

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE QUIMICA

DEPARTAMENTO DE QUIMICA ORGANICA

X / 591-I

“Aminooligosacáridos. Síntesis de Glicosilaminas de
Disacáridos y de Lipooligosacáridos”

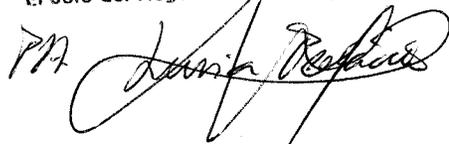
Memoria presentada por la Lda.
Eugenia López Barba para optar
al grado de Doctor en Ciencias
Químicas.



Queda registrada esta Tesis Doctoral
al folio 130 número 120 del libro
correspondiente.

Sevilla, 12 JUN 1997

El Jefe del Negociado de Tesis,



UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE QUIMICA

DEPARTAMENTO DE QUIMICA ORGANICA

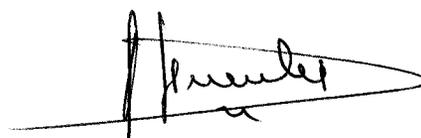
“Aminooligosacáridos. Síntesis de Glicosilaminas de
Disacáridos y de Lipooligosacáridos”



Vº Bº de los Directores



Fdo. INMACULADA ROBINA RAMIREZ
Profesora Titular de Química Orgánica



Fdo. JOSE FUENTES MOTA
Catedrático de Química Orgánica

El autor desea expresar su agradecimiento:

Al Prof. Dr. José Fuentes Mota y a la Prof. Dra. Inmaculada Robina Ramirez por su dirección y constante ayuda en la realización del trabajo.

Al Prof. Dr. Manuel Gómez Guillén, Catedrático y Director del Departamento, por las facilidades dadas para la realización de la Tesis.

Al Ministerio de Educación y Ciencias, por la concesión de una Beca de Formación del Personal Investigador.

A la DGICYT (Proyecto PB 910617) y a la Junta de Andalucía por la ayuda económica prestada.

A la Dra. Eloísa Martín Zamora por su inestimable ayuda en las consultas realizadas y a todos los compañeros del Departamento de Química Orgánica por su constante estímulo .

Finalmente, a todas las personas que me han dado su apoyo y me han animado durante el transcurso del trabajo y en especial a mis padres, a mis hermanos y a P. Diaz Morales.

1. INTRODUCCION

La presente Tesis doctoral se encuadra dentro del proyecto de investigación titulado "Oligosacáridos nitrogenados, glicoconjugados y precursores químicos. Síntesis y reactividad", que realiza nuestro grupo de investigación.

La Tesis la podemos dividir en dos partes:

- Reacciones regioselectivas en aminoazúcares. Preparación de derivados aminomonosacáridos parcialmente protegidos y preparación de glicosilaminas de disacáridos.

- Síntesis de lipooligosacáridos.

Los glicoconjugados son compuestos que resultan de la asociación entre un carbohidrato -que se denomina glicana- y un lípido o una proteína -que se denomina hapteno-. La clasificación más general de estos compuestos es en glicolípidos y glicoproteínas. A veces el término glicoconjugado se emplea de un modo general para designar cualquier compuesto que tiene una parte de azúcar y una parte no glicídica (el hapteno).

En los últimos veinticinco años, la química y bioquímica de los glicoconjugados, y en particular de las glicoproteínas ha adquirido mucha importancia, tanto como la de otros productos de origen biológico como son las proteínas y los ácidos nucleicos.

A partir de 1969 se observó el papel extremadamente importante de los glicoconjugados desde el punto de vista biológico¹. Se determinó además que la parte de carbohidrato es la que soporta la mayor información biológica: así por ejemplo, en péptidos y nucleótidos, dicha información está determinada únicamente por el número y la secuencia de diferentes unidades monómeras; sin embargo, la información contenida en los oligosacáridos está determinada además de por el tipo de azúcar y su secuencia, por la posición de la unión glicosídica, la configuración del enlace anómero y la existencia de ramificaciones^{2,3}.

La fijación simbiótica del nitrógeno atmosférico la realizan ciertas plantas leguminosas con bacterias del género *Rhizobium*. Ni la planta ni la bacteria pueden fijar nitrógeno aisladamente y las distintas especies de *Rhizobium* presentan especificidad⁴ por

el huésped. La fijación del nitrógeno sólo tiene lugar una vez desarrollados unos nódulos radicales y se ha establecido la simbiosis.

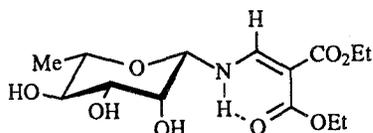
Recientemente⁵ el estudio del mecanismo bioquímico de la fijación de nitrógeno ha adquirido un gran auge. Grupos de investigación como el de J. C. Promé (Centre de Recherche de Biochimie et Génétique Cellulaire de CNRS, Toulouse, Francia) o el de J. Dénarié (Laboratoire de Biologie Moléculaire des Relations Plantes-Microorganismes, INRA-CNRS, Castanet-Tolosan, Francia) han establecido que la sustancia responsable de la formación de las estructuras nodulares son unas moléculas oligosacáridicas -factores Nod- producidas por las bacterias. Estas moléculas señales son lipooligómeros de la quitina que contienen una gran variedad de sustituyentes (*O*-cabamoilo, *O*-acetilo, *O*-sulfato, etc).

Frecuentemente el aislamiento de glicoconjugados naturales conduce a cantidades muy pequeñas de los mismos, por lo que es necesario emplear métodos sintéticos que puedan llevar a cantidades de producto útiles para pruebas de tipo biológico. En este sentido tiene especial interés los neoglicoconjugados, tanto por la mayor disponibilidad, como por la posibilidad de introducir variantes estructurales que puedan modificar la actividad.

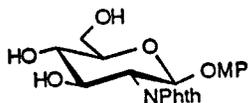
La síntesis de estos neoglicoconjugados requiere la preparación de oligosacáridos convenientemente funcionalizados que permitan la unión con el hapteno. A la preparación di- y oligosacáridos hemos dedicado gran parte de esta Tesis.

En la primera parte se ha preparado derivados de aminomonosacáridos que pueden ser usados como glicosil aceptores en reacciones de glicosidación. Con este objetivo se han llevado a cabo las siguientes reacciones:

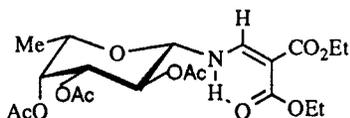
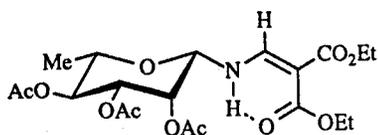
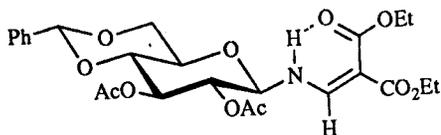
- Benzoilación regioselectiva de la *N*-(2,2-dietoxicarbonilvinil)- β -L-ramnopiranosilamina .



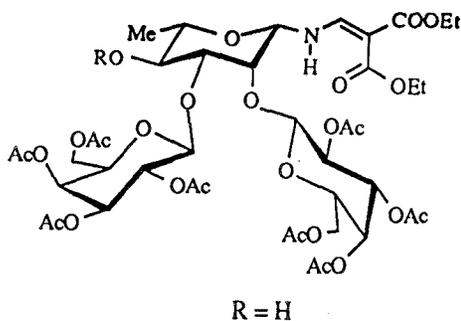
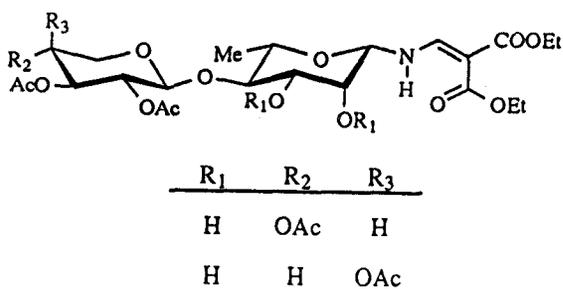
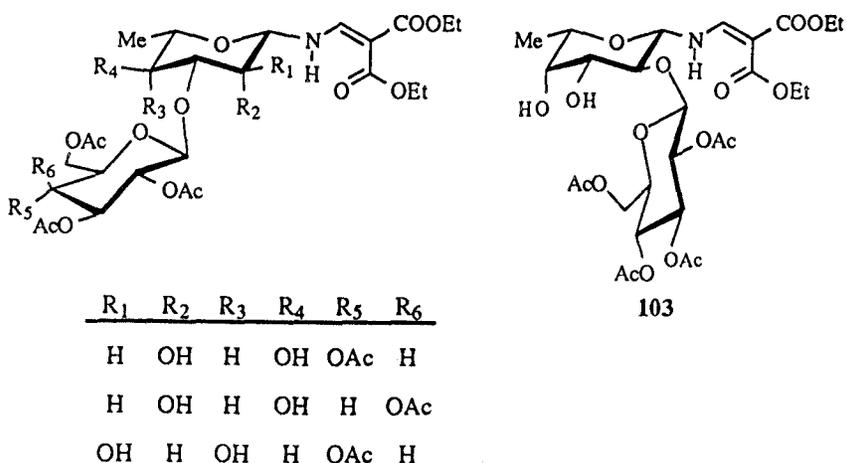
- Bencilaciones regioselectivas en medio básico y *vía* estannileno del *p*-metoxifenil 2-desoxi-2-ftalimido- β -D-glucopiranosido.



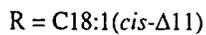
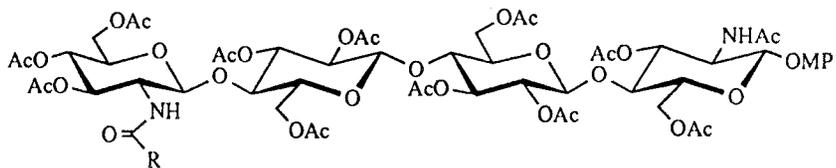
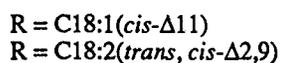
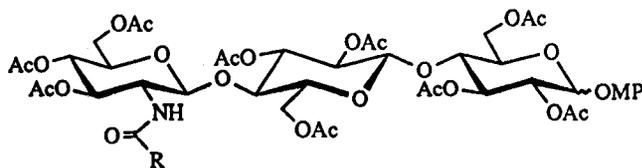
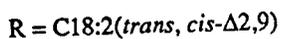
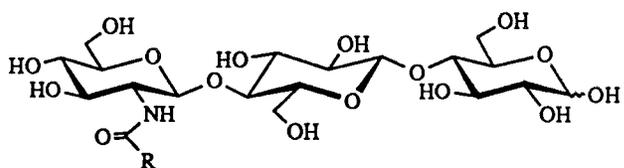
- Desacilaciones regioselectivas de la 2,3-di-*O*-acetil-4,6-*O*-bencilidén-*N*-(2,2-dietoxicarbonilvinil)- β -D-glucopiranosilamina y de las 2,3,4-tri-*O*-acetil-*N*-(2,2-dietoxicarbonilvinil)- β -L-ramno- y fucopiranosilamina.



Por otro lado, en esta primera parte, se han llevado a cabo reacciones de glicosidación regioselectiva de la *N*-(2,2-dietoxicarbonilvinil)- β -L-ramno- y fucopiranosilamina usando como donadores acetobromoglucosa y acetobromogalactosa, obteniéndose los derivados indicados a continuación.



En la segunda parte de esta Tesis se ha llevado a cabo la síntesis de análogos de los lipooligosacáridos involucrados en la simbiosis *Rhizobium*-leguminosa que a continuación se formulan. El estudio bioquímico de los mismos permitirá elucidar los requerimientos estructurales de estas moléculas necesarios para producir cambios morfológicos en las raíces de las plantas hospedadoras.



En la secuencia sintética que nos lleva a estos derivados se han preparado diversos derivados de mono- y oligosacáridos convenientemente protegidos y se ha estudiado distintos métodos de glicosidación.

Todos los compuestos preparados han sido objeto de caracterización y estudio estructural a partir de sus datos espectroscópicos (UV, IR, $^1\text{H-RMN}$, $^{13}\text{C-RMN}$ y EM de impacto electrónico y FAB). En algunos casos se ha usado espectroscopia de correlación protón-protón (COSY) y de heterocorrelación protón-carbono. Los compuestos están formulados en las conformaciones deducidas de los datos de RMN.

La presente memoria se ha dividido en los siguientes apartados.

1. INTRODUCCION.

2. REACCIONES REGIOSELECTIVAS EN AMINOAZUCARES.

2.1 Antecedentes.

2.1.1 Acilaciones y alquilaciones regioselectivas.

2.1.2 Glicosidaciones regioselectivas.

2.1.3 Glicosilaminas de oligosacáridos.

2.1.4 Desacilaciones regioselectivas.

2.2 Resultados y discusión.

2.2.1 Acilaciones, alquilaciones y desacilaciones regioselectivas.

2.2.2 Glicosidaciones regioselectivas.

2.2.3 Síntesis de los isotiocianatos de 2,3,4-tri-*O*-benzoil- β -L-ramno-(fuco)piranosilamina y de las *N*-fenacil-*N'*-[2,3,4-tri-*O*-benzoil- β -L-ramno(fuco)piranosil]tiourea.

2.3 Determinación estructural.

3. SINTESIS DE LIPOOLIGOSACARIDOS.

3.1 Antecedentes y estado actual del tema.

3.2 Nuevos métodos de glicosidación aplicados a la síntesis de productos naturales.

3.3 Métodos de amidación.

3.4 Moléculas objetivo y retrosíntesis de las moléculas objetivo.

3.5 Preparación de glicosil aceptores.

3.6 Preparación de glicosil donadores.

3.7 Construcción de los fragmentos de oligosacáridos: reacciones de glicosidación.

3.8 Transformación de los fragmentos de oligosacáridos en las moléculas objetivo.

3.9 Determinación estructural.

4. PARTE EXPERIMENTAL.

4.1 Métodos generales.

4.2 Productos comerciales.

4.3 Secado de disolventes y reactivos.

4.4 Materias primas.

4.5 Nuevos procedimientos.

4.6 Nuevos productos.

5. CONCLUSIONES.

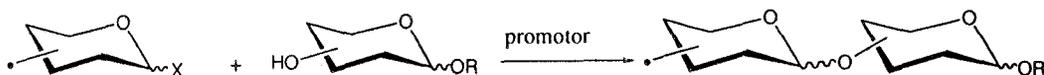
6. BIBLIOGRAFIA.

7. ESPECTROS (Este capítulo se incluye en un volumen anexo).

8. INDICE.

Antes de presentar los nuevos compuestos obtenidos y las reacciones investigadas se ha considerado conveniente hacer una descripción, aunque sea de forma somera, de las reacciones de glicosidación, alcance y limitaciones.

Una reacción de glicosidación es un desplazamiento nucleofílico que implica la creación de un enlace C–O. Este desplazamiento o sustitución incluye el carbono anomérico de un azúcar que contiene un grupo saliente X y un alcohol, ROH, que puede ser también un mono u oligosacárido convenientemente protegido. El compuesto que “cede” el resto de glicosilo, frecuentemente glucopiranosilo, se llama *glicosil-donador*, el alcohol que lo “recibe” se denomina *glicosil-aceptor*.



La reacción normalmente se realiza en presencia de un activador que también actúa como un "scavenger" ácido y que se llama *promotor*. El papel del promotor es asistir la partida del grupo saliente. Los promotores usualmente se utilizan en cantidades catalíticas pero también pueden combinarse con X en proporciones estequiométricas.

Esta reacción aparentemente simple es, sin embargo, bastante compleja ya que son muchos los factores que en ella intervienen. A pesar de esta complejidad, actualmente se concen algunos hechos relacionados con las reacciones de glicosidación, los cuales deben tenerse en cuenta a la hora de plantear el análisis retrosintético de un determinado oligosacárido.

En una primera aproximación, los factores que influyen en una reacción de glicosidación se refieren a:

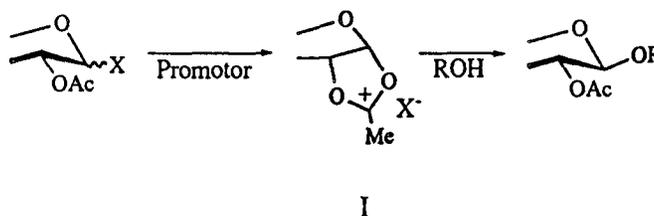
a) **La nucleofilia de los grupos hidroxilo** en carbohidratos parcialmente protegidos, que dependerá de la naturaleza de los mismos, su disposición espacial -axial o ecuatorial- y conformación del anillo de azúcar, y de la influencia de otros grupos protectores presentes en la molécula. En este sentido se puede generalizar que grupos atractores de electrones disminuyen la reactividad del aceptor. También el volumen tiene influencia, así por ejemplo, grupos muy voluminosos en posición 6 como OTBDMS ó OPiv, reducen considerablemente el rendimiento de una glicosidación 1→4.

b) **La reactividad del donador**, que depende del grupo saliente unido al carbono anomérico, influenciado a su vez por su naturaleza y la presencia de otros grupos protectores en la molécula, especialmente el situado en C-2. Como la mayoría de las reacciones de glicosidación requieren al menos algún déficit de carga en el carbono anomérico, si hay algún grupo atractor en C-2, la carga δ^+ se concentra, disminuyendo la reactividad del correspondiente glicosil-donador. Surge de esta manera la denominación de *donadores armados*⁶, más reactivos, y de *donadores desarmados*⁶ de reactividad menor.

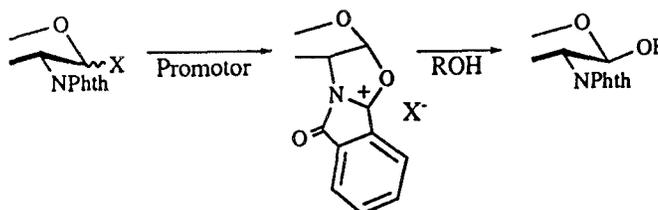
c) **La naturaleza del promotor** también influye en la reactividad del proceso en el sentido de favorecer la partida del grupo saliente y/o provocar que la reacción se efectúe en un medio homogéneo o heterogéneo.

Hay otros factores muy importantes que deben ser tenidos en cuenta a la hora de plantear una reacción de glicosidación, como son, la **estereoquímica** del proceso, el **disolvente** empleado y las **condiciones experimentales** de reacción.

El mayor grado de estereoselectividad se alcanza cuando un grupo vecino participa en la formación de un glicósido. “Grupos participantes” como ésteres, amidas e imidas originan reacciones de glicosidación altamente estereoselectivas favoreciendo la formación de 1,2-*trans*-glicósidos. Así por ejemplo, la formación del intermedio cíclico I, por asistencia anquimérica del grupo en C-2, produce un apantallamiento de la “cara α ” del donador haciendo que el aceptor interaccione preferentemente por la “cara β ” con la consiguiente formación del 1,2-*trans*-glicósido con un alto grado de estereoselección.



Es de destacar el uso de imidas como grupo participante, en especial el grupo ftalimido. Las correspondiente reacciones transcurren con excelentes rendimientos y estereoselectividad debido a que la partida del grupo saliente está muy favorecida por la formación de un intermedio altamente deslocalizado que evoluciona al 1,2-*trans*-glicósido de manera exclusiva debido al gran impedimento estérico originado en la cara α .



Otro método para efectuar glicosidaciones 1,2-*trans* utiliza haluros de α -glicosilo y un promotor insoluble en el medio de reacción capaz de apantallar la cara α del donador durante la sustitución. El método es aplicable a donadores con grupos no participantes.

El disolvente también tiene una marcada influencia en la velocidad total del proceso y en el control de la estereoquímica; así en el caso de glicosil-donadores con grupos no-participantes, la polaridad del disolvente es decisiva a la hora de determinar el carácter S_N2 de la reacción.

Es importante destacar también que las condiciones experimentales de una reacción de glicosidación son críticas a la hora de realizar la reacción de manera exitosa. Generalmente es necesario el uso de disolventes totalmente anhidros, atmósfera inerte y presencia de un agente desecante (tamiz molecular o drierita). El orden de adición de los reactivos es también muy importante. En este sentido cabe mencionar los procedimientos PI y PN⁷. El procedimiento normal (PN) es apropiado para *donadores desarmados* y en él, el promotor se adiciona lentamente sobre una disolución del aceptor y donador. En el caso de *donadores armados*, muy reactivos, es más aconsejable emplear el procedimiento inverso (PI), en el que el donador se adiciona, durante un período largo de tiempo, sobre una disolución del aceptor y del promotor.

Por último enfatizar que a pesar de todas estas consideraciones, la síntesis de oligosacáridos presenta una gran dificultad ya que no existen unas condiciones generales que puedan aplicarse rutinariamente; cada compuesto en particular requiere una estrategia específica y una modificación del método de síntesis.

2. REACCIONES REGIOSELECTIVAS EN AMINOAZUCARES

2.1. ANTECEDENTES

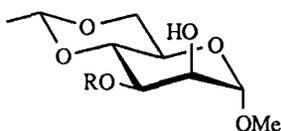
2.1.1. Acilaciones y alquilaciones regioselectivas.

La acilación y alquilación selectiva de carbohidratos es un método útil y versátil ya que permite determinar las reactividades relativas de los grupos hidroxilos de un anillo de azúcar y la obtención de carbohidratos parcialmente acilados o alquilados de gran utilidad desde el punto de vista sintético y analítico. Azúcares parcialmente esterificados o eterificados se han empleado como intermedios en la preparación de otros derivados *O*-sustituídos⁸, en la síntesis de aceptores de glicosilo⁹ y como compuestos de referencia en conexión con el análisis de degradación de productos de polisacáridos¹⁰ y otros productos naturales conteniendo carbohidratos.

En 1976 A. H. Haines¹¹ recoge un gran número de casos en donde se efectúan esterificaciones y eterificaciones selectivas de mono, oligo y polisacáridos. El orden de reactividad de los diferentes grupos hidroxilos reaccionantes frente a un agente acilante o alquilante específico, se determina mediante análisis de los rendimientos relativos de los productos obtenidos. Dicho orden de reactividad depende de la naturaleza del azúcar empleado, de la cantidad estequiométrica y de la naturaleza del reactivo. Así por ejemplo,¹² el cloruro de clorodifenilacetilo reacciona selectivamente (87%) con el grupo hidroxilo primario en la timidina, mientras que con cloruro de cloroacetilo la selectividad es mucho menor.

El orden de reactividad de los diferentes grupos hidroxilos de un azúcar puede racionalizarse bajo criterios cinéticos y termodinámicos. Fundamentalmente son efectos estéricos y polares los que influyen. Así, un hidroxilo primario puede protegerse selectivamente en presencia de hidroxilos secundarios.

Entre los hidroxilos secundarios también se observa diferencia de reactividad. Por ejemplo la reacción del metil 4,6-*O*-etilidén- α -D-manopiranosido¹³ (1) con cloruro de tosilo en relación estequiométrica, produce fundamentalmente el derivado monotosilado (2).



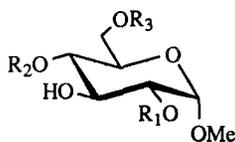
1 R = H

2 R = Ts

Sin embargo, las reacciones de protección selectiva directa de hidroxilos secundarios son a veces, de escasa efectividad desde el punto de vista sintético.

Se han desarrollado reacciones de protección selectiva más eficaces basados en la bien conocida capacidad de cationes mono y divalentes de formar en solución, complejos con los hidroxilos de carbohidratos. Estos complejos aumentan la nucleofilia del átomo de oxígeno al que están unido con respecto al grupo hidroxilo de partida, lo que los hace buenos intermedios en reacciones de acilación en ausencia de base.

En este sentido S. Hanessian¹⁴ y cols. investigaron reacciones de acilación de una serie de glicósidos en medio no acuoso (aprótico dipolar), en presencia de varias sales de metales divalentes y bajo condiciones normales de reacción, usando cantidades estequiométricas de anhídrido acético y piridina.



3 R₁ = R₂ = R₃ = H

4 R₁ = R₃ = Ac; R₂ = H

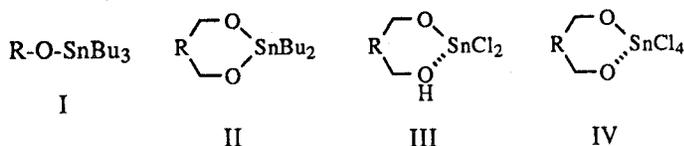
5 R₁ = H; R₂ = R₃ = CHPh

En el caso del metil α -D-glucopiranosido (3) no se observa regioselectividad en ausencia de iones metálico mientras que, en presencia de metales (ZnCl₂) se obtiene como producto mayoritario el derivado 2,6-di-O-acetilado (4) con un 65% de rendimiento.

Aplicando la misma reacción al metil 4,6-*O*-bencilidén- α -D-glucopiranosido (5), se observa una acilación preferente del HO-2 (53%), con formación en cantidades apreciables, del diacetato (23%). En ausencia de ZnCl_2 se forma cantidades equivalentes de los dos monoacetatos.

Los complejos de estaño también han sido utilizados, ampliamente en reacciones de esterificación y eterificación selectiva con resultados excelentes.

S. David y S. Hanessian¹⁵ han efectuado una recopilación de estas reacciones estudiando aspectos estructurales, estereoelectrónicos, de regioselectividad y nucleofilia. Estos complejos se preparan por calentamiento a reflujo de una mezcla del alcohol con una cantidad equivalente de agente estannilante en benceno o tolueno, con eliminación azeotrópica simultánea de agua. En ambos casos la acilación se puede hacer *in situ* o cambiando el disolvente. Los agentes estannilantes de hidroxilos más utilizados son el óxido de bis(tributilestaño), el óxido de dibutilestaño y los cloruros de estaño (II) y (IV), dando respectivamente éteres (tipo I), acetales de alquilestaño (tipo II) y cloruros de estaño (tipo III y IV).

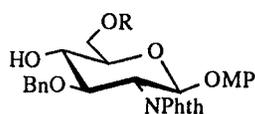


Una característica importante de estos procesos *vía* estannílicos es que en la mayoría de los casos las reacciones transcurren con regioselectividad alta y diferente a la obtenida por otros procedimientos catalizados por base.

Las acilaciones mediadas por estaño suelen ser reacciones rápidas a temperatura ambiente, sin embargo, las alquilaciones requieren períodos de calentamiento largos. No obstante, las alquilaciones pueden ser catalizadas por bromuros de amonio cuaternario, *N*-metilimidazol y cloruro de cesio con buenos resultados, tanto en lo que respecta a la velocidad de la reacción como a la regioselectividad del proceso.

En cuanto al estudio de este tipo de reacciones en *aminoazúcares* caben destacar los trabajos realizados recientemente por T. Ogawa y cols.¹⁶ en los que obtuvieron buenos resultados en la bencilación regioselectiva *vía* complejos de estaño, del *p*-

metoxifenil 3-*O*-bencil-2-desoxi-2-ftalimido-β-D-glucopiranosido (6). Diferencian entre las posiciones 4 y 6 y obtienen el *p*-metoxifenol 3,6-di-*O*-bencil-2-desoxi-2-ftalimido-β-D-glucopiranosido (7) con un 91% de rendimiento.



6 R = H

7 R = Bn

No existe ningún antecedente de bencilación regioselectiva de este tipo de sustrato con las posiciones 3, 4 y 6 libres.

La esterificación selectiva de carbohidratos también se ha realizado mediante la aplicación de métodos enzimáticos. Las enzimas originan una acilación preferente de los hidroxilos primarios del azúcar, aunque también es posible acilar hidroxilos secundarios de una manera regioselectiva. La acción de la enzima es específica: así por ejemplo, en azúcares 6-*O*-acilados, dependiendo de la enzima empleada, se obtienen azúcares monoacilados en diferentes posiciones.

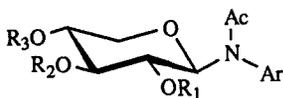
Existen en la bibliografía numerosos ejemplos de acilación enzimática. V. Gotor¹⁷ y cols. han empleado ésteres de oxima en la 6-*O*-acilación de la α-D-glucopiranososa y el metil α-D-glucopiranosido en presencia de lipasa.

F. Ronchetti¹⁸ y cols. han hecho estudios de acilaciones para los metil 6-*O*-butiril-α-D y L-galactopiranosidos y el metil 6-*O*-butiril-α-D y L-manopiranosido usando tres enzimas diferentes y distintos disolventes orgánicos.

Estudios realizados por M. Klivanov¹⁹ y cols. muestran que las lipasas inducen una alta regioselectividad diferenciando entre hidroxilos secundarios de derivados de glucosa, galactosa y manosa HO-6 protegidas. Mientras que unas lipasas acilan exclusivamente la posición C-3, otras lo hacen preferentemente en la posición de C-2 ó C-3 dando monoésteres de glucosa.

Refiriéndonos a glicosilaminas, los primeros trabajos sobre esterificaciones selectivas en glucopiranosilaminas se deben a Z. Smiatcz^{20, 21} quien llevó a cabo

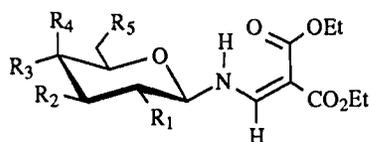
benzoylaciones selectivas en algunas *N*-acetil-*N*-aril- α -L-arabino-, *N*-acetil-*N*-aril- β -D-xilo y *N*-acetil-*N*-aril- β -D-ribopiranosilaminas. Por ejemplo, cuando trató la *N*-acetil-*N*-*p*-clorofenil- β -D-xilopiranosilamina (**8**) a baja temperatura con un defecto de cloruro de benzoilo, se obtuvieron los compuestos 2,3,4-tri-**(9)**, 3,4-di **(10)**, 3-mono **(11)** y 4-monobenzoilados **(12)** con rendimientos del 25 al 60%.



	8	9	10	11	12
R ₁	H	Bz	H	H	H
R ₂	H	Bz	Bz	Bz	H
R ₃	H	Bz	Bz	H	Bz

El orden de reactividad para los hidroxilos en el compuesto (**6**) es HO-3 > HO-4 > HO-2.

Posteriormente J. Fuentes²² y cols. realizaron trabajos de benzoylación regioselectiva en la *N*-(2,2-dietoxicarbonilvinil)- β -D-galacto (**13**) y β -D-glucopiranosilamina (**17**), obteniendo diferentes cantidades de derivados tetra, tri y disustituidos dependiendo de la temperatura y de la proporción de cloruro de benzoilo (tabla 1).

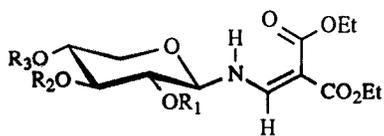


	13	14	15	16	17	18	19	20	21
R ₁	OH	OBz	OBz	OH	OH	OBz	OBz	OH	OBz
R ₂	OH	OBz	OBz	OBz	OH	OBz	OBz	OBz	OH
R ₃	H	H	H	H	OH	OBz	OH	OH	OH
R ₄	OH	OBz	OH	OH	H	H	H	H	H
R ₅	OH	OBz	OBz	OBz	OH	OBz	OBz	OBz	OBz

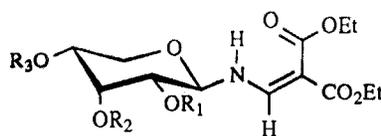
TABLA 1

Producto de partida	Temp. (°C)	BzCl (eq)	Productos aislados y rendimientos (%)			
			tetra	2,3,6-tri	3,6-di	2,6-di
13	0	2	14 (6)	15 (11)	16 (54)	no aislado
13	0	3	14 (2)	15 (64)	16 (24)	-
13	20	4,5	14 (84)	-	-	-
17	0	3	18 (5)	19 (27)	20 (19)	21 (19)
17	-30	3	-	19 (20)	20 (14)	21 (16)
17	-15	3,1	18 (10)	19 (57)	20 (8)	21 (7)
17	25	6	18 (75)	-	-	-

El orden de reactividad para el compuesto (13) es HO-6 > HO-3 > HO-2 > HO-4 y para el (17) HO-6 > HO-2 > HO-3 > HO-4.



22-29



30-34

	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34
R ₁	H	Bz	H	H	Bz	Bz	H	Bz	H	Bz	H	Bz	Bz
R ₂	H	H	Bz	H	Bz	H	Bz	Bz	H	H	H	H	Bz
R ₃	H	H	H	Bz	H	Bz	Bz	Bz	H	H	Bz	Bz	Bz

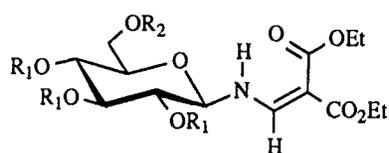
Un estudio análogo²³ efectuado para la *N*-(2,2-dietoxycarbonilvinil)-β-D-xilopiranosilamina (22) y *N*-(2,2-dietoxycarbonilvinil)-β-D-ribo-piranosilamina (30) permitió establecer un orden de reactividad de HO-3 > HO-2 > HO-4 para 22 y HO-2>HO-4>>HO-3 para 30 (tabla 2).

TABLA 2

Producto de partida	Temp. (°C)	BzCl (eq)	Productos aislados y rendimientos (%)						
			2-mono	3-mono	4-mono	2,3-di	2,4-di	3,4-di	2,3,4-tri
22	0	1,5	23 (8)	24 (20)	25 (5)	26 (21)	27 (18)	28 (11)	29 (16)
30	0	6,0	trazas	-	-	-	trazas	-	34 (97)
30	0	3,5	no aislado	-	no aislado	-	33 (88)	-	no aislado
30	-30	2,0	31 (29)	-	32 (13)	-	33 (58)	-	-
30	-30	1,25	31 (44)	-	32 (12)	-	33 (44)	-	-

Existen en la bibliografía otras formas de abordar este problema basada en aproximaciones indirectas que implican la acilación de carbohidratos parcialmente protegidos seguidos de la eliminación de los grupos protectores.

Así por ejemplo, J. Fuentes^{24,25} y cols. obtuvieron los 2,3,4-tri-*O*-acil(alquil)-*N*-(2,2-dietoxicarbonilvinil)- β -D-glucopiranosilamina (36-38) por acilación o alquilación del correspondiente 6-*O*-tritol derivado (35) y posterior eliminación del grupo tritilo.

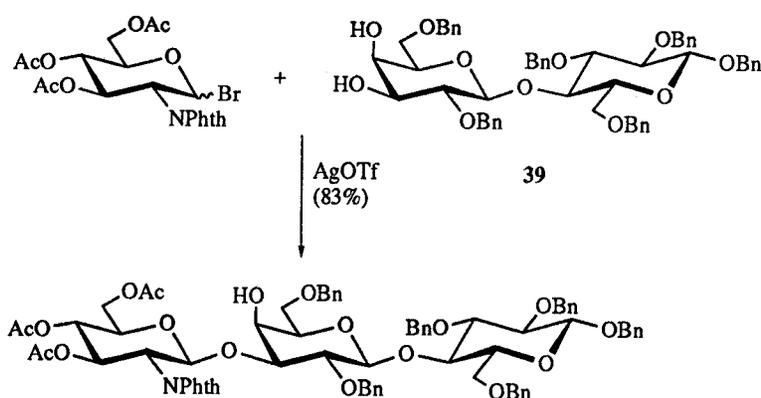


	35	36	37	38
R ₁	H	Bn	Ac	Bz
R ₂	Tr	H	H	H

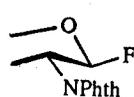
2.1.2. Glicosidaciones regioselectivas.

De la misma manera que la distinta nucleofilia de los OH de un azúcar se ha aprovechado para efectuar protecciones selectivas, también dicha diferencia de reactividad es un valioso instrumento para la síntesis de oligosacáridos por reacciones de glicosidación directa.

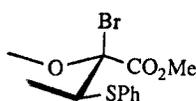
Así en 1985 H. Paulsen²⁶ y cols. publicaron la glicosidación regioselectiva del bencil-2,3,6-tri-*O*-bencil-4-*O*-(2,6-di-*O*-bencil-β-D-galactopiranosil)-β-D-glucopiranosido (**39**) aprovechando la diferencia de reactividad del HO-3 y HO-4.



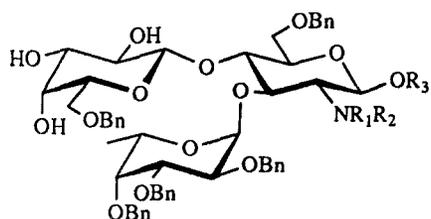
K. C. Nicolaou y cols.^{27, 28} efectuaron glicosidaciones regio- y estereoselectivas de los trioles **40** y **41** con los glicosil donadores **42** y **43** respectivamente, obteniendo rendimientos que van del 50% al 60%.



42



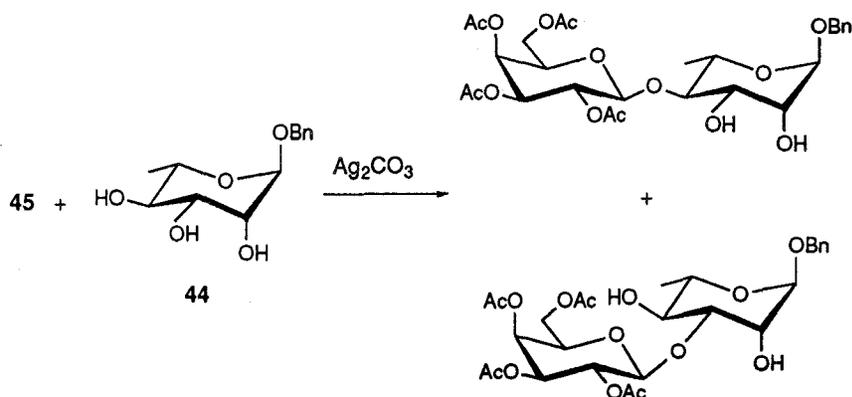
43

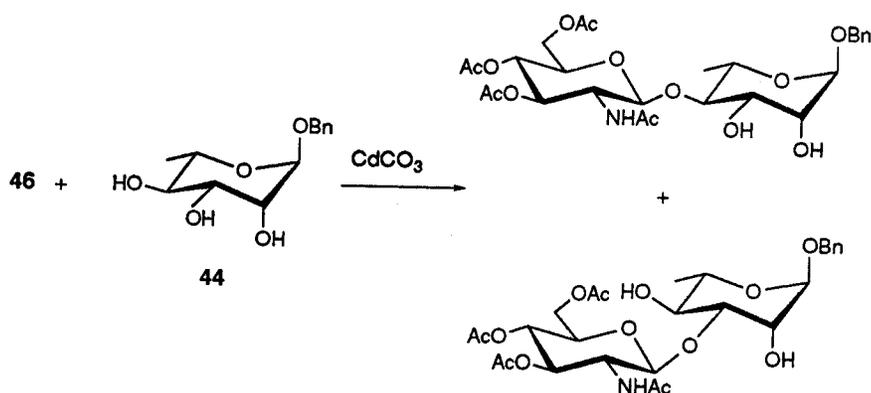


40 R₁, R₂ = Phth; R₃ = NB

41 R₁ = H; R₂ = Ac; R₃ = (CH₂)₆CO₂^tBu

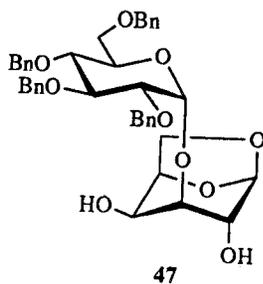
R. R. King²⁹ y cols. investigaron la glicosidación del bencil α -L-ranopiranosido (44) con bromuro de 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- α -D-galactopiranosilo (45) y con cloruro de 2-acetamido-2-desoxi-3,4,6-tri-*O*-acetil- α -D-glucopiranosilo (46) según las reacciones que a continuación se detallan:

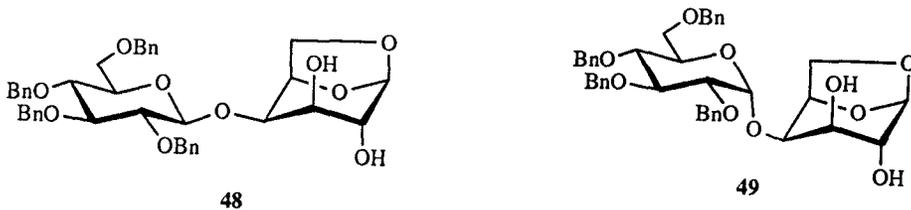




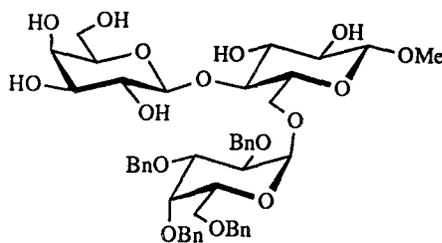
Un inconveniente en este tipo de glicosidaciones directas es que en muchos casos se producen mezclas complejas de difícil separación. En este sentido se han utilizado éteres de tributilestaño para aumentar la nucleofilia de uno o varios hidroxilos en el aceptor, favoreciendo por consiguiente la regioselectividad de la reacción.

M. Martín-Lomas³⁰ y cols. utilizaron este procedimiento para llevar a cabo la glicosidación regioselectiva del 1,6-anhidro- β -D-galactopiranosido con bromuro de 2,3,4,6-tetra-*O*-bencil- α -D-galactopiranosido, obteniéndose 1,6-anhidro-3-*O*-(2,3,4,6-tetra-*O*-bencil- α -D-galactopiranosil)- β -D-galactopiranosido (47) (14%) y una mezcla de los disacáridos (48) y (49) (79%) en proporción α : β 1:4.

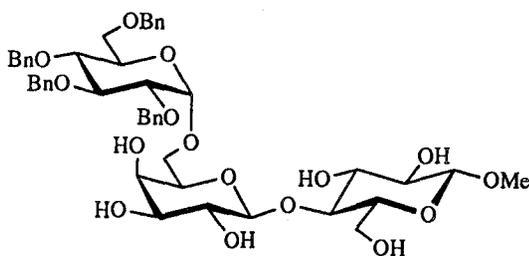




Del mismo modo abordaron la reacción de glicosidación del metil β -lactósido con bromuro de 2,3,4,6-tetra-*O*-bencil- α -D-galactopiranosilo obteniendo como productos mayoritarios los trisacáridos $\alpha(1\rightarrow6)$ **50** (16%) y $\alpha(1\rightarrow6')$ **51** (58%).



50



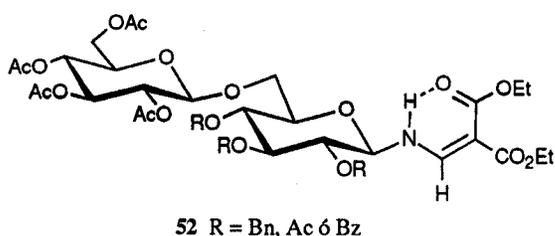
51

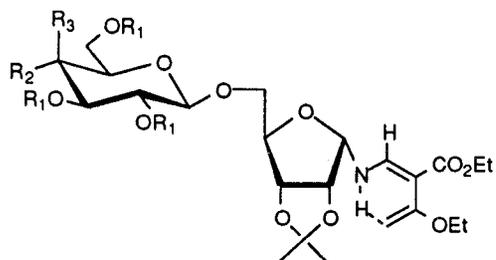
2.1.3. Glicosilaminas de oligosacáridos.

En relación a oligosacáridos de glicosilaminas, precursores de *neoglico*-conjugados, existen en la bibliografía pocos antecedentes.

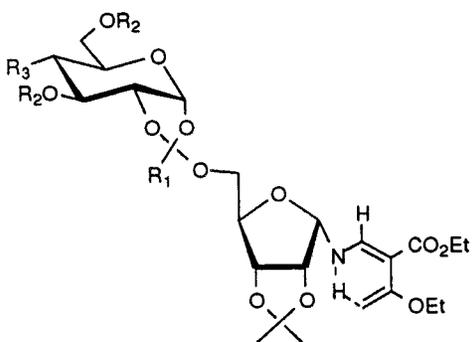
Algunos autores han abordado su síntesis usando los correspondientes oligosacáridos como precursores. En algunos casos proponen como estrategia la reducción de las correspondientes azidas^{31,32} y en otros, el tratamiento de oligosacáridos reductores con disolución acuosa de bicarbonato amónico que lleva a la formación de un glicosilcarbamato que se transforma en la correspondiente glicosilamina³³⁻³⁶.

Recientemente Fuentes y cols.^{24,37} han publicado la síntesis de glicosilaminas protegidas de oligosacáridos, que a continuación se detallan (52-61). Los sintones glicosil aceptor son *N*-alquenilglicosilaminas derivados de D-glucopiranososa para 52 y de D-ribofuranosa para 53-61 y los sintones glicosil donador son bromuros de glicosilo. El grupo dietoxicarbonilvinil presenta la ventaja de ser un grupo protector para el grupo amino resistente a las condiciones de glicosidación y fácilmente eliminable en condiciones que no producen alteraciones del enlace glicosídico en el oligosacárido³⁸.

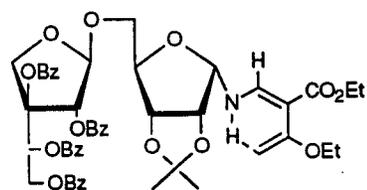




	53	54	55	56	57	58
R ₁	Ac	Bz	Ac	Bz	Bz	Ac
R ₂	OAc	OBz	H	H	H	
R ₃	H	H	OAc	OAc	OBz	H



	59	60
R ₁	Ph	Me
R ₂	Bz	Ac
R ₃	OBz	



61

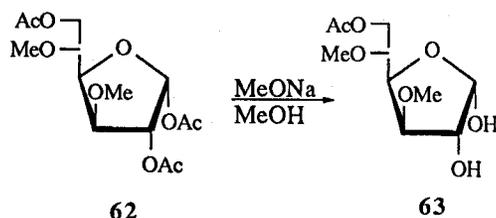
2.1.4. Desacilaciones regioselectivas.

El estudio de las *O*-desacilaciones regioselectivas tiene interés en la preparación de derivados de carbohidratos parcialmente acilados, intermedios valiosos tanto en la funcionalización específica de monosacáridos como en la síntesis de oligosacáridos.

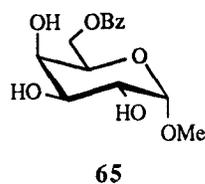
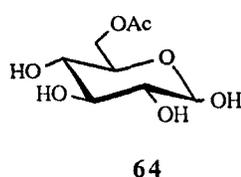
La desacilación parcial de azúcares per-*O*-acilados se puede abordar tanto por procedimientos químicos como enzimáticos.

La desacilación química tiene lugar preferentemente en la posición anomérica, siendo numerosos los procedimientos descritos en la bibliografía³⁹⁻⁴⁴. Cabe destacar entre ellos, la utilización de sales metálicas⁴⁰, ácidos de Lewis⁴¹, bases nitrogenadas^{40b,42}, gel de sílice⁴³ y los procedimientos electrolíticos⁴⁴.

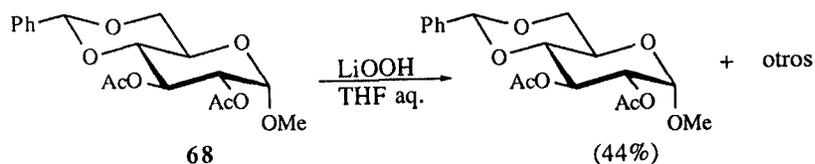
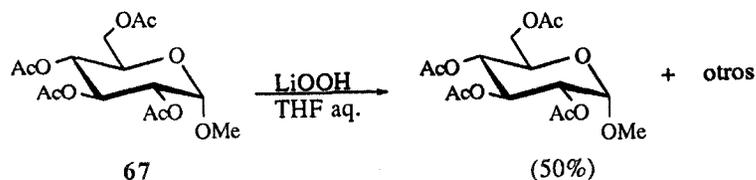
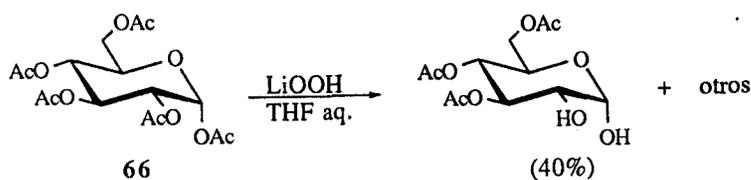
En 1981 A. H. Haines¹¹ publica una revisión sobre la eliminación selectiva de grupos protectores en carbohidratos excluyendo el estudio de la posición anomérica y haciendo distinción entre aquellos derivados que contienen diferente o el mismo tipo de grupo acilo. Dentro de estos últimos, generalmente hay una hidrólisis selectiva de los grupos ésteres secundarios sobre los primarios. Por ejemplo, el tratamiento⁴⁵ de la 1,2,6-tri-*O*-acetil-3,5-di-*O*-metil- α -D-glucopiranososa (**62**) con una cantidad catalítica de MeONa en metanol conduce al correspondiente 6-*O*-acetilderivado (**63**) con un rendimiento del 88%.



Es de destacar que un buen procedimiento para la síntesis de la 6-*O*-acetil-D-glucopiranososa⁴⁶ (**64**) y del metil 6-*O*-benzoil- α -D-galactopiranosido⁴⁷ (**65**) implica la desprotección parcial de los derivados peracilados respectivos produciéndose, exclusivamente, la desacilación total de las posiciones secundarias.



Un problema más difícil es distinguir entre varias posiciones secundarias aciladas¹¹. En este sentido se han empleado diversos reactivos, entre los que cabe mencionar, la alúmina⁴⁸, piperidina⁴⁹, acetato de hidrazina⁵⁰ y el peróxido de litio¹⁴. En 1990 S. Hanessian¹⁴ y cols. mostraron que, en derivados de glucosa, el LiOOH es un excelente reactivo para la desprotección selectiva de grupos acetatos. Así por ejemplo, el tratamiento con LiOOH en THF de la 1,2,3,4,6-penta-*O*-acetil- α -D-glucopiranososa (66), del metil 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- α -D-glucopiranosido (67) y del metil 2,3-di-*O*-acetil-4,6-bencilidén- α -D-glucopiranosido (68) produce los correspondientes derivados 2-OH. La posición C-2 es más reactiva debido probablemente al efecto electrón-atrayente del centro anomérico.



Una alternativa a estos métodos químicos son los procesos enzimáticos⁵¹, que además de ser altamente selectivos, son un complemento de gran eficacia. Por ejemplo^{51c}, la desacilación enzimática de los metil 2,3,4,6-tetra-*O*-acil-D-hexopiranosidos con la lipasa de *Candida Cylindrícea* conduce a los derivados 6-OH con altos rendimientos (80-90%). Este resultado es de interés ya que compuestos de este tipo no pueden obtenerse directamente por *vía* química sino sólo mediante una secuencia larga de reacciones.

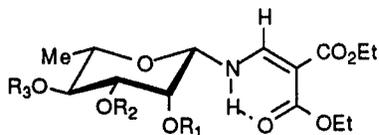
2.2. RESULTADOS Y DISCUSION

2.2.1. Acilaciones, alquilaciones y desacilaciones regioselectivas.

La preparación de carbohidratos parcialmente protegidos se ha abordado aplicando diferentes metodologías de acilación y alquilación. Se ha estudiado la regioselectividad de estos procesos que, en líneas generales, está controlada principalmente por la acidez relativa de los grupos hidroxilos, por factores de tipo estérico y por las cantidades estequiométricas de los reactivos.

Acilaciones.

En primer lugar se han sintetizado derivados parcialmente acilados de la L-ramnopiranosilamina (**69**) aplicando una metodología de benzoilación directa por tratamiento con BzCl en piridina, bajo las condiciones de reacción que se muestran en la tabla 3.



	69	70	71	72	73	74
R ₁	H	Bz	Bz	H	H	Ac
R ₂	H	Bz	Bz	Bz	Bz	Ac
R ₃	H	Bz	H	Bz	H	Ac

El análisis de los rendimientos relativos de los productos obtenidos en el tratamiento de **69** con 2-6 eq de cloruro de benzoilo a -14° y temperatura ambiente, revela que el orden de reactividad para la N-(2,2-dietoxicarbonilvinil)-β-L-ramnopiranosilamina es HO-3 > HO-4 ≈ HO-2.

TABLE 3Benzoilaciones selectivas de **69** y reactividad de sus hidroxilos

<u>Entradas</u>	<u>Temp.</u> (°C)	<u>tiempo</u> (h)	<u>BzCl</u> (eq)	<u>Productos aislados y rendimientos (%)</u>						<u>OH (Σ %)</u>		
				69	70	71	72	73	Total	OH-2	OH-3	OH-4
1	-14	1	2	35	-	4	5	44	88	4	53	5
2	-14	24	3	16	-	5	10	56	88	5	71	10
3	t. a.	1	3,5	-	16	21	26	25	88	37	88	42
4	t. a.	2	4,5	-	46	5	8	26	85	51	85	54
5	t. a.	24	6	-	70	-	-	-	70	70	70	70

Cabe destacar que los valores altos de reactividad encontrados para HO-3 están de acuerdo con los datos publicados para metil α -L-ramno y α -D-manopiranosidos¹¹. Las bajas reactividades de HO-4 y HO-2 pueden explicarse en base a la disposición axial de HO-2 y al impedimento estérico provocado por interacciones *gauche* con el voluminoso grupo 1-acilvinil y con el grupo 5-metil para HO-2 y HO-4 respectivamente. Además, si admitimos que HO-3 es esterificado primero, hay que considerar otras interacciones *gauche* con este grupo benzoilo. En contraste con la reactividad descrita para L-ramno- y D-manopiranosidos la posición HO-2 en **69** es ligeramente menos reactiva que HO-4 (tabla 3, entradas 2-4), lo que es debido probablemente, a interacciones *gauche* con el grupo enamino.

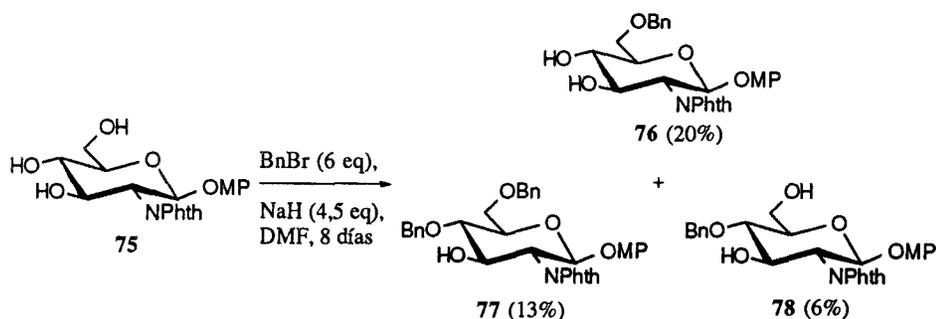
La mayor diferencia de reactividad entre los hidroxilos se observa a baja temperatura (tabla 3, entradas 1 y 2), obteniéndose selectividades que están de acuerdo con los datos publicados para otras enaminas^{22,52}. Un incremento de la temperatura, tiempo de reacción y moles de cloruro de benzoilo implica una disminución de la regioselectividad, siendo ésta prácticamente nula en las condiciones de la entrada 5.

La reacción de **69** con 3,5 eq de cloruro de benzoilo, 1 hora a temperatura ambiente (tabla 3, entrada 3), es la más favorable para la obtención de los derivados dibenzoilados **71** y **72**, mientras que bajo las condiciones de reacción de **69** con 3 eq de cloruro de benzoilo, 24 horas a -14° (entrada 2), se obtiene preferentemente el derivado monosustituido **73**. Por otro lado, el tratamiento de **69** con 6 eq de cloruro de benzoilo, 24 horas a temperatura ambiente (entrada 5), rinde el derivado tribenzoilado **70**. Hay que resaltar que para los compuestos **71-73** no se han observado reacciones de transbenzoilación.

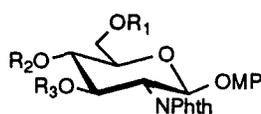
Todas estas estructuras, **70-74**, han sido asignadas en base a datos de análisis elemental, UV, IR, ^1H y ^{13}C -RMN, sintetizándose el derivado acetilado **74** para facilitar su estudio estructural (apartado 3.1).

Alquilaciones.

La bencilación directa del derivado de 2-desoxi-2-ftalimido-D-glucosamina (**75**) rinde los derivados **76**, **77** y **78**, recuperándose un 50% del producto de partida. El orden de reactividad observado en este proceso es HO-6 > HO-4 >> HO-3. Es importante resaltar que en los productos formados nunca se llega a bencilar la posición C-3.



El estudio estructural se ha completado mediante la preparación de los correspondientes derivados acetilados (**79**, **80**, **81** y **82**).



	79	80	81	82
R ₁	Ac	Bn	Bn	Ac
R ₂	Ac	Ac	Bn	Bn
R ₃	Ac	Ac	Ac	Ac

Como alternativa al procedimiento directo, se ha efectuado una bencilación selectiva basada en la bien conocida aplicación de los acetales de estaño en química de carbohidratos.

Se ha realizado la síntesis del compuesto 7 en un único paso partiendo del derivado trihidroxílico (75) por bencilación regioselectiva vía estannileno. El tratamiento con Bu_2SnO (3,1 eq) y $BnBr$ (14,8 eq) en acetonitrilo a reflujo catalizado por Bu_4NBr (2,7 eq) dio el derivado 3,6-di-*O*-bencilado (7) con un rendimiento del 60% (tabla 4, entrada 1).

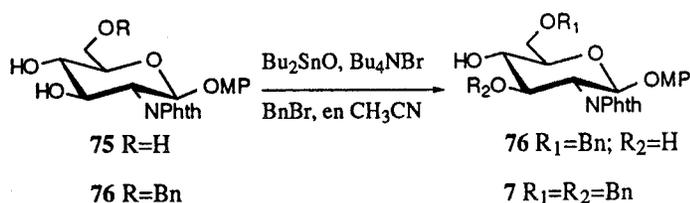


TABLA 4

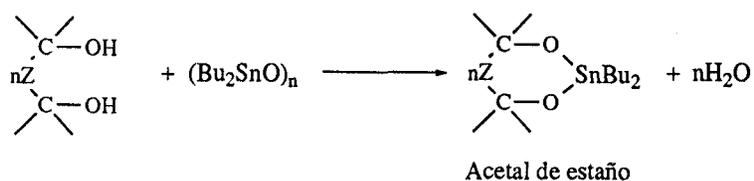
Bencilaciones vía estannileno

Entrada	Producto de partida	Tiempo (días)	Bu_2SnO (eq)	$BnBr$ (eq)	Bu_4NBr (eq)	Productos aislados	
						7 (%)	76 (%)
1	75	6	3,1	14,8	2,7	60	-
2	75	3	2	12	1,6	44	31
3	76	3	1,5	3,5	1,5	80	-

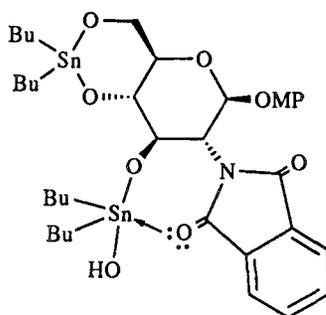
Se han realizado otras experiencias análogas partiendo del derivado trihidroxílico (75) y del derivado 6-*O*-bencilado (76) según las condiciones que se detallan en la tabla 4 (entradas 2 y 3 respectivamente).

En estos procesos hay que destacar la excelente regioselectividad de las reacciones y que nunca se llega a bencilar la posición C-4 en contraste con los resultados obtenidos en los procesos de bencilación en medio básico.

Las reacciones de acilación o alquilación mediadas por óxido de dibutilestano transcurren con formación de un acetal de estaño según el siguiente esquema general¹⁵.



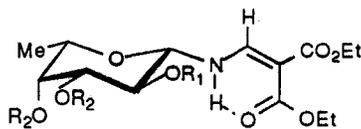
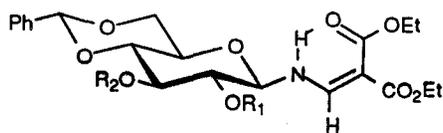
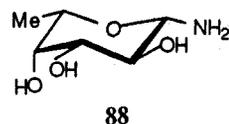
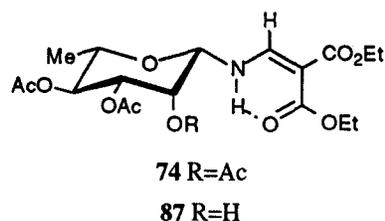
En base a ello y a los resultados obtenidos para la reacción de bencilación *via* estannileno (tabla 4, entrada 1), postulamos la formación de un acetal de estaño entre las posiciones C-4 y C-6 y un hemiacetal en la posición C-3. La fácil bencilación de esta posición se explica por la adecuada orientación de uno de los átomos de oxígeno del grupo ftalimido que permite la coordinación del átomo de estaño estabilizando el hemiacetal.



Desacilaciones.

Otra forma fácil de abordar la síntesis de derivados de carbohidratos parcialmente acilados es la desacilación selectiva de los correspondientes derivados peracilados. En este sentido se han investigado reacciones de desacilación regioselectiva en los derivados **74**, **84** y **90**, empleando hidropéroxido de litio.

Para la síntesis del derivado **90** se ha preparado la L-fucopiranosilamina⁵⁴ (**88**) a partir de L-fucosa, usando una modificación del método publicado para otras glicosilaminas⁵⁵. La reacción de **88** con etoximetilmalonato de dietilo dio la *N*-(2,2-dietoxicarbonilvinil)- β -L-fucopiranosilamina **89**. El tratamiento de **89** con un exceso de BzCl o anhídrido acético dio el derivado tribenzoilado **91** o el triacetilado **90**.



	83	84	85	86
R ₁	H	Ac	Bz	H
R ₂	H	Ac	Bz	Ac

	89	90	91	92
R ₁	OH	OAc	OBz	OH
R ₂	OH	OAc	OBz	OAc

El LiOOH es un reactivo desacilante muy eficaz ya que presenta una alta nucleofilia y por el contrario una baja basicidad, lo que se explica en función de efectos de tipo α^{53} .

TABLA 5

Desacilaciones regioselectivas

Entrada	Producto de partida	Tiempo (min)	Temp. (°C)	Productos aislados y rendimientos (%)		
1	84	60 + 30	0 + t. a.	83 (25)	86 (40)	84 (35)
2	74	30	-15	87 (20)	74 (50)	otros (30)
3	74	20	0	87 (20)	75 (50)	otros (30)
4	90	30	-15	92 (80)	90 (16)	otros (76)

En todos los casos (tabla 5) se obtiene como único producto el resultante de la desprotección del grupo 2-acetilo, lo que es justificable por razones electrónicas y estereoelectrónicas¹⁴.

Así, la reacción del derivado de D-glucopiranosilamina **84** con LiOOH en THF acuoso en las condiciones indicadas en la tabla 5 (entrada 1) rinde como producto mayoritario el derivado **86** (40%), resultante de la desacilación en la posición C-2, junto con el producto **83** (25%) resultante de la desacilación en las posiciones 2 y 3, recuperándose con un 35% producto de partida sin reaccionar.

Sin embargo, en los casos de los derivados de L-ramno (**74**) y L-fucopiranosilamina (**90**) estas reacciones no son de interés sintético debido a las migraciones de acetatos observadas en los procesos de purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice.

Los ensayos para **74** (tabla 5, entradas 2 y 3) a distintos tiempos y temperaturas (-15° y 0°) dan los mismos resultados: un 20% del producto de la desacilación de la posición C-2, un 30% de mezcla de productos de parcial desacilación no identificados y producto de partida sin reaccionar.

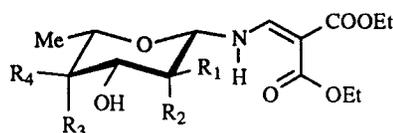
Por último, el ensayo realizado para **90**, en las condiciones indicadas en la tabla 5, entrada 4, rinde principalmente una mezcla de productos resultante de la desacilación

parcial (76%) y como producto minoritario el derivado **92** (8%) resultante de la desacilación de la posición C-2, recuperándose producto de partida sin reaccionar (16%).

En base a los resultados obtenidos se concluye que la desacilación regioselectiva por tratamiento con LiOOH en THF acuoso es un procedimiento adecuado para la obtención de derivados D-glucosilenaminas con posición C-2 libre. Sin embargo para los derivados **74** y **90** este procedimiento no resulta eficaz, debido a la migraciones de los acetatos.

2.2.2. Glicosidaciones regioselectivas.

Los resultados obtenidos de la benzoilación selectiva de la *N*-alquenilvinilramnopiranosilamina (**69**) indican que el grupo HO-3 es marcadamente más reactivo frente a la acilación que los grupos hidroxilos en las posiciones C-4 y C-2, no existiendo entre ellos una apreciable diferencia de reactividad. Esta observación nos sugiere que, bajo condiciones suaves, debería de prevalecer un orden similar de reactividad en la reacción de haluros de glicosilo con el derivado **69**.



69 $R_1 = R_3 = H$; $R_2 = R_4 = OH$

89 $R_1 = R_3 = OH$; $R_2 = R_4 = H$

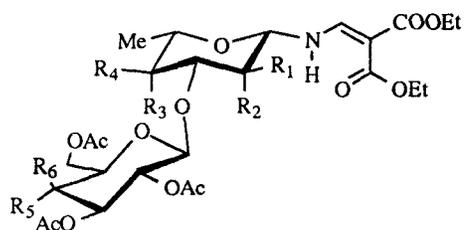
Así, se ha llevado a cabo la reacción de glicosidación de la *N*-dietoxycarbonilvinil-L-ramno (**69**) y L-fucosilamina (**89**) a baja temperatura usando como glicosil donadores, acetobromoglucosa y acetobromogalactosa. La relación molar de donador : aceptor : promotor⁵⁶ es de 6:3:8 y la glicosidación ocurre en todos los casos con estereoselectividad 1,2-*trans* completa (tabla 6).

TABLA 6

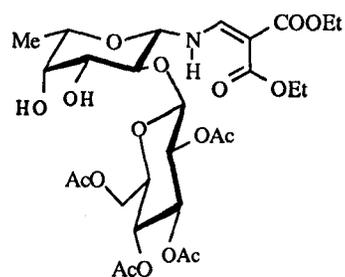
Glicosidaciones regioselectivas de **69** y **89**

Entrada	Aceptor	Donador	Productos ^a y rendimientos (%)			Rend Total ^a
			Disacáridos	Trisacáridos		
1	69	Acetobromoglucosa	93 (30)	95 (24)	b	54%
2	69	Acetobromogalactosa	97 (30)	99 (20)	104 (5)	55%
3	89	Acetobromoglucosa	101 (44)	103 ^b	b	54%

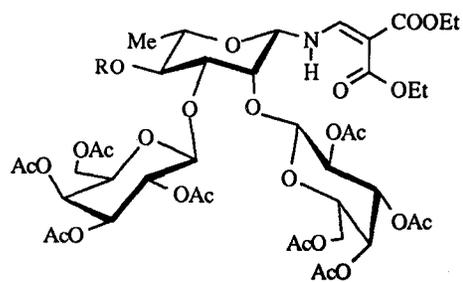
^a De producto aislado. ^b Producto detectado



	<u>R₁</u>	<u>R₂</u>	<u>R₃</u>	<u>R₄</u>	<u>R₅</u>	<u>R₆</u>
93	H	OH	H	OH	OAc	H
94	H	OAc	H	OAc	OAc	H
97	H	OH	H	OH	H	OAc
98	H	OAc	H	OAc	H	OAc
101	OH	H	OH	H	OAc	H
102	OAc	H	OAc	H	OAc	H

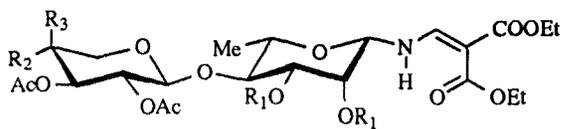


103



104 R = H

105 R = Ac



	<u>R₁</u>	<u>R₂</u>	<u>R₃</u>
95	H	OAc	H
96	Ac	OAc	H
99	H	H	OAc
100	Ac	H	OAc

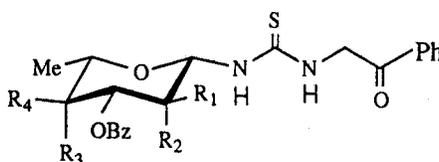
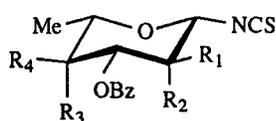
Los compuestos aislados en la glicosidación del derivado de la L-ramnosa **69** (tabla 6, entradas 1 y 2) indican que, como en el caso de las benzoilaciones, el HO-3 es el grupo hidroxilo más reactivo. Para el caso del derivado de la L-fucosilamina **90** los resultados de la glicosidación (tabla 6, entrada 3) muestran que el hidroxilo más reactivo es el HO-3, siendo la regioselectividad de este proceso mayor que en el caso del compuesto de L-ramnopiranosilamina **69**.

En las tres reacciones (tabla 6, entradas 1-3) se recupera producto de partida sin reaccionar (20-25%) y se detectan (c. c. f., RMN y E. M., FAB) varios derivados con estructura trisacáridica pero sólo se pudo aislar y caracterizar el *N*-alquenilglicosilamino β -D-Galp-(1 \rightarrow 3)-[β -D-Galp-(1 \rightarrow 2)]- β -L-Rhap **104** (tabla 6, entrada 2).

En todos los casos para completar el estudio estructural (apartado 3.5) se han preparado los derivados acetilados **94**, **96**, **98**, **100**, **102** y **105**. Las posiciones glicosidadas han sido confirmadas por comparación de los desplazamientos químicos de los protones de las posiciones no glicosidadas antes y después de la acetilación. Por otro lado la resonancia de los átomos de C de las posiciones glicosidadas experimentan un fuerte desplazamiento ($\Delta\delta$ 10-12 ppm) cuando se compara con la señal de estos mismos átomos en los productos de partida **69** y **89**.

2.2.3. Síntesis de los isotiocianatos de 2,3,4-tri-O-benzoil-β-L-ramno(fuco)piranosilo y de las N-fenil-N'-(2,3,4-tri-O-benzoil-β-L-ramno(fuco)piranosil)tioureas.

La *N*-desprotección de los derivados de L-ramno(fuco)piranosilamina **69** y **89** por tratamiento con cloro en diclorometano^{25,57} rinde los hidroclouros de 2,3,4-tri-O-benzoil-β-L-ramno(fuco)piranosilamina, que no se llegaron a aislar. El tratamiento de la mezcla de reacción anterior con tiofosgeno en medio básico (CaCO₃) dio **106** y **107** con rendimientos del 55% y 81% repectivamente.



	<u>106</u>	<u>107</u>
R ₁	H	OBz
R ₂	OBz	H
R ₃	H	OBz
R ₄	OBz	H

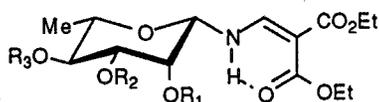
	<u>108</u>	<u>109</u>
R ₁	H	OBz
R ₂	OBz	H
R ₃	H	OBz
R ₄	OBz	H

La reacción de los isotiocianatos **106** y **107** con hidroclouro de fenacilamina dio las *N*-fenacil-*N'*-(2,3,4-tri-O-benzoil-β-L-glicopiranosil)tioureas **108** y **109** con rendimientos del 70% y 76% respectivamente.

2.3. DETERMINACION ESTRUCTURAL

2.3.1. Derivados de L-ramnopiranosilenamina (70-74 y 87).

Las estructuras de los compuestos 70-74 y 87 han sido asignadas en base a sus análisis elementales y datos de UV, IR, RMN y EM.



	69	70	71	72	73	74	87
R ₁	H	Bz	Bz	H	H	Ac	H
R ₂	H	Bz	Bz	Bz	Bz	Ac	Ac
R ₃	H	Bz	H	Bz	H	Ac	Ac

Ultravioleta e infrarrojo.

Los valores de los máximos de absorción en el UV de los compuestos 70-73 (ver apartado 4.5) están de acuerdo con los datos descritos para compuestos similares. Así, se observan dos bandas con máximos de absorción a 284-275 nm y 244-230 nm.

Las frecuencias en el IR de estos compuestos se recogen en el apartado 4.5. Es importante resaltar para esta serie de compuestos, la vibración de tensión ν_{NH} que aparece a frecuencia baja, 3256-3290 cm^{-1} , al igual que una de las bandas de $\nu_{\text{C=O}}$, 1670-1660 cm^{-1} , lo que indica, junto con los datos de RMN de protones y carbono, una estructura quelatada con un puente de hidrógeno intramolecular, que está de acuerdo con lo descrito en la bibliografía ^{57,58} para compuestos similares.

En la región de carbonilo se observan otras bandas entre 1732-1700 cm^{-1} asignados a la vibración de tensión del carbonilo libre del grupo enamino, y sobre 1700 cm^{-1} correspondientes a la vibración de tensión del carbonilo de los grupos benzoilo o acetilo respectivamente.

La banda que aparece a aproximadamente 1610 cm^{-1} se asigna a la vibración de tensión del doble enlace carbono-carbono y de la vibración de flexión del enlace N-H ⁵⁸.

Por último, las bandas en la región de 710 cm^{-1} corresponden a la flexión de C-H aromático fuera del plano debida a los anillos de fenilo monosustituídos.

Resonancia magnética nuclear de ^1H y análisis conformacional.

Los espectros de ^1H -RMN para los compuestos **70-74** y **87** se han registrado a 200 y 500 MHz en Cl_3CD . El espectro de **69** registrado a 200 MHz, se realizó en $\text{DMSO-}d_6$ y, adicionalmente, para el derivado perbenzoilado **74** se ha registrado en $\text{DMSO-}d_6$ a 200 MHz y en C_6D_6 a 500 MHz. Para el derivado peracetilado **70** el espectro a 500 MHz se ha registrado en C_6D_6 .

Los espectros de ^1H -RMN se muestran en las figuras 1-9 y los datos de desplazamientos químicos y constantes de acoplamiento de los protones del anillo de azúcar se recogen en la tabla 7 y 8. Las señales correspondientes al grupo enamino y otros sustituyentes se detallan en el apartado 4.5.

En todos los casos la señal para el *NH* aparece a campo muy bajo, 9,68-9,34 ppm, y con una constante de acoplamiento $J_{\text{NH}=\text{CH}}$ entre 13,7 y 12,2 Hz, lo que es indicativo de protones en disposición antiperiplana. El valor de δ está de acuerdo con la baja frecuencia de vibración encontrada para NH y CO y confirma la existencia de un puente de hidrógeno intramolecular en estos compuestos.

En todos los casos aparecen las señales de los protones del sustituyente enamino que a continuación se detallan: $\delta(=\text{CH})$ 8,08, $\delta(\text{CH}_2)$ 4,20 y 4,10 y $\delta(\text{CH}_3)$ 1,30 y 1,26 ppm.

La región de los protones de azúcar es característica para cada uno de estos compuestos, encontrándose las señales entre 4,46-3,88 ppm (tabla 7) y mostrando constantes de acoplamiento que están de acuerdo con los datos publicados para compuestos relacionados^{59,60}.

TABLA 7

Datos de desplazamientos químicos $^1\text{H-RMN}$ (δ , ppm) de los compuestos 70-74 y 87

Comp	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6
70 ^a	4,57dd	5,13-5,07m	5,46-5,45m	5,13-5,07m	3,89dc	1,37d
70 ^b	5,65dd	5,89dd	5,75dd	5,41t	4,19dc	1,34d
70 ^d	3,94dd	5,99dd	5,68dd	5,98t	3,43m	1,25d
71 ^c	4,98dd	5,85dd	5,29dd	3,88t	3,67m	1,50d
71 ^d	3,87dd	5,79dd	5,23dd	3,69t	3,23m	1,35d
72 ^c	4,85dd	4,46dd	5,35dd	5,62t	3,94-3,75m	1,36d
73 ^c	4,71dd	4,28dd	5,03dd	3,95t	3,60-3,50m	1,39d
74 ^c	4,79dd	5,10-4,99m	5,46-5,41m	5,10-4,99m	3,61dc	1,32d
87 ^c	4,66dd	4,29-4,15m	4,98dd	5,11t	3,64-3,56m	1,74-1,23m

^a En Cl_3CD , 500 MHz. ^b En $\text{DMSO}-d_6$, 200 MHz. ^c En Cl_3CD , 200 MHz. ^d En C_6D_6 , 500 MHz.

En el derivado 3,4-dibenzoilado 72 (fig 6) los protones de azúcar (tabla 7) H-4 y H-3 aparecen a 5,62 y 5,35 ppm respectivamente, mientras que H-2 resuena a 4,46 ppm, lo que confirma que las posiciones C-3 y C-4 están benzoiladas. Experiencias de desacoplamiento selectivo han permitido asignar el espectro. Así cuando se irradia sobre NH (δ 9,68 ppm) (fig 6) el doble doblete de H-1 colapsa a doblete, y cuando irradiamos sobre H-1 (4,85 ppm) (fig 6) la señal de H-2 pasa de doble doblete a doblete. La irradiación sobre H-2 (4,46 ppm) nos lleva a H-3 y confirma H-1. Por último, irradiando sobre el triplete a 5,62 ppm (H-4) vemos cómo el multiplete a 3,75-3,94 ppm se modifica y el pasa de doble doblete de H-3 colapsa a doblete.

La fig 5 muestra el espectro del compuesto 2,3-dibenzoilado 71 en benceno. Los protones de azúcar que aparecen a campo más bajo son ahora H-2 (δ 5,79 ppm) y H-3 (δ 5,23 ppm), siendo H-4 un triplete que resuena a δ 3,69 ppm. Estas asignaciones han sido confirmadas por experiencias de doble resonancia. Cuando se irradia sobre la señal a δ 5,23 ppm el doble doblete de H-2 y el triplete de H-4 colapsan a doblete. Por último, si

irradiamos sobre H-6 (δ 1,35 ppm) se modifica el multiplete a δ 3,23 ppm, lo que confirma la asignación de H-5.

En el espectro del derivado 3-monobenzoilado **73** (fig 7) destaca el alto valor de desplazamiento químico de H-3 (δ 5,03 dd) con respecto a las señales de H-1, H-2 y H-4, lo que indica claramente la benzoilación de HO-3.

La determinación estructural de los compuestos anteriores se confirmó mediante la preparación de los correspondientes derivados acetilados.

El derivado diacetilado **87** tiene el espectro mostrado en la figura 9 donde, se observa que las señales de H-3 (δ 4,98) y H-4 (δ 5,11) son las que aparecen a campo más bajo debido a que las posiciones C-3 y C-4 están ahora esterificadas. Las asignaciones de H-1, 2, 3, 4, 5 y 6 se llevaron a cabo por experiencias de desacoplamiento homonuclear

En los cuatros compuestos anteriormente citados (**70-74** y **87**), los protones de la posición anomérica resuenan a desplazamiento químico similar (δ 3,87-4,98 ppm) al igual que los protones H-5 (δ 3,23-3,94 ppm) y H-6 (δ 1,36-1,50 ppm).

Los valores de las constantes de acoplamiento $J_{1,2} \approx 1$ y $J_{2,3}$ 3,2-3,7 Hz (tabla 8) están en el rango de lo esperado para protones en disposición *gauche* y los valores de las constantes $J_{3,4}$ y $J_{4,5}$ entre 9,6 y 10,2 Hz son características de protones en disposición *anti*, lo cual permite asignar a todos estos compuestos la conformación 1C_4 como mayoritaria en disolución clorofórmica. Estos resultados están de acuerdo con los datos publicados^{59,60} para compuestos relacionados.

En los espectros de ${}^1\text{H}$ -RMN de los derivados peracilados **70** (figura 2) y **74** en Cl_3CD y de **74** en C_6D_6 (figura 8) se han observado que H-2 y H-4 coinciden en desplazamiento químico y que la señal de H-3 aparece como un multiplete. Estas asignaciones están basadas en experiencias de bobble resonancia.

Para el compuesto **70** los valores de las constantes de acoplamiento en $\text{DMSO-}d_6$ y C_6D_6 (tabla 8 y figuras 3 y 4) están de acuerdo con una conformación 1C_4 , sin embargo los espectros de ${}^1\text{H}$ -RMN de **70** (figura 1 y 2) y **74** (figura 8) registrado en Cl_3CD son marcadamente diferentes debido a la coincidencia accidental de desplazamientos químicos anteriormente citada y solamente se pudieron medir $J_{1,2}$ y $J_{4,5}$.

TABLA 8

Datos de constantes de acoplamiento (J , Hz) para los compuestos **70-74** y **87**

Comp	$J_{1,NH}$	$J_{1,2}$	$J_{2,3}$	$J_{3,4}$	$J_{4,5}$	$J_{5,6}$
70^a	8,6	1,3	-	-	9,7	6,1
70^b	8,5	≈1	3,2	9,8	9,8	7,8
70^d	9,1	1,3	3,4	10,2	10,2	6,2
71^c	8,5	≈1	3,4	9,6	9,5	6,0
71^d	7,2	≈1	3,4	9,8	9,8	6,5
72^c	8,7	≈1	3,7	10,1	10,1	7,7
73^c	9,5	≈1	3,1	9,6	9,6	6,0
74^c	8,9	1,4	-	-	10,4	6,2
87^c	8,4	≈1	3,0	10,1	10,1	-

^a En Cl_3CD 500 MHz. ^b En $DMSO-d_6$ 200 MHz. ^c En Cl_3CD , 200 MHz. ^d En C_6D_6 , 500 MHz

Con el fin de comprobar qué conformación predomina en disolución se han realizados cálculos teóricos para las diferentes conformaciones de **70** y **73**. En la tabla 9 se recogen las energías totales, las constantes de acoplamiento y los ángulos diedros-H para las distintas conformaciones. Para los compuestos **70** y **73** las energías mínimas corresponden a una conformación 1C_4 ; las constantes de acoplamiento teóricas están en buen acuerdo con las experimentales y confirman que la conformación 1C_4 es la predominante en solución clorofórmica. En la figura 10 se recogen las representaciones PLUTO⁶¹ de estas conformaciones para **70** y **73**.

Estudios de difracción de rayos-X⁶² en el compuesto **70** han permitido la confirmación inequívoca de la configuración β -anomérica (fig 11).

TABLA 9

Cálculos de energías, constantes de acoplamiento ($J_{a,b}$, Hz) y ángulos diedros ($H_a-C-C-H_b$) para los compuestos **70** y **73**

Comp	Confor- mación	E (Kcal/ mol)	$J_{1,2}$ ($H_1-C-C-H_2$)	$J_{2,3}$ ($H_1-C-C-H_2$)	$J_{3,4}$ ($H_2-C-C-H_3$)	$J_{4,5}$ ($H_4-C-C-H_5$)
70	4C_1	62,53	4,8 (48°)	3,4 (51°)	2,9 (67°)	1,4 (71°)
	1C_4	35,77	1,2 (57°)	3,2 (52°)	9,5 (174°)	9,2 (176°)
	$B_{0,3}$	43,24	3,4 (35°)	6,2 (30°)	4,0 (59°)	1,2 (99°)
	2S_5	64,60	6,8 (25°)	2,0 (63°)	1,1 (83°)	7,1 (149°)
73	4C_1	29,04	4,4 (53°)	3,1 (54°)	2,5 (70°)	1,3 (73°)
	1C_4	16,02	1,2 (56°)	3,0 (53°)	8,9 (169°)	9,1 (175°)
	$B_{0,3}$	27,06	4,6 (51°)	4,6 (43°)	2,9 (130°)	9,2 (177°)
	2S_5	21,17	5,2 (18°)	4,9 (40°)	4,2 (58°)	1,5 (105°)

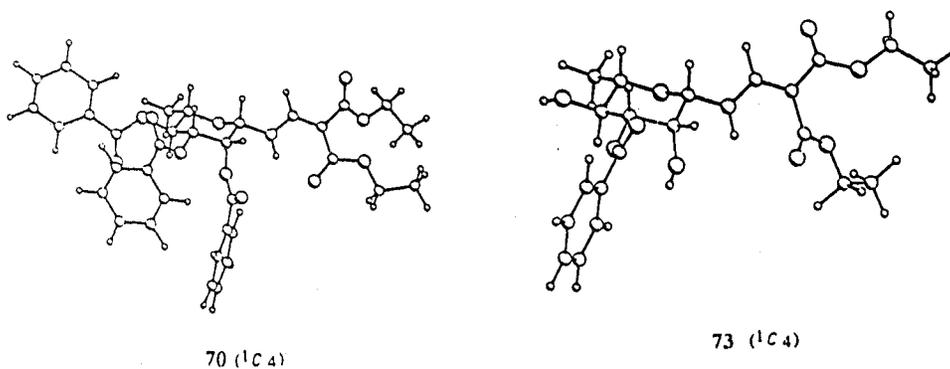


Figura 10. Representación PLUTO de las conformaciones más estables para **70** y **73**.

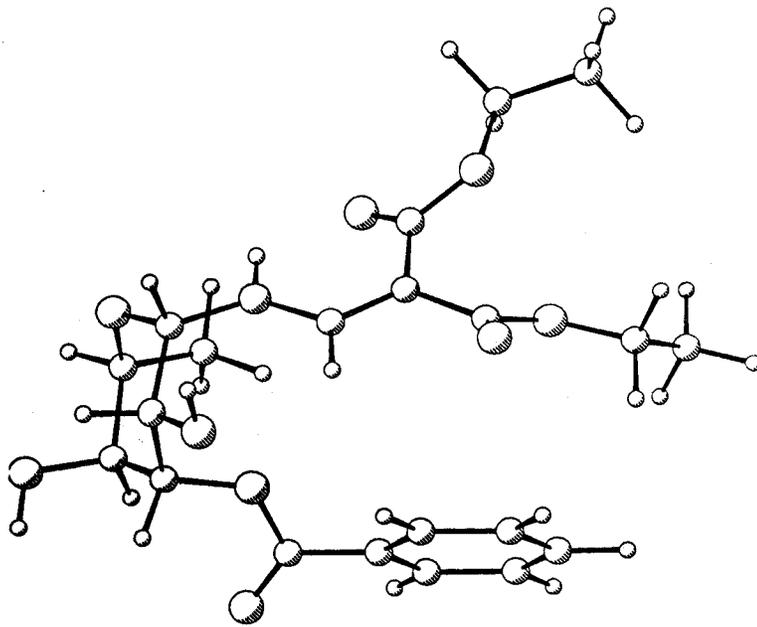


Figura 11. Difracción de rayos-X para 70.

Resonancia magnético nuclear de ^{13}C .

La tabla 10 muestra las asignaciones de los carbonos del anillo de azúcar de los derivados de la L-ramnopiranosilamina (figura 12-17). El resto de señales están recogidas en el apartado 4.5.

En todos los casos los espectros se registraron a 50,3 MHz en Cl_3CD y las asignaciones se hicieron en base a los espectros de APT⁶³ y por comparación con compuestos relacionados.

En todos estos compuestos aparece una señal para un carbono de carbonilo a campo más bajo que los demás (δ 168,7-167,5 ppm), lo que de nuevo nos confirma el puente de hidrógeno intramolecular en la parte de enamina. También son comunes el resto de las señales de los carbonos de enamina, de fenilo y de acetilo.

TABLA 10

Datos de desplazamientos químicos de ^{13}C -RMN (δ , ppm) para los compuestos 70-74 y 87

Comp.	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6
70 ^b	81,7	70,1	72,8 ^b	70,58	71,7 ^c	17,6
71 ^a	84,5	70,3	74,3 ^c	70,5	74,78 ^c	17,7
72 ^a	85,6	68,2	74,3	70,4	72,1	17,4
73 ^a	85,5	69,0	76,6	69,8	73,9	17,4
74 ^a	84,1	69,3	70,9 ^c	69,5 ^c	72,2	17,3
87 ^a	84,9	68,4 ^c	71,0 ^c	70,1 ^c	68,4 ^c	16,1

^a En Cl_3CD , 50,3 MHz. ^b En Cl_3CD , 125,7 MHz. ^c Intercambiables.

En estos derivados (tabla 10) se observa que la introducción de un grupo acilo apantalla a los carbonos en disposición β respecto a este grupo. En los derivados 2,3-

diacilados (**71**) y 3,4-diacilados (**72** y **87**) el carbono 3 (en β respecto al grupo benzoilo o acetilo) está apantallado (δ 74,3, 74,3 y 71,0 ppm respectivamente) respecto al mismo carbono en el compuesto 3-monosustituido (δ 76,6 ppm). Del mismo modo, el carbono 3 en los derivados peracilados **70** y **87** aparece a campo más alto (δ 71,8 y 70,9 ppm respectivamente) que el mismo carbono en los derivados dibenzoilados **71** y **72** (δ 74,3 ppm), debido a que en los primeros sólo hay un grupo acilo en posición β y en los segundos hay dos grupos.

Los desplazamientos químicos de C-2 y C-4 en todos los compuestos son similares debido a que dichas posiciones están siempre β -aciladas.

Espectrometría de masas.

Los picos más significativos de los espectros de masas de los compuestos estudiados en este capítulo, junto con sus asignaciones e intensidades, están recogidos en la parte experimental de esta memoria.

Los espectros de masas de EI de los derivados **70-73** presentan el pico base a m/z 105 (Bz^+) correspondiente al ácido benzoico proveniente del grupo protector y como picos intensos, los de m/z 122 (BzOH^+) y 77 (Ph^+).

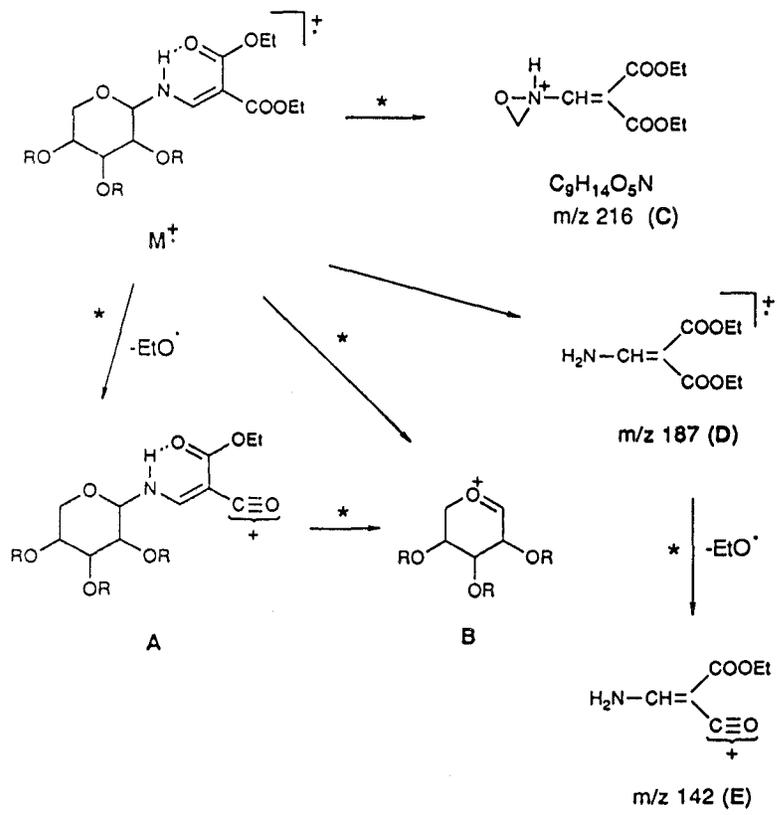
El esquema 1 muestra la principal ruta de fragmentación de estos compuestos lo que está de acuerdo con lo descrito^{23,24} para el grupo dietoxicarbonilvinil.

Las primeras fragmentaciones indicadas en el esquema 1 son la pérdida del radical EtO^\cdot para dar el pico A, la salida del grupo enamino para dar la estructura B y la eliminación de la parte de azúcar quedando el pico D.

El pico C procede de la composición atómica $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_5\text{N}$ para la que se propone la estructura que se presenta en el esquema 1 y el pico E procede de la pérdida de EtO^\cdot del fragmento de m/z 187.

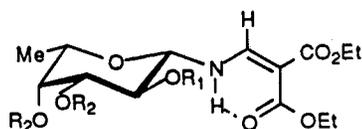
Para el derivado acetilado **87** el pico base es m/z 43 que correspondiente a grupo Ac.

ESQUEMA 1



2.3.2. Derivados de L-fucopiranosilenamina (89-92).

Las estructuras de los compuestos 89-92 han sido asignadas por estudio de sus análisis elementales y datos de UV, IR RMN y EM recogidos en la parte experimental.



	89	90	91	92
R ₁	OH	OAc	OBz	OH
R ₂	OH	OAc	OBz	OAc

Ultravioleta e infrarrojo.

En los espectros de UV se observan dos bandas (recogidas en el apartado 4.5) con máximos entre 275-274 nm y 242-219 nm lo que está de acuerdo con lo descrito^{24,37} para compuestos similares.

Las frecuencias más características en los espectros de IR de los compuestos 89-92 se recogen en la parte experimental apartado 4.5.

En todos los casos la vibración de tensión ν_{NH} aparece a frecuencia baja (3298-3272 cm^{-1}), al igual que una de las bandas $\nu_{\text{C=O}}$ (1660-1696 cm^{-1}) lo que indica, junto con los datos de RMN que veremos más adelante, una estructura quelatada con un puente de hidrógeno intramolecular⁵⁸, de manera análoga a la de los derivados de L-ramnosa (apartado 3.1).

En la región del carbonilo, se observan las bandas de vibración del carbonilo libre (1699-1748 cm^{-1}) y de carbonilo de éster cuando hay grupos acetilo o benzoilo en la molécula. La banda que aparece entre 1605 y 1613 cm^{-1} se asigna la vibración de tensión del doble enlace C=C y vibración de flexión del enlace N-H. Para el derivado benzoilado la banda a 710 cm^{-1} corresponde a la flexión fuera del plano del C-H aromático del anillo de fenilo monosustituido.

Resonancia magnética nuclear de ^1H y análisis conformacional.

Los espectros de ^1H -RMN de los compuestos **89-92** se recogen en las figuras 18-22 y los valores de desplazamientos químicos y constantes de acoplamiento correspondientes a los protones del anillo de azúcar, en las tablas 11 y 12. El resto de las señales se recogen en la parte experimental apartado 4.5.

Los espectros de **90, 91 y 92** se realizaron a 200 MHz en Cl_3CD y adicionalmente para **91** también se registró a 500 MHz. Para **89** se registró a 200 MHz en $\text{DMSO-}d_6$.

En todos los casos se observa la señales características del grupo enamino. Cabe destacar la señal del NH a campo muy bajo y una constante de acoplamiento, $J_{\text{NH}=\text{CH}} \approx 12$ Hz, lo cual es indicativo de protones en disposición antiperiplana. Esto confirma que existe un puente de hidrógeno intramolecular en estos compuestos.

TABLA 11

Datos de desplazamientos químicos ^1H -RMN (δ , ppm) de los compuestos **89-92**

Comp	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6
89 ^a	4,40t	←————— 3,53-3,29m —————→			3,65c	1,24d
90 ^b	4,49t	5,28t	5,11dd	5,18dd	3,92dc	1,22d
91 ^c	4,81t	5,78dd	5,69dd	5,76dd	4,19dc	1,33d
92 ^b	4,34t	3,86ddd	4,94dd	5,26dd	3,94-3,80m	1,31d

^a En $\text{DMSO-}d_6$, 500 MHz. ^b En Cl_3CD , 200 MHz. ^c En Cl_3CD , 500 MHz.

La figura 18 muestra el espectro de protones del compuesto **89**. Se observa que sólo son asignables los protones *OH*, H-1, =*CH* y *NH*, mientras que el resto de protones aparecen como multipletes entre 3,29-3,53 ppm. La asignación se ha confirmado por experiencias de desacoplamiento. Irradiando sobre *NH* la señal de H-1 pasa de triplete a doblete y la de =*CH* de doblete a singulete.

El espectro realizado en presencia de óxido de deuterio nos muestra la desaparición de las señales asignadas a *OH* y *NH*.

El derivado peracetilado **90** mostró el espectro de ^1H -RMN de la figura 19 observándose que las señales de los protones H-2, H-3 y H-4 se desplazan a campo más bajo respecto al compuesto sin acetilar **89**. Las asignaciones se hicieron por experiencias de desacoplamiento, así cuando se irradia sobre *NH* (δ 9,22 ppm) la señal de H-1 colapsa de triplete a doblete, cuando se irradia sobre H-6 (δ 1,22 ppm) la señal de H-5 pasa de doblete a cuartete y cuando se irradia sobre H-5 (δ 3,92 ppm) el doblete de H-4 se transforma en doblete.

La figura 22 muestra el espectro del compuesto 3,4-diacetilado **92**. Los protones de azúcar que aparecen a campo más bajo son H-3 y H-4, siendo H-2 un doblete de doblete con un desplazamiento químico de 3,86 ppm. Cuando el espectro se registró en presencia de óxido de deuterio, se observa que el doblete de doblete de H-2 se transforma en doblete. Experiencias de doble resonancia confirmaron la asignación realizada.

El compuesto perbenzoilado **91** también se pudo asignar por experiencias de desacoplamiento. La figura 20 muestra el espectro realizado a 500 MHz y la figura 21 algunas ampliaciones. Al igual que el compuesto **90** las señales de H-2, H-3 y H-4 son las que más varían respecto al compuesto sin esterificar.

Los valores de constantes de acoplamiento vecinales $J_{1,2}$, $J_{2,3}$, $J_{3,4}$ y $J_{4,5}$ (tabla 12) muestran que la conformación predominante de estos compuestos en solución clorofórmica es $^4\text{C}_1$, al igual que ocurre para los derivados de la L-ramnosa (apartado 3.1).

TABLA 12Datos de constantes de acoplamiento (J , Hz) para los compuestos **89-92**

Comp	$J_{1,NH}$	$J_{1,2}$	$J_{2,3}$	$J_{3,4}$	$J_{4,5}$	$J_{5,6}$
89 ^a	8,4	8,4	-	-	≈0	7,2
90 ^b	9,5	9,5	9,5	3,2	0,7	6,4
91 ^c	8,2	8,2	10,0	2,7	0,8	6,7
92 ^b	9,0	9,0	9,0	3,7	1,3	-

^a En DMSO- d_6 , 200 MHz. ^b En Cl_3CD , 200 MHz. ^c En Cl_3CD , 500 MHz.

Resonancia magnética nuclear de ^{13}C .

La tabla 13 muestra las asignaciones de los carbonos del anillo de azúcar de los compuestos **89-92** mostrados en las figuras 23 y 27. La señales correspondientes al grupo enamino y sustituyentes, se recogen en la parte experimental apartado 4.5.

Estas asignaciones se hicieron en base a sus espectros APT⁶³ y, en el caso del compuesto **91** por heterocorrelación protón-carbono (figura 26) y registro de DEPT (figura 25).

Los espectros de **90** y **92** se registraron en Cl_3CD y el de **89** en DMSO- d_6 a 50,3 MHz. El espectro de **91** se registró a 125,7 MHz y 50,3 MHz en Cl_3CD .

En estos compuestos son comunes las señales de los carbonos del sustituyente enamino destacando en todos los casos, la señal a δ 165,5-168,0 ppm que se asigna al carbono ligado por puente intramolecular. Adicionalmente los compuestos **90** y **92** presentan los carbonos característicos de los grupos acetilo y **91** de los grupos benzoilo.

Para los compuestos peracilados **90** y **91** los datos de desplazamientos químicos de los carbonos del anillo de azúcar presentan señales que se diferencian poco de un compuesto a otro.

TABLA 13

Datos de desplazamientos químicos de ^{13}C -RMN (δ , ppm) para los compuestos **89-92**

Comp.	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6
89^a	88,5	70,0	72,4	71,3	73,8	17,0
90^b	87,3	68,0	70,9	69,8	71,0	16,0
91^b	87,8	69,1	71,6	70,7	71,7	16,2
92^b	88,8	68,4	73,5	70,1	71,0	16,1

^a En DMSO- d_6 , 50,3 MHz. ^b En Cl_3CD , 50,3 MHz.

Espectrometría de masas.

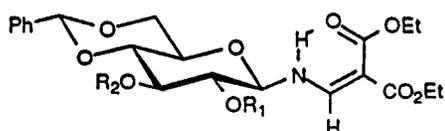
Los picos más significativos de los espectros de masas (EI) de los compuestos **89-92** se recogen en la parte experimental apartado 4.5. En todos los casos se observan los iones moleculares y la pérdida de los picos A, B, C, D y E del grupo enamino (esquema 1).

Para el derivado perbenzoilado **91** el pico base es el de m/z 105 (Bz^+), observándose también los fragmentos de m/z 122 (BzOH^+) y 77 (Ph^+). Para el derivado acetilado **90** el pico base es el de m/z 111 (pico B-3AcOH-2CH₂CO), para **92** es el de m/z 170 y para **89** es el pico E de m/z 142.

Se han realizado los espectros de alta resolución (HR-EI) para los derivados **90** y **92** consiguiéndose la masa del ión molecular $\text{M}^{+\cdot}$ con una desviación, expresada en ppm, del peso molecular calculado, menor de 1,0 ppm.

2.3.3. Derivados de D-glucopiranosilenamina (83-86).

Las estructuras de 83-86 se asignan de acuerdo con sus análisis elementales y datos espectroscópicos de UV, IR, RMN y EM que se recogen en la parte experimental apartado 4.5.



	83	84	85	86
R ₁	H	Ac	Bz	H
R ₂	H	Ac	Bz	Ac

Ultravioleta e infrarrojo.

Las bandas de absorción en el UV e IR están recogidas en la parte experimental apartado 4.5.

Estos compuestos presentan máximos de absorción en el UV entre 273,6 y 275,0 nm.

Las frecuencias más características en el IR de estos compuestos son: 3282-3285 cm⁻¹ (ν_{NH}) y 1680-1690 cm⁻¹ ($\nu_{\text{C=O}}$ quelatado). Este último valor a baja frecuencia indica una estructura quelatada con puente de hidrógeno intramolecular, lo que está de acuerdo con lo descrito⁵⁸ para compuestos análogos.

Al igual que en los apartados 3.1 y 3.2 se observa la banda de vibración de carbonilo libre (1730 cm⁻¹) y de carbonilo de éster para 83-86.

Resonancia magnética nuclear ^1H y análisis conformacional.

Los espectros de ^1H -RMN de los compuestos **83-86** se recogen en las figuras 28-30 y los valores de desplazamientos químicos y constantes de acoplamiento de los protones del anillo de azúcar en las tablas 14 y 15, mientras que los datos de las señales correspondientes al grupo enamino y de los sustituyentes se recogen en la parte experimental apartado 4.5. Los espectros se han registrado en Cl_3CD a 200 MHz excepto para el compuesto **78** que fue realizado a 300 MHz.

Paralelamente a lo que hemos visto para los derivados de L-ramno (apartado 3.1) y L-fucopiranosilamina (apartado 3.2), en todos los espectros se observaron la señal de NH a campo muy bajo y como doble doblete (δ 9,08-9,30 ppm). También son comunes los valores de $J_{\text{NH}=\text{CH}}$ y el resto de las señales de protones del grupo enamino.

En estos cuatro compuestos, los protones H-4 y H-6 (tabla 14) dan valores muy semejantes de desplazamientos químicos (δ 3,46-3,96 y 3,77-4,37 ppm respectivamente). En todos los casos aparece una señal singulete a 5,48-5,58 ppm correspondiente a un protón de tipo acetálico del grupo bencilidén.

En el compuesto **83**, además de las señales anteriormente citadas, sólo se ha podido asignar el protón anomérico, apareciendo todas la demás señales entre 3,42-3,82 ppm. La asignación de H-1 fue posible por experiencias de desacoplamiento, irradiando sobre NH . El espectro realizado en presencia de óxido de deuterio nos muestra que las señales de OH desaparecen y la señal de la señal de H-1 se simplifica.

El derivado diacetilado **84** tiene el espectro mostrado en la figura 28 donde vemos como las señales de H-2 (δ 5,08 ppm) y H-3 (δ 5,42 ppm) aparecen a campo más bajo que en el compuesto anterior.

El compuesto dibenzoilado **85** mostró el espectro de ^1H -RMN que aparece en la figura 29, el cual se interpretó con ayuda de experiencias de desacoplamiento homonuclear, dos de las cuales aparecen en la figura 29. Al igual que en el compuesto anterior, las señales de los protones H-2 (δ 5,52 ppm) y H-3 (δ 5,90 ppm) son las que aparecen a campo más bajo, debido a que las posiciones C-3 y C-4 están sustituidas por grupos benzoilo.

TABLA 14

Datos de desplazamientos químicos $^1\text{H-RMN}$ (δ , ppm) de los compuestos 83-86

Comp	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6a	H-6b	
83 ^a	4,39dd	←————— 3,82-3,42m —————→						
84 ^b	4,62t	5,08t	5,41t	3,70t	3,62dd	4,37dd	3,77t	
85 ^a	4,84t	5,52t	5,90t	3,96t	←————— 3,92-3,77m —————→			
86 ^a	4,55t	3,69-3,46m	5,23t	←———— 3,69-3,46m —————→		4,36dd	3,74t	

^a En Cl_3CD , 200 MHz. ^b En Cl_3CD , 300 MHz.

La figura 30 recoge el espectro de ^1H -RMN del derivado monacetilado **86**, que se asigna con ayuda de las experiencias de desacoplamiento selectivo realizadas irradiando sobre NH, H-1, H-2 y H-3. La señal de H-3 (δ 5,23 ppm) es la que sale a campo más bajo y la señal de H-2 (δ 3,46-3,69 ppm), comparada con H-2 en **84** a campo más alto, lo que implica que la posición C-2 no está esterificada.

Los valores de las constantes de acoplamiento $J_{1,2}$, $J_{2,3}$, $J_{3,4}$, $J_{4,5}$ y $J_{5,6}$ (8,3-9,2 Hz) están en el rango de lo esperado para protones en disposición antiperiplana, lo cual permite asignar la conformación $^4\text{C}_1(\text{D})$ como mayoritaria en disolución clorofórmica y anomería β en todos los casos.

TABLA 15

Datos de constantes de acoplamiento (J , Hz) para los compuestos **83-86**

Comp	$J_{1,\text{NH}}$	$J_{1,2}$	$J_{2,3}$	$J_{3,4}$	$J_{4,5}$	$J_{5,6a}$	$J_{5,6b}$	$J_{6a,6b}$
83 ^a	8,4	-	-	-	-	-	-	-
84 ^b	9,2	9,2	9,2	9,2	9,2	4,6	10,2	10,2
85 ^a	8,3	8,3	8,3	8,3	8,3	-	-	-
86 ^a	8,4	8,4	8,4	8,4	-	3,4	10,1	10,1

^a En Cl_3CDa 500 MHz. ^b En Cl_3CD a 300 MHz. ^c En $\text{MeOH-}d_4$

Resonancia magnética nuclear de ^{13}C .

La tabla 16 muestra las asignaciones de los carbonos del anillo de azúcar de los espectros de ^{13}C -RMN de los compuestos **83-86**, recogiendo los demás datos en la parte experimental, apartado 4.5. Estas asignaciones se hicieron en base a sus espectros APT⁶³ y por comparación con compuestos análogos.

Los espectros de estos compuestos, mostrados en las figuras 31-34, se registraron en Cl_3CD a 50,3 MHz excepto para **84** que se registró a 75,4 MHz.

En todos estos compuestos aparecen una señal para un carbono de carbonilo a campo más bajo que los demás (δ 167,7-168,6 ppm) que confirma la existencia de un puente de hidrógeno intramolecular en el grupo enamino. Son comunes además el resto de las señales de enamino y la señal correspondiente a un carbono de tipo acetálico (δ 100,6-102,3 ppm) perteneciente al grupo bencilidén. También coinciden las señales de los grupos fenilo (δ 136,5-126,1 ppm) y acetilo (δ 20,4-20,9 ppm).

En los derivados acetilados **84** y **85** (tabla 16) se observa que la introducción de los grupos acetilo o benzoilo apantalla a los carbonos C-2 y C-3 respecto a los mismos carbonos en el compuesto **83**. Del mismo modo el carbono C-2 en **86** aparece a desplazamiento químico menor (δ 68,2 ppm) que el correspondiente carbono en el derivado desacetilado **83** (δ 73,0 ppm).

TABLA 16

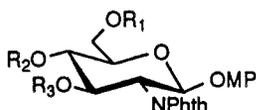
Datos de desplazamientos químicos de ^{13}C -RMN (δ , ppm) para los compuestos **83-86**

Comp.	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6
83 ^a	88,6	73,0	80,0	67,9	73,6	68,3
84 ^b	87,5	68,4	71,3	71,2	78,0	68,1
85 ^a	88,3	69,3	72,5	72,5	79,1	68,9
86 ^a	89,2	68,2	72,8	77,9	74,3	68,2

^a En Cl_3CD , 50,3 MHz. ^b En Cl_3CD , 75,4 MHz.

2.3.4. Derivados de D-glucosamina (7, 76-82).

Las estructuras de los compuestos 7, 76-82 han sido asignadas por estudios de sus análisis elementales y datos de RMN y EM.



	7	76	77	78	79	80	81	82
R ₁	Bn	Bn	Bn	H	Ac	Bn	Bn	Ac
R ₂	H	H	Bn	Bn	Ac	Ac	Bn	Bn
R ₃	Bn	H	H	H	Ac	Ac	Ac	Ac

Resonancia magnética nuclear ¹H y análisis conformacional.

Los espectros de ¹H-RMN para 76-82 se registraron a 300 MHz o 500 MHz en Cl₃CD y, adicionalmente, para el derivado 6-O-bencilado 76 se registró en MeOH-*d*₄.

Los espectros se muestran en las figuras 35-44 y los datos de desplazamientos químicos y valores de constantes de acoplamiento de los protones del anillo de azúcar en las tablas 17 y 18. Las señales correspondientes a los sustituyentes comunes (OMP, NPhth y Bn) para todos los compuestos se recogen en la parte experimental apartado 4.5.

Así son comunes las señales para los protones de anillo aromático correspondientes a los grupos NPhth y Bn a δ 7,20-7,86 ppm y al grupo OMP a δ 6,67-6,91 ppm y una señal singulete para OCH₃ del grupo OMP a δ 3,71-3,72 ppm y señales dobletes para el metileno de bencilo (δ 4,80-4,40 ppm).

El espectro del compuesto 76 registrado a 300 MHz en MeOH-*d*₄ se muestra en la figura 36. La figura 35 muestra el espectro registrado a 500 MHz en Cl₃CD, donde se observa efecto de segundo orden en muchas señales.

TABLA 17

Datos de desplazamientos químicos $^1\text{H-RMN}$ (δ , ppm) de los compuestos 76-82

Comp	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6a	H-6b	
76 ^c	5,66d	←—————	4,33-4,19m	—————→	3,51-3,48m	3,97-3,91m	3,77-3,70m	
76 ^a	5,74-5,72m	←————	4,42-4,38m	————→	←—————	3,87-3,70m	—————→	
77 ^a	5,69d	4,41dd	4,51dd ^d	3,67dd	3,74-3,71m	3,84dd	3,82-3,79m	
78 ^a	5,76d	4,37dd	4,53dd ^d	←————	3,67-3,62m	————→	3,95dd ^d	3,81dd ^d
79 ^b	5,86d	4,57dd	5,85dd	5,24dd	3,96ddd	4,35dd	4,18dd	
80 ^b	5,86d	4,64-4,50m	5,85dd	5,22t	3,97-3,92m	←————	3,68-3,62m	————→
81 ^b	5,87d	4,54-4,50m	5,83dd	3,91t	←————	3,81-3,78m	————→	3,70-3,64m
82 ^a	5,86d	4,46dd	5,86t	3,81t	4,88ddd	4,41dd	4,30dd	

^a En Cl_3CD , 500 MHz. ^b En Cl_3CD , 300 MHz. ^c En $\text{MeOH-}d_4$, 300 MHz. ^d Cambian en presencia de D_2O

Como complemento al estudio estructural de este compuesto se sintetizó su derivado acetilado (**80**). El espectro COSY (figura 41) permitió asignar todas las señales, observándose que la señal H-2 (δ 4,50-4,64 ppm) coincide con los protones del metileno de bencilo. El hecho de que los protones H-3 y H-4 aparezcan a campo bajo es indicativo de las posiciones C-3 y C-4 están acetiladas.

En la figura 37 se muestra el espectro de ^1H -RMN del compuesto 4,6-dibencilado **77**. Los protones de azúcar se pudieron asignar en base a su espectro COSY. El espectro realizado en presencia de óxido de deuterio (figura 38) nos muestra que la señal asignable a OH (δ 2,28 ppm) desaparece y la señal del proton H-3 pasa de multiplete a doble doblete.

Con objeto de confirmar esta asignación se sintetizó el derivado **81**, observándose en su espectro (figura 21) que H-3 se desplaza hacía campo más bajo (δ 5,83 ppm).

El espectro del compuesto 3-monobencilado **78** se pudo asignar en base a su espectros COSY (figura 39). Las señales de los protones H-3 y H-6 que aparecen como multipletes se transforman en doble doblete al registrar el espectro en presencia de óxido de deuterio (figura 40).

La figura 43 muestra el espectro del derivado acetilado **82** que se pudo asignar en base a su espectro COSY (figura 44).

Los valores de las constantes de acoplamiento vecinales (tabla 18) permiten asignar la conformación $^4\text{C}_1(\text{D})$ como predominante en disolución clorofórmica y anomerfa β en todos los casos.

TABLA 18

Datos de constantes de acoplamiento (J , Hz) para los compuestos 76-82

Comp	$J_{1,2}$	$J_{2,3}$	$J_{3,4}$	$J_{4,5}$	$J_{5,6a}$	$J_{5,6b}$	$J_{6a,6b}$
76 ^a	-	-	-	-	-	-	-
76 ^c	8,2	-	-	-	-	-	-
77 ^a	8,3	10,9	8,2	9,6	1,8	-	10,9
79 ^b	8,5	10,9	8,6	9,7	1,8	4,2	11,2
78 ^a	8,4	10,9	10,9	-	2,0	3,6	12,2
80 ^b	7,0	9,0	10,6	10,6	-	-	-
81 ^b	8,6	8,6	10,0	10,0	-	-	-
82 ^a	8,5	10,3	10,3	10,3	2,2	5,0	11,9

^a En Cl_3CD , 500 MHz. ^b En Cl_3CD , 300 MHz. ^c En $\text{MeOH-}d_4$, 300 MHz

Resonancia magnética nuclear de ^{13}C .

La tabla 19 muestra las asignaciones de los carbonos del anillo de azúcar de los espectros de ^{13}C -RMN de los derivados **7**, **76-78** y **80-82**. Las señales de los carbonos de los sustituyentes NPhth, OMP y Bn se recogen en la parte experimental apartado 4.5.

Los espectros, mostrados en las figuras 45-51 se han registrado en Cl_3CD a 125,7 MHz para **76**, **77** y **82** y a 75,4 MHz para **7**, **78**, **80** y **81**.

TABLA 19

Datos de desplazamientos químicos de ^{13}C -RMN (δ , ppm) para los compuestos **7**, **76-78** y **80-82**

Comp.	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6
7 a	97,5	55,2	78,5	73,7	73,7	70,4
76^b	97,4	56,0	73,2	73,5	71,3	70,0
77^b	97,4	56,3	73,3	79,2	71,6	68,4
78^a	97,2	56,3	74,8	78,8	71,3	61,5
80^a	97,2	54,5	73,5	70,8	68,7	69,6
81^a	97,3	55,0	73,4	75,0	73,1	68,2
82^b	97,2	54,8	73,0	76,2	72,8	62,5

^a En Cl_3CD , 75,4 MHz. ^b En Cl_3CD , 125,7 MHz.

Las asignaciones se hicieron por comparación con datos descritos para compuestos análogos y en el caso del derivado **7** por heterocorrelación protón-carbono.

Las señales comunes de los sustituyentes NPhth, OMP y Bn son las que a continuación se detallan: $\delta_{\text{OMe}}(\text{OMP})$ 55,0-55,5 ppm, $\delta_{\text{CH}_2}(\text{Bn})$ 74,3-75,1 ppm, δ (anillo aromático) 114,2-137,5 ppm y $\delta_{\text{C=O}}(\text{NPhth})$ 168,2-168,0 ppm.

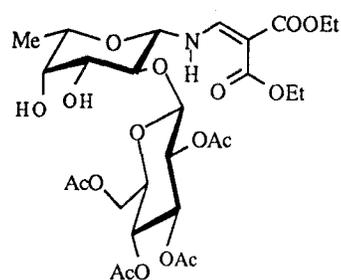
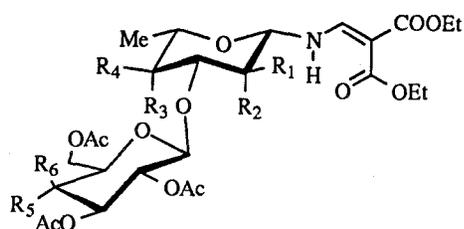
Las posiciones benciladas de los derivados **76-78** se confirman comparando datos de carbono del anillo de azúcar de estos compuestos con los de sus respectivos derivados acetilados. Así por ejemplo, para los derivados acetilados **80-82** vemos que C-2 y C-4 queda ligeramente apantallado con respecto a los mismos átomos de carbono en los productos de partida. Esto demuestra la presencia en posición C-3 de un grupo acetilo en todos los compuestos acetilados o lo que es lo mismo que en los derivados **76-78** la posición C-3 está libre.

Espectrometría de masas.

Se realizaron los espectros de FAB de las muestras salinizadas, con yoduro sódico, obteniéndose en todos los casos el pico $[M+Na]^{+}$ (M+23) con intensidades del 100% excepto para **81** que fue del 65%.

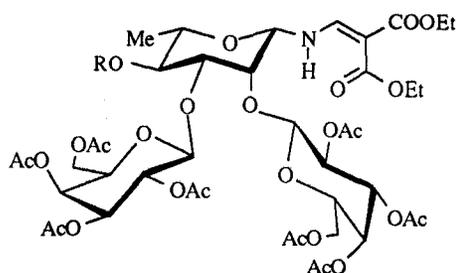
2.3.5. Oligosacáridos de L-ramno y L-fucopiranosilenamina (93-105).

Las estructuras de los compuestos 93-105 han sido asignadas por estudio de análisis elemental, RMN y EM. Adicionalmente para los compuestos 93, 97 y 101 se han realizado experiencias de UV e IR cuyos datos están recogidos en la parte experimental apartado 4.5.



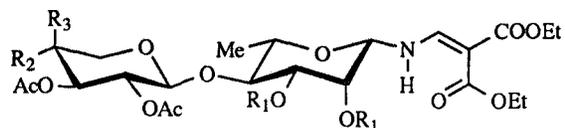
103

	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
93	H	OH	H	OH	OAc	H
94	H	OAc	H	OAc	OAc	H
97	H	OH	H	OH	H	OAc
98	H	OAc	H	OAc	H	OAc
101	OH	H	OH	H	OAc	H
102	OAc	H	OAc	H	OAc	H



104 R = H

105 R = Ac



	R ₁	R ₂	R ₃
95	H	OAc	H
96	Ac	OAc	H
99	H	H	OAc
100	Ac	H	OAc

Ultravioleta e infrarrojo.

Las frecuencias de los espectros de IR de los compuestos **93**, **95** y **101** presenta las bandas características del grupo enamino (ν_{NH} 3300 cm^{-1} , $\nu_{\text{C=O}}$ quelatado 1665 cm^{-1} , $\nu_{\text{C=O}}$ libre 1720 cm^{-1} , $\nu_{\text{C=C}}$ y δ_{NH} 1610 cm^{-1}) ya consideradas para los derivados monosacáridicos, que junto con los datos de RMN de protones y carbonos indican una estructura quelatada con un puente de hidrógeno intramolecular para el grupo enamino (ver apartados 3.1, 3.2 y 3.3).

Resonancia magnética nuclear ^1H y análisis conformacional.

Los espectros de los compuestos **93**, **97-102**, **104** y **105** se reproducen en las figuras 52-62. Para todos los casos los valores de desplazamientos químicos y constantes de acoplamiento de los protones de los anillos de azúcar se recogen en las tablas 20, 21 y 22. Los datos del grupo enamino y otros sustituyentes se recogen en la parte experimental apartado 4.5.

Los espectros se registraron en Cl_3CD a 500 MHz para **93** y **96-105** y a 200 MHz para **94** y **95**.

En todos los casos se observan las señales del grupo enamino, destacando la señal del NH a δ 9,28-9,69 ppm. Los valores de $J_{\text{NH,=CH}}$ y de δ , de esta señal, son indicativos de la existencia de un puente de hidrógeno intramolecular, al igual que se ha visto en los apartados 3.1-3.4.

Como complemento al estudio estructural de **93**, **95**, **97**, **99**, **101** y **104** se han sintetizado sus derivados acetilados (**94**, **96**, **98**, **100**, **102** y **105**).

El espectro de ^1H -RMN del compuesto **93** (fig 52) aparece ampliado en la figura y el espectro COSY en la figura 53. Localizando la señal de NH en el espectro COSY, si descendemos verticalmente desde la señal de este protón hasta la diagonal, horizontalmente y hacia la derecha de ella se correlaciona con H-1, haciendo lo mismo con H-1 llegamos a H-3 y así sucesivamente llegamos a asignar todos los protones de la

unidad de L-ramnosa. Análogamente, localizando H-1' por correlación asignamos las señales correspondientes a la unidad de D-glucosa.

En el espectro de **94** se pudieron asignar todos los señales (tabla 20) por experiencias de desacoplamiento homonuclear.

La posición de la glicosidación en **93** se confirma comparando los valores de desplazamientos químicos para la resonancia de los protones libres antes y después de la acetilación. Se observa que los protones que más varían son : H-2 que pasa de 4,20 ppm a 5,40 ppm y H-4 que pasa de 3,64 ppm a 5,02 ppm. De esto se concluye, junto con los datos de ^{13}C -RMN, que **93** tiene libre las posiciones C-2 y C-4.

El disacárido **95** se pudo asignar a 200 MHz (tabla 20) por experiencias de desacoplamiento selectivo irradiando sobre NH, H-3, H-4, H-5 y H-6 en la unidad de L-ramnosa y sobre H-1', H-2', H-3' y H-5' en la unidad de D-glucosa.

El espectro del derivado acetilado **96** se registró a 500 MHz, asignándose en base a su espectro COSY (tabla 20). Los desplazamientos químicos de H-2 y H-3 a campo más bajo, respecto al compuesto sin acetilar **95**, confirman que la posición glicosidada es la C-4.

Los disacáridos de L-fucopiranosilenamina **101** y **102** tienen los espectros que se muestran en las figuras 59 y 60 respectivamente. En ambos casos el espectro COSY ha permitido la asignación inequívoca de los protones (tabla 21). Comparando ambos espectros, se observa una variación de los desplazamientos químicos de los protones H-2 y H-4, por ser C-3 la posición glicosidada.

En estos seis compuestos (**93-96**, **101** y **102**) los protones de la unidad de D-glucosa presentan señales que se diferencian poco de un compuesto a otro (tabla 20 y 21), estando de acuerdo con los valores descritos para compuestos relacionados.

La figura 54 muestra el espectro de protones del compuesto **97** en el que se pudo asignar todas las señales en base a su espectro COSY (figura 55).

El espectro de protones del derivado acetilado **98** se pudo interpretar en base al registro del espectro COSY que se muestra en la figura 56.

TABLA 20

Datos de desplazamientos químicos $^1\text{H-RMN}$ (δ , ppm) de los compuestos 93-100

Comp.	Anillo ^a	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6a	H-6b
93 ^b	A	4,62dd	4,20dd	3,56dd	3,64t	3,40dq	1,35d	-
	B	4,72d	5,04dd	5,31t	5,02t	3,78ddd	←—— 4,30-4,08m ——→	
94 ^c	A	4,71dd	5,40dd	3,86dd	5,02t	3,51dq	1,31-1,25m	-
	B	4,61d	4,91dd	←—— 5,22-5,00m ——→		3,72-3,60m	4,31dd	4,31-4,15m
95 ^c	A	4,50dd	3,95dd	3,75-3,57m	3,44t	3,38-3,27m	1,31d	-
	B	4,81d	4,83dd	5,16t	4,98t	3,75-3,57m	←—— 4,20-4,07m ——→	
96 ^b	A	4,73dd	5,38dd	5,18dd	3,59t	3,52m	1,35-1,25m	-
	B	4,68d	4,96dd	5,17t	5,07t	3,76m	←—— 4,27-4,18m ——→	
97 ^b	A	4,60dd	4,11dd	3,52dd	3,63t	3,41m	1,35d	-
	B	4,63d	5,24dd	5,06dd	5,40d	3,95dd	←—— 4,27-4,16m ——→	
98 ^b	A	4,70dd	5,53dd	3,88dd	5,06t	3,52m	1,33-1,20m	-
	B	4,59d	5,09dd	4,94dd	5,35d	3,85-3,90m	4,25-4,11m	4,17dd
99 ^b	A	4,59dd	4,11dd	3,53dd	3,61t	3,40m	1,20-1,10m	-
	B	4,65d	5,23dd	5,05dd	5,40d	3,96m	4,08dd	4,26-4,15m
100 ^b	A	4,6dd	5,33-5,27m	4,93dd	3,52t	3,45m	1,10d	-
	B	4,55d	5,07dd	4,98dd	5,32-5,27m	3,87t	4,17-4,10m	4,01dd

^a Para 93-100 los anillos A y B son unidades de ramno(fuco) y gluco(galacto) respectivamente. En Cl_3CD a: ^b 500 MHz, ^c 200 MHz.

TABLA 21

Datos de desplazamientos químicos $^1\text{H-RMN}$ (δ , ppm) de los compuestos 101-105

Comp.	Anillo ^a	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6a	H-6b
101 ^b	A	4,32t	3,82t	3,57dd	← 3,87-3,60m →		1,30d	
	B	4,65d	5,00t	5,26t	5,04t	3,87-3,60m	← 4,17-4,07m →	
102 ^b	A	4,46t	5,14t	4,01dd	5,27dd	3,78dc	1,19d	-
	B	4,65d	4,88dd	5,17t	5,14t	3,70dc	4,35dd	4,08dd
103 ^b	A	4,70dd	3,61t	← 3,73-3,66m →			1,21-1,39m	-
	B	4,60d	5,06dd	5,25t	5,10t	3,83-3,80m	← 4,30-4,10m →	
104 ^b	A	4,51da	4,31-4,10m	3,49dd	3,43t	3,36m	1,35d	-
	B	4,93d	5,30dd	5,05-5,01m	5,42d	3,98t	← 4,31-4,10m →	
	C	4,69d	5,18dd	5,05-5,01m	5,37d	3,88t	4,31dd	4,12dd
105 ^b	A	4,53da	4,35-4,20m	3,74dd	4,89t	3,47m	1,23	-
	B	4,95d	5,35dd	5,06dd	5,43-5,42m	3,96-3,91m	4,35-4,20m	4,06dd
	C	4,67d	5,17dd	5,02dd	5,43-5,42m	3,96-3,91m	4,35-4,20m	4,17dd

a, b, c Ver tabla 20

TABLA 22

Datos de constantes de acoplamiento (J , Hz) para los compuestos 93-105

Comp.	Anillo ^a	$J_{1,2}$	$J_{2,3}$	$J_{3,4}$	$J_{4,5}$	$J_{5,6}$	$J_{5,6a}$	$J_{6,6b}$
93 ^b	A	<1	1.7	9.6	9.6	6.1	-	-
	B	7.9	9.3	9.3	9.3	2.5	6.4	-
94 ^c	A	<1	2.9	10.1	10.1	6.4	-	-
	B	8.3	9.6	9.6	9.6	2.4	-	12.9
95 ^c	A	<1	1.7	8.6	8.6	6.5	-	-
	B	8.0	9.7	9.7	9.7	-	-	-
96 ^b	A	<1	3.3	9.4	9.4	-	-	-
	B	8.1	9.6	9.6	9.6	-	-	-
97 ^b	A	<1	3.0	9.3	9.3	6.1	-	-
	B	7.5	10.9	3.4	0.0	-	-	-
98 ^b	A	<1	3.2	9.3	9.3	-	-	-
	B	7.9	10.5	3.0	0.0	-	-	11.4
99 ^b	A	<1	3.1	9.2	9.2	-	-	-
	B	7.8	10.4	3.4	0.0	5.2	-	11.5
100 ^b	A	<1	-	9.5	9.5	5.8	-	-
	B	8.0	10.5	3.2	-	-	7.3	11.3
101 ^c	A	8.0	8.0	3.3	-	7.1	-	-
	B	8.0	9.2	9.2	9.2	-	-	-
102 ^b	A	9.5	9.5	2.9	0.8	6.0	-	-
	B	7.5	9.1	9.1	9.1	4.3	2.4	12.4
103 ^b	A	9.0	9.0	-	-	-	-	-
	B	8,5	9,6	9,6	9,6	-	-	-
104 ^b	A	^{no}	2,2	9,3	9,0	5,9	-	-
	B	7,8	10,3	3,2	0	7,1	7,1	-
	C	7,6	10,3	2,7	0	7,2	7,2	11,4
105 ^b	A	^{no}	2,8	9,6	9,6	6,1	-	-
	B	7,8	10,6	3,5	0	-	6,7	12,2
	C	7,9	10,5	3,3	0	-	6,1	11,4

^a Ver tabla 20 ^b En Cl₃CD, 500 MHz. ^c En Cl₃CD, 200 MHz.

Al igual que en los casos anteriores, los valores de desplazamientos químicos de las señales de los protones de la unidad de L-ramnosa en **97** y **98** confirman la posición de la glicosidación.

El disacárido **99** tiene el espectro mostrado en la figura 57. En este espectro se pudieron asignar todas las señales de protones excepto H-6 de la unidad de L-ramnosa por coincidir, en desplazamiento químico, con la señal de metilo del grupo enamino. El espectro COSY realizado a 500 MHz permitió asignar todas las señales que aparecen.

Para el derivado acetilado **100** el espectro COSY (figura 58) permitió asignar todos los protones. Nuevamente la comparación de **99** y **100** confirma la estructura

En estos últimos cuatro compuestos (**93-105**) los valores de desplazamientos químicos de los protones de la unidad de D-galactosa son muy parecidos y coinciden con los valores descritos para este tipo de compuestos.

La figura 61 muestra dos ampliaciones del espectro de ^1H -RMN del trisacárido **104**. Las señales de los protones de los anillos de azúcar se pudieron asignar por experiencias COSY. En la figura 62 se muestra el espectro COSY del derivado acetilado **105**. Comparando el desplazamiento químico de H-4 en ambos compuestos se determina las posiciones de glicosidación, posteriormente confirmada por datos de ^{13}C -RMN.

Los valores de las constantes de acoplamiento vecinales (tabla 22) de estos compuestos (**93-105**), muestran que la conformación predominante en solución clorofórmica es la $^4\text{C}_1(\text{D})$ para las unidades de D-glucosa o D-galactosa y $^1\text{C}_4$ para las unidades de L-ramno o L-fucopiranosilamina.

Resonancia magnética nuclear de ^{13}C .

La tabla 23 muestra las asignaciones de los carbonos del anillo de azúcar de los espectros de ^{13}C -RMN de los compuestos **93-105** algunos de los cuales, se muestran en las figuras 63-70, las demás asignaciones se recogen en la parte experimental.

Las asignaciones se hicieron en base a sus espectros APT y por comparación con compuestos análogos.

Los espectros de estos compuestos se registraron en Cl_3CD a 50,3 MHz para 93-96 y 101, a 75,4 MHz para 97, 98, 100, 103 y 104 y a 125,7 MHz para 99 y 102.

Al igual que en los apartados 3.1-3.4, en todos los compuestos, se asignan las señales correspondientes al grupo enamino destacando la presencia de una señal para un carbono de carbonilo a campo más bajo que los demás (δ 167,6-168,4 ppm), lo que de nuevo nos confirma el puente de hidrógeno intramolecular. También son comunes las señales de los carbonos de los grupos acetilo.

Para todos los compuestos se observan que los valores de δ en los distintos carbonos del anillo de la unidad de D-glucó o D-galactó son muy semejantes y están de acuerdo con los datos publicados para compuestos análogos.

Los carbonos de la unidad de L-ramnosa o L-fucosa se han asignados por experiencias de APT y comparandolos con otros espectros realizados, como por ejemplo el de 73 y 89. Las posiciones de glicosidación se confirman al comprobar que los desplazamientos químicos de los carbonos C-3 en 93, 95 y 103, C-4 en 95 y 99, C-2 en 103 y C-2 y C-3 en 104 aumentan entre 10-12 ppm, con respecto a los mismos átomos de carbono de los productos de partida respectivos.

Espectrometría de masas.

Los espectros de masas de estas sustancias obtenidos por FAB están recogidos en la parte experimental apartado 4.5. Las muestras se disolvieron en metanol, se salinizaron con yoduro sódico. En todos los casos se observa el ión $(M+\text{Na})^{+}$ como una de las señales principales del espectro.

En los espectros de impacto electrónico de los derivados acetilados destacan: el pico molecular, el pico a m/z 331 correspondiente al grupo tetra-*O*-acetil-D-glucó(galactó)piranosilo y los picos A, B, C, D y E de la fragmentación ya descrita para el grupo enamino (ver esquema 1).

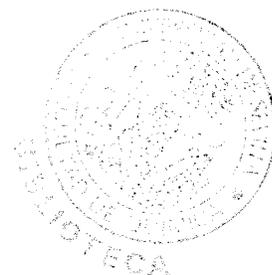
Los espectros de impacto electrónico de alta resolución de los derivados **94,96, 98, 100, 102 y 105** dan la composición del ión molecular con una desviación de la masa del peso molecular calculado menor a 5,0 ppm.

TABLA 23

Datos de desplazamientos químicos de ^{13}C -RMN (δ ,ppm) para los compuestos **93-104**

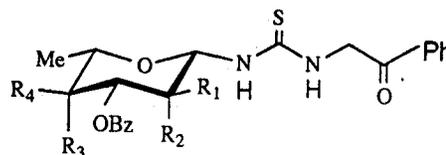
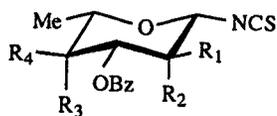
Comp.	Anillo ^a	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6
93^d	A	85,2	69,1	84,4	69,9	72,0	17,4
	B	101,1	71,3	73,2	68,2	72,0	61,8
94^d	A	84,3	70,6	75,9	71,9	71,7	17,2
	B	100,6	70,1	72,3	68,0	71,6	60,9
95^d	A	85,3	71,9	73,3	80,8	71,6	17,5
	B	101,0	70,4	72,6	68,2	71,8	61,9
96^d	A	84,0	73,2	69,7	75,8	72,7	17,6
	B	100,6	71,0	72,6	68,5	71,4	61,9
97^c	A	85,1	69,1	84,6	71,2	73,6	17,4
	B	101,6	68,9	70,0	66,6	70,2	61,4
98^c	A	84,5	71,9	75,7	72,1	72,0	17,2
	B	101,1	68,6	70,6	66,6	70,8	60,8
99^b	A	85,1	71,2	73,1	84,6	70,2	17,4
	B	101,6	68,9	69,9	66,6	70,1	61,4
100^c	A	84,0	73,2	69,6	75,6	72,7	17,7
	B	101,9	68,6	70,3	66,7	70,8	60,9
101^d	A	88,0	69,0	85,6	71,3	72,0	16,1
	B	100,9	70,1	72,1	68,2	72,0	61,9
102^b	A	87,3	69,2 ^e	76,2	69,0 ^e	71,4	16,2
	B	98,5	71,1	72,8	67,8	71,7	61,7
103^c	A	88,6	82,9	71,4	72,4	72,2	16,2
	B	101,9	71,2	73,4	67,9	71,9	61,4
104^c	A	85,6	84,7	84,8	70,9	73,7	17,5
	B	101,2	69,4	70,7	66,7	70,6	61,3
	C	103,1	68,8	70,7	66,5	70,6	61,1

^a Ver tabla de H. En Cl_3CD a: ^b 125,7 MHz, ^c 75,4 MHz, ^d 50,3 MHz. ^e Inter-cambiables



2.3.6. Isotiocianatos y tioureas (106-109).

Las estructuras de los derivados **106-109** se han asignado en base a sus datos de análisis elemental, UV, IR, RMN y EM.



	<u>106</u>	<u>107</u>
R ₁	H	OBz
R ₂	OBz	H
R ₃	H	OBz
R ₄	OBz	H

	<u>108</u>	<u>109</u>
R ₁	H	OBz
R ₂	OBz	H
R ₃	H	OBz
R ₄	OBz	H

Ultravioleta e infrarrojo.

Los valores de los máximos de absorción en el UV de estos derivados (apartado 4.5) están de acuerdo con datos descritos para compuestos similares.

Los datos de las frecuencias en el IR se recogen en el apartado 4.5. La banda más característica para los isotiocianatos **106** y **107** es la correspondiente a la vibración de tensión del grupo N=C=S a 2020-2025 cm⁻¹. Por otro lado, para las tioureas **108** y **109** destaca la banda de vibración de tensión ν_{NH} a 3347 3343 cm⁻¹ y las bandas de vibración de tensión del grupo C=S a 1263 y 1263 cm⁻¹.

Resonancia magnética nuclear de ^1H y análisis conformacional.

Los espectros de los compuestos **106-107** se recogen en las figuras 71 y 72 y los valores de desplazamientos químicos y constantes de acoplamiento de los protones del anillo de azúcar, de **106-109**, en la tabla 24 y 25. Los datos del resto de las señales se recogen en la parte experimental apartado 4.5.

En todos los casos los espectros se registraron en Cl_3CD a 200 MHz, excepto para **109** que se registró a 500 MHz.

En todos los casos las señales de los protones del anillo de azúcar se asignaron por experiencias de desacoplamiento selectivo y por comparación con otros derivados de L-ramnosa y L-fucosa ya estudiados (tablas 7, 8, 11 y 12).

Los espectros de las tioureas **108** y **109** presentan como principal característica una señal a δ 4,98-5,02 ppm correspondiente al CH_2 del grupo fenacilglicosiltiourea.

TABLA 24

Datos de desplazamientos químicos ^1H -RMN (δ , ppm) de los compuestos **106-109**

Comp	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6
106 ^a	5,20dd	5,95dd	5,53dd	5,61t	3,91dc	1,46d
107 ^a	5,31d	5,86dd	5,56dd	5,74dd	4,15dc	1,37d
108 ^a	6,15sa	5,97m	←— 5,59-5,74m —→		4,12m	1,48d
109 ^b	5,78-5,82m	5,68t	←— 5,78-5,82m —→		4,33dc	1,44d

^a En Cl_3CD , 200 MHz. ^b En Cl_3CD , 500 MHz.

Los valores de las constantes de acoplamiento vecinales (tabla 25), como en los apartados 3.1, 3.2 y 3.5, muestran que la conformación predominante en solución clorofórmica es $^4\text{C}_1$.

TABLA 25

Datos de constantes de acoplamiento (J , Hz) para los compuestos **106-109**

Comp	$J_{1,2}$	$J_{2,3}$	$J_{3,4}$	$J_{4,5}$	$J_{5,6}$
106^a	1,3	3,1	9,3	9,3	6,15
109^a	–	-	-	-	6,0
107^a	8,5	10,6	3,5	0,9	6,5
109^b	9,3	9,3	-	-	6,25

^a En Cl_3CD , 200 MHz. ^b En Cl_3CD , 500 MHz

Resonancia magnética nuclear ^{13}C .

La tabla 26 muestra algunas de las asignaciones de las señales de carbonos de los derivados **106-109**, el resto de las señales se recogen en la parte experimental apartado 4.5.

Los espectros se registraron en Cl_3CD a 50,3 MHz para los compuestos **106** y **108** y a 75,4 MHz para los compuestos **107** y **109**.

Los desplazamientos químicos de los carbonos del anillo de azúcar para estos compuestos están de acuerdo con los obtenidos para otros derivados de L-ramnosa y L-fucosa (ver tablas 10 y 13). Las asignaciones se hicieron en base a sus espectros APT⁶⁴ y, en el caso de **108**, por heterocorrelación (figura 76).

Los isotiocianatos **106** y **107** (figuras 73 y 74) presentan como principal característica la señal a δ 144 ppm correspondiente al grupo NCS.

Las tioureas **108** y **109** (figuras 75, 76 y 77) presentan las señales del grupo fenacilglicosiltiourea que a continuación se detallan: δ (CH₂) \approx 53,0, δ (CS) \approx 182,5 y δ (CO) \approx 194,0 ppm.

TABLA 26

Datos de desplazamientos químicos de ¹³C-RMN (δ , ppm) para los compuestos 106-109

Comp.	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	NCS	C=S
106^a	82,8	69,9	71,3 ^d	70,4 ^d	73,1	17,5	145,4	-
108^a	81,2	70,1	71,1 ^d	71,9 ^d	72,4	17,7	-	182,3
107^b	84,1	69,9	71,7	70,5	72,1	16,1	143,7	-
109^c	83,1	69,5	71,3	71,0	71,6	16,2	-	182,8

En Cl₃CD a :^a 50,3 MHz, ^b 75,4 MHz, ^c 124,7 MHz. ^d Intercambiables

Espectrometría de masas.

Los picos más significativos de los espectros de masas (EI) de los compuestos estudiados en este capítulo, junto con sus asignaciones e intensidades, están recogidos en la parte experimental.

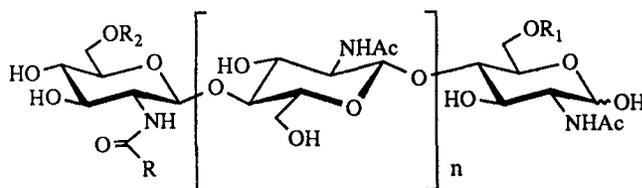
El espectro de masas EI para los derivados **106** y **107** presenta el pico a m/z 459 correspondiente a la pérdida del grupo NCS en el ión molecular como ocurre en otros isotiocianatos relacionados²⁵.

3. SINTESIS DE LIPOOLIGOSACARIDOS

3.1. ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA

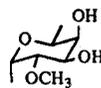
Las bacterias fijadoras de nitrógeno atmosférico, en simbiosis con ciertas plantas leguminosas poseen toda la información genética necesaria para, en conjunción con la planta, desarrollar la formación de unas estructuras especializadas llamadas nódulos. Dentro de los nódulos, el nitrógeno atmosférico es reducido a amonio y en esta forma asimilado por la planta. A lo largo del proceso de infección de las leguminosas por las bacterias del género *Rhizobium*, se establece un continuo intercambio de señales que, si son adecuadas, llevarán al establecimiento de la simbiosis funcional. Esta simbiosis es específica en el sentido de que una determinada especie de leguminosa es nodulada por su rhizobio específico⁴. El reconocimiento específico viene determinado por moléculas señales producidas por la planta, flavonoides o isoflavonoides, que son reconocidos por la bacteria que a su vez y en respuesta, sintetiza y secreta una molécula glicolipídica, conocida como factor *Nod*, que es reconocida por la correspondiente leguminosa hospedadora. Esta molécula glicolipídica se ha podido demostrar que induce la mayoría de los procesos de la infección.

En 1990 P. Lerouge y cols.⁵ aislaron y estudiaron la estructura del primer factor *Nod* –*Nod-Rm*– 110 secretado por el *Rhizobium meliloti* : un lipooligosacárido sulfatado de *N*-acetil-D-glucosamina con estructura tri o tetrasacáridica en donde el grupo sulfato se encuentra en la posición C-6 del extremo reductor y la cadena grasa en forma de amida, en el extremo no reductor. Posteriormente se determinaron las estructuras de otros factores *Nod* observándose que el esqueleto de oligosacárido posee una gran variedad de sustituyentes. Así por ejemplo, la molécula 111, secretada por *Rhizobium leguminosarum* con estructura tetra o pentasacáridica, posee en el extremo no reductor del oligosacárido, un grupo acetato en la posición C-6 y una amida grasa en la posición C-2, que puede presentar dos tipos de cadenas lipídicas. La molécula 112, secretada por *Bradyrhizobium japonicum* presenta estructura tetrasacáridica y está α -fucosilada en la posición C-6 del extremo reductor.

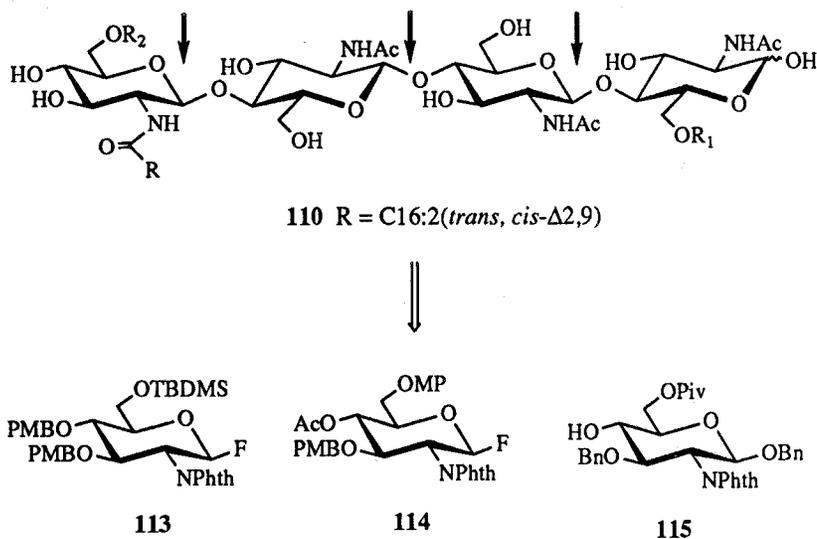


110 R = C18:2(*tans, cis*- Δ 2,9); R₁ = SO₃⁻; R₂ = H; n = 2 ó 3

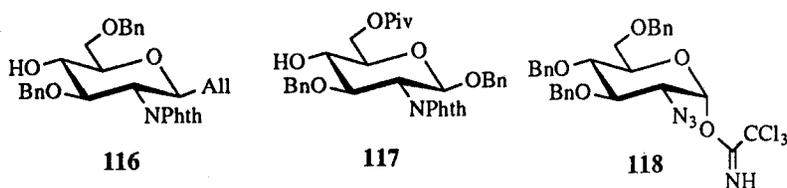
111 R = C18:4(Δ 2,4,6,11) ó R = C18:1(*cis*- Δ 11); R₁ = H; R₂ = Ac; n = 2 ó 3

112 R = C18:1(*cis*- Δ 11); R₁ =  ; R₂ = H; n = 2 ó 3

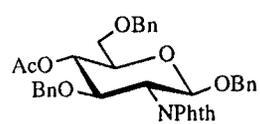
La importante acción de estas moléculas, su papel específico y la escasez natural hace que haya despertado un gran interés su síntesis química. La primera síntesis total de un factor-*Nod* fue realizada por K. C. Nicolaou y cols.⁶⁴ en 1992. Estos autores abordaron la síntesis de la molécula señal secretada por *Rhizobium meliloti* en una secuencia lineal, según las desconexiones señaladas en la molécula **110**, desconexiones que en sus puntos finales nos llevan a los glicosil donadores **113**, **114** y los glicosil aceptores **115**.



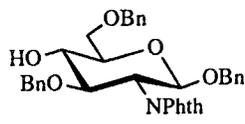
Un año más tarde Y-Z. Hui y cols.⁶⁵ publican la síntesis total de esta misma molécula señal según una secuencia convergente, que les lleva en las primeras etapas, a la utilización de los glicosil aceptores **116** y **117** y glicosil donadores **118**.



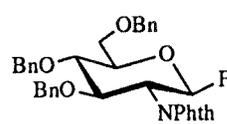
En 1994, T. Ogawa y cols.⁶⁶ publican la síntesis total del factor *Nod* **112** secretado por *Bradyrhizobium japonicum* aplicando una ruta sintética convergente, empleando en sus primeros pasos los sintones **119**, **120** y **121**.



119



120



121

3.2. NUEVOS METODOS DE GLICOSIDACION APLICADOS A LA SINTESIS DE PRODUCTOS NATURALES

Los métodos y las estrategias en la síntesis total de oligosacáridos complejos han adquirido en la última década un marcado avance como consecuencia del estudio del papel biológico de la parte de carbohidrato componente de las glicoproteínas y glicolípidos. Las unidades de oligo- y polisacáridos poseen una gran capacidad de información debido no sólo a la secuencia de unidades básicas sino también por la localización de los enlaces glicosídicos y la configuración de los mismos.

El primer método de glicosidación útil en síntesis de oligosacáridos fue introducido en 1901 por Koenigs-Knorr⁶⁷, siendo los glicosil donadores *bromuros* y *cloruros de glicosilo*. Estas reacciones están promovidas por una gran variedad de sales de metales pesados principalmente de plata o mercurio.

En relación con el control de la estereoquímica existen tres aproximaciones básicas: el método de asistencia de grupo vecino, que promueve la formación de 1,2-*trans*-glicósidos tales como glicósidos tipo β -gluco o α -mano, el método de anomerización *in situ*⁶⁸ para la síntesis de glicósidos tipo α -gluco y α -mano y el método de catálisis heterogénea⁶⁹ para la preparación de α -mano glicósidos.

Si bien el método de Koenigs-Knorr ha sido muy utilizado para la síntesis de oligosacáridos de gran tamaño, actualmente se han desarrollado otros procedimientos. En este sentido en 1981 T. Mukaiyama y cols.⁷⁰ introdujeron el uso de *fluoruros de glicosilo* convenientemente activados, con el complejo $\text{SnCl}_2\text{-AgClO}_4$. Después de este avance inicial, K. C. Nicolaou y cols.⁷¹ lo aplicaron extensamente en la síntesis de productos naturales, y además desarrollaron la preparación de estos glicosil fluoruros a partir de los correspondientes tioglicósidos.

Una de las principales ventajas del uso de estos glicosil fluoruros es su alta estabilidad tanto química como térmica comparada con otros haluros de glicosilo. Esta propiedad hace que hayan sido utilizados por varios autores en síntesis de oligosacáridos complejos y que se haya investigado el uso de distintos promotores. Así por ejemplo, T. Mukaiyama y cols.⁷² entre otros, usan como promotor $\text{SnCl}_2\text{-TrClO}_4$. J. Thiem y cols.⁷³ emplean TiF_4 y SnF_4 , mientras que el complejo de $\text{Cp}_2\text{MCl}_2\text{-AgX}$ ($\text{M}=\text{Zr}$; Hf y $\text{X}=\text{ClO}_4^-$; TfO^-) fue empleado por K. Sukuki⁷⁴ y K. C. Nicolaou⁷⁵

Los *tioglicósidos* también han sido utilizados como sintones en síntesis de oligosacáridos de gran tamaño. A pesar de su alta estabilidad, en presencia de grupos que tengan afinidad por el azufre se convierten en buenos glicosil donadores por formación de un intermedio muy reactivo.

En 1973 R. J. Ferrier y cols.⁷⁶ introdujeron su uso promovidos por sales de mercurio. A partir de esta fecha, se han empleado como promotores otras sales metálicas, como por ejemplo PhHgOTf introducido en 1983 P. J. Garegg y cols.⁷⁷. Posteriormente se han empleado otros grupos que presentan afinidad por el azufre como halógenos (Br₂ y AgOTf-Br₂) y en 1983, K. C. Nicolaou y cols.⁷⁸ fueron los primeros que utilizaron NBS como promotor para fenil tioglicósidos.

En relación con este tipo de promotores, el grupo de B. Fraiser-Reid⁷⁹ y el de J. H. van Boom⁸⁰, independiente pero simultáneamente, encontraron que metil y etil tioglicósidos desarmados podían ser activados por promotores más reactivos como NIS-TfOH.

El concepto de “armado-desarmado” fue empleado por primera vez en 1988 por B. Fraiser-Reid y cols.⁶ aplicado a los 4-pentenil glicósidos. Encontraron que glicosil donadores con grupos electrón atrayentes en posición C-2, como el aciloxi, eran menos reactivos que los correspondientes glicosil donadores con grupos bencilos en la misma posición. El glicosil donador más reactivo o activado se denomina “azúcar armado” y el desactivado, menos reactivo, azúcar desarmado”. J. H. van Boom y cols.⁸¹ emplearon este concepto en reacciones de glicosidación usando tioglicósidos y IDCP como promotores y concluyeron que el uso de IDCP como promotor era apropiado en reacciones selectivas de glicosidación de un azúcar armado y un tioazúcar desarmado.

Como promotores de alquiltioglicósidos se han utilizado agentes metilantes como MeI y MeSOTf.

Las glicosidaciones mediadas por *tricloroacetimidatos* fueron desarrolladas por R. R. Schmidt y cols.⁸² en 1980 como un método alternativo al procedimiento clásico de Koenigs-Knorr. Los tricloroacetimidatos se sintetizan fácilmente a partir de los correspondientes azúcares hemiacetálicos por tratamiento con Cl₃CCN y bases como K₂CO₃, NaH o DBU. La reacción de glicosidación se lleva a cabo en condiciones suaves en presencia de cantidades catalíticas de ácidos de Lewis como BF₃·Et₂O TMSOTf.

Estos glicosil donadores han sido muy utilizados en la síntesis de productos naturales. Así por ejemplo, R. R. Schmidt⁸³ los ha empleado en la síntesis de glicoesfingolípidos, T. Ogawa⁸⁴ en la síntesis de gangliósidos y K. C. Nicolaou⁸⁵ en la síntesis de amphotericin B.

3.3. METODOS DE AMIDACION

El estudio de la formación de enlace de amida tiene un amplio campo de aplicación en la síntesis de productos de importancia biológica como son los neoglicoconjugados, lipopolisacáridos o glicolípidos.

En general el acoplamiento entre un compuesto carboxílico y una amina requiere la presencia de un reactivo que transforma el compuesto carboxílico en un intermedio reactivo que facilita la reacción.

Existe una gran variedad de métodos según el reactivo empleado. Así por ejemplo, el uso de carbodiimidas como la 3-(dimetilaminopropil)-1-etilcarbodimida (DAEC)⁸⁶, la N,N -diciclohexilcarbodimida (DCC)⁸⁷ o la 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodimida (EDCI)⁸⁸, activan la reacción por formación de un éster reactivo que en presencia de un grupo amino se acopla preferentemente con él.

El tratamiento del derivado carboxílico con cloroformiato de isobutilo⁸⁹ o $N_2H_4 \cdot H_2O/HONO$ ⁹¹ promueve la formación de un anhídrido mixto o un acil-azido respectivamente, que reacciona fácilmente con el compuesto amino.

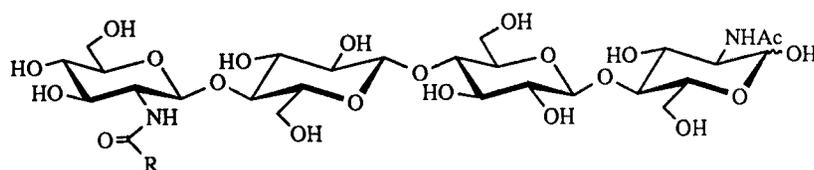
Otra forma de activar la formación del enlace amido es haciendo reaccionar el grupo carboxílico con una sal de oxazolidina (*N*-etil-5-fenilsoxazolidina 3'-sulfonato⁹²) dando un enol-éster activado, que reacciona selectivamente con el grupo amino.

Para el caso concreto de síntesis de lipopolisacáridos, en donde se forma un enlace de amida entre un ácido carboxílico de cadena grasa y un grupo amino derivado de azúcar, existen antecedentes del uso de derivados de ácidos grasos activados. Así por ejemplo, autores como T. Ogawa⁶⁶, y-Z Hui⁶⁵ y K. C. Nicolaou⁶⁴ han empleado derivados de *N*-hidroxisuccinimida, 3-aciltioazolidina-2-tiona y de 2-acil-1-metilpiridinio.

3.4. MOLECULAS OBJETIVO Y RETROSINTESIS

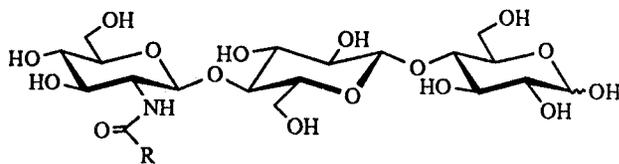
Como se ha expuesto en la introducción la síntesis de análogos de factores *Nod* tiene un gran interés ya que el estudio de su actividad biológica permitirá elucidar qué grupos funcionales tienen una participación activa en el proceso simbiótico.

En esta tesis se ha abordado la síntesis de análogos con estructura tetrasacarídica **122** en donde las dos unidades de D-glucosamina centrales se han sustituido por una de celobiosa, lo que supone una ventaja desde el punto de vista sintético por incorporar en un bloque dos unidades de glucosa.



122 R = C18:1(*cis*- Δ 11)

Además con el fin de estudiar la disposición relativa de la cadena lipídica con respecto al resto de azúcar hemos sintetizado los trisacáridos **123** y **124** en donde sólo hay una función amino y se ha hecho su estudio conformacional.

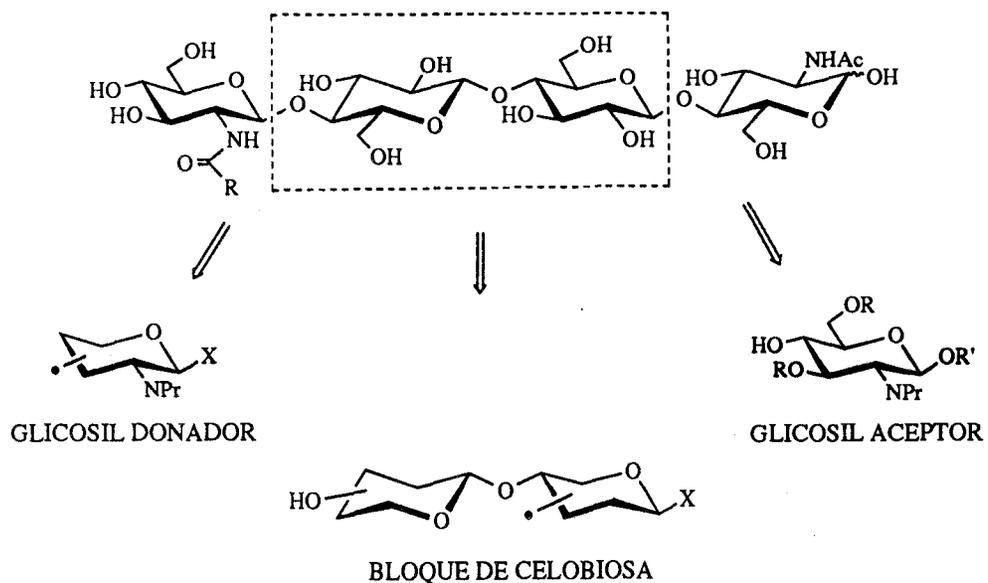


123 R = C18:1(*cis*- Δ 11)

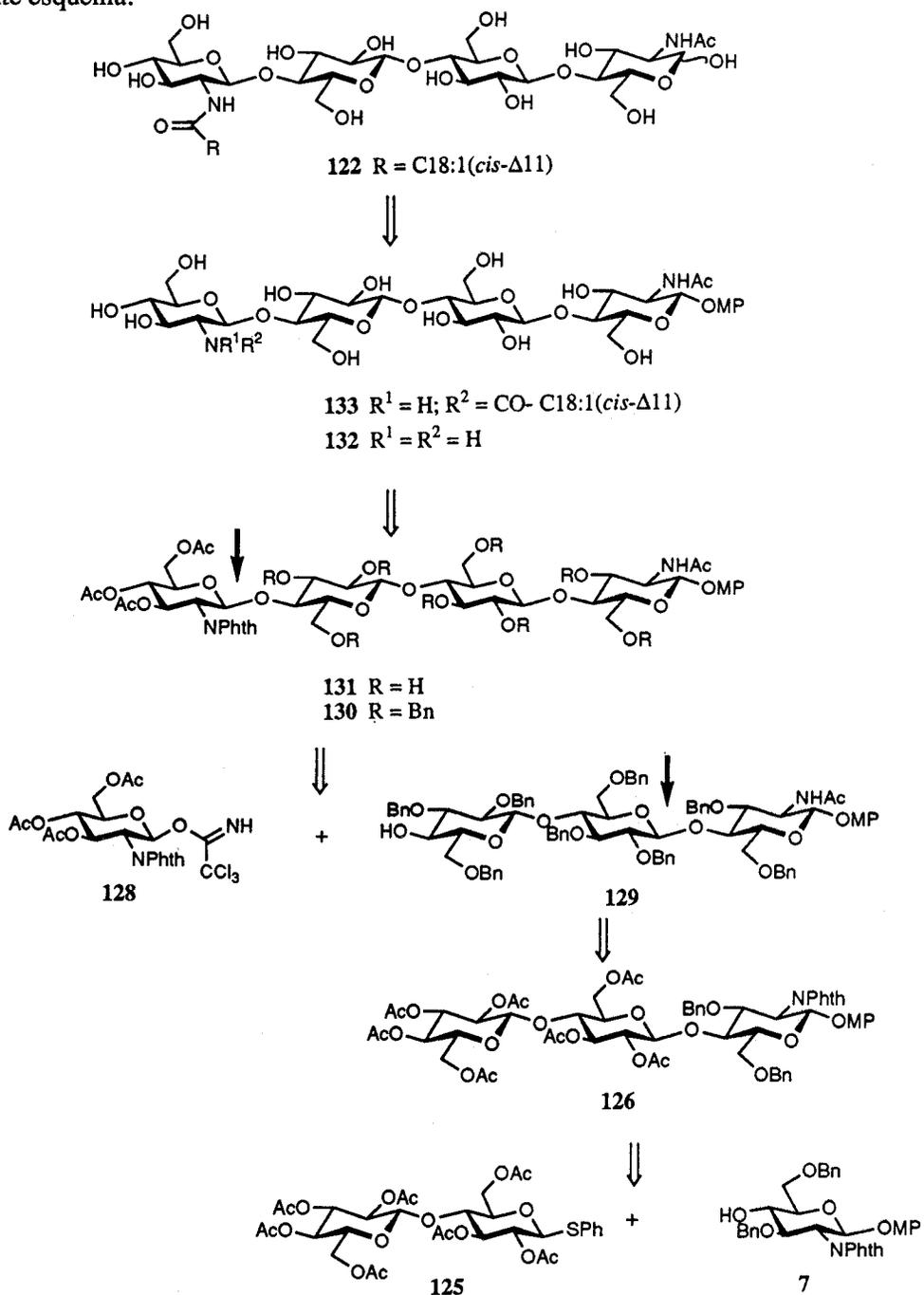
124 R = C18:2(*trans*, *cis*- Δ 2,9)

A la hora de abordar la síntesis tendremos que tener en cuenta que la magnitud de estas moléculas con tres y cuatros unidades de azúcar y la multifuncionalidad que presentan (con átomos de N y S, dobles enlaces y los propios hidroxilos del azúcar) exigen un cuidadoso diseño y delicada ejecución de la estrategia sintética.

Si usamos como bloque para la síntesis una unidad de celobiosa, los puntos claves en el análisis retrosintético son las dos desconexiones que implican reacciones de glicosidación $\beta(1\rightarrow4)$, que nos lleva a un glicosil aceptor y a un glicosil donador derivado de D-glucosamina, que tendrían que acoplarse con una unidad de celobiosa convenientemente protegida.



Aplicando esta estrategia de retrosíntesis a la molécula objetivo 122 resulta el siguiente esquema:



Para la síntesis de estas moléculas tendremos que construir derivados de mono y oligosacáridos convenientemente protegidos que permitan acceder fácilmente a los sintones anteriormente mencionados.

En lo que se refiere a los grupos protectores se ha elegido el grupo *p*-metoxifenilo para la posición anomérica porque, aún siendo aparentemente simple, confiere un grado importante de flexibilidad en el esquema general de síntesis. Por un lado permite su desprotección en condiciones que no afectan ni a los enlaces glicosídicos ni a otros grupos presentes en la molécula y por otro lado, es estable bajo un amplio rango de condiciones de reacción (hidrogenólisis, hidrazinólisis y los ácidos de Lewis empleados en reacciones de bencilidenación y de glicosidación), condiciones que no hubieran resistido otros grupos protectores como OAll, OTBDMS, OBn, etc.

La posición C-4 del compuesto **7** es muy poco reactiva⁹² sobre todo cuando el anillo se encuentra en conformación ⁴C₁. Esta baja reactividad requiere una cuidadosa elección de los grupos protectores de la función amino y de los grupos hidroxílicos que, en general, no deberán ser electrón atrayentes.

En base a esto y a otras consideraciones que expondremos en el apartado 3.6 hemos escogido el grupo NPhth como protector de la función amino y al Bn para los posiciones C-3 y C-6. Análogamente para los glicosil aceptores **129** y **136** se escoge también el grupo Bn.

Con el fin de controlar la diastereoselectividad en las reacciones de glicosidación, se han elegido glicosil donadores con grupos vecino participante que favorecen la formación de 1,2-*trans*-glicósidos como son el grupo NPhth en **128** y el OAc en el tiofenilglicósido **125**.

Por otra parte la presencia en **122** de dos funciones amino diferentemente sustituidas exige escoger un momento determinado en la ruta sintética (antes de la segunda glicosidación) para la conversión del grupo NPhth, de la unidad de D-glucosamina del extremo reductor en NHAc.

Por último destacar que, la existencia de una amida grasa insaturada requiere la eliminación de los grupos bencilos antes de la introducción de la cadena lipídica.

3.5. PREPARACION DE GLICOSIL ACEPTORES

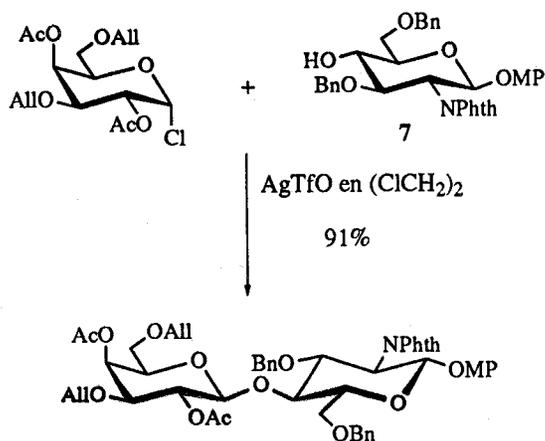
3.5.1 Síntesis del glicosil aceptor 7.

Como se ha destacado anteriormente, la baja reactividad de la posición C-4 en derivados de D-glucosamina⁹² condiciona la elección de los grupos protectores.

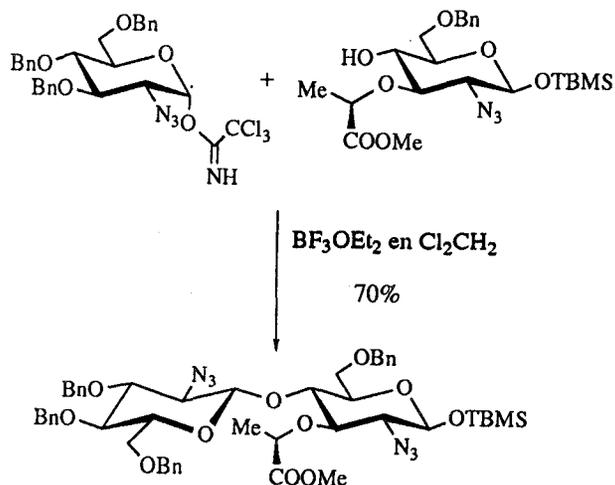
Recientemente P. Boullanger y cols.⁹³ han estudiado la influencia del grupo protector del nitrógeno sobre la reactividad relativa de glicosil aceptores derivados de D-glucosamina en reacciones de glicosidación $\beta(1\rightarrow4)$. De este estudio se deduce que son los derivados de 2-ftalimido-D-glucosamina y 2-azido-D-glucosamina los sintones que originan reacciones con mejores rendimientos.

Existen en la bibliografía otros muchos ejemplos de glicosil aceptores derivados de 2-ftalimido-D-glucosamina como de 2-azido-D-glucosamina.

Así T. Ogawa y cols¹⁶ han empleado el *p*-metoxifenil 3,6-di-*O*-bencil-2-desoxi-2-ftalimido- β -D-glucopiranosido (7) como glicosil aceptor en la siguiente reacción:



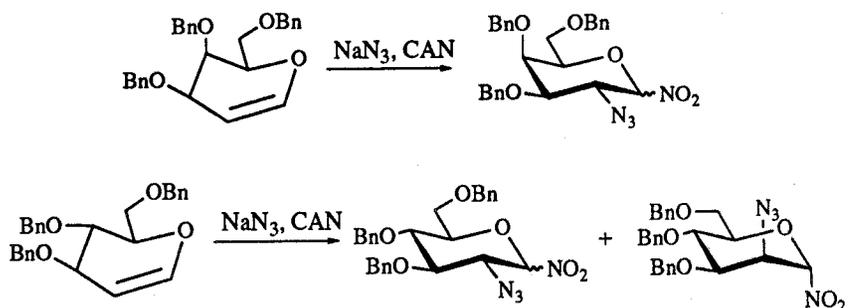
Como ejemplo del uso de glicosil aceptores derivados de 2-azido-D-glucosamina destacan los trabajos realizados por R. R. Schmidt y cols.⁹⁴.



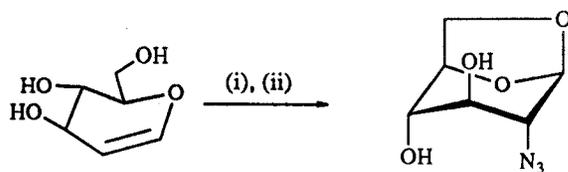
La preparación de los 2-azido-2-desoxi derivados se aborda tanto por reacciones de azidonitración como de yodociclación. A. Vasella y cols.⁹⁵ han preparado derivados de este tipo partiendo de tri-*O*-bencil-D-glucal y tri-*O*-bencil-D-galactal por reacción de azidonitración por tratamiento con NaN₃ y CAN en acetonitrilo, los resultados se recogen en la Tabla 27.

TABLA 27

Producto de partida	Productos aislados y rendimientos (%)		
Tri- <i>O</i> -bencil-D-galactal	α-D-Galacto-azido (48-51)	β-D-Galacto-azido (6-8)	
Tri- <i>O</i> -bencil-D-glucal	α-D-Gluco-azido (33)	β-D-Gluco-azido (13)	α-D-Mano-azido (13)



J. M. Beau y cols⁹⁶. han preparado derivados de 2-azido-2-desoxi- β -D-glucopiranosas por reacción de yodociclación a partir de D-glucal en dos pasos [(i) óxido de bis-tributylestaño, I_2 en acetonitrilo; (ii) NaN_2 en DMF-agua] para dar 1,6-anhidro-2-azido-2-desoxi- β -D-glucopiranosas.



La preparación de derivados de 2-desoxi-2-ftalimido-D-glucopiranosas se ha abordado por tratamiento de la D-glucosamina libre con anhídrido ftálico y posterior acetilación (ver apartado 4.4).

En cuanto a la protección de los grupos hidroxilos, R. R. Schmidt y cols.⁹⁴ han estudiado la influencia que tiene el grupo protector del hidroxilo en posición C-6 sobre la reactividad de la posición C-4 (ver tabla 28), llegando a la conclusión que grupos electrón atrayentes y/o voluminosos no son adecuados para la protección de dichas posiciones. Por ello se ha elegido al grupo bencilo como protector de las funciones hidroxílicas en los glicosil aceptores **7**, **129** y **136**.

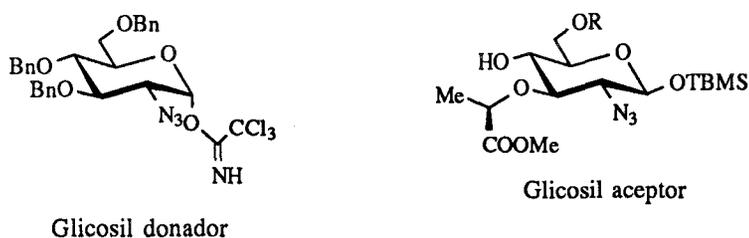
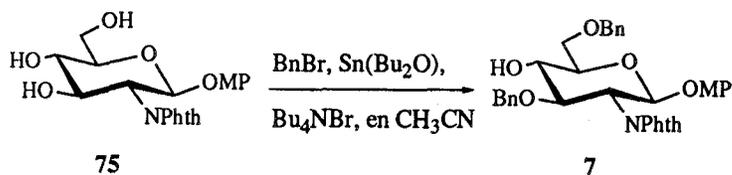


TABLA 28

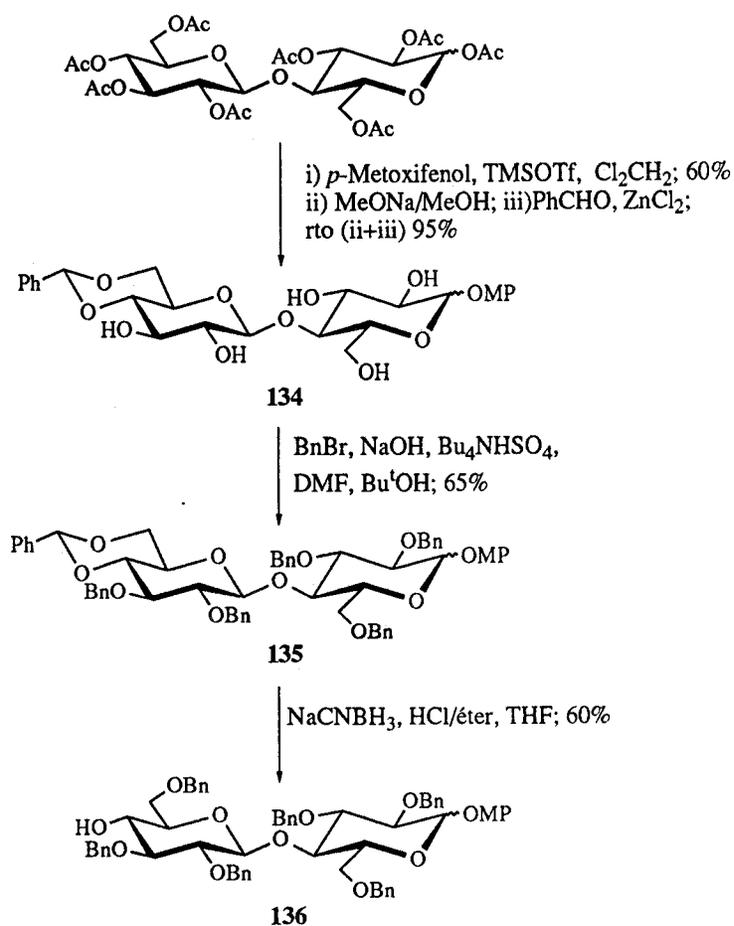
Glicosil aceptor R	Catalizador	Resultados glicosidación	
		$\beta\%$	$\alpha\%$
TBDMS	$\text{BF}_3 \cdot \text{EtO}$	bajo	bajo
Bz	TMSOTf	8	-
Bn	$\text{BF}_3 \cdot \text{EtO}$	70	-

La síntesis de **7** se ha realizado por bencilación regioselectiva vía estannileno a partir del *p*-metoxifenil β -D-glucopiranosido (**75**) (ver apartado 2.2.1) con excelentes resultados.



3.5.2 Síntesis del glicosil aceptor 136.

La obtención de **136** se ha efectuado a partir del 4,6-bencilidén derivado **135**, por reducción regioselectiva por tratamiento con cianoborohidruro sódico con un rendimiento del 60%. El compuesto **135** a su vez se ha obtenido a partir de celobiosa peracetilada, *vía* **134**, en cuatro etapas [(i) *p*-PhOCH₃, TMSOTf, Cl₂CH₂, 60%; (ii) MeONa/MeOH; (iii) bencilidenación: PhCHO, ZnCl₂, 95%; (iv) bencilación transferencia de fase⁹⁵: BnBr, NaOH, Bu₄NHSO₄, DMF, Bu^tOH, 65%].

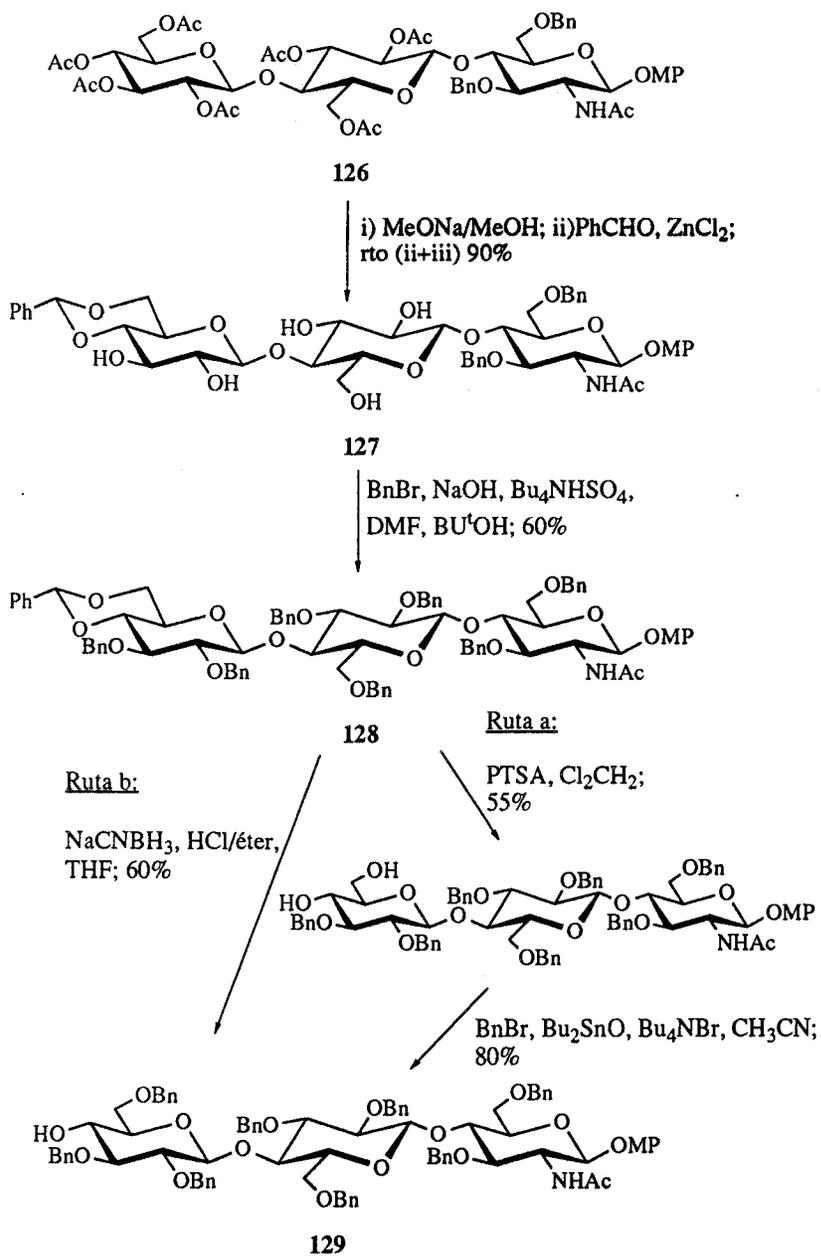


Hay que destacar que en la síntesis del *p*-metoxifenil 2,3,6,2',3',4',6'-hepta-*O*-acetil-celobiósido se produce una mezcla de anómeros que no se pudo separar por cromatográfica en columna sobre gel de sílice. Las etapas subsiguientes del esquema de síntesis se realizan con mezclas de anómeros. La proporción α/β en las mezclas se determina en los espectros de ^1H -RMN, por comparación de las integrales relativas de los protones H-1 α y H-1 β (ver apartado 3.10).

3.5.3 Síntesis del glicosil aceptor 129.

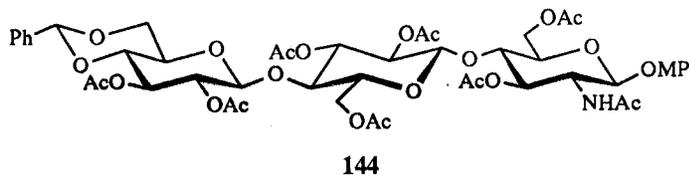
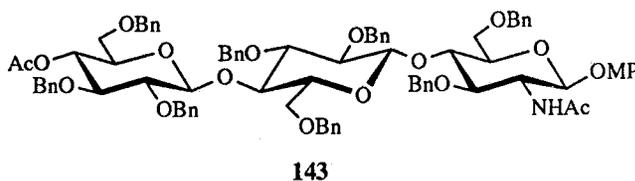
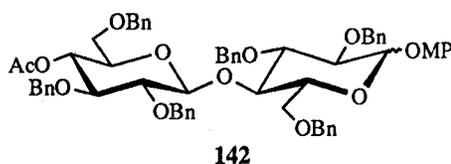
Para la síntesis del glicosil aceptor **129** con estructura trisacáridica se prepara el 4,6-*O*-bencilidén derivado **128** a partir del trisacárido **126** en tres etapas [(i) MeONa/MeOH; (ii) bencilidenación: PhCHO/ZnCl₂, 90%; (iii) bencilación por transferencia de fase⁹⁷: BnBr, NaOH, Bu₄NHSO₄, DMF, Bu^tOH, 60%]. A su vez el trisacárido **126** se obtiene por glicosidación del tioglicósido **125** y el aceptor **7**.

La obtención del aceptor **129** a partir del derivado **128** se aborda por dos rutas: apertura por reducción regioselectiva del acetal (ruta a: NaCNBH₃ HCl/éter, THF, 60%) o hidrólisis del acetal y bencilación regioselectiva vía estannileno del diol resultante [ruta b: (i) PTSA, Cl₂CH₂, 55%; (ii) BnBr, Bu₂SnO, Bu₄NBr, CH₃CN, 80%].



Las estructuras de los glicosil aceptores **129** y **136** se confirman de un modo claro por datos de análisis elemental y de RMN. La confirmación de la posición HO-4 libre se efectúa mediante la preparación y estudio por ^1H -RMN de los correspondientes derivados acetilados (**142** y **143**). La aparición de una señal triplete a 4,96 ppm en el espectro de ^1H -RMN de **142** y de un cambio en la zona entre 5,00-5,95 ppm en el de **143**, confirman la existencia de un grupo acetiloxi en la posición C-4.

Para el estudio estructural de **127** se sintetizó el correspondiente derivado acetilado **144**.

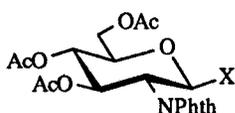


3.6. PREPARACION DE GLICOSIL DONADORES

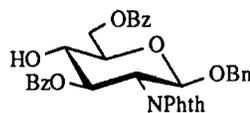
En la secuencia de síntesis en estudio se han empleado dos tipos de donadores: tricloroacetimidatos (**128**) y tiofenilglicósidos (**125**).

3.6.1 Síntesis del glicosil donador **128**.

H. Paulsen y cols.⁹⁸ realizaron estudios de la eficacia relativa de distintos métodos de glicosidación aplicado a la síntesis de disacáridos de D-glucosamina. Los resultados obtenidos en la glicosidación de **151** con los glicosil donadores **128** y **152-156** se recogen en la Tabla 29 y de ellos se concluye que el tricloroacetimidato de 3,4,6-tri-O-acetil-2-desoxi-2-ftalimido-β-D-glucopiranosido (**128**) es el sintón que mejores resultados da en este tipo de glicosidaciones.



- 128** X = OC(=NH)CCl₃
152 X = Br
153 X = Cl
154 X = SEt
155 X = F
156 X = OAc

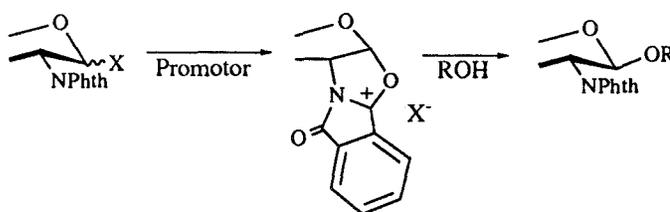


151

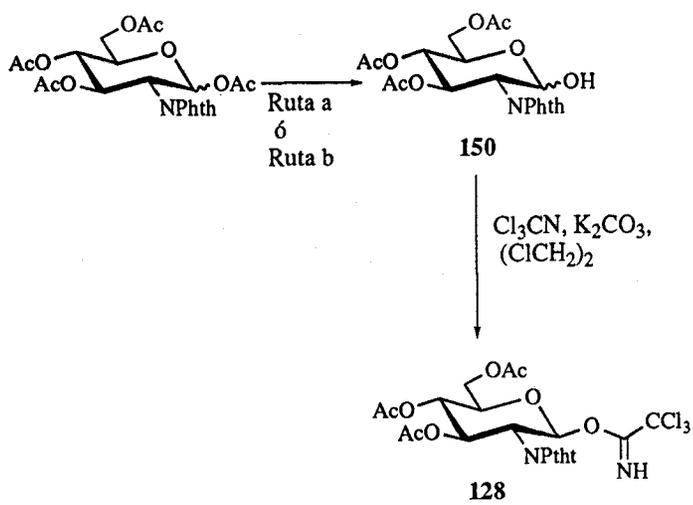
TABLA 29

Donador	Disolvente	Catalizador	Tiempo (h)	Temp. (°C)	Rendimiento glicosidación (%)
128	Cl ₂ CH ₂	BF ₃ ·Et ₂ O	0.5	-20	69
152	Cl ₂ CH ₂	AgTfO	2	-30	62
153	Cl ₂ CH ₂	AgTfO	1	-30	60
154	Cl ₂ CH ₂	DMTST	5	20	57
155	CH ₃ CN	TMSOTf	24	0	44
156	Cl ₂ CH ₂	TMSOTf	16	20	18

Por otro lado la existencia del grupo NPhth en la posición C-2, en el derivado de D-glucosamina (**128**), presenta una doble ventaja: aumentar la reactividad del donador por asistir la partida del grupo saliente formando un intermedio altamente deslocalizado y promover la formación de manera exclusiva del 1,2-*trans*-glicósido, ya que este intermedio apantalla la cara α , consiguiéndose un control de la diastereoselectividad β del 100%.

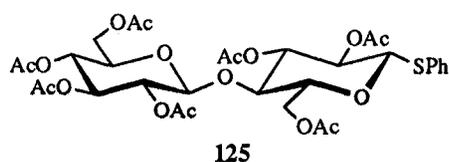


La síntesis del tricloroacetimidato **128** se aborda a partir del derivado hemiacetálico (**150**) por tratamiento en medio básico (K_2CO_3) con Cl_3CCN en 1,2-dicloroetano. A su vez, el derivado hemiacetálico se prepara a partir de la 1,3,4,6-tri-*O*-acetil-2-desoxi-2-ftalimido-D-glucopiranososa por dos rutas: desacilación regioselectiva de la posición anomérica (ruta a: $MeONa/THF$, 44%) o formación del *p*-metoxifenil glicósido y desprotección por oxidación⁹⁹ del mismo [ruta b: (i) *p*-metoxifenol, $TMSOTf, Cl_2CH_2$, 70%; (ii) $CAN, CH_3CN:PhCH_3:H_2O$, 98%].

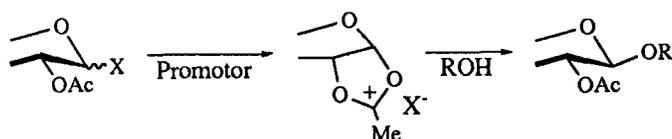


3.6.2 Síntesis del glicosil donador 125.

El otro donador empleado en la secuencia de síntesis es el tioglicósido desarmado **125** derivado de celobiosaa, que se ha preparado a partir de acetobromocelobiosaa por tratamiento con NaOH y tiofenol en condiciones de transferencia de fase.



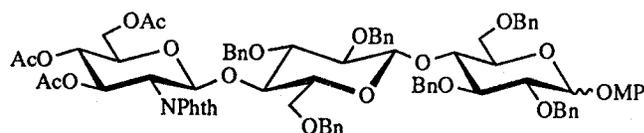
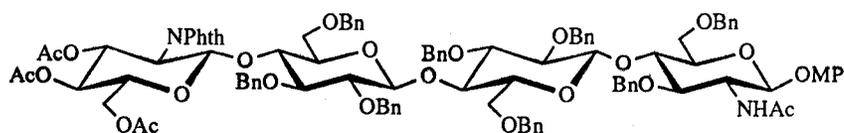
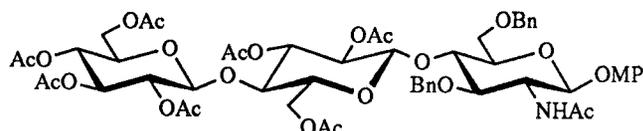
El compuesto **125** es un tioglicósido desarmado, que presenta la ventaja de tener en la posición C-2 un grupo vecino participante, que favorece la formación de 1,2-*trans*-glicósido.



Los datos de ^1H -RMN del compuesto **125** revelan la existencia de dos protones anoméricos a 4,40 y 4,58 ppm, que confirman la formación de β -glicósidos (δ , $J_{1,2} = 7,9$ y 10,2 Hz respectivamente).

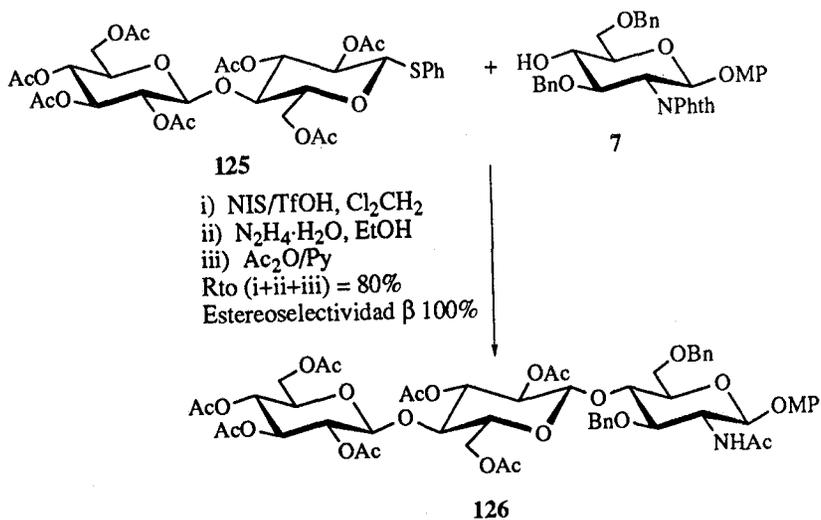
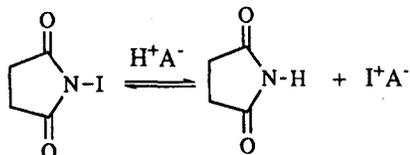
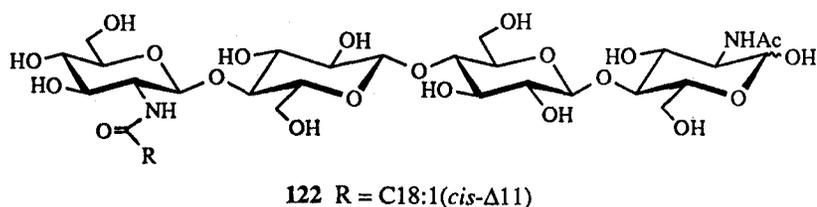
3.7. CONSTRUCCION DE LOS FRAGMENTOS DE OLIGOSACARIDOS: REACCIONES DE GLICOSIDACION

En la síntesis de las moléculas objetivo las etapas claves son reacciones de glicosidación que nos lleva a las estructuras tri-(126 y 137) y tetrasacáridas (130).



3.7.1 Fragmento de oligosacárido 126.

Para la molécula objetivo **122** se ha diseñado una síntesis lineal, construyendo en primer lugar el trisacárido **126** por acoplamiento de los sintones **125** y **7** en presencia de NIS (4,2 eq) con cantidades catalíticas de ácido triflico (TfOH). El uso de TfOH⁹⁸ es indispensable para que la reacción sea efectiva con el sinton desarmado **125**. La NIS en presencia de ácidos carboxílicos genera ión yodonio que, al ser más electrófilo que la NIS, facilita de un modo más eficaz la partida del grupo saliente.



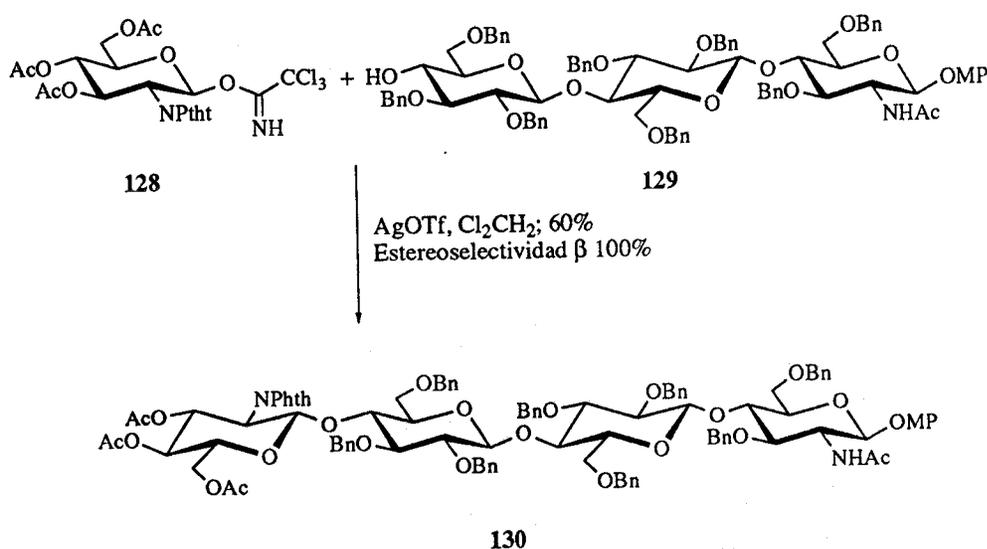
La reacción de glicosidación seguida de hidrazinólisis y acetilación transcurre con un rendimiento total del 80%, formándose de modo exclusivo el 1,2-*trans*-glicósido.

La estructura de **126** ha sido rigurosamente confirmada por datos de análisis elemental y estudio de ^1H y ^{13}C -RMN, incluyendo experiencias COSY y de heterocorrelación que revelan la presencia de tres dobletes a desplazamientos químicos de 5,27, 4,51 y 4,44 ppm, con de $J_{1,2} = 6,0\text{-}8,0$ Hz correspondientes a los protones anóméricos con configuración β .

El trisacárido **126** se transforma en el glicosil aceptor **129** según se ha explicado en el apartado 3.6.2.

3.7.2 Fragmento de oligosacárido 130.

La glicosidación del tricloroacetimidato **128** y el trisacárido **129** se lleva a cabo en presencia de AgOTf y aplicando el procedimiento experimental inverso, obteniéndose así el tetrasacárido **130** con un rendimiento del 60% y diastereoselectividad β del 100%.

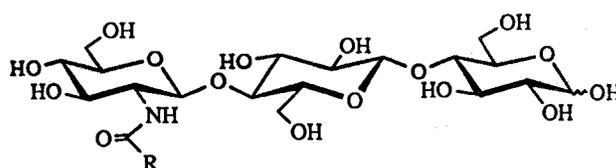


Para este caso concreto la diferencia de reactividades entre los sintones glicosil aceptor y donador condiciona la elección tanto del promotor, como del procedimiento experimental. De acuerdo con el mecanismo propuesto para esta reacción (ver siguiente esquema), se ha elegido AgOTf¹⁰⁰ como promotor por activar más lentamente la partida del grupo saliente y de esta forma minimizar la descomposición de donador.

El estudio estructural del tetrasacárido **130** está basado en datos de análisis elemental, ^1H y ^{13}C -RMN con experiencias COSY y de heterocorrelación. La existencia de cuatro señales dobles ($J_{1,2} = 6,7-8,4$ Hz) a desplazamientos químicos de 5,51, 5,23, 4,40-4,39 y 4,26-4,23 ppm, confirman la existencia de cuatro protones anoméricos con uniones β -glicosídicas

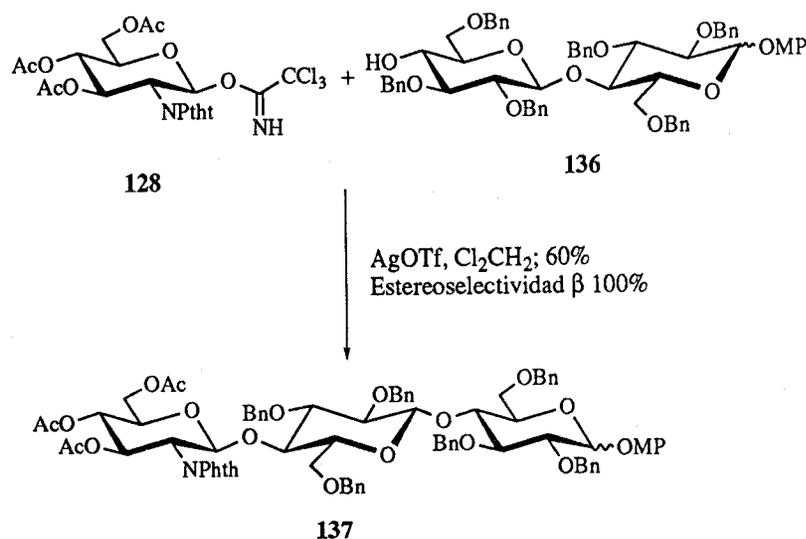
3.7.3 Fragmento de oligosacárido 137.

En la síntesis de la molécula objetivo **123** y **124** se construye el fragmento de trisacárido **137** por acoplamiento de un bloque de celobiosia convenientemente protegida **136** y el glicosil donador derivado de D-glucosamina **128**.



123 R = C18:1(*cis*- Δ 11)

124 R = C18:2(*trans*, *cis*- Δ 2,9)



Por las razones ya expuestas en el apartado anterior para esta glicosidación se ha escogido el método del tricloroacetimidato⁷⁸ usando como promotor AgOTf⁹⁹. Se obtiene así el oligosacárido **137** con un 65% de rendimiento, formándose en exclusividad el 1,2-*trans*-glicósido.

La determinación estructural del trisacárido **137** se ha hecho en base a datos de E M y de ¹H y ¹³C-RMN incluyendo experiencias COSY y de heterocorrelación que revelan la presencia de dos señales dobletes para el protón anomérico de la unidad de D-glucosamina a 5,25 (δ , $J_{1,2} = 3,6$ Hz, 0,5 H) y 4,79 (δ , $J_{1,2} = 8,2$ Hz, 0,5 H) asignados como α y β -glicósidos respectivamente y dos señales dobletes a 5,51-5,25 (1H) y 4,60-4,80 (1H) ppm para los protones anoméricos correspondientes a las unidades de D-glucosa, cuya asignación se confirma por el estudio del correspondiente derivado acetilado **145**. El espectro de ¹H-RMN para **145** muestra dos señales dobletes para el protón anomérico de la unidad de D-glucosamina a 5,48 ($J_{1,2} = 3,7$ Hz, 0,5 H) y 4,40-4,42 ($J_{1,2} = 7,8$ Hz, 0,5 H) asignados como α y β -glicósidos respectivamente y dos señales dobletes para los protones anoméricos de las unidades de D-glucosa a 4,85 ppm ($J_{1,2} = 7,9$ Hz, 1H) y 5,30 ppm ($J_{1,2} = 8,3$ Hz, 1H) asignados inequívocamente como β -glicósidos.

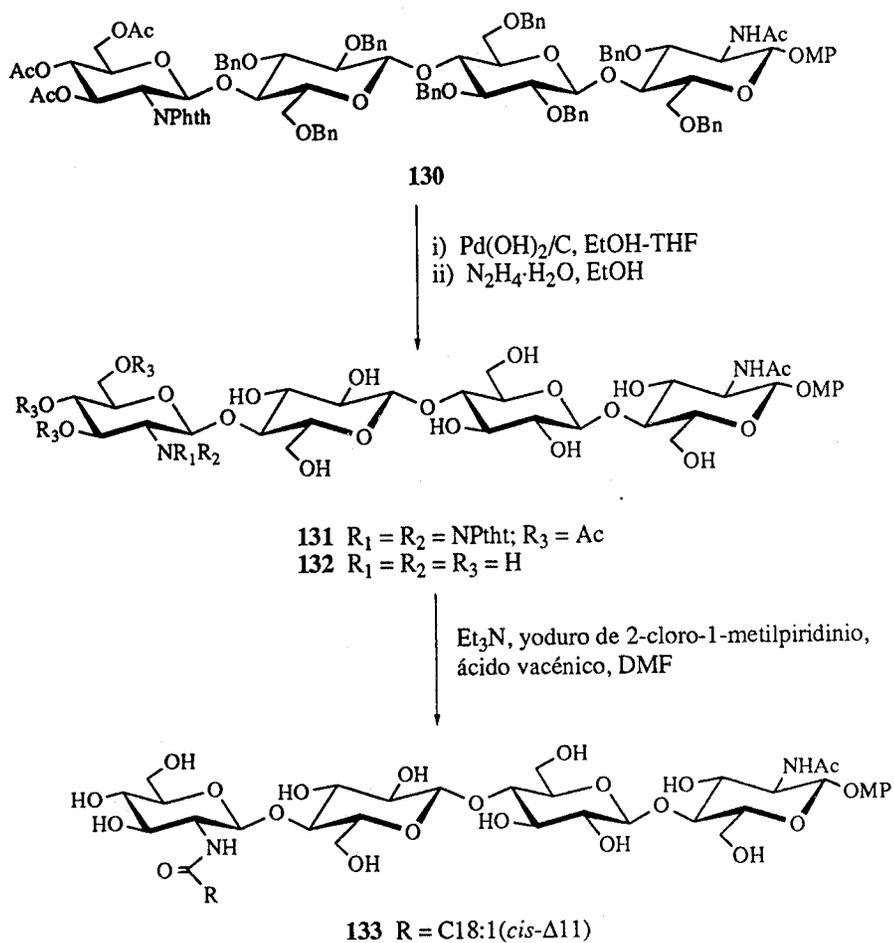
3.8. TRANSFORMACION DE LOS FRAGMENTOS DE OLIGOSACARIDOS EN LAS MOLECULAS OBJETIVO.

Una vez obtenidos las estructuras tri-(137) y tetrasacarídicas (130) se transforman en las moléculas objetivo (122, 123 y 124) mediante una funcionalización adecuada y eliminación de los grupos protectores.

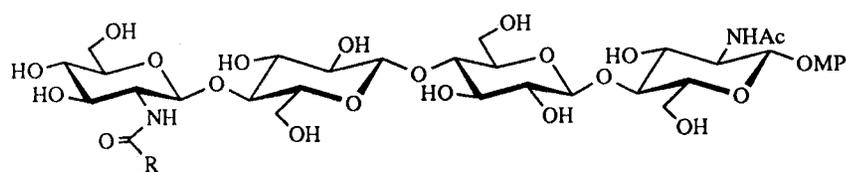
El paso clave en la transformación de los fragmentos de oligosacáridos 130 y 137 en las moléculas objetivos 122, 123 y 124 es la formación del enlace de amida. Se ha escogido el yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio, como agente activante del ácido vacénico y ácido (2E, 9Z)-2,9-octadienoico en la *N*-acilación selectiva de los aminoalcoholes 132 y 139. La reacción únicamente tiene lugar cuando la sal de piridinio, el aminoazúcar y el ácido carboxílico se adicionan simultáneamente. Sin embargo si se hace reaccionar en primer lugar la sal con el ácido carboxílico y seguidamente se añade el aminoazúcar, la reacción no procede, recuperándose las sustancias de partida.. Aunque no existen antecedentes del estudio teórico de este aspecto, tan poco hay constancia experimental de la diferencia de estos dos tipos de adición.

3.8.1 Molécula objetivo 122.

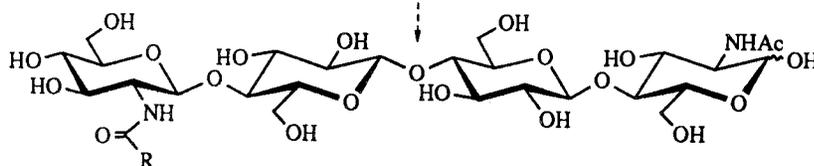
La transformación del fragmento de oligosacárido **130** en la molécula **133** se lleva a cabo en 3 pasos: (i) $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{H}_2$ en metanol-acetato de etilo; (ii) $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ en etanol; (iii) Et_3N , yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio, ácido vacénico.



La desprotección de la posición anomérica en **133** nos llevaría a la molécula objetivo **122**.

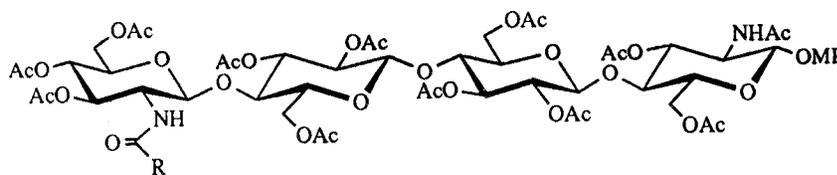


133 R = C18:1(*cis*- Δ 11)



122 R = C18:1(*cis*- Δ 11)

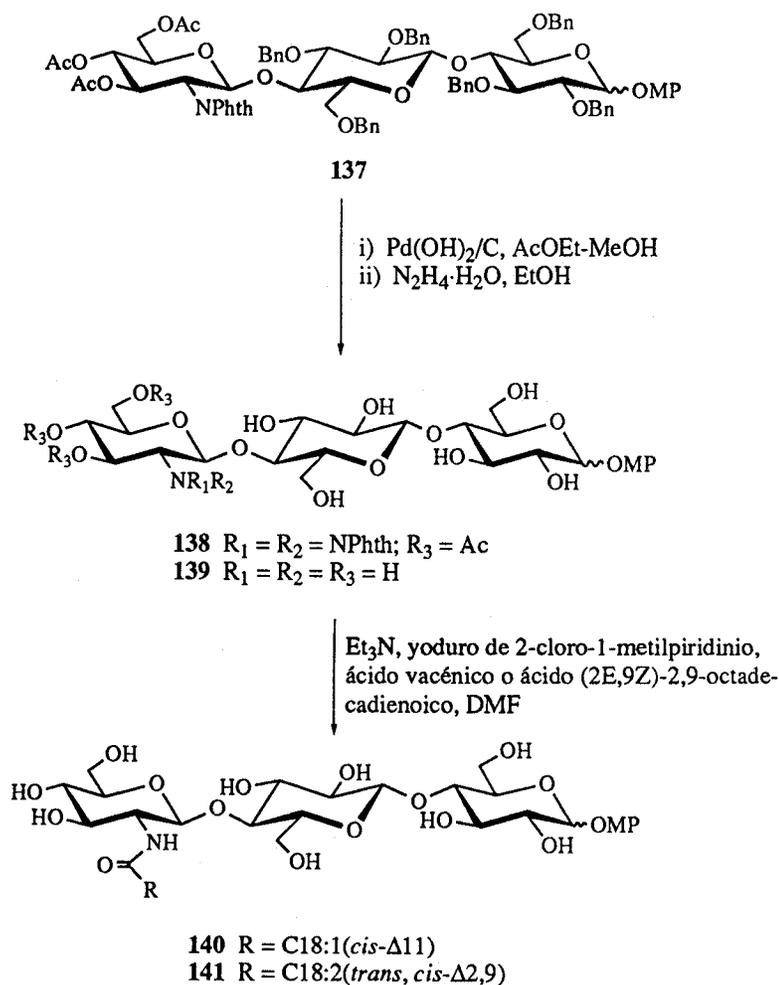
Con objeto de facilitar la purificación de **133** y su caracterización espectroscópica se realizó la acetilación convencional del mismo. El derivado **149** se pudo purificar por cromatografía en columna sobre gel de sílice. Todas estas reacciones transcurren con un rendimiento total del 25%.



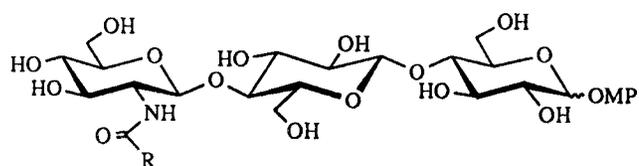
149 R = C18:1(*cis*- Δ 11)

3.8.2 Moléculas objetivo 123 y 124.

Análogamente la transformación del fragmento de oligosacárido **137** en las moléculas objetivo **140** y **141** se lleva a cabo en 3 pasos: (i) $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{H}_2$ en metanol-acetato de etilo; (ii) $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ en etanol; (iii) Et_3N , yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio, ácido vacénico ó ácido (2E, 9Z)-2,9-octadienoico. Si en el paso (iii) empleamos el ácido vacénico llegamos a la molécula **140** con un 55% y si empleamos el ácido (2E, 9Z)-2,9-octadienoico obtenemos el derivado **141** con un 25% de rendimiento .

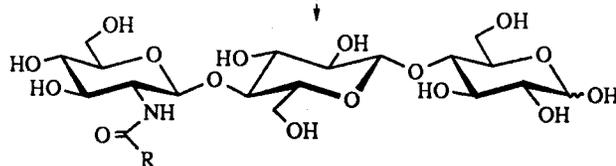


La desprotección de la posición anomérica en **140** y **141** nos llevaría a las moléculas objetivo **123** y **124**.



140 R = C18:1(*cis*- Δ 11)

141 R = C18:2(*trans*, *cis*- Δ 2,9)

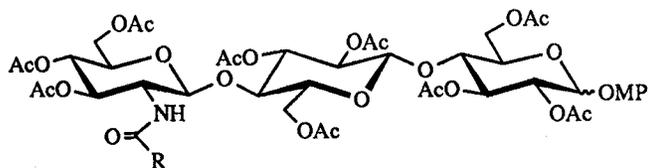


123 R = C18:1(*cis*- Δ 11)

124 R = C18:2(*trans*, *cis*- Δ 2,9)

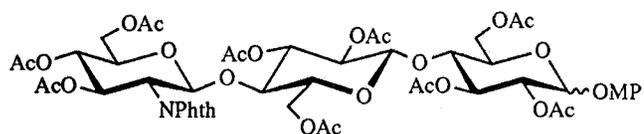
La molécula objetivo **124** se prepara a partir de **141** en dos pasos:(i) CAN, acetonitrilo-tolueno-agua, 34%; (ii) MeONa/MeOH, 64%.

Como en el apartado anterior para la purificación y caracterización espectroscópica de **140** y **141** se preparan sus derivados acetilados **147** y **148**.

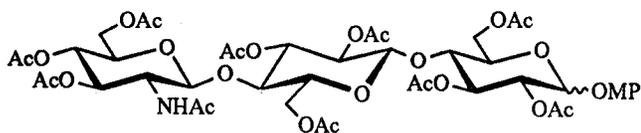


147 R = C18:1(*cis*- Δ 11)

148 R = C18:2(*trans*, *cis*- Δ 2,9)



145



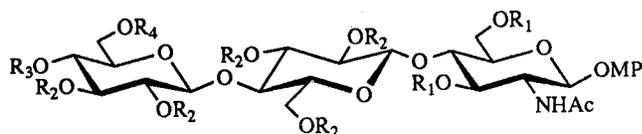
146

La acetilación de los compuestos **138** y **139** dio los correspondientes derivados **145** y **146**. Estos compuestos se usaron en la caracterización de **138** y **139**.

3.9 DETERMINACION ESTRUCTURAL

3.9.1 Determinación estructural de 126, 129, 130, 143, 144 y 149.

Las estructuras de estos compuestos se determinaron en base a sus análisis elementales o espectros de masas y datos espectroscópicos de ^1H - y ^{13}C -RMN.

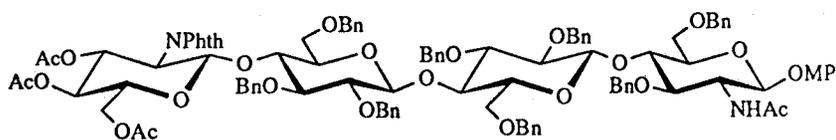


126 $\text{R}_1 = \text{Bn}$; $\text{R}_2 = \text{R}_3 = \text{R}_4 = \text{Ac}$

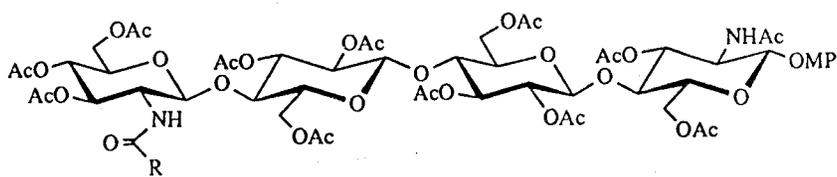
144 $\text{R}_1 = \text{Bn}$; $\text{R}_2 = \text{Ac}$; $\text{R}_3 = \text{R}_4 = \text{Ph}$

129 $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{R}_4 = \text{Bn}$; $\text{R}_3 = \text{H}$

143 $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{R}_4 = \text{Bn}$; $\text{R}_3 = \text{Ac}$



130



149 $\text{R} = \text{C18:1}(\text{cis-}\Delta 11)$

Resonancia magnética nuclear ^1H y análisis conformacional.

Los espectros de ^1H -RMN a 500 MHz en Cl_3CD de los compuestos **126**, **129**, **130**, **143**, **144** y **149** aparecen en las figuras 78-90 y los valores de desplazamientos químicos y constantes de acoplamiento de los protones anoméricos de los anillos de azúcar en las tablas 30 y 31. Las señales correspondientes al resto de protones de los anillos de azúcar y a los sustituyentes se recogen en la parte experimental apartado 4.6.

Son comunes para todos ellos, las señales correspondientes al grupo *p*-metoxifenilo (OMP) a los siguientes desplazamientos químicos: δ (OCH₃) \approx 3,75 ppm y δ (aromáticos) \approx 6,69-6,98 ppm.

El estudio estructural de **127** se realizó en su derivado acetilado **144**.

Las figuras 78, 80 y 82 muestran los espectros de protones de los compuestos **126**, **144** y **129** en los que se han podido asignar todos los protones. Estas asignaciones se hicieron en base sus espectros COSY que se muestran en las figuras 79, 81 y 83.

Como complemento al estudio estructural del compuesto **129** se sintetizó el derivado acetilado **143** cuyo espectro de ^1H -RMN se reproduce en la figura 84 y 85. Si comparamos los espectros de ambos compuestos, vemos que la mayor variación se da en el protón H-4'' que se ha desplazado a campo más bajo al acetilarse. La figura 86 muestra algunas irradiaciones sobre H-3'', H-4'' y H-5'' que confirman esta asignación.

La figura 88 muestra el espectro del derivado **130** asignado en base al registro de su espectro COSY (figura 87).

El espectro de **149** (figura 89) presenta como principal característica las señales correspondientes a la cadena lipídica.

TABLA 30

Datos de desplazamientos químicos $^1\text{H-RMN}^a$ (δ , ppm) de protones anoméricos de los compuestos 126, 144, 129, 143, 130 y 149

Protón anomérico	Compuestos					
	126	144	129	143	130	149
H-1	5,26d	5,16d	5,38d	5,31d	5,33d	4,96d
H ¹ -1	4,51d	4,45d	4,52-4,48m	4,81-4,33m	4,40-4,16m	4,56-4,42m
H ² -1	4,44d	4,46d	4,48-4,52m	4,81-4,33m	4,40-4,16m	4,56-4,42m
H ³ -1	-	-	-	-	5,51d	4,56-4,42m

^a En Cl_3CD , 500 MHz.

TABLA 31

Datos de constantes de acoplamiento ^a (J , Hz) de protones anoméricos de los compuestos 126, 144, 129, 143, 130 y 149

J	Compuestos					
	126	144	129	143	130	149
$J_{1,2}$	5,7	9,5	6,8	6,9	6,7	7,1
$J_{1',2'}$	8,1	8,5	-	-	-	-
$J_{1'',2''}$	8,1	8,0	-	-	-	-
$J_{1''',2'''}$	-	-	-	-	8,3	-

^a En Cl_3CD , 500 MHz.

Resonancia magnética nuclear ^{13}C .

La tabla 32 muestra las asignaciones de los carbonos anoméricos de los anillos de azúcar en esta serie de compuestos. Las asignaciones se hicieron en base a los espectros de heterocorrelación protón-carbono y para el derivado **126** se realizó también heterocorrelación protón-carbono directa. Los espectros se realizaron en Cl_3CD a 300 ó 500 MHz.

Las figuras 90, 92, 93, 94, 95, 96 muestran los espectros de ^{13}C -RMN de estos compuestos. Los espectros de heterocorrelación protón-carbono de **126** y **149** se muestran en las figuras 91 y 96.

Los valores de desplazamientos químicos de los carbonos de las unidades de D-glucosa y D-glucosamino son muy similares entre si.

TABLA 32

Datos de desplazamientos químicos de ^{13}C -RMN (δ , ppm) de carbonos anoméricos de los compuestos 126, 144, 129, 143, 130 y 149

Carbono anomérico	Compuestos					
	126 ^a	144 ^b	129 ^a	143 ^b	130 ^a	149 ^a
C-1	98,6	98,6	98,7	98,9	97,7	99,8
C'-1	99,2	99,2	102,3	102,1	101,1 ^c	100,2
C''-1	100,6	101,5	102,9	102,9	102,3 ^c	100,6
C'''-1	-	-	-	-	95,4	100,8

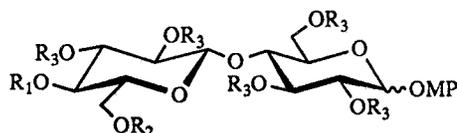
^a En Cl_3CD , 125,7 MHz. ^b En Cl_3CD , 75,4 MHz. ^c Intercambiables.

Espectrometría de masas.

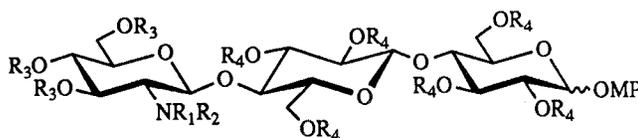
Para los compuestos **126, 129, 130, 143, 144 y 149** se han realizado los espectros de masas de FAB, que están recogidos en la parte experimental apartado 4.6. En todos los casos se observan los picos a m/z $[M+Na]^+$ con intensidades que van de 77 a 100%.

3.9.2 Determinación estructural de 124, 134-137, 142, 145, 146-148 y de los p-metoxifenil 2,3,6,2',3',4',6'-hepta-O-acetil- α y β -celobiósido (157).

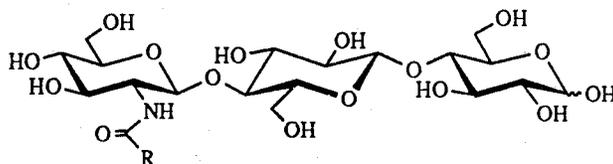
Las estructuras de 124, 134-137, 142, 145, 146-148 y 157 se basaron en sus análisis elementales o en sus espectros de masas obtenidos por bombardeo con átomo rápido (FAB) y en las espectroscopias de ^1H - y ^{13}C -RMN. Para el estudio por espectroscopia de RMN de los derivados 138 y 139 se sintetizó los correspondientes derivados acetilados 145 y 146.



- 157 $R_1 = R_2 = R_3 = \text{Ac}$
 134 $R_1 = R_2 = \text{Ph}; R_3 = \text{H}$
 135 $R_1 = R_2 = \text{Ph}; R_3 = \text{Bn}$
 136 $R_1 = \text{H}; R_2 = R_3 = \text{Bn}$
 142 $R_1 = \text{Ac}; R_2 = R_3 = \text{Bn}$



- 137 $R_1 = R_2 = \text{NPhth}; R_3 = \text{Ac}; R_4 = \text{Bn}$
 145 $R_1 = R_2 = \text{NPhth}; R_3 = R_4 = \text{Ac}$
 146 $R_1 = \text{H}; R_2 = R_3 = R_4 = \text{Ac}$
 147 $R_1 = \text{H}; R_2 = \text{COC18:1}(cis-\Delta11); R_3 = R_4 = \text{Ac}$
 148 $R_1 = \text{H}; R_2 = \text{COC18:2}(trans,cis-\Delta2,9); R_3 = R_4 = \text{Ac}$



- 124 $R = \text{C18:2}(trans,cis-\Delta2,9)$

Resonancia magnética nuclear de ^1H y análisis conformacional.

Los espectros de ^1H -RMN de estos compuestos se muestran en las figuras 98-111 y los valores de desplazamientos químicos y constantes de acoplamiento de los protones anoméricos de los anillos de azúcar se recogen en las tablas 33, 34, 36 y 37. El resto de las señales se recogen en el apartado 4.6.

Los espectros se registraron a 500 MHz en Cl_3CD , excepto para **134** y **124** que se realizaron en $\text{DMSO}-d_6$.

En esta serie de compuestos hay mezcla de anómeros, observándose coincidencia de desplazamientos químicos para los protones de las unidades no reductoras y encontrándose una unidad α y otra β para el extremo reductor. La proporción de anómeros en la mezcla (indicada en las tablas 33 y 36) se determina por las integrales relativas de los protones anoméricos α y β en la unidad del extremo reductor.

En todos los casos, excepto para **124**, son comunes las señales los protones de anillo aromático a δ 7,06-6,78 ppm y una señal singulete a δ 3,79-3,33 ppm correspondiente al grupo *p*-metoxifenilo (OMP) de la posición anomérica.

Para los derivados con sustituyentes bencilos (**135-137** y **145**) son características las señales de los protones aromáticos a δ 7,44-7,22 ppm y las señales dobles de los grupos metilenos que aparecen a desplazamientos químicos entre 4,22 y 5,03 ppm, con constantes de acoplamiento geminal (10,7-12,0 Hz).

En los 4,6-*O*-becilidén derivados **134** y **135** la señal del protón acetálico perteneciente al grupo bencilidén aparece a δ 5,58 y 5,49 ppm.

Para los derivados **137** y **145** las señales de los protones del anillo aromático del grupo NPhth aparece a δ 7,87-7,73 ppm.

El espectro COSY de los *p*-metoxifenil 2,3,4,6,2',3',6'-hepta-*O*-acetil- α y β -D-celobiósidos aparece en la figura 98. Se identificaron tres protones anoméricos a desplazamientos químicos 5,52, 4,90 y 4,53 ppm y constantes de acoplamiento de 3,7, 8,6 y 8,0 Hz. A partir de las señales H-1 α (δ 5,52 ppm) y H-1 β (δ 4,90 ppm), en el espectro COSY, se pudieron seguir una unidad de glucosa α y otra β para el extremo reductor. Los desplazamientos químicos de los protones de la otra unidad de glucosa,

para los dos anómeros, coinciden llegando a interpretar sólo una unidad de glucosa a partir del protón H-1' (δ 4,53 ppm).

La figura 99 corresponde al espectro de ^1H -RMN de **134** en $\text{DMSO}-d_6$ en el que únicamente se pudieron asignar las señales de los protones H-1 α , H-1 β , H-1', H-2 α , H-2 β , H-2 y H-3 β . Nuevamente como en el caso anterior se identifican para el extremo reductor dos unidades (α y β) y una unidad de glucosa para el extremo no reductor.

El espectro de ^1H -RMN de la mezcla de anómeros **135** aparece en la figura 100 y al igual que en los compuestos anteriores se realizó el espectro de correlación COSY. Únicamente se pudieron asignar H-1 α , H-1 β , H-1', H-5 α , H-5', H-6' α y H-6' β . Estas asignaciones se confirmaron por heterocorrelación carbono-protón.

Para la mezcla de derivados **136** (figura 101) sólo se pudo asignar los protones anoméricos H-1 α a 5,30 ppm, H-1 β a 4,50 ppm y H-1' a 4,36 ppm. El resto de las señales aparecen en los intervalos 4,05-4,00, 3,82-3,77 y 3,66-3,21 ppm. La posición HO-4 libre se confirma por comparación con el espectro de los derivados acetilados **142**.

La figura 102 muestra el espectro de la mezcla de compuestos **142** para el que se registró el espectro COSY. Comparando con el espectro de **136** se observa una variación en la zona de desplazamiento químico 5,00 ppm (figura 103), que se interpreta como el cambio de desplazamiento químico de H-4' hacia campo más bajo por estar ahora esterificado.

En las cinco mezclas de anómeros anteriores vemos que los desplazamientos químicos de las unidades de glucosa son parecidos y análogos a los descritos para celobiósidos.

El espectro de ^1H -RMN de la mezcla de compuestos **137** (figura 104) presenta como principal característica la existencia de seis protones anoméricos a δ 5,25, 4,79, 4,38-4,22, 4,12-4,02, 5,51 y 5,52 ppm, debido a la no coincidencia de desplazamiento químico en las señales de los protones de los anillos de azúcar de las unidades no reductoras. Las señales a campo más bajo se asignan a H-1 α (δ 5,25 ppm) y a los H-1'' (δ 5,51 y 5,52 ppm) de la unidad de D-glucosamina. Sólo se pudieron interpretar algunas señales gracias al espectro de correlación COSY. Las señales H-2'', H-3'' y H-4'' son las que aparecen a campo más bajo por estar acetiladas y se asignan como multiplete debido

a que los desplazamientos químicos de estos protones en ambos anómeros son muy próximos, no llegando a coincidir.

Para el estudio estructural de los derivados **138** se preparó el derivado acetilado de la mezcla (**145**).

En el espectro de la mezcla **145** (figura 105) además de los protones anoméricos se pudieron asignar las señales de H-2', H-2'' y H-3''.

El espectro de los derivados **146** se interpretó gracias al espectro COSY (figura 106), pudiéndose asignar sólo algunas señales. Destaca la aparición de una señal doblete a δ 5,90 ppm correspondiente al grupo NHAc.

El espectro de ^1H -RMN de la mezcla de compuestos **148** a 500 MHz en Cl_3CD , (figura 109), comparado con los espectros de los derivados **137**, **145** y **146**, resulta ser más complejo y así, por ejemplo se observa como notable característica la aparición de dos grupos de señales para el NH de amida. Cada uno de estos grupos de señales aparecen como dos dobletes superpuestos a δ 5,85, 5,86, 5,92 y 5,92 ppm.

Cuando el espectro se registra en Cl_3CD incrementando la temperatura (figura 110), desde 303 a 333°K, las señales correspondiente al NH se desplazan a menor δ y en $\text{DMSO}-d_6$ llegan a colapsar siendo la temperatura de coalescencia de 363°K, lo que indica una barrera rotacional de energía alta.

Las señales presentan una constante de acoplamiento $J_{2,\text{NH}}$ de 8,3-9,0 Hz, correspondiente a una disposición antiperiplana, observándose además que permanecen invariable con la temperatura.

Todos estos datos, en una primera aproximación indican, que existe un equilibrio conformacional por giro alrededor de los enlaces C-N ó C-C indicados. Estos enlaces tienen carácter parcial de doble enlace debido a la existencia de conjugación (estructuras I, II y III), lo que explicaría la alta temperatura de coalescencia. Los posibles conformeros que resultan de estos giros son los que a continuación se muestran:

En el espectro del lipotrisacárido **124** registrado a 500 MHz en DMSO- d_6 aparecen tres grupos de señales multipletes a desplazamientos químicos de 5,05-5,15, 4,52-4,47 y 3,30-3,95 ppm que no se pudieron asignar.

El espectro de la mezcla de anómeros **147** (figura 107) se interpretó con ayuda del espectro COSY (figura 108). En este espectro, a diferencia con el espectro de **148**, sólo se observa una señal para NH no observándose equilibrio conformacional en el enlace de amida.

Los espectros de los lipotrisacáridos **147**, **148** y **124** presentan además las señales características de la cadena lipídica que están recogidas en la parte experimental apartado 4.5.

Los valores de las constantes de acoplamiento vecinales, en los casos en que se pudieron medir, muestran que la conformación predominante de los anillos de azúcar en solución clorofórmica es la 4C_1 (D).

TABLA 33

Datos de desplazamientos químicos $^1\text{H-RMN}^a$ (δ , ppm) de protones anoméricos de los compuestos 157, 134-136 y 142

Protón anomérico	Compuestos				
	157	134	135	136	142
H-1 α (%)	5,52d (0,25)	5,24d (0,50)	5,30d (0,25)	5,30d (0,50)	5,28d (0,50)
H-1 β (%)	4,90d (0,75)	4,77d (0,50)	4,85d (0,74)	4,50d (0,50)	4,85d (0,50)
H'-1	4,53d	4,52d; 4,49d	4,55d	4,36d	4,51d

^a En Cl_3CD , 500 MHz.

TABLA 34

Datos de constantes de acoplamiento^a (J , Hz) de protones anoméricos de los compuestos 157, 134-136 y 142

J	Compuestos				
	157	134	135	136	142
$J_{1,2}(\alpha)$	3,7	3,7	3,6	3,7	3,6
$J_{1,2}(\beta)$	8,6	7,6	7,6	7,6	7,7
$J_{1',2'}$	8,0	7,8	7,7	7,2	7,4

^a En Cl_3CD , 500 MHz.

TABLA 36

Datos de desplazamientos químicos $^1\text{H-RMN}$ (δ , ppm) de protones anoméricos de los compuestos 137, 145-148 y 124

Protón anomérico	Compuestos					
	137 ^a	145 ^a	146 ^a	147 ^a	148 ^a	124 ^b
H-1 α (%)	5,25d (0,50)	5,48d (0,50)	5,53d (0,50)	5,53d (0,25)	5,53-5,52m	5,15-5,05m
H-1 β (%)	4,79d (0,50)	4,42-4,40m	4,90d (0,50)	4,90d (0,75)	4,90-4,88m	4,52-4,47m
H'-1	438-4,22m	4,85d	4,50d	4,50d	4,51-4,49m	4,52-4,47m
H''-1	5,51d; 5,52d	5,37d	4,57-4,55m	4,57-4,54m	4,56-4,51m	4,52-4,47m

^a En Cl_3CD , 500 MHz. ^b En $\text{DMSO-}d_6$, 500 MHz.

TABLA 37

Datos de constantes de acoplamiento (J , Hz) de protones anoméricos de los compuestos 137, 145-148 y 124

J	Compuestos					
	137 ^a	145 ^a	146 ^a	147 ^a	148 ^a	124 ^b
$J_{1,2}(\alpha)$	3,6	3,7	3,7	3,8	-	-
$J_{1,2}(\beta)$	8,2	-	6,4	7,8	-	-
$J_{1',2'}$	-	7,9	6,4	7,9	-	-
$J_{1'',2''}$	8,8; 8,3	8,3	-	-	-	-

^a En Cl_3CD , 500 MHz. ^b En $\text{DMSO-}d_6$, 500 MHz.

Resonancia magnética nuclear de ^{13}C .

Las tablas 35 y 38 recogen las asignaciones de los carbonos anoméricos de los anillos de azúcar de los *p*-metoxifenil 2,3,4,6,2',3',6'-hepta-*O*-acetil- α y β -D-celobiósidos, **134-137**, **142**, **145-148** y **124** y los espectros se muestran en las figuras 112-121. Las asignaciones de los *p*-metoxifenil 2,3,4,6,2',3',6'-hepta-*O*-acetil- α y β -D-celobiósidos y de los derivados **135**, **137**, **145** y **146** se hicieron en base a sus espectros de heterocorrelación protón-carbono y en el resto de los casos por comparación con compuestos análogos o con las heterocorrelaciones protón-carbono anteriormente citadas.

Los espectros de carbono de los *p*-metoxifenil 2,3,4,6,2',3',6'-hepta-*O*-acetil- α y β -D-celobiósidos y de **134**, **137**, y **145-148** se registraron a 125,7 MHz en Cl_3CD . Los de **136** y **142** a 75,4 MHz en Cl_3CD y los **134** y **124** en $\text{DMSO}-d_6$ a 75,4 y 125,7 MHz respectivamente.

Todos estos compuestos son mezcla de anómeros y en todos los casos, excepto para **137**, al igual que ocurría en ^1H -RMN, se observa coincidencia de desplazamientos químicos de los carbonos de los anillos de azúcar de las unidades no reductoras.

Las asignaciones del resto de carbonos de azúcar y de los sustituyentes se recogen en la parte experimental paginas 4.6.

Para los *p*-metoxifenil glicósidos son comunes las señales: δ (OCH_3) \approx 55,5 ppm, δ (C_1 aromático) \approx 151,0 ppm y δ (C_4 aromático) \approx 155,0 ppm, que por tratarse de mezclas de anómeros aparecen en la mayoría de los casos por duplicado.

Para **134** y **135** las señales correspondientes al protón acetálico del grupo bencilidén aparece a δ 100,7 y 100,9 ppm.

En los compuestos con sustituyentes bencilos son comunes, además de las señales de los carbonos aromáticos, las señales correspondientes a los metilenos que aparecen a δ entre 75,4 y 73,0 ppm.

El espectro de ^{13}C -RMN de la mezcla de los *p*-metoxifenil 2,3,4,6,2',3',6'-hepta-*O*-acetil- α y β -D-celobiósidos (figura 112) se pudo asignar gracias al registro del

espectro de heterocorrelación protón-carbono (figura 113) ya que todas las señales de protones estaban asignadas.

La figura 114 muestra el espectro de **134**, que se pudo asignar por comparación con datos bibliográficos.

En el espectro de **135** (figura 115), interpretado por heterocorrelación protón-carbono, y en los espectros de **136** y **142** (figura 116 y 117), interpretados por comparación con **135**, sólo se pudieron asignar los carbonos anoméricos y los C-6 β y C-6' y adicionalmente para **135** el C-5.

Los espectros de **145** y **146** se muestran en las figuras 119 y 120.

La figura 118 muestra el espectro de ^{13}C -RMN de la mezcla de anómeros **137**. Este espectro es más complejo que el de los derivados anteriores debido a que no hay coincidencia de desplazamientos químicos de los carbonos de los anillos de azúcar de las unidades no reductoras en ambos anoméros. Así por ejemplo, se observan dos señales para C-1" y C-2".

El espectro de la mezcla **148** se muestra en la figura 121. En este espectro la existencia de seis señales a δ 101,1, 100,7, 100,6, 100,4 y 100,0 ppm asignadas a carbonos anoméricos β confirman la existencia de un equilibrio conformacional en el enlace de amida .

Los espectros de los lipopolisacáridos **147**, **148** y **124** presentan las señales de carbono características de la cadena lipídica que se recoge en el apartado 4.6.

TABLA 35

Datos de desplazamientos químicos de ^{13}C -RMN (δ , ppm) de carbonos anoméricos de los compuestos **157**, **134-136** y **142**

Carbono anomérico	Compuestos				
	157 ^a	134 ^b	135 ^a	136 ^c	142 ^c
C-1 α	94,7	98,4	96,5	96,6	96,7
C-1 β	99,9	103,3	102,7	102,4	102,2
C'-1	100,6	1003,1	102,8	102,7	102,6

^a En Cl_3CD , 125,7 MHz. ^b En $\text{DMSO}-d_6$, 75,4 MHz. ^c En Cl_3CD , 75,4 MHz.

TABLA 38

Datos de desplazamientos químicos de ^{13}C -RMN (δ , ppm) de carbonos anoméricos de los compuestos **137**, **145-148** y **124**

Carbono anomérico	Compuestos					
	137 ^a	145 ^a	146 ^a	147 ^a	148 ^a	124 ^b
C-1 α	96,5	94,7	95,2	95,0	94,9	93,7
C-1 β	102,6	100,4	99,9	99,9	101,1; 100,7	104,3 ^c
C'-1	102,1	99,8	100,5	100,5	100,6	103,0 ^c
C''-1	96,7; 96,6	97,4	100,7	100,7	100,4; 100,0	98,7 ^c

^a En Cl_3CD , 125,7 MHz. ^b En $\text{DMSO}-d_6$, 125,7 MHz. ^c Intercambiables.

Espectrometría de masas.

Para esta serie de compuestos los espectros de baja resolución obtenidos por bombardeo con átomo rápido (FAB) confirmaron los pesos moleculares. Estos espectros se realizaron usando la glicerina como matriz y salinizando la muestra con yoduro sódico. En la parte experimental se recogen los iones $[M+Na]^+$ y su intensidad relativa.

4. PARTE EXPERIMENTAL

4.1 METODOS GENERALES

Técnicas generales de laboratorio.

Los puntos de fusión se han medido en un aparato Gallenkamp MFB-595, están sin corregir y se refieren a muestras secadas sobre P_2O_5 a vacío de trompa.

Los análisis elementales se han realizado en el Departamento de Química Analítica de la Facultad de Química de la Universidad de Sevilla, en la sección de Microanálisis del Instituto de Química Orgánica General del C.S.I.C. de Madrid y en el Instituto de Química de Sarriá de Barcelona.

Cromatografía analítica.

Con fines analíticos cualitativos se ha usado la cromatografía en capa fina (c.c.f.), con objeto de controlar las reacciones y la pureza de los productos obtenidos. Se han usado láminas de aluminio prefabricadas para cromatografía de capa fina Alugram Sil. G/UV254 Merck de 0,25 mm de espesor. Como eluyente se han empleado los que en cada caso se indican.

Los reveladores usados han sido ácido sulfúrico-etanol al 10% en caliente y luz UV de 254 mm de longitud de onda.

Cromatografía preparativa.

Con fines preparativos se han utilizado cromatoplasmas de gel de sílice 60 F₂₅₄S Merck de 1 mm de espesor y la cromatografía en columna. Como soporte para esta última se ha empleado gel de sílice 60 Merck 230 mesh, y como eluyentes los que en cada caso se indican.

Rotación óptica.

Se han medido en un espectropolarímetro Perkin-Elmer modelo 241 MC, empleando luz amarilla de sodio (λ 589 nm) a 22°.

Espectros de absorción en el UV.

Se han registrado en un espectrofotómetro Philips PU 8710, siendo el camino óptico de 1 cm. Como disolvente se empleó diclorometano, utilizando concentraciones comprendidas entre 10^{-4} y 10^{-5} M.

Espectros de absorción en el IR.

Se han registrado en un espectrofotómetro Bomem Michelson FT IR MB-120. Para preparar la muestra se usó la técnica de pastilla de KBr o la de película líquida.

Espectros de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN.

Se han registrado en los espectrómetros de transformada de Fourier Varian XL-200 a 200 MHz (^1H) y 50,3 MHz (^{13}C), Bruker 300 AMX a 300 MHz (^1H) y 75,5 MHz (^{13}C) y Bruker 500 AMX a 500 MHz (^1H) y 125,7 MHz (^{13}C).

Se han empleado como disolventes Cl_3CD , $\text{DMSO}-d_6$, C_6D_6 y $\text{MeOH}-d_4$ y como referencia interna el TMS. Para el desplazamiento químico se usa el parámetro δ .

La interpretación de los espectros se han facilitado mediante experiencias de intercambio con deuterio, desplazamiento homo y heteronuclear y por experimentos de correlación homonuclear 2D COSY. Las constantes de acoplamiento (J) se dan en Hz y se leyeron directamente sobre el espectro ampliado o de los listados del computador.

La forma de las señales se indican con algunas de las abreviaturas siguientes: s, singulete; d, doblete; t, triplete; dd, doble doblete; m, multiplete y a, señal ancha.

La asignación de las señales en el caso de los espectros de ^{13}C -RMN se facilitó mediante el empleo de la técnica APT, DEPT y espectro de correlación heteronuclear.

Espectrometría de masas.

Se utilizó un espectrómetro de masas Kratos, modelo MS-80RFA. Las muestras se introdujeron mediante una sonda de sólidos calentando de 30 a 280°. La temperatura de la fuente de ionización fue de 150-250° según las experiencias realizadas que fueron las siguientes:

- a) Ionización por impacto electrónico a 70 eV, corriente de ionización 100 μA , voltaje acelerador de 4 KV, resolución 1000 (definición del 10% de valle) y velocidad de barrido de 3 s/dec.
- b) Ionización por impacto electrónico a 70 eV, corriente de ionización 100 μA , voltaje acelerador de 4 KV, resolución 10000 (definición del 10% de valle) y velocidad de barrido de 10 s/dec.
- c) FAB (bombardeo con átomo acelerados). El gas usado es argon y/o xenon. Velocidad de barrido 3s/dec. y voltaje acelerador de 4 KV. Voltaje acelerador 7 KV (cañon de xenon y/o argon); 1 μA , $2 \cdot 10^{-4}$ mBar. Las matrices usadas fueron glicerina y tioglicerina.



4.2 PRODUCTOS COMERCIALES.

Se han empleado muestras comerciales de los siguientes productos:

Acido *p*-toluensulfónico monohidrato (Merck).

Acido tríflico (Fluka).

Acido vacénico (Aldrich).

Agua oxigenada (30%) (Merck).

Anhídrido acético (Panreac).

Anhídrido ftálico (Panreac).

Benzaldehído (Panreac).

Bromhídrico en acético (Merck).

Bromuro de bencilo (Merck).

Bromuro de mercurio (II) (Merck).

Bromuro de tetrabutilamonio (Aldrich).

Butil litio (Aldrich).

Carbonato potásico (Fluka).

Celobiosa (Fluka).

Cianoborohidruo sódico (Fluka).

Cianuro de mercurio (II) (Merck).

Cloruro de benzoilo (Merck).

Cloruro de zinc (II) (Panreac).

Difenilselenuro (Aldrich).

Diisopropilamina (Merck).

Etoximetilenmalonato de dietilo (Fluka).

L-Fucosa (Merck).

D-Glucosa (Merck).

Hidrazina monohidrato (Fluka).

Hidrocloruro de D-glucosamina (Merck).

Hidróxido de litio (Merck).

Hidróxido de paladio sobre carbón 20% (Aldrich).

Hidruro de fenacilamina (Fluka).

Hidruro sódico (Merck).

p-Metoxifenol (Fluka).

Nitrato cérico amónico CAN (Fluka).

Oleato de etilo (Aldrich).

Oxido de dibutilestaño (Merck).

Peryodato sódico (Merck).

Piridina (Panreac).

L-Ramnosa monohirato (Merck).

Tiofosgeno (Merck).

Tricloroacetimidato (Fluka).

Trietilamina (Merck).

Triflato de plata (Fluka).

Triflato de trimetilsililo (Fluka).

N-Yodosuccinimida (Fluka).

Yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio (Aldrich).

4.3. SECADO DE DISOLVENTES Y REACTIVOS

Se ha realizado el secado de algunos de los disolventes y reactivos que a continuación se detallan.

Acetonitrilo.

Se destila tres veces, una sobre P_2O_5 , otra sobre K_2CO_3 y finalmente en atmósfera inerte.

Benzaldehído.

Destilado a presión reducida.

Cloruro de zinc (II).

Secado en estufa a 100° durante 16 horas.

Dimetilformamida.

Destilada a presión reducida previo secado sobre $MgSO_4$.

Piridina anhidra.

Se calienta a reflujo, durante una hora sobre potasa y se destila con columna de fraccionamiento.

Diclorometano y 1,2-dicloroetano.

Secado sobre $CaCl_2$ 18 horas y destilado sobre CaH_2 en atmósfera inerte.

Tetrahidrofurano.

Destilado sobre hidruro de aluminio y litio en atmósfera inerte.

Cianoborohidruro sódico.

Secado a vacío durante 8 horas.

Triflato de plata.

Secado en estufa a 100° durante 24 horas.

4.4. MATERIAS PRIMAS

4.4.1 β -D-Glucopiranosilamina.

A una suspensión de D-glucosa (50,0 g, 277,8 mmol) en metanol (100 mL), a 0° se burbujea NH₃ seco hasta total disolución. La mezcla de reacción se mantiene a 0° durante 1 mes, aparaciendo un sólido blanco que se filtra y se lava con metanol. Rend. 60,0 g, 60%; p.f. 126°. (Bibliografía¹⁰¹, rend. 57%; p.f. 127-128°).

4.4.2 N-(2,2-Dietoxicarbonilvinil)- β -D-glucopiranosilamina.

A una disolución de etoximetilénmalonato de dietilo (5,6 mL, 27,9 mmol) en metanol (56 mL) se añade β -D-glucopiranosilamina (5,00 g, 27,9 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente hasta aparición de un sólido blanco que se filtra y lava con metanol. Rend. 7,97 g, 82%; p.f. 167° (metanol). (Bibliografía¹⁰², rend. 25%; p.f. 167-169°).

4.4.3 β -L-Ramnopiranosilamina.

A una suspensión de L-ramnosa monohidrato (5,0 g, 30,5 mmol) en metanol (10 mL) a 0°, se burbujea NH₃ hasta total disolución. La mezcla de reacción se mantiene a 4° durante 1 mes, apareciendo un sólido blanco que se filtra y lava con metanol. Rend. 3,3 g, 66%; p.f. 115-116°. (Bibliografía¹⁰¹, rend. 77%; p.f. 114-116°).

4.4.4 N-(2,2-Dietoxicarbonilvinil)- β -L-ramnopiranosilamina (69).

A una solución de etoximetilénmalonato de dietilo (3,7 mL, 18,4 mmol) en metanol (36,8 mL) se añade β -L-ramnopiranosilamina (3,0 g, 18,4 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente hasta aparición de un sólido blanco que se filtra y lava con metanol. Rend. 3,71 g, 60%; p.f. 155-157°. (Bibliografía¹⁰³, rend. 8%, p.f. 155-157°).

4.4.5 2,3,4-Tri-O-acetil-N-(2,2-dietoxicarbonilvinil)- β -L-ramnopiranosilamina (74).

A una suspensión de *N*-(2,2-dietoxicarbonilvinil)- β -L-ramnopiranosilamina (69) (0,40 g, 1,4 mmol) en piridina anhidra (4 mL) se añade anhídrido acético (2 mL) a 0°. La mezcla de reacción se mantiene 24 horas a temperatura ambiente, seguidamente se vierte sobre hielo-agua y se extrae con diclorometano. La fase orgánica se lava sucesivamente con disolución acuosa de H₂SO₄ 1M, disolución saturada de NaHCO₃ y agua, se seca sobre MgSO₄ y se concentra hasta sequedad. Rend. 0,48g, 89%; p.f. 113-116°. (Bibliografía¹⁰³, rend. 19%; p.f. 113-116°).

4.4.6 Bromuro de 2,3,4,6-tetra-O-acetil- α -D-glucopiranosilo.

Procedimiento (a): a una mezcla de D-glucosa (59,40 g, 0,3 mmol) en Ac₂O (280 mL, 2,8 mmol) se añade 3 gotas de H₂SO₄ concentrado y se agita hasta disolución total, calentándose entonces en baño de vapor durante 2 horas. Seguidamente se elimina el ácido acético que se genera en la reacción (\approx 200mL), y se añade anhídrido acético (64 mL, 0,6 mmol). A continuación se burbujea HBr gaseoso hasta un aumento en peso de 140-160 g. El exceso de HBr, ácido acético y anhídrido acético se elimina por destilación a presión reducida y el residuo resultante se cristaliza de éter isopropílico. Rend. 115 g, 85%; p.f. 87-88°. (Bibliografía¹⁰⁴, rend. 80-87%; p.f. 87-88°).

Procedimiento (b): una suspensión de 1,2,3,4,6-penta-O-acetil- α y β -D-glucosa (50 g, 250 mmol) en HBr/AcOH (40 mL) se agita a temperatura ambiente durante 1,5 horas hasta disolución. Seguidamente se vierte, lentamente, sobre hielo-agua y se extrae con éter etílico. La fase orgánica se lava con solución saturada de NaHCO₃ y agua. Se seca sobre CaCl₂ y se concentra a sequedad, obteniéndose un aceite que cristaliza al añadir éter de petróleo. Rend. 50,6 g, 50%; p.f. 82-84°. (Bibliografía¹⁰⁵, rend. 45%).

4.4.7 Bromuro de 2,3,4,6-tetra-O-acetil- α -D-galactopiranosilo.

Una suspensión de 1,2,3,4,6-penta-O-acetil- α y β -D-galactosa (50 g, 250 mmol) en HBr/AcOH (40 mL) se agita a temperatura ambiente durante 1,5 horas hasta disolución. Seguidamente se vierte, lentamente, sobre hielo-agua y se extrae con éter etílico. La fase orgánica se lava con solución saturada de NaHCO₃ y agua. Se seca sobre CaCl₂ y se concentra a sequedad, obteniéndose un aceite que cristaliza al añadir éter de petróleo. Rend. 50,0 g, 49%; p.f. 82-84°. (Bibliografía¹⁰⁵, rend. 47%; p.f. 85°).

4.4.8 1,3,4,6-Tetra-O-acetil-2-desoxi-2-ftalimido- α y β -D-glucopiranosido.

Se adiciona hidrocloreuro de D-glucosamina (10,0 g, 46,3 mmol) a una solución de MeONa en metanol (1,0 g, de Na metálico en metanol absoluto 70 mL). Al cabo de 10 minutos el NaCl que se forma se separa por filtración y se lava con metanol (20-25 mL). Al filtrado se le añade anhídrido ftálico (7,0 g, 47,3 mmol) finamente pulverizado y se agita a temperatura ambiente durante 10 minutos. Seguidamente la solución resultante se calienta a reflujo durante 10-15 minutos. Al enfriar aparece un sólido que se filtra y se lava con metanol frío.

Una solución del sólido anterior conteniendo 2-(2-carboxibenzamido)-2-desoxi- α -D-glucopiranososa (10,0 g, 30,6 mmol) en piridina anhidra (54 mL) se enfría y se añade anhídrido acético (30 mL). La mezcla de reacción se mantiene durante 24 horas a temperatura ambiente y luego se vierte sobre hielo-agua. Se extrae con cloroformo, y la fase orgánica se lava sucesivamente con agua fría, disolución acuosa de HCl 1M, disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y agua. Se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra hasta sequedad a vacío. El residuo resultante se cristaliza de éter etílico. Rend. 18,10 g, 82%. (Bibliografía¹⁰⁶, rend. 50-70%).

4.4.9 3,4,6-Tri-O-acetil-2-desoxi-2-ftalimido-D-glucopiranososa (150).

A una suspensión de MeONa (2,45 g, 45,5 mmol) en THF (270 mL) se añade una mezcla de los 1,3,4,6-tetra-O-acetil-2-desoxi-2-ftalimido- α y β -D-glucopiranosidos

(10,50 g, 22,0 mmol) y se agita durante 20 minutos a -15° . Seguidamente se añade ácido acético (4,5 mL) y se agita durante 10 minutos. La mezcla de reacción se lleva a sequedad a vacío, el residuo resultante se disuelve en diclorometano y se lava sucesivamente con agua, disolución saturada de NaHCO_3 y agua. El residuo resultante se purifica en columna cromatográfica sobre gel de sílice (éter etílico-éter de petróleo, 1:1→1:3). Rend. 4,20 g, 44%; p.f. $169-171^{\circ}$. (Bibliografía⁴⁰, rend. 82%; p.f. $168-170^{\circ}$).

4.4.10 *Tricloroacetimidato de 3,4,6-tri-O-acetil-2-desoxi-2-ftalimido-β-D-glucopiranosilo* (128).

A una solución de 3,4,6-tri-O-acetil-2-desoxi-2-ftalimido-β-D-glucopiranosilo () (1,03 g, 2,4 mmol) en 1,2-dicloroetano recién destilado (12 mL) se añade K_2CO_3 (1,5 g, 10,8 mmol) y Cl_3CCN destilado (1,3 mL, 13,0 mmol). La mezcla de reacción se mantiene a temperatura ambiente durante 15 horas, seguidamente se filtra y se lleva a sequedad a vacío. Rend. 0,98 g, 75%; p.f. $146-148^{\circ}$. (Bibliografía¹⁰⁷, rend. 73%; p.f. 146°).

4.4.11 *p-Metoxifenil 3,4,6-tri-O-acetil-2-desoxi-2-ftalimido-β-D-glucopiranosido* (79).

A una mezcla de los 1,3,4,6-tetra-O-acetil-2-desoxi-2-ftalimido-α y β-D-glucopiranosidos (16,80 g, 35,2 mmol) y *p*-metoxifenol (6,60 g, 52,8 mmol) en diclorometano (72 mL) a 0° se añade Me_3SiOTf (7,2 mL, 42,2 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 15 horas, seguidamente se diluye con diclorometano y se lava con disolución acuosa de NaOH (1M, 3x30 mL). La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra a sequedad para dar un sólido que se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter etílico-éter de petróleo, 1:3). Rend. 13,10 g, 70%; p.f. $148-149^{\circ}$. (Bibliografía¹⁶, rend. 84%; p.f. $148-148^{\circ}$).

4.4.12 *p*-Metoxifenil 2-desoxi-2-ftalimido-β-D-glucopiranosido.

A una solución de *p*-metoxifenil 3,4,6-tri-*O*-acetil-2-desoxi-2-ftalimido-β-D-glucopiranosido (1,91 g, 3,5 mmol) en una mezcla de THF-metanol (1:1, 40 mL) se añade MeONa/metanol (0,2 M, 8,6 mL). La mezcla de reacción se mantiene a temperatura ambiente durante 1,5 horas, seguidamente se neutraliza con Amberlita IRA-120(H⁺) y se evapora a sequedad. El residuo resultante se utiliza sin purificar en los siguientes pasos. (Bibliografía¹⁶).

4.4.13 Bromuro de 2,3,6,2',3',4',6'-hepta-*O*-acetil-α-D-celobiosilo.

A una solución de octaacetilcelobiosa (16,30 g, 24,0 mmol) en diclorometano (50 mL) a 0° se añade HBr/AcOH (33 mL) y se mantiene 5-10° durante 24 horas. La fase orgánica se lava con disolución acuosa saturada de NaHCO₃, agua y se seca sobre MgSO₄. El residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice (tolueno-acetona, 8:1), dopada con Et₃N. Rend. 10,3 g, 60%; p.f. 182-184°. (Bibliografía¹⁰⁸ p.f. 183°).

4.4.14 Acido (2*E*, 9*Z*)-2,9-octadecadienoico.

A una solución de HNⁱPr₂ (1,5 mL, 10,66 mmoles) en THF seco (2 mL) a 0° y en atmósfera de Ar se añade ⁿBuLi (6,67 mL, 10,66 mmoles). La mezcla se lleva a -78° y se transfiere oleato de etilo (1,9 mL, 5,3 mmoles) en THF (2 mL). Seguidamente se adiciona PhSeSePh (2 g, 6,41 mmoles) en THF (4 mL) y se mantiene con agitación 15 minutos. Se deja alcanzar t. a. y se añade NaIO₄ (3,3 g, 15,4 mmoles), NaHCO₃ (0,667 g) en MeOH-H₂O (6:1, 126 mL), calentando a 50° durante 4 h. Se diluye con una solución saturada de NaHCO₃ y se extrae con éter etílico (3x30 mL). La fase orgánica se lava con H₂O, se seca sobre Na₂SO₄ y se evapora a vacío hasta sequedad dando un aceite (3 g) que se disuelve en 1,2-dimetoxietano (30 mL) y KOH (10 mL, 8M). La mezcla se calienta a 80° durante 15 horas. Se añade HCl (1M) hasta pH ácido, se extrae con éter (3x40 mL). La fase orgánica se lava con disolución saturada de NaCl y se seca sobre Na₂SO₄. Se concentra

hasta sequedad a vacío dando un residuo que se purifica en cromatografía sobre gel de sílice (Cl_2CH_2 -acetona, 30:1) para dar el ácido (2E, 9Z)-2,9-octadecadienoico. Rend. 0,1 g, 70%. (Bibliografía¹⁰⁹, rend. 80%).

4.5. NUEVOS PROCEDIMIENTOS

4.5.1 3,4,6-Tri-*O*-acetil-2-desoxi-2-ftalimido-*D*-glucopiranos⁴⁰ (150).

A una solución del *p*-metoxifenil 3,4,6-tri-*O*-acetil-2-desoxi-2-ftalimido- β -*D*-glucopiranosido (4,38 g, 8,0 mmol) en acetonitrilo-tolueno-agua (3,3:1,5:1; 155 mL) se añade CAN (11,0 g, 22,9 mmol) y la mezcla resultante se mantiene con agitación a temperatura ambiente durante 12 minutos. Seguidamente se diluye con diclorometano y se lava sucesivamente con disolución saturada de NaCl, disolución saturada de NaHCO₃, agua y se seca sobre MgSO₄. El residuo resultante se purifica en columna cromatográfica sobre gel de sílice (diclorometano-acetona, 20:1).

Rend. 3,42 g, 98%.

E. M., FAB: m/z 458 [100%, (M+Na)⁺].

4.5.2 Fenil 2,3,6,2',3',4',6'-hepta-*O*-acetil-1-tio- β -*D*-celobiosido¹¹⁰ (125).

Una mezcla de NaOH (1,42 g, 35,4 mmol) y tifenol (3,3 mL, 35,4 mmol) en agua (8 mL) se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente y se añade a una disolución formada por acetobromocelobiosa (16,70 g, 23,0 mmol) y HSO₄NBu₄ (1,20 g, 4,1 mmol) en diclorometano (50 mL). La mezcla se agita vigorosamente durante 30 horas, seguidamente se diluye con diclorometano y la fase orgánica se lava con agua y se seca sobre Na₂SO₄. El residuo resultante se purifica en cromatografía en columna sobre gel de sílice usando como eluyente diclorometano-acetona (30:1→15:1).

Rend. 9,87 g, 60%.

E. M., FAB: m/z 751 [84%, (M+Na)⁺].

4.5.3 *p*-Metoxifenil 3,6-di-*O*-bencil-2-desoxi-2-ftalimido- β -D-glucopiranosido¹⁶ (7).

Procedimiento (a): una mezcla de *p*-metoxifenil 2-desoxi-2-ftalimido- β -D-glucopiranosido (75) (0,42 g, 1,0 mmol), Bu₂SnO (0,49 g, 2,0 mmol), Bu₄NBr (0,49 g, 1,6 mmol) y BnBr (1,76 mL, 14,8 mmol) en acetonitrilo recién destilado (50 mL), se calienta a reflujo conectado a un aparato Soxhlet conteniendo tamiz 3 Å durante 6 días. A continuación se añade Bu₂SnO (0,23 g, 1,1 mmol), Bu₄NBr (0,34 g, 1,1 mmol) y BnBr (0,31 mL, 2,6 mmol), se reemplaza el tamiz molecular y se calienta a reflujo durante 3 días más. Seguidamente se concentra a sequedad y el residuo resultante se disuelve en acetato de etilo (50 mL), se añade disolución saturada de NaHCO₃ (50 mL) y se agita durante 3 horas; se filtra y la fase orgánica se lava con solución saturada acuosa de KCl, se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra a vacío. El residuo resultante se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice (tolueno-acetona, 15:1) para dar *p*-metoxifenil 3,6-di-*O*-bencil-2-desoxi-2-ftalimido- β -D-glucopiranosido (7).

Rend. 0,36g, 60%; [α]_D +56,1° (c 0,8, cloroformo).

Espectro ¹³C-RMN: a 50,3 MHz en Cl₃CD, tabla 19 y δ 168,1 (2CO de NPhth), 137,5, 137,4, 133,8, 127,8, 127,7, 127,4, 128,4, 128,1, 123,3, 118,5, 114,2 (22C, Ar), 155,3 (C₄' de C₆H₄OMe), 150,2 (C₁' de C₆H₄OMe), 74,3, 74,1 (2C de CH₂C₆H₅) y 55,4 (C₆H₄OCH₃).

Procedimiento (b): una mezcla de *p*-metoxifenil 2-desoxi-2-ftalimido- β -D-glucopiranosido (75) (3,00 g, 7,2 mmol), Bu₂SnO (3,60 g, 14,5 mmol), Bu₄NBr (3,57 g, 14,5 mmol) y BnBr (3,57 mL, 11,6 mmol) en acetonitrilo recién destilado (350 mL), se calienta a reflujo conectado a un aparato Soxhlet conteniendo tamiz 3 Å durante 4 días. Seguidamente se concentra a sequedad y el residuo resultante se disuelve en acetato de etilo (150 mL), se añade disolución saturada de NaHCO₃ (150 mL) y se agita durante 3 horas; se filtra y la fase orgánica se lava con solución saturada acuosa de KCl, se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra a vacío. El residuo resultante se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice (tolueno-acetona, 15:1) para dar *p*-metoxifenil 3,6-di-*O*-bencil-2-desoxi-2-ftalimido- β -D-glucopiranosido (7) (1,86 g, 44%) y el *p*-metoxifenil 6-*O*-bencil-2-desoxi-2-ftalimido- β -D-glucopiranosido (76) (1,12 g, 30%).

Procedimiento (c): una mezcla de *p*-metoxifenol 6-*O*-bencil-2-desoxi-2-ftalimido- β -D-glucopiranosido (76) (0,50 g, 1 mmol), Bu₂SnO (0,37 g, 1,5 mmol), Bu₄NBr (0,46 g, 1,5 mmol) y BnBr (0,41 mL, 3,5 mmol) en acetonitrilo recién destilado (50 mL), se calienta a reflujo conectado a un aparato Soxhlet conteniendo tamiz molecular de 3 Å durante 3 días. Seguidamente se retira el aparato Soxhlet y se elimina el exceso de BnBr añadiendo Et₃N (6 mL) y calentando a reflujo durante 1 hora. A continuación se concentra a sequedad y el residuo resultante se disuelve en acetato de etilo (50 mL), se añade disolución saturada de NaHCO₃ (50 mL) y se agita durante 3 horas; se filtra y la fase orgánica se lava con solución saturada acuosa de KCl, se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra a vacío. El residuo resultante se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice (tolueno-acetona, 15:1) para dar *p*-metoxifenil 3,6-di-*O*-bencil-2-desoxi-2-ftalimido- β -D-glucopiranosido (7).

Rend. 0,47 g, 80%.

4.6. NUEVOS PRODUCTOS

4.6.1 Benzoilaciones de *N*-(2,2-dietoxicarbonilvinil)- β -L-ramnopiranosilamina (69).

Procedimiento (a): a una disolución de *N*-(2,2-dietoxicarbonilvinil)- β -L-ramnopiranosilamina (69) (2,50 g, 7,5 mmol) en piridina anhidra (7 mL) se adiciona gradualmente BzCl (2,8 mL, 26,0 mmol, 3,5 eq) en piridina (7 mL) con enfriamiento simultáneo de la mezcla de reacción bajo corriente de agua. La mezcla de reacción se mantiene a temperatura ambiente 1 hora, seguidamente se vierte sobre hielo-agua (150 mL) y se extrae con diclorometano. La fase orgánica se lava sucesivamente con disolución acuosa de H₂SO₄ 1M, disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y agua. Se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra a sequedad, dando un aceite (1,53 g) que se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter etílico-hexano 2:1→5:1). Se obtienen así los compuestos que a continuación se detallan como sólidos blancos: 2,3,4,-tri-*O*-benzoil-*N*-(2,2-dietoxicarbonilvinil)- β -L-ramnopiranosilamina (70) (0,80 g, 16%), 2,3-di-*O*-benzoil-*N*-(2,2-dietoxicarbonilvinil)- β -L-ramnopiranosilamina (71) (0,83 g, 21%), 3,4-di-*O*-benzoil-*N*-(2,2-dietoxicarbonilvinil)- β -L-ramnopiranosilamina (72) (1,06 g, 26%) y 3-*O*-benzoil-*N*-(2,2-dietoxicarbonilvinil)- β -L-ramnopiranosilamina (73) (0,81 g, 25%).

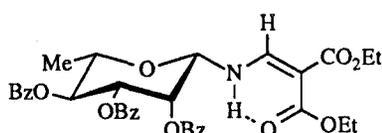
Procedimiento (b): cuando la reacción se lleva a cabo con *N*-(2,2-dietoxicarbonilvinil)- β -L-ramnopiranosilamina (69) (3,00 g, 9,0 mmol) en piridina anhidra (10,5 mL) y BzCl (4,5 mL 40,5 mmol, 4,5 eq) en las mismas condiciones que en el apartado (a) se obtiene 2,3,4,-tri-*O*-benzoil-*N*-(2,2-dietoxicarbonilvinil)- β -L-ramnopiranosilamina (70) (2,26 g, 46%), 2,3-di-*O*-benzoil-*N*-(2,2-dietoxicarbonilvinil)- β -L-ramnopiranosilamina (71) (0,20 g, 5%), 3,4-di-*O*-benzoil-*N*-(2,2-dietoxicarbonilvinil)- β -L-ramnopiranosilamina (72) (0,36 g, 8%) y 3-*O*-benzoil-*N*-(2,2-dietoxicarbonilvinil)- β -L-ramnopiranosilamina (73) (1,00 g, 26%).

Procedimiento (c): a una disolución de *N*-(2,2-dietoxicarbonilvinil)- β -L-ramnopiranosilamina (69) (0,95 g, 2,8 mmol) en piridina anhidra (1,9 mL) a 0° se le añade gradualmente y con agitación BzCl (1,9 mL, 17,0 mmol, 6,0 eq) en piridina (8,5 mL). La mezcla se mantiene 48 horas a temperatura ambiente. Seguidamente se vierte sobre hielo-agua (100 mL) y se extrae con diclorometano. La fase orgánica se trata como en (a) y el crudo obtenido se cristaliza de etanol para dar 2,3,4,-tri-*O*-benzoil-*N*-(2,2-dietoxicarbonilvinil)- β -L-ramnopiranosilamina (70) (1,28 g, 70%).

Procedimiento (d): a una disolución agitada de *N*-(2,2-dietoxicarbonilvinil)- β -L-ramnopiranosilamina (**69**) (1,00 g, 3,0 mmol) en piridina anhidra (2 mL) a 0° se le adiciona gradualmente BzCl (1 mL, 9,0 mmol, 3,0 eq) en piridina (4,7 mL). La mezcla se mantiene 24 horas a -14°, seguidamente se vierte sobre hielo-agua (100 mL) y se elabora como en el apartado (a). El producto bruto obtenido se cromatografía en columna sobre gel de sílice usando como eluyente éter etílico-hexano, (2:1→5:1), para dar 2,3-di-*O*-benzoil-*N*-(2,2-dietoxicarbonilvinil)- β -L-ramnopiranosilamina (**71**) (0,19 g, 8%), 3,4-di-*O*-benzoil-*N*-(2,2-dietoxicarbonilvinil)- β -L-ramnopiranosilamina (**72**) (0,18 g, 10%) y 3-*O*-benzoil-*N*-(2,2-dietoxicarbonilvinil)- β -L-ramnopiranosilamina (**73**) (0,76 g, 56%). La fase acuosa se extrae con éter etílico (3x20 mL), de donde se recupera *N*-(2,2-dietoxicarbonilvinil)- β -L-ramnopiranosilamina (**69**) (0,16 g, 16%) sin reaccionar.

Procedimiento (e): a una disolución de *N*-(2,2-dietoxicarbonilvinil)- β -L-ramnopiranosilamina (**69**) (0,50 g, 1,5 mmol) en piridina anhidra a 0° se añade BzCl (0,3 mL, 3,0 mmol, 2,0 eq) en piridina (1,6 mL). La mezcla se mantiene 24 horas a -14° y seguidamente se elabora como en el apartado (c). El crudo se cromatografía en columna sobre gel de sílice obteniéndose 2,3-di-*O*-benzoil-*N*-(2,2-dietoxicarbonilvinil)- β -L-ramnopiranosilamina (**71**) (62 mg, 40%), 3,4-di-*O*-benzoil-*N*-(2,2-dietoxicarbonilvinil)- β -L-ramnopiranosilamina (**72**) (77 mg, 5%) y 3-*O*-benzoil-*N*-(2,2-dietoxicarbonilvinil)- β -L-ramnopiranosilamina (**73**) (0,28 g, 44%); recuperandose *N*-(2,2-dietoxicarbonilvinil)- β -L-ramnopiranosilamina (**69**) (0,29 g, 35%) sin reaccionar.

4.6.1.1 2,3,4,-Tri-O-benzoil-N-(2,2-dietoxicarbonilvinil)-β-L-ramnospiranosilamina (70).



R_F 0,65 (éter etílico-hexano, 3:1); p.f. 160-162° (etanol); [α]_D +57,0° (c 1,0, diclorometano); λ_{max} 275 y 242 nm (ε_{mM} 26,8 y 24,5).

Espectro IR: ν_{max} 3256 (NH), 1732(C=O libre), 1707 (C=O), 1664 (C=O quelato), 1609 (NH y C=C), 1258 (C-O-C, aromático) y 708 cm⁻¹(CH aromático).

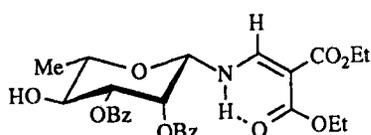
Espectro ¹H-RMN: a 500 MHz en Cl₃CD, tablas 7, 8 y δ 9,41 (dd, 1H, J_{NH,=CH} 13,5 Hz, NH), 7,14-8,13 (m, 16 H, 3Bz, =CH), 4,13, 4,02 (2c, 2H cada uno, ³J_{H,H} 7,0 Hz, 2 CH₃CH₂), 1,20 y 1,10 (2t, 3H cada uno, 2 CH₃CH₂). A 500 MHz en C₆D₆ tablas 7, 8 y δ 9,98 (dd, 1H, J_{NH,=CH} 13,1 Hz, NH), 8,22-6,92 (m, 15 H, 3Bz), 8,15 (d, 1H, =CH), 4,20-4,14, 3,92-3,84, (2m, 2H cada uno, 2 CH₃CH₂), 1,08 y 0,90 (2t, 3H cada uno, ³J_{H,H} 7,1 Hz, 2 CH₃CH₂). A 200 MHz en (CD)₃SO, tablas 7, 8 y δ 9,34 (dd, 1H, J_{NH,=CH} 13,6 Hz, NH), 8,12 (d, 1H, =CH), 8,06-7,20 (m, 15H, 3Bz), 4,04 (c, 4H, 2 CH₃CH₂), 1,20 y 1,08 (2t, 3H cada uno, ³J_{H,H} 7,5 Hz, 2 CH₃CH₂).

Espectro ¹³C-RMN: a 50.3 MHz en Cl₃CD, tabla 10 y δ 167,5 (CO quelato), 165,5, 165,4 (3 CO de Bz y CO libre), 157,6 (=CH), 128,2-134,4 (18C de Ph), 94,0 (=C), 60,0 (2 CH₂), 14,0 y 14,3 (2 CH₃).

E. M.: m/z 645 (1, M⁺), 600 (1, pico A), 459 (1, pico B), 337 (1, 459-BzOH), 216 (1, pico C), 187 (1, pico D), 142 (1, pico E), 122 (45, BzOH⁺), 105 (100, Bz⁺) y 77 (43, Ph⁺).

Análisis. Calculado para C₃₅H₃₅NO₁₁: C, 65,00; H, 5,45; N, 2,12. Encontrado: C, 65,40; H, 5,70; N, 2,30.

4.6.1.2 2,3-Di-O-benzoil-N-(2,2-dietoxicarbonilvinil)- β -L-ramnospiranosilamina (71).



R_F 0,50 (éter etílico-hexano, 3:1); p.f. 77-79° (éter etílico-hexano); [α]_D -26,0° (c 1,0, diclorometano); λ_{\max} 275 y 233 nm (ϵ_{mM} 10,6 y 11,8).

Espectro IR: ν_{\max} 3500-3250 (OH, NH), 1726 (C=O libre), 1700 (C=O), 1663 (C=O quelato), 1609 (NH y C=C), 1262 (C-O-C) y 708 cm⁻¹ (CH aromático).

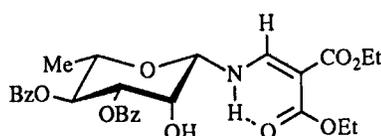
Espectro ¹H-RMN: a 200 MHz en Cl₃CD, tablas 7, 8 y δ 9,43 (dd, 1H, *J* NH, =CH 13,1, NH), 8,12-7,26 (m, 10H, 2Bz), 8,12 (d, 1H, =CH), 4,17, 4,06 (2c, 2H cada uno, ³*J* H,H 7,0 Hz, 2CH₃CH₂), 1,27, y 1,16 (2t, 3H cada uno, 2CH₃CH₂). A 500 MHz en C₆D₆, tablas 7, 8 y δ 9,4 (dd, 1H, *J* NH,=CH 10,4 Hz, NH), 6,94-8,15 (m, 16H, 3Bz, =CH), 4,11-4,14, 3,85-3,88 (2m, 2H cada uno, 2 CH₃CH₂), 1,05 y 0,90 (2t, 3H cada uno, ³*J* H,H 7,4, 7,1 Hz, 2 CH₃CH₂).

Espectro ¹³C-RMN: a 50.3 MHz en Cl₃CD, tabla 10 y δ 167.5 (CO quelato), 166,2 (2CO de Bz), 165,4 (CO libre), 156,9 (=CH), 133,6, 133,4 (2C-4" de Ph), 129,9, 129,7 (4C, 2C-2", 6" de Ph), 128,8 (2C, 2C-1" de Ph), 93,7 (=C), 59,9 (2CH₂), 14,2 y 14,0 (2CH₃).

E. M., *m/z* 541 (1, M⁺), 496 (1, pico A), 355 (2, pico B), 233 (3, 355-BzOH), 216 (2, pico C), 187 (2, pico D), 170 (3), 142 (4, pico E), 122 (47, BzOH⁺), 105 (100, Bz⁺) y 77 (23, Ph⁺).

Análisis. Calculado para C₂₈H₃₁NO₁₀: C, 62,10; H, 5,77; N, 2,60. Encontrado: C, 61,98; H, 5,60; N, 2,35.

4.6.1.3 3,4-Di-O-benzoil-N-(2,2-dietoxicarbonilvinil)- β -L-ramnopiranosilamina (72).



R_F 0,60 (éter etílico-hexano, 3:1); p.f. 90-92° (éter etílico-hexano); $[\alpha]_D^{+11,0}$ (c 1,0, diclorometano); λ_{\max} 274 y 232 nm (ϵ_{mM} 26,3 y 28,6).

Espectro IR: ν_{\max} 3500-3250 (OH, NH), 1726 (C=O libre), 1665 (C=O quelato), 1605 (NH y C=C), 1260 (C-O-C) y 710 cm^{-1} (CH aromático).

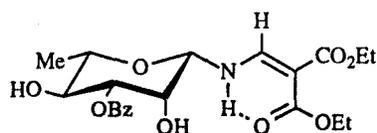
Espectro ¹H-RMN: a 500 MHz en Cl₃CD, tablas 7, 8 y δ 9,68 (dd, 1H, $J_{\text{NH}=\text{CH}}$ 13,7, NH), 8,12 (d, 1H, =CH), 8,00-7,25 (m, 10H, 2Bz), 4,29-4,16 (m, 4H, 2CH₃CH₂), 1,32 y 1,31 (2t, 3H cada uno, ³ $J_{\text{H,H}}$ 7,3, 7,5 Hz, 2CH₃CH₂).

Espectro ¹³C-RMN: a 50.3 MHz en Cl₃CD, tabla 10 y δ 167,8 (CO quelato), 165,6 (2CO de Bz), 157,7 (=CH), 133,2-128,3 (10C, 2 C-1", 2", 3", 4", 5", 6" de Ph), 93,5 (=C), 60,1, 59,9 (2CH₂), 14,3 y 14,1 (2CH₃).

E. M.: m/z 541 (1, M⁺), 496 (1, pico A), 355 (2, pico B), 233 (3, 355-BzOH), 216 (2, pico C), 187 (2, pico D), 170 (2), 142 (4, pico E), 122 (40, BzOH⁺), 105 (100, BzOH⁺) y 77 (21, Ph⁺).

Análisis. Calculado para C₂₈H₃₁NO₁₀; C, 62,10; H, 5,77; N, 2,60. Encontrado: C, 62,37; H, 5,43; N, 2,52.

4.6.1.4 3-O-Benzoil-N-(2,2-dietoxicarbonilvinil)- β -L-ramnopiranosilamina (73).



R_F 0,46 (éter etílico-hexano); p.f. 88-90° (etanol 96°); [α]_D -34,0° (c 1,0, diclorometano); λ_{max} 275 y 230 nm (ϵ_{mM} 20,8 y 14,0).

Espectro IR: ν_{max} 3450 (OH), 3290 (NH), 1700 (C=O libre), 1696 (C=O), 1665 (C=O quelato), 1603 (NH y C=C), 1256 (C-O-C) y 712 cm⁻¹ (CH aromático).

Espectro ¹H-RMN: a 200 MHz en Cl₃CD, tablas 7, 8 y δ 9,63 (dd, 1H, $J_{\text{NH,=CH}}$ 12,2 Hz, NH), 8,08 (d, 1H, =CH), 8,74-7,26 (m, 5H, Bz), 4,17 (c, 4H, $^3J_{\text{H,H}}$ 7,0 Hz, 2CH₃CH₂) y 1,23 (t, 6H, 2CH₃CH₂).

Espectro ¹³C-RMN: a 50.3 MHz en Cl₃CD, tabla 10 y δ 168,1 (CO quelato), 166,3 (CO de Bz), 165,7 (CO libre), 157,8 (=CH), 133,5 (C-4" de Ph), 129,7 (2C, C-2", 6" de Ph), 129,1 (C-1" de Ph), 128,4 (2C, C-3", 5" de Ph), 93,1 (=C), 60,1, 59,9 (2CH₂), 14,4 y 14,1 (2CH₃).

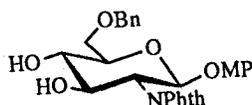
E. M.: m/z 437 (1, M⁺), 392 (1, pico A), 251 (1, pico B), 216 (11, pico C), 187 (10, pico D), 142 (29, pico E), 122 (41, BzOH⁺), 105 (100, Bz⁺), y 77 (23, Ph⁺).

Análisis. Calculado para C₂₁H₂₇NO₉ : C, 57,66; H, 6,22; N, 3,20. Encontrado: C, 57,63; H, 6,35; N, 2,95.

4.6.2 Bencilaciones en medio básico de *p*-metoxifenil 2-desoxi-2-ftalimido- β -D-glucopiranosido (75).

A una solución de *p*-metoxifenil 2-desoxi-2-ftalimido- β -D-glucopiranosido (75) (0,10 g, 0,24 mmol) en DMF a 0° se añade NaH (55% en parafina) (0,03 g, 0,72 mmol) y BnBr (0,086 mL, 0,72 mmol). La mezcla de reacción se mantiene a temperatura ambiente durante 3 días y a continuación se añade NaH (55% en parafina) (15 mg, 0,36 mmol) y BnBr (0,86 mL, 0,72 mmol) y la mezcla se mantiene a temperatura ambiente durante 5 días más. A continuación se elimina el exceso de NaH y BnBr añadiendo al crudo de reacción metanol y Et₃N, se agita durante 30 minutos, se filtra sobre celita y se concentra. El crudo resultante se diluye con diclorometano, se lava con disolución saturada de NaHCO₃ y agua y se seca sobre MgSO₄ y se concentra a sequedad, dando un aceite que se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice (tolueno-acetona, 6:1). Se obtienen así los compuestos que a continuación se detallan:

4.6.2.1 *p*-Metoxifenil 6-O-bencil-2-desoxi-2-ftalimido- β -D-glucopiranosido (76).



Rend. 25 mg, 21% (sólido blanco); R_F (toluene-acetone, 6:1), 0,2; p.f. 155-157° (etanol); [α]_D -7.3° (c 1.1, diclorometano).

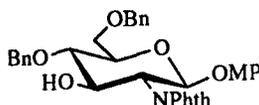
Espectro ¹H-RMN: a 500 MHz en Cl₃CD, tablas 17, 18 y δ 7,84-7,30 (m, 9H, NPhth, CH₂C₆H₅), 6,90-6,70 (m, 4H, C₆H₄OMe), 4,65 (d, 1H, J_{H,H} 11.9 Hz, CH₂C₆H₅), 4,59 (d, 1H, J_{H,H} 11.9 Hz, CH₂C₆H₅), 3,70 (s, 3H, OCH₃), 3,20, 1,80 (sa, 2H, OH).

Espectro ^{13}C -RMN: a 125,7 MHz en Cl_3CD , tabla 19 y δ 168,2 (2CO de NPhth), 137,4, 133,9, 131,4, 128,3, 127,6, 123,2, 118,5, 114,3 (16 C, Ar), 155,2 (C_4'' de $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 150,5 (C_1'' de $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 74,4 (2C de $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 55,5 ($\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$).

E. M., FAB: m/z 528 (100%, $[\text{M} + \text{Na}]^{+\cdot}$).

Análisis. Calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{O}_8\text{N}$: C, 66.53; H, 5.35; N, 2.27. Encontrado: C, 66.43; H, 5.52; N, 2.90.

4.6.2.2 *p*-Metoxifenil 4,6-di-*O*-bencil-2-desoxi-2-ftalimido- β -*D*-glucopiranosido (77).



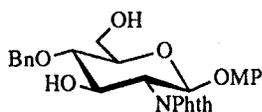
Rend. 18 mg, 13% (aceite); R_F (tolueno-acetona, 6:1), 0,51.

Espectro ^1H -RMN: a 500 MHz, Cl_3CD , tablas 17, 18 y δ 7,65-7,20 (m, 14H, NPhth, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 6,94-6,67 (m, 4H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OMe}$), 4,80-4,40 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 3,71 (s, 3H, OCH_3) y 2,28 (sa 1H, OH).

Espectro ^{13}C -RMN: a 125,7 MHz, tabla 19 y δ 168,0 (2CO de NPhth), 137,8, 133,9, 131,5, 128,5, 128,4, 128,2, 127,9, 127,7, 127,6, 127,5, 126,8, 123,3, 118,5, 114,4, 114,2 (22C, Ar), 155,7 (C_1'' de $\text{C}_6\text{H}_4\text{OMe}$), 150,6 (C_4'' de $\text{C}_6\text{H}_4\text{OMe}$), 74,6, 75,1 (2C de $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$) y 55,4 ($\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$).

E. M., FAB: m/z 618 (100%, $[\text{M} + \text{Na}]^{+\cdot}$) y 595 (2, $\text{M}^{+\cdot}$).

4.6.2.3 *p*-Metoxifenil 4-O-bencil-2-desoxi-2-ftalimido- β -D-glucopiranosido (78).



Rend. 7 mg, 6% (aceite); R_F (tolueno-acetona, 6:1), 0,3.

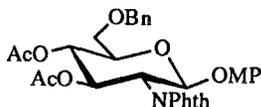
Espectro ^1H -RMN: a 500 MHz en Cl_3CD , tablas 17, 18 y δ 7,82-7,26 (m, 9H, NPhth, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 6,72-6,84 (m, 4H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OMe}$), 4,82, 4,78 (d, 1H, cada una $J^2_{\text{H,H}}$ 12,7 Hz, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 3,71 (s, 3H, OCH_3) y 2,05, 1,65 (sa 2H, OH).

Espectro ^{13}C -RMN: a 50.3 MHz en Cl_3CD , tabla 19 y δ 168,1 (2CO de NPhth), 137,8, 134,1, 131,5, 128,1, 127,9, 123,4, 118,2, 114,4 (16C, Ar), 155,3 (C_4 " de $\text{C}_6\text{H}_4\text{OMe}$), 150,4 (C_1 " de $\text{C}_6\text{H}_4\text{OMe}$), 74,8 (1C de $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$) y 55,5 ($\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$).

4.6.3 Acetilación de (76), (77) y (78).

A una solución de (76), (77) ó (78) (0,017 mmol) en piridina (1mL) a 0° se añade anhídrido acético (0,5 mL). La mezcla de reacción se mantiene a temperatura ambiente durante 24 horas. Seguidamente se elimina el exceso de anhídrido acético y piridina añadiendo metanol a 0° y coevaporando con tolueno. Se obtiene así, los compuestos que a continuación se detallan en forma de aceite:

4.6.3.1 *p*-Metoxifenil 3,4-di-O-acetil-6-O-bencil-2-desoxi-2-ftalimido-β-D-glucopiranosido (80).



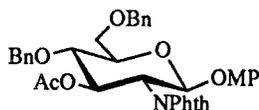
Rend. 9,4 mg., 95%.

Espectro ¹H-RMN: a 300 MHz, Cl₃CD, tablas 17, 18 y δ 7,87-7,15 (m, 9H, NPhth, CH₂C₆H₅), 6,91-6,69 (m, 4H, C₆H₄OMe), 4,69, 4,51 (d, 1H cada una CH₂C₆H₅, *J*_{H,H} 12,1 y 12,1 Hz), 3,71 (s, 3H, OCH₃), 1,95 y 1,89 (s 3H cada una, COCH₃).

Espectro ¹³C-RMN: a 50,3 MHz en Cl₃CD, tabla 19 y δ 170,2 (2CO de COCH₃), 169,5 (2CO de NPhth), 137,7 134,9, 131,3, 128,2, 127,7, 127,6, 123,6, 118,6, 114,3 (18C, Ar), 155,5 (C₄" de C₆H₄OMe), 150,5 (C₁" de C₆H₄OMe), 73,5 (2C de CH₂C₆H₅) y 55,5 (C₆H₄OCH₃).

E. M., FAB: *m/z* [100%, (M+Na)⁺] y 589 (2%, M⁺).

4.6.3.2 *p*-Metoxifenil 3-O-acetil-4,6-di-O-bencil-2-desoxi-2-ftalimido- β -D-glucopiranosido (81).



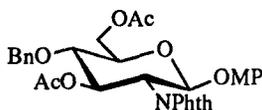
Rend. 9,5 mg, 90%.

Espectro ^1H -RMN: a 300 MHz, Cl_3CD , tablas 17, 18 y δ 7,86-7,17 (m, 14H, NPhth, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 6,89-6,70 (m, 4H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OMe}$), 4,70-4,45 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 3,72 (s, 3H, OCH_3) y 1,79 (s, 3H, COCH_3).

Espectro ^{13}C -RMN: a 50,3 MHz en Cl_3CD , tabla 19 y δ 170,1 (3CO de NPhth y COCH_3), 137,9, 137,7, 134,1, 128,3, 128,0, 127,7, 127,6, 123,5, 118,7, 118,6 y 114,3 (26C, Ar), 155,4 (C_4'' de $\text{C}_6\text{H}_4\text{OMe}$), 150,6 (C_1'' de $\text{C}_6\text{H}_4\text{OMe}$), 74., (2C de $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$) y 55,5 ($\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$).

E. M., FAB: m/z [65%, $(\text{M}+\text{Na})^+$] y 637 (2%, M^+).

4.6.3.3 *p*-Metoxifenil 3,6-di-O-acetil-4-O-bencil-2-desoxi-2-ftalimido- β -D-glucopiranosido (82).



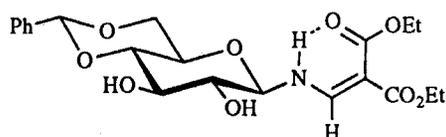
Rend. 9,5 mg, 95%.

Espectro ^1H -RMN: a 300 MHz, Cl_3CD , tablas 17, 18 y δ 7,86-7,25 (m, 9H, NPhth, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 6,85-6,71 (m, 4H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OMe}$), 4,66, 4,52 (d, 1H, cada una $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $J^2_{\text{H,H}}$ 11,3 y 11,4 Hz), 3,72 (s, 3H, OCH_3), 2,08 y 1,83 (s 3H cada una, COCH_3).

Espectro ^{13}C -RMN: a 50,3 MHz en Cl_3CD , tabla 19 y δ 170,4 (2CO de COCH_3), 169,8 (2CO de NPhth), 137,1, 134,1, 131,2, 128,4, 127,9, 127,7, 123,4, 118,7, 114,2 (16C, Ar), 155,5 (C_4'' de $\text{C}_6\text{H}_4\text{OMe}$), 150,4 (C_1'' de $\text{C}_6\text{H}_4\text{OMe}$), 74,5 (C de $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$) y 55,4 ($\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$).

E. M., FAB: m/z 612 [100%, $(\text{M}+\text{Na})^{+}$] y 589 (4%, M^{+}).

4.6.4 4,6-O-Bencilidén-N-(2,2-dietoxicarbonilvinil)-β-D-glucopiranosilamina (83).



A una solución de *N*-(2,2-dietoxicarbonilvinil)-β-D-glucopiranosilamina (6,00 g, 17,2 mmol) en benzaldehído destilado (30 mL) se añade ZnCl₂ seco (6,00 g, 44,0 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 12 horas y seguidamente se lava con agua (3x12 mL). La fase orgánica se trata con hexano precipitando un sólido que se filtra, se lava con hexano y se purifica por cristalización de etanol para dar el 4,6-*O*-bencilidén-*N*-(2,2-dietoxicarbonilvinil)-β-D-glucopiranosilamina (83) como sólido amorfo.

Rend. 5,50 g, 76%, R_F 0,6 (diclorometano-metanol, 7:1); p.f. 162-164° (etanol); [α]_D +19,0 (c 1,0, diclorometano); λ_{max} 275,4 nm (ε_{mM} 29,60).

Espectro IR: ν_{max} 3426 (OH), 3283 (NH), 1724-1600 (C=O libre, C=O quelato, NH y C=C), 1244 (C-O-C, aromático) y 702 cm⁻¹ (CH aromático).

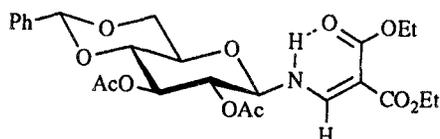
Espectro ¹H-RMN: a 200 MHz en Cl₃CD, tablas 14, 15 y δ 9,32 (dd, 1H, *J*_{NH,=CH} 8,4 Hz, *NH*), 8,04 (d, 1H, =*CH*), 7,25-7,53 (m, 5 H, Ph), 5,48 (s, 1H, *HC*-Ph), 4,20 (c, 4H, ³*J*_{H,H} 7,1 Hz, 2 CH₃CH₂), 3,88 (s.a, 1H, OH) y 1,29 (t, 6H, 2 CH₃CH₂).

Espectro ¹³C-RMN: a 50,3 MHz en Cl₃CD, tabla 16 y δ 168,6 (CO quelato), 165,8 (CO libre), 157,9 (=CH), 129,2-136,5 (6C de Ph), 100,6 (HC-PH), 93,2 (=C), 60,1, 60,5 (2 CH₂), 14,0 y 14,4 (2 CH₃).

E. M.: *m/z* 179 (18), 142 (16, pico E), 105 (100) y 77 (75, Ph⁺).

Análisis. Calculado para C₂₁H₂₇NO₉: C, 57,67; H, 6,18; N, 3,20. Encontrado: C, 57,53; H, 6,16; N, 3,23.

4.6.5 2,3-Di-O-acetil-4,6-O-bencilidén-N-(2,2-dietoxicarbonilvinil)-β-D-glucopiranosilamina (84).



A una solución de 4,6-O-bencilidén-N-(2,2-dietoxicarbonilvinil)-β-D-glucopiranosilamina (83) (1,00 g, 2,3 mmol) en piridina anhidra (10 mL) a 0° se añade anhídrido acético (5 mL) y se mantiene con agitación a temperatura ambiente durante 16 horas. Seguidamente se vierte sobre hielo-agua y se extrae con cloroformo (3x60 mL); la fase clorofórmica se lava con disolución acuosa 1M de H₂SO₄, disolución saturada de NaHCO₃ y agua. Se seca sobre MgSO₄ y se concentra a sequedad, obteniéndose un sólido que se cristaliza de etanol para dar 2,3-di-O-acetil-4,6-O-bencilidén-N-(2,2-dietoxicarbonilvinil)-β-D-glucopiranosilamina (84) como sólido blanco.

Rend. 0,86 g, 72%; R_F 0,6 (eter etílico- hexano, 7:1); p.f. 144-146° (etanol); [α]_D -31,0° (c 1,0, diclorometano); λ_{max} 273,6 nm (emM 24,17).

Espectro IR: ν_{max} 3285 (NH), 1757 (C=O libre), 1715 (C=O), 1690 (C=O quelato), 1615 (NH y C=C), 1225 (C-O-C, aromático) y 700 cm⁻¹ (CH aromático).

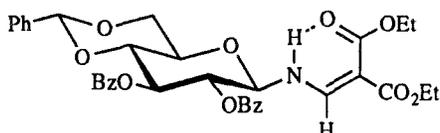
Espectro ¹H-RMN: a 300 MHz en Cl₃CD, tablas 14, 15 y δ 9,25 (dd, 1H, J_{NH,=CH} 13,0 Hz, NH), 7,95 (d, 1H, =CH), 7,37-7,35 (m, 5 H, Ph), 5,51 (s, 1H, HC-Ph), 4,26, 4,227 (2c, 2H cada uno, ³J_{H,H} 7,1 Hz, 2 CH₃CH₂), 2,07, 2,05 (2s, 3H cada uno, COCH₃), 1,33 y 1,30 (2t, 3H cada uno, 2 CH₃CH₂).

Espectro ¹³C-RMN: a 75,4 MHz en Cl₃CD, tabla 16 y δ 169,8, 169,6 (2 CO de Ac), 167,7 (CO quelato), 165,3 (CO libre), 157,2 (=CH), 136,4-129,1 (6 C de Ph), 101,4 (HC-PH), 94,7 (=C), 60,3, 60,1 (2 CH₂CH₃), 20,6, 20,4 (2 COCH₃), 14,2 y 14,1 (2 CH₂CH₃).

E. M., FAB: m/z 544 [100%, (M+Na)⁺] y 521 (2%, M⁺).

Análisis. Calculado para C₂₅H₃₁NO₁₁: C, 57,58; H, 5,95; N, 2,69. Encontrado: C, 57,32; H, 5,97; N, 2,69.

4.6.6 2,3-Di-O-benzoil-4,6-O-bencilidén-N-(2,2-dietoxicarbonilvinil)- β -D-glucopiranosilamina (85).



A una solución de 4,6-O-bencilidén-N-(2,2-dietoxicarbonilvinil)- β -D-glucopiranosilamina (83) (0,20 g, 0,47 mmol) en piridina anhidra (0,4 mL) a 0° se añade BzCl (0,16 mL, 1,41 mmol) en piridina (0,72 mL). La mezcla de reacción se mantiene durante 24 horas a 0° y seguidamente se vierte sobre hielo-agua (40 mL). La emulsión resultante se extrae en diclorometano y la fase orgánica se lava sucesivamente con solución acuosa 1M de H₂SO₄, disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y agua, se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra a sequedad. El residuo resultante se purifica por cristalización en etanol.

Rend. 1,10 g, 73%; p.f. 172-174°; $[\alpha]_D -10,0^\circ$ (c 1,0, diclorometano); λ_{\max} 274,9 y 234,9 nm (ϵ_{mM} 26,48 y 27,68).

Espectro IR: ν_{\max} 3293 (NH), 1723 (C=O libre y C=O), 1667 (C=O quelato), 1609 (NH y C=C), 1258 (C-O-C, aromático) y 710 cm⁻¹ (CH aromático).

Espectro ¹H-RMN: a 200 MHz en Cl₃CD, tablas 14, 15 y δ 9,40 (dd, 1H, $J_{\text{NH}=\text{CH}}$ 12,4 Hz, NH), 7,90 (d, 1H, =CH), 7,26-7,89 (m, 19 H, 2Bz), 5,58 (s, 1H, HC-Ph), 4,28, 4,17 (2c, 2H cada uno, $^3J_{\text{H,H}}$ 7,4 Hz, 2 CH₃CH₂), 1,35 y 1,25 (2t, 3H cada uno, 2 CH₃CH₂).

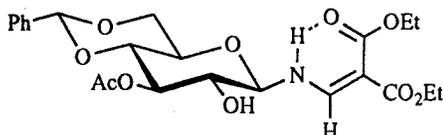
Espectro ¹³C-RMN: a 50.3 MHz en Cl₃CD, tabla 16 y δ 168,0 (CO quelato), 166,0, 165,8 (3 CO de Bz y CO libre), 157,8 (=CH), 126,6-137,0 (18C de Ph), 102,3 (HC-PH), 96,0 (=C), 60,6 (2 CH₂), 14,8 (2 CH₃).

Análisis. Calculado para $C_{34}H_{35}NO_{11}$: C, 64,45; H, 5,53; N, 2,21. Encontrado: C, 64,08; H, 5,59; N, 1,94.

4.6.7 Reacción de la 2,3-di-O-acetil-4,6-O-bencilidén-N-(2,2-dietoxicarbonilvinil)-β-D-glucopiranosilamina (84) con hidroperóxido de litio.

A una solución de 2,3-di-O-acetil-4,6-O-bencilidén-N-(2,2-dietoxicarbonilvinil)-β-D-glucopiranosilamina (**84**) (0,30 g, 0,6 mmoles) en THF (5 mL) a 0° se añade gradualmente una disolución formada por LiOH (1M en agua, 0,7 mL) y H₂O₂ (30%, 2 mL) en THF (9 mL). La mezcla de reacción se mantiene durante 1 hora a 0° y durante 30 minutos a temperatura ambiente. Seguidamente se lleva de nuevo a 0° y se añade una disolución acuosa saturada de Na₂S₂O₃ (2 mL). A continuación se elimina el THF a vacío y la disolución resultante se extrae con acetato de etilo (3x30 mL). La fase orgánica se lava con disolución saturada de NaHCO₃ y agua y se seca sobre Na₂SO₄. El residuo resultante se purifica en columna cromatográfica de gel de sílice usando como eluyente eter etílico-hexano (1:1→3:1) para dar 4,6-O-bencilidén-N-(2,2-dietoxicarbonilvinil)-β-D-glucopiranosilamina (**83**) (58 g, 25%), 3-O-acetil-4,6-O-bencilidén-N-(2,2-dietoxicarbonilvinil)-β-D-glucopiranosilamina (**86**) (110 mg, 40%) y producto de partida sin reaccionar (0,10 g, 35%).

4.6.7.1 3-O-Acetil-4,6-O-bencilidén-N-(2,2-dietoxicarbonilvinil)-β-D-glucopiranosil-
amina (86).



$[\alpha]_D -11,8^\circ$ (c 1,0, diclorometano), λ_{\max} 275,0 nm (ϵ_{mM} 17,63).

Espectro IR: ν_{\max} 3426 (OH), 3285 (NH), 1742 (C=O libre), 1699 (C=O), 1680 (C=O quelato), 1613 (NH y C=C), 1238 (C-O-C, aromático) y 700 cm^{-1} (CH aromático).

Espectro ^1H -RMN: a 200 MHz en Cl_3CD , tablas 14, 15 y δ 9,40 (dd, 1H, $J_{\text{NH}=\text{CH}}$ 12,6 Hz, NH), 8,06 (d, 1H, =CH), 7,48-7,27 (m, 5H, Ph), 5,52 (s, 1H, HC-Ph), 4,29, 4,21 (2c, 2H cada uno, $^3J_{\text{H,H}}$ 8,4 Hz, 2 CH_3CH_2), 2,16 (3H, COCH_3), 1,37 y 1,33 (2t, 3H cada uno, 2 CH_3CH_2).

Espectro ^{13}C -RMN: a 50,3 MHz en Cl_3CD , tabla 16 y δ 171,5 (CO de Ac), 168,5 (CO quelato), 165,4 (CO libre), 157,9 (=CH), 128,2-126,0 (6C de Ph), 101,3 (HC-PH), 93,4 (=C), 60,3, 60,0 (2 CH_2CH_3), 20,9 (COCH_3), 14,2, y 14,1 (2 CH_2CH_3).

E. M.: m/z 216 (19, pico C), 170 (23), 149 (30), 142 (18, pico E), 105 (100), 77 (57, Ph^+) y 43 (25, Ac).

E. M., FAB: m/z 502 [100%, $(\text{M}+\text{Na})^+$] y 479 (5, M^+).

4.6.8 Reacción de la 2,3,4-tri-*O*-acetil-*N*-(2,2-dietoxicarbonilvinil)- β -L-ramnopiranosilamina (74) con hidroperóxido de litio.

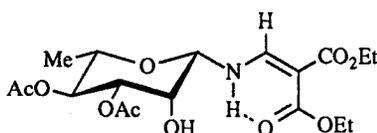
Procedimiento (a): a una disolución de 2,3,4-tri-*O*-acetil-*N*-(2,2-dietoxicarbonilvinil)- β -L-ramnopiranosilamina (74) (0,28 g, 0,6 mmoles) en THF (6 mL) se añade gradualmente a -15° , una disolución formada por LiOH (1M en agua, 0,7 mL) y H₂O₂ (30%, 1,9 mL) en THF (10 mL). La mezcla de reacción se mantiene durante 30 minutos a -15° , se añade entonces una disolución acuosa saturada de Na₂S₂O₃ (2 mL), y se elimina el THF a vacío. La disolución resultante se extrae con acetato de etilo (30 mL), la fase orgánica se lava con disolución saturada de NaHCO₃ y agua, y se seca sobre Na₂SO₄. El residuo resultante se purifica en columna cromatográfica sobre gel de sílice (eter etílico-hexano, 1:1) obteniéndose 3,4-di-*O*-acetil-*N*-(2,2-dietoxicarbonilvinil)- β -L-ramnopiranosilamina (87) en forma de sólido amorfo (45 mg, 20%), una mezcla de tres productos que no se pudieron identificar (69 mg, 30%) y producto de partida sin reaccionar (67 mg, 50%).

Procedimiento (b): una disolución de 2,3,4-tri-*O*-acetil-*N*-(2,2-dietoxicarbonilvinil)- β -L-ramnopiranosilamina (74) (1,00 g, 2,2 mmol) en THF (20 mL) se trata con LiOH (1M en agua, 2,6 mL) y H₂O₂ (30%, 7 mL) en THF (35 mL). La mezcla se mantiene a 0° durante 20 minutos y seguidamente se elabora como en el apartado (a). Después de purificar el residuo en columna cromatográfica de gel de sílice se obtienen los productos de la desacilación parcial que a continuación se detallan: 3,4-di-*O*-acetil-*N*-(2,2-dietoxicarbonilvinil)- β -L-ramnopiranosilamina (87) (95 mg, 20%), mezcla de tres productos que no se identifican (0,10 g, 30%) y producto de partida sin reaccionar (0,17 g, 50%).

Procedimiento (c): a una disolución de 2,3,4-tri-*O*-acetil-*N*-(2,2-dietoxicarbonilvinil)- β -L-ramnopiranosilamina (74) (0,50 g, 1,1 mmol) en THF (10 mL) se añade LiOH (1M en agua, 1,3 mL) y H₂O₂ (30%, 3 mL) en THF (17 mL). La mezcla se mantiene a 0° durante 1 hora. Seguidamente se lleva a temperatura ambiente y se agita durante 30 minutos, procediendo entonces como en el apartado (a). Tras separación cromatográfica sobre gel de sílice se recupera producto de partida sin reaccionar (0,04 g, 10%), una mezcla de 3,4-di-*O*-acetil-*N*-(2,2-dietoxicarbonilvinil)- β -L-ramnopiranosilamina (87) y 2,4-di-*O*-acetil-*N*-(2,2-dietoxicarbonilvinil)- β -L-ramnopiranosilamina

en proporción 2:1 (68 mg, 15%) y una mezcla de tres productos que no se pudieron identificar (62 mg, 29%).

4.6.8.1 3,4-Di-O-acetil-N-(2,2-dietoxicarbonilvinil)- β -L-ramnopiranosilamina (87)



$[\alpha]_D -1,1^\circ$ (c 1,0, diclorometano); λ_{\max} 274,0 nm (ϵ_{mM} 22,93).

Espectro IR: ν_{\max} 3445 (OH), 3312 (NH), 1740 (C=O libre), 1709 (C=O), 1677 (C=O quelato), 1607 (NH y C=C) y 1248 (C-O-C).

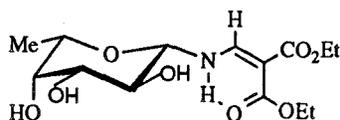
Espectro ^1H -RMN: a 200 MHz en Cl_3CD , tablas 7. 8 y δ 9,63 (dd, 1H, $J_{\text{NH}=\text{CH}}$ 13,0 Hz, NH), 8,06 (d, 1H, =CH), 4,29-4,15 (m, 4H 2 CH_3CH_2), 2,10, 2,07 (3H cada uno, 2 COCH_3), 2,95 (sa, 1H, OH), 1,74-1,23 (m, 6H, 2 CH_3CH_2).

Espectro ^{13}C -RMN: a 50.3 MHz en Cl_3CD , tabla 10 y δ 170,5, 170,4 (2CO de Ac), 168,7 (CO quelato), 165,5 (CO libre), 158,1 (=CH), 93,2 (=C), 60,2, 59,9 (2 CH_2CH_3), 20,7, 20,5 (2 COCH_3), 14,2, y 14,1 (2 CH_2CH_3).

E.M: m/z 417 (8, $\text{M}^{+\cdot}$), 372 (7, pico A), 312 (2, 372-AcOH), 231 (13, pico B), 216 (19, pico C) 170 (30), 142 (28, pico E), 60 (30, AcOH) y 43 (100, Ac).

E. M., $\text{M}^{+\cdot}$ calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{NO}_{10}$: 417,1635. Encontrado: 417,1639.

4.6.9 N-(2,2-dietoxicarbonilvinil)- β -L-fucopiranosilamina (89).



Sobre una suspensión L-fucosa (5,00 g, 30,5 mmol) en metanol (10 mL), enfriada a 0°, se burbujea NH₃ hasta disolución total. A continuación la mezcla de reacción se hidrogena a temperatura ambiente y 50 atm de presión durante 15 días. Se obtiene así la L-fucosilamina (88) (3,60 g, 72%) como un sólido blanco. Seguidamente se disuelve en metanol (5 mL) y se añade etoximetilenmalonato de dietilo (1 mL, 4,9 mmol). La mezcla de reacción se deja 7 días a temperatura ambiente y después se concentra a sequedad. La cromatografía en columna (diclorometano-metanol, 20:1) del residuo dio N-(2,2-dietoxicarbonilvinil)- β -L-fucopiranosilamina (89) como sólido blanco que se recrystaliza de diclorometano-metanol.

Rend. 0,74 g, 91%; p.f. 116-118°; $[\alpha]_D -15,0^\circ$ (c 1,05, diclorometano); λ_{max} 274 y 219 nm (ϵ_{mM} 11,0 y 24,1).

Espectro IR: ν_{max} 3486 (OH), 3298 (NH), 1728, 1699 (C=O libre), 1663 (C=O quelato), 1605 (NH y C=C) y 1244 cm⁻¹ (C-O-C).

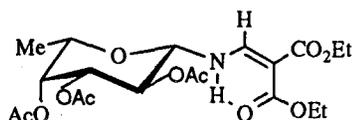
Espectro ¹H-RMN: a 200 MHz en (CD₃)₂SO, tablas 11, 12 y δ 9,19 (dd, 1H, $J_{NH,=CH}$ 13,9 Hz, NH), 8,06 (d, 1H, =CH), 5,27, 4,85, 4,56 (3d, 1H cada uno, $^2J_{H,H}$ 7,2, 3OH), 4,13, 4,03 (2q, 2H cada uno, $^3J_{H,H}$ 7,0, Hz 2CH₃CH₂), 1,24 y 1,21 (2t, 3H cada uno, 2CH₃CH₂).

Espectro ¹³C-RMN: a 50,3 MHz en (CD₃)₂SO, tabla 13 y δ 168,0 (CO quelato), 165,3 (CO free), 158,4 (=CH), 90,6 (=C), 59,6, 59,5 (2CH₂), 14,6 y 14,7 (2CH₃).

E. M.: m/z 333 (23, M⁺), 288 (17, pico A), 216 (51, pico C), 187 (20, pico D) y 142 (100, pico E).

Análisis. Calculado para $C_{14}H_{23}NO_8$; C, 50,45; H, 6,90; N, 4,20. Encontrado: C, 50,59; H, 7,02; N, 4,50.

4.6.10 2,3,4-Tri-O-acetil-N-(2,2-dietoxicarbonilvinil)- β -L-fucopiranosilamina (90).



A una disolución de *N*-(2,2-dietoxicarbonilvinil)- β -L-fucopiranosilamina (89) (0,30 g, 0,9 mmol) en piridina anhidra (2 mL) se le añade anhídrido acético (1,5 mL) a 0°. La mezcla de reacción se mantiene 24 horas a temperatura ambiente, seguidamente se vierte sobre hielo-agua y se extrae con diclorometano. La fase orgánica se lava sucesivamente con disolución acuosa de H₂SO₄ 1M, disolución saturada de NaHCO₃ y agua, se seca sobre MgSO₄ y se concentra a sequedad. El residuo resultante se disuelve en éter etílico y se precipita con hexano para dar un sólido higroscópico amorfo correspondiente a la 2,3,4-tri-*O*-acetil-*N*-(2,2-dietoxicarbonilvinil)- β -L-fucopiranosilamina (90).

Rend. 0,32 g, 76%; $[\alpha]_D^{20} +0,95^\circ$ (c 1,05, diclorometano); λ_{\max} 274 nm (ϵ_{mM} 23,3).

Espectro IR: ν_{\max} 3272 (NH), 1748, 1718 (C=O libre), 1672 (C=O quelato), 1613 (NH y C=C), 1225 y 1240 cm⁻¹ (C-O-C).

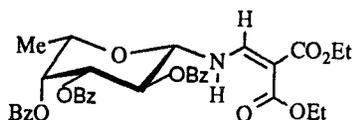
Espectro ¹H-RMN: a 200 MHz en Cl₃CD, tablas 11, 12 y δ 9,23 (dd, 1H, $J_{\text{NH}=\text{CH}}$ 14,2 Hz, NH), 7,98 (d, 1H, =CH), 4,30, 4,23 (2c, 2H cada uno, $^3J_{\text{H,H}}$ 7,1 Hz, 2CH₃CH₂), 2,21 (s, 3H, Ac *ax*), 2,05, 2,02 (2s, 3H cada uno, 2 Ac *ec*), 1,34 y 1,31 (2t, 3H cada uno, 2CH₃CH₂).

Espectro ¹³C-RMN: a 50,3 MHz en Cl₃CD, tabla 13 y δ 170,4, 169,9, 169,7 (3CO de Ac), 167,7 (CO quelato), 165,5 (CO libre), 157,5 (=CH), 94,0 (=C), 60,2, 59,9 (2CH₂), 14,2 y 14,1 (2CH₃).

E. M.: *m/z* 414 (23, pico A), 273 (77, pico B), 171 (84, 273-AcOH-CH₂CO), 153 (84, 273-2AcOH), 111 (100, 153-CH₂CO), 216 (91, pico C), 187 (7, pico D) y 142 (47, pico E).

E. M., M⁺ calculado para C₂₀H₂₉NO₁₁: 459,1740. Encontrado: M⁺ , 459,1742.

4.6.11 2,3,4-Tri-O-benzoil-N-(2,2-dietoxicarbonilvinil)- β -L-fucopiranosilamina (91).



A una disolución de *N*-(2,2-dietoxicarbonilvinil)- β -L-fucopiranosilamina (89) (1,00 g, 3,0 mmol) en piridina anhidra (2 mL) a 0° se añade gradualmente BzCl (6 mL, 54,0 mmol). La mezcla de reacción se mantiene a temperatura ambiente durante 4 días, seguidamente se vierte sobre hielo-agua (100 mL) y se extrae en diclorometano. La fase orgánica se lava sucesivamente con disolución acuosa de H₂SO₄ 1M, disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y agua, se seca sobre MgSO₄ y se evapora a sequedad. El residuo resultante se purifica en columna cromatográfica sobre gel de sílice (éter etílico-hexano, 2:1→5:1) para dar 2,3,4-tri-*O*-benzoil-*N*-(2,2-dietoxicarbonilvinil)- β -L-fucopiranosilamina (91) como sólido blanco.

Rend. 1,28 g, 70%; p.f. 97-100° (éter etílico-éter de petróleo); $[\alpha]_D$ -70,0° (c 1,0, diclorometano); λ_{\max} 275 y 242 nm (ϵ_{mM} 25.0 y 24.4).

Espectro IR: ν_{\max} 3284 (NH), 1728 (C=O libre), 1694 (C=O), 1660 (C=O quelato), 1610 (NH y C=C), 1586, 1263 (C-O-C) y 710 cm⁻¹(CH aromático).

Espectro ¹H-RMN: a 200 MHz en Cl₃CD, tablas 11, 12 y δ 9,47 (dd, 1H, $J_{\text{NH}=\text{CH}}$ 12,5 Hz, NH), 8,15-7,21 (m, 16H, 3Bz, =CH), 4,29, 4,16 (2c, 2H cada uno, $^3J_{\text{H,H}}$ 7.3 Hz, 2CH₃CH₂), 1,37 y 1,27 (2t, 3H cada uno, 2CH₃CH₂).

Espectro ¹³C-RMN: a 125,7 MHz en Cl₃CD, tabla y δ 167,6 (CO quelato), 165,8 y 165,5 (3CO de Bz), 165,4 (CO libre), 157,6 (=CH), 133,5-128,2 (18C, 3Ph), 94,2 (=C), 60,2, 59,9 (2CH₂), 14,2 y 14,1 (2CH₃).

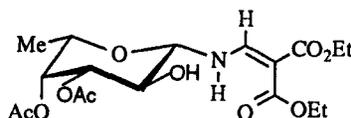
E. M.: m/z 645 (1, M⁺), 459 (1, pico B), 354 (1, 459-Bz), 216 (1, pico C), 187 (1, pico D), 142 (1, pico E), 122 (43, BzOH⁺), 105 (100, Bz⁺) y 77 (39, Ph⁺).

Análisis. Calculado para $C_{35}H_{35}NO_{11}$; C, 65,0; H, 5,45; N, 2,20. Encontrado: C, 65,02; H, 5,54; N, 2,40.

4.6.12. *Reacción de 2,3,4-tri-O-acetil-N-(2,2-dietoxicarbonilvinil)-β-L-fucopiranosilamina (90) con hidropéroxido de litio.*

A una disolución de 2,3,4-tri-O-acetil-N-(2,2-dietoxicarbonilvinil)-β-L-fucopiranosilamina (90) (0,20 g, 0,4 mmol) en THF (4 mL) se añade gradualmente a -15° una disolución formada por LiOH (1M en agua, 0,5 mL) y H₂O₂ (30%, 1,3 mL). La mezcla de reacción se mantiene durante 30 minutos a -15° y a continuación se añade una disolución saturada de Na₂S₂O₃ (2 mL). Se elimina el THF a vacío y la disolución resultante se extrae con acetato de etilo (3x30 mL). La fase orgánica se lava sucesivamente con disolución saturada de NaHCO₃ y agua, y se seca sobre Na₂SO₄. El residuo resultante se purifica en columna cromatográfica de gel de sílice (éter etílico-hexano, 3:1). Se obtiene así la 3,4-di-O-acetil-N-(2,2-dietoxicarbonilvinil)-β-L-fucopiranosilamina (92) (9 mg, 8%), una mezcla de cuatro productos que no se llegan a identificar (41 mg, 76%) y producto de partida sin reaccionar (32 mg, 16%).

4.6.12.1 *3,4-Di-O-acetil-N-(2,2-dietoxicarbonilvinil)-β-L-fucopiranosilamina (92).*



$[\alpha]_D -3,0^\circ$ (c 0,7, diclorometano).

Espectro IR: ν_{\max} 3447 (OH), 3285 (NH), 1748 (C=O libre), 1705 (C=O), 1696 (C=O quelato), 1611 (NH y C=C) y 1227 (C-O-C).

Espectro ¹H-RMN: a 200 MHz en Cl₃CD, tablas 11, 12 y δ 9,44 (dd, 1H, $J_{\text{NH}=\text{CH}}$ 13,7 Hz, NH), 8,09 (d, 1H, =CH), 4,29-4,14 (m, 4H, 2 CH₃CH₂), 2,17, 2,07 (2s, 3H cada uno, 2 COCH₃), 1,38-1,32 (m, 6H, 2 CH₃CH₂).

Espectro ^{13}C -RMN: a 50.3 MHz en Cl_3CD , tabla 13 y δ 170,5 (2 CO de Ac), 170,3 (CO quelato), 165,4 (CO libre), 158,1 (=CH), 88,9 (=C), 60,2, 59,9 (2 CH_2CH_3), 20,7, 20,5 (2 COCH_3), 14,2, y 14,1 (2 CH_2CH_3).

E. M. m/z : 417 (25, M^+), 372 (28, pico A), 357 (23), 312 (2, 372-AcOH), 231 (23, pico B), 216 (84, pico C), 170 (100), 142 (90, pico E), 60 (5, AcOH) y 43 (24, Ac).

E. M., M^+ calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{NO}_{10}$: 417.1635. Encontrado: 417.1639.

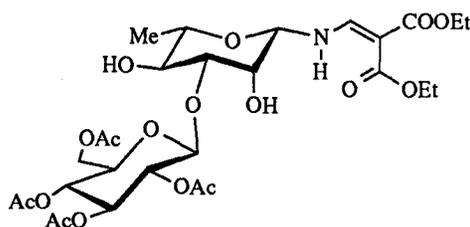
4.6.13. *Glicosidaciones regioselectivas de L-ramno- (69) y L-fucopiranosilamina (89).*

Método general.- A una disolución de acetobromoglucosa(galactosa) (1,23 g, 3,0 mmol) en acetonitrilo destilado (15 mL) se transfiere bajo atmósfera de N₂, una mezcla del aceptor (69 ó 89, 0,50 g, 1,5 mmol), Hg(CN)₂ (1,01 g, 4,0 mmol), HgBr₂ (1,44 g, 4,0 mmol) y tamiz molecular de 3 Å. La mezcla de reacción se mantiene con agitación y en atmósfera de N₂ durante 48 horas a -10°. Seguidamente se filtra sobre celita y se lava con diclorometano (3x30 mL). El residuo se lava sucesivamente con agua, con disolución acuosa al 10% de KI, disolución saturada de NaHCO₃ y agua; se seca sobre MgSO₄ y se concentra a sequedad. El residuo resultante se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano-acetona, 10:1→5:1) para dar los compuestos que a continuación se detallan.

N-(2,2-Dietoxicarbonilvinil)-3-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosil)-β-L-ramnopiranosilamina (93) y N-(2,2-Dietoxicarbonilvinil)-4-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosil)-β-L-ramnopiranosilamina (95).

El crudo resultante de la reacción de *N*-(2,2-dietoxicarbonilvinil)-β-L-ramnopiranosilamina (69) y acetobromoglucosa se purifica en columna cromatográfica para dar 93 (0,30 g, 30%) y 95 (0,24 g, 24%).

4.6.13.1 N-(2,2-Dietoxicarbonilvinil)-3-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glucopiranosil)- β -L-ramnopiranosilamina (93)



P.f. 175-177° (diclorometano-acetona); $[\alpha]_D +19,0^\circ$ (c 1,0, cloroformo); λ_{\max} 225,4 y 275,2 nm (ϵ_{mM} 5,2 y 22,5).

Espectro IR: ν_{\max} 3543 (OH), 3310 (NH), 1755 (C=O), 1720 (C=O libre), 1659 (C=O quelato), 1609 (NH y C=C), 1233 (C-O-C).

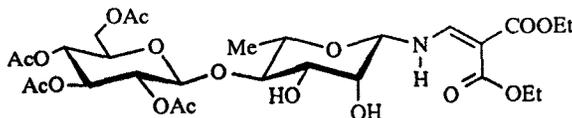
Espectro $^1\text{H-RMN}$: a 500 MHz en Cl_3CD , tablas 20, 22 y δ 9,63 (dd, 1H, $J_{\text{NH},1}$ 9,1 Hz, NH), 8,08 (d, 1H, $J_{\text{NH},=\text{CH}}$ 1,2 Hz, =CH), 4,30-4,08 (m, 4H, $2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3,14 (d, 1H, $J_{\text{H},\text{OH}}$ 2,7 Hz, OH), 2,74 (d, 1H, $J_{\text{H},\text{OH}}$ 2,9 Hz, OH), 2,07, 2,06, 2,05, 2,04 (4s, 3H cada uno, 4 COCH_3), 1,31 y 1,29 (2t, 3H cada uno, $J_{\text{H},\text{H}}$ 7,2 Hz, $2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

Espectro $^{13}\text{C-RMN}$: a 50,3 MHz en Cl_3CD , tabla 23 y δ 170,7, 170,0, 169,3 (4 COCH_3), 167,7 (CO quelato)¹⁷, 165,8 (CO libre), 157,8 (=CH), 93,0 (=C), 60,1, 59,9 (2 CH_2CH_3), 20,6, 20,5, 20,5, 20,4 (4 COCH_3), 14,3 y 14,1 (2 CH_2CH_3).

E. M., FAB: m/z 686 [100%, $(\text{M}+\text{Na})^{+}$] y 664 [82, $(\text{M}+\text{H})^{+}$].

Análisis. Calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{41}\text{NO}_{17}$: C, 50,68; H, 6,18; N, 2,11. Encontrado: C, 50,58; H, 6,41; N, 2,46.

4.6.13.2 N-(2,2-Dietoxicarbonilvinil)-4-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glucopiranosil)- β -L-ramnopiranosilamina (95).



P.f. 78-80° (diclorometano-acetona); $[\alpha]_D -7,0^\circ$ (c 1,1, cloroformo); λ_{\max} 227,2 y 275,2 nm (ϵ_{mM} 6,2 y 15,9).

Espectro IR: ν_{\max} 3488 (OH, NH), 1755 (C=O), 1730 (C=O quelato), 1675, 1607 (NH y C=C), 1231 (C-O-C).

Espectro $^1\text{H-RMN}$: a 200 MHz en Cl_3CD , tablas 20, 22 y δ 9,63 (dd, 1H, $J_{\text{NH},1}$ 9,2 Hz, NH), 8,08 (d, 1H, $J_{\text{NH},=\text{CH}}$ 12,2 Hz, =CH), 4,20 - 4,07 (m, 4H, $2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3,15 (sa, 2H, 2OH), 2,08, 2,08, 2,04, y 2,01 (4s, 3H cada uno, COCH_3), 1,36 - 1,26 (m, 6H, $2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

Espectros $^{13}\text{C-RMN}$: a 50,3 MHz en Cl_3CD , tabla 23 y δ 170,1, 169,4, 169,3 (4 COCH_3), 167,9 (CO quelato), 165,7 (CO libre), 157,9 (=CH), 93,1 (=C), 60,1, 60,0 ($2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 20,7, 20,6, 20,5 (2C) (4 COCH_3), 14,3 y 14,1 (2 CH_2CH_3).

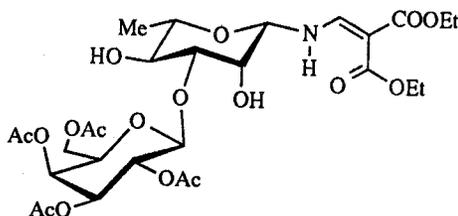
E. M., FAB: m/z 686 [100%, $(\text{M}+\text{Na})^+$] y 664 [22, $(\text{M}+\text{H})^+$].

Análisis. Calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{41}\text{NO}_{17}$: C, 50,68; H, 6,18; N, 2,11. Encontrado: C, 50,86; H, 6,35; N, 2,40.

N-(2,2-Dietoxicarbonilvinil)-3-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-galactopiranosil)- β -L-ramnopiranosilamina (97), *N*-(2,2-dietoxicarbonilvinil)-4-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-galactopiranosil)- β -L-ramnopiranosilamina (99) y *N*-(2,2-dietoxicarbonilvinil)-2,3-di-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-galactopiranosil)- β -L-ramnopiranosilamina (104).

La reacción de la *N*-(2,2-dietoxicarbonilvinil)- β -L-ramnopiranosilamina (69) y acetobromogalactosa y posterior purificación dio 97 (0,30 g, 30%), 99 (0,20 g, 20%) y 104 (5%).

4.6.13.3 *N*-(2,2-Dietoxicarbonilvinil)-3-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-galactopiranosil)- β -L-ramnopiranosilamina (97).



P.f. 93-95° (diclorometano-acetona); $[\alpha]_D^{20} +24,0^\circ$ (c 1,0, cloroformo).

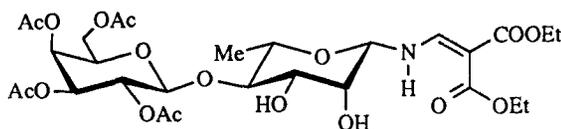
Espectro ^1H -RMN: a 500 MHz en Cl_3CD , tablas 20, 22 y δ 9,68 (dd, 1H, $J_{\text{NH},1}$ 8,8 Hz, NH), 8,07 (d, 1H, $J_{\text{NH},=\text{CH}}$ 13,6 Hz, =CH), 4,27-4,16 (m, 4H, $2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2,19, 2,09, 2,03, 2,01 (4s, 6H cada uno, 8COCH_3), 1,32 y 1,30 (2t, 3H cada uno, $J_{\text{H},\text{H}}$ 7,2 Hz, $2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

Espectro ^{13}C -RMN: a 75,4 MHz en Cl_3CD , tabla 23 y δ 170,5 (2C), 170,1 (2C), 170,0 (2C), 169,9 (8 COCH_3), 167,7 (CO quelato), 165,8 (CO libre), 157,8 (=CH), 93,2 (=C), 60,4, 59,9 (2 CH_2CH_3), 20,7, 20,5, 20,4 (2C) (4 COCH_3), 14,3 y 14,2 (2 CH_2CH_3).

E. M., FAB: m/z 686 [100%, $(\text{M}+\text{Na})^+$] y 664 [33, $(\text{M}+\text{H})^+$].

Análisis. Calculado para C₂₈H₄₁NO₁₇: C, 50,68; H, 6,18; N, 2,11. Encontrado: C, 50,74; H, 6,18, N, 2,01.

4.6.13.4 N-(2,2-Dietoxicarbonilvinil)-4-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-galactopiranosil)-β-L-ramnopiranosilamina (99).



P.f. 77-79° (diclorometano-acetona); $[\alpha]_D -17,0^\circ$ (c 0,7, cloroformo).

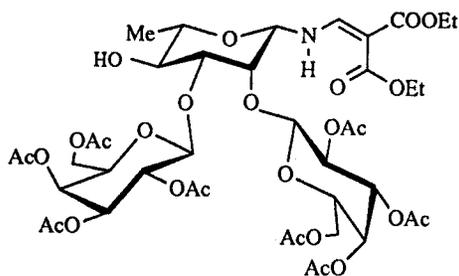
Espectro ¹H-RMN: a 500 MHz en Cl₃CD, tablas 20, 22 y δ 9,69 (dd, 1H, $J_{NH,1}$ 8,8 Hz, NH), 8,07 (d, 1H, $J_{NH,=CH}$ 13,8 Hz, =CH), 4,26-4,15 (m, 4H, 2CH₂CH₃), 3,00 (sa, 1H, OH-2), 2,18, 2,09, 2,02, 2,01 (4s, 3H cada uno, 4 COCH₃), 1,31 y 1,30 (2t, 3H cada uno, $J_{H,H}$ 7.1 Hz, 2 CH₂CH₃).

Espectro ¹³C-RMN: a 125,7 MHz en Cl₃CD, tabla 23 y δ 170,4, 170,1, 170,0, 169,9 (4 COCH₃), 167,7 (CO quelato), 165,8 (CO libre), 157,8 (=CH), 93,2 (=C), 60,0, 59,9 (2 CH₂CH₃), 20,7, 20,5, 20,4 (2C) (4 COCH₃), 14,3 y 14,2 (2 CH₂CH₃).

E. M., FAB: m/z 686 [100%, (M+Na)⁺] y 664 [22, (M+H)⁺].

Análisis. Calculado para C₂₈H₄₁NO₁₇: C, 50,68; H, 6,18; N, 2,11. Encontrado: C, 51,06; H, 6,06, N, 1,75.

4.6.13.5 N-(2,2-Dietoxicarbonilvinil)-2,3-di-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-galactopiranosil)- β -L-ramnopiranosilamina (104).



Fue aislado como sólido amorfo; $[\alpha]_D +20,0^\circ$ (*c* 0,4, cloroformo).

Espectro $^1\text{H-RMN}$: a 500 MHz en Cl_3CD , tablas 21, 22 y δ 9,44 (m, NH), 7,97 (d, 1H, $J_{\text{NH}=\text{CH}}$ 13,7 Hz, =CH), 4,31-4,10 (m, 4H, $2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2,22, 2,16, 2,14, 2,06, 2,04, 2,01, 1,98 (8s, 3H cada uno, 8COCH_3), 1,31 y 1,28 (2t, 3H cada uno, $J_{\text{H,H}}$ 7,1 Hz, $2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

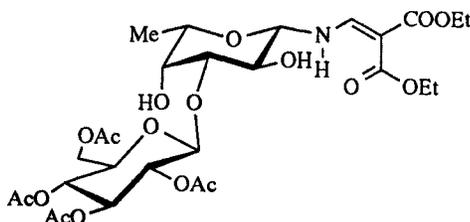
Espectro $^{13}\text{C-RMN}$: a 75,4 MHz en Cl_3CD , tabla 23 y δ 170,3, 170,1, 169,9, 169,8, 169,7 (8 COCH_3), 166,9 (CO quelato), 166,1 (CO libre), 157,9 (=CH), 93,6 (=C), 59,9, 59,7 (2 CH_2CH_3), 20,8, 20,7 (2C), 20,6 (2C), 20,5, (2C) 20,4, 20,3 (4 COCH_3), 14,3 y 14,2 (2 CH_2CH_3).

E. M., FAB: m/z 1016 [100%, $(\text{M}+\text{Na})^+$] y 994 [8, $(\text{M}+\text{H})^+$].

N-(2,2-Dietoxicarbonilvinil)-3-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glucopiranosil)- β -L-fucopiranosilamina (**101**) y *N*-(2,2-dietoxicarbonilvinil)-2-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glucopiranosilamina)- β -L-fucopiranosilamina (**103**).

El residuo resultante de la reacción de *N*-(2,2-dietoxicarbonilvinil)- β -L-fucopiranosilamina (**89**) y acetobromoglucosa se purifica en columna cromatográfica para dar **101** (0,376 g, 44%) y trazas de **103**.

4.6.13.6 *N*-(2,2-Dietoxicarbonilvinil)-3-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glucopiranosil)- β -L-fucopiranosilamina (**101**).



P.f. 171-173° (diclorometano-acetona); $[\alpha]_D -10,5^\circ$ (*c* 1,1, cloroformo); λ_{\max} 227,3 y 276,8 nm (ϵ_{mM} 4,3 y 19,8).

Espectro IR: ν_{\max} 3549 (OH), 3300 (NH), 1751 (C=O), 1724 (C=O libre), 1669 (C=O quelato), 1611 (NH y C=C), 1229 (C-O-C).

Espectro $^1\text{H-RMN}$: a 200 MHz en Cl_3CD , tablas 21, 22 y 9,45 (dd, 1H, $J_{\text{NH},1}$ 8,0 Hz, NH), 8,09 (d, 1H, $J_{\text{NH},=\text{CH}}$ 14,9 Hz, =CH), 4,24-4,12 (m, 4H, 2 CH_2CH_3), 2,08, 2,07, 2,04, 2,02 (4s, 3H cada uno, COCH_3) y 1,36 - 1,26 (m, 6H, 2 CH_2CH_3).

Espectro $^{13}\text{C-RMN}$: a 50,3 MHz en Cl_3CD , tabla 23 y δ 170,4, 170,0, 169,5, 169,2 (4 COCH_3), 168,4 (CO quelato), 165,7 (CO libre), 157,9 (=CH), 92,3 (=C), 60,0, 59,8 (2 CH_2CH_3), 20,7, 20,6, 20,4 (2C) (4 COCH_3), 14,3 y 14,2 (2 CH_2CH_3).

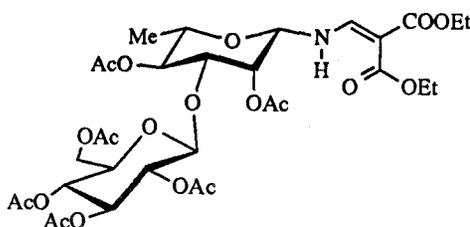
E. M., FAB: m/z 686 [100%, (M+Na)⁺] y 664 [98, (M+H)⁺].

Análisis. Calculado para C₂₈H₄₁NO₁₇ : C, 50,68; H, 6,18; N, 2,11. Encontrado: C, 50,74; H, 6,18; N, 2,01.

4.6.14 Acetilación de 3, 5, 9, 11 y 15.

A una disolución de **93**, **95**, **97**, **99**, **101** ó **104** (0,05 g, 0,07 mmol) en piridina (0,3 mL) a 0° se le añade anhídrido acético (0,3 mL). La mezcla de reacción se mantiene con agitación a temperatura ambiente durante 24 horas. Seguidamente se vierte sobre hielo-agua y la emulsión resultante se extrae con diclorometano. La fase orgánica se lava con disolución acuosa de H₂SO₄ 1M, disolución saturada de NaHCO₃ y agua; se seca sobre MgSO₄ y se concentra a sequedad. El sirupo resultante se purifica por cromatografía en placas preparativas (diclorometano-acetona, 8:1) para dar los correspondientes derivados acetilados **94**, **96**, **98**, **100**, **102** ó **105** en forma de sólido amorfo higroscópico.

4.6.14.1 2,4-Di-O-acetil-N-(2,2-dietoxicarbonilvinil)-3-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosil)-β-L-ramnopiranosilamina (**94**).



Rend. 0,04 g, 70%, $[\alpha]_D - 13,2^\circ$ (c 0,5, diclorometano).

Espectro ¹H-RMN: a 200 MHz en Cl₃CD, tablas 20, 22 y δ 9,45 (dd, 1H, $J_{NH,1}$ 8,5 Hz, NH), 8,09 (d, 1H, $J_{NH,=CH}$ 13,2 Hz, =CH), 4,31-4,15 (m, 4H, 2 CH₂CH₃), 2,23, 2,12, 2,11, 2,03, 2,03, 2,02 (6s, 3H cada uno, 6 COCH₃) y 1,31-1,25 (m, 6H, 2 CH₂CH₃).

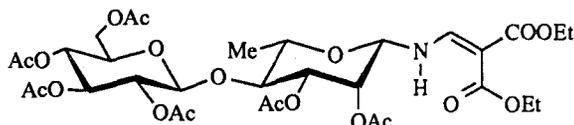
Espectro ¹³C-RMN: a 50,3 MHz en Cl₃CD, tabla 23 y δ 170,7, 170,3, 170,0, 169,3, 169,1, 168,9 (6 COCH₃), 167,8 (CO quelato), 165,5 (CO libre), 157,0 (=CH), 93,6 (=C), 60,1, 59,9 (2CH₂CH₃), 20,8, 20,7, 20,5, 20,3(3C) (6 COCH₃), 14,3 y 14,1 (2 CH₂CH₃).

E. M.: m/z 747 (1, M^+), 702 (1, pico A)^{6, 34}, 561 (1, pico B), 331 (40, $C_{14}H_{19}O_9^+$), 216 (3, pico C), 187 (2, pico D), 169 (96, 331-2AcOH- CH_2CO), 142 (5, pico E), 60 (18, AcOH) y 43 (100, Ac).

E.M., M^+ calculado para $C_{32}H_{45}NO_{19}$: 747,2585. Encontrado: M^+ , 747,624.

Análisis. Calculado para $C_{32}H_{45}NO_{19}$: C, 51,40; H, 6,02; N, 1,87. Encontrado: C, 51,41; H, 6,38; N, 1,87.

4.6.14.2 2,4-Di-O-acetil-N-(2,2-dietoxicarbonilvinil)-4-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glucopiranosil)- β -L-ramnopiranosilamina (96).



Rend 0,04 g, 70%; $[\alpha]_D^{+20}$ (c 0,5, diclorometano-acetona 2:1).

Espectro $^1\text{H-RMN}$: a 500 MHz en Cl_3CD , tablas 20, 22 y δ 9,52 (dd, 1H, $J_{\text{NH},1}$ 8,5 Hz, NH), 8,09 (d, 1H, $J_{\text{NH}=\text{CH}}$ 13,2 Hz, =CH), 4,31-4,17 (m, 4H, 2 CH_2CH_3), 2,29, 2,11, 2,09, 2,04, 2,00, 1,99 (6s, 3H cada uno, 6 COCH_3) y 1,25-1,40 (m, 6H, 2 CH_2CH_3).

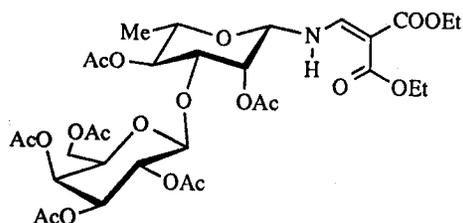
Espectro $^{13}\text{C-RMN}$: a 50,3 MHz en Cl_3CD , tabla 23 y δ 170,4, 170,2, 170,1, 169,7, 169,3, 169,2 (6 COCH_3), 167,6 (CO quelato), 165,2 (CO libre), 157,0 (=CH), 93,8 (=C), 60,1, 59,9 (2 CH_2CH_3), 20,7, 20,6(3C), 20,5, 20,4 (6 COCH_3), 14,3 y 14,1 (2 CH_2CH_3).

E. M.: m/z 747 (1, M^+), 702 (1, pico A), 561 (1, pico B), 331 (12, $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{O}_9^+$), 216 (1, pico C), 187 (1, pico D), 169 (37, 331-2AcOH- CH_2CO), 142 (1, pico E), 60 (20, AcOH), y 43 (100, Ac).

E.M., M^+ calculado para $\text{C}_{32}\text{H}_{45}\text{NO}_{19}$: 747,2585. Encontrado: M^+ , 747,2574 .

Análisis. Calculado para $\text{C}_{32}\text{H}_{45}\text{NO}_{19}$: C, 51,40; H, 6,02; N, 1,87. Encontrado: C, 51,28; H, 6,19; N, 1,87.

4.6.14.3 2,4-Di-O-acetil-N-(2,2-dietoxicarbonilvinil)-3-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-galactopiranosil)-β-L-ramnopiranosilamina (98).



Rend. 0,04 g, 75%, $[\alpha]_D +4^\circ$ (c 0,5, cloroformo).

Espectro $^1\text{H-RMN}$: a 500 MHz en Cl_3CD , tablas 20, 22 y δ 9,42 (dd, 1H, $J_{\text{NH},1}$ 8,8 Hz, NH), 8,02 (d, 1H, $J_{\text{NH},=\text{CH}}$ 13,6 Hz, =CH), 4,23, 4,20 (2c, 2H, cada uno $J_{\text{H},\text{H}}$ 7,1 Hz, 2 CH_2CH_3), 2,28, 2,24, 2,12, 2,06, 2,04, 1,98 (6s, 3H cada uno, 6 COCH_3) y 1,33 - 1,20 (m, 6H, 2 CH_2CH_3).

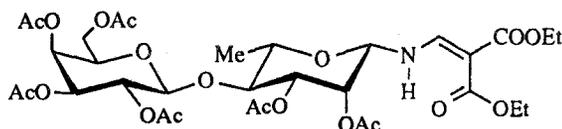
Espectro $^{13}\text{C-RMN}$: 75,4 MHz en Cl_3CD , tabla 23 y δ 170,3, 170,3, 170,1, 170,0, 169,3, 169,0 (6 COCH_3), 167,8 (CO quelato), 165,6 (CO libre), 156,9 (=CH), 94,2 (=C), 60,1, 59,9 (2 CH_2CH_3), 20,8, 20,6, 20,5 (2C cada uno, 6 COCH_3), 14,3 y 14,2 (2 CH_2CH_3).

E. M.: m/z 747 (2, M^+), 702 (4, pico A), 561 (2, pico B), 331 (25, $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{O}_9^+$), 169 (35, 331-2AcOH- CH_2CO), 216 (14, pico C), 187 (2, pico D), 142 (10, pico E), 60 (15, AcOH) y 43 (100, Ac).

E.M., M^+ calculado para $\text{C}_{32}\text{H}_{45}\text{NO}_{19}$: 747,2585. Encontrado: M^+ , 747,2587

Andlisis. Calculado para $\text{C}_{32}\text{H}_{45}\text{NO}_{19}$: C, 51,40; H, 6,02; N, 1,87. Encontrado: C, 51,46; H, 6,14; N, 1,88.

4.6.14.4 2,3-Di-O-acetil-N-(2,2-dietoxicarbonilvinil)-4-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-galactopiranosil)-β-L-ramnopiranosilamina (100).



Rend. 0,04 g, 70%, $[\alpha]_D^{20}$ (c 0,5, cloroformo).

Espectro $^1\text{H-RMN}$: a 500 MHz en Cl_3CD , tablas 20, 22 y δ 9,45 (dd, 1H, $J_{\text{NH},1}$ 8,0 Hz, NH), 7,94 (d, 1H, $J_{\text{NH},=\text{CH}}$ 13,2 Hz, =CH), 4,10-4,17 (m, 4H, $2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2,22, 2,20, 2,09, 2,00, 1,92, 1,91 (6s, 3H cada uno, 6 COCH_3) y 1,25-1,18 (m, 6H, $2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

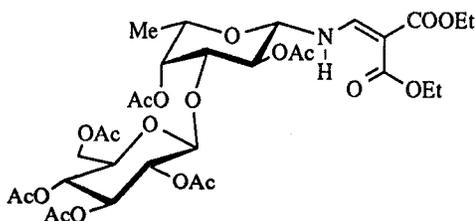
Espectro $^{13}\text{C-RMN}$: a 75,4 MHz en Cl_3CD , tabla 23 y δ 170,4, 170,1 (3C), 169,7, 169,3 (6 COCH_3), 168,2 (CO quelato), 165,2 (CO libre), 157,1 (=CH), 93,8 (=C), 60,1, 59,9 (2 CH_2CH_3), 20,7 (2C), 20,6, 20,5, 20,4, 20,3 (6 COCH_3), 14,3 y 14,1 (2 CH_2CH_3).

E. M.: m/z 747 (2, M^{+}), 702 (4, pico A), 561 (1, pico B), 331 (57, $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{O}_9^+$), 216 (1, peak C), 187 (1, pico D), 169 (50, $331-2\text{AcOH}-\text{CH}_2\text{CO}$), 142 (4, pico E), 60 (13, AcOH), y 43 (100, Ac).

E.M., M^{+} calculado para $\text{C}_{32}\text{H}_{45}\text{NO}_{19}$: 747,2585. Encontrado: M^{+} 747,2595.

Análisis. Calculado para $\text{C}_{32}\text{H}_{45}\text{NO}_{19}$: C, 51,40; H, 6,02; N, 1,87. Encontrado: C, 51,23; H, 6,34; N, 1,89.

4.6.14.5 2,4-Di-O-acetil-N-(2,2-dietoxicarbonilvinil)-3-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosil)-β-L-fucopiranosilamina (102).



Rend. 0,04 g, 70% $[\alpha]_D -10,8^\circ$ (c 1,0, diclorometano).

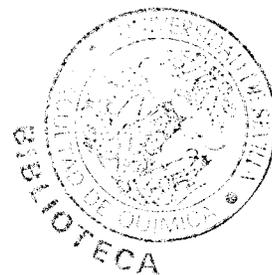
Espectro $^1\text{H-RMN}$: a 500 MHz en Cl_3CD , tablas 21, 22 y δ 9,28 (dd, 1H, $J_{\text{NH},1}$ 9,2 Hz, NH), 7,96 (d, 1H, $J_{\text{NH},=\text{CH}}$ 13,5 Hz, =CH), 4,26, 4,21 (2c, 2H cada uno, $J_{\text{H},\text{H}}$ 7,1 Hz, 2 CH_2CH_3), 2,15, 2,05, 2,04, 2,03, 2,02, 1,99 (6s, 3H cada uno, 6 COCH_3), 1,34, y 1,31 (2t, 3H cada uno, 2 CH_2CH_3).

Espectro $^{13}\text{C-RMN}$: a 125,7 MHz en Cl_3CD , tabla 23 y δ 170,4, 170,4, 170,1, 169,7, 169,3, 169,2 (6 COCH_3), 167,6 (CO quelato), 165,8 (CO libre), 157,5 (=CH), 94,0 (=C), 60,2, 60,0 (2 CH_2CH_3), 20,6 (2C), 20,5 (3C) 20,4 (6 COCH_3), 14,3 y 14,2 (2 CH_3).

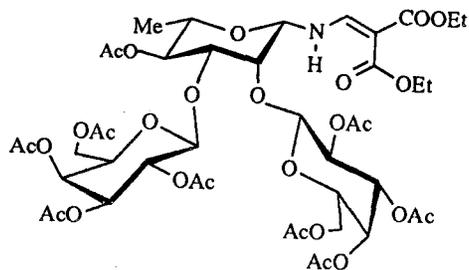
E. M.: m/z 747 (5, M^+), 702 (8, pico A), 561 (20, pico B), 331 (3, $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{O}_9^+$), 216 (1, pico C), 187 (1, pico D), 169 (12, 331-2 $\text{AcOH-CH}_2\text{CO}$), 142 (1, pico E), 60 (17, AcOH), y 43 (100, Ac).

E.M., M^+ calculado para $\text{C}_{32}\text{H}_{45}\text{NO}_{19}$: 747,2585. Encontrado: M^+ 747,2584.

Análisis. Calculado para $\text{C}_{32}\text{H}_{45}\text{NO}_{19}$: C, 51,40; H, 6,02; N, 1,87. Encontrado: C, 51,41; H, 6,38; N, 1,88.



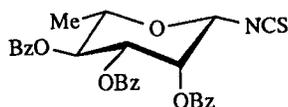
4.6.14.6 4-O-Acetil-N-(2,2-dietoxicarbonilvinil)-2,3-di-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-galactopiranosil)- β -L-ramnopiranosilamina (105).



Rend. 0,06 g, 80%.

Espectro $^1\text{H-RMN}$: a 500 MHz en Cl_3CD , tablas 21, 22 y δ 9,38 (dd, 1H, $J_{\text{NH},1}$ 8,1 Hz, NH), 7,99 (d, 1H, $J_{\text{NH},=\text{CH}}$ 13,5 Hz, =CH), 4,32-4,21 (m, 4H, $2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2,26, 2,18, 2,13, 2,10, 2,05 (2C), 2,04, 2,02, 2,01 (9s, 3H cada uno, 9COCH_3), 1,35 y 1,31 (2t, 3H cada uno, $J_{\text{H,H}}$ 7,1 Hz, $2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

4.6.15 Isotiocianato de 2,3,4-tri-*O*-benzoil- β -*L*-ramnopiranosilo (106).



A una solución de 2,3,4-tri-*O*-benzoil-*N*-(2,2-dietoxicarbonilvinil)- β -*L*-ramnopiranosilamina (70) (0,40 g, 0,6 mmol) en diclorometano (5,1 mL) se burbujea Cl_2 hasta que la c.c.f. (éter etílico-hexano, 4:1) indica consumo total del producto de partida. A la solución resultante que contiene el hidrocloreuro de 2,3,4-tri-*O*-benzoil- β -*L*-ramnopiranosilamina, se añade una disolución de CaCO_3 (0,25 g, 1,9 mmol) en agua (2 mL) y tiofosgeno (0,14 mL, 1,9 mmol). La mezcla de reacción se agita vigorosamente a temperatura ambiente durante 48 horas, y después, se filtra. La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre CaCl_2 y se concentra hasta sequedad a vacío. El residuo resultante se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter etílico-hexano, 1:1) para dar el isotiocianato de 2,3,4-tri-*O*-benzoil- β -*L*-ramnopiranosilo como sólido amorfo.

Rend. 0,18 g, 55%; p.f. 55-57° (éter etílico-hexano 1:1); $[\alpha]_D +182,0^\circ$ (c 1,0, diclorometano); λ_{max} 284, 275, y 232 nm (ϵ_{mM} 6,0, 8,1 y 39.5).

Espectro IR: ν_{max} 2020 (NCS), 1728 (C=O), 1601 (C=C aromático), 1260 (C-O-C) y 710 cm^{-1} (CH aromático).

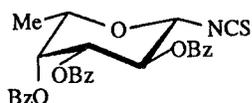
Espectro ^1H -RMN: a 200 MHz en Cl_3CD , tablas 24, 25 y δ 8,12-7,22 (m, 15H, 3Bz).

Espectro ^{13}C -RMN: a 50,3 MHz en Cl_3CD , tabla 26 y δ 165,3 (3CO de Bz), y 133,2-128,1 (18C, 3Ph).

E. M.: m/z 459 (12, M^+ -NCS), 337 (1, 459-BzOH), 232 (1, 337-Bz), 215 (12, 459-2BzOH), 122 (56, BzOH^+), 105 (100, Bz^+) y 77 (36, Ph^+).

Análisis. Calculado para $C_{28}H_{23}NO_7S$; C, 64,98; H, 4,48; N, 2,71. Encontrado:
C, 64,96; H, 4,63; N, 3,00.

4.6.16 Isotiocianato de 2,3,4-tri-*O*-benzoil- β -*L*-fucopiranosilo (107).



A una solución de 2,3,4-tri-*O*-benzoil-*N*-(2,2-dietoxicarbonilvinil)- β -*L*-fucopiranosilamina (91) (0,40 g, 0,6 mmol) en diclorometano (5,1 mL) se burbujea Cl_2 hasta que la c.c.f. (éter etílico-hexano, 4:1) indica consumo total del producto de partida. La solución resultante conteniendo el hidrocloreto de 2,3,4-tri-*O*-benzoil- β -*L*-fucopiranosilamina se añade una disolución de CaCO_3 (0,25 g, 1,9 mmol) en agua (2 mL) y tiofosgeno (0,14 mL, 1,9 mmol). La mezcla de reacción se agita vigorosamente a temperatura ambiente durante 48 horas, y después, se filtra. La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre CaCl_2 y se concentra hasta sequedad. El residuo resultante se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter etílico-hexano, 1:1) para dar el isotiocianato de 2,3,4-tri-*O*-benzoil- β -*L*-fucopiranosilo (107) como sólido blanco.

Rend. 0,26 g, 81%; p.f. 58-60° (éter etílico-hexano, 1:1); $[\alpha]_D -174,0^\circ$ (c 1,0, diclorometano); λ_{max} 278, 275 y 244 nm (ϵ_{mM} 10,7, 13,2 y 66,5).

Espectro IR: ν_{max} 2025 (NCS), 1726 (C=O), 1601 (C=C aromático), 1265 (C-O-C, y 708 cm^{-1} (CH aromático).

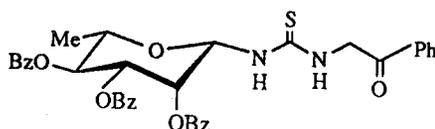
Espectro ^1H -RMN: a 200 MHz en Cl_3CD , tablas 24, 25 y δ 8,13-7,26 (m, 15H, 3Bz).

Espectro ^{13}C -RMN: a 75,4 MHz en Cl_3CD , tabla 26 y δ 165,7, 165,4 y 165,0 (3CO de Bz) y 133,5-128,2 (18C de Ph).

E. M.: m/z 459 (12, M^+ -NCS), 337 (5, 459-BzOH), 232 (2, 337-Bz), 215 (6, 459-2BzOH), 122 (27, BzOH^+), 105 (100, Bz^+) y 77 (17, Ph^+).

Análisis. Calculado para $C_{28}H_{23}NO_7S$: C, 64,8; H, 4,48; N, 2,71. Encontrado: C, 65,10; H, 4,60; N, 3,04.

4.6.17 *N*-Fenacil-*N'*-[2,3,4-tri-*O*-benzoil- β -*L*-ramnopiranosil]tiourea (**108**).



A una solución de hidrocloreuro de fenacilamina (53 mg, 0,3 mmol) y NaHCO_3 (23 mg, 0,3 mmol) en agua (2 mL) se añade gradualmente, bajo atmósfera de N_2 , isotiocianato de 2,3,4-tri-*O*-benzoil- β -*L*-ramnopiranosilo (**106**) (0,16 g, 0,3 mmol) en acetona (4 mL). La solución resultante se mantiene a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Seguidamente se concentra hasta sequedad a vacío. El residuo así obtenido se disuelve en diclorometano/agua, se separa la fase orgánica, se seca sobre MgSO_4 y se concentra a sequedad. Tras una purificación en columna cromatográfica sobre gel de sílice (éter etílico-hexano, 4:1) se obtiene la *N*-fenacil-*N'*-[2,3,4-tri-*O*-benzoil- β -*L*-ramnopiranosil]tiourea (**108**) como sólido blanco.

Rend. 0,14g, 70%; p.f. 174-175° (éter etílico-hexano); $[\alpha]_{\text{D}}^{+100}$ (c 1,1, diclorometano); λ_{max} 238 nm (ϵ_{mM} 41,6).

Espectro IR: ν_{max} 3347 (NH), 1730 (CO éster), 1694 (CO cetona), 1601, 1540 (C=C aromático), 1277 y 1263 (C-O-C y C=S) y 712 cm^{-1} (CH aromático).

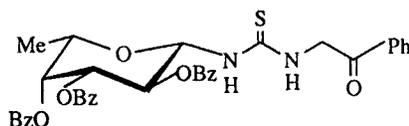
Espectro ^1H -RMN: a 200 MHz en Cl_3CD , tablas 24, 25 y δ 8.07-7.14 (m, 17H, 3Bz, NH, N'H) y 4.98 (sa, 2H, CH_2).

Espectro ^{13}C -RMN: a 50,3 MHz en Cl_3CD , tablas 26 y δ 194.3 (CO cetona), 165.9, 165.6, 165.2 (3CO de Bz), 134.4-128.1 (24C de Ph) y 51.9 (CH_2).

E. M.: m/z 459 (6, M^+ - $\text{NHCSNHCH}_2\text{COPh}$), 337 (2, 459-BzOH), 232(3, 337-Bz), 215 (1, 459-2BzOH), 122(36, BzOH), 105 (100, Bz^+) y 77 (48, Ph^+).

Análisis. Calculado para $C_{36}H_{32}N_2O_8S$: C, 66,25; H, 4,91; N, 4,29. Encontrado: C, 66,20; H, 4,45; N, 4,20.

4.6.18 *N*-Fenacil-*N'*-[2,3,4-tri-*O*-benzoil- β -L-fucopiranosil]tiourea (**109**).



A una solución de hidrocloreto de fenacilamina (53 mg, 0,3 mmol) y NaHCO_3 (23 mg, 0,3 mmol) en agua (2 mL) se añade gradualmente, bajo atmósfera de N_2 , isotiocianato de 2,3,4-tri-*O*-benzoil- β -L-fucopiranosilo (**107**) (0,16 g, 0,3 mmol) en acetona (4 mL). La solución resultante se mantiene a temperatura ambiente durante 0,5 horas. Seguidamente se concentra hasta sequedad a vacío. El residuo obtenido se disuelve en diclorometano/agua, se separa la fase orgánica, se seca sobre MgSO_4 y se concentra a sequedad. Tras una purificación en columna cromatográfica sobre gel de sílice (éter etílico-hexano, 4:1) se obtiene la *N*-fenacil-*N'*-[2,3,4-tri-*O*-benzoil- β -L-fucopiranosil]-tiourea (**109**) como sólido amorfo.

Rend. 0,15g, 76%; $[\alpha]_{\text{D}} -123,0^\circ$ (c 1,1, cloroformo); λ_{max} 244 nm (ϵ_{mM} 38,6).

Espectro IR: ν_{max} 3343 (NH), 1726 (éster), 1697 (cetona), 1600, 1528 (C=C aromático), 1288, 1263 (C-O-C, C=S) y 710 cm^{-1} (CH aromático).

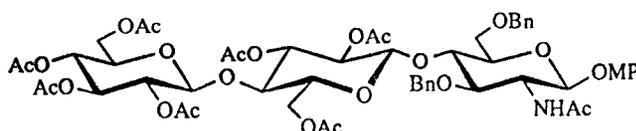
Espectro ^1H -RMN: a 500 MHz en Cl_3CD , tablas 24, 25 y δ 8,08-7,47 (m, 22H, 4Ph, NH, N'H), 5,02 (sa, 2H, CH_2).

Espectro ^{13}C -RMN: a 75,4 MHz en Cl_3CD , tabla 26 y δ 193,5 (CO, cetona), 165,7, 165,4 (3CO de Bz), 129,9-127,9 (24C de Ph) y 54,2 (CH_2).

E. M.: m/z 459 (4, M^+ - $\text{NHCSNHCH}_2\text{COPh}$), 337 (2, 459-BzOH), 232 (1, 337-Bz), 215 (3, 459-2BzOH), 122 (21, BzOH^+), 105 (100, Bz^+) y 77 (33, Ph^+).

E. M., FAB m/z 785.0975 [18%, ($\text{M}+\text{Cs}$) $^+$]; calculado para $\text{C}_{36}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_8\text{SCs}$ 785,0933].

4.6.19 *p*-Metoxifenil *O*-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- β -D-glucopiranosil)-(1 \rightarrow 4)-*O*-(2,3,6-tri-*O*-acetil- β -D-glucopiranosil)-(1 \rightarrow 4)-2-acetamido-3,6-di-*O*-bencil-2-desoxi- β -D-glucopiranosido (126).



A una solución del fenil 2,3,6,2',3',4',6'-hepta-*O*-acetil-1-tio- β -D-celibiósido (125) (4,00 g, 5,5 mmol) y *p*-metoxifenil 3-*O*-bencil-2-desoxi-2-ftalimido- β -D-glucopiranosido (7) (1,64 g, 2,8 mmol) en diclorometano (30 mL) seco, conteniendo tamiz molecular de 4Å, se añade *N*-yodosuccinimida (2,56 g, 11,8 mmol) en atmósfera de Ar y protegida de la luz. La mezcla de reacción se mantiene con agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos, se enfría a 0° y se añade una solución de TfOH (52 μ L) en diclorometano (45 mL). La reacción se mantiene a 0° durante 3 horas, seguidamente se diluye con diclorometano y se filtra sobre celita. El filtrado se lava sucesivamente con agua, disolución acuosa saturada de NaHCO₃, disolución acuosa al 10% de Na₂S₂O₃ y agua; se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra a vacío. El residuo resultante sin purificar conteniendo el *p*-metoxifenil *O*-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- β -D-glucopiranosil)-(1 \rightarrow 4)-*O*-(2,3,6-tri-*O*-acetil- β -D-glucopiranosil)-(1 \rightarrow 4)-3,6-di-*O*-bencil-2-desoxi-2-ftalimido- β -D-glucopiranosido se disuelve en etanol (420 mL), se añade N₂H₄·H₂O (17 mL) y se calienta a reflujo durante 3 días. Seguidamente la mezcla de reacción se concentra a vacío y las trazas de N₂H₄·H₂O se eliminan por coevaporación con tolueno/etanol. El crudo resultante se disuelve en piridina (60 mL) y se añade anhídrido acético (30 mL) a 0°. La mezcla se mantiene durante 18 horas a temperatura ambiente y a continuación se vierte sobre hielo-agua (100 mL). La emulsión resultante se extrae con diclorometano (3x40 mL) y la fase orgánica se lava sucesivamente con disolución acuosa 1M de H₂SO₄, disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y agua y se seca sobre Na₂SO₄. El residuo resultante se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano-acetona, 20:1 \rightarrow 5:1) para dar el *p*-metoxifenil *O*-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- β -D-glucopiranosil)-(1 \rightarrow 4)-*O*-(2,3,6-tri-*O*-acetil- β -D-glucopiranosil)-(1 \rightarrow 4)-2-acetamido-3,6-di-*O*-bencil-2-desoxi- β -D-glucopiranosido (126) en forma de sólido blanco.

Rend. 2,50 g, 80%; p. f. 164-166° (etanol); $[\alpha]_D -28,2^\circ$ (c 1,1, diclorometano).

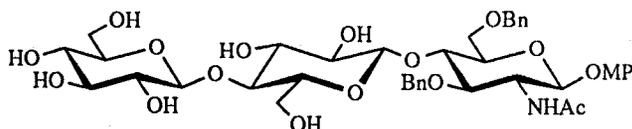
Espectro ^1H -RMN: a 500 MHz en Cl_3CD , tabla 30 y 31 y δ 7,33-7,26 (m, 10H, CH_2Ph), 6,92-6,76 (m, 4H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 5,90 (d, 1H, $J_{2,\text{NH}}$ 8,2 Hz, NH), 5,14-5,04 (m, 3H, H'-3, H''-3, H''-4), 4,93 (t, 1H, $J_{2,3}$ 8,1 Hz, H''-2), 4,87 (dd, 1H, $J_{2,3}$ 9,7 Hz, H'-2), 4,77, 4,65, 4,55, 4,40 (4d, 1H cada uno, $J_{\text{H,H}}$ 11,8, 11,9, 11,9, 11,9 Hz, CH_2Ph), 4,36 (dd, 1H, $J_{5,6a}$ 4,2 Hz, $J_{6a,6b}$ 12,7 Hz, H''-6a), 4,05 (dd, 1H, $J_{5,6a}$ 5,1 Hz, $J_{6a,6b}$ 12,1 Hz, H'-6a), 4,03-3,99 (m, 2H, H-4, H-6b), 3,96 (t, 1H, $J_{3,4}$ 6,8 Hz, H-3), 3,91 (ddd, 1H, $J_{2,3}$ 6,8 Hz, H-2), 3,75-3,66 (m, 4H, H'-4, H-5, H'-6b, H-6b), 3,75 (s, 3H, OCH_3), 3,62 (ddd, 1H, $J_{4,5}$ 9,7 Hz, $J_{5,6b}$ 2,3 Hz, H''-5), 2,08, 2,04, 2,01, 2,00, 1,98 (s, 24H, Ac, NHAc).

Espectro ^{13}C -RMN: 125,7 MHz en Cl_3CD , tabla 32 y δ 170,3, 170,1, 170,05, 170,0, 169,8, 169,4, 169,1, 168,8 (8CO de Ac y NHAc), 154,9 (C_4'' de $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 151,0 (C_1'' de $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 138,4, 137,6, 128,3, 127,5, 127,4, 117,9, 114,3 (16C aromáticos), 76,5 (C-3), 76,2 (C'-4), 75,3 (C-4), 74,3 (C-5), 73,3, 72,9 (2 CH_2Ph), 72,7 (C''-3), 72,5 (C'-5), 72,0 (C'-3), 71,8 (C''-5), 71,6 (C'-2), 71,3 (C''-2), 68,5 (C-6), 67,5 (C''-4), 61,6 (C'-6), 61,3 (C''-6), 55,4 ($\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 52,8 (C-2), 20,5, 20,4, 20,3 (4 COCH_3).

E. M., FAB: m/z 1125 (4%, M^+) y 1148 [100%, $(\text{M}+\text{Na})^+$].

Análisis. Calculado para $\text{C}_{55}\text{H}_{67}\text{NO}_{24}$: C, 58,67; H, 5,96; N, 1,24. Encontrado: C, 59,31; H, 5,94; N, 1,32.

4.6.20 *p*-Metoxifenil *O*- β -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4)-*O*- β -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4)-2-acetamido-3,6-di-*O*-bencil-2-desoxi- β -D-glucopiranosido.



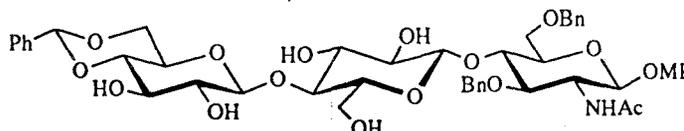
A una solución de *p*-metoxifenil *O*-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- β -D-glucopiranosil)-(1 \rightarrow 4)-*O*-(2,3,6-tri-*O*-acetil- β -D-glucopiranosil)-(1 \rightarrow 4)-2-acetamido-3,6-di-*O*-bencil-2-desoxi- β -D-glucopiranosido (126) (1,80 g, 1,6 mmol) en metanol (60 mL) se añade MeONa en metanol (1M, 3 mL). La mezcla de reacción se mantiene con agitación a temperatura ambiente durante 24 horas, seguidamente se neutraliza con resina ácida Amberlite IRA-120 (H⁺), se filtra y concentra a sequedad. El residuo resultante se cristaliza de etanol para dar *p*-metoxifenil *O*- β -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4)-*O*- β -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4)-2-acetamido-3,6-di-*O*-bencil-2-desoxi- β -D-glucopiranosido en forma de sólido blanco

Rend. 1,31 g, 99%.

E. M., FAB: m/z 854 [100%, (M+Na)⁺].

Análisis. Calculado para C₄₁H₅₃NO₁₇: C, 59,21; H, 6,38; N, 1,68. Encontrado: C, 59,28; H, 6,44; N, 1,88.

4.6.21 *p*-Metoxifenil *O*-(4,6-*O*-bencilidén- β -D-glucopiranosil)-(1 \rightarrow 4)-*O*- β -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4)-2-acetamido-3,6-di-*O*-bencil-2-desoxi- β -D-glucopiranosido (127).



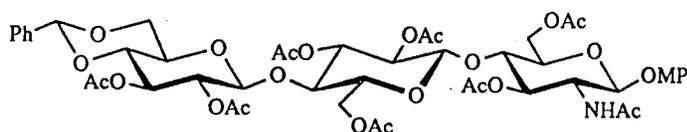
A una solución de *p*-metoxifenil *O*- β -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4)-*O*- β -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4)-2-acetamido-3,6-di-*O*-bencil-2-desoxi- β -D-glucopiranosido (1,31 g, 1,6 mmol) en benzaldehído destilado (20 mL) y se añade ZnCl₂ (0,44 g). Después de 16 horas a temperatura ambiente se lava con agua y se añade éter de petróleo apareciendo un sólido que se filtra y lava con agua, éter de petróleo y éter etílico. El sólido se purifica por cristalización de etanol.

Rend. 1,31 g, 90%; p. f. 201-203° (etanol); $[\alpha]_D +11,8^\circ$ (c 1,1, metanol)

E. M., FAB: *m/z* 1030 [77%, (M+Na)⁺].

Análisis. Calculado para C₄₈H₅₇NO₁₇: C, 62,68; H, 6,20; N, 1,52. Encontrado: C, 62,70; H, 6,20; N, 1,55.

4.6.22 *p*-Metoxifenil *O*-(2,3-di-*O*-acetil-4,6-*O*-bencilidén-β-*D*-glucopiranosil)-(1→4)-*O*-(2,3,6-tri-*O*-acetil-β-*D*-glucopiranosil-(1→4)-2-acetamido-3,6-di-*O*-bencil-2-desoxi-β-*D*-glucopiranosido (144).



A una solución de *p*-metoxifenil *O*-(4,6-*O*-bencilidén-β-*D*-glucopiranosil)-(1→4)-*O*-β-*D*-glucopiranosil-(1→4)-2-acetamido-3,6-di-*O*-bencil-2-desoxi-β-*D*-glucopiranosido (127) (0,02 g, 0,02 mmol) en piridina (1 mL) se añade a 0° anhídrido acético (0,5 mL). La mezcla de reacción se mantiene a temperatura ambiente durante 16 horas, seguidamente se destruye el exceso de anhídrido acético añadiendo metanol a 0° y se elimina el disolvente por coevaporación con tolueno. Se obtiene así un sólido amorfo correspondiente al *p*-metoxifenil *O*-(2,3-di-*O*-acetil-4,6-*O*-bencilidén-β-*D*-glucopiranosil)-(1→4)-*O*-(2,3,6-tri-*O*-acetil-β-*D*-glucopiranosil-(1→4)-2-acetamido-3,6-di-*O*-bencil-2-desoxi-β-*D*-glucopiranosido (144).

Rend. 0,02 g, 91%; $[\alpha]_D +28,8^\circ$ (*c* 0,7, diclorometano).

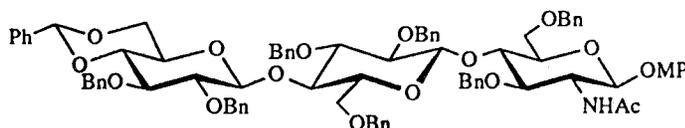
Espectro $^1\text{H-RMN}$: a 500 MHz en Cl_3CD , tabla 30 y 31 y δ 7,35-7,20 (m, 15H, CHPh , CH_2Ph), 6,88-6,69 (m, 4H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 5,82(d, 1H, $J_{2,\text{NH}}$ 8,1 Hz, NH), 5,41 (s, 1H, CHPh), 5,23-5,19 (m, 1H, H'' -3), 5,03 (t, 1H, $J_{3,4}$ 9,5 Hz, H' -3), 4,86 (t, 1H, $J_{2,3}$ 8,0 Hz, H'' -2), 4,80 (t, 1H, $J_{2,3}$ 9,2 Hz, H' -2), 4,70 4,58, 4,48, 4,33 (4d, 1H cada uno, $J_{\text{H,H}}$ 11,8, 11,7, 11,9, 11,9 Hz, CH_2Ph), 4,29-4,25 (m, 1H, H'' -6a), 3,97 (dd, 1H, $J_{5,6a}$ 4,8 Hz, $J_{6a,6b}$ 12,1 Hz, H' -6a), 3,94 (t, 1H, $J_{4,5}$ 6,7 Hz, H -4), 3,89 (t, 1H, $J_{3,4}$ 6,7 Hz, H -3), 3,73-3,68 (m, 1H, H'' -6b), 3,78 (dd, 1H, 1H, $J_{5,6a}$ 4,2 Hz, $J_{6a,6b}$ 10,0 Hz, H -6a), 3,68-3,59 (m, 4H, H' -4, H'' -4, H -5, H' -6b), 3,41-3,37 (m, 2H, H'' -5, H -6b), 3,68 (s, 3H, OCH_3), 3,27 (ddd, 1H, $J_{4,5}$ 9,5 Hz, $J_{5,6b}$ 2,7 Hz, H' -5), 1,99, 1,96, 1,95, 1,94, 1,94, 1,90, 1,81 (s, 18H, Ac, NHAc).



Espectro ^{13}C -RMN: 75,4 MHz en Cl_3CD , tabla 32 y δ 170,2, 170,0 169,8, 169,3 (6CO de Ac y NHAc), 154,9 (C_4'' de $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 151,1 (C_1'' de $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 138,4, 137,7 136,4, 129,1, 128,4, 128,2, 127,8 127,6, 127,5, 125,9, 117,9, 114,3 (16C aromáticos), 101,5 (CHPh), 77,8, 75,4, 74,3, 72,6, 72,3, 71,7, 71,7, 68,5, 68,3, 66,2, 61,6 (carbonos de anillo de azúcar), 75,4 (C-3), 74,3 (C-5), 73,4, 73,0 (2 CH_2Ph), 72,3 (C'-3), 71,75 (C'-2), 71,7 (C''-2), 68,5 (C-6), 68,3 (C''-6), 61,7(C'-6), 55,5 ($\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 52,9 (C-2), 20,5, 20,4, 20,3 (6 COCH_3).

E. M., FAB: m/z 1152 [100% (M+Na) $^+$].

4.6.23 *p*-Metoxifenil *O*-(2,3-di-*O*-bencil-4,6-*O*-bencilidén- β -*D*-glucopiranosil)-(1 \rightarrow 4)-*O*-(2,3,6-tri-*O*-bencil- β -*D*-glucopiranosil)-(1 \rightarrow 4)-2-acetamido-3,6-di-*O*-bencil-2-desoxi- β -*D*-glucopiranosido (128).

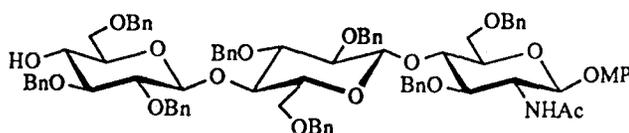


A una mezcla de *p*-metoxifenil *O*-(4,6-*O*-bencilidén- β -*D*-glucopiranosil)-(1 \rightarrow 4)-*O*- β -*D*-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4)-2-acetamido-3,6-di-*O*-bencil-2-desoxi- β -*D*-glucopiranosido (127) (5,00 g, 5,4 mmol) y NaOH pulverizado (3,27 g, 80,0 mmol) en DMF (26 mL) se añade una solución de (Bu^t₄N)HSO₄ (0,21 g, 0,54 mmol) en terc-butanol (30 mL). La reacción se agita vigorosamente durante 15 minutos, entonces se añade BnBr (10 mL, 80,0 mmol) y se mantiene a temperatura ambiente con fuerte agitación durante 16 horas. Seguidamente se elimina el disolvente y el residuo resultante se recoge en diclorometano, filtrando el exceso de NaOH sobre celita. El filtrado se lava con agua (3x30 mL), se seca sobre MgSO₄ y se evapora a vacío. La cromatografía en columna sobre gel de sílice (tolueno-acetona, 20:1 \rightarrow 8:1) del residuo dio el *p*-metoxifenil *O*-(2,3-di-*O*-bencil-4,6-*O*-bencilidén- β -*D*-glucopiranosil)-(1 \rightarrow 4)-*O*-(2,3,6-tri-*O*-bencil- β -*D*-glucopiranosil)-(1 \rightarrow 4)-2-acetamido-3,6-di-*O*-bencil-2-desoxi- β -*D*-glucopiranosido (128) en forma de aceite.

Rend. 4,38 g, 60%.

E. M., FAB: *m/z* 1392 [27%, (M+Na)⁺].

4.6.24 *p*-Metoxifenil *O*-(2,3,6-tri-*O*-bencil- β -D-glucopiranosil)-(1 \rightarrow 4)-*O*-(2,3,6-tri-*O*-bencil- β -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4))-2-acetamido-3,6-di-*O*-bencil-2-desoxi- β -D-glucopiranosido (**129**).



Procedimiento (a): a una solución del *p*-metoxifenil *O*-(2,3-di-*O*-bencil-4,6-*O*-bencilidén- β -D-glucopiranosil)-(1 \rightarrow 4)-*O*-(2,3,6-tri-*O*-bencil- β -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4))-2-acetamido-3,6-di-*O*-bencil-2-desoxi- β -D-glucopiranosido (**128**) (2,93 g, 2,1 mmol) y NaCNBH₃ (1,35 g, 21,4 mmol) en THF seco (35 mL) conteniendo tamiz molecular de 4Å se añade a 0° una solución saturada de HCl en éter etílico hasta pH ácido. Después de 2 horas de reacción un análisis por c. c. f. (tolueno-acetona, 4:1) indicó total consumo del producto de partida. La mezcla de reacción se vierte sobre hielo-agua y se extrae con diclorometano (2x30 mL). La fase orgánica se lava sucesivamente con agua, disolución acuosa saturada de NaCO₃ y agua, se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra hasta sequedad a vacío, obteniéndose un sirupo que se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice (tolueno-acetona, 15:1 \rightarrow 8:1) para dar el *p*-metoxifenil *O*-(2,3,6-tri-*O*-bencil- β -D-glucopiranosil)-(1 \rightarrow 4)-*O*-(2,3,6-tri-*O*-bencil- β -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4))-2-acetamido-3,6-di-*O*-bencil-2-desoxi- β -D-glucopiranosido (**129**) en forma de sólido blanco.

Rend. 1,61 g, 60%, $[\alpha]_D +9,1$ (c 0,9, diclorometano).

Espectro ¹H-RMN: a 500 MHz en Cl₃CD, tabla 30 y 31 y δ 7,35-7,23 (m, 15H, CHPh, CH₂Ph), 6,78-6,98 (m, 4H, C₆H₄OCH₃), 5,77 (d, 1H, $J_{2,NH}$ 7,8 Hz, NH), 5,01, 4,84 (2d, 1H cada uno, $J_{H,H}$ 11,0, 12,1 Hz, CH₂Ph), 4,81-4,33 (m, 14H, CH₂Ph), 4,11 (t, 1H, $J_{2,3}$ 8,1 Hz, $J_{3,4}$ 8,1 Hz, H-3), 4,07-3,80 (m, 3H, H-4, H'-4, H''-4), 3,5-3,71 (m, 1H, H-2), 3,63 (t, 1H, $J_{3,4}$ 9,0 Hz, H'-3), 3,65-3,20 (m, 6H, H'-5, H''-5, H'-6a, H'-6b, H''-6a, H''-6b), 3,57-3,51 (m, 2H, H-6a, H-6b), 3,48 (t, 1H, 1H, $J_{3,4}$ 9,0 Hz, H''-3), 3,41-3,36 (m, 1H, H'-2), 3,36-3,31 (m, 1H, H''-2), 3,26-3,20 (m, 1H, H-5), 3,79 (s, 3H, OCH₃), 1,80 (s, 3H, NHAc).

Espectro ^{13}C -RMN: 125,7 MHz en Cl_3CD , tabla 32 y δ 170,2(CO de NHAc), 155,0 (C_4'' de $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 151,3 (C_1'' de $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 1143,7, 139,0, 138,8 138,6, 138,3, 138,2, 138,1, 137,9, 137,7 137,5, 128,3, 128,2, 127,9, 127,6 127,5, 127,4, 127,1, 118,7, 114,5 (48C aromáticos), 84,2, 82,9, 81,9, 81,89, 76,2, 75,2, 75,1, 74,8, 74,8 (carbonos de anillo de azúcar), 73,7, 73,5 73,49, 73,3, 73,1, 73,0, 72,9 ($8\text{CH}_2\text{Ph}$), 71,5 (C-6), 68,5, 67,9 (C'-6, C''-6), 55,5 ($\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 54,5 (C-2), 23,3(COCH_3).

E. M., FAB: m/z 1395 [100%, $(\text{M}+\text{Na})^+$].

Análisis. Calculado para $\text{C}_{83}\text{H}_{89}\text{NO}_{17}$: C, 72,65; H, 6,49; N, 1,02. Encontrado: C, 72,53; H, 6,50; N, 1,30.

Procedimiento (b): a una solución de *p*-metoxifenil *O*-(2,3-di-*O*-bencil-4,6-*O*-bencilidén- β -D-glucopiranosil)-(1 \rightarrow 4)-*O*-(2,3,6-tri-*O*-bencil- β -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4)-2-acetamido-3,6-di-*O*-bencil-2-desoxi- β -D-glucopiranosido (**128**) (2,34 g, 1,71 mmol) y $\text{TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (34 mg, 0,18 mmol) en metanol-1,4dioxano se calienta a 60° durante 2 horas y a continuación se añade $\text{TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (34 mg, 0,18 mmol) y se calienta a 80° durante 1,5 horas más. Seguidamente se neutraliza con Et_3N y se lleva a sequedad. El residuo resultante se purifica en columna cromatográfica sobre gel de sílice (tolueno-acetona, 10:1 \rightarrow 6:1) para dar *p*-metoxifenil *O*-(2,3-di-*O*-bencil- β -D-glucopiranosil)-(1 \rightarrow 4)-*O*-(2,3,6-tri-*O*-bencil- β -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4)-2-acetamido-3,6-di-*O*-bencil-2-desoxi- β -D-glucopiranosido.

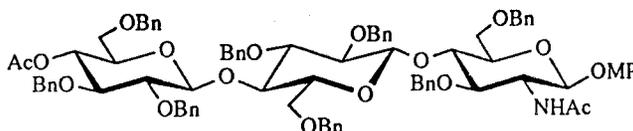
Rend. 1,20 g, 55%.

Una mezcla de *p*-metoxifenil *O*-(2,3-di-*O*-bencil- β -D-glucopiranosil)-(1 \rightarrow 4)-*O*-(2,3,6-tri-*O*-bencil- β -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4)-2-acetamido-3,6-di-*O*-bencil-2-desoxi- β -D-glucopiranosido (0,70 g, 0,55 mmol), Bu_2SnO (0,21 g, 0,85 mmol), Bu_4NBr (0,27 g, 0,88 mmol) y BnBr (0,33 mL, 2,82 mmol) en acetonitrilo seco (120 mL) se calienta a reflujo conectado a un aparato Soxhlet conteniendo tamiz molecular de 3Å durante 3 días. Seguidamente se retira el aparato Soxhlet, se añade Et_3N (5 mL) y se calienta a reflujo durante 1 hora para eliminar el exceso de BnBr . Se concentra hasta sequedad y el residuo resultante se disuelve en acetato de etilo (60 mL) y se añade disolución saturada de NaHCO_3 (40 mL). La mezcla se agita durante 3 horas, se filtra y la fase orgánica se lava con disolución acuosa de KCl y se seca sobre Na_2SO_4 . La cromatografía en columna

sobre gel de sílice (tolueno-acetona, 15:1→8:1) del residuo dio *p*-metoxifenil *O*-(2,3,6-tri-*O*-bencil-β-D-glucopiranosil)-(1→4)-*O*-(2,3,6-tri-*O*-bencil-β-D-glucopiranosil)-(1→4)-2-acetamido-3,6-di-*O*-bencil-2-desoxi-β-D-glucopiranosido (129).

Rend. 0,60 g, 80%.

4.6.25 *p*-Metoxifenil *O*-(4-*O*-acetil-2,3,6-tri-*O*-bencil- β -*D*-glucopirano-sil)-(1 \rightarrow 4)-*O*-(2,3,6-tri-*O*-bencil- β -*D*-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4)-2-acetamido-3,6-di-*O*-bencil-2-desoxi- β -*D*-glucopiranosido (143).



A una solución de *p*-metoxifenil *O*-(2,3,6-tri-*O*-bencil- β -*D*-glucopiranosil)-(1 \rightarrow 4)-*O*-(2,3,6-tri-*O*-bencil- β -*D*-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4)-2-acetamido-3,6-di-*O*-bencil-2-desoxi- β -*D*-glucopiranosido (129) (15 mg, 0,01 mmol) en piridina (1 mL) se añade anhídrido acético (0,5 mL) a 0° y mantiene a temperatura ambiente durante 16 horas. Seguidamente se elimina el exceso de anhídrido acético añadiendo metanol a 0° y el disolvente por coevaporación con tolueno. Se obtiene así un sólido amorfo blanco correspondiente al *p*-metoxifenil *O*-(4-*O*-acetil-2,3-di-*O*-bencil-4,6-*O*-bencilidén- β -*D*-glucopiranosil)-(1 \rightarrow 4)-*O*-(2,3,6-tri-*O*-bencil- β -*D*-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4)-2-acetamido-3,6-di-*O*-bencil-2-desoxi- β -*D*-glucopiranosido (143).

Rend. 13 mg, 95%; $[\alpha]_D + 12,0$ (c 1,0, diclorometano).

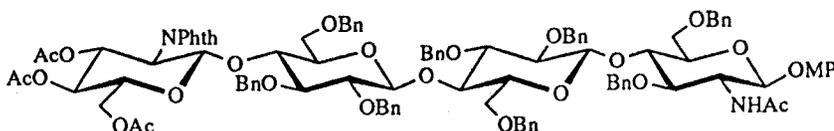
Espectro $^1\text{H-RMN}$: a 500 MHz en Cl_3CD , tabla 30 y 31 y δ 7,32-7,21 (m, 15H, CHPh , CH_2Ph), 6,96-6,76 (m, 4H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 5,74 (d, 1H, $J_{2,\text{NH}}$ 7,8 Hz, NH), 5,01, 4,91, 4,23 (3d, 1H cada uno, $J_{\text{H,H}}$ 10,9, 12,1, 11,8 Hz, CH_2Ph), 4,81-4,33 (m, 13H, CH_2Ph), 4,96 (t, 1H, $J_{3,4}$ 9,0 Hz, $J_{4,5}$ 9,0 Hz, H''-4), 4,81-4,33, 4,09-3,36, 3,48-3,39, 3,35-3,19 (4m, protones de anillo de azúcar), 3,48-3,39 (m, 2H, H''-3, H''-5), 3,75 (s, 3H, OCH_3), 1,81, 1,80 (2s, 3H cada uno, Ac, NHAc).

Espectro $^{13}\text{C-RMN}$: 125,7 MHz en Cl_3CD , tabla 32 y δ 170,2, 169,6 (2CO de NHAc, Ac), 155,0 (C_4'' de $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 151,2 (C_1'' de $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 113,9, 138,2, 138,1, 138,0, 137,9, 128,3, 128,2, 128,19, 128,1, 128,0, 127,9, 127,8, 127,7, 127,5, 127,4, 127,3, 127,2 (48C aromáticos), 82,8, 82,3, 81,8, 76,3, 75,3, 75,1, 74,9, 74,7, 71,4 (carbonos de

anillo de azúcar), 73,7, 73,4, 73,1, 73,0 (8CH₂Ph), 71,5 (C-6), 70,0 (C-6), 68,4, 67,8 (C'-6, C''-6), 55,5 (C₆H₄OCH₃), 54,5 (C-2), 20,3, 23,6 (2COCH₃).

E. M., FAB: m/z 1438 [100%, (M+Na)⁺].

4.6.26 *p*-Metoxifenil *O*-(3,4,6-tri-*O*-acetil-2-desoxi-2-ftalimido- β -D-glucopiranosil)-(1 \rightarrow 4)-(2,3,6-tri-*O*-bencil- β -D-glucopirano-sil)-(1 \rightarrow 4)-*O*-(2,3,6-tri-*O*-bencil- β -D-glucopiranosil)-(1 \rightarrow 4)-2-acetamido-3,6-di-*O*-bencil-2-desoxi- β -D-glucopiranosido (**130**).



Una mezcla de *p*-metoxifenil *O*-(2,3,6-tri-*O*-bencil- β -D-glucopiranosil)-(1 \rightarrow 4)-*O*-(2,3,6-tri-*O*-bencil- β -D-glucopiranosil)-(1 \rightarrow 4)-2-acetamido-3,6-di-*O*-bencil-2-desoxi- β -D-glucopiranosido (**129**) (1,00 g, 0,73 mmol), AgOTf (0,12 g, 0,36 mmol) y tamiz molecular de 4 Å en diclorometano seco (6 mL), se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos en atmósfera de argón y se transfiere una solución de tricloroacetimidato de 3,4,6-tri-*O*-acetil-2-desoxi-2-ftalimido- β -D-glucopiranosilo (**128**) (0,20 g, 0,36 mmol) en diclorometano (6 mL). La mezcla de reacción se mantiene a temperatura ambiente en atmósfera inerte y a los tiempos de reacción: 4,5, 7,5, 22,5 y 27,5 horas, se añade AgOTf (0,12 g, 0,36 mmol) y a los 30 minutos se transfiere una solución de tricloroacetimidato de 3,4,6-tri-*O*-acetil-2-desoxi-2-ftalimido- β -D-glucopiranosilo (**128**) (0,20 g, 0,36 mmol) en diclorometano (4 mL). A continuación a los tiempos de reacción: 31 y 44 horas, se añade nuevamente una solución de tricloroacetimidato de 3,4,6-tri-*O*-acetil-2-desoxi-2-ftalimido- β -D-glucopiranosilo (**128**) (0,20 g, 0,36 mmol) en diclorometano (4 mL) y se mantiene a temperatura ambiente durante 5 horas más. Finalmente se diluye con diclorometano, se filtra, se lava sucesivas veces con disolución acuosa saturada de NaHCO₃, agua; se seca sobre Na₂SO₄ y se evapora a sequedad. El residuo resultante se purifica por cromatografía sobre gel de sílice usando como eluyente éter-etílico-éter de petróleo (4:1 \rightarrow 10:1) para dar *p*-metoxifenil *O*-(3,4,6-tri-*O*-acetil-2-desoxi-2-ftalimido- β -D-glucopiranosil)-(1 \rightarrow 4)-(2,3,6-tri-*O*-bencil- β -D-glucopirano-sil)-(1 \rightarrow 4)-*O*-(2,3,6-tri-*O*-bencil- β -D-glucopiranosil)-(1 \rightarrow 4)-2-acetamido-3,6-di-*O*-bencil-2-desoxi- β -D-glucopiranosido (**130**) en forma de sólido blanco.

Rend. 0,78 g, 60%; p.f. 72-74° (etanol); $[\alpha]_D +6.0^\circ$ (c 0,7, diclorometano).

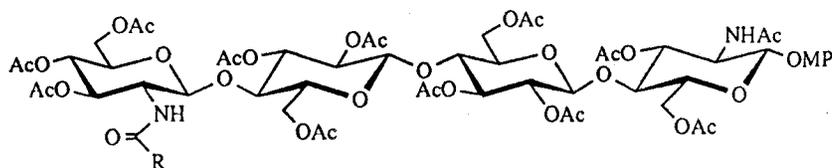
Espectro ^1H -RMN: a 500 MHz en Cl_3CD , tabla 30 y 31 y δ 7,80-6,95 (m, 19H, CH_2Ph , NPhth), 6,95-6,70 (m, 4H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 5,73 (d, 1H, $J_{2,\text{NH}}$ 7,6 Hz, NH), 5,69 (dd, 1H, $J_{2,3}$ 10,7 Hz, H''-3), 5,11 (t, 1H, $J_{3,4}$ 9,1 Hz, H''-4), 4,77-4,58 (m, 7H, CH_2Ph), 4,40-4,16 (m, 6H, CH_2Ph , H''-2), 4,16-4,03 (m, 2H, H-3, H-6a), 3,97 (t, 1H, 1H, $J_{3,4}$ 7,3 Hz, $J_{4,5}$ 7,3 Hz, H-4), 3,74-3,67 (m, 2H, H-2, H-5), 3,60-3,5- (m, 1H, H-6b), 3,32-3,24 (m, 1H, H''-5), 3,74 (s, 3H, OCH_3), 1,97, 1,94, 1,83, 1,76 (4s, 3H cada una, 3Ac, NHAc).

Espectro ^{13}C -RMN: 125,7 MHz en Cl_3CD , tabla 32 y δ 170,6, 170,2, 170,1 (4CO de NHAc, Ac), 169,4 (2CO de NPhth), 155,3 (C_4'' de $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 149,8 (C_1'' de $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 139,1, 139,0, 138,8, 138,5, 138,3, 138,2, 138,1, 137,8, 134,6, 134,7, 131,7, 131,3, 128,2, 128,1, 128,0, 127,9, 127,8, 127,7, 127,6, 127,5, 127,4, 127,1, 127,0 (58C aromáticos), 83,0, 82,9, 82,1, 81,8, 76,1, 73,6, 73,4, 73,3, 72,9, 72,3, 71,4, 70,6, 68,5, 68,0, 67,8, 66,5, 64,8, 62,3, 61,3 (carbonos de anillo de azúcar), 75,5, 75,2, 75,0, 74,99, 74,8, 74,7, 74,6, 74,1 (8 CH_2Ph), 55,5 ($\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 545,2, 54,8 (C-2) y C, ''-2), 20,3, 20,5, 20,6 (4 COCH_3).

E. M., FAB: m/z 1812 [88%, (M+Na) $^+$].

Análisis. Calculado para $\text{C}_{103}\text{H}_{108}\text{N}_2\text{O}_{26}$; C, 69,73; H, 6,04; N, 1,56. Encontrado: C, 68,88; H, 5,99; N, 1,68.

4.6.27 *p*-Metoxifenil *O*-{3,4,6-tri-*O*-acetil-2-desoxi-2-[(11*Z*)-11-octadecaenoilamido]- β -*D*-glucopiranosil)-(1 \rightarrow 4)-(2,3,6-tri-*O*-acetil- β -*D*-glucopiranosil)-(1 \rightarrow 4)-*O*-(2,3,6-tri-*O*-acetil- β -*D*-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4)-2-acetamido-3,6-di-*O*-acetil-2-desoxi- β -*D*-glucopiranosido (149).



R = C18:1(*cis*- Δ 11)

Una mezcla de los *p*-metoxifenil *O*-(3,4,6-tri-*O*-acetil-2-desoxi-2-ftalimido- β -*D*-glucopiranosil)-(1 \rightarrow 4)-(2,3,6-tri-*O*-bencil- β -*D*-glucopirano-sil)-(1 \rightarrow 4)-*O*-(2,3,6-tri-*O*-bencil- β -*D*-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4)-2-acetamido-3,6-di-*O*-bencil-2-desoxi- β -*D*-glucopiranosido (130) (172 mg, 0,096 mmol) y Pd(OH)₂-C (20%, 86 mg) en etanol-THF (1:1, 100 mL) se hidrogena a 3 atmósfericas y temperatura ambiente durante 18 horas. Seguidamente se filtra sobre celita y se evapora a vacío hasta sequedad dando un residuo (92 mg) que se utiliza sin purificar en el siguiente paso .

E.M., FAB: *m/z* 1091 [25%, (M+Na)⁺].

A una solución de *p*-metoxifenil *O*-(3,4,6-tri-*O*-acetil-2-desoxi-2-ftalimido- β -*D*-glucopiranosil)-(1 \rightarrow 4)- β -*D*-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4)-*O*- β -*D*-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4)-2-acetamido-2-desoxi- β -*D*-glucopiranosido (131) (92 mg, 0,086 mmol) en etanol (15 mL) se añade N₂H₄·H₂O (0,42 mL, 1,1mmol). La mezcla se mantiene a reflujo durante 3 días. Seguidamente se lleva a sequedad en el rotavapor eliminando las trazas de N₂H₄·H₂O por coevaporación con tolueno y etanol. El residuo obtenido se utiliza sin purificar en el siguiente paso.

A una solución del crudo anterior conteniendo *p*-metoxifenil *O*-(2-amino-2-desoxi- β -*D*-glucopiranosil)-(1 \rightarrow 4)- β -*D*-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4)-*O*- β -*D*-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4)-2-acetamido-2-desoxi- β -*D*-glucopiranosido (132) en DMF (3 mL) se añade Et₃N (0,13 mL, 0,98 mmol), yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio (230 mg, 0,88 mmoles) y ácido vacénico (250 mg, 0,88 mmol). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 4 horas y se lleva a sequedad. El residuo resultante se disuelve en una mezcla

anhídrido acético/piridina 1:1 (4 mL) a 0° y se mantiene con agitación a temperatura ambiente durante 24 horas. Seguidamente se elimina el exceso de anhídrido acético y piridina añadiendo metanol y coevaporando con tolueno. El crudo resultante se purifica por cromatografía sobre gel de sílice, usando como eluyente una mezcla de tolueno-acetona (8:1 →2:1).

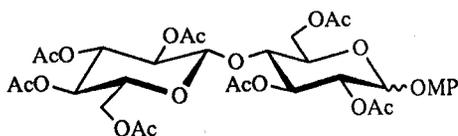
Rend. 30 mg, 22%; $[\alpha]_D -3,5^\circ$ (c 0,9, diclorometano).

Espectro $^1\text{H-RMN}$: a 500 MHz en Cl_3CD , tabla 30 y 31 y δ 6,93-6,79 (m, 4H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 5,78, 5,74 (2d, 1H cada uno, $J_{2,\text{NH}}$ 8,7, 9,2 Hz, NH), 5,37-5,35 (m, 2H, H-9, H-10 cadena), 5,23 (t, 1H, $J_{2,3}$ 9,4Hz, $J_{3,4}$ 9,4 Hz, H-3), 4,87-4,82 (m, 1H, H-4), 5,17-4,82, 4,56-3,45 (2m, protones de anillo de azúcar), 3,77 (s, 3H, OCH_3), 2,16, 2,15, 2,14, 2,13, 2,12, 2,09, 2,08, 2,06, 2,05, 2,04, 2,02, 2,01, 2,00, 1,99, 1,97 (s, 26H, 12Ac, 2H de cadena lipídica), 1,33-1,22 (m, 24H, CH_2 cadena), 0,91-0,88 (m, 3H, CH_3 cadena).

Espectro $^{13}\text{C-RMN}$: 125,7 MHz en Cl_3CD , tabla 32 y δ 173,2 170,8, 170,4, 170,39, 170,2, 170,0, 169,7, 169,6, 169,4, 169,3, 169,2 (12CO de NHAc, Ac), 155,3 (C_4'' de $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 150,9 (C_1'' de $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 129,8, 129,7, 118,1, 114,4 (4C aromáticos), 76,1, 75,5, 73,0, 72,7, 72,64, 72,6, 72,4, 72,05, 71,8, 71,64, 71,6, 71,4, 68,0, 62,6, 61,8, 61,6, 61,5 (carbonos de anillo de azúcar), 55,5 ($\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 54,6, 53,0 (C-2, C'-2), 36,5, 31,6, 29,6, 29,59, 29,4, 29,3, 29,2, 29,1, 28,7, 27,1, 25,3, 23,1, 22,5, 20,8, 20,7, 20,5, 20,4, 20,39, 14,0 (12COCH₃ y carbonos de cadena lipídica).

E. M., FAB: m/z 1561 [100%, (M+Na)⁺].

4.6.28 *p*-Metoxifenil 2,3,4,6,2',3',6'-hepta-O-acetil- α y β -D-celobiosidos.



Una solución de *p*-metoxifenol (0,35 g, 2,9 mmol) en 1, 2-dicloroetano (30 mL) se transfiere a 0 ° bajo atmósfera de N₂ a una disolución de octaacetil- α -D-celobiosa (1,00 g, 1,5 mmol) y TMSOTf (0,4 mL, 2,3 mmol) en 1, 2-dicloroetano (30 mL). La mezcla de reacción se lleva a temperatura ambiente y se mantiene con agitación durante 18 horas. Seguidamente se diluye con diclorometano y se lava con disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y agua, se seca sobre MgSO₄ y se evapora a vacío hasta sequedad. El crudo así obtenido (1,40 g) se purifica en columna cromatográfica sobre gel de sílice usando como eluyente tolueno-acetona, (6:1).

Rend. 0,68 g, 60%; p.f. 194-196° (etanol); [α]_D +8,0° (c 1,0, diclorometano).

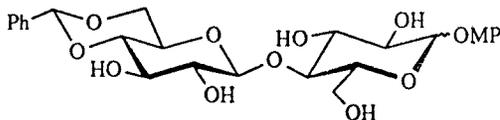
Espectro ¹H-RMN: a 500 MHz en Cl₃CD, tabla 33 y 34 y δ 7,02-6,78 (m, 4H, C₆H₄OCH₃), 5,65 (t, 0,25H, *J*_{3,4} 9,3 Hz, H-3 α), 5,24 (t, 0,75H, *J*_{3,4} 9,6 Hz, H-3 β), 5,15 (t, 1H, *J*_{3,4} 9,1 Hz, H'-3), 5,06 (t, 1H, *J*_{4,5} 9,1 Hz, H-4), 5,19-5,12 (m, 0,75H, H-2 β), 4,97-4,89 (m, 1,25H, H-2 α , H-2'), 4,53 (dd, 0,75H, *J*_{5,6a} 1,8 Hz, *J*_{6a,6b} 11,6 Hz, H-6a β), 4,46 (dd, 0,25H, *J*_{6a,6b} 11,8 Hz, H-6a α), 4,37 (dd, 1H, *J*_{6a,6b} 12,5 Hz, H'-6a), 4,17-4,03 (m, 1,75H, H-6b α , H-6b β , H-5 β), 4,06 (dd, 1H, *J*_{5,6b} 2,5 Hz, H-6'b), 3,3 (ddd, 0,25H, *J*_{5,6a} 3,5 Hz, *J*_{5,6b} 11,6 Hz, H-5 α), 3,36 (ddd, 1H, *J*_{5,6a} 4,4 Hz, *J*_{5,6b} 2,5 Hz, H-5'), 3,77 (s, 3H, OCH₃), 3,85 (t, 0,75H, *J*_{4,5} 9,6 Hz, H-4 β), 3,80 (t, 0,25H, *J*_{4,5} 9,3 Hz, H-4 α), 2,08, 2,06, 2,05, 2,03, 2,01, 2,00 y 1,98 (s, 21H, Ac).

Espectro ¹³C-RMN: 125,7 MHz en Cl₃CD, tabla 35 y δ 170,3, 170,2, 170,1, 170,0, 169,6, 169,5, 69,4, 16,1, 168,9, 168,8 (7CO de Ac), 155,5, 155,2 (C₄' β y α de C₆H₄OCH₃), 150,7, 150,0 (C₁' α y β de C₆H₄OCH₃), 118,4, 114,3, 117,6, 114,4 (4C aromáticos), 76,4 (C-4 α), 76,2 (C-4 β), 72,7 (C-5 β), 72,3 (C'-5), 72,6 (C'-3), 71,8 (C-3 β),

71,4 (C'-2), 71,2 (C-2 β), 70,5 (C-2 α), 69,3 (C-3 α), 68,6 (C-5 α), 67,6 (C'-4), 61,7 (C-6 β),
61,4 (C-6 α) y 61,3 (C'-6).

E.M., FAB: m/z 742 (2%, M⁺) y 765 [100%, (M+Na)⁺].

4.6.29 *p*-Metoxifenil 4', 6'-*O*-bencilidén- α y β -D-celobiósidos (134).



A una solución de los *p*-metoxifenil 2,3,4,6,2',3',6'-hepta-*O*-acetil- α y β -D-celobiósidos (2,69 g, 3,6 mmol) en metanol (100 mL) se añade gota a gota MeONa (1 M) hasta pH básico según papel indicador. La mezcla de reacción se mantiene con agitación a temperatura ambiente durante 1 hora, se neutraliza con Amberlita IRA-120 (H⁺) y se evapora a vacío hasta sequedad. El crudo resultante conteniendo los *p*-metoxifenil α - y β -D-celobiósidos se disuelve en benzaldehído destilado (31 mL) y se adiciona ZnCl₂ seco (0,99 g, 7,3 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 16 horas y seguidamente se lava con agua (3x30 mL). La fase orgánica se trata con hexano hasta aparición de un sólido blanco que se filtra y se lava con hexano. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice, usando como eluyente cloroformo-acetona (1:1), da los *p*-metoxifenil 4', 6'-*O*-bencilidén- α y β -D-celobiósidos (134) en forma de sólido blanco.

Rend. 1,44 g, 95%; p.f. 188-190°; $[\alpha]_D +13,0^\circ$ (c 1,0, metanol).

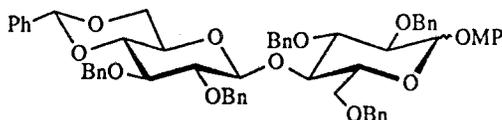
Espectro ¹H-RMN: a 500 MHz en Cl₃CD, tabla 33 y 34 y δ 7,44-7,36 (m, 5H, Ph), 7,02-6,84 (m, 4H, C₆H₄OCH₃), 5,58 (s, 1H, PhCH), 5,52, 5,49, 5,42, 5,37, 5,36, 5,16, 4,66, 4,60, 4,51, 4,37 (d ó sa, 5H, OH), 3,74-3,43 (m 9,5H, protones de anillo de azúcar), 3,45-3,39 (m, 0,5H, H-3 β), 3,45-3,39 (m, 0,5H, H-2 α), 3,27-3,25 (m, 0,5H, H-2 β), 3,14-3,11 (m, 1H, H'-2), 3,33 (s, 3H, OCH₃).

Espectro ¹³C-RMN: 75,4 MHz en Cl₃CD, tabla 35 y δ 154,5, 154,4 (1C, C₄' β y α de C₆H₄OCH₃), 151,4, 150,9 (1C, C₁' α y β de C₆H₄OCH₃), 137,8, 128,9, 128,1, 126,4 (10C, aromáticos), 100,75, 101,2 (1C, PhCH α y β), 80,4 (0,5C, C-4 β), 80,4 (1C, C'-4), 78,6 (0,5C, C-5 β), 74,5 (1C, C'-4), 72,9 (1C, C'-3), 67,8 (1C, C'-6), 66,1 (1C, C'-5), 59,9 (5,0C, C-6 β), 73,3, 71,6, 71,2, 72,8, 78,8, 59,7 (3,5C, carbonos de anillo de azúcar) y 55,5 (1C, C₆H₄OCH₃).

E. M., FAB: m/z 536 (2%, M^{+}) y 559 [100%, $(M+Na)^{+}$].

Análisis. Calculado para $C_{26}H_{32}O_{12}$; C, 58,21; H, 5,97. Encontrado: C, 57,55; H, 5,82.

4.6.30 *p*-Metoxifenil 2,3,6,2',3'-penta-*O*-bencil-4',6'-*O*-bencilidén- α y β -*D*-celobiósidos (135).



A una mezcla de los *p*-metoxifenil 4',6'-*O*-bencilidén- α y β -*D*-celo-biósidos (134) (2,64 g, 4,9 mmol) y NaOH pulverizado (3,00 g, 73,6 mmol) en DMF (26 mL) se añade una solución de (Bu^t₄N)HSO₄ (0,17 g, 0,5 mmol) en Bu^tOH (26 mL). La reacción se agita vigorosamente durante 15 minutos, se añade BrBn (6 mL, 50 mmol) y se mantiene con fuerte agitación a temperatura ambiente durante 15 horas. Seguidamente se diluye con diclorometano y el exceso de NaOH sin reaccionar se filtra sobre celita. El filtrado se lava con agua (3x30 mL), se seca sobre MgSO₄ y evapora a vacío. La cromatografía en columna (tolueno-acetona, 35:1) del residuo (5,40 g) da los *p*-metoxifenil 2,3,6,2',3'-penta-*O*-bencil-4',6'-*O*-bencilidén- α y β -*D*-celobiósidos(135) en forma de sólido blanco.

Rend. 2,95 g, 65%; p.f. 154-156°; [α]_D -6.0° (c 1,0, diclorometano).

Espectro ¹H-RMN: a 500 MHz en Cl₃CD, tabla 33 y 34 y δ 7,49-7,22 (m, 30H, PhCH y 5CH₂Ph), 7,03-6,78 (m, 4H, C₆H₄OCH₃), 5,49 (s, 1H, PhCH), 4,99, 4,98, 4,94, 4,91, 4,81, 4,80, 4,72, 4,66, 4,53, 4,38, 4,27 (11d, 10H, $J^2_{H,H}$ 10,9, 10,6, 10,7, 11,3, 11,2, 10,0, 11,2, 12,0, 11,7, 11,9, 12,0 Hz, 5CH₂Ph), 4,22-4,18 (m, 0,25H, H-6 α), 4,20 (dd, 1H, $J_{6a,6b}$ 10,3 Hz, H'-6), 4,05-3,99 (m, 1,25H, H-3 α , H'-3), 3,85-3,33 (m, 6,5H, protones de anillo de azúcar), 3,77 (s, 3H, OCH₃), 3,50 (dd, 1H, H'-6b), 3,19 (ddd, 1H, $J_{5,6a}$ 5,0, $J_{5,6b}$ 3,5 Hz, H'-5) y 3,11 (ddd, 1H, $J_{5,6a}$ 4,9, $J_{5,6b}$ 9,7, $J_{6a,6b}$ 14,2 Hz, H-5 α).

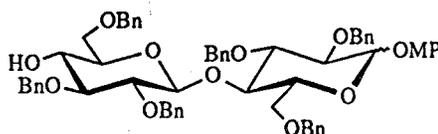
Espectro ¹³C-RMN: 125,7 MHz en Cl₃CD, tabla 35 y δ 155,1, 154,9 (1C, C₄' β y α de C₆H₄OCH₃), 151,4, 150,8 (1C, C₁' α y β de C₆H₄OCH₃), 139,1, 138,8, 138,4, 138,3, 138,2, 138,1, 138,0, 137,6, 137,3, 137,2, 128,9, 128,8, 128,3, 128,2, 128,1, 128,0, 127,9, 127,7, 127,6, 127,5, 127,4, 127,3, 125,9, 125,2, 118,4, 118,1, 114,4 (40C,

aromáticos), 100,9 (1C, PhCH), 82,7, 82,4, 81,6, 81,3, 81,0, 80,9, 79,8, 78,7, 70,5, 68,7, 67,9, 65,7, 65,6 (7,25C, carbonos de anillo de azúcar), 75,4, 75,1, 75,0, 74,9, 74,8, 73,1 (6C, CH₂Ph), 68,6 (1C, C'-6), 67,8 (0,75C, C-6β), 66,6 (1C, C'-5) y 55,5 (1C, C₆H₄OCH₃).

E. M., FAB: m/z 986 (3%, M⁺) y 1009 [28%, (M+Na)⁺].

Análisis. Calculado para C₆₁H₆₂O₁₂; C, 74,24; H, 6,29. Encontrado: C, 74,24; H, 6,44.

4.6.31 *p*-Metoxifenil 2,3,6,2',3',6'-hexa-*O*-bencil- α y β -*D*-celobiósidos (136).



A una solución de los *p*-metoxifenil 2,3,6,2',3'-penta-*O*-bencil-4',6'-*O*-bencilidén- α y β -*D*-celobiósidos (135) (5,45 g, 5,5 mmol) y NaCNBH_3 (3,00 g, 47,6 mmol) en THF recién destilado (75 mL) conteniendo tamiz molecular de 4Å se adiciona a 0°, una solución saturada de HCl en éter etílico hasta pH ácido. Después de 3 horas de reacción a 0°, un análisis por c. c. f. (tolueno-acetato de etilo, 4:1) indicó total consumo del producto de partida. La mezcla de reacción se vierte sobre hielo-agua y se extrae con diclorometano (3x40 mL). La fase orgánica se lava sucesivamente con disolución acuosa saturada de NaCl, disolución acuosa saturada de NaHCO_3 y agua, se seca sobre MgSO_4 y se concentra hasta sequedad a vacío, obteniéndose un residuo que se purifica por cromatografía en columna (éter etílico-éter de petróleo, 1:1) para dar los *p*-metoxifenil 2,3,6,2',3',6'-hexa-*O*-bencil- α y β -*D*-celobiósidos (136) en forma de sólido blanco.

Rend. 5,08 g, 94%; p.f. 98-100°; $[\alpha]_D +12,2^\circ$ (c 0,9, diclorometano).

Espectro ^1H -RMN: a 500 MHz en Cl_3CD , tabla 33 y 34 y δ 7,34-7,23 (m, 30H, 6 CH_2Ph), 7,06-7,01 (m, 4H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 5,03, 4,98, 4,65, 4,58, 4,56, 4,33 (6d, 1H cada uno, $J_{\text{H,H}}^{2,3}$ 10,9, 11,0, 12,0, 11,9, 12,0, 12,0 Hz, CH_2Ph), 4,89-4,63, 4,48-4,38 (2m, 6H, CH_2Ph), 4,05-4,00, 3,82-3,77, 3,66-3,21 (3m, 12H, protones de anillo de azúcar), 3,79, 3,78 (2s, 3H, OCH_3 α y β) y 2,90 (sa, 1H, OH).

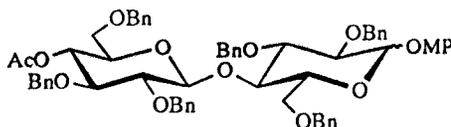
Espectro ^{13}C -RMN: 75,4 MHz en Cl_3CD , tabla 35 y δ 155,1, 154,9 (1C, C_4'' β y α de $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 151,4, 150,8 (1C, C_1'' α y β de $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 139,0, 139,0, 138,6, 138,2, 138,1, 138,0, 137,7, 137,6, 128,3, 128,2, 128,1, 128,0, 127,9, 127,8, 127,7, 127,6, 127,5, 127,1, 127,0, 118,4, 118,1, 114,4 (40C, aromáticos), 100,9 (1C, PhCH), 84,2, 84,1, 82,7, 81,9, 81,3, 79,9, 78,7, 76,4, 71,0, 70,9, 70,5 (4,5C, carbonos de anillo de azúcar),

75,2, 75,1, 75,0 74,8, 73,5, 73,3, 73,1, 73,0 (6C, CH₂Ph) 68,0 (1C, C'-6), 67,6 (0,5C, C-6β) y 55,5 (1C, C₆H₄OCH₃).

E. M., FAB: *m/z* 987 (1%, M⁺) y 1010 [545, (M+ Na)⁺]

Análisis. Calculado para C₆₁H₆₃O₁₂; C, 74,16; H,6,38. Encontrado: C, 73,38; H, 6,30.

4.6.32 *p*-Metoxifenil 4-*O*-acetil-2,3,6,2',3',6'-hexa-*O*-bencil- α y β -*D*-celobiósidos (142).



A una solución de los *p*-metoxifenil 2,3,6,2',3',6'-hexa-*O*-bencil- α y β -celobiósidos (136) (0,02 g, 0,02 mmol) en piridina (1 mL) se añade a 0° anhídrido acético (0,5 mL). La mezcla de reacción se mantiene a temperatura ambiente durante 16 horas. Seguidamente se destruye el exceso de anhídrido acético añadiendo metanol gota a gota a 0° y se elimina el disolvente por coevaporación a vacío con tolueno. Se obtiene así un sólido blanco correspondiente a los *p*-metoxifenil 4-*O* acetil-2,3,6,2',3',6'-hexa-*O*-bencil- α y β -*D*-celobiósidos (142).

Rend. 0,02 g, 99%; p.f. 108-110°; $[\alpha]_D +29,0$ (*c* 1,5, cloroformo).

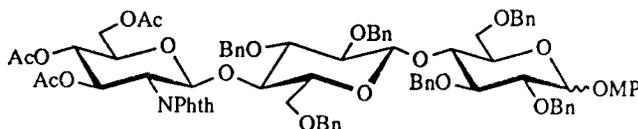
Espectro ^1H -RMN: a 500 MHz en Cl_3CD , tabla 33 y 34 y δ 7,42-7,22 (m, 30H, 6 CH_2Ph), 7,06-7,01 (m, 4H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 5,03, 4,99, 4,97, 4,82, 4,75, 4,72, 4,70, 4,63, 4,59, 4,57, 4,44, 4,42, 4,38, 4,35, 4,25, 4,22 (16d, 12H, $J^2_{\text{H,H}}$ 12,0 Hz, CH_2Ph), 5,03-4,88 (m H'-4), 3,31-4,05 (m, 12H, protones de anillo de azúcar), 3,78, 3,77 (2s, 3H, OCH_3 α y β) y 1,83, 1,82 (2s, 3H cada uno, Ac).

Espectro ^{13}C -RMN: 75,4 MHz en Cl_3CD , tabla 35 y δ 169,7 (1C, COCH_3), (155,1, 154,9 (1C, C_4'' β y α de $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 151,4, 150,8 (1C, C_1'' α y β de $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 113,9, 138,8, 18,2, 138,1, 136,7, 128,3, 127,6, 118,4, 118,1, 114,3 (40C, aromáticos), 82,6, 82,3, 81,9, 81,8, 81,3, 79,9, 78,7, 76,6, 71,3, 70,5, 69,9, 69,8 (8,5C, carbonos de anillo de azúcar), 75,4, 75,2, 75,1, 75,0, 73,4, 73,3, 73,1 (6C, CH_2Ph), 68,0 (1C, $\text{C}'-6$), 67,6 (0,5C, C-6 β), 55,5 (1C, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$) 20,2 (1C, COCH_3).

E. M., FAB: m/z 1054 [100%, $(\text{M}+\text{Na})^+$].

Análisis. Calculado para $C_{63}H_{65}O_{13}$: C, 73,40; H, 6,31. Encontrado: C, 73,38; H, 6,30.

4.6.33 *p*-Metoxifenil *O*-(3,4,6-tri-*O*-acetil-2-desoxi-2-ftalimido- β -*D*-glucopiranosil)-(1 \rightarrow 4)-*O*-(2,3,6-tri-*O*-bencil- β -*D*-glucopiranosil)-(1 \rightarrow 4)-2,3,6-tri-*O*-bencil- α y β -*D*-glucopiranosidos (137).



A una mezcla del tricloroacetimidato de 3,4,6-tri-*O*-acetil-2-desoxi-2-ftalimido- β -*D*-glucopiranosilo (128) (1,08 g, 1,9 mmol), los *p*-metoxifenil 2,3,6,2',3',6'-hexa-*O*-bencil- α y β -*D*-celobiósidos (136) (1,50 g, 1,5 mmol), AgOTf (0,50 g, 1,5 mmol) y tamiz molecular pulverizado AW-300 (7,5 g) se añade diclorometano seco (10 mL) bajo atmósfera de Ar y a 15°. La mezcla de reacción se mantiene con agitación durante 48 horas a 15°. Seguidamente se diluye con diclorometano, se filtra, se lava sucesivamente con disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y agua, se seca sobre Na₂SO₄ y se evapora a vacío. El residuo resultante se purifica por cromatografía sobre gel de sílice usando mezclas de éter etílico-éter de petróleo (1:1) como eluyente para dar los *p*-metoxifenil *O*-(3,4,6-tri-*O*-acetil-2-desoxi-2-ftalimido- β -*D*-glucopiranosil)-(1 \rightarrow 4)-*O*-(2,3,6-tri-*O*-bencil- β -*D*-glucopiranosil)-(1 \rightarrow 4)-2,3,6-tri-*O*-bencil- α y β -*D*-glucopiranosidos (137) en forma de sólido amorfo.

Rend. 1,21 g, 65%; p.f. 174-176°; [α]_D + 14,9° (*c* 1,1, diclorometano).

Espectro ¹H-RMN: a 500 MHz en Cl₃CD, tabla 36 y 37 y δ 7,87-7,08 (m, 34H, 6CH₂Ph, NPhth), 6,98-6,76 (m, 4H, C₆H₄OCH₃), 5,68-5,74 (m 1H, H'-3), 5,08-5,14 (m, 1H, H'-4), 4,74-5,68, 5,07-4,92, 4,78-4,68, 4,55-4,57 (3m, 12H, CH₂Ph), 4,26-4,19 (m, 1H, H'-2), 3,97 (t, 0,5H, *J*_{2,3} 8,9, *J*_{3,4} 8,9 Hz, H-3 α), 3,95-3,22 (m, 13,5H, protones de anillo de azúcar), 3,77, 3,76 (2s, 3H, OCH₃ α y β) 3,63-3,52 (m, 0,5H, H-2 β), 3,58-3,54 (m, 0,5H, H-2 α) y 1,97, 1,95, 1,84, 1,83 (5s, 9H, Ac).

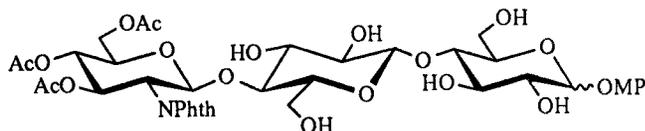
Espectro ¹³C-RMN: 125,7 MHz en Cl₃CD, tabla 38 y δ 170,5, 169,9 (3C, COCH₃), 169,2 (2CO de NPhth), 155,0, 154,8 (1C, C₄' β y α de C₆H₄OCH₃), 151,4,

150,8 (1C, C₁' α y β de C₆H₄OCH₃), 138,9, 138,4, 138,3, 137,9, 128,1, 128,0 127,9, 127,8, 127,6, 127,5 127,0 123,4 118,3, 118,1, 114,3 (46C, aromáticos), 82,9, 82,8, 82,6, 82,0, 81,2, 80,0 78,5, 76,3, 76,2, 73,2, 73,0, 72,9, 72,2, 71,3, 70,5, 70,4, 68,4, 67,9, 67,8 (15C, carbonos de anillo de azúcar), 75,1, 74,9, 74,8, 74,7, 74,6, 74,5, 74,1, 74,0 (6C, CH₂Ph), 61,2 (1C, C''-6), 55,4 (1C, C₆H₄OCH₃) , 55,2, 55,1 (1C, C''-2), 20,5, 20,4, 20,2, 2,19 (3C, COCH₃).

E. M., FAB: *m/z* 1405 (2%, M⁺) y 1429 [70%, (M+Na)⁺].

Análisis. Calculado para C₈₁H₈₃NO₂₁; C, 69,18; H, 5,91; N, 1,00. Encontrado: C, 69,06; H, 5,81; N, 1,00.

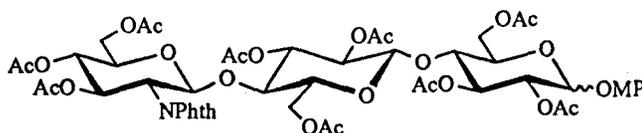
4.6.34 *p*-Metoxifenil *O*-(3,4,6-tri-*O*-acetil-2-desoxi-2-ftalimido- β -D-glucopiranosil)-(1 \rightarrow 4)-*O*- β -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4)- α y β -D-glucopiranosidos (138).



Una mezcla de los *p*-metoxifenil *O*-(3,4,6-tri-*O*-acetil-2-desoxi-2-ftalimido- β -D-glucopiranosil)-(1 \rightarrow 4)-*O*-(2,3,6-tri-*O*-bencil- β -D-glucopiranosil)-(1 \rightarrow 4)-2,3,6-tri-*O*-bencil- α y β -D-glucopiranosidos (137) (0,79 g, 0,56 mmol) y Pd(OH)₂-C (20%, 0,39 g) en acetato de etilo-metanol (1:3, 50 mL) se hidrogena a presión atmosférica y temperatura ambiente durante 13 horas. Seguidamente se filtra sobre celita y se evapora a vacío hasta sequedad dando un residuo (0,51 g) que se utiliza sin purificar siguientes paso s.

E.M., FAB: *m/z* 865 (1%, M⁺) y 888 [48%, (M+Na)⁺].

4.6.35 *p*-Metoxifenil *O*-(3,4,6-tri-*O*-acetil-2-desoxi-2-ftalimido- β -*D*-glucopiranosil)-(1 \rightarrow 4)-*O*-(2,3,6-tri-*O*-acetil- β -*D*-glucopiranosil)-(1 \rightarrow 4)-2,3,6-tri-*O*-acetil- α y β -*D*-glucopiranosidos (145).



Una solución de los *p*-metoxifenil *O*-(3,4,6-tri-*O*-acetil-2-desoxi-2-ftalimido- β -*D*-glucopiranosil)-(1 \rightarrow 4)-*O*- β -*D*-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4)- α y β -*D*-gluco-piranosidos (138) (50 mg, 0,06 mmol) en piridina-anhídrido acético (1:1, 2 mL) se agita a temperatura ambiente durante 24 horas. Seguidamente se añade gota a gota metanol a 0° para destruir el exceso de anhídrido acético y se elimina la piridina por coevaporación con tolueno. El crudo resultante se purifica en placa preparativa sobre gel de sílice usando como eluyente una mezcla de tolueno-acetona (4:1), obteniéndose en forma de sólido higroscópico amorfo.

Rend 52 mg, 80%; $[\alpha]_D +10,0^\circ$ (*c* 0,2, diclorometano).

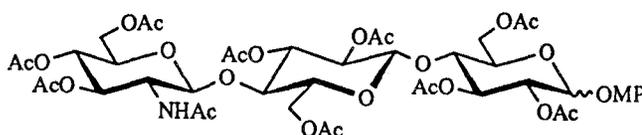
Espectro $^1\text{H-RMN}$: a 500 MHz en Cl_3CD , tabla 36 y 37 y δ 7,86-7,75 (m, 4H, NPhth), 6,96-6,88 (m, 4H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 5,76 (dd 1H, $J_{3,4}$ 9,2, H''-3), 5,18-5,10 (m, 2,5H, H-3 α , H'-3, H'-4), 5,07 (t 1H, $J_{2,3}$ 7,9, H'-2), 4,51-4,41 (m, 2H, H-6 α , H-6 β , H''-6a), 4,22 (dd 1H, $J_{2,3}$ 10,5, H''-2), 3,75 (s, 3H, OCH_3) y 2,12-2,01 (m, 27H, Ac).

Espectro $^{13}\text{C-RMN}$: 125,7 MHz en Cl_3CD , tabla 38 y δ 170,4, 170,1, 170,0, 169,9, 169,8, 168,79, 169,7, 1689,5, 169,4, 169,3, 168,2 (9C, COCH_3), 169,2, 169,1 (2CO de NPhth), 155,5, 155,1 (1C, C $_4$ ' β y α de $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 150,7, 150,0 (1C, C $_1$ ' α y β de $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$), 74,6 (1C, C''-4), 72,6, 72,45, 72,4, 72,25, 72,2, 72,19 (8C, C'-2, C'-5, C'-3, C-3, C''-4, C''-5, C-2, C-4), 71,8 (2C, C-2 α , C-4 α), 70,3 (1C, C''-3), 68,1 (1C, C-5 α), 61,9, 61,5, 61,3, 61,2 (3C, C-6, C'-6, C''-6), 55,45, 55,4 (1C, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$ α y β), 54,5 (1C, C''-2) y 20,6, 20,5, 20,45, 20,4 20,39, 20,37, 20,3, 20,2, 20,1 (9C, COCH_3).

E. M., FAB: m/z 1117 (4%, M^+) y 1140 [100%, $(M+Na)^+$].

Análisis. Calculado para $C_{51}H_{59}NO_{27}$; C, 54,79; H, 5,28; N, 1,25 Encontrado: C, 54,43; H, 5,51; N, 1,20.

4.6.36 *p*-Metoxifenil *O*-(2-acetamido-3,4,6-tri-*O*-acetil-2-desoxi- β -D-glucopiranosil)-(1 \rightarrow 4)-*O*-(2,3,6-tri-*O*-acetil- β -D-glucopiranosil)-(1 \rightarrow 4)-2,3,6-tri-*O*-acetil- α y β -D-glucopiranosidos (**146**).



A una solución de *p*-metoxifenil *O*-(3,4,6-tri-*O*-acetil-2-desoxi-2-ftalimido- β -D-glucopiranosil)-(1 \rightarrow 4)-*O*- β -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4)- α y β -D-glucopiranosidos (**138**) (0,21 g, 0,2 mmol) en etanol (30 mL) se añade $N_2H_4 \cdot H_2O$ (0,84 mL, 18,0 mmol). La mezcla se mantiene a reflujo durante 48 horas. Seguidamente se lleva a sequedad en el rotavapor eliminando las trazas de $N_2H_4 \cdot H_2O$ por coevaporación con tolueno y etanol. El residuo obtenido se utiliza sin purificar en el siguiente paso.

El crudo anterior conteniendo los *p*-metoxifenil *O*-(2-amino-2-desoxi- β -D-glucopiranosil)-(1 \rightarrow 4)-*O*- β -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4)- α y β -D-glucopiranosidos (**139**) se disuelve a 0° en piridina-anhídrido acético (1:1, 8 mL) y se mantiene a temperatura ambiente durante 24 horas. Seguidamente se vierte sobre hielo-agua y se extrae con cloroformo (3x20 mL). La fase orgánica se lava con disolución acuosa 1M de H_2SO_4 , disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y agua, se seca sobre Na_2SO_4 y se lleva a sequedad. El residuo resultante se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice (tolueno-acetona, 4:1) para dar los *p*-metoxifenil *O*-(2-acetamido-3,4,6-tri-*O*-acetil-2-desoxi- β -D-glucopiranosil)-(1 \rightarrow 4)-*O*-(2,3,6-tri-*O*-acetil- β -D-glucopiranosil)-(1 \rightarrow 4)-2,3,6-tri-*O*-acetil- α y β -D-glucopiranosidos (**146**) en forma de aceite.

Rend. 0,13 g, 60%. $[\alpha]_D +8,0$ (c 0,4, diclorometano).

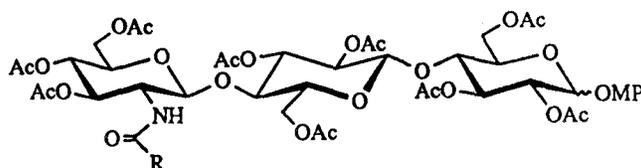
Espectro 1H -RMN: a 500 MHz en Cl_3CD , tabla 36 y 37 y δ 7,01-6,80 (m, 4H, $C_6H_4OCH_3$), 5,91, 5,90(d, 1H cada uno, $J_{2,NH}$ 8,9, 8,9 Hz, NH α y β), 5,25-5,20 (m, 1,5H, H-3 β , H''-3), 5,20-5,12 (m, 1,5H, H-2 β , H'-3), 5,03 (t, 1H, $J_{3,4}$ 9,7 Hz, $J_{4,5}$ 9,7 Hz, H''-4), 4,57-4,54 (m, 1,5H, H-6a β , H'-6a), 4,94 (dd, 0,5H, $J_{2,3}$ 9,7 Hz, H-2 α), 4,89-4,85 (m, 1H, H'-2), 4,39-4,36 (m, 1,5H, H-6a α , H''-6a), 3,87-3,55 (m, 5,5H, H-5 β , H''-2, H''-

6b, H''-5, H'-5, H'-4), 3,78 (s, 3H, OCH₃), 3,64 (t, 0,5H, J_{3,4} 9,7 Hz, H-4 α), 2,17, 2,16, 2,11, 2,10, 2,08, 2,07, 2,05, 2,04, 2,02, 2,01, 2,01, 2, 2, 99, 1,95, 1,8 (s, 30H, Ac).

Espectro ¹³C-RMN: 125,7 MHz en Cl₃CD, tabla 38 y δ 170,8, 170,5, 170,4, 170,2, 170,1, 169,6, 169,4, 169,2, 169,1 (10C, COCH₃, NHCO), 155,6, 155,2 (1C, C₄'' β y α de C₆H₄OCH₃), 150,7, 150,0 (1C, C₁'' α y β de C₆H₄OCH₃), 76,3 (1C, C-4 β), 75,6 (1C, C-5 β), 72,9, 72,6, 72,5, 72,3, 72,0, 71,7 (5C, C'-3, C'-4, C''-2, C'''-3, C-2 β , C-3 β), 71,5 (1C, C''-5), 71,3 (1C, C'-2), 70,5 (0,5C, C-2 α), 69,4 (0,5C, C-3 α), 68,6 (0,5C, C-5 α), 61,6, 61,5, 61,4, 61,3 (3C, C-6 α , C-6 β , C'-6, C'''-6), 55,7, 55,5 (1C, C₆H₄OCH₃ α y β), 20,8, 20,6, 20,5, 20,4 (10C, COCH₃, NHAc).

E. M., FAB: m/z 1053 [100%, (M+Na)⁺].

4.6.37 *p*-Metoxifenil *O*-{3,4,6-tri-*O*-acetil-2-desoxi-2-[(11*Z*)-11-octadecaenilamido]- β -*D*-glucopiranosil)-(1 \rightarrow 4)-*O*-(2,3,6-tri-*O*-acetil- β -*D*-glucopiranosil)-(1 \rightarrow 4)-2,3,6-tri-*O*-acetil- α y β -*D*-glucopiranosidos (147).



R = C18:1(*cis*- Δ 11)

A una solución de *p*-metoxifenil *O*-(3,4,6-tri-*O*-acetil-2-desoxi-2-ftalimido- β -*D*-glucopiranosil)-(1 \rightarrow 4)-*O*- β -*D*-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4)- α y β -*D*-gluco-piranosidos (138) (70 mg, 0,08 mmol) en etanol (10 mL) se añade $N_2H_4 \cdot H_2O$ (0,3 mL, 6,4 mmol). La mezcla se mantiene a reflujo durante 48 horas. Seguidamente se lleva a sequedad en el rotavapor eliminando las trazas de $N_2H_4 \cdot H_2O$ por coevaporación con tolueno y etanol. El residuo obtenido se utiliza sin purificar en el siguiente paso.

A una solución del crudo anterior conteniendo los *p*-metoxifenil *O*-(2-amino-2-desoxi- β -*D*-glucopiranosil)-(1 \rightarrow 4)-*O*- β -*D*-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4)- α y β -*D*-glucopiranosidos (139) en DMF (1 mL) se añade Et_3N (0,08 mL, 0,5 mmol), yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio (125 mg, 0,5 mmoles) y ácido vacénico (110 mg, 0,4 mmol). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 6 horas y se lleva a sequedad. El residuo resultante se disuelve en una mezcla anhídrido acético/piridina 1:1 (2 mL) a 0° y se mantiene con agitación a temperatura ambiente durante 24 horas. Seguidamente se elimina el exceso de anhídrido acético y piridina añadiendo metanol y coevaporando con tolueno y el crudo resultante se purifica por cromatografía sobre gel de sílice, usando como eluyente una mezcla de diclorometano-acetona (4:1 \rightarrow 1:1), obteniéndose en forma de sólido amorfo higroscópico.

Rend. 40 mg, 55%; $[\alpha]_D +12,0$ (*c* 0,4, diclorometano).

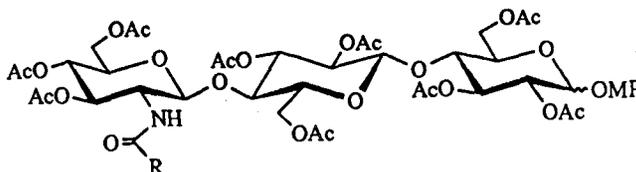
Espectro 1H -RMN: a 500 MHz en Cl_3CD , tabla 36 y 37 y δ 7,01-6,80 (m, 4H, $C_6H_4OCH_3$), 5,81 (d, 1H, $J_{2,NH}$ 8,8 Hz, NH), 5,37-5,35 (m, 2H, H-11 y H-12 enlace *cis* cadena lipídica), 5,25-5,21 (m, 1,75H, H-3 β , H''-3), 5,02 (d, $J_{3,4}$ 9,8 Hz, $J_{4,5}$ 9,8 Hz, H''-

4), 4,93 (dd, 0,25H, $J_{2,3}$ 7,9 Hz, H-2 α), 4,89-4,85 (m, 1H, H''-2), 4,59-4,53, 4,40-3,55 (2m, 11,25H, protones anillo de azúcar), 3,78 (s, 3H, OCH₃) y 2,16-2,00 (m, 29H, 9Ac y H-10 y H-12 de cadena lipídica), 1,38-1,22 (m, 24H, CH₂ cadena lipídica) y 0,87-0,82 (m, 3H, CH₃ cadena lipídica).

Espectro ¹³C-RMN: 125,7 MHz en Cl₃CD, tabla 38y δ 173,1, 173,0, 172,9, 172,7, 172,4, 172,1, 171,9, 171,5, 171,2, 170,6, 170,5,170,3 (10C, COCH₃, NHCO), 155,0 (1C, C₄'' de C₆H₄OCH₃), 129,7, 129,6, 123,4, 121,9, 118,5, 117,6, 114,4, 114,3 (4C, aromáticos), 75,5, 72,3, 72,2, 72,0, 71,9, 71,8, 71,7, 71,5, 71,45, 71,3 68,0, 62,0, 61,5, 61,0 (15C, carbonos de anillo de azúcar), 55,5 (1C, C₆H₄OCH₃), 54,5 (1C, C''-2), 36,4, 31,6, 29,5, 29,3, 29,25, 29,15, 29,11, 29,07, 28,8, 27,0, 25,3, 22,4, 0,7, 20,5, 20,4, 20,38, 13,9 (26C, 9COCH₃ y carbonos de cadena lipídica).

E. M., FAB: m/z 1275 [60%, (M+Na)⁺].

4.6.38 *p*-Metoxifenil *O*-{3,4,6-tri-*O*-acetil-2-desoxi-2-[(2*E*, 9*Z*)-2,9-octadecadienil-amido]- β -*D*-glucopiranosil}-(1 \rightarrow 4)-*O*-(2,3,6-tri-*O*-acetil- β -*D*-glucopiranosil)-(1 \rightarrow 4)-2,3,6-tri-*O*-acetil- α y β -*D*-glucopiranosidos (148).



R = C18:2(*trans*, *cis*- Δ 2,9)

A una solución de *p*-metoxifenil *O*-(3,4,6-tri-*O*-acetil-2-desoxi-2-ftalimido- β -*D*-glucopiranosil)-(1 \rightarrow 4)-*O*- β -*D*-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4)- α y β -*D*-glucopiranosidos (138) (0,21 g, 0,2 mmol) en etanol (30 mL) se añade N₂H₄·H₂O (0,84 mL, 18,0 mmol). La mezcla se mantiene a reflujo durante 48 horas. Seguidamente se lleva a sequedad en el rotavapor eliminando las trazas de N₂H₄·H₂O por coevaporación con tolueno y etanol. El residuo obtenido se utiliza sin purificar en el siguiente paso.

A una solución del crudo anterior conteniendo los *p*-metoxifenil *O*-(2-amino-2-desoxi- β -*D*-glucopiranosil)-(1 \rightarrow 4)-*O*- β -*D*-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4)- α y β -*D*-glucopiranosidos (139) en DMF (3,5 mL) se añade Et₃N (0,2 mL, 1,3 mmol), yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio (0,30 g, 1,2 mmoles) y ácido (2*E*, 9*Z*)-2,9-octadecadienoico (0,32 g, 1,1 mmol). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 horas y se lleva a sequedad. El residuo resultante se disuelve en una mezcla anhídrido acético/piridina 1:1 (8 mL) a 0° y se mantiene con agitación a temperatura ambiente durante 24 horas. Seguidamente se elimina el exceso de anhídrido acético y piridina añadiendo metanol y coevaporando con tolueno y el crudo resultante se purifica por cromatografía sobre gel de sílice, usando como eluyente una mezcla de tolueno-acetona (10:1 \rightarrow 6:1).

Rend. 76 mg, 25%; [α]_D +20,0° (c 0,5, diclorometano).

Espectro ¹H-RMN: a 500 MHz en Cl₃CD, tabla 36 y 37 y δ 7,01-6,91 (m, 4H, C₆H₄OCH₃), 6,80-6,83 (m, 1H, H-3 cadena lipídica), 5,92, 5,92, 5,86, 5,85 (d, 1H, *J*_{2,NH} 8,3, 8,5, 8,7, 9,0 Hz, NH α y β), 5,72 (d, 1H, *J* 15,2 Hz, H-2 cadena lipídica), 5,47-5,38 (m, 2H, H-9 y H-10 enlace *cis* cadena lipídica), 5,66-3,64 (m, 17H, protones de anillo de

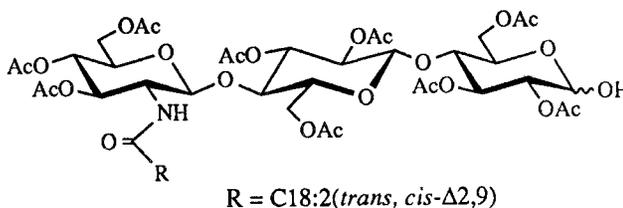
azúcar), 3,77 (s, 3H, OCH₃) y 2,16-2,00 (m, 29H, 9Ac y H-10 y H-12 de cadena lipídica), 2,15, 2,12, 2,10, 2,09, 2,07, 2,06, 2,04 (s, 27H, Ac), 2,05-1,98 (m, 3H, H-4, H-8, H-11 de cadena lipídica), 1,33-1,26 (m, 14H, CH₂ cadena lipídica) y 0,93-0,89 (m, 3H, CH₃ cadena lipídica).

Espectro ¹³C-RMN: 125,7 MHz en Cl₃CD, tabla 38 y δ 170,6, 170,5, 170,4, 170,2, 170,1, 168,8, 169,7, 169,5, 169,4, 169,3, 169,2, 169,1 (10C, COCH₃, NHCO), 167,6, 165,8 (2C, cadena lipídica), 155,7, 155,3 (1C, C₄'' de C₆H₄OCH₃ α y β), 150,8 150,1 (1C, C₁'' de C₆H₄OCH₃ α y β), 135,0, 132,3, 130,8 130,2, 130,1, 129,4, 129,2, 128,7, 120,9, 118,6, 117,7 114,5, 114,4 (4C, aromáticos), 76,4, 75,4, 72,9, 72,7, 72,2, 71,9, 7,8, 71,7, 71,6, 71,4, 70,6, 69,6, 68,7, 68,1, 68,0, 61,9-61,4 (15C, carbonos de anillo de azúcar), 55,2(1C, C₆H₄OCH₃), 54,5 (1C, C'''-2), 38,6, 35,2, 33,9, 32,4, 32,0, 31,8, 30,2, 29,6, 29,4, 29,3, 29,2, 28,9, 28,8, 27,14, 27,1, 27,0, 23,6, 22,9, 22,6, 20,7, 20,6, 20,5, 20,4, 14,0 14,0 13,9, 10,8 (24C, 9COCH₃ y 15C de carbonos de cadena lipídica).

E. M., FAB: m/z 1249 [30%, (M+Na)⁺].

E. M. media resolución, FAB. Calculado para C₆₁H₈₇NO₂₆Cs (M+Cs)⁺:
Encontrado: 1382,4557.

4.6.39 *O*-{3,4,6-Tri-*O*-acetil-2-desoxi-2-[(2*E*, 9*Z*)-2,9-octadecadienilamido]- β -*D*-glucopiranosil}-(1 \rightarrow 4)-*O*-(2,3,6-tri-*O*-acetil- β -*D*-glucopiranosil)-(1 \rightarrow 4)-2,3,6-tri-*O*-acetil- β -*D*-glucopiranosil.



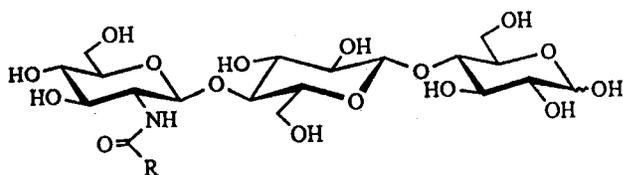
A una mezcla de los *p*-metoxifenil *O*-{3,4,6-tri-*O*-acetil-2-desoxi-2-[(2*E*, 9*Z*)-2,9-octadecadienilamido]- β -*D*-glucopiranosil}-(1 \rightarrow 4)-*O*-(2,3,6-tri-*O*-acetil- β -*D*-glucopiranosil)-(1 \rightarrow 4)-2,3,6-tri-*O*-acetil- α y β -*D*-glucopiranosidos (148) (59 mg, 0,05 mmol) en acetonitrilo-tolueno-agua (4:1,3:1, 0,63 mL) se añade CAN (48 mg, 0,1 mmol) y se mantiene con agitación a temperatura ambiente durante 4 horas. Seguidamente se lleva a sequedad a vacío y se purifica en placas preparativas de gel de sílice usando como eluyente tolueno-acetona 2:1, aislándose en forma de aceite.

Rend. 18 mg, 34%.

E. M., FAB: m/z 1166 [10%, (M+Na)⁺].

E.M. media resolución, FAB. Calculado para C₅₄H₈₁NO₂₅Cs (M+Cs):
Encontrado: 1166.4956.

4.6.40 O-{2-desoxi-2-[(2E, 9Z)-2,9-octadecadienilamido]-β-D-glucopiranosil}-(1→4)-O-β-D-glucopiranosil-(1→4)-β-D-glucopiranososa (124).



A una solución de O-{3,4,6-tri-O-acetil-2-desoxi-2-[(2E, 9Z)-2,9-octadecadienilamido]-β-D-glucopiranosil}-(1→4)-O-(2,3,6-tri-O-acetil-β-D-glucopiranosil)-(1→4)-2,3,6-tri-O-acetil-β-D-glucopiranososa (7 mg, 0,006 mmol) en metanol (2 mL) se añade MeONa/metanol (1M, 0,5 mL). La mezcla se mantiene con agitación a temperatura ambiente durante 45 minutos, seguidamente se neutraliza con resina IRA-120(H⁺). Se concentra a vacío hasta sequedad y se purifica en columna de biogel P-2 usando como eluyente metanol-agua, 1:1.

Rend. 3 mg, 64%.

Espectro ¹H-RMN: a 500 MHz en DMSO-*d*₆, tabla 36 y 37 y δ 6,82 (m, 1H, H-3 cadena lipídica), 5,86 (dd, 1H, *J*_{H,H} 15,3, 1,2 Hz, H-2 cadena lipídica), 5,32-5,28 (m, 2H, H-9, H-10 cadena lipídica), 5,15-5,05, 4,52-4,47, 3,95-3,30 (3m, 18H, anillo de azúcar), 2,25-2,08 (m, 3H, H-4, H-8, H-11 cadena lipídica), 1,45-1,15 (m, 14H, CH₂ cadena lipídica), 0,80 (m, 3H, CH₃ cadena lipídica).

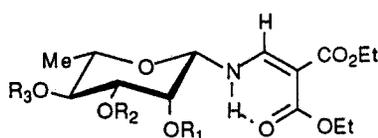
Espectro ¹³C-RMN: 125,7 MHz en DMSO-*d*₆, tabla 38 y δ 80,6, 78,1, 76,3, 76,0, 74,5, 73,6, 73,2, 72,0, 71,4, 64,4, 62,6, 61,9, 61,4, 57,3 (carbonos e anillo de azúcar), 33,6, 33,0, 30,8, 30,6, 30,4, 23,7, 14,4 (carbonos de cadena lipídica).

E.M., FAB: m/z 894 [8%, (M+Na)⁺].

5. CONCLUSIONES

PRIMERA.

La benzoilación regioselectiva de la *N*-(2,2-dietoxicarbonilvinil)- β -L-ramnopiranosilamina (**69**) produce los siguientes derivados: 2,3,4-tri-*O*-benzoil- (**70**), 2,3,-di-*O*-benzoil- (**71**), 3,4-di-*O*-benzoil- (**72**) y 3-*O*-benzoil- (**73**). El orden de reactividad de los hidroxilos es HO-2 > HO-4 >> HO-3.



	69	70	71	72	73
R ₁	H	Bz	Bz	H	H
R ₂	H	Bz	Bz	Bz	Bz
R ₃	H	Bz	H	Bz	H

El derivado tribenzoilado **70** es el único producto obtenido cuando se usan 6 eq de cloruro de benzoilo a temperatura ambiente 24 horas. La reacción de **69** con 3,5 eq de cloruro de benzoilo, 1 hora a temperatura ambiente es la más favorable para la obtención de los derivados dibenzoilados **71** y **72**. El derivado 3-*O*-benzoilado **73** se obtiene preferentemente cuando **69** reacciona con 3 eq de cloruro de benzoilo, 24 horas a -14°.

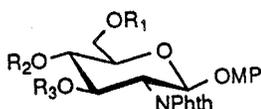
Los datos de IR y RMN de los compuestos **70-73** demuestran que la conformación ¹C₄ es la predominante en solución clorofórmica y que existe la estructura de quelato mostrada en las fórmulas.

Cálculos teóricos de energías totales, constantes de acoplamiento y ángulos diedros-H para las distintas conformaciones de **70** y **73** muestran que, las energías mínimas corresponden a una conformación ¹C₄.

Estudios de rayos-X en el compuesto **70** confirman la anomería β .

SEGUNDA.

La bencilación del *p*-metoxifenil 2-desoxi-2-ftalimido- β -D-glucopiranosido **75** con 6 eq de BnBr y 4,5 eq de NaH origina los derivados 6-*O*-bencil- (**76**), 4,6-di-*O*-bencil- (**77**) y 3-*O*-bencil- (**78**). El orden de reactividad de los hidroxilos es HO-6 > HO-4 >> HO-3.

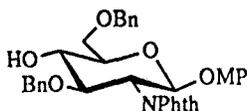


	76	77	78	80	81	82
R ₁	Bn	Bn	H	Bn	Bn	Ac
R ₂	H	Bn	Bn	Ac	Bn	Bn
R ₃	H	H	H	Ac	Ac	Ac

La acetilación convencional de los compuestos **76**, **77** y **78** dio los correspondientes derivados acetilados **80**, **81** y **82**. Estos compuestos se usaron para la caracterización espectroscopica de **76**, **77** y **78**.

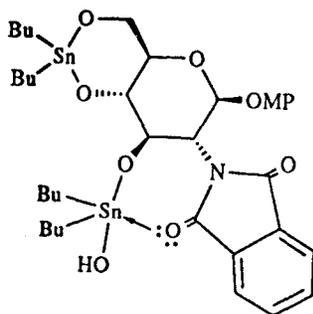
TERCERA.

La reacción del *p*-metoxifenil 2-desoxi-2-ftalimido- β -D-glucopiranosido **75** y *p*-metoxifenil 6-O-bencil-2-desoxi-2-ftalimido- β -D-glucopiranosido **76** con distintas cantidades de Bu_2SnO y BnBr produce el *p*-metoxifenil 6-O-bencil-2-desoxi-2-ftalimido- β -D-glucopiranosido **7** con rendimientos del 60% y 80%, respectivamente.



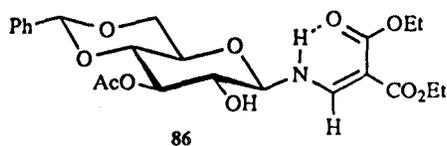
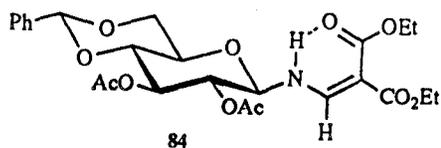
En estos procesos hay que destacar la excelente regioselectividad de las reacciones y que nunca se llega a bencilar la posición C-4.

Para la reacción de bencilación vía estannileno del *p*-metoxifenil 2-desoxi-2-ftalimido- β -D-glucopiranosido (**75**) se postula la formación de un acetal de estaño entre las posiciones C-4 y C-6, y un hemiacetal en la posición C-3. La adecuada orientación de uno de los átomos de oxígeno del grupo ftalimido permite estabilizar el hemiacetal, al quedar el átomo de estaño coordinado.



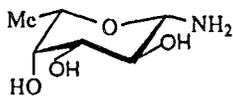
CUARTA.

La desacilación regioselectiva de **84** por tratamiento con LiOOH en THF acuoso es un procedimiento adecuado para la obtención de derivados de D-glucosilnamina con el hidroxilo en la posición C-2 libre.



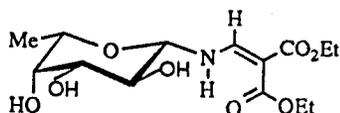
QUINTA.

La L-fucopiranosilamina **88** se obtiene a partir de la L-fucosa en las condiciones descritas en el apartado 4.5.



88

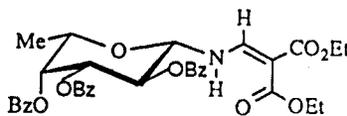
La reacción de **88** con etoximetilenmalonato de dietilo dio la *N*-(2,2-dietoxicarbonilvinil)- β -L-fucopiranosilamina **89**.



La acetilación y benzoilación en las condiciones indicadas en el apartado 4.5 originó los derivados peracilados **90** y **91**.



90



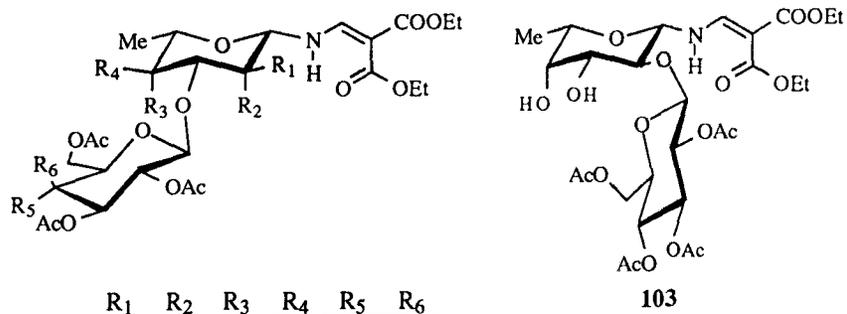
91

SEXTA.

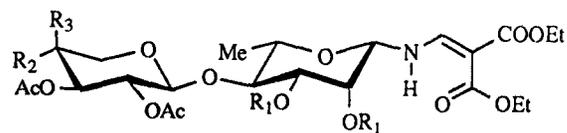
Para los derivados 2,3,4-tri-*O*-acetil-*N*-(2,2-dietoxicarbonilvinil)- β -L-ramno(fuco)piranosilamina (**74** y **90**) las reacciones de desacilación regioselectiva no son de interés sintético debido, a las migraciones de acetatos observadas en los procesos de purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice.

SEPTIMA.

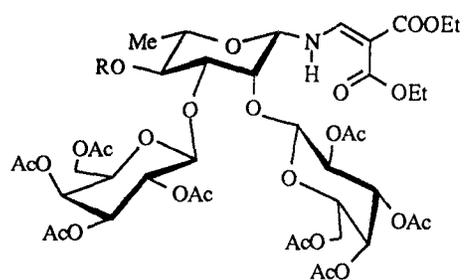
La reacción de glicosidación de la *N*-(2,2-dietoxicarbonilvinil)- β -L-ramno (**69**) y L-fucopiranosilamina (**89**) a baja temperatura, usando como glicosil donadores acetobromoglucosa y acetobromogalactosa, rinde los compuestos: **93**, **95**, **97**, **101**, **103** y **104**. En todos los casos las reacciones se llevan a cabo en presencia de HgBr_2 y $(\text{CN})_2\text{Hg}$ y los rendimientos totales son del orden del 55%.



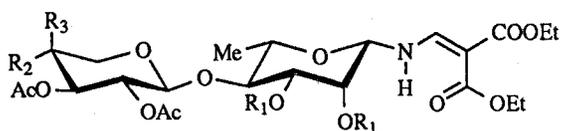
	<u>R₁</u>	<u>R₂</u>	<u>R₃</u>	<u>R₄</u>	<u>R₅</u>	<u>R₆</u>
93	H	OH	H	OH	OAc	H
97	H	OH	H	OH	H	OAc
101	OH	H	OH	H	OAc	H



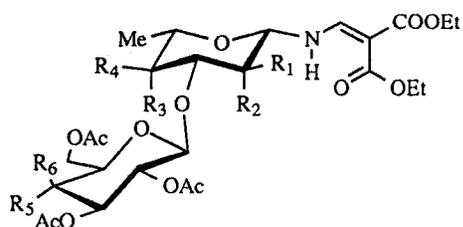
	<u>R₁</u>	<u>R₂</u>	<u>R₃</u>
95	H	OAc	H
99	H	H	OAc



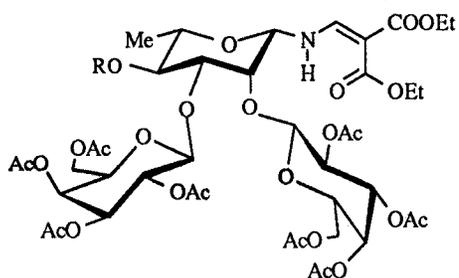
La acetilación convencional de los compuestos **93**, **95**, **97**, **99**, **101** y **104** dio los correspondientes derivados acetilados **94**, **96**, **98**, **100**, **102** y **105**. estos compuestos de usaron para la caracterización espectroscópica de **93**, **95**, **97**, **99**, **101** y **104**.



	R ₁	R ₂	R ₃
96	Ac	OAc	H
100	Ac	H	OAc



	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
94	H	OAc	H	OAc	OAc	H
98	H	OAc	H	OAc	H	OAc
102	OAc	H	OAc	H	OAc	H



105 R = Ac

Los desplazamientos químicos del carbono C-1' en los compuestos **93-105** a δ sobre 100 ppm y los valores de la constante de acoplamiento $J_{1',2'}$ (7,5-8,5 Hz) demuestran la configuración β para dicho carbono, lo que indica que la glicosidación ocurre con inversión de la configuración.

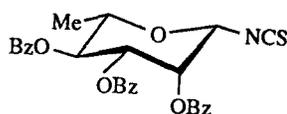
Los resultados de la glicosidación regioselectiva del derivado de L-ramnosa **69** indican que, como en el caso de las benzoilaciones, el HO-3 es el hidroxilo más reactivo.

OCTAVA.

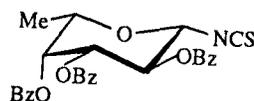
Para el derivado de la L-fucosilamina **90** los resultados de la glicosidación muestran que el hidroxilo más reactivo es HO-3, siendo la regioselectividad de este proceso mayor que en el caso del compuesto **69**.

NOVENA.

La *N*-desprotección de 2,3,4-tri-*O*-benzoil-*N*-(2,2-dietoxicarbonilvinil)- β -L-ramno(fuco)piranosilamina (**70** y **89**) seguida del tratamiento con tiofosgeno dio los isotiocianatos **106** y **107**.



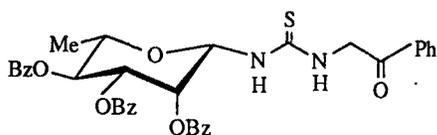
106



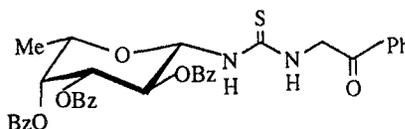
107

DECIMA.

La reacción de los isotiocianatos **106** y **107** con hidrocloreuro de fenacilamina dio las *N*-fenacil-*N'*-(2,3,4-tri-*O*-benzoil- β -L-ramno(fuco)piranosil)-tioureas **108** y **109**.



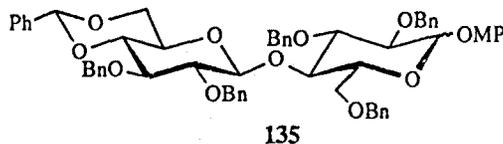
108



109

UNDECIMA.

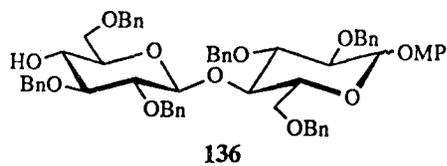
El 4,6-*O*-bencilidén derivado **135** se obtiene a partir de celobiosa peracetilada en cuatro etapas, según se indica en el apartado 4.6.



135

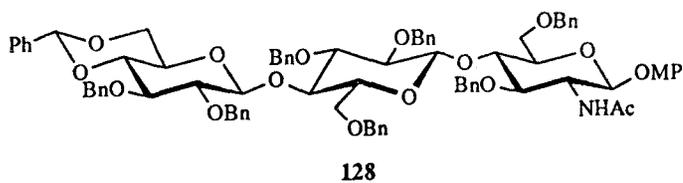
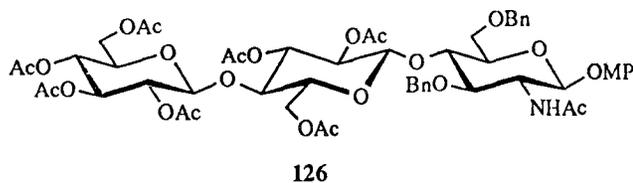
DUODECIMA.

El derivado de celobiosa parcialmente protegido **136** se obtiene a partir del 4,6-*O*-bencilidén derivado **135** por reducción regioselectiva por tratamiento con cianoborohidruro sódico.



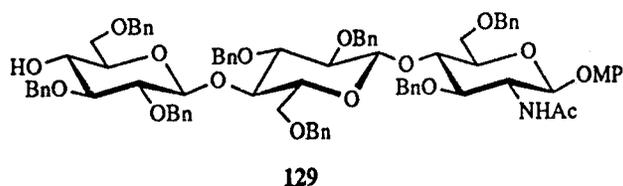
DECIMOTERCERA.

El derivado **128** se obtiene a partir del trisacárido **126** en tres etapas según se indica en el apartado 4.6.



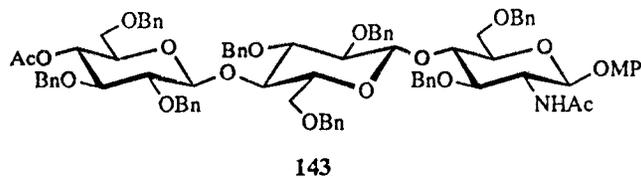
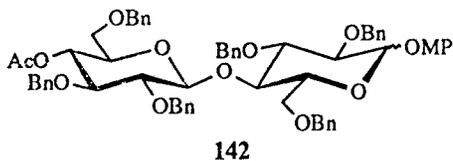
DECIMOCUARTA.

La obtención del glicosil aceptor **129** a partir de **128** se aborda por dos rutas: apertura del acetal por reducción regioselectiva o hidrólisis del acetal y bencilación regioselectiva *via* estannileno del diol resultante.



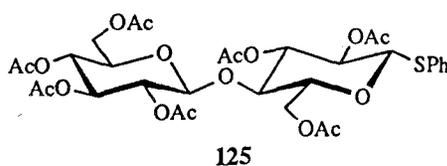
DECIMOQUINTA.

Estudios de RMN sobre los derivados acetilados **142** y **143** confirman que el HO-4 de **126** y **136** está libre.



DECIMOSEXTA.

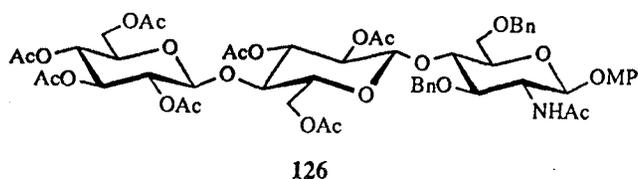
El feniltiocelobiosido **125** se prepara a partir de acetobromocelobiosa según se indica en el apartado 4.6.



La formación del β -glicósido se confirma por los valores de δ C-1 y $J_{1,2}$.

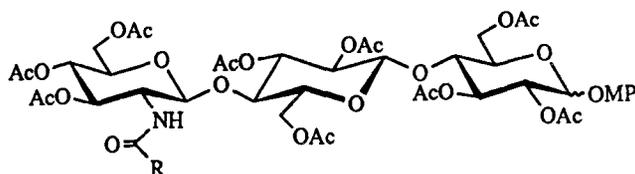
DECIMOSEPTIMA.

La reacción de **79** con **125** en presencia de NIS catalizado por TfOH, seguida de hidrazinólisis y acetilación rinde **126** con un 80% de rendimiento.



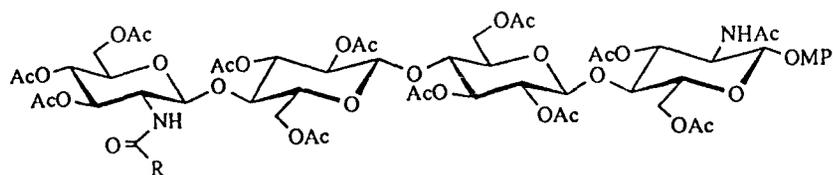
VIGESIMOPRIMERA.

La transformación de los oligosacáridos **130** y **137** en los lipopolisacáridos **147**, **148** y **149** se ha llevado a cabo en cuatro pasos: hidrogenólisis, hidrazinólisis, formación de amida grasa y acetilación.



147 R = C18:1(*cis*-Δ11)

148 R = C18:2(*trans*, *cis*-Δ2,9)



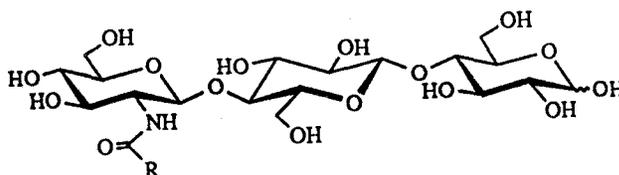
149 R = C18:1(*cis*-Δ11)

VIGESIMOSEGUNDA.

El paso clave en la transformación de los oligosacáridos en los lipooligosacáridos **147**, **148** y **149** es la formación del enlace de amida. Se ha usado el yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio, como agente activante de los ácidos grasos en la *N*-acilación selectiva de los correspondientes aminoalcoholes.

VIGESIMOTERCERA.

La molécula objetivo **124** se obtiene a partir de **134** por desprotección de la posición anomérica por oxidación con CAN y desacetilación.



124 R = C18:2(*trans*, *cis*- Δ 2,9)

VIGESIMOCUARTA.

Experimentos ROESY muestran que el enlace de amida de **124** está en el equilibrio conformacional $EZ \rightleftharpoons ZZ$.

6. BIBLIOGRAFIA

- 1 M. Inbar y L. Sachs, *Nature*, **223** (1969).
- 2 J. Montreuil, *Adv. Carbohydr. Chem.*, **37** (1985) 157.
- 3 R. R. Schmidt, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **25** (1986) 212.
- 4 N. Demont, P. Roche, H. Aurelle, F. Talmont, D. Promé, J. C. Promé, N. P. J. Price, B. Relic, W. J. Broughton, F. Débellé, M. Y. Ardourel, F. Maillet, C. Rosenberg, G. Truchet y J. Dénarié, *Molecular Genetics of Plant Microbe Interactions* (1992) 133.
- 5 P. Lerouge, P. Roche, C. Faucher, F. Maillet, G. Truchet, J. C. Promé y J. Dénarié, *Nature*, **344** (1990) 781.
- 6 a) D. R. Mootoo, P. Konradsson, U. Udodong y B. Fraiser-Reid, *J. Am. Chem. Soc.*, **110** (1988) 5583.
b) B. Fraser-Reid, Z. Wu, U. E. Udodong y H. Ottoson, *J. Org. Chem.*, **55** (1990) 6068.
- 7 R. R. Schmidt y A. Toepfer, *Tetrahedron Lett.*, **32** (1991) 3353.
- 8 G. O. Aspinall en G. O. Aspinall (Ed.) *Intern. Rev. Sci., Org Chem. Ser. Two*, Butterworths, London, **7** (1976) 201.
- 9 S. Umezawa en G. O. Aspinall (Ed.) *Intern. Rev. Sci., Org Chem. Ser. Two*, Butterworths, London, **7** (1976) 149
- 10 S. Hanessian, *Total Synthesis of Natural Products: The Chiron Approach*, Pergamon Press, Oxford (1983).
- 11 A. H. Haines, *Ad. Carbohydr. Chem. and Biochem.*, **33** (1976) 11.
- 12 A. F. Cook y D. T. Maichuk, *J. Org. Chem.*, **35** (1970) 1940.
- 13 G. O. Aspinall y G. Zweifel, *J. Chem. Soc.*, (1957) 2271.

- 14 S. Hanessian y M. Kagotani, *Carbohydr. Res.*, **202** (1990) 67.
- 15 S. David y S. Hanessian, *Tetrahedron*, **41** (1985) 643.
- 16 T. Nakano, Y. Ito y T. Ogawa, *Carbohydr. Res.*, **243** (1993) 43.
- 17 V. Gotor y R. Pulido, *J. Chem. Perkin Trans. I*, (1991) 491.
- 18 D. Colombo, F. Ronchetti y L. Toma, *Tetrahedron*, **47** (1991) 103.
- 19 M. Therisod y A. M. Klibanov, *J. Am. Chem. Soc.*, **109** (1987) 3977.
- 20 Z. Smiatacz, *Rocz. Chem.*, **28** (1974) 947.
- 21 Z. Smiatacz y E. Paszkiewicz, *Ann. Soc. Chim. Polonorum*, **49** (1975) 909.
- 22 J. Fuentes, J. M. García, C. Ortiz, M. A. Pradera y R. Babiano, *Carbohydr. Res.*, **188** (1989) 35.
- 23 J. Fuentes, J. M. García, C. Ortiz, M. A. Pradera y T. Lorite, *J. Chem. Resarch (S)*, (1989) 129; *J. Chem. Res. (M)*, (1990) 923.
- 24 J. Fuentes, J. Fernández-Bolaños, J. M. García, W. Moreda, C. Ortiz, M. A. Pradera, I. Robina y C. Welsh, *Carbohydr. Res.*, **232** (1992) 47.
- 25 J. Fuentes, W. Moreda, C. Ortiz, I. Robina y C. Welsh, *Tetrahedron*, **48** (1992) 6413.
- 26 H. Paulsen, D. Hadamezyk, W. Kutsehker y A. Bünsch, *Liebigs Ann. Chem.*, (1985) 129.
- 27 K. C. Nicolaou, C. W. Hummel, N. J. Bockovich, C.-H. Wong, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* (1991) 870.
- 28 K. C. Nicolaou, C. W. Hummel, Y. Iwabuchi, *J. Am. Chem. Soc.*, **114** (1992) 3126.

- 29 R. R. King y C. T. Bishop, *Carbohydr. Res.*, **32** (1974) 239.
- 30 C. Cruzado, M. Bernabé y M. Martín-Lomas, *Carbohydr. Res.*, **203** (1990) 296.
- 31 H. H. Garegg y R. W. Jeanloz, *Adv. Carbohydr. Chem.*, **43** (1985) 135.
- 32 T. Takeda, A. Utsuno, N. Okamoto, Y. Ogihara y S. Shibata, *Carbohydr. Res.*, **207** (1990) 71.
- 33 E. Kallin, H. Lönn, T. Norberg y M. Elofsson, *J. Carbohydr. Chem.*, **8** (1989) 597.
- 34 L. M. Likhoshesterov, O. S. Novikova, V. A. Derevitskaja y N. K. Kochetkov, *Carbohydr. Res.*, **146** (1986) C1.
- 35 E. Kallin, H. Lönn, T. Norberg, T. Sund y M. Lundquist, *J. Carbohydr. Chem.*, **10** (1991) 377.
- 36 C. Ortiz, J. L. Jiménez, J. M. García y J. Fuentes, *J. Carbohydr. Chem.*, **12** (1993) 487.
- 37 J. Fuentes, D. Mostowicz, C. Ortiz, M. A. Pradera y I. Robina, *Carbohydr. Res.*, **257** (1994) 305.
- 38 J. Fuentes, T. Cuevas y M. A. Pradera, *Tetrahedron*, **49** (1993) 6235.
- 39 J. Honeyman, *Methods Carbohydr. Chem.*, **2** (1963) 95.
- 40 a) T. Itoh, H. Takamura, K. Watanabe, Y. Araki e Y. Ishido, *Carbohydr. Res.*, **156** (1986) 241.
b) K. Watanabe, K. Itoh, Y. Araki e Y. Ishido, *Carbohydr. Res.*, **154** (1986) 165.
- 41 A. Banaszek, X. Cornet y A. Zamojski, *Carbohydr. Res.*, **144** (1985) 342.

- 42 J. Fiandor, M. T. García-López, F. G. de las Heras y P. P. Méndez-Castrillón, *Synthesis* (1985) 1121.
- 43 M. Avalos, R. Babiano, P. Cintas, J. L. Jiménez, J. C. Palacios y C. Valencia, *Tetrahedron Lett.*, **34** (1993) 1359.
- 44 T. Imagawa, Y. Nakashima y M. Kawanishi, *Chem. Lett.*, (1980) 1609.
- 45 J. Kuzsmann, S. Sohar y L. Kiss, *Carbohydr. Res.*, **63** (1978) 115.
- 46 Y. Z. Frohwein y Liebowitz, *Nature*, **186** (1960) 153.
- 47 D. H. Hollenberg, K. A. Watanabe y J. J. Fox, *Carbohydr. Res.*, **28** (1973) 135.
- 48 K. Capek, J. Steffkova y J. Jary, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **32** (1967) 2491.
- 49 J. E. Hodge y C. E. Rist, *J. Am. Chem. Soc.*, **74** (1952) 1498.
- 50 Y. Ishido, N. Sakairi, M. Sekiga y N. Nakazaki, *Carbohydr. Res.*, **97** (1981) 51.
- 51 a) M. Kloosterman, J. G. J. Weijnen, N. K. de Vries, J. Mentech, I. Caras, G. Descotes, H. E. Schoemaker y E. M. Meijer, *J. Carbohydr. Chem.*, **8** (1989) 693.
b) M. Kloosterman, M. P. de Nijs, J. G. J. Weijnen, H. E. Schoemaker y E. M. Meijer, *J. Carbohydr. Chem.*, **8** (1989) 333.
c) H. M. Sweers y C.-H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.*, **108** (1986) 6421.
- 52 J. Fuentes, T. Cuevas y M. A. Pradera, *J. Carbohydr. Chem.*, **11** (1992) 539.
- 53 a) R. F. Hudson, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **12** (1973) 35.
b) S. Hoz y E. Buncel, *J. Chem.*, **26** (1985) 313.
c) J. D. Evanseck, J. D. Blake y W. L. Jorgensen, *J. Am. Chem. Soc.*, **109** (1987) 2349.

- 54 E. W. Thomas, *J. Med. Chem.*, **13** (1970) 755.
- 55 F. W. Holly, E. W. Piel, R. Mozingo y K. Folkers, *J. Am. Chem. Soc.*, **72** (1950) 5416.
- 56 N. E. Nifantév, V. Y. Amochaeva, A. S. Sharhkov y N. K. Kochetkov, *Carbohydr. Res.*, **242** (1993) 77.
- 57 A. Gómez Sánchez, P. Borrachero Moya y J. Bellanato, *Carbohydr. Res.*, **135** (1984) 101.
- 58 A. Gómez Sánchez, M. G. García Martín, P. Borrachero Moya y J. Bellanato, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II*, (1987) 301.
- 59 E. See, N. Gavin, P. McArdle y D. Cunningham, *Carbohydr. Res.*, **197** (1990) 270.
- 60 J. D. Stevens, presentado en *XVI International Carbohydrate Symposium*, Paris, Francia, Julio 5-10, 1992.
- 61 PLUTO del programa PCDIPLAY de Serena software, Box 3076, Bloomington, IN 474402-3076, USA.
- 62 M. J. Diáñez, M. D. Estrada, S. Pérez-Garrido y A. López Castro, resultados no publicados.
- 63 S. L. Patt y J. N. Shoolery, *J. Magn. Reson.*, (1982) 535.
- 64 K. C. Nicolaou, N. J. Bockorich, D. R. Carcanague, C. W. Hummel y L. F. Even, *J. Am. Chem. Soc.*, **114** (1992) 8701.
- 65 L-X. Wang, C. Li, Q-W. Wang y Y-Z Hui, *Tetrahedron Lett.*, **34** (1993) 7763.
- 66 S. Ikeshita, Y. Nakahara y T. Ogawa, *Glycoconjugate J.*, **11** (1994) 257.
- 67 W. Koenigs y E. Knorr, *Chem. Ber.*, **34** (1991) 957.

- 68 R. U. Lemieux y J. I. Hayami, *Can. J. Chem.*, **43** (1965) 2162.
- 69 H. Paulsen y O. Lockhoff, *Chem. Ber.*, **114** (1981) 3102.
- 70 T. Mukaiyama, Y. Murai y S. Shoda, *Chem. Lett.*, (1981) 431.
- 71 a) K. C. Nicolaou, R. E. Dolle, D. P. Papahatjis y J. L. Randall, *J. Am. Chem. Soc.*, **106** (1984) 4189.
b) K. C. Nicolaou, J. L. Randall y G. T. Furst, *J. Am. Chem. Soc.*, **107** (1985) 5556.
- 72 T. Mukaiyama, Y. hashimoto y S. Shoda, *Chem. Lett.*, (1983) 935.
- 73 a) M. Kreuzer y J. Thiem, *Carbohydr. Res.*, **149** (1986) 347.
b) J. Jünnemann, J. Lundt y J. Thiem, *Liebigs Ann. Chem.*, (1991) 759.
- 74 a) T. Matsumoto, M. Katsuki y K. Suzuki, *Chem. Lett.*, (1989) 437.
b) K. Suzuki, H. Maeta, T. Suzuki y T. Matsumoto, *Tetrahedron Lett.*, **30** (1989) 6879.
- 75 a) K. C. Nicolaou, T. J. Caulfield, H. Kataoka y N. A. Styhanides, *J. Am. Chem. Soc.*, **112** (1990) 3693.
b) K. C. Nicolaou, C. W. Hummel y Y. Iwabuchi, *J. Am. Chem. Soc.*, **114** (1992) 3126.
- 76 J. Ferrier, R. W. Hay y N. Vethaviasar, *Carbohydr. Res.*, **27** (1973) 55.
- 77 P. J. Garegg, C. Henrichson y T. Norberg, *Carbohydr. Res.*, **116** (1983) 162.
- 78 K. C. Nicolaou, S. P. Seitz y D. P. Papahatjis, *J. Am. Chem. Soc.*, **105** (1983) 2430.
- 79 a) P. Konradsson, U. E. Udodong y B. Fraser-Reid, *Tetrahedron Lett.*, **31** (1990) 4313.
b) P. Konradsson, D. R. Mootoo, R. E. Mc Devitt y B. Fraser-Reid, *J. Chem. Commun* (1990) 270.

- 80 G. H. Veeneman, S. H. van Leeuwen y J. H. van Boom, *Tetrahedron Lett.*, **31** (1990) 1331.
- 81 a) G. H. Veenamen y J. H. van Boom, *Tetrahedron Lett.*, **31** (1990) 275.
b) F. M. Rombouts y J. H. van Boom, *J. Carbohydr. Chem.*, **10** (1991) 833.
- 82 a) R. R. Schmidt y J. Michel, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **19** (1980) 731.
b) R. R. Schmidt y W. Kinzy, *Adv. Carbohydr. Chem. and Biochem.*, **50** (1994) 21.
- 83 A. Toepfer y R. R. Schmidt, *Tetrahedron Lett.*, **33** (1992) 5161.
- 84 N. Hong y T. Ogawa, *Tetrahedron Lett.*, **31** (1990) 3179.
- 85 K. C. Nicolaou, R. A. Daines, Y. Ogawa y T. K. Chakraborty, *J. Am. Chem. Soc.*, **110** (1988) 4696.
- 86 E. Moczar y G. Vass, *Carbohydr. Res.*, **50** (1976) 133.
- 87 M. Kiso, S. Tamaka, M. Tanakashi, Y. Fujishima, Y. Ogawa y A. Hasegawa, *Carbohydr. Res.*, **148** (1986) 221.
- 88 J. C. Sheehan, J. Preston y P. A. Cruickshank, *J. Am. Chem. Soc.*, **87** (1965) 2492.
- 89 G. Ashwell, *Methods Enzymol.*, **28** (1972) 219.
- 90 R. U. Lemieux, D. A. Baker y D. R. Bundle, *Can. J. Biochem.*, **55** (1977) 507.
- 91 R. B. Woodmard y R. A. Olofson, *J. Am. Chem. Soc.*, **83** (1961) 1007.
- 92 R. U. Lemieux, S. Z. Abbas y B. Y. Ching, *Can. J. Chem.*, **60** (1984) 275.
- 93 D. Lafout, P. Boullanger y B. Fnet, *J. Carbohydrate Chem.*, **13** (1994) 565.
- 94 R. R. Schmidt, *Pure and Appl. Chem.*, **61** (1989) 1257.

- 95 K. Briner y A. Vasella, *Helv. Chim. Acta*, **70** (1987) 1341.
- 96 D. Tailler, J-C Jacquinet, A-M Noirot y J-M Beau, *J. Chem. Soc. Perkin Trans I* (1992) 3163.
- 97 Szeja, presentado en *V Eurean Symposium on Carbohydrate*, Praga, Checoslovaquia, Agosto 21-25, 1989.
- 98 B A. Silwanis, R. I. El-Sokkary, M. A. Nashed y H. Paulsen, *J. Carbohydr. Chem.*, **10** (1991) 1067.
- 99 T. Fukuyawa, A. A. Laird y L. M. Hotchkiss, *Tetrahedron Lett.*, **26** (1985) 6291.
- 100 S. P. Douglas, D. M. Whitfield y J. J. Krepinsky, *J. Carbohydr. Chem.*, **12** (1993) 131.
- 101 N. J. Cusack, D. H. Robinson, P. W. Rugg, G. Shan y R. Lofthouse, *J. Chem. Soc. Perkin I*, (1974) 73.
- 102 A. Gómez Sánchez, M. Gómez Guillén, A. C. Ventulá y U. Scheidegger, *An. Quim.*, B **64** (1968) 579.
- 103 A. Gómez Sánchez, M. Gómez Guillén, A. C. Vetulá y U. Sheidegger, *An. Quim.*, B **62** (1966) 495.
- 104 L. I. Smith, *Organic Syntheses*, **22** (1942) 1.
- 105 H. Olile, W. Marecek y W. Bourjan, *Ber.*, **62** (1929) 833.
- 106 R. V. Lemieux, T. Taked y B. Y. Chung, *Synthetic Methods for Carbohydrates*, A. C. S. Symposium Series American Chemical Society (1976) 90.
- 107 G. Grundler y R. Schmidt, *Carbohydr. Res.*, **135** (1985) 203.
- 108 H. G. Fletcher y J. C. S. Hudson, *J. Am. Chem. Soc.*, **72** (1950) 4173.

- 109 D. Tailler, J.-C. Jacquet, A.-M. Noirot y J.-M. Bean, presentado en XVI *International Carbohydrate Symposium*, París, Francia, Julio 5-10, 1992.
- 110 B. Purnes, *J. Am. Chem. Soc.*, **9** (1929) 3619.

7. INDICE GENERAL

1. INTRODUCCION	1
2. REACCIONES REGIOSELECTIVAS EN AMINOAZUCARES	15
2.1. Antecedentes	15
2.1.1 Acilaciones y alquilaciones regioselectivas.	17
2.1.2 Glicosidaciones regioselectivas.	25
2.1.3 Glicosilaminas de oligosacáridos.	29
2.1.4 Desacilaciones regioselectivas.	31
2.2. Resultados y discusión	35
2.2.1 Acilaciones, alquilaciones y desacilaciones regioselectivas.	37
2.2.2 Glicosidaciones regioselectivas.	47
2.2.3 Síntesis de: isotiocianato de 2,3,4-tri- <i>O</i> -benzoil- β -L-ramno(fuco)-piranosilo y <i>N</i> -fenacil- <i>N'</i> -[2,3,4-tri- <i>O</i> -benzoil- β -L-ramno(fuco)piranosil]-tiourea.	51
2.3. Determinación estructural	53
3.1 Derivados de L-ramnopiranosilenamina (70-74 y 87).	55
3.2 Derivados de L-fucopiranosilenamina (89-92).	65

3.3 Derivados de D-glucopiranosilenamina (83-86).	71
3.4 Derivados de D-glucosamina (7, 76-82).	77
3.5 Oligosacáridos de L-ramno- y L-fucopiranosilenamina (93-105).	83
3.6 Isotiocianatos y tioureas (106-109).	93
3. SINTESIS DE LIPOPOLISACARIDOS	99
3.1 Estado actual del tema	99
3.2 Nuevos métodos de glicosidación aplicados a la síntesis de productos naturales	105
3.3 Métodos de amidación	109
3.4 Moléculas objetivo y retrosíntesis	113
3.5 Preparación de glicosil aceptores	121
3.5.1 Síntesis del glicosil aceptor 7.	123
3.5.2 Síntesis del glicosil aceptor 136.	127
3.5.3 Síntesis del glicosil aceptor 129.	129

3.6 Preparación de glicosil donadores	133
3.6.1 Síntesis del glicosil donador 128.	135
3.6.2 Síntesis del glicosil donador 125.	138
3.7 Construcción de los fragmentos de oligosacáridos: reacciones de glicosidación	139
3.7.1 Fragmento de oligosacárido 126.	143
3.7.2 Fragmento de oligosacárido 130.	145
3.7.3 Fragmento de oligosacárido 137.	149
3.8 Transformación de los fragmentos de oligosacáridos en las moléculas objetivo	151
3.8.1 Molécula objetivo 122.	155
3.8.2 Moléculas objetivos 123 y 124.	157
3.9 Determinación estructural	161
3.9.1 Determinación estructural de 126, 129, 130, 143, 144 y 149.	163
3.9.2 Determinación estructural de 124, 134-137, 142, 145-148 y de los <i>p</i> -metoxifenil 2,3,6,2',3',4',6-hepta- <i>O</i> -acetil- α y β -celobiósidos (157).	169

4. PARTE EXPERIMENTAL	181
4.1 Métodos generales	181
4.2 Productos comerciales	187
4.3 Secado de disolventes y reactivos	193
4.4 Materias primas	197
4.4.1 <i>β-D-Glucopiranosilamina.</i>	199
4.4.2 <i>N-(2,2-Dietoxicarbonilvinil)-β-D-glucopiranosilamina.</i>	199
4.4.3 <i>β-L-Ramnopiranosilamina.</i>	199
4.4.4 <i>N-(2,2-Dietoxicarbonilvinil)-β-L-ramnopiranosilamina (69).</i>	199
4.4.5 <i>2,3,4-Tri-O-acetil-N-(2,2-dietoxicarbonilvinil)-β-L-ramnopiranosilamina (74).</i>	200
4.4.6 <i>Bromuro de 2,3,4,6-tetra-O-acetil-α-D-glucopiranosilo.</i>	200
4.4.7 <i>Bromuro de 2,3,4,6-tetra-O-acetil-α-D-galactopiranosilo.</i>	201
4.4.8 <i>1,3,4,6-Tri-O-acetil-2-desoxi-2-ftalimido-α y β-D-glucopiranosido.</i>	210

4.4.9 <i>3,4,6-Tetra-O-acetil-2-desoxi-2-ftalimido-β-D-glucopiranosido.</i>	201
4.4.10 <i>Tricloroacetimidato de 3,4,6-tri-O-acetil-2-desoxi-2-ftalimido-β-D-glucopiranosilo(128).</i>	202
4.4.11 <i>p-Metoxifenil 3,4,6-tri-O-acetil-2-desoxi-2-ftalimido-β-D-glucopiranosido (79).</i>	202
4.4.12 <i>p-Metoxifenil 2-desoxi-2-ftalimido-β-D-glucopiranosido.</i>	203
4.4.13 <i>Bromuro de 2,3,6,2',3',4',6'-hepta-O-acetil-α-D-celobiosilo.</i>	203
4.4.14 <i>Acido (2E, 9Z)-2,9-octadecadienoico.</i>	203
4.5 Nuevos procedimientos	205
4.5.1 <i>3,4,6-Tri-O-acetil-2-desoxi-2-ftalimido-D-glucopiranososa (150).</i>	207
4.5.2 <i>Fenil 2,3,6,2',3',4',6'-hepta-O-acetil-1-tio-β-D-celobiósido (125).</i>	207
4.5.3 <i>p-Metoxifenil 3,6-di-O-bencil-2-desoxi-2-ftalimido-β-D-glucopiranosido (7).</i>	207

4.6 Nuevos productos	211
4.6.1 <i>Benzoilaciones de N-(2,2-dietoxicarbonilvinil)-β-L-ramnopiranosilamina (69).</i>	213
4.6.1.1 <i>2,3,4-Tri-O-benzoil-N-(2,2-dietoxicarbonilvinil)-β-L-ramnopiranosilamina (70).</i>	215
4.6.1.2 <i>2,3-Di-O-benzoil-N-(2,2-dietoxicarbonilvinil)-β-L-ramnopiranosilamina (71).</i>	216
4.6.1.3 <i>3,4-Di-O-benzoil-N-(2,2-dietoxicarbonilvinil)-β-L-ramnopiranosilamina (72).</i>	217
4.6.1.4 <i>3-O-Benzoil-N-(2,2-dietoxicarbonilvinil)-β-L-ramnopiranosilamina (73).</i>	218
4.6.2 <i>Bencilaciones en medio básico de p-metoxifenil 2-desoxi-2-ftalimido-β-D-glucopiranosido (75).</i>	219
4.6.2.1 <i>p-Metoxifenil 6-O-bencil-2-desoxi-2-ftalimido-β-D-glucopiranosido (76).</i>	219
4.6.2.2 <i>p-Metoxifenil 4,6-di-O-bencil-2-desoxi-2-ftalimido-β-D-glucopiranosido (77).</i>	220
4.6.2.3 <i>p-Metoxifenil 4-O-bencil-2-desoxi-2-ftalimido-β-D-glucopiranosido (78).</i>	221

4.6.3	<i>Acetilación de (76), (77) y (78).</i>	222
4.6.3.1	<i>p-Metoxifenil 3,4-di-O-acetil-6-O-bencil-2-desoxi-2-ftalimido-β-D-glucopiranosido (80).</i>	222
4.6.3.2	<i>p-Metoxifenil 3-O-acetil-4,6-di-O-bencil-2-desoxi-2-ftalimido-β-D-glucopiranosido (81).</i>	223
4.6.3.3	<i>p-Metoxifenil 3,6-di-O-acetil-4-O-bencil-2-desoxi-2-ftalimido-β-D-glucopiranosido (82).</i>	224
4.6.4	<i>4,6-O-Bencilidén-N-(2,2-dietoxicarbonilvinil)-β-D-glucopiranosilamina (83).</i>	225
4.6.5	<i>2,3-Di-O-acetil-4,6-O-bencilidén-N-(2,2-dietoxicarbonilvinil)-β-D-glucopiranosilamina (84).</i>	226
4.6.6	<i>2,3-Di-O-benzoil-4,6-O-bencilidén-N-(2,2-dietoxicarbonilvinil)-β-D-glucopiranosilamina (85).</i>	228
4.6.7	<i>Reacción de la 2,3-di-O-acetil-4,6-O-bencilidén-N-(2,2-dietoxicarbonilvinil)-β-D-glucopiranosilamina (84) con hidroperóxido de litio.</i>	230
4.6.7.1	<i>3-O-Acetil-4,6-O-bencilidén-N-(2,2-dietoxicarbonilvinil)-β-D-glucopiranosilamina (86).</i>	231

4.6.8	<i>Reacción de la 2,3,4-tri-O-acetil-N-(2,2-dietoxicarbonilvinil)-β-L-ramnopiranosilamina (74) con hidroperóxido de litio.</i>	232
4.6.8.1	<i>3,4-Di-O-acetil-N-(2,2-dietoxicarbonilvinil)-β-L-ramnopiranosilamina (87).</i>	233
4.6.9	<i>N-(2,2-dietoxicarbonilvinil)-β-L-fucopiranosilamina (89).</i>	234
4.6.10	<i>2,3,4-Tri-O-acetil-N-(2,2-dietoxicarbonilvinil)-β-L-fucopiranosilamina (90).</i>	236
4.6.11	<i>2,3,4-Tri-O-benzoil-N-(2,2-dietoxicarbonilvinil)-β-L-fucopiranosilamina (91).</i>	238
4.6.12.	<i>Reacción de 2,3,4-tri-O-acetil-N-(2,2-dietoxicarbonilvinil)-β-L-fucopiranosilamina (90) con hidroperóxido de litio.</i>	240
4.6.12.1	<i>3,4-Di-O-acetil-N-(2,2-dietoxicarbonilvinil)-β-L-fucopiranosilamina (92).</i>	240
4.6.13	<i>Glicosidaciones regioselectivas de L-ramno- (69) y L-fucopiranosilemina (89).</i>	242
4.6.13.1	<i>N-(2,2-Dietoxicarbonilvinil)-3-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosil)-β-L-ramnopiranosilamina (93).</i>	243
4.6.13.2	<i>N-(2,2-Dietoxicarbonilvinil)-4-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosil)-β-L-ramnopiranosilamina (95).</i>	244

4.6.13.3	<i>N</i> -(2,2-Dietoxicarbonilvinil)-3-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-galactopiranosil)- β -L-ramnopiranosilamina (97).	245
4.6.13.4	<i>N</i> -(2,2-Dietoxicarbonilvinil)-4-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-galactopiranosil)- β -L-ramnopiranosilamina (99).	246
4.6.13.5	<i>N</i> -(2,2-Dietoxicarbonilvinil)-2,3-di-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-galactopiranosil)- β -L-ramnopiranosilamina (104).	247
4.6.13.6	<i>N</i> -(2,2-Dietoxicarbonilvinil)-3-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glucopiranosil)- β -L-fucopiranosilamina (101).	248
4.6.14	Acetilación de 3, 5, 9, 11 y 15.	250
4.6.14.1	2,4-Di-O-acetil- <i>N</i> -(2,2-dietoxicarbonilvinil)-3-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glucopiranosil)- β -L-ramnopiranosilamina (94).	250
4.6.14.2	2,4-Di-O-acetil- <i>N</i> -(2,2-dietoxicarbonilvinil)-4-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glucopiranosil)- β -L-ramnopiranosilamina (96).	252
4.6.14.3	2,4-Di-O-acetil- <i>N</i> -(2,2-dietoxicarbonilvinil)-3-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-galactopiranosil)- β -L-ramnopiranosilamina (98).	253
4.6.14.4	2,3-Di-O-acetil- <i>N</i> -(2,2-dietoxicarbonilvinil)-4-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-galactopiranosil)- β -L-ramnopiranosilamina (100).	254
4.6.14.5	2,4-Di-O-acetil- <i>N</i> -(2,2-dietoxicarbonilvinil)-3-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glucopiranosil)- β -L-fucopiranosilamina (102).	255

4.6.14.6 4-O-Acetil-N-(2,2-dietoxicarbonilvinil)-2,3-di-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-galactopiranosil)- β -L-ramnopiranosilamina (105).	256
4.6.15 Isotiocianato de 2,3,4-tri-O-benzoil- β -L-ramnopiranosilo (106).	257
4.6.16 Isotiocianato de 2,3,4-tri-O-benzoil- β -L-fucopiranosilo (107).	259
4.6.17 N-Fenacil-N'-[2,3,4-tri-O-benzoil- β -L-ramnopiranosil]-tiourea (108).	261
4.6.18 N-Fenacil-N'-[2,3,4-tri-O-benzoil- β -L-fucopiranosil]-tiourea (109).	263
4.6.19 p-Metoxifenil O-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glucopiranosil)-(1 \rightarrow 4)-O-(2,3,6-tri-O-acetil- β -D-glucopiranosil)-(1 \rightarrow 4)-2-acetamido-3,6-di-O-bencil-2-desoxi- β -D-glucopiranosido (126).	265
4.6.20 p-Metoxifenil O- β -D-glucopiranosil)-(1 \rightarrow 4)-O- β -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4)-2-acetamido-3,6-di-O-bencil-2-desoxi- β -D-glucopiranosido.	267
4.6.21 p-Metoxifenil O-(4,6-O-bencilidén- β -D-glucopiranosil)-(1 \rightarrow 4)-O- β -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4)-2-acetamido-3,6-di-O-bencil-2-desoxi- β -D-glucopiranosido (127).	268
4.6.22 p-Metoxifenil O-(2,3-di-O-acetil-4,6-O-bencilidén- β -D-glucopiranosil)-(1 \rightarrow 4)-O-(2,3,6-tri-O-acetil- β -D-glucopiranosil)-(1 \rightarrow 4)-2-acetamido-3,6-di-O-bencil-2-desoxi- β -D-glucopiranosido (144).	269

- 4.6.23 *p*-Metoxifenil O-(2,3-di-O-bencil-4,6-O-bencilidén-
β-D-glucopiranosil)-(1→4)-O-(2,3,6-tri-O-bencil-β-D-glucopiranosil-
(1→4)-2-acetamido-3,6-di-O-bencil-2-desoxi-β-D-glucopiranosido (128). 271
- 4.6.24 *p*-Metoxifenil O-(2,3,6-tri-O-bencil-β-D-glucopiranosil)-
(1→4)-O-(2,3,6-tri-O-bencil-β-D-glucopiranosil-(1→4)-2-acetamido-
3,6-di-O-bencil-2-desoxi-β-D-glucopiranosido (129). 272
- 4.6.25 *p*-Metoxifenil O-(4-O-acetil-2,3,6-tri-O-bencil-β-D-glucopiranosil)-
(1→4)-O-(2,3,6-tri-O-bencil-β-D-glucopiranosil-(1→4)-2-acetamido-
3,6-di-O-bencil-2-desoxi-β-D-glucopiranosido (143). 275
- 4.6.26 *p*-Metoxifenil O-(3,4,6-tri-O-acetil-2-desoxi-2-ftalimido-β-D-
glucopiranosil)-(1→4)-(2,3,6-tri-O-bencil-β-D-glucopiranosil)-(1→4)-
O-(2,3,6-tri-O-bencil-β-D-glucopiranosil-(1→4)-2-acetamido-
3,6-di-O-bencil-2-desoxi-β-D-glucopiranosido (130). 277
- 4.6.27 *p*-Metoxifenil O-{3,4,6-tri-O-acetil-2-desoxi-2-[(11Z)-11-octadecaenoil-
amido]-β-D-glucopiranosil)-(1→4)-(2,3,6-tri-O-acetil-β-D-glucopirano-
sil)-(1→4)-O-(2,3,6-tri-O-acetil-β-D-glucopiranosil-(1→4)-2-acetamido-
3,6-di-O-acetil-2-desoxi-β-D-glucopiranosido (149). 279
- 4.6.28 *p*-Metoxifenil 2,3,4,6,2',3',6'-hepta-O-acetil-α y β-D-celo-
biósidos (157). 281
- 4.6.29 *p*-Metoxifenil 4',6'-O-bencilidén-α y β-D-celobiósidos (134). 283

4.6.30 <i>p</i> -Metoxifenil 2,3,6,2',3'-penta-O-bencil-4',6'-O-bencilidén- α y β -D-celobiósidos (135).	285
4.6.31 <i>p</i> -Metoxifenil 2,3,6,2',3',6'-hexa-O-bencil- α y β -D-celobiósidos (136).	287
4.6.32 <i>p</i> -Metoxifenil 4-O-acetil-2,3,6,2',3',6'-hexa-O-bencil- α y β -D-celobiósidos (142).	289
4.6.33 <i>p</i> -Metoxifenil O-(3,4,6-tri-O-acetil-2-desoxi-2-ftalimido- β -D-glucopiranosil)-(1 \rightarrow 4)-O-(2,3,6-tri-O-bencil- β -D-glucopiranosil)-(1 \rightarrow 4)-2,3,6-tri-O-bencil- α y β -D-glucopiranosidos (137).	291
4.6.34 <i>p</i> -Metoxifenil O-(3,4,6-tri-O-acetil-2-desoxi-2-ftalimido- β -D-glucopiranosil)-(1 \rightarrow 4)-O- β -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4)- α y β -D-glucopiranosidos (138).	293
4.6.35 <i>p</i> -Metoxifenil O-(3,4,6-tri-O-acetil-2-desoxi-2-ftalimido- β -D-glucopiranosil)-(1 \rightarrow 4)-O-(2,3,6-tri-O-acetil- β -D-glucopiranosil)-(1 \rightarrow 4)-2,3,6-tri-O-acetil- α y β -D-glucopiranosidos (145).	294
4.6.36 <i>p</i> -Metoxifenil O-(2-acetamido-3,4,6-tri-O-acetil-2-desoxi- β -D-glucopiranosil)-(1 \rightarrow 4)-O-(2,3,6-tri-O-acetil- β -D-glucopiranosil)-(1 \rightarrow 4)-2,3,6-tri-O-acetil- α y β -D-glucopiranosidos (146).	296
4.6.37 <i>p</i> -Metoxifenil O-{3,4,6-tri-O-acetil-2-desoxi-2-[(11Z)-11-octadecaenilamido]- β -D-glucopiranosil)-(1 \rightarrow 4)-O-(2,3,6-tri-O-acetil- β -D-glucopiranosil)-(1 \rightarrow 4)-2,3,6-tri-O-acetil- α y β -D-glucopiranosidos (147).	298

4.6.38 <i>p</i> -Metoxifenil O-{3,4,6-tri-O-acetil-2-desoxi-2-[(2E, 9Z)-2,9-octadecadienilamido]- β -D-glucopiranosil}-(1 \rightarrow 4)-O-(2,3,6-tri-O-acetil- β -D-glucopiranosil)-(1 \rightarrow 4)-2,3,6-tri-O-acetil- α y β -D-glucopiranosidos (148).	300
4.6.39 O-{3,4,6-Tri-O-acetil-2-desoxi-2-[(2E, 9Z)-2,9-octadecadienilamido]- β -D-glucopiranosil}-(1 \rightarrow 4)-O-(2,3,6-tri-O-acetil- β -D-glucopiranosil)-(1 \rightarrow 4)-2,3,6-tri-O-acetil- β -D-glucopiranososa.	302
4.6.40 O-{2-desoxi-2-[(2E, 9Z)-2,9-octadecadienilamido]- β -D-glucopiranosil}-(1 \rightarrow 4)-O- β -D-glucopiranosil-(1 \rightarrow 4)- β -D-glucopiranososa (124).	303
5. CONCLUSIONES	305
6. BIBLIOGRAFIA	323
7. ESPECTROS. (Este capítulo se incluye en el volumen anexo).	
8. INDICE	335

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Señalado el día de ... en ... los firmantes
en el día de ... Doctoral de
D.^a Eugenia Lopez Barba.
titulada en Aminoalifosacáridos. Síntesis de
glicosilaminas de disacáridos y de
lipoolifosacáridos
acordó otorgarle la categoría de ... apto "cum laude"
por unanimidad

Sevilla, dos de octubre 1995

El ...

El ...

El ...

El ...

El Vocal,

El Doctorado,