

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

**Aplicación de *O*- y *N*- radicales a la
química de carbohidratos**

Autor: Herrera González, Antonio J.

**Directores: Ernesto Suárez López
y María del Sol Rodríguez Morales.**

Departamento de Química Orgánica

Dr. ERNESTO SUÁREZ LÓPEZ, Profesor de Investigación del Consejo Superior de Investigaciones Científicas y Dr. COSME GARCIA FRANCISCO, Investigador Científico del Consejo Superior de Investigaciones Científicas.

AUTORIZAN:

La presentación de la Memoria titulada *Aplicación de O- y N-radicales a la química de carbohidratos*, que ha sido realizada en el Instituto de Productos Naturales y Agrobiología del Consejo Superior de Investigaciones Científicas de La Laguna durante el período 1998-2001 bajo nuestra dirección, dado que reúne la calidad y cantidad de trabajo necesaria para constituir la Tesis Doctoral, que el Licenciado Antonio Jesús Herrera González presenta para aspirar al grado de Doctor en Ciencias Químicas.

Fdo.: Cosme García Francisco

Fdo.: Ernesto Suárez López.

La Laguna, a quince de Enero de dos mil dos.

Dra. M^a. DEL SOL RODRÍGUEZ MORALES, Profesor Titular de Química Orgánica de La Universidad de La Laguna, como Profesor Tutor

HACE CONSTAR: Que ha revisado el presente trabajo considerando que cumple los requisitos necesarios para que pueda ser presentado como Tesis Doctoral.

Fdo.: M^a. del Sol Rodríguez Morales

La Laguna, a quince de Enero de dos mil dos.

Muchas gracias a todas las personas que durante estos años contribuyeron de una u otra manera a este trabajo de tesis:

A los Dres. D. Cosme García Francisco y D. Ernesto Suárez López como directores de esta tesis; por el tiempo y esfuerzo invertido, y por los excelentes consejos que me brindaron siempre que los necesité.

A Conchi por enseñarme a dar los primeros pasos en un laboratorio y compartir desinteresadamente toda tu experiencia profesional.

A Daniel por tu valiosa aportación a este trabajo, siempre acompañada de tu toque de humor ingenioso.

A Freire e Inés por hacer que me sienta en el laboratorio como en casa, y por ser como mi segunda familia.

A Bety, porque soportaste estoicamente mi música y todavía te quedaba humor para contarme tus chistes.

A Marisol por ser todo un ejemplo de serenidad y trabajo constante.

A Mariluz, porque supiste llevarme en el momento más agitado de mi tesis.

A Ventura por estar siempre pendiente de que no me faltase nada. ¡Cuántos amaneceres disfrutamos desde el primer piso!

A todos los compañeros de la unidad de Síntesis de Productos Naturales por las ayudas prestadas, y el apoyo continuo.

A Juan Antonio, M^a Carmen, Domingo, Manolo, Matute, Pauline y Paco por la fantástica atención que recibí en estos años, al igual que el resto del personal de la Unidad de Servicios

A R.. Kennedy por el estudio de rayos X.

Al M.E.C. por la concesión de una beca para realizar esta tesis doctoral.

A Antonio Garrido por darme la oportunidad de realizar una estancia en el Grupo del Profesor Anthony G. M. Barrett en el Imperial College of London y por toda la ayuda que allí me ofreciste.

A toda mi familia por el inmenso cariño y apoyo con que siempre me premiaban y que tanto les debo.

A mis sobrinos por ayudarme a cargar las pilas en el tiempo libre.

A Toño, por regalarme esa sonrisa y ternura que me acompaña en todo lo que hago.

Finalmente, a mi esposa Luz, por todo ese cariño y vitalidad que me transmites, por soportarme y por estar a mi lado para ayudarme siempre en todo.

A mis Padres y Esposa

ABREVIATURAS

Ac	Acetilo
ADN	Ácido desoxirribonucleico
AIBN	2,2'-Azobisisobutironitrilo
AIH	Abstracción intamolecular de hidrógeno
ATMS	Aliltrimetilsilano
Bn	Bencilo
Boc	<i>tert</i> -Butoxicarbonilo
Bz	Benzoílo
CAN	Nitrato cérico amónico
Cbz	(Benciloxi)carbonilo
ccf	Cromatografía en capa fina
COSY	Espectroscopía de correlación H-H
CSA	Acido canforsulfónico
Cy	Ciclohexano
d	Doblete
d a	Doblete ancho
DCC	1,3-Diciclohexilcarbodiimida
DEACN	Cianuro de dietilaluminio
DEAD	Dietilazodicarboxilato
DEPT	Incremento no distorsionado por transferencia de polarización
DIAD	Diisopropilazodicarboxilato
DIB	(Diacetoxiyodo)benceno
DMAP	Dimetilaminopiridina

DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
Equiv.	Equivalente
GEA	Grupo electrón atrayente
Glc	Glucosa
h	Hora
H-L-F	Hoffmann-Löffler-Freytag
HMBC	Coherencia heteronuclear a múltiple enlace (correlación H-C)
HMQC	Coherencia cuántica múltiple heteronuclear con detección de protón (correlación directa C-H)
Hz	Hertzios
Ido	Idosa
m	Multipletes
MHz	Megahertzios
min	Minutos
MsCl	Cloruro de mesilo
NIS	<i>N</i> -yodosuccinimida
NOE	Efecto Nuclear Overhauser
Ph	Fenilo
Piv	Pivaloílo
<i>p</i>-TsOH	Acido <i>p</i> -toluensulfónico
Py	Piridina
q	Cuarteto
RMN	Resonancia magnético nuclear
RMN ¹³C	Resonancia magnético nuclear de carbono 13
RMN ¹H	Resonancia magnético nuclear de protón

ROESY	Correlación homonuclear bidimensional NOE. en sistemas de referencia rotante
s	Singulete
s a	Singulete ancho
S_N	Sustitución nucleofílica
t	Triplete
t.a.	Temperatura ambiente
TAP	Tetraacetato de plomo
TBAF	Fluoruro de tetrabutilamonio
TBDMS	<i>tert</i> -Butildimetilsililo
TBDMSCI	Cloruro de <i>tert</i> -butildimetilsilano
TBDPS	<i>tert</i> -Butildifenilsililo
TBDPSCI	Cloruro de <i>tert</i> -butildifenilsilano
TEA	Trietilamina
TFA	Acido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
TMS	Trimetilsilano
TMSCN	Cianuro de trimetilsilano
TMSOTf	Triflato de trimetilsilano
Tol	Tolueno
TOCSY	Correlación total espectroscópica (correlación H-H)
W	Watio

Introducción general 1

Introducción3

Reacciones de AIH promovidas por radicales alcoxilo y amino.....4

Clasificación de las reacciones de AIH atendiendo a los reactivos empleados para iniciar el proceso:6

 Fotólisis de hipocloritos.6

 Fotólisis de ésteres nitrito (Reacción de Barton).....6

 Reacciones de hipoyoditos7

 Reactivos de yodo hipervalente y yodo.....9

 Tetraacetato de plomo y yodo10

 Óxido de mercurio-yodo12

 Otros reactivos útiles en la formación de radicales alcoxilo.13

 Reacción de Hofmann-Löffler-Freytag (H-L-F).14

Radicales amidilo neutros. Variación de la reacción de H-L-F.....15

Factores que gobiernan las AIH:19

Objetivos de la tesis.23

Parte Teórica Capítulo 1 27

Introducción.29

Resultados y discusión.36

Síntesis de sistemas cíclicos 2,7-dioxabicyclo[2.2.1]heptano.....38

Síntesis de sistemas cíclicos 6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano.....47

Conclusiones.54

Síntesis de los precursores de la reacción de AIH.....55

Síntesis de 2,5-Anhidro-3,4-*O*-isopropiliden-D-altritol (32).55

Síntesis de 4,7-Anhidro-1,2,3-trideoxi-5,6-di-*O*-metil-D-*altro*-octitol (34).56

Síntesis de 3,6-Anhidro-2-deoxi-4,5-*O*-isopropiliden-D-*altro*-heptonato de Metilo (35).58

Síntesis de 3,6-Anhidro-1,2:4,5-di- <i>O</i> -isopropiliden- <i>D</i> -glicero- <i>D</i> -mano-heptitol (37).....	59
Síntesis de 4,7-Anhidro-1,2,3-trideoxi-5,6- <i>O</i> -(oxometilen)- <i>D</i> -altro-oct-1-enitol (39).....	60
Síntesis de 3,6-Anhidro-2-deoxi-4,5- <i>O</i> -isopropiliden- <i>D</i> -altro-heptitol (41).....	61
Síntesis de 2,6-Anhidro-1-deoxi-3,4,5-tri- <i>O</i> -metil- <i>L</i> -glicero- <i>L</i> -mano-heptitol (43).	62
Síntesis de 2,6-Anhidro-1,3,4,5-tetra- <i>O</i> -bencil- <i>D</i> -glicero- <i>L</i> -gulo-heptitol (45). ...	64
Síntesis de 2,6-Anhidro-1,3,4,5-tetra- <i>O</i> -metil- <i>D</i> -glicero- <i>L</i> -galacto-heptitol (47).	65
Síntesis de 2,6-Anhidro-1-deoxi-3,4,5-tri- <i>O</i> -metil- <i>L</i> -glicero- <i>D</i> -galacto-heptitol (49).....	66
Síntesis de 2,6-Anhidro-1,3,4,5-tetra- <i>O</i> -metil- <i>D</i> -glicero- <i>D</i> -mano-heptitol (50)....	67
Síntesis de 7 <i>R</i> ,5- <i>C</i> -Ciano-2,6-anhidro-1-deoxi-3,4,5-tri- <i>O</i> -metil- <i>L</i> -glicero- <i>D</i> -galacto-heptitol (52).	68
Anexo A. Obtención de un producto indeseado procedente de una reacción de ozonolisis	71
Anexo B. Reacción de \square -fragmentación en carbohidratos.	72

Parte Teórica Capítulo 2 77

Introducción.....	79
Resultados y discusión.....	82
Síntesis de sistemas cíclicos 8-oxa-6-azabicyclo[3.2.1]octano.	90
Conclusiones:.....	94
Síntesis de los precursores de la reacción de AIH.	96
Síntesis de 3,6-Anhidro-2,7-dideoxi-7-[(difenoxyfosforil)amino]-4,5- <i>O</i> -isopropiliden- <i>D</i> -altro-heptonato de metilo (105).	96
Síntesis de 3,6-Anhidro-7-deoxi-7-[(difenoxyfosforil)amino]-1,2:4,5-di- <i>O</i> isopropiliden- <i>D</i> -glicero- <i>D</i> -mano-heptitol (108).	97
Síntesis de 3,6-Anhidro-7-[(terc-butoxicarbonil)amino]-7-deoxi-1,2:4,5-di- <i>O</i> -isopropiliden- <i>D</i> -glicero- <i>D</i> -mano-heptitol (110),.....	98

Síntesis de 4,7-Anhidro-1,2,3,8-tetradexi-8-[(difenocefosforil)amino]-5,6- <i>O</i> -oxometilen- <i>D-altro</i> -octitol (112).	98
Síntesis de 4,7-Anhidro-1,2,3,8-tetradexi-8-[(difenocefosforil)amino]-5,6-di- <i>O</i> -metil- <i>D-altro</i> -octitol (114).	99
Síntesis de 2,6-Anhidro-1,7-dideoxi-7-[(difenocefosforil)amino]-3,4,5-tri- <i>O</i> -metil- <i>L-glicero-L-mano</i> -heptitol (115).	100
Síntesis de 2,6-Anhidro-7-[(benciloxi)carbonil]amino}-1,7-dideoxi-3,4,5-tri- <i>O</i> -metil- <i>L-glicero-L-mano</i> -heptitol (117).	101
Síntesis de 2,6-Anhidro-7-[(<i>terc</i> -butoxicarbonil)amino]-1,7-dideoxi-3,4,5-tri- <i>O</i> -metil- <i>L-glicero-L-mano</i> -heptitol (119).	102
Síntesis de 2,6-Anhidro-7-deoxi-7-[(difenocefosforil)amino]-1,3,4,5-tetra- <i>O</i> -metil- <i>D-glicero-D-mano</i> -heptitol (121).	102
Síntesis de 2,6-Anhidro-7-deoxi-7-[(difenocefosforil)amino]-1,3,4,5-tetra- <i>O</i> -metil- <i>D-glicero-L-gulo</i> -heptitol (123).	103
Síntesis de 2,6-Anhidro-1,3,4-trideoxi-1-[(difenocefosforil)amino]-5,7-di- <i>O</i> -metil- <i>D-arabino</i> -heptitol (125).	104
Síntesis de Dibencil [(2 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)-6-({[<i>terc</i> -butil(dimetil)silil]oxi}metil) tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-2-il]metilamidofosfato (106).	106

Parte Teórica Capítulo 3 107

Introducción.	109
Resultados y discusión.	113
Conclusiones.	121
Síntesis de los precursores de la reacción de AIH.	122
Síntesis de 3,4,5-Tri- <i>O</i> -Acetil-2,6-anhidro-1,7-dideoxi- <i>L-glicero-D-galacto</i> -octitol (147).	122
Síntesis de 2,6-Anhidro-1,7-dideoxi-3,4,5-tri- <i>O</i> -metil- <i>L-glicero-D-galacto</i> -octitol (149).	123
Síntesis de 1,3,4,5-Tetra- <i>O</i> -acetil-2,6-anhidro-7-deoxi- <i>D-glicero-D-mano</i> -octitol (151).	123

Síntesis de 2,6-Anhidro-7-deoxi-1,3,4,5-tetra- <i>O</i> -metil-D- <i>glicero</i> -D- <i>mano</i> -octitol (153).....	124
Síntesis de 3,4,5-Tri- <i>O</i> -acetil-2,6-anhidro-1,7-dideoxi-L- <i>glicero</i> -L- <i>mano</i> -octitol (155).....	125
Síntesis de 2,6-Anhidro-1,7-dideoxi-3,4,5-tri- <i>O</i> -metil-L- <i>glicero</i> -L- <i>mano</i> -octitol (157).....	125
Síntesis de 1,3,4,5-Tetra- <i>O</i> -acetil-2,6-anhidro-7-deoxi-D- <i>glicero</i> -L- <i>galacto</i> -octitol (160).....	126

Parte Teórica Capítulo 4 **127**

Introducción.....	129
Reacción de AIH en condiciones oxidativas.....	134
Reacción de AIH en condiciones reductivas.....	141
Conclusiones:.....	144
Síntesis de los precursores en la reacción de AIH 172, 169 y 174.....	145

Técnicas generales **147**

Parte Experimental Capítulo 1 **107**

2,5-Anhidro-6- <i>O</i> -[<i>terc</i> -butil(difenil)silil]-3,4- <i>O</i> -isopropiliden-D-altritol (56). ...	155
2,5-Anhidro-3,4- <i>O</i> -isopropiliden-D-altritol (32).....	156
2,5-Anhidro-3,4- <i>O</i> -isopropiliden- β -D-psicopiranososa (33).	157
4,7-Anhidro-8- <i>O</i> -[<i>terc</i> -butil(difenil)silil]-1,2,3-trideoxi-5,6-di- <i>O</i> -metil-D- <i>altro</i> -oct-1-enitol (58).....	159
4,7-Anhidro-1,2,3-trideoxi-5,6-di- <i>O</i> -metil-D- <i>altro</i> -oct-1-enitol (59).	160
4,7-Anhidro-1,2,3-trideoxi-5,6-di- <i>O</i> -metil-D- <i>altro</i> -octitol (34).....	161
Intento de AIH de 4,7-Anhidro-1,2,3-trideoxi-5,6-di- <i>O</i> -metil-D- <i>altro</i> -octitol (187).	162

5- <i>O</i> -[<i>terc</i> -Butil(difenil)silil]-2,3- <i>O</i> -isopropiliden-D-ribofuranosa (55).....	163
3,6-Anhidro-7- <i>O</i> -[<i>terc</i> -Butil(difenil)silil]-2-deoxi-4,5- <i>O</i> -isopropiliden-D- <i>altro</i> -heptonato de metilo (63) y 3,6-Anhidro-7- <i>O</i> -[<i>terc</i> -butil(difenil)silil]-2-deoxi-4,5- <i>O</i> -isopropiliden-D- <i>alo</i> -heptonato de metilo (62).	165
3,6-Anhidro-2-deoxi-4,5- <i>O</i> -isopropiliden-D- <i>altro</i> -heptonato de metilo (35).	167
3,7-Anhidro-2-deoxi-4,5- <i>O</i> -isopropiliden-D- <i>ribo</i> -hept-3-ulofuranosonato de Metilo (36).	168
3,6-Anhidro-1,2:4,5-di- <i>O</i> -isopropiliden-D- <i>glicero</i> -D- <i>mano</i> -heptitol (37) y 2,5-Anhidro-3,4:6,7-di- <i>O</i> -isopropiliden-D- <i>glicero</i> -D- <i>galacto</i> -heptitol (65).....	170
3,6-Anhidro-7-cianoacetil-1,2:4,5-di- <i>O</i> -isopropiliden-D- <i>glicero</i> -D- <i>mano</i> -heptitol (67) y 2,5-Anhidro-1-cianoacetil-3,4:6,7-di- <i>O</i> -isopropiliden-D- <i>glicero</i> -D- <i>galacto</i> -heptitol (66).	171
3,6-Anhidro-1,2:4,5-di- <i>O</i> -isopropiliden-D- <i>glicero</i> -D- <i>mano</i> -heptitol (37).	172
3,7-Anhidro-1,2:4,5-di- <i>O</i> -isopropiliden-D- <i>alo</i> -hept-3-ulofuranose (38) y 1- <i>O</i> -Acetil-2,3:5,6-di- <i>O</i> -isopropiliden-□-D-manofuranose (188).	174
4,7-Anhidro-1,2,3-trideoxi-D- <i>altro</i> -oct-1-enitol (69).	176
4,7-Anhidro-8- <i>O</i> -[<i>terc</i> -butil(difenil)silil]-1,2,3-trideoxi-D- <i>altro</i> -oct-1-enitol (57).	177
4,7-Anhidro-8- <i>O</i> -[<i>terc</i> -butil(difenil)silil]-1,2,3-trideoxi-5,6- <i>O</i> -(oxometilene)-D- <i>altro</i> -oct-1-enitol (70).	179
4,7-Anhidro-1,2,3-trideoxi-5,6- <i>O</i> -(oxometilene)-D- <i>altro</i> -oct-1-enitol (39).	180
4,8-Anhidro-1,2,3-trideoxi-5,6- <i>O</i> -(oxometileno)-D- <i>ribo</i> -oct-1-en-4-ulofuranosa (40).	182
3,6-Anhidro-2-deoxi-4,5- <i>O</i> -isopropiliden-D- <i>altro</i> -heptitol (41).	183
3,7-Anhidro-2-deoxi-4,5- <i>O</i> -isopropiliden-D- <i>ribo</i> -hept-3-ulososa (42).	184
Bencil L-Ramnopiranosido (72).....	185
Bencil 2,3,4-tri- <i>O</i> -metil-L-ramnopiranosido (73).	187
2,3,4-Tri- <i>O</i> -metil-L-ramnopiranososa (74).	188
1- <i>O</i> -Acetil-2,3,4-tri- <i>O</i> -metil-L-ramnopiranososa (75).	189
2,6-Anhidro-1,7,8,9-tetradeoxi-3,4,5-tri- <i>O</i> -metil-L- <i>glicero</i> -L- <i>mano</i> -non-8-enitol (76).	190

(7Z)- y (7E)-2,6-Anhidro-1,7,8,9-tetradexi-3,4,5-tri- <i>O</i> -metil-L- <i>glicero</i> -L- <i>mano</i> -non-7-enitol (77).....	192
2,6-Anhidro-1-deoxi-3,4,5-tri- <i>O</i> -metil-L- <i>glicero</i> -L- <i>mano</i> -heptitol (43).....	193
2,7-Anhidro-1-deoxi-3,4,5-tri- <i>O</i> -metil- \square -L- <i>altro</i> -hept-2-ulopiranososa (44).....	194
3,4,5,7-Tetra- <i>O</i> -bencil-1,2-dideoxi-D- <i>gluco</i> -hept-1-enitol (79).....	196
Oximercuriación (80).....	197
2,6-Anhidro-1,3,4,5-tetra- <i>O</i> -bencil-D- <i>glicero</i> -L- <i>gulo</i> -heptitol (45) y 2,6-Anhidro-1,3,4,5-tetra- <i>O</i> -bencil-7-deoxi-D- <i>glicero</i> -L- <i>gulo</i> -heptitol (81).....	198
2,7-Anhidro-1,3,4,5-tetra- <i>O</i> -bencil- \square -D- <i>ido</i> -hept-2-ulopiranososa (46).	200
(7Z)- y (7E)-1,3,4,5-Tetra- <i>O</i> -acetil-2,6-anhidro-7,8,9-trideoxi-D- <i>glicero</i> -L- <i>galacto</i> -non-7-enitol (83).....	201
(7Z)- y (7E)-2,6-Anhidro-7,8,9-trideoxi-1,3,4,5-tetra- <i>O</i> -metil-D- <i>glicero</i> -L- <i>galacto</i> -non-7-enitol (84).....	203
2,6-Anhidro-1,3,4,5-tetra- <i>O</i> -metil-D- <i>glicero</i> -L- <i>galacto</i> -heptitol (47).	204
2,7-Anhidro-1,3,4,5-tetra- <i>O</i> -metil-D- <i>gulo</i> -hept-2-ulopiranososa (48).	206
2,6-Anhidro-1,7,8,9-tetradexi-3,4,5-tri- <i>O</i> -metil-L- <i>glicero</i> -D- <i>galacto</i> -non-8-enitol (86).....	207
(7Z)- y (7E)-2,6-Anhidro-1,7,8,9-tetradexi-3,4,5-tri- <i>O</i> -metil-L- <i>glicero</i> -D- <i>galacto</i> -non-7-enitol (87).....	209
2,6-Anhidro-1-deoxi-3,4,5-tri- <i>O</i> -metil-L- <i>glicero</i> -D- <i>galacto</i> -heptitol (49),	210
2,7-Anhidro-1-deoxi-3,4,5-tri- <i>O</i> -metil-L- <i>gulo</i> -hept-2-ulopiranososa (31).	211
1,3,4,5-tetra- <i>O</i> -Acetil-2,6-anhidro-7,8,9-trideoxi-D- <i>glicero</i> -D- <i>mano</i> -non-8-enitol (89).....	213
(7E)-1.3.4.5-tetra- <i>O</i> -Acetil-2.6-anhidro-7.8.9-trideoxi-D- <i>glicero</i> -D- <i>mano</i> -non-7-enitol (90).	214
(7Z)- y (7E)-2,6-Anhidro-7,8,9-trideoxi-1,3,4,5-tetra- <i>O</i> -metil-D- <i>glicero</i> -D- <i>mano</i> -non-7-enitol (91).....	216
2,6-Anhidro-1,3,4,5-tetra- <i>O</i> -metil-D- <i>glicero</i> -D- <i>mano</i> -heptitol (50).....	217
2,6-Anhidro-1,3,4,5-tetra- <i>O</i> -metil-D- <i>altro</i> -hept-2-ulopiranososa (51).....	219

7S-Ciano-2,6-anhidro-1-deoxi-3,4,5-tri- <i>O</i> -metil-L- <i>glicero</i> -D- <i>galacto</i> -heptitol (52S) y 7R-Ciano-2,6-anhidro-1-deoxi-3,4,5-tri- <i>O</i> -metil-L- <i>glicero</i> -D- <i>galacto</i> -heptitol (52R).	220
(7S)-2,7-Anhidro-7-ciano-1-deoxy-3,4,5-tri- <i>O</i> -metil-L- <i>gulo</i> -hept-2-ulopyranose (53), 1- <i>O</i> -Acetil-6-deoxi-2,3,4-tri- <i>O</i> -metil-□-L-galactopiranososa (54□) y 1- <i>O</i> -Acetil-6-deoxi-2,3,4-tri- <i>O</i> -metil-□-L-galactopiranososa (54□).	222
1- <i>O</i> -Acetil-6-deoxi-2,3,4-tri- <i>O</i> -metil-□-L-galactopiranososa (54□) y 1- <i>O</i> -Acetil-6-deoxi-2,3,4-tri- <i>O</i> -metil-□-L-galactopiranososa (54□).	225
Isopropil 2,3- <i>O</i> -isopropiliden-□-D-ribofuranósido (93).	227
Isopropil 4- <i>O</i> -Acetil-2,3- <i>O</i> -isopropiliden-□-D- <i>eritro</i> -tetrodialdo-1,4-furanósido (94).	228
1- <i>O</i> -Acetil-3,5-dideoxi-6- <i>O</i> -pivaloil-2- <i>O</i> -(triisopropilsilil)-L- <i>eritro</i> -hexofuranosa (96).	229
Acido 3,6-Anhidro-2-deoxi-4,5- <i>O</i> -isopropiliden-D- <i>alo</i> -heptonico (98).	230
5-Deoxi-2,3- <i>O</i> -isopropiliden-L- <i>ribo</i> -hexofuranuronico-6,1-lactona (99).	231
3,6-Anhidro-2-deoxi-4,5- <i>O</i> -isopropiliden-D- <i>alo</i> -heptitol (100).	232
1,6-Anhidro-5-deoxi-2,3- <i>O</i> -isopropiliden-L- <i>ribo</i> -hexofuranose (101).	233

Parte Experimental Capítulo 2 235

3,6-Anhidro-7-azido-2,7-dideoxi-4,5- <i>O</i> -isopropiliden-D- <i>altro</i> -heptonato de Metilo (129).	237
3,6-Anhidro-2,7-dideoxi-7-[(difenoxyfosforil)amino]-4,5- <i>O</i> -isopropiliden-D- <i>altro</i> -heptonato de Metilo (105).	238
3,7-Anhidro-2,7-dideoxi-7-[(difenoxyfosforil)amino]-4,5- <i>O</i> -isopropiliden-D- <i>ribo</i> -hept-3-ulofuranosonato de Metilo (107).	240
3,6-Anhidro-7-azido-7-deoxi-1,2:4,5-di- <i>O</i> -isopropilidene-D- <i>glicero</i> -D- <i>mano</i> -heptitol (130).	241
3,6-Anhidro-7-deoxi-7-[(difenoxyfosforil)amino]-1,2:4,5-di- <i>O</i> -isopropilideno-D- <i>glicero</i> -D- <i>mano</i> -heptitol (108).	243

3,7-Anhidro-7-deoxi-7-[(difenoxifosforil)amino]-1,2:4,5-di- <i>O</i> -isopropiliden-D- <i>alo</i> -hept-3-ulofuranosa (109).	244
3,6-Anhidro-7-[(<i>terc</i> -butoxicarbonil)amino]-7-deoxi-1,2:4,5-di- <i>O</i> -isopropiliden-D- <i>glicero</i> -D- <i>mano</i> -heptitol (110).	246
3,7-Anhidro-7-deoxi-7-[(<i>terc</i> -butoxicarbonil)amino]-1,2:4,5-di- <i>O</i> -isopropiliden-D- <i>alo</i> -hept-3-ulofuranosa (111).	247
4,7-Anhidro-8-azido-1,2,3,8-tetradexi-5,6- <i>O</i> -oxometilen-D- <i>altro</i> -oct-1-enitol (132).	249
4,7-Anhidro-1,2,3,8-tetradexi-8-[(difenoxifosforil)amino]-5,6- <i>O</i> -oxometileno-D- <i>altro</i> -octitol (112).	250
4,8-Anhidro-1,2,3,8-tetradexi-8-[(difenoxifosforil)amino]-5,6- <i>O</i> -oxometileno-D- <i>ribo</i> -oct-4-ulofuranosa (113).	252
4,7-Anhidro-8-azido-1,2,3,8-tetradexi-5,6-di- <i>O</i> -metil-D- <i>altro</i> -octitol (131).	253
4,7-Anhidro-1,2,3,8-tetradexi-8-[(difenoxifosforil)amino]-5,6-di- <i>O</i> -metil-D- <i>altro</i> -octitol (114).	255
Intentos de Obtención de 4,8-Anhidro-1,2,3,8-tetradexi-8-[(difenoxifosforil)amino]-5,6-di- <i>O</i> -metil-D- <i>ribo</i> -oct-4-ulofuranosa(189)	257
7-Ciano-2,6-anhidro-1,7-dideoxi-3,4,5-tri- <i>O</i> -metil-L- <i>glicero</i> -L- <i>mano</i> -heptitol (133) y 7-Ciano-2,6-anhidro-1,7-dideoxi-3,4,5-tri- <i>O</i> -metil-D- <i>glicero</i> -L- <i>mano</i> -heptitol (134).	258
2,6-Anhidro-1,7-dideoxi-7-[(difenoxifosforil)amino]-3,4,5-tri- <i>O</i> -metil-L- <i>glicero</i> -L- <i>mano</i> -heptitol (115).	260
2,7-Anhidro-1,7-dideoxi-7-[(difenoxifosforil)amino]-3,4,5-tri- <i>O</i> -metil-L- <i>altro</i> -hept-2-ulopiranososa (116).	262
2,6-Anhidro-7-{[(benciloxi)carbonil]amino}-1,7-dideoxi-3,4,5-tri- <i>O</i> -metil-L- <i>glicero</i> -L- <i>mano</i> -heptitol (117).	263
2,7-Anhidro-7-{[(benciloxi)carbonil]amino}-1,7-dideoxi-3,4,5-tri- <i>O</i> -metil-L- <i>altro</i> -hept-2-ulopiranososa (118).	265
2,6-Anhidro-7-[(<i>terc</i> -butoxicarbonil)amino]-1,7-dideoxi-3,4,5-tri- <i>O</i> -metil-L- <i>glicero</i> -L- <i>mano</i> -heptitol (119).	266

2,7-Anhidro-7-[(<i>terc</i> -butoxicarbonil)amino]-1,7-dideoxi-3,4,5-tri- <i>O</i> -metil- <i>L</i> -altro-hept-2-ulopiranososa (120).	268
2,6-Anhidro-7-azido-7-deoxi-1,3,4,5-tetra- <i>O</i> -metil- <i>D</i> -glicero- <i>D</i> -mano-heptitol (135).	269
2,6-Anhidro-7-deoxi-7-[(difenocefosforil)amino]-1,3,4,5-tetra- <i>O</i> -metil- <i>D</i> -glicero- <i>D</i> -mano-heptitol (121).	271
2,7-Anhidro-7-deoxi-7-[(difenocefosforil)amino]-1,3,4,5-tetra- <i>O</i> -metil- <i>D</i> -altro-hept-2-ulopiranososa (122).	273
2,6-Anhidro-1-deoxi-3,4,5,7-tetra- <i>O</i> -metil- <i>D</i> -gluco-heptonitrilo (137).	274
2,6-Anhidro-7-deoxi-7-[(difenocefosforil)amino]-1,3,4,5-tetra- <i>O</i> -metil- <i>D</i> -glicero- <i>L</i> -gulo-heptitol (123).	275
2,7-Anhidro-7-deoxi-7-[(difenocefosforil)amino]-1,3,4,5-tetra- <i>O</i> -metil- <i>D</i> -ido-hept-2-ulopiranososa (124).	277
5,7-Di- <i>O</i> -acetil-1-amino-2,6-anhidro-1,3,4-trideoxi- <i>D</i> -arabino-hept-3-enitronitrilo (140) y 5,7-Di- <i>O</i> -acetil-2,6-anhidro-1,3,4-trideoxi- <i>D</i> -ribo-hept-3-enitronitrilo (141).	279
5,7-Di- <i>O</i> -acetil-2,6-anhidro-1,3,4-trideoxi- <i>D</i> -arabino-heptonitrilo (142) y [(2 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)-6-(Nitrilo)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-2-il]metil Acetato (143).	281
2,6-Anhidro-1,3,4-trideoxi- <i>D</i> -arabino-heptonitrilo (190).	282
2,6-Anhidro-1,3,4-trideoxi-5,7-di- <i>O</i> -metil- <i>D</i> -arabino-heptonitrilo (144).	283
2,6-Anhidro-1,3,4-trideoxi-1-[(difenocefosforil)amino]-5,7-di- <i>O</i> -metil- <i>D</i> -arabino-heptitol (125).	284
2- <i>O</i> -Acetil-4,5,7-trideoxi-7-[(difenocefosforil)amino]-1,3-di- <i>O</i> -metil-β- <i>D</i> -treo-hept-2-ulopiranososa (127) y 2,7-Anhidro-4,5,7-trideoxi-7-[(difenocefosforil)amino]-1,3-di- <i>O</i> -metil- <i>D</i> -treo-hept-2-ulopiranososa (126).	286
2,7-Anhidro-4,5,7-trideoxi-7-[(difenocefosforil)amino]-1,3-di- <i>O</i> -metil- <i>D</i> -treo-hept-2-ulopiranososa (126).	288
(2 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)-6-({[<i>terc</i> -Butil(dimetil)silil]oxi} metil)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-2-carbonitrilo (145).	289
Dibencil [(2 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)-6-({[<i>terc</i> -Butil(dimetil)silil]oxi} metil)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-2-il]metilamidofosfato (106).	290

Dibencil (1 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-5-({ <i>terc</i> -Butil(dimetil)silil}oxi)metil)-8-oxa-6-azabicyclo[3.2.1]oct-6-ilfosfonato (128).....	292
---	-----

Parte Experimental Capítulo 3 295

3,4,5-Tri- <i>O</i> -acetil-2,6-anhidro-1,7-dideoxi-L- <i>glicero</i> -D- <i>galacto</i> -octitol (147). ...	297
3,4,5-Tri- <i>O</i> -acetil-2,8-anhidro-1,7-dideoxi-L- <i>gulo</i> -oct-2-ulopiranososa (148).	298
2,6-Anhidro-1,7-dideoxi-3,4,5-tri- <i>O</i> -metil-L- <i>glicero</i> -D- <i>galacto</i> -octitol (149).	300
2,8-Anhidro-1,7-dideoxi-3,4,5-tri- <i>O</i> -metil-L- <i>gulo</i> -oct-2-ulopiranososa (150).	301
1,3,4,5-Tetra- <i>O</i> -acetil-2,6-anhidro-7-deoxi-D- <i>glicero</i> -D- <i>mano</i> -octitol (151).....	302
1,3,4,5-Tetra- <i>O</i> -acetil-2,8-anhidro-7-deoxi-D- <i>altro</i> -oct-2-ulopiranososa (152).....	304
Metil 2,3,4,6-Tetra- <i>O</i> -metil-D-manopiranosido (163).	306
1- <i>O</i> -Acetil-2,3,4,6-Tetra- <i>O</i> -metil-D-manopiranosido (164).	306
2,6-Anhidro-7,8,9-trideoxi-1,3,4,5-tetra- <i>O</i> -metil-D- <i>glicero</i> -D- <i>mano</i> -non-8-enitol (165).....	307
2,6-Anhidro-7-deoxi-1,3,4,5-tetra- <i>O</i> -metil-D- <i>glicero</i> -D- <i>mano</i> -octitol (153).	309
Metil 3,7-Anhidro-2-deoxi-5,6,8-tri- <i>O</i> -metil-□-D- <i>mano</i> -oct-4-ulofuranosido (154).	310
3,4,5-Tri- <i>O</i> -acetil-2,6-anhidro-1,7,8,9-tetradexi-L- <i>glicero</i> -L- <i>mano</i> -non-8-enitol (167).....	311
3,4,5-Tri- <i>O</i> -acetil-2,6-anhidro-1,7-dideoxi-L- <i>glicero</i> -L- <i>mano</i> -octitol (155).	312
3,4,5-Tri- <i>O</i> -acetil-2,8-anhidro-1,7-dideoxi-L- <i>altro</i> -oct-2-ulopiranososa (156).....	314
2,6-Anhidro-1,7,8,9-tetradexi-3,4,5-tri- <i>O</i> -metil-L- <i>glicero</i> -L- <i>mano</i> -non-8-enitol (76).....	315
2,6-Anhidro-1,7-dideoxi-3,4,5-tri- <i>O</i> -metil-L- <i>glicero</i> -L- <i>mano</i> -octitol (157).....	316
Metil 3,7-Anhidro-2,8-dideoxi-5,6-di- <i>O</i> -metil-□-L- <i>mano</i> -oct-4-ulofuranosido (158), 2,8-Anhidro-1,7-dideoxi-3,4,5-tri- <i>O</i> -metil-L- <i>altro</i> -oct-2-ulopiranososa (159) y 3-Acetil-2,8-anhidro-1,7-dideoxi-3,4,5-tri- <i>O</i> -metil-L- <i>arabino</i> -octo-2,5-diulo-2,6-piranososa (161).	318
1,3,4,5-Tetra- <i>O</i> -acetil-2,6-anhidro-7-deoxi-D- <i>glicero</i> -L- <i>galacto</i> -octitol (160). ...	321

Intento de Obtención de 1,3,4,5-Tri- <i>O</i> -acetil-7-deoxi- <i>D</i> -gulo-oct-2-ulopiranososa (189).....	323
--	-----

Parte Experimental Capítulo 4 325

1,2,3-Tri- <i>O</i> -acetil-4- <i>O</i> -(2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -acetil- α - <i>D</i> -glicopiranosil)- α - <i>D</i> -glucopiranososa(168).....	327
Ortoester (169).....	328
2,3,4,6-Tetra- <i>O</i> -acetil- α - <i>D</i> -gluco-hexopiranosido-5-ulosa (Metil 2,3-Di- <i>O</i> -acetil- α - <i>D</i> -glucopiranososa) 5,6':1,4'-Dianhidrido (170).....	331
2,3-Di- <i>O</i> -acetil-4- <i>O</i> -(2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -acetil- α - <i>D</i> -glucopiranosil)- α - <i>D</i> -glucopiranosil cloruro (171).....	332
Ortoester (172).....	333
2,3,4,6-Tetra- <i>O</i> -acetil- α - <i>D</i> -gluco-hexopiranosido-5-ulosa (Cloro 2,3-Di- <i>O</i> -acetil- α - <i>D</i> -glucopiranososa) 5,6':1,4'-Dianhidrido (173).....	335
hexa- <i>O</i> -Metil-1,6-anhidro- α -maltosa (187).....	336
Metil 2,3-Di- <i>O</i> -metil-4- <i>O</i> -(2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -metil- α - <i>D</i> -glucopiranosil)- α - <i>D</i> -glucopiranosido (174).....	337
2,3,4,6-Tetra- <i>O</i> -metil- α - <i>D</i> -gluco-hexopiranoside-5-ulose (Metil 2,3- <i>di-O</i> -metil- α - <i>D</i> -glucopiranososa) 5,6':1,4'-dianhidrido (175).....	338
Metil 2,3-Di- <i>O</i> -metil-6- <i>O</i> -ftalimido-4- <i>O</i> -(2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -metil- α - <i>D</i> -glucopiranosil)- α - <i>D</i> -glucopiranosido (182).....	340
Metil 2,3-Di- <i>O</i> -metil-4- <i>O</i> -(2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -metil- α - <i>L</i> -idopiranosil-5- <i>C</i> ² <i>H</i> ₁)- α - <i>D</i> -glucopiranosido (185) y Metil 2,3-Di- <i>O</i> -metil-4- <i>O</i> -(2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -metil- α - <i>D</i> -glucopiranosil-5- <i>C</i> ² <i>H</i> ₁)- α - <i>D</i> -glucopiranosido (183).....	342
Metil 2,3-Di- <i>O</i> -metil-4- <i>O</i> -(2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -metil- α - <i>L</i> -idopiranosil)- α - <i>D</i> -glucopiranosido (184) y 2,3-Di- <i>O</i> -metil-4- <i>O</i> -(2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -metil- α - <i>D</i> -glucopiranosil)- α - <i>D</i> -glucopiranosido (174).....	344

Apéndice 349

Introducción

General

Introducción

El uso de las reacciones radicalarias en la química de carbohidratos ha atraído recientemente una considerable atención en la comunidad sintética, no sólo para la preparación de derivados de carbohidratos,¹ sino también sobre la investigación de mecanismos involucrados en la fragmentación de ADN² inducida por radicales y la biomimetización de las reacciones de radicales libres que ocurren en el sitio activo de las ribonucleótido-reductasas.³ Las reacciones de abstracción intramolecular de hidrógeno (AIH) en estos sistemas de carbohidratos han sido comparablemente menos estudiadas.⁴

Dentro del campo de los radicales, los alcoxilo y aminilo forman una clase importante, que es particularmente útil para el químico orgánico, ya que pueden sufrir una gran variedad de reacciones con posible utilidad sintética.

- Abstracción de hidrógeno.
- β-Fragmentación.
- Adición a olefinas.
- Oxidación.
- Reagrupamiento.

¹ Revisiones recientes: A. J. Pearce, J. M. Mallet, P. Sinaÿ, en *Radicals in Organic Synthesis*, Vol. 2 (Eds.: P. Renaud, M. P. Sibi), Wiley-VCH, Weinheim, **2001**, pp. 538–577; *Preparative Carbohydrate Chemistry* (Ed.: S. Hanessian), Marcel Dekker, New York, **1997**, Chaps. 10, 23 y 25; *Carbohydrate Mimics. Concepts and Methods* (Ed.: Y. Chapleur), Wiley-VCH, Weinheim, **1998**, Chaps. 7 y 9; D. E. Levy, C. Tang, *The Chemistry of C-Glycosides*, Pergamon, Exeter, **1995**, pp. 175–196; H. Togo, W. He, Y. Waki, M. Yokoyama, *Synlett* **1998**, 700–717.

² Revisiones bibliográficas: G. Pratviel, J. Bernadou, B. Meunier, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 819–842; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 746–769; Publicaciones recientes: Körner, A. Bryant-Friedrich, B. Giese, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1559–1564; E. Meggers, A. Dussy, T. Schäfer, B. Giese, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 485–492; M. Kotera, Y. Roupioz, E. Defrancq, A.-G. Bourdat, J. García, C. Coulombeau, J. Lhomme, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 4163–4169; R. Flyunt, R. Bazzanini, C. Chatgililoglu, Q. G. Mulazzani, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4225–4226.

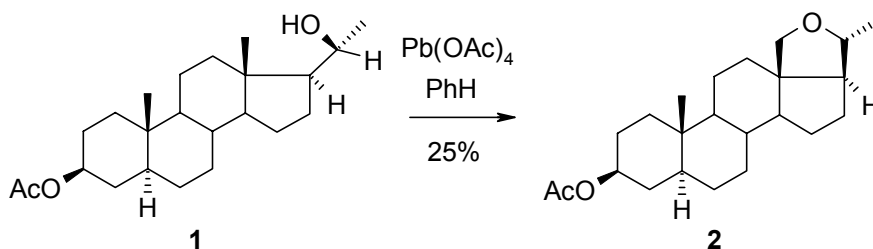
³ Publicaciones recientes: M. J. Robins, Z. Guo, M. C. Samano, S. F. Wnuk, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1425–1433; T. E. Lehmann, G. Müller, A. Berkessel, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2508–2516.

⁴ G. Descotes, *J. Carbohydr. Chem.* **1988**, *7*, 1–20; C. Chatgililoglu, T. Gimisis, G. P. Spada, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 2866–2876; C. G. Francisco, A. J. Herrera, E. Suárez, *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 3879–3882; C. G. Francisco, A. J. Herrera, E. Suárez, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7869–7873.

En esta tesis nos centraremos en las reacciones AIH promovidas por *O*- y *N*-radicales en el campo de los carbohidratos.

Reacciones de AIH promovidas por radicales alcoxilo y aminilo.

En los últimos 40 años se han desarrollado numerosos procedimientos útiles para la funcionalización de carbonos inactivados. En 1959 Arigoni y col. sintetizaban el derivado tetrahidrofuránico **2** con un 25% de rendimiento por el tratamiento del alcohol esterooidal **1** con tetraacetato de plomo en benceno (Esquema 1).⁵



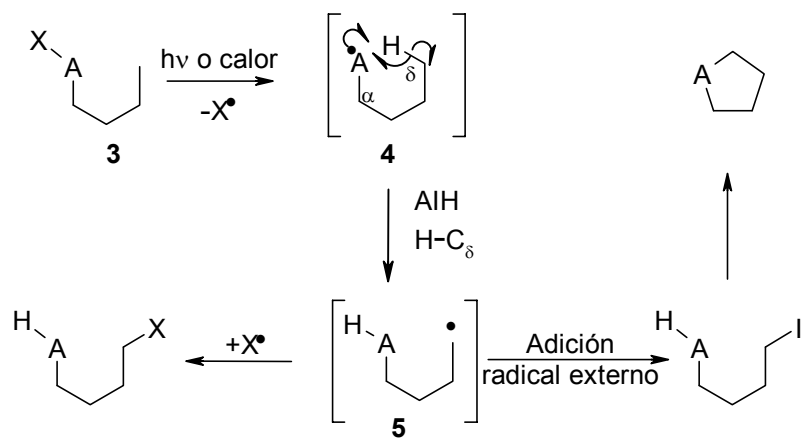
Esquema 1.

Aunque se han usado una amplia gama de reactivos y condiciones, cada uno de estos procedimientos hacen referencia a un esquema mecanístico general (Esquema 2).

El primer paso de esta ruta es la ruptura homolítica del enlace X–A para formar un radical libre de oxígeno o de nitrógeno **4**. Abstracción de hidrógeno en la posición δ , normalmente vía un estado de transición de seis átomos, genera un nuevo radical carbono **5**, el cual en ausencia de procesos competitivos puede ser capturado por la especie radicalaria liberada en la ruptura del enlace X–A. La adición de una buena fuente de radicalófilos que compitan, tal como yodo, hacen divergir la reacción para dar una yodohidrina, que puede ciclarse formando un

⁵ G. Cainelli, M. L. Mihailovik, D. Arigoni, O. Jeger, *Helv. Chim. Acta.* **1959**, *42*, 1124–1127.

derivado tetrahidrofuránico. Normalmente, los derivados tetrahidrofuránicos se obtienen con bajos rendimientos.



- $A = O$; $X = Cl$ (**3a**) Fotólisis de hipocloritos.
 $A = O$; $X = NO$ (**3b**) Reacción de Barton.
 $A = O$; $X = I$ (**3c**) Fotólisis de hipoyoditos.
 $A = O$; $X = H$ (**3d**) TAP- I_2 , variación de la reacción del hipoyodito.
 $A = O$; $X = H$ (**3e**) HgO- I_2 , variación de la reacción del hipoyodito.
 $A = N$; $X = Cl$ (**3f**) Reacción de Hoffmann-Löffler-Freytag.
 $A = N$; $X = I$ (**3g**) Fotólisis de N-radicales neutros.

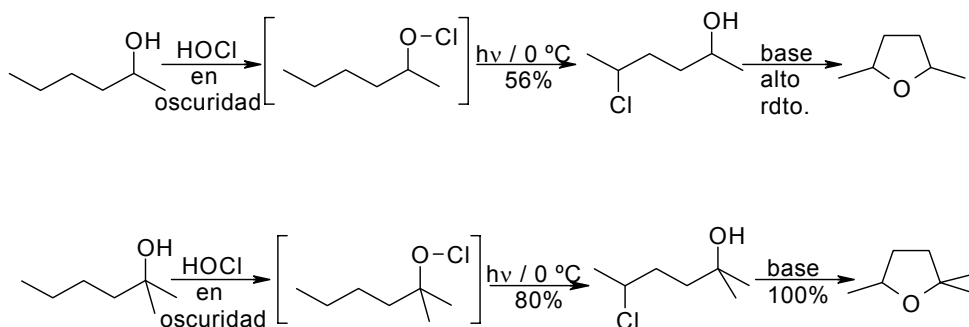
Esquema 2. Mecanismo de la reacción de AII.

La mayoría de estos procesos implican un radical centrado sobre el oxígeno generado por termólisis o fotólisis de un hipoclorito **3a**, un éster nitrito **3b** o un hipoyodito **3c**. Los radicales centrados sobre el nitrógeno se generan por calentamiento de N-haloaminas **3f** con ácido sulfúrico para dar pirrolidinas o piperidinas (Reacción de Hofmann-Löffler-Freytag).

Clasificación de las reacciones de AIH atendiendo a los reactivos empleados para iniciar el proceso:

Fotólisis de hipocloritos.

En 1961, Walling y Padwa describen que la fotólisis o termólisis de derivados de alquil hipocloritos provenientes de alcoholes alifáticos primarios o secundarios dan δ -clorohidrinas, las cuales se pueden ciclar bajo condiciones básicas⁶ (Esquema 3). El uso de este protocolo, sin embargo, presentaba el inconveniente de la necesidad de pasar por un alquilhipoclorito inestable. La fotólisis de hipocloritos procedentes de alcoholes terciarios es preparativamente útil ya que pueden ser preparados en ausencia de luz y a temperatura ambiente por reacción de alcoholes con ácido hipocloroso. Sin previo aislamiento, este sustrato podría ser disuelto en tetracloruro de carbono y fotolizado posteriormente.⁷



Esquema 3.

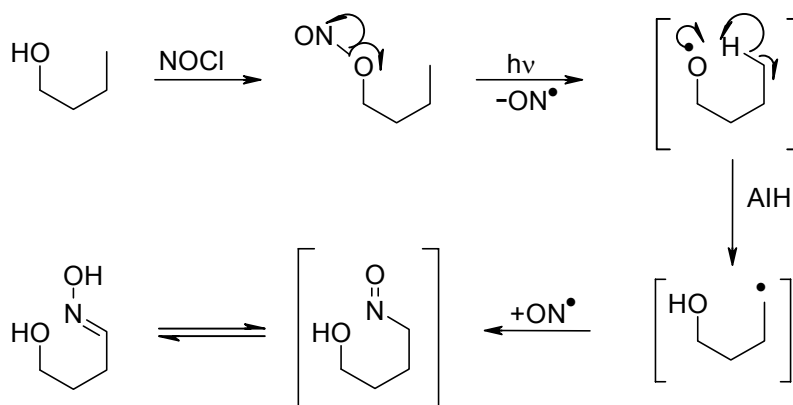
Fotólisis de ésteres nitrito (Reacción de Barton).

En 1961 Barton y col. descubrieron que la fotólisis de ésteres nitrito generan un radical alcóxido (Esquema 4), el cual abstrae un átomo de hidrógeno desde el

⁶ C. Walling, A. Padwa, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 2207–2208.

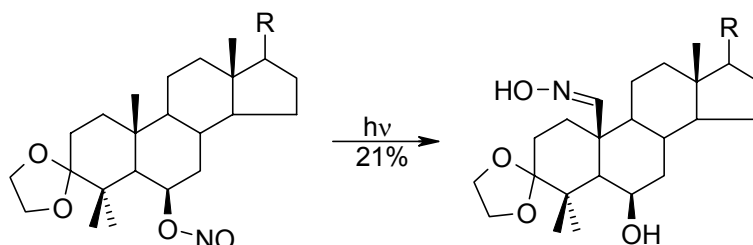
⁷ C. Walling, A. Padwa, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 1597–1601.

carbono- δ seguido de una captura del radical carbono por el óxido nítrico liberado en la ruptura homolítica inicial.⁸



Esquema 4.

Esqueletos con varios anillos fusionados, tales como esteroides, han sido empleados como buenos sustratos para llevar a cabo este tipo de funcionalizaciones remotas⁹ (Esquema 5).



Esquema 5.

Reacciones de hipoyoditos

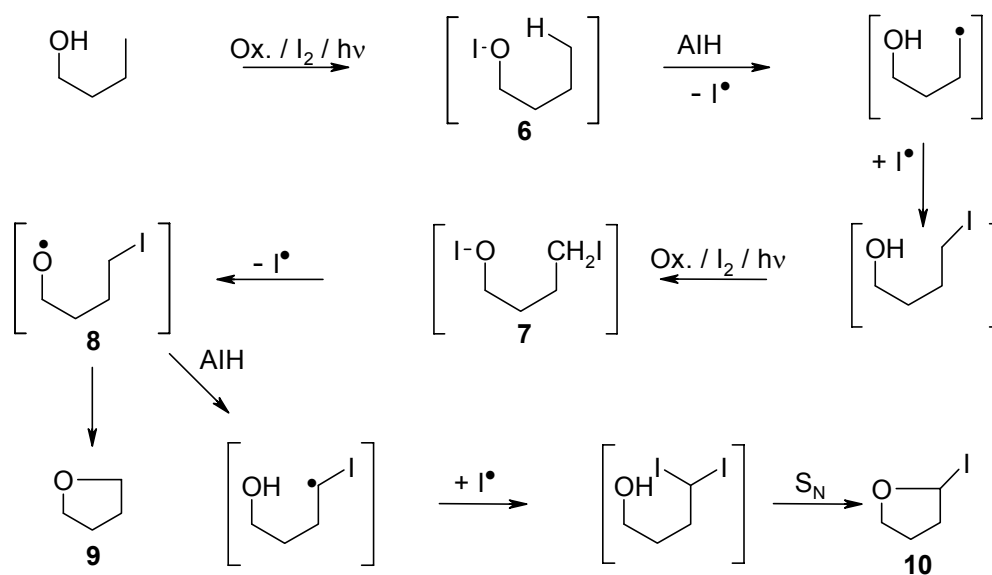
Heusler y Kalvoda¹⁰ popularizaron el término “reacción del hipoyodito” para describir la ruptura homolítica de los alquil-hipoyoditos. A diferencia de la fotólisis

⁸ D. H. R. Barton, J. M. Beaton, L. E. Geller, M. M. Pechet, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 4076–4083.

de los hipocloritos y de los ésteres nitrito, en las cuales solo ocurre una única funcionalización, la reacción de hipoyodito puede producir varios productos por múltiple funcionalización. También difiere en los requisitos de la preparación del precursor del radical. Mientras los ésteres nitrito y la mayoría de los hipocloritos tienen que ser aislados previamente, los alquil hipoyoditos son generados *in situ* a partir del alcohol apropiado por la acción de reactivos oxidantes tales como *N*-yodosuccinimida (NIS), Pb(OAc)₄ ó (TAP), HgO, Hg(OAc)₂, acil hipoyoditos o (diacetoxiyodo)benceno ó (DIB). El mecanismo global en estos casos es similar a la ruta básica presentada en el esquema 2; el yodo se añade a la mezcla para acelerar la descomposición del hipoyodito y transformar la reacción en una reacción radicalaria en cadena. Sin embargo, bajo las condiciones de reacción, la 1,5 yodohidrina **6** inicialmente producida puede reaccionar posteriormente para formar una nueva especie hipoyodito **7**, la cual puede producir radicales alcóxido **8**, (Esquema 6). Esta especie reactiva se puede ciclar para producir un tetrahidrofurano **9** ó puede llevar a cabo una segunda abstracción de hidrógeno para funcionalizar doblemente la posición- δ , conduciendo a la formación de un yodoéter **10**.

⁹ J. M. Midgley, J. E. Parkin, W. B. Whalley, *J. Chem. Soc., D* **1970**, 789–790.

¹⁰ J. Kalvoda, K. Heusler, *Synthesis* **1971**, 501–526.



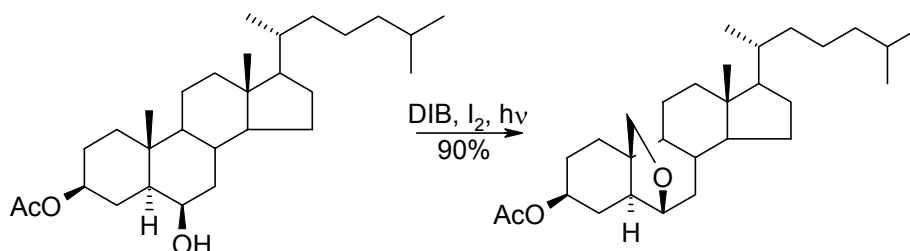
Esquema 6.

Otras sales de metales pesados, tales como sales de Ce (IV), Se (IV), Ag (I), en combinación con yodo, también generan intermedios hipoyoditos **6** *in situ* y se incluyen en la reacción de hipoyodito.

Reactivos de yodo hipervalente y yodo

Reactivos tales como el DIB limitan la reacción de hipoyoditos a las reacciones de formación de tetrahidrofuranos donde otros reactivos, tales como, TAP u HgO pueden formar productos con mayor grado de oxidación. Aunque la mayoría de las aplicaciones se han desarrollado en la investigación de esteroides (Esquema 7),¹¹ también se ha extendido el uso a la síntesis de terpenos y derivados de carbohidratos.

¹¹ J. I. Concepción, C. G. Francisco, R. Hernández, J. A. Salazar, E. Suárez, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 1953–1956.

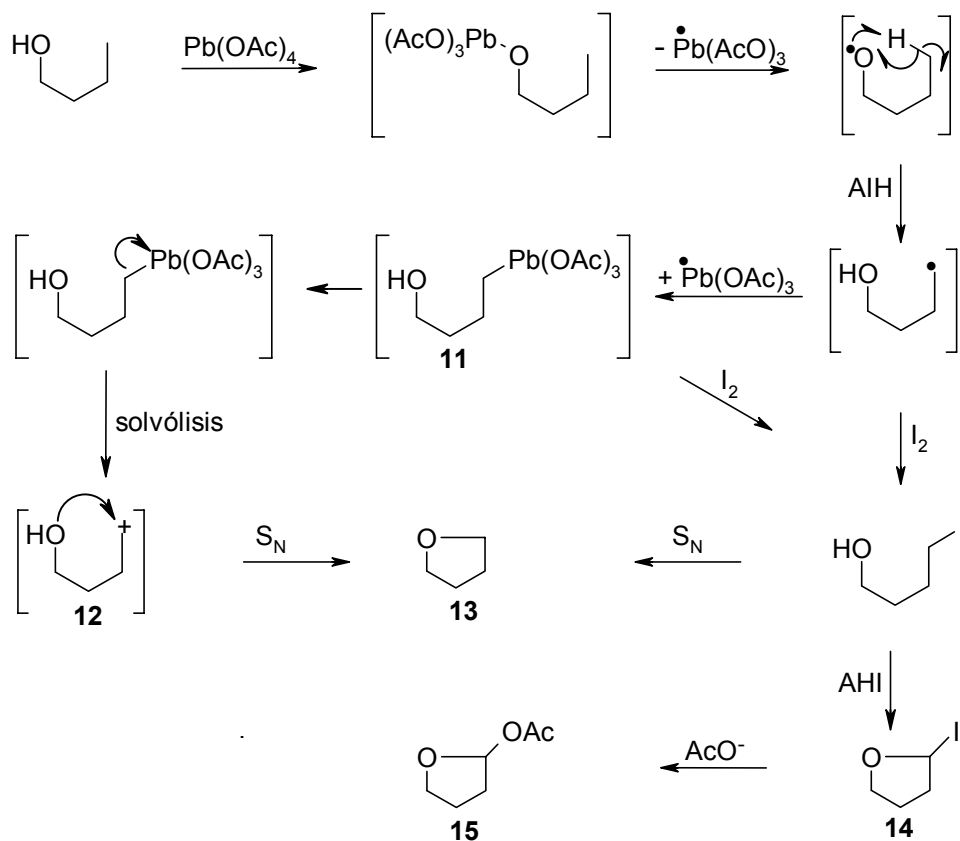


Esquema 7.

Tetraacetato de plomo y yodo

El uso del sistema TAP y yodo para ciclaciones oxidativas de alcoholes es usado frecuentemente para la formación de derivados tetrahidrofuránicos. Aunque el mecanismo de este proceso es complejo y se piensa que procede a través de varios estados de transición posibles, en el esquema 8 se presenta un mecanismo simplificado.¹² El paso inicial de la secuencia es el cambio de ligandos para generar un alcóxido de plomo(IV), el cual no se puede aislar. Rotura preferente del enlace (RO)–Pb, en lugar del enlace menos débil (RCO–O)–Pb, genera un radical alcóxilo el cual conduce a una abstracción de hidrógeno. La mayoría de los mecanismos propuestos postulan la formación del intermedio organoplomo **11** y sus derivados como la formación del carbocatión **12** o la yodohidrina **13**, pero no existen evidencias claras de estas especies. Los productos tetrahidrofuránicos se obtienen con mayores rendimientos cuando los átomos de oxígeno, carbono y yodo pueden estar colineales. Además, si el radical alcóxilo y el enlace C–H implicado son conformacionalmente flexibles, se obtienen productos de eliminación derivados del intermedio con carácter de carbocatión. Si esta reacción requiere un gran exceso de TAP y yodo, ocurren a menudo posteriores oxidaciones resultando la formación de un yodotetrahidrofurano, tal como **14**, o un acetato hemiacetalítico **15**.

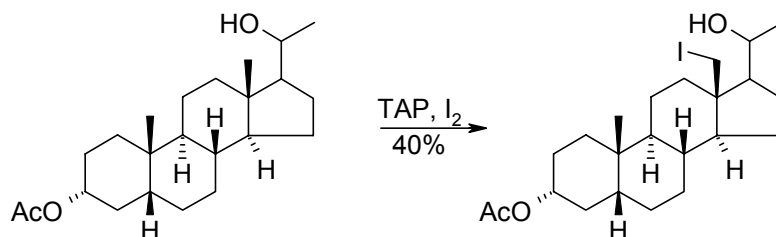
¹² M. L. Mihailovic, Z. Cekovic, *Synthesis* **1970**, 209–224; J. Kalvoda, K. Heusler, *Synthesis* **1971**, 501–526.



Esquema 8.

Se pueden aislar yodohidrinas acortando los tiempos de reacción o limitando las cantidades de reactivo, como en el caso descrito en el esquema 9.¹³

¹³ P. Bogan, R. E. Gall, *Aust. J. Chem.* **1979**, 32, 2323–2326.

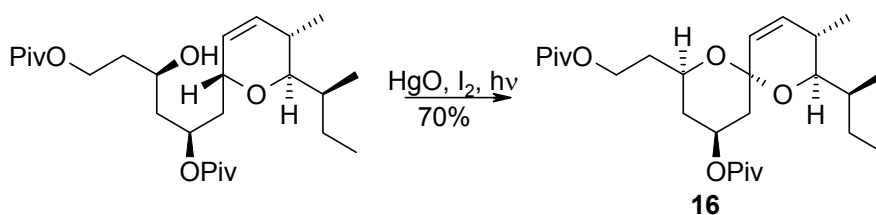


Esquema 9.

Óxido de mercurio-yodo

Las reacciones de hipoyodito que usan la combinación de óxido de mercurio y yodo producen en general tetrahidrofuranos sin sobreoxidación. Se supone que la combinación de HgO y yodo forma I₂O, el cual conduce a la formación del hipoyodito *in situ*.¹⁴ Los pasos mecanísticos son paralelos a los discutidos en el esquema 8.

La formación del spiroacetal mostrado en el esquema 10 requiere un estado de transición cíclico de siete miembros. Este cierre de anillo ocurre, a pesar de tener un estado de transición cíclico de mayor tamaño de lo normal, porque se genera un intermedio radicalario estabilizado por un heteroátomo. En la formación de **16**, un intermedio clave en la síntesis de la avermectina A_{1a} de Danishefsky,¹⁵ la formación acetálica es el resultado de la abstracción de un átomo de hidrógeno alílico.



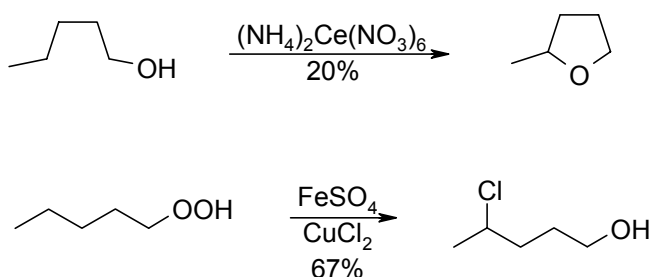
Esquema 10.

¹⁴ H. Suginome, Y. Nakayama, H. Senboku, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1992**, 1837–1842.

¹⁵ F. E. Wincott, S. J. Danishefsky, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 4951–4954; S. J. Danishefsky, F. E. Wincott, D. M. Armistead, H. G. Selnick, R. Hungate, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 8117–8119.

Otros reactivos útiles en la formación de radicales alcoxilo.

Existen alternativas para producir el radical alcoxilo requerido. En 1969, Trahanovsky hace uso de nitrato cérico amónico (CAN) para sintetizar el tetrahidrofurano mostrado en el esquema 11, con un rendimiento comparable al obtenido con TAP y yodo.¹⁶ Hasta la fecha, sin embargo, el uso de este reactivo de cerio no se ha vuelto a utilizar para tal fin. Cekovic y Kropf descubrieron que la reacción de descomposición de hidroperóxidos con catalizadores metálicos es también útil para la funcionalización remota.¹⁷

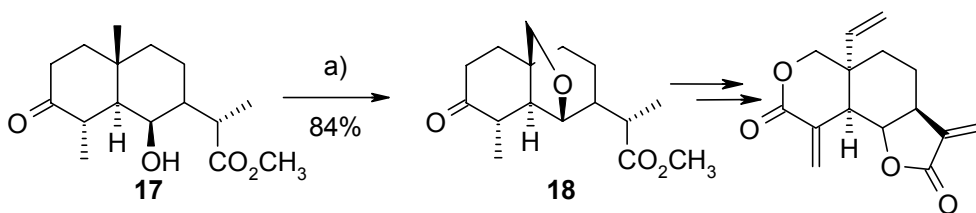
**Esquema 11.**

En nuestro grupo de investigación se funcionalizó un metilo angular en un paso clave de la síntesis del sesquiterpeno desoxivernolepina¹⁸ (Esquema 12). En este caso se utilizó acetato de difenilhidroxiselenio para promover la formación del éster **17** con rendimientos altos; el uso de DIB en esta transformación hizo que el rendimiento disminuyera a un 65%.

¹⁶ W. S. Trahanovsky, M. G. Young, P. M. Nave, *Tetrahedron Lett.* **1969**, *10*, 2501–2504.

¹⁷ Z. Cekovic, M. Cvetkovic, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3791–3794.

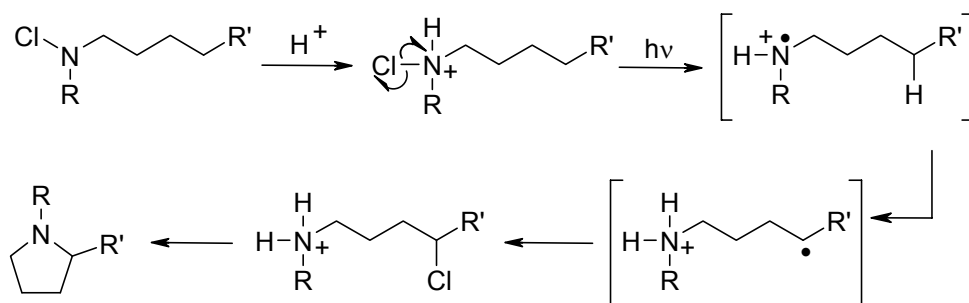
¹⁸ R. Hernández, M. S. Rodríguez, S. M. Velázquez, E. Suárez, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4105–4108; R. Hernández, M. S. Rodríguez, S. M. Velázquez, E. Suárez, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6395–6403.



Esquema 12. a) $\text{Ph}_2\text{Se}(\text{OH})\text{OAc}$, I_2 , $h\nu$.

Reacción de Hofmann-Löffler-Freytag (H-L-F).

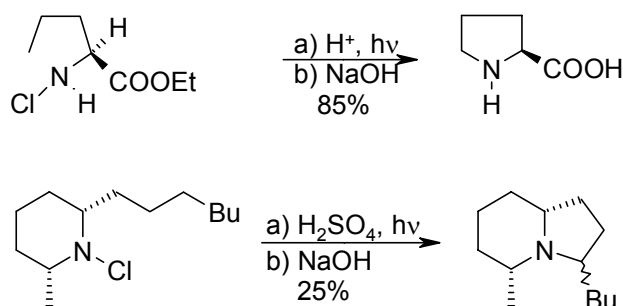
La Reacción de Hofmann-Löffler-Freytag está basada en el mismo principio de la reacción de Barton, pero involucra una transferencia 1,5 de hidrógeno a un átomo de nitrógeno. Aunque la reacción fue descubierta en 1887, su mecanismo no fue completamente entendido hasta 1960 (Esquema 13).¹⁹ Se acepta que el primer paso de la reacción es la formación de la sal cloroamónica, a partir de la cloramina y el ácido presente en el medio. Posterior irradiación de esta sal la transforma en un catión radical de nitrógeno. La transferencia de átomo de hidrógeno es seguida por la captura de un átomo de cloro por el radical carbono formado, ocurriendo finalmente la ciclación iónica.



Esquema 13.

¹⁹ E. J. Corey, W. R. Hertler, *J. Am Chem. Soc.* **1960**, 82, 1657–1668.

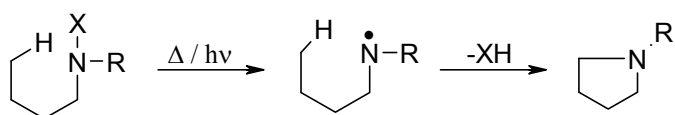
Esta reacción ha sido aplicada frecuentemente a moléculas acíclicas para la formación de pirrolidinas sustituidas.²⁰ Este procedimiento requiere la preparación previa de las *N*-cloroaminas y el uso de un ácido fuerte (los más utilizados son el ácido sulfúrico concentrado o el ácido trifluoroacético); lo cual limita fuertemente su aplicación a moléculas complejas (Esquema 14).



Esquema 14.

Radicales amidilo neutros. Variación de la reacción de H-L-F.

La reactividad de los radicales aminilos neutros depende en gran medida de la extensión en que el par de electrones del grupo amino esté asociado a grupos atractores o dadores de electrones, o a un protón u otro ácido (incluidos los metales de transición). Cuando los sustituyentes sobre el nitrógeno son cadenas carbonadas lineales, los radicales aminilos neutros pueden ser generados por descomposición de los tetracenos²¹ o por fotólisis de las aminas originales²² (Esquema 15).



Esquema 15.

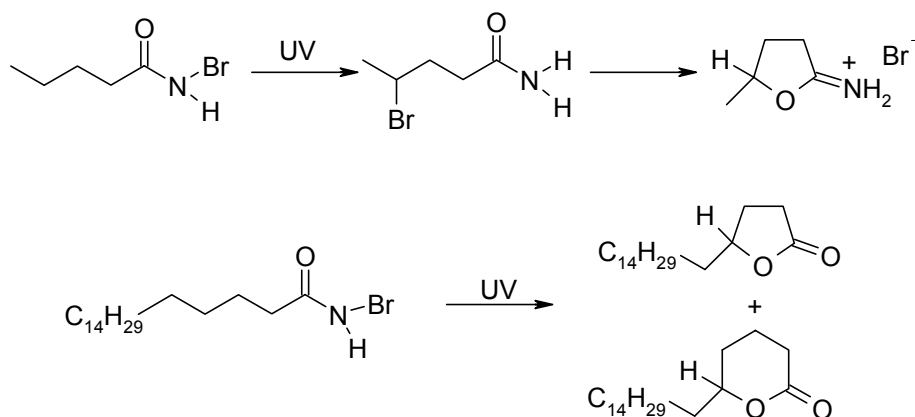
²⁰ S. L. Titouani, J. P. Lavergne, P. Viallefont, R. Jacquier, *Tetrahedron* **1980**, 36, 2961–2965; P. E. Sonnet, J. E. Oliver, *J. Heterocycl. Chem.* **1975**, 12, 289–294.

²¹ B. G. Gowenlock & D. R. Snelling, *Free Radicals in Organic Chemistry, Adv. Chem. Ser. n° 36, Am. Chem. Soc.* **1962**, 150, y referencias citadas.

²² J. V. Micheal, W. A. Noves, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 1228–1233.

En hidrocarburos insaturados los radicales generados provocan abstracción de hidrógeno, siendo similar a la de los radicales alcoxilo.²³ Sin embargo, las reacciones de abstracción intramolecular de hidrógeno en hidrocarburos saturados promovidas por especies amino-neutras R–N–R no han sido estudiadas,²⁴ debido a que los radicales son muy reactivos y tienden a estabilizarse dimerizándose o desproporcionándose a iminas, hidracinas, etc.

Otras sustancias que son capaces de generar radicales nitrogenados son las *N*-bromocarboxamidas que se pueden reagrupar a las 4-bromocarboxamidas por irradiación con luz U.V., con una selectividad en la bromación del tercer grupo metileno muy alta (Esquema 16). La reacción radicalaria en cadena es análoga a la de las *N*-haloaminas, y se ha confirmado que el hidrógeno se transfiere intramolecularmente al oxígeno y no al nitrógeno.²⁵



Esquema 16.

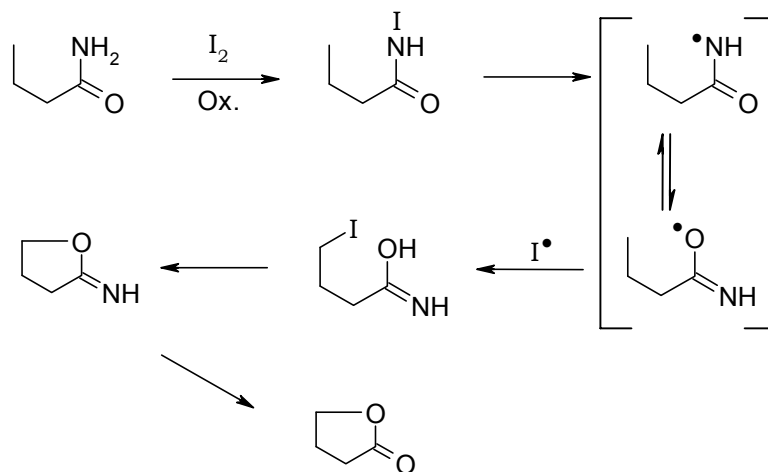
También es interesante el reagrupamiento fotolítico de *N*-yodoamidas generadas *in situ*, usando yodo y un agente oxidante como TAP, hipoclorito de *terc*-butilo,

²³ C. Walling, W. Thaler, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 3877–3884.

²⁴ M. E. Wolff, *Chem. Rev.* **1963**, *63*, 55–64.

²⁵ J. L. Chow, T. L. Joseph, *J. Chem. Soc., D* **1969**, 490–491.

etc.²⁶ Los productos aislados normalmente son lactonas, ya que los 2-(*N*-hidroximino)tetrahidrofuranos se hidrolizan rápidamente (Esquema 17).



Esquema 17.

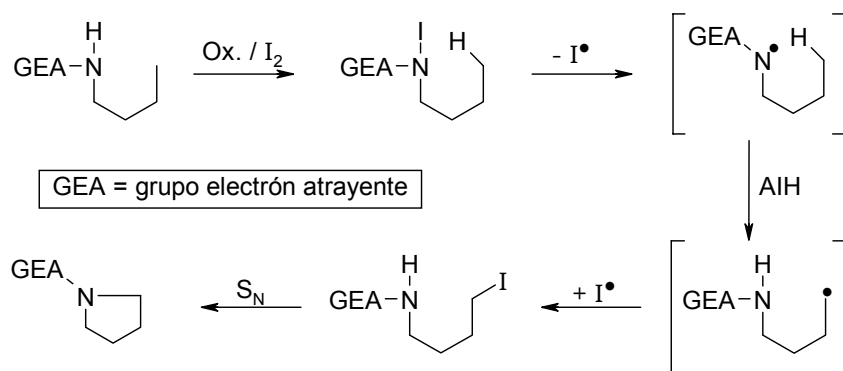
En nuestro laboratorio se ha desarrollado un procedimiento para obtener compuestos epimínicos por AIH, a partir de radicales amidilo neutros $R-\dot{N}-R$, donde se han usado diferentes grupos estabilizadores del *N*-radical, tales como los grupos nitro,²⁷ fosforamida²⁸ y cianamina²⁹ (Esquema 18).

²⁶ D. H. R. Barton, A. C. J. Beckwith, A. Goosen, *J. Chem. Soc.* **1965**, 181–190.

²⁷ R. Hernández, A. Rivera, J. A. Salazar, E. Suárez, *J. Chem. Soc., Chem. Commun* **1980**, 958–959.

²⁸ R. Hernández, C. Betancor, J. I. Concepción, J. A. Salazar, E. Suárez, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4430–4432.

²⁹ “Química de cianamidas” R. Carrau Mellado, Tesis doctoral, Universidad de la Laguna **1987**.

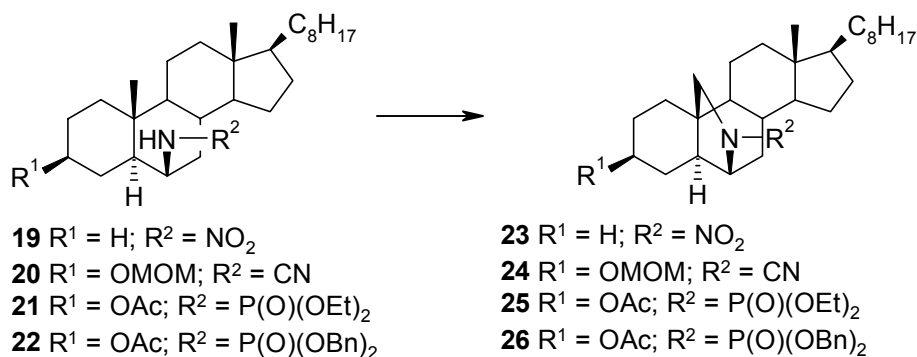


Esquema 18.

Estos radicales son obtenidos por fotólisis de los correspondientes *N*-derivados en presencia de yodo y TAP, HgO o DIB. Se supone que los *N*-radicales se forman por homólisis de los *N*-yodo derivados generados *in situ*. En el mecanismo de la reacción expuesto en el esquema 18, el radical que abstrae es un radical neutro de nitrógeno y el producto final de la reacción es una *N*-amidil pirrolidina.

Esta reacción constituye una alternativa ventajosa a la reacción de Hofmann-Löffler-Freytag para la síntesis de pirrolidinas en la que se usan condiciones mucho más suaves, medio neutro y fotólisis con luz visible. En el esquema 19 se exponen varios ejemplos en los que se han usado como estabilizadores de *N*-radical los grupos nitro **19**, cianamina **20** y fosforamida **21**, **22** para obtener las correspondientes pirrolidinas esteroidales **23–26**.³⁰

³⁰ P. de Armas, R. Carrau Mellado, J. I. Concepción, C. G. Francisco, R. Hernández, E. Suárez, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 2493–2496.

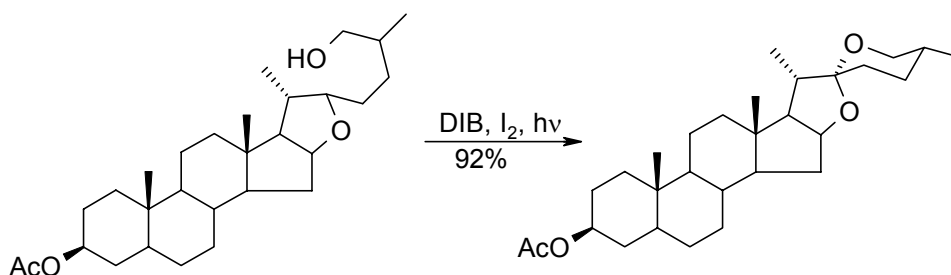


Esquema 19.

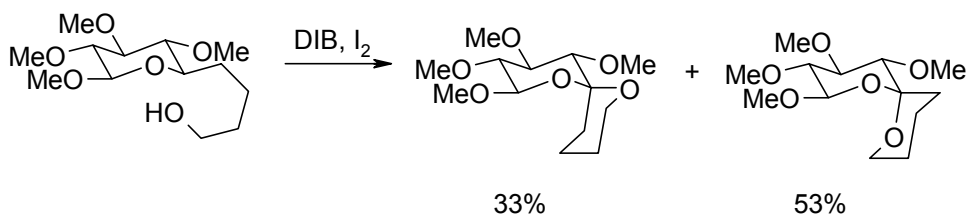
Factores que gobiernan las AIH:

-Se ha constatado que la abstracción de hidrógeno 1,5 está favorecida frente a la 1,6. Esta regioselectividad se puede explicar a través de un mecanismo que implica un estado de transición cíclico. En el caso de una abstracción 1,5 de hidrógeno, el estado de transición es de 6 miembros, mientras que en la abstracción 1,6 se requeriría un estado de transición de 7 miembros, menos favorecido. Son escasos los ejemplos de las AIH-1,6, pero se han llevado a cabo buenos ejemplos de éstas en nuestro grupo de investigación; siendo la formación de espiroacetales el más conocido, aplicado tanto a carbohidratos como a compuestos esteroidales (Esquemas 20 y 21).³¹ Se ha observado que esta AIH-1,6 tienen interés sintético sólo en el caso en que el hidrógeno a abstraer se encuentre sobre un carbono portador de un oxígeno. Todos los intentos realizados de reacciones de AIH con estados de transición superior a 7 miembros homologando la cadena lateral de estos modelos, han fallado completamente.

³¹ A. Martín, J. A. Salazar, E. Suárez, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4489–4492; A. Martín, J. A. Salazar, E. Suárez, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3999–4006; R. L. Dorta, A. Martín, E. Suárez, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 1907–1910; A. Martín, R. L. Dorta, J. A. Salazar, E. Suárez, T. Prangé, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2251–2261.



Esquema 20.

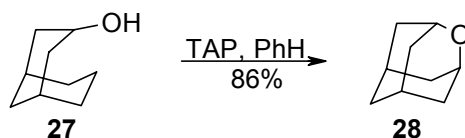


Esquema 21.

-Diversos trabajos han determinado que estas funcionalizaciones ocurren mejor en sustratos ligeramente rígidos que mantienen a los átomos implicados en una geometría fija. La razón sería un menor consumo entrópico en el proceso.

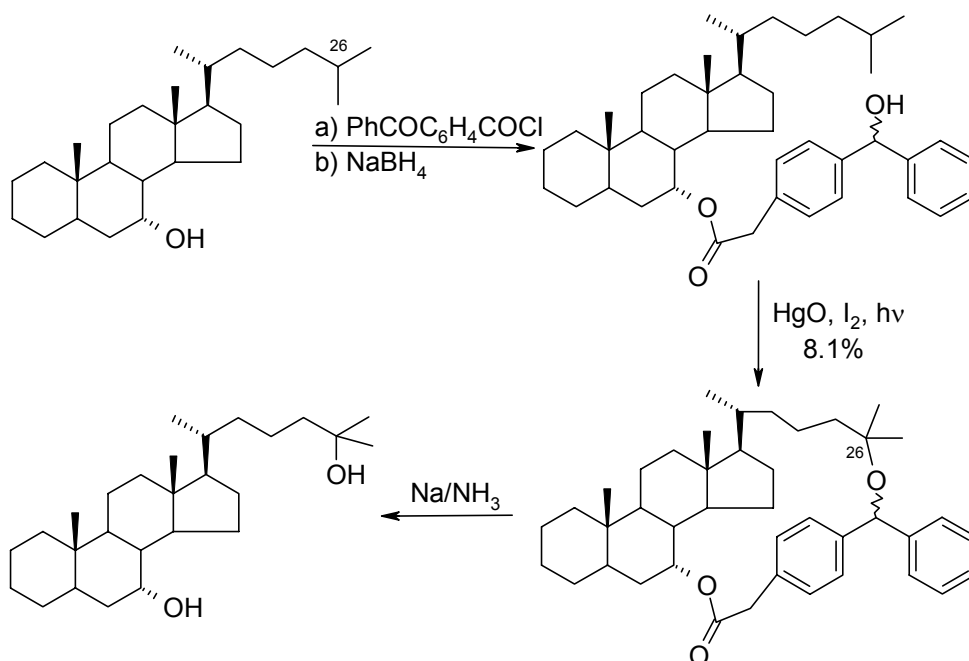
-Los efectos de proximidad pueden llegar a ser más importantes que la conformación en el estado de transición. Se ha postulado que la distancia entre el radical centrado en el oxígeno o el nitrógeno y el hidrógeno a abstraer debe estar alrededor de 3 Å. Este efecto cobra mayor importancia en sistemas rígidos, tal es el caso del sistema bicíclico **27** mostrado en el esquema 22,³² el cual prefiere una abstracción 1,6 de hidrógeno en lugar de 1,5, debido a que la distancia del radical alcoxilo al carbono δ no es la adecuada.

³² M. Fish, S. Smallcombe, J. C. Gramain, M. A. McKerverve, E. J. Anderson, *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 1886–1890.

**Esquema 22.**

-AIH con estados de transición superiores a 7 miembros son muy poco frecuentes. Breslow y col. llevan a cabo este tipo de reacciones usando radicales centrados en el carbono que transcurren a través de un estado de transición de 19 átomos en modelos esteroidales. Pero utilizando radicales alcoxilo sólo Suginome y col.³³ han llevado a cabo una oxidación basada en el uso de óxido de mercurio y yodo para funcionalizar la posición C₂₆ de la cadena lateral (Esquema 23). Este es el único ejemplo de AIH promovida por radicales alcoxilos con estado de transición mayor de 7 miembros, aunque los rendimientos son muy bajos (8.1 %).

³³ K. Orito, S. Satoh, H. Suginome, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 1829–1831.



Esquema 23.

-La reacción de AIH se ve favorecida hacia la formación del C-radical más estable. Los grupos alquilo, fenilo, éter, etc., sobre dicho carbono aumentan el rendimiento de la reacción. Se tiene en cuenta que el C-radical es una especie deficiente en electrones, por tanto, se verá estabilizado por grupos electrón-donante como pueden ser los heteroátomos geminales, por grupos con efecto dativo como los grupos alquilo, o por efecto de deslocalización de dicho radical en el caso de grupos aromáticos.

Objetivos de la tesis.

Como hemos indicado anteriormente, en nuestro laboratorio se han venido realizando estudios sobre la reacción de AIH promovidas tanto por radicales alcóxido, como por radicales amidilo; con el objetivo de desarrollar nuevos procesos sintéticos útiles, en la preparación de productos naturales y otras sustancias de posible interés estructural o biológico.

Estas AIH se han llevado a cabo por tratamiento de diferentes sistemas con DIB, TAP, reactivos de mercurio o selenio / yodo.

En esta tesis llevaremos a cabo este tipo de reacciones usando reactivos de yodo hipervalente / yodo que poseen una serie de características importantes: a) Reactivos comerciales estables a la luz, al aire y a la humedad, de fácil manipulación y de bajo costo. b) Suavidad de las condiciones de reacción y reducción de las cantidades de reactivo a utilizar, c) se eluden los problemas de toxicidad asociados al uso de reactivos derivados de metales pesados.

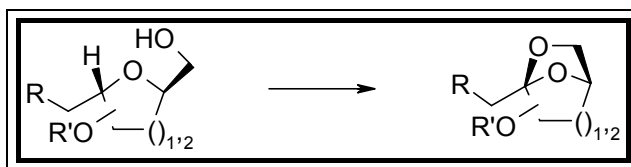
Nos basaremos en la química de carbohidratos, a partir de los cuales pretendemos sintetizar sintones quirales que pueden ser utilizados como posibles inhibidores de las glicosidasas, atendiendo a la similitud estructural con los compuestos sintetizados en el laboratorio del profesor G. W. J. Fleet.³⁴

Exploraremos la posibilidad de realizar reacciones de AIH con estado de transición de nueve miembros, en un modelo de disacárido conformacionalmente restringido. Esta reacción se propondrá en condiciones oxidativas para intentar una ciclación intramolecular. Estudiaremos los aspectos mecanísticos, apoyándonos en el uso de isótopos estables en los reactivos y usando condiciones reductivas.

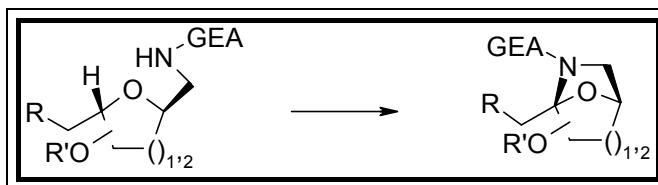
³⁴ K. H. Smelt, Y. Blériot, K. Biggadike, S. Lynn, A. L. Lane, D. J. Watkin, G. W. J. Fleet, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3255–3258.

La presente memoria se encuentra dividida en cuatro capítulos:

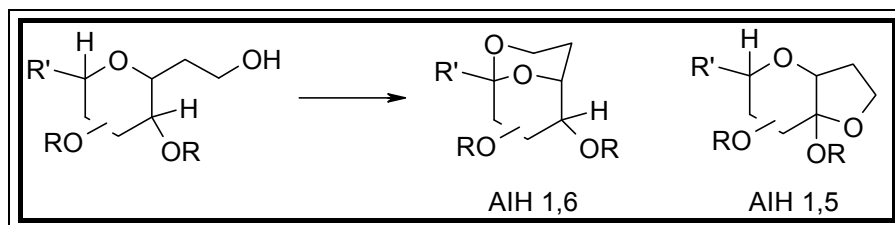
CAPÍTULO 1: Reacción de AIH promovida por radicales alcoxilo. Síntesis de sistemas cíclicos 2,7-dioxabicyclo[2.2.1]heptano y 6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano quirales.



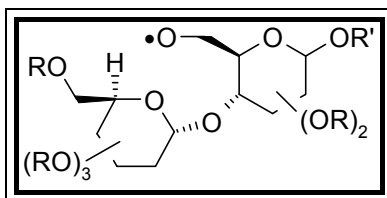
CAPÍTULO 2: Reacción de AIH promovida por radicales amidilo. Síntesis de sistemas cíclicos 7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptano y 8-oxa-6-azabicyclo[3.2.1]octano quirales.



CAPÍTULO 3: Control de la regioselectividad en las reacciones de AIH 1,5 y 1,6 promovidas por radicales alcoxilo. Síntesis de sistemas cíclicos 2,9-dioxabicyclo[3.3.1]nonano y 7 α -metoxihexahidro-2H-furo[3,2-b]pirano.



CAPÍTULO 4: Abstracción intramolecular 1,8 de hidrógeno entre unidades de glucopiranososa en un modelo disacárido promovida por radicales alcoxilo.

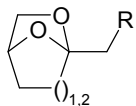


El trabajo expuesto en esta Tesis ha dado lugar a las siguientes comunicaciones preliminares:

Intramolecular hydrogen abstraction reaction in carbohydrate chemistry. Synthesis of chiral 2,7-dioxabicyclo[2.2.1]heptane and 6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octane ring systems. C. G. Francisco, A. J. Herrera, E. Suárez, *Tetrahedron Letters* **2000**, *41*, 7869–7873.

Intramolecular hydrogen abstraction promoted by N-radicals: synthesis of chiral 7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptane and 8-oxa-6-azabicyclo[3.2.1]octane ring systems. C. G. Francisco, A. J. Herrera, E. Suárez, *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 3879–3882.

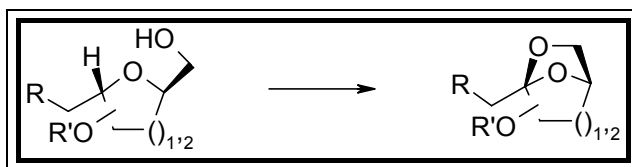
Intramolecular 1,8-hydrogen abstraction between glucopyranose units in a disaccharide model promoted by alkoxy radicals. C. G. Francisco, A. J. Herrera, A. R. Kennedy, D. Melián, E. Suárez, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2002**, *41*, 860–862.

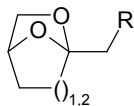


Parte Teórica

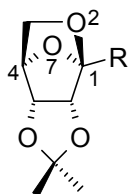
Capítulo 1

Reacción de AIH promovida por radicales alcoxilo. Síntesis de sistemas cíclicos 2,7-dioxabicyclo[2.2.1]heptano y 6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano quirales.

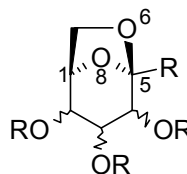




Introducción.



2,7-dioxabicyclo[2.2.1]heptano
(1,5-anhidrofuranosas)



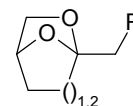
6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano
(1,6-anhidropiranosas)

Las 1,5-anhidrofuranosas y 1,6-anhidropiranosas, también llamadas glicosanos, son los ejemplos más representativos de los sistemas 2,7-dioxabicyclo[2.2.1]heptano y 6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano respectivamente.³⁵ Químicamente son acetales procedentes de la condensación intramolecular de un cetodiol. Se trata de estructuras rígidas y bastante resistentes a la hidrólisis. Al proceder de carbohidratos es obvio que posean muchos estereocentros o centros quirales.

Este tipo de compuestos ha sido sintetizado generalmente por tratamiento ácido de los correspondientes azúcares,³⁶ por depolimerización térmica de algunos polisacáridos,^{35b} y por reacciones específicas de glicosidación donde el O₆ desplaza nucleófilamente a un buen grupo saliente en la posición anomérica del azúcar. De

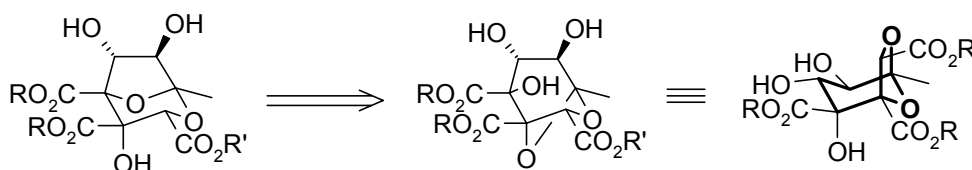
³⁵ a) *Carbohydrate chemistry*; R. J. Ferrier, Ed. Specialist Periodical Report; Royal Society of Chemistry, London, **1998**; Vol. 30, pp. 90–96 y volúmenes previos de la serie; b) *Levoglucofenone and Levoglucosans, Chemistry and Applications*, 204th National Meeting of the American Chemical Society, Washington, Z. J. Witzak, Ed. ATL Press: Illinois, **1994**; P. M. Collins, R. J. Ferrier, *Monosaccharides, Their Chemistry and Their Roles in Natural Products*, John Wiley: Chichester, **1995**, pp. 89–90; G.-J. Boons, S. Isles, P. Setälä, *Synlett* **1995**, 755–756.

³⁶ M. Kloosterman, M. J. Dees, G. A. van der Marel, J. H. van Boom, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1985**, *104*, 116–119; K. Fujiwara, A. Amano, T. Tokiwano, A. Murai, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 1065–1080.



igual manera, el ataque nucleófilo inverso también es posible, es decir, el alcohol anomérico desplaza a un buen grupo saliente colocado en la posición C₆.³⁷

Estos compuestos pueden considerarse glicósidos intramoleculares y son importantes en síntesis orgánica como sintones quirales para la preparación de sustancias enantioméricamente puras.³⁸ Destaca el hecho de que en los últimos años se hayan propuesto varias síntesis del ácido zaragóxico³⁹ pasando anteriormente por un compuesto dioxabíclico [3.2.1] (Esquema 24).



Esquema 24. Relación entre un biciclo [3.2.1] y un precursor directo de ácido zaragóxico.

De igual manera, Fleet y col.⁴⁰ han logrado sintetizar derivados piranosidos de L-fucosa a partir de la fotobromación estereoselectiva del biciclo análogo a la L-fucosa **30** (potente inhibidor de numerosas fucosidasas e inhibidor moderado de una fucosil transferasa). Este derivado **30** ha sido sintetizado por procedimientos iónicos a partir de L-gulonolactona⁴¹ (Esquema 25). En este capítulo de la tesis se

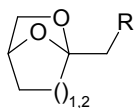
³⁷ D. Lafont, P. Boullanger, O. Cadas, G. Descotes, *Synthesis* **1989**, 191–194; C. Berlind, S. Oscarson, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7780–7788; M. Kloosterman, M. J. Dees, G. A. van der Marel, J. H. van Boom, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1985**, *104*, 116–119.

³⁸ M. Bols, *Carbohydrates Building Blocks*; John Wiley: New York, **1996**, pp. 43–48; S. Hanessian, *Total Synthesis of Natural Products: The “Chiron” Approach*, Pergamon: Oxford, **1983**; S. Caron, D. Stoermer, A. K. Mapp, C. H. Heathcock, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9126–9134. M. E. Jung, M. Kiankarimi, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8133–8144; K. M. Belyk, W. R. Leonard Jr., D. R. Bender, D. L. Hughes, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2588–2590.

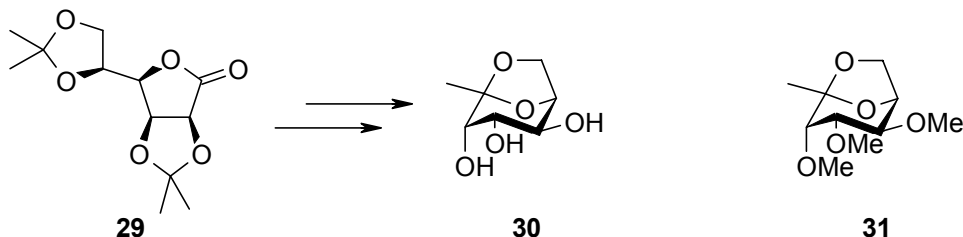
³⁹ D. M. Hodgson, J. M. Bailey, T. Harrison, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4623–4626; S. Caron, A. I. McDonald, C. H. Heathcock, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2780–2785; S. Caron, D. Stoermer, A. K. Mapp, C. H. Heathcock, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9126–9134; M. K. Gurjar, S. K. Das, K. S. Saladapure, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1933–1936.

⁴⁰ K. H. Smelt, Y. Blériot, K. Biggadike, S. Lynn, A. L. Lane, D. J. Watkin, G. W. J. Fleet, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3255–3258.

⁴¹ A. R. Beacham, K. Biggadike, H. E. Taylor, L. Hackett, B. G. Winchester, D. J. Watkin, G. W. J. Fleet, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 2001–2002.



describe una alternativa radicalaria y sencilla para la síntesis del análogo permitilado **31** (Tabla 2, entradas 6 y 7).

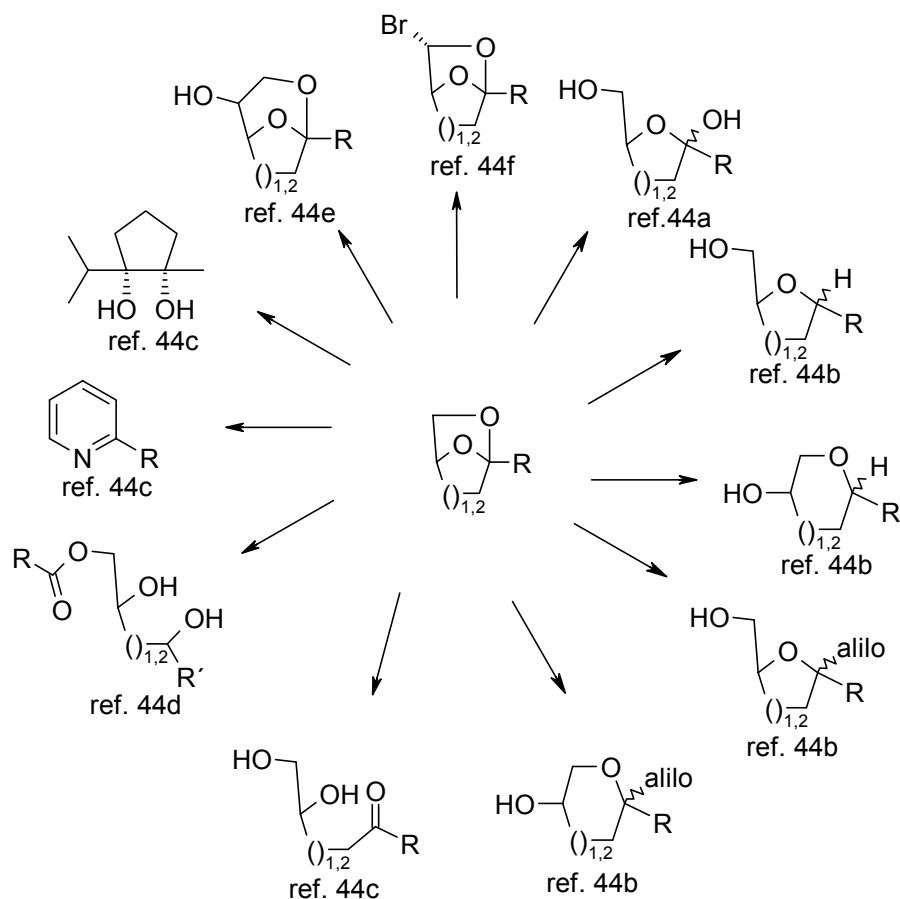
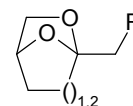


Esquema 25. Síntesis del derivado **30** (imitador de L-fucosa), nuestro análogo permitilado **31**.

Otra característica importante de estos dioxabicyclos es que pueden, ser usados como materiales de partida para la síntesis de oxepanos y otros sistemas heterocíclicos, por reducción o alilación estereoselectiva del grupo acetálico,⁴² y para la preparación de ciclitoles⁴³(Esquema 26).

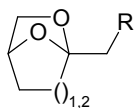
⁴² K. Ishihara, A. Mori, H. Yamamoto, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 4595–4612; K. Fujiwara, A. Amano, T. Tokiwano, A. Murai, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 1065–1080.

⁴³ A. Klemmer, M. Kohla, *Liebigs Ann. Chem.* **1986**, 967–979; A. Klemmer, M. Kohla, *Liebigs Ann. Chem.* **1987**, 683–686.



Esquema 26. Resumen de la reactividad general de los sistemas dioxabíclicos [2.2.1] y [3.2.1].⁴⁴

⁴⁴ a) S. Du, D. Plat, T. Baasov, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 3545–3548; S. Auricchio, G. Fronza, S. V. Meille, A. Mele, D. Favara, *J. Org. Chem.* **1991**, 2250–2253; b) H. Yamamoto *Tetrahedron* **1990**, *46*, 4595–4621; K. Fujiwara, A. Anano, T. Tokiwano, A. Murai *Tetrahedron* **2000**, 1065–1080; c) J. G. Jun, S. Suh, D. G. Shin, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1989**, 1349–1350; d) Y. Gaoni, *J. Chem. Soc.* **1968**, 2934–2940; e) S. Caron, D. Stoermer, A. K. Mapp, C. H. Heathcock *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9126–9134; S. Caron, A. J. McDonald, C. H. Heathcock, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2780–2785, D. M. Hodgson, J. M. Bailey, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4623–4626; f) C. Vogel, B. Liebelt, W. Steffan, H. Kristen, *J. Carbohydr. Chem.* **1992**, *11*, 287–303; G. W. J. Fleet, K. H. Smelt, A. J. Harrison, K. Biggadike, M. Müller, K. Prout, D. J. Watkin, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3259–3262.



Por otro lado, el sistema 2,7-dioxabicyclo[2.2.1]heptano está presente en productos aislados de plantas como son la cleocarpona,⁴⁵ isogosterona,⁴⁶ norambracetal⁴⁷ o el leucocinol B;⁴⁸ a la vez que la unidad 6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano es una subestructura presente en muchos metabolitos con interesantes actividades biológicas. Estos productos pueden tener estructuras relativamente simples tales como las feromonas frontalina,⁴⁹ multistriatina y exobrevicomina;⁵⁰ o pueden ser sustancias muy complejas aisladas de organismos marinos tales como pinnatoxina A⁵¹ (con fuerte actividad activadora del canal de calcio en las membranas celulares), didemniserinolípido A,⁵² ciclodidemniserinol⁵³ (inhibidor de la HIV-1 integrasa y útil en la quimioterapia anti-retroviral) y la palitoxina⁵⁴ (en la que podemos observar los dos tipos de estructura bicíclica) siendo ésta una de las sustancias más complejas sintetizadas hasta la fecha.

⁴⁵ N. Hidekazu, T. Yoneko, N. Toshiki, I. Hideji, T. Koichi, *Phytochemistry* **1997**, *44*, 1115–1120.

⁴⁶ Y. Tomono, H. Hirota, N. Fusetani, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2272–2275.

⁴⁷ M. Paul, P. Patricia, J.-J. Pierre, W. Bernard, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3127–3128.

⁴⁸ L. Ali, K. Oliver, K.-U. Bindseil, S. Karsten, J. Frevert, P. M. Abreu, *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 52–56.

⁴⁹ Síntesis reciente de frontalina: C. Kouklovsky, O. Dirat, T. Berranger, Y. Langlois, M. E. Tran-Huu-Dau, C. Riche, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5123–5128.

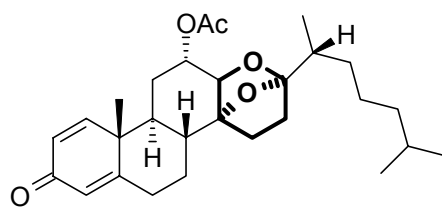
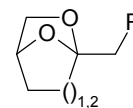
⁵⁰ Síntesis reciente de multistriatina y brevicomina: T. Taniguchi, H. Ohnishi, K. Ogasawara, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1996**, 1477–1478.

⁵¹ Síntesis de pinnatoxina: J. A. McCauley, K. Nagasawa, P. A. Lander, S. G. Mischke, M. A. Semones, Y. Kish, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7647–7648.

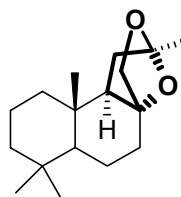
⁵² N. González, J. Rodríguez, C. Jiménez, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5705–5707.

⁵³ S. S. Mitchell, D. Rhodes, F. D. Bushman, D. J. Faulkner, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1605–1607.

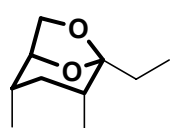
⁵⁴ Síntesis de palitoxina: R. W. Armstrong, J.-M. Beau, S. H. Cheon, W. J. Christ, H. Fujioka, W.-H. Ham, L. D. Hawkins, H. Jin, S. H. Kang, Y. Kishi, M. J. Martineli, W. W. McWhorter Jr., M. Mizuno, M. Nakan, A. E. Stutz, F. X. Talamas, M. Taniguchi, J. A. Tino, K. Ueda, J. B. White, M. Yonaga, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 7525–7530.



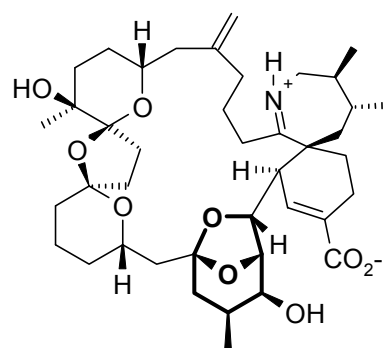
Isogosterona



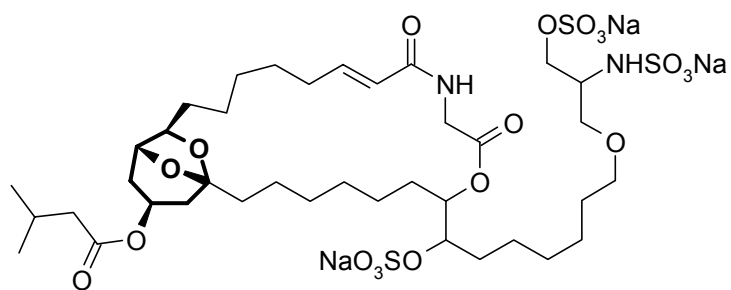
Norambracetal



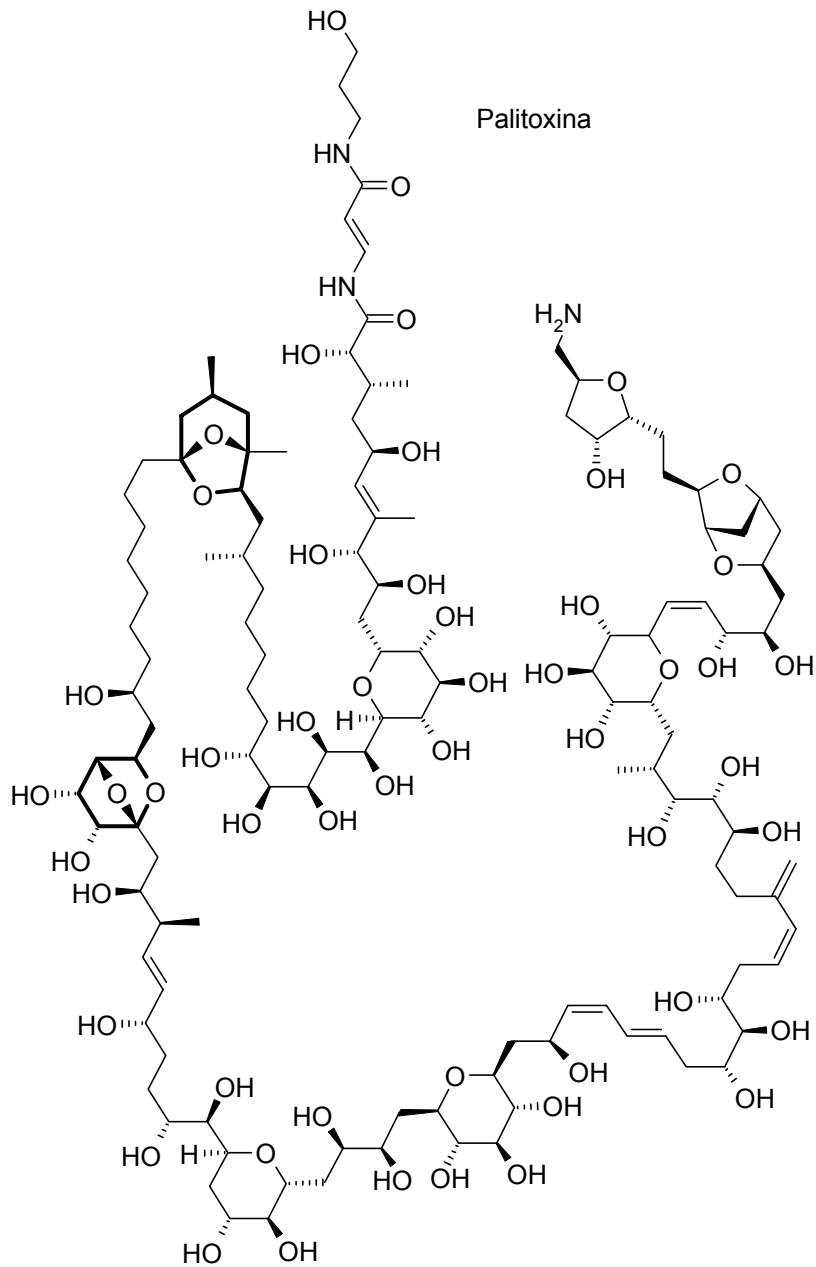
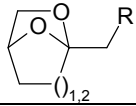
(-)-β-Multistriatina

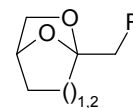


Pinnatoxina A



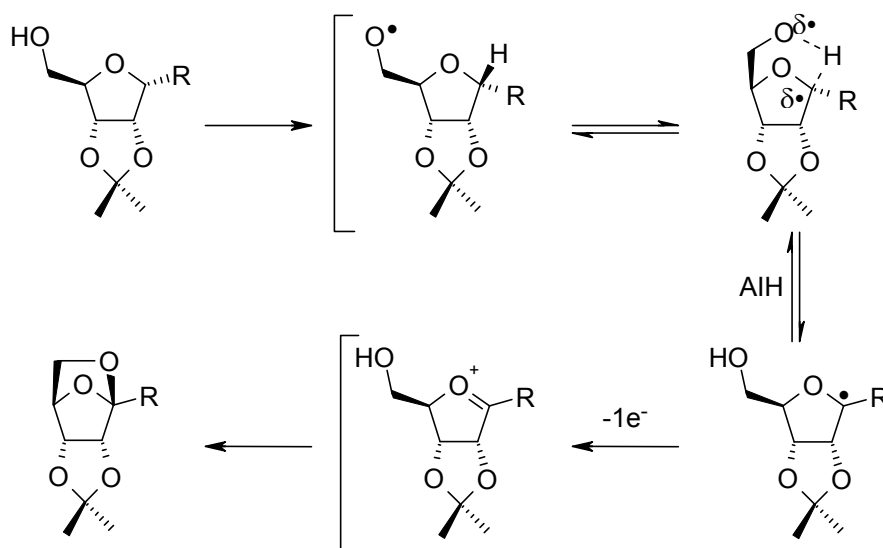
Trisulfato de Ciclodidemniserinol





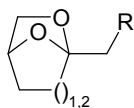
Resultados y discusión.

La ruta más general para la síntesis de estas unidades dioxabíclicas es la ciclación catalizada por ácidos partiendo del correspondiente cetodiol. En este capítulo se propone una metodología alternativa para la síntesis de estos sistemas bíclicos quirales, en condiciones neutras, usando una reacción de abstracción intramolecular de hidrógeno (AIH). La reacción de AIH es promovida por un radical alcóxido generado *in situ* por reacción del alcohol con DIB o yodosilbenceno (PhIO) y yodo en las condiciones resumidas en las Tablas 1 y 2. En el esquema 27 se muestra el mecanismo propuesto para esta reacción.



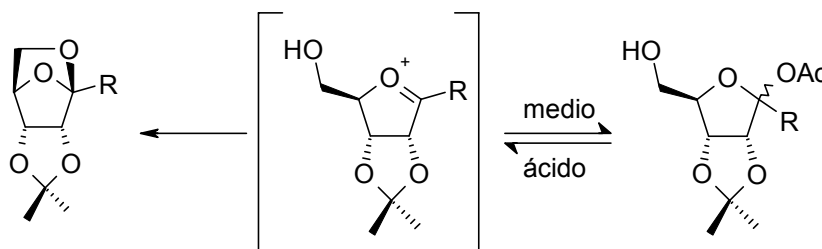
Esquema 27. Mecanismo de la reacción de AIH.

El resultado final puede explicarse por medio de un mecanismo clásico de reacciones de AIH, pero nosotros pensamos que este tipo de reacciones aplicadas a carbohidratos siguen un curso ligeramente distinto. La diferencia más importante es que nunca proponemos una ciclación por acoplamiento de un diradical, ni por



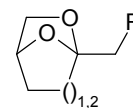
desplazamiento nucleófilo producido por el alcohol a un yodo-derivado u otro intermedio.

En nuestra propuesta existen dos etapas claves que condicionan el curso de la reacción (1^a.- AIH, 2^a.- oxidación del C-radical). La primera etapa, en la cual el radical alcoxilo generado abstrae un átomo de hidrógeno convenientemente situado, la definimos como un equilibrio, de forma que lo que se representa es la interacción que existe entre el O-radical y el hidrógeno a abstraer. La segunda etapa es la oxidación del C-radical con el exceso de reactivo. Ya no es un equilibrio y tendrá un papel importantísimo en la regioselectividad de la reacción en base a su constante de velocidad. Esta constante de velocidad estará estrechamente relacionada con la estabilidad relativa de los iones oxicarbonio finales.



Esquema 28. Evolución del ión oxicarbonio.

La etapa final será la adición nucleófila intramolecular del alcohol sobre dicho ión oxicarbonio, obteniendo finalmente el bicyclo deseado. Este paso final se supone rápido cuando el alcohol quede a una distancia adecuada. Si esto no ocurre, puede competir la adición nucleófila intermolecular de acetato proveniente del reactivo, teniendo así otro intermedio acetilado, que en algunos casos se puede aislar (Esquema 28). Dicho intermedio puede estar en equilibrio con el ión oxicarbonio en el medio ligeramente ácido, proporcionado por el yodo (ácido de Lewis muy débil). El intermedio acetilado aislado se suele descomponer en pocas horas cuando se disuelve en el CDCl_3 usado en los experimentos de RMN, para dar una mezcla de compuestos.



Este proceso de AIH seguido de la oxidación del C-radical podría ser considerado conceptualmente como una glicosidación intramolecular. En general, los tiempos de reacción son relativamente cortos, no se necesitan cantidades grandes de reactivo, los rendimientos oscilan de moderados a buenos y nos permite el uso de disolventes muy comunes. El disolvente utilizado dependerá de la solubilidad de los precursores. La reacción que compite con nuestro proceso es la de β -fragmentación del O-radical, pero en ninguno de los casos los productos derivados de ésta superaron el 7%.⁵⁵

Síntesis de sistemas cíclicos 2,7-dioxabicyclo[2.2.1]heptano.

Todas estas reacciones, expuestas en la Tabla 1, se llevaron a cabo siguiendo un procedimiento experimental generalizable y sencillo.

⁵⁵ Esta reacción de β -fragmentación se estudió de forma independiente. Ver resumen en anexo al capítulo 1.

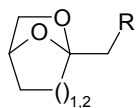
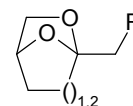


Tabla 1. Síntesis de sistemas cíclicos 2,7-dioxabicyclo[2.2.1]heptano.^a

entrada	sustrato	I ₂ (mmol)	DIB ^b (mmol)	disolvente	tiempo (h)	producto	rendimiento (%)
1	<p>32</p>	0.5	1.5	CH ₃ CN	0.75	<p>33</p>	70
2	<p>34</p>	1	2	CH ₂ Cl ₂	0.6 ^c	-----	0
3	<p>35</p>	0.5	1.1	Cy/CH ₂ Cl ₂	7.75	<p>36</p>	75
4	<p>37</p>	0.5	2	CH ₂ Cl ₂	1.5	<p>38</p>	86 ^{c,d}

(Continúa).

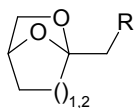
**Tabla 1.** Síntesis de sistemas cíclicos 2,7-dioxabicyclo[2.2.1]heptano^a (Continuación).

entrada	sustrato	I ₂ (mmol)	DIB ^b (mmol)	disolvente	tiempo (h)	producto	rendimiento (%)
5	 39	1	1.2	CH ₂ Cl ₂	0.66	 40	82 ^c
6	 41	1	1.1	CH ₂ Cl ₂	0.5	 42	66

^a Todas las reacciones se realizaron en disolventes secos (± 20 ml/mmol) a temperatura ambiente; ^b por mmol de sustrato; ^c Se irradió con una lámpara de tungsteno de 100W; ^d Se aisló el acetilderivado procedente de la β -fragmentación en un 7%.

La reacción de AIH de **32** (Entrada 1) dio exclusivamente 2,5-anhidro-3,4-*O*-isopropiliden-D-ribofuranosa **33** por abstracción selectiva del hidrógeno en C₂. Es de destacar que no se observaron productos de la reacción alternativa de abstracción de hidrógeno en el carbono C₅ por el radical alcoxilo en C₁ en el crudo de reacción. Del mismo modo cabe destacar que en todos los casos presentados en la Tabla 1, el *O*-radical generado tiene dos átomos de hidrógeno en posición δ (p. ej. sobre los carbonos 2 y 3 en **32**) y geminales a un átomo de oxígeno que estabilizaría el C-radical generado y el ión carbenio de la posterior oxidación (Figura 1).

Una simulación de mecánica molecular para el diol **32** dio unas distancias de [C₆-O \cdots H-C₂= 2.5 Å (d₁); C₆-O \cdots H-C₃= 2.9 Å (d₂) y C₁-O \cdots H-C₅= 4.3 Å (d₃)]. Este



dato nos indica que la abstracción del hidrógeno en C₅ es menos probable que las otras dos. Esto es de suponer si consideramos que la cara α del ciclo furánico se encuentra más congestionada que la β debido a la presencia del isopropilo.

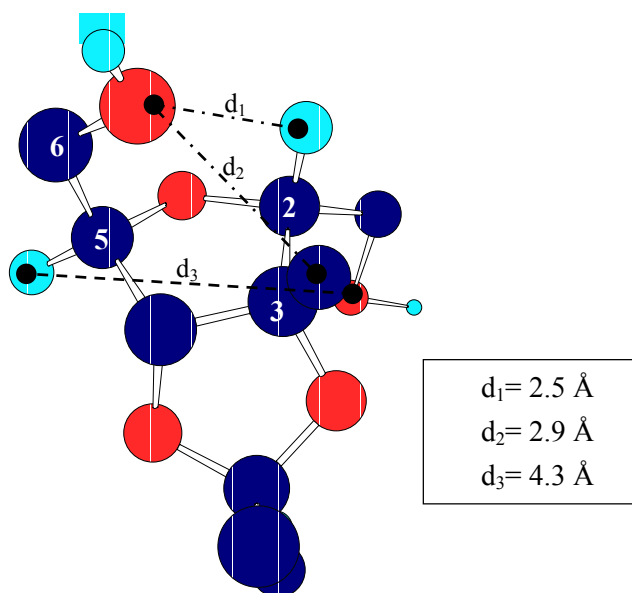
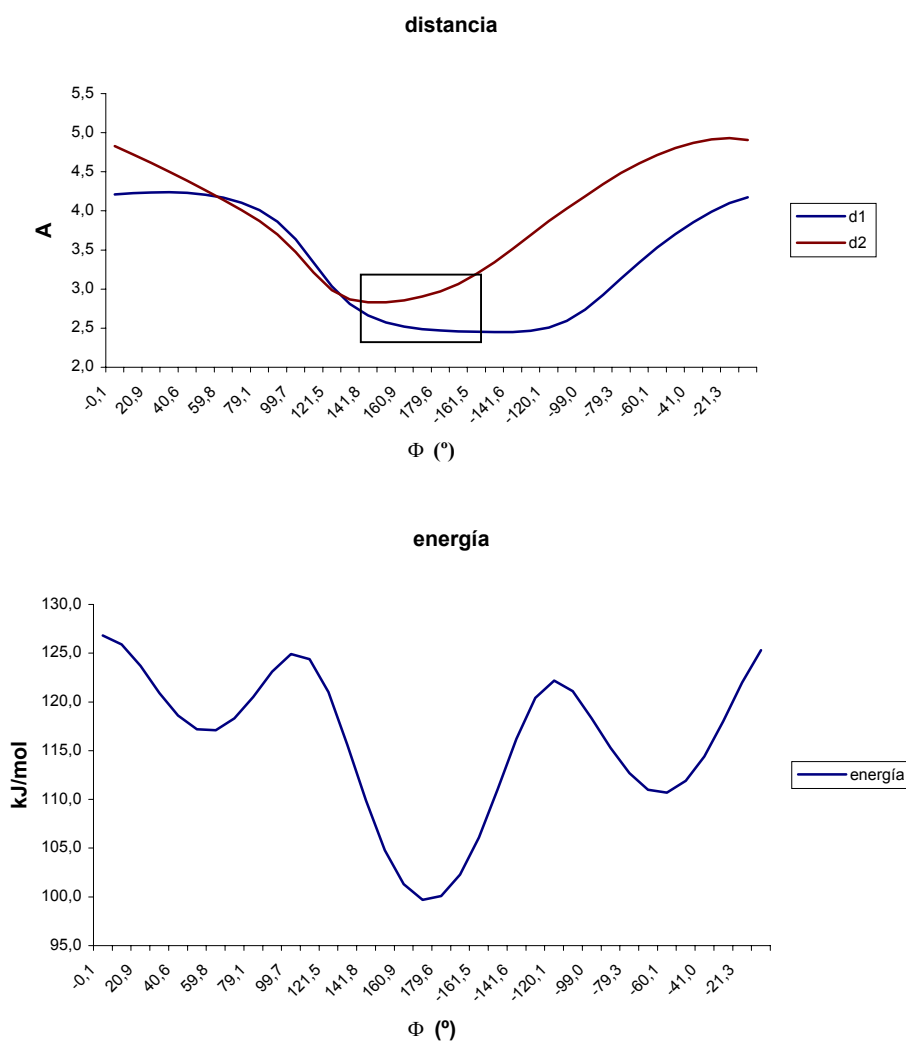
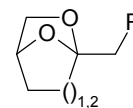


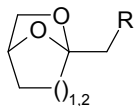
Figura 1: Estructura minimizada del compuesto **32** usando el campo de fuerzas AMBER*.

Con el objetivo de buscar explicación a la regioselectividad observada entre los dos hidrógenos en la posición δ , hicimos girar el ángulo dihedro correspondiente al enlace C₅-C₆ y sacamos los datos de energía y distancias d_1 y d_2 para cada posición en el mismo diol **32**, usando también AMBER* (Esquema 29).



Esquema 29. Energía, d_1 y d_2 frente al ángulo $\Phi_{\text{H-C}_3\text{-C}_6\text{-O}}$ para el diol **32**.⁵⁶

⁵⁶ Los cálculos de mecánica molecular se desarrollaron usando el campo de fuerzas AMBER* y un modelo de solvatación para cloroformo GB/SA implantado en la versión 7.0 del macromodel.



Podemos ver que en la zona de menor energía ($\Phi_{\text{H-C}_5\text{-C}_6\text{-O}} = -150 - 140^\circ$) las dos distancias se aproximan a los 3 Å y por tanto se deduce que las dos abstracciones pueden tener lugar (zona dentro del recuadro en el esquema 29). Nosotros postulamos que la regioselectividad en este caso viene gobernada por la velocidad de oxidación del C-radical generado. Pensamos que esta velocidad debe ir en función de la estabilidad relativa del ión oxicarbonio final, así pues, hicimos un estudio computacional de estos dos intermedios (Figura 2).

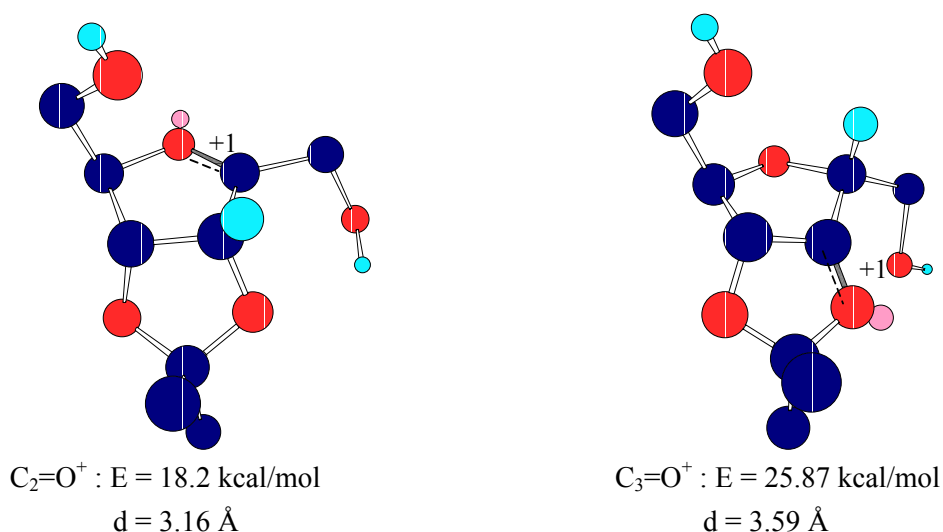
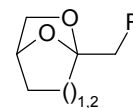


Figura 2: Cálculo de energía y distancia de los dos posibles iones oxicarbonio.⁵⁷

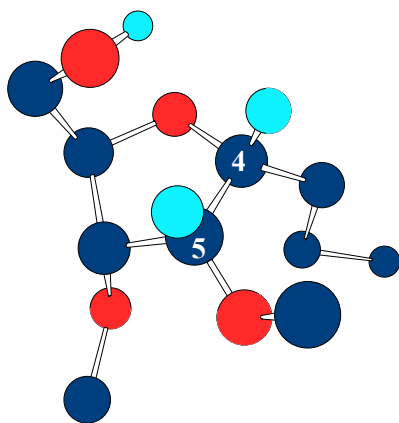
Podemos observar que efectivamente el ión oxicarbonio $\text{C}_2=\text{O}^+$ es relativamente más estable que el $\text{C}_3=\text{O}^+$. En estos dos intermedios, el átomo de carbono implicado está obligado a adoptar una geometría trigonal y se diferencian bastante, ya que en el primero de los casos el carbono C_2 pertenece a un ciclo de furanosa mientras que el carbono C_3 está colocado en la posición puente de un biciclo [3.3.0]. Este mismo estudio se llevó a cabo con todos los modelos de la Tabla 1

⁵⁷ Los cálculos mecánica se desarrollaron usando el campo de fuerzas MM2 implantado en Chem3D ultra 6.0 (CambridgeSoft.Com.)



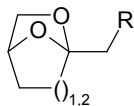
llegando a los mismos resultados observados para el modelo descrito. Por tanto, y teniendo en cuenta las limitaciones de los cálculos realizados con estos campos de fuerzas, concluimos que ésta puede ser la razón de la regioselectividad observada.

El fracaso obtenido en el intento de reacción de AIH en el sustrato **34** (Entrada 2) nos hizo pensar que la protección de los dos alcoholes dentro del ciclo furanosa con un isopropilideno era de vital importancia. Nos hacía sospechar que si transformamos el anillo furanosa en un biciclo, protegiendo convenientemente los dos alcoholes, conferiríamos al sistema una estructura conformacionalmente restringida que rebajaría la barrera entrópica en la reacción de AIH. Cuando se trata el compuesto **34** con DIB/yodo se obtiene una mezcla de productos irresoluble y de los experimentos de RMN realizados a esta mezcla, pudimos observar que se trataba de compuestos acetilados y en un porcentaje bajo, compuestos ciclados (señales de carbono cuaternario alrededor de 109 ppm).

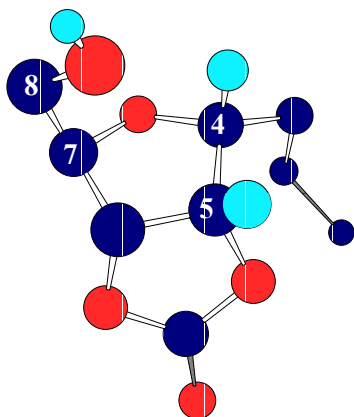


El motivo de este comportamiento se puede explicar en base al mayor grado de libertad que posee el anillo furanosa. El estudio de mecánica molecular nos sitúa el alcohol primario, en la conformación más estable, a unas distancia de 2.8 y 2.6 Å de H₄ y H₅ respectivamente. Por lo tanto se cumplen las condiciones para que ocurran ambas abstracciones, contando con que en este caso la energía entre los dos iones oxicarbonio posibles difiere en sólo 0.28

kcal/mol. Esta molécula tendrá mayor flexibilidad que el resto, con lo que el cambio conformacional posee barreras de energía menores. Como consecuencia, si la reacción de AIH no es lo suficientemente rápida, entrarán a competir todas las reacciones secundarias, como son la β -fragmentación, y la entrada de nucleófilos intermolecularmente.



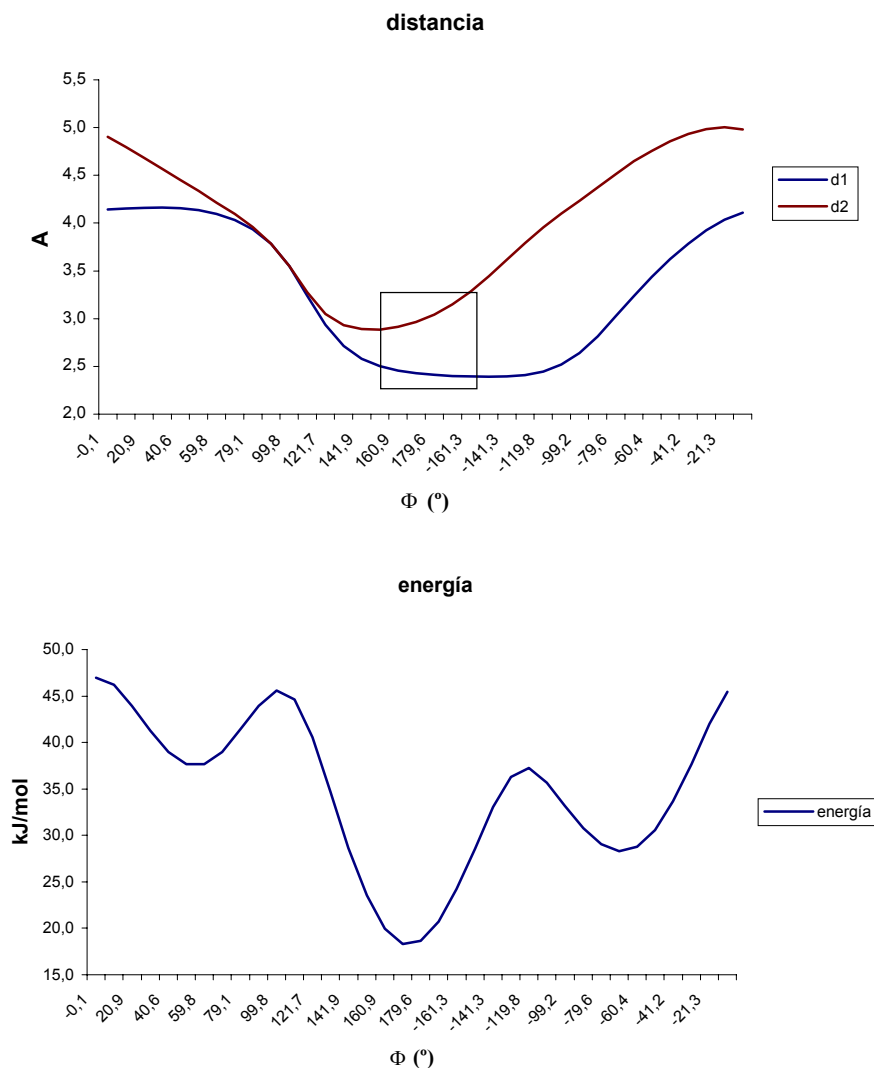
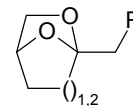
En la reacción de obtención del derivado **36** (Entrada 3) se corría el riesgo de que el ión oxicarbonio fuese neutralizado por la forma enólica del grupo éster, sin embargo, no se observaron productos derivados de ésteres α,β -insaturados. Durante la síntesis del di-oxabicyclo **38** se aisló el 1-*O*-acetil-2,3:5,6-*O*-diisopropiliden- α -D-manofuranosa procedente de la reacción de β -fragmentación vía un radical en la posición anomérica con un rendimiento de 7%. Esta reacción se escaló a 3.5 gr de sustrato de partida sin que variaran los resultados.



El problema de restringir conformacionalmente el ciclo furanosa estaría solucionado con el grupo isopropilo (Entradas 1, 3, 4, 5), pero con el objetivo de que los compuestos de llegada fueran lo más útil posible como sintones para posteriores transformaciones, nos decidimos a proteger los dos alcoholes en el anillo furanosa como un carbonato cíclico. De esta forma tendríamos la posibilidad de liberar posteriormente estos alcoholes en medio ácido (isopropilo) o en medio

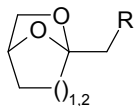
básico (carbonato). Este caso presenta otra peculiaridad, ya que el posible ión oxicarbonio en $C_5=O^+$ sería mucho más energético que el $C_4=O^+$ debido a que estaríamos situando una carga positiva sobre un oxígeno carboxílico. Este fenómeno lo usaremos en el capítulo 3 para dirigir la regioselectividad de la reacción de AIH.

Realizamos los mismos estudios de mecánica molecular que para el diol **32**, haciendo girar el enlace C_7-C_8 en el compuesto **39** (Esquema 30). Se puede observar que en la zona de menor energía ($\Phi_{O-C_7-C_8-O} = 160 - -140$) las distancias entre el grupo hidroxilo y los átomos de hidrógeno H_4 y H_5 se encuentran en el rango donde la reacción de AIH puede transcurrir. En coherencia con lo expuesto, el tratamiento del compuesto **39** (Entrada 5) con DIB/yodo nos proporcionó el anhidrozúcar **40** con buenos rendimientos.



Esquema 30: Análisis conformacional de **39** girando el enlace C_7-C_8 .

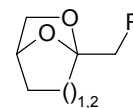
Se puede observar que no es necesario proteger todos los alcoholes de la molécula (Entradas 2 y 3) sin que los rendimientos se vean muy afectados,



siempre y cuando no estén en disposición de desarrollar algunas de sus reactividades de AIH, β -fragmentación, etc.

Síntesis de sistemas cíclicos 6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano.

Esta metodología pudo ser aplicada para la obtención de 6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano con excelentes resultados (Tabla 2). El estudio conformacional de las piranosas ha sido ampliamente desarrollado y se sabe que en la gran mayoría de los casos se encuentra en la conformación de silla con una variabilidad conformacional bastante restringida. Así, el derivado *L-glicero-L-mano*-heptitol **43** reacciona con PhIO y yodo para dar 2,7-anhidro-1-deoxi-3,4,5-tri-*O*-metil- α -*L-altro*-hept-2-ulopiranososa (**44**) (Entrada 1). La reacción de AIH ocurre a través de su conformación más estable de silla tipo 1C_4 permitiendo una interacción 1,3-diaxial entre los sustituyentes implicados, el átomo de hidrógeno en C_2 y el grupo hidroximetilo sobre C_6 .

**Tabla 2.** Síntesis de sistemas cíclicos 6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano.^a

entrada	sustrato	PhIO ^b (mmol)	disolvente	tiempo (h)	producto	rdto. (%)
1 2	<p>43</p>	2 1.1	CH ₂ Cl ₂ CH ₂ Cl ₂	1.5 0.75	<p>44</p>	88 ^d 83 ^d
3 4	<p>45</p>	2 1 ^c	Cy/CH ₂ Cl ₂ Cy/CH ₂ Cl ₂	1 1	<p>46</p>	60 54
5	<p>47</p>	2	Cy/CH ₂ Cl ₂	2	<p>48</p>	65 ^e
6 7	<p>49</p>	2 2	CH ₃ CN CH ₃ CN	0.5 0.5	<p>31</p>	85 ^f 68

Continúa.

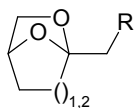
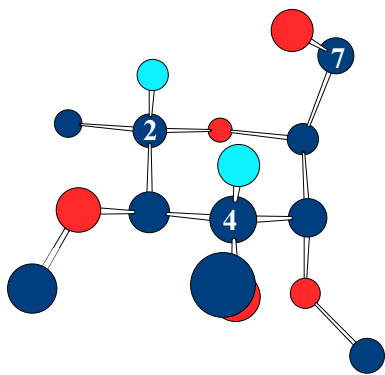


Tabla 2. Síntesis de sistemas cíclicos 6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano^a (Continuación).

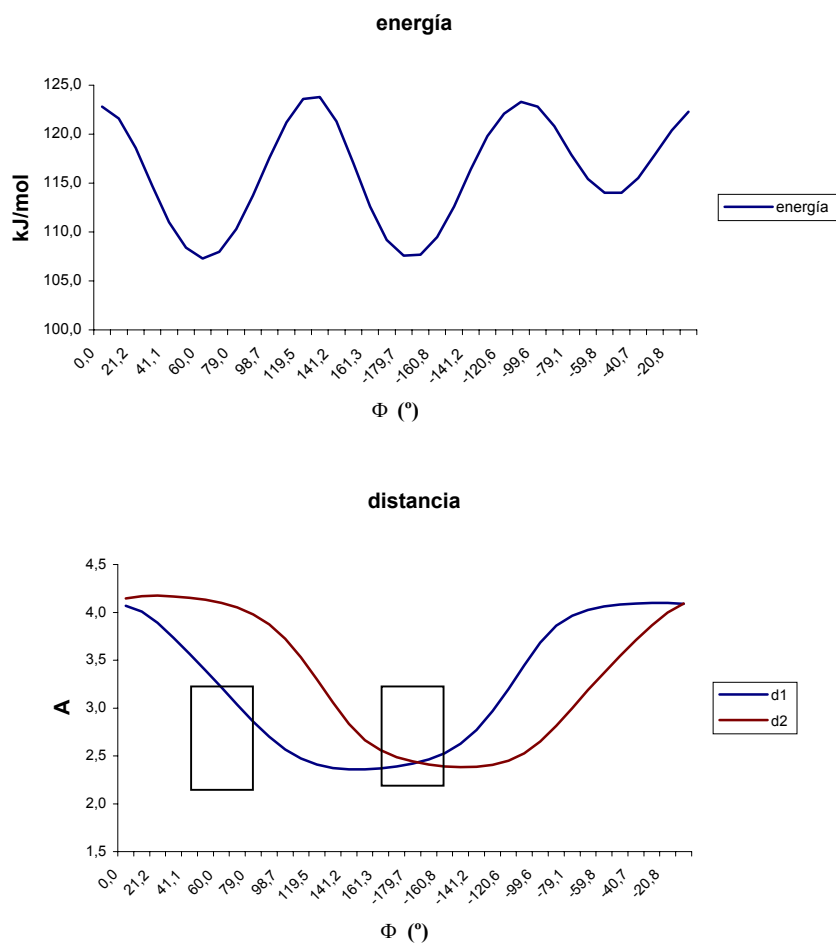
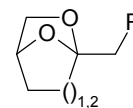
entrada	sustrato	PhIO ^b (mmol)	disolvente	tiempo (h)	producto	rdto. (%)
8	<p>50</p>	2	Cy/CH ₂ Cl ₂	2	<p>51</p>	76
9	<p>52</p>	1.5 ^c	Cy/CH ₂ Cl ₂	6	<p>53</p>	28 ^{d,g}

^a Todas las reacciones se realizaron en disolventes secos (± 20 ml/mmol) a temperatura ambiente; ^b por mmol de sustrato; ^c se usó DIB como reactivo; ^d con lámparas de tungsteno de 100W; ^e adición de BF₃•OEt₂ (1 equiv.); ^f adición de CSA (10%); ^g se aisló 1-*O*-acetil-6-deoxi-2,3,4-tri-*O*-metil-L-galactopiranososa (**54**)(44%, α/β , 1:1).



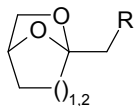
No obstante se ha hecho un estudio de mecánica molecular con el fin de extender el razonamiento aplicado para los biciclos [2.2.1]. De la conformación minimizada usando AMBER*, se concluye que el grupo hidroximetilo tiene posibilidades de abstraer los dos átomos de hidrógeno con los cuales posee interacciones 1,3-diaxiales; C₂-H...O-C₇ = 2.4 Å (d₁) y C₄-H...O-C₇ = 2.4 Å (d₂). El segundo paso sería el de hacer

girar le enlace C₆-C₇ y ver como varían las energía y las distancias implicadas (Esquema 31).



Esquema 31. Análisis conformacional de **43** girando el enlace C₆-C₇.

De la interpretación de estas dos gráficas concluimos que hay tres mínimos que coinciden con las tres zonas en que los sustituyentes sobre C₆ están de forma alternada con los sustituyentes en C₅ de las cuales dos de ellas tienen energías relativas muy similares. En una de ellas los dos hidrógenos pueden ser abstraídos, pero en la otra, sólo se cumplen las condiciones de abstracción para el H₂. Esto se



traduce en una mayor probabilidad para el hidrógeno en C₂, pero no parece ser ésta la explicación de la regioselectividad observada. Así pues, veremos si la etapa determinante en esta reacción es la de oxidación midiendo la estabilidad relativa de los dos iones oxicarbonio posibles (Figura 3).

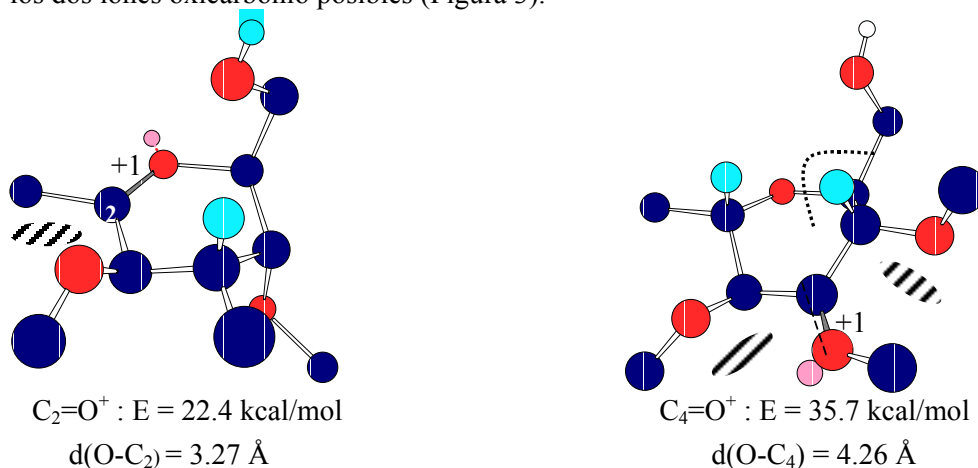
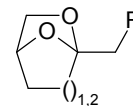


Figura 3. Energía y distancia en las estructuras minimizadas de las dos posibles iones oxicarbonio para el compuesto **43**.⁵⁸

Efectivamente los datos confirman el hecho de que la etapa clave sea la formación del ión oxicarbonio, ya que existe una gran diferencia de energía entre los dos posibles intermedios. Estos dos intermedios poseen diferencias notables. En los dos casos se obliga a colocar en un plano a los dos átomos vecinos del anillo junto al carbono y oxígeno implicados en el ión impidiendo las conformaciones alternadas típicas de una silla. Esto provoca que se produzcan eclipsamientos que desestabilizan estos intermedios, pero no por igual en los dos casos. Para el intermedio C₄=O⁺ habrá más interacciones desestabilizantes, con el añadido de que un átomo de hidrógeno (H₅) impide la adición nucleófila del alcohol primario.

Estudios análogos se hicieron con todos los ejemplos de la Tabla 2 llegando siempre a la misma conclusión.

⁵⁸ Cálculos realizados usando el campo de fuerzas MM2 implantado en Chem3D ultra 6.0 CambridgeSoft.Com.

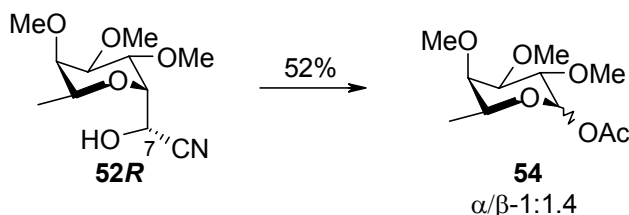


Bajo condiciones similares, el compuesto **45** (Entradas 3 y 4) se cicló para obtener el anhidroazúcar **46**. En este caso, a través de su conformación más estable de silla 4C_1 la cual permite la máxima aproximación entre el *O*-radical y el H_2 . Aunque Bols y col.⁵⁹ usaron recientemente el sistema DIB/yodo para la desprotección de bencil-éteres de carbohidratos en presencia de un grupo hidroxilo apropiadamente localizado, en nuestras condiciones no hemos detectado debencilación alguna o formación de bencilidenos con este mismo sistema.

En los intentos resumidos en las entradas 5 y 6, los rendimientos se vieron incrementados por la adición de un ácido de Lewis y un ácido prótico respectivamente. Con ello se consigue catalizar el paso de los derivados acetilados, provenientes de ataque nucleófilo intermolecular de iones acetato, al compuesto ciclado deseado (ver Esquema 28). En definitiva estamos alargando la vida media del ión oxicarbonio para aumentar así la probabilidad del ataque nucleófilo intramolecular del alcohol primario.

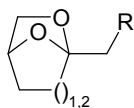
Ciclación del compuesto **50** usando las condiciones normales para estas reacciones de AIH generó con buen rendimiento, en un tiempo relativamente corto el sustrato **51**, sin necesidad de irradiar con lámparas de tungsteno ni emplear catalizadores ácidos (Entrada 8).

Si sometemos el compuesto **52R**, que posee una estereoquímica *7R*, a las condiciones de reacción sólo se obtienen los dos compuestos acetilados mostrados en el esquema 32 como resultado de la β -fragmentación del *O*-radical generado y posterior ataque nucleófilo del grupo acetilo procedente del reactivo.

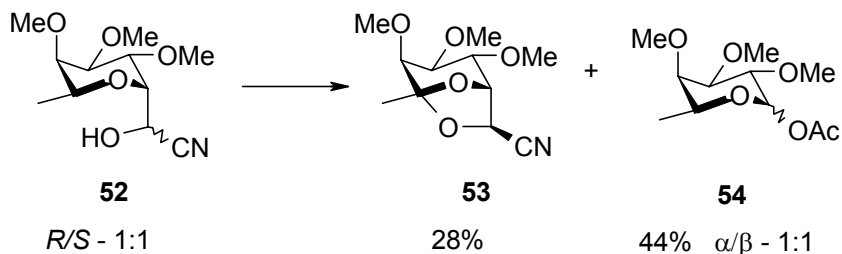


Esquema 32. Reacción de AIH del compuesto **52R**.

⁵⁹ J. Madsen, C. Viuf, M. Bols *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 1140–1146.



Ante la imposibilidad de aislar el derivado **52S** nos decidimos a fotolizar una mezcla *R/S*-1:1⁶⁰ obteniendo el compuesto ciclado **53** con un rendimiento global del 28 %, pero que es de un 56 % originado desde el isómero *S* y un 44% de la mezcla **54** como resultado de la β -fragmentación (Esquema 33).



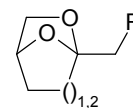
Esquema 33. Reacción de AIH de la mezcla de compuestos **52**.

Tendremos entonces un isómero en C_7 *S* que reacciona a través de una reacción de AIH y otro isómero *R*, que no da la reacción de AIH y en el que está favorecida la reacción de β -fragmentación.

En la mayoría de los casos se mejoraron los rendimientos con el uso de PhIO frente al DIB, ya que se observó una mayor tendencia al ataque nucleófilo de un acetato externo que en el caso de los anillos de furanosa. De los estudios de modelización realizados para el intermedio oxicarbonio se puede sacar la conclusión de que las distancias de dicho ión con el alcohol primario son del orden de 0.2 Å mayores en el caso de las piranosas.

Hay que destacar que en alguno de los casos no hizo falta luz adicional a la natural para que la reacción transcurriese.

⁶⁰ Determinado por RMN ¹H.



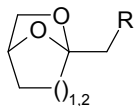
Conclusiones.

Con estos ejemplos hemos demostrado la utilidad de la reacción de AIH en la síntesis de sistemas cíclicos 2,7-dioxabicyclo[2.2.1]heptano y 6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano.

Los productos obtenidos son interesantes como potenciales sintones quirales en la síntesis de moléculas más complejas. Como se puede observar, la reacción también puede ser útil para la oxidación selectiva de carbonos específicos en carbohidratos siendo un procedimiento muy suave para la síntesis de ulosas protegidas, las cuales no son fácilmente accesibles por otros métodos.

Se ha desarrollado una teoría que explica razonablemente el mecanismo de la reacción con el objetivo de poder predecir con anticipación lo que ocurrirá en otros ejemplos no ensayados haciendo uso de herramientas fácilmente accesibles como son los programas de mecánica molecular.

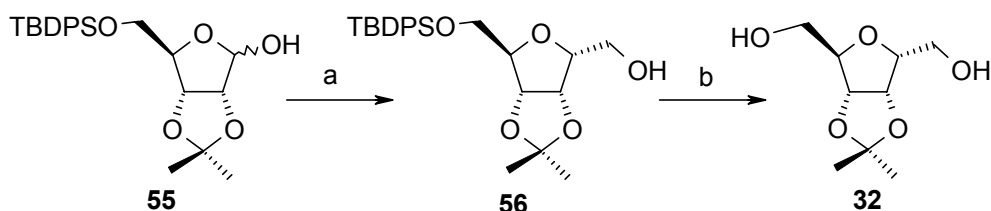
La suavidad de las condiciones de reacción nos permite trabajar con sustratos que poseen una gran variedad de grupos funcionales, tales como ésters, carbonatos, dobles enlaces, *O*-bencilos, isopropilidenos, nitrilos, etc.



Síntesis de los precursores de la reacción de AIH.

La síntesis de todos los precursores conlleva química clásica de carbohidratos en la que tiene como etapa clave la C-glicosidación de la posición anomérica del azúcar. Esta C-glicosidación debe ser estereoselectiva y se puede realizar por diversos métodos (alilaciones con ácidos de Lewis, Wittig, Wittig-Horner, condensación con iluros de azufre, etc.). En general se hace uso de química sencilla, permitiéndonos obtener los precursores en pocos pasos y con rendimientos buenos.

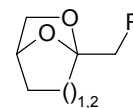
Síntesis de 2,5-Anhidro-3,4-O-isopropiliden-D-altritol (**32**).



Esquema 34. a) NaH, Me₃SO⁺T⁻, DMSO, 0 °C→t.a., 2 h, 23%, b) Bu₄NF, THF, t.a., 0.5 h, 94%.

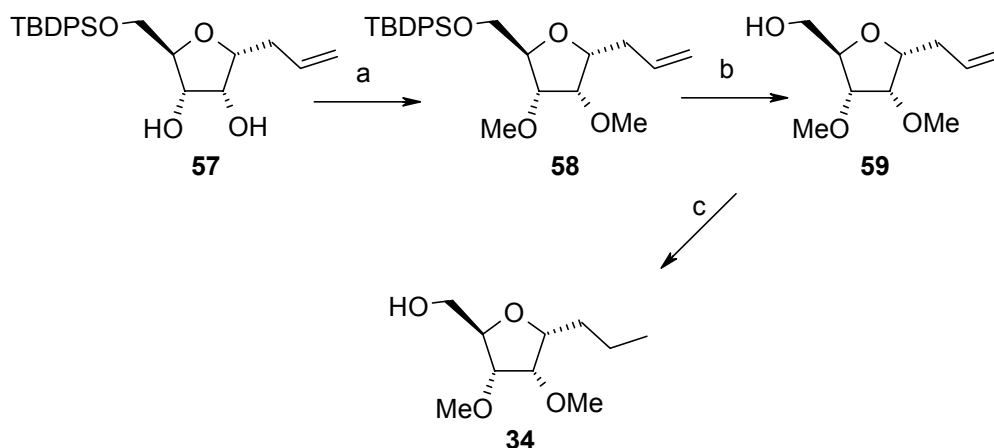
La 5-*O*-[*tert*-butil(difenil)silil]-2,3-*O*-isopropiliden-D-ribofuranosa **55** fue tratada en las condiciones de C-glicosidación de Demailly y col.⁶¹ en las que un iluro de azufre actúa como nucleófilo sobre la posición anomérica. Es esencial poseer un grupo voluminoso protegiendo el alcohol sobre C₅ para que dirija la cadena añadida hacia la cara α de la molécula. A pesar de transcurrir con un rendimiento bajo, se obtiene casi exclusivamente el isómero **56** siendo fácilmente purificable. Podían esperarse derivados oxetánicos, pero en este caso no se

⁶¹ C. Fréchou, L. Dheilly, D. Beaupère, R. Uzan, G. Demailly, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 5067–5070.



detectaron. Posterior desprotección del grupo silano⁶² en condiciones suaves proporciona el precursor **32** en el que destacan las bandas de grupo alcohólico en su espectro de IR y la presencia de los carbonos C₁ y C₆ (CH₂, 61-62 ppm) en su espectro de RMN¹³C.

Síntesis de 4,7-Anhidro-1,2,3-trideoxi-5,6-di-O-metil-D-*altro*-octitol (**34**).

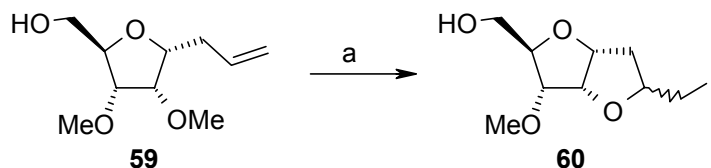
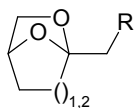


Esquema 35. a) i) NaH, DMF, 0 °C, 20 min, ii) IMe, t.a., 2 h, 73%, b) Bu₄NF, THF, t.a., 2 h, 78%, c) H₂, Pd(C), AcOEt, t.a., 8.5 h, 79%.

El diol derivado **57**, obtenido según se describe en el esquema 39, se protegió de una forma efectiva con NaH/IME por no poseer grupos sensibles a medio básico.⁶³ Posteriormente se desprotegió el grupo silano con Bu₄NF para dar el alcohol derivado **59**. Desafortunadamente, al llevar a cabo la reacción de AIH con este sustrato, se producía preferentemente una ciclación sobre dicho doble enlace, a través de la formación de un ión iodonio por adición de yodo al alqueno (Esquema 36).

⁶² S. Hanessian, P. Lavalley, *Can. J. Chem.* **1975**, *53*, 2975–2977; S. Hanessian, P. Lavalley, *Can. J. Chem.* **1977**, *55*, 562–565.

⁶³ M. E. Jung, S. M. Kass, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 641–644.



Esquema 36. a) DIB, I₂, CH₂Cl₂, t.a., 30 min, 55%.

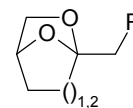
Existe en la literatura una reacción análoga en sistemas piránicos.⁶⁴

Estos productos **60** fueron detectados por experimentos de RMN (en los que desaparecía un metilo y las señales vinílicas) y por espectros de masas que nos confirman la presencia de un yodo en la molécula.

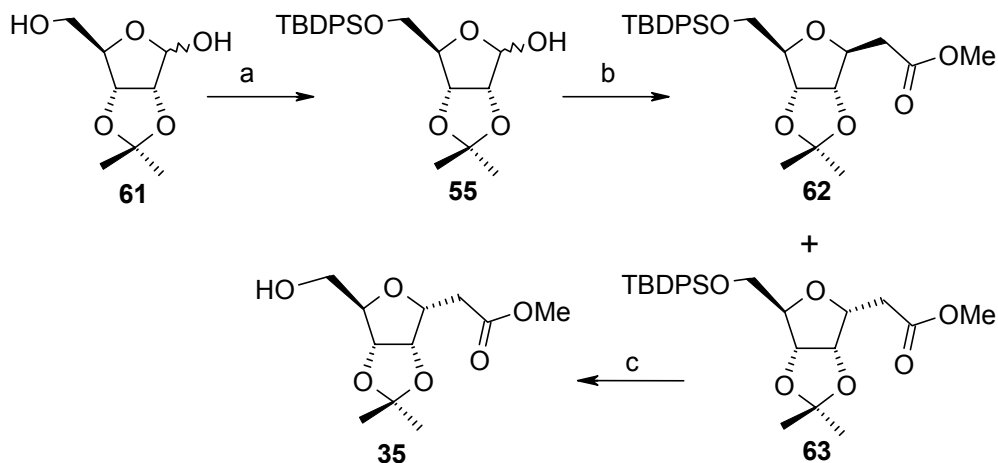
Como nuestra intención era la de probar la ciclación a través de la reacción de AIH nos decidimos a hidrogenar el doble enlace.

Así, hidrogenación del compuesto **59** nos genera el precursor **34** en el que se observa la banda de alcohol a 3440 cm⁻¹ en el espectro de IR y las señales de protones alifáticos entre 0.9–1.6 ppm en el espectro de RMN ¹H pertenecientes a la cadena lateral saturada.

⁶⁴ L. Cipolla, L. Lay, F. Nicotra, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6678–6681.



Síntesis de 3,6-Anhidro-2-deoxi-4,5-O-isopropiliden-D-*altro*-heptonato de Metilo (35).

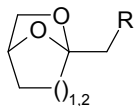


Esquema 37. a) TBDPSCl, DMF, t.a., 5 h, 74%, b) $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCO}_2\text{Me}$, CH_3CN , reflujo, 10 h, 85%, α/β , 5.5:1, c) Bu_3NF , THF, t.a., 2 h, 90%.

El precursor **35** fue sintetizado por una C-glicosidación haciendo uso de una reacción de Wittig sobre la posición anomérica, y posterior adición de Michael sobre el éster insaturado obtenido. Esta reacción había sido realizada por Ohruí y col.⁶⁵ con el compuesto **61**⁶⁶ directamente, obteniendo preferentemente el grupo éster por la cara β de la molécula. Parece esencial el grupo isopropilideno para obtener el compuesto ciclado (favorece la adición de Michael) y no el éster insaturado previo a la ciclación. Nosotros repetimos las mismas condiciones, pero protegiendo anteriormente el alcohol en C₅ con un grupo voluminoso que pudiera dirigirnos el grupo éster hacia la cara opuesta. Efectivamente obtuvimos una mezcla de los dos compuestos ciclados. Estos compuestos fueron fácilmente

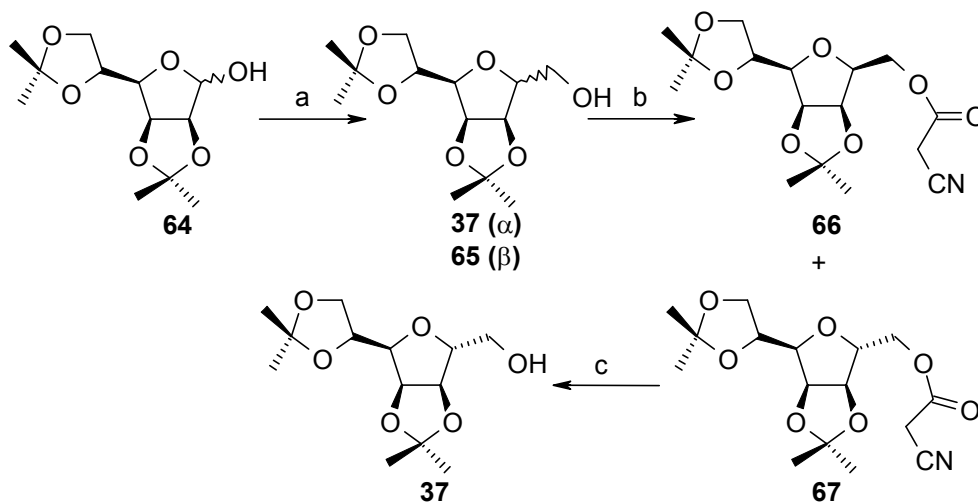
⁶⁵ H. Ohruí, G. H. Jones, J. G. Moffatt, M. L. Maddox, A. T. Christensen, S. K. Byram, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 4602–4613.

⁶⁶ Sintetizado según: U. Chiacchio, A. Corsaro, G. Gumina, A. Rescifina, D. Iannazzo, A. Piperno, G. Romeo, R. Romeo, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 9321–9327.



purificables y se obtuvo preferentemente el precursor **63** con una relación **63/62** (5.5:1). Estos dos compuestos fueron fácilmente identificables por experimentos de RMN ^1H en base a la constante de acoplamiento de 4-H con 3-H (**63**, $J_{4,3} = 5.7$; **62**, $J_{4,3} = 4.1$ Hz).

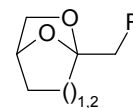
Síntesis de 3,6-Anhidro-1,2:4,5-di-O-isopropiliden-D-glicero-D-mano-heptitol (37).



Esquema 38. a) NaH, $\text{Me}_3\text{SO}^+\text{T}$, DMSO, $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{t.a.}$, 2 h, 83%, α/β , 1:2.6, b) NCCH_2COOH , DCC, DMAP, CH_2Cl_2 , t.a., 1.25 h, 95%, **66/67**, 1:2.4, c) KOH/MeOH (3%), t.a., 1 h, 98%.

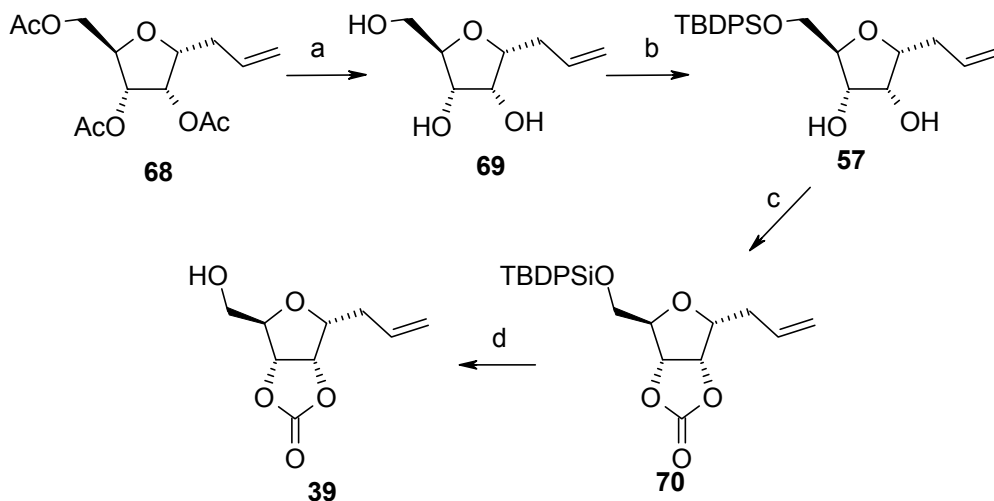
El precursor **37** se sintetizó fácilmente a partir de 2,3:5,6-di-O-isopropiliden-D-manofuranosa (**64**) usando la metodología empleada por Demailly y col.,⁶⁷ pero en nuestro caso obtuvimos los dos isómeros posibles (α/β , 1:2.6), los cuales resultaron difícilmente separables por cromatografía. Cuando protegimos el alcohol primario

⁶⁷ C. Fréchou, L. Dheilly, D. Beaupère, R. Uzan, G. Demailly, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 5067–5070.



con el ácido 2-cianoacético⁶⁸ con DCC en presencia de DMAP como base obtuvimos los dos derivados esterificados que son fácilmente separables. Posterior saponificación del grupo éster del isómero deseado nos libera el precursor **37** de una forma pura y sin apenas pérdida del sustrato de la C-glicosidación.

Síntesis de 4,7-Anhidro-1,2,3-trideoxi-5,6-O-(oxometilen)-D-altro-oct-1-enitol (**39**).

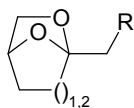


Esquema 39. a) KOH/MeOH (3%), t.a., 7 h, 95%, b) TBDPSCl, Imidazol, DMF, t.a., 30 min, 85%, c) $(CF_3O)_2CO$, Py, CH_2Cl_2 , $-70\text{ }^\circ C$, t.a., 30 min, 96%, d) Bu_4NF , THF, t.a., 15 min, 86%.

El compuesto **68** se sintetizó usando la metodología descrita por Lansbury y col.,⁶⁹ a partir de β -tetra-*O*-acetil-D-ribofuranosa, en la que se describe el epímero en C_4 de **68** como único producto de reacción y al cual nosotros asignamos la estereoquímica en base a la señal de 5-H en el experimento de RMN 1H (dd, $J =$

⁶⁸ A. Hassner, V. Alexanian, *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 4475–4478.

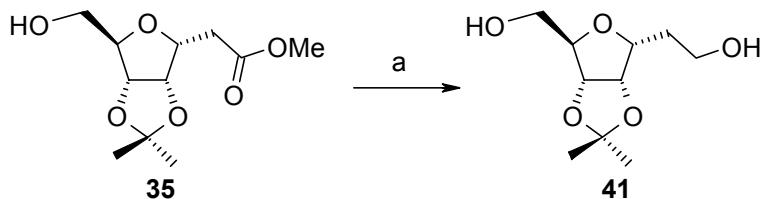
⁶⁹ J. P. McDevitt, P. T. Lansbury, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3818–3828.



7.2, 7.2 Hz). Esto nos indica que los dos hidrógenos contiguos tienen la misma disposición relativa en el espacio. Esta estereoquímica se vio definitivamente confirmada cuando se obtuvo el compuesto ciclado en la reacción de AIH.

Posterior saponificación de los grupos acetatos y protección selectiva del alcohol primario liberado con TBDMSCI⁷⁰ nos da el diol **57** con excelente rendimiento. Este diol se protegió como un carbonato usando trifosgeno⁷¹ en condiciones muy suaves. Después de eliminar el grupo protector del alcohol primario obtuvimos el precursor **39** como un producto muy estable, al que no hace falta previa transformación del doble enlace para aplicarle las condiciones de reacción de AIH (a diferencia de lo que ocurría con el compuesto **59**). En éste, destacan la señal de (CO) del carbonato a 153.6 ppm y del C-metilénico a 117.6 y 131.9 ppm en el RMN ¹³C.

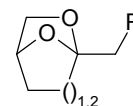
Síntesis de 3,6-Anhidro-2-deoxi-4,5-O-isopropiliden-D-*altro*-heptitol (**41**).



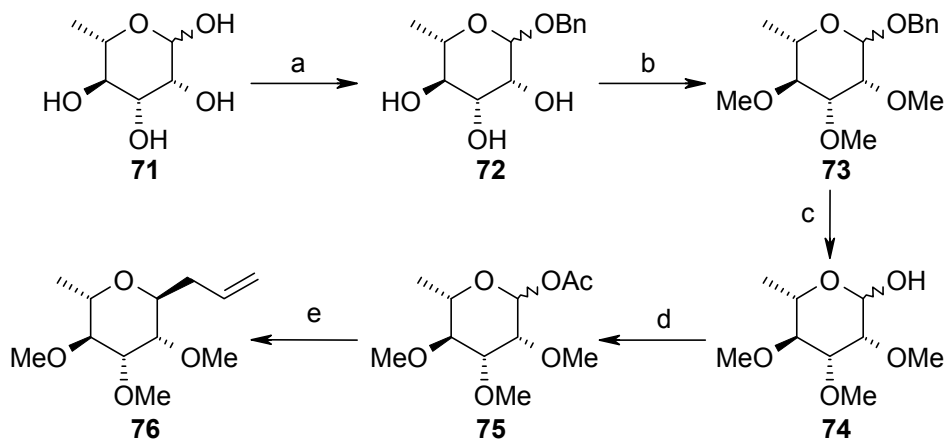
Esquema 40. a) LiAlH₄, THF, t.a., 1 h, 98%.

El precursor **41** se sintetizó directamente a partir del compuesto **35**, anteriormente formado, por reducción con LiAlH₄ con muy buen rendimiento. En la literatura se pueden encontrar numerosos métodos para eliminar los incómodos residuos aluminados generados en esta reacción. Nosotros nos hemos decantado por adicionar lentamente una disolución saturada de sulfato sódico y posterior filtración con excelentes resultados en la mayoría de los casos.

⁷⁰ S. Hanessian, P. Lavalley, *Can. J. Chem.* **1975**, 53, 2975; S. Hanessian, P. Lavalley, *Can. J. Chem.* **1977**, 55, 562–565.



Síntesis de 2,6-Anhidro-1-deoxi-3,4,5-tri-O-metil-L-glicero-L-manoheptitol (43).



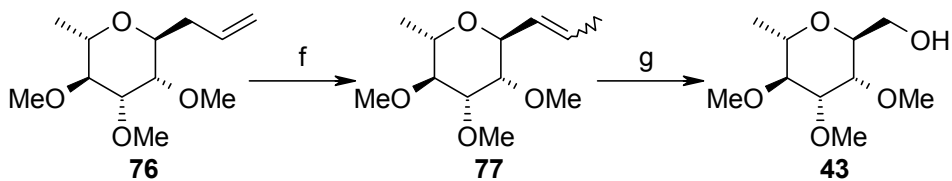
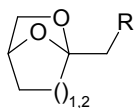
Esquema 41. a) PhCH₂OH, CSA, 80 °C, 6 h, 83%, b) i) NaH, DMF, 0 °C, 30 min, ii) IMe, t.a., 5 h, 93%, (α/β , 9:1), c) H₂, Pd(OH)₂, t.a., 8.5 h, cuant., d) Ac₂O, Py, t.a., 1.5 h, 77%, (α/β , 8:90), e) ATMS, BF₃•OEt₂, CH₃CN, 0 °C→t.a., 0.5 h, 88%.

La L-ramnosa (**71**) se *O*-glicosidó con alcohol bencílico en medio ácido dando una mezcla de anómeros, que fue tratada en condiciones de metilación básica con IMe para proteger el resto de los alcoholes. El alcohol anomérico se liberó por hidrogenación y se acetiló con Ac₂O/Py con el fin de activarlo para la *C*-glicosidación. La síntesis del compuesto **76**⁷² se hizo siguiendo la metodología de Wong y col.⁷³ usando alil trimetilsilano (ATMS) como nucleófilo y un ácido de Lewis obteniendo casi exclusivamente el isómero deseado.

⁷¹ R. M. Burk, M. B. Roof, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 395–398.

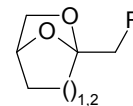
⁷² P. K. Richter, M. J. Tomaszewski, R. A. Miller, A. P. Patron, K. C. Nicolaou, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 1151–1152.

⁷³ T. Uchiyama, T. J. Woltering, W. Wong, C.-C. Lin, T. Kajimoto, *Bioorg. Med. Chem.* **1996**, *7*, 1149–1166; J. I. Luengo, J. G. Gleason, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6911–6914.

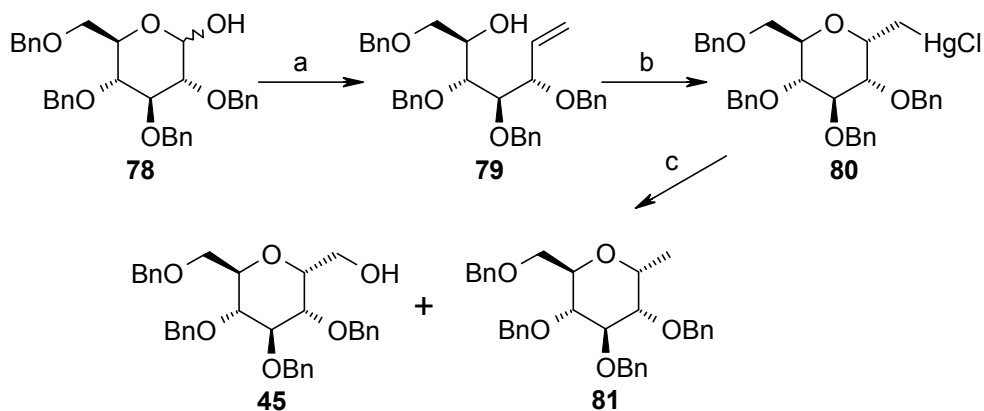


Esquema 41 (continuación). f) $(\text{PhCN})_2\text{PdCl}_2$, PhH, reflujo, 24 h, 68%, (Z/E, 1:4), g) i) O_3 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, ii) SMe_2 , 30 min, iii) NaBH_4 , 20 min, 81%.

Isomerización de la olefina **76** con $(\text{PhCN})_2\text{PdCl}_2$ nos da el alqueno **77** como una mezcla de isómeros. Esta reacción de isomerización alcanza un equilibrio que no evoluciona hacia la completa isomerización al añadir mayor cantidad de catalizador o prolongando el tiempo de reacción. Estos alquenos se pueden separar bien del alil derivado de partida impregnado la gel de sílice usada en la cromatografía con AgNO_3 . El precursor **43** se obtuvo por ozonólisis reductiva de la olefina **77** con un buen rendimiento, resultando un compuesto muy estable en el que destacan las señales de (OH) en su espectro de IR y el nuevo CH_2 -7 generado a 61.7 ppm por espectroscopía RMN ^{13}C .



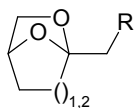
Síntesis de 2,6-Anhidro-1,3,4,5-tetra-O-bencil-D-glicero-L-gulo-heptitol (45).



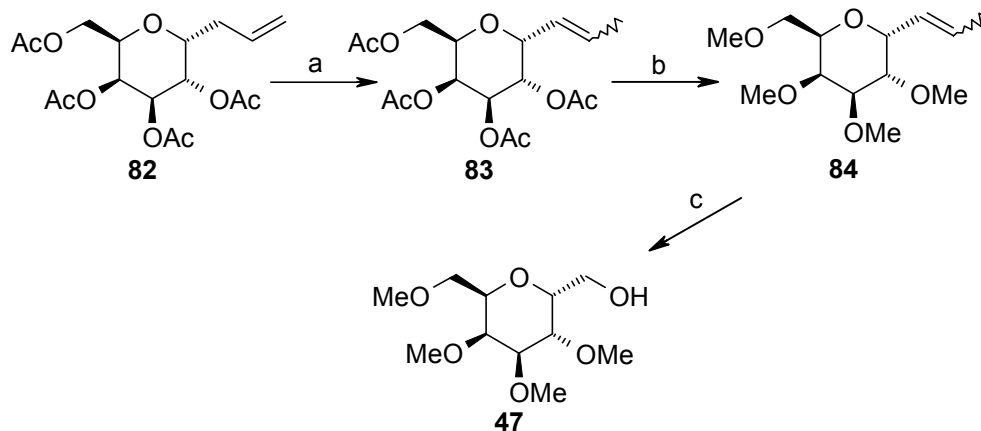
Esquema 42. a) $n\text{-BuLi}$, Ph_3PMe , Tol, $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{t.a.}$, 48 h, b) $\text{Hg}(\text{AcO})_2$, THF, t.a., 48 h, ii) KCl , H_2O , t.a., 2 h, 52%, c) NaBH_4 , DMF, O_2 , t.a., 2 h, 70% de **45**.

El precursor **45** se sintetizó siguiendo el mismo proceso empleado por Sinay y col.,⁷⁴ que implica una reacción de Wittig en la posición anomérica de la 2,3,4,6-tetra-*O*-bencil-D-glucopiranososa (**78**) seguido de una oximercuriación del doble enlace, permitiéndonos obtener **80** de forma enantioméricamente pura. En el proceso de desmercuriación reductiva con NaBH_4 se forma un producto secundario en el que el mercurio es sustituido por un hidrógeno. Nuestros espectros coincidieron con los publicados en la literatura.

⁷⁴ J.-R., Pougny, M. A. M. Nassr, P. Sinay, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 375–376; D. Zhai, W. Zhai, R. M. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *6*, 1140–1146.



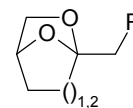
Síntesis de 2,6-Anhidro-1,3,4,5-tetra-O-metil-D-glicero-L-galacto-heptitol (47).



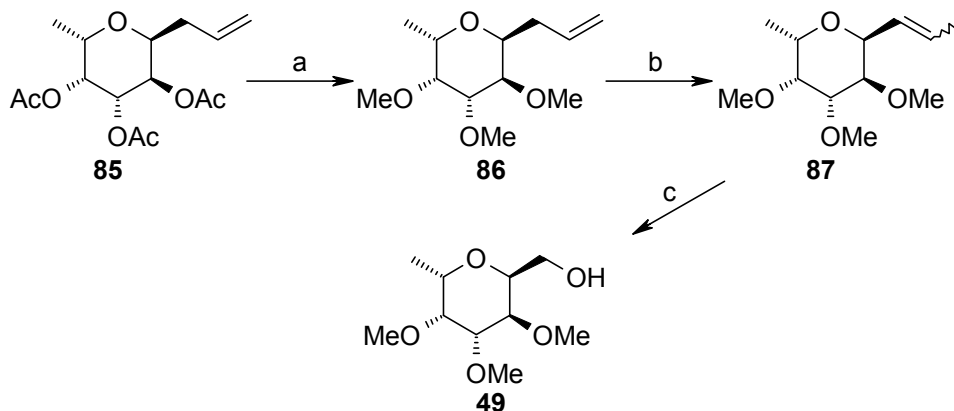
Esquema 43. a) $(\text{PhCN})_2\text{PdCl}_2$, PhH, reflujo, 24 h, 75%, (Z/E, 1:4), b) i) KOH/MeOH (3%), t.a., 1 h, ii) NaH, IMe, DMF, 0 °C→t.a., 3 h, 76%, (Z/E, 1:4), c) i) O_3 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, -78 °C, ii) Me_2S , 0 °C, 20 min, iii) NaBH_4 , t.a., 20 min, 95%.

El alil derivado **82** se sintetizó siguiendo el procedimiento empleado por Konrad y col.,⁷⁵ el cual fue isomerizado al alqueno **83** con $(\text{PhCN})_2\text{PdCl}_2$ como catalizador, con una transformación del 75%. Posterior cambio de grupo protector en todos los alcoholes (acetato→metilo), ya comentado en casos anteriores, nos permitió obtener el alqueno **84**, que después de ozonólisis reductiva y posterior reducción con NaBH_4 , generó el precursor **47**. Suponiendo la conformación de silla ${}^4\text{C}_1$ como la más estable, la constante de acoplamiento de H-6 con H-5 ($J_{6,5} = 4.0$ Hz) nos indica una interacción ecuatorial-axial colocándonos el $-\text{CH}_2\text{OH}$ en posición axial.

⁷⁵ Sintetizado según: A. Giannis, K. Sandhoff, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 1479–1482; P. Arya, S. Dion, G. K. H. Shimizu, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, 7, 1537–1542; F. Ponten, G. Magnusson, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 7463–7466.



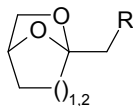
Síntesis de 2,6-Anhidro-1-deoxi-3,4,5-tri-O-metil-L-glicero-D-galactohexitol (49).



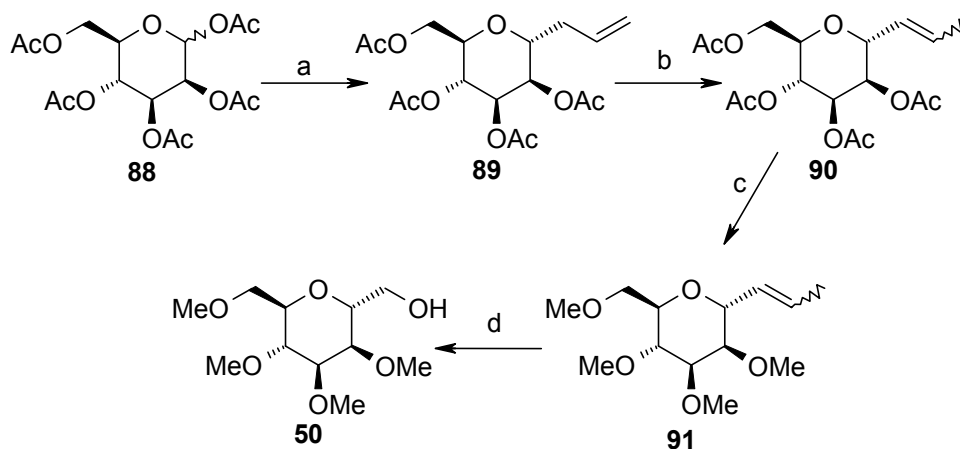
Esquema 44. a) i) KOH/MeOH (3%), t.a., 1 h, ii) NaH, DMF, 0 °C, 20 min, iii) IMe, t.a., 2 h, 69%, b) $(\text{PhCN})_2\text{PdCl}_2$, PhH, reflujo, 24 h, 60%, (Z/E, 1:8), c) i) O_3 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, ii) Me_2S , 0 °C, 20 min, iii) NaBH_4 , t.a., 0.5 h, 68%.

Para la síntesis del precursor **49** se siguió el mismo proceso que en los casos anteriores, esta vez desde **85**, isomerización del doble enlace y posterior ozonólisis reductiva, pero con la diferencia de que primero se realizó la isomerización del doble enlace después del cambio de protector ($\text{OMe} \rightarrow \text{OAc}$). Al usar el catalizador $(\text{PhCN})_2\text{PdCl}_2$ en segundo lugar se buscaba ahorrar costes, por tratarse éste de un reactivo caro; sin embargo, el proceso global resultó con peores rendimientos encontrándonos con algo de isomerización del doble enlace a las posiciones $\text{C}_6=\text{C}_7$. El producto de partida **85**, que nosotros hemos sintetizado según el procedimiento usado por Wong y col.⁷⁶ es conocido y posee una estereoquímica bien definida.

⁷⁶ T. Uchiiama, T. J. Woltering, W. Wong, C.-C. Lin, T. Kajimoto, *Bioorg. Med. Chem.* **1996**, *7*, 1149–1166; J. I. Luengo, J. G. Gleason, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6911–6914.



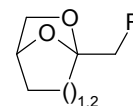
Síntesis de 2,6-Anhidro-1,3,4,5-tetra-O-metil-D-glicero-D-mano-heptitol (50).



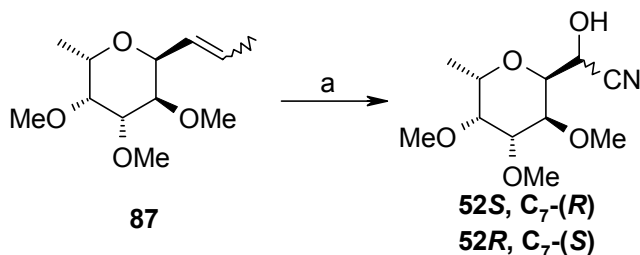
Esquema 45. a) ATMS, $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, CH_3CN , $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{t.a.}$, 1 h, b) $(\text{PhCN})_2\text{PdCl}_2$, PhH, reflujo, 24 h, 61.5%, (*Z/E*, 1:5), c) i) KOH/MeOH (3%), t.a., 1 h, ii) NaH , IMe , DMF , $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{t.a.}$, 2 h, 73%, (*Z/E*, 1:5), d) i) O_3 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, ii) Me_2S , $0\text{ }^\circ\text{C}$, 0.5 h, iii) NaBH_4 , t.a., 20 min, 87%.

El alil derivado **89** se sintetizó por alilación con ATMS y un ácido de Lewis de la penta-acetil-D-manopiranosita **88**, según Nicolaou y col.,⁷⁷ el cual fue sometido al proceso de isomerización, cambio de grupo protector y ozonólisis reductiva ya comentados. Otra alternativa para la síntesis de estos derivados hubiera sido la de activar en primer lugar la posición anomérica con acetato, el resto de los alcoholes con metilos y posteriormente realizar la alilación, sin embargo, vimos más oportuno alilar los derivados acetilados por tratarse de reacciones ya anteriormente descritas y en consecuencia, los productos obtenidos poseían la estereoquímica deseada.

⁷⁷ K. C. Nicolaou, C.-K. Hwang, M. E. Duggan, *J. Amer. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6682–6690; A. Giannis, K. Sandhoff, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 1479–1482; T. G. Marron, T. J. Woltering, G. Weitz-Schmidt, C.-H. Wong, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 9037–9040; H. McDevitt, J. P. Lansbury, T. Peter, *J. Amer. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3818–3828.



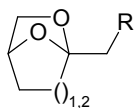
Síntesis de 7*R*,5-Ciano-2,6-anhidro-1-deoxi-3,4,5-tri-*O*-metil-L-glicero-D-galacto-heptitol (52).



Esquema 46. a) i) O₃, CH₂Cl₂/MeOH, -78 °C, ii) DEACN, tolueno, 0 °C, 10 min, iii) AcOEt, sal de Rochelle, t.a., 30 min, 56%, (R/S, 1:1).

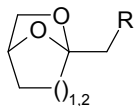
El compuesto **87**, anteriormente sintetizado, se sometió a ozonólisis, y posterior tratamiento del ozónido con Me₂S nos dio el aldehído, que sin purificar, fue tratado con cianuro de dietilaluminio (DEACN)⁷⁸ para obtener las dos cianohidrinas posibles en la misma proporción. La mezcla de las dos cianohidrinas obtenidas no pudo ser separada por cromatografía, sólo se consigue obtener en estado puro el isómero (7*R*) **52*R*** más polar. Entonces, optamos por hacer la reacción de AIH al isómero **52*R*** y a la mezcla de todo el producto de esta reacción, que una vez unidas todas las fracciones, suponía una mezcla equimolar de las dos cianohidrinas determinado por RMN ¹H. La estereoquímica de C₇ se determinó después de la reacción de AIH, ya que el H₇ del compuesto ciclado en RMN ¹H salía como un singlete, lo que nos indicaba que estaría formando aproximadamente un ángulo de 90° con H₆.

⁷⁸ K. C. Nicolaou, G. Vassilikogiannakis, R. Kranich, S. Baran, Y. -L. Zhang, S. Natarajan, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1895-1898.



Anexos

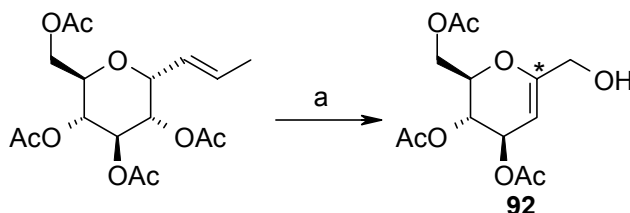
Capítulo 1



Se describen aquí una serie de reacciones que aunque no directamente relacionadas con el contenido de este capítulo, se han desarrollado durante la realización del mismo, y que por su posible interés sintético hemos creído conveniente describirlas de esta forma.

Anexo A. Obtención de un producto indeseado procedente de una reacción de ozonolisis.

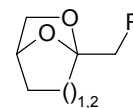
Se pretendió sintetizar un dioxabicyclo con acetatos como grupo protector de los alcoholes del azúcar, pero en todos los casos ensayados, se producía una reacción indeseada que invalidaba nuestra ruta sintética.



Esquema 47. a) i) O_3 , $CH_2Cl_2/MeOH$, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, ii) Me_2S , $0\text{ }^\circ\text{C}$, iii) $NaBH_4$, $0\text{ }^\circ\text{C}$.

Al obtener el producto **92** ya perdemos la estereoquímica en el carbono* contiguo al alcohol. De igual manera parece que ocurre la saponificación de algún grupo acetato ya que el rendimiento tampoco es bueno ($\pm 40\%$). Por lo tanto, no fuimos capaces de reproducir las condiciones indicadas por Brooks y col.⁷⁹

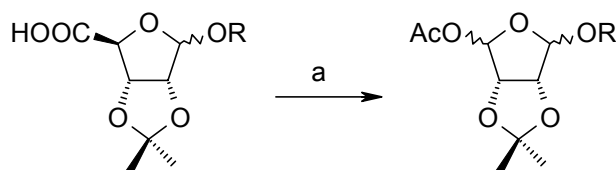
⁷⁹ G. Brooks, P. D. Edwards, J. D. I. Hatto, T. C. Smale, R. Southgate, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 7999–8014.



Anexo B. Reacción de β -fragmentación en carbohidratos.

Se llevaron a cabo diferentes ensayos para estudiar la reacción indeseada de β -fragmentación que se observó en algunos casos de intento de reacción de AIH comentada en este capítulo 1.

En este laboratorio⁸⁰ se han descrito descarboxilaciones en carbohidratos que tienen mucha relación con la reacción de β -fragmentación que nosotros observamos (Esquema 48).



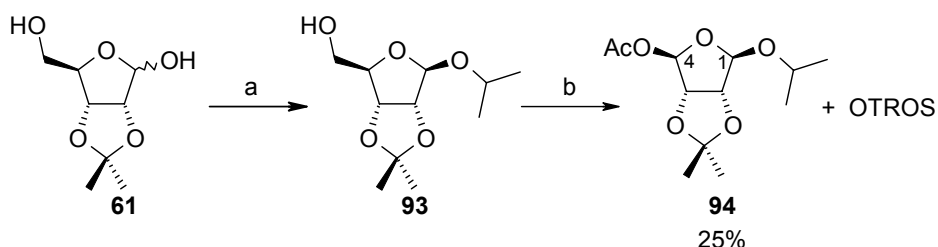
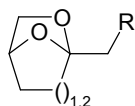
Esquema 48. Descarboxilación de ácidos aldurónicos. a) DIB / I₂.

En el mecanismo de esta reacción, también se postuló la formación de un ión oxicarbonio que sufría posterior ataque nucleófilo intermolecular de un acetato.

Se sintetizaron varios precursores hidroxilados en los que la reacción de AIH no podía transcurrir y los tratamos en las condiciones de fotólisis con DIB o PhIO/yodo (Esquemas 49, 50, 52 y 53).

Sintetizamos el isopropil 2,3-*O*-isopropiliden- β -D-ribofuranosido (**93**) a partir de 2,3-*O*-isopropiliden-ribofuranosa (**61**) con rendimiento bajo, que no optimizamos, pero suficiente para hacer nuestro estudio. Así, cuando tratamos el isopropil 2,3-*O*-isopropiliden- β -D-ribofuranosido (**93**) en las condiciones de fotólisis, se obtuvieron una mezcla de productos menos polares que el de partida, de los cuales destacaba el producto mayoritario **94** (Esquema 49).

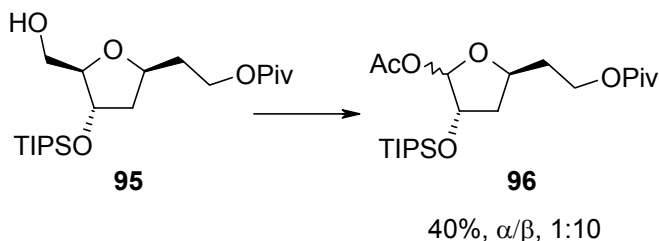
⁸⁰ C. G. Francisco, C. C. González, E. Suárez, *Tetrahedron Lett.* 1997, 38, 4141–4144,



Esquema 49. a) Me₂CHOH, CSA (10%), 40 °C, 3 h, 25%, b) DIB (1.3 equiv.), I₂ (1 equiv.), Cy, irradiando con lámparas de tungsteno de 100W, t.a., 3 h.

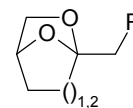
El resto de los productos fue una mezcla difícil de separar, donde parece observarse de forma minoritaria el epímero en C₄ del compuesto **94**. El rendimiento no fue bueno, pero era obvio que había transcurrido la β-fragmentación y habíamos aislado un compuesto diacetálico algo inestable, que se descompone después de un día disuelto en CDCl₃. Esto nos indica que es sensible a medios ácidos y podría ser una de las causas del bajo rendimiento.

Una vez comprobado que la reacción de β-fragmentación transcurría en *O*-glicósidos, realizamos los mismos experimentos con *C*-glicósidos (Esquema 50).

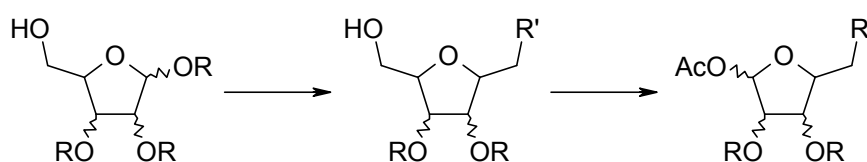


Esquema 50. a) DIB (1.3 equiv.), I₂ (1 equiv.), CH₂Cl₂/CH₃CN, irradiando con lámparas de tungsteno de 100W, t.a., 2 h.

Cuando se trató 3,6-anhidro-2,4-dideoxi-1-*O*-pivaloil-5-*O*-(triisopropilsilyl)-*D*-ribo-heptitol (**95**) con DIB/yodo, se obtuvo una mezcla de productos menos polares que el de partida de forma más limpia que en el caso de *O*-glicósidos, probablemente por tratarse de productos de reacción mucho más estables. Después de cromatografiar, se aisló el 1-*O*-acetyl-3,5-dideoxi-6-*O*-pivaloil-2-*O*-

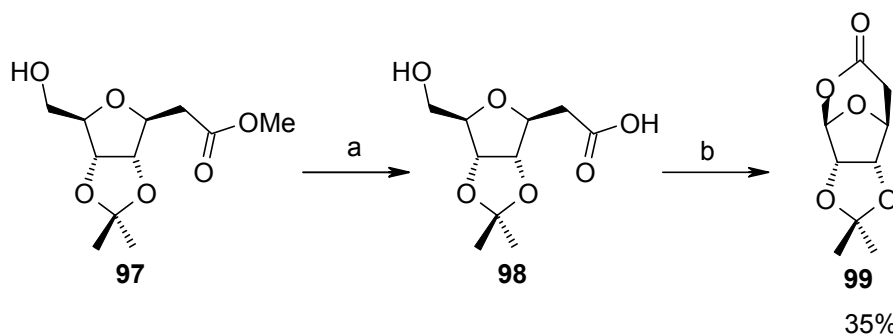


(triisopropylsilyl)-L-erythro-hexofuranose (**96**) como una mezcla de isómeros (α/β , 1:10) con un rendimiento moderado. Teniendo en cuenta de que partimos de la 2-deoxi-D-ribose y llegamos a un derivado de la L-eritrosa, nos damos cuenta de que éste podría ser un buen método para cambiar las series de los azúcares, el cual, a pesar de no gozar de buenos rendimientos, nos permite tener acceso a derivados que son difícilmente accesibles por otros procedimientos (Esquema 51).

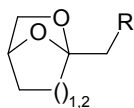


Esquema 51. Proceso global de transformación del azúcar usando la reacción de β -fragmentación.

A la vista de que la reacción de β -fragmentación aplicada a C-glicósidos va mejor que para O-glicósidos, posiblemente debido a la mayor estabilidad del producto de llegada, nos propusimos capturar el ión oxicarbonio con un nucleófilo interno:

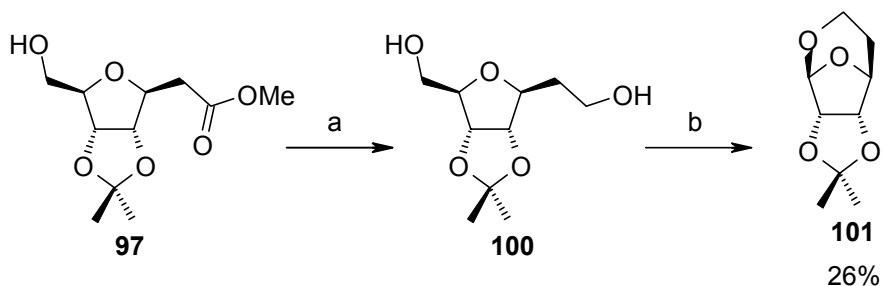


Esquema 52. a) KOH/MeOH (3%), t.a., 7 h, 98%, b) DIB (2 equiv), I₂ (1 equiv), CHCl₃, irradiando con lámparas de tungsteno de 100W, t.a., 4 h.



El éster **97**, sintetizado según Ohruí y col.,⁸¹ se hidrolizó en condiciones básicas para obtener el precursor **98** con excelente rendimiento. Este C-glicósido posee un grupo hidroxilo que no puede realizar la reacción de AIH y un grupo ácido que puede sufrir descarboxilación, por tanto pondríamos a competir dos tipos de β-fragmentación. Una vez sometido a las condiciones de fotólisis DIB/yodo observamos que se forma la lactona **99** como producto cristalino muy mayoritario frente al resto, pero que después de cromatografiar sólo lo aislamos con un 35% de rendimiento. Por otro lado, no se aisló ningún derivado de descarboxilación, ni derivados acetilados de un ataque intermolecular. Esta reacción presentaba el inconveniente de la baja solubilidad del producto de partida en CHCl₃. La lactona **99** pertenece a una familia de compuestos ya conocidos,⁸² sintetizados en condiciones ácidas a partir del correspondiente glicósido-carboxílico. Al igual que en el ejemplo anterior, la posibilidad de invertir la serie de un azúcar, es lo más interesante de esta estrategia.

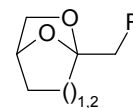
Posteriormente sintetizamos el 3,6-anhidro-2-deoxi-4,5-O-isopropiliden-D-*allo*-heptitol (**100**) con el fin de sustituir el grupo ácido por un alcohol donde la β-fragmentación no estuviera favorecida (Esquema 53).



Esquema 53. a) LiAlH₄, THF, t. a., 2h, 98%, b) PhIO (2 equiv), I₂ (1 equiv), CH₃CN, irradiando con lámparas de tungsteno de 100W, t.a., 2 h.

⁸¹ Sintetizado según: H. Ohruí, G. H. Jones, J. G. Moffatt, M. L. Maddox, A. T. Christensen, S. K. Byram, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 4602–4613.

⁸² C. Vogel, B. Liebelt, W. Steffan, H. Kristen, *J. Carbohydr. Chem.* **1992**, *11*, 287–303.



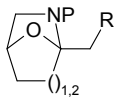
Sin embargo, la fotólisis de este derivado nos permitió obtener el producto fragmentado y ciclado posteriormente con más bajos rendimientos. El producto ciclado **101** se aisló junto con otros productos complejos cuya caracterización no se completó debido a nuestro limitado interés en estas reacciones. Cuando esta misma fotólisis se llevó a cabo con DIB como reactivo, se aislaron productos acetilados (señal a 2.0 ppm de metilo del acetato en el espectro de RMN ^1H de dichos subproductos).

En definitiva, este estudio nos ayuda a ver la importancia que tiene el generar un radical, con posibilidad de formar un ión oxicarbonio por posterior oxidación.

Nos demuestra que la formación de este ión oxicarbonio puede ser la fuerza impulsora de las descarboxilaciones ya estudiadas en este laboratorio, al igual que la de β -fragmentación de estos alcoholes

Corroborar la posibilidad de neutralizar el ión por la adición intermolecular de un acetato procedente del reactivo.

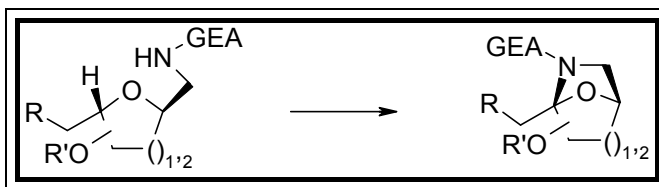
También podemos concluir que no se trata de una reacción que transcurre de forma totalmente limpia, dándonos a entender que las reacciones de AIH estarán favorecidas en igualdad de condiciones.

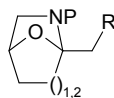


Parte Teórica

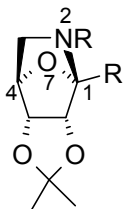
Capítulo 2

Reacción de AIH promovida por radicales amidilo. Síntesis de sistemas cíclicos 7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptano y 8-oxa-6-azabicyclo[3.2.1]octano quirales.

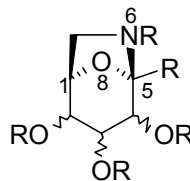




Introducción.



7-Oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptano



8-Oxa-6-azabicyclo[3.2.1]octano

Estos biciclos son estructuras rígidas y se pueden considerar, químicamente, como acetales mixtos procedentes de la condensación de un alcoxiamicetona o alcoxi aminoaldehído. Tanto su rigidez como su resistencia a la hidrólisis ácida hacen que los derivados de 8-oxa-6-azabicyclo[3.2.1]octano se consideren posibles inhibidores de glicosidasas.⁸³ El compuesto 7-Amino-2,7-anhidro-1,7-didesoxi-D-gulo-hept-2-ulopiranososa (**103**), un imitador de la α -L-fucosa, es un potente inhibidor de fucosidasas que ha sido sintetizado a partir de la correspondiente hidroxí aminocetona acíclica⁸⁴ **102** (Esquema 54). Debido al interés de estas estructuras, Fleet y col.⁸⁵ han realizado una librería de compuestos haciendo variaciones en la posición C₇ del biciclo, fácilmente funcionalizable a través de una bromación fotoquímica estereoselectiva.⁸⁶ El halógeno es desplazado posteriormente por nucleófilos de oxígeno o nitrógeno para dar compuestos derivados de **104**.⁸⁷

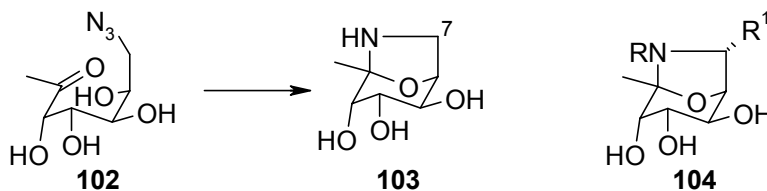
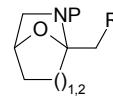
⁸³ Revisión reciente: T. D. Heightman, A. T. Vasella, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1999**, *38*, 750–770; K. C. Nicolaou, C. N. C. Christopher, S. Bräse, N. Winssinger, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1999**, *38*, 2096–2152.

⁸⁴ A. R. Beacham, K. H. Smelt, K. Biggadike, C. J. Britten, L. Hackett, B. G. Winchester, R. J. Nash, R. C. Griffiths, G. W. J. Fleet, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 151–154. Otro ejemplo: R. J. Farr, A. K. Holland, E. W. Huber, N. P. Peet, P. M. Weintraub, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 1033–1044.

⁸⁵ K. H. Smelt, J. H. Amanda, M. Mathias, P. Keith K. Biggadike, D. J. Watkin, G. W. J. Fleet *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3259–3262.

⁸⁶ R. J. Ferrier, R. H. Furneaux, *Aust. J. Chem.* **1980**, *33*, 1025–1036; H. Ohri, H. Horiki, H. Kishi, H. Meguro, *Agric. Biol. Chem.* **1983**, *47*, 1101–1106; L. Somsac, J. Ferrier, *J. Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1991**, *49*, 37; E. Osz, E. Sos, L. Somsac, L. Szilagyi, Z. Dinya, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 5813–5824.

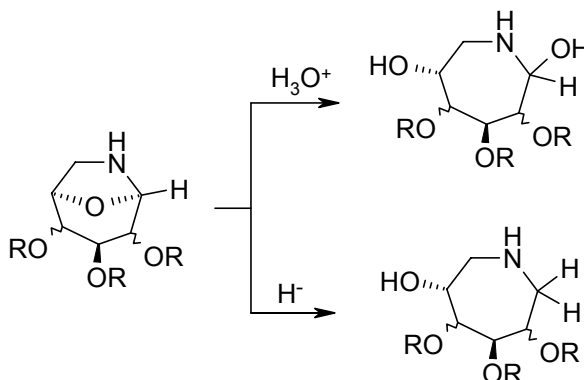
⁸⁷ K. H. Smelt, Y. Bleriot, K. Biggadike, S. Lynn, A. L. Lane, D. J. Watkin, G. W. J. Fleet, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *40*, 3256–3258.



Esquema 54. R¹ = Br, OH, OR, (=O), NH₂, N₃, N₃H₂, NHR, etc.

La reactividad de estos compuestos ha sido muy poco estudiada; aparte de la bromación, sólo en el caso de que el biciclo proceda de un acetal mixto (condensación de un hidroxiaminoaldehído) se ha conseguido la apertura tanto por hidrólisis ácida como por vía reductiva, para dar unos interesantísimos derivados de azepinas⁸⁸ (Esquema 55).

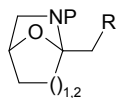
Estos biciclos han sido sintetizados a través de un desplazamiento nucleófilo intramolecular de un buen grupo saliente en C₆, por nucleófilos de nitrógeno en la posición anomérica.⁸⁹



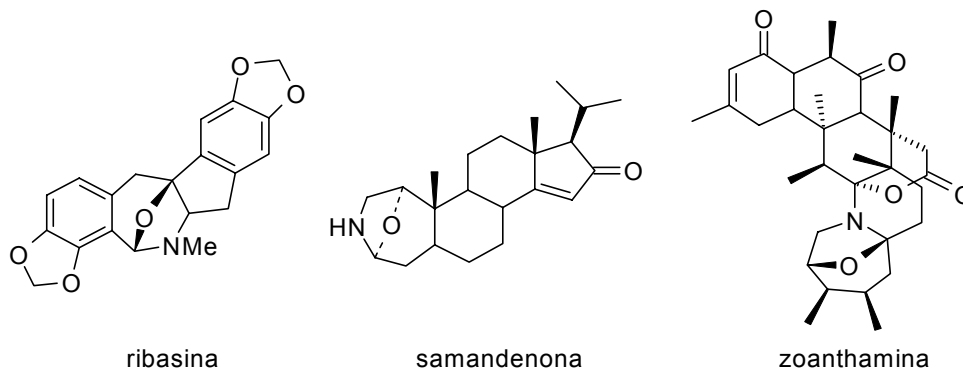
Esquema 55.

⁸⁸ R. J. Farr, A. K. Holland, E. W. Huber, N. P. Peet, P. M. Weintraub, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 1033–1044; P. M. Ángeles, O. David, F. José, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4063–4066; P. M. Ángeles, O. David, F. José, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8653–8656.

⁸⁹ M. A. Pradera, D. Olano, J. Fuentes, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8653–8656; M. A. Pradera, D. Olano, J. Fuentes, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4063–4066; D. Lafont, A. Wollny, P. Boullanger, *Carbohydr. Res.* **1998**, *310*, 9–16; H. Paulsen, K. Todt, *Angew. Chem.* **1965**, *77*, 589; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1965**, *4*, 592–593; H. Paulsen, K. Todt, *Chem. Ber.* **1966**, *99*, 3450–3460; H.

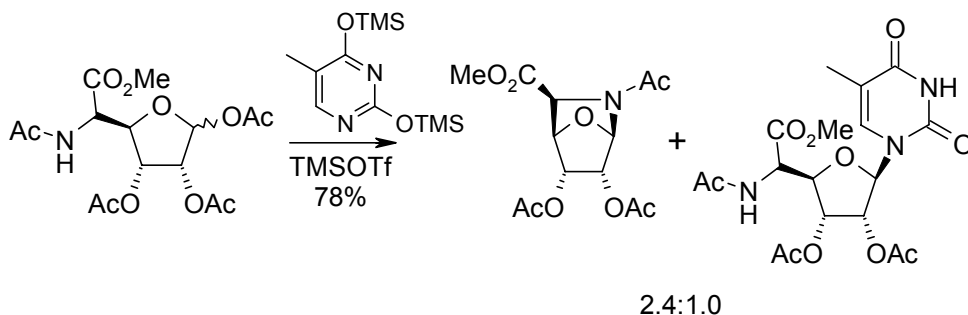


Además, el sistema cíclico 8-oxa-6-aza-biciclo[3.2.1]octano está presente como subestructura en varios alcaloides tales como ribasina, samandenona y zoanthamina⁹⁰ (Esquema 56).



Esquema 56.

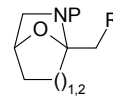
En nuestro conocimiento, el único sistema 7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptano descrito en química de carbohidratos es un subproducto formado durante la reacción catalizada por TMSOTf de 1,2,3-tri-*O*-acetil-5-(acetilamino)-5-desoxi-β-D-alofuranuronato de metilo con tiamina bis-sililada, bajo las condiciones de un acoplamiento de Vorbrüggen⁹¹ (Esquema 57).



Esquema 57.

Paulsen, K. Todt, *Chem. Ber.* **1967**, *100*, 512–520; H. Paulsen, K. Todt, *Adv. Carbohydr.Chem. Biochem.* **1968**, *23*, 115–232.

⁹⁰ Dictionary of Alkaloids; I. W. Southon, J. Buckingham, Eds.; Chapman and Hall: New York, 1989 (ribasina R-00070, samandenona S-00018 y zoanthamina Z-00019).



Resultados y discusión.

Decíamos en la introducción general que las *N*-nitroamidas, *N*-cianamidas, y los *N*-fosforoamidatos reaccionan con compuestos de yodo hipervalente en la presencia de yodo, para generar *N*-radicales a través de una fragmentación homolítica de una yodamina, que consideramos como intermedio hipotético. El mecanismo propuesto es similar a la reacción de AIH a partir de un hipoyodito, presentado en el capítulo 1 de esta tesis (Esquema 58). Los radicales centrados en el nitrógeno, generados por esta vía, pueden participar en una AIH⁹² sobre una posición desactivada después de la oxidación con un electrón y posterior ciclación del grupo amida sobre el ión oxicarbenium intermedio se obtienen pirrolidinas. La reacción es similar a la síntesis de pirrolidinas de Hoffman-Löffler- Freytag,⁹³ sin embargo, ocurre bajo condiciones neutras muy suaves, compatibles con la mayoría de los grupos protectores más frecuentemente usados en la química de carbohidratos.

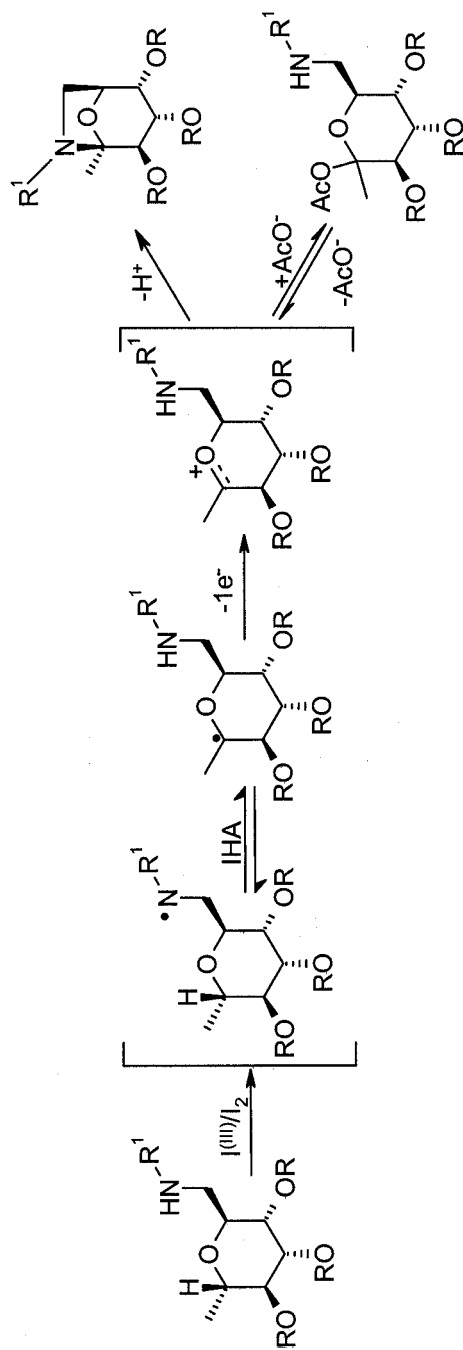
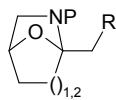
En este caso tendremos dos pasos claves en el esquema sintético: i) La abstracción del átomo de hidrógeno por parte del *N*-radical, donde es esencial que la conformación de la molécula le permita estar a una distancia adecuada de unos 3Å (etapa reversible). ii) El *C*-radical generado debe tener la posibilidad de ser oxidado para dar un ión oxicarbenium lo suficientemente estable (etapa irreversible). Este ión oxicarbenium no debe distorsionar mucho a la molécula, ya que de lo contrario el grupo amidilo no podrá realizar la adición intramolecular y empezaría a competir la adición intermolecular de un nucleófilo externo (p. ej. acetato).

En este caso contamos con la ventaja de que los radicales amidilo no sufren β -fragmentación, por lo tanto, descartamos la reacción secundaria más importante que se observaba en el uso de radicales alcoxilo.

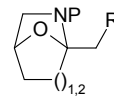
⁹¹ P. Garner, J. M. Mark, *J. Org. Chem* **1990**, *55*, 3772–3787.

⁹² Revisión reciente: G. Majetich, K. Wheless, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 7095–7129.

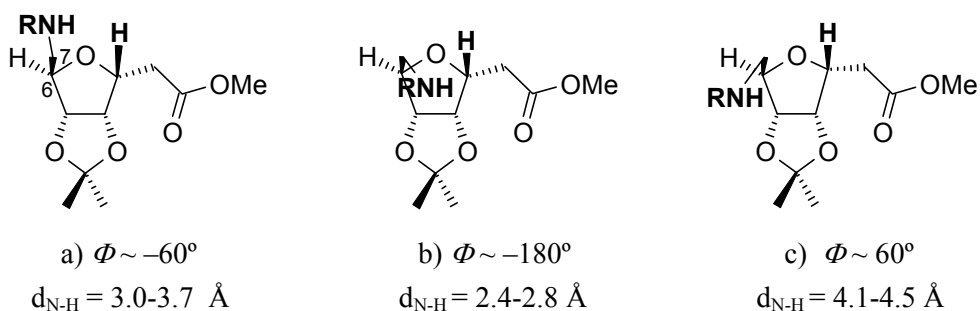
⁹³ M. E. Wolff, *Chem. Rev.* **1963**, *63*, 55–64; R. S. Neale, *Synthesis* **1971**, 1–15; A. Schonberg, *Preparative Organic Photochemistry*; Springer Verlag: West Berlin, **1968**, p. 242.



Esquema 58. R = alquilo; $\text{R}^1 = \text{P(O)(OR)}_2, \text{C(O)OR}$.



El estudio conformacional que hemos realizado de estos derivados es más complejo que el realizado para la formación de anhidroazúcares, debido a que la cadena lateral que contiene el grupo amidilo posee más enlaces con libre giro (C_6-C_7 , C_7-N , $N-P$). A continuación resumimos los resultados obtenidos de dicha modelización, tomando como ejemplo un azúcar en forma furanosa (compuesto **105**) y otro en forma de piranosa (compuesto **106**).



Esquema 59: Estudio conformacional usando el campo de fuerzas MM2 implantado en Chem3D aplicado al derivado **105**. Cálculo de d_{N-H} y Φ ($H-C_6-C_7-N$) en las diferentes conformaciones de mínima energía.

Si sólo atendemos al giro del enlace C_6-C_7 nos encontramos con tres posibles conformaciones de mínima energía, en las cuales todos los sustituyentes se encuentran en forma alternada (Esquema 59). Y si posteriormente, combinamos todas las posibilidades de giro en los otros dos enlaces, se llega a la conclusión de que las estructuras derivadas de a) y b) son de energías similares y menores que las correspondientes para las estructuras derivadas de c). Dentro de las conformaciones de b), prácticamente todas tienen posibilidades de dar la reacción de AIH, y la mayoría de las de a) también. Una de las conformaciones de menor energía encontrada es la que se muestra en la figura 4.

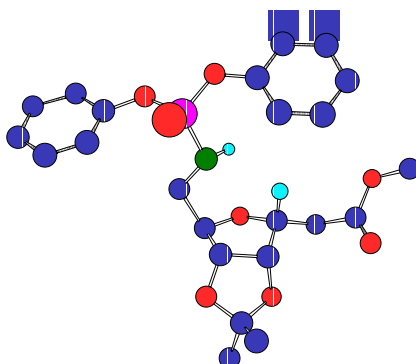
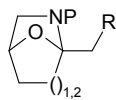


Figura 4. Una de las conformaciones menos energética del compuesto **105** en la que $d_{N-H} = 2.6 \text{ \AA}$, $\Phi(H-C_6-C_7-N) = -171.2^\circ$.

No podemos decir cuál es la conformación más estable ya que probablemente el compuesto está en equilibrio en varias de éstas, pero sí podemos decir que existe una alta probabilidad de que el grupo amino esté a una distancia de unos 3 \AA de el átomo de hidrógeno sobre C_3 .

Hicimos el mismo estudio para el compuesto **106**, llegando a la conclusión de que las conformaciones de menor energía son las que tienen el grupo amino dirigido hacia el interior del anillo de piranosa, permitiendo una clara interacción 1,3-diaxial con el hidrógeno a abstraer (Figura 5).

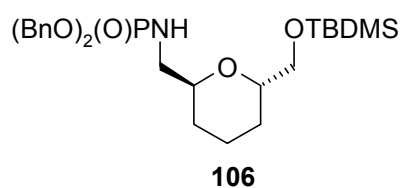
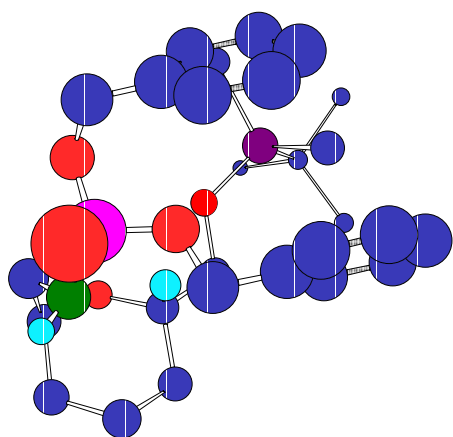
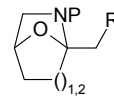


Figura 5. Una de las conformaciones menos energética del compuesto **106**.



En este capítulo se describe la síntesis de derivados de carbohidratos quirales con el sistema cíclico 7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptano y 8-oxa-6-azabicyclo[3.2.1]octano usando el siguiente protocolo: Los radicales amidilos fueron generados por reacción de los correspondientes fosforamidatos y carbamatos con DIB o PhIO y yodo bajo las condiciones resumidas en las Tablas 3 y 4.

Síntesis de sistemas cíclicos 7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptano.

En la obtención de los 7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptano (Tabla 3) se usó en todos los casos PhIO para evitar la introducción del grupo acetato, ya que en pruebas previas se observaba que los derivados furanósidos tenían mayor tendencia a sufrir el ataque nucleófilo de un acetato del DIB, que en el caso de los derivados piranósidos. El uso de los disolventes secos se generalizó para evitar la hidrólisis del ión oxocarbenium. Como se observa en la Tabla, los rendimientos son de buenos a excelentes. Las condiciones de reacción son muy suaves, no se necesitan excesos de reactivo y los tiempos de reacción son relativamente cortos.

Los productos ciclados de la reacción se caracterizan por ser menos polares que los productos de partida y detectado fácilmente por RMN ¹³C, en los que se observa la pérdida del CH que posee el hidrógeno a abstraer y la aparición de un carbono cuaternario alrededor de 96 ppm, tanto en los ejemplos de furanosa como los de piranosa.

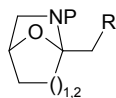


Tabla 3. Síntesis de sistemas cíclicos 7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptano.^a

entrada	sustrato	I ₂ ^b (mmol)	disolvente	tiempo (h)	producto	rdto. (%)
1	<p>105</p>	1.25	CH ₂ Cl ₂ /Cy	1.3	<p>107</p>	76
2	<p>108</p>	1.3	CH ₂ Cl ₂ /Cy	1	<p>109</p>	95 ^c
3	<p>110</p>	1	CH ₂ Cl ₂	10	<p>111</p>	84 ^{c,d}
4	<p>112</p>	1	CH ₂ Cl ₂	1.75	<p>113</p>	74

Continúa.

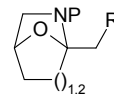


Tabla 3. Síntesis de sistemas cíclicos 7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptano.^a (Continuación).

entrada	sustrato	I ₂ ^b (mmol)	disolvente	tiempo (h)	producto	rdto. (%)
5		1 ^e	CH ₂ Cl ₂	2	-----	-----
6		1	CH ₂ Cl ₂	1	-----	-----

114

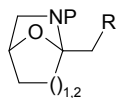
^a Se usó (2 equiv.) de PhIO, disolventes secos y se irradió con lámparas de tungsteno de 80W a t.a.; ^b por mmol de sustrato; ^c 100% de NaHCO₃ sólido; ^d reflujo (40 °C) sin lámparas; ^e (1 equiv.) de DIB.

En el derivado **105** (Entrada 1) cabía la posibilidad de que el ión oxocarbenium fuera neutralizado por la forma enólica del grupo éster, sin embargo no se observaron productos derivados de ésteres α,β -insaturados.

Debido a la acidez de los grupos fosforoamidatos y cabamatos, los compuestos **108** y **110** (Entradas 2 y 3) se descomponían lentamente, aún concentrados y puros, perdiendo el grupo isopropilo en las posiciones C₁ y C₂. Con el fin de evitar esta descomposición se llevó a cabo la reacción añadiendo NaHCO₃ sólido, en cantidad equimolar con respecto al producto de partida, para neutralizar o dejar ligeramente básico el medio de reacción. Los compuestos ciclados **109** y **111** ya no sufrían descomposición, de forma que eran fáciles de manejar.

La reacción transcurre también con buen rendimiento en condiciones térmicas (Entrada 3), sin irradiación. Hay que destacar que éste es el primer ejemplo que se conoce, en el que se obtiene un *N*-radical a partir de una carbamida.

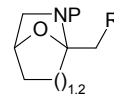
Al igual que en la preparación de los dioxabicyclos[2.2.1] (Capítulo 1), estábamos interesados en ver hasta qué punto era importante tener protegidos los dos alcoholes y dar rigidez a la estructura molecular por formación de un esqueleto central bicíclico [3.3.0]. Efectivamente, la fotólisis del compuesto **114** (Entradas 5



y 6) no dió el compuesto ciclado como resultado. De igual forma atribuimos este fracaso a la falta de rigidez en el esqueleto furanósido.

Si en lugar de isopropilideno, protegemos el diol como un carbonato, la reacción de AIH transcurre con muy buenos rendimientos (Entrada 4). El poder contar con dos grupos protectores válidos como isopropilo y carbonato, le da mayor riqueza al método para posteriores transformaciones de estos azabiciclos.

Como se observa en la Tabla 3, la síntesis de este sistema 7-oxa-2-azabiciclo[2.2.1]heptano se llevó a cabo por dos vías: A partir de un grupo fosforamidato en C₆ de un derivado de D-ribosa (**105** y **112**) o colocando el grupo amidato en una cadena laterar unida al C₁ de un derivado de D-manofuranosa (**108** y **110**).



Síntesis de sistemas cíclicos 8-oxa-6-azabicyclo[3.2.1]octano.

En la Tabla 4 podemos ver los resultados obtenidos al aplicar esta metodología a los carbohidratos piranósidos.

Tabla 4. Síntesis de sistemas cíclicos 8-oxa-6-azabicyclo[3.2.1]octano.^a

entrada	sustrato	DIB ^b /PhIO ^c (mmol)	tiempo (h)	producto	rdto. (%)
1	<p>115</p>	1.25 ^b	1.25	<p>116</p>	69
2	<p>117</p>	1.8 ^b	8	<p>118</p>	82
3	<p>119</p>	2 ^b	1.4	<p>120</p>	87 ^d
4	<p>121</p>	2 ^c	0.75	<p>122</p>	80

Continúa.

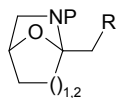
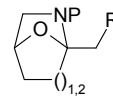


Tabla 4. Síntesis de sistemas cíclicos 8-oxa-6-azabicyclo[3.2.1]octano.^a (Continuación)

entrada	sustrato	DIB ^b /PhIO ^c (mmol)	tiempo (h)	producto	rdto. (%)
5	<p>123</p>	4 ^c	7	<p>124</p>	43 ^e
6	<p>125</p>	1.5 ^b	1.8	<p>126</p>	68
				<p>127</p>	5
7	<p>106</p>	2 ^c	1.7	<p>128</p>	65 ^{e,f}

^a Se usó (1 equiv.) de I₂, disolventes secos y se irradió con lámparas de tungsteno de 80W a t.a.; ^b por mmol de sustrato; ^c por mmol de sustrato; ^d se usó (0.75 equiv.) de I₂; ^e 100% de NaHCO₃ sólido; ^f reflujo (40 °C), sin irradiación.

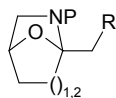
El sistema cíclico 8-oxa-6-azabicyclo se puede obtener a partir de 2,6-anhidro-1,7-didesoxi-7-[(difenoxifosforil)amino]-3,4,5-tri-*O*-metil-L-glicero-L-mano-heptitol (**115**) (Entrada 1). La reacción de AIH procede por la cara-β de la



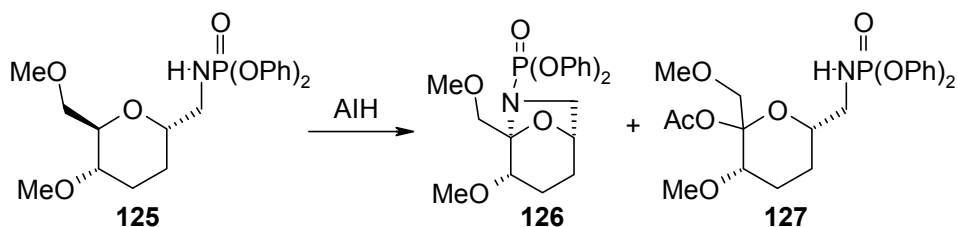
molécula, a través de un estado de transición de 6 miembros para dar el derivado *L*-altro-hept-2-ulopiranososa **116**. El ciclo del carbohidrato estaría en su conformación más estable de silla 1C_4 , la cual, permite la interacción 1,3-diaxial entre el fosforamidato y el átomo de hidrógeno unido a C_2 . Sobre este azúcar pudimos comprobar que el grupo amino, donde se formaría el *N*-radical, podría estar protegido como una carbamida (tanto bencilcarbamida como *tert*-butilcarbamida, **117** y **119**) obteniéndose incluso mejores resultados que con el uso de las fosforamidas (Entradas 2 y 3). Este hecho enriquece la metodología ya que nos permite la desprotección posterior de la amina en diferentes condiciones: hidrólisis catalizada por ácidos, bases o bien, hidrogenación de sustratos que fuesen inestables en medio ácido o básico.

Es evidente que la cadena lateral que contiene el grupo amino tiene un gran volumen y para que la reacción transcurra, esta cadena debe estar en posición axial. De este hecho se saca la conclusión, de que el resto de los grupos presentes en el ciclo piranososa deben estabilizar la conformación de silla que nos interesa. En el compuesto **121** (Entrada 4), tenemos dos grupos axiales en diferentes caras del anillo y sin embargo, la reacción transcurrió en un tiempo relativamente corto y con muy buenos resultados. Se tuvo que emplear PhIO como reactivo para evitar la adición nucleófila intermolecular de acetato. Sorprendentemente, el derivado de *D*-glucosa **123**, (Entrada 5) que sólo tiene un grupo en posición axial, reaccionó con más cantidad de reactivo, empleando mayor tiempo y se obtuvieron rendimientos moderados. Estos dos últimos ejemplos se diferencian únicamente en la estereoquímica del carbono vecino al que posee la cadena aminoalquilo.

Decidimos sintetizar un precursor que tuviera esta posición desoxigenada. Así pues, cuando el derivado didesoxigenado **125** reacciona con DIB el grupo amino está en posición axial porque se produce la reacción de AIH (Entrada 6). Sin embargo, cuando se forma el ión oxocarbenium, no parece que el grupo amino se encuentre muy próximo al carbono donde se producirá el ataque nucleófilo y por tanto la reacción se ve obligada a pasar por el intermedio acetilado, antes de que ocurra la ciclación. Se puede ver que con el uso de DIB como reactivo, podremos



aislar mayoritariamente el derivado acetilado **127** o bien el derivado ciclado **126**, haciendo variar el tiempo de reacción (Tabla 5, entradas 1 y 2). Este proceso se puede seguir por cromatografía en capa fina. El derivado acetilado resultó ser un sólo estereoisómero (aunque no se pudo determinar la estereoquímica de C₂), que se descompone fácilmente por hidrólisis, o por racemización del carbono que porta el grupo acetato. Si llevamos a cabo la reacción con PhIO, evidentemente, no se forma **127** y el rendimiento del compuesto ciclado **126** es menor (Tabla 5, entrada 3).



Esquema 60.

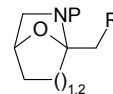
Tabla 5. Condiciones de AIH del fosforamidato **125**.^a

entrada	reactivo	I ₂ ^b	tiempo (h)	126 (%)	127 (%)
1	1.5 ^b DIB	1	0.8	11	65
2	1.5 ^b DIB	1	1.8	68	5
3	2.6 ^b PhIO	1.2	1	41	—

^a Se usó disolventes secos y se irradió con lámparas de tungsteno de 80W a t.a.;

^b mmol/mmol de sustrato.

El compuesto **106** se sintetizó a partir de un subproducto en el proceso de formación del precursor **125**. Éste llamó nuestro interés ya que nos daría información sobre el grado de sustitución que sería necesario en el anillo y hasta qué punto el ciclo piranósico mantendría su conformación de silla, aún estando en posición axial la cadena aminoalquílica (Tabla 4, entrada 7). Como nos parecía esencial que el ciclo de piranosa tuviera una conformación inicial de silla ⁴C₁,



protegimos el alcohol del grupo hidroximetilo ecuatorial con un grupo voluminoso como el TBDMS y nos encontramos con que la acidez proporcionada por el grupo fosforamidato era suficiente para catalizar la desprotección del alcohol, al igual que en casos anteriores, añadimos 100% de NaHCO_3 para evitar la descomposición del producto de partida y usamos PhIO como reactivo para evitar la formación del derivado acetilado. En estas condiciones la reacción transcurrió con buen rendimiento obteniéndose el producto **128**.

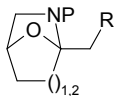
Para esta prueba se usó el sustrato **106** recién preparado y las condiciones de reacción no pudieron ser optimizadas, debido a la escasez del producto.

Otra peculiaridad de este ejemplo, es el uso de un bencilfosforamidato como grupo protector de la amina, que luego podríamos desproteger en condiciones reductivas (hidrogenación), sin que se viera afectado el grupo TBDMS utilizado en la protección del alcohol.

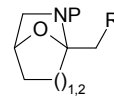
Conclusiones:

Esta metodología, de una sola etapa, presenta notables ventajas en comparación con la reacción de Hofmann–Löffler–Freytag:

- Generación *in-situ* de la inestable iodoamida intermedia.
- Unas condiciones de reacción mucho más suaves, que permiten la síntesis de estos derivados de las ulosas *N,O*-protegidas y que son compatibles con una gran variedad de grupos protectores usados en la química de los carbohidratos.
- La homólisis de las yodoamidas procede térmicamente a temperatura ambiente, siendo innecesaria la irradiación con luz ultravioleta.
- No se necesitan grandes excesos de reactivos.
- Se ha descrito por primera vez la formación de *N*-radicales a partir de carbamatos, siendo éstos los grupos protectores más usados en síntesis orgánica para el grupo amino, que junto al uso de fenil y bencilfosforamidas nos abre muchas posibilidades para posteriores transformaciones de los sintones obtenidos.



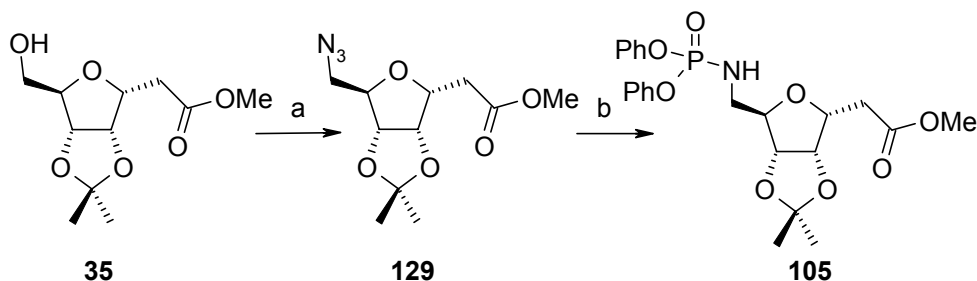
f) Hemos desarrollado una metodología nueva y sencilla para la síntesis del esqueleto 8-oxa-6-azabicyclo[3.2.1]octano (presente en numerosos compuestos naturales) y del 7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptano prácticamente desconocido, pero que sin embargo, promete ser de elevado interés sintético para la obtención de diversos compuestos con actividad biológica.



Síntesis de los precursores de la reacción de AIH.

El paso clave en la síntesis de todos los precursores será la alquilación del carbono anomérico de una aldopiranososa o una aldofuranosa, o lo que es lo mismo, la formación de un C-glicósido.⁹⁴ En muchos casos usaremos derivados C-glicosídicos ya sintetizados en el capítulo 1 de esta tesis. Posteriormente obtendremos el grupo amino partiendo de una azida o de un cianoderivado, que será reducido y protegido como fosoramida o carbamato sin purificación de la amina intermedia.

Síntesis de 3,6-Anhidro-2,7-dideoxi-7-[(difenoxifosforil)amino]-4,5-O-isopropiliden-D-*altro*-heptonato de metilo (105).



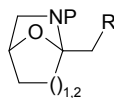
Esquema 61. a) $\text{ZnN}_6 \cdot \text{Py}$, Ph_3P , DIAD, t.a., 27 h, 80.5%; b) i) Pd/C , H_2 , AcOEt , t.a., 1h; ii) TEA, $(\text{PhO})_2\text{P}(\text{O})\text{Cl}$, CH_2Cl_2 , t.a., 1.5 h, 65%.

El compuesto **129** se obtuvo con buenos rendimientos, después de tratar el derivado **35**⁹⁵ con diazida de zinc ($\text{ZnN}_6 \cdot \text{Py}$) en las condiciones de Mitsunobu⁹⁶. La cromatografía en gel de sílice debe hacerse lentamente para evitar que nuestro compuesto se contamine con derivados de la Ph_3P . En el espectro de IR podemos ver la banda a 2102 cm^{-1} correspondiente al grupo N_3 , al igual que la señal correspondiente a C_7 se desplaza a campos más altos hasta 51.5 ppm en su espectro

⁹⁴ D. E. Levy, C. Tang, *The Chemistry of C-Glycosides*, Pergamon, Oxford, **1995**.

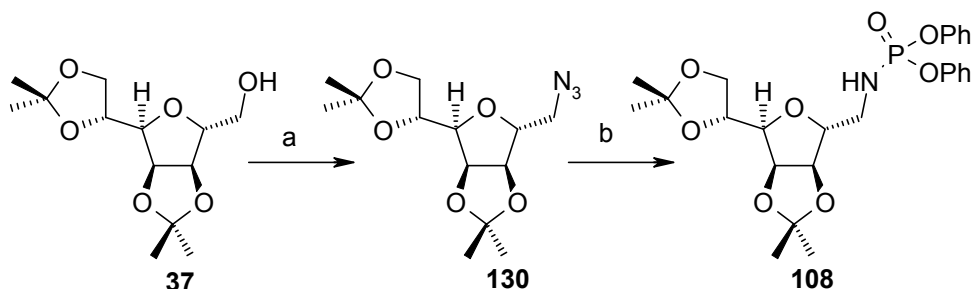
⁹⁵ Sintetizado en el capítulo 1 de esta tesis.

⁹⁶ P. Rollin, M. C. Viand, *Synthesis* **1990**, 130–132.



de RMN¹³C. Este compuesto fue hidrogenado usando Pd/C al 5% como catalizador. Una vez terminada la reducción se filtra el catalizador y concentra el disolvente obteniéndose la amina primaria, que fue protegida sin purificar. Para ello se disolvió en diclorometano y se añadió el agente protector (PhO)₂P(O)Cl y trietilamina (TEA) como base.⁹⁷ El producto obtenido **105** tiene una banda en el espectro de IR a 3223 cm⁻¹ característica de NH y en RMN ¹H y ¹³C observamos señales de aromáticos correspondiente al grupo protector. Se trata de un producto aceitoso y bastante estable.

Síntesis de 3,6-Anhidro-7-desoxi-7-[(difenoxifosforil)amino]-1,2:4,5-di-O isopropiliden-D-glicero-D-mano-heptitol (108).

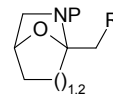


Esquema 62. a) ZnN₆•Py, Ph₃P, DIAD, t.a., 15 h, 60.4%; b) i)Pd/C, H₂, AcOEt, t.a., 1.5 h, ii)TEA, (PhO)₂ P(O)Cl, t.a., 1 h, 91%.

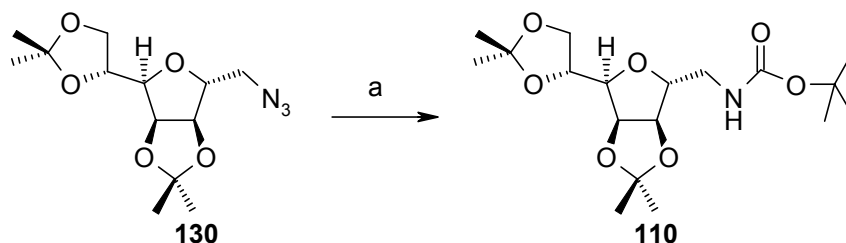
El compuesto **37**⁹⁸ se sometió a las condiciones de reacción de Mitsunobu con ZnN₆•Py como nucleófilo para obtener la azida **130**. Posterior hidrogenación de la misma y protección de ésta como una fosforamida nos permitió obtener el precursor **108** con un excelente rendimiento. El producto **108** resultó ser un compuesto cristalino estable, pero que se descompone en disolución perdiendo uno de los grupos isopropilo.

⁹⁷ M. L. Wolfrom, P. J. Conigliaro, E. J. Soltes, *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 653–655.

⁹⁸ Sintetizado en el capítulo 1 de esta tesis.



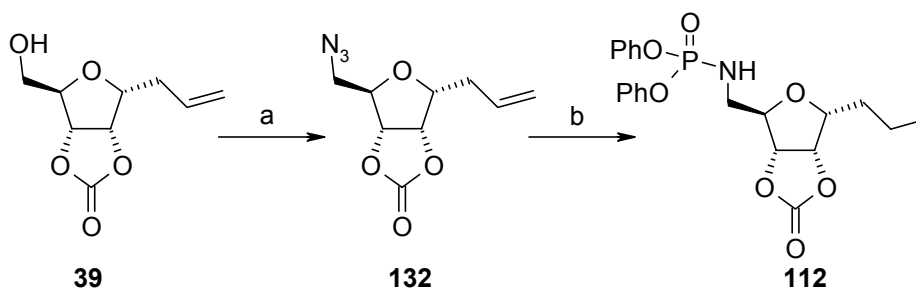
Síntesis de 3,6-Anhidro-7-[(terc-butoxicarbonil)amino]-7-desoxi-1,2:4,5-di-O-isopropiliden-D-glicero-D-mano-heptitol (110),



Esquema 63. a) Pd/C, H₂, Boc₂O, AcOEt, t.a., 5 h, 90%.

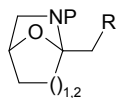
La azida **130**, antes sintetizada, puede ser transformada en la terc-butilcarbamida **110** en un solo paso con excelente rendimiento, colocando Boc₂O en el medio de la hidrogenación.⁹⁹ La reacción es muy limpia y fácil de purificar. Se puede ver el carbono carbonílico del grupo carbamato con un desplazamiento de 155.5 ppm en el RMN ¹³C y una banda a 1714 cm⁻¹ en su espectro de IR. El precursor **110** resultó ser un aceite estable en estado puro, pero que se descomponía en disolución.

Síntesis de 4,7-Anhidro-1,2,3,8-tetradesoxi-8-[(difenoxifosforil)amino]-5,6-O-oxometilen-D-altro-octitol (112).



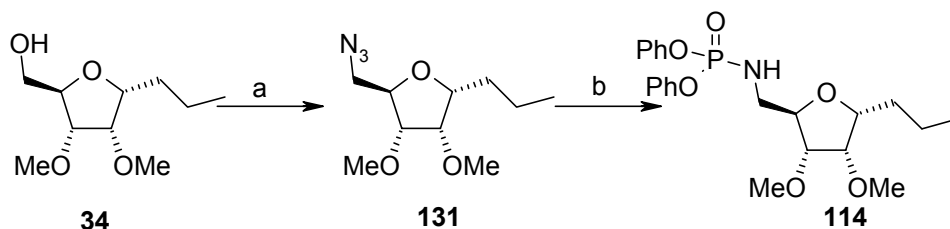
Esquema 64. a) i) MsCl, Py, 0 °C→t.a., 20 min, ii) DMF, NaN₃, 80 °C, 30 min, 99%. b) i) Pd/C, H₂, AcOEt, t.a., 2.5 h, ii) TEA, (PhO)₂P(O)Cl, t.a., 1.5 h, 41%.

⁹⁹ D. L. Flynn, R. E. Zelle, y P. A. Grieco, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2424–2426; Y. Ohfuné, M. Tomita, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 3511–3513.



El alcohol derivado **39**¹⁰⁰ se transforma en el mesilato y piridina, para sufrir el posterior desplazamiento nucleófilo por parte de NaN_3 en DMF, con un excelente rendimiento. Con este procedimiento se necesitan dos pasos de reacción para pasar de alcohol a azida, con respecto al tratamiento con $\text{ZnN}_6 \cdot \text{Py}$, pero los tiempos de reacción son más cortos, los rendimientos son superiores y nos evitamos los derivados de la Ph_3P . La hidrogenación del derivado **132** produce la reducción del grupo azida a amina y del doble enlace a un alcano. Sin previa purificación, se protege el grupo amino con $(\text{PhO})_2\text{P}(\text{O})\text{Cl}$ obteniéndose un producto **112** menos polar, fácilmente purificable por cromatografía y bastante estable. Se detecta la banda de NH a 3236 cm^{-1} en el espectro de IR y las señales de aromáticos en los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C .

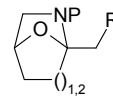
Síntesis de 4,7-Anhidro-1,2,3,8-tetradesoxi-8-[(difenoxifosforil)amino]-5,6-di-O-metil-D-altro-octitol (114).



Esquema 65. a) i) MsCl , Py , $0 \text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{t.a.}$, 20 min, ii) DMF , NaN_3 , $80 \text{ }^\circ\text{C}$, 30 min, 69.5%. b) i) Pd/C , H_2 , AcOEt , t.a., 2.5 h, ii) TEA , $(\text{PhO})_2\text{P}(\text{O})\text{Cl}$, t.a., 1.5 h, 65.5%.

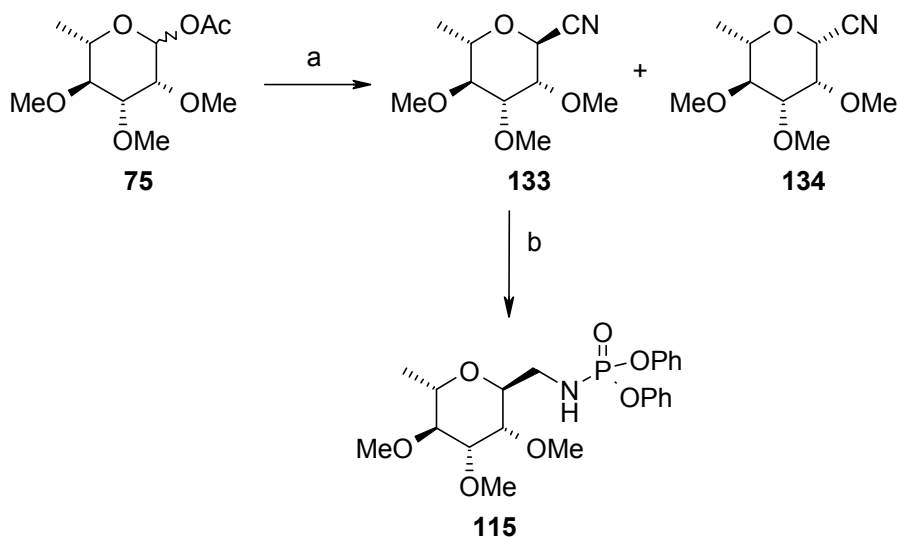
La síntesis del compuesto **131** se llevó a cabo transformando el alcohol **34** en mesilato y posterior sustitución nucleófila con NaN_3 . En esta ocasión, el rendimiento no fue tan bueno, a pesar de ser una reacción muy limpia por ccf. Siguiendo el protocolo ya mencionado, el compuesto **131** se hidrogenó y trató en condiciones de protección del grupo amino, generando el precursor **114** con

¹⁰⁰ Sintetizado en el capítulo 1 de esta tesis.



rendimientos buenos. En su espectro de IR se observa la banda a 3235 cm^{-1} de NH y las señales de aromáticos correspondientes al grupo protector en los espectros de RMN ^1H y ^{13}C . El derivado **114** es un aceite incoloro muy estable.

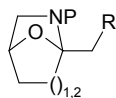
Síntesis de 2,6-Anhidro-1,7-didesoxi-7-[(difenoxifosforil)amino]-3,4,5-tri-O-metil-L-glicero-L-mano-heptitol (115).



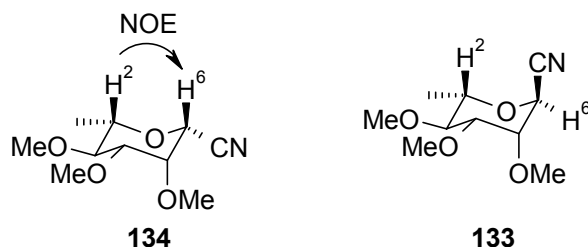
Esquema 66. a) TMSCN , $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, CH_3CN , $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{t.a.}$, 30 min, 79.5%, (**133/134**, 1.1:1) b) i) LiAlH_4 , THF, $80\text{ }^\circ\text{C}$, 45 min, ii) TEA, $(\text{PhO})_2\text{P}(\text{O})\text{Cl}$, CH_2Cl_2 , t.a., 1.5 h, 58%.

La mezcla anomérica **75** fue tratada con TMSCN junto con un ácido de Lewis para conseguir introducir un grupo ciano en la posición anomérica por medio de una $\text{S}_{\text{N}}1$.¹⁰¹ De esta reacción se obtuvieron dos compuestos **133** y **134** en relación casi equimolecular. La estereoquímica de ambos productos fue determinada en

¹⁰¹ K. Utimoto, I. Wakabaishi, T. Horiie, M. Inoue, I. Shishiiama, *Tetrahedron* **1983**, *39*, 967–974.



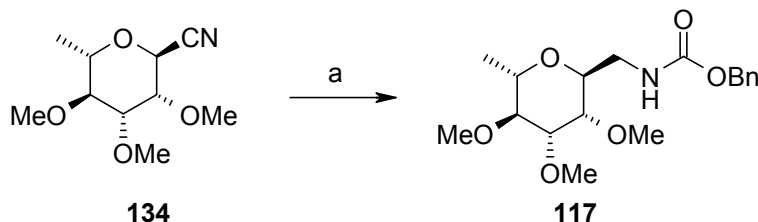
base a que el derivado **134** presentaba NOE entre el H-2 y el H-6 mientras que en el derivado **133** no se apreciaba dicha interacción (Esquema 67).



Esquema 67.

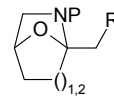
La reducción del grupo ciano con LiAlH_4 y posterior protección de la amina en forma de difenilfosforamida permite la obtención del precursor **115**, que resultó ser un producto cristalino estable.

Síntesis de 2,6-Anhidro-7-[[[(benciloxi)carbonil]amino]-1,7-didesoxi-3,4,5-tri-O-metil-L-glicero-L-mano-heptitol (117).

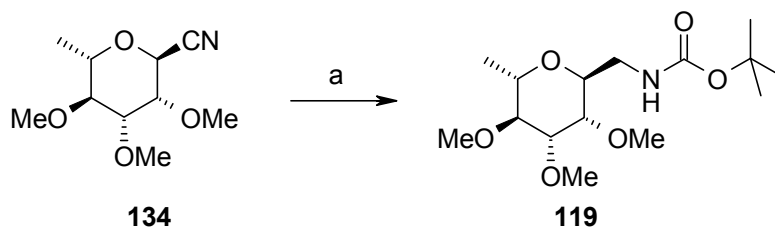


Esquema 68. a) i) LiAlH_4 , THF, 80 °C, 1 h, ii) TEA, $(\text{BnOCO})_2\text{O}$, THF, t.a., 1.5 h, 56.5%.

El compuesto **134**, sintetizado anteriormente, fue reducido a la correspondiente amina, pero en esta ocasión se hizo reaccionar con dibencildicarbonato, $(\text{BnOCO})_2\text{O}$ para obtener el derivado bencilcarbamato **117** con un rendimiento moderado. Se pueden observar las señales de protones y carbonos aromáticos en RMN ^1H y ^{13}C y el pico correspondiente a $\text{C}=\text{O}$ del carbamato con un desplazamiento de 156.3 ppm junto al de CH_2 -bencílico a 66.7 ppm.



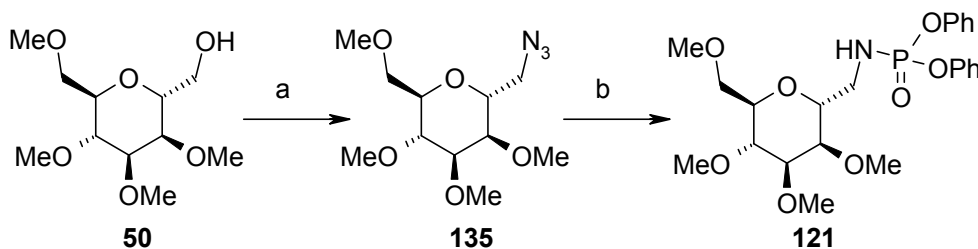
Síntesis de 2,6-Anhidro-7-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-1,7-didesoxi-3,4,5-tri-*O*-metil-L-glicero-L-*mano*-heptitol (119).



Esquema 69. a) i) LiAlH_4 , THF, 80°C , 1 h, ii) Boc_2O , DMF, t.a., 1.5 h, 49%.

Alternativamente, una vez reducido el compuesto **134**, si lo tratamos con *tert*-butildicarbonato, tendremos el precursor **119** con un rendimiento moderado como un aceite estable. Se diferencia claramente de los anteriormente citados por las señales correspondientes al grupo *tert*-butilo en RMN ^1H y ^{13}C .

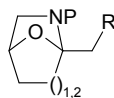
Síntesis de 2,6-Anhidro-7-desoxi-7-[(difenoxifosforil)amino]-1,3,4,5-tetra-*O*-metil-D-glicero-D-*mano*-heptitol (121).



Esquema 70. a) $\text{ZnN}_6\cdot\text{Py}$, Ph_3P , DIAD, t.a., 30 h, 65%; b) i) LiAlH_4 , THF, 80°C , 30 min ii) TEA, $(\text{PhO})_2\text{P}(\text{O})\text{Cl}$, CH_2Cl_2 , t.a., 2 h, 62.5%.

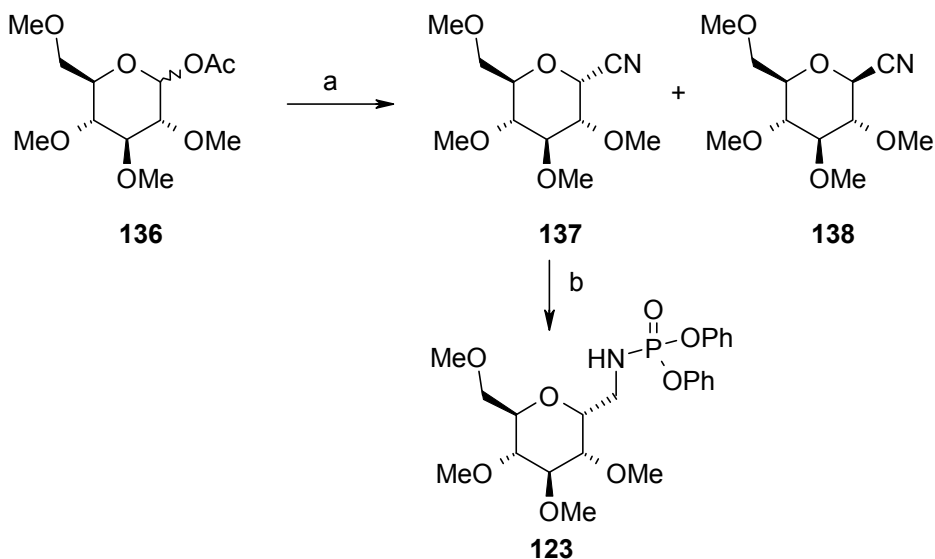
Para la síntesis del precursor **121** utilizamos el alcohol **50**, cuya síntesis describimos en el capítulo 1, con la estereoquímica bien definida. Este fue sometido a las condiciones de Mitsunobu con $\text{ZnN}_6\cdot\text{Py}$ como nucleófilo¹⁰² para

¹⁰² P. Rollin, M. C. Viand, *Synthesis* **1990**, 130–132.



obtener la azida **135**. Posterior reducción con LiAlH_4 y protección en forma de fenilfosforamida nos permitió obtener el compuesto **121** con buen rendimiento. Este derivado **121** es un aceite incoloro estable.

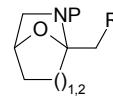
Síntesis de 2,6-Anhidro-7-desoxi-7-[(difenoxifosforil)amino]-1,3,4,5-tetra-O-metil-D-glicero-L-gulo-heptitol (123)



Esquema 71. a) TMSCN , $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, CH_3CN , $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{t.a.}$, 30 min, 62.5%, (**137/138**, 3:1); b) i) LiAlH_4 , THF, $80\text{ }^\circ\text{C}$, 30 min, ii) TEA, $(\text{PhO})_2\text{P}(\text{O})\text{Cl}$, CH_2Cl_2 , t.a., 1.5 h, 52%.

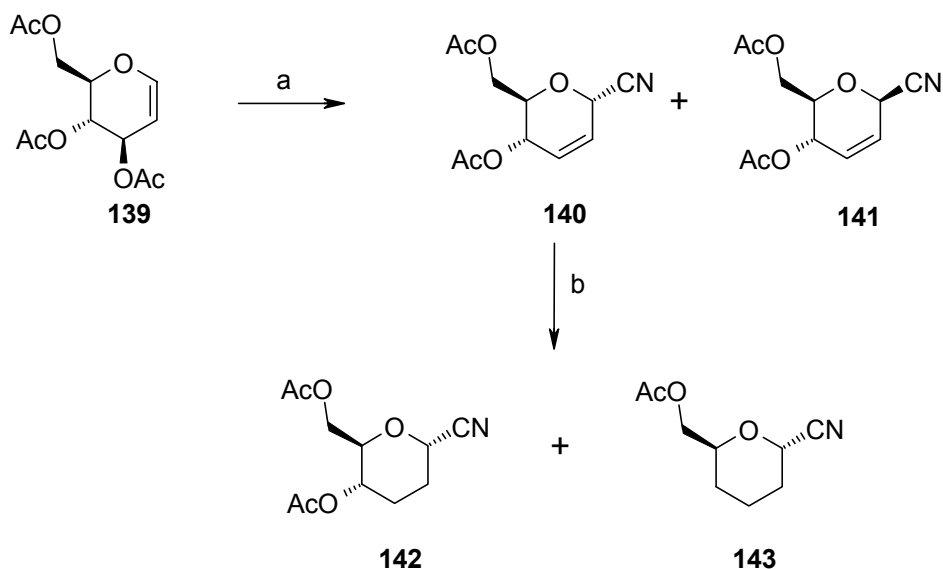
La mezcla anomérica **136** fue tratada con TMSCN junto con un ácido de Lewis, para conseguir introducir un grupo ciano en posición anomérica por medio de una $\text{S}_{\text{N}}1$.¹⁰³ De esta reacción se obtuvieron dos compuestos **137** y **138** en relación 3:1. Se esperaba que el isómero mayoritario fuera el compuesto **137**, por tanto fue el producto que redujimos y protegimos siguiendo el protocolo descrito.

¹⁰³ K. Utimoto, I. Wakabayashi, T. Horii, M. Inoue, I. Shishiiama, *Tetrahedron* **1983**, 39, 967–974.



Una vez hecha la reacción de ciclación confirmamos que era el isómero correcto, ya que el otro no tendría la posibilidad de dar la reacción de AIH que deseábamos. El precursor **123** es un aceite estable.

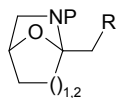
Síntesis de 2,6-Anhidro-1,3,4-tridesoxi-1-[(difenoxifosforil)amino]-5,7-di-O-metil-D-arabino-heptitol (125**).**



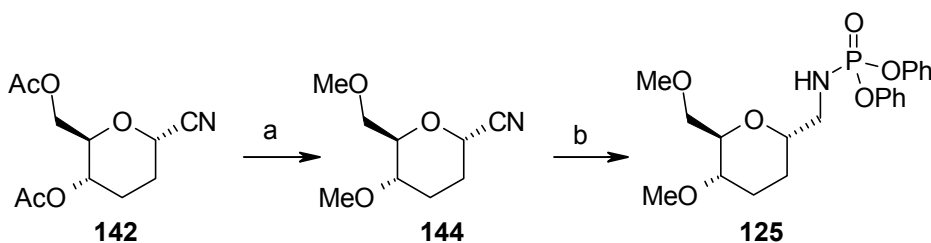
Esquema 72. a) $(\text{Et})_2\text{Al CN}$, PhH, reflujo, 1 h, 95% (**140/141**, 2:1), b) Pd/C, H_2 , AcOEt, t.a., 9 h, 91.6% (**142/143**, 6.7:1)

El tratamiento de 3,4,6-tri-*O*-acetil-D-glucal (**139**) con $(\text{Et})_2\text{AlCN}$ a reflujo provoca un reagrupamiento tipo Ferrier,¹⁰⁴ obteniendo una mezcla de *C*-glicósidos epiméricos con un rendimiento global del 95%, siendo mayoritario el isómero **140** con el grupo ciano en la cara α y que fue el que usamos en nuestra síntesis. Los

¹⁰⁴ D. B. Tulshian, B. Fraser-Reid, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 518–522; D. S. Grierson, M. Bonin, H-F Husson, C. Monneret, J-C Florent, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 4645–4646; J. S. Yadav, B. V. Reddy, C. Venkateshwar, K. C. Pratap, A. R. Prasad, *Synlett* **2001**, *10*, 1638–1640.



dos compuestos se obtuvieron en forma cristalina y se les asignó la estereoquímica por comparación con los datos anteriormente publicados. Luego se intentó reducir el doble enlace con $\text{Pd}(\text{OH})_2$ como catalizador, pero nos decidimos por el Pd/C (5%), aunque se necesitaran mayores tiempos de reacción y mayores cantidades de catalizador, porque la reacción transcurría más limpia por ccf y con mayores rendimientos. De esta hidrogenación,¹⁰⁵ obtuvimos un producto mayoritario **142**, por simple reducción del doble enlace, y otro minoritario **143** procedente de la acetólisis en posición alílica al doble enlace. En un intento de obtener mayor cantidad de este producto secundario, se repitieron las mismas condiciones y el rendimiento para este derivado **143** fue mucho más pequeño (5%). Este compuesto **143** se diferencia de **142** por RMN ^1H y ^{13}C ya que tiene un solo grupo acetato y un CH_2 alifático más.



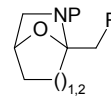
Esquema 73. a) i) Na_2CO_3 , MeOH , t.a., 1 h, ii) NaH , DMF , MeI , $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{t.a.}$, 2 h, 83%; b) i) LiAlH_4 , THF , $80\text{ }^\circ\text{C}$, 1 h, ii) TEA , $(\text{PhO})_2\text{P}(\text{O})\text{Cl}$, CH_2Cl_2 , t.a., 1.5 h, 71%.

El producto **142**, anteriormente sintetizado, se saponificó¹⁰⁶ en condiciones suaves y luego se metiló el diol resultante por tratamiento básico con NaH y MeI como agente alquilante.¹⁰⁷ No se observó producto de isomerización en el carbono en α al grupo ciano, obteniéndose el derivado **144** con buen rendimiento. Posterior

¹⁰⁵ G. Grinkiewicz, J. N. BeMiller, *Carbohidr. Res.* **1982**, *108*, 229–236; H. S. Overkleeft, S. H. L. Verhelst, E. Pieterman, N. J. Meeuwenoord, M. Overhand, L. H. Cohen, G. A. van der Marel, J. H. van Boom, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4103–4106.

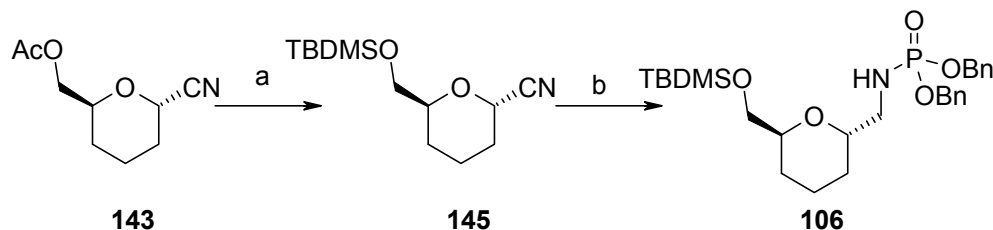
¹⁰⁶ A. Raadt, H. Griengl, N. Klempier, A. E. Stuetz, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3179–3184.

¹⁰⁷ M. E. Jung, S. M. Kaas, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 641–644.



reducción del grupo ciano y protección de la amina resultante nos permitió obtener el precursor **125** como un aceite estable.

Síntesis de Dibencil [(2S,6S)-6-({[terc-butil(dimetil)silil]oxi}metil) tetrahidro-2H-piran-2-il]metilamidofosfato (106).

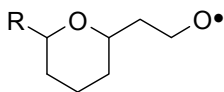


Esquema 74. a) i) Na_2CO_3 , MeOH, t.a., 3 h, ii) TBDMSCl, Imidazol, DMF, t.a., 30 min, 69.5%, b) i) LiAlH_4 , THF, 80 °C, 30 min, ii) TEA, $(\text{BnO})_2\text{P}(\text{O})\text{Cl}$, CHCl_3 , t.a., 1.5 h, 53.5%.

Debido a la poca cantidad del producto **143** que poseíamos decidimos realizar los tres pasos de reacción sin caracterizar los intermedios. Así pues, saponificamos de forma suave el acetato del alcohol primario, que luego protegimos con TBDMSCl.¹⁰⁸ Posterior reducción del grupo ciano con LiAlH_4 , seguido de la protección de la amina obtenida en forma de bencilfosforamida nos permitió obtener el precursor **106** con rendimientos relativamente buenos. El $(\text{BnO})_2\text{P}(\text{O})\text{Cl}$ tuvo que ser previamente preparado a partir de dibencilfosfito.¹⁰⁹ El compuesto obtenido resultó ser inestable y perdía el grupo protector del alcohol, supuestamente por las condiciones ácidas proporcionadas por el grupo amida. Sin embargo, es lo suficientemente estable para permitir su completa caracterización en la que destacan la banda a 3244 cm^{-1} de NH en el espectro de IR y las señales de metilos y aromáticos correspondientes a los dos grupos protectores en RMN ^1H y ^{13}C . Este compuesto **106** recién cromatografiado se empleó en la reacción de ciclación añadiendo NaHCO_3 para estabilizarlo.

¹⁰⁸ E. J. Corey, A. Venkateswarlu, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6190–6191.

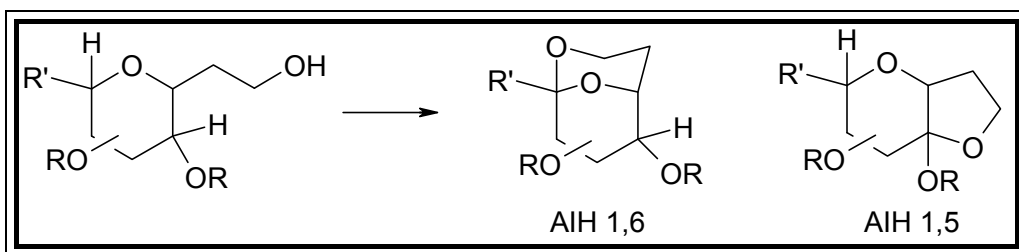
¹⁰⁹ G. W. Kenner, A. R. Todd, F. J. Weymouth, *J. Chem. Soc.* **1952**, 3675–3681.

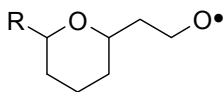


Parte Teórica

Capítulo 3

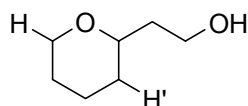
Regiocontrol en las reacciones de AIH 1,5 y 1,6 promovidas por radicales alcoxilo. Síntesis de sistemas cíclicos 2,9-dioxabicyclo[3.3.1]nonano y 7 α -metoxihexahidro-2H-furo[3,2-b]pirano.



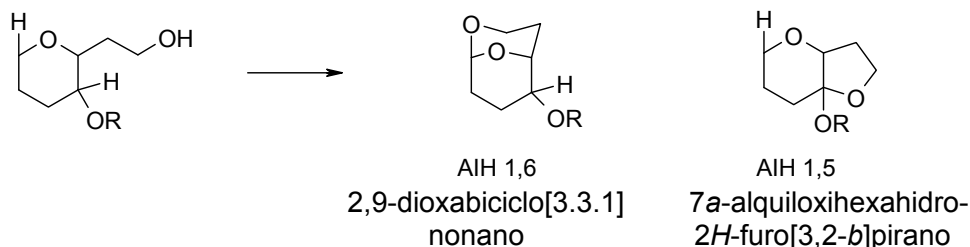


Introducción.

Siguiendo con el estudio de reacciones de AIH, en el campo de los carbohidratos, nos propusimos probar este tipo de reacciones con *C*-glicósidos similares a los del capítulo 1, pero con la cadena lateral homologada en un carbono (2-tetrahidro-2*H*-piran-2-il-etanol).



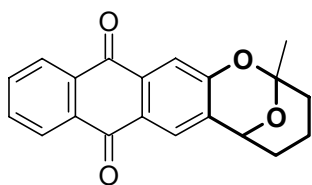
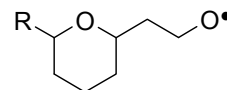
En esta ocasión pretendemos estudiar la competencia entre la reacción de 1,5-AIH (H') y la 1,6-AIH (H). De este modo se podría abordar la síntesis de sistemas cíclicos 2,9-dioxabicyclo[3.3.1]nonano y 7*a*-alquiloxihexahidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirano.



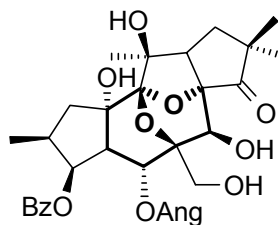
Estas estructuras no son tan rígidas conformacionalmente como los dioxabicyclo[3.2.1], pero siguen siendo acetales procedentes de la condensación de una dihidroxicetona. La estructura 2,9-dioxabicyclo[3.3.1]nonano se encuentra formando parte del esqueleto básico de numerosos productos naturales procedentes de plantas como son los derivados de la averufina,¹¹⁰ aislados de las raíces de diferentes especies de cítricos, o el 15-epi-presegetano¹¹¹ aislado de la *Euforbia segetalis*.

¹¹⁰ J. H. Tatum, R. A. Baker, *Phytochemistry* **1983**, 22, 543–547; M. Koreeda, B. Hukin, M. Yoshihara, C. A. Townsend, S. B. Christensen, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 5426–5428; G. J. O'Malley, R. A. Murphy, M.-P. Cava, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 5533–5537.

¹¹¹ J. Jakupovic, F. Jeske, T. Morgenstern, F. Tschritzis, J. A. Marco, W. Berendsohn, *Phytochemistry* **1998**, 1583–1600.

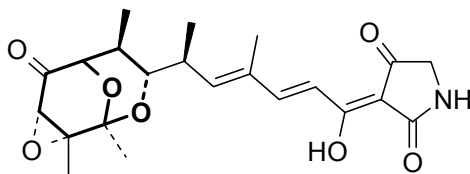


averufina



15-epi-presegetano

También forma parte de la estructura de una familia de antibióticos¹¹² estructuralmente relacionados, como son tirandamicina, nocamicina, streptolidigina, Bu-2313 A y Bu-2313 B con importante actividad biológica. Por ejemplo tirandamicina es un inhibidor de la RNA polimerasa y de los procesos de fosforilación oxidativa. Todos ellos fueron objetivos sintéticos a final de los años 80.

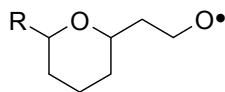


tirandamicina

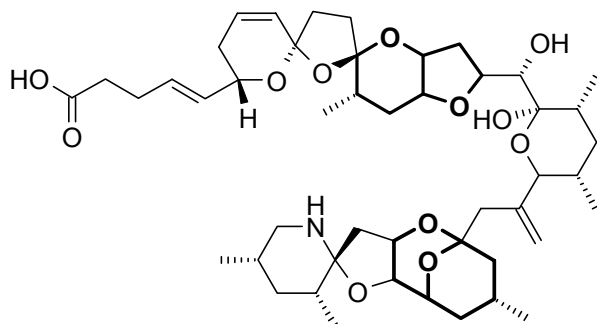
Podemos encontrar esta estructura en diversos éteres policíclicos de origen marino como es el caso del azaespirácido,¹¹³ aislado recientemente de mejillones, en Irlanda. En esta estructura destaca un inusual cicloazaespiro fusionado a un 2,9-dioxabicyclo[3.3.1]nonano. Se trata de una potente toxina *in vivo* exhibiendo una

¹¹² R. E. Ireland, R. B. Wardle, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1780–1789; P. DeShong, S. Ramesh, V. Elango, J. J. Perez, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5219–5224; R. H. Shlessinger, G. R. Bebernitz, P. Lin, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1777–1778; S. Nakagawa, *Heterocycles* **1979**, *13*, 477–495.

¹¹³ M. Satake, K. Ofuji, H. Naoki, K. J. James, A. Furey, T. McMahon, J. Silke, T. Yasumoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9967–9968.

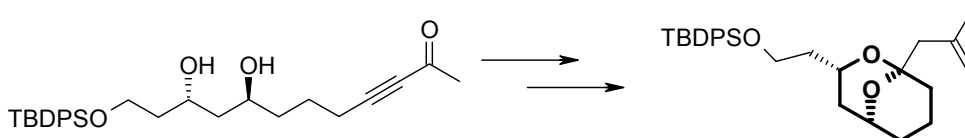


dosis letal en ratones de 0.2 mg/Kg. Con el objetivo de estudiar su actividad biológica más a fondo, a lo largo de este año se han propuesto diferentes síntesis.



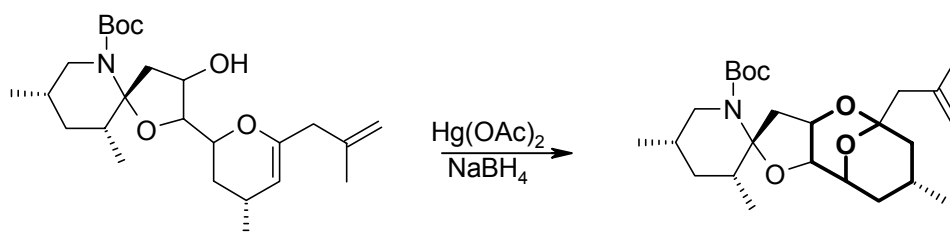
azaespirácido

En ellas se sintetiza este biciclo mediante una doble adición intramolecular hetero-Michael propuesta por J. F. Craig¹¹⁴ (Esquema 75).



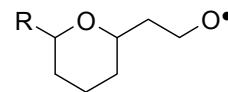
Esquema 75.

O bien, a través de una oximercuriación intramolecular propuesta por K. C. Nicolaou¹¹⁵ (Esquema 76).

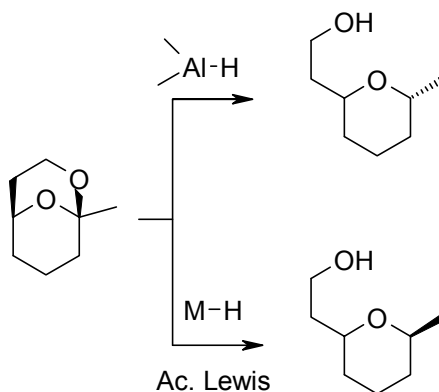


Esquema 76.

¹¹⁴ A. Josep, H. Junliang, J. F. Craig, *Org. Lett.* **2001**, 3, 979–982.



En cuanto a la reactividad que presentan estos sintones, hay pocos antecedentes en la bibliografía. Así, Yamamoto¹¹⁶ abre reductivamente el grupo acetálico de las estructuras dioxabicyclo[3.3.1], de forma estereoselectiva usando diferentes agentes reductores.



Esquema 77.

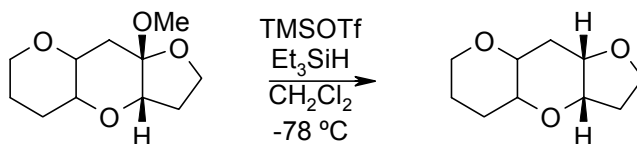
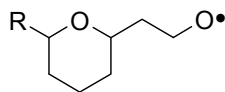
Aunque en sí misma, la estructura *7a*-alquiloxihexahidro-*2H*-furo[3,2-*b*]pirano no la hemos encontrado formando parte del esqueleto de ningún producto natural¹¹⁷ la estructura *7a*-metoxihexahidro-*2H*-furo[3,2-*b*]pirano puede reducirse siguiendo el protocolo clásico de reducción de metilacetales, para obtener los derivados bicíclicos hexahidro-*2H*-furo[3,2-*b*]pirano¹¹⁸ (Esquema 78) que están presentes en muchos poliéteres marinos, como por ejemplo el azaespirácido antes mencionado.

¹¹⁵ P. H. Pihko, N. Diedrichs, N. Zou, F. Bernal, K. C. Nicolaou, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2001**, *40*, 1262–1265.

¹¹⁶ K. Ishihara, A. Mori, H. Yamamoto, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 4595–4612.

¹¹⁷ Consultado en la base de datos del Beilstein CrossFire nº BS0103AB.

¹¹⁸ Y. Takemoto, S-I. Furuse, H. Hayase, T. Echigo, C. Iwata, T. Tanaka, T. Ibuka, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1999**, 2515–2516.

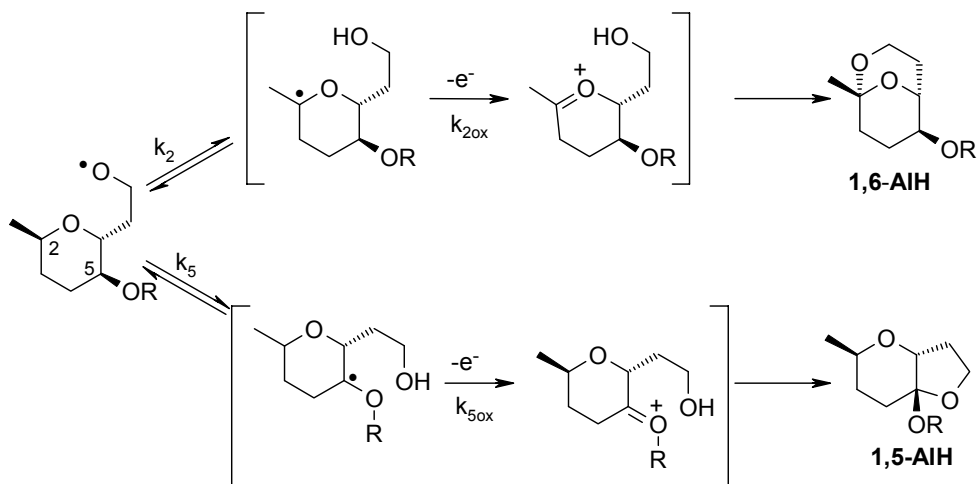


Esquema 78.

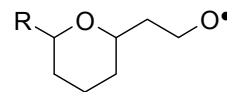
Resultados y discusión.

Las reacciones de AIH llevadas a cabo con este tipo de sustratos tienen el mismo mecanismo sintético descrito en el capítulo 1, pero con la variante, antes mencionada, de que en algunos casos se puede producir una competición entre la 1,5-AIH y la 1,6-AIH (Esquema 79). Tendremos como objetivo el estudio de las posibilidades sintéticas de estas reacciones y el conseguir la regioselectividad adecuada, en el caso de que puedan transcurrir ambas a la vez.

La reacción de AIH es promovida por un radical alcoxilo generado *in situ* por reacción del alcohol con DIB o PhIO y yodo, en la condiciones resumidas en la Tabla 6.



Esquema 79. Esquema mecanístico de las reacciones de 1,5 y 1,6-AIH.



En esta ocasión también proponemos los dos pasos claves en la reacción de AIH en carbohidratos: 1°.- AIH (reversible), 2°.- Oxidación del C-radical formado (irreversible). En la 1ª etapa tendremos dos posibilidades de abstracción de átomo de hidrógeno, 1,5-AIH (k_5) y una 1,6-AIH (k_2). En nuestra opinión k_5 será mayor que k_2 , ya que transcurre a través de un estado de transición de seis miembros, más favorable que el estado de transición de 7 miembros para k_2 . Sin embargo, al tratarse de un paso reversible, no será del todo determinante en la evolución final del radical. La segunda etapa dependerá de la velocidad de oxidación del C-radical, atendiendo al tipo de ión oxocarbenium que se forme. Es decir, variando el grupo protector que usemos en el grupo hidroxilo en C₅, podremos favorecer la reacción de 1,6-AIH frente a la 1,5-AIH.

Hay que destacar que en estos sustratos la reacción de β -fragmentación está muy desfavorecida; ya que el C-radical primario que se formaría no presenta ningún heteroátomo en posición geminal que lo estabilice, y por tanto, tendremos menos riesgo de degradación de la cadena lateral que posee el grupo hidroximetilo.

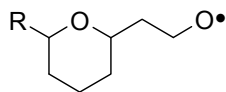


Tabla 6. Obtención de 2,9-dioxabicyclo[3.3.1]nonano y 7 α -metoxihexahidro-2H-furo[3,2-b]pirano por AIH^a.

entrada	sustrato	DIB ^b (mmol)	tiempo (h)	producto	rdto. (%)
1	<p>147</p>	1.5	2	<p>148</p>	47
2	<p>149</p>	1.5	1.5	<p>150</p>	57
3 4	<p>151</p>	1.5 2.5 ^c	2 2.75	<p>152</p>	48 42
5	<p>153</p>	1.2	1.25	<p>154</p>	70

Continúa.

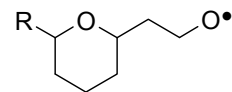
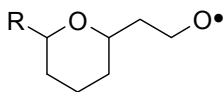


Tabla 6 continuación. Obtención de 2,9-dioxabicyclo[3.3.1]nonano y 7 α -metoxihexahidro-2H-furo[3,2-b]pirano por AIH.

entrada	sustrato	DIB ^b (mmol)	tiempo (h)	producto	rdto. (%)
6 7	<p>155</p>	1.3 2 ^d	9 7	<p>156</p>	53 58
8	<p>157</p>	1.5	4.5	<p>158</p>	45
				<p>159</p>	11
9	<p>160</p>	2.5 ^b	2	-----	

^a Todas las reacciones fueron realizadas en diclorometano seco, a t.a. e irradiando con una lámpara de tungsteno de 100W; ^b Por mmol de sustrato; ^c Reacción llevada a cabo en acetonitrilo seco, PhIO y un 10% de CSA; ^d Reacción llevada a cabo con PhIO como reactivo.

En primer lugar se realizó la reacción con derivados de la L-fucosa, en los cuales sólo existe la posibilidad de la 1,6-AIH. Con el acetil derivado **147** (Entrada

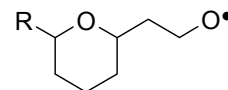


1) se obtiene como único producto **148** con rendimientos moderados y usando DIB como reactivo.

Las mismas condiciones de reacción se aplicaron al metilderivado de la L-fucosa **149** (Entrada 2) con igual resultado. Se produjo una 1,6-AIH originándose el compuesto **150**, con un rendimiento ligeramente superior al acetyl derivado **148**.

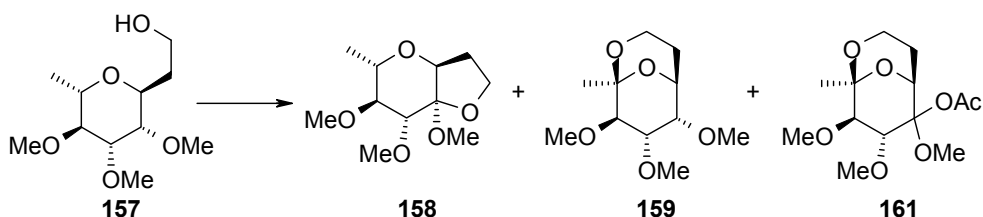
A continuación, llevamos a cabo la reacción con derivados de la D-manosa. En esta ocasión el radical alcoxilo tiene la posibilidad de evolucionar por una 1,5-AIH o una 1,6-AIH. Con el acetyl derivado **151** se obtiene exclusivamente el bicyclo [3.3.1] **152**, con rendimientos moderados (Entrada 3). La reacción de 1,5-AIH no tiene lugar debido a que, en su segunda etapa, tendría que formarse un ión oxycarbenium con un oxígeno carboxílico. Este catión es mucho menos estable que el ión oxycarbenium con un oxígeno de un grupo éter. Es posible que la reacción 1,5-AIH ocurra pero al ser la $k_{5ox} \ll k_{2ox}$ la reacción se desplazará hacia la formación del compuesto **152** (Esquema 79). Con el objetivo de inhibir posibles reacciones secundarias derivadas del ataque nucleófilo del acetato del DIB, realizamos la misma reacción con PhIO, con un 10% de ácido canforsulfónico (catalizador del proceso de ciclación) y en CH₃CN seco para aumentar la solubilidad de los reactivos (Entrada 4). Estas condiciones no mejoraron la reacción, obteniéndose el mismo producto **152** con un 42% de rendimiento. Cuando usamos DIB como reactivo, no hubo ningún indicio de producto intermedio, siguiendo por cef el desarrollo de la reacción. Esto nos llevó a pensar que una vez abstraído el átomo de hidrógeno, la velocidad de ciclación es rápida, probablemente impulsada por la estabilidad del anillo de seis miembros que se forma.

Por el contrario, con el metilderivado **153** se obtiene únicamente el compuesto **154**, procedente de la 1,5-AIH, con buen rendimiento (Entrada 5). El ión oxycarbenium en la posición C₂ es más estable que el formado en C₅, pero se supone que la abstracción del átomo de hidrógeno en C₅ es mucho más rápida que en C₂ y en este caso será la etapa determinante de la reacción.



Observamos también que si sometemos el derivado acetilado de la L-ramnosa **155** a las condiciones de reacción con DIB, se obtiene únicamente el compuesto ciclado **156**, procedente de la 1,6-AIH (Entrada 6). Así pues, si queremos descartar la posibilidad de que ocurra la 1,5-AIH, bastará con proteger el alcohol en C₄ como un grupo acetato (o éster en general). Esta misma reacción se repitió usando PhIO como reactivo (2 equivalentes) y después de 7 horas se obtuvo el mismo compuesto con un rendimiento ligeramente superior, del 58% (Entrada 7).

Cuando se hace reaccionar el metil derivado **157** con DIB/yodo, se obtienen los dos productos ciclados posibles **158** y **159** procedentes de ambas AIH (1,5/1,6 – 4:1) (Tabla 6, entrada 8). Como aquí tenemos un caso claro en el que transcurren las dos posibles abstracciones, mostramos los resultados obtenidos al variar ligeramente las condiciones de reacción (Esquema 80)(Tabla 7).



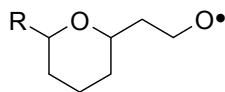
Esquema 80.

Tabla 7. Condiciones de la reacción de AIH para **157**.

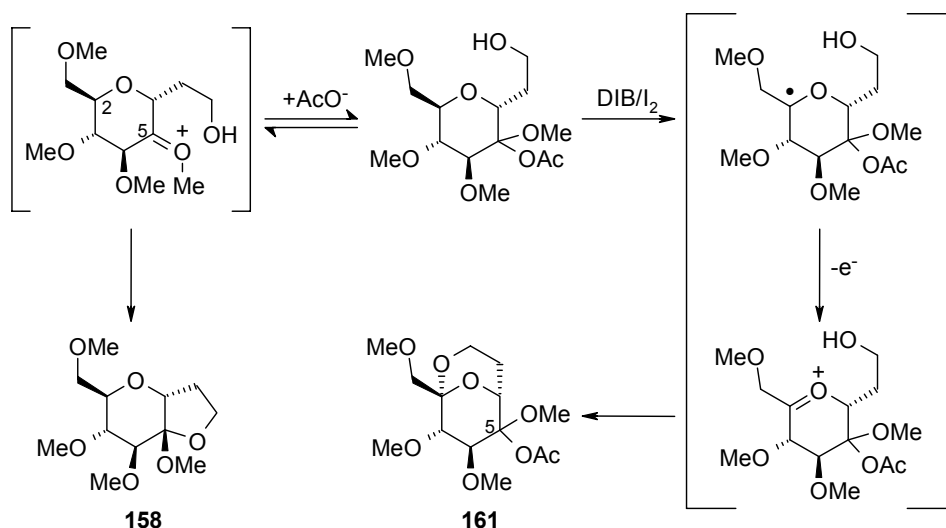
entrada	reactivo	tiempo (h)	158 (%)	159 (%)	161 (%)
1	DIB (1.5)	4.5	45	11	–
2	PhIO (2)	4.5	35	7.5	–
3	DIB (1.3) ^a	1	36.5	14	4.5

^a Se añadió 100% de NaHCO₃ respecto al sustrato de partida.

Se puede ver que existe la misma competencia si se usa PhIO como reactivo, pero con un rendimiento algo menor (Tabla 7, entrada 2). Sin embargo, si en la reacción con DIB se neutraliza el medio con NaHCO₃ (Tabla 7, entrada 3), observamos la formación de un nuevo producto de reacción, el acetato **161** y que la

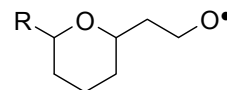


relación de AIH disminuye (1,5/1,6 – 2.6:1). El rendimiento de la reacción no aumenta, pero arroja datos importantes para confirmar el mecanismo propuesto. El derivado acetilado debe originarse por el siguiente mecanismo:

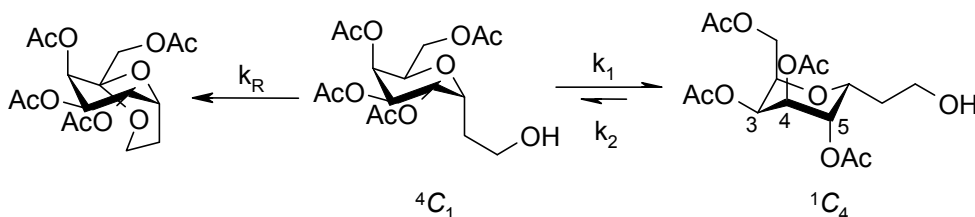


Esquema 81. Mecanismo de formación del derivado acetilado **161**.

En este caso la disminución de la acidez del medio por la presencia de NaCO_3H ralentiza la ciclación para obtener el producto **158** y favorece la adición nucleófila del ión acetato. Se establece un equilibrio entre este derivado acetilado y el ión oxocarbenium. El derivado hidroxiacetilado podrá dar una reacción de 1,6-AIH, que como antes habíamos postulado, tiene un proceso de oxidación y ciclación más favorable que el de la 1,5-AIH. La estructura del compuesto acetilado **161** pudo ser determinada por experimentos de RMN (COSY, HMBC y HSQC). Aunque se trata de un estereoisómero puro, hasta este momento no se ha podido establecer la estereoquímica del carbono C_5 .



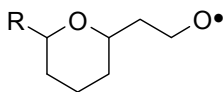
Por último se sintetizó el precursor **160** partiendo de un derivado alílico de la galactosa ya conocido,¹¹⁹ en el cual cabía esperar la reacción de 1,6-AIH en su conformación de silla 4C_1 (Entrada 9). Sin embargo, el estudio de los espectros de RMN 1H de este precursor nos llevó a pensar que en esta ocasión el compuesto **160** se encuentra preferentemente en la otra conformación 1C_4 . En el espectro de RMN 1H observamos que las señales asignadas a H_4 , H_5 y H_3 poseen constantes de acoplamiento muy pequeñas, impropias de las interacciones axial-axial entre (H_4 y H_5) que aparecerían en la conformación 4C_1 . Por tanto proponemos que este derivado se encuentra en una conformación 1C_4 , en la que todos los acoplamientos correspondientes a los H_3 , H_4 , H_5 son del tipo ecuatorial-ecuatorial o ecuatorial-axial, explicando así las pequeñas constantes de acoplamiento encontradas. Nos hace pensar que el sustituyente situado en C_1 juega un papel importante en la conformación adoptada por el anillo piranosa, ya que este compuesto **160** sólo se diferencia del ejemplo **147** (Tabla 6, entrada 1) en que posee un grupo acetato en esta posición y es su enantiómero. Este comportamiento supondría que la cadena lateral hidroxilada se encuentra en posición ecuatorial, mientras que nosotros postulamos que la reacción de 1,6-AIH pasaba por una interacción 1,3 diaxial entre esta cadena y el hidrógeno en posición C_2 (Esquema 82).



Esquema 82. Equilibrio conformacional propuesto para el compuesto **160**.

No obstante, sometimos al precursor **160** a las condiciones de reacción de AIH basándonos en el principio cinético de Curtin-Hammett, el cual nos indica que

¹¹⁹ A. Giannis, K. Sandhoff, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 1479–1482; P. Arya, S. Dion, G. K. H. Shimizu, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, 7, 1537–1542; F. Ponten, G. Magnusson, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 7463–7466.



aunque el equilibrio propuesto entre las dos conformaciones estuviera desplazado hacia la silla 1C_4 , si k_R es lo suficientemente grande, podríamos desplazar todo el equilibrio hacia el compuesto de reacción de AIH. Sin embargo, después de varios intentos de reacción se llegó a la conclusión de que ésta no progresaba, recuperándose siempre el producto de partida.

Conclusiones.

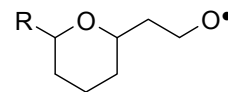
a) Hemos demostrado que las reacciones AIH con derivados (2-tetrahidro-2H-pirán-2-il-etanol) podrían tener interés sintético, bien para la síntesis de productos naturales, o de sintones quirales de moléculas complejas.

b) Se ha propuesto un mecanismo de reacción, que junto a los descritos en los capítulos 1 y 2 de esta tesis, muestran que estas reacciones en carbohidratos tienden a seguir unas pautas generalizables para cualquier supuesto.

c) Esta reacción puede verse como una ciclación o una oxidación regioselectiva en condiciones muy suaves, que a pesar de no gozar de rendimientos muy altos, nos permite el acceso a derivados que serían difícilmente sintetizados por otros métodos.

d) Se ha demostrado que se puede tener control en la regioselectividad del proceso, con el uso de diferentes grupos protectores muy comunes en la química de los carbohidratos.

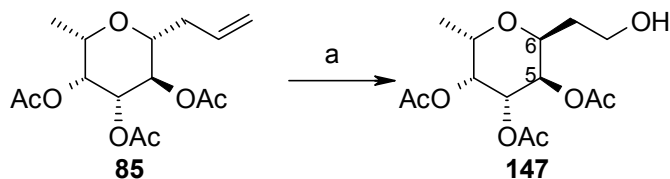
e) Se pone de manifiesto la importancia que tiene el estudio conformacional de los diferentes derivados de carbohidratos y el vínculo que existe entre dichas conformaciones y nuestras reacciones de AIH.



Síntesis de los precursores de la reacción de AIH.

Todos los precursores han sido sintetizados siguiendo un mismo procedimiento, en el que se adiciona una cadena etano-2-il a la posición anomérica del correspondiente azúcar, en su forma piranosa convenientemente protegida. Para ello se transforma el alcohol anomérico en un buen grupo saliente y se sustituye nucleófilamente por un grupo alilo. Posterior ozonólisis del doble enlace nos permite obtener el hidroxiderivado precursor de la reacción de AIH. En muchos casos se parte de sustratos ya sintetizados en el capítulo 1 de esta tesis.

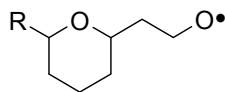
Síntesis de 3,4,5-Tri-O-Acetil-2,6-anhidro-1,7-didesoxi-L-glicero-D-galacto-octitol (147).



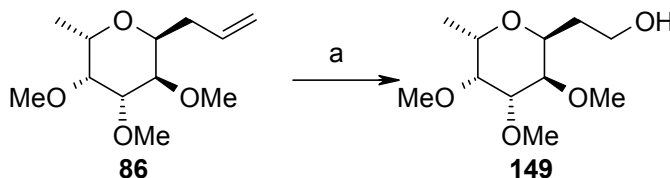
Esquema 83. a) i) O_3 , $CH_2Cl_2/MeOH$, $-78\text{ }^\circ\text{C}$; ii) Me_2S ; iii) $NaBH_4$, 85%.

El precursor **147** se sintetizó a partir del alil derivado **85**¹²⁰ (preparado en el capítulo 1) en las condiciones clásicas de ozonólisis reductiva, con un buen rendimiento. El producto de reacción es estable y no se observa migración de acetatos hacia el alcohol primario formado. La constante de acoplamiento de H_6 con H_5 ($J_{6,5} = 3.3\text{ Hz}$) nos indica que la cadena etanólica está en posición axial.

¹²⁰ J. I. Luengo, J. G. Gleason, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 6911–6914.



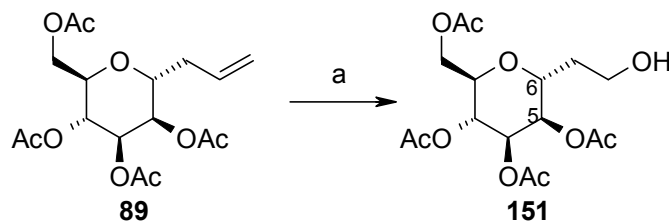
Síntesis de 2,6-Anhidro-1,7-didesoxi-3,4,5-tri-O-metil-L-glicero-D-galacto-octitol (149).



Esquema 84. a) i) O_3 , $CH_2Cl_2/MeOH$, $-78\text{ }^\circ\text{C}$; ii) $NaBH_4$, 72%.

Se sometió al derivado **86** (sintetizado en el capítulo 1 de esta tesis) a las condiciones de ozonólisis para obtener el precursor **149**. En esta ocasión se comprobó que si prescindíamos de la adición de sulfuro de dimetilo (Me_2S) los rendimientos no se veían afectados. Por lo tanto, en las siguientes ozonólisis ya no se usó el Me_2S . La constante de acoplamiento ($J_{6-5} = 3.6\text{ Hz}$) nos vuelve a indicar que el grupo etanólico se encuentra en posición axial.

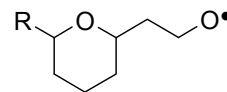
Síntesis de 1,3,4,5-Tetra-O-acetil-2,6-anhidro-7-desoxi-D-glicero-D-mano-octitol (151).



Esquema 85. a) i) O_3 , $CH_2Cl_2/MeOH$, $-78\text{ }^\circ\text{C}$; ii) $NaBH_4$, 87%.

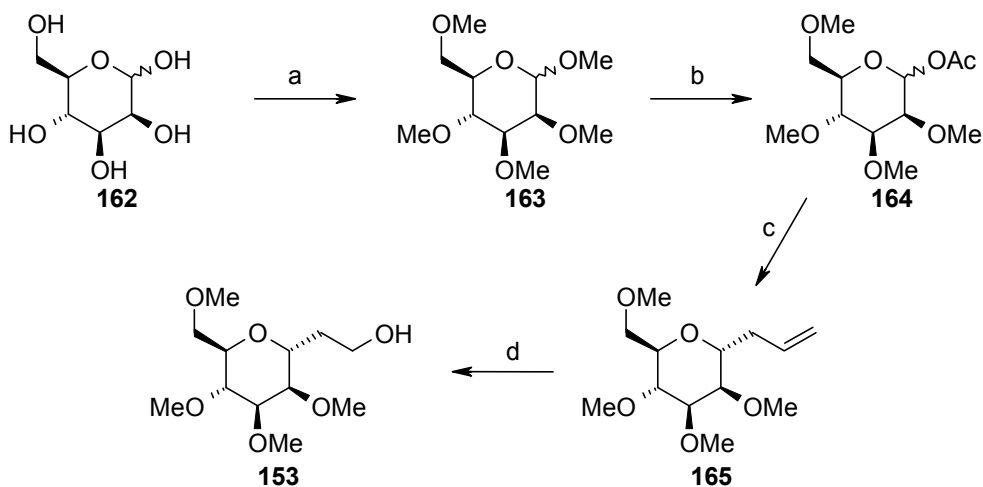
La ozonólisis del compuesto **89**,¹²¹ sintetizado por alilación del peracetilado de la D-manosa, nos permitió obtener el precursor **151**. La constante de acoplamiento

¹²¹ K. C. Nicolaou, C.-K. Hwang, M. E. Duggan, *J. Amer. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6682–6690; A. Giannis, K. Sandhoff, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 1479–1482; T. G. Marron, T. J. Woltering, G. Weitz-Schmidt, C.-H. Wong, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 9037–9040; H. McDevitt, J. P. Lansbury, T. Peter, *J. Amer. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3818–3828.



de H₆ con H₅ no fue válida para determinar la estereoquímica de C₆, debido a que en ambos epímeros la constante de acoplamiento J_{5-6} fue del mismo orden, por tratarse de acoplamientos ecuatorial-axial y ecuatorial-ecuatorial, respectivamente. No obstante, el alil derivado era conocido y nuestros espectros coincidieron con los publicados.

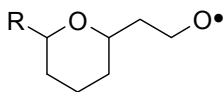
Síntesis de 2,6-Anhidro-7-desoxi-1,3,4,5-tetra-O-metil-D-glicero-D-mano-octitol (153).



Esquema 86. a) i) NaH, DMF; ii) MeI, 76% (α/β , 1:1); b) Ac₂O, H₂SO₄ conc, 97%; c) ATMS, BF₃•OEt₂, CH₃CN, 0 °C→t.a., 83%; d) i) O₃, CH₂Cl₂/MeOH, -78 °C; ii) NaBH₄, 80%.

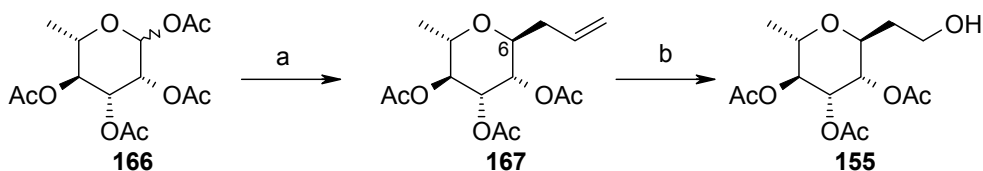
La D-manosa **162** se permetiló por tratamiento con NaH y un exceso de MeI. Por posterior tratamiento con anhídrido acético en medio ácido,¹²² sustituimos el grupo metoxilo en la posición anomérica por un mejor grupo saliente (acetato). El acetil derivado **164** se aliló en presencia de un ácido de Lewis y ATMS como

¹²² M. Miljkovic, H-M. Margaret, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 855–860.



nucleófilo. De la alilación se obtuvo prácticamente el α -isómero puro **165** y una pequeña cantidad del β que no fue estudiada. El precursor **153** se obtuvo, como un aceite incoloro, por ozonólisis reductiva del alil derivado **165**.

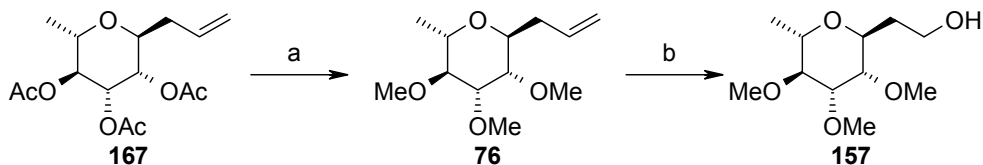
Síntesis de 3,4,5-Tri-O-acetil-2,6-anhidro-1,7-didesoxi-L-glicero-L-mano-octitol (155).



Esquema 87. a) ATMS, $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, CH_3CN , $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{t.a.}$, 77%; b) i) O_3 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, $-78\text{ }^\circ\text{C}$; ii) NaBH_4 , 71%.

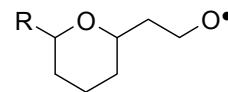
El compuesto **166** se aliló según las condiciones descritas¹²³ para obtener el alil derivado **167**, como el isómero mayoritario. Posterior ozonólisis del doble enlace generó el hidroxiderivado **155**, con la estereoquímica de C_6 determinada por comparación del espectro de nuestro alil derivado con el publicado.

Síntesis de 2,6-Anhidro-1,7-didesoxi-3,4,5-tri-O-metil-L-glicero-L-mano-octitol (157).



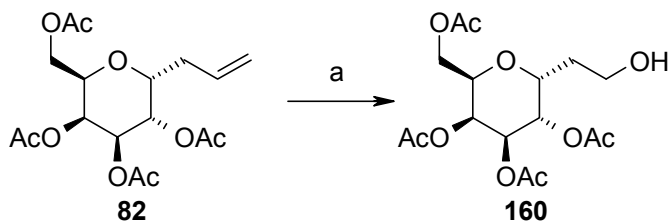
Esquema 88. a) i) KOH/MeOH (3%), ii) NaH , MeI , DMF , 66%; b) i) O_3 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, $-78\text{ }^\circ\text{C}$; ii) NaBH_4 , 96%.

¹²³ P. K. Richter, M. J. Tomaszewski, R. A. Miller, A. P. Patron, K. C. Nicolaou, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 9, 1151–1152.



El compuesto **167**, anteriormente sintetizado, se saponificó totalmente para luego permetilarlo por tratamiento con NaH y posterior adición de MeI. Se obtuvo como único producto **76**. Este producto se había sintetizado anteriormente en el capítulo 1 de esta tesis, siguiendo otra ruta sintética algo más larga y menos efectiva. Ozonólisis de este metil derivado nos generó el precursor **157** con buen rendimiento.

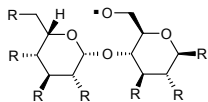
Síntesis de 1,3,4,5-Tetra-O-acetil-2,6-anhidro-7-desoxi-D-glicero-L-galacto-octitol (160).



Esquema 89. a) i) O_3 , $CH_2Cl_2/MeOH$, $-78^\circ C$; ii) $NaBH_4$; 80%.

El precursor **160**, se sintetizó por ozonólisis reductiva del alil derivado **82**,¹²⁴ ya descrito en la literatura, que proviene de la alilación con ácido de Lewis de la penta-O-acetil-D-galactosa. Es de esperar que el precursor **160** mantenga la estereoquímica de C_6 después de la ozonólisis, pero sin embargo, del estudio de los espectros de RMN 1H y ^{13}C dedujimos que no se encuentra en la conformación deseada de silla 4C_1 para llevar a cabo la reacción de AIH (ver comentario de la entrada 7 en la Tabla 6).

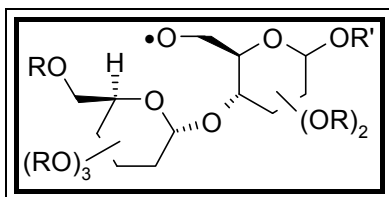
¹²⁴ A. Giannis, K. Sandhoff, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 1479–1482; P. Arya, S. Dion, G. K. H. Shimizu, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, 7, 1537–1542; F. Ponten, G. Magnusson, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 7463–7466.

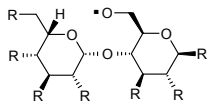


Parte Teórica

Capítulo 4

Abstracción intramolecular 1,8 de hidrógeno entre unidades de glucopiranososa en un modelo disacárido promovida por radicales alcoxilo.





Introducción.

Aunque la transferencia 1,n de átomos de hidrógeno, donde $n = 4-7$, ha sido observada desde $C(sp^3)-H$ a C -radicales alquilo o arilo,¹²⁵ la transferencia 1,5 de hidrógeno es con mucha diferencia, la reacción de AIH más común cuando está promovida por un radical alcoxilo.¹²⁶

En algunos casos se han observado las reacciones de transferencia 1,6 de hidrógeno desde átomos de carbono no activados a radicales alcoxilo, usualmente con rendimientos bajos.¹²⁷ Sólo cuando el hidrógeno a abstraer está sobre un carbono sustituido con oxígeno, los resultados de este último proceso pueden ser considerados de interés sintético.¹²⁸ Las reacciones de AIH a través de un estado de transición de ocho miembros o mayor son prácticamente desconocidas. Probablemente los efectos entrópicos son los responsables de que este proceso no tenga lugar.¹²⁹

Por ejemplo, en este laboratorio se han sintetizado 1,6-dioxaspiro [4.5]decano y 1,7-dioxaspiro [5.5] undecano, partiendo de carbohidratos con un radical alcoxilo primario unido a una cadena lateral trimetilénica o tetrametilénica, respectivamente, en el C_1 del azúcar, a través de una reacción de AIH (Esquema

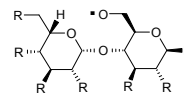
¹²⁵ D. Denenmark, T. Winkler, A. Waldner, A. D. Mesmaeker, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 3613–3616.

¹²⁶ G. Majetich, *Tetrahedron* **1995**, 51, 7095–7129; L. Feray, N. Kuznetsov, P. Renaud en *Radicals in Organic Synthesis, Vol. 2* (Eds.: P. Renaud, M. P. Sibi), Wiley-VCH, Weinheim, **2001**, pp. 246–278; J. Robertson, J. Pillai, R. K. Lush, *Chem. Soc. Rev.* **2001**, 30, 94–103.

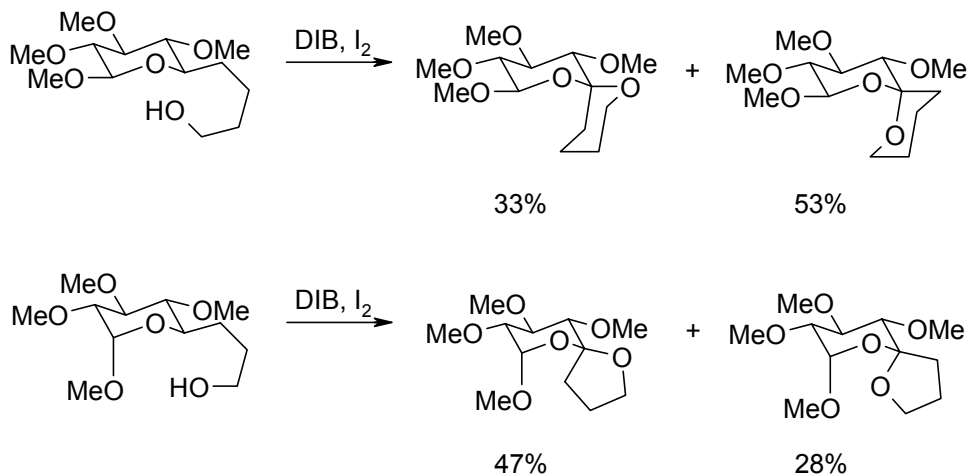
¹²⁷ P. Brun, B. Waegell en *Reactive Intermediates, Vol. 3* (Ed.: R. A. Abramovitch), Plenum Press, New York, **1983**, pp. 367–426.

¹²⁸ S. J. Danishefsky, D. M. Armistead, F. E. Wincott, H. G. Selnick, R. Hungate, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 8117–8119; I. T. Kay, D. Bartolomew, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 2035–2038; J. I. Concepción, C. G. Francisco, R. Hernández, J. A. Salazar, E. Suárez, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 1953–1956.

¹²⁹ Se han descrito funcionalizaciones esteroidales tipo Breslow, con rendimientos muy bajos: K. Orito, S. Satoh, H. Suginome, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 1829–1831.



90). Sin embargo, todos los intentos de inducir reacciones de ciclación con una cadena metilénica lateral mayor fallaron completamente.¹³⁰



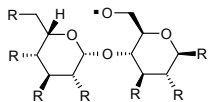
Esquema 90.

Pensamos que una reacción de AIH a través de un estado de transición de 8 miembros o mayor, podría transcurrir en un modelo con una movilidad conformacional restringida de la cadena lateral, para rebajar la barrera entrópica. Otras dos condiciones deberían ser cumplidas: un estado de transición de baja energía y una distancia de aproximadamente 3 Å, entre el O-radical y el átomo de hidrógeno a abstraer.¹³¹ Se observó que un disacárido Glc- α 1 \rightarrow 4-Glc con un grupo hidroxilo libre en C₆, era un modelo que podría cumplir todas estas condiciones, ya que el efecto exoanomérico influye en la movilidad del ángulo de torsión Φ (H₁-C₁-O-C₄) alrededor del enlace glicosídico C₁-O₄.¹³² Una simulación de mecánica

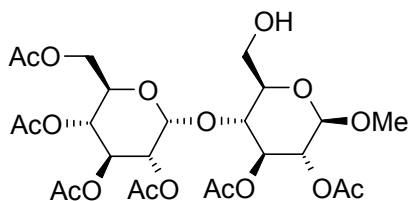
¹³⁰ A. Martín, J. A. Salazar, E. Suárez, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4489–4492; A. Martín, J. A. Salazar, E. Suárez, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3999–4006; R. L. Dorta, A. Martín, E. Suárez, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 1907–1910; R. L. Dorta, A. Martín, J. A. Salazar, E. Suárez, T. Prangé, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6021–6024; R. L. Dorta, A. Martín, J. A. Salazar, E. Suárez, T. Prangé, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2251–2261.

¹³¹ A. E. Dorigo, K. N. Houk, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1650–1664.

¹³² V. S. R. Rao, P. K. Qasba, P. V. Balaji, R. Chandrasekaran, *Conformation of Carbohydrates*, Harwood Academic Publisher, Singapore, **1998**, pp. 91–122.



molecular¹³³ dio una conformación *syn* preferida para el enlace glicosídico ($\Phi = -34.2^\circ$, $\Psi = -28.3^\circ$)¹³⁴ y una distancia $C_6-O\cdots H-C_5$ de 2.5 Å para el compuesto **168** (Figura 6), de acuerdo con los datos cristalográficos de rayos X publicados¹³⁵ y análisis de mecánica molecular¹³⁶ del octaacetato de β -D-maltosa y metil β -D-maltósido, respectivamente. Un estudio del estado de transición de la reacción de AIH del $C_6-O\cdots H-C_5$ dio una situación similar acerca del ángulo de torsión glicosídico ($\Phi = -32.7^\circ$, $\Psi = -37.3^\circ$) y una distancia de 3.14 Å entre el radical alcoxilo y el $H-C_5$.¹³⁷ Esto nos indicó que la barrera entrópica para alcanzar el estado de transición no debe ser muy elevada.



Compuesto **168**

¹³³ Los cálculos de mecánica molecular fueron hechos usando el campo de fuerzas para todos los átomos AMBER* y el modelo de solvatación GB/SA para $CHCl_3$ como viene implantado en la versión 7.0 de MacroModel y BatchMin. En este modelo minimizado, la distancia entre O_6-H_1 es de 4.887 Å, de modo que no permite la reacción de AIH a partir de un O-radical en C_6 .

¹³⁴ Definición de los ángulos de torsión: $\Phi (H_1-C_1-O-C_4)$ y $\Psi (C_1-O-C_4-H_4)$.

¹³⁵ F. Brisse, R. H. Marchessault, S. Pérez, P. Zugenmaier, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 7470–7476. ($\Phi = -29^\circ$, $\Psi = -36^\circ$, $O_6-H_5 = 3.09$ Å)

¹³⁶ H. Senderowitz, C. Parish, W. C. Still, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2078–2086; H. Senderowitz, W. C. Still, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1427–1438.

¹³⁷ Los cálculos de mecánica molecular del estado de transición fueron desarrollados usando el campo de fuerzas MM2 implantado en CHEM-3D, versión 3.2 (CambridgeSoft Corp., Cambridge, MA.) parametrizado de acuerdo con la referencia 131.

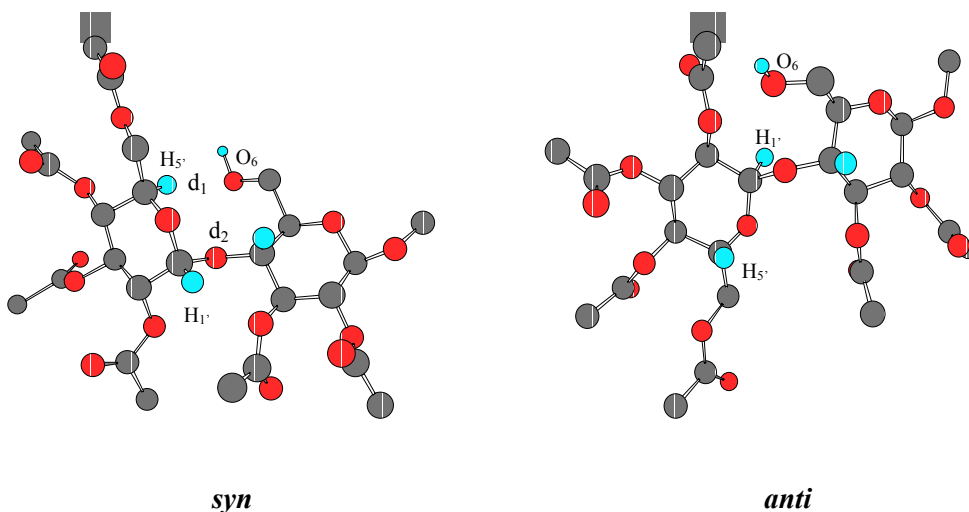
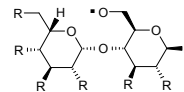
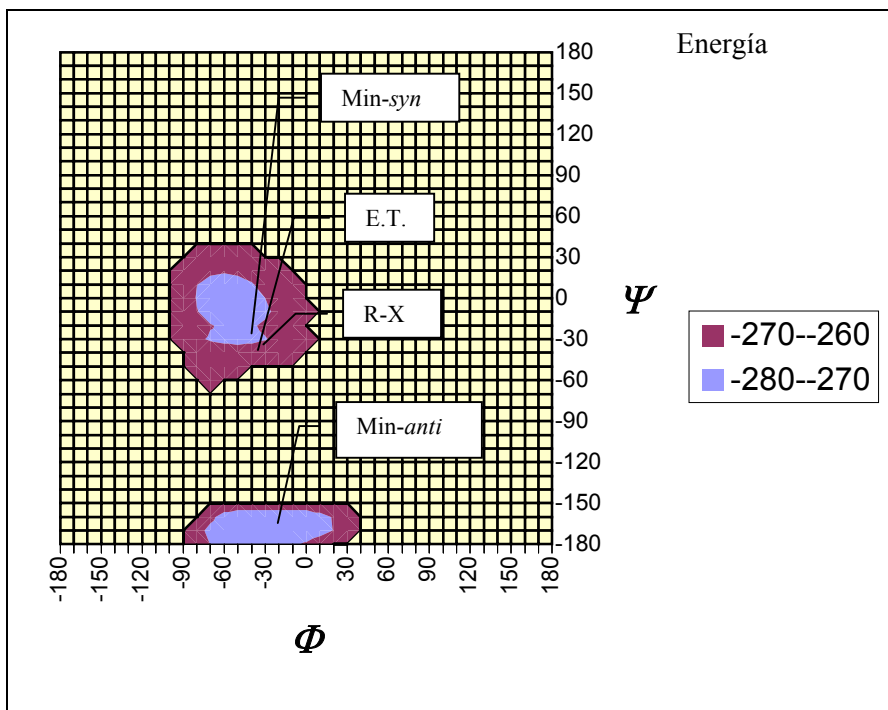
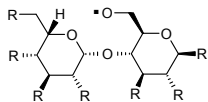
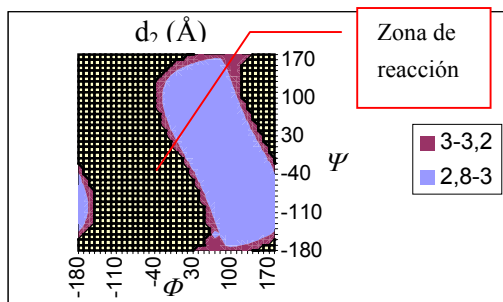
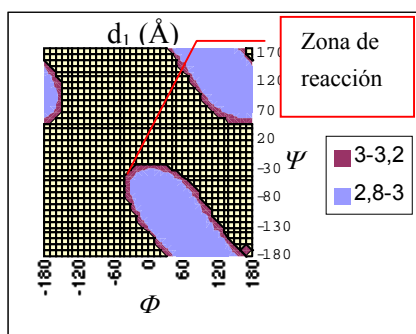


Figura 6. Conformaciones *syn* y *anti* de mínima energía del compuesto **168**.

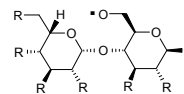
Por otro lado, observamos que el hidrógeno C_{1'}-H podía sufrir una reacción de 1,6-AIH, así que decidimos tener en cuenta la distancia C₆-O \cdots H-C_{1'} en nuestros estudios de mecánica molecular. Ya que la conformación del disacárido viene gobernada por los dos ángulos de torsión Φ y Ψ , hicimos un estudio de energía y distancias implicadas en posibles reacciones de AIH en función de estos dos ángulos, llegando a las siguientes conclusiones, que se pueden extraer fácilmente de los siguientes gráficos tridimensionales: Φ, Ψ -Energía; Φ, Ψ -d₁; Φ, Ψ -d₂ (Esquemas 91, 92 y 93).



Esquema 91. Φ, Ψ -Energía (Kj/mol).



Esquema 92. Distancia $C_6-O \cdots H-C_5$ (d_1) Esquema 93. Distancia $C_6-O \cdots H-C_1$ (d_2).

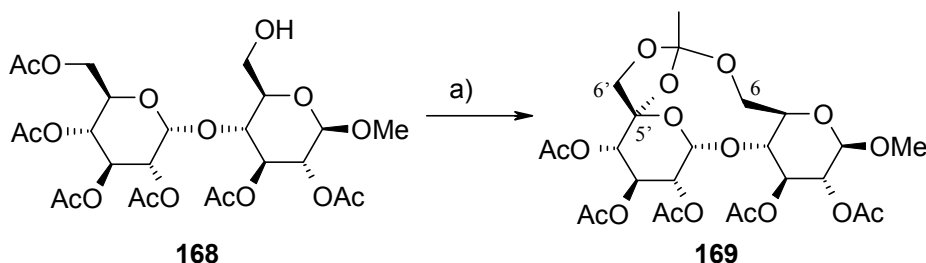


Teniendo siempre presente que estamos aplicando estos estudios al alcohol y no al radical alcóxido, podemos observar que existe un pozo de mínima energía para unos valores de $\Phi = -20 - 40^\circ$ y de $\Psi = -20 - 45^\circ$ (Min-syn). Damos mayor validez a estos resultados, cuando observamos que los datos estructurales de rayos X de los sustratos análogos (antes mencionados) y los datos obtenidos del estado de transición (E. T.) los sitúan también en la misma zona (Esquema 91).

En el esquema 92 se observa que para estos ángulos la distancia (d_1) adquiere un valor aproximado de 3Å . Por el contrario, la distancia (d_2) está claramente fuera de los límites en los que esta reacción de AIH transcurre (Esquema 93).

Reacción de AIH en condiciones oxidativas.

Para confirmar nuestra presunción, generamos el radical alcóxido sobre el C_6 por reacción del derivado hepta-*O*-acetil-D-maltosa **168**,¹³⁸ ya conocido, con DIB y yodo por irradiación con dos lámparas de tungsteno de 100W (Esquema 94).

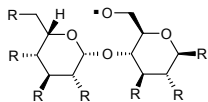


Esquema 94. AIH en condiciones oxidativas: a) DIB (1.5 equiv), I_2 (0.7 equiv), CH_2Cl_2 , hv, $25^\circ C$, 90 min, 62%.

La reacción que procede, presumiblemente, a través de un intermedio alquil hipoyodito¹³⁹ dio el ortoacetato **169** con un 62% de rendimiento. El compuesto **169** es un sólido cristalino, moderadamente estable, con un sistema cíclico 1,3,5,7-

¹³⁸ K. Bock, H. Pedersen, *Acta Chem. Scand. Ser. B*, **1988**, 42, 75–85; S. Cottaz, C. Apparau, H. Driguez, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1991**, 2235–2241.

¹³⁹ J. L. Courtneidge, J. Luszyk, D. Pagé, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 1003–1006.



tetraoxecano sin precedentes en la literatura consultada, cuya estructura fue elucidada por estudios minuciosos de RMN que incluyen los experimentos COSY, TOCSY, DEPT y HMQC, y confirmada por análisis cristalográfico de rayos X (Figura 7).

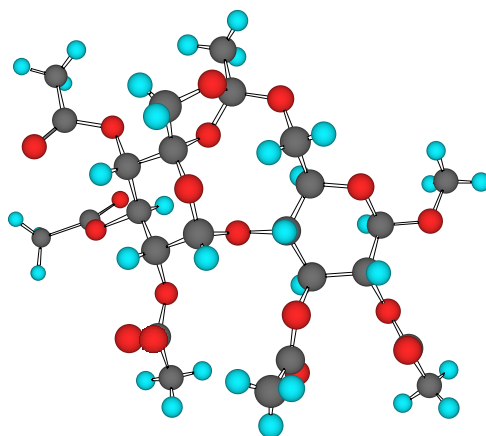
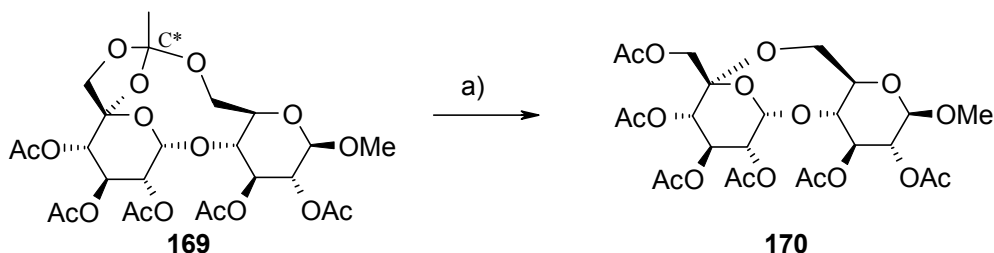
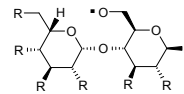


Figura 7. Estructura de rayos X del compuesto **169**.

Caben destacar señales muy importantes en los estudios de RMN: la desaparición del 5'-H del precursor, quedando el 4'-H como un doblete y el 6'a-H y 6'b-H como dos dobletes en el espectro de RMN ^1H ; un carbono cuaternario a 124.8 ppm correspondiente al ortoéster, y el carbono cuaternario a 103.1 ppm correspondiente al C_5 , en el espectro de RMN ^{13}C .

El grupo ortoacetato, en condiciones ácidas muy suaves (trazas de ácido presente en el cloroformo deuterado), da lugar a la contracción del anillo, formándose cuantitativamente el derivado 1,3,5 trioxocano **170** (Esquema 95).



Esquema 95. Contracción de anillo: a) CDCl_3 , t.a., 60 h, 100%.

Mediante estudios de RMN ^{13}C observamos que el C^* cuaternario del ortoéster baja de 124.8 ppm a 170 ppm, desplazamiento típico de un grupo acetato, mientras que el carbono C_5 , sube ligeramente hasta 101.7 ppm.

El anillo trioxocano adopta una conformación restringida, altamente estable de bote-silla (Figura 8).¹⁴⁰

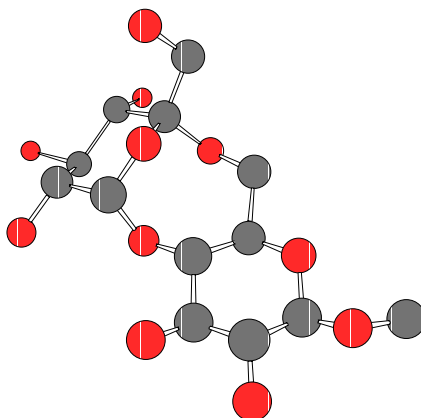
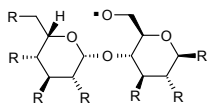
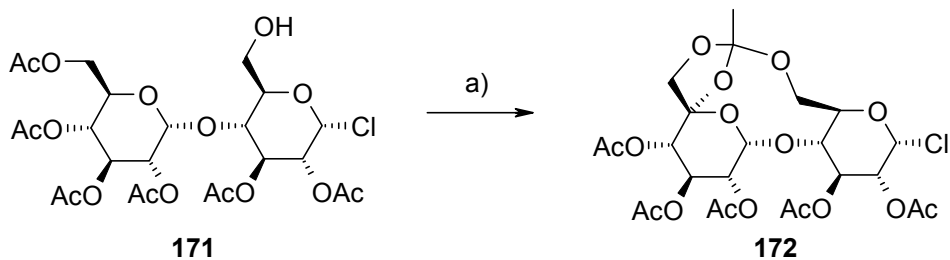


Figura 8. Conformación estructural del compuesto **170**.

¹⁴⁰ F. A. L. Anet en *Conformational Analysis of Medium Sized Heterocycles* (Ed.: R. S. Glass), VCH, New York, **1988**, pp. 35–95; R. R. McGuire, J. L. Pflug, M. H. Rakowsky, S. A. Shackelford, A. A. Shaffer, *Heterocycles* **1994**, *38*, 1979–2004; L. Tarte, *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1961**, *70*, 43; U. Burkert, *Z. Naturforsch.* **1980**, *35b*, 1479–1481.



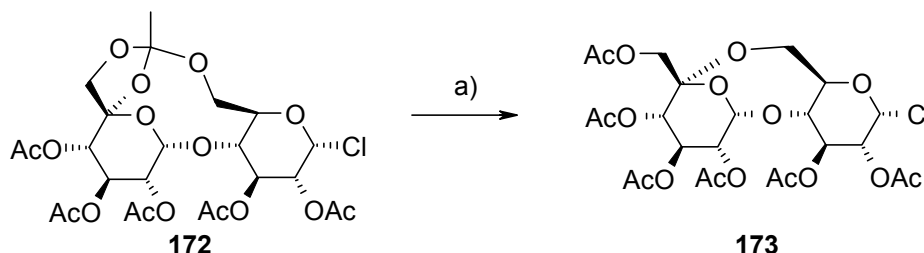
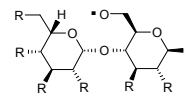
Basándonos en que los ángulos de torsión de los enlaces glicosídicos, que unen las dos unidades de glucosa, son el factor determinante para que ocurra la reacción de AIH, el derivado clorado **171** (Esquema 96) debería reaccionar de forma similar al **168**, en las mismas condiciones.



Esquema 96. AIH en condiciones oxidativas: a) DIB (1.5 equiv), I₂ (1 equiv), NaHCO₃, CH₂Cl₂, hv, 25 °C, 90 min, 61%.

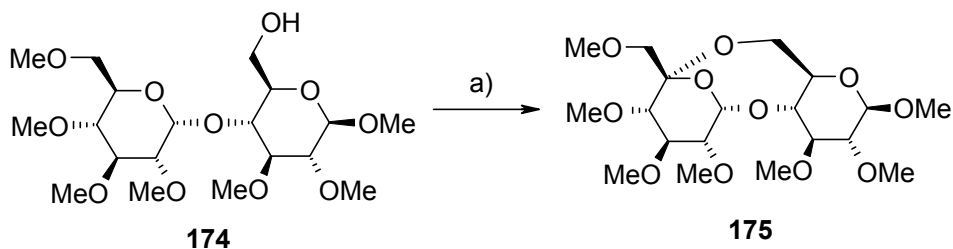
Así pues, del mismo modo, el compuesto **171** fue tratado con DIB y yodo e irradiación de dos lámparas de tungsteno de 100W, obteniéndose el ortoéster **172** con un 61% de rendimiento. Este compuesto resultó ser también un sólido cristalino, moderadamente estable. El estudio completo de RMN sirvió para corroborar la formación del ortoéster, ya que presentaba señales más claras en el espectro de RMN ¹H que su homólogo **169**. En este ejemplo se ve reflejada la suavidad de las condiciones de reacción, en las cuales un grupo relativamente lábil como es el cloro anomérico de la primera unidad de glucosa, no ha sufrido ninguna transformación.

El grupo ortoacetato se hidrolizó, de igual manera, bajo condiciones ácidas muy suaves, dando cuantitativamente el derivado 1,3,5-trioxocano **173** (Esquema 97). En el estudio espectroscópico se observa el mismo comportamiento que el metil derivado **169**.



Esquema 97. Contracción de anillo: a) CDCl_3 , t.a., 60 h, 100%.

Tratamiento del metil 1,2,2',3,3',4',6'-hepta-*O*-metil- β -D-manósido¹⁴¹ **174** con el sistema DIB/yodo e irradiación con luz natural dio directamente el disacárido **175** funcionalizado en C_5 , a través de un estado de transición de nueve miembros, con un buen rendimiento del 56% (Esquema 98).

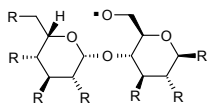


Esquema 98. AIH en condiciones oxidativas: a) DIB (1.7 equiv), I_2 (0.5 equiv), CH_2Cl_2 , 25 °C, 90 min, 56%.

Con este ejemplo constatamos que el efecto conformacional ejercido por los grupos protectores de los alcoholes es pequeño, sin embargo, cobra mayor importancia si el alcohol situado en la posición C_6 se encuentra protegido como éster o éter. Es bien conocido el efecto estabilizante que tiene un grupo éster en α a un *C*-radical, llegando a producirse la migración del éster en muchos de los casos.¹⁴²

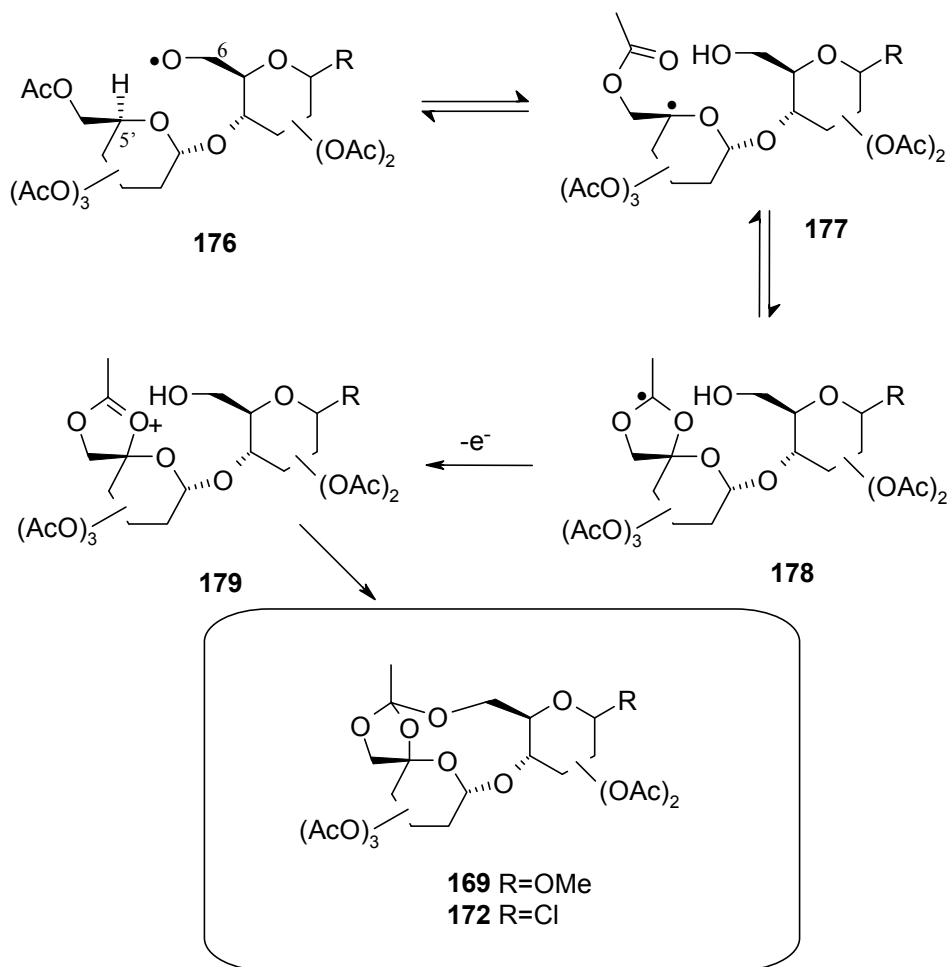
¹⁴¹ G. O. Aspinall, T. N. Krishnamurthy, W. Mitura, M. Funabashi, *Can. J. Chem.* **1975**, *53*, 2182–2188; G. O. Aspinall, T. N. Krishnamurthy, W. Mitura, M. Funabashi, O. Igarashi, *Can. J. Chem.* **1976**, *54*, 1708–1713.

¹⁴² D. Crich en *Radicals in Organic Synthesis, Vol. 2* (Eds.: P. Renaud, M. P. Sibi), Wiley-VCH, Weinheim, **2001**, pp. 188–205.

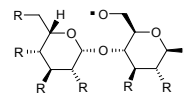


En el espectro de RMN ^{13}C se observa el $\text{C}_{5'}$ como un carbono cuaternario a 101.2 ppm, y en RMN ^1H los protones 4'-H, 6'a-H y 6'b-H aparecen como tres dobletes.

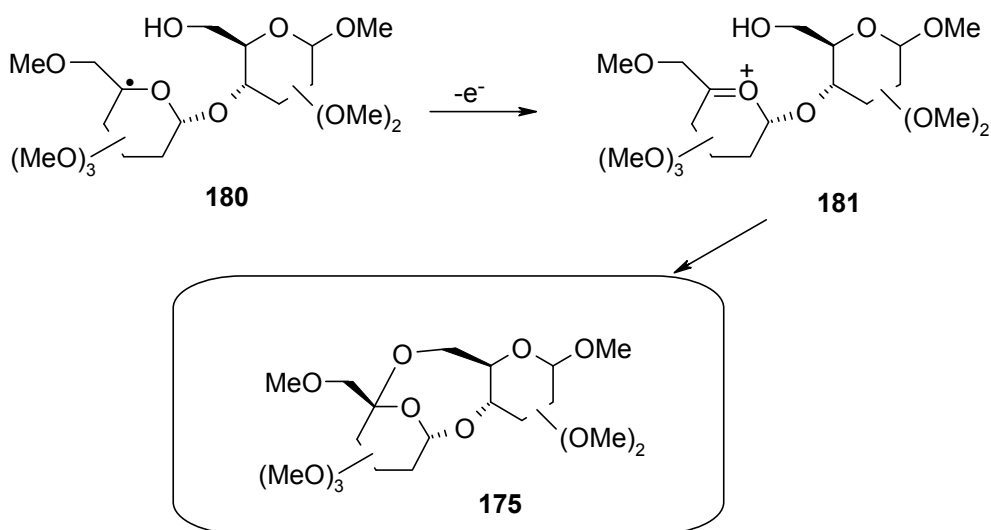
Se ha propuesto el siguiente mecanismo para la formación de los derivados ortoacetato **169** y **172** (Esquema 99):



Esquema 99. Mecanismo de la reacción de AIH.

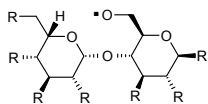


Inicialmente, el radical alcoxilo en C₆ de **176** abstrae específicamente el átomo de hidrógeno en C₅, para dar un radical alquilo **177**, el cual se adiciona intramolecularmente al oxígeno carbonílico. El nuevo radical 1,3-dioxan-2-ilo **178** se oxidada con exceso de reactivo para dar un ión oxicarbenium **179**, el cual es atrapado posteriormente por el alcohol primario en C₆ dando lugar a los ortoacetatos **169** ó **172**. Esta propuesta especulativa de cierre de anillo a través de un radical dioxanilo a partir del intermedio β-(aciloxi)alquilo **178**, ha sido excluida por otros autores, en favor de un mecanismo iónico.¹⁴³ En nuestro caso no podemos descartar la posibilidad de que el intermedio **177** sufriera primero una oxidación bajo las condiciones oxidativas de nuestra reacción y posteriormente colapsara con el alcohol carbonílico para generar el oxicarbenio **179**.



Esquema 100. Mecanismo de la reacción de AIH.

¹⁴³ A. L. J. Beckwith, D. Crich, P. J. Duggan, Q. Yao, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 3273–3312; D. Crich en *Radicals in Organic Synthesis, Vol. 2* (Eds.: P. Renaud, M. P. Sibi), Wiley-VCH, Weinheim, **2001**, pp. 188–205.

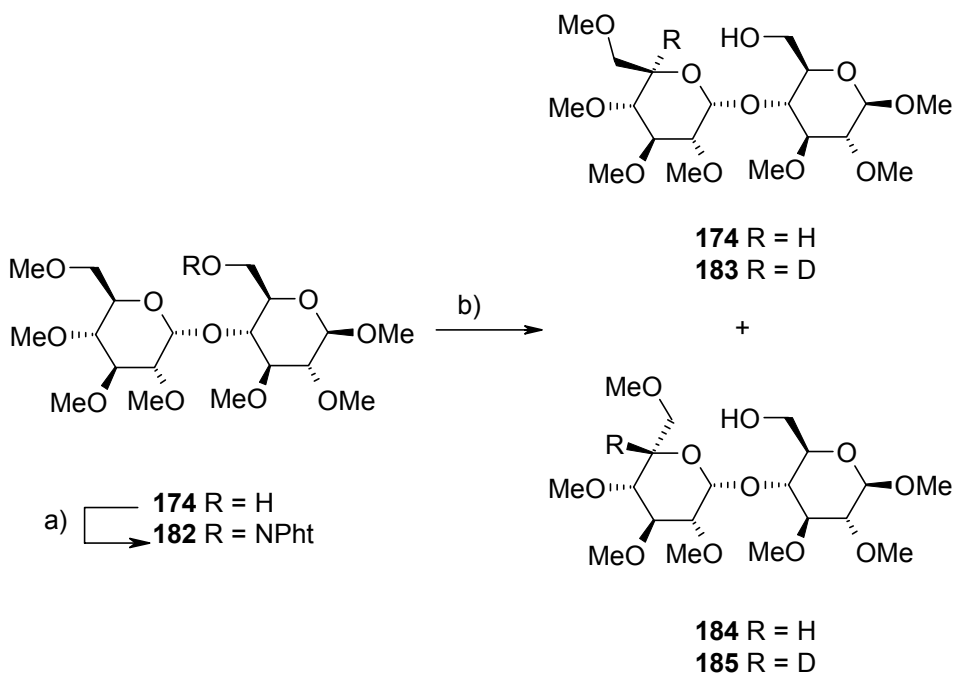
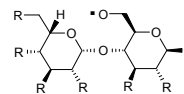


En el caso de la hepta-*O*-metil-maltosa **174**, el radical C₅ formado inicialmente **180** es rápidamente oxidado para dar un ión oxicarbenium **181** (Esquema 100). Este catión es atacado, exclusivamente a través de su cara *si*, por el alcohol primario para generar el 1,3,5-trioxocano **175**.

Reacción de AIH en condiciones reductivas.

La reacción de AIH entre ambas unidades de glucopiranosas también puede llevarse a cabo en condiciones reductivas. Según la experiencia de nuestro grupo, uno de los mejores métodos para generar radicales alcoxilo, en condiciones reductivas, es por reacción de derivados de *N*-hidroxifalimida con el sistema *n*-Bu₃SnH/AIBN.¹⁴⁴

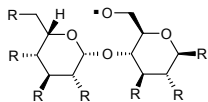
¹⁴⁴ C. G. Francisco, A. Martín, M. S. Rodríguez, E. Suárez, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7525–7528; C. G. Francisco, E. I. León, A. Martín, P. Moreno, M. S. Rodríguez, E. Suárez, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6967–6976.



Esquema 101. AIH en condiciones reductivas: a) DEAD (4 equiv), *N*-hidroxiftalimida (4 equiv), PPh₃ (4 equiv), THF, 0 °C, 30 min, 82%; b) *n*-Bu₃SnH ó *n*-Bu₃SnD (9 equiv), AIBN (0.16 equiv), C₆H₆, reflujo, 1 h, 86-78%.

Preparamos el derivado ftalimida **182** por tratamiento del alcohol **174** con *N*-hidroxiftalimida, bajo las condiciones de Mitsunobu (Esquema 101).¹⁴⁵ Reducción del compuesto **182** con *n*-Bu₃SnH/AIBN genera una mezcla, fácilmente separable, del derivado de maltosa inicial **174** (43%) y un nuevo disacárido **184** (43%) con inversión de configuración en C₅. Cabe destacar que usando este simple protocolo, la segunda unidad de D-glucosa en el derivado de maltosa **174** ha sido transformada en una unidad inusual de monosacárido β-L-idosa. Como puede observarse fácilmente por espectroscopía de RMN, la epimerización de la cadena

¹⁴⁵ S. Kim, T. A. Lee, Y. Song, *Synlett* **1998**, 471–472; D. Crich, X. Huang, M. Newcomb, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 523–529.



lateral sobre C₅, hace que se invierta la conformación de silla del anillo de piranosa, que pasa de una ⁴C₁ en la unidad α-D-glucosil a una ¹C₄ en la unidad β-L-idosil, la cual tiene los sustituyentes de C₂, C₃, y C₄ en posición axial (Figura 9).¹⁴⁶

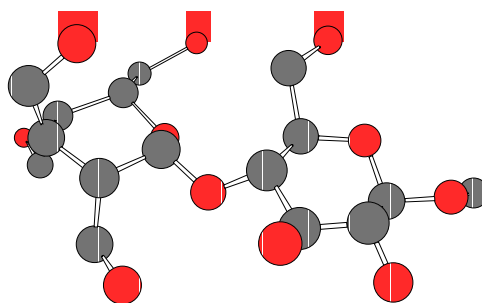
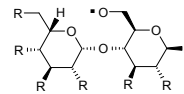


Figura 9. Conformación espacial de **184**.

Para verificar totalmente esta estructura y clarificar el mecanismo de reacción, usamos *n*-Bu₃SnD como reductor. La reacción de **182** en presencia de un exceso de *n*-Bu₃SnD/AIBN da el compuesto **185** con incorporación exclusiva y cuantitativa de deuterio en la posición C₅, (37%). El derivado de maltosa **174** fue también deuterado en la posición C₅, **183** (41%) en una proporción D/H de 57:43, el compuesto no deuterado se forma a partir de la reducción del radical alcoxilo antes de que tenga lugar la reacción de AIH. La posición del deuterio no sólo fue determinada por el acoplamiento con el átomo de carbono C₅, sino también por el pequeño, pero significativo, desplazamiento de las señales de los carbonos adyacentes C₄ y C₆ en el espectro de RMN¹³C.¹⁴⁷ Estos resultados también nos han permitido estimar en aproximadamente un 60% el rendimiento de la reacción de abstracción de hidrógeno.

¹⁴⁶ P. Luger, H. Paulsen, *Carbohydr. Res.* **1976**, *51*, 169–178; Se han tenido evidencias de una conformación de silla distorsionada ³S₅ para α-D-idopiranosil: J. R. Snyder, A. S. Serianni, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2694–2702.

¹⁴⁷ S. Berger en *Encyclopedia of Nuclear Magnetic Resonance*, Vol. 2 (Eds.: D. M. Grant, R. K. Harris), John Wiley, Chichester, **1996**, pp. 1168–1172.



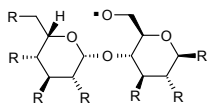
Se ha comprobado que al utilizar una menor concentración de $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$ en la reacción, para evitar la reducción del radical alcoxilo, se obtiene un rendimiento del 75% de la L-Ido- β 1 \rightarrow 4-D-Glc (**184**) y un 11% del derivado de maltosa (**174**); corroborando lo expuesto anteriormente.

Conclusiones:

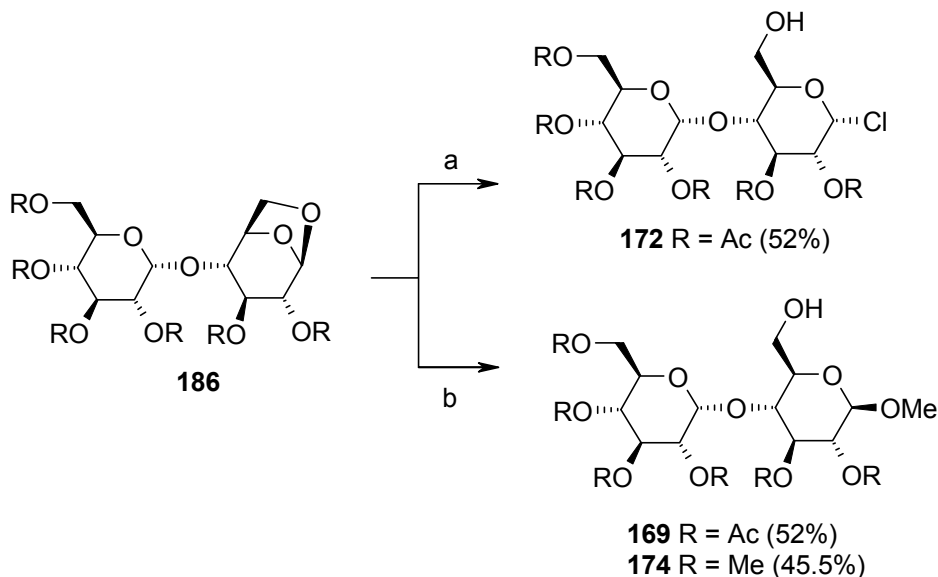
En este capítulo hemos demostrado la posibilidad de modificar una unidad de azúcar desde la otra unidad en un disacárido D-Glc- α 1 \rightarrow 4-D-Glc. El compuesto L-Ido- β 1 \rightarrow 4-D-Glc puede ser de interés en la química de los análogos de la heparina, ya que la unidad L-Iduronic- β 1 \rightarrow 4-D-Glc es un fragmento presente en este polisacárido. La heparina está involucrada en funciones biológicas muy importantes tales como la coagulación de la sangre, crecimiento y diferenciación celular, angiogénesis, etc. Actualmente, la síntesis de compuestos con esqueletos de α -L-idosa y ácido α -L-idurónico es un área de investigación muy activa.¹⁴⁸ Nosotros creemos que estas condiciones de reacción de AIH, muy suaves, pueden ser extendidas a otros disacáridos α 1 \rightarrow 4 y presumiblemente a otros diferentes que presenten las condiciones antes mencionadas. Aunque los rendimientos son moderados, los productos obtenidos son difíciles de preparar por otros métodos, requiriendo en general procesos sintéticos relativamente complejos.

Un aspecto a resaltar es que la reacción puede realizarse en condiciones oxidativas y reductivas, dándonos un control sintético adicional sobre la evolución del radical generado en C₅.

¹⁴⁸ Publicaciones recientes: H. G. Bazin, M. W. Wolff, R. J. Linhardt, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 144–152; A. Lubineau, O. Gavard, J. Alais, D. Bonnaffé, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 307–311; R. Ojeda, J. L. Paz, M. Martín Lomas, J. M. Lasaletta, *Synlett* **1999**, 1316–1318; H. Takahashi, Y. Hitomi, Y. Iwai, S. Ikegami, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2995–3000; S.-C. Hung, S. R. Thopate, F.-C. Chi, S.-W. Chang, J.-C. Lee, C.-C. Wang, Y.-S. Wen, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3153–3154.

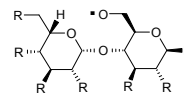


Síntesis de los precursores en la reacción de AIH 169, 172 y 174.



Esquema 102. Apertura selectiva de D-maltosán: a) i) $ZrCl_4$, CH_2Cl_2 , Cl_2CHOCH_3 , t.a., 2 h, ii) CH_2Cl_2 , MeOH, 5 h; b) i) $ZnBr_2$, CH_2Cl_2 , Cl_2CHOCH_3 , t.a., 2 h, ii) Ag_2CO_3 , CH_2Cl_2 , MeOH, 16 h.

Los tres precursores se sintetizaron a partir del D-maltosán convenientemente protegido, siguiendo el protocolo de K. Bock y col. (Esquema 102).¹⁴⁹ El grupo acetal en C_1 se abre en condiciones de ácido de Lewis moderadamente fuertes, sufriendo el ataque nucleófilo del átomo de halógeno perteneciente al ácido de Lewis. En estas condiciones ácidas el Cl_2CHOCH_3 protege el alcohol primario en C_6 como un formil éster. Posteriormente ocurre una S_N2 en C_1 por la cual el átomo de halógeno es reemplazado por un grupo metoxilo con lógica inversión de la configuración. El Ag_2CO_3 se emplea para formar el AgX (X =halógeno) que precipita y hace que se desplace el equilibrio. En estas condiciones el grupo formilo también se hidroliza dejando libre el alcohol en C_6 . Si en el segundo paso



de reacción no usamos el Ag_2CO_3 es posible hidrolizar el grupo formilo y aislar el derivado halogenado. De esta forma se sintetizó el compuesto **172**, que presentó una alta estabilidad en medios ligeramente ácidos, permitiéndonos trabajar con él sin ningún problema.

¹⁴⁹ K. Bock, H. Pedersen *Acta Chem. Scand. Ser. B*, **1988**, 42, 75–85. S. Cottaz, C. Apparau, H. Driguez, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1991**, 2235–2241.

**TÉCNICAS GENERALES
UTILIZADAS**

Espectros de infrarrojo:

Fueron realizados en un espectrofotómetro Perkin-Elmer modelo 681 en células de 0.2 mm disueltas en cloroformo previamente secado sobre gel de sílice Merck con indicador de humedad o utilizando la sustancia neta.

Espectros de resonancia magnética nuclear:

Los espectros de RMN ^1H se realizaron en espectrómetros Bruker modelo WP 200 SY de 200 MHz y modelo AMX 500 de 500 MHz usando deuteriocloroformo como disolvente, salvo que se indique lo contrario, y tetrametilsilano como referencia interna. La asignación de las señales marcadas con un asterisco (*) pueden ser intercambiada.

Los espectros de RMN ^{13}C se determinaron en espectrómetros Bruker modelo WP 200 SY de 50.3 MHz y modelo AMX 500 de 125.7 MHz usando deuteriocloroformo como disolvente y tetrametilsilano como referencia interna. Las asignaciones se confirmaron en todos los casos, por experimentos DEPT. La asignación de las señales marcadas con un asterisco (*) pueden ser intercambiada.

Espectros de masas:

Los espectros de alta y de baja resolución se registraron en un espectrómetro Vg-Micromass modelo ZAb 2F.

Análisis Elementales:

Se realizaron en un analizador Fisons modelo EA 1108 CHN.

Cromatografías en capa fina (ccf):

Se hicieron sobre gel de sílice Merck 60 G de 0.25 mm de espesor ó en placas preparadas de gel de sílice Shleicher and Shull F 1500/LS 254 ó sobre alúmina básica Merck 60 F₂₅₄ (tipo E). Los eluyentes empleados se especifican en cada caso. El revelado de las mismas se realizó pulverizándolas con una mezcla de ácido sulfúrico (4 %), ácido acético (80 %) y agua (16 %), o solución de vainillina (0.5 g) en etanol (20 ml) y ácido sulfúrico (80 ml), y calentándolas en ambos casos hasta que desarrollen color.

Cromatografías en columnas:

Para cromatografías en columnas se utilizó gel de sílice Merck 0.063-0.2 mm. Para las cromatografías en columna de media presión se utilizó, como soporte, gel de sílice Merck con tamaño de partícula inferior a 0.063 mm, indicándose en cada caso el eluyente utilizado.

Cromatografías rotatorias:

El cromatotrón, un aparato para cromatografía preparativa que utiliza un sistema de placas circulares en las que el problema a resolver se separa por un mecanismo de cromatografía centrífuga, ha sido utilizado para la separación de mezclas hasta 250 mg. Se utilizaron placas circulares de 1 mm de grosor de gel de sílice Merck 60 PF 254 y de alúmina neutra 60 GF₂₅₄ (Tipo E), con yeso.

Puntos de fusión:

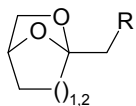
Se determinaron en un aparato Kofler Mettler FP 80 y están sin corregir.

Rotaciones específicas:

Se realizaron en un polarímetro Perkin-Elmer modelo 41 en solución clorofórmica, salvo que se indique lo contrario, en células de 1 dm de longitud y las concentraciones están dadas en g/100 ml. Las muestras fueron secadas a vacío sobre pentóxido de fósforo durante 24 horas.

Purificación de disolventes:

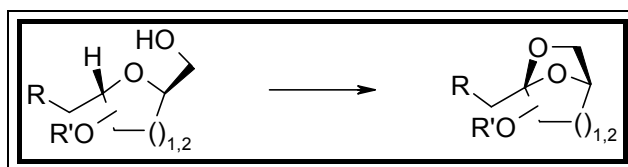
Los disolventes utilizados éter sulfúrico, tetrahidrofurano, éter de petróleo, ciclohexano y benceno fueron calentados a reflujo sobre sodio y destilados antes de usarlos. La piridina se secó sobre NaOH. El diclorometano se secó sobre cloruro cálcico y se destiló. Las cromatografías se han realizados con disolventes Merck purificados.

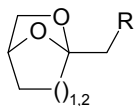


Parte Experimental

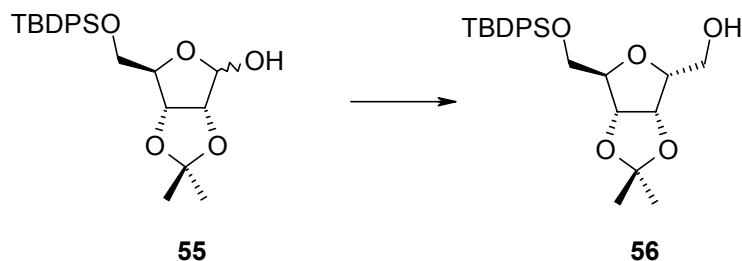
Capítulo 1

Reacción de AIH promovida por radicales alcoxilo. Síntesis de sistemas cíclicos 2,7-dioxabicyclo[2.2.1]heptano y 6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octano quirales.





2,5-Anhidro-6-O-[*tert*-butil(difenil)silil]-3,4-O-isopropiliden-D-altritol (56).



Se añade el yoduro de trimetilsulfoxonio (461 mg, 1.07 mmol) a una suspensión de NaH (103 mg, 2.15 mmol) en DMSO anhidro (5 ml). La mezcla se agita durante media hora a temperatura ambiente y bajo argón. A continuación se añade el 5-*O*-[*tert*-butil(difenil)silil]-2,3-*O*-isopropiliden-*D*-ribofuranosa (461 mg, 1.08 mmol) disuelto en DMSO (3 ml) y se mantiene la agitación durante otras dos horas.

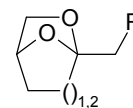
La mezcla de reacción se vierte sobre agua y extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, filtra y concentra a vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (*n*-hexano–acetato de etilo, 80:20) para dar el producto (**56**) (110 mg, 0.25 mmol, 23.2%) como un aceite incoloro.

Producto (56) .

$[\alpha]_D -6.4$ (*c*, 0.34, CHCl₃).

IR (0.2 mm, CHCl₃) $\nu_{\text{máx.}}$ 3500 (OH), 3088 (Ar), 3063 (Ar), 3031 (Ar), 2869, 1766, 1455 cm⁻¹.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ_H 1.06 (9H, s, Me), 1.33 (3H, s, Me), 1.49 (3H, s, Me), 3.69 (1H, dd, *J* = 3.7, 11.1 Hz, 6a-H), 3.77 (1H, dd, *J* = 4.1, 11.1 Hz, 6b-H), 3.87 (2H, m, 1-H), 4.18 (1H, t, *J* = 3.8 Hz, 2-H), 4.24 (1H, dd, *J* = 5.5, 9.8 Hz, 5-H), 4.81 (1H, dd, *J* = 4.3, 6.4 Hz, 3-H), 4.85 (1H, d, *J* = 6.2 Hz, 4-H), 7.38 (6H, m, Ar), 7.65 (4H, m, Ar).



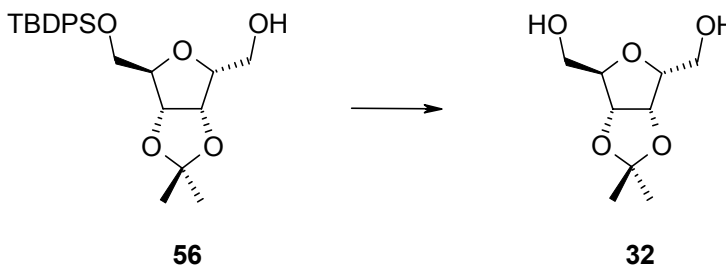
RMN ^{13}C (125.7 MHz, CDCl_3) δ_{C} 19.0 (C), 24.6 (CH_3), 26.1 (CH_3), 26.8 ($3 \times \text{CH}_3$), 61.8 (CH_2), 65.2 (CH_2), 81.9 ($2 \times \text{CH}$), 83.2 (CH), 84.2 (CH), 112.5 (C), 127.5 ($2 \times \text{CH}$), 127.8 ($2 \times \text{CH}$), 129.8 (CH), 129.9 (CH), 132.8 ($2 \times \text{C}$), 135.5 ($2 \times \text{CH}$), 135.5 ($2 \times \text{CH}$).

EM (IE, 70 eV) m/z (%) 427 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3$, 3), 385 ($\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9$, 100).

EMAR m/z (fórmula molecular, masa requerida) 427.192650 ($\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{O}_5\text{Si}$, 427.1940621), 385.152184 ($\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{O}_5\text{Si}$, 385.1471145).

Análisis Calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{O}_5\text{Si}$: C, 67.84; H, 7.74. Encontrado: C, 67.90; H, 7.75.

2,5-Anhidro-3,4-O-isopropiliden-D-altritol (32).

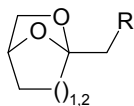


A una disolución del compuesto **56** (100 mg, 0.22 mmol) en THF seco (2 ml), se añade bajo argón y lentamente, una disolución 1M en THF de Bu_4NF (0.27 ml, 0.27 mmol). Se agita a temperatura ambiente hasta que un análisis por ccf indica que la reacción ha terminado (media hora).

Se concentra a alto vacío y el residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (CH_2Cl_2 -metanol, 95:5) para dar el diol **32** (43 mg, 93.8%) como un aceite incoloro.

Producto (32)

$[\alpha]_{\text{D}} -7.4$ (c , 1.80, EtOH).



IR (0.2 mm, CHCl₃) $\nu_{\text{máx}}$. 3418 (OH), 2939, 1382, 1211 cm⁻¹.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ_{H} 1.30 (3H, s, Me), 1.47 (3H, s, Me), 3.58 (1H, dd, $J = 6.7, 11.8$ Hz, 6b-H), 3.62 (1H, dd, $J = 4.2, 11.8$ Hz, 6a-H), 3.8 (1H, d, $J = 5.2$ Hz, 1-H), 4.10 (1H, dd, $J = 5.1, 10.0$ Hz, 2-H), 4.16 (1H, dd, $J = 5.1, 6.6$ Hz, 5-H), 4.63 (1H, d, $J = 6.2$ Hz, 4-H), 4.75 (1H, dd, $J = 4.4, 6.2$ Hz, 3-H).

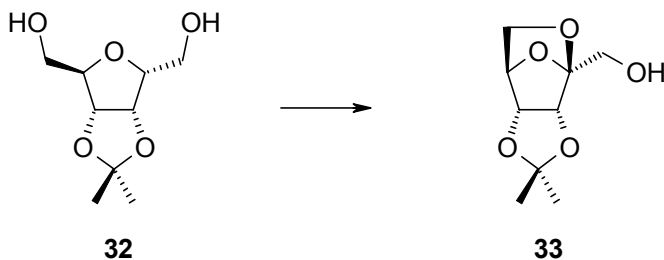
RMN ¹³C (125.7 MHz, CDCl₃) δ_{C} 24.6 (CH₃, Me), 26.1 (CH₃, Me), 61.5 (CH₂, C-1), 61.9 (CH₂, C-6), 80.7 (CH, C-2), 81.3 (CH, C-3), 82.4 (CH, C-4), 84.3 (CH, C-5), 112.9 (C, C-Me₂).

EM (IE, 70 ev) m/z (%) 203 (M⁺ - H, 3), 189 (M⁺ - CH₃, 100), 173 (M⁺ - CH₂OH, 12).

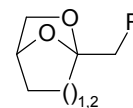
EMAR m/z (fórmula molecular, masa requerida) 203.092815 (C₉H₁₅O₅, 203.0919395), 189.075333 (C₈H₁₃O₅, 189.0762903), 173.081314 (C₈H₁₃O₄, 173.0813762).

Análisis Calculado para C₉H₁₆O₅: C, 52.93; H, 7.90. Encontrado: C, 52.73; H, 8.23.

2,5-Anhidro-3,4-O-isopropiliden- β -D-psicopiranos (33).



A una disolución del diol **32** (40 mg, 0.196 mmol) en acetonitrilo seco (3 ml), se añade (diacetoxiyodo)benceno (DIB) (97 mg, 0.30 mmol) y yodo (36 mg, 0.14 mmol). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 45 minutos, a continuación se vierte sobre una disolución acuosa (10%) de Na₂S₂O₃ y extrae en



CHCl_3 . La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y concentra a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en cromatotrón (*n*-hexano–acetato de etilo, 50:50) obteniéndose el anhidroazúcar **33** (28 mg, 0.14 mmol, 70%) como un aceite incoloro.

Anhidroazúcar (33).

Cristalizó de AcOEt-n-hexano , p.f. 118–119 °C, $[\alpha]_{\text{D}} -57.9$ (*c*, 0.23, CHCl_3).

IR (0.2 mm, CHCl_3) $\nu_{\text{máx}}$. 3601 (OH), 2983, 2900, 1734, 1602, 1384 cm^{-1} .

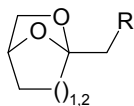
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ_{H} 1.28 (3H, s, Me), 1.45 (3H, s, Me), 3.42 (1H, d, $J = 7.2$ Hz, 6b-H), 3.56 (1H, dd, $J = 3.8, 7.2$ Hz, 6a-H), 4.03 (1H, dd, $J = 6.6, 12.5$ Hz, 1b-H), 4.07 (1H, dd, $J = 5.9, 12.5$ Hz, 1a-H), 4.29* (1H, d, $J = 5.5$ Hz, 3-H), 4.42* (1H, d, $J = 5.5$ Hz, 4-H), 4.69 (1H, d, $J = 3.8$ Hz, 5-H).

RMN ^{13}C (125.7 MHz, CDCl_3) δ_{C} 25.24 (CH_3 , Me), 25.89 (CH_3 , Me), 59.11 (CH_2 , C-6), 64.40 (CH_2 , C-1), 78.31* (CH, C-3), 80.28* (CH, C-4), 81.22 (CH, C-5), 107.12 (C, C-2), 112.56 (C, C-Me₂).

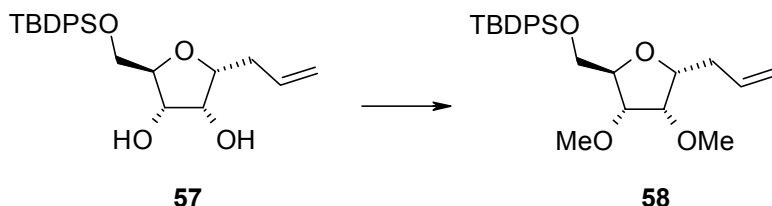
EM (IE, 70 ev) m/z (%) 201 ($\text{M}^+ - \text{H}$, 7), 187 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3$, 16).

EMAR m/z (fórmula molecular, masa requerida) 201.071293 ($\text{C}_9\text{H}_{13}\text{O}_5$, 201.0762903), 187.056301 ($\text{C}_8\text{H}_{11}\text{O}_5$, 187.0606411).

Análisis Calculado para $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_5$: C, 53.46; H, 6.98. Encontrado: C, 53.68; H, 6.62.



4,7-Anhidro-8-O-[terc-butil(difenil)silil]-1,2,3-tridesoxi-5,6-di-O-metil-D-altro-oct-1-enitol (58).



A una suspensión de NaH (408 mg, 8.48 mmol) en DMF seca (10 ml), a 0 °C y bajo nitrógeno, se adiciona lentamente el diol **57** (875 mg, 2.12 mmol) disuelto en DMF seca (5 ml). Una vez que cesa el desprendimiento de H₂, se añade, también a 0 °C, un exceso de yoduro de metilo (0.75 ml).

La reacción se agita a temperatura ambiente durante dos horas y se añade metanol para eliminar el exceso de NaH. Se vierte sobre agua y extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y concentra a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (*n*-hexano-acetato de etilo, 95:5→90:10) obteniéndose el producto metilado **58** como un aceite incoloro (681 mg, 1.55 mmol, 73%).

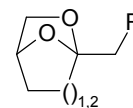
Compuesto (58) .

$[\alpha]_D +23.8$ (*c*, 0.40, CHCl₃).

IR (neto) $\nu_{\text{máx}}$. 3072 (Ar), 3049 (Ar), 2930, 2858, 2830, 1462, 1428, 1113, 1082 cm⁻¹.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ_H 1.07 (9H, s, C-Me₃), 2.44 (2H, m, 6-H), 3.37 (1H, m, 5-H), 3.42 (3H, s, OMe), 3.52 (3H, s, OMe), 3.73 (1H, dd, *J* = 11.1, 2.7 Hz, 8b-H), 3.82 (1H, m, 6-H), 3.82 (1H, m, 8a-H), 4.03 (1H, dd, *J* = 3.7, 1.5 Hz, 7-H), 4.07 (1H, m, 1-H), 4.97–5.17 (2H, m, 1-H), 5.87 (1H, dddd, *J* = 17.1, 10.2, 6.9, 6.9 Hz, 2-H), 7.36–7.42 (6H, m, Ar), 7.67–7.71 (4H, m, Ar).

RMN ¹³C (125.7 MHz, CDCl₃) δ_C 19.2 (C, C-Me), 26.8 (3 × CH₃, C-Me₃), 34.1 (CH₂, C-3), 58.4 (CH₃, OMe), 59.6 (CH₃, OMe), 64.1 (CH₂, C-8), 79.8



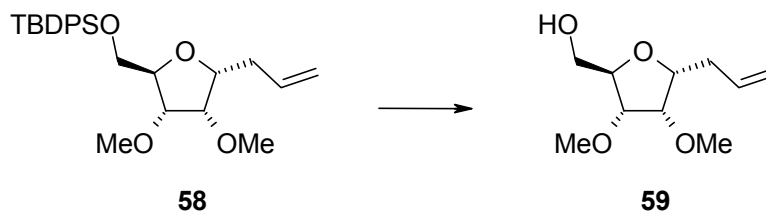
(CH), 79.9 (CH), 80.4 (CH), 81.7 (CH), 116.5 (CH₂, C-3'), 127.5 (4 × CH, Ar), 129.6 (CH, C-2'), 133.4 (2 × C, Ar), 135.5 (4 × CH, Ar), 135.8 (2 × CH, Ar).

EM (IE, 70 ev) m/z (%) 383 (M⁺ - C₄H₉, 33), 351 (M⁺ - C₅H₁₃O, 11).

EMAR m/z (fórmula molecular, masa requerida) 383.166611 (C₂₂H₂₇O₄Si, 383.1678496).

Análisis Calculado para C₂₆H₃₆O₄Si: C, 70.87; H, 8.23;. Encontrado: C, 70.81; H, 7.98.

4,7-Anhidro-1,2,3-tridesoxi-5,6-di-O-metil-D-*altro*-oct-1-enitol (**59**).



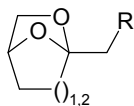
A una disolución del compuesto **58** (661 mg, 1.5 mmol) en THF seco (10 ml), se añade bajo argón y lentamente, una disolución 1M en THF de Bu₄NF (1.95 ml). Se agita a temperatura ambiente hasta que un análisis por ccf indica que la reacción ha acabado (2 horas).

Se vertió sobre NaHCO₃ acuoso y extrae con CHCl₃. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y concentra a vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (*n*-hexano–acetato de etilo, 60:40) para dar el compuesto **59** (236 mg, 1.17 mmol, 78%) como un aceite incoloro.

Compuesto (**59**).

[α]_D +55.7 (*c*, 0.49, CHCl₃).

IR (neto) ν_{máx.} 3445 (OH), 3077 (C=C), 2929, 2834, 1643, 1099 cm⁻¹.



RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ_{H} 2.4 (1H, dd, $J = 7.3, 7.3$ Hz, 3-H), 3.42 (3H, s, Me), 3.50 (3H, s, Me), 3.55 (1H, m, 8a-H), 3.73 (1H, dd, $J = 4.1, 4.1$ Hz, 5-H), 3.79 (1H, m, 8b-H), 3.81 (1H, dd, $J = 7.4, 4.3$ Hz, 6-H), 3.94 (1H, ddd, $J = 3.4, 7.2, 3.4$ Hz, 7-H), 3.99 (1H, ddd, $J = 7.1, 7.1, 3.8$ Hz, 4-H), 5.04 (1H, dd, $J = 10.4, 19.5$ Hz, 1b-H), 5.1 (1H, ddd, $J = 17.2, 3.4, 1.5$ Hz, 1a-H), 5.77 (1H, dddd, $J = 10.2, 6.9, 17.2, 6.9$ Hz, 2-H).

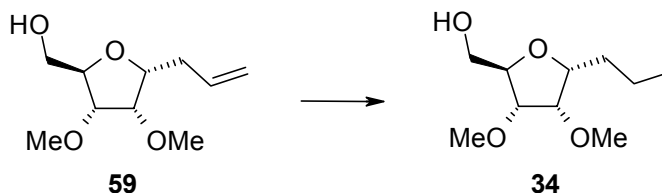
RMN ^{13}C (125.7 MHz, CDCl_3) δ_{C} 33.9 (CH_2), 58.5 (CH_3), 59.9 (CH_3), 62.47 (CH_2), 79.7 (CH), 79.9 (CH), 80.3 (CH), 81.6 (CH), 117.0 (CH_2), 134.6 (CH).

EM (IE, 70 ev) m/z (%) 201 ($\text{M}^+ - \text{H}$, 20), 161 ($\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_5$, 100).

EMAR m/z (fórmula molecular, masa requerida) 161.082096 ($\text{C}_7\text{H}_{13}\text{O}_4$, 161.0813762).

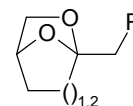
Análisis Calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_4$: C, 59.38; H, 8.97. Encontrado: C, 59.18; H, 9.16.

4,7-Anhidro-1,2,3-tridesoxi-5,6-di-O-metil-D-altro-octitol (34).



A una disolución de la olefina **59** (144 mg, 0.71 mmol) en acetato de etilo seco (4 ml) se añade Pd/C 5% (44 mg, 30%). se hacen tres ciclos de vacío-hidrógeno y se deja agitando bajo atmósfera de hidrógeno durante 8.5 horas.

La suspensión se filtra sobre celita y concentra en alto vacío. El residuo se purificó por cromatografía en cromatotrón (*n*-hexano-acetato de etilo, 60:40→50:50) para obtener el compuesto **34** como un aceite incoloro (115 mg, 0.56 mmol, 78.9%).

**Compuesto (34) .**

$[\alpha]_D +9.8$ (c , 0.52, CHCl_3).

IR (neto) $\nu_{\text{máx}}$. 3440 (OH), 2933, 1456, 1099 cm^{-1} .

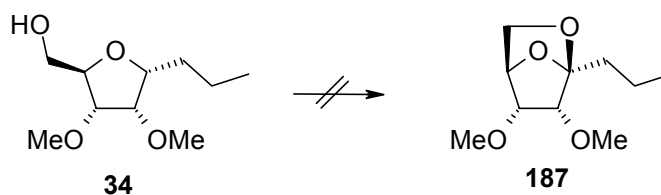
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ_{H} 0.91 (3H, dd, $J = 7.3, 7.3$ Hz, 1-H), 1.28 (1H, m, 2a-H), 1.41 (1H, m, 2b-H), 1.59 (2H, m, 3a-H + 3b-H), 3.42 (3H, s, OMe), 3.50 (3H, s, OMe), 3.56 (1H, m, 8a-H), 3.71 (1H, t, $J = 4.2, 4.2$ Hz, 5-H), 3.78 (1H, m, 8b-H), 3.79 (1H, dd, $J = 7.5, 4.4$ Hz, 6-H), 3.92 (2H, m, 4-H + 7-H).

RMN ^{13}C (125.7 MHz, CDCl_3) δ_{C} 14.1 (CH_3 , C-1), 19.2 (CH_2 , C-2), 31.4 (CH_2 , C-3), 58.4 (CH_3 , OMe), 59.8 (CH_3 , OMe), 62.5 (CH_2 , C-8), 79.6* (CH , C-4), 80.0* (CH , C-5), 80.6* (CH , C-6), 81.7* (CH , C-7).

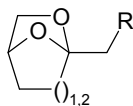
EM (IE, 70 ev) m/z (%) 203 ($\text{M}^+ - \text{H}$, 6), 187 ($\text{M}^+ - \text{OH}$, 7).

EMAR m/z (fórmula molecular, masa requerida) 203.128315 ($\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{O}_4$, 203.1283238), 187.128006 ($\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{O}_3$, 187.1334097).

Análisis Calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{O}_4$: C, 58.80; H, 9.87. Encontrado: C, 58.99; H, 9.63.

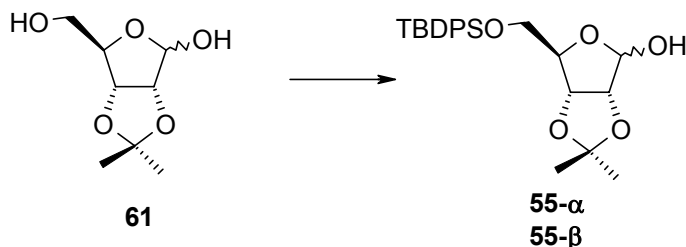
Intento de AIH de 4,7-Anhidro-1,2,3-tridesoxi-5,6-di-O-metil-D-*altro*-octitol (187).

A una disolución del producto **34** (44 mg, 0.21 mmol) en CH_2Cl_2 (3 ml), se añade DIB (141.7 mg, 0.43 mmol) y yodo (55.8 mg, 0.21 mmol). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 35 minutos mientras se irradia con dos lámparas de tungsteno de 100W.



La reacción se vierte sobre una disolución acuosa (10%) de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ y extrae en CHCl_3 . La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y concentra a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en cromatotrón (benceno–acetato de etilo, 85:15) obteniéndose una mezcla de productos difícil de separar, en la que no se encuentra el producto deseado **187**.

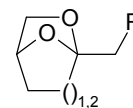
5-O-[*tert*-Butil(difenil)silil]-2,3-O-isopropiliden-D-ribofuranosa (55).



A una disolución de 2,3-*O*-isopropiliden-D-ribofuranosa **61** (3.39 g, 17.82 mmol) e imidazol (2.18 g, 32.08 mmol) en DMF anhidra (40 ml) se adiciona, bajo argón, cloruro de *tert*-butildimetilsilano (5.39 ml, 19.61 mmol). La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. A continuación se vertió sobre agua–hielo y extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y secó sobre Na_2SO_4 anhidro. Filtrada y concentrada a vacío, se obtuvo un residuo que fue purificado por cromatografía a baja presión en columna de gel de sílice (*n*-hexano–acetato de etilo, 90:10) obteniéndose los compuestos (**55- α**) y (**55- β**)¹⁵⁰ (5.65 g, 13.19 mmol, 74%) como un aceite que cristaliza con el tiempo.

Compuesto (55- α)

IR (neto) $\nu_{\text{máx}}$. 3418 (OH), 3072 (Ar), 3050 (Ar), 2934, 2859, 1472, 1428, 1372, 1211, 1070 cm^{-1} .



RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ_{H} 1.08 (9H, s, CH_3), 1.31 (3H, s, CH_3), 1.46 (3H, s, CH_3), 3.65 (1H, dd, $J = 11.3, 2.7$ Hz, 5a-H), 3.81 (1H, dd, $J = 8.6, 3.0$ Hz, 5b-H), 4.27 (1H, dd, $J = 2.6, 2.6$ Hz, 4-H), 4.47 (1H, d, $J = 10.4$ Hz, OH), 4.59 (1H, d, $J = 5.9$ Hz, 2-H), 4.70 (1H, d, $J = 5.9$ Hz, 3-H), 5.33 (1H, d, $J = 10.4$ Hz, 1-H), 7.37–7.46 (6H, m, Ar), 7.62–7.67 (4H, m, Ar).

RMN ^{13}C (125.7 MHz, CDCl_3) δ_{C} 19.1 (C), 24.9 (CH_3), 26.4 (CH_3), 26.8 (CH_3), 65.9 (CH_2), 81.6 (CH), 87.0 (CH), 87.2 (CH), 103.3 (CH), 112.0 (C), 127.8 (CH), 127.9 (CH), 130.1 (CH), 130.3 (CH), 135.5 (CH), 135.6 (CH).

EM (IE, 70 eV) m/z (%) 413 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3$, 2), 371 ($\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9$, 2).

EMAR m/z (fórmula molecular, masa requerida) 413.178665 ($\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{O}_5\text{Si}$, 413.1784129), 371.131233 ($\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{O}_5\text{Si}$, 371.1314653).

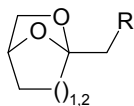
Análisis Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{O}_5\text{Si}$: C, 67.25; H, 7.52. Encontrado: C, 67.59; H, 7.85.

Compuesto (55- β).

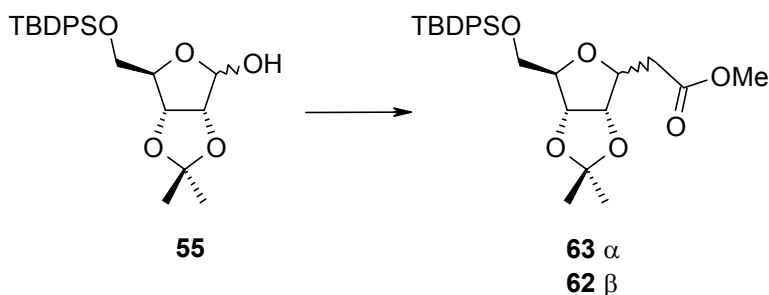
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ_{H} 1.05 (9H, s, CH_3), 1.39 (3H, s, CH_3), 1.55 (3H, s, CH_3), 3.62 (1H, dd, $J = 11.1, 2.3$ Hz, 5a-H), 3.79 (1H, dd, $J = 8.0, 2.7$ Hz, 5b-H), 3.93 (1H, d, $J = 11.3$ Hz, OH), 4.14 (1H, s, a, 4-H), 4.65 (1H, dd, $J = 6.2, 4.1$ Hz, 2-H), 4.77 (1H, d, $J = 6.3$ Hz, 3-H), 5.60 (1H, dd, $J = 11.3, 4.0$ Hz, 1-H), 7.37–7.46 (6H, m, Ar), 7.62–7.67 (4H, m, Ar).

RMN ^{13}C (125.7 MHz, CDCl_3) δ_{C} 18.9 (C), 24.6 (CH_3), 26.1 (CH_3), 26.7 ($3 \times \text{CH}_3$), 65.4 (CH_2), 79.4 (CH), 81.2 (CH), 81.9 (CH), 97.9 (CH), 112.9 (C), 129.8 (CH), 129.9 (CH), 131.5 (CH), 131.6 (CH), 132.3 (CH), 132.6 (CH).

¹⁵⁰ U. Chiacchio, A. Corsaro, G. Gumina, A. Rescifina, D. Iannazzo, A. Piperno, G. Romeo, R. Romeo *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 9321-9327.



3,6-Anhidro-7-O-[*tert*-Butil(difenil)silil]-2-desoxi-4,5-O-isopropiliden-D-*altro*-heptonato de metilo (63) y 3,6-Anhidro-7-O-[*tert*-butil(difenil)silil]-2-desoxi-4,5-O-isopropiliden-D-*alo*-heptonato de metilo (62).



A una disolución de 5-*O*-[*tert*-butil(difenil)silil]-2,3-*O*-isopropiliden-D-ribofuranosa **55** (975 mg, 2.31 mmol) en acetonitrilo seco (20 ml) se adiciona (metoxicarbonilmetilen)-trifenilfosforano y se agita bajo atmósfera de nitrógeno, mientras se calienta a reflujo durante la noche.

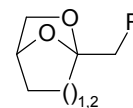
La mezcla se deja llegar a temperatura ambiente, se vierte sobre una disolución acuosa (10%) de HCl a 0 °C y extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca con Na₂SO₄ anhidro, se filtra y concentra a vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (*n*-hexano–acetato de etilo, 90:10) para dar los compuestos **(62)** y **(63)** (912 mg, 1.88 mmol, 82.6%, β:α, 1:5.5) como aceites incoloros.

Compuesto (63)

[α]_D +2.5 (*c*, 0.75, CHCl₃).

IR (0.2 mm, CHCl₃) $\nu_{\text{máx}}$. 3062 (Ar), 3036 (Ar), 2933, 2859, 1745 (CO), 1428, 1113 cm⁻¹.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ_H 1.06 (9H, s, C-Me₃), 1.34 (3H, s, Me), 1.54 (3H, s, Me), 2.63 (1H, dd, *J* = 16.0, 7.7 Hz, 2a-H), 2.68 (1H, dd, *J* = 15.8, 5.4 Hz, 2b-H), 3.68 (3H, s, Me), 3.74 (1H, dd, *J* = 11.1, 3.9 Hz, 7a-H), 3.77 (1H, dd, *J*



= 11.1, 3.9 Hz, 7b-H), 4.09 (1H, dd, $J = 7.7, 4.1$ Hz, 6-H), 4.32 (1H, dd, $J = 12.4, 5.2$ Hz, 3-H), 4.46 (1H, dd, $J = 5.7, 5.7$ Hz, 4-H), 4.75 (1H, dd, $J = 6.5, 3.4$ Hz, 5-H), 7.37 (4H, dd, $J = 7.2, 7.2$ Hz, Ar), 7.41 (2H, dd, $J = 7.2, 7.2$ Hz, Ar), 7.68 (4H, dd, $J = 6.2, 6.2$ Hz, Ar).

RMN ^{13}C (125.7 MHz, CDCl_3) δ_{C} 19.2 (C, C-Me₃), 25.5 (CH₃, Me), 26.8 (3 \times CH₃, C-Me₃), 27.4 (CH₃, Me), 38.5 (CH₂, C-2), 51.7 (CH₃, OMe), 64.1 (CH₂, C-7), 80.9 (CH, C-3), 81.8 (CH, C-5), 84.4 (CH, C-4), 84.5 (CH, C-6), 114.0 (C, C-Me₂), 127.6 (2 \times CH, Ar), 127.7 (2 \times CH, Ar), 129.6 (CH, Ar), 129.7 (CH, Ar), 133.0 (C, Ar), 133.1 (C, Ar), 135.6 (4 \times CH, Ar), 170.9 (C, CO).

EM (IE, 70 ev) m/z (%) 469 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3$, 3), 453 (6), 427 (100).

EMAR m/z (fórmula molecular, masa requerida) 469.207779 (C₂₆H₃₃O₆Si, 469.2046254), 453.210533 (C₂₆H₃₃O₅Si, 453.2097113), 427.163083 (C₂₃H₂₇O₆Si, 427.1576778).

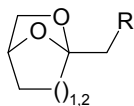
Análisis Calculado para C₂₇H₃₆O₆Si: C, 66.91; H, 7.49;. Encontrado: C, 66.56; H, 7.83.

Compuesto (62) .

IR (0.2 mm, CHCl_3) $\nu_{\text{máx.}}$ 3062 (Ar), 3036 (Ar), 2933, 2859, 1739 (éster), 1428, 1113 cm^{-1} .

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ_{H} 1.05 (9H, s, C-Me₃), 1.33 (3H, s, Me), 1.47 (3H, s, Me), 2.69 (1H, dd, $J = 16.3, 6.9$ Hz, 2a-H), 2.75 (1H, dd, $J = 16.5, 6.7$ Hz, 2b-H), 3.66 (1H, dd, $J = 11.1, 4.0$ Hz, 7a-H), 3.69 (3H, s, OMe), 3.75 (1H, dd, $J = 11.1, 4.0$ Hz, 7b-H), 4.1 (1H, dd, $J = 3.9, 3.9$ Hz, 6-H), 4.58 (1H, ddd, $J = 6.8, 6.8, 4.0$ Hz, 3-H), 4.79 (1H, dd, $J = 6.2, 4.1$ Hz, 4-H), 4.85 (1H, d, $J = 6.2$ Hz, 5-H), 7.39 (6H, m, Ar), 7.65 (4H, dd, $J = 6.7, 6.7$ Hz, Ar).

RMN ^{13}C (125.7 MHz, CDCl_3) δ_{C} 19.0 (C, C-Me₃), 24.9 (CH₃, Me), 26.2 (CH₃, Me), 26.7 (3 \times CH₃, C-Me₃), 34.7 (CH₂, C-2), 51.6 (CH₃, OMe), 65.2 (CH₂, C-7), 78.3 (CH, C-3), 81.7 (CH, C-4), 83.1 (CH, C-5), 84.1 (CH, C-6), 112.3



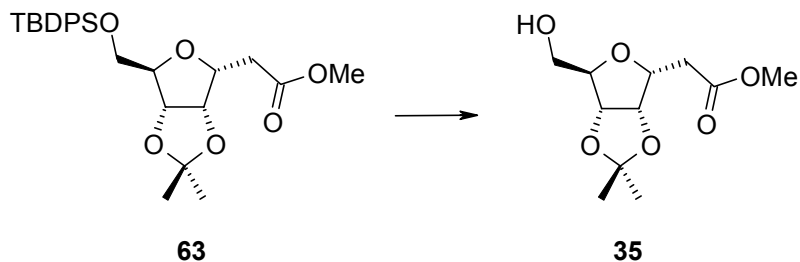
(C, C-Me₂), 127.7 (4 × CH, Ar), 129.7 (CH, Ar), 129.8 (CH, Ar), 132.7 (C, Ar), 132.8 (C, Ar), 135.5 (4 × CH, Ar), 171.5 (C, CO).

EM (IE, 70 ev) m/z (%) 469 (M⁺ - CH₃, 3), 453 (M⁺ - CH₃O, 6), 427 (M⁺ - C₃H₆, 100).

EMAR m/z (fórmula molecular, masa requerida) 469.207779 (C₂₆H₃₃O₆Si, 469.2046254), 453.210533 (C₂₆H₃₃O₅Si, 453.2097113), 427.163086 (C₂₃H₂₇O₆Si, 427.1576778).

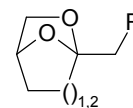
Análisis Calculado para C₂₇H₃₆O₆Si: C, 66.91; H, 7.49. Encontrado: C, 66.70; H, 7.86.

3,6-Anhidro-2-desoxi-4,5-O-isopropiliden-D-*altro*-heptonato de metilo (35).



A una disolución del compuesto **63** (229 mg, 0.47 mmol) en THF seco (5 ml), se añade bajo argón y lentamente, una disolución 1M en THF de Bu₄NF (0.57 ml, 0.57 mmol). Se agita a temperatura ambiente hasta que un análisis por ccf indica que la reacción ha acabado (2 horas).

Se vertió sobre NaHCO₃ acuoso y extrae con CHCl₃. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y concentra a vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (*n*-hexano-acetato de etilo, 60:40) para dar el compuesto **35** (104.4 mg, 0.42 mmol, 89%) como un aceite incoloro.



Compuesto (35)

$[\alpha]_D +7.7$ (c , 0.38, CHCl_3).

IR (neto) $\nu_{\text{máx}}$. 3478 (OH), 2989, 2952, 1732 (CO), 1383, 1210 cm^{-1} .

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ_{H} 1.27 (3H, s, Me), 1.42 (3H, s, Me), 2.67 (1H, dd, $J = 16.8, 6.9$ Hz, 2a-H), 2.71 (1H, dd, $J = 16.8, 6.5$ Hz, 2b-H), 3.56 (2H, d, $J = 5.7$ Hz, 7-H), 3.65 (3H, s, OMe), 4.06 (1H, dd, $J = 5.4, 5.4$ Hz, 6-H), 4.34 (1H, ddd, $J = 6.3, 6.3, 4.5$ Hz, 3-H), 4.63 (1H, d, $J = 6.2$ Hz, 5-H), 4.71 (1H, dd, $J = 4.4, 5.9$ Hz, 4-H).

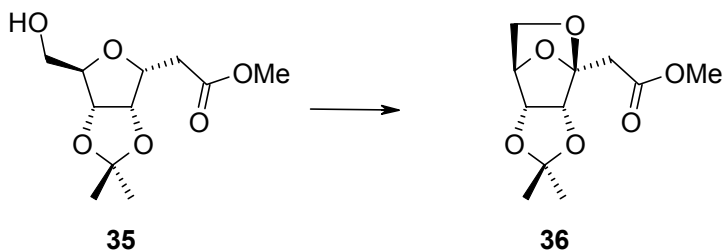
RMN ^{13}C (125.7 MHz, CDCl_3) δ_{C} 24.8 (CH_3 , Me), 26.1 (CH_3 , Me), 34.3 (CH_2 , C-2), 51.7 (CH_3 , OMe), 61.9 (CH_2 , C-7), 76.9 (CH , C-3), 81.3 (CH , C-4), 82.4 (CH , C-5), 84.2 (CH , C-6), 112.6 (C, C-Me₂), 171.8 (C, CO).

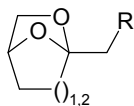
EM (IE, 70 eV) m/z (%) 231 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3$, 100), 215 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{O}$, 32), 157 (19), 141 (82).

EMAR m/z (fórmula molecular, masa requerida) 231.086655 ($\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{O}_6$, 231.0868536), 215.082531 ($\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{O}_5$, 215.0919395).

Análisis Calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_6$: C, 53.65; H, 7.37. Encontrado: C, 53.61; H, 7.57.

3,7-Anhidro-2-desoxi-4,5-O-isopropiliden-D-ribo-hept-3-ulofuranosonato de Metilo (36).





A una disolución del compuesto **35** (84 mg, 0.34 mmol) en ciclohexano-CH₂Cl₂ (1:1, 4 ml), se añade DIB (120 mg, 0.37 mmol) y yodo (43 mg, 0.17 mmol). La reacción se agita a temperatura ambiente durante tres horas y 45 minutos. Mediante ccf comprobamos que aún queda producto de partida y añadimos más DIB (22 mg, 0.07 mmol). Se continúa la agitación durante cuatro horas más.

Se vierte sobre una disolución acuosa (10%) de Na₂S₂O₃ y extrae en CHCl₃. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y concentra a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en cromatotrón (*n*-hexano-acetato de etilo, 85:15) obteniéndose el anhidroazúcar **36** (62 mg, 0.25 mmol, 75%) como un aceite incoloro.

Compuesto (36) .

$[\alpha]_D -61.9$ (*c*, 0.72, CHCl₃).

IR (neto) $\nu_{\text{máx.}}$ 2985, 2901, 1747 (CO), 1372, 1208 cm⁻¹.

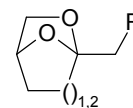
RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ_H 1.27 (3H, s, Me), 1.41 (3H, s, Me), 2.93 (1H, d, *J* = 15.5 Hz, 2a-H), 3.1 (1H, d, *J* = 15.5 Hz, 2b-H), 3.39 (1H, d, *J* = 7.3 Hz, 7a-H), 3.53 (1H, dd, *J* = 7.2, 3.8 Hz, 7b-H), 3.70 (3H, s, OMe), 4.38* (1H, d, *J* = 5.5 Hz, 4-H), 4.44* (1H, d, *J* = 5.5 Hz, 5-H), 4.6 (1H, d, *J* = 3.9 Hz, 6-H).

RMN ¹³C (125.7 MHz, CDCl₃) δ_C 25.4 (CH₃, Me), 25.9 (CH₃, Me), 33.8 (CH₂, C-2), 51.9 (CH₃, OMe), 64.6 (CH₂, C-7), 77.8 (CH, C-6), 80.1* (CH, C-4), 81.5* (CH, C-5), 105.9 (C, C-3), 112.3 (C, C-Me₂), 168.8 (C, C-1).

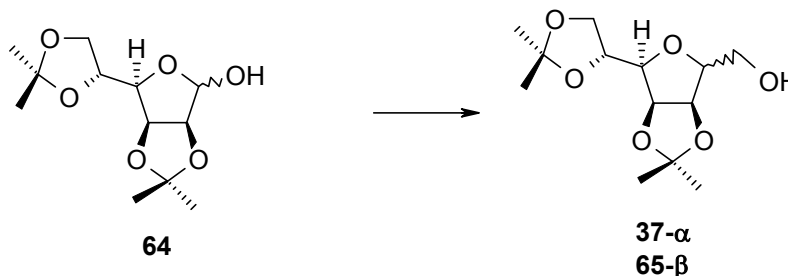
EM (IE, 70 ev) m/z (%) 243 (M⁺ - H, 8), 229 (M⁺ - CH₃, 22), 213 (M⁺ - CH₃O, 31).

EMAR m/z (fórmula molecular, masa requerida) 244.090878 (C₁₁H₁₆O₆, 244.0946782), 243.087585 (C₁₁H₁₅O₆, 243.0868536), 229.070881 (C₁₀H₁₃O₆, 229.0712044), 213.076107 (C₁₀H₁₃O₅, 213.0762903).

Análisis Calculado para C₁₁H₁₆O₆: C, 54.09; H, 6.60. Encontrado: C, 54.16; H, 6.81.



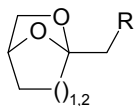
3,6-Anhidro-1,2:4,5-di-*O*-isopropiliden-D-glicero-D-mano-heptitol (37) y 2,5-Anhidro-3,4:6,7-di-*O*-isopropiliden-D-glicero-D-galacto-heptitol (65)¹⁵¹.



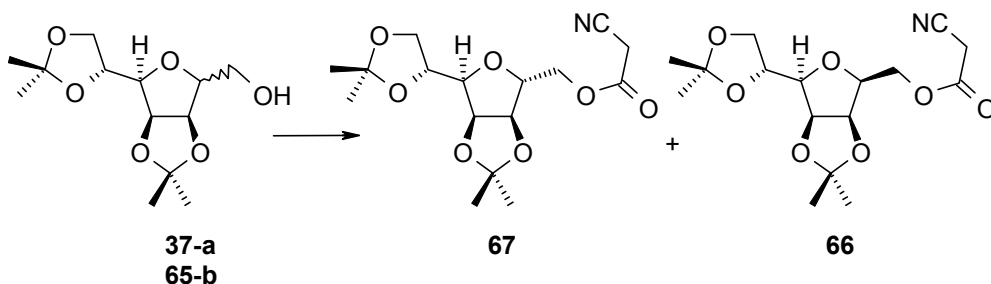
Se añade el yoduro de trimetilsulfoxonio (14.37 g, 65.31 mmol) a una suspensión de NaH (3.14 g, 65.3 mmol) en DMSO anhidro (20 ml). La mezcla se agita durante media hora a temperatura ambiente y bajo argón. A continuación se añade 2,3:5,6-di-*O*-isopropiliden-D-manofuranosa **64** (10 g, 38.42 mmol) disuelto en DMSO (8 ml) y se mantiene la agitación durante otras dos horas.

La mezcla de reacción se vierte sobre agua y extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y concentra a vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (*n*-hexano–acetato de etilo, 60:40) para dar los productos **37** y **65** (8.76 g, 31.93 mmol, 83%, α : β , 2.6) como una mezcla difícilmente resoluble que se usa directamente en la siguiente reacción.

¹⁵¹ C. Fréchet, L. Dheilly, D. Beaupère, R. Uzan, G. Demailly, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5067–5070.



3,6-Anhidro-7-cianoacetil-1,2:4,5-di-O-isopropiliden-D-glicero-D-mano-heptitol (67) y 2,5-Anhidro-1-cianoacetil-3,4:6,7-di-O-isopropiliden-D-glicero-D-galacto-heptitol (66).



A una disolución de DCC (2.48 g, 12.02 mmol), DMAP (2.45 g, 20.04 mmol) y ácido cianoacético (1.02 g, 12.03 mmol) en CH_2Cl_2 seco (50 ml), bajo atmósfera de nitrógeno, se adiciona la mezcla de productos (**37** y **65**) (2.2 g, 8.02 mmol) y se agita durante 75 minutos a temperatura ambiente.

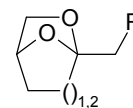
Una vez terminada, se filtra, se concentra el disolvente a vacío y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (*n*-hexano–acetato de etilo, 60:40). Se obtiene el compuesto **67** (1.83 g, 5.36 mmol, 67%) como un producto cristalino y el compuesto **66** (750 mg, 2.2 mmol, 27.5%) como un aceite incoloro.

Compuesto (67) .

Cristalizó de *n*-hexano–AcOEt, p.f. 89–90 °C, $[\alpha]_D -16.9$ (*c*, 0.14, CHCl_3).

IR (2 mm, CHCl_3) $\nu_{\text{máx}}$. 3028 (CO), 2991, 2938 (CN), 1759 (CO), 1601, 1383, 1259, 1210 cm^{-1} .

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ_{H} 1.33 (3H, s, Me), 1.35 (3H, s, Me), 1.43 (3H, s, Me), 1.48 (3H, s, Me), 3.48 (2H, s, 2'-H), 3.95 (1H, dd, $J = 7.2, 3.8$ Hz, 3-H), 4.0 (1H, dd, $J = 8.7, 4.5$ Hz, 1a-H), 4.05 (1H, dd, $J = 8.6, 6.2$ Hz, 1b-H), 4.13 (1H, dd, $J = 10.3, 2.9$ Hz, 7a-H), 4.29 (2H, m, 6-H, 7b-H), 4.35 (1H, ddd, $J = 6.7,$



6.7, 4.9 Hz, 2-H), 4.66 (1H, dd, $J = 6.0, 8.6$ Hz, 5-H), 4.84 (1H, dd, $J = 6.0, 3.8$ Hz, 4-H).

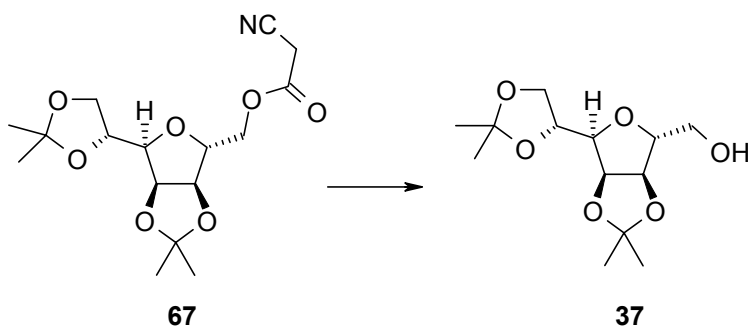
RMN ^{13}C (125.7 MHz, CDCl_3) δ_{C} 24.5 ($\text{CH}_2 + \text{CH}_3$, C-2' + Me), 25.0 (CH_3 , Me), 26.1 (CH_3 , Me), 26.8 (CH_3 , Me), 65.7 (CH_2 , C-7), 66.5 (CH_2 , C-1), 73.4 (CH , C-2), 80.9 (CH , C-4), 81.7 (CH , C-6), 81.9 (CH , C-3), 82.4 (CH , C-5), 109.1 (C, C-Me₂), 112.5 (C, CN), 113.1 (C, C-Me₂), 162.5 (C, CO).

EM (IE, 70 ev) m/z (%) 326 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3$, 73), 266 ($\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_{10}\text{O}_2$, 11), 123 (20).

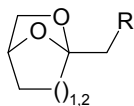
EMAR m/z (fórmula molecular, masa requerida) 341.148163 ($\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}_7$, 341.1474377), 340.141418 ($\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{NO}_7$, 340.1396131), 326.13343 ($\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{NO}_7$, 326.1239639), 266.107552 ($\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{NO}_5$, 266.1028373).

Análisis Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{O}_7\text{N}$: C, 56.29; H, 6.79; N, 4.10. Encontrado: C, 56.11; H, 7.01; N, 4.22.

3,6-Anhidro-1,2:4,5-di-*O*-isopropiliden-D-glicero-D-mano-heptitol (37).



Se disuelve el compuesto **67** (428 mg, 1.25 mmol) en 20 ml de una disolución de potasa en metanol seco al 3% y se agita durante una hora a temperatura ambiente. Se neutraliza la mezcla haciéndola pasar por una columna de resina ácida Dowex (50x8). Se elimina el disolvente a alto vacío para obtener un aceite incoloro que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (*n*-hexano-



acetato de etilo, 8:2) obteniéndose el compuesto **37** (338 mg, 1.23 mmol, 98%) como un producto cristalino.

Compuesto (37) .

Cristalizó de *n*-hexano–AcOEt, p.f. 82.5–83.5 °C, $[\alpha]_D -59.4$ (*c*, 0.16, CHCl₃).

IR (2 mm, CHCl₃) $\nu_{\text{máx.}}$ 3480 (OH), 3014, 2991, 2938, 1881, 1456, 1383, 1232 cm⁻¹.

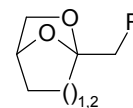
RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ_H 1.3 (3H, s, Me), 1.33 (3H, s, Me), 1.4 (3H, s, Me), 1.46 (3H, s, Me), 3.58 (2H, m, 7a-H + 7b-H), 3.95 (1H, dd, *J* = 7.0, 3.8 Hz, 3-H), 4.02 (1H, dd, *J* = 8.6, 4.9 Hz, 1a-H), 4.05 (1H, dd, *J* = 8.4, 5.7 Hz, 1b-H), 4.1 (1H, dd, *J* = 5.6, 5.6 Hz, 6-H), 4.34 (1H, ddd, *J* = 6.4, 6.1, 5.6 Hz, 2-H), 4.64 (1H, dd, *J* = 10.6, 6.1 Hz, 5-H), 4.75 (1H, dd, *J* = 6.1, 4.0 Hz, 4-H).

RMN ¹³C (125.7, CDCl₃) δ_C 24.5 (CH₃, Me), 25.0 (CH₃, Me), 26.1 (CH₃, Me), 26.7 (CH₃, Me), 62.0 (CH₂, C-7), 66.5 (CH₂, C-1), 73.6 (CH, C-2), 80.9 (CH, C-4), 81.3 (CH, C-3), 82.4 (CH, C-5), 84.8 (CH, C-6), 108.9 (C, C-Me₂), 112.7 (C, C-Me₂).

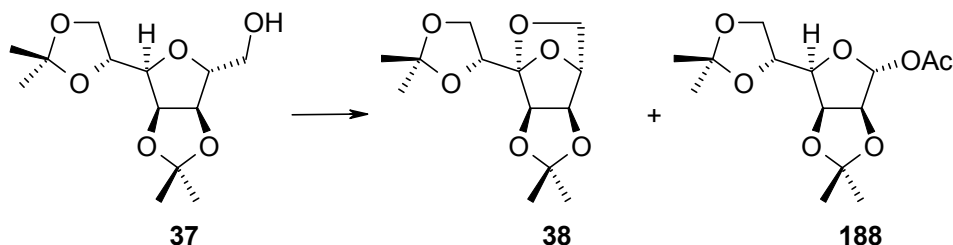
EM (IE, 70 ev) *m/z* (%) 273 (M⁺ – H, 8), 260 (20), 259 (M⁺ – CH₃, 100).

EMAR *m/z* (fórmula molecular, masa requerida) 274.144089 (C₁₃H₂₂O₆, 274.1416258), 273.138298 (C₁₃H₂₁O₆, 273.1338012), 259.12162 (C₁₂H₁₉O₆, 259.118152).

Análisis Calculado para C₁₃H₂₂O₆: C, 56.92; H, 8.08. Encontrado: C.56.80; H.8.29.



3,7-Anhidro-1,2:4,5-di-*O*-isopropiliden-*D*-*α*-hept-3-ulofuranose (38) y 1-*O*-Acetil-2,3:5,6-di-*O*-isopropiliden-*α*-*D*-manofuranose (188).

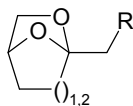


A una disolución del compuesto **37** (105 mg, 0.38 mmol) en CH₂Cl₂ (3 ml), se añade yodo (48 mg, 0.19 mmol), DIB (244 g, 0.76 mmol), y se agita durante 90 minutos a temperatura ambiente, mientras se irradia con dos lámparas de tungsteno de 80W.

La reacción se vierte sobre una disolución acuosa (10%) de Na₂S₂O₃ y extrae en acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y concentra a vacío. El producto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (*n*-hexano–acetato de etilo, 70:30), obteniendo el anhidroazúcar **38** (89 mg, 0.327 mmol, 86%) y el acetato **188** (280 mg, 0.93 mmol, 7.3%) como aceites incoloros.

AIH a mayor escala: A una disolución de 3,6-anhidro-1,2:4,5-di-*O*-isopropiliden-*D*-*glicero*-*D*-*mano*-heptitol **37** (3.5 g, 12.76 mmol) en una mezcla de CH₂Cl₂–ciclohexano (8:2, 50 ml), se añade yodo (1.62 g, 6.38 mmol), DIB (6.16 g, 19.14 mmol), y se agita durante dos horas y media a temperatura ambiente, mientras se irradia con dos lámparas de tungsteno de 80W. se añade más DIB (1 g, 3 mmol) y se continua la agitación durante media hora más.

La reacción se vierte sobre una disolución acuosa (10%) de Na₂S₂O₃ y extrae en acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y concentra a vacío. El producto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (*n*-hexano–acetato de etilo, 70:30), obteniendo el anhidroazúcar **38** (2.7 g, 9.92 mmol, 77.7%) como un aceite incoloro.



Compuesto (38) .

$[\alpha]_D -59.4$ (*c*, 0.16, CHCl₃).

IR (0.2 mm, CHCl₃) $\nu_{\text{máx.}}$ 3014, 2992, 2938, 2900, 1383, 1371, 1228 cm⁻¹.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ_H 1.27 (3H, s, Me), 1.37 (3H, s, Me), 1.43 (3H, s, Me), 1.45 (3H, s, Me), 3.44 (1H, d, *J* = 7.3 Hz, 7a-H), 3.54 (1H, dd, *J* = 7.3, 3.9 Hz, 7b-H), 4.09 (1H, dd, *J* = 8.3, 7.0 Hz, 1a-H), 4.14 (1H, dd, *J* = 8.5, 5.3 Hz, 1b-H), 4.37* (1H, d, *J* = 5.5 Hz, 4-H), 4.39* (1H, d, *J* = 5.5 Hz, 5-H), 4.61 (1H, dd, *J* = 6.9, 5.3 Hz, 2-H), 4.64 (1H, d, *J* = 3.9 Hz, 6-H).

RMN ¹³C (125.7 MHz, CDCl₃) δ_C 25.1 (2 × CH₃, Me), 25.8 (CH₃, Me), 25.9 (CH₃, Me), 64.6 (CH₂, C-1), 64.6 (CH₂, C-7), 71.4 (CH, C-2), 78.4 (CH, C-6), 80.1* (CH, C-4), 81.2* (CH, C-5), 107.0 (C, C-3), 110.0 (C, C-Me₂), 112.3 (C, C-Me₂).

EM (IE, 70 ev) *m/z* (%) 257 (M⁺ - CH₃, 49), 214 (M⁺ - C₂H₃O, 11), 199 (73).

EMAR *m/z* (fórmula molecular, masa requerida) 257.09977 (C₁₂H₁₇O₆, 257.1025028), 214.079372 (C₁₀H₁₄O₅, 214.0841149), 199.056744 (C₉H₁₁O₅, 199.0606411).

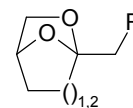
Análisis Calculado para C₁₃H₂₀O₆: C, 57.34; H, 7.40. Encontrado: C, 57.04; H, 7.49.

1-O-Acetil-2,3:5,6-di-O-isopropiliden- α -D-manofuranose (188).

$[\alpha]_D +76.2$ (*c*, 0.42, CHCl₃),

IR (0.2 mm, CHCl₃) $\nu_{\text{máx.}}$ 2988, 2939, 1748 (CO), 1374, 1231 cm⁻¹.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ_H 1.33 (3H, s, Me), 1.37 (3H, s, Me), 1.45 (3H, s, Me), 1.47 (3H, s, Me), 2.06 (3H, s, Ac), 4.02 (1H, dd, *J* = 4.2, 8.5 Hz, 4-H), 4.04 (1H, d, *J* = 6.2 Hz, 6a-H), 4.085 (1H, dd, *J* = 6.2, 8.9 Hz, 6b-H), 4.39 (1H, ddd, *J* = 4.28, 6.2, 7.9 Hz, 5-H), 4.69 (1H, d, *J* = 5.9 Hz, 2-H), 4.84 (1H, dd, *J* = 3.6, 5.9 Hz, 3-H), 6.11 (1H, s, 1-H).



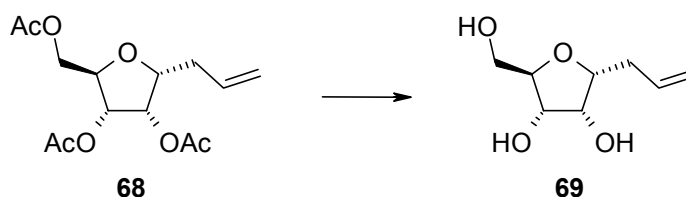
RMN ^{13}C (53.5 MHz, CDCl_3) δ_{C} 21.0 (CH₃, Me), 24.6 (CH₃, Me), 25.0 (CH₃, Me), 25.9 (CH₃, Me), 26.9 (CH₃, Me), 66.8 (CH₂, C-6), 72.8 (CH), 79.3 (CH), 82.2 (CH), 85.0 (CH), 100.8 (CH, C-1), 109.3 (C, C-Me₃), 113.2 (C, C-Me₃), 169.4 (C).

EM (IE, 70 ev) m/z (%) 287 (M – CH₃, 100), 243 (M⁺ – C₂H₃O₂, 7), 229 (M⁺ – C₄H₁₂O₂, 51).

EMAR m/z (fórmula molecular, masa requerida) 287.109016 (C₁₃H₁₉O₇, 287.1130661), 243.119381 (C₁₂H₁₉O₅, 243.1232379), 229.068298 (C₁₀H₁₃O₆, 229.0712044).

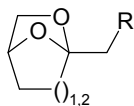
Análisis Calculado para C₁₄H₂₂O₇: C, 55.62; H, 7.33. Encontrado: C, 55.68; H, 6.94.

4,7-Anhidro-1,2,3-tridesoxi-D-*altro*-oct-1-enitol (**69**).



Se disuelve el 5,6,8-tri-*O*-acetil-4,7-anhidro-1,2,3-tridesoxi-D-*altro*-oct-1-enitol **68** (937 mg, 3.12 mmol) en 15 ml de una disolución de potasa en metanol seco al 3% y se agita durante siete horas a temperatura ambiente.

Se neutraliza la mezcla añadiendo resina ácida Dowex (50x8) (1.5 g) y agitando vigorosamente durante 20 minutos. Se filtra y elimina el disolvente a alto vacío para obtener un aceite incoloro que se purifica mediante cromatografía de columna en gel de sílice (CHCl₃–metanol, 90:10) para dar el compuesto **69** (514 mg, 2.95 mmol, 94.7%).



Compuesto (69).

$[\alpha]_D +25.9$ (c , 0.17, metanol).

IR (neto) $\nu_{\text{máx}}$. 3360 (OH), 2928, 1643, 1416, 1329, 1037, 1033 cm^{-1} .

RMN ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ_{H} 2.35 (1H, ddd, $J = 14.2, 7.1, 7.1$ Hz, 3-H), 2.43 (1H, ddd, $J = 13.9, 6.9, 6.9$ Hz, 3-H), 3.56 (1H, dd, $J = 11.9, 4.7$ Hz, 8-H), 3.74 (1H, dd, $J = 11.9, 2.8$ Hz, 8-H), 3.80 (1H, ddd, $J = 7.7, 4.7, 2.8$ Hz, 6-H), 3.93 (1H, m, 7-H), 3.95 (1H, m, 4-H), 4.11 (1H, dd, $J = 7.2, 7.2$ Hz, 5-H), 5.01 (1H, dd, $J = 10.3, 2.1$ Hz, 1-H-cis), 5.11 (1H, dd, $J = 18.8, 1.6$ Hz, 1-H-trans), 5.85 (1H, dddd, $J = 18.4, 10.2, 8.2, 8.2$ Hz, 2-H).

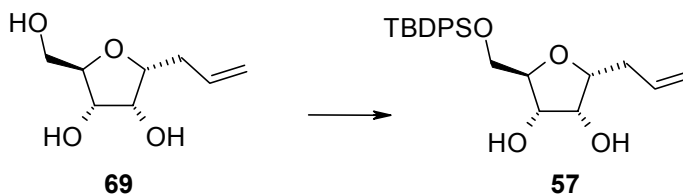
RMN ^{13}C (125.7 MHz, CD_3OD) δ_{C} 33.8 (CH_2 , 3-C), 61.8 (CH_2 , 8-C), 72 (CH , 4-C), 72.3 (CH , 5-C), 80.5 (CH , 7-C), 81.6 (CH , 6-C), 115.6 (CH_2 , 1-C), 134.7 (CH , 2-C).

EM (IE, 70 ev) m/z (%) 142 ($\text{M}^+ - \text{CH}_4\text{O}$, 10), 133 ($\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_5$, 12), 125 ($\text{M}^+ - \text{CH}_5\text{O}_2$, 7).

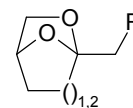
EMAR m/z (fórmula molecular, masa requerida) 133.049568 ($\text{C}_5\text{H}_9\text{O}_4$, 133.0500778), 125.061258 ($\text{C}_7\text{H}_9\text{O}_2$, 125.0602496).

Análisis Calculado para $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_4$: C, 55.16; H, 8.10. Encontrado: C, 54.86; H, 8.49.

4,7-Anhidro-8-O-[*tert*-butil(difenil)silil]-1,2,3-tridesoxi-D-*altro*-oct-1-enitol (57).



A una disolución del triol **69** (514 mg, 2.95 mmol) e imidazol (361.5 mg, 5.31 mmol) en DMF anhidra (15 ml), se adiciona bajo argón, cloruro de *tert*-



butildifenilsilano (892 mg, 3.25 mmol). La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante media hora.

A continuación se vertió sobre agua-hielo y extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y secó sobre Na_2SO_4 anhidro. Filtrada y concentrada a vacío, dió un residuo que fue purificado por cromatografía en gel de sílice (*n*-hexano-acetato de etilo, 60:40) obteniéndose el silil derivado **57** (1.03 g, 2.5 mmol, 84.7%) como un aceite incoloro.

Compuesto (57).

$[\alpha]_D +23.8$ (*c*, 0.79, CHCl_3).

IR (neto) $\nu_{\text{máx}}$. 3389 (OH), 3072 (Ar), 2931, 2858, 1643, 1428, 1113, 998 cm^{-1} .

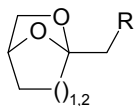
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ_{H} 1.06 (9H, s, *t*-Bu-H), 2.46 (2H, dd, $J = 7.0, 7.0$ Hz, 3-H), 2.88 (1H, d, $J = 4.2$ Hz, OH), 2.89 (1H, d, $J = 6.9$ Hz, OH), 3.83 (2H, m, 8-H), 3.90 (1H, ddd, $J = 7.4, 3.8, 3.8$ Hz, 7-H), 4.05 (1H, dd, $J = 7.1, 3.0$ Hz, 4-H), 4.08 (1H, dd, $J = 6.8, J_{\text{OH}} = 4.2$ Hz, 5-H), 4.42 (1H, ddd, $J = 6.9, 6.9, 4.7$ Hz, 6-H), 5.09 (1H, dd, $J = 10.2, 2.1$ Hz, 1-H), 5.18 (1H, dd, $J = 17.2, 3.4$ Hz, 1-H), 5.87 (1H, dddd, $J = 17.4, 10.2, 7.2, 7.2$ Hz, 2-H), 7.37–7.40 (6H, m, Ar), 7.67–7.71 (4H, m, Ar).

RMN ^{13}C (125.7 MHz, CDCl_3) δ_{C} 19.2 (C), 26.8 ($3 \times \text{CH}_3$), 33.9 (CH_2), 64.4 (CH_2), 72.7 (CH), 73.8 (CH), 80.6 (CH), 81.8 (CH), 117 (CH_2), 127.6 ($4 \times \text{CH}$), 129.7 ($2 \times \text{CH}$), 133.1 ($2 \times \text{C}$), 134.5 (CH), 135.5 ($4 \times \text{CH}$).

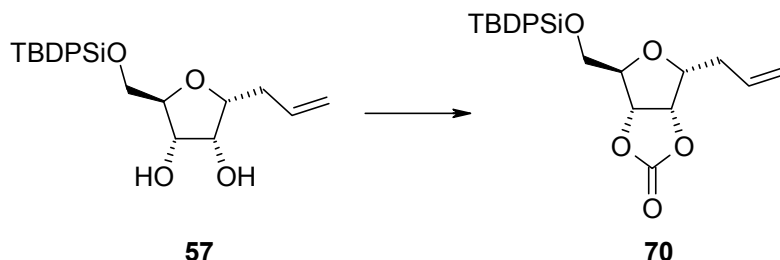
EM (IE, 70 ev) m/z (%) 355 ($\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9$, 8).

EMAR m/z (fórmula molecular, masa requerida) 355.13723 ($\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{O}_4\text{Si}$, 355.1365512).

Análisis Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{O}_4\text{Si}$: C, 69.86; H, 7.82. Encontrado: C, 69.94; H, 7.78.



4,7-Anhidro-8-*O*-[*tert*-butil(difenil)silil]-1,2,3-tridesoxi-5,6-*O*-(oxometilene)-*D*-*altro*-oct-1-enitol (70).



A una disolución de trifosgeno (172 mg, 0.58 mmol) en CH_2Cl_2 (1.5 ml) se adiciona gota a gota una disolución de piridina (550.5 mg, 6.98 mmol) y el diol **57** (240 mg, 0.58 mmol) en CH_2Cl_2 (2 ml) enfriado a $-70\text{ }^\circ\text{C}$.

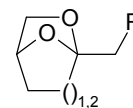
Una vez que la adición se completa, se deja ir la reacción a temperatura ambiente. La disolución homogénea resultante se vierte sobre disolución acuosa saturada de cloruro amónico y extrae con CH_2Cl_2 . La fase orgánica fue lavada con 1N HCl, disolución saturada de NaHCO_3 , disolución saturada de Na Cl, secada sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrada a vacío. El producto fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice (*n*-hexano–acetato de etilo; 80:20) para dar el producto deseado **70** (246 mg, 0.56 mmol, 96%) como un aceite incoloro.

Compuesto (70)

$[\alpha]_{\text{D}} -3.9$ (c , 0.77, CHCl_3).

IR (neto) $\nu_{\text{máx}}$. 3069 (Ar), 2932, 2851, 1798 (CO), 1471, 1428, 1156, 1081 cm^{-1} .

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ_{H} 1.06 (9H, s, Me), 2.48 (2H, m, 3-H), 3.78 (1H, dd, $J = 3.6, 11.3$ Hz, 8a-H), 3.86 (1H, dd, $J = 3.6, 11.3$ Hz, 8b-H), 4.31 (1H, d, $J = 3.6$ Hz, 7-H), 4.38 (1H, ddd, $J = 3.9, 7.0, 7.0$ Hz, 4-H), 5.08 (1H, dd, $J = 3.9, 6.9$ Hz, 5-H), 5.16 (1H, d, $J = 10.2$ Hz, 1a-H), 5.22 (1H, d, $J = 15.7$ Hz, 1b-



H), 5.27 (1H, d, $J = 6.9$ Hz, 6-H), 5.83 (1H, m, 2-H), 7.41 (4H, m, Ar), 7.47 (2H, m, Ar), 7.62 (4H, m, Ar).

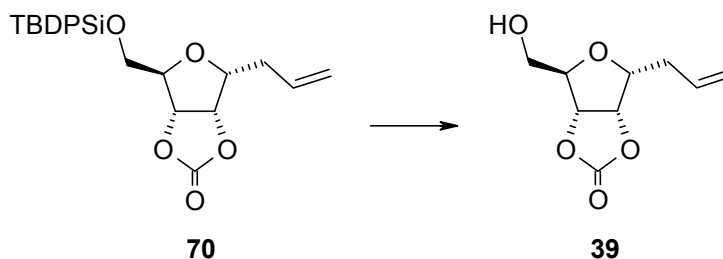
RMN ^{13}C (50.4 MHz, CDCl_3) δ_{C} 19.0 (C, C-Me₃), 26.8 (3 \times CH₃, C-Me₃), 33.2 (CH₂, C-3), 65.1 (CH₂, C-8), 81.5 (CH, C-5), 81.7 (CH, C-4), 82.3 (CH, C-6), 83.4 (CH, C-7), 118.2 (CH₂, C-1), 127.9 (2 \times CH, Ar), 130.1 (2 \times CH, Ar), 130.2 (2 \times CH, Ar), 132.1 (2 \times C, Ar), 132.9 (CH, C-2), 135.4 (4 \times CH, Ar), 153.4 (C, CO).

EM (IE, 70 ev) m/z (%) 381 ($\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9$, 70.9).

EMAR m/z (fórmula molecular, masa requerida) 381.117538 ($\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{O}_5\text{Si}$, 381.1158161).

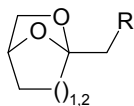
Análisis Calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{O}_5\text{Si}$: C, 68.46; H, 6.89;. Encontrado: C, 68.13; H, 6.86.

4,7-Anhidro-1,2,3-tridesoxi-5,6-O-(oxometilene)-D-*altro*-oct-1-enitol (39).



A una disolución del carbonato **70** (205 mg, 0.47 mmol) en THF seco (7 ml), se añade bajo argón y lentamente, una disolución 1M en THF de Bu_4NF (0.56 ml, 0.56 mmol). Se agita a temperatura ambiente hasta que un análisis por ccf indica que la reacción ha acabado (15 min).

Se vierte sobre NaHCO_3 acuoso y extrae con CHCl_3 . La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y concentra a vacío. El residuo se purifica por



cromatografía en columna de gel de sílice (*n*-hexano–acetato de etilo, 60:40) para dar el compuesto **39** (80 mg, 0.40 mmol, 86%) como un sólido blanco.

Compuesto (39) .

Cristalizó de *n*-hexano–acetato de etilo, p.f. 84 °C, $[\alpha]_D -42.9$ (*c*, 0.63, CHCl₃).

IR (neto) $\nu_{\text{máx}}$. 3444 (OH), 3015 (C=C), 2948, 1789 (CO), 1643, 1386, 1168, 1080 cm⁻¹.

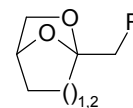
RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ_H 2.47 (2H, m, 3-H), 3.79 (2H, d, *J* = 4.4 Hz, 8-H), 4.24 (1H, ddd, *J* = 3.8, 3.8, 7.0 Hz, 4-H), 4.33 (1H, t, *J* = 4.4 Hz, 4-H), 5.09 (1H, dd, *J* = 3.84, 6.9 Hz, 5-H), 5.14 (1H, dd, *J* = 1.2, 10.2 Hz, 1a-H), 5.21 (1H, d, *J* = 6.8 Hz, 6-H), 5.22 (1H, dd, *J* = 1.5, 17.1 Hz, 1b-H), 5.82 (1H, m, 2-H).

RMN ¹³C (125.7 MHz, CDCl₃) δ_C 32.4 (CH₂, C-3), 62.2 (CH₂, C-8), 80.4 (CH, C-4), 80.8 (CH, C-5), 81.3 (CH, C-6), 82.5 (CH, C-7), 117.6 (CH₂, C-1), 131.9 (CH, C-2), 153.6 (C, CO).

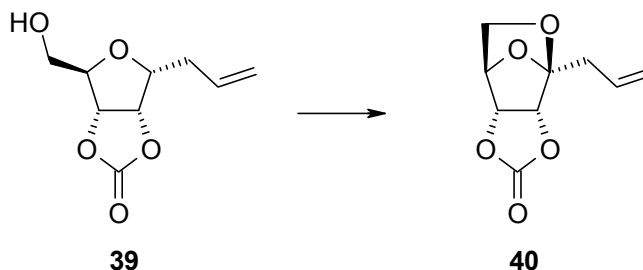
EM (IE, 70 ev) *m/z* (%) 200 (M⁺, <1), 159 (M⁺ – C₃H₅, 100).

EMAR *m/z* (fórmula molecular, masa requerida) 200.076763 (C₉H₁₂O₅, 200.0684657), 159.034081 (C₆H₇O₅, 159.0293427).

Análisis Calculado para C₉H₁₂O₅: C, 54.00; H, 6.04. Encontrado: C, 54.37; H, 5.74.



4,8-Anhidro-1,2,3-tridesoxi-5,6-O-(oxometileno)-D-ribo-oct-1-en-4-uloofuranosa (40).



A una disolución del alcohol **39** (102 mg, 0.51 mmol) en CH_2Cl_2 seco (5 ml), se añade DIB (197 mg, 0.61 mmol) y yodo (90 mg, 0.36 mmol). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 40 minutos, mientras se irradia con una lámpara de tungsteno de 100W.

Se vierte sobre una disolución acuosa (10%) de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ y extrae en CH_2Cl_2 . La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y concentra a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en cromatotrón (*n*-hexano–acetato de etilo, 70:30) obteniéndose el anhidroazúcar **40** (90 mg, 0.45 mmol, 88%) como un producto cristalino.

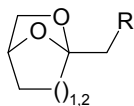
Anhidroazúcar (40)

Cristalizó de *n*-hexano–acetato de etilo, p.f. 93.5 °C, $[\alpha]_{\text{D}} -70$, (*c*, 0.39, CHCl_3).

IR (neto) $\nu_{\text{máx}}$. 2992, 2915, 1791 (CO), 1367, 1198, 1157, 1091 cm^{-1} .

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ_{H} 2.79 (2H, d, $J = 7.2$ Hz, 3-H), 3.59 (1H, d, $J = 7.8$ Hz, 8a-H), 3.69 (1H, dd, $J = 3.8, 7.8$ Hz, 8b-H), 4.63 (1H, d, $J = 6.0$ Hz, 5-H), 4.86 (1H, d, $J = 3.8$ Hz, 7-H), 4.89 (1H, d, $J = 6.0$ Hz, 6-H), 5.20 (1H, d, $J = 9.1$ Hz, 1a-H), 5.28 (1H, d, $J = 15.1$ Hz, 1b-H), 5.86 (1H, m, 2-H).

RMN ^{13}C (50.3 MHz, CDCl_3) δ_{C} 32.1 (CH_2 , C-3), 65.1 (CH_2 , C-8), 78.3 (CH, C-7), 78.9 (CH, C-6), 79.4 (CH, C-5), 107.6 (C, C-4), 119.8 (CH_2 , C-1), 129.8 (CH, C-2), 154.1 (C, CO).

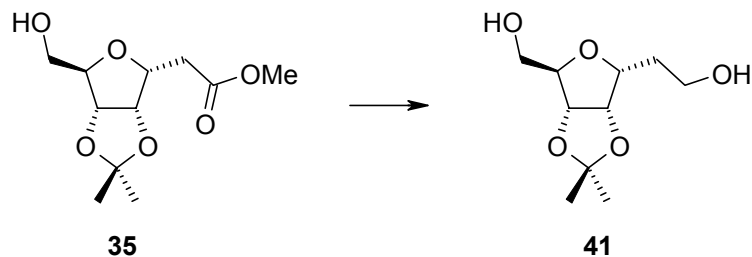


EM (IE, 70 ev) m/z (%) 198 (M^+ , 15), 154 ($M^+ - CO_2$, 2).

EMAR m/z (fórmula molecular, masa requerida) 198.057854 ($C_9H_{10}O_5$, 198.0528165), 154.066582 ($C_8H_{10}O_3$, 154.0629883).

Análisis Calculado para $C_9H_{10}O_5$: C, 54.54; H, 5.09. Encontrado: C, 54.84; H, 4.70.

3,6-Anhidro-2-desoxi-4,5-O-isopropiliden-D-altro-heptitol (41).



A una disolución del éster **35** (242 mg, 0.98 mmol) en THF seco se añade $LiAlH_4$ (149 mg, 3.93 mmol) y se agita bajo atmósfera de nitrógeno durante una hora.

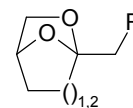
Se añade gota a gota una disolución saturada de Na_2SO_4 , mientras se agita vigorosamente, hasta que todo el precipitado tome color blanco. El precipitado se retira por filtración y después de eliminar el disolvente a vacío, obtenemos el producto reducido **41** (210 mg, 0.96 mmol, 98%) como un aceite incoloro.

Producto (41) .

$[\alpha]_D +18.8$ (c , 0.17, $CHCl_3$).

IR (neto) $\nu_{máx}$. 3383 (OH), 2938, 1650, 1381, 1210 cm^{-1} .

RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ_H 1.34 (3H, s, Me), 1.5 (3H, s, Me), 1.91 (1H, m, 2a-H), 2.0 (1H, m, 2b-H), 3.61 (2H, d, $J = 5.4$ Hz, 7a + 7b-H), 3.81 (2H,



dd, $J = 5.5, 5.5$ Hz, 1a + 1b-H), 4.15 (2H, m, 3-H + 6-H), 4.64 (1H, d, $J = 6.1$ Hz, 5-H), 4.68 (1H, dd, $J = 4.9, 4.9$ Hz, 4-H).

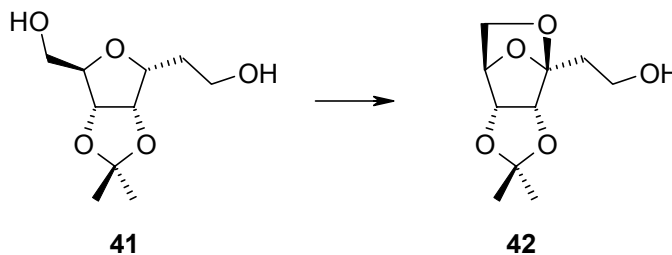
RMN ^{13}C (125.7, CDCl_3) δ_{C} 24.9 (CH₃, Me), 26.2 (CH₃, Me), 31.7 (CH₂, C-2), 60.2 (CH₂, C-1), 61.8 (CH₂, C-7), 78.9 (CH, C-3), 82.0 (CH, C-4), 82.3 (CH, C-5), 84.4 (CH, C-6), 112.5 (C, C-Me₂).

EM (IE, 70 ev) m/z (%) 203 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3$, 90), 187 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{O}$, 9), 142 (15).

EMAR m/z (fórmula molecular, masa requerida) 203.089931 (C₉H₁₅O₅, 203.0919395), 187.096283 (C₉H₁₅O₄, 187.0970254), 143.069057 (C₇H₁₁O₃, 143.0708129).

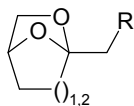
Análisis Calculado para C₁₀H₁₈O₅: C, 55.03; H, 8.31. Encontrado: C, 54.97; H, 8.50.

3,7-Anhidro-2-desoxi-4,5-O-isopropiliden-D-ribo-hept-3-ulosa (**42**).



A una disolución del alcohol **41** (43 mg, 0.199 mmol) en CH₂Cl₂ seco (2 ml), se añade DIB (70 mg, 0.217 mmol) y yodo (51 mg, 0.199 mmol). La reacción se agita a temperatura ambiente durante media hora.

Se concentra el crudo de reacción a vacío y el residuo se cromatografía sobre gel de sílice (*n*-hexano–acetato de etilo, 60:40) obteniéndose el anhidrozúcar **42** (28 mg, 0.13 mmol, 65%) como un aceite incoloro.



Anhidroazúcar (42) .

$[\alpha]_D -68.1$ (c , 0.12, CHCl_3).

IR (neto) $\nu_{\text{máx.}}$ 3500 (OH), 2938, 2898, 1742, 1373, 1058 cm^{-1} .

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ_{H} 1.29 (3H, s, Me), 1.45 (3H, s, Me), 2.2 (1H, ddd, $J = 15.1, 6.2, 3.9$ Hz, 2a-H), 2.28 (1H, ddd, $J = 15.3, 7.1, 4.2$ Hz, 2b-H), 3.40 (1H, d, $J = 7.4$ Hz, 7a-H), 3.55 (1H, dd, $J = 7.1, 3.9$ Hz, 7b-H), 3.88 (2H, m, 1a-H + 1b-H), 4.20* (1H, d, $J = 5.6$ Hz, 4-H), 4.41* (1H, d, $J = 5.4$ Hz, 5-H), 4.66 (1H, d, $J = 3.76$ Hz, 6-H).

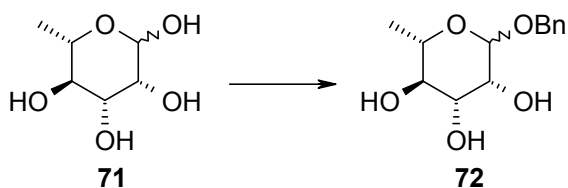
RMN ^{13}C (125.7 MHz, CDCl_3) δ_{C} 25.2 (CH_3 , Me), 25.9 (CH_3 , Me), 30.7 (CH_2 , C-2), 58.2 (CH_2 , C-1), 64.3 (CH_2 , C-7), 77.9 (CH , C-6), 80.2* (CH , C-4), 81.9* (CH , C-5), 108.6 (C, C-3), 112.2 (C, C-Me₂).

EM (IE, 70 ev) m/z (%) 201 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3$, 23), 171 ($\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, 11), 158 (8).

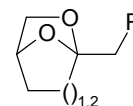
EMAR m/z (fórmula molecular, masa requerida) 201.083736 ($\text{C}_9\text{H}_{13}\text{O}_5$, 201.0762903), 171.072948 ($\text{C}_8\text{H}_{11}\text{O}_4$, 171.065727).

Análisis Calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_5$: C, 55.54; H, 7.46. Encontrado: C, 55.41; H, 7.31.

Bencil L-Ramnopiranosido (72).



A una suspensión de L-ramnosa **71** (500 mg, 2.74 mmol) en alcohol bencílico (7 ml) se añade ácido canforsulfónico (100 mg, 20%) y se agita durante 6 horas a 80 °C bajo atmósfera de nitrógeno.



La reacción se lleva a temperatura ambiente y se neutraliza con resina básica IRA 400-OH. Se filtra y concentra el exceso de alcohol bencílico bajo alto vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (CHCl_3 -metanol, 93:7) para dar el triol **72** como una mezcla anomérica (3.3 g, 12.94 mmol, 83.4%).

Compuesto (72).

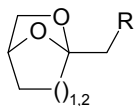
IR (neto) $\nu_{\text{máx}}$. 3386 (OH), 2933, 1455, 1384, 1131, 1052 cm^{-1} .

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ_{H} 1.22 (1H, d, $J = 6.1$ Hz, 6-H), 1.28 (3H, d, $J = 6.1$ Hz, 6 β -H), 3.10 (1H, dq, $J = 9.3, 6.1$ Hz, 5 β -H), 3.30 (1H, dd, $J = 9.6, 3.3$ Hz, 3 β -H), 3.37 (1H, dd, $J = 9.3, 9.3$ Hz, 4 β -H), 3.41 (1H, dd, $J = 9.6, 9.6$ Hz, 4-H), 3.60 (1H, dq, $J = 9.5, 6.2$ Hz, 5-H), 3.72 (1H, dd, $J = 9.6, 3.5$ Hz, 3-H), 3.85 (1H, d, $J = 3.5$ Hz, 2 β -H), 3.87 (1H, dd, $J = 3.5, 1.5$ Hz, 2-H), 4.2 (1H, s, 1 β -H), 4.38 (1H, d, $J = 11.9$ Hz, CH_2 -Ph), 4.50 (1H, d, $J = 11.9$ Hz, β - CH_2 -Ph), 4.58 (1H, d, $J = 11.9$ Hz, CH_2 -Ph), 4.75 (1H, s, 1-H), 4.77 (1H, d, $J = 12.1$ Hz, β - CH_2 -Ph), 7.18-7.26 (5H, m, Ar).

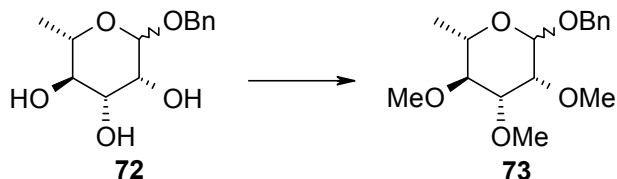
RMN ^{13}C (125.7 MHz, CDCl_3) δ_{C} 17.4 ($2 \times \text{CH}_3$, C-6, C-6 β), 68.4 ($2 \times \text{CH}$, C-5, C-5 β), 69 (CH_2 , Bn), 70.4 (CH_2 , Bn β), 70.6 (CH, C-2), 70.8 (CH, C-2 β), 71 (CH, C-3), 72 (CH, C-3), 72.2 (CH, C-4), 73.3 (CH, C-4 β), 98.2 (CH, C-1 β), 99.1 (CH, C-1), 127.8 ($2 \times \text{CH}$, Ar β), 127.9 ($2 \times \text{CH}$, Ar), 128.2 ($3 \times \text{CH}$, Ar β), 128.3 ($3 \times \text{CH}$, Ar), 136.7 (C, Ar β), 137.1 (C, Ar).

EM (IE, 70 eV) m/z (%) 164 ($\text{M}^+ - \text{C}_7\text{H}_6$, 5), 163 ($\text{M}^+ - \text{C}_7\text{H}_7$, 2), 91 (Bn, 100).

EMAR m/z (fórmula molecular, masa requerida) 164.069244 ($\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_5$, 164.0684657), 163.062347 ($\text{C}_6\text{H}_{11}\text{O}_5$, 163.0606411).



Bencil 2,3,4-tri-O-metil-L-ramnopiranosido (73).



A una suspensión de NaH (250 mg, 10.41 mmol) en DMF seca (10 ml), a 0 °C y bajo nitrógeno, se adiciona lentamente el triol **72** (378 mg, 1.49 mmol) disuelto en DMF seca (4 ml). Una vez que cesa el desprendimiento de H₂, se adiciona, también a 0 °C, un exceso de yoduro de metilo (0.75 ml).

La reacción se agita a temperatura ambiente durante 5 horas y se añade metanol para eliminar el exceso de NaH. Se vierte sobre agua y extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y concentra a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (*n*-hexano–acetato de etilo, 8:2) obteniéndose el producto metilado **73** como un aceite incoloro (410 mg, 1.38 mmol, 93%, α - β , >90:10).

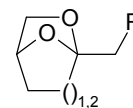
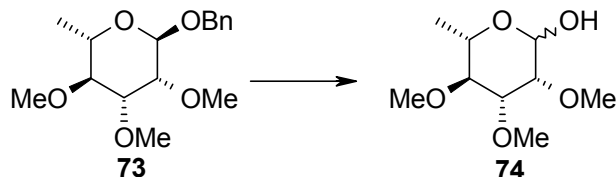
Compuesto (73- β).

IR (neto) $\nu_{\text{máx.}}$ 2977, 2932, 2826, 1455, 1385, 1104, 1060 cm⁻¹.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ_{H} 2.30 (3H, d, J = 6.3 Hz, 6-H), 3.15 (1H, dd, J = 9.4, 9.4 Hz, 4-H), 3.47 (3H, s, OMe), 3.49 (3H, s, OMe), 3.53 (1H, dd, J = 3.4, 9.4 Hz, 3-H), 3.56 (3H, s, OMe), 3.60 (1H, dd, J = 1.7, 3.1 Hz, 2-H), 3.61 (1H, dq, J = 6.2, 9.5 Hz, 5-H), 4.47 (1H, d, J = 11.8 Hz, CH₂Ph), 4.70 (1H, d, J = 11.8 Hz, CH₂Ph), 4.92 (1H, d, J = 1.4 Hz, 1-H), 7.29–7.36 (5H, m, Ar).

RMN ¹³C (125.7 MHz, CDCl₃) δ_{C} 17.7 (CH₃), 57.6 (CH₃), 58.9 (CH₃), 60.8 (CH₃), 67.9 (CH), 69.0 (CH₂, CH₂Ph), 77.4 (CH), 81.1 (CH), 82.3 (CH), 96.1 (CH, C-1), 127.7 (CH, Ar), 127.8 (2 × CH, Ar), 128.5 (2 × CH, Ar), 137.3 (C, Ar).

Análisis Calculado para C₁₆H₂₄O₅: C, 64.84; H, 8.16. Encontrado: C, 64.58; H, 8.32.

**2,3,4-Tri-O-metil-L-ramnopiranososa (74).**

A una disolución del compuesto **73** (2.83 g, 9.55 mmol) en metanol seco (50 ml) se añade Pd(OH)₂ (425 mg, 15%). se hacen tres ciclos de vacío-hidrógeno y se deja agitando bajo atmósfera de hidrógeno durante 8.5 horas.

Se filtra sobre celita y concentra en alto vacío para obtener el 2,3,4-tri-O-metil-L-ramnopiranososa **74** como un aceite incoloro (1.965 g, 9.5 mmol 99.8%).

Compuesto (74) .

IR (neto) $\nu_{\text{máx.}}$ 3390 (OH), 2978, 2935, 2829, 1455, 1386, 1138, 1103, 1032 cm⁻¹.

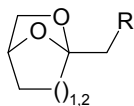
RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ_{H} 1.26 (3H, d, $J = 6.2$ Hz, 6-H), 3.11 (1H, dd, $J = 9.4, 9.4$ Hz, 4-H), 3.38 (1H, dd, $J = 3.4, 9.3$ Hz, 3-H), 3.44 (3H, s, OMe), 3.45 (3H, s, OMe), 3.46 (1H, s a, 2-H), 3.50 (1H, m, 5-H), 3.53 (3H, s, OMe), 5.1 (1H, s, 1-H).

RMN ¹³C (125.7 MHz, CDCl₃) δ_{C} 17.7 (CH₃, C-6), 58.4 (CH₃, OMe), 59.7 (CH₃, OMe), 61.5 (CH₃, OMe), 68.5 (CH), 77.1 (CH), 80.9 (CH), 81.9 (CH), 92.3 (CH, C-1).

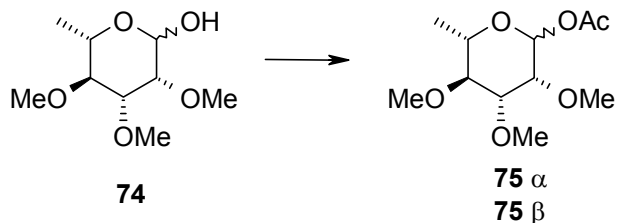
EM (IE, 70 ev) m/z (%) 189 (M⁺ - OH, 54), 157 (M⁺ - CH₈O₂, 17), 145 (M⁺ - C₂H₇O₂, 14).

EMAR m/z (fórmula molecular, masa requerida) 189.11467 (C₉H₁₇O₄, 189.1126746), 157.090096 (C₈H₁₃O₃, 157.0864621), 145.090786 (C₇H₁₃O₃, 145.0864621).

Análisis Calculado para C₉H₁₈O₅: C, 52.41; H, 8.80. Encontrado: C, 52.39; H, 8.52.



1-O-Acetil-2,3,4-tri-O-metil-L-ramnopiranososa (75).



Se disuelve el alcohol **74** (956 mg, 4.64 mmol) en anhídrido acético (6 ml), se adiciona piridina (2 ml) y se agita a temperatura ambiente durante 1.5 h.

Se vierte sobre una disolución acuosa de ácido clorhídrico (HCl) (10%) a 0 °C y extrae tres veces con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y concentra a vacío. El residuo se cromatografía en columna de gel de sílice (*n*-hexano–acetato de etilo, 80:20→70:30) para dar los acetil derivados **75-α** y **75-β** como aceites incoloros (889 mg, 3.58 mmol, 77.3%, α:β, 8:92).

Compuesto (75-β).

IR (neto) $\nu_{\text{máx.}}$ 2934, 2831, 1755 (CO), 1374, 1231, 1154, 1103 cm⁻¹.

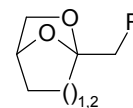
RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ_{H} 1.30 (1H, d, $J = 6.2$ Hz, 6-H), 2.1 (3H, s, OAc), 3.18 (1H, dd, $J = 9.5, 9.5$ Hz, 4-H), 3.46 (1H, dd, $J = 9.5, 3.2$ Hz, 3-H), 3.51 (3H, s, OMe), 3.53 (3H, s, OMe), 3.56 (1H, dd, $J = 3.1, 2.0$ Hz, 2-H), 3.57 (3H, s, OMe), 3.65 (1H, dq, $J = 6.2, 9.7$ Hz, 5-H), 6.15 (1H, d, $J = 2.2$ Hz, 1-H).

RMN ¹³C (125.7 MHz, CDCl₃) δ_{C} 17.7 (CH₃, C-6), 20.9 (CH₃, Ac), 57.7 (CH₃, OMe), 58.8 (CH₃, OMe), 60.9 (CH₃, OMe), 70.2 (CH, C-5), 76.2 (CH, C-2), 80.6 (CH, C-3), 81.5 (CH, C-4), 90.7 (CH, C-1), 169.1 (C, Ac).

EM (IE, 70 ev) m/z (%) 188 (M⁺ - C₂H₄O₂, 17).

EMAR m/z (fórmula molecular, masa requerida) 188.104767 (C₉H₁₆O₄, 188.10485).

Análisis Calculado para C₁₁H₂₀O₆: C, 53.21; H, 8.12. Encontrado: C, 53.45; H, 8.44.

**Compuesto (75- α).**

IR (neto) $\nu_{\text{máx.}}$ 2938, 2837, 1760 (CO), 1455, 1372, 1229, 1109, 1054 cm^{-1} .

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ_{H} 1.26 (3H, d, $J = 6.0$ Hz), 2.07 (3H, s, Ac), 3.04 (1H, dd, $J = 9.3, 9.3$ Hz, 4-H), 3.14 (1H, dd, $J = 9.4, 2.5$ Hz, 3-H), 3.26 (1H, dq, $J = 9.2, 6.2$ Hz, 5-H), 3.42 (3H, s, OMe), 3.47 (3H, s, OMe), 3.56 (3H, s, OMe), 3.65 (1H, dd, $J = 2.4, 1.5$ Hz, 2-H), 5.5 (1H, d, $J = 1.4$ Hz, 1-H).

RMN ^{13}C (125.7 MHz, CDCl_3) δ_{C} 17.5 (CH_3 , C-6), 20.8 (CH_3 , Ac), 57.5 (CH_3 , OMe), 60.8 (CH_3 , OMe), 61.4 (CH_3 , OMe), 72.5 (CH, C-5), 76.5 (CH, C-2), 81.2 (CH, C-3), 83.5 (CH, C-4), 93.1 (CH, C-1), 168.9 (C, Ac).

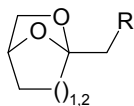
EM (IE, 70 ev) m/z (%) 247 ($\text{M}^+ - \text{H}$, 5), 189 ($\text{M}^+ - \text{OAc}$, 91).

EMAR m/z (fórmula molecular, masa requerida) 188.104767 ($\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_4$, 188.10485).

Análisis Calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_6$: C, 53.21; H, 8.12. Encontrado: C, 53.47; H, 8.42.

2,6-Anhidro-1,7,8,9-tetradesoxi-3,4,5-tri-O-metil-L-glicero-L-mano-non-8-enitol (76).

Una disolución de la mezcla acetilada **75** (476 mg, 1.92 mmol) en acetonitrilo seco (14 ml), se lleva a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. se adiciona alil-trimetilsilano (0.92 ml, 5.75 mmol), a continuación $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ lentamente (1.18 ml, 9.58 mmol) y se deja llegar a temperatura ambiente.



Después de agitar durante treinta minutos a esta temperatura se vierte sobre agua-hielo y extrae tres veces con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y concentra a alto vacío. El residuo se purifica en columna de gel de sílice (*n*-hexano-acetato de etilo, 60:40) obteniéndose el alil derivado **76** (390 mg, 1.69 mmol, 88.2%) como un aceite incoloro.

Compuesto (76) .

$[\alpha]_D -8.2$ (*c*, 0.73, CHCl_3).

IR (neto) $\nu_{\text{máx}}$. 3077 (C=C), 2977, 2933, 2825, 1644, 1455, 1382, 1196, 1102 cm^{-1} .

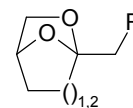
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ_{H} 1.28 (3H, d, $J = 6.3$ Hz, 1-H), 2.27 (1H, m, 7-H), 2.42 (1H, m, 7-H), 3.16 (1H, dd, $J = 7.7, 7.7$ Hz, 3-H), 3.43 (1H, m, 5-H), 3.43 (3H, s, OMe), 3.45 (1H, m, 4-H), 3.47 (3H, s, OMe), 3.52 (3H, s, OMe), 3.56 (1H, m, 2-H), 4.02 (1H, dq, $J = 6.5, 3.3$ Hz, 6-H), 5.09 (1H, dd, $J = 17.0, 1.5$ Hz, 9-H), 5.12 (1H, d, $J = 10.0$ Hz, 9-H), 5.79 (1H, ddd, $J = 17.0, 10.2, 6.8$ Hz, 8-H).

RMN ^{13}C (50.3 MHz, CDCl_3) δ_{C} 17.8 (CH_3), 34.1 (CH_2), 57.6 ($2 \times \text{CH}_3$, OMe), 60.2 (CH_3 , OMe), 69.1 (CH), 71.9 (CH), 77.7 (CH), 80 (CH), 81.8 (CH), 117.1 (CH_2), 134.2 (CH).

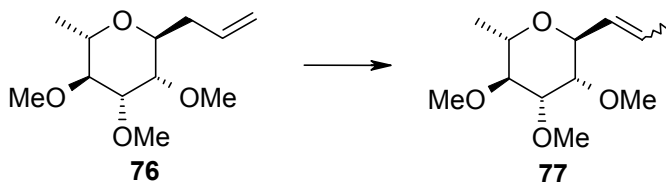
EM (IE, 70 ev) m/z (%) 189 ($\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_5$, 44), 157 ($\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9\text{O}$, 139).

EMAR m/z (fórmula molecular, masa requerida) 189.115547 ($\text{C}_9\text{H}_{17}\text{O}_4$, 189.1126746), 157.089996 ($\text{C}_8\text{H}_{13}\text{O}_3$, 157.0864621).

Análisis Calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_4$: C, 62.58; H, 9.63. Encontrado: C, 62.61; H, 9.64.



(7Z)- y (7E)-2,6-Anhidro-1,7,8,9-tetradesoxi-3,4,5-tri-O-metil-L-glicero-L-mano-non-7-enitol (77).



A una disolución del alil derivado **76** (390 mg, 1.69 mmol) en benceno seco (12 ml) se añade bis(benzonitrilo)dicloro-paladio(II) [(PhCN)₂PdCl₂] (39 mg, 10%) y se calienta a reflujo durante 24 horas bajo atmósfera de nitrógeno.

Mediante ccf impregnada en nitrato de plata se observa que la isomerización no progresa. La mezcla de reacción se filtra, se concentra y cromatografía en columna de gel de sílice impregnada en nitrato de plata (*n*-hexano–acetato de etilo, 50:50) para obtener el vinil derivado (7Z)- y (7E)-2,6-anhidro-1,7,8,9-tetradesoxi-3,4,5-tri-O-metil-L-glicero-L-mano-non-7-enitol **77** (265 mg, 1.15 mmol, 68%, Z:E, 1:4), como un aceite incoloro.

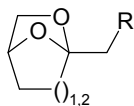
Compuesto (77).

IR (neto) $\nu_{\text{máx}}$. 2975, 2932, 2825, 1450, 1103 cm⁻¹.

RMN ¹H (Isómero mayoritario E) (500 MHz, CDCl₃) δ_{H} 1.23 (3H, d, *J* = 10.1 Hz, Me-1), 1.69 (3H, d, *J* = 6.5 Hz, 9-H), 3.42 (3H, s, OMe), 3.43 (1H, m, 5-H), 3.44 (3H, s, OMe), 3.49 (3H, s, OMe), 3.53 (1H, dq, *J* = 9.2, 6.2 Hz, 2-H), 3.12 (1H, t, *J* = 8.7 Hz, 3-H), 3.34 (1H, dd, *J* = 3.2, 8.8 Hz, 4), 4.43 (1H, m, 6), 5.51 (1H, m, 7-H), 5.72 (1H, m, 8-H).

RMN ¹³C (Isómero mayoritario E) (125.7 MHz, CDCl₃) δ_{C} 18.0 (2 × CH₃, C-6,9), 57.5 (CH₃), 57.8 (CH₃), 60.5 (CH₃), 69.4 (CH), 73.3 (CH), 79.0 (CH), 80.8 (CH), 82.2 (CH), 126.6 (CH), 130.0 (CH).

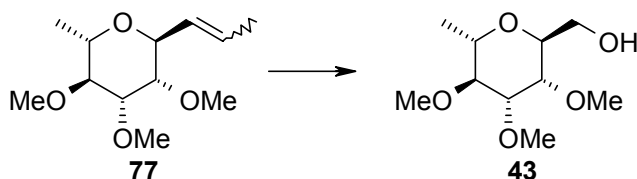
EM (IE, 70 ev) *m/z* (%) 230 (M⁺, 5), 199 (M⁺ – CH₃O, 15), 101 (100).



EMAR m/z (fórmula molecular, masa requerida) 230.148285
($C_{12}H_{22}O_4$, 230.1517976).

Análisis Calculado para $C_{12}H_{22}O_4$: C, 62.58; H, 9.63. Encontrado: C, 62.46; H, 9.92.

2,6-Anhidro-1-desoxi-3,4,5-tri-*O*-metil-L-glicero-L-mano-heptitol (43).



Se disuelven las olefinas **77** (74 mg, 0.32 mmol) en una mezcla de metanol- CH_2Cl_2 secos (1:1, 3 ml) y se enfría a $-78\text{ }^\circ C$. se hace pasar una corriente de nitrógeno durante 10 minutos y luego se burbujea ozono hasta que la mezcla se coloree de azul.

A continuación se pasa nitrógeno de nuevo para eliminar el exceso de ozono y se adiciona sulfuro de dimetilo (119.3 mg, 1.93 mmol). Se deja llegar a $0\text{ }^\circ C$ con un baño de agua-hielo mientras se agita. A la media hora se añade $NaBH_4$ lentamente (24 mg, 0.64 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 20 min.

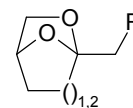
Se concentra a vacío y el crudo de la reacción se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice ($CHCl_3$ -metanol, 95:5) obteniéndose el alcohol **43** (57 mg, 0.26 mmol, 81.3%) como un aceite incoloro.

Compuesto (43) .

$[\alpha]_D -36.4$ (c , 1.0, $CHCl_3$).

IR (neto) $\nu_{m\acute{a}x}$. 3444 (OH), 2933, 2829, 1455, 1099 cm^{-1} .

RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ_H 1.30 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, 1-H), 3.22 (1H, t, $J = 5.4$ Hz, 3-H), 3.38 (3H, s, OMe), 3.41 (3H, s, OMe), 3.44 (3H, s, OMe), 3.45



(1H, dd, $J = 3.3, 6.8$ Hz, 5-H), 3.54 (1H, dd, $J = 3.3, 5.6$ Hz, 4-H), 3.65 (1H, dd, $J = 4.2, 11.5$ Hz, 7a-H), 3.72 (1H, dd, $J = 6.4, 11.4$ Hz, 7b-H), 3.81 (1H, ddd, $J = 6.8, 11.3, 11.3$ Hz, 2-H), 3.91 (1H, ddd, $J = 4.3, 6.5, 6.5$ Hz, 6-H).

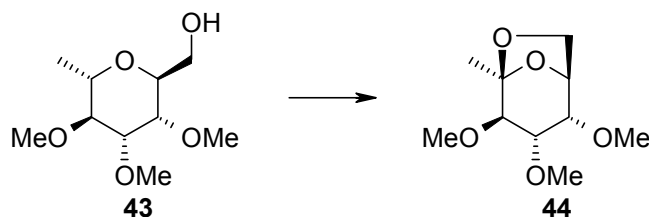
RMN ^{13}C (125.7 MHz, CDCl_3) δ_{C} 16.9 (CH₃, C-1), 57.3 (CH₃, OMe), 58.0 (CH₃, OMe), 58.9 (CH₃, OMe), 61.7 (CH₂, C-7), 70.1 (CH, C-2), 70.3 (CH, C-6), 75.6 (CH, C-5), 77.7 (CH, C-4), 80.0 (CH, C-3).

EM (IE, 70 ev) m/z (%) 220 (M^+ , 1), 189 ($\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{OH}$, 29), 157 ($\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_7\text{O}_2$, 31), 101 (100).

EMAR m/z (fórmula molecular, masa requerida) 220.131981 ($\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{O}_5$, 220.1310625), 189.113308 ($\text{C}_9\text{H}_{17}\text{O}_4$, 189.1126746), 157.086998 ($\text{C}_8\text{H}_{13}\text{O}_3$, 157.0864621).

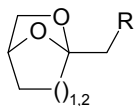
Análisis Calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{O}_5$: C, 54.53; H, 9.15. Encontrado: C, 54.51; H, 9.21.

2,7-Anhidro-1-desoxi-3,4,5-tri-*O*-metil- α -L-*altro*-hept-2-ulopiranososa (44).



Método A. A una disolución del alcohol **43** (23.7 mg, 0.108 mmol) en CH_2Cl_2 (2 ml), se añade DIB (39 mg, 0.12 mmol) y yodo (28 mg, 0.11 mmol). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 40 minutos.

Se vierte sobre una disolución acuosa (10%) de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ y extrae en CHCl_3 . La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y concentra a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (*n*-hexano–acetato de etilo,



25:75) obteniéndose el anhidroazúcar **44** (19.3, 0.09 mmol, 82%) como un aceite incoloro.

Método B. A una disolución del alcohol **43** (17.5 mg, 0.08 mmol) en CH₂Cl₂ (1.5 ml) se añade PhIO (35.2 mg, 0.16 mmol) y yodo (20.3 mg, 0.08 mmol). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 40 minutos.

Se vierte sobre una disolución acuosa (10%) de Na₂S₂O₃ y extrae en CHCl₃. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y concentra a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (*n*-hexano–acetato de etilo, 25:75) obteniéndose el anhidroazúcar **44** (15.5 mg, 0.07 mmol, 87.5%) como un aceite incoloro.

Compuesto (44) .

[α]_D +122.4 (*c*, 0.42, CHCl₃).

IR (neto) $\nu_{\text{máx}}$. 2939, 2829, 1238, 1123, 1000 cm⁻¹.

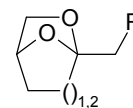
RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ_{H} 1.49 (3H, s, 1-H), 3.24 (1H, d, *J* = 8.6 Hz, 3-H), 3.38 (1H, dd, *J* = 8.6, 4.6 Hz, 4-H), 3.45 (3H, s, OMe), 3.50 (3H, s, OMe), 3.53 (3H, s, OMe), 3.55 (1H, dd, *J* = 4.5, 2.7 Hz, 5-H), 3.62 (1H, d, *J* = 7.9 Hz, 7a-H), 3.83 (1H, dd, *J* = 7.9, 5.8 Hz, 7b-H), 4.65 (1H, dd, *J* = 5.6, 2.3 Hz, 6-H).

RMN ¹³C (125.7 MHz, CDCl₃) δ_{C} 19.8 (CH₂, C-1), 57.8 (CH₃, OMe), 57.8 (CH₃, OMe), 61.0 (CH₃, OMe), 65.9 (CH₂, C-7), 73.6 (CH, C-6), 77.1 (CH, C-5), 80.3 (CH, C-4), 84.5 (CH, C-3), 108.0 (C, C-2).

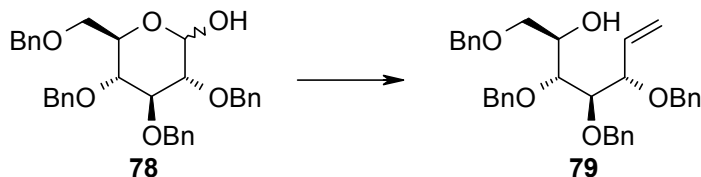
EM (IE, 70 ev) *m/z* (%) 203 (M – CH₃, 5), 187 (M – CH₃O, 43), 88 (100).

EMAR *m/z* (fórmula molecular, masa requerida) 218.117867 (C₁₀H₁₈O₅, 218.1154133), 203.096214 (C₉H₁₅O₅, 203.0919395), 187.096233 (C₉H₁₅O₄, 187.0970254).

Análisis Calculado para C₁₀H₁₈O₅: C, 55.03; H, 8.31. Encontrado: C, 55.18; H, 8.62.



3,4,5,7-Tetra-*O*-bencil-1,2-didesoxi-D-gluco-hept-1-enitol (**79**).



Se adiciona *n*-butil litio (0.67 M) (3.5 ml, 2.35 mmol) a una disolución de metiltrifenilfosfonio (839.51 mg, 2.35 mmol) en tolueno (15 ml) a 0 °C. Se esperan 10 minutos y se añade gota a gota 2,3,4,6-tetra-*O*-bencil-D-glucopiranososa **78** (508 mg, 0.94 mmol) disuelta en tolueno seco (10 ml).

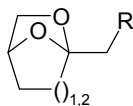
Se deja llegar a temperatura ambiente y se mantiene la agitación durante 48 horas. Una vez terminada se vierte sobre una disolución saturada de cloruro sódico y extrae en acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y concentra. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (*n*-hexano–acetato de etilo, 80:20) para dar el derivado insaturado (**79**) (345 mg, 0.64 mmol, 67%) como un aceite incoloro.

Compuesto (**79**).

$[\alpha]_D^{25} +23.1$ (*c*, 0.8, CHCl₃).

IR (neto) $\nu_{\text{máx}}$. 3445 (OH), 3061 (Ar), 3031 (Ar), 2924, 2859, 1722, 1454, 1272, 1070 cm⁻¹.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ_H 2.83 (1H, d, *J* = 6.0 Hz, OH), 3.57 (1H, dd, *J* = 9.5, 5.5 Hz, 7b-H), 3.6 (1H, dd, *J* = 10.0, 4.0 Hz, 7a-H), 3.72 (1H, dd, *J* = 6.0, 3.5 Hz, 5-H), 3.75 (1H, dd, *J* = 6.0, 4.0 Hz, 4-H), 4.18 (1H, dd, *J* = 6.75, 6.75 Hz, 3-H), 4.38 (1H, d, *J* = 12.0 Hz, CHPh), 4.46 (1H, d, *J* = 12.0 Hz, CHPh), 4.49 (1H, d, *J* = 12.5 Hz, CHPh), 4.52 (1H, d, *J* = 11.5 Hz, CHPh), 4.57 (1H, d, *J* = 11.0 Hz, CHPh), 4.61 (1H, d, *J* = 12.0 Hz, CHPh), 4.67 (1H, d, *J* = 11.5 Hz, CHPh), 4.8 (1H, d, *J* = 11.5 Hz, CHPh), 4.01 (1H, ddd, *J* = 10.3, 5.5, 5.5 Hz, 6-H), 5.24 (1H, d, *J* = 17.5 Hz, 1b-H), 5.27 (1H, d, *J* = 10.5 Hz, 1a-H), 5.82 (1H, ddd, *J* = 17.4, 10.1, 7.4 Hz, 2-H), 7.22–7.32 (20H, m, Ar).



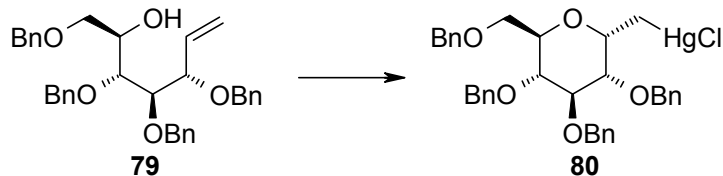
RMN ^{13}C (125.7 MHz, CDCl_3) δ_{C} 70.3 (CH), 70.6 (CH_2), 71.1 (CH), 73.1 (CH_2), 73.3 (CH_2), 74.6 (CH_2), 78.3 (CH), 81.3 (CH), 81.4 (CH), 118.9 (CH_2), 127.4 (C, Ar), 127.5 (C, Ar), 127.6 (C, Ar), 127.7 (C, Ar), 127.75 (C, Ar), 127.8 (C, Ar), 128.17 (C, Ar), 128.2 (C, Ar), 128.3 (C, Ar), 135.3 (CH, C-2), 138.0 (C, Ar), 138.2 (C, Ar), 138.3 (C, Ar), 138.4 (C, Ar).

EM (IE, 70 ev) m/z (%) 538 (M^+ , 1), 447 ($\text{M}^+ - \text{C}_7\text{H}_7$, 12), 91 (100).

EMAR m/z (fórmula molecular, masa requerida)
538.2746552 ($\text{C}_{35}\text{H}_{38}\text{O}_5$, 538.2719053), 447.2193624 ($\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{O}_5$, 447.2171331).

Análisis Calculado para $\text{C}_{35}\text{H}_{38}\text{O}_5$: C, 78.04; H, 7.11. Encontrado: C, 78.04; H, 7.38.

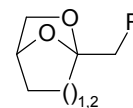
Oximercuriación (80).



Se prepara una disolución del acetato mercúrico (554.5 mg, 1.74 mmol) en THF seco (2.8 ml) y se añade lentamente el derivado insaturado **79** (937 mg, 1.74 mmol) disuelto en THF seco (0.2 ml). Se mantiene la mezcla a temperatura ambiente durante 2 días.

Se filtra el residuo sólido en suspensión, se añade la disolución al 10% de KCl (129.7 mg, 1.74 mmol) y se continua la agitación durante 2 horas.

Se vierte sobre agua y extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca con Na_2SO_4 anhidro y concentra a vacío. El producto se purifica por cristalización con éter-*n*-hexano para dar la sal mercúrica **80** (700 mg, 0.9 mmol, 52%) como un producto cristalino blanco.

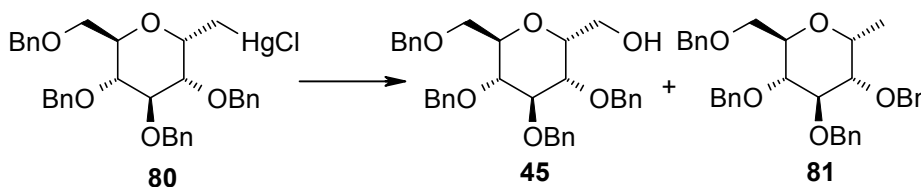
**Compuesto (80) .**

Cristalizó de éter-*n*-hexano, p.f. 104.5 °C, $[\alpha]_D +5.5$ (*c*, 0.64, CHCl₃).

IR (0.2 mm, CHCl₃) $\nu_{\text{máx}}$. 3694 (Ar), 2926, 2869, 1602, 1454, 1359, 1072 cm⁻¹.

EM (IE, 70 ev) *m/z* (%) 682 (M⁺ - C₇H₇, 2).

2,6-Anhidro-1,3,4,5-tetra-*O*-bencil-D-glicero-L-gulo-heptitol (45) y 2,6-Anhidro-1,3,4,5-tetra-*O*-bencil-7-desoxi-D-glicero-L-gulo-heptitol (81).



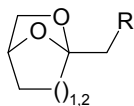
Se prepara una disolución del derivado de mercurio **80** (900 mg, 1.16 mmol) en DMF seca (12 ml) y otra disolución de NaBH₄ en DMF (8 ml). se hace pasar a ambas una corriente de oxígeno durante 20 min. Se vierte la disolución del derivado de mercurio sobre la del NaBH₄. Se agita la reacción y se continua burbujeando oxígeno durante otras dos horas.

Una vez terminada la reacción, se pasa a un tubo de centrifuga y se agita durante 40 minutos para eliminar las sales mercúricas formadas. El líquido se decanta, se concentra en alto vacío y cromatografía en columna de gel de sílice (*n*-hexano-acetato de etilo, 80:20→70:30). Se obtienen el producto deseado **45** (450 mg, 0.81 mmol, 70%) y el producto reducido **81** (150 mg, 0.28 mmol, 24%).

Compuesto (45) .

Cristalizó de AcOEt-*n*-hexano, p.f. 64.5–65 °C, $[\alpha]_D +18.6$ (*c*, 0.5, CHCl₃).

IR (0.2 mm, CHCl₃) $\nu_{\text{máx}}$. 3588 (OH), 3089 (Ar), 3066 (Ar), 3032 (Ar), 2870, 1727, 1496, 1454 cm⁻¹.



RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ_{H} 3.59 (1H, t, $J = 8.9$ Hz, 3-H), 3.69 (2H, m, 1a+1b-H), 3.72 (1H, m, 2-H), 3.81 (2H, m, 4-H + 5-H), 3.88 (1H, m, 7a-H), 3.95 (1H, dd, $J = 11.9, 8.9$ Hz, 7b-H), 4.18 (1H, ddd, $J = 8.9, 5.2, 5.2$ Hz, 6-H), 4.91-4.49 (8H, m, Ar), 7.34-7.15 (1H, m, Ar).

RMN ^{13}C (125.7 MHz, CDCl_3) δ_{C} 58.6 (CH_2 , C-1), 69.0 (CH_2 , C-7), 72.2 (CH), 73.5 ($2 \times \text{CH}_2$, CH_2Ph), 74.23 (CH), 74.9 (CH_2 , CH_2Ph), 75.32 (CH_2 , CH_2Ph), 77.79 (CH), 79.19 (CH), 82.43 (CH), 127 (CH, Ar), 137.69 (C, Ar), 137.76 (C, Ar), 137.98 (C, Ar), 138.46 (C).

EM (IE, 70 ev) m/z (%) 523 ($\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{OH}$, 5), 463 ($\text{M}^+ - \text{C}_7\text{H}_7$, 1), 357 (1), 91 (100).

EMAR m/z (fórmula molecular, masa requerida) 523.245544 ($\text{C}_{34}\text{H}_{35}\text{O}_5$, 523.2484315), 463.214630 ($\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{O}_6$, 463.2120472), 91.057407 (C_7H_7 , 91.0547722).

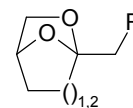
Análisis Calculado para $\text{C}_{35}\text{H}_{38}\text{O}_6$: C, 75.79; H, 6.90. Encontrado: C, 75.83; H, 7.20.

Compuesto (81) .

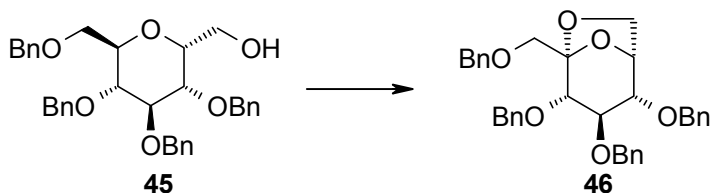
Cristalizó de *n*-hexano, p.f. 48 °C, $[\alpha]_{\text{D}} +19.6$ (c , 0.7, CHCl_3).

IR (neto) $\nu_{\text{máx.}}$ 3063 (Ar), 3030 (Ar), 2980, 2870, 1496, 1455, 1366, 1099, 736 cm^{-1} .

RMN ^{13}C (50.3 MHz, CDCl_3) δ_{C} 19.6 (CH_3), 69.2 (CH_2), 70.1 (CH), 71.2 (CH), 72.9 (CH_2 , CH_2Ph), 73.5 (CH_2 , CH_2Ph), 75.1 (CH_2 , CH_2Ph), 75.5 (CH_2 , CH_2Ph), 78.3 (CH), 80.2 (CH), 82.2 (CH), 127.6 (CH, Ar), 127.66 (CH, Ar), 127.7 (CH, Ar), 127.8 (CH, Ar), 127.9 (CH, Ar), 128 (CH, Ar), 128.4 (CH, Ar), 138 (C, Ar), 138.2 (C, Ar), 138.3 (C, Ar), 138.8 (C, Ar).



2,7-Anhidro-1,3,4,5-tetra-*O*-bencil- β -D-ido-hept-2-ulopiranososa (**46**).



Método A. A una disolución del alcohol **45** (61 mg, 0.11 mmol) en una mezcla CH₂Cl₂–ciclohexano (1:1, 8 ml) se burbujea nitrógeno durante 30 min. Se añadió DIB (38.9 mg, 0.12 mmol), yodo (28 mg, 0.11 mmol) y se agitó a temperatura ambiente conservando la atmósfera de nitrógeno durante 1 hora; mientras se irradiaba con dos lámparas de tungsteno de 100W.

La reacción se vierte sobre una disolución acuosa (10%) de Na₂S₂O₃ y extrae en acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y concentra a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (*n*-hexano–acetato de etilo, 85:15), obteniéndose el anhidroazúcar (**46**) (32 mg, 0.06 mmol, 54%) como un aceite incoloro.

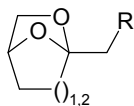
Método B. A una disolución del alcohol **45** (25 mg, 0.05 mmol) disuelto en una mezcla de CH₂Cl₂:ciclohexano (1:1, 3 ml), se añade yodo (15 mg, 0.06 mmol), PhIO (22 mg, 0.1 mmol), y se agita durante 50 min. a temperatura ambiente, mientras se irradia con dos lámparas de tungsteno de 80W.

La reacción se vierte sobre una disolución acuosa (10%) de Na₂S₂O₃ y extrae en acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y concentra a vacío. El producto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (*n*-hexano–acetato de etilo, 85:15), obteniéndose el anhidroazúcar (**46**) (15 mg, 0.03 mmol, 60%) como un aceite incoloro.

Anhidroazúcar (**46**).

$[\alpha]_D -10.5$ (*c*, 1.49, CHCl₃).

IR (0.2 mm, CHCl₃) $\nu_{\text{máx.}}$ 3064 (Ar), 3031 (Ar), 2902, 1455, 1072 cm⁻¹.



RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ_{H} 3.46 (1H, d, $J = 10.3$ Hz, 1a-H), 3.74 (1H, dd, $J = 7.3, 5.5$ Hz, 7b-H), 3.83 (1H, m, 3.4.5-H), 3.92 (1H, d, $J = 10.4$ Hz, 1b-H), 4.52 (1H, d, $J = 11.6$ Hz, CHPh), 4.61 (1H, d, $J = 11.6$ Hz, CHPh), 4.62 (1H, d, $J = 12.2$ Hz, CHPh), 4.68 (1H, d, $J = 11$ Hz, CHPh), 4.71 (1H, d, $J = 12.2$ Hz, CHPh), 4.78 (1H, d, $J = 11.6$ Hz, CHPh), 4.81 (1H, d, $J = 11.6$ Hz, CHPh), 4.89 (1H, d, $J = 11$ Hz, CHPh), 4.17 (1H, d, $J = 7.9$ Hz, 7a-H), 4.44 (1H, dd, $J = 4.3, 4.3$ Hz, 6-H), 7.21–7.31 (1H, m, Ar).

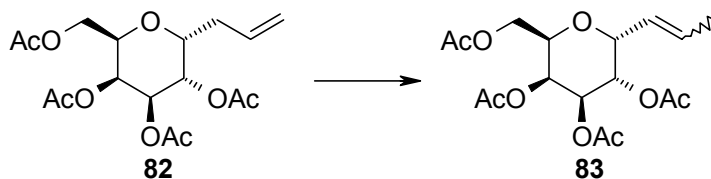
RMN ^{13}C (125.7 MHz, CDCl_3) δ_{C} 66.0 (CH_2 , C-7), 69.2 (CH_2 , C-1), 72.9 (CH_2 , CH_2Ph), 73.6 (CH_2 , CH_2Ph), 74.2 (CH, C-6), 74.7 (CH_2 , CH_2Ph), 75.3 (CH_2 , CH_2Ph), 79.9* (CH, C-3), 81.4* (CH, C-4), 83.2* (CH, C-5), 107.5 (C, C-5), 127.0 (CH, Ar), 137.6 (C, Ar), 138.0 (C, Ar), 138.3 (C, Ar), 138.6 (C, Ar).

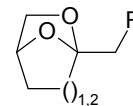
EM (IE, 70 ev) m/z (%) 461 ($\text{M}^+ - \text{C}_7\text{H}_7$, 15), 369 ($\text{M}^+ - \text{C}_{14}\text{H}_{15}$, 5), 355 ($\text{M}^+ - \text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{O}$, 17), 91 (100).

EMAR m/z (fórmula molecular, masa requerida) 552.245819 ($\text{C}_{35}\text{H}_{36}\text{O}_6$, 552.2511702), 461.195190 ($\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{O}_6$, 461.196398), 355.152397 ($\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{O}_5$, 355.1545363).

Análisis Calculado para $\text{C}_{35}\text{H}_{36}\text{O}_6$: C, 76.06; H, 6.57. Encontrado: C, 75.99; H, 6.59.

(7Z)- y (7E)-1,3,4,5-Tetra-O-acetil-2,6-anhidro-7,8,9-tridesoxi-D-glicero-L-galacto-non-7-enitol (83).





A una disolución del alil derivado **82**¹⁵² (2.41 g, 6.28 mmol) en benceno seco (60 ml) se le añade bis(benzonitrilo)dicloro-paladio(II) [(PhCN)₂PdCl₂] (240 mg, 10%) y se calienta a reflujo durante 24 horas bajo atmósfera de nitrógeno.

La mezcla de reacción se filtra, se concentra y cromatografía en columna de gel de sílice impregnada en nitrato de plata (*n*-hexano–acetato de etilo, 70:30) para obtener la mezcla vinílica **83** (1.76 g, 4.73 mmol, 75.3%, *Z:E*, 1:4), como un aceite incoloro.

Compuesto (7E) (83) .

IR (neto) $\nu_{\text{máx}}$. 2969, 1754 (CO), 1667 (C=C), 1434, 1372, 1224, 1048 cm^{-1} .

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ_{H} 1.98 (3H, s, Ac), 2.01 (6H, s, 2 × Ac), 2.11 (3H, s, Ac), 2.74 (3H, d, $J = 6.6$ Hz, 9-H), 4.06 (2H, dd, $J = 11.6, 5.0$ Hz, 1-H), 4.13 (1H, ddd, $J = 6.5, 6.5, 1.3$ Hz, 2-H), 4.70 (1H, dd, $J = 6.0, 6.0$ Hz, 6-H), 5.13 (1H, dd, $J = 10.5, 3.4$ Hz, 4-H), 5.24 (1H, dd, $J = 10.5, 5.9$ Hz, 5-H), 5.37 (1H, s a, 3-H), 5.60 (1H, ddd, $J = 15.5, 4.4, 1.6$ Hz, 7-H), 5.85 (1H, m, 8-H).

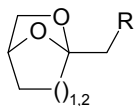
RMN ¹³C (125.7 MHz, CDCl₃) δ_{C} 18.2 (CH₃, C-9), 20.7 (3 × CH₃, Ac), 20.8 (CH₃, Ac), 61.8 (CH₂, C-1), 67.8 (CH, C-4), 68.1 (2 × CH, C-3 + C-5), 68.3 (CH, C-6), 73.9 (CH, C-2), 122.5 (CH, C-7), 133.2 (CH, C-8), 169.9 (C, Ac), 170.1 (C, Ac), 170.2 (C, Ac), 170.4 (C, Ac).

EM (IE, 70 ev) *m/z* (%) 373 ($\text{M}^+ + \text{H}$, <1), 329 ($\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_3\text{O}$, 2), 313 ($\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2$, 1), 270 ($\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_6\text{O}_3$, 5).

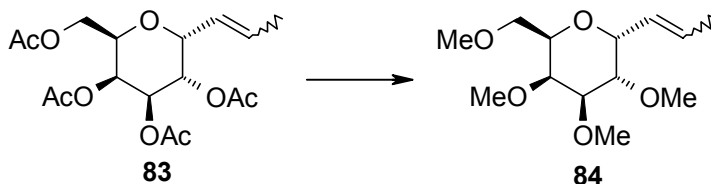
EMAR *m/z* (fórmula molecular, masa requerida) 373.149475 (C₁₇H₂₅O₉, 373.1498419), 329.124535 (C₁₅H₂₁O₈, 329.1236294), 313.136238 (C₁₅H₂₁O₇, 313.1287153), 270.11013 (C₁₃H₁₈O₆, 270.1103274).

Análisis Calculado para C₁₇H₂₄O₉: C, 54.83; H, 6.50. Encontrado: C, 54.91; H, 6.67.

¹⁵²G. Athanassios; S. Konrad, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 1479–1482; P. Arya, S. Dion, G. K. H. Shimizu, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, 7, 1537–1542.



(7Z)- y (7E)-2,6-Anhidro-7,8,9-tridesoxi-1,3,4,5-tetra-O-metil-D-glicero-L-galacto-non-7-enitol (84).



Se disuelve la mezcla de olefinas **83** (1.6 mg, 4.29 mmol) en una disolución de KOH en metanol seco al 3% (50 ml) y se agita durante una hora a temperatura ambiente. Se neutraliza la mezcla añadiendo resina ácida Dowex (50x8) y agitando durante 20 minutos. Se filtra y elimina el disolvente a alto vacío para obtener un aceite incoloro que se usará directamente en el siguiente paso.

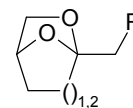
A una suspensión de NaH (825 mg, 34.38 mmol) en DMF seca (50 ml), a 0 °C y bajo nitrógeno, se adiciona lentamente el residuo antes obtenido disuelto en DMF seca (50 ml). Una vez que cesa el desprendimiento de H₂, se adiciona, también a 0 °C, un exceso de yoduro de metilo (2.1 ml).

La reacción se agita a temperatura ambiente durante 3 horas y se añade metanol para eliminar el exceso de NaH. Se vierte sobre agua y extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y concentra a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (*n*-hexano–acetato de etilo, 8:2) obteniéndose el producto metilado **84** (852 mg, 3.27 mmol, 76%) como un aceite incoloro.

Compuesto (7E) (84) .

IR (neto) $\nu_{\text{máx.}}$ 2979, 2914, 2826, 1449, 1364, 1196, 1107 cm⁻¹.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ_{H} 1.71 (3H, d, *J* = 6.4 Hz, 9-H), 3.31 (1H, dd, *J* = 8.0, 2.5 Hz, 4-H), 3.34 (3H, s, OMe), 3.40 (3H, s, OMe), 3.47 (3H, s, OMe), 3.48 (2H, m, 1-H), 3.50 (3H, s, OMe), 3.65 (1H, s a, 3-H), 3.66 (1H, m, 5-



H), 3.84 (1H, dd, $J = 6.2, 6.2$ Hz, 2-H), 4.53 (1H, dd, $J = 5.5, 5.5$ Hz, 6-H), 5.62 (1H, dd, $J = 14.4, 5.7$ Hz, 7-H), 5.82 (1H, dq, $J = 14.4, 5.7$ Hz, 8-H).

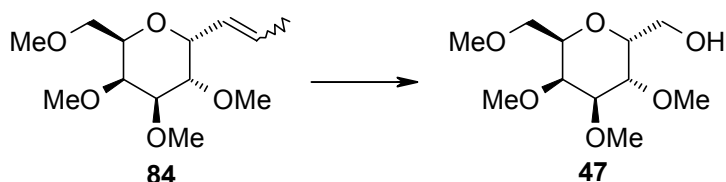
RMN ^{13}C (125.7 MHz, CDCl_3) δ_{C} 18.1 (CH₃, C-9), 57.9 (CH₃, OMe), 58.3 (CH₃, OMe), 59.0 (CH₃, OMe), 60.5 (CH₃, OMe), 70.8 (CH, C-4), 70.9 (CH₂, C-1), 72.8 (CH, C-5), 75.9 (CH, C-2), 77.9 (CH, C-6), 80.2 (CH, C-3), 124.4 (CH, C-7), 130.7 (CH, C-8).

EM (IE, 70 ev) m/z (%) 260 (M^+ , <1), 228.129 ($\text{M}^+ - \text{CH}_4$, 1), 197 ($\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_7\text{O}_2$, 1).

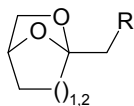
EMAR m/z (fórmula molecular, masa requerida) 260.159859 (C₁₃H₂₄O₅, 260.1623609), 228.128963 (C₁₂H₂₀O₄, 228.1361484), 197.116714 (C₁₁H₁₇O₃, 197.1177605).

Análisis Calculado para C₁₃H₂₄O₅: C, 59.98; H, 9.29. Encontrado: C, 59.92; H, 9.34.

2,6-Anhidro-1,3,4,5-tetra-*O*-metil-D-glicero-L-galacto-heptitol (47).



Se disuelven las olefinas **84** (596 mg, 2.289 mmol) en una mezcla de metanol–diclorometano secos (1:2, 25 ml) y se enfría a -78 °C. se hace pasar una corriente de nitrógeno durante 10 minutos y luego se burbujea ozono hasta que la disolución se colorea de azul. A continuación se pasa nitrógeno para eliminar el exceso de ozono y se adiciona sulfuro de dimetilo (853 mg, 13.7 mmol). Se deja enfriar a 0 °C con un baño de agua–hielo mientras se agita. A la media hora se añade el NaBH₄ lentamente (346 mg, 9.16 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 20 min.



Se concentra el disolvente a vacío y el residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice (CHCl₃–metanol, 95:5) obteniéndose el alcohol **47** (545 mg, 2.18 mmol, 95.2%) como un aceite incoloro.

Compuesto (47)

$[\alpha]_D +37.2$ (*c*, 0.89, CHCl₃).

IR (neto) $\nu_{\text{máx.}}$ 3454 (OH), 2934, 2829, 1647, 1463, 1366, 1196, 1098 cm⁻¹.

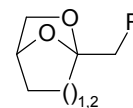
RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ_H 3.37 (3H, s, OMe), 3.45 (3H, s, OMe), 3.47 (3H, s, OMe), 3.48 (3H, s, OMe), 3.49 (1H, m, 4-H), 3.51 (1H, m, 7a-H), 3.63 (1H, dd, *J* = 7.1, 4.3 Hz, 5-H), 3.69 (1H, m, 7b-H), 3.71 (1H, m, 3-H), 3.72 (1H, m, 1a-H), 3.82 (1H, dd, *J* = 11.0, 8.0 Hz, 1b-H), 3.98 (1H, ddd, *J* = 7.7, 7.7, 4.0 Hz, 6-H), 4.10 (1H, ddd, *J* = 8.1, 8.1, 4.4 Hz, 2-H).

RMN ¹³C (125.7 MHz, CDCl₃) δ_C 58.2 (CH₃, OMe), 59.0 (2 × CH₃, OMe), 59.5 (CH₃, OMe), 60.2 (CH₂, C-1), 69.8 (CH₂, C-7), 71.4 (CH, C-2), 72.3 (CH, C-6), 75.4 (CH, C-3), 77.5 (CH, C-5), 78.4 (CH, C-4).

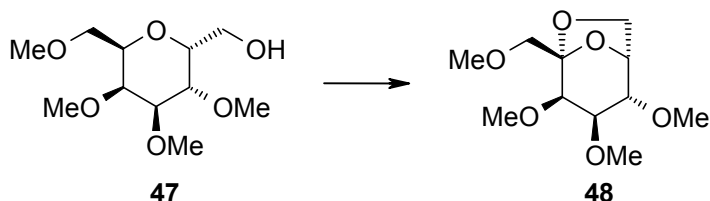
EM (IE, 70 ev) *m/z* (%) 251 (M⁺ + H, <1), 232 (M⁺ – H₂O, 3), 220 (M⁺ – CH₄O, 2).

EMAR *m/z* (fórmula molecular, masa requerida) 251.150509 (C₁₁H₂₃O₆, 251.1494504), 232.129704 (C₁₁H₂₀O₅, 232.1310625), 220.13044 (C₁₀H₂₀O₅, 220.1310625).

Análisis Calculado para C₁₁H₂₂O₆: C, 52.78; H, 8.86. Encontrado: C, 52.42; H, 9.08.



2,7-Anhidro-1,3,4,5-tetra-*O*-metil-D-*gulo*-hept-2-ulopiranososa (**48**).



A una disolución del compuesto **47** (20 mg, 0.08 mmol) en una mezcla de CH_2Cl_2 -ciclohexano (1:1, 3 ml), se añade yodo (20.3 mg, 0.08 mmol), PhIO (35.2 mg, 0.16 mmol), $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0.01 ml, 0.08 mmol) y se agita durante 2 horas calentando a reflujo, mientras se irradia con dos lámparas de tungsteno de 80W.

La reacción se vierte sobre una disolución acuosa (10%) de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ y extrae en acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y concentra a vacío. El producto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (*n*-hexano-acetato de etilo, 25:75), obteniendo el anhidroazúcar (**48**) (13 mg, 0.052 mmol, 62.5%) como un aceite incoloro.

Compuesto (**48**).

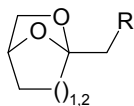
$[\alpha]_D +20.2$ (*c*, 0.52, CHCl_3).

IR (neto) $\nu_{\text{máx}}$ 2904, 2828, 1452, 1195, 1105, 1052 cm^{-1} .

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ_{H} 3.38 (1H, d, $J = 9.9$ Hz, 7a-H), 3.41 (1H, dd, $J = 4.4, 4.1$ Hz, 4-H), 3.43 (3H, s, OMe), 3.46 (3H, s, OMe), 3.49 (3H, s, OMe), 3.52 (3H, s, OMe), 3.55 (1H, dd, $J = 9.2, 4.1$ Hz, 3-H), 3.67 (1H, dd, $J = 7.6, 4.8$ Hz, 1a-H), 3.74 (1H, d, $J = 4.4$ Hz, 4-H), 3.77 (1H, d, $J = 10.0$ Hz, 7b-H), 3.95 (1H, d, $J = 7.6$ Hz, 1b-H), 4.46 (1H, dd, $J = 4.4, 4.4$ Hz, 2-H).

RMN ^{13}C (125.7 MHz, CDCl_3) δ_{C} 58.3 (CH₃, OMe), 58.7 (CH₃, OMe), 59.5 (CH₃, OMe), 60.8 (CH₃, OMe), 64.9 (CH₂, C-1), 71.8 (CH₂, C-7), 72.7 (CH, C-2), 76.2 (CH, C-5), 78.5 (CH, C-3), 80.2 (CH, C-4), 106.8 (C, C-6).

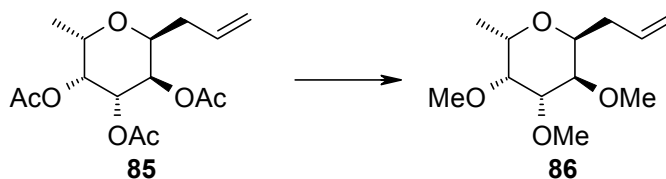
EM (IE, 70 eV) m/z (%) 248 (M^+ , <1), 233 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3$, <1), 217 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{O}$, <1), 187 ($\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_5\text{O}_2$, <1).



EMAR m/z (fórmula molecular, masa requerida) 248.128181 ($C_{11}H_{20}O_6$, 248.1259766), 233.103886 ($C_{10}H_{17}O_6$, 233.1025028), 217.110996 ($C_{10}H_{17}O_5$, 217.1075887), 187.098339 ($C_9H_{15}O_4$, 187.0970254).

Análisis Calculado para $C_{11}H_{20}O_6$: C, 53.21; H, 8.12. Encontrado: C, 53.01; H, 8.48.

2,6-Anhidro-1,7,8,9-tetradesoxi-3,4,5-tri-O-metil-L-glicero-D-galactonon-8-enitol (86).

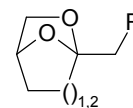


Se disuelve el triacetato **85**¹⁵³ (3.6 g, 11.45 mmol) en 25 ml de una disolución de potasa en metanol seco al 3% y se agita durante una hora a temperatura ambiente. Se neutraliza la mezcla añadiendo resina ácida Dowex (50x8) y agitando durante 20 minutos. Se filtra y elimina el disolvente a alto vacío para obtener un aceite incoloro que se usará directamente en el siguiente paso.

A una suspensión de NaH (1.65 g, 68.72 mmol) en DMF seca (50 ml), a 0 °C y bajo nitrógeno, se adiciona lentamente el residuo antes obtenido disuelto en DMF seca (50 ml). Una vez que cesa el desprendimiento de H_2 , se añade, también a 0 °C, un exceso de yoduro de metilo (4.3 ml, 69.9 mmol).

La reacción se agita a temperatura ambiente durante dos horas y se añade metanol para eliminar el exceso de NaH. Se vierte sobre agua y extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y concentra a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (*n*-hexano–

¹⁵³ T. Uchijima, T. J. Woltering, W. Wong, C.-C. Lin, T. Kajimoto, et al. *Bioorg. Med. Chem.* **1996**, 7, 1149–1166. J. I. Luengo, J. G. Gleason, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 46, 6911–6914



acetato de etilo, 70:30) obteniéndose el producto **86** como un aceite incoloro (1.81 g., 7.87 mmol, 68.6%).

Compuesto (86) .

$[\alpha]_D -86.7$ (c , 0.82, CHCl_3).

IR (neto) $\nu_{\text{máx.}}$ 2978, 2933, 2826, 1643, 1360, 1193, 1104 cm^{-1} .

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ_{H} 1.27 (3H, d, $J = 6.6$ Hz, 1-H), 2.30 (1H, m, 7a-H), 2.37 (1H, m, 7b-H), 3.44 (3H, s, OMe), 3.48 (3H, s, OMe), 3.49 (3H, s, OMe), 3.51 (3H, m, 3.4.5-H), 3.92 (1H, dq, $J = 6.5, 3.3$ Hz, 2-H), 4.03 (1H, ddd, $J = 9.1, 5.3, 3.8$ Hz, 6-H), 5.05 (1H, d, $J = 10.2$ Hz, 9-H-cis), 5.10 (1H, dd, $J = 17.0, 1.5$ Hz, 9-H-trans), 5.81 (1H, ddd, $J = 17.0, 10.2, 6.8$ Hz, 8-H).

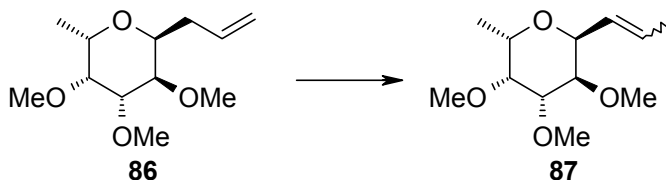
RMN ^{13}C (125.7 MHz, CDCl_3) δ_{C} 15.0 (CH_3 , C-1), 31.9 (CH_2 , C-7), 58.3 (CH_3 , OMe), 58.5 (CH_3 , OMe), 59.5 (CH_3 , OMe), 68.2 (CH, C-2), 70.0 (CH, C-6), 77.5 (CH, C-3), 77.6 (CH, C-4), 78.4 (CH, C-5), 116.6 (CH_2 , C-8), 135.2 (CH, C-9).

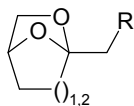
EM (IE, 70 ev) m/z (%) 230 (M^+ , 21), 189 ($\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_5$, 29).

EMAR m/z (fórmula molecular, masa requerida) 230.151928 ($\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_4$, 230.1517976), 189.113213 ($\text{C}_9\text{H}_{17}\text{O}_4$, 189.1126746).

Análisis Calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_4$: C, 62.58; H, 9.63. Encontrado: C, 62.49; H, 9.65.

(7Z)- y (7E)-2,6-Anhidro-1,7,8,9-tetradesoxi-3,4,5-tri-O-metil-L-glicero-D-galacto-non-7-enitol (87).





A una disolución del compuesto **86** (1.76 g, 7.66 mmol) en benceno seco (60 ml) se añade $(\text{PhCN})_2\text{PdCl}_2$ (210 mg, 12%) y se refluja durante 24 horas bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se filtra y lleva hasta sequedad a vacío. El residuo se cromatografía en columna de gel de sílice impregnada en nitrato de plata (10%) y eluyendo con (*n*-hexano–acetato de etilo, 70:30). Se obtiene la mezcla de olefinas **87** (1.06 g, 4.61 mmol, 60.3%, *Z:E*, 1:8) como un aceite incoloro.

Compuesto (7Z) y (7E)-(87).

IR (neto) $\nu_{\text{máx.}}$ 2977, 2933, 2826, 1722, 1446, 1362, 1195, 1104 cm^{-1} .

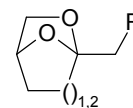
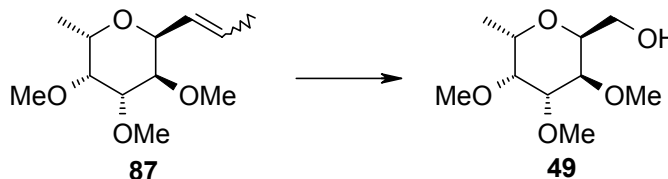
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ_{H} 1.22 (3H, d, $J = 6.0$ Hz, 1Z-H), 1.23 (3H, d, $J = 6.4$ Hz, 1E-H), 1.72 (3H, d, $J = 6.5$ Hz, 9-H), 3.37-3.53 (2H, s, 3.4-H), 3.40 (3H, s, OMe), 3.48 (3H, s, OMe), 3.52 (3H, s, OMe), 3.65 (1H, m, 5-H), 3.84 (1H, m, 2-H), 4.50 (1H, dd, $J = 5.6, 5.6$ Hz, 6E-H), 4.82 (1H, dd, $J = 6.2, 6.2$ Hz, 6Z-H), 5.6 (1H, m, 7-H), 5.80 (1H, m, 8-H).

RMN ^{13}C (125.7 MHz, CDCl_3) δ_{C} 16.2 (CH_3 , C-1Z), 16.3 (CH_3 , C-1E), 18.1 (CH_3 , C-9), 58.0 (CH_3 , OMe), 58.2 (CH_3 , OMe), 60.7 (CH_3 , OMe), 67.9 (CH, C-2E), 68.0 (CH, C-2Z), 72.4 (CH, C-6), 77.5 (CH, C-5E), 77.8 (CH, C-5Z), 78.6 (CH, C-3Z), 78.7 (CH, C-3E), 80.3 (CH, C-4E), 80.4 (CH, C-4Z), 124.3 (CH, C-7Z), 125.0 (CH, C-7E), 130.4 (CH, C-8E), 131.5 (CH, C-8Z).

EM (IE, 70 ev) m/z (%) 230 (M^+ , <1), 198 ($\text{M}^+ - \text{CH}_4\text{O}$, 2), 189 ($\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_5$, 4), 157 ($\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9\text{O}$, 2).

EMAR m/z (fórmula molecular, masa requerida) 189.104923 ($\text{C}_9\text{H}_{17}\text{O}_4$, 189.1126746).

Análisis Calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_4$: C, 62.58; H, 9.63. Encontrado: C, 62.91; H, 9.31.


2,6-Anhidro-1-desoxi-3,4,5-tri-O-metil-L-glicero-D-galacto-heptitol (49),


A una disolución del vinil derivado **87** (248 mg, 1.08 mmol) en CH_2Cl_2 seco (6 ml) se pasa una corriente de nitrógeno durante 10 minutos a $-78\text{ }^\circ\text{C}$, para posteriormente, burbujearle ozono hasta que la disolución se torne azul. se vuelve a pasar otra corriente de nitrógeno para eliminar el exceso de ozono durante 10 minutos. se añade el sulfuro de dimetilo (402.6 mg, 6.46 mmol) y se agita durante 30 minutos dejándolo llegar la mezcla a $0\text{ }^\circ\text{C}$ con un baño de hielo. Se diluye la mezcla con metanol (3 ml) y se añade NaBH_4 (122.5 mg, 3.23 mmol). Se agita la reacción durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se concentró el disolvente y el residuo se purificó en cromatotrón (*n*-hexano–acetato de etilo, 1:1→1:3). Se obtiene el alcohol deseado **49** (160 mg, 0.73 mmol, 67.8%) como un aceite incoloro.

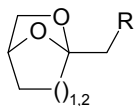
Compuesto (49).

$[\alpha]_{\text{D}} -55$, (*c*, 0.32, CH_2Cl_2).

IR (neto) $\nu_{\text{máx}}$. 3460 (OH), 2935, 2828, 1463, 1365, 1194, 1102 cm^{-1} .

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ_{H} 1.30 (3H, d, $J = 6.7$ Hz, 1-H), 3.46 (3H, s, OMe), 3.49 (3H, s, OMe), 3.51 (3H, s, OMe), 3.52 (1H, d, $J = 3.1$ Hz, 3-H), 3.53 (1H, dd, $J = 2.9, 2.9$ Hz, 4-H), 3.65 (1H, dd, $J = 6.7, 4.5$ Hz, 5-H), 3.73 (1H, dd, $J = 11.7, 4.9$ Hz, 7b-H), 3.82 (1H, dd, $J = 11.4, 7.9$ Hz, 7a-H), 3.96 (1H, dq, $J = 6.7, 3.1$ Hz, 2-H), 4.10 (1H, ddd, $J = 8.1, 8.1, 4.3$ Hz, 6-H).

RMN ^{13}C (125.7 MHz, CDCl_3) δ_{C} 15.4 (CH_3 , C-1), 58.3 (CH_3 , OMe), 59.0 (CH_3 , OMe), 59.9 (CH_3 , OMe), 60.6 (CH_2 , C-7), 68.9 (CH, C-2), 70.9 (CH, C-6), 77.6 ($2 \times \text{CH}$, C-3.5), 79.0 (CH, C-4).

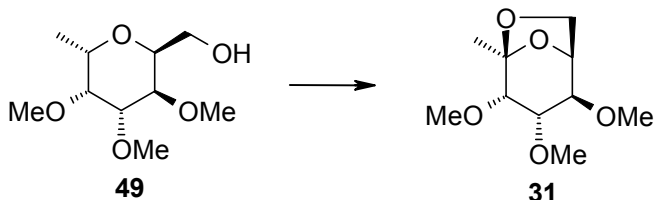


EM (IE, 70 ev) m/z (%) 220 (M^+ , <1), 202 ($M^+ - H_2O$, 1), 189 ($M^+ - CH_3O$, 14), 157 ($M^+ - C_2H_7O_2$, 83).

EMAR m/z (fórmula molecular, masa requerida) 220.125153 ($C_{10}H_{20}O_5$, 220.1310625), 202.113621 ($C_{10}H_{18}O_4$, 202.1204992), 189.104527 ($C_9H_{17}O_4$, 189.1126746), 157.081085 ($C_8H_{13}O_3$, 157.0864621).

Análisis Calculado para $C_{10}H_{20}O_5$: C, 54.53; H, 9.15. Encontrado: C, 54.27; H, 9.53.

2,7-Anhidro-1-desoxi-3,4,5-tri-O-metil-L-gulo-hept-2-ulopiranos (31).

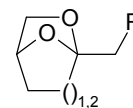


Método A. A una disolución del alcohol **49** (13 mg, 0.06 mmol) disuelto en acetonitrilo seco (3 ml), se añade yodo (15 mg, 0.06 mmol), PhIO (25.96 mg, 0.12 mmol), ácido canforsulfónico CSA (7 mg, 10%) y se agita durante 25 minutos, mientras se irradia con dos lámparas de tungsteno de 80W.

La reacción se vierte sobre una disolución acuosa (10%) de $Na_2S_2O_3$ y extrae en acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y concentra a vacío. El producto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (*n*-hexano-acetato de etilo, 25:75), obteniendo el anhidroazúcar **31** (10.4 mg, 4.77 mmol, 84.7%) como un aceite incoloro.

Método B. A una disolución del producto **49** (57 mg, 0.26 mmol) en acetonitrilo seco (7 ml) se añade PhIO (114.4 mg, 0.52 mmol) y yodo (49.49 mg, 0.19 mmol). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 35 minutos.

Se añade $Na_2S_2O_3$ sólido y continúa la agitación hasta que se decolora la mezcla. Se filtra y concentra a vacío. El residuo se purifica por cromatografía en



columna de gel de sílice (*n*-hexano–acetato de etilo, 70:30) obteniéndose el anhidroazúcar **31** (38.5 mg, 0.177 mmol, 69.2%) como un aceite incoloro.

Método C. A una disolución del alcohol **49** (38 mg, 0.17 mmol) disuelto en una mezcla de CH₂Cl₂–ciclohexano (1:1, 4 ml), se añade yodo (43 mg, 0.17 mmol), PhIO (75 mg, 0.34 mmol), y se agita durante media hora a temperatura ambiente.

La reacción se vierte sobre una disolución acuosa (10%) de Na₂S₂O₃ y extrae en acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y concentra a vacío para obtener 42 mg de residuo. Éste se disuelve en CHCl₃, se añade vapores de HCl y se agita durante 1 hora. Se concentra la mezcla a vacío para obtener un residuo aceitoso que se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (*n*-hexano–acetato de etilo, 70:30), obteniendo el anhidroazúcar **31** (19 mg, 0.087 mmol, 53%) como un aceite incoloro.

Compuesto (**31**).

$[\alpha]_D -26.8$ (*c*, 0.53, CH₂Cl₂).

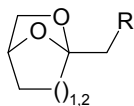
IR (neto) $\nu_{\text{máx}}$. 2918, 2829, 1746, 1455, 1382, 1230, 1106 cm⁻¹.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ_H 1.52 (3H, s, 7-H), 3.42 (1H, dd, *J* = 10.7, 4.1 Hz, 1b-H), 3.44 (1H, dd, *J* = 4.1, 8.8 Hz, 1a-H), 3.47 (3H, s, OMe), 3.51 (3H, s, OMe), 3.54 (1H, ddd, *J* = 8.8, 4.3, 4.3 Hz, 2-H), 3.58 (3H, s, OMe), 3.68 (1H, dd, *J* = 7.2, 4.8 Hz, 4-H), 3.91 (1H, d, *J* = 7.2 Hz, 5-H), 4.45 (1H, dd, *J* = 4.3, 4.3 Hz, 3-H).

RMN ¹³C (125.7 MHz, CDCl₃) δ_C 20.6 (CH₃, C-7), 58.5 (CH₃, OMe), 58.7 (CH₃, OMe), 61.5 (CH₃, OMe), 64.8 (CH₂, C-1), 73.1 (CH, C-2), 78.4 (CH, C-3), 80.6 (CH, C-4), 80.9 (CH, C-5), 107.4 (C, C-6).

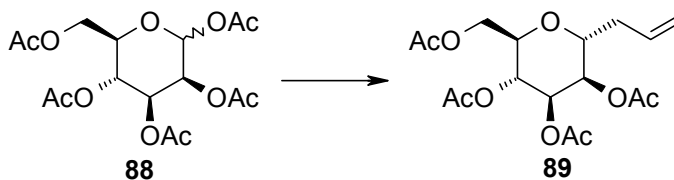
EM (IE, 70 ev) *m/z* (%) 217 (M⁺ – H, 1), 203 (M⁺ – CH₃, 1).

EMAR *m/z* (fórmula molecular, masa requerida) 219.115711 (C₁₀H₁₉O₅, 219.1232379), 218.105984 (C₁₀H₁₈O₅, 218.1154133), 203.083958 (C₉H₁₅O₅, 203.0919395), 187.092113 (C₉H₁₅O₄, 187.0970254), 186.082195 (C₉H₁₄O₄, 186.0892008).



Análisis Calculado para C₁₀H₁₈O₅: C, 55.03; H, 8.31. Encontrado: C, 55.18; H, 8.62.

1,3,4,5-tetra-O-Acetil-2,6-anhidro-7,8,9-tridesoxi-D-glicero-D-mano-non-8-enitol (89)¹⁵⁴.



A una disolución del pentaacetato de D-manopiranososa **88** (39 g, 0.1 mol) en acetonitrilo seco (500 ml), se lleva a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. se adiciona alil-trimetilsilano (13.68 g, 0.12 mmol), luego BF₃•OEt₂ lentamente (27.2 g, 0.2 mmol) y se deja llegar a temperatura ambiente.

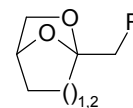
Después de agitar durante 17 horas, se vierte sobre agua-hielo y extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y concentra a alto vacío. El residuo se purifica en columna de gel de sílice (*n*-hexano-acetato de etilo, 70:30) obteniéndose el alil derivado **89** (27.90 g, 0.075 mol, 75%) como un aceite incoloro, despreciando el otro isómero β, el cual se obtiene en una relación (α:β, 7:1).

Compuesto (89).

[α]_D +6.83 (*c*, 1.2, CH₂Cl₂).

IR (neto) ν_{máx.} 3080, 2984, 2958, 1760, 1751, 1745, 1648, 1436, 1375, 1232, 1056 cm⁻¹.

¹⁵⁴ K. C. Nicolaou, C.-K. Hwang, M. E. Duggan, *J. Amer. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6682–6690. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 1479–1482.

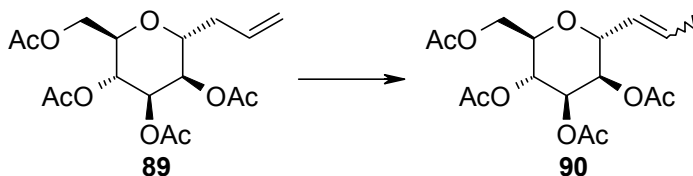


RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ_{H} 5.78 (1H, m), 5.20 (5H, m), 4.30 (1H, dd, $J = 12.0, 6.0$ Hz), 4.10 (1H, dd, $J = 12.0, 3.0$ Hz), 4.02 (1H, m), 3.88 (1H, m) 2.60–2.30 (2H, m), 2.06 (3H, s), 2.04 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.01 (3H, s).

EM (IE, 70 eV) m/z (%) 373 ($\text{M}^+ + \text{H}$, 65), 331 (48), 313 (100), 253 (5), 169 (100).

EMAR m/z (fórmula molecular, masa requerida) 373.1505 ($\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{O}_9$, 373.1499)

(7E)-1.3.4.5-tetra-O-Acetil-2.6-anhidro-7.8.9-tridesoxi-D-glicero-D-mano-non-7-enitol (90).



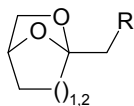
A una disolución del alil derivado **89** (2.8 g, 7.52 mmol) en benceno seco (12 ml) se añade bis(benzonitrilo)dicloro-paladio(II) $[(\text{PhCN})_2\text{PdCl}_2]$ (280 mg, 10%) y se calienta a reflujo durante 24 horas bajo atmósfera de nitrógeno.

La mezcla de reacción se filtra, se concentra y cromatografía en columna de gel de sílice impregnada en nitrato de plata (*n*-hexano–acetato de etilo, 70:30) para obtener la mezcla de olefinas **90** (1.72 g, 4.62 mmol, 61.4%, *Z:E*, 1:5), como un aceite incoloro.

Compuesto (7E/Z) (90) .

IR (neto) $\nu_{\text{máx}}$. 2967, 1747 (CO), 1435, 1371, 1228, 1051 cm^{-1} .

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ_{H} 1.75 (3H, d a, $J = 6.8$ Hz, 9Z-H), 1.79 (3H, d, $J = 1.7$ Hz, 9E-H), 1.97 (3H, s, AcZ-H), 2.00 (3H, s, AcE-H), 2.01 (3H, s, AcZ-H), 2.04 (3H, s, AcE-H), 2.09 (3H, s, AcZ-H), 2.10 (3H, s, AcE-H), 2.15 (3H,



s, AcE-H), 2.16 (3H, s, AcZ-H), 3.67 (1H, ddd, $J = 10.0, 5.5, 2.5$ Hz, 2Z-H), 3.92 (1H, ddd, $J = 8.9, 5.9, 2.9$ Hz, 2E-H), 4.07 (1H, dd, $J = 12.5, 2.6$ Hz, 1Z-H), 4.09 (1H, dd, $J = 12.0, 2.6$ Hz, 1E-H), 4.25 (1H, dd, $J = 12.5, 6.0$ Hz, 1Z-H), 4.29 (1H, dd, $J = 12.0, 5.6$ Hz, 1E-H), 4.49 (1H, dd, $J = 4.7, 2.1$ Hz, 6E-H), 4.79 (1H, d, $J = 6.8$ Hz, 4Z-H), 5.19 (2H, dd, $J = 9.4, 3.4$ Hz, 4E-H), 5.23 (1H, dd, $J = 12.9, 3.4$ Hz, 4Z-H), 5.28 (1H, dd, $J = 9.2, 9.2$ Hz, 3Z-H), 5.28 (1H, dd, $J = 9.7, 9.2$ Hz, 3E-H), 5.35 (1H, d, $J = 3.4$ Hz, 5Z-H), 5.38 (1H, dd, $J = 2.8, 2.8$ Hz, 5E-H), 5.54 (1H, ddd, $J = 15.9, 4.7, 1.7$ Hz, 7E-H), 5.60 (1H, ddd, $J = 8.6, 3.7, 1.7$ Hz, 7Z-H), 5.81 (1H, dq, $J = 6.6$, Hz, 8Z-H), 5.92 (1H, dq, $J = 6.5, 1.8$ Hz, 8E-H).

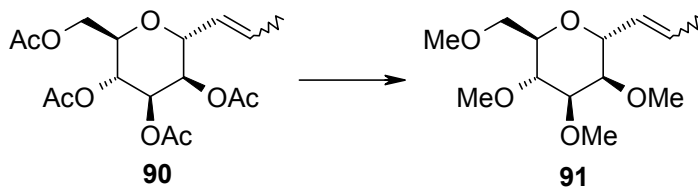
RMN ^{13}C (500 MHz, CDCl_3) δ_{C} 18.2 (CH_3 , C-9), 20.7 ($2 \times \text{CH}_3$, C-Ac), 20.8 (CH_3 , C-Ac), 21.0 (CH_3 , C-Ac), 62.8 (CH_2), 66.8 (CH), 69.4 (CH), 70.5 (CH), 70.5 (CH), 75.6 (CH), 124.7 (CH, C-7), 132.1 (CH, C-8), 169.7 (C, C-Ac), 170.2 (C, C-Ac), 170.4 (C, C-Ac), 170.8 (C, C-Ac).

EM (IE, 70 ev) m/z (%) 373 ($\text{M}^+ + \text{H}$, 1), 331 ($\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_6$, 1).

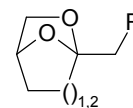
EMAR m/z (fórmula molecular, masa requerida) 373.146179 ($\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{O}_9$, 373.1498419), 331.103416 ($\text{C}_4\text{H}_{19}\text{O}_9$, 211.1028943).

Análisis Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_9$: C, 54.83; H, 6.50. Encontrado: C, 55.09; H, 6.60.

(7Z)- y (7E)-2,6-Anhidro-7,8,9-tridesoxi-1,3,4,5-tetra-O-metil-D-glicero-D-mano-non-7-enitol (91).



Se disuelve la mezcla de olefinas **90** (1.55 g, 4.16 mmol) en una disolución de KOH en metanol seco al 3% (50 ml) y se agita durante una hora a temperatura ambiente. Se neutraliza añadiendo resina ácida Dowex (50x8) y agitando durante



20 minutos. Se filtra y elimina el disolvente a alto vacío para obtener un aceite incoloro que se usará directamente en el siguiente paso.

A una suspensión de NaH (798 mg, 33.3 mmol) en DMF seca (75 ml), a 0 °C y bajo nitrógeno, se adiciona lentamente el residuo antes obtenido disuelto en DMF seca (50 ml). Una vez que cesa el desprendimiento de H₂, se adiciona, también a 0 °C, un exceso de yoduro de metilo (2.0 ml).

La reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 horas y se añade metanol para eliminar el exceso de NaH. Se vierte sobre agua y extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y concentra a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (*n*-hexano–acetato de etilo, 8:2) obteniéndose el producto metilado **91** como un aceite incoloro (790 mg, 3.03 mmol, 72.8%).

Compuesto (7E) y (7Z) (91).

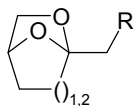
IR (neto) $\nu_{\text{máx.}}$ 2979, 2931, 2826, 1451, 1192, 1111 cm⁻¹.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ_{H} 1.68 (3H, d a, *J* = 6.8 Hz, 9Z-H), 1.71 (3H, d a, *J* = 6.4 Hz, 9E-H), 3.36 (3H, s, AcZ-H), 3.37 (3H, s, AcE-H), 3.40–3.62 (6H, 1, 2, 3, 4, 5Z-H), 3.40–3.65 (6H, 1, 2, 3, 4, 5E-H), 3.42 (3H, s, AcZ-H), 3.43 (3H, s, AcE-H), 3.46 (3H, s, AcZ-H), 3.47 (3H, s, AcE-H), 3.48 (3H, s, AcE-H), 3.49 (3H, s, AcZ-H), 4.52 (1H, s a, 6E-H), 4.86 (1H, d a, *J* = 7.3 Hz, 6Z-H), 5.51 (1H, ddd, *J* = 15.9, 4.7, 1.7 Hz, 7E-H), 5.52 (1H, m, 7Z-H), 5.65 (1H, m, 8Z-H), 5.75 (1H, m, 8E-H).

RMN ¹³C (125.7 MHz, CDCl₃) δ_{C} 18.1 (CH₃, C-9), 57.5 (CH₃, OMe), 57.8 (CH₃, OMe), 59.1 (CH₃, OMe), 60.2 (CH₃, OMe), 72.0 (CH, C-6), 72.8 (CH₂, C-1), 73.2 (CH), 76.9 (CH), 78.6 (CH), 80.61 (CH), 126.4 (CH, C-7), 130.2 (CH, C-8).

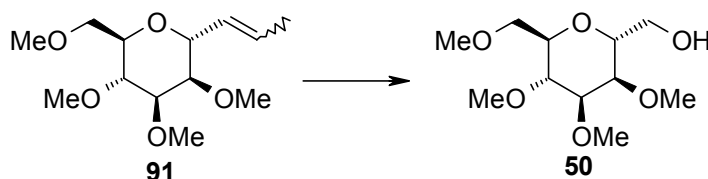
EM (IE, 70 ev) *m/z* (%) 219 (M⁺ – C₃H₅, 6), 187 (M⁺ – C₄H₉O, 13).

EMAR *m/z* (fórmula molecular, masa requerida) 219.118572 (C₁₀H₁₉O₅, 219.1232379), 187.092861 (C₉H₁₅O₄, 187.0970254).



Análisis Calculado para C₁₃H₂₄O₅: C, 59.98; H, 9.29. Encontrado: C, 59.85; H, 9.48.

2,6-Anhidro-1,3,4,5-tetra-O-metil-D-glicero-D-mano-heptitol (50).



Se disuelven las olefinas **91** (621 mg, 2.38 mmol) en una mezcla de metanol-CH₂Cl₂ secos (2:1, 15 ml) y se enfría a -78 °C. se hace pasar una corriente de nitrógeno durante 10 minutos y luego se burbujea ozono hasta que la mezcla se colorea de azul.

A continuación se pasa nitrógeno de nuevo para eliminar el exceso de ozono y se adiciona sulfuro de dimetilo (890.9 mg, 14.32 mmol). Se calienta hasta 0 °C y se agita durante 30 min. A continuación se añade NaBH₄ lentamente (542 mg, 14.32 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 20 min.

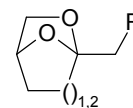
Se concentra el disolvente a vacío y el residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (CHCl₃-metanol, 95:5), obteniéndose el alcohol **50** (521 mg, 2.08 mmol, 87.2%) como un aceite incoloro.

Compuesto (50) .

[α]_D +31.5 (c, 0.27, CHCl₃).

IR (neto) ν_{máx.} 3445 (OH), 2934, 2825, 1455, 1192, 1109 cm⁻¹.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ_H 3.38 (3H, s, OMe), 3.42 (3H, s, OMe), 3.44 (3H, s, OMe), 3.46 (1H, dd, J = 4.3, 4.3 Hz, 3-H), 3.49 (3H, s, OMe), 3.53 (2H, m, 1-H), 3.64 (1H, dd, J = 4.8, 3.2 Hz, 4-H), 3.71 (1H, dd, J = 10.5, 7.5 Hz,



7a-H), 3.73 (1H, d, $J = 4.1$ Hz, 5-H), 3.76 (1H, dd, $J = 5.6, 11.6$ Hz, 7b-H), 3.89 (1H, m, 6-H), 3.92 (1H, m, 2-H).

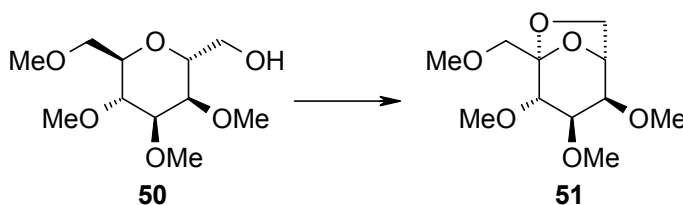
RMN ^{13}C (125.7 MHz, CDCl_3) δ_{C} 57.2 (CH₃, OMe), 58.3 (CH₃, OMe), 58.4 (CH₃, OMe), 59.1 (CH₃, OMe), 61.8 (CH₂, C-7), 70.6 (CH), 70.8 (CH₂, C-1), 73.4 (CH), 75.0 (CH), 76.1 (CH), 76.9 (CH).

EM (IE, 70 eV) m/z (%) 251 ($\text{M}^+ + \text{H}$, <1), 232 ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$, 2), 220 ($\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{O}$, 1), 205 ($\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_5\text{O}_2$, 11), 187 ($\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_7\text{O}_2$, 18).

EMAR m/z (fórmula molecular, masa requerida) 250.139385 (C₁₁H₂₂O₆, 250.1416258), 232.133369 (C₁₁H₂₀O₅, 232.1310625), 220.128876 (C₁₀H₂₀O₅, 220.1310625), 205.112995 (C₉H₁₇O₅, 205.1075887), 187.103054 (C₉H₁₅O₄, 187.0970254).

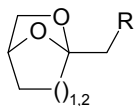
Análisis Calculado para C₁₁H₂₂O₆: C, 52.78; H, 8.86. Encontrado: C, 52.65; H, 8.69.

2,6-Anhidro-1,3,4,5-tetra-O-metil-D-altro-hept-2-ulopiranososa (51).



A una disolución del alcohol **50** (80 mg, 0.32 mmol) disuelto en una mezcla de CH₂Cl₂–ciclohexano (2:1, 3 ml), se añade yodo (81.2 mg, 0.32 mmol), PhIO (141 mg, 0.64 mmol), y se agita durante una hora a temperatura ambiente, mientras se irradia con dos lámparas de tungsteno de 80W.

La reacción se vierte sobre una disolución acuosa (10%) de Na₂S₂O₃ y extrae en acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y concentra a vacío. El producto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n -



hexano-acetato de etilo, 60:40), obteniendo el anhidroazúcar **51** (60 mg, 0.242 mmol, 75%) como un aceite incoloro.

Compuesto (51).

$[\alpha]_D -112$, (c , 0.79, CHCl_3).

IR (neto) $\nu_{\text{máx.}}$ 2902, 2831, 1454, 1365, 1268, 1112, 1026 cm^{-1} .

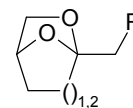
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ_{H} 3.40 (3H, s, OMe), 3.41 (1H, d, $J = 10.6$ Hz, 7'-H), 3.44 (1H, dd, $J = 8.8, 4.4$ Hz, 4-H), 3.45 (3H, s, OMe), 3.48 (3H, s, OMe), 3.51 (3H, s, OMe), 3.51 (1H, d, $J = 8.8$ Hz, 5-H), 3.56 (1H, dd, $J = 4.3, 2.6$ Hz, 3-H), 3.66 (1H, d, $J = 7.9$ Hz, 1a-H), 3.76 (1H, d, $J = 10.6$ Hz, 7-H), 3.81 (1H, dd, $J = 7.9, 5.7$ Hz, 1b-H), 4.74 (1H, dd, $J = 5.5, 1.8$ Hz, 2-H).

RMN ^{13}C (125.7 MHz, CDCl_3) δ_{C} 57.5 (CH_3 , OMe), 57.8 (CH_3 , OMe), 59.5 (CH_3 , OMe), 60.6 (CH_3 , OMe), 65.8 (CH_2 , C-1), 71.0 (CH_2 , C-7), 73.8 (CH , C-2), 76.8 (CH , C-3), 80.3 (CH , C-4), 80.81 (CH , C-5), 107.6 (C, C-6).

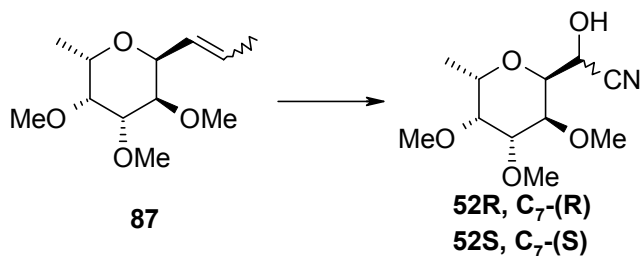
EM (IE, 70 eV) m/z (%) 247 ($\text{M}^+ - \text{H}$, 1), 233 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3$, 54), 201 ($\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_5\text{O}$, 12).

EMAR m/z (fórmula molecular, masa requerida) 247.118824 ($\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{O}_6$, 247.118152), 233.102306 ($\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{O}_6$, 233.1025028), 201.07634 ($\text{C}_9\text{H}_{13}\text{O}_5$, 201.0762903).

Análisis Calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_6$: C, 53.21; H, 8.12. Encontrado: C, 53.33; H, 8.16.



7S-Ciano-2,6-anhidro-1-desoxi-3,4,5-tri-O-metil-L-glicero-D-galacto-heptitol (52S) y 7R-Ciano-2,6-anhidro-1-desoxi-3,4,5-tri-O-metil-L-glicero-D-galacto-heptitol (52R).

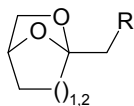


Se disuelve el producto **87** (143 mg, 0.62 mmol) en una mezcla de CH₂Cl₂–metanol secos (1:1, 5 ml) y se enfría a –78 °C. se burbujea ozono hasta que la mezcla se torne azul. A continuación se pasa una corriente de nitrógeno para eliminar el exceso de ozono. se adiciona sulfuro de dimetilo, se deja llegar a temperatura ambiente y agita toda la noche. La reacción se concentra a alto vacío y el aceite resultante se usa para el siguiente paso (170 mg).

El residuo se disuelve en tolueno seco en una concentración (0.8M) y se adiciona cianuro de dietil aluminio (1.3 ml, 1.3 mmol, 1M) a 0 °C. Después de 10 minutos la mezcla se diluye con acetato de etilo (10 ml) y una disolución acuosa saturada de la sal de Rochelle. Después de agitar 30 minutos a temperatura ambiente se separa la fase orgánica y se lava con disolución saturada de NaCl y agua. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentra y cromatografía en cromatotrón (*n*-hexano–acetato de etilo, 70:30) para obtener las dos cianhidrinas posibles (7R) (**52R**) y (7S) (**52S**) (87 mg, 0.035 mmol, 56.4 mmol, 56.4%, *R/S*; 1:1) como un aceite incoloro.

Compuesto (52S) (7S). No purificable por cromatotrón. Siempre sale mezclado con el epímero (7-R). Espectros de la mezcla (52S/52R, 1:1).

IR (neto) $\nu_{\text{máx}}$. 3417 (OH), 2940, 2834, 2358 (CN), 1732, 1652, 1463, 1368, 1195, 1104 cm⁻¹.



RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ_{H} 1.31 (2H, d, $J = 6.7$ Hz, 1R-H), 1.32 (3H, d, $J = 7.2$ Hz, 1S-H), 3.43 (3H, s, OMe), 3.45 (3H, s, OMe), 3.47 (3H, s, OMe), 3.47 (3H, s, OMe), 3.48 (3H, s, OMe), 3.49 (3H, s, OMe), 3.57 (1H, dd, $J = 5.3, 3.3$ Hz, 3S-H), 3.57 (1H, dd, $J = 6.5, 2.8$ Hz, 3R-H), 3.68 (1H, dd, $J = 5.4, 3.6$ Hz, 5S-H), 3.73 (3H, m, 4+5R-H), 4.08 (2H, dd, $J = 6.7, 3.4$ Hz, 6-H), 4.21 (2H, dq, $J = 6.3, 3.5$ Hz, 2-H), 4.62 (1H, d, $J = 7.2$ Hz, 7R-H), 4.70 (1H, d, $J = 7.2$ Hz, 7S-H).

RMN ^{13}C (125.7 MHz, CDCl_3) δ_{C} 14.1 (CH_3), 58.4 (CH_3), 58.6 (CH_3), 58.7 (CH_3), 58.7 (CH_3), 58.9 (CH_3), 59.0 (CH_3), 61.8 (CH), 68.7 (CH), 70.1 (CH), 70.8 (CH), 70.9 (CH), 75.9 (CH), 76.2 (CH), 76.6 (CH), 76.6 (CH), 76.8 (CH), 77.0 (CH), 118.1 (C), 119.0 (C), 13.7 (CH_3).

EM (IE, 70 eV) m/z (%) 245 (M^+ , 1), 189 ($\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_2\text{ON}$, 39), 157 (9).

EMAR m/z (fórmula molecular, masa requerida) 245.124493 ($\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{O}_5\text{N}$, 245.1263111), 189.107052 ($\text{C}_9\text{H}_{17}\text{O}_4$, 189.1126746), 157.056763 ($\text{C}_7\text{H}_9\text{O}_4$, 157.0500778).

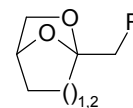
Análisis Calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{O}_5\text{N}$: C, 53.86; H, 7.81; N, 5.71. Encontrado: C, 54.06; H, 8.15; N, 5.32.

Compuesto (52R) (7R). Purificable mediante cromatotrón (*n*-hexano-acetato de etilo, 80:20→75:25).

$[\alpha]_{\text{D}}$ -42.4 ($c, 0.38, \text{CH}_2\text{Cl}_2$).

IR (neto) $\nu_{\text{máx}}$. 3418 (OH), 2986, 2938, 2358 (CN), 1455, 1368, 1195, 1103 cm^{-1} .

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ_{H} 1.32 (3H, d, $J = 6.7$ Hz, 8-H), 3.43 (3H, s, OMe), 3.47 (3H, s, OMe), 3.50 (3H, s, OMe), 3.58 (1H, dd, $J = 4.9, 3.1$ Hz, 6-H), 3.75 (1H, dd, $J = 4.7, 2.9$ Hz, 4-H), 3.75 (1H, m, 5-H), 4.08 (1H, dd, $J = 7.2, 2.7$ Hz, 3-H), 4.21 (1H, dq, $J = 6.7, 2.8$ Hz, 7-H), 4.62 (1H, d, $J = 7.2$ Hz, 2-H).



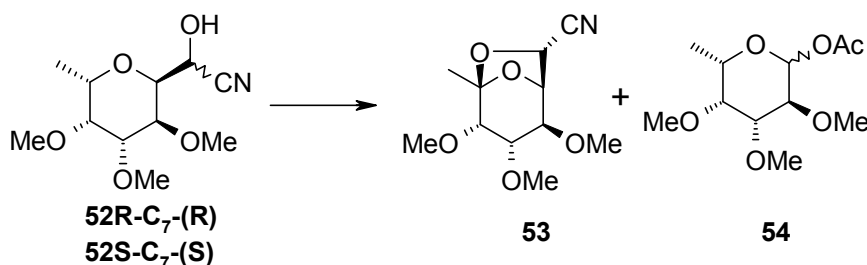
RMN ^{13}C (125.7 MHz, CDCl_3) δ_{C} 13.7 (CH_3 , C-8), 58.4 (CH_3 , OMe), 58.7 (CH_3 , OMe), 58.9 (CH_3 , OMe), 61.7 (CH , C-2), 68.6 (CH , C-3), 70.8 (CH , C-7), 75.9 (CH , C-6), 76.6 ($2 \times \text{CH}$, C-4 + C-5), 119.0 (C, CN),

EM (IE, 70 ev) m/z (%) 245 (M^+ , 1), 189 ($\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_2\text{NO}$, 26), 157 ($\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_6\text{NO}$, 7).

EMAR m/z (fórmula molecular, masa requerida) 245.128075 ($\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{NO}_5$, 245.1263111), 189.112736 ($\text{C}_9\text{H}_{17}\text{O}_4$, 189.1126746).

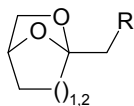
Análisis Calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{O}_5\text{N}$: C, 53.86; H, 7.81; N, 5.71. Encontrado: C, 53.92; H, 7.87; N, 5.52.

(7S)-2,7-Anhidro-7-ciano-1-deoxy-3,4,5-tri-O-metil-L-gulo-hept-2-ulopiranos (**53**), **1-O-Acetil-6-desoxi-2,3,4-tri-O-metil- α -L-galactopiranos** (**54 α**) y **1-O-Acetil-6-desoxi-2,3,4-tri-O-metil- β -L-galactopiranos** (**54 β**).



A una disolución de la mezcla (1:1) de las cianhidrinas **52R** y **52S** (26 mg, 0.106 mmol) en ciclohexano- CH_2Cl_2 (1:1, 2 ml), se añade DIB (53 mg, 0.159 mmol) y yodo (28 mg, 0.11 mmol). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 6 horas.

Se vierte sobre una disolución acuosa (10%) de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ y extrae con CHCl_3 . La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y concentra a vacío. El residuo se



purificó por cromatografía en cromatotrón (*n*-hexano–acetato de etilo, 60:40) obteniéndose el anhidroazúcar **53** (7 mg, 0.03 mmol, 28.3%) como un aceite incoloro, y los acetatos **54 α** (6 mg, 0.024 mmol, 22%) y **54 β** (4 mg, 0.016 mmol, 15%).

Compuesto (53) .

$[\alpha]_D -30.5$ (*c*, 0.22, CHCl₃).

IR (0.2 mm, CHCl₃) $\nu_{\text{máx.}}$ 2936, 2832, 2359 (CN), 1744, 1463, 1386, 1125, 1104, 1058 cm⁻¹.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ_H 3.26 (1H, dd, *J* = 8.9, 4.3 Hz, 5-H), 3.42 (1H, d, *J* = 4.4 Hz, 6-H), 3.50 (6H, s, OMe), 3.57 (3H, s, OMe), 3.58 (1H, dd, *J* = 8.9, 4.3 Hz, 4-H), 4.66 (1H, s, 2-H), 4.67 (1H, d, *J* = 4.4 Hz, 3-H).

RMN ¹³C (125.7 MHz, CDCl₃) δ_C 20.5 (CH₃, C-8), 58.7 (CH₃, OMe), 59.0 (CH₃, OMe), 61.6 (CH₃, OMe), 63.3 (CH, C-2), 77.1 (CH, C-4), 77.6 (CH, C-3), 79.8 (CH, C-6), 80.1 (CH, C-5), 110.5 (C, C-7), 117.6 (C, CN).

EM (IE, 70 ev) *m/z* (%) 244 (M⁺ + H, 4), 217 (M⁺ – CN, 8), 212 (M⁺ – CH₃O, 3).

EMAR *m/z* (fórmula molecular, masa requerida) 244.120144 (C₁₁H₁₈NO₅, 244.1184865), 217.112354 (C₁₀H₁₇O₅, 217.1075887), 212.095764 (C₁₀H₁₄NO₄, 212.092274).

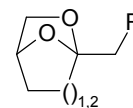
Análisis Calculado para C₁₁H₁₇O₅N: C, 54.31; H, 7.04; N, 5.76. Encontrado: C, 54.38; H, 7.19; N, 5.39.

Compuesto (54 β) .

$[\alpha]_D -31$, (*c*, 0.48, CHCl₃).

IR (neto) $\nu_{\text{máx.}}$ 2984, 2937, 2833, 1748 (CO), 1372, 1230, 1089 cm⁻¹.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ_H 1.30 (3H, d, *J* = 6.4 Hz, 6-H), 2.12 (3H, s, Ac), 3.22 (1H, dd, *J* = 9.9, 3.0 Hz, 3-H), 3.39 (1H, d, *J* = 3.0 Hz, 4-H), 3.46 (1H,



dd, $J = 10.3, 8.6$ Hz, 2-H), 3.53 (3H, s, OMe), 3.54 (3H, s, OMe), 3.62 (1H, q, $J = 6.3$ Hz, 5-H), 5.42 (1H, d, $J = 8.2$ Hz, 1-H), 6.60 (3H, s, OMe).

RMN ^{13}C (125.7 MHz, CDCl_3) δ_{C} 16.4 (CH₃, C-6), 21.1 (CH₃, C-Ac), 58.3 (CH₃, OMe), 60.7 (CH₃, OMe), 61.8 (CH₃, OMe), 71.2 (CH, C-5), 78.1 (CH, C-4), 79.1 (CH, C-2), 84.2 (CH, C-3), 94.2 (CH, C-1), 159.6 (C, C-Ac).

EM (IE, 70 eV) m/z (%) 189 ($\text{M}^+ - \text{OAc}$, 4), 173 (1).

EMAR m/z (fórmula molecular, masa requerida) 189.11454 (C₉H₁₇O₄, 189.1126746), 173.083511 (C₈H₁₃O₄, 173.0813762).

Análisis Calculado para C₁₁H₂₀O₆: C, 53.21; H, 8.12. Encontrado: C, 53.27; H, 8.01.

Compuesto (54 α).

$[\alpha]_{\text{D}} -122.3$ (c , 0.4, CHCl_3).

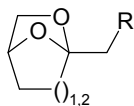
IR (neto) $\nu_{\text{máx}}$. 2983, 2937, 2830, 1747 (Ac), 1372, 1234, 1136, 1108 cm^{-1} .

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ_{H} 1.23 (3H, d, $J = 6.9$ Hz, 6-H), 2.10 (3H, s, Ac), 3.43 (3H, s, OMe), 3.48 (1H, d, $J = 2.5$ Hz, 4-H), 3.50 (1H, dd, $J = 10.2, 2.5$ Hz, 3-H), 3.51 (3H, s, OMe), 3.58 (3H, s, OMe), 3.70 (1H, dd, $J = 10.0, 3.5$ Hz, 2-H), 3.94 (1H, q, $J = 6.7$ Hz, 5-H), 6.33 (1H, d, $J = 3.4$ Hz, 1-H).

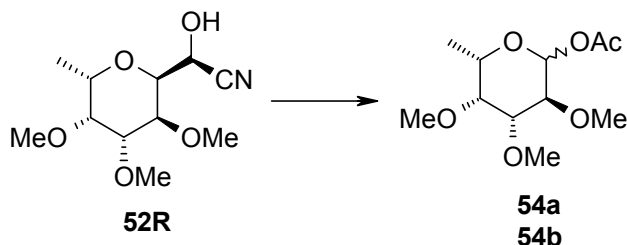
RMN ^{13}C (125.7 MHz, CDCl_3) δ_{C} 16.5 (CH₃, C-6), 21.1 (CH₃, C-Ac), 58.1 (CH₃, OMe), 59.0 (CH₃, OMe), 61.8 (CH₃, OMe), 68.9 (CH, C-5), 76.7 (CH, C-2), 78.8 (CH, C-4), 80.2 (CH, C-3), 90.1 (CH, C-1), 169.6 (C, C-Ac).

EM (IE, 70 eV) m/z (%) 248 (M^+ , <1), 189 ($\text{M}^+ - \text{OAc}$, 5), 173 (1).

Análisis Calculado para C₁₁H₂₀O₆: C, 53.21; H, 8.12. Encontrado: C, 53.26; H, 8.38.

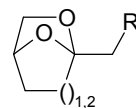


1-O-Acetil-6-desoxi-2,3,4-tri-O-metil-β-L-galactopiranososa (54β) y 1-O-Acetil-6-desoxi-2,3,4-tri-O-metil-α-L-galactopiranososa (54α).



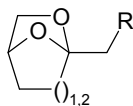
A una disolución del producto **52R** (25 mg, 0.1 mmol) en ciclohexano-CH₂Cl₂ (1:1, 5 ml), se añade DIB (38.6 mg, 0.12 mmol) y yodo (25.4 mg, 0.1 mmol). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 4.5 h.

Se vierte sobre una disolución acuosa (10%) de Na₂S₂O₃ y extrae en CHCl₃. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y concentra a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en cromatotrón (*n*-hexano-acetato de etilo, 60:40) obteniéndose los acetil derivados **54α** (7.5 mg, 0.03 mmol, 30%) y **54β** (5.5 mg, 0.02 mmol, 22%) como aceites incoloros.

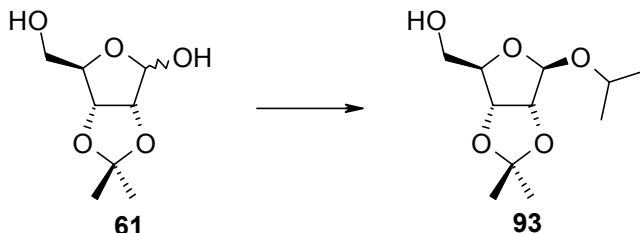


Anexo

Capítulo 1



Isopropil 2,3-O-isopropiliden-β-D-ribofuranósido (93).



A una suspensión del alcohol **61** (1.2 g, 6.3 mmol) en isopropanol (20 ml) se añade ácido canforsulfónico (CSA) (120 mg, 10%) y se agita durante 3 horas a 40 °C bajo atmósfera inerte de nitrógeno. Se lleva a temperatura ambiente y se neutraliza con resina básica (IRA 400-OH). Se filtra y concentra el isopropanol en alto vacío. El residuo se purifica en cromatografía de gel de sílice (*n*-hexano-acetato de etilo, 6:4) para dar el éter **93** (350 mg, 1.2 mmol, 25%) como un aceite incoloro.

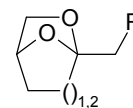
Compuesto (93).

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ_H 1.20 (3H, d, *J* = 6.2 Hz, Me), 1.24 (3H, d, *J* = 6.2 Hz, Me), 1.32 (3H, s, Me), 1.49 (3H, s, Me), 3.55 (1H, d, *J* = 11.9 Hz, 5a-H), 3.63 (1H, dd, *J* = 11.9, 11.9 Hz, 4-H), 3.71 (1H, d, *J* = 11.9 Hz, 5b-H), 3.98 (H, c, *J* = 6.2 Hz, CHMe₂-H), 4.57* (1H, d, *J* = 5.9 Hz, 2-H), 4.86* (1H, d, *J* = 5.9 Hz, 3-H), 5.18 (1H, s, 1-H).

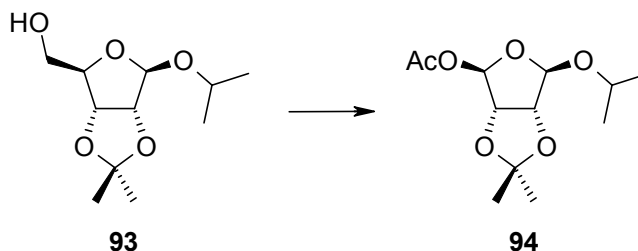
RMN ¹³C (125.7 MHz, CDCl₃) δ_C 21.5 (CH₃, Me), 23.0 (CH₃, Me), 24.5 (CH₃, Me), 26.2 (CH₃, Me), 63.8 (CH₂, C-5), 70.9 (CH, CHMe₂), 81.5 (CH, C-4), 86.3* (CH, C-2), 88.1* (CH, C-3), 106.9 (CH, C-1), 111.8 (C).

EM (IE, 70 ev) *m/z* (%) 210 (M⁺ - CH₃, 5), 201 (M⁺ - CH₃O, 2), 159 (M⁺ - C₄H₉O).

EMAR *m/z* (fórmula molecular, masa requerida) 217.105640 (C₁₀H₁₇O₅, 217.107599), 201.110889 (C₁₀H₁₇O₄, 201.110889), 159.060158 (C₇H₁₁O₄, 159.065734).



Isopropil 4-O-Acetil-2,3-O-isopropiliden-β-D-eritro-tetrodialdo-1,4-furanósido (94).

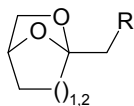


A una disolución del alcohol **93** (125 mg, 0.539 mmol) en ciclohexano seco (5 ml.), se añade DIB (190 mg, 0.59 mmol) y yodo (137 mg, 0.539 mmol). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 75 minutos, mientras se irradia con una lámpara de tungsteno de 100 W.

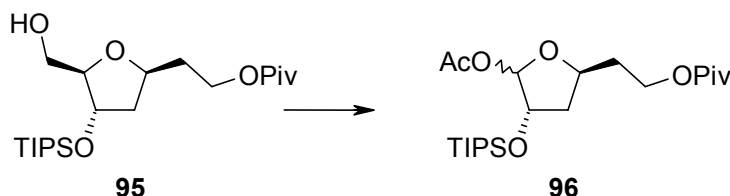
Se vierte sobre una disolución acuosa (10%) de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ y extrae en CHCl_3 . La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y concentra a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (*n*-hexano–acetato de etilo, 75:25) obteniéndose el compuesto acetilado **94** (35 mg, 0.135 mmol, 25%) como un aceite incoloro.

Compuesto (94).

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ_{H} 1.15 (6H, d, $J = 6.2$ Hz, Me), 1.30 (3H, s, Me), 1.48 (3H, s, Me), 2.06 (3H, s, Ac), 3.89 (1H, c, $J = 6.2$ Hz, $\text{CHMe}_2\text{-H}$), 4.63* (1H, d, $J = 5.7$ Hz, 2-H), 4.76* (1H, d, $J = 5.7$ Hz, 3-H), 5.31 (1H, s, 1-H).



1-*O*-Acetil-3,5-didesoxi-6-*O*-pivaloil-2-*O*-(triisopropilsilil)-*L*-eritrohexofuranosa (96).



A una disolución de 3,6-anhidro-2,4-didesoxi-1-*O*-pivaloil-5-*O*-(triisopropilsilil)-*D*-ribo-heptitol **95** (82.5 mg, 0.205 mmol) en CH₂Cl₂-acetonitrilo seco (1:1, 5 ml), se añade DIB (73 mg, 0.226 mmol) y yodo (21 mg, 0.082 mmol). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 horas, mientras se irradia con una lámpara de tungsteno de 100W.

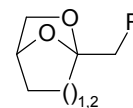
Se vierte sobre una disolución acuosa (10%) de Na₂S₂O₃ y extrae en CHCl₃. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y concentra a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (*n*-hexano-acetato de etilo, 9:1) obteniéndose el acetil derivado **96** (36 mg, 0.084 mmol, 40%) como una mezcla de anómeros (α : β , 1:10)¹⁵⁵.

Compuesto (96) (isómero mayoritario- β).

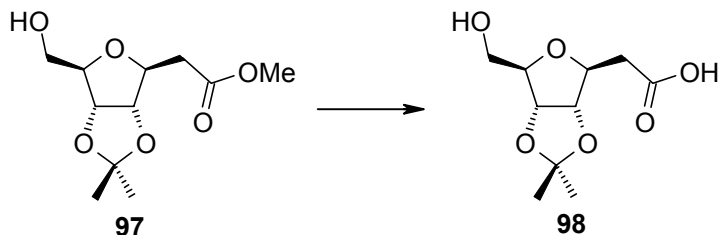
RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ_H 1.03 (18H, d, J = 6.3 Hz, CH-Me₂), 1.07 (3H, m, CH-Me), 1.17 (9H, s, Me), 1.80 (1H, m, 2a-H), 1.88 (2H, m, 4-H), 1.97 (1H, m, 2b-H), 2.02 (3H, s, Ac), 4.14 (2H, m, 6-H), 4.34 (1H, d, J = 4.1 Hz, 2-H), 4.49 (1H, m, 4-H), 5.98 (1H, s, 1-H).

RMN ¹³C (125.7 MHz, CDCl₃) δ_C 11.9 (3 \times CH, CH-Me₂), 17.7 (6 \times CH₃, CH-Me₂), 21.2 (CH₃, Ac), 27.0 (3 \times CH₃, C-Me₃), 35.3 (CH₂, C-5), 38.4 (C), 38.5 (CH₂, C-3), 61.3 (CH₂, C-6), 76.5 (CH, C-2), 78.1 (CH, C-4), 102.4 (CH, C-1), 172.4 (C, CO), 179.3 (C, CO).

¹⁵⁵ Determinado por RMN¹H.



Acido 3,6-Anhidro-2-desoxi-4,5-*O*-isopropiliden-D-*alo*-heptonico (98).



Se disuelve 3,6-anhidro-2-desoxi-4,5-*O*-isopropiliden-D-*alro*-heptonate de metilo **97**¹⁵⁶ (590 mg, 2.4 mmol) en una disolución de KOH en metanol seco al 3% (25 ml) y se agita durante 7 horas a temperatura ambiente. Se neutraliza la mezcla añadiendo resina ácida Dowex (50x8) y agitando durante 20 minutos.

Se filtra y elimina el disolvente a alto vacío para obtener el ácido deseado **98** (544 mg, 2.34 mmol, 98%) como un producto cristalino.

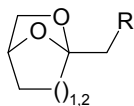
Compuesto (98).

IR (neto) $\nu_{\text{máx}}$. 3691 (OH), 3611 (COOH), 2991, 2938, 2714 (CO), 1602, 1384, 1212, 1076 cm^{-1} .

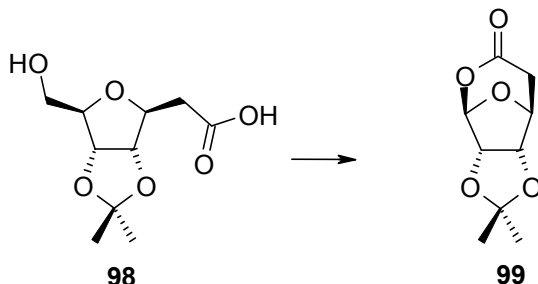
RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ_{H} 1.34 (3H, s, Me), 1.54 (3H, s, Me), 2.65 (1H, dd, $J = 6.9, 11.9$ Hz, 2a-H), 2.84 (1H, dd, $J = 4.7, 11.7$ Hz, 2b-H), 3.67 (1H, dd, $J = 3.6, 12.1$ Hz, 7a-H), 3.86 (1H, dd, $J = 2.8, 12.1$ Hz, 7b-H), 4.11 (1H, dd, $J = 3.5, 6.7$ Hz, 4-H), 4.25 (1H, m, 6-H), 4.53 (1H, dd, $J = 4.6, 6.7$ Hz, 5-H), 4.75 (1H, m, 3-H).

Análisis Calculado para C₁₀H₁₆O₆: C, 51.72; H, 6.94. Encontrado: C, 51.68; H, 7.24.

¹⁵⁶ Sintetizado según: H. Ohruí, G. H. Jones, J. G. Moffatt, M. L. Maddox, A. T. Christensen, S. K. Byram, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 4602–4613.



5-Desoxi-2,3-O-isopropiliden-L-ribo-hexofuranurónico-6,1-lactona (99).



A una disolución del producto **98** (227 mg, 0.98 mmol) en CHCl_3 seco (4 ml), se añade DIB (631 mg, 1.96 mmol) y yodo (249 mg, 0.98 mmol). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 4 horas, mientras se irradia con una lámpara de tungsteno de 100W.

Se vierte sobre una disolución acuosa (10%) de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ y extrae en CHCl_3 . La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y concentra a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en cromatotrón (*n*-hexano–acetato de etilo, 75:25) obteniéndose la lactona **99** (68 mg, 0.34 mmol, 35%) como un producto cristalino.

Compuesto (99) .

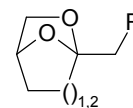
IR (neto) $\nu_{\text{máx.}}$ 2995, 1757 (CO), 1374, 1203, 1084 cm^{-1} .

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ_{H} 1.30 (3H, s, Me), 1.46 (3H, s, Me), 2.49 (1H, d, $J = 18.4$ Hz, 5a-H), 3.04 (1H, dd, $J = 6.9, 18.4$ Hz, 5b-H), 4.60 (1H, d, $J = 6.9$ Hz, 4-H), 4.64* (1H, d, $J = 5.5$ Hz, 2-H), 4.82* (1H, d, $J = 5.5$ Hz, 3-H), 5.69 (1H, s, 1-H).

RMN ^{13}C (125.7 MHz, CDCl_3) δ_{C} 24.8 (CH_3 , Me), 25.8 (CH_3 , Me), 35.1 (CH_2 , C-5), 78.5 (CH, C-4), 81.8* (CH, C-2), 83.9* (CH, C-3), 103.2 (CH, C-1), 113.8 (C), 164.7 (C, CO).

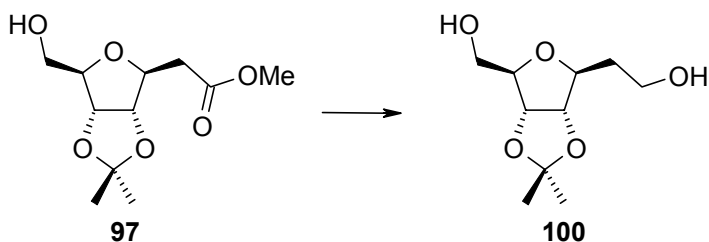
EM (IE, 70 ev) m/z (%) 201 ($\text{M}^+ + \text{H}$, 7), 185 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3$, 100).

EMAR m/z (fórmula molecular, masa requerida) 201.072151 ($\text{C}_9\text{H}_{13}\text{O}_5$, 201.070425), 185.040123 ($\text{C}_8\text{H}_9\text{O}_5$, 185.039125).



Análisis Calculado para C₉H₁₂O₅: C, 54.00; H, 6.04. Encontrado: C, 54.12; H, 5.96.

3,6-Anhidro-2-desoxi-4,5-*O*-isopropiliden-D-*alo*-heptitol (**100**).



A una disolución del éster **97**¹⁵⁷ (625 mg, 2.54 mmol) en THF seco (30 ml) se añade LiAlH₄ (578 mg, 15.23 mmol) y se agita bajo atmósfera de nitrógeno durante una hora.

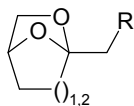
Se añade gota a gota una disolución saturada de Na₂SO₄, mientras se agita vigorosamente, hasta que todo el precipitado tome color blanco. El precipitado se retiró por filtración y eliminó el disolvente a vacío. El residuo fue cromatografiado en columna de gel de sílice con acetato de etilo para obtener el diol **100** (545 mg, 2.5 mmol, 98%) como un aceite incoloro.

Compuesto (**100**).

IR (neto) $\nu_{\text{máx.}}$ 3617 (OH), 3013, 2938, 1384, 1238, 1156, 1075 cm⁻¹.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ_{H} 1.24 (3H, s, Me), 1.43 (3H, s, Me), 1.75 (1H, m, 2a-H), 1.82 (1H, m, 2b-H), 3.56 (1H, m, 7-H), 3.66 (2H, m, 1-H), 3.91 (2H, m, 3-H, 6-H), 4.29 (1H, m, 5-H), 4.52 (1H, m, 4-H)

¹⁵⁷ Sintetizado según: H. Ohruí, G. H. Jones, J. G. Moffatt, M. L. Maddox, A. T. Christensen, S. K. Byram, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 4602–4613.

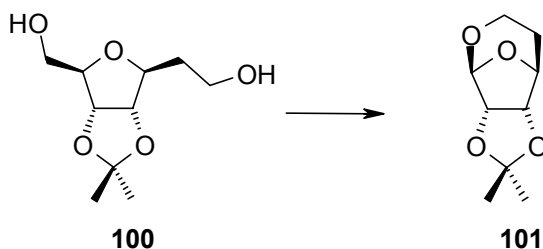


RMN ^{13}C (125.7 MHz, CDCl_3) δ_{C} 25.3 (CH_3 , Me), 27.2 (CH_3 , Me), 35.4 (CH_2 , C-2), 59.8 (CH_2 , C-1), 62.3 (CH_2 , C-7), 81.2 (CH , C-4), 83.3 (CH , C-3), 84.4* (CH , C-3), 84.6* (CH , C-6), 114.3 (C).

EM (IE, 70 eV) m/z (%) 203 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3$, 100), 185 ($\text{M}^+ - \text{CH}_5\text{O}$, 8), 143 ($\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_7\text{O}$, 31).

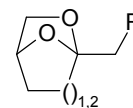
EMAR m/z (fórmula molecular, masa requerida) 203.090031 ($\text{C}_9\text{H}_{15}\text{O}_5$, 203.091949), 185.075672 ($\text{C}_9\text{H}_{13}\text{O}_4$, 185.081384) 143.067188 ($\text{C}_7\text{H}_{11}\text{O}_3$, 143.070819).

1,6-Anhidro-5-desoxi-2,3-O-isopropiliden-L-ribo-hexofuranose (**101**).



A una disolución del alcohol **100** (25 mg, 0.05 mmol) en acetonitrilo seco (7 ml), se añade yodo (13.71 mg, 0.06 mmol), PhIO (19.8 mg, 0.1 mmol), y se agita durante 2 horas a temperatura ambiente, mientras se irradia con dos lámparas de tungsteno de 80W.

La reacción se vierte sobre una disolución acuosa (10%) de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ y extrae en acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y concentra a vacío. El producto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (*n*-hexano-acetato de etilo, 6:4), obteniendo el anhidroazúcar **101** (20 mg, 0.107 mmol, 26%) como un aceite incoloro junto a otros productos que no se pudieron identificar.



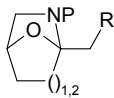
Compuesto (101) .

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ_{H} 1.34 (3H, s, Me), 1.35 (1H, m, 5a-H), 1.45 (3H, s, Me), 2.30 (1H, m, 5b-H), 3.62 (1H, ddd, $J = 3.9, 12.2, 12.2$ Hz, 6a-H), 3.85 (1H, dd, $J = 6.8, 12.1$ Hz, 6b-H), 4.37 (1H, dd, $J = 2.0, 2.0$ Hz, 4-H), 4.67* (1H, d, $J = 5.6$ Hz, 2-H), 4.78* (1H, d, $J = 5.6$, 3-H), 5.19 (1H, s, 1-H).

RMN ^{13}C (125.7 MHz, CDCl_3) δ_{C} 24.6 (CH_3 , Me), 25.8 (CH_3 , Me), 28.0 (CH_2 , C-5), 60.1 (CH_2 , C-6), 79.1 (CH , C-4), 81.4* (CH , C-2), 82.5* (CH , C-3), 102.0 (CH , C-1), 112.2 (C).

EM (IE, 70 ev) m/z (%) 171 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3$, 30), 128 ($\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_6\text{O}$, 100).

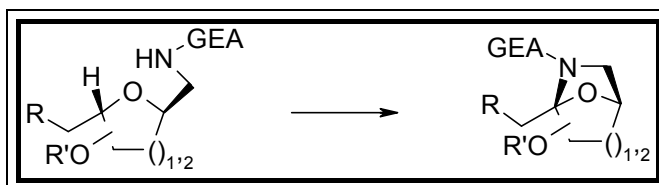
EMAR m/z (fórmula molecular, masa requerida) 171.066246 ($\text{C}_8\text{H}_{11}\text{O}_4$, 171.065734), 128.048618 ($\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_3$, 128.047344).

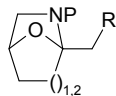


Parte Experimental

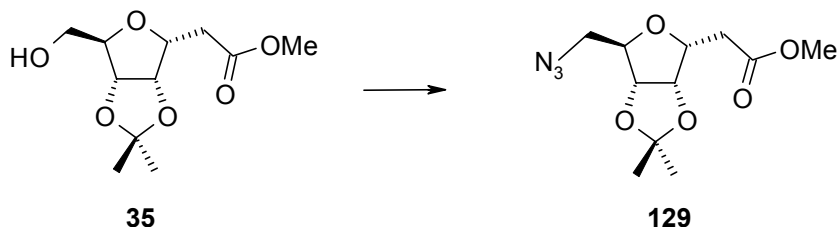
Capítulo 2

Reacción de AIH promovida por radicales amidilo. Síntesis de sistemas cíclicos 7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptano y 8-oxa-6-azabicyclo[3.2.1]octano quirales.





3,6-Anhidro-7-azido-2,7-didesoxi-4,5-*O*-isopropiliden-*D*-altro-heptonato de Metilo (129).



A una disolución de 3,6-anhidro-2-desoxi-4,5-*O*-isopropiliden-*D*-altro-heptonato de metilo **35** (398 mg, 1.62 mmol) y Ph_3P (847 mg, 3.23 mmol) en tolueno seco (15 ml), conteniendo $\text{ZnN}_6 \bullet 2\text{Py}$ (373 mg, 1.21 mmol), se añadió, bajo nitrógeno, DIAD (0.64 ml, 3.23 mmol) y agitó a temperatura ambiente durante 27 horas.

La reacción se vertió sobre agua y extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (*n*-hexano–acetato de etilo, 80:20) para dar el 3,6-anhidro-7-azido-2,7-didesoxi-4,5-*O*-isopropiliden-*D*-altro-heptonato de metilo **129** (352 mg, 1.3 mmol, 80.5%) como un aceite incoloro.

Compuesto (129).

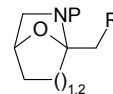
$[\alpha]_D^{25} +21.0$ (*c*, 1.82, CHCl_3).

IR (neto) $\nu_{\text{máx}}$. 2988, 2940, 2102 (N_3), 1738 (CO), 1383, 1273 cm^{-1} .

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ_{H} 1.31 (3H, s, Me), 1.46 (3H, s, Me), 2.71 (1H, dd, $J = 16.5, 6.8$ Hz, 2a-H), 2.76 (1H, dd, $J = 16.5, 6.8$ Hz, 2b-H), 3.26 (1H, dd, $J = 12.9, 4.9$ Hz, 7a-H), 3.39 (1H, dd, $J = 13.1, 6.4$ Hz, 7b-H), 3.69 (3H, s, OMe), 4.18 (1H, dd, $J = 5.7, 5.7$ Hz, 6-H), 4.38 (1H, ddd, $J = 6.9, 6.9, 4.1$ Hz, 3-H), 4.61 (1H, dd, $J = 6.1, 1.5$ Hz, 5-H), 4.77 (1H, dd, $J = 6.1, 4$, Hz, 4-H).

RMN ^{13}C (125.7 MHz, CDCl_3) δ_{C} 14.9 (CH_3 , Me), 26.1 (CH_3 , Me), 34.2 (CH_2 , C-2), 51.5 (CH_2 , C-7), 51.7 (CH_3 , OMe), 77.3 (CH, C-3), 81.2 (CH, C-4), 82.6 (CH, C-6), 83.2 (CH, C-5), 112.9 (C, C-Me₂), 171.2 (C, CO).

EM⁺ (IE, 70 ev) *m/z* (%) 272 ($\text{M}^+ + \text{H}$, 3), 256 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3$, 90), 240

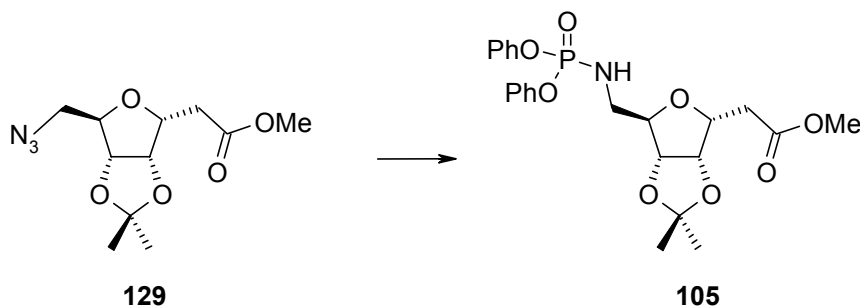


($M^+ - CH_3O$, 27), 215 ($M^+ - CH_2N_3$, 52).

EMAR *m/z* (fórmula molecular, masa requerida)
 272.126366 ($C_{11}H_{18}N_3O_5$, 272.1246329), 256.083763 ($C_{10}H_{14}N_3O_5$,
 256.0933345), 240.091198 ($C_{10}H_{14}N_3O_4$, 240.0984204), 215.086182 ($C_{10}H_{15}O_5$,
 215.0919395).

Análisis Calculado para $C_{11}H_{17}N_3O_5$: C, 48.70; H, 6.32; N, 15.49.
 Encontrado: C, 49.01; H, 6.51; N, 15.12.

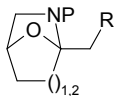
3,6-Anhidro-2,7-didesoxi-7-[(difenoxifosforil)amino]-4,5-O-isopropiliden-D-*altro*-heptonato de Metilo (105).



A una disolución del compuesto **129** (121 mg, 0.45 mmol) en acetato de etilo (5 ml) se añade Pd/C-5% (30 mg, 25%). se hacen tres ciclos de vacío-hidrógeno y se deja agitando bajo atmósfera de hidrógeno durante 1 hora. Se filtra sobre celita y concentra en alto vacío para obtener la amina como un aceite incoloro.

A la disolución de esta amina en CH_2Cl_2 seco (5 ml) se adiciona TEA (0.25 ml, 1.78 mmol), difenilclorofosfato (0.18 ml, 0.89 mmol) y se agita durante 1.5 horas bajo atmósfera de nitrógeno.

Se vierte la reacción sobre una disolución al 10% de HCl y extrae en $CHCl_3$. La fase orgánica se lava con disolución saturada de $NaCO_3H$, seca sobre Na_2SO_4 y concentra a vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna de gel



de sílice (*n*-hexano–acetato de etilo, 60:40) obteniéndose 3,6-anhidro-2,7-didesoxi-7-[(difenoxifosforil)amino]-4,5-*O*-isopropiliden-*D*-*altro*-heptonato de metilo **105** (140 mg, 0.29 mmol, 65%) como un aceite incoloro.

Compuesto (105).

$[\alpha]_D +1.7$ (*c*, 6.1, CHCl₃).

IR (neto) $\nu_{\text{máx.}}$ 3223 (NH), 3068, 2992, 2952, 1738 (CO), 1591, 1488 cm⁻¹.

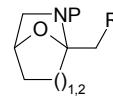
RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ_H 1.25 (3H, s, Me), 1.43 (3H, s, Me), 2.64 (1H, dd, *J* = 6.9, 16.7 Hz, 2-H), 2.72 (1H, dd, *J* = 6.7, 16.7 Hz, 2a-H), 3.04 (1H, m, 7-H), 3.13 (1H, m, 7a-H), 3.66 (3H, s, OMe), 4.02 (1H, dd, *J* = 5.1, 8.8 Hz, 6-H), 4.18 (1H, ddd, *J* = 4.0, 6.8, 6.8 Hz, 3-H), 4.19 (1H, d, *J* = 6.2 Hz, 5-H), 4.63 (1H, dd, *J* = 4.0, 6.1 Hz, 4-H), 7.1–7.3 (10H, m, Ar).

RMN ¹³C (125.7 MHz, CDCl₃) δ_C 24.8 (CH₃, Me), 26.0 (CH₃, Me), 33.8 (CH₂, C-2), 41.2 (CH₂, C-7), 51.7 (CH₃, OMe), 76.1 (CH, C-3), 80.9 (CH, C-4), 82.7 (CH, C-5), 83 (CH, C-6), 112.9 (C, C-Me₂), 120.1 (4 × CH, Ar), 125.0 (2 × CH, Ar), 130.0 (4 × CH, Ar), 159.4 (2 × C, Ar), 171.3 (C, CO).

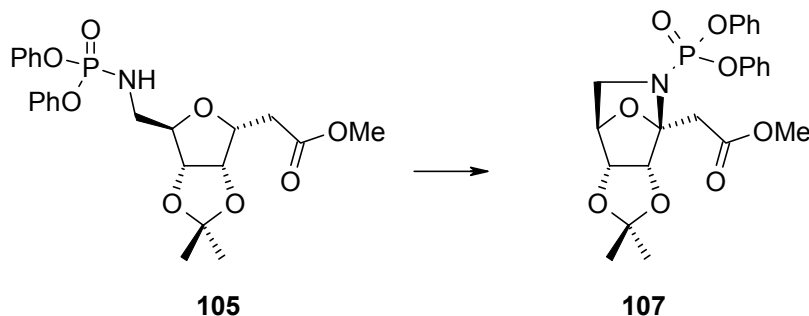
EM⁺ (IE, 70 ev) *m/z* (%) 478 (M⁺ + H, 5), 462 (M⁺ – CH₃, 27), 446 (M⁺ – CH₃O, 13), 419 (M⁺ – C₃H₆O, 6), 388 (M⁺ – C₄H₉O₂, 10), 262 (100).

EMAR *m/z* (fórmula molecular, masa requerida) 478.159203 (C₂₃H₂₉NO₈P, 478.1630634), 462.129303 (C₂₂H₂₅NO₈P, 462.131765), 446.141052 (C₂₂H₂₅NO₇P, 446.1368509), 419.113693 (C₂₀H₂₂NO₇P, 419.1133771), 388.094917 (C₁₉H₁₉NO₆P, 388.0949892).

Análisis Calculado para C₂₃H₂₈NO₈P: C, 57.86; H, 5.91; N, 2.93. Encontrado: C, 57.52; H, 6.02; N, 3.3.



3,7-Anhidro-2,7-didesoxi-7-[(difenoxifosforil)amino]-4,5-O-isopropiliden-D-ribo-hept-3-ulofuranosonato de metilo (107).



A una disolución del compuesto **105** (25.5 mg, 0.05 mmol) disuelto en una mezcla de CH₂Cl₂–ciclohexano (1:1, 3 ml), se añade yodo (15 mg, 0.064 mmol), PhIO (22 mg, 0.106 mmol) y se agita durante 80 min a temperatura ambiente, mientras se irradia con dos lámparas de tungsteno de 80W.

La reacción se vierte sobre una disolución saturada de Na₂S₂O₃ y extrae en acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y concentra a vacío. El producto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (*n*-hexano–acetato de etilo, 85:15), obteniéndose el anhidroazúcar **107** (19 mg, 0.04 mmol, 75.5%) como un aceite incoloro.

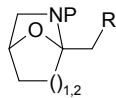
Compuesto (107).

$[\alpha]_D -4.6$ (*c*, 9.7, CHCl₃).

IR (neto) $\nu_{\text{máx}}$. 2988, 2950, 1747 (CO), 1591, 1488, 1191 cm⁻¹.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ_H 1.19 (3H, s, Me), 1.4 (3H, s, Me), 3.06 (1H, dd, *J* = 8.1, 3.0 Hz, 7a-H), 3.2 (1H, d, *J* = 16.1 Hz, 2a-H), 3.33 (1H, dddd, *J* = 3.7, 3.7, 4.0, 3.7 Hz, 7b-H), 3.44 (1H, d, *J* = 16.5 Hz, 2-H), 3.56 (3H, s, OMe), 4.23* (1H, d, *J* = 5.2 Hz, 4-H), 4.37* (1H, d, *J* = 5.5 Hz, 5-H), 4.61 (1H, d, *J* = 5.2 Hz, 6-H), 7.1–7.34 (10H, m, Ar).

RMN ¹³C (125.7 MHz, CDCl₃) δ_C 25.3 (CH₃, Me), 25.8 (CH₃, Me), 33.1 (CH₂, C-2), 47.2 (CH₂, C-7), 51.6 (CH₃, OMe), 78.6 (CH, C-6), 81.1* (CH,



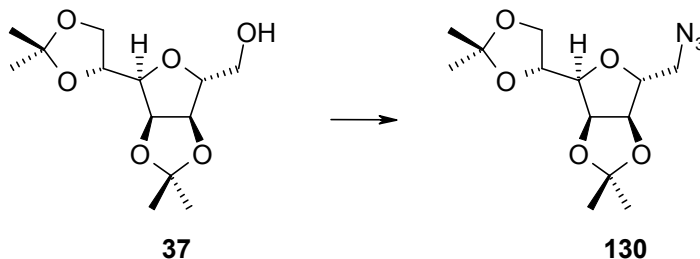
C-4), 83.7* (CH, C-5), 95.9 (C, C-3), 112.4 (C, C-Me₂), 120.1 (4 × CH, Ar), 125.1 (2 × CH, Ar), 129.6 (4 × CH, Ar), 150.4 (2 × C, Ar), 168.6 (C, CO).

EM⁺ (IE, 70 ev) m/z (%) 475 (M⁺, 24), 460 (M⁺ – CH₃, 3), 417 (M⁺ – C₃H₆O, 98), 324 (100).

EMAR m/z (fórmula molecular, masa requerida) 475.13797 (C₂₃H₂₆NO₈P, 475.1395896), 460.118355 (C₂₂H₂₃NO₈P, 460.1161158), 417.096451 (C₂₀H₂₀NO₇P, 417.0977279).

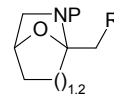
Análisis Calculado para C₂₃H₂₆NO₈P: C, 58.10; H, 5.51; N, 2.95. Encontrado: C, 58.04; H, 5.62; N, 3.01.

3,6-Anhidro-7-azido-7-desoxi-1,2:4,5-di-O-isopropiliden-D-glicero-D-mano-heptitol (130).



A una disolución de 3,6-anhidro-1,2:4,5-di-O-isopropiliden-D-glicero-D-mano-heptitol **37** (250 mg, 0.91 mmol) y Ph₃P (477 mg, 1.82 mmol) en tolueno seco (10 ml), se añadió bajo nitrógeno, ZnN₆•2Py (210 mg, 0.68 mmol). A esta suspensión se añadió DIAD (0.36 ml, 1.82 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas.

La reacción se introdujo directamente en la columna de gel de sílice y cromatografió (*n*-hexano–acetato de etilo 90:10–85:15), obteniéndose el 3,6-anhidro-7-azido-7-desoxi-1,2:4,5-di-O-isopropiliden-D-glicero-D-mano-heptitol **130** (165 mg, 0.55 mmol, 60.4%) como un producto cristalino.



Compuesto (130) .

Cristalizó de AcOEt-*n*-pentano, p.f. 58–60 °C, $[\alpha]_D -6.7$ (*c*, 0.3, CHCl₃).

IR (neto) $\nu_{\text{máx.}}$ 2987, 2936, 2102 (N₃), 1725, 1377, 1264, 1214, 1068 cm⁻¹.

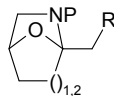
RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ_H 1.32 (3H, s, Me), 1.34 (3H, s, Me), 1.42 (3H, s, Me), 1.47 (3H, s, Me), 3.20 (1H, dd, *J* = 4.7, 12.9 Hz, 7a-H), 3.39 (1H, dd, *J* = 6.9, 12.9 Hz, 7b-H), 3.91 (1H, dd, *J* = 3.7, 7.5 Hz, 3-H), 4.02 (1H, dd, *J* = 4.7, 8.6 Hz, 1a-H), 4.07 (1H, dd, *J* = 6.4, 9.0 Hz, 1b-H), 4.2 (1H, dd, *J* = 5.6, 5.6 Hz, 6-H), 4.35 (1H, dd, *J* = 6.9, 11.6 Hz, 2-H), 4.60 (1H, d, *J* = 6.0 Hz, 5-H), 4.78 (1H, dd, *J* = 3.9, 6.0 Hz, 4-H).

RMN ¹³C (50.3 MHz, CDCl₃) δ_C 24.7 (CH₃, Me), 25.1 (CH₃, Me), 26.2 (CH₃, Me), 26.8 (CH₃, Me), 51.4 (CH₂, C-7), 66.7 (CH₂, C-1), 73.4 (CH, C-2), 80.9 (CH, C-6), 81.7 (CH, C-3), 83.2 (CH, C-4), 83.6 (CH, C-5), 109.2 (C, C-Me₂), 113.1 (C, C-Me₂).

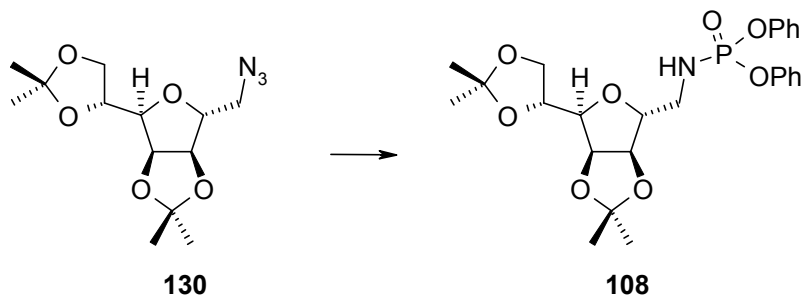
EM⁺ (IE, 70 ev) *m/z* (%) 284 (M⁺ - CH₃, 100).

EMAR *m/z* (fórmula molecular, masa requerida)
284.125595 (C₁₂H₁₈N₃O₅, 284.1246329).

Análisis Calculado para C₁₃H₂₁O₅N₃: C, 52.16; H, 7.07; N, 14.04.
Encontrado: C, 51.93; H, 7.35; N, 13.68.



3,6-Anhidro-7-desoxi-7-[(difenoxifosforil)amino]-1,2:4,5-di-*O*-isopropilideno-D-glicero-D-mano-heptitol (108).



A una disolución de 3,6-anhidro-7-azido-7-desoxi-1,2:4,5-di-*O*-isopropilideno-D-glicero-D-mano-heptitol **130** (226 mg, 0.75 mmol) en acetato de etilo (8 ml) se añade Pd/C-5% (68 mg, 30%). se hacen tres ciclos de vacío-hidrógeno y se deja agitando bajo atmósfera de hidrógeno durante 1.5 horas. Se filtra sobre celita y concentra en alto vacío para obtener la amina como un residuo sólido.

A la disolución de esta amina en CH₂Cl₂ seco (10 ml) se adiciona TEA (0.43 ml, 3.02 mmol), difenilclorofosfato (0.32 ml, 1.51 mmol) y se agita durante 1 hora bajo atmósfera de nitrógeno.

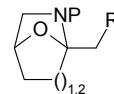
Se vierte la reacción sobre una disolución al 10% de HCl y extrae en acetato de etilo. La fase orgánica se lava con disolución saturada de NaCO₃H, seca sobre Na₂SO₄ y concentra a vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (*n*-hexano-acetato de etilo, 60:40) para dar el 3,6-anhidro-7-desoxi-7-[(difenoxifosforil)amino]-1,2:4,5-di-*O*-isopropilideno-D-glicero-D-mano-heptitol **108** (350 mg, 0.69 mmol, 91%) como un producto cristalino.

Compuesto (108) .

Cristalizó de AcOEt-*n*-hexano, p.f. 134.2–135 °C, [α]_D +9.4 (*c*, 0.35, CHCl₃).

IR (neto) ν_{máx.} 3236 (NH), 3068 (Ar), 2986, 2937, 1592, 1489 cm⁻¹.

RMN ¹H (500 MHz, C₆D₆) δ_H 1.17 (3H, s, Me), 1.38 (3H, s, Me), 1.44 (3H, s, Me), 1.53 (3H, s, Me), 2.89 (2H, ddd, *J* = 10.5, 6.9, 6.9 Hz, 7a + 7b-H), 3.84 (1H, dd, *J* = 6.8, 3.8 Hz, 3-H), 4.07 (1H, ddd, *J* = 12.3, 6.3, 6.3 Hz, 6-H), 4.14



(1H, dd, $J = 8.76, 6.5$ Hz, 1a-H), 4.24 (1H, dd, $J = 16.9, 5.9$ Hz, 1b-H), 4.25 (1H, dd, $J = 7.2, 7.2$ Hz, 5-H), 4.37 (1H, dd, $J = 5.9, 3.8$ Hz, 4-H), 4.59 (1H, dd, $J = 12.7, 6.3$ Hz, 2-H), 6.93 (2H, dd, $J = 14.4, 7.2$ Hz, Ar), 7.12 (4H, dd, $J = 16.3, 8.6$ Hz, Ar), 7.45 (4H, dd, $J = 8.0, 2.5$ Hz, Ar).

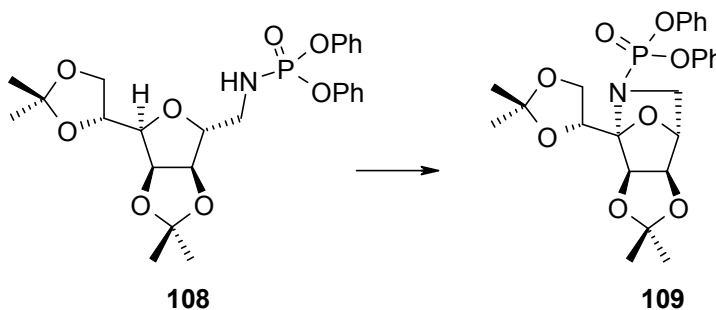
RMN ^{13}C (125.7 MHz, C_6D_6) δ_{C} 24.8 (CH₃, Me), 25.6 (CH₃, Me), 26.3 (CH₃, Me), 27.0 (CH₃, Me), 41.9 (CH₂, C-7), 67.2 (CH₂, C-1), 73.8 (CH, 2), 81.1 (CH, C-4), 81.4 (CH, C-3), 83.1 (CH, C-5), 84.4 (CH, C-6), 108.9 (C, C-Me₂), 112.4 (C, C-Me₂), 120.6 (4 × CH, Ar), 124.9 (2 × CH, Ar), 129.9 (4 × CH, Ar), 151.5 (2 × C, Ar).

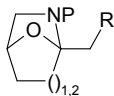
EM⁺ (IE, 70 eV) m/z (%) 506 ($\text{M}^+ + \text{H}$, 3), 490 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3$, 19), 432 ($\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9\text{O}$, 25), 262 (100).

EMAR m/z (fórmula molecular, masa requerida)
506.197502 ($\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{NO}_8\text{P}$, 506.1943618), 490.161407 ($\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{NO}_8\text{P}$, 490.1630634), 432.122253 ($\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_7\text{P}$, 432.1212017).

Análisis Calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{NO}_8\text{P}$: C, 59.40; H, 6.38; N, 2.77.
Encontrado: C.59.39; H.6.24; N.2.80,

3,7-Anhidro-7-desoxi-7-[(difenoxifosforil)amino]-1,2:4,5-di-O-isopropiliden-D- α -hept-3-ulofuranosa (109).





A una disolución de 3,6-anhidro-7-desoxi-7-[(difenoxfosforil)amino]-1,2:4,5-di-*O*-isopropiliden-*D*-glicero-*D*-mano-heptitol **108** (15 mg, 0.03 mmol) disuelto en una mezcla de CH₂Cl₂-ciclohexano (1:1, 3 ml), se añade yodo (9 mg, 0.04 mmol), PhIO (13 mg, 0.06 mmol) y NaHCO₃ (15 mg, 100%) y se agita durante 1 hora mientras se irradia con dos lámparas de tungsteno de 80W.

La reacción se vierte sobre una disolución saturada de Na₂S₂O₃ y extrae dos veces con CHCl₃. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y concentra a vacío. El producto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (*n*-hexano-acetato de etilo, 70:30), obteniendo el azaanhidroazúcar **109** (14.5 mg, 0.03 mmol, 95%) como un producto cristalino.

Compuesto (109).

Cristalizó de AcOEt-*n*-pentano, p.f. 136–137 °C, [α]_D -37.4 (*c*, 0.31, CHCl₃).

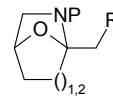
IR (neto) ν_{máx.} 2986, 1593, 1489, 1198 cm⁻¹.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ_H 1.16 (3H, s, Me), 1.28 (3H, s, Me), 1.33 (3H, s, Me), 1.39 (3H, s, Me), 3.10 (1H, dd, *J* = 8.1, 3.0 Hz, 7a-H), 3.2 (1H, ddd, *J* = 8.2, 3.9, 1.1 Hz, 7b-H), 4.1 (2H, d, *J* = 6.8 Hz, 1-H), 4.20* (1H, d, *J* = 5.1 Hz, 5-H), 4.32* (1H, d, *J* = 5.5 Hz, 4-H), 4.63 (1H, d, *J* = 3.8 Hz, 6-H), 5.03 (1H, dd, *J* = 7.0, 7.0 Hz, 2-H), 7.1–7.35 (10H, m, Ar).

RMN ¹³C (125.7 MHz, CDCl₃) δ_C 24.7 (CH₃, Me), 25.4 (CH₃, Me), 25.5 (CH₃, Me), 26.0 (CH₃, Me), 47.0 (CH₂, C-7), 66.0 (CH₂, C-1), 71.6 (CH, C-2), 78.8 (CH, C-6), 81.1* (CH, C-4), 83.1* (CH, C-5), 97.6 (C, C-3), 108.3 (C, C-Me₂), 112.3 (C, C-Me₂), 120.0 (2 × CH, Ar), 120.3 (2 × CH, Ar), 124.7 (CH, Ar), 125.0 (CH, Ar), 129.2 (2 × CH, Ar), 129.6 (2 × CH, Ar), 150.7 (2 × C, Ar).

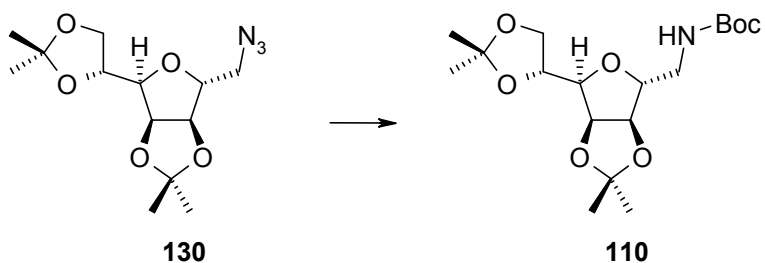
EM⁺ (IE, 70 ev) m/z (%) 503 (M⁺, 38), 488 (M⁺ - CH₃, 22), 445 (M⁺ - C₃H₆O, 9).

EMAR m/z (fórmula molecular, masa requerida)
503.173279 (C₂₅H₃₀NO₈P, 503.170888), 488.147926 (C₂₄H₂₇NO₈P, 488.1474142),
445.1290263 (C₂₂H₂₄NO₇P, 445.1290263), 445.119865 (C₂₂H₂₄NO₇P,
445.1290263).



Análisis Calculado para $C_{25}H_{30}NO_8P$: C, 59.64; H, 6.01; N, 2.78.
Encontrado: C.59.98; H.6.23; N.2.46,

3,6-Anhidro-7-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-7-desoxi-1,2:4,5-di-*O*-isopropiliden-D-glicero-D-*mano*-heptitol (110).



Se disolvió la azida **130** (118 mg, 0.39 mmol) en acetato de etilo (6 ml), se añadió Pd/C-5% (35 mg, 30%) y di-*tert*-butil dicarbonato (127 mg, 0.58 mmol) y se hidrogenó a temperatura ambiente durante 5 horas. La suspensión se filtró sobre celita y el filtrado se concentró a vacío.

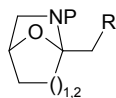
El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (*n*-hexano-acetato de etilo, 70:30), obteniéndose 3,6-anhidro-7-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-7-desoxi-1.2:4.5-di-*O*-isopropiliden-D-glicero-D-*mano*-heptitol **110** (131 mg, 0.35 mmol, 90%) como un aceite incoloro,

Compuesto (110).

$[\alpha]_D +10.9$ (*c*, 0.23, CCl_4).

IR (neto) $\nu_{m\acute{a}x}$. 3367 (NH), 2983, 2935, 1714 (CO), 1519, 1455, 1370, 1253, 1165 cm^{-1} .

RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ_H 1.33 (3H, s, Me), 1.37 (3H, s, Me), 1.44 (12H, s, C-Me₃), 1.48 (3H, s, Me), 3.06 (1H, ddd, *J* = 4.5, 9.0, 13.6 Hz, 7a-H), 3.25 (1H, dd, *J* = 7.0, 13.5 Hz, 7b-H), 3.83 (1H, dd, *J* = 3.8, 6.5 Hz, 3-H), 4.03



(1H, dd, $J = 4.6, 8.7$ Hz, 1a-H), 4.07 (1H, m, 6-H), 4.08 (1H, m, 1b-H), 4.38 (1H, ddd, $J = 4.7, 6.5, 6.5$ Hz, 2-H), 4.57 (1H, d, $J = 6.1$ Hz, 5-H), 4.77 (1H, dd, $J = 3.8, 6.0$ Hz, 4-H).

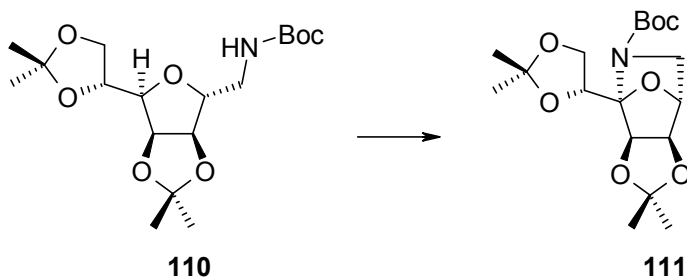
RMN ^{13}C (125.7 MHz, CDCl_3) δ_{C} 24.8 (CH_3 , Me), 25.1 (CH_3 , Me), 26.1 (CH_3 , Me), 26.9 (CH_3 , Me), 28.3 ($3 \times \text{CH}_3$, C-Me₃), 29.7 (C, C-Me₃), 40.1 (CH_2 , C-7), 66.8 (CH_2 , C-1), 73.4 (CH, C-2), 80.6 (CH, C-3), 80.7 (CH, C-4), 83.1 (CH, C-5), 83.6 (CH, C-6), 109.2 (C, C-Me₂), 112.8 (C, C-Me₂), 155.5 (C, CO),

EM⁺ (IE, 70 ev) m/z (%) 358 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3$, 9), 302 ($\text{M}^+ - \text{C}_5\text{H}_{11}$, 14), 244 ($\text{M}^+ - \text{C}_8\text{H}_{17}\text{O}$, 43).

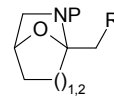
EMAR m/z (fórmula molecular, masa requerida)
358.186111 ($\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{NO}_7$, 358.1865607), 302.122284 ($\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{NO}_7$, 302.1239639), 244.078762 ($\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{NO}_6$, 244.0821022).

Análisis Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{31}\text{NO}_7$: C, 57.89; H, 8.37; N, 3.75.
Encontrado: C, 57.99; H, 8.42; N, 3.77.

3,7-Anhidro-7-desoxi-7-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-1,2:4,5-di-*O*-isopropiliden-D-*α*-o-hept-3-ulofuranosa (111).



A una disolución de 3,6-anhidro-7-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-7-desoxi-1,2:4,5-di-*O*-isopropiliden-D-*glicero*-D-*mano*-heptitol **110** (30 mg, 0.08 mmol) disuelto en CH_2Cl_2 seco (3 ml), se añade yodo (20.3 mg, 0.08 mmol), PhIO (35 mg,



0.16 mmol) y NaHCO_3 (30 mg, 100%) y se agita durante 10 horas calentando a reflujo (40 °C).

La reacción se vierte sobre una disolución saturada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ y extrae en CH_2Cl_2 . La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 y concentra a vacío. El producto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (*n*-hexano–acetato de etilo, 75:25), obteniendo el azaanhidroazúcar **111** (25 mg, 0.07 mmol, 83.5%) como un producto cristalino.

Compuesto (111).

Cristalizó de AcOEt-n-hexano , p.f. 90–91.5 °C, $[\alpha]_{\text{D}} -59.7$ (*c*, 0.36, CCl_4).

IR (neto) $\nu_{\text{máx}}$. 2982, 2938, 1694 (CO), 1404, 1255, 1210, 1165, 1088 cm^{-1} .

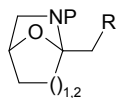
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ_{H} 1.26 (3H, s, Me), 1.39 (3H, s, Me), 1.41 (3H, s, Me), 1.43 (3H, s, Me), 1.48 (9H, s, C-Me₃), 3.09 (1H, d a, $J = 8.2$ Hz, 7a-H), 3.36 (1H, dd, $J = 4.2, 9.6$ Hz, 7b-H), 4.13 (2H, d, $J = 6.8$ Hz, 1-H), 4.31 (1H, s a, 4-H), 4.41 (1H, s a, 5-H), 4.56 (1H, d, $J = 4.2$ Hz, 6-H), 4.90 (1H, s a, 2-H).

RMN ^{13}C (125.7 MHz, CDCl_3) δ_{C} 25.1 (CH₃, Me), 25.6 (CH₃, Me), 25.9 (CH₃, Me), 26.0 (CH₃, Me), 28.3 (3 × CH₃, C-Me₃), 31.9 (C, C-Me₃), 46.8 (CH₂, C-7), 66.4 (CH₂, C-1), 72.1 (CH, C-2), 78.0 (CH, C-6), 81.5 (2 × CH, C-4+C-5), 95.8 (C, C-3), 108.5 (C, C-Me₂), 112.6 (C, C-Me₂), 155.8 (C, CO).

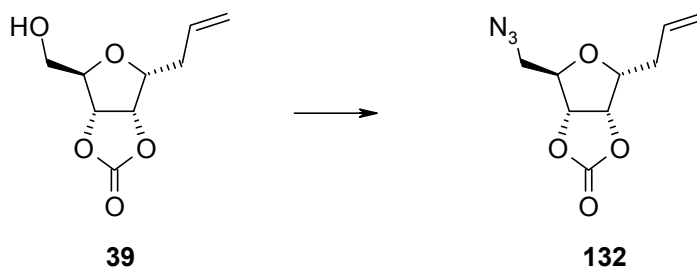
EM⁺ (IE, 70 ev) *m/z* (%) 371 (M^+ , 6), 356 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3$, 1), 300 ($\text{M}^+ - \text{C}_5\text{H}_{11}$, 12).

EMAR *m/z* (fórmula molecular, masa requerida)
371.190636 (C₁₈H₂₉NO₇, 371.1943853), 356.165085 (C₁₇H₂₆NO₇, 356.1709115), 300.102097 (C₁₃H₁₈NO₇, 300.1083147).

Análisis Calculado para C₁₈H₂₉NO₇: C, 58.20; H, 7.87; N, 3.77. Encontrado: C, 58.35; H, 7.81; N, 3.72.



4,7-Anhidro-8-azido-1,2,3,8-tetradesoxi-5,6-*O*-oxometilen-*D*-altro-oct-1-enitol (132).



Se disuelve el 4,7-anhidro-1,2,3-tridesoxi-5,6-*O*-oxometilen-*D*-altro-oct-1-enitol **39** (387 mg, 1.93 mmol) en piridina seca (5 ml) bajo atmósfera inerte de nitrógeno, se enfría con un baño de agua-hielo y se adiciona lentamente el cloruro de mesilo (442 mg, 3.86 mmol). Una vez terminada la adición, se retira el baño de agua-hielo y se agita a temperatura ambiente durante 20 min.

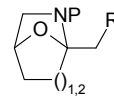
Se vierte la reacción sobre una disolución al 10% de HCl y extrae en acetato de etilo. La fase orgánica se lava con otra disolución de HCl al 10% y luego con disolución saturada de NaCO₃H, seca sobre Na₂SO₄ y concentra para obtener un aceite incoloro. El residuo obtenido se disuelve en DMF seca (5 ml), se añade NaN₃ (627 mg, 9.66 mmol) y se agita durante 30 min bajo atmósfera de nitrógeno a 80 °C.

La mezcla se vierte sobre disolución saturada de NaCl y extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y concentra a vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (*n*-hexano-acetato de etilo, 80:20) para dar el 4,7-anhidro-8-azido-1,2,3,8-tetradesoxi-5,6-*O*-oxometilene-*D*-altro-oct-1-enitol **132** (430 mg, 1.91 mmol, 98.8%) como un aceite incoloro.

Compuesto (132) .

$[\alpha]_D -9.8$ (*c*, 1.25, CHCl₃).

IR (neto) $\nu_{\text{máx}}$. 3084 (C=C), 2921, 2105 (N₃), 1798 (CO), 1366, 1283, 1166, 1086 cm⁻¹.



RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ_{H} 2.49 (2H, m, 3-H), 3.49 (1H, dd, $J = 4.4, 13.1$ Hz, 8a-H), 3.58 (1H, dd, $J = 4.8, 13.1$ Hz, 8b-H), 4.2 (1H, ddd, $J = 7.0, 7.0, 3.1$ Hz, 4-H), 4.4 (1H, dd, $J = 4.8, 4.8$ Hz, 7-H), 5.08 (1H, dd, $J = 7.5, 7.5$ Hz, 5-H), 5.10 (1H, d, $J = 6.8$ Hz, 6-H), 5.15 (1H, d, $J = 10.2$ Hz, 1a-H), 5.23 (1H, dd, $J = 1.4, 17.4$ Hz, 1b-H), 5.82 (1H, m, 2-H).

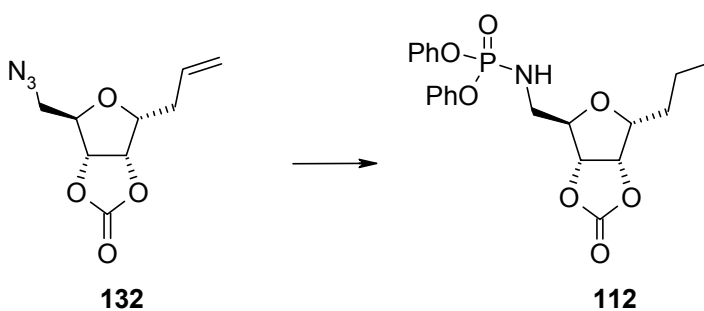
RMN ^{13}C (125.7 MHz, CDCl_3) δ_{C} 32.3 (CH_2 , C-3), 51.0 (CH_2 , C-8), 80.3 ($2 \times \text{CH}$, C-5,6), 80.9 (CH, C-7), 81.2 (CH, C-4), 117.8 (CH_2 , C-1), 131.6 (CH, C-2), 153.0 (C, CO).

EM $^+$ (IE, 70 eV) m/z (%) 226 ($\text{M}^+ + \text{H}$, <1), 197 ($\text{M}^+ - \text{N}_2$, 4), 184 ($\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_6$, 6).

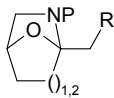
EMAR m/z (fórmula molecular, masa requerida) 226.083309 ($\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_3\text{O}_4$, 226.0827712), 197.067947 ($\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO}_4$, 197.0688002), 184.034687 ($\text{C}_6\text{H}_6\text{N}_3\text{O}_4$, 184.0358236).

Análisis Calculado para $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_4$: C, 48.00; H, 4.92; N, 18.66. Encontrado: C, 48.36; H, 4.80; N, 18.30.

4,7-Anhidro-1,2,3,8-tetradesoxi-8-[(difenoxifosforil)amino]-5,6-O-oxometileno-D-*altro*-octitol (112).



A una disolución de 4,7-anhidro-8-azido-1,2,3,8-tetradesoxi-5,6-O-oxometileno-D-*altro*-oct-1-enitol **132** (380 mg, 1.69 mmol) en acetato de etilo (15



ml) se añade Pd/C-5% (114 mg, 30%). se hacen tres ciclos de vacío- hidrógeno y se deja agitando bajo atmósfera de hidrógeno durante 2.5 horas. Se filtra sobre celita y concentra en alto vacío para obtener la amina como un aceite incoloro.

A la disolución de esta amina en CH₂Cl₂ seco (15 ml) se adiciona TEA (684 mg, 6.75 mmol), difenilclorofosfato (908 mg, 3.37 mmol) y se agita durante 1.5 horas bajo atmósfera de nitrógeno.

Se vierte la reacción sobre una disolución al 10% de HCl y extrae en acetato de etilo. La fase orgánica se lava con disolución saturada de NaCO₃H, seca sobre Na₂SO₄ y concentra a vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (*n*-hexano–acetato de etilo, 50:50) para dar el compuesto **112** (297 mg, 0.69 mmol, 40.9%) como una laca transparente.

Compuesto (112) .

[α]_D +10.2 (*c*, 0.59, CHCl₃).

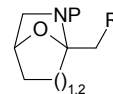
IR (neto) *v*_{máx.} 3236 (NH), 3069 (Ar), 2958, 1738 (CO), 1591, 1488 (PO), 1455, 1193, 1096 cm⁻¹.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ_H 0.88 (3H, t, *J* = 7.4 Hz, 1-H), 1.33 (2H, m, 2-H), 1.57 (2H, m, 3-H), 3.06 (2H, m, 8-H), 3.81 (1H, ddd, *J* = 3.6, 6.9, 6.8 Hz, 4-H), 4.14 (1H, dd, *J* = 7.1, 7.1 Hz, 7-H), 4.49 (1H, ddd, *J* = 6.4, 6.4, 12.2 Hz, NH), 4.78 (1H, dd, *J* = 3.8, 6.9 Hz, 5-H), 4.92 (1H, d, *J* = 7.1 Hz, 6-H), 7.16 (2H, dd, *J* = 7.4, 7.4 Hz, Ar), 7.20 (4H, dd, *J* = 2.3, 7.9 Hz, Ar), 7.31 (4H, dd, *J* = 7.9, 7.9 Hz, Ar).

RMN ¹³C (125.7 MHz, CDCl₃) δ_C 18.2 (CH₂, C-2), 29.5 (CH₂, C-3), 40.0 (CH₂, C-8), 79.3 (CH, C-4), 80.3 (CH, C-5), 81.1 (CH, C-6), 81.7 (CH, C-7, *J*_P = 6.1 Hz), 119.4 (4 × CH, Ar), 124.5 (2 × CH, Ar), 129.1 (4 × CH, Ar), 13.2 (CH₃, C-1), 149.7 (2 × C, Ar), 153.5 (C, CO).

EM⁺ (IE, 70 ev) *m/z* (%) 433 (M⁺, 1), 389 (M⁺ – CO₂, 1), 371 (M⁺ – CH₂O₃, 4), 340 (M⁺ – C₆H₅O, 5), 262 (M⁺ – C₈H₁₁O₄, 100).

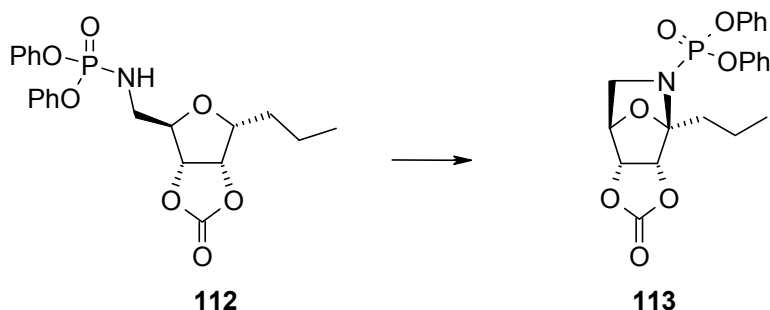
EMAR *m/z* (fórmula molecular, masa requerida)
 433.133263 (C₂₁H₂₄NO₇P, 433.1290263), 389.141396 (C₂₀H₂₄NO₅P,



389.1391981), 371.1306 ($C_{20}H_{22}NO_4P$, 371.1286348), 340.102478 ($C_{15}H_{19}NO_6P$, 340.0949892), 262.066605 ($C_{13}H_{13}NO_3P$, 262.0632993).

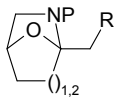
Análisis Calculado para $C_{21}H_{24}NO_7P$: C, 58.20; H, 5.58; N, 3.23.
Encontrado: C, 58.41; H, 5.86; N, 3.27,

4,8-Anhidro-1,2,3,8-tetradesoxi-8-[(difenoxifosforil)amino]-5,6-O-oxometileno-D-ribo-oct-4-ulofuranosa (113).



A una disolución de 4,7-anhidro-1,2,3,8-tetradesoxi-8-[(difenoxifosforil)amino]-5,6-O-oxometileno-D-*altro*-octitol **112** (165 mg, 0.38 mmol) en CH_2Cl_2 seco (7 ml) se añade PhIO (125 mg, 0.57 mmol) y yodo (97 mg, 0.38 mmol). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 h mientras se irradia con una lámpara de tungsteno de 100W. se añade otra porción de PhIO (42 mg, 0.19 mmol) y se continúa la agitación durante 45 min.

Se vierte sobre una disolución saturada de $Na_2S_2O_3$ y extrae en CH_2Cl_2 . La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 y concentra a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en cromatotrón (*n*-hexano-acetato de etilo, 80:20–70:30) obteniéndose el azaanhidroazúcar **113** (120 mg, 0.28 mmol, 73.5%) como un sólido no cristalino.



Compuesto (113).

$[\alpha]_D +10.2$ (c , 0.59, CHCl_3).

IR (neto) $\nu_{\text{máx}}$. 3055 (Ar), 2965, 2872, 1813 (CO), 1590, 1487 (PO), 1280, 1189, 1160 cm^{-1} .

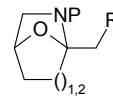
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ_{H} 0.90 (3H, t, $J = 7.3$ Hz, 1-H), 1.46 (2H, m, 2-H), 2.09 (1H, ddd, $J = 5.3, 10.7, 15.5$ Hz, 3a-H), 2.39 (1H, ddd, $J = 4.8, 10.7, 15.3$ Hz, 3b-H), 3.31 (1H, dd, $J = 3.4, 9.0$ Hz, 8a-H), 3.41 (1H, dd, $J = 4.3, 9.0$ Hz, 8b-H), 4.62 (1H, d, $J = 6.0$ Hz, 5-H), 4.69 (1H, d, $J = 6.0$ Hz, 6-H), 4.79 (1H, d, $J = 4.4$ Hz, 7-H), 7.22 (6H, m, Ar), 7.35 (4H, m, Ar).

RMN ^{13}C (125.7 MHz, CDCl_3) δ_{C} 119.1 ($2 \times$ CH, Ar), 119.3 ($2 \times$ CH, Ar), 124.8 ($2 \times$ CH, Ar), 129.1 ($2 \times$ CH, Ar), 129.2 ($2 \times$ CH, Ar), 13.3 (CH_3 , C-1), 149.4 (C, $J_{\text{p}} = 9.2$ Hz, Ar), 149.5 (C, $J_{\text{p}} = 9.2$ Hz, Ar), 15.2 (CH_2 , C-2), 153.0 (C, CO), 27.8 (CH_2 , C-3), 47.1 (CH_2 , C-8), 78.0 (CH, $J_{\text{p}} = 6.1$ Hz, C-7), 79.3 (CH, C-5), 80.8 (CH, C-6), 98.1 (C, $J_{\text{p}} = 9.2$ Hz, C-4).

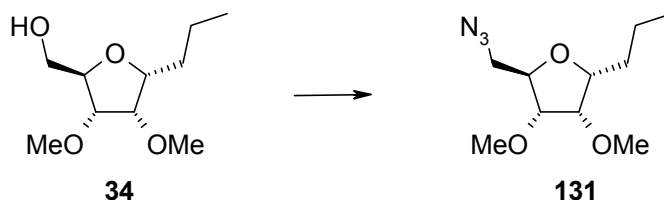
EM $^+$ (IE, 70 eV) m/z (%) 431 (M^+ , 41), 387 ($\text{M}^+ - \text{CO}_2$, 53), 345 ($\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_2\text{O}_3$, 39).

EMAR m/z (fórmula molecular, masa requerida)
 431.113914 ($\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{NO}_7\text{P}$, 431.1133771), 387.128311 ($\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{NO}_5\text{P}$, 387.1235489), 345.120148 ($\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{NO}_4\text{P}$, 345.1129856).

Análisis Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{NO}_7\text{P}$: C, 58.47; H, 5.14; N, 3.25.
 Encontrado: C, 58.66; H, 5.22; N, 3.33.



4,7-Anhidro-8-azido-1,2,3,8-tetradesoxi-5,6-di-*O*-metil-D-*altro*-octitol (131).



Se disuelve el 4,7-anhidro-1,2,3-trideoxi-5,6-di-*O*-metil-D-*altro*-octitol **34** (50 mg, 0.24 mmol) en piridina seca (2 ml) bajo atmósfera inerte de nitrógeno, se enfría con un baño de agua-hielo y se adiciona lentamente el cloruro de mesilo (0.07 ml, 0.98 mmol). Una vez terminada la adición, se retira el baño de agua hielo y agita a temperatura ambiente durante 20 min.

Se vierte la reacción sobre una disolución al 10% de HCl y extrae en acetato de etilo. La fase orgánica se lava con otra disolución de HCl al 10% y luego con disolución saturada de NaCO₃H, seca sobre Na₂SO₄ y concentra para obtener un aceite incoloro.

El residuo obtenido se disuelve en DMF seca (3 ml), se añade NaN₃ (46 mg, 0.73 mmol) y se agita durante 30 min bajo atmósfera de nitrógeno a 80 °C.

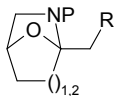
La mezcla se vierte sobre disolución saturada de NaCl y extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y concentra a vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (*n*-hexano-acetato de etilo, 80:20) para dar el 4,7-anhidro-8-azido-1,2,3,8-tetradesoxi-5,6-di-*O*-metil-D-*altro*-octitol **131** (40 mg, 0.17 mmol, 69.5%) como un aceite incoloro.

Compuesto (131).

$[\alpha]_D +122.8$ (*c*, 0.786, CHCl₃).

IR (neto) $\nu_{\text{máx.}}$ 2959, 2933, 2833, 2100 (N₃), 1456, 1282, 1220, 1132, 1097 cm⁻¹.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ_H 0.94 (3H, dd, *J* = 7.3, 7.3 Hz, 1-H), 1.32 (1H, m, 2a-H), 1.45 (1H, m, 2b-H), 1.58 (1H, m, 3a-H), 1.66 (1H, m, 3b-H),



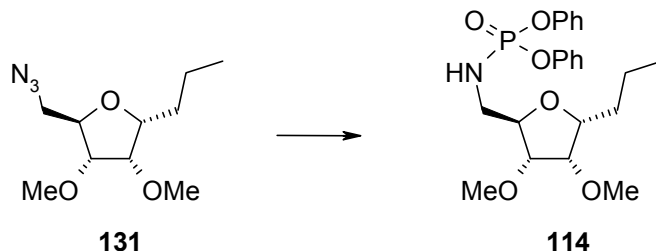
3.19 (1H, dd, $J = 3.9, 13.1$ Hz, 8a-H), 3.43 (3H, s, OMe), 3.54 (3H, s, OMe), 3.59 (1H, dd, $J = 3.4, 13.1$ Hz, 8b-H), 3.74 (1H, dd, $J = 3.9, 3.9$ Hz, 5-H), 3.79 (1H, dd, $J = 4.4, 7.8$ Hz, 6-H), 3.98 (1H, ddd, $J = 3.1, 5.6, 8.5$ Hz, 4-H), 4.04 (1H, ddd, $J = 3.6, 3.6, 7.5$ Hz, 7-H).

RMN ^{13}C (125.7 MHz, CDCl_3) δ_{C} 13.2 (CH_3 , C-1), 18.4 (CH_2 , C-2), 30.6 (CH_2 , C-3), 51.5 (CH_2 , C-8), 57.7 (CH_3 , OMe), 59.2 (CH_3 , OMe), 77.7 (CH, C-7), 78.9 (CH, C-5), 79.8 (CH, C-4), 82.0 (CH, C-6).

EM $^+$ (IE, 70 eV) m/z (%) 214 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3$, 3), 199 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{O}$, 100).

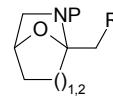
Análisis Calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3$: C, 52.38; H, 8.35; N, 18.33. Encontrado: C, 52.31; H, 8.56; N, 18.68.

4,7-Anhidro-1,2,3,8-tetradesoxi-8-[(difenoxifosforil)amino]-5,6-di-O-metil-D-*altro*-octitol (**114**).



A una disolución de 4,7-anhidro-8-azido-1,2,3,8-tetradesoxi-5,6-di-*O*-metil-D-*altro*-octitol **131** (228 mg, 0.99 mmol) en acetato de etilo (15 ml) se añade Pd/C-5% (68 mg, 30%). se hacen tres ciclos de vacío- hidrógeno y se deja agitando bajo atmósfera de hidrógeno durante 2.5 horas. Se filtra sobre celita y concentra en alto vacío para obtener la amina como un aceite incoloro.

A la disolución de esta amina en CH_2Cl_2 seco (7 ml) se adiciona TEA(0.55 ml, 3.98 mmol), difenilclorofosfato (0.41 ml, 1.99 mmol) y se agita durante 1.5 horas bajo atmósfera de nitrógeno.



Se vierte la reacción sobre una disolución al 10% de HCl y extrae en acetato de etilo. La fase orgánica se lava con disolución saturada de NaCO_3H , seca sobre Na_2SO_4 y concentra a vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (*n*-hexano–acetato de etilo, 50:50) para dar el 4,7-anhidro-1,2,3,8-tetradesoxi-8-[(difenoilfosforil)amino]-5,6-di-*O*-metil-*D*-altro-octitol **114** (282 mg, 0.65 mmol, 65.5%) como un aceite incoloro.

Compuesto (114).

$[\alpha]_D +6.4$ (*c*, 0.59, CHCl_3).

IR (neto) $\nu_{\text{máx}}$. 3235 (NH), 3069 (Ar), 2957, 2932, 2873, 1591, 1407, 1264, 1193, 1096 cm^{-1} .

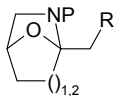
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ_{H} 0.93 (3H, dd, $J = 7.4, 7.4$ Hz, 1-H), 1.28 (1H, m, 2a-H), 1.40 (1H, m, 2b-H), 1.7 (2H, m, 3-H), 3.25 (1H, m, 8a-H), 3.31 (1H, m, 8b-H), 3.33 (3H, s, OMe), 3.49 (3H, s, OMe), 3.62 (1H, dd, $J = 4.1, 7.6$ Hz, 5-H), 3.65 (1H, dd, $J = 4.1, 7.6$ Hz, 6-H), 3.85 (1H, ddd, $J = 3.2, 5.5, 8.3$ Hz, 4-H), 3.92 (1H, m, 7-H), 7.16 (2H, dd, $J = 7.6, 7.6$ Hz, Ar), 7.25 (4H, dd, $J = 9.4, 9.4$ Hz, Ar), 7.32 (4H, ddd, $J = 7.7, 7.7, 15.1$ Hz, Ar).

RMN ^{13}C (125.7 MHz, CDCl_3) δ_{C} 13.4 (CH_3 , C-1), 149.9 ($2 \times \text{C}$, Ar), 18.4 (CH_2 , C-2), 30.6 (CH_2 , C-3), 42.2 (CH_2 , C-7), 57.7 (CH_3 , OMe), 59.2 (CH_3 , OMe), 77.4 (CH, C-7), 78.9 (CH, C-5), 79.9 (CH, C-4), 81.5 (CH, C-6), 119.4 ($4 \times \text{CH}$, Ar), 124.2 ($2 \times \text{CH}$, Ar), 128.9 ($4 \times \text{CH}$, Ar).

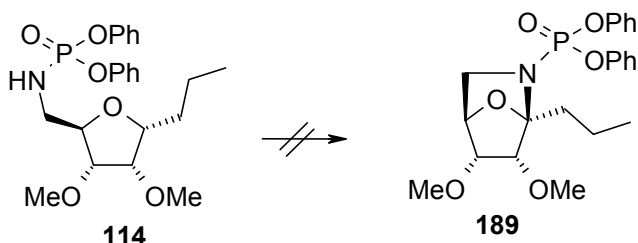
EM $^+$ (IE, 70 ev) m/z (%) 436 (M^+ , 1), 403 ($\text{M}^+ - \text{CH}_4\text{O}$, 3), 388 ($\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_7\text{O}$, 3), 372 ($\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_7\text{O}_2$, 5), 262 [$\text{CH}_2\text{PO}(\text{OPh})_2$, 100].

EMAR m/z (fórmula molecular, masa requerida)
 436.186203 ($\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{NO}_6\text{P}$, 436.1888844), 403.154945 ($\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{NO}_5\text{P}$, 403.1548473), 388.130478 ($\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_5\text{P}$, 388.1313735), 372.131721 ($\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_4\text{P}$, 372.1364594), 262.05703 ($\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_3\text{P}$, 262.0632993).

Análisis Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{NO}_6\text{P}$: C, 60.68; H, 6.94; N, 3.22. Encontrado: C, 60.45; H, 7.18; N, 3.11.

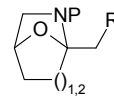


Intentos de Obtención de 4,8-Anhidro-1,2,3,8-tetradesoxi-8-[(difenoxyfosforil)amino]-5,6-di-O-metil-D-ribo-oct-4-ulofuranosa(189) .

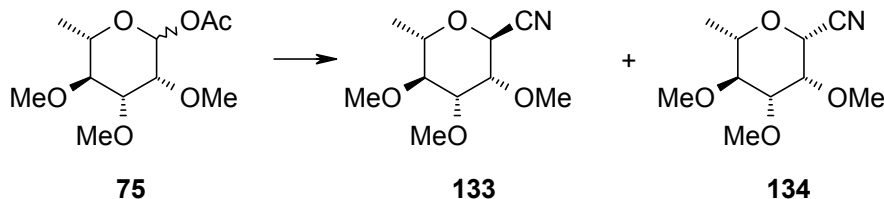


Intento de reacción con DIB. A una disolución de 4,7-anhidro-1,2,3,8-tetradesoxi-8-[(difenoxyfosforil)amino]-5,6-di-O-metil-D-*altro*-octitol **114** (30 mg, 0.07 mmol) en CH₂Cl₂ seco (2 ml), se añade DIB (24 mg, 0.07 mmol) y yodo (17.5 mg, 0.07 mmol), La reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 horas, mientras se irradia con dos lámparas de tungsteno de 80W. Después de este tiempo por cromatografía de capa fina se observa una mezcla muy compleja de productos.

Intento de reacción con PhIO. A una disolución de 4,7-anhidro-1,2,3,8-tetradesoxi-8-[(difenoxyfosforil)amino]-5,6-di-O-metil-D-*altro*-octitol **114** (35 mg, 0.08 mmol) en CH₂Cl₂ seco (3 ml) se añade PhIO (39 mg, 0.17 mmol) y yodo (20 mg, 0.08 mmol), La reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 hora mientras se irradia con una lámpara de tungsteno de 100W. Por cromatografía de capa fina se comprueba que nuestro sustrato se ha transformado en una mezcla muy compleja de productos.



7-Ciano-2,6-anhidro-1,7-didesoxi-3,4,5-tri-*O*-metil-L-glicero-L-mano-heptitol (133) y 7-Ciano-2,6-anhidro-1,7-didesoxi-3,4,5-tri-*O*-metil-D-glicero-L-mano-heptitol (134).



Una disolución de 1-*O*-acetil-6-desoxi-2,3,4-tri-*O*-metil-L-manopiranososa **75** (568 mg, 2.29 mmol) en acetonitrilo seco (15 ml), se lleva a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. se adiciona cianuro de trimetilsilano (1.22 ml, 9.15 mmol), luego $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ lentamente (0.28 ml, 2.29 mmol) y se deja llegar a temperatura ambiente.

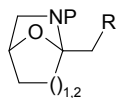
Después de agitar durante treinta min se vierte sobre agua-hielo y extrae tres veces con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 y concentra a alto vacío. El residuo se purifica en columna de gel de sílice (*n*-hexano-acetato de etilo, 75:25) obteniéndose el 7-ciano-2,6-anhidro-1,7-dideoxi-3,4,5-tri-*O*-metil-L-glicero-L-mano-heptitol **133** (204 mg, 0.95 mmol, 41.5%) como un aceite incoloro y 7-ciano-2,6-anhidro-1,7-dideoxi-3,4,5-tri-*O*-metil-D-glicero-L-mano-heptitol **134** (187 mg, 0.87 mmol, 38%) como un producto cristalino.

Compuesto (133) .

$[\alpha]_{\text{D}} -19$ (*c*, 0.5, CHCl_3).

IR (neto) $\nu_{\text{máx}}$. 2982, 2938, 2835, 1755, 1454, 1385, 1197, 1121 cm^{-1} .

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ_{H} 1.32 (3H, d, $J = 6.1$ Hz, 1-H), 3.12 (1H, dd, $J = 9.4, 9.4$ Hz, 3-H), 3.48 (3H, s, OMe), 3.52 (1H, dd, $J = 2.8, 9.4$ Hz, 4-H), 3.52 (3H, s, OMe), 3.53 (3H, s, OMe), 3.64 (1H, dt, $J = 6.1, 9.4$ Hz, 2-H), 3.76 (1H, dd, $J = 2.8, 2.8$ Hz, 5-H), 4.82 (1H, d, $J = 1.9$ Hz, 6-H).



RMN ^{13}C (125.7 MHz, CDCl_3) δ_{C} 17.6 (CH_3 , C-1), 58.1 (CH_3 , OMe), 58.6 (CH_3 , OMe), 61 (CH_3 , OMe), 64.2 (CH , C-6), 73.6 (CH , C-2), 77.4 (CH , C-5), 81.1 (CH , C-4), 81.3 (CH , C-3), 115.6 (C, CN).

EM $^+$ (IE, 70 ev) m/z (%) 215 (M^+ , <1), 170 ($\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_5\text{O}$, 1).

EMAR m/z (fórmula molecular, masa requerida)
215.110516 ($\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{NO}_4$, 215.1157478), 170.079063 ($\text{C}_8\text{H}_{12}\text{NO}_3$, 170.0817107).

Análisis Calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{NO}_4$: C, 55.80; H, 7.96; N, 6.51. Encontrado: C, 55.48; H, 8.31; N, 6.90.

Compuesto (134).

Cristalizó de AcOEt-n-hexano , p.f. 87.5–88 °C, $[\alpha]_{\text{D}} +33.9$ (c , 0.31, CHCl_3).

IR (neto) $\nu_{\text{máx.}}$ 2981, 2937, 2836, 1450, 1363, 1196, 1133, 1106 cm^{-1} .

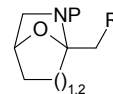
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ_{H} 1.32 (3H, d, $J = 6.1$ Hz, 1-H), 3.12 (1H, m, 4-H), 3.14 (1H, m, 3-H), 3.18 (1H, m, 2-H), 3.51 (3H, s, OMe), 3.53 (3H, s, OMe), 3.71 (3H, s, OMe), 3.80 (1H, dd, $J = 1.2, 2.5$ Hz, 5-H), 4.18 (1H, d, $J = 1.2$ Hz, 6-H).

RMN ^{13}C (125.7 MHz, CDCl_3) δ_{C} 17.9 (CH_3 , C-1), 58.4 (CH_3 , OMe), 61.4 (CH_3 , OMe), 61.9 (CH_3 , OMe), 67.3 (CH , C-6), 76.9 (CH , C-5), 77.1 (CH , C-2), 81.2 (CH , C-4), 84.5 (CH , C-3), 116.2 (C, CN).

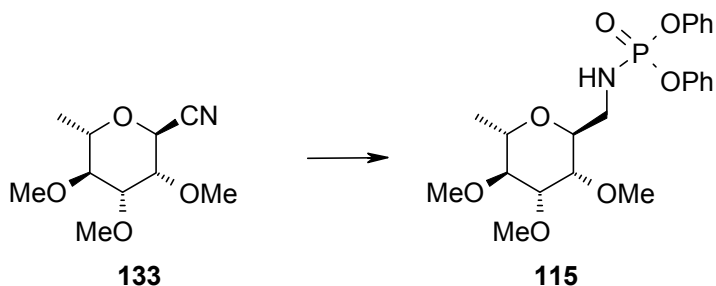
EM $^+$ (IE, 70 ev) m/z (%) 215 (M^+ , 1), 188 ($\text{M}^+ - \text{HCN}$, 1), 170 ($\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_5\text{O}$, 1).

EMAR m/z (fórmula molecular, masa requerida)
215.114498 ($\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{NO}_4$, 215.1157478), 188.108948 ($\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_4$, 188.10485), 170.079376 ($\text{C}_8\text{H}_{12}\text{NO}_3$, 170.0817107).

Análisis Calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{NO}_4$: C, 55.80; H, 7.96; N, 6.51. Encontrado: C, 55.74; H, 8.32; N, 6.59.



2,6-Anhidro-1,7-didesoxi-7-[(difenoxifosforil)amino]-3,4,5-tri-*O*-metil-*L*-glicero-*L*-mano-heptitol (115).

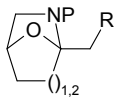


A una disolución de 7-ciano-2,6-anhidro-1,7-didesoxi-3,4,5-tri-*O*-metil-*L*-glicero-*L*-mano-heptitol **133** (204 mg, 0.95 mmol) en THF seco (8 ml) se añade LiAlH_4 (72 mg, 1.90 mmol), se calienta a reflujo y se agita bajo atmósfera de nitrógeno durante 45 min.

Se añade gota a gota una disolución saturada de sulfato sódico, mientras se agita vigorosamente, hasta que todo el precipitado tome color blanco. El precipitado se retira por filtración y después de eliminar el disolvente a vacío, obtenemos la amina 7-amino-2,6-anhidro-1,7-didesoxi-3,4,5-tri-*O*-metil-*L*-glicero-*L*-mano-heptitol (210 mg) como un aceite incoloro.

A la disolución de esta amina en CH_2Cl_2 seco (15 ml) se adiciona TEA (0.53 ml, 3.8 mmol), difenilclorofosfato (0.39 ml, 1.9 mmol) y se agita durante 1.5 horas bajo atmósfera de nitrógeno.

Se vierte la reacción sobre una disolución al 10% de HCl y extrae en acetato de etilo. La fase orgánica se lava con disolución saturada de NaCO_3H , seca sobre Na_2SO_4 y concentra a vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (*n*-hexano-acetato de etilo, 50:50–25:75) para dar el 2,6-anhidro-1,7-didesoxi-7-[(difenoxifosforil)amino]-3,4,5-tri-*O*-metil-*L*-glicero-*L*-mano-heptitol **115** (247 mg, 0.55 mmol, 58%) como un producto cristalino.



Compuesto (115).

Cristalizó de AcOEt-*n*-hexano, p.f. 75.5–76.5 °C, $[\alpha]_D -20.5$ (*c*, 0.39, CHCl₃).

IR (neto) $\nu_{\text{máx.}}$ 3236 (NH), 2929, 1727, 1593, 1195 cm⁻¹.

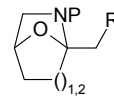
RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ_H 1.25 (3H, d, *J* = 7.2 Hz, 1-H), 3.21 (1H, m, 7a-H), 3.29 (1H, m, 7b-H), 3.31 (3H, s, OMe), 3.41 (3H, s, OMe), 3.44 (3H, s, OMe), 3.21 (1H, dd, *J* = 4.9, 4.9 Hz, 3-H), 3.35 (1H, dd, *J* = 6.9, 3.4 Hz, 5-H), 3.55 (1H, dd, *J* = 5.4, 3.1 Hz, 4-H), 3.77 (1H, ddd, *J* = 10.7, 6.7, 6.7 Hz, 2-H), 3.85 (1H, ddd, *J* = 7.3, 7.3, 4.1 Hz, 6-H), 7.13 (2H, dd, *J* = 7.2, 7.2 Hz, Ar), 7.23 (4H, d, *J* = 8.9 Hz, Ar), 7.3 (4H, dd, *J* = 7.6, 7.6 Hz, Ar).

RMN ¹³C (125.7 MHz, CDCl₃) δ_C 16.7 (CH₃, C-1), 15.1 (2 × C, Ar), 41.9 (CH₂, C-7), 56.9 (CH₃, OMe), 58.0 (CH₃, OMe), 58.6 (CH₃, OMe), 69.2 (CH, C-6), 69.9 (CH, C-2), 76.1 (CH, C-5), 76.9 (CH, C-4), 79.7 (CH, C-3), 120.1 (2 × CH, Ar), 124.8 (4 × CH, Ar), 129.5 (4 × CH, Ar).

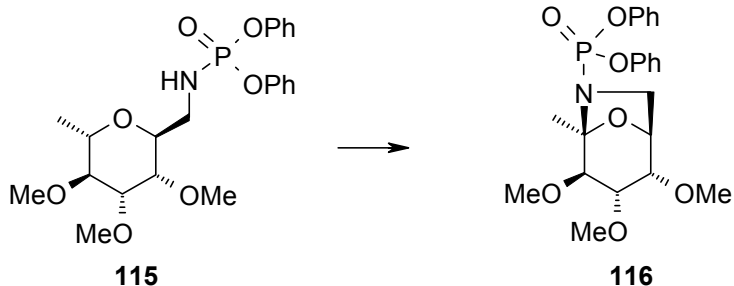
EM⁺ (IE, 70 eV) *m/z* (%) 452 (M⁺ + H, 21), 419 (M⁺ – CH₄O, 1), 387 (M⁺ – C₂H₈O₂, 35).

EMAR *m/z* (fórmula molecular, masa requerida) 452.18605 (C₂₂H₃₁NO₇P, 452.1837985), 419.155861 (C₂₁H₂₆NO₆P, 419.1497614), 387.130661 (C₂₀H₂₂NO₅P, 387.1235489).

Análisis Calculado para C₂₂H₃₀NO₇P: C, 58.53; H, 6.70; N, 3.10. Encontrado: C, 58.80; H, 6.60; N, 3.10.



2,7-Anhidro-1,7-didesoxi-7-[(difenoxifosforil)amino]-3,4,5-tri-O-metil-L-altro-hept-2-ulopiranososa (116).



A una disolución de 2,6-anhidro-1,7-didesoxi-7-[(difenoxifosforil)amino]-3,4,5-tri-O-metil-L-glicero-L-mano-heptitol **115** (52 mg, 0.12 mmol) en CH_2Cl_2 seco (2.5 ml), se añade DIB (50 mg, 0.15 mmol) y yodo (30 mg, 0.12 mmol). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 75 min, mientras se irradia con una lámpara de tungsteno de 100W.

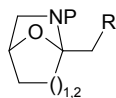
Se vierte sobre una disolución saturada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ y extrae en CHCl_3 . La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 y concentra a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (*n*-hexano-acetato de etilo, 50:50) obteniéndose el anhidroazúcar **116** (34 mg, 0.08 mmol, 69%) como un producto cristalino.

Compuesto (116).

Cristalizó de CH_2Cl_2 -*n*-hexano, p.f. 101–102 °C, $[\alpha]_{\text{D}} +87.7$ (*c*, 0.64, CHCl_3).

IR (neto) $\nu_{\text{máx}}$. 2935, 2829, 1592, 1489, 1195 cm^{-1} .

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ_{H} 1.77 (3H, s, 1-H), 3.11 (1H, d, $J = 9.1$ Hz, 7a-H), 3.24 (1H, dd, $J = 8.8, 3.9$ Hz, 4-H), 3.28 (1H, d, $J = 8.8$ Hz, 3-H), 3.34 (3H, s, OMe), 3.45 (1H, dd, $J = 3.9, 2.5$ Hz, 5-H), 3.48 (3H, s, OMe), 3.52 (3H, s, OMe), 3.58 (1H, ddd, $J = 8.9, 6.4, 2.7$ Hz, 7b-H), 4.59 (1H, d, $J = 6.5$ Hz, 6-H), 7.1–7.3 (10H, m, Ar).



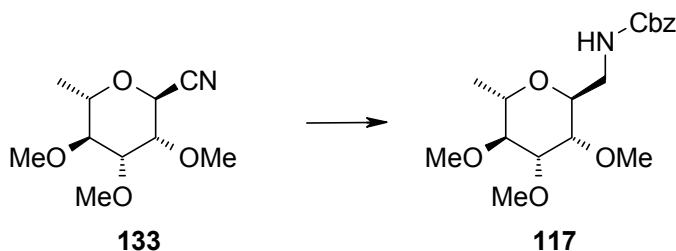
RMN ^{13}C (125.7 MHz, CDCl_3) δ_{C} 21.1 (CH_3 , C-1), 48.2 (CH_2 , C-7), 58.0 (CH_3 , OMe), 58.2 (CH_3 , OMe), 60.9 (CH_3 , OMe), 72.6 (CH , C-6), 77.7 (CH , C-5), 79.8 (CH , C-4), 85.6 (CH , C-3), 96.1 (C, C-2), 119.8 (CH , Ar), 120.1 (CH , Ar), 124.5 ($2 \times \text{CH}$, Ar), 124.6 ($2 \times \text{CH}$, Ar), 129.4 ($2 \times \text{CH}$, Ar), 129.5 ($2 \times \text{CH}$, Ar), 150.7 (C, Ar), 151.0 (C, Ar).

EM $^+$ (IE, 70 ev) m/z (%) 449 (M^+ , 2), 434 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3$, 15), 418 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{O}$, 99).

EMAR m/z (fórmula molecular, masa requerida)
 449.160004 ($\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{NO}_7\text{P}$, 449.1603247), 434.142967 ($\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_7\text{P}$, 434.1368509), 418.135857 ($\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_6\text{P}$, 418.1419368).

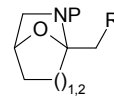
Análisis Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{NO}_7\text{P}$: C, 58.79; H, 6.28; N, 3.12.
 Encontrado: C, 58.99; H, 6.22; N, 2.95.

2,6-Anhidro-7-[[benciloxi]carbonil]amino}-1,7-didesoxi-3,4,5-tri-O-metil-L-glicero-L-mano-heptitol (117).



A una disolución de 2,6-anhidro-7-ciano-1,7-dideoxi-3,4,5-tri-O-metil-L-glicero-L-mano-heptitol **133** (317 mg, 1.47 mmol) en THF seco (7 ml) se añade LiAlH_4 (167 mg, 4.42 mmol) y se agita bajo atmósfera de nitrógeno durante una hora, mientras se calienta a reflujo.

Se añade gota a gota una disolución saturada de sulfato sódico, mientras se agita vigorosamente, hasta que todo el precipitado tome color blanco. El precipitado se



retira por filtración y después de eliminar el disolvente a vacío, obtenemos la amina como un aceite incoloro.

A la disolución de esta amina en THF seco (7 ml) se adiciona TEA (2 ml), dibencil dicarbonato (1.08 ml, 4.42 mmol) y se agita durante 1.5 horas bajo atmósfera de nitrógeno.

Se vierte la reacción sobre agua y extrae en acetato de etilo. La fase orgánica se lava con disolución saturada de NaCO_3H , seca sobre Na_2SO_4 y concentra a vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (*n*-hexano-acetato de etilo, 50:50) para dar el 2,6-anhidro-7- $\{[(\text{benciloxi})\text{carbonil}]\text{amino}\}$ -1,7-didesoxi-3,4,5-tri-*O*-metil-*L*-glicero-*L*-mano-heptitol **117** (294 mg, 0.83 mmol, 56.5%) como un aceite incoloro.

Compuesto (117).

$[\alpha]_{\text{D}} -15.9$ (*c*, 0.96, CHCl_3).

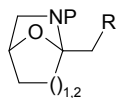
IR (neto) $\nu_{\text{máx}}$. 3334 (NH), 3033 (Ar), 2976, 2934, 2826, 1722 (CO), 1538, 1455, 1257, 1118 cm^{-1} .

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ_{H} 1.29 (3H, d, $J = 6.6$ Hz, 1-H), 3.21 (1H, dd, $J = 5.9, 5.9$ Hz, 3-H), 3.33 (1H, m, 5-H), 3.36 (1H, m, 7b-H), 3.39 (3H, s, OMe), 3.45 (3H, s, OMe), 3.45 (1H, m, 7a-H), 3.46 (3H, s, OMe), 3.54 (1H, dd, $J = 5.9, 6.1$ Hz, 4-H), 3.73 (1H, dq, $J = 5.8, 6.1$ Hz, 2-H), 3.93 (1H, ddd, $J = 4.5, 4.5, 8.2$ Hz, 6-H), 5.09 (2H, s a, CH_2Ph), 5.14 (1H, s, NH), 7.26–7.34 (5H, m, Ar).

RMN ^{13}C (125.7 MHz, CDCl_3) δ_{C} 128.1 ($3 \times \text{CH}$, Ar), 128.5 ($2 \times \text{CH}$, Ar), 136.5 (C, Ar), 156.3 (C, CO), 17.2 (CH_3 , C-1), 40.9 (CH_2 , C-7), 57.5 (CH_3 , OMe), 58.1 (CH_3 , OMe), 59.2 (CH_3 , OMe), 66.7 (CH_2 , CH_2Ph), 69.9 ($2 \times \text{CH}$, C-2 + C-6), 76.5 (CH, C-5), 78.2 (CH, C-4), 80.4 (CH, C-3).

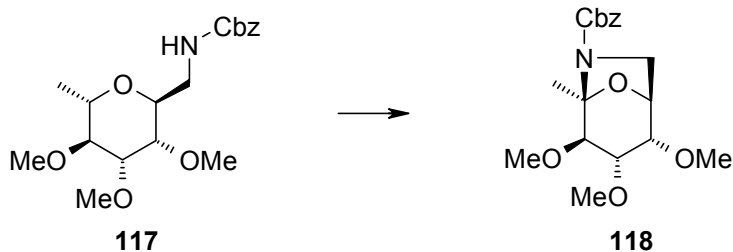
EM $^+$ (IE, 70 ev) m/z (%) 353 (M^+ , 2), 321 ($\text{M}^+ - \text{CH}_4\text{O}$, 1), 289 ($\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_8\text{O}_2$, 14), 91 (C_7H_7 , 100).

EMAR m/z (fórmula molecular, masa requerida) 353.180244 ($\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{NO}_6$, 353.183822), 321.154724 ($\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_5$, 321.1576095), 289.131706 ($\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_4$, 289.131397).



Análisis Calculado para $C_{18}H_{27}NO_6$: C, 61.17; H, 7.70; N, 3.96.
Encontrado: C, 61.04; H, 7.69; N, 3.92.

2,7-Anhidro-7-[[[(benciloxi)carbonil]amino]-1,7-didesoxi-3,4,5-tri-O-metil-L-*altro*-hept-2-ulopiranososa (118).



A una disolución de 2,6-anhidro-7-[[[(benciloxi)carbonil]amino]-1,7-didesoxi-3,4,5-tri-O-metil-L-*glicero*-L-*mano*-heptitol **117** (190 mg, 0.54 mmol) en CH_2Cl_2 seco (10 ml), se añade DIB (226 mg, 0.7 mmol) y yodo (137 mg, 0.54 mmol). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 6 horas, mientras se irradia con una lámpara de tungsteno de 100W. se añade otra porción de DIB (87 mg, 0.27 mmol) y se sigue agitando durante 2 horas más.

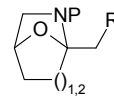
Se vierte sobre una disolución saturada de $Na_2S_2O_3$ y extrae en $CHCl_3$. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 y concentra a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en cromatotrón (*n*-hexano-acetato de etilo, 70:30-60:40) obteniéndose el anhidroazúcar **118** (19.3, 82%) como un aceite incoloro.

Compuesto (118).

$[\alpha]_D +94.2$ (*c*, 1.38, $CHCl_3$).

IR (neto) $\nu_{máx.}$ 3035 (Ar), 2923, 2852, 1722 (CO), 1451, 1353, 1233, 1112 cm^{-1} .

RMN 1H [500 MHz, $CDCl_3$ (60 °C)] δ_H 1.79 (3H, s, a, 1-H), 3.23 (1H, d, $J = 10.4$ Hz, 7a-H), 3.28 (1H, dd, $J = 4.2, 8.8$ Hz, 4-H), 3.33 (1H, d, $J = 8.8$ Hz, 3-H), 3.47 (3H, s, OMe), 3.52 (3H, s, OMe), 3.54 (1H, m, 5-H), 3.56 (3H, s, OMe), 3.67 (1H, dd, $J = 6.9, 10.4$ Hz, 7b-H), 4.52 (1H, dd, $J = 2.1, 6.9$ Hz, 6-H),



5.10 (1H, d, $J = 12.5$ Hz, CH_2Ph), 5.18 (1H, d, $J = 12.5$ Hz, CH_2Ph), 7.29–7.38 (5H, m, Ar).

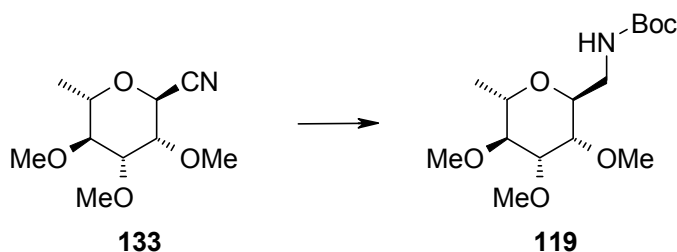
RMN ^{13}C [125.7 MHz, CDCl_3 (60 °C)] δ_{C} 20.4 (CH_3 , C-1), 47.8 (CH_2 , C-7), 57.9 (CH_3 , OMe), 58.0 (CH_3 , OMe), 61.1 (CH_3 , OMe), 66.9 (CH_2 , CH_2Ph), 71.8 (CH, C-6), 77.8 (CH, C-5), 80.4 (CH, C-4), 86.0 (CH, C-3), 93.9 (C, C-2), 127.7 ($2 \times \text{CH}$, Ar), 127.7 (CH, Ar), 128.3 ($2 \times \text{CH}$, Ar), 136.7 (C, Ar), 156.5 (C, CO).

EM $^+$ (IE, 70 ev) m/z (%) 351 (M^+ , 2), 336 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3$, 2), 320 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{O}$, 72), 91 (C_7H_7 , 100).

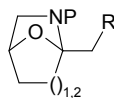
EMAR m/z (fórmula molecular, masa requerida) 351.168671 ($\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NO}_6$, 351.1681728), 320.159439 ($\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{NO}_5$, 320.1497849).

Análisis Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NO}_6$: C, 61.52; H, 7.17; N, 3.99. Encontrado: C, 61.40; H, 7.37; N, 4.01.

2,6-Anhidro-7-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-1,7-didesoxi-3,4,5-tri-*O*-metil-L-glicero-L-*mano*-heptitol (119).



A una disolución de 2,6-anhidro-7-ciano-1,7-dideoxi-3,4,5-tri-*O*-metil-L-glicero-L-*mano*-heptitol **133** (411 mg, 1.91 mmol) en THF seco (8 ml) se añade LiAlH_4 (217 mg, 5.73 mmol) y se agita bajo atmósfera de nitrógeno durante una hora.



Se añade gota a gota una disolución saturada de sulfato sódico, mientras se agita vigorosamente, hasta que todo el precipitado tome color blanco. El precipitado se retira por filtración y después de eliminar el disolvente a vacío, obtenemos la amina como un aceite incoloro.

A la disolución de esta amina en DMF seca (15 ml) se adiciona di-*tert*-butil dicarbonato (1.66 g, 7.63 mmol) y se agita durante 1.5 horas bajo atmósfera de nitrógeno.

Se vierte la reacción sobre agua y extrae en acetato de etilo. La fase orgánica se lava con disolución saturada de NaCO₃H, seca sobre Na₂SO₄ y concentra a vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (*n*-hexano-acetato de etilo, 50:50) para dar el 2,6-anhidro-7-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-1,7-didesoxi-3,4,5-tri-*O*-metil-L-glicero-L-mano-heptitol **119** (300 mg, 0.94 mmol, 49%) como un aceite incoloro.

Compuesto (119).

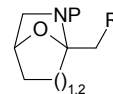
$[\alpha]_D -10$, (*c*, 0.42, CHCl₃).

IR (neto) $\nu_{\text{máx}}$. 3349 (NH), 2977, 2933, 1714 (CO), 1520, 1455, 1366, 1252, 1172 cm⁻¹.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ_H 1.31 (3H, d, *J* = 6.6 Hz, 1-H), 1.43 (9H, s, *t*-Bu), 3.20 (1H, dd, *J* = 6.3, 6.3 Hz, 3-H), 3.27 (1H, dd, *J* = 4.5, 8.6 Hz, 7b-H), 3.39 (1H, m, 7a-H), 3.40 (1H, dd, *J* = 3.8, 5.6 Hz, 5-H), 3.41 (3H, s, OMe), 3.47 (3H, s, OMe), 3.47 (3H, s, OMe), 3.51 (1H, dd, *J* = 3.3, 6.6 Hz, 4-H), 3.69 (1H, dq, *J* = 6.2, 6.6 Hz, 2-H), 3.93 (1H, ddd, *J* = 5.6, 8.5, 8.5 Hz, 6-H), 4.83 (1H, s, NH).

RMN ¹³C (125.7 MHz, CDCl₃) δ_C 155.8 (C, CO), 17.4 (CH₃, C-1), 28.2 (3 × CH₃, C-Me₃), 40.2 (CH₂, C-7), 57.7 (CH₃, OMe), 58.0 (CH₃, OMe), 59.4 (CH₃, OMe), 69.8 (CH, C-2), 70.7 (CH, C-6), 76.7 (CH, C-5), 78.8 (CH, C-4), 80.3 (C, C-Me₃), 80.7 (CH, C-3).

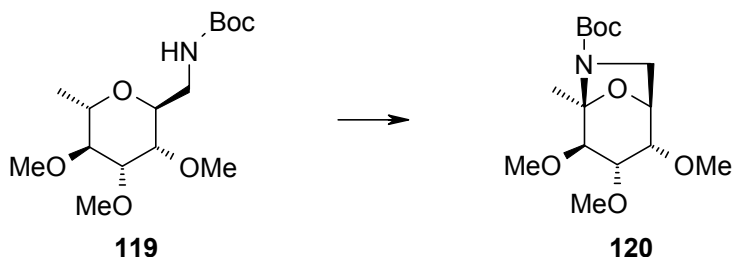
EM⁺ (IE, 70 ev) *m/z* (%) 319 (M⁺, 1), 287 (M⁺ - CH₃OH, 1), 230 (M⁺ - C₅H₁₃O, 40), 101 (C₅H₉O₂, 100).



EMAR *m/z* (fórmula molecular, masa requerida)
 319.200768 (C₁₅H₂₉NO₆, **319**.1994712), 287.178177 (C₁₄H₂₅NO₅, 287.1732587),
 230.099342 (C₁₀H₁₆NO₅, 230.1028373).

Análisis Calculado para C₁₅H₂₉NO₆: C, 56.40; H, 9.15; N, 4.39.
 Encontrado: C, 56.35; H, 9.32; N, 4.29.

2,7-Anhidro-7-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-1,7-didesoxi-3,4,5-tri-*O*-metil-L-*altro*-hept-2-ulopiranososa (120**).**

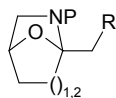


A una disolución de 2,6-anhidro-7-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-1,7-didesoxi-3,4,5-tri-*O*-metil-L-*glicero*-L-*mano*-heptitol **119** (244 mg, 0.76 mmol) en CH₂Cl₂ seco (2 ml), se añade DIB (492 mg, 1.53 mmol) y yodo (145 mg, 0.57 mmol). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 85 min, mientras se irradia con una lámpara de tungsteno de 100W.

Se vierte sobre una disolución saturada de Na₂S₂O₃ y extrae en CHCl₃. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y concentra a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (*n*-hexano–acetato de etilo, 25:75) obteniéndose el aza-anhidroazúcar **120** (210 mg, 0.66 mmol, 87%) como un aceite incoloro.

Compuesto (120) .

[α]_D +100 (*c*, 0.8, CHCl₃).



IR (neto) $\nu_{\text{máx}}$. 2977, 2935, 2828, 1713 (CO), 1681, 1402, 1366, 1237, 1114 cm^{-1} .

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ_{H} 1.45 (9H, s, C-Me₃), 1.73 (3H, s, 1-H), 3.16 (1H, m, 7a-H), 3.24 (1H, m, 4-H), 3.28 (1H, d, $J = 8.6$ Hz, 3-H), 3.44 (3H, s, OMe), 3.50 (3H, s, OMe), 3.51 (1H, m, 5-H), 3.54 (3H, s, OMe), 3.60 (1H, dd, $J = 10.4, 7.2$ Hz, 7b-H), 4.51 (1H, d a, $J = 7.0$ Hz, 6-H).

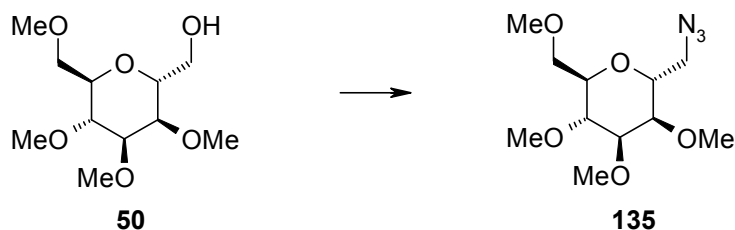
RMN ^{13}C (125.7 MHz, CDCl_3) δ_{C} 21.1 (CH₃, C-1), 28.3 (3 × CH₃, C-Me₃), 47.5 (CH₂, C-7), 57.8 (CH₃, OMe), 58.0 (CH₃, OMe), 61.1 (CH₃, OMe), 71.2 (CH, C-5), 77.7 (CH, C-4), 80.0 (CH, C-3), 81.1 (C, C-Me₃), 85.9 (CH, C-6), 93.4 (CH, C-2), 150.7 (C, CO).

EM⁺ (IE, 70 ev) m/z (%) 317 (M⁺, 1), 286 (M⁺ - CH₃O, 15).

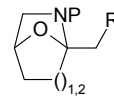
EMAR m/z (fórmula molecular, masa requerida)
317.183006 (C₁₅H₂₇NO₆, 317.183822), 286.16256 (C₁₄H₂₄NO₅, 286.1654341).

Análisis Calculado para C₁₅H₂₇NO₆: C, 56.76; H, 8.57; N, 4.41.
Encontrado: C, 56.38; H, 8.93; N, 4.42.

2,6-Anhidro-7-azido-7-desoxi-1,3,4,5-tetra-*O*-metil-D-glicero-D-mano-heptitol (135).



A una disolución de 2,6-anhidro-1,3,4,5-tetra-*O*-metil-D-glicero-D-mano-heptitol **50** (310 mg, 1.24 mmol), Ph₃P (650 mg, 2.48 mmol) y DIAD (501 mg, 2.48 mmol) en tolueno seco (15 ml), se suspendió, bajo nitrógeno ZnN₆•2Py (381 mg, 1.24 mmol), y se agitó a temperatura ambiente durante 30 horas. Se filtró sobre



celita y concentró a vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (*n*-hexano–acetato de etilo, 60:40), obteniéndose el 2,6-anhidro-7-azido-7-desoxi-1,3,4,5-tetra-*O*-metil-D-glicero-D-mano-heptitol **135** (223 mg, 0.81 mmol, 65 %) como un aceite incoloro.

Compuesto (135) .

$[\alpha]_D +41.5$ (*c*, 1.08, CHCl₃).

IR (neto) $\nu_{\text{máx.}}$ 2984, 2934, 2826, 2100 (N₃), 1455, 1287, 1198, 1120 cm⁻¹.

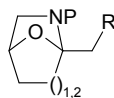
RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ_H 3.39 (3H, s, OMe), 3.41 (3H, s, OMe), 3.44 (3H, s, OMe), 3.46 (2H, dd, *J* = 4.0, 10.8 Hz, 7a + 7b-H), 3.48 (1H, m, 4-H), 3.50 (3H, s, OMe), 3.52 (1H, dd, *J* = 3.6, 4.5 Hz, 3-H), 3.59 (1H, dd, *J* = 5.4, 10.2 Hz, 1-H), 3.68 (1H, dd, *J* = 3.6, 3.6 Hz, 5-H), 3.69 (1H, dd, *J* = 6.0, 10.2 Hz, 1a-H), 3.96 (1H, m, 6-H), 3.97 (1H, m, 2-H).

RMN ¹³C (125.7 MHz, CDCl₃) δ_C 51.3 (CH₂, C-7), 57.0 (CH₃, OMe), 58.2 (CH₃, OMe), 58.4 (CH₃, OMe), 59.1 (CH₃, OMe), 69.6 (CH, C-6), 70.4 (CH₂, C-1), 73.3 (CH, C-2), 75.2 (CH, C-4), 75.7 (CH, C-3), 76.1 (CH, C-5).

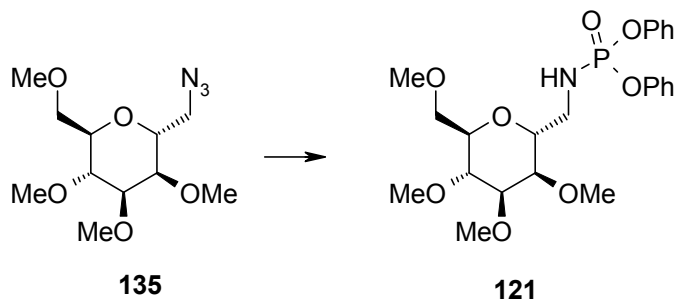
EM⁺ (IE, 70 ev) *m/z* (%) 275 (M⁺, 1), 262 (M⁺ – NH, 2), 247 (M⁺ – N₂, 3), 232 (M⁺ – N₃H, 3), 219 (M⁺ – CH₂N₃, 27).

EMAR *m/z* (fórmula molecular, masa requerida)
 275.149635 (C₁₁H₂₁N₃O₅, 275.1481067), 262.145645 (C₁₁H₂₂N₂O₅, 262.1528581), 247.154366 (C₁₁H₂₁NO₅, 247.1419603), 232.145432 (C₁₁H₂₀O₅, 232.1310625), 219.137939 (C₁₀H₁₉O₅, 219.1232379).

Análisis Calculado para C₁₁H₂₁N₃O₅: C, 47.99; H, 7.69; N, 15.27.
 Encontrado: C, 47.88; H, 8.03; N, 14.93.



2,6-Anhidro-7-desoxi-7-[(difenoxifosforil)amino]-1,3,4,5-tetra-O-metil-D-glicero-D-mano-heptitol (121).



A una disolución de 2,6-anhidro-7-azido-7-desoxi-1,3,4,5-tetra-*O*-metil-D-glicero-D-mano-heptitol **135** (150 mg, 0.54 mmol) en THF seco (8 ml) se añade LiAlH_4 (82 mg, 2.18 mmol) y se agita bajo atmósfera de nitrógeno y calentando a reflujo durante 30 min.

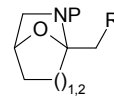
Se añade gota a gota una disolución saturada de sulfato sódico, mientras se agita vigorosamente, hasta que todo el precipitado tome color blanco. El precipitado se retira por filtración y después de eliminar el disolvente a vacío, obtenemos la amina como un aceite incoloro.

A la disolución de esta amina en CH_2Cl_2 seco (7 ml) se adiciona TEA (0.3 ml, 2.18 mmol), difenilclorofosfato (0.23 ml, 1.09 mmol) y se agita durante 2 horas bajo atmósfera de nitrógeno.

Se vierte la reacción sobre una disolución al 10% de HCl y extrae en acetato de etilo. La fase orgánica se lava con disolución saturada de NaCO_3H , seca sobre Na_2SO_4 y concentra a vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (*n*-hexano-acetato de etilo, 50:50-25:75) para dar el 2,6-anhidro-7-desoxi-7-[(difenoxifosforil)amino]-1,3,4,5-tetra-*O*-metil-D-glicero-D-mano-heptitol **121** (166 mg, 0.34 mmol, 62.5%) como un aceite incoloro.

Compuesto (121).

$[\alpha]_D +19.4$ (*c*, 0.66, CHCl_3).



IR (neto) $\nu_{\text{máx.}}$ 3242 (NH), 3070 (Ar), 2932, 2826, 1591, 1487, 1455, 1193, 1114, 1025 cm^{-1} .

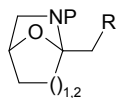
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ_{H} 3.26 (1H, dd, $J = 7.6, 13.2$ Hz, 7a-H), 3.30 (3H, s, OMe), 3.32 (3H, s, OMe), 3.34 (1H, m, 7b-H), 3.40 (1H, dd, $J = 3.5, 7.3$ Hz, 5-H), 3.41 (3H, s, OMe), 3.44 (1H, m, 4-H), 3.45 (3H, s, OMe), 3.46 (1H, dd, $J = 5.1, 10.2$ Hz, 1a-H), 3.60 (1H, dd, $J = 7.1, 10.2$ Hz, 1b-H), 3.62 (1H, dd, $J = 4.5, 4.5$ Hz, 3-H), 3.81 (1H, ddd, $J = 4.0, 7.2, 7.2$ Hz, 6-H), 3.85 (1H, ddd, $J = 4.7, 4.7, 7.0$ Hz, 2-H), 7.12–7.32 (10H, m, Ar).

RMN ^{13}C (125.7 MHz, CDCl_3) δ_{C} 41.3 (CH_2 , C-7, $J = 6.1$), 56.1 (CH_3 , OMe), 57.6 (CH_3 , OMe), 58.3 (CH_3 , OMe), 68.9 (CH_2 , C-6), 69.7 (CH_2 , C-1), 72.5 (CH , C-2), 74.6 (CH , C-5), 75.1 (CH , C-4), 75.1 (CH , C-4), 75.4 (CH , C-3), 119.5 ($4 \times \text{CH}$, $J_{\text{p}} = 12.2$ Hz, Ar), 124.1 ($2 \times \text{CH}$, Ar), 128.9 ($4 \times \text{CH}$, Ar), 150.0 ($2 \times \text{C}$, $J_{\text{p}} = 6.1$ Hz, Ar).

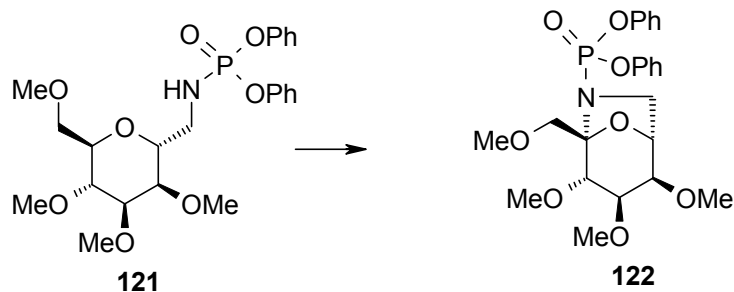
EM $^+$ (IE, 70 eV) m/z (%) 482 ($\text{M}^+ + \text{H}$, 1), 417 ($\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_8\text{O}_2$, 18), 385 ($\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_{12}\text{O}_3$, 63).

EMAR m/z (fórmula molecular, masa requerida) 482.201019 ($\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{NO}_8\text{P}$, 482.1943618), 417.12702 ($\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{NO}_6\text{P}$, 417.1341122), 385.119781 ($\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{NO}_5\text{P}$, 385.1078997).

Análisis Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{NO}_8\text{P}$: C, 57.37; H, 6.70; N, 2.91. Encontrado: C, 57.46; H, 6.83; N, 2.97.



2,7-Anhidro-7-desoxi-7-[(difenoxifosforil)amino]-1,3,4,5-tetra-O-metil-D-*altro*-hept-2-ulopiranososa (122).



A una disolución de 2,6-anhidro-7-desoxi-7-[(difenoxifosforil)amino]-1,3,4,5-tetra-*O*-metil-D-*glicero*-D-*mano*-heptitol **121** (25 mg, 0.052 mmol) en CH₂Cl₂ seco (5 ml) se añade PhIO (22 mg, 0.104 mmol) y yodo (12 mg, 0.05 mmol), La reacción se agita a temperatura ambiente durante 40 min.

Se vierte sobre una disolución saturada de Na₂S₂O₃ y extrae en CHCl₃. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y concentra a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (*n*-hexano-acetato de etilo, 25:75) obteniéndose el anhidrozúcar **122** (20 mg, 0.04 mmol, 80%) como un aceite incoloro.

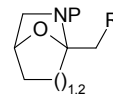
Compuesto (122) .

[α]_D -66.7 (*c*, 1.71, CHCl₃).

IR (neto) ν_{máx.} 3075 (Ar), 2979, 2932, 2891, 2824, 1592, 1455, 1287, 1195, 1126 cm⁻¹.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ_H 3.16 (1H, d a, *J* = 9.1 Hz, 7b-H), 3.34 (1H, dd, *J* = 4.1, 8.6 Hz, 4-H), 3.37 (6H, s, OMe), 3.48 (3H, s, OMe), 3.49 (1H, dd, *J* = 2.5, 4.1 Hz, 5-H), 3.53 (3H, s, OMe), 3.57 (1H, d, *J* = 8.6 Hz, 3-H), 3.61 (1H, ddd, *J* = 2.0, 6.6, 9.1 Hz, 7a-H), 3.85 (1H, d, *J* = 10.2 Hz, 1a-H), 4.13 (1H, d, *J* = 10.2 Hz, 1b-H), 4.71 (1H, d a, *J* = 6.6 Hz, 6-H).

RMN ¹³C (125.7 MHz, CDCl₃) δ_C 47.2 (CH₂, C-7), 56.9 (CH₃, OMe), 57.4 (CH₃, OMe), 58.3 (CH₃, OMe), 59.7 (CH₃, OMe), 69.8 (CH₂, C-1), 72.1 (CH,



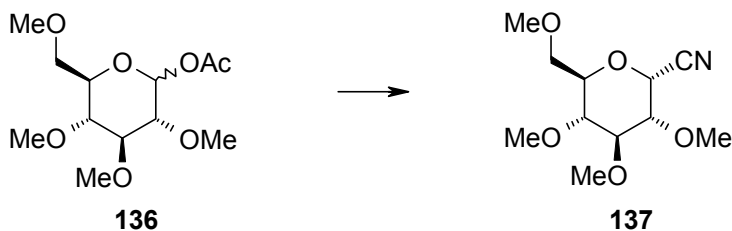
$J_p = 9.1$ Hz, C-6), 76.7 (CH, C-5), 79.0 (CH, C-4), 80.9 (CH, C-3), 96.1 (C, $J_p = 9.1$ Hz, C-2), 119.3 ($2 \times$ CH, $J_p = 6.1$ Hz, Ar), 119.5 ($2 \times$ C, $J_p = 6.1$ Hz, Ar), 123.9 ($2 \times$ CH, Ar), 128.7 ($2 \times$ CH, Ar), 128.8 ($2 \times$ CH, Ar), 150.1 (C, $J_p = 6.1$ Hz, Ar), 150.3 (C, $J_p = 6.1$ Hz, Ar).

EM⁺ (IE, 70 ev) m/z (%) 479 (M⁺, 5), 464 (M⁺ - CH₃, 7), 448 (M⁺ - CH₃O, 60), 416 (M⁺ - C₂H₇O₂, 4).

EMAR m/z (fórmula molecular, masa requerida)
 479.168571 (C₂₃H₃₀NO₈P, 479.170888), 464.136169 (C₂₂H₂₇NO₈P, 464.1474142),
 448.150055 (C₂₂H₂₇NO₇P, 448.1525001), 416.125984 (C₂₁H₂₃NO₆P,
 416.1262876).

Análisis Calculado para C₂₃H₃₀NO₈P: C, 57.62; H, 6.31; N, 2.92.
 Encontrado: C, 57.72; H, 6.42; N, 2.94.

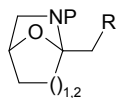
2,6-Anhidro-1-desoxi-3,4,5,7-tetra-O-metil-D-gluco-heptonitrilo (137).¹⁵⁸



Una disolución de 1-*O*-acetil-2,3,4,6-tetra-*O*-metil-D-glucopiranososa¹⁵⁹ **136** (2.8 g, 10.06 mmol) en acetonitrilo seco (50 ml), se lleva a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. se adiciona cianuro de trimetilsilano (2.95 ml, 22.13 mmol), luego

¹⁵⁸ K. Utimoto, I. Wakabaishi, T. Horie, M. Inoue, I Shishiiama, et al.; *Tetrahedron* **1983**, *39*, 967–974.

¹⁵⁹ Sintetizado según: G. W. Griffin, N. C. Bandara, M. A. Clarke, W. -S. Tsang, P. J. Garegg, et al. *Heterocycles* **1990**, *30*, 939–947; M. Miljkovic, M. Habash-Marino, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 855–860.



$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ lentamente (2.47 ml, 20.12 mmol) y se deja llegar a temperatura ambiente.

Después de agitar durante 30 min se vierte sobre agua-hielo y extrae con tres porciones de acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 y concentra a alto vacío. El residuo se purifica en columna de gel de sílice (*n*-hexano-acetato de etilo, 60:40) obteniéndose el 2,6-anhidro-1-desoxi-3,4,5,7-tetra-*O*-metil-*D*-glucoheptonitrilo **137** (1.54 g; 6.28 mmol, 62.5%) de α y β por separado en una proporción (α/β : 3/1),

Compuesto (137).

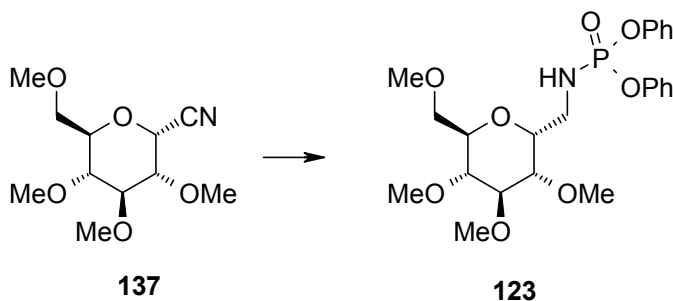
$[\alpha]_{\text{D}} +121.5$ (*c*, 0.33, CHCl_3).

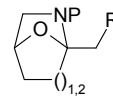
IR (neto) $\nu_{\text{máx}}$. 2938, 2838, 1455, 1392, 1330, 1156, 1104 cm^{-1} .

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ_{H} 3.19 (1H, dd, $J = 9.5, 9.5$ Hz, 5-H), 3.31 (1H, dd, $J = 5.7, 9.5$ Hz, 3-H), 3.38 (3H, s, OMe), 3.38 (1H, dd, $J = 9.5, 9.5$ Hz, 4-H), 3.51 (3H, s, OMe), 3.52 (3H, s, OMe), 3.59 (1H, m, 7b-H), 3.61 (1H, m, 7a-H), 3.64 (3H, s, OMe), 3.66 (1H, m, 6-H), 4.87 (1H, d, $J = 5.9$ Hz, 2-H).

RMN ^{13}C (125.7 MHz, CDCl_3) δ_{C} 59.2 (CH_3 , OMe), 59.4 (CH_3 , OMe), 60.6 (CH_3 , OMe), 61.1 (CH_3 , OMe), 66.2 (CH, C-2), 70.4 (CH_2 , C-7), 75.9 (CH, C-6), 78.0 (CH, C-5), 79.1 (CH, C-3), 84.6 (CH, C-4), 115.1 (C, C-1, CN).

2,6-Anhidro-7-desoxi-7-[(difenoxifosforil)amino]-1,3,4,5-tetra-*O*-metil-*D*-glicero-*L*-gulo-heptitol (123).





A una disolución de 2,6-anhidro-1-desoxi-3,4,5,7-tetra-*O*-metil-D-*gluco*-heptonitrilo **137** (485 mg, 1.98 mmol) en THF seco (10 ml) se añade LiAlH₄ (300 mg, 7.91 mmol) y se agita bajo atmósfera de nitrógeno calentando a reflujo durante 30 min.

Se añade gota a gota una disolución saturada de sulfato sódico, mientras se agita vigorosamente, hasta que todo el precipitado tome color blanco. El precipitado se retira por filtración y después de eliminar el disolvente a vacío, obtenemos la amina como un aceite incoloro.

A la disolución de esta amina en CH₂Cl₂ seco (10 ml) se adiciona TEA (1.1 ml, 7.91 mmol), difenilclorofosfato (0.82 ml, 3.95 mmol) y se agita durante 1.5 horas bajo atmósfera de nitrógeno.

Se vierte la reacción sobre una disolución al 10% de HCl y extrae en acetato de etilo. La fase orgánica se lava con disolución saturada de NaCO₃H, seca sobre Na₂SO₄ y concentra a vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (*n*-hexano–acetato de etilo, 50:50) para dar el 2,6-anhidro-7-desoxi-7-[(difenoxifosforil)amino]-1,3,4,5-tetra-*O*-metil-D-*glicero*-L-*gulo*-heptitol **123** (495 mg, 1.03 mmol, 52%) como un aceite incoloro.

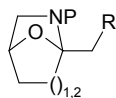
Compuesto (**123**) .

$[\alpha]_D^{+41.1}$ (*c*, 0.64, CHCl₃).

IR (neto) $\nu_{\text{máx}}$. 3236 (NH), 3069 (Ar), 2935, 2831, 1591, 1487 (PO), 1454, 1266, 1193, 1102 cm⁻¹.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ_H 3.12 (1H, dd, *J* = 9.1, 9.1 Hz, 3-H), 3.21 (1H, dd, *J* = 8.7, 8.7 Hz, 4-H), 3.30 (2H, m, 7-H), 3.33 (2H, m, 2,5-H), 3.35 (3H, s, OMe), 3.39 (3H, s, OMe), 3.46 (2H, d, *J* = 3.5 Hz, 1-H), 3.49 (3H, s, OMe), 3.57 (3H, s, OMe), 4.01 (1H, ddd, *J* = 5.2, 5.2, 5.2 Hz, 6-H).

RMN ¹³C (125.7 MHz, CDCl₃) δ_C 37.4 (CH₂, C-7), 59.0 (CH₃, OMe), 59.2 (CH₃, OMe), 60.3 (CH₃, OMe), 60.6 (CH₃, OMe), 71.2 (CH₂, C-1), 71.4 (CH, C-2), 73.2 (CH, C-6), 79.2 (CH, C-3), 80.7 (CH, C-5), 83.5 (CH, C-4), 120.2 (4 × CH, Ar), 124.9 (2 × CH, Ar), 129.7 (4 × CH, Ar), 150.7 (2 × C, Ar).

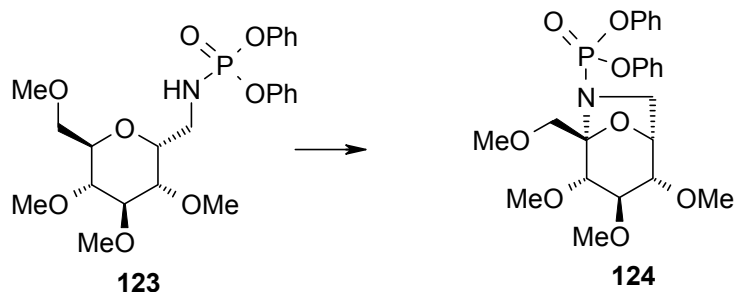


EM⁺ (IE, 70 ev) *m/z* (%) 481 (M⁺, 1), 436 (M⁺ - C₂H₅O, <1), 417 (M⁺ - C₂H₈O₂, 3).

EMAR *m/z* (fórmula molecular, masa requerida) 481.190155 (C₂₃H₃₂NO₈P, 481.1865372), 436.14418 (C₂₁H₂₇NO₇P, 436.1525001), 417.126167 (C₂₁H₂₄NO₆P, 417.1341122).

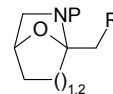
Análisis Calculado para C₂₃H₃₂NO₈P: C, 57.37; H, 6.70; N, 2.91. Encontrado: C, 57.62; H, 6.56; N, 2.78.

2,7-Anhidro-7-desoxi-7-[(difenoxifosforil)amino]-1,3,4,5-tetra-O-metil-D-ido-hept-2-ulopiranososa (124).



A una disolución de 2,6-anhidro-7-desoxi-7-[(difenoxifosforil)amino]-1,3,4,5-tetra-O-metil-D-glicero-L-gulo-heptitol **123** (57 mg, 0.12 mmol) en CH₂Cl₂ seco (6 ml) se añade PhIO (58 mg, 0.26 mmol) y yodo (30 mg, 0.12 mmol). La reacción se agita durante 5 horas mientras se calienta a reflujo, bajo atmósfera de nitrógeno. se añade otra porción de PhIO (58 mg, 0.26 mmol) y se continúa la agitación durante 2 horas.

Se vierte sobre una disolución saturada de Na₂S₂O₃ y extrae en CH₂Cl₂. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y concentra a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en cromatotrón (*n*-hexano-acetato de etilo, 60:40) obteniéndose el anhidroazúcar **124** (25 mg, 0.05 mmol, 42.5%) como un aceite incoloro.



Compuesto (124) .

$[\alpha]_D -14.1$ (c , 0.34, CHCl_3).

IR (neto) $\nu_{\text{máx.}}$ 3068 (Ar), 2933, 2833, 1758, 1592, 1487 (PO), 1455, 1290, 1193, 1106 cm^{-1} .

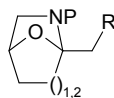
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ_{H} 3.29 (1H, dd, $J = 8.0, 8.0$ Hz, 4-H), 3.37 (1H, dd, $J = 4.4, 8.3$ Hz, 5-H), 3.38 (3H, s, OMe), 3.39 (1H, d, $J = 7.8$ Hz, 3-H), 3.44 (3H, s, OMe), 3.45 (1H, m, 7b-H), 3.49 (3H, s, OMe), 3.50 (3H, s, OMe), 3.60 (1H, dd, $J = 1.9, 10.8$ Hz, 7a-H), 3.62 (1H, d, $J = 10.4$ Hz, 1b-H), 4.24 (1H, d, $J = 10.4$ Hz, 1a-H), 4.49 (1H, dd, $J = 5.1, 5.1$ Hz, 6-H), 7.13–7.34 (10H, m, Ar).

RMN ^{13}C (125.7 MHz, CDCl_3) δ_{C} 46.3 (CH_2 , C-7), 57.8 (CH_3 , OMe), 58.4 (CH_3 , OMe), 59.2 (CH_3 , OMe), 59.8 (CH_3 , OMe), 70.6 (CH_2 , C-1), 72.3 (CH , $J_{\text{p}} = 8.6$ Hz, C-6), 80.4 (CH , C-5), 82.9 (CH , C-4), 83.2 (CH , C-3), 95.4 (C, $J_{\text{p}} = 11.2$ Hz, C-2), 119.1 ($2 \times \text{CH}$, Ar), 119.6 ($2 \times \text{CH}$, Ar), 123.8 (CH , Ar), 123.9 (CH , Ar), 128.6 ($2 \times \text{CH}$, Ar), 128.8 ($2 \times \text{CH}$, Ar), 150.0 (C, Ar), 150.4 (C, $J_{\text{p}} = 6.1$ Hz, Ar).

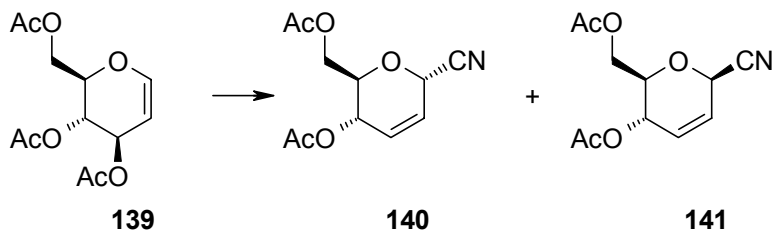
EM $^+$ (IE, 70 ev) m/z (%) 479 (M^+ , 4), 464 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3$, 4), 448 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{O}$, 29).

EMAR m/z (fórmula molecular, masa requerida)
479.164001 ($\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{NO}_8\text{P}$, 479.170888), 448.159416 ($\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{NO}_7\text{P}$, 448.1525001).

Análisis Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{NO}_8\text{P}$: C, 57.62; H, 6.31; N, 2.92.
Encontrado: C, 57.72; H, 6.29; N, 3.00.



5,7-Di-*O*-acetil-1-amino-2,6-anhidro-1,3,4-tridesoxi-*D*-arabino-hept-3-enitronitrilo (140) y 5,7-Di-*O*-acetil-2,6-anhidro-1,3,4-tridesoxi-*D*-ribo-hept-3-enitronitrilo (141).¹⁶⁰



A una disolución de 3,4,6-tri-*O*-acetil-*D*-glucal **139** (4.09 g, 15.02 mmol) en benceno seco (150 ml) bajo atmósfera de nitrógeno, se añade cianuro de dietilaluminio 1M en tolueno (30.05 ml, 30.05 mmol) y se calienta a reflujo durante una hora.

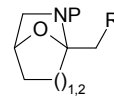
Se enfría la mezcla con un baño de agua-hielo y añade agua gota a gota (1 ml). Se filtra en un büchner lavando el precipitado con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y concentra a vacío. El residuo es cromatografiado en columna de gel de sílice (*n*-hexano-acetato de etilo, 75:25) para dar el 5,7-di-*O*-acetil-1-amino-2,6-anhidro-1,3,4-tridesoxi-*D*-arabino-hept-3-enitronitrilo **140** (2.27 g, 9.53 mmol, 63.5%) como un producto cristalino y 5,7-di-*O*-acetil-2,6-anhidro-1,3,4-tridesoxi-*D*-ribo-hept-3-enitronitrilo **141** (1.128 g, 4.74 mmol, 31.5%) como otro producto cristalino.

Compuesto (140).

Cristalizó de *n*-hexano-AcOEt, p.f. 91 °C.

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ_H 2.04 (3H, s, CO-Me), 2.06 (3H, s, CO-Me), 3.76 (1H, ddd, *J* = 3.2, 5.6, 8.3 Hz, 6-H), 4.14 (1H, dd, *J* = 5.6, 12.3 Hz, 7a-H), 4.23 (1H, dd, *J* = 3.2, 12.3 Hz, 7b-H), 5.08 (1H, dd, *J* = 2.5, 4.4 Hz, 2-H), 5.24

¹⁶⁰ Tulshian, D. B.; Fraser-Reid, B. *J. Org. Chem.* 1984, 49, 518–522; Grierson, D. S.; Bonin, M.; Husson, H.-F.; Monneret, C.; Florent, J.-C. *Tetrahedron Lett.* 1984, 25, 4645–4646; Yadav, J. S.; Reddy, B.V.; Venkateshwar C.; Pratap K. C.; Prasad A. R. *Synlett* 2001, 1638–1640.



(1H, ddd, $J = 2.2, 4.2, 8.3$ Hz, 5-H), 5.86 (1H, ddd, $J = 1.6, 1.6, 10.2$ Hz, 3-H), 5.98 (1H, ddd, $J = 2.3, 2.3, 10.2$ Hz, 4-H).

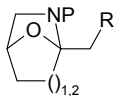
RMN ^{13}C (50.3 MHz, CDCl_3) δ_{C} 20.7 (CH₃, CO-Me), 20.8 (CH₃, CO-Me), 62.5 (CH₂, C-7), 62.9 (CH, C-5), 63.5 (CH, C-6), 74.4 (CH, C-2), 115.9 (C, CN), 124.2 (CH, C-3), 128.7 (CH, C-4), 169.9 (C, CO-Me), 171.2 (C, CO-Me).

Compuesto (141).

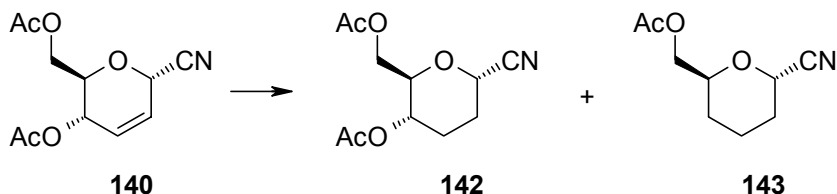
Cristalizó de *n*-hexano–AcOEt, p.f. 51–53 °C

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ_{H} 2.03 (3H, s, CO-Me), 2.04 (3H, s, CO-Me), 3.95 (1H, m, 6-H), 4.17 (2H, d, $J = 3.9$ Hz, 7-H), 5.02 (1H, ddd, $J = 2.1, 2.1, 3.7$ Hz, 2-H), 5.25 (1H, ddd, $J = 1.9, 3.8, 9.2$ Hz, 5-H), 5.81 (1H, ddd, $J = 1.8, 3.4, 10.2$ Hz, 4-H), 5.95 (1H, ddd, $J = 1.8, 1.8, 10.2$ Hz, 3-H).

RMN ^{13}C (50.3 MHz, CDCl_3) δ_{C} 20.6 (CH₃, CO-Me), 20.8 (CH₃, CO-Me), 62.2 (CH₂, C-7), 62.5 (CH, C-5), 63.6 (CH, C-6), 71.9 (CH, C-2), 115.6 (C, CN), 123.6 (CH, C-3), 129.5 (CH, C-4), 169.9 (C, CO-Me), 170.5 (C, CO-Me).



5,7-Di-*O*-acetil-2,6-anhidro-1,3,4-tridesoxi-D-*arabino*-heptonitrilo (142) y [(2*S*,6*S*)-6-(Nitrilo)tetrahidro-2*H*-piran-2-il]metil Acetato (143).¹⁶¹



A una disolución de 5,7-di-*O*-acetil-1-amino-2,6-anhidro-1,3,4-tridesoxi-D-*arabino*-hept-3-enitrilo **140** (1.02 g, 4.25 mmol) en acetato de etilo (20 ml) se añade Pd/C-5% (1.0 g, 100%). se hacen tres ciclos de vacío- hidrógeno y se deja agitando bajo atmósfera de hidrógeno durante 9 horas. Se filtra sobre celita y concentra en alto vacío para obtener un aceite incoloro.

El residuo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (*n*-hexano-acetato de etilo, 70:30) para dar el 5,7-di-*O*-acetil-2,6-anhidro-1,3,4-tridesoxi-D-*arabino*-heptonitrilo **142** (815 mg, 3.38 mmol, 79.6%) como un producto cristalino y [(2*S*,6*S*)-6-(nitrilo)tetrahidro-2*H*-piran-2-il]metil acetato **143** (124 mg, 0.51 mol, 12%) como un aceite incoloro.

Compuesto (142) .

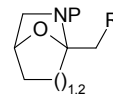
$[\alpha]_D +85.1$ (*c*, 0.53, CHCl₃).

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ_H 1.7–2.3 (4H, m, 3-H + 4-H), 2.05 (3H, s, CO-Me), 2.08 (3H, s, CO-Me), 3.95 (1H, ddd, *J* = 2.2, 4.9, 10.5 Hz, 6-H), 4.12 (1H, dd, *J* = 2.2, 12.2 Hz, 7a-H), 4.21 (1H, dd, *J* = 4.9, 12.2 Hz, 7b-H), 4.75 (1H, ddd, *J* = 4.9, 10.5, 10.5 Hz, 5-H), 4.85 (1H, d a, *J* = 4.1 Hz, 2-H).

RMN ¹³C (50.3 MHz, CDCl₃) δ_C 20.7 (CH₃, CO-Me), 20.9 (CH₃, CO-Me), 25.4 (CH₂, C-3), 27.6 (CH₂, C-4), 62.2 (CH₂, C-7), 64.1 (CH, C-6), 66.3 (CH, C-2), 74.2 (CH, C-5), 116.6 (C, CN), 169.8 (C, CO-Me), 170.6 (C, CO-Me).

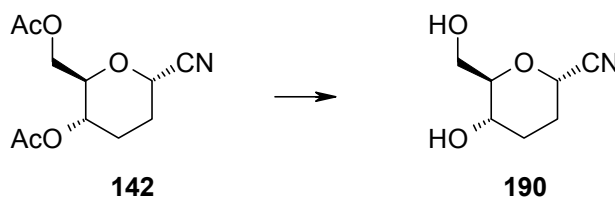
Compuesto (143) .

¹⁶¹ G. Grinkiewicz, J. N. BeMiller, *Carbohidr. Res.* **1982**, *108*, 229–236; H. S. Overkleeft, S. H. L. Verhelst, E. Pieterman, N. J. Meeuwenoord, M. Overhand, L. H. Cohen, G. A. Marel, J. H. Boom, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4103–4106.



RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ_{H} 1.1 (6H, m, 3, 4, 5-H), 2.06 (3H, s, CO-Me), 4.01 (1H, m, 2-H), 4.06 (2H, d, $J = 4.8$ Hz, 1-H), 4.87 (1H, m, 6-H).

2,6-Anhidro-1,3,4-tridesoxi-D-arabino-heptonitrilo (**190**).¹⁶²



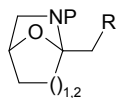
A una disolución de 5,7-di-*O*-acetil-2,6-anhidro-1,3,4-tridesoxi-D-arabino-heptonitrilo (**142**) (314 mg, 1.30 mmol) en metanol (15 ml), se adiciona carbonato sódico (276 mg, 2.6 mmol) y se agita durante una hora.

Una vez terminada la saponificación se añade CH_2Cl_2 (20 ml) y filtra el carbonato sódico. Se retira el disolvente por alto vacío para obtener el diol **190** como un producto cristalino (201 mg, 1.28 mmol, 98%) que se usa en el siguiente paso sin purificar.

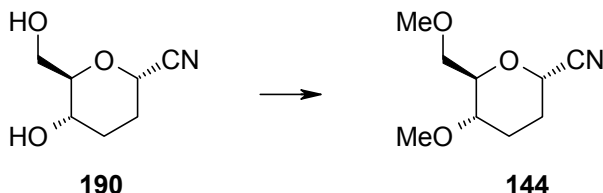
Compuesto (**190**).

RMN ^{13}C (50.3 MHz, CDCl_3) δ_{C} 28 (CH_2 , C-4), 28.4 (CH_2 , C-3), 62.4 (CH_2 , C-7), 64 (CH, C-6), 65.8 (CH, C-2), 78.5 (CH, C-5), 117.1 (C, C-1, CN).

¹⁶² H. S. Overkleeft, S. H. L. Verhelst, E. Pieterman, N. J. Meeuwenoord, M. Overhand, L. H. Cohen, G. A. Marel, J. H. Boom, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4103–4106; A. Raadt, H. Griengl, N. Klempier, A. E. Stuetz, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3179–3184.



2,6-Anhidro-1,3,4-tridesoxi-5,7-di-O-metil-D-arabino-heptonitrilo (144).



A una suspensión de NaH (202 mg, 8.4 mmol) en DMF seca (40 ml), a 0 °C y bajo nitrógeno, se adiciona lentamente el cianoderivado **190** (440 mg, 2.8 mmol) disuelto en DMF seca (10 ml). Una vez que cesa el desprendimiento de H₂, se adiciona, también a 0 °C, un exceso de yoduro de metilo (1.75 ml).

La reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 horas y se añade metanol para eliminar el exceso de NaH, vierte sobre agua y extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y concentra a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (*n*-hexano–acetato de etilo, 8:2) obteniéndose el producto metilado 2,6-anhidro-1,3,4-tridesoxi-5,7-di-O-metil-D-arabino-heptonitrilo (**144**) como un aceite incoloro (430 mg, 2.32 mmol, 83%).

Compuesto (144).

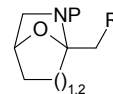
$[\alpha]_D +103.3$ (*c*, 0.54, CHCl₃).

IR (neto) $\nu_{\text{máx.}}$ 2935, 2830, 1455, 1105 cm⁻¹.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ_H 1.65 (1H, m, 4a-H), 1.94 (2H, m, 3a-H + 3b-H), 2.25 (1H, ddd, *J* = 12.5, 8.1, 4.1 Hz, 4b-H), 3.2 (1H, ddd, *J* = 10.9, 4.7, 4.7 Hz, 5-H), 3.34 (3H, s, OMe), 3.36 (3H, s, OMe), 3.56 (1H, m, 7b-H), 3.63 (2H, m, 6-H + 7b-H), 4.78 (1H, dd, *J* = 3.4, 3.4 Hz, 2-H).

RMN ¹³C (125.7 MHz, CDCl₃) δ_C 24.9 (CH₂, C-4), 27.7 (CH₂, C-3), 56.6 (CH₃, OMe), 59.2 (CH₃, OMe), 64.2 (CH, C-2), 71.0 (CH₂, C-7), 73.2 (CH, C-5), 76.8 (CH, C-6), 117.0 (C, C-1, CN).

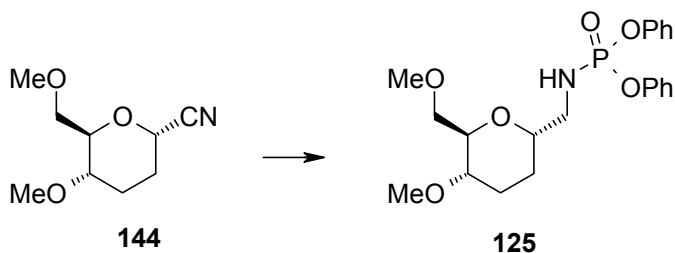
EM⁺ (IE, 70 ev) *m/z* (%) 185 (M⁺, 5), 170 (M⁺ – CH₃, 1), 153 (M⁺ – CH₄, 4), 140 (M⁺ – C₂H₅O, 6), 58 (100).



EMAR *m/z* (fórmula molecular, masa requerida)
 185.102406 (C₉H₁₅NO₃, 185.1051845), 170.078884 (C₈H₁₂NO₃, 170.0817107),
 153.075912 (C₈H₁₁NO₂, 153.078972), 140.068436 (C₇H₁₀NO₂, 140.0711474).

Análisis Calculado para C₉H₁₅NO₃: C, 58.36; H, 8.16; N, 7.56.
 Encontrado: C.58.35; H.7.89; N, 7.36.

2,6-Anhidro-1,3,4-tridesoxi-1-[(difenoxifosforil)amino]-5,7-di-O-metil-D-arabino-heptitol (125).

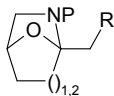


A una disolución del cianoderivado **144** (136 mg, 0.73 mmol) en THF seco (5 ml) se añade LiAlH₄ (55 mg, 1.47 mmol) y se agita bajo atmósfera de nitrógeno, calentando a reflujo (80 °C) durante una hora.

Se añade gota a gota una disolución saturada de sulfato sódico, mientras se agita vigorosamente, hasta que todo el precipitado tome color blanco. El precipitado se retira por filtración y después de eliminar el disolvente a vacío, obtenemos la amina (142 mg) como un aceite incoloro.

A la disolución de esta amina en CH₂Cl₂ seco (5 ml) se adiciona TEA (0.41 ml, 2.94 mmol), difenilclorofosfato (0.30 ml, 1.47 mmol) y se agita durante 1.5 horas bajo atmósfera de nitrógeno.

Se vierte la reacción sobre una disolución al 10% de HCl y extrae en acetato de etilo. La fase orgánica se lava con disolución saturada de NaCO₃H, seca sobre Na₂SO₄ y concentra a vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (*n*-hexano–acetato de etilo, 50:50) para dar el 2,6-anhidro-



1,3,4-tridesoxi-1-[(difenoxifosforil)amino]-5,7-di-*O*-metil-D-*arabino*-heptitol **125**
(221 mg, 0.52 mmol, 71%) como un aceite incoloro.

Compuesto (125).

$[\alpha]_D +34.1$ (*c*, 0.93, CHCl₃).

IR (neto) $\nu_{\text{máx}}$. 3238 (NH), 3067 (Ar), 2935, 1590, 1489 cm⁻¹.

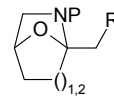
RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ_H 1.51 (1H, m, 3a-H), 1.58 (1H, m, 3b-H), 1.69 (1H, m, 4a-H), 1.79 (1H, m, 4b-H), 3.09 (1H, m, 1a-H), 3.18 (2H, m, 1b-H + 5-H), 3.41 (1H, dd, *J* = 10.0, 4.7 Hz, 7a-H), 3.46 (1H, dd, *J* = 9.9, 5.4 Hz, 7b-H), 3.67 (1H, m, 2-H), 3.7 (1H, dd, *J* = 10.3, 5.2 Hz, 6-H), 7.14 (4H, dd, *J* = 7.1, 7.1 Hz, Ar), 7.22 (2H, d, *J* = 8.6 Hz, Ar), 7.3 (4H, dd, *J* = 7.8, 7.8 Hz, Ar).

RMN ¹³C (125.7 MHz, CDCl₃) δ_C 23.1 (CH₂, C-4), 23.5 (CH₂, C-3), 43.9 (CH₂, C-1), 56.3 (CH₃, OMe), 59.1 (CH₃, OMe), 71.1 (CH, *J_p* = 6.1 Hz, C-2), 71.4 (CH₂, C-7), 73.33 (CH, C-6), 73.96 (CH₃, C-5), 120.14 (4 × CH, Ar), 124.8 (2 × CH, Ar), 129.57 (4 × CH, Ar), 150.73 (2 × C, Ar).

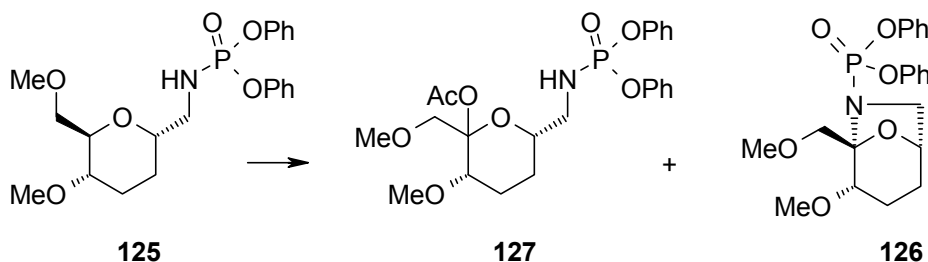
EM⁺ (IE, 70 ev) *m/z* (%) 422 (M⁺ + H, 33), 389 (M⁺ - CH₄O, 16), 357 (24), 263 (100).

EMAR *m/z* (fórmula molecular, masa requerida)
421.163956 (C₂₁H₂₈NO₆P, 421.1654106), 389.135544 (C₂₀H₂₄NO₅P, 389.1391981).

Análisis Calculado para C₂₁H₂₈NO₆P: C, 59.85; H, 6.70; N, 3.32.
Encontrado: C.59.91; H.6.55; N.3.41.



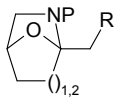
2-*O*-Acetil-4,5,7-tridesoxi-7-[(difenoxifosforil)amino]-1,3-di-*O*-metil- β -D-*treo*-hept-2-ulopiranososa (127) y 2,7-Anhidro-4,5,7-tridesoxi-7-[(difenoxifosforil)amino]-1,3-di-*O*-metil-D-*treo*-hept-2-ulopiranososa (126).



Método A. A una disolución de 2,6-anhidro-1,3,4-tridesoxi-1-[(difenoxifosforil)amino]-5,7-di-*O*-metil-D-*arabino*-heptitol **125** (80 mg, 0.19 mmol) en CH_2Cl_2 seco (3 ml), se añade DIB (92 mg, 0.29 mmol) y yodo (48 mg, 0.19 mmol), La reacción se agita a temperatura ambiente durante 50 min, mientras se irradia con dos lámparas de tungsteno de 80W.

Se vierte sobre una disolución saturada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ y extrae en CHCl_3 . La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 y concentra a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (*n*-hexano–acetato de etilo, 60:40–50:50) obteniéndose el 2-*O*-acetil-4,5,7-tridesoxi-7-[(difenoxifosforil)amino]-1,3-di-*O*-metil- β -D-*treo*-hept-2-ulopiranososa **127** (60 mg, 0.12 mmol, 65%) como un aceite incoloro que se descompone con el tiempo y 2,7-anhidro-4,5,7-tridesoxi-7-[(difenoxifosforil)amino]-1,3-di-*O*-metil-D-*treo*-hept-2-ulopiranososa **126** (8 mg, 0.02 mmol, 11%) como un aceite incoloro.

Método B. A una disolución de 2,6-anhidro-1,3,4-tridesoxi-1-[(difenoxifosforil)amino]-5,7-di-*O*-metil-D-*arabino*-heptitol **125** (80 mg, 0.19 mmol) en CH_2Cl_2 seco (5 ml), se añade DIB (91.8 mg, 0.285 mmol) y yodo (48 mg, 0.19 mmol). La reacción se agita a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno, mientras se irradia con dos lámparas de tungsteno de 80W.



A los 30 min se observa por cromatografía de capa fina que aún queda producto de partida y sólo se ha formado el compuesto acetilado. A partir de los 40 min aparece el compuesto ciclado a la vez que desaparecen el compuesto acetilado y el de partida. La agitación se continúa hasta los 110 min.

Se vierte sobre una disolución saturada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ y extrae en CHCl_3 . La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 y concentra a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (*n*-hexano–acetato de etilo, 60:40) obteniéndose el 2-*O*-acetil-4.5.7-tridesoxi-7-[(difenoxyfosforil)amino]-1.3-di-*O*-metil- β -D-*treo*-hept-2-ulopiranososa **127** (4 mg, 0.01 mmol, 5%) como un aceite incoloro y 2,7-anhidro-4,5,7-tridesoxi-7-[(difenoxyfosforil)amino]-1,3-di-*O*-metil-D-*treo*-hept-2-ulopiranososa **126** (54 mg, 0.13 mmol, 68%) como un aceite incoloro.

Compuesto acetilado (127).

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ_{H} 1.31 (1H, m, 5a-H), 1.55–2.0 (3H, m, 4 + 5b-H), 1.99 (3H, s, CO-Me), 3.05 (1H, m, 7a-H), 3.16 (1H, m, 7b-H), 3.33 (3H, s, OMe), 3.33 (3H, s, OMe), 3.41 (1H, m, 3-H), 3.68 (1H, m, 6-H), 3.76 (1H, d, $J = 9.9$ Hz, 1a-H), 3.99 (1H, d, $J = 9.9$ Hz, 1b-H).

RMN ^{13}C (50.3 MHz, CDCl_3) δ_{C} 20.9 (CH_2 , C-5), 21.3 (CH_2 , C-4), 21.9 (CH_3 , CO-Me), 45.8 (CH_2 , C-7), 57.3 (CH_3 , OMe), 59.3 (CH_3 , OMe), 70.2 (CH_2 , C-1), 71.6 (CH, $J_{\text{p}} = 6.1$ Hz, C-6), 72.4 (CH, C-3), 103.2 (C, C-2), 120.3 ($4 \times \text{CH}$, Ar), 124.8 ($2 \times \text{CH}$, Ar), 129.6 ($4 \times \text{CH}$, Ar), 135.3 ($2 \times \text{C}$, Ar), 168.6 (C, CO-Me).

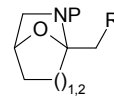
EM $^+$ (IE, 70 ev) m/z (%) 420 ($\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_7\text{O}$, 8), 406 ($\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9\text{O}$, 6).

EMAR m/z (fórmula molecular, masa requerida)
420.127136 ($\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_7\text{P}$, 420.1212017), 406.111076 ($\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_7\text{P}$, 406.1055525).

Compuesto Azaanhidroazúcar (126).

$[\alpha]_{\text{D}} -27.6$ (c , 0.21, CHCl_3).

IR (neto) $\nu_{\text{máx}}$. 3066 (Ar), 2945, 1591, 1488 cm^{-1} .



RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ_{H} 1.58 (1H, m, 4a-H), 1.61 (1H, m, 5a-H), 1.89 (1H, m, 5b-H), 2.02 (1H, m, 4b-H), 3.29 (3H, s, OMe), 3.37 (3H, s, OMe), 3.37 (1H, d, $J = 6.9$ Hz, 7a-H), 3.51 (1H, dd, $J = 9.6, 5.6$ Hz, 3-H), 3.58 (1H, dd, $J = 6.9, 6.9$ Hz, 7b-H), 3.74 (1H, d, $J = 10.3$ Hz, 1a-H), 4.19 (1H, d, $J = 10.3$ Hz, 1b-H), 4.5 (1H, s, 6-H), 7.1–7.32 (10H, m, Ar).

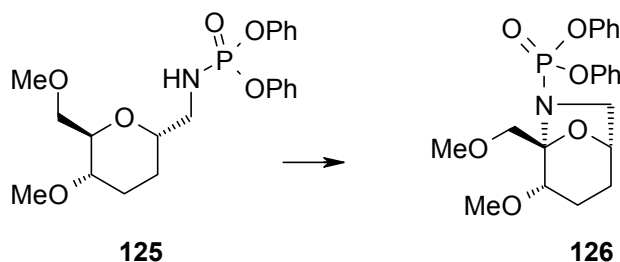
RMN ^{13}C (125.7 MHz, CDCl_3) δ_{C} 22.3 (CH_2 , C-4), 28.9 (CH_2 , C-5), 50.7 (CH_2 , C-7), 56.4 (CH_3 , OMe), 59.1 (CH_3 , OMe), 71.6 (CH_2 , C-1), 73.5 (CH, C-6), 77.3 (CH, C-3), 96.9 (C, C-2), 120.3 ($4 \times \text{CH}$, Ar), 124.4 ($2 \times \text{CH}$, Ar), 129.3 ($4 \times \text{CH}$, Ar), 137.7 ($2 \times \text{C}$, Ar).

EM $^+$ (IE, 70 ev) m/z (%) 419 (M^+ , 83), 404 ($\text{M}^+ - \text{Me}$, 70).

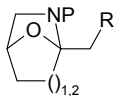
EMAR m/z (fórmula molecular, masa requerida)
419.147217 ($\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{NO}_6\text{P}$, 419.1497614), 404.124512 ($\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_6\text{P}$, 404.1262876).

Análisis Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{NO}_6\text{P}$: C, 60.14; H, 6.25; N, 3.34.
Encontrado: C, 60.11; H, 6.42; N, 3.54.

2,7-Anhidro-4,5,7-tridesoxi-7-[(difenoxifosforil)amino]-1,3-di-O-metil-D-treo-hept-2-ulopiranososa (126).



Método C. A una disolución de 2,6-anhidro-1,3,4-tridesoxi-1-[(difenoxifosforil)amino]-5,7-di-O-metil-D-arabino-heptitol **125** (22 mg, 0.05 mmol) en CH_2Cl_2 seco (4 ml) se añade PhIO (27.5 mg, 0.13 mmol) y yodo (15 mg,



0.062 mmol). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 hora mientras se irradia con una lámpara de tungsteno de 100W.

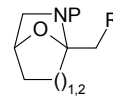
Se vierte sobre una disolución saturada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ y extrae en CH_2Cl_2 . La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 y concentra a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (*n*-hexano–acetato de etilo, 60:40) obteniéndose el 2,7-anhidro-4,5,7-tridesoxi-7-[(difenoxyfosforil)amino]-1,3-di-*O*-metil-D-*treo*-hept-2-ulopiranososa **126** (9 mg, 0.021 mmol, 41%) como un aceite incoloro.

(2*S*,6*S*)-6-({[*terc*-Butil(dimetil)silil]oxi}metil)tetrahidro-2*H*-piran-2-carbonitrilo (145**).**



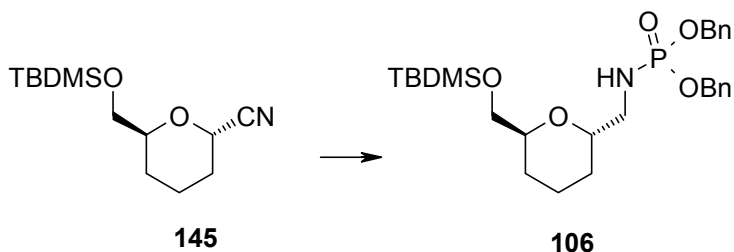
A una disolución de [(2*S*,6*S*)-6-cianotetrahidro-2*H*-piran-2-il]metil acetato **143** (140 mg, 0.76 mmol) en 5 ml de metanol, se adiciona carbonato sódico (120 mg, 1.15 mmol) y se agita durante 3 horas. Una vez terminada la saponificación se añade CH_2Cl_2 (10 ml) y filtra el carbonato sódico. Se retira el disolvente por alto vacío para obtener el alcohol derivado como un aceite incoloro (87 mg) que se usa en el siguiente paso sin purificar.

A una disolución de este alcohol e imidazol (78 mg, 1.15 mmol) en DMF anhidra (5 ml), se adiciona bajo argón, cloruro de *terc*-butildimetilsilano (137 mg, 0.92 mmol). La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Luego se vertió sobre agua–hielo y extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre Na_2SO_4 y concentró a vacío. Se obtuvo así un residuo que fue purificado por cromatografía en gel de sílice (*n*-hexano–acetato de etilo, 85:15) obteniéndose el (2*S*,6*S*)-6-({[*terc*-



butil(dimetil)silil]oxi}metil)tetrahidro-2*H*-piran-2-carbonitrilo **145** (135 mg, 0.53 mmol, 69.5%) como un aceite incoloro. Este compuesto se usó directamente para el siguiente paso de reacción sin purificar.

Dibencil [(2*S*,6*S*)-6-({*tert*-Butil(dimetil)silil]oxi}metil)tetrahidro-2*H*-piran-2-il]metilamidofosfato (106).

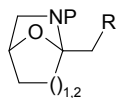


A una disolución de (2*S*,6*S*)-6-({*tert*-butil(dimetil)silil]oxi}metil)tetrahidro-2*H*-piran-2-carbonitrilo **145** (129 mg, 0.51 mmol) en THF seco (10 ml) se añade LiAlH₄ (77 mg, 2.02 mmol) y se agita bajo atmósfera de nitrógeno durante 30 min mientras se calienta a reflujo. A continuación se añade gota a gota una disolución saturada de sulfato sódico, mientras se agita vigorosamente hasta que todo el precipitado tome color blanco. El precipitado se retira por filtración y después de eliminar el disolvente a vacío obtenemos la amina como un aceite incoloro.

A la disolución de esta amina en CHCl₃ seco (2 ml) se adiciona TEA (255 mg, 2.53 mmol), la disolución de dibencilclorofosfato en benceno recientemente preparada* 0.12M (8 ml, 1.02 mmol) y se agita durante 1.5 horas bajo atmósfera de nitrógeno.

Se vierte la reacción sobre una disolución al 10% de HCl y extrae en acetato de etilo. La fase orgánica se lava con disolución saturada de NaCO₃H, seca sobre Na₂SO₄ y concentra a vacío.

El residuo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (*n*-hexano-acetato de etilo, 60:40–50:50) para dar el dibencil [(2*S*,6*S*)-6-({*tert*-



butil(dimetil)silil]oxi} metil)tetrahidro-2*H*-piran-2-il]metilamidofosfato **106** (142 mg, 0.27 mmol, 53.5%) como un aceite incoloro e inestable. Pierde el *tert*-butildimetilsilano tanto en disolución como concentrado a temperatura ambiente.

***Preparación de la disolución de dibencilclorofosfato:**¹⁶³ A una disolución de dibencilfosfíto (0.45 ml, 2.05 mmol) en benceno seco (16 ml) se añade *N*-clorosuccinimida (274 mg, 2.05 mmol) y agita a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de separar el precipitado que se forma la disolución resultante se utiliza directamente en la reacción.

Compuesto (106) .

$[\alpha]_D +7.5$ (*c*, 0.32, CHCl₃).

IR (neto) $\nu_{\text{máx}}$. 3244 (NH), 3034 (Ar), 2929, 1456, 1380, 1257 (fosfato), 998 cm⁻¹.

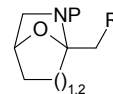
RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ_H 0.02 (6H, s, SiMe₂), 0.87 (9H, s, C-Me₃), 1.23–1.55 (6H, m, 3, 4, 5-H), 2.81 (1H, m, 7a-H), 3.03 (1H, m, 7b-H), 3.54 (1H, m, 1a-H), 3.58 (1H, m, 1b-H), 5.06 (4H, m, CH₂Ph), 7.30 (10H, s a, Ph).

RMN ¹³C (50.3 MHz, CDCl₃) δ_C -5.3 (CH₃, SiMe), -5.4 (CH₃, SiMe), 18.2 (CH₂, C-4), 18.5 (C, CMe₃), 25.8 (3 × CH₃, CMe₃), 26.1 (CH₂, C-3), 27.1 (CH₂, C-5), 43.2 (CH₂, C-7), 64.4 (CH₂, C-1), 67.2 (CH₂, *J_P* = 5.2 Hz, CH₂Ph), 67.8 (CH₂, *J_P* = 5.2 Hz, CH₂Ph), 71.3 (CH, *J_P* = 7.3 Hz, C-6), 71.6 (CH, C-2), 127.7 (4 × CH, Ar), 128.2 (2 × CH, Ar), 128.4 (2 × CH, Ar), 128.6 (2 × CH, Ar), 136.5 (2 × C, Ar).

EM⁺ (IE, 70 ev) *m/z* (%) 519 (M⁺, <1), 504 (M⁺ – CH₃, <1), 486 (M⁺ – CH₅O, <1), 462 (M⁺ – C₄H₉, 11), 91 (C₇H₇, 100).

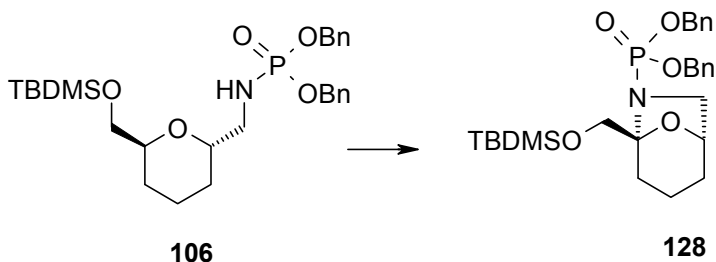
EMAR *m/z* (fórmula molecular, masa requerida)
 519.253769 (C₂₇H₄₂NO₅PSi, 519.2569699), 504.226669 (C₂₆H₃₉NO₅PSi, 504.2334961), 486.226326 (C₂₆H₃₇NO₄PSi, 486.2229328), 462.186272 (C₂₃H₃₃NO₅PSi, 462.1865485).

¹⁶³ G. W. Kenner, A. R. Todd, F. J. Weymouth, *J. Chem. Soc.* **1952**, 3678–3681.



Análisis Calculado para $C_{27}H_{42}NO_5PSi$: C, 62.40; H, 8.15; N, 2.70; Encontrado: C, 62.57; H, 8.42; N, 2.63.

Dibencil (1S,5S)-5-({[*tert*-Butil(dimetil)silil]oxi}metil)-8-oxa-6-azabicciclo[3.2.1]oct-6-ilfosfonato (128).



A una disolución de dibencil [(2*S*,6*S*)-6-({[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi}metil)tetrahidro-2*H*-piran-2-il]metilamidofosfato **106** (20 mg, 0.04 mmol) disuelto en CH_2Cl_2 seco (3 ml) bajo atmósfera de nitrógeno, se añade $NaCO_3H$ (20 mg), yodo (10 mg, 0.04 mmol), PhIO (17.5 mg, 0.08 mmol) y se agita durante 100 min calentando a reflujo.

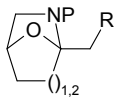
La reacción se vierte sobre una disolución saturada de $Na_2S_2O_3$ y extrae en acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 y concentra a vacío. El producto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (*n*-hexano-acetato de etilo, 70:30), obteniéndose el anhidroazúcar **128** (13 mg, 0.025 mmol, 65%) como un aceite incoloro.

Compuesto (128) .

$[\alpha]_D -16.8$ (*c*, 1.1, $CHCl_3$).

IR (neto) $\nu_{m\acute{a}x}$. 3086 (Ar), 2927, 2854, 1462 (PO), 1250, 1105, 1017 cm^{-1} .

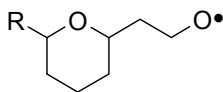
RMN 1H (200 MHz, $CDCl_3$) δ_H 0.04 (6H, s, SiMe), 0.87 (9H, s, C-Me₃), 1.38–1.92 (6H, s a, 3, 4, 5-H), 3.30 (2H, m, 7-H), 3.84 (1H, d, $J = 11.1$ Hz, 1a-H), 4.08 (1H, d, $J = 11.1$ Hz, 1b-H), 4.98–5.08 (4H, m, CH_2Ph), 7.32 (10H, s a, Ph).



RMN ^{13}C (50.3 MHz, CDCl_3) δ_{C} -5.1 (CH_3 , C-SiMe), -5.4 (CH_3 , C-SiMe), 16.3 (CH_2 , C-4), 18.5 (C, C-Me₃), 26.0 (3 \times CH_3 , C-Me₃), 28.6 (CH_2 , C-5), 30.7 (CH_2 , C-3), 50.7 (CH_2 , $J_{\text{P}} = 4.3$ Hz, C-7), 66.4 (CH_2 , C-1), 67.7 (CH_2 , $J_{\text{P}} = 5.5$ Hz, CH_2Ph), 68.0 (CH_2 , $J_{\text{P}} = 5.5$ Hz, CH_2Ph), 74.2 (CH, $J_{\text{P}} = 8.8$ Hz, C-6), 96.7 (C, $J_{\text{P}} = 10.1$ Hz, C-2), 127.6 (4 \times CH, Ar), 128.2 (2 \times CH, Ar), 128.5 (4 \times CH, Ar), 136.5 (2 \times C, Ar).

EM⁺ (IE, 70 ev) m/z (%) 517 (M^+ , <1), 502 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3$, <1), 484 ($\text{M}^+ - \text{CH}_5\text{O}$, 1), 460 ($\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9$, 175), 91 (C_7H_7 , 100).

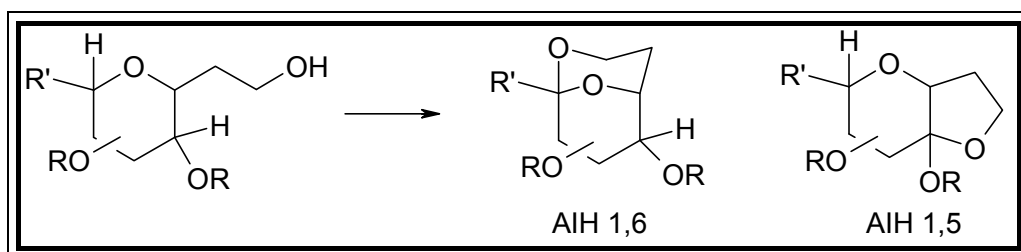
EMAR m/z (fórmula molecular, masa requerida)
 517.241501 ($\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{NO}_5\text{PSi}$, 517.2413207), 502.208199 ($\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{NO}_5\text{PSi}$, 502.2178469), 484.20182 ($\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{NO}_4\text{PSi}$, 484.2072836).

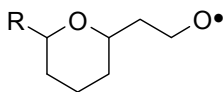


Parte Experimental

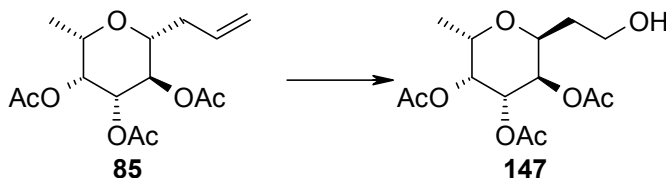
Capítulo 3

Regiocontrol en las reacciones de AIH 1,5 y 1,6 promovidas por radicales alcoxilo. Síntesis de sistemas cíclicos 2,9-dioxabicyclo[3.3.1]nonano y 7 α -metoxihexahidro-2H-furo[3,2-b]pirano.





3,4,5-Tri-O-acetil-2,6-anhidro-1,7-didesoxi-L-glicero-D-galacto-octitol (147).



Se disuelve el alil derivado **85**¹⁶⁴ (434 mg, 1.38 mmol) en una mezcla de metanol-CH₂Cl₂ secos (1:1, 50 ml) y se enfría a -78 °C. Se hace pasar una corriente de nitrógeno durante 10 minutos y luego se burbujea ozono hasta que la mezcla se colorea de azul.

Luego se pasa nitrógeno de nuevo para eliminar el exceso de ozono y se adiciona sulfuro de dimetilo (0.61 ml, 8.29 mmol). Se deja llegar a 0 °C con un baño de agua-hielo mientras se agita durante 30 min se añade borohidruro sódico lentamente (313 mg, 8.29 mmol) y se continúa la agitación a temperatura ambiente durante 20 min.

Se concentra el disolvente a vacío y el residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (*n*-hexano-acetato de etilo, 25:75), obteniéndose alcohol **147** (375 mg, 1.18 mmol, 85%) como un aceite incoloro.

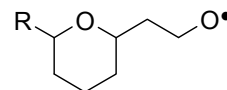
Compuesto (147) .

$[\alpha]_D -7.3$ (*c*, 0.48, CHCl₃).

IR (neto) $\nu_{\text{máx.}}$ 3478 (OH), 2942, 1748 (CO), 1732 (CO), 1434, 1372, 1246, 1059 cm⁻¹.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ_H 1.11 (3H, d, *J* = 6.3 Hz, 1-H), 1.64 (1H, m, 7a-H), 1.93 (1H, m, 7b-H), 1.96 (3H, s, Ac), 2.01 (3H, s, Ac), 2.10 (3H, s, Ac), 3.69 (2H, m, 8-H), 3.98 (1H, ddd, *J* = 1.9, 6.5, 6.5 Hz, 2-H), 4.34 (1H, ddd, *J*

¹⁶⁴ J. I. Luengo, J. G. Gleason, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 6911–6914.



= 3.3, 5.5, 5.5 Hz, 6-H), 5.13 (1H, dd, $J = 3.3, 9.9$ Hz, 5-H), 5.22 (1H, dd, $J = 1.5, 5.4$ Hz, 3-H), 5.24 (1H, dd, $J = 5.4, 9.9$ Hz, 4-H).

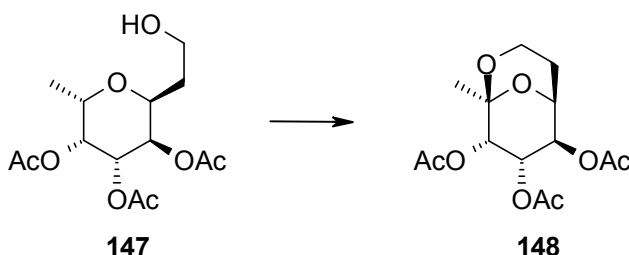
RMN ^{13}C (125.7 MHz, CDCl_3) δ_{C} 15.8 (CH_3 , C-1), 20.6 (CH_3 , Ac), 20.7 (CH_3 , Ac), 20.7 (CH_3 , Ac), 27.8 (CH_2 , C-7), 59.8 (CH_2 , C-8), 66 (CH , C-2), 68 (CH , C-4), 68.5 (CH , C-5), 70.4 (CH , C-3), 70.6 (CH , C-6), 169.9 (C, Ac), 170.1 (C, Ac), 170.5 (C, Ac).

EM (IE, 70 ev) m/z (%) 319 ($\text{M}^+ + \text{H}$, 1), 301 ($\text{M}^+ - \text{OH}$, <1), 273 ($\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_5\text{O}$, 10).

EMAR m/z (fórmula molecular, masa requerida)
319.135857 ($\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{O}_8$, 319.1392786), 301.13131 ($\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{O}_7$, 301.1287153), 273.100128 ($\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{O}_7$, 273.0974169).

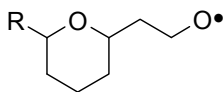
Análisis Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_8$: C, 52.82; H, 6.97. Encontrado: C, 52.72; H, 7.25.

3,4,5-Tri-*O*-acetil-2,8-anhidro-1,7-didesoxi-L-*gulo*-oct-2-ulopiranosas (148).



A una disolución del alcohol **147** (33 mg, 0.104 mmol) en CH_2Cl_2 seco (4 ml), se añade DIB (50 mg, 0.156 mmol) y yodo (26 mg, 0.104 mmol). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 hora mientras se irradia con una lámpara de tungsteno de 100W.

Se vierte sobre una disolución acuosa de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ y extrae en cloroformo. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y concentra a vacío. El residuo es



purificado por cromatografía en cromatotrón (*n*-hexano–acetato de etilo, 70:30) obteniéndose el anhidroazúcar **148** (15 mg, 0.05 mmol, 47%) como un aceite incoloro.

Compuesto (148).

$[\alpha]_D -18.1$ (*c*, 0.16, CHCl₃).

IR (neto) $\nu_{\text{máx}}$ 2978, 1732 (CO), 1715 (CO), 1372, 1234, 1064 cm⁻¹.

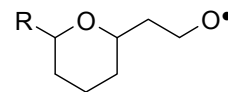
RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ_H 1.25 (3H, s, 1-H), 1.90 (1H, m, 7a-H), 1.98 (3H, s, Ac), 2.04 (3H, s, Ac), 2.11 (1H, m, 7b-H), 2.14 (3H, s, Ac), 3.76 (1H, dd, *J* = 7.1, 10.7 Hz, 8a-H), 3.87 (1H, ddd, *J* = 4.7, 11.3, 11.3 Hz, 8b-H), 4.51 (1H, ddd, *J* = 3.2, 5.9, 9.6 Hz, 6-H), 5.22 (1H, d, *J* = 4.1 Hz, 3-H), 5.24 (1H, dd, *J* = 5.9, 10.5 Hz, 5-H), 5.68 (1H, dd, *J* = 4.0, 10.5 Hz, 4-H).

RMN ¹³C (50.3 MHz, CDCl₃) δ_C 20.7 (3 × CH₃, Ac), 22.2 (CH₃, C-1), 23.6 (CH₂, C-7), 55.9 (CH₂, C-8), 65.9 (CH, C-6), 67.1 (CH, C-4), 67.8 (CH, C-5), 71.4 (CH, C-3), 98.3 (C, C-2), 169.7 (C, Ac), 169.9 (C, Ac), 170.1 (C, Ac).

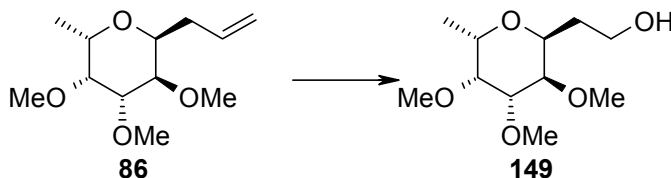
EM (IE, 70 ev) *m/z* (%) 316 (M⁺, 1), 257 (M⁺ – C₂H₃O₂, 17), 214 (M⁺ – C₄H₆O₃, 5), 196 (M⁺ – C₄H₈O₄, 16).

EMAR *m/z* (fórmula molecular, masa requerida)
 316.117523 (C₁₄H₂₀O₈, 316.1158048), 257.093956 (C₁₂H₁₇O₆, 257.1025028),
 214.084667 (C₁₀H₁₄O₅, 214.0841149), 196.071083 (C₁₀H₁₂O₄, 196.0735516).

Análisis Calculado para C₁₄H₂₀O₈: C, 53.16; H, 6.37. Encontrado: C, 53.06; H, 6.70.



2,6-Anhidro-1,7-didesoxi-3,4,5-tri-O-metil-L-glicero-D-galacto-octitol (149).



Se disuelve el alil derivado **86** (1.4 g, 6.08 mmol) en una mezcla de metanol–diclorometano secos (1:1, 50 ml) y se enfría a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Se hace pasar una corriente de nitrógeno durante 10 minutos y luego se burbujea ozono hasta que la mezcla se colorea de azul.

Se le pasa nitrógeno de nuevo para eliminar el exceso de ozono y se deja llegar a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ con un baño de agua–hielo mientras se agita. A la media hora se añade el borohidruro sódico lentamente (1.38 g, 36.47 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 20 min.

Se concentra el disolvente a vacío y el residuo se purifica por cromatografía en una columna de gel de sílice (cloroformo–metanol, 95:5), obteniéndose el alcohol **149** (1.025 g, 4.38 mmol, 72%) como un aceite incoloro.

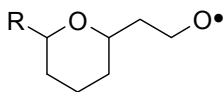
Compuesto (149) .

$[\alpha]_{\text{D}} -65.5$ (c , 0.6, CHCl_3).

IR (neto) $\nu_{\text{máx}}$. 3444 (OH), 2936, 2829, 1732, 1651, 1463, 1362, 1362, 1194, 1102 cm^{-1} .

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ_{H} 1.28 (3H, d, $J = 6.6$ Hz, 1-H), 1.73 (1H, m, 7a-H), 1.94 (1H, m, 7b-H), 3.46 (3H, s, OMe), 3.49 (3H, s, OMe), 3.49 (3H, s, OMe), 3.51 (3H, s, OMe), 3.52 (3H, m, 3, 4, 5-H), 3.77 (2H, m, 8-H), 3.95 (1H, dq, $J = 2.8, 6.6$ Hz, 2-H), 4.21 (1H, ddd, $J = 3.6, 9.9, 9.9$ Hz, 6-H).

RMN ^{13}C (125.7 MHz, CDCl_3) δ_{C} 15.4 (CH_3 , C-1), 29.5 (CH_2 , C-7), 58.3 (CH_3 , OMe), 58.9 (CH_3 , OMe), 59.9 (CH_3 , OMe), 61.5 (CH_2 , C-8), 68.5 (CH, C-2), 70.8 (CH, C-6), 77.7 (CH, C-3), 77.9 (CH, C-4), 78.9 (CH, C-5).

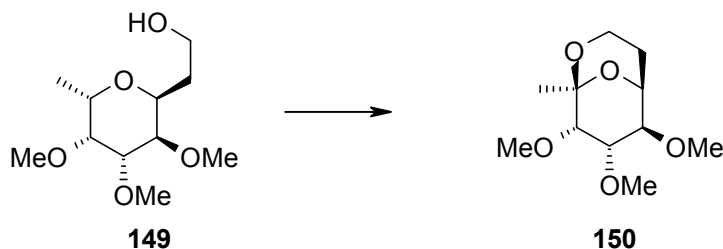


EM (IE, 70 ev) m/z (%) 235 ($M^+ + H$, <1), 217 ($M^+ - OH$, <1), 202 ($M^+ - CH_4O$, <1), 170 ($M^+ - C_2H_5O_2$, 1).

EMAR m/z (fórmula molecular, masa requerida)
 234.146118 ($C_{11}H_{22}O_5$, 234.1467117), 217.140259 ($C_{11}H_{21}O_4$, 217.143973),
 202.117699 ($C_{10}H_{18}O_4$, 202.1204992), 170.093014 ($C_9H_{14}O_3$, 170.0942867).

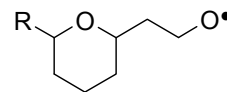
Análisis Calculado para $C_{11}H_{22}O_5$: C, 56.39; H, 9.46. Encontrado: C, 56.20; H, 9.70.

2,8-Anhidro-1,7-didesoxi-3,4,5-tri-O-metil-L-gulo-oct-2-ulopiranososa (150).



A una disolución del alcohol **149** (131 mg, 0.5659 mmol) en CH_2Cl_2 seco (5 ml), se añade DIB (216 mg, 0.671 mmol) y yodo (142 mg, 0.559 mmol). La reacción se agita a temperatura ambiente durante una hora, mientras se irradia con una lámpara de tungsteno de 100W. Se añade más DIB (54 mg, 0.168 mmol) y se continúa la agitación durante media hora más.

Se vierte sobre una disolución saturada de $Na_2S_2O_3$ y extrae en cloroformo. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y concentra a vacío. El residuo es purificado por cromatografía en cromatotrón (*n*-hexano–acetato de etilo, 70:30) obteniéndose el 2,8-anhidroazúcar **150** (75 mg, 0.32 mmol, 57%) como un aceite incoloro.

**Compuesto (150).**

$[\alpha]_D -30.5$ (c , 0.59, CHCl_3).

IR (neto) $\nu_{\text{máx.}}$ 2936, 2826, 1462, 1377, 1223, 1102, 1074 cm^{-1} .

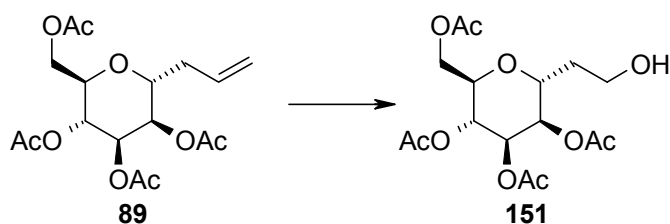
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ_{H} 1.33 (3H, s, 1-H), 1.76 (1H, m, 7a-H), 2.06 (1H, m, 7b-H), 3.37 (1H, d, $J = 2.8$ Hz, 3-H), 3.4 (3H, s, OMe), 3.5 (3H, s, OMe), 3.56 (3H, s, OMe), 3.60 (1H, dd, $J = 3.3, 9.9$ Hz, 8a-H), 3.62 (1H, d, $J = 6.1$ Hz, 5-H), 3.79 (1H, dd, $J = 3.3, 9.9$ Hz, 4-H), 3.84 (1H, ddd, $J = 4.3, 9.9, 9.9$ Hz, 8b-H), 4.37 (1H, ddd, $J = 3.8, 6.1, 10.0$ Hz, 6-H).

RMN ^{13}C (125.7 MHz, CDCl_3) δ_{C} 22.6 (CH_3 , C-1), 23.3 (CH_2 , C-7), 55.9 (CH_2 , C-8), 58.1 (CH_3 , OMe), 58.4 (CH_3 , OMe), 61.6 (CH_3 , OMe), 66.3 (CH, C-6), 77 (CH, C-5), 79 (CH, C-4), 80.2 (CH, C-3), 99.5 (C, C-2).

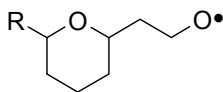
EM (IE, 70 eV) m/z (%) 231 (M^+ , <1), 203 ($\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_5$, 4), 187 ($\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_5\text{O}$, 4).

EMAR m/z (fórmula molecular, masa requerida)
231.129158 ($\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{O}_5$, 231.1232379), 203.091072 ($\text{C}_9\text{H}_{15}\text{O}_5$, 203.0919395), 187.092205 ($\text{C}_9\text{H}_{15}\text{O}_4$, 187.0970254).

Análisis Calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_5$: C, 56.88; H, 8.68. Encontrado: C, 56.54; H, 9.02.

1,3,4,5-Tetra-O-acetil-2,6-anhidro-7-desoxi-D-glicero-D-mano-octitol (151).¹⁶⁵

¹⁶⁵ K. C. Nicolaou, C.-K. Hwang, M. E. Duggan, *J. Amer. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6682–6690; A. Giannis, K. Sandhoff, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 1479–1482; T. G. Marron, T. J. Woltering, G. Weitz-Schmidt, C.-H. Wong, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 9037–9040; J. P. H.-McDevitt, P. T. Lansbury, *J. Amer. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3818–3828.



Se disuelve el alil derivado **89** (240 mg, 0.64 mmol) en una mezcla de metanol–diclorometano secos (1:1, 15 ml) y se enfría a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Se hace pasar una corriente de nitrógeno durante 10 minutos y luego se burbujea ozono hasta que la mezcla se colorea de azul.

Se pasa una corriente de nitrógeno de nuevo para eliminar el exceso de ozono. Utilizando un baño de agua–hielo de deja llegar la temperatura a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, se añade NaBH_4 lentamente (73 mg, 1.93 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 20 min.

Se concentra el disolvente a vacío y el residuo se purifica por cromatografía en una columna de gel de sílice (*n*-hexano–acetato de etilo, 25:75), obteniéndose el alcohol **151** (212 mg, 0.56 mmol, 87%) como un aceite incoloro.

Compuesto (151).

$[\alpha]_{\text{D}} -3.1$ (*c*, 0.64, CHCl_3).

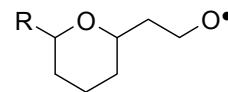
IR (neto) $\nu_{\text{máx}}$. 3542 (OH), 2960, 2888, 1756 (CO), 1651, 1434, 1372, 1242, 1049 cm^{-1} .

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ_{H} 1.75 (1H, m, 7a-H), 1.92 (1H, m, 7b-H), 1.98 (3H, s, Ac), 2.01 (3H, s, Ac), 3.66 (2H, m, 8-H), 3.90 (1H, ddd, $J = 2.8, 7.5, 7.5$ Hz, 2-H), 4.00 (1H, dd, $J = 2.8, 12.2$ Hz, 1a-H), 4.13 (1H, ddd, $J = 3.8, 10.3, 10.3$ Hz, 6-H), 4.41 (1H, dd, $J = 7.5, 12.2$ Hz, 1b-H), 5.06 (1H, dd, $J = 7.5, 7.5$ Hz, 3-H), 5.09 (1H, dd, $J = 3.8, 3.8$ Hz, 5-H), 5.18 (1H, dd, $J = 3.8, 7.5$ Hz, 4-H)

RMN ^{13}C (125.7 MHz, CDCl_3) δ_{C} 21.0 ($2 \times \text{CH}_3$, Ac), 21.1 (CH_3 , Ac), 21.2 (CH_3 , Ac), 32.0 (CH_2 , C-7), 59.6 (CH_2 , C-1), 62.4 (CH_2 , C-8), 67.7 (CH, C-3), 68.8 (CH, C-4), 70.7 (CH, C-6), 71.7 (CH, C-2), 72.3 (CH, C-5), 170.2 (C, Ac), 170.5 ($2 \times \text{C}$, Ac), 171.2 (C, Ac).

EM (IE, 70 ev) m/z (%) 377 ($\text{M}^+ - \text{H}$, <1), 359 ($\text{M}^+ - \text{OH}$, <1), 345 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{O}$, <1), 317 ($\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2$, 1), 214 ($\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_5$, 73).

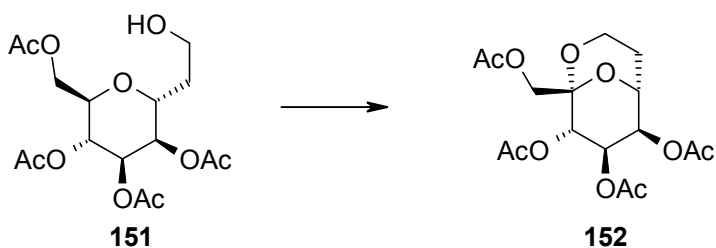
EMAR m/z (fórmula molecular, masa requerida) 377.145386 ($\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{O}_{10}$, 377.144756), 359.130318 ($\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{O}_9$, 359.1341927),



345.118996 (C₁₅H₂₁O₉, 345.1185435), 317.117302 (C₁₄H₂₁O₈, 317.1236294), 214.085079 (C₁₀H₁₄O₅, 214.0841149).

Análisis Calculado para C₁₆H₂₄O₁₀: C, 51.06; H, 6.43. Encontrado: C, 50.70; H, 6.75.

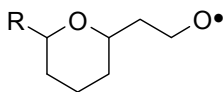
1,3,4,5-Tetra-O-acetil-2,8-anhidro-7-desoxi-D-*altro*-oct-2-ulopiranososa (152).



Método A. A una disolución del alcohol **151** (75 mg, 0.2 mmol) en CH₂Cl₂ seco (5 ml) se añade DIB (83.7 mg, 0.26 mmol) y yodo (51 mg, 0.2 mmol). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 1.25 horas mientras se irradia con una lámpara de tungsteno de 100W. Se añade más DIB (19.5 mg, 0.06 mmol) y se continúa la agitación durante 45 min.

Se vierte sobre una disolución saturada de Na₂S₂O₃ y extrae en CH₂Cl₂. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y concentra a vacío. El residuo se purifica por cromatografía en cromatotrón (*n*-hexano–acetato de etilo, 80:20→70:30) obteniéndose el 2,8-anhidroazúcar **152** (36 mg, 0.096 mmol, 48%) como un aceite incoloro

Método B. A una disolución del alcohol **151** (47 mg, 0.125 mmol) en acetonitrilo seco (4 ml) se añade PhIO (60.5 mg, 0.27 mmol), yodo (31.7 mg, 0.125 mmol) y ácido canforsulfónico CSA (2.3 mg, 5%). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 horas mientras se irradia con una lámpara de



tungsteno de 100W. Se añade más PhIO (14 mg, 0.062 mmol) y se continúa la agitación durante 45 min.

Se vierte sobre una disolución saturada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ y extrae en CH_2Cl_2 . La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y concentra a vacío. El residuo es purificado por cromatografía en cromatotrón (*n*-hexano-acetato de etilo, 80:20→70:30) obteniéndose el 2,8-anhidroazúcar **152** (20 mg, 0.05 mmol, 42%) como un aceite incoloro.

Compuesto (152).

$[\alpha]_{\text{D}} -36.9$ (*c*, 0.36, CHCl_3).

IR (neto) $\nu_{\text{máx}}$. 2966, 1747 (CO), 1434, 1372, 1225, 1056 cm^{-1} .

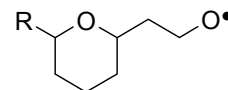
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ_{H} 1.97 (1H, m, 7b-H), 1.99 (3H, s, Ac), 2.07 (3H, s, Ac), 2.08 (1H, m, 7a-H), 2.11 (3H, s, Ac), 2.16 (3H, s, Ac), 3.92 (1H, ddd, $J = 2.7, 10.8, 10.8$ Hz, 8a-H), 3.93 (1H, d, $J = 12.0$ Hz, 1a-H), 3.98 (1H, ddd, $J = 4.7, 11.2, 11.2$ Hz, 8b-H), 4.17 (1H, d, $J = 12.0$ Hz, 1b-H), 4.36 (1H, ddd, $J = 2.0, 3.7, 11.1$ Hz, 6-H), 5.25 (1H, dd, $J = 2.1, 3.9$ Hz, 5-H), 5.38 (1H, d, $J = 10.3$ Hz, 3-H), 5.66 (1H, dd, $J = 3.9, 10.3$ Hz, 4-H).

RMN ^{13}C (125.7 MHz, CDCl_3) δ_{C} 20.6 ($2 \times \text{CH}_3$, Ac), 20.7 (CH_3 , Ac), 20.9 (CH_3 , Ac), 26.1 (CH_2 , C-7), 57.7 (CH_2 , C-1), 63.4 (CH_2 , C-8), 67.2 (CH , C-4), 67.8 (CH , C-3), 69.6 (CH , C-6), 71.9 (CH , C-5), 97.7 (C, C-2), 169.8 (C, Ac), 170.1 (C, Ac), 170.3 (C, Ac), 170.5 (C, Ac).

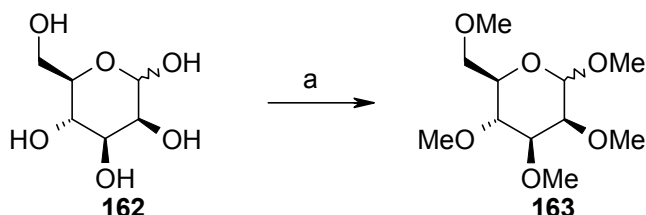
EM (IE, 70 ev) m/z (%) 375 ($\text{M}^+ + \text{H}$, 1), 331 ($\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_3\text{O}$, 2), 315 ($\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2$, 14).

EMAR m/z (fórmula molecular, masa requerida) 375.12664 ($\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{O}_{10}$, 375.1291068), 331.106308 ($\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{O}_9$, 331.1028943), 315.105202 ($\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{O}_8$, 315.1079802).

Análisis Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_{10}$: C, 51.33; H, 5.92. Encontrado: C, 51.48; H, 6.11.



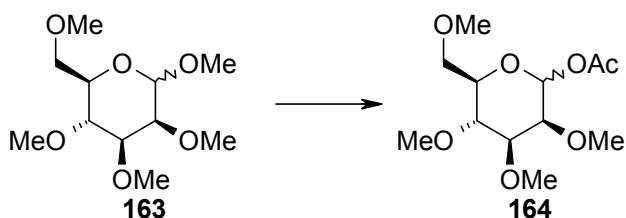
Metil 2,3,4,6-Tetra-O-metil-D-manopiranosido (**163**).



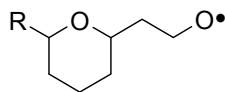
A una suspensión de NaH (12.4 g, 516.5 mmol) en DMF seca (400 ml), a 0 °C y bajo nitrógeno, se adiciona lentamente D-manosa **162** (1.03 g, 57.4 mmol) disuelta en DMF seca (150 ml). Una vez que cesa el desprendimiento de H₂, se adiciona, también a 0 °C, un exceso de yoduro de metilo (35.7 ml, 574 mmol).

La reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 horas y se añade metanol para eliminar el exceso de NaH. Se vierte sobre agua y extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y concentra a vacío. El residuo es purificado por cromatografía en columna de gel de sílice (*n*-hexano–acetato de etilo, 8:2) obteniéndose el pentametil derivado **163** como un aceite incoloro (10.9g, 43.55 mmol, 76%). El producto es una mezcla (α/β , 1:1) y se usa directamente en el siguiente paso.

1-O-Acetil-2,3,4,6-Tetra-O-metil-D-manopiranosido (**164**).



A una disolución del compuesto **163** (10.9 g, 43.5 mmol) en anhídrido acético (242 ml) a 0 °C, se adiciona lentamente ácido sulfúrico al 98% (2.4 ml, 1% v/v) y se agita durante 25 minutos.



Se neutraliza la reacción añadiendo carbonato sódico (10 g) y agitando durante 2 horas. Se retira el exceso de carbonato sódico por filtración y concentra el disolvente orgánico a alto vacío. El residuo se purifica por cromatografía en una columna de gel de sílice (*n*-hexano–acetato de etilo, 40:60). Se obtiene el acetato **164** (11.5 g, 42.40 mmol, 97%) como un aceite incoloro que se usa directamente para la siguiente reacción sin separar los isómeros.

Compuesto (164) .

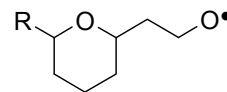
RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ_H 2.07 (3H, s, Ac), 3.37 (3H, s, OMe), 3.49 (6H, s, 2 × OMe), 3.52 (3H, s, OMe), 3.50–3.55 (6H, m, 2, 3, 4, 5, 6-H), 6.19 (1H, s a, 1-H).

RMN ¹³C (50.3 MHz, CDCl₃) δ_C 19.8 (CH₃, Ac-β), 21 (CH₃, Ac-α), 57.8 (CH₃, OMe), 58.9 (CH₃, OMe), 59.2 (CH₃, OMe), 60.7 (CH₃, OMe), 71.32 (CH₂, C-6), 73.8 (CH), 75.9 (CH), 76.3 (CH), 80.7 (CH), 99.1 (CH, C-1), 159.5 (C, Ac).

2,6-Anhidro-7,8,9-tridesoxi-1,3,4,5-tetra-O-metil-D-glicero-D-mano-non-8-enitol (165).



Una disolución del acetato **164** (104 mg, 0.37 mmol) en acetonitrilo seco (1.5 ml), se lleva a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. Se adiciona alil-trimetilsilano (ATMS) (0.18 ml, 1.12 mmol), luego BF₃•OEt₂ lentamente (0.11 ml, 0.94 mmol) y se deja llegar a temperatura ambiente.



Después de agitar durante treinta minutos se vierte sobre agua-hielo y extrae tres veces con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y concentra a alto vacío. El residuo se purifica en columna de gel de sílice (*n*-hexano-acetato de etilo, 50:50) obteniéndose el alil derivado **165** (82 mg, 0.31 mmol, 83%) como un aceite incoloro.

Compuesto (165) .

$[\alpha]_{\text{D}} +15.6$ (*c*, 0.52, CHCl_3).

IR (neto) $\nu_{\text{máx}}$. 3076, 2931, 2825, 1745, 1642, 1453, 1371, 1111 cm^{-1} .

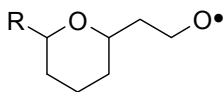
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ_{H} 2.33 (1H, m, 7a-H), 2.41 (1H, m, 7b-H), 3.37 (3H, s, OMe), 3.40 (3H, s, OMe), 3.41 (1H, m, 2-H), 3.43 (1H, m, 5-H), 3.47 (3H, s, OMe), 3.47 (3H, s, OMe), 3.57 (1H, m, 3-H), 3.58 (2H, d, $J = 4.7$ Hz, 1-H), 3.63 (1H, m, 4-H), 4.02 (1H, ddd, $J = 1.9, 7.2, 7.2$ Hz, 6-H), 5.07 (1H, d, $J = 9.9$ Hz, 9a-H), 5.10 (1H, d, $J = 17.1$ Hz, 9b-H), 5.80 (1H, dddd, $J = 7.3, 7.3, 10.0, 17.1$ Hz, 8-H).

RMN ^{13}C (125.7 MHz, CDCl_3) δ_{C} 34.1 (CH_2 , C-7), 57.4 (CH_3 , OMe), 57.6 (CH_3 , OMe), 58.9 (CH_3 , OMe), 59.6 (CH_3 , OMe), 71.5 (CH_2 , C-1), 71.8 (CH, C-6), 72.6 (CH, C-4), 76.4 (CH, C-2), 77.1 (CH, C-3), 79.3 (CH, C-5), 117.1 (CH_2 , C-9), 134.1 (CH, C-8).

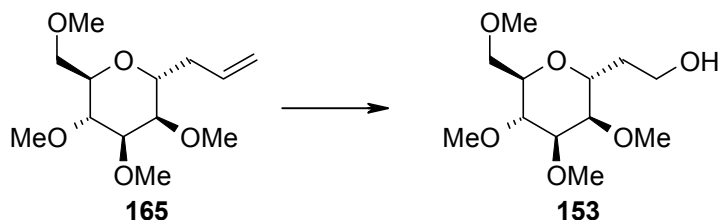
EM (IE, 70 ev) m/z (%) 219 ($\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_5$, 35), 187 ($\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_9\text{O}$, 63), 183 ($\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_9\text{O}_2$, 15).

EMAR m/z (fórmula molecular, masa requerida)
219.121777 ($\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{O}_5$, 219.1232379), 187.093399 ($\text{C}_9\text{H}_{15}\text{O}_4$, 187.0970254), 183.099911 ($\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{O}_3$, 183.1021113).

Análisis Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{O}_5$: C, 59.98; H, 9.29. Encontrado: C, 59.84; H, 9.14.



2,6-Anhidro-7-desoxi-1,3,4,5-tetra-O-metil-D-glicero-D-mano-octitol (153).



Se disuelve el alil derivado **165** (500 mg, 1.921 mmol) en una mezcla de metanol-diclorometano secos (1:1, 100 ml) y se enfría a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Se hace pasar una corriente de nitrógeno durante 10 minutos y luego se burbujea ozono hasta que la mezcla se colorea de azul.

Luego se pasa nitrógeno de nuevo para eliminar el exceso de ozono. Después de 30 min a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ se añade NaBH_4 (435.8 mg, 11.526 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 2 h.

Se concentra el disolvente a vacío y el residuo se purifica por cromatografía en una columna de gel de sílice (acetato de etilo), obteniéndose el alcohol **153** (398 mg, 1.51 mmol, 79%) como un aceite incoloro.

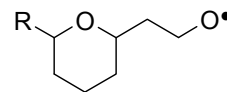
Compuesto (153) .

$[\alpha]_{\text{D}} +19.2$ (c , 0.24, CHCl_3).

IR (neto) $\nu_{\text{máx}}$. 3471 (OH), 2930, 1738, 1454, 1093 cm^{-1} .

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ_{H} 1.63 (1H, m, 7a-H), 1.84 (1H, m, 7b-H), 3.29 (3H, s, OMe), 3.30 (1H, m, 3-H), 3.32 (1H, m, 5-H), 3.35 (3H, s, OMe), 3.39 (3H, s, OMe), 3.40 (3H, s, OMe), 3.45 (1H, m, 2-H), 3.48 (1H, dd, $J = 7.2$, 10.0 Hz, 1a-H), 3.56 (1H, dd, $J = 8.1$, 10.0 Hz, 1b-H), 3.66 (1H, m, 4-H), 3.68 (2H, t, $J = 5.7$ Hz, 8-H), 4.06 (1H, ddd, $J = 4.7$, 9.5, 9.5 Hz, 6-H).

RMN ^{13}C (125.7 MHz, CDCl_3) δ_{C} 31.7 (CH_2 , C-7), 57.5 (CH_3 , OMe), 58.2 (CH_3 , OMe), 58.9 (CH_3 , OMe), 59.4 (CH_3 , OMe), 60.5 (CH_2 , C-8), 71.2 (CH,



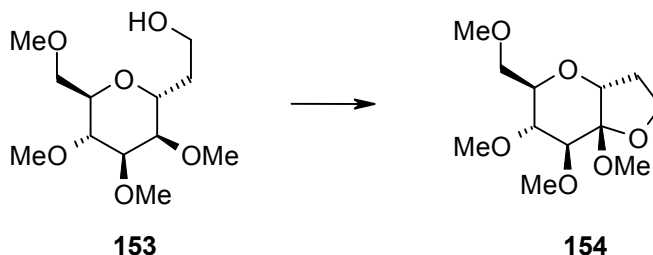
C-6), 71.4 (CH₂, C-1), 72.3 (CH, C-4), 76.6 (CH, C-5), 78.4 (CH, C-3), 78.9 (CH, C-4).

EM (IE, 70 ev) m/z (%) 264 (M⁺, <1), 232 (M⁺ - CH₄O, 1), 219 (M⁺ - C₂H₅O, 4), 200 (M⁺ - C₂H₈O₂, 1), 187 (M⁺ - C₃H₉O₂, 35).

EMAR m/z (fórmula molecular, masa requerida)
 264.152969 (C₁₂H₂₄O₆, 264.157275), 232.131561 (C₁₁H₂₀O₅, 232.1310625),
 219.125366 (C₁₀H₁₉O₅, 219.1232379), 200.107635 (C₁₀H₁₆O₄, 200.10485),
 187.097183 (C₉H₁₅O₄, 187.0970254).

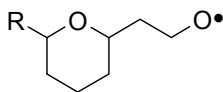
Análisis Calculado para C₁₂H₂₄O₆: C, 54.53; H, 9.15. Encontrado: C, 54.58; H, 9.18.

Metil 3,7-Anhidro-2-desoxi-5,6,8-tri-O-metil- α -D-mano-oct-4-uloofuranósido (154).



A una disolución del alcohol **153** (249 mg, 0.942 mmol) en CH₂Cl₂ seco (45 ml), se añade DIB (389 mg, 1.2 mmol) y yodo (393 mg, 1.23 mmol). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 75 minutos, mientras se irradia con una lámpara de tungsteno de 100W.

Se vierte sobre una disolución saturada de Na₂S₂O₃ y extrae en cloroformo. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y concentra a vacío. El residuo es purificado por cromatografía en columna de gel de sílice (*n*-hexano-acetato de etilo, 50:50) obteniéndose la anhidro-ulosa **154** (174 mg, 0.66 mmol, 70%) como un aceite incoloro.



Compuesto (154).

$[\alpha]_D +13.3$ (c , 0.42, CHCl_3).

IR (neto) $\nu_{\text{máx}}$. 2933, 2828, 1740, 1456, 1194, 1106 cm^{-1} .

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ_{H} 1.87 (1H, m, 2-H), 2.27 (1H, m, 2-H), 3.17 (1H, dd, $J = 2.6, 3.4$ Hz, 6-H), 3.19 (3H, s, OMe), 3.30 (3H, s, OMe), 3.36 (3H, s, OMe), 3.42 (1H, dd, $J = 3.3, 10.4$ Hz, 8a-H), 3.45 (3H, s, OMe), 3.52 (1H, dd, $J = 7.2, 10.4$ Hz, 8b-H), 3.54 (1H, d, $J = 2.6$ Hz, 5-H), 3.65 (1H, ddd, $J = 3.4, 6.9, 6.9$ Hz, 7-H), 3.75 (1H, ddd, $J = 6.4, 8.8, 8.8$ Hz, 1a-H), 4.05 (1H, ddd, $J = 5.8, 8.7, 8.7$ Hz, 1b-H), 4.16 (1H, d a, $J = 5.6$ Hz, 3-H).

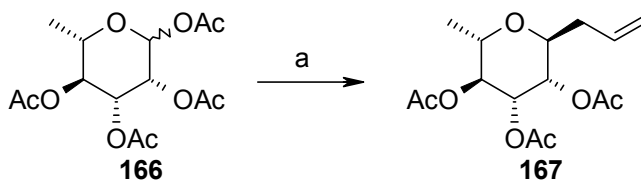
RMN ^{13}C (125.7 MHz, CDCl_3) δ_{C} 31.3 (CH_2 , C-7), 48.4 (CH_3 , OMe), 57.8 (CH_3 , OMe), 58.1 (CH_3 , OMe), 59.1 (CH_3 , OMe), 66.4 (CH_2 , C-8), 72.1 (CH_2 , C-1), 72.3 (CH , C-2), 76.5 (CH , C-4), 76.9 (CH , C-3), 77.2 (CH , C-6), 105.1 (C, C-5).

EM (IE, 70 ev) m/z (%) 262 (M^+ , 17), 231 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{O}$, 1), 217 ($\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_6\text{O}_2$, 23).

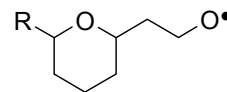
EMAR m/z (fórmula molecular, masa requerida)
262.137962 ($\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_6$, 262.1416258), 231.118298 ($\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{O}_5$, 231.1232379), 217.10413 ($\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{O}_5$, 217.1075887).

Análisis Calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_6$: C, 54.95; H, 8.45. Encontrado: C, 55.27; H, 8.10.

3,4,5-Tri-O-acetil-2,6-anhidro-1,7,8,9-tetradesoxi-L-glicero-L-manonon-8-enitol (167).¹⁶⁶



¹⁶⁶ P. K. Richter, M. J. Tomaszewski, R. A. Miller, A. P. Patron, K. C. Nicolaou, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 9, 1151–1152.



A una disolución del tetraacetato **166** (19.7 g, 59.28 mmol) en acetonitrilo seco (300 ml), se lleva a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno. Se adiciona alil-trimetilsilano (ATMS) (28.26 ml, 177.85 mmol), luego $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ lentamente (36.5 ml, 296.42 mmol) y se deja llegar a temperatura ambiente.

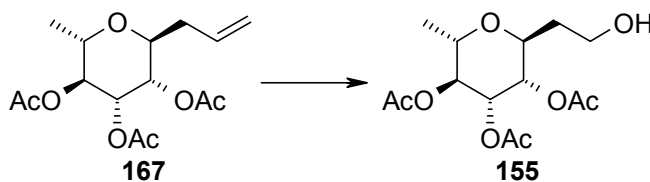
Después de agitar durante 4 horas, se vierte sobre agua-hielo y extrae tres veces con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y concentra a alto vacío. El residuo se purifica en columna de gel de sílice (*n*-hexano-acetato de etilo, 85:15) obteniéndose el alil derivado **167** (14.3 g, 77%) como un aceite incoloro.

Compuesto (**167**).

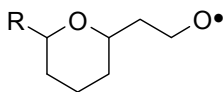
RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ_{H} 1.17 (3H, d, $J = 7.5$ Hz), 2.01 (3H, s), 2.07 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.39 (2H, m), 3.73 (1H, ddd, $J = 5.2, 5.2, 10.3$ Hz), 3.91 (1H, dd, $J = 5.2, 5.2$ Hz), 4.96–5.27 (5H, m), 5.74 (1H, m).

RMN ^{13}C (50.3 MHz, CDCl_3) δ_{C} 17.5 (CH_3), 20.6 ($2 \times \text{CH}_3$), 20.7 (CH_3), 33.6 (CH_2), 68.2 (CH), 69.0 (CH), 70.3 (CH), 71.5 (CH), 74.1 (CH), 118.1 (CH_2), 132.8 (CH), 169.8 (C), 170.0 (C), 170.2 (C).

3,4,5-Tri-O-acetil-2,6-anhidro-1,7-didesoxi-L-glicero-L-mano-octitol (155).



Se disuelve el alil derivado **167** (500 mg, 1.59 mmol) en una mezcla de metanol-diclorometano secos (1:1, 30 ml) y se enfría a -78 °C. Se hace pasar una corriente de nitrógeno durante 10 minutos y luego se burbujea ozono hasta que la mezcla se colorea de azul.



Se pasa una corriente de nitrógeno de nuevo para eliminar el exceso de ozono. Se deja llegar a 0 °C con un baño de agua-hielo, se añade NaBH₄ lentamente (361 mg, 9.55 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 20 min.

El disolvente se concentra a vacío y el residuo obtenido se purifica por cromatografía en una columna de gel de sílice (*n*-hexano-acetato de etilo, 50:50), obteniéndose el alcohol **155** (361 mg, 1.13 mmol, 71%) como un aceite incoloro.

Compuesto (155) .

$[\alpha]_D +0.6$ (*c*, 0.36, CHCl₃).

IR (neto) $\nu_{\text{máx}}$. 3479 (OH), 2940, 2889, 1746 (CO), 1372, 1228, 1048 cm⁻¹.

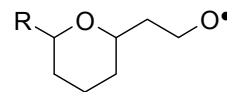
RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ_H 1.21 (3H, d, *J* = 6.3 Hz, 1-H), 1.77 (1H, m, 7a-H), 1.98 (3H, s, Ac), 2.00 (3H, m, 7b-H), 2.04 (3H, s, Ac), 2.08 (3H, s, Ac), 2.37 (1H, d a, OH-H), 3.69–3.80 (3H, m, 2, 8a, 8b-H), 4.08 (1H, ddd, *J* = 3.2, 3.2, 10.0 Hz, 6-H), 4.99 (1H, dd, *J* = 8.5, 8.5 Hz, 3-H), 5.14-5.17 (2H, m, 4.5-H).

RMN ¹³C (125.7 MHz, CDCl₃) δ_C 17.4 (CH₃, C-1), 20.6 (CH₃, Ac), 20.7 (CH₃, Ac), 20.8 (CH₃, Ac), 31.1 (CH₂, C-7), 59.4 (CH₂, C-8), 68.4 (CH, C-2), 69 (CH, C-5), 70.9 (CH, C-4), 71.4 (CH, C-3), 72.6 (CH, C-6), 169.8 (C, Ac), 170 (C, Ac), 170.2 (C, Ac).

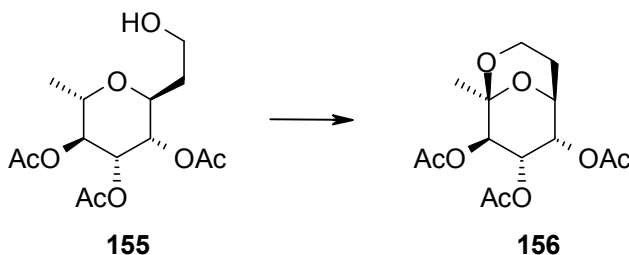
EM (IE, 70 ev) *m/z* (%) 319 (M⁺ + H, 1), 273 (M⁺ - C₂H₅O, 2), 258 (M⁺ - C₂H₄O₂, 1), 198 (M⁺ - C₄H₈O₄, 32), 183 (M⁺ - C₅H₁₁O₄, 48).

EMAR *m/z* (fórmula molecular, masa requerida) 319.147026 (C₁₄H₂₃O₈, 319.1392786), 273.107361 (C₁₂H₁₇O₇, 273.0974169), 198.094879 (C₁₀H₁₄O₄, 198.0892008).

Análisis Calculado para C₁₄H₂₂O₈: C, 52.82; H, 6.97. Encontrado: C, 52.56; H, 7.27.



3,4,5-Tri-*O*-acetil-2,8-anhidro-1,7-didesoxi-L-*altro*-oct-2-ulopiranososa (156).



Método A. A una disolución del alcohol **155** (52 mg, 0.163 mmol) en CH_2Cl_2 seco (6 ml) bajo atmósfera de nitrógeno, se añade DIB (67 mg, 0.212 mmol) y yodo (40.5 mg, 0.163 mmol). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 9 horas, mientras se irradia con una lámpara de tungsteno de 100W.

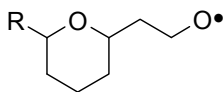
Se vierte sobre una disolución saturada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ y extrae con cloroformo. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y concentra a vacío. El residuo es purificado por cromatografía en cromatotrón (*n*-hexano–acetato de etilo, 70:30) obteniéndose el 2,8-anhidroazúcar **156** (27 mg, 0.085 mmol, 53%) como un aceite incoloro.

Método B. A una disolución del alcohol **155** (53 mg, 0.17 mmol) en CH_2Cl_2 seco (5 ml) bajo atmósfera de nitrógeno, se añade PhIO (75 mg, 0.34 mmol) y yodo (43 mg, 0.17 mmol). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 7 horas mientras se irradia con una lámpara de tungsteno de 100W.

Se vierte sobre una disolución saturada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ y extrae en CH_2Cl_2 . La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y concentra a vacío. El residuo es purificado por cromatografía en cromatotrón (*n*-hexano–acetato de etilo, 70:30) obteniéndose el 2,8-anhidroazúcar **156** (30 mg, 0.09 mmol, 58%) como un aceite incoloro.

Compuesto (156).

$[\alpha]_{\text{D}} +65.0$ (*c*, 0.36, CHCl_3).



IR (neto) $\nu_{\text{máx.}}$ 2972, 2747 (CO), 1372, 1226, 1059 cm^{-1} .

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ_{H} 1.31 (3H, s, 1-H), 1.87 (1H, m, 7a-H), 1.98 (3H, s, Ac), 2.09 (3H, s, Ac), 2.11 (1H, m, 7b-H), 2.14 (3H, s, Ac), 3.83-3.94 (2H, m, 8-H), 4.25 (1H, ddd, $J = 2.2, 2.2, 10.8$ Hz, 6-H), 5.21 (1H, d, $J = 9.9$ Hz, 3-H), 5.23 (1H, dd, $J = 1.9, 3.9$ Hz, 5-H), 5.63 (1H, dd, $J = 3.9, 9.9$ Hz, 4-H).

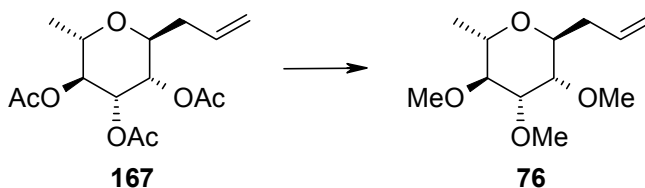
RMN ^{13}C (125.7 MHz, CDCl_3) δ_{C} 20.6 (CH_3 , Ac), 20.8 (CH_3 , Ac), 20.9 (CH_3 , Ac), 22.9 (CH_3 , C-1), 26 (CH_2 , C-7), 56.8 (CH_2 , C-8), 67.4 (CH, C-4), 69.4 (CH, C-6), 71.7 (CH, C-3), 72.2 (CH, C-5), 98.7 (C, C-2), 170.1 (C, Ac), 170.2 (C, Ac), 170.5 (C, Ac).

EM (IE, 70 ev) m/z (%) 316 (M^+ , 7), 273 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{CO}$, 1), 257 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{CO}_2$, 10), 197 ($\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_7\text{O}_4$, 7), 155 ($\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_9\text{O}_6$, 25).

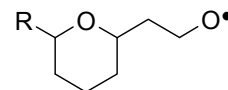
EMAR m/z (fórmula molecular, masa requerida) 316.118927 ($\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_8$, 316.1158048), 273.105331 ($\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{O}_7$, 273.0974169), 257.105881 ($\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{O}_6$, 257.1025028).

Análisis Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_8$: C, 53.16; H, 6.37. Encontrado: C, 53.23; H, 6.10.

2,6-Anhidro-1,7,8,9-tetradesoxi-3,4,5-tri-O-metil-L-glicero-L-mano-non-8-enitol (76).



Se disuelve el triacetato **167** (11.5 g, 36.58 mmol) en 200 ml de una disolución de potasa en metanol seco al 3% y se agita durante una hora a temperatura ambiente. Se neutraliza la mezcla añadiendo resina ácida Dowex (50x8) y agitando

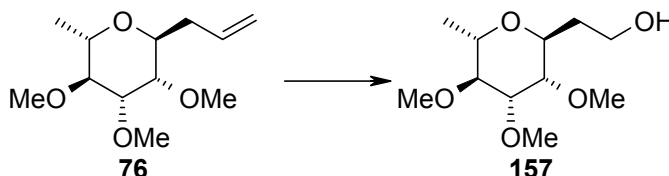


durante 20 minutos. Se filtra y concentra el disolvente a alto vacío para obtener un aceite incoloro que se usará directamente en el siguiente paso (8.5 g).

A una suspensión de NaH (5.27 g, 219.52 mmol) en DMF seca (350 ml), a 0 °C y bajo nitrógeno, se adiciona lentamente el residuo antes obtenido disuelto en DMF seca (150 ml). Una vez que cesa el desprendimiento de H₂, se adiciona, también a 0 °C, un exceso de yoduro de metilo (15.95 ml, 256.1 mmol).

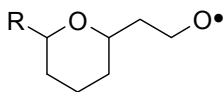
La reacción se agita a temperatura ambiente durante una hora y se añade metanol para eliminar el exceso de NaH. Se vierte sobre agua y extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y concentra a vacío. El residuo es purificado por cromatografía en columna de gel de sílice (*n*-hexano-acetato de etilo, 85:15) obteniéndose el trimetil eter **76** como un aceite incoloro (5.5 g, 23.88 mmol, 65.5%) que ya ha sido descrito en el Capítulo 1 de esta Memoria.

2,6-Anhidro-1,7-didesoxi-3,4,5-tri-*O*-metil-L-glicero-L-mano-octitol (157).



Se disuelve el alil derivado **76** (2.0 g, 8.68 mmol) en una mezcla de metanol-diclorometano secos (1:1, 200 ml) y se enfría a -78 °C. Se hace pasar una corriente de nitrógeno durante 10 minutos y luego se burbujea ozono hasta que la mezcla se colorea de azul.

Se pasa una corriente de nitrógeno de nuevo para eliminar el exceso de ozono y se deja llegar a 0 °C con un baño de agua-hielo. A continuación se añade NaBH₄ lentamente (1.97 g, 52.11 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 20 min.



Se concentra el disolvente a vacío y el residuo obtenido se purifica por cromatografía en una columna de gel de sílice (*n*-hexano–acetato de etilo, 25:75), obteniéndose el alcohol **157** (1.95 g, 8.32 mmol, 96%) como un aceite incoloro.

Compuesto (157).

$[\alpha]_D -17.1$ (*c*, 0.34, CHCl₃).

IR (neto) $\nu_{\text{máx.}}$ 3453 (OH), 2935, 2828, 1725, 1642, 1452, 1383, 1197, 1099 cm⁻¹.

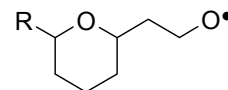
RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ_H 1.28 (3H, d, *J* = 6.5 Hz, 1-H), 1.67 (1H, m, 7a-H), 1.89 (1H, m, 7b-H), 3.17 (1H, dd, *J* = 8.1, 8.1 Hz, 3-H), 3.36 (1H, dd, *J* = 2.8, 3.7 Hz, 5-H), 3.41 (3H, s, OMe), 3.45 (3H, s, OMe), 3.46 (3H, s, OMe), 3.47 (1H, m, 4-H), 3.64 (1H, dq, *J* = 6.5, 8.1 Hz, 2-H), 3.73 (2H, t, *J* = 6.0 Hz, 8-H), 4.11 (1H, ddd, *J* = 3.7, 8.2, 8.2 Hz, 6-H).

RMN ¹³C (125.7 MHz, CDCl₃) δ_C 17.5 (CH₃, C-1), 31.7 (CH₂, C-7), 57.6 (CH₃, OMe), 57.8 (CH₃, OMe), 59.7 (CH₃, OMe), 60.6 (CH₂, C-8), 69.3 (CH, C-2), 70.7 (CH, C-6), 78.6 (CH, C-5), 79 (CH, C-4), 81.1 (CH, C-3).

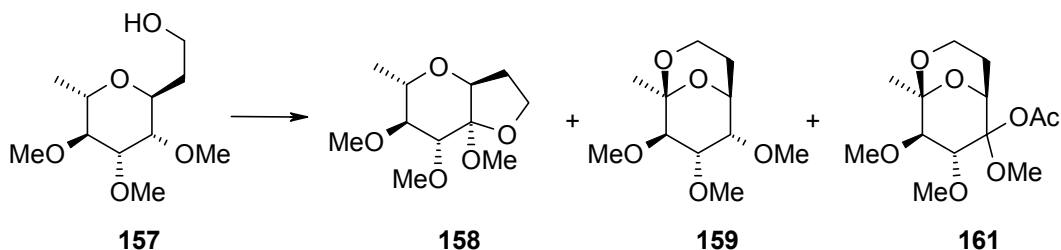
EM (IE, 70 eV) *m/z* (%) 234 (M⁺, 1), 202 (M⁺ – CH₄O, 2), 189 (M⁺ – C₂H₅O, 1).

EMAR *m/z* (fórmula molecular, masa requerida)
234.148731 (C₁₁H₂₂O₅, 234.1467117), 202.121319 (C₁₀H₁₈O₄, 202.1204992), 189.113232 (C₉H₁₇O₄, 189.1126746).

Análisis Calculado para C₁₁H₂₂O₅: C, 56.39; H, 9.46. Encontrado: C, 56.34; H, 9.45.



Metil 3,7-Anhidro-2,8-didesoxi-5,6-di-*O*-metil- α -L-*mano*-oct-4-ulofuranósido (**158**), 2,8-Anhidro-1,7-didesoxi-3,4,5-tri-*O*-metil-L-*altro*-oct-2-ulopiranososa (**159**) y 3-Acetil-2,8-anhidro-1,7-didesoxi-3,4,5-tri-*O*-metil-L-*arabino*-octo-2,5-diulo-2,6-piranososa (**161**).

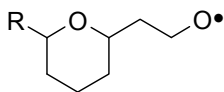


Método A. A una disolución del alcohol **157** (63 mg, 0.27 mmol) en CH_2Cl_2 seco (6 ml) bajo atmósfera de nitrógeno, se añade DIB (113 mg, 0.35 mmol) y yodo (68.5 mg, 0.27 mmol). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 3 horas, mientras se irradia con una lámpara de tungsteno de 100W. Se añade una cantidad adicional de DIB (20 mg, 0.06 mmol) y se agita durante 1.5 horas más.

Se vierte sobre una disolución saturada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ y extrae con cloroformo. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y concentra a vacío. El residuo es purificado por cromatografía en cromatotrón (*n*-hexano–acetato de etilo, 60:40-50:50) obteniéndose el 2,8-anhidroazúcar **159** (7 mg, 0.03 mmol, 11%) y metil 3,7-anhidro-2,8-didesoxi-5,6-di-*O*-metil- α -L-*mano*-oct-4-ulofuranósido **158** (28 mg, 0.12 mmol, 44.5%) como aceites incoloros.

Método B. A una disolución del alcohol **157** (63 mg, 0.269 mmol) en CH_2Cl_2 seco (6 ml) bajo atmósfera de nitrógeno, se añade PhIO (118 mg, 0.538 mmol) y yodo (68 mg, 0.269 mmol). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 4.5 horas mientras se irradia con una lámpara de tungsteno de 100W.

Se vierte sobre una disolución saturada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ y extrae en CH_2Cl_2 . La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y concentra a vacío. El residuo se purifica por cromatografía en cromatotrón (*n*-hexano–acetato de etilo, 70:30) obteniéndose el 2,8-anhidroazúcar **159** (5 mg, 0.02 mmol, 7.5%) como un producto cristalino y



metil 3,7-anhidro-2,8-didesoxi-5,6-di-*O*-metil- α -L-mano-oct-4-ulofuranósido **158** (22 mg, 0.09 mmol, 35%) como un aceite incoloro.

Método C. A una disolución del alcohol **157** (360 mg, 1.53 mmol) en CH_2Cl_2 seco (12 ml) bajo atmósfera de nitrógeno, se añade DIB (644 mg, 2.0 mmol), yodo (390 mg, 1.53 mmol) y NaHCO_3 (360 mg). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 hora, mientras se irradia con una lámpara de tungsteno de 100W.

Se vierte sobre una disolución saturada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ y extrae en cloroformo. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y concentra a vacío. El residuo es purificado por cromatografía en cromatotrón (*n*-hexano–acetato de etilo, 60:40→50:50) obteniéndose el 2,8-anhidroazúcar **159** (50 mg, 0.215 mmol, 14%), como producto cristalino, metil 3,7-anhidro-2,8-didesoxi-5,6-di-*O*-metil- α -L-mano-oct-4-ulofuranósido **158** (130 mg, 0.56 mmol, 36.6%) y acetilderivado **161** (20 mg, 0.069 mmol, 4.5%) como aceites incoloros.

Compuesto (159).

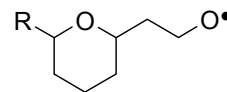
Cristalizó de *n*-hexano–acetato de etilo, p.f. 80.5–82.5; $[\alpha]_{\text{D}} +97.8$ (*c*, 0.45, CHCl_3).

IR (neto) $\nu_{\text{máx}}$. 2940, 2885, 2831, 1469, 1378, 1119, 1064 cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) 4.36 (1H, ddd, $J = 10.8, 3.6, 1.9$ Hz, 6-H), 3.90 (1H, ddd, $J = 11.0, 11.0, 4.7$ Hz, 8a-H), 3.87 (1H, dd, $J = 9.2, 3.8$ Hz, 4-H), 3.74 (1H, dd, $J = 11.2, 6.7, 2.7$ Hz, 8b-H), 3.58 (3H, s, OMe), 3.51 (3H, s, OMe), 3.48 (3H, s, OMe), 3.43 (1H, dd, $J = 3.8, 2.1$ Hz, 5-H), 3.25 (1H, d, $J = 9.2$ Hz, 3-H), 2.04 (1H, dddd, $J = 13.5, 10.8, 4.8, 2.7$ Hz, 7a-H), 1.58 (1H, dddd, $J = 13.7, 10.3, 6.8, 3.5$ Hz, 7b-H), 1.37 (3H, s, 1-H).

RMN ^{13}C (125.7 MHz, CDCl_3) δ_{C} 23.0 (CH_3 , C-1), 25.7 (CH_2 , C-7), 56.5 (CH_2 , C-8), 57.9 (CH_3 , OMe), 58.1 (CH_3 , OMe), 61.4 (CH_3 , OMe*), 66.9 (CH , C-6), 78.7 (CH , C-4), 80.1 (CH , C-5), 82.7 (CH , C-3), 99.2 (C, C-2).

EM (IE, 70 ev) m/z (%) 232 (M^+ , <1), 217 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3$, <1), 201 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3$, 2).



EMAR m/z (fórmula molecular, masa requerida)
232.133419 ($C_{11}H_{20}O_5$, 232.1310625), 217.109577 ($C_{10}H_{17}O_5$, 217.1075887),
201.112499 ($C_{10}H_{17}O_4$, 201.1126746).

Análisis Calculado para $C_{11}H_{20}O_5$: C, 56.88; H, 8.68. Encontrado: C,
56.87; H, 8.58.

Compuesto (158).

$[\alpha]_D -8.4$ (c , 0.55, $CHCl_3$).

IR (neto) $\nu_{m\acute{a}x}$. 2934, 2827, 1446, 1103, 1050 cm^{-1} .

RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ_H 1.29 (3H, d, $J = 6.7$ Hz, 8-H), 1.89 (1H, m, 2a-H), 2.35 (1H, m, 2b-H), 3.07 (1H, dd, $J = 2.4, 6.2$ Hz, 6-H), 3.26 (3H, s, OMe), 3.45 (3H, m, OMe), 3.52 (3H, s, OMe), 3.61 (1H, d, $J = 2.4$ Hz, 5-H), 3.66 (1H, dq, $J = 6.2, 6.7$ Hz, 7-H), 3.82 (1H, ddd, $J = 6.4, 8.8, 8.8$ Hz, 1a-H), 4.11 (1H, ddd, $J = 5.5, 8.8, 8.8$ Hz, 1b-H), 4.21 (1H, dd, $J = 1.7, 6.9$ Hz, 3-H).

RMN ^{13}C (125.7 MHz, $CDCl_3$) δ_C 18.6 (CH_3 , C-8), 31.4 (CH_2 , C-2), 48.5 (CH_3 , OMe), 57.9 (CH_3 , OMe), 58.1 (CH_3 , OMe), 66.4 (CH_2 , C-1), 68.7 (CH , C-7), 76.7 ($2 \times CH$, C-3.5).

EM (IE, 70 ev) m/z (%) 232 (M^+ , 16), 217 ($M^+ - CH_3$, 1), 201 ($M^+ - CH_3O$, 4), 185 ($M^+ - C_2H_7O$, 2), 169 ($M^+ - C_2H_7O_2$, 2).

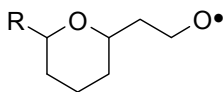
EMAR m/z (fórmula molecular, masa requerida)
232.128292 ($C_{11}H_{20}O_5$, 232.1310625), 217.10524 ($C_{10}H_{17}O_5$, 217.1075887),
201.11739 ($C_{10}H_{17}O_4$, 201.1126746), 185.080006 ($C_9H_{13}O_4$, 185.0813762),
169.087105 ($C_9H_{13}O_3$, 169.0864621).

Análisis Calculado para $C_{11}H_{20}O_5$: C, 56.88; H, 8.68. Encontrado: C,
57.08; H, 8.32.

Compuesto (161).

$[\alpha]_D +11.1$ (c , 0.28, $CHCl_3$).

IR (neto) $\nu_{m\acute{a}x}$. 2943, 1747 (CO), 1222, 1112 cm^{-1} .



$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) 5.21 (1H, dd, $J = 10.6, 3.8$ Hz, 6-H), 3.85 (1H, d, $J = 8.9$ Hz, 4-H), 3.82 (1H, ddd, $J = 10.8, 10.8, 4.4$ Hz, 8a-H), 3.72 (1H, ddd, $J = 11.2, 6.7, 2.5$ Hz, 8b-H), 3.66 (3H, s, OMe), 3.62 (3H, s, OMe*), 3.59 (3H, s, OMe), 3.08 (1H, d, $J = 8.9$ Hz, 3-H), 2.10 (3H, s, Ac), 1.99 (1H, dddd, $J = 14.0, 10.5, 4.0, 2.8$ Hz, 7a-H), 1.77 (1H, dddd, $J = 14.2, 10.6, 6.8, 3.7$ Hz, 7b-H), 1.35 (3H, s, 1-H).

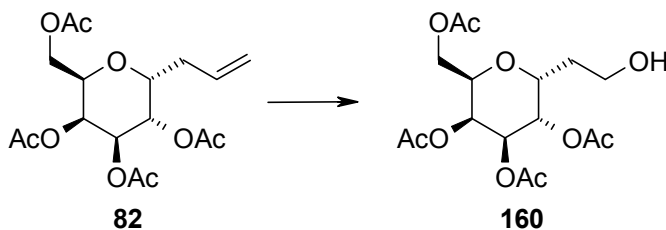
RMN ^{13}C (125.7 MHz, CDCl_3) δ_{C} 21.8 (CH_3 , Ac), 22.7 (CH_3 , C-1), 24.5 (CH_2 , C-7), 53.3 (CH_3 , C-OMe*), 56.0 (CH_2 , C-8), 61.6 (CH_3 , OMe), 61.8 (CH_3 , OMe), 67.1 (CH, C-6), 83.3 (CH, C-4), 84.4 (CH, C-3), 98.5 (C, C-2), 105.0 (C, C-5), 169.6 (C, Ac).

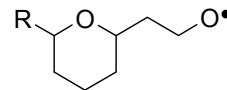
EM (IE, 70 ev) m/z (%) 290 (M^+ , 3), 259 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{O}$, 7), 231 ($\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2$, 6), 199 ($\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3$, 8).

EMAR m/z (fórmula molecular, masa requerida)
 290.131401 ($\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_7$, 290.1365399), 259.115166 ($\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{O}_6$, 259.118152),
 231.116268 ($\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{O}_5$, 231.1232379), 199.092793 ($\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{O}_4$, 199.0970254).

Análisis Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_7$: C, 53.78; H, 7.64. Encontrado: C, 53.80; H, 7.39.

1,3,4,5-Tetra-O-acetil-2,6-anhidro-7-desoxi-D-glicero-L-galacto-octitol (160).





Se disuelve el alil derivado **82**¹⁶⁷ (270 mg, 0.73 mmol) en una mezcla de metanol–diclorometano secos (1:1, 20 ml) y se enfría a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Se hace pasar una corriente de nitrógeno durante 10 minutos y luego se burbujea ozono hasta que la mezcla se colorea de azul.

Luego se pasa nitrógeno de nuevo para eliminar el exceso de ozono y se deja subir la temperatura hasta $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Después de 30 min a esta temperatura se añade NaBH_4 lentamente (83 mg, 2.18 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 30 min.

Se concentra el disolvente a vacío y el residuo obtenido se purifica por cromatografía en una columna de gel de sílice (acetato de etilo), obteniéndose el alcohol **160** (203 mg, 0.54 mmol, 74%) como un aceite incoloro.

Compuesto (160).

$[\alpha]_{\text{D}} +57.3$ (*c*, 0.75, CHCl_3).

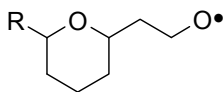
IR (neto) $\nu_{\text{máx}}$. 3500 (OH), 2962, 1755 (CO), 1434, 1372, 1230, 1048 cm^{-1} .

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ_{H} 1.60 (1H, m, 7a-H), 1.87 (1H, m, 7b-H), 2.01 (3H, s, Ac), 2.03 (3H, s, Ac), 2.05 (3H, s, Ac), 2.07 (3H, s, Ac), 3.68 (2H, m, 8-H), 3.98 (1H, dd, $J = 3.6, 11.3$ Hz, 1a-H), 4.14 (1H, dd, $J = 3.6, 11.3$ Hz, 2-H), 4.38 (1H, d, $J = 11.3$ Hz, 6-H), 4.44 (1H, dd, $J = 11.3, 11.3$ Hz, 1b-H), 5.16 (2H, s a, 4, 5-H), 5.37 (1H, d, $J = 2.8$ Hz, 3-H).

RMN ^{13}C (125.7 MHz, CDCl_3) δ_{C} 20.5 (CH_3 , Ac), 20.5 (CH_3 , Ac), 20.6 (CH_3 , Ac), 20.7 (CH_3 , Ac), 29.2 (CH_2 , C-7), 59.4 (CH_2 , C-8), 61.1 (CH_2 , C-1), 67.1 (CH, C-3), 67.6 (CH, C-4), 68.6 (CH, C-5), 69.4 ($2 \times \text{CH}$, C-2.6), 169.6 (C, Ac), 169.7 (C, Ac), 169.8 (C, Ac), 170.9 (C, Ac).

EM (IE, 70 ev) m/z (%) 377 ($\text{M}^+ + \text{H}$, 1), 331 ($\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_5\text{O}$, 5).

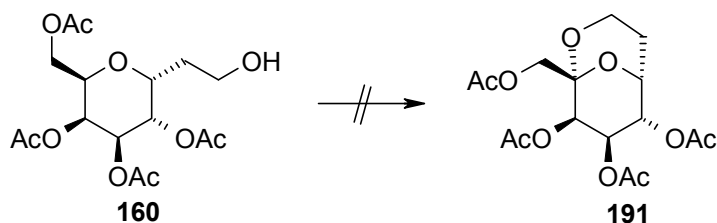
¹⁶⁷ A. Giannis, K. Sandhoff, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 1479–1482; P. Arya, S. Dion, G. K. H. Shimizu, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, 7, 1537–1542; F. Ponten, G. Magnusson, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 7463–7466.



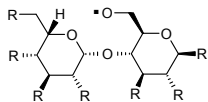
EMAR *m/z* (fórmula molecular, masa requerida)
 377.138298 (C₁₆H₂₅O₁₀, 377.144756), 331.097313 (C₁₄H₁₉O₉, 331.1028943).

Análisis Calculado para C₁₆H₂₄O₁₀: C, 51.06; H, 6.43. Encontrado: C, 51.01; H, 6.71.

Intento de Obtención de 1,3,4,5-Tri-O-acetil-7-desoxi-D-gulo-oct-2-ulopiranososa (189).



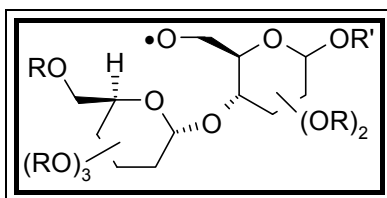
A una disolución del alcohol **160** (44 mg, 0.117 mmol) en acetonitrilo seco (6 ml) se añade PhIO (53 mg, 0.234 mmol), yodo (30 mg, 0.117 mmol) y ácido canforsulfónico CSA (4.4 mg, 10%). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 horas mientras se irradia con una lámpara de tungsteno de 100W. Se añade más PhIO (14 mg, 0.062 mmol) y se continúa la agitación durante 45 min. Se observa por cromatografía de capa fina que la reacción no transcurre.

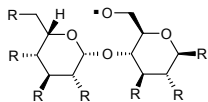


Parte Experimental

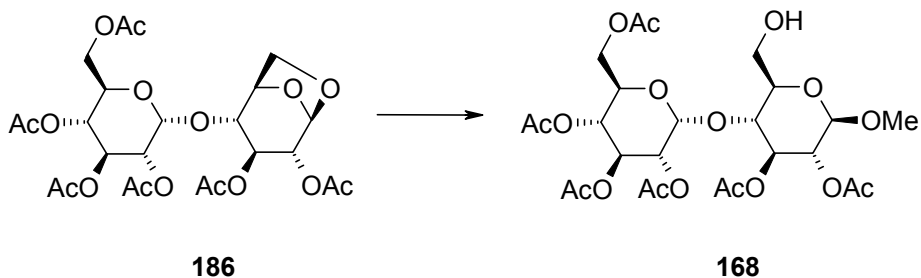
Capítulo 4

Abstracción intramolecular 1,8 de hidrógeno entre unidades de glucopiranosas en un modelo disacárido promovida por radicales alcoxilo.





1,2,3-Tri-O-acetil-4-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- α -D-glicopiranosil)- β -D-glucopiranososa(168).¹⁶⁸



A una disolución de hexa-O-acetil-1,6-anhidro- β -maltosa¹⁶⁹ **186** (6 g, 10.4 mmol) en CH_2Cl_2 seco (40 ml) se añade ZnBr_2 anhidro (0.5 g, 2 mmol) y diclorometil metil éter (10 ml, 100 mmol). Después de agitar durante dos horas la mezcla se concentra; se añade tolueno (10 ml) y se evapora a vacío. El residuo se disuelve en CH_2Cl_2 (20 ml), metanol (20 ml) y se añade carbonato de plata (7.0 g, 25.4 mmol). La mezcla se agitó durante 16 horas. Se filtra a través de celita y el filtrado se lava con CH_2Cl_2 (50 ml). La fase orgánica se evapora y el residuo obtenido se disuelve en CH_2Cl_2 (75 ml); se lava tres veces con una disolución 4M de HCl (25 ml); dos veces con disolución saturada de NaHCO_3 , se seca sobre Na_2SO_4 y concentra. Se obtienen 5.98 g de un aceite del cual 1,2,3-tri-O-acetil-4-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- α -D-glicopiranosil)- β -D-glucopiranososa **168** (3.29 g, 5.41 mmol, 52%) se cristaliza en etanol.

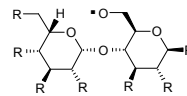
Compuesto (168) .

Cristalizó de etanol, p.f. 140–143 °C, $[\alpha]_D +50$ (*c*, 0.35, CHCl_3).

RMN ¹³C (50.3 MHz, CHCl₃) δ_C 57.0 (CH_3 , OMe), 61.7* (CH_2 , C-6), 61.1* ($2 \times \text{CH}_2$, C-6'), 68.1 ($2 \times \text{CH}$, C-4', 5'), 69.3 (CH , C-3'), 70.1 (CH , C-2'),

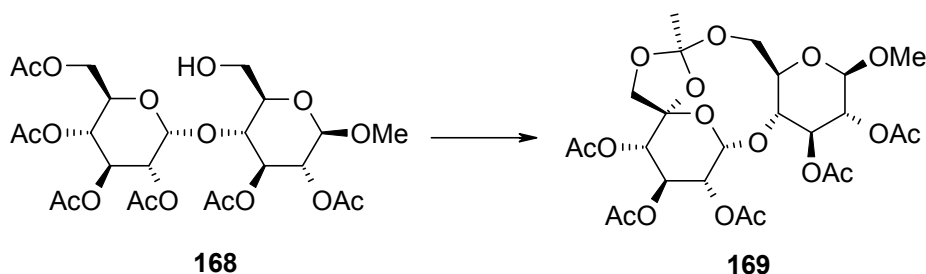
¹⁶⁸ K. Bock, H. Pedersen, *Acta Chem. Scand. Ser. B*, **1988**, 42, 75–85. S. Cottaz, C. Apparau, H. Driguez, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1991**, 2235–2241.

¹⁶⁹ Y. Fujimaka, H. Ichikawa, H. Kuzuhara, *Carbohydr. Res.*, **1982**, 101–148.



70.4 (CH, C-2), 72.1 (CH, C-3), 74.3 (CH, C-4), 75.3 (CH, C-5), 95.0 (CH, C-1'), 101.5 (CH, C-1).

Ortoéster (169).



A una disolución de metil 2,3-di-*O*-acetil-4-*O*-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- α -D-glicopiranosil)- β -D-glucopiranosido **168** (85 mg, 0.14 mmol) en CH_2Cl_2 seco se la añadió yodo (25 mg, 0.09 mmol) y DIB (67 mg, 0.21 mmol), y se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. mientras se irradia con dos lámparas de tungsteno de 100W.

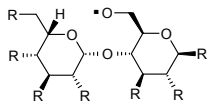
La mezcla de reacción se vierte sobre una disolución saturada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ y extrae en CH_2Cl_2 . La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y el disolvente se concentra a vacío. El residuo obtenido fue purificado por columna de gel de sílice (*n*-hexano-acetato de etilo, 6:4) obteniendo un único producto **169** (52 mg, 62%) que solidifica en el balón al ser concentrado.

Compuesto (169).

Cristalizó de *n*-pentano-acetato de etilo, p.f. doble 195.5–196.5 y 210.3–211.5 °C, $[\alpha]_{\text{D}} -2.7$ (*c*, 0.22, CHCl_3).

Espectro de IR (neto) $\nu_{\text{máx.}}$ 1754 (CO) cm^{-1}

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ_{H} 1.56 (3H, s, orto-Me), 2.01 (6H, s, Ac), 2.02 (6H, s, Ac), 2.07 (3H, s, Ac), 3.47 (3H, s, OMe), 3.56 (1H, a d, $J = 9.7$



Hz, 5-H), 3.74 (1H, d, $J = 9.0$ Hz, 6'a-H), 4.02 (1H, a dd, $J = 11.7, 2.5$ Hz, 6a-H), 4.10 (1H, a dd, $J = 9.2, 3.1$ Hz, 6b-H), 4.18 (1H, d, $J = 9.1$ Hz, 6'b-H), 4.18 (1H, m, 4-H), 4.38 (1H, d, $J = 8.1$ Hz, 1-H), 4.81 (1H, dd, $J = 8.6, 8.6$ Hz, 2-H), 4.89 (1H, dd, $J = 10.4, 5.3$ Hz, 2'-H), 5.07 (1H, d, $J = 10.2$ Hz, 4'-H), 5.21 (1H, dd, $J = 9.4, 9.4$ Hz, 3-H), 5.43 (1H, d, $J = 5.1$ Hz, 1'-H), 5.74 (1H, dd, $J = 10.2, 10.2$ Hz, 3'-H).

RMN ^1H (500 MHz, C_6D_6) δ_{H} 1.47 (3H, s, orto-H), 1.61 (3H, s, Ac), 1.64 (3H, s, Ac), 1.73 (3H, s, Ac), 1.88 (3H, s, Ac), 1.91 (3H, s, Ac), 3.15 (3H, s, OMe), 3.20 (1H, d, $J = 10.6$ Hz, 5-H), 3.60 (1H, d, $J = 9.2$ Hz, 6'b-H), 3.79 (1H, dd, $J = 12.8, 2.8$ Hz, 6b-H), 3.95 (2H, m, 4, 6a-H), 3.96 (1H, d, $J = 8.5$ Hz, 6'a-H), 4.13 (1H, d, $J = 7.8$ Hz, 1'-H), 4.93 (1H, dd, $J = 10.6, 5.0$ Hz, 2'-H), 5.06 (1H, dd, $J = 9.2, 9.2$ Hz, 2-H), 5.09 (1H, d, $J = 9.9$ Hz, 4'-H), 5.33 (1H, d, $J = 5.0$ Hz, 1'-H), 5.36 (1H, dd, $J = 9.2, 9.2$ Hz, 3-H), 6.14 (1H, dd, $J = 10.2, 10.2$ Hz, 3'-H).

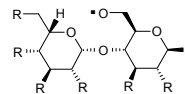
RMN ^{13}C (50.4 MHz, CDCl_3) δ_{C} 20.3 (CH₃), 20.4 (CH₃), 20.5 (CH₃), 20.6 (CH₃), 21.0 (CH₃), 22.5 (CH₃), 56.7 (CH₃), 64.2 (CH₂), 66.9 (CH), 68.0 (CH), 70.3 (CH), 72.4 (CH₂), 72.6 (CH), 73 (a, CH), 74.7 (CH), 75.2 (CH), 96.0 (CH), 101.3 (CH), 103.1 (C), 124.8 (C), 169.4 (C), 169.6 (C), 169.8 (C), 170.3 (C), 170.5 (C).

RMN ^{13}C (50.4 MHz, C_6D_6) δ_{C} 19.9 (CH₃), 20.1 (CH₃), 20.2 (CH₃), 20.4 (CH₃), 20.9 (CH₃), 23.0 (CH₃), 56.0 (CH₃), 65.0 (CH₂), 67.5 (CH), 68.5 (CH), 70.8 (CH), 72.5 (CH₂), 72.8 (CH), 74 (br, CH), 75.5 (CH), 75.8 (CH), 96.8 (CH), 101.4 (CH), 103.5 (C), 125.4 (C), 169.0 (C), 169.1 (C), 169.4 (C), 170.3 (2 × C).

EM (FAB, 70 ev) m/z (%) 629 ($\text{M}^+ + \text{Na}$, 27), 607 (100), 575 (68).

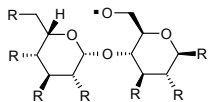
EMAR-FAB m/z (fórmula molecular, masa requerida)
629.166656 ($\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{O}_{17}\text{Na}$, 629.169370).

Análisis Calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{O}_{17}$: C, 49.51; H, 5.65. Encontrado: C, 49.52; H, 5.81.

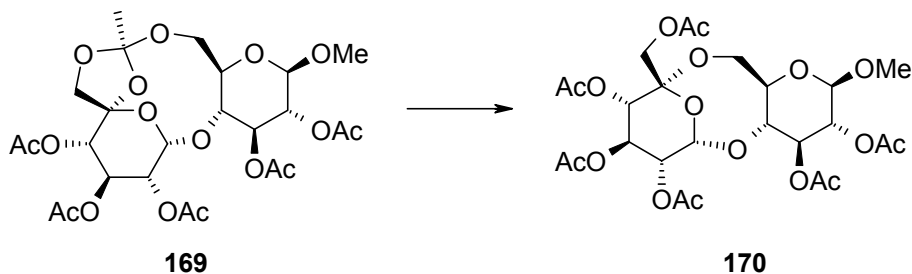


Datos cristalográficos y estructurales del ortoacetato (169) .

Formula empírica	$C_{25}H_{34}O_{17}$
Peso Molecular	606.52
Temperatura	150 (2) K
Longitud de onda	0.71073 Å
Crystal system, space group	Monoclinic, $P2_1$
Dimensiones de la Celda	$a = 6.5670 (2)$, $b = 14.4480 (6)$, $c = 15.6960 (6)$ 90 , $\beta = 101.754 (3)$, $\gamma = 90^\circ$
Volume	1458.01 (9) Å ³
Z, Densidad Calculada	2, 1.382 Mg/m ³
Coefficiente de Absorción	0.118 mm ⁻¹
F(000)	640
Tamaño del Cristal	0.80 × 0.20 × 0.15 mm
Teta range for data collection	1.93 a 24.98 deg.
Index ranges	$0 \leq h \leq 7$, $-17 \leq k \leq 17$, $-18 \leq l \leq 18$
Reflections collected / unique	5103 / 5103 [R(int) = 0.0000]
Completeness to $2\theta = 24.98$	99.7%
Absorption correction	Ninguna
Max. And min. transmission	0.9825 y 0.9114
Refinement metod	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	5103 / 1 / 385
Goodness-of-fit on F ²	1.077
Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.0618$, $wR_2 = 0.1023$
R indices (all data)	$R_1 = 0.1077$, $wR_2 = 0.1184$
Absolute structure parameters	1.1 (13)
Largest diff. peak and hole	0.290 y -0.286 e.Å ⁻³



2,3,4,6-Tetra-O-acetil- α -D-gluco-hexopiranosido-5-ulososa (Metil 2,3-Di-O-acetil- α -D-glucopiranososa) 5,6':1,4'-Dianhidrido (170).



Se disolvió el ortoéster **169** (15 mg, 0.025 mmol) en 0.5 ml. de CDCl_3 . Después de cuatro horas se establece un equilibrio entre el ortoéster y el 5,6':1,4'-dianhidrido **170** (3:1), llegando a ser completa la transformación a las 60 horas a temperatura ambiente.

Compuesto (170).

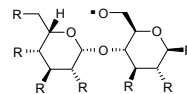
$[\alpha]_D -14.5$ (c , 0.22, CHCl_3).

Espectro de IR (neto) $\nu_{\text{máx}}$. 1748 (CO) cm^{-1}

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ_{H} 2.00 (6H, s), 2.01 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.10 (3H, s), 3.43 (1H, d, $J=9.1$ Hz), 3.47 (1H, s), 3.85 (1H, d, $J=11.7$ Hz), 3.87 (1H, d, $J=11.7$ Hz), 4.08 (1H, d, $J=11.2$ Hz), 4.14 (1H, d, $J=11.7$ Hz), 4.29 (1H, dd, $J=9.6, 9.6$ Hz), 4.43 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 4.78 (1H, dd, $J=8.6, 8.6$ Hz), 4.91 (1H, dd, $J=10.7, 5.1$ Hz), 5.13 (1H, d, $J=9.7$ Hz), 5.22 (1H, dd, $J=9.6, 9.6$ Hz), 5.61 (1H, d, $J=4.5$ Hz), 5.76 (1H, dd, $J=10.2, 10.2$ Hz).

RMN ^{13}C (50.4 MHz, CDCl_3) δ_{C} 20.4 (CH_3), 20.5 (CH_3), 20.6 ($2 \times \text{CH}_3$), 20.7 (CH_3), 21.0 (CH_3), 57.2 (CH_3), 60.5 (CH_2), 65.6 (CH), 65.6 (CH_2), 68.7 (CH), 69.6 (CH), 70.2 (CH), 72.4 (CH), 74.4 (CH), 75.5 (CH), 95.1 (CH), 96.5 (CH), 101.7 (C), 169.6 ($2 \times \text{C}$), 169.7 (C), 170.3 (C), 170.4 (C), 170.5 (C).

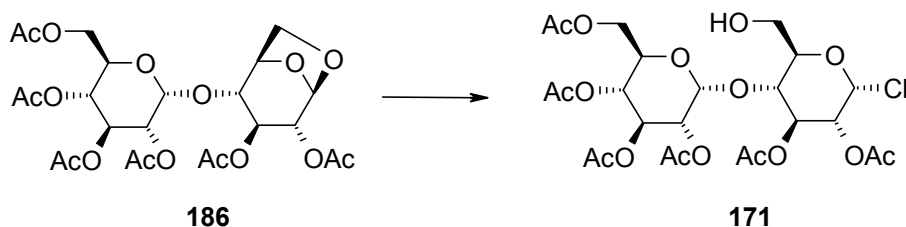
EM (IE, 70 eV) m/z (%) 591 ($\text{M}^+ - \text{Me}$, <1), 546 (<1), 533 (11), 505 (5), 491 (9).



EMAR m/z (fórmula molecular, masa requerida)
591.150742 ($C_{24}H_{31}O_{17}$, 591.156125).

Análisis Calculado para $C_{25}H_{34}O_{17}$: C, 49.50; H, 5.65. Encontrado: C, 49.58; H, 5.37.

2,3-Di-O-acetil-4-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- α -D-glucopiranosil)- α -D-glucopiranosil cloruro (171).

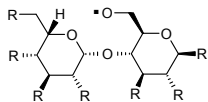


A una disolución de hexa-O-acetil-1,6-anhidro- β -maltosa **186** (610 mg, 1.06 mmol) en CH_2Cl_2 (13 ml) se trata con $ZrCl_4$ anhidro (305 mg, 50%) y diclorometil metil éter (2.5 ml). Después de agitar durante 2 horas, la mezcla se concentra, se diluye con tolueno (2 ml) y luego se retira a vacío. El residuo se disuelve en CH_2Cl_2 (2 ml) y metanol (2 ml) y se agita durante 5 horas. La mezcla se diluye con CH_2Cl_2 (100 ml) y lava con agua y salmuera. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se concentra a vacío y cromatografía en columna de gel de sílice (*n*-hexano-acetato de etilo, 50:50) obteniéndose el 2,3-*di*-O-acetil-4-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- α -D-glucopiranosil)- α -D-glucopiranosil cloruro **171** (340 mg, 0.55 mmol, 52%) como un aceite denso incoloro.

Compuesto (171).

$[\alpha]_D +12.2$ (c , 8.46, CH_2Cl_2).

IR (0.2 mm, CH_2Cl_2) $\nu_{m\acute{a}x}$. 3544 (OH), 1748 (CO), 1372, 1232, 1037 cm^{-1} .



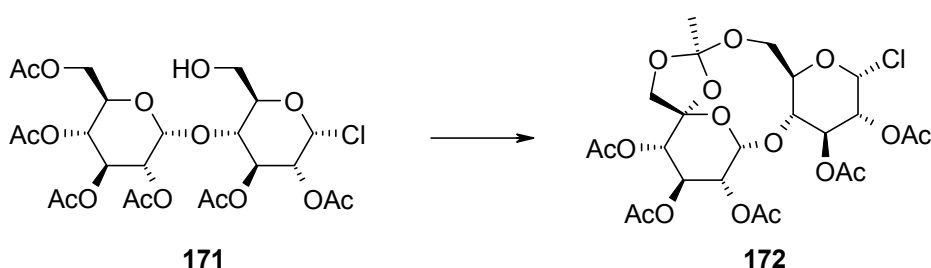
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ_{H} 2.01 (3H, s, Ac), 2.04 (3H, s, Ac), 2.06 (3H, s, Ac), 2.07 (3H, s, Ac), 2.09 (3H, s, Ac), 2.03 (3H, s, Ac), 3.92 (2H, d, $J = 1.9$ Hz, 6'-H), 4.03 (1H, ddd, $J = 2.6, 4.1, 10.2$ Hz, 5-H), 4.11 (1H, dd, $J = 5.0, 14.5$ Hz, 6b-H), 4.13 (1H, dd, $J = 10.2, 12.6$ Hz, 5'-H), 4.24 (1H, dd, $J = 9.8, 9.8$ Hz, 4'-H), 4.28 (1H, dd, $J = 4.5, 12.6$ Hz, 6a-H), 4.85 (2H, dd, $J = 4.1, 10.3$ Hz, 2, 2'-H), 5.04 (1H, dd, $J = 10.0, 10.0$ Hz, 4-H), 5.38 (1H, dd, $J = 10.0, 10.0$ Hz, 3-H), 5.46 (1H, d, $J = 4.3$ Hz, 1'-H), 5.64 (1H, dd, $J = 9.5, 9.5$ Hz, 3'-H), 6.24 (1H, d, $J = 4.3$ Hz, 1'-H).

RMN ^{13}C (125.7 MHz, CDCl_3) δ_{C} 20.55 ($4 \times \text{CH}_3$, Ac), 20.67 (CH_3 , Ac), 20.86 (CH_3 , Ac), 60.42 (CH_2), 61.97 (CH_2), 68.24 ($2 \times \text{CH}$), 69.28 (CH), 69.57 (CH), 70.1 (CH), 71.47 (CH), 71.67 (CH), 73.15 (CH), 90.25 (CH, C-1), 95.3 (CH, C-1'), 169.5 (C, CO), 169.7 (C, CO), 169.9 (C, CO), 170 (C, CO), 170.6 (C, CO), 170.7 (C, CO).

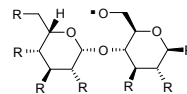
EM (IE, 70 eV) m/z (%) 558 (41).

Análisis Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{O}_{16}\text{Cl}$: C, 47.03; H, 5.43;. Encontrado: C, 47.05 ; H, 5.69 .

Ortoéster (172).



A una disolución de 2,3-di-O-acetil-4-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- α -D-glucopiranosil)- α -D-glucopiranosil cloruro **171** (80 mg, 0.13 mmol) en CH_2Cl_2



seco (5 ml) se añadió yodo (33 mg, 0.13 mmol), DIB (63 mg, 0.19 mmol) y NaHCO_3 (80 mg), y se agitó a temperatura ambiente durante 25 minutos mientras es irradiada con dos lámparas de tungsteno de 100W.

La mezcla de reacción se vierte sobre una disolución saturada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ y extrae en CH_2Cl_2 . La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y el disolvente se concentra a vacío. El residuo obtenido fue purificado por columna de gel de sílice de forma rápida (*n*-hexano–acetato de etilo, 6:4) obteniendo un único producto **172** (46 mg, 0.08 mmol; 61%) que solidifica en el balón al ser concentrado.

Compuesto (172).

Cristalizó de *n*-pentano–acetato de etilo, p.f. 193–223 °C, $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ 244 (*c*, 0.05, CH_2Cl_2).

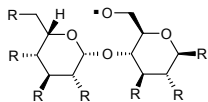
IR (0.2 mm, CH_2Cl_2) $\nu_{\text{máx}}$. 1756 (CO), 1600, 1448, 1369 cm^{-1} .

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ_{H} 1.45 (3H, s, orto-Me), 1.68 (3H, s, Ac), 1.73 (3H, s, Ac), 1.76 (3H, s, Ac), 1.98 (3H, s, Ac), 2.03 (3H, s, Ac), 3.64 (1H, m, 6a-H), 3.77 (1H, d, $J = 11.7$ Hz, 6'b-H), 3.78 (1H, dd, $J = 2.2, 13.0$ Hz, 6b-H), 4.14 (1H, m, 5-H), 4.17 (1H, d, $J = 11.7$ Hz, 6'a-H), 4.37 (1H, m, 4-H), 4.82 (1H, dd, $J = 4.3, 10.1$ Hz, 2-H), 5.09 (1H, dd, $J = 4.9, 10.8$ Hz, 2'-H), 5.23 (1H, d, $J = 9.9$ Hz, 4'-H), 5.62 (1H, d, $J = 4.9$ Hz, 1'-H), 5.96 (1H, dd, $J = 10.3, 10.3$ Hz, 3-H), 6.22 (1H, d, $J = 4.0$ Hz, 1-H), 6.27 (1H, dd, $J = 10.3, 10.3$ Hz, 3'-H).

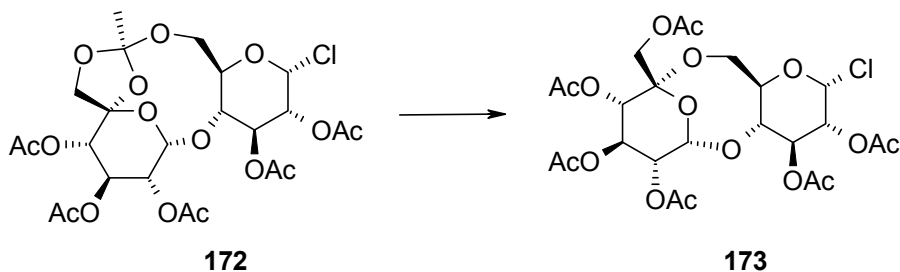
RMN ^{13}C (500 MHz, C_6D_6) δ_{C} 19.6 (3 × CH_3 , Ac), 19.8 (CH_3 , Ac), 20.5 (CH_3 , Ac), 22.1 (CH_3 , ortoéster), 63.1 (CH_2 , C-6), 66.9 (CH, C-3'), 68.0 (CH, C-4'), 70.3 (2 × CH, C-2' + C-4), 71.8 (2 × CH, C-2 + C-3), 72.7 (CH, C-6'), 73.2 (CH_2 , C-5), 91.4 (CH, C-1), 95.8 (CH, C-1'), 103.3 (C, C-5'), 124.8 (C, ortoéster), 168.7 (C, CO), 169.0 (C, CO), 169.2 (C, CO), 169.4 (C, CO), 170.3 (C, CO).

EM (IE, 70 eV) m/z (%) 613 ($\text{M}^+ + \text{Na}$, 48), 612 (28), 611 (M^+ , 100).

EMAR m/z (fórmula molecular, masa requerida)
612.128593 ($\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{O}_{16}\text{Cl}$, 612.1270916), 611.138122 ($\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{O}_{16}\text{Cl}$, 611.1378659).



2,3,4,6-Tetra-O-acetil- α -D-gluco-hexopiranosido-5-ulosa (Cloro 2,3-Di-O-acetil- α -D-glucopiranososa) 5,6':1,4'-Dianhidrido (173).

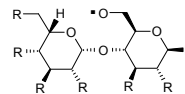


Se disolvió el ortoéster **172** (15 mg, 0.025 mmol) en 0.5 ml. de CHCl_3 deuterado. Después de cuatro horas se establece un equilibrio entre el ortoéster y el compuesto ciclado **173** (3:1), llegando a ser completa la transformación a las 60 horas a temperatura ambiente dentro del tubo de ensayo.

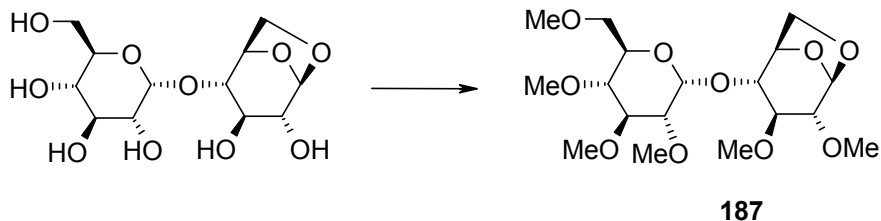
Compuesto (173).

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ_{H} 2.02 (3H, s, Ac), 2.06 (3H, s, Ac), 2.06 (3H, s, Ac), 2.08 (3H, s, Ac), 2.09 (3H, s, Ac), 2.12 (3H, s, Ac), 3.83 (1H, d, $J = 11.7$ Hz, 6-H), 3.87 (1H, d, $J = 11.7$ Hz, 6'-H), 4.11 (1H, d, $J = 11.7$ Hz, 6'-H), 4.12 (1H, dd, $J = 5.6, 6.9$ Hz, 5-H), 4.21 (1H, dd, $J = 2.2, 13.0$ Hz, 6-H), 4.35 (1H, dd, $J = 9.6, 9.6$ Hz, 4-H), 4.83 (1H, dd, $J = 4.3, 10.1$ Hz, 2-H), 4.95 (1H, dd, $J = 4.9, 10.8$ Hz, 2'-H), 5.17 (1H, d, $J = 9.9$ Hz, 4'-H), 5.61 (1H, dd, $J = 10.3, 10.3$ Hz, 3-H), 5.63 (1H, d, $J = 4.9$ Hz, 1'-H), 5.78 (1H, dd, $J = 10.3, 10.3$ Hz, 3'-H), 6.24 (1H, d, $J = 4.0$ Hz, 1'-H).

RMN ^{13}C (125.7 MHz, CDCl_3) δ_{C} 20.5 (4 \times CH_3 , Ac), 20.7 (CH_3 , Ac), 20.9 (CH_3 , Ac), 60.0 (CH_2 , C-6'), 65.4 (CH , C-3'), 65.5 (CH_2 , C-6), 68.2 (CH , C-4), 69.6 (CH , C-4'), 70.0 (CH , C-2'), 71.6 (CH , C-3), 71.9 (CH , C-2), 73.2 (CH , C-5), 90.4 (CH , C-1), 95.4 (CH , C-1'), 96.5 (C, C-5'), 169.5 (C, Ac), 169.7 (2 \times C, Ac), 170.0 (C, Ac), 170.3 (C, Ac), 170.6 (C, Ac).



hexa-O-Metil-1,6-anhidro- β -maltosa¹⁷⁰ (187).



A una disolución vigorosamente agitada de maltosan (5 g, 15.42 mmol) en 27 ml de DMSO se adiciona una disolución de sosa al 50% (2.7 ml) para formar una suspensión gelatinosa. Se añade inmediatamente el IMe (8.64 ml, 138.8 mmol) y la mezcla se agitó durante toda la noche. La suspensión resultante se vertió sobre 500 ml de agua y extrajo con tres porciones de acetato de etilo de 500 ml. La fase orgánica se lavó con agua, secó sobre Na₂SO₄ anhidro y concentró a vacío. El producto fue purificado por columna de gel de sílice (*n*-hexano–acetato de etilo, 1:1) para obtener el compuesto () (1.2 g, 2.94 mmol, 19%) como un producto cristalino.

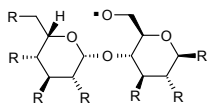
Se recolectó numerosos derivados (parcialmente metilados) de la columna que fueron sometidos a las mismas condiciones de reacción. El producto que se obtuvo se unió al del primer intento para dar (5.5 g, 6.12 mmol, 39.7%) del compuesto deseado **187**.

Compuesto (187) .

Cristalizó de *n*-hexano, p.f. 65.1–66.5 °C, [α]_D +74.1 (*c*, 0.64, CHCl₃).

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ _H 3.06 (1H, d, *J* = 3.4 Hz), 3.17 (1H, dd, *J* = 9.3, 9.3 Hz), 3.21 (1H, dd, *J* = 3.3, 9.7 Hz), 3.37 (1H, m), 3.38 (3H, s, OMe), 3.44 (3H, s, OMe), 3.45 (3H, s, OMe), 3.47 (3H, s, OMe), 3.51 (1H, m), 3.52 (3H, s, OMe), 3.55 (3H, m, 6'a.6'b), 3.62 (3H, s, OMe), 3.65 (1H, dd, *J* = 6.2, 6.2 Hz,

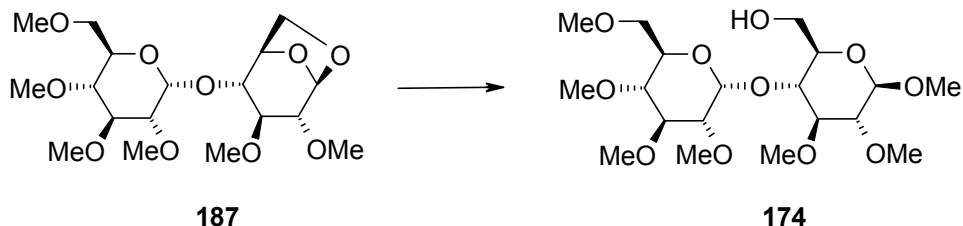
¹⁷⁰ F. Plankenhorn, Chem.Ber. **1940**, 73, 621–627.



6a-H), 3.74 (1H, ad, $J = 10.1$ Hz), 3.85 (1H, d, $J = 7.3$ Hz, 6b-H), 4.57 (1H, d, $J = 5.5$ Hz, 5-H), 5.13 (1H, d, $J = 3.7$ Hz, 1'-H), 5.40 (1H, s, 1-H).

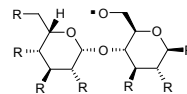
RMN ^{13}C (125.7 MHz, CDCl_3) δ_{C} 57.3 (CH_3), 57.7 (CH_3), 57.9 (CH_3), 58.8 (CH_3), 60.3 (CH_3), 60.7 (CH_3), 66 (CH_2), 70.4 (CH), 71.1 (CH_2), 75.3 (CH), 77.4 (CH), 79 (CH), 79.2 (CH), 80.2 (CH), 81.1 (CH), 82.5 (CH), 96.6 (CH , C-1'), 100.2 (CH , C-1).

Metil 2,3-Di-O-metil-4-O-(2,3,4,6-tetra-O-metil- α -D-glucopiranosil)- β -D-glucopiranosido¹⁷¹ (174).



A una disolución de hexa-O-metil-1,6-anhidro- β -maltosa **187** (3.94 g, 9.65 mmol) en CH_2Cl_2 (80 ml) se añade ZnBr_2 anhidro (1.97 g, 8.75 mmol) y diclorometilmetiléter (15.7 ml, 173.6 mmol). Después de agitar durante dos horas la mezcla se concentra; se añade tolueno (20 ml) y se evapora. El residuo se disuelve en CH_2Cl_2 (40 ml) y metanol (40 ml) y se añade carbonato de plata (3.65 mg, 16.4 mmol). La mezcla se agitó durante 16 horas. Se filtra a través de celita y el filtrado se lava con CH_2Cl_2 (50 ml). La fase orgánica se evapora; el residuo se disuelve en CH_2Cl_2 (75 ml); se lava tres veces con una disolución 4M de HCl (25 ml); dos veces con disolución saturada de NaHCO_3 , secado sobre Na_2SO_4 y concentra. El residuo se cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano: acetato de etilo; 60:40) para obtener metil-2,3-*tri*-O-acetil-4-O-(2,3,4,6-*tetra*-O-

¹⁷¹ G. O. Aspinall, T. N. Krishnamurty, W. Mitura, M. Funabashi, *Can. J. Chem.* **1975**, *53*, 2182–2188. G. O. Aspinall, O. Igarashi, T. N. Krishnamurty, W. Mitura, M. Funabashi, *Can. J. Chem.* **1976**, *54*, 1708–1713.



acetil- α -D-glicopiranosil)- β -D-glucopiranososa **174** (1.94 g, 4.39 mmol, 45.5%) como un producto cristalino.

Compuesto (174).

$[\alpha]_D$ 66.9 (*c*, 0.52, CHCl₃).

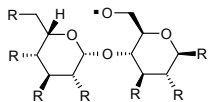
IR (0.2 mm, CHCl₃) $\nu_{\text{máx}}$. 3494 (OH), 3010, 2933, 2834, 1602, 1446 cm⁻¹.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ_H 3.01 (1H, dd, *J* = 7.7, 9.0 Hz, 2-H), 3.03 (1H, dd, *J* = 9.0, 10.1 Hz, 4'-H), 3.14 (1H, dd, *J* = 4.1, 9.9 Hz, 2'-H), 3.31 (1H, ddd, *J* = 2.9, 2.9, 9.7 Hz, 5-H), 3.36 (3H, s, OMe), 3.37 (1H, dd, *J* = 3.1, 8.9 Hz, 3'-H), 3.39 (1H, dd, *J* = 2.8, 9.0 Hz, 3-H), 3.47 (1H, dd, *J* = 5.5, 10.1 Hz, 5'-H), 3.48 (3H, s, OMe), 3.50 (3H, s, OMe), 3.52 (3H, s, OMe), 3.53 (3H, s, OMe), 3.55 (3H, s, OMe), 3.57 (1H, m, 6b-H), 3.59 (1H, m, 6'a-H), 3.61 (3H, s, OMe), 3.76 (2H, m, 6a.6b-H), 3.80 (1H, dd, *J* = 9.3, 9.3 Hz, 4-H), 4.15 (1H, d, *J* = 7.7 Hz, 1-H), 5.53 (1H, d, *J* = 4.1 Hz, 1'-H).

RMN ¹³C (125.7 MHz, CDCl₃) δ_C 56.8 (CH₃, OMe), 59.2 (CH₃, OMe), 59.8 (CH₃, OMe), 59.9 (CH₃, OMe), 60.2 (CH₃, OMe), 60.5 (CH₃, OMe), 60.8 (CH₃, OMe), 61.1 (CH₂, C-6), 71 (CH, C-5'), 71.3 (CH₂, C-6'), 72 (CH, C-4), 74.4 (CH, C-5), 79.8 (CH, C-4'), 81.6 (CH, C-2'), 83.4 (CH, C-3), 84.1 (CH, C-2), 86.2 (CH, C-3'), 96.7 (CH, C-1'), 104.2 (CH, C-1).

2,3,4,6-Tetra-O-metil- α -D-gluco-hexopiranoside-5-ulose (Metil 2,3-di-O-metil- β -D-glucopiranososa) 5,6':1,4'-dianhidrido (175)





A una disolución de metil 2,3-*di-O*-metil-4-*O*-(2,3,4,6-*tetra-O*-metil- α -D-glucopiranosil)- β -D-glucopiranosido **174** (52 mg, 0.118 mmol) en CH₂Cl₂ seco (6 ml) se añadió DIB (64 mg, 0.199 mmol), yodo (16 mg, 0.063 mmol) y la reacción se agitó a 25 °C durante 90 min. La reacción se vertió sobre una disolución acuosa al 10% de Na₂S₂O₃ y extrajo con CH₂Cl₂. La fase orgánica se lavó con salmuera, secó sobre (Na₂SO₄) y concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (*n*-hexano–AcOEt, 4:6) para dar el compuesto **175** (29 mg, 0.066 mmol, 56%) como un aceite incoloro.

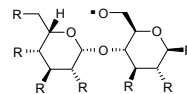
Compuesto (175) .

$[\alpha]_D = +45.5$ ($c = 0.83$, CHCl₃).

IR (0.2 mm, CHCl₃) $\nu_{\text{máx}}$ 2935, 2840, 1082 cm⁻¹;

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ_H 2.93 (1H, dd, $J = 7.8, 9.1$ Hz, 2-H), 3.25 (1H, dd, $J = 9.1, 9.1$ Hz, 3-H), 3.26 (1H, dd, $J = 3.8, 9.3$ Hz, 2'-H), 3.32 (1H, ddd, $J = 4.0, 9.7, 9.7$ Hz, 5-H), 3.40 (3H, s, OMe), 3.41 (1H, d, $J = 8.8$ Hz, 6'a-H), 3.47 (1H, d, $J = 9.7$ Hz, 4'-H), 3.488 (3H, s, OMe) 3.49 (1H, d, $J = 7.9$ Hz, 6'b-H), 3.493 (3H, s, OMe), 3.55 (3H, s, OMe), 3.55 (1H, dd, $J = 9.3, 9.3$ Hz, 4-H), 3.59 (3H, s, OMe), 3.62 (3H, s, OMe), 3.65 (3H, s, OMe), 3.78 (1H, dd, $J = 9.6, 9.6$ Hz, 3'-H), 3.83 (1H, dd, $J = 4.3, 11.9$ Hz, 6a-H), 3.91 (1H, dd, $J = 10.0, 11.5$ Hz, 6b-H), 4.15 (1H, d, $J = 7.8$ Hz, 1-H), 5.20 (1H, d, $J = 3.4$ Hz, 1'-H).

RMN ¹H (500 MHz, C₆D₆) δ_H 3.25 (3H, s, OMe), 3.25 (1H, dd, $J = 8.4, 8.4$ Hz, 2-H), 3.31 (1H, dd, $J = 3.5, 9.5$ Hz, 2'-H), 3.33 (3H, s, OMe), 3.34 (3H, s, OMe), 3.36 (1H, ddd, $J = 4.1, 9.7, 9.7$ Hz, 5-H), 3.39 (1H, dd, $J = 9.2, 9.2$ Hz- 3-H), 3.42 (1H, d, $J = 10.1$ Hz, 6'a-H), 3.62 (1H, d, $J = 10.2$ Hz, 6'b-H), 3.66 (3H, s, OMe), 3.72 (3H, s, OMe), 3.76 (3H, s, OMe), 3.77 (1H, dd, $J = 9.4, 9.4$ Hz, 4-H), 3.78 (3H, s, OMe), 3.84 (1H, d, $J = 9.6$ Hz, 4'-H), 3.98 (1H, dd, $J = 4.0, 11.5$ Hz, 6a-H), 4.09 (1H, dd, $J = 10.8, 10.8$ Hz, 6b-H), 4.16 (1H, d, $J = 7.7$ Hz, 1-H), 4.32 (1H, dd, $J = 9.6, 9.6$ Hz, 3'-H), 5.27 (1H, d, $J = 3.3$ Hz, 1'-H).



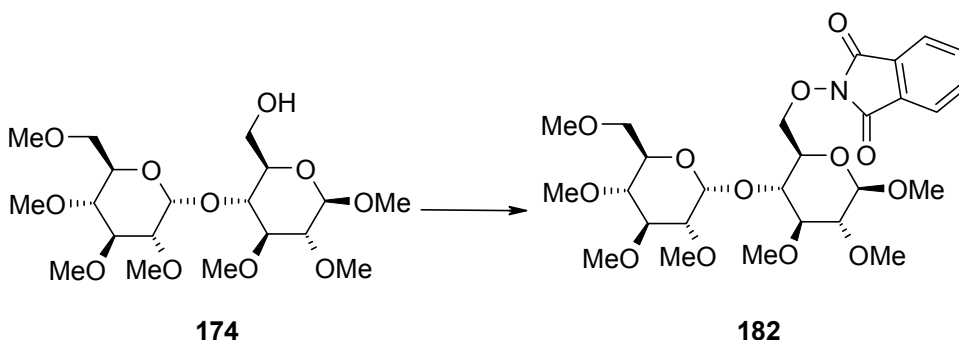
RMN ^{13}C (125.7 MHz, CDCl_3) δ_{C} 57.0 (CH_3 , OMe), 58.0 (CH_3 , OMe), 59.3 (CH_3 , OMe), 60.5 (CH_3 , OMe), 60.9 (CH_3 , OMe), 61.1 (CH_3 , OMe), 61.5 (CH_3 , OMe), 64.5 (CH_2 , C-6), 69.7 (CH , C-5), 71.4 (CH_2 , C-6), 79.1 ($2 \times \text{CH}$, C-3', 4), 80.5 (CH , C-4'), 81.3 (CH , C-2'), 83.7 (CH , C-2), 83.8 (CH , C-3), 97.1 (CH , C-1), 101.2 (C, C-5'), 104.4 (CH , C-1').

EM (FAB, 70 ev) m/z (%) 438 (M^+ , 1), 393 (9), 365 (79) 350 (45), 277 (32), 233 (95).

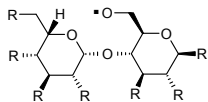
EMAR m/z (fórmula molecular, masa requerida) 438.208839 ($\text{C}_{19}\text{H}_{34}\text{O}_{11}$, 438.210112).

Análisis Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{34}\text{O}_{11}$: C, 52.05; H, 7.82. Encontrado: C, 52.13; H, 8.19.

Metil 2,3-Di-O-metil-6-O-ftalimido-4-O-(2,3,4,6-tetra-O-metil- α -D-glucopiranosil)- α -D-glucopiranoside (182).



DEAD (343 μL , 2.18 mmol) se adicionó gota a gota a una disolución agitada de metil-2,3-di-O-metil-4-O-(2,3,4,6-tetra-O-metil- α -D-glucopiranosil)- β -D-glucopiranosido **174** (240 mg, 0.545 mmol), *N*-hidroxiftalimida (355 mg, 2.18 mmol) y PPh_3 (571 mg, 2.18 mmol) en THF seco (6 ml) y la disolución resultante se agitó a 0 $^{\circ}\text{C}$ durante 0.5 h. La reacción se paró vertiendo sobre agua y extrayendo con CHCl_3 . Los extractos orgánicos se lavaron con agua, se secaron



sobre Na_2SO_4 y concentraron a vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (benzene–EtOAc, 6:4) para dar el compuesto **182** (263 mg, 0.449 mmol, 82%) como un aceite incoloro.

Compuesto (182).

$[\alpha]_{\text{D}}^{+88}$ ($c = 2.6$, CHCl_3).

Espectro de IR (neto) $\nu_{\text{máx}}$ 1734 cm^{-1} ;

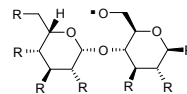
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ_{H} 2.98 (1H, dd, $J = 8.7, 8.7$ Hz, 2-H), 3.15 (1H, dd, $J = 3.7, 9.8$ Hz, 4'-H), 3.19 (1H, dd, $J = 9.7, 9.7$ Hz, 2'-H), 3.31 (3H, s, OMe), 3.34 (3H, s, OMe), 3.37 (1H, dd, $J = 9.0, 9.0$ Hz, 3'-H), 3.37 (1H, dd, $J = 9.0, 9.0$ Hz, 3-H), 3.50 (3H, s, OMe), 3.51 (3H, s, OMe), 3.51 (3H, s, OMe), 3.54 (3H, m, 5', 6'a, 6'b-H), 3.55 (3H, s, OMe), 3.59 (3H, s, OMe), 3.71 (1H, dd, $J = 9.0, 9.0$ Hz, 4-H), 3.76 (1H, dd, $J = 6.5, 10.0$ Hz, 5-H), 4.14 (1H, d, $J = 7.7$ Hz, 1-H), 4.30 (1H, dd, $J = 6.3, 12.5$ Hz, 6a-H), 4.51 (1H, d, $J = 12.5$ Hz, 6b-H), 5.49 (1H, d, $J = 3.9$ Hz, 1'-H), 7.71 (2H, m, Ar), 7.79 (2H, m, Ar).

RMN ^{13}C (50.4 MHz, CDCl_3) δ_{C} 56.7 (CH_3), 59.1 (CH_3), 59.4 (CH_3), 59.7 (CH_3), 60.1 (CH_3), 60.3 (CH_3), 60.7 (CH_3), 70.7 (CH_2), 71.0 (CH), 73.5 (CH), 73.6 (CH), 76.8 (CH_2), 79.1 (CH), 81.5 (CH), 83.0 (CH), 83.5 (CH), 85.7 (CH), 97.1 (CH), 103.8 (CH), 123.3 ($2 \times \text{CH}$), 128.9 ($2 \times \text{C}$), 134.3 ($2 \times \text{C}$), 163.3 ($2 \times \text{C}$).

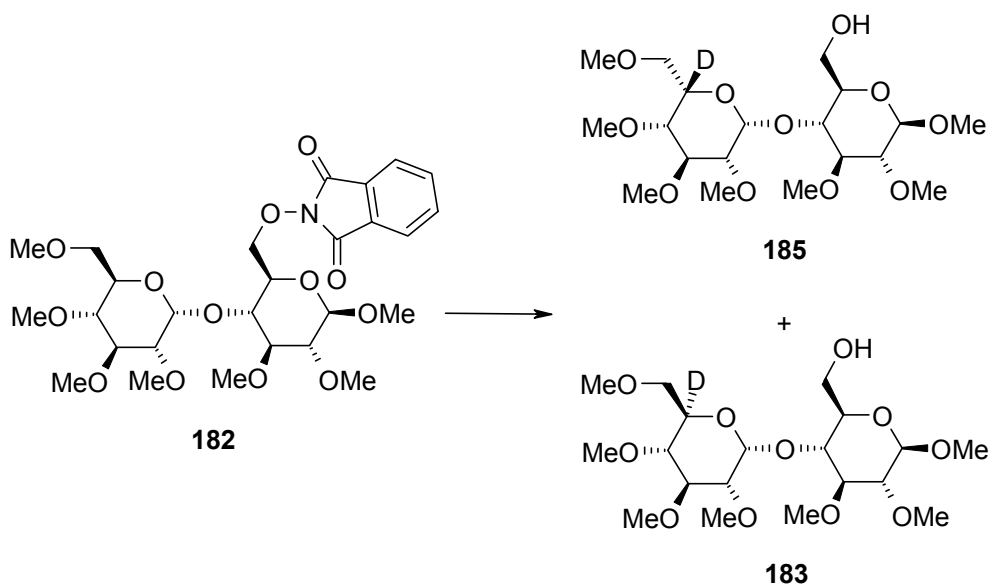
EM (IE, 70 eV) m/z (%) 586 ($\text{M}^+ + 1$, <1), 554 (<1), 522 (<1), 490 (<1), 410 (6).

EMAR m/z (fórmula molecular, masa requerida)
586.2489674 ($\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{NO}_{13}$, 586.2499405).

Análisis Calcd para $\text{C}_{27}\text{H}_{39}\text{NO}_{13}$: C, 55.38; H, 6.71; N, 2.39. Encontrado: C, 55.46; H, 6.67; N, 2.30.



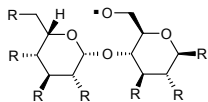
Metil 2,3-Di-O-metil-4-O-(2,3,4,6-tetra-O-metil- β -L-idopiranosil-5-C-²H₁)- α -D-glucopiranosido (185) y Metil 2,3-Di-O-metil-4-O-(2,3,4,6-tetra-O-metil- α -D-glucopiranosil-5-C-²H₁)- β -D-glucopiranosido (183).



Una disolución de ftalimida **182** (29 mg, 0.049 mmol) en benceno seco (0.8 ml) fue calentada a reflujo con *n*-Bu₃SnD (120 μ l, 0.446 mmol) y AIBN (1.3 mg) durante 1 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la disolución fue concentrada a vacío. El residuo se disolvió en CH₃CN, lavado con *n*-hexane y los extractos de CH₃CN se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en cromatotrón (AcOEt) para dar los compuestos **185** (8 mg, 0.018 mmol, 37%) y **183** (9 mg, 0.02 mmol, 41%).

Compuesto deuterado (**185**).

RMN ¹H (500 MHz, C₆D₆) δ_{H} 2.95 (1H, a d, $J = 2.1$ Hz, 4'-H), 3.00 (3H, s, OMe), 3.10 (3H, s, OMe), 3.11 (3H, s, OMe), 3.11 (1H, m, 5-H), 3.14 (1H, dd, $J = 7.8, 9.0$ Hz, 2-H), 3.28 (3H, s, OMe), 3.30 (1H, dd, $J = 9.2, 9.2$ Hz, 3-H),



3.39 (1H, d, $J = 9.6$ Hz, 6'a-H), 3.41 (1H, a d, $J = 3.2$ Hz, 2'-H), 3.43 (3H, s, OMe), 3.51 (3H, s, OMe), 3.56 (1H, a d, $J = 2.6$ Hz, 3'-H), 3.57 (3H, s, OMe), 3.69 (1H, d, $J = 9.6$ Hz, 6b'-H), 3.98 (1H, m, 4-H), 4.01 (1H, dd, $J = 9.5, 9.5$ Hz, 6a-H), 4.10 (1H, d, $J = 7.7$ Hz, 1-H), 4.32 (1H, a d, $J = 11.8$ Hz, 6b-H), 5.19 (1H, d, $J = 1.3$ Hz, 1'-H).

RMN ^{13}C (50.4 MHz, C_6D_6) 56.3 (CH₃, OMe), 57.4 (CH₃, OMe), 57.4 (CH₃, OMe), 58.7 (CH₃, OMe), 60.0 (CH₃, OMe), 60.2 (CH₃, OMe), 60.8 (CH₃, OMe), 61.8 (CH₂, C-6), 71.9 (CH₂, C-6'), 75.3 (CH, C-5), 75.6 (CH, C-4'), 76.0 (CH, C-3'), 77.0 (CH, C-4), 77.1 (CH, C-2'), 84.5 (CH, C-2), 86.8 (CH, C-3), 101.6 (CH, C-1'), 105.0 (CH, C-1).

EM (FAB, 70 ev) m/z (%) 464 ($\text{M}^+ + \text{Na}$, 100), 442 (10), 307 (25), 289 (13).

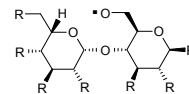
EMAR m/z (fórmula molecular, masa requerida)
464.221153 ($\text{C}_{19}\text{H}_{35}^2\text{H}_1\text{NaO}_{11}$, 464.221809).

Compuesto deuterado (183): (D/H, 57:43)

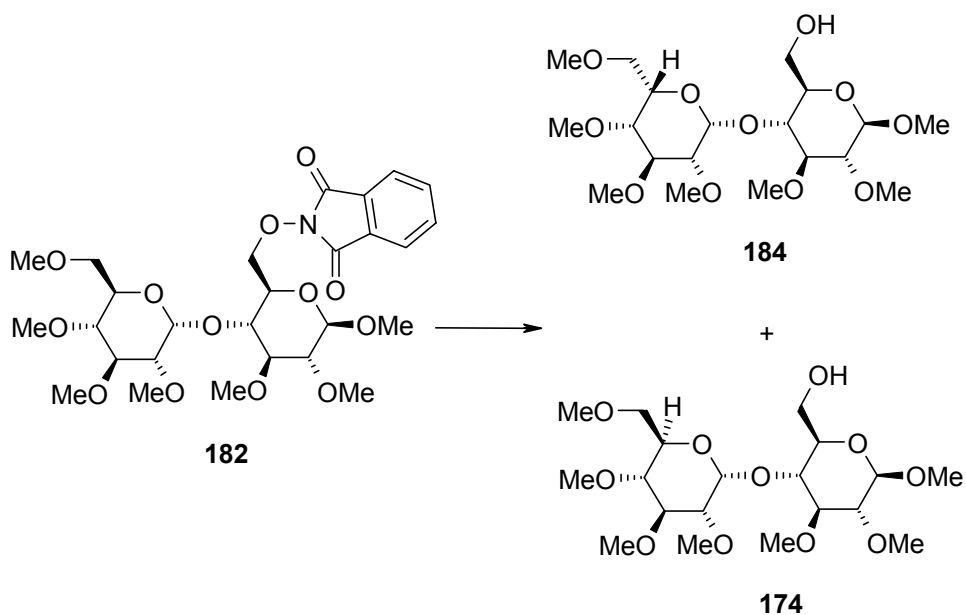
RMN ^{13}C (50.4 MHz, C_6D_6) 56.3 (CH₃, OMe), 59.0 (2 × CH₃, OMe), 59.9 (CH₃, OMe), 60.2 (CH₃, OMe), 60.3 (CH₃, OMe), 60.6 (CH₃, OMe), 61.8 (CH₂, C-6), 72.0 (CH, C-5'), 72.240 (CH₂, C-6'), 72.298 (CH₂, C-6'-D), 74.3 (CH, C-4), 75.5 (CH, C-5), 80.472 (CH, C-4'), 80.530 (CH, C-4'-D), 82.7 (CH, C-2'), 84.1 (CH, C-3'), 84.9 (CH, C-2), 86.9 (CH, C-3), 97.8 (CH, C-1'), 104.6 (CH, C-1).

EM (FAB, 70 ev) m/z (%) 464 ($\text{M}^+ + \text{Na}$, 29), 463 ($\text{M}^+ + \text{Na}$, 21), 410 (7), 409 (6), 307 (6).

EMAR m/z (fórmula molecular, masa requerida)
464.222954 ($\text{C}_{19}\text{H}_{35}^2\text{H}_1\text{NaO}_{11}$, 464.221809), 463.216179 ($\text{C}_{19}\text{H}_{36}\text{NaO}_{11}$, 463.215532).



Metil 2,3-Di-O-metil-4-O-(2,3,4,6-tetra-O-metil-β-L-idopiranosil)-α-D-glucopiranosido (184) y 2,3-Di-O-metil-4-O-(2,3,4,6-tetra-O-metil-α-D-glucopiranosil)-α-D-glucopiranosido (174).

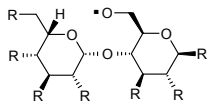


Una disolución de ftalimida **182** (22 mg, 0.037 mmol) en benceno seco (0.6 ml) fue calentada a reflujo con *n*-Bu₃SnH (91 μl, 0.34 mmol) y AIBN (1 mg) durante 1 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la disolución fue concentrada a vacío. El residuo se disolvió en CH₃CN, se lavó con *n*-hexano y los extractos de CH₃CN se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en cromatotrón (AcOEt) para dar los compuestos **184** (7 mg, 0.016 mmol, 43%) y **174** (7 mg, 0.016 mmol, 43%).

Compuesto (184) .

$[\alpha]_D^{25} = +33$ ($c = 0.61$, CHCl₃).

Espectro de IR (neto) $\nu_{\text{máx.}}$ 3494 cm⁻¹.



RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ_{H} 3.02 (1H, dd, $J = 7.9, 9.0$ Hz), 3.08 (1H, a s), 3.20 (1H, a d, $J = 9.9$ Hz), 3.25 (1H, dd, $J = 9.2, 9.2$ Hz), 3.35 (3H, s), 3.41 (3H, s), 3.42 (1H, a s), 3.43 (3H, s), 3.46 (1H, dd, $J = 3.4, 10.1$ Hz), 3.49 (3H, s), 3.55 (3H, s), 3.56 (3H, s), 3.63 (3H, s), 3.68 (1H, dd, $J = 1.9, 12.7$ Hz), 3.72 (1H, dd, $J = 9.6, 9.6$ Hz), 3.73 (1H, dd, $J = 2.5, 2.5$ Hz), 3.82 (1H, dd, $J = 9.5, 9.5$ Hz), 3.96 (1H, ddd, $J = 2.0, 3.0, 8.6$ Hz), 4.14 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 4.18 (1H, dd, $J = 1.9, 12.7$ Hz), 4.90 (1H, s).

RMN ^1H (500 MHz, C_6D_6) δ_{H} 2.94 (1H, a s), 3.00 (3H, s), 3.09 (3H, s), 3.09 (1H, m), 3.12 (3H, s), 3.14 (1H, dd, $J = 9.5, 8.5$ Hz), 3.28 (3H, s), 3.29 (1H, dd, $J = 10.2, 8.3$ Hz), 3.39 (1H, dd, $J = 9.5, 4.8$ Hz), 3.41 (1H, a s), 3.43 (3H, s), 3.51 (3H, s), 3.56 (1H, a s), 3.57 (3H, s), 3.70 (1H, dd, $J = 9.5, 7.6$ Hz), 4.01 (1H, dd, $J = 9.5, 9.5$ Hz), 3.92–3.97 (2H), 4.10 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 4.31 (1H, a d), 5.18 (1H, s).

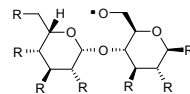
RMN ^{13}C (50.4 MHz, CDCl_3) δ_{C} 56.6 (CH_3), 57.8 (CH_3), 58.5 (CH_3), 58.9 (CH_3), 60.18 (CH_2 , C-6), 60.23 (CH_3), 60.41 (CH_3), 61.1 (CH_3), 71.9 (CH_2 , C-6'), 73.8 (CH , C-5'), 74.6 (CH), 74.9 (CH), 75.2 (CH), 76.4 (CH), 77.1 (CH), 83.9 (CH), 86.2 (CH), 102.0 (CH), 104.2 (CH).

RMN ^{13}C (50.4 MHz, C_6D_6) 56.0 (CH_3), 57.09 (CH_3), 57.14 (CH_3), 58.4 (CH_3), 59.7 (CH_3), 59.9 (CH_3), 60.6 (CH_3), 61.6 (CH_2 , C-6), 71.7 (CH_2 , C-6'), 73.8 (CH , C-5'), 75.1 (CH), 75.3 (CH), 75.7 (CH), 76.78 (CH), 76.84 (CH), 84.2 (CH), 86.51 (CH), 101.33 (CH), 104.70 (CH).

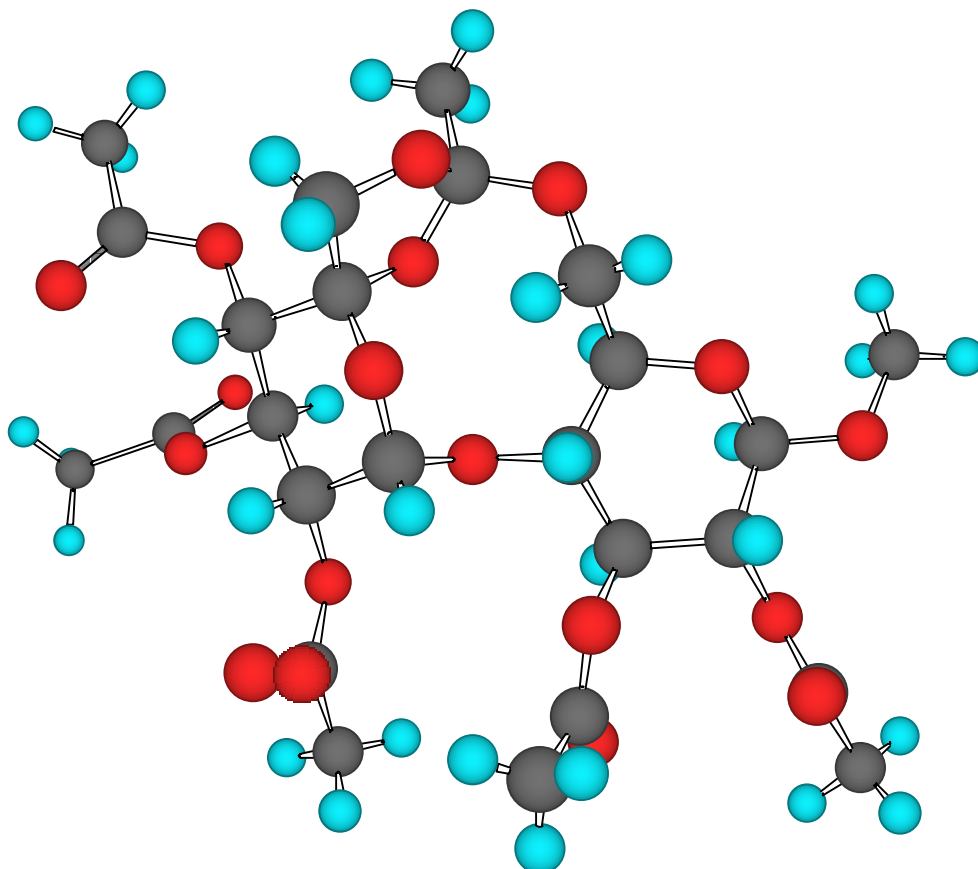
EM (IE, 70 eV) m/z (%) 408 ($\text{M}^+ - \text{MeOH}$, <1), 377 (<1), 308 (4), 275 (9), 265 (45).

EMAR m/z (fórmula molecular, masa requerida) 408.197708 ($\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{O}_{10}$, 408.199548).

Análisis Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{36}\text{O}_{11}$: C, 51.81; H, 8.24. Encontrado: C, 52.07; H, 7.85.

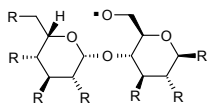


APÉNDICE



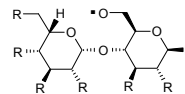
Rayos-X del compuesto **169**.

X	Y	Z	Átomo
6.5670	14.4480	15.6960	90.00
.6696	.2700	1.88545	O
.9778	.31899	.85689	O
.8195	.25665	.72047	O
1.1743	.21592	.74269	O
1.2835	.0405	.91202	O
.9719	.2029	.95815	O
.8830	1.4944	.79857	O



Parte Experimental Capítulo 4

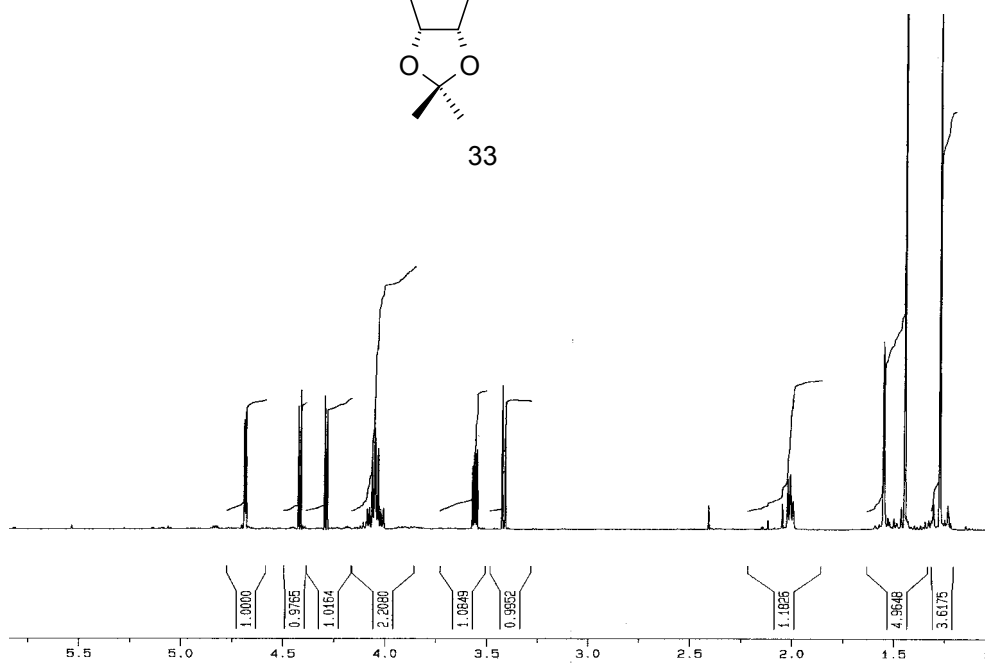
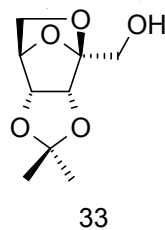
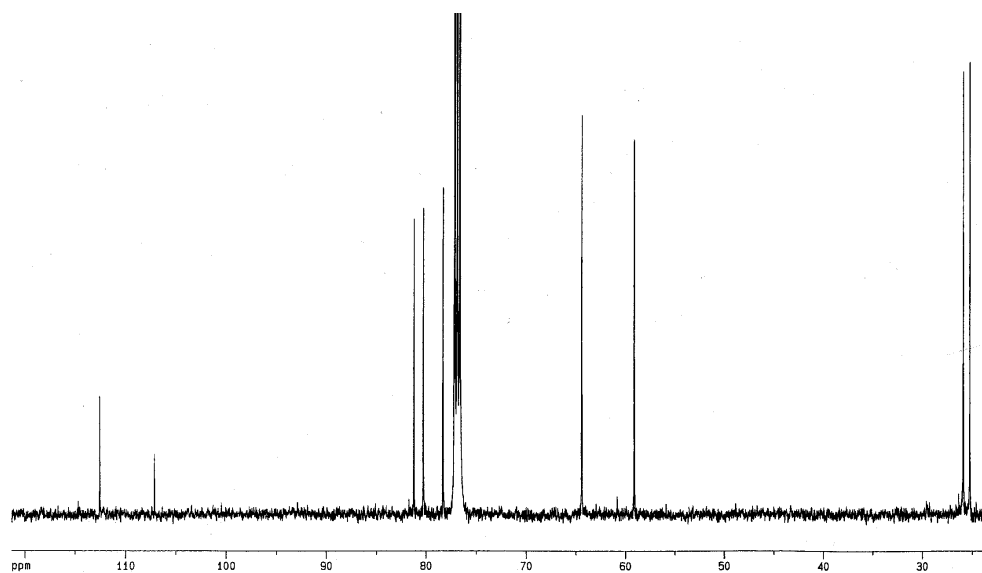
.7464	.5962	.69360	O
1.1084	.4926	.65510	O
1.3498	.5440	.76890	O
1.2440	.3220	.61092	O
1.0599	.2985	.47420	O
1.0818	.2543	.49040	O
1.2999	.0504	.65690	O
1.6083	.0790	.61850	O
1.6636	-.0289	.78608	O
1.5282	-.1489	.70340	O
1.5716	-.0510	.94877	O
.8806	.2850	.92540	C
.9045	.3534	.99860	C
.8310	1.3307	1.04290	H
.8456	.4130	1.97620	H
1.0524	.3612	1.02450	H
.6230	1.3299	.81120	C
.5839	.3926	.82750	H
.5095	.3043	.76600	H
.8260	.3313	.78060	C
.8716	.4210	1.73540	C
.7552	.4340	.68490	H
1.0729	.4113	.70340	C
1.1922	.4004	.75320	H
1.0490	.3310	.63970	C
.9357	.3456	.58850	H
.9952	.2418	.68230	C
.9613	.1925	.63690	H
1.1867	.1216	.77430	C
1.0588	.0872	.74590	H
1.3766	.0785	.74730	C
1.4885	.1260	1.75030	H
1.4610	-.0053	.80220	C
1.3635	-.0589	.78870	H
1.4886	.0223	.89770	C
1.579	1.0783	.91060	H
1.1986	.1248	.87220	C
1.2866	.1783	.89800	H
.982	1.1325	.89400	C
.8792	.1468	.84020	H

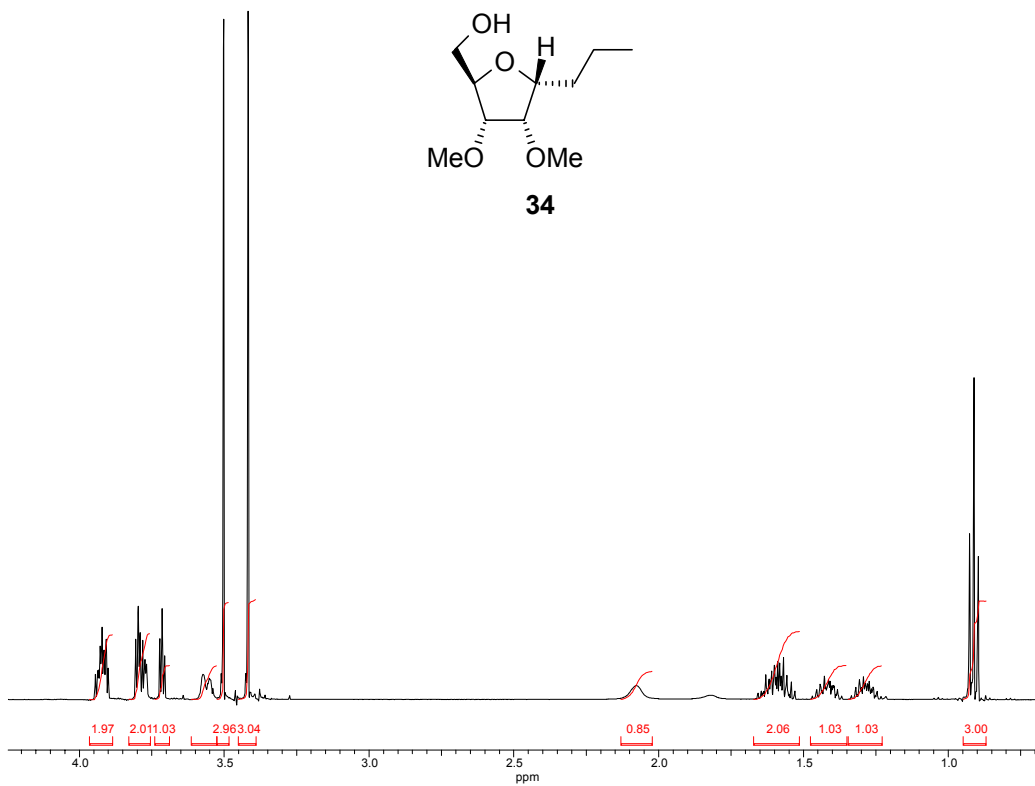
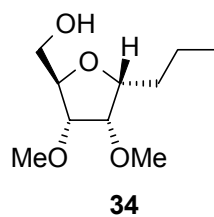
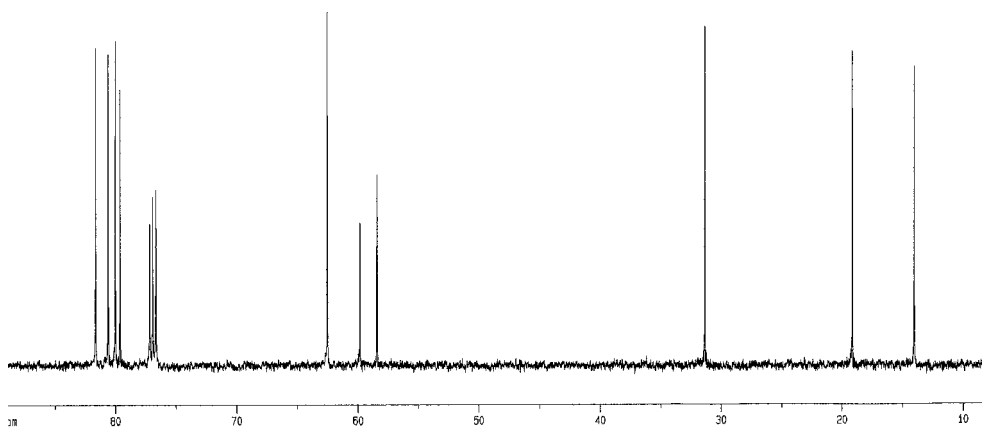


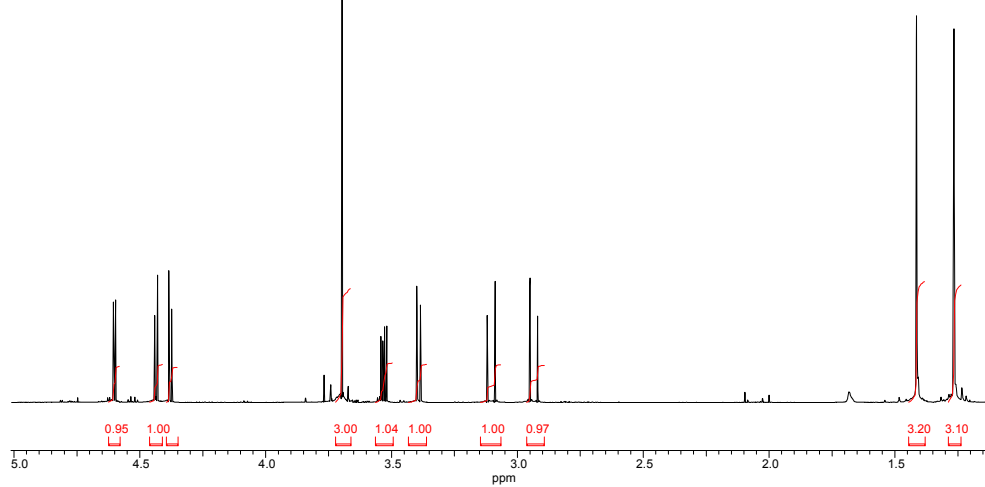
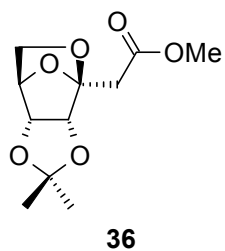
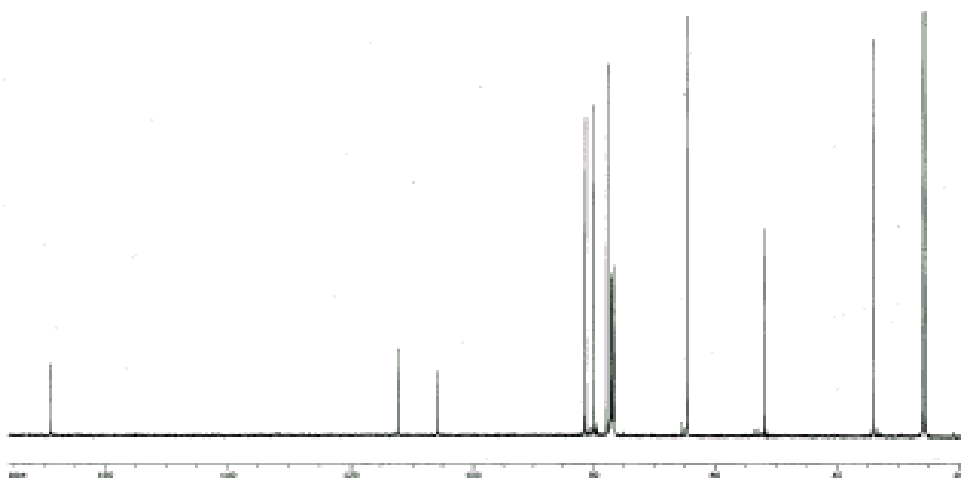
.9439	.0720	.91610	H
.8082	.5790	.76900	C
.8195	.6443	.84310	C
.9645	.6626	.86490	H
.7656	.6140	.88980	H
.7358	.6994	.82350	H
1.2489	.5552	.69650	C
1.2543	.6388	.63970	C
1.3648	.6808	.66800	H
1.120	1.6708	.63090	H
1.2815	.6192	.58330	H
1.2330	.2924	.52850	C
1.4407	.2860	1.50640	C
1.4315	.2495	.45320	H
1.5376	.2563	.55430	H
1.4910	.3484	.49710	H
1.4310	.0546	.60020	C
1.3124	.0273	.51110	C
1.2070	.0743	.48960	H
1.2444	-.0326	.51470	H
1.4089	.0223	.47120	H
1.6760	-.1043	.73600	C
1.8952	-.1202	.72640	C
1.9059	-.1810	1.70020	H
1.9880	-.1178	.78380	H
1.9353	-.0720	1.68900	H
1.6321	-.0250	1.03870	C
1.7210	1.0300	1.04380	H
1.7088	-.0761	1.07180	H
1.5077	-.0113	1.06190	H

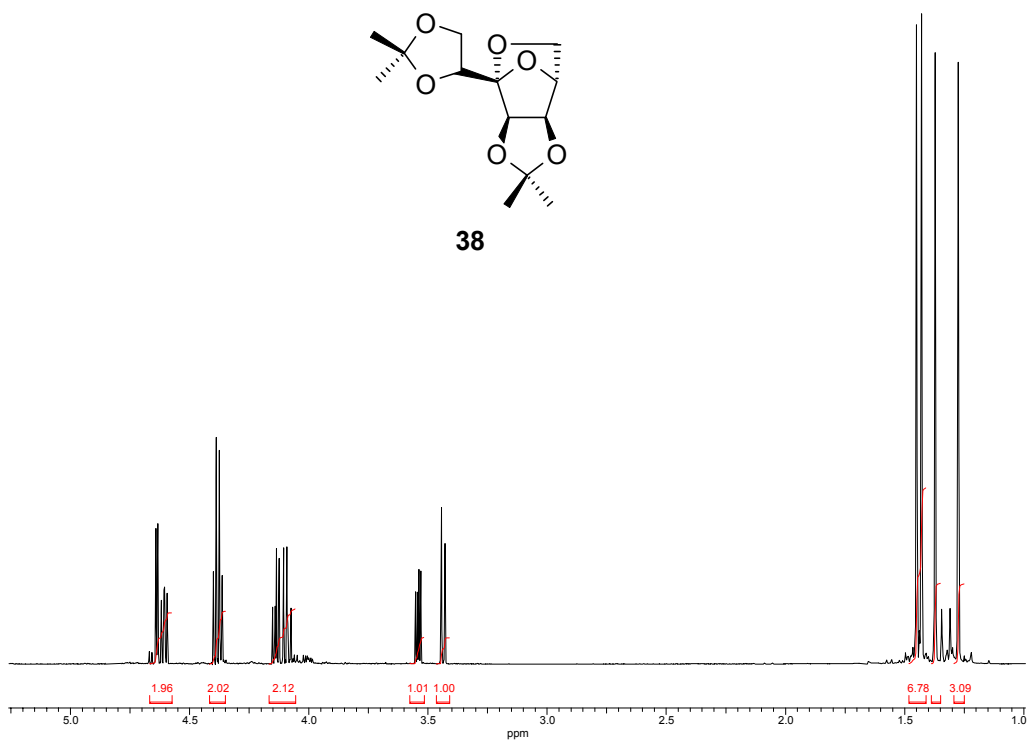
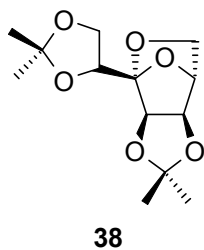
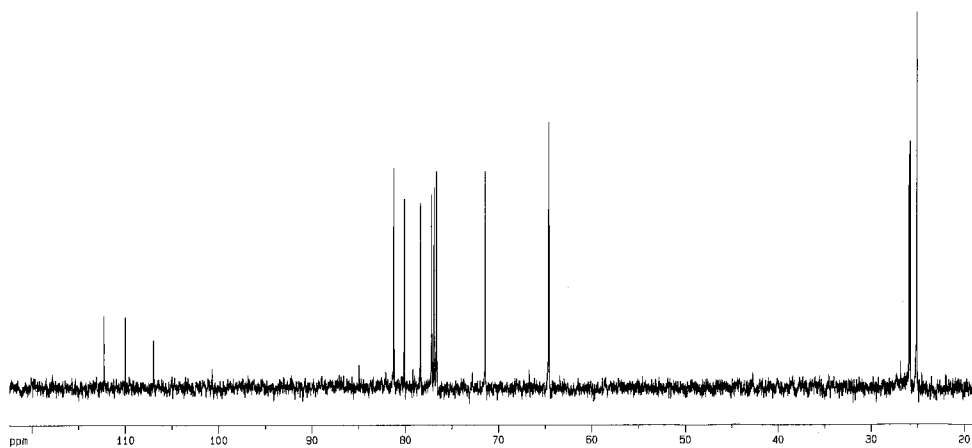
Apéndice

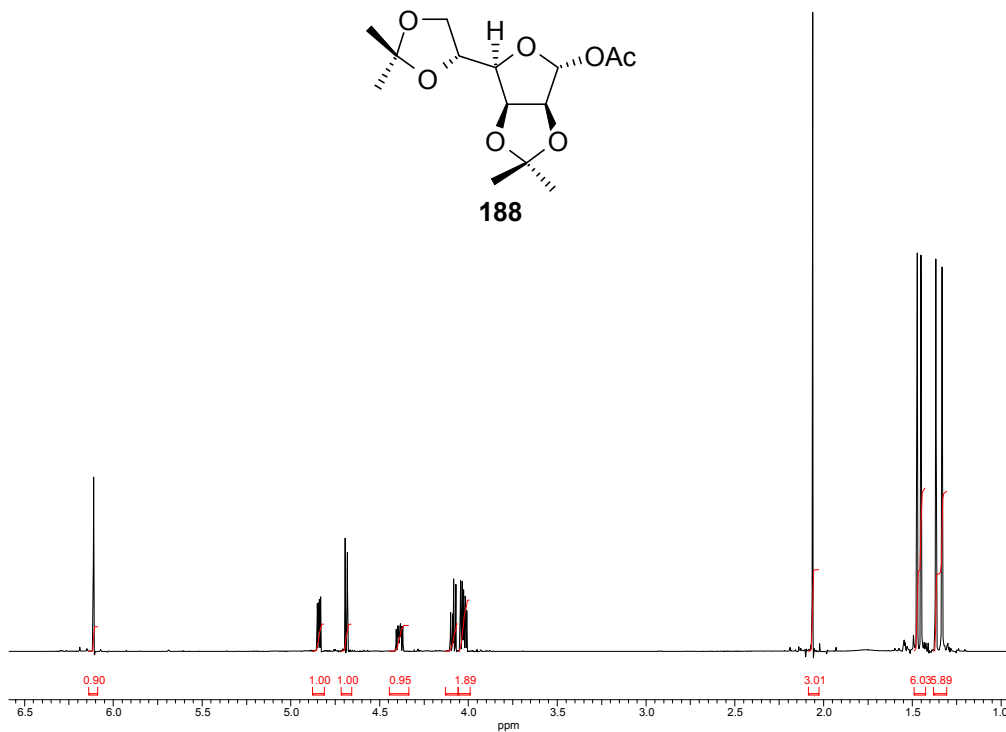
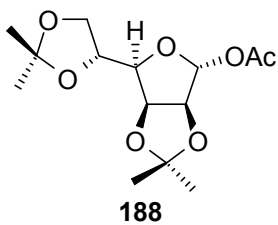
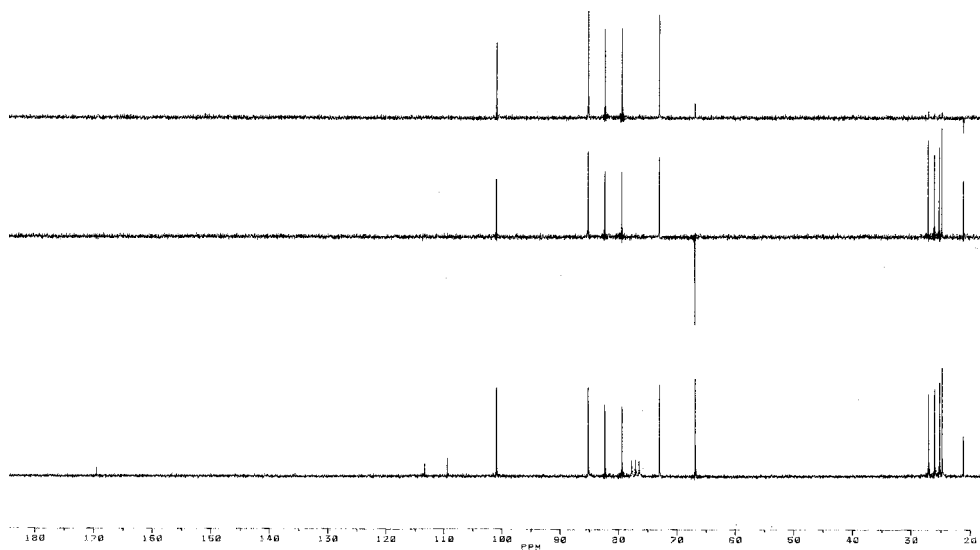
Espectros

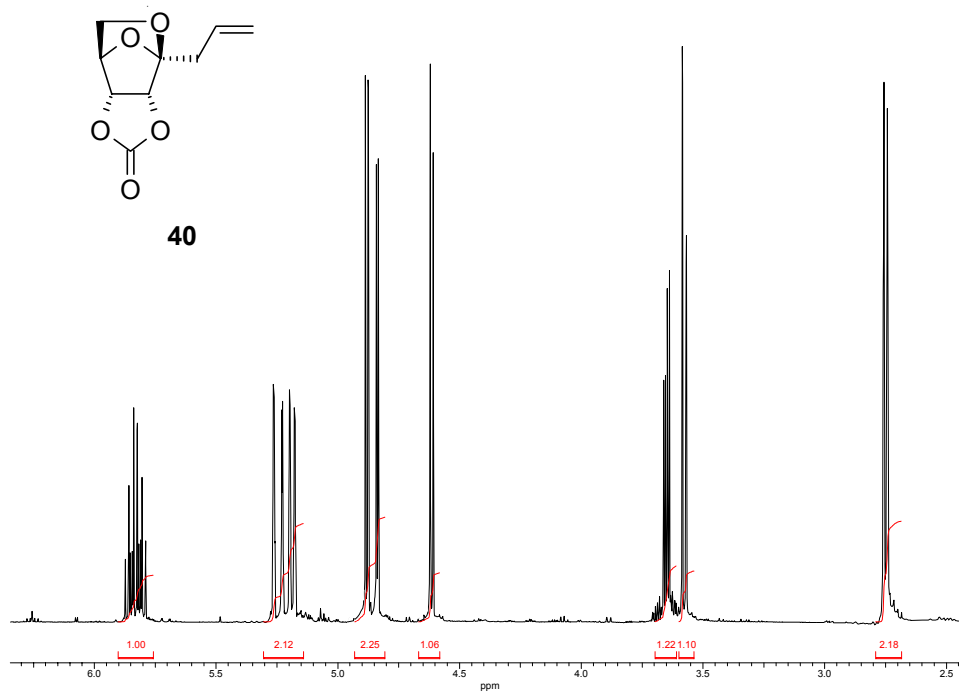
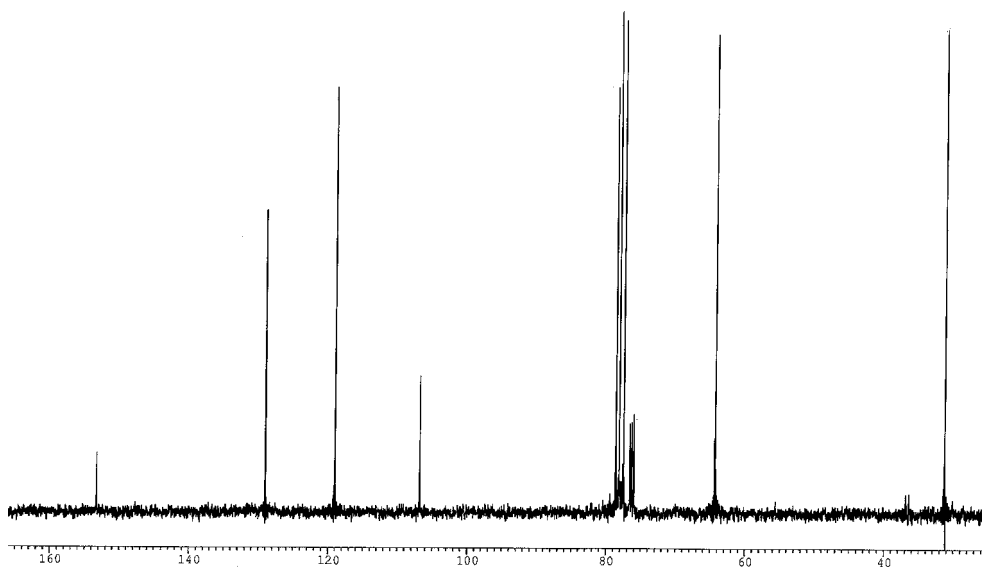


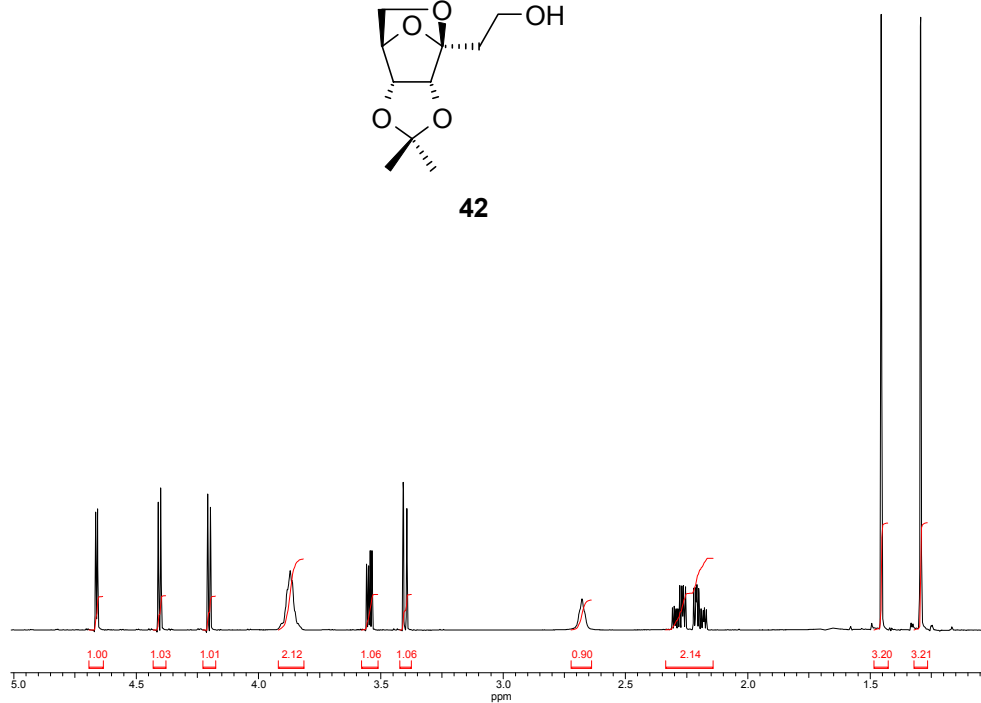
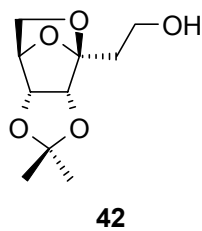
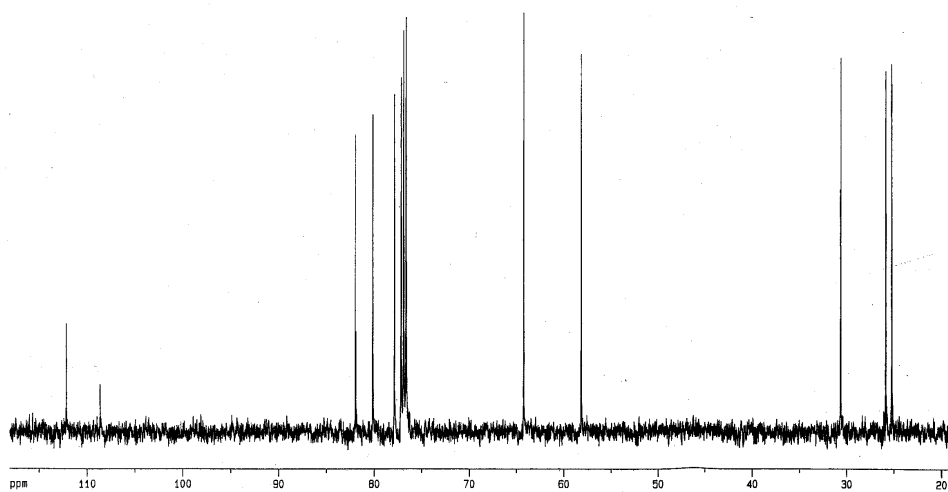


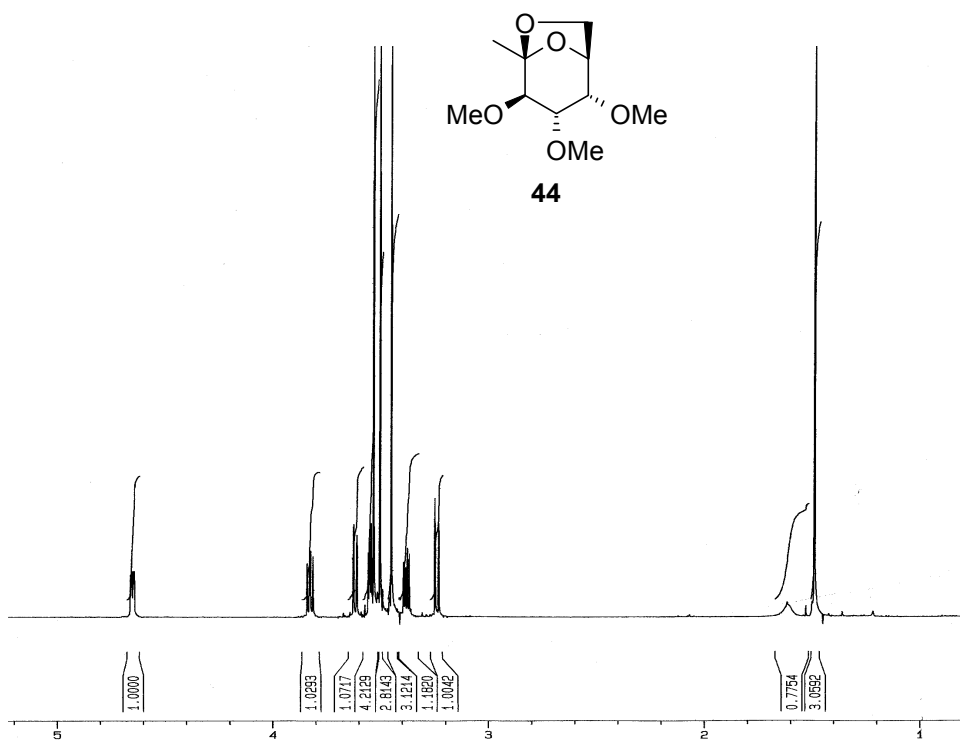
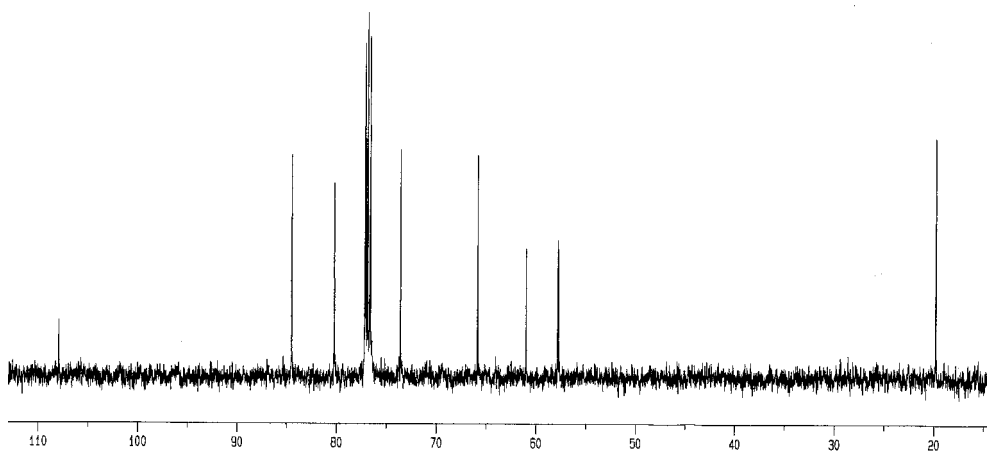


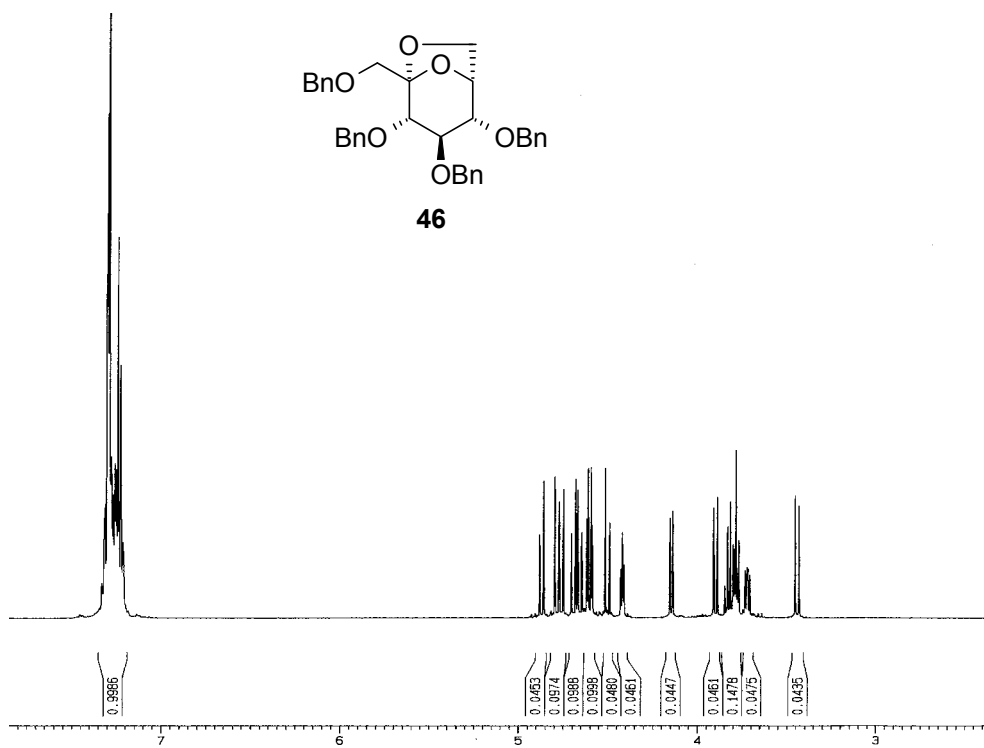
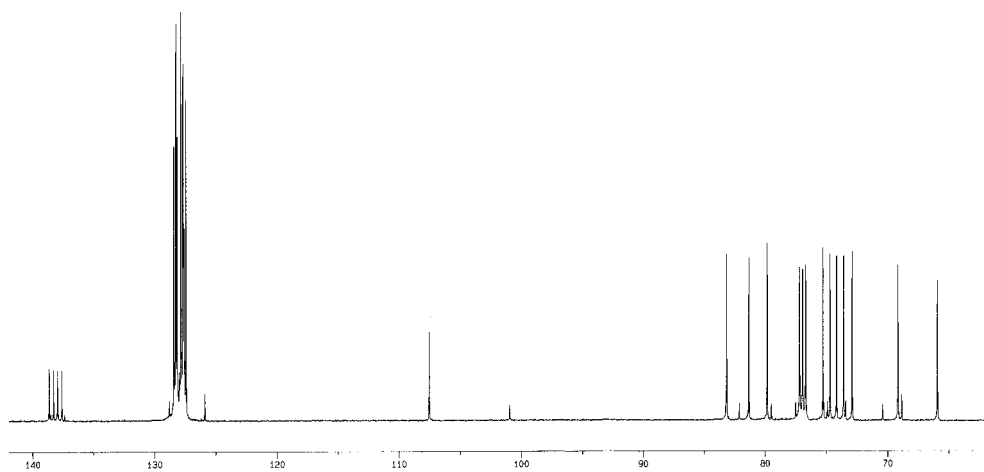


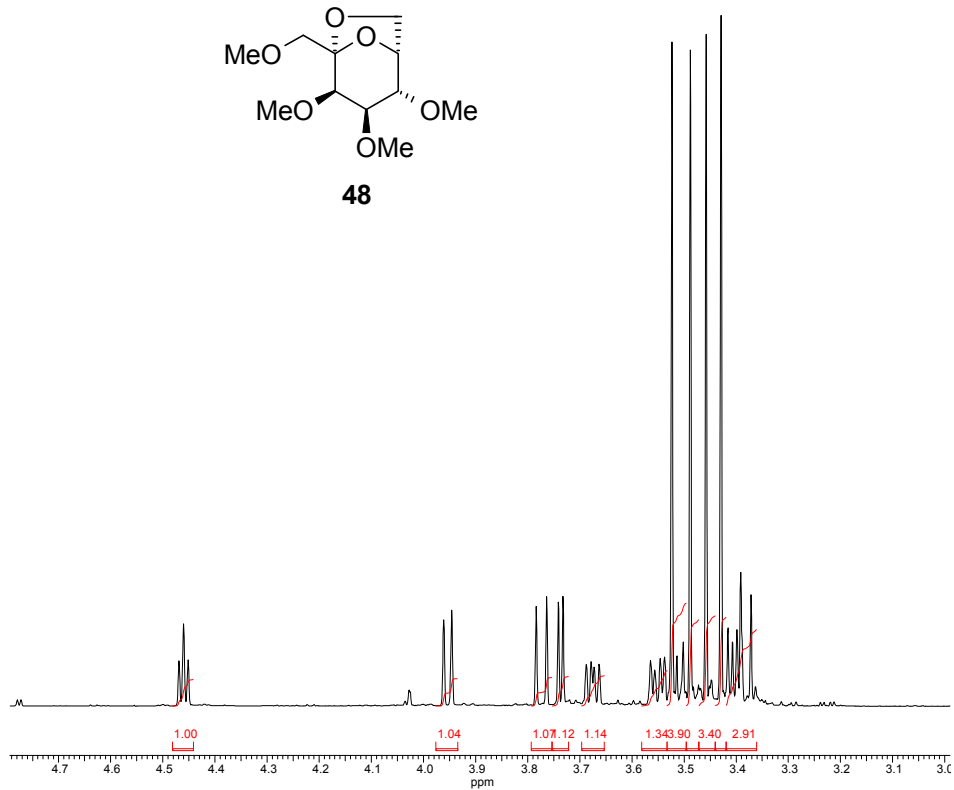
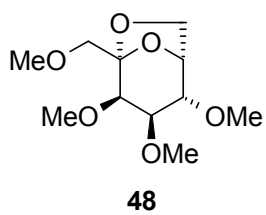
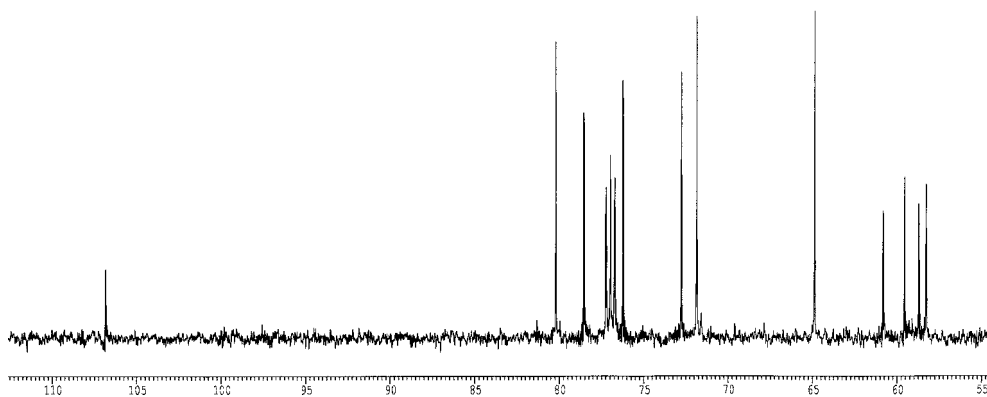


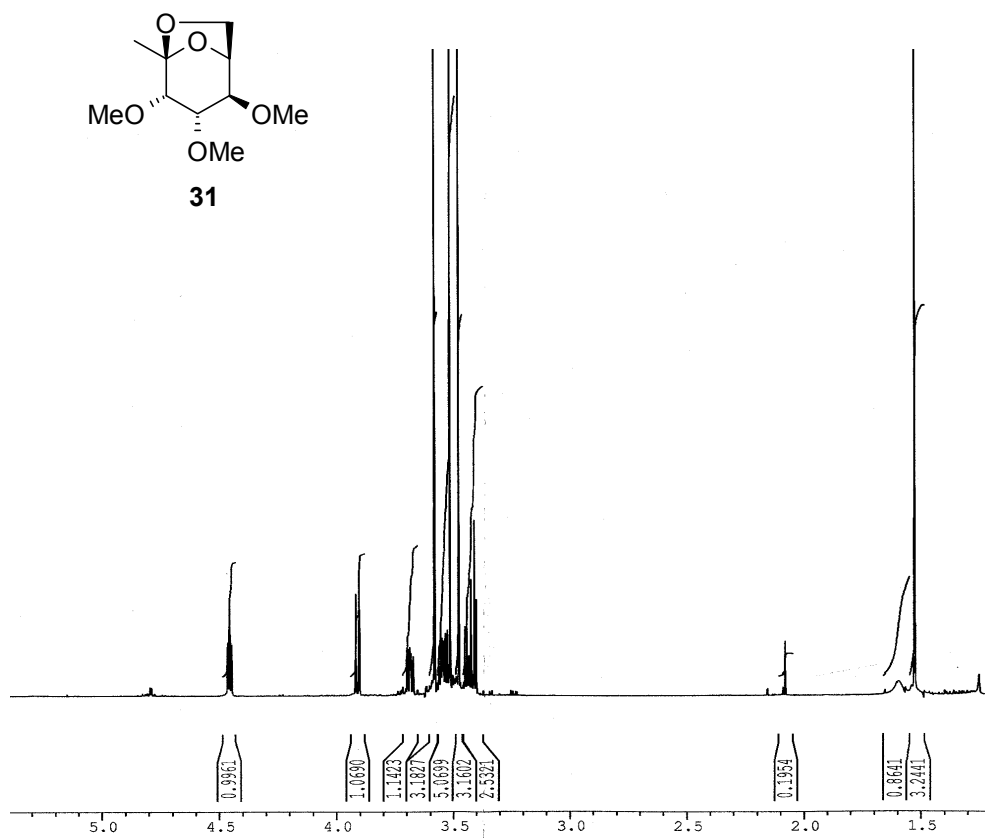
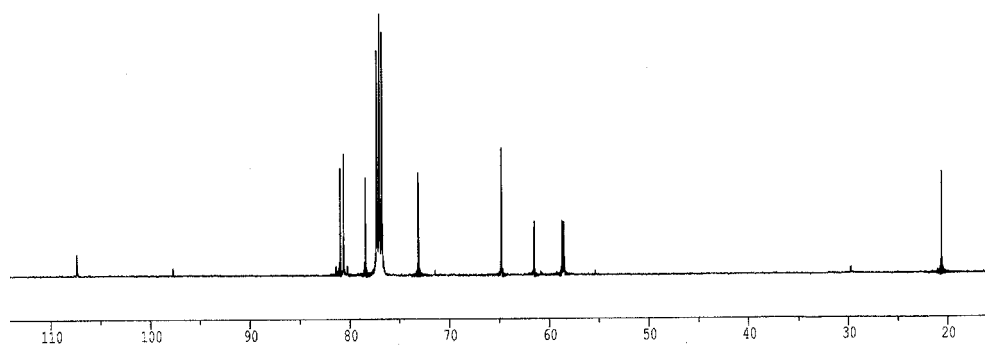


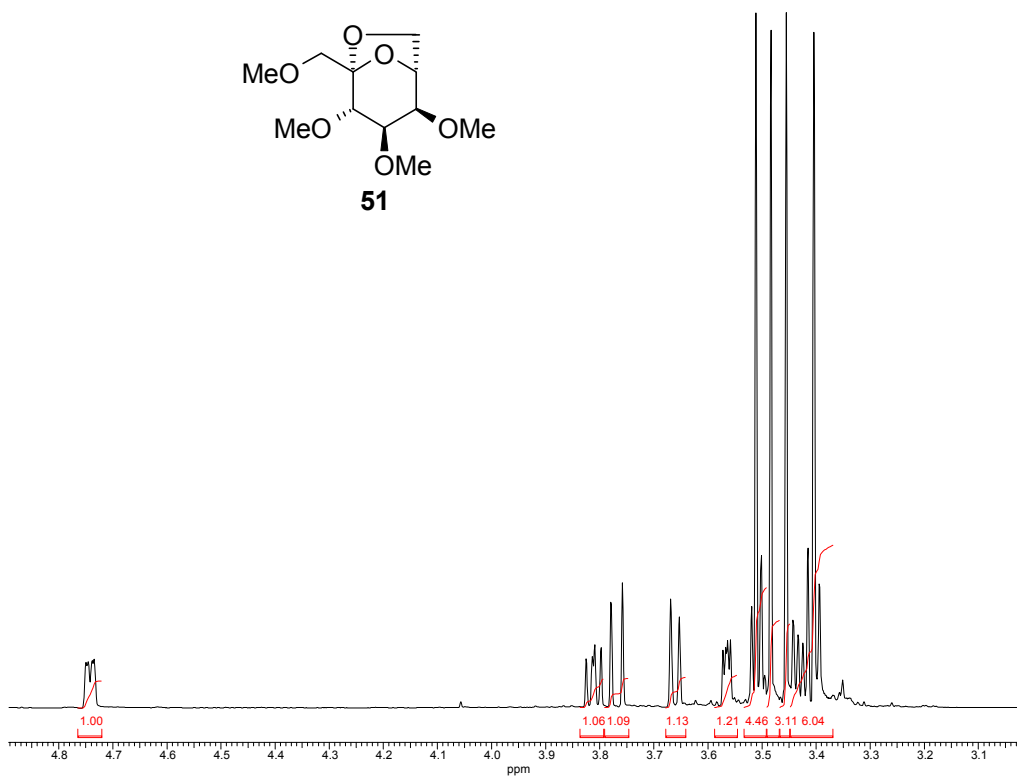
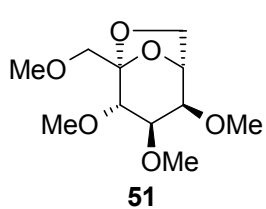
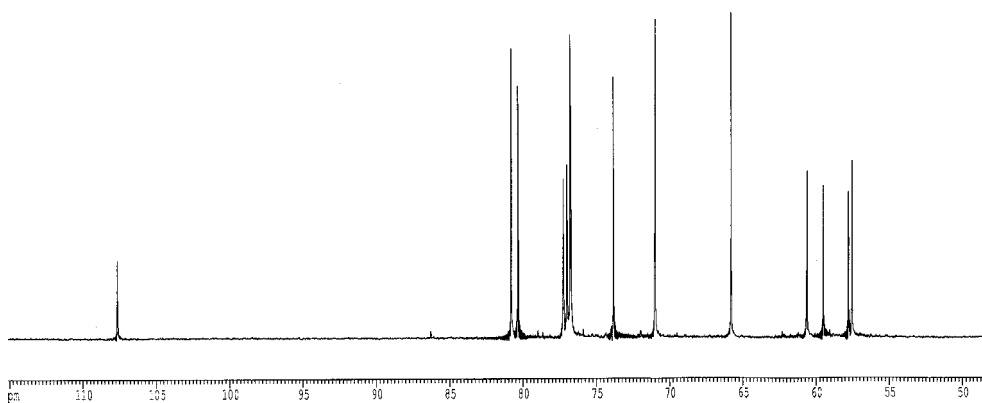


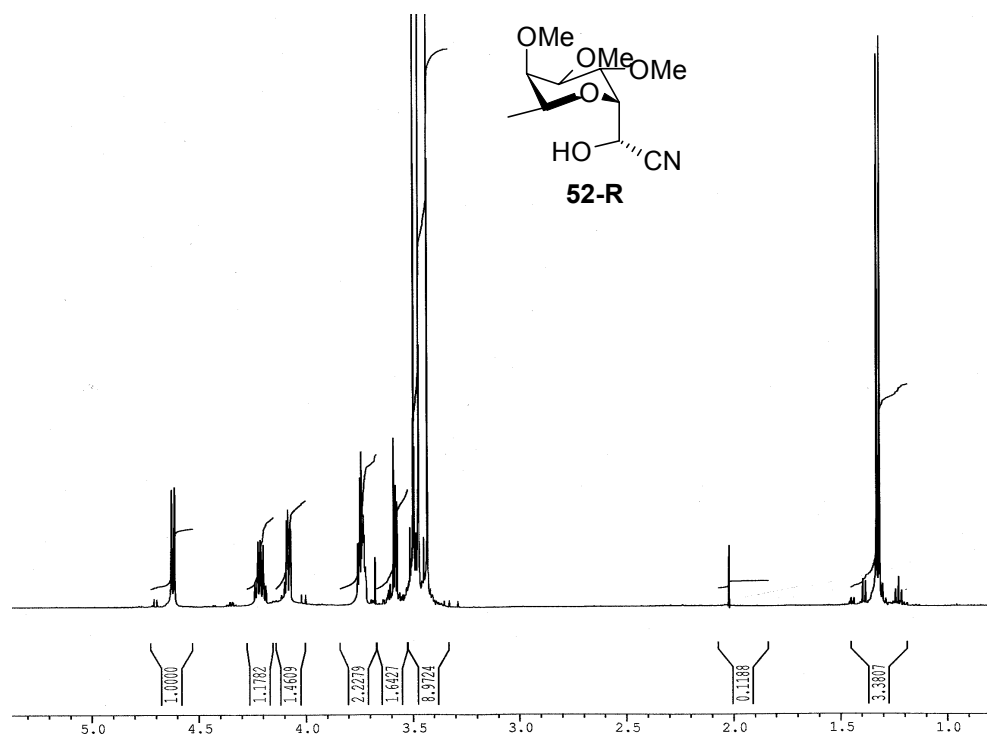
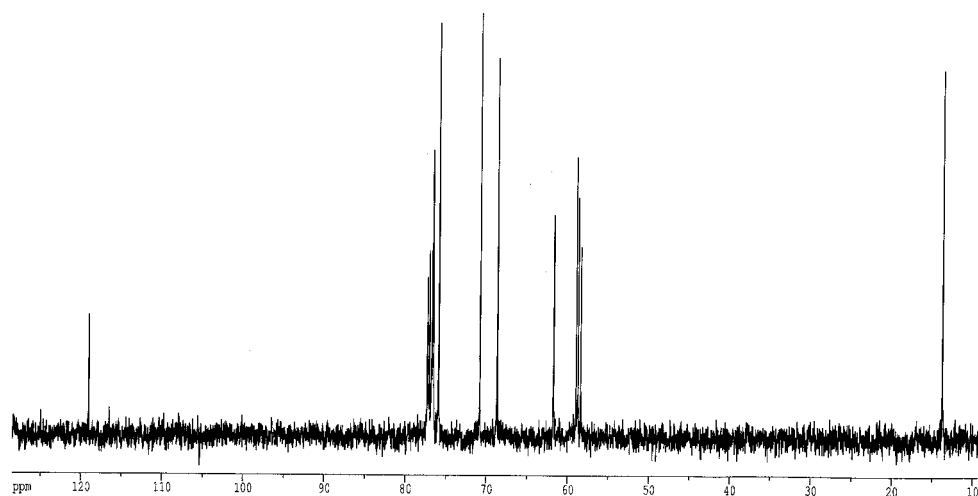


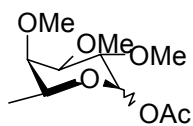
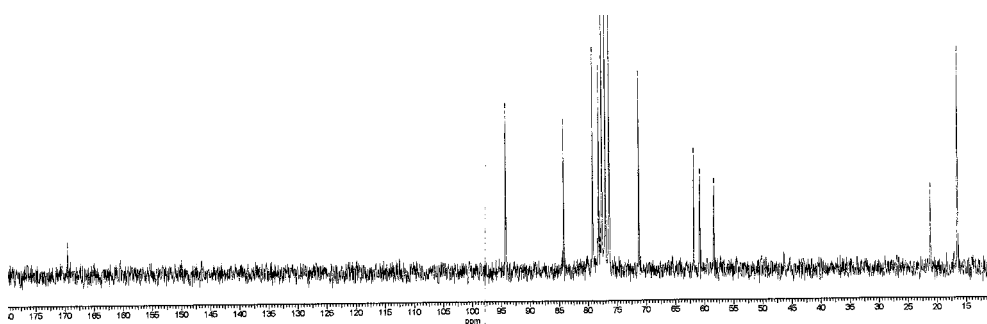












54
 α/β -1:1.4

