



Universidad Nacional de La Plata

Facultad de Ciencias Exactas

Departamento de Química

Síntesis y análisis estructural de C-glicósidos

Agustín Ponzinibbio

Laboratorio de Estudio de Compuestos Orgánicos (LADECOR)

Este trabajo ha sido realizado gracias a la Beca Interna de Posgrado, CONICET (2005-2007) y el cargo de Docente-Investigador con Dedicación Exclusiva de la Facultad de Ciencias Exactas, UNLP (2003-2005), bajo la dirección de Rodolfo D. Bravo.

Parte de las investigaciones que se presentan aquí han sido publicadas en:

“An Efficient and Stereoselective Synthesis of 2-Deoxy Ketopyranoses from Exo-Glycals”.

A. Ponzinibbio, P. A. Colinas, A. Lieberknecht and R D. Bravo.

Lett. Org. Chem. 2006, 3, 459-462.

Bentham Science Pubs. Ltd. ISSN: 1570-1786

“Wittig reaction of glycosyl phosphonium salts: a stereoselective route to C-disaccharides and C,O-trisaccharides”.

P. A. Colinas, A. Ponzinibbio, A. Lieberknecht and R D. Bravo.

Tetrahedron Lett. 2003, 44, 7985-7988.

Elsevier Ltd. ISSN: 0040-4039

1	Introducción	8
1.1	Objetivos	9
1.2	Actividad biológica de C-glicósidos y <i>exo</i> -glicales	10
1.3	Síntesis de <i>exo</i> -glicales.....	21
1.4	Aplicaciones sintéticas de <i>exo</i> -glicales	33
2	Parte experimental	43
2.1	General	44
2.2	Solventes y reactivos	45
2.3	Síntesis de <i>endo</i> -glicales	47
2.4	Síntesis de metil glicósidos	50
2.5	Preparación de las sales de fosfonio anoméricas	51
2.6	Preparación de los aldehídos derivados de azúcares	53
2.7	Reacciones de condensación de las sales de fosfonio	55
2.8	Reacciones de adición utilizando catalizadores ácidos	60
2.9	Reacciones de cohalogenación	66
2.10	Análisis cinético mediante RMN	77
3	Discusión de los resultados	79
3.1	Síntesis de 3, 4, 6-tri- <i>O</i> -acetil-D-galactal/glucal.....	80
3.2	Síntesis de 3, 4, 6-tri- <i>O</i> - bencil-D-galactal/glucal	91
3.3	Síntesis de metil glicósidos	95
3.4	Obtención de las sales de fosfonio	97
3.5	Obtención de aldehídos derivados de azúcares	101

3.6	Reacción de Wittig	105
3.7	Adición nucleofílica a <i>exo</i> -glicales	132
3.8	Preparación de α -halo cetosas y cetósidos	148
3.9	Seguimiento de las reacciones de adición por RMN	159
4	Resumen y conclusiones	162
5	Índices	166
5.1	Índice de tablas	166
5.2	Índice de figuras.....	167
5.3	Índice desarrollado.....	171

Abreviaturas empleadas

Ac	Acetilo
9-BBN	9-bora-biciclo[3.3.1] nonano
Bn	Bencil
Bu	Butil
Bz	Benzoil
Cp	Ciclopentadienil
DAPI	4,6 diamino-2 fenilindol
DBU	1,8-diazabicyclo [5.4.0] unde-7-ceno
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	Dimetil sulfóxido
Dppf	1,3-bis-difenilfosfinferroceno
gCOSY	¹ H- ¹ H Correlation Spectroscopy
gHSQC	Heteronuclear Single Quantum Correlation
HMPT	Hexametilfosfo triamida
IDCP	Perclorato de dicolidin iodonio
LDA	Diisopropilamiduro de litio
MOM	Metoximetil
MS	Molecular sieves
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
NIS	<i>N</i> -iodosuccinimida
nOe	Efecto nuclear Overhauser

PFA	Paraformaldehído
Ph	Fenil
Pht	Ftaloil
Pyr	Piridina
Rfl	Reflujo
RMN	Resonancia magnética nuclear
TBS	Ter-butildimetilsilil
TBAI	Ioduro de tetrabutilamonio
TBAS	Hidrógeno sulfato de tetrabutilamonio
THF	Tetrahidrofurano
TMEDA	N, N, N, N, tetrametiletildiamina
Tol	Tolueno
TPHB	Trifenilfosfina bromuro de hidrógeno
Ts	Tosil

1 Introducción

En esta introducción, en primera instancia, se plantean los objetivos del trabajo de investigación realizado. Luego se describe un profundo y exhaustivo análisis de toda la bibliografía disponible hasta la actualidad de los temas de interés para lograr una visión clara y precisa del estado del arte en la síntesis, reactividad y determinación estructural de C-glicósidos.

1.1 Objetivos

El objetivo de este trabajo es la síntesis y el análisis estructural de hidratos de carbono, en particular de *C*-glicósidos. Estos compuestos son análogos de los *O*-glicósidos, donde el oxígeno anomérico es reemplazado por un metileno. Para preparar estos compuestos se ha utilizado una metodología de síntesis que consta básicamente de dos etapas. La primera de ellas es la reacción de Wittig a partir de sales de fosfonio anoméricas que conduce a la obtención *exo*-glicales, los que presentan un doble enlace *exo*-cíclico sobre el carbono anomérico. En la segunda etapa se aprovecha la reactividad del doble enlace para convertir estereoselectivamente los *exo*-glicales en *C*-glicósidos. Mediante esta secuencia de reacciones se obtuvieron con buenos rendimientos una variada serie de *C*-glicósidos con potencial interés biológico.

La síntesis de *C*-glicósidos presenta un aspecto especialmente crucial, como es el control de la estereoquímica en el centro anomérico. Se han analizado todos los productos obtenidos, determinando la estereoselectividad de las reacciones llevadas a cabo. El análisis estructural se llevo a cabo utilizando principalmente diferentes técnicas de Resonancia Magnética Nuclear (RMN).

También se realiza en este trabajo una primera aproximación al estudio cinético de las reacciones de adición nucleofílica mediante RMN, con el objetivo de aportar nuevas evidencias que permitan elucidar inequívocamente los mecanismos de reacción involucrados en esta síntesis de *C*-glicósidos.

1.2 Actividad biológica de C-glicósidos y *exo*-glicales

Los hidratos de carbono cumplen un papel destacado en los sistemas biológicos como fuente de energía y también como elementos claves en diversos procesos de reconocimiento celular, entre los cuales pueden citarse: infecciones virales y bacteriales, adhesión celular en inflamaciones y metástasis, diferenciación, desarrollo, regulación y otros procesos de comunicación intercelular.^{1,2} La comprensión del mecanismo de reconocimiento de los hidratos de carbono es importante, debido a que dicho proceso ocurre en un estadio temprano del desarrollo de ciertas enfermedades, por lo cual interferir en el mismo puede ser altamente beneficioso.

El control de la comunicación celular podría ser útil para desarrollar nuevos agentes anticancerígenos. Con este fin se han sintetizados numerosos glicósidos, sin embargo los mismos presentan el inconveniente de ser susceptibles a la hidrólisis catalizada por enzimas, por ejemplo, las glicosidasas.

1.2.1 C-glicósidos

La preparación de compuestos en donde un azúcar se encuentra unido a otro azúcar o a amino ácidos, ceramidas, ácidos grasos, etc. a través de un enlace carbono-carbono en lugar del enlace carbono-oxígeno o carbono-nitrógeno, es un área de gran interés en la química de azúcares.³ Esto se debe a que son particularmente estables frente a la degradación química o enzimática. En especial, existe un gran interés en aquellos compuestos que son análogos a productos naturales.⁴ Esta clase de sustancias tienen una potencial aplicación en el campo de la química medicinal como precursores de nuevas drogas terapéuticas. Además pueden ser utilizadas como inhibidores de las enzimas que catalizan reacciones en las que participan los hidratos de carbono. Otra área de interés,

¹ Sears, P.; Wong, C. H. *Proc Natl. Acad. Sci. USA* 1996, 93, 12086.

² Dwek, R. A. *Chem. Rev.* 1996, 96, 683.

³ (a) Ogawa, T.; Kikuchi, Y.; Matsui, M. Ohrai, H.; Kuzuhara, H.; Emoto, S. *Agriv. Biol. Chem.* 1971, 35, 1825. (b) Trummlitz, G.; Moffat, J. G. *J. Org. Chem.* 1973, 38, 1841. (c) Horton, D.; Philips, K. D. *Carbohydr. Res.* 1973, 30, 367. (d) Albrecht, H.; Repke, D. B.; Moffat, J. G. *J. Org. Chem.* 1973, 38, 1836. (e) Kobertz, W. R.; Bertozzi, C. R.; Bednarski, M. D. *Tetrahedron Lett.* 1992, 33, 737. (f) Bertozzi, C. R.; Bednarski, M. D. *Tetrahedron Lett.* 1992, 33, 3109. (g) Lasterra Sanchez, M. E.; Michelet, V.; Besnier, V.; Genét, J. P. *Synlett* 1994, 705 (h) Labéguère, F.; Lavergne, J.-P.; Martínez, J. *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 7271.

⁴ Patani, G. A.; LaVoie, E. J. *Chem. Rev.* 1996, 96, 3147

en la cual esta clase de compuestos pueden ser de extrema utilidad, es la glicobiología,⁵ ciencia dedicada al estudio de los azúcares y su rol en los procesos biológicos.

Se han desarrollado numerosas modificaciones para incrementar la resistencia de glicósidos a la hidrólisis entre ellas, el reemplazo del oxígeno anomérico por un metileno obteniéndose como resultado compuestos conocidos como C-glicósidos que se consideran una de las mejores opciones debido a su estabilidad y semejanza a los O-glicósidos ya que solo difieren de ellos en el enlace glicosídico.

1.2.1.1 C-glicósidos naturales

El primer C-glicósido natural que se logró identificar se obtuvo a partir de la desfosforilación enzimática del ácido ribonucleico. Era un 5-β-ribofuranociluracilo, denominado pseudouridina (Figura 1), que posee un enlace carbono-carbono entre la base y el azúcar.⁶ Posteriormente se logró aislarlo de orina y de cultivos de *Streptoverticillium ladakanus*.⁷

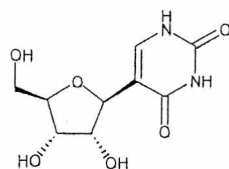


Figura 1. Pseudouridina.

A partir de la identificación de la pseudouridina, comenzó a desarrollarse la investigación en el área de C-glicósidos, en particular de C-nucleósidos. Como resultado de estos estudios se encontró que varios de ellos poseen actividad biológica, como bactericidas, antitumorales y antivirales. Entre los más importantes se encuentran, showdomicina, pirazofurina, oxazinomicina y formicina.

Se ha demostrado clínicamente que la pirazofurina posee actividad antiviral y actividad antitumoral, sin embargo no ha sido utilizada como agente terapéutico debido a su alta

⁵ Para profundizar más en el tema se recomienda leer: (a) Varki, A. *Glycobiology* 1993, 3, 97. (b) Dwek, R. A. *Chem. Rev.* 1996, 96, 683 (c) *Essential of Glycobiology*; Varki, A., Cummings, R., Esko, J., Freeze, H., Hart, G., Marth, J., Eds.; Cold Spring Harbor Laboratory Press: Cold Spring Harbor, 1999. (d) *Carbohydrates in Chemistry and Biology*; Ernst, B., Hart, G. W., Sinaý, P., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 2000; Vol. 1.

⁶ Davis, F.F.; Allen, F.W. *J. Biol. Chem.* 1957, 227, 907.

⁷ Buchanan, J. G. *Prog. Chem. Org. Nat. Prod.* 1983, 44, 243

toxicidad. Un ejemplo similar es el de la oxazinomicina que también presenta una interesante actividad antitumoral y antibacteriana.⁷

Cuando se logró aislar e identificar la formicina, un isómero de la adenosina, se especuló con la posibilidad de que la misma pudiera ser utilizada como agente biológicamente activo. Se ha demostrado que la formicina puede actuar como sustituto de la adenosina en numerosas transformaciones enzimáticas, por ejemplo en la polimerización de nucleótidos.⁸

La showdomicina ha demostrado tener actividad biológica frente a bacterias y a varios tumores.⁹ Se especula que su actividad biológica esta relacionada con la interferencia en los caminos metabólicos que involucran a dichos compuestos, pudiendo, además penetrar en la células sin que sea convertida en el nucleótido correspondiente.¹⁰

1.2.1.2 C-glicósidos sintéticos

Además de los C-glicósidos naturales mencionados anteriormente, existen una gran variedad de compuestos sintéticos con actividad biológica.¹¹

Una de las claves para comprender el mecanismo de acción de las enzimas es conocer profundamente la estructura del sitio activo de las mismas. Esta información, además provee las bases necesarias para modificar las proteínas y obtener novedosas funciones enzimáticas. Una gran variedad de inhibidores y compuestos afines se han preparado para identificar y reconocer los sitios activos en las enzimas.¹²

Un ejemplo interesante de mencionar es el estudio de dos nuevos compuestos como inactivadores enzimáticos.^{11(c)} Se sintetizaron, mediante un proceso químico y enzimático, dos azúcares para testearlos como inactivadores de las enzimas β -glucosidasa de *Agrobacterium sp.* y β -glucanasa de *Cellulomonas fumi.* Los C-glicósidos preparados y un esquema de su síntesis se muestran en la Figura 2.

⁸ Ward, D. C.; Cerami, A.; Reich, E.; Acs, G.; Atlwerger, L. *J. Biol. Chem.* **1969**, *244*, 3243.

⁹ Hacksell, U.; Doyle, G. D. *Prog. Med. Chem.* **1985**, *22*, 1.

¹⁰ Goodchild, J. J. *Top. Antibiot. Chem.* **1982**, *6*, 99.

¹¹ Entre varios trabajos de se pueden citar: (a) Wong, C. H.; Halcomb, R. L.; Ichikawa, Y.; Kajimoto, T. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 521. (b) Howard, S.; Withers, S. G.; *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 10326. (c) Wang, Q.; Wolff, M.; Polat, T.; Du, Y.; Linhardt, R. J. *Bioorg. Med. Lett.* **2000**, *10*, 941. (d) Phili, R.; Chang, J.; Partis, R. A.; Mueller, R. A.; Chrest, F. J.; Passaniti, A. *Cancer Res.* **1995**, *55*, 2927.

¹² Por ejemplo para ciertas glicosidasas ver: (a) Withers, S. G.; Aebersold, R. *Protein Sci.* **1995**, *4*, 361 (b) Legler, G. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1990**, *48*, 319-385

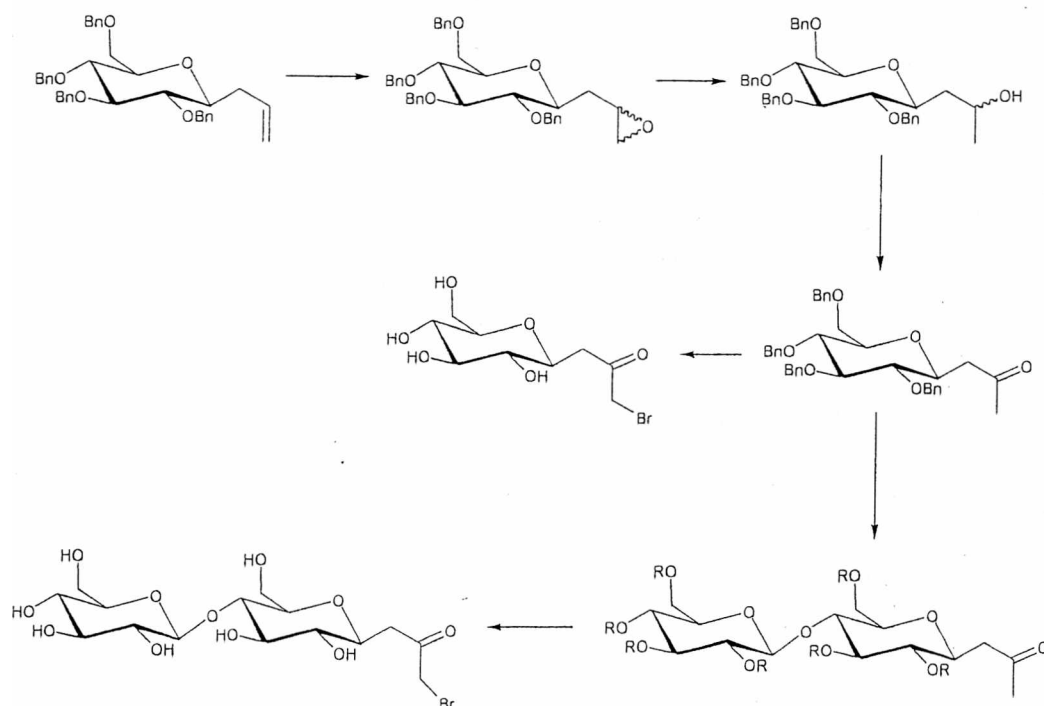


Figura 2. Síntesis de derivados de β -C-glucósido y β -C-celobiósido.

Las α -bromocetonas sintetizadas constituyeron una valiosa y nueva clase de compuestos capaces de interactuar con los sitios activos de diferentes enzimas, glicosidasas en general y con celulasas en particular.

1.2.1.3 C-glicósidos con actividad antiproliferativa

Con la premisa de que los C-glicósidos mantienen las mismas propiedades biológicas que sus análogos, los O-glicósidos, se iniciaron investigaciones acerca de sus propiedades como posibles agentes terapéuticos.¹³ La actividad citotóxica de varios C-glicósidos ha sido estudiada. En particular podemos mencionar que fue ensayada la actividad antitumoral y antiviral de C-aril glicósidos,¹⁴ 4-ceto C-glicósidos insaturados,¹⁵

¹³ (a) Wei, A.; Boy, K. M.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 9432 (b) Wellner, E.; Gustafsson, T.; Backlund, J.; Holmdahl, R.; Kihlberg, J. *ChemBiochem* **2000**, *1*, 272. (c) Yang, J.; Franck, R.W.; Bittman, R.; Samadder, P.; Arthur, G. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 197.

¹⁴ Suzuki, K.; Matsumoto T. en: S. Hanessian, Editor, *Synthesis of Glycosylarenes in Preparative Carbohydrate Chemistry*, Marcel Dekker, Inc, New York **1997**, 527

¹⁵ (a) Herscovici, J.; Bennani-Baiti, M. I; Montserret, R; Frayssinet, C.; Antonakis, K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1991**, *1*, 721. (b) Paterson, J.; Uriel, C.; Egron, M.-J.; Herscovici, J.; Antonakis K.; Alaoui-Jamali, M.A. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1998**, *42*, 779.

C-glicoglicerolípidos,¹⁶ y C-glicósidos insaturados con anillos unidos en las posiciones 4 y 6.¹⁷

Uno de los ejemplos mas interesantes es el estudio reciente de la actividad antiproliferativa y apoptótica inducida por C-glicósidos en células leucémicas humanas.¹⁸ Se sintetizaron una larga serie de C-glicósidos, algunos de ellos, los que presentan mayor actividad antiproliferativa, se muestran en la Figura 3. La actividad citotóxica de toda la serie se midió en términos de viabilidad celular en la línea HL60 de células leucémicas premyelocíticas humanas.

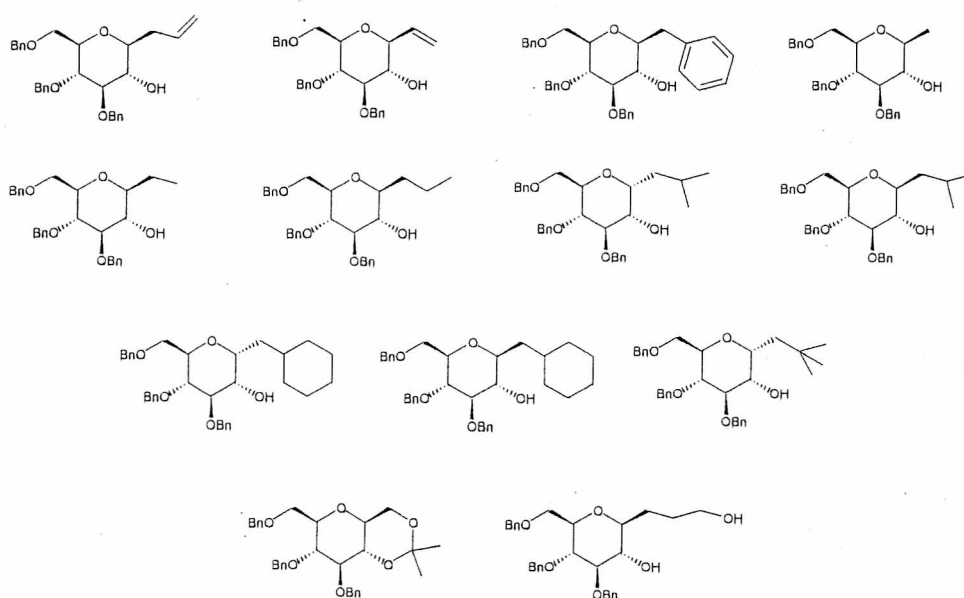


Figura 3. C-glicósidos con actividad antiproliferatoria en células con leucemia

De una serie de 64 compuestos probados, únicamente los que se muestran en la Figura 3 poseen una actividad citotóxica con parámetros IC_{50} por debajo de $20 \mu M$. Estos datos fueron obtenidos mediante un ensayo MTT¹⁹ y calculados a partir de al menos tres experimentos independientes. Los resultados obtenidos se presentan en la Tabla 1. Los compuestos que se mencionan en la misma son los que se presentaron en la Figura 3, numerados de izquierda a derecha y de arriba abajo.

¹⁶ Postema, M.H.D.; Piper, J.L.; Betts, R.L.; Baleriote, F.A.; Pietraszkevicz, H. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 829

¹⁷ (a) Blom, P.; Ruttens, B.; Van Hoof, S.; Hubrecht, I.; Van der Eycken, J.; Sas, B.; Van hemel, J.; Vandekerckhove, J. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10109. (b) Van Hoof, S.; Ruttens, B.; Hubrecht, I.; Smans, G.; Blom, P.; Sas, B.; Van hemel, J.; Vandekerckhove, J.; Van der Eycken, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 1495.

¹⁸ Sanhueza, C. A.; Mayato, C.; García-Chicano, M.; Diaz-Peñate, R.; Dorta, R. L., Vázquez, J. T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 4223.

¹⁹ Mosmann, T. *J. Immunol. Methods* **1983**, *65*, 55.

Tabla 1. Efectos debido a los C-glicósidos en el crecimiento de células HL-60.

Compuesto	IC ₅₀	SD
1	15,1	2,5
2	11,8	3,4
3	8,7	1,5
4	8,4	2,5
5	8,2	5,0
6	11,7	3,9
7	8,5	1,2
8	13,9	4,0
9	4,1	1,1
10	17,2	1,4
11	12,1	0,7
12	12,5	3,4
13	19,3	2,7

Los C-glucopiranosidos 1 a 13 inhiben el crecimiento por debajo de concentraciones 20 μM . En particular los compuestos numerados como 3, 4, 5 y 7 presentan valores de IC₅₀ cercanos a 8,5 μM , mientras que el 9 posee el valor más bajo de IC₅₀, 4,1 μM . Unos 10 C-glicósidos presentan actividad de moderada a baja mientras que el resto posee valores de IC₅₀ mayores de 50 μM , por lo que son considerados como no activos.

Para testear si los C-glicósidos inducen la apoptosis en las células HL60 se analizaron los compuestos que presentan mayor actividad. Las células se cultivaron en ausencia o presencia de 20 μM del C-glicósido seleccionado durante 24 horas. Luego fueron fijadas, coloreadas y visualizadas los núcleos por microscopía de fluorescencia. En la Figura 4 se muestran las células no tratadas (C) y tratadas con los compuestos 1, 5 y 12.

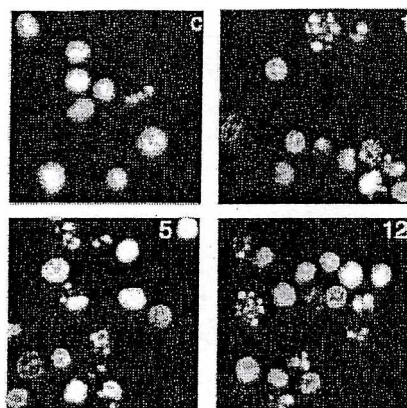


Figura 4. Microscopía de fluorescencia de células HL60.

El porcentaje de células apoptóticas se determinó cuantitativamente utilizando microscopía de fluorescencia. Los resultados de un experimento representativo se muestran en la Figura 5.

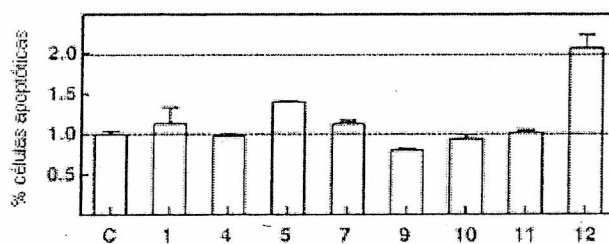


Figura 5. Porcentaje de células apoptóticas determinadas por microscopía de fluorescencia.

En conclusión habiéndose analizado una larga serie de C-glicósidos previamente sintetizados puede observarse que varios de ellos poseen una promisoría actividad antiproliferativa en células cancerosas.

1.2.2 Actividad biológica de *exo*-glicales

A continuación se presentan dos ejemplos seleccionados en los que se comprueba la actividad biológica de una serie de *exo*-glicales sintetizados.

1.2.2.1 *Exo*-glicales como inhibidores de β -galactosidasas

Los *exo*-glicales, además de su conocida utilidad y versatilidad como intermediarios de síntesis, se probaron como inhibidores enzimáticos. Lehman y sus colaboradores prepararon una serie de enol éteres derivados de la galactosa, como sustratos probables para la β -galactosidasa.²⁰

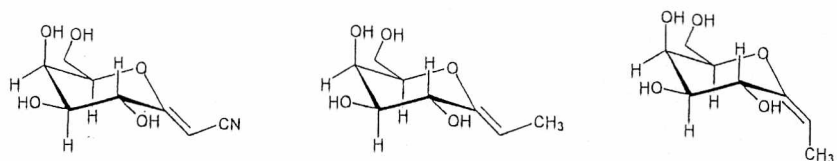


Figura 6. *Exo*-glicales como inhibidores enzimáticos.

El objetivo principal era confirmar el mecanismo propuesto para la acción de la β -galactosidasa. En el mismo se propone que la intervención de la enzima involucra dos grupos funcionales. Uno de ellos, un ácido, responsable de la protonación del oxígeno anomérico y el otro, básico, de la estabilización del grupo glicopiránosico. Este modelo considera dos grupos carboxílicos, uno en su forma protonada y otro como su base conjugada. En este esquema podrían intervenir dos grupos carboxílicos diferentes desde caras opuestas al plano piránosico, modelo bilateral, pero también podría tratarse de uno o más grupos carboxílicos actuando desde la misma cara, modelo monolateral.

El mecanismo de acción de la enzima, puede ser evaluada analizando los productos que genera la conversión enzimática de los enol éteres.

Los estudios realizados sobre la hidratación de enol éteres, catalizada por la β -galactosidasa muestran que en la enzima existen, al menos, dos grupos activos situados en los lados opuestos de un plano dado por el anillo del sustrato.

²⁰ Fritz, H.; Lehman, J.; Schlesselmann, P. *Carbohydr. Res.* 1983, 113, 71.

Mediante compuestos similares se ha estudiado el mecanismo de acción de otras enzimas²¹ encontrándose que su intervención también puede ser explicada mediante el modelo bilateral antes descrito.

Otra característica importante de estos enol éteres derivados de azúcares es que los mismos interfieren en la formación de la D-galactosa-1-fosfato y por lo tanto en la biosíntesis de los gliconjugados.²²

1.2.2.2 *Exo*-glicales como inhibidores de epimerasas

Los ácidos siálicos se encuentran presentes en la zona no reductora de los oligosacáridos que forman parte de los glicoconjugados en vertebrados. La “epimerización” de UDP-GlcNAc en ManNAc, es el primer paso en la biosíntesis del ácido siálico. La misma es catalizada por la enzima UDP-GlcNAc 2-epimerasa.

El grupo de investigación de Richard R. Schmidt publicó recientemente la síntesis de *C*-glicósidos y en particular *exo*-glicales como inhibidores de la UDP-GlcNAc 2-epimerasa.²³

El mecanismo de acción propuesto para la enzima se describe esquemáticamente en la Figura 7.

²¹ Hehre, E. J.; Brewer, C. F.; Uchiyama, T.; Schlesselmann, P.; Lehmann, J. *Biochemistry* 1980, 19, 3557.

²² Bauer, C.; Kassuba, B.; Recktenwald, L.; Cerny, M.; Lehman, J.; Reutter, W. *Abstr. Pap. Int. Symp. Glycoconjugates, 7th, Lund-Ronneby*, 1983, 722.

²³ Stolz, F.; Reiner, M.; Blume, A.; Reutter, W.; Schmidt, R. R. *J. Org. Chem.* 2004, 69, 665.

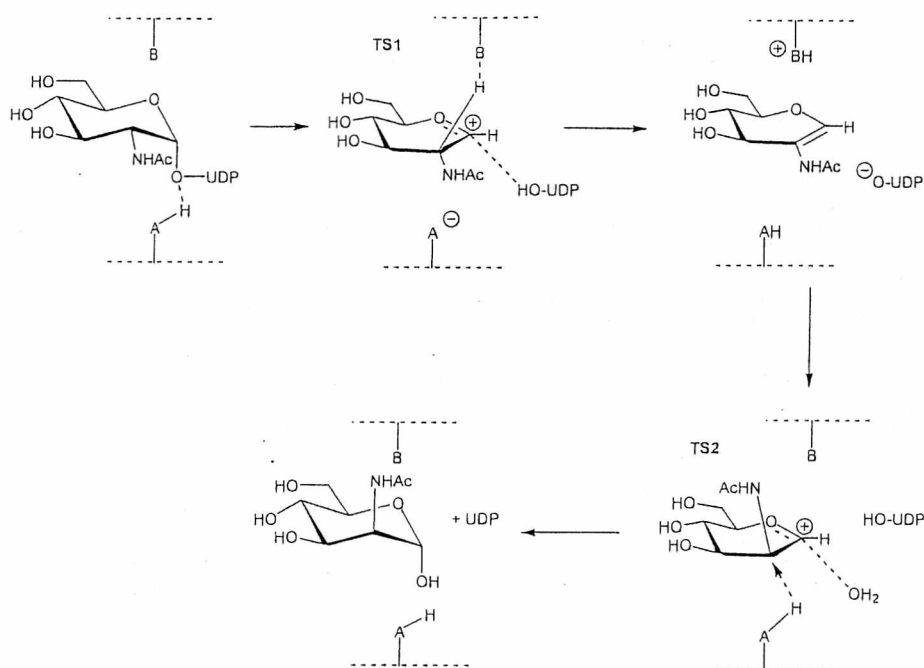


Figura 7. Mecanismo para la conversión de UDP-GlcNAc en ManNAc

En este mecanismo probable existen dos estados de transición. Estos figuran en el esquema como TS1 y TS2. Para simular y desactivar el primer estado de transición (TS1) se diseñaron y sintetizaron los *exo*-glicales que se muestran en la Figura 8.

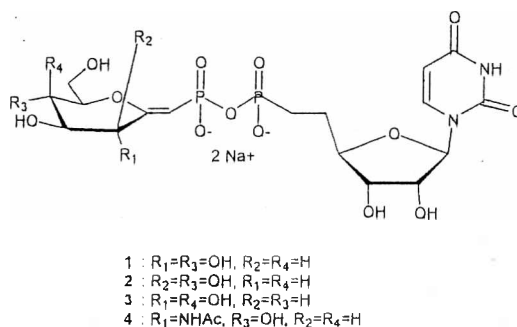
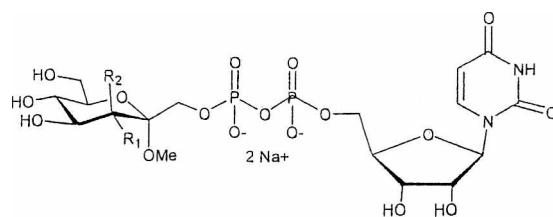


Figura 8. Inhibidores de la UDP-GlcNAc 2-epimerasa que simulan el TS1.

La comparación de la actividad inhibitoria de los compuestos 1 a 4 que se detallan en la Figura 8 sirvió para deducir información concerniente a la selectividad en el reconocimiento del azúcar perteneciente al sustrato, especialmente a las posibles configuraciones que puede adoptar el mismo.

Además de los cuatro compuestos que describimos anteriormente también se diseñaron y sintetizaron dos *C*-glicósidos con posible acción inhibitoria. Estos actuarían interfiriendo sobre el segundo estado de transición (TS2). (Figura 9)



- 1 : R₁=NHAc, R₂=H
2 : R₁=H, R₂=NHAc

Figura 9. Inhibidores de la UDP-GlcNAc 2-epimerasa que simulan el TS2.

En conclusión habiéndose analizado serie de C-glicósidos, y en particular *exo*-glicales, previamente sintetizados puede observarse que varios de ellos poseen una promisoría actividad como inhibidores enzimáticos.

1.3 Síntesis de *exo*-glicales

Los C-glicósidos que poseen un doble enlace C-C *exo*-cíclico en el carbono anomérico se denominan comúnmente *exo*-glicales. En esta sección se presentarán en forma general los métodos más utilizados en la síntesis de los mismos.²⁴

El primer ejemplo que se encuentra en la literatura describe la formación del doble enlace *exo*-cíclico mediante la reacción de lactonas derivadas de azúcares con isocianoacetato de etilo.²⁵ La etapa clave de la síntesis es una olefinación directa, un paso de reacción que conduce a la formación del doble enlace.

Brockhaus y Lehmann publicaron en 1977 la síntesis de un C-metilen glicósido. La metodología empleada consistió en una serie de pasos de reacción. El primero de ellos fue la preparación de un C-glicósido con un átomo de yodo. La eliminación del halógeno, mediante procedimientos conocidos, condujo a la obtención del *exo*-glicol correspondiente.²⁶

Estos trabajos nos muestran las dos formas más utilizadas en la síntesis de *exo*-glicales, la olefinación directa y la olefinación en etapas.

1.3.1 Métodos de olefinación directa

Como fue mencionado anteriormente el primer trabajo publicado en el que figura la síntesis de un *exo*-glicol describe la reacción directa entre una lactona derivada de un azúcar e isocianoacetato de etilo. La posterior reducción del doble enlace formado permite obtener el correspondiente C-glicósido aminoácido (Figura 10).

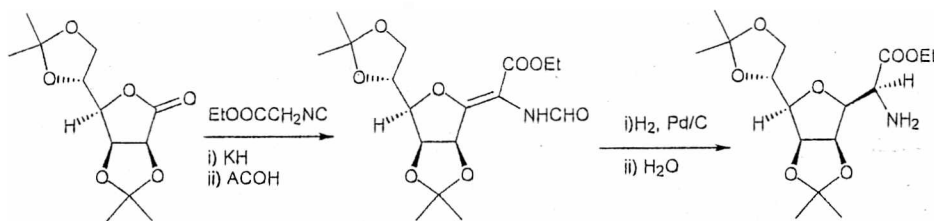


Figura 10. Olefinación directa de una lactona derivada de un azúcar.

²⁴ Taillefumier, C.; Chapleur, Y. *Chem. Rev.* 2004, 104, 263.

²⁵ Bischofberger, K.; Hall, R. H.; Jordaan, A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1975, 806.

²⁶ Brockhaus, M.; Lehmann, J. *Carbohydr. Res.* 1977, 53, 21.

Posteriormente se investigó una vía sintética similar, en la que se describe la reacción de la lactona derivada de la ribosa que reacciona con isocianuro de tosilmétilo.²⁷ Estos métodos pioneros de síntesis de *exo*-glicales no han sido desarrollados con posterioridad debido a los bajos rendimientos obtenidos. El mayor inconveniente que presentan estas reacciones es la formación de oxazoles acíclicos como productos secundarios.

A continuación se presenta una descripción de los principales métodos de síntesis de *exo*-glicales mediante olefinación directa. Los mismos se pueden clasificar en dos grandes grupos: los que parten de reactivos que contienen fósforo y los que utilizan reactivos organometálicos.

1.3.1.1 Olefinación directa con reactivos que contienen fósforo

La reacción de aldehídos y cetonas con tris(dimetilamino)fosfina-tetraclorometano a bajas temperaturas da lugar a la formación de dicloro-olefinas.²⁸ Esta técnica se aplicó para sintetizar *exo*-glicales a partir de lactonas con excelentes rendimientos (Figura 11).²⁹

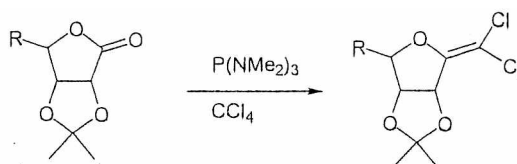


Figura 11. Síntesis de dicloro-olefinas.

Investigaciones posteriores sobre sistemas similares dieron buenos resultados. Se utilizaron como reactivos bromotriclorometano y fosfina obteniendo dicloro-olefinas,³⁰ y dibromodifluorometano y zinc para obtener difluoro-olefinas.³¹ Una gran variedad de lactonas fueron transformadas en las correspondientes dicloro-olefinas utilizando trifenilfosfina-tetraclorometano.^{32,33} Este reactivo demostró ser el más universal, obteniéndose excelentes rendimientos en todos los casos.

²⁷ Hall, R. H.; Bischofberger, K.; Brink, A. J.; De Villiers, O. G.; Jordaan, A. J. *Chem. Soc., Perkin Trans. 1* 1979, 781.

²⁸ Ried, W.; Appel, H. *Annalen*. 1964, 679, 51.

²⁹ Chapleur, Y. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1984, 449.

³⁰ Shiozaki, M. *Carbohydr. Res.* 1987, 171, 13.

³¹ Motherwell, W. B.; Trozer, M. J.; Ross, B. C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1989, 1437.

³² Lakhrissi, M.; Chapleur, Y. *J. Org. Chem.* 1994, 59, 5752.

³³ Lakhrissi, M.; Chapleur, Y. *Synlett* 1991, 583.

La síntesis de monohalo-olefinas se investigó utilizando monobromometileno trifenilfosforano, sin embargo, sorprendentemente, se obtuvieron dibromo-olefinas.³⁴ Recientemente se encontró que las dibromo-olefinas también se pueden preparar a partir de trifenilfosfina – tetrabromometano. Utilizando una estrategia similar Lamberth logró sintetizar monobromo aril *exo*-glicales a partir de trietil fosfito y ariltrihiometanos. (Figura 12)³⁵

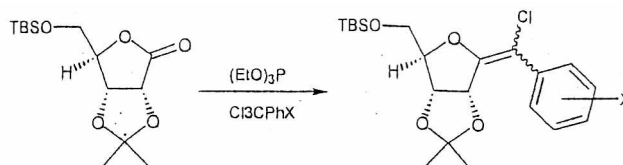


Figura 12. Reacción entre una lactona y un fosforano.

La reacción entre lactonas y fosforanos se estudió con la finalidad de obtener *exo*-glicales. El primer ejemplo citado en la literatura es un trabajo llevado a cabo por Chapleur y Lakhrissi en el 1996.³⁶

Utilizando esta técnica se obtuvieron de buenos a excelentes rendimientos aunque no se encontró selectividad *E,Z* en los productos obtenidos. Investigaciones posteriores aplicaron la metodología antes descrita para obtener *exo*-glicales a partir de lactonas cíclicas de seis miembros.^{37,38} En la mayoría de los casos estudiados se obtuvieron en mayor proporción los isómeros *Z*. Se alcanzó una alta selectividad, del isómero *Z*, cuando los hidroxilos de la lactona utilizada se encontraban protegidos con grupos bencilo.

También otros fosforanos fueron utilizados como reactivos de partida para mejorar los rendimientos de las reacciones de síntesis de *exo*-glicales. Fosforanos más reactivos, como el cianometileno trifenilfosforano (Ph_3PCHCN), reaccionan satisfactoriamente con lactonas para dar *exo*-glicales con excelentes rendimientos.³⁹ Estas mismas reacciones se estudiaron aplicando microondas obteniéndose rendimientos similares pero en tiempos

³⁴ Lakhrissi, M.; Taillefumier, C.; Chrétien, F.; Chapleur, Y. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 7265.

³⁵ Lamberth, C. *Carbohydr. Lett.* 1999, 3, 375.

³⁶ Lakhrissi, M.; Chapleur, Y. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1996, 35, 750.

³⁷ Molina, A.; Czernechi, S.; Xie, J. *Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 7507.

³⁸ Xie, J.; Molina, A.; Czernechi, S. *J. Carbohydr. Chem.* 1999, 18, 481.

³⁹ Lakhrissi, Y.; Taillefumier, C.; Lakhrissi, M.; Chapleur, Y. *Tetrahedron: Asymmetry* 2000, 9, 417.

de reacción considerablemente mas cortos.⁴⁰ En todos los casos, tanto utilizando activación térmica como por microondas, se obtienen las mezclas de isómeros *E,Z*.

La introducción de dos átomos de azufre en el doble enlace de los *exo*-glicales es de interés ya que a partir de ellos se puede funcionalizar el doble enlace para obtener, por ejemplo, aldehídos y ácidos ulosónicos. Estos compuestos se sintetizaron, a partir de una lactona y un fosfonato, mediante la olefinación de Horner-Emmons y Peterson (Figura 13).⁴¹

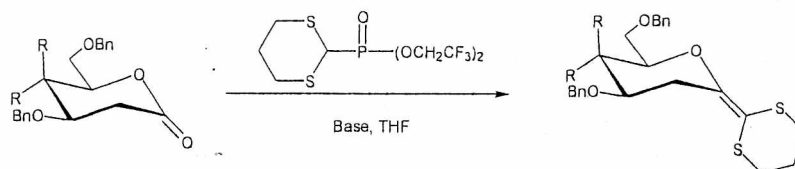


Figura 13. Síntesis de tioacetales.

Los tioacetales preparados se convirtieron en los ésteres ulosónicos correspondientes mediante la reacción con *N*-bromosuccinimida en metanol. Se investigó otra manera de obtener tioacetales derivados de azúcares utilizando como reactivos tiolactonas lográndose mediante esta reacción obtener tioacetales con muy buenos rendimientos.⁴²

Por último se puede mencionar la síntesis estereoselectiva de riboenitoles llevada a cabo en nuestro laboratorio mediante la reacción de Wittig de sales de fosonio de la 2-deoxiribosa y sus aplicaciones para la preparación de *C*-glicosil amino ácidos.⁴³

1.3.1.2 Olefinación directa con reactivos organometálicos

Las reacciones de síntesis de *exo*-glicales a partir de reactivos que contienen fósforo, descritas en la sección precedente, han sido estudiadas ampliamente y son utilizadas con frecuencia, sin embargo no son las únicas. Mediante el empleo de reactivos organometálicos es posible también obtener azúcares con un doble enlace *exo*-cíclico.

⁴⁰ Sabitha, G.; Reddy, M. M.; Srinivas, D.; Yadov, J. S. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 165.

⁴¹ Mikolajczyk, M.; Gzejszczak, S.; Wieczoreck, M. W.; *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1673.

⁴² Horigome, M.; Motoyoshi, H.; Watanabe, H.; Kitahara, T. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8207.

⁴³ (a) Lieberknecht, A.; Griesser, H.; Bravo, R. D.; Colinas, P. A.; Grigera, R. J. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 3159. (b) Lieberknecht, A.; Griesser, H.; Kramer, B.; Bravo, R. D.; Colinas, P. A.; Grigera, R. J. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 6475.

Los compuestos organometálicos que contienen titanio, por ejemplo el reactivo de Tebbe (Figura 14), son utilizados para obtener olefinas a partir de compuestos carbonílicos.^{44, 45}

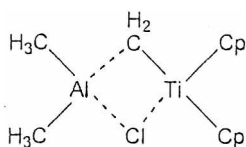


Figura 14. Reactivo de Tebbe.

Durante los estudios realizados para sintetizar las micotoxinas aurovertin y citreoviridin, en el año 1984, Wilcox utilizó por primera vez el reactivo de Tebbe para obtener *exo*-glicales.⁴⁶ (Figura 15) Estas investigaciones condujeron a numerosos e interesantes avances en la química de los hidratos de carbono.

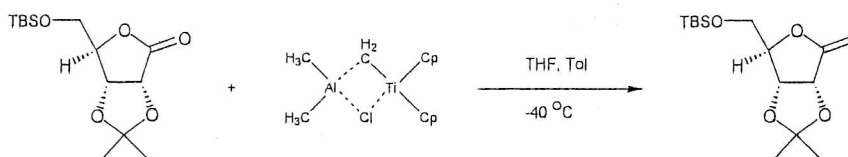


Figura 15. Síntesis de *exo*-glicales utilizando el reactivo de Tebbe.

A partir de este ejemplo se investigaron las aplicaciones del reactivo de Tebbe en su reacción con lactonas derivadas de azúcares. Esta metodología se utilizó para sintetizar *exo*-glicales metilénicos a partir de distintas lactonas, por ejemplo tri-*O*-bencil-D-arabino-1,4-lactonas,⁴⁷ dioxolanonas,⁴⁸ D-gluconolactonas protegidas por bencil y silil éteres⁴⁹ y 2-deoxi-1,5-lactonas.⁵⁰ En tanto se obtuvieron resultados negativos para esterres y aldonolactonas.⁵¹

Se investigaron además las posibles aplicaciones sintéticas de un reactivo de Tebbe sin purificar obteniéndose resultados alentadores.⁵² El único inconveniente que se encontró fue la formación, en algunos casos, de productos de adición de agua al doble enlace *exo*-cíclico para dar las correspondientes cetosas. Estas reacciones secundarias se eliminaron

⁴⁴ Pine, S. H. *Org. React.* **1993**, *43*, 1.

⁴⁵ Hartley, R. C.; McKiernan, G. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 2763.

⁴⁶ Wilcox, C. S.; Long, G. W.; Suh, H. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 395

⁴⁷ Nicotra, F.; Panza, L.; Russo, G. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4035.

⁴⁸ Untersteller, E.; Xin, Y. C.; Sinaÿ, P. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2537.

⁴⁹ RajanBabu, T. V.; Reddy, G. S. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 5458

⁵⁰ Haudrechy, A.; Sinaÿ, P. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4142.

⁵¹ Barret, A. G. M.; Bezuidenhoudt, B. C. B.; Melchor, L. M. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5196.

⁵² Ali, M. H.; Collins, P. M.; Overend, W. G. *Carbohydr. Res.* **1990**, *205*, 428.

cuando se utilizó, en lugar del reactivo de Tebbe, diciclopentadienil-dimetil titanio.⁵³ Este último fue introducido por Petasis para la olefinación de cetonas, aldehídos y esteres⁵⁴ y posteriormente aplicado a la química de azúcares por Csuk y Glänzer.⁵⁵ Este reactivo, que no contiene aluminio y reacciona en tolueno a 60-70 °C, se utilizó para sintetizar *exo*-glicales. Los resultados obtenidos fueron aceptables, similares a los alcanzados con el reactivo de Tebbe.^{56, 57, 58}

Otros compuestos organometálicos fueron estudiados como reactivos para la formación de dobles enlaces *exo*-cíclicos en azúcares. Trabajos realizados con los reactivos de Takai⁵⁹ y Takeda⁶⁰ presentan algunos resultados promisorios. El primero se prepara *in situ* a partir de un compuesto *gem*-dibromo, tetracloruro de titanio, zinc y TMEDA con el agregado o no de cloruro de plomo (II). El reactivo de Takeda se genera a partir de dicloruro de titanoceno, magnesio y trietil fosfito.

⁵³ Clauss, K.; Bestian, H. *Ann.* **1962**, *654*, 8.

⁵⁴ Petasis, N. A.; Bzweij, E. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6392.

⁵⁵ Petasis, N. A.; Lu, S. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6394.

⁵⁶ Jonson, C. R.; Johns, B. A. *Synlett* **1997**, 1406.

⁵⁷ Faivre-Buet, V.; Eynard, I.; Ntede Nga, H.; Descotes, G.; Groullier, A. *J. Carbohydr. Chem.* **1993**, *12*, 349

⁵⁸ Li, X. L.; Ohtake, H.; Takahashi, H.; Ikegami, S. *Synlett* **2001**, 1885.

⁵⁹ Okazoe, T.; Takai, K.; Oshima, K.; Ultimoto, K. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4410.

⁶⁰ Horikawa, Y.; Watanabe, M.; Fujiwara, T.; Takeda, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1127.

1.3.2 Métodos de olefinación en etapas

A continuación se presentan los métodos de síntesis de *exo*-glicales cuya preparación se realiza en varias etapas, con dos pasos independientes como mínimo. Se diferencian dos grandes grupos, las reacciones de adición-eliminación y la olefinación de Ramberg-Bäcklund.

1.3.2.1 Reacciones de adición-eliminación

En contraste con las reacciones descritas previamente, esta metodología comprende al menos dos etapas. En la primera se introduce en la molécula un buen grupo saliente. El mismo puede estar ubicado en el carbono anomérico o en el vecino a este. En una segunda etapa se lo elimina para formar el doble enlace *exo*-cíclico.

El primer ejemplo descrito, que aplica este método de síntesis, está basado en una secuencia utilizada para sintetizar *exo*-metileno azúcares.²⁶ Como se muestra en la Figura 16 se parte del tosilato, se sustituye este grupo por yodo, utilizando yoduro de sodio, y luego se elimina con fluoruro de plata en piridina, para obtener el *exo*-glicol correspondiente.

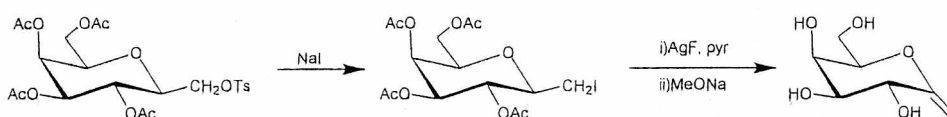


Figura 16. Ejemplo de reacción de adición-eliminación para obtener *exo*-glicales.

De una manera similar se sintetizó un *exo*-glicol con una función epóxido en la posición 2, 3.⁶¹ Esta clase de compuestos presentan una capacidad potencial para adherirse a hidrolasas. Como parte de las investigaciones para determinar los mecanismos de acción de las enzimas que hidrolizan hidratos de carbono se sintetizaron una serie de *exo*-glicales mediante reacciones de adición-eliminación.²⁰ La síntesis es en varios pasos y con bajos rendimientos aunque los compuestos preparados han sido de gran utilidad en aplicaciones bioquímicas.²¹

Esta estrategia, basada en la eliminación en un *C*-glicósido, se logró aplicar a seleno *C*-glicósidos. Estos se pueden oxidar para obtener el selenóxido que es capaz de

⁶¹ Lehmann, J.; Schwesinger, B.; *Carbohydr. Res.* 1988, 107, 43.

reaccionar mediante una eliminación para dar selenofenol y el *exo*-glicol correspondiente con un 90% de rendimiento.⁶²

La reducción del alcohol terciario, producto de la adición nucleofílica a una lactona, conduce a la formación de un *exo*-glicol. Esta estrategia se utilizó para sintetizar una gran variedad de compuestos mediante: la adición de litio-acetato de *tert*-butilo,⁶³ la reacción de Reformatsky (Figura 17),⁶⁴ la adición de reactivos de Grignard derivados de alilo,⁶⁵ la adición de ester-, fosfonato-, sulfonato-, o bencil- carbaniones a lactonas.⁶⁶

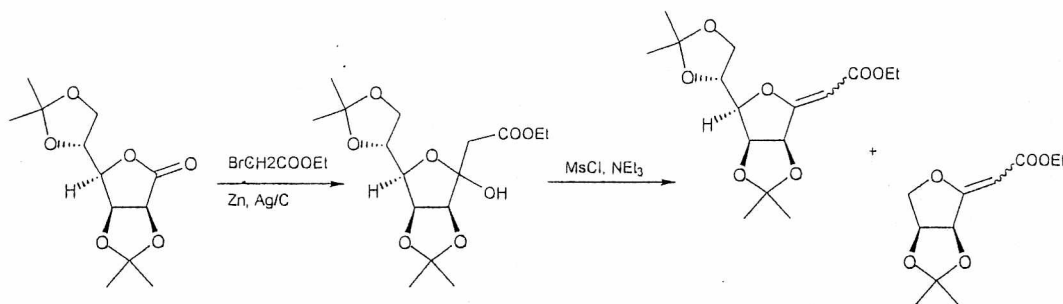


Figura 17. Aplicaciones de la reacción de Reformatsky para obtener *exo*-glicales.

También fue estudiada la adición nucleofílica sobre tiolactonas⁶⁷ y cloro-nitro azúcares.⁶⁸ El carbanion del nitrometano y el dietil malonato de etilo se adicionaron a cloro-nitro azúcares anoméricos, la eliminación β posterior permite obtener los correspondientes *exo*-glicales. El etil diazomalonato de etilo se adicionó a tiolactonas para dar, de forma similar a la descrita anteriormente, un *exo*-metilenglicol.

En los casos mencionados un carbanion se condensa con una lactona. La reacción inversa, es decir la de carbaniones anoméricos con diversos electrófilos fue también ensayada pero los resultados alcanzados fueron poco satisfactorios.^{69,70}

⁶² Lancelin, J. M.; Pugny, J. R.; Sinay, P. *Carbohydr. Res.* **1985**, *136*, 369.

⁶³ Trost, B. M.; Runge, T. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 7559.

⁶⁴ Csuk, R.; Glänzer, B. I. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 1655.

⁶⁵ Yang, W. B.; Chang, C. F.; Wang, S. H.; Teo, C. F.; Lin, C. H. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4657.

⁶⁶ Yang, W. B.; Wu, C. Y.; Chang, C. C.; Wang, S. H.; Teo, C. F.; Lin, C. H. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6907.

⁶⁷ Huerzeler, M.; Bernet, B.; Maeder, T.; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta* **1993**, *76*, 1779.

⁶⁸ Aebischer, B.; Bieri, J. H.; Prewo, R.; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta* **1984**, *67*, 2236.

⁶⁹ Aebischer, B.; Meuwly, R.; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta* **1982**, *65*, 2251.

⁷⁰ Ichikawa, S.; Shuto, S.; Matsuda, A. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4525.

1.3.2.2 Olefinación de Ramberg-Bäcklund

La preparación de olefinas a partir de sulfonas mediante el reordenamiento de Ramberg-Bäcklund es bien conocida.⁷¹ El principio básico de esta reacción consiste en la halogenación en posición α de una sulfona disimétrica. El tratamiento con una base genera el carbanión en la otra posición α . La generación del nuevo enlace carbono-carbono ocurre a través de la formación de la correspondiente episulfona, seguido de la eliminación de dióxido de azufre. El mecanismo general de esta reacción se muestra, esquemáticamente en la Figura 18.

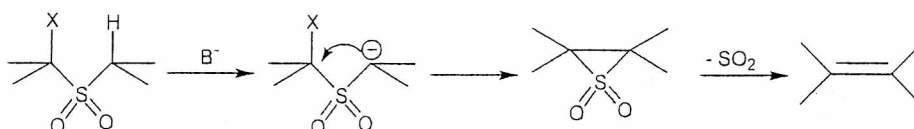


Figura 18. Mecanismo general del reordenamiento de Ramberg-Bäcklund.

Varios grupos de investigación aplicaron esta metodología a la síntesis de *exo*-glicales.⁷² Mediante la oxidación de tioglicósidos se obtienen fácilmente las sulfonas anoméricas.⁷³ Una serie de *exo*-glicales se prepararon a partir de las metil sulfonas correspondientes (Figura 19), los rendimientos fueron mayores al 70% en la mayoría de los casos.

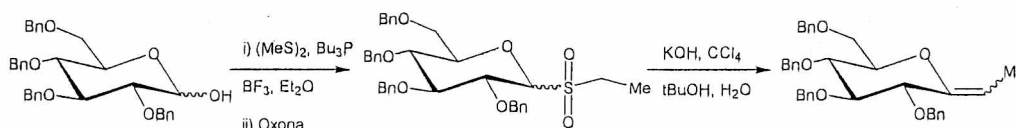


Figura 19. Síntesis de *exo*-glicales mediante Ramberg-Bäcklund.

La estereoselectividad de la reacción se estudió con profundidad y detalle.⁷⁴ A partir de estas investigaciones se logró obtener estereoselectivamente *Z*-*exo*-glicales.⁷⁵ Se pueden obtener mediante esta metodología moléculas más complejas: 1,1-*C*-disacáridos,⁷⁶ 1,6-*C*-

⁷¹ Ramberg, L.; Bäcklund, B. *Ark. Kemi. Mineral. Geol.* **1940**, *27*, 13A.

⁷² Para tener una perspectiva amplia de las aplicaciones sintéticas del reordenamiento de Ramberg-Bäcklund en la química de *C*-glicósidos se puede consultar: "The Ramberg-Bäcklund reaction for the synthesis of *C*-glycosides, *C*-linked-disaccharides and related compounds". Taylor, R. J. K.; McAllister, G. D.; Franck, R. W. *Carbohydrate Research*. **2006**, *341*, 1298.

⁷³ Norberg, T. *Front. Nat. Prod. Res.: Modern Methods in Carbohydrate Synthesis* **1996**, *1*, 82.

⁷⁴ Boons, G. J. *Glycoscience* **2001**, *1*, 551.

⁷⁵ Yang, W. B.; Yang, Y. Y.; Gu, Y. F.; Wang, S. H.; Teo, C. F.; Lin, C. H. *J. Org. Chem.* **2000**, *67*, 3773.

⁷⁶ Griffin, F. K.; Paterson, D. E.; Taylor, R. J. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2939.

disacáridos,⁷⁷ β -C-glicósidos,⁷⁸ C-glicerolípidos,⁷⁹ C-glicosilporfirinas⁸⁰ y glicosilamino ácidos.⁸¹

1.3.2.3 Otros métodos

En esta sección se enumeran algunos métodos alternativos, para sintetizar *exo*-glicales, que han sido descritos en la literatura.

Nakai reportó la síntesis de *exo*-glicales a partir de vinil cetosas (Figura 20).⁸² El producto se obtuvo estereoselectivamente (el isómero *Z*) con un rendimiento del 90%. Las múltiples opciones para introducir nuevas funciones en la cadena C-glicosídica muestran cuán atractivo es el método para sintetizar C-glicósidos más complejos.

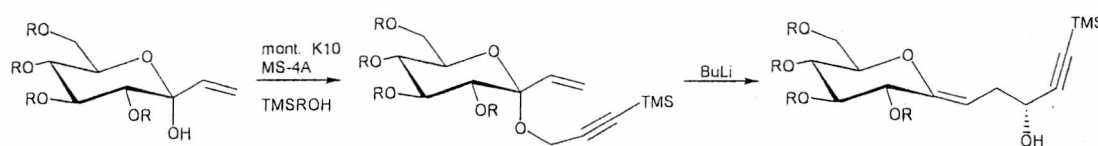


Figura 20. Síntesis de *exo*-glicales a partir de vinil cetosas.

Praly y otros investigaron la síntesis de C-glicosil dienos mediante una reacción radicalaria a partir de dihalo-glicopiranosidos como se muestra en la Figura 21.⁸³ Se obtuvo el isómero *Z*, determinado por RMN, con un 40% de rendimiento. La desprotección de los acetilos se llevó a cabo en un medio básico con buenos rendimientos, demostrando así la estabilidad de los compuestos sintetizados frente a las bases.

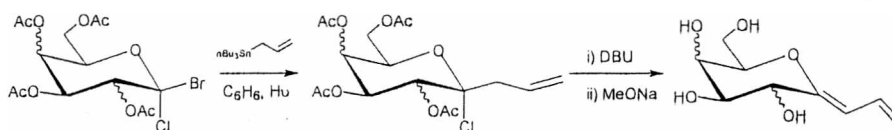


Figura 21. Reacción radicalaria sobre dihalo glicopiranosidos.

Un aporte interesante a la síntesis de C-metilen azúcares se desarrolló basándose en el tratamiento de tosil hidrazonas bajo las condiciones

⁷⁷ McAllister, G. D.; Paterson, D. E.; Taylor, R. J. K. *Angew. Chem Int. Ed.* 2003, 42, 1387.

⁷⁸ Belica, P. S.; Franck, R. W. *Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 8225.

⁷⁹ Yang, G.; Franck, R. W.; Bittma, R.; Samadder, P.; Arthur, G. *Org. Lett.* 2001, 3, 197.

⁸⁰ Pasetto, P.; Chen, X.; Drain, C. M.; Franck, R. W. *Chem. Commun.* 1999, 1599.

⁸¹ Ohnishi, Y.; Ichikawa, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2002, 12, 997.

⁸² Tomooka, K.; Nakamura, Y.; Nakai, T. *Synlett* 1995, 321.

⁸³ Praly, J. P.; Chen, G. R.; Gola, J.; Hetzer, G.; Raphoz, C. *Tetrahedron Lett.* 1997, 38, 8185.

establecidas por Bamford-Stevens (Figura 22).⁸⁴ Estas hidrazonas se obtuvieron a partir de los derivados cianurados en la posición anomérica. Las condiciones de la reacción fueron compatibles con la presencia de los acetilos como grupos protectores.

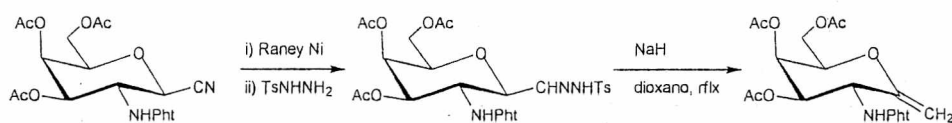


Figura 22. Síntesis de *exo*-glicales a partir de tosil hidrazonas.

Recientemente se desarrolló una novedosa vía de síntesis para obtener *exo*-glicales con una función epóxido en las posiciones 2,3 del anillo furanósico (Figura 23).⁸⁵ La síntesis del *C*-glicol se llevó a cabo a partir del 1-cloro manosil derivado y su reacción con reactivos organometálicos. Luego de la adición de bromo y la posterior eliminación de HBr se obtienen los correspondientes *exo*-glicales con buenos rendimientos. La gran reactividad del epóxido preparado frente a los nucleófilos permitió obtener una amplia familia de *C*-glicósidos.⁸⁶

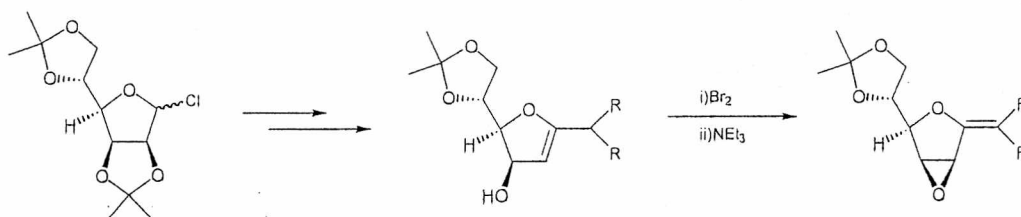


Figura 23. Preparación de un 2,3-epoxi *exo*-glicol.

Por último puede mencionarse la ciclización electrofílica de azúcares de cadena abierta.⁸⁷ Los hidratos de carbono de cadena abierta que poseen un doble enlace se utilizaron como reactivos para obtener *exo*-glicales como se muestra en la Figura 24. La ciclización con NIS y la posterior eliminación catalizada por DBU permitió obtener el *C*-metileno *exo* glicol.

⁸⁴ Toth, M.; Somsak, L. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2723.

⁸⁵ Gomez, A. M.; Pedregosa, A.; Valverde, S.; Lopez, J. C. *Chem. Commun.* **2002**, 2024.

⁸⁶ (a) Gomez, A. M.; Danelon, G. O.; Pedregosa, A.; Valverde, S.; Lopez, J. C. *Chem. Commun.* **2002**, 2024. (b) Pino Gonzalez, M. S.; Dominguez Aciego, R. M.; Lopez Herrera, F. J. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 3715. (c) Lopez Herrera, F. J.; Pino Gonzalez, M. S.; Nieto Sampedro, M.; Dominguez Aciego, R. M. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 269. (d) Lopez-Herrera, F. J.; Sarabia-Garcia, F. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 3325. (e) Auclair, S. X.; Morris, M.; Sturgess, M. A. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 7739.

⁸⁷ Tatibouet, A.; Rollin, P.; Martin, O. R. J. *Carbohydr. Chem.* **2000**, *19*, 641.

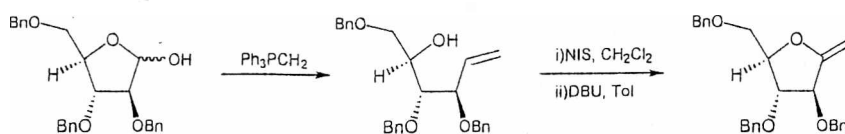


Figura 24. Ciclación electrofílica de azúcares de cadena abierta.

Mediante una estrategia similar se lograron preparar los comúnmente llamados “heteroglicales” que son compuestos que poseen un átomo de nitrógeno o azufre en lugar del oxígeno presente en el ciclo del azúcar. Mediante el tratamiento del azúcar de cadena abierta que posee un doble enlace y bajo las condiciones de Mitsunobu se reemplazo el hidroxilo por un SH o NZH. Las condiciones de ciclización son idénticas a las descritas anteriormente.

1.4 Aplicaciones sintéticas de *exo*-glicales

El doble enlace sobre el carbono anomérico de los *exo*-glicales presenta una variada reactividad debido principalmente a la presencia del oxígeno del anillo. La adición electrofílica al doble enlace, de alta densidad electrónica, es facilitada por la formación de un intermediario estable, el ion oxonio. (Figura 25)

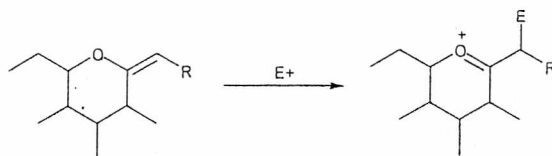


Figura 25. Reactividad del enol éter frente a electrófilos.

Existen varios ejemplos descritos en la literatura que utilizan *exo*-glicales como reactivos de partida para la síntesis de *C*-glicósidos, cetosas, cetósidos y *N*-glicósidos. Algunos se presentan a continuación.

1.4.1 Síntesis de *C*-glicósidos

La preparación de *C*-glicósidos a partir de *exo*-glicales fue una de las primeras motivaciones para estudiar la química de estos compuestos. Esta metodología presenta varias ventajas frente a los caminos clásicos utilizados para sintetizar *C*-glicósidos.⁸⁸ Una de ellas es el alto grado de control en la estereoselectividad del *C*-glicósido formado. Otra es la gran versatilidad para introducir nuevos grupos funcionales al doble enlace *exo*-cíclico obteniendo así una gran variedad de *C*-glicósidos, de imposible acceso con los métodos tradicionales.

1.4.1.1 Reducción del doble enlace *exo*-cíclico

El caso más sencillo de reducción del doble enlace *exo*-cíclico es la hidrogenación catalítica de los *exo*-metilen azúcares obtenidos mediante la reacción de Tebbe.^{49,89} Como es de esperar se forman los *C*-metil azúcares correspondientes.

⁸⁸ Postema, M. H. D. *Tetrahedron* 1992, 48, 8545.

⁸⁹ Wilcox, C. S.; Long, G. W.; Suh, H. *Tetrahedron Lett.* 1984, 25, 395.

La reducción de dihalo olefinas *exo*-cíclicas derivadas de azúcares también fue investigada. Mediante la hidrogenación catalítica tradicional no se obtuvieron resultados satisfactorios, quizás debido a la formación de ácido clorhídrico durante el transcurso de la reacción. Se encontraron las condiciones óptimas de reducción cuando se utilizó Raney níquel en acetato de etilo.⁹⁰ Como se muestra en la Figura 26 esta metodología se aplicó en la síntesis de la muscarina, un tetrahidrofurano quiral natural.

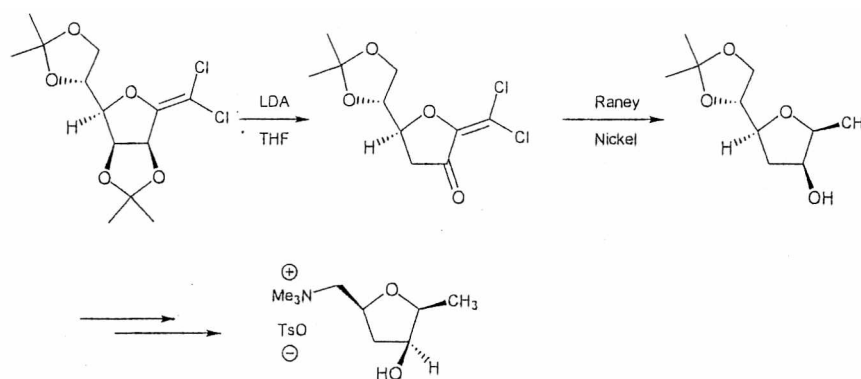


Figura 26. Síntesis de muscarina.

A partir de estos resultados la reducción de dihaloolefinas se investigó con profundidad.⁹¹ Las aplicaciones de esta metodología a una serie de piranosidos y ribofuranósidos y la selectividad en los diastereómeros obtenidos se estudiaron minuciosamente. Se obtuvieron resultados alentadores que permitieron sintetizar análogos de guanosil difosfocucosa (GDP).^{92,93} Otro resultado importante se alcanzó al reducir difluoro olefinas obteniéndose difluorometil-*C*-glicósidos.⁹⁴

La reducción de *exo*-glicales con sustituyentes $-\text{CN}$ y $-\text{COOR}$ en el carbono sp^3 vecino al anomérico se logró mediante hidrogenación catalítica en condiciones suaves (Figura 27).⁹⁵ La estereoselectividad de esta reacción sigue ciertas tendencias. En la serie de las glucopiranosas luego de la hidrogenación catalítica se obtiene preferentemente el anómero β . En la serie de las furanosas en cambio la reducción esta gobernada por la

⁹⁰ Bandzouzi, A.; Chapleur, Y. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* 1992, 1471.

⁹¹ Bandzouzi, A.; Chapleur, Y. *Carbohydr. Res.* 1987, 171, 13.

⁹² Carchon, G.; Chretien, F.; Delannoy, P.; Verbert, A.; Chapleur, Y. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 8821.

⁹³ Gesson, J. P.; Jacquesy, J. C.; Mondon, M.; Petit, P. *Tetrahedron Lett.* 1992, 33, 3637.

⁹⁴ (a) Motherwell, W. B.; Tozer, M. J.; Ross, B. C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1989, 1471. (b) Houlton, J. S.; Motherwell, W. B.; Tozer, M. J.; Ross, B. C.; Williams, D. J.; Slawin, A. M. Z. *Tetrahedron* 1993, 49, 8087.

⁹⁵ Lakhri, Y.; Taillefumier, C.; Lakhri, M.; Chapleur, Y. *Tetrahedron: Asymmetry* 2000, 9, 417.

orientación del sustituyente α al doble enlace, obteniéndose el producto *cis* a este sustituyente. En el caso de 2-deoxi azúcares se obtiene una mezcla 1:1 de los anómeros.⁹⁶

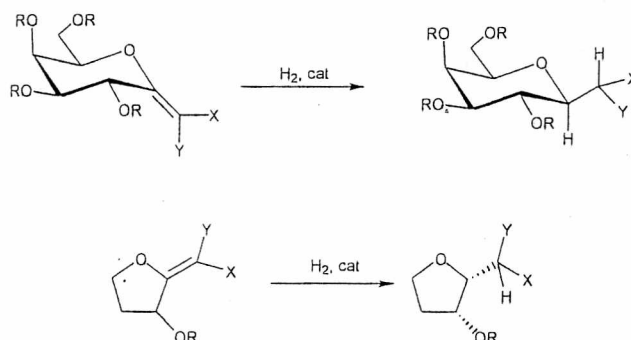


Figura 27. Hidrogenación catalítica de *exo*-glicales.

1.4.1.2 Reactividad del doble enlace *exo*-cíclico

En esta sección vamos a ver básicamente dos clases de reacciones que se llevan a cabo sobre el doble enlace *exo*-cíclico para introducir nuevas funciones en el carbono sp^2 vecino al anomérico. Ellas son las adiciones radicalarias y la hidroboración y posterior oxidación.

La adición radicalaria de ácido tioacético permite obtener derivados tioacetilados. Se investigó la introducción de un átomo de azufre al doble enlace, en benceno y con el agregado de AIBN, obteniéndose excelentes rendimientos (Figura 28).⁹⁷

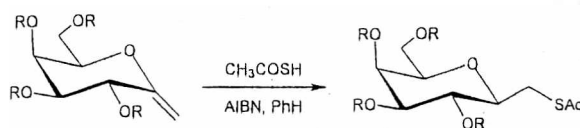


Figura 28. Adición radicalaria de ácido tioacético.

Las reacciones radicalarias son eficientes para introducir en difluoroolefinas las funciones fosfonil y tiofosfonil. Se estudió la adición de los radicales anteriormente

⁹⁶ Lieberknecht, A.; Griesser, H.; Bravo, R. D.; Colinas, P. A.; Grigera, R. J. *Tetrahedron* 1998, 54, 3159.

⁹⁷ Gervay, J.; Flaherty, T. M.; Holmes, D. *Tetrahedron* 1997, 53, 16355.

mencionados a difluoroolefinas derivadas de galactofuranosa, obteniéndose buenos rendimientos (Figura 29).^{98,99,100}

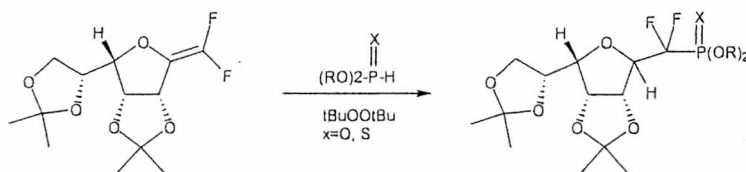


Figura 29. Adición radicalaria a difluoroolefinas.

Mediante la hidroborcación y posterior oxidación con agua oxigenada es posible introducir una nueva función en el carbono vecino al anomérico con un excelente control estereoquímico.

Se estudió la hidroborcación de *exo*-glicales con 9-BBN y con el complejo BH_3 -THF obteniéndose resultados diversos en cuanto a los rendimientos y la estereoselectividad de los C-glicósidos preparados.¹⁰¹ Como ejemplo se muestra en la Figura 30 la hidroborcación y oxidación de un *exo*-glicol preparado mediante el reordenamiento de Ramberg-Bäcklund. Se obtuvo una mezcla de isómeros α , β en una relación 3:1 con un 65% de rendimiento.¹⁰²

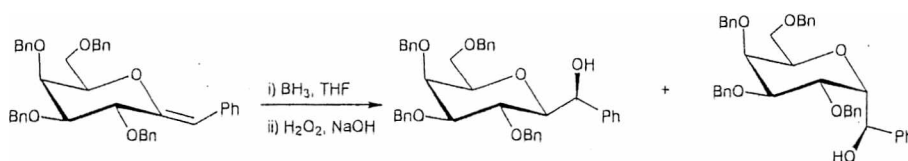


Figura 30. Hidroborcación y oxidación de *exo*-glicales.

⁹⁸ Herpin, T. F.; Houlton, J. S.; Motherwell, W. B.; Roberts, B. P.; Weibel, J. M. *Chem. Commun.* **1996**, 613.

⁹⁹ Herpin, T. F.; Motherwell, W. B.; Roberts, B. P.; Roland, S.; Weibel, J. M. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 15085.

¹⁰⁰ Kovensky, J.; McNeil, M.; Sinay, P. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6202.

¹⁰¹ (a) Tanaka, H.; Kawai, K.; Fujiwara, K.; Murai, A. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 10017. (b) Rosenberg, H. J.; Riley, A. M.; Correa, V.; Taylor, C. W.; Potter, B. V. L. *Carbohydr. Res.* **2000**, *329*, 7. (c) Lambert, W. T.; Burke, S. D. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 515. (d) ref. 49.

¹⁰² (a) Paterson, D. E.; Griffin, F. K.; Alcaraz, M. L.; Taylor, R. J. K. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1323. (b) Alcaraz, M. L.; Griffin, F. K.; Paterson, D. E.; Taylor, R. J. K. *Tetrahedron* **1998**, *39*, 8183.

1.4.1.3 Extensión de la cadena mediante formación de enlaces C-C

La hidroboración de enoléteres es una vía sencilla de obtener alquilboranos. Los alquilboranos reaccionan con haluros de vinilo mediante el acoplamiento de Suzuki.¹⁰³ Esta reacción se utilizó para sintetizar una variedad de *C*-disacáridos.

La reacción entre alquil boranos, preparados a partir de *exo*-metilen azúcares, con derivados aril mercúricos en presencia de Pd(II) como catalizador permitió sintetizar una amplia serie de aril *C*-glicósidos.¹⁰⁴

Durante las investigaciones llevadas a cabo con el objetivo de lograr la síntesis total del ciguatoxin, se estudió el acoplamiento de Suzuki entre el enol-triflato derivado de una lactona y un alquilborano para dar el *C*-disacárido correspondiente (Figura 31).¹⁰⁵

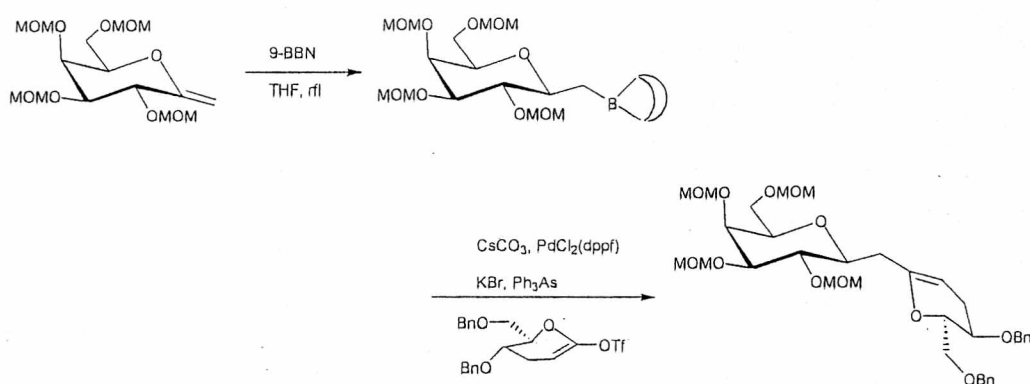


Figura 31. Acoplamiento de Suzuki a partir de *exo*-metilen azúcares.

Se aplicó esta metodología para obtener diferentes *C*-glicósidos, (relacionados con las toxinas marinas brevetoxin, ciguatoxin y maitotoxin), a partir de hexosas 5,6-insaturadas,¹⁰⁶ y otros *exo*-glicales con anillos de siete miembros.¹⁰⁷

En el ejemplo anterior mencionamos la síntesis de un *C*-disacárido a partir de un *exo*-glicol. Nicotra reportó la preparación de *C*-disacáridos mediante el tratamiento de *exo*-

¹⁰³ Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* 1995, 95, 2457.

¹⁰⁴ (a) ref. 49 (b) Johnson, C. R.; Johns, B. A. *Synlett* 1997, 1406. (c) Johns, B. A.; Pan, Y. T.; Elbein, A. D.; Johnson, C. R. *J. Am. Chem. Soc.* 1997, 119, 4856. (d) Campbell, A. D.; Paterson, D. E.; Raynham, T. M.; Taylor, R. J. K. *Chem. Commun.* 1999, 1599. (e) Johnson, C. R.; Miller, M. W.; Golebiowski, A.; Sundram, H.; Ksebati, M. B. *Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 8991.

¹⁰⁵ Sasaki, M.; Fuwa, H.; Inoue, M.; Tachibana, K. *Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 9027.

¹⁰⁶ Sasaki, M.; Fuwa, H.; Ishikawa, M.; Tachibana, K. *Org. Lett.* 1999, 1, 1075.

¹⁰⁷ (a) Sasaki, M.; Noguchi, K.; Fuwa, H.; Tachibana, K. *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 1425. (b) Takakura, H.; Noguchi, K.; Sasaki, M.; Tachibana, K. *Angew Chem., Int. Ed.* 2001, 41, 1425.

metilen azúcares con $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$ (Figura 32).¹⁰⁸ Esta reacción procede mediante la formación de un catión oxonio que es atacado, sobre la cara α , por una molécula del *exo*-metilen glical, para formar el *C*-disacárido que se muestra en la Figura 32.

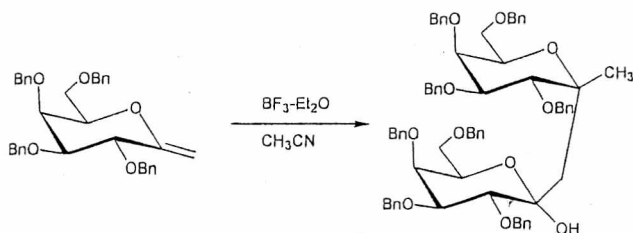


Figura 32. Síntesis de *C*-disacárido utilizando un ácido de Lewis ($\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$).

Los difluoro *exo*-glicales son buenos aceptores de radicales. En este sentido se estudió la síntesis de *C*-glicosidos a partir de dihalo *exo*-metilenglicales y radicales alquílicos (Figura 33).¹⁰⁹ Mediante esta reacción se obtuvieron *C*-glicósidos con rendimientos de 20 a 40%. Esta metodología demuestra ser estereoselectiva obteniéndose únicamente el anómero α o β . El ataque de R^\bullet se realiza estereoselectivamente por la cara menos impedida del radical intermediario derivado del azúcar.¹¹⁰

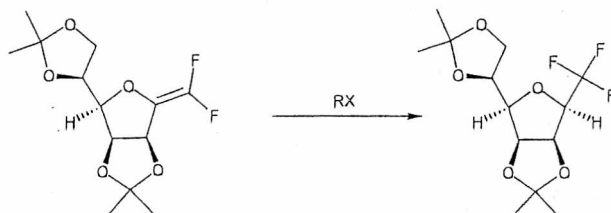


Figura 33. Preparación de *C*-glicósidos mediante una reacción radicalaria.

Han sido estudiados otros radicales, plausibles de ser adicionados a los *exo*-glicales. Así derivados del tributilestaño dieron pobres resultados con rendimientos de aproximadamente 30% y mezclas de anómeros.¹¹¹

Se reportó un ejemplo de extensión de cadena mediante formación de enlaces C-C utilizando el reordenamiento de Claisen-Ireland, como paso clave de síntesis, a partir de 2-acil-*exo*-glicales (Figura 34).¹¹² Este método permite obtener 1-*C*-*endo*-glicales.

¹⁰⁸ Lay, L.; Nicotra, F.; Panza, L.; Russo, G.; Caneva, E. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1304.

¹⁰⁹ Motherwell, W. B.; Ross, B. C.; Tozer, M. J. *Synlett* **1989**, 68.

¹¹⁰ Herpin, T. F.; Motherwell, W. B.; Tozer, M. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 2269.

¹¹¹ (a) Cipolla, L.; Liguori, L.; Nicotra, F.; Torri, G.; Vismara, E. *Chem. Commun.* **1996**, 1253. (b) Lakhri, M.; Bandzouzi, A.; Chapleur, Y. *Carbohydr. Lett.* **1995**, 307.

¹¹² (a) Calimenti, D.; Postema, M. H. D. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1770. (b) Postema, M. H. D.; Calimenti, D. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4755.

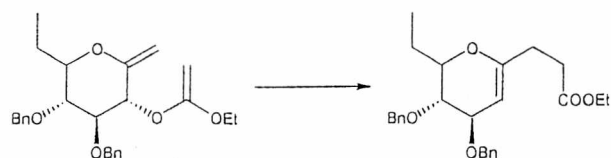


Figura 34. Preparación de 1-C-endo-glicales.

Finalmente se puede mencionar, como un ejemplo interesante de la reactividad del doble enlace *exo*-cíclico en los *exo*-glicales, la cicloadición de carbenos. Esta reacción dio lugar a excelentes rendimientos.¹¹³ Se realizó utilizando un catalizador de transferencia de fase y diclorocarbenos para obtener el correspondiente ciclopropano derivado del azúcar (Figura 35).

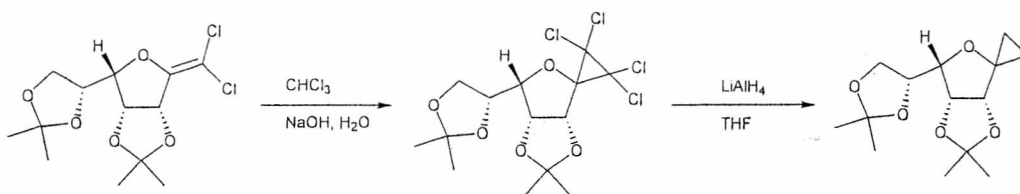


Figura 35. Síntesis de ciclopropanos anoméricos.

¹¹³ Lakhrissi, M.; Chaouch, A; Chapleur, Y. *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1996, 133, 531.

1.4.2 Síntesis de cetosas y cetósidos

Como mencionamos anteriormente el carácter rico en electrones del doble enlace *exo*-cíclico de los 1-*C*-metilén azúcares promueve las adiciones en presencia de catalizadores ácidos. Como resultado de la adición de agua o un alcohol al *exo*-glicol obtenemos cetosas o cetósidos respectivamente.

La síntesis de cetósas mediante la dihidroxilación de *exo*-metilén azúcares fue estudiada, obteniéndose buenos resultados con rendimientos de 70 a 90%, utilizando óxido de *N*-metilmorfolina y OsO_4 .¹¹⁴

La adición de metanol catalizada por yodo y terbutóxido de potasio en THF se investigó como alternativa para sintetizar derivados del ácido 3-deoxi-D-mano-oct-2-ulosónico. La sustitución del yodo utilizando carbonato de Cesio en HMPA a 140°C permite obtener el correspondiente alcohol primario, que luego se transforma en el ulosonato de metilo utilizando procedimientos conocidos (Figura 36).⁵⁰ Una metodología similar se aplicó para preparar ulosonatos a partir de la reacción de tioacetales (Figura 13) con *N*-bromosuccimida y metanol.¹¹⁵

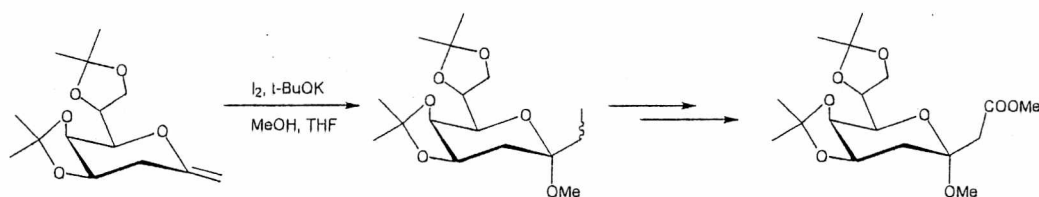


Figura 36. Síntesis de derivados de ácido ulosónico.

Las cetosas se pueden obtener si se utiliza agua en lugar de metanol. Esta reacción puede ser catalizada por perclorato de *sym*-dicolidina iodonio (IDCP).¹¹⁶ A partir de las iodohidrininas se pueden sintetizar: epóxidos,⁴⁹ y β -(1-4)-*C*-disacáridos.¹¹⁷ Los epóxidos se obtuvieron estereoselectivamente (anómero α). Esto representa una ventaja importante sobre otras metodologías anteriormente publicadas para la síntesis de epóxidos que

¹¹⁴ (a) Faivre-Buet, V.; Eynard, I.; Ntede Nga, H.; Descotes, G.; Grouiller, A. *J. Carbohydr. Chem.* **1993**, *12*, 349. (b) Li, X.; Takahashi, H.; Ohtake, H.; Shiro, M.; Ikegami, S. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 8053.

¹¹⁵ (a) Mlynarski, J.; Banaszek, A. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5425. (b) Mlynarski, J.; Banaszek, A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *55*, 2785.

¹¹⁶ Noort, D.; Veenema, G. H.; Boons, G. J. P. H.; van der Marel, G. A.; Mulder, G. J.; van Boom, J. H. *Synlett* **1990**, 205.

¹¹⁷ Wiczak, Z. J.; Chabra, R.; Chojnacki, J. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2215.

utilizan dimetildioxirano ya que mediante las mismas se obtuvieron mezclas de anómeros (α/β 2:3).⁹⁷

Mediante el procedimiento ilustrado en la Figura 37 se logró sintetizar un 2-ceto-*exo*-glicial.¹¹⁸ Este *exo*-glicial dimeriza espontáneamente mediante una reacción de hetero-Diels-Alder entre el doble enlace *exo*-cíclico de una molécula y la enona de otra, para dar el correspondiente cetósido.

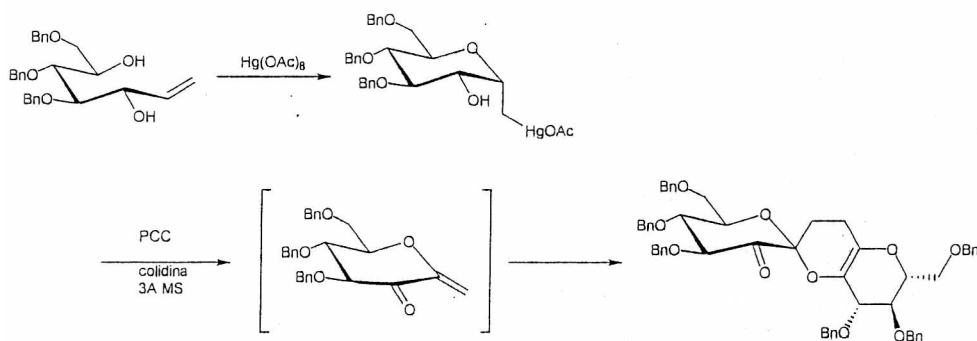


Figura 37. Síntesis de un cetósido a partir de un 2-ceto-*exo*-glicial.

La reacción de Diels-Alder entre *exo*-glicales y diferentes hetero-dienos permitió introducir dos heteroátomos, oxígeno y azufre, a la vez en el doble enlace *exo*-cíclico. Se sintetizaron oxatiospirociclos anoméricos y 2-tiodisacáridos,¹¹⁹ ambos con muy buenos rendimientos.

Recientemente un *exo*-metilén azúcar fue utilizado para obtener cetosas, metil-cetósidos y *C*-glicósidos.¹²⁰ Este procedimiento se desarrolló utilizando como paso clave de síntesis la adición del ión episulfonio al doble enlace *exo*-cíclico (Figura 38).

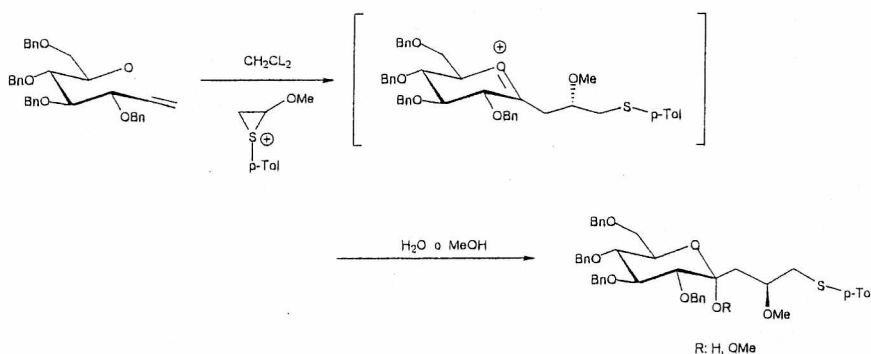


Figura 38. Adición de iones episulfonio a *exo*-glicales.

¹¹⁸ Martin, O. R.; Xie, F. *Carbohydr. Res.* **1994**, *264*, 141.

¹¹⁹ Bartolozzi, A.; Capozzi, G.; Menichetti, S.; Nativi, C. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 251.

¹²⁰ (a) Liu, H.; Smoliakova, I. P.; Koikov, L. N. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3895. (b) Smoliakova, I. P. *Curr. Org. Chem.* **2000**, *4*, 589.

La adición de agua, metanol o la reducción utilizando cianoborohidruro de sodio permitió obtener las correspondientes cetósas, cetósidos y *C*-glicósidos. En cada caso, de los cuatro diasterómeros posibles, únicamente se obtienen los anómeros β .

También ha sido estudiada la adición de alcoholes a *exo*-glicales catalizada por ácidos de Lewis.¹²¹ Los rendimientos son excelentes y únicamente se obtuvo el anómero α cuando se utilizó trifluoruro de boro-eterato como catalizador. Mediante el tratamiento con el complejo borano-THF es posible obtener compuestos espiro como una mezcla de anómeros.

Fue reportada también otra manera de obtener compuestos espiro mediante el tratamiento de un *exo*-glicol con *N*-bromosuccinimida y alcohol alílico. De esta forma se obtienen los correspondientes cetósidos que, mediante una reacción radicalaria, se ciclan para dar los compuestos espiro con muy buenos rendimientos y alta estereoselectividad.

Otra alternativa para la síntesis de α -cetósidos a partir de *exo*-glicales se ilustra en la Figura 39. Mediante el reordenamiento de Ferrier, utilizando como catalizador trifluoruro de boro-eterato se obtienen estereoselectivamente los correspondientes α -cetósidos con excelentes rendimientos.¹²²

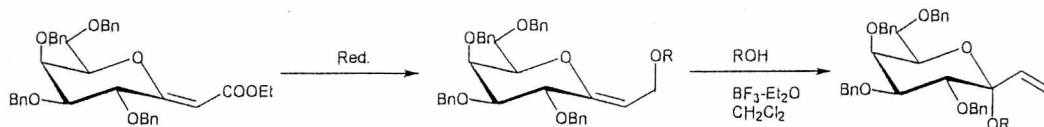


Figura 39. Preparación de α -cetósidos mediante el reordenamiento de Ferrier.

¹²¹ Chang, C. F.; Yang, W. B.; Chang, C. C.; Lin, C. H. *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 6515.

¹²² Lin, H. C.; Yang, W. B.; Gu, Y. F.; Chen, C. Y.; Wu, C. Y.; Lin, C. H. *Org Lett.* 2003, 5, 1087.

2 Parte experimental

En esta sección se describen con detalle todos los procedimientos experimentales realizados. Las técnicas, los equipos, los reactivos y solventes utilizados se mencionan de modo tal de poder reproducir cualquiera de las experiencias que fueron hechas para alcanzar el objetivo planteado en la primera sección de este trabajo de investigación.

2.1 General

Los análisis elementales fueron llevados a cabo en el Institut für Organische Chemie de la Universidad de Stuttgart, Alemania.

Los espectros de ^1H RMN fueron registrados en solución deuterocloroformica, salvo otra indicación, en un equipo Varian Mercury Plus 200 (200 Mhz) o en un Bruker AC 500 (500 Mhz). Los desplazamientos químicos se indican como partes por millón respecto del tetrametilsilano (TMS) o de la señal del cloroformo ($\delta_{\text{H}}=7,26$ ppm). Las multiplicidades se han designado como: singulete (s), doblete (d), triplete (t), multiplete (m), doble doblete (dd) y singulete ancho (bs). Las constantes de acoplamiento (J) están expresadas en Hertz.

Los espectros de ^{13}C RMN fueron medidos en un equipo Varian Mercury Plus 200 (50,3 Mhz) o en un Bruker AC 500 (125,8 Mhz), utilizando, salvo otra indicación, soluciones en deuterocloroformo. Los desplazamientos químicos se indican como partes por millón respecto del tetrametilsilano (TMS) o de la señal del cloroformo ($\delta_{\text{H}}=77,04$).

Para las cromatografías en capa delgada se utilizaron cromatofolios de silicagel Merk 60 F₂₅₄, con indicador de fluorescencia y Merk L60 sin indicador de fluorescencia. Para visualizar la corrida cromatográfica en capa delgada se utilizaron como reveladores luz UV o una solución de H₂SO₄-MeOH al 5% respectivamente.

Las cromatografías en columna fueron realizadas utilizando silicagel Grace-Davison *grade 62* 60x200 mesh. Se empleo una relación entre la misma y el producto a purificar de 100 veces el peso, salvo otra indicación.

2.2 Solventes y reactivos

Los productos comerciales cuyo origen se indica a continuación, fueron purificados en los casos indicados empleando técnicas generales de laboratorio.¹²³

Acetaldehído, Carlo Erba, RPE-ACS, 99,5%.

Acetonitrilo, Carlo Erba, RPE-ACS.

Álcohol t-amílico, Kodak, etiqueta amarilla.

Anhídrido acético, Carlo Erba, RPE-ACS.

Benzaldehído, Merck, para síntesis, 98%

Butil litio, Fluka, -pract. (solución 1,6 M en hexano).

D(+)-Galactosa, Fluka, >99%

D(+)-Glucosa, Carlo Erba, RPE-ACS

Deuterocloroformo, Aldrich, 99,8% de D, est. con lámina de plata 0,5%

Eter etílico, Dorwil, puro.

Fósforo rojo amorfo, Fluka, -pract.

Furfural, Sintorgan, para análisis.

Hidrobromuro de trifenilfosfina, Fluka, purum.

N,N-Diciclohexilcarbodiimida, Fluka, puriss.

N-Bromosuccinimida, Aldrich, 99%.

P-Clorobenzaldehído, Fluka, purum (>98%).

¹²³ Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F. *Purification of Laboratory Chemicals*. Third Edition 1988. Pergamos Press

Pentóxido de fósforo, Mallinckrodt, AR, 99,5%

Piridina, Merck, pro-análisis

Sodio en trozos, Riedel de Häen, 99,5%.

Sulfato ácido de tetrabutilamonio, Riedel de Häen, min. 98%.

Tetrahidrofurano, Dorwill, puro.

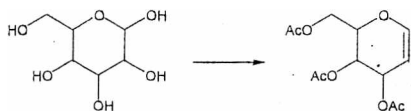
Tiofenal, Fluka, purum.

Zinc metal en polvo, Cicarelli, Pro-Anal.

2.3 Síntesis de *endo*-glicales

2.3.1 3, 4, 6-tri-*O*- acetil-D-galactal (1)¹²⁴

2.3.1.1 Método A



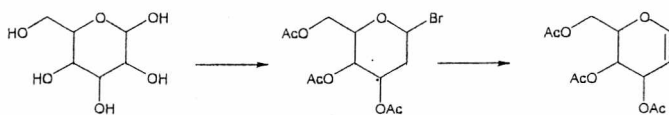
En un balón de 500 ml con tres bocas se agregaron 40 ml de anhídrido acético y 0,24 ml de ácido perclórico al 70%. La solución resultante se agitó magnéticamente y se le agregaron lentamente 11 g (0,06 moles) de D-galactosa. Se dejó reaccionar durante una hora a una temperatura entre 40 y 50 °C. El balón fue colocado en un baño de agua hielo agregándose 3 g de fósforo rojo y desde una ampolla de compensación 6 ml de bromo seguido de 3 ml de agua. Se retiró el baño de agua hielo elevándose la temperatura hasta llegar a 20 °C. Luego de tres horas se filtró la mezcla de reacción y el sólido fue lavado con 20 ml de ácido acético glacial. La solución obtenida contiene α -acetobromogalactosa.

En un balón de 500 ml con tres bocas equipado con agitador mecánico. Se colocaron 40 g de acetato de sodio, 60 ml de agua y 40 ml de ácido acético glacial. El balón fue colocado en un baño de agua, hielo y sal a -10 °C agregándose 22 g de zinc en polvo y una solución de sulfato de cobre (II) en agua (2 g / 8 ml). Controlando que la temperatura de la solución no supere los 0 °C se agregó lentamente la solución de α -acetobromogalactosa. Luego de tres horas se filtró en Büchner haciendo vacío con una bomba de membrana. A la solución resultante se le agregó hielo molido y se extrajo con cinco porciones de 50 ml de diclorometano. Las fases orgánicas fueron reunidas y lavadas cinco veces con 50 ml de agua helada, tres con 50 ml de solución saturada de carbonato de sodio y cinco con 50 ml de agua. Se secó el extracto orgánico con cloruro de calcio y el solvente fue eliminado en evaporador rotativo. El aceite obtenido fue destilado en un equipo Kugelrohr obteniendo 7,37 g de un aceite incoloro que destiló entre 120-140°C a 0,1 torr. Rendimiento: 45%

¹²⁴ Rosenthal, A.; Read, D. *Methods in Carbohydrate Chemistry*, Vol 113. , 457

Utilizando una metodología idéntica a la descrita anteriormente se preparó 3, 4, 6-tri-O-acetil-D-glucal obteniéndose 6,88 gr de un sólido que luego de recristalizado con MeOH/H₂O tiene un punto de fusión de 54-55°C. Rendimiento: 42 %

2.3.1.2 Método B



Un balón de 500 ml con tres bocas se equipó con un agitador mecánico, ampolla de compensación y termómetro. El balón fue colocado en un baño de agua, hielo y sal a -10 °C; se le agregaron 40 ml de anhídrido acético y 0,24 ml de ácido perclórico al 60 % gota a gota cuidando que la temperatura de la mezcla de reacción no supere los 5 °C. Luego se retiró el baño y se dejó que la solución alcance la temperatura ambiente. Se agregaron, de a pequeñas porciones, 10 g (0,056 moles) de α -D-galactosa cuidando que la temperatura de la solución permanezca entre 30 y 40 °C. El balón fue colocado en un baño de agua y hielo, se le agregaron 3,1 g de fósforo rojo y 6 ml de bromo gota a gota desde la ampolla de compensación sin que la temperatura de la mezcla de reacción supere los 20 °C. Luego se agregaron 4 ml de agua durante media hora. Transcurridas dos horas se diluyó con 100 ml de diclorometano y se filtró a través de un embudo con filtro de vidrio sinterizado. La solución se lavó dos veces con 100 ml de agua helada, cuatro con 100 ml de solución saturada de bicarbonato de sodio, la fase orgánica se trató con 2 g de silicagel. Luego de diez minutos se filtró y el solvente fue eliminado en evaporador rotativo a temperatura ambiente. El aceite obtenido se cristalizó tratándolo con una mezcla 2:1 de hexano y éter etílico. Se realizó una posterior recristalización usando hexano para obtener la 16,8 g de α -acetobromogalactosa. Punto de fusión: 84-85 °C. Rendimiento 85 %.

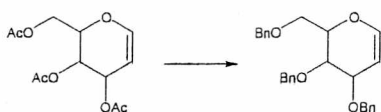
Utilizando una metodología idéntica a la descrita anteriormente se preparó α -acetobromoglucosa. Punto de fusión de 87-88°C. Rendimiento: 82 %

En un balón de 500 ml equipado con agitador mecánico se preparó una solución de 80 ml de ácido acético, 6 g (0,016 moles) de α -acetobromogalactosa, 5 g de zinc en polvo y una solución de sulfato de cobre (2 g en 8 ml de agua). La mezcla de reacción se agitó vigorosamente durante tres horas. Transcurrido ese lapso de tiempo se filtró y el sólido

se lavó con 20 ml de agua. La solución acuosa se extrajo cuatro veces con 75 ml de diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se lavaron tres veces con 100 ml de una solución saturada de bicarbonato de sodio y tres veces con 100 ml de agua. Se secó el extracto orgánico con sulfato de magnesio anhidro y el solvente fue eliminado en evaporador rotativo. El aceite obtenido fue destilado en un equipo Kugelrohr obteniendo un aceite incoloro que destiló entre 120-140°C a 0,1 torr. Rendimiento: 55%

Utilizando una metodología idéntica a la descrita anteriormente se preparó 3, 4, 6-tri-O-acetil-D-glucal obteniéndose 2,26 g de un sólido que luego de recristalizado con MeOH/H₂O tiene un punto de fusión de 54-55°C. Rendimiento: 52%

2.3.2 3, 4, 6-tri-O-bencil-D-galactal (2)¹²⁵

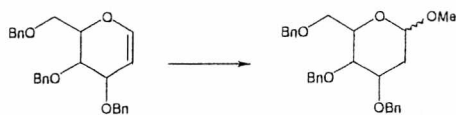


En un balón de 250 ml se preparó una solución de 5,44 g (20 mmoles) de 3, 4, 6-tri-O-acetil-D-galactal en 40 ml de tolueno. Se agregaron 1 ml de alcohol t-amílico, 0,68 g de sulfato ácido de tetrabutilamonio y una solución de NaOH (16 gr en 16 ml de agua). El balón fue colocado en un baño termostatizado a 40 °C y se agitó magnéticamente. Luego de 5 horas se dio por finalizada la reacción al verificar por CCD la desaparición del reactivo. A la mezcla de reacción se le agregaron 50 ml de ciclohexano y se decanta la fase acuosa. La fase orgánica se lavó tres veces con porciones de 40 ml de agua, secada con sulfato de sodio y el solvente fue eliminado en evaporador rotativo. El aceite obtenido se purificó mediante una columna de silicagel y el producto, 5,15 g, eluyó con hexano/acetato de etilo 8:2 que contiene 0,1% de trietil amina. Rendimiento: 62%

Utilizando una metodología idéntica a la descrita anteriormente se preparó 3, 4, 6-tri-O-bencil-D-glucal obteniéndose 5,00 gr. Rendimiento: 60 %

¹²⁵ Szeje, W.; Fockt, I. *Revl. Trav. Chim. Pays-Bas*. 1989, 108, 224.

2.4 Síntesis de metil glicósidos

2.4.1 3, 4, 6-tri-*O*- bencil-metil α/β galacto/glucopiranosidos (3)¹²⁶

En un balón 100 ml se preparó una solución de 4,16 g (10 mmol) de 3, 4, 6-tri-*O*-bencil-D-galactal en 50 ml de diclorometano anhidro.¹²⁷ Se agregaron 1,5 equiv. de metanol anhidro¹²⁸ y 5 mol % de trifenilfosfina bromuro de hidrógeno. Luego de dos horas la mezcla de reacción se lavó con 50 ml de una solución saturada de bicarbonato de sodio y 50 ml de agua, la fase orgánica se secó con sulfato de sodio y el solvente fue eliminado en evaporador rotativo. El aceite obtenido se purificó mediante una columna de silicagel eluyendo con hexano/acetato de etilo 8:2 que contiene 0,1% de trietil amina obteniéndose 3,58 g del producto esperado. Rendimiento: 80%

¹²⁶ Bolitt, V. Mioskowski, *J. Org. Chem.* 1990, 55, 5812-5813.

¹²⁷ Secado con P_2O_5 , destilado y almacenado sobre MS-4A

¹²⁸ Secado, destilado y almacenado sobre MS-4A

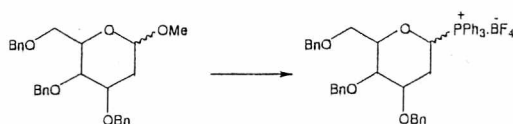
2.5 Preparación de las sales de fosfonio anoméricas

2.5.1 Tetrafluoroborato de hidrogenotrifetilfosfonio¹²⁹



En un balón de 100 ml se colocaron 13,1 g de trifetilfosfina y 75 ml de benceno. La solución se agitó magnéticamente y se le agregaron 7 ml de solución acuosa al 48% de ácido tetrafluorobórico. Luego de una hora el solvente fue eliminado en evaporador rotativo a temperatura ambiente y el sólido obtenido fue disuelto en 250 ml de diclorometano. Se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y el sólido fue lavado con diclorometano. El solvente fue eliminado en evaporador rotativo a temperatura ambiente y el sólido obtenido fue tratado con 100 ml de éter etílico, se agitó magnéticamente y se agregaron 100 ml de hexano durante cinco minutos. El sólido cristalino fue filtrado con succión y secado a temperatura ambiente. Punto de fusión 173-174 °C. Rendimiento 85 %.

2.5.2 Tetrafluoroborato de (3, 4, 6-tri-*O*-bencil-2-deoxi- α/β -D-galactopiranosil)-trifetilfosfonio



En un balón de 25 ml provisto de un refrigerante se preparó una solución de 4,5 g de 3, 4, 6-tri-*O*- bencil-metil α/β galacto piranosido en 5 ml de acetonitrilo absoluto.¹³⁰ Se agregaron 3,5 g de tetrafluoroborato de hidrogenotrifetilfosfonio. La mezcla se calentó a reflujo y se agitó magnéticamente durante una hora. Transcurrido este lapso el solvente fue eliminado en evaporador rotativo. Se disolvió el aceite obtenido en 10 ml de diclorometano, se agitó magnéticamente hasta disolución total y luego se agregó lentamente éter etílico hasta que no se observa más la aparición de un precipitado blanco. Se filtró con succión a través de un embudo con vidrio sinterizado y el mismo

¹²⁹ Clark, D. A.; Fuchs, P. L. *Synthesis*, 1977, 628.

¹³⁰ Secado, destilado y almacenado sobre MS-4A

se lavó dos veces con 5 ml de éter etílico. El sólido fue secado en vacío a temperatura ambiente. Rendimiento cuantitativo para la mezcla de isómeros. En la sección "Discusión de los resultados" se describe el procedimiento de separación de la mezcla isomérica.

De forma idéntica fue sintetizado el Tetrafluoroborato de (3, 4, 6-tri-*O*-bencil-2-deoxi- α/β -D-glucopiranosil)-trifenilfosfonio. Rendimiento: 80%

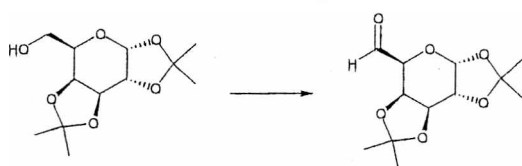
2.6 Preparación de los aldehídos derivados de azúcares

2.6.1 1, 2; 3, 4-Di-*O*-isopropiliden- α -D-galactopiranososa



En un balón de 500 ml se colocaron 9 g (0,05 moles) de D-galactosa, 20 g de sulfato cúprico anhidro, 1 ml de ácido sulfúrico concentrado y 200 ml acetona anhidra. La solución se agitó vigorosamente durante 24 h. Transcurrido el lapso de tiempo estipulado se filtró el sulfato cúprico y lavó con 25 ml de acetona anhidra. La solución se neutralizó con 9,5 gr de hidróxido de calcio en polvo. Se controló la neutralidad de la solución con papel indicador rojo Congo. Se filtró y el sólido se lavó con dos porciones de 15 ml de acetona anhidra. Por último se eliminó el solvente en evaporador rotativo. El aceite resultante, 9,75 g, se secó a P: 0,3 torr y temperatura ambiente. Rendimiento: 75 %

2.6.2 1, 2; 3, 4-Di-*O*-isopropiliden- α -D-galacto-hexadialdo-1, 5-piranososa¹³¹

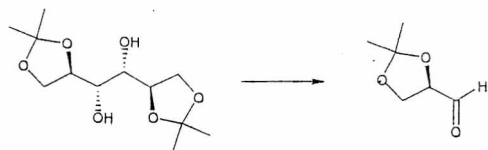


A una solución del alcohol (5 g, 0,02 moles) en DMSO (25 ml) y benceno (7 ml) se le agregaron 1 ml de piridina, 0,5 ml de ácido fosfórico (85%) y 17,5 g de dicitclohexilcarbodiimida (DCC). Se lo dejó reaccionar durante 5 horas. Se filtró para separar la N,N-dicitclohexilurea, por último se agregó una solución de ácido oxálico (10 g) en metanol (25 ml) y se dejó agitando magnéticamente durante 1 hora. Se filtró la mezcla de reacción. La solución resultante se extrajo tres veces con 50 ml de acetato de etilo. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con tres porciones de 50 ml de una solución saturada de bicarbonato de sodio. Luego de secar con sulfato de sodio el

¹³¹ Butterworth, R. F.; Hanessian, S. *Synthesis* 1971, 70.

solvente fue eliminado en evaporador rotativo. El jarabe resultante se disolvió en acetona, filtró para separar la N,N-diciclohexilurea y el solvente fue eliminado en evaporador rotativo. El aceite obtenido fue destilado en un equipo Kugelrohr obteniendo un aceite incoloro que destiló entre 130-140°C a 0,3 torr. Rendimiento: 72%

2.6.3 2, 3-*O*-isopropiliden-*D*-gliceraldehido¹³²



En un balón de 250 ml provisto de agitación mecánica y termómetro para medir la temperatura de la mezcla de reacción se agregaron 8 g de 1,2:5,6-Diisopropiliden-*D*-manitol y 80 ml de diclorometano. El balón fue colocado en un baño de agua fresca y se agitó vigorosamente. Se agregaron 3 ml de solución saturada de bicarbonato de sodio y 13 g de metaperiodato de sodio. Se controló la temperatura de la solución que se mantuvo debajo de los 35 °C. Luego de dos horas se agregaron 5 g de sulfato de magnesio continuando con la agitación vigorosa. Luego de veinte minutos se filtró, lavó el sólido con 25 ml de diclorometano y de la solución resultante se eliminó el solvente en evaporador rotativo. El producto obtenido fue destilado obteniendo un aceite incoloro que destiló entre 70-80 °C a 30 torr. Rendimiento: 65%

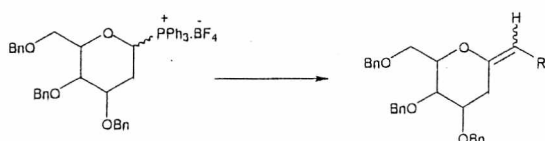
¹³² *Organic Syntheses*, Coll. Vol. 9, 450; Vol. 72, 6.

2.7 Reacciones de condensación de las sales de fosfonio

2.7.1 Titulación de la solución de n-BuLi en hexano

En un balón de 25 ml con dos bocas se preparó una solución de 0,8 g de ácido difenilacetico (DPAA)¹³³ en 8 ml de tetrahidrofurano seco,¹³⁴ bajo atmósfera de argón. Se agitó magnéticamente y se agregaron con una jeringa de Hamilton gota a gota una solución de BuLi en hexano, midiendo atentamente el volumen. El punto final de la titulación se observó cuando la solución incolora se torna amarilla y este color persiste con la agitación. Este procedimiento se repitió tres veces calculando la concentración de BuLi como mmoles de DPAA/ml de n-BuLi.

2.7.2 Reacción de condensación utilizando n-BuLi



En un balón de 50 ml con tres bocas seco, provisto de septum, ampolla de compensación y bajo atmósfera de argón se agregaron 770 mg (1 mmol) de la sal de fosfonio y 8 ml de THF anhidro utilizando una jeringa.¹³⁵ Se agitó magnéticamente y el balón fue colocado en un baño a $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$.¹³⁶ Luego de cinco minutos fueron adicionados mediante una jeringa, 726 μL de una solución 1,6M de BuLi en hexano,¹³⁷ gota a gota durante un lapso de quince minutos, observándose la aparición de un color rojo intenso. Se agregó, a la ampolla de compensación provista de septum, una solución de 1mmol del aldehído en 3 ml de THF anhidro utilizando una jeringa. Esta solución se dejó gotear sobre el balón a $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante quince minutos observándose la paulatina desaparición del color rojo intenso hasta alcanzar un color amarillo pálido. La

¹³³ Se recrystalizó de tolueno y secó en tambor a $50\text{ }^{\circ}\text{C}$

¹³⁴ En un balón de 500 ml, bajo atmósfera de argón, se agregó 200 ml de THF, 1 g de benzofenona, y Na. Se calienta el balón a reflujo hasta que la solución originalmente amarilla se torna azul. Se destila bajo atmósfera de argón.

¹³⁵ Secado según la referencia 134.

¹³⁶ Se utilizó un baño de etanol enfriado con nitrógeno líquido.

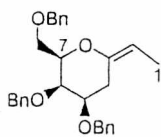
¹³⁷ Luego de dos semanas de uso del reactivo se agregó la cantidad necesaria de BuLi según la titulación descrita anteriormente.

temperatura se mantuvo a -90°C durante una hora, y luego se dejó elevar hasta alcanzar la ambiente en un lapso de doce horas. El solvente fue eliminado en evaporador rotativo y el aceite obtenido fue disuelto en 20 ml de acetato de etilo y lavado dos veces con 20 ml de agua cada vez. Luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro y filtró. Para separar el óxido de trifenilfosfina formado se trató la solución de acetato de etilo con éter etílico, se filtró y se eliminó el solvente en evaporador rotativo. El aceite obtenido se purificó mediante una columna de silicagel y eluyendo con hexano/acetato de etilo 8:2 que contiene 0,1% de trietil amina.

Tabla 2. Relaciones isoméricas y rendimiento empleando *n*-BuLi.

Compuesto	Aldehído	Rendimiento (%)
<i>ap. 1</i>	Etanal	55
<i>ap. 2</i>	Benzaldehído	60
<i>ap. 3</i>	p-clorofenil benzaldehído	65
<i>ap. 4</i>	1, 2,3, 4-Di-O-isopropiliden- α -D-galacto-hexadialdo- 1, 5-piranosá	55
<i>ap. 5</i>	2, 3-O-isopropiliden-D-gliceraldehído	50
<i>ap. 6</i>	Furfural	50
<i>ap. 7</i>	2-Tiofenal	45
<i>ap. 8</i>	Cinamaldehído	40
<i>ap. 9</i>	p-N,N dimetilamino benzaldehído	40

Datos analíticos

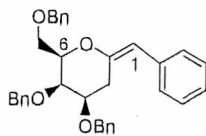


ap. 1:

$^1\text{H NMR}$: (500MHz, CD_3Cl) δ : 1.82 (m, 3H, 1-H), 2.64 (t, 1H, J=13.4, 4-Ha), 2.90 (dd, 1H, J=4.7, J=13.4, 4-Hb), 3.42 (m, 1H, 8-Ha), 3.58 (m, 1H, 8-Hb), 3.67 (m, 1H, 7-H), 3.78 (t, 1H, J=6.3, 5-H), 4.15 (s, 1H, 6-H), 4.37 (AB, 1H, J=11.6, CH_2Ph), 4.47 (AB, 1H, J=11.6, CH_2Ph), 4.56-4.86 (m, 3H, CH_2Ph), 4.90 (AB, 1H, J=11.5, CH_2Ph), 5.35 (m, 1H, 2- H_E), 5.48 (m, 1H, 2- H_E), 7.17-7.25 (m, 15H, Ph).

$^{13}\text{C NMR}$: (125MHz, CD_3Cl) δ : 27.2 (C-4), 36.5 (C-1), 68.9 (C-7), 69.8 (C-8), 70.0 (CH_2Ph), 72.8 (C-6), 73.4 (CH_2Ph), 74.2 (CH_2Ph), 77.9 (C-5), 98.2(C-2), 127.2-128.4, 137.9-138.7 (Ph), 155.4 (C-3).

HRMS (FAB): calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{O}_4\text{Na}$: 467.2299, encontrado: 467.2315

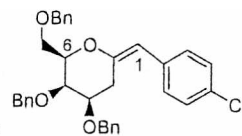


ap. 2:

$^1\text{H NMR}$: (500MHz, CD_3Cl) δ : 2.66 (t, 1H, J=13.4, 3-Ha), 2.93 (dd, 1H, J=4.7, J=13.4, 3-Hb), 3.45 (m, 1H, 7-Ha), 3.64 (m, 1H, 7-Hb), 3.70 (m, 1H, 6-H), 3.81 (t, 1H, J=6.3, 4-H), 4.13 (s, 1H, 5-H), 4.47 (AB, 1H, J=11.6, CH_2Ph), 4.57 (AB, 1H, J=11.6, CH_2Ph), 4.66-4.89 (m, 3H, CH_2Ph), 5.02 (AB, 1H, J=11.5, CH_2Ph), 5.40 (d, 1H, J=1.8, 1- H_Z), 6.05 (d, 1H, J=2.0, 1- H_E), 7.22-7.44 (m, 20H, Ph).

$^{13}\text{C NMR}$: (125MHz, CD_3Cl) δ : 28.2 (C-3), 68.0 (C-6), 69.8 (C-7), 71.0 (CH_2Ph), 72.2 (C-5), 72.9 (CH_2Ph), 74.1 (CH_2Ph), 76.8 (C-4), 100.9 (C-1z), 101.1 (C-1E), 126.5-129.1, 136.8-139.1 (Ph), 149.2 (C-2z), 150.5 (C-2E).

HRMS (FAB): calculado para $\text{C}_{34}\text{H}_{34}\text{O}_4\text{Na}$: 529.2355, encontrado: 529.2399.

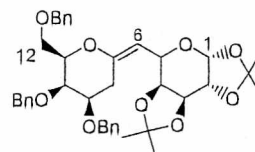


ap. 3:

$^1\text{H NMR}$: (500MHz, CD_3Cl) δ : 2.65 (t, 1H, J=13.4, 3-Ha), 2.91 (dd, 1H, J=4.7, J=13.4, 3-Hb), 3.46 (m, 1H, 7-Ha), 3.62 (m, 1H, 7-Hb), 3.71 (m, 1H, 6-H), 3.83 (t, 1H, J=6.3, 4-H), 4.16 (s, 1H, 5-H), 4.50 (AB, 1H, J=11.6, CH_2Ph), 4.59 (AB, 1H, J=11.6, CH_2Ph), 4.69-4.92 (m, 3H, CH_2Ph), 5.01 (AB, 1H, J=11.5, CH_2Ph), 5.43 (d, 1H, J=1.7, 1- H_Z), 6.10 (d, 1H, J=2.0, 1- H_E), 7.32-7.54 (m, 20H, Ph).

$^{13}\text{C NMR}$: (125MHz, CD_3Cl) δ : 28.1 (C-3), 68.3 (C-6), 69.6 (C-7), 71.0 (CH_2Ph), 72.1 (C-5), 72.8 (CH_2Ph), 74.2 (CH_2Ph), 76.6 (C-4), 100.1 (C-1z), 101.2 (C-1E), 126.3-129.4, 135.9-138.8 (Ph), 155.4 (C-3z), 156.4 (C-3E).

HRMS (FAB): calculado para $\text{C}_{34}\text{H}_{34}\text{O}_4\text{ClNa}$: 563.1965, encontrado: 563.1921.

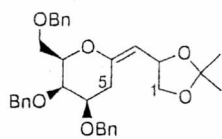


ap. 4:

$^1\text{H NMR}$: (500MHz, CD_3Cl) δ : 1.30 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C-O}$), 1.34 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C-O}$), 1.44 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C-O}$), 1.57 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C-O}$), 2.62 (t, 1H, J=13.4, 8-Ha), 2.96 (dd, 1H, J=4.7, J=13.4, 8-Hb), 3.45 (m, 1H, 12-Ha), 3.58 (m, 1H, 12-Hb), 3.64 (m, 1H, 11-H), 3.76 (t, 1H, J=6.3, 9-H), 3.95 (s, 1H, 10-H), 4.08 (dd, 1H, J=1.6, J=7.9, 3-H), 4.29 (dd, 1H, J=2.2, J=5.15, 2-H), 4.39 (AB, 1H, J=11.6, CH_2Ph), 4.41 (m, 1H, 5-H), 4.47 (AB, 1H, J=11.6, CH_2Ph), 4.56-4.67 (m, 4H, 4-H, CH_2Ph), 4.94 (AB, 1H, J=11.5, CH_2Ph), 5.37 (d, 1H, J=2.1, 6- H_Z), 5.48 (d, 1H, J=1.7, 6- H_E), 5.56 (d, 1H, J=5.15, 1-H), 7.21-7.34 (m, 15H, Ph).

$^{13}\text{C NMR}$: (125MHz, CD_3Cl) δ : 24.2 ($\text{CH}_3\text{-C-O}$), 24.8 ($\text{CH}_3\text{-C-O}$), 26.0 ($\text{CH}_3\text{-C-O}$), 26.4 ($\text{CH}_3\text{-C-O}$), 27.2 (C-8), 63.5 (C-5), 68.9 (C-11), 69.8 (C-10), 70.0 (CH_2Ph), 70.3 (C-2), 70.9 (C-4), 72.8 (C-10), 73.0 (C-3), 73.4 (CH_2Ph), 74.2 (CH_2Ph), 77.9 (C-9), 96.7 (C-1), 104.6 (C-6), 108.2 (C-(CH_3)₂), 108.9 (C-(CH_3)₂), 127.2-128.4, 137.9-138.7 (Ph), 155.4 (C-7).

HRMS (FAB): calculado para $\text{C}_{39}\text{H}_{46}\text{O}_9\text{Na}$: 681.2937, encontrado: 681.3009.

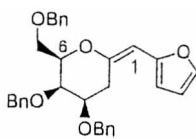


ap. 5:

¹H NMR: (500MHz, CD₃Cl) δ: 1.40 (s, 3H, CH₃), 1.47 (s, 3H, CH₃), 2.69 (t, 1H, J=13.4, 5-Ha), 2.90 (dd, 1H, J=4.7, J=13.4, 5-Hb), 3.39 (m, 1H, 9-Ha), 3.55 (m, 1H, 9-Hb), 3.62 (m, 1H, 8-H), 3.76 (t, 1H, J=6.3, 6-H), 4.10 (m, 2H, 1-H), 4.20 (s, 1H, 7-H), 4.31 (m, 2H, 2-H, CH₂Ph), 4.50 (AB, 1H, J=11.6, CH₂Ph), 4.61-4.88 (m, 3H, CH₂Ph), 4.93 (AB, 1H, J=11.5, CH₂Ph), 5.32 (m, 1H, 3-H_Z), 5.49 (m, 1H, 3-H_E) 7.11-7.26 (m, 15H, Ph).

¹³C NMR: (125MHz, CD₃Cl) δ: 26.1 (C-5), 26.8 (CH₃), 30.9 (CH₃), 68.7 (C-8), 69.5 (C-9), 70.5 (C-1), 71.0 (CH₂Ph), 72.6 (C-7), 73.5 (CH₂Ph), 73.9 (CH₂Ph), 77.7 (C-2) 78.3 (C-6), 107.5 (C-3), 108.9 (C(CH₃)₂) 127.1-129.4, 136.8-137.9 (Ph), 154.4 (C-4).

HRMS (FAB): calculado para C₃₃H₃₈O₆Na: 553.2566, encontrado: 553.2547

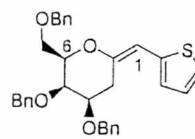


ap. 6:

¹H NMR: (500MHz, CD₃Cl) δ: 2.55 (t, 1H, J=13.4, 3-Ha), 2.88 (dd, 1H, J=4.7, J=13.4, 3-Hb), 3.33 (m, 1H, 7-Ha), 3.59 (m, 1H, 7-Hb), 3.65 (m, 1H, 6-H), 3.81 (t, 1H, J=6.3, 4-H), 4.22 (s, 1H, 5-H), 4.49 (AB, 1H, J=11.6, CH₂Ph), 4.59 (AB, 1H, J=11.6, CH₂Ph), 4.66-4.90 (m, 3H, CH₂Ph), 4.98 (AB, 1H, J=11.5, CH₂Ph), 5.89 (d, 1H, J=1.8, 1H_Z), 5.96 (d, 1H, J=2.1, 1H_E), 6.27 (m, 2H, 2'-H, 3'-H), 7.24-7.44 (m, 21H, 1'-H Ph).

¹³C NMR: (125MHz, CD₃Cl) δ: 27.2 (C-3), 67.9 (C-6), 69.4 (C-7), 71.1 (CH₂Ph), 71.9 (C-5), 72.5 (CH₂Ph), 74.0 (CH₂Ph), 75.8 (C-4), 103.2 (C-1), 108.7 (C-2'), 109.3 (C-3') 127.2-129.1, 135.7-138.4 (Ph), 143.3 (C-1'), 149.9 (C-4'), 155.1 (C-2).

HRMS (FAB): calculado para C₃₃H₃₈O₅Na: 519.2148 encontrado: 519.2155

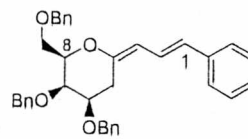


ap. 7:

¹H NMR: (500MHz, CD₃Cl) δ: 2.56 (t, 1H, J=13.4, 3-Ha), 2.90 (dd, 1H, J=4.7, J=13.4, 3-Hb), 3.55 (m, 1H, 7-Ha), 3.62 (m, 1H, 7-Hb), 3.70 (m, 1H, 6-H), 3.80 (t, 1H, J=6.3, 4-H), 4.21 (s, 1H, 5-H), 4.51 (AB, 1H, J=11.6, CH₂Ph), 4.58 (AB, 1H, J=11.6, CH₂Ph), 4.71-4.93 (m, 3H, CH₂Ph), 4.99 (AB, 1H, J=11.5, CH₂Ph), 5.60 (d, 1H, J=1.8, 1H_Z), 5.75 (d, 1H, J=2.1, 1H_E), 7.10-7.64 (m, 23H, 1'-H, 2'-H, 3'-H, 4'-H, Ph).

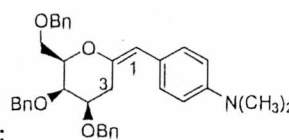
¹³C NMR: (125MHz, CD₃Cl) δ: 27.3 (C-3), 67.7 (C-6), 68.8 (C-7), 71.0 (CH₂Ph), 71.8 (C-5), 72.5 (CH₂Ph), 74.0 (CH₂Ph), 77.1 (C-4), 99.9 (C-1), 123.5-129.7, 133.9-137.9 (C-het., Ph), 156.2 (C-2).

HRMS (FAB): calculado para C₃₂H₃₂O₄SNa: 512.1919, encontrado: 512.1898.



ap. 8:

HRMS (FAB): calculado para C₃₆H₃₆O₄Na: 555.2512, encontrado: 555.2509.



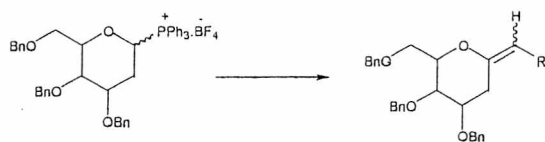
ap.9:

¹H NMR: (500MHz, CD₃Cl) δ: 2.64 (t, 1H, J=13.2, 3-Ha), 2.90 (dd, 1H, J=4.7, J=13.2, 3-Hb), 3.44 (m, 1H, 7-Ha), 3.66 (m, 1H, 7-Hb), 3.71 (m, 1H, 6-H), 3.89 (t, 1H, J=6.3, 4-H), 4.16 (s, 1H, 5-H), 4.51 (AB, 1H, J=11.6, CH₂Ph), 4.59 (AB, 1H, J=11.6, CH₂Ph), 4.62-4.91 (m, 3H, CH₂Ph), 5.02 (AB, 1H, J=11.5, CH₂Ph), 5.40 (d, 1H, J=1.7, 1-H_Z), 6.10 (d, 1H, J=2.0, 1-H_E), 7.30-7.64 (m, 20H, Ph).

¹³C NMR: (125MHz, CD₃Cl) δ: 27.1 (C-3), 67.3 (C-6), 69.5 (C-7), 71.1 (CH₂Ph), 72.1 (C-5), 72.8 (CH₂Ph), 74.1 (CH₂Ph), 76.5 (C-4), 100.0 (C-1_Z), 101.1 (C-1_E), 126.2-128.9, 135.7-137.8 (Ph), 155.2 (C-3_Z), 156.2 (C-3_E).

HRMS (FAB): calculado para C₃₄H₃₄O₄ClNa: 572.2777, encontrado: 572.2776

2.7.3 Reacción de condensación utilizando t-BuOK



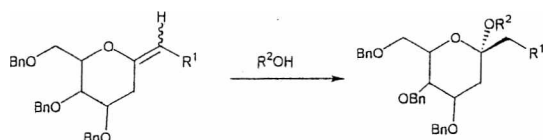
En un balón de 50 ml con dos bocas, provisto de septum y bajo atmósfera de argón se agregaron 770 mg de la sal de fosfonio y 8 ml de THF anhidro utilizando una jeringa. Luego de agitar magnéticamente se adicionó, utilizando una jeringa, 1 mmol de aldehído disuelto en 3 ml de THF anhidro. El balón fue colocado en un baño de alcohol enfriado con nitrógeno líquido a -90°C . Luego de cinco minutos se agregó una solución de 1 mmol t-BuOK en 3 ml de THF anhidro durante un lapso de cinco minutos observándose la aparición gradual de un color amarillo pálido. La temperatura se mantuvo a -90°C durante una hora, y luego se dejó elevar hasta alcanzar la temperatura ambiente en un lapso de doce horas. El solvente fue eliminado en evaporador rotativo. El aceite obtenido fue disuelto en 20 ml de acetato de etilo y lavado dos veces con 20 ml de agua. Luego se secó con sulfato de sodio anhidro y filtró. Para separar el óxido de trifetilfosfina formado se trató la solución en acetato de etilo con éter etílico, se filtró y el solvente fue eliminado en evaporador rotativo. El aceite obtenido se purificó mediante una columna de silicagel y el producto eluyó con hexano/acetato de etilo 8:2 que contiene 0,1% de trietil amina.

Tabla 3. Relaciones isoméricas y rendimientos empleando t-BuOK.

Compuesto	Aldehído	Rendimiento (%)
ap. 2	Benzaldehído	70
ap. 3	p-clorofenil benzaldehído	68
ap. 6	Furfural	55
ap. 7	2-Tiofenal	50
ap. 8	Cinamaldehído	50
ap. 9	p-N,N dimetilamino benzaldehído	52

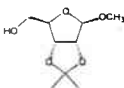
2.8 Reacciones de adición utilizando catalizadores ácidos

2.8.1 Adición de nucleófilos utilizando tricloruro de boro



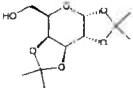
En un balón de 25 ml y dos bocas se preparó una solución de 0,5 mmol de *exo*-glicial, 1,5 mmol del nucleófilo anhidro¹³⁸ y 5 ml de diclorometano anhidro¹³⁹ bajo atmósfera de argón. Se agitó magnéticamente hasta disolución total y se colocó el balón en un baño de agua y hielo a 0 °C. Luego de cinco minutos se agregaron 5 uL de una solución 1 M de BCl₃ en diclorometano, manteniendo la temperatura del baño a 0°C durante treinta minutos. Se controló mediante cromatografía en capa delgada la desaparición del reactivo. Se agregaron 5 ml de una solución saturada de bicarbonato de sodio manteniendo la agitación magnética durante quince minutos. Luego se separó la fase orgánica y se lavó la misma dos veces con 10 ml de solución saturada de cloruro de sodio, secó sobre sulfato de sodio anhidro, filtró y el solvente fue eliminado en evaporador rotativo. El aceite obtenido se purificó mediante una columna de silicagel eluyendo con hexano/acetato de etilo 8:2 que contiene 0,1% de trietil amina para obtener un jarabe incoloro cromatográficamente puro.

Tabla 4. Rendimientos obtenidos para la adición nucleofílica empleando BCl₃.

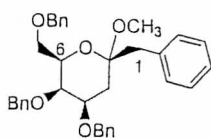
Compuesto	<i>Exo</i> -glicial	Nucleófilo	Rendimiento (%)
<i>ap.</i> 10	<i>ap.</i> 2	MeOH	72
<i>ap.</i> 11	<i>ap.</i> 4	MeOH	69
<i>ap.</i> 12	<i>ap.</i> 4		63

¹³⁸ En el caso de nucleófilos no líquidos se preparó una solución de los mismos en CH₂Cl₂ anhidro.

¹³⁹ Secado con P₂O₅, destilado y almacenado sobre MS-4A

Compuesto	Exo-glical	Nucleofilo	Rendimiento (%)
<i>ap. 13</i>	<i>ap.4</i>		60
<i>ap. 14</i>	<i>ap.6</i>	MeOH	43
<i>ap. 15</i>	<i>ap.7</i>	MeOH	49

Datos analíticos

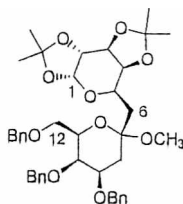


ap. 10:

$^1\text{H NMR}$: (500MHz, CD_3Cl) δ : 1.83 (t, 1H, $J=13.4$, 3-Ha), 1.95 (dd, 1H, $J=4.7$, $J=13.4$, 3-Hb), 2.84 (AB, 1H, $J=14.1$, 1-Hz), 2.93 (AB, 1H, $J=14.1$, 1-Hz), 3.28 (s, 3H, OCH_3), 3.45 (m, 1H, 7-Ha), 3.64 (m, 1H, 7-Hb), 3.70 (m, 1H, 6-H), 3.81 (t, 1H, $J=6.3$, 4-H), 4.13 (s, 1H, 5-H), 4.47 (AB, 1H, $J=11.6$, CH_2Ph), 4.57 (AB, 1H, $J=11.6$, CH_2Ph), 4.66-4.89 (m, 3H, CH_2Ph), 5.02 (AB, 1H, $J=11.5$, CH_2Ph), 7.22-7.44 (m, 20H, Ph).

$^{13}\text{C NMR}$: (125MHz, CD_3Cl) δ : 33.2 (C-3), 42.2 (C-1), 54.9 (OCH_3), 68.0 (C-6), 69.8 (C-7), 71.0 (CH_2Ph), 72.2 (C-5), 72.9 (CH_2Ph), 74.1 (CH_2Ph), 76.8 (C-4), 100.1 (C-2), 126.5-129.1, 136.8-139.1 (Ph).

HRMS (FAB): calculado para $\text{C}_{35}\text{H}_{38}\text{O}_5\text{Na}$: 538.2617, encontrado: 681.3039.

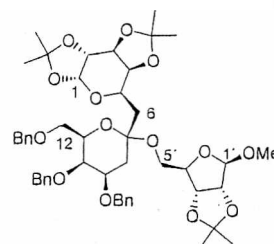


ap. 11:

$^1\text{H NMR}$: (500MHz, CD_3Cl) δ : 1.24 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C-O}$), 1.35 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C-O}$), 1.40 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C-O}$), 1.49 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C-O}$), 1.99 (dd, 2H, $J=3.7$, $J=15.3$, 6-H), 2.09 (m, 1H, 8-Hb), 2.17 (t, 1H, $J=12$, 8-Ha), 3.24 (s, 3H, OCH_3), 3.50 (m, 1H, 12-Ha), 3.65 (m, 1H, 12-Hb), 3.75 (t, 1H, $J=6.5$, 11-H), 3.90 (bs, 1H, 10-H), 3.98 (m, 1H, 9-H), 4.08 (dd, 1H, $J=2.2$, $J=7.9$, 3-H), 4.29 (dd, 1H, $J=2.2$, $J=5.1$, 2-H), 4.44-4.67 (m, 4H, 4-H, CH_2Ph), 4.79 (m, 2H, CH_2Ph), 4.85 (AB, 1H, $J=11.7$, CH_2Ph), 5.56 (d, 1H, $J=5.1$, 1-H), 7.17-7.37 (m, 15H, Ph).

$^{13}\text{C NMR}$: (125MHz, CD_3Cl) δ : 24.7 ($\text{CH}_3\text{-C-O}$), 25.0 ($\text{CH}_3\text{-C-O}$), 25.7 ($\text{CH}_3\text{-C-O}$), 26.3 ($\text{CH}_3\text{-C-O}$), 33.6 (C-8), 36.7 (C-6), 63.9 (C-5), 69.1 (C-12), 70.0 (C-2), 70.2 (CH_2Ph), 70.8 (C-4), 71.1 (C-11), 72.9 (C-10), 73.6 (CH_2Ph), 73.9 (C-3), 74.1 (CH_2Ph), 75.8 (C-9), 96.5 (C-1), 100.2 (C-7), 126.9-128.9, 130.7-139.0 (Ph).

HRMS (FAB): calculado para $\text{C}_{40}\text{H}_{50}\text{O}_{10}\text{Na}$: 690.3302, encontrado: 690.3312

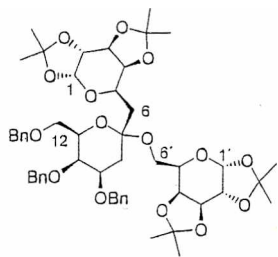


ap. 12:

$^1\text{H NMR}$: (500MHz, CD_3Cl) δ : 1.25 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C-O}$), 1.29 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C-O}$), 1.33 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C-O}$), 1.40 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C-O}$), 1.43 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C-O}$), 1.48 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C-O}$), 2.00 (dd, 2H, $J=3.7$, $J=15.3$, 6-H), 2.04 (m, 1H, 8-Hb), 2.15 (t, 1H, $J=12$, 8-Ha), 3.23 (s, 3H, OCH_3), 3.35 (m, 1H, 5'-Ha), 3.49 (t, 1H, 5'-Hb), 3.56 (m, 1H, 12-Ha), 3.61 (m, 1H, 12-Hb), 3.79 (t, 1H, $J=6.5$, 11-H), 3.87 (bs, 1H, 10-H), 3.94-3.99 (m, 2H, 5-H, 9-H), 4.09 (dd, 1H, $J=1.7$, $J=7.8$, 3-H), 4.20-4.25 (m, 2H, 4'-H, 2-H), 4.41-4.54 (m, 4H, 2'-H, CH_2Ph), 4.59 (m, 3H, 4-H, CH_2Ph), 4.83 (d, 1H, $J=5.9$, 3'-H), 4.88 (AB, 1H, $J=11.7$, CH_2Ph), 4.92 (bs, 1H, 1'-H), 5.47 (d, 1H, $J=5.1$, 1-H), 7.14-7.35 (m, 15H, Ph).

$^{13}\text{C NMR}$: (125MHz, CD_3Cl) δ : 24.5 ($\text{CH}_3\text{-C-O}$), 24.9 ($\text{CH}_3\text{-C-O}$), 25.0 ($\text{CH}_3\text{-C-O}$), 25.9 ($\text{CH}_3\text{-C-O}$), 26.0 ($\text{CH}_3\text{-C-O}$), 26.5 ($\text{CH}_3\text{-C-O}$), 33.8 (C-8), 37.1 (C-6), 54.8 (O-CH_3), 60.8 (C-5'), 63.9 (C-5), 69.4 (C-12), 70.2 (C-2), 70.4 (CH_2Ph), 70.8 (C-4), 71.1 (C-11), 72.6 (C-10), 73.4 (CH_2Ph), 73.9 (C-3), 74.2 (CH_2Ph), 75.5 (C-9), 82.4 (C-3'), 85.2 (C-2'), 85.4 (C-4'), 96.5 (C-1), 100.8 (C-7), 108.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 108.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 109.5 (C-1'), 111.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 127.3-128.8, 130.8, 132.4, 138.2, 138.7, 139.3 (Ph).

HRMS (FAB): calculado para $\text{C}_{48}\text{H}_{62}\text{O}_{14}$: 862.4038, encontrado: 862.4037

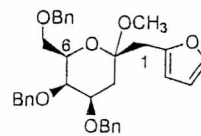


ap. 13:

$^1\text{H NMR}$: (500MHz, CD_3Cl) δ : 1.25 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C-O}$), 1.27 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C-O}$), 1.30 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C-O}$), 1.33 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C-O}$), 1.40 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C-O}$), 1.43 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C-O}$), 1.46 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C-O}$), 1.48 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C-O}$), 2.00 (dd, 2H, $J=3.7$, $J=15.3$, 6-H), 2.04 (m, 1H, 8-Hb), 2.15 (t, 1H, $J=12$, 8-Ha), 3.23 (s, 3H, OCH_3), 3.30 (m, 1H, 6'-Ha), 3.41 (m, 1H, 6'-Hb), 3.56 (m, 1H, 12-Ha), 3.61 (m, 1H, 12-Hb), 3.79 (t, 1H, $J=6.5$, 11-H), 3.87 (bs, 1H, 10-H), 3.94-3.99 (m, 3H, 5'-H, 5-H, 9-H), 4.09-4.15 (m, 2H, 3'-H, 3-H), 4.20-4.25 (m, 2H, 2'-H, 2-H), 4.41-4.54 (m, 3H, CH_2Ph), 4.59-4.69 (m, 4H, 4-H, 4'-H, CH_2Ph), 4.88 (AB, 1H, $J=11.7$, CH_2Ph), 5.47 (d, 1H, $J=5.1$, 1-H), 7.14-7.35 (m, 15H, Ph).

$^{13}\text{C NMR}$: (125MHz, CD_3Cl) δ : 24.5 ($\text{CH}_3\text{-C-O}$), 24.9 ($\text{CH}_3\text{-C-O}$), 25.0 ($\text{CH}_3\text{-C-O}$), 25.9 ($\text{CH}_3\text{-C-O}$), 26.0 ($\text{CH}_3\text{-C-O}$), 26.5 ($\text{CH}_3\text{-C-O}$), 33.8 (C-8), 37.1 (C-6), 54.8 (O-CH_3), 60.6 (C-6'), 63.7 (C-5'), 63.9 (C-5), 69.4 (C-12), 70.0 (C-2'), 70.2 (C-2), 70.4 (CH_2Ph), 70.8 (C-4), 71.0 (C-4'), 71.1 (C-11), 72.6 (C-10), 73.4 (CH_2Ph), 73.8 (C-3'), 73.9 (C-3), 74.2 (CH_2Ph), 75.5 (C-9), 96.5 (C-1), 96.7 (C-1'), 100.8 (C-7), 108.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 108.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 109.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 111.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 127.3-128.8, 130.8, 132.4, 138.2, 138.7, 139.3 (Ph).

HRMS (FAB): calculado para $\text{C}_{51}\text{H}_{66}\text{O}_{15}$: 918,4300, encontrado: 918,4297.

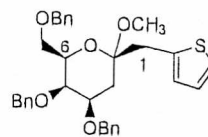


ap. 14:

$^1\text{H NMR}$: (500MHz, CD_3Cl) δ : 1.90 (t, 1H, $J=13.4$, 3-Ha), 1.98 (dd, 1H, $J=4.7$, $J=13.4$, 3-Hb), 2.77 (m, 2H, 1-H), 3.26 (s, 3H, OCH_3), 3.33 (m, 1H, 7-Ha), 3.59 (m, 1H, 7-Hb), 3.64 (m, 1H, 6-H), 3.80 (t, 1H, $J=6.3$, 4-H), 4.27 (s, 1H, 5-H), 4.47 (AB, 1H, $J=11.6$, CH_2Ph), 4.59 (AB, 1H, $J=11.6$, CH_2Ph), 4.66-4.90 (m, 3H, CH_2Ph), 4.98 (AB, 1H, $J=11.5$, CH_2Ph), 6.26 (m, 2H, 2'-H, 3'-H), 7.24-7.44 (m, 21H, 1'-H, Ph).

$^{13}\text{C NMR}$: (125MHz, CD_3Cl) δ : 32.2 (C-3), 41.5 (C-1), 55.1 (OCH_3), 67.9 (C-6), 69.4 (C-7), 71.1 (CH_2Ph), 71.9 (C-5), 72.5 (CH_2Ph), 74.0 (CH_2Ph), 75.8 (C-4), 100.2 (C-2), 108.7 (C-2'), 109.3 (C-3'), 127.2-129.1, 135.7-138.4 (Ph), 143.3 (C-1'), 149.9 (C-4').

HRMS (FAB): calculado para $\text{C}_{33}\text{H}_{36}\text{O}_6\text{Na}$: 528.2410, encontrado: 528.2401.



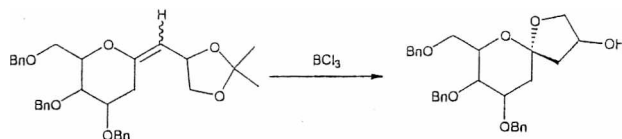
ap. 15:

$^1\text{H NMR}$: (500MHz, CD_3Cl) δ : 1.89 (t, 1H, $J=13.4$, 3-Ha), 1.97 (dd, 1H, $J=4.7$, $J=13.4$, 3-Hb), 2.87 (m, 2H, 1-H), 3.26 (s, 3H, OCH_3), 3.55 (m, 1H, 7-Ha), 3.61 (m, 1H, 7-Hb), 3.72 (m, 1H, 6-H), 3.79 (t, 1H, $J=6.3$, 4-H), 4.20 (s, 1H, 5-H), 4.51 (AB, 1H, $J=11.6$, CH_2Ph), 4.59 (AB, 1H, $J=11.6$, CH_2Ph), 4.67-4.92 (m, 3H, CH_2Ph), 4.90 (AB, 1H, $J=11.5$, CH_2Ph), 7.11-7.68 (m, 23H, 1'-H, 2'-H, 3'-H, 4'-H, Ph).

$^{13}\text{C NMR}$: (125MHz, CD_3Cl) δ : 29.8 (C-3), 40.7 (C-1), 54.1 (OCH_3), 67.6 (C-6), 68.7 (C-7), 71.1 (CH_2Ph), 71.8 (C-5), 72.8 (CH_2Ph), 74.0 (CH_2Ph), 76.1 (C-4), 100.0 (C-2), 123.5-129.7, 133.9-137.9 (C-het., Ph).

HRMS (FAB): calculado para $\text{C}_{33}\text{H}_{36}\text{O}_5\text{SNa}$: 544.2181, encontrado: 544.2177.

2.8.2 Síntesis de compuestos espiro por adición intra-molecular utilizando

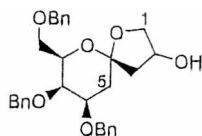
 BCl_3 

En un balón de 25 ml se preparó una solución de 0,5 mmol de un *exo*-glicol y 5 ml de diclorometano. Se agitó magnéticamente hasta disolución total y se colocó el balón en un baño de agua y hielo a 0 °C. Luego de cinco minutos se agregaron 5 uL de una solución 1 M de BCl_3 en diclorometano y se dejó el balón destapado, manteniendo la temperatura del baño a 0 °C durante treinta minutos. Se controló mediante cromatografía en capa delgada la desaparición del reactivo. Se agregó 5 ml de una solución saturada de bicarbonato de sodio manteniendo la agitación magnética durante quince minutos. Luego se separó la fase orgánica lavándose dos veces con 10 ml de solución saturada de cloruro de sodio, secó sobre sulfato de sodio anhidro, filtró y el solvente se eliminó en evaporador rotativo. El aceite obtenido se purificó mediante una columna de silicagel y eluyendo con hexano/acetato de etilo 8:2 que contiene 0,1% de trietil amina para obtener un jarabe incoloro cromatográficamente puro.

Tabla 5. Rendimiento obtenido para la adición intramolecular.

Compuesto	Exo-glicol	Rendimiento (%)
ap. 16	14	65

Datos analíticos



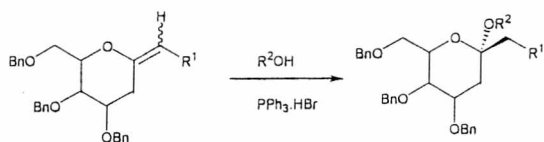
ap. 16:

$^1\text{H NMR}$: (500MHz, CD_3Cl) δ : 1.87 (m, 1H, 3-Ha), 1.96 (t, 1H, $J=13.4$, 5-Ha), 2.2 (m, 1H, 3-Hb), 2.33 (dd, 1H, $J=4.7$, $J=13.4$, 5-Hb), 3.45 (m, 1H, 9-Ha), 3.64 (m, 1H, 9-Hb), 3.70 (m, 2H, 2-H, 8-H), 3.81 (t, 1H, $J=6.3$, 6-H), 4.13 (m, 3H, 1-H, 7-H), 4.35 (bs, 1H, OH), 4.47 (AB, 1H, $J=11.6$, CH_2Ph), 4.57 (AB, 1H, $J=11.6$, CH_2Ph), 4.66-4.89 (m, 3H, CH_2Ph), 5.02 (AB, 1H, $J=11.5$, CH_2Ph), 7.22-7.44 (m, 20H, Ph).

$^{13}\text{C NMR}$: (125MHz, CD_3Cl) δ : 32.2 (C-5), 45.8 (C-3), 68.0 (C-8), 69.8 (C-9), 70.3 (C-1), 71.0 (CH_2Ph), 72.2 (C-7), 72.9 (CH_2Ph), 73.5 (C-2), 74.1 (CH_2Ph), 76.8 (C-6), 107.7 (C-4), 126.5-129.1, 136.8-139.1 (Ph).

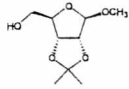
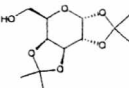
HRMS (FAB): calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{O}_6\text{Na}$: 490.2253, encontrado: 490.2252.

2.8.3 Adición de nucleófilos utilizando TPHB



En un balón 25 ml y dos bocas se preparó una solución de 0,5 mmol de un *exo*-glicol en 5 ml de diclorometano anhidro.¹³⁹ Se agitó magnéticamente hasta disolución total y se agregaron 1,5 mmol del nucleófilo anhidro y 1 mmol de trifetilfosfina bromuro de hidrógeno. Se controló mediante cromatografía en capa delgada la desaparición del reactivo. Luego la mezcla de reacción se lavó con 10 ml de una solución saturada de bicarbonato de sodio y 10 ml de agua, la fase orgánica se secó con sulfato de sodio y el solvente fue eliminado en evaporador rotativo. El producto crudo obtenido se purificó mediante una columna de silicagel eluyendo con hexano/acetato de etilo 8:2 que contiene 0,1% de trietil amina para obtener un jarabe incoloro cromatográficamente puro.

Tabla 6. Rendimientos obtenidos para la adición nucleofílica empleando TPHB

Compuesto	Exo-glicol	Nucleofilo	Rendimiento (%)
<i>ap. 17</i>	<i>ap. 2</i>	MeOH	61
<i>ap. 18</i>	<i>ap. 4</i>	MeOH	58
<i>ap. 19</i>	<i>ap. 4</i>		45
<i>ap. 20</i>	<i>ap. 4</i>		42
<i>ap. 21</i>	<i>ap. 6</i>	MeOH	65
<i>ap. 22</i>	<i>ap. 7</i>	MeOH	61

2.9 Reacciones de cohalogenación

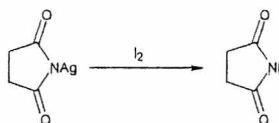
2.9.1 Reacciones de cohalogenación utilizando *N*-iodosuccinimida

2.9.1.1 Síntesis de *N*-platasuccinimida¹⁴⁰



En un balón de 100 ml se preparó una solución de 12,45 g de nitrato de plata en 35 ml de agua a temperatura ambiente. Se agregó rápidamente una solución de 3,2 g de hidróxido de sodio en 15 ml de agua. Se filtró el óxido de plata formado y se lavó dos veces con 10 ml de agua. En un balón de 500 ml se calentó a reflujo una solución de 6,65 g de succinimida y 200 ml de agua. El balón se recubrió con papel de aluminio para protegerlo de la luz y se agregó de una vez el óxido de plata húmedo. Luego de cuarenta y cinco minutos se filtró la mezcla de reacción en un embudo de Büchner y Kitasato caliente y al resguardo de la luz. El filtrado se dejó toda la noche a temperatura ambiente para lograr la cristalización de *N*-platasuccinimida. El sólido cristalino fue filtrado en vacío y secado en vacío a temperatura ambiente obteniéndose 5,45 g de *N*-platasuccinimida. Rendimiento 40 %.

2.9.1.2 Síntesis de *N*-iodosuccinimida¹⁴⁰



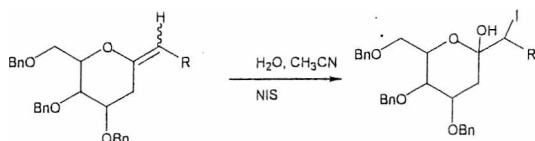
Se preparó una solución de 4 g de yodo en 18 ml de dioxano seco¹⁴¹ y se colocó en un balón de 50 ml protegido de la luz con papel de aluminio. Se agitó magnéticamente con vigor durante una hora. Se colocó el balón en un baño de agua a 50 °C durante cinco minutos y luego se filtró en un equipo de Büchner protegido de la luz lavándose el

¹⁴⁰ *Organic Syntheses*, Coll. Vol. 5, p.663; Vol. 42, p.73.

¹⁴¹ Secado con sodio a reflujo y luego destilado.

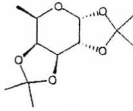
sólido con 5 ml de dioxano seco y caliente. Se agregaron 40 ml de tetracloruro de carbono y la solución se colocó en el freezer a $-17\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante toda la noche. La *N*-iodosuccinimida cristalizó y se filtró protegiéndola de la luz. El sólido cristalino fue secado en vacío a $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ protegiéndolo de la luz obteniéndose 2,86 g de *N*-iodosuccinimida. Se determinó su punto de fusión $193\text{-}194\text{ }^{\circ}\text{C}$. Rendimiento 81 %.

2.9.1.3 Cohalogenación con *N*-iodosuccinimida y agua

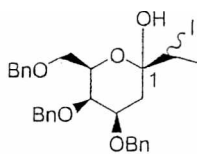


En un balón de 25 ml se preparó una solución de 0,5 mmol del *exo*-glicol en 5 ml de acetonitrilo agregando 10 eq de agua. El balón se colocó en un baño de agua y hielo, usando papel de aluminio para protegerlo de la luz y se agregaron 1,5 mmol de *N*-iodosuccinimida agitando magnéticamente. Se retiró el balón del baño y luego de quince minutos el solvente fue eliminado en evaporador rotativo. El aceite obtenido fue disuelto en 20 ml de acetato de etilo y lavado con una solución de tiosulfato de sodio hasta la desaparición del color rojo intenso. Luego de lavar el extracto orgánico con 20 ml de agua se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y el solvente se eliminó en evaporador rotativo a temperatura ambiente. El aceite obtenido se purificó por cromatografía en columna de silicagel y el producto eluyó con hexano/acetato de etilo 8:2 que contiene 0,1% de trietil amina obteniéndose una mezcla de diasterómeros.

Tabla 7. Rendimientos obtenidos para la cohalogenación utilizando NIS

Compuesto	<i>Exo</i> -glicol (R)	Rendimiento (%)
<i>ap.</i> 23	Metil-	75
<i>ap.</i> 24	p-clorofenil-	81
<i>ap.</i> 25		77

Datos analíticos



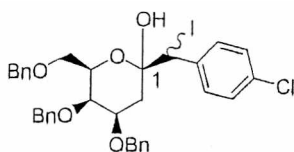
ap. 23:

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ : 1.15-1.22 (m, 3H, CH_3), 1.83-1.95 (m, 2H, 2-H), 2.76 (bs, 1H, OH), 3.58-4.98 (m, 11-H, $3\times\text{CH}_2\text{PH}$, $3\times\text{CHO}$, CH_2OBn), 5.02 (s, 1H, CHPhCl), 5.05 (s, 1H, CHPhCl), 7.22-7.44 (m, 15H, Ph).

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ : 15.1 (CH_3), 20.8 (CHPhCl)(21.8), 33.5 (C-2)(34.7), 69.1 (C-6)(69.3), 70.5 (CH_2Ph), 72.3 (C-4), 72.5 (C-5)(72.8), 73.6 (CH_2Ph), 73.8 (CH_2Ph), 75.8 (C-3)(76.0), 95.6 (C-1)(95.9), 127.1- 128.2 , 130.8-133.6, 138.1- 138.9 (Ph).

HRMS (FAB): calculado para: $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{ClIO}_5$:

601.1271, encontrado: 601.1270

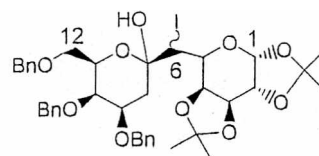


ap. 24:

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ : 1.88-2.09 (m, 2H, 2-H), 2.86 (bs, 1H, OH), 3.60-5.01 (m, 11-H, $3\times\text{CH}_2\text{PH}$, $3\times\text{CHO}$, CH_2OBn), 5.25(s, 1H, CHPhCl), 5.28 (s, 1H, CHPhCl) 7.12-7.54 (m, 19H, Ph).

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ : 29.9 (CHPhCl)(30.9), 33.8 (C-2)(34.8), 69.2 (C-6)(69.3), 70.6 (CH_2Ph), 72.3 (C-4), 72.5 (C-5)(72.8), 73.6 (CH_2Ph), 73.9 (CH_2Ph), 75.9 (C-3)(76.0), 96.6 (C-1)(96.7), 127.3- 128.7 , 130.8-133.6, 138.1- 138.9 (Ph).

HRMS (FAB): calculado para: $\text{C}_{34}\text{H}_{34}\text{ClIO}_5\text{Na}$:
707.1037, encontrado: 707.1030



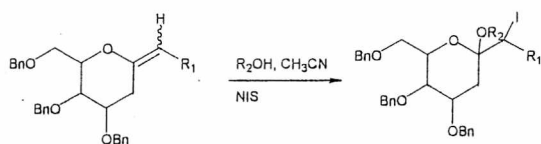
ap. 25:

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ : 1.20-1.60 (m, 12H, $\text{CH}_3\text{-C-O}$), 1.77-1.92 (m, 2H, 2-H), 2.76 (bs, 1H, OH), 3.30-5.01 (m, 14-H, $3\times\text{CHO-C-(CH}_3)_2$, $3\times\text{CH}_2\text{PH}$, $3\times\text{CHO}$, CH_2OBn), 5.16(s, 1H, CHPhCl), 5.20 (s, 1H, CHPhCl), 5.60 (m, 1H, 1-H), 7.20-7.34 (m, 15H, Ph).

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): 24.5 ($\text{CH}_3\text{-C-O}$), 25.1 ($\text{CH}_3\text{-C-O}$), 25.8 ($\text{CH}_3\text{-C-O}$), 25.9 ($\text{CH}_3\text{-C-O}$), 26.2 (CHPhCl)(26.9), 33.6 (C-8), 63.9 (C-5), 69.1 (C-12)(69.2), 70.0 (C-2), 70.2 (CH_2Ph), 70.8 (C-4), 71.1 (C-11), 72.9 (C-10), 73.6 (CH_2Ph), 73.9 (C-3), 74.1 (CH_2Ph), 75.8 (C-9)(76.1), 96.5 (C-1), 97.7 (C-7)(98.2), 126.9-128.9, 130.7-139.0 (Ph).

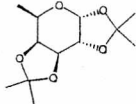
HRMS (FAB): calculado para:
 $\text{C}_{39}\text{H}_{47}\text{ClIO}_{10}\text{Na}$: 825.2112, encontrado:
825.2110

2.9.1.4 Cohalogenación con *N*-iodosuccinimida y alcoholes

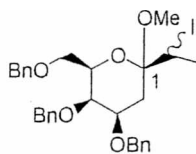


En un balón de 25 ml se preparó una solución de 0,5 mmol del *exo*-glicial en 5 ml de acetonitrilo absoluto¹⁵⁰ y 1,5 mmol del alcohol anhidro. El balón se colocó en un baño de agua y hielo a °C, se lo cubrió con papel de aluminio para protegerlo de la luz y se agregaron 1,5 mmol de *N*-iodosuccinimida agitando magnéticamente. Se retiró el balón del baño y controló mediante cromatografía en capa delgada la desaparición del reactivo. Luego el solvente fue eliminado en evaporador rotativo. El aceite obtenido fue disuelto en 20 ml de acetato de etilo y lavado con una solución de tiosulfato de sodio hasta la desaparición del color rojo intenso. Luego de lavar el extracto orgánico con 20 ml de agua se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y el solvente fue eliminado en evaporador rotativo a temperatura ambiente. El aceite obtenido se purificó cromatográficamente mediante una columna de silicagel y el producto eluyó con hexano/acetato de etilo 8:2 que contiene 0,1% de trietil amina obteniéndose una mezcla de diasterómeros.

Tabla 8. Rendimientos obtenidos para la cohalogenación utilizando NIS y metanol.

Compuesto	<i>Exo</i> -glicial (R)	Rendimiento (%)
<i>ap.</i> 26	Metil-	69
<i>ap.</i> 27	<i>p</i> -clorofenil-	75
<i>ap.</i> 28		70

Datos analíticos

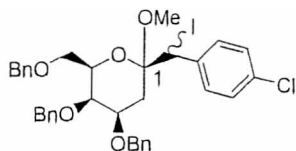


ap. 26:

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ : 1.15-1.22 (m, 3H, CH_3), 1.83-1.95 (m, 2H, 2-H), 3.26 (s, 3H, OCH_3), 3.58-4.98 (m, 11-H, $3\times\text{CH}_2\text{PH}$, $3\times\text{CHO}$, CH_2OBn), 5.02 (s, 1H, CHPhCl), 5.05 (s, 1H, CHPhCl)

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ : 15.1 (CH_3), 20.8 (CHPhCl)(21.8), 33.5 (C-2)(34.7), 55.1 (OCH_3), 69.1 (C-6)(69.3), 70.5 (CH_2Ph), 72.3 (C-4), 72.5 (C-5)(72.8), 73.6 (CH_2Ph), 73.8 (CH_2Ph), 75.8 (C-3)(76.0), 95.6 (C-1)(95.9), 127.1- 128.2 , 130.8- 133.6, 138.1- 138.9 (Ph).

HRMS (FAB): calculado para: $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{ClIO}_5\text{Na}$: 625.1427, encontrado: 625.1444

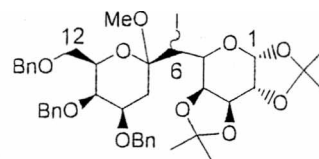


ap. 27:

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ : 1.88-2.09 (m, 2H, 2-H), 3.28 (s, 3H, OCH_3), 3.60-5.01 (m, 11-H, $3\times\text{CH}_2\text{PH}$, $3\times\text{CHO}$, CH_2OBn), 5.26(s, 1H, CHPhCl), 5.29 (s, 1H, CHPhCl)

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ : 29.9 (CHPhCl)(30.9), 33.8 (C-2)(34.8), 54.1 (OCH_3), 69.2 (C-6)(69.3), 70.6 (CH_2Ph), 72.3 (C-4), 72.5 (C-5)(72.8), 73.6 (CH_2Ph), 73.9 (CH_2Ph), 75.9 (C-3)(76.0), 96.6 (C-1)(96.7), 127.3- 128.7 , 130.8- 133.6, 138.1- 138.9 (Ph).

HRMS (FAB): calculado para: $\text{C}_{34}\text{H}_{36}\text{ClIO}_5\text{Na}$: 721.1194, encontrado: 721.1190



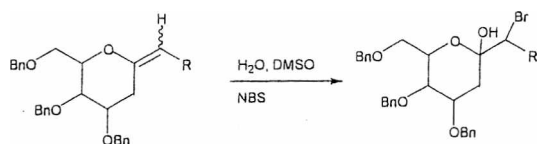
ap. 28:

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ : 1.22-1.50 (m, 12H, $\text{CH}_3\text{-C-O}$), 1.79-1.94 (m, 2H, 2-H), 3.25 (s, 3H, OCH_3), 3.50-5.11 (m, 14-H, $3\times\text{CHO-C-(CH}_3)_2$, $3\times\text{CH}_2\text{PH}$, $3\times\text{CHO}$, CH_2OBn), 5.26(s, 1H, CHPhCl), 5.29 (s, 1H, CHPhCl), 5.60 (m, 1H, 1-H)

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ : 24.5 ($\text{CH}_3\text{-C-O}$), 25.1 ($\text{CH}_3\text{-C-O}$), 25.8 ($\text{CH}_3\text{-C-O}$), 26.3 ($\text{CH}_3\text{-C-O}$), 26.9 (CHPhCl)(27.0), 33.6 (C-8), 54.8 (OCH_3), 63.9 (C-5), 69.1 (C-12)(69.2), 70.0 (C-2), 70.2 (CH_2Ph), 70.8 (C-4), 71.1 (C-11), 72.9 (C-10), 73.6 (CH_2Ph), 73.9 (C-3), 74.1 (CH_2Ph), 75.8 (C-9) (76.1), 96.5 (C-1), 97.7 (C-7)(98.2), 126.9-128.9, 130.7-139.0 (Ph).

HRMS (FAB): calculado para: $\text{C}_{39}\text{H}_{49}\text{IO}_{10}\text{Na}$: 839.2268, encontrado: 839.2271

2.9.2 Reacciones de cohalogenación utilizando N-bromosuccinimida

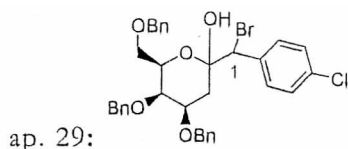


En un balón de 25 ml y dos bocas se colocaron 0,5 mmol del *exo*-glicol y 10 ml de dimetilsulfóxido bajo atmósfera de nitrógeno. El balón fue colocado en un baño de agua a 10 °C. Se agitó magnéticamente hasta disolución total y se agregaron 2 mmol de *N*-bromosuccinimida observándose la aparición de un color amarillo pálido. Luego de quince minutos se agregaron 10 ml de una solución diluida de bicarbonato de sodio observándose la desaparición del color amarillo. Se extrajo la mezcla de reacción con tres porciones de 25 ml de acetato de etilo. Los extractos orgánicos reunidos se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtró y el solvente fue eliminado en evaporador rotativo a 30 °C. El aceite obtenido se purificó cromatográficamente mediante una columna de silicagel y el producto eluyó con hexano/acetato de etilo 8:2 que contiene 0,1% de trietil amina para obtener una mezcla de diasterómeros.

Tabla 9. Rendimientos obtenidos para la cohalogenación con NBS y agua.

Compuesto	Exo-glicol	Rendimiento (%)
<i>ap.</i> 29	12	85

Datos analíticos



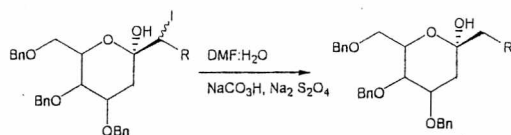
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ: 1.86-2.01 (m, 2H, 2-H), 2.96 (bs, 1H, OH), 3.50-5.01 (m, 11-H, 3xCH₂Ph, 3xCHO, CH₂OBn), 5.85(d, 1H, CHBrPhCl), 5.93(d, 1H, CHBrPhCl), 7.25-7.45 (m, 19H, Ph).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ: 33.6 (C-2)(34.5), 55.8 (C-Br) (56.0), 69.1 (C-6)(69.3), 71.5 (CH₂Ph), 72.2 (C-4), 72.9 (C-5)(73.1), 73.6 (CH₂Ph), 74.5 (CH₂Ph), 75.9 (C-3)(76.0), 96.5 (C-1)(96.7), 127.1-138.9 (Ph).

HRMS (FAB):

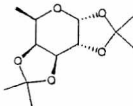
calculado para C₃₄H₃₄O₅BrClNa: 659.1176, encontrado: 659.1172.

2.9.3 Reducción de yodo glicósidos

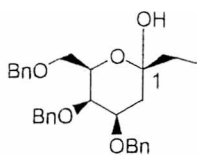


Se preparó una solución del yodo glicósido en 10 ml de DMF:H₂O 1:1 en un balón de 25 ml y se agregaron 10 meq de bicarbonato de sodio sólido y 4 meq de ditionito de sodio (Na₂S₂O₄). Se agitó magnéticamente la solución durante doce horas. Transcurrido este lapso de tiempo se diluyó con 50 ml de acetato de etilo y se lavó tres veces con 20 ml de agua cada vez y luego con 20 ml de una solución saturada de cloruro de sodio. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró el desecante. El solvente fue eliminado en evaporador rotativo. El aceite obtenido se purificó cromatográficamente mediante una columna de silicagel y eluyendo con hexano/acetato de etilo 8:2 que contiene 0,1% de trietil amina

Tabla 10. Rendimientos obtenidos para la reducción con ditionito de sodio.

Compuesto	Halohidrina (R)	Rendimiento (%)
ap. 30	Metil-	86
ap. 31	p-clorofenil-	85
ap. 32		83

Datos analíticos

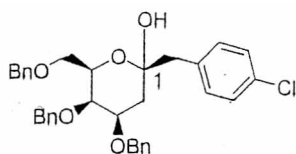


ap. 30:

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ : 1.22 (t, 3H, CH_3), 1.90 (dd, 1H, $J=4.5, J=12.5$, 2-Ha), 1.99 (m, 2H, CH_2CH_3), 2.11 (t, 1H, $J=12.2$, 2-Hb), 2.66 (bs, 1H, OH), 3.55-3.72 (m, 2H, 6-H, 5-H), 3.77 (bs, 1H, 4-H), 3.90 (m, 1H, 3-H), 4.41-4.55 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_2\text{Ph}$), 4.57 (AB, 1H, $J=11.6$, CH_2Ph), 4.88 (AB, 1H, $J=11.6$, CH_2Ph), 7.16-7.37 (m, 15H, Ph).

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ : 10.0 (CH_3), 25.5 (CH_2CH_3), 33.5 (C-2), 70.1 (C-6), 70.5 (CH_2Ph), 71.0 (C-4), 72.3 (C-5), 72.9 (CH_2Ph), 73.9 (CH_2Ph), 75.8 (C-3), 97.3 (C-1), 127.1-128.3, 130.1-133.2, 137.1-138.8 (Ph)

HRMS (FAB): calculado para: $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{O}_5\text{Na}$: 485.2304, encontrado: 485.2298.

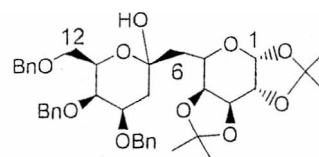


ap. 31:

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ : 1.92 (dd, 1H, $J=4.5, J=12.5$, 2-Ha), 2.06 (t, 1H, $J=12.2$, 2-Hb), 2.60 (bs, 1H, OH), 2.83 (AB, 1H, $J=13.7$, CH_2PhCl), 2.96 (AB, 1H, $J=13.7$, CH_2PhCl), 3.59-3.71 (m, 2H, 6-H, 5-H), 3.79 (bs, 1H, 4-H), 3.93 (m, 1H, 3-H), 4.44-4.53 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_2\text{Ph}$), 4.59 (AB, 1H, $J=11.7$, CH_2Ph), 4.91 (AB, 1H, $J=11.7$, CH_2Ph), 7.14-7.35 (m, 19H, Ph).

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ : 34.5 (C-2), 47.6 (CH_2PhCl), 70.4 (C-6), 70.6 (CH_2Ph), 71.1 (C-4), 72.6 (C-5), 73.6 (CH_2Ph), 73.9 (CH_2Ph), 75.8 (C-3), 97.6 (C-1), 127.3-128.7, 130.8-133.6, 138.1-138.9 (Ph)

HRMS (FAB): calculado para: $\text{C}_{34}\text{H}_{35}\text{ClO}_5\text{Na}$: 581.2071, encontrado: 581.2079



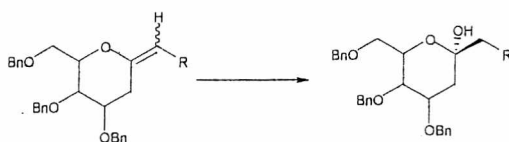
ap. 32:

$^1\text{H NMR}$: (500MHz, CD_3Cl) δ : 1.24 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C-O}$), 1.35 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C-O}$), 1.40 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C-O}$), 1.49 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C-O}$), 1.99 (dd, 2H, $J=3.7, J=15.3$, 6-H), 2.09 (m, 1H, 8-Hb), 2.17 (t, 1H, $J=12$, 8-Ha), 2.58 (bs, 1H, OH), 3.50 (m, 1H, 12-Ha), 3.65 (m, 1H, 12-Hb), 3.75 (t, 1H, $J=6.5$, 11-H), 3.90 (bs, 1H, 10-H), 3.98 (m, 1H, 9-H), 4.08 (dd, 1H, $J=2.2, J=7.9$, 3-H), 4.29 (dd, 1H, $J=2.2, J=5.1$, 2-H), 4.44-4.67 (m, 4H, 4-H, CH_2Ph), 4.79 (m, 2H, CH_2Ph), 4.85 (AB, 1H, $J=11.7$, CH_2Ph), 5.56 (d, 1H, $J=5.1$, 1-H), 7.17-7.37 (m, 15H, Ph).

$^{13}\text{C NMR}$: (125MHz, CD_3Cl) δ : 24.7 ($\text{CH}_3\text{-C-O}$), 25.0 ($\text{CH}_3\text{-C-O}$), 25.7 ($\text{CH}_3\text{-C-O}$), 26.3 ($\text{CH}_3\text{-C-O}$), 33.6 (C-8), 36.7 (C-6), 63.9 (C-5), 69.1 (C-12), 70.0 (C-2), 70.2 (CH_2Ph), 70.8 (C-4), 71.1 (C-11), 72.9 (C-10), 73.6 (CH_2Ph), 73.9 (C-3), 74.1 (CH_2Ph), 75.8 (C-9), 96.5 (C-1), 97.9 (C-7), 126.9-128.9, 130.7-139.0 (Ph).

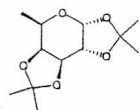
HRMS (FAB): calculado para: $\text{C}_{39}\text{H}_{48}\text{O}_{10}\text{Na}$: 653.3145, encontrado: 653.3146

2.9.4 Síntesis “one-pot” de cetosas

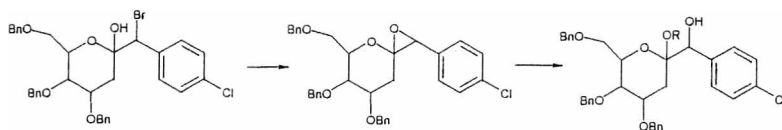


En un balón de 25 ml se preparó una solución de 0,5 mmol de un *exo*-glicial en 5 ml de acetonitrilo y 10 eq de agua. El balón se colocó en un baño de agua y hielo, se lo cubrió con papel de aluminio para protegerlo de la luz y se agregaron 1,5 mmol de *N*-iodosuccinimida agitando magnéticamente. Se retiró el balón del baño y luego de quince minutos el solvente fue eliminado en evaporador rotativo. El aceite obtenido fue disuelto en 10 ml de DMF:H₂O 1:1 y se agregaron 10 eq de bicarbonato de sodio sólido y 4 eq de ditionito de sodio (Na₂S₂O₄). Se agitó magnéticamente la solución durante doce horas. Luego se diluyó con 50 ml de acetato de etilo y se lavó tres veces con 20 ml de agua cada vez y con 20 ml de una solución saturada de cloruro de sodio. Los extractos orgánicos finalmente se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtró el desecante. El solvente fue eliminado en evaporador rotativo. El aceite obtenido se purificó mediante una columna de silicagel y el producto eluyó con hexano/acetato de etilo 8:2 conteniendo 0,1% de trietil amina.

Tabla 11. Rendimientos para la síntesis “one-pot” de cetosas.

Compuesto	<i>Exo</i> -glicial (R)	Rendimiento (%)
<i>ap.</i> 30	Metil-	85
<i>ap.</i> 31	p-clorofenil-	83
<i>ap.</i> 32		80

2.9.5 Síntesis y apertura de epóxidos



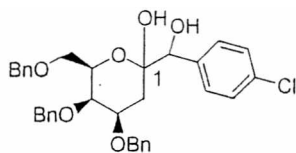
En un balón de 25 ml se preparó una solución de NaH (2 mmol)¹⁴² en THF seco (10 ml) bajo atmósfera de argón. Esta suspensión se enfrió a 5°C en un baño de agua-hielo y se mantuvo con agitación magnética. La solución de la bromohidrina ap. 29 (2 mmol) en THF anhidro, se agregó lentamente a la suspensión que contiene la base desde ampolla de compensación durante cinco minutos. Se controló el progreso de la reacción mediante cromatografía en capa delgada. Luego de cuatro horas se agregó el nucleófilo (6 mmol), se retiró el baño de agua-hielo y se dejó reaccionar durante 12 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se realizaron tres extracciones con 50 ml de CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos se secaron con Na₂SO₄, se filtró y se concentró en vacío con un evaporador rotativo. El aceite obtenido se purificó mediante una columna de silicagel y el producto eluyó con hexano/acetato de etilo que contiene 0,1% de trietil amina.

Tabla 12. Rendimientos para la síntesis y apertura de epóxidos a partir de la bromohidrina ap. 29.

Compuesto	Nucleófilo	Rendimiento (%)
ap. 33	H ₂ O	65
ap. 34	MeOH	59

¹⁴² El NaH utilizado fue titulado (60% en aceite mineral) para garantizar su composición. Se lo lavó tres veces con hexano bajo atmósfera de argón inmediatamente antes de su utilización.

Datos analíticos

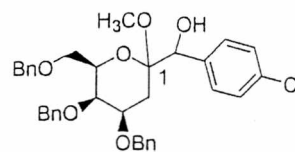


ap. 33:

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ : 1.80-1.98 (m, 2H, 2-H), 2.86 (m, 1H, $\zeta\text{OH?}$), 3.60-5.01 (m, 12-H, $\zeta\text{OH?}$, $3\times\text{CH}_2\text{Ph}$, $3\times\text{CHO}$, CH_2OBn), 5.87 (m, 1H, CHOH) 7.12-7.54 (m, 19H, Ph).

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ : (C-2)(34.8), 69.2 (C-6)(69.3), 70.6 (CH_2Ph), 72.3 (C-4), 72.5 (C-5)(72.8), 73.6 (CH_2Ph), 73.9 (CH_2Ph), 75.9 (C-3)(76.0), 89.7 (CHOHPhCl)(90.0), 96.6 (C-1)(96.7), 127.3- 128.7, 130.8- 133.6, 138.1-138.9 (Ph).

HRMS (FAB): calculado para: $\text{C}_{34}\text{H}_{35}\text{ClO}_6\text{Na}$: 597.2020, encontrado: 597.2020



ap. 34:

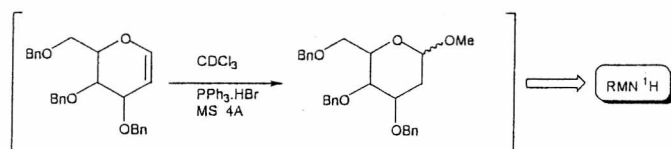
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ : 1.88-2.09 (m, 2H, 2-H), 3.28 (s, 3H, OCH_3), 3.60-5.01 (m, 12-H, OH, $3\times\text{CH}_2\text{Ph}$, $3\times\text{CHO}$, CH_2OBn), 5.91 (m, 1H, CHOH), 7.22-7.65 (m, 19H, Ph).

$^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ : 33.4 (C-2)(34.0), 54.0 (OCH_3), 69.1 (C-6)(69.3), 70.5 (CH_2Ph), 72.1 (C-4), 72.7 (C-5)(72.9), 73.6 (CH_2Ph), 74.1 (CH_2Ph), 75. (C-3)(76.0), 88.4 (CHOHPhCl)(88.8), 97.0 (C-1)(97.3), 126.2-137.9 (Ph).

HRMS (FAB): calculado para: : 601.2177, encontrado: 601.2174.

2.10 Análisis cinético mediante RMN

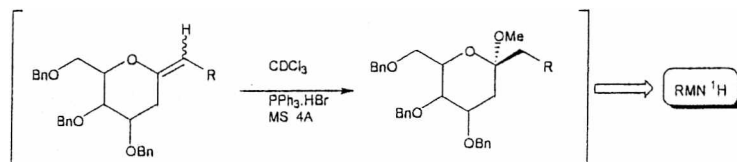
2.10.1 Seguimiento de la adición de metanol mediante RMN



Se preparó una solución de 20 mg del *endo*-glicol en 0,6 ml de deuterocloroformo en un tubo de muestra para medidas de RMN de 5 mm de diámetro. Se agregó una esfera de MS 4A que quedó en el fondo del tubo por debajo de la línea de análisis. Se introdujo la muestra en el equipo de RMN Varian 200 Mercury Plus, se ajustó la temperatura deseada mediante una corriente de aire seco o nitrógeno y se realizaron las medidas correspondientes. Luego se agregó con jeringa 10 uL de una solución de 10 mg de $\text{PPh}_3 \cdot \text{HBr}$ en 1 ml de deuterocloroformo, se introdujo nuevamente el tubo en el equipo y se realizó un arreglo de entre 10 y 20 espectros de ^1H a intervalos de tiempo predeterminados. Los espectros de ^1H fueron realizados con 16 transientes. Cada una de las reacciones fue llevada a cabo por duplicado.

Una vez finalizada la reacción se comprobó la estructura del producto mediante ^1H , ^{13}C , gHSQC y gCOSY.

2.10.2 Seguimiento cinético de la adición de metanol a *exo*-glicales catalizada por $\text{PPh}_3 \cdot \text{HBr}$ mediante RMN de ^1H



Se preparó una solución de 20 mg del *exo*-glicol y la cantidad deseada de metanol en 0,6 ml de deuterocloroformo en un tubo de muestra para medidas de RMN de 5 mm de diámetro. Se agregó una esfera de MS 4A que quedó en el fondo del tubo por debajo de la línea de análisis. Se introdujo la muestra en el equipo de RMN Varian 200 Mercury Plus, se ajustó a la temperatura deseada mediante una corriente de aire seco o nitrógeno

y se realizaron las medidas correspondientes. Luego se agregó con jeringa 10 μL de una solución de 10 mg de $\text{PPh}_3\cdot\text{HBr}$ en 1 ml deuterocloroformo, se introdujo nuevamente el tubo en el equipo y se realizó un arreglo de entre 20 espectros de ^1H a intervalos de tiempo predeterminados. Los espectros de ^1H fueron realizados con 16 transientes. Cada una de las reacciones fue llevada a cabo por duplicado.

Una vez finalizada la reacción se comprobó la estructura del producto mediante ^1H , ^{13}C , gHSQC y gCOSY.

3 Discusión de los resultados

Aquí se realiza un análisis de los resultados experimentales obtenidos. Se comparan con resultados previos, se informan las dificultades encontradas, las alternativas planteadas para optimizar los resultados y se describe la metodología empleada para llegar a las conclusiones. Como se comentó en la introducción, la búsqueda bibliográfica realizada, fue de vital importancia para tener toda la información requerida para arribar a conclusiones debidamente fundamentadas.

3.1 Síntesis de 3, 4, 6-tri-*O*-acetil-D-galactal/glucal

3.1.1 General

Para sintetizar el 3, 4, 6-tri-*O*-acetil-D-galactal o glucal se siguieron las metodologías descritas en la sección experimental. Se ensayaron dos vías de síntesis diferentes para lograr el objetivo propuesto. La principal diferencia radica en la cantidad de pasos de reacción involucrados. En una se realiza toda la síntesis, desde la glucosa o galactos hasta el producto final en una secuencia de reacciones continuas. En la segunda opción se aísla y purifica como intermediario el bromuro de 2, 3, 4, 6- tetra-*O*-acetil- α -D-glucopiranosido.

La primera de las opciones mencionada presenta algunos inconvenientes experimentales que a continuación se detallan. Luego de la primera parte, en donde se prepara el bromuro de 2, 3, 4, 6- tetra-*O*-acetil- α -D-glucopiranosido, se realiza la reacción de eliminación para generar el doble enlace *endo* cíclico donde la agitación debe ser enérgica, utilizándose agitación mecánica. El aislamiento comprende el filtrado de los sólidos (principalmente Zn). Debido a la naturaleza de la mezcla de reacción, el filtrado de la misma resultó muy lento. Se utilizó una bomba de vacío a 10 mbar. A pesar de esta innovación el filtrado no concluyó antes de las dos horas. Es importante mencionar que esta reacción, luego de optimizar los tiempos de operación, se logró completar la obtención del glicial en 12 horas de trabajo.

La segunda de las opciones planteadas para la síntesis de glicial permitió obtener el producto deseado en dos días de trabajo. Esta técnica no requiere una agitación mecánica, con un agitador magnético adecuado se logró alcanzar los objetivos. La etapa de filtrado, que anteriormente llevó horas de trabajo, en este caso se realizó en minutos y el vacío se hizo con una trompa de agua. Esta opción, a pesar de ser más larga, resultó en un trabajo mas “limpio” que la descrita antes, debido al aislamiento y purificación del bromuro de 2, 3, 4, 6- tetra-*O*-acetil- α -D-glucopiranosido que fue identificado mediante espectroscopía de resonancia magnética nuclear (RMN).

3.1.2 Análisis estructural del bromuro de tetra acetil-glucopiranosido

Se realizaron una serie de experimentos para determinar la estructura del azúcar preparado y la configuración del carbono anomérico. Para cumplir con el objetivo propuesto se realizaron los espectros ^1H , ^{13}C , gCOSY ^1H - ^1H , gHSQC y NOESY.

A partir del análisis de los mismos se puede afirmar que se preparó, como era de esperar, el anómero α del bromuro de 2, 3, 4, 6- tetra-*O*-acetil- D -glucopiranosido.

3.1.2.1 Análisis de los espectros de RMN

En primer lugar se identificaron todas las señales de ^1H del compuesto mediante el estudio de los espectros de ^1H , gCOSY y gHSQC. En el espectro de ^1H (Figura 40) se observa claramente la señal correspondiente al protón anomérico. La misma se sitúa a 6,58 ppm. Este valor coincide con el esperado.

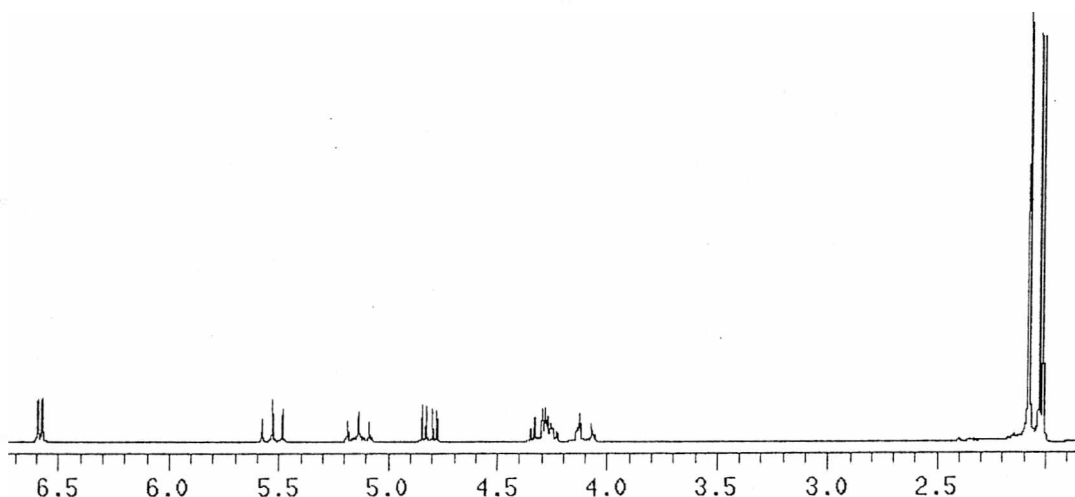


Figura 40. Espectro de ^1H del bromuro de 2, 3, 4, 6- tetra-*O*-acetil- D -glucopiranosido

A partir de las correlaciones ^1H - ^1H y del análisis de las integraciones correspondientes a las señales del espectro de ^1H (Figura 41) se logró asignar correctamente la totalidad de los protones.

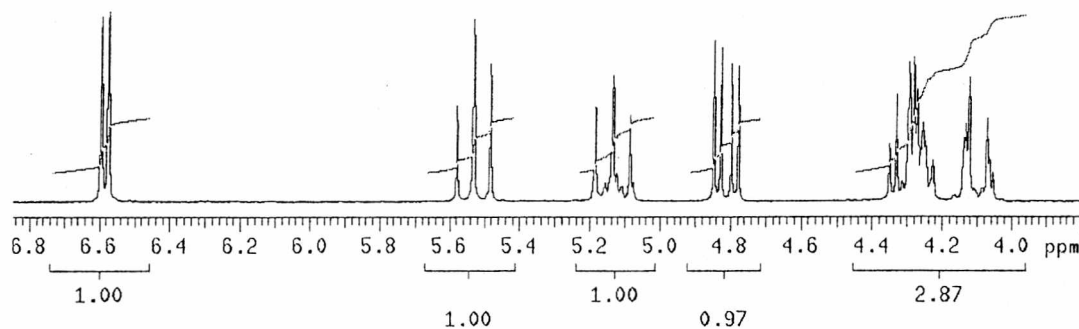


Figura 41. Integración del espectro ^1H del haluro de triacetil glicósido.

Es importante mencionar que esta asignación se corroboró finalmente a través del espectro gHSQC (Figura 42) y de los datos obtenidos en la literatura.

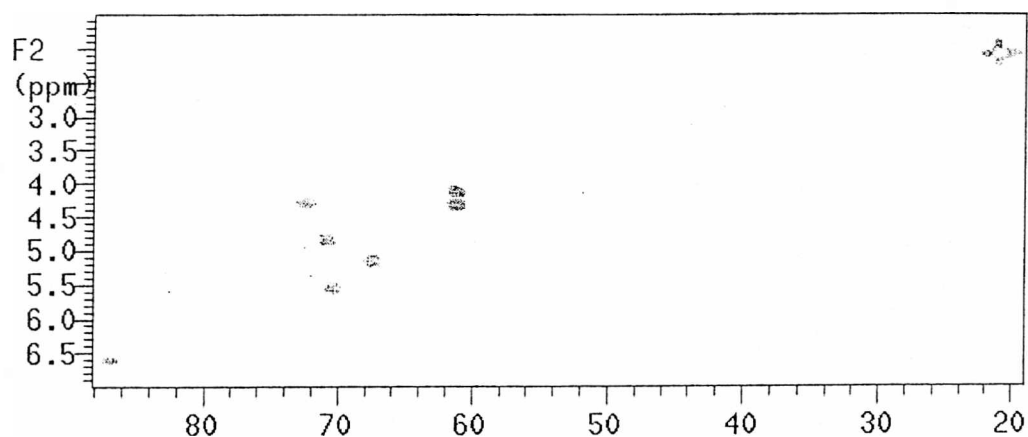


Figura 42. Espectro gHSQC del haluro de triacetil glicósido.

Luego se realizó la asignación de las señales de ^{13}C con la inestimable ayuda del espectro gHSQC y el de ^{13}C . (Figura 43) En el mismo se aprecia claramente la señal del carbono anomérico que aparece a 86,7 ppm.

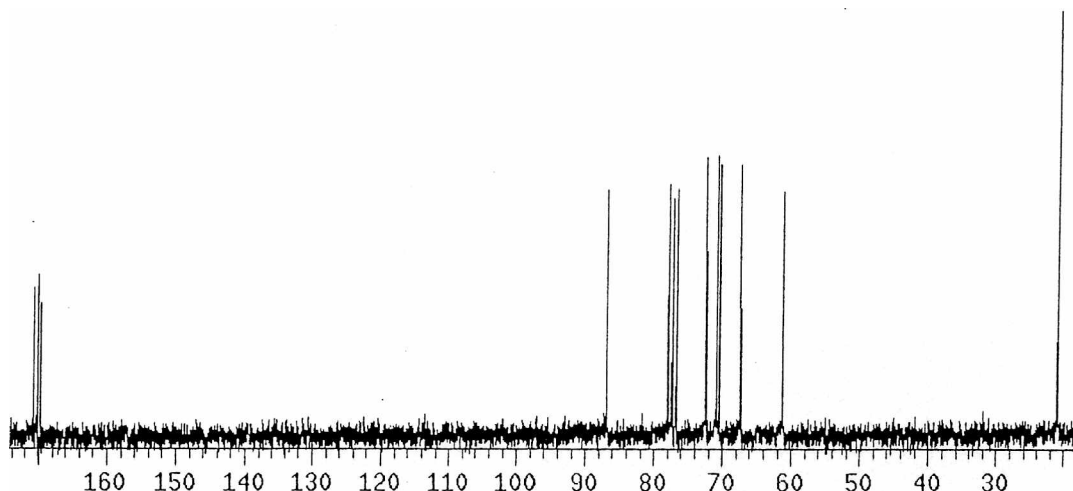


Figura 43. Espectro ^{13}C del haluro de triacetil glicósido.

3.1.2.2 Análisis configuracional a través de las 'J'

Luego confirmar la asignación total de los carbonos e hidrógenos de la molécula sintetizada se procedió a estudiar la configuración anomérica de la misma. El compuesto que se espera obtener es el anómero α .¹⁴³ Ambas configuraciones (α , β) pueden adoptar dos conformaciones posibles. (Figura 44)

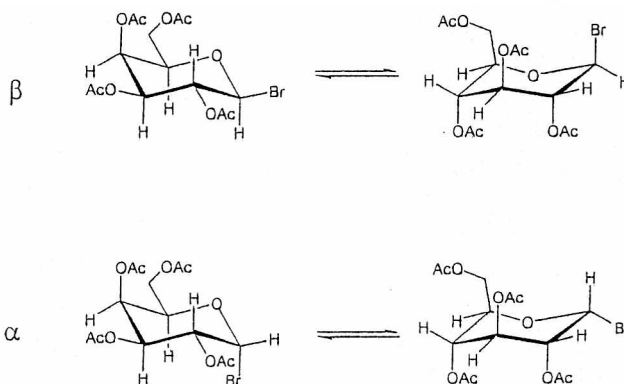


Figura 44. Conformaciones y configuraciones posibles del haluro de triacetil glicósido.

El primer dato importante de analizar es el acoplamiento entre los hidrógenos anomérico (1) y su vecino. Como se muestra en la Figura 45 el valor de la constante de acoplamiento (J) entre los hidrógenos mencionados es de 4,1 hercios.

¹⁴³ Para una mayor comprensión del tema ver la sección 3.7.1.1

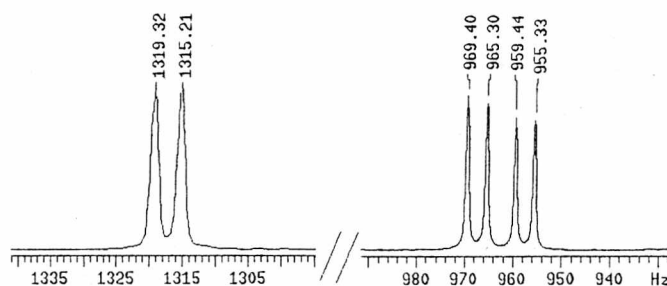


Figura 45. Señales de ^1H correspondientes a los hidrógenos 1 y 2.

Los acoplamientos entre protones que se encuentran a una distancia de tres enlaces proveen información importante acerca de la esteoquímica del compuesto estudiado. En 1961 Karplus dedujo una relación matemática entre 3J (HCCH) y el ángulo dihedral H-C-C-H (ϕ).¹⁴⁴ (Figura 46)

$$^3J = \begin{cases} A \cos^2\phi + C & \phi = 0 - 90^\circ \\ A' \cos^2\phi + C' & \phi = 90 - 180^\circ \end{cases}$$

Figura 46. Ecuación de Karplus

Esta ecuación ofrece una herramienta cualitativa muy sencilla de aplicar. El gráfico que se muestra en la Figura 47 permite relacionar los valores de constante de acoplamiento con el ángulo ϕ .

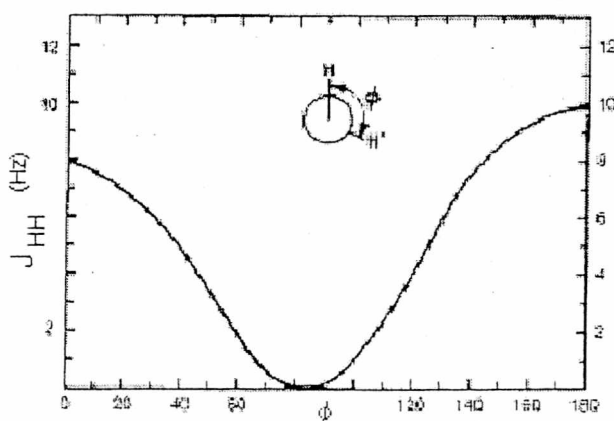


Figura 47. Gráfico de constantes de acoplamiento vs ángulo dihedral (ϕ).

La relación de coseno cuadrado resulta del fuerte acoplamiento cuando los orbitales están paralelos y pueden coincidir con las geometrías synperiplanar ($\phi=0^\circ-30^\circ$) y

¹⁴⁴ Karplus, M. *J. Am. Chem. Soc.* 1963, 85, 2870

antiperiplanar ($\phi=150^\circ-180^\circ$) y de un acoplamiento más débil cuando los orbitales se encuentran ortogonales ($\phi=60^\circ-120^\circ$).

Las constantes aditivas C y C' usualmente se desprecian, ya que sus valores son menores a 0,3 Hz. Cuando las constantes A y A' se pueden evaluar, la cuantificación es posible. Las constantes A y A' son diferentes esto significa que los valores de J son distintos para los máximos *syn* y *anti*. Lamentablemente estas constantes son muy diferentes cuando se cambia de sistema. Adoptan valores de entre 8 a 14 Hz (incluso más grandes para alquenos). Debido a esta gran variación, no es posible transferir resultados cuantitativos de una estructura a otra.

La ecuación de Karplus provee información valiosa en el caso de ciclos de seis miembros. Como se muestra en la Figura 48 para el ciclohexano el valor de J_{aa} es más grande debido a que ϕ_{aa} es cercano a 180° ; en cambio J_{ee} (suele tener valores entre 0 y 5 Hz) y J_{ae} (entre 1 y 6 Hz) suelen ser pequeños debido a que los ángulos ϕ_{ee} y ϕ_{ae} son cercanos a 60° .

Cuando existen dos conformaciones intercambiables se pueden promediar los valores de J_{aa} y J_{ee} para obtener un valor medio J_{trans} que se encuentra entre los 4-9 Hz. De forma análoga la constante J_{ae} se promedia con J_{ea} para dar una J_{cis} . Esta constante de acoplamiento promedio tiene un valor que se encuentra entre 1-6 Hz.

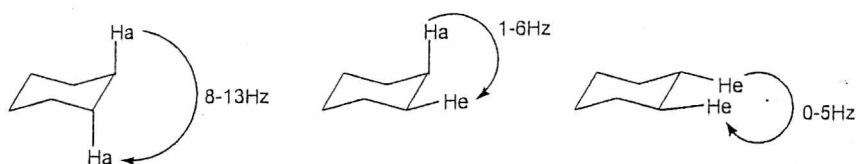


Figura 48. Constantes de acoplamiento para protones vecinos en el ciclohexano

Resultados similares se obtienen en el caso de la piranosas. Varios grupos de investigación trabajaron en el tema. Ya que la determinación de la configuración del centro anomérico es de suma importancia en la química de los hidratos de carbono.

Para el bromuro de 2, 3, 4, 6- tetra-O-acetil-D-glucopiranosido los valores de la constante de acoplamiento (Figura 45) nos muestran que se trataría del anómero α , es decir que, los acoplamientos entre los protones son predominantemente axial-ecuatorial. Sin embargo el valor de $J_{1,2}$ (4,1Hz) también podría corresponder a una estructura que contiene las dos conformaciones *trans* en equilibrio, la axial-axial y la ecuatorial-ecuatorial. (Figura 44)

3.1.2.3 Efecto nuclear Overhauser (nOe)

Para poder concluir sin dudas que el compuesto obtenido es el anómero α , se investigó la cercanía entre los hidrógenos utilizando un experimento basado en el efecto nuclear Overhauser (nOe).

Las relajaciones dipolo-dipolo ocurren cuando dos núcleos se encuentran cercanos y se están moviendo con una apropiada velocidad relativa. Cuando uno de estos núcleos se irradia con un campo B_2 se altera la población de la distribución de Boltzmann del otro núcleo, por lo tanto se perturba la intensidad de su resonancia. Esto ocurre a pesar de no existir acoplamiento J . El fenómeno originalmente fue descubierto por Overhauser, pero entre núcleos y pares de electrones.¹⁴⁵ Su implementación práctica fue desarrollada por Carver y Slichter midiendo el aumento de las señales de RMN en litio metálico mientras se saturaban los espines de los electrones.¹⁴⁶ Un efecto similar fue descrito por Solomon cuando observó la interacción entre dos núcleos durante el estudio de doble resonancia en fluoruro de hidrógeno líquido.¹⁴⁷

El actualmente denominado *efecto nuclear Overhauser* (cuando los dos espines son nucleares) fue observado por primera vez por Anet y Bourn¹⁴⁸ y es el que más interesa a los químicos orgánicos. Es de gran utilidad pues el mecanismo de relajación dipolo-dipolo depende de la distancia entre los dos espines. (Figura 49)

$$R_1(DD) = 1/T_1(DD) = n \cdot \gamma_C^2 \cdot \gamma_H^2 \cdot \hbar^2 \cdot r_{CH}^{-6} \cdot \tau_c$$

Figura 49

Se estudiaron tres moléculas, las mismas se muestran en la Figura 50. Entre ellas se encuentra la molécula orgánica que contiene los dos hidrógenos más cercanos entre sí que se hayan estudiado, el "half cage acetate", numerado como 3. Las otras dos son el ácido β,β -dimetil acrílico (2) y la N,N -dimetilformamida.

¹⁴⁵ (a) Overhauser, A.W. *Phys. Rev.* 1953, 91, 476 (b) Overhauser, A.W. *Phys. Rev.* 1953, 92, 411.

¹⁴⁶ (a) Carver, T.R.; Slichter, C.P. *Phys. Rev.* 1953, 92, 212 (b) Carver, T.R.; Slichter, C.P. *Phys. Rev.* 1956, 102, 975.

¹⁴⁷ Solomon, I. *Phys. Rev.* 1955, 99, 559.

¹⁴⁸ Anet, F. A. L.; Bourn, A. J. R. *J. Am. Chem. Soc.* 1965, 87, 5250.

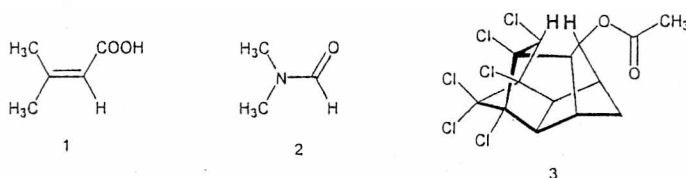


Figura 50. Tres ejemplos en donde se estudió el efecto nOe

Esta técnica encontró rápidamente varias aplicaciones en el estudio estructural de productos naturales, por ejemplo en derivados del taxano, trabajo realizado por Nakanishi y colaboradores.¹⁴⁹

En 1972 Bothner-By y su grupo de investigación estudiaron el efecto nuclear Overhauser negativo encontrado en la interacción de pequeñas moléculas con proteínas. A partir del trabajo de Ernst¹⁵⁰ en experimentos NOESY en dos dimensiones comienza una nueva y promisoriosa etapa en el estudio de las estructuras orgánicas, en especial de macromoléculas.

Actualmente existen una enorme diversidad de aplicaciones del efecto nuclear Overhauser para la determinación estructural de compuestos orgánicos sencillos y macromoléculas.¹⁵¹

El efecto nOe se ha utilizado para determinar de manera inequívoca la configuración del carbono anomérico en azúcares.¹⁵² Se utilizó una secuencia de pulso estándar *Varian NOEDIFF* para determinar el espectro nOe diferencial en una dimensión.

Para terminar de confirmar la configuración del hidrógeno anomérico del bromuro de 2, 3, 4, 6- tetra-*O*-acetil-D-glucopiranosido se irradió la señal correspondiente al protón 1 y se analizó el espectro. El mismo se muestra en la Figura 51.

¹⁴⁹ (a) Woods, M. C.; Miura, I.; Nakadaira, Y.; Terahara, A.; Maruyama, M.; Nakanishi, K. *Tetrahedron Letters* 1967, 321 (b) Woods, M. C.; Chiang, H.-C.; Nakadaira, Y.; Nakanishi, K. *J. Am. Chem. Soc.* 1968, 90, 522

¹⁵⁰ (a) Macura, S.; Ernst, R. R.; *Mol. Phys.* 1980, 41, 95. (b) Kumar, A.; Ernst, R. R.; Wuthrich, K. *Bioc Biophys Res. Comm.* 1980, 95, 1.

¹⁵¹ Para ver varios ejemplos se pueden consultar las siguientes publicaciones: (a) Noggle, J. H.; Schirmer, R. E. "The Nuclear Overhauser Effect." Academic Press, New York, 1971. (b) Neuhas, D.; Williamson, M. P. "The Nuclear Overhauser Effect in Structural and Conformational Analysis." VCH Publishers, New York, 1989.

¹⁵² Brakta, M.; Farr, R. N.; Chaguir, B.; Massiot, G.; Lavaud, C.; Anderson, W. R.; Sinou, D.; Daves, G. D. *J. Org. Chem.* 1993, 58, 2992.

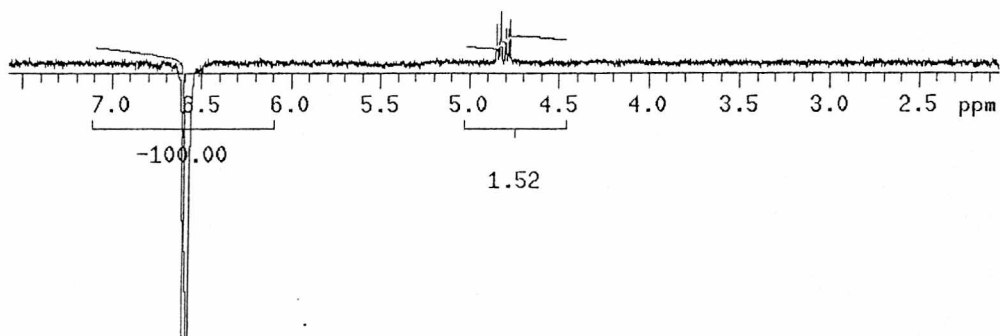


Figura 51. Espectro *nOe* en una dimensión del haluro de glicósido

La señal que se encuentra a 6,6 ppm, correspondiente al protón anomérico, es la irradiada y únicamente afecta al doble doblete que aparece a 4,7 ppm. Esta última señal corresponde al hidrógeno 2, vecino al anomérico.

Estos resultados demuestran que la configuración es α , y no β ya que si fuese esta última al irradiar el protón 1 tendría que verse el efecto sobre las señales que corresponden a los hidrógenos 2 y 5. (Figura 52)

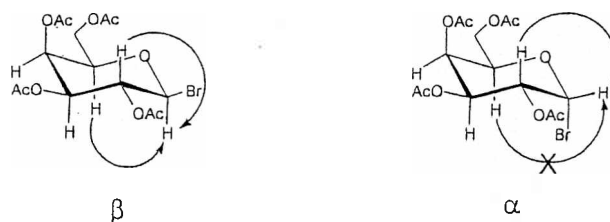


Figura 52. Posibles efectos *nOe* en las configuraciones α y β

3.1.3 Algunas modificaciones realizadas a la técnica original

Es importante mencionar que se realizaron pequeñas modificaciones a las técnicas que figuran en las referencias de la sección experimental. Entre ellas la etapa de eliminación. Esta reacción está basada en la eliminación de Boord.¹⁵³ La eliminación de un grupo OR y un halógeno de un β-halo éter se puede llevar a cabo con zinc, magnesio, sodio y otros reactivos. (Figura 53)

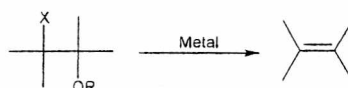


Figura 53. Eliminación de Boord

En general los rendimientos son altos y se presentan muchas variantes para poder sintetizar olefinas. La reacción se puede llevar a cabo con los grupos OCOR, OTs, NR₂, y SR en lugar del éter. Tanto los β-halo éteres y ésteres reaccionan con zinc mediante una eliminación no estereo específica. Esta evidencia demostraría un mecanismo E1cB en lugar de E2 debido a la pobre habilidad como grupo saliente del OR o OCOR.¹⁵⁴ Como activantes del zinc metálico en polvo se pueden utilizar soluciones acuosas de sales de Pt o Cu.

Debido a los costos y disponibilidad de reactivos, en lugar de utilizar una solución acuosa de cloruro de platínico al 3% se agregó una solución acuosa de sulfato cúprico pentahidratado (27%). Los resultados obtenidos fueron satisfactorios.

Independientemente de la metodología utilizada para sintetizar el triacetil glicol la última etapa, luego del aislamiento es la purificación. En la literatura se describe, para el galactal, una técnica de cristalización del jarabe resultante a partir benceno, éter y hexano. Luego se realizó una recristalización a partir éter etílico para dar el compuesto esperado.

El galactal puede ser purificado mediante una destilación, el mismo comienza a destilar cuando el baño calefactor alcanza una temperatura de 120-140 °C a una presión de 0,1 torr en un equipo de destilación kugelrohr.

¹⁵³ a) Swallen, L. C.; Boord, C. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1930**, *52*, 651; b) Swallen, L. C.; Boord, C. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1931**, *53*, 1505 c) Swallen, L. C.; Boord, C. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1933**, *55*, 3293.

¹⁵⁴ House, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 182.

Los rendimientos de la destilación son moderados. Se realizaron reacciones utilizando el triacetil galactal sin destilar como reactivo de partida no encontrándose diferencias sustanciales, ni problemas en purificaciones posteriores de productos. Esto motiva que se optará por utilizarlo sin purificar.

El producto obtenido es estable y no se detecta deterioro del mismo durante meses, cuando se lo almacena bajo atmósfera inerte y a $-17\text{ }^{\circ}\text{C}$.

3.2 Síntesis de 3, 4, 6-tri-*O*- bencil-D-galactal/glucal

Los éteres bencílicos se utilizan comúnmente para la protección de los grupos hidroxílicos de los azúcares. Estos grupos protectores poseen la cualidad de ser estables respecto a ácidos y bases. Es importante mencionar que son removidos fácilmente mediante hidrogenación catalítica en condiciones suaves.¹⁵⁵

La síntesis de estos derivados se puede realizar mediante distintas variantes de la clásica reacción de Williamson.¹⁵⁶ Estos procedimientos usualmente utilizan costosos solventes anhidros e involucran generalmente procedimientos complejos de aislamiento. Debido a estas dificultades se optó por preparar los derivados bencilados mediante una metodología que utiliza catalizadores de transferencia de fase (PTC). (Figura 54)

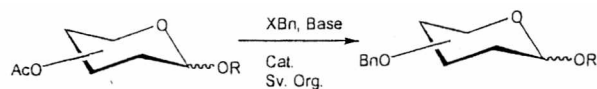


Figura 54. Bencilación de azúcares mediante utilizando PTC

Las técnicas de catálisis de transferencia de fase que se pueden utilizar involucran un sistema heterogéneo de dos fases. Una de ellas acuosa básica o sólida (NaOH) y la otra orgánica (Tolueno, THF, DMSO) en donde se encuentra el agente alquilante (ClBn, BrBn). Mediante el catalizador de transferencia de fase (TBAI, TBAS) se logra que los aniones hidroxílicos generados en la fase acuosa pasen, de forma considerable, a la fase orgánica, en la cual se produce la reacción entre el anión y el agente alquilante para dar el correspondiente éter.

Para optimizar las condiciones de reacción se agregó al sistema alcohol *t*-amílico. Es conocido que la presencia de un alcohol en estos sistemas altera significativamente los coeficientes de partición de los hidróxidos de amonio cuaternario entre la fase acuosa y un solvente no polar.¹⁵⁷ Naturalmente el alcohol a elegir debe ser inerte frente al agente alquilante (XBn), por este motivo se elige al alcohol *t*-amílico.

Luego de realizar una búsqueda bibliográfica se encontraron en la literatura dos métodos, muy similares, para poder llevar a cabo la síntesis del derivado bencilado del

¹⁵⁵ Green, T.; Wuts, P. G. M. *Protective groups in organic synthesis*, J. Wiley and Sons, NY, 1981, y referencias citadas en el.

¹⁵⁶ Glaudemans, C. P. J.; Fletcher, H. G. *Methods Carbohydr. Chem.* **1972**, *6*, 373.

¹⁵⁷ Agarwall, B. H.; Diamond, R. M. *J. Phys. Chem.* **1963**, *87*, 2785.

azúcar en un solo paso.^{125,158} Un tercer trabajo realizado describe la alquilación de azúcares utilizando un haluro de alquilo en DMSO y solución acuosa de NaOH al 50%.¹⁵⁹ El método es sencillo y con buenos rendimientos, sin embargo este requiere la saponificación previa de los grupos acetilo mediante técnicas conocidas. Esto aumenta los pasos de reacción. Además utiliza, en una de las últimas etapas del trabajo, DMSO, un solvente de alto punto de ebullición, difícil de eliminar. A continuación describiremos brevemente los dos primeros trabajos mencionados los cuales se resumen en la *Tabla 13*.

Tabla 13. Comparación de reacciones para la síntesis de tribencilgalactal.

Fase 1	Fase 2	Agente alquilante	Catalizador	R %
NaOH (50% aq)	Tolueno	ClBn	TBAS	90
NaOH (sólido)	THF	BrBn	TBAI	95

El método utilizado, como se detalla en la sección experimental, fue el primero, debido a la disponibilidad de los reactivos involucrados en la síntesis. Lamentablemente nunca se logró obtener el rendimiento de literatura pese a que se utilizaron todos los reactivos con excelente grado de pureza y se extremaron los cuidados de todas las condiciones de reacción. La purificación se realizó por cromatografía en columna de sílica gel usando una mezcla de hexano y acetato de etilo 8:2 como eluyente. A la mezcla de solventes de elución se le agregó 0,1% de trietilamina para evitar la descomposición del producto por catálisis ácida. Se encontró como principal impureza dibencileter, producto secundario de la reacción anteriormente descrita, el que fue separado e identificado por espectroscopia de resonancia magnética nuclear.

La identidad del producto sintetizado se comprobó mediante el análisis de los espectros de ¹H y ¹³C. Los resultados obtenidos se encuentran en concordancia con los datos extraídos de la literatura para los compuestos sintetizados. Es interesante de mencionar una particularidad que presenta el espectro de ¹H. En el espectro se observa claramente la señal correspondiente al hidrógeno olefínico anomérico. (Figura 55) Esta aparece entre 6,36 y 6,41 ppm y presenta un desdoblamiento particular, doble doblete.

¹⁵⁸ Madhusudan, S.K.; Agnihotri, G.; Negi, D.S.; Misra, A.K. *Carbohydr. Res.*, **2005**, *340*, 1373.

¹⁵⁹ Wang, H.; Sun, L.; Glazebnik, S.; Zhao, K. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2953.

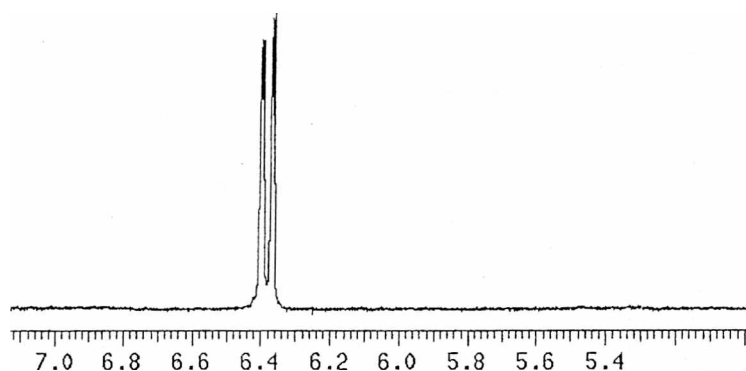


Figura 55. Señales correspondientes al hidrógeno olefínico anomérico del tribencil galactal

Este desdoblamiento de la señal de ^1H se debe a la presencia de dos constantes de acoplamiento (J) diferentes una pequeña de 1,45 hercios y la otra de 6,36 hercios.

Los acoplamientos entre protones que se encuentran a más de tres enlaces se denominan, comúnmente, "long-range couplings". Las constantes de acoplamiento entre protones que se encuentran a larga distancia suelen ser muy pequeñas, menores a 1 hercio y frecuentemente son tan pequeñas que no se pueden observar. Existen casos particulares en donde estos acoplamientos son apreciables.

Las interacciones entre el enlace C-H con los electrones π de un doble o triple enlace o un anillo aromático usualmente aumentan la magnitud de la constante de acoplamiento. Un ejemplo que podemos mencionar es el del acoplamiento de cuatro enlaces alílico HC-C=CH_2 , con un rango de entre 1 y 3 hercios. Este incremento es importante cuando el enlace saturado C-H es paralelo al orbital π . (Figura 56)

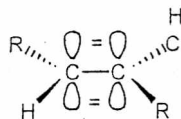


Figura 56. Incremento en el valor de las constantes de acoplamiento a más de tres enlaces.

Algunos ejemplos típicos, en donde las constantes de acoplamiento a una distancia de tres enlaces son mayores a 1 hercio, se muestran en la Figura 57.

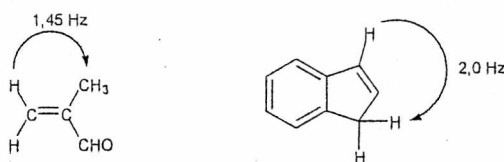


Figura 57. Ejemplos de acoplamientos a largo alcance.

El solapamiento $\sigma-\pi$ permite una transmisión más efectiva del acoplamiento. Cuando el enlace C-H se encuentra en posición ortogonal al orbital π , no existe contribución $\sigma-\pi$ y los valores de las constantes de acoplamiento son más pequeños. Son menores a 1 Hz y prácticamente no se pueden observar.

Como mencionamos anteriormente en el espectro protónico del 3, 4, 6-tri-*O*-bencil-D-galactal la señal perteneciente al hidrógeno anomérico posee dos constantes de acoplamiento ($^1J_{CH}$ y $^2J_{CH}$). Las mismas son resultado de los acoplamientos con el hidrógeno vecino y con el que se encuentra a cuatro enlaces. (Figura 58)

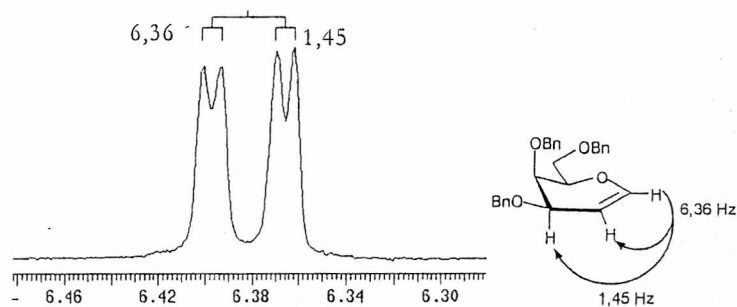


Figura 58. Constantes de acoplamiento del protón anomérico en el tribencil galactal

El 3, 4, 6-tri-*O*-bencil-D-galactal es estable durante meses si se lo conserva bajo atmósfera de gas inerte y a -17°C .

3.3 Síntesis de metil glicósidos

Para sintetizar los *O*-metilglicósidos a partir del 3, 4, 6-tri-*O*- bencil-D-galactal se siguió el procedimiento descrito en la sección experimental. Estos compuestos se utilizaron como reactivos de partida para preparar las sales de fosfonio correspondientes, que luego servirán para sintetizar los *exo*-glicales mediante la reacción de Wittig. Las reacciones de *O*-glicosidación han sido ampliamente estudiadas; en la sección 3.7, veremos con más detalle algunos aspectos de interés. La elección del catalizador utilizado es crucial. La adición, catalizada por ácidos, de alcoholes a *endo*-glicales presenta dos alternativas de reacción posibles que ocurren a través de mecanismos diferentes y permiten obtener distintos productos como se muestra en la Figura 59. La primera es conocida como reordenamiento de Ferrier, en la figura se identifica como **A**.¹⁶⁰

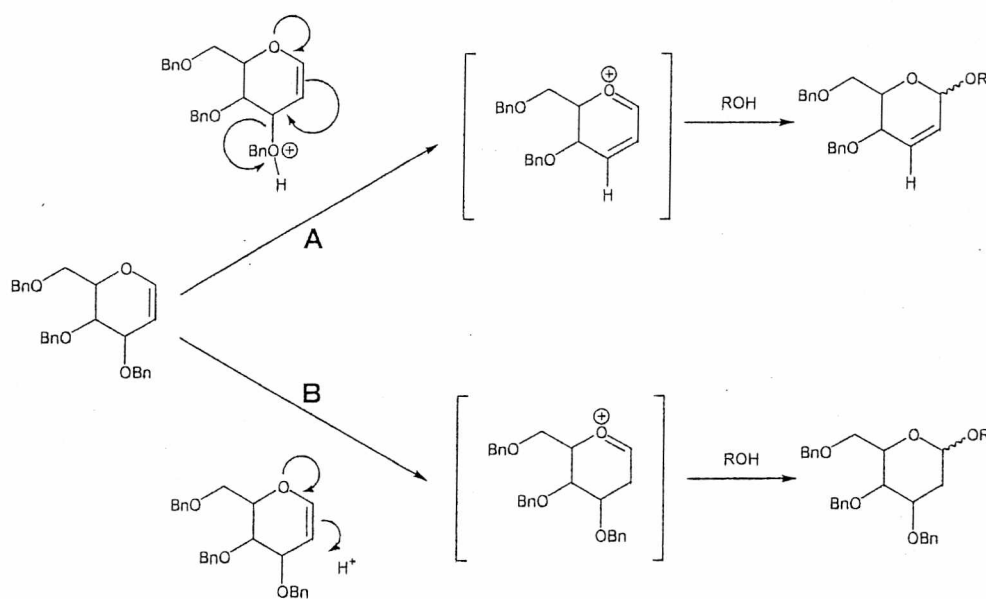


Figura 59. Protonación y reordenamiento de Ferrier de *endo*-glicales..

Se estudiaron diferentes catalizadores, entre otros podemos mencionar, trifenilfosfina bromuro de hidrógeno, resina [H⁺] Dowex-50 y LiBr, TMSOTf-NEt₃, BF₃·OEt₂ y ácido trifluoroacético. El único que no cataliza el reordenamiento de Ferrier es la trifenilfosfina bromuro de hidrógeno.¹²⁶ Esta cualidad se puede explicar en términos del principio “soft-hard”. La preferencia del catalizador por protonar al carbono “soft” β

¹⁶⁰ (a) Ferrier, R. J. *J. Chem. Soc.* 1964, 5443. (b) Ciment, D. M.; Ferrier, R. J. *J. Chem. Soc.* 1966, 441.

enólico en lugar del oxígeno "hard" del carbono tres se ve reflejada en la ausencia de productos que provengan del reordenamiento de Ferrier.¹⁶¹ La reacción, aparentemente, no ocurre a través de una sal de fosfonio como intermediario ya que cuando se sintetizó el compuesto que se muestra en la Figura 60 y se lo sometió a las mismas condiciones de reacción no se produjo la *O*-glicosidación.

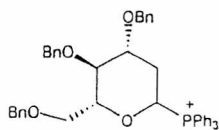


Figura 60. Posible intermediario de la reacción de *O*-glicosidación con TPHB.

La reacción se realizó luego de elegir adecuadamente el catalizador obteniéndose resultados similares a los descritos en la literatura. Únicamente se obtuvieron los productos esperados, los anómeros α y β del 3, 4, 6-tri-*O*-bencil-metil galacto y gluco piranósido. La proporción de anómeros (α/β , 70:30) se determinó mediante RMN de ^1H . Las mezclas α/β de los *O*-metilglicósidos se utilizaron directamente para preparar las sales de fosfonio.

¹⁶¹ Pearson, R. G. *Coord. Chem. Rev.* 1990, 100, 403.

3.4 Obtención de las sales de fosfonio

La obtención de las sales de fosfonio de la 2-deoxi galactosa y glucosa se prepararon a partir de los *O*-metilglicósidos correspondientes y tetrafluoroborato de hidrogenotrifetilfosfonio.

3.4.1 Preparación del tetrafluoroborato de hidrogenotrifetilfosfonio

Para realizar la síntesis del tetrafluoroborato de hidrogenotrifetilfosfonio se utilizó la técnica descrita en la sección experimental. Para evitar el uso de benceno como solvente, debido a su alta toxicidad, se probó como alternativa el tolueno.

La reacción incluye como uno de sus reactivos una solución de ácido tetrafluorbórico al 48%, este reactivo introduce una importante cantidad de agua en el medio (aproximadamente 4 ml). El agua se puede eliminar de forma azeotrópica utilizando una trampa de Dean-Stark. Tanto el tolueno como el benceno forman mezclas azeotrópicas con el agua. (Tabla 14)

Tabla 14. *Puntos de ebullición y composición de azeótropos agua-tolueno y agua-benceno.*

Azeótropo	P _{eb.} °C. c/c	P _{eb.} °C. az	%
Benceno-Agua	80,1	69,4	91,1
	100		8,9
Tolueno-Agua	110,6	85	79,8
	100		20,2

Los rendimientos obtenidos al utilizar tolueno en lugar de benceno son aceptables en comparación con los de literatura. Estos son 85% y 90% respectivamente.

3.4.2 Síntesis de sales de fosfonio

Las sales de fosfonio anoméricas derivadas de 2-deoxi azúcares se pueden preparar a partir de los derivados halogenados con trifenilfosfina.¹⁶² Esta metodología no permite aislar ni purificar las sales de fosfonio obtenidas. Su identificación espectroscópica no fue realizada. Otra forma de obtener sales de fosfonio es a partir de glicales o glicósidos con sales de trifenilfosfonio.¹⁶³ Una preparación similar se utilizó partiendo de 1,6 y 1,4 anhidro azúcares.¹⁶⁴

En nuestro laboratorio se estudió la preparación de tetrafluoroboratos de glicosil fosfonio a partir de *O*-metilglicósidos.¹⁶⁵ Debido a los rendimientos y pureza de los productos obtenidos decidimos utilizar esta metodología para sintetizar las sales de fosfonio que posteriormente utilizamos en las reacciones de condensación con aldehídos y cetonas. Los rendimientos obtenidos se presentan en la Tabla 15.

Tabla 15. Rendimientos obtenidos para la preparación de sales de fosfonio.

Compuesto	Rendimiento (%)
tetrafluoroborato de (3, 4, 6-tri- <i>O</i> -bencil-2-deoxi- α/β -D-galactopiranosil)-trifenilfosfonio	Cuantitativo
tetrafluoroborato de (3, 4, 6-tri- <i>O</i> -bencil-2-deoxi- α/β -D-glucopiranosil)-trifenilfosfonio	80
tetrafluoroborato de (3, 5-di- <i>O</i> -bencil-2-deoxi- α/β -D-ribofuranosil)-trifenilfosfonio	60

En todos los casos se obtienen una mezcla de los anómeros α y β .

¹⁶² (a) Kronzer, F. K.; Schuerch, C. *Carbohydr Res.* 1974, 33, 273. (b) Eby, R.; Schuerch, C. *Carbohydr Res.* 1975, 39, 33.

¹⁶³ (a) Ley, S. V.; Lygo, B. *Tetrahedron Lett.* 1984, 25, 113. (b) Ley, S. V.; Lygo, B.; Organ, H. M.; Wonnacott, A. *Tetrahedron* 1985, 41, 3825.

¹⁶⁴ (a) Godoy, J.; Ley, S. V.; Lygo, B. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1984, 1381. (b) Jaouen, V.; Jegou, A.; Veyrieres, A. *Synlett* 1996, 1218. (c) Jaouen, V.; Jegou, A.; Lemee, L.; Veyrieres, A. *Tetrahedron* 1999, 55, 9245.

¹⁶⁵ Lieberknecht, A.; Griesser, H.; Bravo, R. D.; Colinas, P. A.; Grigera, R. J. *Tetrahedron* 1998, 54, 3159.

En el caso del tetrafluoroborato de (3, 4, 6-tri-*O*-bencil-2-deoxi- α/β -D-galactopiranosil)-trifenilfosfonio fue posible separar los isómeros mediante recristalización. A continuación se detalla el procedimiento que se llevo a cabo.

Se disuelve la sal de fosfonio en diclorometano y se agrega muy lentamente tolueno, de modo tal que no se mezclen las fases. Se obtienen cristales que formados en la interfase resultaron corresponder al anómero β . Los mismos se separan y la solución resultante se trata con éter etílico, agregándolo lentamente para que resulte inicialmente un sistema bifásico. De esta forma se obtiene el anómero α .

Los productos obtenidos se analizaron mediante espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN). Es posible diferenciar por este medio la configuración anomérica mediante RMN. En primer lugar se analizaron los espectros de ^1H , ^{13}C y g-HSQC para obtener la asignación completa de las señales de hidrógeno y carbono. Una vez identificadas todas las señales se midieron los espectros nOe1D y nOe2D. En particular interesa analizar el posible Efecto Nuclear Overhauser entre los hidrógenos 1 y 5 (Figura 61).

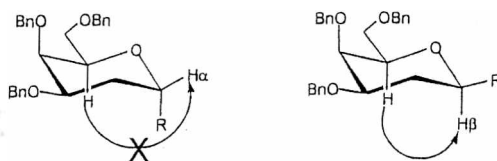


Figura 61. Efecto nOe en los anómeros α y β de la sal de fosfonio de la 2-deoxi galactosa

Los resultados obtenidos al seleccionar el hidrógeno 1 para analizar el nOe1D en el anómero β nos muestran un claro efecto entre el hidrógeno 1 y el 5 (Figura 62).

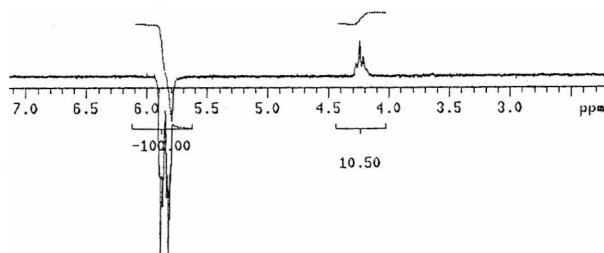


Figura 62. nOe 1D de la sal de fosfonio β de la 2-deoxigalactosa.

Para estudiar la conformación completa de la molécula se procedió a medir un nOe2D. Los resultados concuerdan con la estructura propuesta. En la Figura 63 se muestran las relaciones entre los hidrógenos que aparecen a δ (ppm): 5,83, 4,24, 4,20, 4,01, 3,64 que corresponden a los hidrógenos 1, 5, 3, 4 y 6 respectivamente del tetrafluoroborato de (3, 4, 6-tri-*O*-bencil-2-deoxi- β -D-galactopiranosil)-trifenilfosfonio. En esta figura se ve claramente el efecto nOe entre los hidrógenos 1 y 5.

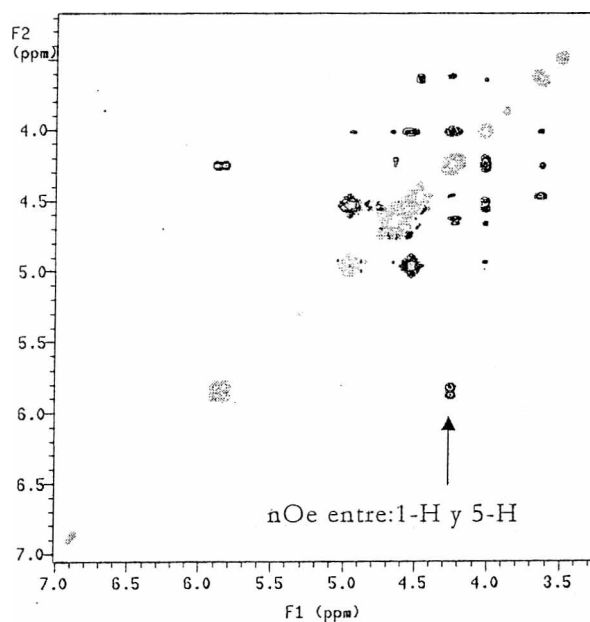


Figura 63. nOe 2D de la sal de fosfonio β de la 2-deoxigalactosa.

Cuando se analizó con la metodología descrita anteriormente el anómero α no se encontró la interacción, debida al efecto nOe entre los protones 1 y 5 como en el anómero β de la sal de fosfonio.

3.5 Obtención de aldehídos derivados de azúcares

Para cumplir con uno de los objetivos principales de este trabajo de investigación se estudiaron diversas opciones para lograr la síntesis de aldehídos derivados de azúcares. A continuación se presentan los resultados obtenidos y su discusión.

3.5.1 Oxidación con DMSO/DCC

Existen varias metodologías descritas para la oxidación del hidroxilo libre de azúcares selectivamente protegidos. Para la oxidación de hidroxilos primarios uno de los métodos más ampliamente utilizados es mediante el uso de dimetilsulfóxido y diciclohexilcarbodiimida (DMSO/DCC).

Se estudió la preparación de aldehídos derivados de azúcares. La primera opción investigada fue la oxidación de azúcares protegidos selectivamente.¹⁵¹ Se preparó la 1, 2; 3, 4-di-*O*-isopropiliden- α -D-galactopiranososa según la técnica descrita en la literatura. Se obtuvieron buenos rendimientos y se confirmó la estructura del compuesto sintetizado mediante RMN de ^1H , ^{13}C y gHSQC. Para poder analizar los espectros utilizaremos la numeración que se muestra en la Figura 64.

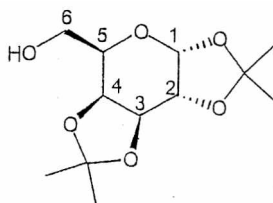


Figura 64. 1, 2; 3, 4-di-*O*-isopropiliden- α -D-galactopiranososa

En la Figura 65 se muestra el espectro gHSQC del alcohol preparado. Las señales en negro corresponden a carbonos de multiplicidad impar (CH y CH_3) y las señales grises a carbonos de multiplicidad par (CH_2). En este caso el único carbono de multiplicidad par es el 6. Es importante aclarar que los carbonos e hidrógenos 2, 3, 4 y 5 no se pueden diferenciar entre sí. Para resolver este problema se midió el espectro gCOSY.

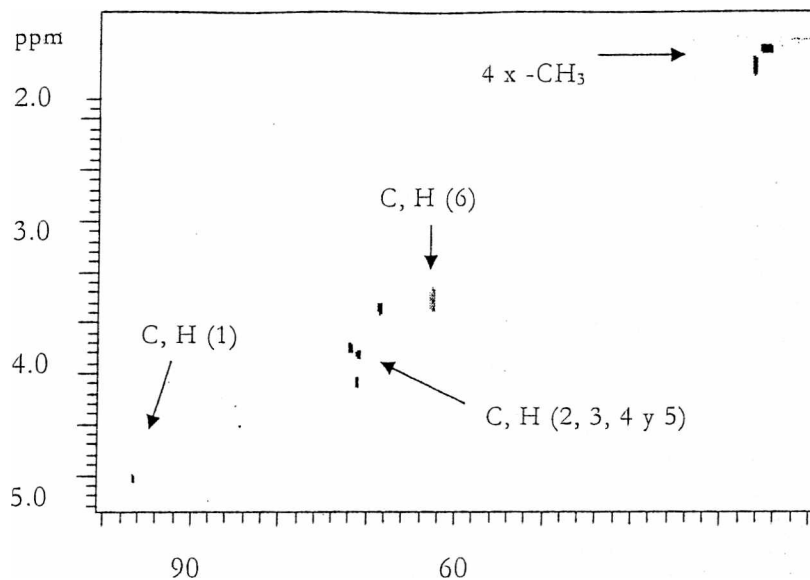


Figura 65. Espectro g-HSQC de la 1, 2; 3, 4-di-O-isopropiliden- α -D-galactopiranososa.

Mediante el estudio del espectro de correlación homonuclear se logró asignar adecuadamente todas las señales del espectro al compuesto sintetizado. (Figura 66)

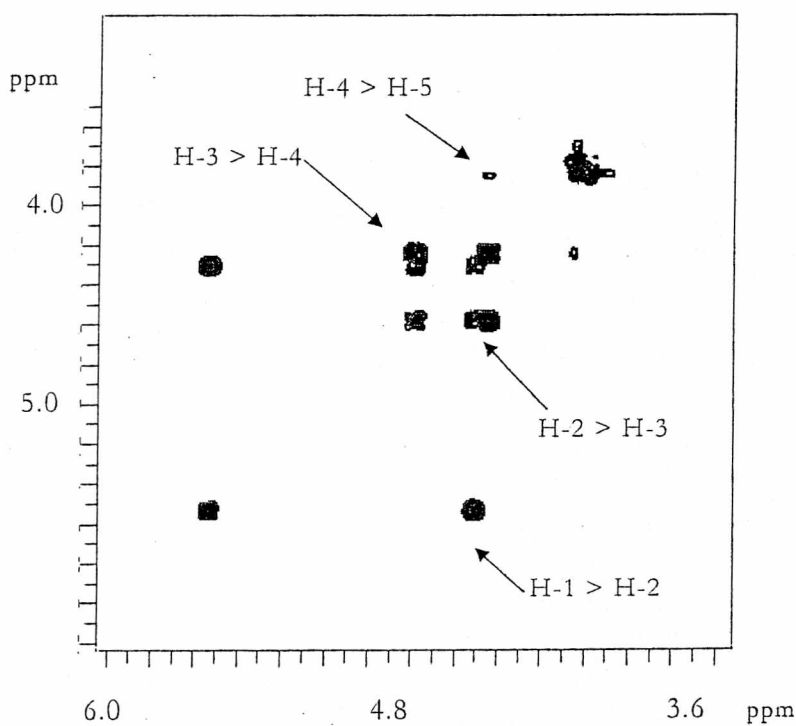


Figura 66. Espectro parcial gCOSY de la 1, 2; 3, 4-di-O-isopropiliden- α -D-galactopiranososa.

Se preparó la 1, 2; 3, 4-Di-*O*-isopropiliden- α -D-galacto-hexadialdo-1, 5-piranososa como se detalla en la sección experimental. Se obtuvieron buenos rendimientos. La determinación estructural del aldehído obtenido se llevó a cabo mediante RMN de ^1H , ^{13}C , g-COSY y gHSQC. En la Figura 67 se muestra la región del espectro de ^1H en donde aparecen las señales características de los aldehídos.

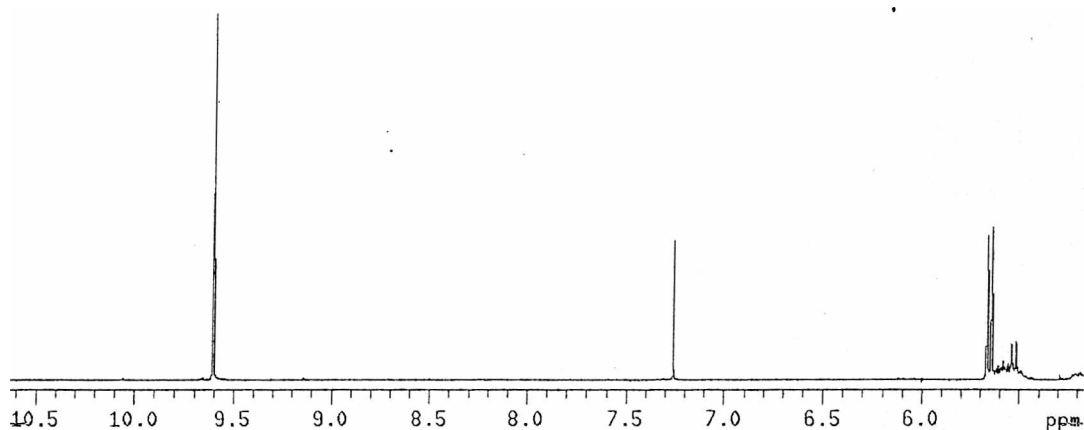


Figura 67. Región del espectro de ^1H del aldehído.

Se intentó aplicar una metodología similar para obtener aldehídos derivados de la ribosa. En primer lugar se preparó *O*-metil isopropiliden ribosa como se describe detalladamente en la sección experimental, obteniéndose buenos rendimientos. La oxidación del hidroxilo libre se llevó a cabo de forma análoga a la descrita anteriormente, sin embargo los resultados obtenidos fueron poco alentadores. Aún prolongando los tiempos de reacción no pudo obtenerse el aldehído correspondiente. El seguimiento de la reacción se realizó mediante cromatografía en capa delgada y utilizando como revelador 2,4 dinitrofenilhidrazina. El análisis, mediante RMN, del producto obtenido revela la ausencia del aldehído.

Se investigaron distintas alternativas para obtener el compuesto deseado. Se intentó la oxidación con PCC,¹⁶⁶ pero tampoco se obtuvo el aldehído esperado.

¹⁶⁶ Xin, Y. C.; Zhang, Y. M.; Mallet, J. M.; Glaudemans, C. P. J.; Sinay, P. *Eur. J. Org. Chem*, 1999, 471.

3.5.2 Síntesis de 2, 3-*O*-isopropiliden-*D*-gliceraldehido

Otro aldehído preparado fue el 2, 3-*O*-isopropiliden-*D*-gliceraldehido. Utilizando la técnica descrita en la sección experimental se lograron obtener muy buenos rendimientos de este compuesto. El producto obtenido polimeriza muy fácilmente, aún manteniéndolo bajo atmósfera de argón, y a bajas temperaturas (-17 °C). El producto originalmente es un líquido incoloro y con el tiempo, al polimerizarse, se transforma en un gel. La presencia del producto polimerizado se evidencia en las señales anchas del espectro de ^1H a δ 4,7, 3,9, y 1,23. (Figura 68)

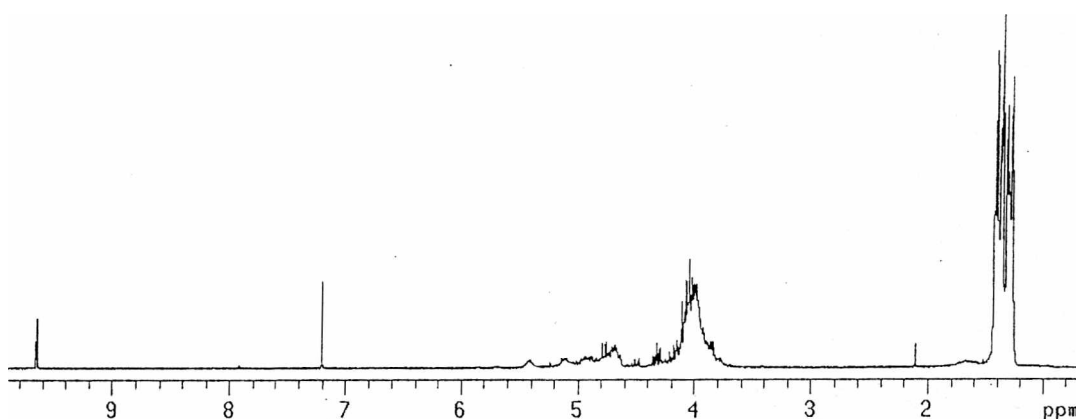


Figura 68. 2, 3-*O*-isopropiliden-*D*-gliceraldehido polimerizado.

Debido a estas dificultades el aldehído se utilizó inmediatamente después de ser destilado como reactivo en las reacciones de condensación con las sales de fosfonio. Se encontró que a partir del gel se puede recuperar en la forma monomérica, sin que ocurra racemización, mediante una destilación a presión reducida para ello se destiló el aldehído polimerizado a una temperatura que no excedió los 90 °C y comprobó su pureza mediante RMN.

3.6 Reacción de Wittig

La reacción entre un compuesto carbonílico y un iluro de fósforo, reacción de Wittig, es una de las transformaciones más importantes que se utilizan en la síntesis orgánica. Investigaciones exhaustivas se han llevado a cabo desde los puntos de vista de las aplicaciones sintéticas y el mecanismo de la reacción.¹⁶⁷

3.6.1 Mecanismo y características generales de la reacción de Wittig

Los *iluros* son un importante grupo de compuestos en donde el carbono posee características nucleofílicas. Poseen estructuras de Lewis contribuyentes con cargas opuestas sobre dos átomos adyacentes cuando estos átomos tienen sus octetos completos. Si bien esta definición es general nuestro interés se encuentra en los *iluros* que poseen una carga negativa sobre el carbono. Estos *iluros* tienen una gran variedad de aplicaciones sintéticas, en particular cuando el átomo cargado positivamente es fósforo o azufre.

Los iluros pueden reaccionar siguiendo dos caminos distintos, que conducen a las comúnmente denominadas reacciones de Corey y Wittig. (Figura 69)

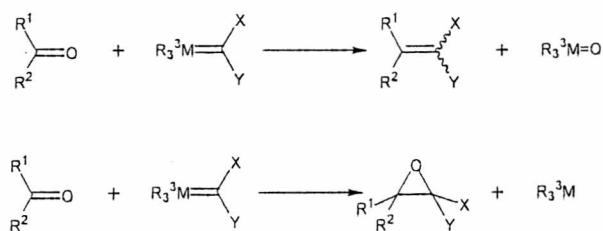


Figura 69. Reacciones de Wittig y Corey.

Cuando se utiliza un iluro de fósforo la ruta de Wittig es la favorecida, termodinámica y cinéticamente.¹⁶⁸

Los iluros de fósforo son generalmente estables, a pesar de su alta reactividad, y pueden ser representados mediante dos estructuras de Lewis, un ejemplo se muestra en la Figura 70. Estas dos estructuras se llaman generalmente iluro e ileno respectivamente.

¹⁶⁷ Maryanoff, B. E.; Reitz, A. B. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 863.

¹⁶⁸ Höller, R.; Lischka, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 4632.

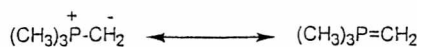


Figura 70. Iluro de metil trimetilfosfonio.

3.6.1.1 Intermediarios y estados de transición

Estudios sobre el mecanismo de la reacción demostraron que la reacción de Wittig entre un iluro no estabilizado y un aldehído ocurre a través de una serie de intermediarios observables mediante RMN, los 1,2-oxafosfetanos.

Antiguamente se creía que los únicos intermediarios de reacción eran las formas zwitteriónicas de las betaínas. (Figura 71)

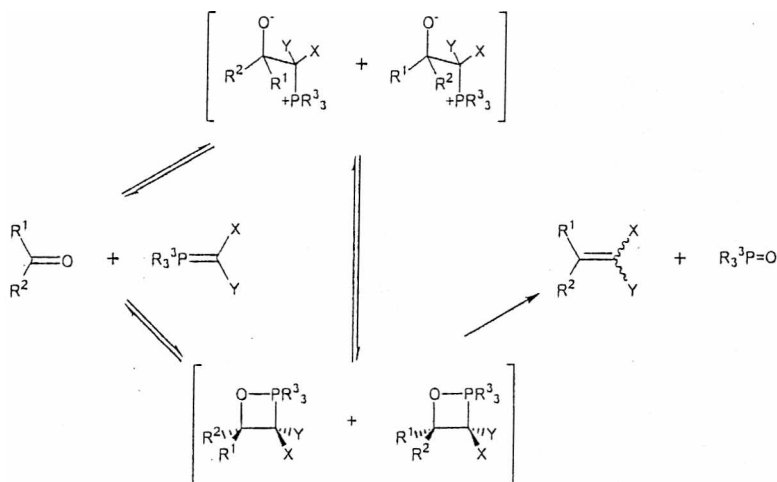


Figura 71. Mecanismo general de la reacción de Wittig.

La existencia de las betaínas como intermediarios y su capacidad de interconversión son, actualmente, objeto de debate e investigación.

Para ayudar a visualizar los factores geométricos relevantes para el análisis del mecanismo de la reacción de Wittig se utilizaron estructuras determinadas por rayos X de oxafosfetanos estables,¹⁶⁹ estas estructuras fueron convertidas en imágenes estereográficas. Una representación en tres dimensiones se muestra en la Figura 72.¹⁷⁰

¹⁶⁹ Ul-Haque, M; Caughlan, C. N.; Ramirez, F.; Pilot, J. F.; Smith, C. P. *J. Am. Chem. Soc.* 1971, 93, 5229.

¹⁷⁰ Vedejs, E.; Marth, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* 1988, 110, 3948.

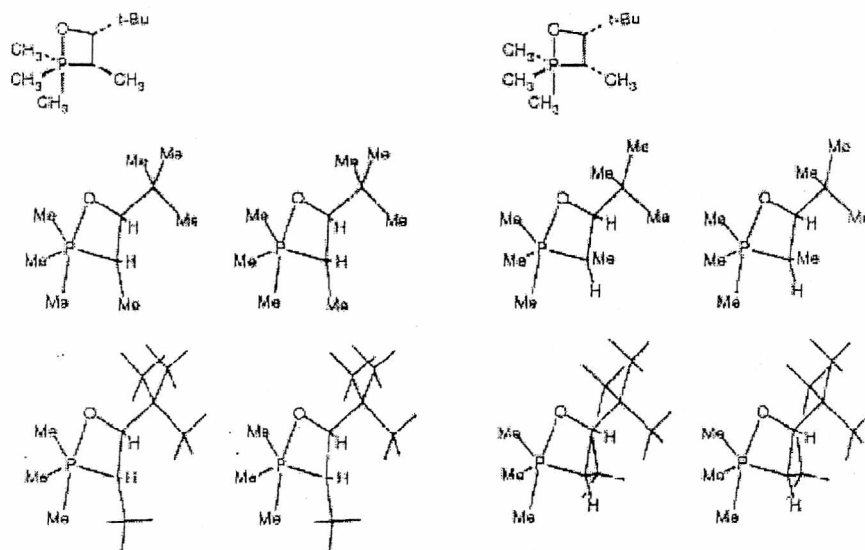


Figura 72. Oxafosfetanos en 3D.¹⁷¹

El ejemplo ilustra la geometría trapezoidal del oxafosfetano y los inusuales ángulos de enlace que resultan de los enlaces más largos P-O y P-C. También, estos diagramas en estéreo, muestran los impedimentos estéricos, en el oxafosfetano *cis* cuando el aldehído es terciario (grupo tert-butilo) y el grupo que se encuentra unido al fósforo, aun cuando el sustituyente sea pequeño (metilo). El isómero *trans* se encuentra menos “congestionado” independientemente del sustituyente sobre el fósforo, y será favorecido en un posterior estado de transición de la reacción. Sin embargo esta selectividad *trans* no implica la existencia de un posterior estado de transición.

3.6.1.2 Selectividad *E/Z*

La selectividad *E, Z* se puede controlar eligiendo adecuadamente el iluro, el compuesto carbonílico, el solvente y el contraión que viene de la formación del iluro.

Cuando se utilizan aldehídos como compuestos carbonílicos en la reacción de Wittig se puede establecer un criterio general en cuanto a la selectividad *E, Z* de los productos formados. Como norma general se puede afirmar que la utilización de un iluro no estabilizado (X e Y son H o grupos alquilos y R³ es fenilo) y condiciones “salt-free” (sin Li⁺ presente en el medio de reacción) en un solvente no prótico y polar favorece la

¹⁷¹ Para visualizar correctamente la imagen primero enfocar la vista a unos 50 cm y luego inserte la figura a ca. 35 cm y enfoque la vista nuevamente justo antes de que las imágenes se superpongan.

formación del isómero *Z*. Cuando reaccionan un iluro estabilizado (X e Y son ester, nitrilo o sulfona) con un aldehído el isómero que predomina es el *E*.

Existen dos pasos de reacción que influyen en la estereoquímica del producto formado. El primero es la adición del iluro al compuesto carbonílico, con las posibilidades de formar el 1,2-oxafosfetano *cis* o *trans*. El segundo es la capacidad de equilibrarse que tienen los intermediarios. Se estudiaron numerosos ejemplos en donde la proporción de isómeros *E/Z* no corresponde con la relación isomérica inicial de los *cis* y *trans* 1,2-oxafosfetanos. Este fenómeno es conocido como "stereochemical drift".¹⁷² Los intermediarios oxafosfetanos son capaces de interconvertirse en los reactivos de partida, el iluro y el compuesto carbonílico. Estos pueden recombinarse de modo tal que la proporción final del alqueno obtenido es diferente a la relación inicial de adición.

La reversibilidad de los aductos formados en el paso inicial de adición depende, principalmente, de la naturaleza del aldehído y el iluro. Los aldehídos alifáticos y aromáticos presentan comportamientos diferentes, de forma similar se comportan los iluros de fosfonio, su reversibilidad se ve afectada dependiendo si los sustituyentes X e Y son aromáticos o alifáticos. Investigaciones exhaustivas en el tema demostraron que cuando la reacción de Wittig se lleva a cabo en condiciones "salt-free" y con aldehídos alifáticos el equilibrio es menor al 2% y el control de la reacción es cinético. Estos estudios sugieren que la proporción de alquenos *E:Z* corresponde a un control cinético del paso inicial de adición. Mientras que el *cis*-oxafosfetano es capaz de equilibrarse, el isómero *trans*, que es más estable, no lo puede hacer. La eliminación del óxido de fosfina ocurre de forma *syn* estereoespecíficamente. Los factores que promueven el equilibrio del *cis*-oxafosfetano son la presencia de un grupo alquilo sobre el fósforo, las sales de litio e impedimentos estéricos en el aldehído o el iluro.¹⁷³ Se realizaron numerosos estudios mecanísticos sobre la reacción de Wittig cuando se utilizan iluros no estabilizados, debido a que es posible seguir la reacción e identificar los intermediarios mediante RMN. Recientemente se logró enunciar una teoría unificada para explicar la estereoselectividad tanto para iluros no estabilizados como para iluros estabilizados. Los primeros se adicionan en un estado de transición temprano para dar una alta proporción del isómero *cis* con respecto al *trans* del oxafosfetano. Mientras que

¹⁷² Maryanoff, B. E.; Reitz, A. B.; Mutter, M. S.; Inners, R. R.; Almond, H. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 1068.

¹⁷³ Maryanoff, B. E.; Reitz, A. B.; Graden, D. W.; Almond, H. R. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 1361.

los iluros estabilizados se adicionan en un estado de transición posterior para dar mayor proporción del isómero *trans*. Ambas reacciones se postulan con control cinético y el equilibrio solo ocurre en circunstancias especiales.

3.6.2 Bases

Uno de los reactivos de la reacción de Wittig es el iluro, el otro un compuesto carbonílico. La obtención del iluro clásicamente se realiza a partir de la reacción de una sal de fosfonio con una base fuerte, capaz de abstraer el protón unido al carbono α al fósforo. (Figura 73)

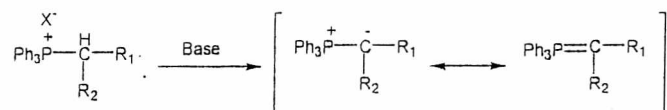


Figura 73. Formación de un iluro de fósforo o fosforano.

Las sales de fosfonio se convierten en los respectivos iluros tratándolas con una base fuerte, entre otras se pueden utilizar n-BuLi, amiduro de sodio,¹⁷⁴ hidruro de sodio, alcóxido de sodio. La base a utilizar depende de la acidez del protón a abstraer, por ejemplo para la sal de fosfonio $(\text{Ph}_3\text{P}^+)_2\text{CH}_2$ es suficiente utilizar carbonato de sodio.¹⁷⁵

Se analizaron los valores de pKa de distintas sales de fosfonio que se encuentran en la literatura, los mismos se presentan en la Tabla 16.

Tabla 16. Valores de pKa en DMSO para una serie de sales de fosfonio.¹⁷⁶

X: Sal de fosfonio ($\text{Ph}_3\text{P}^+\text{CH}_2\text{X}$)	pKa
H	22,4
Ph	17,4
p-C ₆ H ₄ -CN	13,0
p-C ₆ H ₄ -NO ₂	11,0
p-C ₆ H ₄ -OEt	18,8
SPh	14,9
CO ₂ Et	8,5

¹⁷⁴ Un ejemplo en donde se obtienen buenos resultados se puede consultar en: Schlosser, M.; Schaub, B. *Chimia*, 1982, 36, 396.

¹⁷⁵ Ramirez, F.; Pilot, J. F.; Desai, N. B.; Smith, C. P.; Hansen, B.; McKelvie, N. *J. Am. Chem. Soc.* 1967, 89, 6273.

¹⁷⁶ Zhang, X, M.; Bordwell, G. F. *J. Am. Chem. Soc.* 1994, 116, 968.

X: Sal de fosfonio ($\text{Ph}_3\text{P}^+\text{CH}_2\text{X}$)	Pka
COMe	7,1
CHO	6,1
CN	6,9
COPh	6,0
$\text{Ph}_3\text{P}^+\text{i-Pr}$	21,2
$\text{Ph}_3\text{P}^+\text{CHMeCO}_2\text{Et}$	9,3

En nuestro laboratorio se han ensayado, como bases para la reacción de Wittig, el n-BuLi, t-BuOK y NaHMDS.

Estas bases se emplearon con sales de fosfonio derivadas de la ribosa.⁹⁶ Un resumen de los resultados obtenidos con cada base se presentan en la Tabla 17.

Tabla 17. Rendimientos en la reacción de Wittig.

Aldehído (R)	t-BuOK	n-BuLi	n-BuLi+HMPT	NaHMDS
-fenil	58	40	38	31
-p-nitrofenil	52	30	30	28
-p-clorofenil	55	33	30	30
-p-metoxi	56	35	35	28

La metodología llevada a cabo para las reacciones de Wittig se describió en la sección experimental. Es importante mencionar que el procedimiento es distinto para las diferentes bases utilizadas. Como se detalla mas adelante las características de las bases son muy disímiles. La reacción de abstracción del protón a al fósforo de la sal de fosfonio debe ser completa. Cuando la base es lo suficientemente fuerte como para abstraer el protón del compuesto carbonílico (pKa aldehído: 15-17, pKa cetona: 19-20) es importante formar en primera instancia el iluro y luego agregar lentamente el aldehído o cetona. En el caso del t-BuOK su menor basicidad permite que el iluro se forme en presencia de un exceso de compuesto carbonílico, como veremos más adelante

esto tiene incidencia en los rendimientos de reacción y en la posibilidad de existencia de reacciones alternativas y competitivas.

3.6.2.1 n-BuLi 1,6 M en hexano

Las bases de litio se encuentran entre las más utilizadas en la síntesis orgánica. Las bases organolíticas son muy fuertes debido a que el valor de pKa de sus ácidos conjugados es alto. Por ejemplo para el caso del nBuLi, el pKa del n-butano tiene un valor de entre 44 y 50. estas bases se pueden utilizar para abstraer protones cuando no existen reacciones que puedan competir con el reactivo. Por ejemplo en el caso del nBuLi, este no se puede utilizar en presencia de cetonas debido a que la adición 1,2 sobre el carbonilo es el proceso cinéticamente más favorable.

Los organolíticos alquílicos se utilizan generalmente para abstraer protones de anillos aromáticos, de posiciones bencílicas y alílicas, alquinos terminales y sales de organofosfonio. Es importante mencionar que la base adecuada se puede elegir en función de los valores de pKa. El pKa es una función del equilibrio, una diferencia de al menos 3 a 5 unidades de pKa es necesaria entre el sustrato y el alquil litio. Cuando los valores de pKa entre la base y el sustrato son muy cercanos, puede ocurrir una deprotonación parcial.¹⁷⁷

En algunas ocasiones para asegurarse que la reacción de abstracción del protón sea completa se le agrega a la solución un aditivo para incrementar el poder básico del reactivo organometálico. (Figura 74)

¹⁷⁷ Un ejemplo interesante de mencionar se puede leer en: Trost, B. M.; Shi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9421.

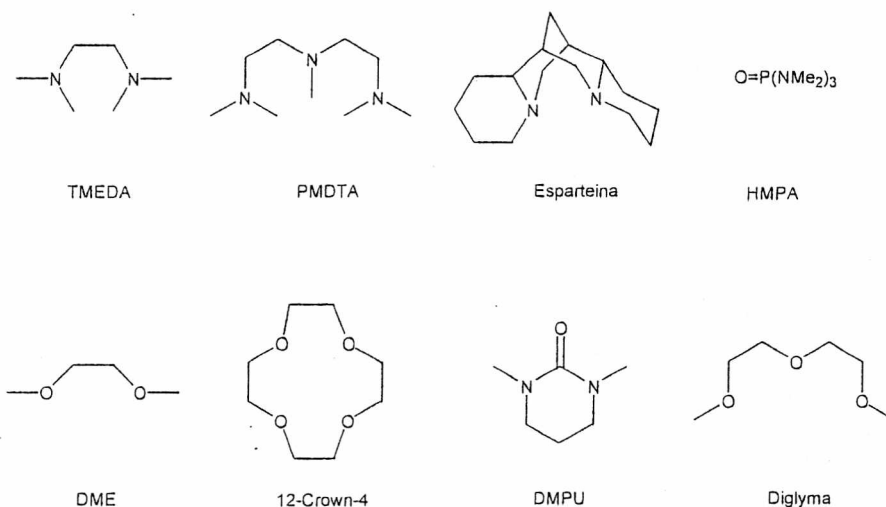


Figura 74. Aditivos más comunes para soluciones de organolitícos.

En un solvente no polar y no básico el $n\text{BuLi}$ existe como un hexámero. Esta forma reduce la polaridad del enlace Li-C . El agregado de TMEDA o HMPT rompe el hexámero en unidades monoméricas, de esta manera se incrementa su reactividad. Además, los pares de electrones del nitrógeno estabilizan la carga positiva del litio, de modo de polarizar la unión Li-C .

La mayoría de los reactivos de alquilo litio se preparan comercialmente mediante la adición oxidativa de litio metálico y el correspondiente haluro de alquilo.¹⁷⁸ Generalmente se obtienen como una solución en éter, como por ejemplo el metil litio, o hidrocarburos sencillos, como por ejemplo hexano.

Algunas reacciones requieren el conocimiento preciso de la cantidad de organolitio presente en la solución. Independientemente de cuan cuidadosa haya sido su elaboración y empaque, el agua y el oxígeno generalmente entran en contacto con la solución. Existen dos clases de titulaciones que se pueden realizar para medir la molaridad del organolitio.

Un reactivo accesible, que se utiliza con este propósito, es el ácido difenilacético. La reacción que ocurre durante la titulación se muestra en la Figura 75.

¹⁷⁸ (a) Ziegler, K.; Colonius, H. *Ann.* 1930, 479, 135. (b) Deberitz, J. *Janssen Chimica Acta.* 1984, 2, 3.

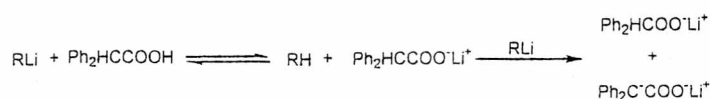


Figura 75. Titulación de organolíticos.

El dianion $\text{Ph}_2\text{C}^-\text{COO}^-\text{Li}^+$ es de color amarillo pálido. Como ocurre con las titulaciones “visuales”, los resultados son buenos pero no extremadamente precisos, el error en la medida se infiere menor a $0,1 \text{ mol L}^{-1}$. El método mide la cantidad de base total, que puede no ser necesariamente igual a la cantidad de organometálico presente, por ejemplo el LiOH es capaz de tomar un protón del ácido. Para evitar estos problemas se desarrolló un método más preciso, la titulación de Gilman. Este procedimiento consiste en una doble titulación en donde la cantidad total de base-alcoxi es sustraída de la cantidad total de base, de modo tal que se determina la cantidad total de alquil litio presente en la solución.

Si bien el segundo método es más preciso se optó por realizar la titulación de la solución de BuLi 1,6 M comercial mediante la técnica descrita en primera instancia. Esta metodología es más sencilla, de reactivos más accesibles y los resultados que se obtienen son aceptables para nuestro interés.

Una vez titulado el BuLi se lo guardó bajo atmósfera de argón y a una temperatura de $1-5 \text{ }^\circ\text{C}$ en un desecador. A pesar de los cuidados extremos que se llevaron a cabo, a medida que transcurre el tiempo el título de la solución, originalmente 1,6 M, va disminuyendo.

3.6.2.2 t-BuOK

El t-butoxido de potasio (t-BuOK) es probablemente uno de los más poderosos alcóxidos, el valor de pK_a de su ácido conjugado, el tert-butanol, es de aproximadamente 18. Es una base más fuerte que el etóxido de sodio, y no presenta problemas de oxido-reducción como este.

El t-BuOK es un polvo blanco e higroscópico. Es ligeramente soluble en la mayoría de los solventes orgánicos, en THF, por ejemplo, su solubilidad es de $25 \text{ g}/100 \text{ g}$ a $25 \text{ }^\circ\text{C}$.

El mismo se puede adquirir comercialmente o preparar tanto en solución¹⁷⁹ como sólido.¹⁸⁰

El reactivo es muy higroscópico y hay que manipularlo y almacenarlo bajo una atmósfera de gas inerte, argón o nitrógeno.

Esta base se ha utilizado en la reacción de Wittig. Cuando se utilizó tBuOK en DMSO los rendimientos obtenidos en la reacción de condensación de acetona con el cloruro de 1,3-bis(trifenilfosfonio) fueron mayores que al usar nBuLi o etóxido de sodio en etanol.¹⁸¹ Investigaciones posteriores describieron una importante aceleración durante la formación de iluros al utilizar como base tBuOK.¹⁸² También se observó que el complejo 1:1 (CH₃)₃COK-(CH₃)₃COH es más efectivo que el alcóxido sin solvente.

En nuestro caso se utilizó tBuOK comercial y se lo manipuló y conservó herméticamente cerrado y bajo atmósfera de argón a temperatura ambiente.

3.6.2.3 NaHMDS

La NaHMDS es una base fuerte no nucleofílica muy útil para una gran variedad de reacciones y transformaciones en síntesis orgánica. Esta base fuerte se puede utilizar en reacciones de alquilación, arilación, acilación, formación de ciclos, isomerización, reordenamientos, reacciones de Wittig y Horner-Emmons y polimerizaciones.

Esta base es más fuerte que los alcóxidos metálicos, debido a que la amina, hexametildisilazano, tiene un pKa de 26, mientras que los alcoholes tienen un pKa de entre 16 y 19.

Como se mencionó anteriormente esta base fuerte se puede utilizar en la reacción de Wittig para generar el iluro correspondiente. Por ejemplo Danishefsky y colaboradores utilizaron NaHMDS para generar el iluro utilizado en la reacción de Wittig para la síntesis del radícol, un antibiótico antitumoral.¹⁸³

Comercialmente la NaHMDS se puede adquirir como una solución al 40% en THF (δ: 0,894 g/ml).

¹⁷⁹ Johnson, W. S.; Schneider, W. P. *Org. Syn., Coll. Vol. 4.*, 1963, 132.

¹⁸⁰ Skattebol, L.; Solomon, S. *Org. Syn., Coll. Vol. 5*, 1973, 306.

¹⁸¹ Deane, D. B.; Song, J. J. *Org. Chem.*, 1964, 29, 495.

¹⁸² Schlosser, M.; Christmann, K. F.; *Angew. Chem., Internat. Ed.*, 1964, 3, 636.

¹⁸³ Garbaccio, R. M.; Danishefsky, S. *Org. Lett.*, 2000, 20, 3127.

De acuerdo a la Tabla 17 esta base proporciona el menor de los rendimientos para la reacción de Wittig entre distintos aldehídos y la sal de fosfonio de la 3,5-di-O-bencil-2-deoxi-D-ribosa.

Debido a sus bajos rendimientos en la transformación de interés no se realizó la reacción de Wittig con esta base fuerte.

3.6.3 Determinación de las relaciones isoméricas E/Z

Con el objetivo de analizar las relaciones isoméricas de los *exo*-glicales preparados se estudiaron los espectros RMN de ^1H de las mezclas E/Z de los enol éteres sintetizados mediante la reacción de Wittig.

Los espectros de ^1H de presentan dos señales características entre 5,0 y 6,5 ppm. Mediante el análisis de los espectros ^1H , ^{13}C , gCOSY y gHSQC se logró asignar estas señales al hidrógeno olefínico (H-1). Una de ellas corresponde al isómero E y la otra al Z. En general se encuentran separadas una de otra en aproximadamente 0,5 ppm y en una zona del espectro libre de otras señales. Por este motivo resultan muy útiles para determinar las relaciones isoméricas de los productos obtenidos a través de su integración relativa.

Es importante mencionar que es preciso conocer la asignación inequívoca de las dos señales a los respectivos isómeros. Los valores calculados mediante tablas¹⁸⁴ indican que el isómero Z presenta una señal a 0,2 ppm menos que el E. Con estos datos podríamos concluir que las señales del hidrógeno 1 (olefínico) de los isómeros Z se encuentra a campos más altos que la señal correspondiente al isómero E. Experimentalmente observamos que la diferencia entre las señales es mayor a la calculada utilizando las tablas indicadas, esto hace pensar que las mismas son de una utilidad restringida y deben ser utilizadas de forma criteriosa.

Para confirmar la asignación de las señales de los hidrógenos olefínicos se realizaron una serie de medidas mediante RMN. En particular se estudio el posible efecto nOe entre las distintas señales. Como se muestra en la Figura 76 en el isómero Z es probable encontrar la presencia del efecto nOe entre el hidrógeno 1 y el 3. Mientras que en el E las distancias entre los hidrógenos 1 y 3 son más largas.

¹⁸⁴ Pretsch, E.; Clerc, T.; Seibl, J.; Simon, W. *Spectral data for structure determination of organic compounds* Second Edition, 1989, Springer-Verlag

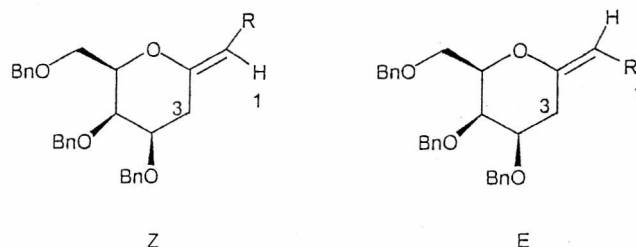


Figura 76. Isómeros E/Z de los enol éteres preparados.

Teniendo en cuenta las consideraciones hechas anteriormente se procedió a medir los espectros nOe 1D diferenciales de las señales correspondientes a los protones olefínicos. En primer lugar se irradió la señal que se encuentra a campos más bajos y no se encontraron interacciones con ninguna de las señales restantes del espectro. (Figura 77)

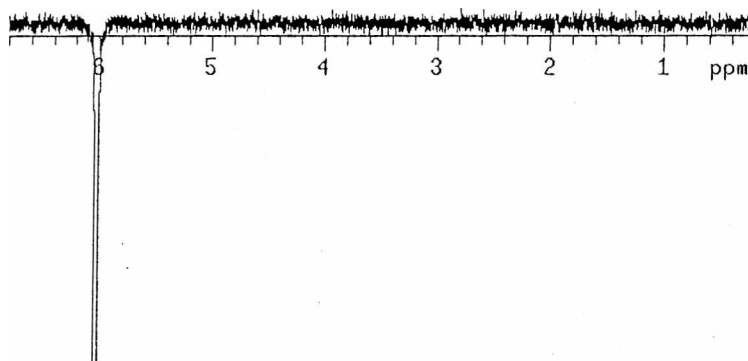


Figura 77. Espectro nOe 1D irradiando la señal que se encuentra a campos más bajos.

De acuerdo a los valores calculados mediante tablas expuestos anteriormente la señal irradiada correspondería al isómero E. Este no tendría que presentar efecto nOe con ninguna de las señales del espectro. Podemos concluir que el resultado experimental está en concordancia con los datos obtenidos mediante tablas en lo que respecta a la posición relativa de las señales correspondientes a los isómeros geométricos.

Para terminar de asignar correctamente las señales se procedió a medir el espectro nOe 1D diferencial irradiando la otra señal, la que aparece a campos más altos. En la Figura 78 se muestra el resultado obtenido.

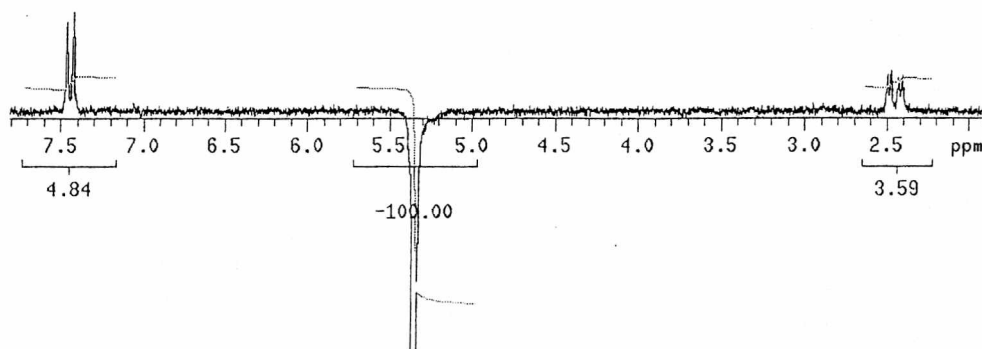


Figura 78. Espectro *nOe* 1D irradiando la señal que se encuentra a campos más altos.

En este espectro se ve claramente que existe efecto *nOe* entre la señal irradiada y otras dos, una que aparece a 7,5 ppm y la otra a 2,5 ppm. Estas señales corresponden al hidrógeno 3 y a uno aromático. Mediante este análisis podemos afirmar sin lugar a dudas que los isómeros *Z* presentan la señal del hidrógeno 1 a campos más altos que los isómeros *E*.

Una vez asignadas correctamente las señales hay que integrarlas en forma relativa para determinar el área de los picos característicos de los hidrógenos olefinicos. De esta manera podremos determinar las relaciones isoméricas de los productos obtenidos de la reacción de condensación de las sales de fosfonio con los diferentes aldehídos.

En la Figura 79 se muestra un espectro típico, la mezcla *E/Z* obtenida como producto de la reacción de Wittig entre la sal de fosfonio derivada de la 2-deoxigalactosa y el *p*-cloro benzaldehído utilizando como base *t*-BuOK. En el mismo se integró las señales correspondientes al hidrógeno olefinico obteniéndose una proporción *E/Z* de 54:46.

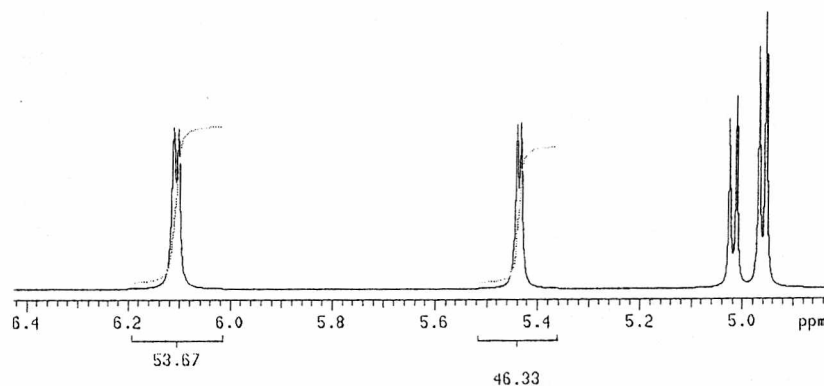


Figura 79. Relaciones isoméricas *E/Z* típicas para los enol éteres.

Cuando se utilizó *n*-BuLi como base la proporción de isómeros es distinta. Se observó que el isómero predominante era en todos los casos el *Z* como se muestra comparativamente en la Tabla 18.

Tabla 18. Relaciones isoméricas utilizando *n*-BuLi y *t*-BuOK

Compuesto	Aldehído	E/Z t-BuOK	E/Z n-BuLi
<i>ap.</i> 35	Etanal	---	18/82
<i>ap.</i> 36	Benzaldehído	50/50	30/70
<i>ap.</i> 37	<i>p</i> -clorofenil benzaldehído	52/48	35/65
<i>ap.</i> 38	1, 2,3, 4-Di-O-isopropiliden- α -D-galacto- hexadialdo-1, 5-piranososa	---	15/85
<i>ap.</i> 39	2, 3-O-isopropiliden-D-gliceraldehido	---	20/80
<i>ap.</i> 40	Furfural	55/45	34/66
<i>ap.</i> 41	2-Tiofenal	53/47	40/60
<i>ap.</i> 42	Cinamaldehído	---	---
<i>ap.</i> 43	<i>p</i> -N,N dimetilamino benzaldehído	51/49	33/67

Como se mencionó en la sección 3.6.1.2 la selectividad *E/Z* guarda una estrecha relación con las características estructurales del iluro, el compuesto carbonílico y la base utilizada. Como norma general se puede afirmar que la utilización de un iluro no estabilizado y condiciones "salt-free" en un solvente no prótico y polar favorece la formación del isómero *Z*. Cuando reaccionan un iluro estabilizado (*X* e *Y* son ester, nitrilo o sulfona) con un aldehído el isómero que predomina es el *E*.

Como se puede observar en la Tabla 18 las relaciones isoméricas obtenidas no siguen las reglas generales anteriormente mencionadas. Si bien no es el objetivo de este trabajo el análisis detallado del mecanismo de reacción se planteará a continuación una explicación razonable a este hecho.

Cuando se trabaja en condiciones "salt free" es decir en ausencia de Li^+ los oxafosfetanos no se equilibrán entre sí, por tal motivo la selectividad de los productos dependerá exclusivamente de cuál es el oxafosfetano predominante el *cis* o el *trans*. Vedejs y Marth desarrollaron un modelo en el cuál proponen estados de transición

previos a los oxafosfetanos.¹⁷⁰ si el sustituyente X del iluro (Figura 71) es un grupo alcóxido el estado de transición previo al oxafosfetano *cis* se encuentra desestabilizado frente al *trans* debido a las repulsiones estéricas de los pares de electrones libres del oxígeno.¹⁷⁰ Como resultado las relaciones isoméricas de los productos presentaran un predominio del isómero *E*.

Cuando se utiliza como base el n-BuLi los oxafosfetanos pueden equilibrarse entre sí de modo de obtener una relación *E/Z* que no coincide con la de los oxafosfetanos. Por este motivo el isómero mayoritario tendrá que ser el más estable. En las reacciones estudiadas el isómero más estable tendría que ser el *Z*; sin embargo para poder determinar con certeza la proporción de oxafosfetanos tendría que realizarse un estudio de RMN de ³¹P a la temperatura de trabajo (-90 °C) y lograr identificar las señales correspondientes y sus intensidades relativas. Estudios de estas características se han llevado a cabo,¹⁸⁵ sin embargo en nuestro laboratorio no poseemos la infraestructura necesaria para realizarlos.

¹⁸⁵ Maryanoff, B. E.; Reitz, A. B.; Mutter, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* 1984, 106, 1873.

3.6.4 Análisis de los rendimientos obtenidos

Podemos clasificar las reacciones llevadas a cabo según la base utilizada, *n*-BuLi o *t*-BuOK, y de acuerdo al compuesto carbonílico, aldehídos alifáticos o aromáticos.

En la Tabla 19 se presentan comparativamente los rendimientos obtenidos. Se observó que al utilizar como base *t*-BuOK los rendimientos son mejores, este hecho coincide con trabajos realizados previamente.^{43(a)}

Tabla 19. Rendimientos obtenidos al utilizar *n*-BuLi y *t*-BuOK

Compuesto	Aldehído	Rto. (%) <i>n</i> -BuLi	Rto. (%) <i>t</i> -BuOK
<i>ap.</i> 44	Etanal	55	---
<i>ap.</i> 45	Benzaldehído	60	70
<i>ap.</i> 46	<i>p</i> -clorofenil benzaldehído	65	68
<i>ap.</i> 47	1, 2;3, 4-Di-O-isopropiliden- α -D-galacto-hexadialdo-1, 5-piranos	55	---
<i>ap.</i> 48	2, 3-O-isopropiliden-D-gliceraldehído	50	---
<i>ap.</i> 49	Furfural	50	55
<i>ap.</i> 50	2-Tiofenal	45	50
<i>ap.</i> 51	Cinamaldehído	40	---
<i>ap.</i> 52	<i>p</i> -N,N dimetilamino benzaldehído	40	52

Desde el punto de vista del compuesto carbonílico utilizado los rendimientos son mejores cuando se emplean aldehídos aromáticos. Valores similares se obtuvieron con aldehídos alifáticos y los derivados de heterociclos. Comparando con los *exo*-glicales sintetizados a partir de la sal de fosfonio de la 2-deoxiribosa,^{43(a)} las reacciones de Wittig realizadas permiten obtener una variedad más amplia de enoleteres. En ese estudio únicamente se habían utilizado satisfactoriamente aldehídos aromáticos. Como se describe más adelante en ningún caso fue posible llevar a cabo la reacción de condensación de Wittig con cetonas.

3.6.5 Síntesis de C-disacáridos

El acceso a los C-disacáridos, análogos de los disacáridos en donde el oxígeno anomérico es reemplazado por un metileno, presenta un gran interés.¹⁸⁶ Esta clase de compuestos son resistentes a la acción de enzimas y pueden ser utilizados en una variedad de estudios sobre la interacción entre hidratos de carbono y proteínas (enzimas, anti-cuerpos, etc.). Estudios recientes demostraron que los C-glicósidos mantienen la misma afinidad por el sustrato proteico que sus análogos oxigenados en la mayoría de los casos.¹⁸⁷ Estos resultados sugieren que el oxígeno presente en el enlace interglicosídico de los carbohidratos naturales no cumple ningún papel importante en la interacción con el receptor.

La síntesis de C-disacáridos ha sido estudiada en años recientes y habiéndose desarrollado algunos métodos. El primer ejemplo descrito en la literatura fue reportado por Sinaý y Rouzud, en él se preparaba un C-disacárido a partir del acoplamiento entre una lactona derivada de un azúcar y acetiluro.¹⁸⁸ Posteriormente Schmidt y colaboradores describieron la síntesis de C-disacáridos mediante la reacción de condensación entre aldehídos derivados de azúcares y 1-C glicosil organolíticos.¹⁸⁹ Esta metodología se utilizó para preparar una familia de C-disacáridos a partir de distintos aldehídos por reacción con enolatos de varios organolíticos.¹⁹⁰ Otros métodos desarrollados involucran reacciones de acoplamiento entre glicosilnitrometano y aldehídos para dar 1,6 y 1,1 disacáridos.¹⁹¹ (Figura 80)

¹⁸⁶ Yuan, X.; Linhardt, R. J. *Curr. Top. Med. Chem.* **2005**, *5*, 1393.

¹⁸⁷ (a) Wang, J.; Kovác, P.; Sinaý, P.; Glaudemans, C. P. J. *Carbohydr. Res.* **1998**, *308*, 191. (b) Petitou, M.; Hérault, J. -P.; Lormeau, J. -C.; Helmboldt, A.; Mallet, J. -M.; Sinaý, P.; Herbert, J. -M. *Bioorg. Med. Chem.* **1998**, *6*, 1509

¹⁸⁸ Rouzud, D.; Sinaý, P.; *J. Chem. Soc., Chem Commun.*, **1983**, 1353.

¹⁸⁹ Patro, B.; Schmidt, R. R. *Synthesis*, **1998**, 1731.

¹⁹⁰ (a) Binch, H. M.; Griffin, A. M.; Schwidetzky, S.; Ramsay, M. V. J.; Gallagher, T.; Lichtenthaler, F. W. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1995**, 967. (b) Sharma, G. V. M.; Hymavathi, L.; Krishna, P. R. *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *39*, 6929.

¹⁹¹ (a) Martin, O. R.; Lai, W. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 176. (b) Spak, S. J.; Martin, O. R. *Tetrahedron*, **1997**, *39*, 6929.

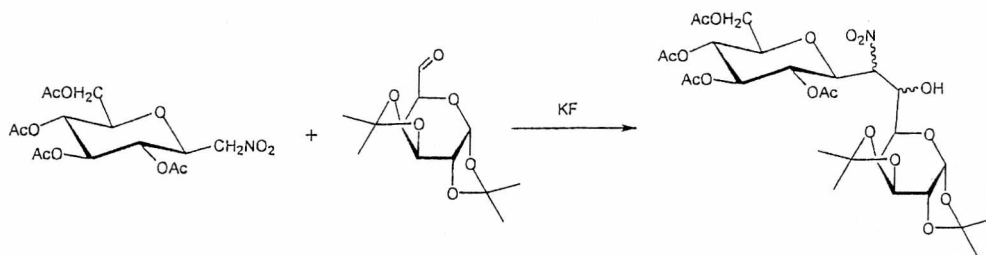


Figura 80. Síntesis de C-disacáridos a partir de glicosilnitrometano

Recientemente Dondoni y colaboradores obtuvieron (1,6)-C-disacáridos mediante la reacción de Wittig entre aldehídos y fosforanos derivados de azúcares.¹⁹²

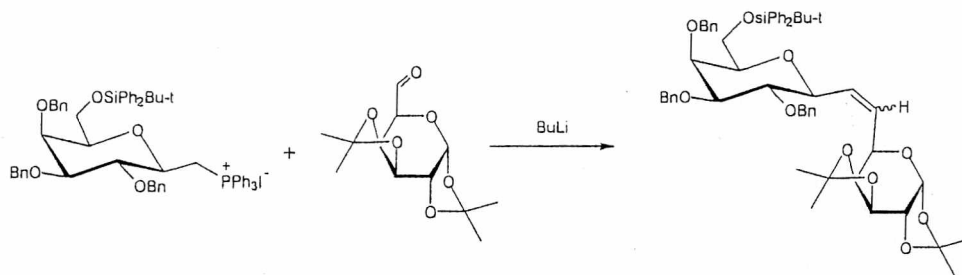


Figura 81. Síntesis de C-disacáridos a partir de fosforanos derivados de azúcar.

Por último vamos a mencionar la preparación a partir de S-glicósidos mediante el reordenamiento de Ramberg-Bäcklund, descrito recientemente por el grupo de Taylor.¹⁹³

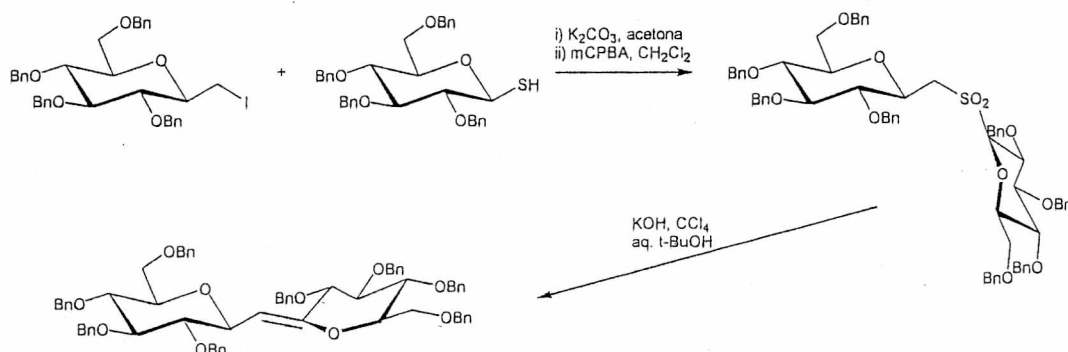


Figura 82. Síntesis de C-disacáridos mediante el reordenamiento de Ramberg-Bäcklund.

Luego de esta breve introducción al tema a continuación se describe detalladamente la metodología utilizada para obtener C-disacáridos.

¹⁹² Dondoni, A.; Marra, A.; Mizuno, M.; Giovannini, P. P. *J. Org. Chem.* 2002, 67, 4186.

¹⁹³ Paterson, D. E.; Griffin, F. K.; Alcaraz, M. -L.; Taylor, R. J. K. *Eur. J. Org. Chem.* 2002, 1323.

En este trabajo la vía de síntesis empleada para la preparación de *C*-disacáridos consistió en la utilización de la reacción de Wittig entre la sal de fosfonio de un 2-deoxi azúcar y un aldehído derivado de un azúcar en la posición 6. (Figura 83)

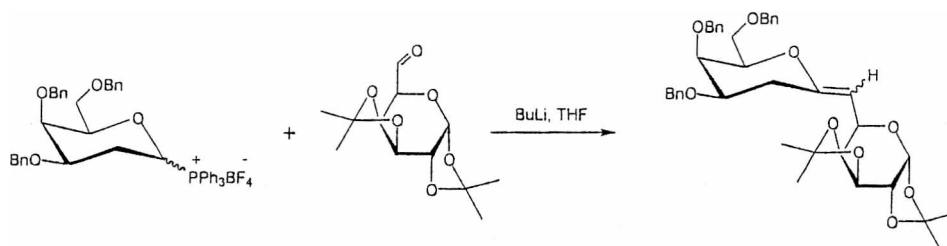


Figura 83. Síntesis de *C*-disacáridos mediante la reacción de Wittig.

El aldehído se sintetizó como anteriormente describimos y las reacciones de condensación se llevaron a cabo empleando como base butilitio en THF y trabajando a -90°C .

La misma reacción pero utilizando como reactivo de partida la sal de fosfonio derivada de la 2-deoxiribofuranosa, dio como resultado la obtención de solo trazas del *exo*-glicol correspondiente. Este resultado coincide con experiencias anteriores que utilizan esta sal de fosfonio en reacciones de condensación con aldehídos alifáticos.^{43(a)} Los aldehídos alifáticos presentan menor reactividad en la reacción de Wittig. Se podría suponer que en el caso de utilizar iluros que tienden a una descomposición más rápida, la reacción bimolecular de Wittig no ocurre, predominando la primera. La presencia de trifenilfosfina en los productos de reacción es un indicio de que tuvo lugar la descomposición del fosforano. Este tipo de reacciones son conocidas para iluros que tienen una función alcóxido en la posición α , pudiéndose mencionar como ejemplo al *n*-butoximetiltrifenilfosforano. (Figura 84)¹⁹⁴

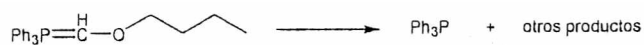


Figura 84. Descomposición de un *n*-alcoxi fosforano

Se determinaron las estructuras mediante HRMS(FAB) y RMN de ^1H y ^{13}C , empleando una serie de experimentos para lograr asignar adecuadamente todas las señales (gCOSY, gHSQC, NOESY 2D y 1D).

¹⁹⁴ Wittig, G.; Böll, W. *Chem Ber.* 1962, 95, 2526.

Las relaciones isoméricas *E/Z* se determinaron mediante la integración de la señal del hidrógeno olefínico en los espectros de ^1H obteniéndose una proporción de 85:15 con mayoría del isómero *Z*. Estos resultados ya han sido analizados en la sección anterior

3.6.6 Síntesis de *exo*-glicales heterocíclicos

Durante las investigaciones llevadas a cabo sobre la estructura del ácido ribonucleico se logró identificar, como producto de hidrólisis de ARN, un nuevo nucleósido, denominado pseudouridina.¹⁹⁵ El mismo se trataba de un 5- β -ribofuranociluracilo, que tenía un enlace C-glicosídico. Este fue el primer C-glicósido reportado en la literatura. A partir de entonces una variedad de C-glicósidos naturales fueron identificados, la gran mayoría contenían un heterociclo unido al azúcar. Varios de ellos presentan actividad biológica como bactericidas, antivirales y anti tumorales.¹⁹⁶ A partir de estas investigaciones comenzó a desarrollarse la preparación de C-glicósidos análogos sintéticos. Uno de los ejemplos importantes de destacar es el de la tiofenfurina en donde un tiofeno se encuentra unido por un enlace C-C a un anillo furanósico. Este compuesto presenta actividad antitumoral.¹⁹⁷

A continuación se describe la metodología empleada para la síntesis de *exo*-glicales heterocíclicos. La misma se llevo a cabo mediante la reacción de Wittig entre la sal de fosfonio de un 2-deoxi azúcar y un aldehído heterocíclico.

3.6.6.1 Aldehídos

El 2-tiofenal se puede preparar mediante la reacción de Sommelet a partir del haluro correspondiente y hexamina.¹⁹⁸ También se puede adquirir comercialmente envasado en pequeñas ampollas con "septum". De esta manera se lo puede conservar y manipular cómodamente bajo atmósfera inerte. Esta última fue la opción elegida.

El furfural se puede sintetizar a partir de la digestión de la mazorca de maíz en ácido sulfúrico al 10%.¹⁹⁹ En el laboratorio se contaba con unos 500 ml de furfural, de muy mal aspecto. Se procedió a purificar el mismo mediante una destilación a presión reducida. La fracción cuerpo destiló a una temperatura de 54-55°C y 17 mmHg. Se

¹⁹⁵ Davis, F.F.; Allen, F.W. *J. Biol. Chem.* 1957, 227, 907.

¹⁹⁶ (a) Hacksell, U.; Doyle, G. D. Jr. *Prog. Med. Chem.* 1985, 22, 1. (b) Buchanan, J. G. *Prog. Chem. Org. Nat. Prod.* 1983, 44, 243. (c) Goodchild, J. J. *Top. Antibiot. Chem.* 1982, 6, 99.

¹⁹⁷ Franchetti, P.; Cappellacci, L.; Grifantini, A. B.; Nocentini, G.; Yang, H.; O'Connor, A.; Hiremagalur, N. J.; Carrell, C.; Goldstein, B. M. *J. Med. Chem.* 1995, 38, 3829.

¹⁹⁸ Wiberg, K. B. *Org. Syn. Coll. Vol.* 3, 1955, 811.

¹⁹⁹ Adams, R.; Voorhees, V. *Org. Syn., Coll. Vol.* 1, 1941, 280.

realizaron los correspondientes controles de pureza, índice de refracción y cromatografía en capa delgada, revelada con 2,4-dinitrofenilhidrazina. Todos los datos obtenidos concuerdan con los de literatura.

3.6.6.2. Reacciones de condensación de Wittig

Las reacciones de condensación se llevaron a cabo empleando como base butilitio o tert-butoxido de potasio en THF y a -90°C . Se determinaron las estructuras mediante RMN de ^1H y ^{13}C , empleando una serie de experimentos para lograr asignar adecuadamente todas las señales (gCOSY, gHSQC, NOESY 2D y 1D). Las relaciones isoméricas *E/Z* se determinaron mediante la integración de la señal del hidrógeno olefínico en los espectros de ^1H .

Los rendimientos obtenidos varían de acuerdo a la base utilizada, en este caso *n*-BuLi y *t*-BuOK.

Cuando se utilizó como base *n*-BuLi para abstraer el protón α al fósforo de la sal de fosfonio para preparar el iluro correspondiente, en la mezcla de reacción no se encontraba presente el compuesto carbonílico. En un primer paso se sintetiza el fosforano y luego se agrega lentamente el aldehído. La preparación del iluro se lleva a cabo a baja temperatura, -90°C y bajo atmósfera de gas inerte, argón o nitrógeno, en estas condiciones el iluro es relativamente estable. Sin embargo al no tener un exceso de aldehído presente, la reacción de descomposición del fosforano adquiere cierto peso.

Cuando se sintetizaron *exo*-glicales utilizando *n*-BuLi durante la etapa de aislamiento del producto se encontró trifenilfosfina. Este hecho es concordante con la idea planteada en el párrafo precedente. La descomposición del iluro, como se muestra en la Figura 84, tiene como uno de sus productos a la trifenilfosfina.

Otro indicio, quizás obvio, que se puede mencionar es que luego de finalizada la reacción se observó la presencia del compuesto carbonílico, el aldehído heterocíclico. Es importante mencionar que, como consta en la sección experimental, en la reacción de Wittig la estequiometría de los dos reactivos, aldehído y sal de fosfonio, es 1:1.

La síntesis de *exo*-glicales derivados de heterocícllos también se llevó a cabo utilizando *t*-BuOK. Como se había observado para reacciones similares (Tabla 17) los rendimientos obtenidos son más altos que al utilizar *n*BuLi.

En este caso la metodología que se utilizó para llevar a cabo la reacción de Wittig es distinta a la anteriormente descrita. La base disuelta en THF anhidro se agrega sobre una solución de THF que contiene la sal de fosfonio y el aldehído, bajo atmósfera inerte y a $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$. De esta manera a medida que el iluro se va formando reacciona con el compuesto carbonílico que se encuentra, obviamente, en exceso. La reacción de descomposición del fosforano se ve desfavorecida frente a la adición bimolecular. Es posible realizar la reacción de esta manera debido a que el t-BuOK no es una base tan fuerte capaz de abstraer un protón del aldehído, si se utiliza n-BuLi, el mismo reaccionaría con el aldehído presente y consecuentemente la desprotonación de la sal de fosfonio sería parcial.

Luego de transcurrido el tiempo de reacción, al realizar el aislamiento, no se encontró trifenilfosfina. Esta información es un indicio más de que el iluro no sufriera descomposición.

Si bien los rendimientos de la reacción son más altos que al utilizar n-BuLi estos no son tan buenos como los hallados en general para la reacción de Wittig.¹⁶⁷ No se han podido aislar otros productos de la reacción que permitan justificar adecuadamente este hecho.

3.6.7 Síntesis de *exo*-glicales conjugados

Mediante diferentes métodos se han logrado preparar *exo*-glicales que poseen un doble enlace conjugado a la insaturación *exo*-cíclica. Además del trabajo mencionado en la introducción otros grupos de investigación desarrollaron metodologías con el fin de obtener *exo*-glicales conjugados.⁸⁵ Yang y sus colaboradores prepararon una serie de *exo*-glicales conjugados mediante la eliminación de un grupo selenóxido.²⁰⁰ (Figura 85)

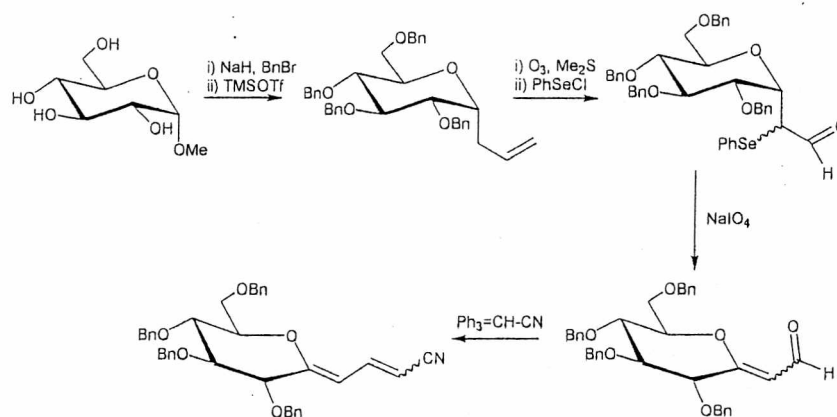


Figura 85. Síntesis de *exo*-glicales conjugados.

Recientemente Gómez y su grupo de investigación sintetizaron esta clase de *C*-glicósidos mediante la reacción de “Stille cross-coupling”²⁰¹ a partir de metilen *exo*-glicales como se muestra esquemáticamente en la Figura 86.²⁰²

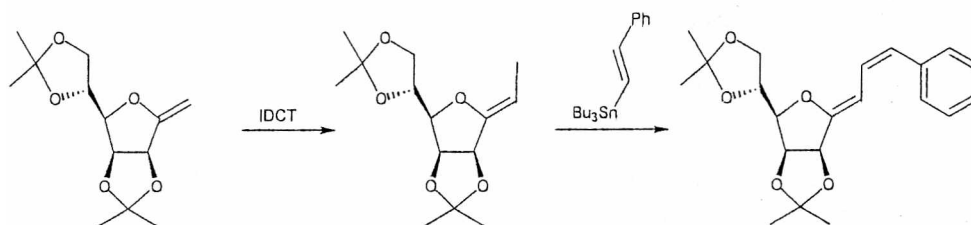


Figura 86. Síntesis de *exo*-glicales conjugados por “Stille cross-coupling”

Este tipo de compuestos presenta una gran versatilidad como reactivo de partida para posteriores transformaciones con la finalidad de obtener *C*-glicósidos más complejos. La

²⁰⁰ Yang, W. B.; Wu, C. Y.; Chang, C. C.; Wang, S. H.; Teo, C. F.; Lin, C. H. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6007.

²⁰¹ Stille, J. K.; Milstein, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3636.

²⁰² Gómez, A. M.; Barrio, A.; Amurrio, I.; Valverde, S.; Jarosz, S.; López, J. C. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6243.

reactividad de los dos dobles enlaces es distinta ya que el *exo*-cíclico es mucho más reactivo como centro nucleofílico debido a la presencia del oxígeno del anillo piranósico.

A partir *exo*-glicales conjugados Chang preparó compuestos spiro de gran relevancia biológica mediante una reacción de hidroborcación y posterior adición nucleofílica. Un ejemplo se presenta en la Figura 87.

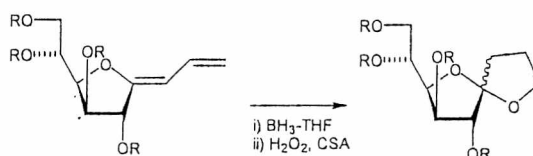


Figura 87. Síntesis de spiro C-glicósidos a partir de *exo*-glicales conjugados.

En el presente trabajo mediante la reacción de la sal de fosfonio de la 2-deoxigalactosa con cinamaldehído se logró preparar un *exo*-glicol que posee dos enlaces dobles conjugados.

El cinamaldehído es un líquido oleoso de un color amarillo pálido y fuerte olor a canela. El mismo se purificó y destiló fraccionadamente a presión reducida. La fracción de interés destiló a una temperatura de 120 °C a la presión de 10 mmHg.

La determinación estructural del mismo se llevó a cabo mediante HRMS y RMN. Los espectros de RMN son muy complejos y no han podido ser asignadas la totalidad de la señales. Como se describió en la sección experimental los rendimientos obtenidos están en concordancia con los encontrados anteriormente al utilizar *n*-BuLi como base.

3.6.8 Reacciones con cetonas

Se ha estudiado ampliamente la reacción de Wittig con aldehídos aromáticos y alifáticos, utilizando distintas bases, como *n*-butillitio y *ter*-butóxido de potasio. Mediante este tipo de reacciones logramos preparar una serie de *exo*-glicales como describimos anteriormente. Es conocido que la reacción de condensación de iluros de fósforo con cetonas da como productos las olefinas correspondientes. En el caso de las sales de fosfonio preparadas no ha sido posible concretar su reacción con cetonas.

Se probaron diferentes cetonas aromáticas y alifáticas, ciclohexanona, acetofenona y benzofenona, en ninguno de los casos se ha podido aislar el producto de reacción esperado.

Es probable que en el caso de las cetonas que poseen un hidrógeno α al carbonilo el iluro abstraiga el mencionado protón, esto se evidencia por la pérdida del color rojo, típico de los iluros, al realizar la reacción.²⁰³

Cuando se utiliza benzofenona, que no posee hidrógenos α al carbonilo, no se observa la pérdida del color rojo del iluro, sin embargo luego de 30 minutos a -90°C el color desaparece. Es muy probable que el iluro se descomponga sin llegar a reaccionar. La presencia de trifenilfosfina entre los productos de reacción es una evidencia de la hipótesis previamente enunciada.

²⁰³ Wittig, G.; Böll, W.; Krück, K. -H. *Chem. Ber.* 1962, 2514.

3.7 Adición nucleofílica a *exo*-glicales

Se han desarrollado numerosos métodos de *O*-glicosidación las cuales han sido llevadas a cabo tanto en solución como en fase sólida.²⁰⁴

3.7.1 Preparación de *C*-glicósidos tetrasustituidos en el centro anomérico

Los *exo*-glicales son intermediarios muy versátiles para la síntesis de *C*-glicósidos más complejos. Como hemos mencionado ampliamente en la introducción de esta tesis, la reactividad del doble enlace *exo*-cíclico permite obtener una variada serie de *C*-glicósidos. Parte del objetivo de este trabajo es justamente el estudio de la reactividad de los enol éteres preparados.

Las reacciones de adición nucleofílica al doble enlace de los *endo*-glicales han sido más ampliamente estudiadas. Como se describió anteriormente Mioskowski y Falck utilizan trifenilfosfina bromuro de hidrógeno para adicionar diferentes alcoholes a glucales para obtener 2-deoxiglucósidos. Los mismos se obtuvieron con buena estereoselectividad, predominando el anómero α .¹²⁶ Posteriormente se investigó la adición de diferentes alcoholes catalizada por tricloruro y trifluoruro de boro.²⁰⁵ Mediante esta metodología se obtuvieron los glicósidos con excelente estereoselectividad y altos rendimientos.

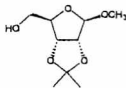
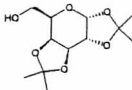
En este trabajo se probaron los catalizadores, utilizados en la adición a *endo*-glicales, con los *exo*-glicales preparados mediante la reacción de Wittig con diferentes aldehídos. De esta manera fue posible obtener una variedad de *C*-glicósidos tetrasustituidos en el carbono anomérico con buenos rendimientos y excelente estereoselectividad. En general, como se muestra en la Tabla 20, los mayores rendimientos se obtuvieron al utilizar BCl_3 como catalizador.

Solamente en el caso de los *exo*-glicales derivados de heterocírclos las condiciones más suaves, al utilizar TPHB, favorecen los rendimientos de reacción respecto a las reacciones de adición que emplean como catalizador ácido el BCl_3 .

²⁰⁴ (a) Paulsen, H. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1982**, *21*, 155. (b) Schmidt, R. R. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 212. (c) Danishefsky, S. J.; Bilodeau, M. T. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1380. (d) Seeberger, P. H.; Danishefsky, S. J. *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 685. (e) Osborn, H. M. I.; Khan, T. H. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 1807. (f) Demchenko, A. V. *Synlett* **2003**, 1225.

²⁰⁵ Toshima, K.; Nagai, H.; Ushiki, Y.; Matsumura, S. *Synlett*, **1998**, 1007.

Tabla 20. Comparación de rendimientos al utilizar BCl_3 y TPFB.

Compuesto	Nucleofilo	Rendimiento (%) BCl_3	Rendimiento (%) TPFB
<i>ap. 53</i>	MeOH	72	61
<i>ap. 54</i>	MeOH	69	58
<i>ap. 55</i>		63	45
<i>ap. 56</i>		60	42
<i>ap. 57</i>	MeOH	43	65
<i>ap. 58</i>	MeOH	49	61

En todos los casos estudiados solamente se encontró el anómero α , en la mezcla de reacción y en los productos purificados. Las estructuras de todos los compuesto fueron analizadas mediante espectroscopía RMN (^1H y ^{13}C) utilizando experimentos gCOSY, gHSQC. La configuración del carbono anomérico fue establecida mediante el análisis del efecto nOe posible entre los protones del alcohol adicionado y los del carbono 6 del anillo de la piranosa. La presencia de efecto nOe entre los protones mencionados confirma la estereoselectividad α de la reacción. La alta selectividad de la reacción y la estereoquímica de los productos obtenidos están de acuerdo con los resultados obtenidos previamente en adiciones a *exo*-glicales.²⁰⁶ A continuación se introduce una breve explicación de las dos principales causas de la estereoselectividad α en la reacción.

²⁰⁶ (a) Rajan-Babu, T. V.; Reddy, G. S. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 5458. (b) Li, X.; Ohtake, H.; Takahashi H.; Ikegami, H.. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 4283. (c) Chang, C. -F.; Yang W. -B; Chang, C.-C.; Lin, C.-H.. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6515. (d) A. Lieberknecht, A.; Griesser, H.; Krämer, B.; Bravo, R. D.; Colinas P. A.; Grigera, R.. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 6475.

3.7.1.1 Efecto anomérico

Existe una obvia correlación entre la abundancia natural de los azúcares y sus estabilidades conformacionales. Por ejemplo para la D-glucosa existen dos anómeros en equilibrio, el α , en donde todos los sustituyentes están en posición ecuatorial, y el β . (Figura 88)

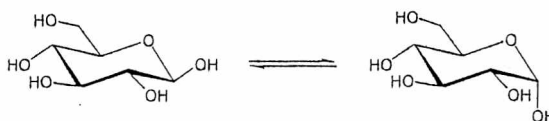


Figura 88. Conformaciones β y α de la D-glucosa.

Estos dos isómeros son diferentes únicamente por la configuración del centro anomérico, por lo tanto solamente las interacciones que involucran al grupo hidroxilo anomérico son relevantes en el análisis del equilibrio conformacional. En ambos isómeros este grupo tiene una interacción “gauche” con el hidroxilo de la posición 2. La única diferencia aparente es la presencia de dos interacciones 1:3 diaxiales, entre el -OH y un hidrógeno, en el isómero α . Estas son las mismas interacciones responsables de la preferencia ecuatorial del oxidrilo del ciclohexanol, motivo por el cual el equilibrio conformacional entre los dos isómeros de la D-glucosa y el ciclohexanol deberían ser similares. De acuerdo a investigaciones realizadas los porcentajes de ambos isómeros en solución son de 89% para el ecuatorial y 11% para el axial. Sin embargo en el caso de la D-glucosa se estableció una proporción de 64% para el isómero β . Esta diferencia, tres veces mayor que lo esperado del isómero axial, se incrementa cuando el grupo hidroxilo es reemplazado por otras funciones más electronegativas, como se ejemplifica en la *Tabla 21*.

Tabla 21. Equilibrios anoméricos de una variedad de glucopiranosidos.

Compuesto	Sustituyente	% Isómero Axial
D-Glucopiranososa	OH	36
Metil-D-glucopiranosido	OMe	67
Penta-O-acetil-D-glucopiranosido	OAc	86
Cloruro de tetra-O-acetil-D-glucopiranosilo	Cl	94

Evidentemente la presencia de un sustituyente electronegativo en la posición anomérica de la glucosa tiene como consecuencia directa una preferencia del mismo por la posición axial. A este fenómeno se la denomina comúnmente *efecto anomérico*.²⁰⁷

La preferencia por la conformación “gauche” también puede ser expresada en términos de la orientación del par de electrones libres del oxígeno. Para el caso que se muestra en la Figura 89 uno de los pares libres del oxígeno cíclico se encuentra en posición *antiperiplanar* al enlace C-O exocíclico en la conformación preferida, la axial.



Figura 89. Orbitales en dos conformaciones posibles para un tetrahidropiranol acetilado.

Esta observación es general. La conformación más favorecida alrededor del enlace O-C en un sistema R-O-C-X, como se muestra esquemáticamente en la Figura 90, es la “gauche” en donde siempre un par de electrones libres del oxígeno se encuentra en posición *antiperiplanar* al enlace C-X.

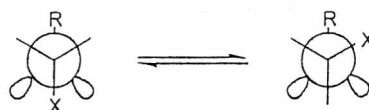


Figura 90. Conformaciones posibles alrededor del enlace O-C de un sistema R-O-C-X.

Los efectos estereoelectrónicos anteriormente mencionados también tienen sus consecuencias en la reactividad. Existe suficiente evidencia experimental que avala el concepto de *efecto anomérico cinético*.²⁰⁸

Los acetales suelen ser preparados a partir del ion intermediario oxocarbonio, se sospecha que en esta reacción estarían presentes los mismos efectos estereoelectrónicos que describimos anteriormente. Como se puede apreciar en la Figura 91 la máxima diferencia en energía entre las dos alternativas de reacción planteadas corresponde al efecto anomérico, que favorece la reacción de la derecha sobre la formación del compuesto con el nucleófilo en posición ecuatorial.

²⁰⁷ (a) Reeves, R. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 215. (b) Reeves, R. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 1499.

²⁰⁸ Petrzilka, M.; Felix, D.; Eschenmoser, A. *Helv. Chim. Acta* **1973**, *56*, 2950.

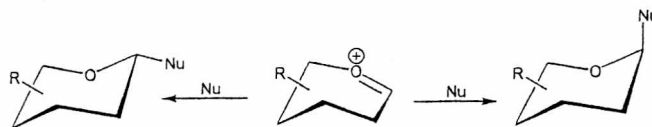


Figura 91. Alternativas para la formación de un acetal a partir del ion oxocarbenio.

Existen evidencias experimentales que avalan las suposiciones precedentes. Por ejemplo la reacción entre el dihidropirano y un bromuro de *o*-hidroxibencilo dan como producto el acetal *cis* como se muestra en la Figura 92.

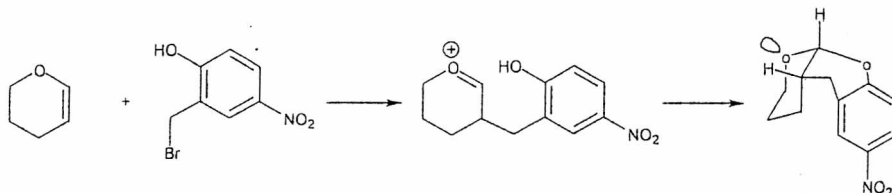


Figura 92. Adición axial a un ión oxocarbenio.

Para el caso que nos ocupa, la adición de nucleófilos a *exo*-glicales, se podría postular un mecanismo similar al descrito anteriormente. Este mecanismo se presenta de forma esquemática en la Figura 93.²⁰⁹

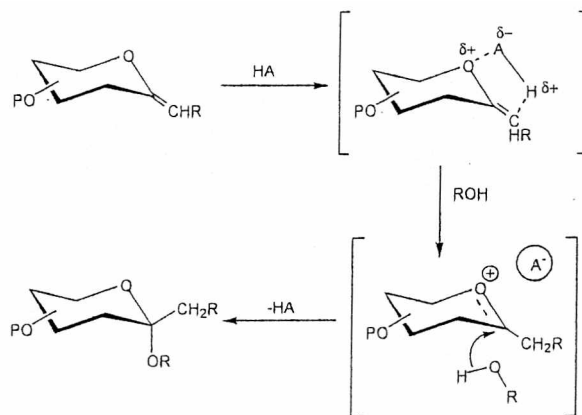


Figura 93. Mecanismo propuesto para la adición nucleofílica de alcoholes a *exo*-glicales

Si aceptamos como cierto el mecanismo propuesto es fácil de entender la estereoselectividad α de la reacción de *O*-glicosidación de *exo*-glicales. La reacción del enol éter, rico en electrones, con el catalizador ácido conlleva a la formación del intermediario de reacción que se muestra en la figura, un ión oxocarbenio terciario estable. Este ión se encuentra adicionalmente estabilizado por el contra ión A^- en la posición estericamente más estable, la β . Consecuentemente el alcohol ataca el carbono

²⁰⁹ Kirby, R. J.; Martin, R. J. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1978, 803.

anomérico de forma tal que se obtiene estereoselectivamente el isómero α , en donde el nuevo sustituyente se encuentra en posición axial.

Cuando se utiliza BCl_3 como catalizador la especie que actúa como activante se postula que es el HCl generado por la presencia del alcohol libre. En primera instancia el *exo*-glicol es activado por el HCl y luego reacciona con el alcóxido de boro generado.

La reacción de *O*-glicosidación no ocurre cuando en lugar del alcohol libre se utiliza como nucleófilo el trimetilsilil alcohol. Esta observación confirma la hipótesis descrita en el párrafo anterior.

Este procedimiento es muy útil y conveniente para generar HCl anhidro como activante y catalizador ácido y para realzar la reactividad del alcohol mediante la generación *in situ* del alcóxido de boro.²¹⁰ Más detalles sobre las reacciones catalizadas por BCl_3 se encuentran en la sección 3.7.1.3

3.7.1.2 Efectos estéricos

El segundo aspecto importante que determina la estereoselectividad de la reacción de adición catalizada por ácidos al doble enlace *exo*-cíclico es el efecto estérico. El nucleófilo ataca al centro electropositivo por la cara menos impedida del azúcar. Los 2-deoxiazúcares utilizados para esta reacción poseen todos sus hidroxilos protegidos con grupos bencilo y por encima del anillo piranósico. Por tal motivo el ataque del nucleófilo se ve favorecido cuando ocurre por debajo del anillo opuesto a los tres grupos bencilos.

3.7.1.3 BCl_3 como catalizador ácido

El tricloruro de boro, BCl_3 , es una sustancia muy reactiva. Es un ácido de Lewis muy poderoso y reacciona con una gran variedad de compuestos orgánicos, en especial con los que contienen grupos funcionales con átomos de oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo o halógenos.

Las reacciones con BCl_3 no están solamente limitadas a la formación de compuestos de coordinación, como por ejemplo productos del equilibrio entre una base y el ácido de

²¹⁰ Yamanoi, T.; Iwai, Y.; Inazu, T. *J. Carbohydr. Chem.* 1998, 17, 819.

Lewis. La mayoría son más complejas, aunque por lo general tienen como paso inicial la formación de compuestos de coordinación. La razón de esta complejidad se debe principalmente a dos factores. El primero a la ya mencionada fortaleza como ácido de Lewis. El segundo es la alta polarizabilidad de los enlaces boro-cloro. Esta característica lo diferencia del BF_3 , el cual es menos versátil y solamente presenta, en sus reacciones, productos de coordinación.

Históricamente las primeras referencias que se encuentran para la reacción de BCl_3 y alcoholes describen la disolución en etanol del ácido de Lewis, esta reacción producía "olores similares" a los del éter.²¹¹ Los primeros compuestos reportados fueron trialquil boratos, $\text{B}(\text{OR})_3$ obtenidos de la interacción del BCl_3 y alcoholes (metanol, etanol y pentanol) en un tubo sellado.²¹²

Durante las investigaciones sobre la reacción con metanol se lograron identificar cuatro series de productos.²¹³ Estos compuestos se obtienen de las reacciones que se muestran en la Figura 94.

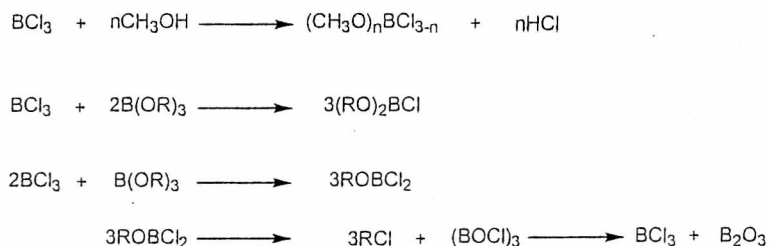


Figura 94. Productos de la reacción de BCl_3 con metanol.

Los distintos pasos de alcoxilación del átomo de boro perteneciente al tricloruro de boro, se pueden analizar, desde el punto de vista de su mecanismo de reacción, de dos formas diferentes.

En la primera, que se muestra esquemáticamente en la Figura 95, se forma un intermediario de cuatro miembros.

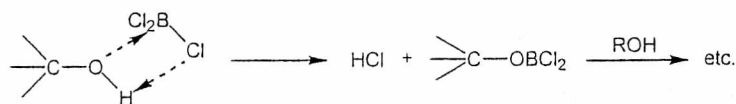


Figura 95. Mecanismo de reacción entre un alcohol y BCl_3

²¹¹ Berzelius, J. J. *Ann. Physik.* 1824, 78, 113

²¹² Ebelmen; Bouquet *Ann. Chim. Phys.* 1846, 17, 54

²¹³ Wiberg, E.; Sütterlin, W. *Z. Anorg. U. Allgem. Chem.* 1931, 202, 1.

Otra forma de interpretar el mecanismo de esta reacción es visualizarla como una sustitución, S_N2. (Figura 96)

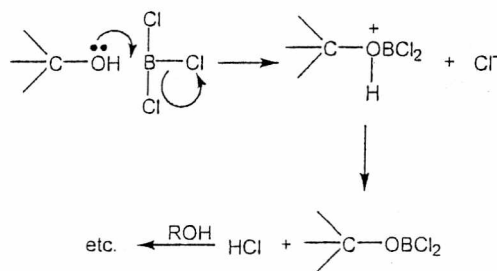


Figura 96. Mecanismo de reacción entre un alcohol y BCl₃

3.7.1.4 Efectos del solvente cuando se utiliza BCl₃ como catalizador

El efecto del solvente en las reacciones de O-glicosidación sobre los rendimientos y estereoselectividad de la reacción fue investigada para la reacción que se muestra en la Figura 97.

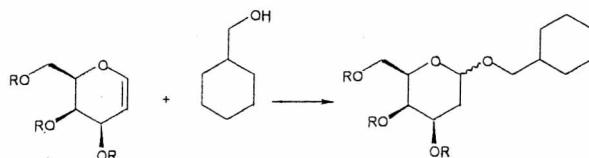


Figura 97. Reacción de O-glicosidación.

En la Tabla 22 se resumen los datos obtenidos para la reacción de O-glicosidación con cantidades catalíticas de BCl₃ en varios solventes.²⁰⁵

Tabla 22. Rendimientos para distintos solventes de reacción en la O-glicosidación.

Solvente	Tiempo (min.)	R%	α/β
CH ₂ Cl ₂	30	99	36/1
(CH ₂ Cl) ₂	30	95	24/1
CHCl ₃	30	99	22/1
MeCN	30	97	19/1
Et ₂ O	60	25	15/1
THF	60	8	7/1
PhMe	60	45	14/1

De los resultados que se muestran en la tabla, el diclorometano es la mejor opción respecto al rendimiento y la α -estereoselectividad de los 2-deoxiglicósidos formados. Un fenómeno interesante que se observó fue el notable decrecimiento en los valores de rendimiento y en la estereoselectividad cuando se utiliza como solvente de reacción al Et₂O, THF y tolueno.

Luego de una serie de ensayos, y analizando los datos de bibliografía, en el presente trabajo se decidió utilizar CH₂Cl₂ anhidro como solvente de reacción en las adiciones catalizadas por BCl₃.

3.7.2 Síntesis de C,O-trisacáridos

Como comentamos anteriormente la síntesis de C-disacáridos ha sido un área de gran interés en la química de hidratos de carbono. Varios métodos se han desarrollado para lograr la síntesis de estos análogos.

Los C-oligosacáridos más complejos, como por ejemplo C,C-trisacáridos son un gran desafío para los químicos sintéticos. Algunos ejemplos al respecto se encuentran descritos en la literatura. En particular el grupo de trabajo liderado por Kishi logró sintetizar C,C-trisacáridos, sin embargo la síntesis de estos compuestos se logró luego de más de seis pasos de reacción y con rendimientos finales muy bajos.²¹⁴

El oligosacárido más grande que se ha logrado sintetizar, con todas las uniones glicosídicas metilénicas, es un C, C, C-tetrasacárido. Este compuesto se preparó mediante una serie de reacciones de Wittig iterativas.²¹⁵ Un año más tarde compuesto de características similares fue preparado por Sinaÿ y sus colaboradores mediante reacciones de acoplamiento entre lactonas y acetiluros derivados de azúcares.¹⁶⁶

En comparación con la síntesis de C-oligosacáridos son pocos los ejemplos de preparación de O, C- oligosacáridos. Se reportaron solo dos ejemplos de reacción de O-glicosidación de C-disacáridos. Uno de ellos es la síntesis del C-análogo de un pentasacárido correspondiente al sector de enlace del antitrombin III en la heparina.²¹⁶ El otro es un C,O-análogo del trisacárido de Lewis^x.²¹⁷

La obtención de un O,C-análogo del metil-β-D-glucopiranosil-(1->4)-β-D-glucopiranosil-(1->6)-α-D-glucopiranosido se llevo a cabo luego de 14 pasos de reacción a partir de azúcares sencillos mediante una metodología que incluye el acoplamiento nitroaldol y al derivado celobiosilnitrometano como principal precursor.^{191b}

La metodología aplicada para la obtención de C,O-trisacaridos utilizada en este trabajo es relativamente sencilla y se encuentra descrita con detalle en la sección experimental.

²¹⁴ Haneda, T.; Goekjian, P.G.; Kim, S.H.; Kishi, Y. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 490

²¹⁵ Dondoni, A.; Kleban, M.; Zuurmond, H.; Marra, A. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7991

²¹⁶ Petitou, M.; Hérault, J.-P.; Lormeau, J.-C.; Helmboldt, A.; Mallet, J.-M.; Sinaÿ, P.; Herbert, J.-M. *Bioorg. Med. Chem.* **1998**, *6*, 1509

²¹⁷ Berthault, P.; Birlirakis, N.; Rubinstenn, G.; Sinaÿ, P.; Desvaux, H. *J. Biomol. NMR* **1996**, *8*, 23

Mediante la adición catalizada por ácidos de azúcares protegidos con un grupo hidroxilo libre a *exo*-glicales se logró obtener una serie de C,O-oligosacáridos.

Para elegir el catalizador adecuado se analizaron los rendimientos y la estereoselectividad de los productos de reacción. En la Tabla 23 se muestran las condiciones de reacción y los rendimientos obtenidos para reacciones de adición a *exo*-glicales de diferentes nucleófilos.

Tabla 23. Condiciones de reacción para adiciones nucleofílicas a *exo*-glicales ²¹⁸

R:	ROH	Catalizador	Tiempo (min)	T (°C)	R%
p-clorofenil	MeOH	BCl ₃	30	0	84
		HBr.PPh ₃	60	20	73
		CSA	60	20	56
metil	MeOH	BCl ₃	10	0	80
		HBr.PPh ₃	15	20	61
		CSA	15	20	48
p-clorofenil		BCl ₃	30	0	89
		HBr.PPh ₃	60	20	72
		CSA	60	20	60
metil		BCl ₃	10	0	78
		HBr.PPh ₃	15	20	70
		CSA	15	20	50
p-clorofenil		BCl ₃	30	0	77
		HBr.PPh ₃	60	20	57
		CSA	60	20	30
metil		BCl ₃	10	0	78
		HBr.PPh ₃	15	20	53
		CSA	15	20	40

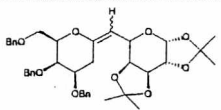
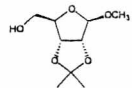
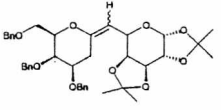
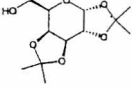
²¹⁸ Colinas, P. A.; Lieberknecht, A.; Bravo, R. D. *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 9065.

Es importante mencionar que en todos los casos se obtiene estereoselectivamente el anómero α . Como se describió anteriormente esta particularidad se debe fundamentalmente a efectos estéricos y al efecto cinético anomérico. La alta selectividad de la reacción y la configuración estereoquímica de los productos se puede explicar por el ataque del nucleófilo a la cara menos impedida del enol éter y también, por la formación del isómero más estable termodinámicamente, el α .

Los rendimientos más altos se obtienen cuando se utiliza BCl_3 (1M en CH_2Cl_2) a 0°C y un tiempo de reacción de 30 minutos. La cantidad óptima de catalizador es de 0,05 equivalentes por mmol de sustrato. Cuando se utilizan 0,10 equivalentes de catalizador ácido los rendimientos de reacción son menores. La utilización de diferentes catalizadores no altera la estereoselectividad, únicamente los rendimientos.

La proporción de nucleófilo respecto al *exo*-glicol más apropiada es de 3 veces. Los rendimientos no aumentan al realizar la reacción de *O*-glicosidación con proporciones mayores o menores del alcohol. Los rendimientos obtenidos se muestran en la Tabla 24.

Tabla 24. Rendimientos y equivalentes de nucleófilo para la síntesis de C,*O*-trisacáridos.

<i>Exo</i> -glicol	ROH	Equiv	R%
		1,5	45
		2	56
		3	63
		4	62
		1,5	38
		2	45
		3	60
		4	57

Para evitar posibles reacciones competitivas, como la hidratación del doble enlace *exo*-cíclico, la reacción se llevó a cabo en condiciones anhidras, agregando MS-4A y con cloruro de metileno secado des P_2O_5 y almacenado con MS-4A, y trabajando en atmósfera de argón.

La determinación estructural de los C,O-trisacáridos preparados fue ardua y no sin dificultades. Su composición elemental se realizó mediante HRMS(FAB). La estructura de los compuestos preparados se elucidó correctamente mediante espectrometría de RMN, con un equipo de 500 Mhz. Para poder asignar adecuadamente todas las señales de hidrógeno y carbono se midieron los espectros de ^1H , ^{13}C , gCOSY (^1H - ^1H), gHSQC (^1H - ^{13}C) y NOESY. La configuración del centro anomérico se determinó mediante la presencia de efecto nOe entre los hidrógenos 11-H y los 5'-H y 6'-H respectivamente.

3.7.3 Obtención de compuestos espiro

A continuación se describe la síntesis, mediante reacciones de adición nucleofílica intramolecular, y el análisis estructural de compuestos espiro derivados de azúcares. En primer lugar se sintetizó el 2,3-O-isopropiliden-D-gliceraldehído siguiendo la técnica descrita en la sección experimental. La preparación de los correspondientes *exo*-glicales se realizó mediante la condensación del 2,3-O-isopropiliden-D-gliceraldehído con la sal de fosfonio de la 2-deoxigalactosa. Por último se llevo a cabo la desprotección y posterior adición nucleofílica intramolecular para dar el correspondiente espiro acetal.

El análisis conformacional de los compuestos preparados se realizó utilizando una serie de técnicas de resonancia magnética nuclear. Se estudió la estructura y conformación de los espiro acetales mediante los espectros de ^1H , ^{13}C , gCOSY, gHSQC, NOESY y HMBC.

La reacción con el 2,3-O-isopropiliden-D-gliceraldehído es similar a las estudiadas previamente. En cuanto a la selectividad de la reacción se obtiene mayoritariamente el isómero *Z*. Mediante RMN de ^1H es posible determinar la relación de isómeros integrando la señal correspondiente al hidrógeno olefínico. En nuestro caso se obtuvieron relaciones E/Z 20:80.

A partir del *exo*-glicál sintetizado la adición nucleofílica al doble enlace *exo*-cíclico catalizada por ácidos nos permite obtener compuestos espiro como se muestra en la Figura 98.

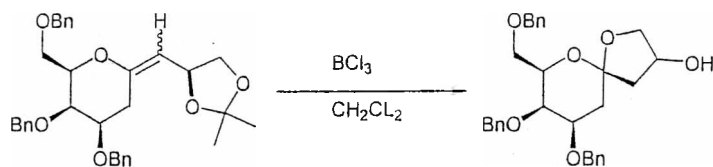


Figura 98. Adición intramolecular catalizada por BCl_3

Es importante mencionar que las condiciones de reacción deben ser tales que se produzca en primera instancia la desprotección de los grupos hidroxilo. El BCl_3 en CH_2Cl_2 se utilizó para remover éteres alquílicos como grupos protectores de azúcares.²¹⁹ Utilizando BCl_3 y con trazas de agua se produce la desprotección y posterior formación

²¹⁹ Gero, S. D. *Tetrahedron Lett.* 1966, 6, 591.

del espiro acetal. El ataque nucleofílico se produce por la cara menos impedida del azúcar dando estereoselectivamente el anómero α .

Para poder describir con cierto detalle los espectros realizados utilizaremos la numeración que se muestra en la Figura 99.

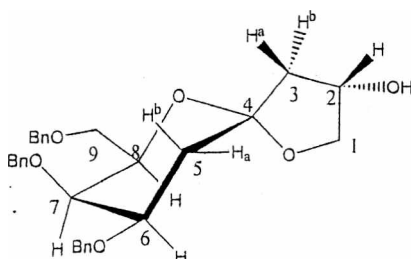


Figura 99. Numeración.

La estructura del espiro acetal fue confirmada a través de los espectros de ^1H , ^{13}C , COSY y gHSQC. En la Figura 100 se muestran dos zonas del espectro g-HSQC. En la primera aparecen los carbonos y protones 1, 2, 6, 7, 8, 9 y los tres CH_2Bn , las señales más oscuras corresponden a carbonos de multiplicidad impar (CH y CH_3) y las más claras a carbonos de multiplicidad par (CH_2). La segunda zona corresponde a las señales de los hidrógenos 3 a,b, 5 a,b y los correspondientes carbonos.

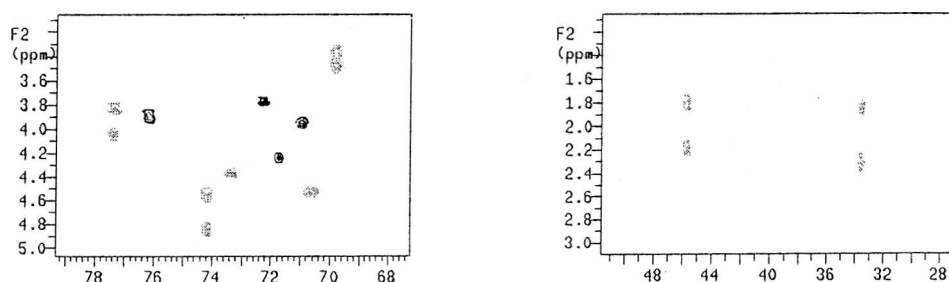


Figura 100. Espectro gHSQC.

Para analizar estructuras que poseen carbonos cuaternarios es muy útil medir los espectros de correlación carbono – hidrógeno a larga distancia (HMBC). En la Figura 101 se muestran las interacciones del carbono 4 ($\delta=107,8$ ppm) con los cuatro hidrógenos mas cercanos.

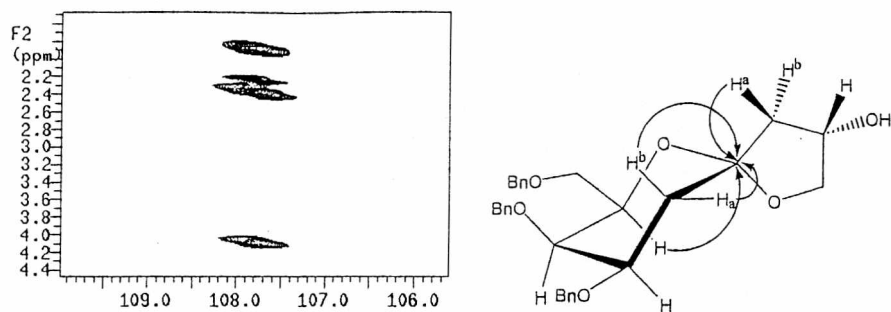


Figura 101. Espectro HMBC..

Como vimos en la Figura 100 el carbono 3 posee dos hidrógenos (a y b) que se distinguen claramente. Para diferenciarlos se midió el espectro NOESY, encontrándose interacciones muy intensas entre el hidroxilo del carbono 2 y la señal del hidrógeno a $\delta=1,79$ ppm (Figura 102). En conclusión el hidrógeno 3a es el que aparece a $\delta=2,20$ ppm, cuyo efecto NOE con la señal del hidroxilo es muy débil, y el 3b a $\delta=1,79$ ppm.

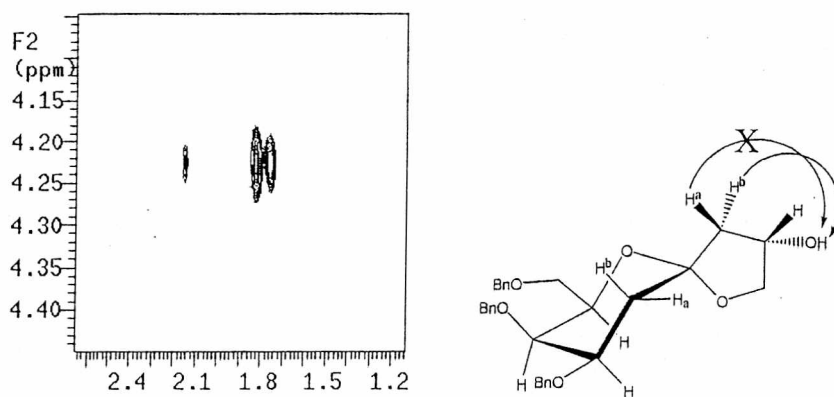


Figura 102. Espectro NOESY 2D

Una vez diferenciados los hidrógenos 3a y 3b se estudió la interacción de los mismos con los hidrógenos 5a y 5b. La ausencia de efecto nuclear Overhauser entre el hidrógeno 3b y los hidrógenos 5 confirma la esteoquímica del producto obtenido, el anómero α

3.8 Preparación de α -halo cetosas y cetósidos

La adición electrofílica de halógenos a las olefinas es una reacción general muy utilizada. En el año 1937 Roberts propuso como intermediario de esta reacción al ión bromonio.²²⁰ A partir de entonces varias investigaciones se llevaron a cabo con el objetivo de elucidar el mecanismo, y en particular su estereoquímica. En general, se observa una alta estereoselectividad *trans*, dependiendo de la estructura del reactivo insaturado y del solvente de reacción.²²¹

En solventes nucleofílicos, como agua, DMSO, DMF, ácidos carboxílicos, alcoholes y nitrilos el solvente puede competir con el haluro de modo tal de ser incorporado a la molécula. A este procedimiento se lo denomina comúnmente *cohalogenación*²²² y constituye una de las reacciones más utilizadas para formar el enlace carbono-heteroátomo de una manera regio-, quimio- y estereo- selectiva.

A partir de los *exo*-glicales sintetizados se logró obtener una serie de α -halo cetosas y cetósidos mediante reacciones de cohalogenación con *N*-iodosuccinimida y *N*-bromosuccinimida.

3.8.1 Obtención de *N*-iodosuccinimida

La obtención de *N*-iodosuccinimida (NIS) se llevo a cabo a partir de *N*-platasuccinimida. Existen varios métodos descritos en la literatura para obtener ambos compuestos.²²³ En las tres primeras de las citas mencionadas anteriormente la preparación se realiza mediante la acción de yodo sobre *N*-platasuccinimida. En la última de las referencias la NIS se obtiene a partir de la reacción entre la sal de sodio de la succinimida con ICl.

El método elegido, por su simplicidad y buenos rendimientos fue el descrito en la referencia 223c. El mismo es muy similar al que realizaron Djerassi y Lenk con la única

²²⁰ Roberts, I.; Kimball, G. E. *J. Am. Chem. Soc.* 1937, 59, 947.

²²¹ (a) Ruasse, M. F.; Motallebi, S.; Galland, B. *J. Am. Chem. Soc.* 1991, 113, 3440. (b) Chretien, J. R.; Coudert, J. D.; Ruasse, M. F. *J. Org. Chem.* 1993, 58, 1917.

²²² Un excelente review sobre cohalogenación se puede leer en: Rodriguez, J.; Dulcère, J.-P. *Synthesis* 1993, 1177

²²³ (a) Bunge, N. *Ann.*, 1870, 7 (supl.), 117 (b) Djerassi, C.; Lenk, C. T. *J. Am. Chem. Soc.*, 1953, 75, 3494. (c) Benson, W. R.; Mc. Bee, E. T.; Rand, L. *Org. Synth. Coll. Vol.* 5, 663. (d) Djerassi, C.; Grossman, J.; Thomas, G. H. *J. Am. Chem. Soc.* 1955, 77, 3826

diferencia que en el procedimiento escogido se utiliza como solvente de reacción dioxano en lugar de acetona. Esta pequeña modificación permitió obtener rendimientos más altos. Otras de las ventajas que se pueden mencionar es que al utilizar acetona se forman como productos secundarios de la reacción compuestos lacrimógenos. Al utilizar dioxano no se detecta la obtención de esta clase de compuestos, por tal motivo el procedimiento experimental es más sencillo y menos riesgoso para la salud del operador.

En primer lugar se preparó la *N*-platasuccinimida como se describe en la sección experimental. A partir de nitrato de plata se obtiene el correspondiente óxido de plata por tratamiento con una solución acuosa de NaOH. La reacción entre la succinimida y el óxido de plata recién preparado se llevó a cabo en un balón protegido de la luz con papel de aluminio. Todos los procedimientos posteriores se realizaron con especial cuidado de modo de impedir el contacto con la luz del producto obtenido, la *N*-platasuccinimida. El rendimiento de la preparación mejora levemente si se deja cristalizar por más tiempo a 10 °C la mezcla de reacción.

El solvente utilizado en la reacción de la *N*-platasuccinimida con yodo se purificó por destilación y luego se lo secó a reflujo con sodio metálico. Se extremaron las precauciones al utilizar tanto el dioxano como el tetracloruro de carbono debido a su alto grado de toxicidad. Se realizaron los correspondientes controles de identidad y pureza obteniéndose resultados satisfactorios, concordantes con los de literatura.

3.8.2 Diferencias de reactividad entre NIS y NBS

La *N*-iodosuccinimida se utilizó por primera vez como agente halogenante en la reacción con enol acetatos para dar α -iodocetonas como se muestra en la Figura 103.^{223b}

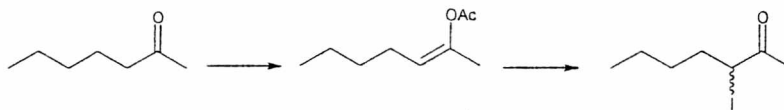


Figura 103. Obtención de α -halocetonas utilizando NIS.

Cuando reacciona la NIS con el acetato de 2-hepten-2-ol con o sin solvente (dioxano) se obtiene más del 80% de la 3-iodoheptanona. Además es posible aislar un 90% de *N*-acetilsuccinimida. La presencia de estos productos de reacción sugirió en 1953 que el mecanismo de reacción era iónico y ocurría a través de un ión iodonio como intermediario. (Figura 104)

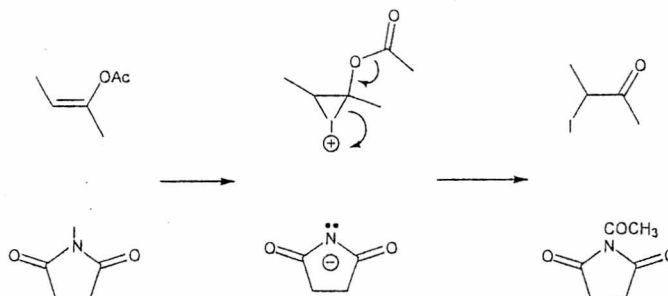


Figura 104. Mecanismo de reacción propuesto.

La NIS no muestra reactividad radicalaria cuando es refluída durante seis horas con tolueno en tetracloruro de carbono en la presencia de peróxido de benzoilo y luz. En estas condiciones la *N*-bromosuccinimida reacciona rápidamente. Mientras que en la mayoría de las reacciones en las que interviene la NBS estas ocurren mediante un mecanismo radicalario, la NIS generalmente reacciona a través de un mecanismo iónico.

3.8.3 Aplicaciones sintéticas de la NIS en hidratos de carbono

La adición nucleofílica a un doble enlace es, quizás, una de las más importantes reacciones en química orgánica. Este tipo de procesos usualmente necesita la presencia de promotores para activar la nube electrónica π . En particular, en la química de los azúcares, la adición nucleofílica a glicales catalizada por I^+ , proveniente de la NIS²²⁴ o el perclorato de iodonio sym-colidina,²²⁵ es un área de gran interés. Esta metodología ha sido empleada ampliamente para las reacciones de glicosidación. Dos ejemplos interesantes de mencionar son la preparación de oligosacáridos mediante una serie sucesiva de acoplamientos,²²⁶ y la preparación de 2-deoxiazúcares.²²⁷

Esta generalmente aceptado que la *N*-iodosuccinimida actúa a través de la especie I^+ liberada durante la reacción. Este catión es el que interacciona con el doble enlace de modo tal que se forma un intermediario cíclico catiónico. Sin embargo no ha sido posible afirmar con certeza la existencia de un estado de transición cíclico estable. La especie más favorecida termodinámicamente es el ión oxocarbonio. El grupo de trabajo de Kim sugirió la posibilidad de la existencia de un equilibrio hipotético entre las dos formas iónicas, el iodonio cíclico y el oxonio.^{225a} (Figura 105)

Se realizaron varios estudios teóricos acerca del posible mecanismo de la reacción de NIS como promotor de la adición nucleofílica a glicales.²²⁸ A pesar de las investigaciones realizadas aun no se ha definido claramente el mecanismo por el cual transcurre la reacción.

²²⁴ (a) Middleton, D.S.; Simpkins, N. S. *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 21 (b) Lynch, M.-J.; Simpson, J.; Weavers, R. T. *Aust. J. Chem.* **1993**, *46*, 203. (c) Smietana, M.; Gouverneur, V.; Mioskowski, C. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 193.

²²⁵ (a) Kim, C.U.; Luh, B.Y.; Martin, J.C. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2642. (b) Danishefsky, S.J.; Bilodeau, M.T. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, *56*, 1380.

²²⁶ Mootoo, D.R.; Konradsson, P.; Udodong, U.; Fraser-Reid, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5583.

²²⁷ (a) Thiem, J.; Karl, H.; Schwentner, J. *Synthesis* **1978**, 696 (b) Thiem, J.; Karl, H. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 4999 (c) Thiem, J.; Ossowowski, P. *J. Carbohydr. Chem.* **1984**, *9*, 287. (d) Thiem, J.; Prahst, A.; Wendt, T. *Liebigs Ann. Chem.* **1986**, 1044 (e) Thiem, J.; Klaffke, W. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2006 (f) Costantino, V.; Imperatore, C.; Fattorusso, E.; Mangoni, A. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9177.

²²⁸ (a) Mota, A. J.; Castellanos, E.; Alvarez De Cienfuegos, L.; Robles, R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 1615. (b) Bravo, F.; Viso, A.; Alcázar, E.; Molas, P.; Bo, C.; Castellón, S. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 686.



Figura 105. Posibles intermediarios de la reacción de cohalogenación con NIS

Cuando se estudiaron teóricamente las posibles vías de cohalogenación de *endo*-glicales piranósicos se encontró que el intermediario oxonio es más estable que el epiodonio.²²⁹

Existen muy pocas referencias a la reacción de cohalogenación de *exo*-glicales. El grupo de investigación liderado por van Boom de la universidad de Leiden estudió la iodohidroxilación de metilén *exo*-glicales con IDCP.¹¹⁶ Thiem y Kleeberg sintetizaron derivados de la leucrosa a partir del derivado *exo*-metilénico mediante reacciones de iodoglicosidación con NIS.²³⁰ Sinaÿ y colaboradores por su parte llevaron a cabo reacciones cohalogenación con I₂ y *t*-BuOK como uno de los pasos para la síntesis de derivados de KDO (ácido 3-deoxi-D-mano-2-octulosónico).⁵⁰ En todos los casos anteriormente mencionados se obtuvieron estereoselectivamente los anómeros α. Estas observaciones sugieren que el mecanismo de reacción ocurre a través de un intermediario oxonio.

En este trabajo encontramos para las reacciones descritas en la sección experimental un comportamiento similar ya que en todos los casos estudiados se obtuvo estereoselectivamente el anómero α. Se podría postular un mecanismo como el que se muestra esquemáticamente en la Figura 106.

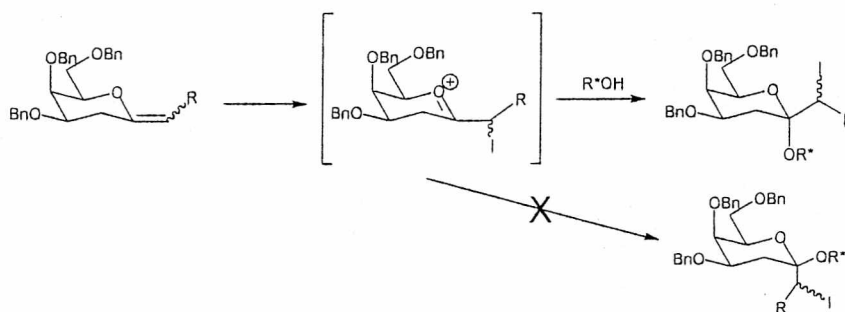


Figura 106. Mecanismo propuesto para la cohalogenación de *exo*-glicales con NIS.

El ataque por parte del nucleófilo al intermediario oxonio ocurre por la cara menos impedida estéricamente del 2-deoxiazúcar. De esta manera se obtiene

²²⁹ Jones, D. K.; Liotta, D. C. *Tetrahedron Lett.* 1993, 34, 7209.

²³⁰ Thiem, J.; Kleeberg, M. *Carbohydr. Res.* 1990, 205, 333.

estereoselectivamente el anómero en donde el nucleófilo se encuentra en posición axial, opuesto a los grupos bencilo del resto de la molécula.

La formación de un ión iodonio cíclico como intermediario de reacción daría como productos los anómeros β . El ataque nucleofílico ocurre por la cara opuesta al yodo. De los dos posibles intermediarios de reacción, que se muestran esquemáticamente en la Figura 107, el segundo es el más favorecido debido a su bajo impedimento estérico y por lo tanto el nucleófilo atacante quedaría en la posición ecuatorial y se formaría el anómero β .

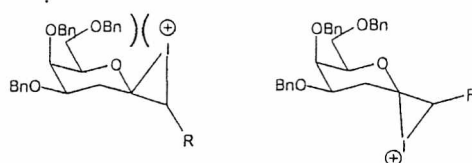


Figura 107. Posibles estructuras del intermediario iodonio.

Las suposiciones anteriormente descritas sirven para explicar la estereoquímica de los productos obtenidos, de ninguna manera pretenden ser un análisis detallado del mecanismo de reacción.

La obtención de las α -halo cetosas y cetósidos se llevo a cabo como se describe en la sección experimental. Para evitar cualquier descomposición fotoquímica se realizaron las reacciones, el aislamiento y la purificación del producto al resguardo de la luz. Se ensayaron diferentes nucleófilos agua, metanol, isopropanol y los alcoholes que se muestran en la Figura 108.

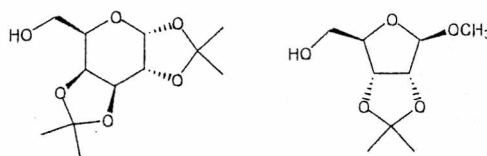


Figura 108. Alcoholes derivados de azúcares

De todos los nucleófilos utilizados solamente el agua y el metanol dieron resultados positivos. La reacción con isopropanol y los alcoholes derivados de azúcares no condujeron a los productos esperados.

Las estructuras de los nuevos compuestos sintetizados se determinaron al igual que en casos anteriores mediante HRMS(FAB), y espectroscopía de RMN de ^1H , ^{13}C , gHSQC y gCOSY.

3.8.4 Síntesis de bromohidrinas y sus reacciones

La preparación de bromohidrinas a partir de alquenos con *N*-bromosuccinimida es una reacción conocida y con múltiples aplicaciones. Esta reacción se realiza, usualmente, en un sistema de solventes heterogéneos. Una alternativa más conveniente para la obtención de bromohidrinas es utilizar DMSO como solvente de reacción. Este es un método simple y de aplicación general a una gran variedad de sustratos.²³¹ Experimentos realizados con DMS^{18}O y H_2^{18}O demostraron que el oxígeno del DMS^{18}O aparecía formando parte del hidroxilo de la bromohidrina sintetizada, por lo tanto el rol del agua en esta reacción es el de hidrolizar el ión intermediario β -bromodimetilsulfonio para dar la correspondiente bromohidrina.²³² (Figura 109)

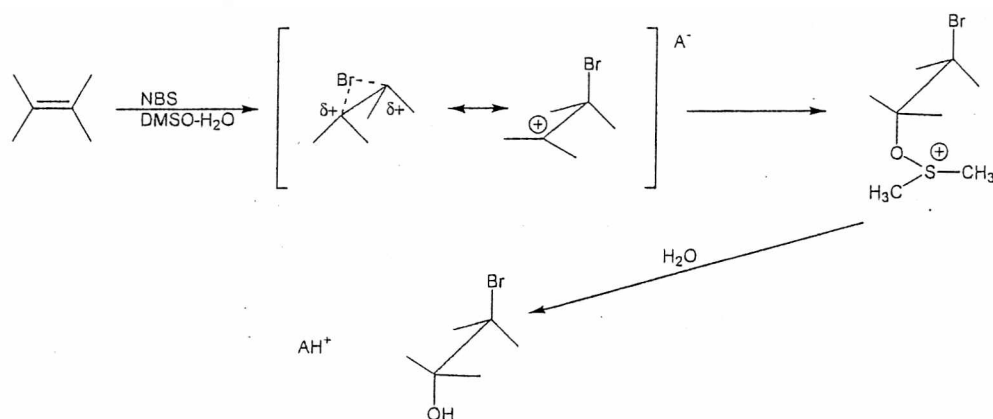


Figura 109. Mecanismo propuesto para la cohalogenación con NBS en DMSO

Varios alquenos se han convertido en las respectivas bromohidrinas mediante este método. Generalmente la reacción posee una alta regio y estereoselectividad. En la mayoría de los casos la regioselectividad de la adición sigue la regla de Markovnikov; sin embargo cuando los alquenos poseen un grupo *t*-butilo como sustituyente directo se observa la adición anti-Markovnikov.

Cuando se encuentran unidos al doble enlace grupos con características electrón-atractoras la reacción se encuentra fuertemente inhibida y, prácticamente no transcurre.

La preparación de bromohidrinas a partir de *exo*-glicales no tiene precedentes en la literatura.

²³¹ Langman, A. W.; Dalton, D. R. *Org. Synth. Coll. Vol. 6*, 184.

²³² Dalton, D. R.; Dutta, V. P.; Jones, D. C. *J. Am. Chem. Soc.* 1968, 90, 5498.

La cohalogenación con NBS y agua de los *exo*-glicales se estudió y el procedimiento experimental se detalla en la sección correspondiente. Se observaron notables diferencias en los productos obtenidos cuando se utiliza NBS respecto a las cohalogenaciones con NIS

En primer lugar se probaron las condiciones de reacción, tiempo, temperatura y cantidades, para obtener rendimientos aceptables. Cuando se utilizaron 1 equivalente de la olefina, 2 equivalentes de agua, a 10°C y durante 15 minutos se obtuvieron muy buenos rendimientos. Luego de 2 o 3 minutos de iniciada la reacción, esta adquiere un color amarillo pálido que se torna más intenso a medida que avanza la reacción. La coloración desaparece luego de finalizar el proceso reactivo mediante el agregado de una solución diluida de NaHCO₃.

Luego de confirmar la identidad del compuesto obtenido mediante HRMS se llevó a cabo el análisis de la estructura mediante resonancia magnética nuclear. El estudio de los espectros de ¹H, ¹³C, gCOSY, gHSQC y NOESY demostró la existencia de dos isómeros. No se pudo confirmar la configuración α de ambos isómeros mediante el espectro NOESY. De acuerdo a los datos obtenidos los isómeros son los diasterómeros generados a partir de la apertura *trans* de un posible intermediario bromonio cíclico. (Figura 110)

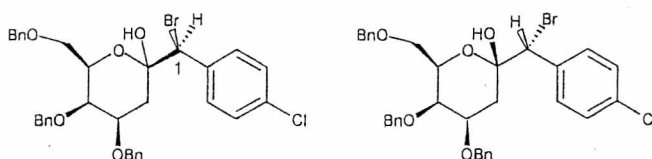


Figura 110. Diasterómeros obtenidos.

Mediante la integración de las señales del espectro ¹H correspondientes al hidrógeno 1 se determinó la relación de los isómeros (55:45).

Diferentes alcoholes se probaron para las α-bromo cetósidos correspondientes. Los resultados obtenidos no fueron satisfactorios. A pesar de ensayar distintas condiciones de reacción, incluyendo el cambio de solvente, no se obtuvieron los compuestos esperados.

3.8.4.1 Síntesis y apertura de epóxidos

Para seguir adelante con el estudio de la reactividad de los *exo*-glicales se intentó preparar los epóxidos sobre el doble enlace *exo*-cíclico. Los epóxidos son intermediarios de reacción muy versátiles para la construcción de moléculas más complejas.

Se utilizó la mezcla de diasterómeros sintetizada que se muestra en la Figura 110 como reactivos de partida. La mezcla de bromohidrininas se hizo reaccionar con hidruro de sodio en THF a 5°C como se describió con detalle en la sección experimental.

Debido a la alta reactividad de los epóxidos formados fue imposible aislarlos y purificarlos para su posterior análisis estructural.⁴⁷

La apertura de los epóxidos preparados se llevo a cabo con los nucleófilos agua y metanol y sin aislarlos de la mezcla de reacción. La presencia de la base, NaH, es suficiente para formar los nucleófilos oxidrilo y metoxido a efectos de abrir el epóxido.²³³

Luego de aislar y purificar los productos obtenidos, se analizaron para determinar su identidad y pureza mediante HPLC-MS, HRMS(FAB) y RMN. Mediante el estudio de los espectros obtenidos se identifico la presencia de dos diasterómeros que posiblemente sean los que se muestran en la Figura 111.

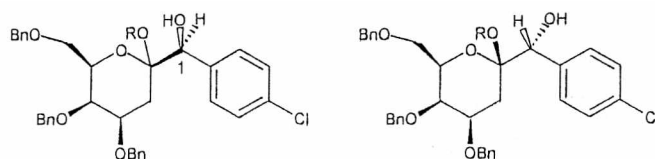


Figura 111. Mezcla de diasterómeros obtenida a partir de los epóxidos.

Se intentó la separación de los diasterómeros mediante diferentes técnicas cromatográficas, en columna y MPLC de sílica gel, no pudiéndose aislar los productos puros por separado.

²³³ Marzabadi, C. H.; Spilling, C. D. *J. Org. Chem.* 1993, 58, 3761.

3.8.5 Reducción de α -halocetonas y cetósidos

Para convertir los productos de cohalogenación en los correspondientes cetósas y cetósidos se procedió a estudiar las reacciones de reducción de los mismos. La metodología usualmente empleada para remover los halógenos consiste en la reducción con $(\text{Ph})_3\text{SnH}$ en benceno a reflujo.²³⁴ A pesar de que la reacción da buenos resultados se necesitan altas temperaturas y un reactivo que contiene un metal pesado, ecológicamente dañino.

El ditionito de sodio, $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$, es un reactivo accesible, barato e inocuo para el medio ambiente. La eliminación de halógenos utilizando ditionito de sodio fue descrita por primera vez por Cheng y Hu en 1982.²³⁵ Emplearon $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$, en $\text{DMF}:\text{H}_2\text{O}$ para reducir α -halocetonas. (Figura 112)

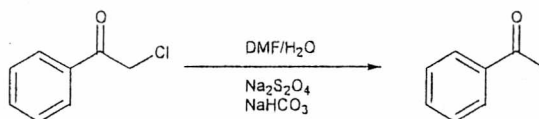


Figura 112. Reducción de α -halocetonas.

Una metodología similar se utilizó para reducir 2-deoxi-2-iodoazúcares bajo condiciones de reacción suaves de modo de obtener los correspondientes 2-deoxi-azúcares con excelentes rendimientos.^{227f}

Se estudió la posibilidad de utilizar este reactivo con el propósito de reducir las α -iodocetonas y cetósidos sintetizadas. Se obtuvieron excelentes resultados al tratar las α -iodocetopiranosas con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (4 mol equiv.) – NaHCO_3 (10 mol equiv.) en $\text{DMF}-\text{H}_2\text{O}$ durante 5 horas. Mediante el análisis estructural de los compuestos obtenidos no se observó cambio alguno en la configuración del carbono anomérico. No se obtuvieron resultados satisfactorios al ensayar la reducción de los iodocetopiranósidos aún prolongando los tiempos de reacción. En estos compuestos no hay posibilidad de existencia de una forma carbonílica libre en el centro anomérico, cuestión aparentemente indispensable para que la reacción de reducción ocurra.²³⁵

²³⁴ Suzuki, K.; Sulikowski, G. A.; Friesen, R. W.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* 1990, 112, 8895.

²³⁵ Chung, S.; Hu, Q. *Synth. Commun.* 1982, 12, 261.

Por último se desarrolló un método “one-pot” para evitar el aislamiento de derivados halogenados de azúcares. Como se detalla en la sección experimental se obtuvieron excelentes rendimientos y una alta estereoselectividad en los productos sintetizados.

Al realizar la síntesis en un solo paso los rendimientos obtenidos fueron mejores que los alcanzados en dos etapas como se muestra en la Tabla 25.

Tabla 25. *Comparación de rendimientos para la obtención de cetósas.*

Compuesto	R% en dos pasos	R% “one pot”
<i>ap. 30</i>	65	85
<i>ap. 31</i>	69	83
<i>ap. 32</i>	64	80

3.9 Seguimiento de las reacciones de adición por RMN

Una de las más grandes ventajas de RMN para la determinación de análisis cuantitativos es que no requiere ninguna magnitud semejante a los coeficientes de extinción necesarios en otras espectroscópicas, como la infrarroja o la ultravioleta. Esto se debe a que la intensidad de una señal de resonancia de un isótopo dado es directamente proporcional al número de núcleos que contribuyen a dicha señal, pero es independiente del entorno químico del núcleo considerado.

Lo anterior implica, por una parte que no se requieren curvas de calibración para efectuar el análisis cuantitativo, y por otra parte que, en muchos casos, ni siquiera es preciso conocer el espectro de un compuesto puro, ya que por lo general basta identificar señales debidas a una porción dada de la molécula para obtener la información deseada.

Las mediciones espectrales obtenidas por RMN- ^1H pueden aplicarse al estudio y análisis cinético de una reacción química. Es posible obtener información dinámica de las moléculas haciendo mediciones a diferentes temperaturas.

Se realizó un estudio cinético de la adición nucleofílica a *endo* y *exo* glicales usando hidrobromuro de trifenilfosfina (PPh_3HBr) como catalizador, empleando una técnica basada en la espectroscopia RMN- ^1H , midiendo la variación de la intensidad de una de las señales espectrales características del reactivo. Se realizaron experiencias a distintas temperaturas. La desaparición progresiva de una señal expresada como variación de la concentración inicial del reactivo determinante de la velocidad de reacción en función de tiempos pre-establecidos y a una dada temperatura permitió estudiar la cinética de dicha reacción en solución.

En un procedimiento típico, un *exo*- o *endo*- glicol (25 mg) y metanol anhidro (1,5-3,0 equivalentes) se combinaron con una cantidad de catalizador PPh_3HBr (1 mol %) en deuterocloroformo. (Figura 113)

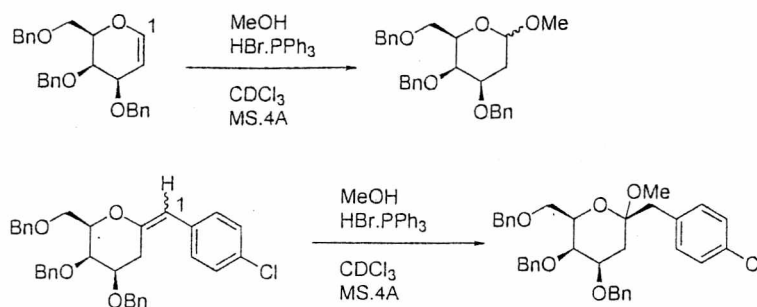


Figura 113. Reacciones de adición de metanol a endo y exo glicales

Se obtuvieron registros de los espectros de ¹H, ¹³C, g-COSY y g-HSQC de los reactivos y también del producto formado para confirmar las estructuras propuestas.

La reacción fue llevada a cabo a distintas temperaturas y tiempos. Los resultados alcanzados se compararon con los obtenidos a temperatura ambiente.

En la Figura 114 se muestra la desaparición de la señal de 1H correspondiente al H-1 del 3,4,6-tri-O-bencil-D-galactal.

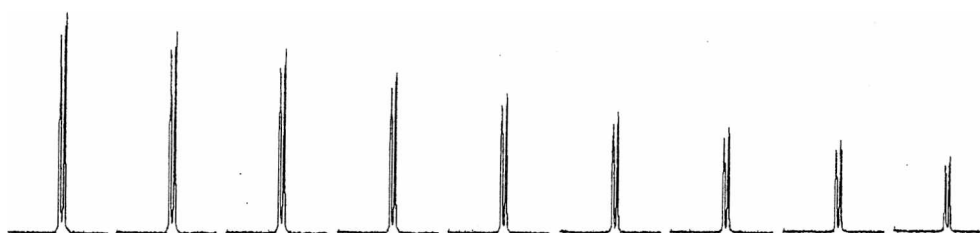


Figura 114. Cambio en la señal del H-1 del 3,4,6-tri-O-bencil-D-galactal con el tiempo.

Debido a la separación de las señales del H-1 del *exo*-glicol estudiado, a δ: 6,10 y 5,42 ppm (Figura 115), es posible seguir la cinética de la reacción para los isómeros *E* y *Z* independientemente (Figura 116).

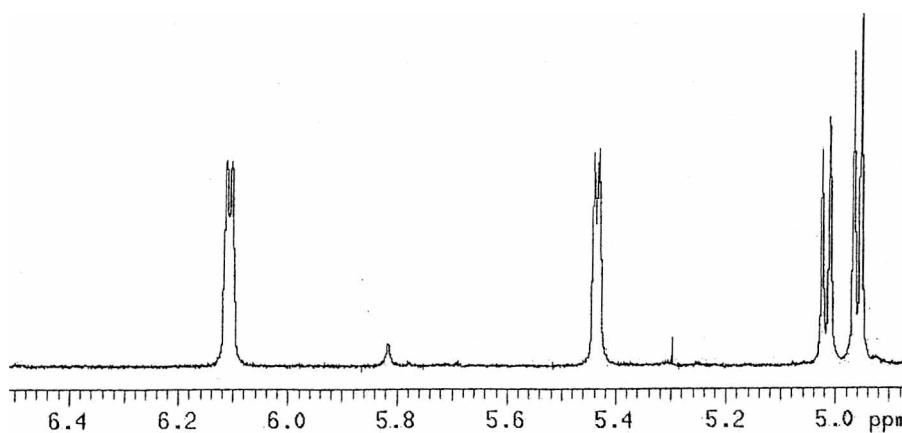


Figura 115. . Espectro ¹H entre 4,9 y 6,5 ppm de un *exo*-glicol en CDCl₃ a 25 °C.

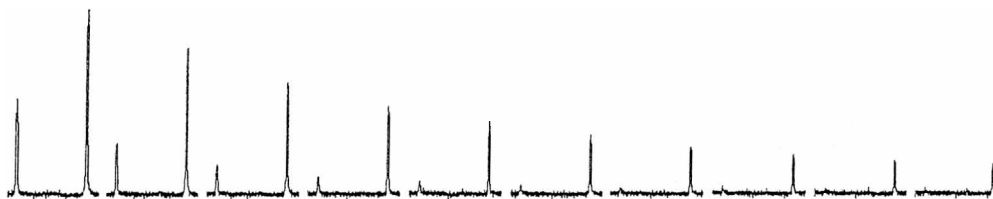


Figura 116. Variación de la intensidad de las señales de ^1H del H-1 (E y Z) de un exo-glicol

Los resultados obtenidos demuestran que la resonancia magnética nuclear es una valiosa herramienta en el estudio cinético de la adición nucleofílica de metanol tanto para *endo* como *exo* glicales.

A partir de la integración relativa de las señales a distintos tiempos de reacción se pueden obtener valores de concentración de los reactivos y productos. Con estos valores se pueden calcular las constantes de velocidad y parámetros termodinámicos de reacción. Sin embargo los datos obtenidos deben ser comparados con otros métodos de análisis para que sean confiables. Esto escapa al objetivo principal de este trabajo.

De acuerdo a los cálculos realizados los *endo*-glicales presentan una cinética típica de primer orden lo que avala el mecanismo general propuesto para la hidratación de enol éteres ($\text{Ad}_{\text{E}2}$).²³⁶

Por otro lado los isómeros *E* y *Z* presentan claramente cinéticas de primer orden, siendo la adición de metanol al isómero *E* mas rápida. Las reacciones de adición de alcoholes secundarios no dan los productos esperados. Sin embargo al realizar el seguimiento de la reacción mediante RMN de ^1H se observó la desaparición progresiva de la señal correspondiente al isómero *E*.

Estos datos preliminares se utilizaran para realizar un estudio detallado del mecanismo de reacción de la adición de nucleófilos a *endo*- y *exo*-glicales.

²³⁶ Kresge, A. J.; Chiang, Y. J. *Chem. Soc. B.* 1967, 53.

4 Resumen y conclusiones

Luego de analizar exhaustivamente el trabajo realizado y estudiar y debatir los temas tratados durante la investigación se presentan a continuación un breve resumen y conclusiones generales.

El objetivo del trabajo de tesis es la síntesis y el análisis estructural²³⁷ de C-glicósidos. Los mismos se prepararon utilizando la reacción de olefinación de Wittig. Esta reacción de condensación se llevo a cabo entre la sal de fosfonio de un 2-deoxiazúcar y un compuesto carbonílico. A partir de las olefinas sintetizadas se prepararon una serie de C-glicósidos mediante una variada selección de reacciones. Los compuestos sintetizados en su mayoría nuevos, sin antecedentes reportados en la literatura, poseen un gran interés debido a su potencial actividad biológica.

En primer lugar se sintetizaron los precursores necesarios para obtener la sal de fosfonio. A partir de la D-galactosa y D-glucosa se obtuvieron los correspondientes *endo*-glicales mediante reacciones conocidas y adaptaciones de las mismas. Luego se prepararon, mediante catálisis ácida, los O-metilglicósidos, que fueron transformados en las respectivas sales de fosfonio anoméricas.

Se completó el estudio estructural de las sales de fosfonio mediante espectrometría de resonancia magnética nuclear con el objetivo de identificar correctamente los dos anómeros obtenidos. Se logró separar los mismos por cristalización y sus respectivas identidades se elucidaron utilizando el análisis de las interacciones debidas al efecto nOe entre los hidrógenos 1 y 5.

²³⁷ A fines del año 2005 la Facultad de Ciencias Exactas adquirió un equipo de RMN de 200MHz, desde ese momento el análisis estructural lo llevé a cabo personalmente como parte de mi formación doctoral.

Se utilizaron una serie de compuestos carbonílicos en las reacciones de condensación con las sales de fosfonio. Algunos de ellos se sintetizaron especialmente, el 1, 2; 3, 4-Di-O-isopropiliden- α -D-galacto-hexadialdo-1, 5-piranos y el 2, 3-O-isopropiliden-D-gliceraldehido, otros de origen comercial, se encontraban disponibles en el laboratorio, simplemente se procedió a purificarlos y controlar su pureza e identidad.

Se estudiaron las reacciones de Wittig usando los reactivos antes mencionados. Se usaron como bases el n-BuLi y el t-BuOK, encontrándose rendimientos más altos con la segunda aunque con menor selectividad. De esta manera se obtuvieron una serie de *exo*-glicales de gran interés como intermediarios de síntesis de moléculas más complejas. Esta metodología permitió sintetizar de forma sencilla C-disacáridos y C-glicósidos heterocíclicos con estructuras novedosas y buenos rendimientos.

El análisis de las estructuras y relaciones isoméricas obtenidas se llevo a cabo principalmente mediante RMN identificando de forma inequívoca los isómeros *E* y *Z* y su composición en la mezcla de productos de la reacción de Wittig.

En una segunda instancia se procedió a estudiar la reactividad de los enol-éteres sintetizados. Se practicaron reacciones de adición de nucleófilos catalizadas por ácidos. Se analizaron las alternativas posibles, en cuanto al uso de catalizador, solvente, temperatura y tiempo de reacción, optimizándose las condiciones de modo tal que se alcanzaron muy buenos rendimientos y alta regio y estereoselectividad. Mediante esta metodología se prepararon C-glicósidos tetrasustituídos en el carbono anomérico. En particular se logró sintetizar C,O-trisacáridos mediante la adición de alcoholes derivados de azúcar al doble enlace *exo*-cíclico del C-disacárido preparado mediante la reacción de Wittig. Para analizar las estructuras de los compuestos obtenidos se realizaron en la Universidad de Stuttgart, Alemania, los espectros de ^1H , ^{13}C y bidimensionales en un equipo de 500 MHz.

Otra reacción estudiada fue la cohalogenación de los *exo*-glicales utilizando NBS y NIS con diferentes nucleófilos. En esta reacción también se obtuvieron muy buenos rendimientos. Se determinaron las estructuras de las halohidrininas y α -halo cetosidos preparados utilizando RMN. La estereoselectividad de la reacción tiene implicancias directas sobre el mecanismo de reacción. Mecanismo que actualmente se encuentra sujeto a discusión. A pesar de que no es el objetivo del presente trabajo se realizó un modesto pero interesante aporte para lograr la mejor comprensión del mecanismo de reacción de la cohalogenación de *exo*-glicales.

A partir de los compuestos mencionados en el párrafo anterior se ensayaron diferentes alternativas de reacción. La reducción de los halogenuros para obtener las respectivas cetosas y cetósidos. Esta reducción se llevo a cabo aplicando una metodología muy sencilla y con reactivos económicos y respetuosos del medio ambiente. La síntesis de epóxidos a partir de las bromohidrininas y su tratamiento con una base provee epóxidos de una alta reactividad. La apertura de los mismos mediante el ataque nucleofílico también se estudio. Resultados promisorios se presentan en esta área.

También se realizó en este trabajo una primera aproximación al estudio cinético de las reacciones mediante RMN, con el objetivo de aportar nuevas evidencias que permitan elucidar inequívocamente los mecanismos de reacción involucrados en la síntesis de C-glicósidos. Estos datos preliminares se utilizaran para realizar un estudio detallado del mecanismo de reacción de la adición de nucleófilos a *endo*- y *exo*-glicales.

Por último es importante mencionar que parte del presente trabajo a dado lugar a dos publicaciones en revistas de prestigio internacional:

- “An Efficient and Stereoselective Synthesis of 2-Deoxy Ketopyranoses from Exo-Glycals”. A. Ponzinibbio, P. A. Colinas, A. Lieberknecht and R D. Bravo. *Lett. Org. Chem.* 2006, 3, 459-462. Bentham Science Pubs. Ltd. ISSN: 1570-1786
- “Wittig reaction of glycosyl phosphonium salts: a stereoselective route to C-disaccharides and C,O-trisaccharides”. P. A. Colinas, A. Ponzinibbio, A. Lieberknecht and R D. Bravo. *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 7985-7988. Elsevier Ltd. ISSN: 0040-4039

5 Índices

5.1 Índice de tablas

Tabla 1. Efectos debido a los C-glicósidos en el crecimiento de células HL-60.....	15
Tabla 2. Relaciones isoméricas y rendimiento empleando n-BuLi.....	56
Tabla 3. Relaciones isoméricas y rendimientos empleando t-BuOK.....	59
Tabla 4. Rendimientos obtenidos para la adición nucleofílica empleando BCl ₃	60
Tabla 5. Rendimiento obtenido para la adición intramolecular.....	64
Tabla 6. Rendimientos obtenidos para la adición nucleofílica empleando TPHB.....	65
Tabla 7. Rendimientos obtenidos para la cohalogenación utilizando NIS.....	67
Tabla 8. Rendimientos obtenidos para la cohalogenación utilizando NIS y metanol.....	69
Tabla 9. Rendimientos obtenidos para la cohalogenación con NBS y agua.....	71
Tabla 10. Rendimientos obtenidos para la reducción con ditionito de sodio.....	72
Tabla 11. Rendimientos para la síntesis "one-pot" de cetosas.....	74
Tabla 12. Rendimientos para la síntesis y apertura de epóxidos a partir de la bromohidrina ap. 29.....	75
Tabla 13. Comparación de reacciones para la síntesis de tribencilgalactal.....	92
Tabla 14. Puntos de ebullición y composición de azeótropos agua-tolueno y agua-benceno.....	97
Tabla 15. Rendimientos obtenidos para la preparación de sales de fosfonio.....	98
Tabla 16. Valores de P _{ka} en DMSO para una serie de sales de fosfonio.....	110
Tabla 17. Rendimientos en la reacción de Wittig.....	111
Tabla 18. Relaciones isoméricas utilizando n-BuLi y t-BuOK.....	119
Tabla 19. Rendimientos obtenidos al utilizar n-BuLi y t-BuOK.....	121
Tabla 20. Comparación de rendimientos al utilizar BCl ₃ y TPHB.....	133
Tabla 21. Equilibrios anoméricos de una variedad de glucopiranosidos.....	134
Tabla 22. Rendimientos para distintos solventes de reacción en la O-glicosidación.....	139
Tabla 23. Condiciones de reacción para adiciones nucleofílicas a exo-glicales.....	142
Tabla 24. Rendimientos y equivalentes de nucleófilo para la síntesis de C,O-trisacáridos.....	143
Tabla 25. Comparación de rendimientos para la obtención de cetosas.....	158

5.2 Índice de figuras

Figura 1. Pseudouridina.	11
Figura 2. Síntesis de derivados de β -C-glucósido y β -C-celobiósido.	13
Figura 3. C-glicósidos con actividad antiproliferatoria en células con leucemia.	14
Figura 4. Microscopia de fluorescencia de células HL60.	16
Figura 5. Porcentaje de células apoptóticas determinadas por microscopia de fluorescencia.	16
Figura 6. Exo-glicales como inhibidores enzimáticos.	17
Figura 7. Mecanismo para la conversión de UDP-GlcNAc en ManNAc.	19
Figura 8. Inhibidores de la UDP-GlcNAc 2-epimerasa que simulan el TS1.	19
Figura 9. Inhibidores de la UDP-GlcNAc 2-epimerasa que simulan el TS2.	20
Figura 10. Olefinación directa de una lactona derivada de un azúcar.	21
Figura 11. Síntesis de dicloro-olefinas.	22
Figura 12. Reacción entre una lactona y un fosforano.	23
Figura 13. Síntesis de tioacetales.	24
Figura 14. Reactivo de Tebbe.	25
Figura 15. Síntesis de exo-glicales utilizando el reactivo de Tebbe.	25
Figura 16. Ejemplo de reacción de adición-eliminación para obtener exo-glicales.	27
Figura 17. Aplicaciones de la reacción de Reformatsky para obtener exo-glicales.	28
Figura 18. Mecanismo general del reordenamiento de Ramberg-Bäcklund.	29
Figura 19. Síntesis de exo-glicales mediante Ramberg-Bäcklund.	29
Figura 20. Síntesis de exo-glicales a partir de vinil cetosas.	30
Figura 21. Reacción radicalaria sobre dihalo glicopiranosidos.	30
Figura 22. Síntesis de exo-glicales a partir de tosil hidrazonas.	31
Figura 23. Preparación de un 2,3-epoxi exo-glicol.	31
Figura 24. Ciclación electrofílica de azúcares de cadena abierta.	32
Figura 25. Reactividad del enol éter frente a electrófilos.	33
Figura 26. Síntesis de muscarina.	34
Figura 27. Hidrogenación catalítica de exo-glicales.	35
Figura 28. Adición radicalaria de ácido tioacético.	35
Figura 29. Adición radicalaria a difluoroolefinas.	36

Figura 30. Hidroboración y oxidación de exo-glicales.	36
Figura 31. Acoplamiento de Suzuki a partir de exo-metilen azúcares.	37
Figura 32. Síntesis de C-disacárido utilizando un ácido de Lewis (BF ₃ -Et ₂ O).....	38
Figura 33. Preparación de C-glicósidos mediante una reacción radicalaria.....	38
Figura 34. Preparación de 1-C- endo-glicales.	39
Figura 35. Síntesis de ciclopropanos anoméricos.	39
Figura 36. Síntesis de derivados de ácido ulosónico.	40
Figura 37. Síntesis de un cetósido a partir de un 2-ceto-exo-glicol.	41
Figura 38. Adición de iones episulfonio a exo-glicales.	41
Figura 39. Preparación de α -cetósidos mediante el reordenamiento de Ferrier.	42
Figura 40. Espectro de ¹ H del bromuro de 2, 3, 4, 6- tetra-O-acetil-D-glucopiranosido.....	81
Figura 41. Integración del espectro ¹ H del haluro de triacetil glicósido.	82
Figura 42. Espectro gHSQC del haluro de triacetil glicósido.	82
Figura 43. Espectro ¹³ C del haluro de triacetil glicósido.	83
Figura 44. Conformaciones y configuraciones posibles del haluro de triacetil glicósido.	83
Figura 45. Señales de ¹ H correspondientes a los hidrógenos 1 y 2.....	84
Figura 46. Ecuación de Karplus.....	84
Figura 47. Gráfico de constantes de acoplamiento vs ángulo dihedro (ϕ).	84
Figura 48. Constantes de acoplamiento para protones vecinos en el ciclohexano 85	85
Figura 49.....	86
Figura 50. Tres ejemplos en donde se estudió el efecto nOe.....	87
Figura 51. Espectro nOe en una dimensión del haluro de glicósido 88	88
Figura 52. Posibles efectos nOe en las configuraciones α y β	88
Figura 53. Eliminación de Boord.....	89
Figura 54. Bencilación de azúcares mediante utilizando PTC.....	91
Figura 55. Señales correspondientes al hidrógeno olefínico anomérico del tribencil galactal 93	93
Figura 56. Incremento en el valor de las constantes de acoplamiento a más de tres enlaces..... 93	93
Figura 57. Ejemplos de acoplamientos a largo alcance.	93
Figura 58. Constantes de acoplamiento del protón anomérico en el tribencil galactal..... 94	94
Figura 59. Protonación y reordenamiento de Ferrier de endo-glicales.....	95
Figura 60. Posible intermediario de la reacción de O-glicosidación con TPHB.....	96

Figura 61. Efecto nOe en los anómeros α y β de la sal de fosfonio de la 2-deoxi galactosa.....	99
Figura 62. nOe 1D de la sal de fosfonio β de la 2-deoxigalactosa.	99
Figura 63. nOe 2D de la sal de fosfonio β de la 2-deoxigalactosa.	100
Figura 64. 1, 2; 3, 4-di-O-isopropiliden- α -D-galactopiranososa.....	101
Figura 65. Espectro g-HSQC de la 1, 2; 3, 4-di-O-isopropiliden- α -D-galactopiranososa.	102
Figura 66. Espectro parcial gCOSY de la 1, 2; 3, 4-di-O-isopropiliden- α -D-galactopiranososa.....	102
Figura 67. Región del espectro de ^1H del aldehído.....	103
Figura 68. 2, 3-O-isopropiliden-D-gliceraldehído polimerizado.....	104
Figura 69. Reacciones de Wittig y Corey.....	105
Figura 70. Iluro de metil trimetilfosfonio.	106
Figura 71. Mecanismo general de la reacción de Wittig.	106
Figura 72. Oxafosfetanos en 3D.....	107
Figura 73. Formación de un iluro de fósforo o fosforano.	110
Figura 74. Aditivos más comunes para soluciones de organolíticos.....	113
Figura 75. Titulación de organolíticos.....	114
Figura 76. Isómeros E/Z de los enol éteres preparados.....	117
Figura 77. Espectro nOe 1D irradiando la señal que se encuentra a campos más bajos.....	117
Figura 78. Espectro nOe 1D irradiando la señal que se encuentra a campos más altos.....	118
Figura 79. Relaciones isoméricas E/Z típicas para los enol éteres.....	118
Figura 80. Síntesis de C-disacáridos a partir de glicosilnitrometano.....	123
Figura 81. Síntesis de C-disacáridos a partir de fosforanos derivados de azúcar.....	123
Figura 82. Síntesis de C-disacáridos mediante el reordenamiento de Ramberg-Bäcklund.....	123
Figura 83. Síntesis de C-disacáridos mediante la reacción de Wittig.....	124
Figura 84. Descomposición de un n-alcoxi fosforano.....	124
Figura 85. Síntesis de exo-glicales conjugados.....	129
Figura 86. Síntesis de exo-glicales conjugados por “Stille cross-coupling”.....	129
Figura 87. Síntesis de spiro C-glicósidos a partir de exo-glicales conjugados.....	130
Figura 88. Conformaciones β y α de la D-glucosa.....	134
Figura 89. Orbitales en dos conformaciones posibles para un tetrahidropiranyl acetal.....	135
Figura 90. Conformaciones posibles alrededor del enlace O-C de un sistema R-O-C-X.....	135

Figura 91. Alternativas para la formación de un acetal a partir del ion oxarbonio.....	136
Figura 92. Adición axial a un ión oxarbonio.....	136
Figura 93. Mecanismo propuesto para la adición nucleofílica de alcoholes a exo-glicales.....	136
Figura 94. Productos de la reacción de BCl_3 con metanol.....	138
Figura 95. Mecanismo de reacción entre un alcohol y BCl_3	138
Figura 96. Mecanismo de reacción entre un alcohol y BCl_3	139
Figura 97. Reacción de O-glicosidación.....	139
Figura 98. Adición intramolecular catalizada por BCl_3	145
Figura 99. Numeración.....	146
Figura 100. Espectro gHSQC.....	146
Figura 101. Espectro HMBC.....	147
Figura 102. Espectro NOESY 2D.....	147
Figura 103. Obtención de α -halocetonas utilizando NIS.....	150
Figura 104. Mecanismo de reacción propuesto.....	150
Figura 105. Posibles intermediarios de la reacción de cohalogenación con NIS.....	152
Figura 106. Mecanismo propuesto para la cohalogenación de exo-glicales con NIS.....	152
Figura 107. Posibles estructuras del intermediario iodonio.....	153
Figura 108. Alcoholes derivados de azúcares.....	153
Figura 109. Mecanismo propuesto para la cohalogenación con NBS en DMSO.....	154
Figura 110. Diasterómeros obtenidos.....	155
Figura 111. Mezcla de diasterómeros obtenida a partir de los epóxidos.....	156
Figura 112. Reducción de α -halocetonas.....	157
Figura 113. Reacciones de adición de metanol a endo y exo glicales.....	160
Figura 114. Cambio en la señal del H-1 del 3,4,6-tri-O-bencil-D-galactal con el tiempo.....	160
Figura 115. Espectro ^1H entre 4,9 y 6,5 ppm de un exo-glicol en CDCl_3 a 25 °C.....	160
Figura 116. Variación de la intensidad de las señales de ^1H del H-1 (E y Z) de un exo-glicol.....	161

5.3 Índice desarrollado

1	Introducción.....	8
1.1	Objetivos.....	9
1.2	Actividad biológica de <i>C</i> -glicósidos y <i>exo</i> -glicales.....	10
1.2.1	<i>C</i> -glicósidos.....	10
1.2.1.1	<i>C</i> -glicósidos naturales.....	11
1.2.1.2	<i>C</i> -glicósidos sintéticos.....	12
1.2.1.3	<i>C</i> -glicósidos con actividad antiproliferativa.....	13
1.2.2	Actividad biológica de <i>exo</i> -glicales.....	17
1.2.2.1	<i>Exo</i> -glicales como inhibidores de β -galactosidasas.....	17
1.2.2.2	<i>Exo</i> -glicales como inhibidores de epimerasas.....	18
1.3	Síntesis de <i>exo</i> -glicales.....	21
1.3.1	Métodos de olefinación directa.....	21
1.3.1.1	Olefinación directa con reactivos que contienen fósforo.....	22
1.3.1.2	Olefinación directa con reactivos organometálicos.....	24
1.3.2	Métodos de olefinación en etapas.....	27
1.3.2.1	Reacciones de adición-eliminación.....	27
1.3.2.2	Olefinación de Ramberg-Bäcklund.....	29
1.3.2.3	Otros métodos.....	30
1.4	Aplicaciones sintéticas de <i>exo</i> -glicales.....	33
1.4.1	Síntesis de <i>C</i> -glicósidos.....	33
1.4.1.1	Reducción del doble enlace <i>exo</i> -cíclico.....	33
1.4.1.2	Reactividad del doble enlace <i>exo</i> -cíclico.....	35
1.4.1.3	Extensión de la cadena mediante formación de enlaces C-C.....	37
1.4.2	Síntesis de cetosas y cetósidos.....	40
2	Parte experimental.....	43
2.1	General.....	44
2.2	Solventes y reactivos.....	45
2.3	Síntesis de <i>endo</i> -glicales.....	47
2.3.1	3, 4, 6-tri- <i>O</i> - acetil-D-galactal (1).....	47

2.3.1.1	Método A	47
2.3.1.2	Método B	48
2.3.2	3, 4, 6-tri- <i>O</i> - bencil- <i>D</i> -galactal (2)	49
2.4	Síntesis de metil glicósidos	50
2.4.1	3, 4, 6-tri- <i>O</i> - bencil-metil α/β galacto/gluco piranósidos (3)	50
2.5	Preparación de las sales de fosfonio anoméricas	51
2.5.1	Tetrafluoroborato de hidrogenotrifetilfosfonio	51
2.5.2	Tetrafluoroborato de (3, 4, 6-tri- <i>O</i> -bencil-2-deoxi- α/β - <i>D</i> -galactopiranosil)- trifetilfosfonio	51
2.6	Preparación de los aldehídos derivados de azúcares	53
2.6.1	1, 2; 3, 4-Di- <i>O</i> -isopropiliden- α - <i>D</i> -galactopiranososa	53
2.6.2	1, 2; 3, 4-Di- <i>O</i> -isopropiliden- α - <i>D</i> -galacto-hexadialdo-1, 5-piranososa	53
2.6.3	2, 3- <i>O</i> -isopropiliden- <i>D</i> -gliceraldehído	54
2.7	Reacciones de condensación de las sales de fosfonio	55
2.7.1	Titulación de la solución de <i>n</i> -BuLi en hexano	55
2.7.2	Reacción de condensación utilizando <i>n</i> -BuLi	55
2.7.3	Reacción de condensación utilizando <i>t</i> -BuOK	59
2.8	Reacciones de adición utilizando catalizadores ácidos	60
2.8.1	Adición de nucleófilos utilizando tricloruro de boro	60
2.8.2	Síntesis de compuestos espiro por adición intra-molecular utilizando BCl ₃	64
2.8.3	Adición de nucleófilos utilizando TPHB	65
2.9	Reacciones de cohalogenación	66
2.9.1	Reacciones de cohalogenación utilizando <i>N</i> -iodosuccinimida	66
2.9.1.1	Síntesis de <i>N</i> -platasuccinimida	66
2.9.1.2	Síntesis de <i>N</i> -iodosuccinimida	66
2.9.1.3	Cohalogenación con <i>N</i> -iodosuccinimida y agua	67
2.9.1.4	Cohalogenación con <i>N</i> -iodosuccinimida y alcoholes	69
2.9.2	Reacciones de cohalogenación utilizando <i>N</i> -bromosuccinimida	71
2.9.3	Reducción de yodo glicósidos	72
2.9.4	Síntesis "one-pot" de cetosas	74
2.9.5	Síntesis y apertura de epóxidos	75

2.10	Análisis cinético mediante RMN	77
2.10.1	Seguimiento de la adición de metanol mediante RMN	77
2.10.2	Seguimiento cinético de la adición de metanol a <i>exo</i> -glicales catalizada por PPh ₃ .HBr mediante RMN de ¹ H.....	77
3	Discusión de los resultados	79
3.1	Síntesis de 3, 4, 6-tri- <i>O</i> -acetil-D-galactal/glucal.....	80
3.1.1	General.....	80
3.1.2	Análisis estructural del bromuro de tetra acetil-glucopiranosido.....	81
3.1.2.1	Análisis de los espectros de RMN	81
3.1.2.2	Análisis configuracional a través de las 'J'.....	83
3.1.2.3	Efecto nuclear Overhauser (nOe).....	86
3.1.3	Algunas modificaciones realizadas a la técnica original.....	89
3.2	Síntesis de 3, 4, 6-tri- <i>O</i> - bencil-D-galactal/glucal	91
3.3	Síntesis de metil glicósidos.....	95
3.4	Obtención de las sales de fosfonio	97
3.4.1	Preparación del tetrafluoroborato de hidrogenotrifetilfosfonio	97
3.4.2	Síntesis de sales de fosfonio.....	98
3.5	Obtención de aldehídos derivados de azúcares	101
3.5.1	Oxidación con DMSO/DCC.....	101
3.5.2	Síntesis de 2, 3- <i>O</i> -isopropiliden-D-gliceraldehido	104
3.6	Reacción de Wittig	105
3.6.1	Mecanismo y características generales de la reacción de Wittig.....	105
3.6.1.1	Intermediarios y estados de transición	106
3.6.1.2	Selectividad <i>E/Z</i>	107
3.6.2	Bases.....	110
3.6.2.1	<i>n</i> -BuLi 1,6 M en hexano.....	112
3.6.2.2	<i>t</i> -BuOK	114
3.6.2.3	NaHMDS	115
3.6.3	Determinación de las relaciones isoméricas <i>E/Z</i>	116
3.6.4	Análisis de los rendimientos obtenidos	121
3.6.5	Síntesis de <i>C</i> -disacáridos	122
3.6.6	Síntesis de <i>exo</i> -glicales heterocíclicos	126
3.6.6.1	Aldehídos	126

3.6.6.2	Reacciones de condensación de Wittig.....	127
3.6.7	Síntesis de <i>exo</i> -glicales conjugados.....	129
3.6.8	Reacciones con cetonas.....	131
3.7	Adición nucleofílica a <i>exo</i> -glicales.....	132
3.7.1	Preparación de C-glicósidos tetrasustituídos en el centro anomérico.....	132
3.7.1.1	Efecto anomérico.....	134
3.7.1.2	Efectos estéricos.....	137
3.7.1.3	BCl ₃ como catalizador ácido.....	137
3.7.1.4	Efectos del solvente cuando se utiliza BCl ₃ como catalizador.....	139
3.7.2	Síntesis de C,O-trisacáridos.....	141
3.7.3	Obtención de compuestos espiro.....	145
3.8	Preparación de α -halo cetosas y cetósidos.....	148
3.8.1	Obtención de N-iodosuccinimida.....	148
3.8.2	Diferencias de reactividad entre NIS y NBS.....	150
3.8.3	Aplicaciones sintéticas de la NIS en hidratos de carbono.....	151
3.8.4	Síntesis de bromohidrinas y sus reacciones.....	154
3.8.4.1	Síntesis y apertura de epóxidos.....	156
3.8.5	Reducción de α -halocetosas y cetósidos.....	157
3.9	Seguimiento de las reacciones de adición por RMN.....	159
4	Resumen y conclusiones.....	162
5	Índices.....	166
5.1	Índice de tablas.....	166
5.2	Índice de figuras.....	168
5.3	Índice desarrollado.....	172

