 108.5, 100.2, 80.5, 76.1, 73.9, 65.0, 63.9, 61.7, 34.1, 26.5, 24.7, 24.4, 22.3, 14.2.

$[\alpha]_D^{21} = +102.7$ (c 1.1, CHCl_3).

Datos de **134 Z**:

Peso = 74 mg

Rendimiento = 25%

$^1\text{H-RMN}$ (300MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.36-7.23 (m, 5H) ; 6.75 (s, 1H, Hsp²) ; 5.54 (d J= 2 Hz, 1H, H1) ; 4.52 (dd J= 2 Hz J= 6.5 Hz, 1H, H2) ; 4.42 (dd J= 2.7 Hz J= 5.7 Hz, 1H, H4) ; 4.42 (dd J= 2.7 Hz J= 6.5 Hz, 1H, H3) ; 4.13 (c J= 7.1 Hz, 2H, CH₂ del etilo) ; 3.96 (d J=7.1 Hz, 2H, H_{6ec}, H_{6ax}) ; 2.93 (td J= 5.7 Hz J= 7.1 Hz, 1H, H5) ; 1.45 (s, 6H) ; 1.35 (s, 3H) ; 1.31 (s, 3H) ; 1.25 (t J= 7.1 Hz, 3H, CH₃ del etilo).

$^{13}\text{C-RMN}$ (50MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 154.2, 136.1, 134.9, 131.3, 128.7(x2), 128.2(x2), 127.3, 108.5, 99.9, 75.9, 74.2, 72.3, 65.8, 63.8, 63.5, 38.8, 26.6, 25.7, 24.4, 21.8, 14.1.

$[\alpha]_D^{21} = +48.5$ (c 1.2, CHCl_3).

Datos de **135 Z**:

Peso = 25 mg

Rendimiento = 9%

$^1\text{H-RMN}$ (300MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.40-7.22 (m, 5H) ; 6.40 (s, 1H, Hsp²) ; 5.98 (d J= 2.2 Hz, 1H, H1) ; 4.36 (dd J= 2.2 Hz J= 5.4 Hz, 1H, H2) ; 4.25 (dd J= 5.4 Hz J= 7.6 Hz, 1H, H3) ; 4.12 (c J= 7.2 Hz, 2H, CH₂ del etilo) ; 4.07 (m, 2H, H_{6ec}, H_{6ax}) ; 3.80 (dd J= 7.6 Hz J= 11.5 Hz, 1H, H4) ; 2.71 (m, 1H, H5) ; 1.56 (s, 3H) ; 1.53 (s, 3H) ; 1.51 (s, 3H) ; 1.48 (s, 3H) ; 1.39 (t J= 7.2 Hz, 3H, CH₃ del etilo).

Efecto N.O.E. entre H1 y los protones aromáticos.

$^{13}\text{C-RMN}$ (50MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 153.5, 135.4, 132.0, 130.5, 128.8(x2), 128.4(x2), 127.6, 110.0, 98.9, 77.3, 76.3, 76.2, 70.6, 64.3, 61.2, 35.9, 29.6, 28.3, 26.3, 18.8, 14.1.

$[\alpha]_D^{21} = +50.5$ (c 0.4, CHCl_3).

m/e= 404.2, 403.2 ($M^+ - 15$), 374.2, 360.2, 345.1, 328.2, 321.15, 302.15, 284.15, 272.1, 259.1, 213.1, 195.1, 183.1, 170.1, 155.1, 141.1, 129.1, 115.1, 100.1, 91.1, 73.1, 55.1, 43.1.

Datos de **135 E**:

Peso = 43 mg Rendimiento = 15%

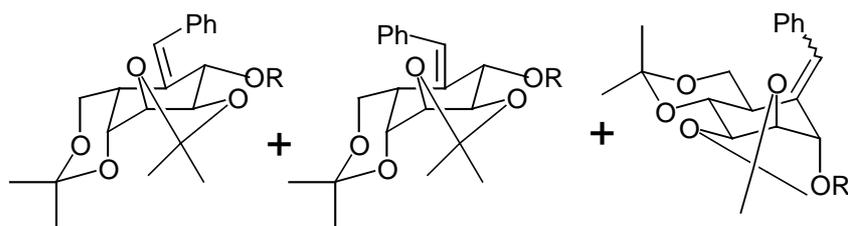
$^1\text{H-RMN}$ (300MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.38-7.20 (m, 5H) ; 6.54 (s, 1H, Hsp²) ; 5.5 (m 1H, H1) ; 4.33-4.25 (m, 3H, H2, H3, H6ec) ; 4.12 (c J= 7.2 Hz, 2H, CH₂ del etilo) ; 3.70 (dd J= 4.8 Hz J= 11.5 Hz, 1H, H4) ; 3.53 (t J= 11.1 Hz, 1H, H6ax) ; 2.95 (m, 1H, H5) ; 1.55 (s, 3H) ; 1.46 (s, 3H) ; 1.42 (s, 3H) ; 1.38 (s, 3H) ; 1.25 (t J= 7.2 Hz, 3H, CH₃ del etilo).

$^1\text{H-RMN}$ (300MHz, C_6D_6) δ (ppm) = 7.20-6.82 (m, 5H) ; 6.80 (t J= 1.9 Hz, 1H, Hsp²) ; 5.97 (dt J= 1.9 Hz J= 8.9 Hz, 1H, H1) ; 4.24-4.12 (m, 2H, H3, H4) ; 4.03 (t J= 8.9 Hz, 1H, H2) ; 3.95-3.85 (m, 3H, H6ec, CH₂ del etilo) ; 3.32 (t J= 11 Hz, 1H, H6ax) ; 3.07 (m, 1H, H5) ; 1.55 (s, 3H) ; 1.41 (s, 3H) ; 1.15 (s, 3H) ; 1.02 (s, 3H) ; 0.87 (t J= 7.1 Hz, CH₃ del etilo).

$^{13}\text{C-RMN}$ (50MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 154.6, 136.4, 129.5, 129.6(x2), 127.9(x2), 127.4(x2), 110.7, 99.3, 76.7(x2), 71.9, 64.6, 61.8(x2), 37.1, 29.7, 29.5, 27.0, 24.5, 14.2.

$[\alpha]_D^{21} = +15.45$ (c 0.22, CHCl_3).

Síntesis de 5a-Z(benciliden)-2,3:4,6-di-O-isopropiliden-1-O-hidroxi-carba-L- β -gulopiranososa (136 Z), 5a-E(benciliden)-2,3:4,6-di-O-isopropiliden-1-O-hidroxi-carba-L- β -gulopiranososa (136 E) y 5a-Z/E(benciliden)-2,3:4,6-di-O-isopropiliden-1-O-hidroxi-carba-D- α -manopiranososa (137 Z/E).



R=H

136 Z**136 E****137 Z/E**

Aplicación del procedimiento general para la ciclación radicalica del compuesto **123** (400 mg, 0.82 mmol), seguido de una cromatografía flash empleando H/A=8/2 como eluyente.

Datos de **136 Z**:

Peso = 47 mg

Rendimiento = 17%

$^1\text{H-RMN}$ (300MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.45 (m, 2H) ; 7.33 (m, 2H) ; 7.23 (m, 1H) ; 6.80 (d $J= 1.3$ Hz, 1H, Hsp²) ; 4.63 (m, 1H, H1) ; 4.55 (dd $J= 2.8$ Hz $J= 6.9$ Hz, 1H, H2) ; 4.39 (dd $J= 2.7$ Hz $J= 6.9$ Hz, 1H, H3) ; 4.32 (t $J= 2.7$ Hz, 1H, H4) ; 4.27 (dd $J= 3.6$ Hz $J= 12$ Hz, 1H, H6) ; 4.12 (dd $J= 2.5$ Hz $J= 12$ Hz, 1H, H6) ; 2.65 (m, 1H, H5) ; 1.52 (s, 3H) ; 1.45 (s, 3H) ; 1.36 (s, 3H) ; 1.31 (s, 3H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (50MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 136.7, 136.5, 133.4, 129.0(x2), 128.2(x2), 127.0, 108.3, 97.1, 78.4, 74.0, 68.9, 66.0, 65.8, 34.1, 29.6, 26.3, 24.0, 19.2.

$[\alpha]_D^{21} = -12.0$ (c 0.5, CHCl_3).

Datos de **136 E**:

Peso = 52 mg Rendimiento = 19%

$^1\text{H-RMN}$ (300MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.36-7.19 (m, 5H) ; 6.73 (s, 1H, Hsp^2) ; 4.57 (dd J= 2 Hz J= 7.1 Hz, 1H, H2) ; 4.49 (dd J= 2.9 Hz J= 7.1 Hz, 1H, H3) ; 4.42 (d J= 12 Hz, 1H, OH de C-1) ; 4.39 (dd J= 2.9 Hz J= 4.6 Hz, 1H, H4) ; 4.12 (dd J= 2 Hz J= 12 Hz, 1H, H1) ; 3.95 (dd J= 6.1 Hz J=12.1 Hz, 1H, H6) ; 3.75 (dd J= 4.2 Hz J= 12.1 Hz, 1H, H6) ; 3.29 (m, 1H, H5) ; 1.43 (s, 3H) ; 1.42 (s, 9H) ; 1.36 (s, 3H).

Efecto N.O.E. observado entre H1 y Hsp^2 .

$^{13}\text{C-RMN}$ (50MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 137.0, 136.8, 132.8, 128.5(x2), 128.1(x2), 127.1, 108.6, 100.2, 77.6, 75.8, 73.9, 67.1, 62.8, 31.7, 27.1, 20.2, 17.5, 13.5.

$[\alpha]_D^{21} = -3.80$ (c 0.8, CHCl_3).

Datos de la mezcla de **137 Z/E**:

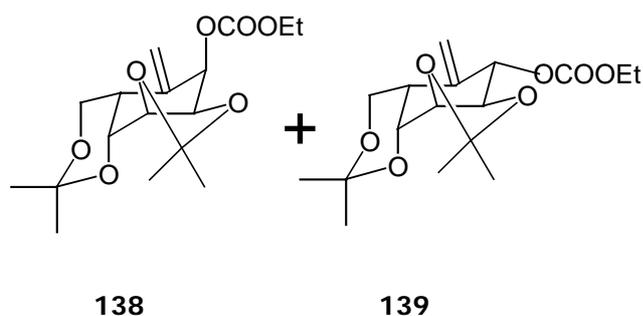
Peso = 58 mg (en relación 1:1) Rendimiento = 21%

$^1\text{H-RMN}$ (300MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.38-7.22 (m, 10H) ; 6.86 (t J=2.6Hz, 1H, Hsp^2) ; 6.30 (s, 1H, Hsp^2) ; 5.07 (s, 1H, H1) ; 4.45 (dt J= 2.6Hz J= 9Hz, 1H, H1) ; 4.32-4.24 (m, 3H, H2, H3 y H3); 4.14-4.04 (m, 4H, H2, H4, H4 y H6) ; 3.80 (dd J= 4.4 Hz J= 11.5 Hz, 1H, H6) ; 3.78 (dd J= 1.6 Hz J= 11.3 Hz, 1H, H6) ; 3.50 (t J= 11.3 Hz, 1H, H6) ; 3.02 (m, 1H, H5) ; 2.76 (m, 1H, H5) ; 2.42 (s, 1H, OH) ; 1.57 (s, 3H) ; 1.52 (s, 3H) ; 1.51 (s, 3H) ; 1.48 (s, 3H) ; 1.44 (s, 3H) ; 1.42 (s, 3H) ; 1.39 (s, 3H) ; 1.38 (s, 3H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (50MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 136.9, 136.7, 135.7, 132.4, 128.9(x2), 128.6(x2), 128.3(x2), 128.0, 127.9(x2), 127.4, 127.1, 126.9, 110.2, 109.3, 99.2, 98.8, 79.3, 78.7, 77.1, 76.6, 76.0, 71.6, 71.5, 65.5, 61.7, 61.3, 36.9, 35.0, 29.6, 29.5, 28.3, 26.9, 26.1, 24.1, 19.2, 18.8.

m/e = 346.1 (M⁺), 331.1 (M⁺-15), 288.1, 273.1, 270.1, 230, 213, 212, 201.1, 195, 183, 171, 159.1, 158.1, 141.1, 129.1, 128.1, 115.1, 105, 100.1, 91.1, 77.1, 59.1, 43.1.

Síntesis de 5a-(etiliden)-1-O-[(etoxi) carbonil]-2,3:4,6-di-O-isopropiliden-carba-L- α -gulopiranos (138) y 5a(etiliden)-1-O-[(etoxi) carbonil]-2,3:4,6-di-O-isopropiliden-carba-L- β -gulopiranos (139).



La mezcla **105,106** (3.10 g, 6.27 mmol) es sometida a las condiciones generales de la ciclación radicalica. Los productos resultantes **138** y **139** son separados en columna cromatografía flash con H/A=95/5 como eluyente.

Datos de **138**:

Peso = 1.09 g Rendimiento = 51%

¹H-RMN(300MHz, CDCl₃) δ (ppm)= 5.96 (s, 1H, Hsp²) ; 5.35 (s, 1H, Hsp²) ; 5.14 (s, 1H, H1) ; 4.62 (dd J= 3.3 Hz J= 7.4 Hz, 1H, H2) ; 4.37 (dd J= 2.7 Hz J= 7.4 Hz, 1H, H3) ; 4.27-4.19 (m, 3H, H4 y CH₂ del etilo) ; 4.15 (dd J= 3.8 Hz J=11.7Hz, 1H, H6) ; 3.91 (dd J= 2.8 Hz J= 11.7 Hz, 1H, H6) ; 2.60 (m, 1H, H5) ; 1.45 (s, 3H) , 1.41 (s, 3H) ; 1.40 (s, 3H) ; 1.33 (s, 3H) ; 1.32 (t J= 7.1 Hz, 3H, CH₃ del etilo).

$[\alpha]_D^{21} = +153.71$ (c 0.7, CHCl₃) Punto de fusión = 68-70°C

^{13}C -RMN(75MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm}) = 154.6, 140.2, 111.2, 109.6, 99.0, 75.5, 74.6, 73.9, 66.9, 65.3, 64.1, 35.4, 28.8, 25.9, 24.0, 19.1, 14.1$.

$m/e = 327.1 (M^+ - 15), 284.1, 269.1, 254.1, 239, 212.1, 194.1, 177, 165, 154, 137, 124, 107, 95, 79, 67, 59, 43$.

Análisis elemental para $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_7$.

Calculado C=59.64% H=7.65%

Hallado C=59.88% H=7.41%

Datos del compuesto **139**:

Peso = 494 mg Rendimiento = 23%

^1H -RMN(200MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm}) = 5.34 (t J = 1.5 \text{ Hz}, 1\text{H}, \text{Hsp}^2) ; 5.27 (s, 1\text{H}, \text{Hsp}^2) ; 5.11 (d J = 6.6 \text{ Hz}, 1\text{H}, \text{H1}) ; 4.53 (d J = 3.1 \text{ Hz}, 1\text{H}, \text{H4}) ; 4.22 (c J = 7.1 \text{ Hz}, 2\text{H}, \text{CH}_2 \text{ del etilo}) ; 4.18-4.12 (m, 4\text{H}, \text{H2}, \text{H3 y 2H6}) ; 2.33 (m, 1\text{H}, \text{H5}) ; 1.58 (s, 3\text{H}) ; 1.54 (s, 3\text{H}) ; 1.46 (s, 3\text{H}) ; 1.33 (s, 3\text{H}) ; 1.32 (t J = 7.1 \text{ Hz}, 3\text{H}, \text{CH}_3 \text{ del etilo})$.

^{13}C -RMN(50MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm}) = 154.7, 138.8, 111.0, 108.9, 99.2, 79.2, 78.2, 77.6, 68.7, 64.1, 60.5, 36.4, 29.2, 27.9, 26.1, 18.7, 14.2$.

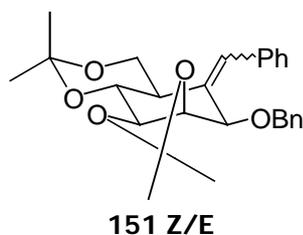
$[\alpha]_D^{21} = +75.85 (c 1.0, \text{CHCl}_3)$.

$m/e = 327.1 (M^+ - 15), 284.1, 269, 254.1, 241, 226, 209, 196, 194, 179, 165, 154, 137, 124, 107, 95, 79, 67, 59, 43$.

4. PARTE EXPERIMENTAL DEL CAPITULO 4.

4.1 Síntesis del pentaacetato de 5a-carba β -D-manopiranososa.

Síntesis de 1-O-bencil-5a-Z(benciliden)-2,3:4,6-di-O-isopropiliden-carba- β -D-carbamanopiranososa (151 Z/E).



A una solución de **127 Z/E** (700 mg, 1.52 mmol) en 52 ml de THF, se adiciona $(\text{Bu})_4\text{NF}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (2.4 g, 9.12 mmol), dejando la reacción evolucionar durante 48h. Tras esto, se diluye con CH_2Cl_2 , se lava con H_2O , se seca sobre Na_2SO_4 anh., se filtra y se rota. Los productos son separados por columna flash, utilizando H/A=8/2, obteniendo un rendimiento global del 74%.

Datos de **127 Z**:

Peso = 233.7 mg.

^1H -RMN(300MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.43-7.26 (m, 5H) ; 6.63 (d J= 2.6 Hz, 1H, Hsp²) ; 4.61 (dd J= 8 Hz J= 11.2 Hz, 1H, H4) ; 4.60 (d J= 3.5 Hz, 1H, H1) ; 4.25 (t J= 8 Hz, 1H, H3) ; 4.18 (dd J= 5.5 Hz J= 11.2 Hz, 1H, H6ec) ; 4.13 (dd J= 3.5 Hz J= 8 Hz, 1H, H2) ; 3.96 (t J= 11.2 Hz, 1H, H6ax) ; 2.80 (s, 1H, OH) ; 2.45 (tdd J= 2.7 Hz J= 5.5 Hz J= 11.2 Hz, 1H, H5) ; 1.57 (s, 3H) ; 1.56 (s, 3H) ; 1.48 (s, 3H) ; 1.38 (s, 3H).

^{13}C -RMN(75MHz, CDCl_3) δ (ppm): 135.6, 132.7, 132.6, 128.6(x2), 128.1(x2), 127.4, 109.5, 98.6, 76.2, 74.6, 71.3, 65.3, 64.2, 36.4, 29.5, 26.1, 23.6, 19.2.

$[\alpha]_{\text{D}}^{21} = +51.72$ (c 0.81, CHCl_3).

Punto de fusión = 66-69 °C.

Datos de **127 E**:

Peso= 155.8 mg

^1H -RMN(300MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.35-7.25 (m, 5H) ; 6.73 (d J= 2.7 Hz, 1H, Hsp²) ; 4.70 (dd J= 8.3 Hz J=11Hz, 1H, H4) ; 4.40 (d J= 3.6 Hz, 1H; H1) ; 4.31 (dd J= 3.6 Hz J= 8.3 Hz, 1H, H2) ; 4.23 (t J= 8.3 Hz, 1H, H3) ; 3.82 (dd J= 4.5 Hz J= 11 Hz, 1H, H6ec) ; 3.57 (t J= 11 Hz, 1H, H6ax) ; 2.89 (tdd J= 2.7 Hz J= 4.5 Hz J= 11 Hz, 1H, H5) ; 2.78 (s, 1H, OH) ; 1.60 (s, 3H) ; 1.48 (s, 3H) ; 1.43 (s, 3H) ; 1.42 (s, 3H). Efecto NOE entre H1 y Hsp².

^{13}C -RMN(75MHz, CDCl_3) δ (ppm): 136.4, 134.9, 132.3, 128.7(x2), 128.0(x2), 127.7, 109.7, 99.3, 77.2, 75.1, 74.3, 72.4, 62.6, 36.8, 29.6, 23.9, 19.5.

$[\alpha]_{\text{D}}^{21} = +36.89$ (c 0.74, CHCl_3).

Punto de fusión = 124-126 °C.

Estos productos, (380 mg, 1.10 mmol) de los compuestos son disueltos en 45 ml de THF, bajo Argón, agitación, y a 0 °C, a lo que se le añade NaH (79 mg 60%, 1.97 mmol). Tras la adicción, se deja la solución a t. a., y se añade $(\text{Bu})_4\text{NI}$ (405 mg, 1.1 mmol) y bromuro de bencilo (170 μl , 1.43 mmol). 3 horas después, se diluye con eter, y se lava con H_2O . La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anh., se filtra y se rota. Tras la purificación de los productos en columna cromatografica flash con H/A=9/1, se obtienen los productos **151 Z/E** como una mezcla inseparable (270mg), y 56.3 mg del producto de partida sin reaccionar.

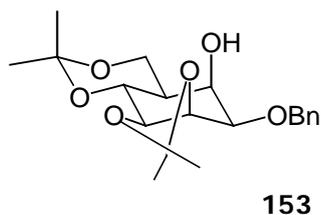
Datos del producto matoritario de la mezcla **151 Z/E**:

Rendimiento corregido = 66%

$^1\text{H-RMN}$ (200MHZ, CDCl_3) δ (ppm) de **16b**: 7.40-7.20 (m, 5H) ; 6.52 (d J= 2.7 Hz, 1H, Hsp²) ; 4.79 (dd J= 7.4 Hz J= 11 Hz, 1H, H4) ; 4.68 (d J= 12.4 Hz, 1H, CH₂ del bencilo) ; 4.59 (d J= 12.4 Hz, 1H, CH₂ del bencilo) ; 4.36-4.22 (m, 2H) ; 4.12 (m, 1H) ; 3.79 (dd J= 4.5 Hz J= 11.1 Hz, 1H, H6ec) ; 3.42 (t J= 11.1 Hz, 1H, H6ax) ; 2.86 (tdd J= 2.7 Hz J= 4.5 Hz J= 11.1 Hz, 1H, H5) ; 1.56 (s, 3H) ; 1.55 (s, 3H) ; 1.39 (s, 3H) ; 1.38 (s, 3H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (300MHZ, CDCl_3) δ (ppm) de **16b**: 138.6, 136.2, 134.1, 131.2, 128.7(x2), 128.3(x2), 128.2(x2), 127.7, 127.3, 127.1(x2), 110.2, 99.3, 82.1, 76.8, 75.9, 72.6, 70.4, 62.4, 36.8, 29.6, 26.3, 24.5, 19.4.

Síntesis de 1-O-bencil-2,3:4,6-di-O-isopropiliden-5a- β -hidroxi-carba- β -D-manopiranos (153).



Aplicación a **151 Z/E** (270 mg, 0.61 mmol) de las condiciones generales de ozonolisis, generando la cetona **152** que sin purificación es sometida a las condiciones generales de reducción con borohidruro sódico y $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$. Por último, se cromatografía en columna flash utilizando H/A=8/2 como eluyente.

Datos del compuesto **153**:

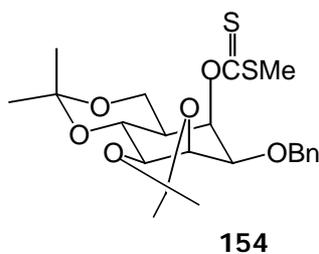
Peso = 112mg Rendimiento = 50% (en 3 etapas),

$^1\text{H-RMN}$ (300MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.40-7.24(m, 5H) ; 4.79 (d J= 12.4 Hz, 1H, CH_2 del bencilo) ; 4.67 (d J= 12.4 Hz, 1H, CH_2 del bencilo) ; 4.42 (t J= 4.5 Hz, 1H) ; 4.26 (dd J= 7.8 Hz J= 11.6 Hz, 1H, H4) ; 4.15 (t J= 11.3 Hz, 1H, H6ax) ; 3.94 (m, 2H, H3 y H5a) ; 3.73 (dd J= 4.9 Hz J= 11.3 Hz, 1H, H6ec) ; 3.51 (t J= 3.6 Hz, 1H) ; 2.72 (s, 1H, OH) ; 1.56 (s, 3H) ; 1.49 (s, 3H) ; 1.42 (m, 1H, H5) ; 1.38 (s, 3H) ; 1.36 (s, 3H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75MHz, CDCl_3) δ (ppm): 137.1, 128.6(x2), 128.2, 127.9(x2), 110.0, 99.1, 78.5, 75.7, 74.4, 70.6, 69.0, 66.9, 61.1, 37.7, 29.6, 28.6, 26.1, 19.1.

$[\alpha]_{\text{D}}^{21} = -42.23$ (c 0.62, CHCl_3).

Síntesis de 1-O-bencil-5a- β -O-[(metiltio) tiocarbonil]-2,3:4,6-di-O-isopropiliden-carba- β -D-manopiranososa (154).



Este compuesto fue preparado a través de las condiciones generales de preparación de xantatos, a partir del compuesto **153** (112 mg, 0.31 mmol). Por último, se purifica el producto por cromatografía flash, con H/A=8/2 como eluyente.

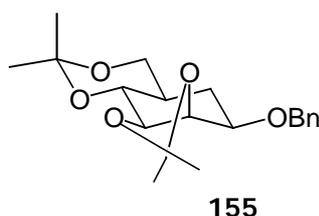
Datos de **154**:

Peso = 98 mg

Rendimiento = 70%.

$^1\text{H-RMN}$ (200MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.35 (s, 5H) ; 6.35 (t J= 2.6 Hz, 1H, H5a) ; 4.78 (d J= 12.9 Hz, 1H, CH_2 del bencilo) ; 4.60 (d J= 12.9 Hz, 1H, CH_2 del bencilo) ; 4.39 (t J= 4.4 Hz, 1H) ; 4.23 (dd J= 7.9 Hz J= 11.7 Hz, 1H, H4) ; 3.97 (dd J= 4.9 Hz J= 7.9 Hz, 1H, H3) ; 3.79 (m, 2H, 2H6) ; 3.64 (t J= 4 Hz, 1H) ; 2.63 (s, 3H, SCH_3) ; 1.65 (m, 1H, H5) ; 1.62 (s, 3H) ; 1.46 (s, 3H) ; 1.40 (s, 3H) ; 1.39 (s, 3H).

Síntesis de 1-O-bencil-2,3:4,6-di-O-isopropiliden-5a-carba- β -D-manopiranos (155).



Aplicación del procedimiento general de desoxigenación de xantatos a partir del compuesto **154** (98 mg, 0.21 mmol). El producto **155**, finalmente se purifica por columna flash utilizando H/A=7/3.

Datos de **155**:

Peso = 67 mg Rendimiento = 90%.

$^1\text{H-RMN}$ (300MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.26-7.22(m, 5H); 4.65 (d J= 12.6 Hz, 1H, CH_2 del bencilo) ; 4.57 (d J= 12.6 Hz, 1H, CH_2 del bencilo) ; 4.33 (t J= 4.3 Hz, 1H) ; 3.84 (dd J= 4.9 Hz J= 7.8 Hz, 1H, H4) ; 3.69-3.53 (m, 4H) ; 1.50 (m, 1H, H5) ; 1.51 (s, 3H) ; 1.40 (s, 3H) ; 1.35 (s, 3H) ; 1.34 (s, 3H) ; 1.35-1.19 (m, 2H, H5a,ax y H5a,ec).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75MHz, CDCl_3) δ (ppm): 138.2, 128.4(x2), 127.8(x3), 110.3, 99.8, 78.6, 75.2, 74.8, 74.0, 70.9, 64.1, 33.1, 29.7, 28.4, 26.2, 26.0, 18.8.

Síntesis de 2,3,4,6-tetra-O-acetil-1-O-bencil-5a-carba-β-D-manopiranososa (156).



156

Al compuesto **155** (90 mg, 0.26 mg) se aplica el procedimiento general para la hidrólisis de los grupos isopropiliden y posterior acetilación. El producto **156** es finalmente purificado por cromatografía flash, utilizando H/A=6/4.

Datos de **156**:

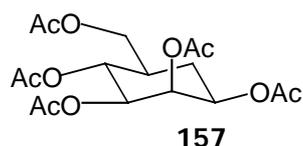
Peso = 96 mg Rendimiento = 85%.

$^1\text{H-RMN}$ (300MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.33-7.26 (m, 5H) ; 5.77 (s, 1H, H2) ; 5.23 (t J= 10 Hz, 1H, H4) ; 4.88 (dd J= 2.9 Hz J= 10 Hz, 1H, H3) ; 4.63 (d J= 11.6 Hz, 1H, CH_2 del bencilo) ; 4.42 (d J= 11.6 Hz, 1H, CH_2 del bencilo) ; 4.02 (m, 2H, 2H6) ; 3.59 (m, 1H, H1) ; 2.18 (s, 3H) ; 2.06 (s, 3H) ; 2.03 (s, 3H) ; 2.00 (s, 3H) ; 2.00-1.90 (m, 3H, H5, H5a,ax y H5a,ec).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75MHz, CDCl_3) δ (ppm): 170.8, 170.4, 170.2, 170.1, 137.4, 128.5(x2), 127.9, 127.7(x2), 73.6, 72.2, 70.8, 69.5, 68.2, 63.9, 35.9, 28.6, 21.0, 20.8(x2), 20.7.

$[\alpha]_{\text{D}}^{21} = +9.96$ (c 0.78, CHCl_3)

Punto de fusión = 112-114 °C

Síntesis de 1,2,3,4,6-penta-O-acetil-5a-carba-β-D-manopiranososa (157).

Una solución del compuesto **156** (95 mg, 0.22 mmol) en 60 ml de metanol es hidrogenada en presencia de un 10% de Pd/C (10 mg) a 35 psi y a temperatura ambiente durante 60 minutos. La mezcla de reacción es filtrada a través de Celite y eliminado el disolvente a presión reducida, dando un residuo que es sometido a las condiciones generales de acetilación. Finalmente, se elimina el disolvente y se purifica el producto por cromatografía flash utilizando H/A=7/3.

Datos de **157**:

Peso = 60 mg Rendimiento = 75%

$^1\text{H-RMN}$ (300MHz, CDCl_3) δ (ppm): 5.49 (t J= 2.7 Hz, 1H, H2) ; 5.15 (t J= 10.1 Hz, 1H, H4) ; 4.89 (dd J= 2.7 Hz J= 10.1 Hz, 1H, H3) ; 4.88 (m, 1H, H1) ; 3.99 (dd J= 5.6 Hz J= 11.3 Hz, 1H, H6) ; 3.93 (dd J= 3.5 Hz J= 11.3 Hz, 1H, H6) ; 2.11 (s, 3H) ; 2.00 (s, 3H) ; 2.00-1.89 (m, 2H, H5 y H5a,ec) ; 1.97 (s, 3H) ; 1.94 (s, 3H) ; 1.91 (s, 3H) ; 1.79 (c J= 12.5 Hz, 1H, H5a,ax).

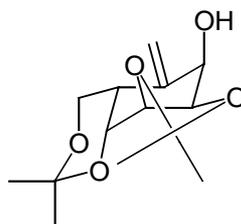
$^1\text{H-RMN}$ (400MHz, C_6D_6) δ (ppm): 5.86 (t J= 2.6 Hz, 1H, H2) ; 5.46 (t J= 10.3 Hz, 1H, H4) ; 5.01 (dd J= 2.6 Hz J= 10.3 Hz, 1H, H4) ; 4.72 (ddd J= 2.6 Hz J= 4.7 Hz J= 12.4 Hz, 1H, H1) ; 4.06 (dd J= 5.3 Hz J= 11.3 Hz, 1H, H6) ; 3.74 (dd J= 3.5 Hz J= 11.3 Hz, 1H, H6) ; 1.86 (c J= 12.4 Hz, 1H, H5a,ax) ; 1.88-1.78 (m, 2H, H5 y H5a,ec) ; 1.69 (s, 3H) ; 1.67 (s, 6H) ; 1.65 (s, 3H) ; 1.61 (s, 3H).

^{13}C -RMN(75MHz, CDCl_3) δ (ppm): 171.0(x2), 170.8(x3), 72.7, 70.8, 70.2, 69.4, 64.7, 37.9, 28.3, 21.7(x3), 21.5(x2).

$[\alpha]_{\text{D}}^{21} = +2.0$ (c 0.6 CHCl_3).

4.2. Síntesis del pentaacetato de 5a-carba- α -L-5a-carbagulopiranososa.

Síntesis de 5a-(etiliden)-2,3:4,6-di-O-isopropiliden-1-O-hidroxi-carba-L- α -gulopiranososa (**158**).



158

A una solución del compuesto **138** (1 g, 2.92 mmol) en 100 ml de metanol se adiciona K_2CO_3 (807 mg, 5.84 mmol) dejando evolucionar la reacción durante una noche. Después, se diluye con diclorometano y se lava con agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico anhidro, se filtra y se rota. Por último, el producto se aísla por cromatografía flash con H/A=8/2 como eluyente.

Datos de **158**:

Peso = 730 mg.

Rendimiento = 70%

^1H -RMN(300MHz, CDCl_3) δ (ppm)= 5.40 (s, 1H, H_{sp^2}) ; 5.10 (s, 1H, H_{sp^2}) ; 4.77 (m, 1H, H_1) ; 4.50 (dd $J= 4$ Hz $J= 7.4$ Hz, 1H, H_2) ; 4.38 (dd $J= 3.3$ Hz $J= 7.4$ Hz, 1H, H_3) ; 4.24 (t $J= 3.3$ Hz, 1H, H_4) ; 4.14 (dd $J= 4.3$ Hz $J= 11.7$ Hz, 1H, H_6) ; 3.82 (dd $J= 3.2$ Hz $J=$

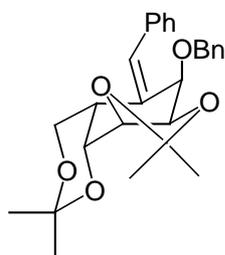
11.7 Hz, 1H, H6) ; 2.52 (m, 1H, H5) ; 2.16 (d J= 7.2 Hz, 1H, OH de C-1) ; 1.43 (s, 3H) ; 1.35 (s, 3H) ; 1.34 (s, 3H) ; 1.33(s, 3H).

^{13}C -RMN(50MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})= 146.3, 110.5, 109.1, 98.9, 76.1, 75.1, 69.0, 66.5, 65.6, 35.9, 28.4, 25.9, 24.3, 19.4$.

$[\alpha]_D^{21} = +199.73$ (c 0.7, CHCl_3) Punto de fusión = 90-92°C

m/e= 255.1 ($\text{M}^+ - 15$), 212, 197, 194, 182, 154, 137, 124, 107, 95, 79, 67, 59.1, 43.1.

Síntesis de 1-O-bencil-5a-Z(benciliden)-2,3:4,6-di-O-isopropiliden-carba- α -L-carbagulopiranososa (160).



160

Una solución de **130 Z** (290 mg, 0.84 mmol) en 15 ml DMF seca son tratados a 0°C con NaH (67.2 mg 60%, 1.68 mmol) y dejando subir la mezcla de reacción a temperatura ambiente. 20 minutos después se añade bromuro de bencilo (150 μl , 1.26 mmol). Después de 6 horas la mezcla se diluye con eter y se lava con agua. La fase orgánica se seca y se concentra, dando un residuo que se purifica por cromatografía flash utilizando H/A=95/5 como eluyente.

Datos de **160**:

Peso = 292 mg

Rendimiento = 80%

$^1\text{H-RMN}(300\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$ $\delta(\text{ppm})$: 7.28-7.10 (m, 5H) ; 6.97 (s, 1H, Hsp²) ; 4.62 (d J= 5 Hz, 1H, H1) ; 4.58 (dd J= 1.2 Hz J= 4 Hz, 1H, H4) ; 4.37 (t J= 5 Hz, 1H, H2) ; 4.29 (d J= 12.2 Hz, 1H, CH₂ del bencilo) ; 4.20 (dd J= 4 Hz J= 12 Hz, 1H, H6ax) ; 4.18 (m, 1H, H3) ; 4.12 (dd J= 2.4 Hz J= 12 Hz, 1H, H6ec) ; 4.10 (d J= 12.2 Hz, CH₂ del bencilo) ; 2.86 (m, 1H, H5) ; 1.53 (s, 3H) ; 1.49 (s, 3H) ; 1.38 (s, 3H) ; 1.30 (s, 3H).

$^{13}\text{C-RMN}(300\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$ $\delta(\text{ppm})$: 137.9, 136.7, 134.8, 130.6, 128.5(x2), 128.0(x2), 127.8(x2), 127.7(x2), 127.2, 126.6, 109.1, 99.1, 76.6, 75.6, 73.4, 70.2, 68.8, 61.4, 34.1, 28.7, 25.5, 25.4, 19.3.

$[\alpha]_{\text{D}}^{21} = +68.23$ (c 0.85 CHCl_3).

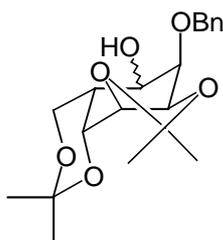
Punto de fusión = 75-78 °C

m/e= 436.2 (M⁺), 421.1, 378.1, 348.1, 345.1, 320.1, 303.1, 287.1, 271.1, 261.1, 249.1, 229, 211, 201, 199, 183, 181, 171, 167.1, 157, 155, 141, 129, 115, 91.1, 77, 65.1, 55.1.

Análisis elemental para $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{O}_5$:

Calculado	C=74.29%	H=7.39%
Hallado	C=74.09%	H=7.64%

Síntesis de 1-O-bencil-5a- α,β -hidroxi-2,3:4,6-di-O-isopropiliden-carba- α -L-carbagulopiranososa (162).



162

Aplicación del procedimiento general de ozonólisis para el compuesto **160** (270 mg, 0.61 mmol) dando la esperada cetona, que es filtrada a través de sílice e inmediatamente sometido al procedimiento general de reducción con borohidruro sódico y $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$. La purificación final se lleva a cabo por cromatografía flash con H/A=8/2, dando una mezcla inseparable de ambos alcoholes en una relación de 1:1.

Datos de la mezcla **162**:

Peso = 142 mg (en relación 1:1)

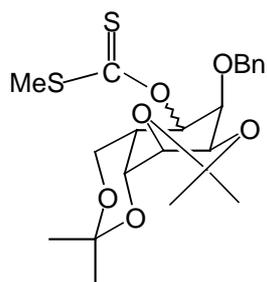
Rendimiento = 64%

^1H -RMN(300MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.31-7.20 (m, 10H) ; 4.87 (d J= 12.2 Hz, 1H, CH_2 del bencilo) ; 4.81 (d J= 12.2 Hz, 1H, CH_2 del bencilo) ; 4.79 (d J= 12.2 Hz, 1H, CH_2 del bencilo) ; 4.70 (d J= 12.2 Hz, 1H, CH_2 del bencilo) ; 4.52 (m, 2H) ; 4.28-4.13 (m, 4H) ; 4.09-3.92 (m, 8H) ; 3.00 (d J= 7.2 Hz, 1H, OH) ; 2.86 (d J= 8.6 Hz, 1H, OH) ; 2.23 (m, 1H, H5) ; 1.90 (m, 1H, H5) ; 1.50 (s, 3H) ; 1.44 (s, 3H) ; 1.43 (s, 3H) ; 1.39 (s, 3H) ; 1.34 (s, 3H) ; 1.33 (s, 3H) ; 1.27 (s, 3H) ; 1.16 (s, 3H).

^{13}C -RMN(75MHz, CDCl_3) δ (ppm): 137.8, 129.8, 128.5(x2), 128.3(x4), 128.1(x2), 127.9, 127.6, 109.4, 109.0, 99.2, 98.7, 78.0, 76.3, 76.1, 75.7, 75.2, 74.8, 73.4, 72.6, 71.3, 68.7, 67.6, 66.9, 63.6, 60.7, 38.5, 32.6, 29.4, 29.1, 26.2(x2), 23.9, 23.8, 18.9, 18.5.

m/e= 364.2 (M^+), 349.2 ($\text{M}^+ - 15$), 306.1, 291.1, 248.1, 225.1, 185.1, 157, 148.1, 124, 105, 91.1, 83.1, 69.1, 59.1.

Síntesis de 1-O-bencil-2,3:4,6-di-O-isopropiliden-5a- α/β -O-[(metiltio)tiocarbonil]-carba- α -D-gulopiranos (163).

**163**

Aplicación del procedimiento general de formación de xantatos, a partir del compuesto **162** (110 mg, 0.30 mmol). El residuo final se purifica por cromatografía flash utilizando H/A=8/2.

Datos de **163a**:

Peso = 95 mg (en relación 1:1)

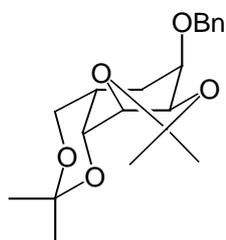
Rendimiento = 75%

$^1\text{H-RMN}$ (300MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.39-7.27 (m, 5H) ; 6.26 (dd J= 3.4 Hz J= 8.3 Hz, 1H, H5a) ; 4.68 (d J= 11.7 Hz, 1H, CH_2 del bencilo) ; 4.62 (d J= 11.7 Hz, 1H, CH_2 del bencilo) ; 4.42 (dd J= 4.5 Hz J= 6.6 Hz, 1H) ; 4.33 (s, 1H) ; 4.20 (t J= 3.6 Hz, 1H) ; 4.12 (d J= 6.7 Hz, 1H) ; 4.00 (m, 2H) ; 2.55 (s, 3H, SMe) ; 2.34 (m, 1H, H5) ; 1.50 (s, 3H) ; 1.44 (s, 3H) ; 1.36 (s, 3H) ; 1.29 (s, 3H).

Datos de **163b**:

$^1\text{H-RMN}$ (300MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.48-7.27 (m, 5H) ; 6.22 (t J= 9.7 Hz, 1H, H5a) ; 4.75 (s, 2H, CH_2 del bencilo) ; 4.56 (dd J= 3 Hz J= 7.4 Hz, 1H) ; 4.47 (dd J= 3 Hz J= 10 Hz, 1H) ; 4.24 (dd J= 2.7 Hz J= 7.4 Hz, 1H) ; 4.14 (t J= 3 Hz, 1H) ; 3.86 (dd J= 3.6 Hz J= 12.5 Hz, 1H, H6) ; 3.75 (dd J= 2.3 Hz J= 12.5 Hz, 1H, H6) ; 2.55 (s, 3H, SMe) ; 2.47 (m, 1H, H5) ; 1.52 (s, 3H) ; 1.38 (s, 3H) ; 1.34 (s, 3H) ; 1.25 (s, 3H).

Síntesis de 1-O-bencil-2,3:4,6-di-O-isopropiliden-5a-carba- α -L-carbagulopiranos (164).



164

Compuesto sintetizado a partir de las condiciones generales para la desoxigenación de xantatos, aplicadas al compuesto **163** (95 mg, 0.21 mmol).

El producto **164**, finalmente se purifica por cromatografía flash utilizando H/A=7/3 como eluyente.

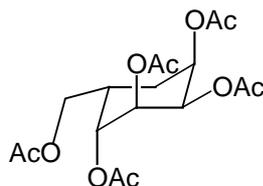
Datos de **164**:

Peso = 66 mg Rendimiento = 90%.

$^1\text{H-RMN}$ (300MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.42-7.28 (m, 5H) ; 4.70 (d $J= 12.4$ Hz, 1H, CH_2 del bencilo) ; 4.62 (d $J= 12.4$ Hz, 1H, CH_2 del bencilo) ; 4.45 (dd $J= 2.7$ Hz $J= 7.3$ Hz, 1H, H4) ; 4.11 (dd $J= 2$ Hz $J= 7.3$ Hz, 1H, H3) ; 4.10 (m, 1H, H1) ; 4.02 (dd $J= 1.6$ Hz $J= 11.5$ Hz, 1H, H6) ; 3.94 (t $J= 2$ Hz, 1H, H2) ; 3.54 (d $J= 11.5$ Hz, 1H, H6) ; 1.62-1.33 (m, 3H, H5, H5a,ax y H5a,ec) ; 1.48 (s, 3H) ; 1.39 (s, 3H) ; 1.35 (s, 3H) ; 1.21 (s, 3H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75MHz, CDCl_3) δ (ppm): 138.4, 128.3(x2), 128.1(x2), 127.6, 108.9, 98.4, 76.4, 73.4, 71.5, 70.7, 68.2, 65.4, 29.3, 27.0, 26.3, 24.2, 24.1, 18.8.

Síntesis de 1,2,3,4,6-penta-O-acetil-5a-carba- α -L-carbagulopiranos (165).



165

Una solución del compuesto **164** (50 mg, 0.15 mmol) en 25 ml de metanol son hidrogenados en presencia de un 10% de Pd/C (10 mg) a 35 psi y temperatura ambiente, durante 60 minutos. La mezcla de reacción es filtrada sobre Celite y llevada a sequedad, dando un residuo al que se le aplican las condiciones generales de la hidrólisis de los grupos isopropiliden y subsiguiente acetilación. Finalmente se elimina el disolvente y se purifica por cromatografía flash usando H/A=6/4 como eluyente..

Datos de **165**:

Peso = 39 mg Rendimiento = 70%

$^1\text{H-RMN}$ (300MHz, CDCl_3) δ (ppm): 5.28-5.20 (m, 4H, H1, H2, H3 y H4) ; 4.11-3.98 (m, 2H, 2H6) ; 2.60 (m, 1H, H5) ; 2.07 (s, 3H) ; 2.06 (s, 3H) ; 2.05 (s, 3H) ; 2.05-2.02 (m, 2H, H5a,ax y H5a,ec) ; 2.04 (s, 3H) ; 2.03 (s, 3H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75MHz, CDCl_3) δ (ppm): 170.7, 169.9(x2), 169.7, 169.4, 69.1, 67.8, 67.0, 63.0, 53.4, 29.7, 26.6, 21.0, 20.9, 20.8, 20.7,(x2).

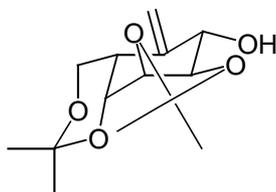
$^1\text{H-RMN}$ (300MHz, C_6D_6) δ (ppm): 5.83 (dd J=3.2Hz J=6.5Hz, 1H, H3) ; 5.72 (m, 2H, H2 y H4) ; 5.61 (dt J= 3 Hz J= 6.7 Hz, 1H, H1) ; 4.24 (dd J= 7 Hz J= 10.8 Hz, 1H, H6) ; 4.02 (dd J= 6.7 Hz J= 10.8 Hz, 1H, H6) ; 2.76 (m, 1H, H5) ; 1.96 (m, 2H, H5a,ax y H5a,ec) ; 1.97 (s, 3H) ; 1.91(s, 3H) ; 1.90 (s, 3H) ; 1.89 (s, 3H) ; 1.80 (s, 3H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75MHz, C_6D_6) δ (ppm): 169.8, 169.7, 169.5, 169.4, 169.3, 69.1, 68.3, 67.5, 62.9, 53.3, 30.2, 26.9, 20.5, 20.3, 20.2, 20.0, 18.5.

$[\alpha]_D^{21} = -34.06$ (c 0.32 CHCl_3). API-ES modo += 411.2 (M^+ + señal del sodio).

4.3. Síntesis del pentaacetato de 5a-carba-β-L-carbagulosa.

Síntesis de 5a(etiliden)-2,3:4,6-di-O-isopropiliden-1-O-hidroxi-carba-L-β-gulopiranososa (159).

**159**

A una solución del compuesto **139** (490 mg, 1.43 mmol) en 50 ml de metanol se le adiciona K_2CO_3 (395 mg, 2.86 mmol), dejando evolucoinar la reacción durante una noche. Se diluye con diclorometano y se lava con agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico anhidro, se filtra y se rota. Por último, el producto **159** se aísla por cromatografía flash con H/A=8/2 como eluyente.

Datos del compuesto **159**:

Peso = 271mg Rendimiento = 70%

1H -RMN(400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm)= 5,41 (s, 1H, Hsp²) ; 5.26 (d J=2Hz, 1H, Hsp²) ; 4.33 (dd J= 4.2 Hz J= 6.6 Hz, 1H, H2) ; 4.29 (t J= 2.3 Hz, 1H, H4) ; 4.25 (dd J= 2.3 Hz J= 6.6 Hz, 1H, H3) ; 4.15 (dd J= 3.6 Hz J= 12 Hz, 1H, H6) ; 4.12 (dd J= 4.2 Hz J= 9.6 Hz, 1H, H1) ; 4.02 (dd J= 2 Hz J= 12 Hz, 1H, H6) ; 3.78 (d J= 9.6 Hz, 1H, OH de C-1) ; 2.40 (m, 1H, H5) ; 1.45 (s, 3H) ; 1.38 (s, 3H) ; 1.35 (s, 3H) ; 1.31 (s, 3H).

^{13}C -RMN(50MHz, CDI_3) δ (ppm)= 143.3, 116.2, 108.5, 99.6, 78.1, 75.1, 73.2, 68.7, 63.7, 34.1, 29.0, 26.8, 24.5, 18.9.

$[\alpha]_D^{21} = +94.42$ (c 1.3, CHCl_3) Punto de fusión = 97-99°C

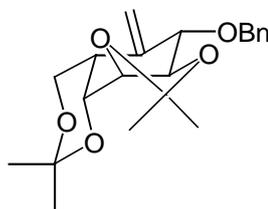
m/e= 255.1 ($\text{M}^+ - 15$), 212, 197, 182, 154, 137, 124, 107, 95, 81, 79, 67, 59.1, 53, 43.

Análisis elemental para $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_5$.

Calculado C=62.20% H=8.20%

Hallado C=62.24% H=7.98%

Síntesis de 1-O-bencil-5a-etiliden-2,3:4,6-di-O-isopropiliden-carba- β -L-carbagulopiranososa (161).



161

El compuesto **159** (270 mg, 1 mmol) es bencilado en las condiciones que para el caso de **151 Z/E**. El crudo de reacción se purifica por cromatografía flash con H/A=95/5 como eluyente.

Datos de **161**:

Peso= 288 mg

Rendimiento = 80%

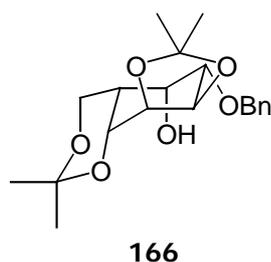
$^1\text{H-RMN}$ (300MHz, CDCl_3) δ (ppm)= 7.42-7.29 (m, 5H) ; 5.49 (s, 1H, Hsp2) ; 5.41 (s, 1H, Hsp2) ; 4.78 (d J= 12.3 Hz, 1H, CH2 del bencilo) ; 4.62 (d J= 12.3 Hz, 1H, CH2 del bencilo) ; 4.48 (d J= 2.3 Hz, 1H, H4) ; 4.13-4.06 (m, 4H, H2, H3 y 2H6) ; 3.82 (d J= 7.1 Hz, 1H, H1) ; 2.19 (m, 1H, H5) ; 1.46 (s, 3H) ; 1.36 (s, 3H) ; 1.33 (s, 6H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75MHz, CDCl_3) δ (ppm)=140.5, 138.7, 128.5(x2), 128.0(x2), 127.7, 111.6, 108.4, 99.3, 81.1, 80.6, 77.5, 71.8, 69.3, 61.0, 36.8, 29.5, 28.2, 26.3, 19.1.

$[\alpha]_D^{21} = +115.31$ (c 0.87, CHCl_3).

m/e= 361.15 ($\text{M}^+ + 1$), 360.1 (M^+), 345.1 ($\text{M}^+ - 15$), 302.1, 287.1, 272.1, 244.05, 227.05, 214.05, 211.05, 197.05, 181.0, 169.05, 153.0, 137.0, 123.0, 108.05, 92.1, 91.1, 79.1, 65.1, 59.1, 55.1, 43.1.

Síntesis de 1-O-bencil-5a- β -hidroxi-2,3:4,6-di-O-isopropiliden-carba- β -L-carbagulopiranososa (166).



El compuesto **161** (280 mg, 0.78 mmol) es sometido al proceso de ozonolisis, dando la cetona correspondiente, la cual sin purificación es sometida al procedimiento general de reducción con $\text{NaBH}_4/\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$. El producto **166** se aísla por columna en H/A=8/2 de una mezcla inseparable de cetona sin reaccionar y el alcohol de estereoquímica inversa.

Datos de **166**:

Peso= 138 mg Rendimiento = 50%

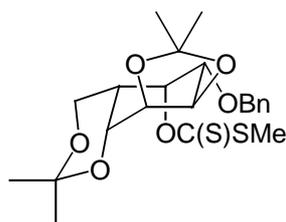
$^1\text{H-RMN}$ (300MHz, CDCl_3) δ (ppm)= 7.44-7.26 (m, 5H) ; 4.80 (s, 2H, CH_2 del bencilo) ; 4.55 (dd $J= 5.5$ Hz $J= 8$ Hz, 1H, H2) ; 4.48 (d $J= 3.2$ Hz, 1H, H4) ; 4.31-4.24 (m, 3H, H3, H5a y H6) ; 4.06 (d $J= 12.2$ Hz, 1H, H6) ; 3.28 (dd $J= 2.2$ Hz $J= 8$ Hz, 1H, H1) ; 3.21 (d $J= 2.4$ Hz, 1H, OH de C-5sa) ; 1.58 (m, 1H, H5) ; 1.52 (s, 3H) ; 1.39 (s, 3H) ; 1.38 (s, 3H) ; 1.33 (s, 3H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (50MHz, CDI_3) δ (ppm)= 138.4, 128.3(x2), 127.9(x2), 127.5, 108.1, 99.5, 79.4, 77.8, 72.4, 71.0, 67.6(x2), 63.4, 33.4, 29.3, 28.0, 26.2, 18.4.

$[\alpha]_{\text{D}}^{21} = +72.90$ (c 0.53, CHCl_3).

m/e= 349.1 ($\text{M}^+ - 15$), 306.05, 291.0, 273.0, 248.0, 231.1, 225.0, 213.0, 201.0, 185.0, 171.0, 157.0, 139.0, 124.0, 111.0, 107.0, 91.1, 83.05, 69.0, 65.05, 59.1, 43.1.

Síntesis de 1-O-bencil-2,3:4,6-di-O-isopropiliden-5a- β -O-[(metiltio)tiocarbonil]-carba- β -D-gulopiranososa (167).



167

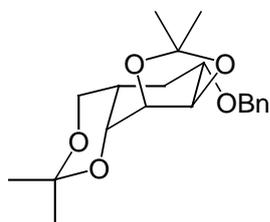
El compuesto **166** (130 mg, 0.36 mmol) es sometido a las condiciones generales de formación de un xantato, aislandose el producto por cromatografía en columna de gel de sílice en H/A=9/1.

Datos de **167**:

Peso= 130 mg Rendimiento = 80%

$^1\text{H-RMN}$ (200MHz, CDCl_3) δ (ppm)= 7.36-7.37 (m, 5H) ; 6.62 (t J= 2.6 Hz, 1H, H5a) ; 4.78 (d J= 12.5 Hz, 1H, CH₂ del bencilo) ; 4.58 (d J= 12.5 Hz, 1H, CH₂ del bencilo) ; 4.42 (m, 2H) ; 4.30 (dd J= 1.5 Hz J= 7.1 Hz, 1H) ; 4.13 (dd J= 2.5Hz J= 12.1 Hz, 1H, H6) ; 4.03 (dd J= 4.4 Hz J= 12.1 Hz, 1H, H6) ; 3.46 (dd J= 2.6 Hz J= 7.9 Hz, 1H, H1, H1) ; 2.61 (s, 3H, SMe) ; 1.89 (m, 1H, H5) ; 1.44 (s, 3H) ; 1.41 (s, 3H) ; 1.37 (s, 3H) ; 1.29 (s, 3H).

Síntesis de 1-O-bencil-2,3:4,6-di-O-isopropiliden-5a-carba- β -L-carbagulopiranososa (168).



168

El compuesto **167** (130 mg, 0.28 mmol) es sometido a las condiciones generales de desoxigenación. El producto resultante es finalmente purificado por flash con H/A=95/5 como eluyente.

Datos de **168**:

Peso=70 mg Rendimiento = 70%

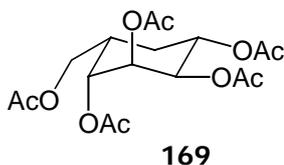
$^1\text{H-RMN}$ (300MHz, CDCl_3) δ (ppm)= 7.40-7.29 (m, 5H) ; 4.76 (d J= 12.2 Hz, 1H, CH₂ del bencilo) ; 4.69 (d J= 12.2 Hz, 1H, CH₂ del bencilo) ; 4.35 (s, 1H, H4) ; 4.16 (dd J= 5.5 Hz J= 7.7 Hz, 1H, H2) ; 4.10-4.07 (m, 2H, H3 y H6) ; 3.63 (d J= 11.8 Hz, 1H, H6) ; 3.49

(ddd $J= 4.5$ Hz $J= 7.7$ Hz $J= 12.3$ Hz, 1H, H1) ; 2.14 (c $J= 12.3$ Hz, 1H, H5a,ax) ; 1.65 (m, 2H, H5 y H5a,ec) ; 1.46 (s, 3H) ; 1.39 (s, 3H) ; 1.38 (s, 3H) ; 1.36 (s, 3H).

^{13}C -RMN(50MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})= 139.4, 128.3(\text{x}2), 127.7(\text{x}2), 127.4, 108.3, 99.0, 79.2, 78.8, 78.0, 71.2, 67.6, 63.8, 31.4, 29.6, 28.1, 27.1, 26.3, 18.5$.

$[\alpha]_{\text{D}}^{21} = +53.33$ (c 0.24, CHCl_3).

Síntesis de 1,2,3,4,6-penta-O-acetil-5a-carba- β -L-gulopiranososa (169).



70mg (0.20 mmol) del compuesto **168** son hidrogenados en las mismas condiciones que el producto **165**. El producto resultante es sometido al procedimiento general de hidrólisis de los grupos isopropiliden y subsiguiente acetilación. Finalmente, la mezcla de reacción es concentrada y se aísla el producto por columna con H/A=7/3 como eluyente.

Datos de **169**:

Peso= 54 mg

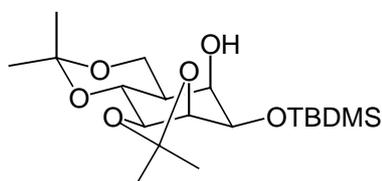
Rendimiento = 70%

^1H -RMN(400MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})= 5.38$ (m, 1H) ; 5.16 (m, 2H) ; 5.10 (m, 1H) ; 4.01 (dd $J= 8.2$ Hz $J= 11.2$ Hz, 1H, H6) ; 3.84 (dd $J= 6.4$ Hz $J= 11.2$ Hz, 1H, H6) ; 2.43 (m, 1H, H5) ; 2.13 (s, 6H) ; 2.05 (m, 1H, H5a) ; 2.04 (s, 6H) ; 1.99 (s, 3H) ; 1.58 (m, 1H, H5a).

5. PARTE EXPERIMENTAL DEL CAPÍTULO 5.

5.1. Síntesis del pentaacetato de 5a-carba-β-L-talopiranososa

Síntesis de 5a-α-hidroxi-2,3:4,6-di-O-isopropiliden-1-O-tertbutildimetilsilil-carba-β-D-manopiranososa (**149**).



149

Aplicación del procedimiento general de ozonolisis al compuesto **127 Z/E** (500 mg, 1.33 mmol), dando la correspondiente cetona, la cual sin purificación es sometida a las condiciones generales de reducción con NaBH₄/CeCl₃. Tras ello el producto es aislado por cromatografía flash utilizando H/A=8/2 como eluyente.

Datos del compuesto **149**:

Peso = 210 mg Rendimiento = 50% (en 3 etapas)

¹H-RMN(200MHz, CDCl₃) δ(ppm): 4.31 (t J= 4.7 Hz, 1H, H2) ; 4.28 (dd J= 7.8 Hz J= 11.6 Hz, 1H, H4) ; 4.17 (t J= 11.3 Hz, 1H, H6ax) ; 3.96 (dd J= 4.7 Hz J= 7.8 Hz, 1H, H3) ; 3.84 (t J= 4.7 Hz, 1H, H1) ; 3.76 (dd J= 4.9 Hz J= 11.3 Hz, 1H, H6ec) ; 3.72 (m, 1H,

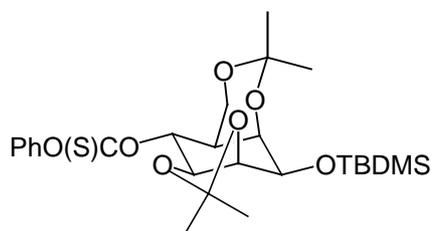
H5a) ; 2.73 (s, 1H, OH) ; 1.55 (s, 3H) ; 1.50-1.40 (m, 1H, H5) ; 1.51 (s, 3H) ; 1.41 (s, 3H) ; 1.33 (s, 3H) ; 0.91 (s, 9H) ; 0.13 (s, 3H) ; 0.12 (s, 3H).

^{13}C -RMN(75MHz, CDCl_3) δ (ppm): 109.5, 99.0, 78.4, 77.4, 70.4, 70.3, 68.8, 61.1, 37.7, 29.6, 28.7, 25.8, 25.7(x3), 19.1, 18.2, -4.6, -4.7.

$[\alpha]_D^{21} = -29.94$ (c 0.56, CHCl_3) Punto de fusión = 83-88 °C

API-ES modo + = 411.2 (M^+ +señal del sodio).

Síntesis de 4-O-[fenoxi (tiocarbonil)]-2,3:5a- β ,6-di-O-isopropiliden-1-O-tertbutildimetilsilil-carba- β -D-manopiranososa (149).



150

Este compuesto fue preparado a través de las condiciones generales de preparación de tiocarbonatos, a partir del compuesto **149** (200 mg, 0.51 mmol). Por último, se purifica el producto por cromatografía en columna, utilizando H/A=9/1.

Datos del compuesto **150**:

Peso = 189 mg Rendimiento = 70%

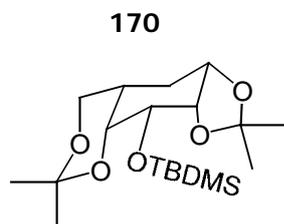
^1H -RMN(400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.43-7.10 (m, 5H) ; 6.38 (dd J= 8.2 Hz J= 11.2 Hz, 1H, H4) ; 4.32 (t J= 8.2 Hz, 1H, H3) ; 4.18 (m, 2H, H1, H2) ; 4.00 (dd J= 2.6 Hz J= 7.8 Hz,

^1H , H5a) ; 3.91 (dd $J= 9.1$ Hz $J= 11.1$ Hz, 1H, H6ax) ; 3.78 (dd $J= 5.1$ Hz $J= 11.1$ Hz, 1H, H6ec) ; 2.05 (m, 1H, H5) ; 1.40 (s, 9H) ; 1.37 (s, 3H) ; 0.96 (s, 9H) ; 0.12 (s, 3H) ; 0.11 (s, 3H).

^{13}C -RMN(50MHz, CDCl_3) δ (ppm): 195.0, 155.6, 129.6(x2), 126.4(x2), 120.6, 110.0, 99.9, 82.1, 77.2, 74.7, 69.8, 67.3, 60.0, 39.3, 27.3, 26.4, 25.9(x3), 24.4, 23.1, 18.2, -4.2, -4.5.

$[\alpha]_D^{21} = -28.28$ (c 0.59, CHCl_3)

Síntesis de 1,2:4,6-di-O-isopropiliden-3-O-tertbutildimetilsilil-5a-carba- β -L-talopiranososa (170).



Compuesto preparado acorde con el procedimiento general de desoxigenación de tiocarbonatos a partir del compuesto **150** (180 mg, 0.34 mmol). El producto, finalmente se purifica por columna flash utilizando H/A=9/1.

Datos del compuesto **170**:

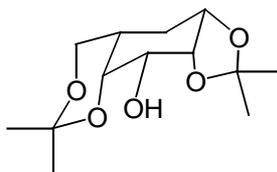
Peso = 114 mg Rendimiento = 90%

^1H -RMN(300MHz, CDCl_3) δ (ppm): 4.08 (dt $J= 6.2$ Hz $J= 10.6$ Hz, 1H, H1) ; 3.97 (dd $J= 3.8$ Hz $J= 6.2$ Hz, 1H, H2) ; 3.89 (t $J= 3.8$ Hz, 1H, H4) ; 3.84 (t $J= 3.8$ Hz, 1H, H3) ; 3.78 (dd $J= 4.0$ Hz $J= 11$ Hz, 1H, H6ec) ; 3.55 (dd $J= 6.1$ Hz $J= 11$ Hz, 1H, H6ax) ; 2.17 (c $J= 12$ Hz, 1H, H5a,ax) ; 1.60-1.48 (m, 2H, H5, H5a,ec) ; 1.56 (s, 3H) ; 1.41 (s, 3H) ; 1.40 (s, 3H) ; 1.34 (s, 3H) ; 0.93 (s, 9H) ; 0.11 (s, 6H).

^{13}C -RMN(75MHz, CDCl_3) δ (ppm): 108.9, 99.4, 75.3, 74.1, 70.9, 68.2, 63.7, 33.5, 28.7, 27.6, 26.5, 26.1(x3), 26.0, 25.1, 18.2, -4.3, -4.5.

$[\alpha]_{\text{D}}^{21} = -10.22$ (c 0.46, CHCl_3).

Síntesis de 3-O-hidroxi-1,2:4,6-di-O-isopropiliden-5a-carba- β -L-carbatalopiranososa (171).



171

A una solución del compuesto **170** (100 mg, 0.27 mmol) en 10 ml de THF se le añade Bu_4NF (208 mg, 0.81 mmol, 3 eqv.), dejando evolucionar la mezcla de reacción durante una noche. La reacción se diluye con diclorometano y se lava con agua y brine. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico anhidro, se filtra y se lleva a sequedad. Finalmente el producto se purifica por columna flash con H/A=1/1.

Datos del compuesto **171**:

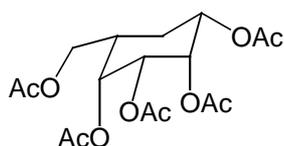
Peso = 52 mg Rendimiento = 75%

^1H -RMN(300MHz, CDCl_3) δ (ppm): 4.30 (t J= 4.6 Hz, 1H, H2) ; 4.18 (m, 2H, H1, H4) ; 4.09 (dd J= 3 Hz J= 11.6 Hz, 1H, H6) ; 3.76 (dt J= 4.6 Hz J= 10.4 Hz, 1H, H3) ; 3.60 (dd J= 2.2 Hz J= 11.6 Hz, 1H, H6) ; 2.86 (d J= 10.4 Hz, 1H, OH) ; 2.26 (td J= 10.6 Hz J= 13.3 Hz, 1H, H5a,ax) ; 1.62-1.49 (m, 1H, H5a,ec) ; 1.57 (s, 3H) ; 1.46-1.30 (m, 1H, H5) ; 1.45 (s, 3H) ; 1.43 (s, 3H) ; 1.37 (s, 3H).

^{13}C -RMN(75MHz, CDCl_3) δ (ppm): 109.1, 99.4, 74.8, 74.3, 69.2, 67.9, 64.1, 31.1, 29.5, 28.4, 26.2, 26.1, 18.9.

$[\alpha]_D^{21} = -12.9$ (c 0.4, CHCl_3).

Síntesis de 1,2,3,4,6-penta-O-acetil-5a-carba- β -L-talopiranososa (172).



172

Al compuesto **171** (50 mg, 0.19 mmol) se le aplica el procedimiento general para la hidrólisis de los grupos isopropiliden y posterior acetilación. El producto es finalmente purificado por cromatografía flash, utilizando H/A=6/4.

Datos del compuesto **172**:

Peso = 60 mg Rendimiento = 80%

^1H -RMN(500MHz, CDCl_3) δ (ppm): 5.49 (t J= 3.1 Hz, 1H, H2) ; 5.38 (t J= 2.9 Hz, 1H, H4) ; 4.39 (m, 2H, H1, H3) ; 4.05 (dd J= 8.8 Hz J= 11.1 Hz, 1H, H6ax) ; 3.91 (dd J= 6.3 Hz J= 11.1 Hz, 1H, H6ec) ; 2.20-2.10 (m, 1H, H5) ; 2.11 (s, 3H) ; 2.07 (s, 3H) ; 2.02 (s, 3H) ; 1.99 (s, 3H) ; 1.96 (s, 3H) ; 1.88 (c J= 12.5 Hz, 1H, H5a,ax) ; 1.69 (dt J= 4 Hz J= 12.5 Hz, 1H, H5a,ec).

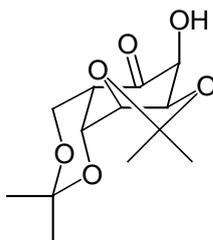
^{13}C -RMN(75MHz, CDCl_3) δ (ppm): 170.8, 170.1, 170.0, 169.8, 169.6, 69.0, 68.9, 68.7, 66.1, 63.0, 29.7, 23.5, 26.8(x2), 20.7, 20.6, 20.5.

$[\alpha]_D^{21} = +5.24$ (c 0.4, CHCl_3).

Punto de fusión = 132-138 °C

5.2 Síntesis del pentaacetato de 5a-carba- α -D-alopiranos.

Síntesis de 1-O-hidroxi-2,3:4,6-di-O-isopropiliden-5a-oxo-carba- α -L-gulopiranos (173).



173

Aplicación sobre el compuesto **130 Z/E** (270 mg, 0.78 mmol) del procedimiento general de ozonólisis, dando la cetona **173**, la cual es purificada por filtración sobre sílice, con H/A=8/2 como eluyente.

Datos de **173**:

Peso = 334 mg Rendimiento = 85%

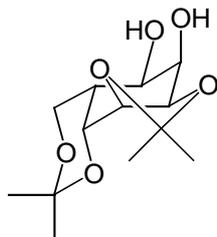
$^1\text{H-RMN}$ (200MHz, CDCl_3) δ (ppm): 4.93 (t J= 3.9 Hz, 1H, H1) ; 4.84 (dd J= 3.9 Hz J= 7.1 Hz, 1H, H2) ; 4.45 (dd J= 2.5 Hz J= 7.1 Hz, 1H, H3) ; 4.36-4.27 (m, 2H, H4 y H6) ; 4.08 (dd J= 3.4 Hz J= 11.8 Hz, 1H, H6) ; 3.49 (d J= 3.9 Hz, 1H, OH de C1) ; 2.35 (td J= 1.5 Hz J= 3.4 Hz, 1H, H5) ; 1.47 (s, 3H) ; 1.36 (s, 6H) ; 1.34 (s, 3H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (50MHz, CDCl_3) δ (ppm): 209.3, 109.5, 99.3, 76.5, 74.6, 73.7, 68.0, 61.3, 41.9, 29.4, 26.0, 23.6, 18.2.

$[\alpha]_D^{21} = +224.48$ (c 0.67 CHCl_3) Punto de fusión = 98-105 °C

API-ES modo + = 295.1 (M^+ + señal del sodio).

Síntesis de 1,5a- α -di-O-hidroxi-2,3:4,6-di-O-isopropiliden-carba- α -L-gulopiranososa (174).



174

Aplicación del procedimiento general de reducción con borohidruro sódico y $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ para el compuesto **173** (330 mg, 1.21 mmol). El compuesto es finalmente aislado por cromatografía flash con H/A=8/2.

Datos de **174**:

Peso = 246 mg. Rendimiento = 74%

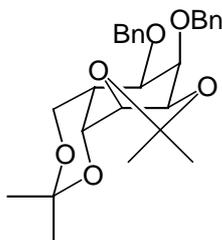
$^1\text{H-RMN}$ (200MHz, CDCl_3) δ (ppm): 4.48 (dd J= 3.3 Hz J= 6.8 Hz, 1H) ; 4.23-4.02 (m, 5H) ; 2.85 (d J= 6.7 Hz, 1H, OH) ; 2.40 (d J= 10.9 Hz, 1H, OH) ; 1.84 (m, 1H, H5) ; 1.50 (s, 3H) ; 1.45 (s, 3H) ; 1.37 (s, 3H) ; 1.33 (s, 3H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75MHz, CDCl_3) δ (ppm): 109.9, 98.9, 76.0, 75.6, 68.7, 67.6, 67.2, 62.3, 36.9, 29.5, 26.3, 24.0, 18.5.

$[\alpha]_D^{21} = +36.14$ (c 1.0 CHCl_3)

Punto de fusión = 99-104 °C

Síntesis de 1,5a- α -di-O-bencil-2,3:4,6-di-O-isopropiliden-carba- α -L-gulopiranososa (**175**).



175

Compesto **175** es sintetizado a partir de **174** (290 mg, 0.84 mg) siguiendo las condiciones previas de bencilación establecidas para el caso de **151 Z/E**. Por último, **175** se purifica por columna con H/A=95/5.

Datos de **175**:

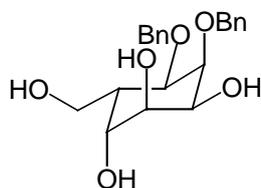
Peso = 267 mg Rendimiento = 70%

$^1\text{H-RMN}$ (200MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.40-7.35 (m, 4H) ; 7.33-7.20 (m, 6H) ; 4.78 (d J= 11.8 Hz, 1H, CH_2 del bencilo) ; 4.68 (d J= 11.8 Hz, 1H, CH_2 del bencilo) ; 4.54 (d J= 11.8 Hz, 1H, CH_2 del bencilo) ; 4.44 (d J= 11.8 Hz, 1H, CH_2 del bencilo) ; 4.43 (m, 1H) ; 4.20 (dd J= 4.8 Hz J= 6.2 Hz, 1H) ; 4.12 (dd J= 2.0 Hz J= 11.9 Hz, 1H, H6) ; 3.98-3.91 (m, 3H) ; 3.79 (dd J= 2.3 Hz J= 10.4 Hz, 1H, H5a) ; 2.25 (ddt J= 2.0 Hz J= 4.5 Hz J= 10.4 Hz, 1H, H5) ; 1.43 (s, 6H) ; 1.31 (s, 3H) ; 1.27 (s, 3H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75MHz, CDCl_3) δ (ppm): 138.8, 138.5, 128.2(x2), 128.1(x4), 127.7(x2), 127.5, 127.2, 109.1, 98.8, 76.5, 74.5, 74.4, 74.3, 73.2, 72.1, 68.2, 59.8, 39.5, 29.6, 25.7, 25.5, 18.8.

$[\alpha]_D^{21} = +112.07$ (c 1.16 CHCl_3)

Síntesis de 1,5a- α -di-O-bencil-2,3,4,6-tetra-O-hidroxi-carba- α -L-gulopiranososa (**176**).



176

Este compuesto fue preparado a partir de **175** (260 mg, 0.57 mmol) siguiendo el procedimiento general de hidrólisis de los grupos isopropiliden. El residuo final es purificado por cromatografía flash con H/A=3/7.

Datos de **176**:

Peso = 210 mg Rendimiento = 98%

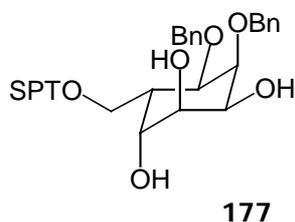
$^1\text{H-RMN}$ (300MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.36 (m, 5H) ; 7.33 (m, 5H) ; 4.94 (d J= 11.2 Hz, 1H, CH_2 del bencilo) ; 4.72 (d J= 11.6 Hz, 1H, CH_2 del bencilo) ; 4.65 (d J= 11.2 Hz, 1H, CH_2 del bencilo) ; 4.55 (d J= 11.6 Hz, 1H, CH_2 del bencilo) ; 4.21 (s, 2H) ; 4.11 (m, 1H) ; 3.08 (m, 3H) ; 3.74-3.60 (m, 3H) ; 3.08 (m, 1H) ; 2.39 (s, 1H) ; 2.25 (m, 1H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (50MHz, CDCl_3) δ (ppm): 137.7, 137.6, 128.4(x2), 128.3(x2), 127.8(x3), 127.7, 127.6(x2), 79.7, 75.7, 75.6, 74.5, 72.6, 71.9, 67.1, 61.9, 37.2.

$[\alpha]_D^{21} = +69.48$ (c 1.06 CHCl_3).

m/e = 284.2, 283.2, 177.1, 159.1, 141.1, 123.1, 107.1, 91.1, 79.1, 65.1, 47.1, 39.1.

Síntesis de **1,5a- α -di-O-bencil-2,3,4-tri-O-hidroxi-6-O-tertbutildifenilsilil-carba- α -L-gulopiranos (177).**



210 mg de **176** (0.56 mmol) disueltos en 21 ml de DMF, y a temperatura ambiente, se le añade imidazol (50 mg, 0.73 mmol), cloruro de tert-butildifenilsililo (170 mg, 0.62 mmol) y cantidad catalítica de DMAP, dejando evolucionar la reacción durante una noche. Tras ello se diluye con éter, se lava con agua, se seca sobre Na₂SO₄ anh., se filtra y se elimina el disolvente. Por último se realiza una columna flash, utilizando H/A = 1/1, aislando 258.8 mg del producto **177**, y 13.5 mg. de material de partida.

Datos de **177**:

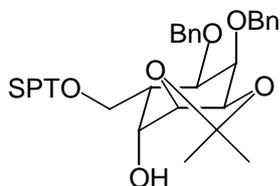
Rendimiento corregido = 70%

¹H-RMN(300MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.66-7.62 (m, 5H) ; 7.42-7.36 (m, 5H) ; 7.25-7.19 (m, 10H) ; 4.87 (d J= 11.1 Hz, 1H, CH₂ del bencilo) ; 4.71 (d J= 11.3 Hz, 1H, CH₂ del bencilo) ; 4.59 (d J= 11.1 Hz, 1H, CH₂ del bencilo) ; 4.50 (d J= 11.3 Hz, 1H, CH₂ del bencilo) ; 4.37-4.27 (m, 3H) ; 4.07-3.98 (m, 4H) ; 3.85 (m, 1H) ; 3.48 (m, 1H) ; 2.83 (m, 1H) ; 2.27 (m, 1H) ; 1.09 (s, 9H).

¹³C-RMN(50MHz, CDCl₃) δ (ppm): 137.7, 135.5, 135.4, 132.1, 131.8, 129.9, 128.4(x2), 128.3(x2), 127.8(x4), 127.7(x4), 127.5, 127.3, 80.0, 75.1, 74.9, 73.9(x2), 71.8, 67.3, 63.7, 36.9, 26.7(x3), 18.9.

$[\alpha]_D^{21} = +31.46$ (c 1.07 CHCl_3).

Síntesis de 1,5a- α -di-O-bencil-4-O-hidroxi-2,3-O-isopropiliden-6-O-tertbutildifenilsilil-carba- α -L-gulopiranososa (178).



178

A una solución del compuesto **177** (240 mg, 0.64 mmol) en DMF se añade imidazol (56 mg, 0.83 mmol) y cloruro de tert-butildifenilsililo (194 mg, 0.64 mmol) dejando la mezcla de reacción evolucionar a temperatura ambiente durante 12 horas. Tras ello, el crudo de reacción con éter y es lavado con agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico anhidro y se lleva a sequedad, siendo finalmente purificado por cromatografía flash con H/A = 9/1.

Datos de **178**:

Peso = 152 mg. Rendimiento = 57%

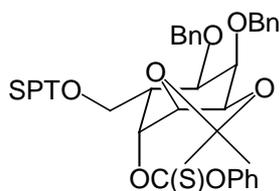
$^1\text{H-RMN}$ (300MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.80-7.60 (m, 6H) ; 7.48-7.34 (m, 6H) ; 7.33-7.22 (m, 6H) ; 7.18-7.13 (m, 2H) ; 4.83 (d J= 12.1 Hz, 2H, CH_2 del bencilo) ; 4.68 (d J= 12.1 Hz, 2H, CH_2 del bencilo) ; 4.58 (d J= 11.6 Hz, 2H, CH_2 del bencilo) ; 4.45 (td J= 2.8 Hz J= 4.7 Hz, 1H, H4) ; 4.37 (dd J= 3.6 Hz J= 7.0 Hz, 1H, H2) ; 4.28 (dd J= 4.7 Hz J= 7.0 Hz, 1H, H3) ; 4.27 (d J= 11.6 Hz, 2H, CH_2 del bencilo) ; 4.15 (t J= 3.6 Hz, 1H, H1) ; 3.99 (d J= 3.0 Hz, 1H, H6) ; 3.98 (d J= 3.0 Hz, 1H, H6) ; 3.84 (dd J= 3.6 Hz J= 8.3 Hz, 1H, H5a) ; 3.54 (d J= 2.8 Hz, 1H, OH de C4) ; 2.38 (ddt J= 3.0 Hz J= 4.7 Hz J= 8.3 Hz, 1H, H5) ; 1.50 (s, 3H) ; 1.37 (s, 3H) ; 1.05 (s, 9H).

^{13}C -RMN(75MHz, CDCl_3) δ (ppm): 138.8, 138.6, 135.7, 135.6, 132.5, 132.4, 130.0, 129.9, 128.2(x3), 127.9(x3), 127.8(x2), 127.7(x2), 127.4(x2), 127.3(x2), 127.2(x2), 109.5, 77.9, 74.6, 74.4, 74.2, 73.6, 72.1, 71.2, 63.5, 41.2, 26.1(x3), 26.4, 24.8, 19.1.

$[\alpha]_{\text{D}}^{21} = +27.24$ (c 0.58 CHCl_3).

m/e = 637.1 (M+-15), 595.3, 577.4, 503.2, 483.2, 429.2, 397.2, 379.2, 351.1, 337.1, 323.1, 291.1, 277.1, 261.1, 245.1, 231.1, 215.1, 199.1, 181.1, 167.1, 135.1, 91.1, 77.1, 59.1.

Síntesis de 1,5a- α -di-O-bencil--4-O-[(feniltio) tiocarbonil]-2,3-O-isopropiliden-6-O-tertbutildifenilsilil-carba- α -L-gulopiranososa (179).



179

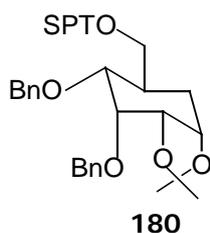
Este producto se prepara acorde con el procedimiento general de formación de tiocarbonatos, a partir del compuesto **178** (152 mg, 0.23 mmol). El crudo se purifica por cromatografía en columna, utilizando H/A = 95/5.

Datos de **179**:

Peso = 143 mg Rendimiento = 78%

$^1\text{H-RMN}$ (200MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.77-7.65 (m, 4H) ; 7.44-7.03 (m, 21H) ; 6.09 (t J= 8.1 Hz, 1H, H4) ; 4.89 (d J= 12.5 Hz, 2H, CH_2 del bencilo) ; 4.82 (m, 1H) ; 4.74 (d J= 12.5 Hz, 2H, CH_2 del bencilo) ; 4.44 (d J= 11.5 Hz, 2H, CH_2 del bencilo) ; 4.38 (m, 1H) ; 4.31 (d J= 11.5 Hz, 2H, CH_2 del bencilo) ; 4.20 (t J= 2.8 Hz, 1H) ; 3.83 (m, 2H) ; 3.66 (dd J= 3.4 Hz J= 10.7 Hz, 1H, H6) ; 2.93 (m, 1H, H5) ; 1.55 (s, 3H) ; 1.40 (s, 3H) ; 1.05 (s, 9H).

Síntesis de 3,4-di-O-bencil-1,2-O-isopropiliden-6-O-tertbutildifenilsilil-5a-carba- α -D-alopiranos (180).



Al compuesto **179** (140 mg, 0.18 mmol) se le aplican las condiciones generales de desoxigenación de tiocarbonatos. El crudo, finalmente se purifica por columna utilizando H/A=95/5.

Datos de **180**:

Peso = 85 mg Rendimiento = 75%

$^1\text{H-RMN}$ (300MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.65-7.61 (m, 4H) ; 7.44-7.19 (m, 11H) ; 4.84 (d J= 12.1 Hz, 2H, CH_2 del bencilo) ; 4.72 (d J= 12.1 Hz, 2H, CH_2 del bencilo) ; 4.54 (d J= 11.7 Hz, 2H, CH_2 del bencilo) ; 4.44 (dt J= 5.5 Hz J= 6.5 Hz, 1H, H1) ; 4.37 (d J= 11.7 Hz, 2H, CH_2 del bencilo) ; 4.18 (dd J= 4.3 Hz J= 6.5 Hz, 1H, H2) ; 3.96 (dd J= 2.4 Hz J= 4.3 Hz, 1H, H3) ; 3.89 (dd J= 3.9 Hz J= 9.9 Hz, 1H, H6) ; 3.62 (dd J= 2.8 Hz J= 9.9 Hz, 1H, H6) ; 3.47 (dd J= 2.4 Hz J= 8.7 Hz, 1H, H4) ; 2.38 (m, 1H, H5) ; 2.17 (dt J= 5.5 Hz J=

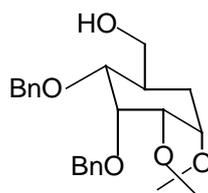
14.6 Hz, 1H, H5a,ec) ; 1.94 (ddd J= 5.5 Hz J= 8.7 Hz J= 14.6 Hz, 1H, H5a,ax) ; 1.51 (s, 3H) ; 1.37 (s, 3H) ; 1.05 (s, 9H).

^{13}C -RMN(100MHz, CDCl_3) δ (ppm): 138.9, 138.6, 135.6(x4), 133.4, 129.6(x2), 128.2(x2), 128.1(x2), 127.7(x2), 127.6(x4), 127.4(x3), 127.3, 127.2, 108.0, 76.9, 75.6, 74.3, 73.7, 72.7, 71.5, 64.6, 35.6, 28.2, 26.9(x3), 26.2, 25.1, 19.2.

$[\alpha]_{\text{D}}^{21} = +50.55$ (c 0.63 CHCl_3).

m/e = 636.4 (M^+), 621.4 (M^+-15), 579.3, 487.2, 467.2, 411.2, 353.1, 303.1, 263.1, 247.1, 233.1, 219.1, 199.1, 181.1, 167.1, 135.1, 105.1, 91.1.

Síntesis de 3,4-di-O-bencil-6-O-hidroxi-1,2-O-isopropiliden-5a-carba- α -D-alopiranos (181).



181

Des-sililación del compuesto **180** (84 mg, 0.13 mmol) se lleva a cabo de la misma manera que para el compuesto **171**. Por último, el producto **181** se purifica por cromatografía flash con H/A = 7/3 como eluyente.

Datos de **181**:

Peso = 45 mg

Rendimiento = 86%

$^1\text{H-RMN}$ (300MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.45-7.40 (m, 3H) ; 7.33-7.25 (m, 7H) ; 4.88 (d J= 12.0 Hz, 2H, CH_2 del bencilo) ; 4.72 (d J= 12.0 Hz, 2H, CH_2 del bencilo) ; 4.54 (d J= 11.7 Hz, 2H, CH_2 del bencilo) ; 4.29 (d J= 11.7 Hz, 2H, CH_2 del bencilo) ; 4.27 (m, 1H, H1) ; 4.09 (t J= 5.1 Hz, 1H, H2) ; 3.96 (dd J= 2.2 Hz J= 5.1 Hz, 1H, H3) ; 3.68 (dd J= 3.4 Hz J= 10.7 Hz, 1H, H6ec) ; 3.54 (dd J= 6.2 Hz J= 10.7 Hz, 1H, H6ax) ; 3.23 (dd J= 2.2 Hz J= 10 Hz, 1H, H4) ; 2.53 (m, 1H, H5) ; 2.11 (ddd J= 3 Hz J= 5.2 Hz J= 15.0 Hz, 1H, H5a,ec) ; 1.51 (ddd J= 5.2 Hz J= 11.1 Hz J= 15.0 Hz, 1H, H5a,ax) ; 1.50 (s, 3H) ; 1.36 (s, 3H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (100MHz, CDCl_3) δ (ppm): 138.8, 138.7, 128.5(x2), 128.1(x2), 128.0(x2), 127.9, 127.8(x2), 127.3, 109.2, 80.2, 75.7, 74.3, 73.3, 72.2, 70.9, 65.6, 35.6, 27.6, 26.0, 25.5.

$[\alpha]_D^{21} = +120.87$ (c 0.8 CHCl_3)

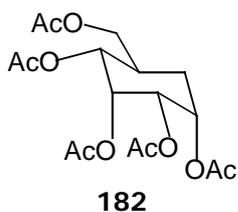
Punto de fusión = 58-60 °C

m/e = 398.2 (M^+), 383.2 (M^+-15), 308.1, 307.1, 249.1, 201.1, 185.1, 184.1, 181.1, 169.1, 167.1, 157, 149.1, 148.1, 143.0, 125.0, 107.0, 97.0, 92.0, 91.1, 79.0, 65.0, 55.0, 43.0.

Análisis elemental para $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{O}_5$:

Calculado	C=72.32%	H=7.59%
Hallado	C=72.07%	H=7.82%

Síntesis de 1,2,3,4,6-penta-O-acetil-5a-carba- α -D-alopiranososa (182).



El compuesto **181** (45 mg, 0.11 mmol) fue hidrogenado en las mismas condiciones que el compuesto **165**, dando un residuo que es sometido al procedimiento general de hidrólisis de los grupos isopropiliden y posterior acetilación. Por último se elimina el disolvente y el producto se purifica por cromatografía flash utilizando H/A=7/3 como eluyente.

Datos de **182**:

Peso = 44 mg Rendimiento = 86%

$^1\text{H-RMN}$ (300MHz, CDCl_3) δ (ppm): 5.54 (t J= 3.1 Hz, 1H, H3) ; 5.38 (m, 1H, H1) ; 4.96 (t J= 3.1 Hz, 1H, H2) ; 4.89 (dd J= 3.1 Hz J= 11.3 Hz, 1H, H4) ; 4.18 (dd J= 4.7 Hz J= 11.3 Hz, 1H, H6) ; 4.00 (dd J= 2.9 Hz J= 11.3 Hz, 1H, H6) ; 2.56 (m, 1H, H5) ; 2.14 (s, 3H) ; 2.11 (s, 3H) ; 2.10 (s, 3H) ; 2.02 (s, 3H) ; 2.01 (m, 1H, H5a,ax) ; 2.00 (s, 3H) ; 1.71 (td J= 3 Hz J= 14 Hz, 1H, H5a,ec).

$^{13}\text{C-RMN}$ (300MHz, CDCl_3) δ (ppm): 170.8, 170.1, 170.0, 169.7, 169.6, 69.3, 68.9, 68.5, 67.1, 63.0, 30.7, 29.3, 20.9, 20.8, 20.7, 20.6, 20.5.

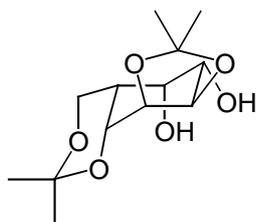
$[\alpha]_{\text{D}}^{21} = +31.91$ (c 0.98 CHCl_3)

Punto de fusión = 96-98 °C

m/e = 244.0, 227.0, 226.0, 208.0, 184.0, 166.0, 153.0, 142.0, 141.0, 128.0, 125.0, 124.0, 111.0, 107.0, 96.0, 95.0, 83.9, 79.0, 69.0, 55.1, 43.0.

5.3 Síntesis del pentaacetato de 5a-carba- α -D-galactopiranososa.

Síntesis de **1,5a- β -di-O-hidroxi-2,3:4,6-di-O-isopropiliden-carba- β -L-gulopiranososa (183)**.

**183**

El compuesto **159** (270 mg, 1 mmol) es sometido al procedimiento general de ozonolisis, generando la cetona correspondiente, que sin purificación es sometido a las condiciones generales de reducción con $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ y NaBH_4 . Finalmente el crudo de reacción, es sometido a una cromatografía flash con H/A=6/4 como eluyente.

Datos de **183**.

Peso = 205 mg Rendimiento = 75%

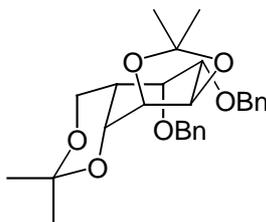
$^1\text{H-RMN}$ (300MHz, CDCl_3) δ (ppm)= 4.49 (m, 1H) ; 4.34 (dd J= 5.8 Hz J= 7 Hz, 1H, H2) ; 4.29-4.21 (m, 2H) ; 4.18-4.12 (m, 2H) ; 3.58 (ddd J= 3.3 Hz J= 7 Hz J= 9.7 Hz, 1H, H1) ; 3.18 (d J= 5.2 Hz, 1H, OH de C-5a) ; 2.84 (d J= 9.7 Hz, 1H, OH de C-1) ; 1.77 (m, 1H, H5) ; 1.52 (s, 3H) ; 1.48 (s, 3H) ; 1.39 (s, 3H) ; 1.37(s, 3H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75MHz, CDCl_3) δ (ppm)= 108.6, 99.8, 77.3, 77.1, 73.7, 73.5, 68.0, 62.9, 33.3, 29.6, 28.1, 25.9, 18.5.

$[\alpha]_D^{21} = +56.9$ (c 1.4, CHCl_3)

m/e= 259.2 ($\text{M}^+ - 15$), 216.1, 201.1, 183.1, 169.1, 159.1, 158.1, 141.1, 131.1, 129.1, 123.1, 111.1, 99.1, 95.1, 85.1, 83.1, 81.1, 73.1, 67.1, 59.1, 57.1, 55.1, 43.1.

Síntesis de 1,5a-β-di-O-bencil-2,3:4,6-di-O-isopropiliden-carba-β-L-gulopiranososa (184).



184

Una solución del compuesto **183** (205 mg, 0.75 mmol) en 25 ml de THF a 0°C, se le añade NaH (120 mg 60%, 3 mmol), tras lo que se vuelve a dejar a temperatura ambiente. 30 min. después se añaden cantidad catalítica de ioduro de tetrabutilamonio y bromuro de bencilo (0.26 ml, 2.25 mmol). 6 horas después se añaden 0.7 equiv. de bromuro de bencilo y 12 horas después la reacción concluye. Se diluye con éter y se lava con agua. La fase orgánica se seca, se filtra y se rota. Finalmente, el producto se purifica por cromatografía flash con H/A= 9/1 como eluyente.

Datos de **184**.

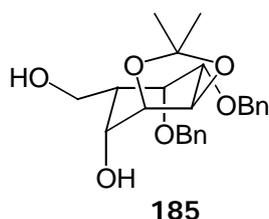
Peso = 245 mg Rendimiento = 72%

¹H-RMN(300MHz, CDCl₃) δ(ppm)= 7.41-7.27 (m, 10H) ; 4.85 (d J= 11.9 Hz, 1H, CH₂ del bencilo) ; 4.77 (d J= 11.9 Hz, 1H, CH₂ del bencilo) ; 4.65 (d J= 11.9 Hz, 2H, CH₂ del bencilo) ; 4.57 (t J= 6.6 Hz, 1H, H2) ; 4.46 (dd J= 4.5 Hz J= 6.6 Hz, 1H, H1) ; 4.14 (dd J= 4.5 Hz J= 7.6 Hz, 1H, H5a) ; 3.98 (t J= 9.8 Hz, 1H, H6) ; 3.83 (m, 1H, H4) ; 3.71 (dd J= 6 Hz J= 9.8 Hz, 1H, H6) ; 3.49 (d J= 6.6 Hz, 1H, H3) ; 2.11 (m, 1H, H5) ; 1.42 (s, 3H) ; 1.40 (s, 3H) ; 1.36 (s, 3H) ; 1.34 (s, 3H).

^{13}C -RMN(50MHz, CDCl_3) δ (ppm)= 138.7, 138.6, 128.1, 128.0(x2), 127.5(x2), 127.4(x2), 127.3(x2), 127.2, 108.0, 99.6, 81.5, 77.7, 77.1, 75.9, 73.3, 71.6, 68.5, 59.4, 37.9, 27.6, 26.7, 25.1, 22.7.

$[\alpha]_D^{21} = -2.0$ (c 0.35, CHCl_3)

Síntesis de 1,5a- β -di-O-bencil-4,6-di-O-hidroxi-2,3-O-isopropilidencarba- β -L-gulopiranososa (185).



A una solución de **184** (245 mg, 0.54 mmol) en 12 ml de diclorometano, se le adiciona cantidad catalítica de PPTS a temperatura ambiente. 48 horas después se añaden más PPTS y 48 horas después concluye. Se adiciona trietilamina hasta un pH básico, y se elimina el disolvente a vacío. Por último, el producto **185** se aísla por cromatografía flash con H/A=6/4 como eluyente.

Datos de **185**.

Peso = 190 mg Rendimiento = 85%

^1H -RMN(300MHz, CDCl_3) δ (ppm)= 7.44-7.29 (m, 10H) ; 4.98 (d J= 11.3 Hz, 1H, CH_2 del bencilo) ; 4.86 (d J= 12.3 Hz, 1H, CH_2 del bencilo) ; 4.75 (d J= 12.3 Hz, 1H, CH_2 del bencilo) ; 4.61 (d J= 11.3 Hz, 1H, CH_2 del bencilo) ; 4.54 (dd J= 5.4 Hz J= 7.7 Hz, 1H, H2) ; 4.39 (dd J= 2.2 Hz J= 5.4 Hz, 1H, H3) ; 4.18 (s, 1H, H5a) ; 4.09 (m, 1H, H4) ; 3.87-3.81 (m, 3H, OH de C-4 y 2H6) ; 3.49 (dd J= 2.3 Hz J= 7.7 Hz, 1H, H1) ; 1.95 (td

$J = 1.5$ Hz $J = 3.5$ Hz $J = 8$ Hz, 1H, H5) ; 1.59 (s, 1H, OH de C-6) ; 1.38 (s, 3H) ; 1.36 (s, 3H).

^{13}C -RMN(75MHz, CDCl_3) δ (ppm)= 138.2, 137.6, 128.4(x2), 128.2(x2), 128.1(x2), 128.0, 127.5(x3), 108.6, 81.6, 79.2, 77.3, 76.8, 74.9, 71.9, 68.8, 60.3, 41.4, 28.1, 26.2.

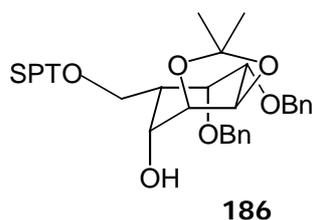
$[\alpha]_D^{21} = +42.82$ (c 0.35, CHCl_3) Punto de fusión = 87-89°C

m/e= 399.2 ($\text{M}^+ - 15$), 365.2, 324.2, 323.2, 265.1, 247.1, 229.1, 217.1, 201.2, 199.1, 185.1, 159.1, 141.1, 123.1, 107.1, 91.2, 83.1, 73.1, 65.1, 55.1, 43.1.

Análisis elemental para $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{O}_6$.

Calculado	C=69.54%	H=7.30%
Hallado	C=69.83%	H=7.58%

Síntesis de 1,5a- β -di-O-bencil-4-O-hidroxi-2,3-O-isopropiliden-6-O-tertbutildifenilsilil-carba- β -L-gulopiranososa (186).



El producto **185** (190 mg, 0.46 mmol) es transformado en **186**, siguiendo el mismo procedimiento que para la obtención de **y**. El crudo resultante se purifica por cromatografía en columna con H/A=9/1 como eluyente aislando el compuesto **186**.

Datos de **186**:

Peso = 269 mg

Rendimiento = 90%

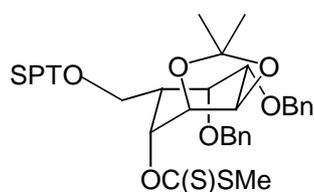
$^1\text{H-RMN}(200\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$ $\delta(\text{ppm}) = 7.68-7.61$ (m, 4H) ; $7.43-7.17$ (m, 16H) ; 4.97 (d J= 11 Hz, 1H, CH_2 del bencilo) ; 4.85 (d J= 12.5 Hz, 1H, CH_2 del bencilo) ; 4.74 (d J= 12.5 Hz, 1H, CH_2 del bencilo) ; 4.50 (dd J= 5.3 Hz J= 8 Hz, 1H, H2) ; 4.43 (d J= 11 Hz, 1H, CH_2 del bencilo) ; $4.34-4.30$ (m, 2H, H3 y H5a) ; 4.00 (d J= 10.2 Hz, 1H, H6) ; 3.99 (m, 1H, H4) ; 3.79 (dd J= 6.6 Hz J= 10.2 Hz, 1H, H6) ; 3.41 (dd J= 2.2 Hz J= 8 Hz, 1H, H1) ; 1.90 (m, 1H, H5) ; 1.57 (s, 1H, OH de C-4) ; 1.36 (s, 6H) ; 1.07 (s, 9H).

$^{13}\text{C-RMN}(50\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$ $\delta(\text{ppm}) = 138.3, 137.8, 135.4(\text{x}4), 133.3, 133.2, 129.6(\text{x}2), 128.4(\text{x}2), 128.3(\text{x}2), 127.8(\text{x}3), 127.7(\text{x}2), 127.6(\text{x}2), 127.5(\text{x}3), 108.6, 81.5, 79.5, 77.4, 77.3, 75.2, 71.7, 68.7, 61.5, 41.7, 28.2, 26.9(\text{x}3), 26.3, 19.1.$

$[\alpha]_D^{21} = +55.06$ (c 0.83, CHCl_3)

m/e= 503.2, 459.1, 445.1, 429.1, 425.2, 399.1, 397.1, 369.1, 367.1, 351.1, 339.1, 319.1, 305.1, 291.1, 289.1, 277, 261.1, 247, 233.1, 219, 199.1, 181.1, 161.1, 153, 135.1, 121.1, 105.1, 91.1, 77.1, 57.1, 43.1.

Síntesis de 1,5a- β -di-O-bencil-2,3-O-isopropiliden-6-O-tertbutildifenilsilil-4-O-[(metiltio) tiocarbonil]-carba- β -L-gulopiranososa (187).



187

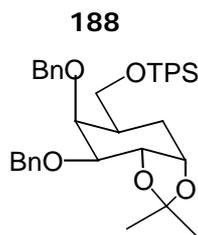
El compuesto **186** (265 mg, 0.41 mmol) es sometido al procedimiento general de formación de xantatos. El producto finalmente, se cromatografía en columna flash H/A=95/5 como eluyente.

Datos de **187**:

Peso = 271 mg Rendimiento = 90%

$^1\text{H-RMN}$ (300MHz, CDCl_3) δ (ppm)= 7.63-7.60 (m, 4H) ; 7.43-7.25 (m, 16H) ; 6.08 (dd J= 2.9 Hz J= 5 Hz, 1H, H4) ; 5.00 (d J= 11.2 Hz, 1H, CH_2 del bencilo) ; 4.85 (d J= 12.3 Hz, 1H, CH_2 del bencilo) ; 4.76 (d J= 12.3 Hz, 1H, CH_2 del bencilo) ; 4.51-4.39 (m, 3H, H2, H3 y CH_2 del bencilo) ; 4.10 (s, 1H, H5a) ; 3.78 (d J= 7.4 Hz, 2H, 2H6) ; 3.52 (d J= 7.7 Hz, 1H, H1) ; 2.33 (m, 1H, H5) ; 2.15 (s, 3H, SCH_3) ; 1.41 (s, 3H) ; 1.36 (s, 3H) ; 1.04 (s, 9H).

Síntesis de 3,4-di-O-bencil-1,2-O-isopropiliden-6-O-tertbutildifenilsilil-5a-carba- α -D-galactopiranososa (188).



El compuesto **187** (270 mg, 0.36 mmol) es sometido a las condiciones generales de desoxigenación. El producto finalmente se acaba purificando por cromatografía flash, con H/A=95/5 como eluyente.

Datos de **188**:

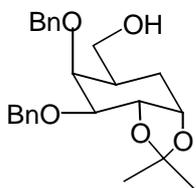
Peso = 178 mg Rendimiento = 77%

$^1\text{H-RMN}$ (300MHz, CDCl_3) δ (ppm)= 7.65-7.61 (m, 4H) ; 7.42-7.27 (m, 16H) ; 5.01 (d J= 11.2 Hz, 1H, CH_2 del bencilo) ; 4.85 (d J= 12.5 Hz, 1H, CH_2 del bencilo) ; 4.76 (d J= 12.5 Hz, 1H, CH_2 del bencilo) ; 4.45 (d J= 11.2 Hz, 1H, CH_2 del bencilo) ; 4.32 (m, 2H, H1 y H2) ; 4.21 (d J= 1.5 Hz, 1H, H4) ; 3.65 (t J= 9.5 Hz, 1H, H6) ; 3.52 (dd J= 5.6 Hz J= 9.5 Hz, 1H, H6) ; 3.43 (d J= 7.7 Hz, 1H, H3) ; 2.15 (m, 1H, H5) ; 1.78-1.60 (m, 2H, H5a,ax y H5a,ec) ; 1.40 (s, 3H) ; 1.35 (s, 3H) ; 1.06 (s, 9H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75MHz, CDI_3) δ (ppm)= 139.4, 138.8, 135.5(x3), 133.5, 129.6(x2), 128.3(x2), 128.1(x2), 127.7(x3), 127.6(x2), 127.5(x2), 127.4(x2), 127.3(x2), 127.2, 108.0, 82.0, 79.0, 74.7, 74.2, 74.1, 71.5, 64.1, 38.3, 28.3, 26.9(x3), 26.8, 26.4, 19.2.

m/e= 635.3 (M^+-1), 577.8, 577.2, 501.2, 488.2, 487.2, 471.2, 431.15, 429.15, 411.15, 409.15, 381.2, 365.15, 361.2, 353.1, 335.1, 323.1, 303.1, 289.1, 263.1, 261.1, 245.1, 231.1, 229.1, 199.1, 181.1, 167.1, 135.1, 91.15.

Síntesis de 3,4-di-O-bencil-6-O-hidroxi-1,2-O-isopropiliden-5a-carba- α -D-galactopiranososa (**189**).



189

El compuesto **188** (170 mg, 0.27 mmol) es des-sililado de la misma manera que en el caso del producto **180**. El crudo de reacción se somete a una cromatografía flash con H/A=7/3 como eluyente.

Datos de **189**:

Peso = 74 mg Rendimiento = 70%

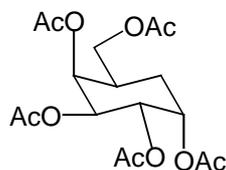
$^1\text{H-RMN}$ (300MHz, CDCl_3) δ (ppm)= 7.43-7.27 (m, 10H) ; 4.99 (d J= 11.6 Hz, 1H, CH_2 del bencilo) ; 4.84 (d J= 12.2 Hz, 1H, CH_2 del bencilo) ; 4.75 (d J= 12.2 Hz, 1H, CH_2 del bencilo) ; 4.63 (d J= 11.6 Hz, 1H, CH_2 del bencilo) ; 4.36 (m, 2H, H1 y H2) ; 4.07 (s, 1H, H4) ; 3.58 (m, 2H, 2H6) ; 3.47 (dd J= 2.2 Hz J= 7.3 Hz, 1H, H3) ; 1.99-1.78 (m, 3H, H5, H5a,ax y H5a,ec) ; 1.37 (s, 6H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (50MHz, CDI_3) δ (ppm)= 138.9, 138.8, 128.4(x2), 128.3(x3), 128.0, 127.6(x3), 127.4, 108.2, 82.3, 78.8, 75.4, 74.1, 73.8, 72.0, 64.1, 37.6, 28.2, 26.3, 24.3.

$[\alpha]_{\text{D}}^{21} = +46.39$ (c 0.73, CHCl_3)

m/e= 383.15 (M^+-15), 309.1, 308.1, 307.1, 289.1, 249.05, 201.05, 183.0, 181.05, 169.0, 143.0, 125.15, 107.0, 91.1, 79.1, 65.1, 59.1, 43.1.

Síntesis de 1,2,3,4,6-penta-O-acetil-5a-carba- α -D-galactopiranososa (190).



190

70mg (0.17mmol) del compuesto **189** son hidrogenados en las mismas condiciones que el producto **164**. El producto resultante es sometido al procedimiento general de hidrólisis del grupo isopropiliden y subsiguiente acetilación. Finalmente, la mezcla de reacción es concentrada y se aísla el producto por columna con H/A=7/3 como eluyente.

Datos de **190**:

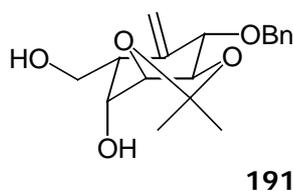
Peso = 47 mg Rendimiento = 70%

$^1\text{H-RMN}$ (300MHz, CDCl_3) δ (ppm)= 5.57 (t J= 2.3 Hz, 1H, H4) ; 5.51 (m, 1H, H1) ; 5.23 (dd J= 2.3 Hz J= 10.8 Hz, 1H, H3) ; 5.17 (dd J= 2.7 Hz J= 10.8 Hz, 1H, H2) ; 3.96 (t J= 10.4 Hz, 1H, H6) ; 3.88 (dd J= 6.1 Hz J= 10.4 Hz, 1H, H6) ; 2.47 (m, 1H, H5) ; 2.11 (s, 6H) ; 2.04 (s, 3H) ; 2.01 (s, 3H) ; 1.99 (s, 3H) ; 1.79-1.75 (m, 2H, H5a,ax y H5a,ec).

$[\alpha]_D^{21} = +35.84$ (c 0.36, CHCl_3)

5.4. Síntesis del pentaacetato de 5a-carba- α -D-glucopiranos.

Síntesis de 1-O-bencil-5a-etiliden-4,6-di-O-hidroxi-2,3-O-isopropiliden-carba- β -L-gulopiranos (191).



El compuesto **161** (592 mg, 1.66 mmol) es sometido a las mismas condiciones de reacción que el compuesto **184**, aunque tras cuatro días de reacción, ésta no finaliza proporcionando 170mg del producto **191** (72% de rendimiento corregido) y 326 mg del producto de partida sin reaccionar.

Datos de **191**:

$^1\text{H-RMN}(200\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$ $\delta(\text{ppm}) = 7.32$ (m, 5H) ; 5.41 (s, 1H, Hsp²) ; 5.34 (s, 1H, Hsp²) ; 4.69 (d J= 11.7 Hz, 1H, CH₂ del bencilo) ; 4.49 (m, 2H) ; 4.43 (d J= 11.7 Hz, 1H, CH₂ del bencilo) ; 4.13-3.95 (m, 4H) ; 2.86 (m, 1H, H5) ; 2.53 (s, 1H, OH) ; 1.65 (s, 1H, OH) ; 1.36 (s, 3H) ; 1.33 (s, 3H).

$^{13}\text{C-RMN}(50\text{MHz}, \text{CDI}_3)$ $\delta(\text{ppm}) = 139.4, 136.7, 128.6(\text{x}2), 128.0(\text{x}2), 119.3(\text{x}2), 108.8, 80.2, 76.3(\text{x}2), 70.6, 69.3, 64.0, 41.5, 26.5, 24.4.$

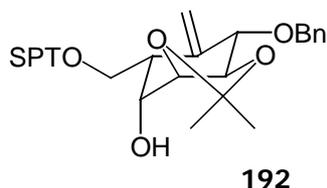
$[\alpha]_{\text{D}}^{21} = +87.68$ (c 0.62, CHCl_3)

m/e= 302.1, 245.0, 244.0, 277.0, 215.05, 198.0, 197.0, 171.1, 154.0, 153.0, 138.0, 125.0, 123.0, 108.0, 107.0, 92.1, 91.1, 79.1, 77.1, 65.1, 59.1, 55.1, 43.1.

Análisis elemental para $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_5$:

Calculado	C=67.48%	H=7.55%
Hallado	C=67.24%	H=7.67%

Síntesis de 1-O-bencil-5a-etiliden-4-O-hidroxi-2,3-O-isopropiliden-6-O-tertbutildifenilsilil-carba- β -L-gulopiranososa (192).



El compuesto **191** (150 mg, 0.47 mmol) es sililado bajo las mismas condiciones que el compuesto **176**. El crudo resultante se purifica por cromatografía en columna con H/A=9/1 como eluyente aislando el compuesto **192**.

Datos **192**:

Peso = 235 mg Rendimiento = 90%

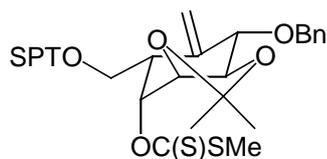
$^1\text{H-RMN}$ (200MHz, CDCl_3) δ (ppm)= 7.75-7.69 (m, 4H) ; 7.41-7.29 (m, 11H) ; 5.26 (s, 1H, Hsp²) ; 5.23 (s, 1H, Hsp²) ; 4.56 (d J= 11.5 Hz, 1H, CH₂ del bencilo) ; 4.48 (dd J= 3.1 Hz J= 6.6 Hz, 1H, H3) ; 4.39 (m, 2H, H2 y 1H de CH₂ del bencilo) ; 4.27 (dt J= 3.1 Hz J= 10.5 Hz, 1H, H4) ; 4.05 (dd J= 8.4 Hz J= 9.7 Hz, 1H, H6) ; 3.85 (m, 2H, H1 y H6) ; 3.67 (d J= 10.5 Hz, 1H, OH de C-4) ; 2.86 (m, 1H, H5) ; 1.37 (s, 3H) ; 1.35 (s, 3H) ; 1.07 (s, 9H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (50MHz, CDI_3) δ (ppm)= 140.2, 135.8(x3), 135.7(x3), 133.7, 133.6, 129.7(x2), 128.5(x2), 127.9(x2), 127.7(x4), 118.1, 108.9, 80.8, 77.5, 76.8, 70.8, 66.0, 64.4, 42.4, 26.9(x4), 24.9, 19.2.

$[\alpha]_D^{21} = +52.03$ (c 1.13, CHCl_3)

m/e= 543.2 ($\text{M}^+ - 15$), 443.15, 425.1, 413.1, 397.1, 395.1, 393.1, 365.1, 347.1, 335.1, 305.1, 293.1, 275.1, 257.05, 245.05, 227.05, 199.1, 197.1, 181.05, 167.05, 139.0, 135.1, 121.0, 105.05, 91.1, 77.1, 65.1, 43.1.

Síntesis de 1-O-bencil-5a-etiliden-2,3-O-isopropiliden-4-O-[(metiltio)tiocarbonil]-6-O-tertbutildifenilsilil-carba- β -L-gulopiranososa (193).



193

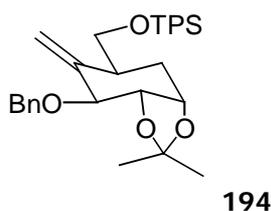
El compuesto **192** (230 mg, 0.41 mmol) es sometido a las condiciones generales de activación para la formación de un xantato. El producto se purifica por cromatografía sobre gel de sílice con H/A=95/5 como eluyente.

Datos de **193**:

Peso= 197 mg Rendimiento = 74%

$^1\text{H-RMN}$ (200MHz, CDCl_3) δ (ppm)= 7.71-7.60 (m, 4H) ; 7.42-7.29 (m, 11H) ; 6.25 (t J= 3.9 Hz, 1H, H4) ; 5.33 (s, 1H, Hsp²) ; 4.87 (s, 1H, Hsp²) ; 4.75 (d J= 12.1 Hz, 1H, CH₂ del bencilo) ; 4.61 (d J= 12.1 Hz, CH₂ del bencilo) ; 4.51 (dd J= 4 Hz J= 5.7 Hz, 1H) ; 4.19 (t J= 5.9 Hz, 1H) ; 4.13 (d J= 7.1 Hz, 1H) ; 4.00-3.884 (m, 2H, 2H6) ; 2.92 (m, 1H, H5) ; 2.45 (s, 3H, SMe) ; 1.43 (s, 3H) ; 1.38 (s, 3H) ; 1.04 (s, 9H).

Síntesis de 3-O-bencil-4-etiliden-1,2-O-isopropiliden-6-O-tertbutildifenilsilil-carba- α -D-glucopiranososa (194).



El xantato **193** (195 mg, 0.30 mmol) es sometido a las condiciones generales de desoxigenación dando **194**, el cual es aislado por cromatografía flash en H/A=98/2.

Datos de **194**:

Peso = 117 mg Rendimiento = 72%

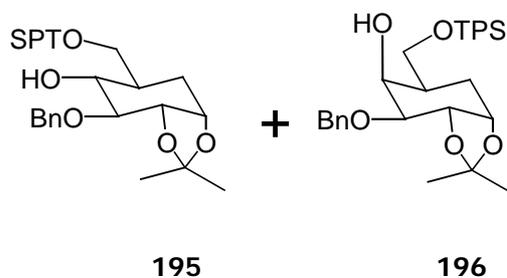
$^1\text{H-RMN}$ (400MHz, CDCl_3) δ (ppm)= 7.68-7.65 (m, 4H) ; 7.43-7.32 (m, 6H) ; 7.31-7.21 (m, 5H) ; 5.14 (s, 1H, H_{sp}^2) ; 5.13 (s, 1H, H_{sp}^2) ; 4.49 (d $J= 12.1$ Hz, 1H, CH_2 del bencilo) ; 4.48 (m, 1H, H_1) ; 4.30 (d $J= 12.1$ Hz, 1H, CH_2 del bencilo) ; 4.21 (dd $J= 3.5$ Hz $J= 6.6$ Hz, 1H, H_2) ; 3.74-3.62 (m, 3H, H_3 y 2H_6) ; 2.74 (m, 1H, H_5) ; 2.25 (ddd $J= 3.2$ Hz $J= 5.9$ Hz $J= 14.9$ Hz, 1H, $\text{H}_{5a,ec}$) ; 1.80 (ddd $J= 2.8$ Hz $J= 11.5$ Hz $J= 14.9$ Hz, 1H, $\text{H}_{5a,ax}$) ; 1.37 (s, 3H) ; 1.32 (s, 3H) ; 1.05 (s, 9H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (100MHz, CDI_3) δ (ppm)= 142.1, 138.2, 135.6(x4), 134.8, 133.7, 129.6(x3), 128.3(x2), 127.6(x4), 127.4(x2), 115.8, 108.3, 81.4, 78.4, 72.8, 70.2, 68.1, 37.2, 27.7, 26.8(x4), 24.9, 19.3.

$[\alpha]_D^{21} = +62.63$ (c 1.18, CHCl_3)

$m/e=$ 527.3 (M^+-15), 485.2, 428.2, 427.2, 409.15, 397.15, 349.1, 335.1, 321.1, 318.1, 317.1, 289.1, 259.1, 229.1, 213.1, 199.1, 197.1, 183.1, 181.1, 167.1, 135.1, 91.1, 77.1, 57.1, 43.1.

Síntesis de 3-O-bencil-4-O-hidroxi-1,2-O-isopropiliden-6-O-tertbutildifenilsilil-carba- α -D-glucopiranososa (195) y 3-O-bencil-4-O-hidroxi-1,2-O-isopropiliden-6-O-tertbutildifenilsilil-carba- α -D-galactopiranososa (196).



El compuesto **194** (115 mg, 0.21 mmol) es sometido al proceso de ozonolisis, generando la cetona correspondiente, que sin purificación es sometida al procedimiento

habitual de reducción con $\text{NaBH}_4/\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$. Finalmente, ambos productos son separados por columna en H/A=95/5.

Datos de **195**:

Peso = 70 mg Rendimiento = 60%

^1H -RMN(300MHz, C_6D_6) $\delta(\text{ppm}) = 7.82\text{-}7.73$ (m, 4H) ; $7.31\text{-}7.05$ (m, 11H) ; 5.05 (d J= 11.7 Hz, 1H, CH_2 del bencilo) ; 4.63 (d J= 11.7 Hz, 1H, CH_2 del bencilo) ; 4.01 (dd J= 4.6 Hz J= 9.9 Hz, 1H, H6) ; 3.94 (m, 1H, H1) ; 3.86 (t J= 5.8 Hz, 1H, H2) ; 3.74 (dd J= 3.1 Hz J= 9.9 Hz, 1H, H6) ; 3.50 (m, 2H, H3 y H4) ; 2.70 (s, 1H, OH de C-4) ; 2.40 (m, 2H, H5 y H5a,ec) ; td J= 3.4 Hz J= 14.4 Hz, 1H, H5a,ax) ; 1.37 (s, 3H) ; 1.25 (s, 3H) ; 1.14 (s, 9H).

Efecto N.O.E. observado entre H4 y H5a,ax.

^{13}C -RMN(75MHz, C_6D_6) $\delta(\text{ppm}) = 140.0, 136.7(\text{x}3), 136.6(\text{x}3), 134.7, 134.6, 130.6(\text{x}2), 129.3(\text{x}2), 128.9(\text{x}3), 109.4, 86.2, 81.7, 75.0, 74.0, 72.1, 65.2, 39.5, 29.1, 28.4, 27.8(\text{x}3), 27.1, 20.3$.

$[\alpha]_{\text{D}}^{21} = +22.62$ (c 0.61, CHCl_3)

Datos de **196**:

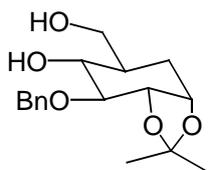
Peso = 28 mg Rendimiento = 24%

^1H -RMN(300MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm}) = 7.69\text{-}7.63$ (m, 5H) ; $7.46\text{-}7.28$ (m, 6H) ; 4.81 (d J= 12.4 Hz, 1H, CH_2 del bencilo) ; 4.73 (d J= 12.4 Hz, 1H, CH_2 del bencilo) ; 4.35 (m, 1H) ; 4.26 (m, 2H) ; 3.71 (m, 2H) ; 3.34 (dd J= 2.6 Hz J= 7.5 Hz, 1H) ; 2.00-1.78 (m, 3H, H5, 2H5a) ; 1.36 (s, 6H) ; 1.06 (s, 9H).

^{13}C -RMN(75MHz, CDCl_3) δ (ppm)= 138.4, 135.6(x3), 135.5(x3), 133.2, 129.9(x2), 128.3(x2), 127.9(x2), 127.7(x3), 127.6, 108.2, 80.7, 78.5, 74.1, 71.2, 68.4, 65.3, 36.7, 28.2, 26.8(x3), 26.4, 23.3, 19.2.

$[\alpha]_D^{21} = +34.4$ (c 0.5, CHCl_3)

Síntesis de 3-O-bencil-4,6-di-O-hidroxi-1,2-O-isopropiliden-carba- α -D-glucopiranososa (197).



197

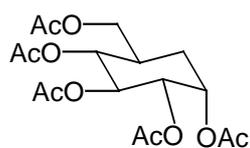
El compuesto **195** (70 mg, 0.13 mmol) es desililado siguiendo el mismo procedimiento que para el caso del compuesto **180**. Por último, el crudo de reacción se somete a una columna flash con H/A=1/1 como eluyente.

Datos de **197**:

Peso = 28 mg Rendimiento = 70%

^1H -RMN(200MHz, CDCl_3) δ (ppm)= 7.35 (s, 5H) ; 5.02 (d J= 11.5 Hz, 1H, CH_2 del bencilo) ; 4.61 (d J= 11.5 Hz, 1H, CH_2 del bencilo) ; 4.30 (m, 1H, H1) ; 4.09 (t J= 6.2 Hz, 1H, H2) ; 3.67 (m, 2H, 2H6) ; 3.48 (dd J= 6.2 Hz J= 9.6 Hz, 1H, H3) ; 3.37 (t J= 9.6 Hz, 1H, H4) ; 2.08 (m, 2H) ; 1.57 (m, 1H) ; 1.53 (s, 3H) ; 1.39 (s, 3H).

Síntesis de 1,2,3,4,6-penta-O-acetil-carba- α -D-glucopiranososa (198).

**198**

25 mg (0.08 mmol) del compuesto **197** son hidrogenados en las mismas condiciones que el producto **164**. El producto resultante es sometido al procedimiento general de hidrólisis del grupo isopropilidén y subsiguiente acetilación. Finalmente, la mezcla de reacción es concentrada y se aísla el producto por cromatografía flash con H/A=6/4 como eluyente.

Datos de **198**:

Peso = 25 mg Rendimiento = 80%

$^1\text{H-RMN}$ (300MHz, CDCl_3) δ (ppm)= 5.45 (m, 1H, H1) ; 5.40 (t J= 10.2 Hz, 1H, H3) ; 5.03 (t J= 10.2 Hz, 1H, H4) ; 4.93 (dd J= 3.2 Hz J= 10.4 Hz, 1H, H2) ; 4.15 (dd J= 4.6 Hz J= 11.6 Hz, 1H, H6) ; 3.90 (dd J= 3.2 Hz J= 11.6 Hz, 1H, H6) ; 2.34 (m, 1H, H5) ; 2.14 (s, 3H) ; 2.06 (s, 3H) ; 2.04 (s, 3H) ; 2.01 (s, 3H) ; 1.99 (s, 3H) ; 1.96 (m, 1H, H5a,ec.) ; 1.72 (td J= 2.2 Hz J= 15.2 Hz, 1H, H5a,ax.).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75MHz, CDI_3) δ (ppm)= 170.8, 171.9, 170.0, 169.9(x2), 71.7, 71.3, 67.9, 67.8, 62.8, 34.9, 28.6, 25.6, 21.0, 20.7, 20.6(x2).

$[\alpha]_D^{21} = +32.09$ (c 0.43, CHCl_3)