

Autor:
CARLOS JARAMILLO AGUADO



APROXIMACIONES A LA SINTESIS DE GLICOSIL FOSFATIDIL INOSITOLES

Director:
MANUEL MARTIN LOMAS
Profesor de Investigación en el C.S.I.C.

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
Facultad de Ciencias Químicas
Departamento de Química Orgánica
Año 1991

INSTITUTO DE QUIMICA ORGANICA DEL C.S.I.C.



INDICE

INTRODUCCION	2
1. CAPITULO 1: SINTESIS DE DERIVADOS DE <i>myo</i> - Y <i>chiro</i> - -INOSITOL A PARTIR DE METIL α -D-GLUCOPIRANOSIDO	13
1.1. Antecedentes	14
1.2. Síntesis de la enona 8 .	19
1.3. Síntesis de derivados de (+)- <i>chiro</i> -inositol	26
1.4. Síntesis de derivados de <i>myo</i> -inositol	35
2. CAPITULO 2: SINTESIS DE DONADORES DE GLICOSILO DERIVADOS DE 2-AMINO-2-DESOXI-D-GLUCOPIRANOSA	45
2.1. Construcción de enlaces glicosídicos: Síntesis de oligosacáridos	47
2.2. Preparación de donadores derivados de 2-azido-2-desoxi-D-glu- copiranososa	63
2.3. Preparación de donadores derivados de 2-azido-2-desoxi-4-O- α - -D-manopiranosil-D-glu copiranososa	70
3. CAPITULO 3: SINTESIS DE GLUCOSIL INOSITOLES	74
3.1. Antecedentes	76
3.2. Glicosidación de la posición 6 de <i>myo</i> -inositol	86
3.3. Glicosidación de la posición 6 de <i>chiro</i> -inositol	91

4.	PARTE EXPERIMENTAL	94
4.0.	Procedimientos generales	95
4.1.	Capítulo 1	97
4.2.	Capítulo 2	116
4.3.	Capítulo 3	123
	BIBLIOGRAFIA	125

INTRODUCCION

La naturaleza utiliza una gran variedad de señales químicas para transmitir información de unas células a otras. Estas señales pueden clasificarse, de acuerdo con su función, como neurotransmisores, hormonas, factores de crecimiento, etc.

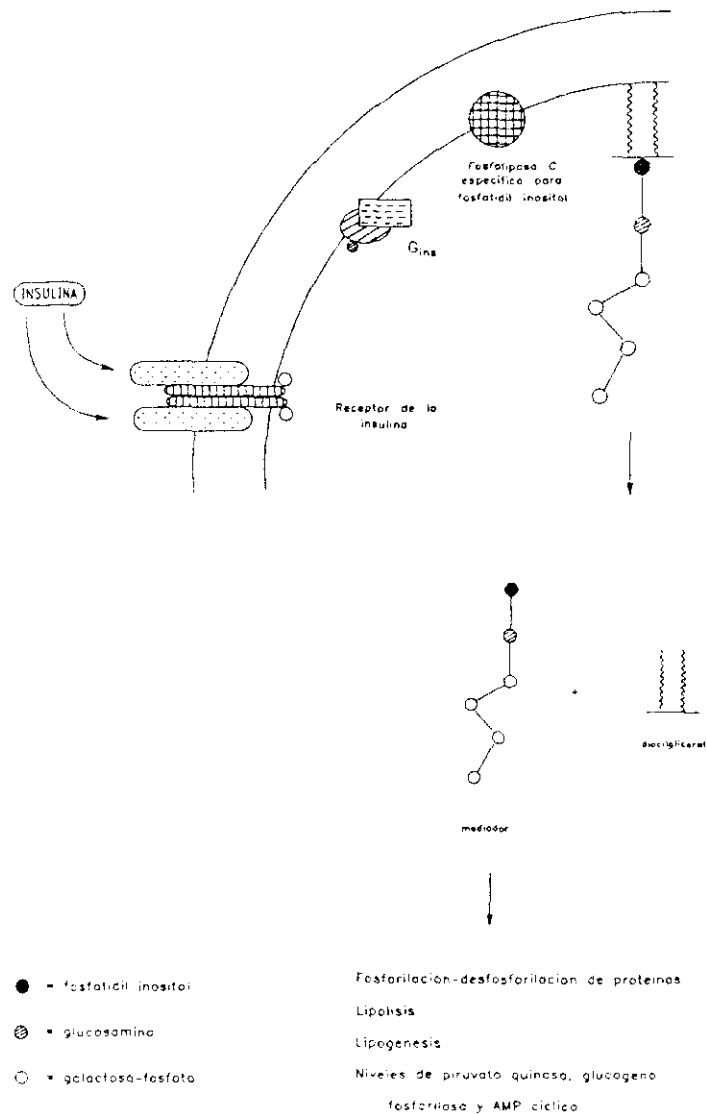
Estas señales químicas, también llamadas mensajeros químicos, son recibidas por receptores específicos, situados en la superficie celular, y convertidas en una respuesta en el interior de la célula mediante una serie de mecanismos diferentes.¹

En el caso particular de la hormona insulina, las moléculas encargadas de la transmisión de la señal son un tipo de glicofosfolípidos denominados glicosil fosfatidil inositoles (GFI). Aunque no se conocen con exactitud los procesos moleculares que tienen lugar durante la acción de la insulina, se ha descrito que la interacción de la hormona con su receptor promueve la hidrólisis del enlace fosfodiéster de un GFI, liberándose diacilglicerol, por un lado, y la cabeza polar del lípido por otro²⁻⁵ (Figura 1). Esta hidrólisis está, probablemente, mediada por la acción de una proteína G, que activa una fosfolipasa C específica de fosfatidil inositol.

La cabeza polar del lípido es un fosfooligosacárido, que contiene inositol 1-fosfato, glucosamina, galactosa y una serie de grupos fosfato.⁴⁻⁷ Esta molécula es capaz de mimetizar los efectos que produce la insulina en la fosforilación-desfosforilación de proteínas⁸, así como una serie de acciones biológicas entre las que se encuentran la lipólisis⁹, la lipogénesis¹⁰, y la variación en los niveles de piruvato quinasa, glucógeno fosforilasa y AMP cíclico.¹¹

La estructura del fosfooligosacárido liberado por la acción de la insulina, mostrado esquemáticamente en la Figura 1, contiene *myo*-inositol-1-fosfato glicosidado en posición 4 por una unidad de 2-amino-2-desoxi- α -D-glucopiranososa, cuatro unida-

Figura 1



des de β -D-galactopiranosas y tres grupos fosfato (Figura 2). Sin embargo, en algunas preparaciones la unidad de 2-amino-2-desoxi- α -D-glucopiranosas parece encontrarse unida a la posición 6 de *myo*-inositol (Figura 3), y en otros casos, se ha detectado la presencia de (+)-*chiro*-inositol en lugar de *myo*-inositol (Figura 4).

Figura 2

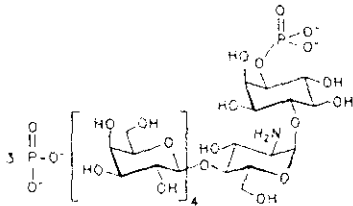


Figura 3

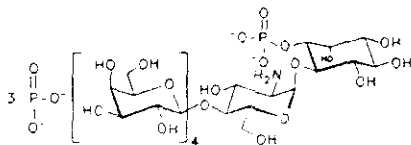
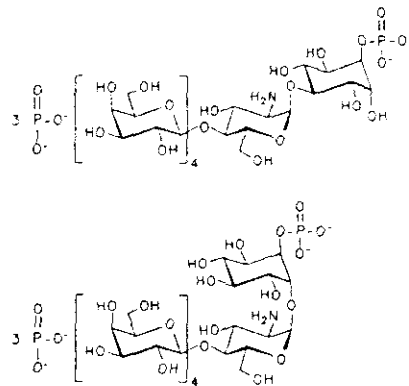


Figura 4



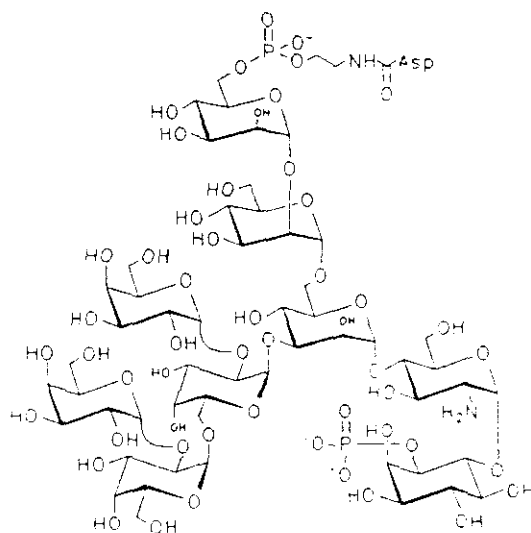
Otros autores han observado la existencia de α -D-galactosamina en lugar de α -D-glucosamina, así como la de algunas unidades de D-manosa, todo lo cual podría indicar microheterogeneidad en las muestras analizadas.

Algunas características de este GFI, como son su hidrólisis por acción de la fosfolipasa C específica de fosfatidil inositol de *Staphilococcus aureus*, y la presencia de inositol monofosfato unido a una glucosamina no *N*-acetilada y a una molécula de diacilglicerol disaturada, se han observado también en otros GFI, descubiertos recientemente,¹²⁻¹⁵ cuya misión es actuar como anclaje de proteínas de membrana. Este segundo tipo de GFI constituye una alternativa a las secuencias de aminoácidos hidrofóbicos para la unión de moléculas de la superficie celular a la membrana plasmática de células eucarióticas. Dos de estas estructuras, la del GFI que sirve de unión a la glicoproteína variable de superficie de *Trypanosoma brucei*, y la del

GFI de la glicoproteína Thy-1 de cerebro de rata, se han determinado recientemente.¹⁶⁻¹⁸ Ambas moléculas presentan un esqueleto similar, aunque poseen sustanciales diferencias en sus cadenas laterales.

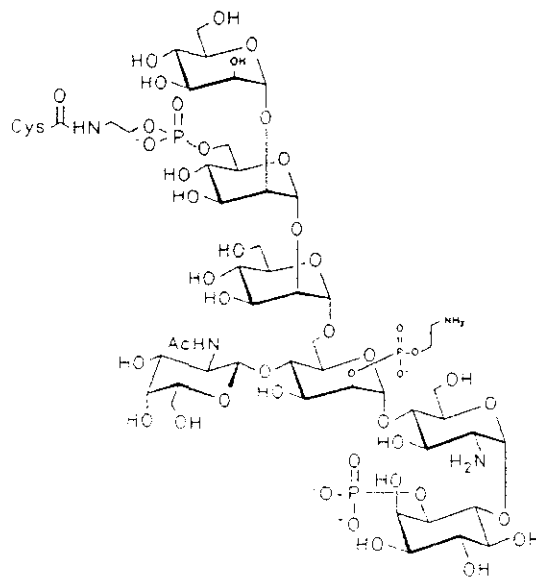
En el caso del *Trypanosoma brucei* (Figura 5), la cabeza polar está compuesta por *myo*-inositol-1-fosfato glicosidado en posición 6 por una unidad de 2-amino-2-desoxi- α -D-glucopiranososa, que a su vez se encuentra glicosidada, en posición 4, por una molécula de α -D-manopiranososa. Este segundo monosacárido constituye el punto de ramificación de un glicano complejo compuesto por cuatro unidades de α -D-galactopiranososa y dos unidades de α -D-manopiranososa. La última unidad de D-manosa se encuentra unida, a través de un enlace fosfodiéster, a una molécula de etanolamina, que a su vez constituye la unión a la cadena peptídica.

Figura 5



Una estructura muy similar se observa (Figura 6) en el caso del GFI de anclaje de la glicoproteína Thy-1 de cerebro de rata. De nuevo existe *myo*-inositol-1-fosfato glicosidado en posición 6 por una molécula de α -D-glucopiranososa, glicosidada a su vez, en posición 4, por una unidad de α -D-manopiranososa, que es el lugar de ramificación. La novedad la constituye la presencia de una unidad 2-acetamido-2-desoxi- β -D-galactopiranososa (en lugar de cuatro D-galactosas), así como de una molécula adicional de α -D-manopiranososa (la unión a la proteína tiene lugar mediante la segunda de ellas). Destaca también un grupo fosfodiéster unido a la posición 2 de la D-manosa ramificada.

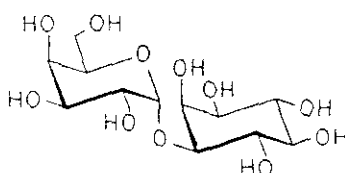
Figura 6



La elucidación de tan complejas estructuras con las cantidades mínimas de sustancia provenientes de fuentes biológicas constituye un serio problema. Es

importante indicar, sin embargo, que la existencia de otros glicosil ciclitoles en la naturaleza es conocida desde hace muchos años. Así, la estructura del galactinol (Figura 7), producto natural que se aísla del zumo de remolacha, se determinó en 1953.^{19,20} En este compuesto, una unidad de α -D-galactopiranososa se encuentra unida a *myo*-inositol en posición 3.

Figura 7



Otro ejemplo lo constituyen las estructuras de los glicolípidos de *Mycobacteria*, cuyas estructuras se establecieron en 1965²¹⁻²³ (Figura 8). En este caso, una molécula de *myo*-inositol está unida a diacilglicerol mediante un enlace fosfodiéster, y sus posiciones 2 y 6 aparecen sustituidas, respectivamente, por una y hasta cuatro unidades de α -D-manopiranososa.

Para dar otro ejemplo, la estructura del fitoglicolípido que se muestra en la Figura 9 fue elucidada en 1969²⁴. Aquí el *myo*-inositol se encuentra enlazado en su posición 1, mediante un enlace fosfodiéster, a una fitoesfingosina, y sustituido en posiciones 2 y 6, respectivamente, por un disacárido (compuesto por 2-amino-2-desoxi- α -D-glucopiranososa y ácido α -D-glucopiránurónico) y por una unidad de α -D-manopiranososa. Otros compuestos de la misma familia han sido aislados de diferentes fuentes, y sus estructuras determinadas.²⁵⁻³¹

Figura 8

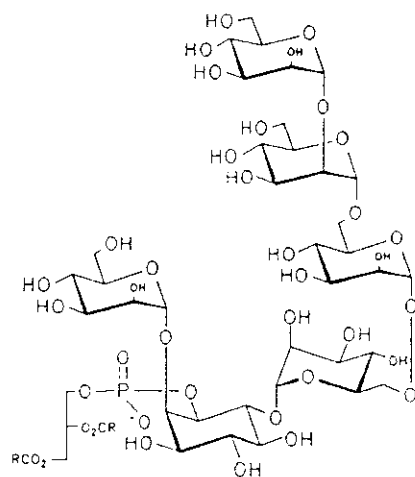
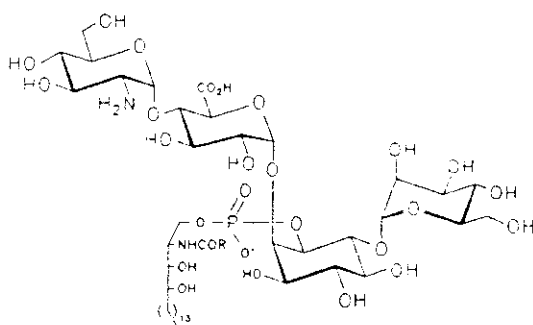


Figura 9



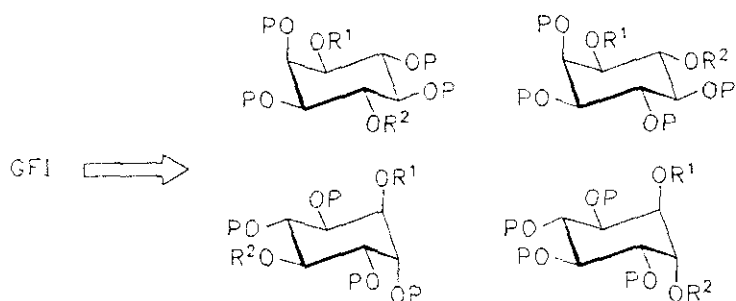
El desarrollo de rutas sintéticas hacia estos oligosacáridos que contienen *myo*-inositol puede proporcionar una serie de moléculas, con estructuras susceptibles de variarse a voluntad, de gran utilidad en estudios biológicos. Por otro lado, esta tarea posee también el atractivo, desde el punto de vista químico, de permitir la puesta a punto de nuevas metodologías preparativas en el área de la química de carbohidratos.

Hasta el momento, y en publicaciones aparecidas durante los dos últimos años, se han descrito dos síntesis de oligosacáridos que contienen *myo*-inositol^{32,33}, y una serie de aproximaciones a glicosil y/o galactosil inositoles³⁴⁻³⁶. Lo reciente de estos trabajos demuestra que este terreno está aún poco explorado, sobre todo en lo concerniente a la preparación de fragmentos de oligosacáridos que contienen inositol, que en todos los casos requiere largas y tediosas rutas. Por ello, la puesta a punto de nuevos caminos que permitan el acceso a este tipo de moléculas es de interés.

En esta Tesis, se han desarrollado aproximaciones sintéticas eficaces y versátiles hacia fragmentos de GFI que contienen *myo* y (+)-*chiro*-inositol. La construcción del glicano que se extiende a partir de la primera unidad de D-manosa se está abordando en nuestro laboratorio siguiendo la metodología habitual en síntesis de oligosacáridos, y no está considerada en la presente Memoria.

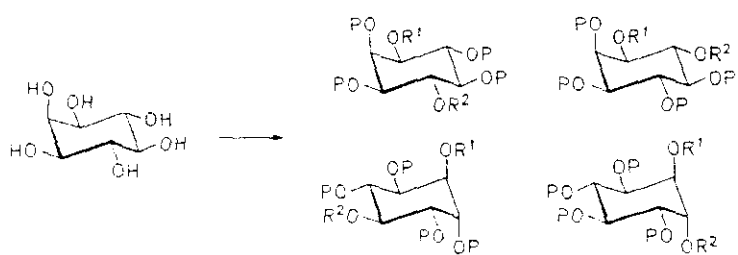
Como se muestra esquemáticamente en la Figura 10, las aproximaciones sintéticas hacia GFI pueden concebirse a partir de derivados de *myo*- o (+)-*chiro*-inositol cuyas posiciones 1 y 4 (ó 6) estén convenientemente diferenciadas. La preparación de estos derivados de *myo*- y (+)-*chiro*-inositol mencionados puede diseñarse siguiendo dos aproximaciones diferentes. Por un lado (Figura 11), puede utilizarse como producto de partida *myo*-inositol, que es un ciclitol abundante en la naturaleza y comercialmente disponible; operaciones de protección y desprotección de los grupos hidroxilo darían los sintones adecuados para posteriores reacciones de glicosidación y fosforilación. Esta ruta tiene la desventaja de tener que separar, en algún momento, una mezcla de enantiómeros o diastereoisómeros, ya que el *myo*-

Figura 10



-inositol posee un plano de simetría que convierte a esta molécula en una forma meso.

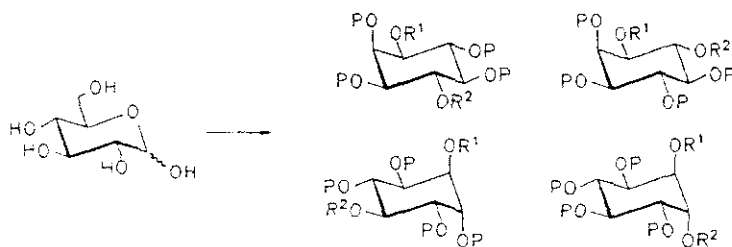
Figura 11



Por otro lado, es posible llevar a cabo una síntesis total del ciclitol convenientemente sustituido a partir de un precursor adecuado. Aunque se han descrito algunas síntesis totales de ciclitoles, puede decirse que ninguna de ellas resulta, a priori,

competitiva con secuencias sintéticas que parten de *myo*-inositol. La síntesis total cuenta con el inconveniente que deriva de la necesidad de poner a punto una metodología que permita el acceso a ciclitoles con una estereoquímica determinada; esto puede conllevar un buen número de etapas. Mención aparte merece una posible síntesis de ciclitoles a partir de carbohidratos, debido principalmente a la semejanza estructural de ambos tipos de compuestos y a que los primeros son moléculas fácilmente asequibles en forma enantioméricamente pura. Por ello, utilizar como sustancia inicial un derivado de *D*-glucosa, molécula que al igual que el *myo*-inositol es abundante y asequible comercialmente, parece una de las opciones más viables. Este compuesto, mediante una serie de transformaciones, algunas de las cuales se han desarrollado previamente, podría convertirse en un ciclitol convenientemente sustituido (Figura 12).

Figura 12



En nuestro grupo de trabajo se están desarrollando simultáneamente ambas vías, utilizando *myo*-inositol y derivados de *D*-glucosa como materias primas. El tema principal de esta Tesis es la obtención de derivados de *myo*- y (+)-*chiro*-inositol convenientemente sustituidos a partir de metil α -*D*-glucopiranosido, y su posterior glicosidación con derivados de 2-amino-2-desoxi- α -*D*-glucopiranososa y 2-amino-2-deso-

xi-4-O- α -D-manopiranosil-D-glucopiranososa.

La Memoria se presenta dividida en tres Capítulos. La síntesis de los ciclitolos convenientemente sustituidos se describe en el Capítulo 1, la preparación de donadores de glicosilo adecuados para la síntesis de glicosil inositoles se trata en el Capítulo 2, y la preparación de glicosil inositoles, utilizando los productos obtenidos anteriormente, constituye el Capítulo 3.

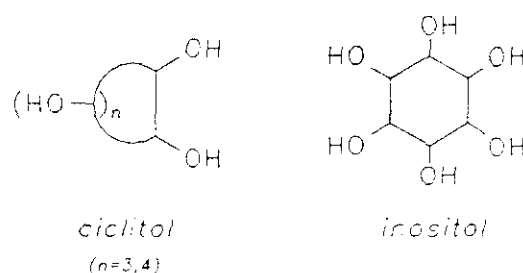
CAPITULO 1

1. SINTESIS DE DERIVADOS DE *myo*- Y (+)-*chiro*-INOSITOL A PARTIR DE METIL α -D-GLUCOPIRANOSIDO

1.1. Antecedentes.

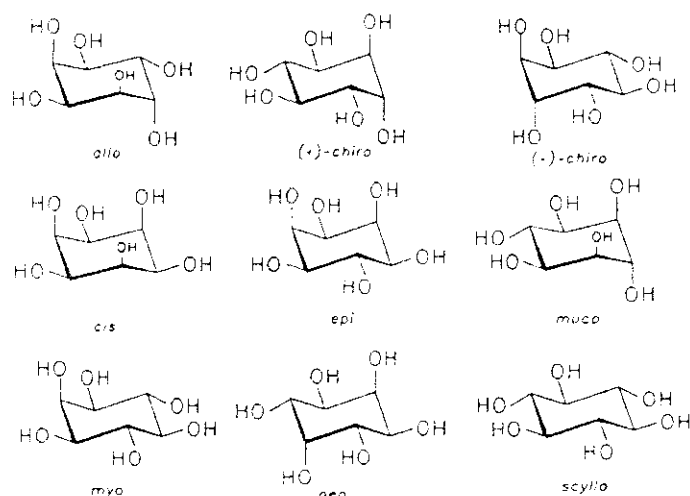
La presentación de resultados en química de ciclitoles, y su discusión, requiere unas aclaraciones previas acerca de la estructura de este tipo de moléculas. Su gran semejanza estructural hace que exista cierta confusión, sobre todo en lo referente a su nomenclatura. Es conveniente recordar, en primer lugar, que el término ciclitol se refiere a la familia de cicloalcanopolióles, reservándose el nombre de inositol para los ciclohexano-hexoles (Figura 13).

Figura 13



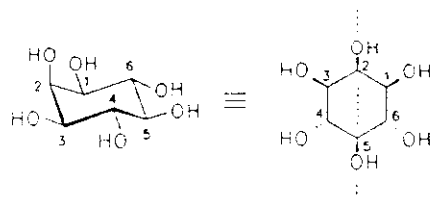
La combinación de los seis centros quirales de los inositoles hace que existan nueve estereoisómeros, representados en la Figura 14. Sus nombres, así como la numeración de sus átomos de carbono, ha sido objeto de discusión durante algún tiempo,^{37,38} debido a las peculiares propiedades de simetría que algunos poseen.

Figura 14



De todos ellos, el isómero más abundante en la naturaleza es el *myo*-inositol, que tiene un único hidroxilo axial (en la posición 2), y un plano de simetría entre los átomos de carbono C-2 y C-5 (Figura 15). Por esta causa, la incorporación de un sustituyente a cualquiera de estas dos posiciones conduce a moléculas ópticamente inactivas, mientras que la sustitución en el resto de posiciones da lugar a pares de enantiómeros.

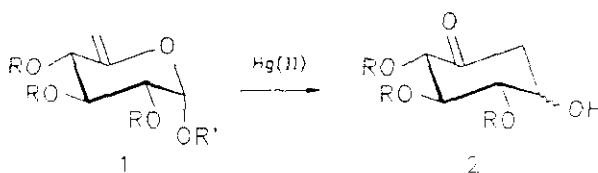
Figura 15



La primera síntesis de inositol, y en general de ciclitol, a partir de carbohidratos, se debe a H.O.L. Fisher.³⁹ Desde entonces, se han descrito⁴⁰⁻⁴⁴ numerosos métodos para efectuar dicha transformación, y más recientemente, ha habido un creciente interés en la construcción de no sólo ciclitol sino, en general, carbociclos, utilizando como material de partida carbohidratos.⁴⁵⁻⁵¹ A pesar de todos estos esfuerzos sintéticos, hasta el momento no existe un método general que permita obtener, de forma eficaz y en cantidades aceptables, ciclitol a partir de carbohidratos, debido a los bajos rendimientos, o a la falta de estereoselectividad en alguna de las etapas.

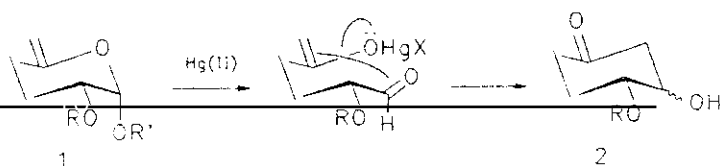
De entre los métodos de ciclación, el introducido por Ferrier⁴⁴, que consiste (Esquema 1) en la conversión de 6-desoxi-hex-5-en-piranósidos (I) en 2-desoxi-inositas (II) por mediación de sales de mercurio (II), transcurre en general con rendimientos aceptables.

Esquema 1

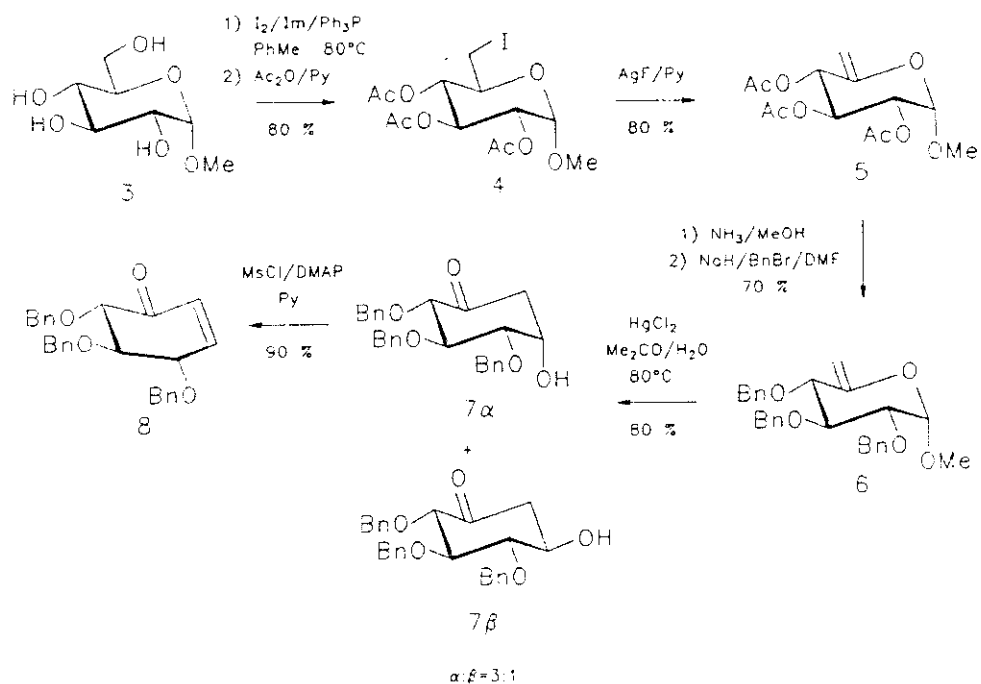


Formalmente, la reacción consiste en una condensación aldólica intramolecular, en la que el enolato en posición 5 del monosacárido ataca al centro anómico (que es, en realidad, un aldehído protegido como hemiacetal) del mismo (Esquema 2).

Esquema 2



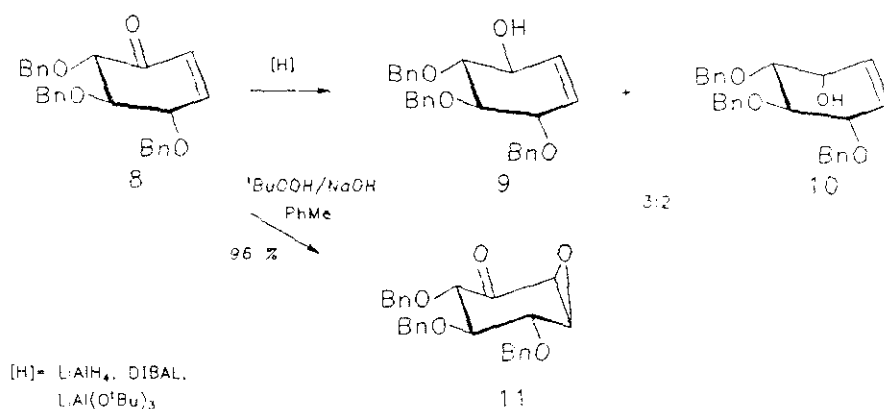
Esquema 3



Utilizando esta metodología se ha descrito⁵² la síntesis de la enona **8** a partir de metil α -D-glucopiranosido (**3**), compuesto comercialmente disponible y de bajo precio (Esquema 3).

El compuesto **8** puede ser un intermedio adecuado para su posterior conversión en ciclitoles. No obstante, dicha transformación (Esquema 4) se ha intentado⁵³ sin éxito, mediante reacciones convencionales (reducción del grupo carbonilo y epoxidación del doble enlace). Aunque la epoxidación transcurre de forma estereoespecífica y con muy buen rendimiento, la baja estereoselectividad obtenida en la reducción de **8** hace la ruta poco atractiva desde el punto de vista preparativo.

Esquema 4



La sencillez conceptual de la ruta nos ha inducido a investigar una secuencia sintética que, utilizando como intermedio la enona **8**, permita el acceso simultáneamente a ciclitoles de la serie *myo* y de la serie (+)-*chiro*, mediante manipulación del doble enlace y del grupo carbonilo de **8**.

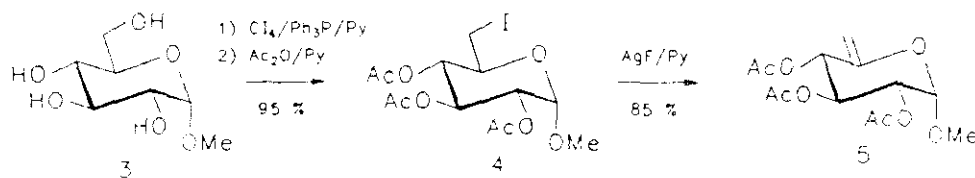
En los párrafos siguientes se presentan y discuten los resultados obtenidos en este empeño. En primer lugar se describe la preparación de la enona **8** en cantidades multigramo, y seguidamente se presenta la síntesis de derivados de *myo*- y (+)-*chiro*-inositol, convenientemente funcionalizados, a partir de ella.

1.2. Síntesis de la enona 8

La obtención de **8** previamente descrita a partir de metil α -D-glucopiranosido (**3**) proporciona rendimientos aceptables en todos sus pasos. Sin embargo, la realización de esta secuencia de reacciones a escala multigramo presenta algunas dificultades, tanto de reproducibilidad como de manipulación. Por ejemplo (ver Esquema 3), la iodación de **3** es de difícil reproducibilidad, debido a la baja solubilidad del producto de partida; por otro lado, el empleo de NH_3 (g) en la desacetilación de **5** supone ciertos problemas de manipulación cuando se lleva a cabo a escala multigramo. Por ello, se ha desarrollado una ruta alternativa que, utilizando básicamente el mismo tipo de transformaciones, ha permitido la preparación de **8** de forma sencilla y con buenos rendimientos.

En primer lugar, se consideró oportuno preparar no sólo **8**, sino alguna otra enona análoga, con objeto de comparar el efecto de la naturaleza de los grupos protectores de los hidroxilos en la secuencia sintética. Por ello, se han utilizado también sustratos con grupos protectores de diferente naturaleza (acetilo) y se ha investigado su efecto en las reacciones clave como la carbociclación y la posterior deshidratación.

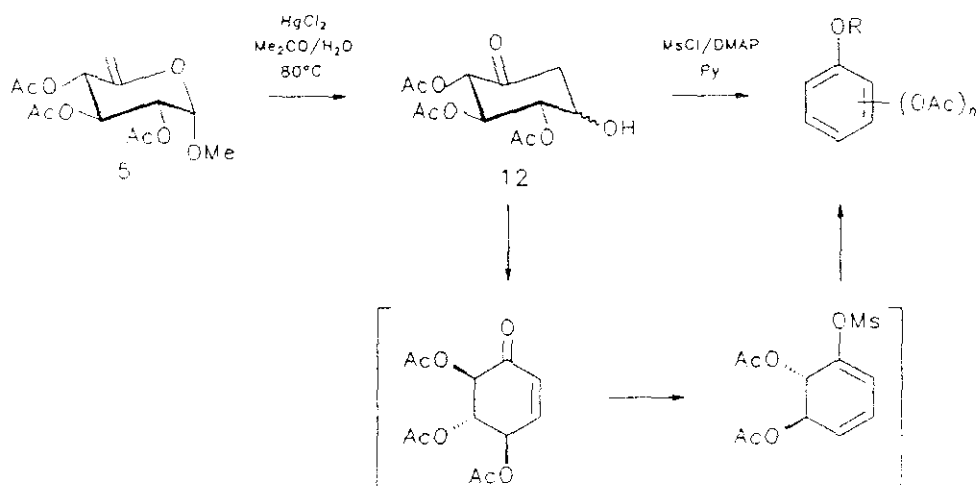
Esquema 5



El empleo de grupos acetilo se estudió en primer lugar, por lo cual la preparación de **5** de forma eficiente se convirtió en el primer objetivo. Esto se consiguió mediante el empleo de un método alternativo de iodación⁵⁴ (Esquema 5), que elevó el rendimiento de esta reacción hasta un 95% (incluyendo la posterior acetilación), además de evitar los problemas de solubilidad antes mencionados.

Aunque la posterior ciclación de **5** se realizó sin ningún problema, la subsiguiente deshidratación de **12** estuvo acompañada de una aromatización del carbociclo (Esquema 6), posiblemente debida a la relativa facilidad de eliminación de los grupos acetilo.

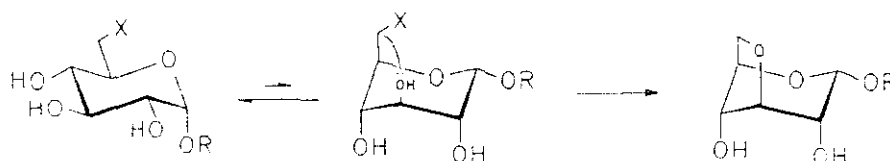
Esquema 6



Por ello, se decidió no utilizar grupos protectores de tipo acilo, considerándose más conveniente el uso de grupos bencilo. No obstante, se descartó la posibilidad de introducir estos grupos en presencia de la función iodo en posición 6, ya que este

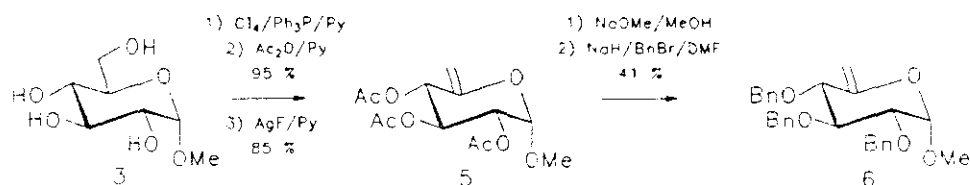
tipo de moléculas (en general, los 6-desoxi-6-haloazúcares) presenta una gran tendencia a sufrir un ataque nucleófilo por parte del hidroxilo 3, para dar el correspondiente 3,6-anhidro derivado (Esquema 7).

Esquema 7



Esto hizo pensar en la necesidad de usar inicialmente grupos acilo, que posteriormente pueden intercambiarse por bencilos, una vez formado el doble enlace exocíclico. De esta forma, se siguió una secuencia similar a la propuesta previamente⁵² (Esquema 8).

Esquema 8

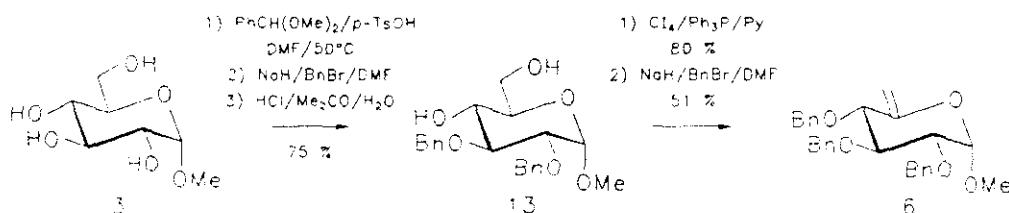


No obstante, esta ruta presentó nuevamente problemas en la reacción de desacetilación de **5** (realizada con NaOMe en MeOH), que dio un producto muy inestable. Su purificación por columna produjo descomposición, posiblemente por adición del MeOH empleado en la elución al doble enlace de la molécula, con lo cual su posterior bencilación proporcionó **6** con rendimientos muy bajos.

En vista de esto, se utilizó otro tipo de estrategia, introduciendo en primer lugar la protección adecuada en los grupos hidroxilo secundarios, para proceder a continuación a formar el doble enlace exocíclico. De esta forma, se previene la formación del 3,6-anhidro derivado.

Se utilizó, para ello, el dibencil derivado **13**⁵⁵, fácilmente asequible a partir de **3** mediante la secuencia bencilidenación-bencilación-desbencilidenación (Esquema 9). La posterior iodación y bencilación-eliminación⁵⁶ permitieron llegar a **6**, con un rendimiento moderado, de nuevo debido a descomposición parcial en la última etapa.

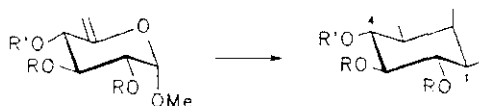
Esquema 9



Sin embargo, esta ruta permite diferenciar la posición 4 del derivado de glucosa (como benzoato o acetato) con anterioridad a la eliminación, y esto es de gran

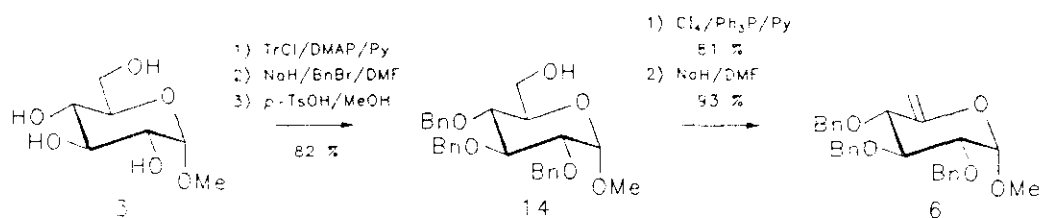
utilidad ya que, al final de la secuencia sintética, este hidroxilo puede pasar a ser OH-4 del derivado de *myo*-inositol (Esquema 10). Es de esperar, además, que la presencia de un único grupo acilo dificulte de algún modo la aromatización del carbociclo.

Esquema 10



A pesar de que el camino anterior es aceptable, se intentó una última alternativa para mejorar el rendimiento global, consistente en proteger el hidroxilo primario de **3**, y al igual que en la ruta anterior, introducir la funcionalidad deseada en C-6 en el último paso, utilizando para ello el intermedio **14**⁵⁷. Como muestra el Esquema 11, esta vía proporciona, con un rendimiento excelente, el compuesto **6**,

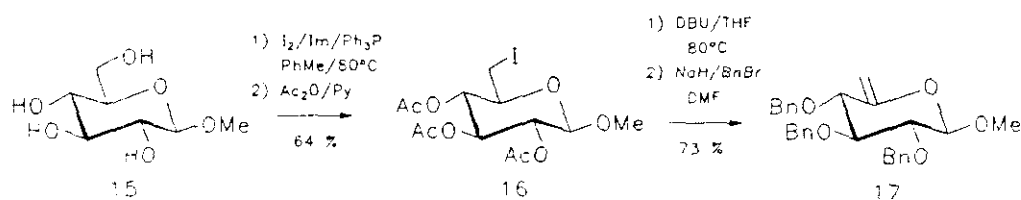
Esquema 11



que puede obtenerse de este modo en una escala de ≈ 20 g.

La misma secuencia se llevó a cabo utilizando metil β -D-glucopiranosido (**15**) como producto de partida. En este caso, la ruta previamente descrita⁵² para el anómero α permitió (Esquema 12) el acceso al compuesto **17**, análogo a **6**, con la única modificación de realizar la deshidrohalogenación de **16** con DBU⁵⁸.

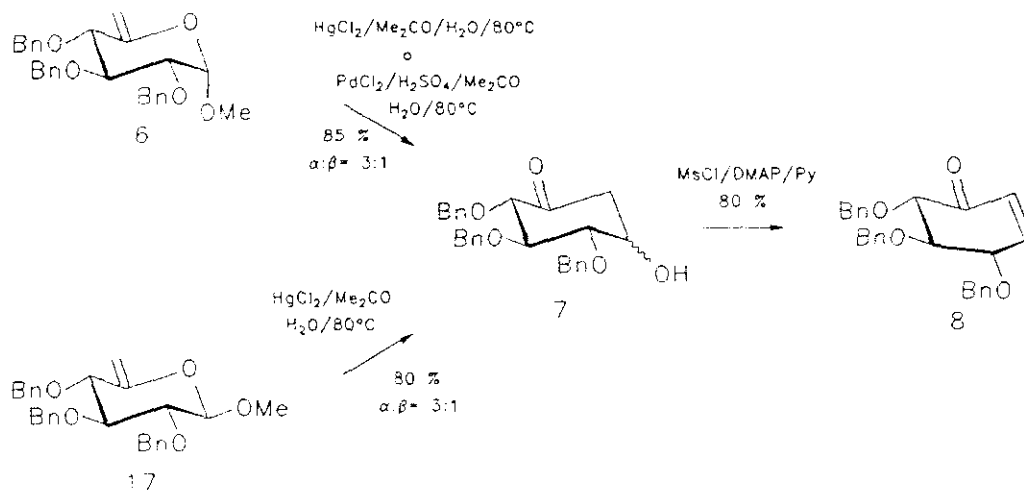
Esquema 12



Las reacciones de carbociclación tanto de **6** como de **17**, así como la posterior deshidratación de **7**, se llevaron a cabo según la metodología ya descrita^{44,52} (Esquema 13). Tanto el rendimiento como la estereoselectividad observados en la ciclación fueron prácticamente iguales en ambos casos. Tampoco se detectó ninguna variación importante cuando se ensayó, como alternativa al método de ciclación, el empleo de Pd (II) como catalizador.⁵⁹ Puede decirse, por todo esto, que la configuración del centro anomérico es irrelevante en la proporción de estereoisómeros obtenidos en la ciclación. Teniendo en cuenta que el glicósido α es mucho más asequible que el β , se eligió el primero de ellos como material de partida adecuado.

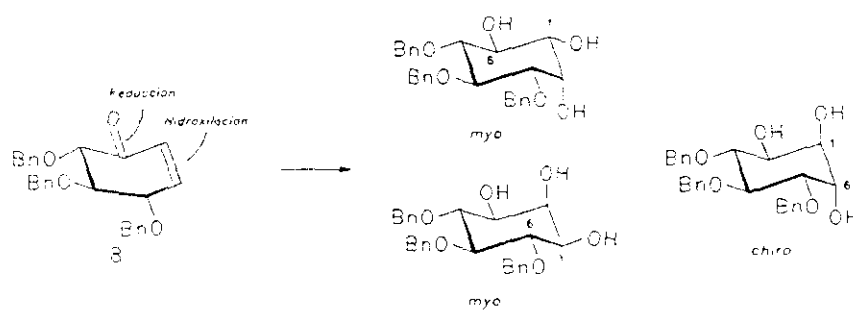
Una vez puesta a punto una ruta que permite obtener de forma eficaz y en cantidades apreciables el compuesto **8**, se procedió a la manipulación de los grupos

Esquema 13



funcionales de este compuesto, y como se muestra en el Esquema 14, los pasos clave para conseguir el objetivo deseado son la reducción del grupo carbonilo a alcohol con la estereoquímica necesaria (β), y la hidroxilación del doble enlace.

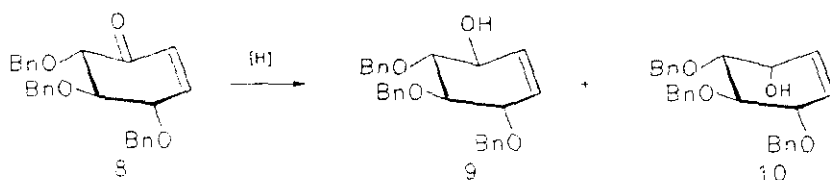
Esquema 14



1.3. Síntesis de derivados de (+)-*chiro*-inositol.

Como primera aproximación a la introducción de la funcionalidad adecuada en la enona **8**, se investigó la reducción del grupo carbonilo (Esquema 15). Como se ha comentado anteriormente, los intentos previos dieron lugar a mezclas de epímeros utilizando LiAlH_4 o DIBAL.

Esquema 15



En nuestra experiencia, la reducción con LiAlH_4 condujo a una mezcla $\approx 1:1$ de **9** y **10**, mientras que el uso alternativo de NaBH_4 a -50°C proporcionó una mezcla 1:3 a favor del epímero no deseado, **10** (Tabla 1).

Es conocido que la adición de CeCl_3 ⁶⁰ en reducciones llevadas a cabo con NaBH_4 puede cambiar la estereoselectividad de la reacción en el caso de ciclohexenonas referibles a **8**⁶¹⁻⁶³. Al aplicar esta metodología a nuestro caso, la reducción transcurrió con una excelente estereoselectividad (14:1 a favor del epímero β) para dar el compuesto **9** con un 91% de rendimiento (Tabla 1).

La naturaleza de los grupos protectores juega un destacado papel en la estereoquímica de la reducción, ya que este último resultado contrasta con el encontrado por otros autores⁶³ que empleando *t*-butildimetilsilil éteres como grupos protectores

Tabla 1

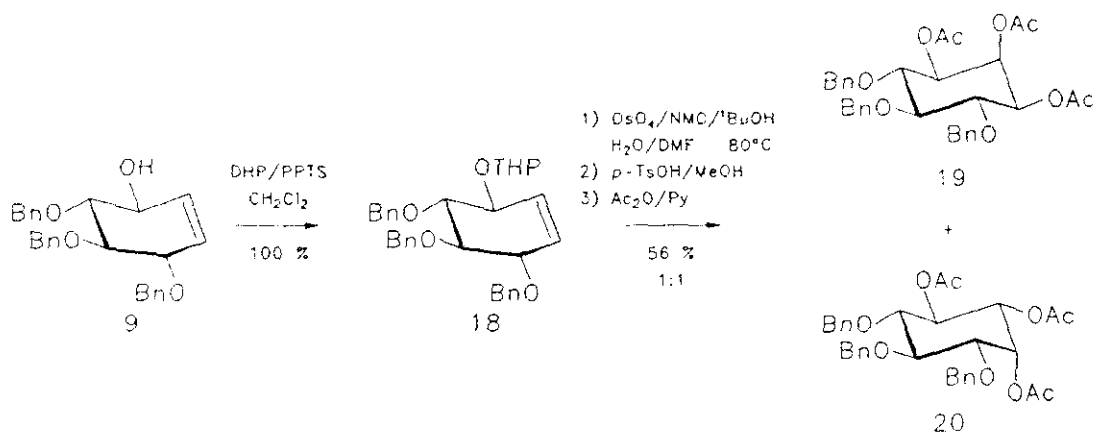
[H]	Disolvente	T (°C)	Rdto (%)	9:10
LiAlH ₄	Et ₂ O	20	76	1:1
NaBH ₄	MeOH	20	100	1:2
NaBH ₄	MeOH	-50	100	1:3
NaBH ₄ /CeCl ₃	MeOH	-50	98	≥ 14:1

protectores obtuvieron un alcohol con la estereoquímica inversa. Parece, pues, que tanto los factores estéricos como los electrónicos tienen influencia en el curso de la reacción.

La subsiguiente hidroxilación del doble enlace de **9** se intentó llevar a cabo a través de una osmilación. La introducción de un sistema *cis*-diol por cualquiera de las caras de la molécula debería proporcionar un derivado de inositol de la serie *myo*. No obstante, el tratamiento de **9** con cantidades catalíticas de OsO₄ en presencia de Me₃NO no dio los resultados esperados (no se observó reacción), a pesar de que este cooxidante ha sido empleado⁶⁴ con éxito en la hidroxilación de un sustrato similar.

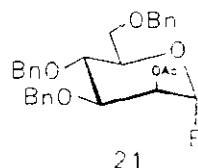
Se intentó seguidamente llevar a cabo la reacción de osmilación tras proteger el hidroxilo alílico. Este paso previo debe permitir diferenciarlo de los dos nuevos grupos hidroxilo que se generan. La tetrahidropiranilación de **9** permitió obtener cuantitativamente el compuesto **18**, que se sometió a hidroxilación (Esquema 16) aunque, desgraciadamente, sin estereoselectividad, aislándose la mezcla de isómeros **19** y **20** (tras hidrolizar el tetrahidropiranil éter y acetilar) en proporción 1:1.

Esquema 16



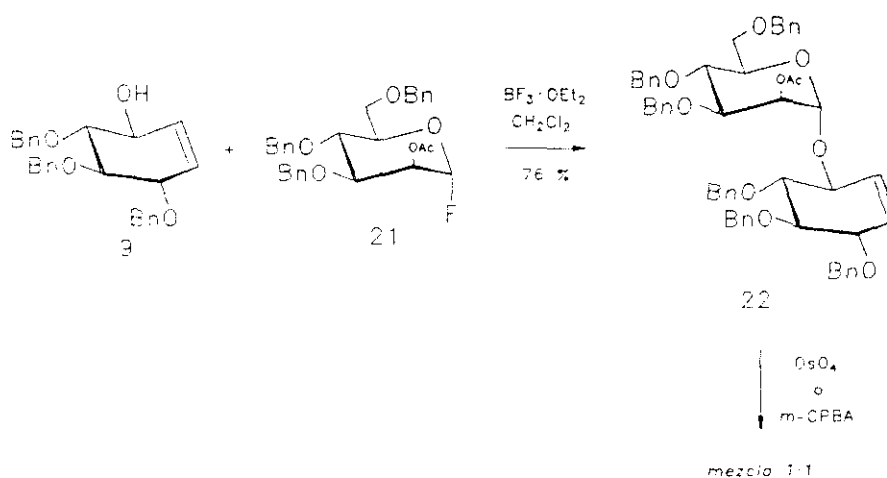
Para comprobar si otro tipo de sustitución en el hidroxilo alílico pudiera proporcionar mejor estereoselectividad, se estudió la hidroxilación sobre un derivado glicosidado de **9**. La inspección de la estructura **9** muestra que el hidroxilo formado en la molécula en la reducción de la enona **8** se encuentra en la posición 6 de *myo*-inositol (ver Esquema 14), posición que en prácticamente todos los GFI⁶⁵ descritos hasta ahora se encuentra glicosidada. Debido a ello, a lo largo de este capítulo se presentan diversos ensayos de glicosidación de este hidroxilo en moléculas en las que, como ocurre en **9**, aún no se ha introducido toda la funcionalización requerida. La finalidad de estas glicosidaciones ha sido comparar la versatilidad que pudiera ofrecer una ruta en la que el primer enlace glicosídico se forma con anterioridad a la introducción de los grupos hidroxilo. Como agente glicosilante en este estudio modelo (Figura 16) se utilizó el fluoruro de 2-*O*-acetil-3,4,6-tri-*O*-bencil- α -D-manopiranosilo (**21**). La glicosidación de **21** con derivados de *myo*-inositol se ha descrito previamente⁶⁶. En general, los donadores de D-manosa tienen la ventaja de proporcionar exclusivamente α -glicósidos (ver Capítulo 2). Así, el glicósido **22** se obtuvo con un 76% de rendimiento en la reacción de **9** con **21** en presencia de $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$

Figura 16



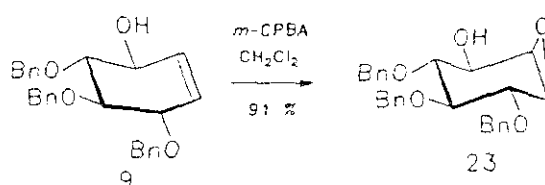
(Esquema 17). Desgraciadamente, las reacciones de hidroxilación ensayadas sobre este sustrato (osmilación y epoxidación) transcurren muy lentamente y también sin estereoselectividad, detectándose en ambos casos una mezcla de isómeros (Esquema 17).

Esquema 17



En vista de los pobres resultados obtenidos en las hidroxilaciones del doble enlace, se procedió a su epoxidación. Es de esperar que, en un sistema de este tipo, el hidroxilo alílico dirija la reacción, para dar el epóxido *cis* como producto mayoritario. Esta previsión resultó ser correcta, ya que la epoxidación transcurrió estereoespecíficamente (Esquema 18), aislándose el compuesto **23** como único producto. Es conveniente, en este punto, abrir un paréntesis, porque el compuesto **23** es de gran interés por sí mismo, al ser un derivado del epóxido del conduritol B, el primero y más utilizado de los inhibidores irreversibles de β -glucosidasas.⁶⁷

Esquema 18



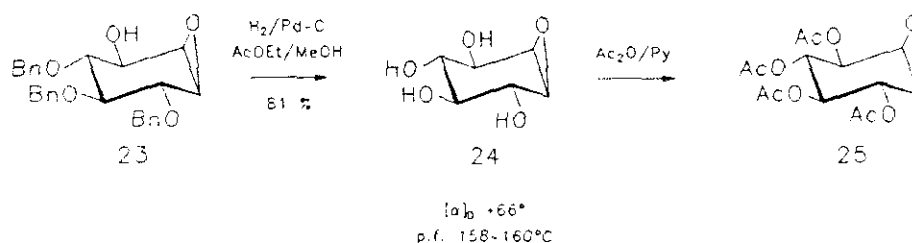
Los inhibidores de glicosidasas son de gran utilidad para el estudio de estas enzimas, así como del control de disfunciones metabólicas en las que intervienen carbohidratos.^{67,68} A pesar de ello, solamente se ha descrito un número relativamente pequeño de inhibidores, tanto de tipo no covalente (existentes en la naturaleza) como de tipo covalente (basados en el mecanismo de acción de la enzima).⁶⁹⁻⁷⁵

El epóxido del conduritol B se ha sintetizado previamente como un racemato.^{69,79-84} El marcaje de varias β -glucosidasas⁷⁶⁻⁷⁸ con este epóxido del conduritol B racémico transcurre a través del ataque nucleófilo de un anión carboxilato del centro activo al epóxido protonado, dando un éster de (+)-*chiro*-inositol,⁷⁶ lo que indica que la enzima reacciona específicamente con el enantiómero D del

epóxido del conduritol B, siendo la forma L, por tanto, no activa. Sin embargo, no se ha descrito hasta ahora ninguna síntesis del enantiómero D aunque el L, inactivo, se ha preparado a partir de un derivado de (+)-*chiro*-inositol ópticamente activo⁸⁵.

A partir del compuesto **23**, se llevó a cabo la primera síntesis del epóxido del conduritol B en su forma activa (1,2-anhidro-*myo*-inositol, **24**) por simple desprotección de los grupos bencilo de forma convencional (Esquema 19). El poder rotatorio de **24** (+ 66°) concuerda con el esperado, ya que el isómero L tiene⁸⁵ un $[\alpha]_D$ de -70°. Este dato, junto con los espectros de r.m.n. de **24** y de su peracetato, **25**, confirmaron que la estereoquímica de la epoxidación de **9** había transcurrido de acuerdo con lo previsto.

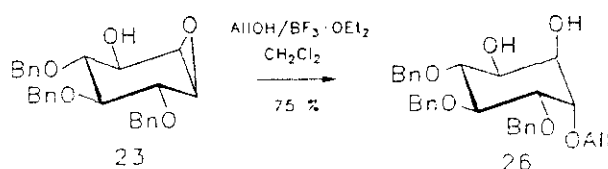
Esquema 19



Cerrado aquí el paréntesis, es necesario volver a la ruta sintética hacia derivados de (+)-*chiro*-inositol. Una vez conseguida la funcionalización de todos los átomos de carbono del ciclitol, el paso siguiente consistió en la apertura del epóxido de **24** con un nucleófilo oxigenado.

Las condiciones habituales en que se lleva a cabo esta reacción requieren fuertes medios ácidos o básicos, en general incompatibles con muchos grupos funcionales, sobre todo en caso de extensión de esta ruta para obtener inositoles con diferente sustitución. Por esta razón, la apertura se realizó utilizando alcohol alílico como nucleófilo oxigenado y $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ como catalizador ácido.⁸⁶ En estas condiciones (Esquema 20), la reacción tuvo lugar dando como producto mayoritario (75%) el compuesto resultante de una apertura transdiaxial del epóxido, que pertenece a la serie (+)-*chiro*.

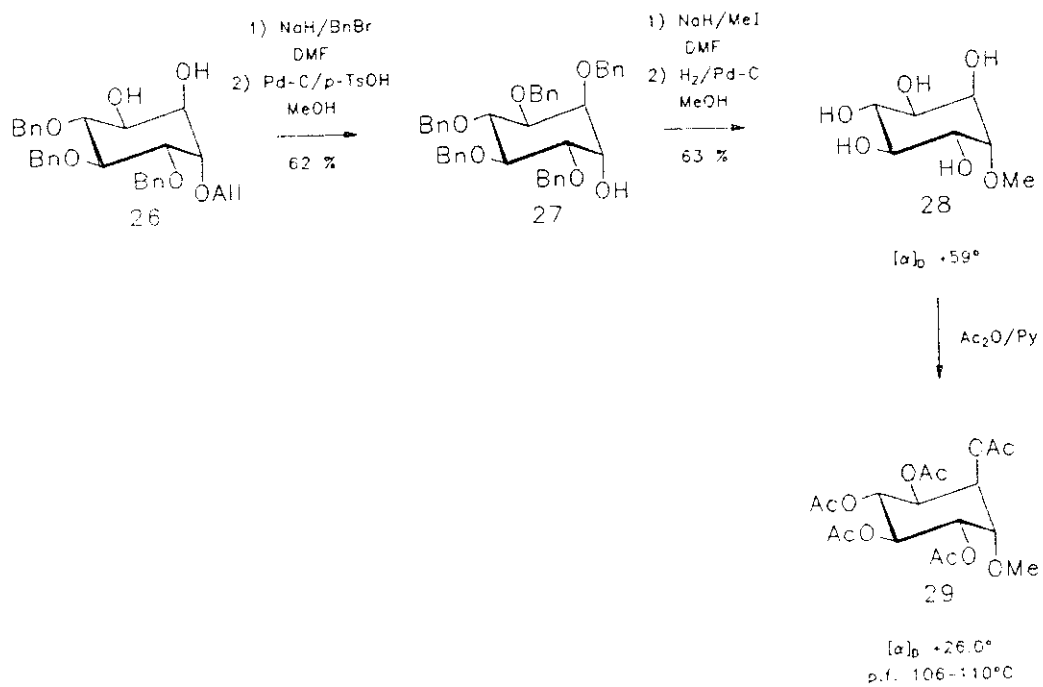
Esquema 20



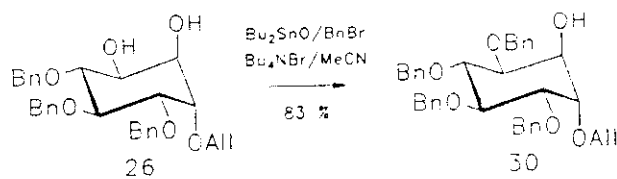
La configuración de **26** se confirmó de forma inequívoca por conversión de este compuesto (Esquema 21) en 1-*O*-metil-(+)-*chiro*-inositol⁸⁷ (**28**) y su correspondiente peracetato⁸⁷ (**29**), previamente conocidos, mediante reacciones convencionales. Las constantes físicas de ambos compuestos (**28**, $[\alpha]_{\text{D}} +59^\circ$; **29**, $[\alpha]_{\text{D}} +26^\circ$, p.f. 106-110°C) estuvieron en concordancia con los descritos para **28** aislado de fuentes naturales⁸⁷ ($[\alpha]_{\text{D}} +61^\circ$) y su correspondiente acetato, **29** ($[\alpha]_{\text{D}} +29^\circ$, p.f. 110.5-111.5°C).

El sistema *cis*-diol de **26** permitió la diferenciación entre los grupos hidroxilo, ya que mediante activación con Bu_2SnO ⁸⁸ fue posible bencilar la posición ecuatorial (Esquema 22).

Esquema 21

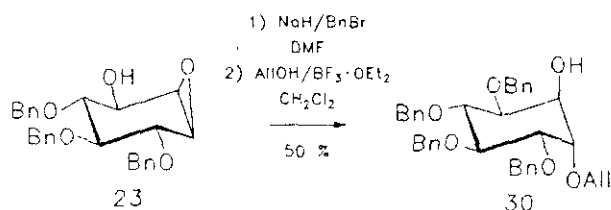


Esquema 22



Alternativamente, **30** pudo obtenerse a partir de **23** invirtiendo el orden de la secuencia empleada; es decir, protegiendo en primer lugar el hidroxilo libre como un éter bencílico, y procediendo a continuación a efectuar la apertura del epóxido. De este modo, **30** se obtuvo con un 50% de rendimiento global (Esquema 23).

Esquema 23



El compuesto **30** así obtenido es un derivado de (+)-*chiro*-inositol cuyos grupos hidroxilo en posiciones 1 y 6 se encuentran adecuadamente diferenciados para su posterior glicosidación y/o fosforilación.

1.4. Síntesis de derivados de *myo*-inositol.

Para conseguir la conversión de un derivado de (+)-*chiro*-inositol como **30** en una molécula perteneciente a la serie *myo*, basta con invertir cualquiera de los dos hidroxilos axiales del primero (Esquema 24), debido al eje de simetría que presentan estos compuestos (Figura 17).

Esquema 24

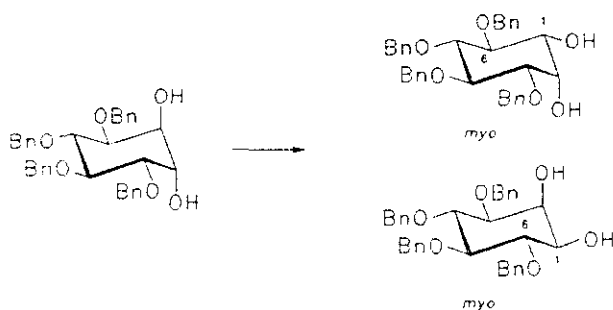
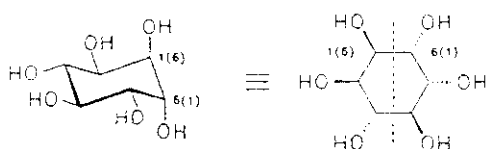


Figura 17



Con objeto de efectuar dicha inversión, se realizaron una serie de ensayos utilizando como modelo el compuesto **30** (Esquema 25), utilizando para ello métodos conocidos y de amplio uso, como son la inversión de triflatos⁸⁹ y la reacción de Mitsunobu⁹⁰.

Esquema 25



A= 1) $Tf_2O/Py/CH_2Cl_2$; 2) Nu./Dte

B= BzOH/ Ph_3P /DEAD/THF

Tabla 2

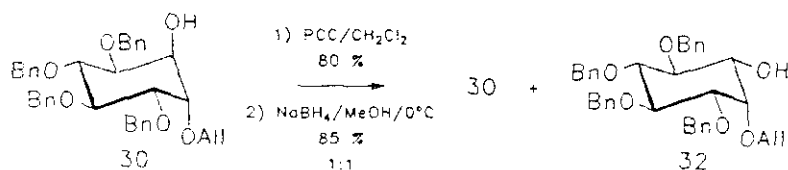
Método	Nu:	Disolvente	T (°C)	Rendimiento (%)
A	Bu_4NOBz	PhMe	90	56
A	Bu_4NOBz	DMF	20	59
A	LiOBz	DMF	50	--
B	BzOH	THF	80	--

Como muestra la Tabla 2, ninguno de ellos dio los resultados esperados, aislándose únicamente como producto de la reacción el compuesto **31**, que proviene de

la eliminación del correspondiente triflato. Dada la estereoquímica axial del hidroxilo a invertir, esta reacción está favorecida frente a la inversión, incluso en el caso de emplear benzoato de litio como nucleófilo.

Dada esta dificultad para realizar la inversión mediante una reacción de sustitución nucleófila, se proyectó una ruta en dos pasos a través de una secuencia de oxidación-reducción, ya que el producto requerido, cuyo hidroxilo es ecuatorial, es en principio el más estable de los que puede proporcionar la reducción. No obstante, un primer ensayo, realizado sobre **30** como compuesto modelo, no ratificó esta previsión (Esquema 26), ya que a pesar de que la oxidación tuvo lugar sin dificultades, la posterior reducción con NaBH_4 suministró una mezcla 1:1 de los dos alcoholes epímeros.

Esquema 26

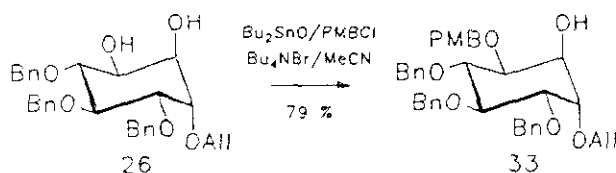


Este resultado indicó claramente una inesperada dificultad en la obtención de la estereoquímica adecuada en la reducción. Se realizaron a continuación diversos ensayos, variando el sustituyente en la posición contigua al hidroxilo objeto de la oxidación-reducción.

Así, se introdujo en dicha posición un grupo *p*-metoxibencilo, siguiendo la metodología empleada en la bencilación selectiva del mismo hidroxilo (Esquema 27).

La elección de este grupo protector se debe a que puede ser posteriormente eliminado de forma selectiva frente a los bencilos y el alilo. Además, es semejante, tanto en sus características electrónicas como estéricas, al grupo bencilo, con lo que la secuencia oxidación-inversión puede ser comparada en los sustratos **30** y **33**.

Esquema 27

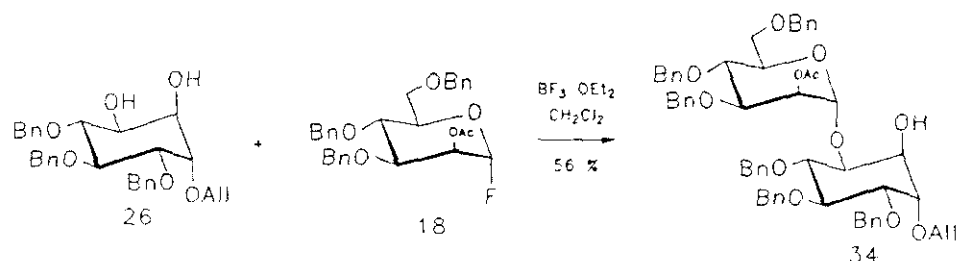


Por otra parte, una vez más se consideró conveniente intentar la glicosidación de dicha posición, ya que de esta forma se evitarían posteriores etapas de protección y desprotección. Además, la presencia de un monosacárido en dicha posición podría influir, debido a su tamaño, en el curso estereoquímico de la reducción.

En primer lugar, se llevó a cabo la glicosidación de **30** con el donador modelo **21**, confiando en que esta reacción pudiera suministrar selectivamente el glicósido en la posición ecuatorial. Esto ocurrió así, efectivamente, cuando la glicosidación se realizó en las condiciones habituales ($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ como catalizador), aislándose **34** con un 56% de rendimiento (Esquema 28).

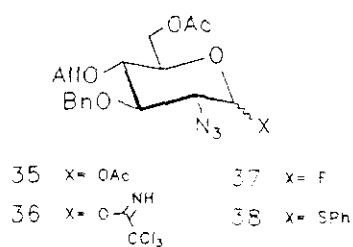
Cuando se intentó esta glicosidación con sustratos derivados de D-glucosamina del tipo indicado en la Figura 18, **35-38** (ver Capítulo 2), no se obtuvieron los resultados apetecidos (Esquema 29), ya que estos donadores de glicosilo, debido a la presencia del grupo azida en su posición 2, son muy poco reactivos. Esto hace que

Esquema 28



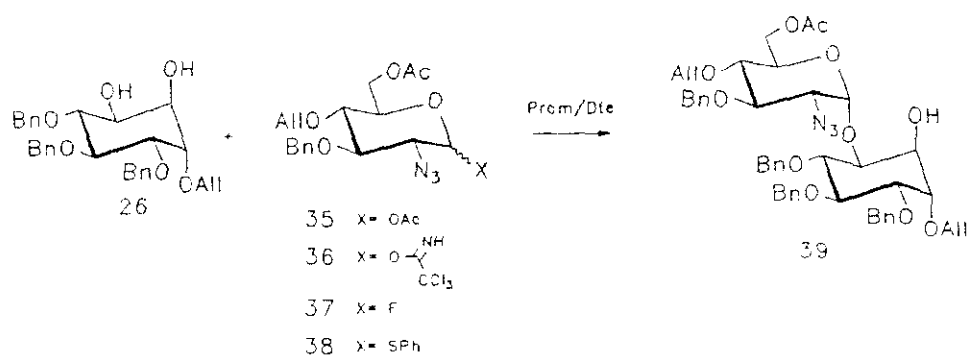
las condiciones necesarias para que se dé la reacción tengan que ser muy drásticas, de forma que se produce la descomposición antes que la glicosidación. A esto contri-

Figura 18



buye también el hecho de que el alcohol a glicosidar sea un *cis*-diol, en el que las interacciones del hidroxilo que debe reaccionar con su vecino disminuyen su reactividad.

Esquema 29



En la Tabla 3 se muestran los pobres resultados conseguidos en los ensayos de glicosidación. Debido a ello, se decidió escoger, para llevar a cabo la inversión, el glicósido preparado con el donador de glicosilo modelo, 34, únicamente para com-

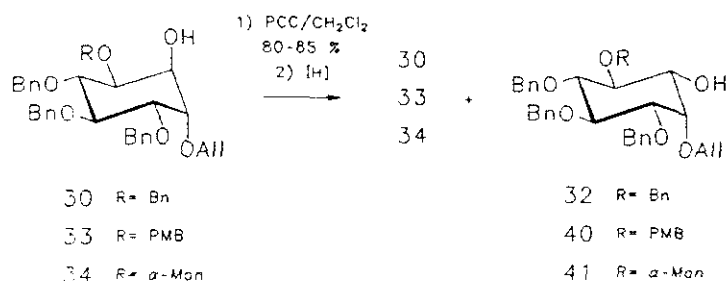
Tabla 3

Donador	Promotor	Disolvente	T(°C)	Rdto (%)
35	TMSOTf	CH ₂ Cl ₂	20	--
36	TMSOTf	CH ₂ Cl ₂	20	--
37	BF ₃ ·OEt ₂	Et ₂ O	20	--
37	Cp ₂ ZrCl ₂ /AgClO ₄	Et ₂ O	20	25
37	Cp ₂ ZrCl ₂ /AgClO ₄	CH ₂ Cl ₂	20	19
38	NIS/TfOH	CH ₂ Cl ₂	20	--
38	Br ₂ /AgOTf	CH ₂ Cl ₂	20	--

probar el efecto que pudiera producir un grupo voluminoso en dicha posición.

A continuación se realizó un amplio estudio de inversión (vía oxidación-reducción) utilizando los compuestos **30**, **33** y **34** (Esquema 30).

Esquema 30



Los resultados se recogen en la Tabla 4, y a pesar de la disparidad de los mismos se pueden extraer algunas conclusiones. En primer lugar, se observa que las reducciones efectuadas con los agentes más comúnmente utilizados dan lugar a mezclas $\approx 1:1$ (Ensayos 1-3,7-12,18). Esto se debe, posiblemente, a la presencia de un sustituyente α y otro β flanqueando al grupo carbonilo que se reduce, de modo que la entrada del hidruro es igualmente posible por ambas caras de la molécula.

Por otro lado, se comprueba que el uso de un reductor o la adición de alguna sal que puedan complejarse con el sustrato da lugar a un aumento en la proporción del epímero no deseado (Ensayos 6,13).

Por último, el efecto contrario es el que se manifiesta cuando el agente reductor posee grupos voluminosos, obteniéndose de forma mayoritaria el estereoisómero

Tabla 4

Ensayo	R	[H]	Disolvente	T (°C)	<i>chiro:myo</i>
1	Bn	NaBH ₄	MeOH	0	1:1
2	Bn	NaBH ₄	MeOH	-78	1:1
3	Bn	NaBH ₄ /CeCl ₃	MeOH	-78	3:2
4	Bn	L-Selectride	THF	0	10:1
5	Bn	DIBAL	THF	0	5:1
6	Bn	LiBH ₄	THF	-78	7:1
7	Bn	LiAlH ₄	THF	-78	2.2:1
8	Bn	LiAl(O ^t Bu) ₃ H	THF	-78	1.6:1
9	PMB	NaBH ₄ /CeCl ₃	MeOH	-78	1.2:1
10	PMB	LiAlH ₄	THF	-78	2.1:1
11	PMB	LiAl(O ^t Bu) ₃ H	THF	-78	2.1:1
12	PMB	LiAl(O ^t Bu) ₃ H	Et ₂ O	-78	1.8:1
13	PMB	LiAl(O ^t Bu) ₃ H/HgCl ₂	Et ₂ O	-78	2.7:1
14	PMB	(<i>R</i>)-AH ^a	THF	-90	1:6 ^b
15	PMB	(<i>S</i>)-AH ^a	THF	-90	1:5
16	PMB	(<i>R</i>)-AH	THF	0	1:4.2
17	PMB	(<i>S</i>)-AH	THF	0	1:3
18	α-Man	NaBH ₄	MeOH	0	1:1

^a Alpino hidruro³

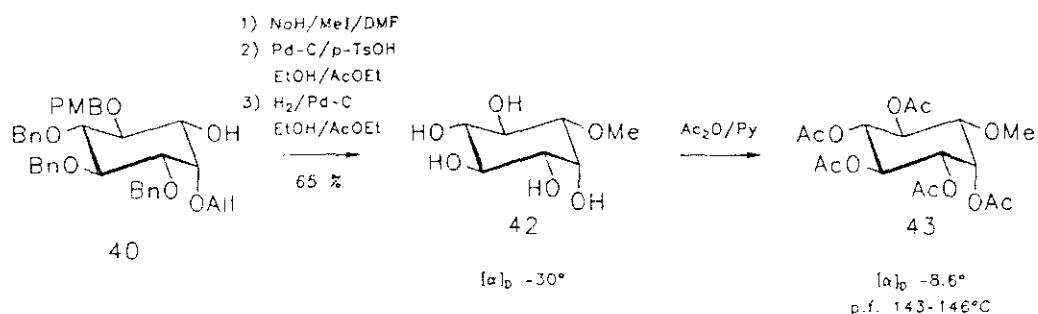
^b Al aumentar la escala, la estereoselectividad disminuye a = 1:2.5 (Ver texto)

deseado (Ensayos 14-17). Resultados erráticos se obtienen, por ello, cuando coinciden la presencia de grupos más o menos voluminosos con la posibilidad de complejación (Ensayos 4,5).

Cuando la reacción se realizó a escala preparativa, en las mejores condiciones de reducción encontradas (Ensayo 14), el compuesto 40 se obtuvo con un 66% de rendimiento. La confirmación de su estructura se efectuó (Esquema 31) mediante

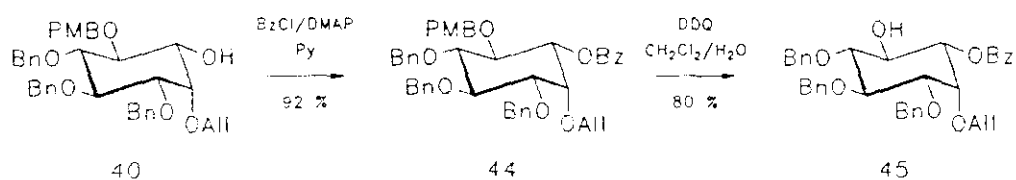
su conversión en (-)-L-quebrachitol⁹² (**42**) y su correspondiente peracetato⁹³ (**43**). Las constantes físicas de estos compuestos (**42**, $[\alpha]_D -30^\circ$; **43**, $[\alpha]_D -8.6^\circ$, p.f. 143-146°C) estuvieron de acuerdo con las descritas para **42** aislado de fuentes naturales⁹² ($[\alpha]_D -32^\circ$) y su correspondiente acetato⁹³ ($[\alpha]_D -9.3^\circ$, p.f. 142-143.5°C).

Esquema 31



Para conseguir la sustitución adecuada en todos los hidroxilos de la molécula de *myo*-inositol, se benzoiló la posición 1 de **40**, y a continuación se desprotegió el

Esquema 32



éter *p*-metoxibencílico en posición 6, obteniéndose **45** con un rendimiento global del 73% (Esquema 32).

El compuesto **45** así obtenido es un derivado de *myo*-inositol cuyos grupos hidroxilo en posiciones 1 y 6 se encuentran adecuadamente diferenciados para su posterior glicosidación y/o fosforilación.

CAPITULO 2

2. SINTESIS DE DONADORES DE GLICOSILO DERIVADOS DE 2-AMINO-2-DESOXI-D-GLUCOPIRANOSA

La glicosidación eficiente de los derivados de *myo*-inositol y de *chiro*-inositol cuya preparación se ha descrito en el Capítulo anterior no es un problema de fácil solución. La reacción de glicosidación ha sido durante muchos años un tema central en la química de carbohidratos; la gran cantidad de factores que intervienen y que pueden variar el curso de la reacción hacen de ella una de las reacciones más impredecibles de la química orgánica sintética. Dado un compuesto a glicosidar, la elección del donador de glicosilo para una reacción eficiente requiere casi siempre una investigación.

Por estas razones, parece adecuado antes de entrar a presentar y discutir nuestro trabajo resumir en un apartado, muy sucintamente, los conocimientos actuales sobre la construcción de enlaces glicosídicos con especial énfasis en su aplicación a la síntesis de oligosacáridos.

2.1. Construcción de enlaces glicosídicos: Síntesis de oligosacáridos.

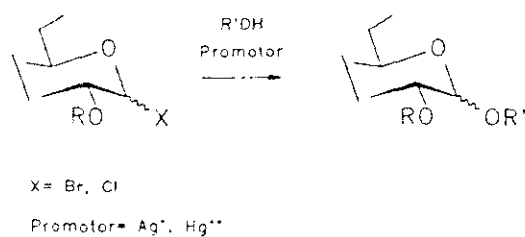
Aunque los enlaces *O*-glicosídicos se pueden encuadrar dentro del campo de los acetales, poseen una serie de características, inherentes a su naturaleza, que los convierten en una agrupación funcional con propiedades diferentes a las del resto de acetales. Esta distinción se debe a la no equivalencia de las dos moléculas de alcohol que forman el enlace glicosídico (Figura 19), al participar una de ellas en la formación de un anillo de cinco o seis eslabones, de tipo furano o pirano, respectivamente. Esto hace que la estabilidad del enlace heterocíclico sea mucho mayor que la del enlace formado por el resto alcoxilo exocíclico.

Figura 19



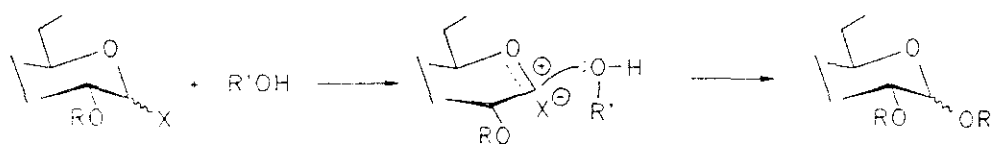
Debido a esta diferencia de reactividad, se puede considerar que las reacciones de formación o ruptura de enlaces glicosídicos transcurren sin que el hidroxilo del anillo participe en las mismas. Por ello, los métodos clásicos⁹⁴⁻⁹⁷ de formación de enlaces glicosídicos se basan en el empleo de moléculas que poseen un haluro (bromuro o cloruro) en posición 1, llamadas donadores de glicosilo, que por reacción de sustitución nucleófila con un alcohol (aceptor de glicosilo), en presencia de un promotor adecuado (normalmente, una sal de plata^{94,95} o de mercurio^{96,97}), proporcionan el correspondiente glicósido (Esquema 33).

Esquema 33



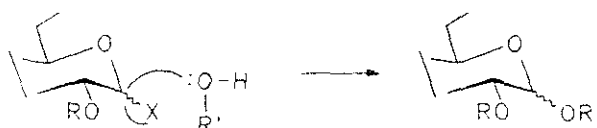
Se postula que durante la reacción se genera un catión de tipo oxonio, que es la especie sobre la que se da el ataque nucleófilo del alcohol, siendo el proceso una

Esquema 34



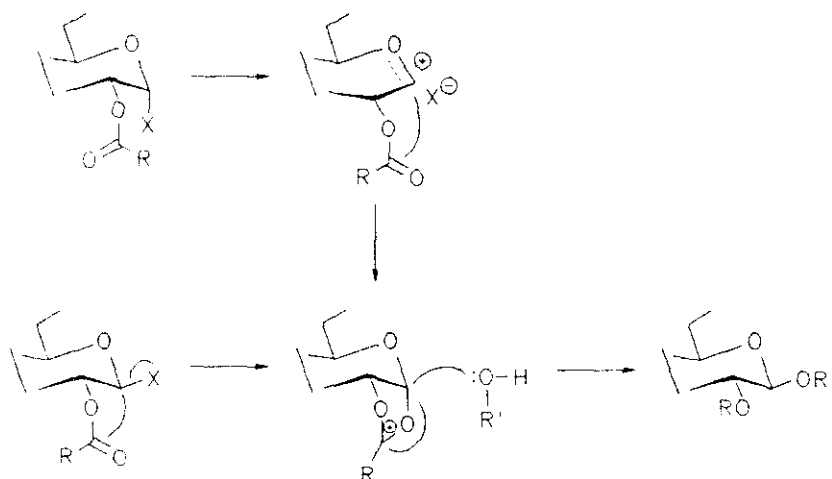
$\text{S}_{\text{N}}1$ (Esquema 34). Sin embargo, también se admite que la reacción puede transcurrir, al menos en parte, mediante un mecanismo de tipo $\text{S}_{\text{N}}2$, como el representado en el Esquema 35.

Esquema 35



Por otro lado, es necesario advertir que el sustituyente en posición 2 puede intervenir en la reacción, dependiendo de su naturaleza, y que cuando lo hace es un factor importante de cara a la estereoselectividad del proceso. Así, cuando este sustituyente es de tipo acilo, el oxígeno carbonílico del mismo puede atacar al catión oxonio previamente formado (o directamente al haluro, si éste se encuentra en la

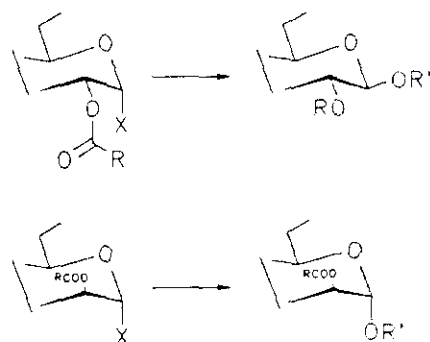
Esquema 36



configuración adecuada) para dar un catión aciloxonio, que es la especie con la que reacciona a continuación el alcohol para dar el correspondiente glicósido (Esquema 36). Debido al carácter activo que posee en este caso el sustituyente, se le denomina *grupo participante*.

Cuando la reacción transcurre mayoritariamente a través de este camino, la configuración final del centro anomérico es predecible, pues la estructura del catión aciloxonio hace que el glicósido resultante posea una estereoquímica relativa *trans* entre las posiciones 1 y 2 (Esquema 37). En general, la estereoselectividad que se obtiene cuando se utiliza un grupo participante en posición 2 es muy buena.

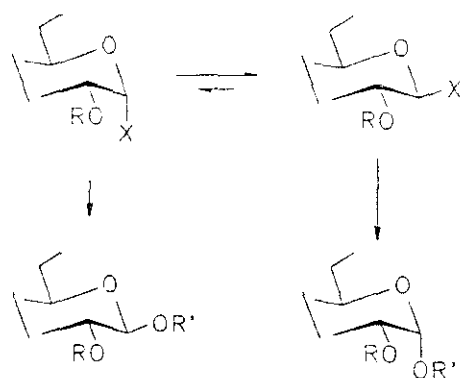
Esquema 37



En cambio, si en posición 2 se encuentra un sustituyente de tipo alquilo (llamado, análogamente, *grupo no participante*), no es posible su intervención en la reacción, por lo que la estereoquímica final del glicósido depende únicamente de efectos estereoelectrónicos, siendo el más importante el efecto anomérico. En este caso suele obtenerse como producto principal de la reacción el glicósido α . Para explicar esto, se asume⁹⁸ que el haluro de glicosilo se encuentra en un equilibrio

entre los dos posibles anómeros, y que el proceso transcurre mediante un mecanismo de tipo S_N2 . De estos dos haluros, el α es más estable, pero a la vez menos reactivo, por lo que es posible que el anómero β reaccione antes que el α , con lo cual el equilibrio entre ambos se va desplazando y se obtiene el glicósido α como producto mayoritario (Esquema 38), con independencia de la configuración en las posiciones 1 y 2 del haluro. A pesar de ello, la estereoselectividad obtenida no suele ser tan buena como en el caso anterior.

Esquema 38



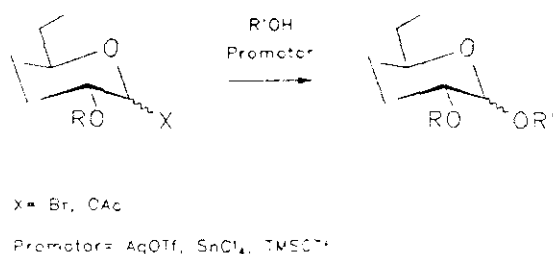
Según lo expuesto, son varios los caminos por los que puede transcurrir una glicosidación, por lo cual las condiciones utilizadas juegan un papel destacado en la estereoselectividad. Puede decirse que, en general, cuanto mayor es la reactividad que manifiestan una pareja donador-aceptor, menor es la estereoselectividad con que se acoplan. Además, y salvo en casos concretos, la estereoselectividad no se ve influida por la configuración del haluro que se utiliza, al estar en equilibrio los dos anómeros en las condiciones en que se suele llevar a cabo la reacción. Por ello, habitualmente se emplea el anómero α , al ser el que se obtiene con mayor facilidad.

El estudio sistemático de todos los factores que intervienen en la reacción⁹⁹, así como la aplicación de esta metodología a la construcción de oligosacáridos,¹⁰⁰⁻¹⁰⁵ se encuentran ampliamente revisados en la bibliografía, y debido a su gran efectividad se ha convertido en la estrategia más utilizada en las dos últimas décadas.

No obstante, una característica general de los haluros de glicosilo es su baja estabilidad, que hace que en algunas ocasiones los resultados disten mucho de ser los óptimos, sobre todo cuando en la glicosidación interviene un alcohol poco reactivo. Además, su preparación, que normalmente se realiza a partir del correspondiente acetato anomérico, requiere el uso de ácidos fuertes, a veces incompatibles con la funcionalidad del resto de la molécula.

Por esta razón, en los últimos años se han diseñado nuevos tipos de promotores y/o donadores de glicosilo, con la finalidad adicional de conseguir metodologías alternativas a las establecidas.

Esquema 39

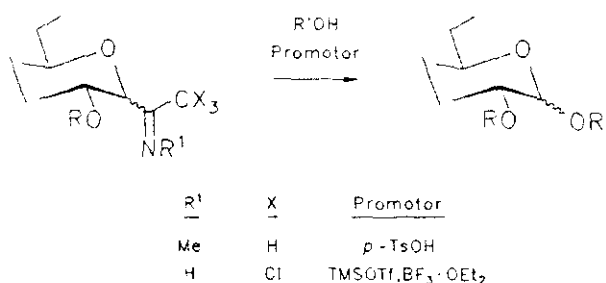


En este sentido, una primera modificación del método del haluro, basada en el mismo concepto, consistió en utilizar promotores más activos¹⁰⁶ (ácidos de Lewis) y/o donadores de glicosilo con grupos acilo en la posición anomérica,^{107,108} que

poseen una gran estabilidad (Esquema 39). Su mejor aplicación es la glicosidación de alcoholes poco reactivos.

El uso de imidatos¹⁰⁹ y, muy especialmente, tricloroacetimidatos de glicosilo,^{110,111} representa la primera novedad importante en el desarrollo de nuevos tipos de donadores, al emplear un grupo saliente de naturaleza totalmente diferente. En comparación con los haluros, se observa que su reactividad es mayor, lo cual permite que este tipo de donadores puedan ser acoplados en presencia de ácidos de Lewis a baja temperatura (Esquema 40).

Esquema 40



La suavidad con que transcurre la reacción permite un excelente control de la estereoselectividad. Así, cuando hay grupo participante en posición 2, se obtiene el glicósido 1,2-*trans* exclusivamente, mientras que en ausencia del mismo la reacción se desarrolla mediante S_N2 , siendo el producto mayoritario el que resulta de la inversión (Esquema 41).

Este dato es aún más importante teniendo en cuenta que es posible, seleccionando adecuadamente las condiciones, preparar a voluntad el tricloroacetimidato

Esquema 41

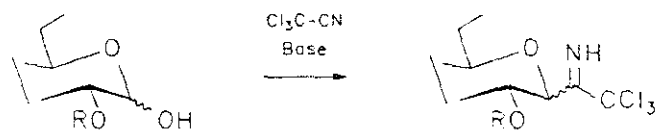


R	Promotor	Dte	$\alpha : \beta$
Part	TMSOTf	CH_2Cl_2	0:1
No part	TMSOTf	Et_2O	1:0



R	Promotor	Dte	$\alpha : \beta$
Part	TMSOTf	CH_2Cl_2	0:1
No part	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$	CH_2Cl_2	0:1

Esquema 42

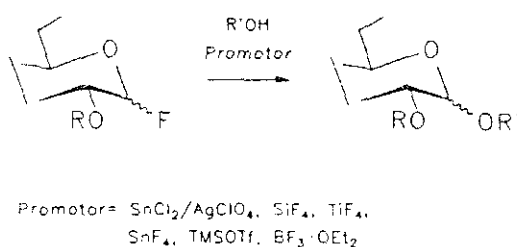


Base	$\alpha : \beta$
NaH	1:0--1:1
K_2CO_3	1:1--1:9

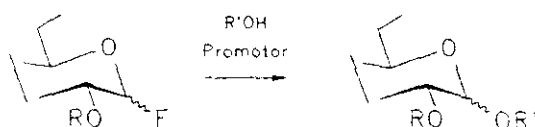
α o β , con independencia del sustituyente en posición 2 (Esquema 42).

Los fluoruros de glicosilo¹¹²⁻¹¹⁷ podrían, en principio considerarse como un tipo de haluros, pero su mayor estabilidad con respecto a bromuros y cloruros hace que sean menos reactivos que éstos, por lo cual es necesario el uso de ácidos de Lewis como promotores en su glicosidación (Esquema 43).

Esquema 43



Esquema 44

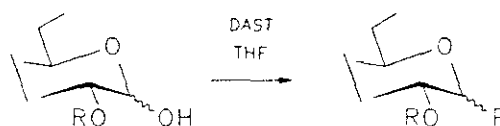


R	Promotor	Dte	α : β
Part	$\text{MF}_4, \text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$	MeCN	0:1
No part	$\text{SnCl}_2 / \text{AgClO}_4, \text{TMSOTf}, \text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$	Et_2O	1:0--6:1
No part	$\text{MF}_4, \text{TMSOTf}$	MeCN	1:9--0:1

La estereoselectividad que proporcionan sí es comparable, en cambio, con la del resto de haluros (Esquema 44), dependiendo casi exclusivamente del sustituyente en posición 2. No obstante, destaca el drástico cambio de estereoselectividad que se produce, cuando se utiliza un grupo no participante en posición 2, variando únicamente el disolvente.

En general, la configuración del fluoruro no influye en la estereoquímica del glicósido resultante, por lo que se suelen utilizar las mezclas α/β que se obtienen habitualmente en su preparación (Esquema 45).

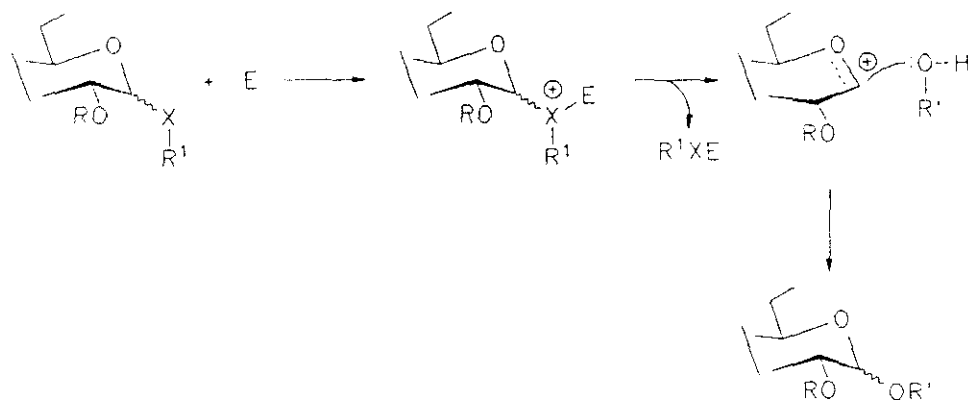
Esquema 45



La aplicación a la síntesis de oligosacáridos de la conversión de *O*- y *S*-glicósidos en *O*-glicósidos, atractiva desde el punto de vista conceptual, ha sido hasta hace poco un terreno muy poco estudiado, debido al escaso éxito obtenido en los primeros ensayos en esta dirección. Para conseguir esta transformación basta, idealmente, con convertir el alcohol del glicósido (o el tiol, en el caso de tioglicósidos) que hace las veces de donador en un buen grupo saliente, con lo cual otro alcohol podría dar lugar a un nuevo glicósido (Esquema 46).

En el caso de utilizar tioglicósidos como donadores, esto ha sido posible¹¹⁸⁻¹²⁶ mediante la formación de una especie de tipo 'onio', que activa al azufre convirtién-

Esquema 46



dolo en un buen grupo saliente, de modo que puede ser desplazado por un alcohol para dar el correspondiente *O*-glicósido (Esquema 47), siendo la estereoselectividad dependiente de la sustitución en la posición 2.

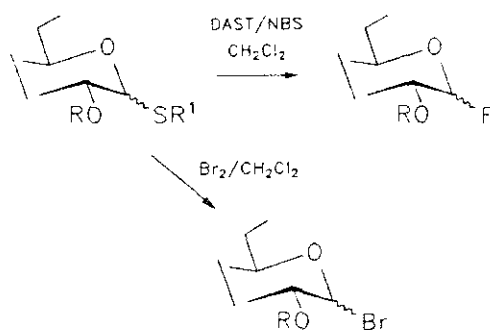
Esquema 47



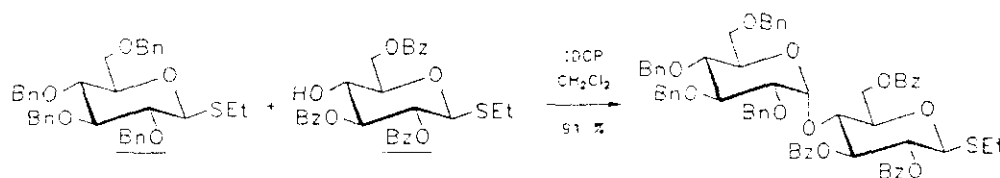
R	Promotor	Dic	$\alpha:\beta$
Part	MeOTf, DMTST, NIS/TfOH	Et ₂ O, CH ₂ Cl ₂	0:1
No part	MeOTf, DMTST/Bu ₄ NBr, NIS/TfOH	Et ₂ O, CH ₂ Cl ₂	1:0--7:1
No part	NBS, MeOTf, DMTST	MeCN	1:2.3--1:14

Esta metodología posee una gran versatilidad, al ser también posible la conversión de tioglicósidos en donadores de glicosilo de tipo haluro, como fluoruros¹²⁷ o bromuros.^{128,129} De esta manera, es posible el uso de la funcionalidad alquiltio como grupo protector del centro anomérico (Esquema 48).

Esquema 48



Esquema 49

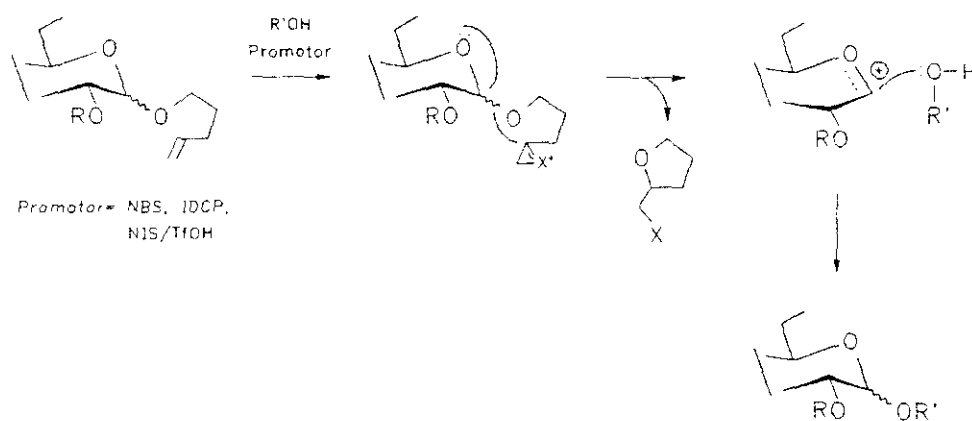


Por otro lado, es también destacable la gran reactividad que se obtiene cuando se emplean promotores de glicosidación de tipo iodonio,^{125,126} que permite manipular

el ensamblaje de monosacáridos en función de la naturaleza de la sustitución en la posición 2¹²⁶ (Esquema 49).

Esta estrategia fue puesta a punto anteriormente, utilizando como donadores de glicosilo pentenil *O*-glicósidos,^{125,130,131} cuyo acoplamiento es posible gracias a la intervención del doble enlace del grupo pentenilo (Esquema 50).

Esquema 50

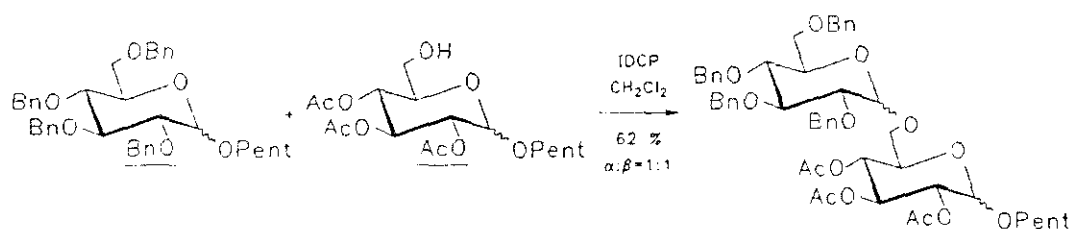


El encubrimiento del centro anomérico¹³¹ es posible gracias a la posibilidad de variar la reactividad del donador según el sustituyente en posición 2 (Esquema 51).

Según lo expuesto, se han descrito una larga serie de métodos de glicosidación, muchos de los cuales no aportan novedades conceptuales, sino mejoras de tipo práctico. Puede decirse que el gran esfuerzo de investigación que se ha llevado a cabo en este sentido se debe, entre otras razones, a que cada reacción de glicosidación depende enormemente de la naturaleza del donador y del aceptor, por lo que a

priori es imposible predecir cuál es el mejor método a aplicar en un caso concreto.

Esquema 51



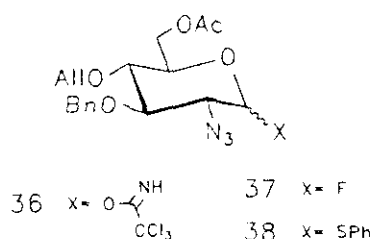
Por todo lo anterior, y enfocando el tema a la glicosidación de los derivados de *chiro*- y *myo*-inositol cuya síntesis se describe en el Capítulo 1 de la Memoria, se decidió preparar una serie de donadores de glicosilo derivados de 2-amino-2-desoxi-D-glucopiranososa, y estudiar su reacción con inositales. Debido a la configuración α que presenta la unidad de D-glucosamina en todos los GFI, se consideró oportuno enmascarar esta funcionalidad en forma de grupo azida, cuyo uso en glicosidaciones proporciona habitualmente tal estereoquímica, al ser un grupo no participante, y cuya posterior transformación en amina no presenta problema alguno.

Por otro lado, teniendo en cuenta la escasa reactividad que exhiben en general los hidroxilos del inositol, se pensó que serían necesarios donadores de gran reacti-

vidad. Excluidos por esta razón los haluros de tipo bromuro o cloruro, los datos bibliográficos aconsejaron la preparación de donadores que fueran capaces de ser glicosidados con alcoholes poco reactivos.

Se eligieron, debido a las consideraciones anteriores, los correspondientes tricloroacetimidato, fluoruro y feniltio derivados de 2-azido-2-desoxi-D-glucopiranososa, cuya estructura general se muestra en la Figura 20. Dado, además, que los GFI presentan una ramificación en el hidroxilo 4 de la unidad de D-glucosamina, se pensó que sería de utilidad poseer diferenciada dicha posición para posibilitar la posterior elongación de la cadena oligosacáridica.

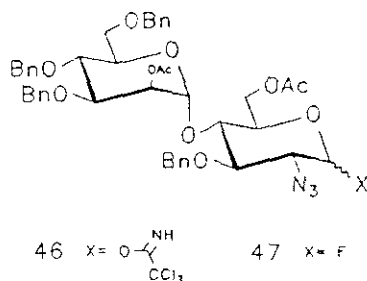
Figura 20



Igualmente se decidió ensayar glicosidaciones con disacáridos, análogos a los donadores antes mencionados, en los que la sustitución en la posición 4 fuera una unidad de D-manosa, es decir, derivados de 2-azido-2-desoxi-4-O- α -D-manopiranosil-D-glucopiranososa (Figura 21).

A efecto comparativo, como ya se ha comentado en el Capítulo 1, se consideró adecuado el disponer de un donador modelo, con objeto de estudiar la reactividad de los diversos ciclitoles cuya preparación ha sido descrita en el Capítulo anterior.

Figura 21



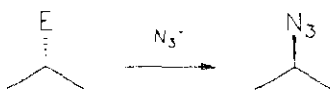
Con este fin se eligió el compuesto **21**¹³² (ver Capítulo 1, Figura 16), en el que la presencia de un grupo participante en posición 2 hace que este donador proporcione exclusivamente glicósidos 1,2-*trans*, en este caso α (a esto también contribuye el efecto anomérico), que es la configuración deseada.

La síntesis ambos tipos de donadores, derivados de 2-azido-2-desoxi-D-glucopiranososa y de 2-azido-2-desoxi-4-O- α -D-manopiranosil-D-glucopiranososa, se describe a continuación.

2.2. Preparación de donadores derivados de 2-azido-2-desoxi-D-glucopiranososa.

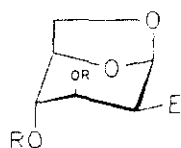
La principal dificultad que presenta, a priori, la preparación de los donadores de glicosilo diseñados, es la introducción de la función nitrogenada en posición 2, ya que el grupo azida no se encuentra en ningún carbohidrato natural y debe, por ello, ser introducido en la molécula. Esto se consigue, habitualmente, por ataque nucleófilo de una azida sobre un electrófilo con la estereoquímica inversa a la deseada (Esquema 52).

Esquema 52



En el caso concreto de la D-glucosa, para obtener la configuración adecuada debe utilizarse un derivado de D-manosa como electrófilo, escogiéndose normalmen-

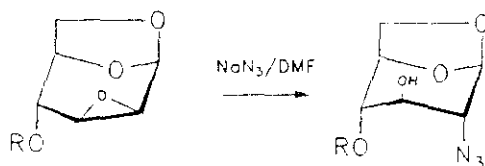
Figura 22



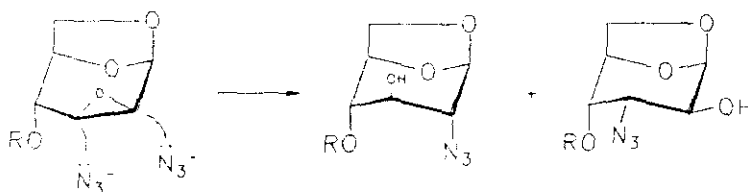
te como sustratos derivados de 1,6-anhidro- β -D-manosa (Figura 22), ya que proporcionan mejores resultados que los correspondientes derivados de D-manosa debido a la rigidez de la molécula, así como a la configuración ecuatorial del sustituyente en posición 2.

Utilizando este tipo de compuestos como sustratos, se han descrito dos métodos similares para conseguir derivados de 2-azido-2-desoxi-D-glucosa. El primero de ellos¹³³ consiste en realizar la apertura de un epóxido en posiciones 2 y 3 (Esquema 53), y su principal inconveniente es la regioquímica que puede proporcionar esta reacción, al ser posible el ataque en los dos átomos de carbono que soportan al epóxido (Esquema 54).

Esquema 53

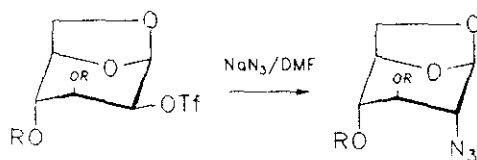


Esquema 54



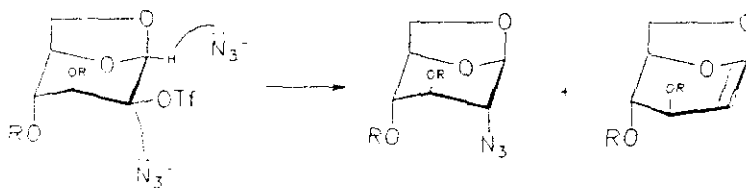
Esta competencia no es posible en el segundo de los métodos,¹³⁴ que emplea como electrófilo un triflato en posición 2 (Esquema 55). En este caso puede darse,

Esquema 55



como reacción secundaria, la eliminación del triflato para dar el correspondiente glicial (Esquema 56).

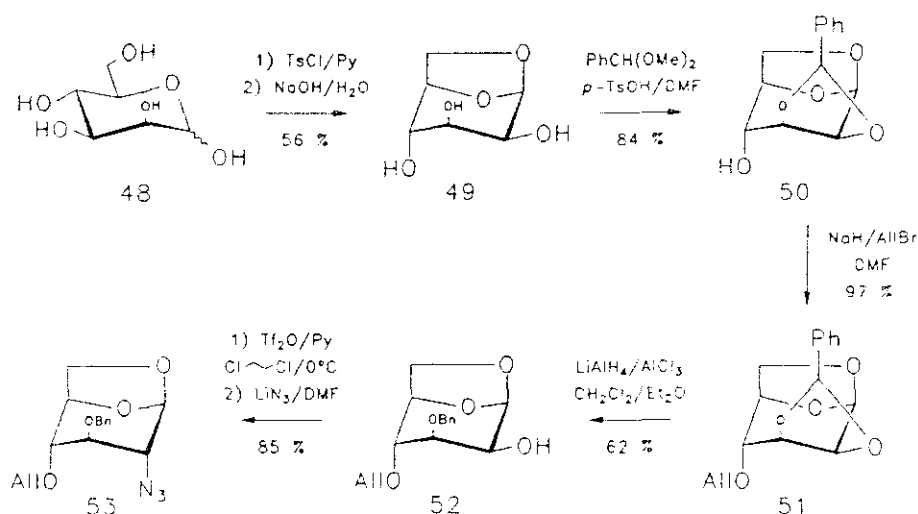
Esquema 56



Utilizando este segundo método, se ha descrito¹³⁴ la síntesis del compuesto **53** (Esquema 57), en el que la posición 4 aparece diferenciada del resto. Este compuesto es, por ello, un precursor adecuado para la síntesis de donadores de glicosilo

con las características requeridas, por lo que se decidió utilizarlo como producto de partida.

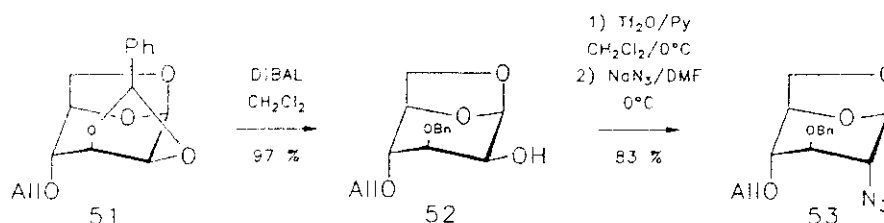
Esquema 57



Aunque esta ruta permite la preparación de grandes cantidades de **53**, los dos últimos pasos pueden presentar problemas de reproducibilidad, por lo que se modificaron ligeramente (Esquema 58).

En la apertura reductiva del grupo bencilidén, el uso de DIBAL en lugar de LiAlH₄ y AlCl₃ permite disminuir considerablemente el número de equivalentes de agente reductor. La regioquímica obtenida es la deseada, y el rendimiento aumenta de forma considerable, debido probablemente a que en la reacción original la gran cantidad de sales de aluminio que se generan absorbe parte del producto, que es difícil de extraer en la posterior elaboración.

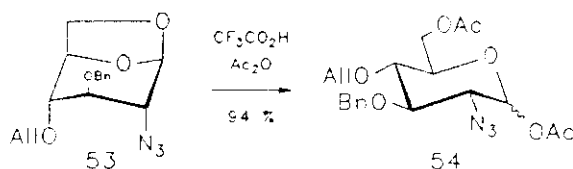
Esquema 58



Por otro lado, la inversión del triflato en posición 2 viene acompañada de eliminación cuando la reacción se lleva a cabo a gran escala. Este inconveniente quedó suprimido simplemente reduciendo la temperatura a 0°C .

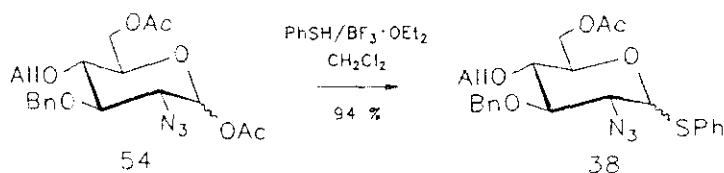
Una vez puesta a punto la preparación de **53** en grandes cantidades y de forma reproducible, sólo resta instalar la funcionalidad requerida en el centro anomérico. Para ello, en primer lugar se realizó la acetólisis del puente 1,6-anhidro en condiciones convencionales¹³⁵, obteniéndose **54**, precursor inmediato de los donadores de glicosilo diseñados (Esquema 59).

Esquema 59



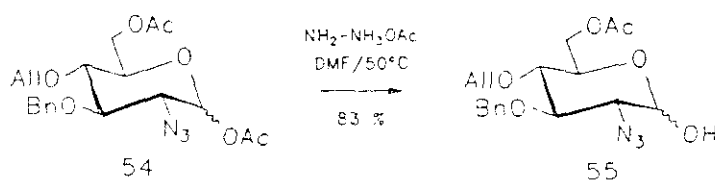
A partir de **54** se obtuvo directamente el feniltio derivado **38** (Esquema 60), por glicosidación con tiofenol en las condiciones descritas para la síntesis de este tipo de compuestos.¹³⁶

Esquema 60



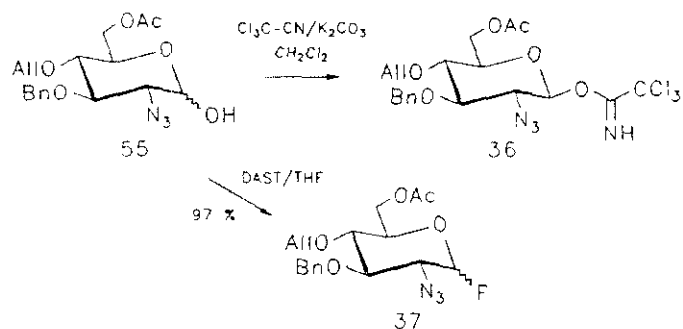
Por otro lado, la preparación de los correspondientes tricloroacetimidato y fluoruro requiere que la posición anomérica esté libre, para lo cual basta desacetilar la posición 1 de **54**. Esto es posible en presencia de más acetatos en la molécula,¹³⁷ debido a la mayor reactividad del centro anomérico. De esta forma, **55** se obtuvo con buen rendimiento (Esquema 61) a partir de **54**.

Esquema 61



A partir de **55** se obtuvieron los donadores **36** y **37**, empleando los métodos habituales^{111,138} para su preparación (Esquema 62).

Esquema 62



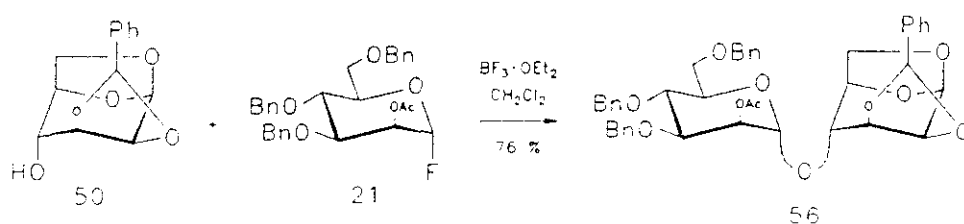
Los donadores **36**, **37** y **38** poseen, por tanto, las características estructurales necesarias para su glicosidación con derivados de *myo*- y *chiro*-inositol. Su acoplamiento con este tipo de compuestos se describe en el siguiente Capítulo.

2.3. Preparación de donadores derivados de 2-azido-2-desoxi-4-O- α -D-manopiranosil-D-glucopiranososa.

La ruta descrita en el apartado anterior permite la diferenciación de la posición 4 mediante la introducción, en el compuesto **50**, de un grupo alilo. Si sobre esta molécula se lleva a cabo una glicosidación con un derivado de D-manosa, se puede obtener un compuesto análogo a **51**, cuya posterior transformación en los donadores de glicosilo diseñados se podría llevar a cabo utilizando la misma ruta que para los derivados de 2-azido-2-desoxi-D-glucopiranososa.

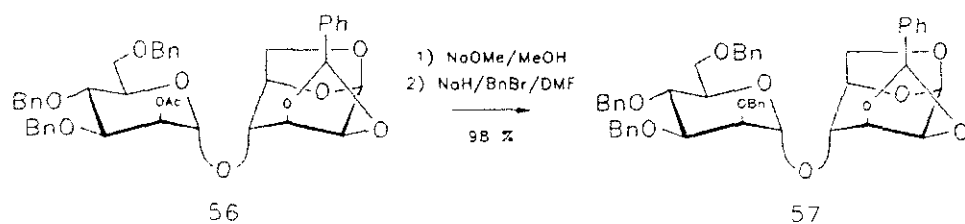
Dicha glicosidación se ensayó utilizando el donador de D-manosa **21**, en las condiciones habituales, obteniéndose el disacárido **56** con un 76 % de rendimiento (Esquema 63).

Esquema 63

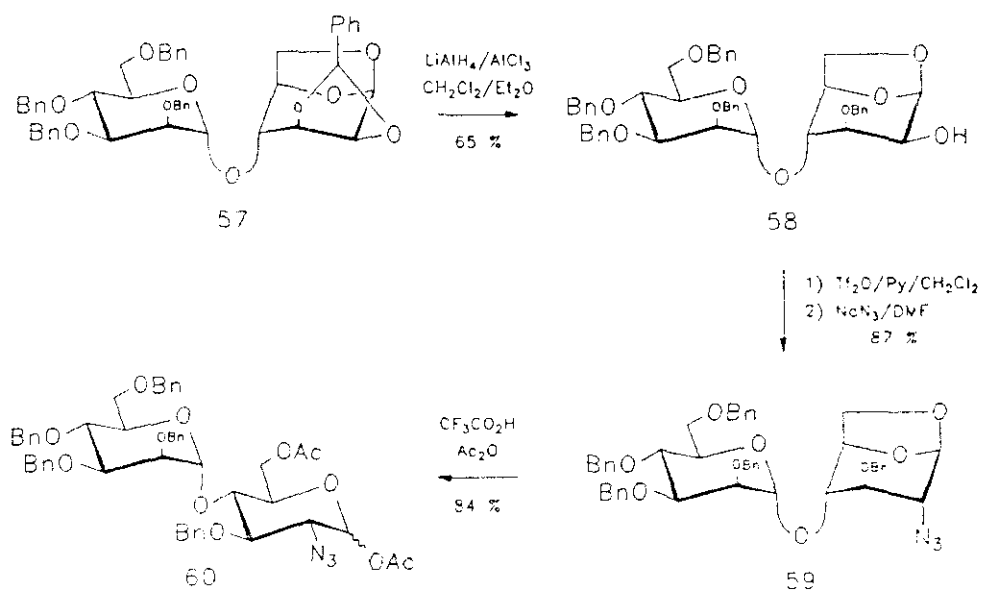


A continuación se cambió la protección de la posición 2 de la unidad de D-manosa, al ser incompatible con el posterior uso de DIBAL. Con el fin de lograr una sustitución homogénea en toda la molécula, se protegió dicho hidroxilo con un grupo bencilo (Esquema 64).

Esquema 64



Esquema 65



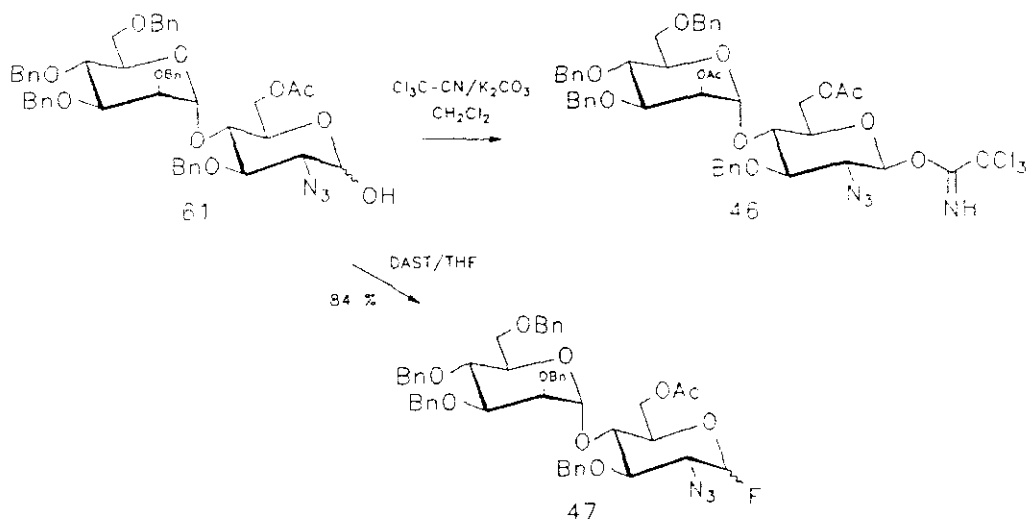
Finalmente, **57** se trató como se ha descrito previamente para el 4-*O*-alil derivado (Esquema 65), para obtener **60** con buenos rendimientos.

La desacetilación anomérica de **60** se llevó a cabo sin problemas, obteniéndose con buen rendimiento **61** (Esquema 66), precursor inmediato de los correspondientes donadores de glicosilo.

Esquema 66



Esquema 67



La preparación, a partir de **61**, de los correspondientes tricloroacetimidato (**46**) y fluoruro (**47**) se llevó a cabo en las condiciones habituales^{111,138} (Esquema 67).

CAPITULO 3

3. SINTESIS DE GLUCOSIL INOSITOLES

En este Capítulo se presentan y discuten los ensayos de glicosidación entre los aceptores derivados de *myo*- y *chiro*-inositol y los donadores derivados de 2-azido-2-desoxi-D-glucopiranososa y 2-azido-2-desoxi-4-O- α -D-manopiranosil-D-glucopiranososa, cuya preparación se ha descrito, respectivamente, en los Capítulos 1 y 2 de la Memoria.

Esta reacción puede considerarse, sin duda, como una de las más importantes en cualquier aproximación a la síntesis de GFI. Por ello, es conveniente, antes de presentar nuestros resultados, comentar brevemente los precedentes que al respecto existen en la bibliografía.

3.1. Antecedentes.

Aunque la existencia de glicosil inositoles en la naturaleza es conocida desde hace bastante tiempo, la síntesis de este tipo de compuestos no ha atraído, por lo general, excesiva atención. Puede decirse, por ello, que no existe hasta el momento ningún estudio completo acerca del comportamiento general de derivados de inositol en reacciones de glicosidación.

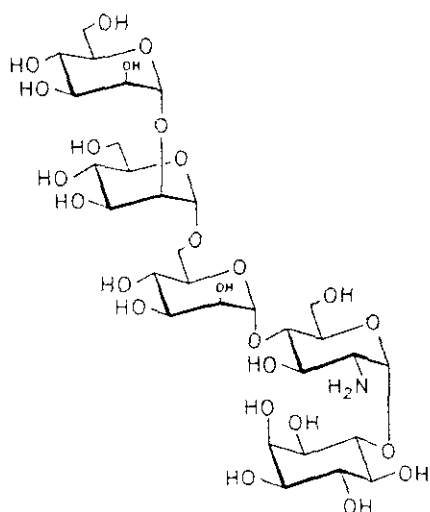
No obstante, el aislamiento y la determinación estructural de los GFI que sirven de anclaje a proteínas de membrana, y muy especialmente, la posible implicación de un GFI en el mecanismo de acción de la insulina, ha provocado, en los dos últimos años, un enorme esfuerzo sintético encaminado a la obtención de este tipo de compuestos.

En este sentido se han descrito dos síntesis de oligosacáridos que contienen *myo*-inositol,^{32,33} que se corresponden con fragmentos del GFI aislado de *Trypanosoma brucei* (ver Figura 5, Capítulo 1).

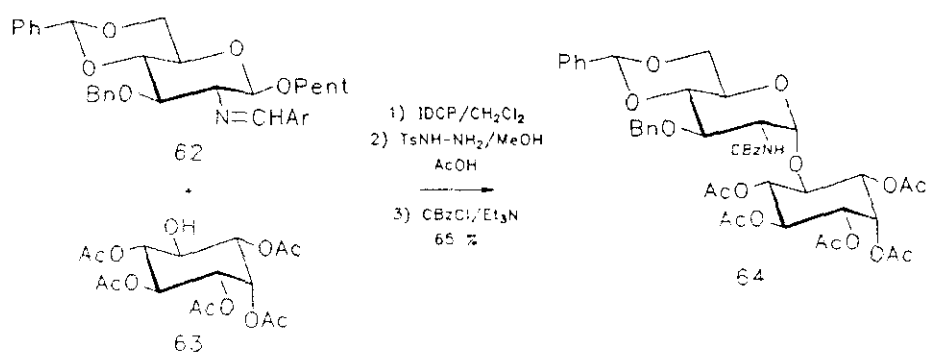
La primera de ellas³² detalla la construcción de un pentasacárido (Figura 23) compuesto por tres unidades de D-manosa, una D-glucosamina y una molécula de *myo*-inositol.

La creación del enlace glicosídico entre las moléculas de D-glucosamina y *myo*-inositol se llevó a cabo (Esquema 68) utilizando el pentenil glicósido **62** como donador de glicosilo, en el que la posición 2 posee una función nitrogenada encubierta como imina.¹⁰⁰ Como aceptor de glicosilo se empleó un derivado pentaacetilado de *myo*-inositol (**63**), teóricamente poco reactivo, ya que los grupos acilo, por lo general, tienen efecto desactivante⁹⁹. No obstante, el acoplamiento dio estereoespecíficamente el glicósido **64**, tras cambiar el grupo protector del grupo amino, con un 65 % de rendimiento global.

Figura 23

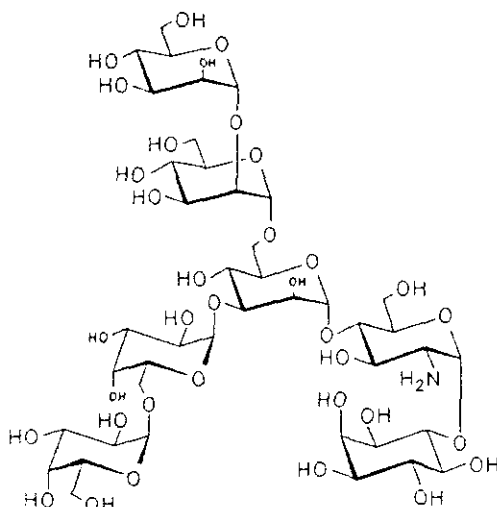


Esquema 68



La segunda aproximación³³ describe la síntesis de un heptasacárido (Figura 24), formado por tres unidades de D-manosa, dos D-galactosas, una D-glucosamina y una molécula de *myo*-inositol.

Figura 24

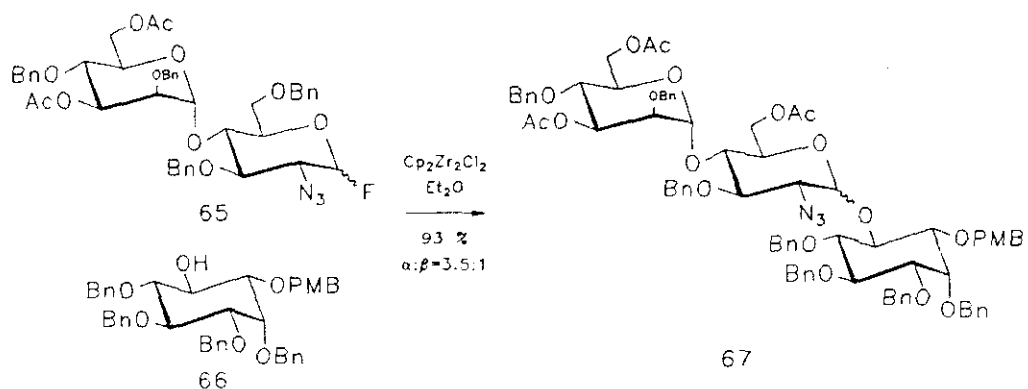


La glicosidación del derivado de *myo*-inositol **66** se realizó (Esquema 69) empleando como donador de glicosilo el fluoruro **65**. El promotor empleado, $\text{Cp}_2\text{ZrCl}_2/\text{AgClO}_4$,¹³⁹ se utiliza habitualmente para mejorar la eficiencia de acoplamiento en los que intervienen especies poco reactivas, y suele traer consigo una disminución de la estereoselectividad. En este caso, **67** se obtuvo con un 93 % de rendimiento, pero como mezcla $\alpha:\beta$ (3.5:1).

Es importante indicar, no obstante, que el heptasacárido final (Figura 24) constituye por sí mismo la estructura básica de uno de los GFI aislados de *Trypanosoma brucei*. La obtención de dicho heptasacárido ha permitido realizar muy recientemente y por primera vez¹⁴⁰ la síntesis total de un GFI.

Además de estas dos síntesis de oligosacáridos, han aparecido en la bibliografía una serie de publicaciones enfocadas hacia la obtención de fragmentos de GFI,³⁴⁻³⁶ pero que se centran en la construcción de disacáridos que contienen D-glucosamina

Esquema 69



y *myo*-inositol (Figura 25) o D-galactosamina y *chiro*-inositol (Figura 26).

Figura 25

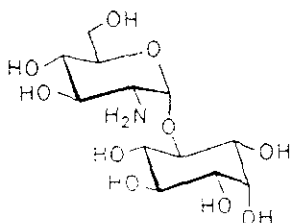
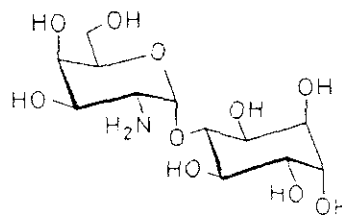


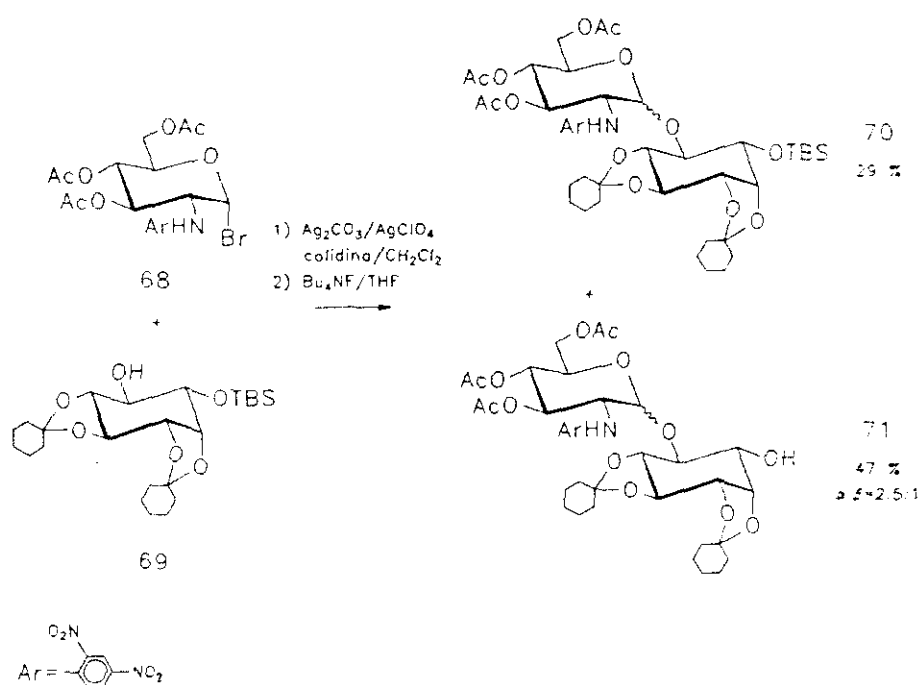
Figura 26



En la primera de ellas, el uso de un haluro derivado de D-glucosamina como donador de glicosilo³⁴ hizo posible la obtención de un disacárido de este tipo (Esquema 70), por glicosidación de la posición 6 de un derivado de *myo*-inositol.

La estereoselectividad de la reacción fue bastante baja, a pesar de introducir un grupo no participante¹⁰⁰ en la posición 2 del donador.

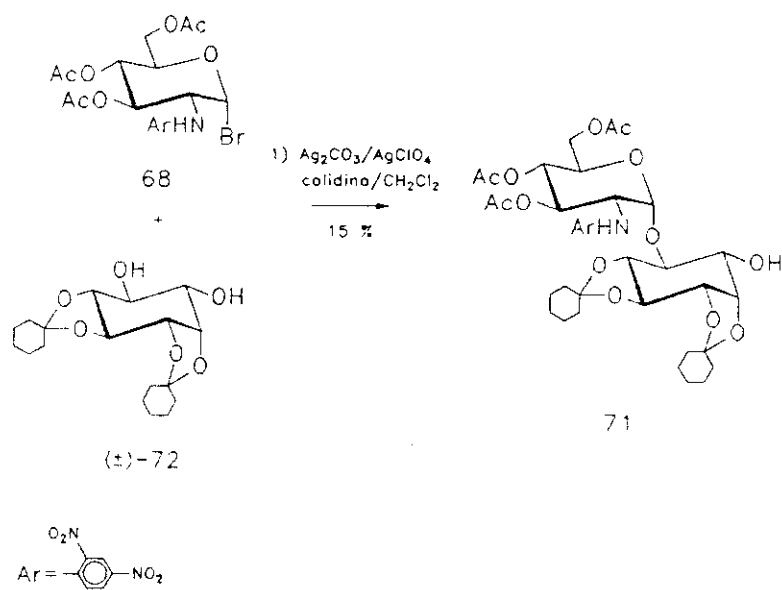
Esquema 70



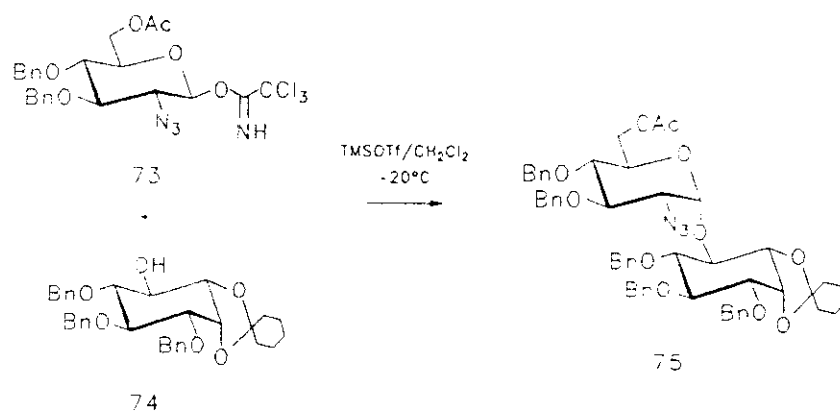
Cuando esta misma reacción se ensayó³⁴ utilizando como aceptor el diol 72, cuyas posiciones 1 y 6 se encuentran libres, como mezcla de enantiómeros, fue posible el aislamiento del disacárido 71 de la mezcla de reacción (Esquema 71), aunque de nuevo con rendimiento y estereoselectividad muy pobres.

Mucho mejores resultados se obtuvieron³⁵ cuando se empleó como donador el tricloroacetimidato 73 (Esquema 72). En este caso, la glicosidación transcurrió de forma estereoespecífica, para dar el glicósido 75 como único producto.

Esquema 71

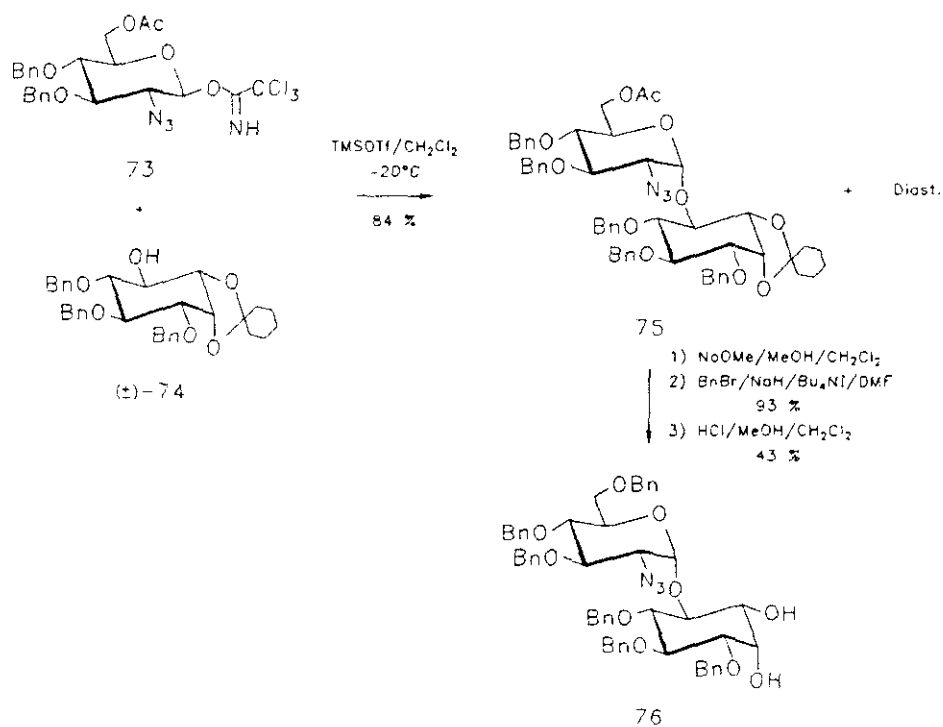


Esquema 72



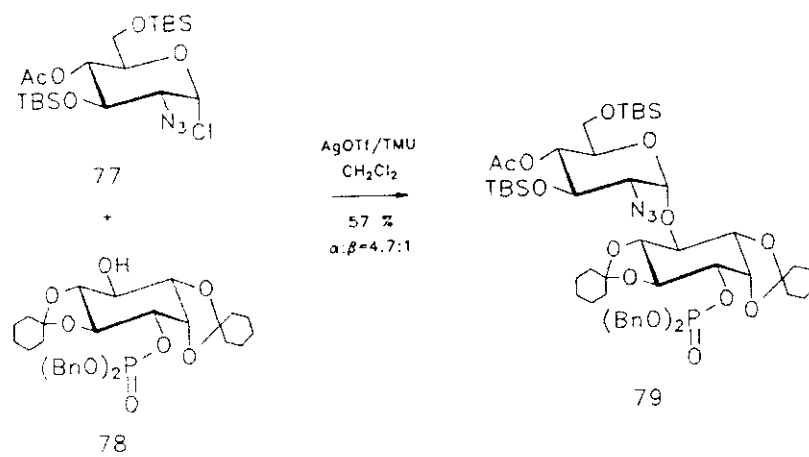
Cuando esta misma reacción se llevó a cabo³⁵ con la mezcla racémica de derivados de *myo*-inositol no fue posible separar la mezcla de diastereoisómeros, teniendo que recurrir a una serie de manipulaciones para efectuar dicha separación (Esquema 73).

Esquema 73

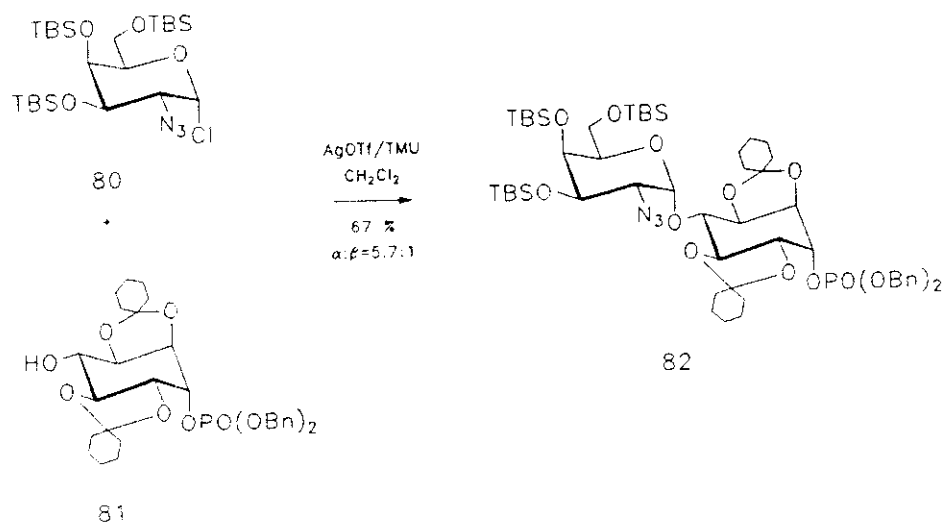


Por último, se ha estudiado³⁶ la glicosidación de las posiciones 4 de *myo*- y *chiro*-inositales con donadores de glicosilo, de tipo haluro, derivados de *D*-glucosamina y *D*-galactosamina, respectivamente (Esquemas 74 y 75), obteniéndose en ambos casos mezclas de los correspondientes isómeros α y β .

Esquema 74



Esquema 75

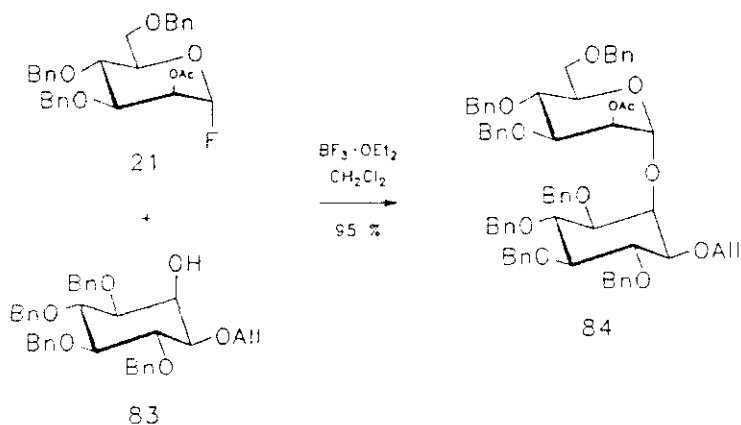


Según todo lo anterior, el acoplamiento de hidroxilos ecuatoriales de derivados de inositol (posiciones 4 y 6 en la serie *myo*, y posición 4 en la serie *chiro*) con donadores de glicosilo que poseen una función nitrogenada en posición 2 varía enormemente según la estructura particular de las especies envueltas en la reacción.

No obstante, pueden deducirse algunas conclusiones, como son la escasa reactividad que se observa, en general, en este tipo de reacciones, y la baja estereoselectividad que se obtiene cuando se emplean haluros (incluido el fluoruro) como donadores.

En lo que se refiere a la glicosidación de hidroxilos axiales de derivados de inositol, no se ha descrito hasta el momento ningún ejemplo en el que se utilicen donadores con una función nitrogenada en posición 2. Sí hay precedentes, aunque muy escasos, de glicosidaciones en la posición 2 de *myo*-inositol con donadores derivados de 2-*O*-acetil- β -D-manosa^{66,141} (Esquema 76).

Esquema 76



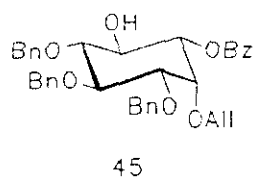
A pesar de ello, es de esperar que la utilización de un derivado de D-glucosamina como donador conlleve una reactividad mucho menor, lo cual puede hacer muy difícil la glicosidación del hidroxilo axial (posición 6) del *chiro*-inositol.

A continuación se exponen los resultados obtenidos en los ensayos de glicosidación.

3.2. Glicosidación de la posición 6 de *myo*-inositol.

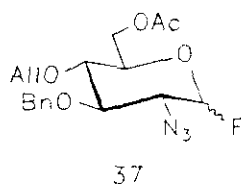
Para llevar a cabo la glicosidación del hidroxilo en posición 6 de *myo*-inositol se escogió el compuesto **45** (Figura 27), con un hidroxilo libre en una disposición ecuatorial. Este hidroxilo, en principio, debe poseer reactividad suficiente para ser glicosidado.

Figura 27



Por ello, la glicosidación con derivados de 2-azido-2-desoxi-D-glucopiranososa se estudió primero empleando el fluoruro **37** (Figura 28).

Figura 28



El acoplamiento entre estos dos compuestos transcurrió de forma suave cuando la reacción se llevó a cabo a 0°C (Esquema 77), obteniéndose los correspondientes glicósidos α (84) y β (85) con un rendimiento del 68 % y en una proporción 6:1.

Esquema 77

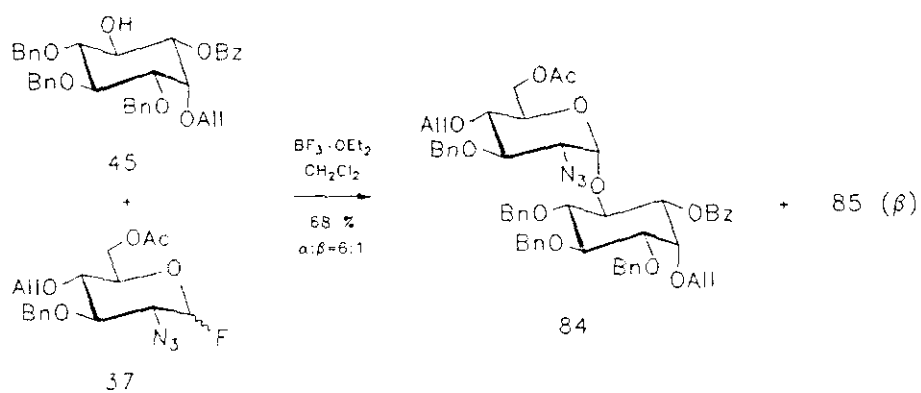
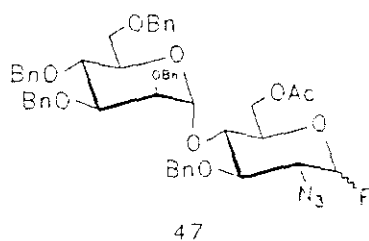


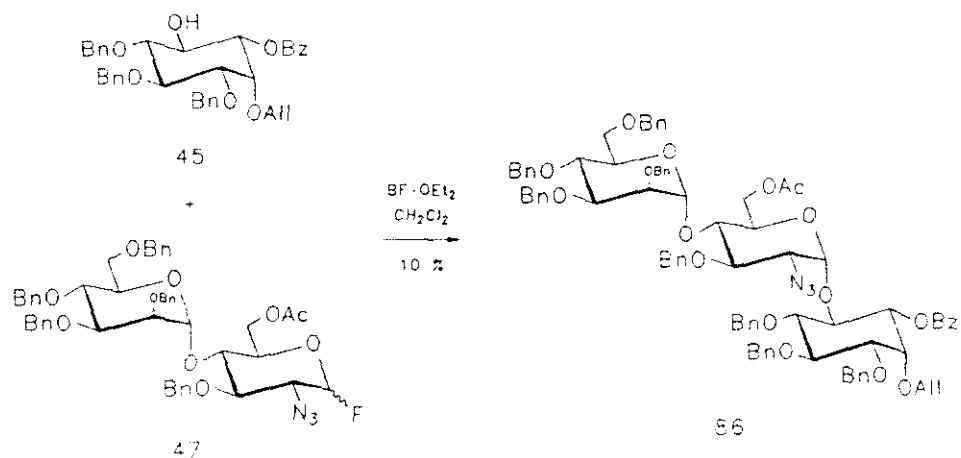
Figura 29



Una vez obtenido el disacárido **84**, se procedió a realizar la glicosidación de **45** con derivados de 2-azido-2-desoxi-4-*O*- α -D-manopiranosil-D-glucopiranososa, y en vista de la viabilidad del acoplamiento con **37**, se consideró oportuno utilizar el donador análogo, **47** (Figura 29).

Cuando se ensayó esta glicosidación, fue posible aislar el trisacárido **86** (Esquema 78), pero el rendimiento en este caso fue muy bajo (10 %), a pesar de efectuar la reacción a 20°C, debido a la escasa reactividad del donador **47** en comparación con **37**.

Esquema 78

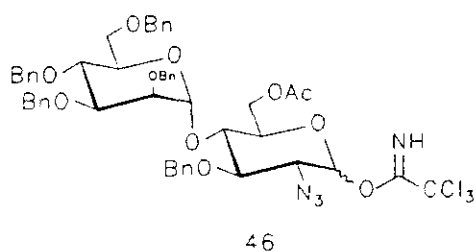


Debido a esto, se intentó la misma reacción empleando promotores más activos (Tf_2O ,¹⁴² Cp_2ZrCl_2 ¹³⁹), que desgraciadamente provocaron la descomposición del donador.

Es interesante, en este punto, comparar este resultado con el anterior (utilizando el fluoruro **37**), así como con el obtenido por otros autores³³ (ver Esquema 70), que con sustratos muy similares pudieron llevar a cabo la correspondiente glicosidación con muy buen rendimiento. Esto permite concluir, una vez más, que cada glicosidación se debe considerar como un caso particular, y que no es posible predecir si una pareja donador-aceptor va a proporcionar resultados satisfactorios.

En vista de la escasa reactividad de **47**, se empleó un donador más reactivo, y se preparó el tricloroacetimidato **46** (Figura 30).

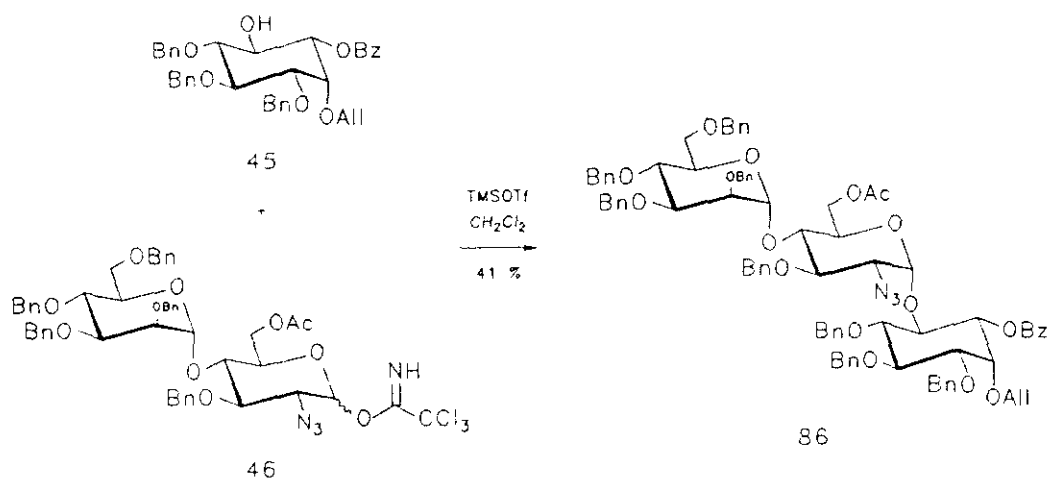
Figura 30



El acoplamiento de **45** con dicho disacárido (Esquema 79) dio el correspondiente glicósido (**86**) con un 41 % de rendimiento. De nuevo se observó poca reactividad entre donador y aceptor, y esto hizo que se produjera descomposición parcial del primero, lo cual explica que el rendimiento no sea óptimo.

A pesar de ello, es importante destacar que, a diferencia de la glicosidación con el fluoruro **37**, la reacción suministra únicamente el anómero deseado (α). Esto viene a demostrar que la reactividad y la selectividad de una glicosidación son dos

Esquema 79



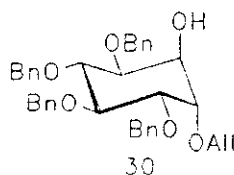
factores que se oponen, de modo que la mejora de una de ellas suele implicar una disminución en la otra.

Por todo ello, cabe concluir que, de cara a una futura síntesis de un fragmento más grande, o incluso de la totalidad, de un GFI, es razonable planear la estrategia de manera que el enlace glicosídico entre la unidad de *D*-glucosamina y la molécula de *myo*-inositol sea el primero que se forme, para evitar la drástica disminución de reactividad que se observa al utilizar donadores de glicosilo de mayor tamaño.

3.3. Glicosidación de la posición 6 de *chiro*-inositol.

Para llevar a cabo la glicosidación del hidroxilo en posición 6 de *chiro*-inositol se escogió el compuesto **30** (Figura 31), cuyo hidroxilo libre presenta una disposición axial, escasamente reactiva.

Figura 31



En un primer ensayo, se intentó la glicosidación de **30** con el fluoruro **37** (ver Figura 28), empleando como catalizadores $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ o Cp_2ZrCl_2 , pero en ninguna de estas condiciones se observó reacción, pudiéndose recuperar los productos de partida inalterados. En caso de añadir un gran exceso de promotor, se observó la paulatina descomposición del donador, antes de que se iniciara la reacción.

El empleo como donador del tricloroacetimidato **36** (Figura 32), con TMSOTf como promotor, o alternativamente de **38** (Figura 33), en reacción promovida por NIS/TfOH, no conducen a mejores resultados, no observándose en ninguno de los casos la formación del correspondiente disacárido.

Un último intento, utilizando como donador el tricloroacetimidato **46** (ver Figura 30), tampoco condujo a la formación de glicósido, lo cual acabó de confirmar las enormes dificultades que presenta la glicosidación de la posición axial de **30**.

Figura 32

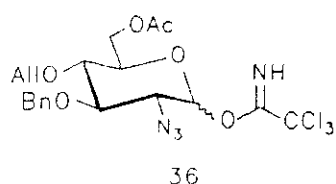
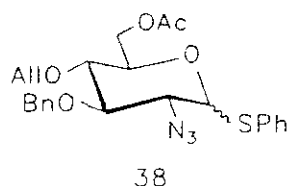
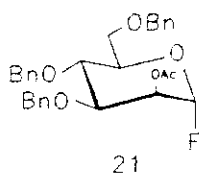


Figura 33



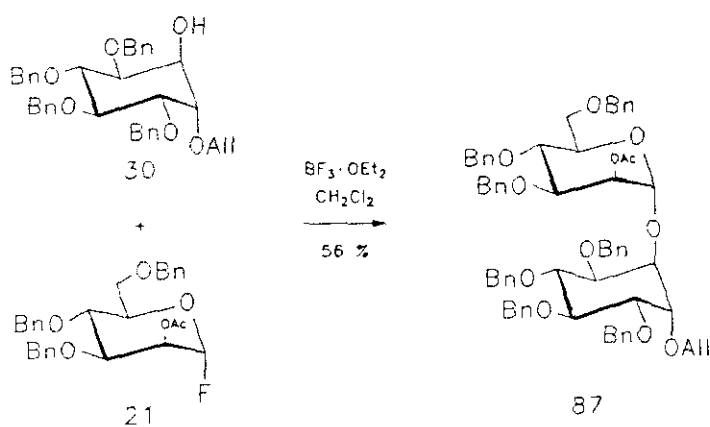
Debido a todo esto, se utilizó una estrategia totalmente diferente, llevando a cabo la glicosidación de **30** con un donador de glicosilo que no poseyera función nitrogenada en posición 2, pero susceptible de manipulación para su posterior generación, con objeto de aumentar la reactividad de la pareja aceptor-donador. De esta forma, se empleó un derivado de D-manosa, en el que una posterior inversión en la posición 2 podría conducir al correspondiente derivado de 2-amino-2-desoxi-D-glucosa. Para ello, se recurrió al fluoruro **21** (Figura 34), debido a que es el donador empleado en el único ejemplo existente en la bibliografía en el que se ha conseguido la glicosidación de un hidroxilo axial de un inositol.^{66,141}

Figura 34



Cuando se realizó el acoplamiento de **30** con **21**, utilizando como promotor $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (Esquema 81), se aisló el glicósido **87**, que se obtuvo de forma estereoselectiva con un 56 % de rendimiento.

Esquema 81



PARTE EXPERIMENTAL

4. PARTE EXPERIMENTAL

4.0. Procedimientos generales

La separación y purificación de las sustancias obtenidas se llevó a cabo mediante cromatografía en columna, realizada con gel de sílice Merck de 70-230 mesh en el caso de cromatografía a presión atmosférica (CPA), o de 230-400 mesh en el caso de cromatografía flash (CF). Los eluyentes empleados se indican en cada caso, y las proporciones de los disolventes indican la relación volumen : volumen. La cantidad de gel de sílice empleada se indica especificando el volumen de columna ocupado (anchura x altura).

La cromatografía en capa fina se realizó utilizando placas de gel de sílice GF₂₃₄ Merck de 0.2 mm de espesor, detectando las manchas por tratamiento con una disolución de H₂SO₄ al 5 % en EtOH, y posterior carbonización.

Las disolventes orgánicos se secaron con Na₂SO₄ anhidro, y se evaporaron a presión reducida.

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato de platina calentable tipo Kofler y no están corregidos.

Los análisis elementales se efectuaron en el Departamento de Análisis y Técnicas Instrumentales del Instituto de Química Orgánica General (C.S.I.C.) con un analizador Perkin Elmer 240, y se expresan en tanto por ciento.

Los poderes rotatorios, $[\alpha]_D$, se midieron en polarímetro Perkin Elmer 141, en células de cuarzo de 1 dm, utilizando luz amarilla de sodio, a la temperatura de 20 °C y los disolventes y concentraciones indicadas en cada caso.

Los espectros de ^1H -RMN se registraron en un espectrómetro Varian XL-300 (300 MHz) o en un Bruker AM-200 (200 MHz), en CDCl_3 o bien en el disolvente indicado en cada caso. Los desplazamientos químicos (δ) están medidos utilizando TMS como referencia interna.

Los espectros de ^{13}C -RMN se registraron en un espectrómetro Bruker AM-200 (50 MHz) o en un Bruker VP-80 (20 MHz), en CDCl_3 o bien en el disolvente indicado en cada caso. Los desplazamientos químicos (δ) están medidos utilizando TMS como referencia interna.

La numeración de los compuestos sigue el orden en que han ido apareciendo a lo largo de los Capítulos 1 a 3. Aquellos cuya estructura se ha omitido en dichos Capítulos han sido numerados correlativamente, comenzando con el número siguiente al del último compuesto que aparece en el Capítulo 3. Las estructuras de todos los compuestos que se nombran se encuentran representadas en el Anexo 1.

4.1. Capítulo 1.

4.1.1. Metil 2,3,4-tri-*O*-acetil-6-iodo-6-desoxi- α -D-glucopiranosido (**4**).⁵²

A una disolución de metil α -D-glucopiranosido (**3**, 1.94 g, 10.00 mmol) en Py (110 mL) se le añadió Ph_3P (8.00 g, 30.53 mmol, 3.1 eq) y Cl_4 (8.00 g, 15.38 mmol, 1.5 eq). Después de 6 h a 20°C se añadió MeOH (20 mL), y se evaporaron los disolventes. El residuo obtenido se trató con MeOH (50 mL), y se filtró. Tras lavar el sólido con MeOH (2 x 20 mL), el disolvente se evaporó, y tras posterior purificación (CPA, CHCl_3 - CHCl_3 :MeOH 20:1-8:1, 5.7 x 13.0 cm), se obtuvo metil 6-iodo-6-desoxi- α -D-glucopiranosido (**88**), que se acetiló (Py, 30 mL; Ac_2O , 15 mL). Después de 20 h, se evaporaron los disolventes, y el residuo resultante se purificó (CPA, hexano:AcOEt 4:1, 3.7 x 16.0 cm), para dar **4** (4.10 g, 95 %).

4.1.2. Metil 2,3,4-tri-*O*-acetil- α -D-xilo-hex-5-enopiranosido (**5**).⁵²

A una disolución de **4** (3.09 g, 7.17 mmol) en Py (20 mL) se le añadió AgF (1.40 g, 11.48 mmol, 1.6 eq). Después de 18 h a 20°C se añadió H_2O (30 mL), **5** se extrajo con Et_2O (3 x 40 mL) y se purificó (CPA, hexano:AcOEt 3:1, 3.3 x 15 cm), obteniéndose 1.85 g (85 %).

4.1.3. Metil 4,6-*O*-bencilidén- α -D-glucopiranosido (**89**).⁵⁵

Una mezcla de metil α -D-glucopiranosido (**3**, 13.70 g, 70.62 mmol), DMF (50 mL), α,μ -dimetoxitolueno (13.75 g, 90.46 mmol, 1.3 eq) y *p*-TsOH (1.21 g) se calentó

a 60°C a presión reducida (Rotavapor) durante 4 h. Pasado este tiempo, la mezcla de reacción se enfrió a 20°C, y se neutralizó con Et₃N. Se evaporaron los disolventes volátiles, y **89** se sometió al siguiente paso de reacción sin purificar.

4.1.4. Metil 2,3-di-*O*-bencil-4,6-*O*-bencilidén- α -D-glucopiranosido (**90**).⁵⁵

A una disolución de **89** (\approx 70.62 mmol) en DMF (400 mL) se le añadió NaH 80 % (10.20 g, 340.00 mmol, 4.8 eq) y BnBr (25.5 mL, 36.69 g, 214.59 mmol, 3.0 eq). Después de 2 h a 20°C, se añadió MeOH (10 mL), y se evaporaron los disolventes. El residuo obtenido se disolvió en CH₂Cl₂ (300 mL) y se lavó con H₂O (150 mL). La fase acuosa se lavó con CH₂Cl₂ (200 mL), se juntaron las fases orgánicas, y se evaporó el disolvente. **90** se sometió al siguiente paso de reacción sin purificar.

4.1.5. Metil 2,3-di-*O*-bencil- α -D-glucopiranosido **13**.⁵⁵

A una disolución de **90** (\approx 70.62 mmol) en Me₂CO (400 mL) se le añadió H₂O (90 mL) y HCl 1N (27 mL), y se calentó a 100°C durante 5 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se enfrió, se neutralizó con BaCO₃, y se evaporaron los disolventes. El residuo obtenido se disolvió en CH₂Cl₂ (300 mL), y se lavó con H₂O (150 mL). La fase acuosa se lavó con CH₂Cl₂ (200 mL), se juntaron las fases orgánicas, se evaporaron los disolventes y **13** se purificó (CPA, hexano:AcOEt 5:1, 8.5 x 10.5 cm) para dar 19.90 g (75 %, basado en **3**).

4.1.6. Metil 6-*O*-tritol- α -D-glucopiranosido (**91**).⁵⁷

A una disolución de metil α -D-glucopiranosido (**3**, 9.70 g, 50.00 mmol) en Py (100 mL) se le añadió TrCl (17.50 g, 62.84 mmol, 1.3 eq) y DMAP (1.00 g). Después de 12 h a 20°C, se evaporó el disolvente, y **91** se sometió a la siguiente reacción sin purificar.

4.1.7. Metil 2,3,4-tri-*O*-bencil-6-*O*-tritol- α -D-glucopiranosido (**92**).⁵⁷

A una disolución de **91** (\approx 50.00 mmol) en DMF (250 mL) se le añadió NaH 80 % (13.50 g, 450 mmol, 9.0 eq) y BnBr (54 mL, 77.71 g, 454.42 mmol, 9.1 eq), gota a gota y a 0°C. La temperatura se elevó a 20°C, y después de 3 h se añadió MeOH (14 mL) y se evaporaron los disolventes. El residuo obtenido se disolvió en CH₂Cl₂ (300 mL), y se lavó con H₂O (200 mL). Se evaporó el disolvente, y **92** se percoló (CF, CH₂Cl₂, 5.7 x 20 cm), sometiéndose sin más purificación a la siguiente reacción.

4.1.8. Metil 2,3,4-tri-*O*-bencil- α -D-glucopiranosido (**14**).⁵⁷

A una disolución de **92** (\approx 50.00 mmol) en MeOH:CH₂Cl₂ (2:1, 450 mL) se le añadió *p*-TsOH (1.00 g). Después de 12 h a 20°C, se neutralizó la mezcla de reacción con Et₃N, y se evaporaron los disolventes. El residuo obtenido se disolvió en CH₂Cl₂ (250 mL), y se lavó con H₂O (250 mL). Se evaporó el disolvente, y **14** se purificó (CF, hexano:AcOEt 4:1-2:1-1:1, 5.7 x 20.0 cm), obteniéndose 19.00 g (82 %, basado en **3**).

4.1.9. Metil 2,3,4-tri-*O*-bencil-6-iodo-6-desoxi- α -D-glucopiranosido (**93**).⁵²

A una disolución de **14** (2.88 g, 6.21 mmol) en Py (75 mL) se le añadió Ph₃P (5.20 g, 19.85 mmol, 3.2 eq) y Cl₄ (5.20 g, 10.00 mmol, 1.6 eq). Después de 24 h a 20°C se añadió MeOH (15 mL) y se evaporaron los disolventes. El residuo obtenido se disolvió en CH₂Cl₂ (50 mL), y se lavó con H₂O (35 mL). La fase acuosa se lavó con CH₂Cl₂ (50 mL), se juntaron las fases orgánicas y se evaporó el disolvente. **93** se purificó (CF, hexano:AcOEt 10:1, 4.0 x 11.0 cm), obteniéndose 2.88 g (81 %).

4.1.10. Metil 2,3,4-tri-*O*-bencil- α -D-xilo-hex-5-enopiranosido (**6**).⁵²

a) A una disolución de **5** (990 mg, 3.28 mmol) en MeOH (15 mL) se le añadió NaOMe (1M en MeOH, 0.50 mL, 0.50 mmol, 0.15 eq). Después de 40 min a 20°C, la reacción se neutralizó con Amberlita IR-120 (H⁺), se filtró, y se evaporó el disolvente. El crudo obtenido se disolvió en DMF (30 mL), y se trató con NaH 80 % (712 mg, 23.73 mmol, 7.2 eq) y BnBr (2.3 mL, 3.31 g, 19.35 mmol, 5.9 eq). Después de 90 min a 20°C se añadió sucesivamente MeOH (1 mL) y H₂O (30 mL). **6** se extrajo con Et₂O (2 x 35 mL), y se purificó (CPA, hexano:AcOEt 8:1, 3.5 x 13.0 cm), obteniéndose 600 mg (41 %, basado en **5**).

b) A una disolución de **13** (18.90 g, 50.53 mmol) en Py (400 mL) se le añadió Ph₃P (30 g, 114.50 mmol, 2.3 eq) y Cl₄ (30 g, 57.69 mmol, 1.1 eq). Después de 5 h a 20°C se añadió MeOH (40 mL) y se evaporaron los disolventes. El residuo obtenido se disolvió en CH₂Cl₂ (150 mL) y se lavó con H₂O (200 mL). La fase acuosa se lavó con CH₂Cl₂ (3 x 150 mL), se juntaron las fases orgánicas y se evaporó el disolvente. El producto obtenido se percoló (CF, hexano:AcOEt 8:1-5:1-3:1, 5.2 x 20.0 cm), y sin más purificación, se disolvió en DMF (400 mL) y se trató con NaH 97 % (7.92 g, 320 mmol, 6.3 eq). A los 20 min se añadió BnBr (12 mL, 17.27 g, 100.98 mmol, 2.0 eq), y la mezcla de reacción se mantuvo a 20°C durante

15 h. Pasado este tiempo se añadió MeOH (35 mL) y se evaporaron los disolventes. El residuo obtenido se disolvió en CH₂Cl₂ (150 mL), y se lavó con H₂O (150 mL). La fase acuosa se lavó con CH₂Cl₂ (150 mL), se juntaron las fases orgánicas y se evaporó el disolvente. **6** se purificó (CF, hexano:AcOEt 10:1-8:1-4:1, 5.7 x 20.0 cm), obteniéndose 12.00 g (53 %, basado en **13**).

c) A una disolución de **93** (2.88 g, 5.01 mmol) en DMF (50 mL) se le añadió NaH 80 % (1.00 g, 33.33 mmol, 6.6 eq). Después de 17 h a 20°C se añadió MeOH (1 mL), y se evaporaron los disolventes. El residuo obtenido se disolvió en CH₂Cl₂ (50 mL), y se lavó con H₂O (50 mL). La fase acuosa se lavó con CH₂Cl₂ (50 mL), se juntaron las fases orgánicas y se evaporó el disolvente. **6** se purificó (CF, hexano:AcOEt 10:1, 4.0 x 11.0 cm), obteniéndose 2.05 g (93 %).

4.1.11. Metil 2,3,4-tri-*O*-acetil-6-iodo-6-desoxi-β-D-glucopiranosido (**16**).

A una disolución de metil β-D-glucopiranosido (**15**, 2.37 g, 12.19 mmol) en tolueno (250 mL) se le añadió Ph₃P (4.85 g, 18.51 mmol, 1.5 eq), Im (2.54 g, 37.35 mmol, 3.0 eq) e I₂ (4.37 g, 17.20 mmol, 1.4 eq), y se calentó a 70°C durante 5 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se dejó enfriar, se añadió H₂O (100 mL), y se agitó durante 15 min. La fase orgánica se separó, y se lavó con H₂O (4 x 50 mL). Se juntaron las fases acuosas, se evaporó el disolvente y el residuo obtenido se acetiló (Py, 30 mL; Ac₂O, 15 mL). Después de 20 h, se evaporaron los disolventes, y el residuo resultante se purificó (CPA, hexano:AcOEt 4:1, 5.7 x 14.0 cm), para dar **16** (3.35 g, 64 %, basado en **15**).

4.1.12. Metil β -D-xilo-hex-5-enopiranosido (**94**).

A una disolución de **16** (1.24 g, 2.89 mmol) en THF (30 mL) se le añadió DBU (2.85 mL, 2.90 g, 19.09 mmol, 6.6 eq), y se calentó a 80°C durante 14 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se dejó enfriar, se evaporó el disolvente y el residuo obtenido se purificó (CPA, CH₂Cl₂:MeOH 8:1, 2.7 x 15.0 cm), obteniéndose **94** (490 mg, 96 %).

4.1.13. Metil 2,3,4-tri-*O*-bencil- β -D-xilo-hex-5-enopiranosido (**17**).

A una disolución de **94** (490 mg, 2.78 mmol) en DMF (30 mL) se le añadió NaH 80 % (610 mg, 20.33 mmol, 7.3 eq) y BnBr (2 mL, 2.88 g, 16.83 mmol, 6.1 eq). Después de 90 min a 20°C, se añadió MeOH (1 mL) y H₂O (40 mL), y **17** se extrajo con Et₂O (2 x 75 mL). Se evaporó el disolvente, y el residuo obtenido se purificó (CPA, hexano:AcOEt 12:1, 2.7 x 18 cm), obteniéndose 940 mg (76 %).

4.1.14. (2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-2,3,4-Tribenciloxi-5-hidroxiciclohexanona (**7 α**) y (2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-2,3,4-tribenciloxi-5-hidroxiciclohexanona (**7 β**).⁵²

a) A una disolución de **17** (290 mg, 0.650 mmol) en Me₂CO:H₂O (2:1, 30 mL) se le añadió HgCl₂ (200 mg, 0.736 mmol, 1.1 eq) y se calentó a 100°C durante 90 min. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se dejó enfriar y se evaporaron los disolventes. El residuo obtenido se disolvió en CH₂Cl₂ (30 mL), y se lavó con KI 10 % (30 mL). La fase acuosa se lavó con CH₂Cl₂ (30 mL), se juntaron las fases orgánicas y se evaporó el disolvente. **7 α** y **7 β** se purificaron (CPA, hexano:AcOEt 2:1, 2.7 x 15 cm), obteniéndose 222 mg (79 %, \approx 4.5:1).

b) A una disolución de **6** (12.00 g, 26.91 mmol) en Me₂CO:H₂O (2:1, 800 mL) se le añadió HgCl₂ (7.90 g, 29.10 mmol, 1.1 eq) y se calentó a 100°C durante 90 min. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se dejó enfriar y se evaporaron los disolventes. El residuo obtenido se disolvió en CH₂Cl₂ (300 mL), y se lavó con KI 10 % (300 mL). La fase acuosa se lavó con CH₂Cl₂ (300 mL), se juntaron las fases orgánicas y se evaporó el disolvente. **7α** y **7β** se purificaron (CF, hexano:AcOEt 3:1, 5.7 x 15.0 cm), obteniéndose 9.88 g (85 %, ≈3.5:1).

c) A una disolución de **6** (0.85 g, 1.91 mmol) en Me₂CO:H₂SO₄ 5 mM (2:1, 30 mL) se le añadió PdCl₂ 60 % (84 mg, 0.280 mmol, 0.15 eq) y se calentó a 60°C durante 5 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se dejó enfriar y se evaporaron los disolventes. El residuo obtenido se disolvió en Et₂O (40 mL), y se lavó con H₂O (40 mL). La fase acuosa se lavó con Et₂O (40 mL), se juntaron las fases orgánicas y se evaporó el disolvente. **7α** y **7β** se purificaron (CF, hexano:AcOEt 3:1, 3.2 x 16.0 cm), obteniéndose 700 mg (85 %, ≈3.5:1).

4.1.15. (2*S*,3*R*,4*S*)-2,3,4-Tribenciloxiciclohex-5-enona (**8**).⁵²

A una disolución de **7α** y **7β** (≈3.5:1, 6.30 g, 14.58 mmol) en Py (120 mL) se le añadió MsCl (3 mL, 4.44 g, 38.78 mmol, 2.7 eq) y DMAP (250 mg). Después de 4 h a 20°C, se añadió hielo (100 mL), y **8** se extrajo con Et₂O (2 x 150 mL). Se evaporó el disolvente, y el residuo resultante se purificó (CF, hexano:AcOEt 10:1-6:1-4:1, 3.2 x 20.0 cm), obteniéndose 4.86 g (80 %).

4.1.16. 1,2,3-Tri-*O*-bencilconduiritol B (**9**).

A una disolución de **8** (4.86 g, 11.74 mmol) en MeOH (450 mL) a -50°C se le

añadió $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (4.60 g, 12.35 mmol, 1.1 eq). A los 10 min se añadió NaBH_4 (700 mg, 18.42 mmol, 6.3 eq), y la mezcla de reacción se mantuvo a -50°C durante 5 h. Después de este tiempo, se añadió Me_2CO (5 mL), y tras dejar alcanzar a la disolución la temperatura de 20°C , se evaporaron los disolventes. El residuo obtenido se disolvió en Et_2O (100 mL), y se lavó con H_2O (100 mL). La fase acuosa se lavó con Et_2O (100 mL), se juntaron las fases orgánicas y se evaporó el disolvente, obteniéndose **9** y **10** (4.70 g, 97 %, $\geq 14:1$, ^1H -RMN), que se sometió sin purificar a la siguiente reacción. Una muestra de **9** se purificó (CF, hexano:AcOEt 4:1-2:1) para análisis: p.f. $116\text{-}119^\circ\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}} +117^\circ$ (c 0.9, CHCl_3), lit.⁵³ $+114.6^\circ$. RMN: ^1H (200 MHz, C_6D_6), δ 7.40-7.20 (m, 15 H, 3 Ph), 5.23 (m, 2 H, H-1,2), 4.67 (d, 1 H, PhCH), 4.58 (s, 2 H, PhCH_2), 4.38 (d, 1 H, PhCH), 4.19 (s, 2 H, PhCH_2), 3.92 (m, 1H, H-6), 3.83 (m, 1 H, H-3), 3.47 (dd, 1 H, $J_{3,4}$ 7.5, $J_{4,5}$ 10.3 Hz, H-4), 3.17 (dd, 1H, $J_{4,5}$ 10.3 Hz, $J_{5,6}$ 7.7, H-5), 1.44 (d, 1 H, J 4.4 Hz, HO-6); ^{13}C (50 MHz), 138.6 (C-ipso), 129.4 [C-1 (6 2)], 128.6, 128.4, 127.9, 127.8, 127.7 y 127.6 (aromáticos), 127.0 [C-2 (6 1)], 84.3, 83.3, 80.5, 75.3, 72.2, 71.9, y 71.8 ppm.

Análisis: Calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{O}_4$: C, 77.87; H, 6.78.
 Encontrado: C, 77.60; H, 6.70.

4.1.17. 1,2,3-Tri-*O*-bencil-4-*O*-tetrahidropiraniolconduritol B (**18**).

A una disolución de **9** (100 mg, 0.240 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) se le añadió DHP (0.050 mL, 46.3 mg, 0.552 mmol, 2.3 eq) y PPTS (10 mg). Después de 4.5 h a 20°C , la mezcla de reacción se neutralizó con Et_3N . Se evaporaron los disolventes, y el residuo obtenido se purificó (CF, hexano:AcOEt 6:1, 2.3 x 10.0 cm) para dar **18** (120 mg, 100 %).

4.1.18. 1,2,3-Tri-*O*-acetil-4,5,6-tri-*O*-bencil-*myo*-inositol (**19**) y 1,2,6-tri-*O*-acetil-3,4,5-tri-*O*-bencil-*myo*-inositol (**20**).

A una disolución de **18** (120 mg, 0.240 mmol) en DMF:H₂O (4:1, 5 mL) se le añadió NMO (30 mg, 0.256 mmol, 1.1 eq) y OsO₄ (0.02 M en ^tBuOH, 0.020 mL, 0.40 μmol, 0.002 eq), y se calentó a 80°C durante 7 días, adicionando sucesivamente más cantidad de OsO₄ y NMO. Después de este tiempo, se añadió NaHSO₃ 10 % (1 mL) y se evaporaron los disolventes. El crudo obtenido se hidrolizó (MeOH, 5 mL; *p*-TsOH, 5 mg; 20°C, 5 h), y tras neutralizar (Et₃N) y evaporar los disolventes, se acetiló (Py, 2 mL; Ac₂O, 1 mL; 20 h). Se evaporaron los disolventes, y el residuo obtenido se purificó (cromatografía en capa fina preparativa, hexano:AcOEt 2:1, 20 x 20 cm) para dar **19** y **20** (77 mg, 56 %, ≈1:1, ¹H-RMN).

4.1.19. 1,2,3-Tri-*O*-bencil-4-*O*-(2-*O*-acetil-3,4,6-tri-*O*-bencil- α -D-manopiranosil)conduiritol B (**22**).

A una disolución de **9** (100 mg, 0.240 mmol) en CH₂Cl₂ (12 mL) a -20°C se le añadió **21** (135 mg, 0.273 mmol, 1.1 eq), tamiz molecular (3Å, 100 mg) y BF₃·OEt₂ (0.25 M en CH₂Cl₂, 0.25 mL, 62.5 μmol, 0.26 eq). Después de 20 h a -20°C, la mezcla de reacción se neutralizó con Et₃N, se filtró, y tras lavar el sólido con CH₂Cl₂ (2 x 6 mL), se evaporaron los disolventes. El residuo obtenido se purificó (CF, hexano:AcOEt 4:1, 2.6 x 13.0 cm) para dar **22** (162 mg, 76 %).

4.1.20. 4,5,6-Tri-*O*-bencil-1,2-anhidro-*myo*-inositol (**23**).

A una disolución de **9** (4.70 g, 11.30 mmol) en CH₂Cl₂ (120 mL) se le añadió *m*-CPBA 55 % (5.32 g, 16.97 mmol, 1.5 eq). Después de 2 días a 20°C, se añadió

CH₂Cl₂ (80 mL), y la disolución se lavó con Na₂S₂O₃ 10 % (150 mL). Se evaporó el disolvente, y el residuo resultante se purificó (CF, hexano:AcOEt 3:1-2:1-1:1, 4.1 x 14.0 cm) para dar **23** (4.55 g (93 %), p.f. 147-150°C; [α]_D +78° (c 0.4, CHCl₃). RMN: ¹H (300 MHz), δ 7.40-7.30 (m, 15 H, 3 Ph), 4.94 (d, 1 H, PhCH), 4.82 (s, 2 H, PhCH₂), 4.78 (d, 1 H, PhCH), 4.71 (d, 1 H, PhCH), 4.63 (d, 1H, PhCH), 4.02 (dd, 1 H, *J*_{1,6} 1.7, *J*_{5,6} 8.1 Hz, H-6), 3.93 (d, 1 H, *J*_{3,4} 7.4 Hz, H-3), 3.48 (m, 2 H, H-4,5), 3.41 (m, 1 H, H-1), 3.23 (d, 1 H, *J*_{1,2} 3.8 Hz, H-2); ¹³C (50 MHz), 138.3 y 138.2 (C-*ipso*), 127.9, 127.8, 127.8, 127.7 y 127.6 (aromáticos), 83.3, 79.5, 79.3, 75.6, 75.2, 73.2, 71.9, 56.2 y 53.6 ppm (oxirano).

Análisis: Calculado para C₂₇H₂₈O₅: C, 74.98; H, 6.52.

 Encontrado: C, 75.10; H, 6.86.

4.1.21. 1,2-Anhidro-*myo*-inositol (**24**).

A una disolución de **23** (427 mg, 0.988 mmol) en MeOH:AcOEt (5:1, 60 mL) se le añadió Pd-C 10 % (171 mg), y se trató con H₂ durante 24 h a 20°C. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se filtró sobre celita, y tras lavar el sólido con MeOH (2 x 30 mL), se evaporaron los disolventes. El residuo obtenido se purificó (CF, CH₂Cl₂:MeOH 3:1, 2.0 x 20.0 cm) para dar **24** (129 mg, 81 %), p.f. 158-160°C, lit.⁸⁵ 160°C; [α]_D +66° (c 0.6, D₂O). ¹³C-RMN (50 MHz, D₂O): δ 76.0, 72.6, 71.9 y 71.7 (4 CH), 58.6 y 57.9 ppm (oxirano).

Análisis: Calculado para C₆H₁₀O₅: C, 44.45; H, 6.22.

 Encontrado: C, 44.29; H, 6.35.

4.1.22. 3,4,5,6-Tetra-*O*-acetil-1,2-anhidro-*myo*-inositol (**25**).

24 (80 mg, 0.185 mmol) se acetiló (Py, 2 mL; Ac₂O, 1 mL) para dar **25**, p.f. 108-111° C; $[\alpha]_D + 80^\circ$ (*c* 0.5, CHCl₃). RMN: ¹H (300 MHz, C₆D₆), δ 5.33 (dd, 1 H, $J_{5,6}$ 9.0, $J_{4,5}$ 10.6 Hz, H-5), 5.33 (dd, 1H, $J_{1,6}$ 1.7, $J_{5,6}$ 9.0 Hz, H-6), 5.30 (dd, 1 H, $J_{3,4}$ 8.0, $J_{4,5}$ 10.6 Hz, H-4), 5.20 (d, 1 H, $J_{3,4}$ 8.0, H-3), 3.11 (dd, 1 H, $J_{1,2}$ 3.7 Hz, $J_{1,6}$ 1.7, H-1), 2.76 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 3.7 Hz, H-2), 1.71, 1.67, 1.67, y 1.66 (4 s, 3 H cada uno, 4 Ac); ¹³C (50 MHz, C₆D₆), 169.9, 169.5, 169.3 y 169.0 (4 C=O), 71.6, 71.4, 70.9 y 68.1 (4 CH), 54.5 y 53.9 (oxirano), 20.2, 20.1 y 20.0 ppm (doble intensidad) (4 CH₃).

Análisis: Calculado para C₁₄H₁₈O₉: C, 50.91; H, 5.49.

 Encontrado: C, 51.15; H, 5.67.

4.1.23. 1-*O*-Alil-2,3,4-tri-*O*-bencil-*D*-*chiro*-inositol (**26**).

A una disolución de **23** (4.55 g, 10.53 mmol) en CH₂Cl₂ (100 mL) se le añadió ALIOH (4.69 mL, 3.99 g, 68.81 mmol, 6.5 eq) y BF₃·OEt₂ (2.70 mL, 3.12 g, 21.94 mmol, 2.1 eq). Después de 3.5 h a 20° C, la mezcla de reacción se neutralizó con Et₃N, y se evaporaron los disolventes. El residuo obtenido se purificó (CF, hexano:AcOEt 2:1-1:1, 4.1 x 12.0 cm) para dar **26** (3.87 g, 75 %), sirupo; $[\alpha]_D + 40^\circ$ (*c* 0.04, CHCl₃). RMN: ¹H (300 MHz), δ 7.26-7.15 (m, 15 H, 3 Ph), 5.84-5.71 (m, 1 H, OCH₂-CH=CH₂), 5.18-5.03 (m, 2 H, OCH₂-CH=CH₂), 4.91-4.52 (m, 6 H, 3 PhCH₂), 4.15-3.94 (m, 3 H, OCH₂-CH=CH₂, CH), 3.84-3.72 (m, 4 H, 4 CH), 3.52 (t, 1 H, $J_{2,3} \approx J_{3,4}$ 8.9 Hz, H-3 (4)); ¹³C (50 MHz), 138.8, 138.7 y 138.5 (C-ipso), 135.0 (OCH₂-CH=CH₂), 128.6, 128.3, 128.1, 128.0, 127.9, 127.7, 127.6, 127.5 y 127.4 (aromáticos), 117.1 (OCH₂-CH=CH₂), 81.6, 81.5, 80.2 y 75.6 (4 CH), 75.5, 75.3, 73.1 y 72.5 (4 CH₂), 71.3 y 69.5 ppm (2 CH).

Análisis: Calculado para $C_{30}H_{34}O_6$: C, 73.45; H, 6.99.
 Encontrado: C, 73.12; H, 6.87.

4.1.24. 1-*O*-Alil-2,3,4,5,6-penta-*O*-bencil-*D*-*chiro*-inositol (**95**).

A una disolución de **26** (590 mg, 1.20 mmol) en DMF (20 mL) se le añadió NaH 80 % (180 mg, 6.00 mmol, 5.0 eq) y BnBr (0.72 mL, 1.04 g, 6.06 mmol, 5.0 eq). Después de 90 min a 20° C, se añadió MeOH (0.5 mL), y se evaporaron los disolventes. El residuo obtenido se disolvió en CH_2Cl_2 (20 mL), y se lavó con H_2O (20 mL). Se evaporó el disolvente, y **95** se sometió a la siguiente reacción sin purificar.

4.1.25. 1,2,3,4,5-Penta-*O*-bencil-*D*-*chiro*-inositol (**27**).

A una disolución de **95** (\approx 1.20 mmol) en EtOH 95 % (60 mL) se le añadió *p*-TsOH (65 mg) y Pd-C 10 % (320 mg), y se calentó a 80° C. Después de 2 h, se dejó enfriar la mezcla de reacción, se filtró sobre celita, y tras lavar el sólido con CH_2Cl_2 (20 mL) y MeOH (20 mL), se evaporaron los disolventes. El residuo obtenido se purificó (CF, hexano:AcOEt 5:1, 2.7 x 13.0 cm) para dar **27** (410 mg, 54 %, basado en **26**).

4.1.26. 1,2,3,4,5-Penta-*O*-bencil-6-*O*-metil-*D*-*chiro*-inositol (**96**).

A una disolución de **27** (410 mg, 0.651 mmol) en DMF (15 mL) se le añadió NaH 80 % (39 mg, 1.30 mmol, 2.0 eq) y MeI (0.1 mL, 230 mg, 1.62 mmol, 2.5 eq). Después de 15 min a 20° C, se añadió MeOH (0.1 mL), y se evaporaron los disol-

ventes. El residuo obtenido se disolvió en CH_2Cl_2 (15 mL), y se lavó con H_2O (15 mL). Se evaporó el disolvente, y **96** se sometió a la siguiente reacción sin purificar.

4.1.27. 1-*O*-Metil-*D*-*chiro*-inositol (**28**).

A una disolución de **96** (≈ 0.651 mmol) en MeOH (40 mL) se le añadió Pd-C 10 % (168 mg), y se trató con H_2 durante 14 h a 20°C. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se filtró sobre celita, y tras lavar el sólido con MeOH (2 x 15 mL), se evaporó el disolvente. El residuo obtenido se purificó (CF, CH_2Cl_2 :MeOH 2:1, 2.7 x 10.5 cm) para dar **28** (80 mg, 63 %, basado en **27**), $[\alpha]_{\text{D}} +59^\circ$ (c 1.3, D_2O), lit.⁸⁷ $+61^\circ$. ^1H -RMN (300 MHz, D_2O): δ 4.02 (t, 1 H, $J_{1,2} \approx J_{1,6}$ 3.4 Hz, H-1), 3.57 (dd, 1H, $J_{4,5}$ 9.5, $J_{5,6}$ 3.4 Hz, H-5), 3.46 (dd, 1 H, $J_{1,2}$ 3.4, $J_{2,3}$ 8.1 Hz, H-2), 3.44 (t, 1 H, $J_{1,6} \approx J_{5,6}$ 3.4 Hz, H-6), 3.35 (t, 1 H, $J_{3,4} \approx J_{4,5}$ 9.5 Hz, H-4) y 3.33 ppm (dd, 1 H, $J_{2,3}$ 8.1, $J_{3,4}$ 9.5 Hz, H-3).

4.1.28. 1,2,3,4,5-Penta-*O*-acetil-6-*O*-metil-*D*-*chiro*-inositol (**29**).

28 (40 mg, 0.206 mmol) se acetiló (Py, 2 mL; Ac_2O , 1 mL) para dar **29**, p.f. 106-110°C, lit.⁸⁷ 110.5-111.5°C; $[\alpha]_{\text{D}} +26.0^\circ$ (c 1.7, CHCl_3), lit.⁸⁷ $+29.1^\circ$. RMN: ^1H (200 MHz, C_6D_6), δ 5.91 (dd, 1H, $J_{2,3}$ 10.0, $J_{3,4}$ 9.5 Hz, H-3 (4)), 5.82 (dd, 1 H, $J_{3,4}$ 9.5, $J_{4,5}$ 10.0 Hz, H-4 (3)), 5.76 (dd, 1 H, $J_{1,2}$ 3.6, $J_{1,6}$ 4.0 Hz, H-1), 5.59 (dd, 1 H, $J_{1,2}$ 3.6, $J_{2,3}$ 10.0 Hz, H-2), 5.53 (dd, 1 H, $J_{4,5}$ 10.0 Hz, $J_{5,6}$ 3.2, H-5), 3.03 (s, 3 H, OCH_3), 3.59 (dd, 1 H, $J_{1,6}$ 4.0 Hz, $J_{5,6}$ 3.2, H-6), 1.73, 1.69, 1.68, 1.64 y 1.52 (5 s, 3 H cada uno, 5 Ac); ^{13}C (50 MHz, C_6D_6), 169.6, 169.55, 169.5, 169.35 y 169.3 (5 C=O), 76.9 (C-6), 71.3, 70.9, 70.5, 69.7 y 67.6 (5 CH), 59.0 (CH_3), 20.2 (triple intensidad) y 19.9 ppm (doble intensidad) (5 Ac).

4.1.29. 1-*O*-Alil-2,3,4,5-tetra-*O*-bencil-*D*-*chiro*-inositol (**30**).

a) A una disolución de **26** (275 mg, 0.561 mmol) en MeCN (20 mL) se le añadió Bu_2SnO (145 mg, 0.582 mmol, 1.0 eq), Bu_4NBr (185 mg, 0.574 mmol, 1.0 eq) tamiz molecular (3Å, 2.0 g) y BnBr (0.33 mL, 475 mg, 2.77 mmol, 5.0 eq), y se calentó a 80°C. Después de 5 h, la mezcla de reacción se dejó enfriar, se filtró, se lavó el sólido con CH_2Cl_2 (2 x 10 mL), y se evaporaron los disolventes. El residuo obtenido se purificó (CF, hexano:AcOEt 4:1, 2.7 x 14.0 cm) para dar **30** (270 mg, 83 %), sirupo. RMN: ^1H (300 MHz), δ 7.27-7.15 (m, 20 H, 4 Ph), 5.81-5.70 (m, 1 H, $\text{OCH}_2\text{-CH=CH}_2$), 5.17-5.03 (m, 2 H, $\text{OCH}_2\text{-CH=CH}_2$), 4.86-4.54 (m, 8 H, 4 PhCH_2), 4.17-3.90 (m, 3 H, $\text{OCH}_2\text{-CH=CH}_2$, CH), y 3.84-3.66 (m, 5 H, 5 CH); ^{13}C (50 MHz), 139.0, 138.95, 138.7 y 138.1 (C-*ipso*), 135.1 ($\text{OCH}_2\text{-CH=CH}_2$), 128.5, 128.3, 128.0, 127.9, 127.7 y 127.4 (aromáticos), 116.8 ($\text{OCH}_2\text{-CH=CH}_2$), 81.9, 81.6, 80.3 y 79.9 (4 CH), 75.8 y 75.7 (2 CH_2), 75.6 (CH), 73.3 y 72.5 (2 CH_2), y 68.2 ppm (CH).

b) A una disolución de **23** (100 mg, 0.232 mmol) en DMF (5 mL) se le añadió NaH 80 % (15 mg, 0.500 mmol, 2.2 eq) y BnBr (60 μL , 86 mg, 0.500 mmol, 2.2 eq). Después de 90 min a 20°C, se añadió MeOH (0.1 mL) y se evaporaron los disolventes. El residuo obtenido se disolvió en CH_2Cl_2 (10 mL), y se lavó con H_2O (10 mL). La disolución resultante se trató con AlOH (0.10 mL, 86 mg, 1.47 mmol, 6.3 eq) y $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ (60 μL , 70 mg, 0.488 mmol, 2.1 eq). Al cabo de 4.5 h a 20°C, se neutralizó la reacción con Et_3N , y se evaporaron los disolventes. El residuo obtenido se purificó (CF, hexano:AcOEt 4:1-2:1, 2.7 x 16.0 cm) para dar **30** (68 mg, 50 %, basado en **23**).

4.1.30. 1-*O*-Alil-2,3,4-tri-*O*-bencil-5-*O*-*p*-metoxibencil-*D*-*chiro*-inositol (**33**).

A una disolución de **26** (720 mg, 1.47 mmol) en MeCN (35 mL) se le añadió Bu_2SnO (385 mg, 1.55 mmol, 1.1 eq), Bu_4NBr (485 mg, 1.51 mmol, 1.0 eq) tamiz

molecular (3Å, 3.0 g) y PMBCl (1.04 mL, 1.20 g, 7.68 mmol, 5.2 eq), y se calentó a 80°C. Después de 5 h, la mezcla de reacción se dejó enfriar, se filtró, se lavó el sólido con CH₂Cl₂ (2 x 20 mL), y se evaporaron los disolventes. El residuo obtenido se purificó (CF, hexano:AcOEt 5:1, 3.2 x 12.0 cm) para dar **33** (750 mg, 84 %), sirupo; $[\alpha]_D + 1.5^\circ$ (*c* 1.3, CHCl₃). RMN: ¹H (300 MHz, C₆D₆), δ 7.33-6.62 (m, 19 H, 3 Ph, 1 *p*-MeOPh), 5.78-5.65 (m, 1 H, OCH₂-CH=CH₂), 5.12-4.80 (m, 6 H, OCH₂-CH=CH₂, 2 PhCH₂), 4.55 (d, 1 H, PhCH), 4.45 (d, 1 H, PhCH), 4.41 (d, 1 H, PhCH), 4.29 (d, 1 H, 4 PhCH), 4.18-4.07 (m, 2 H, 1 OCH₂-CH=CH₂, CH), 4.03 (dd, 1 H, *J*_{1,2} 2.6, *J*_{2,3} 9.8 Hz, H-2 (5)), 3.91-3.78 (m, 5 H, 1 OCH₂-CH=CH₂, 4 CH), y 3.18 (s, 3 H, OCH₃); ¹³C (50 MHz, C₆D₆), 159.9, 140.0, 140.0, 139.5 y 135.7 (5 C-*ipso*), 130.0, 129.8, 129.5, 128.9, 128.5, 128.4, 128.3, 128.0, 127.8, 127.5 y 127.4 (aromáticos), 116.8 (OCH₂-CH=CH₂), 114.1 (OCH₂-CH=CH₂), 82.6, 82.2, 80.7, 80.4 y 76.7 (5 CH), 75.85, 75.8, 73.4 y 73.1 (doble intensidad) (5 CH₂), 69.1 (CH) y 54.7 ppm (OCH₃).

Análisis: Calculado para C₃₈H₄₂O₇: C, 74.73; H, 6.93.
 Encontrado: C, 74.57; H, 6.99.

4.1.31. 1-*O*-Alil-2,3,4-tri-*O*-bencil-5-*O*-(2-*O*-acetil-3,4,6-tri-*O*-bencil- α -D-manopiranosil)-D-*chiro*-inositol (**34**).

A una disolución de **26** (50 mg, 0.102 mmol) en CH₂Cl₂ (6 mL) a -20°C se le añadió **21** (65 mg, 0.132 mmol, 1.3 eq), tamiz molecular (3Å, 50 mg) y BF₃·OEt₂ (0.25 M en CH₂Cl₂, 0.13 mL, 32.5 μmol, 0.32 eq). Después de 1 h, se dejó subir la temperatura hasta -10°C, y se añadió más BF₃·OEt₂ (0.13 mL, 0.32 eq). Al cabo de 3 h, la mezcla de reacción se neutralizó con Et₃N, se filtró, y tras lavar el sólido con CH₂Cl₂ (2 x 6 mL), se evaporaron los disolventes. El residuo obtenido se purificó (CF, hexano:AcOEt 3:1, 1.8 x 9.0 cm) para dar **34** (55 mg, 56 %).

4.1.32. 2-*O*-Alil-3,4,5-tri-*O*-bencil-6-*O*-*p*-metoxibencil-*myo*-inositol (**40**).

A una disolución de **33** (750 mg, 1.23 mmol) en CH₂Cl₂ (20 mL) se le añadió PCC (530 mg, 2.46 mmol, 2.0 eq). Después de 13 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró sobre celita, se lavó el sólido con CH₂Cl₂ (2 x 10 mL) y se evaporó el disolvente. El residuo obtenido se purificó (CF, hexano:AcOEt 7:1-5:1-3:1) para dar **97** (620 mg, 83 %).

A una disolución de **97** (910 mg, 1.50 mmol) en THF (35 mL), a -90°C, se le añadió una disolución de (*R*)-Alpino hidruro (0.5 M en THF, 7 mL, 3.50 mmol, 2.3 eq) en THF (10 mL). Después de 30 min, se añadió H₂O (15 mL), se dejó subir la temperatura hasta 0°C, y se añadió NaOH 3 M (4.5 mL) y H₂O₂ 30 % 10 mL. Al cabo de 30 min, se añadió H₂O (50 mL), se extrajo con Et₂O (2 x 50 mL), y se evaporaron los disolventes. El residuo obtenido se purificó (CF, hexano:AcOEt 4:1-2:1, 3.2 x 12.0 cm) para dar **33** (244 mg, 25 %) y **40** (600 mg, 66 %), p.f. 89-91°C; [α]_D - 8.0° (c 0.95, CHCl₃). RMN: ¹H (300 MHz), δ 7.33-6.81 (m, 19 H, 3 Ph, 1 *p*-MeOPh), 5.96-5.85 (m, 1 H, OCH₂-CH=CH₂), 5.28-5.12 (m, 2 H, OCH₂-CH=CH₂), 4.91-4.66 (m, 8 H, 4 PhCH₂), 4.45-4.15 (m, 2 H, OCH₂-CH=CH₂), 3.97 (t, 1 H, *J*_{3,4} ≈ *J*_{4,5} 9.5 Hz, H-4 (6)), 3.91 (t, 1 H, *J*_{1,2} ≈ *J*_{2,3} 2.6 Hz, H-2), 3.76 (s, 3 H, OCH₃), 3.74 (t, 1 H, *J*_{1,6} ≈ *J*_{5,6} 9.5 Hz, H-6 (4)), 3.45-3.36 (m, 3 H, 3 CH), y 2.19 (d, 1 H, *J* 6.2 Hz, HO-1); ¹³C (50 MHz, C₆D₆), 159.3, 138.7 (doble intensidad), 138.2 y 135.3 (5 C-*ipso*), 129.6, 128.4, 128.0, 127.7, 127.6 y 127.5 (aromáticos), 116.7 (OCH₂-CH=CH₂), 113.9 (OCH₂-CH=CH₂), 83.6, 81.9, 81.1, 77.2 y 76.7 (5 CH), 75.9, 75.7, 75.2, 73.7 y 73.0 (5 CH₂), 72.3 (CH) y 55.3 ppm (OCH₃).

Análisis: Calculado para C₃₈H₄₂O₇: C, 74.73; H, 6.93.

Encontrado: C, 74.36; H, 7.15.

4.1.33. 2-*O*-Alil-3,4,5-tri-*O*-bencil-1-*O*-metil-6-*O*-*p*-metoxibencil-*myo*-inosito(**98**).

A una disolución de **40** (305 mg, 0.500 mmol) en DMF (10 mL) se le añadió NaH 97 % (25 mg, 1.00 mmol, 2.0 eq) y MeI (0.10 mL, 230 mg, 1.62 mmol, 3.2 eq). Después de 1 h a 20°C, se añadió sucesivamente MeOH (1 mL) y H₂O (30 mL), se extrajo con Et₂O (2 x 20 mL), y se evaporó el disolvente. El residuo obtenido se purificó (CF, hexano:AcOEt 4:1, 2.7 x 12.0 cm) para dar **98** (250 mg, 80 %).

4.1.34. (-)-L-Quebrachitol (**42**).

A una disolución de **98** (250 mg, 0.401 mmol) en EtOH 95 % (20 mL) se le añadió *p*-TsOH (40 mg) y Pd-C 10 % (150 mg), y se calentó a 80°C durante 90 min. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se dejó enfriar a 20°C, y se trató con H₂. Después de 90 min, la mezcla de reacción se filtró sobre celita, y tras lavar el sólido con MeOH (2 x 20 mL), se evaporaron los disolventes. El residuo obtenido se purificó (CF, CH₂Cl₂:MeOH 2:1, 2.7 x 10.0 cm) para dar **42** (63 mg, 81 %), $[\alpha]_D^{25} -30^\circ$ (*c* 0.25, D₂O), lit.⁹² -32° . ¹H-RMN (200 MHz, D₂O), δ 4.21 (t, 1 H, $J_{1,2} \approx J_{2,3}$ 2.7 Hz, H-2), 3.55 (dd, 1H, $J_{3,4}$ 10.0, $J_{4,5}$ 9.5 Hz, H-4 (6)), 3.52 (dd, 1 H, $J_{1,6}$ 10.0, $J_{5,6}$ 9.0 Hz, H-6 (4)), 3.39 (dd, 1 H, $J_{1,2}$ 2.7, $J_{1,6}$ 10.0 Hz, H-1 (3)), 3.33 (s, 3 H, OCH₃), 3.17 (dd, 1 H, $J_{4,5}$ 9.5, $J_{5,6}$ 9.0 Hz, H-5) y 3.11 ppm (dd, 1 H, $J_{2,3}$ 2.8, $J_{3,4}$ 10.0 Hz, H-3 (1)).

4.1.35. 2,3,4,5,6-Penta-*O*-acetil-1-*O*-metil-*myo*-inositol (**43**).

42 (63 mg, 0.101 mmol) se acetiló (Py, 2 mL; Ac₂O, 1 mL) para dar **43**, p.f. 143-146°C, lit.⁹³ 142-143.5°C; $[\alpha]_D^{25} -8.6^\circ$ (*c* 1.1, CHCl₃), lit.⁹³ -9.3° . RMN: ¹H (300 MHz), δ 5.74 (t, 1 H, $J_{1,2} \approx J_{2,3}$ 2.8 Hz, H-2), 5.48 (dd, 1H, $J_{3,4}$ 10.5, $J_{4,5}$ 10.0 Hz, H-

-4), 5.37 (dd, 1 H, $J_{1,6}$ 10.1, $J_{5,6}$ 9.9 Hz, H-6 (5)), 5.12 (dd, 1 H, $J_{4,5}$ 10.0, H-5 (6)), 4.96 (dd, 1 H, $J_{2,3}$ 2.8 Hz, $J_{3,4}$ 10.5, H-3), 3.41 (dd, 1 H, $J_{1,2}$ 2.8 Hz, $J_{1,6}$ 10.1, H-1), 3.35 (s, 3 H, OCH₃), 2.19, 2.05 y 2.01 ppm (doble intensidad) (5 s, 3 H cada uno, 5 Ac).

4.1.36. 2-*O*-Alil-1-*O*-benzoil-3,4,5-tri-*O*-bencil-6-*O*-*p*-metoxibencil-*myo*-inositol (44).

A una disolución de **40** (750 mg, 1.23 mmol) en Py (6 mL) se le añadió BzCl (0.30 mL, 363 mg, 2.59 mmol, 2.1 eq) y DMAP (75 mg). Después de 4 h a 20° C, se añadió H₂O (24 mL), se extrajo con Et₂O (2 x 30 mL), y se evaporó el disolvente. El residuo obtenido se purificó (CF, hexano:AcOEt 7:1-5:1, 3.2 x 13.0 cm) para dar **44** (808 mg, 92 %). RMN: ¹H (300 MHz), δ 8.05-6.63 (m, 24 H, 4 Ph, 1 *p*-MeOPh), 5.88-5.77 (m, 1 H, OCH₂-CH=CH₂), 5.23-5.03 (m, 2 H, OCH₂-CH=CH₂), 4.99 (dd, 1 H, $J_{1,2}$ 2.6, $J_{1,6}$ 10.4 Hz, H-1), 4.94 (d, 1 H, PhCH), 4.91 (d, 1 H, PhCH), 4.87 (d, 1 H, PhCH), 4.85 (d, 1H, PhCH), 4.75 (d, 1 H, PhCH), 4.72 (d, 1 H, PhCH), 4.69 (d, 1 H, PhCH), 4.66 (d, 1 H, PhCH), 4.32-4.26 (m, 1 H, OCH₂-CH=CH₂), 4.19 (t, 1 H, $J_{1,6}$ 10.4, $J_{5,6}$ 9.5 Hz, H-6), 4.18-4.11 (m, 1 H, OCH₂-CH=CH₂), 4.15 (t, 1 H, $J_{1,2} \approx J_{2,3}$ 2.6 Hz, H-2), 4.08 (t, 1 H, $J_{3,4}$ 9.7, $J_{4,5}$ 9.5 Hz, H-4), 3.70 (s, 3 H, OCH₃), 3.57 (t, 1 H, $J_{4,5} \approx J_{5,6}$ 9.5 Hz, H-5) y 3.56 (dd, 1 H, $J_{2,3}$ 2.6, $J_{3,4}$ 9.7 Hz, H-3); ¹³C (50 MHz), 165.9 (C=O), 159.1, 138.8 (doble intensidad) y 138.1 (4 C-ipso), 135.1 y 133.2 (aromáticos), 130.5 y 129.9 (2 C-ipso), 129.7, 129.5, 128.5, 128.4, 128.3, 128.0, 127.8, 127.7, 127.6 y 127.5 (aromáticos), 116.9 (OCH₂-CH=CH₂), 113.6 (OCH₂-CH=CH₂), 83.6, 81.6, 80.7 y 79.4 (4 CH), 75.9 (doble intensidad) y 75.3 (2 CH₂), 74.9 y 74.2 (2 CH), 73.9 y 72.9 (2 CH₂), y 55.1 ppm (OCH₃).

4.1.37. 2-*O*-Alil-1-*O*-benzoil-3,4,5-tri-*O*-bencil-*myo*-inositol (**45**).

A una disolución de **44** (770 mg, 1.08 mmol) en CH₂Cl₂/H₂O (15:1, 20 mL) se le añadió DDQ (367 mg, 1.62 mmol, 1.5 eq). Después de 2 h a 20°C, la mezcla de reacción se lavó con Na₂S₂O₃ 10 % (20 mL), y se evaporó el disolvente. El residuo obtenido se purificó (CF, hexano:AcOEt 6:1-4:1, 3.2 x 14.0 cm) para dar **45** (513 mg, 80 %). RMN: ¹H (300 MHz), δ 8.10-7.24 (m, 20 H, 4 Ph), 5.88-5.77 (m, 1 H, OCH₂-CH=CH₂), 5.23-5.02 (m, 2 H, OCH₂-CH=CH₂), 4.97 (d, 1 H, PhCH), 4.97 (d, 1 H, PhCH), 4.91 (dd, 1 H, *J*_{1,2} 2.6, *J*_{1,6} 10.3 Hz, H-1), 4.83 (d, 1 H, PhCH), 4.78 (d, 1 H, PhCH), 4.73 (d, 1 H, PhCH), 4.68 (d, 1 H, PhCH), 4.32-4.26 (m, 1 H, OCH₂-CH=CH₂), 4.24 (m, 1 H, *J*_{1,6} 10.3, *J*_{5,6} 9.6 Hz, H-6), 4.16 (dd, 1 H, *J*_{1,2} 2.6, *J*_{2,3} 2.4 Hz, H-2), 4.18-4.11 (m, 1 H, OCH₂-CH=CH₂), 4.06 (dd, 1H, *J*_{3,4} 9.8, *J*_{4,5} 9.3 Hz, H-4), 3.58 (dd, 1 H, *J*_{2,3} 2.4, *J*_{3,4} 9.8 Hz, H-3), 3.43 (dd, 1 H, *J*_{4,5} 9.3, *J*_{5,6} 9.6 Hz, H-5); ¹³C (50 MHz), 166.2 (C=O), 138.7, 138.6 y 138.0 (3 C-ipso), 135.0 y 133.2 (aromáticos), 129.8 (OCH₂-CH=CH₂), 128.5, 128.4, 128.3, 128.0, 127.9, 127.8, 127.7, 127.6, 127.5 y 127.3 (aromáticos), 116.9 (OCH₂-CH=CH₂), 83.3, 81.3 y 80.8 (3 CH), 75.8 y 75.6 (2 CH₂), 74.8 y 74.2 (2 CH), 73.9 y 72.9 (2 CH₂), y 71.2 ppm (CH).

4.2 Capítulo 2.

4.2.1. 4-*O*-alil-3-*O*-bencil-1,6-anhidro- β -D-manopiranososa (**52**).¹³⁴

A una disolución de **51**¹³⁴ (5.62 g, 19.38 mmol) en CH₂Cl₂ (200 mL), a 0° C, se le añadió DIBAL (1.0 M en tolueno, 115 mL, 115 mmol, 5.9 eq), y se dejó subir la temperatura hasta 20° C. Después de 90 min, se añadió AcOEt (50 mL) y H₂O (30 mL), y se evaporaron los disolventes. El residuo obtenido se purificó (CF, hexano:AcOEt 2:1, 3.7 x 12.0 cm) para dar **52** (5.53 g, 98 %).

4.2.2. 4-*O*-Alil-2-azido-2-desoxi-3-*O*-bencil-1,6-anhidro- β -D-glucopiranososa (**53**).¹³⁴

A una disolución de Py (3.70 mL, 3.62 g, 45.81 mmol, 2.4 eq) en CH₂Cl₂ (100 mL), a 0° C, se le añadió una disolución de Tf₂O (3.40 mL, 5.70 g, 20.22 mmol, 1.1 eq) en CH₂Cl₂ (25 mL). Al cabo de 10 min, se añadió una disolución de **52** (5.53 g, 18.94 mmol) en CH₂Cl₂ (30 mL). Después de 60 min, se neutralizó la reacción con NaHCO₃ 10 % (100 mL). Se separó la fase orgánica, la fase acuosa se lavó con CH₂Cl₂ (150 mL), y tras juntar las fases orgánicas se evaporó el disolvente. El crudo obtenido se disolvió en DMF (250 mL), y se trató, a 0° C, con NaN₃ (6.7 g, 103.08 mmol, 5.4 eq). Se dejó subir la temperatura hasta 20° C, y después de 24 h, se evaporaron los disolventes. El residuo obtenido se disolvió en CH₂Cl₂ (150 mL), y se lavó con H₂O (100 mL). La fase acuosa se lavó con CH₂Cl₂ (150 mL), se juntaron las fases orgánicas y se evaporó el disolvente. **53** se purificó (CF, hexano:AcOEt 5:1, 4.2 x 12.0 cm), obteniéndose 4.92 g (83 %, basado en **52**).

4.2.3. 1,6-di-*O*-acetil-4-*O*-alil-2-azido-2-desoxi-4-*O*-bencil- α - (**54 α**) y - β -D-glucopiranososa (**54 β**).

A una disolución de **53** (4.92 g, 15.52 mmol) en Ac₂O (35 mL) se le añadió, gota a gota, CF₃CO₂H (13 mL). Después de 16 h a 20° C, se evaporaron los disolventes (coevaporando con tolueno y AcOEt), el residuo obtenido se disolvió en CH₂Cl₂ (100 mL), y se lavó con H₂O (75 mL). La fase acuosa se lavó con CH₂Cl₂ (100 mL), se juntaron las fases orgánicas y se evaporó el disolvente. **54 α** y **54 β** se purificaron (CF, hexano:AcOEt 5:1, 4.2 x 12.0 cm), obteniéndose 6.10 g (94 %, 5.5 :1, ¹-RMN).

4.2.4. Fenil 6-*O*-acetil-4-*O*-alil-2-azido-2-desoxi-3-*O*-bencil-1-tio- α - (**38 α**) y - β -D-glucopiranosido (**38 β**).

A una disolución de **54 α** y **54 β** (1.10 g, 2.63 mmol) en CH₂Cl₂ (25 mL) se le añadió PhSH (0.50 mL, 0.540 g, 4.90 mmol, 1.9 eq) y BF₃.OEt₂ (1.60 mL, 1.85 g, 13.00 mmol, 5.0 eq). Después de 5 h a 20° C, la mezcla de reacción se neutralizó con Et₃N, y se evaporaron los disolventes. El residuo obtenido se purificó (CF, hexano:AcOEt 7:1, 3.2 x 7.0 cm) para dar **38 α** y **38 β** (1.16 g, 94 %, 3:1, ¹H-RMN).

4.2.5. 6-*O*-Acetil-4-*O*-alil-2-azido-2-desoxi-3-*O*-bencil- α - (**55 α**) y β -D-glucopiranososa (**55 β**).

A una disolución de **54 α** y **54 β** (979 mg, 2.34 mmol) en DMF (20 mL) se le añadió NH₂-NH₃OAc (300 mg, 3.26 mmol, 1.4 eq), y se calentó a 60° C durante 3 h. Después de este tiempo, se dejó enfriar la mezcla de reacción, se añadió H₂O (30 mL), y **55 α** y **55 β** se extrajeron con Et₂O (2 x 30 mL). Se evaporó el disolvente,

y el residuo obtenido se purificó (CF, hexano:AcOEt 3:1, 3.2 x 15 cm), obteniéndose 727 mg (83 %, 2:1, $^1\text{H-RMN}$).

4.2.6. Tricloroacetimidato de 6-*O*-acetil-4-*O*-alil-2-azido-2-desoxi-3-*O*-bencil- α - (36 α) y - β -D-glucopiranosilo (36 β).

A una disolución de 55 α y 55 β (100 mg, 0.265 mmol) en CH_2Cl_2 (3 mL) se le añadió Cl_3CCN (0.15 mL, 216 mg, 1.49 mmol, 5.6 eq) y K_2CO_3 (140 mg, 0.833 mmol, 3.1 eq), previamente pulverizado y calentado al rojo. Después de 90 min a 20°C, se filtró la mezcla de reacción y, tras evaporar el disolvente, 36 α y 36 β se glicosidaron sin purificar.

4.2.7. Fluoruro de 6-*O*-acetil-4-*O*-alil-2-azido-2-desoxi-3-*O*-bencil- α - (37 α) y - β -D-glucopiranosilo (37 β).

A una disolución de 55 α y 55 β (655 mg, 1.74 mmol) en THF (10 mL) se le añadió DAST (0.28 mL, 340 mg, 2.12 mmol, 1.2 eq). Después de 1 h a 20°C, se añadió MeOH (1 mL), y se evaporaron los disolventes. El residuo obtenido se purificó (CF, hexano:AcOEt 4:1, 2.7 x 15.0 cm) para dar 37 α y 37 β (640 mg, 97 %, 1:2, $^1\text{H-RMN}$).

4.2.8. 2,3-Di-*O*-bencilidén-4-*O*-(2-*O*-acetil-3,4,6-tri-*O*-bencil- α -D-manopiranosil)-1,6-anhidro- β -D-manopiranososa (56).

A una disolución de 50¹³⁴ (1.15 g, 4.60 mmol) en CH_2Cl_2 (50 mL), a -10°C, se

le añadió **21**⁶⁶ (2.54 g, 5.14 mmol, 1.12 eq), tamiz molecular (3Å, 2.0 g) y $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0.25 M en CH_2Cl_2 , 2.3 mL, 0.575 mmol, 0.13 eq). Después de 2 h, la mezcla de reacción se neutralizó con Et_3N , se filtró, y tras lavar el sólido con CH_2Cl_2 (2 x 15 mL), se evaporaron los disolventes. El residuo obtenido se purificó (CF, hexano:AcOEt 5:1-4:1-2:1, 4.1 x 16.5 cm), para dar **56** (2.52 g, 76 %).

4.2.9. 2,3-Di-*O*-bencilidén-4-*O*-(2,3,4,6-tetra-*O*-bencil- α -D-manopiranosil)-1,6-anhidro- β -D-manopiranososa (**57**).

A una disolución de **56** (2.24 g, 3.09 mmol) en MeOH (25 mL) se le añadió NaOMe (1 M en MeOH, 2 mL, 2 mmol, 0.65 eq). Después de 30 min a 20°C, se evaporó el disolvente, y el crudo resultante se disolvió en DMF (30 mL), y se trató con NaH 80 % (194 mg, 6.46 mmol, 2.1 eq) y BnBr (0.80 mL, 1.15 g, 6.73 mmol, 2.2 eq). Después de 30 min a 20°C, se añadió MeOH (0.5 mL), y se evaporaron los disolventes. El residuo obtenido se disolvió en CH_2Cl_2 (40 mL), y se lavó con H_2O (30 mL). **57** se purificó (CF, hexano:AcOEt 4:1-2:1, 4.1 x 15.0 cm), obteniéndose 2.28 g (95 %, basado en **56**).

4.2.10. 3-*O*-bencil-4-*O*-(2,3,4,6-tetra-*O*-bencil- α -D-manopiranosil)-1,6-anhidro- β -D-manopiranososa (**58**).

A una disolución de **57** (2.46 g, 3.19 mmol) en CH_2Cl_2 (90 mL), a 0°C, se le añadió LiAlH_4 (1.03 g, 27.11 mmol, 8.5 eq). Al cabo de 10 min, se añadió, gota a gota, una suspensión de AlCl_3 (2.42 g, 18.13 mmol, 5.7 eq) en Et_2O (45 mL). La temperatura se dejó subir hasta 20°C, y después de 6 h se añadió, gota a gota, AcOEt (25 mL), y H_2O (50 mL). Se separó la fase orgánica, y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (50 mL), Et_2O (50 mL), y AcOEt (3 x 50 mL). Se juntaron las

fases orgánicas, se evaporaron los disolventes, y el residuo obtenido se purificó (CF, hexano:AcOEt 3:1-2:1, 4.1 x 18.0 cm) para dar **58** (1.60 g, 65 %).

4.2.11. 2-Azido-2-desoxi-3-*O*-bencil-4-*O*-(2,3,4,6-tetra-*O*-bencil- α -D-manopiranosil)-1,6-anhidro- β -D-glucopiranososa (**59**).

A una disolución de Py (1.00 mL, 978 mg, 12.38 mmol, 6.4 eq) en CH₂Cl₂ (35 mL), a 0°C, se le añadió una disolución de Tf₂O (1.00 mL, 1.68 g, 5.95 mmol, 3.1 eq) en CH₂Cl₂ (10 mL). Al cabo de 10 min, se añadió una disolución de **58** (1.51 g, 1.95 mmol) en CH₂Cl₂ (30 mL). Después de 15 min, se neutralizó la reacción con NaHCO₃ 10 % (75 mL). Se separó la fase orgánica, la fase acuosa se lavó con CH₂Cl₂ (75 mL), y tras juntar las fases orgánicas se evaporó el disolvente. El crudo obtenido se disolvió en DMF (70 mL), y se trató, a 0°C, con NaN₃ (700 mg, 10.77 mmol, 5.5 eq). Se dejó subir la temperatura hasta 20°C, y después de 2 h, se evaporaron los disolventes. El residuo obtenido se disolvió en CH₂Cl₂ (75 mL), y se lavó con H₂O (75 mL). La fase acuosa se lavó con CH₂Cl₂ (75 mL), se juntaron las fases orgánicas y se evaporó el disolvente. **59** se purificó (CF, hexano:AcOEt 4:1-3:1, 3.2 x 12.0 cm), obteniéndose 1.47 g (94 %, basado en **58**). RMN: ¹H (300 MHz), δ 7.34-7.16 (m, 25 H, 5 Ph), 5.47 (t, $J_{1,2} \approx J_{1,3} \leq 1$ Hz, H-1), 4.88-4.47 (m, 10 H, 5 PhCH₂), 4.82 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 2.0 Hz, H-1'), 4.66 (m, 1H, $J_{3,5} \approx J_{4,5} \approx J_{5,6endo} \leq 1$, $J_{5,6exo}$ 5.9 Hz, H-5), 3.99 (dd, 1 H, $J_{5,6endo} \leq 1$, $J_{6endo,6exo}$ 7.3 Hz, H-6_{endo}), 3.98 (dd, 1 H, $J_{2,3}$ 3.2, $J_{3,4}$ 9.3 Hz, H-3'), 3.91-3.90 (m, 2 H), 3.81 (dd, 1 H, $J_{1,2}$ 2.0, $J_{2,3}$ 3.2 Hz, H-2'), 3.74-3.72 (m, 2 H), 3.62 (m, 1 H, $J_{2,4} \approx J_{3,4} \approx J_{4,5} \leq 1$ Hz, H-4), 3.58 (dd, 1 H, $J_{5,6exo}$ 5.9, $J_{6endo,6exo}$ 7.3 Hz, H-6_{exo}), 3.43 (m, 1 H, $J_{1,5} \approx J_{2,5} \approx J_{3,5} \approx J_{3,5} \leq 1$ Hz, H-3), 3.08 ($J_{1,2} \approx J_{2,3} \approx J_{2,4} \leq 1$ Hz, H-2); ¹³C (50 MHz), 138.5, 138.4, 138.3, 138.2 y 137.1 (5 C-*ipso*), 128.6, 128.3, 128.1, 127.9, 127.7, 127.6 y 127.6 (aromáticos), 100.6 (C-1), 98.3 (C-1'), 79.9, 76.1, 75.3 y 75.0 (4 CH), 74.9 (CH₂), 74.1 y 74.0 (2 CH), 73.4 y 73.1 (2 CH₂), 72.6 (CH), 72.3, 72.2, 69.7 y 65.3 (4 CH₂), y 59.4 ppm (CH).

4.2.12. 1,6-di-*O*-acetil-2-azido-2-desoxi-3-*O*-bencil-4-*O*-(2,3,4,6-tetra-*O*-bencil- α -*D*-manopiranosil- α - (**60 α**) y - β -*D*-glucopiranososa (**60 β**).

A una disolución de **59** (1.42 g, 1.78 mmol) en Ac₂O (20 mL) se le añadió, gota a gota, CF₃CO₂H (2 mL). Después de 20 h a 20°C, se evaporaron los disolventes (coevaporando con tolueno y AcOEt), y el residuo obtenido se purificó (CF, hexano:AcOEt 4:1-3:1, 3.2 x 13.0 cm) para dar **60 α** y **60 β** (1.48 g, 92 %, 3:1, ¹H-RMN).

4.2.13. 6-*O*-Acetil-2-azido-2-desoxi-3-*O*-bencil-4-*O*-(2,3,4,6-tetra-*O*-bencil- α -*D*-manopiranosil)- α - (**61 α**) y - β -*D*-glucopiranososa (**61 β**).

A una disolución de **60 α** y **60 β** (498 mg, 0.553 mmol) en DMF (10 mL) se le añadió H₂N-NH₃OAc (75 mg, 0.815 mmol, 1.5 eq), y se calentó a 60°C durante 2 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se dejó enfriar, se añadió H₂O (20 mL), y **61 α** y **61 β** se extrajeron con Et₂O (2 x 30 mL). Se evaporó el disolvente, y el residuo obtenido se purificó (CF, hexano:AcOEt 2:1-3:2, 2.7 x 13.0 cm), obteniéndose 424 mg (89 %).

4.2.14. Tricloroacetimidatode6-*O*-acetil-2-azido-2-desoxi-3-*O*-bencil-4-*O*-(2,3,4,6-tetra-*O*-bencil- α -*D*-manopiranosil)- β -*D*-glucopiranosilo (**46**).

A una disolución de **61 α** y **61 β** (120 mg, 0.139 mmol) en CH₂Cl₂ (5 mL) se le añadió Cl₃CCN (0.14 mL, 202 mg, 1.40 mmol, 10.0 eq) y K₂CO₃ (90 mg, 0.535 mmol, 3.9 eq). Después de 90 min a 20°C, se filtró la mezcla de reacción y, tras evaporar el disolvente, **46** se glicosidó sin purificar.

4.2.15. Fluoruro de 6-*O*-acetil-2-azido-2-desoxi-3-*O*-bencil-4-*O*-(2,3,4,6-tetra-*O*-bencil- α -D-manopiranosil)- α - (**47 α**) y - β -D-glucopiranosilo (**47 β**).

A una disolución de **61 α** y **61 β** (210 mg, 0.244 mmol) en THF (4 mL) se le añadió DAST (50 μ L, 61 mg, 0.379 mmol, 1.6 eq). Después de 30 min a 20°C, se añadió MeOH (0.2 mL), y se evaporaron los disolventes. El residuo obtenido se purificó (CF, hexano:AcOEt 4:1, 2.7 x 7.5 cm) para dar **47 α** y **47 β** (177 mg, 84 %).

6.3. Capítulo 3.

4.3.1. 2-*O*-Alil-3,4,5-tri-*O*-bencil-1-*O*-benzoil-6-*O*-(6-*O*-acetil-4-*O*-alil-2-azido-2-desoxi-3-*O*-bencil- α - (**84**) y - β -*D*-glucopiranosil)-*myo*-inositol (**85**).

A una disolución de **45** (110 mg, 0.185 mmol) en CH₂Cl₂ (3 mL) se le añadió **37** (90 mg, 0.237 mmol, 1.3 eq), tamiz molecular (3Å, 100 mg) y BF₃·OEt₂ (0.25 M en CH₂Cl₂, 0.20 mL, 50.0 μ mol, 0.26 eq). Después de 7 h a 20°C, la mezcla de reacción se neutralizó con Et₃N, se filtró, y tras lavar el sólido con CH₂Cl₂ (2 x 6 mL), se evaporaron los disolventes. El residuo obtenido se purificó (CF, hexano:AcOEt 4:1, 2.7 x 10.0 cm) para dar **84** (103 mg, 59 %) y **85** (17 mg, 10 %).

4.3.2. 2-*O*-Alil-3,4,5-tri-*O*-bencil-1-*O*-benzoil-6-*O*-[6-*O*-acetil-2-azido-2-desoxi-3-*O*-bencil-4-*O*-(2,3,4,6-tetra-*O*-bencil- α -*D*-manopiranosil)- α -*D*-glucopiranosil]-*myo*-inositol (**86**).

A una disolución de **43** (26 mg, 43.7 μ mol) en CH₂Cl₂ (1 mL) se le añadió **46** (\approx 61.5 μ mol, 1.4 eq), tamiz molecular (3Å, 30 mg) y TMSOTf (1 M en CH₂Cl₂, 30 μ L, 30 μ mol, 0.66 eq). Después de 7 h a 20°C, se neutralizó la reacción con Et₃N, se filtró, y tras lavar el sólido con CH₂Cl₂ (2 x 3 mL), se evaporaron los disolventes. El residuo obtenido se purificó (CF, hexano:AcOEt 4:1, 2.3 x 7.4 cm) para dar **86** (26 mg, 41 %).

BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA

1. *Molecular Mechanisms of Transmembrane Signalling*, P. Cohen y M.D. Houslay eds., Elsevier, Oxford 1985.
2. J.F. Alvarez, I. Varela, J.M. Ruiz-Albusac y J.M. Mato, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1988, 152, 1455.
3. G. Gaulton, G.L. Kelly, J.M. Mato y L. Jarett, *Cell* 1988, 53, 963.
4. J.M. Mato, K.L. Kelly, A. Abler y L. Jarett, *J. Biol. Chem.* 1987, 262, 2131.
5. A.R. Saltiel, J.A. Fox, P. Sherline y P. Cuatrecasas, *Science* 1986, 233, 967.
6. J.M. Mato, K.L. Kelly, A. Abler, L. Jarett, B.E. Corkey, J.E. Cashel y D. Zopf, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1987, 146, 767.
7. A.R. Saltiel y P. Cuatrecasas, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1986, 83, 5793.
8. S. Alemany, J.M. Mato y P. Stralfors, *Nature* 1987, 330, 77.
9. K.L. Kelly, J.M. Mato, I. Mérida y L. Jarett, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1987, 84, 6404.
10. A.R. Saltiel y R.L. Sorbara-Cazan, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1987, 149, 1084.
11. J.F. Alvarez, M.A. Cabello, J.E. Feliú y J.M. Mato, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1987, 147, 765.
12. G.A.A. Cross, *Cell* 1987, 48, 179.
13. M.G. Low, *Biochem. J.* 1987, 244, 1.
14. M.A.J. Ferguson y A.F. Williams, *Ann. Rev. Biochem.* 1988, 57, 285.
15. M.G. Low y A.R. Saltiel, *Science* 1988, 239, 268.
16. M.A.J. Ferguson, S.W. Homans, R.A. Dweck y T.W. Rademacher, *Science* 1988, 239, 753.
17. S.W. Homans, M.A.J. Ferguson, R.A. Dweck, T.W. Rademacher, R. Anand y A.F. Williams, *Nature* 1988, 333, 269.
18. S.W. Homans, C.J. Edge, M.A.J. Ferguson, R.A. Dweck y T.W. Rademacher, *Biochemistry* 1989, 28, 2881.

19. R.J. Brown y R.F. Serro, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75, 1040.
20. E.A. Kabat, D.L. MacDonald y H.O.L. Fisher, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75, 4507.
21. C.E. Ballou, E. Vilkas y E. Lederer, *J. Biol. Chem.* **1963**, 238, 69.
22. C.E. Ballou e Y.C. Lee, *Biochemistry* **1964**, 3, 682.
23. Y.C. Lee y C.E. Ballou, *Biochemistry* **1965**, 4, 1395.
24. H.E. Carter, D.R. Stroback y J.N. Hawthorne, *Biochemistry* **1969**, 8, 383.
25. R. Siddiqui, P.J. Wood y G. Khanzada, *Carbohydr. Res.* **1963**, 29, 255.
26. W. Tanner, *Z. Pflanzenphysiol.* **1967**, 57, 474.
27. W. Tanner y O. Kandler, *Plant Physiol.* **1966**, 41, 1540.
28. M. Senser y O. Kandler, *Z. Pflanzenphysiol.* **1967**, 57, 376.
29. W.W. Wells, C.H. Kuo y W.F. Naccarato, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1974**, 61, 644.
30. W.F. Naccarato y W.W. Wells, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1974**, 57, 1026.
31. G. Lennarton, A. Lundbald, B. Lindberg y J. Lönnngren, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1976**, 69, 920.
32. D.R. Mootoo, P. Konradsson y B. Fraser-Reid, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 8540.
33. C. Murakata y T. Ogawa, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 2439.
34. R. Plourde y M. d'Alarcao, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 2693.
35. R. Verduyn, C.J.J. Elie, C.E. Dreef, G.A. van der Marel y J.H. van Boom, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1990**, 109, 591.
36. W.K. Berlin, W.-S. Zhang y T.Y. Shen, *Tetrahedron* **1991**, 41, 1.
37. *Inositol Phosphates and their Chemistry, Biochemistry and Phisyology*, D.J. Cosgrove, Elsevier, Oxford, **1980**.
38. R. Parthasarathy y F. Eisenberg, *Biochem. J.* **1986**, 235, 313.
39. J.M. Grosheintz y H.O.L. Fisher, *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, 70, 1476.
40. M. Yoshikawa, Y. Ikeda, H. Kayakiry, K. Takenaka e I. Kitagawa, *Tetrahedron* **1982**, 23, 4717.
41. D.E. Kiely, C.C. Cantrell, J.A. Riordan y G.I. Abruscato, *J.*

- Carbohydr.Chem.* **1982**, *1*, 49.
42. A.A. Othman, N.A. Al-Masudi y U.S. Al-Timani, *J. Antibiotics* **1978**, *31*, 1007.
 43. M. Iwakawa, J. Yoshimura y M. Funabashi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1981**, *54*, 496.
 44. R.J. Ferrier, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1979**, 1455.
 45. T.V. RajanBabu, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 609.
 46. R. Tsuang y B. Fraser-Reid, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2116.
 47. C.S. Wilcox y M.L. Thomasco, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 546.
 48. W.A. Nugent y T.V. RajanBabu, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8561.
 49. T.V. RajanBabu, T. Fukunaga y G.S. Reddy, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 1759.
 50. G.D. Vite, R. Alonso y B. Fraser-Reid, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2268.
 51. E.J. Enholm y A. Trivellas, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6463.
 52. D. Semeria, M. Philippe, J.-M. Delaumeny, A.-M. Sepulchre y S.D. Gero, *Synthesis* **1983**, 710.
 53. G. Vass, P. Krausz, B. Quiclet-Sire, J.-M. Delaumeny, J. Cleophax y S.D. Gero, *C. R. Acad. Sc. Paris, Série II* **1985**, *301*, 1345.
 54. R.L Whistler y A.K.M. Anisuzzaman, *Methods in Carbohydr. Chem.* **1980**, *8*, 227.
 55. D.J. Bell y J. Lorber, *J. Chem. Soc.* **1940**, 453.
 56. F. Chrétien, *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 1015.
 57. A. Liptak, I. Jodal y D. Nanasi, *Carbohydr. Res.* **1975**, *44*, 1.
 58. N. Sakairi y H. Kuzuhara, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 5327.
 59. S. Adam, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6589.
 60. A.L. Gemal y J.L. Luche, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5454.
 61. N. Chida, M. Ohtsuka, K.Nakazawa y S. Ogawa, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 436.
 62. C. Le Drian, E. Vieira y P. Vogel, *Helv. Chem. Acta* **1989**, *72*, 338.
 63. C. Le Drian, J.P. Vionnet y P. Vogel, *Helv. Chim. Acta* **1990**, *73*, 161.
 64. S. Kobayashi, K. Kamiyama y M. Ohno, *J. Org. Chem.* **1990**, *56*, 1169.

65. J.R. Thomas, R.A. Dwek y T.W. Rademacher, *Biochemistry* **1990**, *29*, 5413.
66. C.J.J. Elie, C.E. Dreef, R. Verduyn, G.A van der Marel y J.H. van Boom, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 3477.
67. P. Lalagerie, G. Legler y J.M. Yong, *Biochemie* **1982**, *64*, 977.
68. E. Truscheit, W. Frommes, B. Junge, L. Müller, D. Schmidt y W. Wingender, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1981**, *20*, 744.
69. G. Legler, *Methods Enzymol.* **1977**, *46*, 368.
70. P.J. Marshall, M.L. Sinnott, P.J. Smith y D. Widdows, *J. Chem. Soc., Perkin Trans I* **1981**, 366.
71. M. K. Tong y B. Ganem, *J. Am Chem. Soc.* **1988**, *110*, 312.
72. S.G. Withers, I.P. Street, P. Bird y D.H. Dolphin, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 7530.
73. S.G. Withers, K. Rupitz e I.P. Street, *J. Biol. Chem.* **1988**, *263*, 7929.
74. S. Halazy, C. Danzin, A. Ehrhard y F. Gerhart, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 3484.
75. G. Caron y S.G. Withers, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1989**, *163*, 495.
76. G. Legler, *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.* **1968**, *349*, 767.
77. G. Legler y S.N. Hasnain, *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.* **1970**, *351*, 25.
78. A. Quaroni, E. Gershon y G. Semenza, *J. Biol. Chem.* **1974**, *249*, 6424.
79. G. Legler, *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.* **1966**, *345*, 197.
80. T.L. Nagabushan, *Can. J. Chem.* **1970**, *48*, 383.
81. K.J. Lee, S.A. Boyd y N.S. Radin, *Carbohydr. Res.* **1985**, *144*, 148.
82. S. J. Angyal, C. Irving, D. Rutherford y M.E. Tate, *J. Chem. Soc. (C)* **1965**, 6662.
83. S.N. Radin y R.R. Vunnam, *Methods Enzymol.* **1981**, *72*, 673.
84. M. Nakajima, I. Tomida, N. Kurikara y S. Takei, *Chem. Ber.* **1959**, 173.
85. D. Mercier, A. Olesker, S.D. Gero y J.E.G. Barnett, *Carbohydr. Res.* **1971**, *18*, 227.
86. H. Paulsen y B. Mielke, *Liebigs Ann. Chem.* **1990**, 169.
87. C.D. Foxall y J.W.W. Morgan, *J. Chem. Soc.* **1963**, 5573.
88. M.A. Nashed y L. Anderson, *Tetrahedron Lett.* **1976**, *39*, 3503.

89. S. David y A. Fernández-Mayoralas, *Carbohydr. Res.* **1987**, *165*, C11.
90. O. Mitsunobu, *Synthesis* **1981**, 1.
91. S. Krishnamurthy, F. Vogel y H.C. Brown, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 2534.
92. G.G. Post y L. Anderson, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 478.
93. A. Matsuo, D. Takaoka y H. Kawahara, *Phytochemistry* **1986**, *25*, 2335.
94. W. Koenigs y E. Knorr, *Ber.* **1901**, *34*, 957.
95. E. Fischer y E.F. Armsrtong, *Ber.* **1901**, *34*, 2885.
96. B. Helferich y K. Weiss, *Chem. Ber.* **1956**, *89*, 314.
97. B. Helferich y J. Zirner, *Chem. Ber.* **1962**, *95*, 2604.
98. R.U. Lemieux, K.B. Hendricks, R.V. Stick y K. James, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 4056.
99. H. Paulsen y O. Lockhoff, *Tetrahedron* **1978**, *34*, 4027.
100. *Chemistry of the-O-Glycosidic Bond: Formation and Cleavage*, A.F. Bochkov y G.E. Zaikov, Pergamon Press, Oxford **1979**.
101. H. Paulsen, *Angew Chem., Int. Ed. Eng.* **1982**, *21*, 155.
102. R.R. Schmidt, *Angew. Chem., Int. Ed. Eng.* **1986**, *25*, 212.
103. *Carbohydrate Chemistry*, J.F. Kennedy ed., Clarendon Press, Oxford **1988**.
104. R.R. Schmidt, *Pure & Appl. Chem.* **1989**, *61*, 1257.
105. H. Paulsen, *Angew. Chem., Int. Ed. Eng.* **1990**, *29*, 823.
106. S. Hanessian y J. Banoub, *Carbohydr. Res.* **1977**, *53*, C13.
107. S. Hanessian y J. Banoub, *Carbohydr. Res.* **1977**, *53*, 261.
108. T. Ogawa, K. Beppu y S. Nakabayashi, *Carbohydr. Res.* **1981**, *93*, C6.
109. J.R. Pougny, J.C. Jaquinet, M. Nassr, M.L. Millat y P. Sinay, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 6762.
110. R.R. Schmidt, *Angew. Chem., Int. Ed. Eng.* **1980**, *19*, 731.
111. R.R. Schmidt, J. Michel y M. Roos, *Liebigs Ann. Chem.* **1984**, 1343.
112. T. Mukaiyama, Y. Murai y S. Shoda, *Chem. Lett.* **1981**, 431.
113. T. Mukaiyama, Y. Hashimoto y S. Shoda, *Chem. Lett.* **1983**, 935.
114. S. Hashimoto, M. Hayashi y R. Noyori, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 1379.
115. H. Kunz y W. Sager, *Helv. Chim. Acta* **1985**, *68*, 283.
116. M. Kreuzer y J. Thiem, *Carbohydr. Res.* **1986**, *149*, 347.

117. Y. Nakahara y T. Ogawa, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 2731.
118. K.C. Nicolaou, S.P. Seitz y D.P. Papahatjis, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 2430.
119. H. Lönn, *Carbohydr. Res.* **1985**, 139, 105.
120. H. Lönn, *Carbohydr. Res.* **1985**, 139, 115.
121. P. Fügedi y P.J. Garegg, *Carbohydr. Res.* **1986**, 149, C9.
122. S. Sato, M. Mori, Y. Ito y T. Ogawa, *Carbohydr. Res.* **1986**, 155, C6.
123. Y. Ito y T. Ogawa, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 1061.
124. F. Dasgupta y P.J. Garegg, *Carbohydr. Res.* **1988**, 177, C13.
125. P. Konradsson, D.R. Mootoo, R.E. McDevitt y B. Fraser-Reid, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 270.
126. G.H. Veeneman y J.H. van Boom, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 275.
127. K.C. Nicolaou, R.E. Dolle, D.P. Papahatjis y J.L. Randall, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 4189.
128. T. Peters y D.R. Bundle, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 1648.
129. J.O. Kihlberg, D.A. Leigh y D.R. Bundle, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 2860.
130. B. Fraser-Reid, P. Konradsson, D.R. Mootoo y U. Udodong, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 823.
131. D.R. Mootoo, P. Konradsson, U. Udodong y B. Fraser-Reid, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 5583.
132. H. Paulsen y W. Stenzel, *Chem. Ber.* **1978**, 111, 2334.
133. M. Kloosterman, M.P. de Nijs y J.H. van Boom, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1984**, 103, 243.
134. M. Kloosterman, M.P. de Nijs y J.H. van Boom, *J. Carbohydr. Chem.*, **1986**, 5, 215.
135. H. Paulsen y O. Lockhoff, *Chem. Ber.* **1981**, 114, 3102.
136. R. J. Ferrier y R.H. Furneaux, *Methods in Carbohydr. Chem.* **1980**, 8, 251.
137. G. Excoffier, D. Gagnaire y J.-P. Utille, *Carbohydr. Res.* **1975**, 39, 368.
138. W. Rosenbrook, Jr., D.A. Riley y P.A. Lartey, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 3.
139. G.H. Posner y S.R. Haines, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 5.

140. T. Matsumoto, H. Maeta, K. Suzuki y G. Tsuchihashi, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 3567.
141. C. Murakata y T. Ogawa, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 671.
142. C.J.J. Elie, R. Verduyn, C.E. Dreef, D.M. Brounts, G.A. van der Marel y J.H. van Boom, *Tetrahedron* **1990**, 24, 8243.
143. H.P. Wessel, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 47, 6863.