

1182404

7/720



DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA
FACULTAD DE QUÍMICA
UNIVERSIDAD DE SEVILLA

**SÍNTESIS Y REACCIONES DE ISOTIOCIANATO-
Y AZAANHIDRO-AZÚCARES**

Memoria presentada por el
Licenciado David Olano Gibouin
para optar al grado de Doctor en
Química.

Sevilla, Marzo de 1999

+
720

140

8

Steele Kappito

UNIVERSIDAD DE CHILE

Dpto. Química Orgánica
de Univ. de Chile, Fac. de Química.
de ... 8 de abril de 1999
hasta 30 de abril de 1999
8 de abril de 1999
Dpto.

J. Morales



**DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA
FACULTAD DE QUÍMICA
UNIVERSIDAD DE SEVILLA**

Vº Bº El Director de la Tesis

Fdo. Dr. José Fuentes Mota,
Catedrático de Química
Orgánica de la Universidad
de Sevilla

Vº Bº La Directora de la Tesis

Fdo. Dra. Mª Ángeles Pradera
Adrián, Profesora Titular de
Química Orgánica de la
Universidad de Sevilla.

1. INTRODUCCIÓN GENERAL.

2. ISOTIOCIANATOAZÚCARES.

- 2.1. Objetivos.
- 2.2. Introducción y antecedentes.
- 2.3. Discusión de los resultados.

3. AZAANHIDROAZÚCARES.

- 3.1. Objetivos.
- 3.2. Introducción y antecedentes.
 - 3.2.1. Azaanhidroazúcares.
 - 3.2.2. 4-Aminoazúcares.
 - 3.2.3. Iminociclitoles.
- 3.3. Discusión de los resultados.
 - 3.3.1. Síntesis de azaanhidroazúcares.
 - 3.3.2. Preparación de 4-aminoaldosas.
 - 3.3.3. Síntesis de pirrolidinas quirales y 3-oxapirrolizidinas.
 - 3.3.4. Síntesis de perhidroazepanos quirales.

4. PARTE EXPERIMENTAL.

- 4.1. Métodos generales.
- 4.2. Materias primas.
- 4.3. Nuevos productos.

5. CONCLUSIONES.

6. ESPECTROS REPRESENTATIVOS.

Abreviaturas.

Ac	acetilo
All	alilo
Bn	bencilo
Bu	<i>n</i> -butilo
Bz	benzoílo
col.	colaboradores
c.c.f.	cromatografía en capa fina
COSY	espectroscopía de correlación (ver métodos generales)
d	doblete
DMF	dimetilformamida
EIMS	espectrometría de masas de impacto electrónico
Et	etilo
FABMS	espectrometría de masas de bombardeo con átomos rápidos
HETCOR	espectroscopía de hererocorrelación
HMPT	hexametilfosfotriamida
HRCIMS	espectrometría de masas con ionización química de alta resolución
HREIMS	espectrometría de masas de impacto electrónico de alta resolución
HRFABMS	espectrometría de masas con bombardeo con átomos rápidos de alta resolución
IR	espectroscopía infrarroja
m	multiplete
Me	metilo
Ms	mesilo
p.f.	punto de fusión
Ph	fenilo
q	cuartete

s	singulete
RMN	resonancia magnética nuclear
Rto.	rendimiento
t	triplete
t.a.	temperatura ambiente
Tf	triflilo (trifluorometilsulfonato)
Tr	tritilo

1. INTRODUCCIÓN GENERAL

1. Introducción general.

La presente tesis doctoral se encuadró en principio dentro de un proyecto de investigación que sobre isotiocianato-, tioamino- y sulfoaminoazúcares venía realizando nuestro grupo de investigación. Los trabajos realizados dentro de esta tesis, junto con otros datos obtenidos por miembros de nuestro grupo, abrieron campos hacia la química de azaazúcares, lo que dio origen a un nuevo proyecto sobre "Azaazúcares, nucleósidos, glicolípidos y precursores químicos" que actualmente estamos realizando, y del que esta tesis forma parte.

Como consecuencia de lo dicho en el párrafo anterior la tesis se ha dividido en dos capítulos básicos: Isotiocianatoazúcares y azaanhidroazúcares, siendo estos últimos las sustancias de partida para la preparación de azaazúcares. Ambos capítulos tienen varias subdivisiones.

Nuestro grupo de investigación viene trabajando durante los últimos años sobre isotiocianatoazúcares. La reactividad del grupo NCS hace que estos compuestos sean muy versátiles como bloques sintéticos,¹ por otro lado la quiralidad del anillo de azúcar los hace útiles como moldes y auxiliares quirales en síntesis asimétrica.^{2,3} Por estas razones en la última década los isotiocianatos, se han empleado en la síntesis estereocontrolada de diversos tipos de glicoconjugados de interés biológico, como son los nucleósidos, glicosiltioamidas, tioureidoazúcares y glicosilaminoheterociclos.^{4,5} La funcionalización de azúcares con grupos NCS, se ha

¹ Mukerjee, A.K.; Ashare, R.; *Chem. Rev.*, **1991**, *91*, 1-24.

² Kunz, H.; Rück, K.; *Anew. Cem. Int. Ed. Eng.*, **1993**, *105*, 336-358.

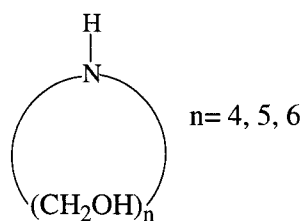
³ Lemieux, R.U.; "Exploration with Sugars; How Sweet it Was" *Am. Chem. Soc.*, Washington **1990**.

⁴ Para revisiones ver: a) García Fernández, J.M.; Ortiz Mellet, C.; *Sulfur Reports*, **1996**, *19*, 61-169. B) Witczak, A.J.; *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, **1986**, *44*, 91-145.

⁵ Para aplicaciones recientes ver a) Fuentes, J.; Molina, J.L.; Pradera, M.A.; *Tetrahedron: Asymmetry*, **1998**, *9*, 2517-2532. b) Marino, C.; Varela, O.; Lederkremer, R.M.; *Carbohydr Res.*, **1997**, *304*, 257-260.

hecho mayoritariamente en posición anomérica, tanto a nivel de mono-, como de di-, como de tri-sacárido^{4,6} sobre desoxiisotiocianatoazúcares en posiciones no glicosídicas los datos son más limitados,⁴ siendo especialmente escasos en la posición 4 del anillo de piranosa.⁷ En esta tesis concretamente se ha abordado la preparación de isotiocianatoazúcares en la posición 4 de derivados piranósicos de configuración D-gluco, en la 3 de derivados de configuración D-alo y en la 2 de derivados de configuración D-mano.

El término "Azaazúcar" se está empleando en los últimos años, de un modo muy general, para designar a una clase de compuestos análogos de monosacáridos donde el oxígeno endocíclico de un anillo de azúcar (piranósico o furanósico) está sustituido por un átomo de nitrógeno. Esta terminología, aunque está más difundida



"Azaazúcares"
Iminociclitoles

que ninguna otra para designar los citados compuestos, no es correcta en sentido estricto de acuerdo con las normas IUPAC. Según esta, una azapiranososa sería, como un azaheterociclo, un compuesto cíclico donde un grupo CH del anillo se ha sustituido por un átomo de nitrógeno y, por tanto, el anillo contiene simultáneamente oxígeno y nitrógeno. Las nomenclaturas más correctas, para estos heteroazúcares, serían "iminociclitoles" en general, polihidroxipiperidinas para las azapiranosas y polihidroxiperhidroazepanos para los análogos con anillos de siete vértices. Todos estos términos se usan de un modo indistinto en esta tesis.

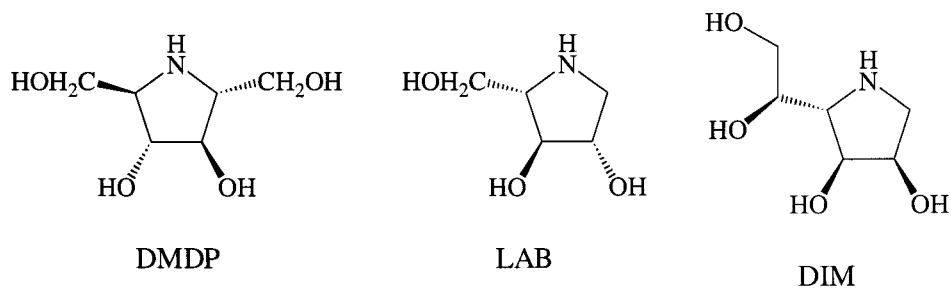
⁶ a) Fuentes, J.; Molina, J.L.; Olano, D.; Pradera, M.A.; *Tetrahedron; Asymmetry*, **1996**, 7, 203-218.

b) Pradera, M.A.; Molina, J.L.; Fuentes, J.; *Tetrahedron*, **1995**, 51, 923-934.

⁷ Lehman, J.; Rob, B.; Wagenknecht, H.A.; *Carbohydr. Res.*, **1995**, 278, 167-180.

Los inhibidores de glicosidasas y glicosiltransferasas tienen una gran cantidad de usos terapéuticos en el tratamiento de metástasis de tumores y de diversas alteraciones metabólicas como la diabetes y de infecciones víricas y bacterianas como el SIDA.

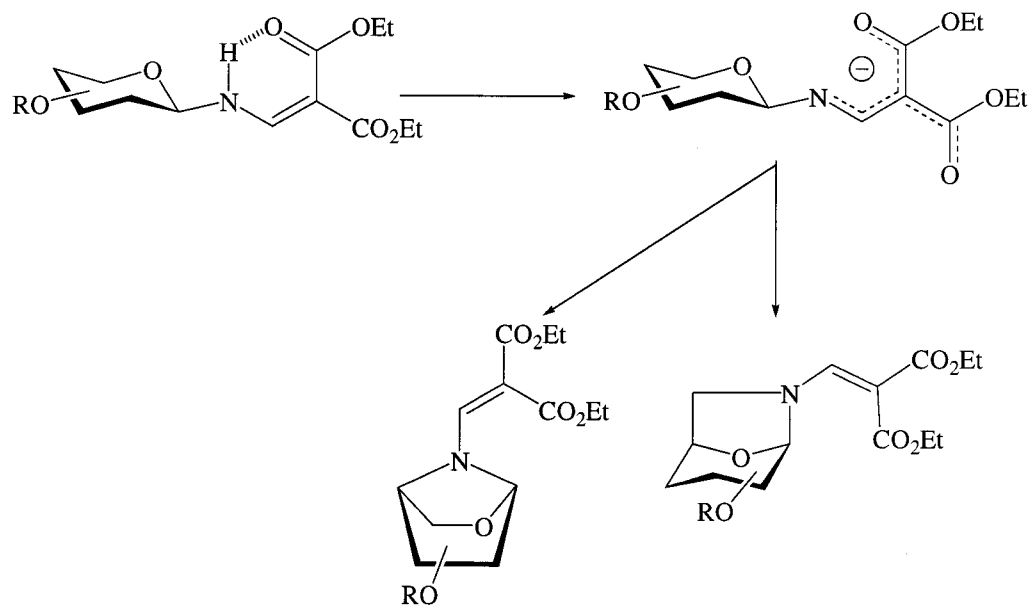
Se han hecho muchos intentos para la cristalización de enzimas, con el objeto de poder elucidar su estructura y mecanismos de actividad. En los casos de las glicosidasas y glicosiltransferasas esto no ha sido posible hasta la fecha, y los mecanismos de acción se investigaron por métodos indirectos. Entre estos métodos



indirectos se encuentran los estudios de inhibición en presencia de determinadas sustancias, que en caso de que inactiven el enzima se conocen como inhibidores enzimáticos. Los azaazúcares se ha encontrado que son potentes inhibidores de glicosidasas y glicosiltransferasas con las actividades terapéuticas anteriormente citadas⁸ siendo, además, metabólicamente inertes. Estos hechos han estimulado la preparación de numerosos iminociclitolos que inhiben las glicosidasas por ocupar el lugar (mimetizar) los anillos hemiacetálicos de los correspondientes substratos. Así por ejemplo pirrolidinas como la 2*R*,5*R*-dihidroxi-3*R*,4*R*-dihidropirrolidina (DMDP), 1,4-didesoxi-1,4-imino-L-arabinitol (LAB) y 1,4-didesoxi-1,4-imino-D-manitol (DIM) son potentes inhibidores enzimáticos.

⁸ a) Winchester, B.; Flut, G.W.; *J. Glycobiology*, **1992**, 2, 199-218. b) Trusheit, E.; Frommer, W.; Junge, B.; Muller, L.; Schmidt, D.D.; Wingender, W.; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1981**, 20, 744-761. c) Lay, L.; Nicotra, F.; Paganini, A.; Pangrazio, C.; Panza, L.; *Tetrahedron Lett.*, **1993**, 22, 4555-4558. d) Gruters, R.A.; Neefjes, J.J.; Tersmette, M.; de Goede, R.E.Y.; Tulp, A.; Huisman, H.G.; Miedena, F.; Ploegls, H.L.; *Nature*, **1987**, 330, 74-77.

En esta tesis doctoral hemos diseñado un nuevo método de síntesis de iminociclitolos de cinco y siete vértices, hidroxilados o no en la posición 2 del anillo nitrogenado. El procedimiento se basa en el uso del grupo detoxicarbonilvinil como *N*-protector y estabilizador de una carga negativa sobre el átomo de nitrógeno, lo que



permite la preparación de azaanhidroazúcares por desplazamiento nucleofílico de un grupo saliente adecuadamente situado.

Los dos tipos de azaanhidroazúcares preparados se transforman en:

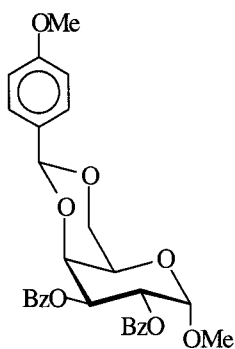
4-aminoaldosas.

Polihidroxipirrolidinas.

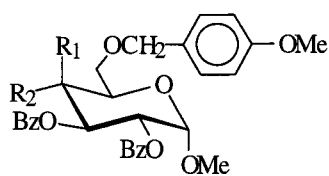
Polihidroxiperhidroazepanos.

Para una visión general se indican a continuación los nuevos productos obtenidos.

1.1. Síntesis de isotiocianatoazúcares.

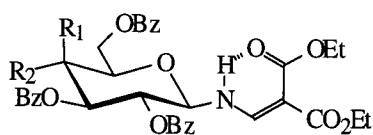


5



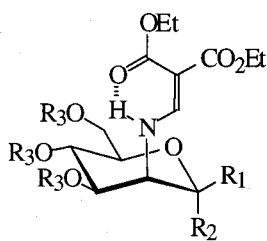
1, 6-9

	R ₁	R ₂
1	H	NCS
6	OH	H
7	OMs	H
8	H	N ₃
9	H	NH ₂



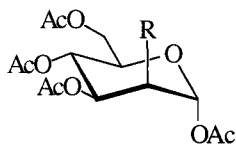
2, 10-13

	R ₁	R ₂
2	H	NCS
10	OMs	H
11	OBs	H
12	H	N ₃
13	H	NH ₂



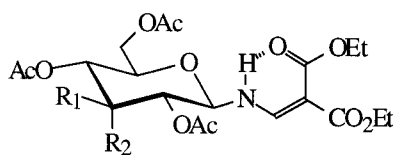
14-16

	R ₁	R ₂	R ₃
14	H,OH	H,OH	H
15	OAc	H	Ac
16	H	OAc	Ac



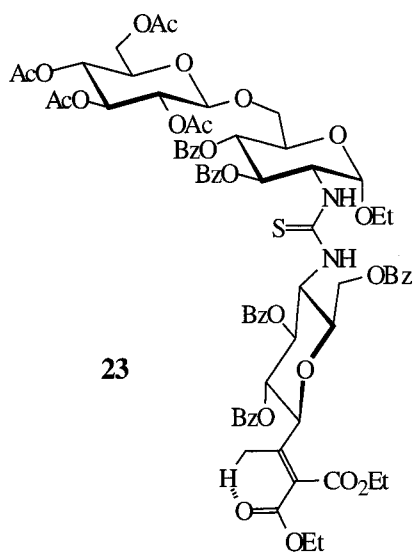
3, 17

3 R = NCS; 17 R = NH₂



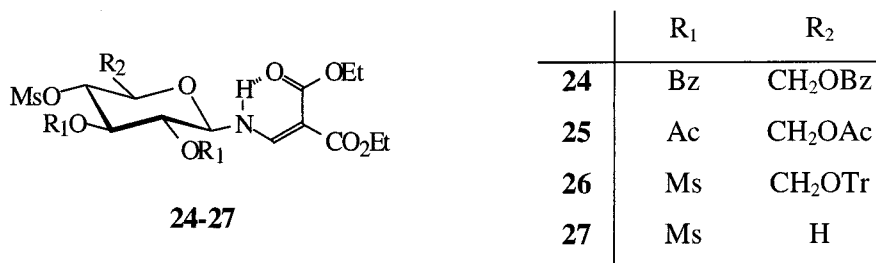
4, 18-22

	R ₁	R ₂
4	H	NCS
18	OH	H
19	OTf	H
20	OMs	H
21	H	N ₃
22	H	NH ₂

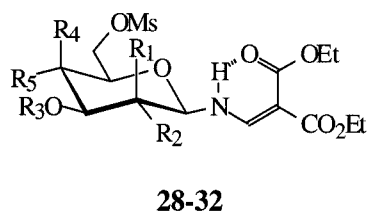


1.2. Síntesis de azaanhidroazúcares.

1.2.1. 4-Mesiloxiazúcares.

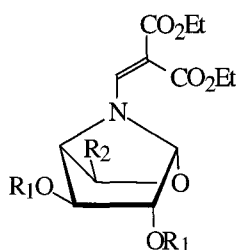


1.2.2. 6-Mesiloxiazúcares.



	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
28	H	OBz	Bz	H	OBz
29	H	OAc	Ac	H	OAc
30	H	OMs	Ms	H	OMs
31	H	OMs	Ms	OMs	H
32	OMs	H	Ms	H	OMs

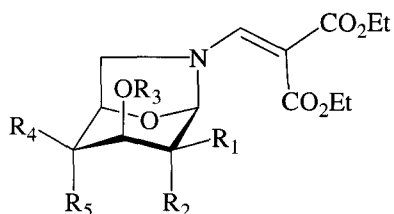
1.2.3. 1,4-Azaanhidroazúcares.



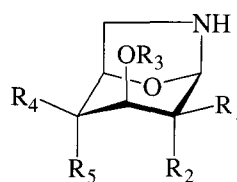
33-36

	R ₁	R ₂
33	Bz	CH ₂ OBz
34	Ac	CH ₂ OAc
35	Ms	CH ₂ OTr
36	Ms	H

1.2.4. 1,6-Azaanhidroazúcares.



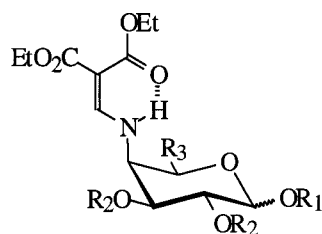
37-41



42-46

	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
37, 42	H	OBz	Bz	H	OBz
38, 43	H	OAc	Ac	H	OAc
39, 44	H	OMs	Ms	H	OMs
40, 45	H	OMs	Ms	OMs	H
41, 46	OMs	H	Ms	H	OMs

1.2.5. 4-Enaminoazúcares.

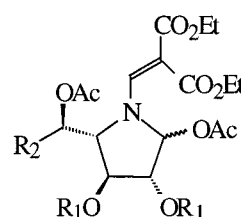


47-50

	R ₁	R ₂	R ₃
47	H	Bz	CH ₂ OBz
48	H	Ms	CH ₂ OH
49	H	Ms	H
50	Ac	Bz	CH ₂ OBz

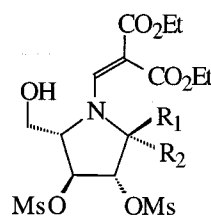
1.2.6. 2-Acetoxipirrolidinas.

	R ₁	R ₂
51	Bz	CH ₂ OBz
52	Ac	CH ₂ OAc
53	Ms	CH ₂ OAc
54	Ms	H



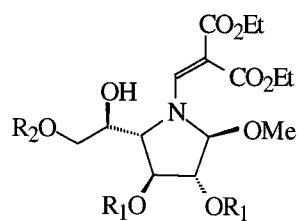
51-54

1.2.7. 2-Alcoxipirrolidinas.

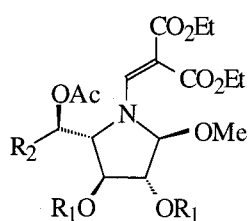


55-60, 64

	55	56	57	58	59	60	64
R ₁	OAll	H	OBu	H	OBn	H	OMe
R ₂	H	OAll	H	OBu	H	OBn	H

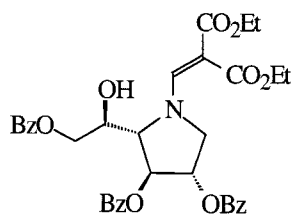


61-63

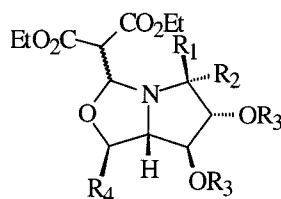


65-66

	61	62	63	65	66
R ₁	Bz	Ms	Ms	Bz	Ms
R ₂	Bz	OH	Tr	CH ₂ OBz	H

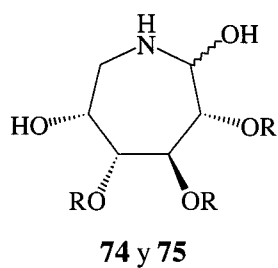


67

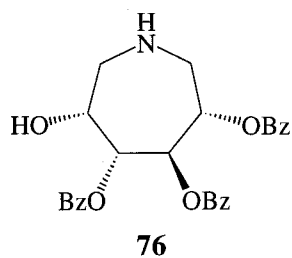


68-73

	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
68	OMe	H	Ms	CH ₂ OH
69	OMe	H	Ms	H
70	OAll	H	Bz	CH ₂ OBz
71	OBn	H	Bz	CH ₂ OBz
72	OBu	H	Ms	CH ₂ OTr
73	H	OBu	Ms	CH ₂ OTr



	74	75
R	Bz	Ac



Las publicaciones que hasta ahora se han hecho con resultados de esta tesis son las siguientes.

Pradera, M.A.; Olano, D.; Fuentes, J.; *Tetrahedron Letters*, **1995**, 36, 203-218.

Fuentes, J.; Olano, D.; Pradera, M.A.; *Tetrahedron: Asymmetry*, **1997**, 8, 3443-3456.

Fuentes, J.; Olano, D.; Pradera, M.A.; *Tetrahedron Letters*, en prensa.

2. ISOTIOCIANATOAZÚCARES

2 Isotiocianatoazúcares.

2.1 Objetivos.

En este trabajo de investigación se ha desarrollado un método para la obtención de isotiocianatoazúcares donde el grupo isotiocianato se encuentre en posiciones distintas a la anomérica. Así se han sintetizado derivados de azúcar que contienen un grupo isotiocianato en la posición 2, 3 ó 4 del anillo de piranosa. Estas moléculas son potencialmente útiles en la síntesis de azaazúcares y de diversos tipos de glicoconjugados, tales como pseudo *N*-nucleósidos.

2.2 Introducción y antecedentes.

Los isotiocianatoazúcares son compuestos adecuados para la preparación de diversos tipos de glicoconjugados especialmente nucleósidos, glicosiltiureas y otras clases de glicosiltioamidas.^{9,10,11}

La química de los isotiocianatoazúcares ha recibido un fuerte impulso en los últimos diez años, tanto en el aspecto sintético^{12,13,14} como en el de aplicaciones,^{9,11,15,16} aunque los

⁹ García Fernández, J.M.; Ortiz Mellet, C.; *Sulfur Reports*, **1996**, *19*, 61-169.

¹⁰ Witczak, Z.J.; *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, **1986**, *44*, 91-145.

¹¹ Fuentes, J.; Molina, J.L.; Pradera, M.A.; *Tetrahedron Assym.*, **1998**, *9*, 2517-2532.

¹² Lindhorst, T.K.; Kieburg, C.; *Synthesis*, **1995**, 1225-1230.

¹³ Marino, C.; Varela, O.; Lederkremer, R.M.; *Carbohydr. Res.*, **1997**, *304*, 257-260.

¹⁴ Pradera, M.A.; Molina, J.L.; Fuentes, J.; *Tetrahedron*, **1995**, *51*, 923-934 y referencias contenidas.

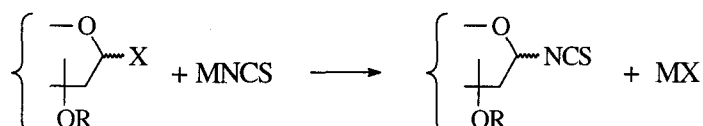
¹⁵ Santoyo González, F.; García Calvo-Flores, F.; Isaac García, J.; Hernández Mateo, F.; García-Mendoza, P.; Robles Díaz, R.; *Tetrahedron*, **1994**, *50*, 2877-2894.

¹⁶ a) Fuentes Mota, J.; López-Barba, E.; Robina, I.; Molina Molina, J.; Portal Olea, D.; *Carbohydr. Res.*, **1993**, *247*, 165-178 y referencias contenidas. b) Fernández Bolaños, J.G.; Zafra, E.; Robina, I.; Fuentes, J.; *Carbohydr. Lett.*, en prensa. c) Fuentes, J.; Pradera, M.A.; Robina, I.; *Tetrahedron*, **1991**, *47*, 5797-5810 y referencias contenidas. d) Gunter, W.; Kunz, H.; *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.*, **1990**, *29*, 1050-1051. e) Lee, H.H.; Baptista, J.A.B.; Krepinisky, J.J.; *Can. J. Chem.*, **1990**, *68*, 953-957. f) Reitz, A.B.; Tuman, R.W.; Marchione, C.S.; Jordan, A.D. Jr.; Bowden, C.R.; Maryanoff, B.; *J. Med. Chem.*, **1989**, *32*, 2110-2116. g) García Fernández, J.M.; Ortiz Mellet, C.; Benito, J.M.; Fuentes, J.; *Synlett*, **1998**, 316-318.

primeros derivados de azúcar conteniendo un grupo isotiocianato eran conocidos anteriormente.⁹

Se conocen tres métodos de síntesis de isotiocianatos de azúcares:

- Reacción de derivados de azúcares, funcionalizados con un grupo saliente adecuado, con isotiocianatos metálicos. Lo más frecuente es la reacción de haluros de glicosilo con isotiocianato de plata o de potasio.

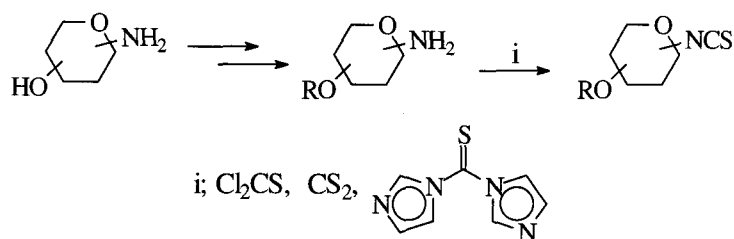


Esquema 1

Este método se ha aplicado a la síntesis de isotiocianatos en la posición anomérica tanto en derivados piránicos^{9,12} como en furánicos¹³ (esquema 1).

Las principales limitaciones son la formación mezclas de anómeros y la competencia entre la formación de isotiocianatos y la de tiocianatos.

- Reacción de glicosilaminas y aminoazúcares¹⁷ total o parcialmente *O*-protegidos, con tiosfogeno, 1,1'-tiocarbonildiimidazol¹⁸ o disulfuro de carbono^{19,20} (esquema 2).



Esquema 2

¹⁷ Babiano Caballero, R.; Fuentes Mota, J.; Galbis Pérez, J.A.; *Carbohydr. Res.*, **1986**, *154*, 280-288.

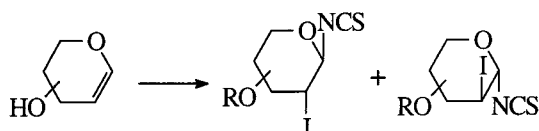
¹⁸ Uchida, C.; Kitahashi, H.; Watanabe, S.; Ogawa, S.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, **1995**, 1707-1717.

¹⁹ Kobayashi, Y.; Shiozaki, M.; Ando, O.; *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 2570-2580.

²⁰ Dempcy, R.O.; Browne, K.A.; Bruce, T.C.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 6140-6141.

En este método, la formación previa del enlace C-N evita la competencia isotiocianato-tiocianato. Además, cuando la reacción tiene lugar sobre la posición anomérica se obtiene un sólo diastereoisómero.

- A partir de azúcares insaturados.



Esquema 3

La aplicación de este método está limitada a la disponibilidad de los azúcares insaturados de partida y prácticamente sólo se ha aplicado a glicales¹⁵. Aunque se puede ejercer stereocontrol, se forman pares de anómeros y se introduce otra función, generalmente yodo, en la posición 2.

La mayor parte de los datos existentes en la bibliografía sobre isotiocianatos de azúcares se refieren a glicosilisotiocianatos derivados de monosacáridos piranoides^{9,10,12} y furanoides¹³ y también de di²¹ y oligosacáridos¹⁴. Se han preparado pocos compuestos con el grupo isotiocianato en posiciones 2 ó 3 del anillo de azúcar^{9,22,23} y hemos encontrado un único antecedente²⁴ reciente con dicho grupo en la posición 4 del anillo.

2.3 Discusión de los resultados.

En esta tesis se han preparado el metil 2,3-di-*O*-benzoil-4-desoxi-4-isotiocianato-6-*O*-*p*-metoxibencil- α -D-glucopiranosido (1), la 2,3,6-tri-*O*-benzoil-4-desoxi-*N*-(2,2-dietoxi-carbonilvinil)-4-isotiocianato- β -D-glucopiranosilamina (2), la 1,3,4,6-tetra-*O*-acetil-2-

²¹ Fuentes J.; Cuevas, T.; Pradera, M.A.; *Carbohydr. Res.*, **1994**, 260, 137-144.

²² García Fernández, J.M.; Ortiz Mellet, C.; Jiménez Blanco, J.L.; Fuentes, J.; *J. Org. Chem.*, **1994**, 59, 5565-5572.

²³ Pradera, M.A.; Molina, J.L.; Fuentes, J.; *Tetrahedron*, **1995**, 51, 923-934.

²⁴ Lehman, J.; Rob, B.; Wagenknecht, H.A.; *Carbohydr. Res.*, **1995**, 278, 167-180.

desoxi-2-isotiocianato- α -D-manopiranososa (**3**) y la 2,4,6-tri-*O*-acetil-3-desoxi-*N*-(2,2-dietoxicarbonilvinil)-3-isotiocianato- β -D-alopiranosilamina (**4**), como ejemplos representativos de isotiocianatos de azúcares en las posiciones 2, 3 y 4 del anillo de piranosa,

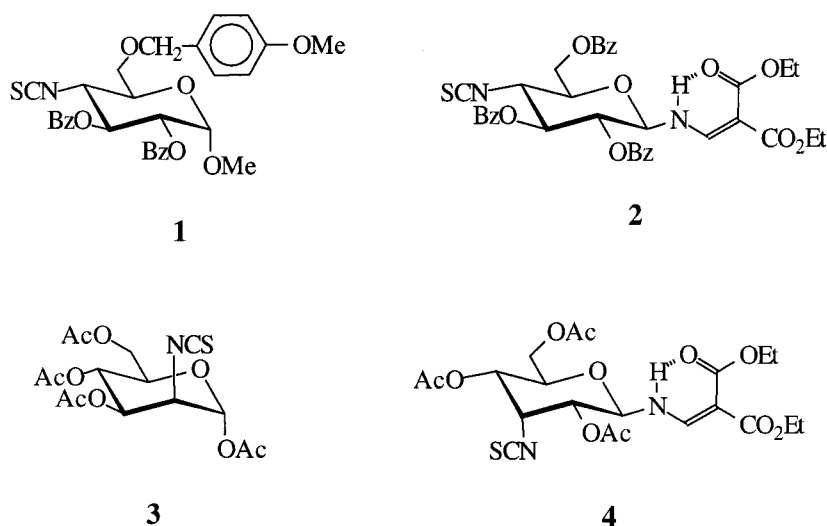


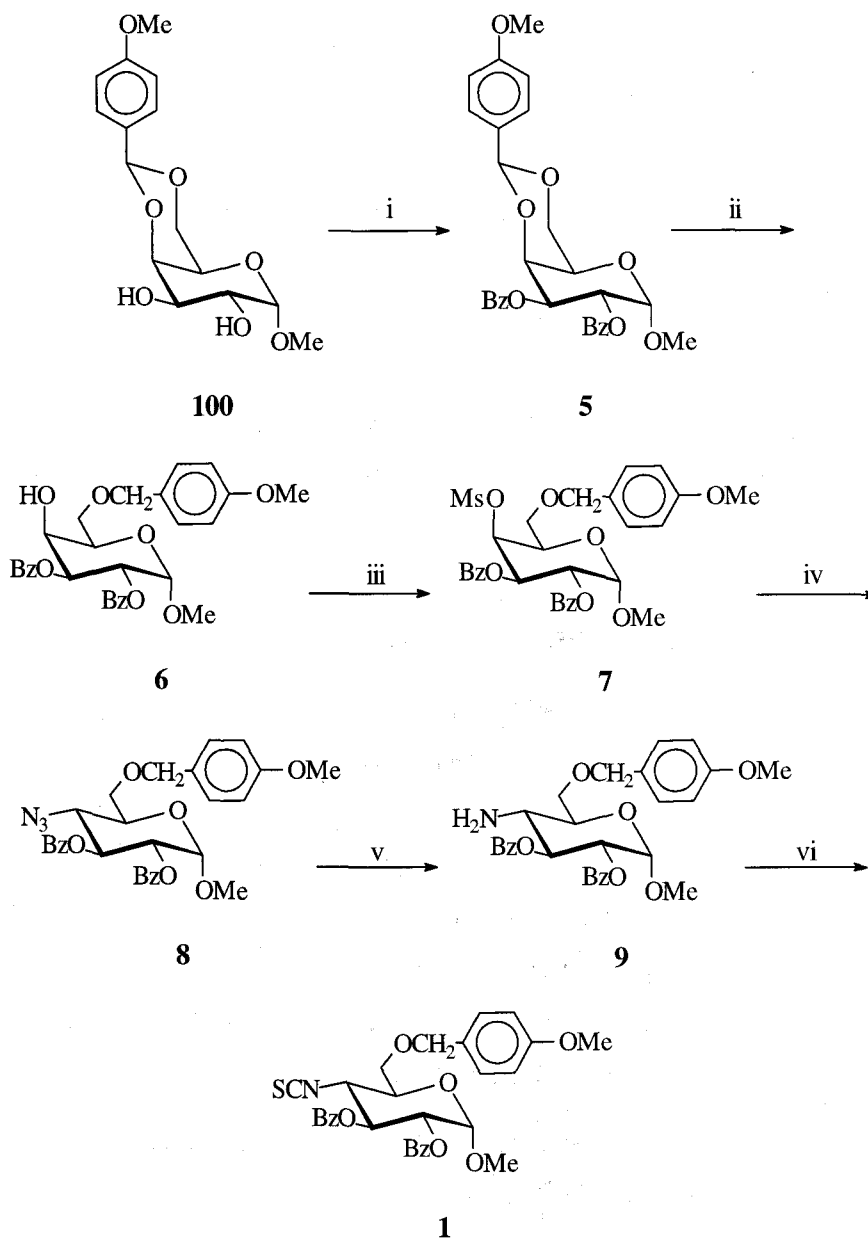
Figura 1

potencialmente útiles en síntesis de glicoconjugados con una o dos funciones nitrogenadas. En todos los casos se ha escogido como método para introducir el grupo NCS la reacción de un aminoazúcar con tiofosgeno. Previamente se han preparado las sustancias de partida usando grupos protectores y/o activadores adecuados.

En el caso del 4-isotiocianato-D-glucósido **1** el producto de partida fue el metil 4,6-*O*-(*p*-metoxibenciliden)- α -D-galactopiranosido²⁵ (**100** esquema 4) de la reacción de **100** con cloruro de benzoilo se obtuvo el galactósido completamente protegido **5**. La apertura selectiva del acetal en condiciones ácidas suaves y la posterior reacción del grupo hidroxilo 4 con cloruro de mesilo dio lugar a **7**, que por tratamiento con azida de sodio originó el 4-azidoglucósido **8**. La reducción de **8** y reacción con tiofosgeno produjo el 4-isotiocianato **1**

²⁵ Johansson, R.; Samuelsson, B.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1984**, 2371-2374.

objetivo. La estructura de los productos **1**, **5-9** se basó en datos analíticos y espectroscópicos. Así, en el compuesto **5** la presencia de los grupos benzoilos se comprobó en IR con la banda de carbonilo a 1717 cm^{-1} y en el espectro de ^{13}C -RMN por la aparición de señales a 166.0 y



i, ClBz; ii, F_3CCOOH ; iii, ClMs; iv, NaN_3 ; v, $\text{H}_2/\text{Pd/C}$; vi, Cl_2CS

Esquema 4

165.8 ppm pertenecientes a los grupos CO.

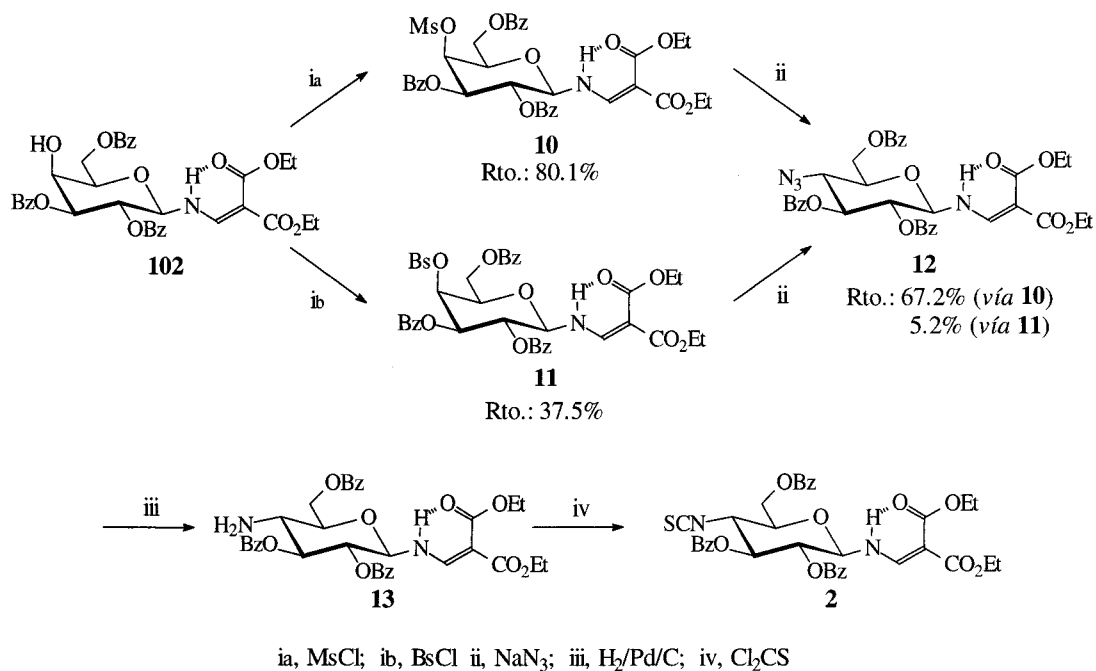
La apertura selectiva del acetal del compuesto **5** para dar **6** se constató en el espectro de FABMS por un pico a 543 correspondiente a $[M+Na]^+$ y en el espectro de 1H -RMN por las señales de un sistema AB (CH_2Ar) a 4.57 y 4.52. La presencia del grupo mesilo en el 4-mesilglucopiranosido **7** se puso de manifiesto en el espectro de FABMS por un pico a m/z 623 (100%) que correspondía al $[M+Na]^+$ y en el espectro de ^{13}C -RMN por una señal a 23.6 ppm para el $H_3CSO_2^-$. La azida obtenida **8** mostró en el IR la banda característica a 2108 cm^{-1} y un valor de 60.3 ppm para el carbono 4 del anillo, en lugar de 76.6 ppm del correspondiente compuesto mesilado. Dicho valor es acorde con los datos descritos^{23,25} para otros azidoazúcares. El aminocompuesto **9** sólo se caracterizó por el espectro de FABMS (m/z 544 $[M+Na]^+$). El isotiocianato **1** mostró la absorción a 2043 cm^{-1} característica del

Tabla 1 Datos de IR (cm^{-1}) y RMN seleccionados (1H 500 MHz, ^{13}C 125.7 MHz) para los compuestos 1-4 (δ ppm, J Hz), en $CDCl_3$.

	ν_{NCS}	$\delta H-2$	$\delta H-3$	$\delta H-4$	$\delta C-2$	$\delta C-3$	$\delta C-4$	$\delta C=S$
1	2043	5.13dd $J_{1,2}= 3.6$ $J_{2,3}= 10.1$	5.98t $J_{3,4}= 10.1$	4.32t $J_{4,5}= 10.1$	71.4	70.3	56.5	138.1
2	2041	5.45t $J_{1,2}= J_{2,3}= 9.5$	5.87t $J_{3,4}= 9.5$	4.27-4.24m*	70.9	72.9	57.1	141.3
3	2062	4.26dd $J_{1,2}= 2.0$ $J_{2,3}= 4.0$	5.28dd $J_{3,4}= 10.0$	5.39t $J_{4,5}= 10.0$	57.5	69.2	64.9	140.2
4	2047	4.91-4.86m*			68.3	58.1	66.0	141.7

* Señal solapada

grupo NCS. Asimismo se observa el carbono correspondiente al grupo isotiocianato a 138.1 ppm⁹. En el espectro de protones se observa la señal de H-4 a campo apreciablemente más alto que las de H-2 y H-3 por estar este protón unido a nitrógeno. El mismo efecto aparece en el espectro de carbono, C-4 resuena a 56.5 ppm mientras que C-2 y C-3 lo hacen en el intervalo 70.3-71.4 ppm. En la tabla 1 se muestran algunos datos espectroscópicos representativos de los isotiocianatos.



Esquema 5

El derivado **2** se preparó (esquema 5) a partir de 2,3,6-tri-*O*-benzoil-*N*-(2,2-dietoxicarbonilvil)-β-*D*-galactopiranosilamina²⁶ (**102**) por mesilación (→**10**) o benzoilación (→**11**) del grupo hidroxilo. La reacción de los sulfoniloxiderivados **10** y **11** con NaN₃ dio lugar a la obtención de la *D*-glucoazida (**12**) cuya reducción cuantitativa con H₂/Pd produjo el 1,4-diaminoazúcar **13**. El tratamiento con tiosfogeno de **13** originó el isotiocianato **2** con alto rendimiento. La reacción con azida requiere un buen grupo saliente en la posición 4. Se ensayaron el brosilato y el mesilato. Las condiciones típicas de brosilación con catálisis de

transferencia de fase demostraron no ser las adecuadas, al producirse transbenzoilación entre las posiciones 2 y 4. Por ello, se empleó BsCl/Py , pero el rendimiento fue bajo. Este punto y el hecho de que en la reacción con NaN_3 hubiese una gran competencia entre la formación del azidoderivado (**12**) y el producto de la eliminación, nos llevó a descartar este grupo saliente. Los ensayos con el grupo mesilo fueron mas efectivos. (esquema 5). El espectro de FAB de **10** mostró el pico $[\text{M}+\text{Na}]^+$ a m/z 739, acorde con la presencia del grupo mesilo y las señales ^1H y ^{13}C -RMN para dicho grupo aparecieron a 3.14 y 38.8 ppm respectivamente. El FABMS de la 4-brosilgalactopiranosilamina **11** mostró los picos a $[\text{M}+1]^+$ y $[\text{M}+2]^+$, con las intensidades típicas debidas al átomo de bromo, asegurando la presencia del grupo brosil en la molécula. El grupo azido de **12** se confirmó por la banda a 2112 cm^{-1} y los desplazamientos químicos para las resonancias de H-4 y C-4 a 3.89 t y 60.5 ppm respectivamente. El diaminoazúcar **13**, sólo se caracterizó por el espectro de FAB (m/z 683 $[\text{M}+\text{Na}]^+$) y el 4-desoxi-4-isotiocianato **2** mostró las bandas características de IR a 2041 cm^{-1} y ^{13}C -RMN a 141.3 ppm.

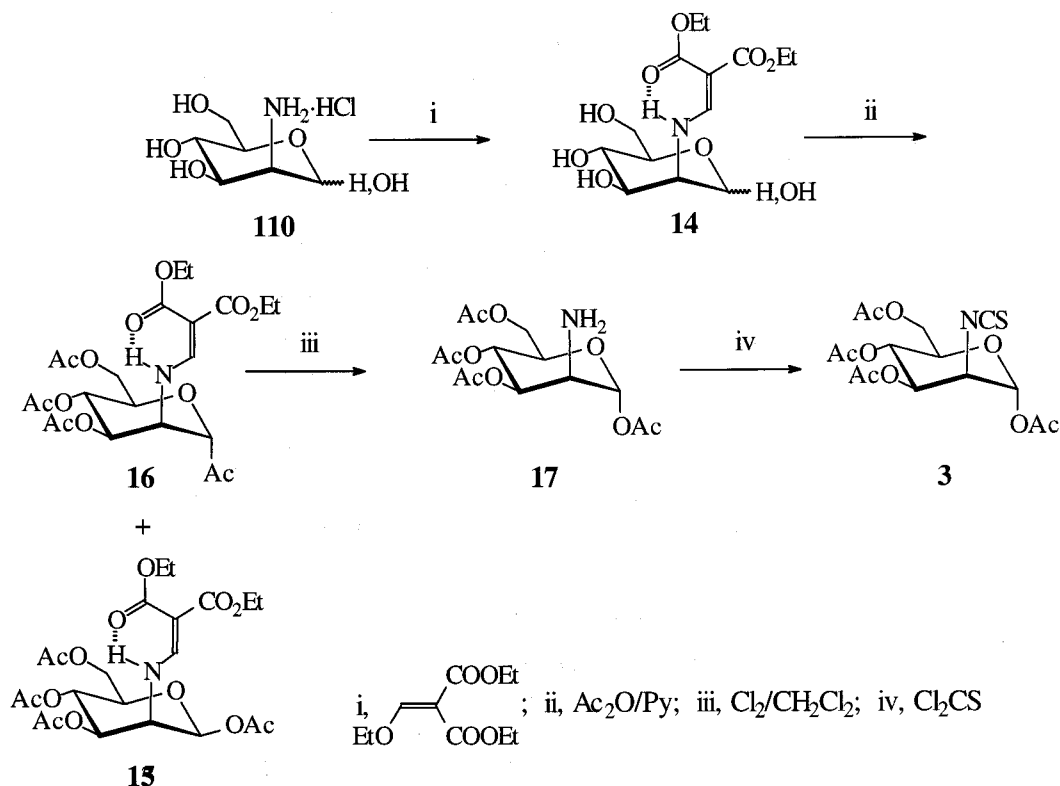
El 2-isotiocianato-D-manoderivado **3** se preparó a partir del hidrocloreuro de la D-manosamina (**110**) según se muestra en el esquema 6.

El grupo amino de **110** se protegió con etoximetilenmalonato de dietilo obteniéndose las correspondientes enaminas **14** como mezcla de anómeros. Por acetilación de los grupos hidroxilo se formaron los dos aminoazúcares tetraacetilados diastereoisoméricos α (**16**) y β (**15**) en proporción 5:1; los cuales se separaron por cromatografía en columna y se siguió la síntesis únicamente con el producto mayoritario (α). La menor proporción del anómero β (**15**) es acorde con el fuerte efecto anomérico que presenta esta estructura. El tratamiento del anómero α **16** con cloro en cloroformo liberó el grupo amino, compuesto **17**. Por último la reacción con tiofosgeno originó el isotiocianato **3**.

La formación de las enaminoanopiranosas **14** se puso de manifiesto por un pico a m/z 372 (100%) en el espectro de FAB, que correspondía a $[\text{M}+\text{Na}]^+$ y por las bandas en el

²⁶ Fuentes Mota, J.; García Fernández, J.M.; Ortiz Mellet, C.; Pradera Adrián, M.A.; *Carbohydr. Res.*, **1989**, *188*, 35-44.

espectro de IR de los grupos carbonilos libre y ligado²⁷ del grupo enamino a 1717 y 1668 cm^{-1} respectivamente, así como por la absorción $\nu_{\text{C}=\text{C}}$ a 1624 cm^{-1} .



Esquema 6

Los derivados acetilados α (**16**) y β (**15**) se caracterizaron por sus espectros de IR, ^1H y ^{13}C -RMN y por espectrometría de masas. En el espectro de protón del compuesto **15** aparece el NH de enamina a 9.56 dd, acoplado con el proton de alqueno $J_{\text{NH},\text{HC}=\text{C}}$ 13.2 Hz y con el H-2 $J_{\text{NH},2}$ 9.9 Hz y el H-2 apreciablemente apantallado (3.86ddd) con respecto a H-3 y H-4. El valor de $J_{1,2}$ (2.0 Hz) está de acuerdo con los datos publicados para per-*O*-acetil- β -D-manoderivados, lo cual apoya la configuración²⁸ anomérica β asignada a **15**. Los datos espectroscópicos del derivado **16**, con el grupo acetilo del carbono anomérico en posición α , fueron muy parecidos a los del compuesto anterior salvo el valor de la constante $J_{1,2}$ (1.4 Hz) que es menor que la del anómero β .^{25,28} La asignación de la configuración anomérica de **15** y

²⁷ Fuentes, J.; Cuevas, T.; Pradera, M.A.; *Tetrahedron*, **1993**, *49*, 6235-6250 y referencias contenidas.

²⁸ Stevens, J.D.; *Comunicación al XVIth International Carbohydrate Symposium*, Paris, Francia **1992** C, 158 libro resumen 623.

16 también está apoyada por la pequeña diferencia que existe en el desplazamiento químico de la resonancia de C-1 (91.5 ppm para **16** y 90.3 ppm para **15**) siendo el valor de δ del anómero α algo mayor que el del β . Lo que es acorde con los datos encontrados para D-manoderivados^{29,30}.

El aminoazúcar **17** mostró en el espectro de FAB un pico a m/z 370 correspondiente al $[M+Na]^+$. El 2-desoxi-2-isotiocianato **3**, fue caracterizado por su espectro de IR, en el que es de destacar la absorción del grupo NCS a 2062 cm^{-1} y por sus espectros de ^1H y ^{13}C -RMN. En el espectro de protón el H-2 aparece a 4.26 dd, como corresponde a un CH unido a nitrógeno. La resonancia del grupo NCS apareció a 140.2 y la de C-2 a 57.5 ppm (tabla 1).

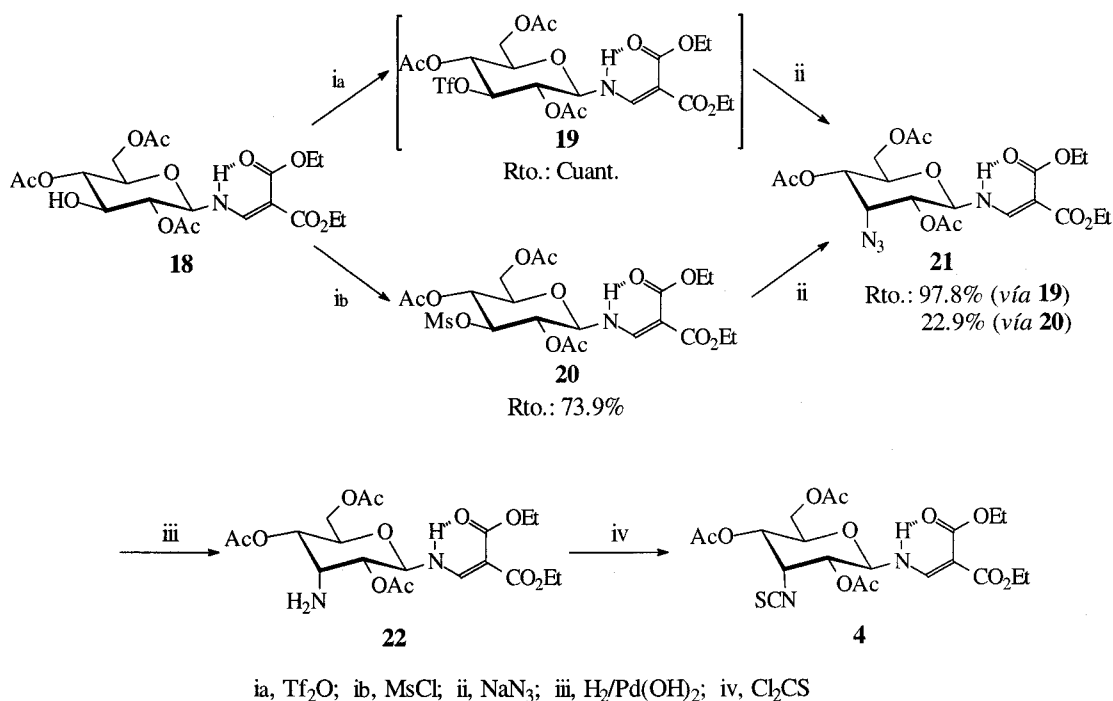
La 2,4,6-tri-O-acetil-3-desoxi-N-(2,2-dietoxicarbonilvinil)-3-isotiocianato- β -D-alopiranosilamina **4** se preparó según el esquema 7.

El producto de partida **18** se obtuvo por acetilación selectiva ($\text{Ac}_2\text{O/Py}$) de la glucopiranosilenamina. La posición libre se esterificó con anhídrido tríflico para dar el triflatoderivado **19** ó con cloruro de mesilo para dar el 3-mesiloxiglucopiranosilaminoderivado **20**. El compuesto **19**, dada su facilidad de eliminación, se usó directamente en la reacción siguiente, mientras que **20** fue aislado y caracterizado. La presencia del compuesto **19** se puso de manifiesto por el pico a m/z 630 del espectro de FAB que se asignó al $[M+Na]^+$ y **20** se caracterizó por su FABMS m/z 576 $[M+Na]^+$ y por las señales en ^1H -RMN y ^{13}C -RMN a 3.00 ppm y 38.6 ppm respectivamente asignadas al metilo de mesilo. El tratamiento de **19** ó **20** con NaN_3 condujo al azidoderivado **21**, el cual presentó en el espectro de infrarrojo la absorción característica del grupo azido a 2130 cm^{-1} . La resonancia de H-3 (4.46 ppm) y la de C-3 (60.7 ppm) aparecieron a campos más altos que las resonancias para H-2 y H-4 (4.96 ppm y 4.93 ppm) y para C-2 y C-4 (69.3ppm y 66.8 ppm) respectivamente. Por los rendimientos obtenidos se comprueba que es necesario un grupo saliente muy estable como el triflato para que se forme el aloderivado **21** con buen rendimiento. La reducción con $\text{H}_2/\text{Pd}(\text{OH})_2$ proporcionó la amina **22**, FABMS m/z 497 $[M+Na]^+$. El 3-desoxi-3-isotiocianato **4** se obtuvo por tratamiento de **22** con tiofosgeno. En

²⁹ Bock, K.; Pedersen, C.; *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, **1983**, *41*, 27-66.

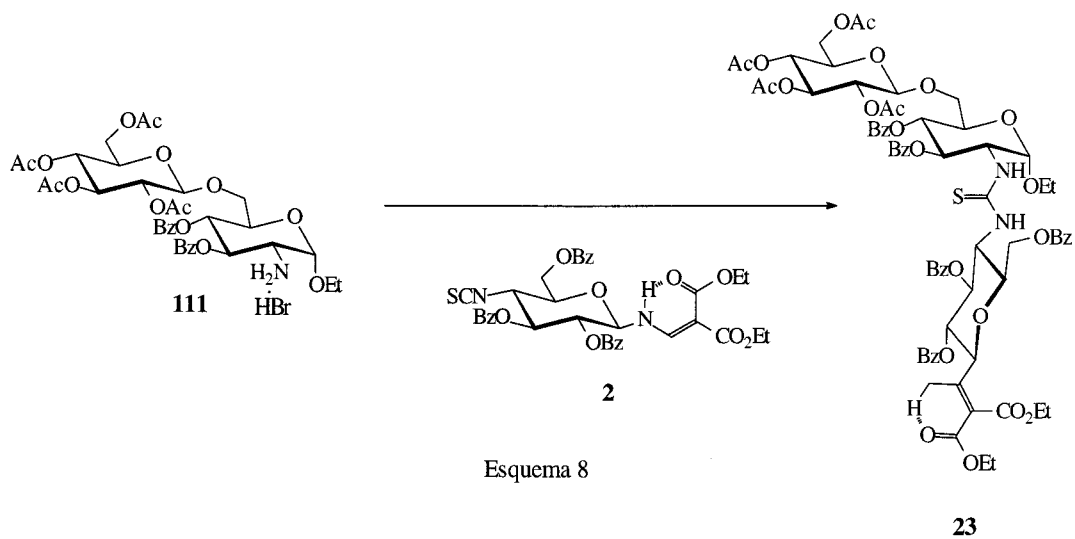
³⁰ Lemieux, R.U.; Stevens, J.D.; *Can. J. Chem.*, **1966**, *44*, 249.

el espectro de IR se observa la aparición de la banda característica a 2047 cm^{-1} y en el espectro de ^{13}C -RMN el pico a 141.7 ppm del grupo $\text{C}=\text{S}$, así como los apantallamientos relativos de C-3 a 58.1 ppm y de H-3 a $4.91\text{--}4.86\text{ ppm}$ por ser núcleos unidos a nitrógeno.



Esquema 7

Dentro de un proyecto general de nuestro grupo de investigación se usarán los isotiocianatos **1-4** en la preparación de dímeros glicoconjugados. Como ensayo previo nosotros hemos llevado a cabo la síntesis del trisacárido **23** con un puente de tiourea. Éste se obtiene al reaccionar el 4-isotiocianatoderivado **2** con el aminoazúcar **111** en condiciones anhidras, esquema 8. La formación de **23** se demostró por el espectro de FABMS con un pico a m/z 1470 asignado a $[\text{M}+\text{Na}]^+$, por la desaparición de la banda a 2041 cm^{-1} típica de NCS en IR y la aparición de 3 grupos de señales en el espectro de ^1H -RMN pertenecientes a cada uno de los anillos del azúcar.



3. SÍNTESIS Y REACCIONES DE AZAANHIDROAZÚCARES

3 Síntesis y reacciones de azaanhidroazúcares.

3.1 Objetivos.

Diseñar un nuevo método de síntesis de azaanhidroazúcares como compuestos versátiles para la preparación de aminoazúcares y aminociclitolos. El procedimiento se ha basado en el uso del grupo dietoxicarbonilvinil simultáneamente como *N*-protector y como activador de reacciones de sustitución nucleófilas internas.

A partir de los azaanhidroazúcares preparados, nuestro objetivo ha sido la obtención de las siguientes clases de compuestos:

- 4-aminoaldosas.
- Polihidroxi-pirrolidinas.
- Polihidroxi-perhidroazepanos.

3.2 Introducción y antecedentes.

3.2.1 Azaanhidroazúcares.

El grupo dialcoxycarbonilvinil (figura 2) es un grupo protector de nitrógeno muy versátil³¹, que ha sido empleado para proteger la función amino de aminoácidos^{32,33}, aminoazúcares^{34,35} y glicosilaminas.^{36,37}

³¹ Greene, T.W.; Wuts, P.G.M.; *Protection of the Amino Group in Protective Groups in Organic Synthesis* 2nd ed. Wiley, New York, **1991**, capítulo 7, p 218.

³² Dane, E.; Drees, F.; Konrad, P.; Dockner, T.; *Angew. Chem.*, **1962**, *74*, 873.

³³ Dane, E.; Dockner, T.; *Angew. Chem.*, **1964**, *76*, 342.

³⁴ Fuentes, J.; Cuevas, T.; Pradera, M.A.; *Tetrahedron*, **1993**, *49*, 6235-6250 y referencias incluidas.

³⁵ Gómez Sánchez, A.; Borrachero Moya, P.; Bellanato, J.; *Carbohydr. Res.*, **1984**, *135*, 101-116 y referencias contenidas.

³⁶ Fuentes, J.; Molina, J.L.; Olano, D.; Pradera, M.A.; *Tetrahedron: Asymmetry*, **1996**, *7*, 203-218 y referencias incluidas.

³⁷ Gómez Sánchez, A.; Gómez Guillén, M.; Cert Ventulá, A.; Scheidegger, U.; *Anal. Real Soc. Españ. Fis. Quim.*, **1968**, *64B*, 579-590.

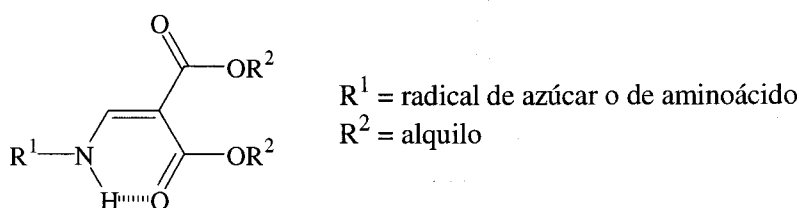


Figura 2

Los correspondientes enaminoazúcares se han utilizado en la síntesis estereocontrolada de glicósidos de aminoazúcares,³⁵ glicosilisotiocianatos,^{36,38} desoxiisotiocianatoazúcares,^{38,39} *N*-formil y *N*-acilaminoazúcares⁴⁰ y en la preparación de aminoaldopiranosidos selectivamente *O*-protegidos y aminoalditoles⁴¹. También las dialcoxycarbonilvinilaminoaldosas, total y parcialmente *O*-protegidas, se han utilizado como glicosil aceptores en numerosas reacciones de glicosidación^{36,42-44} para la preparación de diversos amino- e isotiocianato- oligosacáridos. No hemos encontrado antecedentes del uso del grupo dialcoxycarbonilvinilo como grupo activador en reacciones de sustituciones nucleofílicas con iones amiduro. Uso que se detalla en la discusión de los resultados de esta tesis.

En la bibliografía aparecen numerosos antecedentes sobre síntesis de anhidroazúcares⁴⁵ y tioanhidroazúcares^{46,47} y más limitados sobre azaanhidroazúcares.⁴⁸

³⁸ Para una revisión ver García Fernández, J.M.; Ortiz Mellet, C.; *Sulfur Rep.*, **1996**, *19*, 61-169.

³⁹ Avalos González, M.; Fuentes Mota, J.; Gómez Monterrey I.M.; Jiménez Requejo, J.L.; Palacios Albarrán, J.C.; Ortiz Mellet, M. C.; *Carbohydr. Res.*, **1986**, *154*, 49-62

⁴⁰ Babiano R.; Durán, C.; Plumet, J.; Román, E.; Sánchez, E.; Serrano, J. A.; Fuentes, J.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans I.*, **1989**, 1923-1926.

⁴¹ Ortiz Mellet, C.; Jiménez Blanco, J. L.; García Fernández J. M.; Fuentes J.; *J. Carbohydr. Chem.*, **1995**, *14*, 1133-1152.

⁴² Pradera, M. A.; Molina, J. L.; Fuentes, J.; *Tetrahedron*, **1995**, *51*, 923-934.

⁴³ Fuentes, J.; Cuevas, T.; Pradera, M. A.; *Tetrahedron*, **1993**, *49*, 6235-6250.

⁴⁴ Fuentes, J., González-Eulate, E.; López-Barba, E.; Robina, I.; *J. Carbohydr. Chem.*, **1995**, *14*, 79-93.

⁴⁵ a) Ferrier, R.J.; Ed. en *Carbohydr. Chem. Monosaccharides, disaccharides and specific oligosaccharides*. Vol. 28, pág. 85-93. The Royal Society of Chemistry. Londres 1996. b) Cerny, M.; Stanek, J.Jr.; *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, **1977**, *34*, 23-178.

⁴⁶ Horton, D.; Wander, J.D.; *The Carbohydrates Chemistry and Biochemistry*, W. Pigman and D. Horton Eds., Vol 1B, pág. 799-833, Academic Press, Nueva York, 1980.

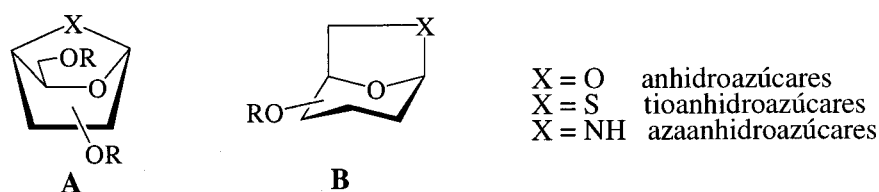
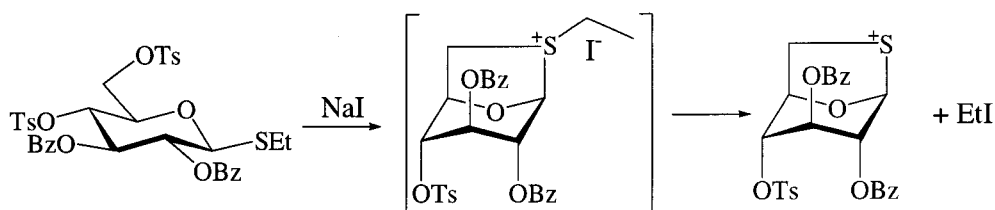


Figura 3

Centrándonos en los 1,4-tio-azaanhydros **A** y 1,6 tio-azaanhydros **B** (figura 3) y especialmente en los azaderivados que son los más relacionados con el tema de esta tesis los datos son mucho más escasos. Los 1,4-tioanhidroazúcares han sido postulados⁴⁹⁻⁵¹ como intermedios en la síntesis de tiofuranósidos, mientras que no hay antecedentes sobre 1,4-azaanhidroazúcares que se preparan por primera vez en esta tesis.



Esquema 9

Derivados de 1,6-tioanhidroglucosa se han preparado a partir de tioglucósidos por desplazamiento nucleofílico del grupo tosiloxi por el grupo tioetoxi sobre el carbono anomérico (esquema 9). En el mismo trabajo se estudian reagrupamientos de tioglucósidos a 6-tio-6-desoxiglucósidos. En cuanto a 1,6-azaanhidroaldosas existen algunos datos referidos a la configuración L-ido y a la serie de las furanosas.⁵²

Durante el desarrollo de esta tesis apareció un trabajo⁵³ donde a partir de un 6-azido-6-desoxi-bencil- α -D-manopiranosido *O*-protegido se preparaba un 1,6-azaanhidroazúcar, el

⁴⁷ Ferrier, R.J.; Ed. en *Carbohydr. Chem. Monosaccharides, disaccharides and specific oligosaccharides*. Vol. 28, pág. 158-164. The Royal Society of Chemistry. Londres 1996.

⁴⁸ Ferrier, R.J.; Ed. en *Carbohydr. Chem. Monosaccharides, disaccharides and specific oligosaccharides*. Vol. 28, pág. 137-156. The Royal Society of Chemistry. Londres 1996.

⁴⁹ Bolaños, J.G.F^{dz}.; Zafra, E. García, S.; Bolaños, J.F^{dz}.; Fuentes, J.; *Carbohydr. Res.*, **1998**, 305, 33-41.

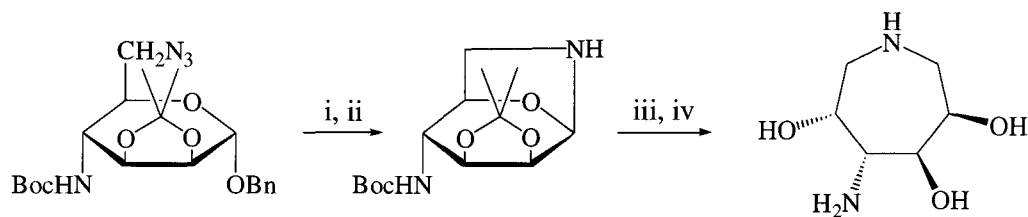
⁵⁰ Varela, O.; Cicero, D.; de Lederkremer, R.M.; *J. Org. Chem.*, **1989**, 54, 1884-1890.

⁵¹ Cicero, D.; Varela, O.; de Lederkremer, R.M.; *Tetrahedron*, **1990**, 46, 1131-1144.

⁵² Paulsen, H.; Todt, K.; *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, **1968**, 23, 116-232.

⁵³ Farr, R.A.; Holland, A.K.; Huber, E.W.; Peet, N.P.; Weintraub, P.M.; *Tetrahedron*, **1994**, 50, 1033.

cual fue transformado en un 1,6-imino-D-manitol por apertura reductiva del anillo de pirano (esquema 10).



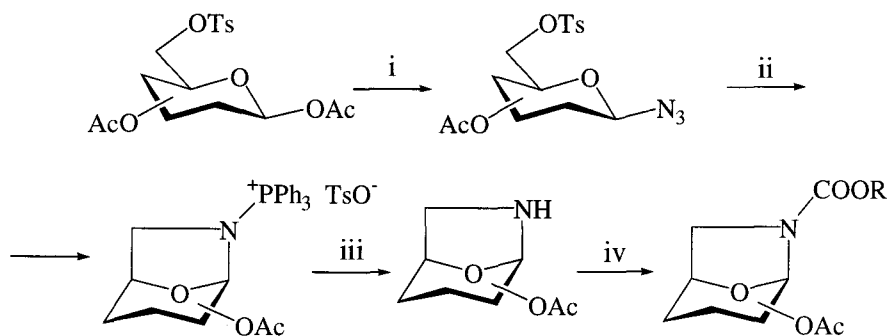
i, NaIO₄, RuO₂; ii, H₂/Pd; iii, NaBH₃CN, AcOH; iv, HCl, MeOH

Esquema 10

Recientemente⁵⁴ 6-amino-1,6-anhidro-6-desoxiazúcares, con configuraciones D-glucó, D-mano y D-galacto, se han obtenido, como crudos de reacción, a partir de 6-*O*-tosilglicopiranosilazidas a través de reducción de Staudinger (esquema 11). Los crudos de reacción obtenidos fueron *N*-acilados o *N*-alcoxicarbonilados.

3.2.2 4-Aminoazúcares.

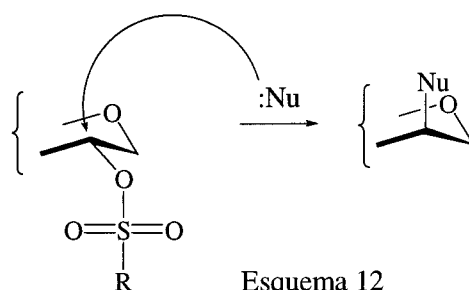
Aminoazúcares, con el grupo amino en diferentes posiciones del anillo de azúcar, han sido sintetizados por reacciones de desplazamiento nucleofílico de grupos sulfonatos, tales



i, HBr/AcOH; NaN₃ ii, Ph₃P; iii, Dowex 2x8 (OH⁻); iv, ClCOOR

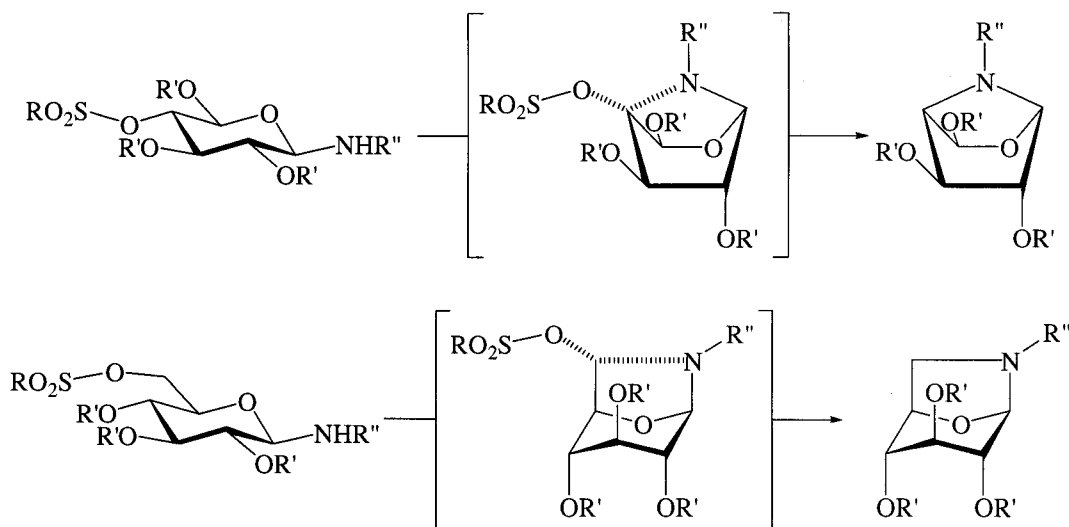
Esquema 11

⁵⁴ Lafont, D.; Wollny, A.; Boullanger, P.; *Carbohydr. Res.*, **1998**, *310*, 9-16.



como los *p*-toluensulfonatos^{55,56} o los triflatos⁵⁷. Dicho desplazamiento es mucho más frecuente de forma intermolecular (Esquema 12), utilizando diversos compuestos de nitrógeno, especialmente azidas, como nucleófilos. En algunos casos estas reacciones se han utilizado intramolecularmente para formar anillos de cinco y seis miembros en derivados de carbohidratos.⁵⁶

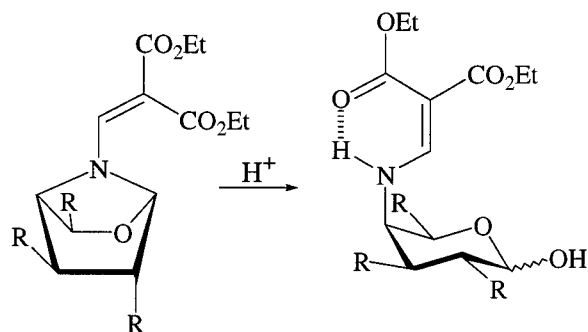
En esta tesis se utiliza este último tipo de desplazamiento con la formación de 1,4-y 1,6-azaanhidroazúcares de manera estereocontrolada, partiendo de glicopiranosilenaminas (esquema 13).



⁵⁵ Knapp, S.; Kukkola, P. J.; Sharma, S.; Murali Dhar, T. G.; Naughton, A. B. J.; *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 5700-5710 y referencias contenidas.

⁵⁶ Para una revisión ver Horton, D.; Wander, J. D.; In *The Carbohydrates: Chemistry and Biochemistry* 2nd ed; Pigman, W.; Horton, D. Eds; Academic Press, New York, **1980**; Vol IB, Capítulo 16 pp 644-760.

La rotura selectiva del enlace C₁-N de los 1,4-azaanhidroazúcares (esquema 14) constituye un nuevo método para introducir la función amino en la posición 4 del anillo de piranosa con un completo control de la estereoquímica. El método proporciona una alternativa válida al desplazamiento S_N2 del grupo sulfoniloxi por azida sódica y posterior



Esquema 14

reducción.

Desde un punto de vista biológico y farmacéutico los 4-amino-4-desoxiazúcares y sus derivados son compuestos interesantes, ya que han sido identificados como constituyentes de varios antibióticos naturales y fungicidas^{56,58,59} (como ejemplo figura 4).

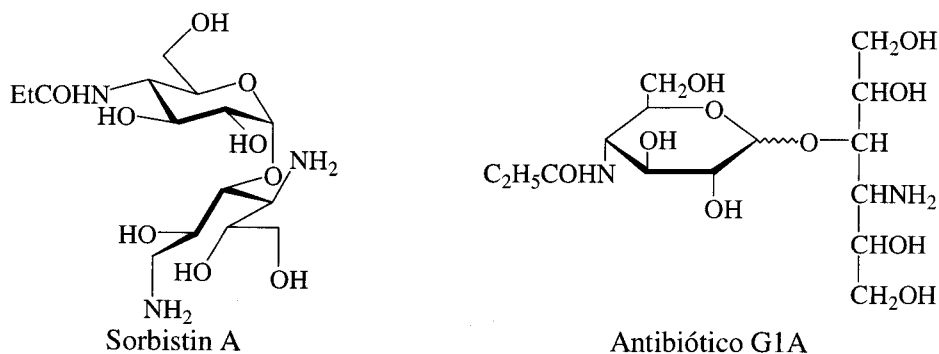


Figura 4

⁵⁷ Karpiesiuk, W.; Banaszek, A.; Zamojsky, A.; *Carbohydr. Res.*; **1989**, *186*, 156-162

⁵⁸ Ponpipom, M. M.; Bugianeri, R.; Walton, E.; Shen, T. Y.; *Carbohydr. Res.*, **1978**, *65*, 121-131

⁵⁹ Para la síntesis de 1,4-diamino-1,4-dideoxy-D-glucitol derivados, ver Ogawa, T.; Katano, K.; Matsui, M.; *Carbohydr. Res.*, **1978**, *60*, C-13-C-17.

Recientemente 4-amino-4-desoxiglucósidos se han usado en la preparación de 4-guanidinoazúcares⁶⁰. Estos 4-amino compuestos son también interesantes como precursores sintéticos de glicocinamoilespermidinas⁶¹ (una familia de antibióticos de amplio espectro), isotiocianatoazúcares, tioureidoazúcares^{42,60} y lactamas⁶².

3.2.3 Iminociclitoles.

En los últimos tiempos se ha incrementado el reconocimiento de la importancia de los

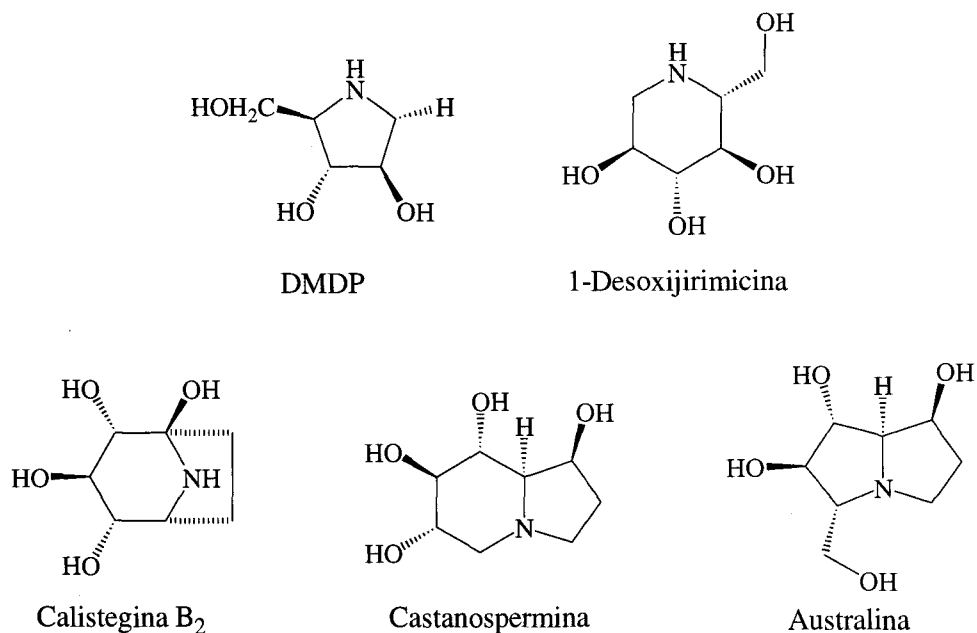


Figura 5

inhibidores de glicosidasas y glicosiltransferasas como agentes terapéuticos para enfermedades víricas, y metabólicas⁶³. Entre los inhibidores naturales y sintéticos de estas enzimas se encuentran los alcaloides de estructura análoga a los azúcares o iminociclitoles. Estos, frecuentemente conocidos como "azaazúcares", constituyen un tipo de derivados de

⁶⁰ Lehmann, J.; Rob, B.; Wagenknecht, H-A, A.; *Carbohydr. Res.*, **1995**, 278, 176-180. Para compuestos relacionados ver Lehmann, J.; Rob, B.; *Tetrahedron: Asymmetry*, **1994**, 11, 2255-2260.

⁶¹ Doboshi, K.; Nagaoka, K.; Watanabe, Y.; Nishida, M.; Hasnada, M.; Naganawa, H.; Takita, T.; Takenchi, T.; Umezawa, H.; *J. Antibiotic.*, **1985**, 38, 1166-1170.

⁶² Vogel, C.; Gries, P.; *J. Carbohydr. Chem.*, **1994**, 13, 37-46.

azúcares en los que un átomo de nitrógeno reemplaza al oxígeno endocíclico. Así, pirrolidinas polihidroxiladas como la DMDP,⁶⁴ piperidinas polihidroxiladas como la 1-desoxinojirimicina,⁶⁵ polihidroxiindolizidinas como la castanospermina,⁶⁶ el alcaloide pirrolizidínico australina⁶⁷ y los alcaloides polihidroxinortropánicos calisteginas⁶⁸ (figura 5) muestran una fuerte y específica actividad inhibidora de enzimas. Son útiles para el tratamiento del cáncer⁶⁹ y desórdenes metabólicos como la diabetes.^{70,71} En especial, estos inhibidores de glicosidasas tienen actividad contra el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)^{72,73}. Esta actividad es mayor cuando la lipofilia del azacompuesto está incrementada por la presencia de un sustituyente graso, como el grupo butilo, enlazado al átomo de nitrógeno⁷⁴.

En esta tesis se estudian métodos para la preparación de azaazúcares con estructura de polihidroxipirrolidinas y colateralmente polihidroxi 3-oxapirrolizidinas y también de polihidroxiazepanos.

⁶³ Para revisiones ver (a) Legler, G. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, **1990**, *48*, 319 (b) Wong, C-H.; Halcomb, R.L.; Ichikawa, Y.; Kajimoto, T. *Angew. Chem. Int. De. Engl.*, **1995**, *34*, 521.

⁶⁴ a) Le Merrer, Y.; Poitout, L.; Depezay, J-C.; Dosbaa, I.; Geoffroy, S.; Foglietti, M-J.; *Biorg. Med. Chem.*, **1997**, *5*, 519. b) Welter, A.; Jadot, J.; Dardenne, G.; Malier, M.; Casimir, J.; *Phytochemistry*, **1997**, *15*, 747.

⁶⁵ Inouye, S.; Tsuruoka, T.; Ito, T.; Niida, T.; *Tetrahedron*, **1968**, *23*, 2125.

⁶⁶ Hohenschutz, L.D.; Bell, E.A.; Jewess, P.J.; Leworthy, P.; Pryce, R. J.; Arnold, E.; Clardy, J.; *Phytochemistry*, **1981**, *20*, 811.

⁶⁷ Tropea, J.E.; Molyneux, R.J.; Kaushal, G.P.; Pan, Y.T.; Mitchell, M.; Elbein, A.D.; *Biochemistry*, **1989**, *28*, 2027.

⁶⁸ Goldmann, A.; Message, B.; Tepfer, D.; Molineux, R.J.; Duclos, O.; Boyer, F.-D.; Pan, Y.T.; Elbein, A.D.; *J. Nat. Prod.*, **1996**, *59*, 1137.

⁶⁹ Para un ejemplo ver a) Tsukamoto, K.; Uno, A.; Shimada, S.; Imokaw, G.; *Clin. Res.*, **1989**, *37A*, 722 b) Woynaroska, B.; Wilkiel, H.; Sharma, M.; Carpenter, N.; Fleet, G.W.J.; Bernacki, R.J.; *Anticancer Res.*, **1992**, *12*, 161.

⁷⁰ Anzeveno, P.B.; Creemer, L.J.; Daniel, J.K.; King, C.H.R.; Liu, P.S.; *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 2539 y referencias incluidas.

⁷¹ Trucsheit, E.; Frommer, W.; Junge, B.; Müller, L.; Schmidt, D.D.; Wingender, W.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **1981**, *20*, 744-761.

⁷² Para una revisión ver Winchester, B.; Fleet, G. W.; *J. Glycobiology*, **1992**, *2*, 199.

⁷³ (a) Lay, L. Nicotra, F.; Paganini, A.; Pangrazio, C.; Panza, L.; *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *22*, 4555-4558. (b) Gruters, R. A.; Neeffjes, J. J.; Tersmette, M.; de Goede, R. E. Y.; Tulp, A.; Huisman, H-G.; Miedema, F.; Ploegls, H. L.; *Nature*, **1987**, *330*, 74-77.

⁷⁴ Liu, P. S.; Hoekstra, W. J.; King, C-H.R.; *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 2829-2832 y referencias incluidas.

En cuanto a las pirrolidinas quirales existen muchos métodos de síntesis⁷⁵ que se podrían clasificar en los siguientes tipos.

a) Ciclaciones de aminas homoalíficas.

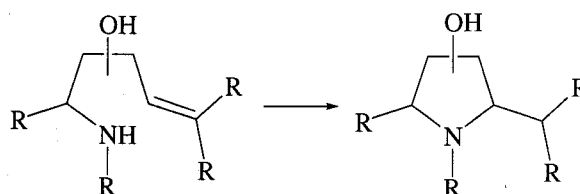


Figura 6

b) Cicloadiciones 1,3-dipolares, por ejemplo a partir de iminas de α -aminoésteres y como dipolarófilos alquenos deficientes en electrones.

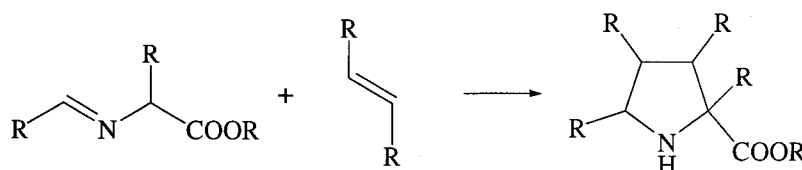


Figura 7

c) Reducción-ciclación de derivados de γ -azocetonas.

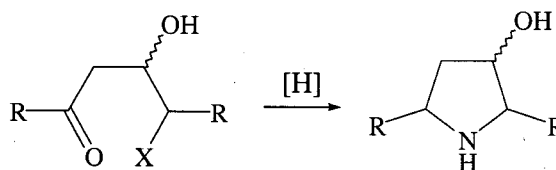


Figura 8

d) Ciclaciones intra o intermoleculares a través de sustituciones $\text{S}_{\text{N}}2$.

⁷⁵ Para una revisión reciente ver Pichon, M.; Figadère, B.; *Tetrahedron Assym.*, **1996**, 7, 927-964.

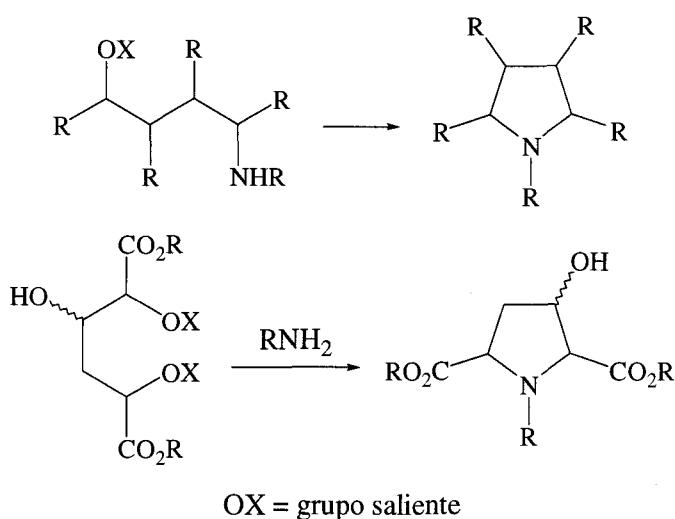


Figura 9

e) Funcionalizaciones de derivados de prolina y ácido piroglutámico.

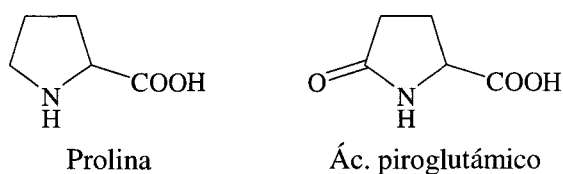


Figura 10

El método para la síntesis de polihidroxipirrolidinas que se propone en esta tesis se encuadra en el apartado d). El anillo de pirrolidina se genera por ataque nucleófilo de un nitrógeno activado por el grupo enamino sobre un buen grupo saliente en el carbono cuatro de una aldopiranososa. (esquema 13). La rotura del enlace C₁-O del azaanhidroazúcar resultante, siguiendo el método de Fraser-Reid para 1,6-anhidroazúcares origina la polihidroxipirrolidina.

Otros trabajos relacionados han desarrollado diferentes estrategias sintéticas para iminociclitoles que tienen como punto de partida acetales de eritrosa⁷⁶ y ribosa⁸⁴, derivados de arabinofuranosa^{77,78}, aminodisacáridos⁷⁹, pentafuranosilaminas⁸⁰ y otros derivados^{81,82}.

⁷⁶ Buchanan, J.G.; Edgar, A.R.; Hewitt, B.D.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1987**, 2371-2375.

⁷⁷ Chorgade, M.S.; Ceseke, C.T.; Liu, P.S.; *Tetrahedron: Asymmetry*, **1994**, 5, 2251-2254.

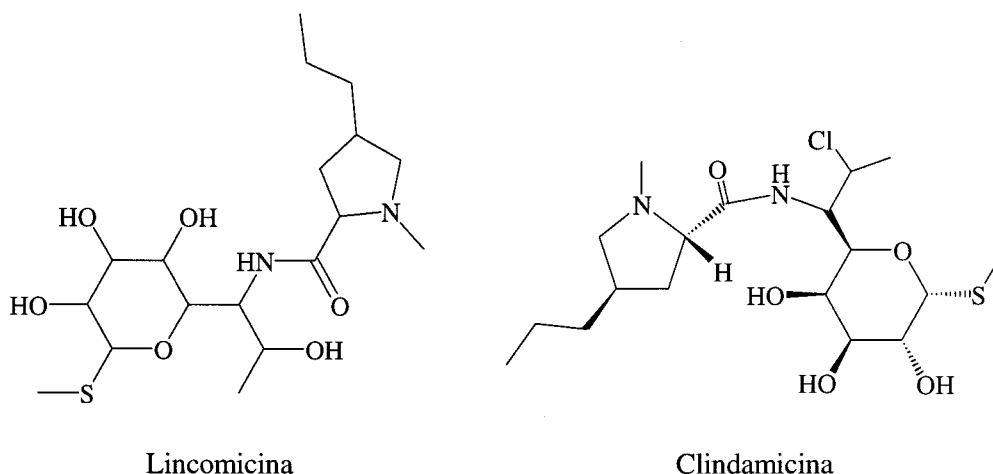


Figura 11

Las pirrolidinas quirales forman parte de la estructura de antibióticos naturales y sintéticos tales como la lincomicina, la celecticetina o la clidamicina han sido encontradas en la estructura de pseudotrisacáridos relacionados con el antibiótico espermicina⁸³ y también son intermedios interesantes en la síntesis de bases de niacina⁸⁴.

⁷⁸ Hiranuma, S.; Kajimoto, T.; Kanie, O.; Wong, C.H. Presentado en el XVIII Simposium Internacional de Carbohidratos, Milán, Italia, Julio 21-26, 1996. Resumen BP116. Libro Resumen p. 371.

⁷⁹ Tatsuta, K.; Kitagawa, M.; *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 6717-6721. Ver también Tatsuta, K. Libro resumen presentado en la Segunda Euroconferencia sobre Análogos de Carbohidratos, Lago di Garda, Italia, Julio 16-19, 1996. Resumen IL2.

⁸⁰ Cipolla L.; Lay L.; Nicotra, F.; Pangrazio, C.; Panza, L.; *Tetrahedron*, **1995**, 51, 4679-4690 y referencias incluidas. Ver también la referencia 73(a).

⁸¹ Yuan, J.; Martin, O.R. Presentado en el Simposium citado en la ref. 78. Resumen BO034, p 235.

⁸² a) Kiess, F.M.; Poggendorf, P.; Picasso, S.; Jäger, V.; *Chem. Commun.*, **1998**, 119, b) Blanco, M.J.; Sardina, F. J.; *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 3411, c) Welner, V.; Jäger, V.; *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.*, **1990**, 29, 1169, d) Hummer, W.; Dubois, E.; Gracza, T.; Jäger, V.; *Synthesis*, **1997**, 634. e)

Kraehenbuehl, K.; Picaso, S.; Vogel, P.; *Bioorg. & Med. Chem. Lett.*, **1997**, 7, 893.

⁸³ (a) Halcomb, R.L.; Wittman, M.D.; Olson, S.H.; Danishefsky, S.J.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, 113, 5080-5082. (b) Hoeksema, H.; Bannister, B.; Birkenmeyer, R.D.; Kagan, F.; Magerlein, B.J.; Mackellar, F.A.; Schroeder, W.; Slomp, G.; Herr, R.R.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, 86, 4223-4224. (c) Hoeksema, H.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, 86, 4224-4225.

⁸⁴ Buchanan, J.G.; Jigajinni, V.B.; Singh, G.; Wightmann, R.H.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1987**, 2377-2384.

Algunas polihidroxi-pirrolidinas de las preparadas en esta tesis evolucionaron en el medio de reacción a 3-oxapirrolizidinas (ver apartado 3.3.4).

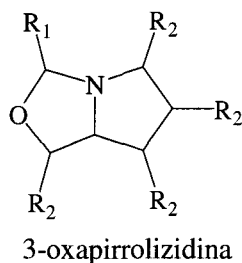
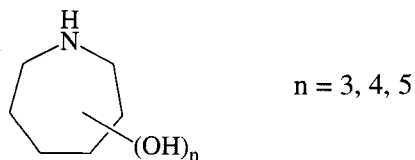


Figura 12

Los antecedentes sobre este tipo de compuestos son escasos y mayoritariamente se refieren a carbamatos cíclicos relacionados (R^1 , =O) que son intermedios en la síntesis de alcaloides de la alopumiliotoxina A.^{85,86}

Los datos bibliográficos sobre polihidroxi-azepanos son mucho más escasos a pesar de que algunos de estos compuestos son potentes inhibidores de glicosidasas e incluso presentan mayor inhibición que los análogos con anillo de cinco y seis vértices.



Polihidroxi-azepanos

Figura 12

Estos anillos de siete eslabones son conformacionalmente más flexibles que sus análogos furánicos o piránicos, pudiendo adoptar una conformación casi plana, la cual puede permitir una unión favorable con el centro activo del enzima. Con respecto a la síntesis de

⁸⁵ Goldstein, S.W.; Overman, L.E.; Rabinowitz, M.H.; *J. Org. Chem.*, **1992**, 57, 1179-1190.

⁸⁶ Caderas, C.; Lett, R.; Overman, L.E.; Rabinowitz, M.H.; Robinson, L.A.; Sharp, M.J.; Zablocki, J.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, 118, 9073-9082.

polihidroxiasepanos se han descrito únicamente métodos que usan 6-amino y 6-azidoaldopiranosas,^{87,88} diepoxialditoles⁸⁹ y un método quimioenzimático.⁹⁰

En esta tesis para preparar los polihidroxiasepanos se sigue una estrategia semejante a la usada para las pirrolidinas quirales, pero provocando el desplazamiento nucleófilo entre las posiciones 1 y 6 del anillo de piranosas en lugar de entre las 1 y 4 (esquema 13).

⁸⁷ Paulsen, H.; Todt, K.; *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, **1968**, *23*, 116-232.

⁸⁸ Farr, R.A.; Holland, A.K.; Huber, E.W.; Peet, N.P.; Weintraub, P.M.; *Tetrahedron*, **1994**, *50*, 1033.

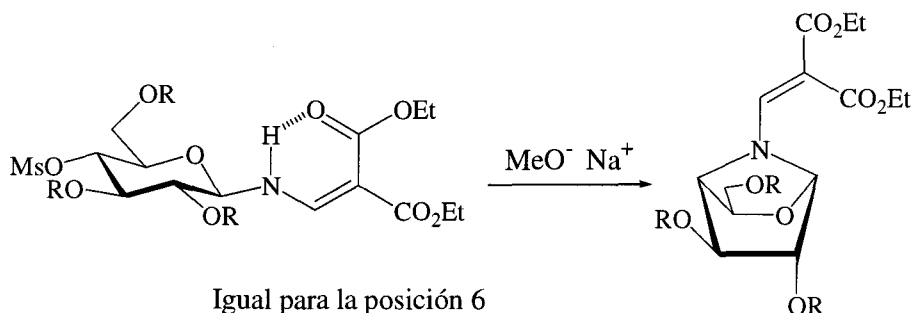
⁸⁹ Lohray, B.B.; Jayamma, Y.; Chatterjee, M.; *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 5958.

⁹⁰ Moris Varas, F.; Aian, X.H.; Wong, C.H.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 7647.

3.3 Discusión de los resultados.

3.3.1 Síntesis de azaanhidroazúcares.

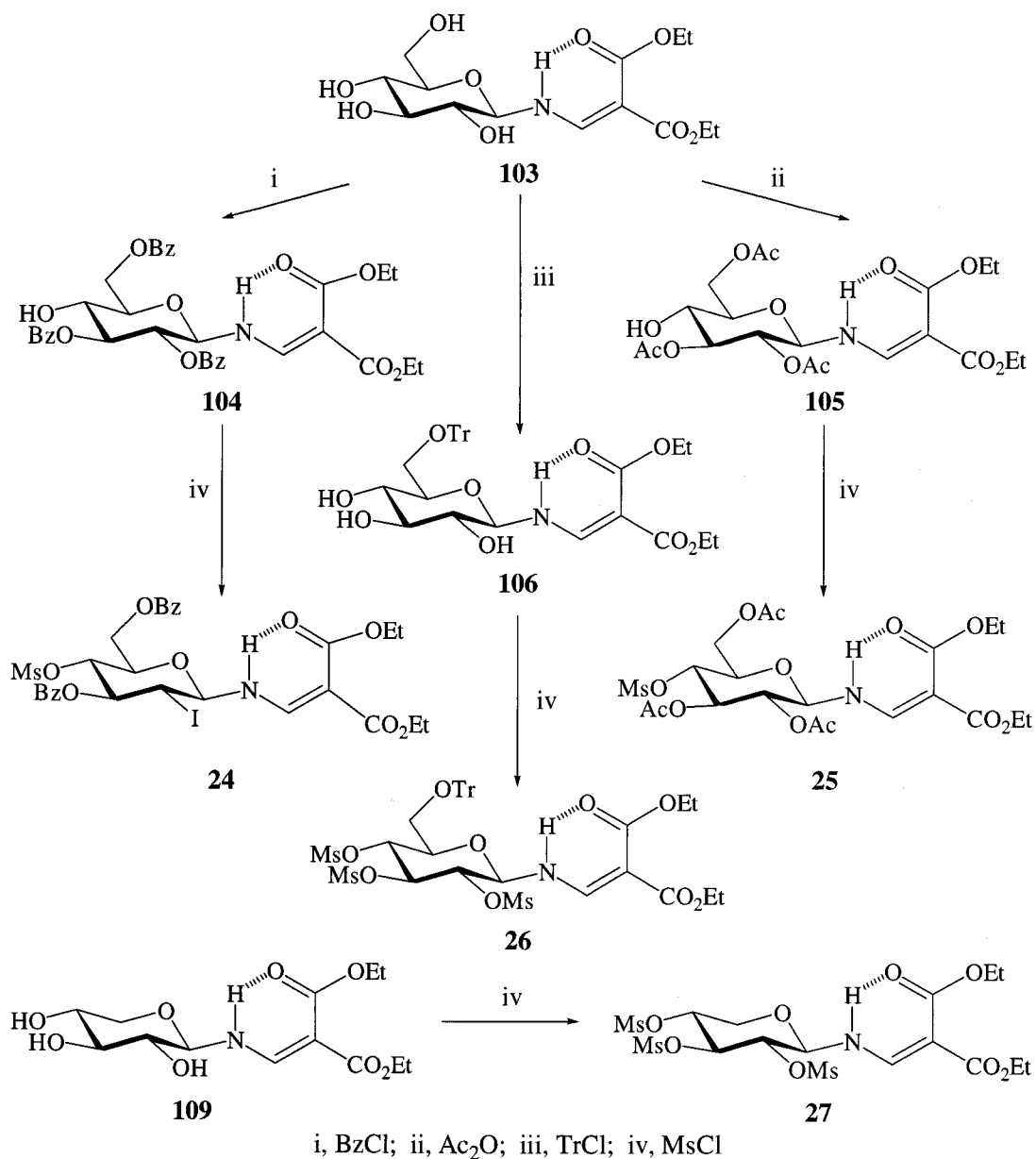
Según hemos indicado anteriormente el método de síntesis seguido para la preparación de azaanhidroazúcares es el que se detalla:



Esquema 15

Como grupo saliente hemos escogido el mesiloxi y como nucleófilo el dietoxicarbonilamino. Es de destacar que es la primera vez que se usa el sistema dicarbonílico insaturado para estabilizar la carga negativa sobre el nitrógeno. (ver mas adelante discusión del mecanismo). En el caso de los derivados 1,4-disustituídos el grupo saliente y el enamino, por razones espaciales, han de estar en disposición trans, por lo que se han escogido compuestos de configuración D-glucó y D-xilo (**24-27**). En el caso de los 1,6-disustituídos el único requerimiento estérico entre los grupos implicados es la situación β -D. La reacción se ha aplicado a las configuraciones β -D-glucó, β -D-galacto, β -D-mano. Las 4-mesiloxienaminas **24-27** se han preparado por mesilación de glicosilaminas protegidas adecuadamente. El compuesto de partida para **24** fue la 2,3,6-tri-O-benzoil-N-(2,2-dietoxicarbonilvinil)- β -D-glucopiranosilamina (**104**)⁹¹, para **26** la N-(2,2-

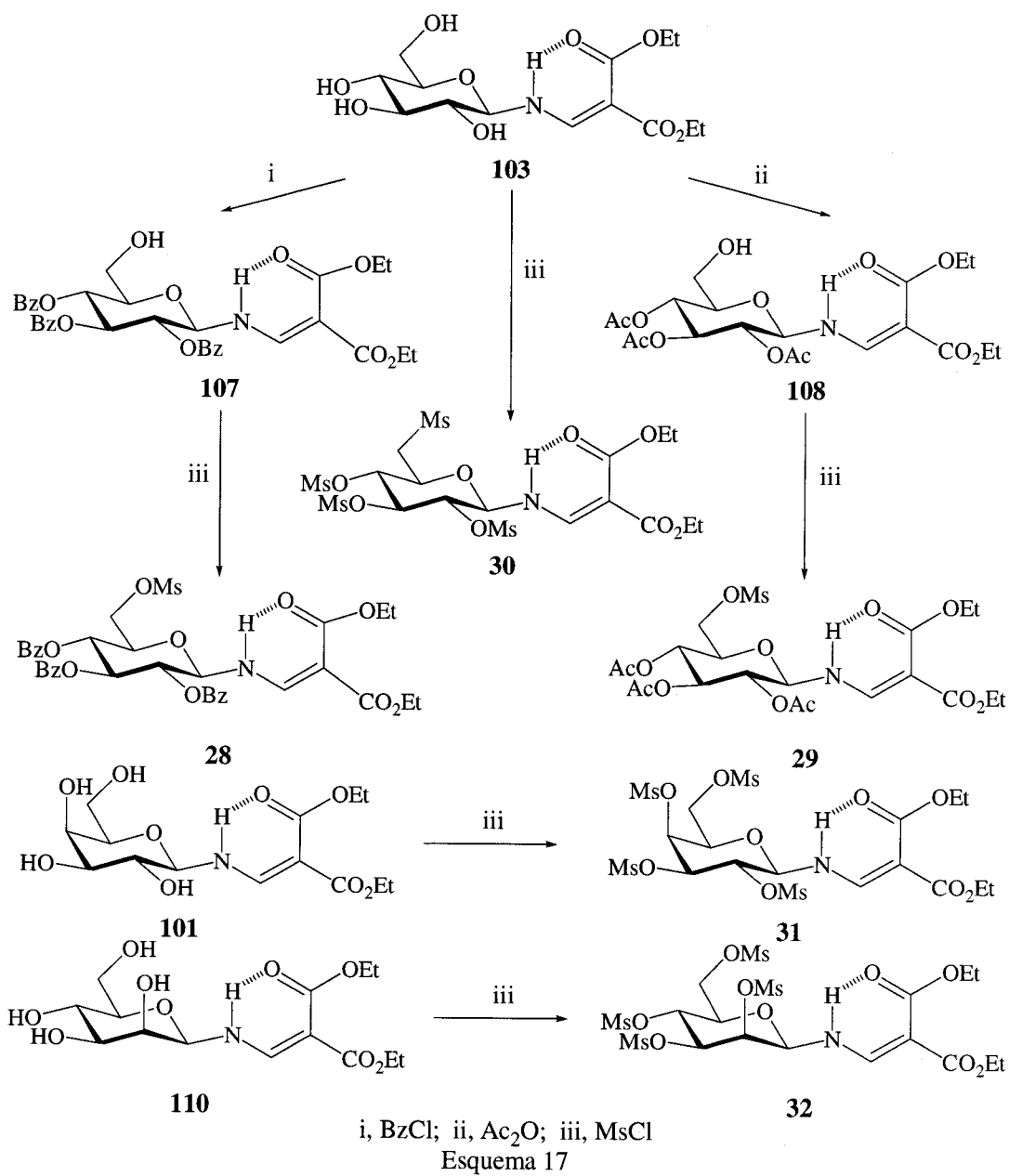
⁹¹ Fuentes Mota J.; García Fernández J.M.; Ortiz Mellet, C.; Pradera Adrián, M.A.; *Carbohydr. Res.*, **1989**, 188, 35-44.



Esquema 16

dietoxicarbonilvinil)-6-*O*-tritol-β-D-glucopiranosilamina (**105**)⁹², para **27** la *N*-(2,2-dietoxicarbonilvinil)-β-D-xilopiranosilamina (**108**)⁹³, para **28** la 2,3,4-tri-*O*-benzoil-*N*-(2,2-

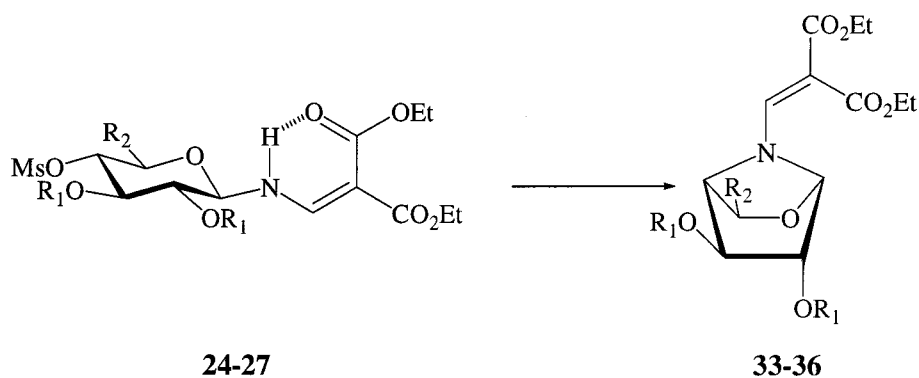
⁹² Fuentes Mota J.; Fernández-Bolaños Guzmán, J.; García Fernández J.M.; Moreda, W.; Ortiz, C.; Pradera, M.A.; Robina, I.; Welsh, C.; *Carbohydr. Res.*, **1992**, 232, 47-57.



dietoxicarbonilvinil)-β-D-glucopiranosilamina (**106**),⁹³ para **29** la 2,3,4-tri-*O*-acetil-*N*-(2,2-

⁹³ Gómez Sánchez, A.; Gómez Guillén, M.; Cert Ventulá, A.; Scheidegger, U.; *An. Quim.*, **1968**, *64B*, 579-590.

dietoxicarbonilvinil)- β -D-glucopiranosilamina (**107**),⁹² para **30** la *N*-(2,2-dietoxicarbonilvinil)- β -D-glucopiranosilamina (**103**),⁹³ para **31** la *N*-(2,2-dietoxicarbonilvinil)- β -D-galactopiranosilamina (**101**),⁹³ para **32** la *N*-(2,2-dietoxicarbonilvinil)- β -D-manopiranosilamina (**109**).⁹³ En el caso del compuesto **25**, el tratamiento de la *N*-(2,2-dietoxicarbonilvinil)- β -D-glucopiranosilamina (**103**)⁹³ con una cantidad limitada de anhídrido acético produce una mezcla de los derivados parcialmente protegidos 2,3,6- (**18**) y 2,4,6-tri-*O*-acetilados (**105**). Los cuales tratados con cloruro de mesilo dan una mezcla en proporción 1:2 de los correspondientes 3-*O*-mesil (**20**) y 4-*O*-mesil (**25**) ésteres. Dicha mezcla fue utilizada en el paso siguiente sin purificar.



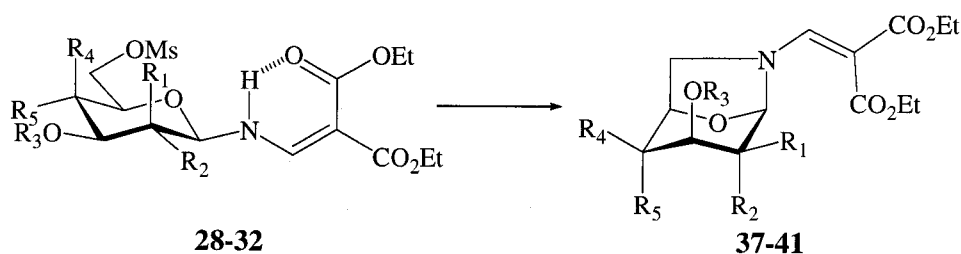
Esquema 18

	R ₁	R ₃
24, 33	Bz	CH ₂ OBZ
25, 34	Ac	CH ₂ OAc
26, 35	Ms	CH ₂ OMs
27, 36	Ms	H

Los espectros de ¹H y ¹³C-NMR de los compuestos **24**, **26**, **27** (Tabla 2 y experimental) y **28-32** (Tabla 2 y experimental) muestran las señales características del grupo enamino de las *N*-dietoxicarbonilvinilglicosilaminas.³⁶ El desplazamiento químico de las resonancias de H-4 del anillo de azúcar en los 4-mesiloxiderivados **24**, **26** y **27** y de H-6a y H-6b de los 6-mesiloxiazúcares **28-32** están en un rango de 4.68-5.18 para los primeros y de 3.58-4.64 para los segundos. Estos valores son acordes con la presencia de un grupo éster

en esa posición⁹¹. Además, en todos los casos aparece la señal característica de metilo de mesilo como singlete para tres hidrógenos con un desplazamiento en torno a 3 ppm para ^1H y 39 ppm para ^{13}C .

El tratamiento de los 4-mesiloxiazúcares **24-27** con un equivalente de metóxido sódico en hexametilfosforamida (HMPT) da las 1,4-azaanhidropiranosilaminas **33-36** (esquema 18), mientras que el de las 6-*O*-mesilenaminopiranosas **28-32** da los 1,6-azaazúcares **37-41** (esquema 19) con buenos rendimientos (desde 51% hasta 99%). La estructura de estos productos se basó en datos analíticos y espectroscópicos. En los espectros de ^1H -RMN de los azaazúcares **33-41** (Tabla 2 y Tabla 3) no se observa ninguna señal para NH. Muestran un singlete para el HC= del grupo enamino (=CHNR₂), frente al doblete (=CHNHR) de los espectros de los compuestos de partida **24-32** y cambios significativos en su desplazamiento químico. A su vez, la señal para H-1 sufre un fuerte desplazamiento a campo bajo (≈ 1 ppm). Las resonancias de H-4 en **33-36** y las de H-6a y H-6b en **37-41** aparecen a campo más alto como corresponde a la sustitución del grupo éster por el enamino. Otra diferencia observada en los espectros de ^1H -RMN fue una acusada variación en los valores de las constantes de acoplamiento del anillo de azúcar, lo que está de acuerdo con los valores esperados para la



Esquema 19

	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
28, 37	H	OBz	Bz	H	OBz
29, 38	H	OAc	Ac	H	OAc
30, 39	H	OMs	Ms	H	OMs
31, 40	H	OMs	Ms	OMs	H
32, 41	OMs	H	Ms	H	OMs

conformación de bote en los 1,4-azaanhidroazúcares **33-36** y de bote distorsionado o silla invertida (1C_4) en los 1,6-azaanhidroderivados **37-41**.

En el caso de **34** y **41** se observó una constante de acoplamiento 4J por camino en W. (0.8 Hz) entre H-1 y H-3 para el primero y (2.4 Hz) entre H-2 y H-4 para el segundo. Los desplazamientos químicos de las resonancias de C-1 en **33-41** mostraron pequeños cambios cuando se comparaban con las mismas señales para **24-29**, pero las resonancias de C-4 en **33-36** se desplazaron a campo alto, 7.1-11.4 ppm, y las de C-6 en **37-41** lo hicieron entre 18.2-19.9 ppm debido a la sustitución de C-O por C-N. También se observaron importantes

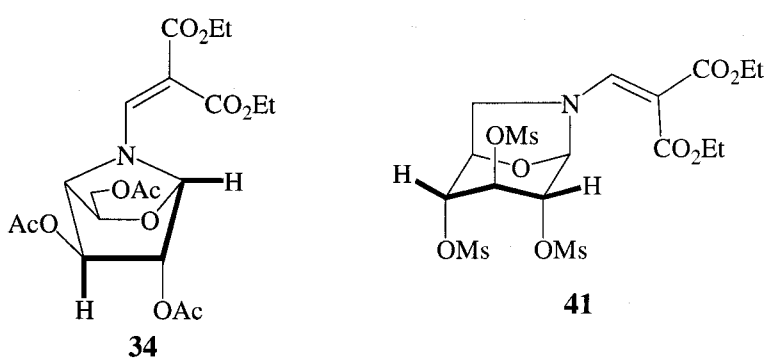


Figura 15

desplazamientos en las señales correspondientes a las resonancias de los carbonos del grupo enamino (Tabla 2 y Tabla 3).

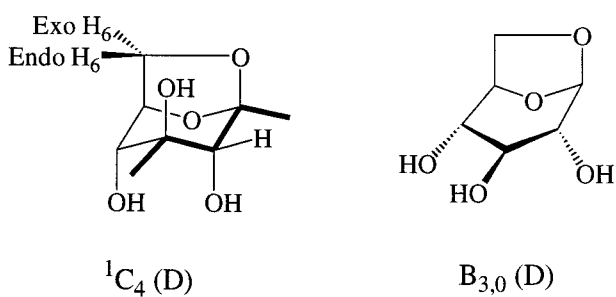
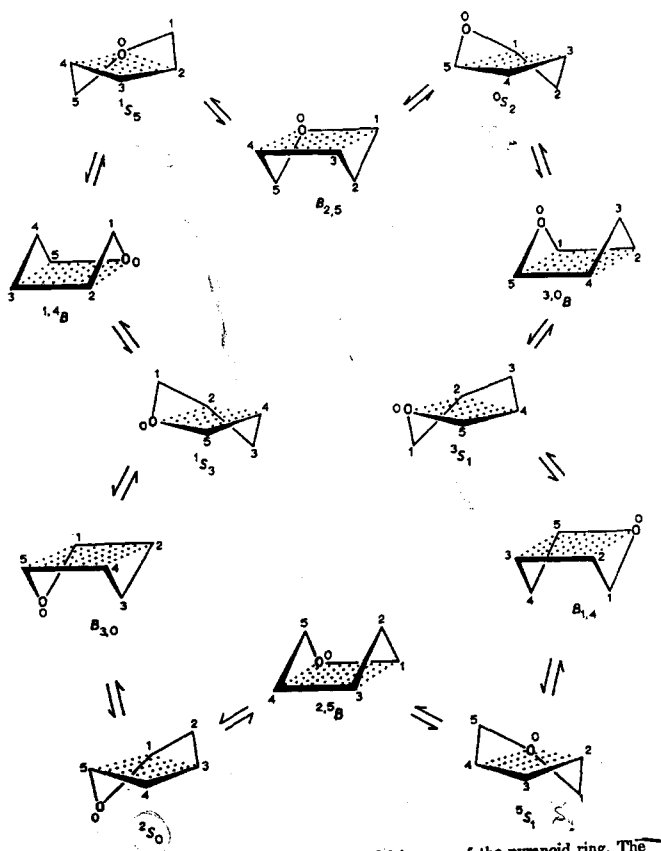


Figura 16

Los datos bibliográficos sobre análisis conformacional de 1,6-anhidroazúcares^{94,95} indican que la conformación mayoritaria de estos compuestos es la de silla invertida 1C_4 (D), aunque en algunas configuraciones se ha postulado un bote $B_{3,0}$. Ambas conformaciones son muy rígidas y presentan interacciones 1,3 diaxiales y/o eclipsamiento entre pares de electrones. En ambos casos las desviaciones de estas conformaciones son difíciles, aunque pensamos que pueden darse aplanamientos en la 1C_4 y en el caso del $B_{3,0}$ pequeñas aproximaciones a los botes torcidos 1S_3 o 2S_0 que están inmediatas en el itinerario pseudorrotacional del anillo de pirano. El único antecedente⁹⁶ sobre conformaciones de 1,6-azaanhidroazúcares sugieren la conformación 1C_4 (D).



⁹⁴ Cerny, M.; Stanek, J.Jr.; *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, **1977**, 34, 23-178.

⁹⁵ Bruce Grindley, T.; Thangarasa, R.; *Carbohydr. Res.*, **1988**, 172, 311-318.

⁹⁶ Lafont, D.; Wollny, A.; Boullanger, P.; *Carbohydr. Res.*, **1998**, 310, 9-16.

Los datos de RMN de los compuestos **37-41** son concordantes con los antecedentes bibliográficos y apoyan por tanto la conformación 1C_4 (D). En el caso de los D-glucoderivados **37-39** se pudieron leer muy pocas constantes de acoplamiento apareciendo las señales como singuletes anchos de manera análoga a lo descrito para compuestos relacionados.^{94,95} En los espectros de los derivados *N*-desprotegidos **43** y **46** se observa una $J_{1,3}$ de 1.1 Hz (ver más adelante) lo cual es acorde con la conformación 1C_4 y no con el bote $B_{3,0}$ o botes torcidos próximos (figura 17). En el caso del D-manoderivado **41**, la constante del protón axial H-2, con H-3 tuvo un valor de 5.1 Hz; mientras que en el D-galactoderivado **40** el protón axial H-4 resonó como un triplete con constantes iguales (4.5 Hz) con H-3 y H-5. En todos los casos (**37-41**) pudieron identificarse los protones H-6 endo y H-6 exo; H-6 exo es el que aparece como multiplete a campo más alto (≈ 1.3 ppm por encima de H-5 y 0.3-0.4 ppm por encima de H-6 endo). H-6 endo es prácticamente un doblete. Esta asignación está hecha teniendo en cuenta que al formarse el puente entre C-1 y C-6 el ángulo entre H-5 y H-6 exo, medido sobre un modelo, es aproximadamente 30° , por lo que la correspondiente constante de acoplamiento está en el rango 5.5-6.5 ppm; mientras que H-5 y H-6 endo forman un ángulo de $\approx 90^\circ$, por lo que la constante de acoplamiento $J_{5,6\text{endo}}$ es próxima a 0° (figura 18)

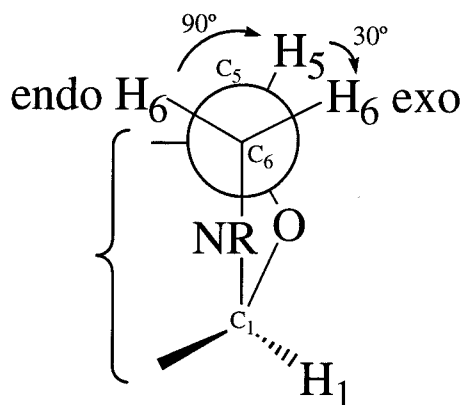


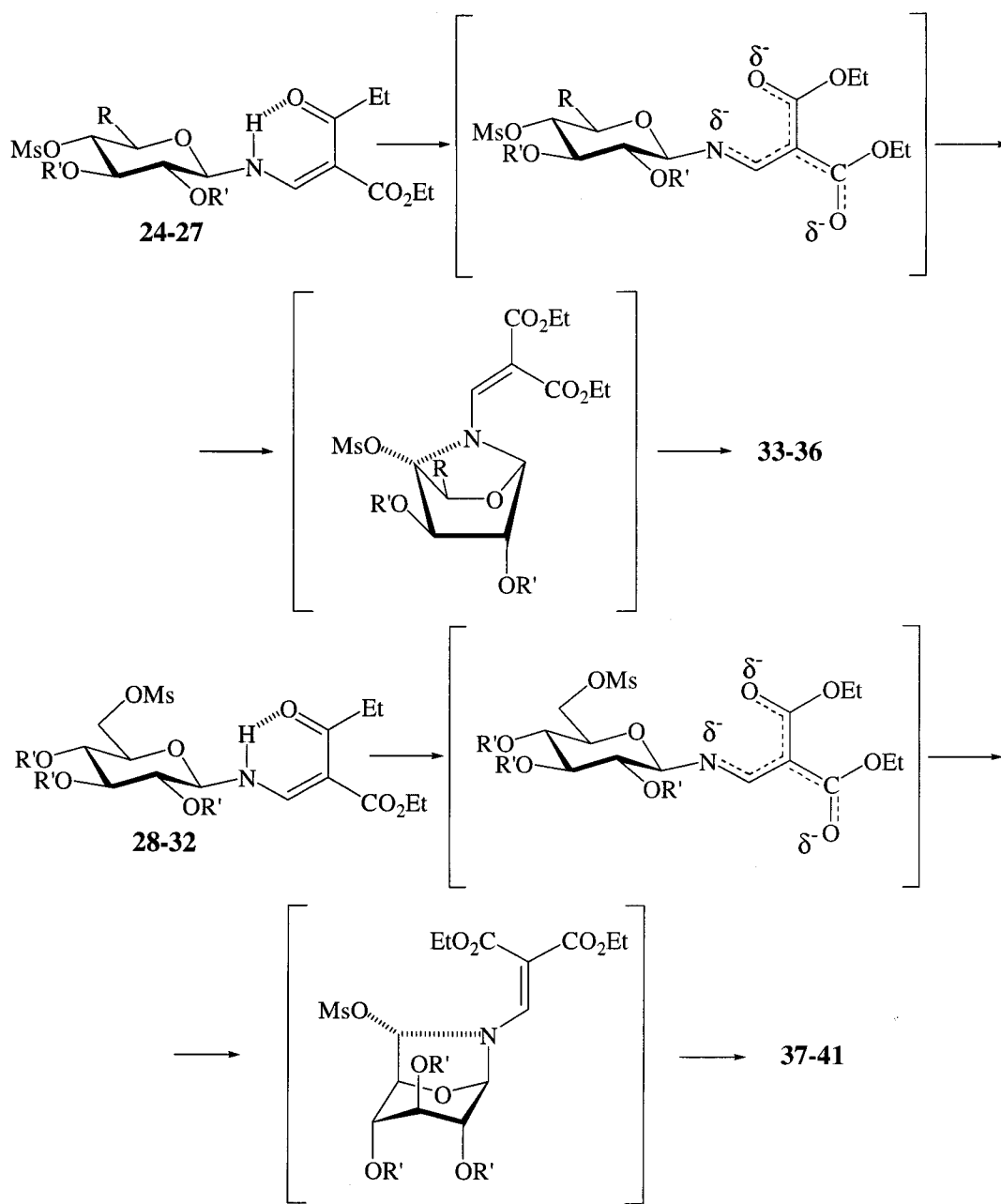
Figura 18

Tabla 2. Datos más significativos de RMN (δ , ppm; J , Hz) para los compuestos **24**, **26**, **27**, **33-36**.

	δ H-1	$J_{1,2}$	δ H-4	$J_{3,4}$	$J_{4,5}$	δ C-1	δ C-4	δ N-H	$J_{1,NH}$	δ CH	δ =CH	δ =C	δ CO libre	δ CO ligado
24	4.82t	9.4	5.18t	9.4	9.4	87.4	73.5	9.37dd	9.4	7.94d	157.0	95.3	165.5	167.3
26	4.60t	9.0	4.99t	9.0	9.0	86.3	73.6	9.45dd	9.0	8.00d	156.8	95.5	165.0	167.6
27	4.56t	9.1	4.77- 4.68m	9.2	5.7 10.8	87.1	76.3	9.34dd	9.1	7.96d	157.0	95.7	165.0	167.8
33	5.90d	2.1	4.95b s	-	-	88.5	64.7	-	-	7.76s	145.3	100.3	166.0 (2C)	-
34	5.63dd	2.4	4.57s	-	-	88.1	64.0	-	-	7.62s	145.5	100.1	166.1 165.7	-
35	5.63d	2.5	4.64s	-	-	86.9	66.5	-	-	7.37s	145.5	101.4	165.7 165.1	-
36	5.60d	2.6	4.68d	-	3.7 0.0	88.0	64.9	-	-	7.46s	144.8	104.8	165.9 165.1	-

Tabla 3. Datos más significativos de RMN (δ , ppm; J , Hz) para los compuestos 28-32 y 37-41 .													
	δ H-1	$J_{1,2}$	δ H-6a	δ H-6b	$J_{5,6a}$	$J_{5,6b}$	δ C-1	δ C-6	δ N-H	$J_{1,NH}$	δ CH	δ =CH	δ =C
28	4.87t	9.8	4.46-4.42m	4.33-4.14m	-	-	87.3	66.8	9.40dd	9.8	7.98d	156.9	95.5
29	4.57t	8.9	3.78-3.74m	3.64-3.58m	-	-	87.0	60.9	9.19dd	8.9	7.93d	157.2	94.8
30	4.70t	9.1	4.64dd	4.45dd	2.1	4.3	86.5	66.6	9.32dd	9.1	7.96d	156.8	96.1
31	4.74t	9.0	4.36m	4.32m	-	-	86.8	65.9	9.39dd	9.0	7.98d	157.1	95.9
32	5.03dd	0.8	4.61dd	4.40dd	2.3	5.0	86.8	65.9	9.49dd	9.2	8.01d	156.7	95.2
37	5.65s	0.0	3.82d	3.70dd	0.0	6.4	89.4	48.1	-	-	7.84s	144.6	97.8
38	5.38bs	0.0	3.61d	3.40dd	0.0	6.7	89.0	47.7	-	-	7.62s	144.0	97.7

Tabla 3 (continuación)													
	$\delta\text{H-1}$	$J_{1,2}$	$\delta\text{H-6a}$	$\delta\text{H-6b}$	$J_{5,6a}$	$J_{5,6b}$	$\delta\text{C-1}$	$\delta\text{C-6}$	$\delta\text{N-H}$	$J_{1,\text{NH}}$	δCH	$\delta=\text{CH}$	$\delta=\text{C}$
39	5.55s	0.0	3.72m	3.48m	-	-	88.6	48.4	-	-	7.59s	144.9	98.7
40	5.49bs	0.0	3.89d	3.41m	0.0	-	87.9	47.5	-	-	7.56s	145.0	98.5
41	5.43bs	0.0	3.74d	3.36dd	0.0	6.9	89.5	47.1	-	-	7.64s	144.4	98.2
42	6.16s	0.0	3.99bs	3.76bs	0.0	0.0	86.0	43.7	-	-	-	-	-
43	6.66d	0.0	3.81dd	3.52dd	0.0	7.2	86.9	44.5	-	-	-	-	-
44	6.08s	0.0	3.99m	3.78m	-	-	86.2	43.9	-	-	-	-	-
45	5.75m	-	3.92d	3.50dd	-	5.5	86.9	44.5	-	-	-	-	-
46	5.86dd	1.0	3.93dd	3.62dd	0.0	7.3	86.9	44.8	-	-	-	-	-

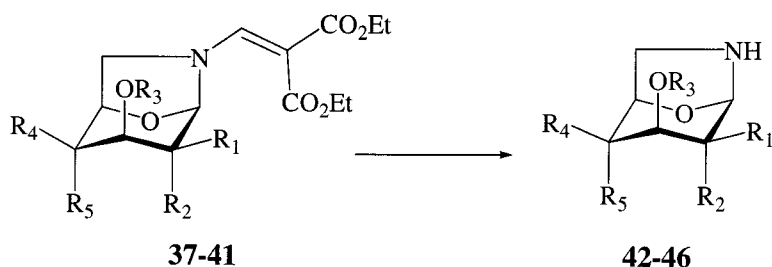


Esquema 20

La formación de los azaanhidroderivados **33-41** probablemente tiene lugar a través de iones intermedios estabilizados que se forma por el ataque del ión metóxido al grupo NH. Dicho intermedio lleva a cabo el desplazamiento nucleofílico intramolecular del grupo

mesiloxi (Esquema 20). Recientemente se ha descrito una reordenación nucleófila inducida relacionada en que participa el átomo de azufre de tioglicósidos⁹⁷.

La desprotección del nitrógeno con cloro en diclorometano⁹⁸ de los 1,6-anhidroderivados **37-41** da, con un rendimiento del 73-90%, los correspondientes azaanhidroazúcares **42-46** (figura 13). Los datos espectroscópicos (Tabla 3 y experimental) son acordes con la desprotección del grupo amino. En todos los casos el espectro de FABMS muestra una señal que se asigna a $[M+Na]^+$. No aparecen las señales típicas del grupo enamino tanto en $^1\text{H-RMN}$ como en $^{13}\text{C-RMN}$. Las señales de protón del anillo de azúcar sufren todas un desplazamiento a campo bajo, mientras que las señales correspondientes a C-1 y C-6 se desplazan ≈ 2.5 y ≈ 4 ppm respectivamente. Se mantienen las constantes de acoplamiento antes comentadas para los enamino-derivados, por lo que tanto el análisis conformacional del anillo de tetrahidropirano como del de pirrolidina siguen siendo válidos;



Esquema 21

	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
37, 42	H	OBz	Bz	H	OBz
38, 43	H	OAc	Ac	H	OAc
39, 44	H	OMs	Ms	H	OMs
40, 45	H	OMs	Ms	OMs	H
41, 46	OMs	H	Ms	H	OMs

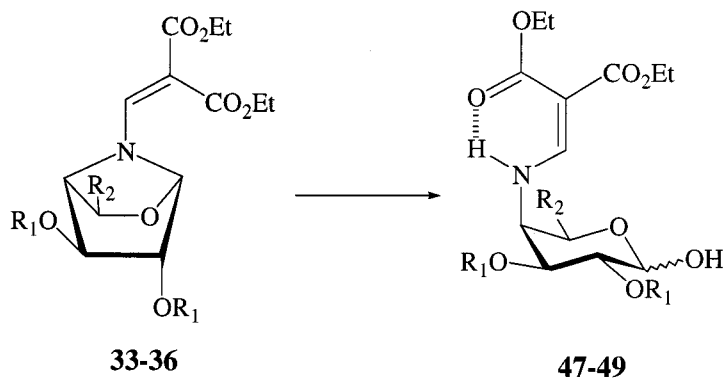
⁹⁷ Lowary, T. L.; Bundle, D. R. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 2397-2404.

⁹⁸ Para la descripción del método de *N*-desprotección ver: Gómez Sánchez, A.; Borrachero Moya, P.; Bellanato, J. *Carbohydr. Res.* **1984**, *135*, 101. Para aplicaciones recientes ver: Fuentes, J.; Molina, J.L.; Olano, D.; Pradera, M.A. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1996**, *7*, 203.

es decir, el anillo piranoide está en la conformación 1C_4 , el ángulo $H_5-H_{6\text{exo}}$ es de aproximadamente 30° (J experimentales 6.5-7 Hz) y el ángulo $H_5-H_{6\text{endo}}$ es de aproximadamente 90° (J experimentales <1.3 Hz). En los casos de **43** y **46** la $J_{1,3}$ tuvo un valor de 1.1 Hz indicando un camino en W y confirmando, en consecuencia, la conformación 1C_4 .

3.3.2 Preparación de 4-aminoaldosas.

De la reacción de los 1,4-azaanhidroazúcares **33**, **35** y **36** con ácido trifluoroacético:agua 3:1 se obtienen los 4-amino-4-desoxiazúcares *N*-protegidos **47-49** (figura 14) como mezclas de anómeros α y β . En el caso del 6-tritilderivado **35** ocurre simultáneamente la destritilación.



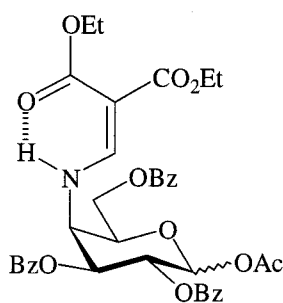
Esquema 22

	R ₁	R ₂
47	Bz	CH ₂ OBz
48	Ms	CH ₂ OH
49	Ms	H

Las estructuras propuestas para estos compuestos son totalmente acordes con los datos analíticos y espectroscópicos obtenidos. Como características más notables cabe señalar: el carbono anomérico de estos 4-aminoazúcares resuena a campo más bajo que el de sus precursores, los 1,4-azaanhidroazúcares. Las señales para H-4 y C-4 se desplazaron a

campo más alto con respecto a las mismas en **33**, **35** y **36** (Tabla 2 y Tabla 4). Los espectros de los compuestos **47-49** mostraron señales para NH y las resonancias para los grupos enamino tenían un acoplamiento similar que los de **24**, **26** y **27**. El valor de $J_{4,5}$ en **47** y **48** es ≈ 0.0 Hz como se ha descrito para D-galactopiranosilderivados relacionados.⁹⁹

La acetilación de **47** con Ac_2O /piridina forma los dos 4-enaminoderivados diastereoisoméricos α y β **50** (figura 15) en proporción (1:7). Estos derivados se caracterizaron por sus espectros de IR, ^1H -RMN, ^{13}C -RMN y FABMS. En el espectro de ^1H -RMN aparece un acoplamiento entre H-1 y H-2 de 8.2 Hz que se asignó al anómero β y $J_{1,2} = 3.9$ a α . Estos valores son acordes con los encontrados en la literatura par per-*O*-acetil-D-galactoderivados,¹⁰⁰ lo cual apoya la asignación de las configuraciones. En el mismo sentido está la diferencia en el desplazamiento químico de las resonancias para H-1 (6.68 para α y 6.61 para β).



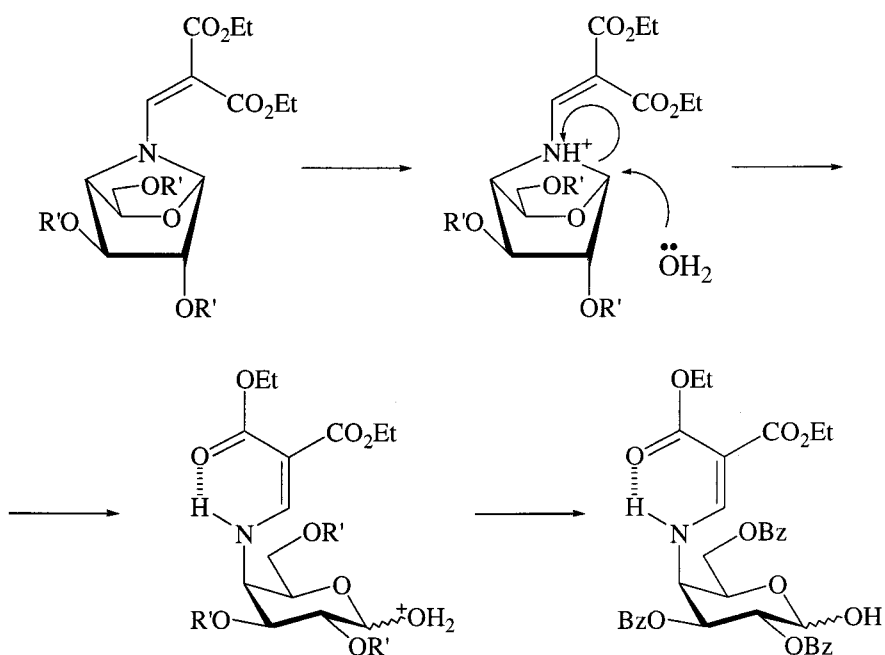
50

Figura 19

Esta reacción podría interpretarse como una protonación del átomo de nitrógeno por el ácido trifluoroacético, seguido de ataque nucleófilo de una molécula de agua sobre C-1.

⁹⁹ Pradera, M.A.; Molina, J.L.; Fuentes, J.; *Tetrahedron*, **1995**, *51*, 923-934.

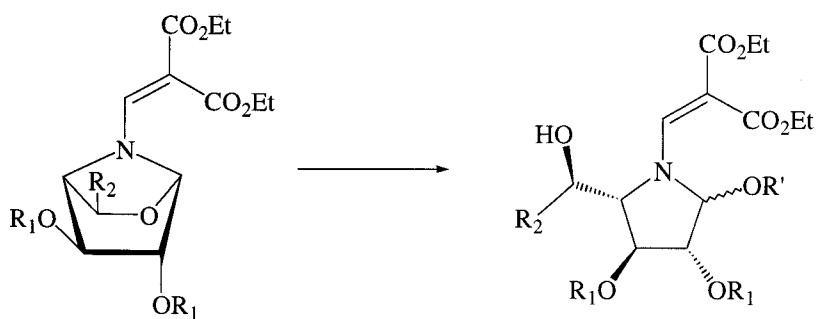
¹⁰⁰ Stevens, J.D.; Comunicado al XVIth International Carbohydrate Symposium. Paris, Francia, Julio 1992, Comunicación C-158, libro resumen pag. 623.



Esquema 23

3.3.2 Síntesis de pirrolidinas quirales y 3-oxapirrolizidinas.

En este apartado se estudia la formación de pirrolidinas quirales con una cadena alquímica en el átomo de nitrógeno por rotura del enlace C₁-O de un azaanhidroazúcar, esquema 13. Se han ensayado varias condiciones, obteniéndose en cada caso los resultados que se indican.



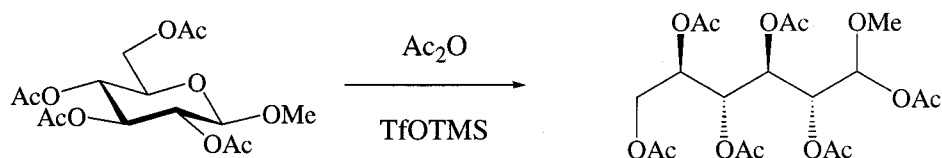
Esquema 24

Tabla 4. Datos más significativos de RMN (δ , ppm; J , Hz) para los compuestos 47-49.												
	δ H-1	$J_{1,2}$	δ H-4	$J_{3,4}$	$J_{4,5}$	δ C-1	δ C-4	δ N-H	$J_{4,NH}$	δ CH	$\delta=C$ H	$\delta=C$
47^a	5.84d	3.3	4.15dd	3.9	0.0	90.7	59.4	9.74dd	9.6	7.88d	159.8	91.9
47^b	4.97m	8.1	4.10dd	3.8	0.0	96.6	60.2- 55.5	9.83- 9.78m	9.7	7.88d	159.5	94.0
48^a	5.54d	3.8	4.29- 4.11m	4.1	0.0	90.6	59.4	9.39dd	9.5	8.10d	160.5	91.6
48^b	4.86m	7.8	4.29- 4.11m	4.2	0.8	95.3	60.2- 59.4	9.29dd	9.6	8.11d	160.4	91.8
49^a	5.59d	3.5	4.04ddd	4.1	2.0 0.0	91.2	58.4	9.52- 9.42m	8.8	8.12d	159.6	92.0
49^b	4.77d	7.5	3.98ddd	4.1	2.3 0.0	95.6	58.4	9.52- 9.42m	8.7	8.14d	159.6	92.1

^aDatos del anómero α . ^bDatos del anómero β .

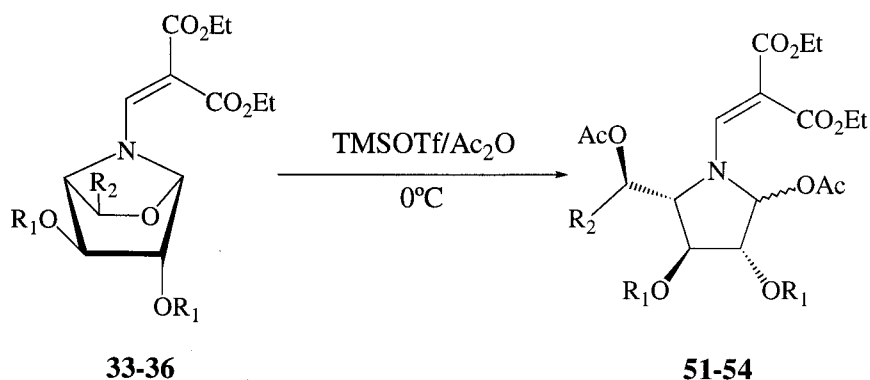
a) En presencia de triflato de trimetilsililo.

Cuando esta rotura se lleva a cabo con anhídrido acético y una cantidad catalítica de trimetilsililtrifluorometanosulfonato, de un modo relacionado con el descrito¹⁰¹ para la



Esquema 25

transformación indicada en la figura 25, se forman las pirrolidinas quirales **51-54** como mezclas de diastereoisómeros *2R* y *2S* con un rendimiento de 45-65%. El grado de estereoselectividad, medido por integración digital de señales separadas con el espectro de ¹H-RMN es bajo o nulo (relación R/S 1:3 a 1:1). En estas condiciones pensamos que el

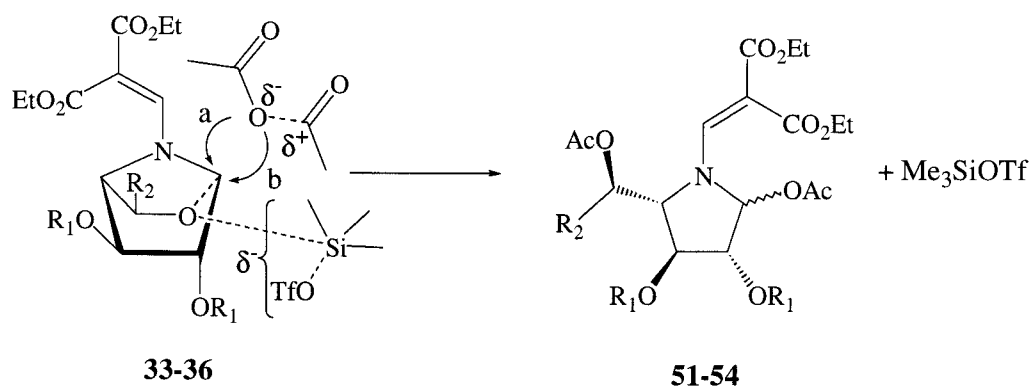


Esquema 24

	R ₁	R ₂
33, 51	Bz	CH ₂ OBz
34, 52	Ac	CH ₂ OAc
35, 53	Ms	CH ₂ OTr
36, 54	Ms	H

¹⁰¹ Zottola, M.; Venkateswara Rao, B.; Fraser Reid, B., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, 969-970.

silicio se coordina con el oxígeno del anillo de pirano, produciendo un desplazamiento del par de electrones del enlace C1→O e incrementando la densidad de carga positiva de C-1. El anhídrido acético se polariza al acercarse al centro positivo actuando la parte carboxilica en el desplazamiento nucleofílico del oxígeno anular. Paralelamente la parte acídica del



Esquema 27

anhídrido acético se une a este oxígeno, produciendo su acetilación. El ataque por los caminos a y b es casi igual de probable, con un ligero predominio del ataque por la parte más lejana al oxígeno saliente (camino b) y produciendo en consecuencia un ligero exceso del isómero 2*S* (numeración del anillo de pirrolidina). Dado que el triflato de trimetilsililo sólo es necesario en cantidad catalítica pensamos que se recupera inalterado y puede actuar sobre muchas moléculas.

Estas condiciones no son válidas en presencia de un alcohol, ya que un medio prótico produce la descomposición del triflato de trimetilsililo.

b) En presencia de anhídrido trifluoroacético y alcoholes (síntesis de azaglicósidos).

Condiciones suaves en las que un alcohol actúa como nucleófilo, permitiendo la apertura del ciclo y formándose las pirrolidinas **55-60**. En estas condiciones los rendimientos del producto purificado son bajos (entre un 15-30%) y también es baja la estereoselectividad (relación 2*R/S* 5:4 a 2:1 después de purificación mediante cromatografía en capa fina preparativa). Es de destacar que los productos preparados son “azaglicósidos” ya que la polihidroxipirrolidina es un “azaazúcar” y el radical del alcohol (alilo, butilo o

bencilo) el aglicón. El método ha dado mejores rendimientos para los derivados de pentosas que para los de hexosas.

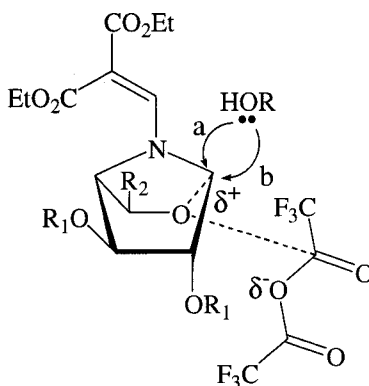
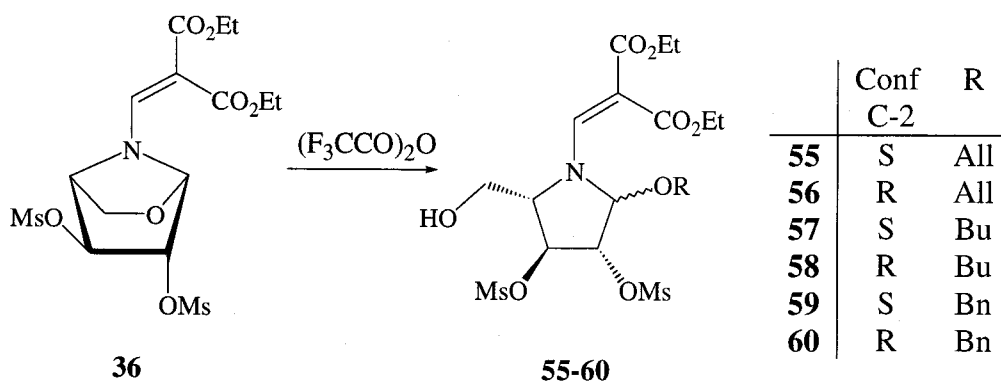


Figura 20

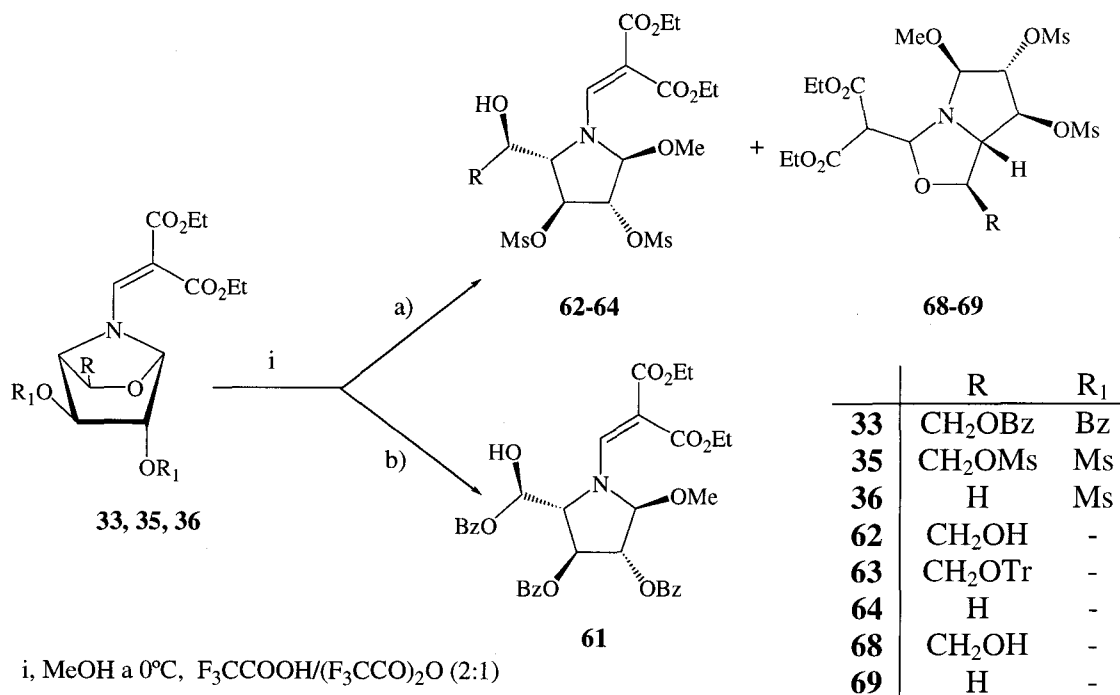
Una posible racionalización para esta reacción, que no tiene otro apoyo experimental que la explicación de los compuestos formados, es que uno de los carbonilos del anhidrido trifluoroacético se coordina con el oxígeno anular incrementando la carga positiva de C-1 (numeración del anillo de azúcar) y aceptando carga negativa el oxígeno intercarbonílico. Esta carga en alguna extensión está estabilizada por el efecto $-I$ de los átomos de flúor. El ataque nucleofílico del alcohol con unión de un protón al oxígeno anular produce el azaglicósido final. Como en el caso anterior el ataque ocurre con ligera preferencia por el camino b. No se ha observado la formación de ésteres del ácido trifluoroacético sobre el OH liberado, pero no podemos descontar que se produzca en cierto grado.



Esquema 28

Los bajos rendimientos puede ser debidos a que el medio prótico produce la desprotección parcial del átomo de nitrógeno con formación de un hemiaminal que descompone fácilmente. También puede producirse la protonación del nitrógeno y la rotura del enlace C₁-N (ver apartado 3.3.2). La mayor reactividad de los derivados de pentosas sobre los de hexosas es probablemente debida a razones estéricas.

c) En presencia de LiClO₄.



Esquema 29

La reacción se realiza en presencia de perclorato de litio y añadiendo la mezcla ácido trifluoroacético-anhídrido trifluoroacético (2:1) posteriormente para obtener **61-64**. En estas condiciones sólo se ha aislado el diastereoisómero *2S* con un rendimiento en torno al 30% por lo que pensamos que hay una estereoselectividad importante, lo cual está apoyado porque en los espectros de los crudos de reacción no se han observado señales para un posible isómero *2R*. Si el hidroxilo formado no está estéricamente impedido (R= H, CH₂OH, esquema 16 a), se producen reacciones secundarias de formación de 3-oxabicyclos (ver apartado 3.3.4) incluso a 0°C. Esto no ocurre cuando R=CH₂OBz (esquema 29).

La variación en la estereoselectividad se puede explicar considerando que el ión litio se sitúa en la cara posterior coordinándose parcialmente con el nitrógeno y el oxígeno del anillo, esto hace que la cara anterior de la molécula (camino b) esté más favorecida para el ataque del metanol. La eficacia del perclorato de litio es alta en medio ácido, lo que provoca las reacciones secundarias, antes comentadas, que disminuyen el rendimiento.

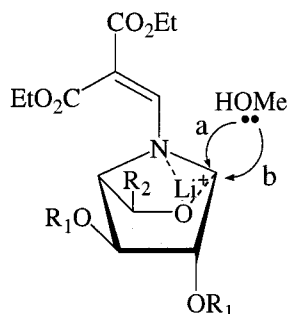


Figura 21

Partiendo de **33**, **35** y **36** se obtienen las pirrolidinas **51-64** (**62** y **63** evolucionan al oxabicyclo **68** y **64** evoluciona al oxabicyclo **69**). Después de formarse la pirrolidina tiene lugar la adición del hidroxilo al doble enlace del radical enamino formándose los compuestos bicíclicos. Al disminuir el impedimento estérico la reacción se favorece, siendo en algunos casos mayoritario el producto bicíclico frente a la pirrolidina. La formación del oxabicyclo aumenta a la temperatura ambiente y la de la pirrolidina a 0°C.

Con el fin de facilitar la discusión de resultados, todos los compuestos se han numerado¹⁰² como se indica en la figura 16. A pesar de que en algunos casos esta numeración no sea correcta.

¹⁰² En los compuestos **61-66** el orden alfabético de los sustituyentes cambia la numeración del anillo de pirrolidina con respecto a **51-60**, siendo el C-5 el que llevaría el grupo metóxi. A pesar de ello, para una mayor claridad en la discusión se ha utilizado la misma numeración en todos los derivados de pirrolidina **51-66**.

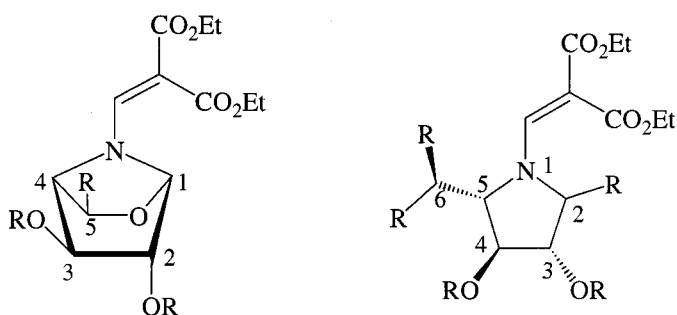


Figura 22

Las mezclas de diastereoisómeros **51-54** y los compuestos **55-64** son sólidos amorfos que descomponen fácilmente. Sus estructuras se basan en los datos de HRMS, IR y ^1H y ^{13}C -RMN.

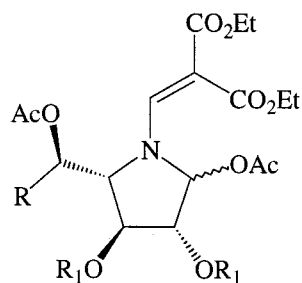
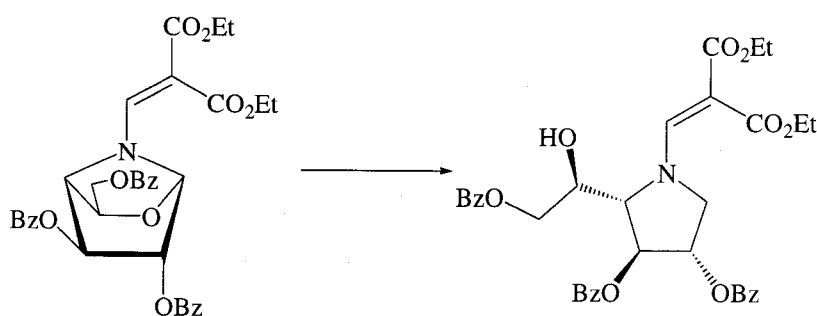
**51-54**

Figura 23

	R	R ₁
51	CH ₂ OBz	Bz
52	CH ₂ OAc	Ac
53	CH ₂ OAc	Ms
54	H	Ms

d) Rotura reductiva del enlace C₁-O.

La apertura del 1,4-azanhidroazúcar **33** en presencia de borohidruro sódico origina la



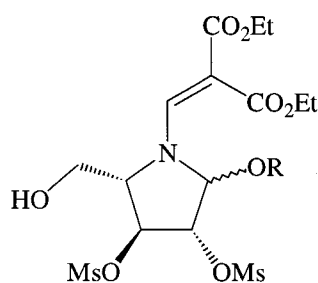
Esquema 30

pirrolidina **67** cuya estructura es acorde con los datos analíticos y espectroscópicos. Reacciones semejantes sobre derivados mesilados no permitieron aislar ningún producto porque se producían varias eliminaciones.

La apertura de los azaazúcares **33-36** en anhídrido acético y triflato de trimetilsililo forma las 2-acetoxipirrolidinas como pares de diastereoisómeros **51-54**. Los desplazamientos químicos para las resonancias de H-2 y C-2 en estos compuestos son concordantes con los esperados para el grupo CH unido simultáneamente a oxígeno (OAc) y nitrógeno, mientras que los valores de δ para H-5 y C-5 (tabla 5), cercanos a los de H-4 y C-4 en **33-36** (tabla 2), demostraron que el enlace C₅-N no se afecta durante la reacción. La configuración de C-2 se asigna en base al valor de $J_{2,3}$, el cual está en el rango entre 4.7-5.3 Hz para los isómeros *R* (relación *cis* entre H-2 y H-3), y cercano a 0 Hz para los isómeros *S* (relación *trans* entre los mismos protones) en concordancia con los datos bibliográficos sobre valores de esta

Tabla 5. Datos más significativos de RMN (δ , ppm; J , Hz) para los compuestos 51-54 .						
	Conf. C-2	δ H-2	δ H-5	$J_{2,3}$	δ C-2	δ C-5
51	R	6.58d	4.30-4.10m	5.2	84.7	61.1
51	S	6.45s	4.27-4.08m	0.0	86.9	61.1
52	R	6.31d	4.64s	5.3	87.2	62.1
52	S	6.19s	4.58s	0.0	87.2	62.1
53	R	6.38d	4.57m	5.4	85.6	62.0-60.9
53	S	6.22s	4.47m	0.0	83.7	62.0-60.9
54	R	6.45d	4.51-4.15m	4.7	82.5	61.9-59.9
54	S	6.36s	4.51-4.15m	0.0	83.1	61.9-59.9

constante de acoplamiento en anillos de pirrolidina¹⁰³ y tetrahidrofurano¹⁰⁴ relacionados.



55-60

Figura 24

	Conf.	R
	C-2	
55		All
56		All
57		Bu
58		Bu
59		Bn
60		Bn

Como vimos la apertura del azaderivado **36** con diferentes alcoholes en anhídrido trifluoroacético produce los diferentes azaglicósidos **55-60** como pares de diastereoisómeros. La asignación de su estructura se llevó a cabo mediante datos analíticos y espectroscópicos. En es espectro de FABMS se observó, en cada caso, un pico m/z que se asignó a $[M+Na]^+$. Los espectros de 1H -RMN y ^{13}C -RMN mostraron una similitud en sus señales (tabla 6) con los asignados a las 2-acetoxipirrolidinas **51-54** (tabla 5), con las diferencias lógicas por el cambio de los acetoxilos por un alcoxilo y un hidroxilo (cadena exocíclica). La presencia en la molécula del grupo proveniente del alcohol se puso de manifiesto por sus señales características en los espectros de RMN. La configuración de C-2 sigue siendo acorde^{103,104} con los valores medidos para la $J_{2,3}$ (menor que 2.0 para H-2 y H-3 en posición trans).

¹⁰³ Cipolla, L.; Lay, L.; Nicotra, F.; Pangrazio, C.; Panza, L.; *Tetrahedron*, **1995**, 51,4679-4690 y referencias contenidas.

¹⁰⁴ Bundle, D.R.; Lemieux, R.U.; *Methods Carbohydr. Chem.*, **1976**, VII, 79-86.

Tabla 6. Datos más significativos de RMN (δ , ppm; J , Hz) para los compuestos 55-60 .						
	Conf. C-2	δ H-2	δ H-5	$J_{2,3}$	δ C-2	δ C-5
55	S	5.27d	4.39-4.01m	1.5-	93.3	67.6
56	R	5.15d	4.29-4.10m	4.7	90.2	62.6
57	S	5.24d	4.36-4.15m	2.1	93.6	67.2
58	R	5.10d	4.32-4.19m	4.8	91.6	63.0
59	S	5.39s	4.09-4.04m	≈ 0.0	93.5	68.1
60	R	5.18d	4.28-4.18m	4.7	90.3	62.8

Cuando la reacción tiene lugar en metanol con perclorato de litio y ácido trifluoroacético, los datos de RMN del crudo de reacción de los productos cuyos compuestos de partida son **33**, **35** y **36** no muestran señales para el isómero *2R*. Los espectros de las 2-metoxipirrolidinas **61** y **64** (**62** y **63** aislados como trazas) son similares a los del isómero *2S* de **51-54**, con los cambios esperados en los desplazamientos químicos de H-2 y C-2 por el cambio de sustituyente. La presencia del metilo se observa en ^1H -RMN y ^{13}C -RMN por la aparición de señales a ≈ 3.45 y ≈ 53.0 respectivamente. La constante $J_{2,3}$ (0.0 Hz) apoya la configuración *2S*.^{103,104}

Tabla 7. Datos más significativos de RMN (δ , ppm; J , Hz) para los compuestos 61 , 64-66 .							
	Conf. C-2	δ H-2	δ H-5	δ H-6	$J_{2,3}$	δ C-2	δ C-5
61	S	5.23s	4.37-4.30m	4.37-4.30m	0.0	93.5	60.8
64	S	5.12m	4.20m	3.80-3.60m	-	94.2	60.9
65	S	5.14bs	4.39-4.11m	5.71-5.68m	0.0	92.6	60.5
66	S	5.00bs	4.36-4.28m	4.36-4.28m	0.0	93.5	61.1

La estructura de estos 2-metoxiderivados se comprobó por acetilación del hidroxilo en C-5 con anhídrido acético en piridina seca lo que originó los productos **65** y **66** (figura 25). La señal para H-6 sufrió un desplazamiento a campo bajo, debido al cambio del hidroxilo por el acetoxilo. En el espectro de ^{13}C -RMN se constató su presencia por la señal a 20.5-20.9 asignada al metilo de acetilo.

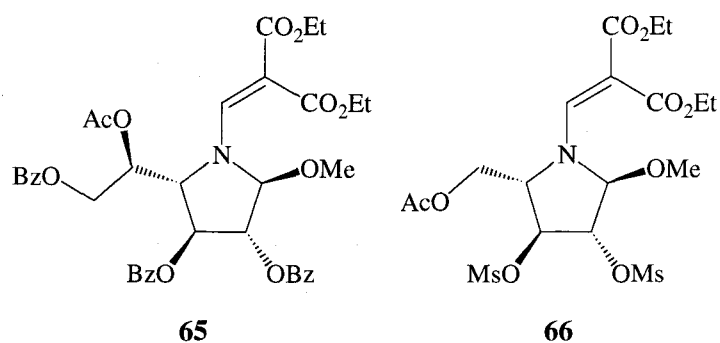
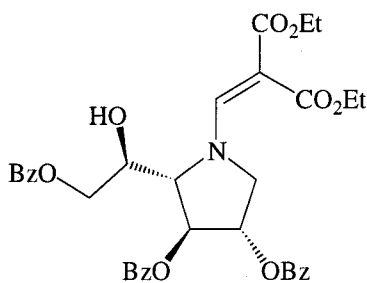


Figura 25

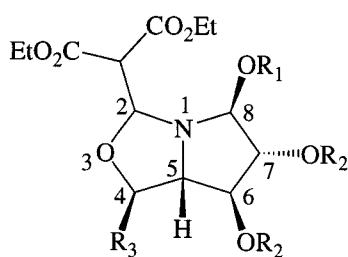
La estructura de la pirrolidina **67** se determinó por datos analíticos y espectroscópicos. En el espectro de ^1H -RMN aparece una señal a 3.79 para 2 hidrógenos asignada a los protones sobre C-2. En el espectro de ^{13}C -RMN la resonancia de C-2 se desplaza a campo más alto con respecto a los productos de apertura con alcóxido **55-66**, como corresponde al cambio de OR por H.



67

Figura 26

Ya hemos comentado que la apertura de los 1,4-azaanhidroazúcares **35** y **36** produce, además de las pirrolidinas, los 3-oxabicyclos **68** y **69** (figura 21). Compuestos similares (**70-73**) se han podido obtener a partir de **33-35** cuando las reacciones se llevaron a cabo en presencia de los correspondientes alcoholes, anhídrido trifluoroacético y a temperatura ambiente (ver experimental). La configuración de C-8 se propone como *S* en todos los casos, excepto para **71** que se obtuvo como mezcla de epímeros y **73** que fue *R*. Esta apertura se produce, en algunos casos, en condiciones ácidas tan suaves que no se da la destrilación del producto (**72** y **73**).



68-73

	R ₁	R ₂	R ₃	Conf C-8
68	Me	Ms	CH ₂ OH	<i>S</i>
69	Me	Ms	H	<i>S</i>
70	All	Bz	CH ₂ OBz	<i>S</i>
71	Bn	Bz	CH ₂ OBz	<i>S,R</i>
72	Bu	Ms	CH ₂ OTr	<i>S</i>
73	Bu	Ms	CH ₂ OTr	<i>R</i>

Figura 27

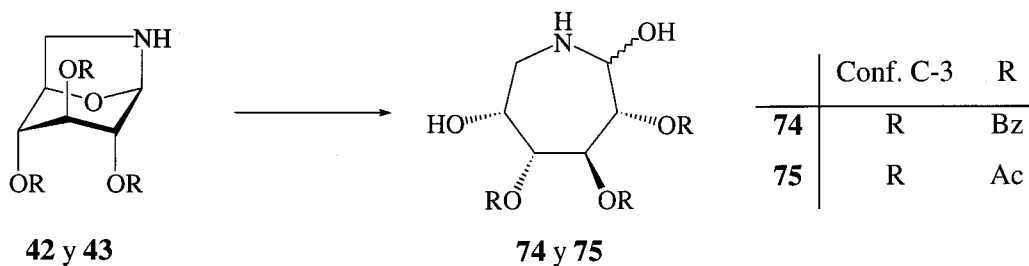
Los datos espectroscópicos de **68-73** apoyan la estructura bicíclica de anillos fusionados. Es posible la formación de dos estereoisómeros en C-2, pero los datos de RMN no muestran señales significativas para un segundo compuesto formado. La configuración del centro quiral C-2 no pudo ser asignada. La resonancia de C-2 aparece cercana a la de C-

8 y ambos desplazamientos químicos (91.2 y 88.0 ppm respectivamente) apoyan que los átomos de carbono estén simultáneamente unidos a oxígeno y nitrógeno. La señal para el hidrógeno de alqueno desaparece, viéndose dos señales, ambas doblete, correspondientes a H-2 (≈ 5.55 ppm) y $CH(CO_2Et)_2$ (≈ 3.55 ppm). La configuración de C-8 es difícil de asignar y sólo lo hacemos de manera tentativa, ya que los valores de las constantes de acoplamiento que se pudieron medir no permiten una asignación definitiva. En el caso de **68** y **69** la configuración de este carbono parece clara, ya que es la misma que la del C-2 de las correspondientes pirrolidinas (**63** y **64**) de cuya ciclación proceden. En los casos de **70**, **71** y **72**, la comparación de los desplazamientos químicos de H-2, H-5 y H-8 con los correspondientes de **68** y **69** (tabla 8) nos llevan a proponer la configuración 8*S*. Por exclusión **73** y el segundo producto de **71** deben ser 8*R*. La constante $J_{7,8}$ no es aclaratoria, vale 3.2-3.6 Hz en todos los casos excepto para **71R** (<1.0), lo cual puede ser debido a un cambio conformacional producido por el grupo benciloxi. Los compuestos **68-73** son 3-oxo analogos de alcaloides de polihidroxi-pirrolizidina, los cuales muestran interesantes actividades biológicas¹⁰⁵.

Tabla 8. Datos significativos de RMN (δ , ppm J , Hz) para 68-73 .						
	Conf C-8	H-2	H-5	H-8	HC(CO ₂ Et) ₂	$J_{7,8}$
68	<i>S</i>	5.48d	3.89m	4.66d	3.51d	3.2
69	<i>S</i>	5.41d	3.90m	4.72d	3.54d	3.6
70	<i>S</i>	5.62d	3.63dd	4.91d	3.53d	3.5
71	<i>S</i>	5.66d	3.65dd	5.06d	3.54d	3.4
71	<i>R</i>	5.67d	4.00d	5.04s	3.69d	<1.0
72	<i>S</i>	5.48d	3.57dd	4.65d	3.43d	3.4
73	<i>R</i>	5.54d	3.73dd	4.64d	3.66d	3.4

¹⁰⁵ Molynuex, R.J.; Benson, M.; Wong, R.Y.; Tropea, J.E.; Elbein, A.D.; *J. Nat. Prod.*, **1988**, *51*, 1198-1206.

3.3.5 Síntesis de perhidroazepinas.



42 y 43

74 y 75

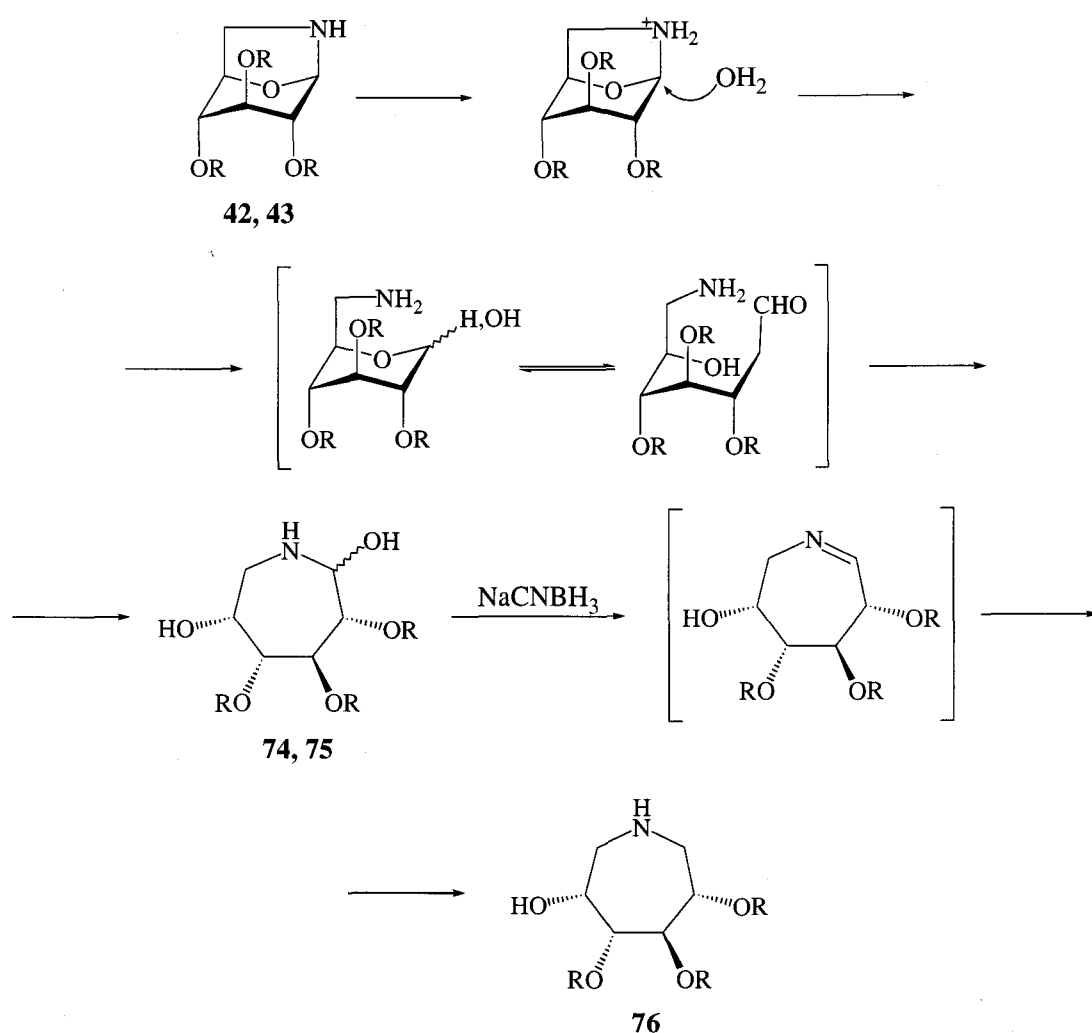
Esquema 31

La rotura del enlace C1-O de **42** y **43** da (70-80%) los hemiaminales **74** y **75** como pares de pseudoanómeros. Los espectros de RMN de los azepanocompuestos **74** y **75** muestran que uno de esos diastereoisómeros predomina sobre el otro con una reacción molar de 21:1 a 3:1. Intentos de llevar a cabo una reacción similar sobre los compuestos **37-41** no tuvieron éxito; dichos compuestos resistieron el tratamiento ácido aún en metanol a reflujo durante 1 hora. Un posible mecanismo para la formación de **74** y **75** y también de **76** (ver más adelante) está indicado en el esquema 32. El azaanhidroazúcar **42-46** protonado sobre el átomo de nitrógeno sufre el ataque nucleófilo de una molécula de agua sobre C-1 (anillo de azúcar) para dar un 6-amino-6-desoxiazúcar. El cierre del anillo hemiaminámico produce los azepanos **74** y **75**. Estructuras como **74** y **75** se han sugerido como intermedios en la transformación de 6-azidoglicopiranosas no protegidas en polihidroazepanos.¹⁰⁶ También se ha descrito un método de síntesis de polihidroazepanos a partir de 6-aminoazúcares.¹⁰⁷ Este mecanismo que requiere protonación está también apoyado por el hecho de que en los compuestos *N*-protegidos (**37-41**), no se da una reacción similar ya que el nitrógeno de enamina es menos básico que el de amina.

En cuanto a la configuración de C-2 del compuesto mayoritario de los pares de pseudoanómeros **74** y **75**, el valor de $J_{2,3}$ (3.0-3.5 Hz) no es definitivo, ya que es compatible

¹⁰⁶ Moris Varas, F.; Aian, X.H.; Wong, C.H.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 7947-7952.

¹⁰⁷ Paulsen, H.; Todt, K.; *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, **1968**, *23*, 116-231 y referencias contenidas.



Esquema 32

con ambas configuraciones. Aplicando la regla de Cram para adiciones a carbonilo, el estereoisómero mayoritario tiene configuración *S* en los productos con configuración *D*-gluco (**74-75**). No se han observado equilibrios anoméricos (mutarrotaación) cuando soluciones de **74** y **75** se dejaron estar durante 24 horas a la temperatura ambiente. En el caso de **74** ($\text{R}=\text{Bz}$) el pseudoanómero mayoritario (*2S*) se pudo cristalizar con un 95% de exceso diastereoisomérico.

El iminociclitol **76** se obtiene con un rendimiento prácticamente cuantitativo al reaccionar **42** con cianoborohidruro sódico en metanol. Las resonancias de H-2 y H-2' de **76**

aparecen a 3.2-3.5 ppm, mientras que la misma señal para **74** y **75** estaban en torno a 5.7 ppm. Diferencias similares se observan en las señales de resonancia de C-2 (50.4 ppm para **76** y ≈ 91.5 ppm para **74** y **75**). La formación de **76** puede explicarse como se indicó en el esquema 32.

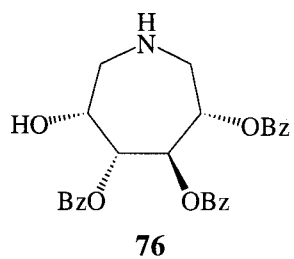


Figura 28

4. PARTE EXPERIMENTAL

4.1. MÉTODOS GENERALES

4.1 MÉTODOS GENERALES.

Los **puntos de fusión** se han medido en un aparato Electrothermal Gallenkamp MFB-595 o en uno Büchi y no están corregidos.

Los **análisis elementales** se han realizado en el Instituto Químico de Sarriá (Barcelona), en el Instituto de Investigaciones Químicas Isla de la Cartuja (Sevilla) y en la Sección de Microanálisis del Instituto de Química General del C.S.I.C. (Madrid).

La **cromatografía analítica** en capa fina (c.c.f.) se ha realizado utilizando láminas de aluminio prefabricadas para cromatografía en capa fina con gel de sílice 60 F₂₅₄. Como eluyentes se han empleado los que se indican en cada caso y como reveladores hemos utilizado:

- H₂SO₄ etanólico al 10%.
- H₂SO₄ etanólico al 5% con p-metoxibenzaldehído (5%) y ácido acético (0.2%).
- Disolución acuosa de ácido fosfomolibdico (H₃[P(Mo₃O₁₀)] 2%, Ce(SO₄)₂·4H₂O 1% y H₂SO₄ conc. 6%.
- Luz ultravioleta de longitud de onda de 254 nm.

Par la **cromatografía preparativa** se han utilizado placas cromatográficas de gel de sílice 60 F₂₅₄ (Merck) de espesor 0.25 y 1 mm, y cromatografía en columna empleando como fase estacionaria gel de sílice 60 (Merck) con un tamaño de partícula 0.0400-0.063 mm/ 230-400 mesh ATSM y eluyendo por gravedad o con una ligera presión.

La **rotación óptica** de los nuevos productos se ha medido en un espectropolarímetro Perkin-Elmer modelo 241 MC, empleando la línea de emisión del sodio de $\lambda=589$ nm y celdas de 1 cm. El disolvente empleado ha sido CH₂Cl₂, salvo en los casos en los que se especifica expresamente el uso de un disolvente distinto.

Los **espectros de absorción de IR** se han registrado en un espectrofotómetro FT-IR Bomem MB-120. Las muestras se prepararon en película o en pastilla de KBr.

Los **espectros de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN** se han registrado en espectrómetros Bruker AMX 300 y/o Bruker AMX 500. Se han empleado como disolventes CDCl_3 , DMSO-d_6 y MeOH-d_4 . Los valores de desplazamiento químico (δ) se dan en ppm, tomando como referencia el tetrametilsilano ($\delta=0$), y los valores de las constantes de acoplamiento (J) se dan en Hz. Los espectros se calibraron usando las señales del disolvente o el tetrametilsilano como referencias internas.

La asignación de las señales de ^1H -RMN se ha facilitado mediante experiencias de intercambio con deuterio, desacoplamiento homo y heteronuclear y por experimentos de correlación homonuclear 2D COSY (Correlated Spectroscopy).

La asignación de las señales en el caso de los espectros de ^{13}C -RMN se completó mediante el empleo de la técnica 2D HETCOR (Heteronuclear Correlation Spectroscopy).

Las abreviaturas empleadas para indicar la multiplicidad de las señales son: s (singulete), d (doblete), t (tripleto), q (cuartete), m (multiplete) y a (señal ancha).

En los casos en que dos o más señales vayan seguidas de un asterisco (*) significa que las correspondientes asignaciones pueden estar intercambiadas.

Los **espectros de masas** se han realizado en espectrómetros Kratos MS 80 RFA o Micromass AutoSpecQ. Las diferentes experiencias realizadas en cada uno de estos equipos fueron:

Equipo Kratos MS 80 RFA:

- Ionización por Impacto Electrónico (EI) a 70 eV; corriente de ionización de 100 μA ; voltaje acelerador de 4 kV; resolución 1000 ó 10000 (definición del 10% de valle) y velocidad de barrido de 3 ó 10 s/dec respectivamente.

- FAB (Fast Atom Bombardment). El gas empleado fue argón o xenón. Voltaje acelerador de 7-8 kV en el cañón del gas; 1 μA , $2 \cdot 10^{-4}$ mbar. Voltaje acelerador de 4 kV. Resolución 1000 ó 10000 (definición del 10% de valle) y velocidad de barrido 3 ó 10 s/dec. respectivamente. Las matrices usadas fueron tioglicerol y alcohol m-nitrobencílico.

- CI (Chemical Ionisation) a 150 eV, usando como gas reactivo isobutano a una presión de 0.8 bar, corriente de ionización a 500 μ A, voltaje acelerador de 4 u 8 kV, resolución 1000 (definición del 10% de valle) y velocidad de barrido de 10 s/dec.

Equipo Micromass AutoSpecQ:

- Ionización por Impacto Electrónico (EI) a 70 eV; corriente de ionización de 300 μ A; voltaje acelerador de 8 kV; resolución 1000 ó 10000 (definición del 5% de valle) y velocidad de barrido de 2 ó 5 s/dec respectivamente.

- FAB-LSIMS (FAB-Liquid Secondary Ion Mass Spectrometry). Se empleó cañón de Cs (35 kV y 2 μ A) con sonda de muestra y fuente de FAB. Velocidad de barrido 5 s/dec. Voltaje acelerador de 8 kV, $2 \cdot 10^{-4}$ mbar. Resolución 10000 (definición del 5% de valle). Las matrices usadas fueron tioglicerol y alcohol m-nitrobencílico. Como referencias internas se emplearon PEG-400, 600, 900 y 1000.

- CI (Chemical Ionisation) a 150 eV, usando como gas reactivo metano o isobutano a una presión de 0.8 bar, corriente de ionización a 500 μ A, voltaje acelerador de 8 kV, resolución 10000 (definición del 5% de valle) y velocidad de barrido de 5 s/dec.

- DCI (Desorption Chemical Ionisation) realizado en las mismas condiciones que la ionización química.

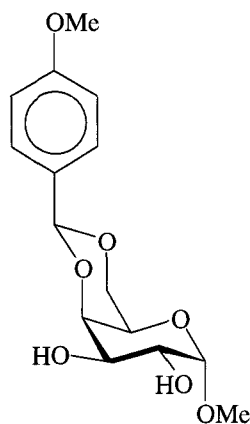
Las **proporciones de las mezclas de estereoisómeros configuracionales** se han determinado mediante separación cromatográfica o por integración de determinadas señales en los espectros de RMN.

Los **rendimientos** dados corresponden al porcentaje de moles de producto obtenido tras su purificación, respecto al total de moles que se habrían obtenido de ser la conversión total.

4.2. MATERIAS PRIMAS

4.2 MATERIAS PRIMAS.

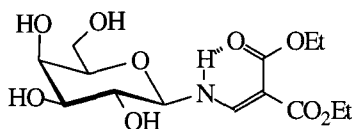
4.2.1 Metil 4,6-*O*-(4-metoxibenciliden)- α -D-galactopiranosido 100.



a) Metil 4,6-*O*-(4-metoxibenciliden)- α -D-galactopiranosido¹⁰⁸.

Rto.: 73%, P.f.: 139-141°C, $[\alpha]_D^{22} +120^\circ$ (c 1.0, CHCl₃)

4.2.2 *N*-(2,2-Dietoxicarbonilvinil)- β -D-galactopiranosilamina 101.



a) β -D-Galactopiranosilamina^{109,110}.

P.f.: 134-136°C, $[\alpha]_D^{20} +62.2^\circ$ (H₂O)

b) *N*-(2,2-Dietoxicarbonilvinil)- β -D-galactopiranosilamina¹¹¹.

¹⁰⁸ Johansson, R.; Samuelsson, B.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1984**, 2371-2374.

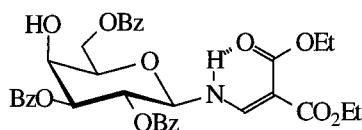
¹⁰⁹ Para la preparación ver a) Frush, H.L.; Isbell, H.S.; *J. Research Nat. Bur. Standards*, **1951**, 47, 239-247. b) Lobry de Bruyn, C.A.; Van Leent, F.H.; *Rec Trav Chim.*, **1895**, 14, 134.

¹¹⁰ Isbell, H.S.; Frush, H.L.; *J. Org. Chem.*, **1958**, 23, 1309-1319.

¹¹¹ Gómez Sánchez A.; Gómez Guillén, M.; Cert Ventulá, A.; Scheidegger, U.; *An. Quim., Ser. B*, **1968**, 64, 579-590.

Rto.: 10%, P.f.: 174.5-177°C, $[\alpha]_{546.1}^{20} +53^\circ$ (MeOH)

4.2.3 2,3,6-Tri-O-benzoil-N-(2,2-dietoxicarbonilvinil)- β -D-galactopiranosilamina 102.

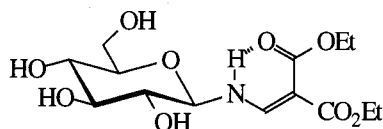


Obtenido a partir del compuesto **101**, apartado 4.2.2.

c) 2,3,6-Tri-O-benzoil-N-(2,2-dietoxicarbonilvinil)- β -D-galactopiranosilamina¹¹².

Rto.: 64%, P.f.: 178-180°C, $[\alpha]_D^{22} +33^\circ$ (c 0.6, CHCl₃)

4.2.4 N-(2,2-Dietoxicarbonilvinil)- β -D-glucopiranosilamina 103.



a) β -D-Glucopiranosilamina^{110,113,114}.

P.f.: 122-123°C, $[\alpha]_D^{19} +19.4$ (H₂O)

b) N-(2,2-Dietoxicarbonilvinil)- β -D-glucopiranosilamina¹¹¹.

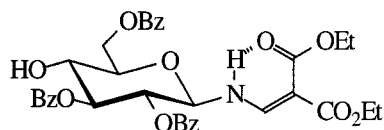
Rto.: 24%, P.f.: 167-169°C, $[\alpha]_{546.1}^{20} +30$ (MeOH)

¹¹² Fuentes Mota, J.; García Fernández, J.M.; Ortiz Mellet, C.; Pradera Adrián, M.A.; Babiano Caballero, R.; *Carbohydr. Res.*, **1989**, 188, 35-44.

¹¹³ Ling, A.R.; Nanji, D.R.; *J. Chem. Soc.*, **1922**, 121, 1682.

¹¹⁴ a) Brigl, P. Keppler, H. Z.; *Physiol. Chem.*, **1929**, 180, 38-63. b) Sjollem, B.; *Rec. Trav. Chim.*, **1899**, 18, 292.

4.2.5 2,3,6-Tri-*O*-benzoil-*N*-(2,2-dietoxicarbonilvinil)- β -D-glucopiranosilamina 104.

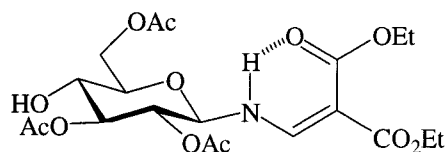


Obtenido a partir del compuesto **103**, apartado 4.2.4

c) 2,3,6-Tri-*O*-benzoil-*N*-(2,2-dietoxicarbonilvinil)- β -D-glucopiranosilamina¹¹².

Rto.: 32%, P.f.: 148-150°C, $[\alpha]_D^{22}$ -37° (c 0.6, CH₂Cl₂)

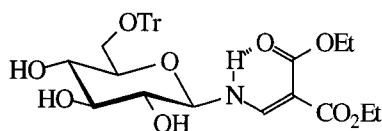
4.2.6 2,3,6-Tri-*O*-acetil-*N*-(2,2-dietoxicarbonilvinil)- β -D-glucopiranosilamina 105.



Obtenido a partir del compuesto **103**, apartado 4.2.4

c) 2,3,6-Tri-*O*-acetil-*N*-(2,2-dietoxicarbonilvinil)- β -D-glucopiranosilamina.

4.2.6 *N*-(2,2-Dietoxicarbonilvinil)-6-*O*-tritol- β -D-glucopiranosilamina 106.



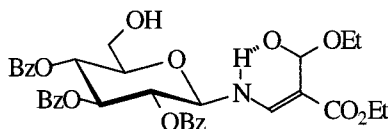
Obtenido a partir del compuesto **103**, apartado 4.2.4

c) *N*-(2,2-Dietoxicarbonilvinil)-6-*O*-tritol- β -D-glucopiranosilamina.¹¹⁵

Rto.: 79%, $[\alpha]_D^{21}$ +15° (c 1.0, CH₂Cl₂)

¹¹⁵ Fuentes Mota, J.; Fernández Bolaños, J.; García Fernández, J.M.; Moreda, W.; Ortiz, C.; Pradera, M.A.; Robina, I.; Welsh, C.; *Carbohydr. Res.*, **1992**, 232, 47-57.

4.2.7 2,3,4-Tri-*O*-benzoil-*N*-(2,2-dietoxicarbonilvinil)- β -D-glucopiranosilamina 107.



Obtenido a partir del compuesto **105**, apartado 4.2.6

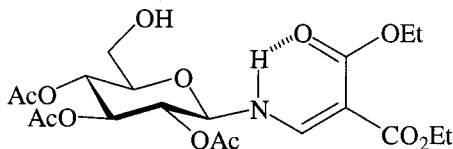
d) 2,3,4-Tri-*O*-benzoil-*N*-(2,2-dietoxicarbonilvinil)-6-*O*-tritol- β -D-glucopiranosilamina¹¹⁵.

Rto.: 67%, P.f.: 151-153°C, $[\alpha]_D^{22} -11^\circ$, $[\alpha]_{546.1}^{23} -14^\circ$ (c 1.0, CH₂Cl₂)

e) 2,3,4-Tri-*O*-benzoil-*N*-(2,2-dietoxicarbonilvinil)- β -D-glucopiranosilamina¹¹⁵.

Rto.: 70%, $[\alpha]_D^{22} -37^\circ$, $[\alpha]_{546.1}^{22} -43^\circ$ (c 1.0, CH₂Cl₂)

4.2.8 2,3,4-Tri-*O*-acetil-*N*-(2,2-dietoxicarbonilvinil)- β -D-glucopiranosilamina 108.



Obtenido a partir del compuesto **103**, apartado 4.2.4

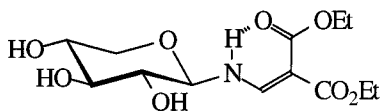
d) 2,3,4-Tri-*O*-acetil-*N*-(2,2-dietoxicarbonilvinil)-6-*O*-tritol- β -D-glucopiranosilamina¹¹⁵.

Rto.: 70%, P.f.: 96-98°C, $[\alpha]_D^{18} +46^\circ$, $[\alpha]_{546.1}^{18} +56^\circ$ (c 1.0, CH₂Cl₂)

e) 2,3,4-Tri-*O*-acetil-*N*-(2,2-dietoxicarbonilvinil)- β -D-glucopiranosilamina¹¹⁵.

Rto.: 41%, $[\alpha]_D^{20} -49^\circ$, $[\alpha]_{546.1}^{20} -54^\circ$ (c 0.4, CHCl₃)

4.2.9 *N*-(2,2-Dietoxicarbonilvinil)- β -D-xilopiranosilamina 109.



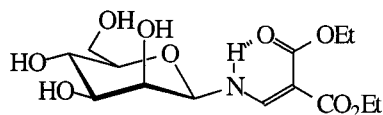
a) β -D-Xilopiranosilamina^{110,116}.

P.f.: 128-129, $[\alpha]_D^{20} -19.6^\circ$ (H₂O)

b) *N*-(2,2-Dietoxycarbonilvinil)- β -D-xilopiranosilamina¹¹¹.

Rto.: 40%, P.f. 93-95°C, $[\alpha]_{546.1}^{20} -9^\circ$ (MeOH)

4.2.10 *N*-(2,2-Dietoxycarbonilvinil)- β -D-manopiranosilamina 110.



a) β -D-Manopiranosilamina¹¹⁰.

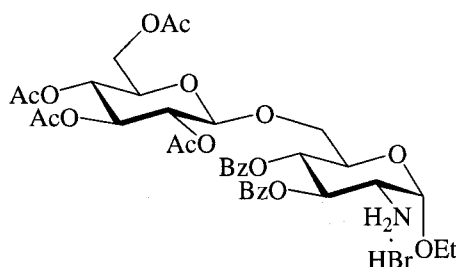
P.f.: 93-94°C, $[\alpha]_D^{20} -11.6^\circ$ (H₂O)

b) *N*-(2,2-Dietoxycarbonilvinil)- β -D-manopiranosilamina¹¹⁰.

Rto.: 44%, P.f.: 207-209°C, $[\alpha]_{546.1}^{20} +83^\circ$ (C₅H₅N)

¹¹⁶ Para la preparación ver Lobry de Bruyn, C.A.; Van Leent, F.H.; *Rec Trav Chim.*, **1895**, *14*, 134.

4.2.11 Hidrobromuro de etil 2-amino-3,4-di-*O*-benzoil-2-desoxi-6-*O*-(2',3',4',6'-tetra-*O*-acetil- β -D-glucopiranosil)- α -D-glucopiranosido 111.



a) Bromuro de 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- α -D-glucopiranosilo.¹¹⁷

Rto.: 75%, P.f.: 87-88°C

b) 2-Benciloxicarbonilamino-2-desoxi- α -D-glucopiranososa¹¹⁸.

Rto.: 99%, P.f.: 214°C

c) Etil 2-benciloxicarbonilamino-2-desoxi- α -D-glucopiranosido¹¹⁹.

Rto.: 54%, P.f.: 133°C

d) Etil 2-benciloxicarbonilamino-2-desoxi-6-*O*-tritol- α -D-glucopiranosido¹²⁰.

Rto.: 59%, P.f.: 86-88°C, $[\alpha]_D^{22} +41.2^\circ$ (c 0.85, CHCl₃)

e) Etil 2-benciloxicarbonilamino-3,4-di-*O*-benzoil-2-desoxi-6-*O*-tritol- α -D-glucopiranosido¹²⁰.

Rto.: 88%, P.f. 128-129°C, $[\alpha]_D^{22} +38.2^\circ$ (c 1.02, CH₂Cl₂)

f) Etil 2-benciloxicarbonilamino-3,4-di-*O*-benzoil-2-desoxi-6-*O*-(2',3',4',6'-tetra-*O*-acetil- β -D-glucopiranosil)- α -D-glucopiranosido.

¹¹⁷ Redeman, C.E.; Niemanm, C.; *Org. Synt.*, **1942**, 22, 1-4.

¹¹⁸ Chargaff, E.; Bovarnick, M.; *J. Biol. Chem.*, **1937**, 118, 421-426.

¹¹⁹ Foster, A.B.; Horton, D.; Stacey, M.; *J. Chem. Soc.*, **1957**, 81-86.

¹²⁰ Fuentes, J.; Cuevas, T.; Pradera, M.A.; *Tetrahedron*, **1993**, 49, 6235-6250.

Rto.: 65%, $[\alpha]_D^{22} +10.1^\circ$ (c 0.7, CH₂Cl₂)

g) Hidrobromuro de etil 2-amino.3,4-di-*O*-benzoil-2-desoxi-6-*O*-(2',3',4',6'-tetra-*O*-acetil-β-D-glucopiranosil)-α-D-glucopiranosido.

Rto.: 80%, $[\alpha]_D^{22} -15.5^\circ$ (c 0.65, CH₂Cl₂)

4.3. NUEVOS PRODUCTOS

4.3 NUEVOS PRODUCTOS.

4.3.1 Isotiocianatoazúcares.

4.3.1.1 Preparación de metil 2,3-di-*O*-benzoil-6-*O*-(4-metoxibencil)- α -D-galactopiranosido.

Metil 2,3-di-*O*-benzoil-4,6-*O*-(4-metoxibencilidén)- α -D-galactopiranosido (5).

A una disolución de 0.719 g (2.3 mmol) de **100** en 3.7 ml de piridina seca, enfriada a 0°C, se añadió 0.92 ml (7.1 mmol) de cloruro de benzoílo en 3.3 ml de piridina seca. La mezcla se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. La reacción se siguió en c.c.f. eluyendo con éter: éter de petróleo (2:1). El bruto de reacción se vertió sobre agua-hielo (500 ml) y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con una disolución de H₂SO₄ 2N, disolución saturada de NaHCO₃ y agua. Se secó sobre MgSO₄ y se concentró a sequedad. El residuo se purificó en columna cromatográfica eluyendo con éter: éter de petróleo (2:1) obteniéndose **5**.

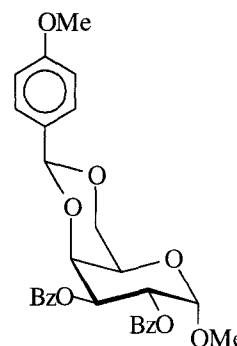
Sólido amorfo.

Rto.: 86.5%. (1.037 g).

$[\alpha]_D^{27} = +209.6^\circ$ (c 1.8).

IR: $\nu_{\text{máx.}}$ 1717, 1649, 1520, 1456, 1271, 1105, 1032 y 712 cm⁻¹.

¹H-RMN: (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) δ 8.03-6.87 (m, 14 H, 3 Ph), 5.78 (m, 2 H, H-2, H-3), 5.53 (s, 1 H, CH-Ar), 5.29 (d, 1 H, *J*_{1,2}= 1.6, H-1), 4.64 (d, 1 H, *J*_{3,4}= 1.2, H-4), 4.34 (dd, 1 H, *J*_{5,6a}= 1.6, *J*_{6a,6b}= 12.5, H-6a), 4.13 (dd, 1 H, *J*_{5,6b}= 1.7, H-6b), 3.89 (m, 1 H, H-5), 3.81 (s, 3 H, CH₃O-Ar), 3.47 (s, 3 H, CH₃O).



^{13}C -RMN: (75.4 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz) δ 166.0, 165.8 (2 CO), 159.8-113.3 (18 C, 3 Ph), 100.5 (CH), 97.9 (C-1), 74.1 (C-4), 69.0 (2 C, C-2, C-3), 68.7 (C-6), 62.0 (C-5), 55.5, 55.1 (2 OCH_3).

FABMS: m/z 543 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$).

Análisis: Calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{O}_9$: C, 66.91; H, 5.42.

Encontrado: C, 66.83; H, 5.58.

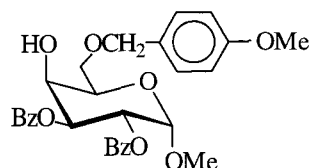
Metil 2,3-di-*O*-benzoil-6-*O*-(4-metoxibencil)- α -D-galactopiranosido (6).

A una disolución de 0.957 g (1.84 mmol) de **5** y 0.578 g (9.2 mmol) de $\text{Na}(\text{CN})\text{BH}_3$ en 16.75 ml de DMF con tamiz molecular de 3Å , enfriada a 0°C , se le goteó lentamente una disolución al 0.1% de F_3CCOOH en DMF hasta obtener un pH ligeramente ácido (14 ml). Se dejó agitando durante 7 h. La reacción se siguió en c.c.f. eluyendo con Cl_2CH_2 (calidad comercial). Se filtró sobre Celita y se echó sobre una disolución de agua-hielo saturada de NaHCO_3 . Se extrajo con Cl_2CH_2 y la fase orgánica se lavó con una disolución saturada de NaHCO_3 fría. Se secó sobre MgSO_4 y se concentró a sequedad. El residuo se purificó en columna cromatográfica eluyendo con Cl_2CH_2 (calidad comercial) obteniéndose **6**.

Sólido amorfo.

Rto.: 49.9 % (0.479 g).

$[\alpha]_{\text{D}}^{27} = +103.3^\circ$ (c 1.2).



IR: $\nu_{\text{máx.}}$ 2924, 1717, 1651, 1520, 1456, 1277, 1250, 1105, 1034, 829 y 712 cm^{-1} .

^1H -RMN: (500 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz) δ 8.03-6.87 (m, 14 H, 3 Ph), 5.72-5.66 (m, 2 H, H-2, H-3), 5.22 (d, 1 H, $J_{1,2} = 3.2$, H-1), 4.57, 4.52 (cada uno d, cada uno 1 H, $J_{\text{H,H}} = 11.6$, HCH, HCH), 4.45 (bs, 1 H, H-4), 4.13 (m, 1 H, H-5), 3.85-3.78 (m, 2 H, H-6a, H-6b), 3.80 (s, 3 H, $\text{CH}_3\text{O-Ar}$), 3.43 (s, 3 H, CH_3O).

^{13}C -RMN:	(125.7 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz) δ 165.9, 165.7 (2 CO), 159.3-113.8 (18 C, 3 Ph), 97.6 (C-1), 73.4 (CH_2), 71.0 (C-3), 69.7 (C-6), 69.2 (C-4), 69.0 (C-2), 68.1 (C-5), 55.4, 55.1 (2 CH_3O).	
FABMS:	m/z 545 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$).	
Análisis:	Calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{O}_9$:	C, 66.66; H, 5.79.
	Encontrado:	C, 66.29; H, 6.21.

4.3.1.2 Acetilación selectiva de la glucopiranosilamina.

2,4,6-Tri-*O*-acetil-*N*-(2,2-dietoxycarbonilvinil)- β -D-glucopiranosilamina **18**.

A una disolución de 3 g (8.55 mmol) de **103** en 15 ml de piridina seca, enfriada a -20°C , se le añadió gradualmente 2.5 ml de anhídrido acético en 10 ml de piridina. Se agitó durante 24 horas. La reacción se controló en c.c.f. eluyendo con éter: éter de petróleo (12:1). La mezcla se vertió sobre agua-hielo. Se extrajo con acetato de etilo y se lavó con una disolución acuosa de H_2SO_4 2 N, disolución saturada de NaHCO_3 y agua. Se secó sobre MgSO_4 y se concentró a sequedad. El residuo se purificó en columna cromatográfica eluyendo con diclorometano:metanol (40:1) obteniéndose 1.735 g de una mezcla de derivados triacetilados que se tratan con éter a reflujo cristalizando **18**.

Sólido cristalino.

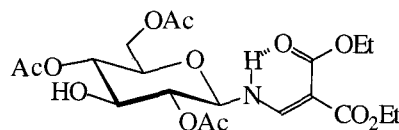
Rto.: 42.5% (1.726 g).

P.f.: $140-142^\circ\text{C}$.

$[\alpha]_{\text{D}}^{28} +8.5$ (c 1.28).

IR: $\nu_{\text{máx}}$ 3420, 2984, 1744, 1696, 1611, 1410, 1379, 1227, 1086, 1036 y 712 cm^{-1} .

^1H -RMN: (500 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz) δ 9.22 (dd, 1 H, $J_{\text{NH},1} = 9.0$, $J_{\text{NH},\text{HC}=\text{C}} = 13.0$, NH), 7.95 (d, 1 H, $\text{HC}=\text{C}$), 4.96 (t, 1 H, $J_{1,2} = J_{2,3} = 9.0$, H-2), 4.95 (t, 1 H, $J_{3,4} = J_{4,5} = 10.0$, H-4), 4.47 (t, 1 H, H-1), 4.29-4.19 (m, 5 H, H-



6a, CH_2CH_3), 4.14 (dd, 1 H, $J_{5,6b} = 2.2$, $J_{6a,6b} = 12.4$, H-6b), 3.81 (ddd, 1 H, $J_{3,\text{OH}} = 5.0$, H-3), 2.13, 2.11, 2.10 (cada uno s, cada uno 3 H, 3 Ac), 1.33, 1.29 (cada uno t, cada uno 3 H, $J_{\text{H,H}} = 7.1$, 2 CH_2CH_3).

^{13}C -RMN: (125.7 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz) δ 170.5 (2 CO), 170.1, 167.5, 165.6 (3 CO), 157.3 (HC=), 94.5 (C=), 86.8 (C-1), 73.6 (C-2), 73.5 (C-5), 72.9 (C-3), 70.2 (C-4), 61.7 (C-6), 60.2, 60.0 (2 CH_2CH_3), 20.6, (CH₃CO), 20.5 (2 CH₃CO), 14.2, 14.0 (CH₂CH₃).

FABMS: m/z 498 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$).

Análisis: Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{O}_{12}\text{N}$: C, 50.52; H, 6.15; N, 2.95.

Encontrado: C, 50.50; H, 6.06; N, 3.04.

4.3.1.3 Reacción de mesilación.

A una disolución de m g del glicopiranosido correspondiente en x ml de piridina seca, enfriada a 0°C , se le goteó cloruro de mesilo, y y ml. Se agitó a temperatura ambiente durante t h. La reacción se siguió en c.c.f. La disolución resultante se vertió sobre agua-hielo y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con una disolución de H_2SO_4 2N, disolución saturada de NaHCO_3 y agua. Se secó sobre MgSO_4 y se concentró a sequedad. El residuo se purificó como se indica en cada caso.

Metil 2,3-di-*O*-benzoil-4-*O*-mesil-6-*O*-(4-metoxibencil)- α -D-galactopiranosido (7)

Preparado a partir de 6.

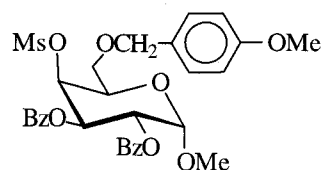
$m = 0.48$ g (0.919 mmol).

$x = 27$ ml.

$y = 0.2$ ml.

$t = 13$ h.

C.c.f. eluyendo con Cl_2CH_2 .



Cromatografía en columna: diclorometano obteniéndose 7.

Sólido amorfo.

Rto.: 67.7%. (0.375 g).

$[\alpha]_D^{29} = +118.5$ (c 1.0, Cl_2CH_2).

IR: $\nu_{\text{máx.}}$ 2936, 1728, 1605, 1516, 1456, 1362, 1277, 1177, 1105, 932 y 712 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$: (500 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz) δ 8.03-6.88 (m, 14 H, 3 Ph), 5.78 (dd, 1 H, $J_{2,3} = 10.9$, $J_{3,4} = 3.0$, H-3), 5.59 (dd, 1 H, $J_{1,2} = 3.6$, H-2), 5.45 (d, 1 H, H-4), 5.16 (d, 1 H, H-1), 4.55, 4.49 (cada uno d, cada uno 1 H, $J_{\text{H,H}} = 11.1$, HCH, HCH), 4.31 (m, 1 H, H-5), 3.81 (s, 3 H, $\text{CH}_3\text{O-Ar}$), 3.70-3.68 (m, 2 H, H-6a, H-6b), 3.44 (s, 3 H, $\text{CH}_3\text{O-C}_1$), 3.02 (s, 3 H, Ms).

$^{13}\text{C-RMN}$: (125.7 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz) δ 165.8, 165.5 (2 CO), 159.2-113.7 (18 C, 3 Ph), 97.3 (C-1), 76.6 (C-4), 73.2 (CH_2), 68.4, 68.2 (C-2, C-3), 67.2, 67.0 (C-6, C-5), 55.6, 55.1 (2 CH_3O), 23.6 (Ms).

FABMS: m/z 623 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$).

Análisis: Calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{O}_{11}\text{S}$: C, 59.99; H, 5.37; S, 5.34.

Encontrado: C, 60.12; H, 5.08; S, 5.10.

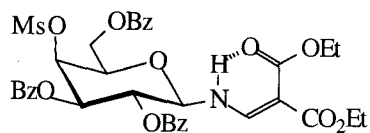
2,3,6-Tri-*O*-benzoil-4-*O*-mesil-*N*-(2,2-dietoxicarbonilvinil)- β -D-galactopiranosilamina (10).

Preparado a partir de 102.

$m = 0.2 \text{ g}$ (0.3 mmol).

$x = 5 \text{ ml}$.

$y = 0.07 \text{ ml}$ (0.875 mmol).



$t = 14$ h.

C.c.f. eluyendo con acetato de etilo:éter de petróleo (1:1).

Cromatografía en columna: acetato de etilo:éter de petróleo (1:2) obteniéndose **10**.

Sólido amorfo.

Rto.: 80.1%. (0.179 g)

$[\alpha]_D^{26} = +1.8$ (c 1.1).

IR: $\nu_{\text{máx.}}$ 1724, 1611, 1350, 1267, 1179, 1092, 1026, 957, 829 y 710 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$: (500 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz) δ 9.46 (dd, 1 H, $J_{\text{NH,=HC}} = 13.1$, $J_{\text{NH,1}} = 8.9$, NH), 8.07-7.35 (m, 15 H, 3 Ph), 7.98 (d, 1 H, =HC), 5.78 (dd, 1 H, $J_{1,2} = 8.9$, $J_{2,3} = 10.4$, H-2), 5.59 (dd, 1 H, $J_{3,4} = 3.1$, H-3), 5.49 (dd, 1 H, $J_{4,5} = 0.6$, H-4), 4.82 (t, 1 H, H-1), 4.71 (dd, 1 H, $J_{5,6a} = 6.0$, $J_{6a,6b} = 11.3$, H-6a), 4.43 (dd, 1 H, $J_{5,6b} = 7.5$, H-6b), 4.35 (m, 1 H, H-5), 4.28 (m, 2 H, CH_2CH_3), 4.15 (q, 2 H, $J_{\text{H,H}} = 7.1$, CH_2CH_3), 3.14 (s, 3 H, Ms), 1.33, 1.25 (t, 6 H, 2 CH_2CH_3).

$^{13}\text{C-RMN}$: (125.7 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz) δ 167.5 (CO ligado), 165.8 (CO libre), 165.4, 165.2, 165.1 (3 CO de Bz), 157.0 (HC=), 133.6-128.1 (18 C, 3 Ph), 95.0 (C=), 87.5 (C-1), 74.2 (C-4), 72.2 (C-5), 71.0 (C-3), 68.3 (C-2), 61.2 (C-6), 60.2, 59.9 (2 C, 2 CH_2CH_3), 38.8 (Ms), 14.1 (2 C, 2 CH_2CH_3).

FABMS: m/z 762 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$).

CI m/z 740 ($[\text{M}+\text{H}]^+$); 694 ($[\text{M}-\text{OEt}]^+$); 644 ($[\text{M}-\text{OMs}]^+$).

Análisis: Calculado para $\text{C}_{36}\text{H}_{37}\text{O}_{14}\text{NS}$: C, 58.45; H, 5.04; N, 1.89;
S, 4.33.
Encontrado: C, 58.49; H, 5.29; N, 1.97;
S, 4.46.

2,4,6-Tri-*O*-acetil-*N*-(2,2-dietoxicarbonilvinil)-3-*O*-mesil-β-*D*-glucopiranosilamina (20).

Preparado a partir de **18**.

$m = 0.079$ g (0.166 mmol).

$x = 3.5$ ml.

$y = 0.04$ ml.

$t = 13$ h.

C.c.f. eluyendo con éter:éter de petróleo (12:1).

Cromatografía en columna: diclorometano:metanol (25:1) obteniéndose **20**.

Sólido cristalino.

Rto.: 73.9%. (0.068 g).

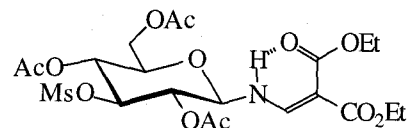
P.f.: 136-138°.

$[\alpha]_D^{27} = -10.8^\circ$ (c 1.0).

IR: $\nu_{\text{máx.}}$ 3291, 2986, 1750, 1696, 1651, 1373, 1263, 1223, 1082, 955 y 831 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$: (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz) δ 9.26 (dd, 1 H, $J_{\text{NH,HC=}}$ = 12.9, $J_{\text{NH,1=}}$ = 9.0, NH), 7.93 (d, 1 H, HC=), 5.17 (t, 1 H, $J_{3,4}$ = $J_{4,5}$ = 9.0, H-4), 5.12 (t, 1 H, $J_{1,2}$ = $J_{2,3}$ = 9.0, H-2), 4.89 (t, 1 H, H-1), 4.55 (t, 1 H, H-3), 4.31-4.17 (m, 5 H, H-6a, 2 CH_2CH_3), 4.14 (dd, 1 H, $J_{5,6b}$ = 2.2, $J_{6a,6b}$ = 12.5, H-6b), 3.78 (ddd, 1 H, $J_{5,6a}$ = 4.4, H-5), 3.00 (s, 3 H, Ms), 2.12, 2.11, 2.10 (cada uno s, cada uno 3 H, 3 Ac), 1.33, 1.30 (t, 6 H, $J_{4,5}$ = 7.2, 2 CH_2CH_3).

$^{13}\text{C-RMN}$: (75.4 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz) δ 170.4, 169.4, 169.3, 167.6, 165.4 (5 CO), 157.0 (HC=), 95.1 (C=), 86.8 (C-1), 78.2 (C-3), 73.5 (C-5),



69.9 (C-2), 67.1 (C-4), 61.4 (C-6), 60.3, 60.1 (2 CH₂CH₃), 38.6 (Ms), 20.6, 20.5, 20.4 (3 CH₃CO), 14.2, 14.1 (2 CH₂CH₃).

FABMS: m/z 576 ([M+Na]⁺).

Análisis: Calculado para C₂₁H₃₁O₁₄NS: C, 45.57; H, 5.64; N, 2.53; S, 5.79.

Encontrado: C, 45.69; H, 5.64; N, 2.67; S, 6.18.

4.3.1.4 2,3,6-Tri-*O*-benzoil-4-*O*-brosil-*N*-(2,2-dietoxicarbonilvinil)-β-*D*-galactopiranosilamina (11).

A una disolución de 0.15 g (0.23 mmol) de **102** en 4.5 ml de piridina seca se le añadió 0.09 g (0.35 mmol) de cloruro de brosil. Se agitó a 60°C durante 48 h. La reacción se siguió en c.c.f eluyendo con tolueno:acetato de etilo (2:1). La disolución de reacción se vertió sobre agua-hielo (100 ml) formándose un sólido amorfo que se filtró y se purificó en columna cromatográfica eluyendo con tolueno:acetato de etilo (7:1) obteniéndose **11**.

Sólido cristalizado en éter.

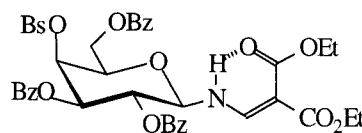
Rto.: 37.5% (0.179 g).

P.f.: 144-146°C.

$[\alpha]_D^{26} = +26.5$ (c 0.8).

IR: $\nu_{\text{máx.}}$ 3302, 2976, 1723, 1611, 1460, 1379, 1269, 1177, 1069, 1024, 922, 828 y 710 cm⁻¹.

¹H-RMN: (500 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz) δ 9.43 (dd, 1 H, $J_{\text{NH=HC}} = 13.1$, $J_{\text{NH,1}} = 8.9$, NH), 8.08-7.35 (m, 19 H, 4 Ph), 7.90 (d, 1 H, =HC), 5.72 (dd, 1 H, $J_{1,2} = 8.9$, $J_{2,3} = 10.0$, H-2), 5.55 (dd, 1 H, $J_{3,4} = 3.2$, H-4), 5.53 (d, 1 H, H-3), 4.78 (t, 1 H, H-1), 4.54 (dd, 1 H, $J_{5,6a} = 6.0$, $J_{6a,6b} = 11.3$, H-6a), 4.32-4.21 (m, 4 H, H-5, H-6b, CH₂CH₃), 4.14 (q, 2 H, $J_{\text{H,H}} = 7.1$, CH₂CH₃), 1.33, 1.23 (t, 6 H, 2 CH₂CH₃).



^{13}C -RMN: (125.7 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz) δ 167.6 (CO ligado), 165.7 (CO libre), 165.6 (CO de Bz), 165.2 (2 C, 2 CO de Bz), 157.1 (HC=), 135.3-128.1 (24 C, 4 Ph), 95.0 (C=), 87.7 (C-1), 75.5 (C-4), 72.5 (C-5), 71.2 (C-3), 68.3 (C-2), 61.5 (C-6), 60.3, 60.0 (2 C, 2 CH_2CH_3), 14.1 (2 C, 2 CH_2CH_3).

FABMS: m/z 903 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$).

Análisis: Calculado para $\text{C}_{41}\text{H}_{38}\text{O}_{14}\text{NSBr}$: C, 55.91; H, 4.35; N, 1.59.

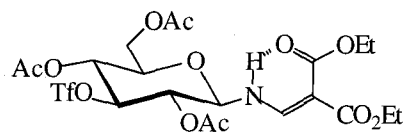
Encontrado: C, 55.45; H, 4.33; N, 1.53.

4.3.1.5 Reacción de formación de 2,4,6-tri-*O*-acetil-*N*-(2,2-dietoxicarbonilvinil)-3-*O*-triflil- β -D-glucopiranosilamina (19).

A una disolución de 0.5 g (0.105 mmol) de **18** en 10 ml de Cl_2CH_2 recién destilado se le añadió, gota a gota, 0.21 ml (0.13 mmol) de anhídrido triflico en 0.1 ml de piridina seca a -15°C . Se dejó reaccionar durante 2 h. La reacción se siguió en c.c.f. eluyendo con éter:éter de petróleo (12:1). Se neutralizó con una disolución saturada de bicarbonato sódico fría. Se decantó y la fase orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró a sequedad a presión reducida sin calentar.

Rto.: cuantitativo.

FABMS: m/z 630 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$).



4.3.1.6 Sustitución nucleofílica de un grupo sulfonato por azida.

A una disolución de m g del correspondiente sulfoniloxiazúcar en x ml de HMPT se le añadió azida sódica (y g) y se agitó a $T^\circ\text{C}$ durante t h. La reacción se siguió en c.c.f. hasta la desaparición del producto de partida. Se vertió sobre agua-hielo y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y se secó sobre MgSO_4 . Se concentró a sequedad y el residuo se purificó como se indica en cada caso.

Metil **4-azido-2,3-di-O-benzoil-4-desoxi-6-O-(4-metoxibencil)- α -D-glucopiranosido (8).**

Preparado a partir de 7.

$m = 0.375$ g (0.625 mmol).

$x = 5.5$ ml.

$y = 0.203$ g (3.12 mmol).

$T = 60^\circ\text{C}$.

$t = 13$ h.

C.c.f. eluyendo con acetato de etilo:éter de petróleo (1:2).

Cromatografía en columna: acetato de etilo:éter de petróleo (1:4) obteniéndose 8.

Sólido amorfo.

Rto.: 70.2% (0.224 g).

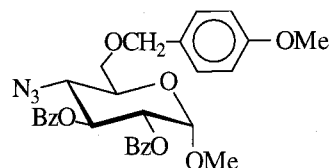
$[\alpha]_D^{26} = +177.8^\circ$ (c 0.7).

IR: $\nu_{\text{máx.}}$ 2108, 1732, 1508, 1456, 1267, 1105, 1042 y 710 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$: (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz) δ 8.03-6.91 (m, 14 H, 3 Ph), 5.91 (m, 1 H, H-3), 5.21-5.16 (m, 2 H, H-1, H-2), 4.68, 4.55 (cada uno d, cada uno 1 H, $J_{\text{H,H}} = 11.6$, HCH , HCH), 4.04 (t, 1 H, $J_{3,4} = J_{4,5} = 10.0$, H-4), 3.93-3.79 (m, 3 H, H-5, H-6a, H-6b), 3.82 (s, 3 H, $\text{CH}_3\text{O-Ar}$), 3.41 (s, 3 H, $\text{CH}_3\text{O-C}_1$).

$^{13}\text{C-RMN}$: (75.4 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz) δ 165.7, 165.5 (2 CO), 159.3-113.8 (18 C, 3 Ph), 97.1 (C-1), 73.3 (CH_2), 71.9 (C-2), 70.9 (C-3), 69.2 (C-5), 67.9 (C-6), 60.3 (C-4), 55.5, 55.2 (2 C, CH_3O).

FABMS: m/z 570 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$).



Análisis:	Calculado para C ₂₉ H ₂₉ O ₈ N ₃ :	C, 63.61; H, 5.34; N, 7.67.
	Encontrado:	C, 00.00; H, 0.00; N, 0.00.

4-Azido-2,3,6-tri-*O*-benzoil-4-desoxi-*N*-(2,2-dietoxicarbonilvinil)-β-*D*-glucopiranosilamina (12).

Preparado a partir de **10**.

$m = 0.1$ g (0.135 mmol).

$x = 1.2$ ml.

$y = 0.044$ g (0.677 mmol).

$T = 70^{\circ}\text{C}$.

$t = 12$ h.

C.c.f. eluyendo con acetato de etilo:éter de petróleo (2:1).

Cromatografía en columna: tolueno:acetato de etilo (7:1) obteniéndose **12**.

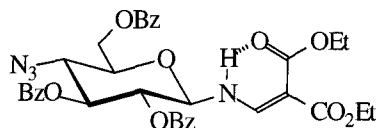
Sólido amorfo.

Rto.: 84.0% (0.078 g).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +6.4^{\circ}$ (c 0.6).

IR: $\nu_{\text{máx.}}$ 2980, 2112, 1726, 1609, 1451, 1267, 1088, 802 y 712 cm^{-1} .

¹H-RMN: (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz) δ 9.31 (dd, 1 H, $J_{\text{NH},1} = 9.5$, $J_{\text{NH},\text{CH}=\text{C}} = 13.1$, NH), 8.06-7.19 (m, 15 H, 3 Ph), 7.87 (d, 1 H, HC=), 5.70 (t, 1 H, $J_{2,3} = J_{3,4} = 9.5$, H-3), 5.38 (t, 1 H, $J_{1,2} = 9.5$, H-2), 4.70 (t, 1 H, H-1), 4.64 (dd, 1 H, $J_{5,6a} = 2.3$, $J_{6a,6b} = 12.3$, H-6a), 4.58 (dd, 1 H, $J_{5,6b} = 3.8$, H-6b), 4.18, 4.06 (cada uno q, cada uno 2 H, $J_{\text{H,H}} = 7.1$, CH₂CH₃), 3.89 (t, 1 H, $J_{4,5} = 9.5$, H-4), 3.78 (ddd, 1 H, H-5), 1.23, 1.16 (cada uno t, cada uno 3 H, CH₂CH₃).



^{13}C -RMN: (75.4 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz) δ 167.4 (CO ligado), 166.0 (CO libre), 165.4 (2 CO de Bz), 165.2 (CO de Bz), 157.1 (HC=), 133.6-128.1 (18 C, 3 Ph), 95.0 (C=), 87.4 (C-1), 74.4 (C-5), 73.4 (C-3), 71.1 (C-2), 62.9 (C-6), 60.5 (C-4), 60.2, 60.0 (2 C, 2 CH_2CH_3), 14.2, 14.1 (2 C, 2 CH_2CH_3).

FABMS: m/z 709 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$).

Análisis: Calculado para $\text{C}_{35}\text{H}_{34}\text{O}_{11}\text{N}_4$: C, 61.22; H, 4.99; N, 8.16.

Encontrado: C, 61.00; H, 4.86; N, 7.86.

3-Azido-2,4,6-tri-*O*-acetil-3-desoxi-*N*-(2,2-dietoxicarbonilvinil)- β -D-alopiranosilamina (21).

Preparado a partir de **19**.

$m = 0.639$ g (1.053 mmol).

$x = 7.2$ ml.

$y = 0.34$ g (0,52 mmol).

$T =$ temperatura ambiente.

$t = 1$ h.

C.c.f. eluyendo con éter:éter de petróleo (2:1).

Al verter sobre agua-hielo precipitó un sólido blanco que se filtró, obteniéndose **21**.

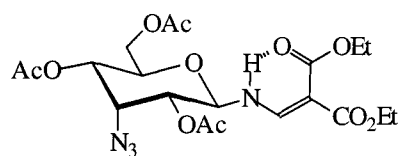
Sólido cristalino.

Rto.: 97.8% (0.515 g).

P.f.: 139-140°.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +17^\circ$ (c 0.8, Cl_2CH_2).

IR: $\nu_{\text{máx}}$. 2963, 2130, 1755, 1605, 1262, 1090, 1024 y 801 cm^{-1} .



$^1\text{H-RMN}$: (500 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz) δ 9.18 (dd, 1 H, $J_{\text{NH,HC=}}$ = 13.1, $J_{\text{NH,1}}$ = 9.1, NH), 7.96 (d, 1 H, HC=), 4.96 (dd, 1 H, $J_{1,2}$ = 9.1, $J_{2,3}$ = 3.2, H-2), 4.93 (dd, 1 H, $J_{4,5}$ = 10.0, $J_{3,4}$ = 3.2, H-4), 4.82 (t, 1 H, H-1), 4.46 (t, 1 H, H-3), 4.28-4.19 (m, 5 H, H-6a, 2 CH_2CH_3), 4.17- 4.13 (m, 1 H, H-6b), 4.14- 4.10(m, 1 H, H-5), 2.14, 2.12, 2.09 (cada uno s, cada uno 3 H, 3 Ac), 1.37- 1.26 (m, 6 H, 2 CH_2CH_3).

$^{13}\text{C-RMN}$: (125.7 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz) δ 170.5 (CO), 169.2 (2 CO), 167.9, 165.4 (2 CO), 157.6 (HC=), 94.3 (C=), 84.1 (C-1), 71.2 (C-5), 69.4 (C-2), 66.9 (C-4), 61.8 (C-6), 60.7 (C-3), 60.2, 60.0 (2 CH_2CH_3), 20.6, 20.4, 20.3 (3 CH_3CO), 14.2, 14.1 (2 CH_2CH_3).

FABMS: m/z 523 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$).

Análisis: Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_{11}\text{N}_4$: C, 48.00; H, 5.64; N, 11.20.
Encontrado: C, 47.84; H, 5.68; N, 10.70.

4.3.1.7 Receta para la reducción de azidas.

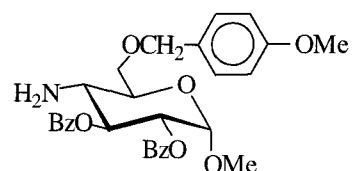
a) A la disolución de m g de la azida correspondiente en x ml de metanol destilado se añadió Pd/C (y g). Se burbujeó H_2 y se dejó a temperatura ambiente y atmósfera de hidrógeno durante t horas. La reacción se siguió en c.c.f. Se filtró sobre Celita y se concentró a sequedad. El residuo resultante se utilizó en el siguiente paso de reacción sin purificar.

Metil 4-amino-2,3-di-*O*-benzoil-4-desoxi-6-*O*-(4-metoxibencil)- α -D-glucopiranosido (9).

Preparado a partir de **8**.

$m = 0.224$ g (0.44 mmol).

$x = 5$ ml.



$y = 0.022$ g.

$t = 6$ h.

C.c.f. con acetato de etilo:éter de petróleo (1:6).

FABMS: m/z 544 ($[M+Na]^+$).

4-Amino-2,3,6-tri-*O*-benzoil-4-desoxi-*N*-(2,2-dietoxicarbonilvinil)- β -D-glucopiranosilamina (13).

Preparado a partir de **12**.

$m = 0.2$ g (0.29 mmol).

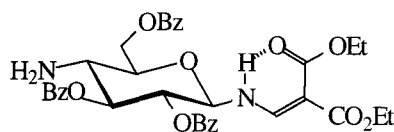
$x = 5$ ml.

$y = 0.02$ g.

$t = 10$ h.

C.c.f. con acetato de etilo:éter de petróleo (2:1).

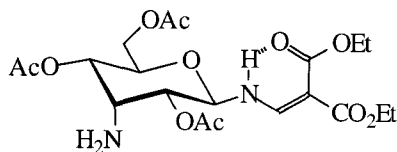
FABMS: m/z 683 ($[M+Na]^+$).



2,4,6-Tri-*O*-acetil-3-amino-3-desoxi-1-*N*-(2,2-dietoxicarbonilvinil)- β -D-alopiranosilamina (22).

b) A una disolución de 0.2 g (0.042 mmol) de **21** en 10 ml de dioxano:etanol (2:3) se le añadió 0.3 mg de Pd(OH)₂ recién preparado. Se dejó a 4 atm de presión de hidrógeno durante 2.5 h. La reacción se controló en c.c.f. eluyendo con éter:éter de petróleo (2:1). Se filtró y concentró a sequedad.

FABMS: m/z 497 ($[M+Na]^+$).



4.3.1.8 Reacciones para la obtención de 1,3,4,6-tetra-*O*-acetil-2-desoxi-2-amino- α -D-manopiranososa.

2-Amino-2-desoxi-*N*-(2,2-dietoxicarbonilvinil)-D-manopiranososa (14).

A una disolución de 0.25 g (1.4 mmol) de hidrocloreuro de D-manosamina y 0.074 g (0.7 mmol) de carbonato sódico en 1.12 ml de agua se le añadió etoximetilnmalonato de dietilo (0.56 ml, 2.8 mmol) y se agitó a temperatura ambiente. La reacción se controló en c.c.f. eluyendo con $\text{Cl}_2\text{CH}_2:\text{MeOH}$ (6:1) hasta desaparición del producto de partida (24 horas). Se eliminó el agua a presión reducida y el residuo se purificó en columna eluyendo con $\text{Cl}_2\text{CH}_2:\text{MeOH}$ (15:1) obteniéndose **14**.

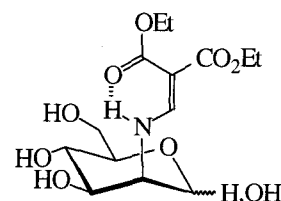
Sólido amorfo.

Rto.: 51.3% (0.25 g).

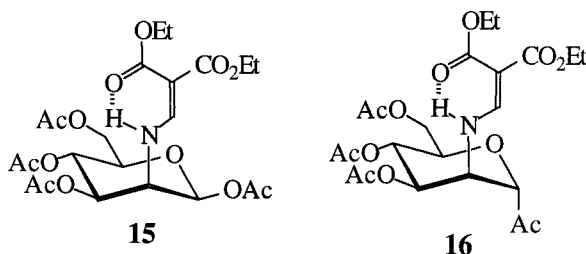
IR: $\nu_{\text{máx.}}$ 3366, 2982, 1717, 1668, 1624, 1254, 1071 y 804 cm^{-1} .

^{13}C -RMN: (125.7 MHz, MeOH-d_4 , δ ppm, J Hz) δ 170.0, 166.8 (cada uno 2 C, 4 CO), 162.6 (HC= β), 161.6 (HC= α), 94.6 (C-1 β), 94.4 (C-1 α), 90.4 (C= α), 90.2 (C= β), 78.8 (C-5 β), 74.1 (C-5 α), 73.9 (C-3 β), 70.6 (C-3 α), 69.3 (C-4 α), 69.0 (C-4 β), 66.1 (C-6 β), 65.1 (C-6 α), 62.8 (2 C, C-2 α , C-2 β), 60.9-60.8 (4 C, 4 CH_2CH_3), 14.8-14.7 (4 C, 4 CH_2CH_3).

FABMS: m/z 372 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$).



1,3,4,6-Tetra-*O*-acetil-2-amino-2-desoxi-*N*-(2,2-dietoxicarbonilvinil)- β -D-manopiranosas (15) y 1,3,4,6-tetra-*O*-acetil-2-amino-2-desoxi-*N*-(2,2-dietoxicarbonilvinil)- α -D-manopiranosas (16).



Sobre 0.25 g (0.716 mmol) de **14** se transfirió una disolución de 2.5 ml de anhídrido acético-piridina (1:1) a 0°C. Se agitó a temperatura ambiente durante 18.5 horas. La reacción se siguió en c.c.f. eluyendo con éter-éter de petróleo (12:1). Se vertió sobre agua-hielo y se extrajo con éter. La fase orgánica se lavó con H₂SO₄ 2 N, con una disolución saturada de NaHCO₃ y con H₂O. Se secó sobre MgSO₄ y se concentró a sequedad. El residuo se purificó en columna con éter-éter de petróleo (1:1) obteniéndose **15** y **16**.

Para **15**.

Sólido amorfo.

Rto.: 7.6% (0.028 g).

$[\alpha]_D^{26} = +00.00$ (*c* 0.6).

IR: $\nu_{\text{máx.}}$ 2980, 1755, 1659, 1609, 1443, 1370, 1219, 1080, 1055 y 804 cm⁻¹.

¹H-RMN: (300 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) δ 9.62 (dd, 1 H, $J_{\text{NH,HC=}}$ = 13.2, $J_{\text{NH,2}}$ = 9.6, NH), 7.83 (d, 1 H, HC=), 5.88 (d, 1 H, $J_{1,2}$ = 1.4, H-1), 5.23 (t, 1 H, $J_{3,4}$ = $J_{4,5}$ = 9.8, H-4), 5.09 (dd, 1 H, $J_{2,3}$ = 3.8, H-3), 4.29- 4.15 (m, 6 H, H-6a, H-6b, 2 CH₂CH₃), 3.94 (ddd, 1 H, H-2), 3.83 (ddd, 1 H,

$J_{5,6a} = 3.6$, $J_{5,6b} = 2.6$, H-5), 2.17, 2.12, 2.08, 2.05 (cada uno s, cada uno 3 H, 4 Ac), 1.35, 1.28 (cada uno t, cada uno 3 H, CH_2CH_3).

^{13}C -RMN: (125.7 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz) δ 170.7, 169.9, 169.1, 168.7, 168.4, 165.8 (6 CO), 159.4 (HC=), 92.3 (C=), 90.3 (C-1), 73.2 (C-5), 71.7 (C-3), 64.8 (C-4), 61.1 (C-6), 59.9, 59.7 (2 CH_2CH_3), 59.4 (C-2), 20.7 (CH_3CO), 20.5 (2 C, 2 CH_3CO), 20.4 (CH_3CO), 14.3, 14.2 (2 CH_2CH_3).

FABMS: m/z 540 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$).

HREIMS: Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{O}_{13}\text{N}$: 517.1795

Encontrado: 517.1825

Para 15.

Sólido amorfo.

Rto.: 31.3% (0.116 g).

$[\alpha]_D^{26} = -97.1^\circ$ (c 1.0).

IR: $\nu_{\text{máx.}}$ 2980, 1753, 1657, 1609, 1441, 1377, 1217, 1132, 1022, 980 y 802 cm^{-1} .

^1H -RMN: (500 MHz, CDCl_3 , \square ppm, J Hz) \square 9.56 (dd, 1 H, $J_{\text{NH},2} = 9.9$, $J_{\text{NH},\text{CH}=\text{}} = 13.2$, NH), 7.83 (d, 1 H, HC=), 6.19 (d, 1 H, $J_{1,2} = 2.0$, H-1), 5.34 (dd, 1 H, $J_{2,3} = 3.7$, $J_{3,4} = 9.3$, H-3), 5.29 (t, 1 H, $J_{4,5} = 9.3$, H-4), 4.25 (q, 2 H, $J_{\text{H,H}} = 7.1$, CH_2CH_3), 4.21-4.18 (m, 4 H, H-6a, H-6b, CH_2CH_3), 4.08 (dt, 1 H, $J_{5,6a} = J_{5,6b} = 3.2$, H-5), 3.86 (ddd, 1 H, H-2), 2.20, 2.19, 2.08, 2.06 (cada uno s, cada uno 3 H, 4 Ac), 1.35, 1.28 (cada uno t, cada uno 3 H, 2 CH_2CH_3).

^{13}C -RMN: (125.7 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz) δ 170.7, 170.1, 169.0, 168.7, 168.0, 165.4 (6 CO), 158.8 (HC=), 92.7 (C=), 91.5 (C-1), 70.6 (C-5), 69.5

(C-3), 65.0 (C-4), 61.1 (C-6), 60.0, 59.8 (2 C, 2 CH₂CH₃), 58.9 (C-2), 20.7, 20.5, 20.4, 20.3 (4 CH₃CO), 14.3, 14.2 (2 C, 2 CH₂CH₃).

FABMS: m/z 540 ([M+Na]⁺).

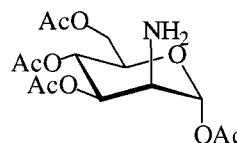
Análisis: Calculado para C₂₂H₃₁O₁₃N: C, 51.06; H, 6.04; N, 2.71.

Encontrado: C, 50.97; H, 6.20; N, 2.73.

1,3,4,6-Tetra-*O*-acetil-2-desoxi-2-amino- α -D-manopiranososa (17).

Una disolución de **16** (50 mg, 0.097 mmol) en 1 ml de Cl₂/Cl₂CH₂ y se agitó durante 30 min. a 0°C. La reacción se controló por c.c.f. eluyendo con éter-éter de petróleo (3:1). Se concentró a sequedad.

FABMS: m/z 370 ([M+Na]⁺).



4.3.1.9 Reacción de formación de isotiocianatoazúcares.

A una mezcla heterogénea del correspondiente aminoderivado en cloroformo (x ml) y carbonato cálcico (y g) en agua (x ml), se añadió tiosfogeno (z ml). La mezcla se agitó vigorosamente (t h) y después se filtró. La reacción se controló en c.c.f. La fase orgánica se separó, se lavó con agua (2x10 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró a sequedad. El residuo se purificó como se indica en cada caso.

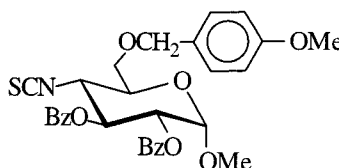
Metil 2,3-di-*O*-benzoil-4-desoxi-4-isotiocianato-6-*O*-(4-metoxibencil)- α -D-glucopiranosido (1).

Preparado a partir de **9**.

$x = 6.5$ ml.

$y = 0.16$ g (1.64 mmol).

$z = 0.08$ ml (0.82 mmol).



$t = 6$ h.

Cromatografía en columna: acetato de etilo:éter de petróleo obteniéndose **1**.

Sólido amorfo.

Rto.: 37.6% (0.091 g).

$[\alpha]_D^{27} = +116.8^\circ$ (c 1.0).

IR: $\nu_{\text{máx.}}$ 2932, 2866, 2043, 1728, 1512, 1452, 1262, 1092, 1034 y 710 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$: (500 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz) δ 8.01-6.92 (m, 14 H, 3 Ph), 5.98 (t, 1 H, $J_{2,3} = J_{3,4} = 10.1$, H-3), 5.17 (d, 1 H, $J_{1,2} = 3.6$, H-1), 5.13 (dd, 1 H, H-2), 4.65, 4.54 (cada uno d, cada uno 1 H, $J_{\text{H,H}} = 11.7$, HCH, HCH), 4.32 (t, 1 H, $J_{4,5} = 10.1$, H-4), 4.01 (ddd, 1 H, $J_{5,6a} = 3.0$, $J_{5,6b} = 2.0$, H-5), 3.82 (s, 3 H, $\text{CH}_3\text{O-Ar}$), 3.79 (dd, 1 H, $J_{6a,6b} = 11.2$, H-6a), 3.75 (dd, 1 H, H-6b), 3.42 (s, 3 H, $\text{CH}_3\text{O-C}_1$).

$^{13}\text{C-RMN}$: (125.7 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz) δ 165.6, 165.2 (2 CO), 159.3-113.7 (18 C, 3 Ph), 138.1 (NCS), 97.1 (C-1), 73.3 (CH_2), 71.4 (C-2), 70.3 (C-3), 69.3 (C-5), 67.6 (C-6), 56.5 (C-4), 55.5, 55.1 (2 CH_3O).

FABMS: m/z 586 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$).

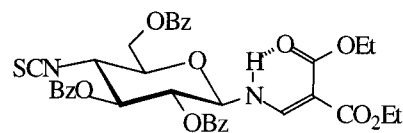
Análisis: Calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{O}_8\text{NS}$: C, 63.93; H, 5.19; N, 2.48; S, 5.69.

Encontrado: C, 63.74; H, 4.96; N, 2.58; S, 6.21.

2,3,6-Tri-*O*-benzoil-4-desoxi-*N*-(2,2-dietoxicarbonilvinil)-4-isotiocianato- β -D-glucopiranosilamina (2).

Preparado a partir de **13**.

$x = 1.4$ ml.



$y = 0.084$ g (0.848 mmol).

$z = 0.042$ ml (0.424 mmol).

$t = 5$ h.

Cromatografía en columna: éter:éter de petróleo (1:1) obteniéndose **2**.

Sólido blanco.

Rto.: 41.2% (0.084 g).

$[\alpha]_D^{27} = +6.9^\circ$ (c 0.5).

IR: $\nu_{\text{máx.}}$ 2980, 2041, 1730, 1651, 1615, 1454, 1267, 1090, 1028, 801 y 710 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$: (500 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz) δ 9.39 (dd, 1 H, $J_{\text{NH},1} = 9.0$, $J_{\text{NH},\text{CH}=\text{N}} = 13.0$, NH), 8.12-7.37 (m, 15 H, 3 Ph), 7.88 (d, 1 H, HC=), 5.87 (t, 1 H, $J_{2,3} = J_{3,4} = 9.5$, H-3), 5.45 (t, 1 H, $J_{1,2} = 9.5$, H-2), 4.81 (t, 1 H, H-1), 4.73 (dd, 1 H, $J_{5,6a} = 2.5$, $J_{6a,6b} = 12.4$, H-6a), 4.64 (dd, 1 H, $J_{5,6b} = 4.1$, H-6b), 4.27-4.24 (m, 3 H, H-4, CH_2CH_3), 4.14 (q, 2 H, $J_{\text{H,H}} = 7.1$, CH_2CH_3), 3.99 (ddd, 1 H, $J_{4,5} = 10.1$, H-5), 1.31, 1.24 (cada uno t, cada uno 2 H, CH_2CH_3).

$^{13}\text{C-RMN}$: (125.7 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz) δ 167.5 (CO ligado), 166.0 (CO libre), 165.5, 165.4, 165.3 (3 CO de Bz), 157.2 (HC=), 141.3 (NCS), 133.7-128.5 (18 C, 3 Ph), 95.1 (C=), 87.2 (C-1), 74.6 (C-5), 72.9 (C-3), 70.9 (C-2), 62.9 (C-6), 60.4, 60.1 (2 CH_2CH_3), 57.1 (C-4), 14.4 (2 C, 2 CH_2CH_3).

FABMS: m/z 725 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$).

Análisis: Calculado para $\text{C}_{36}\text{H}_{34}\text{O}_{11}\text{N}_2\text{S}$: C, 61.53; H, 4.88; N, 3.99;
S, 4.56.

Encontrado: C, 61.42; H, 4.75; N, 4.14;
S, 4.84.

1,3,4,6-Tetra-O-acetil-2-desoxi-2-isotiocianato- α -D-manopiranososa (3).

Preparado a partir de 17.

 $x = 2$ ml. $y = 50$ mg. $z = 0.03$ ml. $t = 6$ h.

C.c.f. eluyendo con éter:éter de petróleo (3:1).

C.c.f. preparativa: éter:éter de petróleo (3:1) obteniéndose 3.

Sólido amorfo.

Rto.: 55.8% (0.021 g).

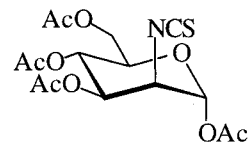
 $[\alpha]_D^{26} = -28.8^\circ$ (c 1.7).IR: $\nu_{\text{máx.}}$ 2062, 1748, 1373, 1221, 1144, 1028 y 978 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$: (500 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz) δ 6.18 (d, 1 H, $J_{1,2} = 2.0$, H-1), 5.39 (t, 1 H, $J_{3,4} = J_{4,5} = 10.0$, H-4), 5.28 (dd, 1 H, $J_{2,3} = 4.0$, H-3), 4.26 (dd, 1 H, H-2), 4.24 (dd, 1 H, $J_{5,6a} = 4.1$, $J_{6a,6b} = 12.5$, H-6a), 4.15 (dd, 1 H, $J_{5,6b} = 2.4$, H-6b), 4.05 (ddd, 1 H, H-5), 2.17, 2.13, 2.12, 2.07 (cada uno s, cada uno 3 H, 4 Ac).

$^{13}\text{C-RMN}$: (125.7 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz) δ 170.6, 170.0, 169.0, 167.9 (4 CO), 140.2 (NCS), 91.0 (C-1), 70.7 (C-5), 69.2 (C-3), 64.9 (C-4), 61.4 (C-6), 57.5 (C-2), 20.7 (2 C, 2 CH_3CO), 20.6, 20.5 (2 CH_3CO).

FABMS: m/z 412 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$).HREIMS: Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{O}_7\text{NS}$: 329.0569.

Encontrado: 329.0562.



Análisis:	Calculado para C ₁₅ H ₁₉ O ₉ NS:	C, 46.27; H, 4.92; N, 3.60; S, 8.23.
	Encontrado:	C, 50.46; H, 5.86; N, 2.74; S, 0.00.

2,4,6-Tri-O-acetil-3-desoxi-N-(2,2-dietoxicarbonilvinil)-3-isotiocianato-β-D-alopiranosilamina (4).

Preparado a partir de **22**.

x = 6.5 ml.

y = 0.16 g.

z = 0.08 ml.

t = 15 h.

C.c.f. eluyendo con éter:éter de petróleo (12:1).

Cromatografía en columna eluyendo con éter:éter de petróleo (2:1) obteniéndose **4**.

Sólido amorfo.

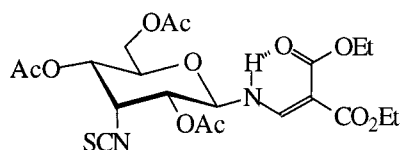
Rto.: 31.2% (0.068 g).

$[\alpha]_D^{25} = -19.7^\circ$ (*c* 1.0).

IR: $\nu_{\text{máx}}$ 2959, 2926, 2855, 2047, 1755, 1663, 1609, 1445, 1370, 1258, 1217, 1088, 1038 y 801 cm⁻¹.

¹H-RMN: (500 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) δ 9.24 (dd, 1 H, *J*_{NH,HC=} 13.0, *J*_{NH,1} = 8.8, NH), 7.98 (d, 1 H, HC=), 4.91-4.86 (m, 3 H, H-2, H-3, H-4), 4.82 (t, 1 H, *J*_{1,2} = 8.8, H-1), 4.34-4.19 (m, 6 H, H-6a, H-6b, 2 CH₂CH₃), 4.13 (ddd, 1 H, *J*_{4,5} = 9.9, *J*_{5,6a} = 2.1, *J*_{5,6b} = 4.2, H-5), 2.15, 2.13, 2.10 (cada uno s, cada uno 3 H, 3 Ac), 1.33, 1.31 (cada uno t, cada uno 3 H, *J*_{H,H} = 7.1, 2 CH₂CH₃).

¹³C-RMN: (125.7 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) δ 170.3, 169.1, 169.0, 167.9, 165.2 (5 CO), 157.4 (HC=), 141.7 (NCS), 94.6 (C=), 84.3 (C-1), 71.6 (C-5),



68.3 (C-2), 66.0 (C-4), 61.6 (C-6), 60.2, 60.0 (2 CH₂CH₃), 58.1 (C-3),
20.5, 20.4, 20.3 (3 CH₃CO), 14.2, 14.0 (2 CH₂CH₃).

FABMS: m/z 539 ([M+Na]⁺).

Análisis: Calculado para C₂₁H₂₈O₁₁N₂S: C, 48.83; H, 5.46; N, 5.42.

Encontrado: C, 48.74; H, 5.51; N, 5.75.

4.3.1.10 Reacción de formación de 23.

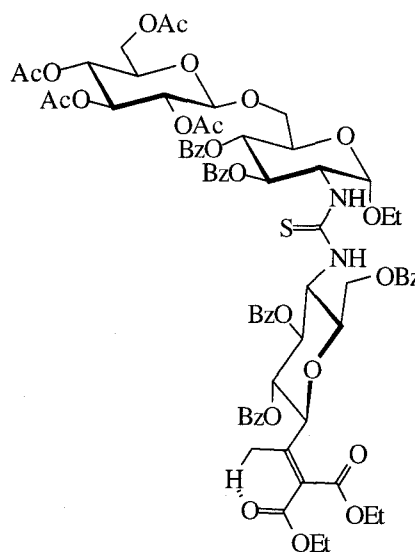
***N*-[3,4-di-*O*-benzoil-1,2-didesoxi-1-etoxi-6-*O*-(2',3',4',6'-tetra-*O*-acetil-β-*D*-glucopiranosil)-α-*D*-glucopiran-2-il]-*N'*-(1-amino-2,3,6-tri-*O*-benzoil-1-desoxi-*N*-(2,2-dietoxicarbonilvinil)-δ-*D*-glucopiran-4-il)-tiourea 23.**

A una disolución de 76 mg (0.08 mmol) de **111** en 0.7 ml de H₂O y 0.6 ml de acetona. y 7.5 mg de NaHCO₃. Se añadió gota a gota y con agitación una disolución de **2** en 0.7 ml de acetona. La reacción se siguió por c.c.f. eluyendo con éter:éter de petróleo (4:1) hasta la desaparición de los productos de partida (2.5 h). Se evaporó la acetona a presión reducida precipitando un sólido que se filtró. El residuo se purificó en columna cromatográfica eluyendo con diclorometano:metanol (40:1) obteniéndose **23**.

Sólido amorfo.

Rto.: 52.0% (0.06 g).

IR: $\nu_{\text{máx}}$. 3351, 2934, 1728, 1661, 1611, 1370, 1265, 1069, 1038, 912, 802 y 712 cm⁻¹.



¹H-RMN: (500 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) δ 9.28 (m, 1 H, NH), 8.09-7.21 (m, 25 H, 5 Ph), 7.95-7.78 (m, 1 H, HC=), 7.08, 6.49 (cada uno bs, cada uno 1 H, NH de tiourea), 5.64-5.57 (m, 1 H, H-3'), 5.50 (bs, 1 H, H-2), 5.36 (t, 1 H, *J*_{3,4}=*J*_{4,5}=9.6, H-4'), 5.29 (t, 1 H, *J*_{3,4}=*J*_{4,5}=9.8, H-4), 5.19 (m, 1 H, H-3''), 5.10-4.99 (m, 5 H, H-3, H-1', H-2', H-2'', H-4''), 4.68 (bs, 1 H, H-1), 4.56-4.52 (m, 1 H, H-1''), 4.27-4.19 (m, 6 H, H-6a, H-5', CH₂CH₃), 4.15-4.10 (m, 1 H, H-6a''), 4.10-4.04 (m, 1 H, H-5), 4.04-3.96 (m, 2 H, H-6a', H-6b''), 3.85-3.79 (m, 2 H, CH₂CH₃), 3.67-3.58 (m, 3 H, H-6b, H-6b', H-5''), 3.58-3.52 (m, 2 H, CH₂CH₃), 2.10-1.98 (m, 12 H, 4 Ac), 1.30 (m, 6 H, 2 CH₂CH₃) 1.21 (t, 3 H, CH₂CH₃).

¹³C-RMN: (125.7 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) δ 170.5, 170.1 (cada uno 2 C, 4 CO), 169.5 (CO), 169.3 (2 C, 2 CO), 167.2, 165.4, 165.3, 165.1 (4 CO), 156.9 (HC=), 133.4-128.1 (30 C, 5 Ph), 100.8 (C-1''), 96.5 (C=), 94.7 (C-1'), 87.0 (C-1), 72.6 (2 C, C-3, C-3''), 71.9 (C-3'), 71.6 (C-5''), 71.1 (2 C, C-2, C-2''), 69.0 (2 C, C-5, C-5'), 68.9 (C-4'), 68.3 (2 C, C-6', C-4''), 68.2 (C-2'), 63.9 (2 C, C-6, CH₂CH₃), 61.7 (2 C, C-4, C-6''), 60.1, 59.9 (2 CH₂CH₃), 20.5, 20.4 (cada uno 2 C, 4 CH₃CO), 14.8, 14.2, 14.1 (3 CH₂CH₃).

FABMS: *m/z* 1470 ([M+Na]⁺).

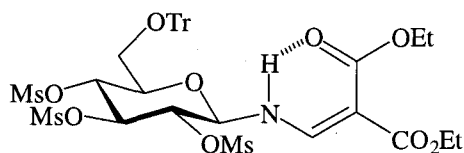
HRFABMS: Calculado para C₇₂H₇₇O₂₇N₃SNa: 1470.4363.

Encontrado: 1470.4304.

4.3.2 Azaanhidroazúcares.

4.3.2.1 *N*-(2,2-Dietoxicarbonilvinil)-2,3,4-tri-*O*-mesil-6-*O*-tritol-β-*D*-glucopiranosilamina 26.

A una disolución de 2 g (5.73 mmol) de **106** en 10 ml de piridina seca a 50°C se le añadió 1.84 g (6.68 mmol) de cloruro de tritilo. La mezcla se dejó reaccionar durante 24 h. La reacción se siguió en c.c.f. eluyendo con CH₂Cl₂:MeOH (4:1). Se enfrió a 0°C y se le goteó 3.6 ml (40 mmol) de cloruro de mesilo. Se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se siguió en c.c.f. eluyendo con acetato de etilo:éter de petróleo (6:1). Se vertió sobre agua-hielo precipitando un sólido que se filtró y se purificó por cromatografía en columna eluyendo con diclorometano.



Sólido cristalino

Rto.: 82.5% (3.9 g)

P.f.: 196-198°C

$[\alpha]_D^{24} +22^\circ$ (c 1.0).

IR: $\nu_{\text{máx}}$ 3036, 2982, 2940, 1707, 1661, 1611, 1451, 1354, 1244, 1177, 1038, 955, 812 y 706 cm⁻¹.

¹H-RMN: (500 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) δ 9.45 (dd, 1 H, *J*_{NH,CH}=13.0, *J*_{NH,1}=9.0, NH), 7.99 (d, 1 H, HC=), 7.43-7.22 (m, 15 H, 3 Ph), 4.99 (t, 1 H, *J*_{3,4}=*J*_{4,5}= 9.0, H-4), 4.92 (t, 1 H, *J*_{2,3}= 9.0, H-3), 4.75 (t, 1 H, *J*_{1,2}=9.0, H-2), 4.60 (t, 1 H, H-1), 4.31 (m, 2 H, CH₂CH₃), 4.19 (q, 2 H, ³*J*_{H,H}=7.1, CH₂CH₃), 3.70 (dd, 1 H, *J*_{5,6a}= 1.9, *J*_{6a,6b}= 11.2, H-6a), 3.67 (ddd, 1 H, *J*_{5,6b}= 3.8, H-5), 3.38 (dd, 1 H, H-6b), 3.27, 3.15, 2.79 (cada uno s, cada uno 3 H, 3 Ms), 1.35, 1.23 (cada uno t, cada uno 3 H, 2 CH₂CH₃).

^{13}C -RMN: (125.7 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz) δ 167.6 (CO ligado), 165.1 (CO libre), 156.8 (=CH), 142.8-127.2 (18 C, 3 Ph), 95.5 (C=), 87.4 (CPh_3), 86.3 (C-1), 77.5 (C-3), 76.4 (C-2), 74.8 (C-5), 73.6 (C-4), 61.6 (C-6), 60.4, 60.1 (2 CH_2CH_3), 39.4, 39.3, 38.6 (3 Ms), 14.1 (2 C, 2 CH_2CH_3).

FABMS: m/z 848 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$).

Análisis: Calculado para $\text{C}_{36}\text{H}_{43}\text{NO}_{15}\text{S}_3$: C, 52.35; H, 5.25; N, 1.70.

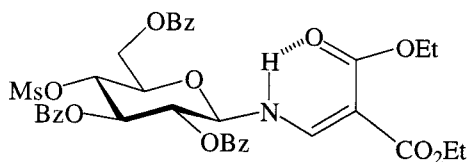
Encontrado: C, 52.82; H, 5.12; N, 1.74.

4.3.2.2 Procedimiento general de preparación de 24, 25, 27-32.

A una disolución agitada de x g de la correspondiente glicopiranosilenamina en y ml de piridina a 0°C se le añadió gradualmente de cloruro de metilsulfonilo (z ml). La mezcla se dejó a temperatura ambiente durante t h. La reacción se controló en c.c.f. hasta la desaparición del producto de partida. Se vertió sobre agua-hielo. En el caso de **25** y **27** se extrajo con diclorometano, la fase orgánica se separó y se lavó con ácido sulfúrico 2 N, disolución saturada de bicarbonato sódico y agua. Se secó sobre MgSO_4 y se eliminó el disolvente. Para los compuestos **24** y **28-32** precipitó un sólido que se filtró y las aguas madres se trataron de la misma forma que **25** y **27**. Al residuo así obtenido se le añadió el sólido procedente de la filtración. El producto se purificó como se indica en cada caso.

2,3,6-Tri-*O*-benzoil-*N*-(2,2-dietoxicarbonilvinil)-4-*O*-mesil- β -D-glucopiranosilamina 24.

Producto de partida: **104**.



$x = 0.3$ g (0.45 mmol).

$y = 13.5$ ml.

$z = 0.1$ ml (1.13 mmol).

$t = 24$ h.

C.c.f. eluyendo con éter:éter de petróleo (4:1).

Se purificó por cristalización en éter o bien en etanol:agua.

Sólido cristalino.

Rto.: 97.0% (0.325 g).

P.f.: 146-148°C.

$[\alpha]_D^{28} -18^\circ$ (c 1.0).

IR: $\nu_{\text{máx}}$ 3285, 2980, 2940, 1724, 1661, 1611, 1452, 1350, 1267, 1179, 1090, 957, 829 y 710 cm^{-1}

$^1\text{H-RMN}$: (500 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz) δ 9.37 (dd, 1 H, $J_{\text{NH}=\text{CH}} = 13.1$, $J_{\text{NH},1} = 9.4$, NH), 8.14-7.26 (m, 15 H, 3 Ph), 7.94 (d, 1 H, HC=), 5.91 (t, 1 H, $J_{2,3} = J_{3,4} = 9.4$, H-3), 5.50 (t, 1 H, $J_{1,2} = 9.4$, H-2), 5.18 (t, 1 H, $J_{4,5} = 9.4$, H-4), 4.82 (t, 1 H, H-1), 4.78 (dd, 1 H, $J_{5,6a} = 1.9$, $J_{6a,6b} = 12.6$, H-6a), 4.60 (dd, 1 H, $J_{5,6b} = 4.1$, H-6b), 4.25, 4.14 (cada uno m, cada uno 2 H, 2 CH_2CH_3), 4.11 (m, 1 H, H-5), 2.92 (s, 3 H, Ms), 1.31, 1.23 (cada uno t, cada uno 3 H, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$, 2 CH_2CH_3).

$^{13}\text{C-RMN}$: (125.7 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz) δ 167.3, 166.0, 165.5, 165.3, 165.2 (5 CO), 157.0 (HC=), 133.7-128.0 (18 C, 3 Ph), 95.3 (C=), 87.4 (C-1), 74.0 (C-5), 73.5 (C-4), 72.0 (C-3), 71.0 (C-2), 61.9 (C-6), 60.3, 60.0 (2 CH_2CH_3), 38.8 (Ms), 14.2, 14.1 (2 CH_2CH_3).

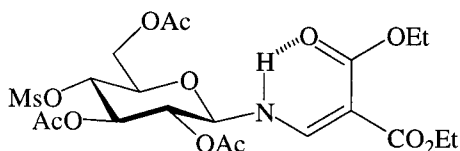
FABMS: m/z 762 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$), 740 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 694 ($[\text{M}-\text{OEt}]^+$).

Análisis: Calculado para $\text{C}_{36}\text{H}_{37}\text{O}_{14}\text{NS}$: C, 58.45; H, 5.04; N, 1.89; S, 4.33.

Encontrado: C, 58.43; H, 5.05; N, 2.03; S, 4.66.

2,3,6-Tri-*O*-acetil-*N*-(2,2-dietoxicarbonilvinil)-4-*O*-mesil- β -D-glucopiranosilamina 25.

Producto de partida: **105**



$x = 0.214$ g (0.45 mmol).

$y = 9.5$ ml.

$z = 0.11$ ml (1.19 mmol).

$t = 10.5$ h.

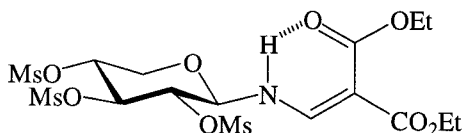
C.c.f. eluyendo con diclorometano:metanol (25:1).

Cromatografía en columna: éter:éter de petróleo (12:1). El sólido obtenido se utilizó directamente en el paso siguiente.

Rto.: 31.1% (0.233 g).

***N*-(2,2-Dietoxicarbonilvinil)-2,3,4-tri-*O*-mesil- β -D-xilopiranosilamina 27.**

Producto de partida: **109**.



$x = 0.143$ g (0.45 mmol).

$y = 1.44$ ml.

$z = 0.27$ ml (2.95 mmol).

$t = 24$ h.

C.c.f. eluyendo con acetato de etilo:éter de petróleo (3:1).

Cromatografía en columna: éter:éter de petróleo (4:1) y posteriormente acetato de etilo:éter de petróleo (2:1).

Sólido cristalino.

Rto.: 70.8% (0.175 g)

P.f.: 177-178°C con descomposición.

$[\alpha]_D^{19}$ -33.4° (c 0.8).

IR: $\nu_{\text{máx}}$ 3279, 3028, 2944, 1732, 1663, 1611, 1416, 1356, 1246, 1181, 1071, 1026, 959 y 820 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$: (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz) δ 9.34 (dd, 1 H, $J_{\text{NH}=\text{CH}}=12.9$, $J_{\text{NH},1}=9.0$, NH), 7.96 (d, 1 H, HC=), 4.94 (t, 1 H, $J_{2,3}=J_{3,4}=9.2$, H-3), 4.72 (m, 2 H, H-2, H-4), 4.56 (t, 1 H, $J_{1,2}=9.1$, H-1), 4.37 (dd, 1 H, $J_{4,5a}=5.7$, $J_{5a,5b}=12.0$, H-5a), 4.26, 4.21 (cada uno q, cada uno 2 H, $^3J_{\text{H,H}}=7.1$, 2 CH_2CH_3), 3.59 (dd, 1 H, $J_{4,5b}=10.8$, H-5b), 3.26, 3.19, 3.08 (cada uno s, cada uno 3 H, 3 Ms), 1.33, 1.30 (cada uno t, cada uno 3 H, 2 CH_2CH_3).

$^{13}\text{C-RMN}$: (75.4 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz) δ 167.8 (CO ligado), 165.0 (CO libre), 157.0 (HC=), 95.7 (=C), 87.1 (C-1), 77.0 (C-3), 76.3 (C-4), 73.1 (C-2), 65.0 (C-5), 60.6, 60.3 (2 CH_2CH_3), 39.4 (2 C, 2 Ms), 38.4 (Ms), 14.2, 14.0 (2 CH_2CH_3).

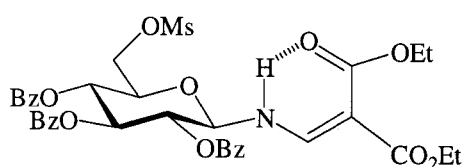
FABMS: m/z 576 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$).

Análisis: Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{NO}_{14}\text{S}_3$: C, 34.71; H, 4.92; N, 2.53;
S, 17.38.

Encontrado: C, 34.68; H, 4.87; N, 2.66;
S, 17.29.

2,3,4-Tri-*O*-benzoil-*N*-(2,2-dietoxicarbonilvinil)-6-*O*-mesil- β -D-glucopiranosilamina 28.

Producto de partida: 107.



$x = 0.8$ g (1.2 mmol).

$y = 36$ ml.

$z = 0.26$ ml (3.01 mmol).

$t = 24$ h.

C.c.f. eluyendo con tolueno:metanol (9:1).

Cromatografía en columna: tolueno:metanol (9:1).

Sólido cristalino.

Rto.: 72.7 % (0.65 g).

P.f.: 150-152°C.

$[\alpha]_D^{28} -33^\circ$ (c 1.1).

IR: $\nu_{\text{máx}}$ 2980, 1732, 1615, 1454, 1362, 1262, 1177, 1092, 1026, 970, 802, 710 cm^{-1} .

^1H -RMN: (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz) δ 9.40 (dd, 1 H, $J_{\text{NH},1} = 9.8$, $J_{\text{NH},\text{HC}=} = 12.9$, NH), 8.17-7.16 (m, 15 H, 3 Ph), 7.98 (d, 1 H, HC=), 5.99 (t, 1 H, $J_{2,3} = J_{3,4} = 9.8$, H-3), 5.57 (t, 1 H, $J_{4,5} = 9.8$, H-4), 5.55 (t, 1 H, $J_{1,2} = 9.8$, H-2), 4.87 (t, 1 H, H-1), 4.46-4.42 (m, 1 H, H-6a), 4.41 (m, 1 H, H-5), 4.33-4.14 (m, 5 H, H-6b, 2 CH_2CH_3), 3.04 (s, 3 H, Ms), 1.33, 1.27 (cada uno t, cada uno 3 H, $J_{\text{H,H}} = 7.1$, 2 CH_2CH_3).

^{13}C -RMN: (125.7 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz) δ 167.3, 165.5, 165.3, 165.2, 165.1 (5 CO), 156.9 (HC=), 133.7-125.2 (18 C, 3 Ph), 95.5 (=C), 87.3 (C-1), 73.9 (C-3), 72.3 (C-2), 70.9 (C-5), 68.5 (C-4), 66.8 (C-6), 60.3, 60.1 (2 CH_2CH_3), 37.6 (Ms), 14.2, 14.1 (2 CH_2CH_3).

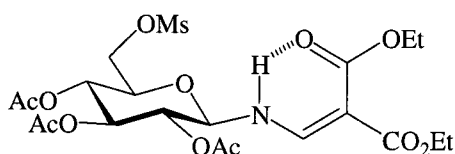
FABMS: m/z 762 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$).

Análisis: Calculado para $\text{C}_{36}\text{H}_{37}\text{O}_{14}\text{NS}$: C, 58.45; H, 5.04; N, 1.89.

Encontrado: C, 58.41; H, 5.05; N, 1.93.

2,3,4-Tri-*O*-acetil-*N*-(2,2-dietoxicarbonilvinil)-6-*O*-mesil- β -D-glucopiranosilamina
29.

Producto de partida: **108**.



$x = 0.22$ g (0.46 mmol).

$y = 6.5$ ml.

$z = 0.1$ ml (1.1 mmol).

$t = 12$ h.

C.c.f. éter: éter de petróleo (12:1).

Cromatografía en columna: éter:éter de petróleo (12:1).

Sólido higroscópico.

Rto.: 71.8% (0.184 g).

$[\alpha]_D^{28} -4^\circ$ (c 1.0).

IR: $\nu_{\text{máx}}$ 2980, 1753, 1697, 1655, 1613, 1373, 1223, 1038, 907 y 802 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$: (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz) δ 9.20 (dd, 1 H, $J_{\text{NH},1} = 8.9$, $J_{\text{NH},\text{HC}=\text{O}} = 13.1$, NH), 7.93 (d, 1 H, HC=), 5.33 (t, 1 H, $J_{2,3} = J_{3,4} = 9.6$, H-3), 5.18-5.02 (m, 2 H, H-2, H-4), 4.57 (t, 1 H, $J_{1,2} = 8.9$, H-1), 4.33-4.16 (m, 5 H, H-5, 2 CH_2CH_3), 3.76 (m, 1 H, H-6a), 3.61 (m, 1 H, H-6b), 3.04 (s, 3 H, Ms), 2.07, 2.03, 2.02 (cada uno s, cada uno 3 H, 3 Ac), 1.32, 1.29 (cada uno t, cada uno 3 H, $J_{\text{H,H}} = 7.1$, 2 CH_2CH_3).

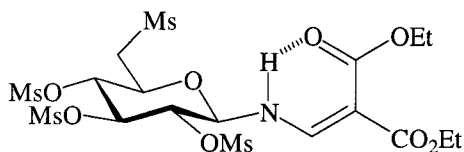
$^{13}\text{C-RMN}$: (75.4 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz) δ 170.0 (2 C, 2 CO), 169.5, 167.5, 165.5 (3 CO), 157.2 (HC=), 94.8 (=C), 87.0 (C-1), 76.0 (C-3), 72.2 (C-2), 70.5 (C-5), 68.2 (C-4), 60.9 (C-6), 60.3, 60.1 (2 CH_2CH_3), 37.6 (Ms), 20.5 (2 C, 2 Ac), 20.4 (Ac), 14.2, 14.1 (2 CH_2CH_3).

FABMS: m/z 576 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$).

Análisis: Calculado para $C_{21}H_{31}O_{14}NS$: C, 45.56; H, 5.64; N, 2.53.
 Encontrado: C, 45.83; H, 5.65; N, 2.54.

***N*-(2,2-Dietoxicarbonilvil)-2,3,4-6-tetra-*O*-mesil- β -D-glucopiranosilamina 30.**

Producto de partida: 103.



$x = 2$ g (5.7 mmol).

$y = 80$ ml.

$z = 5.2$ ml (28.6 mmol).

$t = 3.5$ h.

C.c.f. eluyendo con acetato de etilo:éter de petróleo (6:1).

Cromatografía en columna: acetato de etilo:éter de petróleo (1:1).

Sólido amorfo.

Rto.: 81.4% (3.082 g).

$[\alpha]_D^{22} -30^\circ$ (c 1.0).

IR: $\nu_{\text{máx}}$ 3036, 2945, 1707, 1615, 1354, 1244, 1179, 959 y 812 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$: (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz) δ 9.32 (dd, 1 H, $J_{\text{NH},1} = 9.2$, $J_{\text{NH},\text{HC}=\text{C}} = 12.8$, NH), 7.96 (d, 1 H, HC=), 5.01 (t, 1 H, $J_{2,3} = J_{3,4} = 9.2$, H-3), 4.87 (t, 1 H, $J_{4,5} = 9.2$, H-4), 4.80 (t, 1 H, $J_{1,2} = 9.2$, H-2), 4.70 (t, 1 H, H-1), 4.64 (dd, 1 H, $J_{5,6a} = 2.1$, $J_{6a,6b} = 11.6$, H-6a), 4.45 (dd, 1 H, $J_{5,6b} = 4.3$, H-6b), 4.30-4.18 (m, 4 H, 2 CH_2CH_3), 3.96 (ddd, 1 H, H-5), 3.29, 3.08 (cada uno s, cada uno 6 H, 4 Ms), 1.33, 1.31 (cada uno t, cada uno 3 H, $J_{\text{H,H}} = 7.0$, 2 CH_2CH_3).

$^{13}\text{C-RMN}$ (125.7 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz) δ 167.6 (CO ligado), 165.0 (CO libre), 156.8 (HC=), 96.1 (=C), 86.5 (C-1), 76.8 (C-3), 76.0 (C-2),

73.1 (C-5), 71.9 (C-4), 66.6 (C-6), 60.6, 60.3 (2 CH₂CH₃), 39.3, 39.2, 38.9, 37.6 (4 Ms), 14.1, 14.0 (2 CH₂CH₃).

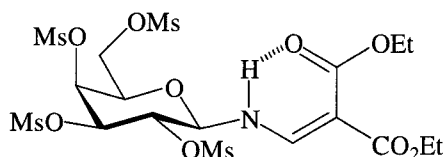
FABMS: m/z 684 ([M+Na]⁺).

Análisis: Calculado para C₁₈H₃₁O₁₇NS₄: C, 32.67; H, 4.72; N, 2.12.

Encontrado: C, 32.79; H, 4.72; N, 2.23.

***N*-(2,2-Dietoxicarbonilvil)-2,3,4-6-tetra-*O*-mesil-β-D-galactopiranosilamina 31.**

Producto de partida: **101**.



$x = 2$ g (5.7 mmol).

$y = 80$ ml.

$z = 5.2$ ml (28.6 mmol).

$t = 3.5$ h.

C.c.f. eluyendo con acetato de etilo:éter de petróleo (3:1).

Cromatografía en columna: acetato de etilo:éter de petróleo (1:1).

Sólido amorfo.

Rto.: 55.4 % (2.1 g).

$[\alpha]_D^{26} +4^\circ$ (c 1.0).

IR: $\nu_{\text{máx}}$ 3285, 3032, 2944, 1699, 1616, 1371, 1179, 1071, 970, 831 cm⁻¹.

¹H-RMN: (500 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz) δ 9.39 (dd, 1 H, $J_{\text{NH},1} = 9.0$, $J_{\text{NH},\text{HC}} = 12.8$, NH), 7.98 (d, 1 H, HC=), 5.33 (d, 1 H, $J_{3,4} = 3.2$, H-4), 5.02 (dd, 1 H, $J_{2,3} = 9.9$, H-3), 4.88 (m, 1 H, H-2), 4.74 (t, 1 H, $J_{1,2} = 9.0$, H-1), 4.37 (m, 1 H, H-6a), 4.32 (m, 1 H, H-6b), 4.30-4.19 (m, 5 H, H-5, 2 CH₂CH₃), 3.29, 3.24, 3.08, 3.07 (cada uno s, cada uno 3 H, 4 Ms), 1.33, 1.30 (cada uno t, cada uno 3 H, $J_{\text{H,H}} = 7.1$, 2 CH₂CH₃).

^{13}C -RMN: (500 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz) δ 168.0 (CO ligado), 165.2 (CO libre), 157.1 (HC=), 95.9 (=C), 86.8 (C-1), 75.5 (C-5), 75.3 (C-3), 74.8 (C-2), 72.2 (C-4), 65.9 (C-6), 60.6, 60.4 (2 CH_2CH_3), 39.4, 39.1, 39.0, 37.6 (4 Ms), 14.2, 14.1 (2 CH_2CH_3).

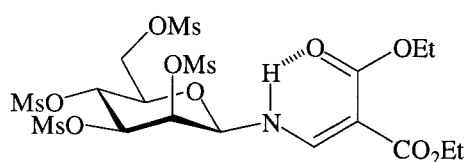
FABMS: m/z 684 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$).

Análisis: Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{31}\text{O}_{17}\text{NS}_4$: C, 32.67; H, 4.72, N, 2.12.

Encontrado: C, 32.89; H, 4.69, N, 2.12.

N-(2,2-Dietoxicarbonilvil)-2,3,4-6-tetra-*O*-mesil- β -D-manopiranosilamina 32.

Producto de partida: **110**.



$x = 2$ g (5.7 mmol)

$y = 80$ ml

$z = 5.2$ ml (28.6 mmol)

$t = 3.5$ h

C.c.f. eluyendo con acetato de etilo:éter de petróleo (3:1).

Cromatografía en columna: acetato de etilo:éter de petróleo (1:1).

Sólido amorfo.

Rto.: 41.7% (1.58 g).

$[\alpha]_{\text{D}}^{26} -9^\circ$ (c 1.0).

IR: $\nu_{\text{máx}}$ 3358, 3287, 3032, 2944, 1717, 1651, 1456, 1373, 1260, 1179, 1086, 1024, 801 y 754 cm^{-1} .

^1H -RMN: (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz) δ 9.49 (dd, 1 H, $J_{\text{NH},1} = 9.2$, $J_{\text{NH},\text{HC}=\text{C}} = 13.0$, NH), 8.01 (d, 1 H, HC=), 5.33 (dd, 1 H, $J_{1,2} = 0.8$, $J_{2,3} = 3.1$, H-2), 5.08 (dd, 1 H, $J_{3,4} = 9.7$, H-3), 5.03 (dd, 1 H, H-1), 4.86 (t, 1 H, $J_{4,5} = 9.7$, H-4), 4.61 (dd, 1 H, $J_{5,6a} = 2.2$, $J_{6a,6b} = 11.7$, H-6a), 4.40 (dd, 1 H,

$J_{5,6b} = 5.0$, H-6b), 4.23, 4.19 (cada uno q, cada uno 2 H, $J_{H,H} = 7.1$, 2 CH_2CH_3), 3.99 (ddd, 1 H, H-5), 3.35, 3.26, 3.21, 3.08 (cada uno s, cada uno 3 H, 4 Ms), 1.31, 1.29 (cada uno t, cada uno 3 H, 2 CH_2CH_3).

^{13}C -RMN (75.4 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz) \square 168.0, 165.3 (2 CO), 156.7 (HC=), 95.2 (=C), 84.0 (C-1), 76.6 (C-2), 73.9 (C-3), 73.4 (C-5), 70.6 (C-4), 67.0 (C-6), 60.4, 60.3 (2 CH_2CH_3), 39.1 (Ms), 39.0 (2 C, 2 Ms), 37.6 (Ms), 14.2, 14.1 (2 CH_2CH_3).

FABMS: m/z 684 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$).

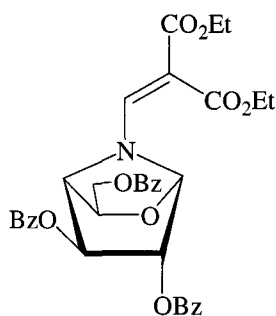
Análisis: Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{31}\text{O}_{17}\text{NS}_4$: C, 32.67; H, 4.72; N, 2.12; S, 19.38.
Encontrado: C, 32.92; H, 4.72; N, 2.16; S, 18.93.

4.3.2.2 Formación de azaanhidroazúcares.

A una disolución de x g de la correspondiente *O*-mesil-*N*-dietoxicarbonilvinil-D-glicopiranosilamina **24-32** en y ml de HMPT a $T^\circ\text{C}$ se le añadió lentamente metóxido sódico (z g) durante t h. La reacción se controló en c.c.f. hasta la desaparición total del producto de partida. La mezcla se vertió sobre agua-hielo. En los casos de **34-36** y de **38-41** se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica, se lavó con agua, se secó sobre MgSO_4 y se concentró a sequedad. Para los compuestos **33** y **37** precipitó un sólido que se filtró y las aguas madres se trataron de igual forma que **34-36** y **38-41**. El residuo se purificó como se indica en cada caso.

1,4-Anhidro-2,3,6-tri-*O*-benzoil-*N*-(2,2-dietoxicarbonilvinil)- β -D-galactopiranosilamina **33**.

Producto de partida: **24**.



$x = 0.148$ g (0.2 mmol).

$y = 2$ ml.

$z = 10.8$ mg (0.2 mmol).

$T = 70^{\circ}\text{C}$.

$t = 7.5$ h.

C.c.f. eluyendo con éter:éter de petróleo (2:1).

Sólido amorfo.

Rto.: 99% (0.127 g).

$[\alpha]_{\text{D}}^{24} +43^{\circ}$ (c 0.6).

IR: $\nu_{\text{máx}}$ 2959, 1724, 1601, 1451, 1267, 1113, 1026 y 712 cm^{-1} .

^1H -RMN: (500 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz) δ 8.08-7.43 (m, 15 H, 3 Ph), 7.76 (s, 1 H, HC=), 5.90 (d, 1 H, $J_{1,2} = 2.1$, H-1), 5.19 (m, 1 H, H-2), 5.16 (s, 1 H, H-3), 4.95 (bs, 1 H, H-4), 4.38 (m, 1 H, H-6a), 4.30-4.08 (m, 6 H, H-5, H-6b, 2 CH_2CH_3), 1.25, 1.16 (cada uno t, cada uno 3 H, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$, 2 CH_2CH_3).

^{13}C -RMN: (75.4 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz) δ 166.0, 165.7 (cada uno 2 C, 4 CO), 165.6 (CO), 145.3 (HC=), 133.6-128.3 (18 C, 3 Ph), 100.3 (C=), 88.5 (C-1), 79.7 (C-2), 76.8 (C-3), 74.2 (C-5), 64.7 (C-4), 63.4 (C-6), 60.9, 60.6 (2 CH_2CH_3), 14.1, 13.9 (2 CH_2CH_3).

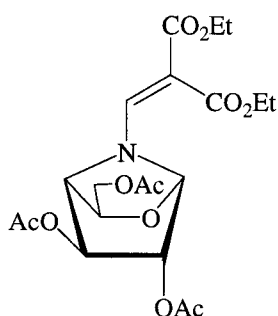
FABMS: m/z 666 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$).

Análisis: Calculado para $\text{C}_{35}\text{H}_{33}\text{NO}_{11}$: C, 65.31; H, 5.17; N, 2.18.

Encontrado: C, 65.25; H, 5.37; N, 2.19.

Se repitió la reacción se probó utilizando DMF como disolvente, a 60°C y añadiendo todo el metóxido desde el principio. En este caso, el rendimiento fue del 77% pero el tiempo se redujo considerablemente, sobre todo para cantidades mayores 0.2 g.

2,3,6-Tri-*O*-acetil-1,4-anhidro-*N*-(2,2-dietoxicarbonilvinil)-β-D-galactopiranosilamina 34.



Producto de partida: **25**.

$x = 0.149$ g (0.27 mmol)

$y = 2$ ml.

$z = 14.6$ mg (0.27 mmol).

$T = 30^\circ\text{C}$.

$t = 10$ h.

Cromatografía en columna: éter:éter de petróleo (6:1)

Sólido amorfo e higroscópico.

Rto.: 52.0% (0.064 g).

$[\alpha]_{\text{D}}^{21} +128.7^\circ$ (c 1.0).

IR: $\nu_{\text{máx}}$ 2963, 1755, 1588, 1443, 1219, 1028, 868 y 801 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$: (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz) δ 7.62 (s, 1 H, HC=), 5.63 (dd, 1 H, $J_{1,2}=2.4$, $J_{1,3}=0.8$, H-1), 4.79 (m, 1 H, H-2), 4.63 (dd, 1 H, $J_{2,3}=1.1$, H-3), 4.57 (s, 1 H, H-4), 4.29-4.15 (m, 4 H, 2 CH_2CH_3), 4.03-3.99 (m, 2 H, H-5, H-6a), 3.96-3.92 (m, 1 H, H-6b), 2.14, 2.12, 2.07 (cada uno s, cada uno 3 H, 3 Ac), 1.31, 1.26 (cada uno t, cada uno 3 H, $^3J_{\text{H,H}}=7.1$, 2 CH_2CH_3).

^{13}C -RMN: (75.4 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz) δ 170.5, 170.3, 170.0 (3 COCH_3), 166.1, 165.7 (2 CO), 145.5 (HC=), 100.1 (C=), 88.1 (C-1), 78.7 (C-2), 76.2 (C-3), 73.7 (C-5), 64.0 (C-4), 63.0 (C-6), 60.9, 60.5 (2 CH_2CH_3), 20.7, 20.6, 20.5 (3 COCH_3), 14.2, 14.0 (2 CH_2CH_3).

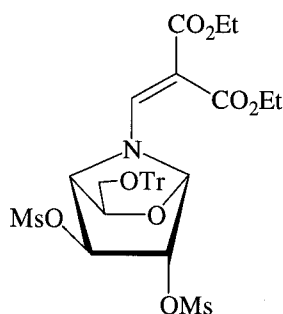
FABMS: m/z 480 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$).

HRFABMS: m/z observado: 458.1664.

calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{NO}_{11}+\text{H}$ 458.1662.

1,4-Anhidro-*N*-(2,2-dietoxicarbonilvinil)-2,3-di-*O*-mesil-6-*O*-tritol- β -D-galactopiranosilamina 35.

Producto de partida: 26.



$x = 0.170$ g (0.2 mmol).

$y = 2.4$ ml.

$z = 10.8$ mg (0.2 mmol).

$T = 70^\circ\text{C}$.

$t = 12.5$ h.

C.c.f. eluyendo con acetato de etilo:éter de petróleo (1:1).

Se purificó por cristalización.

Sólido cristalino.

Rto.: 71.9% (0.108 g).

P.f.: 96-98°C con descomposición.

$[\alpha]_{\text{D}}^{27} +43^\circ$ (c 1.0)

IR: $\nu_{\text{máx}}$ 3030, 2949, 1709, 1595, 1356, 1182, 1007, y 864 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$: (500 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz) δ 7.43-7.25 (m, 15 H, 3 Ph), 7.37 (s, 1 H, HC=), 5.63 (d, 1 H, $J_{1,2}$ = 2.4, H-1), 4.88 (m, 1 H, H-2), 4.69 (d, 1 H, $J_{2,3}$ = 1.0, H-3), 4.64 (s, 1 H, H-4), 4.27-4.12 (m, 4 H, 2 CH_2CH_3), 3.81 (dd, 1 H, $J_{5,6a}$ = 5.6, $J_{5,6b}$ = 8.1, H-5), 3.29 (dd, 1 H, $J_{6a,6b}$ = 10.2, H-6a), 3.21, 3.15 (cada uno s, cada uno 3 H, 2 Ms), 2.91 (dd, 1 H, H-6b), 1.29, 1.23 (cada uno t, cada uno 3 H, $^3J_{\text{H,H}}$ = 7.1, 2 CH_2CH_3).

$^{13}\text{C-RMN}$: (125.7 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz) δ 165.7, 165.1 (2 CO), 145.5 (HC=), 143.2-127.1 (18 C, 3 Ph), 101.4 (C=), 87.1 (C- Ph_3), 86.9 (C-1), 82.5 (C-2), 80.0 (C-3), 74.9 (C-5), 66.5 (C-4), 62.2 (C-6), 61.0, 60.5 (2 CH_2CH_3), 38.5, 38.2 (2 Ms), 14.1, 13.8 (2 CH_2CH_3).

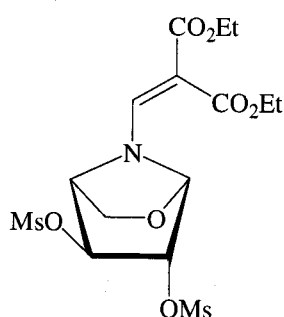
FABMS: m/z 752 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$).

Análisis: Calculado para $\text{C}_{35}\text{H}_{39}\text{NO}_{12}\text{S}_2$: C, 57.60; H, 5.39; N, 1.92;
S, 8.79.

Encontrado: C, 57.49; H, 5.31; N, 1.92;
S, 8.71.

1,4-Anhidro-*N*-(2,2-dietoxicarbonilvinil)-2,3-di-*O*-mesil- α -L-arabinopiranosilamina 36.

Producto de partida: 27.



$x = 0.097$ (0.17 mmol).

$y = 1.4$ ml.

$z = 9.2$ mg (0.17 mmol).

$T = 0^\circ\text{C}$

$t = 20$ h.

C.c.f. eluyendo con diclorometano:nitrometano (3:1).

Cromatografía en columna diclorometano:nitrometano (3:1).

Sólido higroscópico.

Rto.: 72.0% (0.058 g).

$[\alpha]_D^{24} +95^\circ$ (*c* 1.0).

IR: $\nu_{\text{máx}}$ 2988, 2942, 1701, 1659, 1611, 1356, 1252, 1177, 1074, 957, 841 y 801 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$: (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm, *J* Hz) δ 7.46 (s, 1 H, HC=), 5.61 (d, 1 H, $J_{1,2} = 2.6$, H-1), 4.88 (m, 1 H, H-2), 4.68 (d, 1 H, $J_{4,5a} = 3.7$, H-4), 4.65 (d, 1 H, $J_{2,3} = 1.2$, H-3), 4.34-4.27 (m, 2 H, CH_2CH_3), 4.23 (q, 2 H, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$, CH_2CH_3), 3.78 (dd, 1 H, $J_{5a,5b} = 8.4$, H-5a), 3.69 (d, 1 H, H-5b), 3.18, 3.16 (cada uno s, cada uno 3 H, 2 Ms), 1.34, 1.28 (cada uno t, cada uno 3 H, 2 CH_2CH_3).

$^{13}\text{C-RMN}$: (75.4 MHz, CDCl_3 , δ ppm, *J* Hz) δ 165.9, 165.1 (2 CO), 144.8 (HC=), 104.8 (C=), 88.0 (C-1), 82.3 (C-2), 79.9 (C-3), 64.9 (C-4), 64.8 (C-5), 61.4, 60.9 (2 CH_2CH_3), 38.6, 38.4 (2 Ms), 14.1, 13.9 (2 CH_2CH_3).

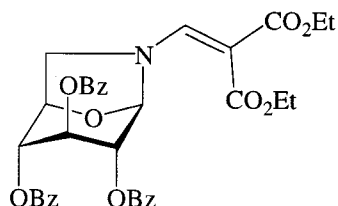
FABMS: *m/z* 480 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$).

HREIMS: Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NO}_{11}\text{S}_2$: 457.0712.

Encontrado: 457.0695.

1,6-Anhidro-2,3,4-tri-*O*-benzoil-*N*-(2,2-dietoxicarbonilvinil)- β -D-glucopiranosilamina 37.

Producto de partida: 28.



x = 0.1 g (0.13 mmol).

y = 1.2 ml.

z = 7.1 mg (0.13 mmol).

$T = 60^{\circ}\text{C}$.

$t = 10.5$ h.

C.c.f. eluyendo con éter:éter de petróleo (1:1).

Cromatografía en columna: éter:éter de petróleo (1:1).

Sólido cristalino.

Rto.: 79.3% (0.069 g).

P.f.: 166-168 $^{\circ}\text{C}$.

$[\alpha]_{\text{D}}^{26} -69^{\circ}$ (c 1.0).

IR: $\nu_{\text{máx}}$ 2961, 1717, 1699, 1364, 1262, 1088, 1026, 710 cm^{-1} .

^1H -RMN: (500 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz) δ 8.17-7.27 (m, 15 H, 3 Ph), 7.84 (s, 1 H, HC=), 5.65 (s, 1 H, H-1), 5.54 (s, 1 H, H-3), 5.14 (s, 1 H, H-2), 5.08 (s, 1 H, H-4), 4.99 (d, 1 H, $J_{5,6b} = 6.4$, H-5), 4.31-4.18 (m, 4 H, 2 CH_2CH_3), 3.82 (d, 1 H, $J_{6a,6b} = 10.9$, H-6a), 3.70 (dd, 1 H, H-6b), 1.33-1.26 (m, 6 H, 2 CH_2CH_3).

^{13}C -RMN: (125.7 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz) δ 166.4, 166.2, 165.1, 165.0, 164.5 (5 CO), 144.6 (HC=), 133.7-127.8 (18 C, 3 Ph), 97.8 (=C), 89.4 (C-1), 75.7 (C-5), 69.6 (C-4), 68.8 (2 C, C-2, C-3), 60.9, 60.3 (2 CH_2CH_3), 48.1 (C-6), 14.3, 14.1 (2 CH_2CH_3).

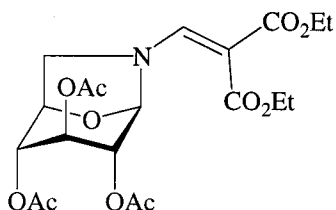
FABMS: m/z 666 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$).

Análisis: Calculado para $\text{C}_{35}\text{H}_{33}\text{O}_{11}\text{N}$: C, 65.31; H, 5.17; N, 2.18.

Encontrado: C, 64.87; H, 4.98; N, 2.30.

2,3,4-Tri-*O*-acetil-1,6-anhidro-*N*-(2,2-dietoxicarbonilvinil)- β -D-glucopiranosilamina 38.

Producto de partida: 29.



$x = 0.184 \text{ g (0.33 mmol)}$.

$y = 2 \text{ ml}$.

$z = 18 \text{ mg (0.33 mmol)}$.

$T = 60^\circ\text{C}$.

$t = 9 \text{ h}$.

C.c.f. eluyendo con éter:éter de petróleo (12:1).

Cromatografía en columna: éter:éter de petróleo (2:1).

Rto.: 19.7% (0.03 g)

$[\alpha]_D^{28} -135^\circ$ (c 1.1).

IR: $\nu_{\text{máx}}$ 2984, 1746, 1605, 1371, 1221, 1163, 1047 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$: (500 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz) δ 7.62 (s, 1 H, HC=), 5.38 (bs, 1 H, H-1), 4.86 (m, 1 H, H-3), 4.73 (d, 1 H, $J_{5,6b} = 6.7$, H-5), 4.66 (m, 2 H, H-2, H-4), 4.29-4.15 (m, 4 H, 2 CH_2CH_3), 3.61 (d, 1 H, $J_{6a,6b} = 10.7$, H-6a), 3.40 (dd, 1 H, H-6b), 2.17 (s, 6 H, 2 Ac), 2.14 (s, 3 H, Ac), 1.32, 1.27 (cada uno t, cada uno 3 H, $J_{\text{H,H}} = 7.1$, 2 CH_2CH_3).

$^{13}\text{C-RMN}$: (125.7 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz) δ 169.7, 169.4, 168.9, 166.4, 166.3 (5 CO), 144.0 (HC=), 97.7 (=C), 89.0 (C-1), 75.6 (C-5), 69.2 (C-4), 68.4* (C-3), 68.2* (C-2), 60.8, 60.3 (2 CH_2CH_3), 47.7 (C-6), 20.8, 20.7, 20.4 (3 Ac), 14.2, 14.1 (2 CH_2CH_3).

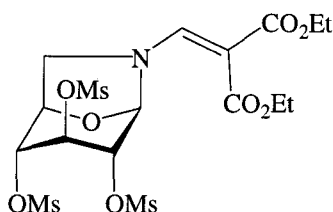
FABMS: m/z 480 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$).

Análisis: Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{O}_{11}\text{N}$: C, 52.51; H, 5.95; N, 3.06.

Encontrado: C, 52.59; H, 6.14; N, 3.05.

1,6-Anhidro-*N*-(2,2-dietoxicarbonilvinil)-2,3,4-tri-*O*-mesil- β -D-glucopiranosilamina 39.

Producto de partida: **30**.



$x = 2$ g (3.0 mmol).

$y = 24$ ml.

$z = 163$ mg (3.0 mmol).

$T = 70^\circ\text{C}$.

$t = 27$ h.

C.c.f. eluyendo con acetato de etilo:éter:acetona (1:1:1).

Cromatografía en columna: tolueno:acetato de etilo (1:1).

Rto.: 50.5% (0.864 g).

$[\alpha]_D^{22} -33^\circ$ (c 1.0).

IR: $\nu_{\text{máx}}$ 3027, 2942, 1707, 1607, 1366, 1179, 959 y 816 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$: (500 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz) δ 7.59 (s, 1 H, HC=), 5.55 (bs, 1 H, H-1), 5.00 (m, 1 H, H-3), 4.92 (d, 1 H, $J_{5,6b} = 6.5$, H-5), 4.76 (m, 2 H, H-2, H-4), 4.31-4.18 (m, 4 H, 2 CH_2CH_3), 3.71 (d, 1 H, $J_{6a,6b} = 10.7$, H-6a), 3.48 (m, 1 H, H-6b), 3.23, 3.22, 3.20 (cada uno s, cada uno 3 H, 3 Ac), 1.32, 1.28 (cada uno t, cada uno 3 H, $J_{\text{H,H}} = 7.1$, 2 CH_2CH_3).

$^{13}\text{C-RMN}$: (75.4 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz) δ 166.5, 166.1 (2 CO), 144.9 (HC=), 98.7 (=C), 88.6 (C-1), 75.6 (C-5), 73.6 (C-4), 72.6* (C-3), 72.0* (C-2), 61.1, 60.6 (2 CH_2CH_3), 48.4 (C-6), 38.6, 38.5, 38.4 (3 Ms), 14.2, 14.0 (2 CH_2CH_3).

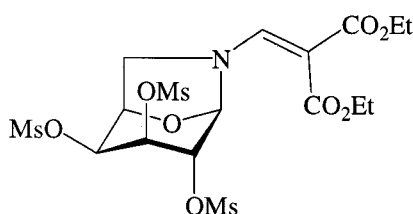
FABMS: m/z 588 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$).

Análisis: Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{O}_{14}\text{NS}_3$: C, 36.10; H, 4.81; N, 2.48; S, 17.00.

Encontrado: C, 36.27; H, 4.70; N, 2.67; S, 17.26.

1,6-Anhidro-*N*-(2,2-dietoxicarbonilvinil)-2,3,4-tri-*O*-mesil- β -D-galactopiranosilamina 40.

Producto de partida: **31**.



$x = 0.375$ g (0.57 mmol).

$y = 4.2$ ml.

$z = 31$ mg (0.57 mmol).

$T = 60^\circ\text{C}$.

$t = 31$ h.

C.c.f. eluyendo con acetato de etilo:éter de petróleo (3:1).

Cromatografía en columna: acetato de etilo:éter de petróleo (1:1).

Sólido amorfo.

Rto.: 58.3% (0.187 g).

$[\alpha]_{\text{D}}^{26} -19^\circ$ (c 1.1).

IR: $\nu_{\text{máx}}$ 3362, 2907, 2807, 1715, 1456, 1373, 1086, 1024 y 746 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$: (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz) δ 7.56 (s, 1 H, HC=), 5.49 (bs, 1 H, H-1), 5.18 (m, 1 H, H-3), 5.12 (t, 1 H, $J_{3,4} = J_{4,5} = 4.5$, H-4), 4.95 (bs, 1 H, H-2), 4.78 (m, 1 H, H-5), 4.28-4.15 (m, 4 H, 2 CH_2CH_3), 3.89 (d, 1 H, $J_{6a,6b} = 10.5$, H-6a), 3.41 (m, 1 H, H-6b), 3.22, 3.21, 3.19 (cada uno s, cada uno 3 H, 3 Ms), 1.38-1.25 (m, 6 H, 2 CH_2CH_3).

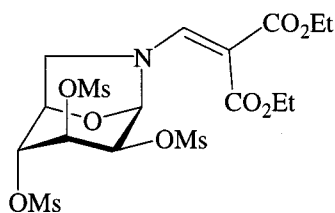
$^{13}\text{C-RMN}$: (75.4 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz) δ 166.5, 166.1 (2 CO), 145.0 (HC=), 98.5 (=C), 87.9 (C-1), 74.5 (C-5), 74.3 (C-2), 72.1 (C-3), 67.3 (C-4), 61.1, 60.6 (2 CH_2CH_3), 47.5 (C-6), 38.8, 38.3 (2 Ms), 14.1, 14.0 (2 CH_2CH_3).

FABMS: m/z 588 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$).

Análisis: Calculado para $C_{17}H_{27}O_{14}NS_3$: C, 36.10; H, 4.81; N, 2.48.
 Encontrado: C, ; H, ; N, .

1,6-Anhidro-*N*-(2,2-dietoxicarbonilvinil)-2,3,4-tri-*O*-mesil- β -D-manopiranosilamina 41.

Producto de partida: 32.



$x = 0.516$ g (0.78 mmol).

$y = 7$ ml.

$z = 42$ mg (0.78 mmol).

$T = 60^\circ\text{C}$.

$t = 18.5$ h.

C.c.f. eluyendo con acetato de etilo:éter de petróleo (2:1).

Cromatografía en columna: acetato de etilo:éter de petróleo (1:1).

Rto.: 67.8% (0.299 g).

$[\alpha]_D^{28} -112.6^\circ$ (c 1.0).

IR: $\nu_{\text{máx}}$ 3412, 3025, 2938, 1692, 1607, 1466, 1366, 1267, 1177, 1090, 1030, 964, 851, 741 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$: (500 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz) δ 7.64 (s, 1 H, HC=), 5.43 (bs, 1 H, H-1), 5.20 (m, 1 H, H-3), 5.01 (dd, 1 H, $J_{2,4} = 2.4$, $J_{2,3} = 5.1$, H-2), 4.95 (m, 1 H, H-4), 4.90 (d, 1 H, $J_{5,6b} = 6.9$, H-5), 4.27-4.16 (m, 4 H, 2 CH_2CH_3), 3.74 (d, 1 H, $J_{6a,6b} = 11.1$, H-6a), 3.36 (dd, 1 H, H-6b), 3.25, 3.20, 3.19 (cada uno s, cada uno 3 H, 3 Ms), 1.32, 1.27 (cada uno t, cada uno 3 H, $J_{\text{H,H}} = 7.1$, 2 CH_2CH_3).

$^{13}\text{C-RMN}$: (125.7 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz) δ 166.4, 166.3 (2 CO), 144.4 (HC=), 98.2 (=C), 89.5 (C-1), 76.4 (C-5), 76.1 (C-4), 71.5 (C-3), 69.7

(C-2), 61.0, 60.4 (2 CH₂CH₃), 47.1 (C-6), 38.7, 38.6, 38.5 (3 Ms), 14.2, 14.1 (2 CH₂CH₃).

FABMS: m/z 588 ([M+Na]⁺).

Análisis: Calculado para C₁₇H₂₇O₁₄NS₃: C, 36.10; H, 4.81; N, 2.48.

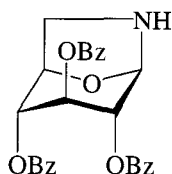
Encontrado: C, 36.45; H, 4.97; N, 2.39.

4.3.2.3 Desprotección del grupo amino.

Una disolución de y g del azaanhidroazúcar en x ml de diclorometano saturado de cloro a 0°C. Se mantuvo durante 15 min a temperatura ambiente. En el caso de **42** y **43** la reacción se concentró a sequedad y el residuo se lavó con éter y se filtró obteniéndose un sólido blanco. Para **44-46** precipitó un sólido blanco que se filtró y se lavó con éter.

1,6-Anhidro-2,3,4-tri-*O*-benzoil-β-D-glucopiranosilamina **42**.

Producto de partida: **37**.



$x = 6$ ml.

$y = 0.066$ g (0.10 mmol).

C.c.f. eluyendo con diclorometano:metanol (40:1).

Rto.: 98.8% (0.048 g).

$[\alpha]_D^{28} -5^\circ$ (c 1.0).

IR: $\nu_{\text{máx}}$ 2868, 2598, 1726, 1452, 1316, 1260, 1094, 1024 y 710 cm⁻¹.

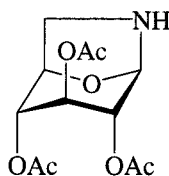
¹H-RMN: (500 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz) δ 8.19-7.31 (m, 15 H, 3 Ph), 6.16 (s, 1 H, H-1), 5.92 (s, 1 H, H-3), 5.61 (s, 1 H, H-2), 5.17 (s, 1 H, H-4), 5.05 (m, 1 H, H-5), 3.99 (bs, 1 H, H-6a), 3.76 (bs, 1 H, H-6b).

^{13}C -RMN (125.7 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz) δ 165.2, 164.9, 164.8 (3 CO), 133.9-128.3 (18C, 3 Ph), 86.0 (C-1), 75.6 (C-5), 70.1 (C-3), 68.6 (C-2), 67.8 (C-4), 43.7 (C-6).

FABMS: m/z 474 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

2,3,4-Tri-*O*-acetil-1,6-anhidro- β -D-glucopiranosilamina 43.

Producto de partida: 38.



$x = 15$ ml.

$y = 0.200$ g (0.44 mmol).

C.c.f. eluyendo con diclorometano:metanol (15:1).

Sólido amorfo.

Rto.: 95.5% (0.120 g).

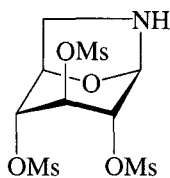
^1H -RMN: (500 MHz, MeOD, δ ppm, J Hz) δ 6.66 (d, 1 H, $J_{1,6a} = 1.3$, H-1), 4.93-4.90 (m, 2 H, H-2, H-5), 4.85 (s, 1 H, H-3), 4.79 (s, 1 H, H-4), 3.81 (dd, 1 H, $J_{6a,6b} = 11.9$, H-6a), 3.52 (dd, 1 H, $J_{5,6b} = 7.2$, H-6b), 2.17, 2.15, 2.13 (cada uno s, cada uno 3 H, 3 Ac).

^{13}C -RMN: (125.7 MHz, MeOD, δ ppm, J Hz) δ 171.2, 170.9, 170.1 (3 CO), 86.9 (C-1), 76.7 (C-5), 69.9 (C-3), 69.0 (C-2), 67.8 (C-4), 44.5 (C-6), 20.8, 20.6, 20.4 (3 CH_3CO).

FABMS: m/z 388 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

1,6-Anhidro-2,3,4-tri-*O*-mesil- β -D-glucopiranosilamina 44.

Producto de partida: 39.



$x = 8$ ml.

$y = 0.080$ g (0.142 mmol).

C.c.f. eluyendo con diclorometano:metanol (9:1).

Sólido amorfo.

Rto.: 73.3% (0.041 g).

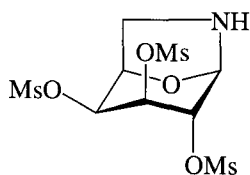
$^1\text{H-RMN}$: (500 MHz, Acetona, δ ppm, J Hz) δ 6.08 (s, 1 H, H-1), 5.54 (s, 1 H, H-2), 5.22 (m, 1 H, H-5), 5.09 (s, 1 H, H-3), 5.07 (s, 1 H, H-4), 3.99 (d, 1 H, $J_{6a,6b} = 11.5$, H-6a), 3.78 (m, 1 H, H-6b), 3.49, 3.44, 3.31 (cada uno s, cada uno 3 H, 3 Ms).

$^{13}\text{C-RMN}$: (500 MHz, Acetona, δ ppm, J Hz) δ 86.2 (C-1), 76.9 (C-5), 74.5 (C-3), 73.7 (C-2), 71.8 (C-4), 43.9 (C-6), 39.2, 38.7, 38.5 (3 Ms).

FABMS: m/z 396 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

1,6-Anhidro-2,3,4-tri-*O*-mesil- β -D-galactopiranosilamina 45.

Producto de partida: 40.



$x = 10$ ml.

$y = 0.138$ mg (0.24 mmol).

C.c.f. eluyendo con diclorometano:metanol (9:1).

Sólido amorfo.

Rto.: 47.3 %. (0.046 g).

$^1\text{H-RMN}$: (500 MHz, MeOD, δ ppm, J Hz) δ 5.75 (m, 1 H, H-1), 5.34 (m, 1 H, H-3), 5.24 (t, 1 H, $J_{3,4} = J_{4,5} = 5.0$, H-4), 5.09 (m, 1 H, H-2), 5.05 (m, 1

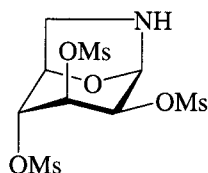
H, H-5), 3.92 (d, 1 H, $J_{6a,6b} = 11.8$, H-6a), 3.50 (dd, 1 H, $J_{5,6b} = 5.5$, H-6b), 3.34, 3.33, 3.30 (cada uno s, cada uno 3 H, 3 Ms).

^{13}C -RMN: (500 MHz, MeOD, δ ppm, J Hz) δ 86.9 (C-1), 75.4 (C-3), 74.8 (C-5), 74.5 (C-4), 69.6 (C-2), 43.8 (C-6), 38.7, 38.6, 38.5 (3 Ms).

FABMS: m/z 396 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

1,6-Anhidro-2,3,4-tri-*O*-mesil- β -D-manopiranosilamina 46.

Producto de partida: 41.



$x = 6$ ml.

$y = 0.157$ g (0.278 mmol).

C.c.f. eluyendo con diclorometano:metanol (9:1).

Sólido amorfo.

Rto.: 87.5%.

$[\alpha]_D^{28} -32^\circ$ (c 1.0).

IR: $\nu_{\text{máx}}$ 3414, 2938, 1358, 1177, 1117, 1044 cm^{-1} .

^1H -RMN: (500 MHz, MeOD, δ ppm, J Hz) δ 5.86 (dd, 1 H, $J_{1,2} = 1.0$, $J_{1,6a} = 3.2$, H-1), 5.35 (m, 1 H, H-3), 5.30 (dd, 1 H, $J_{2,3} = 5.2$, H-2), 5.20 (m, 1 H, H-4), 5.09 (m, 1 H, H-5), 3.93 (dd, 1 H, $J_{6a,6b} = 12.1$, H-6a), 3.62 (dd, 1 H, $J_{5,6b} = 7.3$, H-6b), 3.37, 3.44, 3.30 (cada uno s, cada uno 3 H, 3 Ms).

^{13}C -RMN: (500 MHz, MeOD, δ ppm, J Hz) δ 86.9 (C-1), 77.3 (C-3), 76.6 (C-5), 74.8 (C-2), 69.5 (C-4), 44.8 (C-6), 38.8, 38.7, 38.4 (3 Ms).

FABMS: m/z 396 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

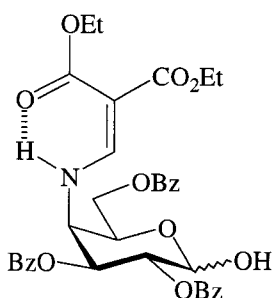
4.3.2.4 Procedimiento general para la preparación de 4-enaminoazúcares 47-49.

Una disolución de la correspondiente azaanhidroglucopiranosilamina **33**, **35** y **36** (0.070 mmol) en $F_3COOH:H_2O$ 3:1 (1 ml) se mantuvo a $0^\circ C$ durante t h. La reacción se controló en c.c.f. hasta la total desaparición del producto de partida. Se añadió una disolución saturada de bicarbonato sódico (10 ml) y se agitó durante 20 min. A continuación se extrajo con diclorometano y la fase orgánica se separó, se lavó con agua y se secó sobre $MgSO_4$. Se concentró a sequedad y el residuo se purificó como se indica en cada caso.

4-Amino-2,3,6-tri-*O*-benzoil-4-desoxi-*N*-(2,2-dietoxicarbonilvinil)-*D*-galactopiranososa **47**.

Producto de partida: **33**.

$t = 15$ min.



C.c.f. eluyendo con diclorometano:metanol (60:1).

Cromatografía en columna: diclorometano:metanol 40:1.

Sólido amorfo.

Relación α : β (5:2).

Rto.: 24.3% (0.012 g).

IR: $\nu_{\text{máx}}$ 2926, 1724, 1659, 1603, 1451, 1265, 1094, 1028, 802 y 710 cm^{-1}

¹H-RMN[†]: (500 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) δ 9.83-9.78 (m, 1 H, NH'), 9.74 (dd, 1 H, *J*_{NH,CH}=13.5, *J*_{NH,4}=10.1, NH), 8.04-7.02 (m, 30 H, 6 Ph), 7.88 (d, 2 H, *J*_{NH,CH}= 13.5, CH y CH'), 5.91 (dd, 1 H, *J*_{2,3}= 10.8, *J*_{3,4}=4.0, H-3), 5.84 (d, 1 H, , *J*_{1,2}= 3.4, H-1), 5.57 (dd, 1 H, *J*_{2,3}= 10.3, *J*_{3,4}= 3.8, H-3'), 5.41 (dd, 1 H, *J*_{1,2}= 8.1, H-2'), 5.36 (dd, 1 H, H-2), 4.97 (m, 1 H, H-1'), 4.88 (t, 1 H, *J*_{5,6a}= *J*_{5,6b}= 6.0, H-5), 4.64 (dd, 1 H, *J*_{5,6a}= 6.1, *J*_{6a,6b}= 11.4, H-6'a), 4.58 (dd, 1 H, *J*_{6a,6b}= 11.6, H-6a), 4.45 (dd, 1 H, *J*_{5,6b}= 5.8, H-6'b), 4.42 (dd, 1 H, H-6b), 4.33-4.28 (m, 5 H, H-5', 2 CH₂CH₃), 4.15 (dd, 1 H, H-4), 4.10 (dd, 1 H, *J*_{4,NH}= 9.7, H-4'), 3.98-3.85 (m, 4 H, 2 CH₂CH₃), 3.37 (bs, 2 H, 2 OH), 1.41-1.37 (m, 6 H, 2 CH₂CH₃), 0.98-0.92 (m, 6 H, 2 CH₂CH₃).

¹³C-RMN: (125.7 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) δ 169.0 (2 C, 2 CO ligado), 165.9, 165.6, 165.5 (cada uno 2 C, 6 CO), 164.9 (2 C, 2 CO libre), 159.7 (HC=) 159.5 (HC'=), 133.8-127.7 (36 C, 6 Ph), 96.6 (C-1'), 94.0 (=C'), 91.9 (=C), 90.7 (C-1), 72.1 (C-2'), 71.9 (C-3'), 71.2 (C-5'), 69.3 (C-2), 69.0 (C-3), 65.9 (C-5), 62.7 (C-6), 62.4 (C-6'), 60.2, 59.5, 59.4, 59.3, 58.6, 55.5 (6 C, C-4, C-4', 4 CH₂CH₃), 14.2, 13.9 (cada uno 2 C, 4 CH₂CH₃).

FABMS *m/z* 684 ([M+Na]⁺).

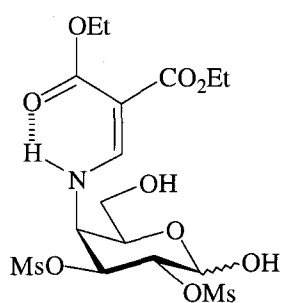
Análisis: Calculado para C₃₅H₃₅NO₁₂: C, 63.53; H, 5.33; N, 2.12.

Encontrado: C, 63.40; H, 5.41; N, 2.25.

48. 4-Amino-4-desoxi-*N*-(2,2-dietoxicarbonilvinil)-2,3-di-*O*-mesil-D-galactopiranososa

Producto de partida: 35.

[†] Se indican con ' las señales del anómero β



$t = 15 \text{ min.}$

C.c.f. eluyendo con acetato de etilo:éter de petróleo (3:1).

Cromatografía en columna: acetato de etilo:éter de petróleo (3:1).

Sólido amorfo.

Relación α : β (1.1:1).

Rto.: 47% (0.017 g).

IR: $\nu_{\text{máx}}$ 2926, 1724, 1599, 1481, 1443, 1352 y 1092 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}^\dagger$: (500 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz) δ 9.39 (dd, 1 H, $J_{\text{NH,HC}}=13.6$, $J_{\text{NH,4}}=9.5$, NH), 9.29 (dd, 1 H, $J_{\text{NH,HC}}=13.6$, $J_{\text{NH,4}}=9.6$, NH'), 8.58 (bs, 1 H, OH' anomérico), 8.23 (d, 1 H, $J_{\text{OH,1}}=3.8$, OH anomérico), 8.11 (d, 1 H, =CH'), 8.10 (d, 1 H, HC=), 5.54 (t, 1 H, $J_{1,2}=3.8$, H-1), 5.21 (dd, 1 H, $J_{2,3}=10.3$, $J_{3,4}=4.1$, H-3), 5.09 (bs, 2 H, OH y OH'), 4.86 (m, 1 H, H-1'), 4.83 (dd, 1 H, $J_{2,3}=10.0$, $J_{3,4}=4.2$, H-3'), 4.63 (dd, 1 H, H-2), 4.51 (m, 1 H, H-5), 4.47 (dd, 1 H, $J_{1',2'}=7.8$, H-2'), 4.29-4.11 (m, 10 H, H-4, H-4', 4 CH_2CH_3), 3.82 (m, 1 H, H-5'), 3.75 (dd, 1 H, $J_{5',6'a}=6.2$, $J_{6'a,6'b}=10.7$, H-6'a), 3.70 (dd, 1 H, $J_{5,6a}=6.4$, $J_{6a,6b}=10.8$, H-6a), 3.62-3.56 (m, 2 H, H-6b, H-6'b), 3.20, 3.18, 3.14, 3.12 (cada uno s cada uno 3 H, 4 Ms), 1.37-1.26 (m, 12 H, 4 CH_2CH_3).

[†] Se indican con ' las señales del anómero β

^{13}C -RMN: (125.7 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz) δ 168.8, 168.6 (2 CO ligados), 165.3, 165.0 (2 CO libres), 160.5 (HC=), 160.4 (HC'=), 95.3 (C-1'), 91.8 (=C'), 91.6 (=C), 90.6 (C-1), 79.1 (C-2'), 77.6 (C-3'), 75.1 (C-3), 74.8 (C-2), 72.9 (C-5'), 67.1 (C-5), 60.2-59.4 (8 C, C-4, C-4', C-6, C-6', 2 CH_2CH_3), 39.0, 38.8, 38.7, 38.5 (4 Ms), 14.1 (4 C, 2 CH_2CH_3).

FABMS: m/z 528 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$).

HRFABMS: Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{NO}_{13}\text{S}_2+\text{Na}$ 528.0822.

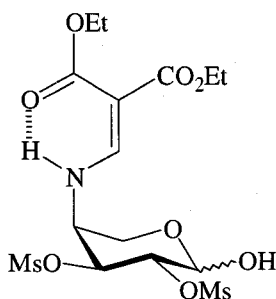
Encontrado: 528.0832.

4-Amino-4-desoxi-*N*-(2,2-dietoxicarbonilvinil)-2,3,-di-*O*-mesil-L-arabinopiranososa

49.

Producto de partida: 36.

$t = 10$ min.



C.c.f. eluyendo con acetato de etilo:éter de petróleo (3:1).

Cromatografía en columna: acetato de etilo:éter de petróleo (3:1).

Sólido amorfo.

Relación α : β (1.1:1).

Rto.: 55.3% (0.018 g).

- IR: $\nu_{\text{máx}}$ 3374, 2963, 1659, 1609, 1366, 1258, 1179, 1078, 1024, 972, 843 y 802 cm^{-1} .
- $^1\text{H-RMN}^\dagger$: (500 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz) δ 9.52-9.42 (m, 2 H, NH y NH'), 8.14 (d, 1 H, $J_{\text{NH},\text{CH}'=} = 13.7$, CH'), 8.12 (d, 1 H, $J_{\text{NH},\text{HC}} = 13.7$, HC=), 5.59 (d, 1 H, $J_{1,2} = 3.5$, H-1), 5.27* (bs, 1 H, OH'), 5.18 (dd, 1 H, $J_{2,3} = 9.7$, $J_{3,4} = 4.0$, H-3), 4.87 (dd, 1 H, $J_{2,3} = 9.6$, $J_{3',4} = 4.1$, H-3'), 4.77 (d, 1 H, $J_{1,2} = 7.5$, H-1'), 4.68 (dd, 1 H, H-2), 4.59* (bs, 1 H, OH), 4.53 (dd, 1 H, H-2'), 4.36 (dd, 1 H, $J_{4,5a} = 2.0$, $J_{5a,5b} = 12.6$, H-5a), 4.29-4.15 (m, 8 H, 4 CH_2CH_3), 4.10 (dd, 1 H, $J_{4',5'a} = 2.3$, $J_{5'a,5'b} = 12.8$, H-5'a), 4.04 (ddd, 1 H, $J_{4,\text{NH}} = 8.8$, H-4), 3.98 (ddd, 1 H, $J_{4',\text{NH}'} = 8.7$, H-4'), 3.78 (d, 2 H, H-5b, H-5'b), 3.20, 3.19, 3.16, 3.13 (cada uno s, cada uno 3 H, 4 Ms), 1.36, 1.29 (cada uno t, cada uno 6 H, $^3J_{\text{H,H}} = 7.0$, 4 CH_2CH_3).
- $^{13}\text{C-RMN}$: (125.7 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz) δ 169.3, 169.0 (2 CO ligados), 165.8, 165.6 (2 CO libres), 159.6 (2 C, HC=, HC'=), 95.6 (C-1'), 92.1 (2 C, =C, =C'), 91.3 (C-1), 78.2 (C-2'), 76.4 (C-3'), 73.8 (2 C, C-2, C-3), 64.0 (C-5'), 60.4 (CH_2CH_3), 60.2 (C-5), 60.0 (3 C, 3 CH_2CH_3), 58.4 (C-4'), 58.1 (C-4), 39.2 (Ms), 38.8 (2 C, 2 Ms), 38.5 (Ms), 14.2 (4 C, 4 CH_2CH_3).
- FABMS: m/z 498 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$).
- Análisis: Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{NO}_{12}\text{S}_2$: C, 37.89; H, 5.30; N, 2.95; S, 13.49.
Encontrado: C, 37.95; H, 5.25; N, 2.94; S, 12.70.

[†] Se indican con ' las señales del anómero β

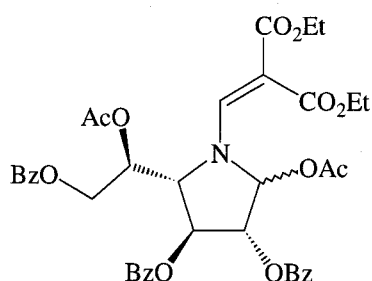
4.3.2.6 Formación de 2-acetoxipirrolidinas quirales.

A una disolución de la correspondiente azaanhidroglucopiranosilamina **33-36** (0.077 mmol) en 0.5 ml de anhídrido acético a 0°C, se le añadió 0.01 ml de trimetilsilil trifluorometanosulfonato. La disolución se dejó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante t h. Se controló por c.c.f. hasta la total desaparición del producto de partida. Se neutralizó con 8 ml de una disolución saturada de bicarbonato sódico agitando durante 20 min. Se extrajo con diclorometano, la fase orgánica se separó, se lavó con agua y se secó sobre MgSO₄. Se concentró a sequedad y el residuo se purificó como se indica en cada caso.

(2*R* y 2*S*, 3*R*, 4*S*, 5*S*)-2-Acetoxi-5-[(1'*S*)-1'-acetoxi-2'-benzoiloxietil]-3,4-dibenzoiloxi-1-(2,2-dietoxicarbonilvinil)-pirrolidina **51**.

Producto de partida: **33**.

$t = 3$ h.



C.c.f. eluyendo con diclorometano:metanol (40:1).

Cromatografía en capa fina preparativa: diclorometano:metanol (40:1).

Sólido amorfo.

Relación 2*R*:2*S* (1:1).

Rto.: 60% (0.034 g).

IR: $\nu_{\text{máx}}$ 2963, 1724, 1599, 1451, 1368, 1260, 1179, 1094, 1026, 802 y 712 cm⁻¹.

$^1\text{H-RMN}^\ddagger$: (500 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz) δ 8.17-7.26 (m, 30 H, 6 Ph), 7.71* (HC'=), 7.57 (HC=), 6.58 (d, 1 H, $J_{2,3}=5.2$, H-2), 6.45 (s, 1 H, H-2'), 6.05 (m, 1 H, H-4), 5.70-5.67 (m, 3 H, H-3, H-4', H-6), 5.62-5.59 (m, 2 H, H-3', H-6'), 4.93 (dd, 1 H, $J_{6,7a}=2.6$, $J_{7a,7b}=12.6$, H-7a), 4.76 (dd, 1 H, $J_{7a,7b}=12.7$, $J_{6,7a}=1.9$, H-7'a), 4.51 (dd, 1 H, $J_{6,7b}=4.9$, H-7'b), 4.41 (dd, 1 H, $J_{6,7b}=6.0$, H-7b), 4.30-4.10 (m, 10 H, H-5, H-5', 4 CH_2CH_3), 2.13, 2.08, 2.05, 2.03 (cada uno s, cada uno 3 H, 4 Ac), 1.31-1.22 (m, 12 H, 4 CH_2CH_3).

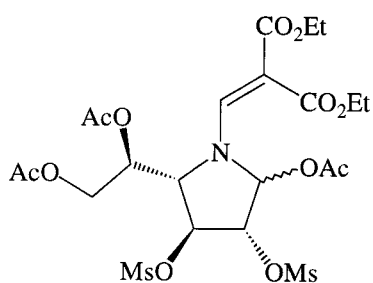
$^{13}\text{C-RMN}$: (125.7 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz) δ 169.6-164.2 (14 C, 14 CO), 133.7-128.1 (36 C, 6 Ph), 101.6 (=C), 99.9 (=C'), 86.9 (C-2'), 84.7 (C-2), 78.6 (C-4'), 75.6 (C-4), 74.8 (2 C, C-3, C-3'), 71.8 (C-6'), 70.7 (C-6), 63.8 (C-7), 62.9 (C-7'), 61.1 (2 C, C-5, C-5'), 60.5 (4 C, 4 CH_2CH_3), 20.6 (1 COCH_3), 20.4 (3 C, 3 COCH_3), 14.1-13.7 (4 C, 4 CH_2CH_3).

FABMS: m/z 768 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$).

HREIMS: Calculado para $\text{C}_{37}\text{H}_{34}\text{NO}_{13}$ 700.2030.
Encontrado: 700.1977.

(2*R* y 2*S*, 3*R*, 4*S*, 5*S*)-2-Acetoxi-5-[(1'*S*)-1',2'-diacetoxietil]-1-(2,2-dietoxicarbonilvinil)-3,4-dimesiloxipirrolidina 53.

Producto de partida: 35.



$t = 1\text{h}$.

‡ Se indican con ' las señales del diastereoisómero 2*S*

C.c.f. eluyendo con éter:éter de petróleo (12:1).

Cromatografía en columna: éter:éter de petróleo (12:1).

Sólido amorfo.

Relación 2R:2S (1:1)

Rto.: 73% (0.035 g).

IR: $\nu_{\text{máx}}$ 2963, 1748, 1699, 1611, 1368, 1227, 1262, 1179, 1088, 1020 y 801 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}^\ddagger$: (500 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz) δ 7.51* (s, 1 H, HC=), 7.46* (s, 1 H, HC'=), 6.38 (d, 1 H, $J_{2,3}=5.4$, H-2), 6.22 (s, 1 H, H-2'), 5.32 (dd, 1 H, $J_{3,4}=4.9$, $J_{4,5}=3.2$, H-4), 5.28 (ddd, 1 H, $J_{5,6}=4.8$, $J_{6,7a}=3.3$, $J_{6,7b}=6.3$, H-6), 5.23 (dd, 1 H, $J_{6,7a}=4.1$, $J_{6,7b}=9.6$, H-6'), 5.20 (s, 1 H, H-4'), 5.17 (t, 1 H, H-3), 5.08 (s, 1 H, H-3'), 4.57 (m, 1 H, H-5), 4.47 (m, 1 H, H-5'), 4.39 (dd, 1 H, $J_{7a,7b}=12.7$, H-7a), 4.32 (dd, 1 H, $J_{7a,7b}=12.7$, H-7'a), 4.30-4.15 (m, 10 H, H-7b, H-7'b, 4 CH_2CH_3), 3.28, 3.19, 3.16, 3.12 (cada uno s, cada uno 3 H, 4 Ms), 2.16-2.05 (m, 18 H, 6 Ac), 1.32-1.24 (m, 12 H, 4 CH_2CH_3).

$^{13}\text{C-RMN}$: (125.7 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz) δ 170.6-165.5 (10 C, 10 CO), 145.3 (2 C, HC=, HC'=), 101.1 (=C'), 98.6 (=C), 85.6 (C-2'), 83.7 (C-2), 78.4 (2 C, C-4, C-4'), 71.4 (2 C, C-3, C-3'), 69.5 (2 C, C-6, -6'), 62.0-60.9 (8 C, C-5, C-5', C-7, C-7', 4 CH_2CH_3), 38.9 (2 C, 2 Ms), 38.4, 38.2 (2 Ms), 20.7, 20.6 (cada uno 3 C, 6 COCH_3), 14.1, 13.9 (cada uno 2 C, 4 CH_2CH_3).

FABMS: m/z 654 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$).

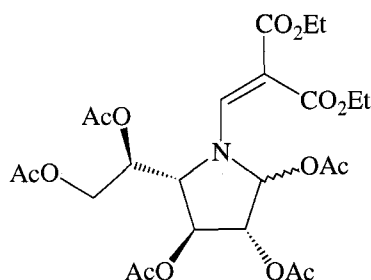
HRFABMS: Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{NO}_{16}\text{S}_2\text{Na}$ 654.1138.

Encontrado: 654.1122.

(2R y 2S, 3R, 4S, 5S)-2,3,4-Triacetoxi-5-[(1'S)-1',2'-diacetoxietil]-1-(2,2-dietoxicarbonilvinil)-pirrolidina 52.

Producto de partida: 34.

$t = 2$ h.



C.c.f. eluyendo con acetato de etilo:éter de petróleo (1:1).

Cromatografía en columna: acetato de etilo:éter de petróleo (1:1).

Sólido amorfo.

Relación 2R:2S (1:3).

Rto.: 69% (0.029 g).

IR: $\nu_{\text{máx}}$ 2978, 1757, 1611, 1370, 1227, 1090, 1038, 970, 874 y 801 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}^\ddagger$: (300 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz) δ 7.63* (s, 1 H, HC=), 7.48* (s, 1 H, HC'=), 6.31(d, 1 H, $J_{2,3}=5.3$, H-2), 6.19 (s, 1 H, H-2'), 5.41 (m, 1 H, H-4), 5.32-5.26 (m, 3 H, H-3, H-6, H-6'), 5.20 (s, 1 H, H-4'), 5.01 (s, 1 H, H-3'), 4.64 (s, 1 H, H-5), 4.58 (s, 1 H, H-5'), 4.54 (dd, 1 H, $J_{6,7a}=3.0$, $J_{7a,7b}=12.4$, H-7a), 4.38 (dd, 1 H, $J_{6,7a}=2.7$, $J_{7a,7b}=12.3$, H-7'a), 4.32-3.96 (m, 8 H, 4 CH_2CH_3), 4.17-4.07 (m, 1 H, H-7'b), 4.10-4.00 (m, 1 H, H-7b), 2.20, 2.15, 2.13, 2.12, 2.08, 2.06 (cada uno s, cada uno 3 H, 6 COCH_3), 2.05 (6 H, 2 COCH_3), 1.34-1.20 (m, 12 H, 4 CH_2CH_3).

‡ Se indican con * las señales del diastereoisómero 2S

¹³C-RMN: (125.7 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) δ 169.6-164.7 (14 C, 14 CO), 144.7 (HC=), 144.6 (HC' =), 100.2 (=C'), 99.2 (=C), 87.2 (2 C, C-2, C-2'), 77.3 (C-4'), 75.7 (C-4), 74.5 (C-3'), 73.5 (C-3), 69.3 (2 C, C-6, C-6'), 63.2 (C-7), 62.1 (2 C, C-5, C-5'), 61.2 (C-7'), 60.3, 60.1 (2 CH₂CH₃), 59.7 (2 C, 2 CH₂CH₃), 19.8-19.4 (4 C, 4 COCH₃), 13.3 (2 C, 2 CH₂CH₃), 13.1, 13.0 (2 CH₂CH₃).

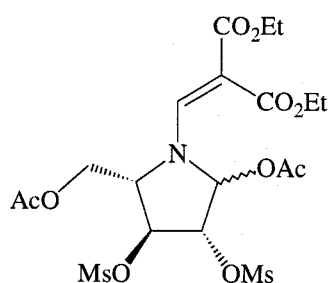
FABMS: *m/z* 582 ([M+Na]⁺).

HREIMS: Calculado para C₂₄H₃₃NO₁₄ 559.1901.

Encontrado: 559.1929.

(2*R* y 2*S*, 3*R*, 4*S*, 5*S*)-2-Acetoxi-5-acetoximetil-1-(2,2-dietoxicarbonilvinil)-3,4-dimesiloxipirrolidina 54.

Producto de partida: 36.



t = 2 h.

C.c.f. eluyendo con acetato de etilo:éter de petróleo (1:1).

Cromatografía en columna: acetato de etilo:éter de petróleo (2:1).

Sólido amorfo.

Relación R:S (1:3).

Rto.: 46.4% (0.020 g).

[‡] Se indican con ' las señales del diastereoisómero 2*S*

IR	$\nu_{\text{máx}}$ 2963, 2926, 2853, 1742, 1603, 1366, 1260, 1179, 1094, 1020 y 799 cm^{-1} .	
$^1\text{H-RMN}^\ddagger$:	(500 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz) δ 7.53 (s, 1 H, HC=), 7.52 (s, 1 H, HC'=), 6.45 (d, 1 H, $J_{2,3}=4.7$, H-2), 6.36 (s, 1 H, H-2'), 5.32-5.24 (m, 2 H, H-3, H-4), 5.20 (s, 1 H, H-4'), 5.16 (s, 1 H, H-3'), 4.51-4.15 (m, 6 H, H-5, H-5', H-6a, H-6b, H-6'a, H-6'b), 4.41-4.15 (m, 8 H, 4 CH_2CH_3), 3.31, 3.24, 3.21, 3.18 (cada uno s, cada uno 3 H, 4 Ms), 2.23 (s, 3 H, COCH_3), 2.18 (s, 6 H, 2 COCH_3), 2.16 (s, 3 H, COCH_3), 1.43-1.27 (m, 12 H, 4 CH_2CH_3).	
$^{13}\text{C-RMN}$:	(125.7 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz) δ 170.4 (2 C, 2 COCH_3), 170.2, 169.7 (2 COCH_3), 166.1, 165.9, 165.7, 165.5 (4 CO), 143.7 (HC=), 143.3 (HC'=), 103.0 (=C'), 102.3 (=C), 83.1 (C-2'), 82.5 (C-2), 80.4 (C-4'), 79.9 (C-4), 77.5 (2 C, C-3, C-3') 61.9-59.9 (8 C, C-5, C-5', C-6, C-6', 4 CH_2CH_3), 39.1, 38.6 (2 Ms), 38.5 (2 C, 2 Ms), 20.8, 20.6 (cada uno 2 C, 4 COCH_3), 14.2, 14.0 (cada uno 2 C, 4 CH_2CH_3).	
FABMS:	m/z 582 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$).	
HRFABMS:	Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{NO}_{14}\text{S}_2\text{Cs}$	692.0084.
	Encontrado:	692.0086.

4.3.2.7 Formación de 2-alcoxipirrolidinas quirales.

4.3.2.7.1 Método A: en presencia de ácido.

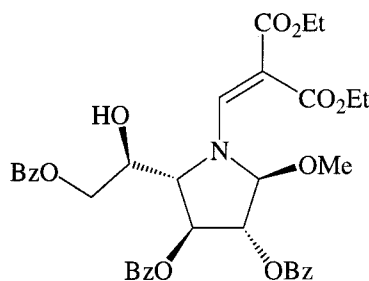
Una disolución de la correspondiente azaanhidroglucopiranosilamina **33**, **35** y **36** (0.075 mmol) y perclorato de litio (0.075 mmol) en 2 ml de metanol a 0°C, bajo atmósfera de nitrógeno, se agitó durante 1 h. A continuación se le añadió 0.5 ml de una mezcla de ácido trifluoroacético:anhidrido trifluoroacético (2:1) y se agitó 0.5 h más. Se añadió una disolución saturada de bicarbonato sódico (8 ml) y se agitó durante 20 min. Se extrajo con

[‡] Se indican con ' las señales del diastereoisómero 2S

diclorometano, la fase orgánica se separó y se lavó con agua, se secó sobre MgSO_4 y se concentró a sequedad. El residuo se purificó como se indica en cada caso.*

(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-3,4-Dibenzoiloxi-5-[(1'*S*)-2'-benzoiloxi-1'-hidroxietil]-1-(2,2-dietoxicarbonilvinil)-2-metoxipirrolidina 61.

Producto de partida: 33.



C.c.f. eluyendo con éter:éter de petróleo (2:1).

Cromatografía en columna: éter:éter de petróleo (2:1).

Sólido amorfo.

Rto.: 33.1% (0.017 g).

$^1\text{H-RMN}$: (500 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz) δ 8.05-7.38 (m, 15 H, 3 Ph), 5.63 (s, 1 H, H-4), 5.60 (s, 1 H, H-3), 5.23 (s, 1 H, H-2), 4.85 (dd, 1 H, $J_{6,7a}=3.5$, $J_{7a,7b}=12.0$, H-7a), 4.51 (dd, 1 H, $J_{6,7b}=6.1$, H-7b), 4.37-4.30 (m, 4 H, H-5, H-6, CH_2CH_3), 4.30 (bs, 1 H, OH), 4.24-4.14 (m, 2 H, CH_2CH_3), 3.45 (s, 3 H, OCH_3), 1.30, 1.26 (cada uno t, cada uno 3 H, $^3J_{\text{H,H}}=7.1$, 2 CH_2CH_3).

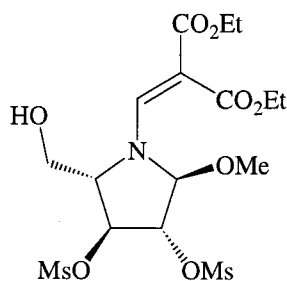
$^{13}\text{C-RMN}$: (125.7 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz) δ 166.5 (3 C, 3 CO), 165.5, 164.8 (2 CO), 147.3 (HC=), 133.7-128.3 (18 C, 3 Ph), 99.2 (=C), 93.5 (C-2), 78.0 (C-4), 75.1 (C-3), 70.6 (C-6), 66.5 (C-7), 60.8 (C-5), 60.3 (2 C, 2 CH_2CH_3), 54.1 (OCH_3), 14.2, 14.0 (2 CH_2CH_3).

* Para los compuestos 61-64, aunque cambia el orden alfabético de los sustituyentes, se mantiene la numeración de 51-54 por razones de claridad en la discusión.

FABMS: m/z 698 ($[M+Na]^+$).

(2*S*, 3*R*, 4*S*, 5*S*)-1-(2,2-dietoxycarbonilvinil)-5-hidroximetil-3,4-dimesiloxi-2-metoxipirrolidina 64.

Producto de partida: 36.



C.c.f. eluyendo con acetato de etilo:éter de petróleo (1:1).

Cromatografía en capa fina preparativa: acetato de etilo:éter de petróleo (1:1).

Sólido amorfo.

Rto.: 30.8% (0.011 g).

$^1\text{H-RMN}$: (500 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz) δ 7.50 (s, 1 H, HC=), 5.40 (s, 1 H, H-3), 5.12 (m, 1 H, H-2), 5.04 (m, 1 H, H-4), 4.24-4.10 (m, 4 H, 2 CH_2CH_3), 4.20 (m, 1 H, H-5), 3.80-3.60 (m, 2 H, H-6a, H-6b), 3.49 (s, 3 H, OCH_3), 3.20 (s, 6 H, 2 Ms), 1.35-1.26 (m, 6 H, 2 CH_2CH_3).

$^{13}\text{C-RMN}$: (125.7 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz) δ 166.7, 165.8 (2 CO), 145.4 (HC=), 96.9 (=C), 94.2 (C-2), 80.9 (C-4), 77.8 (C-3), 65.6 (C-6), 62.0, 61.8 (2 CH_2CH_3), 60.9 (C-5), 52.7 (OCH_3), 38.5, 38.4 (2 Ms), 14.0, 13.8 (2 CH_2CH_3).

FABMS: m/z 512 ($[M+Na]^+$).

4.3.2.7.2 Método B.

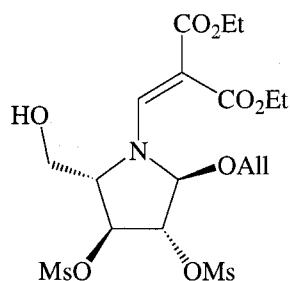
A una disolución de 0.050 g (0.109 mmol) de **36** en 2 ml del correspondiente alcohol, enfriada a 0° C, se le goteó lentamente 0.3 ml de (F₃CCO)₂O. Pasados 30 min. se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante *t* h. Se lavó con una disolución 0.1 M de NaHCO₃ y con agua (se produce un cambio de rosa violáceo, medio ácido, a amarillo anaranjado, medio básico). Se concentró a sequedad. Se siguió en c.c.f. eluyendo con Cl₂CH₂:MeOH (60:1). Se purificó por cromatografía preparativa eluyendo con Cl₂CH₂:MeOH (40:1) dopado con Et₃N.

(2*S*, 3*R*, 4*S*, 5*S*)-2-aliloxi-1-(2,2-dietoxicarbonilvinil)-5-hidroxi-3,4-dimesiloxipirrolidina **55** y (2*R*, 3*R*, 4*S*, 5*S*)-2-aliloxi-1-(2,2-dietoxicarbonilvinil)-5-hidroxi-3,4-dimesiloxi-pirrolidina **56**.

Alcohol alílico

t=2 horas.

Datos del compuesto **55**.



Sólido amorfo.

Rto.: 14.2% (0.008 g).

IR: $\nu_{\text{máx}}$ 2926, 2855, 1699, 1541, 1456, 1371, 1263, 1177, 1263, 1177, 1080, 964 y 814 cm⁻¹.

¹H-RMN: (500 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) δ 7.52 (s, 1 H, HC=), 5.85 (m, 1 H, HC= (All)), 5.28 (m, 1 H, H-4), 5.31 (dd, 1 H, $J_{\text{HC}=\text{CH}_2} = 17.2$,

$J_{=CHH,=CHH} = 1.5$, =CHH (All)), 5.22 (dd, 1 H, $J_{HC,=CH_2} = 10.4$, =CHH (All)), 5.20 (m, 1 H, H-2), 5.15 (m, 1 H, H-3), 4.39-4.01 (m, 7 H, H-5, 2 CH_2CH_3 , OCH_2 (All)), 3.80 (m, 1 H, H-6a), 3.68 (m, 1 H, H-6b), 3.15, 3.13 (cada uno s, cada uno 3 H, 2 Ms), 1.29, 1.25 (cada uno t, cada uno 3 H, $^3J_{H,H} = 7.1$, 2 CH_2CH_3).

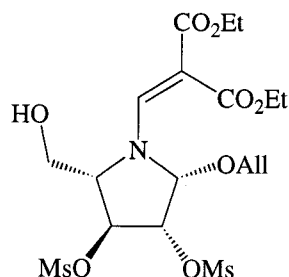
^{13}C -RMN: (125.7 MHz, $CDCl_3$, δ ppm, J Hz) δ 166.3, 166.2 (2 CO), 144.8 (HC=), 132.7 (HC= (All)), 118.6 (=CH₂ (All)), 100.4 (C=), 93.3 (C-2), 81.6 (C-4), 78.8 (C-3), 68.0 (OCH_2 (All)), 67.6 (C-5), 60.6 (CH_2CH_3), 60.0 (2 C, C-6, CH_2CH_3), 38.6 (2 C, 2 Ms), 14.2 (2 C, 2 CH_2CH_3).

FABMS: m/z 538 ($[M+Na]^+$).

HREIMS: Calculado para $C_{18}H_{29}NO_{12}S_2$: 515.1131.

Encontrado: 515.1112.

Datos del compuesto **56**.



Sólido amorfo.

Rto.: 21.3% (0.012 g).

$[\alpha]_D^{26} +44.3^\circ$ (c 0.8).

IR: $\nu_{\text{máx}}$ 2926, 2855, 1699, 1541, 1456, 1364, 1262, 1177, 1082, 1020, 968 y 820 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$: (500 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz) δ 7.43 (s, 1 H, HC=), 5.86 (m, 1 H, HC= (All)), 5.39 (dd, 1 H, $J_{3,4} = 7.0$, $J_{4,5} = 4.3$, H-4), 5.37 (dd, 1 H, $J_{\text{HC}=\text{CH}_2} = 18.7$, $J_{=\text{CHH}=\text{CHH}} = 1.3$, =CHH (All)), 5.31 (dd, 1 H, $J_{\text{HC}=\text{CH}_2} = 10.3$, =CHH (All)), 5.15 (d, 1 H, $J_{2,3} = 4.7$, H-2), 4.98 (dd, 1 H, H-3), 4.29-4.10 (m, 7 H, H-5, 2 CH_2CH_3 , OCH_2 (All)), 3.72 (m, 2 H, H-6a, H-6b), 3.13 (s, 6 H, 2 Ms), 1.31, 1.25 (cada uno t, cada uno 3 H, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$, 2 CH_2CH_3).

$^{13}\text{C-RMN}$: (125.7 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz) δ 166.6, 166.0 (2 CO), 144.9 (HC=), 132.2 (HC= (All)), 119.8 (=CH₂ (All)), 99.1 (C=), 90.2 (C-2), 81.5 (C-4), 78.6 (C-3), 69.6 (OCH_2 (All)), 62.6 (C-5), 61.6 (C-6), 60.9, 60.7 (2 C, 2 CH_2CH_3), 38.6 (2 C, 2 Ms), 14.1, 13.9 (2 C, 2 CH_2CH_3).

FABMS: m/z 538 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$).

CIMS: Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{O}_{12}\text{NS}_2+\text{H}$: 516.1209.

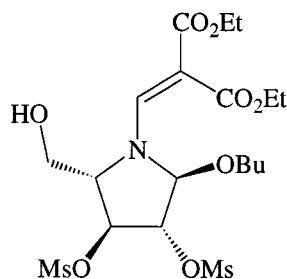
Encontrado: 516.1363.

(2*S*, 3*R*, 4*S*, 5*S*)-2-butiloxi-1-(2,2-dietoxicarbonilvinil)-5-hidroximetil-3,4-dimesiloxipirrolidina 57 y (2*R*, 3*R*, 4*S*, 5*S*)-2-butiloxi-1-(2,2-dietoxicarbonilvinil)-5-hidroximetil-3,4-dimesiloxipirrolidina 58.

Alcohol *n*-butílico.

$t = 2$ h.

Datos del compuesto **57**.



Sólido amorfo.

Rto.: 5.7% (0.003 g).

IR: $\nu_{\text{máx}}$ 2938, 1697, 1605, 1364, 1260, 1179, 1084, 968 y 829 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$: (500 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz) δ 7.56 (s, 1 H, HC=), 5.40 (dd, 1 H, $J_{3,4}=6.9$, $J_{4,5}=4.2$, H-4), 5.10 (d, 1 H, $J_{2,3}=4.8$, H-2), 4.99 (dd, 1 H, H-3), 4.36-4.15 (m, 5 H, H-5, 2 CH_2CH_3), 3.83 (dd, 1 H, $J_{5,6a}=4.1$, $J_{6a,6b}=11.8$, H-6a), 3.71 (dd, 1 H, $J_{5,6b}=6.0$, H-6b), 3.51, 3.30 (cada uno m, cada uno 1 H, H-1'), 3.18, 3.16 (cada uno s, cada uno 3 H, 2 Ms), 1.56 (m, 2 H, H-2'), 1.37 (m, 2 H, H-3'), 1.33, 1.29 (cada uno t, cada uno 3 H, $^3J_{\text{H,H}}=7.1$, 2 CH_2CH_3), 0.92 (t, 3 H, $J_{\text{H-3',H-4}}=7.4$, H-4').

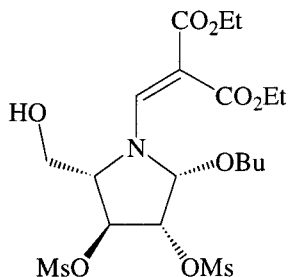
$^{13}\text{C-RMN}$: (125.7 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz) δ 166.3, 166.2 (2 CO), 144.6 (HC=), 100.3 (C=), 93.6 (C-2), 81.5 (C-4), 79.4 (C-3), 67.0 (C-1'), 67.2 (C-5), 61.0, 60.5 (2 C, 2 CH_2CH_3), 59.9 (C-6), 38.7, 38.5 (2 C, 2 Ms), 31.3 (C-2'), 19.1 (C-3'), 14.2, 14.0 (2 C, 2 CH_2CH_3), 13.6 (C-4').

FABMS: m/z 554 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$).

HREIMS: Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{33}\text{NO}_{12}\text{S}_2$ 531.1444.

Encontrado: 531.1426.

Datos del compuesto 58.



Sólido amorfo.

Rto.: 11.5% (0.007 g).

 $[\alpha]_D^{20} +41.4^\circ$ (*c* 0.7).IR: $\nu_{\text{máx}}$ 2961, 2938, 1699, 1651, 1616, 1364, 1260, 1179, 1082, 1022, 966, 841 y 735 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$: (500 MHz, CDCl_3 , δ ppm, *J* Hz) δ 7.46 (s, 1 H, HC=), 5.40 (dd, 1 H, $J_{3,4}=6.9$, $J_{4,5}=4.2$, H-4), 5.10 (d, 1 H, $J_{2,3}=4.8$, H-2), 4.99 (dd, 1 H, H-3), 4.32-4.19 (m, 5 H, H-5, 2 CH_2CH_3), 3.76 (dd, 1 H, $J_{5,6a}=4.1$, $J_{6a,6b}=11.8$, H-6a), 3.72 (dd, 1 H, $J_{5,6b}=5.5$, H-6b), 3.70 (dt, 2 H, $J_{\text{H-1a},\text{H-1b}}=9.1$, $J_{\text{H-1}',\text{H-2}}=6.6$, H-1'), 3.16, 3.15 (cada uno s, cada uno 3 H, 2 Ms), 1.63 (m, 2 H, H-2'), 1.39 (m, 2 H, H-3'), 1.34, 1.28 (cada uno t, cada uno 3 H, $^3J_{\text{H,H}}=7.1$, 2 CH_2CH_3), 0.93 (t, 3 H, $J_{\text{H-3},\text{H-4}}=7.3$, H-4').

$^{13}\text{C-RMN}$: (125.7 MHz, CDCl_3 , δ ppm, *J* Hz) δ 166.7, 166.0 (2 CO), 144.8 (HC=), 99.2 (C=), 91.6 (C-2), 81.6 (C-4), 78.8 (C-3), 69.5 (C-1'), 63.0 (C-5), 61.5 (CH_2CH_3), 61.1 (C-6), 60.7 (CH_2CH_3), 38.7, 38.6 (2 C, 2 Ms), 31.4 (C-2'), 19.0 (C-3'), 14.1, 13.9 (2 C, 2 CH_2CH_3), 13.6 (C-4').

FABMS: m/z 554 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$).HREIMS: Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{33}\text{NO}_{12}\text{S}_2$: 531.1444.

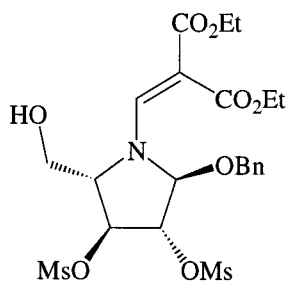
Encontrado: 531.1455.

(2*S*, 3*R*, 4*S*, 5*S*)-2-Benciloxi-1-(2,2-dietoxicarbonilvinil)-5-hidroximetil-3,4-dimesiloxipirrolidina **59** y (2*R*, 3*R*, 4*S*, 5*S*)-2-benciloxi-1-(2,2-dietoxicarbonilvinil)-5-hidroximetil-3,4-dimesiloxipirrolidina **60**.

Alcohol bencílico.

$t = 1.5$ h.

Datos del compuesto **59**.



Rto.: 15.5% (0.010 g).

$[\alpha]_D^{22} +28.4^\circ$ (c 0.9).

IR: $\nu_{\text{máx}}$ 2982, 2934, 1697, 1605, 1364, 1260, 1179, 1069, 964, 847, 814 y 743 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$: (500 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz) δ 7.53 (s, 1 H, HC=), 7.36-7.31 (m, 5 H, Ph), 5.39 (m, 1 H, H-2), 5.27 (m, 1 H, H-3), 5.19 (m, 1 H, H-4), 4.63 (d, 1 H, $J_{\text{H,H}} = 11.6$, CHHPh), 4.56 (d, 1 H, CHHPh), 4.32-4.15 (m, 4 H, 2 CH_2CH_3), 4.09-4.04 (m, 1 H, H-5), 3.81 (dd, 1 H, $J_{5,\text{CHHOH}} = 4.3$, $J_{\text{CHHOH,CHHOH}} = 11.8$, CHHOH), 3.67 (dd, 1 H, $J_{5,\text{CHHOH}} = 6.9$, CHHOH), 3.15, 3.10 (cada uno s, cada uno 3 H, 2 Ms), 1.28, 1.24 (cada uno t, cada uno 3 H, $J_{\text{H,H}} = 7.1$, 2 CH_2CH_3).

$^{13}\text{C-RMN}$: (125.7 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz) δ 166.3 (2 C, 2 CO), 145.0 (HC=), 136.1-127.8 (m, 5 H, Ph), 100.4 (C=), 93.5 (C-2), 81.7 (C-4), 79.7 (C-

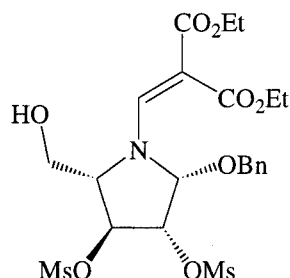
3), 69.0 (CH₂Ph), 68.1 (C-5), 61.1, 60.6 (2 C, 2 CH₂CH₃), 60.0 (CH₂OH), 38.5, 38.4 (2 C, 2 Ms), 14.2, 13.9 (2 C, 2 CH₂CH₃).

FABMS: m/z 588 ([M+Na]⁺).

CIMS: Calculado para C₂₂H₃₂NO₁₂S₂ 566.1366.

Encontrado: 566.1377.

Datos del compuesto **60**.



Rto.: 18.9% (0.012 g).

$[\alpha]_D^{22}$ +50.3° (c 1.1).

¹H-RMN: (500 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) δ 7.41 (s, 1 H, HC=), 7.41-7.33 (m, 5 H, Ph), 5.42 (dd, 1 H, *J*_{3,4}= 7.0, *J*_{4,5}= 4.3, H-4), 5.18 (d, 1 H, *J*_{2,3}= 4.7, H-2), 5.01 (dd, 1 H, H-3), 4.77 (d, 1 H, *J*_{H,H}= 11.5, CHHPh), 4.63 (d, 1 H, CHHPh), 4.28-4.18 (m, 5 H, H-5, 2 CH₂CH₃), 3.79 (dd, 1 H, *J*_{5,CHHOH}= 4.4, *J*_{CHHOH,CHHOH}= 11.5, CHHOH), 3.74 (dd, 1 H, *J*_{5,CHHOH}= 6.1, CHHOH), 3.15, 3.11 (cada uno s, cada uno 3 H, 2 Ms), 1.33-1.26 (m, 6 H, 2 CH₂CH₃).

¹³C-RMN: (125.7 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) δ 166.7, 166.0 (2 C, 2 CO), 144.9 (HC=), 135.4-128.2 (m, 5 H, Ph), 99.1 (C=), 90.3 (C-2), 81.9 (C-4), 78.9 (C-3), 70.6 (CH₂Ph), 62.8 (C-5), 61.1 (CH₂CH₃), 61.0 (CH₂OH), 60.7 (CH₂CH₃), 38.7, 38.6 (2 C, 2 Ms), 14.2, 13.9 (2 C, 2 CH₂CH₃).

FABMS: m/z 588 ([M+Na]⁺).

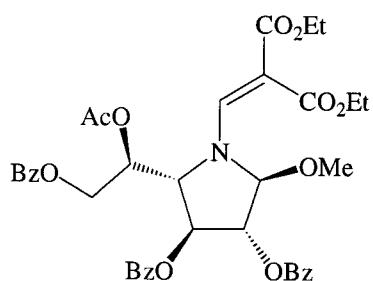
HREIMS:	Calculado para C ₂₂ H ₃₁ NO ₁₂ S ₂	565.1288.
	Encontrado:	565.1313.

4.3.2.8 Acetilación de 2-alcoxipirrolidinas.

Una disolución de la correspondiente 2-metoxipirrolidina, *m* g, (0.026 mmol) en una mezcla de piridina:anhídrido acético (1:1), 1 ml, se mantuvo a 0°C durante *t* h. La reacción se controló en c.c.f. y una vez concluida, se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en capa fina preparativa como se indica en cada caso.

(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-[(1'*S*)-1'-Acetoxi-2'-benzoiloxietil]-3,4-dibenzoiloxi-1-(2,2-dietoxicarbonilvinil)-2-metoxipirrolidina **65**.

Producto de partida: **61**.



m = 0.017 g (0.026 mmol).

t = 16 h.

C.c.f. eluyendo con éter:éter de petróleo (2:1).

Cromatografía en capa fina preparativa: éter:éter de petróleo (2:1).

Sólido amorfo.

Rto.: 70.9% (0.013 g).

$[\alpha]_{\text{D}}^{28} +37.4^{\circ}$ (*c* 0.8)

IR: $\nu_{\text{máx}}$ 2963, 2918, 1724, 1601, 1451, 1368, 1260, 1094, 1026, 801 y 712 cm^{-1} .

^1H -RMN: (500 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz) δ 8.13-7.36 (m, 15 H, 3 Ph), 7.59 (s, 1 H, HC=), 5.71-5.68 (m, 1 H, CHOAc), 5.68 (s, 1 H, H-4), 5.60 (s, 1 H, H-3), 5.14 (bs, 1 H, H-2), 5.01 (dd, 1 H, $J_{\text{CHOAc,CHHOBz}} = 2.1$, $J_{\text{CHHOBz,CHHOBz}} = 12.4$, CHHOBz), 4.45 (dd, 1 H, $J_{\text{CHOAc,CHHOBz}} = 6.3$, CHHOBz), 4.39-4.11 (m, 5 H, H-5, 2 CH_2CH_3), 3.43 (bs, 3 H, OCH_3), 2.05 (s, 3 H, COCH_3), 1.32-1.26 (m, 6 H, 2 CH_2CH_3).

^{13}C -RMN: (125.7 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz) δ 166.1-164.9 (6 C, 6 CO), 146.5 (HC=), 133.7-128.3 (18 C, 3 Ph), 99.7 (=C), 92.6 (C-2), 77.5 (C-4), 74.9 (C-3), 70.4 (CHOAc), 63.4 (CH_2OBz), 60.5 (2 C, C-5, CH_2CH_3), 60.3 (CH_2CH_3), 53.6 (OCH_3), 20.5 (COCH_3), 14.2, 14.0 (2 CH_2CH_3).

FABMS: m/z 740 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$).

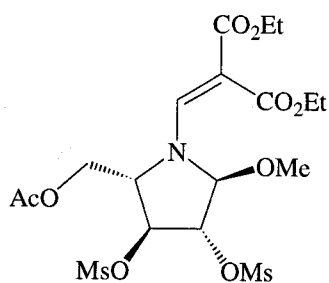
HREIMS: Calculado para $\text{C}_{38}\text{H}_{39}\text{NO}_{13}$: 717.2421.

Encontrado: 717.2420.

Se obtuvo este compuesto con un rendimiento del 58,2% a partir de **35** al evaporar el metanol y acetilar sin purificar.

(2*S*, 3*R*, 4*S*, 5*S*)-5-acetoximetil-1-(2,2-dietoxycarbonilvinil)-3,4-dimesiloxi-2-metoxipirrolidina **66.**

Producto de partida: **64**.



$m = 0.060$ g (0.123 mmol).

$t = 24$ h.

C.c.f. eluyendo con éter.

Cromatografía en columna: acetato de etilo:éter de petróleo (1:1) seguido de éter.

Sólido amorfo.

Rto.: 64.5% (0.042 g).

$[\alpha]_D^{28} +26.6^\circ$ (*c* 0.9)

IR: $\nu_{\text{máx}}$ 2984, 2942, 1748, 1697, 1615, 1362, 1179, 1086, 966 y 841 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$: (500 MHz, CDCl_3 , δ ppm, *J* Hz) δ 7.48 (s, 1 H, HC=), 5.38 (bs, 1 H, H-3), 5.04 (m, 1 H, H-4), 5.00 (bs, 1 H, H-2), 4.36-4.28 (m, 3 H, H-5, CH_2OAc), 4.25-4.10 (m, 4 H, 2 CH_2CH_3), 3.45 (s, 3 H, OCH_3), 3.19, 3.18 (cada uno s, cada uno 3 H, 2 Ms), 2.10 (s, 3 H, Ac), 1.32, 1.29 (cada uno t, cada uno 3 H, $^3J_{\text{H,H}}=7.1$, 2 CH_2CH_3).

$^{13}\text{C-RMN}$: (125.7 MHz, CDCl_3 , δ ppm, *J* Hz) δ 168.1 (COCH_3), 166.7, 166.3 (2 CO_2Et), 145.7 (HC=), 98.6 (=C), 93.5 (C-2), 80.9 (C-4), 77.8 (C-3), 65.8 (CH_2OAc), 62.0 (CH_2CH_3), 61.1 (2 C, C-5, CH_2CH_3), 55.7 (OCH_3), 39.0 (2 C, 2 Ms), 20.9 (COCH_3), 14.3, 14.1 (2 CH_2CH_3).

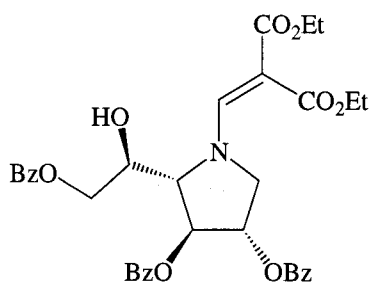
FABMS: *m/z* 554 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$).

HRFABMS: Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{NO}_{13}\text{S}_2$ 531.1080.
Encontrado: 531.1054.

4.3.2.9 Formación de pirrolidinas quirales en presencia de NaH_4B .

(3*R*,4*S*,5*S*)-3,4-Dibenzoiloxi-5-[(1'*S*)-2'-benzoiloxi-1'-hidroxietil]-1-(2,2-dietoxicarbonilvinil)-pirrolidina 67.

A una disolución de **33** (0.046 g, 0.071 mmol) en 2 ml de diclorometano enfriada a 0°C se le añadió 5.4 g (0.14 mmol) de NaH_4B . Se agitó durante 20 min. y a continuación se



añadieron lentamente 0.3 ml de anhídrido trifluoroacético y se mantuvo 10 min. a 0°C y 2.5 h a la temperatura ambiente. Se diluyó en 10 ml de diclorometano y se neutralizó con una disolución 0.1 M de bicarbonato sódico. Se decantó y la fase orgánica se lavó con agua y se concentró a sequedad. Se purificó en columna cromatográfica eluyendo con diclorometano:metanol (60:1) dopado con trietilamina.

Sólido amorfo.

Rto.: 17.3% (0.007 g).

$[\alpha]_D^{21} -11.6^\circ$ (*c* 0.7)

IR: $\nu_{\text{máx}}$ 2936, 2675, 2492, 1719, 1597, 1454, 1397, 1267, 1171, 1107, 1071, 1028 y 712 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$: (500 MHz, CDCl_3 , δ ppm, *J* Hz) δ 8.00-7.27 (m, 15 H, 3 Ph), 7.76 (s, 1 H, HC=), 5.73 (bs, 1 H, H-4), 5.68 (m, 1 H, H-3), 4.80 (dd, 1 H, $J_{\text{CHOH,CHHOBz}}=3.5$, $J_{\text{CHHOBz,CHHOBz}}=12.0$, CHHOBz), 4.52 (dd, 1 H, $J_{\text{CHOH,CHHOBz}}=5.6$, CHHOBz), 4.36 (m, 1 H, CHOH), 4.30-4.10 (m, 4 H, 2 CH_2CH_3), 3.96 (s, 1 H, H-5), 3.79 (m, 1 H, H-2, H-2'), 1.31, 1.24 (cada uno t, cada uno 3 H, $^3J_{\text{H,H}}=7.0$, 2 CH_2CH_3).

$^{13}\text{C-RMN}$: (125.7 MHz, CDCl_3 , δ ppm, *J* Hz) δ 167.3, 166.7, 166.4, 165.4, 165.2 (5 CO), 150.8 (HC=), 133.7-128.3 (18 C, 3 Ph), 96.3 (=C), 77.2 (C-4), 76.2 (C-3), 73.3 (C-5), 69.5 (CHOH), 66.4 (CH_2OBz), 60.9, 60.1 (2 CH_2CH_3), 54.2 (C-2), 14.3, 14.1 (2 CH_2CH_3).

FABMS: *m/z* 668 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$).

HREIMS: Calculado para $\text{C}_{35}\text{H}_{35}\text{NO}_{11}$: 645.2210.

Encontrado: 645.2213.

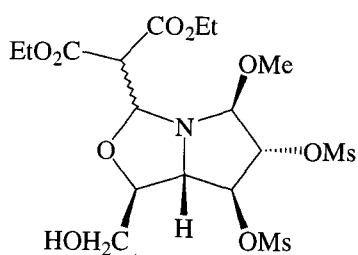
4.3.2.10 Formación de 1-aza-3-oxabicyclos quirales.

4.3.2.10.1 Método A: a baja temperatura.

Una disolución de la correspondiente azaanhidroglicopiranosilamina **37** y **38** (*m* g, 0.075 mmol) y perclorato de litio (0.075 mmol) en 2 ml de metanol a 0°C se agitó durante 1 h. A continuación se le añadió 0.5 ml de una mezcla de ácido trifluoroacético:anhidrido trifluoroacético (2:1) y se agitó a esa temperatura, bajo atmósfera de nitrógeno, durante 0.5 h. La reacción se controló por c.c.f. hasta la desaparición del producto de partida. Se neutralizó con 8 ml de disolución saturada de bicarbonato sódico y se agitó durante 20 min. Se extrajo con diclorometano, la fase orgánica se separó, se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄ y se concentró a sequedad. El residuo se purificó como se indica en cada caso.

(2*RS*, 4*S*, 6*S*, 7*R*, 8*S*)1-Aza-2-(dietoxicarbonil)metil-4-hidroximetil-6,7-dimesiloxi-8-metoxi-3-oxabicyclo-[3,3,0]-octano **68**.

Producto de partida: **35**.



Alcohol metílico.

m = 0.055 g (0.075 mmol).

C.c.f. eluyendo con diclorometano:metanol (20:1).

Cromatografía en capa fina preparativa eluyendo con diclorometano:metanol (20:1).

Datos del estereoisómero mayoritario.

Rto.: 55.4% (0.021 g).

$[\alpha]_D^{28} 0^\circ$ (c 0.4).

IR: $\nu_{\text{máx}}$ 2924, 2855, 1732, 1464, 1368, 1262, 1176, 1094, 964 y 839 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$: (500 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz) δ 5.48 (d, 1 H, $J_{2,\text{CH}(\text{CO}_2\text{Et})_2} = 9.0$, H-2), 5.28 (dd, 1 H, $J_{6,7} = 7.3$, $J_{7,8} = 3.2$, H-7), 5.17 (dd, 1 H, $J_{5,6} = 3.2$, H-6), 4.66 (d, 1 H, H-8), 4.33-4.21 (m, 4 H, 2 CH_2CH_3), 3.98 (m, 1 H, HCHOH), 3.92 (m, 1 H, H-4), 3.89 (m, 1 H, H-5), 3.74 (m, 1 H, HCHOH), 3.65 (s, 3 H, OMe), 3.51 [d, 1 H, $\text{CH}(\text{CO}_2\text{Et})_2$], 3.22, 3.20 (cada uno s, cada uno 3 H, 2 Ms), 1.31, 1.26 (cada uno m, cada uno 3 H, 2 CH_2CH_3).

$^{13}\text{C-RMN}$: (500 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz) δ 167.0, 166.3 (2 CO), 91.2 (C-8), 88.4 (C-2), 84.0 (C-4), 82.6 (C-7), 80.6 (C-6), 62.4 (C-5), 62.1, 61.7 (2 CH_2CH_3), 59.9 (CH_2OH), 59.4 (OCH_3), 57.0 [$\text{CH}(\text{CO}_2\text{Et})_2$], 38.5, 38.3 (2 Ms), 13.7 (2 C, 2 CH_2CH_3).

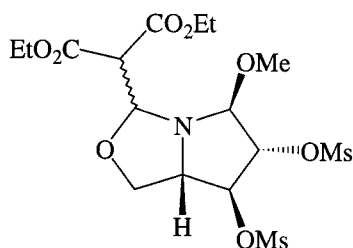
FABMS: m/z 542 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$).

HRFABMS: Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{NO}_{13}\text{S}_2+\text{Cs}$: 652.0135.

Encontrado: 652.0152.

(2RS, 6S, 7R, 8S)-1-Aza-2-(dietoxicarbonil)metil-6,7-dimesiloxi-8-metoxi-3-oxabicyclo-[3,3,0]-octano 69.

Producto de partida: 36.



Alcohol metílico.

$m = 0.2$ g (0.438 mmol).

C.c.f. eluyendo con acetato de etilo:éter de petróleo (1:1).

Cromatografía en capa fina preparativa: acetato de etilo:éter de petróleo (1:1).

Datos del estereoisómero mayoritario.

Rto.: 30.8% (0.066 g).

$[\alpha]_D^{28} 0^\circ$ (c 0.5).

IR: $\nu_{\text{máx}}$ 2924, 2853, 1601, 1443, 1368, 1260, 1092, 1020 y 802 cm^{-1} .

^1H -RMN: (500 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz) δ 5.41 (d, 1 H, $J_{2,\text{CH}(\text{CO}_2\text{Et})_2} = 8.8$, H-2), 5.18 (dd, 1 H, $J_{6,7} = 6.4$, $J_{7,8} = 3.6$, H-7), 5.13 (dd, 1 H, $J_{5,6} = 3.6$, H-6), 4.72 (d, 1 H, H-8), 4.23-4.18 (m, 4 H, 2 CH_2CH_3), 4.13 (dd, 1 H, $J_{4a,4b} = 9.4$, $J_{4a,5} = 3.1$, H-4a), 4.09 (dd, 1 H, $J_{4b,5} = 6.3$, H-4b), 3.90 (m, 1 H, H-5), 3.54 [d, 1 H, $\text{CH}(\text{CO}_2\text{Et})_2$], 3.50 (s, 3 H, OMe), 3.16, 3.15 (cada uno s, cada uno 3 H, 2 Ms), 1.30-1.23 (m, 6 H, 2 CH_2CH_3).

^{13}C -RMN: (500 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz) δ 167.7, 165.8 (2 CO), 91.2 (C-8), 88.0 (C-2), 83.2 (C-4), 82.2 (C-7), 79.8 (C-6), 63.7 (C-5), 61.9, 60.9 (2 CH_2CH_3), 59.6 (OCH₃), 57.7 [$\text{CH}(\text{CO}_2\text{Et})_2$], 38.5, 38.3 (2 OMs), 14.0, 13.8 (2 CH_2CH_3).

FABMS: m/z 512 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$).

HREIMS: Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{NO}_{12}\text{S}_2$: 489.0975.

Encontrado: 489.1012.

4.3.2.10.2 Método B: a temperatura ambiente.

A una disolución de la correspondiente azaanhidropiranososa **33** y **35** (m g) a 0°C se le adicionó lentamente 0.3 ml de anhídrido trifluoroacético y se agitó a temperatura ambiente durante 2.5 horas. La reacción se controló por c.c.f. hasta la desaparición del producto de

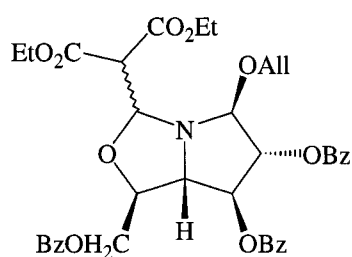
partida. Se neutralizó con disolución 0.1 M de bicarbonato sódico y se agitó durante 20 min. Se extrajo con diclorometano, la fase orgánica se decantó, se lavó con agua y se concentró a sequedad. El residuo se purificó como se indica en cada caso.

(2RS, 4S, 6S, 7R, 8S)-8-Aliloxi-1-aza-6,7-dibenzoiloxi-4-benzoiloximetil-2-(dietoxicarbonil)metil-3-oxabicyclo-[3,3,0]-octano 70.

Producto de partida: 33.

Alcohol alílico.

$m = 0.051 \text{ g}$ (0.079 mmol).



C.c.f. eluyendo con éter:éter de petróleo (1:1).

Cromatografía en capa fina preparativa: éter:éter de petróleo (1:1).

Rto.: 7.3% (0.004 g).

$^1\text{H-RMN}$: (500 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz) δ 8.08-7.35 (m, 15 H, 3 Ph), 5.86 (ddt, 1 H, $J_{\text{=CH, OCH}_2} = 5.7$, $J_{\text{=CH, =CHH}} = 10.5$, $J_{\text{=CH, =CHH}} = 17.1$, =CH), 5.83 (dd, 1 H, $J_{6,7} = 7.9$, $J_{7,8} = 3.4$, H-7), 5.68 (dd, 1 H, $J_{5,6} = 3.9$, H-6), 5.62 (d, 1 H, $J_{2, \text{CH}(\text{CO}_2\text{Et})_2} = 8.8$, H-2), 5.23 (ddd, 1 H, $J_{\text{=CHH, =CHH}} = 1.5$, $J_{\text{=CHH, OCH}_2} = 3.2$, =CHH), 5.09 (ddd, 1 H, $J_{\text{=CHH, OCH}_2} = 2.9$, =CHH), 4.91 (d, 1 H, H-8), 4.76 (dd, 1 H, $J_{\text{HCHOBz,4}} = 3.2$, $J_{\text{HCHOBz, HCHOBz}} = 12.0$, HCHOBz), 4.54 (dd, 1 H, $J_{\text{HCHOBz,4}} = 4.7$, HCHOBz), 4.41 (ddd, 1 H, $J_{4,5} = 8.3$, H-4), 4.27-4.11 (6 H, 2 CH_2CH_3 , OCH_2), 3.63 (dd, 1 H, H-5), 3.53 [d, 1 H, $\text{CH}(\text{CO}_2\text{Et})_2$], 1.30, 1.17 (cada uno t, cada uno 3 H, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$, 2 CH_2CH_3).

^{13}C -RMN: (125.7 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz) δ 166.4 (2 C, 2 CO), 166.2, 166.1, 165.8 (3 CO), 134.0-128.1 (18 C, 3 Ph), 132.7 (CH=), 117.2 (=CH₂) 90.5 (C-8), 89.2 (C-2), 81.5 (C-4), 79.4 (C-7), 76.6 (C-6), 72.5 (OCH₂), 66.5 (C-5), 64.1 (CH₂OBz), 61.4, 61.3 (2 CH₂CH₃), 58.4 [CH(CO₂Et)₂], 14.0, 13.8 (2 CH₂CH₃).

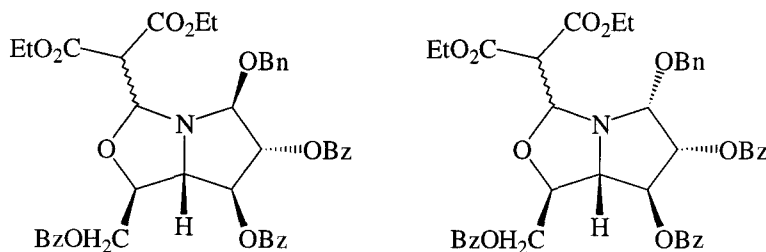
FABMS: m/z 724 ([M+Na]⁺).

HRFABMS: Calculado para C₁₇H₂₉NO₁₃S₂+Cs: 724.2370.

Encontrado: 724.2373.

(2RS, 4S, 6S, 7R, 8RS)-1-Aza-8-Benciloxi-6,7-dibenzoiloxi-4-benzoiloximetil-2-(dietoxicarbonil)metil-3-oxabicyclo-[3,3,0]-octano 71.

Producto de partida: 33.



Alcohol bencílico.

$m = 0.050$ g (0.078 mmol).

C.c.f. eluyendo con diclorometano:metanol (60:1).

Cromatografía en capa fina preparativa: diclorometano:metanol (60:1).

Rto.: 10.3% (0.006 g).

^1H -RMN: (500 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz) δ 8.02-7.26 (40 H, 8 Ph), 5.85 (dd, 1 H, $J_{6',7'} = 7.9$, $J_{7',8'} = 3.4$, H-7'), 5.74 (s, 1 H, H-7), 5.70 (dd, 1 H, $J_{5',6'} = 3.7$, H-6'), 5.67 (d, 1 H, $J_{2,\text{CH}(\text{CO}_2\text{Et})_2} = 8.2$, H-2), 5.66 (d, 1 H, $J_{2',\text{CH}(\text{CO}_2\text{Et})_2} = 8.8$, H-2'), 5.48 (s, 1 H, H-6), 5.06 (d, 1 H, H-8'), 5.04

(s, 1 H, H-8), 4.79-4.51 (m, 9 H, H-4, 2 CH₂OBn, 2 CH₂OBz), 4.44 (m, 1 H, H-4'), 4.25-4.11 (m, 8 H, 4 CH₂CH₃), 4.00 (d, 1 H, $J_{4,5}$ = 6.3, H-5), 3.69 [d, 1 H, CH(CO₂Et)₂], 3.65 (dd, 1 H, $J_{4',5'}$ = 8.4, H-5'), 3.54 [d, 1 H, CH(CO₂Et)₂'], 1.28, 1.20, 1.19, 1.16 (cada uno t, cada uno 3 H, $^3J_{H,H}$ = 7.1, 4 CH₂CH₃).

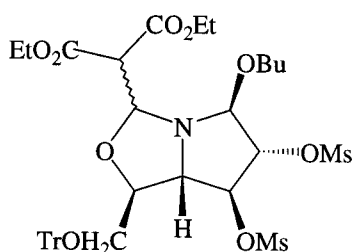
¹³C-RMN: (125.7 MHz, CDCl₃, δ ppm, J Hz) δ 166.4 (4C, 4 CO), 166.3, 166.2, 166.1, 165.8, 165.6, 164.8 (6 CO), 133.5-125.0 (48 C, 8 Ph), 99.5 (C-8), 96.3 (C-2), 90.8 (C-8'), 89.3 (C-2'), 81.6 (C-4'), 81.1 (2 C, C-6', C-7), 79.4 (2 C, C-4, C-7'), 78.8 (C-6), 73.6 (CH₂Bn'), 71.5 (C-5), 68.4 (CH₂Bn), 66.5 (C-5'), 65.1, 64.1 (2 CH₂OBz) 61.5 (2 C, 2 CH₂CH₃), 61.4, 61.3 (2 CH₂CH₃), 59.7 [CH(CO₂Et)₂], 58.4 [CH(CO₂Et)₂'], 14.0 (CH₂CH₃), 13.7 (3 C, 3 CH₂CH₃).

FABMS: m/z 774 ([M+Na]⁺).

CIMS: Calculado para C₄₂H₄₂NO₁₂: 752.2707.
Encontrado: 752.2801.

(2*RS*, 4*S*, 6*S*, 7*R*, 8*S*)-1-Aza-8-butoxi-2-(dietoxicarbonil)metil-6,7-dimesiloxi-3-oxa-4-tritiloximetilbiciclo-[3,3,0]-octano 72.

Producto de partida: 35.



Alcohol *n*-butílico.

$m = 0.050$ g (0.068 mmol).

C.c.f. eluyendo con diclorometano:metanol (40:1).

Cromatografía en capa fina preparativa: diclorometano:metanol (40:1) dopado con trietilamina.

Rto.: 23.6% (0.013 g).

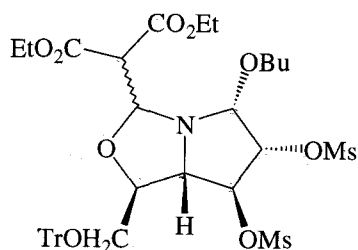
$^1\text{H-RMN}$: (500 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz) δ 7.40-7.26 (m, 15 H, 3 Ph), 5.58 (d, 1 H, $J_{2,\text{CH}(\text{CO}_2\text{Et})_2} = 8.5$, H-2), 5.22 (dd, 1 H, $J_{6,7} = 8.2$, $J_{7,8} = 3.4$, H-7), 5.16 (dd, 1 H, $J_{5,6} = 5.1$, H-6), 4.65 (d, 1 H, H-8), 4.25-4.17 (m, 4 H, 2 CH_2CH_3), 3.81, 3.72 (cada uno m, cada uno 1 H, CHH-OTr), 4.00 (m, 1 H, H-4), 3.57 (dd, 1 H, $J_{4,5} = 8.5$, H-5), 3.43 [d, 1 H, $\text{CH}(\text{CO}_2\text{Et})_2$], 3.45 (m, 2 H, 2 H-1'), 3.13, 3.12 (cada uno s, cada uno 3 H, 2 Ms), 1.59 (m, 2 H, 2 H-2'), 1.42 (m, 2 H, 2 H-3'), 1.28, 1.26 (cada uno t, cada uno 3 H, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$, 2 CH_2CH_3), 0.95 (t, 3 H, $^3J_{\text{H,H}} = 7.2$, 3 H-4').

$^{13}\text{C-RMN}$: (125.7 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz) δ 166.3, 166.2 (2 CO), 135.0-126.0 (18 C, 3 Ph), 90.6 (C-8), 89.0 (C-2), 87.0 (C-Ph₃), 82.4 (C-4), 80.9 (C-7), 80.2 (C-6), 72.0 (C-1'), 62.6 (C-5), 61.6, 61.4 (2 CH_2CH_3), 65.1 (CH_2OTr), 58.0 [$\text{CH}(\text{CO}_2\text{Et})_2$], 38.6, 38.4 (2 Ms), 32.0 (C-2'), 19.1 (C-3'), 14.0, 13.9 (2 CH_2CH_3), 13.6 (C-4').

FABMS: m/z 868 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$).

(2RS, 4S, 6S, 7R, 8R)-1-Aza-8-butoxi-2-(dietoxicarbonil)metil-6,7-dimesiloxi-3-oxa-4-tritiloximetilbiciclo-[3,3,0]-octano 73.

Producto de partida: 35.



Alcohol *n*-butílico.

$m = 0.050$ g (0.068 mmol).

C.c.f. eluyendo con diclorometano:metanol (40:1).

Cromatografía en capa fina preparativa: diclorometano:metanol (40:1) dopado con trietilamina.

Rto.: 12.7% (0.007 g).

$^1\text{H-RMN}$: (500 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz) δ 7.42-7.23 (m, 15 H, 3 Ph), 5.54 (d, 1 H, $J_{2, \text{CH}(\text{CO}_2\text{Et})_2} = 8.5$, H-2), 5.20 (dd, 1 H, $J_{6,7} = 7.5$, $J_{7,8} = 3.4$, H-7), 5.07 (dd, 1 H, $J_{5,6} = 4.0$, H-6), 4.64 (d, 1 H, H-8), 4.26-4.13 (m, 4 H, 2 CH_2CH_3), 3.93, 3.82 (cada uno m, cada uno 1 H, CHH-OTr), 3.74-3.71 (m, 2 H, H-4, H-5), 3.66 [d, 1 H, $\text{CH}(\text{CO}_2\text{Et})_2$], 3.45, 3.24 (cada uno m, cada uno 1 H, 2 H-1'), 3.12 (s, 6 H, 2 Ms), 1.61 (m, 2 H, 2 H-2'), 1.41 (m, 2 H, 2 H-3'), 1.28, 1.16 (cada uno t, cada uno 3 H, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$, 2 CH_2CH_3), 0.94 (t, 3 H, $^3J_{\text{H,H}} = 7.2$, 3 H-4').

$^{13}\text{C-RMN}$: (125.7 MHz, CDCl_3 , δ ppm, J Hz) δ 166.3 (2 CO), 134.5-127.0 (18 C, 3 Ph), 91.0 (C-8), 88.8 (C-2), 87.6 (C-Ph₃), 83.4 (C-4), 82.5 (C-7), 80.7 (C-6), 71.8 (C-1'), 62.4 (C-5), 61.6, 61.4 (2 CH_2CH_3), 64.4 (CH_2OTr), 58.3 [$\text{CH}(\text{CO}_2\text{Et})_2$], 38.5, 38.3 (2 Ms), 32.1 (C-2'), 19.1 (C-3'), 14.0, 13.8 (2 C, 2 CH_2CH_3), 13.7 (C-4').

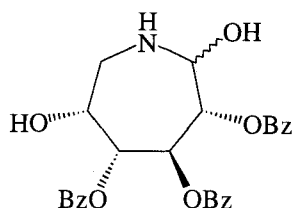
FABMS: m/z 826 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$).

4.3.2.11 Formación de 2-hidroxiázepanos.

A una disolución de **42**, **43** y **46** 0.050 g en n ml de d se le dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 48 horas. La reacción se siguió en c.c.f. hasta la desaparición del producto de partida. Se evaporó el disolvente y se purificó como se indica en cada caso.

(2*RS*,3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-3,4,5-Tribenzoiloxi-2,6-dihidroxiázepano **74**.

Producto de partida: **42**.



$n = 2$ ml.

$d =$ diclorometano húmedo.

C.c.f. eluyendo con diclorometano:metanol (4:1).

Rto.: 73.1% (0.027 g).

IR: $\nu_{\text{máx}}$ 3298, 3032, 2961, 1732, 1508, 1454, 1373, 1263, 1094, 1026, 708 cm^{-1} .

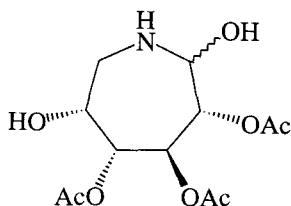
$^1\text{H-RMN}$: (500 MHz, MeOH- d_4 , δ ppm, J Hz) δ 7.96-7.30 (m, 15 H, 3 Ph), 6.21 (t, 1 H, $J_{3,4} = J_{4,5} = 10.0$, H-4), 5.68 (d, 1 H, $J_{2,3} = 3.5$, H-2), 5.46 (t, 1 H, $J_{5,6} = 10.0$, H-5), 5.32 (dd, 1 H, H-3), 4.58 (m, 1 H, H-6), 3.34-3.19 (m, 2 H, H-7a, H-7b).

$^{13}\text{C-RMN}$: (500 MHz, MeOH- d_4 , δ ppm, J Hz) δ 167.4, 167.3, 167.1 (3 CO), 135.1-129.6 (18 C, 3 Ph), 91.5 (C-2), 73.5 (C-3), 72.2 (C-5), 71.3 (C-4), 67.1 (C-6), 41.6 (C-7).

FABMS: m/z 492 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

(2RS,3R,4S,5S,6S)-3,4,5-Triacetoxi-2,6-dihidroiazepano 75.

Producto de partida: 43.



$n = 6$ ml.

$d =$ acetonitrilo:agua (5:1).

C.c.f. eluyendo con diclorometano:metanol (4:1).

Rto.: 73% (0.035 g).

IR: $\nu_{\text{máx}}$ 1750, 1541, 1508, 1373, 1227 y 1040 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$: (500 MHz, MeOH- d_4 , δ ppm, J Hz) δ 5.52 (t, 1 H, $J_{3,4} = J_{4,5} = 9.4$, H-4), 5.39 (d, 1 H, $J_{2,3} = 3.5$, H-2), 4.90 (m, 1 H, H-5), 4.86-4.68 (m, 1 H, H-3), 4.26 (ddd, 1 H, $J_{5,6} = 10.1$, $J_{6,7a} = 3.0$, $J_{6,7b} = 8.0$, H-6), 3.15 (dd, 1 H, $J_{7a,7b} = 13.4$, H-7a), 3.02 (ddd, 1 H, $J_{5,7b} = 1.0$, H-7b), 2.05, 2.04, 2.00 (cada uno s, cada uno 3 H, 2 Ac).

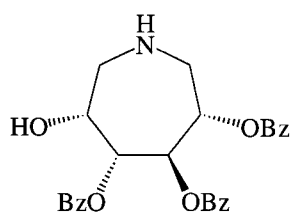
$^{13}\text{C-RMN}$: (500 MHz, MeOH- d_4 , δ ppm, J Hz) δ 171.9, 171.8, 171.7 (3 CO), 91.1 (C-2), 72.7 (C-3), 71.6 (C-5), 70.7 (C-4), 66.6 (C-6), 41.4 (C-7), 20.5 (3 C, 3 CH_3CO).

FABMS: m/z 306 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

4.3.2.12 Apertura de 44 en presencia de NaBH_3CN .

(3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-3,4,5-Tribenzoiloxi-6-hidroxi-azepano 77.

Producto de partida: 42.



C.c.f. eluyendo con diclorometano:metanol (15:1).

Se cristaliza en metanol obteniéndose un sólido blanco de la mezcla de los dos diastereoisómeros.

Rto.: 95.0 (0.038 g).

¹H-RMN: (500 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) 8.03-7.19 (m, 15 H, 3 Ph), 6.29 (dd, 1 H, *J*_{3,4}= 6.5, *J*_{4,5}= 9.6, H-4), 5.62 (dd, 1 H, *J*_{5,6}= 1.1, H-5), 5.47 (m, 1 H, H-3), 4.30 (m, 1 H, H-6), 3.51 (dd, 1 H, *J*_{2a,2b}= 15.0, *J*_{2a,3}=4.1, H-2a), 3.36 (dd, 1 H, *J*_{6,7a}= 4.1, *J*_{7a,7b}= 14.1, H-7a), 3.24 (dd, 1 H, *J*_{2b,3}= 3.8, H-2b), 3.08 (dd, 1 H, *J*_{6,7b}= 2.4, H-7b), 2.71 (bs, 1 H, OH).

¹³C-RMN (500 MHz, CDCl₃, δ ppm, *J* Hz) δ 165.7 (CO), 165.6 (2 C, 2 CO), 133.3-125.2 (18 C, 3 Ph), 75.0 (C-3), 74.7 (C-5), 72.0 (C-4), 70.6 (C-6), 52.9 (C-7), 50.4 (C-2).

FABMS: *m/z* 476 ([M+H]⁺).

5. CONCLUSIONES

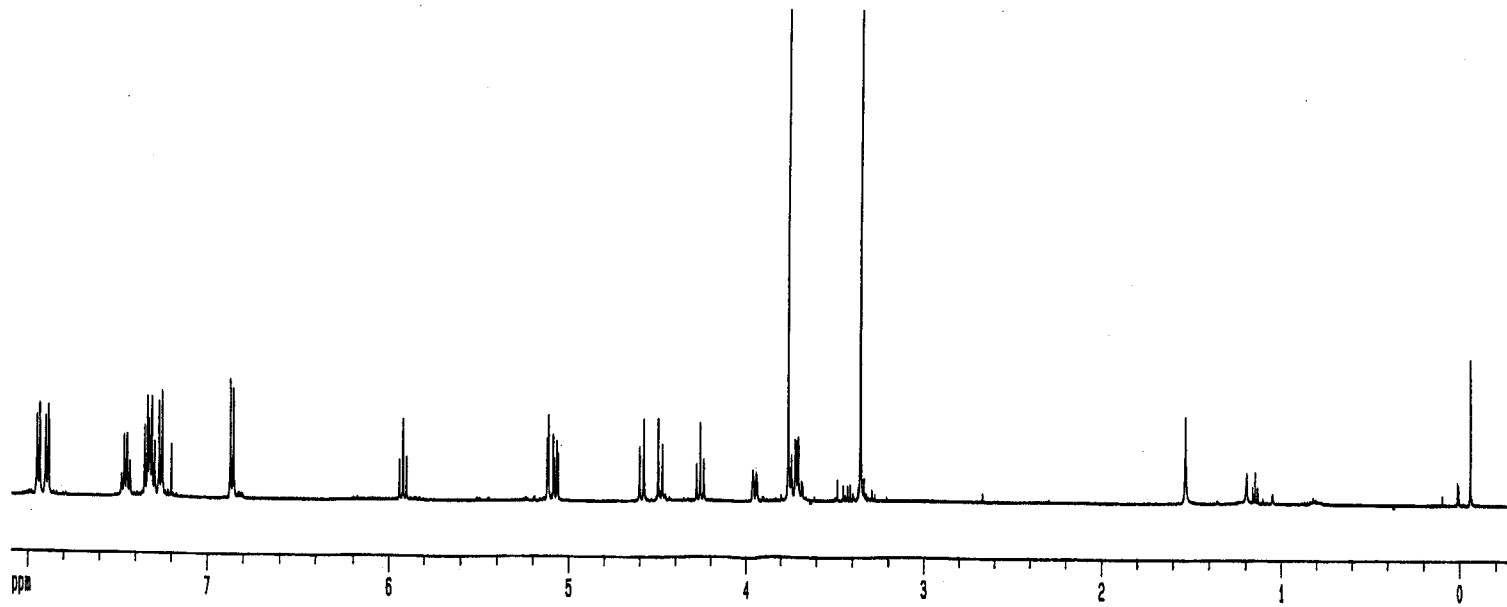
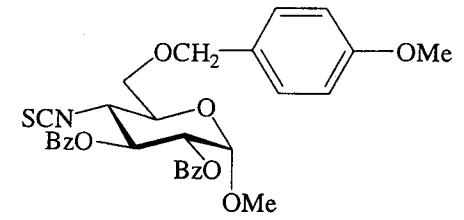
5. CONCLUSIONES.

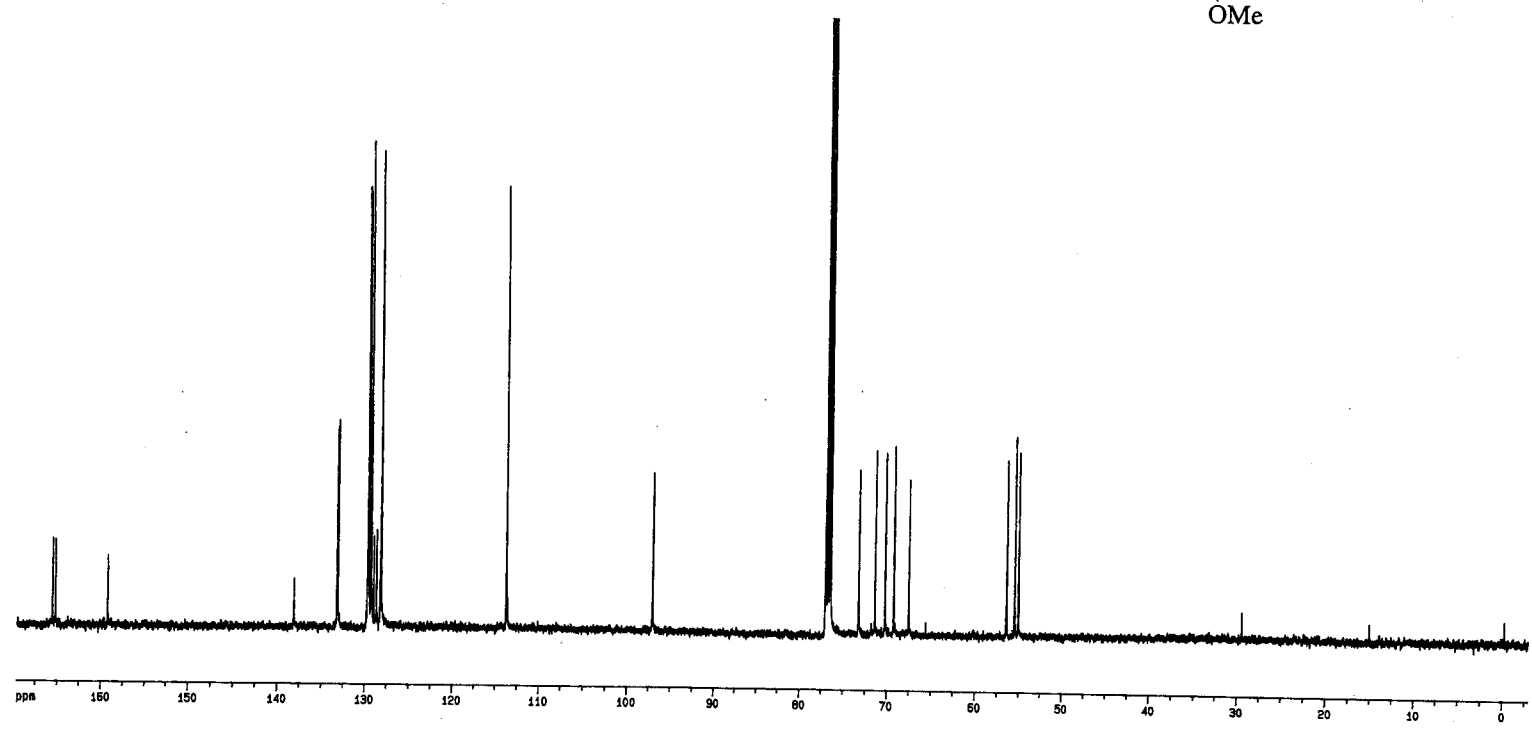
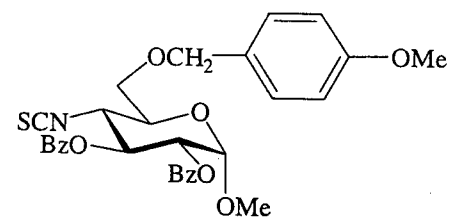
1. El desplazamiento nucleófilo del grupo mesiloxi sobre el carbono 4 de derivados de D-galactosa por azida sódica, seguido de reducción y reacción con tiofosgeno, constituye un buen método para la introducción de un grupo NCS en la posición 4 de anillos de glucosa.

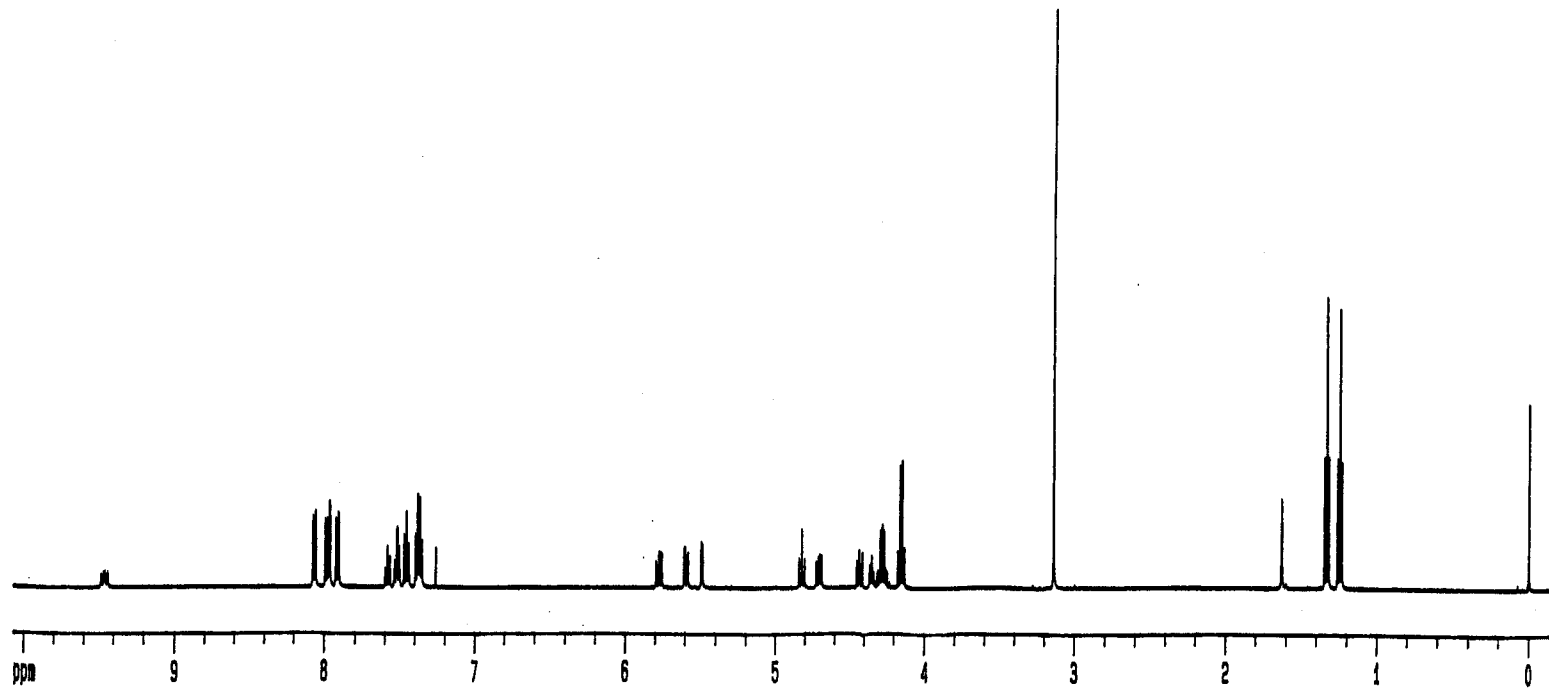
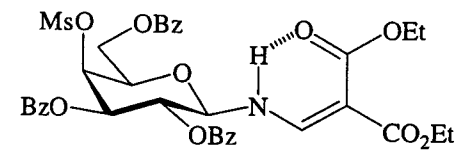
Siguiendo una estrategia relacionada se ha introducido el grupo NCS en la posición tres de D-alo derivados y en la dos de D-mano derivados.

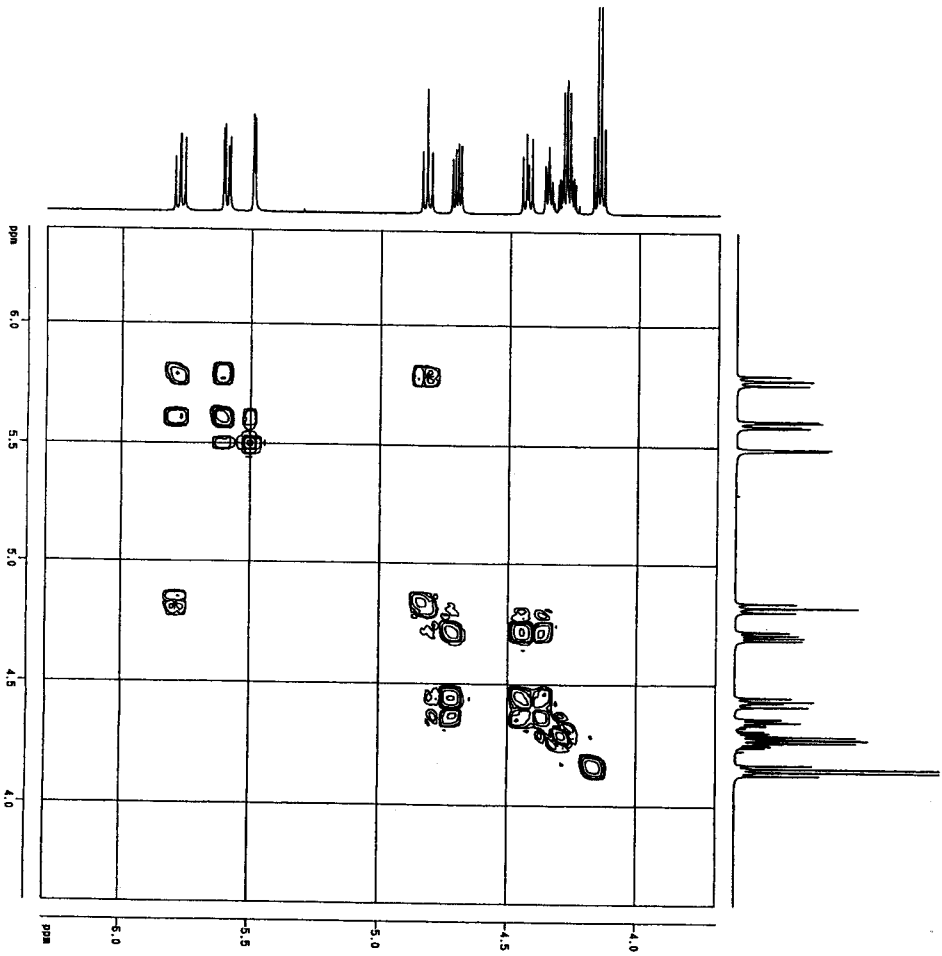
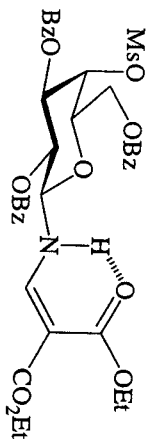
2. Se desarrolla un procedimiento para la preparación de 1,4 y 1,6 azaanhidroazúcares, por transposición de glicosilaminas, en las que se ha introducido un buen grupo saliente en posición adecuada (4 ó 6 del anillo). El método se funda en la capacidad del grupo dietoxicarbonilvinil para estabilizar una carga negativa sobre el átomo de nitrógeno.
3. La rotura del enlace C₁-N de 1,4-azaanhidroazúcares proporciona 4-aminoazúcares directamente *N*-protegidos. Es de destacar que los 4-aminoazúcares libres evolucionan a diversas estructuras cíclicas, por la que requieren *N*-protección inmediata. En nuestro método este inconveniente se obvia.
4. La rotura controlada del enlace C₁-O de 1,4-azaanhidroazúcares produce polihidroxipirrolidinas quirales o glicósidos de azaazúcares, ambos parcialmente protegidos, dependiendo de las condiciones de reacción. Las reacciones usadas presentan baja estereoselectividad en la formación de C-2 del anillo de pirrolidina, salvo en la síntesis de metil azaglicósidos en presencia de perclorato de litio, donde se consiguió aislar el isómero 2*S* puro.
5. La *N*-desprotección 1,6-azaanhidroaldosas seguida de rotura controlada del enlace C₁-O, produce dos tipos de polihidroxiazepanos quirales parcialmente *O*-protegidos.

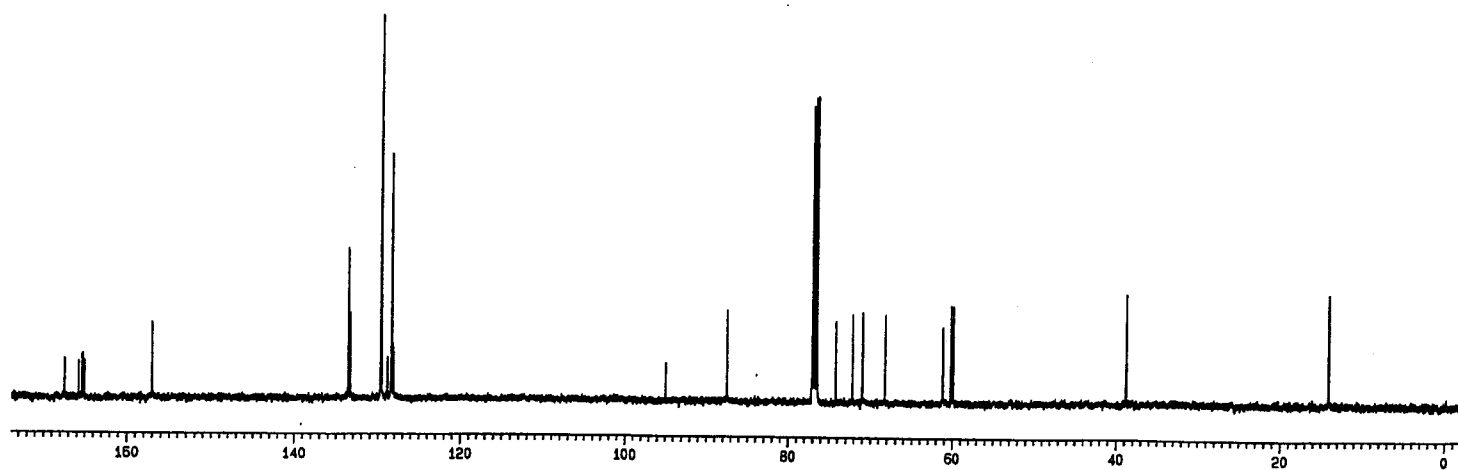
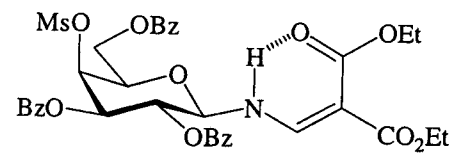
6. ESPECTROS REPRESENTATIVOS

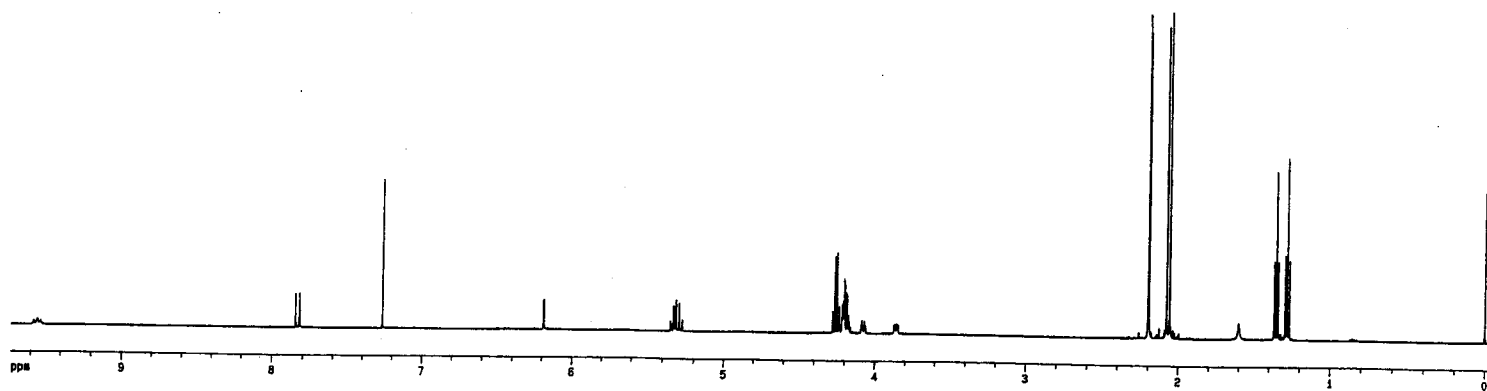
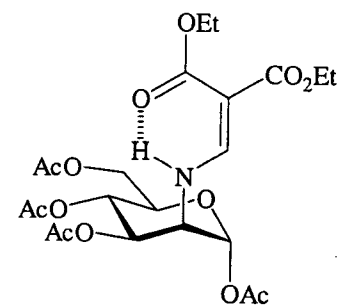


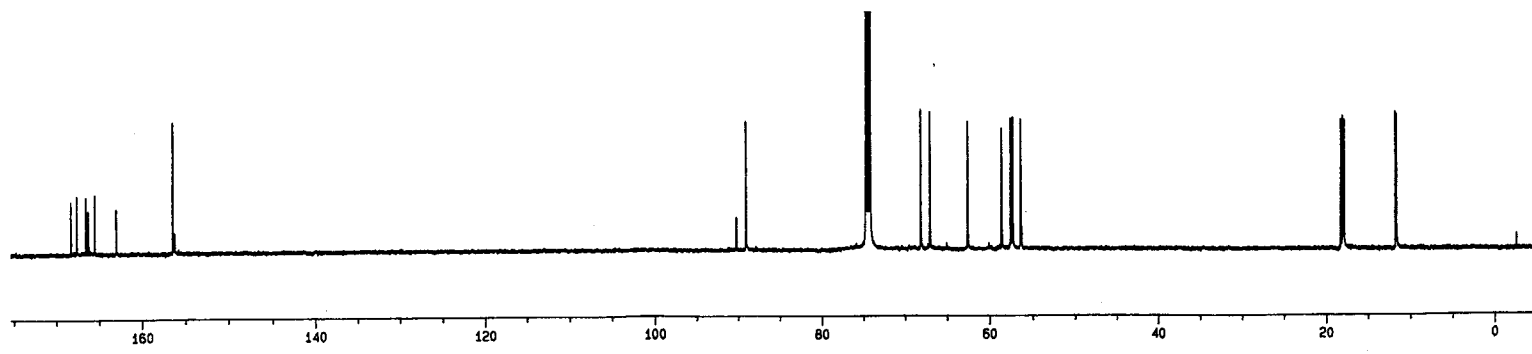
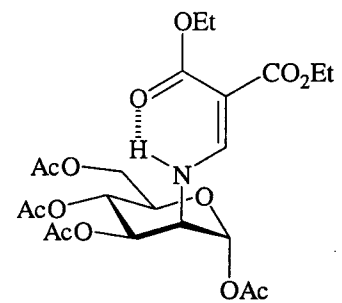


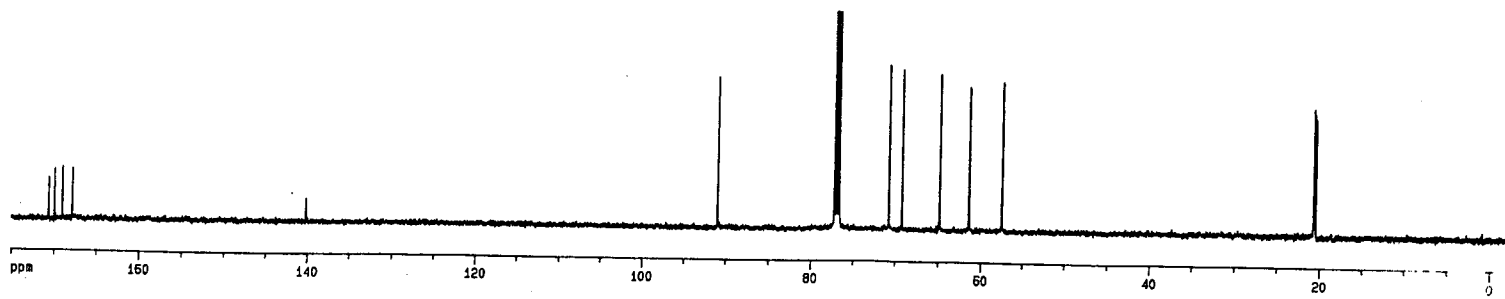
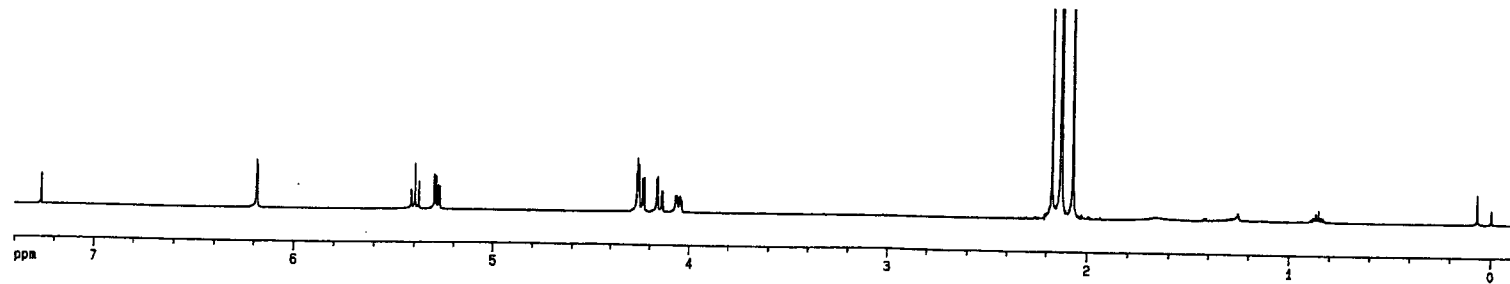
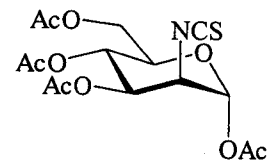


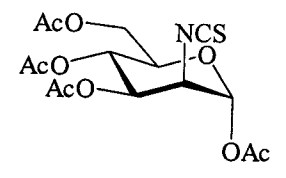
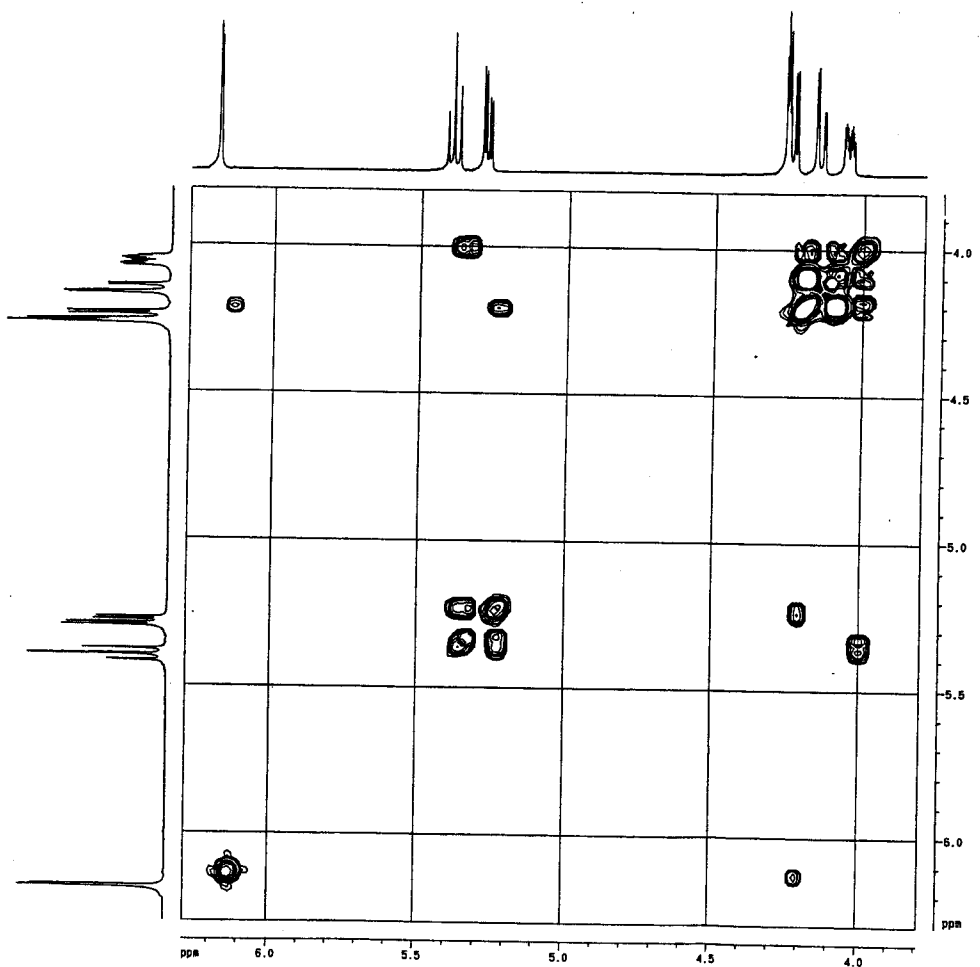


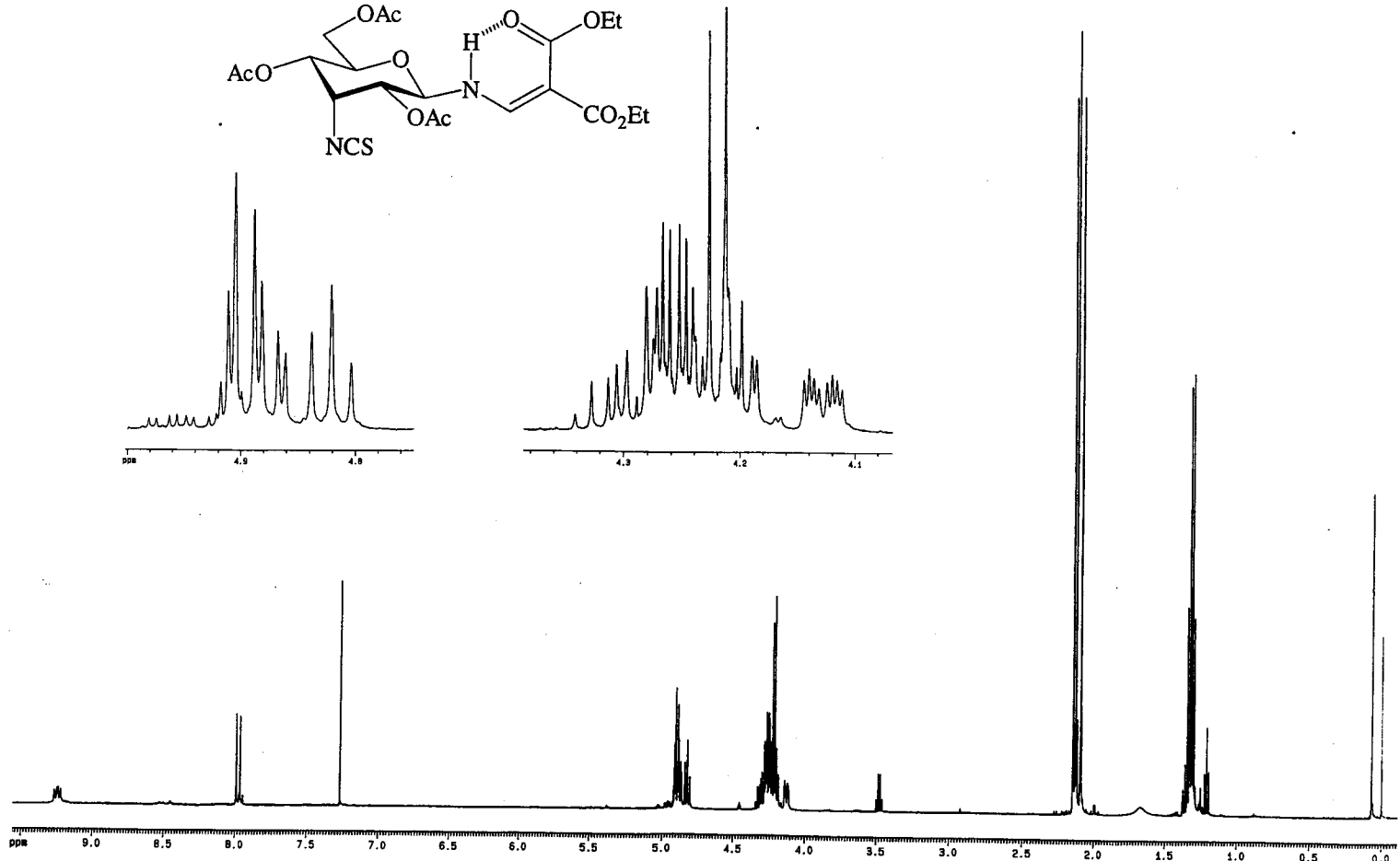
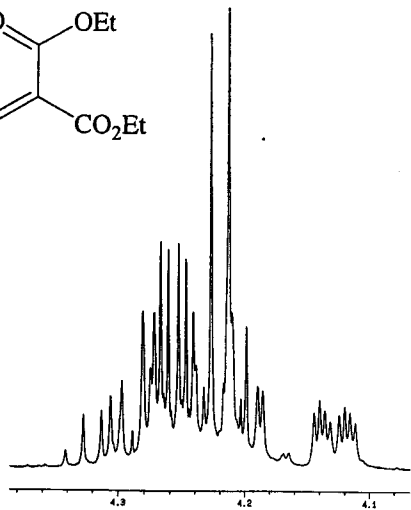
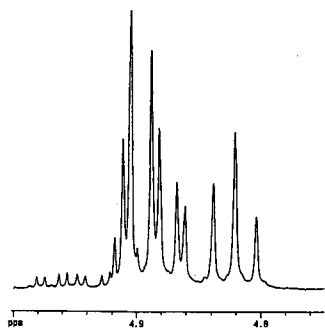
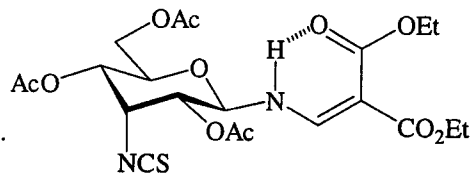


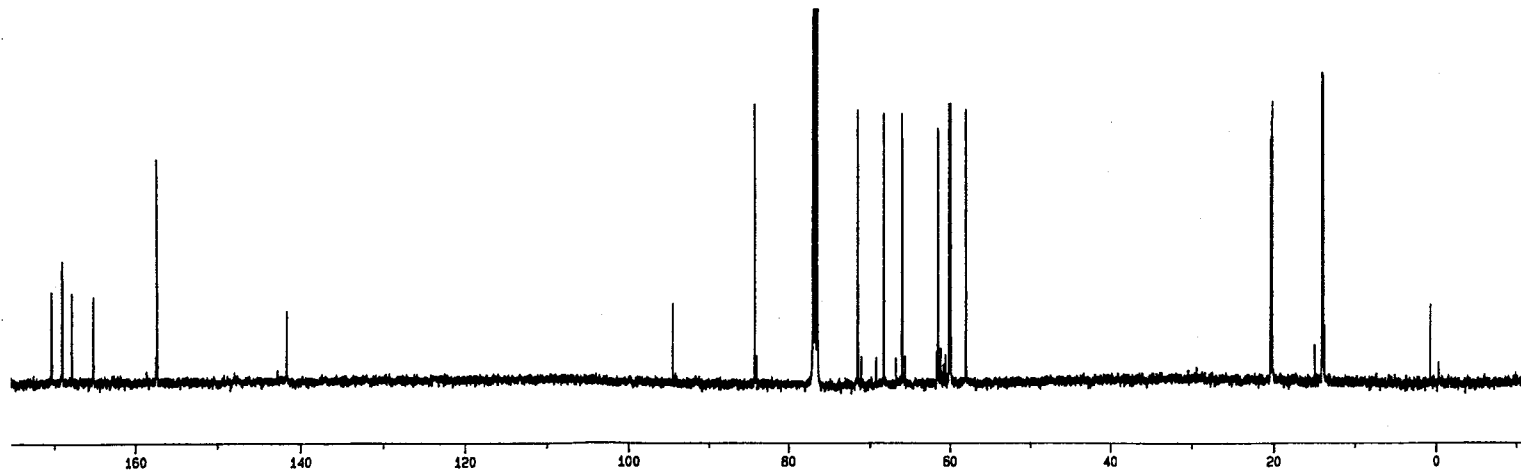
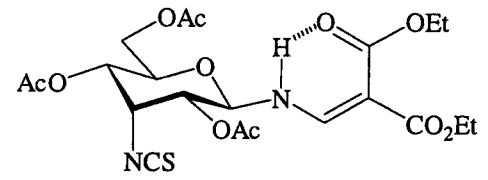


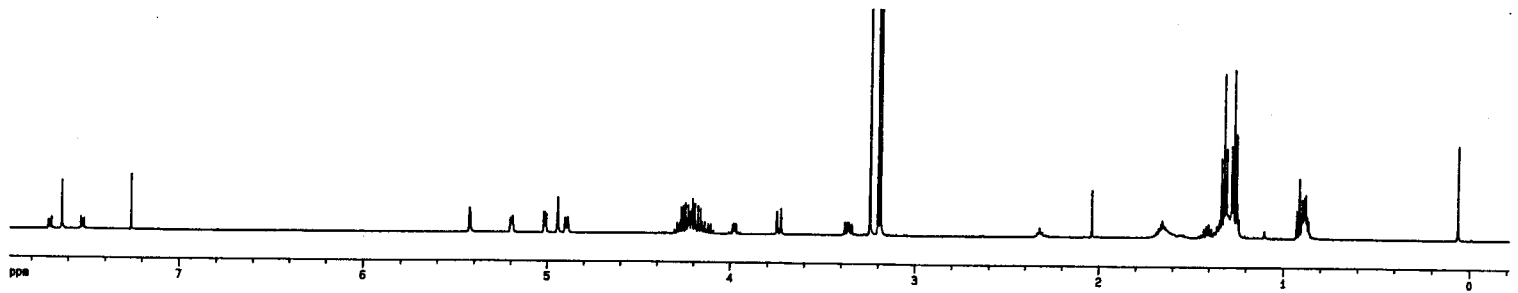
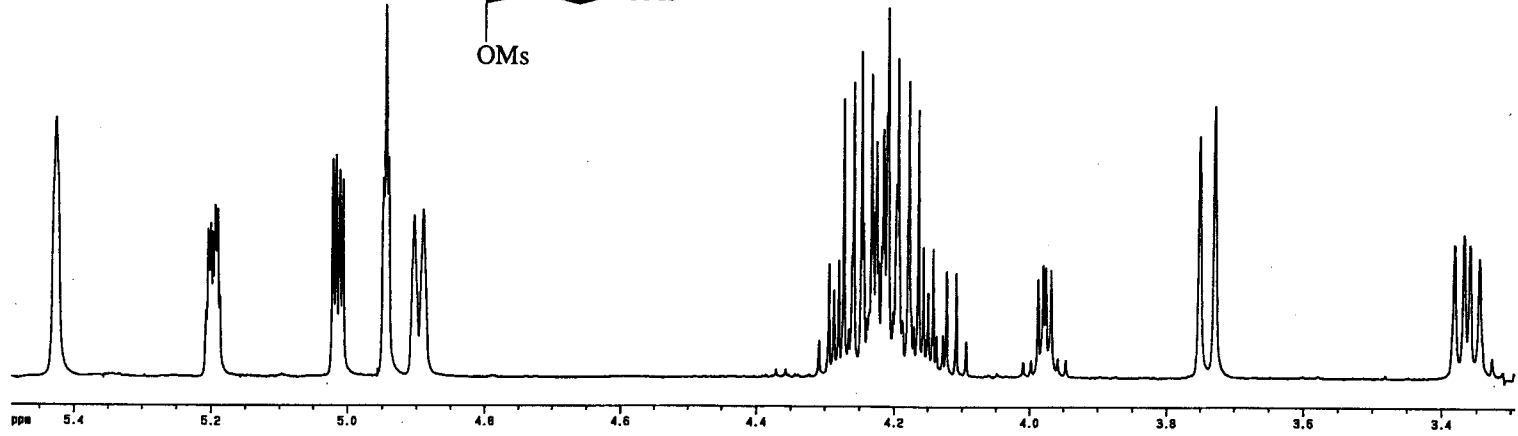
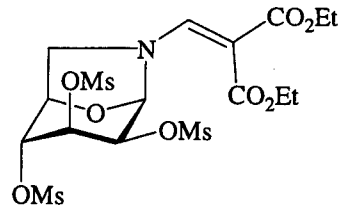


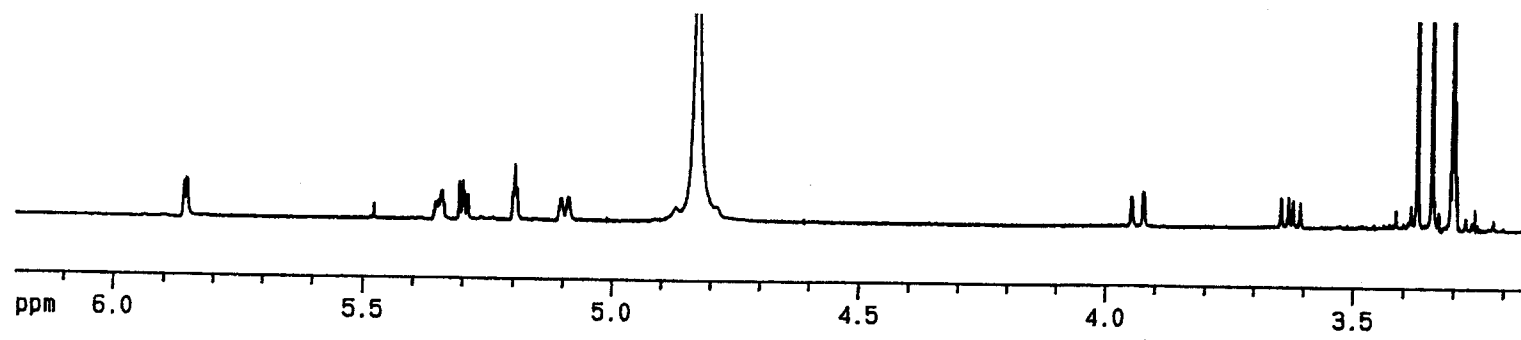
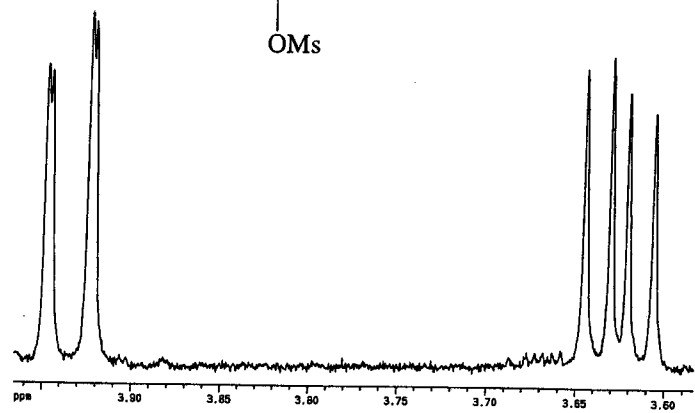
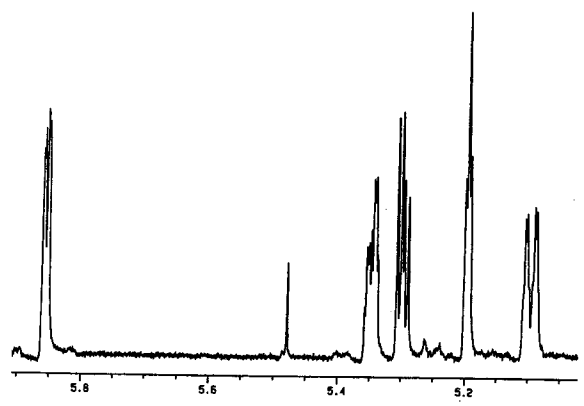
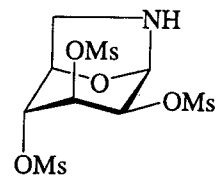


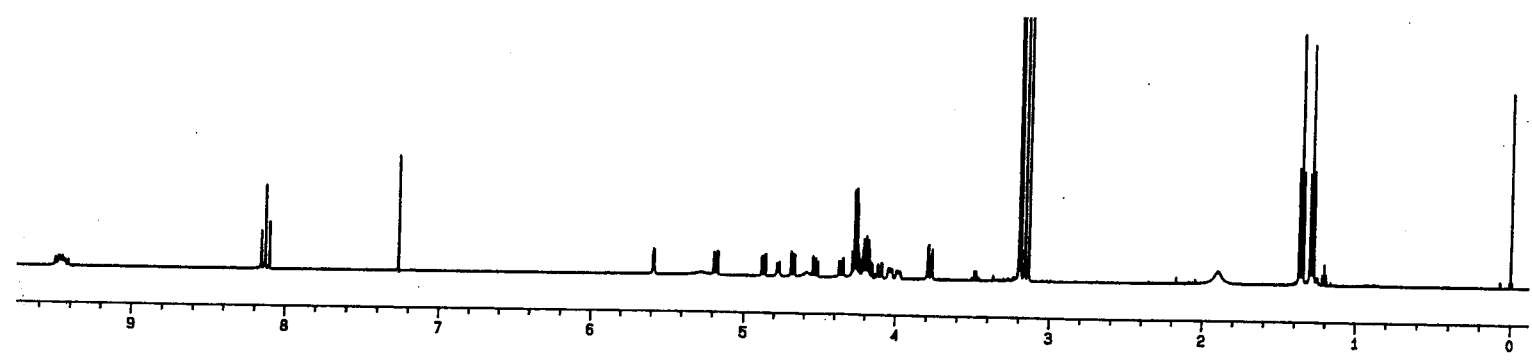
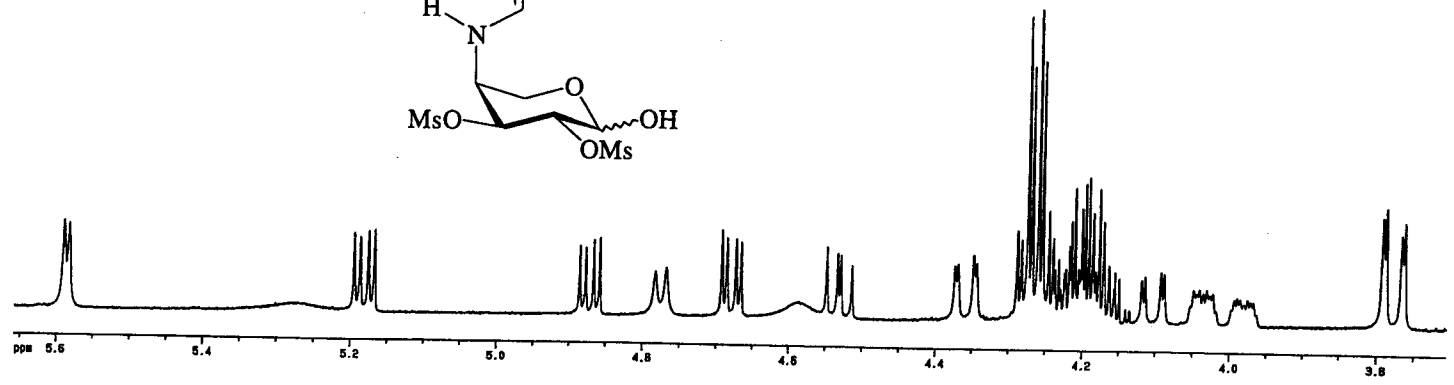
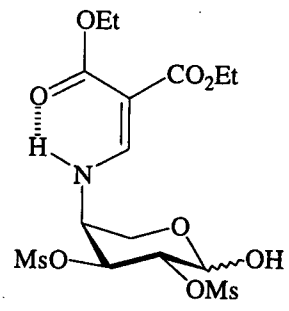


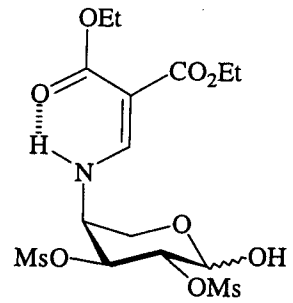
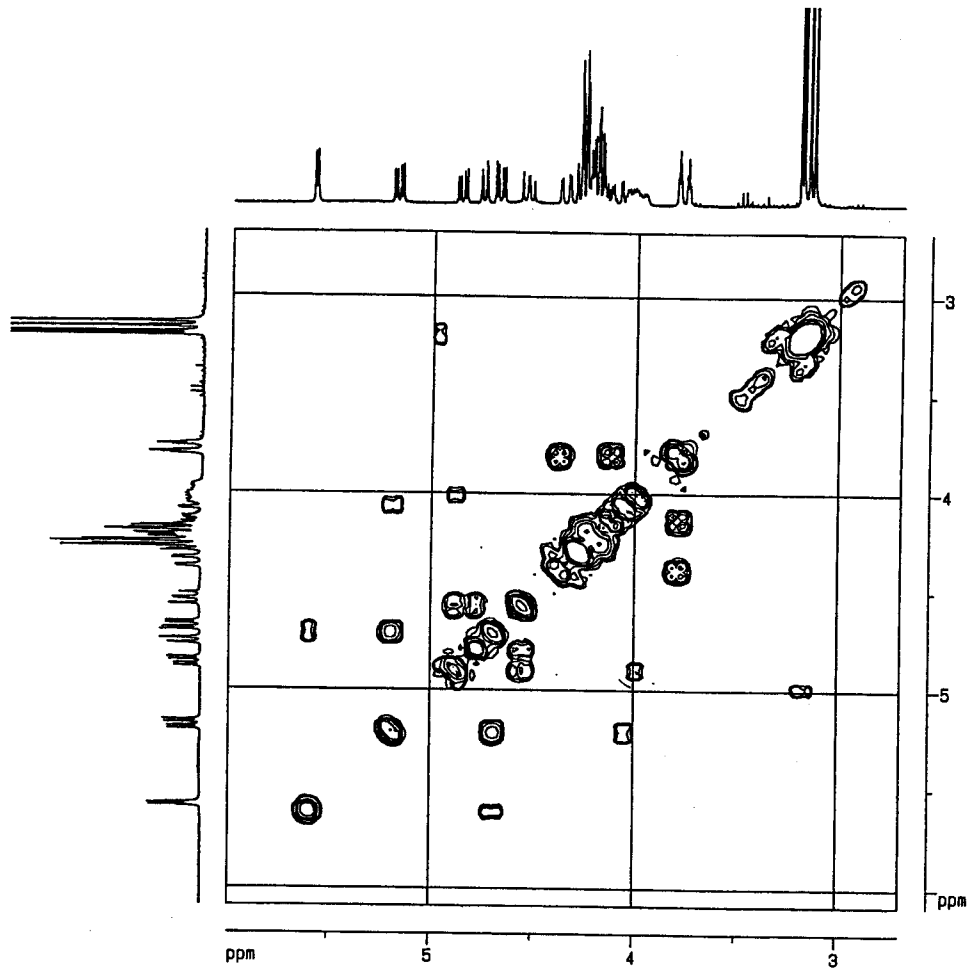


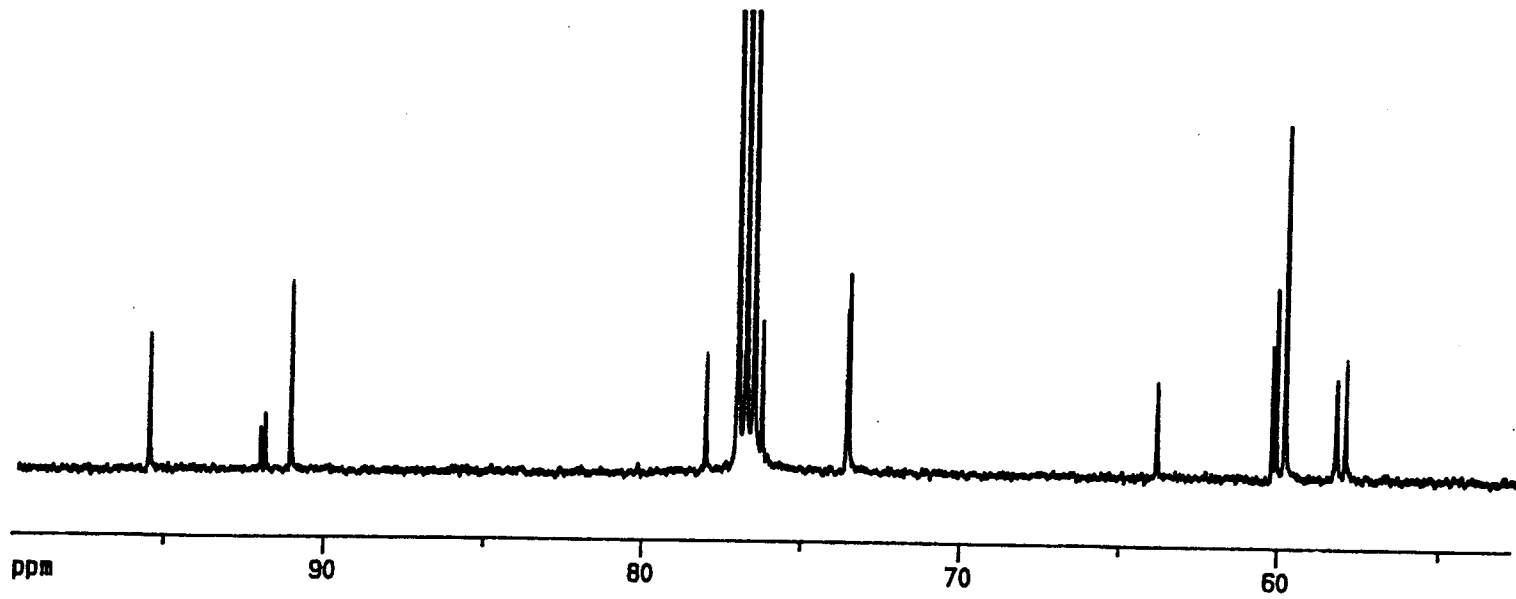
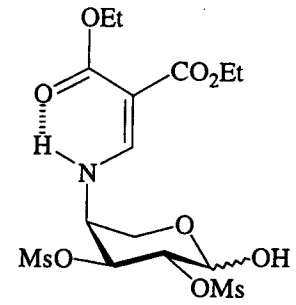


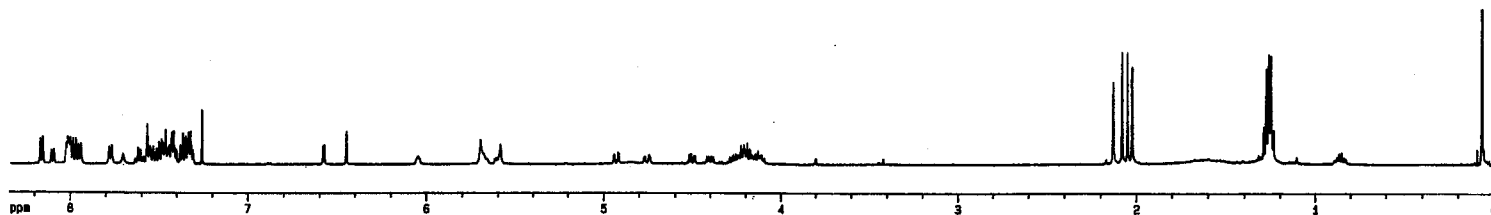
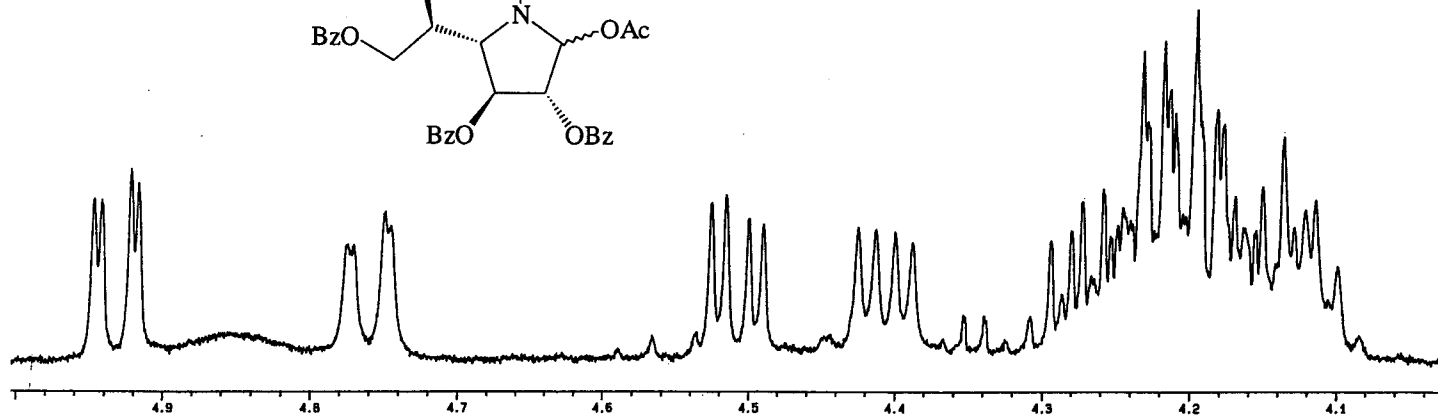
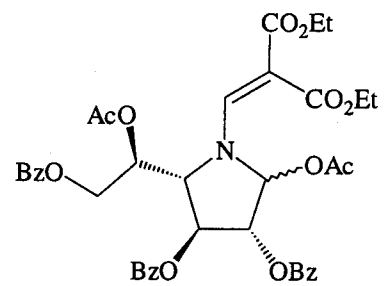


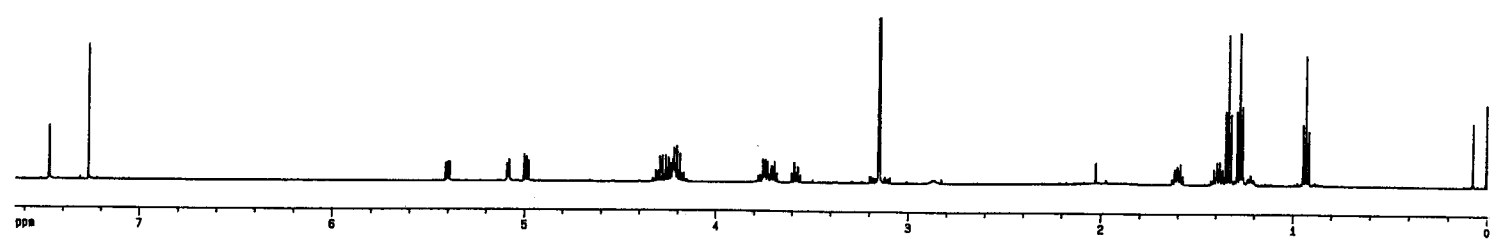
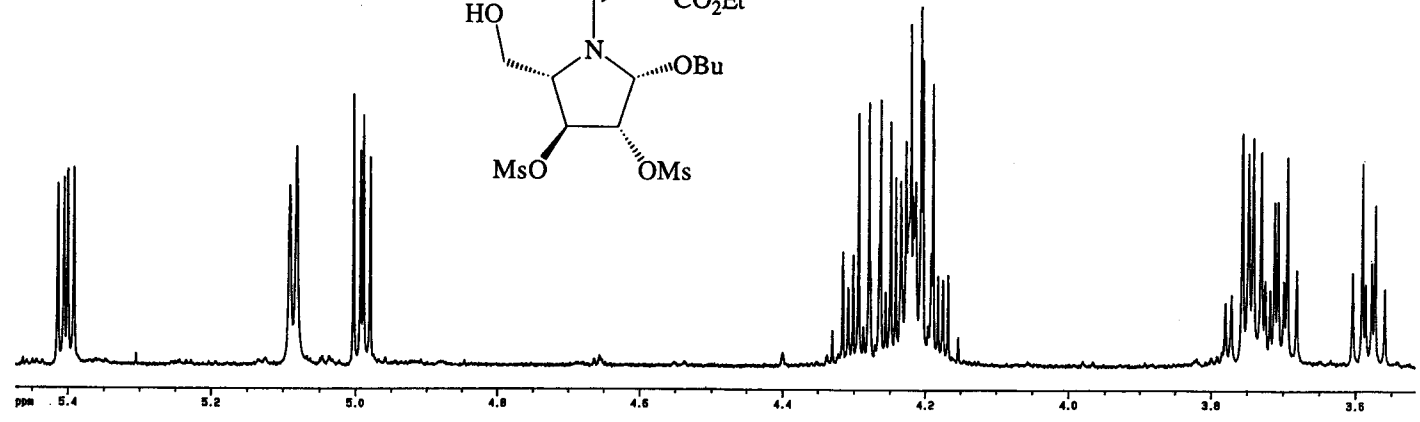
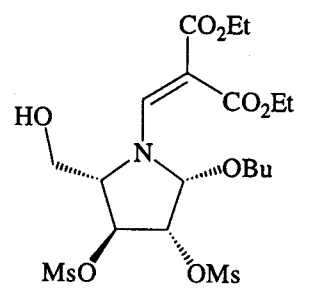


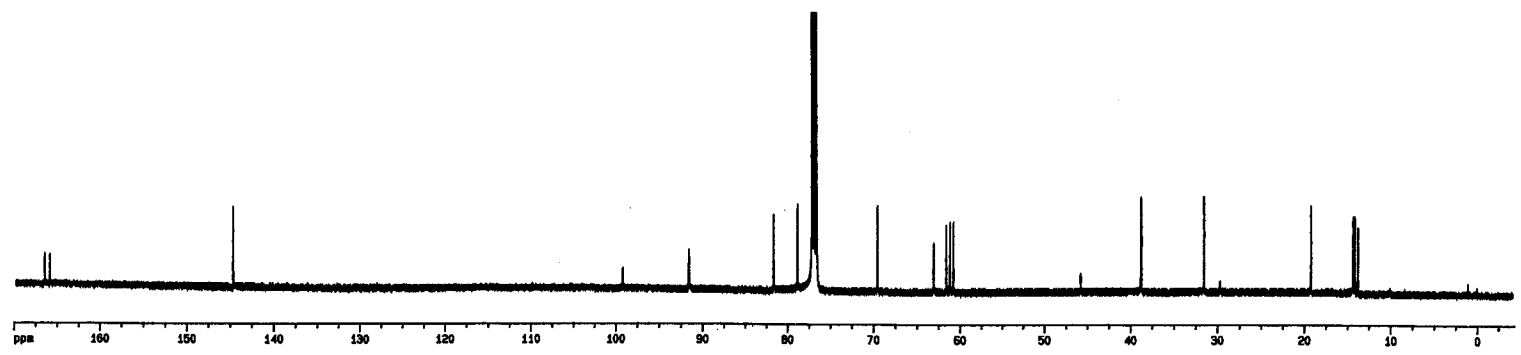
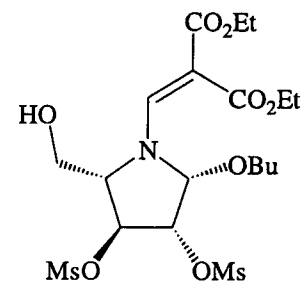


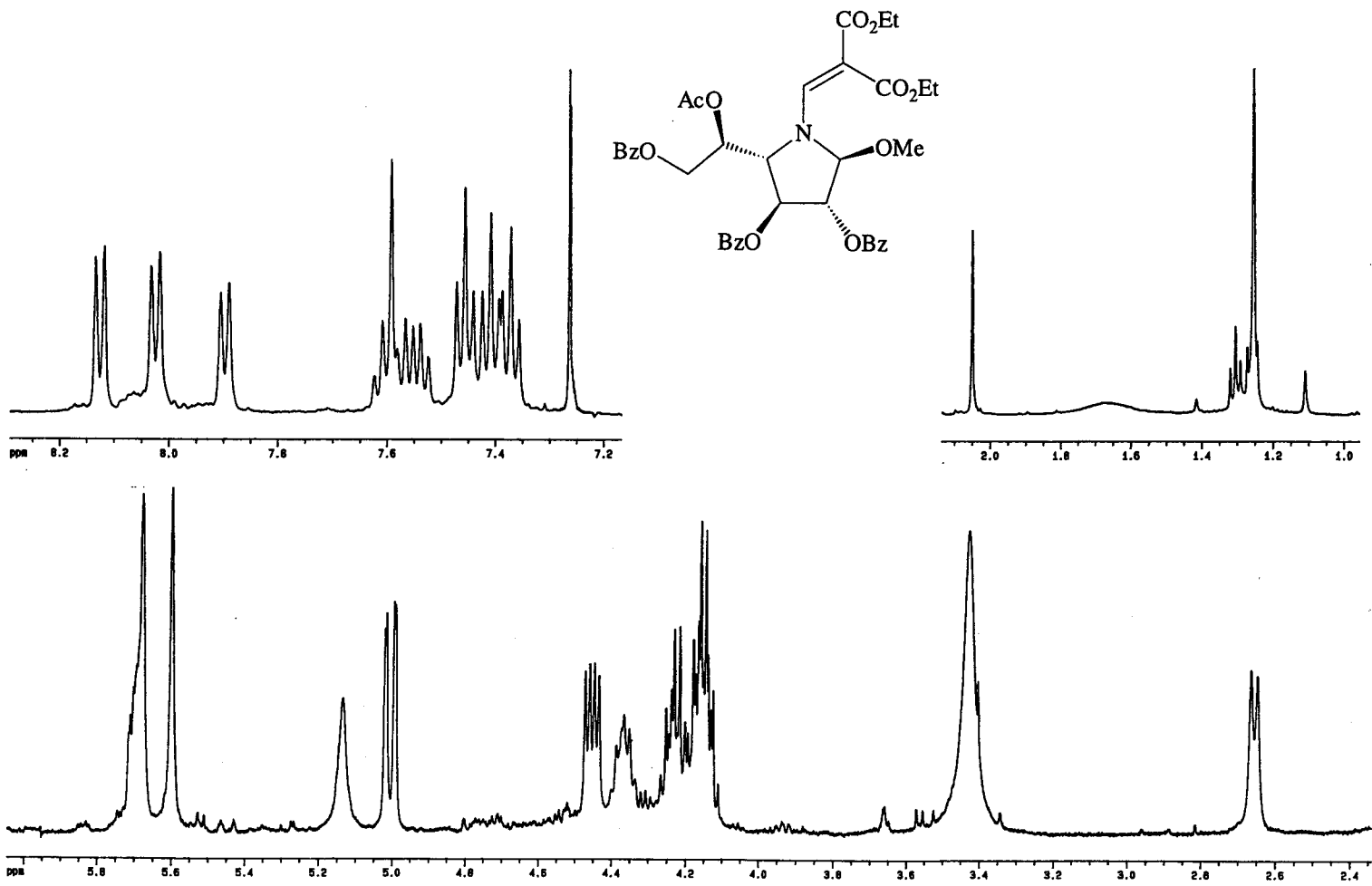


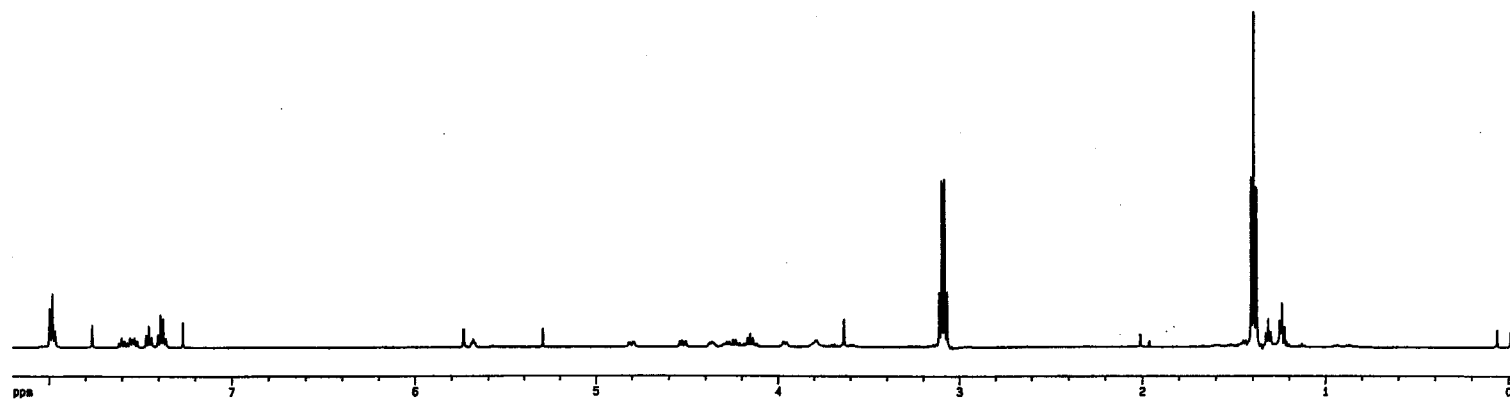
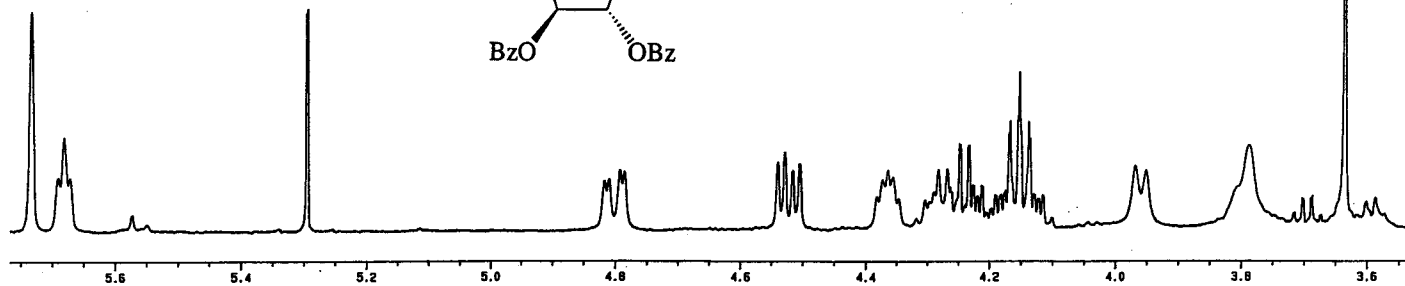
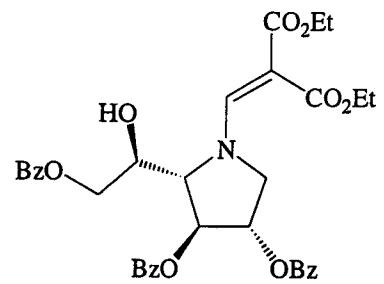


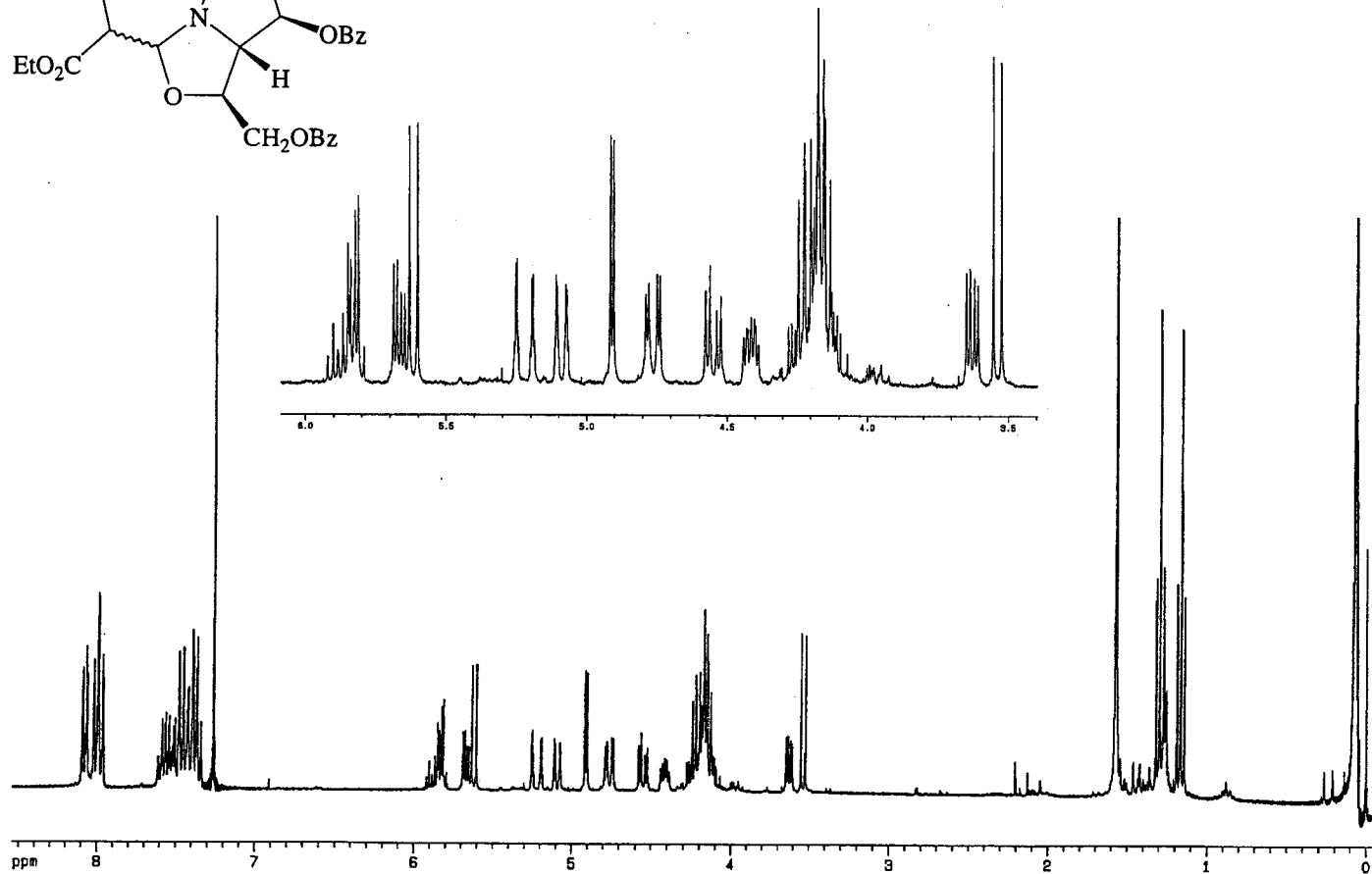
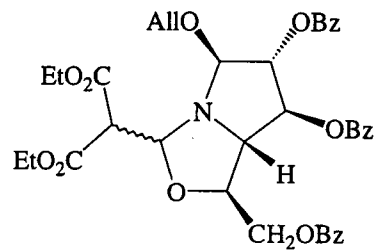


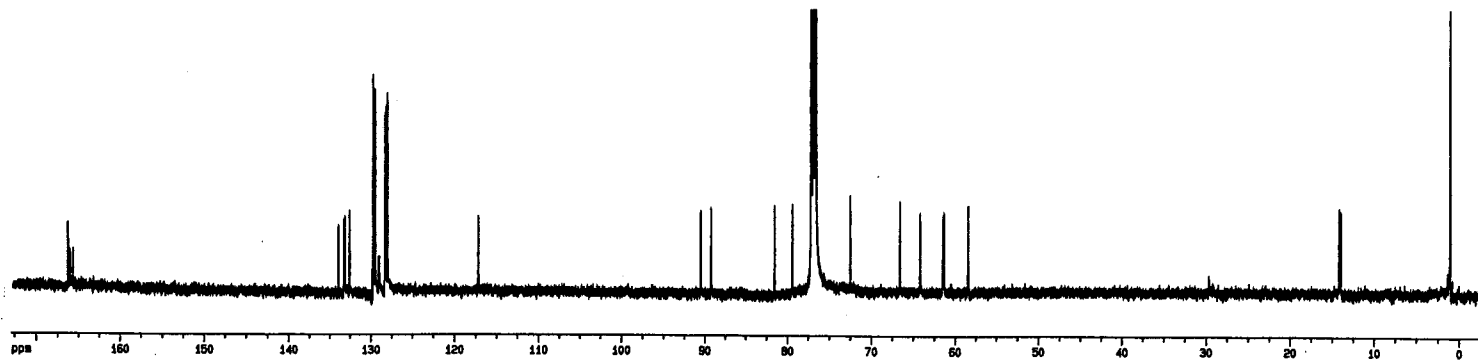
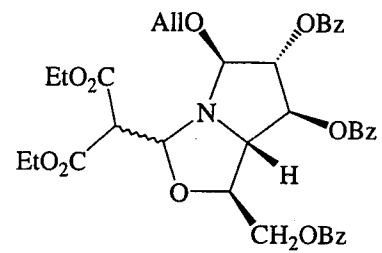


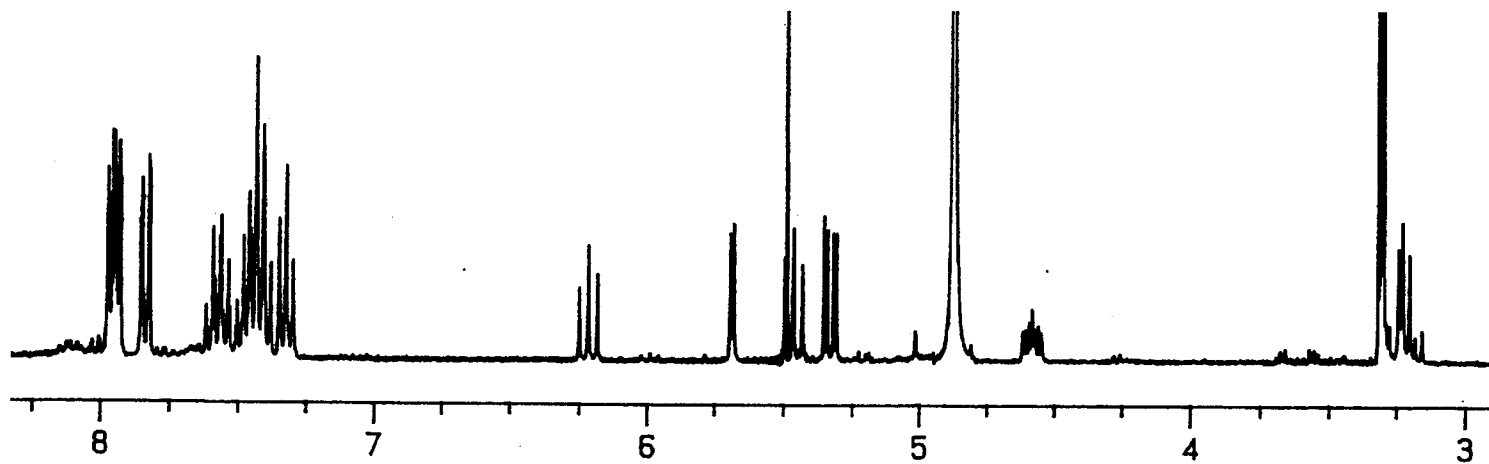
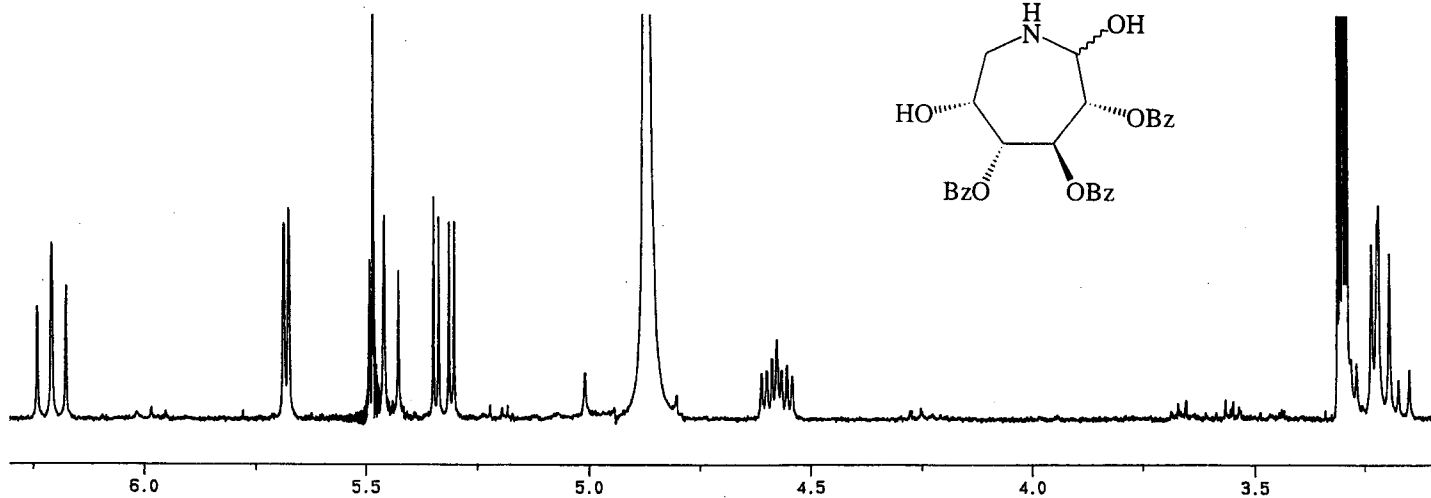
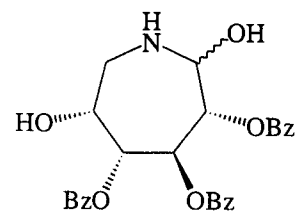


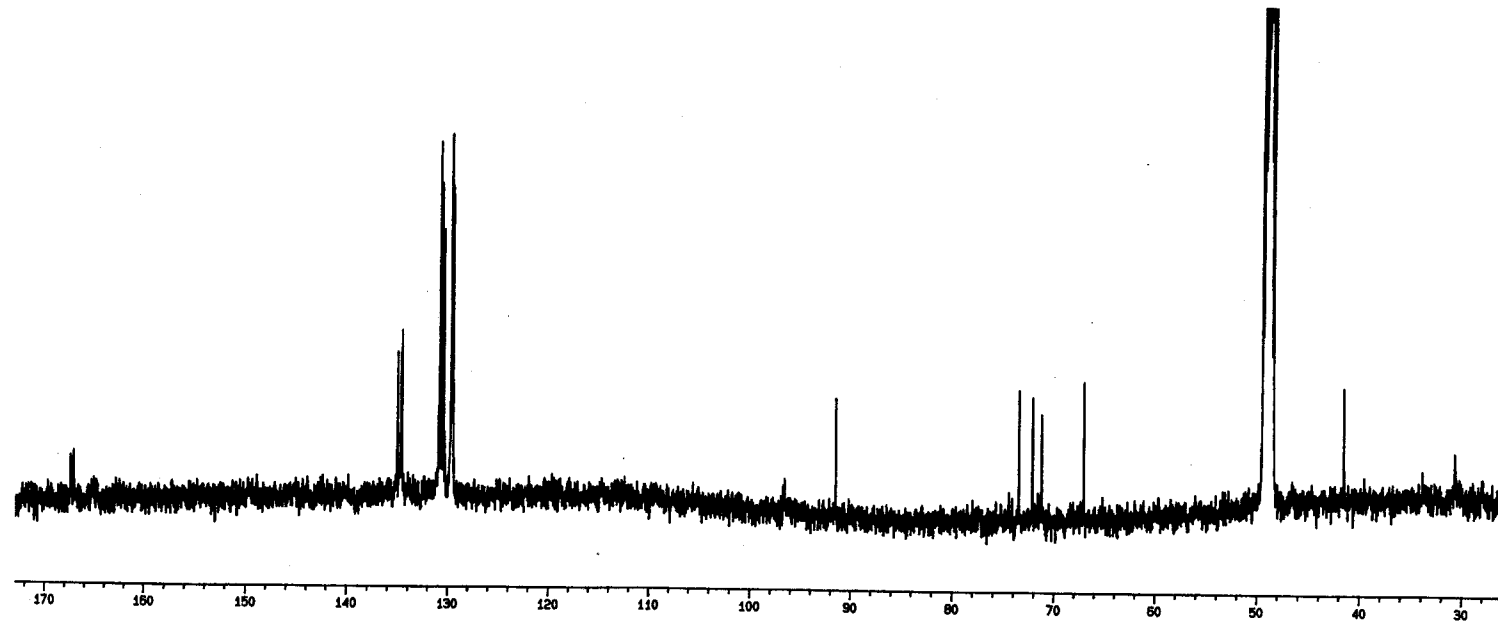
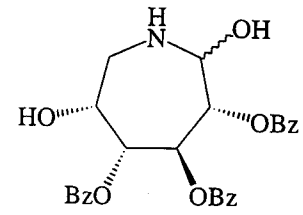


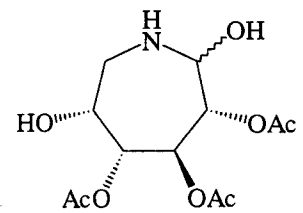
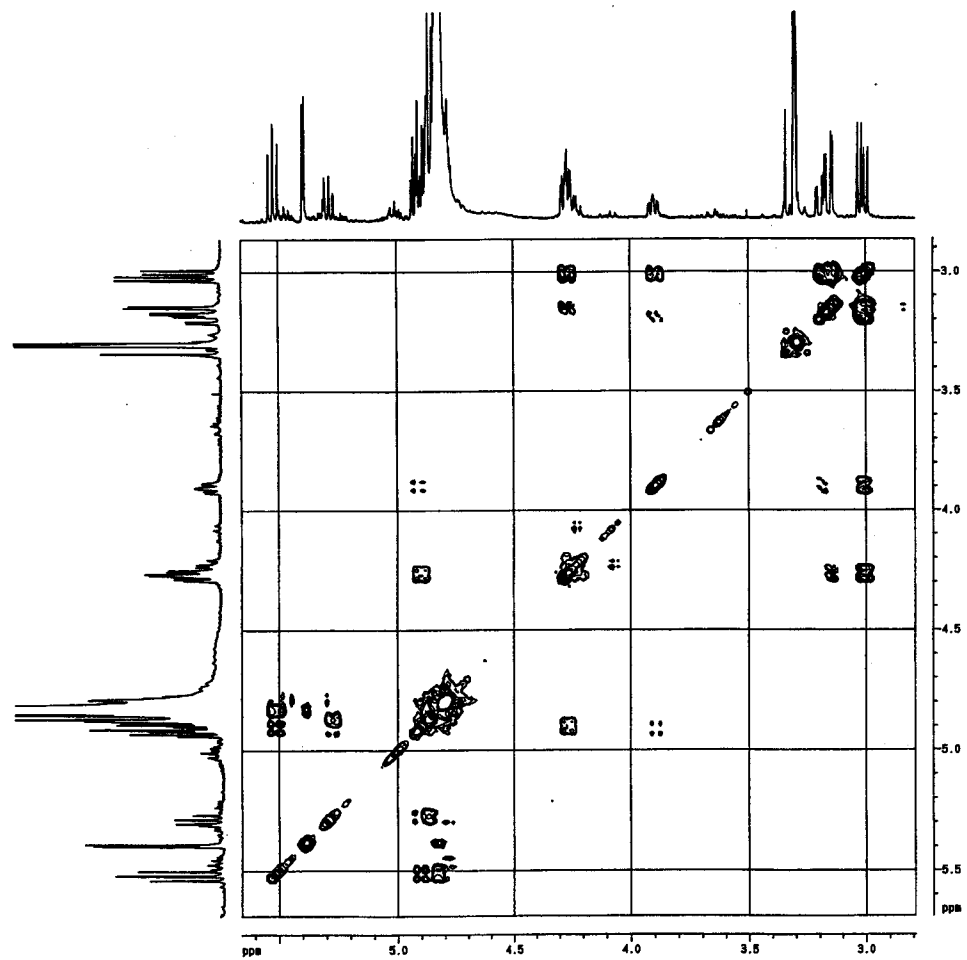


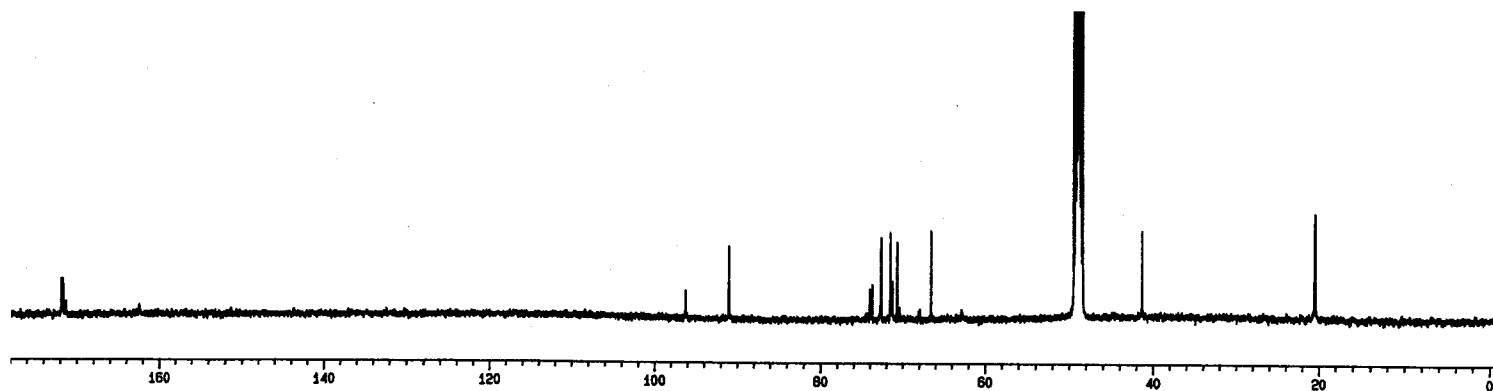
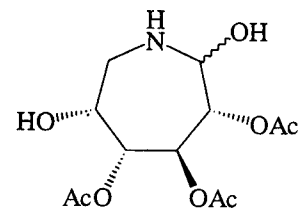


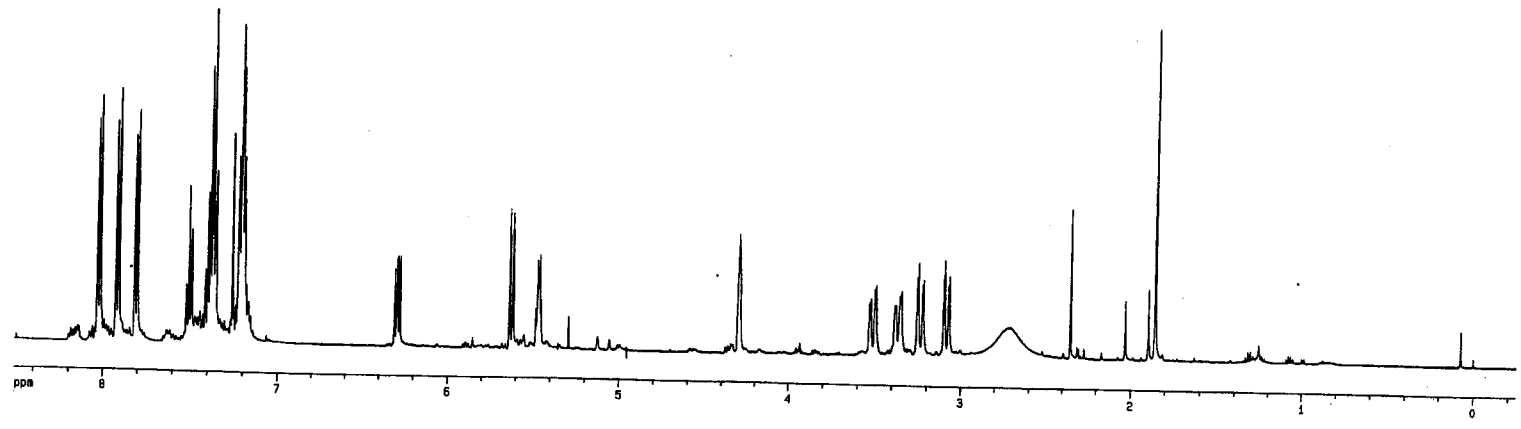
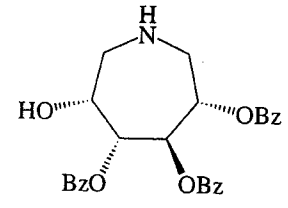


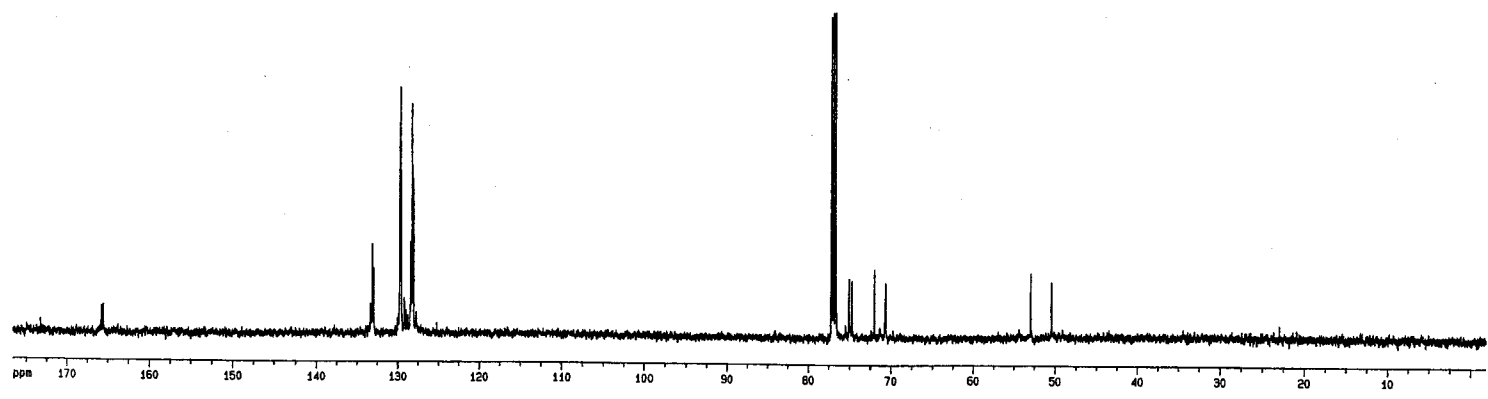
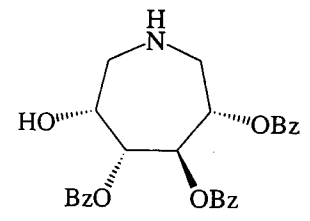
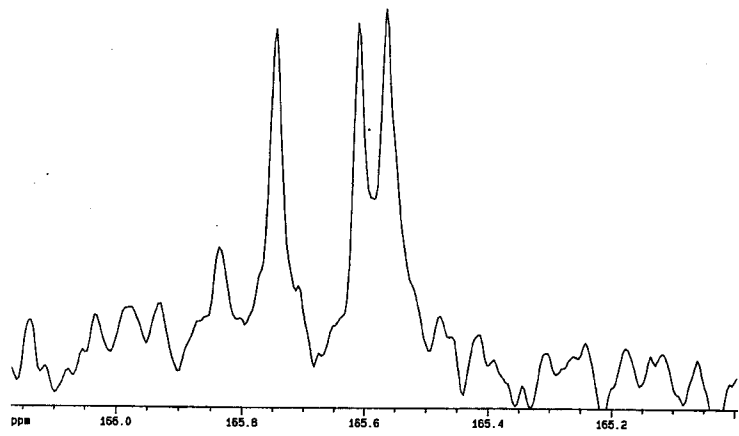












FQU 17720



David Olano Gibouin
Síntesis y Reacciones de iniciación
y azarhichozziceres

Sobresaliente cum laudens
10 Junio 99

M. Timpus

E. Hing P.

J. Quinto