

R.14315 T. 1064

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE FARMACIA

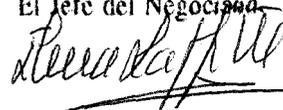
DEPARTAMENTO DE QUIMICA ORGANICA Y FARMACEUTICA

UNIVERSIDAD DE SEVILLA
NEGOCIADO DE TESIS

Queda registrado este Título de Doctor al
folio 196 número 35 del libro
correspondiente.

Sevilla, 19 SET. 2000

El Jefe del Negociado



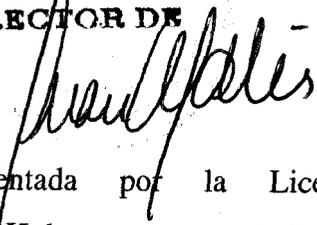
Estudio sobre la Síntesis y Reactividad de Heterociclos Quirales
Derivados de Aminoazúcares

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Depositado en Departamento de Química
de la Facultad de Farmacia y Farmacéutica
de esta Universidad desde el día 21-9-00
hasta el día 7-10-00

Sevilla 21 de Septiembre de 2000

EL DIRECTOR DE



Memoria presentada por la Licenciada
Margarita Vega Holm para optar al Grado de
Doctora en Farmacia



Sevilla, Septiembre de 2.000

DEPARTAMENTO DE QUIMICA ORGANICA Y FARMACEUTICA

Estudio sobre la Síntesis y Reactividad de Heterociclos Quirales

Derivados de Aminoazúcares

Margarita Vega Holm

VºBº

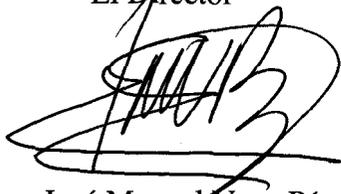
El Tutor



Felipe Alcudia González
Catedrático de Química Orgánica de
la Universidad de Sevilla

VºBº

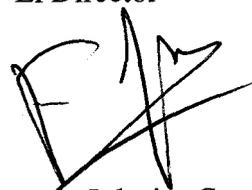
El Director



José Manuel Vega Pérez
Profesor Titular de Química Orgánica
de la Universidad de Sevilla

VºBº

El Director



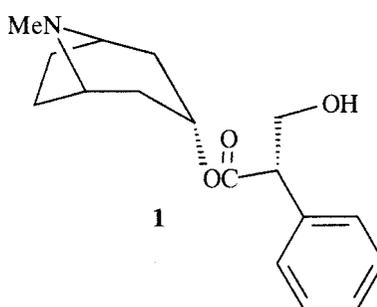
Fernando Iglesias Guerra
Profesor Titular de Química Orgánica
de la Universidad de Sevilla

I.- Introducción

Como consecuencia de la quiralidad de los componentes de los organismos vivos, la preparación de compuestos enantioméricamente puros ocupa un lugar central en investigación en síntesis orgánica. Esto se debe entre otros factores al reconocimiento por parte de la comunidad científica de la enantioespecificidad de las interacciones entre compuestos orgánicos y biomoléculas.¹

El diseño eficiente de nuevas moléculas ópticamente activas, ya sea para su empleo en medicina (síntesis de nuevos fármacos) como en el medio ambiente (síntesis de combativos de plagas) y en definitiva, siempre que vayan a actuar sobre organismos vivos,² constituye un reto para los químicos orgánicos. En este sentido, es destacable la tendencia actual contraria a la comercialización de racematos y/o de mezclas de diastereómeros, exigiéndose los datos de seguridad y eficacia para ambos enantiómeros o diastereómeros.³

Ya en el temprano 1900 Cushney demostraba como la (-) hiosciamina (**1**), podía exhibir mayor actividad (cerca del doble) que la atropina, (\pm) hiosciamina, como antagonista colinérgico (en concreto en su efecto midriático).



En la síntesis de nuevos fármacos es de crucial importancia la estereoespecificidad pues los enantiómeros pueden presentar diferencias en cuanto a la acción farmacológica, en ocasiones a las reacciones adversas o efectos secundarios, así como sus propiedades farmacocinéticas³ (distribución, metabolismo, excreción, etc.). Normalmente un enantiómero presenta mayor actividad (eutómero) que el otro (distómero), hablándose del índice eudísmico (relación de actividades eutómero/distómero), interpretándose las diferencias de actividad en términos de diferencias en su interacción con el receptor (afinidad, actividad intrínseca), y en sus procesos farmacocinéticos en el organismo vivo.¹ En el campo de la química médica podrían citarse numerosos ejemplos de diferencias apreciables en la actividad biológica de dos enantiómeros. Por citar un ejemplo, en el caso

objetivo tras la transformación, o ser escindidos con posterioridad, en cuyo caso estamos ante la clásica figura del *auxiliar quiral*.⁴

El estudio de la inducción de quiralidad por estereocentros presentes en la molécula se centró inicialmente en sistemas rígidos (principalmente anillos de 6 miembros) y los factores estéricos o de coordinación responsables de la estereoselectividad.⁴ Posteriormente se desarrollaron nuevas reacciones estereoselectivas en cadenas abiertas admitiéndose la necesidad de una proximidad entre los centros quirales de la molécula y el sitio reactivo proquiral (ambas entidades debieran estar separadas por uno o como mucho dos enlaces, hablándose de inducción asimétrica 1,2 ó 1,3). Para una eficiente inducción asimétrica en cadenas abiertas deben reunirse dos condiciones adecuadas, primero que el número de conformaciones energéticamente favorables de los enlaces entre grupo proquiral reactante y estereocentro inductor sea lo más restringido posible de forma que sólo una sea la más favorecida en el estado de transición, y segundo que esta conformación sea tal que los grupos sustituyentes del centro quiral inductor conviertan en “diferentes” las caras diastereotópicas del grupo proquiral. Dicho papel de los sustituyentes presentes puede ser estérico (sustituyente inerte), electrónico o de coordinación (sustituyente activo), y se conoce desde hace tiempo también en sistemas cíclicos. Otro aspecto importante en la secuencia sintética es conocer en qué punto se introduce la actividad óptica, así como tener la certeza de que los pasos posteriores de la misma conllevarán el mínimo riesgo de pérdida de la pureza óptica (racemizaciones).²

En definitiva, la síntesis asimétrica ha emergido como un área rica en desarrollo en la que se combinan elementos de síntesis, reconocimiento molecular, química de coordinación de metales y catálisis. Sin olvidar las distintas estrategias para explotar el amplio y disponible “pool” de compuestos quirales presentes en la naturaleza y que pueden ser empleados como fuente de quiralidad.⁵ En este sentido la naturaleza ofrece una variada gama de compuestos ópticamente activos susceptibles de ser empleados en transformaciones asimétricas, aminoácidos, hidroxiácidos, aminoalcoholes, terpenos, carbohidratos, etc., como fuente de quiralidad.²

En las últimas dos décadas ha aumentado considerablemente el conocimiento del papel de los hidratos de carbono en numerosos procesos biológicos, particularmente en procesos de reconocimiento a nivel de membranas biológicas. En este sentido interacciones *selectivas* de carbohidratos con sus receptores son decisivas en procesos infecciosos, respuestas inmunológicas, numerosos procesos de adhesión celular, crecimiento celular, actividades enzimáticas, etc. Los hidratos de carbono constituyen moléculas

polifuncionales poseedoras de elevado número de centros quirales y capaces de formar complejos, confiriéndoles elevada versatilidad a la hora de procesos estereoselectivos en el organismo.⁶

Su amplia variedad de propiedades funcionales, estereoquímicas y conformacionales, es de interés en el estudio del posible regio y estereocontrol que ejercen en procesos sintéticos; si bien todo ello es causa también de inconvenientes, ante la necesidad de someterlos a una serie de transformaciones previas con objeto de proteger sus grupos funcionales y/o modificarlos, así como preparar la parte de la molécula que directamente participará en la reacción química objetivo. Pese a todo ello constituyen unos sustratos de elevado interés en el estudio de la transferencia de su quiralidad en la creación de nuevos centros estereogénicos.⁷

Los 2-aminoalcoholes constituyen otro ejemplo de auxiliares quirales clásicamente usados en síntesis asimétrica, que incluyen una amplia variedad de ejemplos, tanto de sistemas acíclicos como cíclicos, entre otros, derivados de aminoácidos (naturales y no naturales), aminoazúcares, indanoles, nucleósidos, derivados del alcanfor, etc., empleados en diversos tipos de transformaciones asimétricas.⁸

Los aminoalcoholes se han usado en síntesis asimétrica mediante su empleo como ligandos externos, que se basa en la transferencia intermolecular de quiralidad. La formación de enlaces C-C con un control, lo más absoluto posible, de la estereoquímica es una cuestión de vital importancia en síntesis orgánica. Entre otras reacciones, la adición de nucleófilos a grupos carbonilo con diferenciación de sus caras diastereo o enantiotópicas, se consigue, entre otros métodos, mediante el empleo de ligandos quirales, con diversas estructuras. En este sentido la búsqueda de nuevos β -aminoalcoholes con diferentes estructuras así como estereoquímica juega un papel importante.⁹

Sirvan como ejemplos las reacciones de adición de diaquilcincs a aldehidos tanto alifáticos como aromáticos, que constituyen una creciente línea de investigación en síntesis asimétrica para la obtención de carbinoles ópticamente puros. Los β -aminoalcoholes constituyen los ligandos quirales clásicamente empleados en esta transformación asociándose el sentido y extensión de la inducción asimétrica a la estructura del aminoalcohol empleado,¹⁰ puesto que se propone un mecanismo de coordinación entre él y el nucleófilo. Asimismo, la actividad catalítica observada se explica por esa coordinación que modifica la nucleofilia y basicidad del reactivo.

Diversos grupos de investigación buscan nuevos β -aminoalcoholes con objeto de optimizar el rendimiento químico y estereoquímico de estas reacciones empleándose derivados de la efedrina, norefedrina, prolina, alcanfor, quinina, quinidina, así como aminoalcoholes de síntesis, aminaes.¹⁰⁻¹⁶

En varios trabajos se estudian diversos factores con objeto de conocer la influencia de la estructura del catalizador en el exceso diastereomérico o enantiomérico obtenido.

A modo de resumen, la configuración del carbono portador del OH,¹⁰ el grado de sustitución del nitrógeno del aminoalcohol, así como la naturaleza de dichos sustituyentes (cíclicos, ramificados, lineales),¹⁰⁻¹⁴ y la presencia de otros centros quirales en la molécula (en concreto en los sustituyentes sobre el nitrógeno, hablándose no sólo de quiralidad 1,2, sino también 1,4),^{15,16} son factores decisivos en el rendimiento estereoquímico de la reacción.

Otras reacciones en las que se emplean los 2-aminoalcoholes como ligandos quirales para obtener buenos rendimientos estereoquímicos son reacciones de reducción de compuestos carbonílicos (alquilarilcetonas) con LAH,⁸ adición de organometálicos a compuestos carbonílicos α,β -insaturados,⁹ reacciones de condensación aldólica,⁹ entre otras.

Los 2-aminoalcoholes además de emplearse como ligandos externos, también pueden ser unidos al sustrato con objeto de incrementar la diferenciación estereofacial del mismo durante el ataque del reactivo. Dicha unión puede ser a través del nitrógeno o del oxígeno. Se han descrito reacciones de α -alquilación en compuestos carbonílicos mediante la formación de la imina como intermedio que en medio ácido escinde el auxiliar,⁸ o bien mediante la formación de la amida,¹⁷ obteniéndose buenos rendimientos estereoquímicos en función de las condiciones. La presencia de heteroátomos en el derivado generado (sustrato de la reacción) explicaría la formación de quelatos intramoleculares causantes del incremento de la diastereoselectividad en el compuesto carbonílico α -alquilado obtenido.

Similar fundamento tiene la obtención de ácidos carboxílicos β -ramificados ópticamente puros por reacción de adición de nucleófilos a amidas α,β -insaturadas, obtenidas por reacción del aminoalcohol (L-efedrina) con el ácido aceptor de Michael.¹⁸ Las caras diastereotópicas del doble enlace se hacen muy diferentes respecto al ataque por el reactivo.

La unión del sustrato de la reacción y el aminoalcohol puede también ser a través del hidroxilo formándose el α -cetoéster.¹⁹ La elección del auxiliar, del agente reductor y

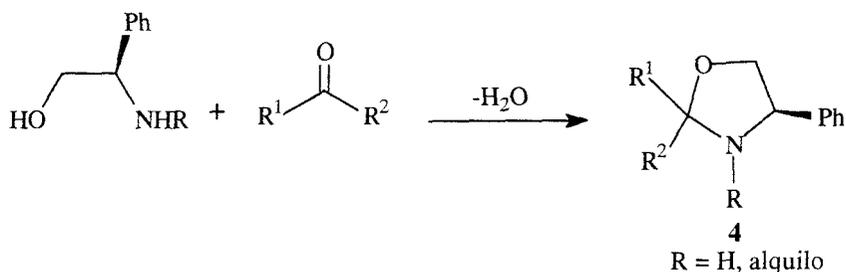
aditivos, permite obtener ambos enantiómeros del α -hidroxiácido objetivo con excesos enantioméricos altos.

El desarrollo de nuevas estrategias para obtener el esterocontrol en la síntesis de nuevos sistemas heterocíclicos ha despertado mucha atención en los últimos años puesto que numerosas moléculas biológicas se engloban estructuralmente dentro de los sistemas heterocíclicos. En estos casos el aminoalcohol es empleado como sustrato precursor quiral, pues parte de él queda formando parte de la molécula objetivo. Se ha descrito la síntesis de nuevas pirrolidinas, piperidinas, y diferentes tipos de alcaloides, teniendo como punto de partida la formación de lactamas bicíclicas quirales entre aminoalcoholes y cetoácidos o aldehídoácido, y su posterior reacción con diferentes agentes. Este aspecto, debido a su estrecha relación con parte de los resultados de esta Memoria se desarrollará más profusamente en la sección *Antecedentes*.

Otros auxiliares quirales que se forman por unión al sustrato de la reacción, son los sistemas heterocíclicos. En los últimos años un número cada vez más creciente de publicaciones demuestra la adecuada utilidad de estos sistemas quirales en síntesis asimétrica.

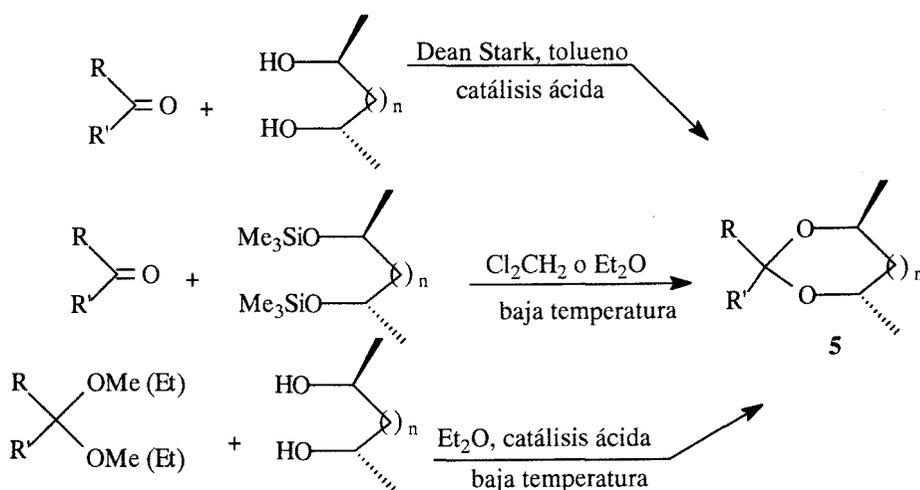
En este contexto los aminoalcoholes son precursores de varios de estos heterociclos, tales como oxazolidinonas, oxazolinas, oxazolidinas, oxazinas, etc., empleados en diferentes procesos asimétricos con elevada diastereoselectividad.⁸

De manera similar a los dioles, los aminoalcoholes quirales, por reacción con aldehidos o cetonas o sus dialquilacetales, generan heterociclos de 1,3-oxazolidinas y 1,3-oxazinas quirales con buenos rendimientos estereoquímicos puesto que cuando se trata de aldehidos o de cetonas asimétricas, se genera un nuevo estereocentro en el proceso. Se emplean para reacciones asimétricas en centros adyacentes, en el carbono de tipo aminal generado (inducción 1,2) o en centros presentes en el sustituyente del aldehido (se habla entonces de inducción 1,3 ó 1,4).



Los β -aminoalcoholes derivados de la efedrina y norefedrina son excelentes precursores de los heterociclos de 1,3-oxazolidinas, y son ampliamente usados como tales por diferentes grupos de investigación.

Los acetales y cetales son heterociclos también ampliamente usados en síntesis asimétrica. Son rutinariamente preparados por reacción entre un diol y un aldehído o cetona respectivamente, pudiendo residir la quiralidad en uno de ellos, en ambos, o generarse como resultado de la reacción de condensación.²⁰ La condensación puede ser empleando el aldehído o su diaquilacetal derivado y el diol o su *bis*-trimetilsilil derivado.²¹



Tanto unos como otros, constituyen por tanto una manera eficaz de enmascarar el carbono carbonílico con vistas a futuras transformaciones en la molécula. Pueden ser objeto de reacciones de adición de nucleófilos al carbono acetálico, (con el consiguiente estudio de la estereoquímica del proceso de apertura), o bien por su efecto director en la diferenciación estereoquímica de funciones proquirales en el sustituyente del aldehído. Pueden usarse en transformaciones asimétricas de aldehídos, por ejemplo α,β -insaturados mediante reacciones de ciclopropanación, de epoxidación, de dihidroxilación, de adición nucleófila; en cetoaldehídos mediante reacciones de reducción a α -hidroxi aldehídos, en reacciones Diels-Alder, etc.²¹

El objeto de esta Memoria es presentar los resultados obtenidos al utilizar los hidratos de carbono como sustratos quirales, es decir como fuente de dioles y aminoalcoholes ópticamente activos (derivados de la 2-amino-2-desoxi-D-alosa y D-glucosamina convenientemente funcionalizados) en diversas transformaciones asimétricas.

Se exponen los resultados obtenidos, en cuatro grupos:

A.- Obtención de heterociclos de 1,3-oxazolidinas ópticamente puros, entre las posiciones 2 y 3 del aminoazúcar por reacción con distintos aldehidos y cetonas, así como el posterior estudio de su reactividad frente a nucleófilos y la estereoquímica del proceso de apertura.

B.- Obtención de sistemas lactámicos fusionados a las posiciones 2 y 3 del aminoazúcar con total diastereoselección, y el estudio de su reactividad frente a hidruros.

C.- Estudio de la influencia del aminoazúcar en reacciones de epoxidación con *m*-cloroperbenzoico y en reacciones de obtención de dioles por reacción con OsO₄ sobre dobles enlaces unidos a distintas posiciones del azúcar.

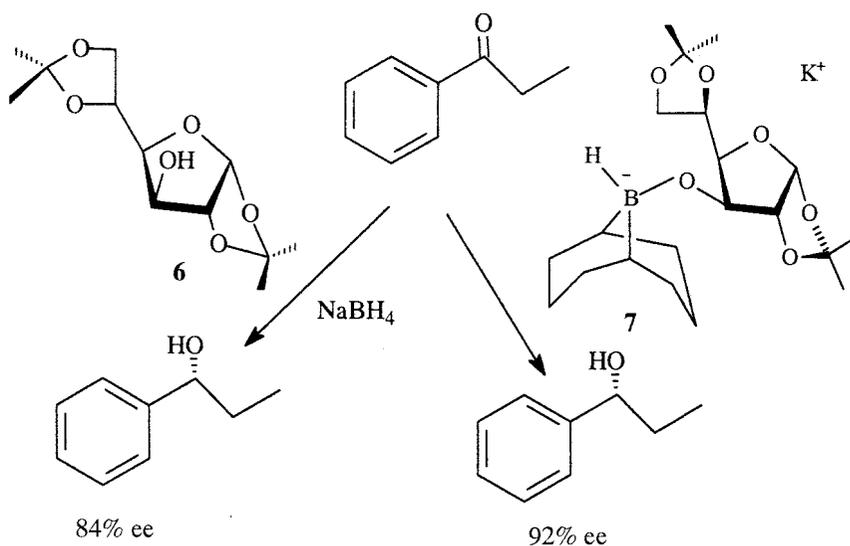
D.- Finalmente se han establecido las rutas de fragmentación por Espectrometría de Masas (EM) más importantes de los nuevos compuestos presentados en esta Memoria.

II.- Antecedentes

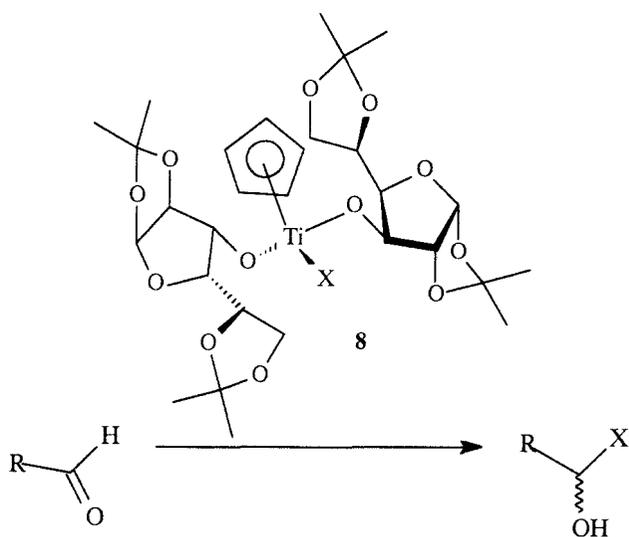
II.1.- Hidratos de carbono en procesos asimétricos -

Los hidratos de carbono contienen grupos funcionales y centros quirales en su unidad molecular; estos grupos poseen además marcada capacidad de coordinación con ácidos de Lewis. Se usan en procesos asimétricos como auxiliares quirales a los que se une covalentemente el sustrato de la reacción, o bien como ligandos quirales que contribuyan a dirigir la estereoquímica de la reacción. En la estereodiscriminación del proceso, los hidratos de carbono permiten una amplia gama de consideraciones, puesto que pueden influir: la estereoquímica del azúcar, los grupos funcionales presentes (que puedan participar de manera estérica, electrónica o por coordinación, en la interacción reactivo - sustrato reactante ligado al carbohidrato), la unión regioselectiva del sustrato de la reacción al azúcar, etc.

Los hidratos de carbono se han empleado como ligandos quirales (6, 7) en reacciones de reducción de cetonas proquirales, contribuyendo a obtener elevados rendimientos estereoquímicos.⁷ Se acepta, entre otros factores, el estérico como responsable del elevado exceso enantiomérico obtenido.

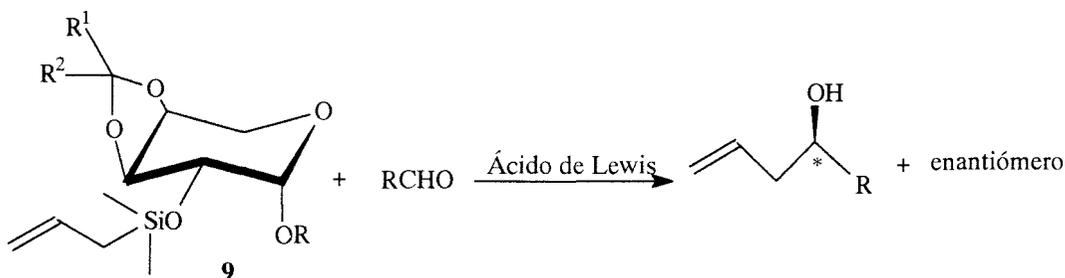


También se han usado como catalizadores quirales en reacciones de formación de enlaces C-C para incrementar la diastereoselectividad del proceso. Así, formando parte de complejos de titanio quirales, que transfieren un grupo estereoselectivamente al sustrato de la reacción.⁷ Es el caso de reacciones aldólicas, donde el grupo a adicionar se encuentra formando parte del complejo, y es transferido al compuesto carbonílico (aldehidos). Se obtienen alcoholes secundarios ópticamente puros con elevada diastereoselectividad.

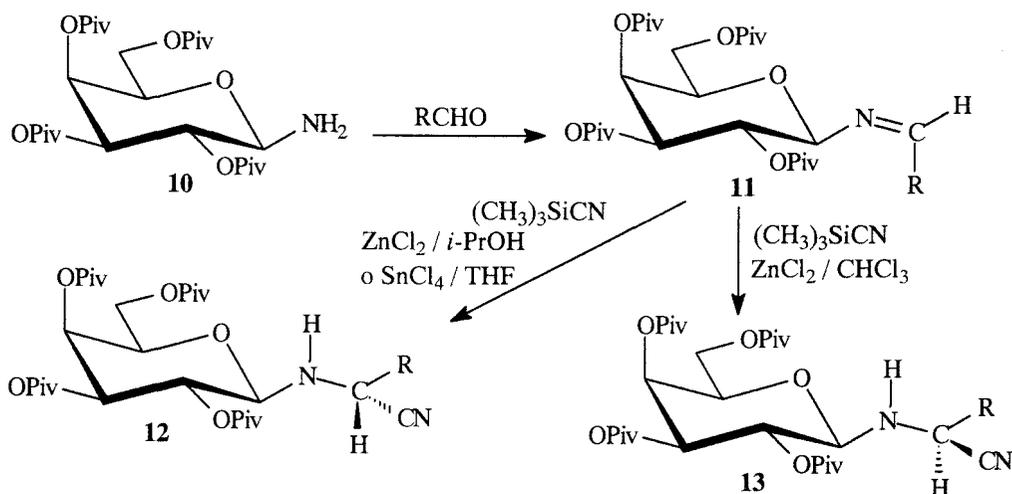


Otro ejemplo, es su empleo como catalizadores quirales en reacciones de adición de dialquil cinc a aldehidos, obteniendo buenos rendimientos estereoquímicos.²²

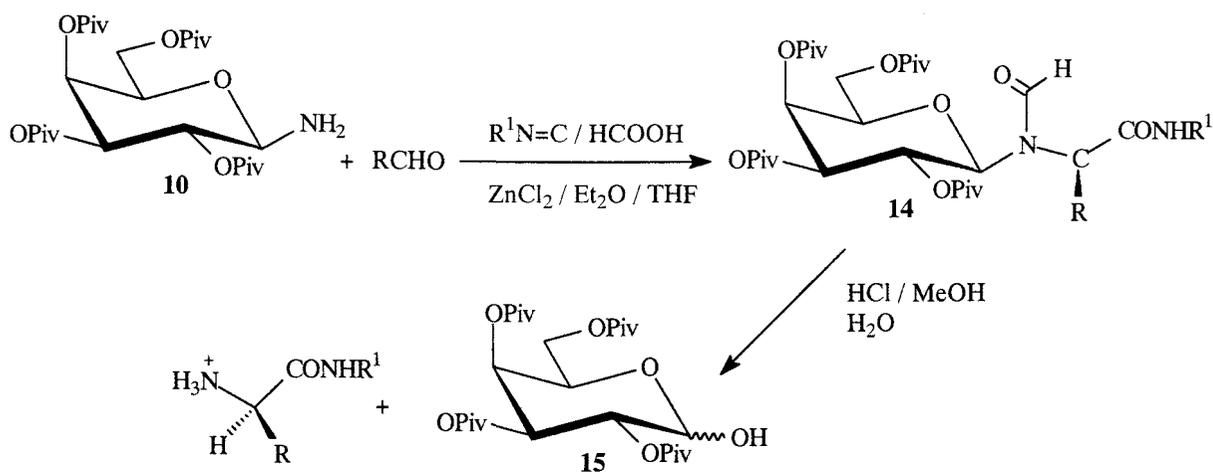
Se ha descrito la adición de alilsilanos a compuestos carbonílicos en presencia de ácidos de Lewis, como un eficiente método de formación de enlaces C-C, así como de creación de un nuevo centro estereogénico e introducción de funcionalizaciones en la molécula. En este sentido se han obtenido nuevos alilsilanos derivados de azúcares (**9**). Los estudios preliminares indican que la elección del ácido de Lewis, (por sus diferentes capacidades de coordinación con los oxígenos del azúcar), así como los grupos protectores del azúcar influyen en el grado de estereoselectividad.²³



Respecto a la unión covalente del sustrato de la reacción al azúcar, y dado que el enlace *N*-glicosídico es fácil de escindir, el empleo de glicosilaminas permite que el átomo de nitrógeno en posición anomérica quede incorporado en el nuevo producto (obtenido al escindir el aglicón). Las aldimitas formadas por reacción del aminoazúcar con diferentes aldehídos, son sustratos para la síntesis de Strecker (vía α -aminonitrilos)

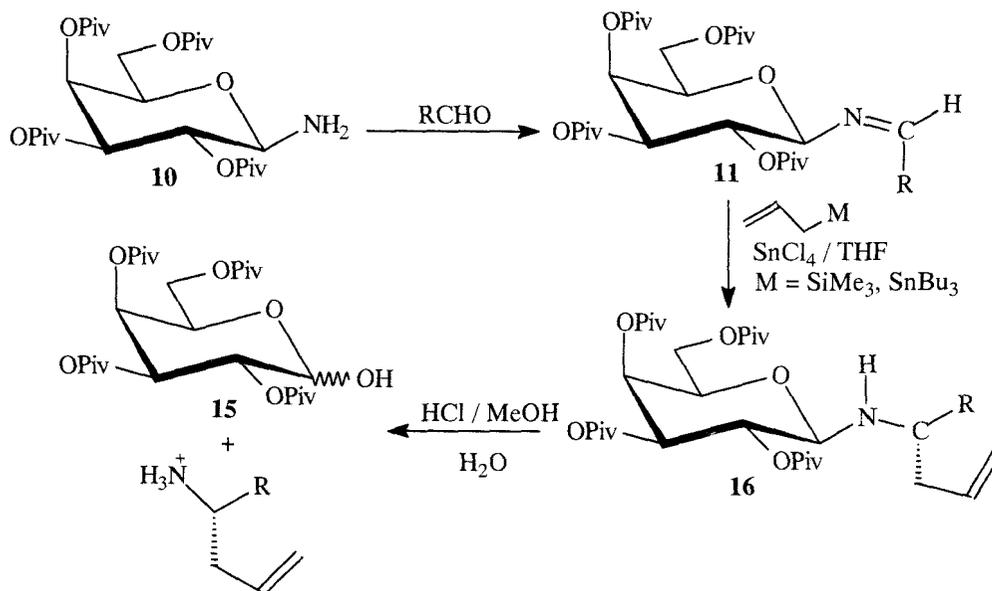


y Ugi de nuevos aminoácidos, después de la escisión del aglicón, con buenos rendimientos estereoquímicos.^{7, 24, 25}



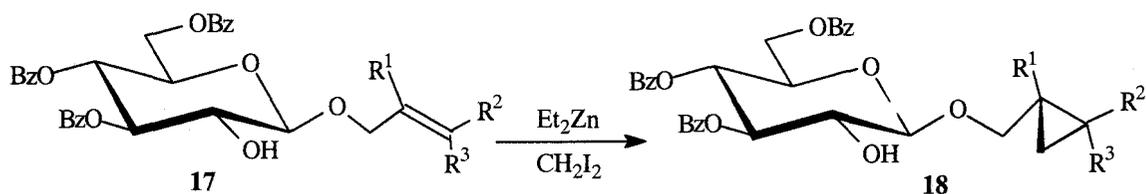
El estudio de la inducción asimétrica en el proceso de adición de alilsilanos a iminas, en presencia de ácidos de Lewis, planteó la posibilidad de emplear iminas en posición 1 del azúcar, de forma que el stereocontrol pudiera ser atribuido a la capacidad complejante de los oxígenos del azúcar con el ácido de Lewis, además de a la pronunciada quiralidad del hidrato de carbono. Se han obtenido por esta metodología homoalilaminas

en posición anomérica, que en condiciones suaves son escindidas a sus clorhidratos²⁶ regenerándose el auxiliar quiral.



Debido a su poder quelante y estérico, los hidratos de carbono son efectivos agentes para conseguir la diferenciación asimétrica de las caras diastereotópicas en reacciones de cicloadición. La estructura elegida del auxiliar quiral debe, por supuesto, influir en la estereoquímica de la reacción. La interacción por complejación entre el reactivo y los grupos del azúcar contribuye a incrementar considerablemente la estereoselectividad del proceso. Otro factor a considerar son los requerimientos espaciales, que puedan favorecer una conformación del sustrato más que otra y por tanto, hacer más reactiva una cara respecto a la otra. Se han llevado a cabo numerosas reacciones sobre dobles enlaces empleando diferentes monosacáridos como auxiliares quirales unidos covalentemente al sustrato de la reacción. Procedemos a describir brevemente algunas de ellas.

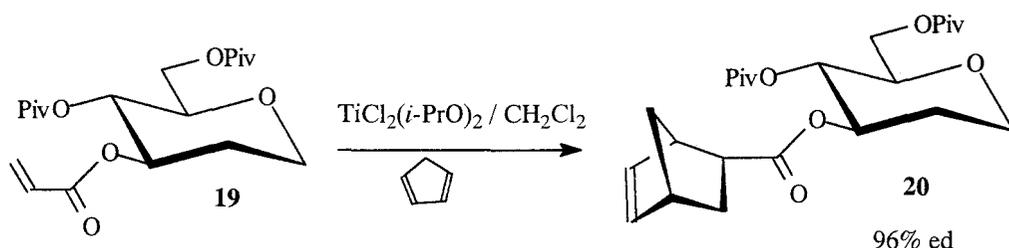
Se han sintetizado ciclopropanos quirales a partir de *O*-alquénil glicósidos, por reacción con $\text{Et}_2\text{Zn} / \text{CH}_2\text{I}_2$, con buenos excesos diastereoisoméricos, que varían en función de los grupos protectores del azúcar. Se observa que es necesario que el grupo OH en posición 2 del azúcar esté libre para incrementar los rendimientos estereoquímicos considerablemente (su protección lo disminuye).⁷



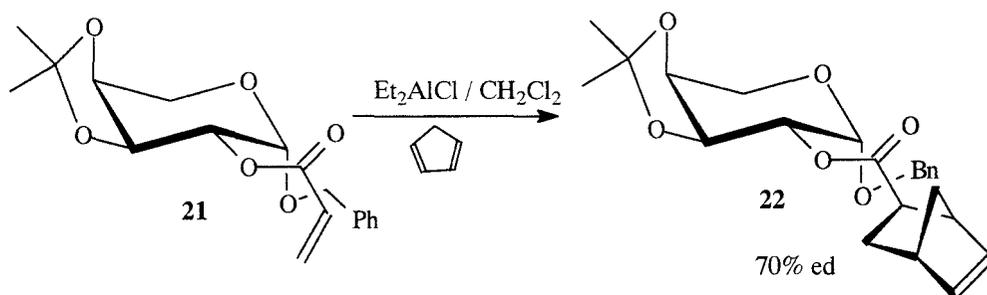
La configuración del auxiliar también influye, pues el empleo del pseudo enantiómero del azúcar, la *L*-ramnopiranososa, fácilmente accesible y convenientemente funcionalizada, proporciona el ciclopropano de configuración opuesta.⁷

Se han llevado a cabo reacciones Diels-Alder asimétricas con dienos y dienófilos unidos a un resto azucarado. En aquellos compuestos en los que se encuentra unido el dieno (en posición anomérica), la reacción se hizo en ausencia de ácidos de Lewis tanto a temperatura ambiente como calentando (60 °C); si bien la inducción observada fue modesta (presumiblemente atribuible a la ausencia del catalizador ácido).⁷

Cuando lo que se une al azúcar es el dienófilo (en diferentes posiciones del mismo, y mediante enlaces ésteres) la reacción transcurre en presencia del catalizador de Lewis y a bajas temperaturas. Los resultados obtenidos demuestran que se produce una coordinación entre el metal, la función carbonilo que une el dienófilo y los grupos protectores del azúcar, que *fija* el radical dienófilo de forma que tiene lugar una diastereodiferenciación eficaz.

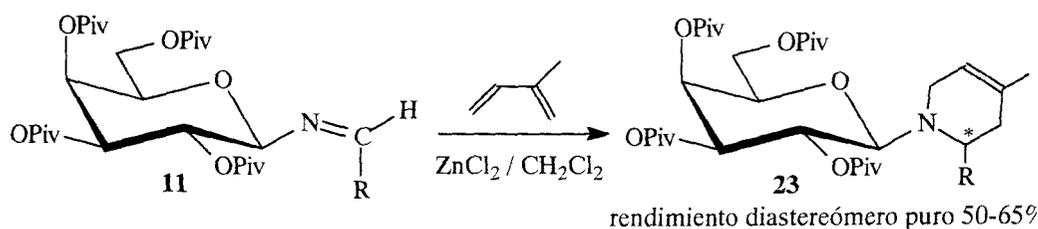


De hecho cuando se emplean restos azucarados con grupos protectores de menor capacidad de coordinación con metales (acetales, éteres), disminuye considerablemente la estereodiscriminación.

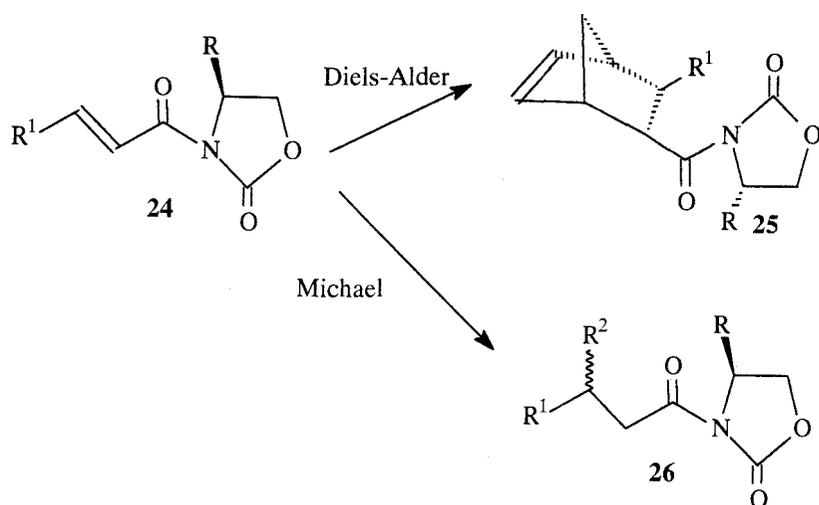


En este sentido por tanto se puede concluir, que los grupos protectores acilo, se coordinan eficazmente con ácidos de Lewis, y contribuyen por tanto, a la mayor inducción asimétrica del proceso. El resultado estereoquímico final es consecuencia de todos estos factores, así como, por supuesto, de la fuerza del ácido de Lewis empleado y de la estereoquímica del azúcar.^{7, 22}

También se han descrito diversas reacciones hetero Diels-Alder⁷ partiendo de restos azucarados. Una metodología para la síntesis de aminas quirales cíclicas se basa en la reacción entre una aldimina derivada de azúcar y un dieno, en presencia de catalizador de Lewis (necesario por la baja reactividad de las iminas en reacciones de cicloadición), para obtener el ciclo aducto (excesos diastereoméricos > 60%) que puede ser obtenido ópticamente puro con buenos rendimientos químicos por simple cristalización o cromatografía en columna. Tras la escisión del enlace *N*-glicosídico (y posteriores transformaciones) se consigue la amina ópticamente activa.^{7, 27}

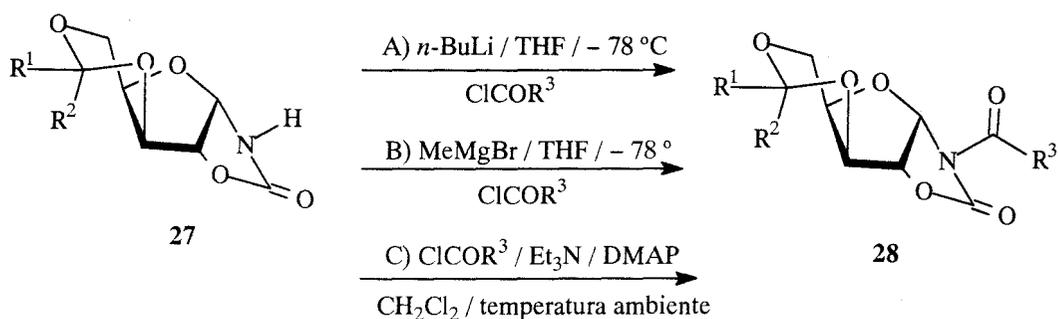


Por otra parte el desarrollo de nuevos sintones enolatos quirales y su empleo en reacciones de formación de enlaces C-C es objeto de continuas investigaciones. Las *N*-acil-2-oxazolidinonas primeramente descritas por Evans²⁸, han demostrado ser particularmente efectivas para el estereocontrol en diversas reacciones sobre fragmentos acilo (Diels-Alder, alquilaciones, etc).



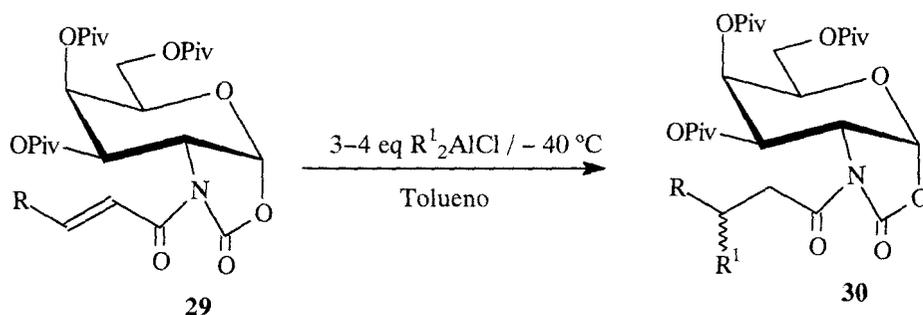
Son estos carbamatos cíclicos quirales, versátiles sintones ampliamente usados en la moderna química orgánica estereoselectiva. A ello contribuye la facilidad de funcionalizar el nitrógeno usando diferentes electrófilos (cloruros de acilo, anhídridos de ácido) y a la posibilidad de hidrolizar el heterociclo *N*-acilado en condiciones suaves para separar el producto de la reacción. Para la síntesis de estos heterociclos se ha recurrido al amplio *pool* de compuestos naturales, aminoalcoholes derivados de aminoácidos, terpenos y por supuesto carbohidratos (derivados de la D-galactosa, D-glucosa, D-fructosa).

La acilación del nitrógeno en las oxazolidinonas derivadas de azúcar, se puede realizar o bien por desprotonación con *n*-BuLi y posterior tratamiento con el cloruro de acilo correspondiente,²⁸ o con MeMgBr seguido del cloruro de acilo α,β -insaturado, o atendiendo al protocolo de Kunieda y *col*²⁹ para la protección del nitrógeno en oxazolidin-2-onas, que usa NEt_3 , DMAP y el cloruro de acilo. La diferencia es que esta última metodología no precisa bajas temperaturas (se realiza a temperatura ambiente) ni el empleo del *n*-BuLi. Todas proporcionan buenos rendimientos (79–97%).^{30, 31}

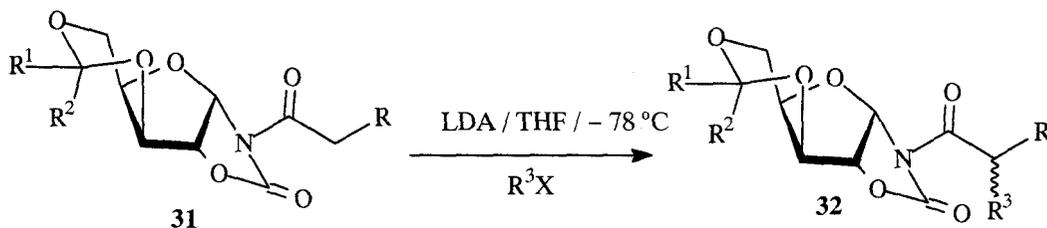


La posibilidad de realizar reacciones tipo Michael sobre estos sustratos, lleva a emplear *N*-aciluretanos cíclicos derivados de aminoácidos, y posteriormente derivados de azúcares (2-amino-2-desoxi azúcares) con objeto de incrementar el efecto estérico sobre alguna de las caras del aceptor de Michael unido al nitrógeno, y aumentar así la estereodiferenciación en la adición 1,4 al emplear oxazolidinonas bicíclicas.^{7, 22}

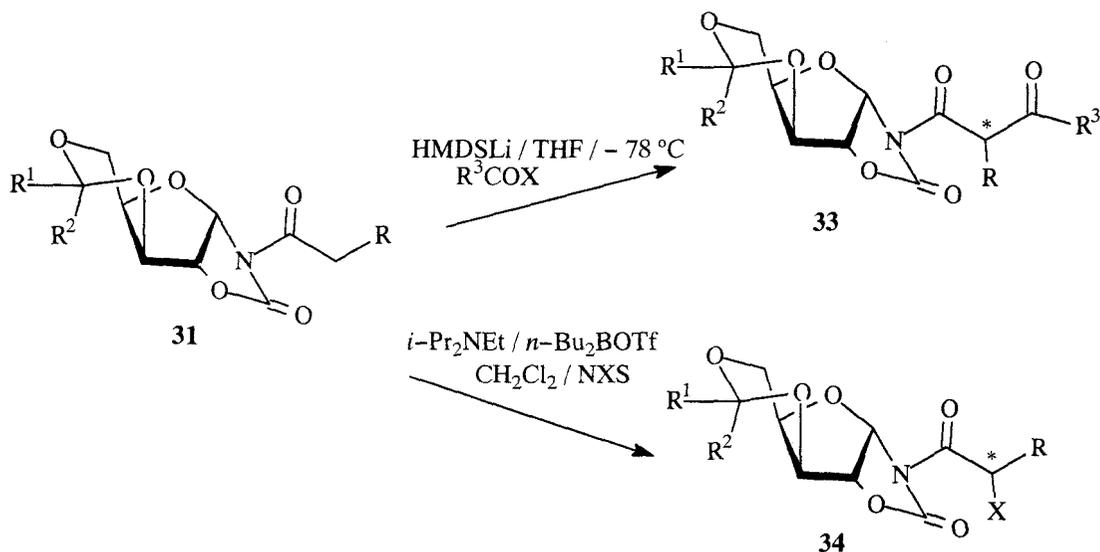
La reacción de las oxazolidinonas bicíclicas con diaquil aluminio proporciona ácidos β-ramificados con excesos enantioméricos elevados (> 80%). Los grupos presentes en el resto azucarado influyen en la estereoquímica del proceso por su mayor o menor coordinación con el ácido de Lewis (los grupos pivaloilo son altamente eficaces debido a su gran poder de coordinación), así como por su efecto estérico. La transferencia de grupos alquílico o arílico a las oxazolidinonas bicíclicas, con radicales cinamoilo y crotonilo, transcurre con elevada diastereoselectividad. Ésta se incrementa a medida que aumenta el volumen del radical a adicionar, y a igualdad del mismo, a mayor volumen del radical presente en el aceptor. El intercambio de los grupos R y R¹ del aceptor y donador respectivamente, permite obtener productos de configuración contraria.^{7, 22, 30}



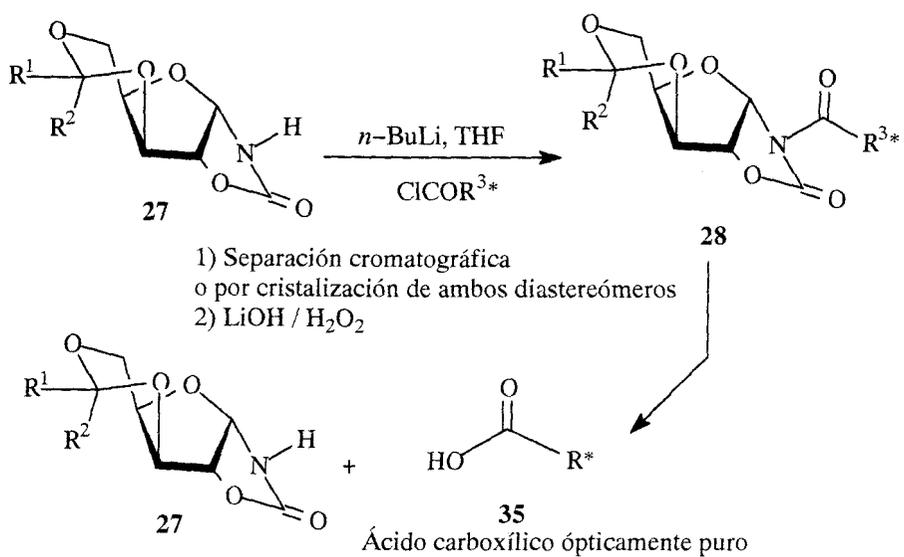
Otro procedimiento para la obtención de ácidos ramificados (en la posición α) utiliza la alquilación estereoselectiva de *N*-acil-oxazolidin-2-onas por tratamiento con base (LDA o HMDSL_i) y el haluro de alquilo correspondiente. El nucleófilo se adiciona por distinta cara del doble enlace según la naturaleza alquímica o arífica del grupo R presente en el radical acilo (*Si* y *Re* respectivamente), de forma que los productos obtenidos son de configuración contraria.³¹ Se consiguen excesos diastereoméricos de hasta un 98%. Una posible explicación podría ser la presencia de interacciones estereoelectrónicas entre el átomo de oxígeno del azúcar y el sistema arílico, que fuerza una disposición en el enolato (*E*-enolato), que no tiene lugar en presencia de grupos alquílicos (*Z*-enolato).



La utilidad sintética de las *N*-aciloxazolidinonas derivadas de azúcar abarca la obtención de compuestos 1,3-dicarbonílicos (β-cetoimidias, que pueden ser a su vez sustratos de reacciones asimétricas), y de α-haloderivados.³² La desprotonación de la posición α seguida de tratamiento con cloruro de acilo, permite su acilación. De manera similar el tratamiento del anión generado, con NXS conduce al ácido α-halogenado. Se observa en estas dos reacciones la misma diferencia en el ataque del reactivo según la naturaleza del grupo en el radical acilo (alquílico o arílico), obteniéndose compuestos de diferentes configuraciones. Se explica de igual forma, por la distinta disposición del enolato según el tipo de radical R del grupo acilo.



Finalmente comentar en este apartado sobre empleos de los carbohidratos como sintones quirales, que en la búsqueda de nuevos agentes derivatizantes quirales para la separación de estereoisómeros, los carbamatos cíclicos derivados de azúcares se han empleado para la resolución de ácidos carboxílicos y sulfónicos racémicos, debido a que tras su incorporación al heterociclo de oxazolidinona es posible su separación cromatográfica e incluso una cristalización fraccionada,³³ que permite tras la hidrólisis, la obtención de los ácidos ópticamente puros.

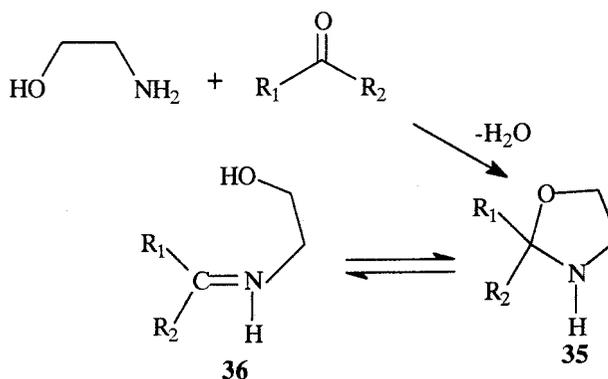


II.2. -Heterociclos de 1,3-oxazolidinas en síntesis asimétrica-

II.2.1. Síntesis y estereoquímica

Las 1,3-oxazolidinas son importantes sintones quirales empleados en diversas transformaciones asimétricas.

En 1971 Neelakatan³⁴ describe la síntesis de 1,3-oxazolidinas por reacción entre un aminoalcohol primario con aldehidos con destilación azeotrópica del agua generada, existiendo el producto obtenido como una mezcla tautomérica en equilibrio entre la forma abierta (la imina) y la forma cerrada (la oxazolidina) como consecuencia de la labilidad de la función acetal *N,O*.

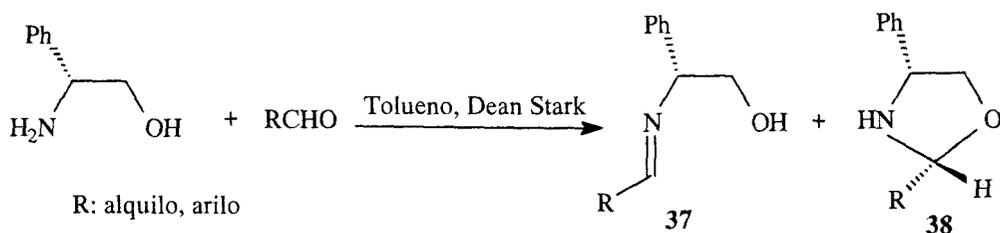


En sus trabajos preliminares Neelakatan describe cómo el empleo de aminoalcoholes secundarios (la efedrina) dirige dicho equilibrio y conduce al heterociclo objetivo. Asimismo cuando el compuesto carbonílico es un cetona, la reacción con la efedrina no proporciona el heterociclo deseado, mientras que la norefedrina sí. Estos resultados se pueden explicar por la menor reactividad de las cetonas, así como (y en su mayor parte) por el impedimento estérico del grupo metilo y su interacción con los sustituyentes de la cetona.³⁴

Actualmente en lo referente a la obtención del heterociclo existen varios métodos, siendo las diferencias más apreciables entre ellos, la forma de eliminar del medio de reacción el agua con objeto de desplazar el equilibrio, la temperatura y disolvente de reacción, y la presencia de catalizador ácido y tipo del mismo. Los rendimientos químicos y estereoquímicos obtenidos son consecuencia de todos estos factores. La efedrina, norefedrina, *terc*-leucinol, prolinol y sus análogos, son los β-aminoalcoholes quirales más

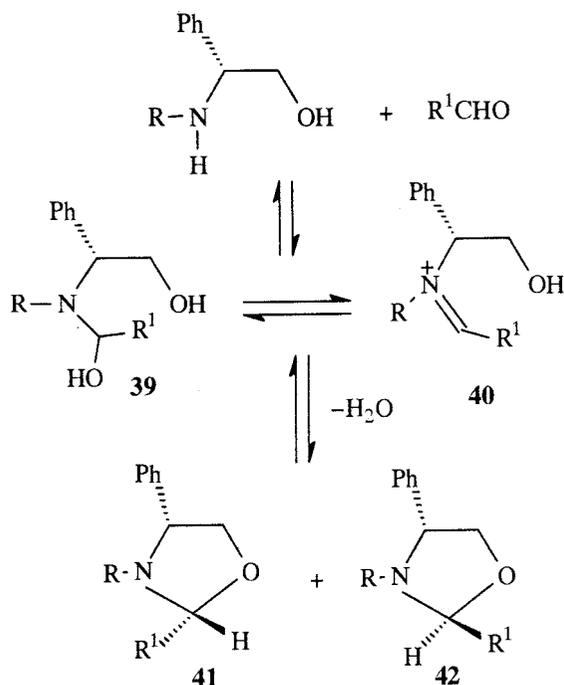
usados puesto que son materiales de partida baratos y disponibles en ambas formas enantioméricas, influyendo la estereoquímica del aminoalcohol en la del nuevo centro quiral generado.

♦ La reacción de condensación entre un β -aminoalcohol quiral con grupo amino primario (NH_2) y un aldehído (aromático o alifático) con calentamiento en tolueno y destilación azeotrópica del agua generada (Dean-Stark) conduce al heterociclo objetivo en elevado rendimiento, y como una mezcla termodinámica en equilibrio entre la imina (**37**) y la oxazolidina (**38**) en unas proporciones que oscilan entre 83:17–93:7 a favor de la imina (determinadas por integración de las señales de ^1H -RMN de $\text{N}=\text{CH}$ y NCHO en el bruto de reacción).^{35, 36} La oxazolidina presenta el grupo R en *cis* respecto al Ph del (*R*)-fenilglicinol.

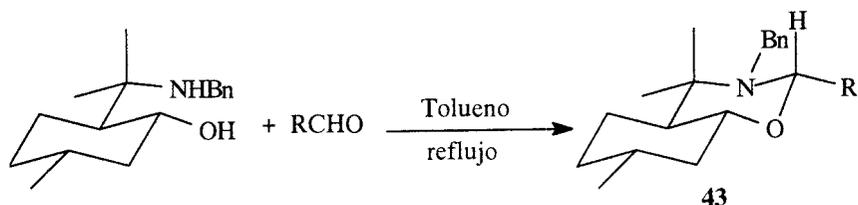


El empleo de β -aminoalcoholes N-alquilados impide, como ya se ha mencionado, dicho equilibrio con la forma abierta, y la 1,3-oxazolidina obtenida consiste en una mezcla de diastereoisómeros respecto al nuevo estereocentro formado, determinándose por RMN del bruto de reacción que el isómero minoritario existe en una proporción menor de un 10%.^{35, 37, 38} El isómero mayoritario (**41**) presenta el grupo R del aldehído en *cis* respecto al fenilo en posición 3 del aminoalcohol precursor. Normalmente esta mezcla diastereoisomérica se emplea en las sucesivas reacciones sin ulterior purificación debido a la elevada inestabilidad al ser sometida a cromatografía en columna de gel de sílice.

Presumiblemente la reacción de condensación tiene lugar a través de una secuencia de pasos reversibles, implicando el equilibrio entre las dos formas abiertas, el intermedio *N*-hidroxietilo (**39**) y el ión imonio derivado (**40**),³⁹ que tras la pérdida de agua proporcionan el heterociclo objetivo. Se acepta que el paso estereodiferenciador es la adición intramolecular del grupo hidroxilo al ión imonio.⁴⁰

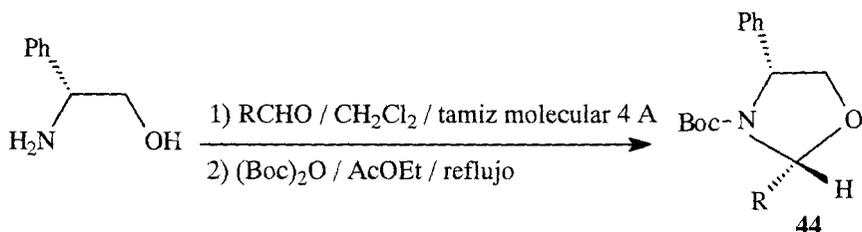


Las 1,3-oxazinas también son ampliamente usados como auxiliares quirales. El grupo de Pedrosa y *col*^{41, 42} describe su síntesis estereoselectiva por esta metodología a partir de aminoalcoholes derivados del aminomentol con diferentes aldehidos, obteniendo perhidro 1,3-benzoxazinas diastereoisoméricamente puras (el grupo R en ecuatorial).

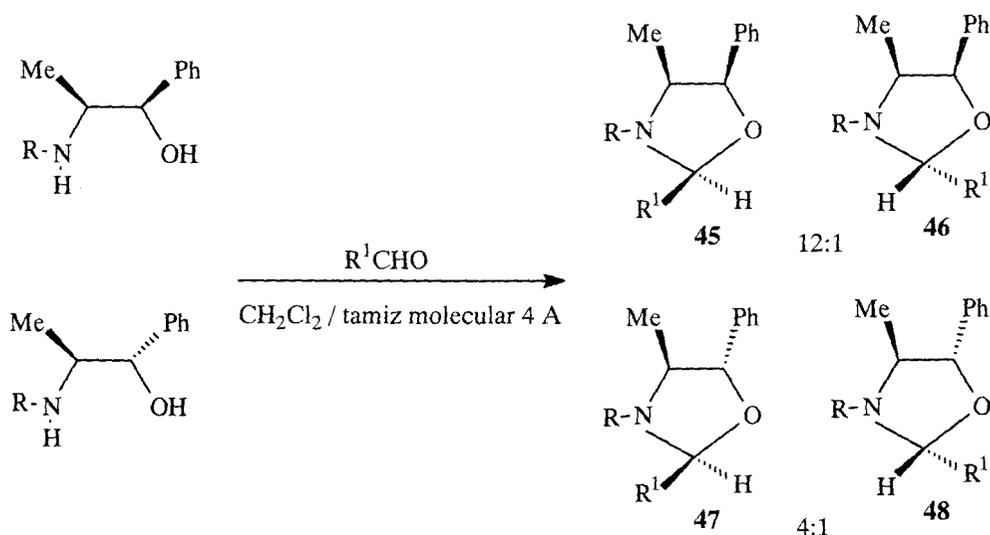


◆ Otro método de condensación se lleva a cabo en disolventes como diclorometano (principalmente), cloroformo, éter, o tolueno, agitando a temperatura ambiente el tiempo suficiente en cada caso para agotar el producto de partida, y empleando agentes deshidratantes que retiren el agua del medio de reacción (tamiz molecular 4 A o sulfato magnésico anhidro). Como reactivos carbonílicos se emplean aldehidos (alifáticos, aromáticos, α,β -insaturados) o sus hemiacetales derivados.

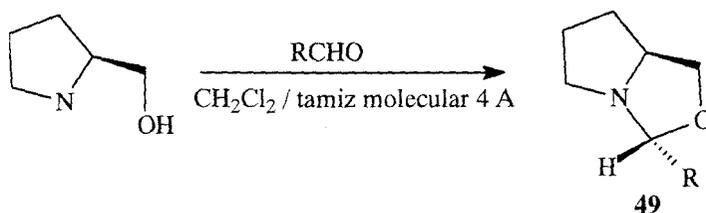
Igual que en el método anterior, cuando el grupo amino es primario, la reacción de condensación proporciona una mezcla tautomérica en proporciones variables. La fracción de 1,3-oxazolidina presente se encuentra como el isómero *cis*.⁴³⁻⁴⁶ La protección *in situ*, sin previa purificación del bruto de reacción, del grupo amino por reacción con di-*tert*-butildicarbonato proporciona la *cis-N*-Boc-1,3-oxazolidina como un único isómero.^{45, 47, 48}



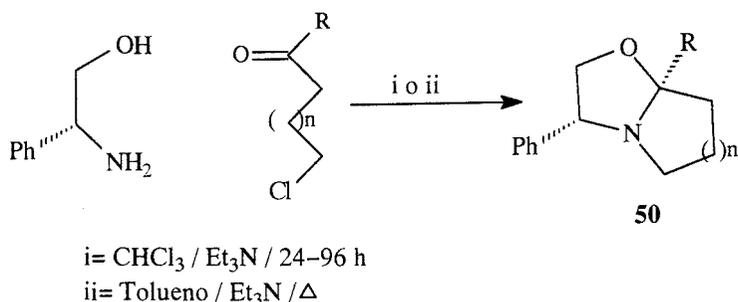
El empleo de β -aminoalcoholes *N*-alquilados (Me, Et, Bn) conduce al heterociclo como una mezcla de diastereoisómeros, en excesos diastereoisoméricos elevados (>85%).^{49, 50} Está descrito cómo la variación en la quiralidad del aminoalcohol precursor (empleo de pseudoefedrina en lugar de efedrina) se traduce en una variación considerable de la proporción de ambos diastereoisómeros del heterociclo.⁵⁰



La reacción de condensación del prolinol con aldehidos proporciona 1,3-oxazolidinas bicíclicas estereoquímicamente puras (la señal de RMN a 5,74 ppm asignable al protón NCHO del heterociclo es única).⁵¹ Este resultado estereoquímico podría correlacionarse con los sistemas tricíclicos que posteriormente se presentarán en esta Memoria, obtenidos como un único isómero en similares condiciones de reacción.

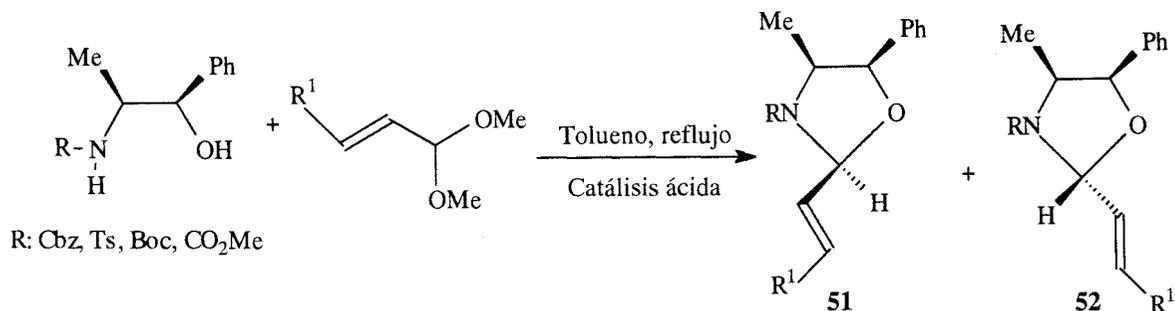


Otras oxazolidinas bicíclicas se han sintetizado por reacción de condensación (en cloroformo a temperatura ambiente 2–4 días de reacción o en tolueno calentando a reflujo una noche) de β -aminoalcoholes (fenilglicinol) con γ - o δ -clorocetonas en presencia de Et_3N .⁵² Se obtienen los heterociclos en excesos diastereoisoméricos elevados (84–92%). Experimentos NOE permiten asignar la disposición *cis* al sustituyente del nuevo centro quiral y al fenilo del aminoalcohol en el estereoisómero mayoritario. Estos heterociclos son precursores de nuevas pirrolidinas y piperidinas 2-sustituidas ópticamente activas.



◆ Ya se ha comentado que la función acetal *N,O* es muy sensible a la hidrólisis. Este problema fue obviado por Scolastico y *col*⁵³ y por Hoppe y *col*⁵⁴ desarrollando la síntesis de *N*-Tosil 1,3-oxazolidinas. El sustituyente electronegativo sobre el nitrógeno previene al heterociclo de la hidrólisis, siendo más estables que sus análogos con *N*-H o *N*-alquilo, y permitiendo su purificación por cromatografía en columna de gel de sílice. La escisión del aldehído y separación del aminoalcohol sin embargo es más difícil implicando la obtención del tiolano derivado.

El grupo de Scolastico en sus amplios estudios referidos a la síntesis y reactividad de estos heterociclos, describe el empleo de aminoalcoholes *N*-protegidos (Cbz, Ts, Ac, Boc) como sus precursores.^{53, 55-57} Su condensación con los dialquilacetales de aldehídos α,β -insaturados, en presencia de catalizador ácido (tosilato de piridinio), en tolueno a reflujo, proporciona el isómero *cis* preferentemente (su configuración se determinó por RMN) con excesos diastereoisoméricos comprendidos entre 46–95%.



La elevada diastereoselección en el proceso de condensación de aldehídos con β -aminoalcoholes conlleva el estudio de la configuración del nuevo centro quiral generado en el proceso, puesto que posteriormente será objeto de transformaciones asimétricas, especialmente si se trata de adición de nucleófilos. La obtención de adecuados cristales del compuesto para Rayos X permite conocer sin lugar a dudas la configuración del C-2 del mismo, si bien el estudio por RMN (efecto NOE) también permite conocer la disposición espacial de los sustituyentes del heterociclo y por tanto asignar la configuración del centro quiral.⁵⁸ Este último es el procedimiento empleado en esta Memoria para determinar la estereoquímica de los nuevos heterociclos presentados y que se comenta en el Capítulo Cuarto.

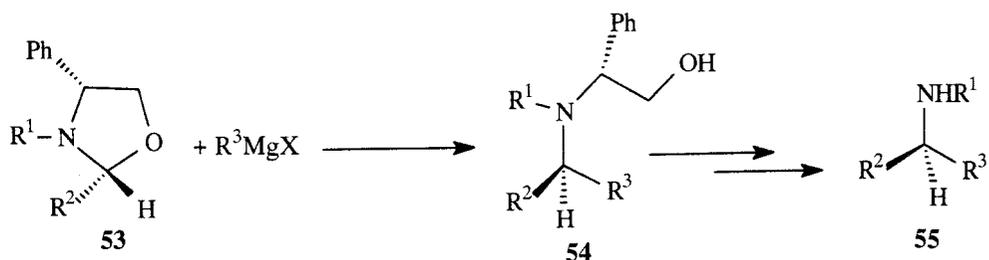
II.2.2. Reactividad del heterociclo

La apertura de las 1,3-oxazolidinas derivadas de 2-aminoalcoholes con reactivos de Grignard, permitió a Neelakatan³⁴ establecer la disposición espacial del estereocentro en posición 2 del heterociclo por comparación de los poderes rotatorios de las aminas quirales obtenidas (caracterizadas como sus clorhidratos) con los descritos en la literatura, junto a la determinación estructural por Rayos X.

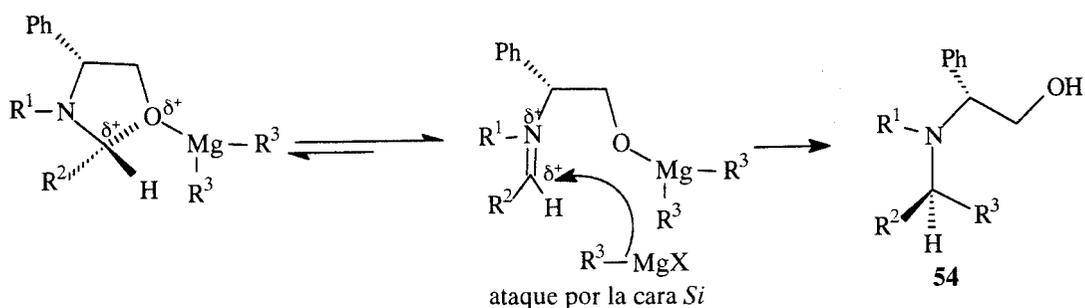
La adición de reactivos nucleófilos al doble enlace C=N (imina) o al enlace O-C (oxazolidina) ofrece una aproximación atractiva para la síntesis asimétrica de aminas quirales con elevada pureza óptica. Los estudios iniciales de Takahashi y col⁴⁴ sobre la síntesis asimétrica de aminas quirales con actividad farmacológica (analgésica) mediante la adición de magnesianos a 1,3-oxazolidinas y sus elevados rendimientos ópticos, ha generado un profundo interés en el estudio de la adición de nucleófilos a estos heterociclos. En el proceso de apertura la configuración del nuevo centro quiral en la amina depende de la configuración de los centros quirales en el heterociclo, del grado de impedimento estérico en el proceso de adición, así como de la naturaleza del organometálico, pero el exceso enantiomérico final está siempre limitado por la razón de epímeros en el C-2 del heterociclo precursor.

◆ La adición de diversos magnesianos a 1,3-oxazolidinas *N*-alquiladas (Bn, Me, *i*-Pr) transcurre con elevada diastereoselección, teniendo lugar la reacción con inversión de la configuración del estereocentro (ataque del reactivo de Grignard por el lado del

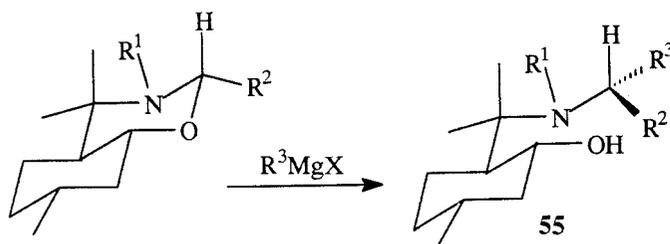
nitrógeno del heterociclo).^{35, 36, 38, 59} Los excesos diastereoisoméricos son elevados (> 70%) empleándose diferentes condiciones de reacción según cada caso.



El mecanismo primordial de alquilación tipo S_N2 propuesto tiene lugar por una quelación del oxígeno con el magnesio en un estado de transición tipo ión imonio, previa ruptura del enlace C-O, y alquilación por otra molécula de reactivo, del C-2 por la cara menos impedida del doble enlace C=N (*Si*).

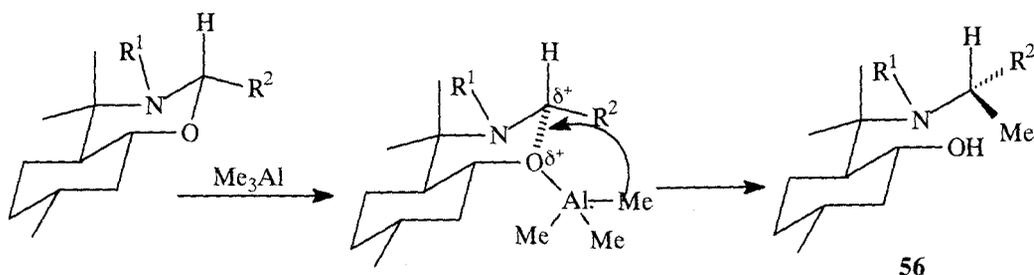


En las 1,3-oxazinas *N*-alquiladas, Pedrosa y *col*⁴¹ estudiaron también la adición de nucleófilos. La reacción con magnesianos conduce a la obtención de aminas quirales (una vez escindido el auxiliar) con inversión de la configuración del C-2 del heterociclo en el isómero mayoritario, en consonancia con lo propuesto por otros grupos para las 1,3-oxazolidinas *N*-alquiladas.



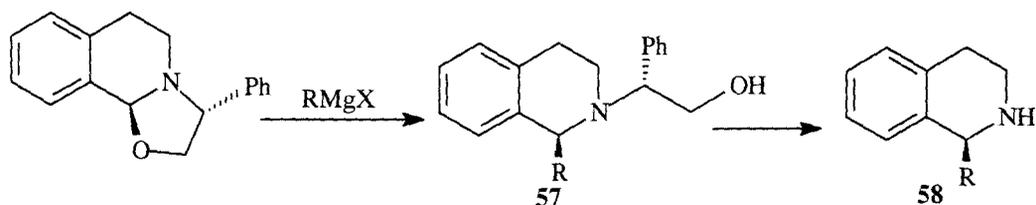
La reacción de adición de organoaluminio derivados,⁴² basado en los estudios de Yamamoto y *col*⁶⁰ sobre la adición de esos nucleófilos a acetales quirales, transcurre con retención de la configuración. Se acepta que la reacción transcurre vía formación de un quelato interno con el oxígeno del heterociclo y la alquilación del C-2 cuando el

heterociclo está todavía intacto, de forma que la adición tiene lugar desde el lado del oxígeno.



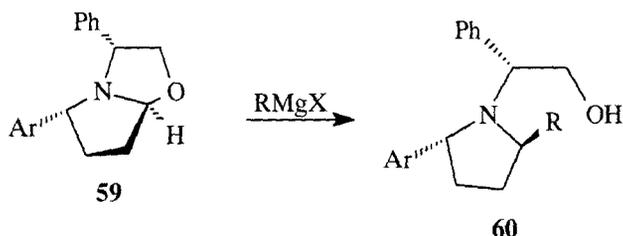
Por esta metodología se han sintetizado diversos tipos de aminas quirales con elevado exceso enantiomérico; etanolaminas, *bis*-ariletilaminas con simetría C_2 , 1,1-dialquilaminas, etc.

La apertura con agentes de Grignard de 1,3-oxazolidinas bi- o tri-cíclicas, en las que el átomo de nitrógeno se encuentra inserto en otro de los ciclos, transcurre sin embargo con retención de la configuración (en el isómero mayoritario), alquilándose el carbono por el mismo lado dónde está el oxígeno. Se emplea esta metodología para la síntesis de nuevas aminas heterocíclicas, por ejemplo tetrahydroisoquinolinas 2-alkiladas.^{61, 62}



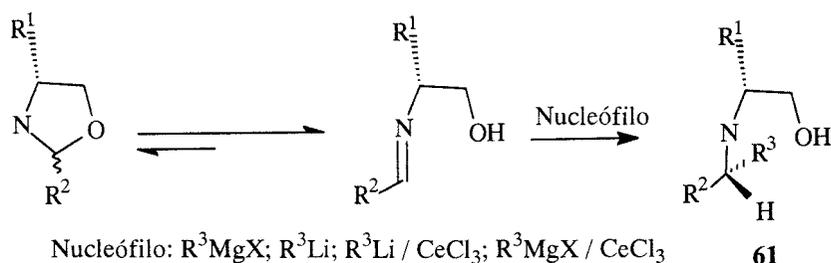
La obtención del compuesto **57** podría explicarse también por un estado de transición tipo imonio, y la adición por la cara *Si* del doble enlace $C=N$, siendo además mínimas las interacciones con el fenilo del auxiliar que quedaría para el lado contrario.

Higashiyama describe la apertura con magnesianos de oxazolidinas bicíclicas también con retención de la configuración, asumiendo el ataque del reactivo a través del ión tipo imonio, y la alquilación por la cara *Si* del doble enlace $C=N$, evitando así las desfavorecedoras interacciones Ph-Ph presentes en el estado de transición que conduce a la alquilación por la cara *Re*.³⁶



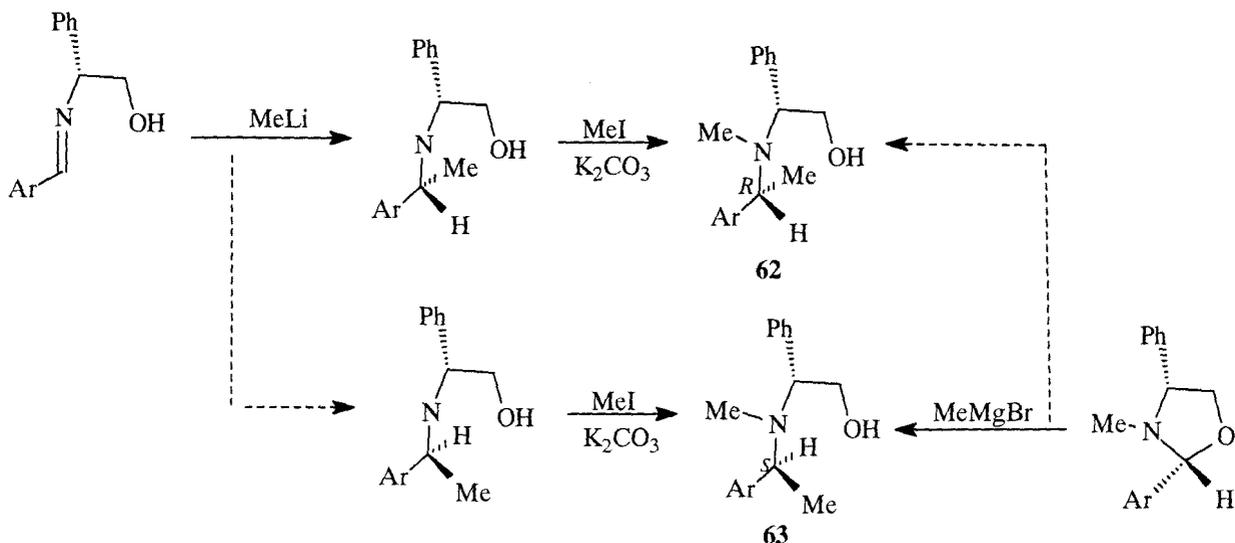
Vemos por tanto en estos últimos ejemplos que en la estereoquímica del proceso de apertura juegan un papel importante los sustituyentes presentes en el auxiliar así como la rigidez del heterociclo.

♦ La adición de magnesianos a 1,3-oxazolidinas en equilibrio con la forma imina (precisa tener grupo NH), es también altamente estereoselectiva rindiendo mayoritariamente el isómero derivado de la aquilación por la cara *Re* del doble enlace. Se admite el mismo mecanismo descrito para la apertura de las 1,3-oxazolidinas *N*-alquiladas, la quelación con el átomo de oxígeno y nitrógeno, y la alquilación por la cara menos impedida.^{36, 43, 44, 59, 63, 64}



La configuración de C-4 de la imina / oxazolidina influye en la configuración del isómero mayoritario, admitiéndose que el auxiliar quiral *R* proporciona el *R*-aducto tras la apertura. También el grado de inducción asimétrica depende de interacciones estéricas en el estado de transición, observándose cómo a mayor volumen del grupo R sobre el carbono imínico, aumenta considerablemente la estereodiscriminación. Otro factor a considerar es la fuerza quelatante del metal, cuanto mayor sea, mayor diastereoselección (Mg > Ce > Li).⁴³

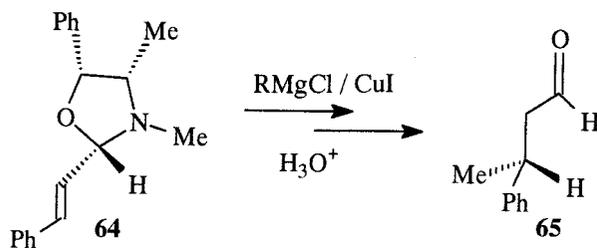
Takahashi y *col* ponen de manifiesto la distinta selección facial del nucleófilo ya sean iminas u oxazolidinas *N*-alquiladas los sustratos de la reacción (asumiendo un mecanismo similar de adición). La adición de MeLi a la imina rinde como isómero mayoritario el producto derivado de la adición por la cara *Re* del doble enlace, obteniendo el producto de configuración *R* (**62**). Sin embargo la reacción con MeMgBr de la 1,3-oxazolidina *N*-metilada proporciona como isómero mayoritario el que deriva de la adición por la cara *Si*, lo que conduce al isómero de configuración *S* (**63**). En ambos casos la diastereoselección es elevada (> 82%, salvo en dos ejemplos).³⁵



II.2.3. Oxazolidinas como auxiliares quirales

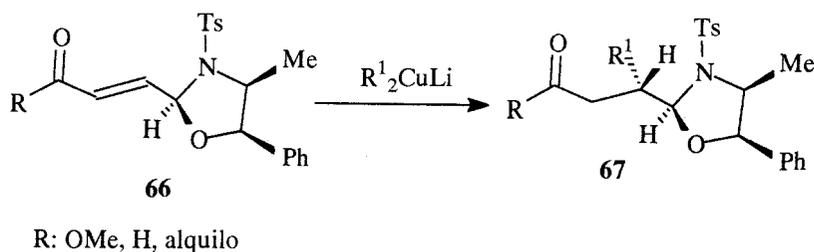
♦ La adición nucleofílica a olefinas poseedoras de grupos auxiliares quirales es un método útil para formar enlaces C-C en elevado exceso estereoisomérico. La presencia de adecuados auxiliares quirales en la olefina electrofílica *ahora* quiral, le proporciona el grado necesario de rigidez en el estado de transición conducente a la adición, de forma que la estereoselección es elevada. En este contexto, el enmascaramiento del carbono carbonílico de aldehidos α,β -insaturados mediante su transformación en el C-2 del heterociclo de 1,3-oxazolidina y por tanto en un estereocentro alílico, es una manera eficaz de dirigir diversas transformaciones asimétricas en el carbono olefínico vecinal. Se consigue así una elevada diferenciación de las caras del doble enlace.

En 1983 Pourcelot y *col* describen la adición de organocupratos a 2-alqueniil-1,3-oxazolidinas derivadas de la *L*-efedrina y el cinamaldehido, con total regioselección (adición 1,4) y moderada estereoselección (35% de mayor exceso enantiomérico).⁴⁹ Tras la escisión del auxiliar quiral se obtienen aldehidos β -alquilados ópticamente activos.



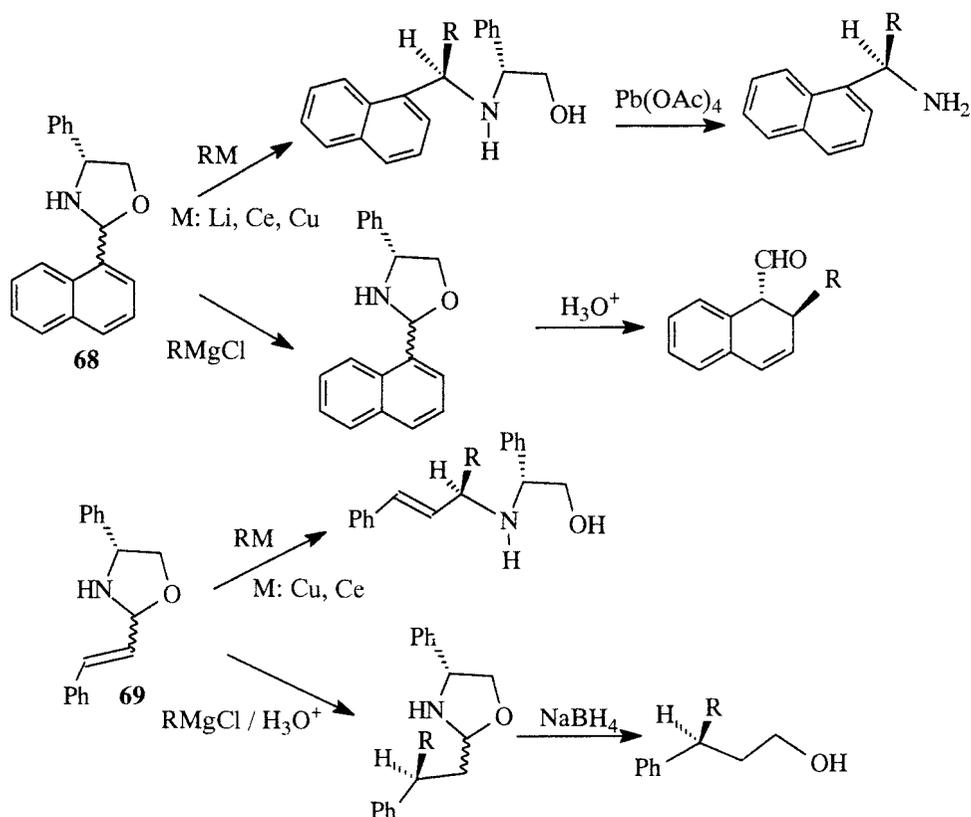
El grupo de Scolastico y *col* estudia la adición de organocupratos a alquénil oxazolidinas *N*-tosiladas (**66**). El sustituyente del C-2 deriva del fumaraldehído y posee un grupo éster terminal, de forma que tiene lugar la alquilación en β respecto a ese carbono (**67**). Una vez escindido el auxiliar quiral, se obtienen ésteres 3-alkil-succinaldehídicos con purzas ópticas > 90%. La alquilación tiene lugar por la cara *Si* del doble enlace, lo que supone entrada por el lado contrario a los sustituyentes en posición 3 y 4 del heterociclo.^{55, 57, 65}

Similar reacción con un sustrato cetónico o aldehídico en el extremo transcurre con excesos estereoisoméricos también elevados.^{53,57}



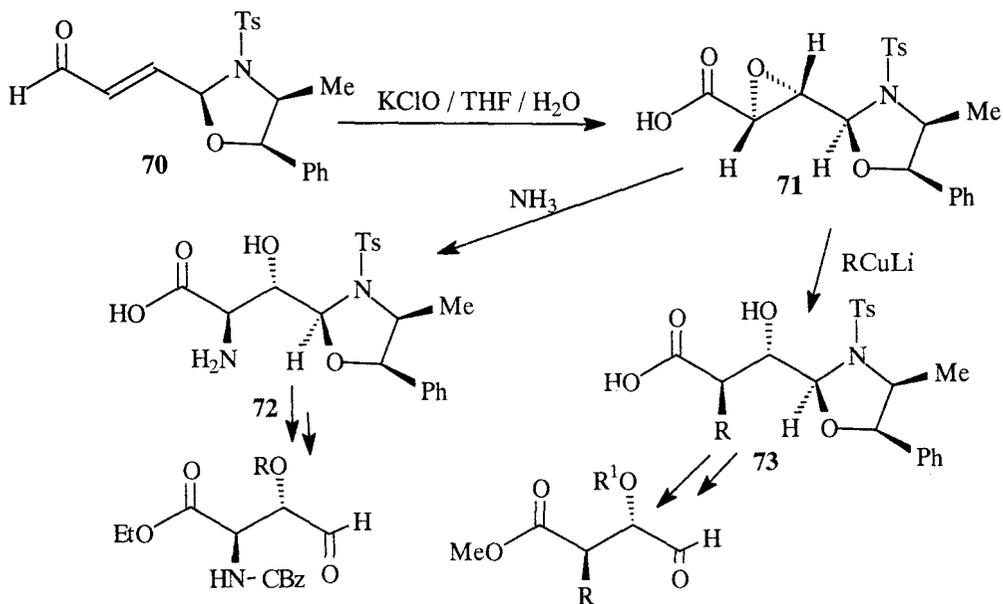
La posibilidad de obtener distintos productos finales según el tipo de nucleófilo adicionado al aceptor de Michael, ha sido investigado por el grupo de Pridgen y *col*.⁴⁶ La alquilación de naftil y cinamil oxazolidinas (NH) con magnesianos proporciona el producto de alquilación en β respecto al C-2 del heterociclo regio y estereoselectivamente (entrada por el lado contrario al Ph), lo que tras la hidrólisis del heterociclo rinde el β -alquilaldehído correspondiente.

La reacción con organocerios, organocupratos, organolitios transcurre por una adición 1,2 lo que supone la alquilación del C-2 y por tanto apertura del heterociclo por un mecanismo similar al descrito previamente, con adición por la cara *Re* del doble enlace tipo imonio y obtención de aminas quirales α -alquiladas.

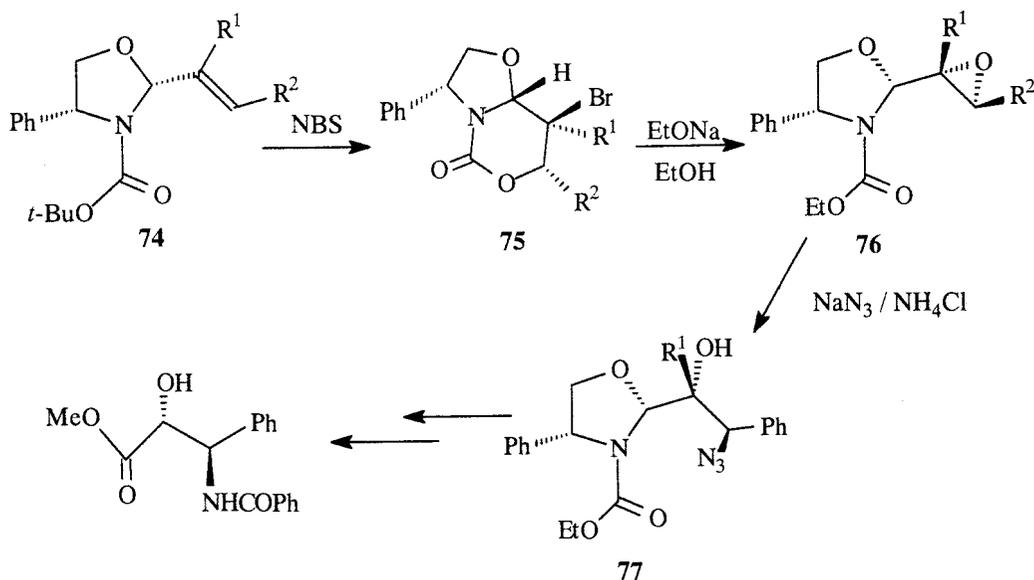


◆ Debido a la importancia de sus efectos biológicos y a su cada vez mayor uso en farmacia, agricultura, productos alimenticios, los α y β aminoácidos tienen una importancia creciente en biología, química y medicina; particularmente la síntesis enantioselectiva de aminoácidos no naturales. Las alqueniloxazolidinas se emplean como precursores de epoxioxazolidinas, que tras su apertura regio y estereoselectiva permiten obtener compuestos hidroxilados y amino carbonílicos con elevada pureza óptica.

El grupo de Scolastico y *col* obtiene las epoxioxazolidinas por reacción del heterociclo (alqueniloxazolidina con un grupo aldehído en el extremo del sustituyente en 2) con exceso KClO en THF acuoso (epoxidación nucleofílica) como un solo isómero, además de oxidar la función aldehído a ácido. La adición de nucleófilos (amonio,⁶⁶ organocupratos⁵⁶) abre el epóxido con absoluta regioselectividad (en α respecto al grupo ácido) y estereoselección. La protección de los grupos amino e hidroxilo y la posterior separación del aminoalcohol, proporciona los α -amino- β -hidroxiácidos o β -hidroxiácidos- α -alquilados quirales.



Agami y col sintetizan las epoxioxazolidinas como un solo isómero a partir de la alqueniloxazolidina *N*-Boc mediante una reacción de halocarbamoilación por reacción con NBS y posterior medio básico.⁴⁵ La apertura del epóxido con azida sódica tiene lugar con total regio (en el carbono β respecto al C-2 del heterociclo, que soporta un δ^+ mayor que el α) y estereoselección. Por esta metodología obtienen tras la protección y modificación del hidroxilo y azida, aminoácidos quirales, por ejemplo, el éster metílico de la (2*R*, 3*R*)-*N*-benzoil-3-fenilisoserina.⁴⁷

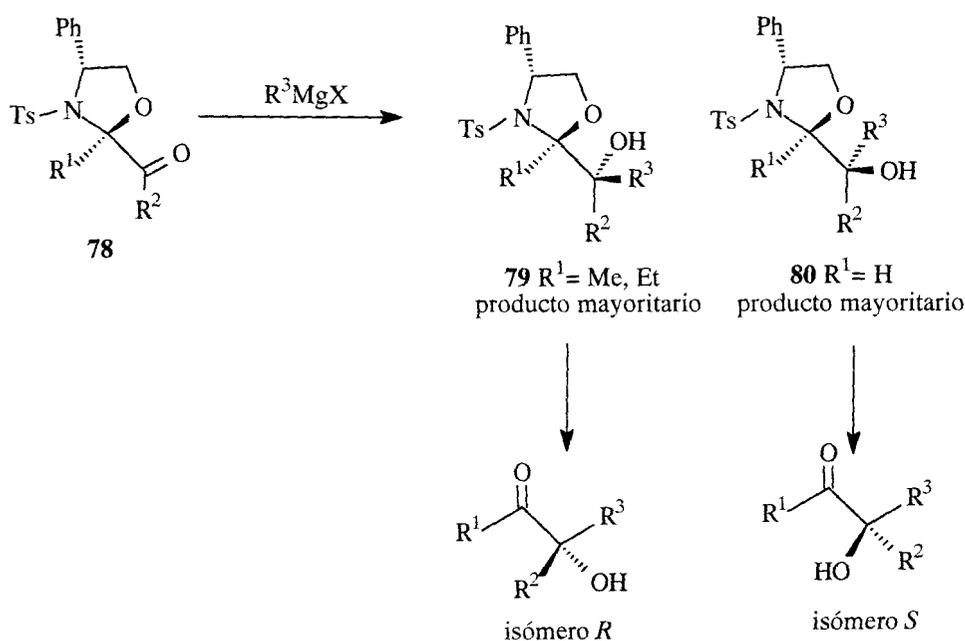


◆ La diferenciación estereofacial en la adición de nucleófilos (organometálicos e hidruros) a compuestos carbonílicos quirales es un reto importante en síntesis orgánica. Los heterociclos de 1,3-oxazolidinas también se han empleado como auxiliares quirales en

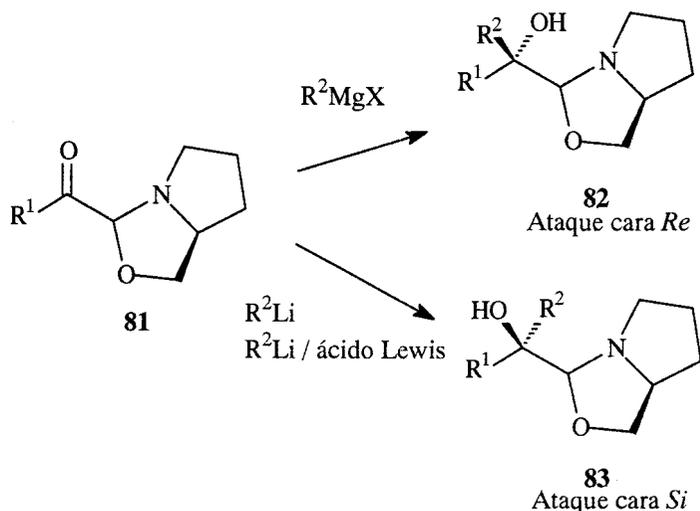
estas transformaciones asimétricas que persiguen la síntesis de alcoholes terciarios ópticamente puros.

Hoppe y *col* sintetizan 2-hidroxialdehidos ópticamente puros por adición de organometálicos a 2-aciloxazolidinas *N*-tosiladas. La estereoquímica de la reacción depende de la configuración del auxiliar quiral, de la del C-2 del heterociclo (*cis* o *trans*) así como de las condiciones de reacción (el exceso diastereoisomérico es dependiente del disolvente, del tipo de anión del organometálico, de la temperatura).

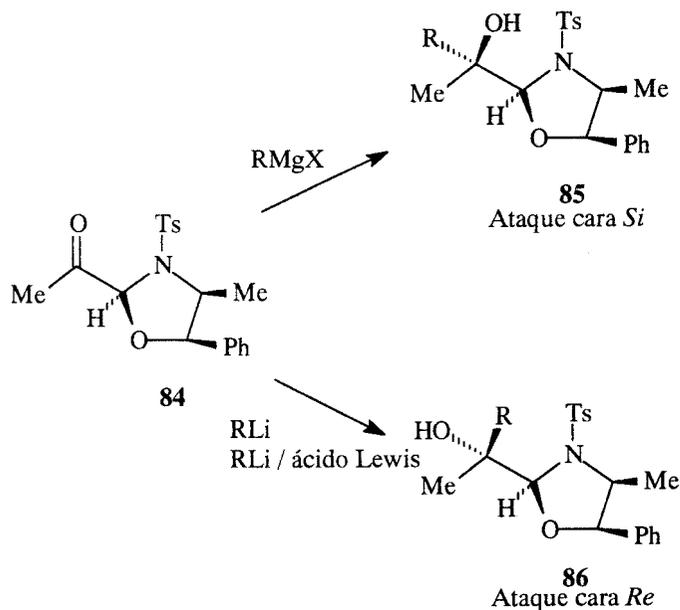
La adición de magnesianos a *trans*-oxazolidinas con el carbono C-2 cuaternario (metilo o etilo) se asume tiene lugar por quelación entre el oxígeno del carbonilo, el magnesio y el oxígeno del grupo tosilo, de forma que el ataque es mayoritariamente por la cara *Si* del carbonilo (exceso diastereoisomérico más alto, 95%).⁶⁷ Sin embargo similar reacción en heterociclos de *trans*-oxazolidina cuyo C-2 no es cuaternario, transcurre por el mismo mecanismo pero dejando la cara *Re* del carbonilo más favorecida, de tal manera que tras la escisión del auxiliar quiral se obtiene el enantiómero contrario.⁶⁸



Otro ejemplo de adición a *trans*-oxazolidinas por la cara *Re* es empleando heterociclos derivados del prolinol y magnesianos como nucleófilos, obteniéndose elevados rendimientos estereoquímicos (80-90%).⁵¹ Así también Fujisawa y *col* ponen de manifiesto el diferente mecanismo de adición de alquil-litios que generan el producto de adición por la cara *Si*, con peores excesos diastereoisoméricos (el mayor obtenido fue 68%).⁵¹



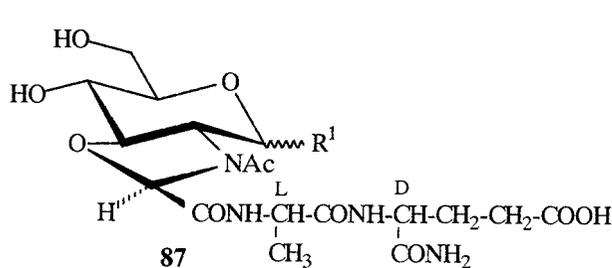
La variación del mecanismo de adición según se empleen magnesianos u organolitios, también la ha estudiado el grupo de *Scolastico* empleando *cis*-oxazolidinas *N*-tosiladas.⁶⁹ La reacción con magnesianos transcurre por un mecanismo de quelación y ataque por la cara *Si* mayoritariamente (ed > 80%). La adición de organolitios tiene lugar por la cara *Re* (el empleo conjunto de ácidos de Lewis incrementa un poco la estereoselección de este proceso).



Las 1,3-oxazolidinas también se han empleado para conferir rigidez a la molécula de manera que la libertad conformacional queda en parte disminuida y fijada, de alguna manera la conformación (o una de las conformaciones) reactiva (s).

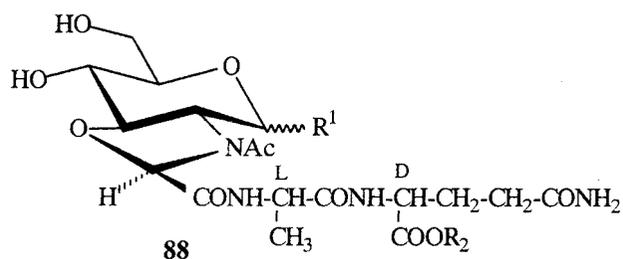
Es la base de la síntesis de análogos conformacionalmente rígidos del MDP, del murametide y del murabutide bacterianos mediante la formación de un ciclo de 1,3-

oxazolidina entre las posiciones 2 y 3 del azúcar (*gluco* derivados) descritos en una Tesis Doctoral del Departamento.⁷⁰



Análogo rígido del MDP

R¹: H, OH

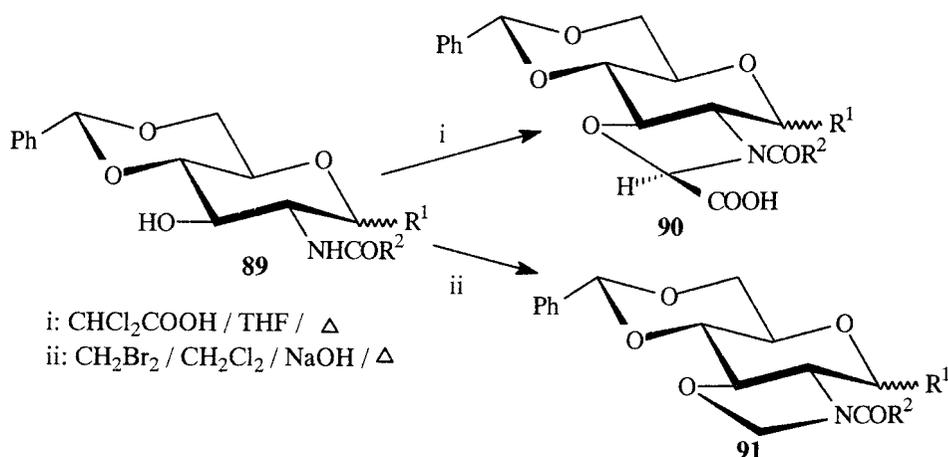


Análogos rígidos del murametide y del murabetide

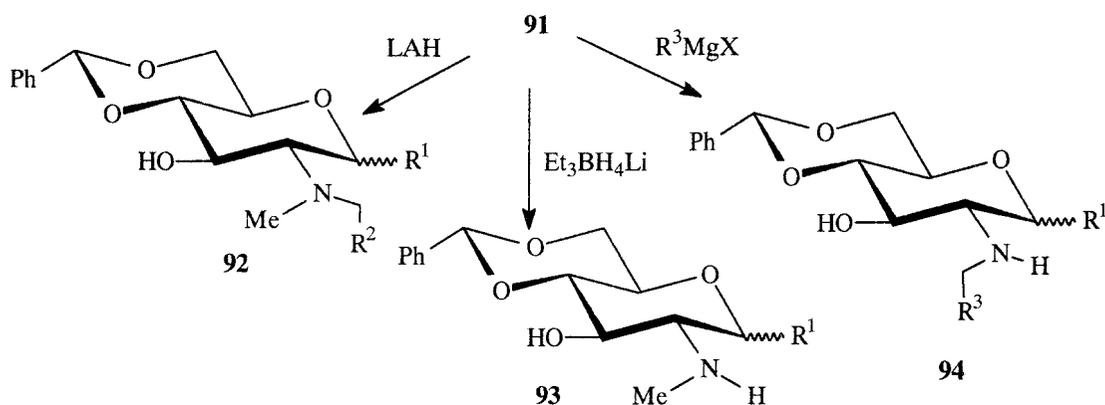
R¹: H, OH

R²: CH₃, (CH₂)₃CH₃

Para ello se puso a punto la metodolgia necesaria para la síntesis de dichos anillos fusionados al aminoazúcar.⁷¹⁻⁷³



Además de estudiar su reactividad frente a nucleófilos como LAH, Et₃BH₄Na y diferentes magnesianos,^{72, 74} como procedimiento para la síntesis de derivados de *N*-alquil y *N,N*-dialquil D-glucosaminas.

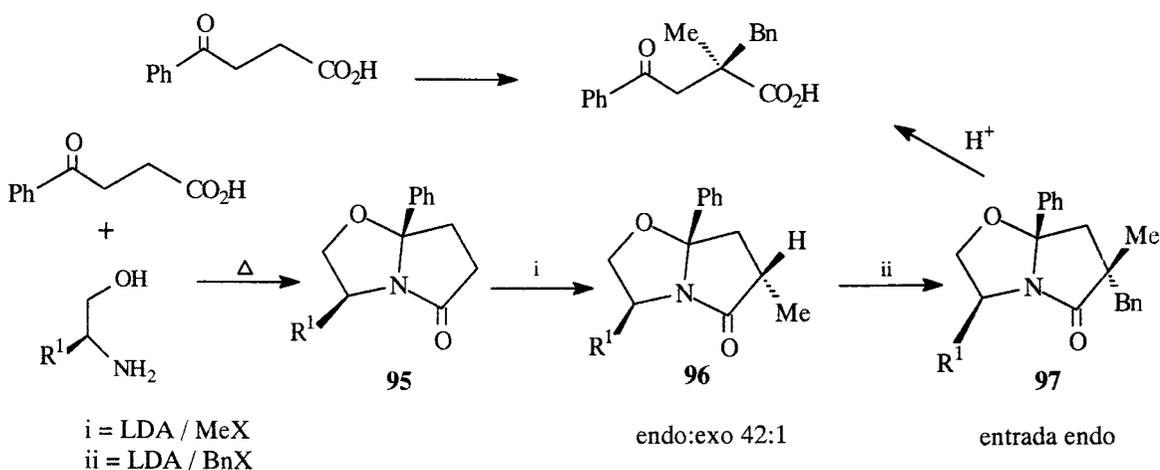


II.3. -Lactamas bicíclicas-

II.3.1. Síntesis y estereoquímica

En el campo de la síntesis asimétrica posee especial interés la construcción de centros estereogénicos de carbono cuaternario, así como su presencia en nuevos sistemas carbocíclicos y/o heretocíclicos. En la búsqueda de nuevos sintones quirales para la síntesis de una amplia variedad de dichos sistemas enantioméricamente puros es de destacar el importante papel que poseen los sistemas 1-aza-4-oxa-8-oxo-[3.3.0]-biciclooctanos y 1-aza-4-oxa-9-oxo-[4.3.0]-biciclononanos, más comúnmente conocidos ambos como *lactamas bicíclicas*.

Meyers y col⁷⁵ fueron los primeros en proponer la transformación de sustancias proquirales (γ y δ ceto ácidos) en ácidos carboxílicos α,α -dialquilados ópticamente activos vía *lactamas bicíclicas*. La metodología empleada consistió en la condensación del cetoácido precursor con un β -aminoalcohol quiral para obtener la lactama objetivo, generada como un único isómero en relación al nuevo estereocentro formado. Posterior alquilación del carbono en α al carbonilo (LDA, RX, THF, -78 °C) proporciona el derivado monoalquilado con excesos *endo/exo* 9–30:1, que sometido a nueva alquilación rinde mayoritariamente el producto de dialquilación *endo* (pureza óptica > 95%). La hidrólisis en medio ácido les permite escindir el auxiliar quiral sin racemización en el carbono dialquilado.



Se han descrito tres metodologías para la obtención de los sistemas bicíclicos empleados como sintones.

◆ La primera⁷⁶ ya mencionada se basa en la condensación del β-aminoalcohol con el cetoácido o cetoéster en condiciones de ciclodeshidratación (calentamiento del aminoalcohol quiral correspondiente con el apropiado compuesto 1,4 ó 1,5-dicarbonílico en tolueno con ácido *p*-toluensulfónico catalítico y destilación azeotrópica del agua). El empleo de diferentes cetoácidos así como de diferentes aminoalcoholes permite obtener un amplio número de dichas lactamas, todas ellas con un carbono cuaternario, y obtenidas con buena estereoselección.⁷⁷⁻⁷⁹ Se recogen algunos ejemplos en la Tabla 1.

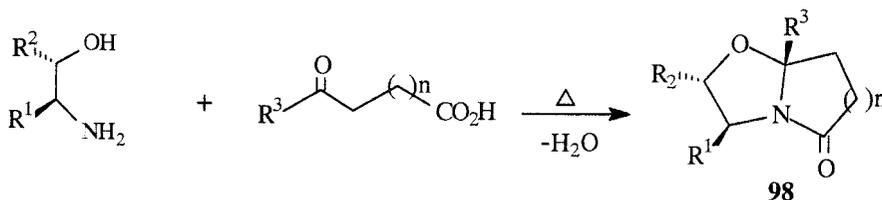
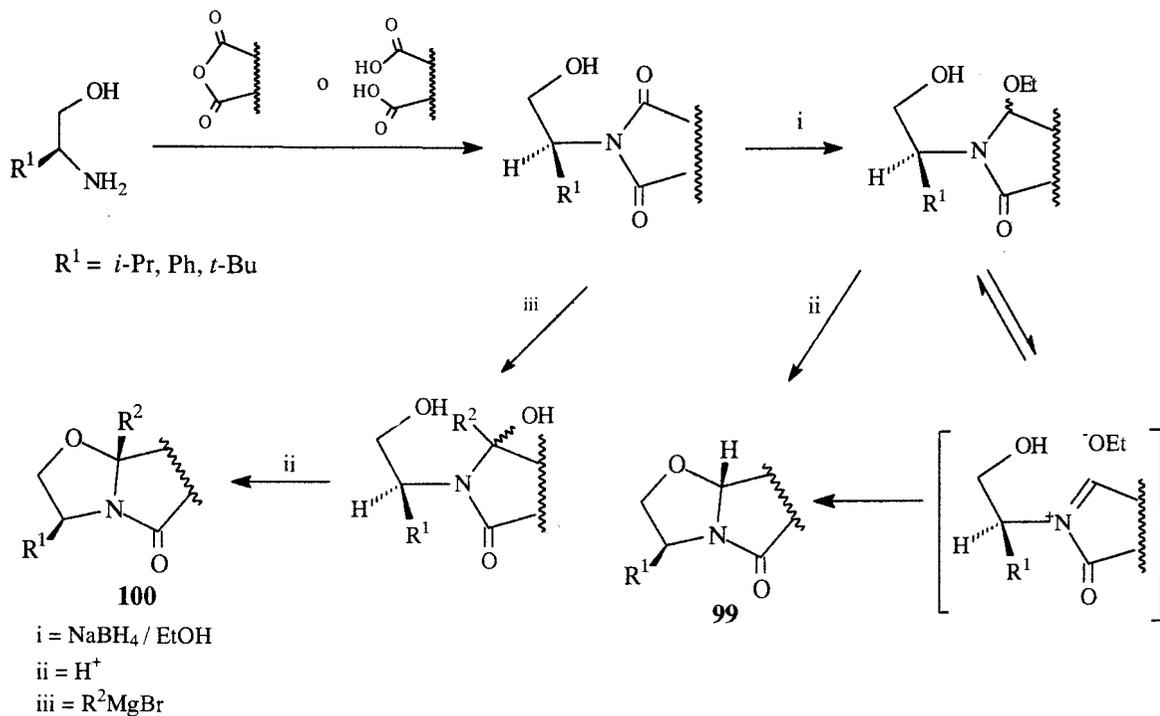


Tabla 1

Entrada	R ¹	R ²	R ³	n	ed (%)
1	i-Pr	H	Ph	1	100
2	i-Pr	H	Me	1	100
3	i-Pr	H	Me	2	78
4	Me	Ph	Et	2	50
5	-CH ₂ OH	Ph	Me	2	70
6	t-Bu	H	Me	1	100

◆ La segunda ruta desarrollada implica la formación de iones *N*-acilimonio.⁸⁰ La condensación del aminoalcohol ópticamente puro con un anhídrido de ácido, o un diácido conduce a la imida, a la que la adición de hidruro (NaBH₄) o magnesiano (RMgX) transforma en la etoxamina o la carbinolamina intermedios respectivamente, que en condiciones ácidas *via* el ión *N*-acilimonio,⁸¹ ciclizan a la correspondiente lactama ópticamente pura. Esta metodología posibilita obtener lactamas con hidrógeno como sustituyente del nuevo carbono quiral, que mediante condiciones de ciclodeshidratación descritas anteriormente no había sido posible con buenos rendimientos. Asimismo permite variar el sustituyente en el nuevo carbono quiral mediante la adecuada elección del reactivo de Grignard que se adiciona.



Amat y *col* describen de esta manera la obtención de anillos de oxazolopiperidinas consiguiendo mezclas que oscilan entre 30–100% de exceso diastereoisomérico a favor del isómero *trans* (A) mientras que mediante las condiciones de ciclodeshidratación mencionadas (empleando un cetoaldehído) se obtiene principalmente (90–100% de exceso diastereoisomérico) del isómero *cis* (B) como se recoge en la Tabla 2.⁸²

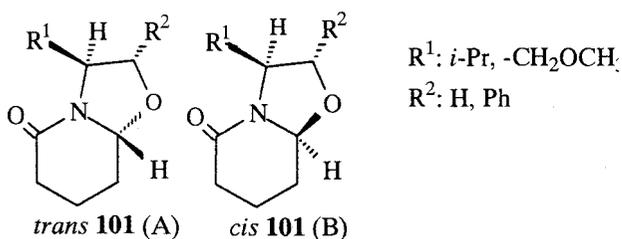
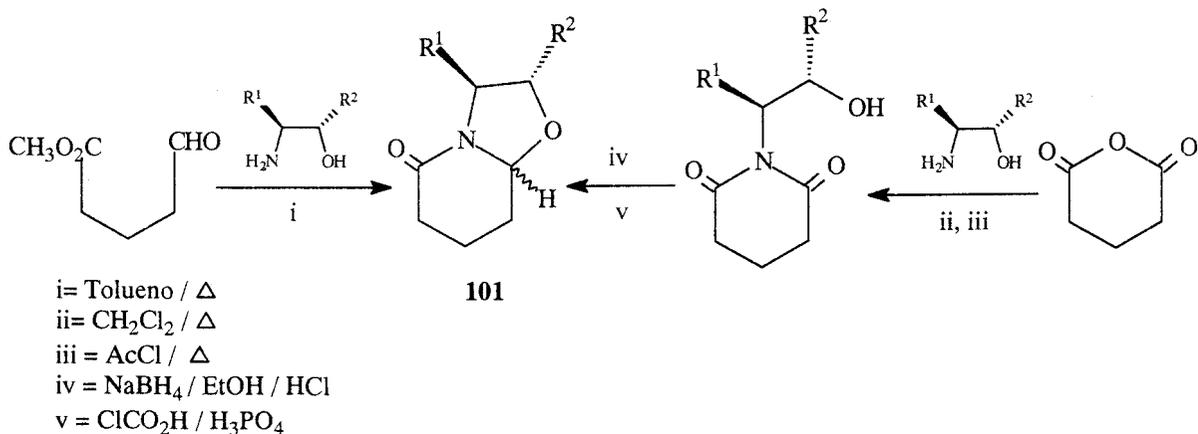
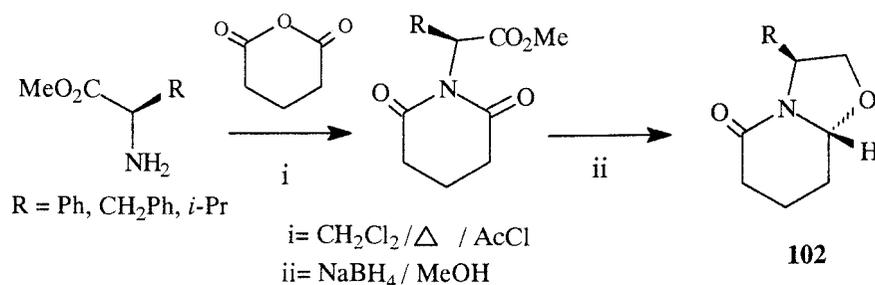


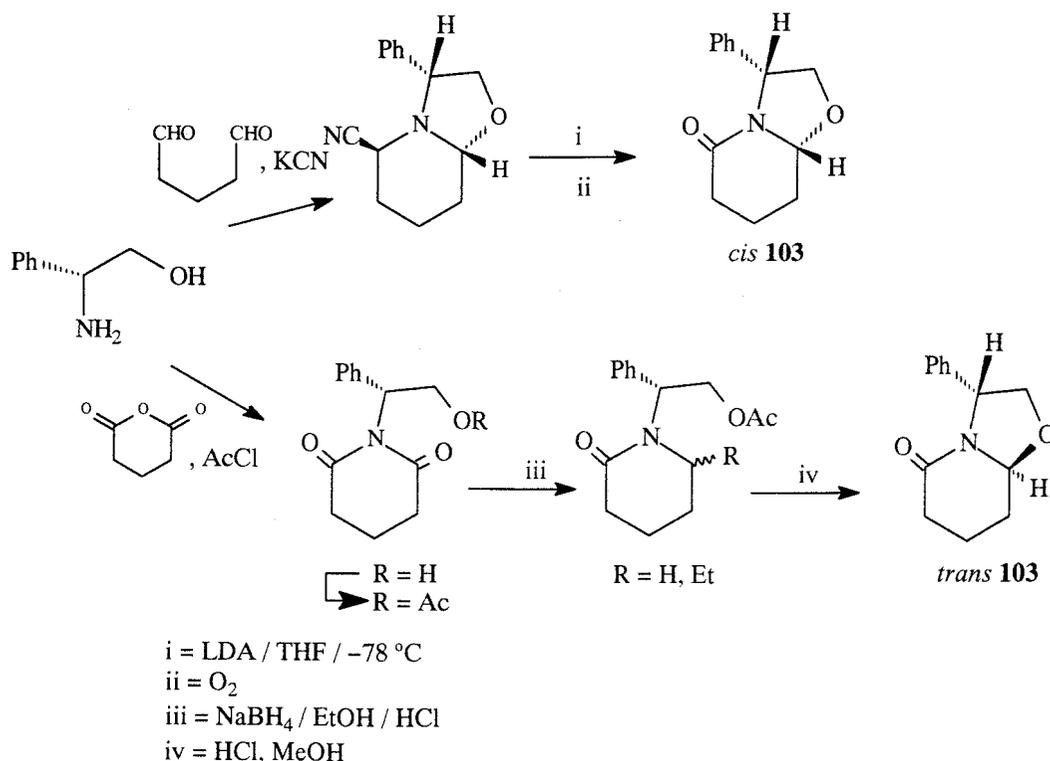
Tabla 2

R ¹	R ²	Método 1 (ciclodeshidratación)		Método 2 (vía imida)	
		Rend (%)	Razón A:B	Rend (%)	Razón A:B
i-Pr	H	33	1:9	62	1:0
-CH ₂ OMe	Ph	33	1:3	-	-

Similares anillos de 6 miembros se obtienen también a partir de anhídridos de ácidos por reacción con aminoésteres en lugar de aminoalcoholes.⁸³ La reducción de la imida intermedia con BH₄Na en metanol a bajas temperaturas y en ausencia de condiciones ácidas proporciona al mismo isómero *trans* (A) descrito previamente.



◆ El tercer método para la obtención de las lactamas bicíclicas descrito por Husson y *col* se basa en la síntesis de los sintones 2-cianooxazolopiperidinas por condensación del β-aminoalcohol con el dialdehído en presencia de KCN.⁸⁴ La oxidación (oxígeno molecular) del anión de dichos sintones⁸⁵ proporciona la lactama, pero con estereoquímica contraria a la obtenida vía ión *N*-acilimonio.

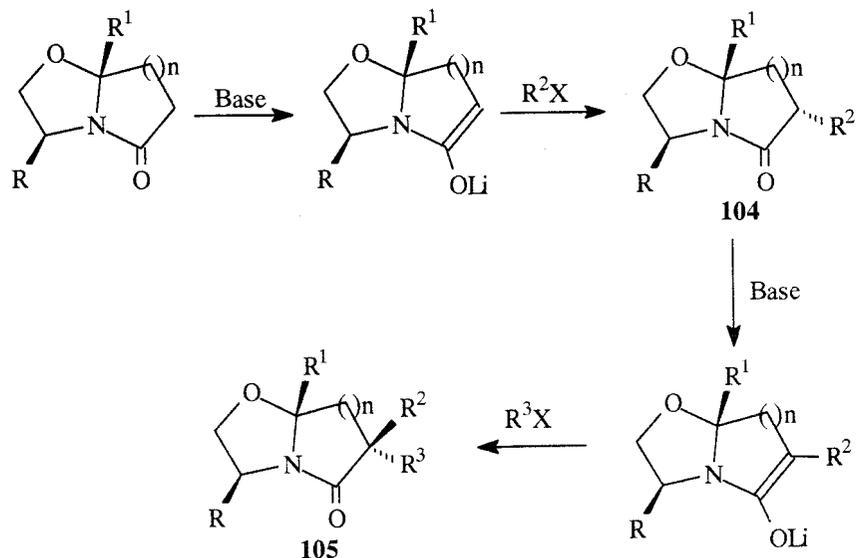


II.3.2. Funcionalización del heterociclo

El interés sintético de las lactamas bicíclicas es consecuencia de su versatilidad⁸² química:

- El grupo carbonilo de la amida posibilita reacciones de alquilación en posición 3 del anillo.
- Son precursores de iones *N*-acilimonio, potentes electrófilos, lo que permite la introducción de sustituyentes en el carbono 5 del anillo de pirrolidina o el carbono 6 del de piperidina.
- Además la posibilidad de preservar el átomo de nitrógeno en las nuevas estructuras quirales generadas permite la obtención de sistemas heterocíclicos tales como aminas ópticamente activas diferentemente sustituidas, presentes en compuestos de interés biológico.

◆ Las reacciones de alquilación constituyen una poderosa herramienta sintética que permite la formación de enlaces C-C con la posible creación de nuevos estereocentros. El tratamiento de estos compuestos con diferentes bases genera el carbanión que tras la adición del electrófilo conduce a las correspondiente α -monosustituidas lactamas con diversos grados de estereoselección, susceptibles de una posterior dialquilación.



Se han realizado numerosos estudios respecto a la estereoselección de dicho proceso de alquilación, considerando variables tales como base utilizada (LDA, *s*-BuLi, LiHMDS), empleo de codisolventes (DMPU, HMPA), grupo R del aminoalcohol precursor de la lactama (Me, Ph, *i*-Pr, *t*-Bu, -CH₂OH), agente electrófilo adicionado (MeI, EtI, AlI₃, BnBr, etc).

En la obtención de lactamas bicíclicas α -sustituidas y α,α -disustituidas se obtiene mayoritariamente el producto de alquilación *endo*^{76, 86, 87} con diferentes grados de estereoselectividad, transcurriendo la segunda alquilación con mayor diferenciación estereofacial (presumiblemente debido al efecto del sustituyente introducido en la primera alquilación, presente en el enolato). Se han desarrollado diversos estudios para determinar los factores que gobiernan la preferencia *endo* : *exo* en la alquilación así como el grado de extensión de la misma. Si bien los factores no están del todo aclarados (se aceptan razones de naturaleza estérica y electrónica), experimentalmente se aprecia que⁷⁶

- La presencia de grupos R en posición dos del aminoalcohol permite una ligera mayor selectividad que su ausencia.
- A mayor tamaño del sustituyente del carbono acetálico, mayor estereoselectividad (especialmente notable el detrimento de la misma cuando se trata de hidrógeno).
- El tipo de electrófilo adicionado influye, pues se observan variaciones en el grado de estereoselectividad en función del orden de adición del electrófilo (lo que confirma el efecto director del grupo R presente en el enolato terciario).

Con objeto de estudiar la influencia de la estructura del auxiliar quiral en la estereoquímica de la reacción de dialquilación Meyers y *col*⁷⁶ sintetizaron otros sistemas

bicíclicos con distintas estructuras, A, B, C, D y E; observándose cómo se conseguía invertir la selectividad en los casos en que el átomo de oxígeno del auxiliar quiral ha sido desplazado (C) o bien suprimido (D); mientras que el reemplazo del átomo de nitrógeno por un carbono cuaternario no modifica la estereoselectividad (E).

Entrada			% Endo	% Exo
A			77	23
B			70	30
C			6	94
D			20	80
E			70	30

Asumiendo que el electrófilo se aproxima por la cara cóncava, el hidrógeno (del grupo CH₂ contiguo al carbono acetálico, (entradas C y D) en posición *pseudo*-axial proyectado hacia dentro de dicha región cóncava, es suficiente para dirigir una alquilación *exo* pues impide el ataque *endo*, mientras que en los otros casos (A, B y E) el átomo de oxígeno dirige hacia esa zona un par de electrones libres que no impiden el ataque *endo*.⁸⁸

Tras estos estudios preliminares encaminados a conseguir la inversión de la selectividad, Meyers y col⁸⁸ sintetizaron una serie de lactamas bicíclicas *gem*-disustituidas en posición 5 del anillo con objeto de confirmar el efecto *exo* director del sustituyente en dicha posición, que impediría la aproximación del reactivo por la cara *endo*. Se llegó a determinar una proporción *exo/endo* 96:4 en la primera alquilación y en la segunda mayor del 99%, incluso a temperaturas de 0 °C, y en compuestos con hidrógeno en posición del carbono acetálico (excesos diastereoisoméricos mayores del 99%), que como se ha visto anteriormente en el caso de la *endo* alquilación no eran tan elevados.

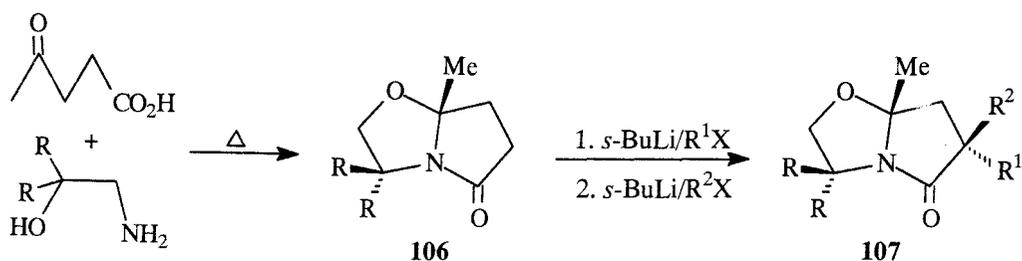
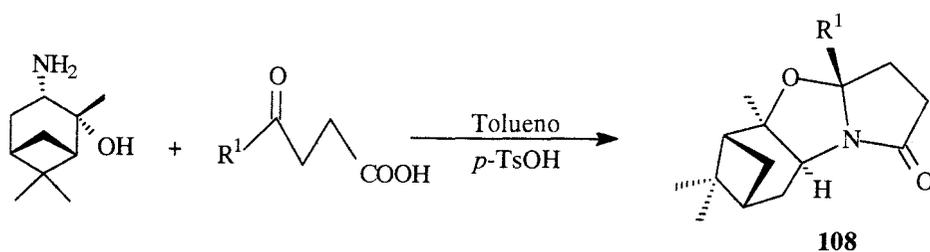


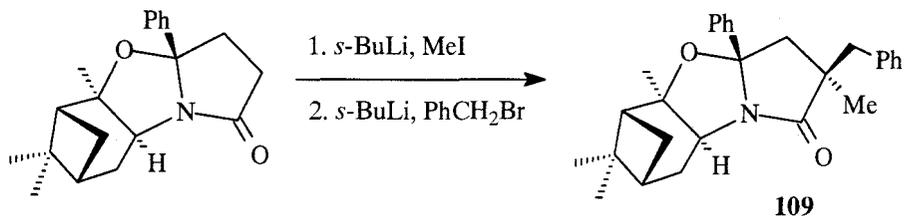
Tabla 3

Entrada	R	R ¹	R ²	Temp (°C)	Exo:Endo
1	Me	Bn	Alil	-78	99:1
2	Me	Bn	Alil	0	99:1
3	i-Pr	H	Bn	-78	94:6
4	i-Pr	Bn	Alil	-78	99:1
5	i-Pr	Bn	Alil	0	99:1
6	Ph	H	Bn	-78	94:6
7	Ph	Bn	Alil	-78	99:1
8	Ph	Bn	Alil	0	99:1

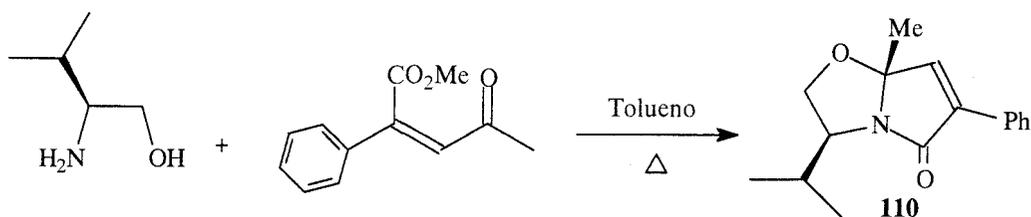
Roth y col⁸⁹ han estudiado también reacciones de alquilación en sistemas policíclicos derivados del (*S*)- α -pineno diastereoisoméricamente puros obtenidos por condensación del aminoalcohol precursor con el cetoácido y cetoaldehído correspondiente.



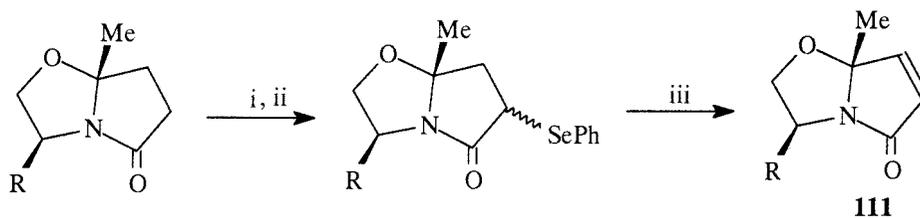
Estudiaron diferentes agentes electrófilos, bases y condiciones de reacción. Todos los casos descritos por su grupo transcurren con estereoselectividad *exo*, tanto en la mono como en la dialquilación, excepción hecha del sustrato en que el sustituyente del carbono quiral generado es un hidrógeno en cuyo caso la monoalquilación no ofrece apenas exceso diastereoisomérico, que sí se aprecia en la dialquilación.



◆ La presencia de un doble enlace en el heterociclo permitiría realizar diversos tipos de reacción sobre ese sustrato. La obtención de dichas lactamas α,β -insaturadas se ha descrito en un caso por condensación directa entre el β -aminoalcohol y el cetoéster α,β -insaturado correspondiente,⁷⁶



si bien la ruta generalmente empleada y que permite acceder a un amplio número de derivados se basa en el tratamiento secuencial con LDA (para generar el enolato), posterior reacción con PhSeBr y finalmente oxidación con O_3 ⁹⁰ o H_2O_2 ,⁷⁹ obteniéndose la insaturación.

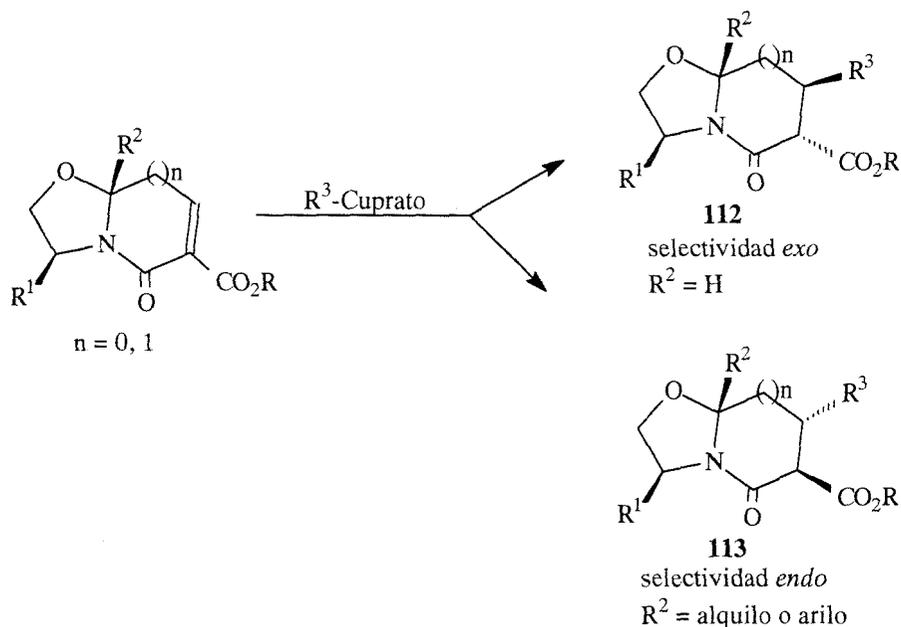


i = LDA o LiHMDS / THF / $-78\text{ }^\circ\text{C}$
 ii = PhSeBr / $-78\text{ }^\circ\text{C}$
 iii = H_2O_2 ó O_3

Una vez ante el compuesto α,β -insaturado la adición de diferentes reactivos al mismo constituye otro objetivo.

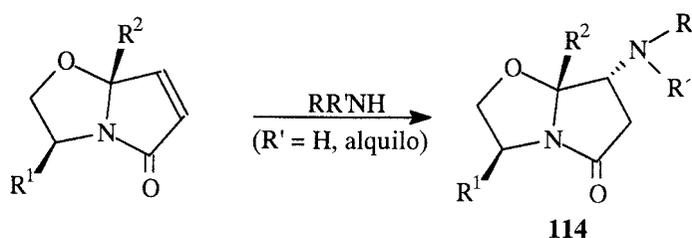
◆ La introducción de un sustituyente en posición β está descrito que transcurre por la adición de alquil o aril cupratos a las lactamas α,β -insaturadas, si bien precisan de un grupo alcóxicarbonilo en posición α que aumente la electrofilia de la posición β . La estereoquímica de la reacción es distinta según la naturaleza del sustituyente en posición

angular. De ser hidrógeno, la alquilación transcurre con elevados excesos diastereoméricos (>90%) a favor de la entrada *exo*,^{90, 91} de ser un grupo R (alquilo o arilo) la entrada favorecida es la *endo*⁹² con excesos diastereoméricos también elevados (85:15 hasta 95:5). Se explica en base al impedimento estérico del grupo R en posición angular que obstaculiza la entrada del nucleófilo por la cara en la que el se encuentra.

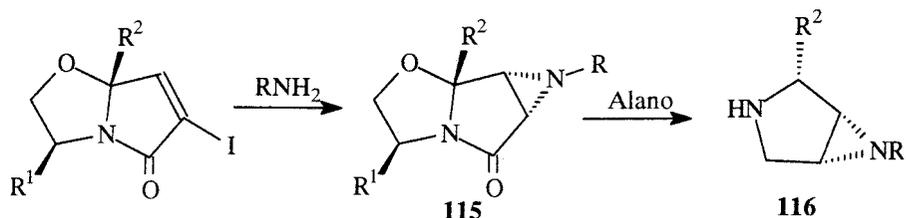


♦ La adición de aminas a una variedad de compuestos α,β -insaturados está bien descrita, pero a lactamas bicíclicas no lo está tanto. La incorporación de un grupo amino a la posición β del heterociclo permitiría, una vez escindido el auxiliar quiral, la obtención de compuestos nitrogenados ópticamente activos, por ejemplo 3-aminopirrolidinas quirales, estructuras presentes en diversos fármacos psicotropos.

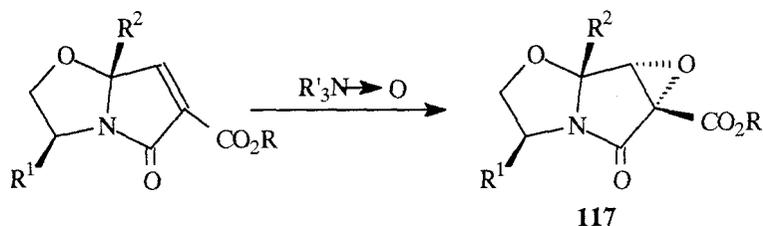
La reacción de aminas primarias y secundarias con las lactamas α,β -insaturadas⁹³ genera el producto de adición con *endo* selectividad principalmente. Se incrementa dicha estereoselectividad a mayor volumen del sustituyente en posición angular de la lactama, así como con el empleo de aminas secundarias en vez de primarias, y a mayor volumen de los sustituyentes de la amina. Se achaca a la interacción entre el sustituyente de la lactama y los de la amina, lo que obliga a la amina a adicionarse por la cara α (ataque *endo*). La reacción precisa para que transcurra la presencia de un donador de protones al enolato generado tras la adición (en los casos descritos este papel lo hace el agua) y un exceso de la amina.



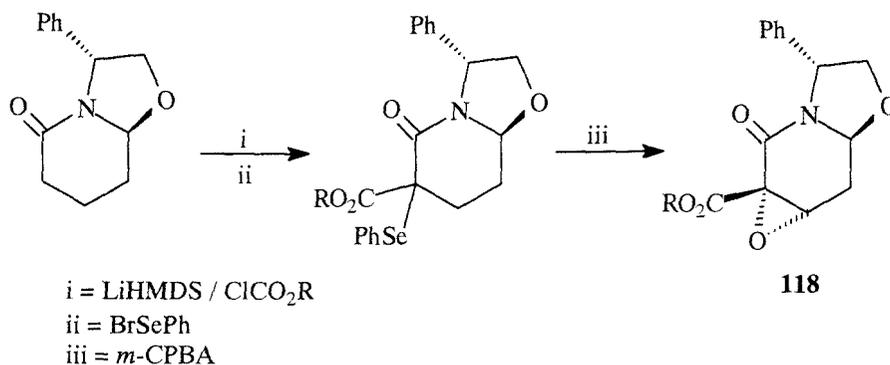
Aprovechando estos estudios, Meyers y su grupo se propusieron la obtención de anillos de aziridina con las lactamas como sustratos.⁹⁴ La adición de aminas primarias a yodo lactamas α,β -insaturadas, permite obtener las aziridinolactamas con elevado exceso diastereoisomérico a favor del isómero *endo* (determinado por RMN, efecto NOE). El posterior tratamiento de la aziridinolactama con alano (AlH_3), conduce a la 3,4-aziridino pirrolidina en una proporción 20:1 a favor de producto con inversión de la configuración en relación al carbono que porta el sustituyente angular.



◆ Otra reacción sobre estos compuestos, objeto de estudio, es la epoxidación de ese doble enlace, de forma que se obtengan α,β -epoxilactamas, nuevos sintones quirales altamente funcionalizados, que permitirían la obtención de heterociclos de piperidinas diferentemente sustituidos. Están descritos dos métodos para epoxidar las lactamas α,β -insaturadas. El grupo de Meyers y *col*⁹⁵ ha conseguido epoxidar dichos heterociclos con *N*-óxidos de aminas terciarias sin necesidad de la presencia de sales de rutenio ni de osmio. La reacción transcurre con elevada selectividad diastereofacial, obteniéndose el isómero *endo* (determinado por RMN, efecto NOE), en porcentajes del 90–99%. Sí es necesario un grupo alcoxicarbonil en posición β para que tenga lugar la reacción.

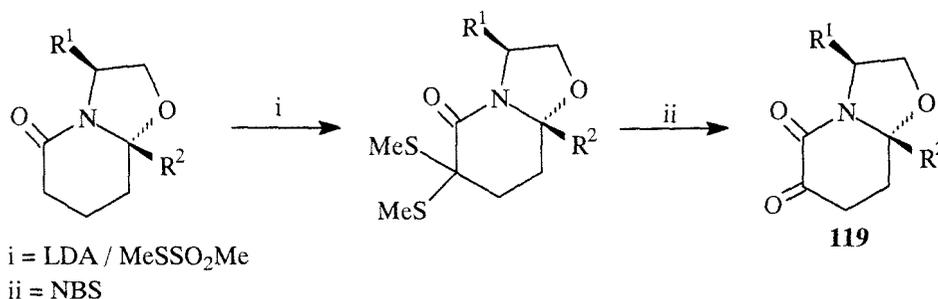


La obtención de epóxidos en sistemas biclononanos ha sido llevada a cabo por el grupo de Amat y col⁹⁶ por tratamiento secuencial de la lactama con hexametildisililamiduro de litio (LiHMDS), cloroformiato de bencilo o metilo y bromuro de fenil selenio. La oxidación de la mezcla de los dos seleniuros isoméricos con *m*-CPBA conduce al α,β -epóxido derivado como un solo isómero, el debido al ataque *exo* compatible con un hidrógeno como sustituyente en posición angular (similar estereoselectividad que en las reacciones de alquilación con cianocupratos).

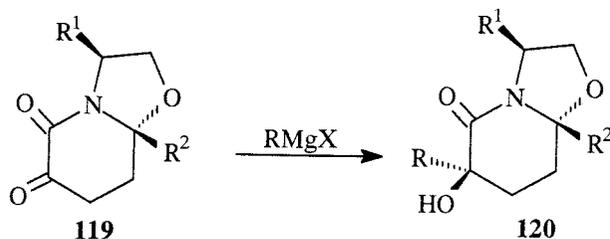


♦ La posibilidad de obtención de nuevos estereocentros en el anillo lactámico se incrementa con la presencia de un grupo carbonilo en el mismo, al que la adición de agentes nucleófilos conduciría a grupos hidroxilos terciarios o alcoxilo, obteniendo un nuevo carbono cuaternario en el heterociclo.

La reacción de tiometilación de la lactama, por tratamiento con LDA y tiometil sulfonato de metilo, conduce al α -ditiometilado derivado, que por reacción con NBS conduce al α -ceto derivado.^{97, 98}



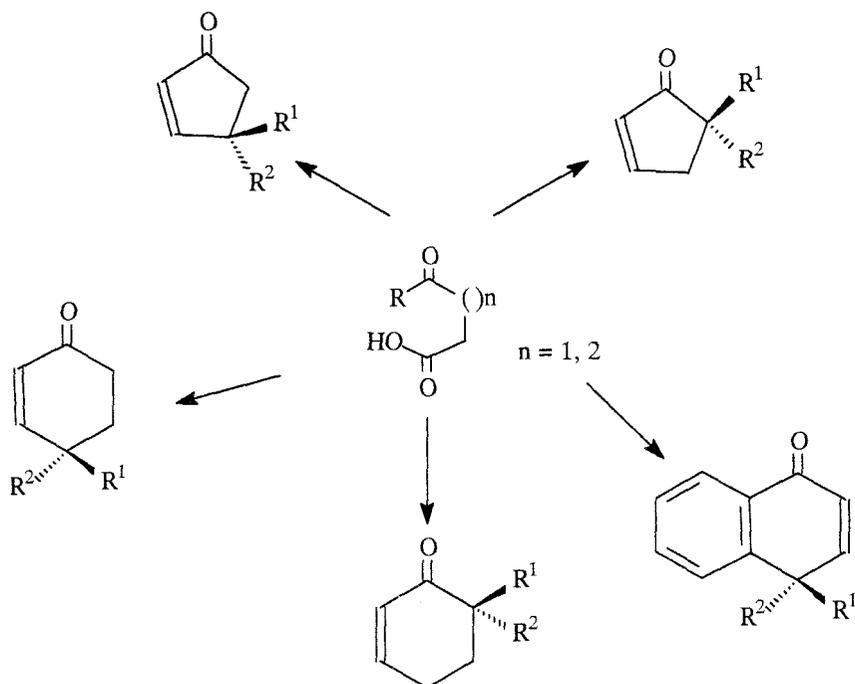
La reacción de adición de reactivos de Grignard permite obtener el alcohol terciario con elevada estereoselectividad en el proceso, a favor del isómero derivado de la entrada *endo* (ataque por la cara α) del nuevo grupo R. Presumiblemente se atribuye esa elevada estereoselectividad a la excesiva sustitución en la cara β de la cetolactama bicíclica.



II.3.3. Reactividad del heterociclo: Compuestos biológicos a partir de lactamas como sintones quirales.

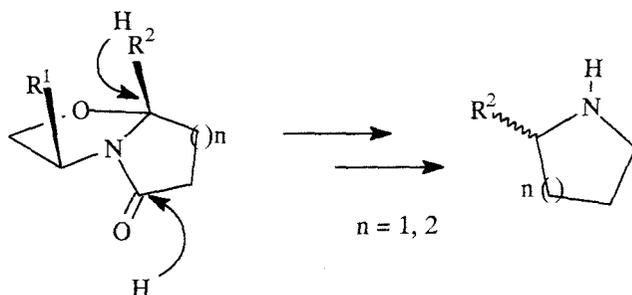
Se ha mencionado que los heterociclos de lactamas bicíclicas son susceptibles de funcionalizar en muy diversas formas, de manera que el abanico de compuestos ópticamente activos obtenidos mediante su empleo como sintones quirales es muy amplio; extendiéndose, entre otros, a ciclopentenonas, ciclohexenonas, naftalenonas (presentes los tres en numerosos compuestos tales como sesquiterpenos, alcaloides, con actividades biológicas, reguladoras del crecimiento de las plantas, antimicrobianas, antitumorales, entre otras), dihidronaftalenonas, ciclopropanos, ciclobutanos, pirrolidinas y piperidinas, empleados a su vez como precursores en la síntesis de diferentes tipos de compuestos de actividad biológica.

◆ A partir de la correspondiente lactama diferentemente sustituida (obtenida a su vez a partir del cetoácido precursor) mediante una secuencia de tres pasos que comprende la reducción del enlace C-N del grupo amida (o alquilación), hidrólisis del sistema bicíclico (escindiendo así el auxiliar quiral) y posterior ciclización aldólica, se obtienen los heterociclos de ciclopentenonas (a partir de los sistemas de biciclooctanos), de ciclohexenonas (de los sistemas de biciclononanos) y de naftalenonas (de los sistemas de biciclononanos benzofusionados).⁷⁶



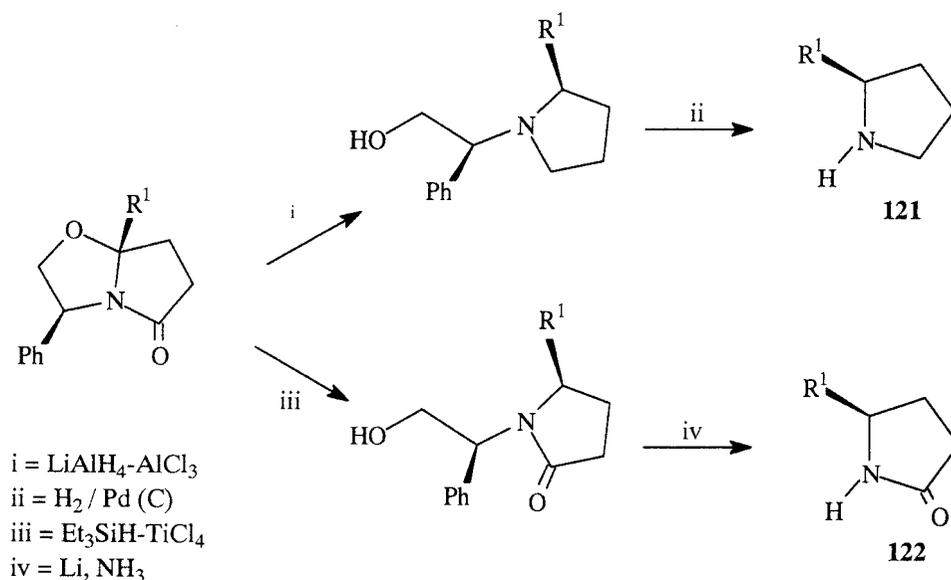
♦ La obtención de heterociclos de pirrolidinas y piperidinas quirales diferentemente sustituidas, así como anillos de tetrahydroisoquinolinas, es de considerable interés debido a su presencia en numerosos compuestos de actividad biológica, por poner algunos ejemplos, alcaloides, sustancias psicotropas (antidepresivos,⁹⁹ agonistas del receptor κ opiáceo,¹⁰⁰ análogos del gaba^{101, 102}), antihistamínicos,¹⁰³ así como porque su estructura se encuentra también en auxiliares quirales, bases quirales, ligandos quirales.

En el tema que estamos tratando, está descrita también la obtención de dichos heterociclos a partir de lactamas bicíclicas como precursores, si bien en estos casos el átomo de nitrógeno va a ser preservado en los compuestos objetivo; siendo ésto posible mediante la reducción del grupo carbonilo a metileno y la escisión del enlace $C_{\text{aminal}}-O$.⁷⁶



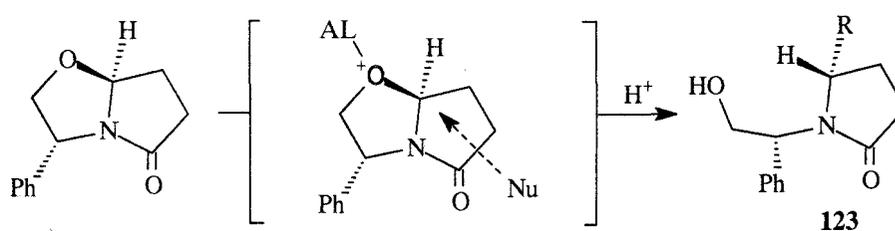
La adición de hidruros a los anillos de biciclooctanos con diferentes sustituyentes en posición angular proporciona distintos compuestos según la naturaleza del hidruro. Así pues la adición de $LiAlH_4$ o de alano permite obtener el compuesto totalmente reducido, transcurriendo en todos los casos con retención de la configuración¹⁰⁴ del estereocentro de

la lactama, lo que se explica por el doble comportamiento del reactivo, como ácido de Lewis (contribuye a generar el ión *N*-acilimonio), y como fuente de hidruro que se adiciona por la misma cara por donde se coordina.¹⁰⁵ Mientras que la reacción con hidruros más suaves (Et_3SiH) también en presencia de ácidos de Lewis (TiCl_4), consigue abrir el aminal pero no reducir el carbonilo de la lactama, de forma que se obtienen pirrolidinonas 5-sustituidas quirales. La estereoquímica del proceso de apertura del heterociclo es igualmente con retención de la configuración.^{105, 106}

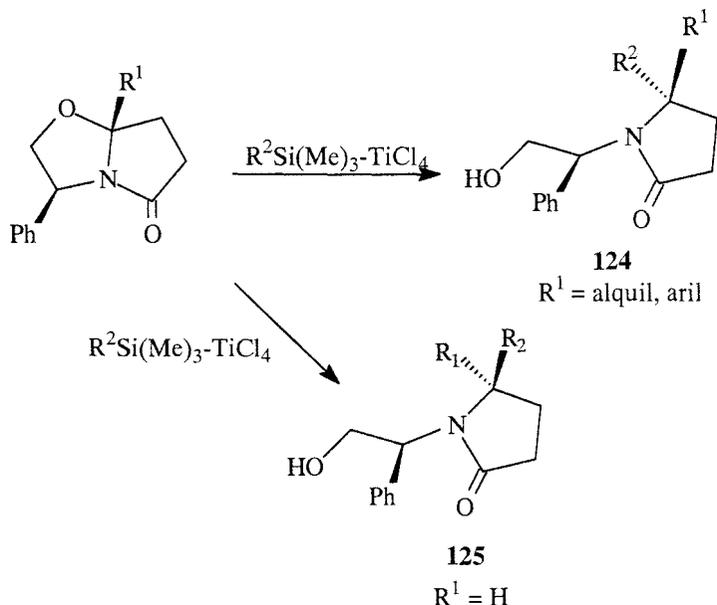


Otra posibilidad de abrir el heterociclo de oxazolidina preservando el grupo carbonilo es mediante la adición de nucleófilos que alquilen el carbono aminal, obteniendo pirrolidinonas 5-sustituidas si la lactama posee un hidrógeno en posición angular o 5-disustituidas si posee un grupo R, siendo distinta la estereoquímica de la reacción según cada caso.

De esta forma cuando el sustituyente en posición angular es hidrógeno, la adición del organosilano bajo fuertes condiciones ácidas de Lewis, transcurre con inversión de la configuración, compatible con un proceso $\text{S}_{\text{N}}2$, posible tras la complejación del oxígeno del anillo y parcial rotura del enlace $\text{C}_{\text{aminal}}\text{-O}$, entrando el nucleófilo por la cara α , ataque *exo*.^{104, 106} Se obtiene la pirrolidinona como un solo isómero.



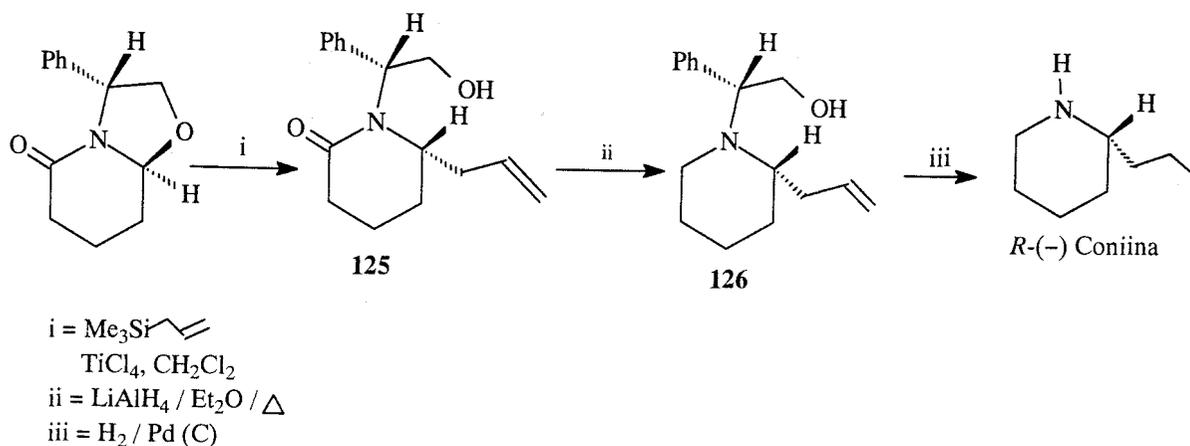
En caso de tratarse de lactamas sustituidas en posición angular, el proceso transcurre con retención de la configuración, al igual que en la adición de hidruros, de manera que el nucleófilo entra por la cara β (ataque *endo*).¹⁰⁴



El abanico de pirrolidinas quirales susceptibles de ser obtenidas por esta metodología se amplía si se somete previamente el heterociclo de biciclooctano a reacciones de α -alquilación (mono o diaquilación). La posterior adición de hidruro no produce epimerización del nuevo estereocentro generado.¹⁰⁷

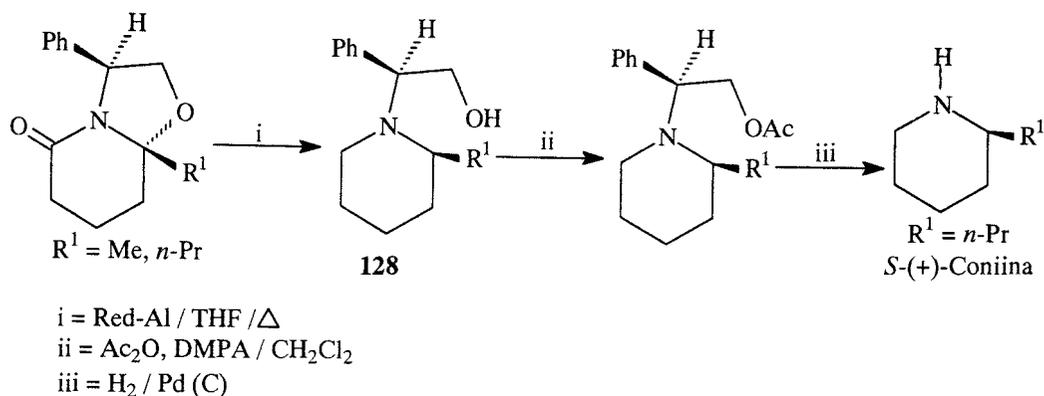
Los anillos de piperidina, al igual que los de pirrolidina, están presentes en numerosos compuestos de actividad biológica, por ejemplo en alcaloides. Con objeto de sintetizar dichos anillos estereoselectivamente, se han empleado ampliamente los heterociclos de biclcononanos como sintones quirales

De manera similar que para los biciclooctanos la adición de organosilanos (en presencia de un ácido de Lewis, TiCl_4) a biclcononanos sustituidos en el amina abre el anillo de oxazolidina (rindiendo principalmente el producto con inversión de la configuración como ya se ha mencionado anteriormente), obteniéndose la pirrolidinona 6-sustituida. El empleo de diferentes organosilanos permite variar el grupo R en posición 2. Amat y col han descrito así la síntesis de *R*-(-) Coniína.⁸²

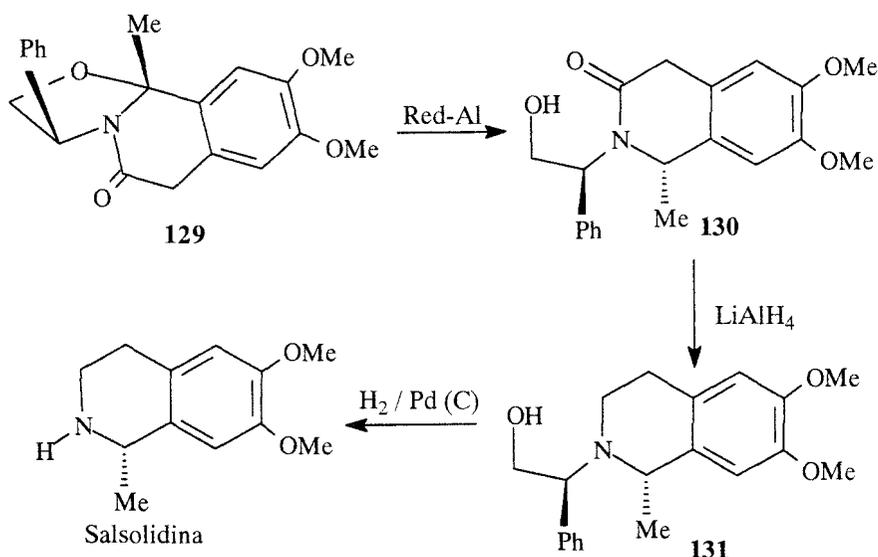


A partir de bicliclononanos con sustituyentes en posición angular ($R = \text{Me}, n\text{-Pr}$), mediante la reducción total del mismo (ya comentada) se obtienen piperidinas 2-sustituidas. Sin embargo, estos anillos de [4.3.0] lactamas, no poseen la misma reactividad frente al LiAlH_4 y el alano que los de [3.3.0],⁷⁶ por lo que el grupo de Meyers buscó otras alternativas, dando en algunos casos mezclas de productos de reducción. La posibilidad de emplear [4.3.0] lactamas con diferentes sustituyentes en posición angular amplía el abanico de piperidinas 2-sustituidas ópticamente activas susceptibles de obtener por esta metodología, si bien en cada caso, la reactividad frente al hidruro empleado habrá que evaluarla de manera independiente.

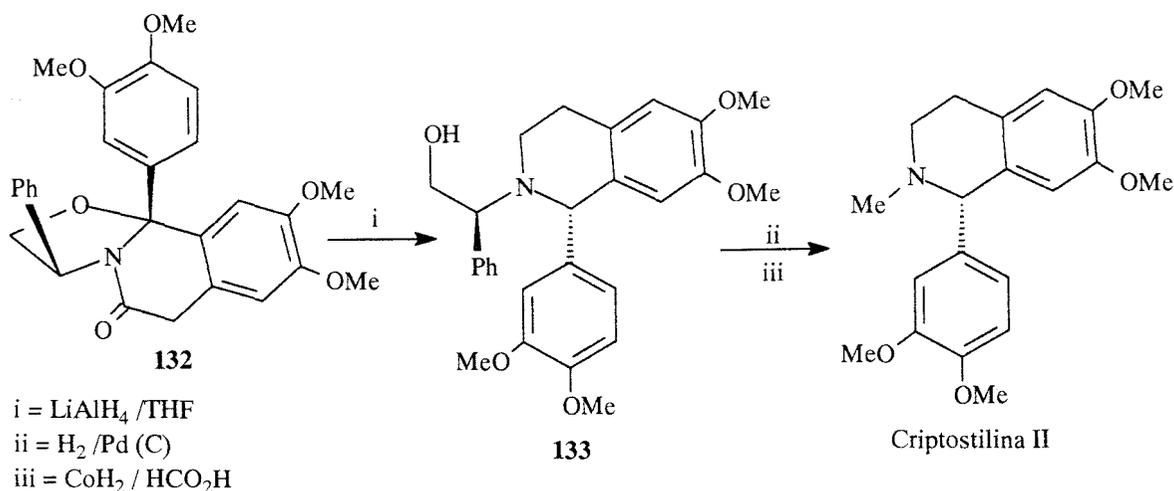
El tratamiento de las [4.3.0] lactamas derivadas del fenilglicinol con $R = \text{Me}, n\text{-Pr}$, con Red-Al en THF a temperatura de ebullición permite conseguir las 2-alkilpiperidinas¹⁰⁸ (principalmente el producto de apertura con retención de la configuración, tal como se había descrito con alano para las pirrolidinas, 96:4 de exceso diastereoisomérico). La posterior escisión del auxiliar quiral rinde la amina objetivo. Se obtiene por esta metodología la *S*-(+)-Coniina.



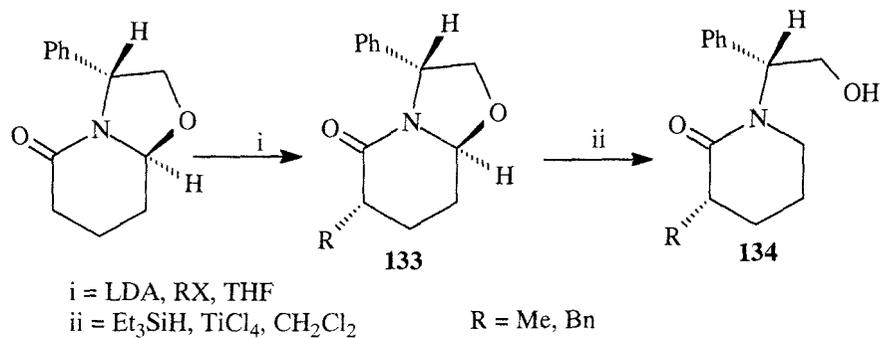
La obtención de tetrahidroisoquinolinas 1-sustituidas a partir de [4.3.0] lactamas benzofusionadas ¹⁰⁹ se consigue por tratamiento con Red-Al que consigue la apertura de la oxazolidina pero no así la reducción del carbonilo, por lo que luego es sometida la piperidinona a reducción con LiAlH_4 . Se sintetiza así la Salsolidina de manera estereoselectiva.



La Criptostilina II ¹⁰⁹ sin embargo se obtiene a partir de la correspondiente [4.3.0] lactama benzofusionada por reacción de la misma con LiAlH_4 ($-78 \rightarrow 25$ °C). El tratamiento con Red-Al a diferencia del caso anterior no resultó efectivo mientras que el LiAlH_4 permitió la reducción total de la lactama.



Amat y col¹¹⁰ también han descrito la síntesis de piperidinas 3-alquiladas mediante la reacción de alquilación de los anillos de oxazolopiperidona, que tras apertura del anillo de oxazolidina, rinden las piperidonas 3-alquiladas, precursoras de las piperidinas 3-sustituidas.



III.- Objetivos

Como objetivo general nos propusimos el estudio de la influencia del esqueleto de hidratos de carbono en el curso estereoquímico de reacciones modelo importantes en síntesis orgánica.

Se escogieron derivados de aminoazúcares por la versátil reactividad que el grupo amino proporciona, así como diversos tipos de unión del sustrato a modificar con el azúcar que supongan reacciones conocidas en la Química de los Hidratos de Carbono, y sencillas (o fáciles) al introducirlos y/o separarlos.

Una parte de los objetivos de esta Tesis Doctoral es la síntesis de nuevas amidas y acetales funcionalizados de forma que se puedan modificar químicamente. Como función objetivo a estudiar hemos escogido el doble enlace (presente en los compuestos tipo comentados) y como reacción modelo, la epoxidación, por seguir un curso estereoquímico muy conocido y por la utilidad sintética de los oxiranos, precursores de una amplia gama de compuestos. Se procedió al estudio del grado de inducción asimétrica obtenido, considerando los distintos grupos presentes en la molécula (también diferentes restos en el aglicón que modificaran la solubilidad del compuesto), así como las distintas condiciones de reacción (en concreto variaciones en la temperatura). En este contexto se aprovechó el procedimiento puesto a punto en el Departamento para la obtención de heterociclos de 1,3-oxazolidinas a partir de 2-acilaminoazúcares, con objeto de conferir mayor rigidez a la molécula y estudiar su influencia en el rendimiento estereoquímico de la reacción de obtención de epoxiamidas.

Aprovechando los acetales insaturados sintetizados, se ha iniciado el estudio de otra reacción modelo en estos sustratos, la dihidroxilación con OsO_4 , y la influencia del resto azucarado y sus sustituyentes en la asimetría del proceso.

Ya se ha comentado en los Antecedentes (sección II) los amplios estudios sobre heterociclos de 1,3-oxazolidinas. Siguiendo una secuencia sintética conocida, se obtuvieron los 2-aminoderivados de azúcar, con configuración *alo*, de manera que el hidroxilo en tres y el grupo amino (NH_2 o NHR) en dos estuvieran convenientemente orientados, se procedió a la formación de nuevos heterociclos de oxazolidinas (por reacción con compuestos carbonílicos), entre dichas posiciones del azúcar, y al estudio de la estereoquímica del proceso. Con los mismos sustratos, el empleo de compuestos carbonílicos bifuncionales (en concreto cetoácidos o formilácidos) permite la síntesis de sistemas γ - o δ -lactámicos (ampliamente estudiados en derivados de aminoalcoholes sencillos, ver sección III de los Antecedentes) entre esas posiciones. Es de destacar que

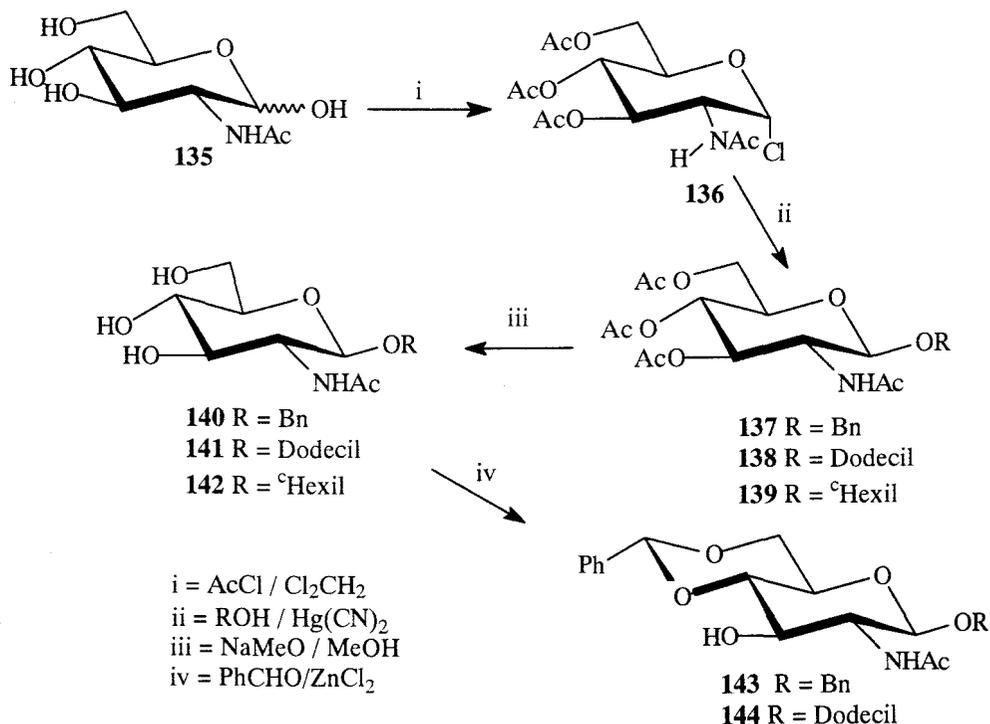
ambos procesos de ciclización transcurrieron con total estereoselección, rindiendo los nuevos compuestos policíclicos ópticamente puros.

Finalmente, otro objetivo era el estudio de la reactividad de estos nuevos sistemas derivados de azúcares frente a nucleófilos, de manera que su apertura permitiera obtener nuevos aminoazúcares quirales, consiguiendo por tanto como resultado neto la incorporación del reactivo carbonílico inicialmente condensado, como sustituyente del nitrógeno en 2 del azúcar.

IV.- Síntesis y Caracterización

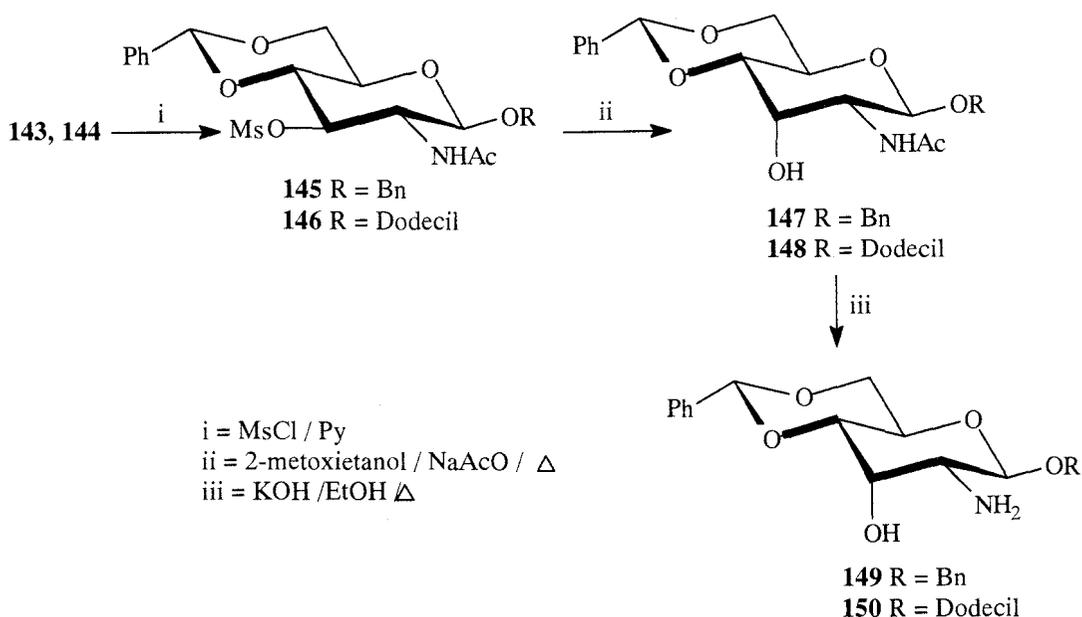
IV.1.- Síntesis de los precursores -

La síntesis de las sustancias presentadas en esta Memoria se ha realizado a partir de la N-acetilglucosamina como fuente de partida (**135**). Se inicia la secuencia sintética por reacción de dicho monosacárido con cloruro de acetilo¹¹¹ lo que proporciona el cloruro de glicosilo tetracetilado (**136**), cloruro de 2-acetamido-3,4,6-tri-*O*-acetil-2-desoxi- α -D-glucopiranosido. La posterior reacción de glicosidación con alcohol bencílico, dodecílico y ciclohexílico en presencia de cianuro mercuríco¹¹² rinde los correspondientes alquil 2-acetamido-3,4,6-tri-*O*-acetil-2-desoxi- β -D-glucopiranosido (**137-139**). El tratamiento con metóxido sódico en metanol desacetila las posiciones 3, 4 y 6 obteniéndose alquil 2-acetamido-2-desoxi- β -D-glucopiranosido (**140-142**). La reacción con benzaldehído de **140** y **141** en presencia de cloruro de cinc¹¹³ conduce a los correspondientes bencilidén acetal derivados, bencil 2-acetamido-4,6-*O*-bencilidén-2-desoxi- β -D-glucopiranosido (**143**) y dodecil 2-acetamido-4,6-*O*-bencilidén-2-desoxi- β -D-glucopiranosido (**144**).

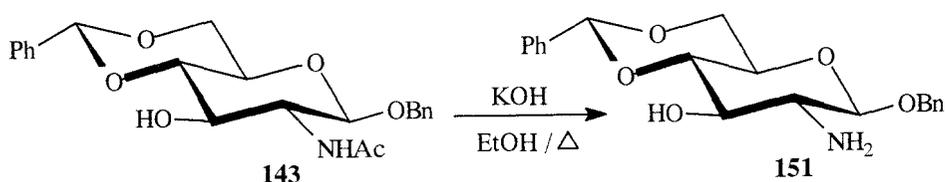


La reacción de **143** y **144** con cloruro de metanosulfonilo rinde las sustancias bencil 2-acetamido-4,6-*O*-bencilidén-2-desoxi-3-*O*-metanosulfonil- β -D-glucopiranosido (**145**), y dodecil 2-acetamido-4,6-*O*-bencilidén-2-desoxi-3-*O*-metanosulfonil- β -D-glucopiranosido (**146**); que por tratamiento con una disolución de acetato de sodio anhidro en 2-

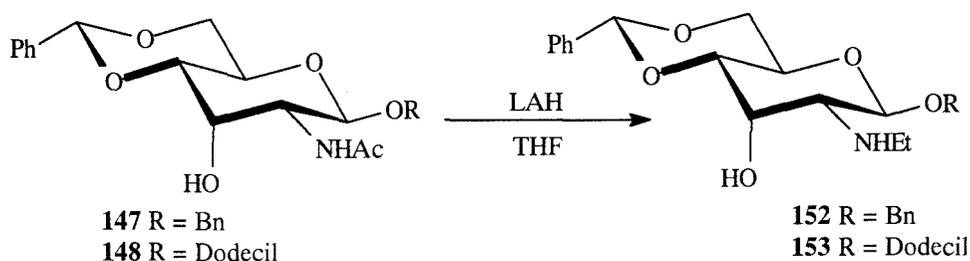
metoxietanol-agua (95:5) rinde los epímeros bencil 2-acetamido-4,6-*O*-bencilidén-2-desoxi- β -D-alopiranosido (**147**) y dodecil 2-acetamido-4,6-*O*-bencilidén-2-desoxi- β -D-alopiranosido (**148**). La hidrólisis del grupo acetamido presente en la posición 2 del azúcar se realiza por tratamiento con potasa etanólica hirviente¹¹⁴, obteniéndose los 2-aminoderivados **149** y **150**.



La desacetilación de **143** permite obtener el grupo amino libre en posición 2 del epímero *gluco*, bencil 2-amino-4,6-*O*-bencilidén-2-desoxi- β -D-glucopiranosido (**151**).

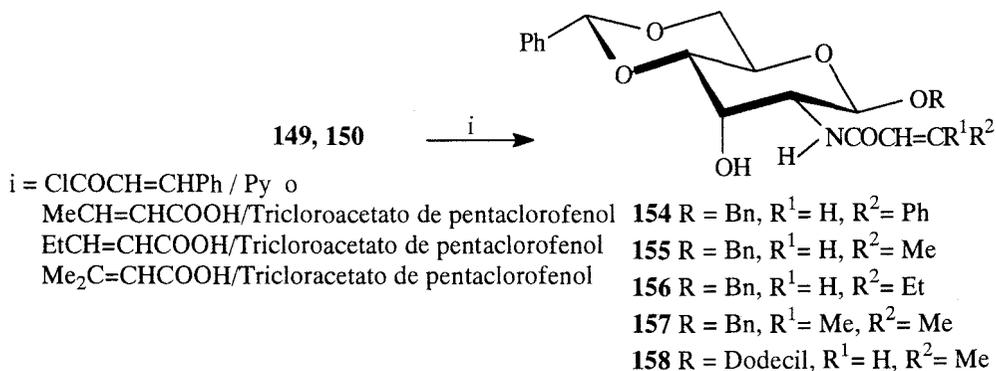


Por otra parte, con objeto disponer de una amina secundaria en posición 2 del azúcar para su posterior reacción con aldehidos y formación del anillo de oxazolidina, se reduce el grupo acetamido de **147** y **148** a etilamino por tratamiento con hidruro de litio y aluminio. Se obtienen así el bencil 4,6-*O*-bencilidén-2-etilamino-2-desoxi- β -D-alopiranosido (**152**) y el dodecil 4,6-*O*-bencilidén-2-etilamino-2-desoxi- β -D-alopiranosido (**153**).

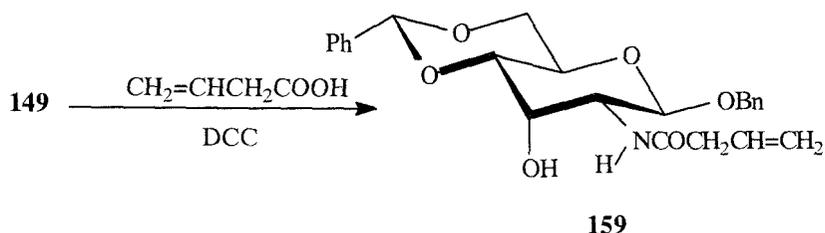


Nuestro grupo de investigación ya había estudiado reacciones de epoxidación en diversos alquenil glicósidos.^{115, 116} Con objeto de ampliar el estudio de la influencia del azúcar y sus sustituyentes en la diferenciación estereofacial de las caras proquirales del doble enlace (en su reacción con *m*-cloroperbenzoico), se sintetizaron distintos derivados en los que el radical alquenilo a epoxidar se encuentra o bien en posición 2 del azúcar, o en el acetal que protege sus posiciones 4 y 6, variando (en estos compuestos) los restos alquílicos en posición anomérica con objeto de modificar la solubilidad de los productos.

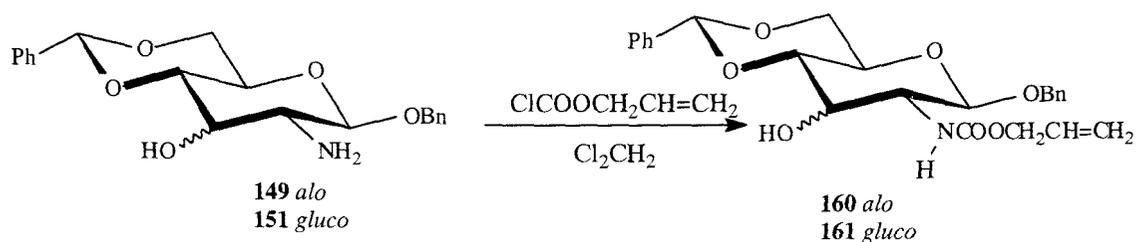
Con objeto de obtener el primero grupo, era necesaria la funcionalización del grupo amino en posición 2 del azúcar a grupo amido insaturado que se realizó por 3 procedimientos distintos en función del reactivo empleado. La acilación de **149** con cloruro de cinamoilo en piridina¹¹⁷ permite obtener el compuesto bencil 4,6-*O*-bencilidén-2-cinamamido-2-desoxi-β-D-alopiranosido (**154**). La reacción de **149** y **150** con ácidos carboxílicos α,β-insaturados precisa la activación previa del ácido, usando como reactivo acoplante el tricloroacetato de pentaclorofenol¹¹⁸. De esta forma la reacción con los ácidos crotonico, 2,3-pentenoico y 3,3-dimetilacrílico conduce a las sustancias bencil 4,6-*O*-bencilidén-2-crotonamido-2-desoxi-β-D-alopiranosido (**155**), bencil 4,6-*O*-bencilidén-2-desoxi-2-(2-pentenamido)-β-D-alopiranosido (**156**), bencil 4,6-*O*-bencilidén-2-desoxi-2-(3,3-dimetilacrilamido)-β-D-alopiranosido (**157**) y dodecil 4,6-*O*-bencilidén-2-crotonamido-2-desoxi-β-D-alopiranosido (**158**). La estructura común importante en todos ellos es su grupo amido α,β-insaturado en posición 2 del azúcar diferenciándose en los distintos radicales R¹ y R² del doble enlace.



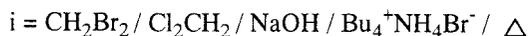
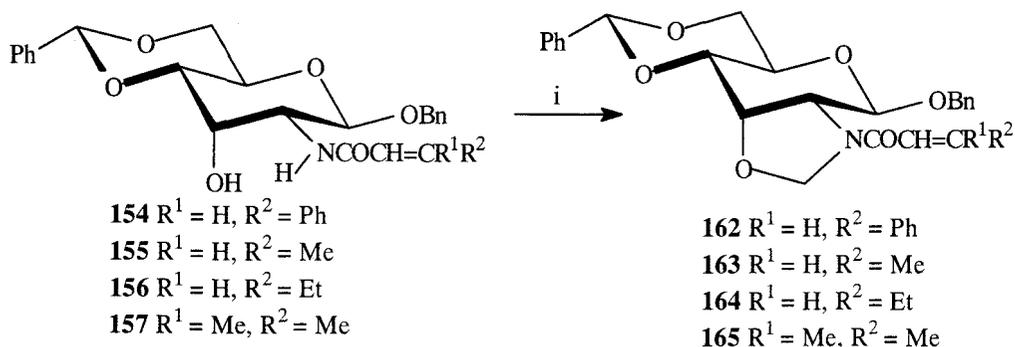
Cuando se trata del ácido vinilacético la activación con el reactivo anterior produce migración parcial del doble enlace, por lo que se emplea DCC¹¹⁹ en la síntesis de la amida. Se obtiene así el compuesto bencil 4,6-*O*-bencilidén-2-desoxi-2-vinilacetamido-β-D-alopiranosido (**159**).



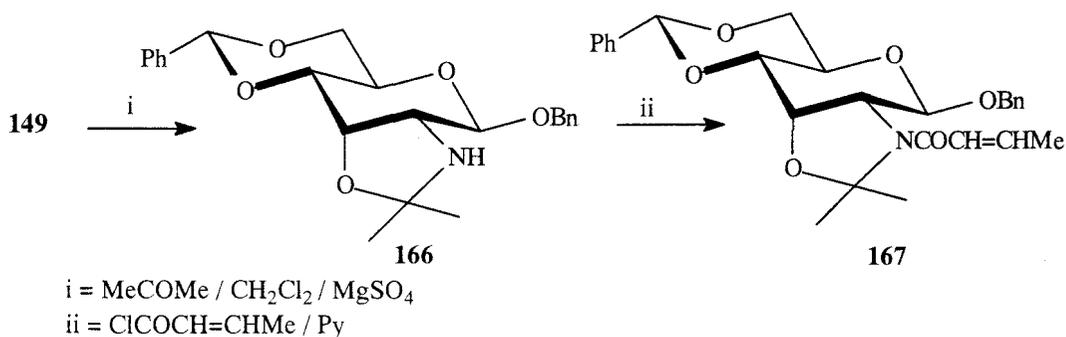
Por otra parte, buscando otro tipo de grupo más lábiles poseedores del doble enlace se sintetizaron las sustancias **160** y **161** por reacción de los aminoazúcares **149** y **151** con clorocarbonato de alilo, de forma que se obtuvieron los uretanos bencil 2-aliloxicarbonilamino-4,6-*O*-bencilidén-2-desoxi-β-D-alopiranosido (**160**) y bencil 2-aliloxicarbonilamino-4,6-*O*-bencilidén-2-desoxi-β-D-glucopiranosido (**161**).



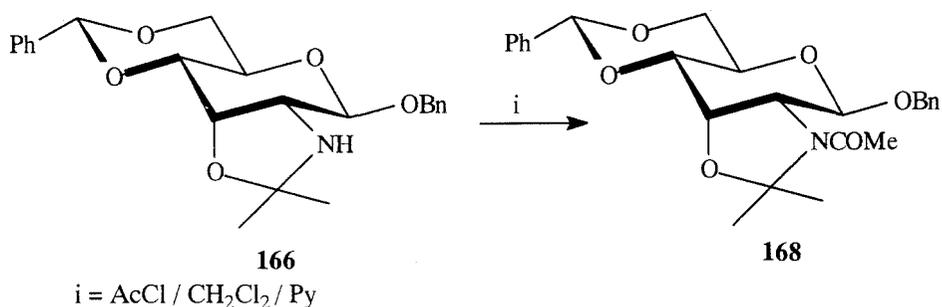
Para aportar mayor rigidez a la molécula y estudiar así su influencia en la estereoselección de la reacción de epoxidación se formó el puente metilénico entre las posiciones 2 y 3 del azúcar por reacción con dibromometano en condiciones de transferencia de fases¹²⁰ y siguiendo la metodología puesta a punto previamente en el Dpto para *gluco* derivados⁷⁰⁻⁷⁴. Así se obtuvieron las sustancias bencil 4,6-*O*-bencilidén-2-cinamamido-2-desoxi-2-*N*-3-*O*-metilén-β-D-alopiranosido (**162**), bencil 4,6-*O*-bencilidén-2-crotonamido-2-desoxi-2-*N*-3-*O*-metilén-β-D-alopiranosido (**163**), bencil 4,6-*O*-bencilidén-2-desoxi-2-*N*,3-*O*-metilén-2-(2-pentenamido)-β-D-alopiranosido (**164**) bencil 4,6-*O*-bencilidén-2-desoxi-2-(3,3-dimetilacrilamido)-2-*N*-3-*O*-metilén-β-D-alopiranosido (**165**).



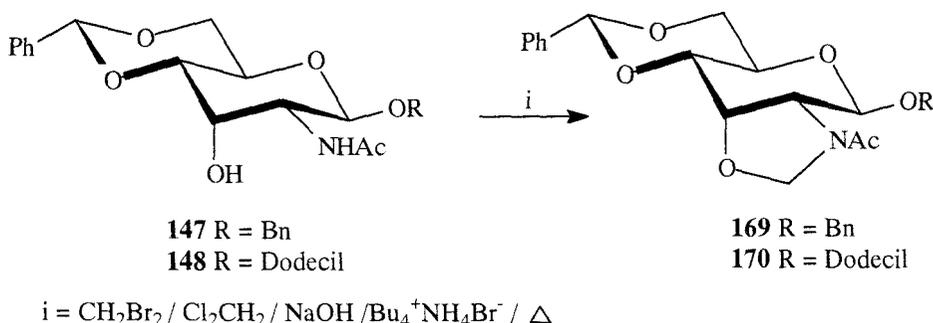
Con un objetivo similar, la reacción de la sustancia **149** con acetona en presencia de sulfato magnésico^{43, 44, 46, 59} como deshidratante, genera la oxazolidina bencil 2-amino-4,6-*O*-bencilidén-2-desoxi-2-*N*-3-*O*-isopropilidén- β -*D*-alopiranosido (**166**), que debido a su alta inestabilidad (está descrito el equilibrio entre la oxazolidina y la imina³⁴) se emplea directamente en la acilación del nitrógeno por reacción con cloruro de crotonilo en presencia de piridina. Se obtiene el compuesto bencil 4,6-*O*-bencilidén-2-crotonamido-2-desoxi-2-*N*-3-*O*-isopropilidén- β -*D*-alopiranosido (**167**).



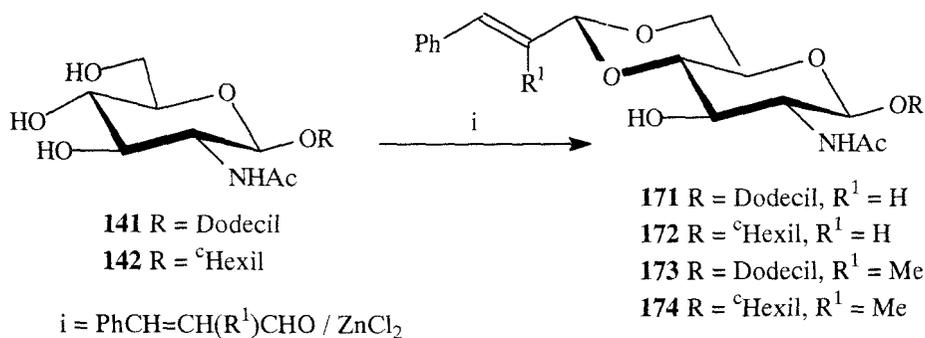
Se obtiene por un procedimiento similar (acilación de **166** con cloruro de acilo) el compuesto, bencil 2-acetamido-4,6-*O*-bencilidén-2-desoxi-2-*N*-3-*O*-isopropilidén- β -*D*-alopiranosido (**168**), utilizado en posteriores estudios de reactividad frente a agentes reductores.



Asimismo, las sustancia **147** y **148** en las condiciones descritas de transferencia de fases, generan los compuestos bencil 2-acetamido-4,6-*O*-bencilidén-2-desoxi-2-*N*-3-*O*-metilén-β-D-alopiranosido (**169**) y dodecil 2-acetamido-4,6-*O*-bencilidén-2-desoxi-2-*N*-3-*O*-metilén-β-D-alopiranosido (**170**).

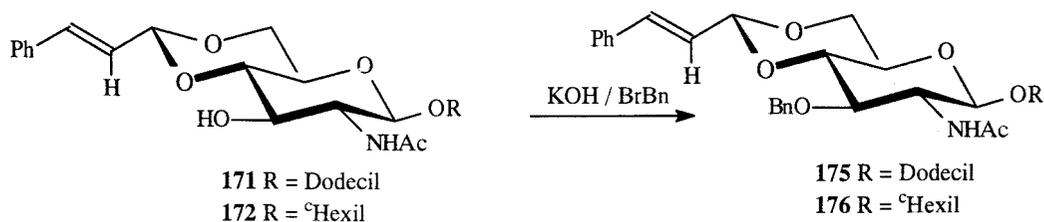


En lo referente al segundo grupo de compuestos, se emplearon como materias de partida para la funcionalización de las posiciones 4 y 6 los productos **141** y **142**. Su reacción en condiciones clásicas de formación de acetales (aldehído en presencia de Cl₂Zn) empleando los aldehídos α,β-insaturados, cinamaldehído y metilcinamaldehído, proporciona los compuestos alquil 2-acetamido-2-desoxi-4,6-*O*-(*E*-3-fenil-2-propenilidén)-β-D-glucopiranosido (**171** y **172**), y alquil 2-acetamido-2-desoxi-(*E*-3-fenil-2-metil-2-propenilidén)-β-D-glucopiranosido (**173** y **174**), respectivamente.

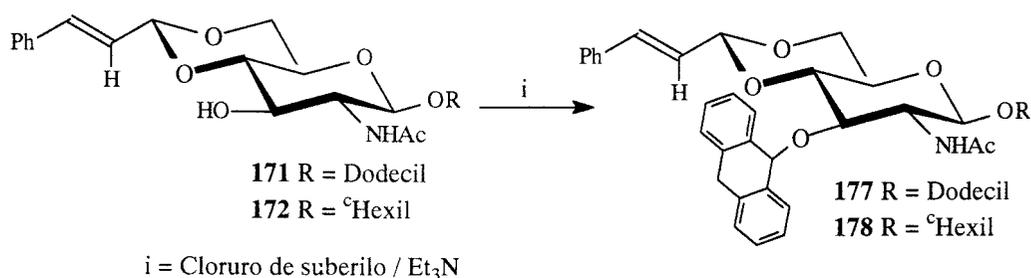


Estos compuestos se emplearon para la obtención de nuevos derivados, sustratos de reacciones de epoxidación y dihidroxilación de sus dobles enlaces, procediéndose posteriormente al estudio de la estereoselección de ambas reacciones.

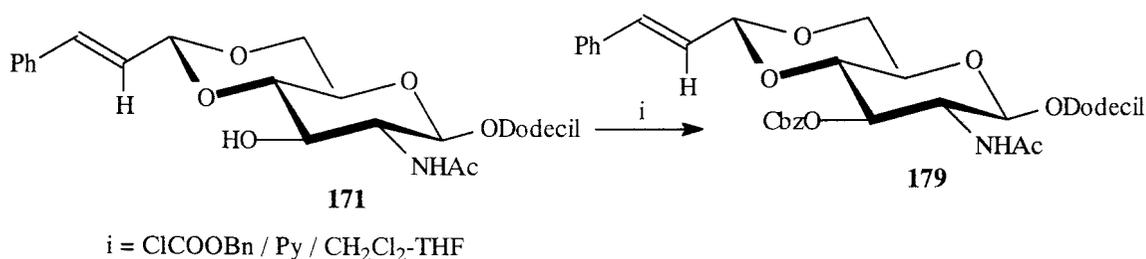
La modificación de la posición 3 del azúcar conllevó la introducción de diferentes grupos que eterificaran el OH en 3 del azúcar, tanto para los cinamal como metilcinamal derivados. El tratamiento de **171** y **172** con KOH y BrBn proporciona el 3-*O*-bencil derivado **175** y **176**.



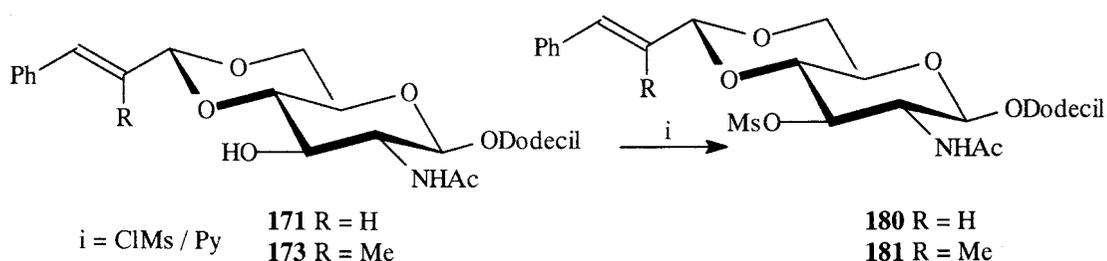
Con la intención de que el nuevo grupo introducido fuera muy voluminoso y por tanto proporcionara elevado efecto estérico en esa parte de la molécula, se sintetizaron los derivados **177** y **178** a partir del dodecil y ciclohexil cinamales (**171** y **172**) respectivamente, por reacción con cloruro de suberilo en medio básico.



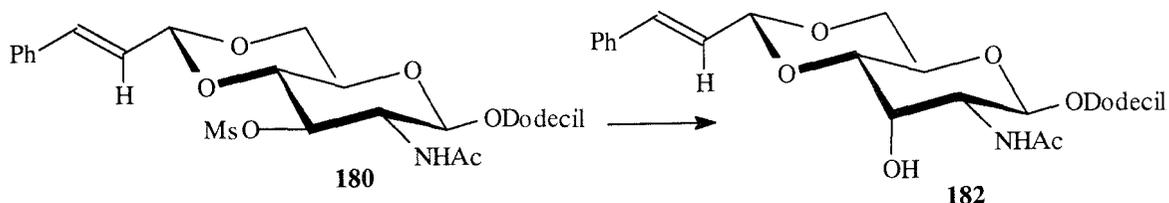
Grupos ésteres también se introdujeron con ese mismo objetivo. La esterificación del hidroxilo se realizó por reacción del compuesto **171** con clorocarbonato de bencilo en presencia de amina. Se obtuvo así el compuesto **179**.



La reacción ya mencionada anteriormente con cloruro de mesilo en piridina, de los dodecil glicósidos **171** y **173** conduce a los 3-O-mesil derivados, **180** y **181**, con cinamal y metilcinamal respectivamente entre las posiciones 4 y 6 del azúcar.



Finalmente con objeto de modificar la estereoquímica del azúcar, se epimerizó uno de los compuestos cinamales, por el procedimiento ampliamente usado por nuestro grupo de investigación. La reacción S_N2 del 3-*O*-mesil derivado **180** conduce al compuesto **182**, de configuración *alo*.



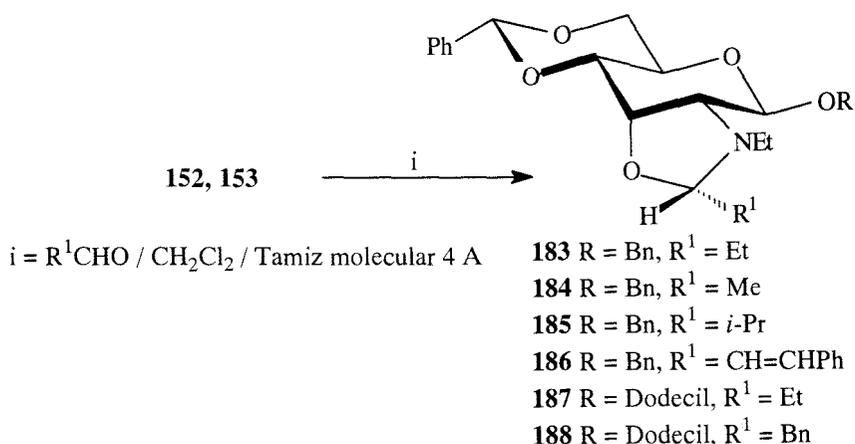
Una vez llegado a este punto, con los productos mencionados, se procede a la realización de las reacciones objeto de estudio estereoquímico, que se detallan posteriormente.

IV.2.- Síntesis y Caracterización de las sustancias objetivo –

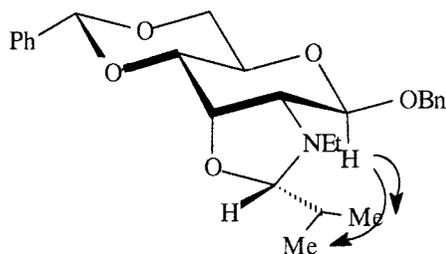
Los nuevos compuestos fueron obtenidos atendiendo a los siguientes apartados:

IV.2.1. Síntesis de heterociclos de 1,3-oxazolidina entre las posiciones 2 y 3 del azúcar por reacción del 2-etilaminoazúcar con aldehidos

La reacción de los alquil 4,6-*O*-bencilidén-2-desoxi-2-etilamino- β -D-alopiranosido (**152** y **153**) con diferentes aldehidos en diclorometano destilado y en presencia de tamiz molecular 4 A como deshidratante,^{47, 48, 50, 51} conduce a las 2'-alquil oxazolidinas como un único estereoisómero (demostrado por la unicidad de las señales de 1H -RMN en el bruto de reacción), 100% de exceso diastereoisomérico.



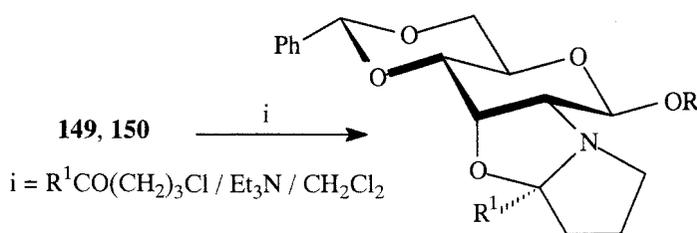
La estereoquímica del nuevo centro quiral generado (el carbono carbonílico del reactivo) se asigna por RMN. Al saturar la señal de H-1 del compuesto **184** se aprecia efecto NOE con los metilos del radical isopropilo del estereocentro, confirmando la misma orientación espacial que H-1; (los demás compuestos al transcurrir la ciclización de la misma manera se les atribuye similar estereoquímica). Se les asigna, por tanto, la configuración *S* en todos los casos.



IV.2.2. Síntesis de 1,3-oxazolidinas por reacción del 2-aminoazúcar con γ -haloacetona

Ya se ha comentado que el empleo de un aminoalcohol con un grupo NH_2 para la síntesis de 1,3-oxazolidinas, implica la posterior protección del nitrógeno para evitar su apertura a la correspondiente imina.³⁴

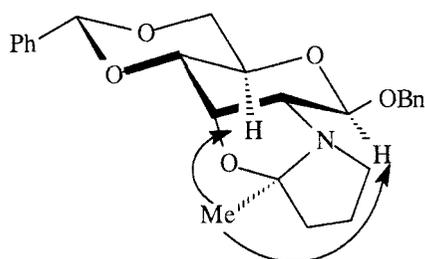
La reacción entre γ -haloacetonas como reactivos carbonílicos⁵² y los compuestos **149** y **150** con un grupo amino libre en posición 2 del azúcar, permite formar el ciclo entre 2 y 3, además de la alquilación del nitrógeno, lo que le confiere estabilidad y proporciona un nuevo ciclo (de pirrolidina) en el compuesto objetivo. Sistemas de oxazolidinas bicíclicas ya se habían descrito mediante el empleo del prolinol como aminoalcohol de forma que el segundo ciclo era inherente al producto de partida.⁵¹ En nuestro caso, así como en los descritos por Pedrosa y *col*⁵² es consecuencia de la alquilación del nitrógeno del aminoalcohol de partida.



189 R = Bn, R¹ = Me

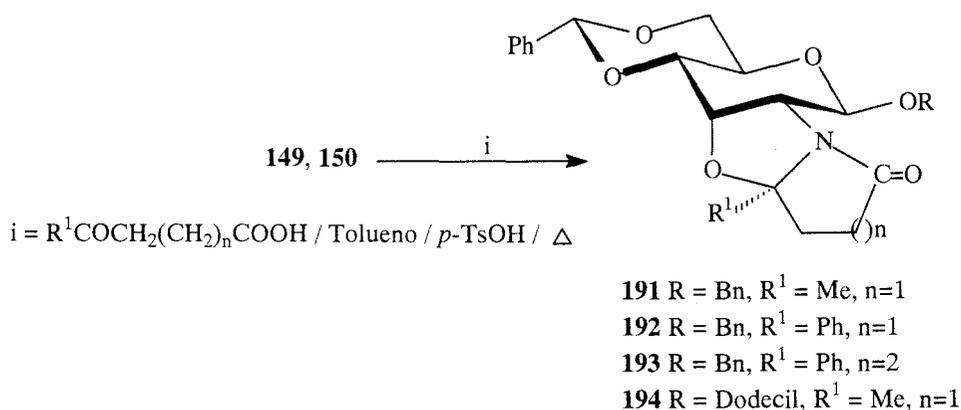
190 R = Dodecil, R¹ = Me

El estudio de RMN del bruto de reacción demuestra la existencia de un solo isómero, cuya configuración se asigna tras el registro de espectros bidimensionales NOESY (del compuesto **189**). La interacción espacial entre la señal debida al metilo en posición 2' de la oxazolidina con la de H-1 y H-5 del azúcar permiten asignarle configuración *R* al nuevo estereocentro.

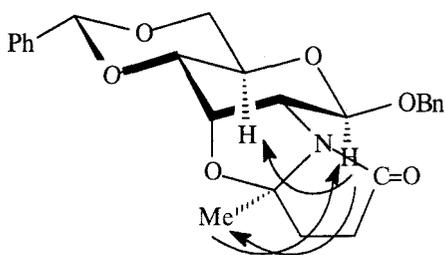


IV.2.3. Síntesis de lactamas bicyclicas quirales derivadas de azúcares

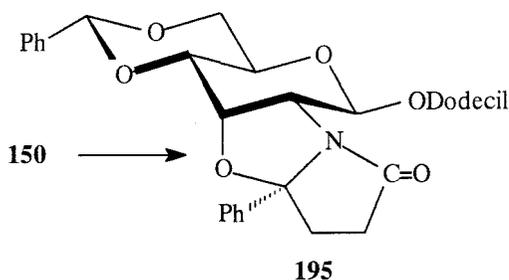
La reacción del compuesto **149** y **150** con γ y δ -cetoácidos en condiciones de ciclodeshidratación⁷⁵⁻⁷⁷ conduce a los compuestos **191-194**. Es importante destacar la estereoselección del proceso de ciclización, que rinde un solo isómero en el nuevo carbono cuaternario quiral generado en el proceso (confirmado por la unicidad de las señales de ¹H-RMN y ¹³C-RMN del bruto de reacción).



De manera similar que para las 1,3-oxazolidinas **183-188**, la estereoquímica del nuevo carbono cuaternario generado se asigna por ¹H-RMN. Al saturar la señal del H-1 del azúcar se aprecia efecto NOE con el H-5 y con el grupo metilo de los compuestos **191** y **194**. De forma similar al saturar el singulete a campo alto debido al metilo se aprecia un claro efecto NOE con H-1, lo que permite asignarles la configuración *R*.

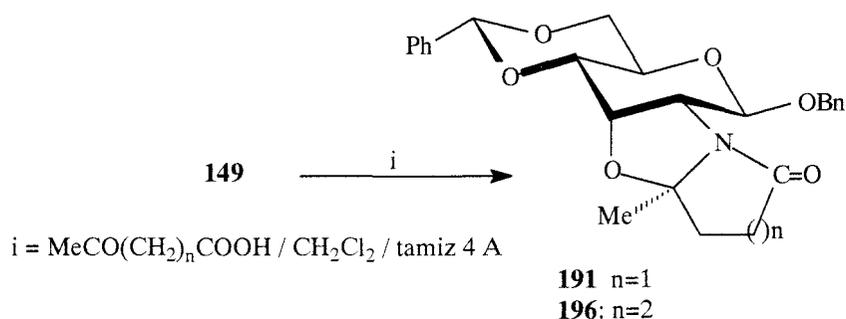


El espectro de ^1H -RMN de los compuestos **192** y **193** ($\text{R}^1 = \text{Ph}$) muestra los protones H-2 y H-3 del azúcar a campo significativamente más bajo que el de sus homólogos con metilo como sustituyente en el carbono cuaternario, lo que hacía pensar en la posibilidad de una disposición espacial contraria del grupo fenilo, en base a lo descrito en la bibliografía^{85, 121} que detalla el desapantallamiento de protones orientados hacia el mismo lado que un grupo fenilo debido al efecto anisotrópico del anillo aromático respecto a otros que no lo estén. El estudio del posible efecto NOE en estos casos resultaba algo más complejo debido a la elevada presencia de protones aromáticos. Se pensó en la posibilidad de detectar interacción espacial entre H-2 o H-3 con alguno de los protones de los grupos CH_2 del anillo de pirrolidinona o piperidinona, encontrándose en el compuesto **193** al saturar la señal de H-3 efecto NOE con un protón de esos metilenos, si bien no resultaba del todo concluyente que estuvieran esos protones hacia arriba del plano, y el grupo fenilo del carbono acetálico hacia abajo. Por ello se sintetizó el compuesto **195**, en similares condiciones de reacción a partir del dodecil glicósido **150**.

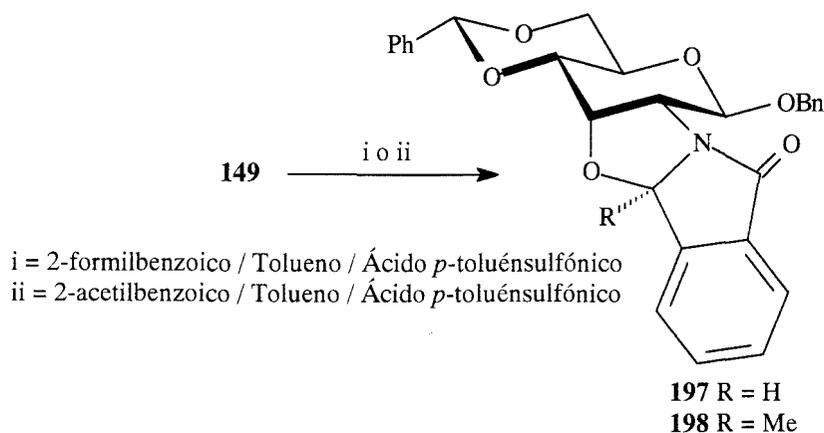


Los desplazamientos químicos de H-2 y H-3 presentaban en este compuesto las mismas características que en **192** y **193**. Al saturar la señal para H-1, la menor presencia de protones aromáticos en este compuesto, permitió observar un claro efecto NOE entre ellos y el protón anomérico, lo que posibilita confirmar la estereoquímica del carbono cuaternario en estos compuestos, estando también el grupo fenilo orientado de la misma forma que el grupo metilo en los anteriores. Se les asigna por tanto a estos compuestos **192**, **193** y **195** la configuración *S*.

La aplicación de la misma metodología que para la formación del aminor **166**,^{47, 48, 50, 51} el 2-aminoderivado **149** en diclorometano, presencia de agente deshidratante (en este caso tamiz molecular 4 A) y el reactivo carbonílico (ácido 1,5-dicarbonílico o 1,4-dicarbonílico) permite obtener por un procedimiento alternativo la sustancia **191**, además del compuesto **196** (obtenida también prácticamente como un único estereoisómero, ed > 97%). No se apreciaron variaciones en la estereoselección del proceso que modificaran la configuración del nuevo centro quiral generado en el compuesto **191** al variar el método sintético, y se observó la misma estereoselección para el compuesto **196** (determinado también por la existencia de efecto NOE, al saturar la señal del protón anomérico, entre el grupo metilo en el carbono cuaternario y el H-1 del azúcar). La configuración por tanto es *R*.

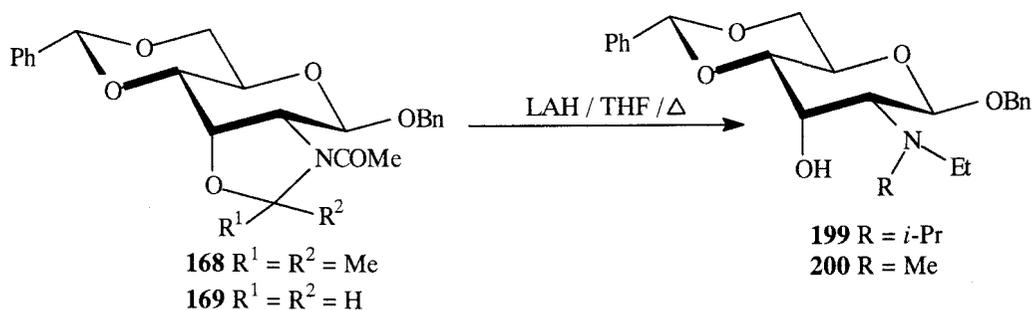


El empleo de derivados del ácido benzoico poseedores de otro grupo carbonílico (cetona o aldehído) nos permiten introducir anillos lactámicos con estructura de indolizidinonas. La reacción de **149** (en las condiciones de ciclodeshidratación ya comentadas) con el ácido 2-formilbenzoico proporciona el compuesto **197**, con un hidrógeno como sustituyente en el carbono quiral generado. En consonancia a lo mencionado en la bibliografía,⁷⁶ el rendimiento de esta reacción es menor que en el caso de los cetoácidos, pero la estereoselección fue absoluta. Se obtiene el isómero de configuración *R* en el nuevo estereocentro formado, al existir efecto NOE entre el nuevo protón acetálico y H-1 del azúcar (detectado al saturar H-1). Si se emplea el ácido 2-acetilbenzoico se obtiene la sustancia **198** como un único estereoisómero, presentando el grupo metilo similar disposición espacial que el protón de **197** (el registro de su espectro NOESY permite detectar interacción espacial entre dicho metilo con H-1 y H-5 del azúcar). Su configuración absoluta es por tanto *R*.



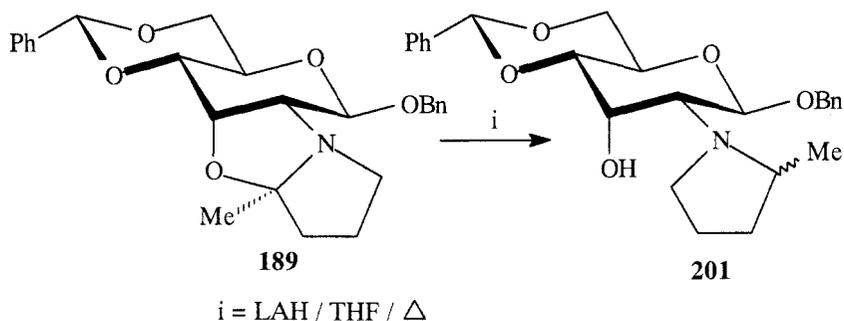
IV.2.4. Síntesis de aminas quirales en posición 2 del anillo de azúcar por reacciones de apertura con nucleófilos de los heterociclos condensados al azúcar

Nuestro grupo de investigación ya había estudiado previamente la reactividad de heterociclos de oxazolidinas de configuración *gluco* frente a hidruros y magnesianos.⁷⁰⁻⁷⁴ El tratamiento con hidruro de aluminio y litio de compuestos con funciones amidas en 2 y con puente metilénico entre 2 y 3 a temperatura ambiente conduce en poco tiempo de reacción a la reducción de la amida a cadena alifática así como a la apertura del heterociclo. Similar reacción con los compuestos **168** y **169**, conduce tras una noche a reflujo a las aminas terciarias bencil 4,6-*O*-bencilidén-2-desoxi-2-etilisopropilamino- β -D-alopiranosido (**199**) y bencil 4,6-*O*-bencilidén-2-desoxi-2-etilmetilamino- β -D-alopiranosido, (**200**) respectivamente. La reactividad es similar a la de los análogos *gluco*, si bien al ser el heterociclo en *alo* más estable precisa más tiempo de reacción y calentamiento.



El tratamiento de la oxazolidina bicíclica **189** con LAH se ensayó primero a temperatura ambiente (una noche de reacción) sin evolución. Al hacerla con calentamiento a ebullición se aisló el producto bencil 4,6-*O*-bencilidén-2-desoxi-2-(2-metilpirrolid-1-il)- β -D-alopiranosido (**201**) como un único isómero (al estudiar por RMN el bruto de

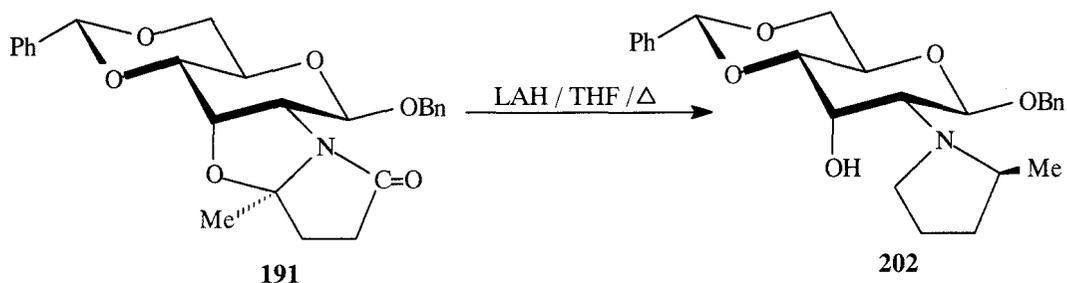
reacción) si bien la falta de adecuados cristales para Rayos X nos imposibilita conocer la configuración del C-2 de la pirrolidina en 2 del azúcar.



Estos resultados nos llevaron a pensar que similares condiciones de reacción podrían ser adecuadas para la apertura de los sistemas lactámicos, de forma que se obtuvieran anillos de pirrolidinas y piperidinas quirales en la posición 2 del azúcar. Según lo descrito en la bibliografía la apertura del anillo lactámico en derivados de aminoácidos, con alano a diferentes temperaturas transcurre con retención de la configuración^{104, 105} en el carbono quiral en la apertura de la oxazolidina, además de la reducción del carbonilo a metileno. Asimismo la apertura del heterociclo sin reducción del carbonilo por tratamiento con $\text{Et}_3\text{SiH} / \text{TiCl}_4$, transcurre también con retención de la configuración en el carbono cuaternario, pese a estar descrito que en esas condiciones se dan procesos SN_2 ,^{105, 106} obteniendo la correspondiente pirrolidinona o piperidinona 2-alkilada. En nuestro caso debido a la presencia de grupos sensibles a los ácidos de Lewis, no se podía emplear alano ni $\text{Et}_3\text{SiH} / \text{TiCl}_4$ si queríamos mantener el bencilidén acetal, por lo que aprovechando los resultados anteriores, intentamos similares condiciones de reacción. Sería ésta, por tanto, una buena metodología para aplicarla a los nuevos sistemas lactámicos descritos y obtener azúcares con anillos de pirrolidinas, piperidinas, además de indolizidinas 2-sustitidas, en posición 2 del azúcar.

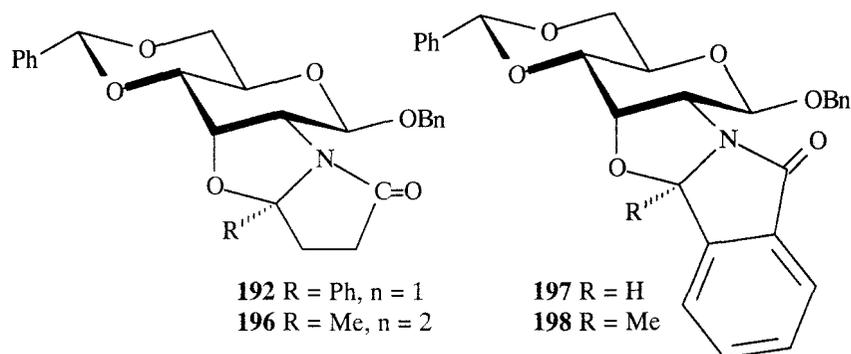
La reacción con AlH_4Li en calentamiento a reflujo de la sustancia **191** proporciona el anillo de pirrolidina 2-sustuido en posición 2 del azúcar, con elevada diastereoselección (ed \approx 80% por integración del doblete a campo alto debido al metilo en el bruto de reacción). Asumimos que presumiblemente la estereoquímica del proceso de adición es similar a la descrita en la bibliografía (retención con independencia del tipo de reactivo), considerando por tanto que el producto mayoritario, aislado por cromatografía en columna es el resultado de una adición con retención. Se obtiene la sustancia (*S*)-bencil 4,6-*O*-bencilidén-2-desoxi-2-(2-metilpirrolid-1il)- β -D-alopiranosido (**202**). La reacción a

temperatura ambiente durante dos días de reacción proporciona el mismo compuesto con 100% de estereoselección.



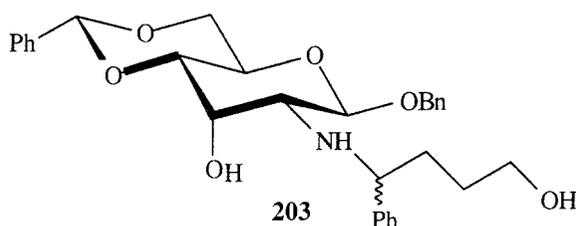
El estudio de los espectros de RMN y las medidas de los puntos de fusión y poderes rotatorios nos llevan a pensar que los productos **201** y **202** son el mismo, lo que nos permitiría concluir (asumiendo lo anteriormente expuesto para la apertura de las lactamas bicíclicas a nuestros compuestos) que el proceso de adición del nucleófilo (LAH) a **189** transcurre también con retención de la configuración. Al C-2 de la pirrolidina se le asigna por tanto en ambos casos y tentativamente, la configuración *S*.

Ante este resultado se ensayó la reducción de los compuestos **192**, **196**, **197** y **198**

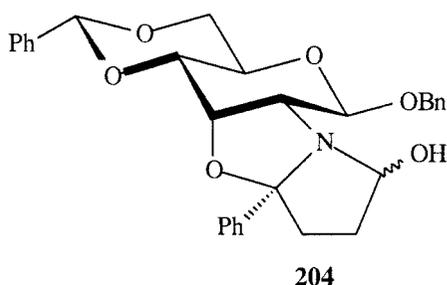


pero los resultados experimentales nos demostraron que el único producto cuya reacción con LAH fue satisfactoria en estas condiciones es el antes mencionado. Ya habíamos leído en la bibliografía que la reactividad de los sistemas lactámicos bicíclicos derivados de aminoalcoholes frente a hidruros variaba según cada sustrato, lo que hacía necesario la búsqueda de un método particular para cada compuesto con objeto de obtener el producto de reducción total.^{108, 109} Los estudios de los ¹H-RMN, ¹³C-RMN y Masas de los brutos de reacción de diversos ensayos con los compuestos comentados en los que se modificaban el tiempo, reactivo y temperatura de reacción, nos permitió identificar algunos de los productos obtenidos en las mezclas de reacción.

a) En la reducción del compuesto **192** (anillo lactámico de 5 y con fenilo como sustituyente del carbono quiral) con calentamiento, el producto mayoritario (obtenido como una mezcla de diastereoisómeros) tiene una masa molecular de 6 unidades más que el de partida. Está presente en todos los ensayos con diferentes tiempos de reacción y excesos de reactivo. Es el que se produce por la reducción del enlace N-CO a amino libre y aldehído, (continuando su reducción a alcohol primario) ocasionando la ruptura del anillo de pirrolidina y, seguidamente al no existir ya el ciclo lactámico, la apertura por entrada de otro hidruro a la oxazolidina, siendo su estructura propuesta **203**. Ello es compatible con las señales observadas en el espectro de ^{13}C -RMN donde se observa la desaparición del carbono cuaternario a 103,1 ppm del precursor, la ausencia de señal debida a carbonilo, la presencia de tres señales debidas a metilenos (uno más que en el precursor) y una de ellas a campo relativamente bajo asignable a un metileno unido a un heteroátomo (OH), la presencia de una señal coincidente con la del C-2 asignable al $\text{NCH}(\text{Ph})$, así como la migración de la señal debida al C-3 a campo más alto, similar a las que presentan otras 2-amino-2-*N*-alquil alosaminas.

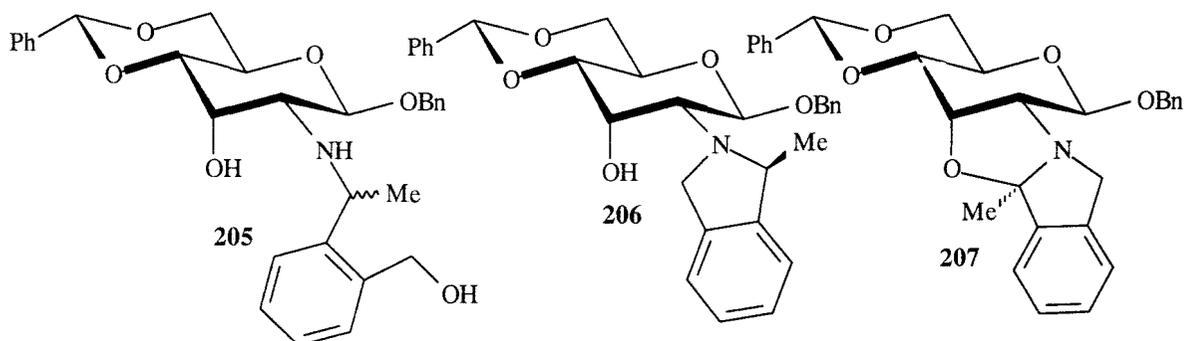


Si la reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente se aísla mayoritariamente un producto que tiene una masa molecular 2 unidades mayor que el de partida, también como una mezcla de diastereoisómeros, que por el estudio de la señales de ^{13}C -RMN presentes, nos llevan a proponer la estructura **204**: la permanencia de la señal debida al carbono cuaternario a 108,2, la desaparición de la señal asignable al carbonilo, la señal a campo bajo (92,3) asignable a un metino unido a heteroátomos (NCHOH), y la existencia de dos metilenos. Pensamos que este producto podría ser un intermedio de reacción.



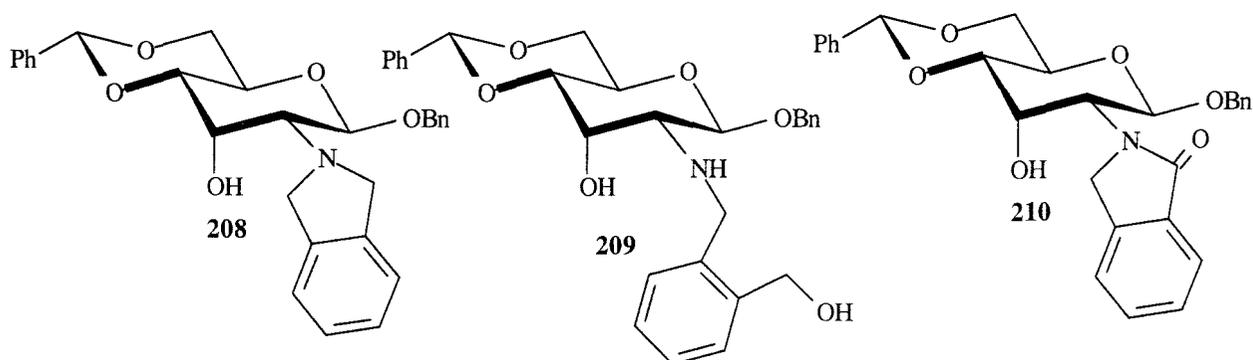
Deducimos por estos resultados que en este compuesto la reducción empieza por el grupo carbonilo dando **204**. Este compuesto (o un derivado suyo cargado) sufre la ruptura C-N en lugar de la C-O habitual (conducente al metileno de la pirrolidina), probablemente por la elevada rigidez del sistema, de manera que se genera el compuesto **203** ya comentado. Parece ser que el grupo Ph o bien dificulta el ataque inicial al anillo de oxazolidina y por tanto la formación del compuesto objetivo tras la ulterior reducción de la pirrolidinona formada, o bien favorece la ruptura del enlace C-N, en vez del enlace C-O del grupo carbonilo (caso de iniciarse la reducción por dicho grupo).

b) La reducción del compuesto **198** (anillo de 5 miembros, un grupo metilo como sustituyente del carbono acetálico y con anillo de benceno fusionado) proporciona en la mezcla de reacción el producto similar al **203** (de masa molecular 6 unidades mayor que el precursor, estructura **205**), además del producto objetivo de reducción total (estructura **206**) y otro producto de masa molecular 14 unidades mayor que el de partida (debido a la reducción del carbonilo a metileno, conservando intacto el anillo de oxazolidina), **207**.



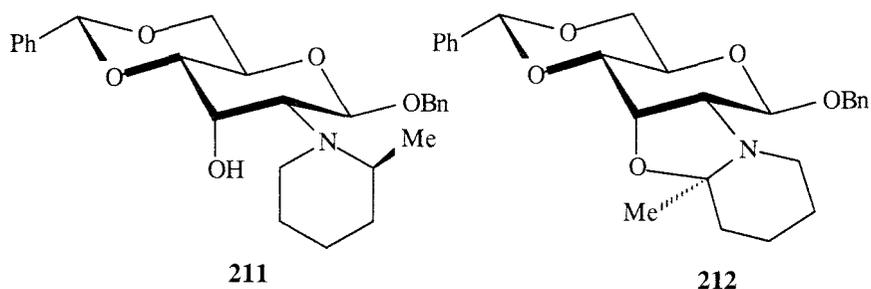
Pensamos que en este proceso coexisten las dos vías; por un lado el hecho de que sea metilo el grupo presente en el carbono acetálico y no fenilo, no favorece la ruptura del anillo de pirrolidina (escisión del enlace amida), de forma que se forma el producto objetivo, pero por otra parte, la presencia del anillo bencénico fusionado, promueve el mismo tipo de ruptura de la pirrolidina, detectándose entonces **205**.

En el caso del compuesto **197** (similar al anterior pero con hidrógeno acetálico en vez de un metilo) se detectaron el producto objetivo (**208**), el de 6 unidades más ya comentado (**209**) y otro de 2 unidades más pero que por RMN se observó no poseía el carbono acetálico y sí el carbonilo por lo que su estructura propuesta posee una indolizidinona en C-2 del azúcar (**210**).



Se observa que también coexisten los dos procesos. La presencia de hidrógeno en el carbono acetálico, favorece la apertura de la oxazolidina (se detecta la indolizidinona **210**, probablemente un precursor del producto objetivo **208**), y la posterior reducción total a indolizidina. Pero el benceno fusionado favorece como ya se ha comentado, la reducción del enlace amida, por lo que la evolución final conduce al producto **209**.

c) Similares condiciones de reacción (caletamiento a reflujo) con el compuesto **196** (anillo de 6 miembros y metilo en el carbono acetálico) produce también una mezcla de compuestos, si bien en este caso no se aísla el producto de masa molecular 6 unidades más que el de partida (o aparece como minoritario). Sí se detectan el producto buscado de reducción total (**211**) además del producto de reducción del carbonilo a metileno conservando intacto el anillo de oxazolidina (**212**), producto de masa molecular 14 unidades más que el precursor (debida a la permanencia del carbono cuaternario en el espectro de ^{13}C -RMN y tres señales debidas a metilenos a campo alto y una a campo bajo). Su separación cromatográfica resultó infructuosa.



En este caso, la presencia de un anillo de 6 miembros le confiere más estabilidad frente a la apertura de la oxazolidina por lo que presumiblemente tiene lugar antes la reducción del carbonilo (**212**) y luego la apertura a la piperidina final (**211**). La ausencia de un grupo aromático en posición bencílica evita que el proceso transcurra por la ruptura del enlace amídico.

Todos estos resultados nos llevaron a pensar que en estas condiciones de reacción la formación del producto buscado tenía lugar cuando lo que era atacado primero por el reactivo es el ciclo de oxazolidina, y posterior reducción del enlace C=O a metileno (favorecido en anillos de 5 miembros y con hidrógeno en posición acetálica); o en caso de ser atacado primero el carbonilo, cuando tiene lugar la reducción del enlace C-O con expulsión del oxígeno coordinado con el aluminio y evolución a metileno del carbono carbonílico (con la oxazolidina intermedia), seguido de la posterior apertura del heterociclo (favorecido en anillos de 6 miembros). Sin embargo si se ataca primero el carbonilo implicando la reducción del enlace N-CO y evolución a amina y aldehído (ulterior reducción a alcohol), la conseguinte apertura de la oxazolidina rinde el compuesto mayoritario en estos ensayos, la alosamina *N*-alquilada, presente como producto mayoritario cuando existen grupos fenilos en posición bencílica.

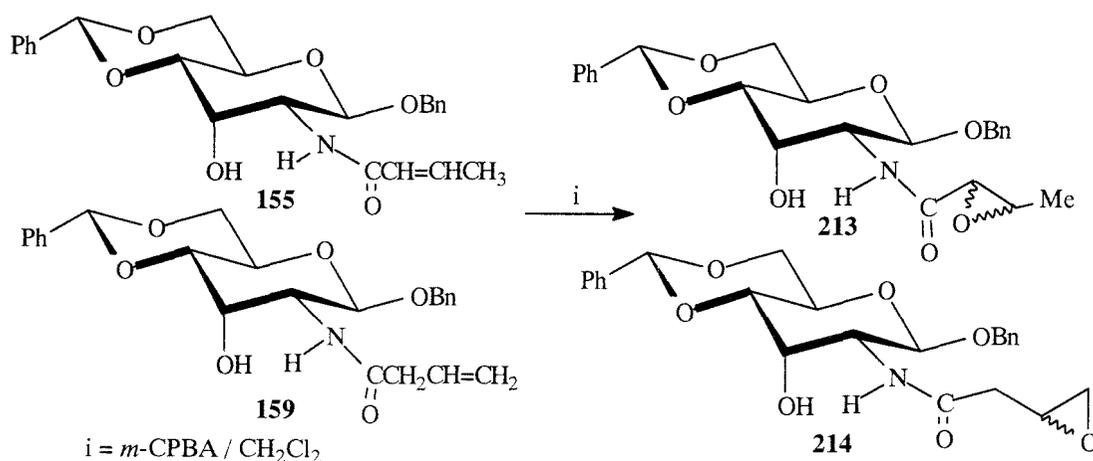
IV.2.5. Reacciones de epoxidación

Otra parte de esta Memoria es el estudio de la influencia del resto azucarado y de sus sustituyentes en la diferenciación estereofacial de las caras proquirales del doble enlace al epoxidarlo con *m*-cloroperbenzoico, y la determinación del grado de inducción asimétrica obtenido. Como sustratos para estas reacciones se emplearon aquellos derivados en los que el doble enlace se encuentra formando parte del resto acilo en posición 2, y aquellos en los que la insaturación reside en el acetal que protege las posiciones 4 y 6. Los resultados obtenidos se presentan clasificados atendiendo a las estructuras químicas de los sustratos.

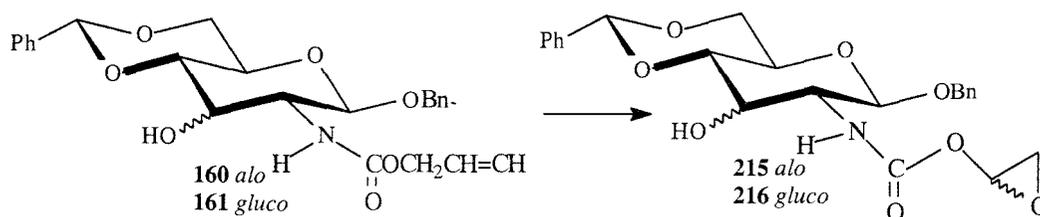
IV.2.5.A) Epoxidación de amidas

Los ensayos se realizaron con objeto de estudiar la influencia de los diferentes radicales en el exceso diastereoisomérico obtenido con exceso de reactivo, manteniéndose la reacción hasta detectar (ccf) que se había agotado el producto de partida, variando el tiempo de reacción en función de cada sustrato. Se realizó la epoxidación a temperatura ambiente de los compuestos **155** y **159** como amida α,β -insaturada la primera y β,γ -insaturada la segunda. En los dos casos se obtuvo una mezcla diastereoisomérica cuyos excesos estereoquímicos se determinaron por integración de las señales de $^1\text{H-RMN}$ en el

bruto de reacción (ver Tabla 4). La purificación por cromatografía en columna no permitió la separación de ambos estereoisómeros.



También se emplearon como sustratos los uretanos **160** y **161** de configuración *alo* y *gluco* respectivamente. El estudio de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN del bruto de reacción de ambos nos permite pensar que se obtiene un solo isómero en los dos casos. Esto nos sorprendió pues el compuesto **159** (que sólo se diferencia de **160** en la ausencia del oxígeno del uretano) proporciona una mezcla con apenas excesos estereoquímicos (ver Tabla 4), lo que nos lleva a pensar en la importancia de los factores estereoelectrónicos (achacables a la presencia del oxígeno) en esta reacción.



Por otra parte, la sustancia **154** se epoxidó a $5\text{ }^\circ\text{C}$ y $-10\text{ }^\circ\text{C}$. Se pretende estudiar la variación en los excesos diastereoisoméricos con la temperatura, además de la variación con el grupo R de la amida α,β -insaturada. Se obtuvieron mezclas de diastereoisómeros que no se pudieron separar por cromatografía en columna.

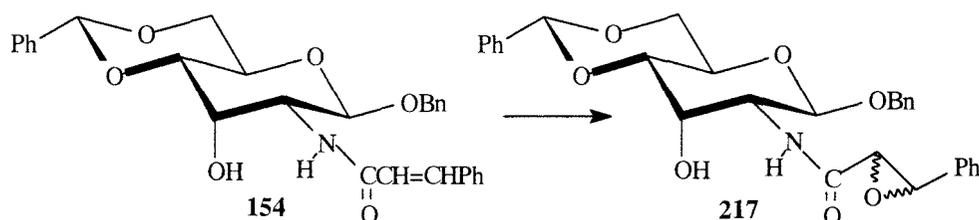
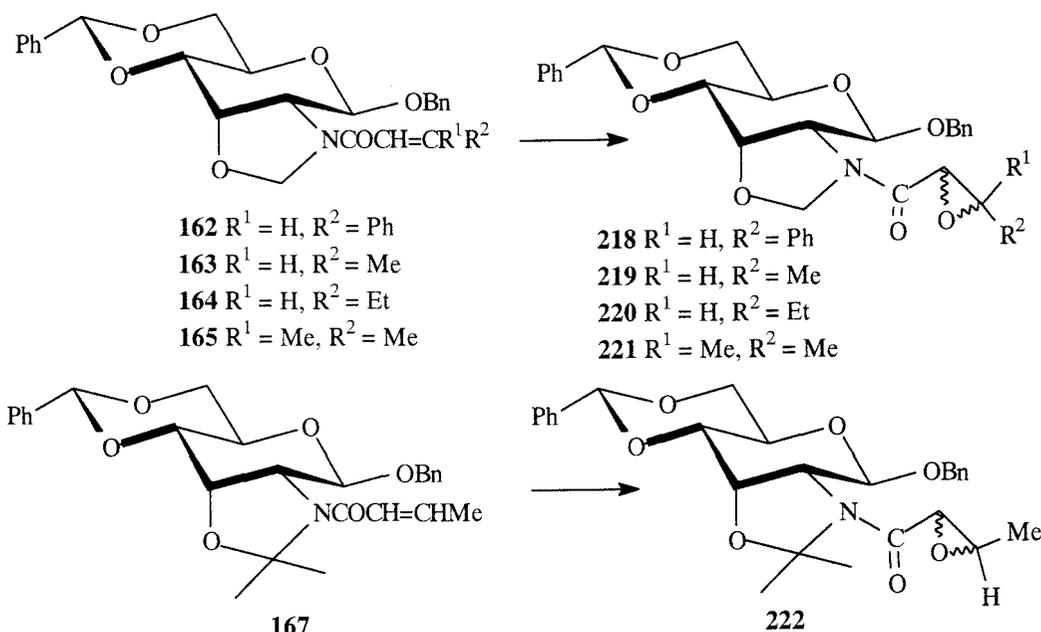


Tabla 4

Entrada	Compuesto	Temperatura	Proporción
1	213	Ambiente	58:42
2	214	Ambiente	56:44
3	215	Ambiente	100:0
4	216	Ambiente	100:0
5	217	5 °C / -5 °C	

IV.2.5.B) Epoxidación de oxazolidinas

Los compuestos con estructura amídica α,β -insaturada y poseedores del puente metilénico entre 2 y 3 del azúcar fueron sintetizados con objeto de conferir mayor rigidez a la molécula y por tanto intentar hacer una cara del doble enlace más accesible al reactivo que la otra, de forma que se incrementen los rendimientos estereoquímicos por impedimento estérico. De esta forma la epoxidación (a temperatura ambiente en todos los casos) de los compuestos **162-165** y **167** (puente isopropilidénico en vez de metilénico) permitió en un caso (compuesto **162**) obtener un único epoxiderivado, mientras que en los demás se incrementó considerablemente el rendimiento estereoquímico (comparándolos con los obtenidos a partir de las amidas análogas carentes del anillo oxazolidínico). Además los R_f de ambos isómeros se diferencian lo suficiente como para posibilitar su separación cromatográfica (única excepción el epoxiderivado del compuesto **165**) y aislar las epoxiamidas ópticamente puras.



En la Tabla 5 se recogen los rendimientos estereoquímicos obtenidos. Como puede apreciarse, la epoxidación que proporciona el compuesto **218** es estereoselectiva (Entrada 1) (unicidad de la señales del RMN en el bruto de reacción), mientras que en los restantes, las variaciones de Me a Et o *gem*-dimetilo en el carbono terminal inducen muy poco incremento en el exceso diastereoisomérico (Entradas 2-4). Por otra parte el paso de un puente metilénico (**219**) a isopropilidénico (**222**) tampoco lo incrementa excesivamente (Entradas 1 y 5). Se puede concluir que la presencia del anillo, en términos de estereoselección y posterior aislamiento de cada estereoisómero, sí es beneficiosa respecto a su ausencia; mientras que el incremento del grupo R en el carbono terminal no modifica considerablemente la asimetría del proceso, que sin embargo sí se ve afectada por factores estereoelectrónicos.

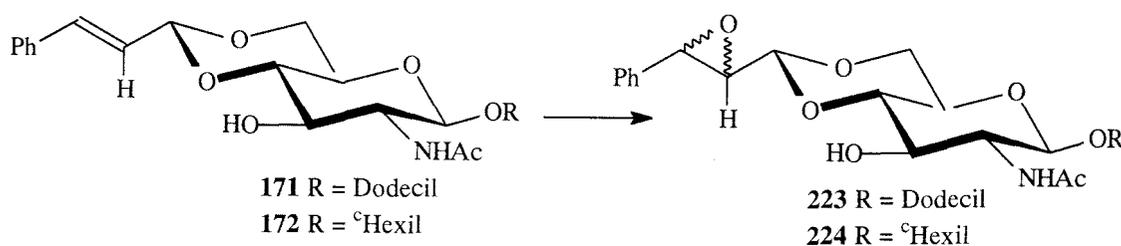
Tabla 5

Entrada	Compuesto	R ¹	R ²	Proporción
1	218	H	Ph	100:0
2	219	H	Me	72:28
3	220	H	Et	73:27
4	221	Me	Me	74:26
5	222	H	Me	75:25

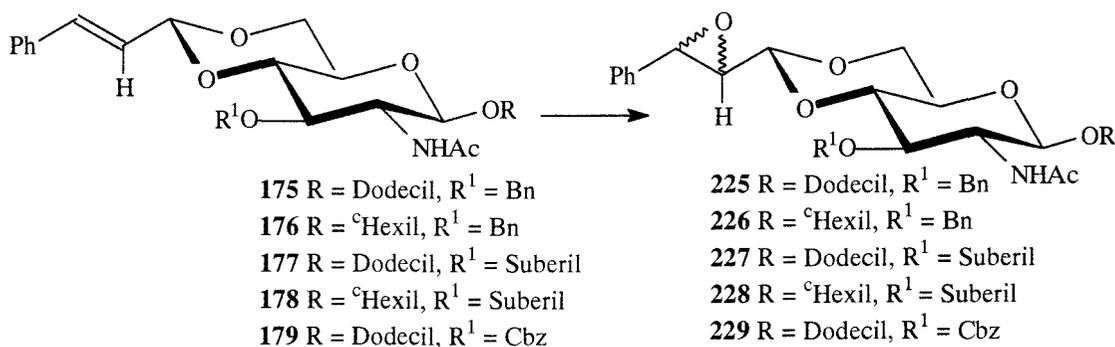
IV.2.5.C) Epoxidación de cinamal y metilcinamal derivados

La reacción de los acetales insaturados derivados **171-179** y **181** con *m*-cloroperbenzoico en diclorometano, se llevó a cabo a distintas temperaturas y necesitando por tanto distintos tiempos de reacción.

La reacción de los 4,6-*O*-cinamales **171** y **172** proporciona los compuestos **223** y **224**.



El empleo como sustratos de reacción de compuestos con el OH en 3 protegido va encaminado a incrementar el efecto esterérico en las proximidades del doble enlace, con objeto de aumentar así el exceso estereoisomérico. De esta forma la epoxidación de los compuestos **175-179** permite obtener los epoxidados **225-229**.



Los sustratos **173** y **174**, metilcinamalidén acetales también se sometieron a epoxidación. Los excesos estereoquímicos fueron mayores en estos dos casos, tal como se recoge en la Tabla 6 junto a las temperaturas de reacción de cada ensayo. Sin embargo al epoxidación del compuesto **181** (metilcinamalidén 3-*O*-mesilado) no ofrece rendimientos estereoquímicos buenos.

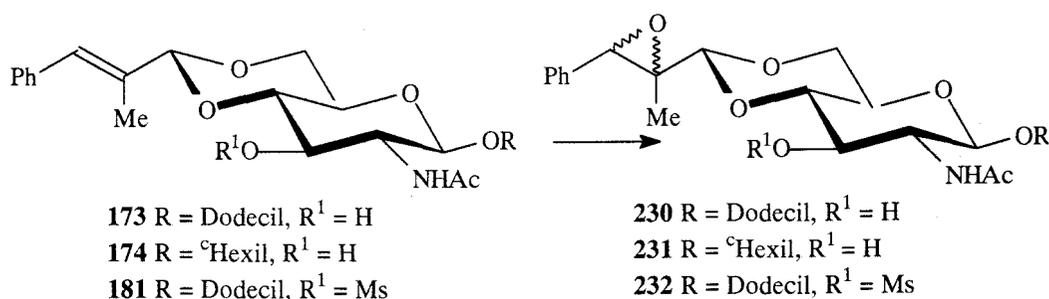


Tabla 6

Entrada	Compuesto	Temperatura	Proporción
1	223	Ambiente	67:33
2	223	5 °C	71:28
3	224	Ambiente	67:33
4	224	5 °C	71:28
5	225	Ambiente	67:33
6	225	5 °C	75:25
7	226	Ambiente	63:37
8	227	Ambiente	62:38
9	228	Ambiente	63:37
10	229	Ambiente	60:40
11	230	Ambiente	75:25
12	230	-15 °C	78:22
13	231	Ambiente	50:50
14	231	-5 °C	75:25
15	231	-15 °C	83:17
16	232	Ambiente	55:45

Como se observa en los resultados recogidos en la Tabla 6, la variación del glicósido (Entradas 1–4) no afecta al grado de inducción asimétrica. Por otra parte, se consigue incrementarlo algo al llevar a cabo la reacción a baja temperatura (Entradas 2, 4 y 6 frente a Entradas 1, 3 y 5). La presencia del grupo éter en 3 (Entradas 5 y 7 O-Bencilo; Entradas 8 y 9 O-Suberilo) no realiza el efecto esperado de inducir una mayor diferenciación de una cara respecto de la otra, obteniéndose excesos diastereoisoméricos similares. En el caso de ser grupos ésteres (Entrada 10 carbobenzoxi y Entrada 16 mesilo) el descenso de la inducción asimétrica es claramente notorio (comparar Entradas 1 y 10, y Entradas 11 y 16), lo que lleva a pensar que esos grupos en posición tres favorecen el ataque por la cara contraria del doble enlace antes menos favorecida

IV.2.6. Caracterización por Espectrometría de Masas

IV.2.6.A) Registro de espectros por Ionización Química (CI)

Se registraron los espectros de CI de los nuevos compuestos presentados en esta Memoria **154-232**, sintetizados en las condiciones descritas en el Capítulo Quinto. Se detecta en todos los casos el ión pseudo molecular $[M+H]^+$ con intensidades superiores al 20% tal como se recoge en la Tabla 7. En aquellos casos en que no se aprecia, se registra el espectro de FAB, detectándose entonces el ion pseudomolecular $[M+23]^+$. Se detectan también los iones $[M-OR^1]^+$ y el ion derivado de la pérdida del aldehído que protege las posiciones 4 y 6 del azúcar, aunque con intensidades relativas (% respecto al pico base del espectro) menores, lo designaremos como el ion $[M-Aldehído]^+$.

IV.2.6.B) Registro de espectros por Impacto Electrónico (EI)

Parte de nuestra línea de investigación reside en el estudio de las rutas de fragmentación que experimentan los nuevos derivados de azúcar sintetizados, al registrar sus espectros de EI. La determinación de la composición elemental de los fragmentos de interés, así como el registro de metastables contribuye a confirmar las rutas; si bien las estructuras propuestas son especulativas y se pueden considerar como una ayuda para visualizar las rutas de fragmentación.

En trabajos ya publicados¹²²⁻¹²⁵, hemos descrito las rutas de fragmentación de una amplia variedad de 2-*N*-alquil y 2-*N,N*-dialquil aminoazúcares con diferente configuración (*gluco*, *altro* y *alo*), así como con diferentes restos alquílicos en el aglicón, y en las posiciones 2 y 3 del azúcar. Las rutas más importantes propuestas son $[M-R^1 \rightarrow]^{\#}$, $[M-OR^1 \rightarrow]^{\#}$ y ruta H; además de rutas secundarias como $[M-106 \rightarrow]^{\#}$ (cuando posee un bencilidén acetal), la ruptura *h* propia de derivados de azúcar¹²⁶ y la que produce una β -eliminación de un sustituyente del nitrógeno (en algunos casos de los que se describen más adelante pasa a ser la ruta prioritaria).

El objeto de esta parte de la Memoria es establecer las rutas que experimentan algunas de las sustancias presentadas, así como realizar un estudio comparativo en función de las características estructurales de las mismas.

Tcbla 7.1
Intensidades relativas (porcentaje del pico base) de los iones [M+H]⁺, [M-OR¹]⁺ y [M-Aldehido]⁺

Entrada	Compuesto	[M+H]⁺	Intensidad (%)	[M-OR¹]⁺	Intensidad (%)	[M-Aldehido]⁺	Intensidad (%)
1	154	488	45	380	12	381	10
2	155	426	93	318	100	319	19
3	156	440	100	332	95	333	21
3	157	440	100	332	74	333	16
4	158	504	100	318	59	397	–
5	159	426	100	318	79	319	17
6	160	442	10	334	100	335	31
7	161	442	28	334	100	335	20
8	162	500	100	392	72	393	20
9	163	438	67	330	90	331	19
10	164	452	83	344	100	345	23
11	165	452	100	344	72	345	16
12	166	398	100	290	38	291	7
13	167	466	100	358	60	359	13
14	168	440	100	332	63	333	14
15	169	412	43	304	53	305	8
16	170	490	45	304	100	383	–

Tabla 7.2
 Intensidades relativas (porcentaje del pico base) de los iones $[M+H]^+$, $[M-OR]^+$ y $[M-Aldehido]^+$

Entrada	Compuesto	$[M+H]^+$	Intensidad (%)	$[M-OR]^+$	Intensidad (%)	$[M-Aldehido]^+$	Intensidad (%)
17	171	504	30	318	28	372	3
18	172	418	58	318	100	286	11
19	173	518	100	332	21	372	3
20	174	454*	100	-	-	-	-
21	175	594	28	408	100	462	10
22	176	508	23	408	100	376	12
23	177	718*	60	-	-	-	-
24	178	610	7	510	23	478	6
25	179	660*	100	-	-	-	-
26	179	638	27	452	34	506	5
27	180	582	35	396	14	450	-
28	181	618*	100				
29	181	596	4	410	3	450	-
30	182	504	80	318	100	372	2

* Ion pseudomolecular $[M+23]^+$, por FAB

Tabla 7.3
 Intensidades relativas (porcentaje del pico base) de los iones $[M+H]^+$, $[M-OR]^+$ y $[M-Aldehido]^+$

Entrada	Compuesto	$[M+H]^+$	Intensidad (%)	$[M-OR]^+$	Intensidad (%)	$[M-Aldehido]^+$	Intensidad (%)
31	183	426	100	318	77	319	18
32	184	412	100	304	73	305	16
33	185	440	100	332	81	333	18
34	186	500					
35	187	504	100	318	63	397	–
36	188	566	100	380	76	459	–
37	189	424	100	316	46	317	10
38	190	502					
39	191	438	70	330	100	331	30
40	192	500	30	392	100	393	26
41	193	514	40	406	100	407	37
42	194	516	72	330	100	409	–
43	195	578	36	392	100	471	–
44	196	452	57	344	100	345	22
45	197	472	100	364	79	365	23
46	198	486	63	378	100	379	35

Tabla 7.4
 Intensidades relativas (porcentaje del pico base) de los iones $[M+H]^+$, $[M-OR]^+$ y $[M-Aldehido]^+$

Entrada	Compuesto	$[M+H]^+$	Intensidad (%)	$[M-OR]^+$	Intensidad (%)	$[M-Aldehido]^+$	Intensidad (%)
47	199	428	100	320	26	321	6
48	200	400	100	292	21	293	4
49	201						
50	202	426	100	318	23	319	5
51	213	442	10	334	100	335	20
52	214	442	18	334	35	335	6
53	215	480*	100				
54	216	458	22	350	42	351	9
55	217	504	2	396	5	397	-
56	218	516	25	408	100	409	27
57	219₁	454	37	346	100	347	22
58	219₂	454	53	346	100	347	27
59	220₁	468	20	360	82	361	19
60	220₂	468	33	360	100	361	31
61	221	468	42	360	100	361	27
62	222₁	482	45	374	55	375	13
63	222₂	482	80	374	80	375	18

* Ion pseudomolecular $[M+23]^+$, por (FAB)

Tabla 7.5
 Intensidades relativas (porcentaje del pico base) de los iones $[M+H]^+$, $[M-OR']^+$ y $[M-Aldehido]^+$

Entrada	Compuesto	$[M+H]^+$	Intensidad (%)	$[M-OR']^+$	Intensidad (%)	$[M-Aldehido]^+$	Intensidad (%)
64	223	520	40	334	30	372	-
65	224	434	100	334	85	286	4
66	225	610	93	424	100	462	-
67	226	546*	81	-	-	-	-
68	227	712	8	526	15	564	2
69	228	626	6	526	8	478	-
70	229	654	10	468	11	506	-
71	230	534	100	348	59	372	-
72	231	448	41	348	37	286	-
73	232	612	13	426	7	450	-

* Ion pseudomolecular $[M+23]^+$, por FAB

V.- Parte Experimental

V.1.- Métodos generales -

Las evaporaciones de los disolventes se han efectuado a temperaturas inferiores a 60 °C, a presión reducida (10 a 25 mm de mercurio). Cuando los disolventes tuvieron que emplearse anhidros o con elevado grado de pureza se han seguido los procedimientos descritos en la bibliografía.¹²⁷ En los procesos de secado y almacenamiento se ha utilizado tamiz molecular 4 A activado.

Los puntos de fusión se han medido en un aparato GALLENKAMP en tubos de capilares abiertos y están sin corregir.

Los poderes rotatorios se midieron a 25 °C, en un polarímetro automático BELLINGHAM + STANLEY Ltd. P-20, empleando luz amarilla de sodio ($\lambda = 589$ nm) a una temperatura de 25 °C. La notación para esta magnitud es $[\alpha]_D$. En cada caso se indica el disolvente y la concentración (g/100 mL) empleada para la medida.

Los análisis elementales se han realizado en el Centro de Microanálisis Elemental de la Universidad Complutense de Madrid.

•Cromatografía en capa fina (ccf)

Esta técnica se ha utilizado como procedimiento para análisis cualitativo y seguimiento de las reacciones previo a su procesado. Se emplearon cromatoplaques comerciales de un espesor de capa de 0,25 mm (Merck, 60 F₂₅₄) y cromatofolios de aluminio de espesor 0,20 mm (Merck, 60 F₂₅₄).

Los eluyentes empleados han sido distintas mezclas de diclorometano-metanol hexano-acetato de etilo y éter-hexano. Los reveladores han sido luz ultravioleta de 254 nm, yodo, ácido sulfúrico al 20% en etanol y ácido fosfomolibdico al 5% (p/v) en etanol. El revelado en los dos últimos casos se realiza por inmersión de la placa en el agente revelador y posterior calentamiento en placa calefactora durante 1-2 minutos.

•Cromatografía en columna

Se empleó con objeto de purificar los productos. La fase estacionaria utilizada ha sido gel de sílice 60 (Merck) y la elución se ha realizado con las distintas mezclas comentadas en el apartado anterior (indicándose para cada producto en su protocolo) mediante la técnica conocida como "flash chromatography" descrita por Still y col.¹²⁸

•Espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear

Espectros de ^1H -RMN: Se registraron a 200 ó 500 MHz en espectrofotómetros BRUKER AC-P 200 y BRUKER AMX 500 respectivamente. Como disolventes se emplearon cloroformo deuterado (CDCl_3), dimetilsulfóxido hexadeuterado ($\text{Me}_2\text{SO}-d_6$) y acetona hexadeuterada ($\text{Me}_2\text{CO}-d_6$). Los valores de los desplazamientos químicos (δ) se expresan en ppm referidos al tetrametilsilano (Me_4Si). Las constantes de acoplamiento se expresan en Hz.

Con objeto de facilitar la elucidación de los espectros se emplearon las siguientes técnicas:

- 1.- Doble resonancia: Técnica de desacoplamiento spin-spin
- 2.- Intercambio isotópico con agua deuterada (D_2O)
- 3.- COSY (Correlation SpectroscopY) homonuclear
- 4.- NOE (Nuclear Overhouse Effect)
- 5.- NOESY

Espectros de ^{13}C -RMN: Se registraron a 50 ó 125 MHz en los espectrofotómetros mencionados con anterioridad, respectivamente. Para facilitar su interpretación se empleó la técnica DEPT (Distortionless Enhancement by Polarization Transfer), así como estudios de Heterocorrelación.

•Espectrometría de Masas

Los espectros de Masas se obtuvieron mediante las técnicas de Impacto Electrónico (EI) e Ionización Química (CI). Se registraron los espectros en un espectrómetro de masas KRATOS, modelo MS-80-RFA y otro MICROMASS modelo AUTOSPEC Q. Las condiciones típicas fueron para EI, 250 °C de temperatura y 70 eV de energía electrónica; para CI 150 eV y corriente de ionización de 500 μA . La resolución para los experimentos de baja fue de 1000/10% mientras que para los de alta fue de 10000/10%. Las muestras se introdujeron mediante una sonda de sólidos, calentada de 30 °C a 280 °C. Los espectros de CI se obtuvieron empleando isobutano o metano como gas reactivo. Las rutas de fragmentación de las sustancias se establecieron a partir de los espectros de EI, y de metastables (búsqueda de iones fragmentos padres e hijos) que fueron registrados en el espectrómetro MICROMASS modelo AUTOSPEC Q.

V.2.- Protocolos –

Las rutas sintéticas para la obtención de las sustancias **147-153**, precursoras de las nuevas sustancias que se presentan, han sido previamente usadas en nuestro grupo de investigación,^{70-74, 115, 129, 130} por lo que sus protocolos no se recogen en esta Memoria. Se describen los protocolos de todas las demás sustancias presentadas, agrupándolos según reacciones tipo.

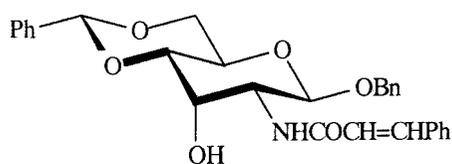
V.2.1. Incorporación de la función amida en posición 2 del azúcar

Alquil 2-acilamido-4,6-*O*-bencilidén-2-desoxi-β-D-alopiranosido

Método A:

A una disolución de bencil 2-amino-4,6-*O*-bencilidén-2-desoxi-β-D-alopiranosido (**149**) (1 g; 2,8 mmoles) en diclorometano destilado y seco (250 mL) y piridina seca (15 mL) enfriada a 0 °C en un baño de hielo se le añade lentamente con agitación cloruro de cinamoilo (1 g; 5,6 mmoles). Se deja que alcance la temperatura ambiente y se mantiene con agitación durante una noche. Transcurrido ese tiempo la disolución se vierte sobre agua-hielo, se recoge la fase orgánica que se lava con agua (x 4), con disolución saturada de bicarbonato sódico (x 2), y agua. Se seca (MgSO₄), se filtra y evapora a sequedad.

*Bencil 4,6-*O*-bencilidén-2-cinamamido-2-desoxi-β-D-alopiranosido (154)*



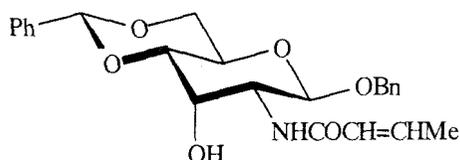
Se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice usando como eluyente diclorometano-metanol (150:1). Rend: 1,16 g (85%); P.F. 238–239; $[\alpha]_D -74,1$ (c 0,5, CH₂Cl₂); EM (CI): m/z 488 (43%) $[M+H]^+$; ¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 7,65 (d, 1H, *J* 15,6 Hz, CH=CHPh), 7,5–7,2 (m, 15H, 3Ph), 6,35 (d, 1H, *J* 15,6 Hz, CH=CHPh), 6,06 (d, 1H, *J*_{2,NH} 9,3 Hz, NH), 5,60 (s, 1H, CHPh), 4,90 (d, 1H, *J*_{gem} 12,5 Hz, OCH_AH_BPh), 4,74 (d, 1H, *J*_{1,2} 8,4 Hz, H-1), 4,59 (d, 1H, *J*_{gem} 12,5 Hz, OCH_AH_BPh), 4,5–4,3 (m, 2H, H-6_{eq},

H-2), 4,29 (t, 1H, $J_{2,3} = J_{3,4}$ 2,7 Hz, H-3), 3,97 (m, 1H, $J_{4,5} = J_{5,6eq}$ 4,5 Hz, $J_{5,6ax}$ 10,0 Hz, H-5), 3,82 (t, 1H, $J_{5,6ax} = J_{6e,6ax}$ 10,0 Hz, H-6_{ax}), 3,70 (dd, 1H, $J_{3,4}$ 2,7 Hz, $J_{4,5}$ 9,2 Hz, H-4); ¹³C-RMN (50 MHz, Me₂SO-*d*₆): δ 164,5 (C=O), 138,8 (CH=CPh), 137,7–126,4 (3Ph), 122,4 (CH=CPh), 100,7 (CHPh), 99,4 (C-1), 78,5 (C-4), 70,2 (OCH₂Ph), 68,3 (C-6), 67,5 (C-3), 63,0 (C-5), 52,9 (C-2). Análisis calculado para C₂₉H₂₉NO₆: C, 71,44; H, 5,99; N, 2,87. Encontrado: C, 71,48; H, 6,13; N, 2,86.

Método B:

A una disolución del ácido α,β-insaturado correspondiente (4,2 mmoles) en THF (50 mL) destilado se le añade trietilamina (6 mL) y se agita a temperatura ambiente durante media hora. Transcurrido ese tiempo se le añade el activador, tricloroacetato de pentaclorofenol (2,60 g; 6,3 mmoles) y se mantiene la agitación 3 horas más, tras lo cual se añade una disolución de bencil o dodecil 2-amino-4,6-*O*-bencilidén-2-desoxi-β-D-alopiranosido (**149** ó **150**) (2,8 mmoles) en THF destilado (50 mL) agitándose durante 8 horas. Se evapora hasta un volumen reducido (10 mL) y se vierte sobre agua-hielo, obteniéndose un precipitado que se aísla mediante filtración. Se redissuelve en diclorometano, lava con hidróxido al 5% (x 5) y después con agua, se seca (MgSO₄), se filtra y se evapora a sequedad.

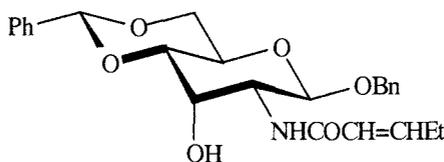
Bencil 4,6-*O*-bencilidén-2-crotonamido-2-desoxi-β-D-alopiranosido (**155**)



Se purifica por cromatografía en columna usando como eluyente diclorometano-metanol (100:1). Rend: 1,07 g (90%); P.F. 234–235 °C; $[\alpha]_D$ -92,3 (c 0,4, CH₂Cl₂); EM (CI): *m/z* 426 (92%) [M+H]⁺; ¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 7,5–7,3 (m, 10H, 2Ph), 6,86 (m, 1H, CH=CHMe), 5,85 (d, 1H, $J_{2,NH}$ 9,1 Hz, NH), 5,75 (dq, 1H, J_{trans} 15,2 Hz, ⁴*J* 1,6 Hz, CH=CHMe), 5,58 (s, 1H, CHPh), 4,88 (d, 1H, J_{gem} 12,5 Hz, OCH_AH_BPh), 4,70 (d, 1H, $J_{1,2}$ 8,2 Hz, H-1), 4,57 (d, 1H, J 12,5 Hz, OCH_AH_BPh), 4,39 (dd, 1H, $J_{5,6eq}$ 4,7 Hz, $J_{6eq,6ax}$ 9,7 Hz, H-6_{eq}), 4,3–4,0 (m, 2H, H-3, H-2), 3,95 (dt, 1H, $J_{4,5} = J_{5,6ax}$ 9,7 Hz, $J_{5,6eq}$ 4,7 Hz, H-5), 3,80 (t, 1H, $J_{5,6ax} = J_{6eq,6ax}$ 9,7 Hz, H-6_{ax}), 3,67 (dd, 1H, $J_{3,4}$ 2,4 Hz, $J_{4,5}$ 9,7 Hz, H-4), 1,85 (dd, 3H, J 6,7 Hz, J 1,6 Hz, CH₃); ¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃): δ 165,4 (C=O), 140,7

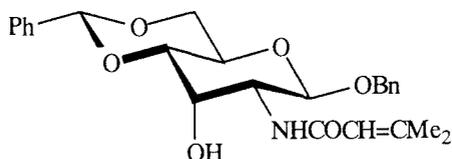
(CH=CHMe), 137,3 –124,9 (2Ph), 120,0 (CH=CHMe), 101,7 (CHPh), 99,1 (C-1), 78,7 (C-4), 70,5 (OCH₂Ph), 69,1 (C-6), 68,7 (C-3), 63,3 (C-5), 51,6 (C-2), 17,8 (CH₃). Análisis calculado para C₂₄H₂₇NO₆: C, 67,82; H, 6,40; N, 3,29. Encontrado: C, 67,26; H, 6,20; N, 3,33.

Bencil 4,6-O-bencilidén-2-desoxi-2-(2-pentenamido)-β-D-alopiranosido (156)



Se purifica por cromatografía en columna usando como eluyente diclorometano-metanol (120:1). Rend: 1,1 g (90%); P.F. 243–244 °C; $[\alpha]_D -77,1$ (c, 0,7, CHCl₃); EM (CI): *m/z* 440 (20%) [M+H]⁺; ¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 7,5–7,3 (m, 10H, 2Ph), 6,92 (dt, 1H, *J*_{trans} 15,3 Hz, *J* 6,3 Hz, COCH=CHCH₂CH₃), 5,86 (d, 1H, *J*_{2,NH} 9,2 Hz, NH), 5,72 (dt, 1H, *J*_{trans} 15,3 Hz, *J* 1,7 Hz, COCH=CHCH₂CH₃), 5,59 (s, 1H, CHPh), 4,88 (d, 1H, *J*_{gem} 12,5 Hz, OCH_AH_BPh), 4,69 (d, 1H, *J*_{1,2} 8,4 Hz, H-1), 4,58 (d, 1H, *J*_{gem} 12,5 Hz, OCH_AH_BPh), 4,40 (dd, 1H, *J*_{5,6eq} 4,5 Hz, *J*_{6eq,6ax} 9,9 Hz, H-6_{eq}), 4,3–4,2 (m, 2H, H-2, H-3), 3,95 (m, 1H, H-5), 3,80 (t, 1H, *J*_{5,6ax} = *J*_{6eq,6ax} 9,9 Hz, H-6_{ax}), 3,67 (dd, 1H, *J*_{3,4} 2,4 Hz, *J*_{4,5} 9,2 Hz, H-4), 2,21 (dc, 2H, *J* 1,6 Hz, *J* 7,4 Hz, COCH=CHCH₂CH₃), 1,06 (t, 3H, *J* 7,4 Hz, COCH=CHCH₂CH₃); ¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃): δ 166,6 (C=O), 146,9 (COCH=CHCH₂CH₃), 137,3–126,1 (2Ph), 122,4 (COCH=CHCH₂CH₃), 101,7 (CHPh), 99,1 (C-1), 78,7 (C-4), 70,4 (OCH₂Ph), 69,1 (C-6), 68,8 (C-3), 63,3 (C-5), 51,7 (C-2), 25,1 (COCH=CHCH₂CH₃), 12,4 (COCH=CHCH₂CH₃). Análisis calculado para C₂₅H₂₉NO₆: C, 68,32; H, 6,65; N, 3,19. Encontrado: C, 67,49; H, 6,79; N, 3,29

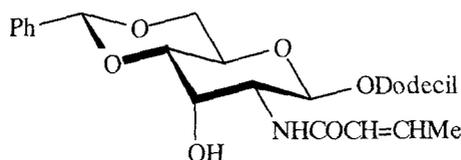
Bencil 4,6-O-bencilidén-2-desoxi-2-(3,3-dimetilacrilamido)-β-D-alopiranosido (157)



Se purifica por cromatografía en columna usando como eluyente diclorometano-metanol (135:1). Rend: 1,17 g (95%); P.F. 208–209 °C; $[\alpha]_D -91,1$ (0,5, CH₂Cl₂); EM (CI): *m/z* 440

(99%) $[M+H]^+$; $^1\text{H-RMN}$ (200 MHz, CDCl_3): δ 7,5–7,2 (m, 10H, 2Ph), 5,78 (d, 1H, $J_{2,\text{NH}}$ 9,1 Hz, NH), 5,59 (s, 1H, CHPh), 5,53 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CMe}_2$), 4,89 (d, 1H, J_{gem} 12,5 Hz, $\text{OCH}_A\text{H}_B\text{Ph}$), 4,68 (d, 1H, $J_{1,2}=8,2$ Hz, H-1), 4,57 (d, 1H, J_{gem} 12,5 Hz, $\text{OCH}_A\text{H}_B\text{Ph}$), 4,39 (dd, 1H, $J_{5,6\text{eq}}$ 4,5 Hz, $J_{6\text{eq},6\text{ax}}$ 9,9 Hz, H-6_{eq}), 4,33–4,22 (m, 2H, H-2, H-3), 3,93 (dt, 1H, $J_{4,5} = J_{5,\text{ax}}$ 9,9 Hz, $J_{5,6\text{eq}}$ 4,5 Hz, H-5), 3,80 (t, 1H, $J_{5,6\text{ax}} = J_{6\text{eq},6\text{ax}}$ 9,9 Hz, H-6_{ax}), 3,66 (dd, 1H, $J_{3,4}$ 2,3 Hz, $J_{4,5}$ 9,2 Hz, H-4), 2,15 (d, 3H, 4J 1,3 Hz, CH_3), 1,84 (d, 3H, 4J 1,3 Hz, CH_3); $^{13}\text{C-RMN}$ (50 MHz, CDCl_3): δ 166,3 (C=O), 151,7 ($\text{COCH}=\text{CMe}_2$), 137,4–126,1 (2Ph), 118,4 ($\text{COCH}=\text{CMe}_2$), 101,7 (CHPh), 99,3 (C-1), 78,7 (C-4), 70,4 (OCH_2Ph), 69,1 (C-6), 68,9 (C-3), 63,3 (C-5), 51,4 (C-2), 27,2 (CH_3), 19,9 (CH_3). Análisis calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{NO}_6$: C, 68,34; H, 6,61; N, 3,19. Encontrado: C, 67,73; H, 6,62; N, 3,15.

Dodecil 4,6-O-bencilidén-2-crotonamido-2-desoxi-β-D-alopiranosido (158)



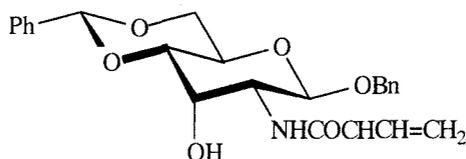
Se purifica por cromatografía en columna usando como eluyente diclorometano-metanol (125:1). Rend: 1,2 g (85%). EM (CI): m/z 504 (100%); $^1\text{H-RMN}$ (200 MHz, CDCl_3): δ 7,5–7,3 (m 5H, Ph), 6,86 (m, 1H, $\text{COCH}=\text{CHCH}_3$), 5,99 (d, 1H, $J_{2,\text{NH}}$ 9,1 Hz, NH), 5,81 (dd, 1H, J 1,7 Hz, J_{trans} 15,2 Hz, $\text{COCH}=\text{CHCH}_3$), 5,56 (s, 1H, CHPh), 4,67 (d, 1H, $J_{1,2}$ 8,3 Hz, H-1), 4,35 (dd, 1H, $J_{5,6\text{eq}}$ 4,7 Hz, $J_{6\text{eq},6\text{ax}}$ 10,0 Hz, H-6_{eq}), 4,2–4,1 (m, 2H, H-2, H-3), 3,94 (m, 1H, H-5), 3,8–3,7 (m, 2H, H-6_{ax}, $\text{OCH}_A\text{H}_B\text{R}$), 3,63 (dd, 1H, $J_{3,4}$ 2,3 Hz, $J_{4,5}$ 9,3 Hz, H-4), 3,41 (m, 1H, $\text{OCH}_A\text{H}_B\text{R}$), 2,53 (m, 1H, OH), 1,83 (dd, 3H, J 1,7 Hz, J 6,7 Hz, $\text{COCH}=\text{CHCH}_3$), 1,5–1,2 [m, 20H, (CH_2)₁₀], 0,85 (t, 3H, J 6,7 Hz, CH_3); $^{13}\text{C-RMN}$ (50 MHz, CDCl_3): δ 165,3 (C=O), 140,6 ($\text{COCH}=\text{CHCH}_3$), 137,0–126,1 (Ph), 124,9 ($\text{COCH}=\text{CHCH}_3$), 101,6 (CHPh), 100,4 (C-1), 78,7 (C-4), 70,0 (OCH_2R), 69,1 (C-6), 68,8 (C-3), 63,3 (C-5), 51,9 (C-2), 31,9–22,7 [(CH_2)₁₀], 17,7 ($\text{COCH}=\text{CHCH}_3$), 14,1 (CH_3). EM (HR-EI) m/z calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{45}\text{NO}_6$ $[M]^+$: 503,3245; encontrado: 503,3247

Método C:

A una disolución de bencil 2-amino-4,6-O-bencilidén-2-desoxi-β-D-alopiranosido (**149**) (1 g; 2,8 mmoles) en diclorometano destilado (100 mL), se le añade el ácido vinilacético (0,3 mL; 3,1 mmoles), 4-dimetilaminopiridina (2,50 mg; 0,02 mmoles) y

diciclohexilcarbodiimida (0,71 g; 3,41 mmoles) y se agita a temperatura ambiente durante 4 horas. Se filtra, diluye con diclorometano y lava con ácido acético diluido (x 2), con disolución saturada de bicarbonato sódico (x 2) y con agua. Se seca (MgSO₄), se filtra y se evapora a sequedad.

Bencil 4,6-O-bencilidén-2-desoxi-2-vinilacetamido-β-D-alopiranosido (159)



Se purifica por cromatografía en columna usando como eluyente diclorometano-metanol (130:1). Rend: 1,10 g (90%); P.F. 241–242 °C; $[\alpha]_D -117,7$ (c 0,5, CH₂Cl₂); EM (CI): *m/z* 426 (100%) [M+H]⁺; ¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 7,5–7,2 (m, 10H, 2Ph), 6,00 (d, 1H, *J*_{2,NH} 8,6 Hz, NH), 5,80 (m, 1H, CH=CH₂), 5,58 (s, 1H, CHPh), 5,14 (m, 2H, CH=CH₂), 4,88 (d, 1H, *J*_{gem} 12,5 Hz, OCH_AH_BPh), 4,68 (d, 1H, *J*_{1,2} 8.0 Hz, H-1), 4,57 (d, 1H, *J*_{gem} 12,5 Hz, OCH_AH_BPh), 4,39 (dd, 1H, *J*_{5,6eq} 4,4 Hz, *J*_{6eq,6ax} 9,8 Hz, H-6_{eq}), 4,22–4,18 (m, 2H, H-3, H-2), 3,95 (m, 1H, *J*_{4,5} = *J*_{5,6ax} 9,8 Hz, *J*_{5,6eq} 4,4 Hz, H-5), 3,78 (t, 1H, *J*_{5,6ax} = *J*_{6eq,6ax} 9,8 Hz, H-6_{ax}), 3,65 (dd, 1H, *J*_{3,4} 2,2 Hz, *J*_{4,5} 9,2 Hz, H-4), 2,99 (dt, 2H, *J*_{CH₂,Hoxirano} 7,1 Hz, *J*_{CH₂,H₂oxirano} 1,2 Hz, COCH₂); ¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃): δ 170,0 (C=O), 137,3–126,1 (2Ph), 131,1 (CH=CH₂), 119,8 (CH=CH₂), 101,7 (CHPh), 99,0 (C-1), 78,7 (C-4), 70,5 (OCH₂Ph), 69,1 (C-6), 68,7 (C-3), 63,3 (C-5), 51,9 (C-2), 41,6 (COCH₂). Análisis calculado para C₂₄H₂₇NO₆: C, 67,82; H, 6,40; N, 3,29. Encontrado: C, 67,50; H, 6,36; N, 3,27.

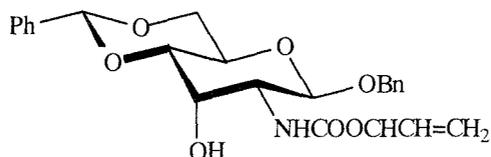
V.2.2. Incorporación de la función uretano en la posición 2 del azúcar

Bencil 2-aliloxicarbonilamino-4,6-O-bencilidén-2-desoxi-β-D-hexopiranosido

A una disolución de bencil 2-amino-4,6-O-bencilidén-2-desoxi-β-D-hexopiranosido (*alo 149*, *gluco 151*) (1 g; 2,8 mmoles) en diclorometano destilado enfriada en un baño de hielo, se le añade piridina seca (15 mL) y el clorocarbonato de alilo (0,4 mL; 3 mmoles) con agitación. Se mantiene la agitación a 0 °C durante 2 horas, y luego a temperatura

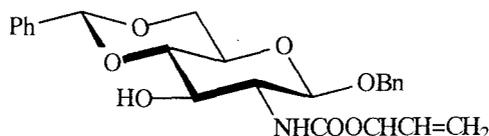
ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se lava varias veces con agua, ácido acético diluido (x 2), solución saturada de bicarbonato sódico (x 2) y nuevamente con agua. Se seca (MgSO₄), se filtra y se evapora a sequedad.

Bencil 2-aliloxicarbonilamino-4,6-O-bencilidén-2-desoxi-β-D-alopiranosido (160)



Se purifica en columna usando como eluyente diclorometano-metanol (160:1). Rend: 1,10g (90%); P.F. 212–213 °C; $[\alpha]_D -83,8$ (c 0,7, CH₂Cl₂); EM (CI): m/z 442 (8%) [M+H]⁺; ¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 7,5–7,2 (m, 10H, 2Ph), 5,91 (m, 1H, OCH₂CH=CH₂), 5,58 (s, 1H, CHPh), 5,3–5,2 (m, 3H, NH, OCH₂CH=CH₂), 4,91 (d, 1H, J_{gem} 12,3 Hz, OCH_AH_BPh), 4,70 (d, 1H, $J_{1,2}$ 8,4 Hz, H-1), 4,6–4,5 (m, 3H, OCH_AH_BPh, COCH₂), 4,39 (dd, 1H, $J_{5,6eq}$ 4,4 Hz, $J_{6eq,6ax}$ 9,7 Hz, H-6_{eq}), 4,26 (t, 1H, $J_{2,3} = J_{3,4} = 2,6$ Hz, H-3), 4,0–3,9 (m, 2H, H-2, H-5), 3,79 (t, 1H, $J_{5,6ax} = J_{6eq,6ax}$ 9,7 Hz, H-6_{ax}), 3,64 (dd, 1H, $J_{3,4}$ 2,6 Hz, $J_{4,5}$ 9,1 Hz, H-4); ¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃): δ 155,7 (C=O), 137,3–126,1 (2Ph), 132,7 (OCH₂CH=CH₂), 117,8 (OCH₂CH=CH₂), 101,7 (CHPh), 99,6 (C-1), 78,7 (C-4), 70,7 (OCH₂Ph), 69,1 (C-6), 68,9 (C-3), 65,8 (OCH₂CH=CH₂), 63,3 (C-5), 53,8 (C-2). Análisis calculado para C₂₄H₂₇NO₇: C, 65,29; H, 6,16; N, 3,17. Encontrado: C, 65,13; H, 6,17; N, 3,18.

Bencil 2-aliloxicarbonilamino -4,6-O-bencilidén-2-desoxi-β-D-glucopiranosido (161)



Se purifica por cromatografía en columna usando como eluyente diclorometano-metanol (160:1). Rend: 1,05 g (85%); P.F. 227–228 °C; $[\alpha]_D -80,0$ (c 0,5, DMF); EM (CI): m/z 442 (25%) [M+H]⁺; ¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): 7,5–7,3 (m, 10H, 2Ph), 5,87 (m, 1H, OCH₂CH=CH₂), 5,53 (s, 1H, CHPh), 5,4–5,2 (m, 3H, OCH₂CH=CH₂, NH), 4,89 (d, 1H, J_{gem} 12,2 Hz, OCH_AH_BPh), 4,7–4,5 (m, 4H, H-1, OCH_AH_BPh, OCH₂CH=CH₂), 4,35 (dd,

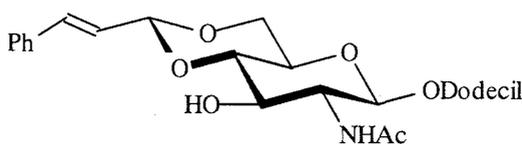
1H, $J_{5,6eq}$ 4,7 Hz, $J_{6eq,6ax}$ 10,3 Hz, H-6_{eq}), 4,04 (t, $J_{2,3} = J_{3,4}$ 8,9 Hz, H-3), 3,80 (t, 1H, $J_{5,6ax} = J_{6eq,6ax}$ 10,0 Hz, H-6_{ax}), 3,57 (t, 1H, $J_{3,4} = J_{4,5}$ 9,0 Hz, H-4), 3,5–3,4 (m, 2H, H-5, H-2); ¹³C-RMN (50 MHz, Me₂SO-*d*₆): δ 155,9 (C=O), 137,9–126,4 (2Ph), 133,8 (OCH₂CH=CH₂), 116,9 (OCH₂CH=CH₂), 101,9 (C-1), 100,7 (CHPh), 81,2 (C-4), 70,2 (C-3), 70,2 (OCH₂Ph), 67,8 (C-6), 66,0 (C-5), 64,3 (OCH₂CH=CH₂), 58,0 (C-2). Análisis calculado para C₂₄H₂₇NO₇: C, 65,29; H, 6,16; N, 3,17. Encontrado: C, 65,18; H, 5,81; N, 3,22.

V.2.3. Reacción de obtención 4,6-O-acetales α,β-insaturados y sus 3-O-derivados

V.2.3. A) Reacción con cinamaldehído y metilcinamaldehído

Se disuelve el alquil glicósido 3,4,6-tri-*O*-desacetilado (**141** y **142**) (20,5 mmoles) en el aldehído (cinamaldehído y metilcinamaldehído) (40 mL) y se añade Cl₂Zn (6 g, 44 mmoles). Se mantiene con agitación a temperatura ambiente (≈48 horas) hasta agotar el producto de partida (ccf, diclorometano-metanol, 30:1). Se vierte sobre una mezcla de agua-hexano (1:1), precipitando un sólido amarillo, que tras filtrar se resuspende en éter. Se forma un sólido blanco que se aísla por filtración.

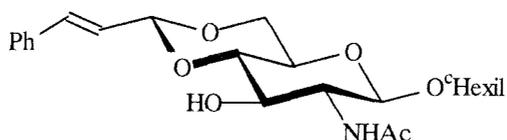
Dodecil 2-acetamido-2-desoxi-4,6-*O*-(*E*-3-fenil-2-propenilidén)-β-D-glucopiranosido (**171**)



Se obtiene un producto que se purifica por recrystalización de etanol absoluto. Rend: 10,0 g (97%). P.F. 252–254 °C; $[\alpha]_D$ –68,0 (c 1, EtOH); EM (CI): *m/z* 504 (30%) $[M+H]^+$; ¹H-RMN (500 MHz, Me₂SO-*d*₆): δ 7,72 (d, 1H, $J_{2,NH}$ 8,9 Hz, NH), 7,5–7,3 (m, 5H, Ph), 6,77 (d, 1H, J_{trans} 16,2 Hz, PhCH=CHCH), 6,21 (dd, 1H, J_{trans} 16,2 Hz, ³*J* 5,0 Hz, PhCH=CHCH), 5,20 (d, 1H, ³*J* 5,0 Hz, PhCH=CHCH), 5,13 (d, 1H, $J_{3,OH}$ 5,6 Hz, OH), 4,44 (d, 1H, $J_{1,2}$ 8,4 Hz, H-1), 4,11 (dd, 1H, $J_{5,6eq}$ 4,9 Hz, $J_{6eq,6ax}$ 10,1 Hz, H-6_{eq}), 3,7–3,55 (m, 3H, OCH_AH_BR, H-3, H-6_{ax}), 3,47 (q, 1H, $J_{1,2} \approx J_{2,3} \approx J_{2,NH}$ 8,7 Hz, H-2), 3,37 (m, 1H, OCH_AH_BR), 3,3–3,2 (m, 2H, H-4, H-5), 1,80 (s, 3H, CH₃CON), 1,5–1,2 [m, (CH₂)₁₀], 0,85 (m, 3H, *J* 7,9 Hz, CH₃); ¹³C-RMN (125 MHz, Me₂SO-*d*₆): δ 168,9 (C=O), 135,5–126,5

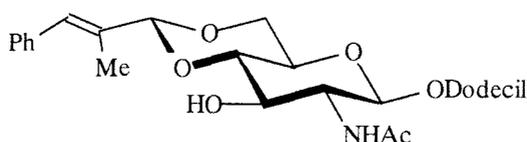
(Ph), 132,9 (PhCH=CHCH), 125,2 (PhCH=CHCH), 101,4 (C-1), 100,1 (PhCH=CHCH), 81,0 (C-4), 70,4 (C-3), 68,5 (OCH₂R), 67,5 (C-6), 65,8 (C-5), 56,2 (C-2), 31,1–21,9 [(CH₂)₁₀], 22,8 (CH₃CON), 13,7 (CH₃). Análisis calculado para C₂₉H₄₅NO₆: C, 69,18; H, 8,94; N, 2,73. Encontrado: C, 69,24; H, 8,99; N, 2,79.

Ciclohexil 2-acetamido-2-desoxi-4,6-O-(E-3-fenil-2-propenilidén)-β-D-glucopiranosido (172)



Se obtiene un producto que se purifica por cristalización de etanol absoluto. Rend: 16,4 g (80%). P.F. 260–262 °C; $[\alpha]_D -108$ (c 0,5, MeOH); EM (CI): m/z 418 (58%) $[M+H]^+$; ¹H-RMN (500 MHz, Me₂SO-*d*₆): δ 7,77 (d, 1H, $J_{2,NH}$ 8,9 Hz, NH), 7,5–7,2 (m, 5H, Ph), 6,76 (d, 1H, J_{trans} 16,1 Hz, PhCH=CHCH), 6,23 (dd, 1H, J_{trans} 16,1 Hz, 3J 5,1 Hz, PhCH=CHCH), 5,22 (d, 1H, $J_{3,OH}$ 5,7 Hz, OH), 5,19 (d, 1H, 3J 5,1 Hz, PhCH=CHCH), 4,53 (d, 1H, $J_{1,2}$ 8,4 Hz, H-1), 4,10 (dd, 1H, $J_{5,6eq}$ 4,9 Hz, $J_{6eq,6ax}$ 10,1 Hz, H-6_{eq}), 3,65–3,45 (m, 3H, H-6_{ax}, H-3, OCH), 3,38 (q, 1H, $J_{1,2} \approx J_{2,3} \approx J_{2,NH}$ 8,7 Hz, H-2), 3,28 (t, 1H, $J_{3,4} = J_{4,5}$ 9,2 Hz, H-4), 3,22 (dt, 1H, $J_{4,5} = J_{5,6ax}$ 9,5 Hz, $J_{5,6eq}$ 4,8 Hz, H-5), 1,82 (s, 3H, CH₃CON), 1,75–1,10 [m, 10H, (CH₂)₅]; ¹³C-RMN (50 MHz, Me₂SO-*d*₆): δ 169,0 (C=O), 135,6–125,3 (Ph), 133,1 (PhCH=CHCH), 125,3 (PhCH=CHCH), 100,3 (C-1), 100,0 (PhCH=CHCH), 81,1 (C-4), 75,9 (OCH), 70,3 (C-3), 67,6 (C-6), 65,8 (C-5), 56,6 (C-2), 32,9–22,8 [(CH₂)₅], 23,1 (CH₃CON). Análisis calculado para C₂₃H₃₁NO₆: C, 66,18; H, 7,43; N, 3,35. Encontrado: C, 65,88; H, 7,33; N, 3,33.

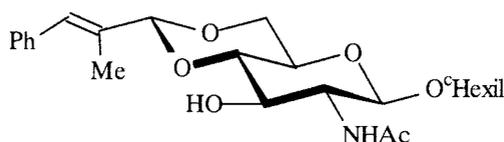
Dodecil 2-acetamido-2-desoxi-4,6-O-(E-3-fenil-2-metil-2-propenilidén)-β-D-glucopiranosido (173)



Se obtiene un producto que se purifica por cromatografía en gel de sílice usando como eluyente diclorometano-metanol (30:1). Rend: 3,3 g (62, %). P.F. 185,4–186,9; $[\alpha]_D -53,3$

(c 0,75, EtOH); EM (CI): m/z 518 (100%) $[M+H]^+$; 1H -RMN (200 MHz, Me_2SO-d_6): δ 7,81 (d, 1H, $J_{2,NH}$ 8,6 Hz, NH), 7,4–7,2 (m, 5H, Ph), 6,64 [s, 1H, $PhCH=C(CH_3)CH$], 5,75 (d, 1H, $J_{3,OH}$ 5,2 Hz, OH), 5,05 [s, 1H, $PhCH=C(CH_3)CH$], 4,43 (d, 1H, $J_{1,2}$ 8,0 Hz, H-1), 4,11 (dd, 1H, $J_{5,6eq}$ 4,4 Hz, $J_{6eq,6ax}$ 10,3 Hz, H-6_{eq}), 1,86 (s, 3H, CH_3CON) 1,77 [s, 3H, $PhCH=C(CH_3)CH$], 1,5–1,1 [m, 20H, $(CH_2)_{10}$], 0,83 (t, 3H, J 6,4 Hz, CH_3); ^{13}C -RMN (50 MHz, Me_2SO-d_6): δ 169,1 (C=O), 136,3–127,1 (Ph), 134,2 [$PhCH=C(CH_3)CH$], 128,3 [$PhCH=C(CH_3)CH$], 104,0 [$PhCH=C(CH_3)CH$], 101,6 (C-1), 81,0 (C-4), 70,4 (C-3), 68,7 (OCH₂R), 67,6 (C-6), 66,0 (C-5), 56,3 (C-2), 31,4–22,2 [$(CH_2)_{10}$], 23,0 (CH_3CON), 14,0 (CH_3), 13,1 [$PhCH=C(CH_3)CH$]. Análisis calculado para $C_{30}H_{47}NO_6$: C, 69,63; H, 9,09; N, 2,70. Encontrado: C, 69,27; H, 8,90; N, 2,71.

Ciclohexil 2-acetamido-2-desoxi-4,6-O-(E-3-fenil-2-metil-2-propenilidén)- β -D-glucopiranosido (174)



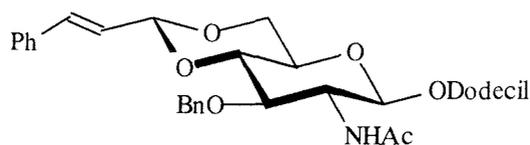
Se obtiene un producto que se purifica por cristalización de etanol absoluto. Rend: 2,7 g (60%). P.F. 174,–175 °C; $[\alpha]_D$ –155,6 (c 0,3, EtOH); EM (FAB): m/z 454 (100%) $[M+23]^+$; 1H -RMN (500 MHz, Me_2SO-d_6): δ 7,75 (d, 1H, $J_{2,NH}$ 8,9 Hz, NH), 7,4–7,3 (m, 5H, Ph), 6,64 [s, 1H, $PhCH=C(CH_3)CH$], 5,23 (d, 1H, $J_{3,OH}$ 5,8 Hz, OH), 5,04 [s, 1H, $PhCH=C(CH_3)CH$], 4,56 (d, 1H, $J_{1,2}$ 8,4 Hz, H-1), 4,12 (dd, 1H, $J_{5,6eq}$ 4,9 Hz, $J_{6eq,6ax}$ 10,1 Hz, H-6_{eq}), 3,65–3,55 (m, 2H, H-3, H-6_{ax}), 3,51 (m, 1H, OCH), 3,37 (m, 1H, H-2), 3,29 (t, 1H, $J_{3,4} = J_{4,5}$ 9,2 Hz, H-4), 3,22 (dt, 1H, $J_{4,5} \cong J_{5,6ax}$ 9,5 Hz, $J_{5,6eq}$ 4,8 Hz, H-5), 1,83 [s, 3H, $PhCH=C(CH_3)CH$], 1,79 (s, 3H, CH_3CON); ^{13}C -RMN (125 MHz, Me_2SO-d_6): δ 168,2 (C=O), 133,4 [$PhCH=C(CH_3)CH$], 135,5–126,2 (Ph), 127,4 [$PhCH=C(CH_3)CH$], 103,1 [$PhCH=C(CH_3)CH$], 99,2 (C-1), 80,3 (C-4), 75,1 (OCH), 69,5 (C-3), 66,9 (C-6), 65,1 (C-5), 56,0 (C-2), 32,1–22,0 [$(CH_2)_5$], 22,3 (CH_3CON), 12,3 [$PhCH=C(CH_3)CH$]. Análisis calculado para $C_{24}H_{33}NO_6$: C, 66,79; H, 7,70; N, 3,24. Encontrado: C, 66,59; H, 7,57; N, 3,12.

V.2.3. B) Formación de los 3-O-aril o mesil derivados

B.1.- Reacción con bromuro de bencilo

A una disolución del compuesto **141** ó **142** (3,0 g; 6 mmoles), en THF destilado y seco (60 mL), se le añade KOH pulverizada (2 g), éter 18-corona-6 (120 mg; 0,4 mmoles) y el reactivo (1 mL; 8,4 mmoles), formándose una suspensión que se deja agitando a temperatura ambiente durante una noche (aproximadamente 15 horas), Transcurrido ese tiempo se diluye con CH₂Cl₂ y se filtra para eliminar los sólidos. La fase orgánica se lava con agua (x3), se seca (MgSO₄), y se evapora a sequedad.

Dodecil 2-acetamido-3-O-bencil-2-desoxi-4,6-O-(E-3-fenil-2-propenilidén)-β-D-glucopiranosido (175)

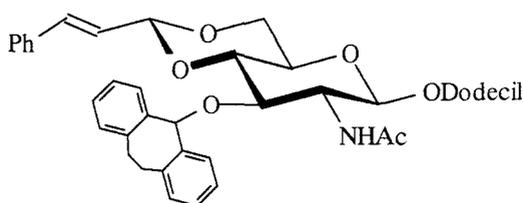


Se obtiene un producto que se purifica por cristalización. Rend: 1,15 g (33%). P.F. 189–190 °C; $[\alpha]_D -48,0$ (c 0,5, CDCl₃); EM (CI): m/z 594 (28%) $[M+H]^+$; ¹H-RMN (200 MHz, Me₂SO-*d*₆): δ 7,97 (d, 1H, $J_{2,NH}$ 8,4 Hz, NH), 7,5–7,2 (m, 10H, 2Ph), 6,75 (d, 1H, J_{trans} 16,1 Hz, PhCH=CHCH), 6,26 (dd, 1H, J_{trans} 16,1 Hz, 3J 4,6 Hz, PhCH=CHCH), 5,28 (d, 1H, 3J 4,5 Hz, PhCH=CHCH), 4,93 (d, 1H, $J_{1,2}$ 8,4 Hz, H-1), 4,73 (d, 1H, J_{gem} 11,9 Hz, OCH_AH_BPh), 4,57 (d, 1H, J_{gem} 11,8 Hz, OCH_AH_BPh), 4,50–4,45 (m, 2H, H-1, H-3), 4,14 (dd, 1H, $J_{5,6eq}$ 4,8 Hz, $J_{6eq,6ax}$ 10,0 Hz, H-6_{eq}), 3,7–3,5 (m, 6H, H-2, H-4, H-5, H-6_{ax}, OCH₂R), 1,79 (s, 3H, CH₃NCO), 1,5–1,0 [m, 20H, (CH₂)₁₀], 0,84 (t, 3H, J 6,5 Hz, CH₃); ¹³C-RMN (50 MHz, Me₂SO-*d*₆): δ 170,3 (C=O); 138,5–126,9 (2Ph), 133,8 (PhCH=CHCH), 124,5 (PhCH=CHCH), 100,7 (C-1), 100,3 (PhCH=CHCH), 82,5 (C-4), 76,4 (C-3), 74,5 (OCH₂Ph), 70,2 (OCH₂R), 68,5 (C-6), 65,8 (C-5), 58,0 (C-2), 31,9–22,7 [(CH₂)₁₀], 23,6 (CH₃CON), 14,1 (CH₃). Análisis calculado para C₃₆H₅₁NO₆: C, 72,81; H, 8,66; N, 2,36. Encontrado: C, 73,16; H, 8,54; N, 2,15.

B.2.- Reacción con cloruro de suberilo

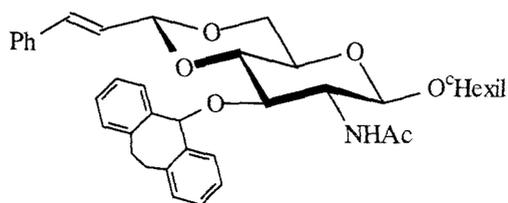
A una disolución de **171** y **172** (0,5 mmoles) en diclorometano destilado (50 mL), se le añade trietilamina (0,7 mL; 5 mmoles) y el reactivo, 5-cloro-10,11-dihidro-5-H-dibenzo-[a,d]-ciclohepteno (343 mg; 1,5 mmoles) y se agita a temperatura ambiente durante 48 horas. Transcurrido ese tiempo y tras comprobar por ccf (cloroformo-metanol 50:1) que se ha agotado el producto de partida, se diluye con CH₂Cl₂, se lava con agua (x 3), se seca (MgSO₄) y evapora a sequedad.

Dodecil 2-acetamido-2-desoxi-4,6 O-(E-3-fenil-2-propenilidén)-3-O-suberil-β-D-glucopiranosido (177)



Se obtiene un producto que se purifica por cristalización de etanol de 96°. Rend: 0,2 g (57%). EM (FAB): m/z 718 (60%) $[M+23]^+$; ¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 7,5–7,0 (m, 13H, 3Ph), 6,81 (d, 1H, J_{trans} 16,1 Hz, PhCH=CHCH), 6,22 (dd, 1H, J_{trans} 16,1 Hz, 3J 4,7 Hz, PhCH=CHCH), 5,64 (s, 1H, OCH-suberil), 5,13 (d, 1H, 3J 4,7 Hz, PhCH=CHCH), 4,98 (d, 1H, $J_{2,NH}$ 7,8 Hz, NH), 4,67 (d, 1H, $J_{1,2}$ 8,3 Hz, H-1), 4,25 (dd, 1H, $J_{5,6eq}$ 4,8 Hz, $J_{6eq,6ax}$ 10,3 Hz, H-6_{eq}), 4,05 (t, 1H, $J_{2,3} = J_{3,4}$ 9,4 Hz, H-3), 3,8–3,3 (m, 8H, H-2, H-4, H-5, H-6_{ax}, OCH₂R, 2CH_AH_B-suberil), 3,0 (m, 2H, 2CH_AH_B-suberil), 1,65 (s, 3H, CH₃CON), 1,6–1,1 [m, 20H, (CH₂)₁₀], 0,85 (t, 3H, J 6,8 Hz, CH₃); ¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃): δ 169,7 (C=O), 135,9–125,8 (3Ph), 134,1 (PhCH=CHCH), 124,5 (PhCH=CHCH), 101,0 (C-1, PhCH=CHCH), 82,7 (C-4), 76,4 (C-3); 70,0 (OCH₂R), 68,6 (C-6), 65,9 (C-5), 56,4 (C-2), 32,8–22,6 [(CH₂)₁₀], 23,2 (CH₃CON), 14,1 (CH₃). Análisis calculado para C₄₄H₅₇NO₆: C, 75,94; H, 8,26; N, 2,01. Encontrado: C, 76,05; H, 8,14; N, 1,94.

Ciclohexil 2-acetamido-2-desoxi-4,6-O-(*E*-3-fenil-2-propenilidén)-3-O-suberil-β-D-glucopiranosido (**178**)

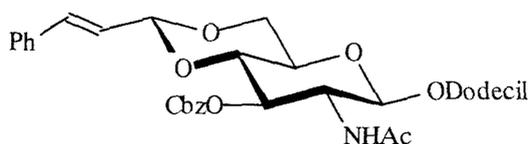


Se obtiene un producto que se purifica por cristalización de etanol de 96°. Rend: 250 mg (82%). EM (CI): m/z 610 (7%) $[M+H]^+$; 1H -RMN (200 MHz, $CDCl_3$): δ 7,5–7,2 (m, 13H, 3Ph), 6,79 (d, 1H, J_{trans} 16,2 Hz, $PHCH=CHCH$), 6,21 (dd, 1H, J_{trans} 16,2 Hz, 3J 4,7 Hz, $PHCH=CHCH$), 5,67 (s, 1H, OCH-suberil), 5,2–5,1 (m, 2H, $J_{2,NH}$ 4,6 Hz, $PHCH=CHCH$), 4,88 (d, 1H, $J_{1,2}$ 8,3 Hz, H-1), 4,24 (m, 2H, $J_{5,6eq}$ 4,8 Hz, $J_{6eq,6ax}$ 10,3 Hz, H-6eq, H-3), 3,7–3,2 (m, 6H, H-4, H-5, H-2, H-6_{ax}, 2 CH_AH_B -suberil), 2,8 (m, 2H, 2 CH_AH_B -suberil), X (s, 3H, CH_3CON), 1,8–1,0 [m, 10H, $(CH_2)_5$]; ^{13}C -RMN (50 MHz, $CDCl_3$): δ 169,7 (C=O), 135,9–124,6 (Ph), 134,0 ($PHCH=CHCH$), 124,6 ($PHCH=CHCH$), 101,0 (C-1), 99,1 ($PHCH=CHCH$), 82,4 (C-4), 77,6 (C-3), 68,6 (C-6), 65,8 (C-5), 57,5 (C-2), 33,3–23,7 [$(CH_2)_5$], 23,3 (CH_3CON). Análisis calculado para $C_{38}H_{43}NO_6$: C, 74,85; H, 7,11; N, 2,30. Encontrado: C, 74,72; H, 7,09; N, 2,26.

B.3.- Reacción con cloroformiato de bencilo

A una disolución agitada y enfriada a 5 °C del compuesto **171** (1,0 g; 2 mmoles) en una mezcla de CH_2Cl_2 – THF (5:3) (80 mL), se le añade piridina (17 mL) y lentamente clorocarbonato de bencilo (17 mL; 0,12 moles). Se deja que evolucione hasta la temperatura ambiente y se mantiene con agitación durante 48 horas. Se diluye con CH_2Cl_2 , se lava con agua, con ácido clorhídrico 2N (4 x 10 mL), con una disolución saturada de Na HCO_3 (2 x 10 mL), y nuevamente con agua. Se seca ($MgSO_4$), y se evapora a sequedad.

Dodecil 2-acetamido-3-O-benciloxycarbonil-2-desoxi-4,6-O-(*E*-3-fenil-2-propenilidén)-β-D-glucopiranosido (**179**)

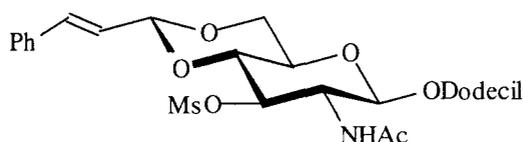


Se obtiene un producto que se purifica por cromatografía en gel de sílice usando como eluyente diclorometano-metanol (50:1). Rend: 0,6 g (47%). P.F. 151–152; $[\alpha]_D -58,2$ (c 0,8, CHCl_3); EM (FAB): m/z 660 (100%) $[\text{M}+23]^+$; $^1\text{H-RMN}$ (200 MHz, CDCl_3): δ 7,4–7,2 (m, 10H, 2Ph), 6,72 (d, 1H, J_{trans} 16,2 Hz, $\text{PhCH}=\text{CHCH}$), 6,10 (dd, 1H, J_{trans} 16,2 Hz, 3J 4,6 Hz, $\text{PhCH}=\text{CHCH}$), 5,73 (d, 1H, $J_{2,\text{NH}}$ 8,7 Hz, NH), 5,30–5,05 (m, 4H, H-3, OCH_2Ph , $\text{PhCH}=\text{CHCH}$), 4,68 (d, 1H, $J_{1,2}$ 8,3 Hz, H-1), 4,27 (dd, 1H, $J_{5,6\text{eq}}$ 4,3 Hz, $J_{6\text{eq},6\text{ax}}$ 10,2 Hz, H-6_{eq}), 3,9–3,3 (m, 6H, H-2, H-4, H-5, H-6_{ax}, OCH_2R), 1,80 (s, 3H, CH_3CON), 1,6–1,1 [m, 20H, $(\text{CH}_2)_{10}$], 0,82, [t, J 6,8 Hz, CH_3]; $^{13}\text{C-RMN}$ (50 MHz, CDCl_3): δ 170,2 (NC=O), 155,1 (OC=OO), 135,7–126,8 (2Ph), 134,1 ($\text{PhCH}=\text{CHCH}$), 124,0 ($\text{PhCH}=\text{CHCH}$), 101,3 (C-1), 100,9 ($\text{PhCH}=\text{CHCH}$), 78,5 (C-4), 75,4 (C-3), 70,2 (OCH_2Ph), 69,4 (OCH_2R), 68,3 (C-6), 65,9 (C-5), 55,3 (C-2), 31,9–22,6 [$(\text{CH}_2)_{10}$], 23,0 (CH_3CON), 14,1 (CH_3). Análisis calculado para $\text{C}_{37}\text{H}_{51}\text{NO}_8$: C, 69,67; H, 8,06; N, 2,19. Encontrado: C, 69,75; H, 7,95; N, 2,07.

B.4.- Reacción con cloruro de mesilo

El compuesto de partida (**171**, **173**) (7,0 mmoles) se disuelve en de piridina seca (50 mL), y se agita en un baño de hielo, mientras se adiciona lentamente cloruro de mesilo, (1,5 mL; 18,7 mmoles). Se mantiene durante 24 horas en el frigorífico, y una vez transcurrido ese tiempo se vierte sobre agua, precipitando un producto que se filtra, se suspende en hexano, se agita y se recoge por filtración.

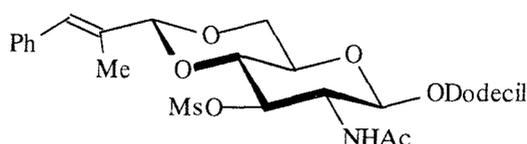
Dodecil 2-acetamido-2-desoxi-3-O-metanosulfonyl-4,6-O-(E-3-fenil-2-propenilidén)-β-D-glucopiranosido (180)



Se obtiene un producto que se purifica por cristalización de etanol absoluto. Rend: 2,5 g (62%). P.F. 161–163 °C; $[\alpha]_D -68,0$ (c 1, EtOH); EM (CI): m/z 582 (35%) $[\text{M}+\text{H}]^+$; $^1\text{H-RMN}$ (200 MHz, CDCl_3): δ 7,4–7,2 (m, 4H, Ph), 6,75 (d, 1H, J_{trans} 16,1 Hz, $\text{PhCH}=\text{CHCH}$), 6,10 (dd, 1H, J_{trans} 16,1 Hz, 3J 5,0 Hz, $\text{PhCH}=\text{CHCH}$), 5,90 (d, 1H, $J_{2,\text{NH}}$ 7,7 Hz, NH), 5,16 (m, 2H, H-3, $\text{PhCH}=\text{CHCH}$), 5,06 (d, 1H, $J_{1,2}$ 8,2 Hz, H-1), 4,29 (dd,

^1H , $J_{5,6\text{eq}}$ 4,5 Hz, $J_{6\text{eq},6\text{ax}}$ 10,3 Hz, H-6eq), 3,9–3,3 (m, 6H, H-2, H-4, H-5, H-6ax, OCH_2R), 3,03 (s, 3H, CH_3SO_3), 2,00 (s, 3H, CH_3CON), 1,6–1,1 [m, 20H, $(\text{CH}_2)_{10}$], 0,8 (t, 3H, J 6,6 Hz, CH_3); ^{13}C -RMN (50 MHz, CDCl_3): δ 171,2 (C=O), 135,4–126,9 (Ph), 134,7 ($\text{PhCH}=\text{CHCH}$), 123,6 ($\text{PhCH}=\text{CHCH}$), 101,1 (C-1), 100,3 ($\text{PhCH}=\text{CHCH}$), 78,9 (C-4), 78,7 (C-3), 70,5 (OCH_2R), 68,3 (C-6), 65,4 (C-5), 57,1 (C-2), 38,6 (CH_3SO_3), 31,9–22,7 [$(\text{CH}_2)_{10}$], 23,4 (CH_3CON), 14,1 (CH_3). Análisis calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{47}\text{NO}_8\text{S}$: C, 61,94; H, 8,14; N, 2,41; S, 5,51. Encontrado: C, 61,72; H, 7,95; N, 2,32; S, 5,50.

Dodecil 2-acetamido-2-desoxi-3-O-metanosulfonil-4,6-O-(E-3-fenil-2-metil-2-propenilidén)- β -D-glucopiranosido (181)



Se obtiene un producto que se purifica por cristalización de etanol absoluto. Rend: 1,5 (35%). P.F. 162 °C; $[\alpha]_D -19,4$ (c 0,8, CH_2Cl_2); EM (FAB): m/z 618 (100%) $[\text{M}+23]^+$; ^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3): δ 7,4–7,2 (m, 5H, Ph), 6,63 [s, 1H, $\text{PhCH}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}$], 5,91 (d, 1H, $J_{2,\text{NH}}$ 7,5 Hz, NH), 5,23 (t, 1H, $J_{2,3} = J_{3,4}$ 9,5 Hz, H-3), 5,12 (d, 1H, $J_{1,2}$ 8,1 Hz, H-1), 4,96 [s, 1H, $\text{PhCH}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}$], 4,31 (dd, 1H, $J_{5,6\text{eq}}$ 4,5 Hz, $J_{6\text{eq},6\text{ax}}$ 10,2 Hz, H-6eq), 3,90–3,25 (m, 6H, H-2, H-4, H-5, H-6ax, OCH_2R), 3,03 (s, 3H, CH_3SO_3), 2,02 (CH_3CON), 1,87 [s, 3H, $\text{PhCH}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}$], 1,6–1,2 [m, 20H, $(\text{CH}_2)_{10}$], 0,86 (t, 3H, J 6,6 Hz, CH_3); ^{13}C -RMN (50 MHz, CDCl_3): δ 171,4 (C=O), 136,2–128,2 (Ph), 133,1 [$\text{PhCH}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}$], 127,2 [$\text{PhCH}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}$], 104,9 (C-1), 100,1 [$\text{PhCH}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}$], 78,8 (C-4), 78,6 (C-3), 70,6 (OCH_2R), 68,3 (C-6), 65,4 (C-5), 57,4 (C-2), 38,4 (CH_3SO_3), 31,9–22,7 [$(\text{CH}_2)_{10}$], 23,5 (CH_3CON), 14,1 (CH_3), 13,1 [$\text{PhCH}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}$]. Análisis calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{45}\text{NO}_6$: C, 69,15; H, 9,00; N, 2,78. Encontrado: C, 68,83; H, 9,09; N, 2,77.

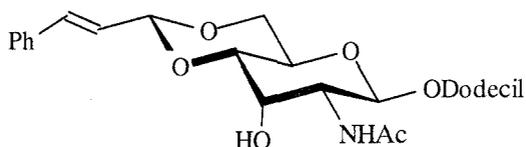
V.2.3. C) Obtención del *alo* derivado 182

A una disolución del compuesto **180** (2,5 g; 4,3 moles) en una mezcla de agua (1,8 mL) y 2-metoxietanol (26,5 mL), se le añade acetato sódico anhidro, (2,4 g; 2,7 mmoles) y se calienta a temperatura de reflujo (≈ 120 °C) durante 12 horas, [ccf diclorometano-

metanol (30:1)], se deja enfriar el medio de reacción y se vierte sobre agua a 0 °C, precipitando el producto que se aísla por filtración.

Dodecil 2-acetamido-2-desoxi-4,6-O-(E-3-fenil-2-propenilidén)-β-D-alopiranosido

(182)



Se obtiene un producto que se purifica por cristalización de etanol absoluto. Rend: 1,6 g (74%). P.F. 231–233 °C; $[\alpha]_D^{20}$ 20,0 (c 1, EtOH); EM (CI): m/z 504 (80%) $[M+H]^+$; 1H -RMN (200 MHz, $CDCl_3$): δ 7,4–7,2 (m, 5H, Ph), 6,77 (d, 1H, J_{trans} 16,2 Hz, $PhCH=CHCH$), 6,14 (dd, 1H, J_{trans} 16,2 Hz, 3J 4,8 Hz, $PhCH=CHCH$), 6,00 (d, 1H, $J_{2,NH}$ 9,2 Hz, NH), 5,19 (d, 1H, 3J 4,8 Hz, $PhCH=CHCH$), 4,61 (d, 1H, $J_{1,2}$ 8,5 Hz, H-1), 4,35–4,20 (m, 2H, H-3, H-6_{eq}), 4,10 (dt, 1H, $J_{1,2} \cong J_{2,NH}$ 8,8 Hz, $J_{2,3}$ 2,6 Hz, H-2), 3,95–3,30 (m, 5H, H-4, H-5, H-6_{ax}, OCH_2R), 2,00 (m, 3H, CH_3CON), 1,6–1,1 [m, 20H, $(CH_2)_{10}$], 0,85 (t, 3H, J 6,5 Hz, CH_3); ^{13}C -RMN (50 MHz, $CDCl_3$): δ 169,8 (C=O), 135,5–126,8 (Ph), 134,3 ($PhCH=CHCH$), 124,0 ($PhCH=CHCH$), 101,1 (C-1), 100,1 ($PhCH=CHCH$), 78,4 (C-4), 69,9 (OCH_2R), 68,8 (C-6), 68,6 (C-3), 63,2 (C-5), 52,2 (C-2), 31,8–22,6 [$(CH_2)_{10}$], 23,3 (CH_3CON), 14,1 (CH_3). Análisis calculado para $C_{29}H_{51}NO_6$: C, 69,15; H, 9,00; N, 2,78. Encontrado: C, 68,83; H, 9,09; N, 2,77.

V.2.4. Formación del anillo de oxazolidina condensado con las posiciones 2 y 3 del azúcar

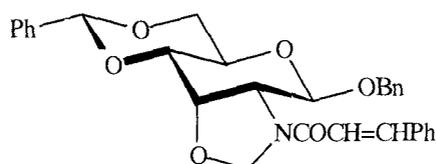
V.2.4. A) A partir de amidas por reacción con dibromometano

Alquil 2-acilamido-4,6-O-bencilidén-2-desoxi-2-N-3-O-metilén-β-D-alopiranosido

A una disolución de la amida precursora (2,5 mmoles) en diclorometano destilado (40 mL) se le añade dibromometano (70 mL) y una disolución de hidróxido sódico al 50% (100 mL). Se adiciona bromuro de tetrabutilamonio en cantidad catalítica (6,5 mg, 0,02 mmoles). Se agita a temperatura de reflujo durante 2 días. Se deja decantar, se recoge la

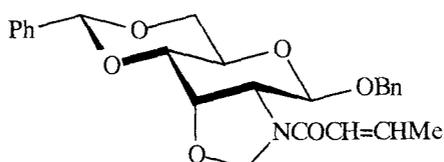
fase orgánica, y se lava varias veces con agua. Se seca (MgSO_4), se filtra y se evapora a sequedad.

Bencil 4,6-O-bencilidén-2-cinamamido-2-desoxi-2-N-3-O-metilén-β-D-alopiranosido (162)



Se purifica por cromatografía en columna usando como eluyente diclorometano-metanol (220:1). Rend: 1,0 g (80%). P.F. 194–195 °C; $[\alpha]_D +73,9$ (c 0,6, CH_2Cl_2); EM (CI): m/z 500 (100%) $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3): δ 7,67 (d, 1H, J_{trans} 15,6 Hz, $\text{CH}=\text{CHPh}$), 7,55–7,15 (m, 15H, 3Ph), 7,03 (d, 1H, J_{trans} 15,6 Hz, $\text{CH}=\text{CHPh}$), 5,60 (s, 1H, CHPh), 5,29 (dd, 2H, J_{gem} 5,8 Hz, OCH_2N), 4,95 (d, 1H, J_{gem} 12,1 Hz, $\text{OCH}_A\text{H}_B\text{Ph}$), 4,75 (d, 1H, $J_{1,2}$ 7,4 Hz, H-1), 4,54 (d, 1H, J_{gem} 12,1 Hz, $\text{OCH}_A\text{H}_B\text{Ph}$), 4,5–4,4 (m, 2H, H-6_{eq}, H-3), 4,16 (dd, 1H, $J_{1,2}$ 7,4, $J_{2,3}$ 4,4 Hz, H-2), 4,01 (m, 1H, $J_{4,5}$ 4,7 Hz $J_{5,6\text{ax}}$ 10 Hz, , H-5), 3,9–3,88 (m, 2H, H-4, H-6_{ax}); ^{13}C -RMN (50 MHz, CDCl_3): δ 164,8 (C=O), 142,9 ($\text{CH}=\text{CHPh}$), 136,7–126,3 (3Ph), 118,8 ($\text{CH}=\text{CHPh}$), 102,8 (CHPh), 101,2 (C-1), 80,9 (OCH_2N), 76,9 (C-4), 76,4 (C-3), 72,4 (OCH_2Ph), 69,1 (C-6), 63,5 (C-5), 59,2 (C-2). Análisis calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{NO}_6$: C, 72,13; H, 5,85; N, 2,80. Encontrado: C, 71,97; H, 5,69; N, 2,90.

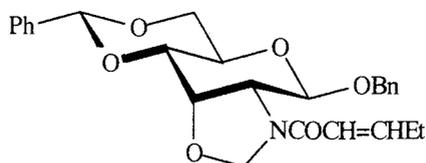
Bencil 4,6-O-bencilidén-2-crotonamido-2-desoxi-2-N-3-O-metilén-β-D-alopiranosido (163)



Se purifica por cromatografía en columna usando como eluyente diclorometano-metanol (180:1). Rend: 0,76 g (70%). P.F. 155–156 °C; $[\alpha]_D -7,8$ (c 0,8, CH_2Cl_2); EM (CI): m/z 438 (66%) $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3): δ 7,5–7,2 (m, 10H, 2Ph), 6,96 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CHMe}$), 6,43 (d, 1H, J_{trans} 15,1 Hz, $\text{CH}=\text{CHMe}$), 5,58 (s, 1H, CHPh), 5,21 (s_{ancho}, 2H, OCH_2N), 4,92 (d, 1H, J_{gem} 11,2 Hz, $\text{OCH}_A\text{H}_B\text{Ph}$), 4,66 (d, 1H, $J_{1,2}$ 7,2 Hz, H-1), 4,55 (d,

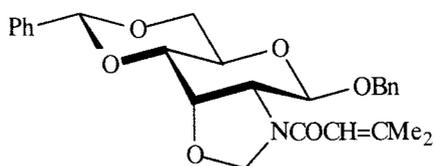
1H, J_{gem} 11,2 Hz, OCH_AH_BPh), 4,5-4,4 (m, 2H, H-6_{eq}, H-3), 4,1-3,7 (m, 4H, H-2, H-5, H-4, H-6_{ax}), 1,75 (d, 3H, J 6,7 Hz, CH_3); ^{13}C -RMN (50 MHz, $CDCl_3$): δ 164,6 (CO), 142,6 ($CH=CMe$); 136,-126,3 (2Ph), 123,1 ($CH=CHMe$), 102,7 ($CHPh$), 101,0 (C-1), 80,6 (OCH_2N), 76,7 (C-4), 76,4 (C-3), 72,1 (OCH_2Ph), 69,0 (C-6), 63,4 (C-5), 59,0 (C-2), 17,9 ($CH=CHCH_3$). Análisis calculado para $C_{25}H_{27}NO_6$: C, 68,64; H, 6,22; N, 3,20. Encontrado: C, 68,44; H, 6,14; N, 3,11.

Bencil 4,6-O-bencilidén-2-desoxi-2-N-3-O-metilén-2-(2-pentenamido)- β -D-alopiranosido (164)



Se purifica por cromatografía en columna usando como eluyente. Rend: 1,0 (90%). P.F. 68,3-69,2 °C; $[\alpha]_D -32,7$ (c, 0,6, $CHCl_3$); EM (CI): m/z 452 $[M+H]^+$ (82%); 1H -RMN (200 MHz, $CDCl_3$): δ 7,6-7,2 (m, 10H, 2Ph), 7,00 (m, 1H, $CH=CHEt$), 6,37 (d, 1H, J_{trans} 15,3 Hz, $CH=CHEt$), 5,57 (s, 1H, $CHPh$), 5,21 (s_{ancho} , 2H, OCH_2N), 4,91 (d, 1H, J_{gem} 11,1 Hz, OCH_AH_BPh), 4,66 (d, 1H, $J_{1,2}$ 7,3 Hz, H-1), 4,53 (d, 1H, J_{gem} 11,1 Hz, OCH_AH_BPh), 4,5-4,4 (m, 2H, H-6_{eq}, H-3), 4,1-3,7 (m, 4H, H-2, H-4, H-5, H-6_{ax}), 2,09 (m, 2H, $CH=CHCH_2CH_3$), 0,88 (t, 3H, J 7,4 Hz, $CH=CHCH_2CH_3$); ^{13}C -RMN (50 MHz, $CDCl_3$): δ 164,9 (C=O), 148,8 ($CH=CHEt$), 136,7-126,2 (Ph), 120,5 ($CH=CHEt$), 102,7 ($CHPh$), 101,0 (C-1), 80,7 (OCH_2N), 76,7 (C-4), 76,4 (C-3), 72,1 (OCH_2Ph), 69,0 (C-6), 63,4 (C-5), 59,0 (C-2), 25,2 ($COCH=CHCH_2CH_3$), 12,0 ($CH=CHCH_2CH_3$). EM (HR-CI) m/z calculado para $C_{26}H_{29}NO_6$ $[M+H]^+$ 451,1995, encontrado: 451,1987

Bencil 4,6-O-bencilidén-2-desoxi-2-(3,3-dimetilacrilamido)-2-N-3-O-metilén- β -D-alopiranosido (165)

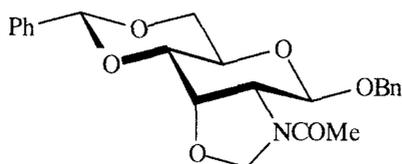


Se purifica por cromatografía en columna usando como eluyente hexano-acetato de etilo (3:1). Rend: 0,85 g (75%). P.F. 136-137 °C; $[\alpha]_D -14,2$ (c 0,7, CH_2Cl_2); EM (CI): m/z

452 (100%) $[M+H]^+$; 1H -RMN (200 MHz, $CDCl_3$): δ 7,5–7,3 (m, 10H, 2Ph), 6,19 (s, 1H, $\underline{CH}=\underline{CMe}_2$), 5,57 (s, 1H, \underline{CHPh}), 5,19 (m, 2H, OCH_2N), 4,92 (d, 1H, J_{gem} 11,2 Hz, OCH_AH_BPh), 4,66 (d, 1H, $J_{1,2}$ 7,3 Hz, H-1), 4,55 (d, 1H, J_{gem} 11,2 Hz, OCH_AH_BPh), 4,5–4,4 (m, 2H, H-6_{eq}, H-3), 4,1–3,7 (m, 4H, H-2, H-5, H-4, H-6_{ax}), 2,12 (s, 3H, CH_3), 1,70 (s, 3H, CH_3); ^{13}C -RMN (50 MHz, $CDCl_3$): δ 165,9 (C=O), 153,6 ($\underline{CH}=\underline{CMe}_2$), 136,7–126,3 (2Ph), 116,8 ($\underline{CH}=\underline{CMe}_2$), 102,8 (\underline{CHPh}), 101,2 (C-1), 80,5 (OCH_2N), 76,7 (C-4), 76,5 (C-3), 72,1 (OCH_2Ph), 69,1 (C-6), 63,4 (C-5), 59,4 (C-2), 27,3 (CH_3), 20,3 (CH_3). Análisis calculado para $C_{26}H_{29}NO_6$: C, 69,16; H, 6,47; N, 3,01. Encontrado: C, 68,96; H, 6,43; N, 3,09.

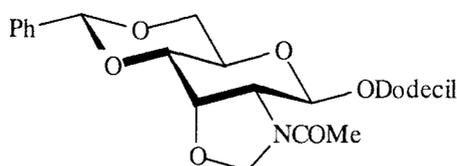
Bencil 2-acetamido-4,6-O-bencilidén-2-desoxi-2-N-3-O-metilén- β -D-alopiranosido

(169)



Se purifica por cromatografía en columna usando como eluyente hexano-acetato de etilo (1,5:1). Rend: 0,82 g (80%). P.F. 86–87 °C; $[\alpha]_D$ –68,0 (c 0,5, CH_2Cl_2); EM (CI): m/z 412 (41%) $[M+H]^+$; 1H -RMN (200 MHz, $CDCl_3$): δ 7,5–7,3 (m, 10H, Ph), 5,57 (\underline{CHPh}), 5,13 (s, 2H, OCH_2N), 4,92 (d, 1H, J_{gem} 11,3 Hz, OCH_AH_BPh), 4,64 (d, 1H, $J_{1,2}$ 7,4 Hz, H-1), 4,57 (d, 1H, J_{gem} 11,3 Hz, OCH_AH_BPh), 4,5–4,4 (m, 2H, H-3, H-6_{eq}), 4,0–3,7 (m, 4H, H-2, H-4, H-5, H-6_{ax}), 2,14 (s, 3H, CH_3); ^{13}C -RMN (50 MHz, $CDCl_3$): δ 169,3 (C=O), 136,7–126,3 (2Ph), 102,8 (\underline{CHPh}), 100,7 (C-1), 80,5 (OCH_2N), 76,6 (C-4), 76,4 (C-3), 71,9 (OCH_2Ph), 69,0 (C-6), 63,6 (C-5), 60,0 (C-2), 22,6 (CH_3). Análisis calculado para $C_{23}H_{25}NO_6$: C, 67,14; H, 6,12; N, 3,40. Encontrado: C, 66,61; H, 6,21; N, 3,41.

Dodecil 2-acetamido-4,6-O-bencilidén-2-desoxi-2-N-3-O-metilén- β -D-alopiranosido (170)

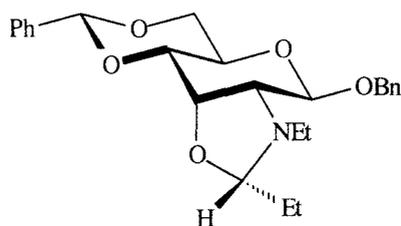


Se obtiene un producto que se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice usando como eluyente hexano-acetato de etilo (2:1). Rend: 0,9 g (75%). EM (CI): m/z 490 (45%) $[M+H]^+$; $^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3): δ 7,5–7,3 (m, 5H, Ph), 5,55 (s, 1H, CHPh), 5,16 (dd, 2H, J_{gem} 10,8 Hz, OCH_2N) 4,51 (d, 1H, $J_{1,2}$ 7,5 Hz, H-1), 4,4–4,3 (m, 2H, H-3, H-6_{eq}), 4,0–3,7 (m, 5H, H-4, H-5, H-6_{ax}, H-2, $\text{OCH}_A\text{H}_B\text{R}$) 3,47 (m, 1H, $\text{OCH}_A\text{H}_B\text{R}$), 2,19 (s, 3H, NCOCH_3), 1,6–1,2 [m, 20H, $(\text{CH}_2)_{10}$], 0,86 [t, 3H, CH_3]; $^{13}\text{C-RMN}$ (50 MHz, CDCl_3): δ 168,6 (C=O), 136,4–125,7 (Ph), 101,8 (CHPh), 101,2 (C-1), 79,8 (OCH_2N), 76,0 (C-4), 75,7 (C-3), 69,9 (OCH_2R), 68,4 (C-6), 62,8 (C-5), 59,3 (C-2), 31,3–22,1 [$(\text{CH}_2)_{10}$], 21,9 (NCOCH_3), 13,6 (CH_3). EM (HR-CI) m/z calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{44}\text{NO}_6$ $[M+H]^+$ 490,3168, encontrado: 490,3169.

V.2.4. B) A partir del alquil 4,6-O-bencilidén-2-desoxi-2-etilamino- β -D-alopiranosido (16 y 17) por reacción con aldehidos

A una disolución de **152** ó **153** en CH_2Cl_2 destilado (1 mmol) y con tamiz molecular 4 A como deshidratante, se le añade el aldehido, 2,5 mmoles y se mantiene con agitación hasta que se consume el producto de partida (ccf CH_2Cl_2 -MeOH 20:1). Se filtra a través de una capa de celita que se lava varias veces con CH_2Cl_2 y se evapora a sequedad.

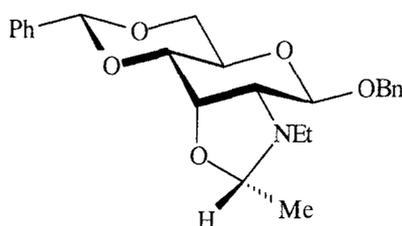
(S)-Bencil 4,6-O-bencilidén-2-desoxi-2-etilamino-2-N-3-O-propilidén- β -D-alopiranosido (**183**)



Se obtiene un único producto que se purifica por cromatografía en sílica gel usando como eluyente éter-hexano (1:4,5). Rend: 276 mg (65%). P.F. 112–113 °C; $[\alpha]_D$ –98,1 (c 1,0, CH_2Cl_2); EM (CI): m/z 426 (100%) $[M+H]^+$; $^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3): δ 7,5–7,3 (m, 10H, 2Ph), 5,54 (s, 1H, CHPh), 4,87 (d, 1H, J_{gem} 12,3 Hz, $\text{OCH}_A\text{H}_B\text{Ph}$), 4,64 (d, 1H, J_{gem} 12,3 Hz, $\text{OCH}_A\text{H}_B\text{Ph}$), 4,54 (d, 1H, $J_{1,2}$ 6,7 Hz, H-1), 4,38 (dd, 1H, $J_{5,6\text{eq}}$ 4,5 Hz, $J_{6\text{eq},6\text{ax}}$ 9,7 Hz, H-6_{eq}), 4,2–4,3 (m, 2H, H-3, $\text{OCH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{N}$), 3,9–3,8 (m, 2H, H-4, H-5), 3,72 (t,

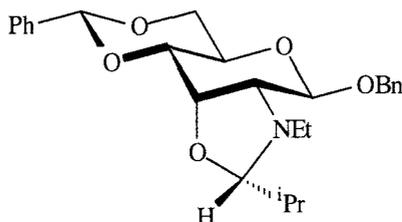
1H, $J_{5,6ax} = J_{6eq,6ax}$ 9,7 Hz, H-6_{ax}), 2,98 (dd, 1H, $J_{1,2}$ 6,7 Hz, $J_{2,3}$ 5,3 Hz, H-2), 2,60 (m, 2H, NCH₂CH₃), 1,57 (m, 2H, OCH(CH₂CH₃)N), 1,09 (t, 3H, J 7,2 Hz, NCH₂CH₃), 0,90 (t, 3H, J 7,5 Hz, OCH(CH₂CH₃)N); ¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃): δ 137,5–126,4 (Ph), 102,6 (CHPh), 102,4 (C-1), 99,7 [OCH(CH₂CH₃)N], 77,3 (C-4), 73,5 (C-3), 70,8 (OCH₂Ph), 69,5 (C-6), 66,2 (C-2), 62,9 (C-5), 48,2 (NCH₂CH₃), 28,6 [OCH(CH₂CH₃)N], 14,5 (NCH₂CH₃), 8,9 [OCH(CH₂CH₃)N]. Análisis calculado para C₂₅H₃₁NO₅: C, 70,59; H, 7,29; N, 3,29. Encontrado: C, 70,36; H, 7,29; N, 3,38.

(S)-Bencil 4,6-O-bencilidén-2-desoxi-2-etilamino-2-N-3-O-etilidén-β-D-alopiranosido (184)



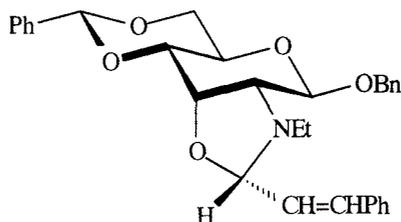
Se obtiene un único producto que se purifica por cromatografía en gel de sílice usando como eluyente éter-hexano (1:4). Rend: 250 mg (60%). P.F. 85–86 °C; $[\alpha]_D -104,6$ (c 0,7, CH₂Cl₂); EM (CI): m/z 412 $[M+H]^+$ (100%); ¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 7,3–7,6 (m, 10H, 2Ph), 5,57 (s, 1H, CHPh), 4,91 (d, 1H, J_{gem} 12,2 Hz, OCH_AH_BPh) 4,66 (d, 1H, J_{gem} 12,2 Hz, OCH_AH_BPh), 4,60 (d, 1H, $J_{1,2}$ 6,0 Hz, H-1), 4,5–4,3 (m, 2H, H-6_{eq}, OCH(CH₃)N), 4,28 (dd, 1H, $J_{2,3}$ 5,5 Hz, $J_{3,4}$ 2,9 Hz, H-3), 4,08–3,90 (m, 2H, H-4, H-5), 3,74 (t, 1H, $J_{5,6ax} = J_{6eq,6ax}$ 9,8 Hz, H-6_{ax}), 3,03 (t, 1H, $J_{1,2} = J_{2,3}$ 5,8 Hz, H-2), 2,65 (c, 2H, J 7,2 Hz, NCH₂CH₃), 1,33 (d, 3H, J 5,3 Hz, OCH(CH₃)N), 1,11 (t, 3H, J 7,2 Hz, NCH₂CH₃); ¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃): δ 137,4–126,3 (Ph), 102,5 (CHPh), 102,4 (C-1), 95,1 [OCH(CH₃)N], 76,8 (C-4), 73,5 (C-3), 70,7 (OCH₂Ph), 69,5 (C-6), 66,2 (C-2), 62,7 (C-5), 47,3 (NCH₂CH₃), 21,6 [OCH(CH₃)N], 14,2 (NCH₂CH₃). Análisis calculado para C₂₄H₂₉NO₅: C, 70,07; H, 7,06; N, 3,41. Encontrado: C, 70,35; H, 7,25; N, 3,37.

(*S*)-Bencil 4,6-O-bencilidén-2-desoxi-2-etilamino-2-*N*-3-*O*-isobutilidén- β -D-alopiranosido (185)



Se obtiene un único producto que se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice usando como eluyente éter-hexano (1:7). Rend: 240 mg (55%). EM (CI): m/z 440 (100%) $[M+H]^+$; 1H -RMN (200 MHz, $CDCl_3$): δ 7,6–7,4 (m, 10H, 2Ph), 5,60 (s, 1H, $\underline{CH}Ph$), 4,95 (d, 1H, J_{gem} 12,4 Hz, OCH_AH_BPh), 4,72 (d, 1H, J_{gem} 12,4 Hz, OCH_AH_BPh), 4,63 (s, 1H, $J_{1,2}$ 7,0 Hz, H-1), 4,45 (dd, 1H, $J_{5,6eq}$ 4,34 Hz, $J_{6eq,6ax}$ 9,8 Hz, H-6_{eq}), 4,25 (dd, 1H, $J_{2,3}$ 4,9 Hz, $J_{3,4}$ 3,0 Hz, H-3), 4,07 (d, 1H, J 5,6 Hz, $OCH(\overset{i}{Pr})N$), 4,0–3,9 (m, 2H, H-4, H-5), 3,79 (t, 1H, $J_{5,6ax} = J_{6eq,6ax}$ 9,8 Hz, H-6_{ax}), 3,02 (dd, 1H, $J_{1,2}$ 7,0 Hz, $J_{2,3}$ 4,9 Hz, H-2), 2,59 (m, 2H, NCH_2CH_3), 1,72 [m, 1H, $OCH[CH(CH_3)_2]N$], 1,19 (t, 3H, J 7,1 Hz, NCH_2CH_3), 1,01, 0,99 (2d, 6H, J 6,8 Hz, $OCH[CH(CH_3)_2]N$); ^{13}C -RMN (50 MHz, $CDCl_3$): δ 137,3–126,2 (Ph), 103,2 ($\underline{CH}Ph$), 102,13 (C-1), 101,9 [$OCH(\overset{i}{Pr})N$], 77,2 (C-4), 73,3 (C-3), 70,5 (OCH_2Ph), 69,2 (C-6), 65,9 (C-2), 62,7 (C-5), 48,7 (NCH_2CH_3), 33,5 [$OCH[CH(CH_3)_2]N$], 18,1, 17,4 [$OCH[CH(CH_3)_2]N$], 14,4 (NCH_2CH_3). EM (HR-CI) m/z calculado para $C_{26}H_{34}NO_5$ $[M+H]^+$ 440,2437; encontrado 440,2423.

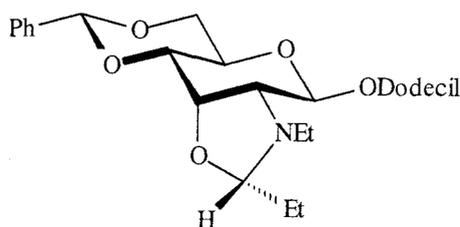
(*S*)-Bencil 4,6-bencilidén-3-etilamino-2-*N*-3-*O*-(*E*-3-fenil-2-propenilidén)- β -D-alopiranosido (186)



Se obtiene un único producto que se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice usando como eluyente hexano-acetato de etilo (7:1). Rend: 112 mg (45%). EM (CI): m/z 500 (100%) $[M+H]^+$; 1H -RMN (200 MHz, $CDCl_3$): δ 7,5–7,3 (m, 15H, 3Ph), 6,65 (d, 1H, J_{trans} 15,8 Hz, $CHCH=CHPh$), 6,09 (dd, 1H, J_{trans} 15,8 Hz, J 6,6 Hz, $CHCH=CHPh$), 5,56

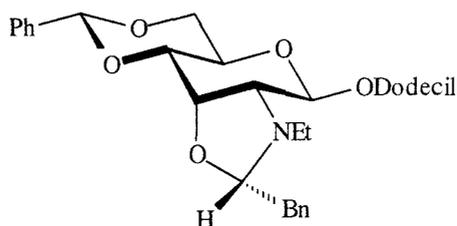
(s, 1H, $\underline{\text{C}}\text{HPh}$), 4,90 (d, 1H, J_{gem} 12,2 Hz, $\text{OCH}_A\underline{\text{H}}_B\text{Ph}$), 4,76 (d, 1H, J 6,5 Hz, $\underline{\text{C}}\text{HCH}=\text{CHPh}$), 4,65 (d, 1H, J_{gem} 12,2 Hz, $\text{OCH}_A\underline{\text{H}}_B\text{Ph}$), 4,64 (d, 1H, $J_{1,2}$ 6,1 Hz, H-1), 4,4–4,3 (m, 2H, H-3, H-6_{eq}), 4,0–3,9 (m, 2H, H-4, H-5), 3,73 (t, 1H, $J_{5,6\text{eq}} = J_{6\text{eq},6\text{ax}}$ 9,8 Hz, H-6_{ax}), 3,15 (t, 1H, $J_{1,2} = J_{2,3}$ 5,9 Hz, H-2), 2,72 (c, 2H, J 7,2 Hz, $\text{NCH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 1,09 (t, 3H, J 7,2 Hz, $\text{NCH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_3$); ^{13}C -RMN (50 MHz, CDCl_3): δ 133,4 ($\text{CHCH}=\underline{\text{C}}\text{HPh}$), 129,0 ($\text{CHCH}=\text{CHPh}$), 102,6 ($\underline{\text{C}}\text{HPh}$), 101,9 (C-1), 98,7 ($\underline{\text{C}}\text{HCH}=\text{CHPh}$), 77,0 (C-4), 73,7 (C-3), 70,8 (OCH_2Ph), 69,6 (C-6), 66,0 (C-2), 62,8 (C-5), 47,2 ($\text{NCH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 14,2 ($\text{NCH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_3$). EM (HR-CI) m/z calculado para $\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{NO}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 500,2437; encontrado: 500,2440.

(S)-Dodecil 4,6-O-bencilidén-2-desoxi-2-etilamino-2-N-3-O-propilidén- β -D-alopiranosido (**187**)



La reacción de la sustancia **153** en las condiciones descritas proporciona el compuesto **187** como un único isómero que se purifica en cromatografía en gel de sílice usando como eluyente éter-hexano (1:8). Rend: 277 mg (55%). EM (CI): m/z 504 (100%) $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3): δ 7,5–7,3 (m, 5H, 1Ph), 5,53 (s, 1H, $\underline{\text{C}}\text{HPh}$), 4,42 (d, 1H, $J_{1,2}$ 6,8 Hz, H-1), 4,35 (dd, 1H, $J_{5,6\text{eq}}$ 4,5 Hz, $J_{6\text{eq},6\text{ax}}$ 9,9 Hz, H-6_{eq}), 4,3–4,2 [m, 2H, H-3, $\text{OCH}(\text{CH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_3)\text{N}$], 4,0–3,8 (m, 3H, H-4, H-5, $\text{OCH}_A\underline{\text{H}}_B\text{R}$), 3,70 (t, 1H, $J_{5,6\text{ax}} = J_{6\text{eq},6\text{ax}}$ 9,9 Hz, H-6_{ax}), 3,46 (m, 1H, $\text{OCH}_A\underline{\text{H}}_B\text{R}$), 2,88 (dd, 1H, $J_{1,2}$ 6,8 Hz, $J_{2,3}$ 5,1 Hz, H-2), 2,57 (m, 2H, J 7,2 Hz, $\text{NCH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 1,7–1,6 [m, 2H, $\text{OCH}(\underline{\text{C}}\text{H}_2\underline{\text{C}}\text{H}_3)\text{N}$], 1,10 (t, 3H, J 7,2 Hz, $\text{NCH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 0,98 [t, 3H, J 7,4 Hz, $\text{OCH}(\text{CH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_3)\text{N}$], 0,88 (m, 3H, CH_3); ^{13}C -RMN (50 MHz, CDCl_3): δ 137,2–126,4 (Ph), 103,8 ($\underline{\text{C}}\text{HPh}$), 102,6 (C-1), 99,6 [$\text{OCH}(\text{CH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_3)\text{N}$], 77,3 (C-4), 73,7 (C-3), 70,3 (OCH_2R), 69,5 (C-6), 66,2 (C-2), 62,7 (C-5), 48,0 ($\text{NCH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 31,9–22,6 [$(\underline{\text{C}}\text{H}_2)_{10}$], 28,6 [$\text{OCH}(\underline{\text{C}}\text{H}_2\underline{\text{C}}\text{H}_3)\text{N}$], 14,5 ($\text{NCH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 14,1 (CH_3), 8,9 [$\text{OCH}(\text{CH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_3)\text{N}$]. EM (HR-CI) m/z calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{50}\text{NO}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 504,3689; encontrado: 504,3685

(S)-Dodecil 4,6-O-bencilidén-2-desoxi-2-etilamino-2-N-3-O-(2-feniletilidén)-β-D-alopiranosido (188)

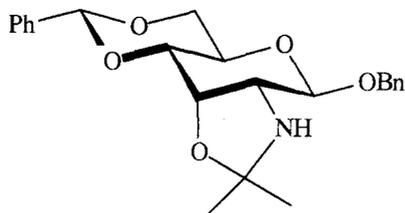


La reacción de la sustancia **153** en las condiciones descritas proporciona el compuesto **188** como un único isómero que se purifica por cromatografía en gel de sílice usando como eluyente éter-hexano (1:10). Rend: 370 mg (65%). EM (CI): m/z 566 (100%) $[M+H]^+$; 1H -RMN (200 MHz, $CDCl_3$): δ 7,5–7,2 (m, 10H, 2Ph), 5,51 (s, 1H, $\underline{CH}Ph$), 4,51 [t, 1H, J 4,2 Hz, $OCH(\underline{CH_2}Ph)N$], 4,30 (d, 1H, H-1), 4,17 (dd, 1H, H-6_{eq}), 3,8–3,6 (m, 5H, H-3, H-5, H-4, H-6_{ax}, $OCH_AH_B R$), 3,20 (m, 1H, $OCH_AH_B R$), 2,98 [m, 2H, $OCH(\underline{CH_2}Ph)N$], 2,79 (dd, 1H, $J_{1,2}$ 7,1 Hz, $J_{2,3}$ 5,0 Hz, H-2), 2,45 (m, 2H, NCH_2CH_3), 1,5–1,1 [m, $(\underline{CH_2})_{10}$], 1,02 (t, 3H, J 7,1 Hz, NCH_2CH_3), 0,88 (m 3H, CH_3); ^{13}C -RMN (50 MHz, $CDCl_3$): δ 137,2–126,2 (Ph), 103,8 ($\underline{CH}Ph$), 102,5 (C-1), 98,6 [$OCH(\underline{CH_2}Ph)N$], 77,3 (C-4), 73,8 (C-3), 70,4 (OCH_2R), 69,4 (C-6), 47,9 (NCH_2CH_3), 41,3 [$OCH(\underline{CH_2}Ph)N$], 31,9–22,6 [$(\underline{CH_2})_{10}$], 14,5 (NCH_2CH_3), 14,1 (CH_3). EM (HR-EI) m/z calculado para $C_{35}H_{51}NO_5$ $[M]^+$ 565,3767; encontrado: 565,3758

V.2.4. C) Por reacción del 2-aminoderivado con cetonas

C.1.- Condensación con acetona y posterior acilación

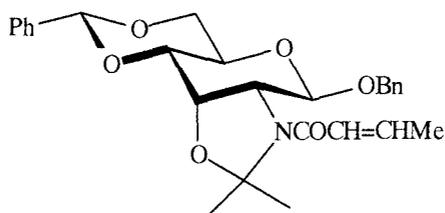
Una disolución de bencil 2-amino-4,6-*O*-bencilidén-2-desoxi-β-D-alopiranosido **149** (1 g; 2,8 mmoles) en la cetona (100 mL), se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. Transcurrido ese tiempo se añade diclorometano destilado (100 mL) y sulfato magnésico manteniendo la reacción agitando durante dos semanas, tras lo cual se filtra a través de una capa de celita, se evapora a sequedad y el producto obtenido **166**, EM (CI): m/z 398 $[M+H]^+$ (100%), se acila sin ulterior purificación dada su elevada inestabilidad.



Reacción A: Acilación del nitrógeno con cloruro de crotonilo.

A una disolución agitada y enfriada del bencil 2-amino-4,6-*O*-bencilidén-2-desoxi-2,*N*-3,*O*-isopropilidén-β-*D*-alopiranosido (0,89 g, 2,24 mmoles) (**166**) en diclorometano destilado (100 mL) se le añade piridina seca (10 mL) y cloruro de crotonilo (0,7 mL; 6,72 mmoles) y se mantiene la reacción con agitación a temperatura ambiente durante una noche. Se vierte sobre agua-hielo, y la fase orgánica se lava sucesivamente con agua, con disolución saturada de bicarbonato sódico (x 3), y nuevamente con agua. Se seca (MgSO₄), se filtra y se evapora a sequedad.

Bencil 4,6-O-bencilidén-2-crotonilamido-2-desoxi-2-N-3-O-isopropilidén-β-D-alopiranosido (167)

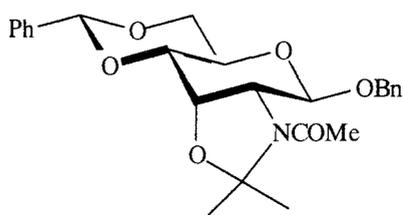


Se purifica por cromatografía en columna usando como eluyente hexano-acetato de etilo (3,2:1). Rend: 0,72 g (55%). P.F. 86–87 °C; [α]_D: -16,9 (c 0,7, CH₂Cl₂); EM (CI): *m/z* 466 (100%) [M+H]⁺; ¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 7,6–7,3 (m, 10H, 2Ph), 6,90 (m, 1H, CH=CHMe), 6,48 (d, 1H, *J*_{trans} 15,0 Hz, CH=CHMe), 5,56 (s, 1H, CHPh), 4,88 (d, 1H, *J*_{gem} 11,4 Hz, OCH_AH_BPh), 4,65 (d, 1H, *J*_{1,2} 7,4 Hz, H-1), 4,52 (d, 1H, *J*_{gem} 11,4 Hz, OCH_AH_BPh), 4,5–4,4 (m, 2H, H-3, H-6_{eq}), 4,1–3,7 (m, 3H, H-2, H-5, H-6_{ax}), 1,75 (d, 3H, *J* 6,57, CH=CHCH₃), 1,64, 1,58 [2s, 6H, C(CH₃)₂]; ¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃): δ 163,3 (CO), 140,9 (CH=CHMe), 136,7–126,2 (2Ph), 124,5 (CH=CHMe), 102,5 (CHPh), 100,7 (C-1), 96,9 (OCMe₂N), 76,5 (C-4), 72,3 (C-3), 71,4 (OCH₂Ph), 68,9 (C-6), 63,1 (C-5), 60,4 (C-2), 26,5, 23,8 [C(CH₃)₂], 17,7 (CH=CHCH₃). Análisis calculado para C₂₇H₃₁NO₆: C, 69,66; H, 6,71; N, 3,01. Encontrado: C, 68,81; H, 6,78; N, 3,07.

Reacción B: Acetilación del nitrógeno con cloruro de acetilo

Una disolución agitada y enfriada del bencil 2-amino-4,6-*O*-bencilidén-2-desoxi-2-*N*-3-*O*-isopropilidén-β-D-alopiranosido (**166**) (0,89 g; 2,24 mmoles) en diclorometano destilado (100 mL) se le añade piridina seca (10 mL) y cloruro de acetilo (0,5 mL; 6,72 mmoles) y se mantiene la reacción con agitación a temperatura ambiente durante una noche. Se vierte sobre agua-hielo, y la fase orgánica se lava sucesivamente con agua, con disolución saturada de bicarbonato sódico (x 3), y nuevamente con agua. Se seca (MgSO₄), se filtra y se evapora a sequedad.

*Bencil 2-acetamido-4,6-*O*-bencilidén-2-desoxi-2-*N*-3-*O*-isopropilidén-β-D-alopiranosido (168)*

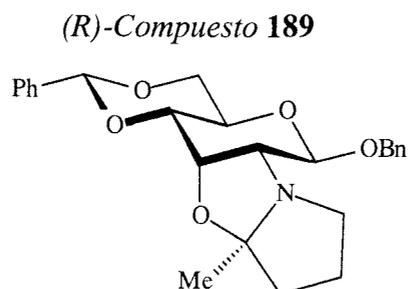


Se purifica por cromatografía en columna usando como eluyente hexano-acetato de etilo (1,6:1). Rend: 0,6 g (60%). P.F. 149–150 °C; $[\alpha]_D -53,9$ (c 0,52, CH₂Cl₂); EM (CI): *m/z* 440 (100%) [M+H]⁺; ¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 7,5–7,3 (m, 10H, Ph), 5,56 (s 1H, CHPh), 4,89 (d, 1H, *J*_{gem} 11,7 Hz, OCH_AH_BPh), 4,65 (d, 1H, *J*_{1,2} 7,6 Hz, H-1), 4,59 (d 1H, *J*_{gem} 11,7 Hz, OCH_AH_BPh), 4,5–4,4 (m, 2H, H-3, H-6_{eq}), 4,0–3,7 (m, 4H, H-5, H-2, H-4, H-6_{ax}), 2,18 (s, 3H, CH₃CO), 1,58, 1,47 [2s, 6H, (CH₃)₂]; ¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃): δ 168,4 (C=O), 136,8–126,4 (Ph), 102,8 (CHPh), 100,6 (C-1), 96,9 (OCMe₂N), 76,8 (C-4), 72,4 (C-3), 71,3 (OCH₂Ph), 69,1 (C-6), 63,5 (C-5), 61,8 (C-2), 26,7, 23,8 [C(CH₃)₂], 24,3 (COCH₃). Análisis calculado para C₂₅H₂₉NO₆: C, 68,32; H, 6,65; N, 3,19. Encontrado: C, 68,17; H, 6,66; N, 3,28.

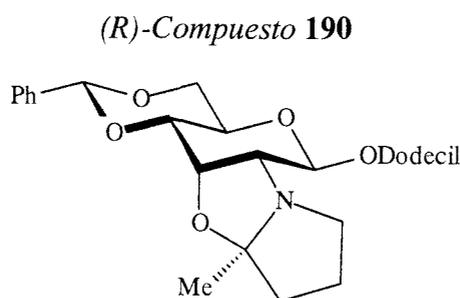
C.2.-Condensación con γ-halocetonas

A una disolución de los alquil 2-amino-4,6-*O*-bencilidén-2-desoxi-β-D-alopiranosido **149** y **150** (1 mmol) en CH₂Cl₂ destilado (15 mL) se le añade 5-cloro-2-pentanona (1,2 mmoles) y NEt₃ (1,8 mmoles), manteniéndose con agitación a temperatura ambiente (tiempos de

reacción del orden de 1–2 semanas) hasta agotarse el producto de partida (ccf CH₂Cl₂-MeOH 20:1). Transcurrido ese tiempo se diluye con CH₂Cl₂, se filtra para eliminar los sólidos en suspensión, se lava con disolución saturada de NaHCO₃, agua, se seca (MgSO₄) y evapora a sequedad.



Se obtiene un único producto que se purifica por cromatografía en columna de sílica gel, usando como eluyente hexano-acetato de etilo (2:1). Rend: 296 mg (70%). P.F. 122–123 °C; $[\alpha]_D -82,8$ (c 0,4, CH₂Cl₂); EM (CI): m/z 424 (100%) $[M+H]^+$; ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7,5–7,3 (m, 10H, 2Ph), 5,54 (s, 1H, CHPh), 4,90 (d, 1H, J_{gem} 12,2 Hz, OCH_AH_BPh), 4,69 (d, 1H, J_{gem} 12,1 Hz, OCH_AH_BPh), 4,60 (d, 1H, $J_{1,2}$ 7,5 Hz, H-1), 4,39 (dd, 1H, $J_{5,6eq}$ 5,1 Hz, $J_{6eq,6ax}$ 10,2 Hz, H-6_{eq}), 4,30 (dd, 1H, $J_{2,3}$ 4,4 Hz, $J_{3,4}$ 3,2 Hz, H-3), 3,88 (m, 1H, $J_{4,5}$ 9,5 Hz, $J_{5,6eq}$ 5,1 Hz, $J_{5,6ax}$ 10,2 Hz, H-5), 3,79 (dd, 1H, $J_{3,4}$ 3,2 Hz, $J_{4,5}$ 9,5 Hz, H-4), 3,74 (t, 1H, $J_{5,6ax} = J_{6eq,6ax}$ 10,2 Hz, H-6_{ax}), 3,34 (m, 1H, CH_AH_BN), 2,96 (dd, 1H, $J_{1,2}$ 7,5 Hz, $J_{2,3}$ 4,4 Hz, H-2), 2,66 (m, 1H, CH_AH_BN), 1,9–1,7 [m, 4H, (CH₂)₂], 1,36 (s, 3H, CH₃); ¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃): δ 137,5–126,4 (Ph), 106,6 (OCN), 102,6 (CHPh), 101,4 (C-1), 77,6 (C-4), 71,7 (C-3), 70,9 (OCH₂Ph), 69,6 (C-2), 69,3 (C-6), 62,8 (C-5), 55,6 (CH₂N), 38,2, 24,4 (2CH₂), 28,8 (CH₃). EM (HR-EI) m/z calculado para C₂₅H₂₉NO₅ $[M]^+$: 423,2046; encontrado: 423,2053.



Se obtiene un único producto que se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice usando como eluyente hexano-acetato de etilo (3:1). Rend: 400 mg (80%). P.F. 56–57 °C;

$[\alpha]_D -53,3$ (c 0,45; CH_2Cl_2); EM (CI): m/z 502 (44%) $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3): δ 7,5–7,3 (m, 5H, Ph), 5,53 (s, 1H, CHPh), 4,49 (d, 1H, $J_{1,2}$ 7,5 Hz, H-1), 4,37 (dd, 1H, $J_{5,6\text{eq}}$ 4,5 Hz, $J_{6\text{eq},6\text{ax}}$ 9,6 Hz, H-6_{eq}), 4,28 (t, 1H, $J_{2,3} = J_{3,4}$ 4,4 Hz, H-3), 3,9–3,7 (m, 4H, H-4, H-5, H-6_{ax}, $\text{OCH}_A\text{H}_B\text{R}$), 3,53 (m, 1H, $\text{OCH}_A\text{H}_B\text{R}$), 3,32 (m, 1H, $\text{CH}_A\text{H}_B\text{N}$), 2,86 (dd, 1H, $J_{1,2}$ 7,5 Hz, $J_{2,3}$ 4,4 Hz, H-2), 2,63 (m, 1H, $\text{CH}_A\text{H}_B\text{N}$), 1,8–1,6 [m, 4H, $(\text{CH}_2)_2$], 1,48 [s, 3H, $\text{OC}(\text{CH}_3)\text{N}$], 1,24 [m, 20H, $(\text{CH}_2)_{10}$], 0,86 (t, 1H, J 6,5 Hz, CH_3); ^{13}C -RMN (50 MHz, CDCl_3): δ 137,2–126,4 (Ph), 106,6 (OCN), 102,6 (CHPh), 102,4 (C-1), 77,6 (C-4), 71,7 (C-3), 70,3 (OCH_2R), 69,7 (C-2), 69,4 (C-6), 62,7 (C-5), 55,8 (CH_2N); 38,2, 24,4 (2CH_2), 31,9–22,7 [$(\text{CH}_2)_{10}$], 29,0 [$\text{OC}(\text{CH}_3)\text{N}$], 14,1 (CH_3).

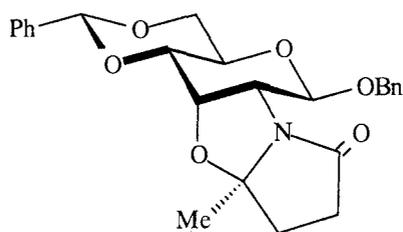
V.2.5. Reacción de obtención de lactamas bicíclicas fusionadas a las posiciones

2 y 3 del azúcar

Método A:

A una disolución del alquil 2-amino-4,6-*O*-bencilidén-2-desoxi- β -D-alopiranosido (**149** ó **150**) (2,8 mmoles) en tolueno, se le añade el ácido 1,4 o 1,5-dicarbonílico (7 mmoles), y ácido *p*-toluénsulfónico (cantidad catalítica). Se calienta a ebullición destilándose azeotrópicamente (Dean-Stark) el agua generada en el seno de la reacción, hasta agotarse el producto de partida (12 horas), tras lo cual se evapora a sequedad. El sólido obtenido se redisuelve en diclorometano, se lava con agua (x 2), con una disolución saturada de bicarbonato sódico (x 3), y con agua nuevamente. Se seca (MgSO_4), se filtra y se evapora a sequedad.

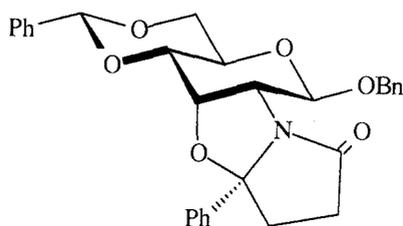
(*R*)-Lactama del levulínico bencil glicósido (**191**)



Se obtiene un único producto que se purifica por cromatografía en columna usando como eluyente hexano-acetato de etilo (1,8:1). Rend: 0,56 g (85%). P.F. 102–103 °C; $[\alpha]_D -28,8$ (c, 0,6, CH_2Cl_2); EM (CI): m/z 438 (68%) $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H -RMN (500 MHz, $\text{Me}_2\text{CO}-d_6$): δ 7,5–7,2 (m, 10H, 2Ph), 5,7 (s, 1H, CHPh), 4,87 (d, 1H, J_{gem} 12,5 Hz, $\text{OCH}_A\text{H}_B\text{Ph}$), 4,69 (d,

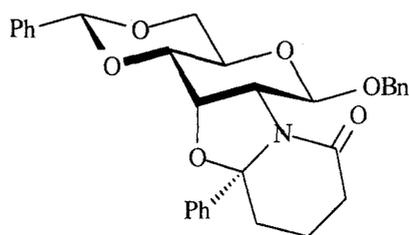
1H, $J_{1,2}$ 7,6 Hz, H-1), 4,66 (d, 1H, J_{gem} 12,5 Hz; OCH_AH_BPh), 4,35 (dd, 1H, $J_{5,6eq}$ 4,8 Hz, $J_{6eq,6ax}$ 10,0 Hz, H-6_{eq}), 4,29 (dd, 1H, $J_{2,3}$ 4,7 Hz, $J_{3,4}$ 3,3 Hz, H-3), 4,12 (dd, 1H, $J_{1,2}$ 7,6 Hz, $J_{2,3}$ 4,7 Hz, H-2), 3,97 (dd, 1H, $J_{3,4}$ 3,3 Hz, $J_{4,5}$ 9,5 Hz, H-4), 3,86 (m, 1H, $J_{4,5}$ 9,5 Hz, $J_{5,6eq}$ 4,8 Hz, $J_{5,6ax}$ 10,0 Hz, H-5), 3,79 (t, 1H, $J_{5,6ax} = J_{6eq,6ax}$ 10,0 Hz, H-6_{ax}), 2,68 (m, 1H, CH_AH_BCH_AH_BCON), 2,3–2,1 (m, 3H, CH_AH_BCH_AH_BCON), 1,41 (s, 3H, CH₃); ¹³C-RMN (125 MHz, Me₂CO-*d*₆): δ 178,7 (C=O), 139,0–127,3 (2Ph), 102,9 (CHPh), 101,4 (OCN), 100,4 (C-1), 77,3 (C-4), 76,0 (C-3), 71,0 (OCH₂Ph), 69,7 (C-6), 64,2 (C-5), 61,1 (C-2), 37,8 (CH₂CH₂CON), 33,5 (CH₂CH₂CON), 26,8 (CH₃). Análisis calculado para C₂₅H₂₇NO₆: C, 68,64; H, 6,22; N, 3,20. Encontrado: C, 68,44; H, 6,51; N, 3,14.

(*S*)-Lactama del benzoil propanoico bencil glicósido (**192**)



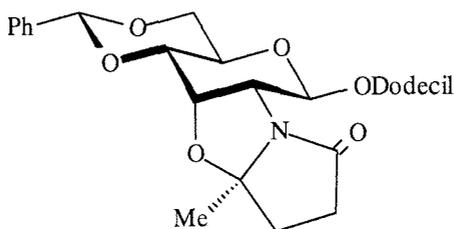
Se obtiene un único producto que se purifica por cromatografía en columna usando como eluyente hexano-acetato de etilo (2,2:1). Rend: 0,52 g (70%). P.F. 82–83 °C; $[\alpha]_D +54,5$ (c 0,4, CH₂Cl₂); EM (CI): m/z 500 (18%) $[M+H]^+$; ¹H-RMN (500 MHz, Me₂CO-*d*₆): δ 7,5–7,3 (m, 15H, 3Ph), 5,68 (s, 1H, CHPh), 4,70 (d, 1H, J_{gem} 12,3 Hz, OCH_AH_BPh), 4,51 (t, 1H, $J_{2,3} = J_{3,4}$ 3,4 Hz, H-3), 4,4–4,3 (m, 2H, H-2, OCH_AH_BPh), 4,22 (dd, 1H, $J_{5,6eq}$ 5,3 Hz, $J_{6eq,6ax}$ 10,3 Hz, H-6_{eq}), 4,18 (d, 1H, $J_{1,2}$ 7,7 Hz, H-1), 3,98 (dd, 1H, $J_{3,4}$ 3,4 Hz, $J_{4,5}$ 9,6 Hz, H-4), 3,72 (t, 1H, $J_{5,6ax} = J_{6eq,6ax}$ 10,3 Hz, H-6_{ax}), 3,47 (m, 1H, $J_{4,5}$ 9,6 Hz, $J_{5,6eq}$ 5,3 Hz, $J_{5,6ax}$ 10,3 Hz, H-5), 2,67 (m, 1H, CH₂CH_AH_BCON), 2,49 (m, 1H, CH_AH_BCH₂CON), 2,4–2,3 (m, 2H, CH_AH_BCH_AH_BCON); ¹³C-RMN (125 MHz, Me₂CO-*d*₆): δ 179,0 (C=O), 139,0–125,1 (3Ph), 103,1 (OCN), 102,8 (CHPh), 99,9 (C-1), 77,4 (C-4), 76,8 (C-3), 71,4 (OCH₂Ph), 69,4 (C-6), 64,1 (C-5), 61,0 (C-2), 39,7 (CH₂CH₂CON), 32,9 (CH₂CH₂CON). Análisis calculado para C₃₀H₂₉NO₆: C, 72,13; H, 5,85; N, 2,80. Encontrado: C, 71,93; N, 6,17; H, 2,78.

(*S*)-Lactama del benzoilbutanoico bencil glicósido (193)



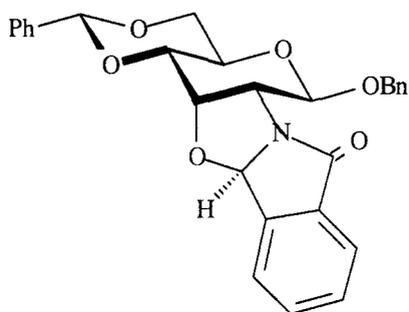
Se obtiene un único producto que se purifica por cromatografía en columna usando como eluyente hexano-acetato de etilo (2:1). Rend: 1,0 g (70%). P.F. 154–155 °C; $[\alpha]_D -41,7$ (c, 0,2, CH₂Cl₂); EM (CI): m/z 514 (40%) $[M+H]^+$; ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7,5–7,2 (m, 10H, 3Ph), 5,53 (s, 1H, CHPh), 4,92 (dd, 1H, $J_{1,2}$ 6,8 Hz, $J_{2,3}$ 5,0 Hz, H-2), 4,76 (d, 1H, J_{gem} 12,5 Hz, OCH_AH_BPh), 4,46 (dd, 1H, $J_{2,3}$ 5,0 Hz, $J_{3,4}$ 3,2 Hz, H-3), 4,38 (d, 1H, J_{gem} 12,5 Hz, OCH_AH_BPh), 4,30 (d, 1H, $J_{1,2}$ 6,8 Hz, H-1), 4,19 (dd, 1H, $J_{5,6eq}$ 5,3 Hz, $J_{5,6ax}$ 10,4 Hz, H-6_{eq}), 3,88 (dd, 1H, $J_{3,4}$ 3,2 Hz, $J_{4,5}$ 9,6 Hz, H-4), 3,66 (t, 1H, $J_{5,6ax} = J_{6eq,6ax}$ 10,4 Hz, H-6_{ax}), 3,43 (m, 1H, $J_{4,5}$ 9,6 Hz, $J_{5,6eq}$ 5,3 Hz, $J_{5,6ax}$ 10,4 Hz, H-5), 2,5–2,4 (m, 2H, X), 2,21 (m, 1H, J 12,5, J 3,5, X), 1,86 (m, 1H, X), 1,70 (m, 1H), 1,31 (m, 1H); ¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃): δ 170,0 (C=O), 142,0–125,4 (Ph), 102,7 (CHPh), 99,1 (C-1), 97,9 (OCN), 76,8 (C-4), 73,4 (C-3), 70,6 (OCH₂Ph), 69,1 (C-6), 62,7 (C-5), 59,3 (C-2), 36,7 (CH₂CH₂CH₂CON), 29,5 (CH₂CH₂CH₂CON), 14,5 (CH₂CH₂CH₂CON). Análisis calculado para C₃₁H₃₁NO₆: C, 72,52; H, 6,04; N, 2,73. Encontrado: C, 72,05; H, 6,36; N, 2,55.

(*R*)-Lactama del levulínico dodecil glicósido (194)



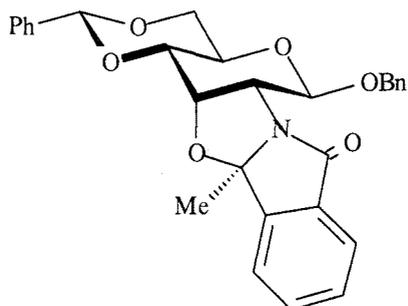
Se obtiene un único producto que se purifica por cromatografía en columna usando como eluyente hexano-acetato de etilo (2,2:1). Rend: 1,3 g (87%). EM (CI): m/z 516 (72%); ¹H-RMN (200 MHz, Me₂CO-*d*₆): δ 7,5–7,3 (5H, Ph), 5,64 (s, 1H, CHPh), 4,64 (d, 1H, $J_{1,2}$ 7,5 Hz, H-1), 4,32 (dd, 1H, $J_{5,6eq}$ 3,6 Hz, $J_{6eq,6ax}$ 9,3 Hz, H-6_{eq}), 4,23 (dd, 1H, $J_{2,3}$ 4,7 Hz, $J_{3,4}$ 2,3 Hz, H-3), 4,04 (dd, 1H, $J_{1,2}$ 7,5 Hz, $J_{2,3}$ 4,7 Hz, H-2), 3,9–3,6 [m, 4H, H-4, H-5, H-6_{ax},

(*R*)-Lactama del 2-formil benzoico bencil glicósido (**197**)



La reacción del compuesto **149** con el ácido 2-formilbenzoico en condiciones de ciclodeshidratación proporciona un solo isómero que se purifica por cromatografía en gel de sílice usando como eluyente hexano-acetato de etilo (2,8:1). Rend: 0,73 g (55%). P.F. 182–183 °C; $[\alpha]_D -20,0$ (c, 0,6 CHCl₃); EM (CI): m/z 472 (100%) [M+H]⁺; ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7,8–7,3 (m, 14H, 3Ph), 6,14 (s, 1H, OCHN), 5,55 (s, 1H, CHPh), 4,95 (d, 1H, J_{gem} 12,1 Hz, OCH_AH_BPh), 4,81 (d, 1H, $J_{1,2}$ 5,8 Hz, H-1), 4,70 (d, 1H, J_{gem} 12,1 Hz, OCH_AH_BPh), 4,58 (t, 1H, $J_{1,2} = J_{2,3}$ 5,8 HZ, H-2), 4,5–4,4 (m, 2H, H-3, H-6_{eq}), 4,04–4,02 (m, 2H, H-4, H-6_{ax}), 3,78 (m, 1H, H-5); ¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃): δ 173,6 (C=O), 143,8–123,9 (Ph), 102,5 (CHPh), 98,9 (C-1), 92,2 (OCHN), 76,8 (C-4), 76,6 (C-3), 70,7 (OCH₂Ph), 69,5 (C-6), 63,6 (C-5), 59,4 (C-2). Análisis calculado para C₂₈H₂₅NO₆: C, 71,34; H, 5,31; N, 2,97. Encontrado: C, 71,05; H, 5,59; N, 2,66.

(*R*)-Lactama del 2-acetilbenzoico bencil glicósido (**198**)



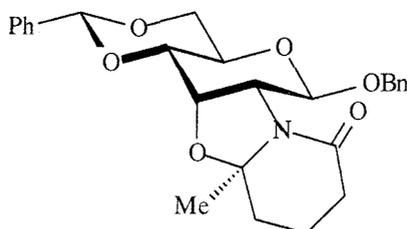
La reacción proporciona un único isómero que se purifica por cromatografía en columna usando como eluyente hexano-acetato de etilo (3,4:1). Rend: 1,2 g (90%). P.F. 107–108 °C; $[\alpha]_D -73,5$ (c 0,5, CHCl₃); EM (CI): m/z 486 (65%) [M+H]⁺; ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7,8–7,3 (m, 10H, 2Ph), 5,52 (s, 1H, CHPh), 4,98 (d, 1H, J_{gem} 12,5 Hz,

OCH_AH_BPh), 4,87 (d, 1H, $J_{1,2}$ 7,3 Hz, H-1), 4,74 (d, 1H, J_{gem} 12,5 Hz, OCH_AH_BPh), 4,45 (dd, 1H, $J_{5,6eq}$ 5,1 Hz, $J_{6eq,6ax}$ 10,4 Hz, H-6_{eq}), 4,40 (dd, 1H, $J_{1,2}$ 7,3 Hz, $J_{2,3}$ 4,8 Hz, H-2), 4,17 (dd, 1H, $J_{2,3}$ 4,8 Hz, $J_{3,4}$ 3,2 Hz, H-3), 3,98 (m, 1H, $J_{4,5}$ 9,6 Hz, $J_{5,6eq}$ 5,1 Hz, $J_{5,6ax}$ 10,4 Hz, H-5), 3,82 (dd, 1H, $J_{3,4}$ 3,2 Hz, $J_{4,5}$ 9,6 Hz, H-4), 3,79 (t, 1H, $J_{5,6ax} = J_{6eq,ax}$ 10,4 Hz, H-6_{ax}), 1,57 (s, 3H, CH₃); ¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃): δ 175,2 (C=O), 149,2–123,1 (2Ph), 102,5 (C-1), 100,4 (OCN), 98,3 (CHPh), 76,7 (C-4), 76,6 (C-3), 70,4 (OCH₂Ph), 69,2 (C-6), 63,1 (C-5), 62,5 (C-2), 26,7 (CH₃). Análisis calculado para C₂₉H₂₇NO₆: C, 71,55; H, 6,57; N, 2,89. Encontrado: C, 71,54; H, 5,85; N, 2,90.

Método B:

A una disolución de bencil 2-amino-4,6-*O*-bencilidén-2-desoxi-β-D-alopiranosido (**149**) (0,71 g; 2 mmoles) en diclorometano destilado y en presencia de tamiz molecular 4 A, se le añade el ácido 1,5 dicarbonílico (4 mmoles). La reacción se mantiene con agitación a temperatura ambiente durante 2 semanas. Transcurrido ese tiempo, se filtra a través de una capa de celita, se lava con agua (x 2), con disolución saturada de bicarbonato sódico (x 2) y nuevamente con agua. Se seca (MgSO₄), se filtra y se evapora a sequedad.

(*R*)-Lactama del 4-acetilbutírico bencil glicósido (**196**)



Se obtiene prácticamente un único producto (ed > 97%) que se purifica por cromatografía en columna usando como eluyente diclorometano-metanol (150:1). Rend: 0,63 g (70%). P.F. 88–89 °C; $[\alpha]_D$ -57,8 (c, 0,5, Cl₂CH₂); EM (CI): m/z 452 (57%) $[M+H]^+$; ¹H-RMN (500 MHz, Me₂CO-*d*₆): δ 7,5–7,2 (m, 10H, 2Ph), 5,70 (s, 1H, CHPh), 4,85 (d, 1H, J_{gem} 12,7 Hz, OCH_AH_BPh), 4,74 (d, 1H, $J_{1,2}$ 6,7 Hz, H-1), 4,63 (d, 1H, J_{gem} 12,7 Hz, OCH_AH_BPh), 4,57 (dd, 1H, $J_{1,2}$ 6,7 Hz, $J_{2,3}$ 4,8 Hz, H-2), 4,39 (dd, 1H, $J_{2,3}$ 4,8 Hz, $J_{3,4}$ 3,2 Hz, H-3), 4,32 (dd, 1H, $J_{5,6eq}$ 5,1 Hz, $J_{6eq,6ax}$ 10,2 Hz, H-6_{eq}), 4,04 (dd, 1H, $J_{3,4}$ 3,2 Hz, $J_{4,5}$ 9,6 Hz, H-4), 3,92 (dt, 1H, $J_{4,5}$ 9,6 Hz, $J_{5,6eq}$ 5,1 Hz, $J_{5,6ax}$ 10,2 Hz, H-5), 3,79 (t, 1H, $J_{5,6ax} = J_{6eq,6ax}$ 10,2 Hz, H-6_{ax}), 2,40 (m, 1H, CH₂CH₂CH_AH_BCON), 2,28 (m, 1H, CH₂CH₂CH_AH_BCON), 1,9–1,6 (m, 3H, CH₂CH_AH_BCH₂CON), 1,65 (m, 1H,

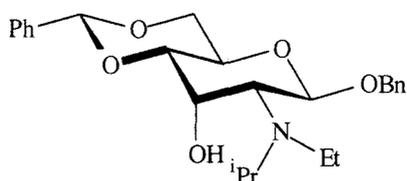
CH₂CH_AH_BCH₂CON), 1,34 (s, 3H, CH₃); ¹³C-RMN (125 MHz, Me₂CO-*d*₆): δ 169,5 (C=O), 139,0–127,3 (2Ph), 103,0 (CHPh), 101,2 (C-1), 96,2 (OCN), 77,4 (C-4), 73,3 (C-3), 70,7 (OCH₂Ph), 69,9 (C-6), 64,3 (C-5), 60,0 (C-2), 34,7 (CH₂CH₂CH₂CON), 29,1 (CH₂CH₂CH₂CON), 15,5 (CH₂CH₂CH₂CON), 26,0 (CH₃). Análisis calculado para C₂₆H₂₉NO₆: C, 69,16; H, 6,47; N, 3,10. Encontrado: C, 69,13; H, 6,60; N, 2,99.

V.2.6. Reacción de obtención de aminas quirales derivadas de azúcar

V.2.6. A) Reacción de oxazolidinas con hidruro

A una disolución de la oxazolidina (0,5 mmoles) en THF destilado y seco, calentada a temperatura de ebullición bajo atmósfera inerte, se le añade hidruro de litio y aluminio (2,5 mmoles) y se mantiene con agitación y calentamiento durante una noche. Una vez a temperatura ambiente se añaden 0,45 mL de disolución de Na₂SO₄ saturada con precaución y agitando suavemente, para luego filtrar a vacío las sales formadas y lavar con más THF el sólido. El medio líquido se evapora a sequedad obteniéndose un sólido que se purifica por cromatografía en columna.

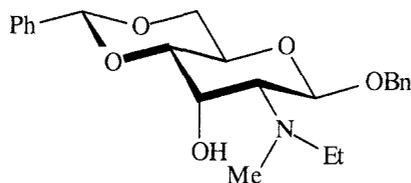
Bencil 4,6-O-bencilidén-2-desoxi-2-etilisopropilamino-β-D-alopiranosido (199)



Se obtiene por reacción de la sustancia **168** en las condiciones descritas. Se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice usando como eluyente hexano-acetato de etilo (1:1). Rend: 115 mg (55%). EM (CI): *m/z* 428 (100%); ¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 7,5–7,3 (m, 10H, 2Ph), 5,57 (s, 1H, CHPh), 4,98 (d, 1H, *J*_{1,2} 8,0 HZ, H-1), 4,93 (d, 1H, *J*_{gem} 11,3 Hz, OCH_AH_BPh), 4,56 (d, 1H, *J*_{gem} 11,3 Hz, OCH_AH_BPh), 4,40 (dd, 1H, *J*_{5,6eq} 4,9 Hz, *J*_{6eq,6ax} 10,0 Hz, H-6eq), 4,09 (t, 1H, *J*_{2,3} = *J*_{3,4} 2,7 Hz, H-3), 3,99 (m, 1H, *J*_{4,5} 9,4 Hz, *J*_{5,6eq} 4,9 Hz, *J*_{5,6ax} 10,0 Hz, H-5), 3,77 (t, 1H, *J*_{5,6ax} = *J*_{6eq,6ax} 10,0 Hz, H-6ax), 3,62 (dd, 1H, *J*_{3,4} 4,9 Hz, *J*_{4,5} 9,4 Hz, H-4), 3,16 (m, 1H, NCH(CH₃)₂), 2,85 (dd, 1H, *J*_{1,2} 8,0 Hz, *J*_{2,3} 2,7 Hz, H-2), 2,71 (m, 2H, NCH₂CH₃), 1,00 (t, 3H, *J* 7,2 Hz, NCH₂CH₃), 0,96 (d, 6H, *J* 6,5 Hz, NCH(CH₃)₂); ¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃): δ 137,3–126,2 (Ph), 101,9 (CHPh), 99,2 (C-1),

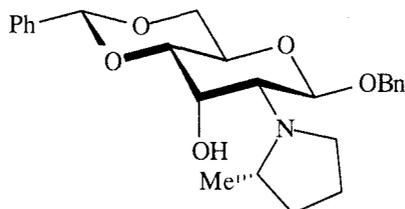
79,2 (C-4), 71,3 (C-3), 70,9 (OCH₂Ph), 69,3 (C-6), 62,8 (C-5), 61,0 (C-2), 49,5 [NCH(CH₃)₂], 40,1 (NCH₂CH₃), 21,4, 18,7, [NCH(CH₃)₂], 16,6 (NCH₂CH₃). EM (HR-CI) *m/z* calculado para C₂₅H₃₄NO₅ 428,2430 [M+H]⁺; encontrado: 428,2437.

Bencil 4,6-O-bencilidén-2-desoxi-2-etilmetilamino-β-D-alopiranosido (200)



Se obtiene por reacción de la sustancia **169** en las condiciones descritas. Se purifica por cromatografía en columna, usando como eluyente hexano-acetato de etilo-acetona (1:1:0,1). Rend: 140 mg (70%). P.F. 94–95 °C; [α]_D -72,7 (c 0,2, CH₂Cl₂); EM (CI): *m/z* 400 [M+H]⁺ (100%); ¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 7,5–7,3 (m, 10H, 2Ph), 5,56 (s, 1H, CHPh), 5,06 (d, 1H, *J*_{1,2} 8,4 Hz, H-1), 4,93 (d, 1H, *J*_{gem} 11,5 Hz, OCH_AH_BPh), 4,61 (d, 1H, *J*_{gem} 11,5 Hz, OCH_AH_BPh), 4,38 (dd, 1H, *J*_{5,6eq} 4,8 Hz, *J*_{6eq,6ax} 10,0 Hz, H-6_{eq}), 4,32 (t, 1H, *J*_{2,3} = *J*_{3,4} 2,6 Hz, H-3), 3,99 (ddd, 1H, *J*_{4,5} 9,4 Hz, *J*_{5,6eq} 4,9 Hz, *J*_{5,6ax} 10,0 Hz, H-5), 3,77 (t, 1H, *J*_{5,6ax} = *J*_{6eq,6ax} 10,0 Hz, H-6_{ax}), 3,56 (dd, 1H, *J*_{3,4} 2,6 Hz, *J*_{4,5} 9,4 Hz, H-4), 2,8–2,6 (m, 2H, H-2, CH₂CH₃), 2,48 (s, 3H, NCH₃), 1,03 (t, 3H, *J* 7,1 Hz, CH₂CH₃); ¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃): δ 137,2–126,2 (Ph), 101,7 (CHPh), 99,4 (C-1), 79,5 (C-4), 70,8 (OCH₂Ph), 70,1 (C-3), 69,2 (C-6), 64,3 (C-5), 62,8 (C-2), 50,1 (NCH₂CH₃), 39,1 (NCH₃), 13,2 (NCH₂CH₃). Análisis calculado para C₂₃H₂₉NO₅: C, 69,17; H, 7,27; N, 3,51. Encontrado: C, 68,73; H, 7,23; N, 3,58.

(S)-Bencil 4,6-O-bencilidén-2-desoxi-2-(2-metilpirrolid-1-il)-β-D-alopiranosido (201)



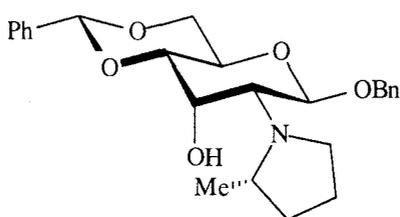
Se realiza la reacción con el compuesto **189** en las condiciones descritas empleando 2 equivalentes de reactivo. Se obtiene un único producto que se purifica por cromatografía en gel de sílice usando como eluyente hexano-acetato de etilo (1:1). Rend: 190 mg (90%).

P.F. 64–65 °C; $[\alpha]_D -55,7$ (c 0,4, CH₂Cl₂); ¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 7,5–7,3 (m, 10H, 2Ph), 5,57 (s, 1H, CHPh), 5,13 (d, 1H, $J_{1,2}$ 8,4 Hz, H-1), 4,93 (d, 1H, J_{gem} 11,5 Hz, OCH_AH_BPh), 4,59 (d, 1H, J_{gem} 11,5 Hz, OCH_AH_BPh), 4,41 (dd, 1H, $J_{5,6eq}$ 4,8 Hz, $J_{6eq,6ax}$ 10,0 Hz, H-6_{eq}), 4,22 (t, 1H, $J_{2,3} = J_{3,4}$ 2,6 Hz, H-3), 4,00 (m 1H, $J_{4,5}$ 9,3 Hz, $J_{5,6eq}$ 4,8 Hz, $J_{6eq,6ax}$ 10,0 Hz, H-5), 3,78 (t, 1H, $J_{5,6ax} = J_{6eq,6ax}$ 10,0 Hz, H-6_{ax}), 3,62 (dd, 1H, $J_{3,4}$ 2,6 Hz, $J_{4,5}$ 9,3 Hz, H-4), 3,2–3,1 [m, 2H, NC(CH₃)H, NCH_AH_BCH₂CH₂], 2,9–2,7 (m, 3H, H-2, NCH_AH_BCH₂CH₂, O-H), 1,8–1,6 (m, 3H, NCH₂CH_AH_BCH₂), 1,4–1,3 (m, 1H, NCH₂CH_AH_BCH₂), 1,04 (d, 3H, J 6,1 Hz, CH₃); ¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃): δ 137,2–126,2 (Ph), 101,7 (CHPh), 100,1 (C-1), 79,5 (C-4), 72,5 (C-3), 70,9 (CH₂Ph), 69,3 (C-6), 62,9 (C-5), 60,5 (C-2), 58,6 [NC(CH₃)H], 48,5 (NCH₂), 31,7, 22,7 (2CH₂), 20,2 (CH₃).

V.2.6. B) Reacción de lactamas bicíclicas con hidruro.

A una disolución de la lactama (0,30 mmoles) en THF destilado y seco calentada a reflujo bajo atmósfera inerte, se le añade hidruro de litio y aluminio 1M en THF (3 mmoles, 3 mL) y se mantiene con agitación y calentamiento hasta que se agota el producto de partida. Una vez a temperatura ambiente se añaden 0,9 mL de disolución de Na₂SO₄ saturada con precaución y agitando suavemente, para luego filtrar a vacío las sales formadas y lavar con más THF el sólido. El medio líquido se evapora a sequedad obteniéndose un producto que se purifica por cromatografía en columna.

Bencil 4,6-O-bencilidén-2-desoxi-2-(2-metilpirrolid-1-il)-β-D-alopiranosido (202)



La reacción del compuesto **191** proporciona tras 5 horas de reacción los dos estereoisómeros en una proporción 90:10 (80% de exceso diastereoisomérico). Se aísla por cromatografía en columna el isómero mayoritario usando como eluyente hexano-acetato de etilo (1:1). Rend: 92 mg (72%). P.F. 66,4–67,5 °C; $[\alpha]_D -60,0$ (c 0,4, CH₂Cl₂); EM (CI): m/z 426 [M+H]⁺ (100%); ¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 7,5–7,3 (m, 10H, 2Ph), 5,57 (s,

1H, $\underline{\text{C}}\text{HPh}$), 5,12 (d, 1H, $J_{1,2}$ 8,4 Hz, H-1), 4,92 (d, 1H, J_{gem} 11,5 Hz, $\text{OCH}_\text{A}\underline{\text{C}}\text{H}_\text{B}\text{Ph}$), 4,58 (d, 1H, J_{gem} 11,5 Hz, $\text{OCH}_\text{A}\underline{\text{C}}\text{H}_\text{B}\text{Ph}$), 4,41 (dd, 1H, $J_{5,6\text{eq}}$ 4,8 Hz, $J_{6\text{eq},6\text{ax}}$ 10,0 Hz, H-6_{eq}), 4,22 (sa, 1H, H-3), 3,99 (dq, 1H, $J_{4,5}$ 9,3 Hz, $J_{5,6\text{eq}}$ 4,8 Hz, $J_{5,6\text{ax}}$ 10,0 Hz, H-5), 3,78 (t, 1H, $J_{5,6\text{eq}} = J_{6\text{eq},6\text{ax}}$ 10,0 Hz, H-6_{ax}), 3,63 (dd, 1H, $J_{3,4}$ 2,6 Hz, $J_{4,5}$ 9,3 Hz, H-4), 3,2–3,1 (m, 2H, $\text{NC}(\text{CH}_3)\underline{\text{H}}$, $\text{NCH}_\text{A}\underline{\text{H}}_\text{B}\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2,9–2,7 (m, 2H, H-2, $\text{NCH}_\text{A}\underline{\text{H}}_\text{B}\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1,8–1,5 (m, 4H, $\text{NCH}_\text{A}\underline{\text{H}}_\text{B}\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1,05 (d, 3H, J 6,1 Hz, CH_3); ^{13}C -RMN (50 MHz, CDCl_3): δ 137,2–126,2 (2Ph), 101,8 ($\underline{\text{C}}\text{HPh}$), 100,0 (C-1), 79,5 (C-4), 72,4 (C-3), 70,9 (OCH_2Ph), 69,3 (C-6), 63,0 (C-5), 60,6 (C-2), 58,8 [$\text{NC}(\text{CH}_3)\underline{\text{H}}$], 48,6 (NCH_2), 31,7, 22,8 (2 CH_2), 20,2 (CH_3). Análisis calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{NO}_5$: C, 70,59; H, 7,29; N, 3,29. Encontrado: C, 69,88; H, 7,38; N, 3,29.

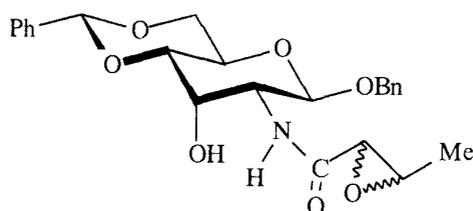
V.2.7. Reacción de obtención de epoxiderivados

V.2.7. A) Epoxidación de amidas

A una disolución de la amida insaturada (0,50 mmoles) en diclorometano destilado (100 mL) se le añade el ácido metacloroperbenzoico (1,10 g; 3,75 mmoles) disuelto en diclorometano (20 mL). La reacción se mantiene con agitación a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se lava con una disolución de hidróxido sódico al 5% (x 8), con agua (x 2) y con bicarbonato sódico saturado (x 2). Se seca (MgSO_4), se filtra y se evapora a sequedad.

Bencil 4,6-O-bencilidén-2-desoxi-2-(E-2,3-epoxibutanamido)- β -D-alopiranosido

(213)

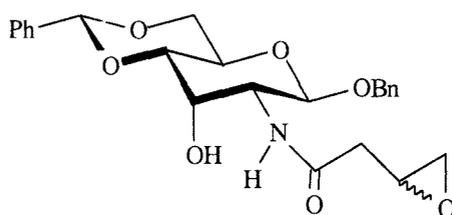


La reacción proporciona una mezcla diastereoisomérica en proporción 58:42 (16% de exceso diastereoisomérico) que no se ha podido separar mediante cromatografía en columna. Se purifica usando como eluyente diclorometano-metanol (125:1). Rend: 210 mg (95%). P.F. 243–244 °C; $[\alpha]_\text{D}$ -101,1 (c 0,5, DMF); EM (CI): m/z 442 (10%) $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H -

RMN (200 MHz, CDCl_3): δ 7,47–7,23 (m, 10H, 2Ph), 6,53 (m, 2H, $J_{2,\text{NH}}$ 6,7 Hz, 2NH), 5,58 (s, 1H, CHPh), 4,90, 4,86 (2d, J_{gem} 12,3 Hz, $2\text{OCH}_A\text{CH}_B\text{Ph}$), 4,70, 4,67 (2d, $J_{1,2}$ 8,3 Hz, 2H-1), 4,59, 4,51 (2d, J_{gem} 12,3 Hz, $2\text{OCH}_A\text{CH}_B\text{Ph}$), 4,39 (dd, 1H, $J_{5,6\text{eq}}$ 4,4 Hz, $J_{6\text{eq},6\text{ax}}$ 9,9 Hz, H-6_{eq}), 4,3–4,1 (m, 2H, H-3, H-2), 3,96 (m, 1H, H-5), 3,79 (t, 1H, $J_{5,6\text{ax}} = J_{6\text{eq},6\text{ax}}$ 9,9 Hz, H-6_{ax}), 3,66 (m, 1H, H-4), 3,21, 3,17 (2d, J_{trans} 2,1 Hz, 2CH_α oxirano), 3,00, 2,64 (2dq, J_{trans} 2,1 Hz, J 5,1 Hz, 2CH_β oxirano), 1,38, 1,29 (2d, J 5,1 Hz, 2CH_3); ^{13}C -RMN (50 MHz, CDCl_3): δ 168,3 (C=O), 137,1–126,2 (Ph), 101,7 (CHPh), 99,2, 98,8 (2C-1), 78,7, 78,6 (2C-4), 70,8, 70,7 ($2\text{OCH}_2\text{Ph}$), 69,0 (C-6), 68,6, 68,5 (2C-3), 63,3 (C-5), 56,2 (CH_α oxirano), 55,8, 55,6 (2CH_β oxirano), 51,6, 51,2 (2C-2), 17,5, 17,4 (2CH_3). EM (HR-CI) m/z calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{NO}_7$ 441,17875 [M]⁺; encontrado: 441,17885.

Bencil 4,6-O-bencilidén-2-desoxi-2-(3,4-epoxibutanamido)- β -D-alopiranosido.

(214)

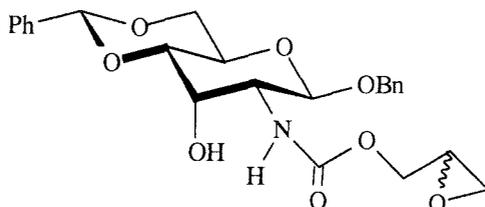


La reacción proporciona una mezcla diastereoisomérica en una proporción 56:44 (12% de exceso diastereoisomérico) que no se ha podido separar mediante cromatografía en columna. Se purifica usando como eluyente diclorometano-metanol (100:1). Las asignaciones de RMN son para el isómero mayoritario.

Rend: 0,19 g (85%). P.F. 240–241 °C; $[\alpha]_D -110,3$ (c 0,6, DMF); EM (CI): m/z 442 (19%) [$\text{M}+\text{H}$]⁺; ^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3): δ 7,5–7,3 (m, 10H, 2Ph), 6,25 (m, 1H, NH), 5,56 (s, 1H, CHPh), 4,90 (d, 1H, J_{gem} 12,3 Hz, $\text{OCH}_A\text{H}_B\text{Ph}$), 4,73 (d, 1H, $J_{1,2}$ 8,0 Hz, H-1), 4,58 (d, 1H, J_{gem} 12,3 Hz, $\text{OCH}_A\text{H}_B\text{Ph}$), 4,40 (dd, 1H, $J_{5,6\text{eq}}$ 4,5 Hz, $J_{6\text{eq},6\text{ax}}$ 9,9 Hz, H-6_{eq}), 4,3–4,2 (m, 2H, H-3, H-2), 3,97 (m, 1H, H-5), 3,81 (t, 1H, $J_{5,6\text{ax}} = J_{6\text{eq},6\text{ax}}$ 9,9 Hz, H-6_{ax}), 3,67 (m, 1H, H-4), 3,19 (m, 1H, $\text{CH}_{\text{oxirano}}$), 2,80 (m, 1H, $\text{CH}_{\text{cis}}\text{H}_{\text{trans}}$ oxirano), 2,7–2,5 (m, 2H, COCH_AH_B , $\text{CH}_{\text{cis}}\text{H}_{\text{trans}}$ oxirano), 2,30 (m, 1H, COCH_AH_B); ^{13}C -RMN (50 MHz, $\text{Me}_2\text{SO}-d_6$): δ 168,7 (C=O), 137,8–126,4 (2Ph), 100,6 (CHPh), 99,4 (C-1), 78,5 (C-4), 70,4 (OCH_2Ph), 68,3 (C-6), 67,5 (C-3), 63,0 (C-5), 52,7 (C-2), 48,7 ($\text{CH}_{\text{oxirano}}$), 45,8 (CH_2 oxirano), 38,3

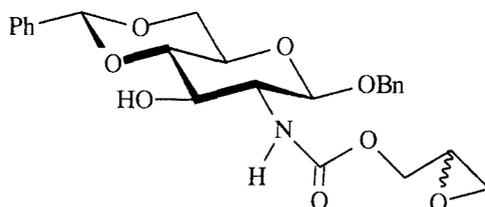
(CH₂CON). Análisis calculado para C₂₄H₂₇NO₇: C, 65,29; H, 6,16; N, 3,17. Encontrado: C, 65,05; H, 6,24; N, 3,27.

Bencil 4,6-O-bencilidén-2-desoxi-2-(2,3-epoxipropiloxicarbonilamino)-β-D-alopiranosido (215)



La reacción proporciona un único estereoisómero que se purifica por cromatografía en columna usando como eluyente diclorometano-metanol (125:1). Rend: 0,19 g (80%). P.F. 198–199 °C; [α]_D -76,9 (c 0,5, CH₂Cl₂); EM (FAB): *m/z* 480 (100%) [M+23]⁺; ¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 7,5–7,3 (m, 10H, 2Ph), 5,58 (s, 1H, CHPh), 5,35 (d, 1H, *J*_{2,NH} 8,3 Hz, NH), 4,91 (d, 1H, *J*_{gem} 12,3 Hz, OCH_AH_BPh), 4,68 (d, 1H, *J*_{1,2} 8,4 Hz, H-1), 4,59 (m, 3H, OCH_AH_BPh, CO₂CH₂), 4,39 (dd, 1H, *J*_{5,6eq} 4,5 Hz, *J*_{6eq,6ax} 9,8 Hz, H-6_{eq}), 4,25 (s_{ancho}, 1H, H-3), 4,0–3,9 (m, 2H, H-2, H-5), 3,79 (t, 1H, *J*_{5,ax} = *J*_{6eq,6ax} 9,9 Hz, H-6_{ax}), 3,64 (dd, 1H, *J*_{3,4} 2,4 Hz, *J*_{4,5} 9,1 Hz, H-4), 3,18 (m, 1H, CH_{oxirano}), 2,77 (m, 1H, CH_{cis}H_{trans} oxirano), 2,61 (dd, 1H, *J*_{gem} 4,8 Hz, *J*_{gem} 2,6 Hz, CH_{cis}H_{trans} oxirano); ¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃): δ 155,5 (CO), 137,2–126,1 (2Ph), 101,7 (CHPh), 99,6 (C-1), 78,7 (C-4), 70,8 (OCH₂Ph), 69,0 (C-6), 68,8 (C-3), 65,8 (OCH₂), 63,3 (C-5), 53,8 (C-2), 49,7 (CH_{oxirano}), 44,5 (CH₂ oxirano). Análisis calculado para C₂₄H₂₇NO₈: C, 63,01; H, 5,95; N, 3,06. Encontrado: C, 63,12; H, 5,94; N, 3,10.

Bencil 4,6-O-bencilidén-2-desoxi-2-(2,3-epoxipropiloxicarbonilamino)-β-D-glucopiranosido (216)



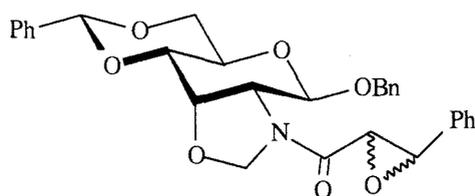
La reacción proporciona un único estereoisómero que se purifica por cromatografía en columna usando como eluyente diclorometano-metanol (20:1). Rend: 0,19 (83%). P.F.X;

$[\alpha]_D -53,9$ (c 0,4, DMF); EM (CI): m/z 458 (22%) $[M+H]^+$; 1H -RMN (200 MHz, $CDCl_3$): δ 7,5–7,2 (m, 10H, 2Ph), 5,51 (s, 1H, \underline{CH} Ph), 5,18 (d, 1H, $J_{2,NH}$ 7,9 Hz, NH), 4,87 (d, 1H, J_{gem} 12,0 Hz, OCH_ACH_BPh), 4,6–4,5 (m), 4,4–4,3 (m), 3,9–3,7 (m), 3,6–3,3 (m), 3,14 (m, 1H, $CH_{oxirano}$), 2,75 (m, 1H, $\underline{CH}_{cis}CH_{trans}$ oxirano), 2,59 (m, 1H, $CH_{cis}CH_{trans}$ oxirano); ^{13}C -RMN (50 MHz, $CDCl_3$): δ 156,2 (C=O), 137,0–126,3 (2Ph), 101,8 (C-1), 100,1 (\underline{CH} Ph), 81,3 (C-4), 71,0 (C-3), 71,0 (OCH_2Ph), 68,6 (C-6), 66,1 (C-5), 65,6 (OCH_2), 58,6 (C-2), 49,7 ($CH_{oxirano}$), 44,5 (CH_2 oxirano). Análisis calculado para $C_{24}H_{27}NO_8$: C, 63,01; H, 5,95; N, 3,06. Encontrado: C, 62,11; H, 6,09; N, 3,04.

V.2.7. B) Epoxidación de oxazolidinas

A una disolución de la oxazolidina α,β -insaturada (0,5 mmol) en diclorometano destilado (100 mL), se le añade ácido metacloroperbenzoico (1,4 g; 5 mmoles), disuelto en diclorometano (20 mL). Se mantiene con agitación a temperatura ambiente durante 2 días, tras lo cual se cromatografía. Si la reacción no ha finalizado se añade más reactivo (0,7 g; 2,5 mmoles), y se mantiene durante 2 días más. La mezcla de reacción se lava con una disolución de hidróxido sódico al 5% (x 8), con una disolución de bicarbonato sódico saturada (x 2), y con agua (x 2). Se seca ($MgSO_4$), se filtra y se evapora a sequedad.

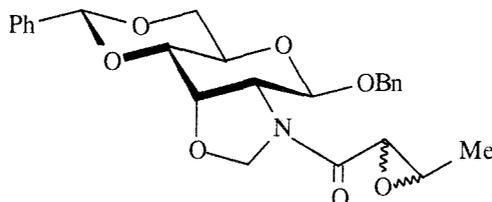
Bencil 4,6-O-bencilidén-2-desoxi-2-(E-2,3-epoxi-3-fenilpropanamido)-2-N-3-O-metilén- β -D-alopiranosido (218)



El producto obtenido es un solo isómero que se purifica por cromatografía en columna usando como eluyente hexano-acetato de etilo (2,5:1). Rend: 219 mg (85%). P.F. 93–94 °C; $[\alpha]_D +30,2$ (c 0,5, Cl_2CH_2); EM (CI): m/z 516 (25%) $[M+H]^+$; 1H -RMN (200 MHz, $CDCl_3$): δ 7,51–6,9 (m, 15H, 3Ph), 5,58 (s, 1H, \underline{CH} Ph), 5,19 (dd, 2H, J_{gem} 5,7 Hz, OCH_2N), 4,6–4,3 (m, 6H, H-1, H-2, H-3, H-6_{eq}, OCH_2Ph), 4,23 (d, 1H, J 1,7 Hz, $CH_{oxirano}$), 3,95 (d, 1H, J 1,7 Hz, $CH_{oxirano}$), 3,9–3,7(m, 3H, H-4, H-5, H-6_{ax}); ^{13}C -RMN (50 MHz, $CDCl_3$): δ 165,2 (C=O), 136,6–126,0 (3Ph), 102,8 (\underline{CH} Ph), 99,7 (C-1), 80,9

(OCH₂N), 76,8 (C-3), 76,3 (C-4), 71,4 (OCH₂Ph), 68,9 (C-6), 63,7 (C-5), 58,7 (C-2), 58,2 (CH_{oxirano}), 56,6 (CH_{oxirano}). Análisis calculado para C₃₀H₂₉NO₇: C, 69,89; H, 5,67; N, 2,72. Encontrado: C, 69,27; H, 5,93; N, 2,63.

Bencil 4,6-O-bencilidén-2-desoxi-2-(E-2,3-epoxibutanamido)-2-N-3-O-metilén-β-D-alopiranosido (219)



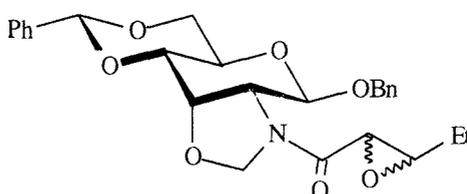
El producto de reacción contiene los 2 estereoisómeros en proporción 72:28 (44% de exceso diastereoisomérico). Rend: 181 mg (80%). La purificación por cromatografía en columna usando como eluyente hexano-acetato de etilo (1,7:1) permite separar los dos isómeros.

219₁ (R_f mayor): P.F. 112,7–113,2 °C; [α]_D –21,1 (c 0,6, CH₂Cl₂); EM (CI): *m/z* 454 (36%) [M+H]⁺; ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7,5–7,2 (m, 10H, 2Ph), 5,61 (s, 1H, CHPh), 5,17 (dd, 2H, *J*_{gem} 5,5 Hz, OCH₂N), 4,96 (d, 1H, *J*_{gem} 11,4 Hz, OCH_AH_BPh), 4,67 (d, 1H, *J*_{1,2} 7,6 Hz, H-1), 4,56 (d, 1H, *J*_{gem} 11,4 Hz, OCH_AH_BPh), 4,5–4,4 (m, 2H, H-3, H-6_{eq}), 4,28 (dd, 1H, *J*_{1,2} 7,6 Hz, *J*_{2,3} 4,2 Hz, H-2), 3,99 (m, 1H, *J*_{4,5} = *J*_{5,6ax} 9,9 Hz, *J*_{5,6eq} 5,0 Hz, H-5), 3,91 (dd, 1H, *J*_{3,4} 3,2 Hz, *J*_{4,5} 9,9 Hz, H-4), 3,80 (t, 1H, *J*_{5,6ax} = *J*_{6eq,6ax} 9,9 Hz, H-6_{ax}), 3,43 (d, 1H, *J*_{trans} 1,8 Hz, CH_α oxirano), 3,24 (m, 1H, *J*_{trans} 1,8 Hz, *J* 5,1 Hz, CH_β oxirano), 0,96 (d, 3H, *J* 5,1 Hz, CH₃); ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 166,1 (C=O), 136,6–126,2 (2Ph), 102,7 (CHPh), 100,5 (C-1), 80,8 (OCH₂N), 76,8 (C-3), 76,3 (C-4), 71,8 (OCH₂Ph), 68,9 (C-6), 63,8 (C-5), 58,7 (C-2), 54,5 (CH_β oxirano), 53,9 (CH_α oxirano), 16,3 (CH₃). Análisis calculado para C₂₅H₂₇NO₇: C, 66,21; H, 5,96; N, 3,09. Encontrado: C, 66,07; H, 6,48; N, 2,97.

219₂ (R_f menor): P.F. 83–84 °C; [α]_D –102,7 (c 0,4, CH₂Cl₂); EM (CI): *m/z* 454 (53%) [M+H]⁺; ¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 7,5–7,3 (m, 10H, 2Ph), 5,58 (s, 1H, CHPh), 5,14 (dd, 2H, *J*_{gem} 5,6 Hz, OCH₂N), 4,92 (d, 1H, *J*_{gem} 11,3 Hz, OCH_AH_BPh), 4,7–4,6 (m, 2H, H-1, OCH_AH_BPh), 4,4–4,4 (m, 2H, H-3, H-6_{eq}), 4,11 (dd, 1H, *J*_{1,2} 7,5 Hz, *J*_{2,3} 4,2 Hz, H-2), 4,0–3,8 (m, 3H, H-4, H-5, H-6_{ax}), 3,75 (d, 1H, *J*_{trans} 2,1 Hz, CH_α oxirano), 3,22 (dq, 1H, *J*_{trans}

2,1 Hz, J 5,1 Hz, CH_β oxirano), 1,31 (d, 3H, J 5,1 Hz, CH_3); ^{13}C -RMN (50 MHz, CDCl_3): δ 166,4 (C=O), 136,6–126,3 (2Ph), 102,8 ($\underline{\text{C}}\text{HPh}$), 100,0 (C-1), 80,8 (OCH_2N), 77,0 (C-3), 76,4 (C-4), 71,9 (OCH_2Ph), 68,9 (C-6), 63,6 (C-5), 58,6 (C-2), 54,4 (CH_β oxirano), 53,8 (CH_α oxirano), 17,2 (CH_3). Análisis calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{NO}_7$: C, 66,21; H, 5,96; N, 3,09. Encontrado: C, 65,73; H, 5,99; N, 3,18.

Bencil 4,6-O-bencilidén-2-desoxi-(E-2,3-epoxipentanamido)-2-N-3-O-metilén- β -D-alopiranosido (220)



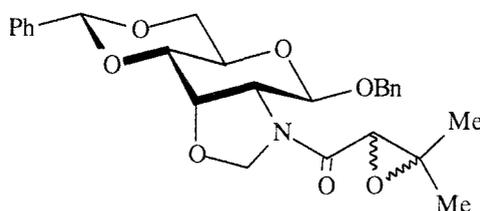
Se obtienen los dos estereoisómeros en una proporción 73:27 (46% de exceso diastereoisomérico). Rend: 194 mg (83%). La purificación por cromatografía en columna usando como eluyente hexano-acetato de etilo (1,7:1) permite separar ambos isómeros.

220₁ (R_f mayor): P.F. 78–79 °C; $[\alpha]_D$ –53,6 (c, 0,5; CH_2Cl_2); EM (CI): m/z 468 (19%) $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3): δ 7,5–7,2 (m, 10H, 2Ph), 5,59 (s, 1H, $\underline{\text{C}}\text{HPh}$), 5,17 (dd, 2H, J_{gem} 5,2 Hz, OCH_2N), 4,93 (d, 1H, J_{gem} 11,4 Hz, $\text{OCH}_\text{A}\text{H}_\text{B}\text{Ph}$), 4,64 (d, 1H, $J_{1,2}$ 7,5 Hz, H-1), 4,54 (d, 1H, J_{gem} 11,4 Hz, $\text{OCH}_\text{A}\text{H}_\text{B}\text{Ph}$), 4,5–4,4 (m, 2H, H-3, H-6_{eq}), 4,29 (dd, 1H, $J_{1,2}$ 7,5 Hz, $J_{2,3}$ 4,2 Hz, H-2), 4,0–3,9 (m, 2H, H-4, H-5), 3,78 (t, 1H, $J_{5,6\text{ax}} = J_{6\text{eq},6\text{ax}}$ 10Hz, H-6_{ax}), 3,49 (d, 1H, J_{trans} 2,0 Hz, CH_α oxirano), 3,19 (m, 1H, J_{trans} 2,0 Hz, J 4,1 Hz, CH_β oxirano), 1,5–1,2 (m, 2H, $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_3$), 0,76 (t, 3H, J 7,5 Hz, CH_2CH_3); ^{13}C -RMN (50 MHz, CDCl_3): δ 166,4 (CO), 136,6–126,3 (2Ph), 102,8 ($\underline{\text{C}}\text{HPh}$), 100,4 (C-1), 80,9 (OCH_2N), 76,8 (C-3), 76,4 (C-4), 71,8 (OCH_2Ph), 69,0 (C-6), 63,9 (C-5), 59,5 (C-2), 58,7 (CH_α oxirano), 52,5 (CH_β oxirano), 23,7 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_3$), 9,2 (CH_2CH_3). Análisis calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{NO}_7$: C, 66,81; H, 6,21; N, 3,00. Encontrado: C, 65,96; H, 6,19; N, 3,04.

220₂ (R_f menor): P.F. 80–81 °C; EM (CI): m/z 468 (33%) $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3): δ 7,5–7,3 (m, 10H, 2Ph), 5,57 (s, 1H, $\underline{\text{C}}\text{HPh}$), 5,14 (dd, J_{gem} 5,6 Hz, 2H, OCH_2N), 4,91 (d, 1H, J_{gem} 11,2 Hz, $\text{OCH}_\text{A}\text{H}_\text{B}\text{Ph}$), 4,66 (d, 1H, $J_{1,2}$ 7,5 Hz, H-1), 4,64 (d, 1H, J_{gem} 11,2 Hz, $\text{OCH}_\text{A}\text{H}_\text{B}\text{Ph}$), 4,5–4,4 (m, 2H, H-6_{eq}, H-3), 4,12 (dd, 1H, $J_{1,2}$ 7,5 Hz, $J_{2,3}$ 4,3 Hz, H-2), 4,0–3,7 (m, 4H, H-4, H-5, CH_α oxirano, H-6_{ax}), 3,15 (m, 1H, CH_β oxirano), 1,61 (m, 2H,

CH_2CH_3), 0,90 (t, 3H, $J=7,5$ Hz, CH_2CH_3); ^{13}C -RMN (50 MHz, CDCl_3): δ 166,7 (CO), 136,6–126,2 (2Ph), 102,8 (CHPh), 100,1 (C-1), 80,8 (OCH_2N), 77,0 (C-3), 76,3 (C-4), 71,9 (OCH_2Ph), 69,0 (C-6), 63,6 (C-5), 59,3 (C-2), 58,6 (CH_α oxirano), 52,4 (CH_β oxirano), 24,3 (CH_2CH_3), 9,4 (CH_2CH_3). Análisis calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{NO}_7$: C, 66,81; H, 6,21; N, 3,00. Encontrado:

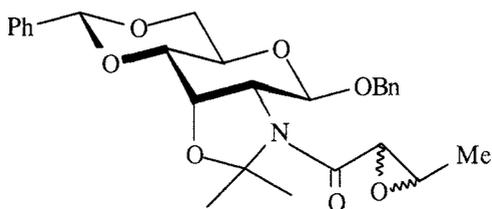
Bencil 4,6-O-bencilidén-2-desoxi-2-(E-2,3-epoxi-3-metilbutanamido)-2-N-3-O-metilén- β -D-alopiranosido (221)



Se obtienen los dos estereoisómeros en proporción 74:26 (48% de exceso diastereoisomérico), que no se han podido separar mediante cromatografía en columna. Se purifica usando como eluyente hexano-acetato de etilo (1,5:1). Las asignaciones de RMN son para el isómero mayoritario.

Rend: 182 mg (78%). P.F. 82–83 °C; $[\alpha]_D -37,9$ (c 0,6, CH_2Cl_2); EM (CI): m/z 468 (40%) $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 7,5–7,2 (m, 10H; 2Ph), 5,59 (s, 1H, CHPh), 5,14 (m, 2H, OCH_2N), 4,97 (d, 1H, $J_{\text{gem}} 11,6$ Hz, $\text{OCH}_\text{A}\text{H}_\text{B}\text{Ph}$), 4,63 (d, 1H, $J_{1,2}=7,6$ Hz, H-1), 4,58 (d, 1H, $J_{\text{gem}} 11,6$ Hz, $\text{OCH}_\text{A}\text{H}_\text{B}\text{Ph}$), 4,5–4,4 (m, 3H, H-6_{eq}, H-3, H-2), 4,00 (m, 1H, H-5), 3,89 (dd, 1H, $J_{3,4} 3,1$ Hz, $J_{4,5} 9,6$ Hz, H-4), 3,81 (t, 1H, $J_{5,6\text{ax}} = J_{6\text{eq},6\text{ax}} 10,0$ Hz, H-6_{ax}), 3,33 (s, 1H, $\text{CH}_{\text{oxirano}}$), 1,29 (s, 3H, CH_3), 1,17 (s, 3H, CH_3); ^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 165,6 (CO), 136,7–126,2 (2Ph), 102,7 (CHPh), 100,1 (C-1), 80,4 (OCH_2N), 76,7 (C-3), 76,3 (C-4), 71,6 (OCH_2Ph), 69,0 (C-6), 63,8 (C-5), 60,7 ($\text{CH}_{\text{oxirano}}$), 58,0 (C-2), 23,7 (CH_3), 19,1 (CH_3). Análisis calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{NO}_6$: C, 69,68; H, 6,67; N, 3,01. Encontrado: C, 69,30; H, 7,02; N, 2,81.

Bencil 4,6-O-bencilidén-2-desoxi-2-(E-2,3-epoxibutanamido)-2-N-3-O-isopropilidén-β-D-alopiranosido (222)



Se obtienen los dos estereoisómeros en proporción 75:25 (50% de exceso diastereoisomérico). Rend: 180 mg (75%). La purificación por cromatografía en columna usando como eluyente hexano-acetato de etilo (1,7:1) permite separar los dos isómeros.

222₁ (R_f mayor): P.F. 90–91 °C; $[\alpha]_D -18,2$ (c 0,6, CH_2Cl_2); EM (CI): m/z 482 (81%) $[\text{M}+\text{H}]^+$; $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 7,5–7,3 (m, 10H, 2Ph), 5,60 (s, 1H, CHPh), 4,90 (d, 1H, J_{gem} 11,8 Hz, $\text{OCH}_A\text{H}_B\text{Ph}$), 4,66 (d, 1H, $J_{1,2}$ 7,7 Hz, H-1), 4,61 (d, 1H, J_{gem} 11,8 Hz, $\text{OCH}_A\text{H}_B\text{Ph}$), 4,55 (t, 1H, $J_{2,3} = J_{3,4}$ 3,7 Hz, H-3), 4,46 (dd, 1H, $J_{5,6\text{eq}}$ 5,1 Hz, $J_{6\text{eq},6\text{ax}}$ 10,2 Hz, H-6_{eq}), 4,28 (dd, 1H, $J_{1,2}$ 7,7 Hz, $J_{2,3}$ 3,7 Hz, H-2), 3,96 (m, 1H, $J_{5,6\text{eq}}$ 5,1 Hz, $J_{4,5} = J_{5,6\text{ax}}$ 9,9 Hz, H-5), 3,87 (dd, 1H, $J_{3,4}$ 3,2 Hz, $J_{4,5}$ 9,9 Hz, H-4), 3,81 (t, 1H, $J_{5,6\text{eq}} = J_{6\text{eq},6\text{ax}}$ 9,9 Hz, H-6_{ax}), 3,47 (d, 1H, J_{trans} 1,7 Hz, CH_α oxirano), 3,23 (dq, 1H, J_{trans} 1,7 Hz, J 5,2 Hz, CH_β oxirano), 1,61, 1,53 [2s, 6H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$], 1,09 (d, 3H, J 5,2 Hz, CHCH_3); $^{13}\text{C-RMN}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 165,0 (CO), 136,7–126,3 (2Ph), 102,8 (CHPh), 100,1 (C-1), 97,7 [$\text{OC}(\text{CH}_3)_2\text{N}$], 76,9 (C-4), 72,7 (C-3), 71,3 (OCH_2Ph), 69,0 (C-6), 63,8 (C-5), 60,1 (C-2), 55,0 (CH_α oxirano), 54,5 (CH_β oxirano); 26,3, 23,7 [$\text{OC}(\text{CH}_3)_2\text{N}$], 16,6 (CH_3). Análisis calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{NO}_7$: C, 67,35; H, 6,49; N, 2,91. Encontrado: C, 67,14; H, 6,53; N, 2,91.

222₂ (R_f menor): P.F. 182–183 °C; $[\alpha]_D -105,3$ (c 0,3, CH_2Cl_2); EM (CI): m/z 482 (40%) $[\text{M}+\text{H}]^+$; $^1\text{H-RMN}$ (200 MHz, CDCl_3): δ 7,5–7,2 (m, 10H, 2Ph), 5,56 (s, 1H, CHPh), 4,91 (d, 1H, J_{gem} 11,7 Hz, $\text{OCH}_A\text{H}_B\text{Ph}$), 4,65 (d, 1H, J_{gem} 11,7 Hz, $\text{OCH}_A\text{H}_B\text{Ph}$), 4,62 (d, 1H, $J_{1,2}$ 7,6 Hz, H-1), 4,5–4,4 (m, 2H, H-3, H-6_{eq}), 4,08 (dd, 1H, $J_{1,2}$ 7,6 Hz, $J_{2,3}$ 4,0 Hz, H-2), 4,0–3,7 (m, 4H, H-4, H-5, H-6_{ax}, CH_α oxirano), 3,17 (m, 1H, J_{trans} 1,8 Hz, J 5,0 Hz, CH_β oxirano), 1,54, 1,36 [2s, 6H, $\text{OC}(\text{CH}_3)_2\text{N}$], 1,35 (d, 3H, J 5,0 Hz, CHCH_3); $^{13}\text{C-RMN}$ (50 MHz, CDCl_3): δ 165,1 (C=O), 136,7–126,4 (2Ph), 102,9 (gHPh), 99,5 (C-1), 97,7 [$\text{OC}(\text{CH}_3)_2\text{N}$], 76,7 (C-4), 72,8 (C-3), 71,2 (OCH_2Ph), 69,1 (C-6), 63,6 (C-5), 60,0 (C-2),

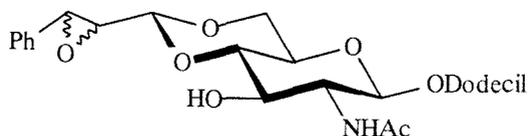
54,3 (2CH_{oxirano}), 26,2, 23,6 [OC(CH₃)₂N], 17,2 (CHCH₃). Análisis calculado para C₂₇H₃₁NO₇: C, 67,35; H, 6,49; N, 2,91. Encontrado: C, 66,77; H, 6,51; N, 2,89.

V.2.7. C) Epoxidación de 4,6-O-cinamales y metilcinamales y sus 3-O-derivados

A una disolución de los compuestos **171-181** (100 mg) en diclorometano destilado (30 mL), se añade una disolución de ácido metacloroperbenzoico (10 equivalentes), disuelto en diclorometano (20 mL) (secada sobre MgSO₄). Se mantiene cada ensayo a una temperatura y un tiempo de reacción distinto en cada caso, 2 días a temperatura ambiente, 15 días a -5 °C, 20 días a -15 °C. Transcurrido este tiempo (ccf diclorometano-metanol 50:1), la mezcla de reacción se lava con una disolución de hidróxido sódico al 5% (x 8), con una disolución de bicarbonato sódico saturada (x 2), y con agua (x 2). Se seca (MgSO₄), se filtra y se evapora a sequedad. En cada caso, ante la imposibilidad de separación por cromatografía en columna, las asignaciones de RMN son para el isómero mayoritario. El exceso diastereoisomérico que se especifica es el máximo obtenido en cada caso. En la Tabla X (página y) se recogen las condiciones estudiadas.

Dodecil 2-acetamido-2-desoxi-4,6-O-(E-2,3-epoxi-3-fenilpropilidén)-β-D-glucopiranosido

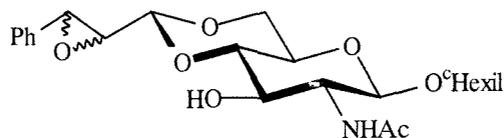
(223)



Se obtiene una mezcla de diastereómeros en una proporción máxima de 71:28 (ed 43%), que no se pudo separar por cromatografía en columna. Se purifica por cristalización de etanol 96°. Rend: 95 mg (95%). P.F. 251–252 °C; EM (FAB): *m/z* 542 (100%) [M+23]⁺; ¹H-RMN (200 MHz, Me₂SO-*d*₆): δ 7,80 (d, 1H, *J*_{2,NH} 8,1 Hz, NH), 7,4–7,2 (m, 5H, Ph), 5,32 [d, 1H, ³*J* 4,7 Hz, PhCH(O)CHCH], 4,63 (d, 1H, *J*_{3,OH} 4,2 Hz, OH), 4,40 (d, 1H, *J*_{1,2} 7,8 Hz, H-1), 4,11 (m, 1H, H-6_{eq}), 3,98 [1H, PhCH(O)CHCH], 3,6–3,3 [m, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6_{ax}, PhCH(O)CHCH, OCH₂R], 1,78 (s, 3H, CH₃CON), 1,5–1,1 [m, 20H, (CH₂)₁₀], 0,87 (m, 3H, CH₃); ¹³C-RMN (50 MHz, Me₂SO-*d*₆): δ 168,9 (C=O), 136,0–126,1 (Ph), 101,6 (C-1), 99,4 [PhCH(O)CHCH], 80,9 (C-4), 70,3 (C-3), 68,7 (OCH₂R), 67,3 (C-6), 65,8 (C-5), 60,1 [PhCH(O)CHCH], 56,1 (C-2), 54,7 [PhCH(O)CHCH], 31,3–22,1

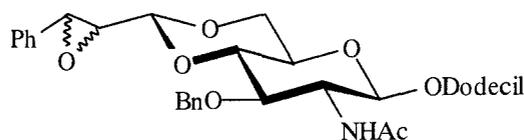
[(CH₂)₁₀], 23,0 (CH₃CON), 13,9 (CH₃). Análisis calculado para C₂₉H₄₅NO₇: C, 67,02; H, 8,72; N, 2,69. Encontrado: C, 66,74; H, 8,58; N, 2,63.

Ciclohexil 2-acetamido-2-desoxi-4,6-O-(E-2,3-epoxi-3-fenilpropilidén)-β-D-glucopiranosido (224)



Se obtiene una mezcla de diastereómeros en una proporción máxima de 71:28 (ed 43%), que no se pudo separar por cromatografía en columna. Se purifica por cristalización de etanol, lo que enriquece la mezcla en el mayoritario (ed 43%). Rend: 92 mg (92%). P.F. 209–210 °C; [α]_D –123,6 (c 0,3, DMF); EM (CI): *m/z* 434 (100%) [M+H]⁺; ¹H-RMN (500 MHz, Me₂SO-*d*₆): δ 7,96 (d, 1H, *J*_{2,NH} 8,6 Hz, NH), 7,4–7,2 (m, 5H, Ph), 5,25 (s, 1H, OH), 4,62 [d, 1H, ³*J* 4,6 Hz, PhCH(O)CHCH], 4,53 (d, 1H, *J*_{1,2} 8,4 Hz, H-1), 4,10 (m, 1H, H-6_{eq}), 3,98 [d, 1H, *J*_{trans} 2,0 Hz, PhCH(O)CHCH], 3,6–3,5 (m, 3H, H-3, H-6_{ax}, OCH), 3,4–3,2 [m, 4H, H-2, H-4, H-5, PhCH(O)CHCH], 1,79 (s, 3H, CH₃CON); 1,70–1,15 [m, 10H, (CH₂)₅]; ¹³C-RMN (125 MHz, Me₂SO-*d*₆): δ 168,9 (C=O); 136,0–126,1 (Ph), 100,0 (C-1), 99,4 [PhCH(O)CHCH], 81,0 (C-4), 75,9 (OCH), 70,1 (C-3), 67,3 (C-6), 65,6 (C-5), 60,1 [PhCH(O)CHCH], 56,5 (C-2), 54,7 [PhCH(O)CHCH], 32,8–23,0 [(CH₂)₅], 23,1 (CH₃CON). EM (HR-EI) *m/z* calculado para C₂₃H₃₁NO₇: 433,2101 [M]⁺, encontrado: 433,2104.

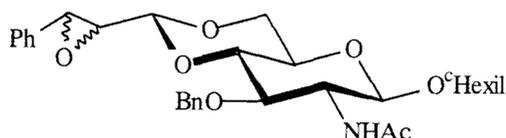
Dodecil 2-acetamido-3-O-bencil-2-desoxi-4,6-O-(E-2,3-epoxi-3-fenilpropilidén)-β-D-glucopiranosido (225)



Se obtiene una mezcla de diastereómeros en una proporción máxima de 75:25 (ed 50%), que no se pudo separar por cromatografía en columna. Se purifica por cristalización de etanol 96°. Rend: 85 mg (85%). EM (CI): *m/z* 610 (95%) [M+H]⁺; ¹H-RMN (500 MHz, Me₂SO-*d*₆): δ 7,96 (d, 1H, *J*_{2,NH} 8,6 Hz, NH), 7,4–7,2 (m, 10H, 2Ph), 4,75 [d, 1H, ³*J* 4,1

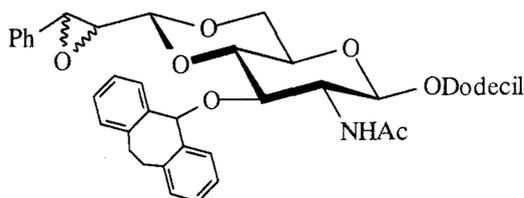
Hz, PhCH(O)CHCH], 4,72 (d, 1H, J_{gem} 11,8 Hz, OCH_AH_BPh), 4,57 (d, 1H, J_{gem} 11,8 Hz, OCH_AH_BPh), 4,48 (d, 1H, $J_{1,2}$ 8,1 Hz, H-1), 4,14 (m, 1H, $J_{5,6eq}$ 5,0 Hz, $J_{6eq,6ax}$ 10,0 Hz, H-6_{eq}), 3,96 [d, 1H, J_{trans} 2,0 Hz, PhCH(O)CHCH], 1,79 (s, 3H, CH₃CON), 1,4–1,2 [m, 20, (CH₂)₁₀], 0,84 (t, 3H, J 7,0 Hz, CH₃); ¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃): δ 170,3 (C=O); 138,4–125,7 (2Ph), 100,2 (C-1), 99,4 [PhCH(O)CHCH], 82,6 (C-4), 76,2 (C-3), 74,5 (OCH₂Ph), 70,2 (OCH₂R), 68,4 (C-6), 65,6 (C-5), 60,8 [PhCH(O)CHCH], 58,1 (C-2), 55,0 [PhCH(O)CHCH], 31,9–22,6 [(CH₂)₁₀], 23,5 (CH₃CON), 14,1 (CH₃). Análisis calculado C₃₀H₅₁NO₇: C, 70,91; H, 8,43; N, 2,30. Encontrado: C, 70,29; H, 8,22; N, 2,28.

Ciclohexil 2-acetamido-3-O-bencil-2-desoxi-4,6-O-(E-2,3-epoxi-3-fenilpropilidén)-β-D-glucopiranosido (226)



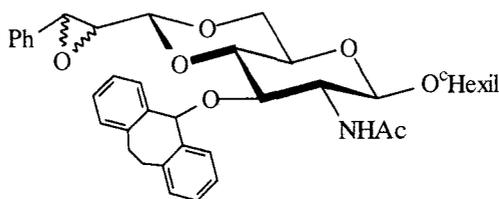
Se obtiene una mezcla de estereoisómeros en proporción 63:37 (ed 26%), que no se pudo separar por cromatografía en columna. Se purifica por cristalización de metanol. Rend: 86 mg, (831%). P.F. 225–226 °C; $[\alpha]_D$ -29,3 (c 0,6, CHCl₃); EM (CI): m/z 546 (85%) $[M+23]^+$; ¹H-RMN (500 MHz, Me₂SO-*d*₆): δ 7,96 (d, 1H, $J_{2,NH}$ 8,9 Hz, NH), 7,4–7,2 (m, 10H, 2Ph), 4,7–4,5 [m, 4H, PhCH(O)CHCH], OCH₂Ph, H-1], 4,14 (dd, 1H, $J_{5,6eq}$ 4,7 Hz, $J_{6eq,6ax}$ 9,7 Hz, H-6_{eq}), 3,97 [d, 1H, J_{trans} 2,0 Hz, PhCH(O)CHCH], 3,7–3,5 (m, 5H, H-2, H-3, H-4, H-6_{ax}, OCH), 3,33 (m, 1H, H-5), 3,30 [dd, 1H, J_{trans} 2,0 Hz, ³ J 4,1 Hz, PhCH(O)CHCH], 1,79 (s, 3H, CH₃CON), 1,78–1,15 [m, 10H, (CH₂)₅]; ¹³C-RMN (125 MHz, Me₂SO-*d*₆): δ 168,2 (C=O), 138,0–125,2 (2Ph), 99,0 (C-1), 98,4 [PhCH(O)CHCH], 79,9 (C-4), 77,6 (C-3), 75,2 (OCH₂Ph), 72,3 (OCH), 66,8 (C-6), 64,6 (C-5), 59,4 (C-2), 54,2 [PhCH(O)CHCH], 53,7 [PhCH(O)CHCH], 32,1–22,0 [(CH₂)₅], 24,4 (CH₃CON). Análisis calculado para C₃₆H₅₁NO₇: C, 68,81; H, 7,12; N, 2,67. Encontrado: C, 68,47; H, 6,95; N, 2,62.

Dodecil 2-acetamido-2-desoxi-4,6-O-(E-2,3-epoxi-3-fenilpropilidén)-3-O-suberil-β-D-glucopiranosido (227)



Se obtiene una mezcla de diastereómeros en una proporción 62:38 (ed 24%), que no se pudo separar por cromatografía en columna. Se purifica por cristalización de etanol 96°. Rend: 70 mg (69%). P.F. 184–185 °C; $[\alpha]_D$ -53,2 (c 0,7, CH₂Cl₂); EM (FAB): m/z 734 (100%) $[M+23]^+$; ¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 7,5–7,0 (m, 13H, Ar), 5,62 (s, 1H, OCH-suberilo), 5,02 (t, 1H, $J_{2,NH}$ 7,5 Hz, NH), 4,71 (d, 1H, $J_{1,2}$ 8,3 Hz, H-1), 4,62 [d, 1H, $^3J_{1,2}$ 3,8 Hz, PhCH(O)CHCH], 4,24 (m, 1H, H-6_{eq}), 4,1–3,9 [m, 2H, H-3, PhCH(O)CHCH], 3,8–3,2 [m, 9H, H-2, H-4, H-5, H-6_{ax}, PhCH(O)CHCH, OCH₂R, 2CH_AH_B-suberilo), 2,85 (m, 2H, 2CH_AH_B-suberilo), 1,65 (s, 3H, CH₃CON), 1,6–1,2 [m, 20H, (CH₂)₁₀], 0,86 (m 3H, J 6,8 Hz, CH₃); ¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃): δ 169,7 (C=O), 136,1–125,9 (Ar), 100,9 [PhCH(O)CHCH], 99,8 (C-1), 82,7 (C-4), 75,3 (C-3, OCH-suberilo), 70,1 (OCH₂R), 68,5 (C-6), 65,7 (C-5), 60,8 [PhCH(O)CHCH], 56,9 (C-2), 55,1 [PhCH(O)CHCH], 32,8–22,7 [(CH₂)₁₀, 2CH₂-suberilo], 23,4 (CH₃CON), 14,1 (CH₃). EM (HR-EI) m/z calculado para C₄₄H₅₇NO₇: 711,4135 $[M]^+$, encontrado: 711,4126

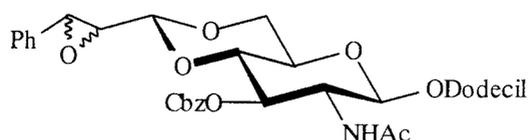
Ciclohexil 2-acetamido-2-desoxi-4,6-O-(E-2,3-epoxi-3-fenilpropilidén)-3-O-suberil-β-D-glucopiranosido (228)



Se obtiene una mezcla diastereoisomérica en una proporción 63:37 (ed 26%). Se purifica por cristalización de etanol 96°. Rend: 102 mg (99%). EM (FAB): m/z 648 (100%) $[M+23]^+$; ¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 7,4–7,0 (m, 13H, Ar), 5,58 (s, 1H, OCH-suberilo), 5,12 (d, 1H, $J_{2,NH}$ 7,8 Hz, NH), 4,90 (d, 1H, $J_{1,2}$ 8,3 Hz, H-1), 4,59 [d, 1H, 3J 4,1 Hz, PhCH(O)CHCH], 4,3–4,2 (m, 2H, H-3, H-6_{eq}), 3,93 [d, 1H, J_{trans} 1,8 Hz,

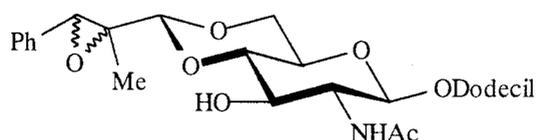
PhCH(O)CHCH], 3,6–3,4 (m, 7H, H-2, H-4, H-5, H-6_{ax}, OCH, 2CH_AH_B-suberilo), 3,3 [m, 1H, PhCH(O)CHCH], 2,86 (m, 2H, 2CH_AH_B-suberilo), 2,03 (s, 3H, CH₃CON), 1,8–1,2 [m, 10H, (CH₂)₅]; ¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃): δ: 169,8 (C=O), 130,7–125,9 (Ar), 99,9 [PhCH(O)CHCH], 98,9 (C-1), 82,7 (C-4), 77,0 (OCHR), 76,4 (OCH-suberilo), 75,0 (C-3), 68,5 (C-6), 65,6 (C-5), 60,6 [PhCH(O)CHCH], 57,7 (C-2), 55,4 [PhCH(O)CHCH], 33,3–23,4 [(CH₂)₅, OCH₂-suberilo]. Análisis calculado para C₃₈H₄₃NO₇: C, 72,93; H, 6,92; N, 2,24. Encontrado: C, 72,40; H, 6,86; N, 2,28.

Dodecil 2-acetamido-3-O-benciloxycarbonil-2-desoxi-4,6-O-(E-2,3-epoxi-3-fenilpropilidén)-β-D-glucopiranosido (229)



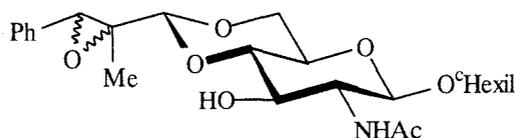
Se obtiene una mezcla de isómeros en una proporción 60:40 (ed 20%), que se purifica por cristalización de etanol 96°. Rend: 97 mg (97%). P.F. 103–104 °C; [α]_D –45,2 (c 0,6, CHCl₃); EM (FAB): *m/z* 676 (100%) [M+H]⁺; ¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 7,4–7,2 (m, 10H, 2Ph), 5,61 (d, 1H, *J*_{2,NH} 8,5 Hz, NH), 5,3–5,1 (m, 3H, H-3, OCH₂Ph), 4,76 (d, 1H, *J*_{1,2} 8,3 Hz, H-1), 4,64 [d, 1H, ³*J* 3,3 Hz, PhCH(O)CHCH], 4,27 (m, 1H, H-6_{eq}), 3,92 [d, 1H, *J*_{trans} 2,0 Hz, PhCH(O)CHCH], 3,8–3,4 (m, 6H, H-2, H-4, H-5, H-6_{ax}, OCH₂R), 3,16 [m, 1H, PhCH(O)CHCH], 1,78 (s, 3H, CH₃CON), 1,5–1,2 [m, (CH₂)₁₀], 0,86 (m, 3H, *J* 6,8 Hz, CH₃); ¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃): δ 170,2 (NC=O); 155,0 (OC=O), 136,0–125,8 (2Ph), 101,1 (C-1), 99,4 [PhCH(O)CHCH], 78,6 (C-4), 74,9 (C-3), 70,3 (OCH₂R), 70,0 (OCH₂Ph), 68,2 (C-6), 65,8 (C-5), 60,5 [PhCH(O)CHCH], 55,6 [PhCH(O)CHCH], 54,9 (C-2), 31,9–22,6 [(CH₂)₁₀], 23,0 (CH₃CON), 14,1 (CH₃). Análisis calculado para C₃₇H₅₁NO₉: C, 67,97; H, 7,86; N, 2,14. Encontrado: C, 67,87; H, 7,78; N, 2,10.

Dodecil 2-acetamido-2-desoxi-4,6-O-(E-2,3-epoxi-3-fenil-2-metilpropilidén)-β-D-glucopiranosido (230)



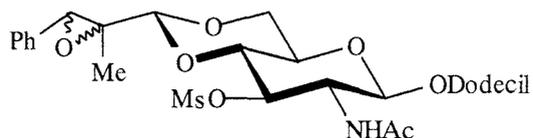
Se obtiene una mezcla de estereoisómeros en una proporción máxima de 78:22 (ed 56%), que no se separaron por cromatografía en columna. Se purifica por cristalización de etanol 96°. Rend: 81 mg (78%). P.F. 221–222 °C; $[\alpha]_D -57,14$ (c 0,7, CHCl₃); EM (CI): m/z 534 (100%) $[M+H]^+$; ¹H-RMN (200 MHz, Me₂SO-*d*₆): δ 7,80 (d, 1H, $J_{2,NH}$ 8,7 Hz, NH), 7,4–7,2 (m, 5H, Ph), 5,31 (d, 1H, $J_{3,OH}$ 5,3 Hz, OH), 4,47 [PhCH(O)C(CH₃)CH], 4,43 (d, 1H, $J_{1,2}$ 7,6 Hz, H-1), 4,2–4,1 [m, 2H, H-6eq, PhCH(O)C(CH₃)CH], 1,79 (s, 3H, CH₃CON), 1,4–1,2 [m, 20H, (CH₂)₁₀], 1,00 [s, 3H, PhCH(O)C(CH₃)CH], 0,84 (t, 3H, J 6,7 Hz, CH₃); ¹³C-RMN (50 MHz, Me₂SO-*d*₆): δ 169,0 (C=O), 134,7–126,5 (Ph), 102,2 [PhCH(O)C(CH₃)CH], 101,5 (C-1), 80,9 (C-4), 70,2 (C-3), 68,7 (OCH₂R), 67,3 (C-6), 65,9 (C-5), 62,2 [PhCH(O)C(CH₃)CH], 59,8 (C-2), 56,3 [PhCH(O)C(CH₃)CH], 31,3–22,1 [(CH₂)₁₀], 23,0 (CH₃CON), 14,0 (CH₃), 10,7 [PhCH(O)C(CH₃)CH]. EM (HR-EI) m/z calculado para C₃₀H₄₇NO₇: 533,3353 $[M]^+$, encontrado: 533,3356

Ciclohexil 2-acetamido-2-desoxi-4,6-O-(E-2,3-epoxi-3-fenil-2-metilpropilidén)-β-D-glucopiranosido (231)



Se obtiene una mezcla de diastereoisómeros en una proporción máxima de 83:17 (ed 66%); que no se pudo separar por cromatografía en columna. Se purifica por cristalización de etanol de 96°. Rend: 90 mg (87%). P.F. 184–185 °C; $[\alpha]_D -83,3$ (c 0,5, DMF); EM (CI): m/z 448 (40%) $[M+H]^+$; ¹H-RMN (200 MHz, Me₂SO-*d*₆): δ 7,79 (d, 1H, $J_{2,NH}$ 8,9 Hz, NH), 7,4–7,2 (m, 5H, Ph), 5,30 (d, 1H, $J_{3,OH}$ 5,5 Hz, OH), 4,56 (d, 1H, $J_{1,2}$ 8,4 Hz, H-1), 4,46 [s, 1H, PhCH(O)C(CH₃)CH], 4,2–4,1 [m, 2H, H-6eq, PhCH(O)C(CH₃)CH], 3,6–3,0 (m, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6_{ax}, OCH), 1,79 (s, 3H, CH₃CON), 1,7–1,2 [m, 10H, (CH₂)₅], 1,00 [s, 3H, PhCH(O)C(CH₃)CH]; ¹³C-RMN (50 MHz, Me₂SO-*d*₆): δ 169,0 (C=O), 134,7–126,4 (Ph), 102,2 [PhCH(O)C(CH₃)CH], 99,8 (C-1), 80,9 (C-4), 75,8 (OCH), 70,0 (C-3), 67,4 (C-6), 65,8 (C-5), 62,2 [PhCH(O)C(CH₃)CH], 59,8 (C-2), 56,8 [PhCH(O)C(CH₃)CH], 32,9–22,8 [(CH₂)₅], 23,1 (CH₃CON), 10,7 [PhCH(O)C(CH₃)CH]. EM (HR-EI) m/z calculado para C₂₄H₃₃NO₇: 447,2257 $[M]^+$, encontrado: 447,2246.

Dodecil 2-acetamido-2-desoxi-4,6-O-(E-2,3-epoxi-3-fenil-2-metilpropilidén)-3-O-mesil-β-D-glucopiranosido (232)



Se obtiene una mezcla de diastereoisómeros en una proporción 55:45 (ed 10%). Rend: 80 mg (78%). P.F. 139–140 °C; $[\alpha]_D -30,4$ (c 0,9, CHCl₃); EM (CI): m/z 612 (13%) $[M+H]^+$; ¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 7,4–7,2 (m, 5H, Ph), 6,01 (d, 1H, $J_{2,NH}$ 2,7 Hz, NH), 5,26 (t, 1H, $J_{2,3} = J_{3,4}$ 9,3 Hz, H-3), 5,12 (d, 1H, $J_{1,2}$ 8,1 Hz, H-1), 4,34 [s, 1H, PhCH(O)C(CH₃)CH], 4,28 (m, 1H, H-6_{eq}), 4,03 [s, 1H, PhCH(O)C(CH₃)CH], 3,9–3,2 (m, 6H, H-2, H-4, H-5, H-6_{ax}, OCH₂R), 3,13 (s, 3H, CH₃SO₂), 2,00 (s, 3H, CH₃CON), 1,6–1,2 [m, 20H, (CH₂)₁₀], 1,04 [s, 3H, PhCH(O)C(CH₃)CH], 0,85 (m, 3H, CH₃); ¹³C-RMN (50 MHz, CDCl₃): δ 171,4 (C=O), 134,4–126,3 (Ph), 103,7 [PhCH(O)C(CH₃)CH], 100,1 (C-1), 78,7 (C-4), 78,3 (C-3), 70,6 (OCH₂R), 68,2 (C-6), 65,3 (C-5), 62,1 [PhCH(O)C(CH₃)CH], 60,9 [PhCH(O)C(CH₃)CH], 57,4 (C-2), 38,7 (CH₃SO₂), 31,9–22,7 [(CH₂)₁₀], 23,4 (CH₃CON), 14,1 (CH₃), 10,6 [PhCH(O)C(CH₃)CH]. Análisis calculado para C₃₁H₄₉NO₆S: C, 60,86; H, 8,07; N, 2,28. Encontrado: C, 60,45; H, 7,93; N, 2,29.

VI.- Bibliografía

- 1.- Avendaño, C., *Introducción a la Química Farmacéutica*; McGraw-Hill/Interamericana de España, S. A. Ed 1993
- 2.- Crosby, J. *Tetrahedron*. **1991**, 47, 4789
- 3.- Crossley, R. *Tetrahedron*. **1992**, 48, 8155
- 4.- Hoffmann, R.W. *Chem. Rev.* **1989**, 89, 1841-1860
- 5.- Groves, V. J. *Org. Chem.* **1990**, 55, 3628
- 6.- Libro Hannesian
- 7.- Kunz, H.; Rück, K. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 336-358
- 8.- Ager, D.; Prakash, I.; Schaad, D. *Chem. Rev* **1996**, 96, 835-875
- 9.- Tomioka, K. *Synthesis*. **1990**, 541-549
- 10.- Soai, K.; Niwa, S. *Chem. Rev.* **1992**, 92, 833-856
- 11.- Soai, K.; Yokoyama, S.; Hayasaka, T. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 4264-4268
- 12.- Soai, K.; Hayase, T.; Takai, K.; Sugiyama, T. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 7908-7909
- 13.- Solà, L.; Subba Reddy, K.; Vidal-Ferrán, A.; Moyano, A.; Pericàs M. A.; Riera, A.; Alvarez-Larena, A.; Piniella, J-F. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 7078-7082
- 14.- Subba Reddy, K.; Solà L.; Moyano, A.; Pericàs, M. A.; Riera, A. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 3969-3974
- 15.- Iuliano, A.; Pini, D.; Salvadori, P. *Tetrahedron: Asymmetry*. **1995**, 6, 739-744
- 16.- Anaya de Parrodi, C.; Juaristi, E.; Quintero-Cortés, L.; Amador, P. *Tetrahedron: Asymmetry*. **1996**, 7, 1915-1918
- 17.- Myers, A.; Yang, B. H.; Chen, H.; Gleason, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 9361-9362
- 18.- Mukaiyama, T.; Iwasawa, N. *Chemistry Letters*. **1981**, 913-916
- 19.- Gosch, A. K.; Chen Y. *Tetrahedron Letters*. **1995**, 65, 6811-6814
- 20.- Alexakis, A.; Mangeney, P.; Ghribi, A.; Marek, I.; Sedrani, R.; Guir, C.; Normant, J. *Pure & Appl. Chem.* **1988**, 60, 49-56
- 21.- Alexakis, A.; Mangeney, P. *Tetrahedron: Asymmetry*. **1990**, 1, 477-511
- 22.- Kunz, H. *Pure & Appl. Chem.* **1995**, 67, 1627-1635
- 23.- Shing, T. K. M.; Li, L-H. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 1230-1233
- 24.- Kunz, H.; Sager, W.; Pfrengle, W.; Schanzenbach, D. *Tetrahedron Letters*. **1988**, 29, 4397-4400

- 25.- Kunz, H.; Pfrengle, W.; Sager, W. *Tetrahedron Letters*. **1989**, 30, 4109-4110
- 26.- Kunz, H.; Laschat, S. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 5883-5889
- 27.- Pfrengle, W.; Kunz, H. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 4261-4263
- 28.- Evans, D. A.; Takacs, J. M.; McGee, L. R.; Ennis, M.D.; Mathre, D.J.; Bartroli, J. *Pure & Appl. Chem.* **1981**, 53, 1109-1127
- 29.- Ishizuka, T.; Kuneida, T. *Tetrahedron Letters*. **1987**, 28, 4185-4188
- 30.- Rück, K.; Kunz, H. *Synlett*. **1992**, 343-344
- 31.- Köll, P.; Lützen, A. *Tetrahedron: Asymmetry*. **1996**, 7, 637-640
- 32.- Lützen, A.; Köll, P. *Tetrahedron: Asymmetry*. **1997**, 8, 29-32
- 33.- Köll, P.; Lützen, A. *Tetrahedron: Asymmetry*. **1995**, 6, 43-46
- 34.- Neelakatan, L. *J. Org. Chem.* **1971**, 36, 2256-2260
- 35.- Higashiyama, K.; Inoue, H.; Takahashi, H. *Tetrahedron Letters*. **1992**, 33, 235-238
- 36.- Higashiyama, K.; Inoue, H.; Takahashi, H. *Tetrahedron*. **1994**, 50, 1083-1092
- 37.- Takahashi, H.; Hsieh, B. C.; Higashiyama, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, 38, 2429-2434
- 38.- Higashiyama, K.; Nakagawa, K.; Takahashi, H. *Heterocycles*. **1995**, 41, 2007-2017
- 39.- Beckett, A. H.; Jones, G. R. *Tetrahedron*. **1977**, 33, 3313-3316
- 40.- Agami, C.; Rizk, T. *Tetrahedron*. **1985**, 41, 537-540
- 41.- Alberola, A.; Andrés, C.; Pedrosa, R. *Synlett*. **1990**, 763-765
- 42.- Andrés, C.; Nieto, J.; Pedrosa, R.; Villamañán, N. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 4130-4135
- 43.- Muralidharan, K. R.; Mokhallalati, M. K.; Pridgen, L. N. *Tetrahedron Letters*. **1994**, 35, 7489-7492
- 44.- Takahashi, H.; Chida, Y.; Yoshii, T.; Suzuki, T.; Yanaura, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1986**, 34, 2071-2077
- 45.- Agami, C.; Couty, F.; Hamon, L.; Venier, O. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 2106-2112
- 46.- Pridgen, L. N.; Mokhallalati, M. K.; Wu, M.-J. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 1237-1241
- 47.- Agami, A.; Couty, F.; Venier, O. *Synlett*. **1995**, 1027-1028
- 48.- Agami, C.; Couty, F.; Lequesne, C. *Tetrahedron Letters*. **1994**, 35, 3309-3312

- 49.- Huche, M.; Aubouet, J.; Pourcelot, G.; Berlan, J. *Tetrahedron Letters*. **1983**, 24, 585-586
- 50.- Hussain, A.; Wyatt, P. B. *Tetrahedron*. **1993**, 49, 2123-2130 (23 oxa)
- 51.- Ukaji, Y.; Yamamoto, K.; Fukui, M.; Fujisawa, T. *Tetrahedron Letters*. **1991**, 32, 2919-2922
- 52.- Andrés, J. M.; Herráiz-Sierra, I.; Pedrosa, R.; Pérez-Encabo, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 1719-1726
- 53.- Scolastico, C. *Pure Appl. Chem.* **1988**, 60, 1689-1698
- 54.- Hoppe, I.; Hoppe, D.; Wolff, C.; Egert, E.; Herbst, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, 28, 67-69
- 55.- Bernardi, A.; Cardani, S.; Pilati, T.; Poli, G.; Scolastico, C.; Villa, R. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 1600-1607
- 56.- Cardani, S.; Bernardi, A.; Colombo, L.; Gennari, C.; Scolastico, C.; Venturini, I. *Tetrahedron*. **1988**, 44, 5563-5572
- 57.- Cardani, S.; Poli, G.; Scolastico, C.; Villa, R. *Tetrahedron*. **1988**, 44, 5929-5938
- 58.- Santiesteban, F.; Grimaldo, C.; Contreras, R.; Wrackmeyer, B. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 1486-1487
- 59.- Higashiyama, K.; Inoue, H.; Yamauchi, T.; Takahashi, H. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*. **1995**, 111-115
- 60.- Ishihara, K.; Hanaki, N.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 7074-7075
- 61.- Yamato, M.; Hashigaki, K.; Qais, N.; Ishikawa, S. *Tetrahedron*. **1990**, 46, 5909-5920
- 62.- Carbonnelle, A.-C.; Gott, V.; Roussi, G. *Heterocycles*. **1993**, 36, 1763-1769
- 63.- Wu, M.-J.; Pridgen, L. N. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 1340-1344
- 64.- Scialdone, M. A.; Meyers, A. I. *Tetrahedron Letters*. **1994**, 35, 7533-7536
- 65.- Bernardi, A.; Cardani, S.; Poli, G.; Scolastico, C. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 5041-5043
- 66.- Bernardi, A.; Cardani, S.; Scolastico, C.; Villa, R. *Tetrahedron*. **1990**, 46, 1987-1998
- 67.- Harder, T.; Löhl, T.; Bolte, M.; Wagner, K.; Hoppe, D. *Tetrahedron Letters*. **1994**, 35, 7365-7368

- 68.- Conde Fibroes, K.; Harder, T.; Aulbert, D.; Strahringer, C.; Bolte, M.; Hoppe, D. *Synlett*. **1993**, 921-923
- 69.- Poli, G.; Maccagni, E.; Manzoni, L.; Pilati, T.; Scolastico, C. *Synlett*. **1995**, 71-73
- 70.- Espartero Sánchez, J. L. **1992**, Tesis Doctoral, Facultad de Farmacia, Universidad de Sevilla
- 71.- Vega-Pérez, J. M.; Espartero, J. L.; Ruiz, F. J.; Alcudia, F. *Carbohydrate Research*. **1992**, 232, 235-247
- 72.- Vega-Pérez, J. M.; Espartero, J. L.; Alcudia, F. *Carbohydrate Research*. **1992**, 235, C-5-C-7
- 73.- Vega-Pérez, J. M.; Espartero, J.L.; Ruiz, F. J.; Alcudia, F. *Carbohydrate Research*. **1993**, 248, 95-106
- 74.- Vega-Pérez, J. M.; Espartero, J. L.; Alcudia, F. *J. Carbohydrate Chemistry*. **1993**, 12(4&5), 477-486
- 75.- Meyers, A.I.; Harre, M.; Garland, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 1146-1148
- 76.- Romo, D.; Meyers, A.I. *Tetrahedron*. **1991**, 47, 9503-9569
- 77.- Meyers, A.I.; Hanreich, R.; Widutre, K.Th. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 7776-7778
- 78.- Meyers, A.I.; Lefker, B.A. *Tetrahedron*. **1987**, 43, 5663
- 79.- Meyers, A.I.; Romo, D. *Tetrahedron Letters*. **1989**, 30, 1745-1748
- 80.- Meyers, A.I.; Lefker, B.A.; Sowin, T.J.; Westrum, L. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 4243-4246
- 81.- Speckamp, W.N.; Hiemstra, H. *Tetrahedron*. **1985**, 41, 4367-4416
- 82.- Amat, M.; Llor, N.; Bosch, J. *Tetrahedron Letters*. **1994**, 35, 2223-2226
- 83.- Micouin, L.; Quirion, J.C.; Husson, H-P. *Synthetic Communications*. **1996**, 26 (8), 1605-1611
- 84.- Guerrier, L.; Royer, J.; Grierson, D.S.; Husson, H-P. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 7754
- 85.- Royer, J.; Husson, H-P. *Heterocycles*. **1993**, 36, 1493-1496
- 86.- Meyers, A.I.; Bienz, S. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 791-798
- 87.- Meyers, A.I.; Snyder, L. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 7507-7515
- 88.- Meyers, A.I.; Seefald, M.A.; Lefker, B.A. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 5712-5713
- 89.- Roth, G.P.; Leonard, S.F.; Tong, L. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 5710-5711
- 89.- Amat, M.; Hidalgo, J.; Bosch, J. *Tetrahedron: Asymmetry*. **1996**, 7, 1591-1594

- 91.- Meyers, A.I.; Snyder, L. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 36-42
- 92.- Meyers, A.I.; Snyder, L. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3814-3819
- 93.- Andrés, C.J.; Lee, P.H.; Nguyen, T.H.; Meyers, A.I. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3189-3193
- 94.- Andrés, C.J.; Meyers, A.I. *Tetrahedron Letters.* **1995**, *36*, 3491-3494
- 95.- Andrés, C.J.; Spetseris, N.; Norton, J.R.; Meyers, A.I. *Tetrahedron Letters.* **1995**, *36*, 1613-1616
- 96.- Amat, M.; Llor, N.; Hidalgo, J.; Bosch, J.; Molins, E.; Miravittles, C. *Tetrahedron: Asymmetry.* **1996**, *7*, 2501-2504
- 97.- Meyers, A.I.; Sturgess, M.A. *Tetrahedron Letters.* **1988**, *29*, 5339-5342
- 98.- Meyers, A.I.; Sturgess, M.A. *Tetrahedron Letters.* **1989**, *30*, 1741-1744
- 99.- Sugasawa, T.; Adachi, M.; Sasakura, K.; Matsushita, A.; Eigyo, M.; Shiomi, T.; Shintaku, H.; Takahara, Y.; Murata, S. *J. Med. Chem.* **1985**, *28*, 699-707
- 100.- Giardina, G.; Clarke, G.D.; Dondio, G.; Petrone, G.; Sbacchi, M.; Vecchiatti, V. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 3482-3491
- 101.- Silverman, R.B.; Nanavati, S.M. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 931-936
- 102.- Burgess, L.E.; Meyers, A.I. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9858-9859
- 103.- Janssens, F.; Torremans, J.; Janssen, M.; Stokbroekx, R.A.; Luyckx, M.; Janssen, P.A. *J. Med. Chem.* **1985**, *28*, 1934-1943
- 104.- Meyers, A.I.; Burgess, L.E. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2294-2296
- 105.- Burgess, L.E.; Meyers, A.I. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1656-1662
- 106.- Meyers, A.I.; Brengel, G.P. *Chem. Commun.* **1997**, 1-8
- 107.- Westrum, L.J.; Meyers, A.I. *Tetrahedron Letters.* **1994**, *35*, 973-976
- 108.- Munchhof, M.J.; Meyers, A.I. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7084-7085
- 109.- Munchhof, M.J.; Meyers, A.I. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7086-7087
- 110.- Amat, M.; Llor, N.; Hidalgo, J.; Hernández, A.; Bosch, J. *Tetrahedron Asymmetry.* **1996**, *7*, 977-980
- 111.- Horton, D.; Organic Synthesis., vol V, Baumgarter H.E. ed., Wiley, 1 (1973)
- 112.- Charon, D.; Chaby, R.; Malinvaud, A.; Mondage, M.; Szabo, L. *Biochemistry.* **1985**, *24*, 2736
- 113.- Liav, A.; Hildeshein, J. *Carbohydr. Res.* **1974**, *33*, 217
- 114.- Gross, P.; Jeanloz, R. *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 2759
- 115.- a) Candela Lena, J. I. **1995**, Tesina de Licenciatura, Departamento Química Orgánica y Farmacéutica, Facultad de Farmacia, Universidad de Sevilla; b) Candela Lena,

J. I. **1998**, Tesis Doctoral, Departamento Química Orgánica y Farmacéutica, Facultad de Farmacia, Universidad de Sevilla

116.- Vega-Pérez, J. M.; Candela Lena, J. I.; Romero Martín, I.; Blanco, E.; Iglesias-Guerra, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, en prensa

117.- Fernández-Bolaños, J.M.; Vega-Pérez, J.M.; Ruiz, F.J. *Grasas y aceites.* **1985**, 36, 321

118.- Fujino, M.; Katanaka, C. *Chem. Pharm. Bull.* **1968**, 16, 929

119.- Halmos, T.; Santarromana, M.; Antonakis, K.; Scherman D. *Eur. J. Pharmacol.* **1996**, 318, 477

120.- Kim, K.; Szarek, W. *Synthesis.* **1978**, 48

121.- Chang, Z-Y.; Coates, R. M. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 3475-3483

122.- Vega-Pérez, J.M.; Espartero, J.L.; Ruiz, F.J.; Alcudia, F. *Org. Mass Spectrom.* **1993**, 28, 716

123.- Vega-Pérez, J.M.; Espartero, J.L.; Vega, M.; Candela J.I.; Iglesias-Guerra, F.; Alcudia, F. *Eur. Mass Spectrom.* **1995**, 1, 161-169

124.- Vega-Pérez, J.M.; Candela, J. I.; Vega, M.; Alcudia, F.; Iglesias-Guerra, F. *J. Mass Spectrom.* **1996**, 31, 493-499

125.- Vega-Pérez, J.M.; Candela, J.I.; Alcudia, F.; Iglesias-Guerra, F. *Eur. Mass Spectrom.* **1999**, 5, 191-202

126.- Chizhov, O. S.; Golovkina, L.S.; Wulfson, N.S. *Carbohydrate Research.* **1968**, 6, 138

127.- Perrin D.D. y Armarego W.L.F., *Purification of Laboratory Chemicals.*, tercera edición, Pergamon Press (1998)

128.- Still, W.C.; Khan, M.; Mitra A. *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 2923

129.- Vega Holm, M. **1995**, Tesis de Licenciatura, Departamento de Química Orgánica y Farmacéutica, Facultad de Farmacia.

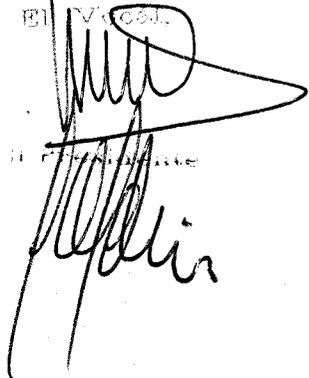
130.- Romero Martín, I. **1995**, Tesis de Licenciatura, Departamento de Química Orgánica y Farmacéutica, Facultad de Farmacia.

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

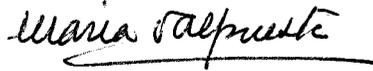
Reunido el Tribunal integrado por los abajo firmantes
en el día de la fecha, para juzgar la Tesis Doctoral de
D. MARGARITA VEGA HOLM
título Estudio sobre la Síntesis y Reactividad
de Heterociclos Azucalares Derivados de
Aminoazúcares
acordó otorgarle la calificación de Sobresaliente cum
laude honoris causa

Sevilla, 5 de Julio 2003

El Vocal



El Vocal



El Vocal


El Doctorado

El Secretario

