

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

**FACULTAD DE FARMACIA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
ORGÁNICA Y FARMACÉUTICA**



TESIS DOCTORAL

**LOS HIDRATOS DE CARBONO COMO FUENTE DE QUIRALIDAD EN
SÍNTESIS ASIMÉTRICA DE CICLOPROPANOS Y OXIRANOS. SÍNTESIS
Y ACTIVIDAD FARMACOLÓGICA DE ANÁLOGOS DE SUSTANCIAS
BIOLÓGICAMENTE RELEVANTES**

Memoria presentada por el licenciado IGNACIO PERIÑÁN DOMÍNGUEZ,
para optar al grado de Doctor en Química

A handwritten signature in blue ink, which appears to read 'I Perriñán', is located in the lower right quadrant of the page.

Sevilla, Diciembre de 2010

D. Fernando Iglesias Guerra y D. José Manuel Vega Pérez, Profesores Titulares del Departamento de Química Orgánica y Farmacéutica de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Sevilla.

Hacen constar:

Que Ignacio Perrián Domínguez ha realizado bajo nuestra dirección el trabajo de Tesis Doctoral: "LOS HIDRATOS DE CARBONO COMO FUENTE DE QUIRALIDAD EN SÍNTESIS ASIMÉTRICA DE CICLOPROPANOS Y OXIRANOS. SÍNTESIS Y ACTIVIDAD FARMACOLÓGICA DE ANÁLOGOS DE SUSTANCIAS BIOLÓGICAMENTE RELEVANTES" y corresponde fielmente a los resultados obtenidos.

Una vez redactada la presente memoria, ha sido supervisada por nosotros y la encontramos conforme para ser presentada y aspirar al grado de Doctor en Química ante el tribunal que en su día se designe.

Y para que conste, en cumplimiento de las disposiciones vigentes, expedimos el presente en Sevilla a 14 de Diciembre de 2010.



Fdo: Fernando Iglesias Guerra



Fdo: José Manuel Vega Pérez

Algunos de los resultados de esta tesis han sido publicados:

J.M. Vega-Pérez, I. Periñán, M. Vega-Holm, F. Iglesias-Guerra *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 1720–1729.

J.M. Vega-Pérez, I. Periñán, F. Iglesias-Guerra *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 1065–1072.

J.M. Vega-Pérez, I. Periñán, C. Palo-Nieto, M. Vega-Holm, F. Iglesias-Guerra *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 81–95.

F. Iglesias-Guerra, I. Periñán, M. Vega-Holm, J.M. Vega-Pérez *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 4253–4265.

J.M. Vega-Pérez, M. Vega-Holm, I. Periñán, C. Palo-Nieto, F. Iglesias-Guerra *Tetrahedron* **2011**, *67*, 364–372.

Agradecimientos:

En primer lugar, quisiera agradecer a los Doctores D. Fernando Iglesias Guerra y D. José Manuel Vega Pérez, su total entrega y dedicación en la dirección de esta tesis doctoral, gracias por transmitirme vuestra Pasión por la Química, siempre quedarán en mi recuerdo aquellos buenos momentos que pasamos viendo los excesos enantioméricos y hablando de química. Sin ustedes todo este trabajo no habría resultado posible.

Al Prof. Dr. D. Felipe Alcudia González, Catedrático de Universidad, quiero agradecer, muy sinceramente, la oportunidad que me ha brindado al introducirme dentro del mundo de la investigación científica.

A la Doctora D^a Margarita Vega Holm y al Dr. D. José Ignacio Candela Lena que han estado conmigo desde el primer momento, haciendo del laboratorio un lugar de trabajo al que ha sido agradable llegar cada mañana, sus conocimientos, sabios consejos y ayuda han sido fundamentales para poder llevar a cabo la presente Tesis.

Quiero mostrar también mi gratitud al la Doctora D^a Maria Eugenia Blanco que ha seguido toda mi trayectoria a lo largo de estos años con interés.

Al Dr. Joaquín Nieto y a las Dras. Carmen Vargas y Montserrat Argandoña del Departamento de Microbiología de la Facultad de Farmacia, y al Dr. Miguel Lázaro López del Departamento de Farmacología de la Facultad de Farmacia por la realización de las pruebas biológicas.

Al Servicio de Espectrometría de Masas y al Servicio de Resonancia Magnética Nuclear del CITIUS, y en especial al Dr. Manuel Angulo.

Al buen ambiente de trabajo han contribuido también el resto de los miembros del Departamento, en especial Juan Carlos Palo Nieto y Andrés Madrona Mojarro.

Me reservo estas últimas líneas para expresar mi amistad hacia mis directores de tesis Pepe y Fernando, no todo fue química durante estos años, también hemos compartido muchos buenos momentos fuera del trabajo. Gracias por todo.

Índice

1. Introducción	1
2. Objetivos	7
3. Antecedentes	15
3.1. Uso de los hidratos de carbono como auxiliares quirales en reacciones de epoxidación selectiva.....	17
3.2. Uso de los hidratos de carbono como auxiliares quirales en reacciones de ciclopropanación selectiva	25
3.3. Uso de los hidratos de carbono como catalizadores quirales en reacciones de epoxidación selectiva	32
3.4. Síntesis de 2-aminoglicales y estudio de su reactividad frente a aminas	45
3.5. Síntesis de lípidos potencialmente inhibidores del metabolismo de células procariotas y eucariotas.....	49
4. Resultados y Discusión	55
4.1. Uso de los hidratos de carbono como auxiliares quirales en reacciones de epoxidación selectiva.....	57
4.1.1. Síntesis de alquenil D-galactopiranosidos	57
4.1.2. Síntesis de epoxialquil D-galactopiranosidos	58
4.2. Uso de los hidratos de carbono como auxiliares quirales en reacciones de ciclopropanación selectiva	64
4.2.1. Ciclopropanación de alquenil acetales con configuración <i>L-ramno</i> , <i>D-gluco</i> y <i>D-xilo</i>	64
4.2.2. Ciclopropanación de alquenil glicósidos derivados de la D-galactosa.....	76
4.3. Uso de los hidratos de carbono como catalizadores quirales en reacciones de epoxidación selectiva	80
4.3.1. Cetonas con el grupo ceto en un anillo fusionado en posiciones 2,3 del azúcar.....	80
4.3.2. Cetonas con el grupo ceto en el anillo de piranosa	94
4.4. Síntesis de 2-aminoglicales y estudio de su reactividad frente a aminas	99

4.5. Síntesis de lípidos potencialmente inhibidores del metabolismo de células procariotas y eucariotas.....	111
4.5.1. Síntesis de nuevas tioureas y ureas análogas al difosfato de farnesilo (FPP)	111
4.6. Ensayos biológicos.....	115
4.6.1. Inhibición de la proliferación de células cancerosas.....	115
4.6.2. Screening de la actividad antimicrobiana.....	116
4.6.3. Ensayos comparativos de la actividad de los compuestos seleccionados frente a antimicrobianos comerciales de uso clínico	120
5. Conclusiones	125
6. Parte Experimental	131
6.1. Métodos generales.....	133
6.2. Procedimiento general para la síntesis de bencilidén acetales de alquenil glicósidos	133
6.3. Procedimiento general para la síntesis de acetales α,β -insaturados	138
6.4. Bencilación de grupos hidroxilos.....	146
6.5. Procedimiento general de epoxidación estereoselectiva de alquenil glicósidos	160
6.6. Síntesis de ciclopropanos	173
6.7. Separación del auxiliar quiral.....	193
6.8. 2,3-Di- <i>O</i> -alquilación de alquil y aril 4,6- <i>O</i> -bencilidén-D-hexopiranosidos	198
6.9. Reacción de dihidroxilación.....	202
6.10. Reacción de ruptura oxidativa del diol.....	205
6.11. Síntesis de metil 2- <i>O</i> -alquil-4,6- <i>O</i> -bencilidén- α -D-manopiranosidos	211
6.12. Síntesis de metil 2- <i>O</i> -alquil-4,6- <i>O</i> -bencilidén- α -D- <i>arabino</i> -hexopiranosido-3- <i>ulosa</i>	213
6.13. Síntesis de alquil 2- <i>N</i> -acetil-2- <i>N</i> -alquil-2-amino-4,6- <i>O</i> -(<i>R</i>)-bencilidén-2-desoxi-D-hexopiranosidos.....	214
6.14. Síntesis de metil 2-alquilamino-4,6- <i>O</i> -(<i>R</i>)-bencilidén-2-desoxi- α -D-altropiranosido....	218
6.15. Síntesis de metil 2- <i>N</i> -acetil-3- <i>O</i> -acetil-2- <i>N</i> -alquil-2-amino-4,6- <i>O</i> -(<i>R</i>)-bencilidén-2-desoxi- α -D-altropiranosido	220

6.16. Síntesis de metil 2- <i>N</i> -acetil-2- <i>N</i> -alquil-2-amino-4,6- <i>O</i> -(<i>R</i>)-bencilidén-2-desoxi- α -D-altropiranosido.....	222
6.17. Formación de 2-aminoglicical mediante reacción de oxidación.....	224
6.18. Reactividad de aminoglicales con aminas.....	228
6.19. Síntesis de tioureas y ureas.....	236
Determinación de la actividad anticancerosa y antimicrobiana.....	286
7. Bibliografía.....	291

1. INTRODUCCIÓN

El trabajo de investigación que se presenta en esta memoria para optar al Título de Doctor está encuadrado dentro del Proyecto de Investigación de Excelencia titulado “Compuestos anticancerosos derivados de azúcares: preparación química y evaluación terapéutica *in vitro* e *in vivo*” (PE06-FQM-01885), financiado por la Junta de Andalucía, al que estoy adscrito como Becario.

La quiralidad es una característica fundamental presente en la biosfera dado que el concurso de moléculas quirales ha sido fundamental para la aparición de la vida, tal como la conocemos en el planeta Tierra como para el propio desarrollo de los seres vivos. Efectivamente, los metabolitos primarios (aminoácidos, azúcares, la gran mayoría de los lípidos) son compuestos quirales que se presentan enantioméricamente puros. Esto hace que las grandes construcciones moleculares que de ellos se derivan, proteínas, oligo y polisacáridos, glicoproteínas, lípidos complejos, glicolípidos, ácidos nucleicos, etc que forman el esqueleto funcional en el que se basa la serie de reacciones metabólicas cuyo resultado macroscópico llamamos vida sean, asimismo, quirales. Esta quiralidad que nace de sus estructuras primarias se proyecta a través de sus conformaciones y asociaciones en la forma reactiva que la región macromolecular presenta. Por tanto, las reacciones en las que se basa la vida siguen un curso estereoquímico restringido. Como una de las consecuencias de ello, los metabolitos secundarios producidos por plantas y microorganismos como consecuencia de las reacciones en que se sustenta la vida, son compuestos quirales que se presentan enantioméricamente puros. Muchos de estos metabolitos secundarios actúan como fármacos en mamíferos superiores, ya que interaccionan de manera específica con los receptores biológicos quirales, los cuales están constituidos por las complejas organizaciones estructurales citadas como las hélices y las láminas.¹ Este hecho determina que la interacción de distintos compuestos (fármacos sintéticos incluidos) con moléculas poseedoras de cierta asimetría origine distintas respuestas para cada uno de los posibles isómeros, y más concretamente de los enantiómeros. Tanto las proteínas como los ácidos nucleicos son quirales en virtud de los aminoácidos y azúcares que contienen. Por lo tanto serán capaces de interaccionar de manera selectiva con los enantiómeros de un compuesto quiral.² La interacción inicial, altamente estereoespecífica, de un fármaco con un sistema biológico, produce una cascada de eventos que generan la respuesta biológica. Una imagen frecuentemente utilizada para ilustrar la naturaleza del encaje entre un fármaco y su(s) receptor(es) es la del encaje de “un guante en una mano”. En este sentido, resulta frecuente que los dos enantiómeros de un fármaco presenten la

misma actividad terapéutica pero en distinto grado, o que la actividad resida únicamente en uno de ellos (eutómero). La interacción del receptor con el otro enantiómero (distómero) debe ser considerada, pero tendrá menor afinidad.¹ Incluso es posible que el distómero resulte finalmente más tóxico que el eutómero o que presente un tipo de actividad biológica explotable diferente.

Por otra parte, es conocido que los procesos de absorción, distribución y metabolismo son críticos en para la actividad correcta y dirigida de los fármacos y, pueden ser considerados de la misma manera que la propia interacción del fármaco con el receptor. En estos procesos la quiralidad de los componentes de las membranas celulares y de las proteínas transportadoras provoca la selección entre estereoisómeros, siendo discriminados alguno de ellos a lo largo del viaje del fármaco por el organismo.³

Dada la estrecha relación existente entre actividad terapéutica y quiralidad, la preparación de compuestos enantioméricamente puros, para ser probados y/o utilizados como fármacos potenciales, constituye actualmente un gran reto dentro de la Química Orgánica y la Química Farmacéutica. Hasta hace poco tiempo los fármacos con un solo enantiómero eran derivados de compuestos naturales y las mezclas racémicas predominaban en los fármacos sintéticos. Actualmente existe una clara tendencia de la industria farmacéutica hacia el desarrollo de fármacos quirales. Se deriva directamente de la necesidad de no exponer el organismo humano a la acción de un agente, el distómero, que, en el mejor de los casos, y en principio, no es beneficioso para el organismo. Es lo que se conoce como lastre quiral, que tiene también sus repercusiones en el medio ambiente, dado que la síntesis de racémicos supone utilizar reactivos, disolventes y energía en producir productos que en un 50% no son útiles. La necesidad, por otra parte, de las industrias farmacéuticas de rentabilizar al máximo sus cuantiosas inversiones en I+D+i, prolongando al máximo el tiempo de protección de sus productos, ha hecho que fármacos aprobados para su comercialización como racémicos, sean investigados para su posible protección y comercialización en forma enantioméricamente pura, si es posible demostrar que ésta presenta ventajas, alargando así la vida económica útil del fármaco para la industria que lo desarrolló, en lo que se conoce como “chiral switch”.⁴

Entre las diferentes aproximaciones para conseguir moléculas enantioméricamente puras de interés biológico y farmacológico, las transformaciones estereoselectivas de productos naturales,

como los hidratos de carbono, como fuente barata y asequible constituyen uno de los procedimientos más efectivos. Los hidratos de carbono son compuestos polifuncionales con varios centros estereogénicos en una misma molécula. En las últimas décadas, se ha puesto en auge el papel de los carbohidratos en procesos biológicos selectivos, como por ejemplo su actividad como ligandos de las selectinas en procesos inflamatorios, o como asociados glicoproteicos de antígenos en procesos tumorales.⁵

En nuestro Departamento hay una larga tradición en el estudio de la química de los hidratos de carbono que nuestro grupo de investigación, entre otros, continúa en la actualidad. Nuestra aproximación, que se plasma en esta Tesis Doctoral, consiste en explotar varias líneas de investigación sólo aparentemente diferentes y cuyos resultados se potencian mutuamente aumentando sinérgicamente el valor de la investigación global.

En primer lugar, y en conexión con lo anteriormente citado, hemos aprovechado la gran diversidad química y estereoquímica que presentan los azúcares, para desarrollar una línea de investigación en la que la molécula de monosacárido actúa como inductor quiral en reacciones estereoselectivas. Se trata de utilizar el hidrato de carbono, bien como auxiliar quiral o como catalizador quiral para desarrollar estrategias que generen funciones sintéticamente relevantes de una manera estereoselectiva. Así, previamente, hemos desarrollado procedimientos sintéticos para la preparación de oxazolidinas y oxiranos quirales derivados de azúcares. Concretamente, hemos descrito la síntesis estereoselectiva de oxazolidinas quirales derivadas de 2-amino-2-desoxi-D-alosa y el estudio de su reactividad frente a nucleófilos,⁶ así como el uso de estas oxazolidinas como auxiliares quirales en la síntesis asimétrica de oxiranos derivados de amidas α,β -insaturadas⁷. También hemos publicado la epoxidación estereoselectiva de alquénil glicósidos derivados de la 2-amino-2-desoxi-D-glucosa (D-glucosamina)^{8,9} y hemos extendido el estudio de esta reacción a la epoxidación de acetales insaturados derivados de azúcares con objeto de facilitar la separación del auxiliar quiral¹⁰. En segundo lugar, nuestro grupo, que reside en la Facultad de Farmacia de la Universidad de Sevilla, ha dedicado gran parte de su esfuerzo investigador en utilizar los hidratos de carbono como fuente de sustancias con potencial actividad biológica. En este sentido, hemos utilizado las moléculas de hidratos de carbono como transportadores de agentes alquilantes con la idea de localizar la acción de estas sustancias tan reactivas.^{11,12,13,8,14} La idea subyacente es minimizar los efectos secundarios propios de la quimioterapia usada en el tratamiento del cáncer

uniendo la fracción activa a un metabolito primario como es un hidrato de carbono por el que las células cancerosas, en rápido crecimiento, presentan una gran demanda.

La Tesis que se presenta supone una continuación de estas dos líneas generales básicas presentadas. Dentro del Plan General de la Tesis, fijamos en primer lugar sucintamente a continuación los Objetivos concretos de la misma.

2. OBJETIVOS

2.1. Uso de los hidratos de carbono como auxiliares quirales en reacciones de epoxidación selectiva.

Este primer Objetivo se presenta como continuación natural de nuestros trabajos precedentes. En esta Tesis hemos extendido el estudio del uso de hidratos de carbono como auxiliares quirales en la epoxidación selectiva de alquenos unidos al esqueleto de la galactosa a través de un enlace glicosídico. El interés del uso de la galactosa no es sólo porque permite la síntesis de epoxialcoholes quirales sustituidos, sino también porque proporciona un procedimiento para la síntesis de una variedad de compuestos mediante la apertura del oxirano adquiriendo así un valor añadido. Se trata, en definitiva de la primera etapa hacia la síntesis quiral de glicolípidos complejos, naturales y análogos, derivados de la D-galactosa, tan ampliamente representados en la Naturaleza.

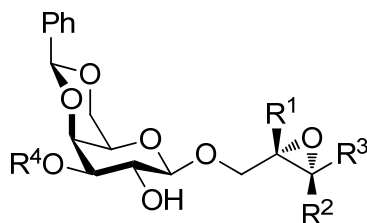


Figura 2.1

2.2. Uso de los hidratos de carbono como auxiliares quirales en reacciones de ciclopropanación selectiva.

Dado que un importante número de productos naturales y compuestos farmacéuticos (anticolusivantes, insecticidas piretroides...) está presente la unidad de ciclopropano la síntesis estereoselectiva de ciclopropanos constituye un objetivo de interés en Química Farmacéutica.

En esta Tesis hemos estudiado con detenimiento el uso de hidratos de carbono como auxiliares quirales en la ciclopropanación selectiva de alquenos unidos al esqueleto del azúcar. Hemos utilizado varias configuraciones del inductor, es decir, hemos variado la naturaleza del hidrato de carbono, el tipo de protección de los diferentes hidroxilos del azúcar y la naturaleza de la unión del resto de alqueno al inductor quiral con el objeto de optimizar la separación de este último.

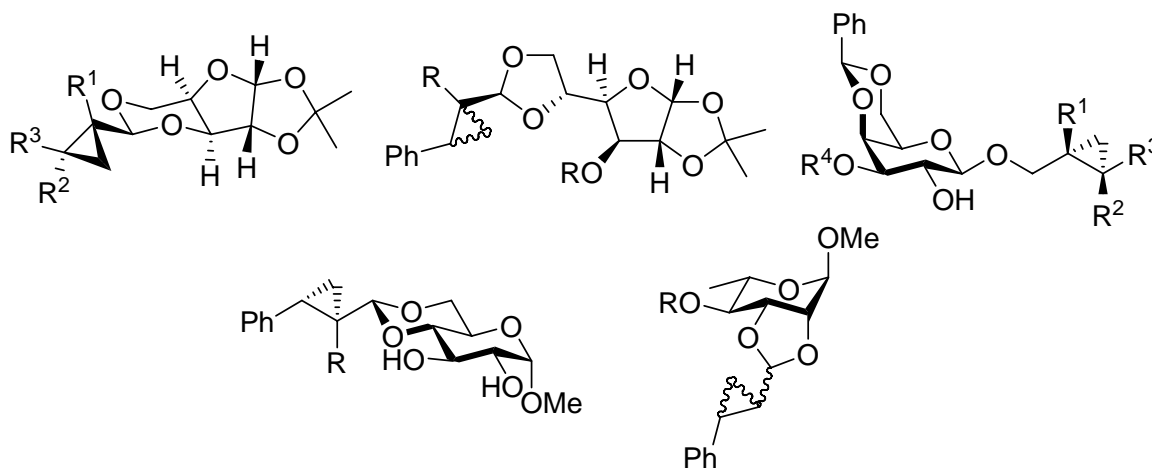


Figura 2.2

2.3. Uso de los hidratos de carbono como catalizadores quirales en reacciones de epoxidación selectiva.

En los últimos años se ha convertido en un área emergente el empleo de catalizadores quirales en la reacción de epoxidación.^{15,16,17,18} En este campo, el uso de dioxiranos quirales constituye un proceso catalítico atractivo. Los dioxiranos pueden ser generados *in situ* a partir de cetonas y peroxomonosulfato de potasio (Oxone[®]). Cuando se emplea una cetona quiral, su reacción con Oxone[®] produce un dioxirano quiral que puedan reaccionar de forma selectiva por una cara del enantiotópica del alqueno que se utilice como sustrato. Después de la transferencia del átomo de oxígeno por parte del dioxirano al alqueno, la cetona quiral puede ser recuperada con alto rendimiento, sin pérdida de actividad, y por lo tanto puede ser empleada en otra reacción de epoxidación. El diseño de nuevas cetonas quirales para obtener con éxito el control de la estereoquímica en las reacciones de epoxidación mediada por dioxiranos es una cuestión importante en este ámbito. Nosotros hemos procedido a la síntesis de nuevas cetonas quirales derivadas de azúcares para usarla en esta importante reacción de epoxidación de alquenos.

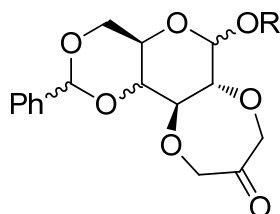


Figura 2.3

2.4. Síntesis de 2-aminoglicales y estudio de su reactividad frente a aminas.

Este objetivo es la continuación de una línea de nuestro grupo de investigación, el cual describió por primera vez un procedimiento de interés general para la síntesis de 2-[(*N*-acil-*N*-alquil)]-2-amino-1,5-anhidro-4,6-*O*-(*R*)-bencilidén-2-desoxi-*D*-*eritro*-hex-1-en-3-ulosas,¹⁹ a través de una reacción de oxidación de una variedad de *N,N*-disustituido-2-aminoazúcares. Estos resultados iniciales tenían por objetivo demostrar la simplicidad y la eficacia del método, que se llevó a cabo con buenos rendimientos químicos y sin la formación de subproductos. Presentamos aquí el inicio del estudio de la reactividad de los 2-aminoglicales, del que no hay antecedentes bibliográficos.

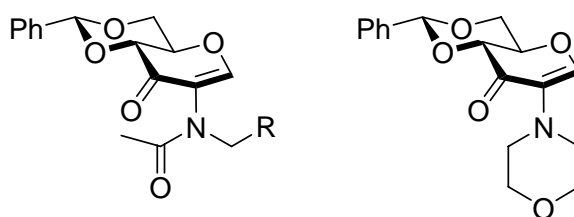
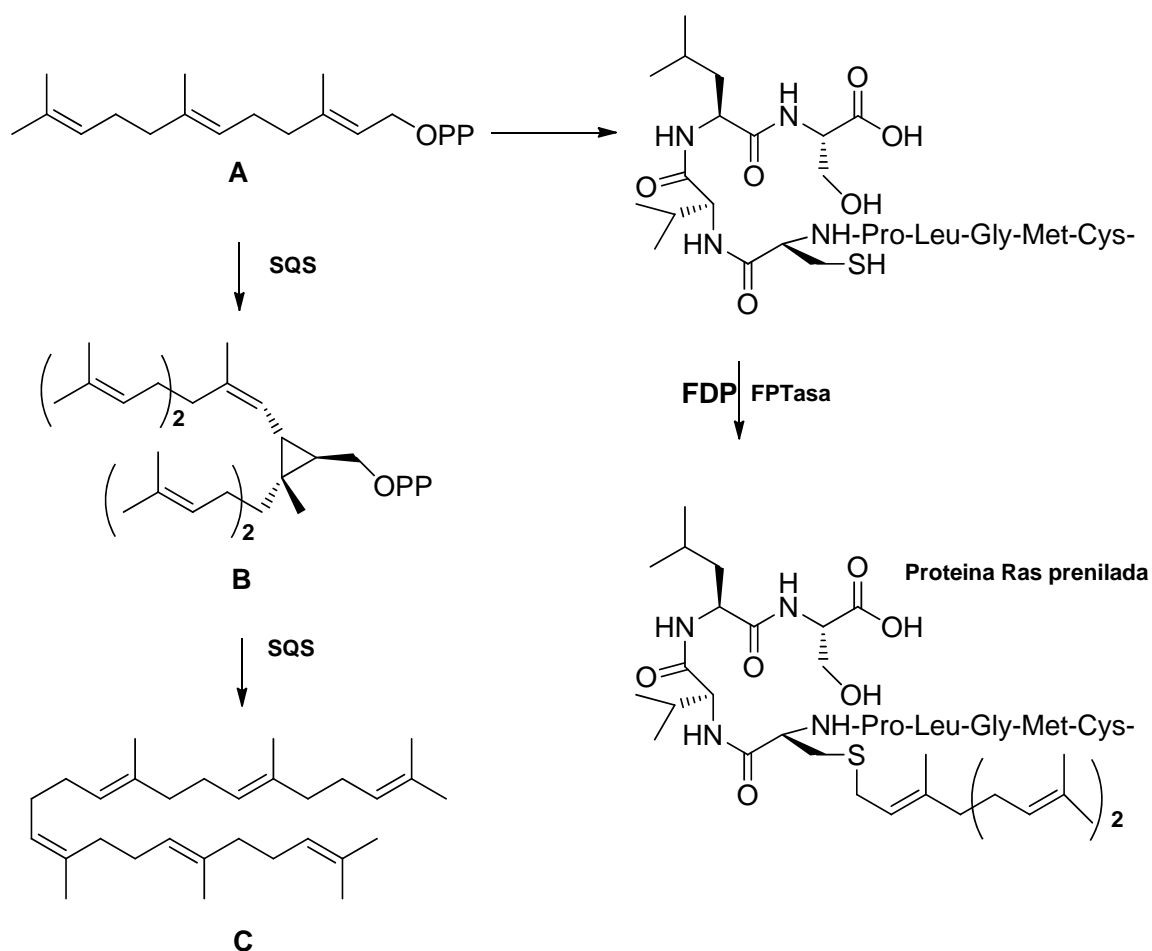


Figura 2.4

2.5. Síntesis de lípidos potencialmente inhibidores del metabolismo de células procariotas y eucariotas.

Como se ha citado antes, nuestro grupo de investigación ha llevado a cabo una línea de investigación sobre el uso de hidratos de carbono como transportadores de fármacos.¹⁰⁻¹⁴ En esta Tesis iniciamos una línea completamente nueva basada en la búsqueda de antimetabolitos del pirofosfato de farnesilo. Éste es el sustrato de numerosos enzimas importantes en rutas biosintéticas claves para el metabolismo de las células y de los organismos. Así, es transformado por la escualeno sintetasa en escualeno, precursor de todos los esteroides. Inhibir la escualeno sintetasa podría ayudar a controlar el nivel de colesterol en los organismos superiores o podría interferir en el crecimiento bacteriano en el caso de las escualenos sintetasas procariotas.^{20,21} Por otra parte, el pirofosfato de farnesilo es sustrato de la farnesiltransferasa, responsable de la farnesilación, y por tanto, activación, de proteínas, como la RAS, que juegan un papel clave en la transducción de señales. Esta transducción de señales está descontrolada en las células cancerosas. La inhibición de la farnesilación, al no activar a RAS, detiene el proceso de transducción y lleva a la célula

cancerosa a la muerte.^{22,23}



FPP A se transforma en el escualeno C por la SQS, y es utilizado por la FPTAsa en el proceso de prenilación

Figura 2.5

Dada la naturaleza del sustrato, una cadena lipófila acabada en una cabeza polar, hemos preparado una serie de análogos en los que el grupo pirofosfato ha sido sustituido por una función versátil, capaz de interactuar con el sitio activo de estos enzimas, que son metaloproteínas en las que el metal, el Zn^{++} se coordina con un residuo de cisteína que es esencial para la actividad de la Farnesiltransferasa.^{24,25}

La función escogida ha sido la función tiourea, que además de presentar una química fácil, permite su conversión en otras funciones prometiendo así sucesivas oleadas de análogos.

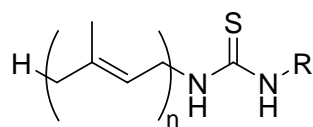


Figura 2.6

En la Tesis se presenta la síntesis de numerosas nuevas tioureas con una cadena apolar y los ensayos preliminares sobre su actividad sobre el crecimiento bacteriano.

3. ANTECEDENTES

3.1. Uso de los hidratos de carbono como auxiliares quirales en reacciones de epoxidación selectiva.

Los oxiranos juegan un papel importante como intermedios en síntesis orgánica, porque su reacción de apertura, tanto con electrófilos como con nucleófilos, permite la obtención de compuestos 1,2-difuncionalizados y la formación de nuevos enlaces carbono-carbono. Esta reactividad química es responsable de la actividad biológica que exhiben los compuestos que contienen esta función. Así, determinados glicosil glicidoles (oxiranos derivados de alquencil glicósidos) presentan actividad citotóxica y pueden ser utilizados como agentes alquilantes en la quimioterapia anticancerosa.⁸ Por otra parte, los oxiranos pueden transformarse en otros compuestos de interés biológico, como los α -hidroxi- β -aminoácidos derivados de la isoserina. Los derivados de la isoserina constituyen el fragmento esencial en productos naturales de alto valor terapéutico.^{26,27} Los casos más relevantes son el taxol, anticanceroso, y sus derivados, cuya cadena lateral es *N*-acil-(2*R*,3*S*)-fenilisoserina; la bestatina, un dipéptido modificador de la respuesta inmunológica, en el que uno de los aminoácidos es el ácido (2*S*,3*R*)-3-amino-3-fenil-2-hidroxi-butanoico, y una serie de tripéptidos, las kinostatinas, que poseen potente actividad como inhibidores de la proteasa del HIV-1 y uno de cuyos aminoácidos constituyentes es el ácido (2*S*,3*S*)-3-amino-3-fenil-2-hidroxi-butanoico, epímero del anterior.

Por tanto, es reconocido que los epóxidos son bloques de construcción muy importantes para la síntesis de compuestos enantioméricamente puros²⁸ y, consecuentemente que la epoxidación del doble enlace carbono-carbono es una de las transformaciones más usada en química orgánica. El epóxido resultante puede ser tratado en medio ácido o básico para una apertura diastereoselectiva originando una amplia gama de compuestos funcionalizados, “*building blocks*”, que pueden ser usados en la síntesis orgánica de compuestos biológicamente relevantes.

La metodología general para una epoxidación diastereoselectiva consiste en primer lugar en unir el correspondiente alqueno al auxiliar quiral; en segundo lugar se somete a la epoxidación diastereoselectiva al conjunto alqueno-auxiliar quiral; estos sustratos son epoxidados con oxidantes aquirales como por ejemplo con dimetildioxirano (DMD) o con ácido *meta*-cloroperbenzoico; en tercer lugar los nuevos oxiranos son sometidos a una reacción de apertura o de separación del auxiliar quiral. Nos podemos encontrar distintas formas de unir el auxiliar quiral a nuestro sustrato.

Es frecuente que la unión sea a través de un átomo de nitrógeno, por ejemplo en forma de amidas, la mayoría α,β -insaturadas y a menudo el átomo de nitrógeno forma parte de un heterociclo como es el caso de los derivados de oxazolidinas.

Como ejemplo de esta aproximación está la investigación llevada a cabo por Adam y col., usando inicialmente como inductor asimétrico una oxazolidina quirales²⁹ (Figura 3.1, Tabla 3.1), obteniéndose elevados excesos diastereoméricos, por encima del 82%. Hay que hacer notar que cuando el oxidante es DMD, el diasteroisómero favorecido es el $2R,3S$, mientras que cuando se utiliza *m*-CPBA, el diasteroisómero favorecido es el $2S,3R$. La inducción se ve afectada por la polaridad del medio y el enlace por puente de hidrógeno, llegándose a la conclusión que la acetona da mejores excesos en la oxidación con DMD mientras que la oxidación con *m*-CPBA los mejores excesos se obtienen usando diclorometano como disolvente y observándose una gran disminución de la diastereoselectividad cuando el disolvente es metanol.

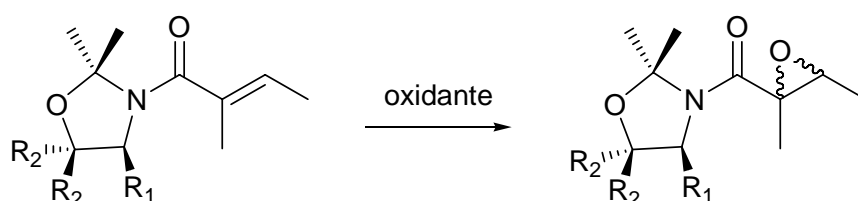


Figura 3.1

Tabla 3.1

Entrada	R ₁	R ₂	Oxidante	Disolvente	Rendimiento (%)	ed (%)	Configuración
1	H	PhCH ₂	DMD	(CH ₃)CO	88	82	(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)
2	Me	PhCH ₂	DMD	(CH ₃)CO	95	80	(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)
3	H	Ph	DMD	(CH ₃)CO	95	66	(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)
4	H	PhCH ₂	<i>m</i> -CPBA	CH ₂ Cl ₂	95	70	(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)
5	Me	PhCH ₂	<i>m</i> -CPBA	CH ₂ Cl ₂	95	86	(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)
6	H	Ph	<i>m</i> -CPBA	CH ₂ Cl ₂	95	70	(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)
7	H	Ph	<i>m</i> -CPBA	CH ₃ CN	95	52	(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)
8	H	Ph	<i>m</i> -CPBA	<i>t</i> -BuOH	95	52	(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)
9	H	Ph	<i>m</i> -CPBA	MeOH	70	32	(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)

Como continuación de su trabajo, Adam y col³⁰ publicaron los resultados obtenidos en la oxidación de amidas α,β -insaturadas derivadas de oxazolidinonas quirales (Figura 3.2, Tabla 3.2). Como antes, se pueden obtener los diasteroisómeros ($2R,3S$) y ($2S,3R$) selectivamente según el

agente oxidante empleado.

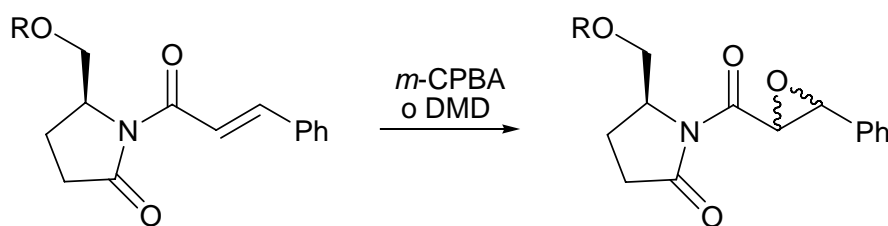
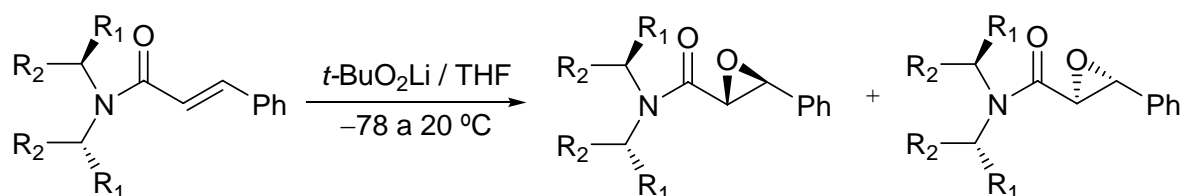


Figura 3.2

Tabla 3.2

Entrada	R	Oxidante	Rendimiento (%)	ed (%)	Configuración
1	H	<i>m</i> -CPBA	86	74	(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)
2	Ph ₃ C	<i>m</i> -CPBA	52	68	(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)
3	H	DMD	95	40	(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)
4	Ph ₃ C	DMD	95	46	(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)
5	Ph ₃ C	DMD	96	44	(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)
6	Ph ₃ C	DMD	92	74	(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)
7	Ph ₃ C	DMD	89	82	(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)
8	Ph ₃ C	DMD	84	80	(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)
9	Ph ₃ C	DMD	76	82	(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)
10	H	DMD	63	68	(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)

Meth-Cohn y col³¹ estudian la epoxidación enantioselectiva de amidas α,β -insaturadas quirales bajo condiciones de WEITZ-SCHEFFER (Figura 3.3). Obtienen una mezcla de epoxiamidas en una proporción de 2:1, que se resuelve mediante cromatografía.



R₁= Me, R₂= Me ed = 31%; R₁= Ph, R₂= Me ed = 15%

Figura 3.3

En el año 2000, Meth-Cohn y col³² vuelven a utilizar las condiciones de WEITZ-SCHEFFER para la epoxidación de cinamamidas quirales empleando un derivado de (*S*)-prolina como auxiliar quiral (Figura 3.4, Tabla 3.3). Los excesos diastereoméricos son muy variados, obteniendo los mejores excesos para el sustituyente fenilo donde se alcanza un exceso de más del 98%, mientras que los sustituyente alquílicos hacen decrecer los excesos.

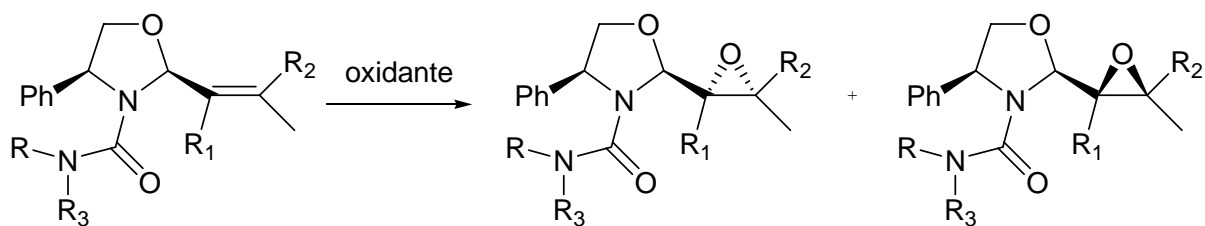


Figura 3.4

Tabla 3.3

Entrada	R	R ₁	R ₂	R ₃	Oxidante	Rendimiento (%)	Configuración
1	H	H	Me	C ₆ H ₅	DMD	95	(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)
2	H	H	Me	<i>p</i> -NO ₂ -C ₆ H ₅	DMD	95	(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)
3	Me	H	Me	C ₆ H ₅	DMD	94	(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)
4	H	Me	H	C ₆ H ₅	DMD	78	(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)
5	H	H	Me	C ₆ H ₅	<i>m</i> -CPBA	94	(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)
6	H	H	Me	<i>p</i> -NO ₂ -C ₆ H ₅	<i>m</i> -CPBA	95	(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)
7	Me	H	Me	C ₆ H ₅	<i>m</i> -CPBA	52	(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)
8	H	Me	H	C ₆ H ₅	<i>m</i> -CPBA	95	(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)

En este sentido, en 2001 nuestro grupo de investigación estudió la epoxidación diastereoselectiva de amidas α,β -insaturadas unidas a un resto azucarado⁶ (Figura 3.5, Tabla 3.4). Las amidas quirales se obtuvieron por condensación de la correspondiente amina con el apropiado ácido α,β -insaturado activado, seguidamente se sometió a la epoxidación con ácido *meta*-cloroperbenzóico (*m*-CPBA) en diclorometano a temperatura ambiente para formar el correspondiente oxirano, después se aisló la mezcla de diastereoisómeros y se determinó por RMN de ¹H el correspondiente exceso diastereomérico. Se obtuvieron bajos excesos a esta temperatura, por lo que se hicieron ensayos a temperatura más baja, a $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$, teniendo como inconveniente un considerable aumento en el tiempo de reacción. Así, los excesos diastereoméricos fueron entre muy buenos (94–76%) a moderados (hasta el 40%).

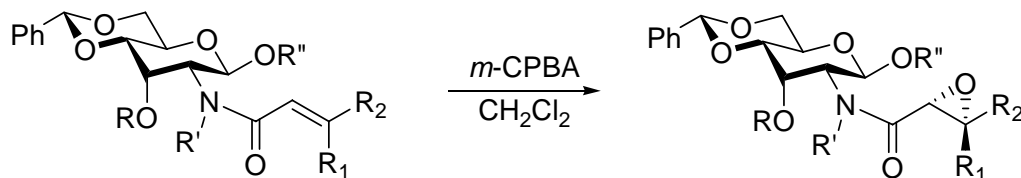


Figura 3.5

Tabla 3.4

Entrada	R	R'	R''	R ₁	R ₂	Tiempo	Rendimiento (%)	ed (%)
1	H	H	PhCH ₂	Ph	H	2	80	26
2	H	H	PhCH ₂	Ph	H	10	71	40
3	H	H	PhCH ₂	Me	H	3	95	16
4	H	H	<i>n</i> -C ₁₂ H ₂₅	Ph	H	3	91	0
5	H	H	PhCH ₂	H	H	2	85	12
6		CH ₂	PhCH ₂	Ph	H	2	85	94
7		CH ₂	PhCH ₂	Me	H	2	80	44
8		CH ₂	PhCH ₂	Et	H	2	83	46
9		CH ₂	PhCH ₂	Me	Me	3	78	48
10		CH ₂	<i>n</i> -C ₁₂ H ₂₅	Ph	H	3	94	76

La unión puede ser también a través de un átomo de oxígeno, frecuentemente a través de la función éster. En este caso, generalmente se trata de la unión entre un alcohol quiral (el auxiliar) y un ácido α,β -insaturado (el sustrato a epoxidar). Es particularmente interesante, y entronca con la investigación llevada a cabo por nuestro grupo el caso en que el auxiliar quiral es un azúcar. Esto permite una variedad de uniones y de entornos quirales entre el auxiliar quiral y el alqueno que va a ser objeto de la epoxidación. En este sentido, la epoxidación de alquencil glicósidos es de un gran valor, porque permite, por una parte, la separación del auxiliar quiral, si se desea. Por otra, tal epoxidación quiral puede ser utilizada como ruta sintética que conduzca a glicósidos complejos de gran valor biológico.

Existen pocos antecedentes de nuestra línea de investigación de alquencilglicósidos. Chiape y *col*³³ han descrito la epoxidación diastereoselectiva de alil glicósidos con *m*-CPBA anhidro en disolventes de polaridad moderada (Figura 3.6, Tabla 3.5). Los mayores rendimientos y los mejores excesos diastereoisoméricos se obtuvieron utilizando diclorometano como disolvente. La baja reactividad de estos alil derivados no permitió bajar la temperatura para mejorar los excesos diastereoméricos. La configuración del diastereoisómero mayoritario fue 2*R* y la configuración de este centro se determinó por la apertura regioselectiva del anillo de oxirano.

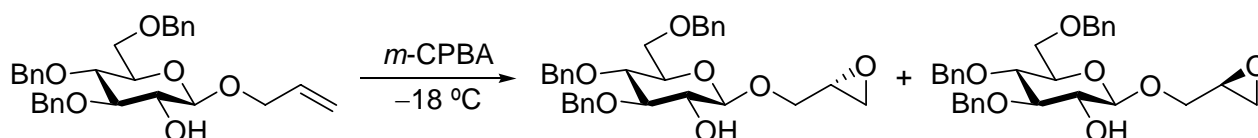


Figura 3.6

Tabla 3.5

Entrada	Disolvente	Tiempo (d)	Rendimiento (%)	ed (%)
1	CH ₂ Cl ₂	4	80	80
2	CH ₂ Cl ₂	4	60	60
3	(CH ₂ Cl) ₂	8	10	-
4	Tolueno	7	10	-

Charette y col³⁴ extendieron este estudio a la oxidación con diferentes oxidantes de *trans*-butenilglicósidos derivados de la D-glucosa en los que las posiciones C-3, C-4 y C-6 estaban protegidas con grupos bencílicos (Figura 3.7, Tabla 3.6). Cuando se utilizó como reactivo *t*-butil hidroperóxido en presencia de complejos metálicos de vanadio, molibdeno o titanio, la epoxidación tiene lugar con muy bajo rendimiento y muy poca diastereoselectividad mientras que cuando se utiliza peroxiácidos, los rendimientos son muy buenos y los excesos diastereoméricos moderados. Con *m*-CPBA como oxidante los rendimientos son buenos, y los excesos diastereoméricos moderados. Los mejores excesos con este oxidante se obtienen con tolueno como disolvente y a -30 °C, llegando a alcanzar excesos diastereoméricos del 80%. En ambos casos se consideró clave en la diastereoselección el papel director del grupo 2-hidroxilo libre.

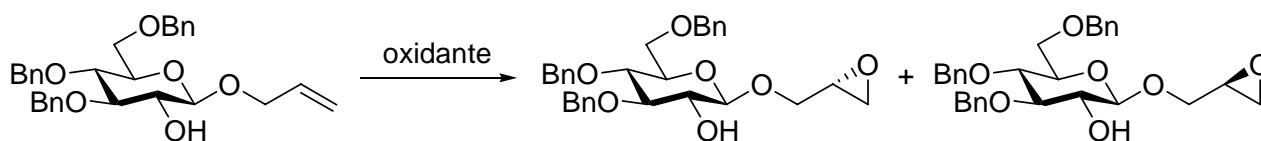


Figura 3.7

Tabla 3.6

Entrada	Oxidante	Disolvente	Temperatura (°C)	Tiempo (h)	Rendimiento (%)	ed (%)
1	CF ₃ CO ₃ H/NaHPO ₄	CH ₂ Cl ₂	-50	2	90	35
2	(CF ₃) ₂ CO/H ₂ O ₂	CH ₂ Cl ₂	25	12	10	20
3		CH ₂ Cl ₂	25	24	90	33
4	DMD	CH ₂ Cl ₂	0	6	80	0
5	<i>m</i> -CPBA	CH ₂ Cl ₂	0	4	95	61
6	<i>m</i> -CPBA	Tolueno	-30	48	80	80

Nuestro grupo de investigación ha estudiado la influencia de la D-glucosamina como auxiliar quiral en la oxidación de una gran variedad de alquenil glicósidos (Figura 3.8, Tabla 3.7). El azúcar se ha usado con protección acetálica de los hidroxilos 4 y 6, lo que proporciona un bicyclo

rígido y con el grupo hidroxilo de la posición C-3 libre o bien funcionalizado⁸. Hay que resaltar que en esta línea de la *N*-acetilglucosamina, se asegura la presencia de un grupo N-H dirigente director de la epoxidación en la posición 2. Las epoxidaciones se llevaron a cabo con *m*-CPBA en diclorometano en un rango de temperatura de -15° a 20° . Cuando se epoxidaron, a 20°C , los correspondientes epóxidos se obtuvieron con muy alta estereoselectividad (superiores al 95%) y buenos rendimientos (por encima del 85%). Al bajar la temperatura a -15° se necesitaron mayores tiempos de reacción y los rendimientos fueron más bajos pero se encontró un solo epóxido en el grupo de reacción. Esta alta estereoselectividad se explica considerando que el hidrógeno del grupo amino estabiliza el estado de transición y a la rigidez del sistema bicíclico. Al epoxidar los compuestos en los que el grupo hidroxilo de la posición C-3 está protegido no se observaron una gran disminución los excesos diastereoméricos lo que indicó que el grupo hidroxilo de la posición C-3 ayuda a la estabilización del estado de transición pero no resulta totalmente necesario.

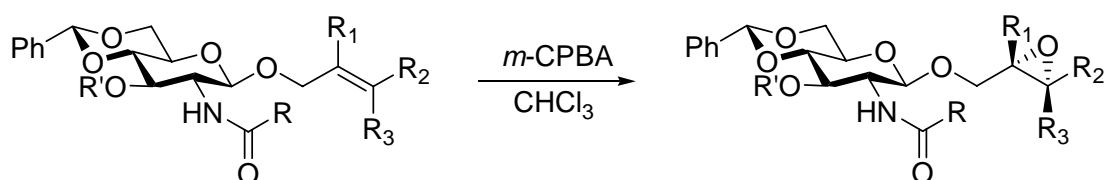


Figura 3.8

Tabla 3.7

Entrada	R	R'	R ₁	R ₂	R ₃	Temp (°C)	Tiempo (días)	Rendimiento (%)	ed (%)
1	CH ₃	H	H	H	H	20	1	77	95
2	CH ₃	H	H	H	H	10	2	74	93
3	CH ₃	H	H	H	H	-15	90	48	100
4	CH ₃	H	CH ₃	H	H	10	6	69	86
5	CH ₃	H	CH ₃	H	H	-15	33	49	97
6	CH ₃	H	H	CH ₃	H	10	1	81	66
7	CH ₃	H	H	CH ₃	H	-15	30	66	82
8	CH ₃	H	H	Ph	H	10	2	72	75
9	CH ₃	H	H	Ph	H	-15	24	65	87
10	CH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	10	6	73	49
11	CH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	-15	70	58	61
12	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅	H	H	H	H	20	1	80	95
13	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	H	H	H	H	20	1	76	95
14	CH ₃	Ac	H	H	H	-15	20	82	70
15	CH ₃	CH ₃	H	H	H	-15	60	47	74
16	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁ CO	H	H	H	20	1	74	95

Nuestro grupo de investigación también ha estudiado la epoxidación de los alilglicósidos en los que el auxiliar quiral, la *D*-glucosamina presenta todos los grupos hidróxilos acetilados³⁵ (Figura

3.9, Tabla 3.8). En este caso no existe un derivado acetálico bicíclico, siendo el sistema menos rígido, lo que provoca un descenso de la estereoselectividad cuando la oxidación se hace a la misma temperatura.

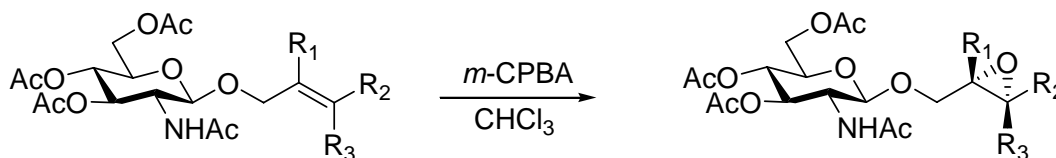


Figura 3.9

Tabla 3.8

Entrada	R ₁	R ₂	R ₃	Temp (°C)	Tiempo (d)	Rendimiento	ed (%)
1	H	H	H	10	5	75	72
2	H	H	H	-15	35	42	80
3	Me	H	H	10	4	68	78
4	Me	H	H	-15	60	57	95
5	H	Ph	H	10	6	69	60
6	H	Ph	H	-15	80	67	88
7	H	Me	Me	10	6	71	35
8	H	Me	Me	-15	90	52	43

Como resultado de estos antecedentes, en esta Tesis hemos extendido el estudio del uso de hidratos de carbono como auxiliares quirales en la epoxidación selectiva de alquenos unidos al esqueleto de la galactosa a través de un enlace glicosídico. El interés del uso de la galactosa no es sólo porque permite la síntesis de epoxialcoholes quirales sustituidos, sino también porque proporciona un procedimiento para la síntesis de una variedad de compuestos mediante la apertura del oxirano adquiriendo así un valor añadido. Se trata, en definitiva, de la primera etapa hacia la síntesis quiral de glicolípidos complejos, naturales y análogos, derivados de la D-galactosa, tan ampliamente representados en la Naturaleza.

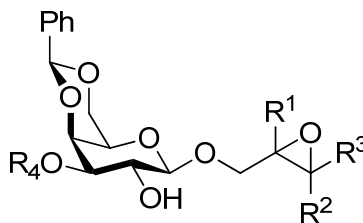


Figura 3.10

3.2. Uso de los hidratos de carbono como auxiliares quirales en reacciones de ciclopropanación selectiva.

Dado que en un importante número de productos naturales y compuestos farmacéuticos (anticolusivantes, insecticidas piretroides...) está presente la unidad de ciclopropano, la síntesis estereoselectiva de estos carbociclos de pequeño tamaño constituye un objetivo de interés en Química Farmacéutica.

Así por ejemplo, el aminoácido ciclopropil derivado de la Figura 3.11 presenta una importante actividad anticonvulsivante^{36,37}

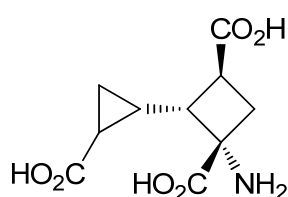


Figura 3.11

Entre los compuestos de interés farmacológico son muy relevantes los inhibidores del genoma viral. La nevirapina y el efavirenz (Figura 3.12) son potentes inhibidores no análogos de la transcriptasa reversa del HIV,^{38,39} que portan anillos de ciclopropanos.

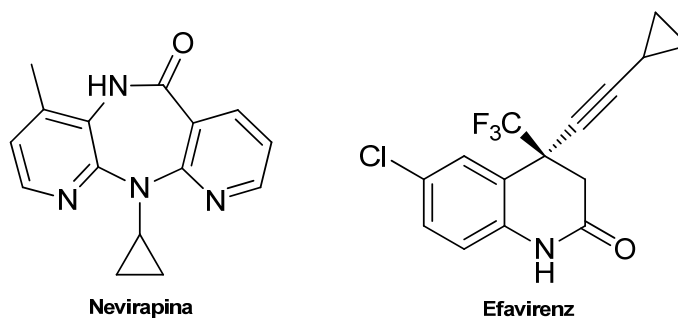


Figura 3.12

Otro tipo de compuestos que ha recibido una gran atención debido a la importante actividad insecticida que presenta, son los insecticidas piretroides. Éstos son ésteres del ácido crisantémico que tienen un alto grado de lipofilia. Los compuestos originales de esta serie fueron las piretrinas naturales, las cuales fueron aisladas de las flores del crisantemo. (Figura 3.13).

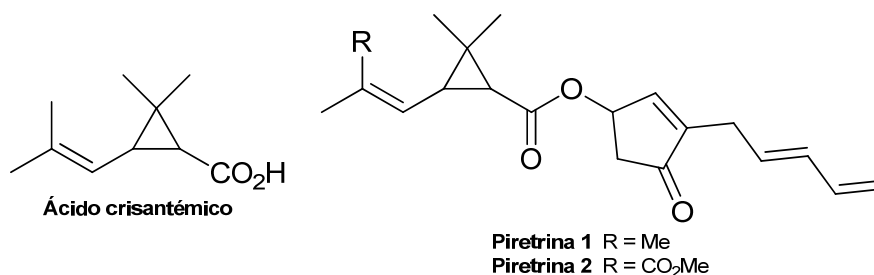


Figura 3.13

Por otro lado, los ácidos grasos ciclopropanos están ampliamente distribuidos entre las bacterias y pueden representar más del 30% del contenido de ácidos grasos totales en éstas. Se biosintetizan por la adición de un grupo metilo de la *S*-adenosil-*L*-metionina a un doble enlace de los ácidos grasos insaturados. Por ejemplo, en la *E. coli* esta reacción está catalizada por la enzima ácido graso ciclopropano sintetasa (CFA), (Figura 3.14). A pesar de que su importancia biológica sigue sin conocerse, la acumulación de estos ácidos grasos ha sido citada como una característica conservada en el grupo de las *Pseudomonas* fluorescentes con actividad antifúngica.^{42,43,40}

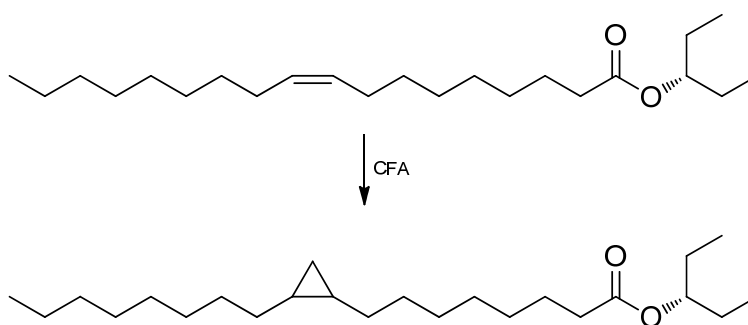


Figura 3.14

Todo esto justifica el interés por el desarrollo de métodos para la generación estereoselectiva del sistema ciclopropano. Nuestro grupo ha utilizado para este fin la reacción de Simmons-Smith y los hidratos de carbono como auxiliares quirales.

A mediados del siglo pasado, Simmons y Smith descubrieron que la reacción de alquenos con diiodometano en presencia de zinc activado forma ciclopropanos con elevado rendimiento.⁴¹ El reactivo intermedio es una especie de $RZnCH_2I$. Se han investigado muchos métodos alternativos para la preparación de estas especies, tales como el uso de Et_2Zn o $IZnCH_2I$.⁴² Los rasgos que han

contribuido a la popularidad de la reacción de Simmons-Smith es que los reactivos son compatibles con un amplio rango de grupos funcionales estereoespecíficos respecto a la geometría del alqueno observándose el efecto *syn*-dirección de estos cuando hay átomos de oxígeno próximos al alqueno. Se ha estudiado que en estas reacciones el estado de transición adquiere estructura “*butterfly-type*”.⁴³ En particular la ciclopropanación de alil alcoholes acíclicos ha sido ampliamente investigada usando heteroátomos como grupos directores.⁴⁴ La reacción de Simmons-Smith sobre alcoholes alílicos tiene distintas ventajas sobre las de olefinas simples; entre ellas están la velocidad de reacción y el estereocontrol. Se ha visto que la velocidad de reacción es mucho mayor que sobre olefinas simples (más de 1000 veces) y la ciclopropanación tiene lugar por la misma cara en la que se encuentra el grupo hidroxilo.⁴⁵

En los últimos años se han estudiado varios auxiliares quirales para esta reacción tales como éteres alílicos, alil aminas, enaminas, enoles, alcoholes alílicos, cetonas, derivados carbonílicos α,β -insaturados. Particularmente, se han desarrollado varias líneas que implican la investigación de alcoholes alílicos quirales. Así por ejemplo Steven Bull y *col*⁴⁶ publicaron en 2005 el efecto estereodirector del grupo hidroxilo en la formación de *syn* ciclopropanos con elevado exceso diastereomérico (Figura 3.15, Tabla 3.9). Esta metodología fue aplicada para la síntesis total de derivados de grenadamidas que es un producto natural biológicamente activo que produce citotoxicidad hacia las células cancerosas.⁴⁷

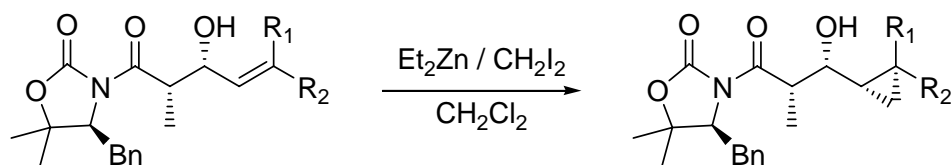


Figura 3.15

Tabla 3.9

Entrada	R ₁	R ₂	ed (%)
1	Ph	H	95
2	<i>n</i> -Hex	H	89
3	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	H	90
4	<i>o</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	H	90
5	2-Fu	H	92
6	Me	Me	99

Otro derivado de oxazolidinas quirales fue empleado por Lee y *col*,⁴⁸ en este caso también se observó el efecto hidroxidirector en la reacción de ciclopropanación. El producto que se obtiene es uno de los intermedios claves para la síntesis total del (-)-clavosolide B, como se muestra en la Figura 3.16.

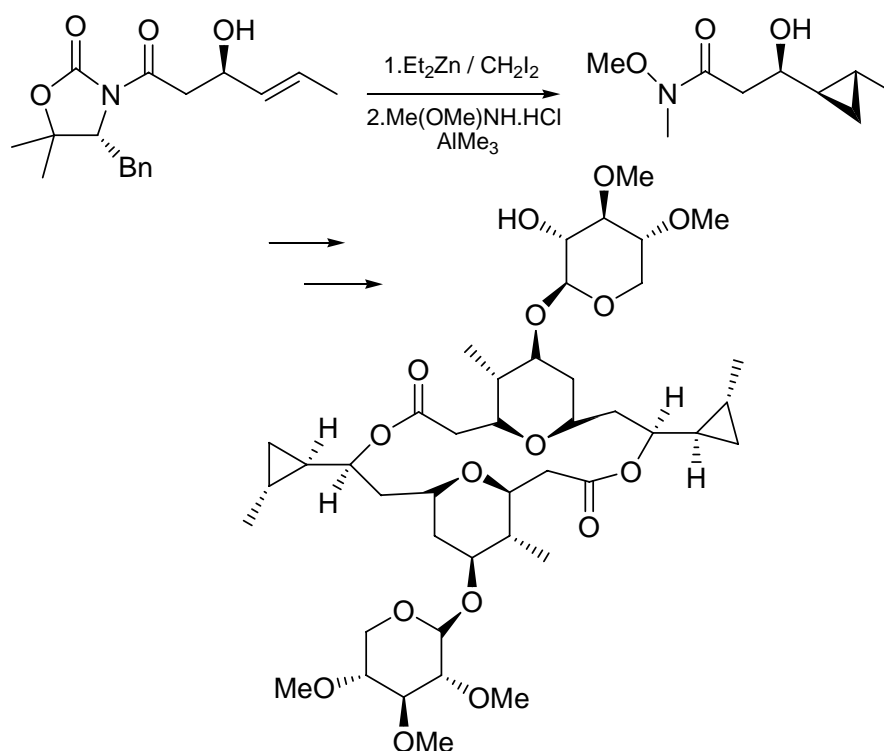


Figura 3.16

Un metodología similar fue aplicada por Mohapatra y *col*⁴⁹ en la síntesis total del eicosanoide, 6-[2-(2,β-dodecadienoil)ciclopropil]tetrahydro-2*H*-piran-2-ona. Un ácido graso marino que tiene actividad inhibidora de la lipoxigenasa. En este caso la reacción de Simmons-Smith fue estudiada en presencia de un éter quiral derivado del (*R*)-gliceraldehído, obteniendo un rendimiento excelente del correspondiente derivado ciclopropánico. Este compuesto se convierte, posteriormente en el ya mencionado eicosanoide, 6-[2-(2,β-dodecadienoil)ciclopropil]tetrahydro-2*H*-piran-2-ona (Figura 3.17)

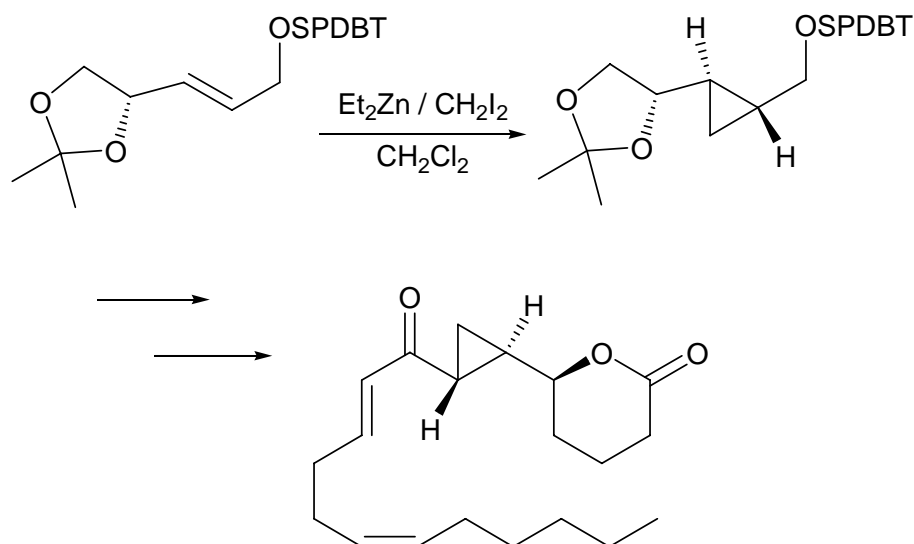


Figura 3.17

Gran parte del estudio de la ciclopropanación estereoselectiva se ha basado en el de alcoholes homoalílicos como grupos funcionales, que proporcionan un átomo de oxígeno que se quelata con el átomo de zinc. La ciclopropanación estereoselectiva de Simmons Smith puede incluir además de estos grupos hidroxilos, grupos acetales, amidas, boratos y aminas. A pesar de que las aminas tienen el mismo potencial para formar quelatos con el zinc que los grupos hidroxilos, el estudio de las aminas alílicas sobre la ciclopropanación en condiciones de Simmon Smith no ha sido muy estudiado. En 2003 Aggarwal *y col*⁵⁰ estudiaron la ciclopropanación en presencia de aminas terciarias alílicas bajo condiciones de Simmons-Smith en las que próximas a estas aminas había un grupo quelatante, por ejemplo, un grupo hidroxilo. El proceso de ciclopropanación ocurre con muy alta diastereoselectividad, debida al efecto director del grupo quelatante. Se utilizaron aminoalcoholes quirales derivados de fenilglicinol, pseudoefedrina y la efedrina, como se muestra en la Figura 3.18 y Tabla 3.10.

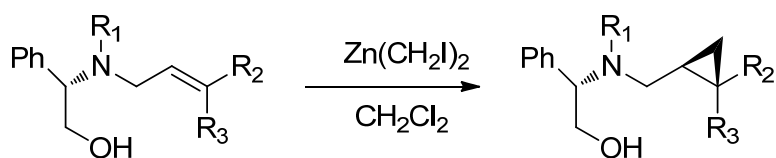


Figura 3.18

Tabla 3.10

Entrada	R ₁	R ₂	R ₃	ed (%)
1	Me	Ph	H	92
2	Bn	Ph	H	84
3	Me	H	<i>n</i> -Pr	90
4	Me	<i>n</i> -Pr	H	96
5	Me	Me	Me	84

Aprovechando la capacidad de coordinación del oxígeno con el dietilzinc y la capacidad de los azúcares como inductores quirales Charette y col⁵¹ publicaron la síntesis de ciclopropanos provenientes de alcoholes alílicos mediante la reacción de Simmons-Smith, para ello usaron como inductor quiral la glucosa, obteniendo altos excesos diastereoméricos cuando el disolvente utilizado era el tolueno (Figura 3.19, Tabla 3.11). Es de notar, no obstante, que la protección adecuada para dejar únicamente el necesario, por su efecto dirigente, hidroxilo 2 libre, presenta dificultades, o es necesario partir de sustancias caras.

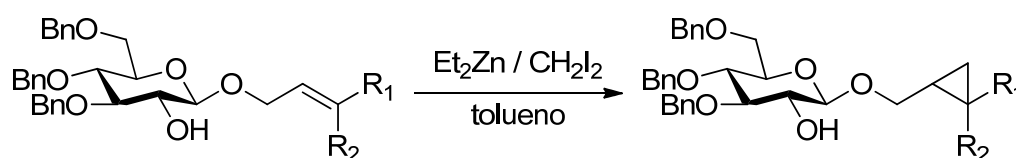


Figura 3.19

Tabla 3.11

Entrada	R ₁	R ₂	ed (%)
1	Ph	H	95
2	<i>n</i> -Hex	H	89
3	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	H	90
4	<i>o</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	H	90
5	Me	Me	99
6	Me	H	95
7	H	<i>n</i> -Pent	96

Jahyo Kang y col⁵² estudiaron el efecto de la estructura del acetal de derivados de D-Fructosa (Figura 3.20) sobre la enantioselectividad en la ciclopropanación de Simmons-Smith obteniendo los mejores excesos en el *endo* acetal.

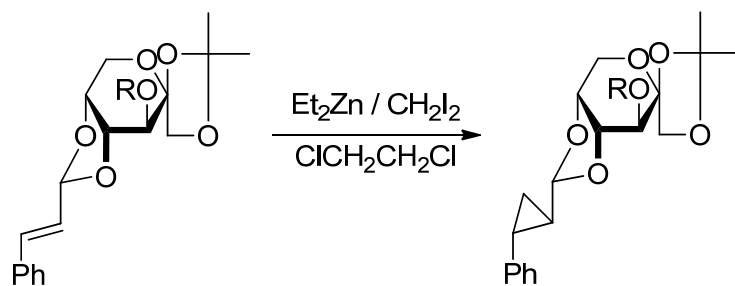


Figura 3.20

Finalmente las condiciones estandar de Simmomns-Smith fueron aplicadas por Abad *y col*⁵³ para la ciclopropanación de un diterpeno tetracíclico en 2006. Los rendimientos estereoquímicos fueron excelentes, dándose la ciclopropanación por la cara β que es la menos impedida. El compuesto que se muestra fue clave para formar distintos tipos de diterpenos (Figura 3.21).

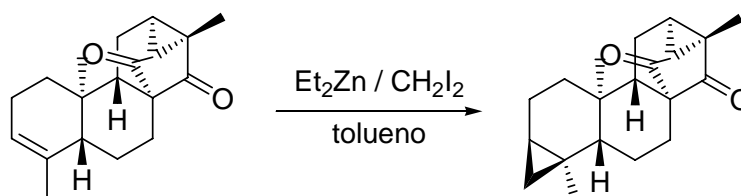


Figura 3.21

Como resultado de estos antecedentes, en esta Tesis hemos estudiado con detenimiento el uso de hidratos de carbono como auxiliares quirales en la ciclopropanación selectiva de alquenos unidos al esqueleto del azúcar (Figura 3.22).

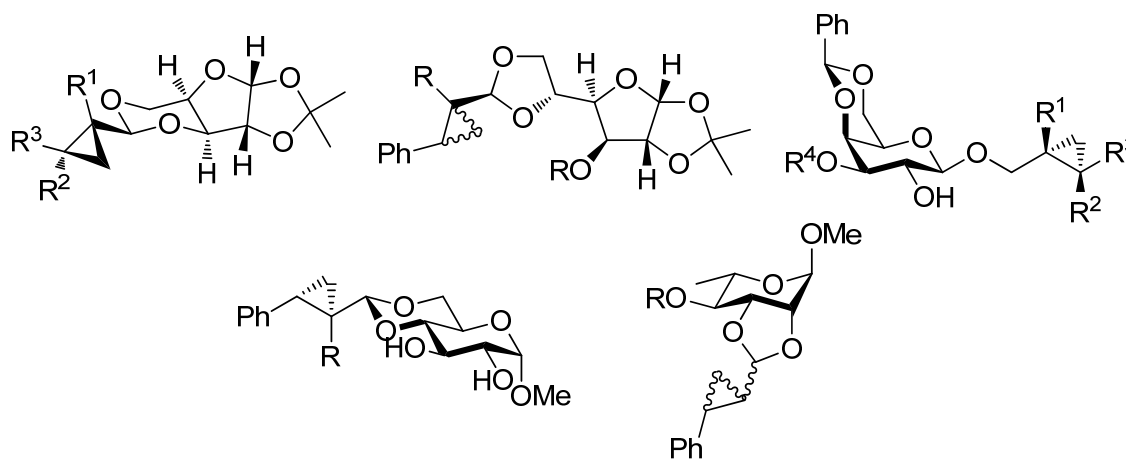


Figura 3.22

Hemos utilizado varias configuraciones del inductor, es decir, hemos variado la naturaleza del hidrato de carbono, el tipo de protección de los diferentes hidroxilos del azúcar y la naturaleza de la unión del resto de alqueno al inductor quiral con el objeto de optimizar la separación de este último. Por otra parte, en el caso de la ciclopropanación de alquenilglicósidos, la idea es no sólo estudiar la inducción quiral sino obtener análogos ciclopropánicos quirales de glicolípidos naturales.

3.3. Uso de los hidratos de carbono como catalizadores quirales en reacciones de epoxidación selectiva.

En los últimos años se ha convertido en un área emergente el empleo de catalizadores quirales en la reacción de epoxidación.^{54,55,56,57} En este campo, el uso de dioxiranos quirales constituye un proceso catalítico atractivo. Los dioxiranos pueden ser generados *in situ* a partir de cetonas y peroxomonosulfato de potasio (Oxone[®]). Cuando se emplea una cetona quiral, su reacción con Oxone[®] produce un dioxirano quiral que puedan reaccionar de forma selectiva por una de las caras enantiotópicas del alqueno que se utilice como sustrato. Después de la transferencia del átomo de oxígeno por parte del dioxirano al alqueno, la cetona quiral puede ser recuperada con alto rendimiento, sin pérdida de actividad, y por lo tanto puede ser empleada en otra reacción de epoxidación. El diseño de nuevas cetonas quirales para obtener con éxito el control de la estereoquímica en las reacciones de epoxidación mediada por dioxiranos es una cuestión importante en este ámbito. Los dioxiranos tienen dos sitios de reacción, la restricción de la posible competencia entre ellos es un factor importante en el curso de estereoquímica, y debe tenerse en cuenta durante el proceso de diseño de la cetona.

Se han seguido dos enfoques diferentes para el diseño de la cetona, el primer enfoque es el diseño de cetonas de simetría C₂ para que las dos caras del dioxirano generado tengan exactamente el mismo entorno quiral, y no debería haber problemas de competencia. La segunda opción es la preparación de cetonas quirales cuyo dioxirano tiene una cara bloqueada, de manera que la transferencia del oxígeno se produce casi de forma selectiva por la otra cara. En este contexto, varios grupos de investigación han logrado resultados atractivos e interesantes en el empleo de diferentes cetonas quirales y sistemas de Oxone[®] diferentes.⁶⁰ Debido al importante papel de los carbohidratos en las diferenciaciones estereoquímicas (son baratos, disponibles y tienen diferentes

grupos funcionales y centros de estereogénicos en una unidad molecular), la posibilidad de emplear como precursores de cetonas quirales y, posteriormente, como catalizadores en reacciones de epoxidación, es un objetivo interesante. Consideremos en primer lugar los antecedentes sobre la utilización de carbohidratos en la síntesis de cetonas quirales para su uso en la reacción de epoxidación.

Uno de los grupos que más ha publicado en este campo es el grupo de T. K. M. Shing. Inicialmente, Shing *y col.*⁵⁸ utilizan catalizadores quirales derivados de la D-Glucosa, que obtuvieron en varios pasos con buen rendimiento (Figura 3.23).

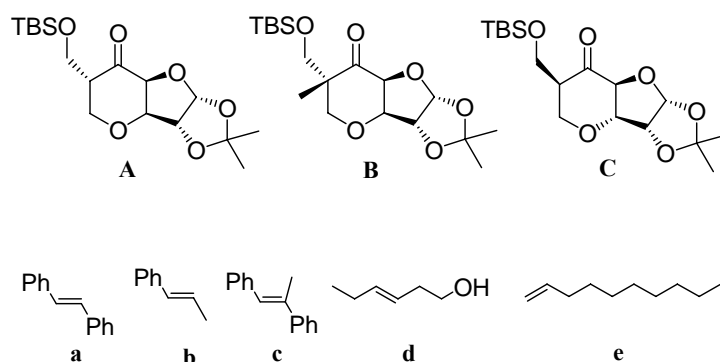


Figura 3.23

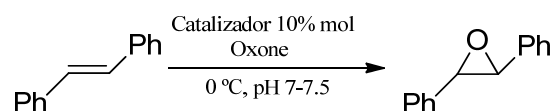
Tabla 3.12

Entrada	Catalizador	Sustrato	Rendimiento	ee (%)	Configuración
1	A	a	63	65	(-)-(S,S)
2	B	a	23	11	(-)-(S,S)
3	C	a	66	26	(-)-(S,S)
4	A	b	78	28	(+)-(R,R)
5	B	b	16	4	(+)-(R,R)
6	C	b	80	7	(+)-(R,R)
7	A	c	80	45	(-)-(S,S)
8	B	c	14	4	(-)-(S,S)
9	C	c	81	40	(-)-(S,S)
10	A	d	66	11	(-)-(S,S)
11	B	d	26	4	(-)-(S,S)
12	C	d	60	5	(-)-(S,S)
13	A	e	61	10	(-)-(S)
14	B	e	14	5	(-)-(S)
15	C	e	43	3	(-)-(S)

Reacciones a: ta, (0.1 mmol) de alqueno, Oxone (1 mmol) y NaHCO₃ (3.1 mmol) en CH₃CN:4x10⁻⁴ M AEDT acuoso (5:1 v/v) 2.5 h. Enantioselectividad determinada por análisis de ¹H RMN, mediante adición de Eu(hfc)₃

La epoxidación utilizando las ulosas **A** y **B** apenas dieron resultado en la epoxidación enantioselectiva, con excesos enantioméricos pobres (ninguno por encima del 26%). Mientras que cuando utilizaron la ulosa **C** como catalizador obtuvieron unos excesos enantioméricos buenos (por encima del 71%), para la formación del (-)-óxido de *trans*-estilbeno (Tabla 3.12).

Posteriormente, Shing y *col*⁵⁹ abordaron la preparación de cuatro cetonas derivadas de la L-eritro-2-ulosa (**A–D**; Figura 3.24) como catalizadores quirales. Los excesos fueron buenos (hasta el 90%), pero los rendimientos químicos resultaron ser muy bajos ($\leq 13\%$). Para solventar este problema, atribuible a la poca estabilidad química de las cetonas, se prepararon otras más estables (**E, F**; Figura 3.24), también derivadas de la L-eritro-2-ulosa. El rendimiento químico subió hasta un 93% pero ahora, el exceso enantiomérico le disminuyó a un 40–68%.



Reacciones a: ta, (0.1 mmol) de catalizador, Oxone (1 mmol) y NaHCO₃ (3.1 mmol) en CH₃CN:4x10⁻⁴ M AEDT acuoso (5:1 v/v) 2.5 h. Enantioselectividad determinada por análisis de ¹H RMN, mediante adición de Eu(hfc)₃

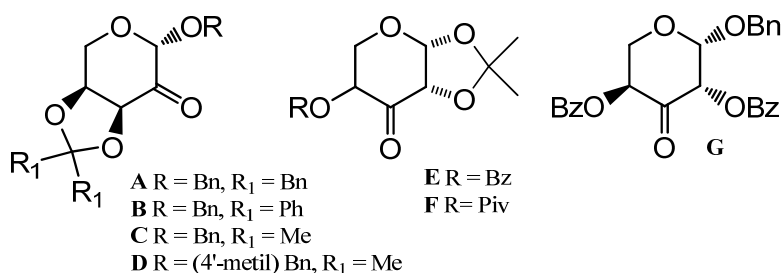


Figura 3.24

Tabla 3.13

Entrada	Catalizador	Rendimiento (%)	ee (%)	Configuración
1	A	13	89	(-)-(S,S)
2	B	10	6	(-)-(S,S)
3	C	10	82	(-)-(S,S)
4	D	8	90	(-)-(S,S)
5	E	78	54	(-)-(S,S)
6	F	80	67	(-)-(S,S)
7	G	87	54	(-)-(S,S)
8	E	77	27	(-)-(S,S)
9	F	82	43	(-)-(S,S)
10	G	93	16	(-)-(S,S)
11	F	82	24	(-)-(S,S)
12	G	84	40	(-)-(S,S)

Buscando modelos estables y más rígidos, el grupo de Shing preparó cetonas derivadas de la arabinosa en las que los hidroxilos 2 y 3 están formando parte de un sistema acetálico mixto derivado de la 2,3-butanodiona y diferentes alcoholes. Estos alcoholes proporcionan grupos alquílicos que influyen en el curso estérico de la reacción. (Figura 3.25).^{60,61}

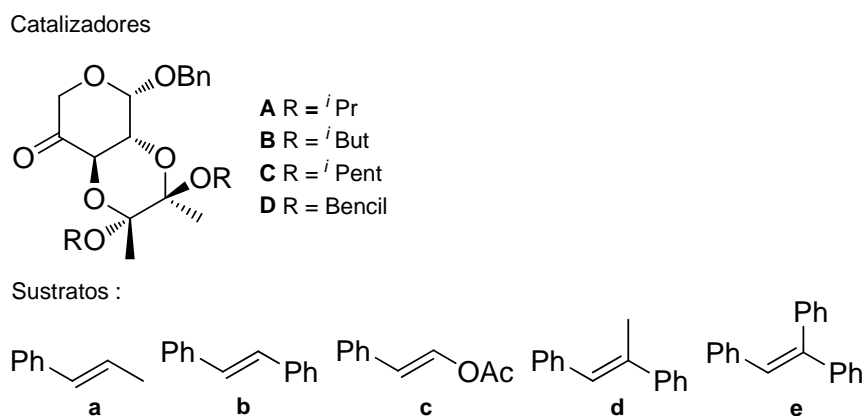


Figura 3.25

Tabla 3.14

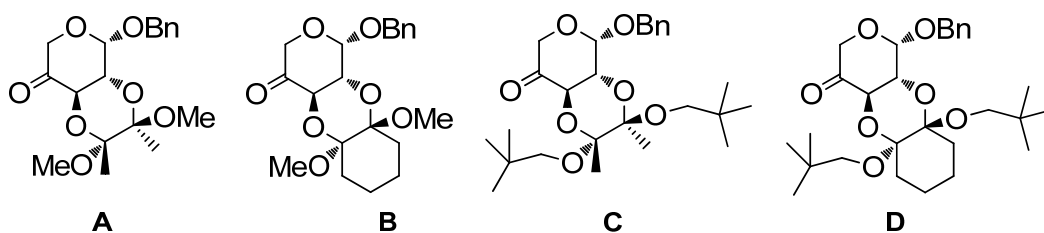
Entrada	Catalizador	Sustrato	Rendimiento (%)	ee (%)	Configuración
1	A	a	91	56	(-)-(S,S)
2	B	a	92	68	(-)-(S,S)
3	C	a	87	56	(-)-(S,S)
4	D	a	83	69	(-)-(S,S)
5	A	b	92	51	(-)-(S,S)
6	B	b	93	65	(-)-(S,S)
7	C	b	94	54	(-)-(S,S)
8	D	b	97	76	(-)-(S,S)
9	A	c	90	59	(-)-(S,S)
10	B	c	90	67	(-)-(S,S)
11	C	c	94	57	(-)-(S,S)
12	D	c	93	77	(-)-(S,S)
13	A	d	95	82	(-)-(S,S)
14	B	d	95	83	(-)-(S,S)
15	C	d	93	68	(-)-(S,S)
16	D	d	93	87	(-)-(S,S)
17	A	e	87	69	(+)-(S)
18	B	e	96	85	(+)-(S)
19	C	e	95	80	(+)-(S)
20	D	e	99	90	(+)-(S)

Reacciones a: ta, (0.1 mmol) de catalizador, Oxone (1 mmol) y NaHCO₃ (3.1 mmol) en CH₃CN:4x10⁻⁴ M AEDT acuoso (5:1 v/v) 2.5 h. Enantioselectividad determinada por análisis de ¹H RMN, mediante adición de Eu(hfc)

La enantioselectividad aumenta hasta un 85% con el tamaño del alquil derivado para alquenos trans-disustituídos y trisustituídos, poniendo de manifiesto que la interacción entre las cetonas y los alquenos son, principalmente, de carácter estérico (Figura 3.25, Tabla 3.14).

Posteriormente, Shing y *col*⁶² aumentaron la rigidez del sistema (Figura 3.26, Tabla 3.15).

Catalizadores :



Sustratos:

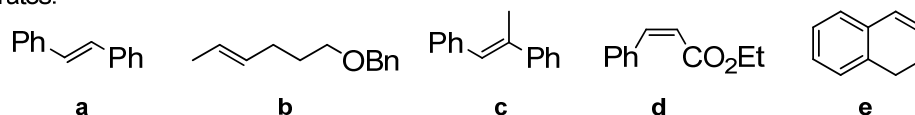


Figura 3.26

Tabla 3.15

Entrada	Catalizador	Sustrato	Rendimiento (%)	ee (%)	Configuración
1	A	a	96	47	(-)-(S,S)
2	B	a	85	46	(-)-(S,S)
3	C	a	91	83	(-)-(S,S)
4	D	a	91	77	(-)-(S,S)
5	A	b	84	10	(-)-(S,S)
6	B	b	93	13	(-)-(S,S)
7	C	b	88	45	(-)-(S,S)
8	D	b	92	61	(-)-(S,S)
9	A	c	80	75	(-)-(S,S)
10	B	c	92	72	(-)-(S,S)
11	C	c	84	88	(-)-(S,S)
12	D	c	89	89	(-)-(S,S)
13	A	d	96	63	(+)-(2R,3R)
14	B	d	94	64	(+)-(2R,3R)
15	C	d	94	36	(+)-(2R,3R)
16	D	d	87	34	(+)-(2R,3R)
17	A	e	93	32	(-)-(1S,3R)
18	B	e	82	27	(-)-(1S,3R)
19	C	e	85	11	(-)-(1S,3R)
20	D	e	81	7	(-)-(1S,3R)

Reacciones a: ta, (0.1 mmol) de catalizador, Oxone (1 mmol) y NaHCO₃ (3.1 mmol) en CH₃CN:4x10⁻⁴ M AEDT acuoso (5:1 v/v) 2.5 h. Enantioselectividad determinada por análisis de ¹H RMN, mediante adición de Eu(hfc)₃.

Así, compararon el efecto catalítico de los anteriores sustratos bicíclicos derivados acetálicos de la 1,2-butanodiona, con sustratos tricíclicos análogos, derivados acetálicos de la 1,2-ciclohexanodiona, encontrándose una inducción asimétrica parecida para los dos tipos de sustratos.

Además, Shing *y col*⁶³ estudiaron la epoxidación enantioselectiva del *cis*-cinamato de etilo, como ejemplo de compuestos olefinicos pobres en electrones, con este tipo de cetonas quirales bicíclicas derivadas de la L-arabinosa y Oxone. Se obtiene como resultado un mayor aumento de enantioselectividad conforme el grupo bloqueante del acetal era menor (Figura 3.27, Tabla 3.16)

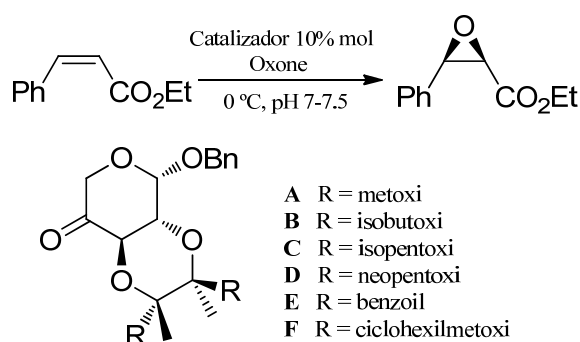


Figura 3.27

Tabla 3.16

Entrada	Catalizador	Disolvente	Rendimiento (%)	ee (%)	Configuración
1	A	CH ₃ CN	93	68	(+)-(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)
2	A	^t BuOH	85	37	(+)-(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)
3	A	1,4-dioxano	95	61	(+)-(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)
4	B	CH ₃ CN	83	56	(+)-(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)
5	C	CH ₃ CN	79	44	(+)-(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)
6	D	CH ₃ CN	84	36	(+)-(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)
7	E	CH ₃ CN	93	63	(+)-(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)
8	F	CH ₃ CN	87	49	(+)-(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)

Reacciones a: ta, (0.1 mmol) de alqueno, Oxone (1 mmol) y NaHCO₃ (3.1 mmol) en CH₃CN:4x10⁻⁴ M AEDT acuoso (5:1 v/v) 2.5 h. Enantioselectividad determinada por análisis de ¹H RMN, mediante adición de Eu(hfc)₃.

Otro grupo de gran tradición en esta línea de investigación es el de Yian Shi.⁶⁴ Inicialmente, Shi *y col*⁶⁵ describe una metodología eficaz para la epoxidación asimétrica de olefinas, utilizando Oxone y como catalizador una cetona derivada de la fructosa como oxidante. Obtienen excesos enantioméricos altos para olefinas trans-disustituidas y trisustituidas que pueden soportar además grupos funcionales como: éteres de tributilsililos, acetales, cloruros y ésteres. No obtienen buenos excesos enantioméricos para *cis*-olefinas.

En este trabajo también demuestran mediante estudios mecanicistas que el estado de transición adopta un estado de transición Spiro que compite con un estado de transición plano, pudiendo así predecir el resultado de la estereoquímica de la reacción. Llegan a la conclusión de que el alcance de la participación del modo plano está sujeto a los efectos estéricos de los grupos alquilo sobre las olefinas. (Figura 3.28, Tabla 3.17).

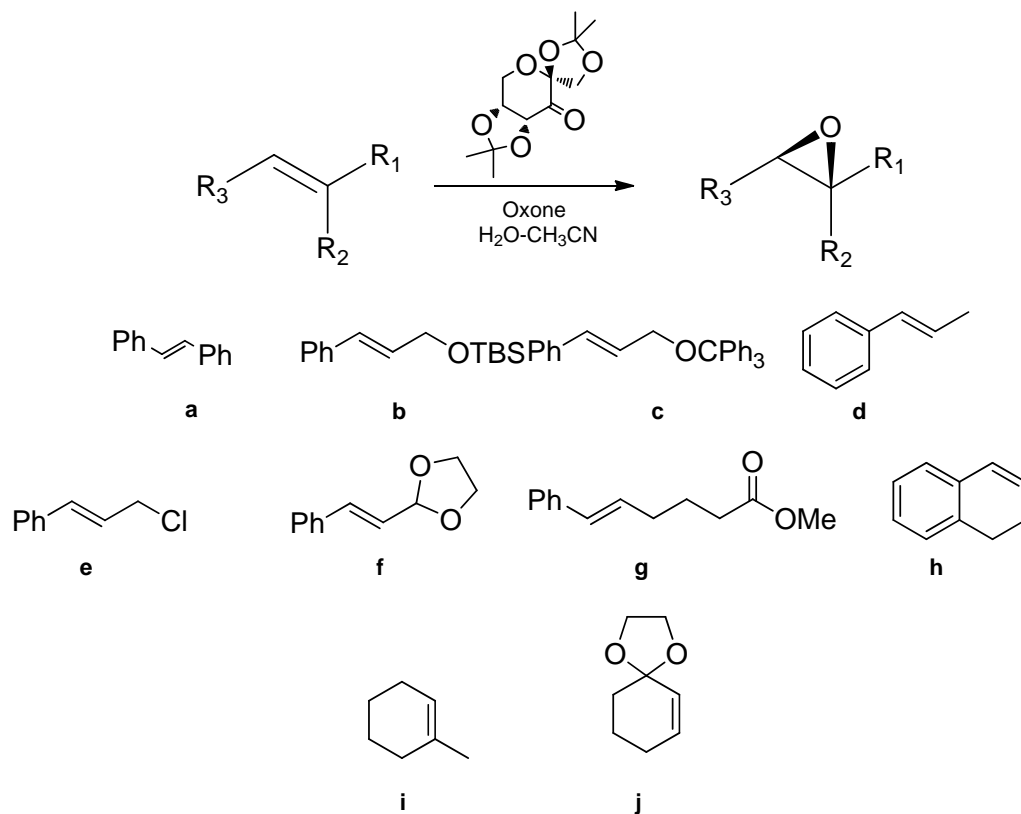


Figura 3.28

Tabla 3.17

Entrada	Sustrato	Método	Temperatura	Rendimiento (%)	ee (%)	Configuración
1	a	A	0	73	95	(+)-(<i>R,R</i>)
		B	0	75	97	
		C	0	78	98	
		C	20	85	97	
2	b	A	0	74	93	(+)-(<i>R,R</i>)
		B	0	87	94	
		C	0	71	95	
3	c	C	0	55	94	(+)-(<i>R,R</i>)
4	d	C	0	91	93	(-)-(<i>R,R</i>)
5	e	A	0	61	93	(+)-(<i>2S,3R</i>)
		C	0	49	96	
6	f	A	0	41	93	(+)-(<i>2S,3R</i>)
7	g	B	0	68	91	(+)-(<i>R,R</i>)
		C	0	76	92	
8	h	B	-10	85	32	(-)-(<i>1S,2R</i>)
		C	-10	92	12	
9	i	C	-10	77	81	(+)-(<i>1S,2R</i>)
10	j	C	-10	50	52	(+)-(<i>R,R</i>)
			-10	43	60	

Método A: Sustrato (1 equiv.), cetona (3 equiv.), Oxone (5 equiv), y NaHCO₃ (15.5 equiv) en CH₃CN-4x10⁻⁴ M AEDT acuoso (1.5:1 v/v) a 0 °C, 2 h. Método B: Sustrato (1 equiv.), cetona (0.3 equiv.), Oxone (1.38 equiv), y K₂CO₃ (5.8 equiv) en CH₃CN-4x10⁻⁴ M AEDT acuoso (1.5:1 v/v) 1.5 h. Método C : Sustrato (1 equiv.), cetona (0.3 equiv.), Oxone (1.38 equiv), y K₂CO₃ (5.8 equiv) en CH₃CN-DMM-4x10⁻⁴ M AEDT acuoso (1:2:2 v/v) 1.5 h. Enantioselectividad determinada por análisis de ¹H RMN, mediante adición de Eu(hfc)₃

En un artículo posterior Shi *y col*⁶⁶ sintetizan cetonas como catalizadores quirales que contienen un anillo espiro, investigando la influencia de los sustituyentes en el anillo espiro sobre la influencia en la epoxidación de distintas olefinas (Figura 3.29).

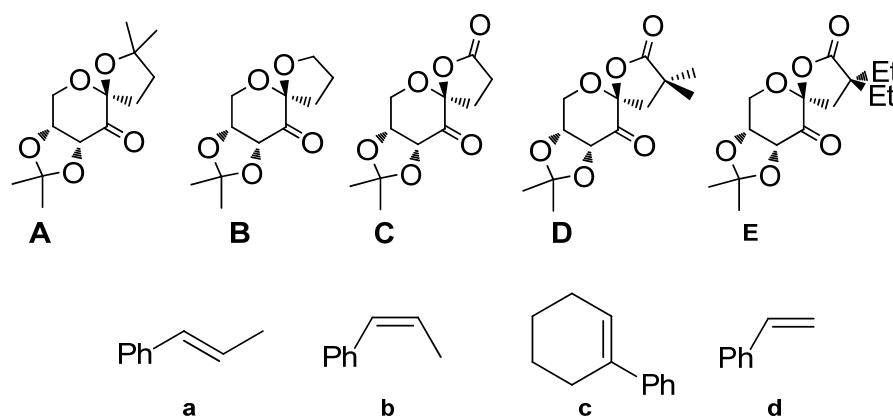


Figura 3.29

Tabla 3.18

Entrada	Cetona	Sustrato	Método	Conversión (%)	ee(%)
1	A	a	A	76	96
			B	69	95
2	A	b	A	86	12
			B	87	33
3	A	c	A	100	97
			B	92	95
4	A	d	A	50	19
			B	48	38
5	B	a	A	91	76
			B	98	72
6	B	b	A	100	45
			B	100	61
7	B	c	A	96	38
			B	86	49
8	B	d	A	100	41
			B	93	55
9	C	a	A	66	73
			B	62	71
			C	86	67
10	C	b	A	55	61
			B	62	72
			C	100	64
11	C	c	A	45	18
			B	70	17
			C	80	24
12	C	d	A	34	60
			B	84	62
			C	39	62
13	D	a	A	76	83
			C	52	71
14	D	b	A	89	70
			C	100	80
15	D	c	A	89	88
			C	85	81
16	D	d	A	93	63
			C	70	73
17	E	a	A	100	80
			B	88	76
			C	96	75
18	E	b	A	100	68
			B	100	81
			C	100	81
19	E	c	A	100	87
			B	85	85
			C	86	86
20	E	d	A	100	52
			B	99	64
			C	100	65

Mét A: Sustrato (1 eq), cetona (3 eq), Oxone (5 eq), y NaHCO_3 (15.,5 eq) en CH_3CN - 4×10^{-4} M AEDT acuoso (1.5:1 v/v) a 0 °C, 2 h. Mét B: Sustrato (1 eq), cetona (0.3 eq.), Oxone (1,38 eq), y K_2CO_3 (5.8 eq) en CH_3CN - 4×10^{-4} M AEDT acuoso (1.5:1 v/v) 1.5 h. Mét C : Sustrato (1 eq), cetona (0,3 eq), Oxone (1.38 eq), y K_2CO_3 (5.8 eq) en CH_3CN -DMM- 4×10^{-4} M AEDT acuoso (1:2:2 v/v) 1.5 h. La conversión y el ee se determinaron por HPLC, usando una columna quiral.

Demuestran así que está profundamente afectada por estos grupos. También desarrollan varios métodos de oxidación enantioselectiva tratando de encontrar las condiciones idóneas de enantioselectividad y rendimiento químico. Obtienen por primera vez unos excelentes resultados enantioméricos para la epoxidación de *cis*-olefinas. (Tabla 3.18).

El carácter de spirociclo lo combinan, posteriormente con el de heterospirociclo.⁶⁷ Preparan varias cetonas derivadas de spirooxazolidinas, utilizándola como catalizador quiral para la oxidación del estireno, obteniendo unos excelentes resultados enantioméricos, entre el 69–87% (Figura 3.30, Tabla 3.19).

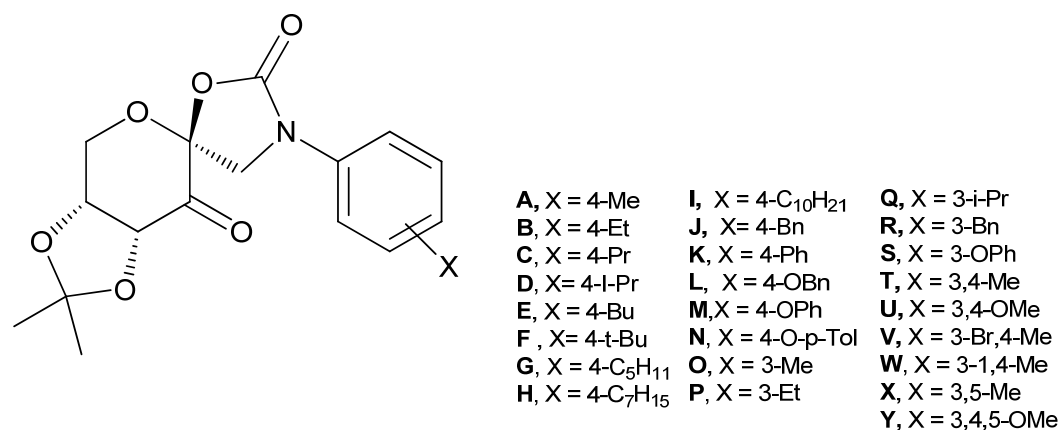


Figura 3.30

Tabla 3.19

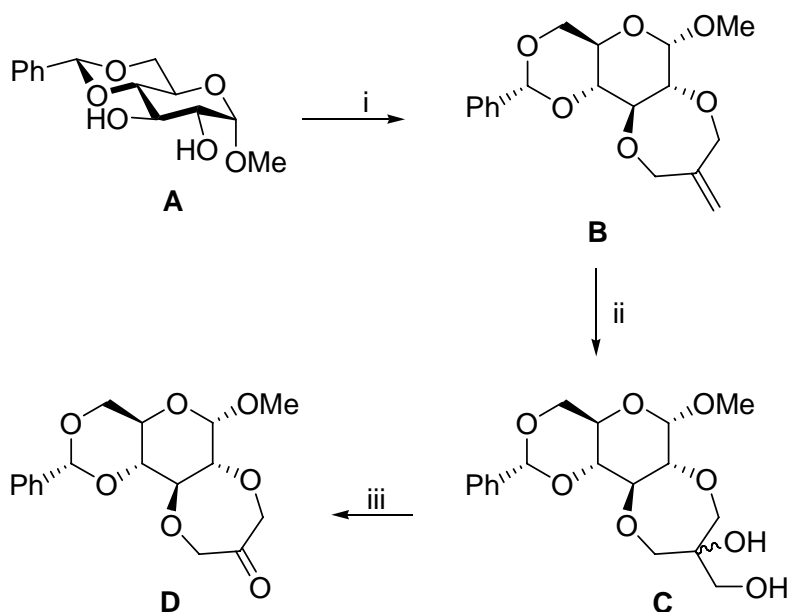
Entrada	Cetona	Conversión (%)	ee (%)	Entrada	Cetona	Conversión (%)	ee (%)
1	A	100	84	13	O	100	82
2	B	100	86	14	P	97	85
3	C	100	84	15	Q	100	87
4	D	100	84	16	R	100	80
5	E	99	84	17	S	100	79
6	F	100	86	18	T	100	81
7	G	100	82	19	U	77	70
8	H	95	85	20	V	49	78
9	I	79	83	21	W	52	55
10	J	100	78	22	X	98	83
11	K	100	86	23	Y	98	69
12	L	79	75	24	N	100	81

En todas las reacciones se utilizaron (0.1 mmol) de olefina, cetona (0.015 mmoles), Oxone (0.212 M, 0.84 mL), K₂CO₃ (0.48 M, 0.84 mL), BuNHSO₄ (0.02 mmol) en DME y una disolución tampón (0.1 M K₂CO₃-AcOH pH 8.0) (1.0 mL) a -10 °C durante 3.5 h. La conversión y el ee se determinaron por HPLC usando una columna quiral (Chiraldex B-DM).

Nuestro grupo de investigación ha publicado muy recientemente la síntesis de una cetona quiral de fácil preparación, utilizando como producto de partida el producto comercial metil 4,6-*O*-(*R*)-bencilidén- α -D-glucopiranosido, en cuatro pasos con buenos rendimientos químicos⁶⁸ (Figura 3.31).

Se han llevado a cabo oxidaciones de *trans* alquenos di y trisustituídos, obteniéndose rendimientos químicos satisfactorios (60–73%), mostrando también excelentes propiedades catalíticas ya que se recuperó tras la reacción el 70–75% de la misma, comprobándose que no presentaba pérdida de la actividad catalítica (Tabla 3.20).

Esta cetona tiene el grupo reactivo en un anillo de 7 miembros, no está cerca de centros estereogénicos por lo que no hay problemas de epimeración, y, aunque no es un sistema de simetría C_2 , es rígido con la quiralidad del azúcar en su estructura y con grupos atradores de electrones próximos al C_α (se sabe que estos grupos aumenta la reactividad del grupo carbonilo para generar el dioxirano). Los sustituyentes de las posiciones del acetal y del carbono anomérico son puntos de modificación estructural, en un proceso simple que se puede aplicar a otros precursores. Los resultados enantioméricos obtenidos (57–74%) nos indica una transferencia eficiente de la quiralidad.



i: $(ClCH_2)_2CH_2$ / KOH / 18-crown-6 / THF, 63%; ii: OsO_4 (*t*-BuOH) / Me_3NO / CH_2Cl_2 , 81%; iii: $NaIO_4$ (H_2O) / EtOH- H_2O , 85%

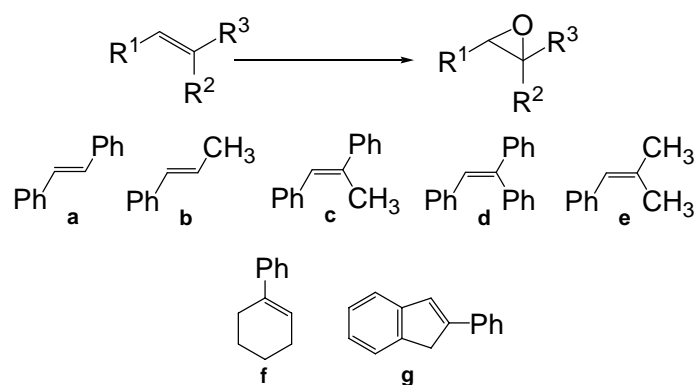


Figura 3.31

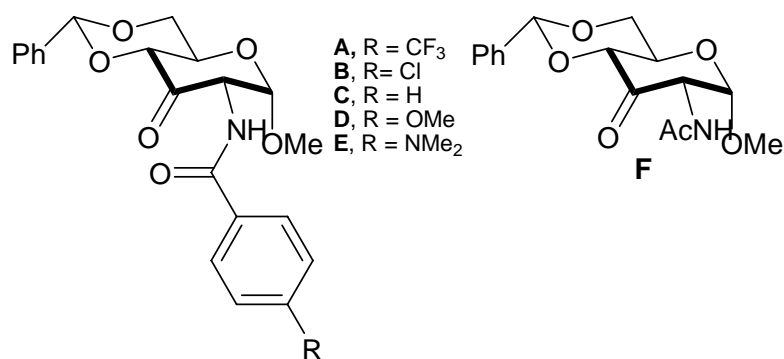
Tabla 3.20

Entrada	Alqueno	Rendimiento (%)	ee (%)	Configuración
1	a	73	68	(-)-(1 <i>S</i> , 2 <i>S</i>)
2	b	68	57	(-)-(1 <i>S</i> , 2 <i>S</i>)
3	c	72	67	(-)-(1 <i>S</i> , 2 <i>S</i>)
4	d	66	74	(+)-(2 <i>S</i>)
5	e	54	6	(-)-(2 <i>S</i>)
6	f	61	74	(-)-(1 <i>S</i> , 2 <i>S</i>)
7	g	35	25	(-)-(1 <i>S</i> , 2 <i>S</i>)

Alqueno (1 equiv), cetona (1,5 equiv), Oxone (2 equiv), NaHCO₃ (6 equiv), DME- EDTA acuoso (4x10⁻⁴ M (1.2:1), 0 °C. Rendimientos determinados después de columna cromatográfica. Los excesos enantioméricos se determinaron mediante el estudio de RMN de ¹H, mediante la adición de complejo de (+)-Eu(hfc)₃. La configuración absoluta del enantiómero se asignó por comparación del signo del poder rotatorio descrito en la literatura.

Muy recientemente, Omar Boutureira y *col*⁶⁹ han publicado la síntesis de un conjunto de cetonas derivadas de la 2-amino-2-desoxi-D-glucosa (D-glucosamina). En este caso forman la cetona en la posición C-3 y varían el tipo de sustituyente sobre la amida. (Figura 3.32). Se obtienen excesos enantioméricos entre buenos y moderados (41–81%, Tabla 3.21).

Catalizadores:



Sustratos:

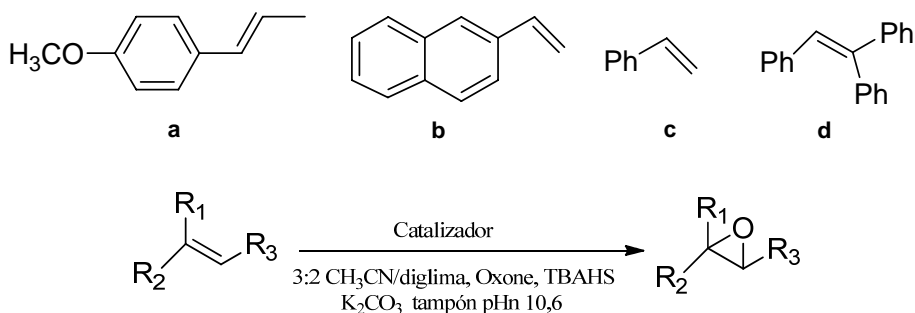


Figura 3.32

Tabla 3.21

Entrada	Catalizador	Sustrato	Conversión (%)	ee (%)	Configuración
1	A	a	95	41	-
2	B	a	87	45	-
3	F	a	98	50	-
4	F	a	98	49	-
5	A	b	33	25	<i>R</i>
6	B	b	30	26	<i>R</i>
7	A	c	67	67	<i>R</i>
8	C	c	95	66	<i>R</i>
9	D	c	76	81	<i>R</i>
10	E	c	85	74	<i>R</i>
11	C	d	40	58	<i>R</i>

Método general: 3:3 CH₃CN/diglima, Oxone (1.4 equiv), TBAHS (0.1 equiv), K₂CO₃ (5.8 equiv), tampón pH 10.6 cetona (1 equiv), 2.5 h temperatura ambiente. La conversión se determino por el análisis de ¹H RMN. Los ee se determinaron por HPLC usando columna quiral (Chiralcel OD).

Con estos antecedentes, y considerando el indudable interés que el tema de la organocatálisis tiene, hemos continuado con nuestra investigación sobre la síntesis de cetonas derivadas de azúcares como fuente de dioxiranos quirales, cuyos resultados presentamos en esta

Tesis. Hemos extendido el estudio con la cetona que nuestro grupo había ya publicado⁷¹ y preparado nuevas cetonas quirales en las que hemos cambiado la configuración del azúcar y la naturaleza de los sustituyentes para estudiar la influencia que estas variables tienen en la enantioselectión.

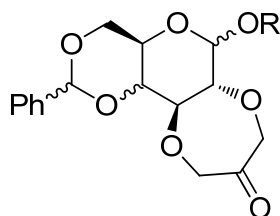


Figura 3.33

3.4. Síntesis de 2-aminoglicales y estudio de su reactividad frente a aminas.

Los glicales y sus derivados desempeñan un papel importante en la química de los compuestos de hidratos de carbono como precursores en la síntesis estereoselectiva de O-glicósidos, oligosacáridos, S-glucósidos, 2-desoxinucleosides, C-glucósidos, C-nucleósidos, glucopéptidos, y lactosas α,β -insaturadas.^{70,71,72,73,74,75} Diversos autores han estudiado la preparación 2-hidroxiciglicales⁷⁶, así como su capacidad de reacción en ciclopropanación, epoxidación, hidrobtoración⁷⁷. Sin embargo, los antecedentes de síntesis de 2-aminoglicales y sus derivados son escasos, y se refieren a procedimientos no generales.

Nuestro grupo de investigación describió por primera vez un procedimiento de interés general para la síntesis de 2-[(*N*-acil-*N*-alquil)]-2-amino-1,5-anhidro-4,6-*O*-(*R*)-bencilidén-2-desoxi-*D*-*eritro*-hex-1-en-3-ulosas,²⁰ a través de una reacción de oxidación de una variedad de *N,N*-disustituidos-2-aminoazúcares. Estos resultados iniciales tenían por objetivo demostrar la simplicidad y la eficacia del método, que se llevó a cabo con buenos rendimientos químicos y sin la formación de subproductos. Los compuestos obtenidos, además del sistema funcional 2-aminoglicol contienen una función cetona en la posición 3 del azúcar, lo que aumenta las posibilidades reactivas de los mismos.

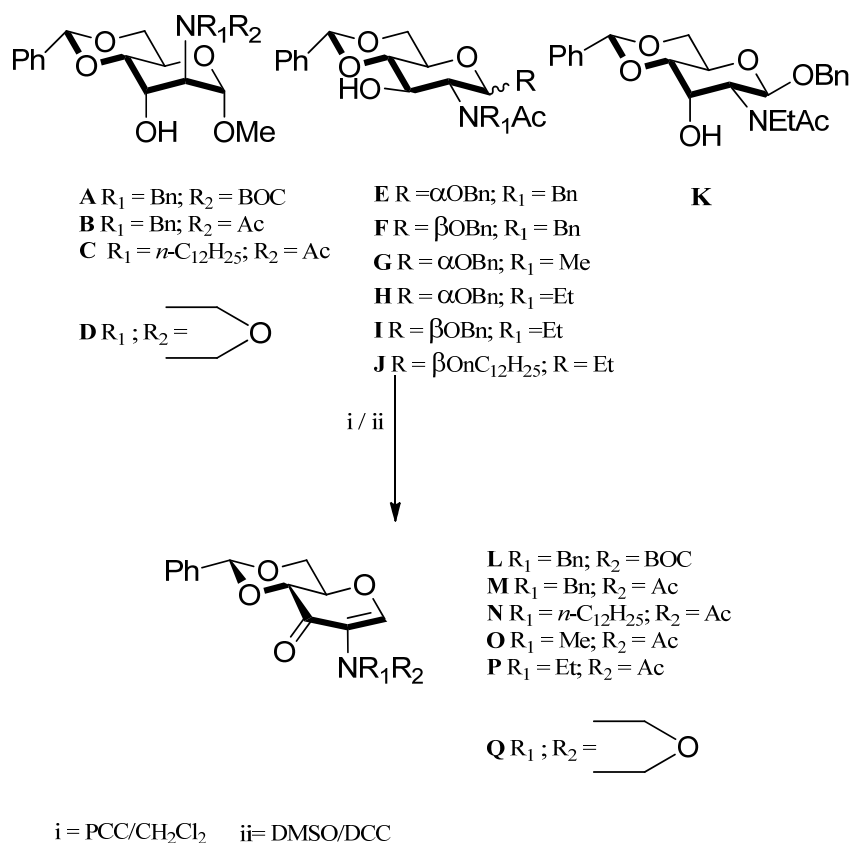


Figura 3.34

Tabla 3.22

Entrada	Sustrato	Método	Producto	Rendimiento (%)
1	G	A	1	80
2	H	A	2	84
3	H	B	2	90
4	I	A	3	87
5	I	B	3	78
6	J	B	6	72
7	K-L	A	2	80-84
8	K-L	B	2	88-91
9	M	B	4	86
10	N-O	B	5	75-77
11	P	B	5	80
12	Q	B	5	76

Método A : PCC/CH₂Cl₂ Método B : DMSO/DCC

Posteriormente, se describieron dos procedimientos generales para la preparación de 2-

aminoglicales: Liu y *col*⁷⁸ utilizan glicosil sulfóxidos (obtenidos de los tioglicósidos correspondientes) como sustratos para una reacción de β -eliminación, sintetizando así el 2-sustituido glical con un hidroxilo en la posición 3.

Tabla 3.23

Entrada	Sulfóxido	Producto	Rendimiento (%)
3			85
4			85
5			87

Otro procedimiento es el empleado por Chambers y *col*⁷⁹ donde utilizan selenoglicosidos como precursores de una oxidación que produce el selenóxido anomérico que, a través de una eliminación *syn* espontánea genera *in situ*, los deseados 2-amino-glicales. (Figura 3.35).

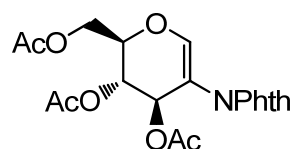


Figura 3.35

En ambos casos, estos compuestos tienen la estructura general **B** (Figura 3.36). Estructuras diferentes a las de nuestro grupo, **A**, en la que la presencia del grupo carbonilo en el carbono 3 potencia la reactividad y la versatilidad química. Es decir, no hay realmente antecedentes de los compuestos presentados aquí, salvo la publicación de nuestro grupo, de la que hay que destacar, además, la mayor asequibilidad de los precursores.

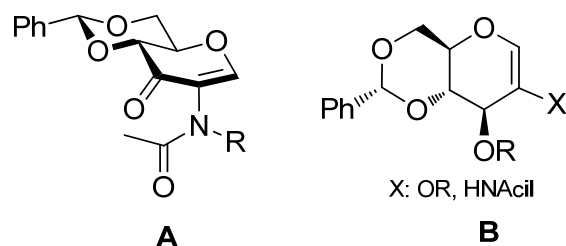


Figura 3.36

El estudio de la reactividad de los 2-aminoglicales no está descrito aún en la bibliografía. Se ha llevado a cabo en el desarrollo de esta tesis doctoral como veremos más adelante. Lo que sí hemos podido comprobar es que se han descrito estructuras análogas a los productos de apertura de los 2-aminoglicales con distintos nucleófilos, pero mucho más simples, sin el esqueleto de azúcar. Nos han servido para apoyar nuestras conclusiones estructurales. Así, por ejemplo Pierre Duhamel y *col*⁸⁰ describieron la síntesis de dienaminocetonas a partir de α -halogenados β -cetoacetales mediante la reacción con aminas secundarias (Figura 3.37)

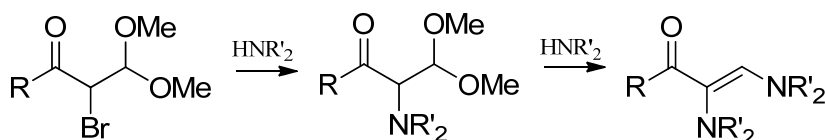


Figura 3.37

Tabla 3.24

Entrada	R	NR' ₂	Rendimiento (%)
1	Me	NC ₅ H ₁₀	74
2	Me	NC ₄ H ₈ O	60
3	Ph	NC ₅ H ₁₀	83
4	Ph	NC ₄ H ₈ O	85

Durante la realización de esta tesis doctoral Zi-Pin Li y *col*⁸¹ han publicado la obtención de β -enaminocetonas mediante la adición de Michael de aminas a hex-1-en-3-ulosas para obtener las ya mencionadas β -enaminocetonas diastereoselectivamente. La reacción posterior de hidrodeaminación por hidrogenación con un catalizador de paladio generan los correspondientes derivados de 1,2-didesoxi-D-*treo*-3-hexulosa que pueden ser utilizados como precursores para la síntesis de inhibidores de β -manosidasa. No son derivados de 2-aminoglicales, como los nuestros,

sino de glicales en los que en la posición 3 existe un grupo carbonilo (Figura 3.38)

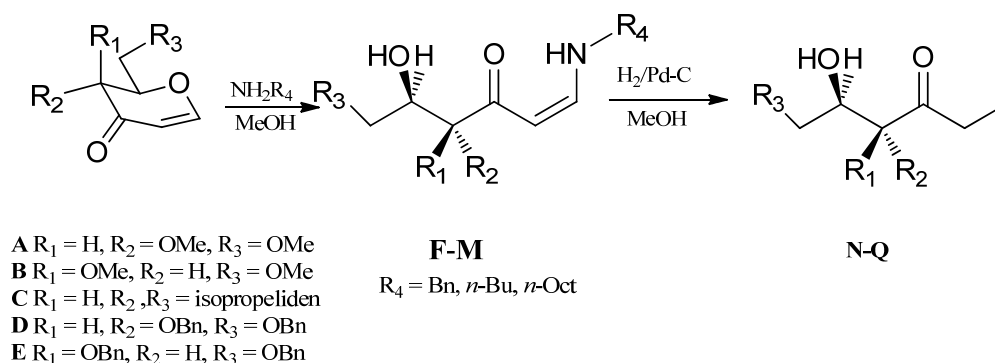


Figura 3.38

Como resultados de estos antecedentes, hemos extendido la reacción de obtención de 2-aminoglicales, determinado su estructura y hemos iniciado el estudio de su reactividad. Presentamos en esta Tesis los resultados de su reacción con diferentes aminas, que conducen a la preparación de β -enaminocetonas altamente funcionalizadas con gran rendimiento, compuestos muy interesantes por su alta funcionalidad y cuya química estamos estudiando. Presentamos también el estudio estructural de los mismos.

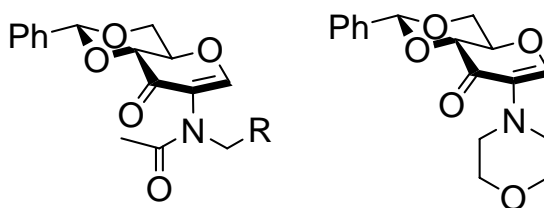


Figura 3.39

3.5. Síntesis de lípidos potencialmente inhibidores del metabolismo de células procariontas y eucariotas.

Como se ha indicado en la descripción de los Objetivos de esta Tesis (Apartado 2.5, pág 8, Figura 2.5), hemos iniciado una línea de investigación para preparar análogos del pirofosfato de farnesilo que puedan servir de sustratos inhibidores de enzimas biológicamente relevantes, como son la farnesiltransferasa y la escualeno sintetasa.

Actualmente, la necesidad de desarrollar nuevos fármacos antitumorales es una realidad acuciante. La falta de selectividad de las conocidas como terapias clásicas ha sido el caballo de batalla más importante en esta rama de la Química Farmacéutica. Es necesario encontrar nuevas terapias que proporcionen una mayor seguridad y efectividad en la lucha contra el cáncer. El punto de arranque de una nueva era en el desarrollo de nuevos antitumorales fue el descubrimiento de genes que causan cáncer en humanos (en el hombre se han identificado y secuenciado más de 60), los oncogenes, genes alterados que provienen de genes presentes en células sanas (protooncogenes) por diversas formas. Las proteínas codificadas por estos genes normales juegan un papel clave en la regulación de los procesos de proliferación, diferenciación y muerte celular y en todo el complejo sistema de transducción de señales, por lo que su actividad está estrictamente controlada. Las proteínas alteradas, codificadas por los oncogenes (oncoproteínas) se encuentran sobreexpresadas o activadas continuamente y ello se relaciona directamente con el proceso tumoral. Se perfilan, por tanto, como adecuadas dianas biológicas: se van a diseñar moléculas que sean sólo reconocidas en el entorno de la oncoproteína y por tanto no de la proteína normal (expresada en células sanas) lo que explicaría su selectividad. Sólo muy recientemente estas líneas de investigación han empezado a dar sus frutos y algunos fármacos basados en esta filosofía han empezado a comercializarse.^{82,83,84} Es el caso del Glivec[®] (inhibidor selectivo de la oncoproteína tirosinquinasa BCR-ABL) para el tratamiento de la leucemia mieloide crónica y la leucemia linfoblástica aguda (Figura 3.40).

Entre las nuevas dianas biológicas resultantes de estas líneas de investigación destaca la proteína RAS, perteneciente a la familia de las GTP-asas. Se ha descrito que aproximadamente 20–30% del total de los cánceres humanos son debidos a mutaciones en esta familia de proteínas y en torno a un 90% de los pancreáticos.^{85,86} La proteína RAS debe experimentar modificaciones post-traduccionales con objeto de adquirir su actividad biológica, “interruptor” molecular en una gran variedad de rutas de transmisión de señales celulares; actividad que en las oncoproteínas RAS se encuentra aumentada. Esta ruta post-traducciona está siendo actualmente objeto de intenso estudio con objeto de encontrar nuevas dianas en la terapia antitumoral. La proteína RAS en concreto debe experimentar la farnesilación de un residuo de cisteína mediante el pirofosfato de farnesilo con objeto de aumentar su hidrofobicidad y permitir su adecuado anclaje a la membrana plasmática y por tanto su correcta actividad. Este proceso está catalizado por el enzima pirofosfato de farnesil transferasa, cuya inhibición conduciría a la pérdida de la actividad de la oncoproteína RAS. El diseño de inhibidores de este enzima o de sustancias que actúen como antimetabolitos de la

misma (de forma que den lugar a una pseudofarnesilación de la proteína RAS) se perfila como una posibilidad de obtener nuevos compuestos antitumorales. Actualmente la investigación basada en este paradigma se está potenciando.^{23,87,88} Esta idea ha sido revisada en un libro de reciente aparición⁸⁹. Existen productos, entre los que destaca el tipifarnib (Zarnestra[®]) de la Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development (Figura 3.40) que se encuentra en estudios clínicos avanzados de fases II/III.^{97,90} Es claro que la selectividad observada reside en el hecho de que la oncoproteína es ligeramente distinta a la proteína normal de las células sanas, principio en el que se basa toda esta nueva estrategia de búsqueda moderna de anticancerosos.

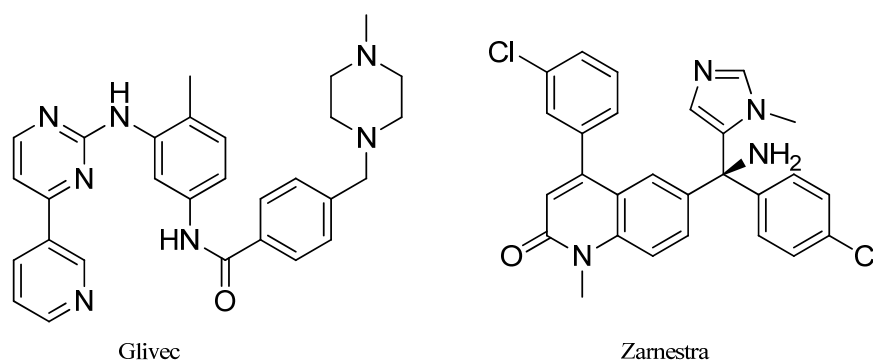


Figura 3.40

Además, la proteína RAS es una proteína reguladora en la proliferación de otras células y/o microorganismos. La inhibición de su actividad incide en el control del crecimiento de bacterias, hongos y levaduras.^{91,92} Los nuevos compuestos que se obtengan serán probados, por tanto, también con objeto de evaluar su actividad como quimioterápicos. En este caso la selectividad reside en que las proteínas bacterianas son diferentes a las de las células eucariotas.

Por otra parte, el pirofosfato de farnesilo juega un papel clave en la síntesis de esteroides. Es el sustrato del enzima escualeno sintetasa (SQS) que cataliza la conversión del resto de farnesilo en escualeno, sustancia precursora común a todos los esteroides. El diseño de inhibidores de esta enzima está en el centro de atención actual para el desarrollo de sustancias con actividad hipocolesteremiante de un tipo distinto a las actualmente usadas^{93,94,95} habiéndose comunicado recientemente la síntesis de compuestos inhibidores de la escualeno sintetasa que han alcanzado la fase III de ensayos clínicos para su uso en el control de la hipercolesterolemia.⁹⁶ La inhibición de la escualeno sintetasa puede repercutir además en el proceso biosintético normal de esteroides,

importantes en el desarrollo normal de la célula, con el resultado de que este es otro mecanismo adicional por el que moléculas con tales propiedades pueden ejercer su quimioterápico.

Dado el amplio potencial terapéutico que presenta la inhibición de estos enzimas, hemos empezado una línea de investigación en este sentido y dentro de las diferentes aproximaciones existentes, hemos escogido la de obtener análogos del pirofosfato de farnesilo (Figura 3.41).

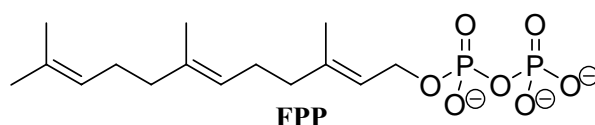


Figura 3.41

La validez de esta estrategia ha sido exitosamente probada por el grupo del Prof Gibbs que ha preparado numerosos análogos del FPP modificados en la parte lipófila, que han resultado ser inhibidores de la Ftasa o falsos sustratos de la misma, con afinidades del orden entre micro y nanomolar y ha preparado profármacos de los mismos.⁹⁷ Nosotros estamos abordando una estrategia diferente en la que introducimos cambios en la parte polar del pirofosfato de farnesilo, cambiando el grupo pirofosfato por otros grupos heteroatómicos, con objeto de incidir en la interacción con los receptores enzimáticos. Dado que la Ftasa es una metaloproteasa en la que el Zn^{++} juega un papel crucial en la coordinación con el extremo del Ras y del FPP, introducimos restos que se coordinan fácilmente con este catión para aumentar la interacción.

¿Cómo hemos escogido la naturaleza concreta del grupo polar? Hemos considerado algunas de las ideas básicas actuales en la búsqueda de nuevos fármacos. La metodología sintética que se pretende realizar debe basarse en la obtención de un amplio abanico de compuestos diferentes pero estructuralmente relacionados que serán probados con los correspondientes tests biológicos. Se plantea una síntesis hacia adelante, a partir de moléculas sencillas, que mediante unas primeras manipulaciones químicas conduzcan de forma simple a una primera familia de compuestos que se probarán. Resultado de estas pruebas se escogerán los prototipos que serán objeto de las siguientes manipulaciones químicas, igualmente sencillas, lo que conducirá a la segunda familia de compuestos, los cuales deberán ser probados. En definitiva se está describiendo el esquema químico evolutivo ramificado que se irá generando, desde moléculas inicialmente sencillas, que van aumentando en complejidad, siendo las estructuras de las moléculas seleccionadas por ser

activas, quienes van marcando el sentido de la modificación estructural. Esta es la estrategia utilizada actualmente en lo que se denomina síntesis orientada a la diversidad,⁹⁸ DOS, que trata de la búsqueda de un compuesto, líder, con propiedades con recorrido para evolucionar, propiedades en gran parte fisico-químicas, que serán responsables en gran medida de su biodisponibilidad, que pueda ser optimizado en sucesivas generaciones, yendo de lo simple a lo complejo hasta dar con el prototipo. Es una virtud del método que las sustancias de partidas sean asequibles y baratas y las reacciones, sencillas y se alcance complejidad en pocos pasos, dentro del campo químico de las propiedades fisico-químicas compatibles con la actividad biológica.^{99,100}

Con todas estas consideraciones, nos hemos propuesto como primer paso en la estrategia sintética, la síntesis de análogos isoprenoides con diferente tamaño en la parte lipófila (isoprenilo, geranilo, farnesilo) y con una cabeza polar en la que el grupo fosfato se ha cambiado por la función tiourea con diferentes radicales (Figura 3.42).

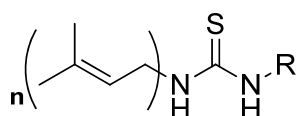


Figura 3.42

Supone una línea sencilla, que conduce rápidamente a una gran cantidad de sustancias, prácticamente todas nuevas, sustancias que pueden convertirse, asimismo de forma rápida, en una gran cantidad de compuestos diferentes.

Presentamos en esta Tesis, por tanto, la síntesis de nuevas tioureas (y ureas análogas), con un resto isoprenoide y los primeros resultados acerca de su actividad en relación a la inhibición del crecimiento de células tumorales y bacterias.

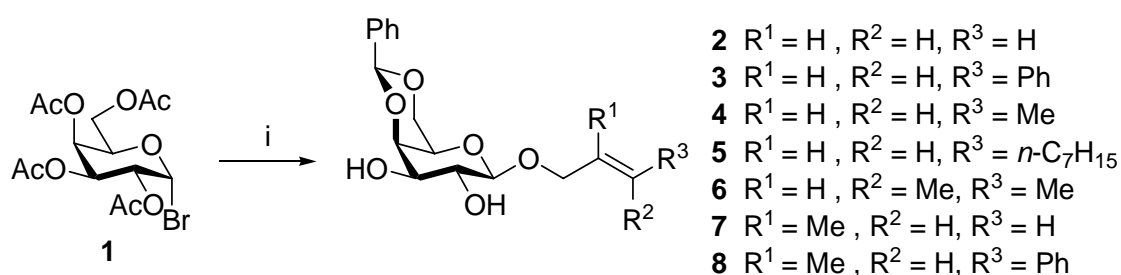
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1. Uso de los hidratos de carbono como auxiliares quirales en reacciones de epoxidación selectiva.

Una de las líneas de trabajo de nuestro grupo ha venido siendo la utilizando azúcares como inductores quirales en síntesis estereoselectiva de oxiranos,^{35,38,39} debido a la importancia de estos compuestos como intermedios en síntesis orgánica. Continuando con esta línea de trabajo, en este primer objetivo se trata de utilizar la D-galactosa como auxiliar quiral en la síntesis asimétrica de oxiranos; concretamente se trata de llevar a cabo la reacción estereoselectiva de epoxidación de alquencil D-galactopiranosidos. Hemos escogido la unión glicosídica entre el azúcar y el resto olefínico a epoxidar porque los oxiranos obtenidos en este proceso constituyen una fuente en la síntesis quiral de glicolípidos complejos, naturales y análogos, derivados de la D-galactosa, tan ampliamente representados en la Naturaleza.

4.1.1. Síntesis de alquencil D-galactopiranosidos.

El doble enlace se incorpora al azúcar mediante una reacción de glicosidación a partir del producto comercial bromuro de 2,3,4,6-tetra-O-acetil- α -D-galactopiranososa **1**; así, mediante una corta secuencia sintética de tres pasos, en la que no es necesario purificar los dos intermedios, obtenemos los nuevos alquencil 4,6-O-(*S*)-bencilidén- β -D-galactopiranosidos **2–8** (Esquema 4.1). Con esta reacción hemos obtenido un amplio grupo de sustancias muy funcionalizadas con la estereoquímica bien definida, y un doble enlace susceptible de transformarse en compuestos diversos pero con características químicas y constitucionales parecidas (Esquema 4.1).

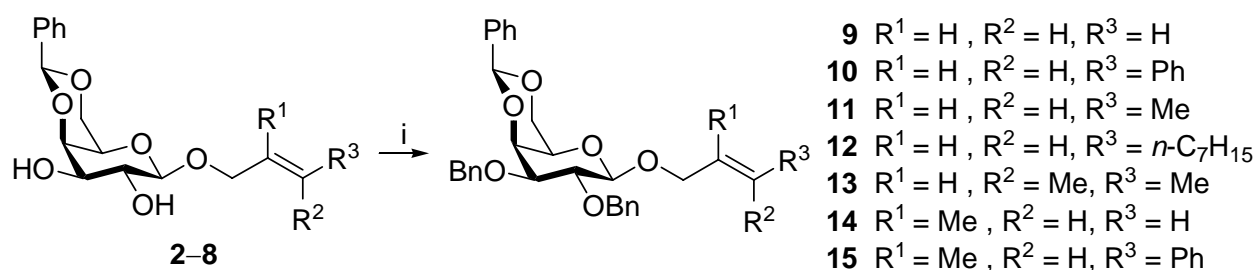


Esquema 4.1. (i) 1. $HOCH_2CR^1=CR^2R^3/MeNO_2-PhMe/Hg(CN)_2/50\text{ }^\circ C$; 2. $NaMeO/MeOH$; 3. $PhCH(OMe)_2/MeCN/CSA$.

Estos alquencil derivados **2–8** se obtienen con buenos rendimientos químicos y como un

único diastereoisómero. En todos los casos el protón del acetal 4,6-*O*-(*S*)-bencilidén aparece como un singulete entre 5.57 y 5.55 ppm, y el protón de la posición anomérica como un doblete alrededor de 4.30 ppm en todos los casos donde esta señal está bien resulta.

Con el fin de tener un mayor número de sustratos en los que analizar las reacciones de oxidación y analizar el efecto de los grupos hidroxilos libres de las posiciones 2 y 3 del azúcar se procedió a proteger dichas posiciones con grupos bencilos, lo que nos permitió estudiar el efecto de los restos aromáticos en la stereoquímica de dichas reacciones, al mismo tiempo que resolvió los problemas de solubilidad de los alquenal derivados en los disolventes utilizados en estas reacciones (causados por la presencia de los grupos hidroxilos de las pociones 2 y 3 del azúcar), los compuestos **9–15** se obtuvieron por la introducción de éteres bencilicos (Esquema 4.2).

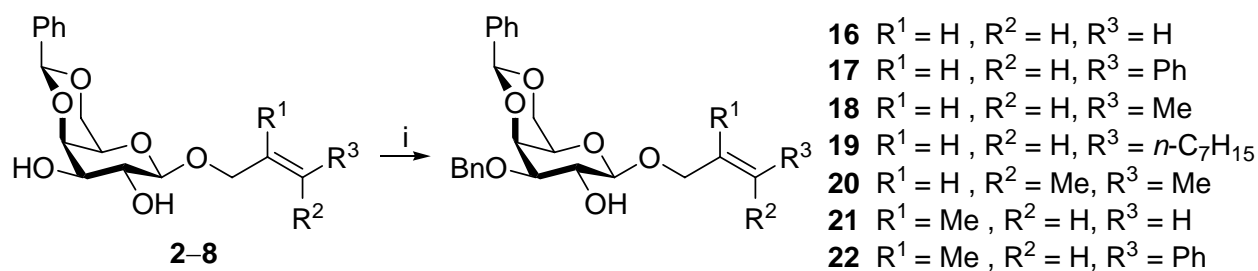


Esquema 4.2. (i) BnBr/KOH/18-crown-6/THF

En todos los casos las señales para los dos pares de los protones bencilicos (2-OCH₂Ph y 3-OCH₂Ph) aparecen entre 4.9 y 4.7 ppm.

Como ya hemos visto en la revisión bibliográfica, los β-D-glucopiranosidos que poseen un grupo hidroxilo libre en la posición 2 son eficaces auxiliares quirales para las reacciones estereoselectivas de epoxidación y ciclopropanación de alcoholes alílicos presentes en el aglicón.^{36,37,52,54,58} La presencia del OH libre en la posición 2 del azúcar es determinante para la estereoselectividad de las reacciones de epoxidación y ciclopropanación de alil β-D-glucopiranosidos, y se atribuye a que el OH actúa como punto de anclaje del reactivo del que se transfiere el oxígeno preferentemente a una de las caras del doble enlace. Por lo tanto, nos propusimos aumentar la gama de compuestos en los que íbamos a llevar a cabo la reacción de epoxidación del doble enlace, preparando los derivados 3-*O*-bencilados. Se obtienen compuestos que conservan un OH libre en la posición 2 del azúcar y son solubles en los disolventes adecuados, evaluando si en estos nuevos derivados el grupo 2-OH es determinante en el control

estereoquímico de la reacción. En la bibliografía se describe la bencilación mediada por óxido de tetrabutilestaño que tiene lugar con alta quimioselectividad en la posición 3 del alil 4,6-*O*-bencilidén-β-D-galactopiranosido para dar el éter 3-*O*-bencilo, una reacción que requiere calentamiento y cuyos tiempos de reacción son largos, alrededor de 24 horas.¹⁰¹ En esta tesis se ha desarrollado un método para la monobencilación selectiva del hidroxilo en la posición 3 del azúcar, utilizando el mismo método que para el dibencilación, aunque con un control riguroso de los equivalentes de los reactivos y del tiempo de reacción (20–30 minutos) (Esquema 4.3).



Esquema 4.3. (i) BnBr/KOH/18-crown-6/THF

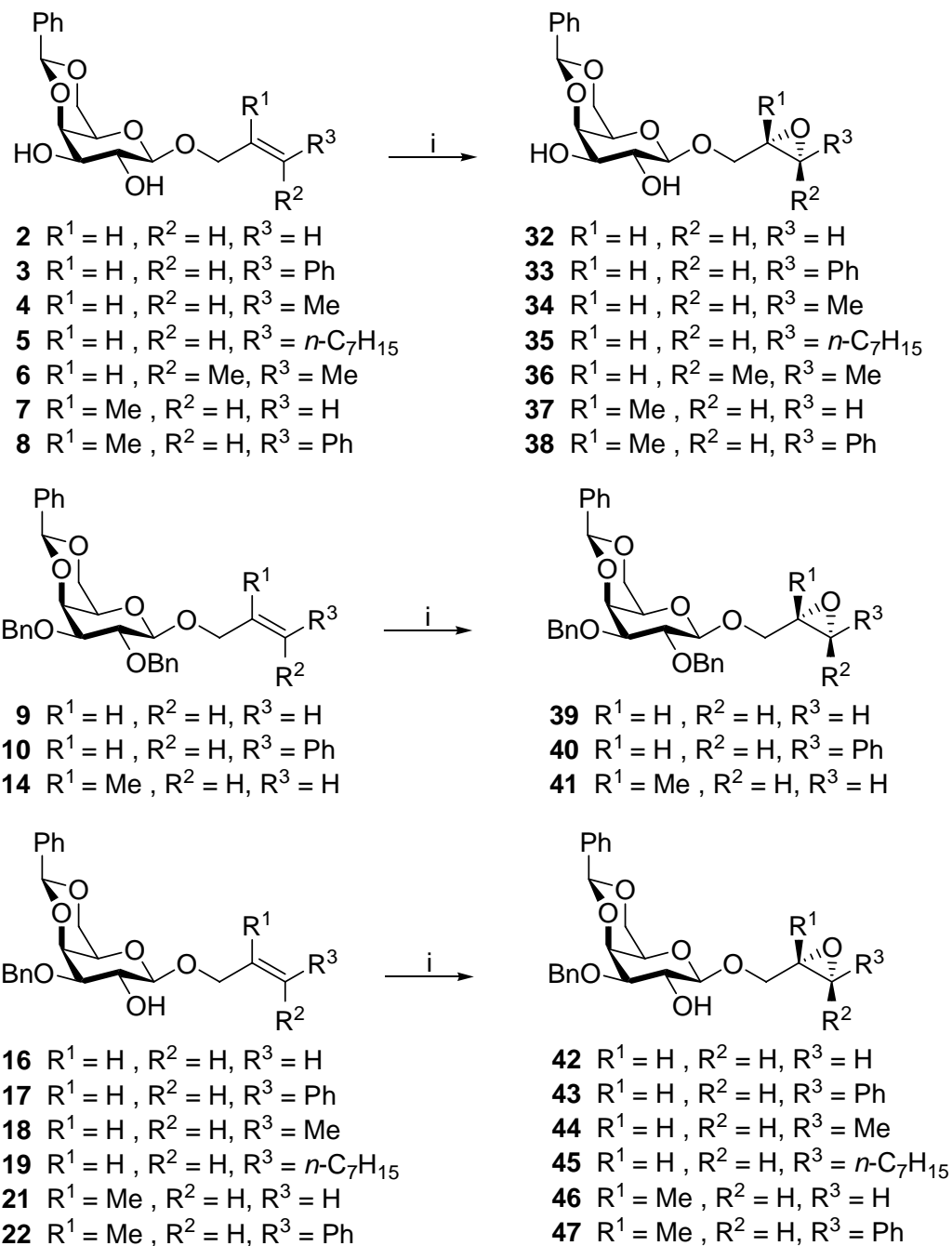
Hemos logrado mejoras notables en el procedimiento anteriormente descrito: menor tiempo de reacción, sin necesidad de calentamiento, y la aplicabilidad a una gran variedad de alquenal 4,6-*O*-(*S*)-bencilidén-β-D-galactopiranosidos. Se obtuvieron los productos **16–22**. En todos los casos la señal correspondiente a los protones del metileno del grupo bencilo incorporado se observa alrededor de 4.7 ppm.

4.1.2. Síntesis de epoxialquil D-galactopiranosidos.

Los alquenal 4,6-*O*-(*S*)-bencilidén-β-D-galactopiranosidos derivados **2–22** forman una biblioteca de compuestos distintos, pero relacionados estructuralmente, sobre la cual se ha estudiado la reacción de epoxidación utilizando ácido *m*-cloroperbenzoico (*m*-CPBA) como agente oxidante. Este método general es de interés no sólo porque permite la síntesis de epoxialcoholes quirales sustituidos, sino también porque proporciona un procedimiento para la síntesis de una variedad de compuestos mediante la apertura del oxirano adquiriendo así un valor añadido.

Nuestro grupo ha descrito el uso de este método para la síntesis de epoxialquil β-D-glucopiranosidos quirales con altos excesos diastereoisoméricos.³⁸ El objetivo de este trabajo es obtener epoxialquil β-D-galactopiranosidos y estudiar la influencia tanto de la configuración del

azúcar, del papel de los OH en las posiciones 2 y 3 de la azúcar en la estereoselectividad de la reacción de epoxidación (Esquema 4.4).



Esquema 4.4. (i) *m*-CPBA/CHCl₃/-15°C

En todos los casos la reacción se llevó a cabo a -15 °C, usando cloroformo como disolvente, durante el tiempo necesario hasta que la cromatografía en placa fina mostró que todo el material de partida se había consumido. La epoxidación de los compuestos **2–8** (con OH libre en las posiciones

2 y 3 del azúcar) da lugar a los compuestos **32–38**, la de los compuestos **9, 10, y 14** (2,3-di-*O*-bencil derivados) da lugar a los compuestos **39–41**, y la epoxidación de los 3-*O*-bencil derivados **16–19, 21, 22** da lugar a los compuestos **42–47**.

Los excesos diastereoméricos (ed) se midieron en base a los espectros de ¹H RMN y se recogen en la Tabla 4.1. Para su análisis, los epoxialquil β-D-galactopyranosidos se agruparon en tres grupos. El primero comprende los sustratos con los dos OH del residuo azucarado sin proteger (compuestos **32–38**); el segundo lo constituyen los oxiranos obtenidos mediante el uso de los sustratos 2,3-di-*O*-bencil derivados como inductor quiral (compuestos **39–41**); y el tercero aquellos compuestos en que los que sólo está protegido el OH de la posición 3 del azúcar, 3-*O*-bencil derivados (compuestos **42–47**).

Tabla 4.1. Epoxidación de los alquenal galactopiranosidos **2–10, 14, 16–19, 21 y 22**

Entrada	Compuesto de partida	Producto de reacción	Rendimiento químico ^a (%)	Exceso diastereomérico ^b (%)	Configuración del oxirano mayoritario ^c
1	2	32	63	100	(2 <i>R</i>)
2	3	33	72	85	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)
3	4	34	56	80	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)
4	5	35	74	80	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)
5	6	36	92	23	(2 <i>S</i>)
6	7	37	79	88	(2 <i>R</i>)
7	8	38	80	76	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)
8	9	39	90	23	(2 <i>R</i>)
9	10	40	72	9	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)
10	14	41	90	0	-
11	16	42	61	77	(2 <i>R</i>)
12	17	43	87	73	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)
13	18	44	98	84	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)
14	19	45	80	86	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)
15	21	46	79	88	(2 <i>R</i>)
16	22	47	85	81	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)

^a Rendimiento obtenido después de aislar y purificar el producto

^b Determinado por integración relativa de la señal de ¹H NMR de la mezcla de reacción

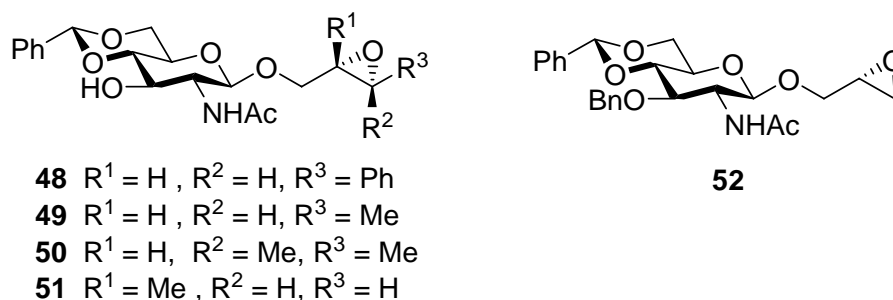
^c Deducido por estudios comparativos del RMN de la Tabla 4.2

Como se puede observar en la Tabla 4.1, los compuestos obtenidos con los mayores excesos diastereoisoméricos son los sustratos **32–38** y **42–47**, con valores entre 77% y 100%. Sin embargo, los excesos obtenidos para los compuestos **39–41** bajan drásticamente (9–23%), y en un caso es de cero. Esto demuestra que la presencia del OH en la posición 2 del azúcar es determinante para la

estereoselectividad de la reacción de epoxidación del doble enlace con *m*-CPBA, atribuyéndose a la formación de un puente de hidrógeno entre el grupo OH y el peroxiácido.

La estereoselectividad generada por el papel dirigente de los grupos en la posición 2 del azúcar capaces de formar puentes de hidrógeno con el peroxiácido ya se ha descrito en las reacciones de epoxidación de alquenil derivados β -D-glucopiranosidos^{36,37} (OH en la posición 2 del azúcar) y nuestro grupo de investigación en la reacción de epoxidación de derivados de alquenil glucósidos de *N*-acetil-D-glucosamina (NH en la posición 2 del azúcar),³⁸ siendo en ambos casos la cara *Re* la más reactiva. Nuestro grupo también ha descrito la estereoselectividad en la reacción de epoxidación de propeniliden acetales derivados de D-glucopiranosidos, D-alopiranosidos, D-glucofuranósidos y D-xilofuranósidos, y cómo la estereoquímica de los oxiranos obtenidos depende de la configuración del residuo de azúcar empleado como auxiliar quiral y, si el OH en la posición 3 del azúcar está libre o protegida siendo la inducción asimétrica mayor cuando se encuentra libre.^{6,102}

Con el fin de asignar la configuración de los centros estereogénicos del anillo de oxirano formado en la reacción de epoxidación, analizamos los desplazamientos químicos de los protones y carbonos fácilmente identificables y los comparamos con las señales de los análogos epoxialquil β -D-glucopiranosidos previamente descritos.³⁸ Por esto, se compararon los desplazamientos químicos y el perfil de las señales de los protones y carbonos de los nuevos compuestos derivados de la D-galactosa con los análogos epoxialquil 2-acetamido-4,6-*O*-(*R*)-bencilidén-2-desoxi- β -D-glucopiranosido (Esquema 4.5).

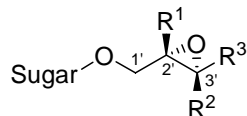


Esquema 4.5. Alquenil glucopiranosidos descritos por nuestro grupo de investigación.³⁸

Los compuestos **32–37** muestran el mismo perfil de señales que los previamente descritos **48–52** (Tabla 4.2). En la mayoría de los casos examinados, el estereoisómero mayoritario presenta un desplazamiento químico más bajo en ¹H RMN para el protón anomérico, y un desplazamiento químico más alto para el carbono anomérico en ¹³C RMN. Al mismo tiempo, las señales de los

carbonos del anillo de oxirano y del metileno alílico aparecen a menor valor de desplazamiento químico para el estereoisómero mayoritario y mayor para el diastereoisómero minoritario.

Tabla 4.2. Análisis comparativo de los datos de NMR (δ , ppm) en CDCl_3 para los carbonos de oxirano, y del protón y el carbono anomérico de los compuestos **32–47** versus **48–52**



Entrada	Producto	C-1' m/M	C-2' m/M	C-3' m/M	H-1 m/M	C-1 M/m	Cofiguración del oxirano mayoritario
1	32 ^a	69.0	50.7	44.6	4.4–4.5	103.2	(2 <i>R</i>)
2	33	68.7/68.2	60.5	56.2/55.9	4.46/4.39	103.3/102.6	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)
3	34	68.6	57.9/57.7	52.2	4.40/4.35	103.1	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)
4	35	68.8	56.9/56.7	56.3/56.0	4.41/4.33	103.3/102.3	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)
5	36	68.0	61.7	58.3/57.9	4.33/4.25	102.7	(2 <i>S</i>)
6	37	71.0	56.2	51.3	4.40/4.35	103.6	(2 <i>R</i>)
7	38	71.5/71.3	62.8	60.7/60.4	4.49/4.40	103.7	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)
8	39	70.5	50.8/50.6	44.6/44.3	4.49/4.44	103.7/103.4	(2 <i>R</i>)
9	40	69.2	61.4/60.8	56.3/56.0	4.56/4.51	103.8/103.6	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)
10	41 ^b	72.0	55.8	51.7/51.6	4.49/4.44	103.5/103.2	-
11	42	68.9	50.7/50.5	44.6	4.43/4.38	103.3/103.1	(2 <i>R</i>)
12	43	68.1	61.2/61.0	56.2/56.0	4.50/4.44	103.5/103.2	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)
13	44	68.5	57.7	52.4	4.42/4.35	103.5	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)
14	45	68.7	56.8	56.4	4.43/4.35	103.5	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)
15	46	70.9	56.2	51.4	4.43/4.34	103.7	(2 <i>R</i>)
16	47	71.3	62.7	61.2/60.4	4.51/4.43	103.9/103.6	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)
17	48 ^c	68.8/68.3	60.3/60.1	55.3/54.9	4.59/4.55	102.1/101.9	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)
18	49 ^c	69.0/68.8	56.9/56.7	51.3/51.2	4.68/4.49	101.7/101.6	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)
19	50 ^c	67.8	60.5	57.3/57.2	4.75/4.67	101.7/101.3	(2 <i>S</i>)
20	51 ^c	69.5	57.1	49.6	4.67/4.44	102.9/102.8	(2 <i>R</i>)
21	52 ^c	70.8/68.9	50.8/50.3	44.2	4.96/4.90	101.0/100.7	(2 <i>R</i>)

^a Solo se obtuvo un diastereoisómero

^b No se obtuvo ed

^c Referencia 38

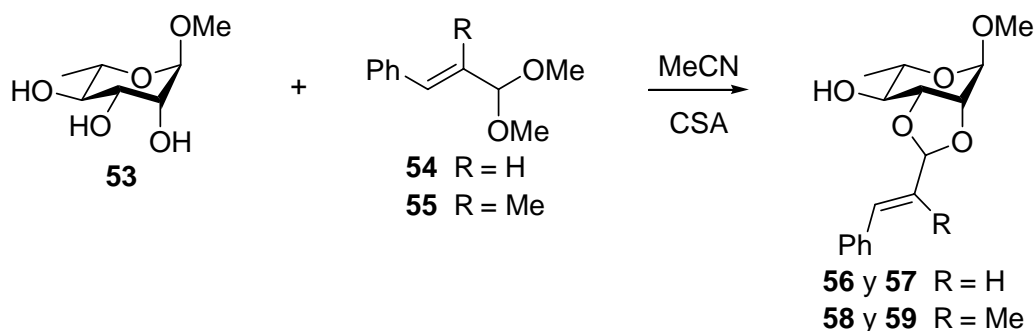
A partir de estos estudios de correlación se puede decir que la cara más reactiva es siempre la misma en todos los casos estudiados, y se puede asignar la notación para la cara más reactiva: *Re,Re* en los compuestos con un anillo aromático como sustituyente en el carbono tres, *Re* en los que tienen dos sustituyentes iguales en el carbono tres, y *Re,Si* en compuestos con un sustituyente alquilo en el carbono tres.

4.2. Uso de los hidratos de carbono como auxiliares quirales en reacciones de ciclopropanación selectiva.

El objetivo siguiente se aprovecha el conocimiento adquirido por el grupo de investigación en la preparación de alquénil acetales y alquénil glicósidos derivados de azúcares de diferente configuración para utilizarlos como sustratos en la síntesis asimétrica de ciclopropanos. Nos propusimos poner a punto el método de Simmons-Smith para llevar a cabo la síntesis estereoselectiva de ciclopropanos, por una parte, utilizando como sustratos derivados de alquénil acetales con azúcares de diferentes configuraciones al objeto de elegir el mejor auxiliar quiral para esta reacción, y por otra, utilizando como compuestos de partida derivados de alquénil β -D-galactopiranosidos que tan buenos resultados estereoquímicos ha proporcionado en la reacción estereoselectiva de epoxidación.

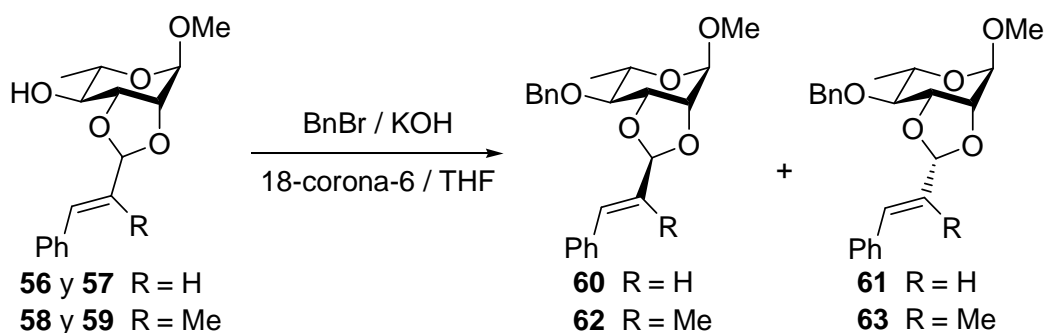
4.2.1. Ciclopropanación de alquénil acetales con configuración L-ramno, D-gluco y D-xilo.

La síntesis de los alquénil acetales sustratos para la reacción de ciclopropanación se han sintetizado a partir de compuestos comerciales y de compuestos previamente descritos por nuestro grupo de investigación.^{110,10} En primer lugar escogimos la L-ramnosa como auxiliar quiral partiendo del compuesto comercial metil α -L-ramnopiranosido **53**, y como resto acetálico, elegimos inicialmente como reactivos el *trans*-cinamaldehido dimetil acetal¹⁰³ **54** y el α -metil-*trans*-cinamaldehido dimetil acetal¹⁰⁴ **55**. La reacción del metil α -L-ramnopiranosido **53** y con el *trans*-cinamaldehido dimetil acetal **54** condujo al metil 2,3-*O*-(*E*-3-fenil-2-propenilidén)- α -L-ramnopiranosidos **56** y **57** con buenos rendimientos químicos, usando el procedimiento descrito por Murphy y col.¹⁰⁵ para la formación de acetales usando aldehido dimetil acetal como reactivo. Los compuestos **56** y **57** se obtuvieron como una mezcla de diastereoisómeros en una proporción 1:1 como mostró el espectro de ¹H RMN. El mismo método se usó para la preparación del metil 2,3-*O*-(*E*-2-metil-3-fenil-2-propenilidén)- α -L-ramnopiranosidos **58** y **59** a partir de **53** y α -metil-*trans*-cinamaldehido dimetil acetal **55**. Los compuestos **58** y **59** se obtuvieron con una mezcla de diastereoisómeros en proporción 2.2:1. Los espectros de RMN para las mezclas **56** y **57**, y **58** y **59** muestran las señales correspondientes a la olefina incorporada al metil α -L-ramnopiranosido (Esquema 4.6).



Esquema 4.6.

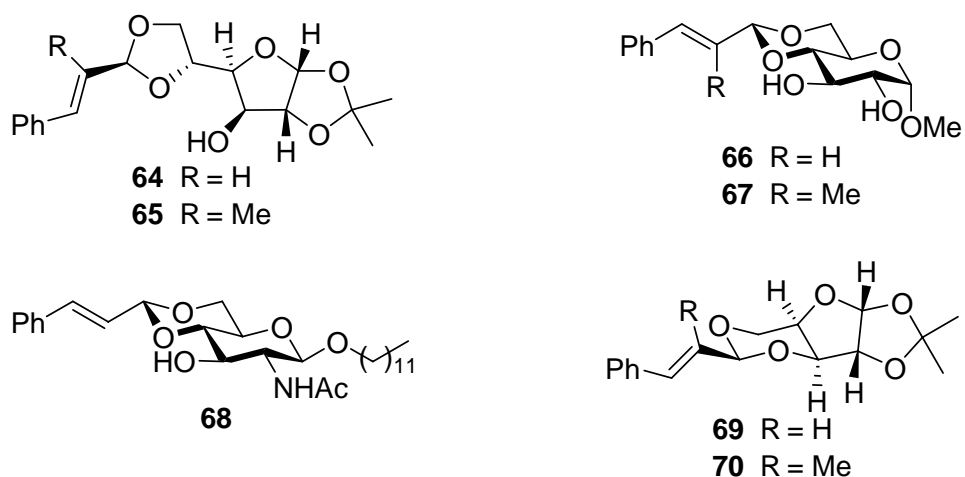
El número de acetales derivados de la L-ramnosa se aumentó transformando los compuestos **56–59** en los correspondientes *O*-bencilidén derivados **60–63** con bromuro de bencilo y éter 18-corona-6 como catalizador (Esquema 4.7).



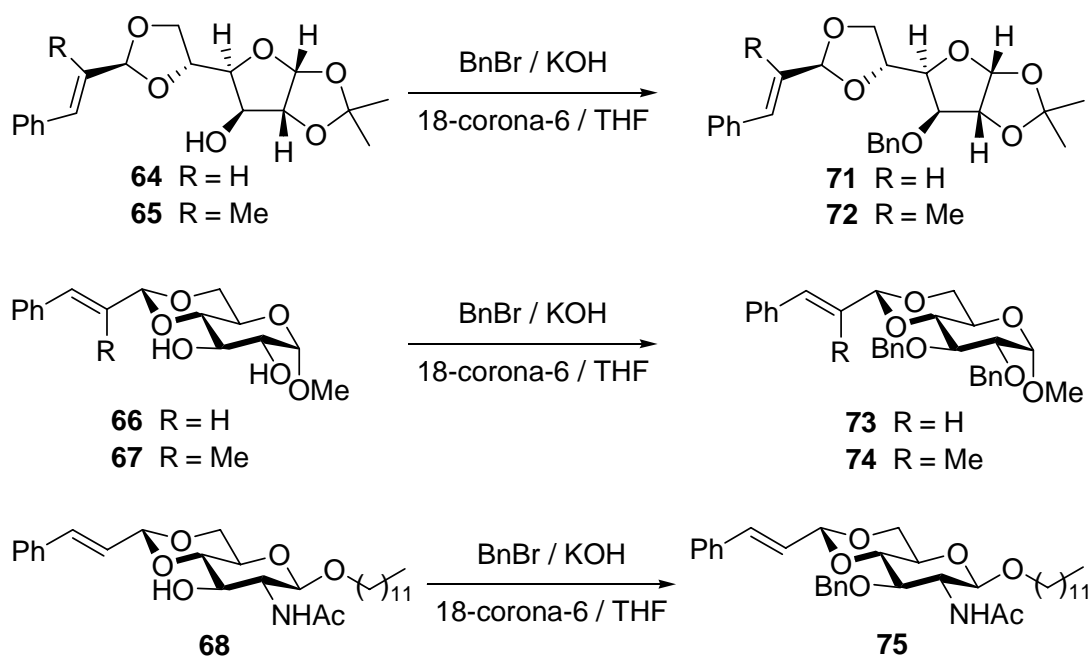
Esquema 4.7.

Los dos diastereoisómeros **60** y **61**, se separaron mediante cromatografía en columna, al igual que **62** y **63**. En cada caso los experimentos 2D-NOESY establecieron que la configuración del carbono acetálico es (*S*) para los isómeros mayoritarios **60** y **62** mientras que los isómeros minoritarios **61** y **63** tienen configuración (*R*).

Con objeto de ampliar la librería de alquenal acetales utilizamos también los compuestos **64–70**, derivados de D-glucofuranosa, D-glucopiranososa, *N*-acetil-D-glucosamina, y D-xilofuranosa, que han sido previamente descritos por nuestro grupo de investigación¹⁰ (Esquema 4.8). La *O*-bencilación con bromuro de bencilo y éter 18-corona-6 como catalizador de los compuestos **64–68** condujo a los derivados **71–75**, como nuevo sustratos para la reacción de ciclopropanación (Esquema 4.9).



Esquema 4.8.

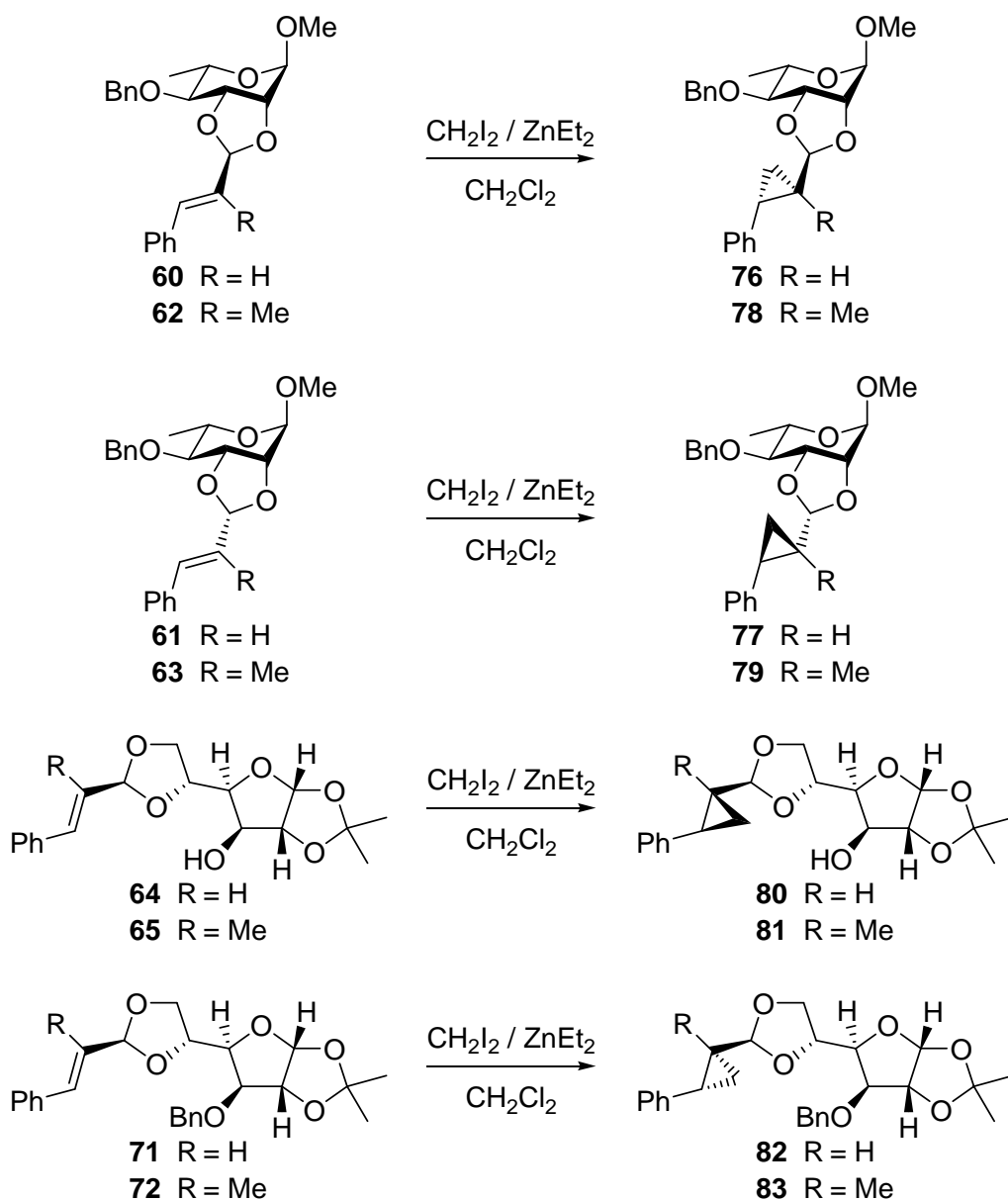


Esquema 4.9.

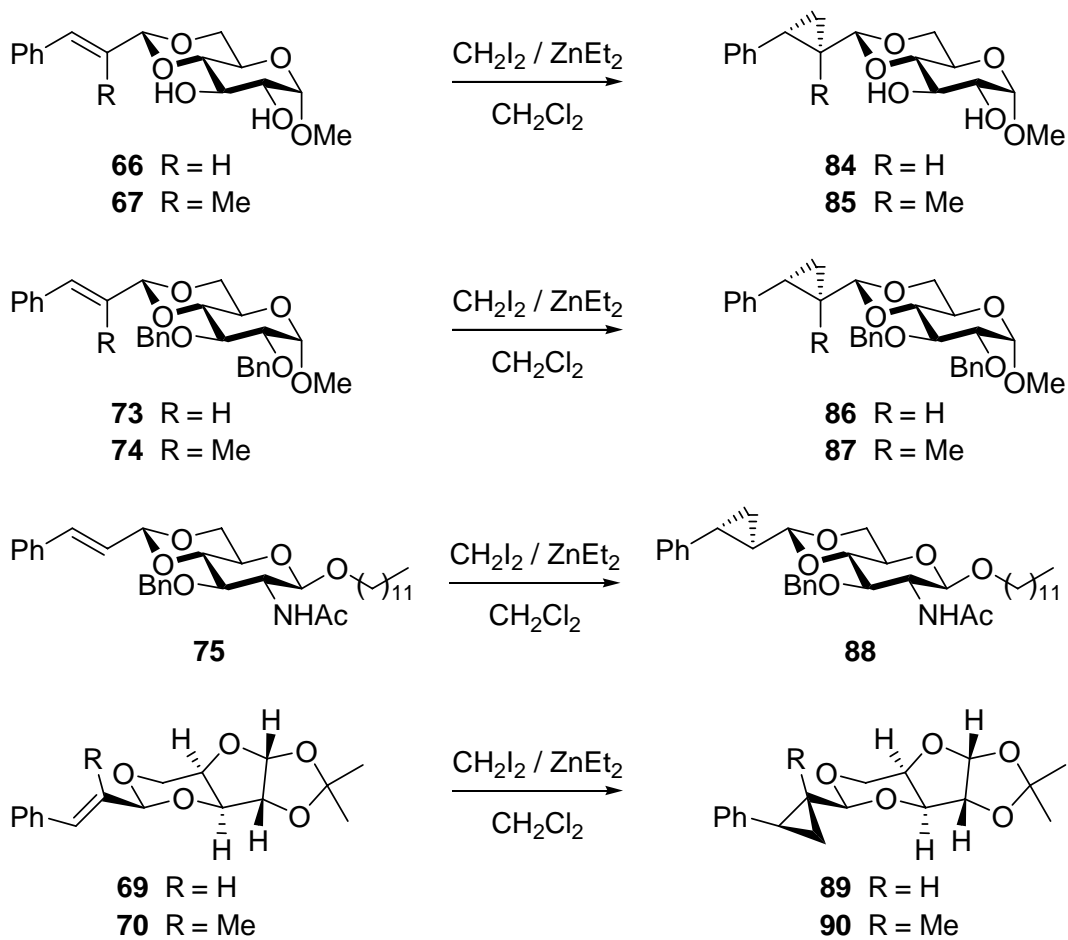
A efectos de estudiar los resultados estereoquímicos obtenido en la reacción de ciclopropanación, los sustratos se clasifican en dos grupos: uno en el que el acetal forma parte de un anillo de cinco miembros, y otro en el que el grupo acetálico forma parte de un ciclo de seis miembros.

La reacción de ciclopropanación de los compuestos **60–67**, **69–75** se llevó a cabo usando

$\text{CH}_2\text{I}_2/\text{ZnEt}_2$ como reactivo y diclorometano como disolvente. En el Esquemas 4.10 se muestran los compuestos en los que el acetal es un ciclo de cinco miembros, y en el Esquema 4.11 los compuestos en el que el grupo acetálico es un ciclo de seis miembros.



Esquema 4.10.



Esquema 4.11.

Los compuestos **76**, **77**, **80** y **82–90** se aislaron y se purificaron mediante cromatografía en columna. Cuando los productos de partida eran los compuestos **62**, **63** y **65**, la reacción de ciclopropanación dió con bajo rendimiento los compuestos **78**, **79** y **81** los cuales fueron detectados por RMN de ^1H pero no se aislaron.

Los excesos diastereoméricos (ed) se determinaron en cada caso por ^1H RMN, y se muestra en la Tabla 4.3. Los propilidén acetales de partida se han clasificado en dos grupos dependiendo del tamaño del anillo acetálico. El primer grupo contiene los compuestos cuyo anillo es de cinco miembros (Esquema 4.10); y se han ordenado según la configuración del hidrato de carbono: α -L-ramnopiranosidos para los compuestos **62** y **63**, y α -D-glucofuranosa para los compuestos **64**, **65**, **71** y **72**. El segundo grupo contiene los compuestos cuyo anillo acetálico es de seis miembros (Esquema 4.11); y también se han ordenado por la configuración del hidrato de carbono: α -D-glucopiranososa para los compuestos **66**, **67** y **73–75** y α -D-xilofuranosa para los compuestos **69** y **70**.

Dentro de los dos grupos, los compuestos difieren en la configuración del carbono acetálico, en el grado de sustitución del doble enlace y en la presencia de grupos hidroxilos libres o bloqueados.

Tabla 4.3. Ciclopropanación de los derivados de 3-fenilpropenilidén **60–67**, **69–75** en CH₂Cl₂

Entrada	Compuesto de partida	Producto de reacción	Rendimiento químico ^a (%)	Exceso diastereomérico ^b (%)	Configuración del ciclopropano mayoritario ^c
1	60	76	81	26	2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>
2	61	77	75	57	2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>
3	64	80	66	49	2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>
4	71	82	64	4.8	2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>
5	72	83	60	0	–
6	66	84	65	20	2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>
7	67	85	62	4.8	2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>
8	73	86	66	33	2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>
9	74	87	74	4.8	2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>
10	75	88	76	46	2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>
11	69	89	85	80	2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>
12	70	90	87	50	2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>

^a Rendimientos después de tener el producto aislado y purificado.

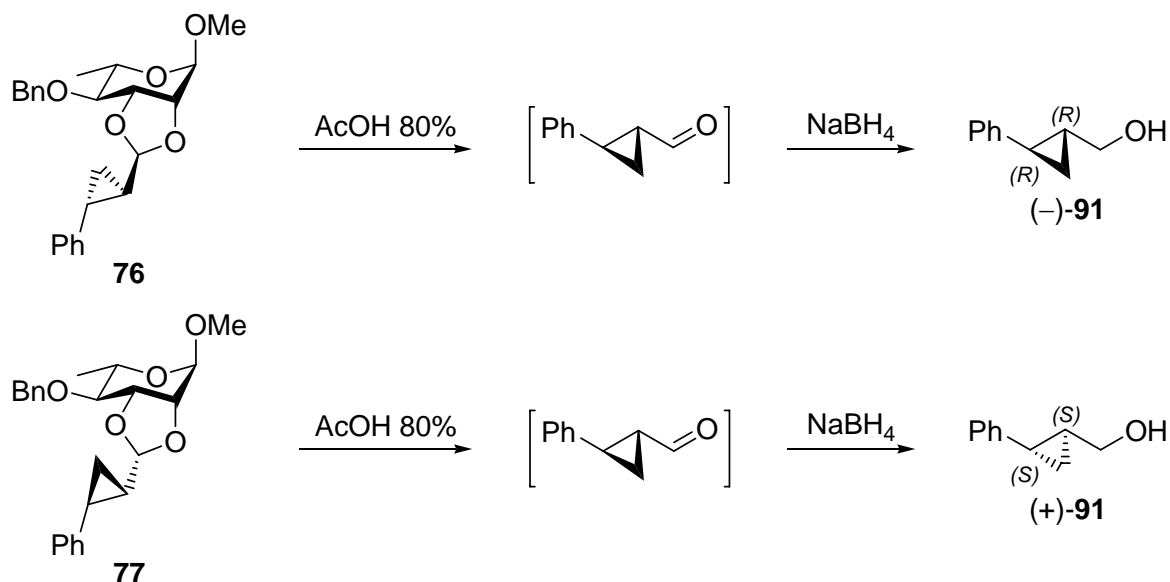
^b Determinado por integración de ¹H en el espectro de la mezcla de reacción.

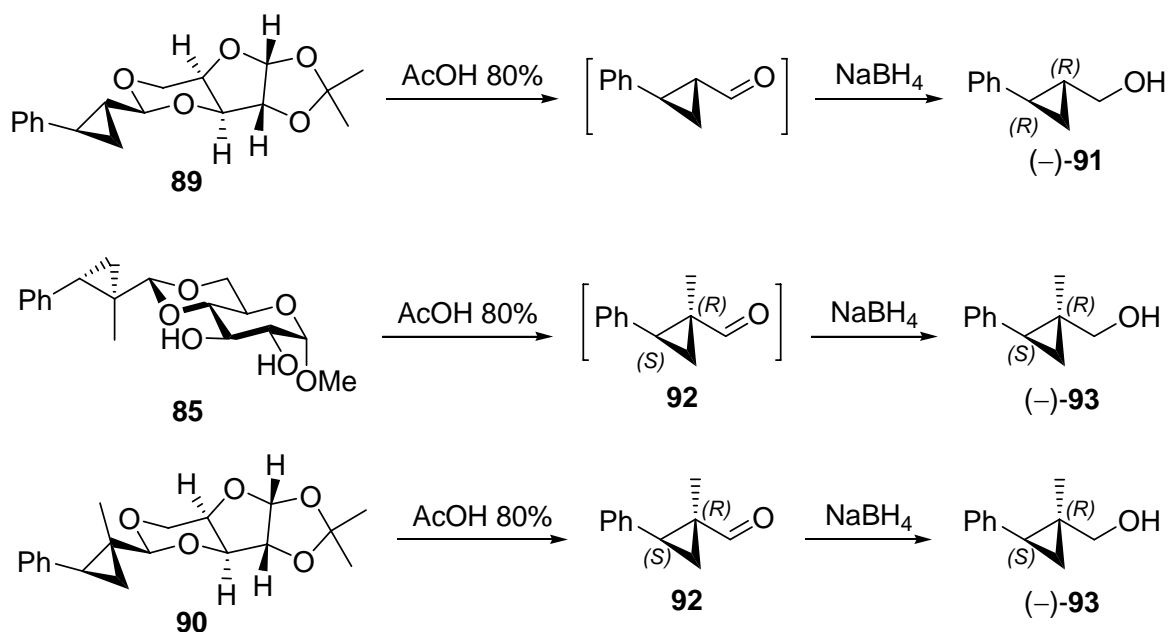
Con respecto al grado de sustitución del doble enlace de los propilidén acetales, los experimentos muestran que los excesos diastereoméricos obtenidos para los acetales del *trans*-cinamaldehído (entradas 1–4, 6, 8, 10 y 11) son mayores que para los acetales del α -metil-*trans*-cinamaldehído (entradas 5, 7, 9 y 12). Para los compuestos **82**, **84**, **86** y **89** se obtuvieron con excesos diastereoméricos del 4.8, 20, 33, y 80%, respectivamente, mientras que para los compuestos **83**, **85**, **87** y **90** se obtuvieron con excesos diastereoméricos del 0, 4.8, 4.8 y 50%, respectivamente.

En el grupo de compuestos cuyo anillo acetálico es de cinco miembros (Esquema 4.10), y la configuración del azúcar α -L-ramnopiranosido, compuestos **76** y **77** se ha observado que los ed dependen de la configuración del carbono acetálico; para el compuesto **76** cuyo carbono acetálico tiene configuración (*S*) se obtuvo con un 26% ed, mientras que para el compuesto **77** cuya configuración es (*R*) se obtuvo con un 57% de ed. Los excesos diastereoméricos de los compuestos de configuración α -D-glucofuranosa (**80**, **82** y **83**) fueron muy diferentes (Tabla 4.3, entradas 3, 4 y 5) dependiendo de la funcionalización del carbono 3 del azúcar; el compuesto **80** con el grupo hidroxilo libre del carbono 3 se obtuvo con un 49% de ed, mientras que los compuestos **82** y **83**

cuyo grupo hidroxilo está bloqueado se obtuvieron con un 4.8 y un 0% de ed, respectivamente. En el grupo de compuestos cuyo anillo acetálico es de 6 miembros (Esquema 4.11) los excesos diastereoméricos dependen de la configuración del hidrato de carbono. Los resultados muestran que los compuestos **89** y **90** con configuración α -D-xilofuranosa (entradas 11 y 12) presentan ed mayores que los compuestos **84–88** cuya configuración es D-glucopiranososa (entradas 6–10). Para los compuestos **84**, **86**, **88** y **89** obtenidos derivados de acetales del *trans*-cinamaldéhidido muestran ed del 20, 33, 46 y 80%, respectivamente. Mientras que para los ciclopropanos **85**, **87** y **90** obtenidos a partir de acetales derivados del α -metil-*trans*-cinamaldehido muestran ed del 4.8, 4.8 y 50%, respectivamente.

Para asignar la configuración de los centros estereogénicos del anillo de ciclopropano formado en la reacción de ciclopropanación se procedió a la separación del auxiliar quiral por hidrólisis con ácido acético al 80% seguido de reducción con borohidruro sódico para obtener el correspondiente hidróximetil ciclopropano y recuperar el auxiliar quiral (Esquema 4.12). La configuración absoluta para el anillo de ciclopropano, (2*R*,3*R*) para **76**, (2*S*,3*S*) para **77**, (2*R*,3*S*) para **85**, (2*R*,3*R*) para **89** y (2*R*,3*S*) para **90**, se estableció por correlación con (1*R*,2*R*)-*trans*-1-fenil-2-hidroxi-metilciclopropano^{106,107} (–)-**91** obtenido a partir de **76** o **89**, por correlación con (1*S*,2*S*)-*trans*-1-fenil-2-hidroxi-metilciclopropano^{108,109} (+)-**91** obtenido a partir de **77**, y por correlación con (1*R*,2*S*)-(*E*)-2-fenil-1-hidroxi-metil-1-metilciclopropano^{110,111} (–)-**93** obtenido a partir de **85** o **90**.



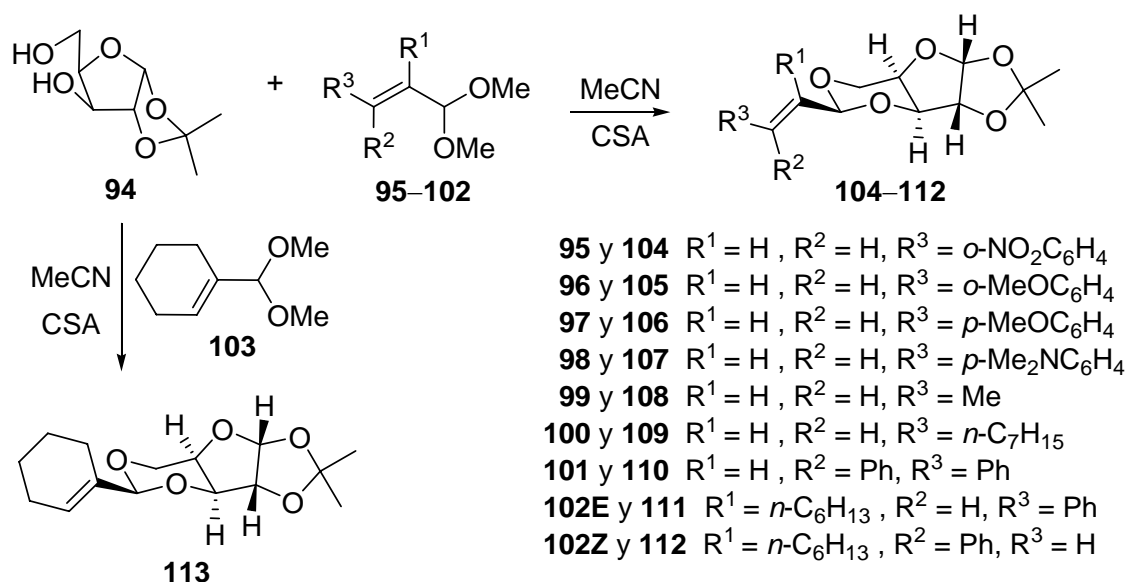


Esquema 4.12.

La configuración, de los otros ciclopropanos presentes en la Tabla 4.3, se estableció por el análisis de los cambios del protón y del carbono correspondiente al sistema acetálico en el espectro de RMN. Para los ciclopropanos derivados del *trans*-cinamaldehído la señal correspondiente a H-1' es fácilmente identificable en el espectro de ¹H a 5.0–4.4 ppm, como un doblete y las señales para C-1', C-2', C-3' y C-4' son identificables en el espectro de ¹³C a 107–96, 25, 19 y 12 ppm, respectivamente. El compuesto **82** muestra el mismo perfil de señales para H-1', C-1', C-2' y C-3' que el compuesto **77**, por lo que se asigna la configuración (2*S*,3*S*) al isómero mayoritario del compuesto **82**. El compuesto **80** muestra el mismo perfil de señales en H-1' que el compuesto **76** y se diferencia en el perfil de señales de los compuestos **77** y **82**. Los compuestos **80** y **82** presentan también diferentes signos de [α]_D por lo que se le asignó la configuración (2*R*,3*R*) para el isómero mayoritario del compuesto **80**. Los compuestos **84** y **86** muestran el mismo perfil de señales que el compuesto **76** por lo que se le asignó la misma configuración. Para los ciclopropanos derivados del α-metil-*trans*-cinamaldehído la señal correspondiente a H-1' es fácilmente identificable en el espectro de ¹H a 4.7–4.2 ppm como un singulete, y las señales para C-1', C-3' y C-4' son fácilmente identificables en el espectro de ¹³C a 106–103, 25 y 14 ppm, respectivamente. El compuesto **87** muestra el mismo perfil de señales para H-1', C-1', C-3' y C-4' que para los compuestos **85** y **90** por lo que se asignó la configuración (2*R*,3*S*) para su isómero mayoritario.

Hasta ahora hemos estudiado la reacción de ciclopropanación con sistemas de diiodometano/dietilzinc para dobles enlaces derivados de acetales del *trans*-cinamaldehído y α -metil-*trans*-cinamaldehído con diferentes derivados de monosacáridos de metil α -L-ramnopiranosidos, metil α -D-glucopiranosido, dodecil 2-acetamido-2-dexosi- β -D-glucopiranosido, 1,2-*O*-isopropilidén-D-glucofuranosa, y 1,2-*O*-isopropilidén-D-xilofuranosa. Con el fin de encontrar el sustrato que mejor se comportara como auxiliar quiral en esta reacción de ciclopropanación, analizando los excesos diastereoméricos, hemos diversificado el sustrato quiral variando la configuración del azúcar, la protección de los grupos hidroxilos, y el tamaño del anillo acetálico y del anillo del azúcar. En este estudio encontramos que los mejores excesos diastereoméricos se obtuvieron cuando se usamos como auxiliar quiral 1,2-*O*-isopropilidén-D-xilofuranosa. Por esta razón escogimos la 1,2-*O*-isopropilidén-D-xilofuranosa como auxiliar quiral para la optimización de la reacción de ciclopropanación de Simmons-Smith de propiliden acetales, para lo que sintetizamos un conjunto de alquenos, y diferentes condiciones experimentales de disolventes y temperaturas.

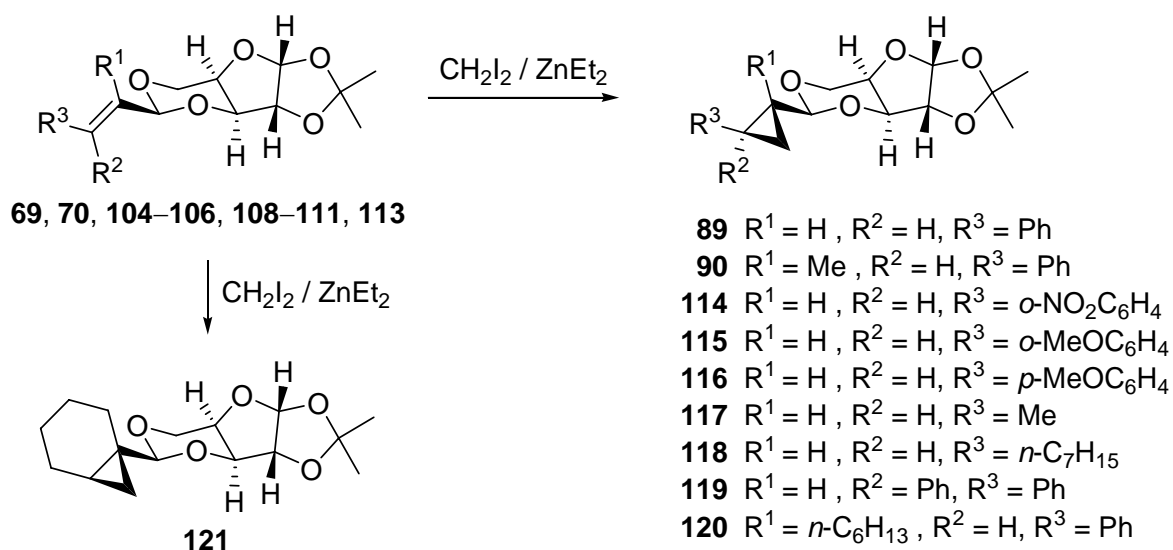
La síntesis de los nuevos alquenilidén acetales **104–113**, sustratos para la reacción de ciclopropanación, se han sintetizado a partir de 1,2-*O*-isopropilidén-D-xilofuranosa **94** y los correspondientes aldehidos insaturados dimetil acetal **95–102** empleando el procedimiento descrito por Murphy *et al.*¹¹⁶ para la formación de acetales usando aldehído dimetil acetal como reactivo (Esquema 4.13). La reacción procede con buenos rendimientos químicos.



Esquema 4.13.

Los compuestos **104–113** se obtuvieron como un único estereoisómero, la configuración *S* del carbono acetálico se estableció en todos los casos por experimentos 2D-NOESY. La reacción de **94** con α -hexilcinamaldéhid dimetil acetal (**102E** + **102Z**) condujo a los dos compuestos **111** y **112** como una mezcla de estereoisómeros. Estos estereoisómeros se separaron mediante cromatografía en columna, y sus configuraciones, determinadas mediante experimentos 2D-NOESY, fueron *E* y *Z*, respectivamente.

La reacción de la ciclopropanación de los compuestos **69**, **70**, **104–106**, **108–111** y **113** se llevó a cabo usando sistemas de $\text{CH}_2\text{I}_2/\text{ZnEt}_2$ como reactivo y diferentes condiciones de disolventes y temperaturas, obteniéndose los compuestos **89**, **90**, **114–121** (Esquema 4.14), los cuales se aislaron y purificaron mediante cromatografía en columna. El compuesto obtenido a partir de **107** se identificó por placa cromatográfica pero no se aisló ya que durante el procesado se perdía en la fase acuosa. Cuando el compuesto de partida fue **112** la reacción condujo una mezcla de ciclopropanos que se detectó por ^1H RMN pero que no se aisló.



Esquema 4.14.

Los excesos diastereoméricos (ed) en todos los casos se determinó por ^1H RMN y se muestran en la Tabla 4.4. Los datos mostrados en esta tabla indican que los excesos diastereoméricos obtenidos en la ciclopropanación de los compuestos estudiados son diferentes dependiendo del disolvente y la temperatura de reacción. Los ed son mayores cuando se disminuye la temperatura a la que se lleva a cabo el experimento. A temperaturas por debajo de $-20\text{ }^\circ\text{C}$, la solubilidad del

producto de partida es baja y los tiempos de reacción excesivamente largos.

Con respecto al disolvente los datos experimentales muestran que los ed obtenidos con 1,2-dicloroetano o tolueno son mayores que los obtenidos en los casos en los que se usó diclorometano. La combinación de las bajas temperaturas y el uso de 1,2-diclorometano como disolvente dio los mejores resultados en ed: los compuestos **118** y **119** se obtuvieron con un 100% de ed usando esas condiciones de temperatura y disolvente.

Tabla 4.4. Ciclopropanación de los acetales derivados **69, 70, 104–106, 108–111, 113**

Entrada	Comp. partida	Producto reacción	Disolvente	Temp. (°C)	Rend. ^a (%)	ed ^b (%)	Configuración del ciclopropano mayoritario
1	69	89	CH ₂ Cl ₂	-15	85	80	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)
2	69	89	ClCH ₂ CH ₂ Cl	-20 a 0	77	82	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)
3	104	114	CH ₂ Cl ₂	-20 a 0		75	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)
4	104	114	PhMe	-20 a 0		75	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)
5	104	114	ClCH ₂ CH ₂ Cl	-20 a 0	84	78	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)
6	105	115	CH ₂ Cl ₂	-20 a 0		33	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)
7	105	115	ClCH ₂ CH ₂ Cl	-30	86	77	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)
8	106	116	ClCH ₂ CH ₂ Cl	-30	77	46	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)
9	108	117	CH ₂ Cl ₂	-20 a 0		56	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)
10	108	117	PhMe	-20 a 0	76	65	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)
11	108	117	ClCH ₂ CH ₂ Cl	-20 a 0		60	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)
12	109	118	ClCH ₂ CH ₂ Cl	-20 a 0	74	100	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)
13	110	119	CH ₂ Cl ₂	-20 a 0		82	(2 <i>R</i>)
14	110	119	PhMe	-20 a 0		85	(2 <i>R</i>)
15	110	119	ClCH ₂ CH ₂ Cl	-20 a 0	69	100	(2 <i>R</i>)
16	110	119	ClCH ₂ CH ₂ Cl	20		20	(2 <i>R</i>)
17	70	90	CH ₂ Cl ₂	-15	87	50	(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)
18	70	90	ClCH ₂ CH ₂ Cl	-20 a 0	75	76	(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)
19	111	120	ClCH ₂ CH ₂ Cl	-20 a 0	72	66	(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)
20	113	121	ClCH ₂ CH ₂ Cl	-20 a 0	79	67	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)

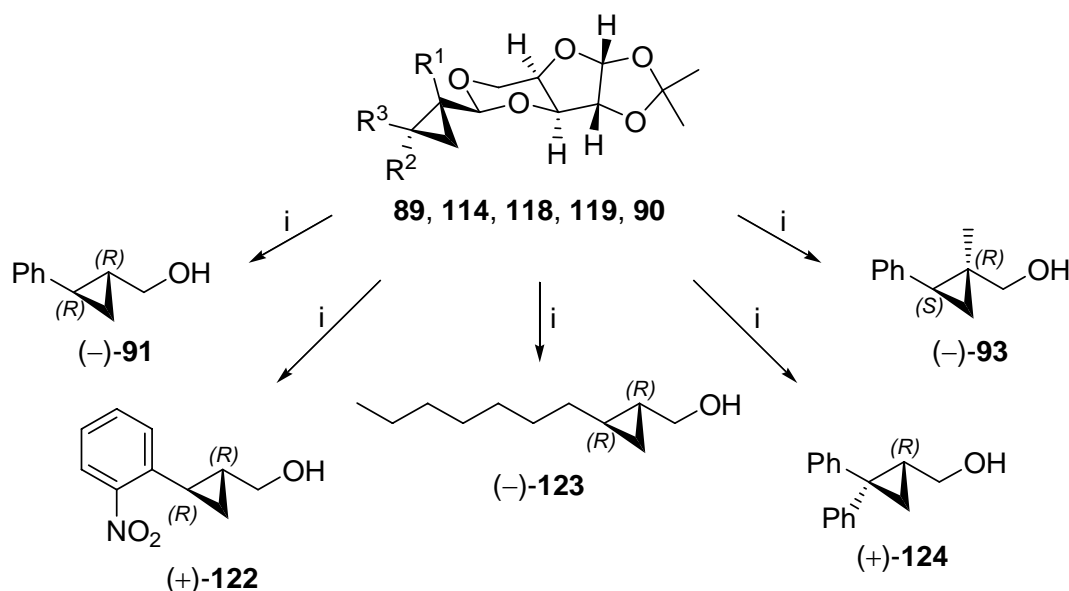
^a Rendimientos después de tener el producto aislado y purificado.

^b Determinado por integración de ¹H en el espectro de la mezcla de reacción.

Con respecto al grado de sustitución del doble enlace en los propilidén acetales de partida los datos experimentales muestran que: (a) El ed obtenido a partir del acetal del *trans*-cinamaldehído (R¹=H, entrada 2) fue mayor que los obtenidos los casos de los acetales de los

derivados α -alquil-*trans*-cinamaldehido ($R^1 \neq H$, entradas 18 y 19); así el compuesto **89** se obtuvo con un 82% de ed mientras que los compuestos **90** y **120** se obtuvieron con ed del 76 y 66%, respectivamente. (b) En el mismo sentido, el compuesto **118** ($R^1 = H$, entrada 12) se obtuvo con un ed del 100%, mientras que el compuesto **121** ($R^1 \neq H$, entrada 20) se obtuvo con un 67% de ed. (c) Los excesos diastereoméricos obtenidos para los propilidén acetales con sustituyentes voluminosos en el carbono 3 fueron más altos que los obtenidos a partir de acetales con sustituyentes más pequeños en el carbono 3; así, los compuestos **115** ($R^3 = o\text{-MeOC}_6\text{H}_4$) y **118** ($R^3 = n\text{-C}_7\text{H}_{15}$) se obtuvieron con ed del 77% (entrada 7) y del 100% (entrada 12), mientras que los compuestos **116** ($R^3 = p\text{-MeOC}_6\text{H}_4$) y **117** ($R^3 = \text{CH}_3$) se obtuvieron con ed del 46% (entrada 8) y 60% (entrada 10). (d) Los excesos diastereoméricos obtenidos a partir de los propilidén acetales con dos sustituyentes en el carbono 3 fueron mayores que los obtenidos a partir de acetales con un solo sustituyente en dicho carbono; así, el compuesto **119** ($R^2 = R^3 = \text{Ph}$) mostró el 100% de ed (entrada 15) mientras que el compuesto **89** ($R^2 = H$, $R^3 = \text{Ph}$) mostró el 82% de ed (entrada 2).

Con el fin de asignar la configuración de los centros estereogénicos en el anillo de ciclopropano formado durante la reacción de ciclopropanación, se procedió a la separación del auxiliar quiral por hidrólisis con ácido acético al 80% seguida de reducción con borohidruro sódico, para dar los correspondientes hidroximetilciclopropanos y con recuperación del derivado azucarado (Esquema 4.15).



Esquema 4.15. (i) 1. AcOH 80%; 2. NaBH₄

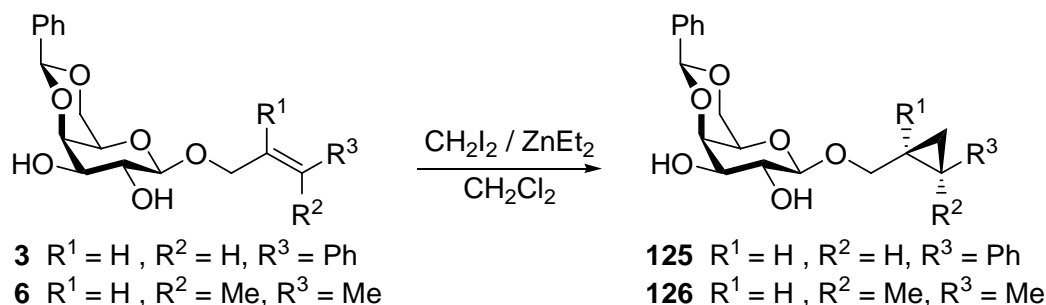
La estereoquímica absoluta del anillo de ciclopropano, (2*R*,3*R*) para **89**, **114** y **118**, (2*R*) para **119**, y (2*R*,3*S*) para **90**, se dedujo por correlación con (1*R*,2*R*)-*trans*-1-fenil-2-hidroximetilciclopropano¹¹² (-)-**91** obtenido a partir de **89**, por correlación con (1*R*,2*R*)-*trans*-1-hidroximetil-2-(*o*-nitrofenil)ciclopropano¹¹³ (+)-**112** obtenido a partir de **114**, por correlación con (2*R*)-1,1-difenil-2-hidroximetilciclopropano^{114,115} (+)-**124** obtenido a partir de **119** por correlación con (1*R*,2*S*)-*E*-1-hidroximetil-1-metil-2-fenilciclopropano¹²² (-)-**93** obtenido a partir de **90**. La configuración del resto de ciclopropanos listados en la Tabla 4.4 se estableció por el análisis de los desplazamientos químicos de los protones y de los carbonos correspondientes en el sistema acetal ciclopropano en los espectros de RMN.

En conclusión, en la reacción de ciclopropanación de los propilidén acetales derivados de la 1,2-*O*-isopropilidén- α -D-xilofuranosa presentados aquí, podemos afirmar que: (1) En todos los casos estudiados la cara más reactiva ha resultado ser siempre la misma; su notación es *Re,Re* en compuestos con un sustituyente aromático en el carbono 3, *Re* cuando los compuestos tienen un sustituyente en el carbono 3, y *Re,Si* en los compuestos con un sustituyente alquílico en el carbono 3. (2) Los excesos diastereoméricos (ed) encontrados dependen del disolvente y de la temperatura de reacción; los mejores resultados se obtuvieron cuando se usó 1,2-dicloroetano como disolvente y la temperatura por debajo de -20 °C. (3) La 1,2-*O*-isopropilidén- α -D-xilofuranosa es un buen auxiliar quiral para la reacción de ciclopropanación de propilidén acetales.

4.2.2. Ciclopropanación de alquénil glicósidos derivados de la D-galactosa.

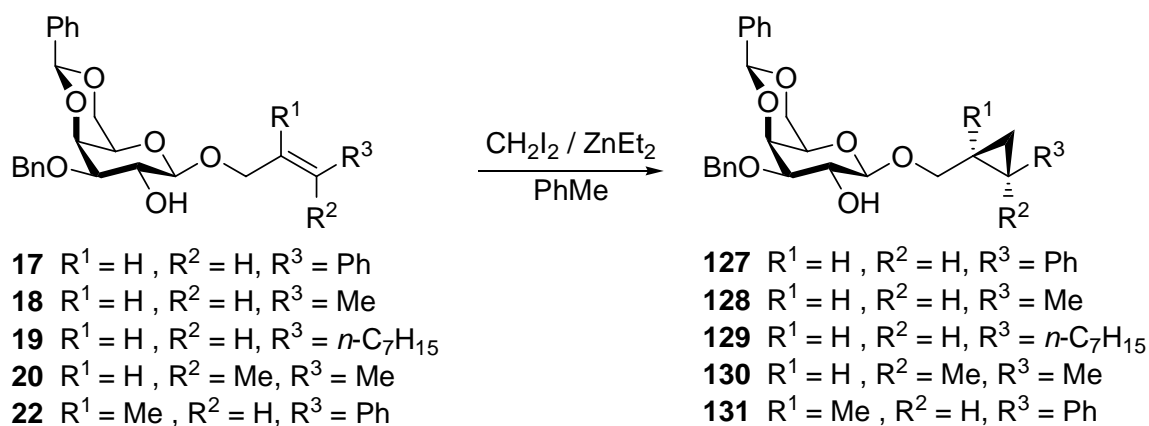
Siguiendo con la búsqueda de nuevas alternativas para el desarrollo de métodos efectivos que nos permitan obtener derivados de ciclopropanos con alta estereoselectividad a partir de alquenos, en este apartado describimos la utilización alquénil β -D-galactopiranosidos, cuya síntesis describimos anteriormente en el apartado 4.1, como sustratos para la reacción de ciclopropanación de de Simmons-Smith, seguida de la separación del auxiliar quiral. Esta reacción de ciclopropanación ha sido estudiada en alil β -D-glucopiranosidos utilizando tolueno como disolvente, y con excelentes resultados estereoquímicos.⁵⁸ Nuestros alquénil β -D-glucopiranosidos de partida, con los OH libres en las posiciones 2 y 3 del azúcar, no son solubles en tolueno en las condiciones de reacción, por lo que decidimos utilizar CH₂Cl₂ como disolvente. Se eligieron para estos primeros ensayos los compuestos **3** y **6** (Esquema 4.16), obteniéndose los compuestos **125** y

126 con el 57% y el 22% de exceso diastereoisomérico, respectivamente (determinado por ^1H NMR).



Esquema 4.16.

Debido a los resultados poco satisfactorios obtenidos inicialmente, el reto consistía poder utilizar tolueno como disolvente, por lo que los siguientes ensayos de la reacción de ciclopropanación los llevamos a cabo partiendo de compuestos menos polares, lo que se consigue eligiendo para ello los correspondientes derivados dibencilados y monobencilados. La reacción de ciclopropanación de los compuestos **10** y **13** (2,3-di-*O*-bencil derivados) en estas condiciones no tiene lugar, lo que se atribuye al impedimento estérico ejercido por el grupo bencilo en la posición 2 del azúcar, que bloquea la aproximación de los reactivos al doble enlace. Sin embargo, la reacción de los compuestos **17** y **20** (3-*O*-bencil derivados) da lugar a los compuestos **127** y **130** con 100% de exceso diastereoisomérico. Esto nos llevó a llevar a cabo la reacción de ciclopropanación con otros 3-*O*-bencilidén derivados (compuestos de **18**, **19** y **22**), obteniéndose los compuestos **128**, **129**, y **131** (Esquema 4.17).



Esquema 4.17.

Los excesos diastereoméricos obtenidos fueron altos: 78–100%. (Tabla 4.5).

Tabla 4.5. Ciclopropanación de los alquénil α -D-galactopiranosidos **17–20, 22**

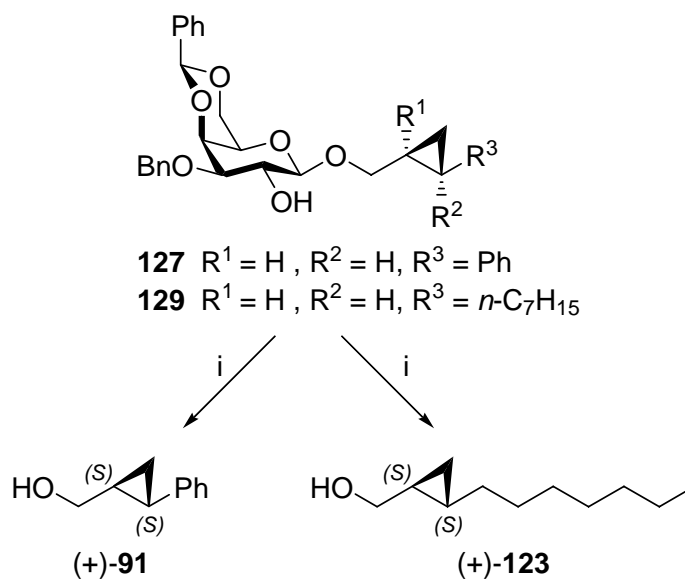
Entrada	Compuesto de partida	Producto de reacción	Rendimiento químico ^a (%)	Exceso diastereomérico ^b (%)	Configuración del ciclopropano mayoritario ^c
1	17	127	95	100	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)
2	18	128	91	84	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)
3	19	129	91	100	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)
4	20	130	91	100	(2 <i>S</i>)
5	22	131	67	78	(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)

^a Rendimientos después de aislar y purificar el producto.

^b Determinado por integración relativa de ¹H en el espectro de la mezcla de reacción.

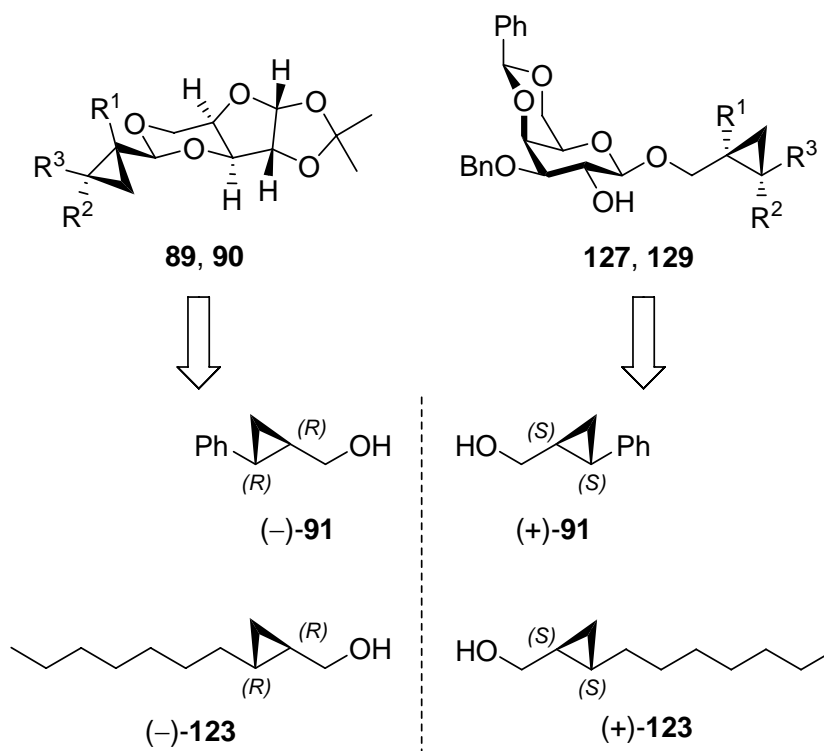
Todos los ciclopropil derivados con sustituyente fenilo en la posición 2 del anillo de ciclopropano presentan en ¹H RMN las señales de los dos hidrógenos metilénicos en torno a 0.9–1 ppm y los hidrógenos del ciclo entre 1.5 y 1.8 ppm. En el caso de los ciclopropil 2-alquil derivados, esas señales aparecen en alrededor de 0.2–0.5 ppm y 0.7–0.9 ppm, respectivamente.

Con el fin de asignar la configuración absoluta de los centros estereogénicos generados en la reacción de ciclopropanación, los ciclopropil derivados **127** y **129** (obtenidos con 100% de exceso diastereoisoméricos) fueron sometidos a la separación del auxiliar quiral, mediante tratamiento con anhídrido tríflico en piridina y posterior calentamiento en DMF acuosa en presencia de piridina, obteniendo así los correspondientes hidroximetilciclopropanos enantioméricamente puros (+)-**91** y (+)-**123**.¹¹⁶ La comparación de los valores de los poderes rotatorios de estos compuestos con los publicados en la bibliografía permitió la asignación de la estereoquímica absoluta del anillo de ciclopropano para los compuestos de **127**^{117,118} y **129**¹²⁹ (Esquema 4.18). En ambos casos, el enantiómero obtenido es de configuración (*S,S*), siendo la cara reactiva del alqueno de partida la misma en los dos casos. La notación es (*Si,Si*) para el compuesto **17** (con un sustituyente aromático en la posición tres del alilo) y (*Si,Re*) para el compuesto **19** (con un sustituyente alquilo en el carbono tres). La configuración de los demás derivados de ciclopropanos de la Tabla 4.5 se estableció a partir del análisis de los desplazamientos químicos de los protones y los carbonos el sistema de ciclopropano y la posición anomérica en los espectros de RMN.



Esquema 4.18. (i) 1. TiF_2/Py (95%); 2. $\text{DMF}/\text{Py}/\text{H}_2\text{O}/160\text{ }^\circ\text{C}$

Cabe destacar que la utilización de la D-galactosa como auxiliar quiral en la ciclopropanación de alquénil glicósidos conduce a los compuestos (+)-**91** y (+)-**123**, que son los enantiómeros de los correspondientes (-)-**91** y (-)-**123** que se obtienen cuando llevamos a cabo la ciclopropanación de los correspondientes alquénil acetales cuando utilizamos 1,2-O-isopropilidén- α -D-xilofuranosa como auxiliar quiral (Esquema 4.19).



Esquema 4.19.

4.3. Uso de los hidratos de carbono como catalizadores quirales en reacciones de epoxidación selectiva.

En el desarrollo de este objetivo se han usado los azúcares como organocatalizadores quirales, para ello nos propusimos sintetizar eficientes catalizadores para la reacción de epoxidación de *trans*-olefinas con Oxone[®]. Concretamente diseñamos nuevas cetonas quirales derivadas de azúcares con dos aproximaciones diferentes: cetonas con el grupo ceto en un anillo de siete miembros fusionado en posiciones 2,3 al anillo de piranosa, y cetonas en las que el grupo ceto forma parte del anillo de piranosa.

4.3.1. Cetonas con el grupo ceto en un anillo fusionado en posiciones 2,3 del azúcar.

La síntesis de nuevas cetonas quirales derivadas de azúcares, uniendo la función cetona, mediante un ciclo, al residuo azucarado a través de los oxígenos de las posiciones 2 y 3 conduce a catalizadores que presentan un espaciador entre el grupo ceto y los estereocentros más cercanos, carbonos 2 y 3 del azúcar (Figura 4.1).

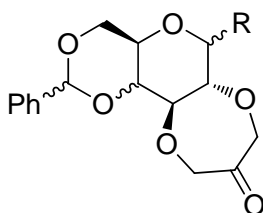
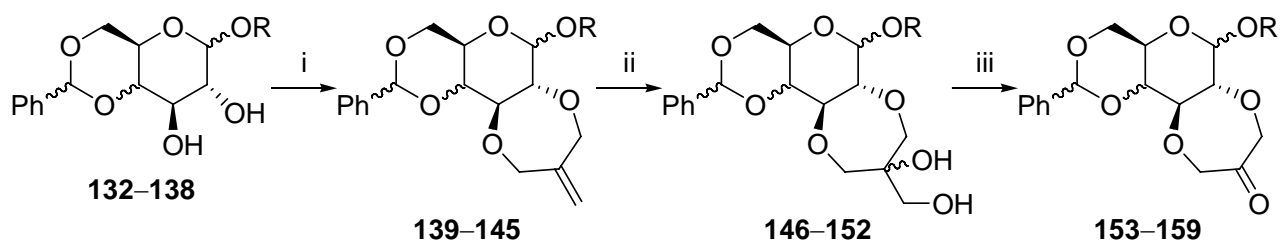


Figura 4.1

Las cetonas sintetizadas con esta estructura general se diferencian entre si en la configuración de los carbonos 1 y 4, y en la configuración del carbono acetálico unido a los oxígenos de las posiciones 4 y 6. Esto supuso utilizar derivados comerciales de D-glucosa y D-galactosa como sustancias de partida y una metodología que permitió obtener las cetonas en tres etapas con altos rendimientos químicos (Esquema 4.20).



Esquema 4.20. (i) = $(\text{ClCH}_2)_2\text{C}=\text{CH}_2$ / KOH / 18-corona-6 / THF; (ii) = OsO_4 (*t*-BuOH) / Me_3NO / CH_2Cl_2 ; (iii) = NaIO_4 (H_2O) / EtOH- H_2O

Los compuestos de partida utilizados **132–138** son comerciales o fácilmente obtenidos en un sólo paso a partir de los correspondientes azúcares mediante una reacción de benzalación por el procedimiento descrito anteriormente en el apartado 4.1 para los compuestos **56–63** (Figura 4.2).

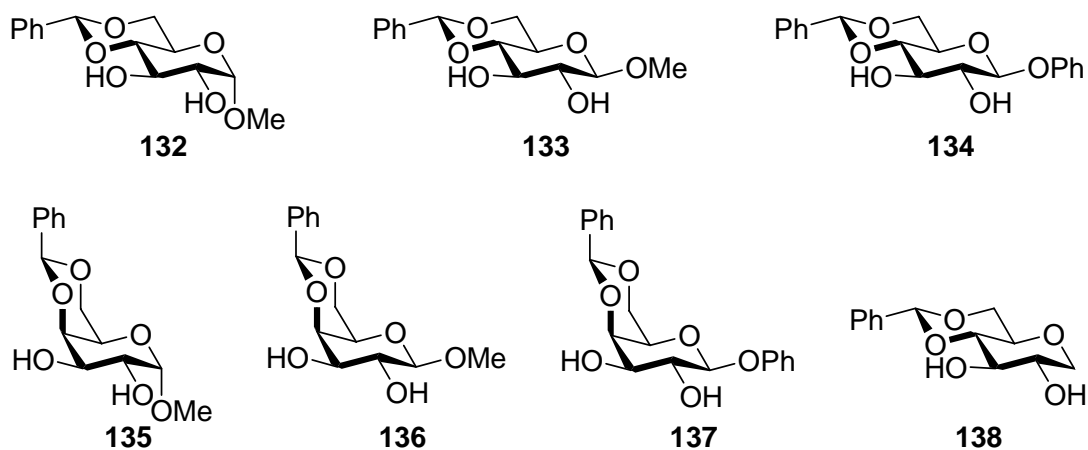


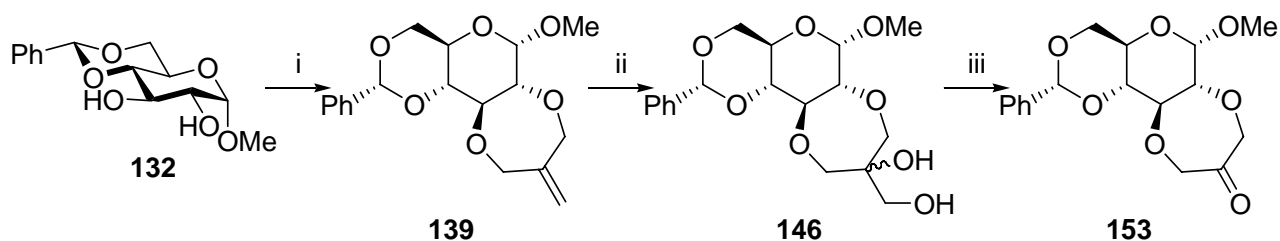
Figura 4.2

La primera etapa de formación de las cetonas quirales **153–159**, consiste en una reacción de dialquilación de los hidroxilos 2 y 3 de los compuestos de partida **132–138** con 3-cloro-2-clorometilpropeno, consiguiéndose así los compuestos **139–145** en los que se ha formado un ciclo de siete miembros fusionado con el anillo de piranosa del azúcar, y que llevan incorporado un grupo alqueno. En la segunda etapa, el doble enlace se somete a una reacción de dihidroxilación catalizada con tetróxido de osmio conduciendo a la formación de los dioles **146–152**, y con la generación de un nuevo centro estereogénico en la molécula. En la tercera etapa se lleva a cabo la rotura oxidativa del glicol con metaperiodato de sodio para conducir a las cetonas **153–159**.

El primer compuesto de partida utilizado para este objetivo fue metil 4,6-*O*-(*R*)-bencilidén-

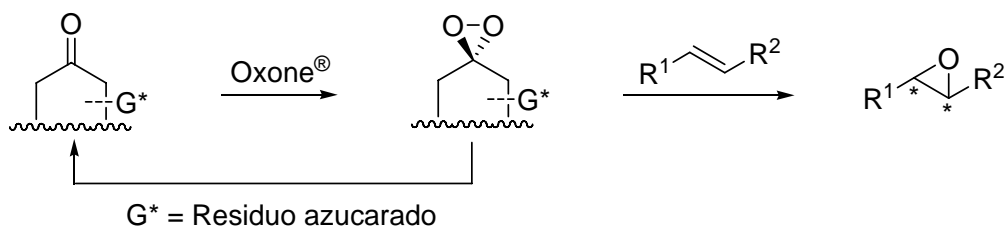
α -D-glucopiranosido **132**, atendiendo a la abundancia, disponibilidad y bajo coste de la D-glucosa. La dialquilación del compuesto **132** con 3-cloro-2-clorometilpropeno, en presencia de hidróxido de potasio y de 18-corona-6 en tetrahidrofurano originó en cinco días a temperatura ambiente el compuesto cíclico metil 4,6-(*R*)-*O*-bencilidén-2,3-*O*-(2-metilidén-1,3-propilén)- α -D-glucopiranosido **139**, uno de los intermediarios clave (Esquema 4.21). En el espectro de ^1H RMN podemos observar, como señales más características de los tres ciclos que constituyen la molécula, un singulete a 5.51 ppm correspondiente al hidrógeno acetálico del grupo bencilideno PhCH, un doblete a 4.80 ppm y con una constante de acoplamiento de 4.8 Hz correspondiente al hidrógeno anomérico del azúcar, y dos singuletes a 4.98 y 4.96 ppm correspondientes a los dos hidrógenos del carbono oléfico del anillo de siete miembros formado en la reacción. La reacción de dihidroxilación del doble enlace del compuesto **139** con tetróxido de osmio, en cantidades catalíticas, y *N*-óxido de trimetilamina, utilizando diclorometano como disolvente tiene lugar a temperatura ambiente, produciendo el correspondiente glicol metil 4,6-(*R*)-*O*-bencilidén-2,3-*O*-(2-hidroxi-2-hidroximetil-1,3-propilén)- α -D-glucopiranosido **146** como un sólido blanco. La reacción genera un nuevo estereocentro en la molécula. En nuestro caso, el estudio de los espectros de resonancia magnética nuclear de ^1H muestran la señal del hidrógeno acetálico PhCH como dos singuletes a 5.51 y 5.49 ppm, la señal de H-1 del azúcar como dos dobletes a 4.82 y 4.78 ppm ($J_{1,2} = 3.6$ Hz), y para el grupo metilo dos señales a 3.43 y 3.42 ppm como dos singuletes. La integral relativa de las dos señales para el mismo hidrógeno de cada uno de los estereoisómeros muestra que se han formado en la misma cantidad.

En el último paso se procede a la rotura oxidativa llevada a cabo utilizando una solución acuosa de metaperiodato de sodio como agente oxidante, utilizando como disolvente una mezcla de etanol-agua. La reacción se completa en una noche a temperatura ambiente, dando lugar a un sólido blanco, metil 4,6-(*R*)-*O*-bencilidén-2,3-*O*-(2-oxo-1,3-propilén)- α -D-glucopiranosido **153**, cuyos datos espectroscópicos están de acuerdo con la estructura propuesta, destacamos la señal a 209.7 ppm correspondiente al carbono carbonílico de cetona en el espectro de ^{13}C RMN.



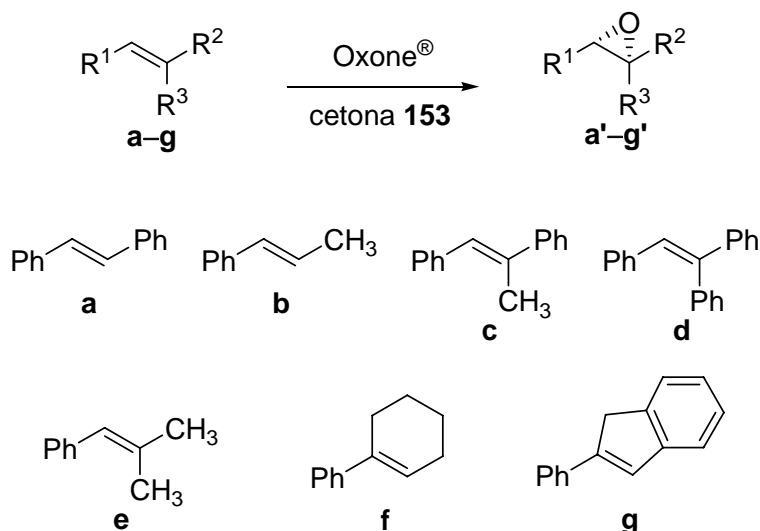
Esquema 4.21. (i) = $(\text{ClCH}_2)_2\text{C}=\text{CH}_2$ / KOH / 18-crona-6 / THF, 63%; (ii) = OsO_4 (*t*-BuOH) / Me_3NO / CH_2Cl_2 , 81%; (iii) = NaIO_4 (H_2O) / EtOH- H_2O , 85%

Después de haber sintetizado la cetona **153**, estudiamos su eficiencia como catalizador quiral en reacciones de epoxidación mediada por dioxirano (Esquema 4.22). En primer lugar, se optó por estudiar la oxidación del *trans*-estilbena y el fenilciclohexano como prueba de sustratos de alquenos *trans*, utilizando diferentes condiciones de reacción con el fin de mejorar la eficiencia de la reacción de epoxidación enantioselectiva, tanto en aspectos de rendimiento químico como de rendimiento enantiomérico, mediante la medida del exceso enantiomérico (ee). Los mejores resultados se obtuvieron cuando las epoxidaciones se realizaron a 0 °C en las siguientes condiciones experimentales: alqueno (0.2 mmol), cetona (0.3 mmol), Oxone[®] (0.4 mmol), NaHCO_3 (1.2 mmol), AEDT 4×10^{-4} M en DME/agua (1.2:1, v/v). El pH de la mezcla se mantuvo alrededor de 8.0 el tiempo necesario para completar la reacción (3–7 h, ccm).



Esquema 4.22. Epoxidación asimétrica de alquenos con Oxone[®] via dioxirano quiral

A la vista de los resultados de la reacción de epoxidación del *trans*-estilbena **a** y del 1-fenilciclohexeno **f** con la cetona **153** y Oxone[®] (68% y 74% ee, respectivamente), la reacción se extendió a una variedad de olefinas funcionalizadas *trans*- y tri-sustituidas **a–g** (Esquema 4.23) con el fin de explorar el alcance de este catalizador, procediendo a investigar la capacidad de inducción quiral de esta cetona **153** en la epoxidación asimétrica de arilalquenos. Los resultados se muestran en la Tabla 4.6.



Esquema 4.23. Epoxidación asimétrica de arilalquenos catalizada por la cetona **153**

Tabla 4.6. Epoxidación asimétrica de arilalquenos catalizada por la cetona **153**

Entrada	Compuesto de partida	Producto de reacción	Rendimiento químico ^a (%)	Exceso enantiomérico ^c (%)	Configuración del oxirano mayoritario ^d
1	a	a'	73	68	(-)-(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)
2	b	b'	68	57	(-)-(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)
3	c	c'	72	67	(-)-(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)
4	d	d'	66	74	(+)-(2 <i>S</i>)
5	e	e'	54	6	(-)-(2 <i>S</i>)
6	f	f'	61	74	(-)-(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)
7	g	g'	35 ^b	25	(-)-(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>) ^e

^a Rendimientos después de cromatografía en columna.

^b Se recuperó alqueno sin reaccionar después de cromatografía en columna.

^c Los ee de los epóxidos obtenidos se determinaron mediante ¹H RMN por adición directa del reactivo (+)-Eu(hfc)₃.

^d La configuración absoluta del enantiómero mayoritario se asignó por la comparación del perfil de la señal de ¹H RMN obtenida con el publicado, y por la comparación del signo de [α]_D con el publicado.

^e Tentativamente asignado (ver texto).

Los excesos enantioméricos obtenidos van de moderados a buenos (57 a 74%, entradas 1–4, 6). El óxido de trifeniletileno **d'** y el óxido de 1-fenilciclohexeno **f'** se obtuvieron con mayores excesos (74%, entradas 4 y 6). Sin embargo, el 2,2-dimetil-3-feniloxirano **e'** (entrada 5) y el óxido de 2-fenilindeno **g'** (entrada 7) se obtuvieron con estereoselectividad baja (6% y 25%).

La configuración absoluta de los enantiómeros mayoritarios fue asignada mediante la comparación del perfil de la señal correspondiente al hidrógeno de oxirano, en ^1H RMN en presencia de (+)-Eu(hfc) $_3$, con los publicados en la bibliografía, y también al comparar el signo de la rotación óptica de los oxiranos obtenidos con los publicados en la literatura. En el caso del óxido de fenilindeno (entrada 7), la configuración del enantiómero mayoritario se hizo tentativamente por comparación con los otros oxiranos obtenidos, ya que no se encontró referencia en la bibliografía para este compuesto. Para ello se analizan los desplazamientos químicos de los protones del oxirano, que se muestra en la Figura 4.3 y la Tabla 4.7. Para los oxiranos del *trans*-estilbena y del 1-fenilciclohexeno, la señal para el enantiómero mayoritario aparece a un desplazamiento químico mayor que para el enantiómero minoritario (entradas 1 y 2), y el perfil es el mismo que para el óxido de fenilindeno, por lo que se le asignó tentativamente la misma configuración para el enantiómero mayoritario (entrada 3).

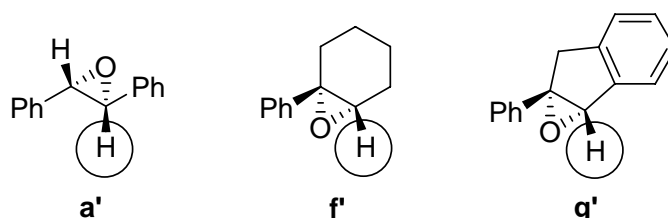


Figura 4.3

Tabla 4.7. Desplazamiento químico (δ) en ^1H RMN del H de oxirano de **a'**, **f'** y **g'**^a

Entrada	Oxirano	δ (ppm) ^b	Configuración del oxirano mayoritario
1	a'	4.15 (M) / 4.13 (m)	(-)-(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>) ^c
2	f'	3.70 (M) / 3.58 (m)	(-)-(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>) ^c
3	g'	4.62 (M) / 4.60 (m)	(-)-(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>) ^d

^a Datos de ^1H RMN de los oxiranos con (+)-Eu(hfc) $_3$.

^b (M) para el enantiómero mayoritario, (m) para el minoritario.

^c Configuración absoluta asignada de acuerdo con la bibliografía.

^d Asignación tentativa.

Es importante destacar que, en todos los casos, la cetona **153** se recuperó con alto rendimiento (70–75%) sin pérdida de actividad. Esto demuestra su estabilidad en las condiciones de reacción, y por tanto su reciclaje para poder volver a ser utilizada.

En resumen, el compuesto **153**, metil 4,6-(*R*)-*O*-bencilidén-2,3-*O*-(2-oxo-1,3-propilén)- α -D-glucopiranosido, es una nueva cetona derivada de D-glucosa que puede ser utilizada como un modelo de catalizador quiral en la epoxidación mediada por dioxirano, dando excesos enantioméricos de moderados a buenos en la epoxidación de una amplia gama de aril alquenos. En cuanto a la estructura de su grupo reactivo este está situado en un anillo de siete eslabones fusionado en las posiciones 2 y 3 de la fracción del azúcar en un sistema rígido, con la quiralidad del azúcar en su estructura y con grupos atrayentes de electrones en el carbono de la posición α al grupo ceto. Su preparación resulta fácil a partir del compuesto comercial metil 4,6-*O*-(*R*)-benciliden- α -D-glucopiranosido con buenos rendimientos. Finalmente, destacar que una vez procesada la reacción de epoxidación la cetona **153** se recupera sin pérdida de actividad con buen rendimiento.

A la vista de estos resultados decidimos abordar la preparación de las nuevas cetonas quirales derivadas de azúcares con estructuras **154–159** que poseen el mismo esqueleto general a partir de los compuestos de partida **133–138** (Figura 4.2), siguiendo el proceso de reacción general en tres etapas que se muestra en el Esquema 4.20. Para obtener el conjunto de las nuevas cetonas abordamos las siguientes modificaciones estructurales: por un lado la modificación del sustituyente R (*O*-alquil, *O*-aril, H) en posición anomérica y por otro la modificación de la configuración de los estereocentros del azúcar contiguos a los carbonos 2 y 3 del residuo azucarado. De esta forma empleamos como diferentes productos de partida derivados D-glucos **133** y **134** y D-galactopiranosidos **135–137** (anómeros α y β , sustituyentes alquil y aril en el carbono uno), y el derivado benzalado del 1,5-anhidro-D-glucitol **138**.

Cuando utilizamos como compuestos de partida metil 4,6-*O*-(*R*)-benciliden- β -D-glucopiranosido (**133**) y fenil 4,6-*O*-(*R*)-benciliden- β -D-glucopiranosido (**134**), la reacción con 3-cloro-2-clorometilpropeno conduce a los compuestos metil 4,6-(*R*)-*O*-bencilidén-2,3-*O*-(2-metilidén-1,3-propilén)- β -D-glucopiranosido (**140**) y fenil 4,6-(*R*)-*O*-bencilidén-2,3-*O*-(2-metilidén-1,3-propilén)- β -D-glucopiranosido (**141**) con rendimientos químicos del 95%. En ambos compuestos las señales en ^1H RMN para los hidrógenos de la función alqueno aparecen en torno 5.0 ppm y los hidrógenos de grupos OCH_2 , los que actúan como grupos espaciadores entre la cetona y los estereocentros, en el intervalo 4.5–4.2 ppm. La dihidroxilación del doble enlace de los

compuestos **140** y **141** condujo a los correspondientes glicoles metil 4,6-(*R*)-*O*-bencilidén-2,3-*O*-(2-hidroxi-2-hidroximetil-1,3-propilén)- β -D-glucopiranosido (**147**) y el fenil 4,6-(*R*)-*O*-bencilidén-2,3-*O*-(2-hidroxi-2-hidroximetil-1,3-propilén)- β -D-glucopiranosido (**148**), como una mezcla de estereoisómeros en la misma proporción (según el estudio de ^1H RMN). Estos compuestos fueron empleados directamente en la siguiente etapa sin mayor purificación. La generación de la función cetona mediante rotura oxidativa de los compuestos **147** y **148** dió lugar a metil 4,6-(*R*)-*O*-bencilidén-2,3-*O*-(2-oxo-1,3-propilén)- β -D-glucopiranosido (**154**) y fenil 4,6-(*R*)-*O*-bencilidén-2,3-*O*-(2-oxo-1,3-propilén)- β -D-glucopiranosido (**155**) con altos rendimientos químicos (75–85%) en forma de sólidos blancos.

En segundo lugar procedimos de manera similar escogiendo como fuente de quiralidad los derivados de D-galactosa, metil 4,6-*O*-(*S*)-bencilidén- β -D-galactopiranosido (**135**), fenil 4,6-*O*-(*S*)-bencilidén- β -D-galactopiranosido (**136**) y metil 4,6-*O*-(*S*)-bencilidén- α -D-galactopiranosido (**137**). La elección de D-galactosa como azúcar precursor cumplía con los objetivos comentados previamente de modificación estructural sobre el esqueleto general de cetona quiral, y por otra parte, ya hemos descrito la gran eficacia del residuo de D-galactosa como inductor de quiralidad en reacciones sintéticamente relevantes. En concreto hemos desarrollado reacciones de epoxidación (apartado 4.1) y ciclopropanación (apartado 4.2.2) de un amplio rango de alil alcoholes unidos al auxiliar quiral mediante un enlace glicosídico, en los que se emplearon como precursores de estas reacciones derivados de alquenal β -D-galactopiranosidos, que transcurrieron con elevada diastereoselectividad. En el contexto de la organocatálisis, la obtención de este esqueleto de cetona fusionado a un residuo de D-galactosa constituía por tanto un objetivo interesante. Además, porque en el campo de la síntesis de nuevas cetonas quirales (y por tanto de nuevos catalizadores para reacciones de epoxidación) a partir de hidratos de carbono, se ha descrito el empleo de diferentes derivados de glucosa, arabinosa y fructosa como precursores consiguiendo elevados excesos enantioméricos,^{119,120,121} pero no se ha descrito el empleo de compuestos derivados de la D-galactosa.

El procedimiento de síntesis se llevó a cabo según se muestra en el Esquema 4.20. En este caso empleamos como compuestos de partida los benciliden acetales **135–137**, fácilmente sintetizados a partir de los correspondientes productos comerciales de metil o fenil D-galactopiranosidos. Los compuestos **135–137** se transformaron, por reacción de dialquilación, en

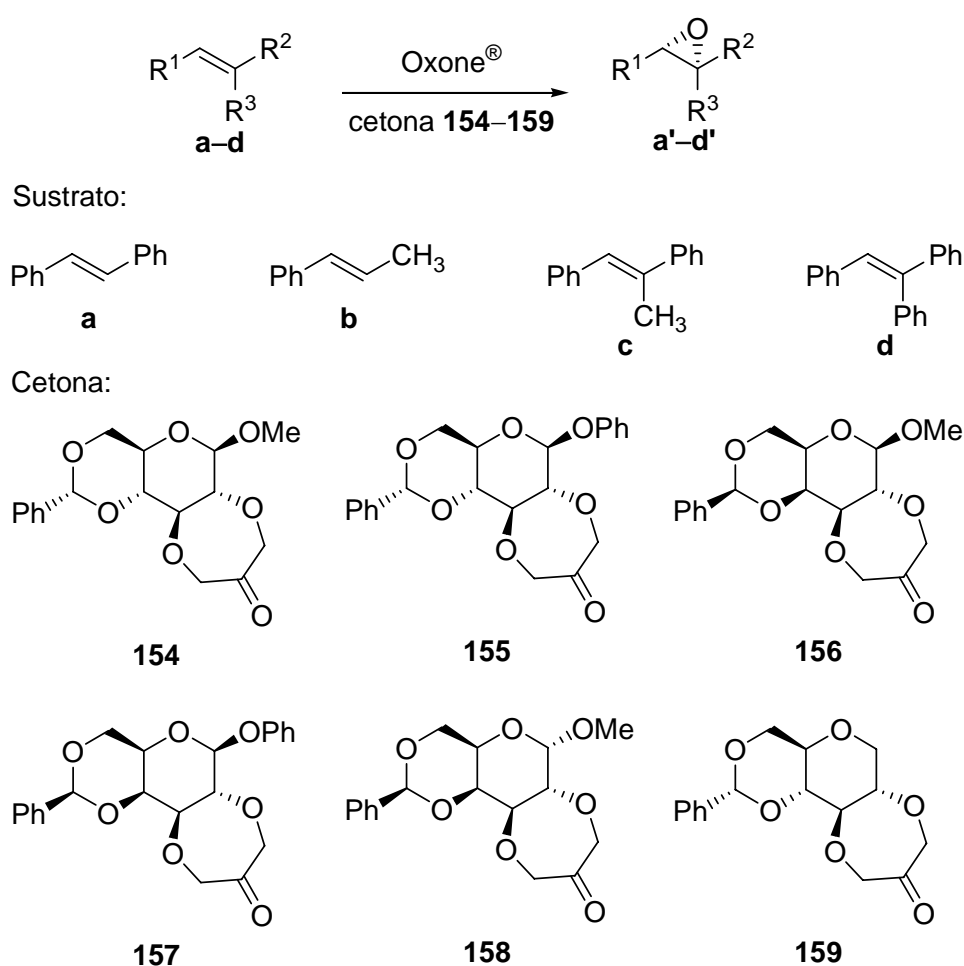
metil 4,6-*O*-(*S*)-bencilidén-2,3-*O*-(2-metilidén-1,3-propilén)- β -D-galactopiranosido (**142**), fenil 4,6-*O*-(*S*)-bencilidén-2,3-*O*-(2-metilidén-1,3-propilén)- β -D-galactopiranosido (**143**), y metil 4,6-*O*-(*S*)-bencilidén-2,3-*O*-(2-metilidén-1,3-propilén)- α -D-galactopiranosido (**144**), que tras la formación de sus correspondientes dioles **149–151**, y posterior rotura oxidativa, condujeron a las cetonas metil 4,6-*O*-(*S*)-bencilidén-2,3-*O*-(2-oxo-1,3-propilén)- β -D-galactopiranosido (**156**), fenil 4,6-*O*-(*S*)-bencilidén-2,3-*O*-(2-oxo-1,3-propilén)- β -D-galactopiranosido (**157**) y metil 4,6-*O*-(*S*)-bencilidén-2,3-*O*-(2-oxo-1,3-propilén)- α -D-galactopiranosido (**158**), con rendimientos químicos del 85% al 95%. Los compuestos **142–144** se obtuvieron con elevados rendimientos químicos (96%), y sus datos de los espectros ^1H RMN nos muestran las señales características de los protones del alqueno que aparecen alrededor de 4.9 ppm y la señal de los protones de ambos grupos en OCH_2 en el intervalo de 4.5–4.3 ppm. Los espectros de ^1H RMN de los dioles **149–151** muestran la presencia de dos estereoisómeros en la misma proporción: dos singuletes para el grupo acetálico PhCH a 5.59 y 5.58 ppm (en el compuesto **149**), a 5.76 y 5.75 ppm (en el compuesto **150**), a 5.54 y 5.53 ppm (en el compuesto **151**); dos dobletes correspondientes a H-1 a 4.40 y 4.33 ppm ($J_{1,2} = 7.5$ Hz) (en el compuesto **149**), a 4.97 y 4.96 ppm ($J_{1,2} = 7.9$ Hz) (en el compuesto **150**), a 4.97 y 4.93 ppm ($J_{1,2} = 3.5$ Hz) (en el compuesto **151**). Los espectros de ^{13}C RMN de las cetonas **156–158** muestran la señal correspondiente al carbono carbonílico a 209.9 ppm.

En tercer lugar, hemos usado como precursor el compuesto 1,5-anhidro-4,6-*O*-(*R*)-bencilidén-D-glucitol (**138**), el cual hemos transformado en la cetona **159** siguiendo la misma secuencia de reacciones anteriores descrita en el Esquema 4.20, con buen rendimiento químico. El compuesto **159** es análogo a las cetonas **153–155** (*gluco* derivados) pero con la posición anomérica desfuncionalizada y por tanto con ausencia de estereocentro y de sustituyente. El espectro de ^{13}C RMN de **159** mostró una señal para el carbono carbonilo a 210.0 ppm, y una señal a 71.8 ppm correspondiente al C-1 del anillo de D-glucitol.

En resumen, la metodología seguida para la preparación de las nuevas cetonas que van a ser empleadas como organocatalizadores quirales en la epoxidación enantioselectiva, mediada por dioxirano, de arilalquenos, implica una simple secuencia de tres etapas a partir de los correspondientes bencilidén acetales derivados, que transcurren con buenos rendimientos químicos y que nos permitió obtener, empleando diversos precursores de hidratos de carbono, una serie de cetonas de cierta complejidad, muy funcionalizadas, todas ellas relacionadas estructuralmente, y

con gran variedad estereoquímica.

Después de haber sintetizado las cetonas **154–159**, éstas se utilizaron como catalizadores quirales en reacciones de epoxidación mediada por dioxirane (Esquema 4.24). En primer lugar, elegimos para la reacción de epoxidación, una variedad de alquenos funcionalizados *trans* y trisustituidos. Escogimos los aril alquenos **a–d** porque eran los que habían producido mayores excesos enantioméricos (57–74%) y mayores rendimientos químicos (66–73%) cuando se sometieron a oxidación por la cetona **153**.¹²² Se trata de analizar la capacidad de diferenciación estereofacial de estas nuevas cetonas respecto a la ya sintetizada anteriormente y por tanto evaluar la influencia de las modificaciones estructurales, llevadas a cabo en el catalizador, en la estereoquímica de la reacción al objeto de conseguir un organocatalizador más eficiente.



Esquema 4.24. Epoxidación asimétrica de arilalquenos catalizada por las cetonas **154–159**

En la Tabla 4.8 se recogen los resultados de la epoxidación de los alquenos **a–d** con las cetonas **154–159**. Las cetonas **154** y **155** (derivadas de metil y fenil β-D-glucopiranosido) y la cetona **159** con la posición 1 desfuncionalizada (1,5-anhidro-D-glucitol derivado) poseen un resto azucarado de configuración *D-gluco*. Los oxiranos obtenidos en estos ensayos se aislaron con rendimientos químicos satisfactorios (70–80%, entradas 1–7) cuando se emplean las cetonas **154** y **155**, siendo ligeramente menores al emplear la cetona **159** (52–78%, entradas 18–21). La reacción de epoxidación se completa en unas horas. Los excesos enantioméricos obtenidos fueron de bajos a moderados (38–60%, entradas 1–7 y 18–21), algo menores a los obtenidos con la cetona **153**, derivada del metil α-D-glucopiranosido previamente descrita (57–74%, Tabla 4.6, entradas 1–4).

Tabla 4.8. Epoxidación asimétrica de arilalquenos catalizada por las cetonas **154–159**

Entrada	Cetona	Compuesto de partida	Rendimiento químico ^a (%)	Exceso enantiomérico ^b (%)	Configuración del oxirano mayoritario ^c
1	154	a	68	49	(–)-(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)
2	154	b	70	46	(–)-(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)
3	154	c	74	49	(–)-(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)
4	154	d	80	50	(+)-(2 <i>S</i>)
5	155	a	71	47	(–)-(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)
6	155	c	72	38	(–)-(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)
7	155	d	76	59	(+)-(2 <i>S</i>)
8	156	a	60	72	(–)-(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)
9	156	b	67	60	(–)-(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)
10	156	c	67	73	(–)-(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)
11	156	d	70	77	(+)-(2 <i>S</i>)
12	157	a	75	55	(+)-(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)
13	157	c	69	53	(–)-(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)
14	157	d	70	58	(+)-(2 <i>S</i>)
15	158	a	62	100	(–)-(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)
16	158	c	74	81	(–)-(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)
17	158	d	58	88	(+)-(2 <i>S</i>)
18	159	a	55	48	(–)-(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)
19	159	b	57	47	(–)-(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)
20	159	c	78	60	(–)-(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)
21	159	d	52	39	(+)-(2 <i>S</i>)

^a Rendimientos después de cromatografía en columna.

^b Los ee de los epóxidos obtenidos se determinaron mediante ¹H RMN por adición directa del reactivo (+)-Eu(hfc)₃.

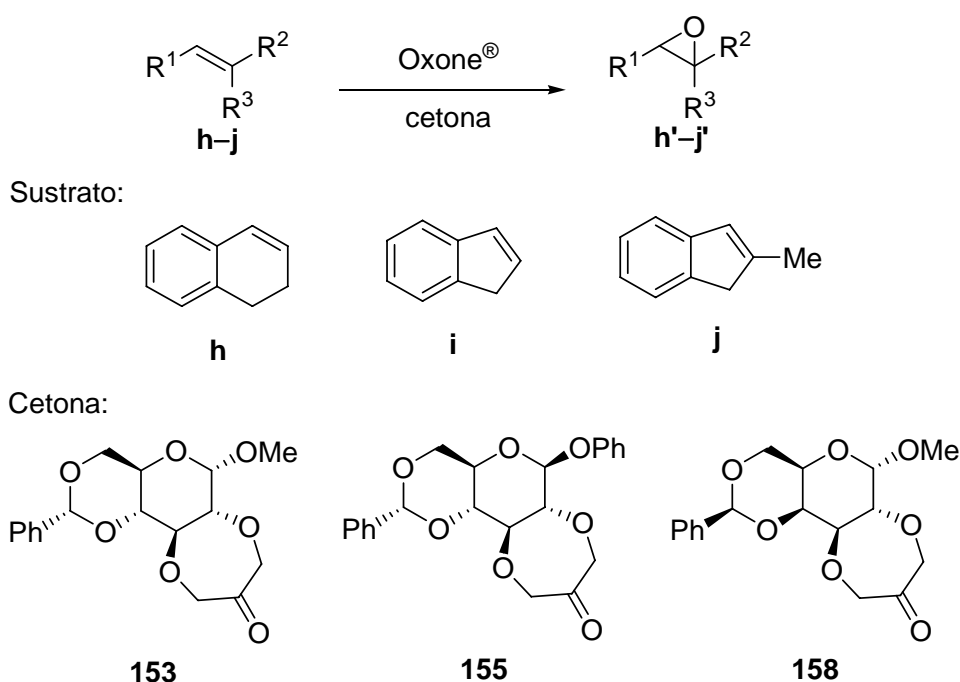
^c La configuración absoluta del enantiómero mayoritario se asignó por la comparación del perfil de la señal de ¹H RMN obtenida con el publicado, y por la comparación del signo de [α]_D con el publicado.

La configuración absoluta del enantiómero mayoritario obtenido en todos los casos es la misma, lo que indica que la cara más reactiva del alqueno de partida también es la misma. La comparación de los resultados obtenidos con las nuevas cetonas de configuración *D-gluco* mostró que se obtienen mejores excesos enantioméricos con el derivado **153** de configuración anomérica α , que con los derivados de configuración anomérica β , **154** y **155**, o con el derivado de D-glucitol **159**. Además los excesos enantioméricos obtenidos con ambas cetonas alquil y aril β -D-glucopiranosidos son del mismo orden (Me entradas 1–4 *versus* Ph entradas 5–7), en torno al 50%, y similares a los obtenidos con el derivado de 1,5-anhidro-D-glucitol (entradas 18–21).

Los resultados de la epoxidación de los alquenos **a–d** con las cetonas de configuración *D-galacto* **156–158** se recogen también en la Tabla 4.8 (entradas 8–17). En todos los casos los rendimientos químicos fueron buenos (60–75%). La cetona **156**, derivada del metil β -D-galactopiranosido proporciona excesos enantioméricos prácticamente similares a los obtenidos con la cetona **153**, derivada del metil α -D-glucopiranosido (Tabla 4.8, entradas 8–11 *versus* Tabla 4.6, entradas 1–4). Sin embargo los excesos obtenidos al emplear la cetona **157**, derivada del fenil β -D-galactopiranosido son algo menores que los obtenidos con la cetona **153** (Tabla 4.8, entradas 12–14 *versus* Tabla 4.6, entradas 1–4). La cetona **158** fue la que proporcionó mayores excesos enantioméricos (81–100%, Tabla 4.8, entradas 15–17), superiores a los obtenidos con la cetona **153** (57–74%, Tabla 4.6, entradas 1–4). Asimismo en todos los casos la configuración absoluta del enantiómero mayoritario obtenido es también la misma, sea cual sea el alqueno de partida, con excepción de la epoxidación del *trans*-estilbeno con la cetona **157** que proporciona el enantiómero mayoritario de configuración contraria (entrada 12) y con un ligero menor exceso enantiomérico (54%). También apreciamos que a diferencia de las β -D-*gluco*, las cetonas de configuración β -D-*galacto* arrojaron resultados estereoquímicos diferentes entre ellas, siendo mayores los excesos enantioméricos con el β -metil derivado **156** que con el β -fenil **157** (entradas 8–11 *versus* entradas 12–14).

En todos los casos, las cetonas se han recuperado con altos rendimientos, 75–80% para los derivados del D-glucopiranosido (**154**, **155** y **159**) y ligeramente menores para los derivados del galactopiranosido 55–60% (**156–158**) sin pérdida de actividad. Esto muestra su estabilidad en las condiciones de reacción, y así la posibilidad de ser recicladas y empleadas en varios ciclos catalíticos.

Por último, hemos hechos los primeros ensayos para evaluar la eficacia de este tipo de cetonas como organocatalizador quiral en la epoxidación de *cis*-olefinas, ya que si bien en la epoxidación asimétrica de olefinas *trans*- y trisustituidas^{123,124} estas cetonas son efectivas, en la epoxidación de sustratos con alta estereoselectividad para *cis*-alquenos siguen siendo un reto. Para ello escogimos como cetonas precursoras de los dioxiranos reactivos los compuestos **153**, **155** y **158** y empleamos las mismas condiciones de reacción descritas. Los sustratos empleados para estos estudios preliminares fueron los alquenos **h-j**. Escogimos estas olefinas cíclicas por su menor libertad conformacional con el fin de minimizar las conformaciones reactivas del sustrato, esperando obtener así un mayor exceso enantiomérico (Esquema 4.25).



Esquema 4.25. Epoxidación de *cis*-alquenos catalizada por las cetonas **153**, **155** y **158**

La reacción transcurrió con buenos rendimientos químicos en todos los casos (55–73% para las cetonas de configuración *D-gluco*, 70–80% para la de configuración *D-galacto*) y los catalizadores quirales se recuperaron en porcentajes satisfactorios (algo mayores para las *D-gluco* 65–70%, que para la *D-galacto* 40%). Sin embargo no obtuvimos en ningún caso enantioselectividad. Eso indica que estos catalizadores no proporcionaron el entorno estereofacial adecuadamente necesario para obtener diferenciación estereofacial en estos *cis*-alquenos.

En resumen, durante el desarrollo de esta tesis doctoral hemos descrito el esqueleto de nuevas cetonas quirales derivadas del hidrato de carbono **153–159**, cetonas relacionadas estructuralmente, es decir poseedoras del mismo tipo de esqueleto general, el sistema tricíclico constituido por el 4,6-*O*-bencilidén acetal, el anillo de siete miembros fusionado en las posiciones dos y tres del azúcar donde esta situada la función cetona. La diversidad estereoquímica de este conjunto de cetonas la conseguimos mediante la modificación de la configuración del carbono anomérico y del carbono cuatro del residuo azucarado, lo que nos llevó a la utilización de derivados de la D-glucosa, D-galactosa y D-glucitol como fuentes de quiralidad. Estas cetonas se han utilizado como catalizadores quirales en la reacción de epoxidación asimétrica de alquenos.¹³⁴

En términos de rendimiento químico los resultados obtenidos fueron satisfactorios en todos los casos (70–80%), sólo la cetona derivada del D-glucitol arrojó rendimientos químicos algo menores (52–78%). Los porcentajes de recuperación después de la reacción de las nuevas cetonas fueron buenos y sin pérdida de actividad, lo que permitió emplearlas en varios ciclos catalíticos.

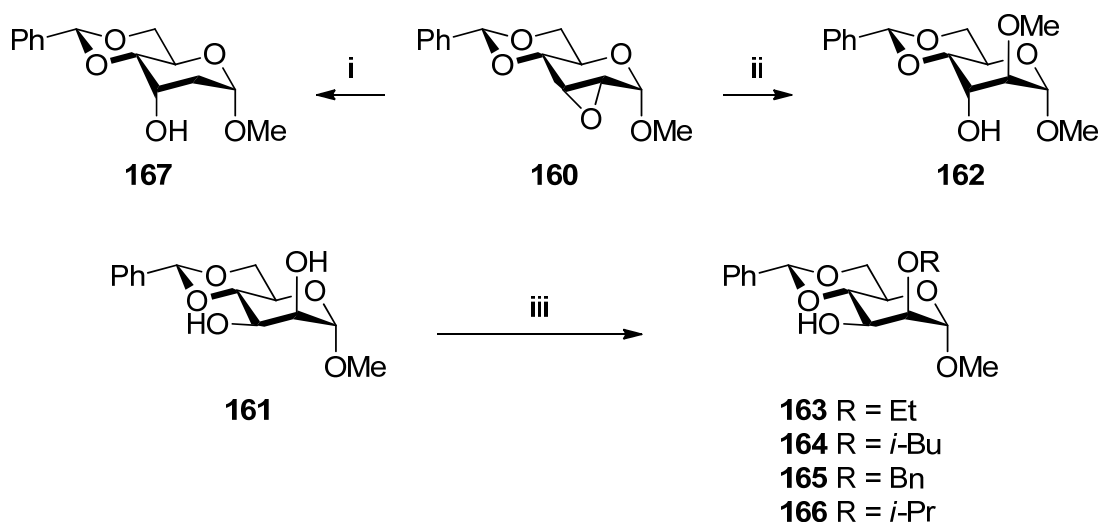
En términos de rendimiento estereoquímico en primer lugar observamos que las nuevas cetonas poseen un mismo perfil de diferenciación estereofacial del alqueno que proporcionan el mismo enantiómero mayoritario, con excepción de la epoxidación del *trans*-stilbeno con **157**. En segundo lugar para estudiar la influencia de las modificaciones estructurales (configuración α o β , alquil o aril sustituyentes en la posición anomérica y configuración del carbono cuatro del residuo azucarado como derivado D-*gluco* o D-*galacto*) en el resultado estereoquímico del proceso y poder disponer así de un catalizador quiral más eficiente, observamos que la modificación de la configuración de la posición anomérica, nos permite deducir que las cetonas de configuración α proporcionan mayores excesos enantioméricos que sus análogas de configuración β ; con las cetonas de configuración D-*galacto* los excesos enantioméricos son mayores que los obtenidos con sus análogas de configuración D-*gluco*. La naturaleza alquil (Me) o aril (Ph) del sustituyente en la posición anomérica no afecta a la capacidad de inducción quiral de las cetonas de configuración β -*gluco*, obteniéndose excesos enantioméricos similares. Sin embargo esta modificación estructural sí afecta a la estereoselectividad obtenida al emplear derivados β -D-*galacto*, ocasionando el grupo Ph un descenso del exceso enantiomérico obtenido. El empleo de la cetona con estructura derivada del 1,5-anhidro-D-glucitol, nos permite concluir que la desfuncionalización de la posición anomérica genera un detrimento de la eficacia como catalizador comparado con la cetona de

configuración α -D-*gluco*, y una eficacia similar cuando se compara con las de configuración β -D-*gluco*.

Por tanto, para la epoxidación de olefinas *trans* y trisustituidas, la presencia de un residuo azucarado de configuración α -D-*galacto* y un grupo alquilo (metilo) son características estructurales que potencian la eficacia como catalizador quiral de estas cetonas con la estructura general descrita, lo que tendremos en consideración para el diseño de nuevas cetonas, junto con lo posibilidad de abordar modificaciones en el sistema 4,6-*O*-acetal.

4.3.2. Cetonas con el grupo ceto en el anillo de piranosa.

Como ya hemos indicado, en el desarrollo de este objetivo se han usado los azúcares como organocatalizadores quirales, para ello nos propusimos sintetizar eficientes catalizadores para la reacción de epoxidación de *trans*-olefinas con Oxone[®]. Concretamente, en este apartado, diseñamos nuevas cetonas quirales derivadas de azúcares en las que el grupo ceto forma parte del anillo de piranosa. Esta aproximación ha sido descrita por los varios grupos de investigación^{131,132,133} utilizando cetonas derivadas de D-glucosa, D-glucosamina, L-arabinosa, D-fructosa y L-fructosa. En nuestro trabajo hemos escogido como compuestos de partida derivados de la D-alosa y de la D-manosa, concretamente el metil 2,3-anhidro-4,6-*O*-(*R*)-benciliden- α -D-alopiranosido **160**, y el metil 4,6-*O*-bencilidén- α -D-manopiranosido **161** (Esquema 4.26).

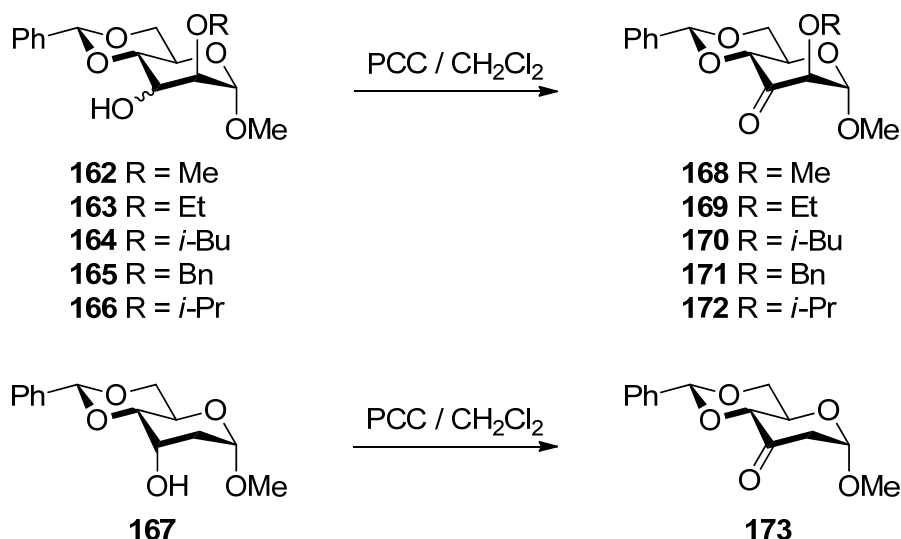


Esquema 4.26. (i) = LiAlH₄ / THF; (ii) = NaMeO / MeOH / reflujo; (iii) = I-R / CH₂Cl₂

La reacción del metil 2,3-anhidro-4,6-*O*-(*R*)-bencilidén- α -D-alopiranosido **160** se llevó a cabo con diferentes alcóxidos sódicos (metóxido, etóxido, isopropóxido, entre otros), pero sólo se consiguió la apertura del oxirano cuando se utilizó metóxido sódico en metanol, rindiendo el compuesto metil 4,6-*O*-(*R*)-benciliden-2-*O*-metil- α -D-altropiranosido **162**¹²⁵, con rendimiento químico del 95%. A la vista de estos resultados, para la consecución de los objetivos marcados proyectamos una estrategia sintética distinta para la que se escogió el metil 4,6-*O*-bencilidén- α -D-manopiranosido **161** como sustrato de partida. La reacción de *O*-alquilación de **161** con I-R condujo a los correspondientes metil 4,6-*O*-(*R*)-bencilidén-2-*O*-alquil- α -D-manopiranosidos **163–166** con rendimientos químicos del 67%. Por otra parte, y al objeto de analizar la influencia del sustituyente de la posición dos del azúcar en reacción de epoxidación, procedimos a la síntesis del compuesto **167**¹²⁶ mediante reacción de **160** con hidruro de aluminio y litio en tetrahidrofurano (Esquema 4.26).

Los espectros de ¹H RMN de los compuestos **162–166** muestran las señales características del grupo *CHPh* como un singulete a 5.60 ppm para **162**, en torno a 5.57 ppm para **163**, **165** y **166**, y a 5.58 ppm para **164**; la señal característica de H-1 a 4.75 ppm como un doblete de constante $J = 1.4$ Hz para **162**, a 4.77 ppm como un doblete de constantes $J = 1.0$ Hz y $J = 1.2$ Hz para **163** y **164**, respectivamente, a 4.75 ppm como un doblete de constante $J = 1.4$ Hz para **165**, y a 4.69 ppm como un doblete de constante $J = 1.1$ Hz para **166**. También aparecen las señales del grupo OR introducido en torno a 3.70 ppm, y la señal del grupo OH de la posición tres como un doblete a 2.39 ppm con una constante $J = 8.9$ Hz para **162**, a 2.39 ppm como un doblete de constante $J = 8.9$ Hz para **163**, a 2.38 ppm como un doblete de constante $J = 9.7$ Hz para **164**, a 2.36 ppm de constante $J = 8.5$ Hz para **165**, y a 2.28 ppm como un doblete de constante $J = 8.9$ Hz para **166**.

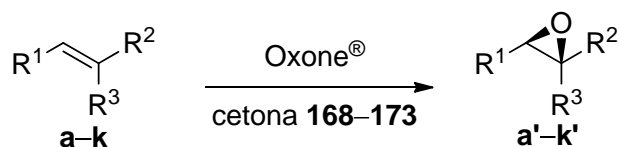
La oxidación del hidroxilo de la posición tres del azúcar con PCC en los compuestos **162–167** conduce a las correspondientes metil 4,6-*O*-(*R*)-bencilidén-2-*O*-alquil- α -D-*arabino*-hexopiranosido-3-ulosas **168–173** que se utilizan posteriormente como organocatalizadores en la reacción de epoxidación enantioselectiva de arilalquenos con Oxone[®] (Esquema 4.27).



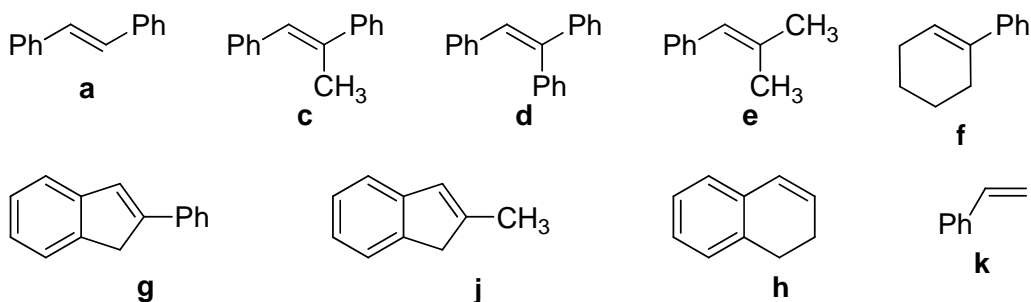
Esquema 4.27.

Los espectros de ^1H RMN de los compuestos **168–173** muestran las señales características para el grupo PhCH como un singlete a 4.99 ppm para **168** y **170–173** y a 5.57 para **169**; la señal de H-1 como un doblete, de constante J 1.0–1,2 Hz, a 4.99 ppm para **168**, **170** y **171**, a 5.57 ppm como un doblete para **169**, a 4.91 como un doblete para **172**, y a 5.18 ppm y $J = 4.7$ Hz para **173**. En los espectros de ^{13}C RMN se observa la señal del grupo carbonilo a 198 ppm en todos los casos.

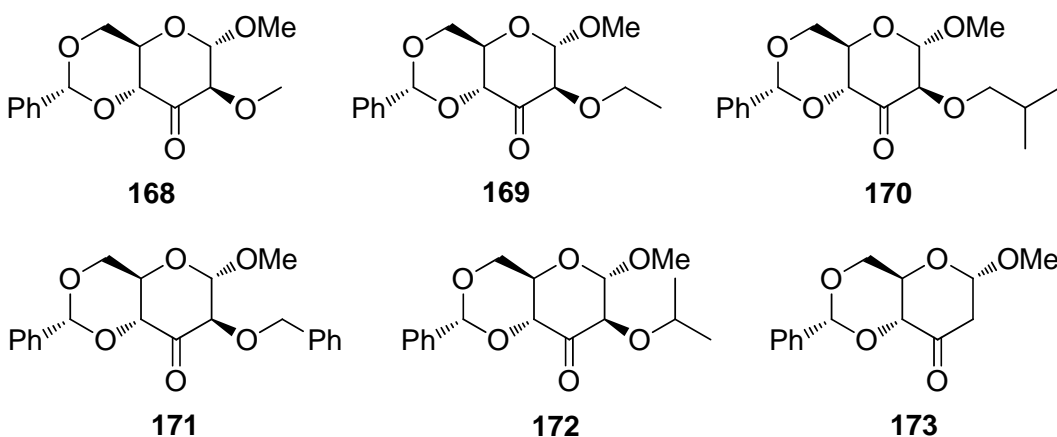
Después de haber sintetizado las cetonas **168–173**, nuestro próximo objetivo fue poner a prueba su eficiencia como catalizadores quirales en reacciones de epoxidación mediada por dioxirano. Escogimos los arilalquenos que se muestran a continuación (**a–k**). Nuestro objetivo es comparar la capacidad de diferenciación estereofacial de estas nuevas cetonas respecto a la ya sintetizadas anteriormente y por tanto evaluar la influencia de las modificaciones estructurales en la estereoquímica de la reacción, al objeto de conseguir catalizadores más eficientes (Esquema 4.28).



Sustrato:



Cetona:



Esquema 4.28.

La reacción de epoxidación se llevó a cabo en las mismas condiciones que describimos en el apartado 4.3.1. Los resultados se muestran en la Tabla 4.9.

Los epóxidos se aislaron con rendimientos químicos satisfactorios (57–80%). La reacción de epoxidación se completa en unas horas. Los excesos enantioméricos obtenidos fueron de moderados a muy buenos (38–90%, entradas 1–29), en general mejores a los obtenidos con la cetona **153**, derivada del metil α -D-glucopiranosido estudiada en el apartado 4.3.1. La configuración absoluta del enantiómero mayoritario obtenido es en todos los casos la misma para cada uno de los alquenos estudiados, y la contraria a la obtenida usando las cetonas **153–159** en las que el grupo ceto se

encuentra fusionado al azúcar en un ciclo de siete miembros en las posiciones dos y tres.

Tabla 4.9. Epoxidación asimétrica de arilalquenos catalizada por las cetonas **168–173**

Entrada	Cetona	Compuesto de partida	Rendimiento químico ^a (%)	Exceso enantiomérico ^b (%)	Configuración del oxirano mayoritario ^c
1	168	a	68	80	(+)-(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)
2	168	c	70	70	(+)-(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)
3	168	d	74	90	(+)-(2 <i>R</i>)
4	168	e	76	28	(-)-(2 <i>R</i>)
5	168	f	80	60	(+)-(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)
6	168	g	71	52	(+)-(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)
7	168	j	55	31	(+)-(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)
8	168	h	57	-	-
9	168	k	72	20	(+)-(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)
10	169	a	78	70	(+)-(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)
11	169	c	71	58	(+)-(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)
12	169	d	67	78	(+)-(2 <i>R</i>)
13	169	g	62	39	(+)-(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)
14	170	a	67	47	(+)-(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)
15	170	c	59	44	(+)-(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)
16	170	d	75	64	(+)-(2 <i>R</i>)
17	170	f	66	74	(+)-(2 <i>S</i>)
18	171	a	78	65	(+)-(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)
19	171	c	52	59	(+)-(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)
20	171	d	73	71	(+)-(2 <i>R</i>)
21	171	f	68	63	(+)-(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)
22	171	g	72	33	(+)-(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)
23	172	a	76	68	(+)-(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)
24	172	c	79	58	(+)-(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)
25	172	d	65	73	(+)-(2 <i>R</i>)
26	172	g	61	38	(+)-(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)
27	173	a	67	33	(+)-(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)
28	173	d	58	39	(+)-(2 <i>R</i>)

^a Rendimientos después de cromatografía en columna.

^b Los ee de los epóxidos obtenidos se determinaron mediante ¹H RMN por adición directa del reactivo (+)-Eu(hfc)₃.

^c La configuración absoluta del enantiómero mayoritario se asignó por la comparación del perfil de la señal de ¹H RMN obtenida con el publicado, y por la comparación del signo de [α]_D con el publicado.

4.4. Síntesis de 2-aminoglicales y estudio de su reactividad frente a aminas.

Nuestro grupo de investigación describió por primera vez un buen procedimiento general para la síntesis de 2-[(*N*-acil-*N*-alquil)amino]- y 2-[(*N,N*-dialquil)amino]-1,5-anhidro-4,6-*O*-(*R*)-bencilidén-2-desoxi-*D*-*eritro*-hex-1-en-3-ulosas²⁰ a través de una reacción de oxidación de una variedad de *N,N*-disustituidos-2-aminoazúcares. Estos resultados iniciales tuvieron como objetivo demostrar la simplicidad y la eficacia del método, que se llevó a cabo con buenos rendimientos químicos y sin la formación de subproductos. Los compuestos obtenidos, además del sistema funcional 2-aminoglicial contienen una función cetona en la posición 3 del azúcar, lo que aumenta las posibilidades reactivas de los mismos (Figura 4.4).



Figura 4.4

En este trabajo se amplía el número y la variedad de 2-[(*N*-acil-*N*-alquil)amino] y 2-[(*N,N*-dialquil)amino] azúcares precursores con objeto de demostrar la versatilidad del método previamente descrito. Los 2-aminoglicales obtenidos no dependen de la naturaleza del aglicón, de los sustituyentes sobre el nitrógeno, ni de la configuración de los carbonos C-1, C-2 y C-3 del resto de azúcar. Los 2-[(*N,N*-disustituido)amino]-1,5-anhidro-4,6-*O*-(*R*)-bencilidén-2-desoxi-*D*-*eritro*-hex-1-en-3-ulosas obtenidos se sometieron a reacciones sencillas con diferentes aminas primarias y secundarias para obtener, con buenos rendimientos químicos, β-enaminocetonas con una función nitrogenada adicional en la posición dos (Figura 4.4).

La preparación de los compuestos de este tipo con estructura general de enaminocetonas ha sido descrita por reacción de β-cetoacetales α-halogenados y aminas secundarias¹²⁷ (Figura 4.5 A), sin embargo, nosotros hemos sintetizado las enaminocetonas a partir de 2-aminoglicales, con lo que la estereoquímica y la funcionalidad presentes en estos compuestos vienen determinadas por el azúcar de partida.

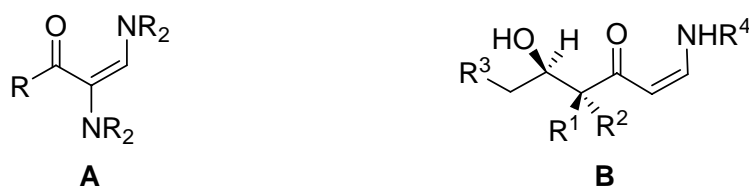
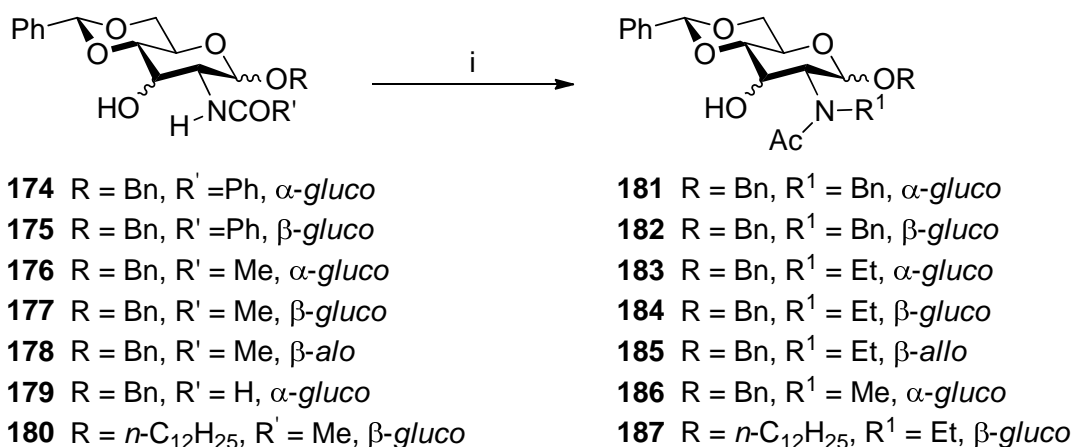


Figura 4.5

Recientemente,¹²⁸ durante la preparación de nuestro trabajo, se ha descrito la adición de aminas a hex-1-en-3-ulosas para dar β -enaminocetonas de manera diastereoselectiva (Figura 4.5 B). La posterior reacción de hidrodeseaminación, mediante hidrogenación catalizada por paladio, conduce a los correspondientes derivados de 1,2-didesoxi-*treo*-3-hexulosas que se utilizan como precursores en la síntesis de inhibidores de β -manosidasa.

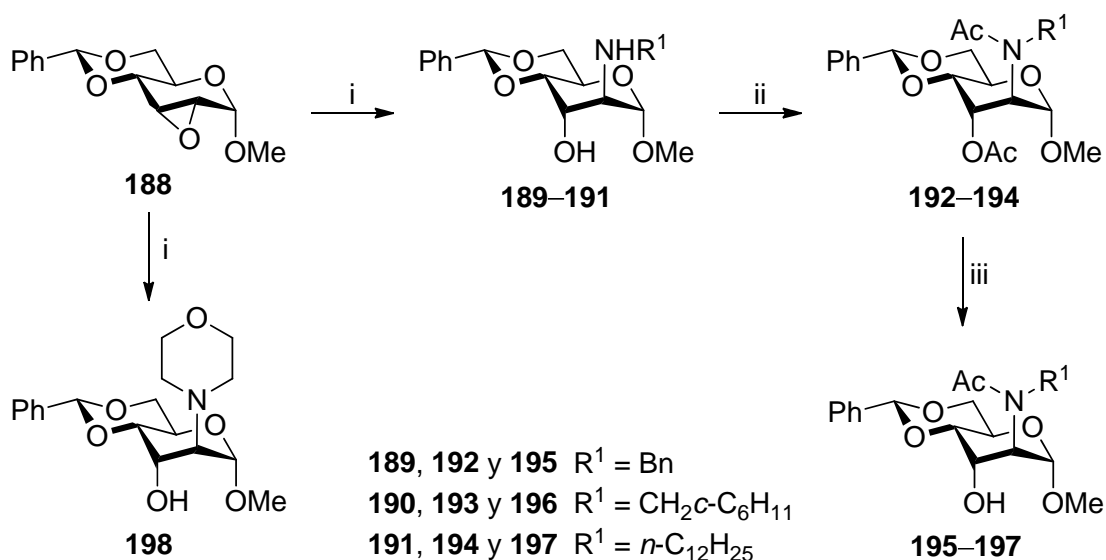
El método que describimos para la obtención de 2-aminoglicales requiere la oxidación de 2-aminoazúcares *N,N*-disustituidos, que hay que sintetizar previamente. Se distinguen dos vías de síntesis sencillas, ampliamente utilizadas en la química de monosacáridos y que proporcionan buenos rendimientos químicos. Así, preparamos un conjunto de 2-aminoazúcares precursores, estructuralmente relacionados, que se diferencian en la naturaleza del aglicón y de los sustituyentes sobre el nitrógeno, y en la configuración de C-1, C-2 y C-3 (anómeros α y β , configuraciones *gluco*, *alo* y *altro*), para utilizarlos en dos reacciones diferentes de oxidación.

Los compuestos de las configuraciones *gluco* y *alo*, **181–187** (Esquema 4.29), se obtienen del correspondiente alquil 2-*N*-acilamino-4,6-*O*-(*R*)-bencilidén-2-desoxi-D-hexopiranosidos **174–180** por reacción con hidruro de aluminio y litio, produciendo compuestos con diferentes sustituyentes en el nitrógeno de la posición 2 del azúcar que, en una reacción posterior de acetilación seguida de tratamiento con metóxido sódico en metanol, generaran el primer grupo de compuestos (*N*-acil-*N*-alquilo, grupo amino en la posición 2 del azúcar y el OH en 3 libre) que serán utilizados para obtener los nuevos 2-aminoglicales (Esquema 4.29).



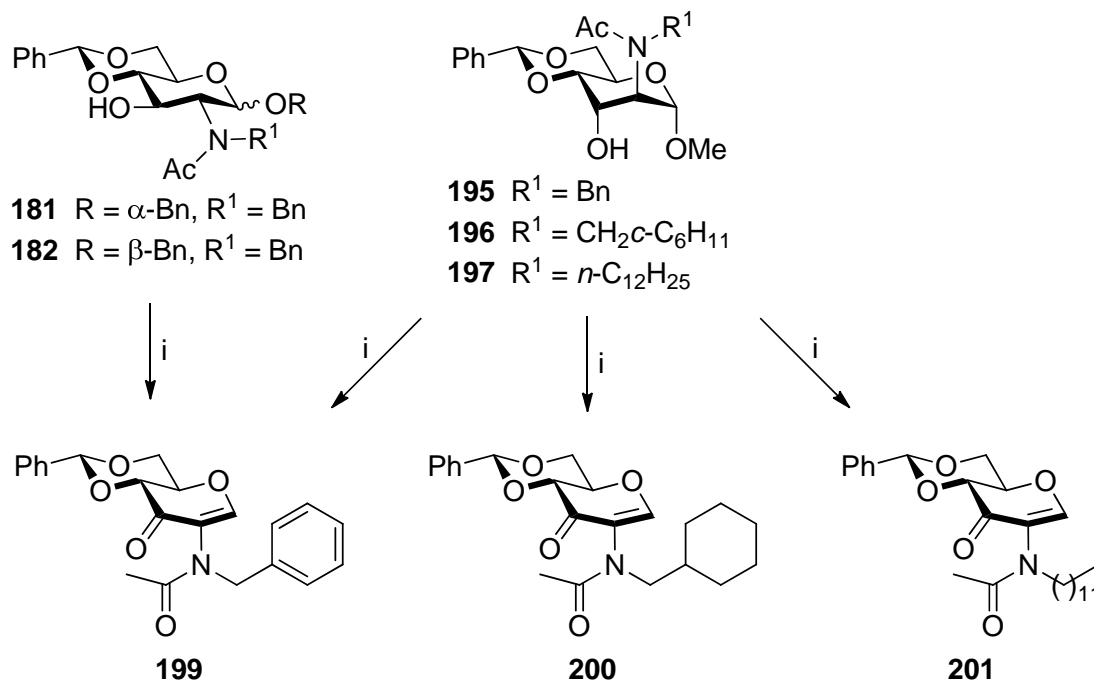
Esquema 4.29. (i) = 1. LAH / THF / reflujo; 2. Ac₂O / Py; 3. NaMeO / MeOH

Los compuestos de estructura general *altro* se obtienen con total regio y estereoselectividad (como demuestran los datos de RMN) a partir de metil 2,3-anhidro-4,6-*O*-(*R*)-bencilidén- α -D-alopiranosido **188** por una reacción de apertura del anillo de oxirano con diferentes aminas primarias y secundarias.¹²⁹ Cuando se usa una amina primaria, los productos obtenidos son del **189–191**. Estos compuestos se acetilan para dar los compuestos **192–194**, que sometidos a tratamiento con metóxido de sodio conducen a los productos **195–197** que son los sustratos sometidos a oxidación. La apertura de **188** con morfolina (una amina secundaria) conduce al compuesto **198**, el cual es sometido directamente a la reacción de oxidación (Esquema 4.30).



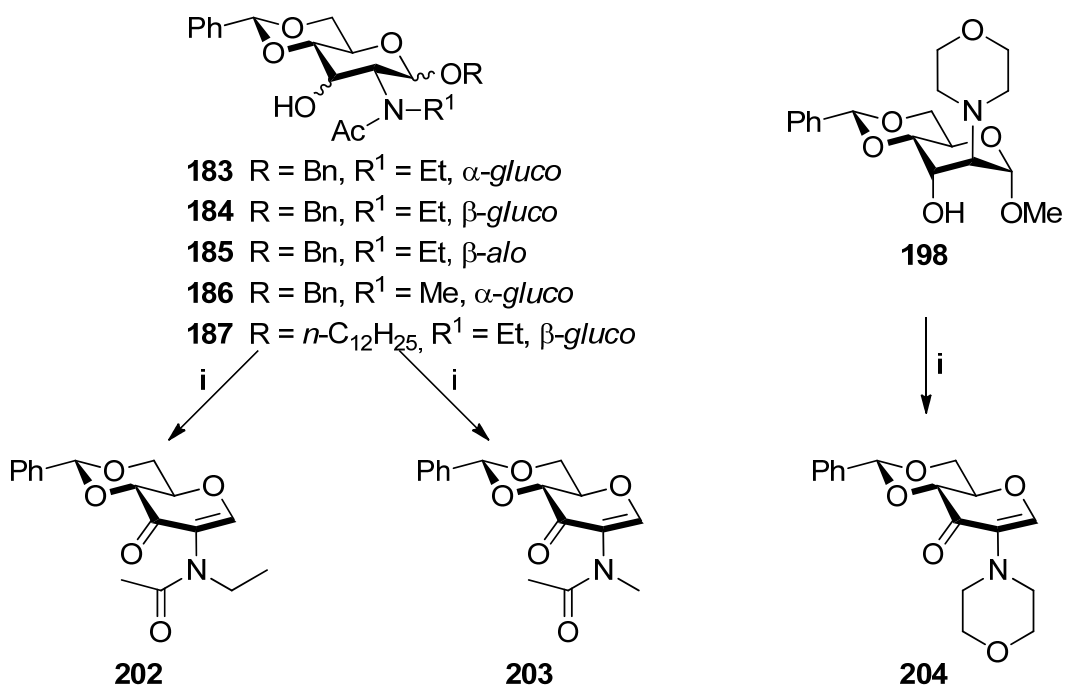
Esquema 4.30. (i) = amina /LiClO₄ / MeCN / reflujo; (ii) Ac₂O / Py; (iii) NaMeO / MeOH

Los aminoazucares *N,N*-disustituidos sintetizados previamente fueron sometidos a dos reacciones oxidativas diferentes. Los compuestos **181**, **182**, y **195–197** se oxidan con clorocromato de piridinio (PCC), obteniendo los productos **199–201** con buenos rendimientos y sin la formación de subproductos (Esquema 4.31).



Esquema 4.31. (i) = PCC / tamiz molecular de 3Å / CH₂Cl₂

Los compuestos **183–187** fueron también oxidados por este método pero el rendimiento de esta reacción condujo a bajos rendimientos, por lo que los compuestos **183–187** y **198** se oxidaron por el segundo sistema oxidativo, el sistema dimetilsulfóxido/diciclohexilcarbodiimida (DMSO / DCC), para obtener los compuestos **202–204** con buenos rendimientos químicos (Esquema 4.32).



Esquema 4.32. (i) = DMSO / DCC / tamiz molecular de 3 Å

Las dos reacciones de oxidación generan los aminoglicales con la misma estructura general, 2-[(*N,N*-disustituido)amino]-1,5-anhidro-4,6-*O*-(*R*)-bencilidén-2-desoxi-*D-eritro*-hex-1-en-3-ulosa, con diferentes grupos alquilo en el nitrógeno en la posición 2. (Figura 4.6). Los dos métodos producen la oxidación del hidroxilo de la posición tres hasta cetona a la vez que una reacción de eliminación del alcóxido de la posición anomérica.

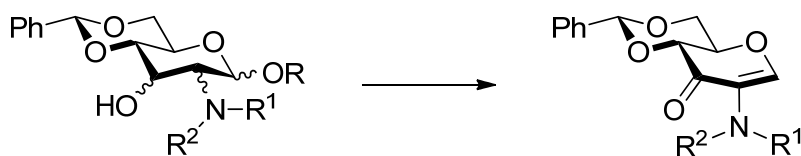


Figura 4.6

Los resultados de las reacciones de oxidación de los diferentes compuestos estudiados se reflejan en la Tabla 4.10. Estos datos indican que la preparación de los 2-aminoglicales derivados es independiente de la naturaleza del aglicón y de los sustituyentes del nitrógeno, y de la configuración de C1, C2 y C3 del compuesto de partida.

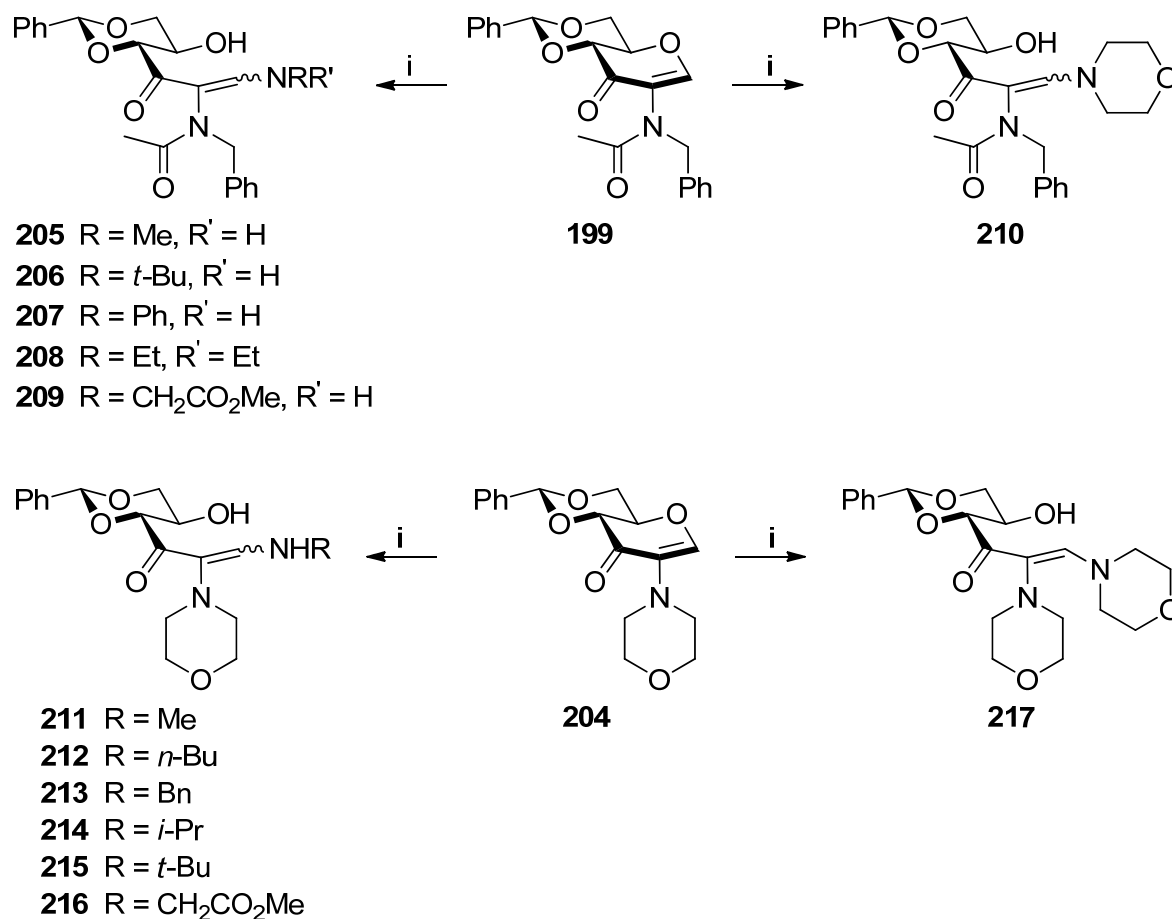
Tabla 4.10. Rendimientos de las reacciones de oxidación

Entrada	Compuesto de partida	Configuración del azúcar	Sistema oxidante ^a	Producto	Rendimiento químico (%)
1	181	Bencil α - <i>gluco</i>	A	199	80
2	182	Bencil β - <i>gluco</i>	A	199	84
3	195	Metil α - <i>altro</i>	A	199	84
4	181	Bencil α - <i>gluco</i>	B	199	88
5	182	Bencil β - <i>gluco</i>	B	199	91
6	195	Metil α - <i>altro</i>	B	199	90
7	196	Metil α - <i>altro</i>	A	200	67
8	197	Metil α - <i>altro</i>	A	201	87
9	183	Bencil α - <i>gluco</i>	B	202	75
10	184	Bencil β - <i>gluco</i>	B	202	77
11	185	Bencil β - <i>allo</i>	B	202	76
12	187	Dodecil β - <i>gluco</i>	B	202	80
13	186	Bencil α - <i>gluco</i>	B	203	86
14	198	Metil α - <i>altro</i>	B	204	72

^a (A) PCC/CH₂Cl₂; (B) DMSO/DCC.

Los espectros de ¹H RMN de todos los compuestos 2-[(*N,N*-disustituidos)amino]-1,5-anhidro-4,6-*O*-(*R*)-bencilidén-2-desoxi-*D-eritro*-hex-1-en-3-ulosas **199–204** muestran la señal del protón de la posición 1 del azúcar alrededor de 8.0–7.0 ppm, y en el espectro ¹³C RMN muestran las señales para C-1 y C-2 en torno a 160 ppm y 120 ppm, respectivamente.

Una vez que hemos obtenido los nuevos 2-aminoglicales el siguiente paso fue estudiar su reactividad frente a aminas. Para ello se eligieron los compuestos **199**, 2-[(*N*-acetil-*N*-benzyl)amino]-1,5-anhidro-4,6-*O*-(*R*)-bencilidén-2-desoxi-*D-eritro*-hex-1-en-3-ulosa, y **204**, 1,5-anhidro-4,6-*O*-(*R*)-bencilidén-2-desoxi-2-(4-morfolino)-*D-eritro*-hex-1-en-3-ulosa. Los dos compuestos reaccionaron con las correspondientes aminas primarias y secundarias, para obtener las β -enaminocetonas **205–217** (Esquema 4.33). La reacción fue limpia, suave y rápida (de minutos a horas) y parece ser una adición nucleofílica a C-1, concomitante con la apertura del anillo de piranosa, sin detectar la presencia de productos intermedios.



Esquema 4.33. (i) = Amina / EtOH

Para la determinación de la configuración de los compuestos **205–216** se han analizado los espectros de RMN, observándose en los espectros de las β -enaminocetonas señales del NH en la región de campo bajo, lo que sugiere fuertes interacciones por puentes de hidrógeno entre el grupo amino y el átomo de oxígeno del grupo carbonilo considerándose que tienen una estructura *cis*.¹³⁰ En relación con la configuración de los compuestos obtenidos a partir de la reacción entre los 2-aminoglicales y las aminas, otro grupo ha postulado recientemente la formación de un enlace de hidrógeno intramolecular entre el H de la amina añadida y el carbonilo de la posición 3 de la β -enaminocetona obtenida, para explicar la geometría de su postulado.¹³¹ Una señal de resonancia para el protón del grupo amino en C-1 aparece con desplazamiento químico alto (alrededor δ 10 ppm) (Figura 4.7).

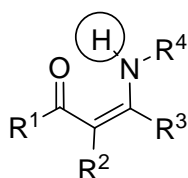


Figura 4.7

En nuestro caso para los compuestos **211–216** (con un grupo morfolino en la posición 2) se obtuvieron como una mezcla de diastereoisómeros con diastereoselectividad hacia la configuración *Z* (valores de la relación *Z/E* entre 2.1 a 3.5). Los estereoisómeros minoritarios presentan en el espectro de RMN la señal de NH de la posición 1 en torno a δ 9.7–9.5 ppm (debido a la formación de un enlace de hidrógeno intramolecular como se ha mencionado anteriormente), y un doblete para el protón alqueno en C-1 a δ 7.2–7.1 ppm, por lo que se le asignó la configuración *E* para estos estereoisómeros minoritarios. Sin embargo, para los estereoisómeros mayoritarios la señal de NH de la posición 1 aparece a desplazamientos químicos menores, en torno a δ 6.6–6.4 ppm, y la señal para el protón de alqueno de la posición 1 se observa a 7.7–7.6 ppm. Las asignaciones de los protones se confirmaron por experimentos COSY. Por tanto, se asigna la configuración *Z* al estereoisómero mayoritario (Figura 4.8).

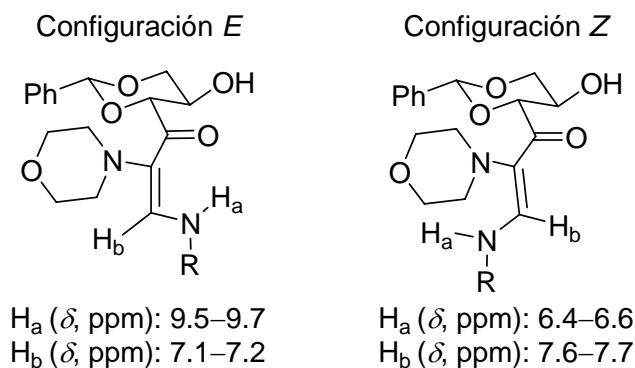


Figura 4.8

Con el fin de confirmar esta configuración hemos registrado el espectro NOESY del compuesto **211**. El espectro presenta, para los estereoisómero minoritario, una correlación entre el protón de alqueno y los protones de los grupos CH₂ junto al nitrógeno en el anillo de morfolina. Esto nos permitió confirmar la configuración *E* para este estereoisómero. Sin embargo, esta

correlación no está presente en el estereoisómero mayoritario, de acuerdo con una configuración *Z* (Figura 4.9). Estos datos están de acuerdo con los estudios de RMN antes mencionados.

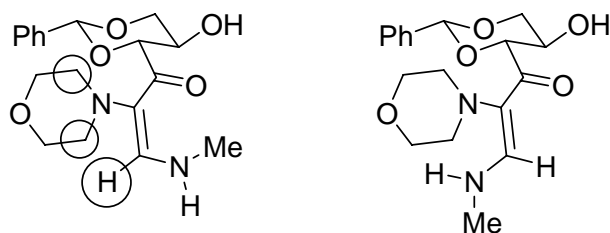


Figura 4.9. Configuraciones *E/Z* para el compuesto **211** mostrando las correlaciones observadas por los experimentos NOESY en configuración *E*.

Para el compuesto **217** sólo se obtuvo un estereoisómero. Los desplazamientos químicos y los perfiles de las señales de los espectros de protones y carbonos de este compuesto son análogos a los del isómero mayoritario de los compuestos **211–216**. Por lo que se le asignó la configuración *Z*. En las Tabla 4.11 y 4.12 se muestran los datos de desplazamientos químicos en los espectros de ^1H y ^{13}C NMR.

Tabla 4.11. Datos de δ (ppm) en ^1H RMN de los compuestos **211–217**

Entrada	Compuesto	N–H (M) / (m) ^a	H-1 (M) / (m) ^a	H-4 (M) / (m) ^a	PhCH (M) / (m) ^a
1	211	6.58/9.56	7.55/7.11	4.38/4.87	5.60/5.53
2	212	6.67/9.78	7.58/7.16	4.36/4.87	5.61/5.53
3	213	6.87/9.99	7.62/7.06	4.30/4.82	5.51/5.45
4	214	6.41/9.73	7.56/7.14	4.30/4.80	5.55/5.45
5	215	6.38/10.0	7.73/7.31	4.41/4.91	5.67/5.56
6	216	6.67/9.58	7.55/7.09	4.36/4.89	5.58/5.54
7	217^b		7.24	4.41	5.62

^a (M) Estereoisómero mayoritario; (m) estereoisómero minoritario.

^b Sólo se observa un estereoisómero.

Tabla 4.12. Datos de δ (ppm) en ^{13}C RMN de los compuestos **211–217**

Entrada	Compuesto	C-3 (M) / (m) ^a	C-4 (M) / (m) ^a	C-5 (M) / (m) ^a	C-6 (M) / (m) ^a	PhCH (M) / (m) ^a
1	211	186.4/191.1	79.9/78.5	61.2/60.2	70.5/70.6	99.7/99.9
2	212	186.7/-	80.2/78.5	61.2/60.2	70.5/70.7	99.7/100.0
3	213	187.8/192.8	81.0/79.5	61.9/61.2	71.4/71.6	100.6/100.9
4	214	189.7/-	81.3/79.4	62.3/61.2	71.4/71.6	100.6/100.9
5	215	187.9/192.2	81.9/79.5	62.5/61.2	71.6/71.4	100.6/100.9
6	216	187.4/-	79.9/78.5	61.0/60.2	70.5/70.6	99.7/100.0
7	217^b	189.9	80.2	61.2	70.4	99.7

^a (M) Estereoisómero mayoritario; (m) estereoisómero minoritario.

^b Sólo se observa un estereoisómero.

En base a estos resultados concluimos que para estos sustratos hay una preferencia por la configuración *Z*. La proporción del estereoisómero *E* aumenta cuando la amina adicionada puede formar un puente de hidrógeno intramolecular con el oxígeno del carbonilo en posición tres (amina primaria; compuestos **211–217**), y aún más cuando la amina añadida cuenta con un grupo voluminoso (*i*-Pr y *t*-Bu; compuestos de **214** y **215** (Tabla 4.13).

Tabla 4.13. Relación *Z/E* en **211–217^a**

Entrada	Compuesto	Proporción <i>Z/E</i>
1	211	3.1:1
2	212	2.7:1
3	213	3.0:1
4	214	2.2:1
5	215	2.1:1
6	216	3.5:1
7	217^b	1.0:0

^a Determinada por ^1H RMN.

^b Sólo se observa un estereoisómero.

Un análisis similar se realizó para los espectros de ^1H RMN de los compuestos **205–210**, obtenidos de la reacción entre el compuesto **199** y diferentes aminas. En todos los casos se observaron señales dobles, a pesar de que los espectros se registran a 110 °C, por lo que pensamos que no se alcanzó la temperatura de coalescencia y se observan las señales correspondientes a los

dos confórmeros. De hecho, las señales aparecen a desplazamientos químicos muy similares (ver Tabla 4.14), las diferencias en los desplazamientos químicos en cada señal son bastante más pequeñas que las diferencias de las señales observadas en los diastereoisómeros obtenidos a partir del producto **204** y diferentes aminas, compuestos **211–216** (Tabla 4.15).

Tabla 4.14. Datos de δ (ppm) en ^1H RMN de los compuestos **205–210**

Entrada	Compuesto	N–H	H-1 (M) / (m) ^a	H-4 (M) / (m) ^a	PhCH (M) / (m) ^a
1	205	6.51	7.61/7.64	4.42	5.58/5.59
2	206	6.01	7.71/7.74	4.42/4.46	5.64/5.65
3	207	8.66	8.14/8.19	4.61/4.66	5.69/5.71
4	208	-	7.53/7.57	4.51/4.52	5.63/5.65
5	209	6.86	7.69/7.72	4.41	5.55/5.56
6	210	-	7.55/7.57	4.85/4.88	5.64/5.65

^a (M) Estereoisómero mayoritario; (m) estereoisómero minoritario.

Tabla 4.15. $\Delta\delta$ (ppm) en ^1H RMN de los compuestos **205–216**

Entrada	Compuesto	N–H	H-1 (M) / (m) ^a	PhCH (M) / (m) ^a
1	205	0.03	-	0.01
2	206	0.03	0.04	0.01
3	207	0.05	0.05	0.02
4	208	0.04	0.01	0.02
5	209	0.03	-	0.01
6	210	0.02	0.03	0.01
7	211	0.44	0.54	0.07
8	212	0.42	0.51	0.08
9	213	0.53	0.52	0.06
10	214	0.42	0.50	0.10
11	215	0.42	0.50	0.11
12	216	0.46	0.53	0.04

Se realizó un análisis de RMN adicional para el compuesto **205**, mediante el registro del espectro ROESY. Se observa una correlación espacial entre el grupo metilo de la amina del carbono uno y el metilo de la función acetamida del carbono dos, lo que confirma la configuración *Z* para este compuesto. (Figura 4.10).

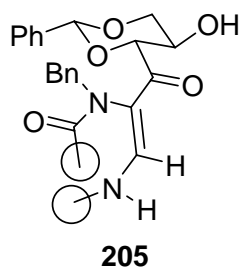


Figura 4.10. Correlación en espectro ROESY del compuesto **205**.

Otro hecho experimental que se quiere mencionar en este punto es que para los compuestos **205**, **206** y **209** aparece a 9.10 ppm una pequeña señal atribuida al NH, que forma un enlace de hidrógeno intramolecular con el grupo carbonilo en la posición tres,^{141,142} que como se ha explicado anteriormente, está de acuerdo a la presencia del estereoisomero *E* en estos compuestos. Los excesos diastereoméricos (medidos por ¹H RMN, examinando las dos señales de NH, a 6–7 ppm y 10 ppm) son del 86%, 81%, 84%, respectivamente. De acuerdo con estos resultados y en base al hecho de que los desplazamientos químicos y los perfiles de las señales de protones y de carbono de estos compuestos son análogos a los del isómero mayoritario en los compuestos **211–2169**, se le asignó la configuración *Z* a los estereoisómeros mayoritarios de los compuestos **205–210**.

En conclusión, en este capítulo de la tesis doctoral hemos presentado un sistema eficaz, simple y general para obtener 2-aminoglicales a partir de *N,N*-disustituidos-2-aminoazúcares. Se ha demostrado que la obtención de estos nuevos derivados no depende de la naturaleza del aglicón, ni de los sustituyentes en el nitrógeno, ni de la configuración de C-1, C-2 y C-3 del hidrato de carbono, ni del procedimiento oxidativo empleado. Dada la importancia del 2-aminoglicol como intermedio en la síntesis de diversos compuestos biológicamente activos, en esta tesis hemos comenzado el estudio de la reactividad de los nuevos aminoglicales obtenidos con diferentes aminas. La reacción se lleva a cabo limpiamente para dar las nuevas β-enaminocetonas (con una función amina adicional). Se ha llevado a cabo esta reacción con dos precursores diferentes en el glicol (con función amida o amina en la posición 2 del glicol) y con diferentes aminas primarias y secundarias de alquilo o arilo. En todos los casos, la reacción se llevó produjo altos rendimientos. Esta metodología se convierte en una forma eficaz de obtener nuevas β-enaminocetonas que tienen una estructura química potencialmente modificable. Basándose en los estudios de los espectros de RMN se midieron los excesos diastereoméricos y se asignó la configuración *Z* al estereoisómero

mayoritario cuando se partía de un derivado que poseía una función amida en la posición dos. Mientras que cuando el aminoglicol de partida poseía una función nitrogenada en la posición dos con dos grupos alquilo se obtenía una mezcla de diastereoisómeros *Z/E* donde la proporción de *Z* era ligeramente mayor.

4.5. Síntesis de lípidos potencialmente inhibidores del metabolismo de células procariotas y eucariotas.

Como se ha indicado en la descripción de los Objetivos de esta Tesis, hemos iniciado una línea de investigación para preparar análogos del pirofosfato de farnesilo que puedan servir de sustratos inhibidores de enzimas biológicamente relevantes, como son la farnesiltransferasa y la escualeno sintetasa. Dado el amplio potencial terapéutico que presenta la inhibición de estos enzimas, hemos empezado una línea de investigación en este sentido y dentro de las diferentes aproximaciones existentes, hemos escogido la de obtener análogos del pirofosfato de farnesilo (Figura 4.11).

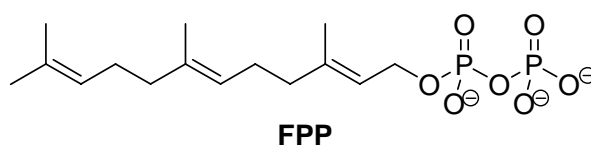


Figura 4.11. Pirofosfato de farnesilo (FPP)

4.5.1. Síntesis de nuevas tioureas y ureas análogas al FPP

Hemos considerado algunas de las ideas básicas actuales en la búsqueda de nuevos fármacos. La metodología sintética que se pretende realizar debe basarse en la obtención de un amplio abanico de compuestos diferentes pero estructuralmente relacionados que serán probados con los correspondientes tests biológicos. Se plantea una síntesis hacia adelante, a partir de moléculas sencillas, que mediante unas primeras manipulaciones químicas conduzcan de forma simple a una primera familia de compuestos que se probarán. Resultado de estas pruebas se escogerán los prototipos que serán objeto de las siguientes manipulaciones químicas, igualmente sencillas, lo que conducirá a la segunda familia de compuestos, los cuales deberán ser probados. En definitiva se está describiendo el esquema químico evolutivo ramificado que se irá generando, desde moléculas inicialmente sencillas, que van aumentando en complejidad, siendo las estructuras de las moléculas seleccionadas por ser activas, quienes van marcando el sentido de la modificación estructural.

Con todas estas consideraciones nos hemos propuesto, como primer paso en la estrategia sintética, la síntesis de análogos isoprenoides con diferente tamaño en la parte lipófila (isoprenilo,

geranilo, farnesilo) y con una cabeza polar en la que el grupo fosfato se ha cambiado por la función tiourea (X = S) o urea (X = O) con diferentes radicales (Figura 4.12).

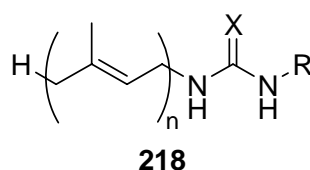
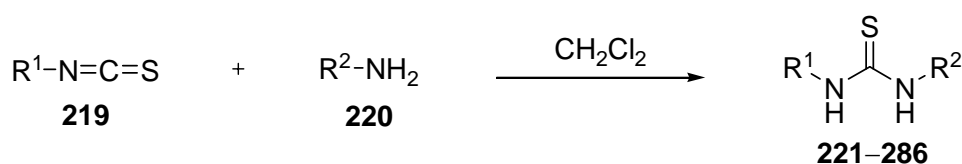


Figura 4.12. Estructura general de las nuevas tioureas y ureas

Presentamos en esta Tesis, por tanto, la síntesis de nuevas tioureas y ureas, todas con un resto lipofílico (en la mayoría de los casos de tipo isoprenoides) y los primeros resultados acerca de su actividad en relación a la inhibición del crecimiento de células tumorales y bacterias.

El esquema general de síntesis es muy sencillo, consiste en la reacción de un isotiocianato con una amina primaria (isoprenilamina, geranilamina, farnesilamina, alquilaminas), a temperatura ambiente y en diclorometano como disolvente (Esquema 4.34). La reacción es completa en 15–20 minutos.



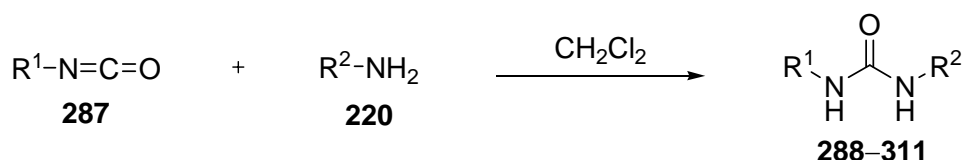
Esquema 4.34. Síntesis de tioureas

Mediante este procedimiento general hemos obtenido una amplia biblioteca de 66 nuevas tioureas, cuyas estructuras se recogen en la Tabla 4.16. Todos los compuestos sintetizados constan de un sustituyente con un mayor o menor grado de lipofilia, representado por los grupos insaturados isoprenilo, geranilo o farnesilo, o por grupos alquílicos isobutil, isopentil, ciclohexil, bencil o dodecil. El otro sustituyente es muy variado, desde pequeños grupos alquilo, metil, etil, alil, hasta diferentes grupos aromáticos carbocíclicos y heterocíclicos, en los que se unen, tanto grupos atradores de electrones como donadores de electrones, con el fin de sacar algunas conclusiones respecto a la relación estructura-actividad de estos compuestos.

Tabla 4.16. Tioureas 221–286

Comp	R ¹	R ²	Comp	R ¹	R ²
221	metil	isoprenil	254	2-(4-morfolil)etil	geranil
222	<i>terc</i> -butil	isoprenil	255	3-(4-morfolil)propil	geranil
223	alil	isoprenil	256	4-piperidil	geranil
224	fenil	isoprenil	257	etoxiacetil	geranil
225	<i>p</i> -nitrofenil	isoprenil	258	etoxicarbonil	geranil
226	<i>m</i> -nitrofenil	isoprenil	259	metil	farnesil
227	<i>p</i> -trifluorometilfenil	isoprenil	260	<i>terc</i> -butil	farnesil
228	<i>p</i> -fluorofenil	isoprenil	261	alil	farnesil
229	<i>p</i> -clorofenil	isoprenil	262	fenil	farnesil
230	<i>p</i> -cianofenil	isoprenil	263	<i>p</i> -nitrofenil	farnesil
231	<i>p</i> -metoxifenil	isoprenil	264	<i>m</i> -nitrofenil	farnesil
232	<i>m</i> -metoxifenil	isoprenil	265	<i>p</i> -trifluorometilfenil	farnesil
233	<i>o</i> -metoxifenil	isoprenil	266	<i>p</i> -fluorofenil	farnesil
234	3-piridil	isoprenil	267	<i>p</i> -clorofenil	farnesil
235	2-(1-piperidil)etil	isoprenil	268	<i>p</i> -cianofenil	farnesil
236	2-(4-morfolil)etil	isoprenil	269	<i>p</i> -metoxifenil	farnesil
237	3-(4-morfolil)propil	isoprenil	270	<i>m</i> -metoxifenil	farnesil
238	etoxicarbonilmetil	isoprenil	271	<i>o</i> -metoxifenil	farnesil
239	metil	geranil	272	2-(1-piperidil)etil	farnesil
240	<i>terc</i> -butil	geranil	273	2-(4-morfolil)etil	farnesil
241	alil	geranil	274	3-(4-morfolil)propil	farnesil
242	fenil	geranil	275	etoxiacetil	farnesil
243	<i>p</i> -nitrofenil	geranil	276	etoxicarbonil	farnesil
244	<i>m</i> -nitrofenil	geranil	277	<i>p</i> -nitrofenil	isobutil
245	<i>p</i> -trifluorometilfenil	geranil	278	<i>p</i> -nitrofenil	isopentil
246	<i>p</i> -fluorofenil	geranil	279	<i>p</i> -nitrofenil	ciclohexil
247	<i>p</i> -clorofenil	geranil	280	<i>p</i> -nitrofenil	bencil
248	<i>p</i> -cianofenil	geranil	281	<i>p</i> -nitrofenil	dodecil
249	<i>p</i> -metoxifenil	geranil	282	<i>m</i> -nitrofenil	dodecil
250	<i>m</i> -metoxifenil	geranil	283	<i>p</i> -metoxifenil	dodecil
251	<i>o</i> -metoxifenil	geranil	284	<i>m</i> -metoxifenil	dodecil
252	3-piridil	geranil	285	<i>o</i> -metoxifenil	dodecil
253	2-(1-piperidil)etil	geranil	286	<i>p</i> -nitrofenil	4-morfolil

De una manera similar (Esquema 4.35) hemos obtenido una nueva biblioteca de 24 ureas, cuyas estructuras se recogen en la Tabla 4.17.



Esquema 4.35. Síntesis de tioureas

Tabla 4.17. Ureas **288–311**

Comp	R ¹	R ²	Comp	R ¹	R ²
288	etil	isoprenil	300	<i>p</i> -trifluorometilfenil	geranil
289	<i>terc</i> -butil	isoprenil	301	<i>p</i> -clorofenil	geranil
290	alil	isoprenil	302	<i>p</i> -cianofenil	geranil
291	fenil	isoprenil	303	etil	farnesil
292	<i>p</i> -nitrofenil	isoprenil	304	<i>terc</i> -butil	farnesil
293	<i>p</i> -fluorofenil	isoprenil	305	alil	farnesil
294	<i>p</i> -clorofenil	isoprenil	306	fenil	farnesil
295	etil	geranil	307	<i>p</i> -nitrofenil	farnesil
296	<i>terc</i> -butil	geranil	308	<i>p</i> -trifluorometilfenil	farnesil
297	alil	geranil	309	<i>p</i> -clorofenil	farnesil
298	fenil	geranil	310	<i>p</i> -cianofenil	farnesil
299	<i>p</i> -nitrofenil	geranil	311	<i>p</i> -nitrofenil	dodecil

En todos los casos se obtuvieron los derivados de ureas y tioureas con buenos rendimientos químicos, la mayoría por encima del 80%. Los espectros de RMN para estos compuestos muestran las señales características para las cadenas isoprenoides, en torno a 3.98 ppm se observa la señal característica del CH₂NH, las señales correspondientes a las insaturaciones se observan en torno a 5.23 ppm para los derivados del isoprenilo, obteniendo otra señal a 5.02 ppm para los productos derivados del geranilo, correspondiente a la segunda insaturación de este grupo, y para los derivados del farnesilo aparece una tercera señal a 5.06 ppm correspondiente a la tercera insaturación. En todos los casos observamos las señales de los metilos como singuletes entre 1.67 y 1.71 ppm. En los espectros de ¹³C RMN, los compuestos con estructura de tiourea muestran el grupo C=S a 182 ppm, mientras que para los derivados de estructura de urea el grupo C=O se observa a 155 ppm, aproximadamente.

4.6. Ensayos biológicos

Las tioureas y ureas descritas en el apartado anterior fueron probadas en dos ensayos biológicos, como inhibidores de la proliferación celular y como antibacterianos.

4.6.1. Inhibición de la proliferación de células cancerosas

Los ensayos de inhibición de la proliferación celular se han llevado a cabo utilizando células de adenocarcinoma de colon humano HT-29. Como controles positivos se han escogido el compuesto 5-fluorouracilo, fármaco ampliamente utilizado en el tratamiento de los cánceres de colon, y la hidroxiurea.

En la Tabla 4.18 se muestran los resultados obtenidos de la actividad citotóxica en células HT-29 de adenocarcinoma de colon humano, de los compuestos ensayados.

Tabla 4.18. Ensayos de actividad citotóxica en células HT-29

Comp	IC ₅₀ (μ M)	X	R ¹	R ²	Comp	IC ₅₀ (μ M)	X	R ¹	R ²
221	89.48	S	metil	isoprenil	259	40.17	S	metil	farnesil
221	75.00	S	metil	isoprenil	261	15.34	S	alil	farnesil
224	100.0	S	fenil	isoprenil	262	17.03	S	fenil	farnesil
225	4.79	S	<i>p</i> -nitrofenil	isoprenil	263	1.48	S	<i>p</i> -nitrofenil	farnesil
288	100.0	O	etil	isoprenil	265	1.60	S	<i>p</i> -trifluorometilfenil	farnesil
290	100.0	O	alil	isoprenil	275	19.69	S	etoxiacetil	farnesil
291	100.0	O	fenil	isoprenil	276	41.66	S	etoxicarbonil	farnesil
239	30.70	S	metil	geranil	303	30.91	O	etil	farnesil
241	47.07	S	alil	geranil	305	37.37	O	alil	farnesil
242	13.81	S	fenil	geranil	306	16.89	O	fenil	farnesil
243	5.58	S	<i>p</i> -nitrofenil	geranil	281	2.50	S	<i>p</i> -nitrofenil	dodecil
245	4.28	S	<i>p</i> -trifluorometilfenil	geranil	282	4.14	S	<i>m</i> -nitrofenil	dodecil
247	27.08	S	<i>p</i> -clorofenil	geranil	283	27.01	S	<i>p</i> -metoxifenil	dodecil
257	30.31	S	etoxiacetil	geranil	284	10.28	S	<i>m</i> -metoxifenil	dodecil
258	38.43	S	etoxicarbonil	geranil	285	8.28	S	<i>o</i> -metoxifenil	dodecil
297	71.83	O	etil	geranil	311	2.73	O	<i>p</i> -nitrofenil	dodecil
300	41.82	O	alil	geranil					
301	39.19	O	fenil	geranil					

Los resultados muestran que, efectivamente, los compuestos más citotóxicos tienen un radical farnesil en su estructura. Por otra parte, la evidencia sugiere que la actividad de los fármacos contra

el cáncer usados de manera común en la clínica (por ejemplo, cisplatino, doxorubicina, el trióxido de arsénico, bortezomib, procarbazona, etopósido, etc) está mediada, al menos en parte, por las especies reactivas del oxígeno (ROS), como el peróxido de hidrógeno (H₂O₂).¹³² Por ejemplo, aunque se conoce desde hace muchos años que el efecto contra el cáncer de paclitaxel (Taxol), está mediada por su actividad en la proteína tubulina microtubular, en experimentos recientes se ha demostrado que el H₂O₂ juega un papel importante en la muerte celular inducida por paclitaxel a células cancerosas.^{133,134}

La inducción de estrés oxidativo por agentes pro-oxidantes se está convirtiendo en una estrategia antitumoral atractiva.^{135,136,137} Datos recientes indican que la generación de ROS es un mecanismo primario por el cual el farnesol elimina a las células.¹³⁸ Los datos también sugieren que el nitrobenzeno también pueden generar ROS¹³⁹. Es de notar que el radical p-nitrofenilo está presente en varios de nuestros compuestos más potentes. Esto nos hizo valorar la posible implicación de los ROS en la actividad citotóxica de los cinco compuestos más activos. Células HT-29 se trataron con cada compuesto en la presencia o ausencia de los antioxidantes *N*-acetilcisteína (NAC) o Mn (III) tetraquis-(1-metil-4-piridil)-pentacloruro de porfirina (MnTMPyP); se ha demostrado que estos compuestos reducen la actividad citotóxica de los fármacos que generan ROS¹⁴⁰

Los cinco compuestos y 5-FU se probaron en tres concentraciones diferentes (1, 10 y 100 µM). Los antioxidantes se añadieron a las células 30 minutos antes de los compuestos a una concentración final de 5µM. Después de una exposición de 48 h a los productos, la viabilidad celular se estimó mediante el ensayo de SRB. Nuestros resultados sugieren que la actividad citotóxica de estos compuestos no está mediada por la formación de ROS.

4.6.2. Screening de la actividad antimicrobiana

Para detectar si los compuestos sintetizados tenían actividad antimicrobiana se realizaron diferentes antibiogramas en los que se midió la sensibilidad de 8 microorganismos patógenos de referencia frente de estos compuestos, detectándose así la actividad antimicrobiana. Se utilizaron cepas de *Staphylococcus aureus* subsp. *aureus* ATCC25953 y *Bacillus subtilis* subsp. *spizizenii* ATCC6633 para detectar actividad antimicrobiana frente a bacterias gram positivas; *Pseudomonas aeruginosa* CECT110, *Klebsiella pneumoniae* subsp. *pneumoniae*, *Escherichia coli* ATCC25922,

Salmonella enterica subsp. *enterica*, serovar *cholerasuis* ATCC 10708 y *Serratia marcescens* ATCC 14756 para detectar actividad antimicrobiana frente a gram negativas; y *Candida albicans* ATCC2091 para detectar actividad frente a hongos.

En la siguiente tabla se muestra el tamaño del halo de inhibición del crecimiento producido por los 76 compuestos frente a los distintos microorganismos después de realizar los antibiogramas. El tamaño del halo de inhibición es directamente proporcional a la actividad antimicrobiana, ya el antibiótico, al difundir a través del medio sólido desde el disco, va creando un gradiente de concentración de manera que a mayor distancia del disco menor será la concentración del compuesto. Así, cuanto mayor sea el tamaño del halo de inhibición menor será la concentración que ha producido la inhibición del crecimiento del microorganismo y por tanto, el compuesto será más activo.

En la Tabla 4.19 se recogen los resultados obtenidos de los antibiogramas donde el tamaño del halo de inhibición se indica en milímetros. Aquellos compuestos cuyo halo de inhibición fue ≥ 12 mm se consideraron como más activos y se señalan en naranja, mientras que los que presentaron un halo de inhibición < 12 mm se consideraron de actividad intermedia y aparecen señalados en gris. Aquellos compuestos que no presentaron actividad, indicando que la cepa fue resistente a dicho compuesto, se señalaron con la letra R.

Tabla 4.19. Tamaño del halo de inhibición del crecimiento producido por los compuestos sintetizados frente a los microorganismos de referencia.

Comp	Gram positivas		Gram negativas					Hongos
	<i>B. subtilis</i>	<i>S. aureus</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>P. aeruginosa</i>	enterobacterias			<i>C. albicans</i>
					<i>E. coli</i>	<i>S. enterica</i>	<i>S. marcescens</i>	
221	R	R	R	R	R	R	R	R
222	R	R	11 mm	R	R	R	R	22 mm
223	R	R	R	R	R	R	R	21 mm
224	R	R	11 mm	R	R	R	R	R
225	18 mm	20 mm	17 mm	R	R	R	R	20 mm
227	9 mm	13 mm	9 mm	10 mm	R	R	R	R
228	11 mm	R	R	12 mm	R	R	R	12 mm
229	R	R	R	11 mm	R	R	R	R
231	R	R	R	R	R	R	R	R
232	R	R	R	12 mm	R	R	R	13 mm
233	R	R	R	R	R	R	R	18 mm
234	R	R	R	R	R	R	R	R
235	R	R	R	12 mm	R	R	R	R
236	R	R	R	R	R	R	R	R

237	R	R	R	R	R	R	R	R
239	12 mm	R	10 mm	R	R	R	R	21 mm
240	R	R	R	R	R	R	R	R
241	R	R	R	R	R	R	R	10 mm
242	R	R	R	R	R	R	R	R
243	13 mm	15 mm	R	R	R	R	R	R
245	R	10 mm	R	R	R	R	R	R
246	11 mm	8 mm	R	R	R	R	R	R
247	R	9 mm	R	R	R	R	R	R
248	13 mm	16 mm	R	R	R	R	R	R
252	11 mm	12 mm	R	12 mm	R	R	R	R
253	15 mm	R	11 mm	R	R	R	R	R
254	R	R	8 mm	R	R	R	R	R
255	11 mm	8 mm	13 mm	R	R	R	R	11 mm
257	R	R	R	R	R	R	R	R
258	R	R	R	R	R	R	R	R
260	R	R	R	R	R	R	R	R
261	R	R	R	R	R	R	R	R
262	R	R	R	R	R	R	R	R
263	R	R	R	R	R	R	R	R
264	R	R	R	R	R	R	R	R
265	R	R	R	R	R	R	R	R
266	R	R	R	R	R	R	R	R
267	R	R	R	R	R	R	R	R
270	11 mm	8 mm	R	R	R	R	R	R
273	12 mm	9 mm	R	R	R	R	R	R
274	10 mm	R	R	R	R	R	R	R
276	R	R	R	R	R	R	R	R
277	18 mm	20 mm	19 mm	R	R	R	R	R
278	18 mm	22 mm	20 mm	23 mm	R	R	R	R
279	13 mm	13 mm	11 mm	R	R	R	R	R
280	13 mm	12 mm	14 mm	R	R	R	R	R
288	R	R	R	R	R	R	R	R
290	R	R	R	R	R	R	R	R
291	R	R	R	R	R	R	R	R
292	20 mm	R	R	R	R	R	R	R
296	R	14 mm	11 mm	R	R	R	R	R
295	R	R	R	R	R	R	R	R
296	R	R	R	R	R	R	R	R
297	R	R	R	R	R	R	R	R
298	R	R	R	R	R	R	R	R
300	R	R	R	R	R	R	R	R
301	R	R	R	R	R	R	R	R
302	R	11 mm	R	R	R	R	R	R
303	R	R	R	R	R	R	R	R
304	R	R	R	R	R	R	R	R
308	R	R	R	R	R	R	R	R
309	R	R	R	R	R	R	R	R
310	R	R	R	R	R	R	R	R

R: Resistente.

Aproximadamente el 40 % de los compuestos ensayados presentaron actividad

antimicrobiana frente a alguno de los microorganismos ensayados. Cabe destacar que ninguno de los compuestos ensayados presentaron actividad antimicrobiana frente a enterobacterias (*Escherichia coli*, *Serratia marcescens* y *Salmonella enterica*). Sin embargo, algunos de ellos presentaron selectividad frente a un determinado grupo bacteriano, como **243** y **248**, que fueron activos sólo frente a bacterias Gram positivas o los compuestos **241**, **223** y **233**, que no fueron activos para ninguna de las bacterias ensayadas sino que únicamente presentaron actividad frente a hongos, es decir, fueron selectivos frente a *Candida albicans* (Tabla 4.19). Otros compuestos presentaron selectividad para un determinado microorganismo, así, **292** fue selectivo para *B. subtilis*, **235**, para *P. aeruginosa* o **224** y **254**, que sólo presentaron actividad frente a *Klebsiella pneumoniae*.

Algunos de ellos se podrían considerar de mayor espectro de acción como **277**, y **278** ya que presentaron una elevada actividad tanto frente a bacterias Gram negativas (*K. pneumoniae*) como a Gram positivas (*S. aureus* and *B. subtilis*) (Tabla 4.19 y Figura 4.13). También lo fueron los compuestos **280** y **279** pero con una actividad más moderada (Tabla 4.19 y Figura 4.13). El compuesto **278**, además de ser activo frente a todas las bacterias ensayadas, con excepción de las enterobacterias, fue uno de los más activos, presentando halos de inhibición entre 18 y 23 mm (Tabla 4.19 y Figura 4.13). El compuesto **225** presentó una gran actividad tanto frente a bacterias como a hongos (Tabla 4.19).

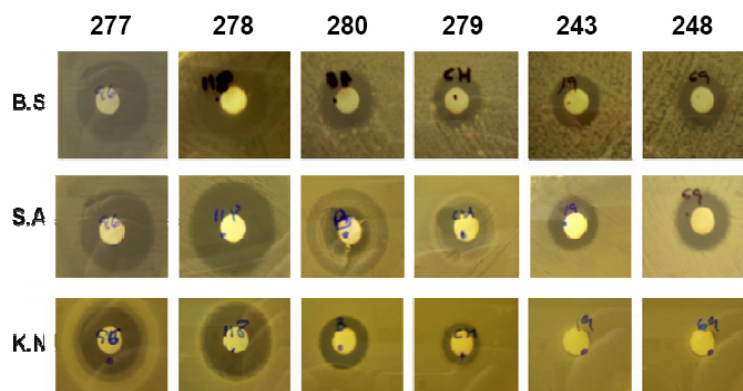


Figura 4.13. Antibiograma de algunos de los productos ensayados frente a diferentes microorganismos de referencia en los que se observa el halo de inhibición. B.S (*Bacillus subtilis*); K.N. (*Klebsiella pneumoniae*; S.A. (*Staphylococcus aureus*)

Tras el análisis de los resultados de actividad antimicrobiana se eligieron aquellos compuestos que presentaban mayor actividad y/o selectividad y que podrían tener un mayor interés en su posible uso clínico para su posterior estudio. Estos productos aparecen señalados en verde en la Tabla 4.19.

4.6.3. Ensayos comparativos de la actividad de los compuestos seleccionados frente a antimicrobianos comerciales de uso clínico

De todos los compuestos que presentaron actividad antimicrobiana según el resultado obtenido en el antibiograma, se seleccionaron algunos de ellos en función de su posible interés en clínica para realizar ensayos que compararan su actividad frente a antimicrobianos comerciales actualmente en uso según el procedimiento descrito en la parte experimental.

Así, se seleccionaron todos aquellos compuestos que presentaron actividad frente a *Pseudomonas aeruginosa* (**252, 277, 229, 235, 228 y 232**). Los compuestos **241, 223 y 233** se seleccionaron por su selectividad frente a hongos (*Candida albicans*) y **222** ya que el que presentaba mayor actividad frente a *C. albicans*, aunque no fuera del todo selectivo por presentar actividad intermedia frente a *Klebsiella pneumoniae*.

De los compuestos que presentaban mayor actividad y mayor espectro de acción se seleccionaron **277, 278, 280 y 279**. Para ver su actividad frente a bacterias Gram positivas se seleccionó *S. aureus*, ya que existen pocos antimicrobianos activos frente a este patógeno y tendría interés hallar un nuevo compuesto, y como bacterias Gram negativas, *K. pneumoniae*, por ser la única representante de este grupo frente a la que todos los compuestos seleccionados eran activos.

Aunque se ensayaron las siguientes concentraciones de antimicrobianos: 20, 50, 100 y 200 µg/mL a continuación sólo se muestran las curvas de crecimiento correspondientes a la mínima concentración en la que alguno de los productos ensayados produjo la total o casi completa inhibición del crecimiento.

En el ensayo realizado para *Pseudomonas aeruginosa* se observó que ninguno de los compuestos seleccionados era más activo que el control (Tobramicina), a todas las concentraciones ensayadas. El ensayo que se muestra es el correspondiente a la concentración de 20 µg/mL por ser

la menor concentración de Tobramicina que produjo inhibió totalmente el crecimiento de *P. aeruginosa* (Figura 4.14).

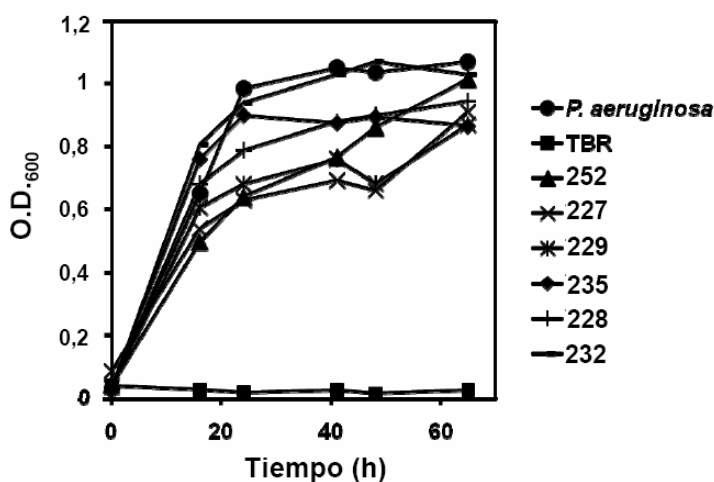


Figura 4.14. Estudio comparativo de la actividad antimicrobiana en *Pseudomonas aeruginosa*. En este ensayo se compara el efecto inhibitor sobre el crecimiento de *P. aeruginosa* de los compuestos seleccionados frente al efecto producido por el control comercial (Tobramicina) a una concentración de 20 $\mu\text{g/mL}$. (●) Curva de crecimiento de *P. aeruginosa* sin ningún compuesto antimicrobiano. TBR: Tobramicina

En el caso de *Candida albicans*, se observa que a una concentración de 20 $\mu\text{g/mL}$ los compuestos **223**, **222** y **233** comienzan a tener cierto efecto inhibitorio, sin embargo el compuesto **241** produce un efecto de inhibición comparable al Ketoconazol (control) a concentraciones similares tal y como se puede observar en la Figura 4.15.

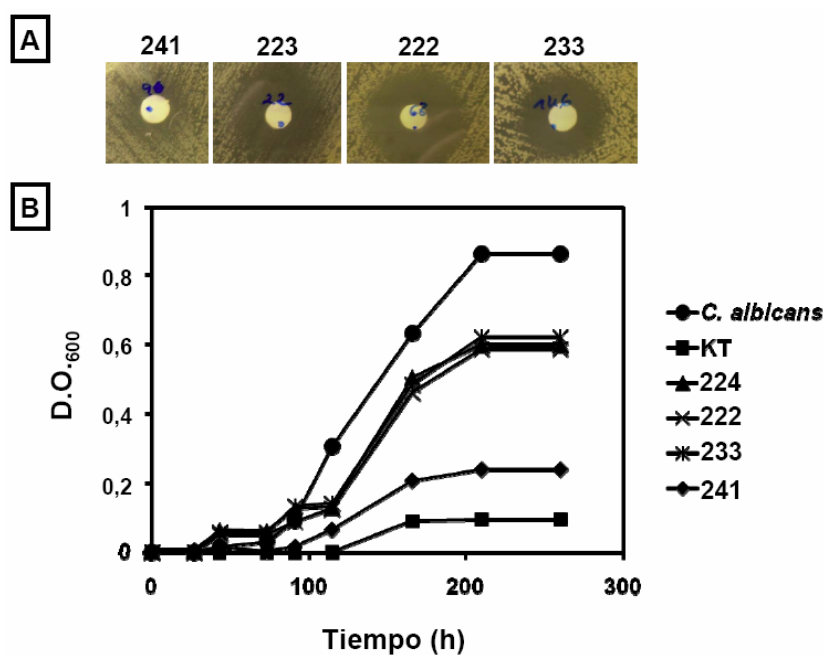


Figura 4.15. Antibiograma de los compuestos seleccionados con actividad frente a *Candida albicans* y estudio comparativo de la actividad antimicrobiana. A) Antibiograma de los compuestos seleccionados activos frente a *C. albicans*. C.A.:*C. albicans*. B) En este ensayo se compara el efecto inhibitor sobre el crecimiento de *C. albicans* de los compuestos seleccionados frente al efecto producido por el control comercial (Ketoconazol) a una concentración de 20 µg/mL. (●) Curva de crecimiento de *C. albicans* sin ningún compuesto antimicrobiano. KT: Ketoconazol

De los compuestos seleccionados por tener un mayor espectro de acción, **277**, **278**, **280** y **279**, cabe destacar que casi todos presentaron una actividad similar al control tanto en *Klebsiella pneumoniae* como en *Staphylococcus aureus*. La única excepción fue **277** que presentó menor actividad que el control, en este caso la Tetraciclina, frente a *K. pneumoniae* a una concentración de 20 µg/mL (Figura 4.16). En el caso de **279** y **278** la actividad inhibitoria superó a la del control (Tetraciclina) en *S. aureus* (Figura 4.17).

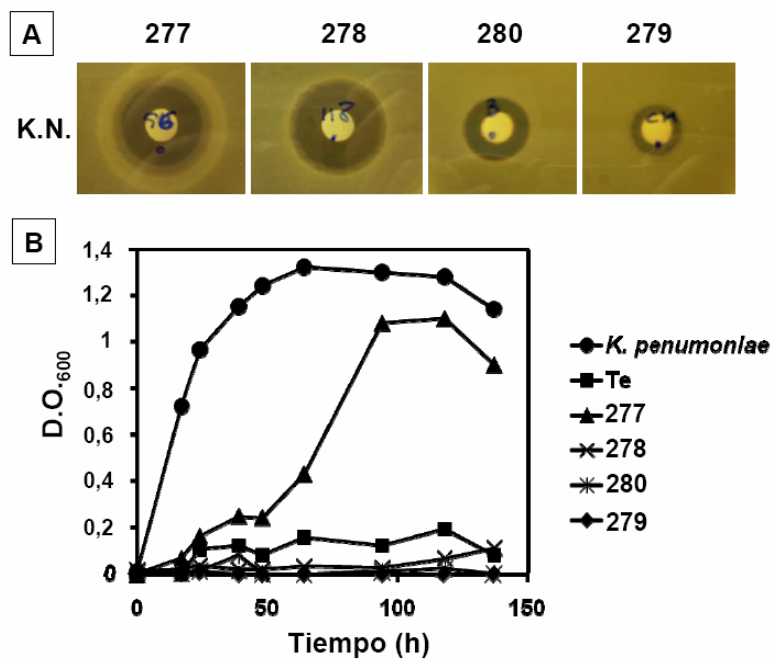


Figura 4.16. Antibiograma de los compuestos seleccionados con actividad frente a *Klebsiella pneumoniae* y estudio comparativo de la actividad antimicrobiana. A) Antibiograma de los compuestos seleccionados activos frente a *K. pneumoniae*. K.N: *K. pneumoniae*. B) En este ensayo se compara el efecto inhibitor sobre el crecimiento de *K. pneumoniae* de los compuestos seleccionados frente al efecto producido por el control comercial (Tetraciclina) a una concentración de 20 µg/mL. (●) Curva de crecimiento de *K. pneumoniae* sin ningún compuesto antimicrobiano. Te: Tetraciclina

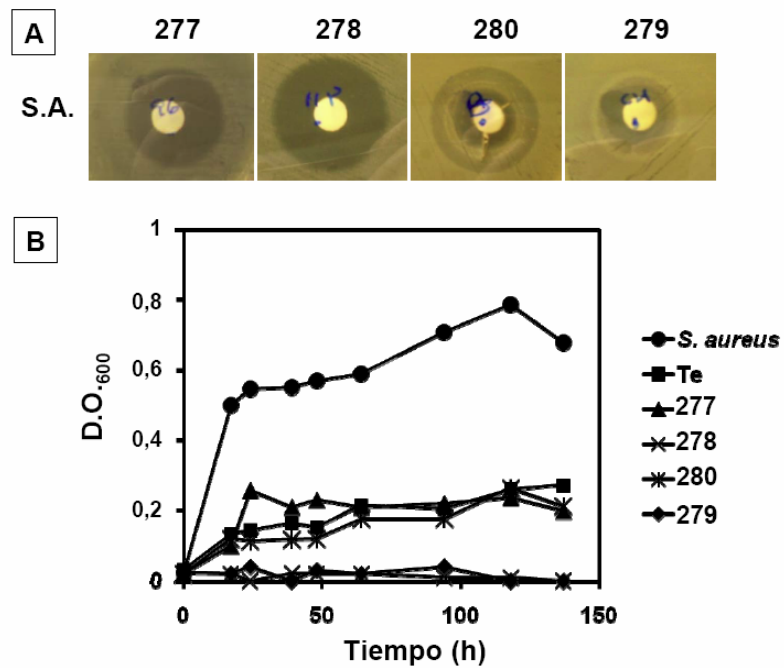


Figura 4.17. Antibiograma de los compuestos seleccionados con actividad frente a *Staphylococcus aureus* y estudio comparativo de la actividad antimicrobiana. A) Antibiograma de los compuestos seleccionados activos frente a *S. aureus*. S.A: *Staphylococcus aureus*. B) En este ensayo se compara el efecto inhibitor sobre el crecimiento de *S. aureus* de los compuestos seleccionados frente al efecto producido por el control comercial (Tetraciclina) a una concentración de 20 µg/mL. (●) Curva de crecimiento de *S. aureus* sin ningún compuesto antimicrobiano. Te: Tetraciclina

5. CONCLUSIONES

PRIMERA

Se describe la síntesis de nuevos alquenal galactopiranosidos que se han caracterizado por sus datos analíticos y espectroscópicos.

SEGUNDA

Se ha estudiado la oxidación con ácido *m*-cloroperbenzoico de estos nuevos alquenal galactopiranosidos, obteniéndose los correspondientes oxiranos con buenos rendimientos químicos. La presencia del grupo hidroxilo libre en la posición dos resultó fundamental para la consecución de altos excesos diastereoisoméricos, habiéndose determinado la configuración de los nuevos centros estereogénicos.

TERCERA

Se ha estudiado la ciclopropanación con $\text{CH}_2\text{I}_2/\text{Et}_2\text{Zn}$ de estos nuevos alquenal galactopiranosidos, obteniéndose los correspondientes ciclopropanos con buenos rendimientos químicos. La presencia del grupo hidroxilo libre en la posición dos resultó de nuevo fundamental para la estereoquímica de la reacción. Estos ciclopropil aglicones quirales se separaron del correspondiente auxiliar quiral, determinándose la estereoquímica de los nuevos centros estereogénicos formados.

CUARTA

Se ha descrito la síntesis estereoselectiva de una amplia gama de nuevos acetales derivados de la 1,2-*O*-isopropiliden- α -D-xilofuranosa y del metil α -L-ramnopiranosido que se han caracterizado por sus datos analíticos y espectroscópicos.

QUINTA

Se ha estudiado la reacción de ciclopropanación de estos nuevos alquenal acetales y de los

descritos previamente por nuestro grupo de investigación derivados de los azúcares metil α -D-glucopiranosido, dodecil 2-acetamido-2-desoxi- β -D-glucopiranosido y 1,2-*O*-isopropilidén- α -D-glucofuranosa. La reacción de ciclopropanación de los alquenilidén acetales con $\text{CH}_2\text{I}_2/\text{ZnEt}_2$ se llevó a cabo con estereoselectividades diferentes, dependiendo de la configuración del azúcar, del tamaño del anillo del acetal, de la configuración del carbono acetálico, de la presencia de grupos hidroxilo libres o protegidos en el azúcar, y del grado de sustitución en el alqueno a ciclopropanar, siendo el derivado de la D-xilosa el mejor auxiliar quirral. La estereoquímica de los nuevos centros estereogénicos se determinó por separación mediante hidrólisis ácida de la fracción ciclopropano, recuperándose el auxiliar quirral.

SEXTA

Se ha descrito un método general para la síntesis de 2-aminoglicales empleando como precursores derivados de 2-amino azúcares. Se obtienen nuevos 2-(amino-disustituido) glicales independientemente de la naturaleza del aglicón, de los sustituyentes del nitrógeno, de la configuración de C-1, C-2 y C-3 del amino azúcar de partida y del sistema oxidante empleado.

Se ha estudiado también la reactividad de estos 2-aminoglicales frente a aminas. Las reacciones se llevaron a cabo con dos aminoglicales diferentes y una variedad de alquil y aril aminas. Se obtiene una gran variedad de β -enamino cetonas altamente funcionalizadas que se han caracterizado por sus datos analíticos y espectroscópicos.

SEPTIMA

Se ha descrito por un método simple la síntesis de una gama de nuevas cetonas estereoquímicamente variadas y estructuralmente relacionadas, utilizando como precursores hidratos de carbono de configuración *D-gluco* y *D-galacto*. Como esqueleto común de estos precursores todos tienen el grupo ceto situado en un anillo de siete miembros fusionado en las posiciones 2 y 3 del azúcar. También se han sintetizado nuevas cetonas quirales derivadas de azúcares en las que el grupo ceto forma parte del anillo de piranosa. Se ha evaluado en ambos casos la capacidad de estas nuevas cetonas de transmitir la quiralidad en las reacciones de epoxidación realizadas con dioxiranos sobre aril alquenos.

OCTAVA

Se ha descrito por un método sencillo la síntesis de una biblioteca de nuevas tioureas y ureas químicamente relacionadas. Se han caracterizado por sus datos analíticos y espectroscópicos. Se ha evaluado su capacidad de inhibición de la proliferación de células cancerosas. También se ha realizado un *screening* de la actividad antimicrobiana en los que se midió la sensibilidad de 8 microorganismos patógenos de referencia frente de estos compuestos.

6. PARTE EXPERIMENTAL

SÍNTESIS DE LOS NUEVOS COMPUESTOS

6.1. Métodos generales

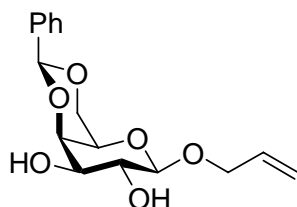
Las evaporaciones fueron realizadas bajo presión reducida en rotavapor. Las cromatografías en capa fina se desarrollaron sobre placas con soporte de aluminio Kieselgel 60 F₂₅₄ (E. Merck). Las cromatografías en columna fueron llevadas a cabo en Sílica Gel 60 (E. Merck). Los puntos de fusión se midieron en un aparato Stuart Melting Point SMP 10 y están sin corregir. Los poderes rotatorios se obtuvieron a 25 °C en un polarímetro Perkin Elmer Model 341. Los espectros de masas (MS) se registraron en un espectrómetro de masas Micromass AUTOSPECQ, a 70 eV los espectros de impacto electrónico (EI) y a 150 eV los de ionización química (CI). Los espectros de bombardeo con átomos rápidos (FAB) fueron llevados a cabo utilizando tioglicerol como matriz. Las medidas de alta resolución (HR) se realizaron con una resolución de 10000. Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) se realizaron a 25 °C en aparatos Bruker AV500 y Bruker AMX500, a 500 MHz para ¹H y a 125 MHz para ¹³C. Los desplazamientos químicos están expresados en ppm en la escala δ relativa al tetrametilsilano (TMS). Experimentos COSY, HSQC, 2D NOESY fueron realizados para asignar las señales en los espectros.

6.2. Procedimiento general para la síntesis de bencilidén acetales de alquenil glicósidos

A una disolución de bromuro de 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- α -D-galactopiranosilo **1** (2.06 g, 5.0 mmol) en tolueno-nitrometano (1:1) (30 mL) se le añade tamiz molecular de 4 Å (5 g), Hg(CN)₂ (2.54 g, 10.0 mmoles) y el correspondiente alcohol insaturado (10.0 mmoles). La mezcla de reacción se calienta a 50 °C con agitación magnética durante 3 horas. El compuesto obtenido se filtra a través de Celita y se lava con diclorometano. La fase orgánica se lava con disolución saturada de bicarbonato sódico y con disolución saturada de cloruro sódico, se seca sobre MgSO₄ anhidro y se evapora a sequedad y se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice. El correspondiente alquenil 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- β -D-galactopiranosido se disuelve en MeOH (50–60 mL), se le añade una disolución de metóxido sódico (1.0 mmol) en metanol (5 mL) y se deja a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se neutraliza por adición de resina Dowex 50 en forma ácida, se filtra y se evapora a sequedad. El alquenil β -D-galactopiranosido obtenido se disuelve en acetonitrilo (30 mL), y se le añade benzaldehído dimetilacetal (10.0 mmoles) y ácido

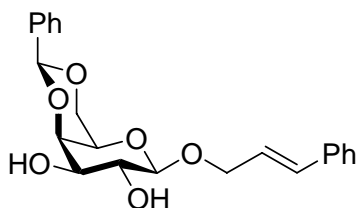
canforsulfónico (10 mg). Se agita a temperatura ambiente hasta que la cromatografía de capa fina muestra que se ha consumido todo el producto de partida, y se añade trietilamina hasta pH 7. La mezcla de reacción se evapora a sequedad y el compuesto obtenido se purifica mediante cromatografía de gel de sílice.

6.2.1. Alil 4,6-*O*-(*S*)-bencilidén- β -D-galactopiranosido **2**¹⁰⁹



El sólido se purificó por columna de cromatográfica, usando hexano-acetato de etilo (1:4) como eluyente. Rend 1.1 g (72.2%); MS (CI): m/z 309 (40%) $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 7.5–7.3 (m, 5H, 1Ph), 5.94 (m, $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.53 (s, 1H, PhCH), 5.25 (m, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.42 (ddd, 1H, J_{gem} 12.6 Hz, J 5.3 Hz, 4J 1.5 Hz, $\text{OCH}_A\text{H}_B\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.31 (m, 2H, H-6_e, H-1), 4.19 (dd, 1H, $J_{3,4}$ 3.7 Hz, $J_{4,5}$ 1.0 Hz, H-4), 4.12 (ddd, 1H, J_{gem} 12.5 Hz, J 6.9 Hz, 4J 1.1 Hz, $\text{OCH}_A\text{H}_B\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.06 (dd, 1H, $J_{5,6a}$ 1.9 Hz, $J_{6e,6a}$ 12.5 Hz, H-6_a), 3.77 (dd, 1H, $J_{1,2}$ 7.7 Hz, $J_{2,3}$ 9.5 Hz, H-2), 3.67 (dd, 1H, $J_{2,3}$ 9.5 Hz, $J_{3,4}$ 3.7 Hz, H-3), 3.45 (m, 1H, H-5), 2.52 (m, 2H, 2OH).

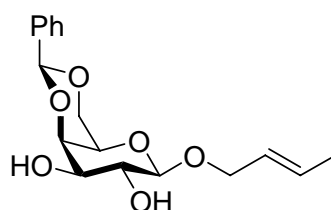
6.2.2. (*E*)-3-Fenil-2-propenil 4,6-*O*-(*S*)-bencilidén- β -D-galactopiranosido **3**



El sólido se purificó por columna de cromatográfica, usando hexano-acetato de etilo (1:4) como eluyente. Rend 1.2 g (92%); P.F. 185–186 °C; $[\alpha]_D -22.8$ (c 0.5, CH_2Cl_2); MS (CI): m/z 385 (5%) $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 7.6–7.2 (m, 10H, 2Ph), 6.65 (d, 1H, J_{trans} 16.0 Hz, $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CHPh}$), 6.34 (ddd, 1H, J_{trans} 16.0 Hz, J 5.8 Hz, J 6.8 Hz, $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CHPh}$), 5.57 (s, 1H, PhCH), 4.61 (ddd, 1H, J_{gem} 12.5 Hz, J 5.8 Hz, 4J 1.5 Hz, $\text{OCH}_A\text{H}_B\text{CH}=\text{CHPh}$), 4.41 (d, 1H, $J_{1,2}$ 7.7 Hz, H-1), 4.37 (dd, 1H, $J_{5,6e}$ 1.5 Hz, $J_{6e,6a}$ 12.5 Hz, H-6_e), 4.32 (ddd, 1H, J_{gem} 12.5 Hz, J 6.9 Hz, 4J

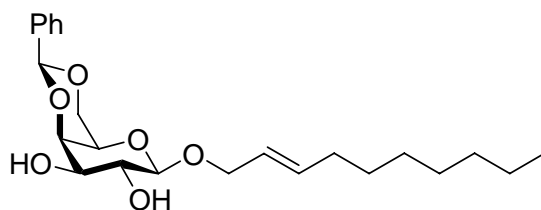
1.3 Hz, $\text{OCH}_A\text{H}_B\text{CH}=\text{CHPh}$), 4.22 (dd, 1H, $J_{3,4}$ 3.9 Hz, $J_{4,5}$ 1.1 Hz, H-4), 4.10 (dd, 1H, $J_{5,6a}$ 1.9 Hz, $J_{6e,6a}$ 12.5 Hz, H-6_a), 3.82 (dd, 1H, $J_{1,2}$ 7.7 Hz, $J_{2,3}$ 9.6 Hz, H-2), 3.71 (m, 1H, H-3), 3.50 (m, 1H, H-5), 2.52 (m, 2H, 2OH). ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 137.5–126.4 (2Ph), 133.5 ($\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CHPh}$), 125.0 ($\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CHPh}$), 101.6 (C-1), 101.5 (PhCH), 75.3 (C-4), 72.8 (C-3), 71.9 (C-2), 69.9 ($\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CHPh}$), 69.2 (C-6), 66.8 (C-5). HRMS (CI): $[\text{M}+\text{H}]^+$, encontrado 385.1641. $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{O}_6$ requerido 385.1651. Anal. Calcd para $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{O}_6$: C, 68.74; H, 6.29. Encontrado: C, 68.57; H, 6.41.

6.2.3. (*E*)-2-Butenil 4,6-*O*-(*S*)-bencilidén- β -D-galactopiranosido 4



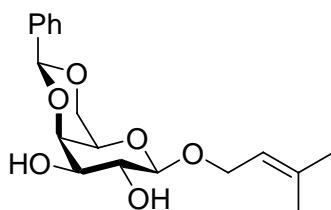
El sólido se purificó por columna cromatográfica, usando hexano-acetato de etilo (1:4) como eluyente. Rend 1.4 g (87%); P.F. 178–180 °C; $[\alpha]_D -43.1$ (c 1.0, CH_2Cl_2); MS (FAB): m/z 345 (100%) $[\text{M}+\text{Na}]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 7.5–7.3 (m, 5H, Ph), 5.77 (m, 1H, $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$), 5.63 (m, 1H, $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$), 5.56 (s, 1H, PhCH), 4.4–4.3 (m, 3H, $\text{OCH}_A\text{H}_B\text{CH}=\text{CHCH}_3$, H-1, H-6_e), 4.21 (dd, 1H, $J_{3,4}$ 3.8 Hz, $J_{4,5}$ 1.0 Hz, H-4), 4.1–4.0 (m, 2H, H-6_a, $\text{OCH}_A\text{H}_B\text{CH}=\text{CHCH}_3$), 3.78 (dd, 1H, $J_{1,2}$ 7.7 Hz, $J_{2,3}$ 9.6 Hz, H-2), 3.70 (m, 1H, H-3), 3.48 (m, 1H, H-5), 2.50 (m, 2H, 2OH), 1.73 (dd, 3H, J 6.5 Hz, 4J 1.1 Hz, $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$). ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 137.4, 129.2, 128.2, 126.4 (Ph), 130.8 ($\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$), 126.6 ($\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$), 101.5 (PhCH), 101.4 (C-1), 75.3 (C-4), 72.8 (C-3), 71.8 (C-2), 70.0 ($\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$), 69.2 (C-6), 66.7 (C-5), 17.8 ($\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$). HRMS (FAB): $[\text{M}+\text{Na}]^+$, encontrado 345.1297. $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_6\text{Na}$ requerido 345.1314. Anal. Calcd para $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_6$: C, 63.34; H, 6.88. Encontrado: C, 63.41; H, 6.74.

6.2.4. (E)-2-Decenil 4,6-O-(S)-bencilidén-β-D-galactopiranosido 5



El sólido se purificó por columna de cromatográfica, usando hexano-acetato de etilo (1:2) como eluyente. Rend 2.4 g (87%); P.F. 164–165 °C; $[\alpha]_D -14.6$ (c 1.0, CH_2Cl_2); MS (CI): m/z 407 (5%) $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 7.6–7.3 (m, 5H, Ph), 5.74 [m, 1H, $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$], 5.60 [m, 1H, $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$], 5.55 (s, 1H, PhCH), 4.39 [dd, 1H, J_{gem} 11.7 Hz, J 6.0 Hz, $\text{OCH}_A\text{H}_B\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$], 4.35–4.30 (m, 2H, H-1, H-6_e), 4.21 (d, 1H, $J_{3,4}$ 3.7 Hz, H-4), 4.10–4.05 [m, 2H, H-6_a, $\text{OCH}_A\text{H}_B\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$], 3.77 (dd, 1H, $J_{1,2}$ 7.7 Hz, $J_{2,3}$ 9.5 Hz, H-2), 3.69 (m, 1H, H-3), 3.47 (m, 1H, H-5), 2.52 (m, 2H, 2OH), 2.05 [m, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$], 1.40–1.25 [m, 10H, $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$], 0.88 [t, 3H, J 6.9 Hz, $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$]. ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 137.4, 129.2, 128.2, 126.4 (Ph), 136.2 [$\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$], 125.1 [$\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$], 101.5 (PhCH), 101.4 (C-1), 75.3 (C-4), 72.7 (C-3), 71.8 (C-2), 70.1 [$\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$], 69.2 (C-6), 66.7 (C-5), 32.3, 31.8, 29.2, 29.1, 29.0, 22.6 [$\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$], 14.1 [$\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$]. HRMS (CI): $[\text{M}+\text{H}]^+$, encontrado 407.2413. $\text{C}_{23}\text{H}_{35}\text{O}_6$ requerido 407.2434. Anal. Calcd para $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{O}_6$: C, 67.96; H, 8.43. Encontrado: C, 67.91; H, 8.14.

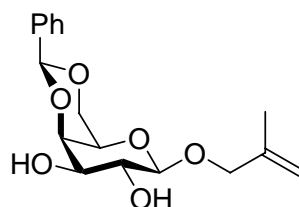
6.2.5. 3-Metil-2-butenil 4,6-O-(S)-bencilidén-β-D-galactopiranosido 6



El sólido se purificó por columna de cromatográfica, usando hexano-acetato de etilo (1:4) como eluyente. Rend 1.85 g (86%); P.F. 177–178 °C; $[\alpha]_D -26.5$ (c 1.0, CH_2Cl_2); MS (FAB): m/z 358 (65%) $[\text{M}+\text{Na}]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 7.5–7.3 (m, 5H, Ph), 5.56 (s, 1H, PhCH), 5.38 [m,

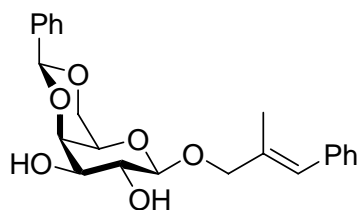
1H, OCH₂CH=C(CH₃)₂], 4.40 [dd, J_{gem} 11.7 Hz, J 6.4 Hz, OCH_AH_BCH=C(CH₃)₂], 4.35 (dd, 1H, $J_{5,6e}$ 1.2 Hz, $J_{6e,6a}$ 12.5 Hz, H-6_e), 4.32 (d, 1H, $J_{1,2}$ 7.5 Hz, H-1), 4.22–4.17 [m, 2H, H-4, OCH_AH_BCH=C(CH₃)₂], 4.09 (dd, 1H, $J_{5,6a}$ 1.8 Hz, $J_{6e,6a}$ 12.5 Hz, H-6_a), 3.80 (dd, 1H, $J_{1,2}$ 7.8 Hz, $J_{2,3}$ 9.5 Hz, H-2), 3.70 (m, 1H, H-3), 3.47 (m, 1H, H-5), 2.51 (m, 2H, 2OH), 1.77, 1.69 [2s, 6H, OCH₂CH=C(CH₃)₂]. ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 138.3 [OCH₂CH=C(CH₃)₂], 137.5, 129.2, 128.2, 126.4 (Ph), 120.0 [OCH₂CH=C(CH₃)₂], 101.5 (PhCH), 101.3 (C-1), 75.3 (C-4), 72.8 (C-3), 71.8 (C-2), 69.2 (C-6), 66.7 (C-5), 65.5 [OCH₂CH=C(CH₃)₂], 25.8, 18.0 [OCH₂CH=C(CH₃)₂]. HRMS (FAB): [M+Na]⁺, encontrado 358.1375. C₁₈H₂₄O₆Na requerido 358.1392. Anal. Calcd para C₁₈H₂₄O₆: C, 64.27; H, 7.19. Encontrado: C, 64.34; H, 7.27.

6.2.6. 2-Metil-2-propenil 4,6-O-(S)-bencilidén-β-D-galactopiranosido 7



El concentrado se purificó por columna cromatográfica, usando hexano-acetato de etilo (1:4) como eluyente, obteniendo un sirupo. Rend 1.1 g (70%); $[\alpha]_D -21.6$ (c 0.8, CH₂Cl₂); MS (CI): m/z 323 (5%) [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7.5–7.3 (m, 5H, Ph), 5.55 (s, 1H, PhCH), 5.03, 4.94 [2m, 2H, OCH₂C(CH₃)=CH₂], 4.4–4.3 [m, 3H, H-1, H-6_e, OCH_AH_BC(CH₃)=CH₂], 4.21 (dd, 1H, $J_{3,4}$ 3.8 Hz, $J_{4,5}$ 0.8 Hz, H-4), 4.10–4.05 [m, 2H, H-6_a, OCH_AH_BC(CH₃)=CH₂], 3.80 (dd, 1H, $J_{1,2}$ 7.8 Hz, $J_{2,3}$ 9.6 Hz, H-2), 3.70 (dd, 1H, $J_{2,3}$ 9.6 Hz, $J_{3,4}$ 3.8 Hz, H-3), 3.46 (m, 1H, H-5), 2.60 (m, 2H, 2OH), 1.77 [s, 3H, OCH₂C(CH₃)=CH₂]. ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 141.2 [OCH₂C(CH₃)=CH₂], 137.5, 129.2, 128.2, 126.4 (Ph), 113.3 [OCH₂C(CH₃)=CH₂], 101.4 (PhCH), 101.3 (C-1), 75.3 (C-4), 72.7 [C-3, OCH₂C(CH₃)=CH₂], 71.8 (C-2), 69.1 (C-6), 66.7 (C-5), 19.6 [OCH₂C(CH₃)=CH₂]. HRMS (CI): [M+H]⁺, encontrado 323.241457. C₁₇H₂₃O₆ requerido 323.243364.

6.2.7. (*E*)-2-Metil-3-fenil-2-propenil 4,6-*O*-(*S*)-bencilidén-β-D-galactopiranosido **8**

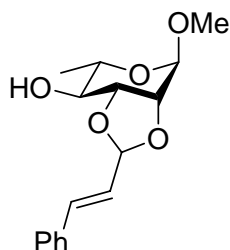


El concentrado se purificó por columna de cromatográfica, usando hexano-acetato de etilo (1:3) como eluyente, obteniendo un sirupo. Rend 1.11 g (74%); $[\alpha]_D -27.4$ (*c* 1.0, CH_2Cl_2); MS (EI): m/z 398 (3%) $[\text{M}]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 7.6–7.2 (m, 10H, 2Ph), 6.56 [s, 1H, $\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHPh}$], 5.56 (s, 1H, PhCH), 4.46 [d, 1H, J_{gem} 12. Hz, $\text{OCH}_A\text{H}_B\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHPh}$], 4.4–4.3 (m, 2H, H-1, H-6_e), 4.25–4.20 [m, 2H, H-4, $\text{OCH}_A\text{H}_B\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHPh}$], 4.09 (d, 1H, $J_{6e,6a}$ 12.5 Hz, H-6_a), 3.83 (m, 1H, H-2), 3.71 (m, 1H, H-3), 3.470 (m, 1H, H-5), 2.67 (m, 2H, 2OH), 1.95 [s, 3H, $\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHPh}$]. ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 137.5–126.4 [2Ph, $\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHPh}$], 101.4 (PhCH), 101.3 (C-1), 75.3 [$\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHPh}$], 75.2 (C-4), 72.7 (C-3), 71.8 (C-2), 69.1 (C-6), 66.7 (C-5), 15.7 [$\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHPh}$]. HRMS (EI): $[\text{M}]^+$, encontrado 398.1738. $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{O}_6$ requerido 398.1729.

6.3. Procedimiento general para la síntesis de acetales α,β-insaturados

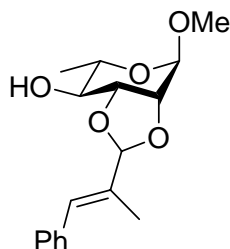
A una disolución de metil α-L-ramnopiranosido **53** o 1,2-*O*-isopropilidén-α-D-xilofuranosa **94** (5.0 mmoles) en acetonitrilo (30 mL) se le añade el correspondiente aldehido dimetilacetal (10.0 mmoles) y acido canforsulfónico (5 mg). Se agita a temperatura ambiente hasta que la cromatografía de capa fina muestra que se ha consumido todo el compuesto de partida. Se añade trietilamina hasta pH 7 y se evapora a sequedad. Los compuestos así obtenidos se purifican mediante cromatografía de gel de sílice.

6.3.1. Metil 2,3-*O*-(*E*-3-fenil-2-propenilidén)- α -L-ramnopiranosido 56 y 57



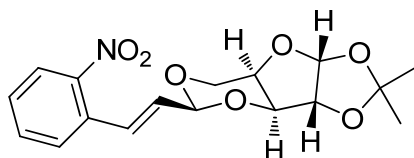
Se obtienen dos diastereoisómeros en una proporción 1:1. La mezcla pura de diastereoisómeros se purificó mediante columna de cromatográfica, usando hexano-acetato de etilo (6:1) como eluyente, rindiendo un sólido. Rend 1.15 g (79%); P.F. 136–138 °C; $[\alpha]_D -13.0$ (c 1.1, CH_2Cl_2); MS (EI): m/z 292 (30%) $[\text{M}]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 7.5–7.3 (m, 5H, Ph), 6.79 (d, 0.5H, J_{trans} 16.0 Hz, PhCH=CHCH B), 6.73 (d, 0.5H, J_{trans} 15.9 Hz, PhCH=CHCH A), 6.19 (dd, 0.5H, J_{trans} 16.0 Hz, J 6.5 Hz, PhCH=CHCH B), 6.13 (dd, 0.5H, J_{trans} 15.9 Hz, J 6.0 Hz, PhCH=CHCH A), 5.75 (d, 0.5H, J 6.0 Hz, PhCH=CHCH A), 5.53 (dd, 0.5H, J 6.5 Hz, 4J 0.6 Hz, PhCH=CHCH B), 4.94 (s, 0.5H, H-1 B), 4.91 (s, 0.5H, H-1 A), 4.28 (dd, 0.5H, $J_{2,3}$ 5.4 Hz, $J_{3,4}$ 7.5 Hz, H-3 A), 4.15 (dd, 0.5H, $J_{2,3}$ 5.0 Hz, $J_{3,4}$ 7.0 Hz, H-3 B), 4.09 (m, 1H, H-2), 3.69 (m, 1H, H-5), 3.44 (m, 1H, H-4), 3.41 (s, 1.5H, OCH_3 B), 3.39 (s, 1.5H, OCH_3 A), 2.40 (d, 0.5H, $J_{4,\text{OH}}$ 4.6 Hz, OH B), 2.38 (d, 0.5H, $J_{4,\text{OH}}$ 4.4 Hz, OH A), 1.34 (d, 1.5H, $J_{5,6}$ 6.3 Hz, CH_3 A), 1.32 (d, 1.5H, $J_{5,6}$ 6.3 Hz, CH_3 B). ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 135.8, 134.4 (PhCH=CHCH), 128.6–127.0 (Ph), 125.3, 125.2 (PhCH=CHCH), 104.5, 103.3 (PhCH=CHCH), 98.1, 97.8 (C-1), 79.1, 77.9 (C-3), 77.6, 75.3 (C-2), 74.9, 72.0 (C-4), 65.8, 65.4 (C-5), 55.0, 54.9 (OCH_3), 17.5, 17.4 (C-6). HRMS (EI): $[\text{M}]^+$, encontrado 292.130072. $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_5$ requerido 292.131074. Anal. Calcd para $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_5$: C, 65.74; H, 6.90. Encontrado: C, 65.80; H, 7.14.

6.3.2. Metil 2,3-*O*-(*E*-3-fenil-2-metil-2-propenilidén)- α -L-ramnopiranosido 58 y 59



Se obtienen dos diastereoisómeros en una proporción 22:10 (37.5% ed). La mezcla pura de diastereoisómeros se obtuvo como un sirupo por cromatografía en columna, usando hexano-acetato de etilo (10:1) como eluyente. Rend 1.40 g (92%); $[\alpha]_D -6.8$ (c 1.6, CH_2Cl_2); MS (CI): m/z 307 (98%) $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 7.4–7.2 (m, 10H, Ph), 6.74 [s, 0.31H, $\text{PhCH}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}$ minoritario], 6.66 [s, 0.69H, $\text{PhCH}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}$ mayoritario], 5.59 [s, 0.69H, $\text{PhCH}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}$ mayoritario], 5.36 [d, 0.31H, 4J 0.5 Hz, $\text{PhCH}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}$ minoritario], 4.94 (s, 0.31H, H-1 minoritario), 4.91 (s, 0.69H, H-1 mayoritario), 4.34 (dd, 0.69H, $J_{2,3}$ 5.5 Hz, $J_{3,4}$ 7.4 Hz, H-3 mayoritario), 4.19 (t, 0.31H, $J_{2,3} = J_{3,4}$ 6.5 Hz, H-3 minoritario), 4.12 (m, 1H, H-2), 3.71 (m, 1H, H-5), 3.50 (m, 1H, H-4), 3.42 (s, 0.93H, OCH_3 minoritario), 3.40 (s, 2.07H, OCH_3 mayoritario), 2.40 (m, 0.31H, $J_{4,\text{OH}}$ 5.0 Hz, OH minoritario), 2.34 (m, 0.69H, $J_{4,\text{OH}}$ 4.4 Hz, OH mayoritario), 1.94 (d, 0.93H, 4J 1.5 Hz, $\text{PhCH}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}$ minoritario), 1.86 (d, 2.07H, 4J 1.4 Hz, $\text{PhCH}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}$ A), 1.35 (d, 2.07H, $J_{5,6}$ 6.3 Hz, CH_3 mayoritario), 1.32 (d, 0.93H, $J_{5,6}$ 6.3 Hz, CH_3 minoritario). ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 136.6, 136.5 [$\text{PhCH}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}$], 131.0, 129.9 [$\text{PhCH}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}$], 129.1–127.1 (Ph), 107.8, 106.9 [$\text{PhCH}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}$], 98.3, 98.2 (C-1), 79.5, 77.7 (C-3), 77.3, 76.2 (C-2), 74.1, 71.6 (C-4), 66.2, 65.3 (C-5), 55.0, 54.9 (OCH_3), 17.7, 17.5 (C-6), 12.3, 12.0 [$\text{PhCH}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}$]. HRMS (CI): $[\text{M}+\text{H}]^+$, encontrado 307.154013. $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{O}_5$ requerido 307.15455.

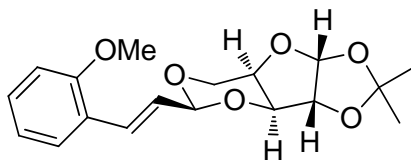
6.3.3. 1,2-*O*-Isopropilidén-3,5-*O*-[(*S,E*)-3-(2-nitrofenil)-2-propenilidén]- α -D-xilofuranosa 104



El sólido se purificó por cromatografía en columna, usando hexano-acetato de etilo (4:1) como eluyente. Rend 1.57 g (90%); P.F. 70–71 °C, $[\alpha]_D -12.5$ (c 0.6, CH_2Cl_2); MS (CI): m/z 350 (100%) $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 7.9–7.4 (m, 4H, Ar), 7.21 (d, 1H, J_{trans} 15.9 Hz, $\text{ArCH}=\text{CHCH}$), 6.07 (dd, 1H, J_{trans} 15.9 Hz, J 4.6 Hz, $\text{ArCH}=\text{CHCH}$), 6.00 (d, 1H, $J_{1,2}$ 3.7 Hz, H-1), 5.12 (d, 1H, J 4.5 Hz, $\text{ArCH}=\text{CHCH}$), 4.56 (d, 1H, $J_{1,2}$ 3.7 Hz, H-2), 4.34–4.31 (m, 2H, H-3, H-5e), 4.06–4.03 (m, 2H, H-4, H-5a), 1.45, 1.28 [2s, 6H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$]. ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 148.0–124.6 (Ar), 129.7 ($\text{ArCH}=\text{CHCH}$), 129.4 ($\text{ArCH}=\text{CHCH}$), 111.9 [$\text{C}(\text{CH}_3)_2$], 105.6 (C-1), 98.1 ($\text{ArCH}=\text{CHCH}$), 83.7 (C-2), 78.6 (C-3), 72.1 (C-4), 66.4 (C-5), 26.7, 26.1 [$\text{C}(\text{CH}_3)_2$].

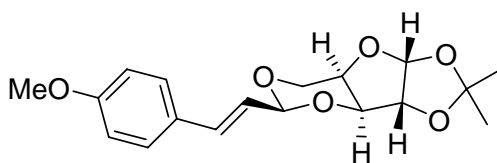
HRMS (CI): $[M+H]^+$, encontrado 350.123545. $C_{17}H_{20}NO_7$ requerido 350.123977. Anal. Calcd para $C_{17}H_{19}NO_7$: C, 58.45; H, 5.48; N, 4.01. Encontrado: C, 58.48; H, 5.46; N, 4.25.

6.3.4. 1,2-*O*-Isopropilidén-3,5-*O*-[(*S,E*)-3-(2-metoxifenil)-2-propenilidén]- α -D-xilofuranosa 105



El sólido se purificó por cromatografía en columna, usando hexano-acetato de etilo (3.5:1) como eluyente. Rend 1.34 g (80%); P.F. 168–169 °C, $[\alpha]_D +5.4$ (c 1.0, CH_2Cl_2); MS (CI): m/z 335 (100%) $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.4–6.8 (m, 4H, Ar), 7.08 [d, 1H, J_{trans} 16.2 Hz, ArCH=CHCH], 6.22 [dd, 1H, J_{trans} 16.2 Hz, J 5.1 Hz, ArCH=CHCH], 6.07 (d, 1H, $J_{1,2}$ 3.7 Hz, H-1), 5.10 [dd, 1H, J 5.0 Hz, 4J 1.0 Hz, ArCH=CHCH], 4.62 (d, 1H, $J_{1,2}$ 3.7 Hz, H-2), 4.39 (d, 1H, $J_{5e,5a}$ 13.1 Hz, H-5e), 4.33 (d, 1H, $J_{3,4}$ 1.9 Hz, H-3), 4.09 (m, 1H, H-4), 4.06 (dd, 1H, $J_{4,5a}$ 2.0 Hz, $J_{5e,5a}$ 13.1 Hz, H-5a), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 1.51, 1.34 [2s, 6H, C(CH₃)₂]. ^{13}C RMN (125 MHz, $CDCl_3$): δ 157.2–110.8 (Ar), 129.4 [ArCH=CHCH], 124.8 [ArCH=CHCH], 111.8 [C(CH₃)₂], 105.7 (C-1), 99.6 [ArCH=CHCH], 83.9 (C-2), 78.7 (C-3), 72.2 (C-4), 66.4 (C-5), 55.4 (OCH₃), 26.7, 26.2 [C(CH₃)₂]. HRMS (CI): $[M+H]^+$, encontrado 335.1492. $C_{18}H_{23}O_6$ requerido 335.1495. Anal. Calcd para $C_{18}H_{22}O_6$: C, 64.66; H, 6.63. Encontrado: C, 64.65; H, 6.77.

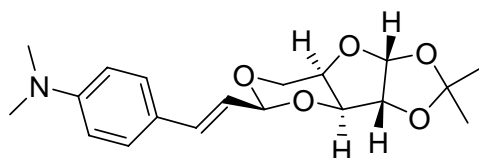
6.3.5. 1,2-*O*-Isopropilidén-3,5-*O*-[(*S,E*)-3-(4-metoxifenil)-2-propenilidén]- α -D-xilofuranosa 106



El sólido se purificó por cromatografía en columna, usando hexano-acetato de etilo (4:1) como eluyente. Rend 1.39 g (83%); P.F. 164–166 °C, $[\alpha]_D +13.0$ (c 1.0, CH_2Cl_2); MS (EI): m/z 334 (85%) $[M]^+$. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.3–6.8 (m, 4H, Ar), 6.72 [d, 1H, J_{trans} 16.1 Hz, ArCH=CHCH], 6.07 (d, 1H, $J_{1,2}$ 3.7 Hz, H-1), 6.03 [dd, 1H, J_{trans} 16.1 Hz, J 5.0 Hz, ArCH=CHCH], 5.08 [d, 1H, J 5.0 Hz, ArCH=CHCH], 4.62 (d, 1H, $J_{1,2}$ 3.7 Hz, H-2), 4.39 (d, 1H, $J_{5e,5a}$ 13.2 Hz, H-5e), 4.33 (d, 1H, $J_{3,4}$ 1.7 Hz, H-3), 4.09 (m, 1H, H-4), 4.06 (dd, 1H, $J_{4,5a}$ 1.8 Hz,

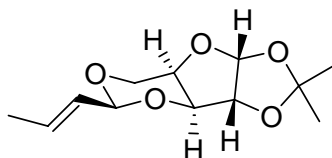
$J_{5e,5a}$ 13.2 Hz, H-5a), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 1.51, 1.34 [2s, 6H, C(CH₃)₂]. ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 159.8–113.9 (Ar), 133.6 [ArCH=CHCH], 122.2 [ArCH=CHCH], 111.8 [C(CH₃)₂], 105.6 (C-1), 99.1 [ArCH=CHCH], 83.8 (C-2), 78.6 (C-3), 72.2 (C-4), 66.4 (C-5), 55.2 (OCH₃), 26.7, 26.1 [C(CH₃)₂]. HRMS (EI): [M]⁺, encontrado 334.1406. C₁₈H₂₂O₆ requerido 334.1416. Anal. Calcd para C₁₈H₂₂O₆: C, 64.66; H, 6.63. Encontrado: C, 64.37; H, 6.59.

6.3.6. 3,5-O-[(S,E)-3-(4-Dimetiaminofenil)-2-propenilidén]-1,2-O-isopropilidén- α -D-xilofuranosa 107



El sirupo se purificó por columna de cromatográfica, usando hexano-acetato de etilo (4.5:1) como eluyente. Rend 1.53 g (88%); $[\alpha]_D +19.3$ (c 1.0, CH₂Cl₂); MS (CI): m/z 348 (65%) [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7.3–6.8 (m, 4H, Ar), 6.69 [d, 1H, J_{trans} 16.2 Hz, ArCH=CHCH], 6.07 (d, 1H, $J_{1,2}$ 3.7 Hz, H-1), 5.97 [dd, 1H, J_{trans} 16.2 Hz, J 5.2 Hz, ArCH=CHCH], 5.07 [dd, 1H, J 5.2 Hz, 4J 1.0 Hz, ArCH=CHCH], 4.61 (d, 1H, $J_{1,2}$ 3.7 Hz, H-2), 4.38 (d, 1H, $J_{5e,5a}$ 13.2 Hz, H-5e), 4.32 (d, 1H, $J_{3,4}$ 1.9 Hz, H-3), 4.08 (m, 1H, H-4), 4.05 (dd, 1H, $J_{4,5a}$ 2.0 Hz, $J_{5e,5a}$ 13.1 Hz, H-5a), 2.96 [s, 6H, N(CH₃)₂], 1.51, 1.34 [2s, 6H, C(CH₃)₂]. ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 134.3 [ArCH=CHCH], 128.0–112.1 (Ar), 120.0 [ArCH=CHCH], 111.8 [C(CH₃)₂], 105.7 (C-1), 99.7 [ArCH=CHCH], 83.9 (C-2), 78.7 (C-3), 72.2 (C-4), 66.4 (C-5), 40.3 [(NCH₃)₂], 26.7, 26.2 [C(CH₃)₂]. HRMS (EI): [M]⁺, encontrado 347.1723. C₁₉H₂₅NO₅ requerido 347.1733. Anal. Calcd para C₁₉H₂₅NO₅: C, 65.69; H, 7.25; N, 4.03. Encontrado: C, 65.35; H, 7.17; N, 4.15.

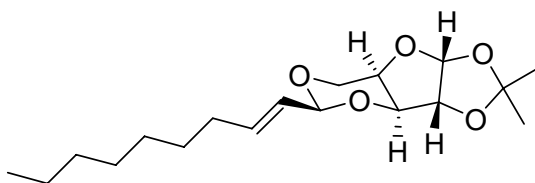
6.3.7. 3,5-O-[(S,E)-2-Butenilidén]-1,2-O-isopropilidén- α -D-xilofuranosa 108.



El compuesto se purificó por columna de cromatográfica, usando hexano-acetato de etilo (7:1) como eluyente, obteniendo un sirupo. Rend 0.93 g (77%); $[\alpha]_D -6.2$ (c 1.1, CH₂Cl₂); MS (CI):

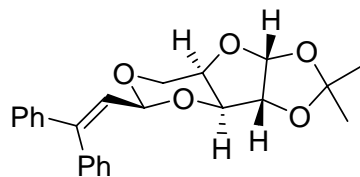
m/z 243 (100%) $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 6.01 (d, 1H, $J_{1,2}$ 3.6 Hz, H-1), 5.91 (m, 1H, $CH_3CH=CHCH$), 5.48 (m, 1H, $CH_3CH=CHCH$), 4.85 (d, 1H, J 5.3 Hz, $CH_3CH=CHCH$), 4.54 (d, 1H, $J_{1,2}$ 3.6 Hz, H-2), 4.30 (d, 1H, $J_{5e,5a}$ 13.3 Hz, H-5e), 4.23 (d, 1H, $J_{3,4}$ 1.7 Hz, H-3), 4.01 (m, 1H, H-4), 3.97 (dd, 1H, $J_{4,5a}$ 1.9 Hz, $J_{5e,5a}$ 13.2 Hz, H-5a), 1.70 (dd, 3H, 4J 1.1 Hz, J 6.6 Hz, $CH_3CH=CHCH$), 1.46, 1.29 [2s, 6H, $C(CH_3)_2$]. ^{13}C RMN (125 MHz, $CDCl_3$): δ 131.4 ($CH_3CH=CHCH$), 127.2 ($CH_3CH=CHCH$), 111.6 [$C(CH_3)_2$], 105.5 (C-1), 99.2 ($CH_3CH=CHCH$), 83.7 (C-2), 78.4 (C-3), 72.0 (C-4), 66.2 (C-5), 26.6, 26.0 [$C(CH_3)_2$], 17.5 ($CH_3CH=CHCH$). HRMS (CI): $[M+H]^+$, encontrado 243.123087. $C_{12}H_{19}O_5$ requerido 243.123249.

6.3.8. 3,5-O-[(*S,E*)-2-Decenilidén]-1,2-O-isopropilidén- α -D-xilofuranosa 109



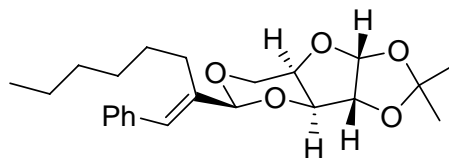
El compuesto se purificó por columna de cromatográfica, usando hexano-acetato de etilo (8:1) como eluyente, obteniendo un sirupo. Rend 1.30 g (80%); $[\alpha]_D -3.6$ (c 1.3, CH_2Cl_2); MS (EI): m/z 326 (20%) $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 6.04 (d, 1H, $J_{1,2}$ 3.7 Hz, H-1), 5.93 (m, 1H, $RCH_2CH=CHCH$), 5.49 (m, 1H, $RCH_2CH=CHCH$), 4.88 (d, 1H, J 5.4 Hz, $RCH_2CH=CHCH$), 4.58 (d, 1H, $J_{1,2}$ 3.7 Hz, H-2), 4.33 (d, 1H, $J_{5e,5a}$ 13.2 Hz, H-5e), 4.26 (d, 1H, $J_{3,4}$ 1.8 Hz, H-3), 4.04 (m, 1H, H-4), 3.99 (dd, 1H, $J_{4,5a}$ 1.9 Hz, $J_{5e,5a}$ 13.2 Hz, H-5a), 2.05 (m, 2H, $RCH_2CH=CHCH$), 1.49, 1.32 [2s, 6H, $C(CH_3)_2$], 1.4–1.2 [m, $(CH_2)_5$], 0.87 (t, 3H, J 6.9 Hz, CH_3). ^{13}C RMN (125 MHz, $CDCl_3$): δ 136.8 ($RCH_2CH=CHCH$), 125.7 ($RCH_2CH=CHCH$), 111.8 [$C(CH_3)_2$], 105.6 (C-1), 99.3 ($RCH_2CH=CHCH$), 83.8 (C-2), 78.5 (C-3), 72.1 (C-4), 66.3 (C-5), 32.0, 31.8, 29.2, 29.1, 28.5, 22.6 [$(CH_2)_6$], 26.7, 26.1 [$C(CH_3)_2$], 14.1 (CH_3). HRMS (EI): $[M]^+$, encontrado 326.2085. $C_{18}H_{30}O_5$ requerido 326.2093.

6.3.9. 3,5-*O*-[(*S*)-3,3-Difenil-2-propenilidén]-1,2-*O*-isopropilidén- α -D-xilofuranosa 110



El sólido se purificó por cromatografía en columna, usando hexano-acetato de etilo (8:1) como eluyente. Rend 1.80 g (94%); P.F. 188–189 °C, $[\alpha]_D -53.7$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂); MS (EI): *m/z* 380 (100%) [M]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7.4–7.2 (m, 10H, Ph), 6.08–6.07 (m, 2H, Ph₂C=CHCH, H-1), 4.84 (d, 1H, *J* 7.3 Hz, Ph₂C=CHCH), 4.61 (d, 1H, *J*_{1,2} 3.7 Hz, H-2), 4.31 (d, 1H, *J*_{5e,5a} 13.3 Hz, H-5e), 4.17 (d, 1H, *J*_{3,4} 2.0 Hz, H-3), 3.98 (m, 1H, H-4), 3.87 (dd, 1H, *J*_{4,5a} 2.0 Hz, *J*_{5e,5a} 13.3 Hz, H-5a), 1.48, 1.34 [2s, 6H, C(CH₃)₂]. ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 147.1 (Ph₂C=CHCH), 141.0–127.9 (2Ph), 123.8 (Ph₂C=CHCH), 111.8 [C(CH₃)₂], 105.6 (C-1), 97.5 (Ph₂C=CHCH), 83.9 (C-2), 78.2 (C-3), 72.0 (C-4), 66.1 (C-5), 26.7, 26.2 [C(CH₃)₂]. HRMS (EI): [M]⁺, encontrado 380.1616. C₂₃H₂₄O₅ requerido 380.1624. Anal. Calcd para C₂₃H₂₄O₅: C, 72.61; H, 6.36. Encontrado: C, 72.59; H, 6.38.

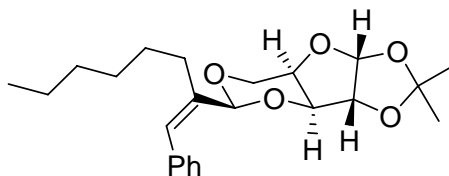
6.3.10. 3,5-*O*-[(*S,E*)-2-Hexil-3-fenil-2-propenilidén]-1,2-*O*-isopropilidén- α -D-xilofuranosa 111



El sirupo se purificó por columna cromatográfica, usando hexano-acetato de etilo (8:1) como eluyente. Rend 1.40 g (72%); $[\alpha]_D +15.0$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂); MS (CI): *m/z* 389 (80%) [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7.4–7.2 (m, 5H, Ph), 6.71 [s, 1H, PhCH=C(C₆H₁₃)CH], 6.06 (d, 1H, *J*_{1,2} 3.7 Hz, H-1), 4.96 [d, 1H, ⁴*J* 0.9 Hz, PhCH=C(C₆H₁₃)CH], 4.63 (d, 1H, *J*_{1,2} 3.7 Hz, H-2), 4.41 (d, 1H, *J*_{5e,5a} 13.2 Hz, H-5e), 4.33 (d, 1H, *J*_{3,4} 2.0 Hz, H-3), 4.10 (m, 1H, H-4), 4.05 (dd, 1H, *J*_{4,5a} 2.0 Hz, *J*_{5e,5a} 13.2 Hz, H-5a), 2.31 [m, 2H, PhCH=C(CH₂R)CH], 1.52, 1.35 [2s, 6H, C(CH₃)₂], 1.3–1.2 [m, (CH₂)₄], 0.87 (t, 3H, *J* 7.1 Hz, CH₃). ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 138.5 [PhCH=C(C₆H₁₃)CH], 136.9–128.1 (Ph), 126.8 [PhCH=C(C₆H₁₃)CH], 111.8 [C(CH₃)₂], 105.7 (C-1), 101.3 [PhCH=C(C₆H₁₃)CH], 84.0 (C-2), 78.9 (C-3), 72.3 (C-4), 66.7 (C-5), 31.5, 29.5, 28.7,

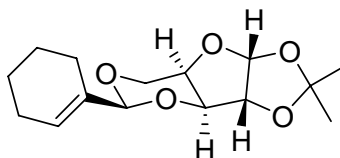
27.6, 22.6 [(CH₂)₅], 26.8, 26.2 [C(CH₃)₂], 14.0 (CH₃). HRMS (CI): [M+H]⁺, encontrado 389.2313. C₂₃H₃₃O₅ requerido 389.2328.

6.3.11. 3,5-O-[(S,Z)-2-Hexil-3-fenil-2-propenilidén]-1,2-O-isopropilidén- α -D-xilofuranosa 112



El sirupo se purificó por columna cromatográfica, usando hexano-acetato de etilo (8:1) como eluyente. Rend 0.40 g (21%); [α]_D -52.9 (*c* 1.2, CH₂Cl₂); MS (CI): *m/z* 389 (65%) [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7.4–7.2 (m, 5H, Ph), 6.51 [s, 1H, PhCH=C(C₆H₁₃)CH], 6.04 (d, 1H, *J*_{1,2} 3.7 Hz, H-1), 5.15 [s, 1H, PhCH=C(C₆H₁₃)CH], 4.58 (d, 1H, *J*_{1,2} 3.7 Hz, H-2), 4.31 (d, 1H, *J*_{5e,5a} 13.2 Hz, H-5e), 4.23 (d, 1H, *J*_{3,4} 2.0 Hz, H-3), 4.01 (m, 1H, H-4), 3.92 (dd, 1H, *J*_{4,5a} 2.0 Hz, *J*_{5e,5a} 13.2 Hz, H-5a), 2.30 [m, 2H, PhCH=C(CH₂R)CH], 1.6–1.2 [m, (CH₂)₄], 1.49, 1.34 [2s, 6H, C(CH₃)₂], 0.90 (t, 3H, *J* 7.0 Hz, CH₃). HRMS (CI): [M+H]⁺, encontrado 389.2316. C₂₃H₃₃O₅ requerido 389.2328.

6.3.12. 3,5-O-[(S)-(1-Ciclohexenil)metilidén]-1,2-O-isopropilidén- α -D-xilofuranosa 113



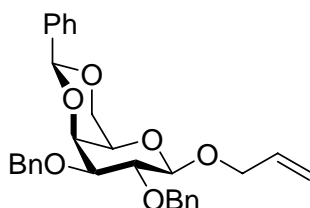
El compuesto se purificó por columna cromatográfica, usando hexano-acetato de etilo (10:1) como eluyente, obteniendo un sólido. Rend 1.33 g (94%); P.F. 94–95 °C, [α]_D -2.8 (*c* 1.0, CH₂Cl₂); MS (EI): *m/z* 282 (100%) [M]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 6.03 (d, 1H, *J*_{1,2} 3.7 Hz, H-1), 5.91 (s, 1H, CH=CCH), 4.74 (s, 1H, CH=CCH), 4.58 (d, 1H, *J*_{1,2} 3.7 Hz, H-2), 4.34 (d, 1H, *J*_{5e,5a} 13.2 Hz, H-5e), 4.26 (d, 1H, *J*_{3,4} 1.9 Hz, H-3), 4.04 (m, 1H, H-4), 3.99 (dd, 1H, *J*_{4,5a} 1.9 Hz, *J*_{5e,5a} 13.2 Hz, H-5a), 2.06–2.04 (m, 4H, 2CH₂), 1.63–1.59 (m, 4H, 2CH₂), 1.49, 1.33 [2s, 6H, C(CH₃)₂]. ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 134.7 (CH=CCH), 126.7 (CH=CCH), 111.7 [C(CH₃)₂], 105.6 (C-1), 101.5 (CH=CCH), 83.9 (C-2), 78.6 (C-3), 72.2 (C-4), 66.5 (C-5), 26.7, 26.2 [C(CH₃)₂], 24.7, 23.0, 22.2,

22.1 (4CH₂). HRMS (EI): [M]⁺, encontrado 282.1457. C₁₅H₂₂O₅ requerido 282.1467. Anal. Calcd para C₁₅H₂₂O₅: 63.81; H, 7.85. Encontrado: 63.80; H, 7.93.

6.4. Bencilación de grupos hidroxilos

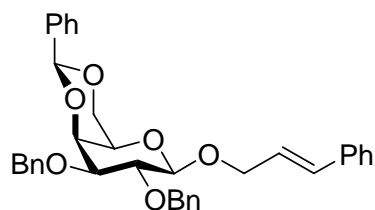
A una disolución del azúcar **2–8**, **56–59**, **64–68** (3.0 mmol) en tetrahidrofurano seco (30 mL) se le añade hidróxido de potasio (1.0 g, 17.9 mmol), 18-corona-6 en cantidad catalítica (60 mg, 0.2 mmol) y bromuro de bencilo (4.5 mmol por cada grupo hidroxilo a bencilar). Se agita a temperatura ambiente hasta que la cromatografía de capa fina muestra que se ha consumido todo el producto de partida (12 horas, aproximadamente, para las dibencilaciones, y 20–30 minutos para las bencilaciones selectivas). Se diluye con diclorometano, se lava con agua y con disolución saturada de bicarbonato sódico, se seca la fase orgánica con sulfato magnésico anhidro y se evapora a sequedad a presión reducida.

6.4.1. Alil 2,3-di-*O*-bencil-4,6-*O*-(*S*)-bencilidén-β-D-galactopiranosido **9**¹⁰⁹



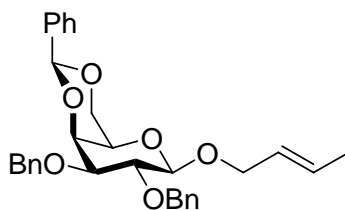
El concentrado se purificó por columna cromatográfica, usando hexano-acetato de etilo (3:1) como eluyente, obteniendo un sirupo. Rend 0.3 g (77%); ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7.6–7.3 (m, 15H, 3Ph), 5.95 (m, 1H, OCH₂CH=CH₂), 5.48 (s, 1H, PhCH), 5.32 (m, 2H, OCH₂CH=CH₂), 4.85 (m, 4H, 2-PhCH₂O, 3-PhCH₂O), 4.44 (m, 2H, OCH_AH_BCH=CH₂, H-1), 4.29 (dd, 1H, *J*_{5,6e} 1.5 Hz, *J*_{6e,6a} 12.3 Hz, H-6_e), (ddd, 1H, *J*_{gem} 12.9 Hz, *J* 5.9 Hz, ⁴*J* 1.3 Hz, OCH_AH_BCH=CH₂), 4.09 (dd, 1H, *J*_{3,4} 3.7 Hz, *J*_{4,5} 1.0 Hz, H-4), 4.00 (dd, 1H, *J*_{5,6a} 1.8 Hz, *J*_{6e,6a} 12.3 Hz, H-6_a), 3.86 (dd, 1H, *J*_{1,2} 7.8 Hz, *J*_{2,3} 9.6 Hz, H-2), 3.54 (dd, 1H, *J*_{2,3} 9.6 Hz, *J*_{3,4} 3.7 Hz, H-3), 3.30 (m, 1H, H-5).

6.4.2. (*E*)-3-Fenil-2-propenil 2,3-di-*O*-bencil-4,6-*O*-(*S*)-bencilidén-β-*D*-galactopiranosido 10



El concentrado se purificó por columna cromatográfica, usando hexano-acetato de etilo (3:1) como eluyente, obteniendo un sirupo. Rend 0.4 g (77%); $[\alpha]_D -30.3$ (c 0.4, CH_2Cl_2); MS (FAB): m/z 586 (75%) $[\text{M}+\text{Na}]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 7.6–7.2 (m, 20H, 4Ph), 6.65 (d, 1H, J_{trans} 16.0 Hz, $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CHPh}$), 6.31 (dt, 1H, J_{trans} 16.0 Hz, J 5.9 Hz, $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CHPh}$), 5.51 (s, 1H, PhCH), 4.97, 4.84 (2d, 2H, J_{gem} 10.9 Hz, 2-PhCH₂O), 4.79, 4.75 (2d, 2H, J_{gem} 12.4 Hz, 3-PhCH₂O), 4.60 (dd, 1H, J_{gem} 13.0 Hz, J 5.8 Hz, $\text{OCH}_A\text{H}_B\text{CH}=\text{CHPh}$), 4.51 (d, 1H, $J_{1,2}$ 7.8 Hz, H-1), 4.35–4.30 (m, 2H, $\text{OCH}_A\text{H}_B\text{CH}=\text{CHPh}$, H-6_e), 4.12 (d, 1H, $J_{3,4}$ 3.5 Hz, H-4), 4.03 (dd, 1H, $J_{5,6a}$ 1.7 Hz, $J_{6e,6a}$ 12.3 Hz, H-6_a), 3.91 (dd, 1H, $J_{1,2}$ 7.8 Hz, $J_{2,3}$ 9.7 Hz, H-2), 3.58 (dd, 1H, $J_{2,3}$ 9.7 Hz, $J_{3,4}$ 3.6 Hz, H-3), 3.33 (m, 1H, H-5). ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 139.0–126.5 (4Ph), 132.5 ($\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CHPh}$), 125.6 ($\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CHPh}$), 102.6 (C-1), 101.4 (PhCH), 79.3 (C-3), 78.5 (C-2), 75.3 (2-PhCH₂O), 74.0 (C-4), 72.1 (3-PhCH₂O), 69.8 ($\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CHPh}$), 69.3 (C-6), 66.5 (C-5). HRMS (FAB): $[\text{M}+\text{Na}]^+$, encontrado 586.1092. $\text{C}_{36}\text{H}_{35}\text{O}_6\text{Na}$ requerido 586.2331.

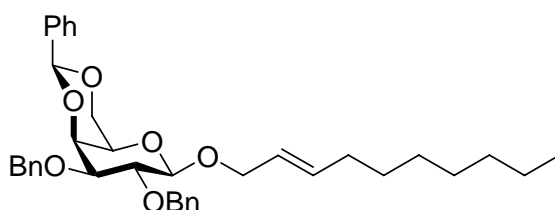
6.4.3. (*E*)-2-Butenil 2,3-di-*O*-bencil-4,6-*O*-(*S*)-bencilidén-β-*D*-galactopiranosido 11



El sólido se purificó por columna cromatográfica, usando hexano-acetato de etilo (3:1) como eluyente. Rend 0.4 g (85%); P.F. 135–136 °C; $[\alpha]_D +16.0$ (c 1.0, CH_2Cl_2); MS (FAB): m/z 525 (10%) $[\text{M}+\text{Na}]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 7.60–7.25 (m, 15H, 3Ph), 5.76 (m, 1H, $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$), 5.63 (m, 1H, $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$), 5.50 (s, 1H, PhCH), 4.95 (d, 1H, J_{gem} 10.8 Hz, 2-PhCH_AH_BO), 4.80–4.70 (m, 3H, 2-PhCH_AH_BO, 3-PhCH₂O), 4.44 (d, 1H, $J_{1,2}$ 7.8 Hz, H-1), 4.38 (dd, 1H, J_{gem} 11.9 Hz, J 5.9 Hz, $\text{OCH}_A\text{H}_B\text{CH}=\text{CHCH}_3$), 4.31 (dd, 1H, $J_{5,6e}$ 1.3 Hz, $J_{6e,6a}$

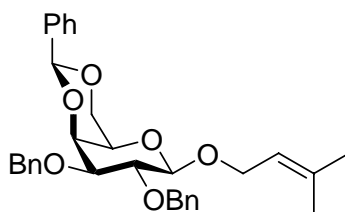
12.3 Hz, H-6_e), 4.11–4.06 (m, 2H, H-4, OCH_AH_BCH=CHCH₃), 4.01 (dd, 1H, $J_{5,6a}$ 1.6 Hz, $J_{6e,6a}$ 12.3 Hz, H-6_a), 3.86 (dd, 1H, $J_{1,2}$ 7.9 Hz, $J_{2,3}$ 9.6 Hz, H-2), 3.56 (dd, 1H, $J_{2,3}$ 9.7 Hz, $J_{3,4}$ 3.7 Hz, H-3), 3.31 (m, 1H, H-5), 1.71 (dd, 3H, J 6.4 Hz, 4J 1.0 Hz, OCH₂CH=CHCH₃). ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 139.0–126.6 (3Ph, OCH₂CH=CHCH₃), 102.5 (C-1), 101.4 (PhCH), 79.3 (C-3), 78.5 (C-2), 75.3 (2-PhCH₂O), 74.1 (C-4), 72.1 (3-PhCH₂O), 70.1 (OCH₂CH=CHCH₃), 69.3 (C-6), 66.4 (C-5), 17.8 (OCH₂CH=CHCH₃). HRMS (FAB): [M+Na]⁺, encontrado 525.2248. C₃₁H₃₄O₆Na requerido 525.2253. Anal. Calcd para C₃₁H₃₄O₆: C, 74.08; H, 6.82. Encontrado: C, 73.83; H, 6.81.

6.4.4. (E)-2-Decenil 2,3-di-O-bencil-4,6-O-(S)-bencilidén-β-D-galactopiranosido 12



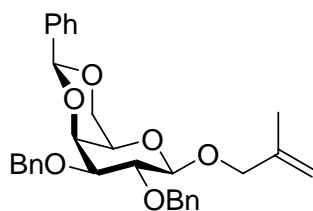
El sólido se purificó por columna cromatográfica, usando hexano-acetato de etilo (3:1) como eluyente. Rend 0.5 g (85%); P.F. 181–182 °C; $[\alpha]_D$ +20.1 (c 1.0, CH₂Cl₂); MS (FAB): m/z 609 (10%) [M+Na]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7.60–7.25 (m, 15H, 3Ph), 5.74 [m, 1H, OCH₂CH=CH(CH₂)₆CH₃], 5.60 [m, 1H, OCH₂CH=CH(CH₂)₆CH₃], 5.50 (s, 1H, PhCH), 4.95 (d, 1H, J_{gem} 10.9 Hz, 2-PhCH_AH_BO), 4.80–4.70 (m, 3H, 2-PhCH_AH_BO, 3-PhCH₂O), 4.44 (d, 1H, $J_{1,2}$ 7.8 Hz, H-1), 4.40 [dd, 1H, J_{gem} 12.0 Hz, J 5.8 Hz, OCH_AH_BCH=CH(CH₂)₆CH₃], 4.31 (dd, 1H, $J_{5,6e}$ 1.5 Hz, $J_{6e,6a}$ 12.3 Hz, H-6_e), 4.11–4.07 [m, 2H, H-4, OCH_AH_BCH=CH(CH₂)₆CH₃], 4.01 (dd, 1H, $J_{5,6a}$ 1.8 Hz, $J_{6e,6a}$ 12.3 Hz, H-6_a), 3.87 (dd, 1H, $J_{1,2}$ 7.8 Hz, $J_{2,3}$ 9.7 Hz, H-2), 3.56 (dd, 1H, $J_{2,3}$ 9.7 Hz, $J_{3,4}$ 3.7 Hz, H-3), 3.30 (m, 1H, H-5), 2.04 [m, 2H, OCH₂CH=CHCH₂(CH₂)₅CH₃], 1.40–1.20 [m, 10H, OCH₂CH=CHCH₂(CH₂)₅CH₃], 0.88 [t, 3H, J 7.0 Hz, OCH₂CH=CH(CH₂)₆CH₃]. ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 139.0–126.5 (3Ph), 135.0 [OCH₂CH=CH(CH₂)₆CH₃], 125.7 [OCH₂CH=CH(CH₂)₆CH₃], 102.6 (C-1), 101.4 (PhCH), 79.3 (C-3), 78.5 (C-2), 75.2 (2-PhCH₂O), 74.1 (C-4), 72.1 (3-PhCH₂O), 70.2 [OCH₂CH=CH(CH₂)₆CH₃], 69.3 (C-6), 66.4 (C-5), 32.3, 31.8, 29.2, 29.1, 22.6 [OCH₂CH=CH(CH₂)₆CH₃], 14.1 [OCH₂CH=CH(CH₂)₆CH₃]. HRMS (FAB): [M+Na]⁺, encontrado 609.3224. C₃₇H₄₆O₆Na requerido 609.3192. Anal. Calcd para C₃₇H₄₆O₆: C, 75.74; H, 7.90. Encontrado: C, 75.89; H, 7.90.

6.4.5. 3-Metil-2-butenil 2,3-di-*O*-bencil-4,6-*O*-(*S*)-bencilidén-β-D-galactopiranosido 13



El sólido se purificó por columna cromatográfica, usando hexano-acetato de etilo (3:1) como eluyente. Rend 0.4 g (74%); P.F. 177–178 °C; $[\alpha]_D -50.3$ (c 1.0, CH_2Cl_2); MS (FAB): m/z 539 (5%) $[\text{M}+\text{Na}]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 7.6–7.2 (m, 15H, 3Ph), 5.50 (s, 1H, PhCH), 5.41 [m, 1H, $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$], 4.95 (d, 1H, J_{gem} 10.8 Hz, 2-PhCH_AH_BO), 4.80–4.73 (m, 3H, 2-PhCH_AH_BO, 3-PhCH₂O), 4.45 (d, 1H, $J_{1,2}$ 7.8 Hz, H-1), 4.40 [dd, J_{gem} 11.8 Hz, J 6.5 Hz, $\text{OCH}_A\text{H}_B\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$], 4.31 (dd, 1H, $J_{5,6e}$ 1.5 Hz, $J_{6e,6a}$ 12.2 Hz, H-6_e), 4.21 [dd, J_{gem} 11.8 Hz, J 7.4 Hz, $\text{OCH}_A\text{H}_B\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$], 4.10 (dd, 1H, $J_{3,4}$ 3.7 Hz, $J_{4,5}$ 0.7 Hz, H-4), 4.02 (dd, 1H, $J_{5,6a}$ 1.8 Hz, $J_{6e,6a}$ 12.2 Hz, H-6_a), 3.86 (dd, 1H, $J_{1,2}$ 7.8 Hz, $J_{2,3}$ 9.7 Hz, H-2), 3.56 (dd, 1H, $J_{2,3}$ 9.7 Hz, $J_{3,4}$ 3.7 Hz, H-3), 3.30 (m, 1H, H-5), 1.76, 1.68 [2s, 6H, $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$]. ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 139.0 [$\text{OCH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$], 138.6–126.6 (3Ph), 120.7 [$\text{OCH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$], 102.4 (C-1), 101.4 (PhCH), 79.4 (C-3), 78.5 (C-2), 75.2 (2-PhCH₂O), 74.1 (C-4), 72.1 (3-PhCH₂O), 69.3 (C-6), 66.4 (C-5), 65.7 [$\text{OCH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$], 25.8, 18.0 [$\text{OCH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$]. HRMS (FAB): $[\text{M}+\text{Na}]^+$, encontrado 539.2416. $\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{O}_6$ requerido 539.2410. Anal. Calcd para $\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{O}_6$: C, 74.39; H, 7.02. Encontrado: C, 74.57; H, 7.21.

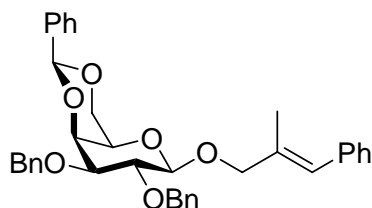
6.4.6. 2-Metil-2-propenil 2,3-di-*O*-bencil-4,6-*O*-(*S*)-bencilidén-β-D-galactopiranosido 14



El sólido se purificó por columna cromatográfica, usando hexano-acetato de etilo (3:1) como eluyente. Rend 0.3 g (58%); P.F. 140–141 °C; $[\alpha]_D +36.3$ (c 0.9, CH_2Cl_2); MS (CI): m/z 503 (2%) $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 7.6–7.3 (m, 15H, 3Ph), 5.50 (s, 1H, PhCH), 5.05, 4.91

[2m, 2H, OCH₂C(CH₃)=CH₂], 4.96 (d, 1H, J_{gem} 10.8 Hz, 2-PhCH_AH_BO), 4.80–4.73 (m, 3H, 2-PhCH_AH_BO, 3-PhCH₂O), 4.43 (d, 1H, $J_{1,2}$ 7.8 Hz, H-1), 4.34 [d, J_{gem} 12.7 Hz, OCH_AH_BC(CH₃)=CH₂], 4.31 (dd, 1H, $J_{5,6e}$ 1.5 Hz, $J_{6e,6a}$ 12.3 Hz, H-6_e), 4.11 (dd, 1H, $J_{3,4}$ 3.7 Hz, $J_{4,5}$ 0.8 Hz, H-4), 4.06 [d 1H, J_{gem} 12.7 Hz, OCH_AH_BC(CH₃)=CH₂], 4.02 (dd, 1H, $J_{5,6a}$ 1.8 Hz, $J_{6e,6a}$ 12.3 Hz, H-6_a), 3.89 (dd, 1H, $J_{1,2}$ 7.8 Hz, $J_{2,3}$ 9.7 Hz, H-2), 3.57 (dd, 1H, $J_{2,3}$ 9.7 Hz, $J_{3,4}$ 3.7 Hz, H-3), 3.31 (m, 1H, H-5), 1.78 [s, 3H, OCH₂C(CH₃)=CH₂]. ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 141.5 [OCH₂C(CH₃)=CH₂], 138.8–126.5 (3Ph), 112.7 [OCH₂C(CH₃)=CH₂], 102.3 (C-1), 101.3 (PhCH), 79.4 (C-3), 78.5 (C-2), 75.3 (2-PhCH₂O), 74.0 (C-4), 72.7 [OCH₂C(CH₃)=CH₂], 72.1 (3-PhCH₂O), 69.3 (C-6), 66.4 (C-5), 19.6 [OCH₂C(CH₃)=CH₂]. HRMS (CI): [M+H]⁺, encontrado 503.2414. C₃₁H₃₅O₆ requerido 503.2433. Anal. Calcd para C₃₁H₃₄O₆: C, 74.08; H, 6.82. Encontrado: C, 74.13; H, 6.65.

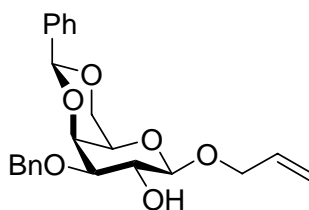
6.4.7. (E)-3-Fenil-2-metil-2-propenil 2,3-di-O-bencil-4,6-O-(S)-bencilidén-β-D-galactopiranosido 15



El sólido se purificó por columna cromatográfica, usando hexano-acetato de etilo (3:1) como eluyente. Rend 0.5 g (74%); $[\alpha]_D -27.4$ (c 1.0, CH₂Cl₂); MS (FAB): m/z 601 (60%) [M+Na]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7.6–7.2 (m, 20H, 4Ph), 6.58 [s, 1H, OCH₂C(CH₃)=CHPh], 5.51 (s, 1H, PhCH), 4.99 (d, 1H, J_{gem} 10.8 Hz, 2-PhCH_AH_BO), 4.84 (d, 1H, J_{gem} 10.8 Hz, 2-PhCH_AH_BO), 4.79 (d, 1H, J_{gem} 12.4 Hz, 3-PhCH_AH_BO), 4.76 (d, 1H, J_{gem} 12.4 Hz, 3-PhCH_AH_BO), 4.50–4.45 [m, 2H, H-1, OCH_AH_BC(CH₃)=CHPh], 4.34 (dd, 1H, $J_{5,6e}$ 0.8 Hz, $J_{6e,6a}$ 12.3 Hz, H-6_e), 4.22 [d, 1H, J_{gem} 12.4 Hz, OCH_AH_BC(CH₃)=CHPh], 4.13 (d, 1H, $J_{3,4}$ 3.5 Hz, H-4), 4.04 (dd, 1H, $J_{5,6a}$ 1.4 Hz, $J_{6e,6a}$ 12.3 Hz, H-6_a), 3.93 (dd, 1H, $J_{1,2}$ 7.9 Hz, $J_{2,3}$ 9.6 Hz, H-2), 3.59 (dd, 1H, $J_{2,3}$ 9.7 Hz, $J_{3,4}$ 3.6 Hz, H-3), 3.34 (m, 1H, H-5), 1.94 [s, 3H, OCH₂C(CH₃)=CHPh]. ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 138.8–126.4 [2Ph, OCH₂C(CH₃)=CHPh], 102.2 (PhCH), 101.3 (C-1), 79.4 (C-3), 78.5 (C-2), 75.4 (2-PhCH₂O), 75.1 [OCH₂C(CH₃)=CHPh], 74.0 (C-4), 72.0 (3-PhCH₂O), 69.2 (C-6), 66.4 (C-5), 15.7 [OCH₂C(CH₃)=CHPh]. HRMS (FAB): [M+Na]⁺, encontrado 601.2532. C₃₇H₃₈O₆ requerido

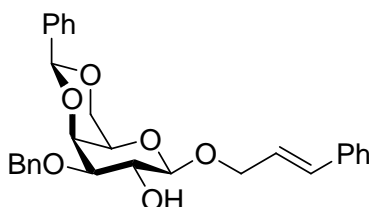
601.2566. Anal. Calcd para $C_{37}H_{38}O_6$: C, 76.79; H, 6.62. Encontrado: C, 76.74; H, 6.59.

6.4.8. Alil 3-O-bencil-4,6-O-(S)-bencilidén-β-D-galactopiranosido 16¹⁰⁹



El concentrado se purificó por columna cromatográfica, usando hexano-acetato de etilo (1.5:1) como eluyente, obteniendo un sirupo. Rend (calculado a partir de la cantidad de producto de partida que reacciona) 0.7 g (88%); MS (FAB): m/z 421 (50%) $[M+Na]^+$. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.5–7.3 (m, 10H, 2Ph), 5.94 (m, 1H, $OCH_2CH=CH_2$), 5.44 (s, 1H, PhCH), 5.24 (m, 2H, $OCH_2CH=CH_2$), 4.78, 4.74 (2bs, 2H, 3-Ph CH_2O), 4.41 (ddd, 1H, J_{gem} 12.5 Hz, J 5.3 Hz, 4J 1.5 Hz, $OCH_AH_BCH=CH_2$), 4.34 (d, 1H, $J_{1,2}$ 7.8 Hz, H-1), 4.29 (dd, 1H, $J_{5,6e}$ 1.5 Hz, $J_{6e,6a}$ 12.3 Hz, H-6_e), 4.12 (m, 2H, $OCH_AH_BCH=CH_2$, H-4), 4.01 (m, 2H, H-2, H-6_a), 3.48 (dd, 1H, $J_{2,3}$ 9.7 Hz, $J_{3,4}$ 3.6 Hz, H-3), 3.34 (m, 1H, H-5). HRMS (FAB): $[M+Na]^+$, encontrado 421.1628. $C_{23}H_{26}O_6Na$ requerido 421.1627.

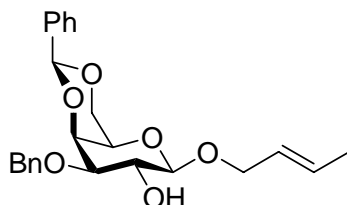
6.4.9. (E)-3-Fenil-2-propenil 3-O-bencil-4,6-O-(S)-bencilidén-β-D-galactopiranosido 17



El concentrado se purificó por columna cromatográfica, usando hexano-acetato de etilo (2:1) como eluyente, obteniendo un sirupo. Rend (calculado a partir de la cantidad de producto de partida que reacciona) 0.4 g (67%); $[\alpha]_D -35.1$ (c 1.0, CH_2Cl_2); MS (CI): m/z 475 (2%) $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.6–7.2 (m, 15H, 3Ph), 6.64 (d, 1H, J_{trans} 16.0 Hz, $OCH_2CH=CHPh$), 6.33 (ddd, 1H, J_{trans} 16.0 Hz, J 5.7 Hz, J 6.9 Hz, $OCH_2CH=CHPh$), 5.47 (s, 1H, PhCH), 4.78, 4.74 (2d, 2H, J_{gem} 12.4 Hz, Ph CH_2O), 4.59 (ddd, 1H, J_{gem} 13.0 Hz, J 5.8 Hz, 4J 1.5 Hz, $OCH_AH_BCH=CHPh$), 4.42 (d, 1H, $J_{1,2}$ 7.8 Hz, H-1), 4.35–4.30 (m, 2H, H-6_e, $OCH_AH_BCH=CHPh$), 4.14 (dd, 1H, $J_{3,4}$ 3.6

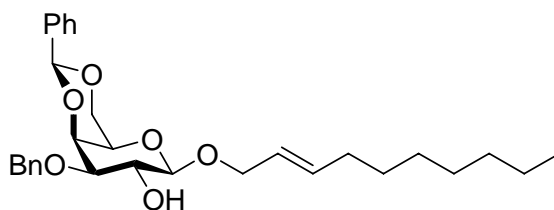
Hz, $J_{4,5}$ 1.0 Hz, H-4), 4.1–4.0 (m, 2H, H-2, H-6_a), 3.51 (dd, 1H, $J_{2,3}$ 9.7 Hz, $J_{3,4}$ 3.6 Hz, H-3), 3.37 (m, 1H, H-5). ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 138.1–126.4 (3Ph), 133.3 ($\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CHPh}$), 125.2 ($\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CHPh}$), 101.7 (C-1), 101.2 (PhCH), 79.3 (C-3), 73.2 (C-4), 71.6 (PhCH₂O), 70.1 (C-2), 69.6 ($\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CHPh}$), 69.3 (C-6), 66.7 (C-5). HRMS (CI): $[\text{M}+\text{H}]^+$, encontrado 475.2072. $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{O}_6$ requerido 475.2121.

6.4.10. (E)-2-Butenil 3-O-bencil-4,6-O-(S)-bencilidén-β-D-galactopiranosido 18



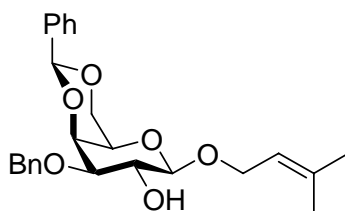
El sólido se purificó por columna cromatográfica, usando hexano-acetato de etilo (2:1) como eluyente. Rend (calculado a partir de la cantidad de producto de partida que reacciona) 0.2 g (35%); P.F. 153–155 °C; $[\alpha]_{\text{D}} +8.2$ (c 0.5, CH_2Cl_2); MS (FAB): m/z 435 (35%) $[\text{M}+\text{Na}]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 7.55–7.25 (m, 10H, 2Ph), 5.75 (m, 1H, $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$), 5.63 (m, 1H, $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$), 5.46 (s, 1H, PhCH), 4.76 (m, 2H, PhCH₂O), 4.4–4.3 (m, 2H, $\text{OCH}_A\text{H}_B\text{CH}=\text{CHCH}_3$, H-1), 4.31 (dd, 1H, $J_{5,6e}$ 1.5 Hz, $J_{6e,6a}$ 12.3 Hz, H-6_e), 4.13 (dd, 1H, $J_{3,4}$ 3.6 Hz, $J_{4,5}$ 0.9 Hz, H-4), 4.09–3.99 (m, 3H, $\text{OCH}_A\text{H}_B\text{CH}=\text{CHCH}_3$, H-2, H-6_a), 3.50 (dd, 1H, $J_{2,3}$ 9.7 Hz, $J_{3,4}$ 3.6 Hz, H-3), 3.35 (m, 1H, H-5), 2.41 (d, 1H, $J_{2,\text{OH}}$ 1.8 Hz, OH), 1.72 (dd, 3H, J 6.4 Hz, 4J 1.2 Hz, $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$). ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 138.2–126.4 (2Ph), 130.5 ($\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$), 126.8 ($\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$), 101.6 (C-1), 101.2 (PhCH), 79.2 (C-3), 73.3 (C-4), 71.6 (PhCH₂O), 70.1 (C-2), 69.7 ($\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$), 69.3 (C-6), 66.7 (C-5), 17.8 ($\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$). HRMS (FAB): $[\text{M}+\text{Na}]^+$, encontrado 435.1790. $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{O}_6\text{Na}$ requerido 435.1784. Anal. Calcd para $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{O}_6$: C, 69.88; H, 6.84. Encontrado: C, 69.57; H, 7.21.

6.4.11. (E)-2-Decenil 3-O-bencil-4,6-O-(S)-bencilidén-β-D-galactopiranosido 19



El sólido se purificó por columna cromatográfica, usando hexano-acetato de etilo (2:1) como eluyente. Rend (calculado a partir de la cantidad de producto de partida que reacciona) 0.4 g (77%); P.F. 118–120 °C; $[\alpha]_D -44.0$ (*c* 0.3, CH₂Cl₂); MS (FAB): *m/z* 519 (85%) [M+Na]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7.60–7.25 (m, 10H, 2Ph), 5.74 [m, 1H, OCH₂CH=CH(CH₂)₆CH₃], 5.59 [m, 1H, OCH₂CH=CH(CH₂)₆CH₃], 5.46 (s, 1H, PhCH), 4.76 (s, 2H, PhCH₂O), 4.40–4.35 [m, 2H, H-1, OCH_AH_BCH=CH(CH₂)₆CH₃], 4.30 (dd, 1H, *J*_{5,6e} 1.2 Hz, *J*_{6e,6a} 12.3 Hz, H-6e), 4.13 (d, 1H, *J*_{3,4} 3.5 Hz, H-4), 4.09–4.00 [m, 3H, H-2, H-6a, OCH_AH_BCH=CH(CH₂)₆CH₃], 3.50 (dd, 1H, *J*_{2,3} 9.7 Hz, *J*_{3,4} 3.6 Hz, H-3), 3.34 (m, 1H, H-5), 2.45 (d, 1H, *J*_{2,OH} 1.7 Hz, OH), 2.04 [m, 2H, OCH₂CH=CHCH₂(CH₂)₅CH₃], 1.40–1.20 [m, 10H, OCH₂CH=CHCH₂(CH₂)₅CH₃], 0.88 [t, 3H, *J* 6.9 Hz, OCH₂CH=CH(CH₂)₆CH₃]. ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 138.1–126.4 (2Ph), 136.0 [OCH₂CH=CH(CH₂)₆CH₃], 125.2 [OCH₂CH=CH(CH₂)₆CH₃], 101.5 (C-1), 101.1 (PhCH), 79.2 (C-3), 73.2 (C-4), 71.5 (PhCH₂O), 70.0 [OCH₂CH=CH(CH₂)₆CH₃], 69.9 (C-2), 69.3 (C-6), 66.6 (C-5), 32.3, 31.8, 29.2, 29.1, 29.0, 22.6 [OCH₂CH=CH(CH₂)₆CH₃], 14.1 [OCH₂CH=CH(CH₂)₆CH₃]. HRMS (FAB): [M+Na]⁺, encontrado 519.2713. C₃₀H₄₀O₆Na requerido 519.2723. Anal. Calcd para C₃₀H₄₀O₆: C, 72.55; H, 8.12. Encontrado: C, 72.80; H, 8.40.

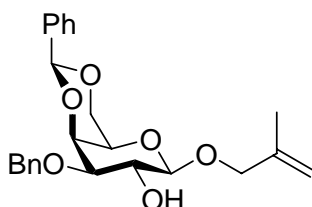
6.4.12. 3-Metil-2-butenil 3-O-bencil-4,6-O-(S)-bencilidén-β-D-galactopiranosido 20



El sólido se purificó por columna cromatográfica, usando hexano-acetato de etilo (1.5:1) como eluyente. Rend (calculado a partir de la cantidad de producto de partida que reacciona) 0.3 g (66%); P.F. 188–190 °C; $[\alpha]_D +11.0$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂); MS (CI): *m/z* 427 (5%) [M+H]⁺. ¹H RMN (500

MHz, CDCl₃): δ 7.60–7.25 (m, 10H, 2Ph), 5.46 (s, 1H, PhCH), 5.39 [m, 1H, OCH₂CH=C(CH₃)₂], 4.76 (s, 2H, PhCH₂O), 4.38 [dd, J_{gem} 11.7 Hz, J 6.5 Hz, OCH_AH_BCH=C(CH₃)₂], 4.34–4.30 (m, 2H, H-1, H-6_e), 4.20 [dd, J_{gem} 11.7 Hz, J 7.8 Hz, OCH_AH_BCH=C(CH₃)₂], 4.12 (dd, 1H, $J_{3,4}$ 3.6 Hz, $J_{4,5}$ 0.9 Hz, H-4), 4.05–3.00 (m, 2H, H-2, H-6_a), 3.50 (dd, 1H, $J_{2,3}$ 9.7 Hz, $J_{3,4}$ 3.6 Hz, H-3), 3.34 (m, 1H, H-5), 2.41 (d, 1H, $J_{2,\text{OH}}$ 1.9 Hz, OH), 1.76, 1.68 [2s, 6H, OCH₂CH=C(CH₃)₂]. ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 138.8 [OCH₂CH=C(CH₃)₂], 138.0–126.6 (2Ph), 120.2 [OCH₂CH=C(CH₃)₂], 101.5 (C-1), 101.2 (PhCH), 79.2 (C-3), 73.3 (C-4), 71.6 (PhCH₂O), 70.1 (C-2), 69.3 (C-6), 66.8 (C-5), 65.3 [OCH₂CH=C(CH₃)₂], 25.8, 18.0 [OCH₂CH=C(CH₃)₂]. HRMS (CI): [M+H]⁺, encontrado 427.2098. C₂₅H₃₁O₆ requerido 427.2121. Anal. Calcd para C₂₅H₃₀O₆: C, 70.40; H, 7.09. Encontrado: C, 70.00; H, 6.86.

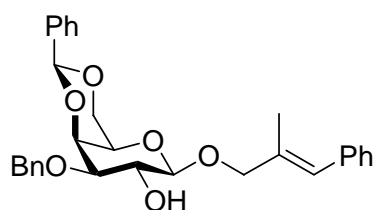
6.4.13. 2-Metil-2-propenil 3-O-bencil-4,6-O-(S)-bencilidén-β-D-galactopiranosido 21



El sólido se purificó por columna cromatográfica, usando hexano-acetato de etilo (2:1) como eluyente. Rend (calculado a partir de la cantidad de producto de partida que reacciona) 0.3 g (67%); P.F. 156–157 °C; $[\alpha]_{\text{D}}$ +6.2 (c 0.5, CH₂Cl₂); MS (FAB): m/z 435 (50%) [M+Na]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7.5–7.2 (m, 10H, 2Ph), 5.46 (s, 1H, PhCH), 5.02, 4.93 [2m, 2H, OCH₂C(CH₃)=CH₂], 4.76 (s, 2H, PhCH₂O), 4.34 (d, 1H, $J_{1,2}$ 7.8 Hz, H-1), 4.32–4.28 (m, 2H, H-6_e, OCH_AH_BC(CH₃)=CH₂], 4.13 (dd, 1H, $J_{3,4}$ 3.6 Hz, $J_{4,5}$ 0.9 Hz, H-4), 4.09–4.01 [m, 3H, OCH_AH_BC(CH₃)=CH₂, H-2, H-6_a], 3.50 (dd, 1H, $J_{2,3}$ 9.7 Hz, $J_{3,4}$ 3.6 Hz, H-3), 3.35 (m, 1H, H-5), 2.41 (d, 1H, $J_{2,\text{OH}}$ 2.0 Hz, OH), 1.78 [s, 3H, OCH₂C(CH₃)=CH₂]. ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 141.3 [OCH₂C(CH₃)=CH₂], 138.2–126.4 (2Ph), 113.1 [OCH₂C(CH₃)=CH₂], 101.5 (C-1), 101.2 (PhCH), 79.3 (C-3), 73.3 (C-4), 72.5 [OCH₂C(CH₃)=CH₂], 71.6 (PhCH₂O), 70.1 (C-2), 69.3 (C-6), 66.7 (C-5), 19.6 [OCH₂C(CH₃)=CH₂]. HRMS (FAB): [M+Na]⁺, encontrado 435.1792. C₂₄H₂₈O₆Na requerido 435.1784.

6.4.14. (*E*)-3-Fenil-2-metil-2-propenil 3-*O*-bencil-4,6-*O*-(*S*)-bencilidén-β-D-galactopiranosido

22

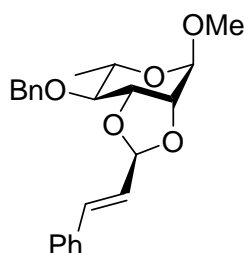


El sólido se purificó por columna cromatográfica, usando hexano-acetato de etilo (3:1) como eluyente Rend 0.3 g (60%); P.F. 126–127 °C; $[\alpha]_D -27.4$ (c 1.0, CH_2Cl_2); MS (FAB): m/z 511 (65%) $[\text{M}+\text{Na}]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 7.6–7.2 (m, 15H, 3Ph), 6.55 [s, 1H, $\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHPh}$], 5.47 (s, 1H, PhCH), 4.78, 4.75 (2d, 2H, J_{gem} 12.4 Hz, PhCH_2O), 4.45 [d, 1H, J_{gem} 12.2 Hz, $\text{OCH}_A\text{H}_B\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHPh}$], 4.40 (d, 1H, $J_{1,2}$ 7.8 Hz, H-1), 4.34 (dd, 1H, $J_{5,6e}$ 1.4 Hz, $J_{6e,6a}$ 12.3 Hz, H-6_e), 4.22 [d, 1H, J_{gem} 12.2 Hz, $\text{OCH}_A\text{H}_B\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHPh}$], 4.14 (d, 1H, $J_{3,4}$ 3.4 Hz, H-4), 4.09 (dd, 1H, $J_{1,2}$ 7.9 Hz, $J_{2,3}$ 9.6 Hz, H-2), 4.04 (dd, 1H, $J_{5,6a}$ 1.8 Hz, $J_{6e,6a}$ 12.3 Hz, H-6_a), 3.52 (dd, 1H, $J_{2,3}$ 9.7 Hz, $J_{3,4}$ 3.6 Hz, H-3), 3.37 (m, 1H, H-5), 2.45 (s, 1H, OH), 1.94 [d, 3H, 4J 1.1 Hz, $\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHPh}$]. ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 138.1–126.6 (3Ph), 134.2 [$\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHPh}$], 127.9 [$\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHPh}$], 101.4 (C-1), 101.1 (PhCH), 79.2 (C-3), 74.9 [$\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHPh}$], 73.2 (C-4), 71.6 (PhCH₂O), 70.1 (C-2), 69.3 (C-6), 66.7 (C-5), 15.6 [$\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHPh}$]. HRMS (FAB): $[\text{M}+\text{Na}]^+$, encontrado 511.2081. $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{O}_6\text{Na}$ requerido 511.2097. Anal. Calcd para $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{O}_6$: C, 73.75; H, 6.60. Encontrado: C, 73.50; H, 6.62.

6.4.15. Metil 4-*O*-bencil-2,3-*O*-[(*E*)-3-fenil-2-propenilidén]-α-L-ramnopiranosido 60 y 61

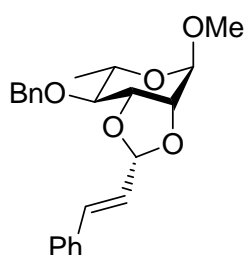
Se obtuvieron dos diastereoisómeros en una proporción 1:1. Ambos estereoisómeros se aislaron como compuestos sólidos por cromatografía en columna, usando hexano-acetato de etilo (15:1) como eluyente. Rend 1.09 g (95%);

6.4.15.1. Metil 4-O-bencil-2,3-O-[(S,E)-3-fenil-2-propenilidén]- α -L-ramnopiranosido 60 (mayor R_f).



P.F. 79–80 °C; $[\alpha]_D -63.2$ (c 1.2, CH_2Cl_2); MS (CI): m/z 383 (10%) $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 7.5–7.3 (m, 10H, Ph), 6.76 (d, 1H, J_{trans} 15.9 Hz, $\text{PhCH}=\text{CHCH}$), 6.15 (dd, 1H, J_{trans} 15.9 Hz, J 6.1 Hz, $\text{PhCH}=\text{CHCH}$), 5.67 (d, 1H, J 6.1 Hz, $\text{PhCH}=\text{CHCH}$), 4.94 (d, 1H, J_{gem} 11.6 Hz, $\text{PhCH}_A\text{H}_B\text{O}$), 4.89 (s, 1H, H-1), 4.70 (d, 1H, J_{gem} 11.6 Hz, $\text{PhCH}_A\text{H}_B\text{O}$), 4.48 (dd, 1H, $J_{2,3}$ 5.6 Hz, $J_{3,4}$ 7.0 Hz, H-3), 4.08 (d, 1H, $J_{2,3}$ 5.5 Hz, H-2), 3.72 (m, 1H, H-5), 3.37 (s, 3H, OCH_3), 3.25 (dd, 1H, $J_{3,4}$ 7.1 Hz, $J_{4,5}$ 9.7 Hz, H-4), 1.33 (d, 3H, $J_{5,6}$ 6.3 Hz, CH_3). ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 138.2–127.0 (Ph), 135.7 ($\text{PhCH}=\text{CHCH}$), 125.4 ($\text{PhCH}=\text{CHCH}$), 103.1 ($\text{PhCH}=\text{CHCH}$), 98.0 (C-1), 79.3 (C-3), 78.0 (C-4), 75.4 (C-2), 73.0 (PhCH_2O), 64.2 (C-5), 54.9 (OCH_3), 17.8 (C-6). HRMS (EI): $[\text{M}]^+$, encontrado 382.178694. $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{O}_5$ requerido 382.178024. Anal. Calcd para $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{O}_5$: C, 72.23; H, 6.85. Encontrado: C, 72.54; H, 7.08.

6.4.16.2. Metil 4-O-bencil-2,3-O-[(R,E)-3-fenil-2-propenilidén]- α -L-ramnopiranosido 61 (menor R_f).



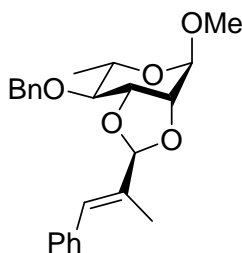
P.F. 116–118 °C; $[\alpha]_D -36.0$ (c 0.7, CH_2Cl_2); MS (CI): m/z 383 (15%) $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 7.5–7.2 (m, 10H, Ph), 6.80 (d, 1H, J_{trans} 16.0 Hz, $\text{PhCH}=\text{CHCH}$), 6.13 (dd, 1H, J_{trans} 16.0 Hz, J 6.6 Hz, $\text{PhCH}=\text{CHCH}$), 5.53 (d, 1H, J 6.6 Hz, $\text{PhCH}=\text{CHCH}$), 4.94 (s, 1H, H-1), 4.89 (d, 1H, J_{gem} 11.7 Hz, $\text{PhCH}_A\text{H}_B\text{O}$), 4.67 (d, 1H, J_{gem} 11.7 Hz, $\text{PhCH}_A\text{H}_B\text{O}$), 4.33 (t, 1H, $J_{2,3}$ =

$J_{3,4}$ 6.5 Hz, H-3), 4.09 (dd, 1H, $J_{2,3}$ 6.0 Hz, 4J 0.6 Hz, H-2), 3.73 (m, 1H, H-5), 3.39 (s, 3H, OCH₃), 3.24 (dd, 1H, $J_{3,4}$ 6.9 Hz, $J_{4,5}$ 9.9 Hz, H-4), 1.31 (d, 3H, $J_{5,6}$ 6.2 Hz, CH₃). ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 138.2–127.1 (Ph), 135.6 (PhCH=CHCH), 125.7 (PhCH=CHCH), 104.5 (PhCH=CHCH), 97.7 (C-1), 81.0 (C-4), 78.2 (C-3), 77.9 (C-2), 72.7 (PhCH₂O), 64.5 (C-5), 54.8 (OCH₃), 17.8 (C-6). HRMS (EI): [M]⁺, encontrado 382.179407. C₂₃H₂₆O₅ requerido 382.178024. Anal. Calcd para C₂₃H₂₆O₅: C, 72.23; H, 6.85. Encontrado: C, 72.15; H, 6.88.

6.4.16. Metil 4-*O*-bencil-2,3-*O*-[(*E*)-3-fenil-2-metil-2-propenilidén]- α -L-ramnopiranosido **62** y **63**

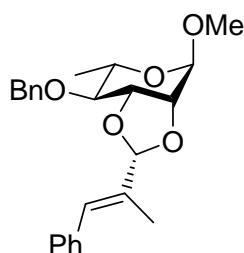
Se obtuvieron dos diastereoisómeros en una proporción 2.2:1. Ambos estereoisómeros se aislaron como sirupos por cromatografía en columna, usando hexano-acetato de etilo (21:1) como eluyente. Rend 1.06 (89%);

6.3.16.1. Metil 4-*O*-bencil-2,3-*O*-[(*S,E*)-3-fenil-2-metil-2-propenilidén]- α -L-ramnopiranosido **62** (mayor *R_f*).



$[\alpha]_D -43.8$ (c 1.2, CH₂Cl₂); MS (CI): m/z 397 (15%) [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7.4–7.2 (m, 10H, Ph), 6.66 [s, 1H, PhCH=C(CH₃)CH], 5.49 [s, 1H, PhCH=C(CH₃)CH], 4.95 (d, 1H, J_{gem} 11.6 Hz, PhCH_AH_BO), 4.90 (s, 1H, H-1), 4.72 (d, 1H, J_{gem} 11.6 Hz, PhCH_AH_BO), 4.53 (dd, 1H, $J_{2,3}$ 5.5 Hz, $J_{3,4}$ 7.2 Hz, H-3), 4.09 (d, 1H, $J_{2,3}$ 5.5 Hz, H-2), 3.72 (m, 1H, H-5), 3.38 (s, 3H, OCH₃), 3.27 (dd, 1H, $J_{3,4}$ 7.2 Hz, $J_{4,5}$ 9.7 Hz, H-4), 1.89 [d, 3H, 4J 1.4 Hz, PhCH=C(CH₃)CH], 1.34 (d, 3H, $J_{5,6}$ 6.2 Hz, CH₃). ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 138.1–127.1 (Ph), 136.6 [PhCH=C(CH₃)CH], 130.0 [PhCH=C(CH₃)CH], 106.8 [PhCH=C(CH₃)CH], 98.1 (C-1), 79.7 (C-4), 77.3 (C-3), 76.3 (C-2), 73.0 (PhCH₂O), 64.1 (C-5), 54.9 (OCH₃), 17.8 (C-6), 12.0 [PhCH=C(CH₃)CH]. HRMS (CI): [M+H]⁺, encontrado 397.198103. C₂₄H₂₉O₅ requerido 397.201499.

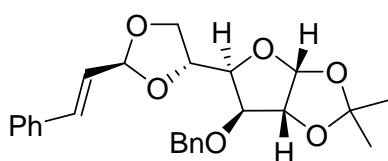
6.4.16.2. Metil 4-*O*-bencil-2,3-*O*-[(*R,E*)-3-fenil-2-metil-2-propenilidén]- α -L-ramnopiranosido 63 (menor *R_f*).



$[\alpha]_D -6.0$ (*c* 0.6, CH₂Cl₂); MS (CI): *m/z* 397 (20%) [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7.4–7.2 (m, 10H, Ph), 6.77 [s, 1H, PhCH=C(CH₃)CH], 5.38 [d, 1H, ⁴*J* 0.6 Hz, PhCH=C(CH₃)CH], 4.97 (s, 1H, H-1), 4.93 (d, 1H, *J*_{gem} 11.6 Hz, PhCH_AH_BO), 4.64 (d, 1H, *J*_{gem} 11.6 Hz, PhCH_AH_BO), 4.37 (t, 1H, *J*_{2,3} = *J*_{3,4} 6.6 Hz, H-3), 4.15 (dd, 1H, *J*_{2,3} 6.6 Hz, ⁴*J* 0.6 Hz, H-2), 3.74 (m, 1H, H-5), 3.40 (s, 3H, OCH₃), 3.33 (dd, 1H, *J*_{3,4} 6.6 Hz, *J*_{4,5} 9.8 Hz, H-4), 1.93 [d, 3H, ⁴*J* 1.4 Hz, PhCH=C(CH₃)CH], 1.33 (d, 3H, *J*_{5,6} 6.2 Hz, CH₃). ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 138.3–127.1 (Ph), 136.6 [PhCH=C(CH₃)CH], 130.8 [PhCH=C(CH₃)CH], 107.6 [PhCH=C(CH₃)CH], 98.0 (C-1), 81.4 (C-4), 77.9 (C-2, C-3), 72.6 (PhCH₂O), 64.2 (C-5), 54.7 (OCH₃), 18.0 (C-6), 12.4 [PhCH=C(CH₃)CH]. HRMS (CI): [M+H]⁺, encontrado 397.199113. C₂₄H₂₉O₅ requerido 397.201499.

6.4.17. 3-*O*-Bencil-5,6-*O*-(*S,E*-3-fenil-2-propenilidén)-1,2-*O*-isopropilidén- α -D-glucufuranosa

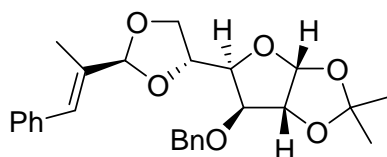
71



El sirupo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna, utilizando como eluyente hexano–acetato de etilo (5:1). Rend 0.92 g (72%), $[\alpha]_D -4.7$ (*c* 0.8, CH₂Cl₂); MS (CI): *m/z* 425 (40%) [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7.4–7.2 (m, 10H, Ph), 6.80 (d, 1H, *J*_{trans} 16.0 Hz, PhCH=CHCH), 6.20 (dd, 1H, *J*_{trans} 16.1 Hz, *J* 5.0 Hz, PhCH=CHCH), 6.09 (d, 1H, *J*_{1,2} 3.8 Hz, H-1), 5.71 (d, 1H, *J* 5.0 Hz, PhCH=CHCH), 4.68 (d, 1H, *J*_{1,2} 3.6 Hz, H-2), 4.65, 4.60 (2d, 2H, *J*_{gem} 12.2 Hz, PhCH₂O), 4.52 (d, 1H, *J*_{3,4} 2.3 Hz, H-3), 4.39 (t, 1H, *J*_{5,6A} = *J*_{5,6B} 4.2 Hz, H-5), 4.19 (m,

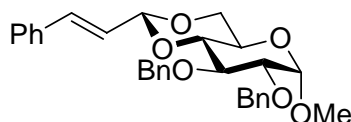
1H, H-4), 3.95 (dd, 1H, $J_{5,6A}$ 4.2 Hz, $J_{6A,6B}$ 10.5 Hz, H-6_A), 3.81 (dd, 1H, $J_{5,6B}$ 4.2 Hz, $J_{6A,6B}$ 10.5 Hz, H-6_B), 1.58, 1.38 [2s, 6H, C(CH₃)₂]. ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 135.7–126.9 (Ph), 133.7 (PhCH=CHCH), 126.7 (PhCH=CHCH), 111.6 [C(CH₃)₂], 104.7 (C-1), 94.85 (PhCH=CHCH), 83.9 (C-2), 76.7 (C-3), 73.4 (C-5), 73.5 (C-4), 73.5 (PhCH₂O), 71.4 (C-6), 26.6, 26.0 [C(CH₃)₂]. HRMS (EI): [M]⁺, encontrado 424.183759. C₁₈H₂₂O₆ calculado 424.188589.

6.4.18. 3-O-Bencil-5,6-O-(S,E-3-fenil-2-metil-2-propenilidén)-1,2-O-isopropilidén-α-D-glucofuranosa 72



El sirupo se purificó mediante cromatografía en columna utilizando como eluyente hexano–acetato de etilo (12.5:1). Rend 0.53 g (40%), $[\alpha]_D -10.7$ (c 0.8, CH₂Cl₂); MS (CI): m/z 439 (25%) [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7.3–7.2 (m, 10H, Ph), 6.64 [s, 1H, PhCH=C(CH₃)CH], 6.04 (d, 1H, $J_{1,2}$ 3.7 Hz, H-1), 5.46 [s, 1H, PhCH=C(CH₃)CH], 4.64 (d, 1H, $J_{1,2}$ 3.7 Hz, H-2), 4.61, 4.58 (2d, 2H, J_{gem} 12.2 Hz, PhCH₂O), 4.48 (d, 1H, $J_{3,4}$ 2.0 Hz, H-3), 4.36 (t, 1H, $J_{5,6A} = J_{5,6B}$ 4.0 Hz, H-5), 4.15 (m, 1H, H-4), 3.92 (dd, 1H, $J_{5,6A}$ 4.0 Hz, $J_{6A,6B}$ 10.4 Hz, H-6_A), 3.78 (dd, 1H, $J_{5,6B}$ 4.0 Hz, $J_{6A,6B}$ 10.4 Hz, H-6_B), 1.90 [d, 3H, 4J 1.5 Hz, PhCH=C(CH₃)CH], 1.54, 1.35 [2s, 6H, C(CH₃)₂]. ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 136.7–128.1 (Ph), 134.1 [PhCH=C(CH₃)CH], 127.0 [PhCH=C(CH₃)CH], 111.9 [C(CH₃)₂], 105.0 (C-1), 97.3 [PhCH=C(CH₃)CH], 84.0 (C-2), 77.7 (C-3), 73.9 (C-5), 73.6 (PhCH₂O), 73.0 (C-4), 61.8 (C-6), 26.8, 26.2 [C(CH₃)₂], 12.9 [PhCH=C(CH₃)CH]. HRMS (EI): [M]⁺, encontrado 438.202348. C₁₉H₂₄O₆ calculado 438.204239.

6.4.19. Metil 2,3-di-O-bencil-4,6-O-[(R,E)-3-fenil-2-propenilidén]-α-D-glucopiranosido 73.

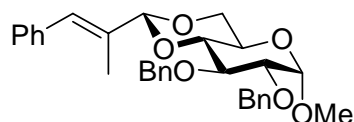


El sirupo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de sílica gel, usando hexano–acetato de etilo (8:1) como eluyente. Rend 1.17 g (80%); $[\alpha]_D +6.8$ (c 0.9, CH₂Cl₂); MS (CI): m/z

489 (10%) $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.6–7.2 (m, 15H, Ph), 6.81 (d, 1H, J_{trans} 16.1 Hz, PhCH=CHCH), 6.19 (dd, 1H, J_{trans} 16.1 Hz, J 4.3 Hz, PhCH=CHCH), 5.17 (dd, 1H, J 4.3 Hz, 4J 1.2 Hz, PhCH=CHCH), 4.9–4.7 (m, 4H, 2 PhCH₂O), 4.59 (d, 1H, $J_{1,2}$ 3.7 Hz, H-1), 4.20 (dd, 1H, $J_{5,6e}$ 4.9 Hz, $J_{6e,6a}$ 10.2 Hz, H-6_e), 4.01 (t, 1H, $J_{2,3} = J_{3,4}$ 9.3 Hz, H-3), 3.6–3.5 (m, 3H, H-2, H-5, H-6_a), 3.5 (m, 1H, H-4), 3.4 (s, 3H, OCH₃). ^{13}C RMN (125 MHz, $CDCl_3$): δ 128.4–126.8 (Ph), 133.6 (PhCH=CHCH), 124.5 (PhCH=CHCH), 100.7 (PhCH=CHCH), 99.2 (C-1), 81.9 (C-4), 79.2 (C-2), 78.6 (C-3), 75.3, 73.7 (2 PhCH₂O), 68.8 (C-6), 62.3 (C-5), 55.2 (OCH₃). HRMS (CI): $[M+H]^+$, encontrado 489.226908. C₃₀H₃₃O₆ requerido 489.227714.

6.4.20. Metil 2,3-di-O-bencil-4,6-O-[(*R,E*)-3-fenil-2-metil-2-propenilidén]- α -D-glucopiranosido

74



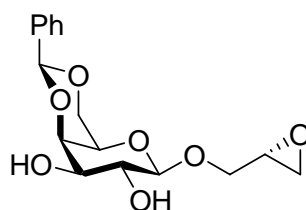
El sirupo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de sílica gel, usando hexano-acetato de etilo (8:1) como eluyente. Rend 1.11 g (74%); $[\alpha]_D +29.2$ (c 1.1, CH_2Cl_2); MS (CI): m/z 503 (5%) $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.5–7.3 (m, 15H, Ph), 6.70 [s, 1H, PhCH=C(CH₃)CH], 4.98 [s, 1H, PhCH=C(CH₃)CH], 4.91(d, 1H, J_{gem} 11.3 Hz, PhCH_AH_BO), 4.9–4.8 (2d, 2H, J_{gem} 12.3 Hz, J_{gem} 11.3 Hz, PhCH_DH_EO, PhCH_AH_BO), 4.71 (d, 1H, J_{gem} 12.2 Hz, PhCH_DH_EO), 4.59 (d, 1H, $J_{1,2}$ 3.70 Hz, H-1), 4.21 (dd, 1H, $J_{5,6e}$ 4.9 Hz, $J_{6e,6a}$ 10.2 Hz, H-6_e), 4.02 (t, 1H, $J_{2,3} = J_{3,4}$ 9.3 Hz, H-3), 3.77 (dt, 1H, $J_{5,6e}$ 4.5 Hz, $J_{4,5} = J_{5,6a}$ 10.0 Hz, H-5), 3.62 (t, 1H, $J_{5,6a}$ 10.3 Hz, H-6_a), 3.54 (dd, 1H, $J_{1,2}$ 3.7 Hz, $J_{2,3}$ 9.3 Hz, H-2), 3.50 (dd, 1H, $J_{3,4}$ 9.30 Hz, $J_{4,5}$ 10.0 Hz, H-4), 3.40 (s, 3H, OCH₃), 1.94 [d, 3H, 4J 2.4 Hz, PhCH=C(CH₃)CH]. ^{13}C RMN (125 MHz, $CDCl_3$): δ 128.1–127.5 (Ph), 129.1 [PhCH=C(CH₃)CH], 128.3 [PhCH=C(CH₃)CH], 104.2 [PhCH=C(CH₃)CH], 99.2 (C-1), 81.9 (C-4), 79.2 (C-2), 78.5 (C-3), 75.3, 73.8 (2 PhCH₂O), 68.9 (C-6), 62.4 (C-5), 55.3 (OCH₃), 13.5 [PhCH=C(CH₃)CH]. HRMS (CI): $[M+H]^+$, encontrado 503.241457. C₃₁H₃₅O₆ requerido 503.243364.

6.5. Procedimiento general de epoxidación estereoselectiva de alqueniil glicósidos

A una disolución de alqueniil 4,6-O-(*S*)-bencilidén- β -D-galactopiranosido (1.0 mmol) en cloroformo

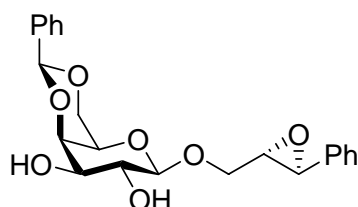
(75 mL) se le añade una disolución de ácido *m*-cloroperoxibenzoico (1.5 g) en cloroformo (25 mL), previamente secada sobre MgSO₄. La mezcla de reacción se mantiene a -15 °C hasta que la ccf muestra que todo el compuesto de partida se ha consumido (7 días, aproximadamente). La disolución se lava sucesivamente con hidróxido sódico al 5% (7 × 30 mL) y agua, se seca (MgSO₄), se filtra y el filtrado se evapora a sequedad. El exceso diastereomérico se determina mediante ¹H RMN. Los compuestos obtenidos se purifican por cromatografía en columna de gel de sílice.

6.5.1. (2*R*)-2,3-Epoxipropil 4,6-*O*-(*S*)-bencilidén-β-D-galactopiranosido 32



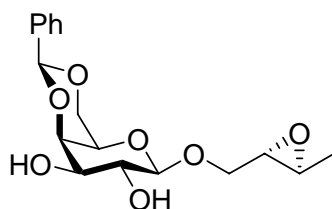
Solo se obtuvo un solo estereoisómero (100% ed). El compuesto se purificó por columna cromatográfica como un sirupo, usando hexano-acetato de etilo (1:5) como eluyente. Rend 0.2 g (63%); $[\alpha]_D -31.2$ (*c* 0.5, CH₂Cl₂); MS (CI): *m/z* 325 (5%) [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7.6–7.3 (m, 5H, Ph), 5.55 (s, 1H, PhCH), 4.4–4.3 (m, 2H, H-1, H-6_e), 4.21 (d, 1H, *J*_{3,4} 3.5 Hz, H-4), 4.02 (d, 1H, *J*_{6e,6a} 12.4 Hz, H-6_a), 3.98 [dd, 1H, *J*_{gem} 12.0 Hz, *J* 4.4 Hz, OCH_AH_BCH(O)CH₂], 3.90 [dd, 1H, *J*_{gem} 12.0 Hz, *J* 3.0 Hz, OCH_AH_BCH(O)CH₂], 3.78 (m, 1H, H-2), 3.70 (m, 1H, H-3), 3.49 (m, 1H, H-5), 3.25 [m, 1H, OCH₂CH(O)CH₂], 2.83 [m, 1H, OCH₂CH(O)CH_AH_B], 2.78 [m, 1H, OCH₂CH(O)CH_AH_B]. ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 137.4–126.4 (Ph), 103.2 (C-1), 101.4 (PhCH), 75.2 (C-4), 72.7 (C-3), 71.7 (C-2), 69.1 (C-6), 69.0 [OCH₂CH(O)CH₂], 66.8 (C-5), 50.7 [OCH₂CH(O)CH₂], 44.6 [OCH₂CH(O)CH₂]. HRMS (CI): [M+H]⁺, encontrado 325.1287. C₁₆H₂₁O₇ requerido 325.1287.

6.5.2. (2*S*,3*S*)-2,3-Epoxi-3-fenilpropil 4,6-*O*-(*S*)-bencilidén-β-D-galactopiranosido 33



Se obtuvieron dos estereoisómeros en una proporción de 12.5:1 (85% ed). La mezcla de diastereoisómeros se purificó por columna cromatográfica como un sirupo, usando hexano-acetato de etilo (1:4) como eluyente. Rend 0.3 g (72%); $[\alpha]_D -26.5$ (c 0.4, CH_2Cl_2); MS (FAB): m/z 423 (100%) $[\text{M}+\text{Na}]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 7.6–7.2 (m, 10H, 2Ph), 5.55 (s, 0.93H, PhCH mayoritario), 5.54 (s, 0.07H, PhCH minoritario), 4.46 (d, 0.07H, $J_{1,2}$ 7.8 Hz, H-1 minoritario), 4.39 (d, 0.93H, $J_{1,2}$ 7.7 Hz, H-1 mayoritario), 4.33 (dd, 0.93H, $J_{5,6e}$ 1.4 Hz, $J_{6e,6a}$ 12.5 Hz, H-6_e mayoritario), 4.26 (dd, 0.07H, $J_{5,6e}$ 1.4 Hz, $J_{6e,6a}$ 12.5 Hz, H-6_e minoritario), 4.21 (d, 1H, $J_{3,4}$ 3.0 Hz, H-4), 4.15–4.05 [m, 2H, $\text{OCH}_A\text{H}_B\text{CH}(\text{O})\text{CHPh}$, H-6_a], 4.01 [dd, 1H, J_{gem} 12.1 Hz, J 2.8 Hz, $\text{OCH}_A\text{H}_B\text{CH}(\text{O})\text{CHPh}$], 3.96 [d, 1H, J 2.0 Hz, $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{O})\text{CHPh}$], 3.81 (m, 1H, H-2), 3.70 (m, 1H, H-3), 3.49 (m, 1H, H-5), 3.33 [m, 0.07H, $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{O})\text{CHPh}$ minoritario], 3.28 [m, 0.93H, $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{O})\text{CHPh}$ mayoritario], 3.04 (s, 1H, 2-OH), 2.68 (s, 1H, 3-OH). ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 137.5–125.8 (2Ph), 103.3 (C-1 mayoritario), 102.6 (C-1 minoritario), 101.4 (PhCH), 75.2 (C-4), 72.7 (C-3), 71.7 (C-2 mayoritario), 71.2 (C-2 minoritario), 69.1 (C-6), 68.7 [$\text{OCH}_2\text{CH}(\text{O})\text{CHPh}$ minoritario], 68.2 [$\text{OCH}_2\text{CH}(\text{O})\text{CHPh}$ mayoritario], 66.8 (C-5), 60.5 [$\text{OCH}_2\text{CH}(\text{O})\text{CHPh}$], 56.2 [$\text{OCH}_2\text{CH}(\text{O})\text{CHPh}$ minoritario], 55.9 [$\text{OCH}_2\text{CH}(\text{O})\text{CHPh}$ mayoritario]. HRMS (FAB): $[\text{M}+\text{Na}]^+$, encontrado 423.1441. $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{O}_7\text{Na}$ requerido 423.1420.

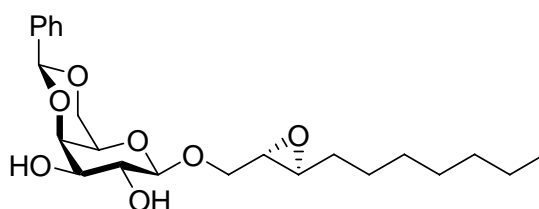
6.5.3. (2*S*,3*S*)-2,3-Epoxibutil 4,6-*O*-(*S*)-bencilidén-β-*D*-galactopiranosido 34



Se obtuvieron dos estereoisómeros en una proporción de 9:1 (80% ed). La mezcla de diastereoisómeros se purificó como un sólido por columna cromatográfica, usando hexano-acetato de etilo (1:6) como eluyente. Rend 0.2 g (56%); P.F. 149–150 °C; $[\alpha]_D -37.2$ (c 0.5, CH_2Cl_2); MS (FAB): m/z 361 (100%) $[\text{M}+\text{Na}]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 7.50–7.30 (m, 5H, Ph), 5.55 (s, 1H, PhCH), 4.40 (d, 0.10H, $J_{1,2}$ 7.7 Hz, H-1 minoritario), 4.35–4.30 (m, 1.90H, H-1 mayoritario, H-6_e), 4.21 (d, 1H, $J_{3,4}$ 3.7 Hz, H-4), 4.09 (dd, 1H, $J_{5,6a}$ 1.8 Hz, $J_{6e,6a}$ 12.5 Hz, H-6_a), 4.00 [dd, 0.90H J_{gem} 12.0 Hz, J 4.3 Hz, $\text{OCH}_A\text{H}_B\text{CH}(\text{O})\text{CHCH}_3$ mayoritario], 3.84 [dd, 0.90H J_{gem} 12.0 Hz, J 3.2 Hz, $\text{OCH}_A\text{H}_B\text{CH}(\text{O})\text{CHCH}_3$ mayoritario], 3.77 (dd, 1H, $J_{1,2}$ 7.7 Hz, $J_{2,3}$ 9.4 Hz, H-2), 3.68 (dt, 1H,

$J_{2,3}$ 9.4 Hz, $J_{3,4}$ 3.7 Hz, $J_{3,\text{OH}}$ 8.7 Hz, H-3), 3.58 [dd, 0.10H J_{gem} 11.9 Hz, J 6.0 Hz, $\text{OCH}_A\text{H}_B\text{CH}(\text{O})\text{CHCH}_3$ minoritario], 3.49 (m, 1H, H-5), 3.07 [m, 1H, $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{O})\text{CHCH}_3$], 2.96 [m, 1H, $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{O})\text{CHCH}_3$], 2.92 (s, 1H, 2-OH), 2.56 (d, 1H, $J_{3,\text{OH}}$ 8.6 Hz, 3-OH), 1.34 [d, 3H, J 5.3 Hz, $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{O})\text{CHCH}_3$]. ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 137.4–126.4 (Ph), 103.3 (C-1), 101.4 (PhCH), 75.2 (C-4), 72.7 (C-3), 71.7 (C-2), 69.1 (C-6), 68.6 [$\text{OCH}_2\text{CH}(\text{O})\text{CHCH}_3$], 66.8 (C-5), 57.9 [$\text{OCH}_2\text{CH}(\text{O})\text{CHCH}_3$ minoritario], 57.7 [$\text{OCH}_2\text{CH}(\text{O})\text{CHCH}_3$ mayoritario], 52.2 [$\text{OCH}_2\text{CH}(\text{O})\text{CHCH}_3$], 17.2 [$\text{OCH}_2\text{CH}(\text{O})\text{CHCH}_3$ mayoritario], 15.3 [$\text{OCH}_2\text{CH}(\text{O})\text{CHCH}_3$ minoritario]. HRMS (FAB): $[\text{M}+\text{Na}]^+$, encontrado 361.1244. $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_7\text{Na}$ requerido 361.1263. Anal. Calcd para $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_7$: C, 60.35; H, 6.55. Encontrado: C, 59.95; H, 6.35.

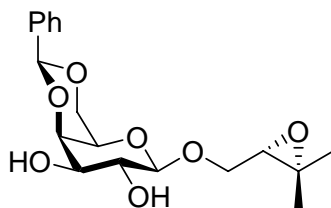
6.5.4. (2*S*,3*S*)-2,3-Epoxidecil 4,6-*O*-(*S*)-bencilidén- β -D-galactopiranosido 35



Se obtuvieron dos estereoisómeros en una proporción de 8.9:1 (80% ed). La mezcla de diastereoisómeros se purificó como un sirupo por columna cromatográfica, usando hexano-acetato de etilo (1:6) como eluyente. Rend 0.3 g (74%); $[\alpha]_D -17.3$ (c 0.5, CH_2Cl_2); MS (FAB): m/z 445 (100%) $[\text{M}+\text{Na}]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 7.55–7.30 (m, 5H, Ph), 5.55 (s, 1H, PhCH), 4.41 (d, 0.10H, $J_{1,2}$ 7.8 Hz, H-1 minoritario), 4.33–4.31 (m, 1.90H, H-1 mayoritario, H-6_e), 4.20 (d, 1H, $J_{3,4}$ 3.7 Hz, H-4), 4.15 [dd, 0.10H J_{gem} 12.0 Hz, J 2.9 Hz, $\text{OCH}_A\text{H}_B\text{CH}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$ minoritario], 4.08 (dd, 1H, $J_{5,6a}$ 1.8 Hz, $J_{6e,6a}$ 12.5 Hz, H-6_a), 3.99 [dd, 0.90H J_{gem} 12.0 Hz, J 4.1 Hz, $\text{OCH}_A\text{H}_B\text{CH}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$ mayoritario], 3.85 [dd, 0.90H J_{gem} 12.0 Hz, J 2.8 Hz, $\text{OCH}_A\text{H}_B\text{CH}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$ mayoritario], 3.76 (dd, 1H, $J_{1,2}$ 7.8 Hz, $J_{2,3}$ 9.4 Hz, H-2), 3.68 (dt, 1H, $J_{2,3}$ 9.5 Hz, $J_{3,4}$ 3.7 Hz, $J_{3,\text{OH}}$ 8.6 Hz, H-3), 3.54 [dd, 0.10H J_{gem} 12.0 Hz, J 6.3 Hz, $\text{OCH}_A\text{H}_B\text{CH}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$ minoritario], 3.48 (m, 1H, H-5), 3.08 (s, 0.90H, 2-OH mayoritario), 3.04 (s, 0.10H, 2-OH minoritario), 3.02–2.97 [m, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$], 2.64 (d, 1H, $J_{3,\text{OH}}$ 8.6 Hz, 3-OH), 1.6–1.2 [m, 12H, $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$], 0.88 [t, 3H, J 7.0 Hz, $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$]. ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 137.5–126.4 (Ph), 103.3 (C-1 mayoritario), 102.3 (C-1 minoritario), 101.4 (PhCH), 75.2 (C-4), 72.7 (C-3 mayoritario), 72.6 (C-3

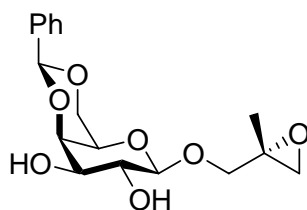
minoritario), 71.7 (C-2 mayoritario), 71.2 (C-2 minoritario), 69.1 (C-6), 68.8 [OCH₂CH(O)CH(CH₂)₆CH₃], 66.8 (C-5), 56.9, 56.3 [OCH₂CH(O)CH(CH₂)₆CH₃ minoritario], 56.7, 56.0 [OCH₂CH(O)CH(CH₂)₆CH₃ mayoritario], 31.7, 31.6, 29.3, 29.1, 25.9, 22.6 [OCH₂CH(O)CH(CH₂)₆CH₃], 14.1 [OCH₂CH(O)CH(CH₂)₆CH₃]. HRMS (FAB): [M+Na]⁺, encontrado 445.2215. C₂₃H₃₄O₇Na requerido 445.2202.

6.5.5. (2S)-2,3-Epoxi-3-metilbutil 4,6-O-(S)-bencilidén-β-D-galactopiranosido 36



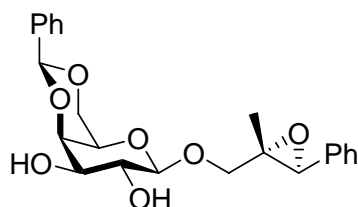
Se obtuvieron dos esteroisómeros en una proporción de 1.6:1 (23% ed). La mezcla de diastereoisómeros se purificó como un sólido por columna cromatográfica, usando hexano-acetato de etilo (1:4) como eluyente. Rend 0.3g (92%); P.F. 148–149 °C, [α]_D –17.3 (*c* 1.0, CH₂Cl₂); MS (FAB): *m/z* 375 (100%) [M+Na]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7.55–7.30 (m, 5H, Ph), 5.51 (s, 1H, PhCH), 4.33–4.25 (m, 2H, H-1, H-6_e), 4.15–4.00 (m, 2H, H-4, H-6_a), 3.95 [dd, 0.38H *J*_{gem} 11.5 Hz, *J* 6.0 Hz, OCH_AH_BCH(O)C(CH₃)₂ minoritario], 3.81–3.74 [m, 1.62H, H-2, OCH_AH_BCH(O)C(CH₃)₂ mayoritario], 3.69–3.59 [m, 2H, H-3, OCH_AH_BCH(O)C(CH₃)₂], 3.42 (m, 1H, H-5), 3.06 [m, 1H, OCH₂CH(O)C(CH₃)₂], 2.72, 2.59 (2m, 2H, 2OH), 1.33, 1.29 [2s, 1.14H, OCH₂CH(O)C(CH₃)₂ minoritario], 1.30, 1.27 [2s, 1.86H, OCH₂CH(O)C(CH₃)₂ mayoritario]. ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 137.6–126.4 (Ph), 102.7 (C-1), 101.3 (PhCH), 75.4 (C-4 mayoritario), 75.3 (C-4 minoritario), 72.6 (C-3 minoritario), 72.5 (C-3 mayoritario), 71.5 (C-2 mayoritario), 71.2 (C-2 minoritario), 69.1 (C-6), 68.0 [OCH₂CH(O)C(CH₃)₂], 66.7 (C-5), 61.7 [OCH₂CH(O)C(CH₃)₂], 58.3 [OCH₂CH(O)C(CH₃)₂ minoritario], 57.9 [OCH₂CH(O)C(CH₃)₂ mayoritario], 24.6, 18.8 [OCH₂CH(O)C(CH₃)₂ minoritario], 24.5, 18.9 [OCH₂CH(O)C(CH₃)₂ mayoritario]. HRMS (FAB): [M+Na]⁺, encontrado 375.1438. C₁₈H₂₄O₇Na requerido 375.1420. Anal. Calcd para C₁₈H₂₄O₇: C, 61.35; H, 6.86. Encontrado: C, 60.56; H, 6.88.

6.5.6. (2R)-2,3-Epoxi-2-metilpropil 4,6-O-(S)-bencilidén-β-D-galactopiranosido 37



Se obtuvieron dos estereoisómeros en una proporción de 15:1 (88% ed). La mezcla de diastereoisómeros se purificó como un sirupo por columna cromatográfica, usando hexano-acetato de etilo (1:4) como eluyente. Rend 0.3 g (79%); $[\alpha]_D -19.2$ (c 0.9, CH_2Cl_2); MS (CI): m/z 339 (50%) $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 7.6–7.3 (m, 5H, Ph), 5.57 (s, 0.06H, PhCH minoritario), 5.55 (s, 0.94H, PhCH mayoritario), 4.40 (d, 0.06H, J 7.8 Hz, H-1 minoritario), 4.35–4.30 (m, 1.94H, H-1 mayoritario, H-6_e), 4.20 (dd, 1H, $J_{3,4}$ 3.7 Hz, $J_{4,5}$ 0.8 Hz, H-4), 4.08 (dd, 1H, $J_{5,6a}$ 1.8 Hz, $J_{6e,6a}$ 12.5 Hz, H-6_a), 4.01 [d, 1H J_{gem} 11.7 Hz, $\text{OCH}_A\text{H}_B\text{C}(\text{CH}_3)(\text{O})\text{CH}_2$], 3.78 (m, 0.06H, H-2 minoritario) 3.76 (dd, 0.94H, $J_{1,2}$ 7.6 Hz, $J_{2,3}$ 9.6 Hz, H-2 mayoritario), 3.7–3.6 [m, 2H, H-3, $\text{OCH}_A\text{H}_B\text{C}(\text{CH}_3)(\text{O})\text{CH}_2$], 3.47 (m, 1H, H-5), 2.97 [d, 1H, J_{gem} 4.9 Hz, $\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)(\text{O})\text{CH}_A\text{H}_B$], 2.64 [d, 1H, J_{gem} 4.9 Hz, $\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)(\text{O})\text{CH}_A\text{H}_B$], 1.34 (s, 0.18H, $\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)(\text{O})\text{CH}_2$ minoritario), 1.38 (s, 2.88H, $\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)(\text{O})\text{CH}_2$ mayoritario). ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): 137.5–126.4 (Ph), 103.6 (C-1), 101.4 (PhCH), 75.2 (C-4), 72.8 (C-3), 71.8 (C-2), 71.0 [$\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)(\text{O})\text{CH}_2$], 69.1 (C-6), 66.8 (C-5), 56.2 [$\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)(\text{O})\text{CH}_2$], 51.3 [$\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)(\text{O})\text{CH}_2$], 18.6 [$\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)(\text{O})\text{CH}_2$]. HRMS (CI): $[\text{M}+\text{H}]^+$, encontrado 339.1446. $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{O}_7$ requerido 339.1444.

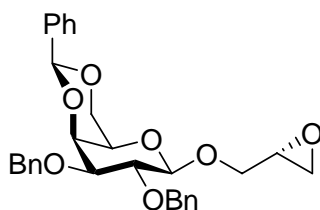
6.5.7. (2S,3S)-2,3-Epoxi-3-fenil-2-metilpropil 4,6-O-(S)-bencilidén-β-D-galactopiranosido 38



Se obtuvieron dos estereoisómeros en una proporción de 7.3:1 (76% ed). La mezcla de diastereoisómeros se purificó como un sirupo por columna cromatográfica, usando hexano-acetato de etilo (1:4) como eluyente. Rend 0.3 g (80%); $[\alpha]_D -20.1$ (c 0.7, CH_2Cl_2); MS (EI): m/z 414 (8%)

[M]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7.6–7.2 (m, 10H, 2Ph), 5.56 (s, 1H, PhCH), 4.49 (d, 0.12H, *J*_{1,2} 7.8 Hz, H-1 minoritario), 4.40 (d, 0.88H, *J*_{1,2} 7.8 Hz, H-1 mayoritario), 4.36 (dd, 1H, *J*_{5,6e} 1.4 Hz, *J*_{6e,6a} 12.4 Hz, H-6_e), 4.29 [s, 1H, OCH₂C(CH₃)(O)CHPh], 4.22 (d, 1H, *J*_{3,4} 3.0 Hz, H-4), 4.14 [d, 1H, *J*_{gem} 12.0 Hz, OCH_AH_BC(CH₃)(O)CHPh], 4.10 (dd, 1H, *J*_{5,6a} 1.8 Hz, *J*_{6e,6a} 12.4 Hz, H-6_a), 3.85–3.80 [m, 2H, OCH_AH_BC(CH₃)(O)CHPh, H-2], 3.75 (m, 0.12H, H-3 minoritario), 3.73 (m, 0.88H, H-3 mayoritario), 3.51 (m, 1H, H-5), 1.10 [s, 3H, OCH₂C(CH₃)(O)CHPh]. ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 137.4–126.4 (2Ph), 103.7 (C-1), 101.4 (PhCH), 75.2 (C-4), 72.6 (C-3), 71.7 (C-2), 71.5 [OCH₂C(CH₃)(O)CHPh minoritario], 71.3 [OCH₂C(CH₃)(O)CHPh mayoritario], 69.1 (C-6), 66.8 (C-5), 62.8 [OCH₂C(CH₃)(O)CHPh], 60.7 [OCH₂C(CH₃)(O)CHPh minoritario], 60.4 [OCH₂C(CH₃)(O)CHPh mayoritario], 13.8 [OCH₂C(CH₃)(O)CHPh]. HRMS (EI): [M]⁺, encontrado 414.1686. C₂₃H₂₆O₇ requerido 414.1679

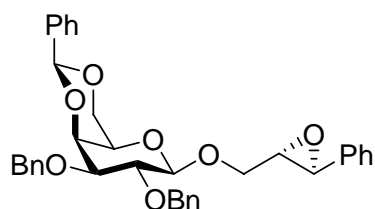
6.5.8. (2*R*)-2,3-Epoxipropil 2,3-di-*O*-bencil-4,6-*O*-(*S*)-bencilidén-β-*D*-galactopiranosido **39**



Se obtuvieron dos esteroisómeros en una proporción de 1.6:1 (23% ed). La mezcla de diastereoisómeros se purificó como un sólido por columna cromatográfica, usando hexano-acetato de etilo (3:1) como eluyente. Rend 0.5 g (90%); P.F. 131–132 °C; [α]_D +52.9 (*c* 0.5, CH₂Cl₂); MS (EI): *m/z* 504 (10%) [M]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7.6–7.1 (m, 10H, 2Ph), 5.55 (s, 1H, PhCH), 4.96, 4.86 (2d, 1H, *J*_{gem} 10.8 Hz, 2-PhCH_AH_BO), 4.81–4.76 (m, 3H, 2-PhCH_AH_BO, 3-PhCH₂O) 4.49 (d, 0.39H, *J*_{1,2} 7.8 Hz, H-1 minoritario), 4.44 (d, 0.61H, *J*_{1,2} 7.8 Hz, H-1 mayoritario), 4.28 (dd, 1H, *J*_{5,6e} 5.0 Hz, *J*_{6e,6a} 12.3 Hz, H-6_e), 4.14 (d, 0.39H, *J*_{3,4}=*J*_{4,5} 3.2 Hz, H-4 minoritario), 4.12 (d, 0.61H, *J*_{3,4}=*J*_{4,5} 3.5 Hz, H-4 mayoritario), 4.02 (d, 0.61H, *J*_{gem} 12.2, H-6_a mayoritario), 4.01 (d, 0.39H, *J*_{gem} 12.4, H-6_a minoritario), 3.98 (d, 0.39H, *J*_{2,3} = *J*_{3,4} 4.8 Hz, H-3 minoritario), 3.95 (d, 0.61H, *J*_{2,3}= *J*_{3,4} 4.7 Hz, H-3 mayoritario), 3.9–3.8 [m, 2H, OCH_AH_BCH(O)CH₂, H-2], 3.6–3.5 (m, 1H, OCH_AH_BCH(O)CH₂), 3.33 (bs, 1H, H-5), 3.22 [m, 1H, OCH₂CH(O)CH₂], 2.83 [m, 1H, OCH₂CH(O)CH_AH_B], 2.72 [dd, 0.61H, *J* 2.7 Hz, *J* 4.9 Hz, OCH₂CH(O)CH_AH_B mayoritario], 2.60 [dd, 0.39H, *J* 2.7 Hz, *J* 4.9 Hz, OCH₂CH(O)CH_AH_B minoritario]. ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ

138.7–126.4 (3Ph), 103.7 (C-1 mayoritario), 103.4 (C-1 minoritario), 101.3 (PhCH), 79.1 (C-3 mayoritario), 79.0 (C-3 minoritario), 78.4 (C-2 minoritario), 78.3 (C-2 mayoritario), 75.3 (2-PhCH₂O), 73.9 (C-4 minoritario), 73.8 (C-4 mayor), 72.1 (3-PhCH₂O minoritario), 72.0 (3-PhCH₂O mayoritario), 70.5 [OCH₂CH(O)CH₂], 69.4 (C-6 minoritario), 69.2 (C-6 mayoritario), 66.5 (C-5 mayoritario), 66.4 (C-5 minoritario), 50.8 [OCH₂CH(O)CH₂ minoritario], 50.6 [OCH₂CH(O)CH₂ mayoritario], 44.5 [OCH₂CH(O)CH₂]. HRMS (EI): [M]⁺, encontrado 504.2109. C₃₀H₃₂O₇ requerido 504.2148.

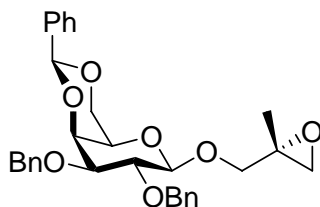
6.5.9. (2*S*,3*S*)-2,3-Epoxi-3-fenilpropil 2,3-di-*O*-bencil-4,6-*O*-(*S*)-bencilidén-β-*D*-galactopiranosido 40



Se obtuvieron dos esteroisómeros en una proporción de 1.2:1 (9% ed). La mezcla de diasteroisómeros se purificó como un sirupo por columna cromatográfica, usando hexano-acetato de etilo (3:1) como eluyente. Rend 0.4 g (72%); $[\alpha]_D -30.3$ (*c* 0.4, CH₂Cl₂); MS (EI): *m/z* 580 (10%) [M]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7.6–7.2 (m, 20H, 4Ph), 5.52 (s, 0.55H, PhCH mayoritario), 5.50 (s, 0.45H, PhCH minoritario), 4.96 (d, 0.55H, *J*_{gem} 10.6 Hz, 2-PhCH_AH_BO mayoritario), 4.94 (d, 0.45H, *J*_{gem} 10.6 Hz, 2-PhCH_AH_BO minoritario), 4.8–4.7 (m, 3H, 2-PhCH_AH_BO, 3-PhCH₂O), 4.56 (d, 0.45H, *J*_{1,2} 7.9 Hz, H-1 minoritario), 4.51 (d, 0.55H, *J*_{1,2} 7.9 Hz, H-1 mayoritario), 4.38 (m, 0.45H, H-6_e minoritario), 4.32 (m, 0.55H, H-6_e mayoritario), 4.2–4.1 (m, 2H, H-4, H-6_a), 4.0–3.9 [m, 3H, H-2, OCH_AH_BCH(O)CHPh, OCH₂CH(O)CHPh], 3.80 (d, 0.45H, *J*_{2,3} = *J*_{3,4} 5.0 Hz, H-3 minoritario), 3.78 (d, 0.55H, *J*_{2,3} = *J*_{3,4} 5.1 Hz, H-3 mayoritario), 3.36 (m, 0.45H, H-5 minoritario), 3.33 (m, 0.55H, H-5 mayoritario), 3.30 [m, 0.45H, OCH₂CH(O)CHPh minoritario], 3.27 [m, 0.55H, OCH₂CH(O)CHPh mayoritario]. ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 138.7–125.7 (4Ph), 103.8 (C-1 mayoritario), 103.6 (C-1 minoritario), 101.3 (PhCH mayoritario), 101.2 (PhCH minoritario), 79.1 (C-3), 78.4 (C-2 mayoritario), 78.3 (C-2 minoritario), 75.4 (2-PhCH₂O minoritario), 75.3 (2-PhCH₂O mayoritario), 73.9 (C-4), 72.0 (3-PhCH₂O), 69.2 [OCH₂CH(O)CHPh], 68.3(C-6) 66.6 (C-5), 61.4 [OCH₂CH(O)CHPh minoritario], 60.8 [OCH₂CH(O)CHPh mayoritario], 56.3

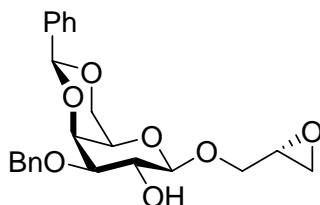
[OCH₂CH(O)CHPh minoritario], 56.0 [OCH₂CH(O)CHPh mayoritario]. HRMS (EI): [M]⁺, encontrado 580.2466. C₃₆H₃₆O₇ requerido 580.2461.

6.5.10. 2,3-Epoxi-2-metilpropil 2,3-di-*O*-bencil-4,6-*O*-(*S*)-bencilidén-β-*D*-galactopiranosido 41



Se obtuvieron dos estereoisómeros en una proporción de 1:1. La mezcla de diastereoisómeros se purificó como un sirupo por columna cromatográfica, usando hexano-acetato de etilo (3:1) como eluyente. Rend 0.5 g (90%); [α]_D +35.8 (*c* 1.0, CH₂Cl₂); MS (EI): *m/z* 518 (10%) [M]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7.6–7.2 (m, 15H, 3Ph), 5.50 (s, 1H, PhCH), 4.96, 4.92 (2d, 1H, *J*_{gem} 10.8 Hz, 2-PhCH_AH_BO), 4.8–4.7 (m, 3H, 2-PhCH_AH_BO, 3-PhCH₂O), 4.49, 4.44 (2d, 1H, *J*_{1,2} 7.8 Hz, H-1), 4.29 (2dd, 1H, *J*_{5,6e} 1.5 Hz, *J*_{6e,6a} 12.3 Hz, H-6_e), 4.11 (d, 1H, *J*_{3,4} 3.6 Hz, H-4), 4.05–3.80 [m, 3H, H-2, H-6_a, OCH_AH_BC(CH₃)(O)CH₂], 3.7–3.5 [m, 2H, OCH_AH_BC(CH₃)(O)CH₂, H-3], 3.32 (m, 1H, H-5), 2.88, 2.73 [2d, 1H, *J*_{gem} 5.0, 4.7 Hz, OCH₂C(CH₃)(O)CH_AH_B], 2.63, 2.61 [2d, 1H, *J*_{gem} 4.7, 5.0 Hz, OCH₂C(CH₃)(O)CH_AH_B], 1.43, 1.40 (2s, 3H, OCH₂C(CH₃)(O)CH₂). ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 138.4–126.4 (3Ph), 103.5, 103.2 (2C-1), 101.2 (PhCH), 79.3, 79.2 (2C-3), 78.4, 78.3 (2C-2) 75.3 (2-PhCH₂O), 73.9 (C-4), 71.7 (3-PhCH₂O), 72.0 [OCH₂C(CH₃)(O)CHPh], 69.2 (C-6), 66.5 (C-5), 55.8 [OCH₂C(CH₃)(O)CH₂], 51.7, 51.6 [2OCH₂C(CH₃)(O)CH₂], 18.7, 18.5 [2OCH₂C(CH₃)(O)CHPh]. HRMS (EI): [M]⁺, encontrado 518.2282. C₃₁H₃₄O₇ requerido 518.2305

6.5.11. (2*R*)-2,3-Epoxipropil 3-*O*-bencil-4,6-*O*-(*S*)-bencilidén-β-*D*-galactopiranosido 42

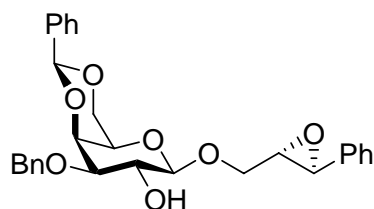


Se obtuvieron dos estereoisómeros en una proporción de 7.5:1 (76% ed). La mezcla de diastereoisómeros se purificó como un sólido por columna cromatográfica, usando hexano-acetato de

etilo (1:2) como eluyente. Rend 0.3 g (61%); P.F. 200–201 °C; $[\alpha]_D -43.2$ (c 0.5, CH_2Cl_2); MS (FAB): m/z 437 (70%) $[\text{M}+\text{Na}]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 7.4–7.1 (m, 10H, 2Ph), 5.55 (s, 1H, PhCH), 4.75 (s, 2H, PhCH₂O) 4.43 (d, 0.12H, $J_{1,2}$ 7.8 Hz, H-1 minoritario), 4.38 (d, 0.88H, $J_{1,2}$ 7.8 Hz, H-1 mayoritario), 4.31 (dd, 1H, $J_{5,6e}$ 1.5 Hz, $J_{6e,6a}$ 12.3 Hz, H-6_e) 4.15 (d, 0.12H, $J_{3,4}$ 3.5 Hz, H-4 minoritario), 4.13 (d, 0.88H, $J_{3,4}$ 3.5 Hz, H-4 mayoritario), 4.01–3.8 [m, 3H, OCH_AH_BCH(O)CH₂, H-2], 3.88 (dd, 1H, $J_{6e,6a}$ 12.4 Hz, $J_{5,6a}$ 3.3 Hz, H-6_a), 3.52 (dd, 0.12H, $J_{3,4}$ 3.4 Hz, $J_{2,3}$ 8.0 Hz, H-3 minoritario), 3.49 (dd, 0.88H, $J_{3,4}$ 3.5 Hz, $J_{2,3}$ 8.1 Hz, H-3 mayoritario), 3.38 (bs, 1H, H-5), 3.25 [m, 1H, OCH₂CH(O)CH₂], 2.82 [m, 1H, OCH₂CH(O)CH_AH_B], 2.77 [m, 1H, OCH₂CH(O)CH_AH_B], 2.67 (bs, 1H, 2-OH). ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 138.0–126.2 (2Ph), 103.3 (C-1 mayoritario), 103.1 (C-1 minoritario), 101.0 (PhCH), 79.0 (C-3), 73.1 (C-4 minoritario), 73.0 (C-4 mayoritario), 71.6 (PhCH₂O minoritario), 71.5 (PhCH₂O mayoritario), 70.1 (C-2), 69.3 (C-6 minoritario), 69.2 (C-6 mayoritario), 68.9 [OCH₂CH(O)CHCH₃], 66.7 (C-5), 50.7 [OCH₂CH(O)CH₂ minoritario], 50.5 [OCH₂CH(O)CH₂ mayoritario], 44.6 [OCH₂CH(O)CH₂] HRMS (CI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$, encontrado 413.1586. C₂₃H₂₆O₇Na requerido 413.1576. Anal. Calcd para C₂₃H₂₆O₇: C, 66.65; H, 6.32. Encontrado: C, 66.60; H, 6.06.

6.5.12. (2*S*,3*S*)-2,3-Epoxi-3-fenilpropil 3-*O*-bencil-4,6-*O*-(*S*)-bencilidén-β-*D*-galactopiranosido

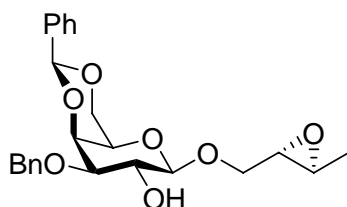
43



Se obtuvieron dos estereoisómeros en una proporción de 6.5:1 (74% ed). La mezcla de diastereoisómeros se purificó como un sirupo por columna cromatográfica, usando hexano-acetato de etilo (1:1) como eluyente. Rend 0.2 g (87.3%); $[\alpha]_D -20.4$ (c 0.4, CH_2Cl_2); MS (EI): m/z 490 (12%) $[\text{M}]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 7.6–7.2 (m, 15H, 3Ph), 5.55 (s, 0.87H, PhCH mayoritario), 5.54 (s, 0.13H, PhCH minoritario), 4.70 (s, 2H, PhCH₂O) 4.50 (d, 0.13H, $J_{1,2}$ 7.8 Hz, H-1 minoritario), 4.44 (d, 0.87H, $J_{1,2}$ 7.7 Hz, H-1 mayoritario), 4.33 (dd, 1H, $J_{5,6e}$ 1.4 Hz, $J_{6e,6a}$ 12.5 Hz, H-6_e), 4.20 (d, 0.13H, $J_{3,4}$ 3.0 Hz, H-4 minoritario), 4.18 (d, 0.87H, $J_{3,4}$ 3.0 Hz, H-4 mayoritario), 4.1–3.9 [m, 4H, OCH₂CH(O)CHPh, H-2, H-6_a], 3.52 (dd, 0.13H, $J_{3,4}$ 3.5 Hz, $J_{2,3}$ 8.0 Hz, H-3

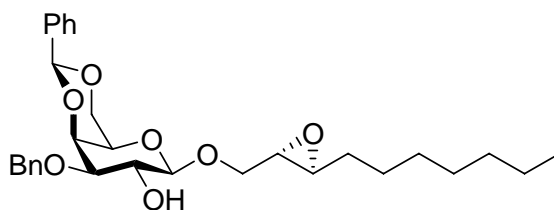
minoritario), 3.49 (dd, 0.87H, $J_{3,4}$ 3.5 Hz, $J_{2,3}$ 8.1 Hz, H-3 mayoritario) 3.42 (m, 1H, H-5), 3.33 [m, 0.87H, $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{O})\text{CHPh}$ minoritario], 3.30 [m, 0.13H, $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{O})\text{CHPh}$ mayoritario], 2.94 [m, 0.13H, $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{O})\text{CHPh}$ minoritario], 2.90 [m, 0.87H, $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{O})\text{CHPh}$ mayoritario], 2.73 (bs, 1H, 2-OH). ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 137.5–125.8 (3Ph), 103.5 (C-1 mayoritario), 103.2 (C-1 minoritario), 101.2 (PhCH), 79.2 (C-3 mayoritario), 79.1 (C-3 minoritario), 73.1 (C-4 mayor), 71.6 (PhCH₂O), 70.1 (C-2), 69.3 (C-6 mayoritario), 69.2 (C-6 minoritario), 68.1 [$\text{OCH}_2\text{CH}(\text{O})\text{CHPh}$], 66.8 (C-5), 61.2 [$\text{OCH}_2\text{CH}(\text{O})\text{CHPh}$ minoritario], 61.0 [$\text{OCH}_2\text{CH}(\text{O})\text{CHPh}$ mayoritario], 56.2 [$\text{OCH}_2\text{CH}(\text{O})\text{CHPh}$ minoritario], 56.0 [$\text{OCH}_2\text{CH}(\text{O})\text{CHPh}$ mayoritario]. HRMS (EI): $[\text{M}]^+$, encontrado 490.1992. $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{O}_7$ requerido 490.1992.

6.5.13. (2*S*,3*S*)-2,3-Epoxibutil 3-*O*-bencil-4,6-*O*-(*S*)-bencilidén- β -D-galactopiranosido 44



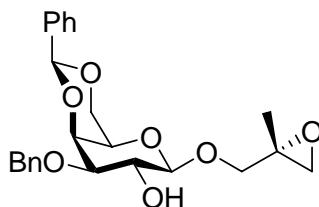
Se obtuvieron dos esteroisómeros en una proporción de 11.5:1 (84% ed). La mezcla de diastereoisómeros se purificó como un sólido por columna cromatográfica, usando hexano-acetato de etilo (1:1) como eluyente. Rend 0.4 g (98%); P.F. 119–120 °C; $[\alpha]_D +15.3$ (c 1.0, CH_2Cl_2); MS (FAB): m/z 451 (95%) $[\text{M}+\text{Na}]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 7.60–7.25 (m, 10H, 2Ph), 5.46 (s, 1H, PhCH), 4.76 (s, 2H, PhCH₂O), 4.42 (d, 0.08H, $J_{1,2}$ 7.8 Hz, H-1 minoritario), 4.35 (d, 0.92H, $J_{1,2}$ 7.8 Hz, H-1 mayoritario), 4.30 (d, 1H, $J_{6e,6a}$ 12.4 Hz, H-6_e), 4.12 (d, 1H, $J_{3,4}$ 3.4 Hz, H-4), 4.05–3.95 [m, 3H, H-2, H-6_a, $\text{OCH}_A\text{H}_B\text{CH}(\text{O})\text{CHCH}_3$], 3.83 [dd, 0.92H J_{gem} 12.1 Hz, J 3.4 Hz, $\text{OCH}_A\text{H}_B\text{CH}(\text{O})\text{CHCH}_3$ mayoritario], 3.60 [dd, 0.08H J_{gem} 12.0 Hz, J 3.6 Hz, $\text{OCH}_A\text{H}_B\text{CH}(\text{O})\text{CHCH}_3$ minoritario], 3.49 (dd, 1H, $J_{2,3}$ 9.7 Hz, $J_{3,4}$ 3.5 Hz, H-3), 3.37 (m, 1H, H-5), 3.07 [m, 1H, $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{O})\text{CHCH}_3$], 2.95 [m, 1H, $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{O})\text{CHCH}_3$], 2.72 (s, 1H, OH), 1.33 [d, 3H, J 5.3 Hz, $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{O})\text{CHCH}_3$]. ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 138.1–126.3 (2Ph), 103.5 (C-1), 101.1 (PhCH), 79.0 (C-3), 73.1 (C-4), 71.6 (PhCH₂O), 70.1 (C-2), 69.3 (C-6), 68.5 [$\text{OCH}_2\text{CH}(\text{O})\text{CHCH}_3$], 66.7 (C-5), 57.7 [$\text{OCH}_2\text{CH}(\text{O})\text{CHCH}_3$], 52.4 [$\text{OCH}_2\text{CH}(\text{O})\text{CHCH}_3$], 17.2 [$\text{OCH}_2\text{CH}(\text{O})\text{CHCH}_3$]. HRMS (FAB): $[\text{M}+\text{Na}]^+$, encontrado 451.1767. $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{O}_7\text{Na}$ requerido 451.1733. Anal. Calcd para $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{O}_7$: C, 67.28; H, 6.59. Encontrado: C, 67.02; H, 6.49.

6.5.14. (2*S*,3*S*)-2,3-Epoxidecil 3-*O*-bencil-4,6-*O*-(*S*)-bencilidén-β-*D*-galactopiranosido 45



Se obtuvieron dos estereoisómeros en una proporción de 13.6:1 (86% ed). La mezcla de diastereoisómeros se purificó como un sólido por columna cromatográfica, usando hexano-acetato de etilo (1.5:1) como eluyente. Rend 0.4 g (80%); P.F. 129–130 °C; $[\alpha]_D +21.5$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂); MS (FAB): *m/z* 535 (95%) $[M+Na]^+$. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7.55–7.25 (m, 10H, 2Ph), 5.55 (s, 1H, PhCH), 4.77 (s, 2H, PhCH₂O), 4.43 (d, 0.07H, *J*_{1,2} 7.8 Hz, H-1 minoritario), 4.35 (d, 0.93H, *J*_{1,2} 7.8 Hz, H-1 mayoritario), 4.30 (dd, 1H, *J*_{5,6e} 1.5 Hz, *J*_{6e,6a} 12.3 Hz, H-6_e), 4.12 (dd, 1H, *J*_{3,4} 3.6 Hz, *J*_{4,5} 0.8 Hz, H-4), 4.05–3.95 [m, 3H, H-2, H-6_a, OCH_AH_BCH(O)CH(CH₂)₆CH₃], 3.84 [dd, 1H *J*_{gem} 12.2 Hz, *J* 3.2 Hz, OCH_AH_BCH(O)CH(CH₂)₆CH₃], 3.49 (dd, 1H, *J*_{2,3} 9.7 Hz, *J*_{3,4} 3.6 Hz, H-3), 3.37 (m, 1H, H-5), 2.97 [m, 2H, OCH₂CH(O)CH(CH₂)₆CH₃], 2.71 (s, 1H, OH), 1.6–1.2 [m, 12H, OCH₂CH(O)CH(CH₂)₆CH₃], 0.88 [t, 3H, *J* 7.0 Hz, OCH₂CH(O)CH(CH₂)₆CH₃]. ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 138.2–126.4 (2Ph), 103.5 (C-1), 101.1 (PhCH), 79.1 (C-3), 73.2 (C-4), 71.6 (PhCH₂O), 70.1 (C-2), 69.3 (C-6), 68.7 [OCH₂CH(O)CH(CH₂)₆CH₃], 66.8 (C-5), 56.8, 56.4 [OCH₂CH(O)CH(CH₂)₆CH₃], 31.7, 31.6, 29.3, 29.2, 25.9, 22.6 [OCH₂CH(O)CH(CH₂)₆CH₃], 14.1 [OCH₂CH(O)CH(CH₂)₆CH₃]. HRMS (FAB): $[M+Na]^+$, encontrado 535.2656. C₃₀H₄₀O₇Na requerido 535.2672. Anal. Calcd para C₃₀H₄₀O₇: C, 70.29; H, 7.86. Encontrado: C, 70.29; H, 7.66.

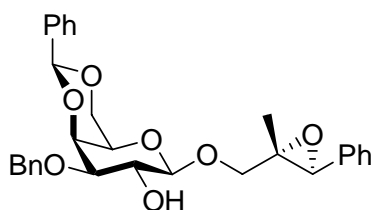
6.5.15. (2*R*)-2,3-Epoxi-2-metilpropil 3-*O*-bencil-4,6-*O*-(*S*)-bencilidén-β-*D*-galactopiranosido 46



Se obtuvieron dos estereoisómeros en una proporción de 16.2:1 (88% ed). La mezcla de diastereoisómeros se purificó como un sólido por columna cromatográfica, usando hexano-acetato de etilo (1:2) como eluyente. Rend 0.3 g (79%); P.F. 158–159 °C; $[\alpha]_D +27.8$ (*c* 0.5, CH₂Cl₂); MS

(FAB): m/z 451 (100%) $[M+Na]^+$. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.55–7.25 (m, 10H, 2Ph), 5.46 (s, 0.06H, PhCH minoritario), 5.45 (s, 0.94H, PhCH mayoritario), 4.77 (s, 2H, PhCH₂O), 4.43 (d, 0.06H, $J_{1,2}$ 7.8 Hz, H-1 minoritario), 4.34 (d, 0.94H, $J_{1,2}$ 7.8 Hz, H-1 mayoritario), 4.29 (dd, 1H, $J_{5,6e}$ 1.5 Hz, $J_{6e,6a}$ 12.3 Hz, H-6_e), 4.11 (dd, 1H, $J_{3,4}$ 3.6 Hz, $J_{4,5}$ 0.9 Hz, H-4), 4.05–3.95 [m, 3H, H-2, H-6_a, OCH_AH_BC(CH₃)(O)CH₂], 3.68 [d, 0.94H, J_{gem} 11.8 Hz, OCH_AH_BC(CH₃)(O)CH₂ mayoritario], 3.60 [d, 0.06H, J_{gem} 11.8 Hz, OCH_AH_BC(CH₃)(O)CH₂ minoritario], 3.48 (dd, 1H, $J_{2,3}$ 9.6 Hz, $J_{3,4}$ 3.6 Hz, H-3), 3.35 (m, 1H, H-5), 2.96 [d, 1H, J_{gem} 4.9 Hz, OCH₂C(CH₃)(O)CH_AH_B], 2.82 (s, 1H, OH), 2.63 [d, 1H, J_{gem} 4.9 Hz, OCH₂C(CH₃)(O)CH_AH_B], 1.38 (s, 3H, OCH₂C(CH₃)(O)CH₂). ^{13}C RMN (125 MHz, $CDCl_3$): δ 138.2–126.4 (2Ph), 103.7 (C-1), 101.1 (PhCH), 79.1 (C-3), 73.3 (C-4), 71.6 (PhCH₂O), 70.9 [OCH₂C(CH₃)(O)CH₂], 70.1 (C-2), 69.2 (C-6), 66.8 (C-5), 56.2 [OCH₂C(CH₃)(O)CH₂], 51.4 [OCH₂C(CH₃)(O)CH₂], 18.6 [OCH₂C(CH₃)(O)CH₂]. HRMS (FAB): $[M+Na]^+$, encontrado 451.1731. C₂₄H₂₈O₇Na requerido 451.1733. Anal. Calcd para C₂₄H₂₈O₇: C, 67.28; H, 6.59. Encontrado: C, 67.25; H, 6.54.

6.5.16. (2S,3S)-2,3-Epoxi-3-fenil-2-metilpropil 3-O-bencil-4,6-O-(S)-bencilidén-β-D-galactopiranosido 47



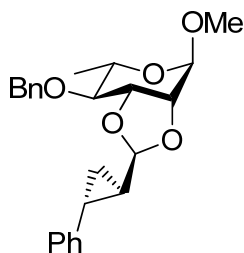
Se obtuvieron dos estereoisómeros en una proporción de 9.4:1 (81% ed). La mezcla de diastereoisómeros se purificó como un sólido por columna cromatográfica, usando hexano-acetato de etilo (1.5:1) como eluyente. Rend 0.4 g (85%); P.F. 78–79 °C; $[\alpha]_D$ +21.0 (c 1.0, CH_2Cl_2); MS (FAB): m/z 527 (5%) $[M+Na]^+$. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.6–7.2 (m, 15H, 3Ph), 5.48 (s, 1H, PhCH), 4.78 (s, 2H, PhCH₂O), 4.51 (d, 0.10H, $J_{1,2}$ 7.8 Hz, H-1 minoritario), 4.43 (d, 0.90H, $J_{1,2}$ 7.7 Hz, H-1 mayoritario), 4.34–4.30 [m, 2H, H-6_e, OCH₂C(CH₃)(O)CHPh], 4.14–4.10 [m, 2H, H-4, OCH_AH_BC(CH₃)(O)CHPh], 4.07–4.03 (m, 2H, H-2, H-6_a), 3.85 [d, 0.90H, J_{gem} 12.1 Hz, OCH_AH_BC(CH₃)(O)CHPh mayoritario], 3.78 [d, 0.90H, J_{gem} 11.9 Hz, OCH_AH_BC(CH₃)(O)CHPh minoritario], 3.52 (dd, 1H, $J_{2,3}$ 9.6 Hz, $J_{3,4}$ 3.5 Hz, H-3), 3.40 (m, 1H, H-5), 2.94, 2.90 (2s, 1H, OH), 1.17 [s, 0.30H, OCH₂C(CH₃)(O)CHPh minoritario], 1.09 [s, 2.70H, OCH₂C(CH₃)(O)CHPh

mayoritario]. ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 138.2–126.3 (3Ph), 103.9 (C-1 mayoritario), 102.6 (C-1 minoritario), 101.1 (PhCH), 79.1 (C-3), 73.3 (C-4), 71.6 (PhCH₂O), 71.3 [OCH₂C(CH₃)(O)CHPh], 70.3 (C-2), 69.2 (C-6), 66.8 (C-5), 62.7 [OCH₂C(CH₃)(O)CHPh], 61.2 [OCH₂C(CH₃)(O)CHPh minoritario], 60.4 [OCH₂C(CH₃)(O)CHPh mayoritario], 13.8 [OCH₂C(CH₃)(O)CHPh]. HRMS (FAB): $[\text{M}+\text{Na}]^+$, encontrado 527.2042. $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{O}_7\text{Na}$ requerido 527.2042. Anal. Calcd para $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{O}_7$: C, 71.41; H, 6.39. Encontrado: C, 71.29; H, 6.54.

6.6. Síntesis de ciclopropanos

A una disolución del correspondiente alqueno (1.0 mmol) en tolueno o 1,2-dicloroetano secos (10–30 mL) se añade dietilzinc (10.0 mmol) y se coloca en un baño -20°C ; Cuando la disolución ha alcanzado la temperatura del baño (15–20 min) se añade diyodometano (10.0 mmol) y se deja alcanzar la temperatura de 0°C , manteniendo la reacción hasta que la cromatografía de capa fina muestra que se ha agotado todo el producto de partida (12 horas, aproximadamente). Se diluye con acetato de etilo, se lava con una disolución saturada de cloruro amónico y con agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se evapora a presión reducida. Los productos obtenidos se purifican por cromatografía en columna.

6.6.1. Metil 4-O-bencil-2,3-O-[(1S,2R,3R)-(2-fenilciclopropil)metilidén]- α -L-ramnopiranosido

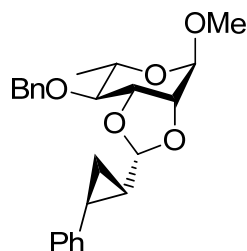


Se obtuvieron dos diastereoisómeros en una proporción 1.7:1 (26% ed). La mezcla pura de diastereoisómeros se obtuvo como un sirupo por cromatografía en columna, usando hexano-acetato de etilo (15:1) como eluyente. Rend 0.32 g (81%); $[\alpha]_{\text{D}} -17.8$ (c 1.0, CH_2Cl_2); MS (CI): m/z 397 (45%) $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 7.4–7.1 (m, 10H, Ph), 4.99 [d, 0.63H, J 5.0 Hz, PhCH(CH₂)CHCH mayoritario], 4.95 [d, 0.37H, J 5.2 Hz, PhCH(CH₂)CHCH minoritario], 4.90 (2d, 1H, J_{gem} 11.7 Hz, PhCH_AH_BO), 4.86 (s, 0.63H, H-1 mayoritario), 4.85 (s, 0.37H, H-1

minoritario), 4.69 (2d, 1H, J_{gem} 11.7 Hz, $\text{PhCH}_A\text{H}_B\text{O}$), 4.44 (m, 1H, H-3), 4.03 (m, 1H, H-2), 3.69 (m, 1H, H-5), 3.37 (s, 1.89H, OCH_3 mayoritario), 3.36 (s, 1.11H, OCH_3 minoritario), 3.17 (dd, 1H, $J_{3,4}$ 7.2 Hz, $J_{4,5}$ 9.8 Hz, H-4), 2.05 [m, 1H, $\text{PhCH}(\text{CH}_2)\text{CHCH}$], 1.45 (m, 1H, $\text{PhCH}(\text{CH}_2)\text{CHCH}$], 1.32 (d, 3H, $J_{5,6}$ 6.3 Hz, CH_3), 1.15 [m, 1H, $\text{PhCH}(\text{CH}_A\text{H}_B)\text{CHCH}$], 0.98 (m, 1H, $\text{PhCH}(\text{CH}_A\text{H}_B)\text{CHCH}$). ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 141.7–125.8 (Ph), 105.0 [$\text{PhCH}(\text{CH}_2)\text{CHCH}$ minoritario], 104.7 [$\text{PhCH}(\text{CH}_2)\text{CHCH}$ mayoritario], 98.0 (C-1), 79.2 (C-3), 77.3 (C-4 minoritario), 77.2 (C-4 mayoritario), 75.65 (C-2 mayoritario), 75.60 (C-2 minoritario), 72.9 (PhCH_2O minoritario), 72.8 (PhCH_2O mayoritario), 64.1 (C-5), 54.8 (OCH_3), 25.7 [$\text{PhCH}(\text{CH}_2)\text{CHCH}$ minoritario], 25.5 [$\text{PhCH}(\text{CH}_2)\text{CHCH}$ mayoritario], 19.5 [$\text{PhCH}(\text{CH}_2)\text{CHCH}$ mayoritario], 19.2 [$\text{PhCH}(\text{CH}_2)\text{CHCH}$ minoritario], 17.8 (C-6), 11.6 [$\text{PhCH}(\text{CH}_2)\text{CHCH}$ minoritario], 11.2 [$\text{PhCH}(\text{CH}_2)\text{CHCH}$ mayoritario]. HRMS (EI): $[\text{M}]^+$, encontrado 396.192959. $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{O}_5$ requerido 396.193674.

6.6.2. Metil 4-*O*-bencil-2,3-*O*-[(1*R*,2*S*,3*S*)-(2-fenilciclopropil)metilidén]- α -L-ramnopiranosido

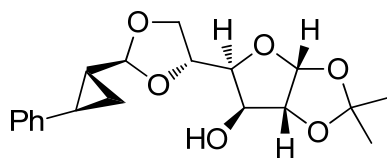
77



Se obtuvieron dos diastereoisómeros en una proporción 3.6:1 (57% ed). La mezcla pura de diastereoisómeros se obtuvo como un sirupo por cromatografía en columna, usando hexano-acetato de etilo (15:1) como eluyente. Rend 0.30 g (75%); $[\alpha]_D -15.3$ (c 1.2, CH_2Cl_2); MS (EI): m/z 396 (15%) $[\text{M}]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 7.4–7.1 (m, 10H, Ph), 4.95 (s, 0.78H, H-1 mayoritario), 4.94 (s, 0.22H, H-1 minoritario), 4.92 (d, 0.22H, J_{gem} 11.7 Hz, $\text{PhCH}_A\text{H}_B\text{O}$ minoritario), 4.88 (d, 0.78H, J_{gem} 11.7 Hz, $\text{PhCH}_A\text{H}_B\text{O}$ mayoritario), 4.85 [d, 0.22H, J 6.0 Hz, $\text{PhCH}(\text{CH}_2)\text{CHCH}$ minoritario], 4.79 [d, 0.78H, J 6.0 Hz, $\text{PhCH}(\text{CH}_2)\text{CHCH}$ mayoritario], 4.66 (2d, 1H, J_{gem} 11.7 Hz, $\text{PhCH}_A\text{H}_B\text{O}$), 4.30 (m, 1H, H-3), 4.06 (m, 1H, H-2), 3.73 (m, 1H, H-5), 3.41 (s, 2.34H, OCH_3 mayoritario), 3.40 (s, 0.66H, OCH_3 minoritario), 3.27 (dd, 0.22H, $J_{3,4}$ 6.8 Hz, $J_{4,5}$ 9.9 Hz, H-4 minoritario), 3.22 (dd, 0.78H, $J_{3,4}$ 6.8 Hz, $J_{4,5}$ 9.9 Hz, H-4 mayoritario), 2.12 [m, 1H,

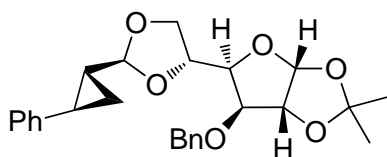
PhCH(CH₂)CHCH], 1.49 [m, 1H, PhCH(CH₂)CHCH], 1.35 (d, 0.66H, $J_{5,6}$ 6.3 Hz, CH₃ minoritario), 1.30 (d, 2.34H, $J_{5,6}$ 6.3 Hz, CH₃ mayoritario), 1.20 [m, 0.22H, PhCH(CH_AH_B)CHCH minoritario], 1.15 [m, 0.78H, PhCH(CH_AH_B)CHCH mayoritario], 0.98 (m, 1H, PhCH(CH_AH_B)CHCH]. ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 141.6–125.9 (Ph), 106.9 [PhCH(CH₂)CHCH mayoritario], 106.2 [PhCH(CH₂)CHCH minoritario], 97.8 (C-1), 81.0 (C-4 minoritario), 80.9 (C-4 mayoritario), 78.0 (C-3 mayoritario), 77.9 (C-3 minoritario), 77.8 (C-2 mayoritario), 77.7 (C-2 minoritario), 72.7 (PhCH₂O minoritario), 72.5 (PhCH₂O mayoritario), 64.5 (C-5 minoritario), 64.3 (C-5 mayoritario), 54.8 (OCH₃), 25.5 [PhCH(CH₂)CHCH mayoritario], 25.2 [PhCH(CH₂)CHCH minoritario], 19.9 [PhCH(CH₂)CHCH mayoritario], 19.7 [PhCH(CH₂)CHCH minoritario], 17.9 (C-6), 12.0 [PhCH(CH₂)CHCH minoritario], 11.7 [PhCH(CH₂)CHCH mayoritario]. HRMS (EI): [M]⁺, encontrado 396.193339. C₂₄H₂₈O₅ requerido 396.193674.

6.6.3. 5,6-O-[(1S,2R,3R)-(2-Fenilciclopropil)metilidén]-1,2-O-isopropilidén- α -D-glucofuranosa 80



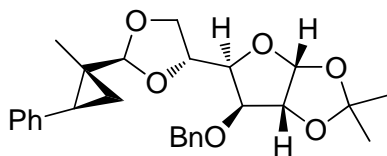
Se obtuvieron dos diastereoisómeros en una proporción 29:10 (49% ed). La mezcla pura de diastereoisómeros se obtuvo como un sirupo por cromatografía en columna, usando hexano-acetato de etilo (5:1) como eluyente. Rend 0.23 g (66%); $[\alpha]_D -6.3$ (c 1.1, CH₂Cl₂); MS (EI): m/z 348 (10%) [M]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7.6–7.1 (m, 5H, Ph), 5.97 (d, $J_{1,2}$ 3.7, H-1 minoritario), 5.95 (d, $J_{1,2}$ 3.60, H-1 mayoritario), 4.88 [d, 0.74H, J 5.5, PhCH(CH₂)CHCH mayoritario], 4.73 [d, 0.26H, J 5.5, PhCH(CH₂)CHCH minoritario], 4.63 (d, 0.26H, $J_{1,2}$ 3.7 Hz, H-2 minoritario), 4.53 (d, 0.74H, $J_{1,2}$ 3.6 Hz, H-2 mayoritario), 4.48 (d, 0.26H, $J_{3,4}$ 2.5 Hz, H-3 minoritario), 4.36 (d, 0.74H, $J_{3,4}$ 2.7 Hz, H-3 mayoritario), 4.28 (dd, 1H, $J_{4,5}$ 8.0 Hz, $J_{5,6A}$ 6.4 Hz, H-5), 4.18 (dd, 1H, $J_{3,4}$ 2.7 Hz, $J_{4,5}$ 8.0 Hz, H-4), 3.95 (dd, 1H, $J_{5,6A}$ 6.4 Hz, J_{gem} 8.6 Hz, H-6_A), 3.82 (d, 1H, J_{gem} 8.6 Hz, H-6_B), 2.06 [m, PhCH(CH₂)CHCH mayoritario], 1.95 [m, PhCH(CH₂)CHCH minoritario], 1.48 [m, 1H, PhCH(CH₂)CHCH], 1.21 [m, PhCH(CH_AH_B)CHCH minoritario], 1.12 [m, PhCH(CH_AH_B)CHCH mayoritario], 1.03 [m, 1H, PhCH(CH_AH_B)CHCH]. HRMS (EI): [M]⁺, encontrado 348.157228. C₁₉H₂₄O₆ requerido 348.157289.

6.6.4. 3-*O*-Bencil-5,6-*O*-[(1*S*,2*S*,3*S*)-(2-fenilciclopropil)metilidén]-1,2-*O*-isopropilidén- α -D-glucofuranosa 82



Se obtuvieron dos diastereoisómeros en una proporciónn 1.1:1 (4.8% ed). La mezcla pura de diastereoisómeros se obtuvo como un sirupo por cromatografía en columna, usando hexano-acetato de etilo (7:1) como eluyente. Rend 0.28 g (64%); $[\alpha]_D +12.9$ (*c* 1.2, CH₂Cl₂); MS (CI): *m/z* 439 (5%) [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7.6–7.1 (m, 10H, Ph), 6.02 (d, 0.48H, *J*_{1,2} 4.0 Hz, H-1 minoritario), 6.00 (d, 0.52H, *J*_{1,2} 4.0 Hz, H-1 mayoritario), 4.91 [d, 0.48H, *J* 5.0 Hz, PhCH(CH₂)CHCH minoritario], 4.86 [d, 0.52H, *J* 5.0 Hz, PhCH(CH₂)CHCH mayoritario], 4.59 (2d, 1H, *J*_{1,2} 4.1 Hz, H-2), 4.56 (s, 2H, PhCH₂O), 4.36 (d, 1H, *J*_{3,4} 2.1 Hz, H-3), 4.28 (m, 1H, H-5), 4.09 (m, 1H, H-4), 3.83 (m, 1H, H-6_A), 3.70 (m, 1H, H-6_B), 2.01 [m, 1H, PhCH(CH₂)CHCH], 1.49, 1.33 [2s, 6H, C(CH₃)₂], 1.45 [m, 1H, PhCH(CH₂)CHCH], 1.12 [m, 1H, PhCH(CH_AH_B)CHCH], 0.90 [m, 1H, PhCH(CH_AH_B)CHCH]. ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 136.7–128.1 (Ph), 111.6 [C(CH₃)₂], 104.7 (C-1), 96.7 [PhCH(CH₂)CHCH mayoritario], 96.4 [PhCH(CH₂)CHCH minoritario], 84.0 (C-2), 77.8 (C-3 mayoritario), 77.7 (C-3 minoritario), 73.5 (C-4), 73.4 (PhCH₂O), 72.3 (C-5), 71.3 (C-6), 26.6, 26.0 [C(CH₃)₂], 25.5 [PhCH(CH₂)CHCH mayoritario], 25.4 [PhCH(CH₂)CHCH minoritario], 19.3 [PhCH(CH₂)CHCH mayoritario], 19.1 [PhCH(CH₂)CHCH minoritario], 11.8 [PhCH(CH₂)CHCH mayoritario], 11.7 [PhCH(CH₂)CHCH minoritario]. HRMS (CI): [M+H]⁺, encontrado 439.213282. C₂₆H₃₁O₆ requerido 439.212064.

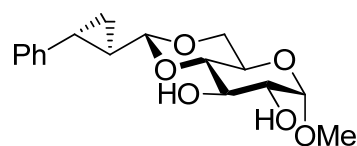
6.6.5. 3-*O*-Bencil -5,6-*O*-[(1*S*,2*R*,3*S*)-(2-fenil-1-metilciclopropil)metilidén]-1,2-*O*-isopropilidén- α -D-glucofuranosa 83



Se obtuvieron dos diastereoisómeros en una proporción 1:1. La mezcla pura de diastereoisómeros se obtuvo como un sirupo por cromatografía en columna, usando hexano-acetato de etilo (12.5:1)

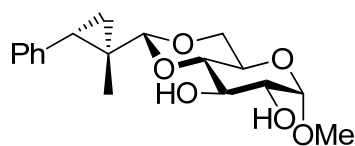
como eluyente. Rend 0.27 g (60%); $[\alpha]_D +16.6$ (*c* 2.7, CH₂Cl₂); MS (CI): *m/z* 453 (5%) [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7.4–7.1 (m, 10H, Ph), 6.00, 5.99 (2d, 1H, *J*_{1,2} 4.0 Hz, H-1), 4.74 [s, 0.5H, PhCH(CH₂)C(CH₃)CH], 4.67 [s, 0.5H, PhCH(CH₂)CHCH], 4.62, 4.60 (2d, 1H, *J*_{1,2} 4.1 Hz, H-2), 4.57 (s, 2H, PhCH₂O), 4.36 (d, 1H, *J*_{3,4} 2.1 Hz, H-3), 4.30 (m, 1H, H-5), 4.09 (m, 1H, H-4), 3.82 (m, 1H, H-6_A), 3.73 (m, 1H, H-6_B), 2.19 [m, 1H, PhCH(CH₂)C(CH₃)CH], 1.53, 1.35 [2s, 6H, C(CH₃)₂], 1.11 [dd, 0.5H, *J*_{gem} 5.0 Hz, *J* 8.9 Hz, PhCH(CH_AH_B)C(CH₃)CH], 1.06 [dd, 0.5H, *J*_{gem} 5.0 Hz, *J* 8.9 Hz, PhCH(CH_AH_B)C(CH₃)CH], 0.80 [m, 4H, PhCH(CH_AH_B)C(CH₃)CH]. ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 138.6–125.8 (Ph), 111.7, 11.6 [C(CH₃)₂], 104.8 (C-1), 99.2, 98.7 [PhCH(CH₂)C(CH₃)CH], 84.1 (C-2), 77.8, 77.7 (C-3), 73.5 (PhCH₂O), 73.44, 73.39 (C-4), 72.3, 72.2 (C-5), 71.2, 71.1 (C-6), 26.7, 26.1 [C(CH₃)₂], 25.3, 25.2 [PhCH(CH₂)C(CH₃)CH], 24.9, 24.6 [PhCH(CH₂)C(CH₃)CH], 13.7, 13.3 [PhCH(CH₂)C(CH₃)CH], 13.6 [PhCH(CH₂)C(CH₃)CH]. HRMS (CI): [M+H]⁺, encontrado 453.227332. C₂₇H₃₃O₆ requerido 453.227714.

6.6.6. Metil 4,6-*O*-[(1*R*,2*R*,3*R*)-(2-fenilciclopropil)metilidén]- α -D-glucopiranosido 84



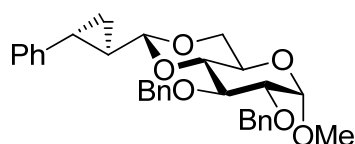
Se obtuvieron dos diastereoisómeros en una proporción 1.5:1 (20% ed). Column chromatography, usando diclorometano-metanol (30:1) como eluyente, gave the mayoritario diastereoisomer separated as a syrup. Rend 0.21 g (65%); $[\alpha]_D +82.8$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂); MS (CI): *m/z* 323 (65%) [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7.5–7.1 (m, 5H, Ph), 4.79 (d, 1H, *J*_{1,2} 3.9 Hz, H-1), 4.59 [d, 1H, *J* 3.9 Hz, PhCH(CH₂)CHCH], 4.17 (dd, 1H, *J*_{5,6e} 4.9 Hz, *J*_{6e,6a} 10.2 Hz, H-6_e), 3.90 (t, 1H, *J*_{2,3} = *J*_{3,4} 9.3 Hz, H-3), 3.7–3.5 (m, 3H, H-2, H-5, H-6_a), 3.46 (s, 3H, OCH₃), 3.31 (t, 1H, *J*_{3,4} = *J*_{4,5} 9.4 Hz, H-4), 2.10 [m, 1H, PhCH(CH₂)CHCH], 1.55, 1.20, 0.90 [3m, 3H, PhCH(CH₂)CHCH]. ¹³C RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 128.3–125.7 (Ph), 102.2 [PhCH(CH₂)CHCH], 99.7 (C-1), 80.4 (C-4), 72.8 (C-2), 71.8 (C-3), 68.4 (C-6), 62.3 (C-5), 55.5 (OCH₃), 24.8 [PhCH(CH₂)CHCH], 19.4 [PhCH(CH₂)CHCH], 11.8 [PhCH(CH₂)CHCH]. HRMS (EI): [M]⁺, encontrado 322.142677. C₁₇H₂₂O₆ requerido 322.141639.

6.6.7. Metil 4,6-*O*-[(1*R*,2*R*,3*S*)-(2-fenil-1-metilciclopropil)Metilidén]- α -D-glucopiranosido 85



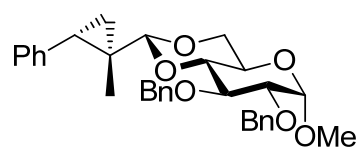
Se obtuvieron dos diastereoisómeros en una proporciónn 1.1:1 (4.8% ed). La mezcla pura de diastereoisómeros se obtuvo como un sirupo por cromatografía en columna, usando hexano-acetato de etilo (6:1) como eluyente. Rend 0.21 g (62%); $[\alpha]_D +94.0$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂); MS (CI): *m/z* 337 (50%) [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7.6–7.1 (m, 5H, Ph), 4.8 (d, 1H, *J*_{1,2} 3.8 Hz, H-1), 4.36 [s, 0.60H, PhCH(CH₂)C(CH₃)CH mayoritario], 4.26 [s, 0.40H, PhCH(CH₂)C(CH₃)CH minoritario], 4.20 (m, 1H, H-6_e), 3.93 (m, 1H, H-3), 3.7–3.6 (m, 2H, H-2, H-5), 3.56 (m, 1H, H-6_a), 3.46 (1s, 3H, OCH₃), 3.31 (m, 1H, H-4), 2.33 [dd, 0.60H, *J* 8.8 Hz, *J* 6.7 Hz, PhCH(CH₂)C(CH₃)CH mayoritario], 2.31 [dd, 0.40H, *J* 8.8 Hz, *J* 6.5 Hz, PhCH(CH₂)C(CH₃)CH minoritario], 1.30 [m, 1H, PhCH(CH_AH_B)C(CH₃)CH], 0.90 [m, 1H, PhCH(CH_AH_B)C(CH₃)CH], 0.87 [s, 1.80H, PhCH(CH₂)C(CH₃)CH mayoritario], 0.86 (s, 1.20H, PhCH(CH₂)C(CH₃)CH minoritario]. ¹³C RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 136.7–128.1 (Ph), 105.9 [PhCH(CH₂)C(CH₃)CH minoritario], 105.0 [PhCH(CH₂)C(CH₃)CH mayoritario], 99.1 (C-1), 81.9 (C-4 minoritario), 81.7 (C-4 mayoritario), 78.9 (C-2), 78.4 (C-3 mayoritario), 78.3 (C-3 minoritario), 75.1, 73.3 (2 PhCH₂O), 68.7 (C-6 mayoritario), 68.6 (C-6 minoritario), 62.4 (C-5 mayoritario), 62.3 (C-5 minoritario), 55.3 (OCH₃), 25.1 [PhCH(CH₂)C(CH₃)CH minoritario], 24.9 [PhCH(CH₂)C(CH₃)CH mayoritario], 24.8 [PhCH(CH₂)C(CH₃)CH], 14.5 [PhCH(CH₂)C(CH₃)CH mayoritario], 14.0 [PhCH(CH₂)C(CH₃)CH minoritario], 13.8 [PhCH(CH₂)C(CH₃)CH minoritario], 13.6 [PhCH(CH₂)C(CH₃)CH mayoritario]. HRMS (CI): [M+H]⁺, encontrado 337.165533. C₁₈H₂₄O₆ requerido 337.165114.

6.6.8. Metil 2,3-di-*O*-bencil-4,6-*O*-[(1*R*,2*R*,3*R*)-(2-fenilciclopropil)metilidén]- α -D-glucopiranosido 86



Se obtuvieron dos diastereoisómeros en una proporción 2:1 (33% ed). La mezcla pura de diastereoisómeros se obtuvo como un sirupo por cromatografía en columna, usando hexano-acetato de etilo (8:1) como eluyente. Rend 0.33 g (66%); $[\alpha]_D +79.9$ (c 0.8, CH_2Cl_2); MS (EI): m/z 502 (50%) $[\text{M}]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 7.6–7.1 (m, 15H, Ph), 5.0–4.7 (m, 4H, 2 PhCH_2O), 4.63 [d, 0.67H, J 4.2 Hz, $\text{PhCH}(\text{CH}_2)\text{CHCH}$ mayoritario], 4.61 (d, 1H, $J_{1,2}$ 3.7 Hz, H-1), 4.51 [d, 0.33H, J 4.7 Hz, $\text{PhCH}(\text{CH}_2)\text{CHCH}$ minoritario], 4.16 (dd, 1H, $J_{5,6e}$ 4.9 Hz, $J_{6e,6a}$ 10.2 Hz, H-6_e), 4.00 (t, 1H, $J_{2,3} = J_{3,4}$ 9.3 Hz, H-3), 3.72 (dt, 1H, $J_{5,6e}$ 4.8 Hz, $J_{4,5} = J_{5,6a}$ 9.7 Hz, H-5), 3.6–3.5 (m, 2H, H-2, H-6_a), 3.43 (s, 3H, OCH_3), 3.40 (t, 1H, $J_{3,4}$ 9.4 Hz, H-4), 2.21 [m, 0.33H, $\text{PhCH}(\text{CH}_2)\text{CHCH}$ minoritario], 2.12 [m, 0.67H, $\text{PhCH}(\text{CH}_2)\text{CHCH}$ mayoritario], 1.51 (m, 1H, $\text{PhCH}(\text{CH}_2)\text{CHCH}$), 1.25 [m, 0.67H, $\text{PhCH}(\text{CH}_A\text{H}_B)\text{CHCH}$ mayoritario], 1.03 [m, 0.33H, $\text{PhCH}(\text{CH}_A\text{H}_B)\text{CHCH}$ minoritario], 0.97 (m, 1H, $\text{PhCH}(\text{CH}_A\text{H}_B)\text{CHCH}$). ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 136.7–128.1 (Ph), 102.8 [$\text{PhCH}(\text{CH}_2)\text{CHCH}$ minoritario], 101.9 [$\text{PhCH}(\text{CH}_2)\text{CHCH}$ mayoritario], 99.2 (C-1), 81.9 (C-4 minoritario), 81.7 (C-4 mayoritario), 79.2 (C-2), 78.5 (C-3 mayoritario), 78.4 (C-3 minoritario), 75.2, 73.7 (2 PhCH_2O), 68.7 (C-6), 62.3 (C-5), 55.3 (OCH_3), 25.1 [$\text{PhCH}(\text{CH}_2)\text{CHCH}$ minoritario], 25.0 [$\text{PhCH}(\text{CH}_2)\text{CHCH}$ mayoritario], 19.5 [$\text{PhCH}(\text{CH}_2)\text{CHCH}$ mayoritario], 19.3 [$\text{PhCH}(\text{CH}_2)\text{CHCH}$ minoritario], 11.7 [$\text{PhCH}(\text{CH}_2)\text{CHCH}$ minoritario], 11.4 [$\text{PhCH}(\text{CH}_2)\text{CHCH}$ mayoritario]. HRMS (EI): $[\text{M}]^+$, encontrado 502.234491. $\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{O}_6$ requerido 502.235539.

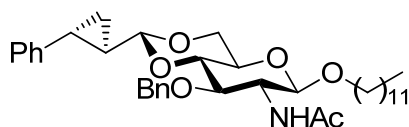
6.6.9. Metil 2,3-di-*O*-bencil-4,6-*O*-[(1*R*,2*R*,3*S*)-(2-fenil-1-metilciclopropil)metilidén]- α -*D*-glucopiranosido 87



Se obtuvieron dos diastereoisómeros en una proporción 1.1:1 (4.8% ed). La mezcla pura de diastereoisómeros se obtuvo como un sirupo por cromatografía en columna, usando diclorometano-metanol (60:1) como eluyente. Rend 0.38 g (74%); $[\alpha]_D +31.4$ (c 0.9, CH_2Cl_2); MS (EI): m/z 516 (5%) $[\text{M}]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 7.6–7.1 (m, 15H, Ph), 5.0–4.7 (m, 4H, 2 CH_2Ph), 4.62 (d, 1H, $J_{1,2}$ 3.6 Hz, H-1), 4.45 [s, 0.52H, $\text{PhCH}(\text{CH}_2)\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}$ mayoritario], 4.32 [s, 0.42H, $\text{PhCH}(\text{CH}_2)\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}$ minoritario], 4.18 (m, 1H, H-6_e), 4.02 (m, 1H, H-3), 3.70 (m, 1H, H-5),

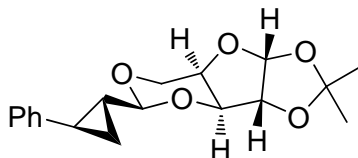
3.52 (m, 1H, H-2), 3.45 (m, 2H, H-4, H-6_a), 3.43 (2s, 6H, OCH₃ mayoritario, OCH₃ minoritario), 2.37 [dd, 0.52H, J_{ICs} 8.8 Hz, J_{trans} 6.5 Hz, PhCH(CH₂)C(CH₃)CH mayoritario], 2.31 [dd, 0.42H, J_{ICs} 8.8 Hz, J_{trans} 6.5 Hz, PhCH(CH₂)C(CH₃)CH minoritario], 1.23 [dd, 0.52H, J_{gem} 5.0 Hz, J_{ICs} 8.9 Hz, PhCH(CH_{ICs}H_{trans})C(CH₃)CH mayoritario], 1.19 [dd, 0.42 H, J_{gem} 5.0 Hz, J 9.0 Hz, PhCH(CH_{ICs}H_{trans})C(CH₃)CH minoritario], 0.90 [m, 4H, PhCH(CH_AH_B)C(CH₃)CH]. ¹³C RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 136.7–128.1 (Ph), 105.9 [PhCH(CH₂)C(CH₃)CH minoritario], 105.0 [PhCH(CH₂)C(CH₃)CH mayoritario], 99.1 (C-1), 81.9 (C-4 minoritario), 81.7 (C-4 mayoritario), 78.9 (C-2), 78.4 (C-3 mayoritario), 78.3 (C-3 minoritario), 75.1, 73.3 (2 PhCH₂O), 68.6 (C-6 minoritario), 68.7 (C-6 mayoritario), 62.4 (C-5 mayoritario), 62.3 (C-5 minoritario), 55.3 (OCH₃ minoritario), 55.2 (OCH₃ mayoritario), 25.1 [PhCH(CH₂)C(CH₃)CH minoritario], 24.9 [PhCH(CH₂)C(CH₃)CH mayoritario], 24.8 [PhCH(CH₂)C(CH₃)CH], 14.5 [PhCH(CH₂)C(CH₃)CH mayoritario], 14.0 [PhCH(CH₂)C(CH₃)CH minoritario], 13.8 [PhCH(CH₂)C(CH₃)CH minoritario], 13.6 [PhCH(CH₂)C(CH₃)CH mayoritario]. HRMS (EI): [M]⁺, encontrado 516.248457. C₃₂H₃₆O₆ requerido 516.251189.

6.6.10. 1-Doedcyl 2-acetamido-3-O-bencil-2-desoxi-4,6-O-[(1R,2R,3R)-(2-fenilciclopropil)metilidén]- β -D-glucopiranosido 88



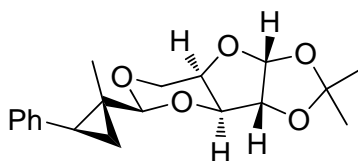
Se obtuvieron dos diastereoisómeros en una proporción 2.7:1 (46% ed). La mezcla pura de diastereoisómeros se obtuvo como un sirupo por cromatografía en columna, usando diclorometano-metanol (80:1) como eluyente. Rend 0.46 g (76%); $[\alpha]_D +4.0$ (c 4.6, CH₂Cl₂); MS (CI): m/z 608 (45%) [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7.6–7.1 (m, 10H, Ph), 5.55 (d, 1H, $J_{2,NH}$ 7.2 Hz, NH), 4.90 (d, 1H, $J_{1,2}$ 8.3 Hz, H-1), 4.8–4.5 [m, 3H, PhCH(CH₂)CHCH, PhCH₂O], 2.10 [m, 1H, PhCH(CH₂)CHCH], 1.90 (s, 2.19H, CH₃CON mayoritario), 1.83 (s, 0.81H, CH₃CON minoritario), 1.48 [m, 1H, PhCH(CH₂)CHCH], 1.4–1.2 [m, 20H, (CH₂)₁₀], 1.17 [m, 1H, PhCH(CH_AH_B)CHCH], 0.98 [m, 1H, PhCH(CH_AH_B)CHCH], 0.90 (t, 3H, J 6.8 Hz, CH₃). HRMS (CI): [M+H]⁺, encontrado 607.38806. C₃₇H₅₄NO₆ requerido 607.38729.

6.6.11. 3,5-O-[(1S,2R,3R)-(2-Fenilciclopropil)metilidén]-1,2-O-isopropilidén- α -D-xilofuranosa 89



Se obtuvieron dos diastereoisómeros en una proporción 10:1 (82% ed), usando 1,2-dicloroetano como disolvente. Se purificó por columna cromatográfica, usando hexano-acetato de etilo (8:1) como eluyente, obteniendo el diastereoisómero mayoritario separado como un sólido. Rend 0.25 g (77%); P.F. 108–110 °C; $[\alpha]_D -61.7$ (c 1.0, CH_2Cl_2); MS (CI): m/z 319 (40%) $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 7.4–7.1 (m, 5H, Ph), 6.03 (d, 1H, $J_{1,2}$ 3.7 Hz, H-1), 4.42 [d, 1H, J 4.7 Hz, $\text{PhCH}(\text{CH}_2)\text{CHCH}$], 4.58 (d, 1H, $J_{1,2}$ 3.7 Hz, H-2), 4.32 (d, 1H, $J_{5e,5a}$ 13.3 Hz, H-5_e), 4.22 (d, 1H, $J_{3,4}$ 1.9 Hz, H-3), 4.04 (m, 1H, H-4), 4.32 (d, 1H, $J_{5e,5a}$ 13.3 Hz, H-5_a), 2.07 [m, 1H, $\text{PhCH}(\text{CH}_2)\text{CHCH}$], 1.50, 1.32 [2s, 6H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$], 1.45 [m, 1H, $\text{PhCH}(\text{CH}_2)\text{CHCH}$], 1.14 [m, 1H, $\text{PhCH}(\text{CH}_A\text{H}_B)\text{CHCH}$], 0.92 [m, 1H, $\text{PhCH}(\text{CH}_A\text{H}_B)\text{CHCH}$]. ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 141.8–125.7 (Ph), 111.7 [$\text{C}(\text{CH}_3)_2$], 105.6 (C-1), 100.3 [$\text{PhCH}(\text{CH}_2)\text{CHCH}$], 83.8 (C-2), 78.5 (C-3), 72.2 (C-4), 66.4 (C-5), 26.7, 26.1 [$\text{C}(\text{CH}_3)_2$], 25.1 [$\text{PhCH}(\text{CH}_2)\text{CHCH}$], 19.1 [$\text{PhCH}(\text{CH}_2)\text{CHCH}$], 11.6 [$\text{PhCH}(\text{CH}_2)\text{CHCH}$]. HRMS (CI): $[\text{M}+\text{H}]^+$, encontrado 319.155503. $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{O}_5$ requerido 319.15459. Anal. Calcd para $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_5$: C, 67.09; H, 6.62. Encontrado: C, 66.80; H, 6.30.

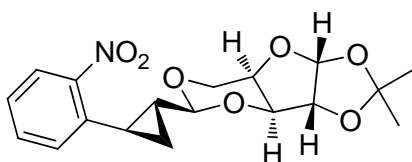
6.6.12. 3,5-O-[(1S,2R,3S)-(2-Fenil-1-metilciclopropil)metilidén]-1,2-O-isopropilidén- α -D-xilofuranosa 90.



Se obtuvieron dos diastereoisómeros en una proporción 6.5:1 (76% ed), usando 1,2-dicloroetano como disolvente. Se purificó por columna cromatográfica, usando hexano-acetato de etilo (11:1) como eluyente, obteniéndose el diastereoisómero mayoritario separado como un sólido. Rend 0.25 g (75%); P.F. 112–114 °C; $[\alpha]_D -17.8$ (c 0.9, CH_2Cl_2); MS (CI): m/z 333 (40%) $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN

(500 MHz, CDCl₃): δ 7.4–7.1 (m, 5H, Ph), 6.03 (d, 1H, $J_{1,2}$ 3.7 Hz, H-1), 4.59 (d, 1H, $J_{1,2}$ 3.8 Hz, H-2), 4.34 (d, 1H, $J_{5e,5a}$ 13.2 Hz, H-5_e), 4.26 [s, 0.75H, PhCH(CH₂)C(CH₃)CH mayoritario], 4.24 (d, 1H, $J_{3,4}$ 2.1 Hz, H-3), 4.21 [s, 0.25H, PhCH(CH₂)C(CH₃)CH minoritario], 4.05 (m, 1H, H-4), 3.95 (dd, 1H, $J_{4,5a}$ 2.2 Hz, $J_{5e,5a}$ 13.2 Hz, H-5_a), 2.26 [dd, 0.75H, J_{cis} 8.9 Hz, J_{trans} 6.4 Hz, PhCH(CH₂)C(CH₃)CH mayoritario], 2.23 [dd, 0.25H, J_{cis} 8.9 Hz, J_{trans} 6.4 Hz, PhCH(CH₂)C(CH₃)CH minoritario], 1.51, 1.34 [2s, 6H, C(CH₃)₂], 1.14 [dd, 1H, J_{gem} 5.1 Hz, J_{cis} 8.9 Hz, PhCH(CH_{cis}H_{trans})C(CH₃)CH], 0.81 [s, 3H, PhCH(CH₂)C(CH₃)CH], 0.79 [m, 1H, PhCH(CH_{cis}H_{trans})C(CH₃)CH]. ¹³C RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 138.5–125.9 (Ph), 111.8 [C(CH₃)₂], 105.7 (C-1), 103.4 [PhCH(CH₂)C(CH₃)CH minoritario], 103.1 [PhCH(CH₂)C(CH₃)CH mayor], 84.0 (C-2), 78.7 (C-3 minoritario), 78.6 (C-3 mayor), 72.4 (C-4), 66.5 (C-5), 26.8, 26.2 [C(CH₃)₂], 25.2 [PhCH(CH₂)C(CH₃)CH], 24.8 [PhCH(CH₂)C(CH₃)CH minoritario], 24.7 [PhCH(CH₂)C(CH₃)CH mayor], 14.0 [PhCH(CH₂)C(CH₃)CH], 13.7 [PhCH(CH₂)C(CH₃)CH]. HRMS (CI): [M+H]⁺, encontrado 333.169907. C₁₉H₂₅O₅ requerido 333.170199. Anal. Calcd para C₁₉H₂₄O₅: C, 68.66; H, 7.28. Encontrado: C, 68.48; H, 7.21.

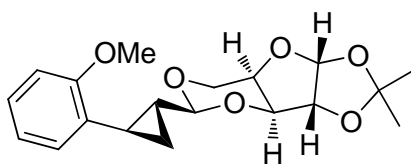
6.6.13. 1,2-O-Isopropilidén-3,5-O-{(1S,2R,3R)-2-[(2-nitrofenil)ciclopropil]metilidén}- α -D-xilofuranosa 114



Se obtuvieron dos diastereoisómeros en una proporción de 8.1:1 (78% ed), usando 1,2-dicloroetano como disolvente, el sirupo se purificó por columna cromatográfica, usando hexano-acetato de etilo (5:1) como eluyente. Rend 0.30 g (84%); $[\alpha]_D -42.8$ (c 0.9, CH₂Cl₂); MS (EI): m/z 363 (5%) [M]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7.8–7.2 (4H, Ar), 6.06 (d, 0.89H, $J_{1,2}$ 3.7 Hz, H-1 mayoritario), 6.03 (d, 0.11H, $J_{1,2}$ 3.7 Hz, H-1 minoritario), 4.59 (d, 1H, $J_{1,2}$ 3.7 Hz, H-2), 4.54 [d, 0.89H, J 4.3 Hz, ArCH(CH₂)CHCH mayoritario], 4.52 [s, 0.11H, J 4.3 Hz, ArCH(CH₂)CHCH minoritario], 4.32 (d, 1H, $J_{5e,5a}$ 13.2 Hz, H-5_e), 4.24 (d, 1H, $J_{3,4}$ 1.9 Hz, H-3), 4.05 (m, 1H, H-4), 3.96 (dd, 1H, $J_{4,5a}$ 2.0 Hz, $J_{5e,5a}$ 13.2 Hz, H-5_a), 2.55 [m, 1H, ArCH(CH₂)CHCH], 1.50, 1.34 [2s, 6H, C(CH₃)₂], 1.46 [m, 1H, ArCH(CH₂)CHCH], 1.27 [m, 1H, ArCH(CH_AH_B)CHCH], 0.92 [m, 1H, ArCH(CH_AH_B)CHCH].

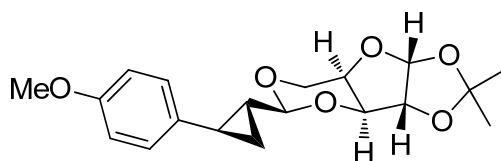
^{13}C RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 150.9–124.2 (Ar), 111.8 [$\text{C}(\text{CH}_3)_2$], 105.7 (C-1), 99.6 [$\text{ArCH}(\text{CH}_2)\text{CHCH}$ minoritario], 99.2 [$\text{ArCH}(\text{CH}_2)\text{CHCH}$ mayoritario], 83.9 (C-2), 78.7 (C-3 minoritario), 78.5 (C-3 mayor), 72.3 (C-4), 66.4 (C-5), 26.7, 26.2 [$\text{C}(\text{CH}_3)_2$], 24.5 [$\text{ArCH}(\text{CH}_2)\text{CHCH}$], 16.6 [$\text{ArCH}(\text{CH}_2)\text{CHCH}$ minoritario], 16.4 [$\text{ArCH}(\text{CH}_2)\text{CHCH}$ mayoritario], 10.1 [$\text{ArCH}(\text{CH}_2)\text{CHCH}$ minoritario], 9.8 [$\text{ArCH}(\text{CH}_2)\text{CHCH}$ mayoritario]. HRMS (EI): $[\text{M}]^+$, encontrado 363.133598. $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_7$ requerido 363.131802.

6.6.14. 1,2-*O*-Isopropilidén-3,5-*O*-{(1*S*,2*R*,3*R*)-2-[(2-metoxifenil)ciclopropil]metilidén}- α -D-xilofuranosa 115



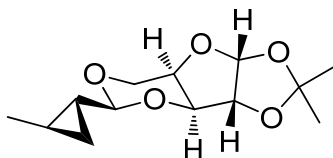
Se obtuvieron dos diastereoisómeros en una proporción de 7.7:1 (77% ed), usando 1,2-dicloroetano como disolvente, el sirupo se purificó por columna cromatográfica usando hexano-acetato de etilo (4:1) como eluyente. Rend 0.30 g (86%); $[\alpha]_{\text{D}} -60.6$ (c 1.0, CH_2Cl_2); MS (EI): m/z 348 (70%) $[\text{M}]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 7.2–6.8 (4H, Ar), 6.04 (d, 1H, $J_{1,2}$ 3.7 Hz, H-1), 4.60 (d, 1H, $J_{1,2}$ 3.7 Hz, H-2), 4.40 [d, 0.88H, J 5.0 Hz, $\text{ArCH}(\text{CH}_2)\text{CHCH}$ mayoritario], 4.37 [s, 0.12H, J 5.0 Hz, $\text{ArCH}(\text{CH}_2)\text{CHCH}$ minoritario], 4.32 (d, 1H, $J_{5e,5a}$ 13.2 Hz, H-5_e), 4.23 (d, 1H, $J_{3,4}$ 1.9 Hz, H-3), 4.05 (m, 1H, H-4), 3.95 (2dd, 1H, $J_{4,5a}$ 2.0 Hz, $J_{5e,5a}$ 13.3 Hz, H-5_a), 3.85 (s, 0.36H, OCH_3 minoritario), 3.84 (s, 2.64H, OCH_3 mayoritario), 2.27 [m, 1H, $\text{ArCH}(\text{CH}_2)\text{CHCH}$], 1.54 [m, 1H, $\text{ArCH}(\text{CH}_2)\text{CHCH}$], 1.50, 1.33 [2s, 6H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$], 1.13 [m, 1H, $\text{ArCH}(\text{CH}_A\text{H}_B)\text{CHCH}$], 0.85 [m, 1H, $\text{ArCH}(\text{CH}_A\text{H}_B)\text{CHCH}$]. ^{13}C RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 158.1, 129.9, 126.7, 125.7, 120.5, 110.3 (Ar), 111.8 [$\text{C}(\text{CH}_3)_2$], 105.7 (C-1), 101.0 [$\text{ArCH}(\text{CH}_2)\text{CHCH}$ minoritario], 100.9 [$\text{ArCH}(\text{CH}_2)\text{CHCH}$ mayoritario], 83.8 (C-2), 78.7 (C-3 minoritario), 78.6 (C-3 mayoritario), 72.3 (C-4), 66.4 (C-5), 55.5 (OCH_3), 26.7, 26.1 [$\text{C}(\text{CH}_3)_2$], 23.6 [$\text{ArCH}(\text{CH}_2)\text{CHCH}$ minoritario], 23.5 [$\text{ArCH}(\text{CH}_2)\text{CHCH}$ mayoritario], 13.9 [$\text{ArCH}(\text{CH}_2)\text{CHCH}$], 11.0 [$\text{ArCH}(\text{CH}_2)\text{CHCH}$ minoritario], 10.9 [$\text{ArCH}(\text{CH}_2)\text{CHCH}$ mayoritario]. HRMS (EI): $[\text{M}]^+$, encontrado 348.1573. $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_6$ requerido 348.1573.

6.6.15. 1,2-*O*-Isopropilidén-3,5-*O*-{(1*S*,2*R*,3*R*)-2-[(4-metoxifenil)ciclopropil]metilidén}- α -D-xilofuranosa 116



Se obtuvieron dos diastereoisómeros en una proporción de 2:1 (46% ed), usando 1,2-dicloroetano como disolvente. El sirupo se purificó por columna cromatográfica, usando hexano-acetato de etilo (3:1) como eluyente. Rend 0.27 g (77%); $[\alpha]_D -36.9$ (c 1.0, CH_2Cl_2); MS (EI): m/z 348 (65%) $[\text{M}]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 7.1–6.7 (4H, Ar), 6.04 (m, 1H, H-1), 4.58 (d, 1H, $J_{1,2}$ 3.7 Hz, H-2), 4.35 [d, 0.67H, J 5.0 Hz, ArCH(CH₂)CHCH mayoritario], 4.37 [s, 0.33H, J 5.0 Hz, ArCH(CH₂)CHCH minoritario], 4.32 (2d, 1H, $J_{5e,5a}$ 13.2 Hz, H-5_e), 4.24 (d, 1H, $J_{3,4}$ 1.8 Hz, H-3), 4.04 (m, 1H, H-4), 3.94 (2dd, 1H, $J_{4,5a}$ 2.0 Hz, $J_{5e,5a}$ 13.3 Hz, H-5_a), 3.77 (s, 1.00H, OCH₃ minoritario), 3.77 (s, 2.00H, OCH₃ mayoritario), 2.00 [m, 1H, ArCH(CH₂)CHCH], 1.50, 1.33 [2s, 6H, C(CH₃)₂], 1.41 [m, 1H, ArCH(CH₂)CHCH], 1.09 [m, 1H, ArCH(CH_AH_B)CHCH], 0.85 [m, 1H, ArCH(CH_AH_B)CHCH]. ^{13}C RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 157.8–127.3 (Ar), 113.7 [C(CH₃)₂], 105.6 (C-1), 100.7 [ArCH(CH₂)CHCH minoritario], 100.6 [ArCH(CH₂)CHCH mayoritario], 83.8 (C-2), 78.7 (C-3 minoritario), 78.6 (C-3 mayoritario), 72.2 (C-4), 66.4 (C-5), 55.3 (OCH₃), 26.7, 26.1 [C(CH₃)₂], 24.9 [ArCH(CH₂)CHCH minoritario], 24.7 [ArCH(CH₂)CHCH mayoritario], 18.6 [ArCH(CH₂)CHCH minoritario], 18.5 [ArCH(CH₂)CHCH mayoritario], 11.3 [ArCH(CH₂)CHCH minoritario], 11.2 [ArCH(CH₂)CHCH mayoritario]. HRMS (EI): $[\text{M}]^+$, encontrado 348.1561. C₁₉H₂₄O₆ requerido 348.1573.

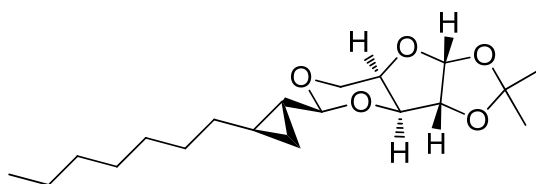
6.6.16. 1,2-*O*-Isopropilidén-3,5-*O*-[(1*S*,2*R*,3*R*)-(2-metilciclopropil)metilidén]- α -D-xilofuranosa 117



Se obtuvieron dos diastereoisómeros en una proporción de 4.7:1 (65% ed), usando tolueno como

disolvente. El sólido fue purificado por cromatografía en columna, usando hexano-acetato de etilo (7:1) como eluyente. Rend 0.19 g (76%); P.F. 74–75 °C; $[\alpha]_D -21.2$ (c 1.0, CH_2Cl_2); MS (CI): m/z 257 (100%) $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 6.03 (d, 1H, $J_{1,2}$ 3.6 Hz, H-1), 4.56 (d, 1H, $J_{1,2}$ 3.6 Hz, H-2), 4.30 (d, 1H, $J_{5e,5a}$ 13.2 Hz, H-5_e), 4.16 (m, 1H, H-3), 4.11 [d, 1H, J 5.0 Hz, $\text{CH}_3\text{CH}(\text{CH}_2)\text{CHCH}$ minoritario], 4.04 [d, 1H, J 5.3 Hz, $\text{CH}_3\text{CH}(\text{CH}_2)\text{CHCH}$ mayoritario], 4.01 (m, 1H, H-4), 3.89 (m, 1H, H-5_a), 1.48, 1.32 [2s, 6H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$], 1.03 [m, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}(\text{CH}_2)\text{CHCH}$], 0.9–0.8 [m, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}(\text{CH}_2)\text{CHCH}$], 0.59 [m, 1H, $\text{CH}_3\text{CH}(\text{CH}_A\text{H}_B)\text{CHCH}$], 0.30 [m, 1H, $\text{CH}_3\text{CH}(\text{CH}_A\text{H}_B)\text{CHCH}$]. ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 111.7 [$\text{C}(\text{CH}_3)_2$ mayoritario], 111.6 [$\text{C}(\text{CH}_3)_2$ minoritario], 105.6 (C-1), 102.2 [$\text{CH}_3\text{CH}(\text{CH}_2)\text{CHCH}$ mayoritario], 101.8 [$\text{CH}_3\text{CH}(\text{CH}_2)\text{CHCH}$ minoritario], 83.8 (C-2), 78.6 (C-3 minoritario), 78.5 (C-3 mayoritario), 72.2 (C-4), 66.4 (C-5), 26.7, 26.1 [$\text{C}(\text{CH}_3)_2$], 22.9 [$\text{CH}_3\text{CH}(\text{CH}_2)\text{CHCH}$ mayoritario], 22.7 [$\text{CH}_3\text{CH}(\text{CH}_2)\text{CHCH}$ minoritario], 18.2 [$\text{CH}_3\text{CH}(\text{CH}_2)\text{CHCH}$ minoritario], 18.2 [$\text{CH}_3\text{CH}(\text{CH}_2)\text{CHCH}$ mayoritario], 9.6 [$\text{CH}_3\text{CH}(\text{CH}_2)\text{CHCH}$], 9.4 [$\text{CH}_3\text{CH}(\text{CH}_2)\text{CHCH}$ mayoritario], 9.3 [$\text{CH}_3\text{CH}(\text{CH}_2)\text{CHCH}$ minoritario]. HRMS (CI): $[\text{M}+\text{H}]^+$, encontrado 257.138960. $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{O}_5$ requerido 257.138899. Anal. Calcd para $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_5$: C, 60.92; H, 7.87. Encontrado: C, 60.97; H, 7.93.

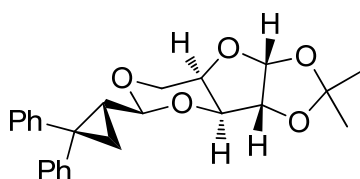
6.6.17. 3,5-*O*-[(1*S*,2*R*,3*R*)-(H-2eptilciclopropil)metilidén]-1,2-*O*-isopropilidén- α -D-xilofuranosa 118



Solo se obtuvo un estereoisómero (100% ed). El sirupo se purificó por columna cromatográfica, usando hexano-acetato de etilo (10:1) como eluyente. Rend 0.25 g (74%); $[\alpha]_D -26.7$ (c 1.0, CH_2Cl_2); MS (CI): m/z 341 (30%) $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 6.02 (d, 1H, $J_{1,2}$ 3.7 Hz, H-1), 4.56 (d, 1H, $J_{1,2}$ 3.7 Hz, H-2), 4.29 (d, 1H, $J_{5e,5a}$ 13.2 Hz, H-5_e), 4.16 (d, 1H, J 1.9 Hz, H-3), 4.05 [d, 1H, J 5.8 Hz, $\text{RCH}_2\text{CH}(\text{CH}_2)\text{CHCH}$], 4.00 (m, 1H, H-4), 3.89 (dd, 1H, $J_{4,5a}$ 1.9 Hz, $J_{5e,5a}$ 13.2 Hz, H-5_a), 1.48, 1.31 [2s, 6H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$], 1.4–1.1 [m, $(\text{CH}_2)_6$], 0.87 [m, 4H, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2)\text{CHCH}$], 0.80 [m, 1H, $\text{RCH}_2\text{CH}(\text{CH}_2)\text{CHCH}$], 0.55 [m, 1H, $\text{RCH}_2\text{CH}(\text{CH}_2)\text{CHCH}$].

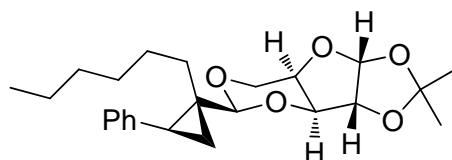
RCH₂CH(CH_AH_B)CHCH], 0.32 [m, 1H, RCH₂CH(CH_AH_B)CHCH]. ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 111.7 [C(CH₃)₂], 105.6 (C-1), 102.2 [RCH₂CH(CH₂)CHCH], 83.8 (C-2), 78.5 (C-3), 72.2 (C-4), 66.4 (C-5), 33.3, 31.9, 29.3, 29.2, 22.6 [(CH₂)₆]. 26.7, 26.1 [C(CH₃)₂], 21.7 [RCH₂CH(CH₂)CHCH], 15.3 [RCH₂CH(CH₂)CHCH], 14.1 (CH₃), 8.4 [RCH₂CH(CH₂)CHCH],]. HRMS (CI): [M+H]⁺, encontrado 341.2320. C₁₉H₃₃O₅ requerido 341.2328.

6.6.18. 3,5-O-[(1S,2R)-(2,2-Difenilciclopropil)metilidén]-1,2-O-isopropilidén-α-D-xilofuranosa 119



Solo se obtuvo un estereoisómero (100% ed), usando 1,2-dicloroetano como disolvente. El sirupo se purificó por columna cromatográfica, usando hexano-acetato de etilo (6:1) como eluyente. Rend 0.27 g (69%); [α]_D +77.0 (c 1.1, CH₂Cl₂); MS (CI): m/z 395 (10%) [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7.5–7.1 (10H, 2Ph), 6.12 (d, 1H, J_{1,2} 3.7 Hz, H-1), 4.69 (d, 1H, J_{1,2} 3.7 Hz, H-2), 4.28 (d, 1H, J_{5e,5a} 13.3 Hz, H-5_e), 3.92 (m, 2H, H-3, H-4), 4.76 (dd, 1H, J_{4,5a} 2.0 Hz, J_{5e,5a} 13.3 Hz, H-5_a), 3.62 [d, 1H, J 7.8 Hz, (Ph)₂C(CH₂)CHCH], 2.05 [m, 1H, (Ph)₂C(CH₂)CHCH], 1.53, 1.40 [2m, 2H, (Ph)₂C(CH₂)CHCH], 1.50, 1.38 [2s, 6H, C(CH₃)₂]. ¹³C RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 145.6–126.1 (2Ph), 111.7 [C(CH₃)₂], 105.7 (C-1), 101.5 [(Ph)₂C(CH₂)CHCH], 83.9 (C-2), 78.5 (C-3), 72.1 (C-4), 66.5 (C-5), 34.9 [(Ph)₂C(CH₂)CHCH], 28.7 [(Ph)₂C(CH₂)CHCH], 26.7, 26.2 [C(CH₃)₂], 16.9 [(Ph)₂C(CH₂)CHCH]. HRMS (CI): [M+H]⁺, encontrado 395.1859. C₂₄H₂₇O₅ requerido 395.1858.

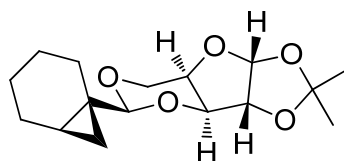
6.6.19. 3,5-O-[(1S,2R,3S)-(2-Fenil-H-1exilciclopropil)metilidén]-1,2-O-isopropilidén-α-D-xilofuranosa 120



Se obtuvieron dos diastereoisómeros en una proporción de 4.9:1 (66% ed), usando 1,2-dicloroetano

como disolvente. El sirupo se purificó por columna cromatográfica, usando hexano-acetato de etilo (18:1) como eluyente. Rend 0.29 g (72%); $[\alpha]_D -16.9$ (c 0.9, CH_2Cl_2); MS (CI): m/z 403 (50%) $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 7.3–7.1 (5H, Ph), 6.02 (d, 0.82H, $J_{1,2}$ 3.7 Hz, H-1 mayoritario), 6.00 (d, 0.18H, $J_{1,2}$ 3.6 Hz, H-1 minoritario), 4.59 (d, 0.82H, $J_{1,2}$ 3.7 Hz, H-2 mayoritario), 4.59 (d, 0.18H, $J_{1,2}$ 3.7 Hz, H-2 minoritario), 4.52 [s, 0.82H, $\text{PhCH}(\text{CH}_2)\text{C}(\text{C}_6\text{H}_{13})\text{CH}$ mayoritario], 4.50 [s, 0.18H, $\text{PhCH}(\text{CH}_2)\text{C}(\text{C}_6\text{H}_{13})\text{CH}$ minoritario], 4.33 (d, 1H, $J_{5e,5a}$ 13.2 Hz, H-5_e), 4.23 (m, 1H, H-3), 4.05 (m, 1H, H-4), 3.94 (dd, 1H, $J_{4,5a}$ 1.8 Hz, $J_{5e,5a}$ 13.2 Hz, H-5_a), 2.35 [m, 1H, $\text{PhCH}(\text{CH}_2)\text{C}(\text{C}_6\text{H}_{13})\text{CH}$], 1.51, 1.34 [2s, 6H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$], 1.3–0.8 [m, 15H, $\text{PhHC}(\text{CH}_2)\text{C}(\text{C}_6\text{H}_{13})\text{CH}$]. ^{13}C RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 138.7–125.7 (Ph), 111.8 [$\text{C}(\text{CH}_3)_2$], 105.7 (C-1), 101.0 [$\text{PhC}(\text{CH}_2)\text{C}(\text{C}_6\text{H}_{13})\text{CH}$ minoritario], 100.8 [$\text{PhC}(\text{CH}_2)\text{C}(\text{C}_6\text{H}_{13})\text{CH}$ mayoritario], 84.0 (C-2), 78.7 (C-3 minoritario), 78.5 (C-3 mayoritario), 72.4 (C-4), 66.5 (C-5), 31.6–14.1 [$\text{PhCH}(\text{CH}_2)\text{C}(\text{C}_6\text{H}_{13})\text{CH}$], 26.8, 26.2 [$\text{C}(\text{CH}_3)_2$], 12.2 [$\text{PhCH}(\text{CH}_2)\text{C}(\text{C}_6\text{H}_{13})\text{CH}$]. HRMS (CI): $[\text{M}+\text{H}]^+$, encontrado 403.2486. $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{O}_5$ requerido 403.2484.

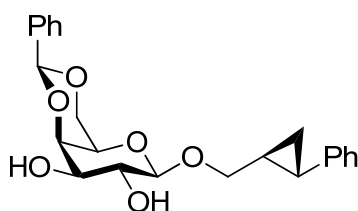
6.6.20. 1,2-*O*-Isopropilidén-3,5-*O*-[(1*S*,2*R*,3*R*)-(1,2-metilidén)ciclohexil)metilidén]- α -*D*-xilofuranosa 121.



Se obtuvieron dos diastereoisómeros en una proporción de 5:1 (67% ed), usando 1,2-dicloroetano como disolvente. El sirupo se purificó por columna cromatográfica, usando hexano-acetato de etilo (10:1) como eluyente. Rend 0.23 g (79%); $[\alpha]_D -10.0$ (c 1.0, CH_2Cl_2); MS (CI): m/z 297 (15%) $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 6.00 (d, 1H, $J_{1,2}$ 3.7 Hz, H-1), 4.56 (d, 0.18H, $J_{1,2}$ 3.7 Hz, H-2 minoritario), 4.54 (d, 0.82H, $J_{1,2}$ 3.7 Hz, H-2 mayoritario), 4.30, 4.28 (2d, 1H, $J_{5e,5a}$ 13.2 Hz, H-5_e), 4.16 (d, 0.18H, J 1.9 Hz, H-3 minoritario), 4.15 (d, 0.82H, J 1.9 Hz, H-3 mayoritario), 3.98 [m, 0.18H, $\text{CH}(\text{CH}_2)\text{CCH}$ minoritario], 3.93 [m, 0.82H, $\text{CH}(\text{CH}_2)\text{CCH}$ mayoritario], 3.90–3.85 (m, 2H, H-4, H-5_a), 2.0–1.0 (m, 8H, 4 CH_2 ciclohexil), 1.48, 1.32 [2s, 6H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$], 0.98 [m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_2)\text{CCH}$], 0.69 [m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_A\text{H}_B)\text{CCH}$], 0.26 [dd, 0.82H, J_{gem} 4.6 Hz, J 5.8 Hz, $\text{CH}(\text{CH}_A\text{H}_B)\text{CCH}$ mayoritario], 0.22 [dd, 0.18H, J_{gem} 4.6 Hz, J 5.8 Hz, $\text{CH}(\text{CH}_A\text{H}_B)\text{CCH}$ minoritario].

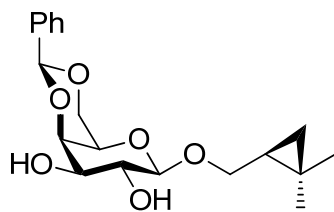
minoritario]. ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 111.7 [$\text{C}(\text{CH}_3)_2$], 105.7 (C-1), 104.8 [$\text{CH}(\text{CH}_2)\text{CCH}$ mayoritario], 104.5 [$\text{CH}(\text{CH}_2)\text{CCH}$ minoritario], 83.9 (C-2), 78.6 (C-3 minoritario), 78.5 (C-3 mayoritario), 72.3 (C-4), 66.5 (C-5 minoritario), 66.4 (C-5 mayoritario), 26.7, 26.1 [$\text{C}(\text{CH}_3)_2$], 23.8, 23.1, 22.0, 21.5, 21.0 (ciclohexil), 14.1 [$\text{CH}(\text{CH}_2)\text{CCH}$ mayoritario], 14.0 [$\text{CH}(\text{CH}_2)\text{CCH}$ minoritario], 13.7 [$\text{CH}(\text{CH}_2)\text{CCH}$ mayoritario], 13.6 [$\text{CH}(\text{CH}_2)\text{CCH}$ minoritario]. HRMS (CI): $[\text{M}+\text{H}]^+$, encontrado 297.1689. $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{O}_5$ requerido 297.1702.

6.6.21. (2*S*,3*S*)-(2-Fenilciclopropil)metil 4,6-*O*-(*S*)-bencilidén- β -D-galactopiranosido 125



Se obtuvieron dos estereoisómeros en una proporción de 3.7:1 (57% ed). La mezcla pura de diastereoisómeros se obtuvo por columna cromatográfica como un sirupo, usando diclorometano-metanol (30:1) como eluyente. Rend 0.3 g (74%); $[\alpha]_D -22.1$ (c 1.0, CH_2Cl_2); MS (FAB): m/z 421 (50%) $[\text{M}+\text{Na}]$. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 7.6–7.0 (m, 10H, 2Ph), 5.56 (s, 0.21H, PhCH minoritario), 5.54 (s, 0.79H, PhCH mayoritario), 4.38 (d, 1H, $J_{1,2}$ 7.8 Hz, H-1), 4.22–4.19 (m, 2H, H-4, H-6_e), 4.02 (dd, 1H, $J_{5,6a}$ 1.6 Hz, $J_{6e,6a}$ 12.4 Hz, H-6_a), 3.86 [dd, 1H J_{gem} 10.7 Hz, J 7.0 Hz, $\text{OCH}_A\text{H}_B\text{CH}(\text{CH}_2)\text{CHPh}$], 3.77 (m, 1H, H-2), 3.71 (m, 1H, H-3), 3.66 [dd, 1H, J_{gem} 10.8 Hz, J 6.7 Hz, $\text{OCH}_A\text{H}_B\text{CH}(\text{CH}_2)\text{CHPh}$], 3.48 (m, 0.21H, H-5 minoritario), 3.43 (m, 0.79H, H-5 mayoritario), 2.49 (m, 2H, 2OH), 1.87 [m, 1H, $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_2)\text{CHPh}$], 1.52 [m, 1H, $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_2)\text{Ph}$], 1.01 [m, 1H, $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_A\text{H}_B)\text{CHPh}$], 0.95 [m, 1H, $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_A\text{H}_B)\text{CHPh}$]. ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 142.4–125.6 (2Ph), 102.4 (C-1 mayoritario), 102.1 (C-1 minoritario), 101.4 (PhCH), 75.4 (C-4), 73.4 (C-3), 72.6 [$\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_2)\text{C}(\text{CH}_3)_2$], 71.7 (C-2), 69.1 (C-6 minoritario), 69.0 (C-6 mayoritario), 66.7 (C-5), 22.7 [$\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_2)\text{CHPh}$ minoritario] 22.3 [$\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_2)\text{CHPh}$ mayoritario], 21.7 [$\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_2)\text{CHPh}$ minoritario], 21.6 [$\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_2)\text{CHPh}$ mayoritario], 14.3 [$\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_2)\text{CHPh}$ mayoritario], 14.1 [$\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_2)\text{CHPh}$ minoritario]. HRMS (FAB): $[\text{M}+\text{Na}]$, encontrado 421.1607. $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{O}_6\text{Na}$ requerido 421.1627.

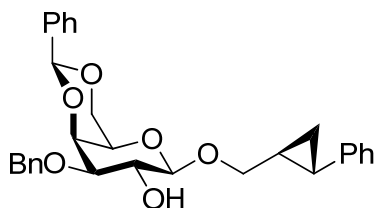
6.6.22. (2S)-3-Metil-2,3-metilidénbutil 4,6-O-(S)-bencilidén-β-D-galactopiranosido 126



Se obtuvieron dos estereoisómeros en una proporción de 1.5:1 (20% ed). La mezcla pura de diastereoisómeros se obtuvo por columna cromatográfica como un sólido, usando diclorometano-metanol (10:1) como eluyente. Rend 0.3g (85%); P.F. 159–160 °C; $[\alpha]_D -36.5$ (c 1.0, CH_2Cl_2); MS (CI): m/z 351 (5%) $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 7.55–7.35 (m, 5H, Ph), 5.56 (s, 0.40H, PhCH minoritario), 5.55 (s, 0.60H, PhCH mayoritario), 4.36 (d, 0.60H, $J_{1,2}$ 7.6 Hz, H-1 mayoritario), 4.33 (m, 1H, H-6_e), 4.29 (d, 0.40H, $J_{1,2}$ 7.6 Hz, H-1 minoritario), 4.21 (m, 1H, H-4), 4.09 (m, 1H, H-6_a), 4.04 [dd, 0.40H J_{gem} 10.7 Hz, J 6.6 Hz, $\text{OCH}_A\text{H}_B\text{CH}(\text{CH}_2)\text{C}(\text{CH}_3)_2$ minoritario], 3.89 [dd, 0.60H J_{gem} 10.8 Hz, J 7.5 Hz, $\text{OCH}_A\text{H}_B\text{CH}(\text{CH}_2)\text{C}(\text{CH}_3)_2$ mayoritario], 3.77 (m, 1H, H-2), 3.71 (m, 1H, H-3), 3.63 [dd, 1H, J_{gem} 10.8 Hz, J 7.3 Hz, $\text{OCH}_A\text{H}_B\text{CH}(\text{CH}_2)\text{C}(\text{CH}_3)_2$ mayoritario], 3.50–3.45 [m, 1.40H, H-5, $\text{OCH}_A\text{H}_B\text{CH}(\text{CH}_2)\text{C}(\text{CH}_3)_2$ minoritario], 2.49 (m, 2H, 2OH), 1.11, 1.10, 1.09, 1.08 [4s, 6H, $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_2)\text{C}(\text{CH}_3)_2$], 0.95 [m, 1H, $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_2)\text{C}(\text{CH}_3)_2$], 0.54, 0.16 [2m, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_2)\text{C}(\text{CH}_3)_2$]. ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 137.6–126.4 (2Ph), 102.2 (C-1 mayoritario), 102.1 (C-1 minoritario), 101.4 (PhCH), 75.4 (C-4), 72.8 (C-3 mayoritario), 72.7 (C-3 minoritario) 71.8 (C-2 mayoritario), 71.7 (C-2 minoritario), 70.7 [$\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_2)\text{C}(\text{CH}_3)_2$], 69.2 (C-6), 66.7 (C-5 mayoritario), 66.6 (C-5 minoritario) 27.2, 20.0 [$\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_2)\text{C}(\text{CH}_3)_2$ minoritario], 27.1, 20.0 [$\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_2)\text{C}(\text{CH}_3)_2$ mayoritario], 23.5 [$\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_2)\text{C}(\text{CH}_3)_2$ minoritario], 23.3 [$\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_2)\text{C}(\text{CH}_3)_2$ mayoritario], 18.8 [$\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_2)\text{C}(\text{CH}_3)_2$], 16.1 [$\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_2)\text{C}(\text{CH}_3)_2$ minoritario], 15.7 [$\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_2)\text{C}(\text{CH}_3)_2$ mayoritario]. HRMS (CI): $[\text{M}+\text{H}]^+$, encontrado 351.1801. $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{O}_6$ requerido 351.1808. Anal. Calcd para $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_6$: C, 65.13; H, 7.48. Encontrado: C, 65.35; H, 7.42.

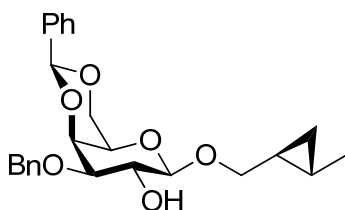
6.6.23. (2*S*,3*S*)-(2-Fenilciclopropil)metil 3-*O*-bencil-4,6-*O*-(*S*)-bencilidén-β-*D*-galactopiranosido

127



Solo se obtuvo un solo estereoisómero (100% ed). El sirupo se purificó por columna cromatográfica, usando hexano-acetato de etilo (2:1) como eluyente. Rend 0.5 g (95%); $[\alpha]_D -22.5$ (*c* 0.8, CH_2Cl_2); MS (EI): *m/z* 488 (3%) $[\text{M}]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 7.6–7.0 (m, 15H, 2Ph), 5.44 (s, 1H, PhCH), 4.78, 4.75 (2d, 2H, PhCH₂O), 4.39 (d, 1H, $J_{1,2}$ 7.8 Hz, H-1), 4.15 (dd, 1H, $J_{5,6e}$ 1.3 Hz, $J_{6e,6a}$ 12.3 Hz, H-6_e), 4.12 (d, 1H, $J_{3,4}$ 3.4 Hz, H-4), 4.02 (dt, 1H, $J_{1,2} = J_{2,3}$ 7.8 Hz, $J_{2,\text{OH}}$ 1.8 Hz, H-2), 3.96 (dd, 1H, $J_{5,6a}$ 1.8 Hz, $J_{6e,6a}$ 12.3 Hz, H-6_a), 3.87 [dd, 1H, J_{gem} 10.7 Hz, J 7.0 Hz, OCH_AH_BCH(CH₂)CHPh], 3.64 [dd, 1H, J_{gem} 10.8 Hz, J 6.7 Hz, OCH_AH_BCH(CH₂)CHPh], 3.50 (dd, 1H, $J_{2,3}$ 9.7 Hz, $J_{3,4}$ 3.6 Hz, H-3), 3.30 (m, 1H, H-5), 2.43 (d, 1H, $J_{2,\text{OH}}$ 1.8 Hz, OH), 1.85 [m, 1H, OCH₂CH(CH₂)CHPh], 1.51 [m, 1H, OCH₂CH(CH₂)Ph], 1.00 [m, 1H, OCH₂CH(CH_AH_B)CHPh], 0.94 [m, 1H, OCH₂CH(CH_AH_B)CHPh]. ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 142.5–125.6 (3Ph), 102.5 (C-1), 101.1 (PhCH), 79.1 (C-3), 73.2 (C-4), 73.1 [OCH₂CH(CH₂)CHPh], 71.5 (PhCH₂O), 70.1 (C-2), 69.2 (C-6), 66.7 (C-5), 22.3 [OCH₂CH(CH₂)CHPh], 21.5 [OCH₂CH(CH₂)CHPh], 14.3 [OCH₂CH(CH₂)CHPh]. HRMS (EI): $[\text{M}]^+$, encontrado 488.2184. C₃₀H₃₂O₆ requerido 488.2199.

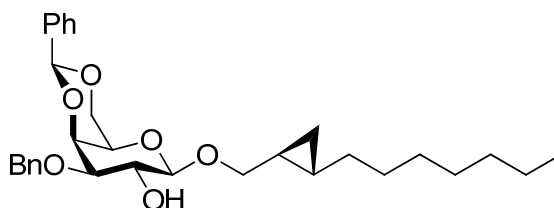
6.6.24. (2*S*,3*S*)-2,3-Metilidénbutil 3-*O*-bencil-4,6-*O*-(*S*)-bencilidén-β-*D*-galactopiranosido 128



Se obtuvieron dos estereoisómeros en una proporción den 11.5:1 (84% ed). La mezcla pura de diastereoisómeros se obtuvo como un sólido por columna cromatográfica, usando hexano-acetato de etilo (2:1) como eluyente. Rend 0.4 g (91%); $[\alpha]_D -12.8$ (*c* 0.5, CH_2Cl_2); MS (FAB): *m/z* 449 (50%)

[M+Na]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7.55–7.25 (m, 10H, 2Ph), 5.46 (s, 1H, PhCH), 4.77 (s, 2H, PhCH₂O), 4.39 (d, 0.08H, *J*_{1,2} 7.8 Hz, H-1 minoritario), 4.35 (d, 0.92H, *J*_{1,2} 7.8 Hz, H-1 mayoritario), 4.29 (dd, 1H, *J*_{5,6e} 1.6 Hz, *J*_{6e,6a} 12.3 Hz, H-6_e), 4.12 (dd, 1H, *J*_{3,4} 3.6 Hz, *J*_{4,5} 0.9 Hz, H-4), 4.05–4.00 (m, 2H, H-2, H-6_a), 3.75 [dd, *J*_{gem} 10.6 Hz, *J* 7.0 Hz, OCH_AH_BCH(CH₂)CHCH₃], 3.50 (dd, 1H, *J*_{2,3} 9.7 Hz, *J*_{3,4} 3.6 Hz, H-3), 3.42 [dd, 1H, *J*_{gem} 10.6 Hz, *J* 7.1 Hz, OCH_AH_BCH(CH₂)CHCH₃], 3.33 (m, 1H, H-5), 2.45 (s, 1H, OH), 1.05 [d, 3H, *J* 6.0 Hz, OCH₂CH(CH₂)CHCH₃], 0.85, 0.66 [2m, 2H, OCH₂CH(CH₂)CHCH₃], 0.39, 0.31 [2m, 2H, OCH₂CH(CH₂)CHCH₃]. ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 138.2–126.4 (2Ph), 102.4 (C-1), 101.1 (PhCH), 79.2 (C-3), 73.6 (C-4), 73.3 [OCH₂CH(CH₂)CHCH₃], 71.6 (PhCH₂O), 70.1 (C-2), 69.3 (C-6), 66.7 (C-5), 19.0, 18.4, 11.7, 11.2 [OCH₂CH(CH₂)CHCH₃]. HRMS (FAB): [M+Na]⁺, encontrado 449.1914. C₂₅H₃₀O₆Na requerido 449.1940.

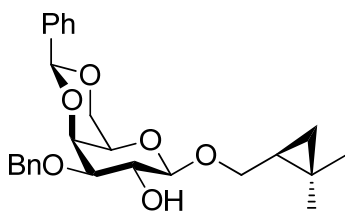
6.6.25. (2*S*,3*S*)-2,3-Metilidéndecenil 3-*O*-bencil-4,6-*O*-(*S*)-bencilidén-β-*D*-galactopiranosido
129



Solo se obtuvo un estereoisómero (100% ed). El sirupo se purificó por columna cromatográfica, usando hexano-acetato de etilo (3:1) como eluyente. Rend 0.5 g (91%); [α]_D -27.4 (*c* 0.5, CH₂Cl₂); MS (FAB): *m/z* 533 (50%) [M+Na]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7.55–7.25 (m, 10H, 2Ph), 5.46 (s, 1H, PhCH), 4.77 (s, 2H, PhCH₂O), 4.36 (d, 1H, *J*_{1,2} 7.8 Hz, H-1), 4.29 (dd, 1H, *J*_{5,6e} 1.5 Hz, *J*_{6e,6a} 12.3 Hz, H-6_e), 4.12 (dd, 1H, *J*_{3,4} 3.3 Hz, *J*_{4,5} 0.8 Hz, H-4), 4.03–4.00 (m, 2H, H-2, H-6_a), 3.82 [dd, *J*_{gem} 10.6 Hz, *J* 6.7 Hz, OCH_AH_BCH(CH₂)CH(CH₂)₅CH₃], 3.50 (dd, 1H, *J*_{2,3} 9.7 Hz, *J*_{3,4} 3.6 Hz, H-3), 3.36 [dd, 1H, *J*_{gem} 10.6 Hz, *J* 7.5 Hz, OCH_AH_BCH(CH₂)CH(CH₂)₅CH₃], 3.32 (m, 1H, H-5), 2.46 (s, 1H, OH), 1.4–1.2, [m, 10H, OCH₂CH(CH₂)CH(CH₂)₅CH₃], 0.90–0.83 [m, 4H, OCH₂CH(CH₂)CH(CH₂)₅CH₃], 0.61 [m, 1H, OCH₂CH(CH₂)CH(CH₂)₅CH₃], 0.41–0.33 [m, 2H, OCH₂CH(CH₂)CH(CH₂)₅CH₃]. ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 138.0–125.3 (2Ph), 102.1 (C-1), 101.1 (PhCH), 78.9 (C-3), 73.6 [OCH₂CH(CH₂)CH(CH₂)₅CH₃], 73.2 (C-4), 71.5 (PhCH₂O), 70.1 (C-2), 69.2 (C-6), 66.6 (C-5), 33.6–29.4 [OCH₂CH(CH₂)CH(CH₂)₅CH₃], 22.7

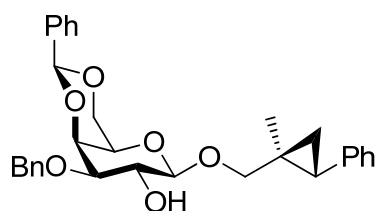
[OCH₂CH(CH₂)CH(CH₂)₅CH₃], 17.8 [OCH₂CH(CH₂)CH(CH₂)₅CH₃], 14.1
 [OCH₂CH(CH₂)CH(CH₂)₅CH₃], 10.1 [OCH₂CH(CH₂)CH(CH₂)₅CH₃]. HRMS (FAB): [M+Na]⁺,
 encontrado 533.2874. C₃₁H₄₂O₆Na requerido 533.2879.

6.6.26. (2S)-3-Metil-2,3-metilidénbutil 3-O-bencil-4,6-O-(S)-bencilidén-β-D-galactopiranosido
130



Solo se obtuvo un estereoisómero (100% ed). El sirupo se purificó por columna cromatográfica, usando hexano-acetato de etilo (1.5:1) como eluyente. Rend 0.4 g (91%); [α]_D -56.6 (*c* 0.3, CH₂Cl₂); MS (EI): *m/z* 440 (5%) [M]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7.55–7.25 (m, 10H, 2Ph), 5.46 (s, 1H, PhCH), 4.77 (s, 2H, PhCH₂O), 4.38 (d, 1H, *J*_{1,2} 7.8 Hz, H-1), 4.30 (dd, 1H, *J*_{5,6e} 1.4 Hz, *J*_{6e,6a} 12.3 Hz, H-6_e), 4.12 (d, 1H, *J*_{3,4} 3.3 Hz, H-4), 4.04–4.00 (m, 2H, H-2, H-6_a), 3.87 [dd, *J*_{gem} 10.8 Hz, *J* 7.5 Hz, OCH_AH_BCH(CH₂)C(CH₃)₂], 3.62 [dd, 1H, *J*_{gem} 10.8 Hz, *J* 7.2 Hz, OCH_AH_BCH(CH₂)C(CH₃)₂], 3.51 (dd, 1H, *J*_{2,3} 9.7 Hz, *J*_{3,4} 3.6 Hz, H-3), 3.34 (m, 1H, H-5), 2.45 (d, 1H, *J*_{2,OH} 1.7 Hz, OH), 1.09, 1.07 [2s, 6H, OCH₂CH(CH₂)C(CH₃)₂], 0.94 [m, 1H, OCH₂CH(CH₂)C(CH₃)₂], 0.53 [dd, 1H, *J*_{gem} 4.5 Hz, *J* 8.5 Hz, OCH₂CH(CH_AH_B)C(CH₃)₂], 0.15 [dd, 1H, *J*_{gem} 4.6 Hz, *J* 4.9 Hz, OCH₂CH(CH_AH_B)C(CH₃)₂]. ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 138.2–126.4 (2Ph), 102.2 (C-1), 101.2 (PhCH), 79.1 (C-3), 73.3 (C-4), 71.5 (PhCH₂O), 70.4 [OCH₂CH(CH₂)C(CH₃)₂], 70.1 (C-2), 69.3 (C-6), 66.7 (C-5), 27.2, 20.0 [OCH₂CH(CH₂)C(CH₃)₂], 23.3 [OCH₂CH(CH₂)C(CH₃)₂], 18.8 [OCH₂CH(CH₂)C(CH₃)₂], 15.7 [OCH₂CH(CH₂)C(CH₃)₂]. HRMS (EI): [M]⁺, encontrado 440.2202. C₂₆H₃₂O₆ requerido 440.2199.

6.6.27. (1*S*,2*R*)-(2-Fenil-1-metilciclopropil)metil 3-*O*-bencil-4,6-*O*-(*S*)-bencilidén-β-*D*-galactopiranosido 131



Se obtuvieron dos esteroisómeros en una proporción de 8.1:1 (78% ed). La mezcla pura de diastereoisómeros se obtuvo como un sirupo por columna cromatográfica, usando hexano-acetato de etilo (3:1) como eluyente. Rend 0.3 g (67%); $[\alpha]_D +34.0$ (c 0.8, CH_2Cl_2); MS (FAB): m/z 525 (15%) $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 7.60–7.15 (m, 15H, 3Ph), 5.48 (s, 1H, PhCH), 4.78 (s, 2H, PhCH₂O), 4.40 (d, 1H, $J_{1,2}$ 7.8 Hz, H-1), 4.31 (dd, 1H, $J_{5,6e}$ 1.5 Hz, $J_{6e,6a}$ 12.3 Hz, H-6_e), 4.15 (d, 1H, $J_{3,4}$ 2.7 Hz, H-4), 4.08–4.02 (m, 2H, H-2, H-6_a), 3.87 [d, 0.11H J_{gem} 10.3 Hz, OCH_AH_BC(CH₃)(CH₂)CHPh minoritario], 3.82 [d, 0.89H J_{gem} 10.2 Hz, OCH_AH_BC(CH₃)(CH₂)CHPh mayoritario], 3.60–3.50 [m, 2H, OCH_AH_BC(CH₃)(CH₂)CHPh, H-3], 3.64 (m, 1H, H-5), 2.43 (s, 1H, OH), 2.11 [m, 1H, OCH₂C(CH₃)(CH₂)CHPh], 0.97 [m, 1H, OCH₂C(CH₃)(CH_AH_B)CHPh], 0.90–0.85 [m, 4H, OCH₂CH(CH₃)(CH_AH_B)CHPh]. ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 138.9–125.8 (3Ph), 102.7 (C-1), 101.1 (PhCH), 79.1 (C-3), 77.7 [OCH₂C(CH₃)(CH₂)CHPh], 73.4 (C-4), 71.6 (PhCH₂O), 70.3 (C-2), 69.3 (C-6), 66.8 (C-5), 26.6 [OCH₂C(CH₃)(CH₂)CHPh], 22.6 [OCH₂C(CH₃)(CH₂)CHPh], 16.3 [OCH₂C(CH₃)(CH₂)CHPh], 15.8 [OCH₂C(CH₃)(CH₂)CHPh]. HRMS (FAB): $[\text{M}+\text{Na}]^+$, encontrado 525.2250. C₃₁H₃₄O₆Na requerido 525.2253.

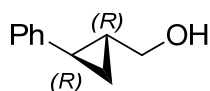
6.7. Separación del auxiliar quiral

6.7.1. Hirólisis de la función acetal

Una disolución de **76**, **77**, **85**, **89**, **90**, **114**, **118** o **119** (0.40 mmol) en ácido acético al 80% (20 mL) se calienta a 60 °C, y la reacción se controla por cromatografía en capa fina hasta que se comprueba que ha reaccionado todo el ciclopropano de partida (30 minutos, aproximadamente). La mezcla de reacción se lleva a temperatura ambiente y se ajusta el pH a 7.5 por adición de disolución saturada de bicarbonato sódico. La disolución se extrae con acetato de etilo y la fase orgánica se lava con

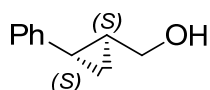
agua y con una disolución saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato magnésico y se evapora a presión reducida, obteniéndose un compuesto que se purifica por cromatografía en columna utilizando como eluyente hexano–acetato de etilo (7:1). El aldehído obtenido se disuelve en la mínima cantidad posible de etanol y se trata con borohidruro sódico (22 mg), y la reacción se sigue por cromatografía de capa fina, hasta la desaparición del aldehído (1.5 horas, aproximadamente). Se añade disolución saturada de cloruro amónico y se extrae con *tert*-butil metil éter. La fase orgánica se lava con agua y con una disolución saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato magnésico y se evapora a sequedad a presión reducida. El producto obtenido se purifica por cromatografía en columna utilizando hexano–acetato de etilo (4:1) como eluyente.

6.7.1.1. (1*R*,2*R*)-*trans*-1-Fenil-2-hidroxi metilciclopropano¹²⁴ (–)-91



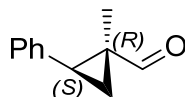
A partir de **76**, Rend 46 mg (77%); $[\alpha]_D -22.1$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂). A partir de **89**, Rend 48 mg (81%); $[\alpha]_D -78.2$ (*c* 1.1, CH₂Cl₂). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7.6–7.1 (m, 5H, Ph), 3.63 [dd, 2H, *J* 6.8 Hz, *J*_{gem} 11.3 Hz, PhCH(CH₂)CHCH₂OH], 1.84 [m, 1H, PhCH(CH₂)CHCH₂OH], 1.47 [m, 1H, PhCH(CH₂)CHCH₂OH], 0.98 [m, 2H, PhCH(CH₂)CHCH₂OH]. ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 136.7–128.1 (Ph), 66.5 [PhCH(CH₂)CHCH₂OH], 25.2 [PhCH(CH₂)CHCH₂OH], 21.3 [PhCH(CH₂)CHCH₂OH], 13.7 [PhCH(CH₂)CHCH₂OH].

6.7.1.2. (1*S*,2*S*)-*trans*-1-Fenil-2-hidroxi metilciclopropano¹²⁴ (+)-91



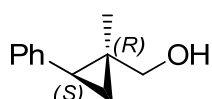
A partir de **77**, Rend 45 mg (75%); $[\alpha]_D +46.0$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂).

6.7.1.3. (1*R*,2*S*)-*E*-2-Fenil-1-metilciclopropanocarboxialdehído¹²⁵



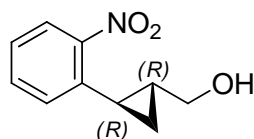
Rend 40 mg (63%); ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 8.50 (s, 1H, $\text{PhCH}(\text{CH}_2)\text{C}(\text{CH}_3)\text{CHO}$], 7.6–7.1 (m, 5H, Ph), 2.73 (dd, 1H, J_{cis} 9.2 Hz, J_{trans} 7.2 Hz, $\text{PhCH}(\text{CH}_2)\text{C}(\text{CH}_3)\text{CHO}$], 1.68 [dd, 1H, J_{gem} 5.3 Hz, J_{cis} 9.3 Hz, $\text{PhCH}(\text{CH}_{\text{cis}}\text{H}_{\text{trans}})\text{C}(\text{CH}_3)\text{CHO}$], 1.43 [dd, 1H, J_{gem} 5.4 Hz, J_{trans} 7.2 Hz, $\text{PhCH}(\text{CH}_{\text{cis}}\text{H}_{\text{trans}})\text{C}(\text{CH}_3)\text{CHO}$], 0.98 [s, 3H, $\text{PhCH}(\text{CH}_2)\text{C}(\text{CH}_3)\text{CHO}$]. ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 201.7 [$\text{PhCH}(\text{CH}_2)\text{C}(\text{CH}_3)\text{CHO}$], 136.7–128.1 (Ph), 34.3 [$\text{PhCH}(\text{CH}_2)\text{C}(\text{CH}_3)\text{CHO}$], 29.9 [$\text{PhCH}(\text{CH}_2)\text{C}(\text{CH}_3)\text{CHO}$], 17.7 [$\text{PhCH}(\text{CH}_2)\text{C}(\text{CH}_3)\text{CHO}$], 11.5 [$\text{PhCH}(\text{CH}_2)\text{C}(\text{CH}_3)\text{CHO}$].

6.7.1.4. (1R,2S)-E-2-Fenil-1-hidroxitetil-1-metilciclopropano^{125,126} (-)-93



Apartir de **85**, Rend 35 mg (89%); $[\alpha]_{\text{D}} -6.1$ (c 1.1, CH_2Cl_2). Apartir de **90**, Rend 32 mg (80%); $[\alpha]_{\text{D}} -23.7$ (c 1.0, CH_2Cl_2). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 7.3–7.1 (m, 5H, Ph), 3.56 [d, 2H, J_{gem} 11.0 Hz, $\text{PhCH}(\text{CH}_2)\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$], 2.05 [dd, 1H, J_{cis} 8.7 Hz, J_{trans} 6.0 Hz, $\text{PhCH}(\text{CH}_2)\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$], 1.52 (s, 1H, OH), 0.94 [dd, 1H, J_{gem} 5.0 Hz, J_{cis} 8.8 Hz, $\text{PhCH}(\text{CH}_{\text{cis}}\text{H}_{\text{trans}})\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$], 0.89 [s, 3H, $\text{PhCH}(\text{CH}_2)\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$], 0.86 [m, 1H, $\text{PhCH}(\text{CH}_{\text{cis}}\text{H}_{\text{trans}})\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$]. ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 136.7–128.1 (Ph), 71.7 [$\text{PhCH}(\text{CH}_2)\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$], 29.7 [$\text{PhCH}(\text{CH}_2)\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$], 26.8 [$\text{PhCH}(\text{CH}_2)\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$], 15.7 [$\text{PhCH}(\text{CH}_2)\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$], 15.1 [$\text{PhCH}(\text{CH}_2)\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$].

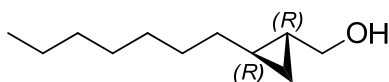
6.7.1.5. (1R,2R)-trans-1-hidroxitetil-2-(2-nitrofenil)ciclopropano¹²⁵ (+)-122.



Se obtuvo un sirupo. Rend 60 mg (78%); $[\alpha]_{\text{D}} +25.1$ (c 0.9, CH_2Cl_2); MS (CI): m/z 194 (5%) [$\text{M}+\text{H}$]⁺. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 7.9–7.2 (m, 4H, Ar), 3.75 [dd, 1H, J 5.8 Hz, J_{gem} 11.4 Hz, $\text{ArCH}(\text{CH}_2)\text{CHCH}_{\text{A}}\text{H}_{\text{B}}\text{OH}$], 3.55 [dd, 1H, J 7.4 Hz, J_{gem} 11.4 Hz, $\text{ArCH}(\text{CH}_2)\text{CHCH}_{\text{A}}\text{H}_{\text{B}}\text{OH}$], 2.30 [m, 1H, $\text{ArCH}(\text{CH}_2)\text{CHCH}_2\text{OH}$], 1.88 (s, 1H, OH), 1.35 [m, 1H, $\text{ArCH}(\text{CH}_2)\text{CHCH}_2\text{OH}$], 1.08, 0.90 [2m, 2H, $\text{ArCH}(\text{CH}_2)\text{CHCH}_2\text{OH}$]. ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 150.7, 136.6, 132.9, 128.6,

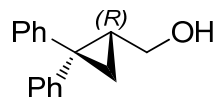
126.8, 124.4 (Ar), 66.2 [ArCH(CH₂)CHCH₂OH], 24.7 [ArCH(CH₂)CHCH₂OH], 19.1 [ArCH(CH₂)CHCH₂OH], 11.1 [ArCH(CH₂)CHCH₂OH]. HRMS (CI): [M+H]⁺, encontrado 194.0817. C₁₀H₁₂NO₃ requerido 194.0817.

6.7.1.6. (1R,2R)-trans-1-Heptil-2-hidroximetilciclopropano (-)-123.



Se obtuvo un sirupo. Rend 59 mg (87%); [α]_D -17.6 (c 0.5, CH₂Cl₂); MS (CI): *m/z* 171 (5%) [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 3.43 [m, 2H, CH₃(CH₂)₆CH(CH₂)CHCH₂OH], 1.42–1.15 [m, 13H, CH₃(CH₂)₆CH(CH₂)CHCH₂OH], 0.88 [t, 3H, *J* 7.0 Hz, CH₃(CH₂)₆CH(CH₂)CHCH₂OH], 0.83 [m, 1H, CH₃(CH₂)₆CH(CH₂)CHCH₂OH], 0.59 [m, 1H, CH₃(CH₂)₆CH(CH₂)CHCH₂OH], 0.36, 0.30 [2m, 2H, CH₃(CH₂)₆CH(CH₂)CHCH₂OH]. ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 67.3 [CH₃(CH₂)₆CH(CH₂)CHCH₂OH], 33.6, 31.9, 29.6, 29.4, 29.3, 22.7 [CH₃(CH₂)₆CH(CH₂)CHCH₂OH], 21.2 [CH₃(CH₂)₆CH(CH₂)CHCH₂OH], 17.4 [CH₃(CH₂)₆CH(CH₂)CHCH₂OH], 14.1 [CH₃(CH₂)₆CH(CH₂)CHCH₂OH], 9.9 [CH₃(CH₂)₆CH(CH₂)CHCH₂OH].

6.7.1.7. (2R)-1,1-Difenil-2-hidroximetilciclopropano^{126,127} (+)-124



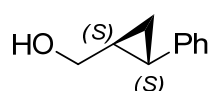
Se obtuvo un sirupo. Rend 76 mg (85%); [α]_D +21.1 (c 0.5, CH₂Cl₂); MS (CI): *m/z* 225 (40%) [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7.5–7.2 (m, 10H, 2Ph), 3.67 [m, 2H, Ph₂C(CH₂)CHCH₂OH], 3.10 (s, 1H, OH), 2.43 [m, 1H, Ph₂C(CH₂)CHCH₂OH], 1.60 [m, 2H, Ph₂C(CH₂)CHCH₂OH]. ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 147.1, 128.1, 126.8, 126.1 (2Ph), 77.9 [Ph₂C(CH₂)CHCH₂OH], 63.2 [Ph₂C(CH₂)CHCH₂OH], 38.9 [Ph₂C(CH₂)CHCH₂OH], 27.2 [Ph₂C(CH₂)CHCH₂OH]. HRMS (CI): [M+H]⁺, encontrado 225.1285. C₁₆H₁₇O requerido 225.1279.

6.7.2. Hidrólisis de la función glicosídica

A una disolución de 1 mmol de ciclopropano en diclorometano (2 ml) añadimos 17 mmoles de

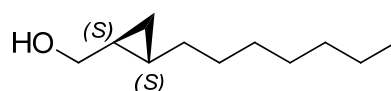
piridina. Enfriamos a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ y añadimos 4,8 mmoles de anhídrido triflico. Una vez finalizada la reacción se diluye con diclorometano y se lava con bicarbonato sódico saturado y brine. A una disolución del correspondiente triflato 1 mmol en dimetilformamida (100 ml) añadimos 2 ml de piridina y 2 ml de agua. La mezcla de reacción se pone en un baño de aceite previamente calentado a $150\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 40 minutos. Se deja alcanzar la temperatura ambiente, se diluye con 100 ml de una mezcla de dietiléter: acetato de etilo 1:1. Lavamos la fase orgánica con ácido clorhídrico al 10% y agua, esta fase orgánica se seca con sulfato magnésico anhidro y se evapora a presión reducida. Los productos obtenidos se purifican por cromatografía en columna.

6.7.2.1. (1*S*,2*S*)-*trans*-1-Hidroximetil-2-fenilciclopropano (+)-91¹²⁴



Se obtuvo un sirupo. Rend 48 mg (60%); $[\alpha]_{\text{D}} +69.3$ (c 0.8, CH_2Cl_2); MS (CI): m/z 149 (20%) $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 7.6–7.1 (m, 5H, Ph), 3.63 [dd, 2H, J 6.8 Hz, J_{gem} 11.3 Hz, $\text{HOCH}_2\text{CH}(\text{CH}_2)\text{CHPh}$], 1.84 [m, 1H, $\text{HOCH}_2\text{CH}(\text{CH}_2)\text{CHPh}$], 1.47 [m, 1H, $\text{HOCH}_2\text{CH}(\text{CH}_2)\text{CHPh}$], 0.98 [m, 2H, $\text{HOCH}_2\text{CH}(\text{CH}_2)\text{CHPh}$]. ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 136.7–128.1 (Ph), 66.5 [$\text{HOCH}_2\text{CH}(\text{CH}_2)\text{CHPh}$], 25.2 [$\text{HOCH}_2\text{CH}(\text{CH}_2)\text{CHPh}$], 21.3 [$\text{HOCH}_2\text{CH}(\text{CH}_2)\text{CHPh}$], 13.7 [$\text{HOCH}_2\text{CH}(\text{CH}_2)\text{CHPh}$].

6.7.2.2. (1*S*,2*S*)-*trans*-1-Heptil-2-hidroximetilciclopropano (+)-123

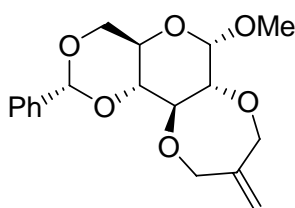


Se obtuvo un sirupo. Rend 100 mg (75%); $[\alpha]_{\text{D}} +16.8$ (c 0.5, CH_2Cl_2); MS (CI): m/z 171 (5%) $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 3.44 [m, 2H, $\text{HOCH}_2\text{CH}(\text{CH}_2)\text{CH}(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$], 1.60–1.15 [m, 13H, $\text{HOCH}_2\text{CH}(\text{CH}_2)\text{CH}(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$], 0.88 [t, 3H, J 6.9 Hz, $\text{HOCH}_2\text{CH}(\text{CH}_2)\text{CH}(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$], 0.83 [m, 1H, $\text{HOCH}_2\text{CH}(\text{CH}_2)\text{CH}(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$], 0.59 [m, 1H, $\text{HOCH}_2\text{CH}(\text{CH}_2)\text{CH}(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$], 0.36, 0.30 [2m, 2H, $\text{HOCH}_2\text{CH}(\text{CH}_2)\text{CH}(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$]. ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 67.3 [$\text{HOCH}_2\text{CH}(\text{CH}_2)\text{CH}(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$], 33.6, 31.9, 29.6, 29.4, 29.3, 22.7 [$\text{HOCH}_2\text{CH}(\text{CH}_2)\text{CH}(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$], 21.2 [$\text{HOCH}_2\text{CH}(\text{CH}_2)\text{CH}(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$], 17.4 [$\text{HOCH}_2\text{CH}(\text{CH}_2)\text{CH}(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$], 14.1 [$\text{HOCH}_2\text{CH}(\text{CH}_2)\text{CH}(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$], 9.9 [$\text{HOCH}_2\text{CH}(\text{CH}_2)\text{CH}(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$].

6.8. 2,3-Di-*O*-alquilación de alquil y aril 4,6-*O*-bencilidén-D-hexopiranosidos

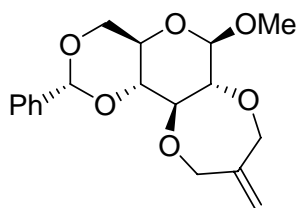
A una disolución del correspondiente 4,6-*O*-bencilidén-D-hexopiranosido derivado **132–138** (10.0 g, 35.4 mmoles) en THF seco (70 mL) se añade hidróxido de potasio (7.0 g, 125 mmoles), 18-corona-6 (0.38 g, 1.4 mmoles) y 3-cloro-2-clorometilpropeno (4.1 mL, 35.4 mmoles), y se agita a temperatura ambiente hasta que se ha consumido todo el compuesto de partida (5 días). Se diluye con diclorometano (300 mL), se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro y se evapora a sequedad. El sólido obtenido se purifica mediante cromatografía en columna.

6.8.1. Metil 4,6-*O*-(*R*)-bencilidén-2,3-*O*-(2-metilidén-1,3-propilén)- α -D-glucopiranosido **139**



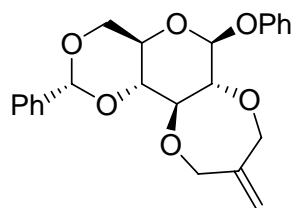
El sólido obtenido se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando como eluyente diclorometano–hexano (10:1). Rend 7.5 g (63%); P.F. 114–115 °C; $[\alpha]_D +118.2$ (c 1.0, CH₂Cl₂); MS (FAB): m/z 357 (50%) $[M+Na]^+$; ¹H RMN (500MHz, CDCl₃): δ 7.5–7.3 (m, 5H, Ph), 5.51 (s, 1H, PhCH), 4.98, 4.96 (2s, 2H, C=CH₂), 4.80 (d, 1H, $J_{1,2}$ 4.8 Hz, H-1), 4.54 [d, 1H, $^2J_{A,B}$ 14.4 Hz, (OCH_AH_B)C(CH_DH_EO)], 4.44 [d, 1H, $^2J_{D,E}$ 14.3 Hz, (OCH_AH_B)C(CH_DH_EO)], 4.31–4.25 [m, 3H, H-6e, (OCH_AH_B)C(CH_DH_EO)], 3.87 (t, 1H $J_{2,3} = J_{3,4}$ 9.2 Hz, H-3), 3.83 (dt, 1H, $J_{5,6e}$ 4.8 Hz, $J_{4,5} = J_{5,6a}$ 10.0 Hz, H-5), 3.71 (t, 1H $J_{5,6e} = J_{6e,6a}$ 10.2 Hz, H-6a), 3.55 (t, 1H $J_{3,4} = J_{4,5}$ 9.4 Hz, H-4), 3.45–3.41 (m, 4H, H-2, OCH₃); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 147.2 (C=CH₂), 137.2, 129.1, 128.2, 126.4 (Ph), 112.2 (C=CH₂), 102.0 (PhCH), 99.5 (C-1), 83.1 (C-2), 80.3 (C-3), 79.7 (C-4), 73.8, 73.1 [(OCH₂)C(CH₂O)], 69.0 (C-6), 62.3 (C-5), 55.3 (OCH₃). HRMS (FAB): $[M+Na]^+$, encontrado 357.132039. C₁₈H₂₂O₆Na requerido 357.131408. Anal. Calcd para C₁₈H₂₂O₆: C, 64.66; H, 6.63. Encontrado: C, 64.38; H, 6.70.

6.8.2. Metil 4,6-*O*-(*R*)-bencilidén-2,3-*O*-(2-metilidén-1,3-propilén)-β-*D*-glucopiranosido 140



El sólido obtenido se purificó por cromatografía en columna, usando hexano-acetato de etilo (7:1) como eluyente, como un sólido blanco. Rend 11.3 g (95%); P.F. 130–132 °C; $[\alpha]_D -19.9$ (c 1.0, CH_2Cl_2); MS (CI): m/z 335 (80%) $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 7.6–7.3 (m, 5H, Ph), 5.51 (s, 1H, PhCH), 5.04, 5.02 (2s, 2H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 4.48 [d, 1H, $^2J_{\text{A,B}}$ 14.1 Hz, $(\text{OCH}_\text{A}\text{H}_\text{B})\text{C}(\text{CH}_\text{D}\text{H}_\text{E}\text{O})$], 4.44 [d, 1H, $^2J_{\text{D,E}}$ 14.1 Hz, $(\text{OCH}_\text{A}\text{H}_\text{B})\text{C}(\text{CH}_\text{D}\text{H}_\text{E}\text{O})$], 4.36 (d, 1H, $J_{1,2}$ 7.7 Hz, H-1), 4.33 (dd, 1H, $J_{5,6e}$ 4.9 Hz, $J_{6e,6a}$ 10.5 Hz, H-6_e), 4.28 [d, 1H, $^2J_{\text{A,B}}$ 14.1 Hz, $(\text{OCH}_\text{A}\text{H}_\text{B})\text{C}(\text{CH}_\text{D}\text{H}_\text{E}\text{O})$], 4.26 [d, 1H, $^2J_{\text{D,E}}$ 14.1 Hz, $(\text{OCH}_\text{A}\text{H}_\text{B})\text{C}(\text{CH}_\text{D}\text{H}_\text{E}\text{O})$], 3.75 (t, 1H, $J_{5,6e} = J_{6e,6a}$ 10.2 Hz, H-6_a), 3.58–3.51 (m, 5H, H-3, H-4, OCH_3), 3.44–3.36 (m, 1H, H-5), 3.29–3.25 (m, 1H, H-2). ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 146.6 ($\text{C}=\text{CH}_2$), 137.0–126.4, (Ph), 114.3 ($\text{C}=\text{CH}_2$), 102.8 (PhCH), 101.8 (C-1), 86.7 (C-2), 82.6 (C-3), 78.9 (C-4), 73.2, 72.9 [$(\text{OCH}_2)\text{C}(\text{CH}_2\text{O})$], 68.7 (C-6), 66.4 (C-5), 57.4 (OCH_3). HRMS (CI): $[\text{M}+\text{H}]^+$, encontrado 335.1495. $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{O}_6$ requerido 335.1495.

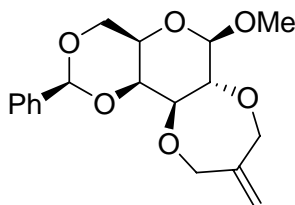
6.8.3. Fenil 4,6-*O*-(*R*)-bencilidén-2,3-*O*-(2-metilidén-1,3-propilén)-β-*D*-glucopiranosido 141



El sólido obtenido se purificó por cromatografía en columna, usando hexano-acetato de etilo (3:1) como eluyente, como un sólido blanco. Rend 13.5 g (96%); P.F. 96–97 °C; $[\alpha]_D -3.8$ (c 1.0, CH_2Cl_2); MS (CI): m/z 397 (90%) $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 7.5–7.0 (m, 10H, 2Ph), 5.54 (s, 1H, PhCH), 5.07, 5.01 (2s, 2H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 5.04 (d, 1H, $J_{1,2}$ 7.7 Hz, H-1), 4.52 [d, 1H, $^2J_{\text{A,B}}$ 14.1 Hz, $(\text{OCH}_\text{A}\text{H}_\text{B})\text{C}(\text{CH}_\text{D}\text{H}_\text{E}\text{O})$], 4.46 [d, 1H, $^2J_{\text{D,E}}$ 13.6 Hz, $(\text{OCH}_\text{A}\text{H}_\text{B})\text{C}(\text{CH}_\text{D}\text{H}_\text{E}\text{O})$], 4.38–4.33

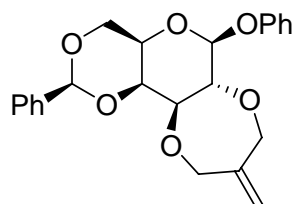
[m, 2H, H-6_e, (OCH_AH_B)C(CH_DH_EO)], 4.28 [d, 1H, ²J_{D,E} 13.6 Hz, (OCH_AH_B)C(CH_DH_EO)], 3.78 (t, 1H, *J*_{5,6a} = *J*_{6e,6a} 10.4 Hz, H-6_a), 3.69–3.66 (m, 2H, H-3, H-4), 3.56–3.51 (m, 2H, H-2, H-5). ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 146.8 (C=CH₂), 137.6–126.0 (Ph), 114.5 (C=CH₂), 101.9 (PhCH), 100.1 (C-1), 83.5 (C-2), 82.7 (C-3), 78.8 (C-4), 73.4, 73.0 [(OCH₂)C(CH₂O)], 68.7 (C-6), 66.6 (C-5). HRMS (CI): [M+H]⁺, encontrado 397.1648. C₂₃H₂₅O₆ requerido 397.1651.

6.8.4. Metil 4,6-*O*-(*S*)-bencilidén-2,3-*O*-(2-metilidén-1,3-propilén)-β-*D*-galactopiranosido 142



El sólido obtenido se purificó por cromatografía en columna, usando hexano-acetato de etilo (1:1) como eluyente, como un sólido blanco. Rend 11.4 g (97%); P.F. 161–162 °C; [α]²⁵_D +67.0 (*c* 1.0, CH₂Cl₂); MS (EI): *m/z* 334 (40%) [M]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7.5–7.3 (m, 5H, Ph), 5.54 (s, 1H, PhCH), 4.97–4.94 (m, 2H, C=CH₂), 4.56 [d, 1H, ²J_{A,B} 14.6 Hz, (OCH_AH_B)C(CH_DH_EO)], 4.51 [d, 1H, ²J_{D,E} 14.6 Hz, (OCH_AH_B)C(CH_DH_EO)], 4.37–4.27 [m, 5H, (OCH_AH_B)C(CH_DH_EO), H-1, H-4, H-6_e], 4.07 (dd, 1H, *J*_{5,6a} 1.3 Hz, *J*_{6e,6a} 12.5 Hz, H-6_a), 3.74 (dd, 1H, *J*_{1,2} 7.8 Hz, *J*_{2,3} 9.3 Hz, H-2), 3.58 (s, 3H, OCH₃), 3.43 (dd, 1H, *J*_{2,3} 9.8 Hz, *J*_{3,4} 3,4 Hz, H-3), 3.41 (m, 1H, H-5). ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 147.3 (C=CH₂), 137.6–126.7, (Ph), 111.9 (C=CH₂), 102.4 (C-1), 101.6 (PhCH), 83.2 (C-2), 80.2 (C-3), 75.8 (C-4), 73.8, 73.3 [(OCH₂)C(CH₂O)], 69.1 (C-6), 66.6 (C-5), 56.9 (OCH₃). HRMS (EI): [M]⁺, encontrado 334.1417. C₁₈H₂₂O₆ requerido 334.1416.

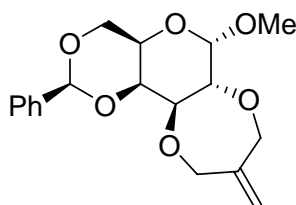
6.8.5. Fenil 4,6-*O*-(*S*)-bencilidén-2,3-*O*-(2-metilidén-1,3-propilén)-β-*D*-galactopiranosido 143



El sólido obtenido se purificó por cromatografía en columna, usando hexano-acetato de etilo (4:1) como eluyente, como un sólido blanco. Rend 13.5 g (95%); P.F. 85–87 °C; [α]_D –3.0 (*c* 0.5,

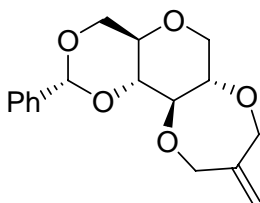
CH₂Cl₂); MS (EI): *m/z* 396 (20%) [M]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7.5–7.1 (m, 10H, 2Ph), 5.52 (s, 1H, PhCH), 5.00 (d, 1H, *J*_{1,2} 7.8 Hz, H-1), 4.97 (m, 2H, C=CH₂), 4.53 [d, 1H, ²*J*_{A,B} 14.1 Hz, (OCH_AH_B)C(CH_DH_EO)], 4.51 [d, 1H, ²*J*_{D,E} 14.1 Hz, (OCH_AH_B)C(CH_DH_EO)], 4.37–4.29 [m, 5H, (OCH_AH_B)C(CH_DH_EO), H-1, H-4, H-6_e], 4.07 (dd, 1H, *J*_{5,6a} 1.8 Hz, *J*_{6e,6a} 12.4 Hz, H-6_a), 3.95 (dd, 1H, *J*_{1,2} 7.7 Hz, *J*_{2,3} 9.3 Hz, H-2), 3.52 (m, 1H, H-5), 3.51 (dd, 1H, *J*_{2,3} 9.2 Hz, *J*_{3,4} 3,4 Hz, H-3). ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 147.3 (C=CH₂), 137.6–117.9, (Ph), 112.1 (C=CH₂), 101.6 (C-1), 100.2 (PhCH), 83.3 (C-2), 79.8 (C-3), 75.5 (C-4), 73.9, 73.3 [(OCH₂)C(CH₂O)], 69.1 (C-6), 66.8 (C-5). HRMS (EI): [M]⁺, encontrado 396.1543. C₂₃H₂₄O₆ requerido 335.1573.

6.8.6. Metil 4,6-*O*-(*S*)-bencilidén-2,3-*O*-(2-metilidén-1,3-propilén)-α-*D*-galactopiranosido 144



El sólido obtenido se purificó por cromatografía en columna, usando hexano-acetato de etilo (1:1) como eluyente, como un sólido blanco. Rend 11.6 g (98%); P.F. 54–55 °C; [α]_D +280.0 (*c* 0.5, CH₂Cl₂); MS (CI): *m/z* 335 (70%) [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7.5–7.3 (m, 5H, Ph), 5.53 (s, 1H, PhCH), 4.97 (d, 1H, *J*_{1,2} 3.6 Hz, H-1), 4.89–4.87 (m, 2H, C=CH₂), 4.52 [d, 1H, ²*J*_{A,B} 14.7 Hz, (OCH_AH_B)C(CH_DH_EO)], 4.50 [d, 1H, ²*J*_{D,E} 14.4 Hz, (OCH_AH_B)C(CH_DH_EO)], 4.34–4.29 [m, 3H, (OCH_AH_B)C(CH_DH_EO), H-4], 4.25 (dd, 1H, *J*_{5,6e} 1.6 Hz, *J*_{6e,6a} 12.5 Hz, H-6_e), 4.07 (dd, 1H, *J*_{5,6a} 1.7 Hz, *J*_{6e,6a} 12.5 Hz, H-6_a), 3.96 (dd, 1H, *J*_{1,2} 3.6 Hz, *J*_{2,3} 9.8 Hz, H-2), 3.84 (dd, 1H, *J*_{2,3} 9.8 Hz, *J*_{3,4} 3,4 Hz, H-3), 3.66 (m, 1H, H-5), 3.44 (s, 3H, OCH₃). ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 147.7 (C=CH₂), 137.8–126.6, (Ph), 110.6 (C=CH₂), 101.3 (C-1), 99.8 (PhCH), 79.3 (C-2, C-3), 76.2 (C-4), 73.9 [(OCH₂)C(CH₂O)], 69.3 (C-6), 62.8 (C-5), 55.6 (OCH₃). HRMS (CI): [M+H]⁺, encontrado 335.1479. C₁₈H₂₃O₆ requerido 335.1495. Anal. Calcd para C₁₈H₂₂O₆: C, 64.66; H, 6.63. Encontrado C, 64.51; H, 6.58.

6.8.7. 1,5-Anhidro-4,6-*O*-(*R*)-bencilidén-2,3-*O*-(2-metilidén-1,3-propilén)-D-glucitol 145

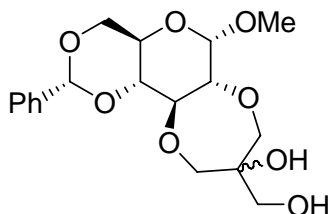


El sólido obtenido se purificó por cromatografía en columna, usando hexano-acetato de etilo (2:1) como eluyente, como un sólido blanco. Rend 10.4 g (97%); P.F. 79–81 °C; $[\alpha]_D^{20} +9.5$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂); MS (EI): *m/z* 304 (80%) [M]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7.5–7.2 (m, 5H, Ph), 5.51 (s, 1H, PhCH), 5.04 (m, 2H, C=CH₂), 4.50–4.24 [m, 6H, (OCH₂)C(CH₂O), H-1_e, H-6_e], 4.03–3.97 (m, 1H, H-1_a), 3.68–3.45 (m, 3H, H-3, H-4, H-6_a), 3.40–3.31 (m, 1H, H-5), 3.28–3.21 (m, 1H, H-2). ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 147.0 (C=CH₂), 137.2–126.4 (Ph), 112.1 (C=CH₂), 101.9 (PhCH), 83.9 (C-2), 79.9 (C-3), 79.3 (C-4), 73.1, 72.9 [(OCH₂)C(CH₂O)], 71.4 (C-1), 68.8 (C-6), 62.7 (C-5). HRMS (EI): [M]⁺, encontrado 304.1316. C₁₇H₂₀O₅ requerido 304.1311.

6.9. Reacción de dihidroxilación

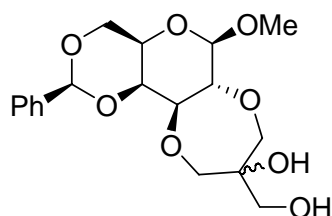
A una disolución de los 4,6-*O*-bencilidén-2,3-*O*-(2-metilidén-1,3-propilén) derivados **139–145** (1.3 g, 4.0 mmoles) en diclorometano (300 mL) se añade óxido de trimetilamina (0.58 g, 5.2 mmoles) y disolución de OsO₄ en *t*-BuOH (2.5% p/v) en cantidad catalítica (0.5 ml, 0.04 mmoles). Se agita durante 24 horas a temperatura ambiente. La disolución se lava con disolución acuosa diluida de bisulfito sódico y con agua, se seca con sulfato de magnesio anhidro y se evapora a sequedad. El sólido obtenido se purifica mediante cromatografía en columna.

6.9.1. Metil 4,6-*O*-(*R*)-bencilidén-2,3-*O*-(2-hidroxi-2-hidroximetil-1,3-propilén)- α -D-glucopiranosido 146



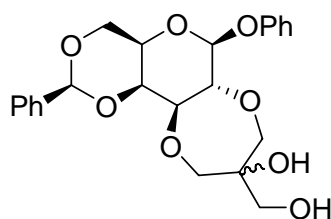
El sólido obtenido se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando como eluyente diclorometano–metanol (80:1), como una mezcla de diastereoisómeros (1:1). Rend. 1.2 g (81%); P.F. 48–50 °C; $[\alpha]_D +74.2$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂); MS (EI): *m/z* 368 (45%) $[M]^+$. ¹H RMN (500MHz, CDCl₃): δ 7.6–7.2 (m, 5H, Ph), 5.51, 5.49 (2s, 1H, PhCH), 4.82, 4.78 (2d, 1H, *J*_{1,2} 3.6 Hz, H-1), 4.26 (m, 1H, H-6_e), 3.43, 3.42 (2s, OCH₃), 3.05, 2.10 (2s, 2H, 2OH). ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 137.1, 137.0, 129.2, 129.1, 128.3, 128.2, 126.4 (Ph), 102.0, 101.9 (PhCH), 99.8, 99.5 (C-1), 83.1, 82.2 (C-2), 80.4, 79.7 (C-3), 79.6, 79.5 (C-4), 77.1 [C(OH)], 75.8, 75.5, 75.3, 74.8 [(OCH₂)C(CH₂O)], 69.0, 68.9 (C-6), 64.9, 64.5 (CH₂OH), 62.9, 62.8 (C-5), 55.5, 55.4 (OCH₃). HRMS (EI): $[M]^+$, encontrado 368.146992. C₁₈H₂₄O₈ requerido 368.147118. Anal. Calcd para C₁₈H₂₄O₈: C, 58.69; H, 6.57. Encontrado: C, 58.57; H, 6.67.

6.9.2. Metil 4,6-*O*-(*S*)-bencilidén-2,3-*O*-(2-hidroxi-2-hidroximetil-1,3-propilén)- β -D-galactopiranosido 149



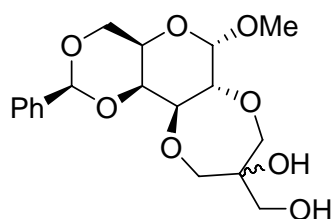
El sólido obtenido se purificó por cromatografía en columna, usando hexano-acetato de etilo (1:1) como eluyente, como un sólido blanco. Rend 0.9 g (60%), como una mezcla de diastereoisómeros en proporción (1:1). $[\alpha]_D +8.4$ (*c* 0.3, CH₂Cl₂); MS (CI): *m/z* 369 (25%) $[M+H]^+$. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7.5–7.3 (m, 5H, Ph), 5.59, 5.58 (2s, 1H, PhCH), 4.40, 4.33 (2d, 1H, *J*_{1,2} 7.5 Hz, H-1), 4.37, 4.36 [2d, 1H, ²*J*_{A,B} 12.5 Hz, (OCH_AH_B)C(CH_DH_EO)], 4.32, 4.31 (2dd, 1H, *J*_{5,6e} 1.0 Hz, *J*_{5,6e} 12.8 Hz, H-6_e), 4.12, 4.10 (2dd, 1H, *J*_{5,6a} 1.9 Hz, *J*_{5,6e} 12.5 Hz, H-6_a), 4.08–4.02 [m, 3H, (OCH_AH_B)C(CH_DH_EO)], 3.96–3.68 [m, 5H, H-2, H-3, H-4, CH₂(OH)], 3.62, 3.61 (2s, OCH₃), 3.55–3.42 (m, 3H, 2-OH, H-5). ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 137.6–126.4 (Ph), 102.3, 102.1 (PhCH), 101.2, 101.1 (C-1), 82.3, 81.6 (C-2), 79.7, 79.2 (C-3), 76.9, 76.5 [C(OH)], 76.4, 76.3 (C-4), 73.7, 73.6 [(OCH₂)C(CH₂O)], 69.1 (C-6), 66.5, 66.4 (CH₂OH), 64.6, 64.2 (C-5), 56.8, 56.7 (OCH₃). HRMS (CI): $[M+H]^+$, encontrado 369.1556. C₁₈H₂₅O₈ requerido 369.1549.

6.9.3. Fenil 4,6-*O*-(*S*)-bencilidén-2,3-*O*-(2-hidroxi-2-hidroximetil-1,3-propilén)-β-*D*-galactopiranosido 150



El sólido obtenido se purificó por cromatografía en columna, usando hexano-acetato de etilo (1:1) como eluyente, como un sólido blanco. Rend 1.5 g (88%), como una mezcla de diastereoisómeros em proporción (1:1). P.F. 80–82 °C; $[\alpha]_D +140.1$ (c 1.0, CH_2Cl_2); MS (CI): m/z 431 (30%) $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7.8–7.1 (m, 10H, 2Ph), 5.76, 5.75 (2s, 1H, PhCH), 4.97, 4.96 (2d, 1H, $J_{1,2}$ 7.9 Hz, H-1), 4.38–4.05 [m, 6H, (OCH_2)C(CH_2O), H-6_e, H-6_a], 3.93–3.67 [m, 5 H, H-2, H-3, H-4, $\text{CH}_2(\text{OH})$], 3.56–3.38 (m, 3H, 2-OH, H-5). ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 134.4–116.4 (Ph), 101.9, 101.8 (PhCH), 98.9, 98.7 (C-1), 82.9, 82.7 (C-2), 79.7, 79.2 (C-3), 76.9, 76.5 [C(OH)], 75.7, 75.6 (C-4), 73.7, 73.6 [(OCH_2)C (CH_2O)], 69.1 (C-6), 66.5, 66.4 (CH_2OH), 64.6, 64.2 (C-5). HRMS (CI): $[\text{M}+\text{H}]^+$, encontrado 431.1721. $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{O}_8$ requerido 431.1706.

6.9.4. Metil 4,6-*O*-(*S*)-bencilidén-2,3-*O*-(2-hidroxi-2-hidroximetil-1,3-propilén)-α-*D*-galactopiranosido 151



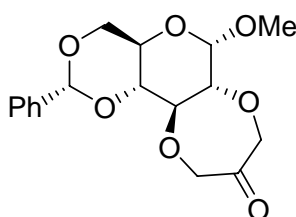
El sólido obtenido se purificó por cromatografía en columna, usando hexano-acetato de etilo (4:1) como eluyente, como un sólido blanco. Rend 1.4 g (95%), como una mezcla de diastereoisómeros em proporción (1:1). P.F. 80–82 °C; $[\alpha]_D +140.1$ (c 1.0, CH_2Cl_2); MS (CI): m/z 369 (20%) $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7.5–7.3 (m, 5H, Ph), 5.54, 5.53 (2s, 1H, PhCH), 4.97, 4.93 (2d, 1H, $J_{1,2}$ 3.5 Hz, H-1), 4.34, 4.32 [2d, 1H, $^2J_{A,B}$ 11.4 Hz, (OCH_AH_B)C($\text{CH}_D\text{H}_E\text{O}$)], 4.25, 4.24 [2d, 1H, $^2J_{D,E}$ 12.5 Hz, (OCH_AH_B)C($\text{CH}_D\text{H}_E\text{O}$)], 4.17–3.86 [m, 5H, H-4, H-6_e, H-6_a,

(OCH_AH_B)C(CH_DH_EO)], 3.80–3.56 [m, 4H, H-2, H-3, CH₂(OH)], 3.43, 3.42 (2s, OCH₃), 3.40–3.37 (m, 2H, OH, H-5). ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 137.7–126.2 (Ph), 101.1, 100.9 (PhCH), 100.1, 100.0 (C-1), 84.5, 83.5 (C-2), 79.9, 79.7 (C-3), 77.2, 76.7 [C(OH)], 76.2, 76.1 (C-4), 73.3, 73.1, 72.5, 72.84 [(OCH₂)C(CH₂O)], 69.4, 69.2 (C-6), 64.4, 64.3 (CH₂OH), 63.1, 62.9 (C-5), 55.7, 55.6 (OCH₃). HRMS (CI): [M+H]⁺, encontrado 369.1538. C₁₈H₂₅O₈ requerido 369.1549.

6.10. Reacción de ruptura oxidativa del diol

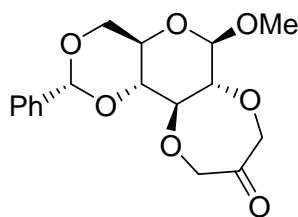
A una disolución de los dioles **146–152** (1.8 mmoles) en etanol–agua (1:2) (120 mL) se añade una disolución de peryodato sódico (0.77 g) en agua (9 mL) y se agita a temperatura ambiente durante una noche. Se evapora la mayor parte del etanol en rotavapor y la disolución se extrae con diclorometano (5 × 40 mL), se seca sobre sulfato de magnesio anhidro y se evapora a sequedad. El sólido obtenido se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice.

6.10.1. Metil 4,6-*O*-(*R*)-bencilidén-2,3-*O*-(2-oxo-1,3-propilén)-α-D-glucopiranosido **153**.



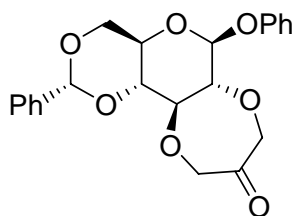
El sólido obtenido se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando como eluyente diclorometano–hexano (10:1), como un sólido blanco. Rend 0.5 g (85%); P.F. 124–125 °C; [α]_D +208.8 (c 1.0, CH₂Cl₂); MS (EI): *m/z* 336 [M]⁺ (100%); ¹H RMN (500MHz, CDCl₃): δ 7.6–7.3 (m, 5H, Ph), 5.53 (s, 1H, PhCH), 4.88 (d, 1H, *J*_{1,2} 3.7 Hz, H-1), 4.4–4.2 [m, 5H, H-6_e, (OCH₂)C(CH₂O)], 4.04 (t, 1H, *J*_{2,3} = *J*_{3,4} 9.2 Hz, H-3), 3.88 (dt, 1H, *J*_{5,6e} 4.7 Hz, *J*_{4,5} = *J*_{5,6a} 10.0 Hz, H-5), 3.75 (t, 1H, *J*_{5,6e} = *J*_{6e,6a} 10.3 Hz, H-6_a), 3.63 (t, 1H, *J*_{3,4} = *J*_{4,5} 9.4 Hz, H-4), 3.59 (dd, 1H, *J*_{1,2} 3.7 Hz, *J*_{2,3} 9.0 Hz, H-2), 3.47 (s, 3H, OCH₃). ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 209.7 (C=O), 137.1, 129.3, 128.3, 126.4 (Ph), 102.0 (PhCH), 99.1 (C-1), 85.2 (C-2), 82.8 (C-3), 79.2 (C-4), 77.9, 77.3 [(OCH₂)C(CH₂O)], 68.9 (C-6), 62.7 (C-5), 55.5 (OCH₃). HRMS (EI): [M]⁺, encontrado 336.120591. C₁₇H₂₀O₇ requerido 336.120903. Anal. Calcd para C₁₇H₂₀O₇: C, 60.71; H, 5.99. Encontrado: C, 60.55; H, 6.12.

6.10.2. Metil 4,6-*O*-(*R*)-bencilidén-2,3-*O*-(2-oxo-1,3-propilén)- β -D-glucopiranosido 154



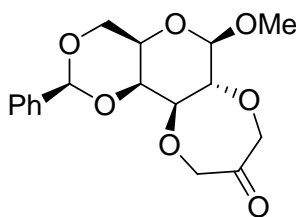
El sólido obtenido se purificó por cromatografía en columna, usando hexano-acetato de etilo (4:1) como eluyente, como un sólido blanco. Rend 0.4 g (73%); P.F. 163–164 °C; $[\alpha]_D +34.8$ (*c* 0.5, CH₂Cl₂); MS (CI): *m/z* 337 (40%) [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7.6–7.3 (m, 5H, Ph), 5.53 (s, 1H, PhCH), 4.43 (d, 1H, $J_{1,2}$ 7.8 Hz, H-1), 4.41–4.22 [m, 5H, H-6_e, (OCH₂)C(CH₂O)], 3.79 (t, 1H, $J_{5,6e} = J_{6a,6e}$ 10.2 Hz, H-6_a), 3.73–3.66 (m, 2H, H-3, H-4), 3.55 (s, 3H, OCH₃), 3.46 (dt, 1H, $J_{5,6e}$ 5.0 Hz, $J_{4,5} = J_{5,6a}$ 9.9 Hz, H-5), 3.71 (t, 1H, $J_{1,2} = J_{2,3} = 8.0$ Hz, H-2). ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 203.0 (C=O), 129.8–119.3 (Ph), 95.4 (PhCH), 94.8 (C-1), 87.0 (C-2), 86.0 (C-3), 78.4 (C-4), 78.0, 77.7 [(OCH₂)C(CH₂O)], 68.6 (C-6), 66.7 (C-5), 57.5 (OCH₃). HRMS (CI): [M+H]⁺, encontrado 337.1292. C₁₇H₂₁O₇ requerido 337.1287.

6.10.3. Fenil 4,6-*O*-(*R*)-bencilidén-2,3-*O*-(2-oxo-1,3-propilén)- β -D-glucopiranosido 155



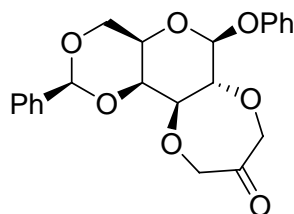
El sólido obtenido se purificó por cromatografía en columna, usando hexano-acetato de etilo (4:1) como eluyente, como un sólido blanco. Rend 0.6 g (88%); P.F. 148–150 °C; $[\alpha]_D +13.4$ (*c* 0.9, CH₂Cl₂); MS (CI): *m/z* 399 (35%) [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7.5–7.1 (m, 10H, 2Ph), 5.55 (s, 1H, PhCH), 5.12 (d, 1H, $J_{1,2}$ 7.7 Hz, H-1), 4.44–4.26 [m, 5H, H-6_e, (OCH₂)C(CH₂O)], 3.84–3.73 (m, 3H, H-3, H-4, H-6_a), 3.64 (t, 1H, $J_{1,2} = J_{2,3}$ 8.0 Hz, H-2) 3.59 (dt, 1H, $J_{5,6e}$ 5.0 Hz, $J_{4,5} = J_{5,6a}$ 10.0 Hz, H-5). ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 209.8 (C=O), 136.7–117.4 (Ph), 101.9 (PhCH), 99.6 (C-1), 86.6 (C-2), 86.0 (C-3), 78.2 (C-4), 78.0, 77.8 [(OCH₂)C(CH₂O)], 68.6 (C-6), 66.9 (C-5). HRMS (EI): [M]⁺, encontrado 398.1359. C₂₂H₂₂O₇ requerido 398.1366.

6.10.4. Metil 4,6-*O*-(*S*)-bencilidén-2,3-*O*-(2-oxo-1,3-propilén)-β-*D*-galactopiranosido 156



El sólido obtenido se purificó por cromatografía en columna, usando hexano-acetato de etilo (4:1) como eluyente, como un sólido blanco. Rend 0.5 g (90%); P.F. 90–91 °C; $[\alpha]_D +38.8$ (c 0.7, CH_2Cl_2); MS (CI): m/z 337 (20%) $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 7.5–7.3 (m, 5H, Ph), 5.54 (s, 1H, PhCH), 4.40 (d, $J_{1,2}$ 7.6 Hz, 1H, H-1), 4.38–4.33 [m, 4H, H-4, $(\text{OCH}_2)\text{C}(\text{CH}_A\text{H}_B\text{O})$], 4.31 (dd, $J_{5,6e}$ 1.5 Hz, $J_{6a,6e}$ 11.9 Hz, 1H, H-6e), 4.25 [d, 1H, $^2J_{A,B}$ 16.2 Hz, $(\text{OCH}_2)\text{C}(\text{CH}_A\text{H}_B\text{O})$], 4.09 (dd, $J_{5,6a}$ 1.8 Hz, $J_{6a,6e}$ 12.4 Hz, 1H, H-6a), 3.90 (dd, 1H, $J_{1,2}$ 7.5 Hz, $J_{2,3}$ 9.5 Hz, H-2), 3.60–3.57 (m, 4H, H-3, OCH_3), 3.47 (m, 1H, H-5). ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 209.9 (C=O), 137.4–126.6 (Ph), 101.9 (PhCH), 101.6 (C-1), 85.4 (C-2), 82.6 (C-3), 77.8, 77.4 [$(\text{OCH}_2)\text{C}(\text{CH}_2\text{O})$], 75.6 (C-4), 69.1 (C-6), 66.6 (C-5), 57.0 (OCH_3). HRMS (CI): $[\text{M}+\text{H}]^+$, encontrado 337.1279. $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{O}_7$ requerido 337.1287.

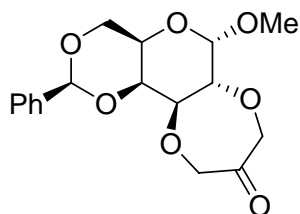
6.10.5. Fenil 4,6-*O*-(*S*)-bencilidén-2,3-*O*-(2-oxo-1,3-propilén)-β-*D*-galactopiranosido 157



El sólido obtenido se purificó por cromatografía en columna, usando hexano-acetato de etilo (4:1) como eluyente, como un sólido blanco. Rend 0.6 g (84%); P.F. 104–106 °C; $[\alpha]_D +15.6$ (c 1.0, CH_2Cl_2); MS (CI): m/z 399 (20%) $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 7.8–7.2 (m, 10H, 2Ph), 5.55 (s, 1H, PhCH), 5.12 (d, 1H, $J_{1,2}$ 7.7 Hz, H-1), 4.44–4.26 [m, 4H, H-4, H-6e, $(\text{OCH}_2)\text{C}(\text{CH}_2\text{O})$], 3.84–3.73 [m, 3H, H-6a, $(\text{OCH}_2)\text{C}(\text{CH}_2\text{O})$], 3.64 (t, 1H, $J_{1,2} = J_{2,3}$ 7.7 Hz, H-2), 3.61–3.53 (m, 2H, H-3, H-5). ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 209.9 (C=O), 136.8–116.7 (Ph), 102.0 (PhCH), 99.6 (C-1), 89.7 (C-2), 86.0 (C-3), 78.3, 78.0 [$(\text{OCH}_2)\text{C}(\text{CH}_2\text{O})$], 75.6 (C-4), 68.6 (C-6), 66.9 (C-5), 57.0

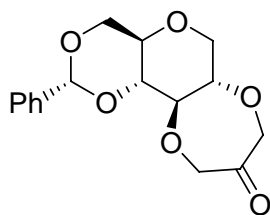
(OCH₃). HRMS (CI): [M+H]⁺, encontrado 399.1440. C₂₂H₂₃O₇ requerido 399.1444.

6.10.6. Metil 4,6-*O*-(*S*)-bencilidén-2,3-*O*-(2-oxo-1,3-propilén)- α -D-galactopiranosido 158



El sólido obtenido se purificó por cromatografía en columna, usando hexano-acetato de etilo (4:1) como eluyente, como un sólido blanco. Rend 0.6 g (94%); P.F. 99–101 °C; [α]_D +19.0 (*c* 0.5, CH₂Cl₂); MS (CI): *m/z* 337 (30%) [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7.5–7.3 (m, 5H, Ph), 5.55 (s, 1H, PhCH), 5.0.3 (d, 1H, *J*_{1,2} 3.6 Hz, H-1), 4.40 (m, 1H, H-4), 4.32–4.29 [m, 4H, (OCH₂)C(CH₂O)], 4.27 (dd, 1H, *J*_{5,6e} 1.4 Hz, *J*_{6a,6e} 12.5 Hz, H-6_e), 4.13 (dd, 1H, *J*_{1,2} 3.6 Hz, *J*_{2,3} 9.8 Hz, H-2), 4.09 (dd, 1H, *J*_{5,6a} 1.5 Hz, *J*_{6a,6e} 12.5 Hz, H-6_a), 4.02 (dd, 1H, *J*_{3,4} 3.4 Hz, *J*_{2,3} 9.7 Hz, H-3), 3.70 (m, 1H, H-5), 3.47 (s, 3H, OCH₃). ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 209.9 (C=O), 137.4–126.5 (Ph), 101.4 (PhCH), 99.3 (C-1), 80.8 (C-2), 80.7 (C-3), 77.5, 77.4 [(OCH₂)C(CH₂O)], 75.8 (C-4), 69.2 (C-6), 62.8 (C-5), 55.7 (OCH₃). HRMS (CI): [M+H]⁺, encontrado 337.1278. C₁₇H₂₁O₇ requerido 337.1287.

6.10.7. 1,5-Anhidro-4,6-*O*-(*R*)-bencilidén-2,3-*O*-(2-oxo-1,3-propilén)-D-glucitol 159



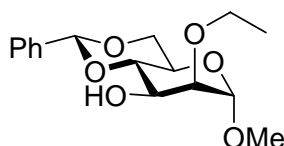
El sólido obtenido se purificó por cromatografía en columna, usando hexano-acetato de etilo (4:1) como eluyente, como un sólido blanco. Rend 0.3 g (60%); P.F. 138–139 °C; [α]_D +14.7 (*c* 1.0, CH₂Cl₂); MS (EI): *m/z* 306 (100%) [M]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7.8–7.2 (m, 10H, 2Ph), 5.51 (s, 1H, PhCH), 4.39–4.21 [m, 6H, H-1_e, H-6_e, (OCH₂)C(CH₂O)], 4.09–4.03 (m, 1H, H-1_a), 3.69 (t, 1H, *J*_{5,6a} *J*_{6e,6a} 10.3 Hz, H-6_a), 3.64–3.58 (m, 2H, H-3, H-4), 3.44–3.35 (m, 1H, H-5), 3.32–

3.29 (m, 1H, H-2) ppm. ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 210.0 (C=O), 137.0–126.4 (Ph), 101.9 (PhCH), 87.4 (C-2), 83.3 (C-3), 78.9 (C-4), 77.8, 77.6 $[(\text{OCH}_2)\text{C}(\text{CH}_2\text{O})]$, 71.8 (C-1), 68.8 (C-6), 62.6 (C-5). HRMS (EI): $[\text{M}]^+$, encontrado 306.11073. $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_6$ requerido 306.1103.

6.11. Síntesis de metil 2-*O*-alquil-4,6-*O*-bencilidén- α -D-manopiranosidos

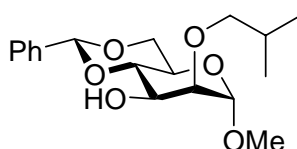
A una disolución de metil 4,6-*O*-bencilidén- α -D-manopiranosido (1.0 mmol) en diclorometano seco (10 mL), se le añade hidrogenosulfato de tetrabutilamonio en cantidad catalítica, hidróxido de sodio (1.5 mmol) y el correspondiente yoduro de alquilo. Se calienta durante 2 horas a 45 °C. Se diluye con diclorometano y se lava con agua, se seca. La fase orgánica y se evapora a sequedad.

6.11.1. Metil 4,6-*O*-(*R*)-bencilidén-2-*O*-etil- α -D-manopiranosido 163



El sirupo obtenido se purificó por cromatografía en columna, usando hexano-acetato de etilo (2:1) como eluyente. Rend 0.15 g (50%); $[\alpha]_{\text{D}} +71.4$ (c 1.0, CH_2Cl_2); MS (CI): m/z 311 (90%) $[\text{M}]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 7.36–7.33 (m, 5H, Ph), 5.57 (s, 1H, PhCH), 4.77 (d, 1H, $J_{1,2}$ 1.0 Hz, H-1), 4.26 (dd, 1H, $J_{5,6e}$ 4.7 Hz, $J_{6e,6a}$ 10.1 Hz, H-6_e), 4.03 (dt, 1H, $J_{2,3}$ 4.0 Hz, $J_{3,4} = J_{3,\text{OH}}$ 9.4 Hz, H-3), 3.80 (m, 4H, H-4, H-5, H-6_a, $\text{OCH}_A\text{H}_B\text{CH}_3$), 3.66 (dd, 1H, $J_{1,2}$ 1.3 Hz, $J_{2,3}$ 4.0 Hz, H-2), 3.61 (m, 1H, $\text{OCH}_A\text{H}_B\text{CH}_3$), 3.39 (s, 3H, OCH_3), 2.39 (d, 1H, $J_{3,\text{OH}}$ 8.9 Hz, OH), 1.26 (t, 1H, J 7.0 Hz, OCH_2CH_3). ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 137.3–126.3 (Ph), 102.1 (PhCH), 99.2 (C-1), 79.5 (C-4), 79.8 (C-2), 68.7 (C-6), 68.3 (C-3), 67.2 (OCH_2CH_3), 63.2 (C-5), 54.4 (OCH_3), 15.2 (OCH_2CH_3). HRMS (CI): $[\text{M}+\text{H}]^+$, encontrado 311.1495. $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_6$ requerido 311.1495.

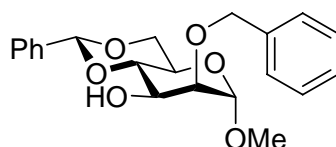
6.11.2. Metil 4,6-*O*-(*R*)-bencilidén-2-*O*-isobutil- α -D-manopiranosido 164



El sirupo obtenido se purificó por cromatografía en columna, usando hexano-acetato de etilo (5:1)

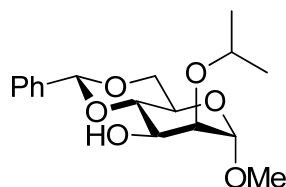
como eluyente. Rend 0.2 g (60%); $[\alpha]_D -3.6$ (c 0.5, CH_2Cl_2); MS (CI): m/z 306 (50%) $[\text{M}]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 7.36–7.26 (m, 5H, Ph), 5.58 (s, 1H, PhCH), 4.77 (d, 1H, $J_{1,2}$ 1.2 Hz, H-1), 4.25 (dd, 1H, $J_{5,6e}$ 5.3 Hz, $J_{6e,6a}$ 9.9 Hz, H-6e), 4.06 (dt, 1H, $J_{2,3}$ 3.9 Hz, $J_{3,4} = J_{3,\text{OH}}$ 9.4 Hz, H-3), 3.78 (m, 3H, H-4, H-5, H-6a), 3.63 (dd, 1H, $J_{1,2}$ 1.2 Hz, $J_{2,3}$ 4.0 Hz, H-2), 3.43 [m, 1H, $\text{OCH}_A\text{H}_B\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 3.39 (s, 3H, OCH_3), 3.31 [m, 1H, $\text{OCH}_A\text{H}_B\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 2.38 (d, 1H, $J_{3,\text{OH}}$ 9.7 Hz, OH), 1.92 [m, 1H, $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 0.94 [m, 6H, $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$]. ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 137.3–126.3 (Ph), 102.1 (PhCH), 98.9 (C-1), 79.6 (C-4), 79.1 (C-2), 78.4 [$\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 68.8 (C-6), 68.5 (C-3), 63.2 (C-5), 54.9 (OCH_3), 28.7 [$\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 19.2 [$\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$]. HRMS (CI): $[\text{M}+\text{H}]^+$, encontrado 339.1808. $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_6$ requerido 339.1807.

6.11.3. Metil 2-*O*-bencil-4,6-*O*-(*R*)-bencilidén- α -D-manopiranosido 165



El sólido obtenido se purificó por cromatografía en columna, usando hexano-acetato de etilo (6:1) como eluyente, Rend 0.17 g (45%); MS (CI): m/z 373 (60%) $[\text{M}]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 7.35–7.26 (m, 10H, 2Ph), 5.57 (s, 1 H, PhCH), 4.76 (d, 1H, J_{gem} 11.6 Hz, $\text{OCH}_A\text{H}_B\text{Ph}$), 4.75 (d, 1H, $J_{1,2}$ 1.4 Hz, H-1), 4.70 (d, 1H, J_{gem} 11.6 Hz, $\text{OCH}_A\text{H}_B\text{Ph}$), 4.26 (dd, 1H, $J_{5,6e}$ 4.4 Hz, $J_{6e,6a}$ 9.8, H-6e), 4.08 (m, 1H, H-3), 3.91 (t, 1H, $J_{5,6e} = J_{6e,6a}$ 9.8 Hz, H-6a), 3.81 (m, 3H, H-2, H-4, H-5), 3.36 (s, 3H, OCH_3), 2.36 (d, 1H, $J_{3,\text{OH}}$ 8.5 Hz, OH). ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 137.7–126.3 (2Ph), 102.1 (PhCH), 99.4 (C-1), 79.5 (C-2), 78.5 (C-4), 73.7 (OCH_2Ph), 68.8 (C-6), 68.7 (C-3), 63.3 (C-5), 54.9 (OCH_3). HRMS (CI): $[\text{M}+\text{H}]^+$, encontrado 373.1639. $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_6$ requerido 373.1651.

6.11.4. Metil 4,6-*O*-(*R*)-bencilidén-2-*O*-isopropil- α -D-manopiranosido 166



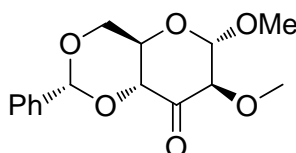
El sólido obtenido se purificó por cromatografía en columna, usando hexano-acetato de etilo (4:1)

como eluyente. Rend 0.17 g (50%); P.F. 87–88 °C; $[\alpha]_D +47.1$ (c 1.0, CH_2Cl_2); MS (CI): m/z 325 (80%) $[\text{M}]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 7.51–7.32 (m, 5H, Ph), 5.57 (s, 1H, PhCH), 4.69 (d, 1H, $J_{1,2}$ 1.1 Hz, H-1), 4.24 (dd, 1H, $J_{5,6e}$ 4.7 Hz, $J_{6e,6a}$ 10.2 Hz, H-6e), 4.00 (m, 3H, H-3, H-4, H-6a), 3.63 (dd, 1H, $J_{1,2}$ 1.2 Hz, $J_{2,3}$ 4 Hz, H-2), 4.00 (dt, 1H, $J_{3,4} = J_{3,\text{OH}}$ 9.5 Hz, $J_{2,3}$ 4.0 Hz, H-3), 3.79 [m, 4H, H-4, H-5, H-6a, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$], 3.73 (dd, 1H, $J_{1,2}$ 1.2 Hz, $J_{2,3}$ 4.0 Hz, H-2), 3.38 (s, 3H, OCH_3), 2.28 (d, 1H, $J_{3,\text{OH}}$ 8.9 Hz, OH), 1.22 [m, 6H, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$]. ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 137.4–126.3 (Ph), 102.1 (PhCH), 100.5 (C-1), 79.6 (C-2), 77.2 [$\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$], 73.0 (C-3), 68.8 (C-3), 68.2 (C-6), 63.2 (C-5), 54.8 (OCH_3), 22.9–22.1 [$\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$]. HRMS (CI): $[\text{M}+\text{H}]^+$, encontrado 335.1657. $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_6$ requerido 335.11651. Anal. Calcd para $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_6$: C, 62.95; H, 7.46. Encontrado C, 62.62; H, 7.45.

6.12. Síntesis de metil 2-O-alkuil-4,6-O-bencilidén- α -D-arabino-hexopiranosido-3-ulosa

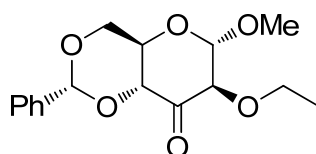
A una disolución de metil 2-O-alkuil-4,6-O-bencilidén- α -D-manopiranosido **162–166** (1.0 mmol) en diclorometano seco (20 mL) se añade clorocromato de piridinio (2.0 mmol) y tamiz molecular de 3 Å (5 g). La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche. Después de que la cromatografía de placa fina mostró que la reacción había terminado, se añadió dietileter y se filtró por una columna de sílica que contenía CaSO_4 (10%); Este filtrado se evaporó a sequedad y se obtuvo un sólido puro.

6.12.1. Metil 4,6-O-(R)-bencilidén-2-O-metil- α -D-arabino-hexopiranosido-3-ulosa **168**¹⁴⁴



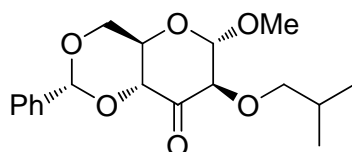
Rend 0.25 g (84%); MS (EI): m/z 395 (50%) $[\text{M}]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 7.52–7.36 (m, 5H, Ph), 5.60 (s, 1H, PhCH), 4.99 (d, 1H, $J_{1,2}$ 1.0 Hz, H-1), 4.80 (d, 1H, $J_{4,5}$ 9.7 Hz, H-4), 4.38 (dd, 1H, $J_{5,6e}$ 4.7 Hz, $J_{6e,6a}$ 10.1, H-6e), 4.10 (dt, 1H, $J_{5,6e}$ 4.7 Hz, $J_{4,5} = J_{5,6a}$ 9.8, H-5), 4.00 (t, 1H, $J_{5,6a} = J_{6e,6a}$ 10.2 Hz, H-6a), 3.66 (d, 1H, $J_{1,2}$ 1.0 Hz, H-2), 3.42 (s, 3H, OCH_3), 3.40 (s, 3H, OCH_3). ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 198.1 (C=O), 136.5–126.3 (Ph), 103.1 (C-1), 102.2 (PhCH), 85.2 (C-2), 80.9 (C-4), 69.3 (C-6), 66.3 (C-5), 58.0 (OCH_3), 55.1 (OCH_3). HRMS (CI): $[\text{M}+\text{H}]^+$, encontrado 295.1183. $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_6$ requerido 295.1182.

6.12.2. Metil 4,6-*O*-(*R*)-bencilidén-2-*O*-etil- α -D-*arabino*-hexopiranosido-3-ulososa 169



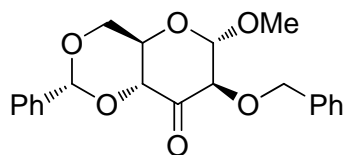
Rend 0.2 g (65%); $[\alpha]_D +71.4$ (c 1.0, CH_2Cl_2); MS (EI): m/z 309 (100%) $[\text{M}]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 7.52–7.35 (m, 5H, Ph), 5.61 (s, 1H, PhCH), 4.98 (d, 1H, $J_{1,2}$ 1.0 Hz, H-1), 4.83 (d, 1H, $J_{4,5}$ 9.7 Hz, H-4), 4.38 (dd, 1H, $J_{5,6e}$ 4.6 Hz, $J_{6e,6a}$ 10.2 Hz, H-6_e), 4.08 (dt, 1H, $J_{5,6e}$ 4.6 Hz, $J_{4,5} = J_{5,6a}$ 10.0 Hz, H-5), 4.00 (t, 1H, $J_{5,6a} = J_{6e,6a}$ 10.2 Hz, H-6_a), 3.77 (d, 1H, $J_{1,2}$ 1.0 Hz, H-2), 3.57 (m, 2H, OCH_2CH_3), 3.40 (s, 3H, OCH_3), 1.24 (t, 3H, J 7.0 Hz, OCH_2CH_3). ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 198.5 (C=O), 136.1–126.3 (Ph), 103.3 (C-1), 102.1 (PhCH), 83.6 (C-2), 80.9 (C-4), 69.3 (OCH_2CH_3), 66.3 (C-6), 66.2 (C-5), 55.1 (CH_3O), 15.1 (OCH_2CH_3). HRMS (CI): $[\text{M}+\text{H}]^+$, encontrado 309.1338. $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_6$ requerido 309.1336.

6.12.3. Metil 4,6-*O*-(*R*)-bencilidén-2-*O*-isobutil- α -D-*arabino*-hexopiranosido-3-ulososa 170



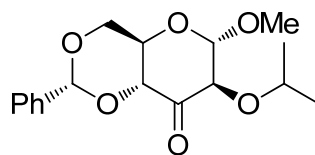
Rend 0.28 g (83%); $[\alpha]_D +70.9$ (c 1.0, CH_2Cl_2); MS (CI): m/z 337 (10%) $[\text{M}]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 7.52–7.36 (m, 5H, Ph), 5.6 (s, 1H, PhCH), 4.99 (d, 1H, $J_{1,2}$ 1.2 Hz, H-1), 4.78 (d, 1H, $J_{4,5}$ 9.6 Hz, H-4), 4.37 (dd, 1H, $J_{5,6e}$ 4.6 Hz, $J_{6e,6a}$ 10.0 Hz, H-6_e), 4.08 (dt, 1H, $J_{5,6e}$ 4.6 Hz, $J_{4,5} = J_{5,6a}$ 9.6 Hz, H-5), 4.08 (t, 1H, $J_{4,5} = J_{5,6a}$ 10.0 Hz, H-6_a), 3.74 (d, 1H, $J_{1,2}$ 1.2 Hz, H-2), 3.40 (s, 3H, OCH_3), 3.26 [m, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 1.89 [m, 1H, $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 0.92 [m, 6H, $\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$]. ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 198.3 (C=O), 136.5–126.3 (Ph), 103.2 (C-1), 102.2 (PhCH), 83.9 (C-2), 81.0 (C-4), 77.2 [$\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 69.4 (C-6), 66.3 (C-5), 55.0 (OCH_3), 28.3 [$\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 19.1 [$\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$]. HRMS (EI): $[\text{M}]^+$, encontrado 336.1574. $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_6$ requerido 336.1573.

6.12.4. Metil 2-*O*-bencil-4,6-*O*-(*R*)-bencilidén- α -D-arabino-hexopiranosido-3-ulosa 171



Rend 0.3 g (80%); P.F. 105–106 °C; $[\alpha]_D +48.1$ (c 0.5, CH_2Cl_2); MS (CI): m/z 371 (30%) $[\text{M}]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7.71–7.66 (m, 10H, 2Ph), 5.60 (s, 1H, PhCH), 4.99 (d, 1H, $J_{1,2}$ 1.1 Hz, H-1), 4.87 (d, 1H, $J_{4,5}$ 9.6 Hz, H-4), 4.67 (d, 1H, J_{gem} 11.8 Hz, $\text{OCH}_A\text{H}_B\text{Ph}$), 4.50 (d, 1H, J_{gem} 11.8 Hz, $\text{OCH}_A\text{H}_B\text{Ph}$), 4.38 (dd, 1H, $J_{5,6e}$ 4.7 Hz, $J_{6e,6a}$ 10.2, H-6_e), 4.10 (dt, 1H, $J_{5,6e}$ 4.6 Hz, $J_{4,5} = J_{5,6a}$ 9.8 Hz, H-5), 3.99 (t, 1H, $J_{5,6a} = J_{6e,6a}$ 9.9 Hz, H-6_a), 3.87 (d, 1H, $J_{1,2} = 1.3$ Hz, H-2), 3.38 (s, 3H, OCH_3). ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 198.0 (C=O), 136.5–126.3 (2Ph), 103.1 (C-1), 102.1 (PhCH), 82.6 (C-2), 81.0 (C-4), 72.2 (OCH_2Ph), 69.3 (C-6), 66.3 (C-5), 55.0 (OCH_3). HRMS (CI): $[\text{M}+\text{H}]^+$, encontrado 371.1486. $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}_6$ requerido 371.1495. Anal. Calcd para $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}_6$: C, 68.10; H, 5.99. Encontrado C, 68.02; H, 6.22.

6.12.5. Metil 4,6-*O*-(*R*)-bencilidén-2-*O*-isopropil- α -D-arabino-hexopiranosido-3-ulosa 172

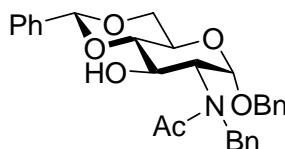


Rend 0.25 g (77%); $[\alpha]_D +53.4$ (c 1.0, CH_2Cl_2); MS (EI): m/z 323 (60%) $[\text{M}]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 7.50–7.26 (m, 5H, Ph), 5.61 (s, 1H, PhCH), 4.91 (d, 1H, $J_{1,2}$ 1.0 Hz, H-1), 4.85 (d, 1H, $J_{4,5}$ 9.6 Hz, H-4), 4.37 (dd, 1H, $J_{6e,6a}$ 10.2 Hz, $J_{5,6e}$ 4.4 Hz, H-6_e), 4.08 (dt, 1H, $J_{5,6e}$ 4.4 Hz, $J_{4,5} = J_{5,6a}$ 10.0 Hz, H-5), 4.00 (t, 1H, $J_{4,5} = J_{5,6a}$ 10.0 Hz, H-6_a), 3.86 (d, 1H, $J_{1,2}$ 1.4 Hz, H-2), 3.37 [m, 1H, J 6.2 Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 3.39 (s, 3H, OCH_3), 1.19 [m, 6H, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$]. ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 198.8 (C=O), 139.6–126.4 (Ph), 103.8 (C-1), 102.1 (PhCH), 81.5 (C-2), 80.9 (C-4), 76.7 [$\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$], 69.3 (C-6), 66.3 (C-5), 55.0 (OCH_3), 22.8, 21.5 [$\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$]. HRMS (CI): $[\text{M}+\text{H}]^+$, encontrado 323.1486. $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_6$ requerido 323.1495.

6.13. Síntesis de alquil 2-*N*-acetil-2-*N*-alquil-2-amino-4,6-*O*-(*R*)-bencilidén-2-desoxi-D-hexopiranosidos 181–187

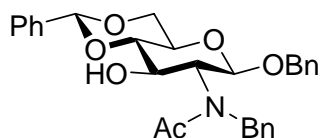
A una disolución del correspondiente alquil 2-*N*-acil-2-amino-4,6-*O*-(*R*)-bencilidén-2-desoxi-D-hexopiranosido **174–180** (10.0 mmol) en THF destilado y seco (200 mL) se agitó bajo atmósfera de argón y se calentó a reflujo, se le añadió una disolución 1M de LAH en THF (15.0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante toda la noche. Se dejó enfriar a temperatura ambiente, se añadió gota a gota una disolución de sulfato sódico (4.5 mL) y el sólido producido se filtró y se lavó con THF anhidro. El filtrado se concentró a sequedad y se acetiló por adición de anhídrido acético-piridina (1:1) (20 mL). La mezcla de reacción se dejó dos días a temperatura ambiente y se vertió sobre agua hielo, el precipitado obtenido se filtró. El sólido se disolvió en metanol (50 mL) y se le añadió una disolución de metóxido sódico (1.0 mmol) en metanol (10 mL). Después de 30 minutos la mezcla se neutralizó con resina Dowex 50 en forma ácida, se filtró y se evaporó a sequedad. El compuesto obtenido se purificó por recristalización de etanol de 96% o por columna cromatográfica.

6.13.1. Bencil 2-*N*-acetil-2-amino-2-*N*-bencil-4,6-*O*-(*R*)-bencilidén-2-desoxi- α -D-glucopiranosido **181**



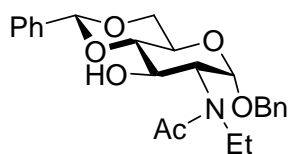
Rend 3.6 g (75%); P.F. 70–71 °C; $[\alpha]_D +103.0$ (c 1.2, CH₂Cl₂); MS (CI) m/z 490 (100%) $[M+H]^+$. ¹H RMN (200 MHz, DMSO-*d*₆, 100 °C): δ 7.5–7.0 (m, 15H, 3Ph), 5.60 (s, 1H, PhCH), 5.07 (d, 1H, $J_{1,2}$ 3.4 Hz, H-1), 1.98 (s, 3H, CH₃). ¹³C RMN (50 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C) δ 172.5, 171.7 (C=O), 139.9–125.7 (3Ph), 100.8, 100.7 (PhCH), 98.6, 97.9 (C-1), 82.6, 82.3 (C-4), 69.2, 68.8 (OCH₂Ph), 67.9 (C-6), 65.6, 65.4 (C-3), 62.9 (C-5), 62.2, 57.4 (C-2), 48.1, 45.9 (NCH₂Ph), 22.4, 22.3 (CH₃). HRMS (CI): $[M+H]^+$, encontrado 490.222753. C₂₉H₃₂NO₆ requerido 490.222963. Anal. Calcd para C₂₉H₃₁NO₆: C, 71.15; H, 6.38; N, 2.86. Encontrado: C, 70.98; H, 6.12; N, 2.81.

6.13.2. Bencil 2-*N*-acetil-2-amino-2-*N*-bencil-4,6-*O*-(*R*)-bencilidén-2-desoxi-β-*D*-glucopiranosido 182



Rend 3.5 g (72%); P.F. 64–65 °C; $[\alpha]_D -68.6$ (*c* 1.8, CH₂Cl₂); MS (CI) *m/z* 490 (100%) [M+H]⁺. ¹H RMN (200 MHz, DMSO-*d*₆, 110 °C) δ 7.5–7.1 (m, 15H, 3Ph) 5.59 (s, 1H, PhCH), 4.63 (d, 1H, *J*_{1,2} 8.3 Hz, H-1), 2.05 (s, 3H, CH₃). ¹³C RMN (50 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C) δ 171.7 (C=O), 139.5–126.2 (3Ph), 100.7 (PhCH), 99.3 (C-1), 81.4 (C-4), 70.0 (OCH₂Ph), 67.9 (C-6), 67.7 (C-3), 65.2, 65.1 (C-2, C-5), 44.3 (NCH₂Ph), 22.3 (CH₃). HRMS (CI): [M+H]⁺, encontrado 490.222427. C₂₉H₃₂NO₆ requerido 490.222963. Anal. Calcd para C₂₉H₃₁NO₆: C, 71.15; H, 6.38; N, 2.86. Encontrado: C, 71.37; H, 6.35; N, 3.00.

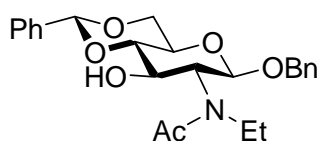
6.13.3. Bencil 2-*N*-acetil-2-amino-4,6-*O*-(*R*)-bencilidén-2-desoxi-2-*N*-etil-α-*D*-glucopiranosido 183



Rend 3.2 g (76%); P.F. 67–68 °C; $[\alpha]_D +124.3$ (*c* 1.6, CH₂Cl₂); MS (CI) *m/z* 428 (100%) [M+H]⁺. ¹H RMN (200 MHz, DMSO-*d*₆, 100 °C) δ 7.5–7.2 (m, 10H, 2Ph), 5.63 (s, 1H, PhCH), 5.51, 5.41 (2d, *J*_{3,OH} 6.1, 5.9 Hz, OH), 5.09, 4.78 (2d, *J*_{1,2} 3.3, 3.6 Hz, H-1), 4.7–4.4 (m, 3H, OCH₂Ph, H-6_e), 2.04, 2.02 (2s, 3H, CH₃CON), 1.12, 0.98 (2t, 3H, *J* 7.0, 6.8 Hz, NCH₂CH₃). ¹³C RMN (50 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C) δ 171.2, 170.6 (C=O), 137.7–126.4 (2Ph), 100.9 (PhCH), 98.8, 97.4 (C-1), 82.8, 82.4 (C-4), 69.1, 68.9 (OCH₂Ph), 67.9 (C-6), 65.8, 65.4 (C-3), 62.7 (C-5), 62.1, 57.4 (C-2), 39.5, 37.7 (NCH₂CH₃), 22.3, 21.5 (CH₃CON), 15.1, 13.7 (NCH₂CH₃). Anal. Calcd para C₂₄H₂₉NO₆: C, 67.43; H, 6.84; N, 3.28. Encontrado: C, 67.66; H, 6.85; N, 3.17.

6.13.4. Bencil 2-*N*-acetil-2-amino-4,6-*O*-(*R*)-bencilidén-2-desoxi-2-*N*-etil-β-*D*-glucopiranosido

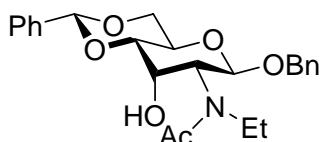
184



Rend 2.9 g (70%); P.F. 60–61 °C; $[\alpha]_D -74.3$ (c 1.2, CH_2Cl_2); MS (CI) m/z 428 (100%) $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (200 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 100 °C) δ 7.5–7.2 (m, 10H, 2Ph), 5.59 (s, 1H, PhCH), 4.78 (d, J_{gem} 12.1 Hz, $\text{OCH}_A\text{H}_B\text{Ph}$), 4.55 (d, J_{gem} 12.1 Hz, $\text{OCH}_A\text{H}_B\text{Ph}$), 4.3–4.2 (m, 2H, H-1, H-6_e), 3.75 (t, 1H, $J_{5,6a} = J_{6e,6a}$ 10.0 Hz, H-6_a), 3.6–3.2 (m, 6H, H-2, H-3, H-4, H-5, NCH_2CH_3), 1.99 (s, 3H, CH_3CON), 1.09 (t, 3H, J 7.0 Hz, NCH_2CH_3). ^{13}C RMN (50 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 25 °C) δ 170.6 (C=O), 137.8–126.3 (2Ph), 100.7 (PhCH), 99.2 (C-1), 81.9, 81.6 (C-4), 70.3 (OCH_2Ph), 67.9 (C-6), 67.8 (C-3), 65.2, 64.9 (C-2, C-5), 36.2 (NCH_2CH_3), 22.2 (CH_3CON), 13.9 (NCH_2CH_3). Anal. Calcd para $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{NO}_6$: C, 67.43; H, 6.84; N, 3.28. Encontrado: C, 67.68; H, 6.84; N, 3.14.

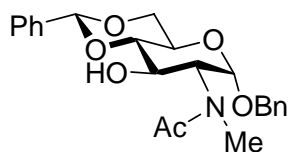
6.13.5. Bencil 2-*N*-acetil-2-amino-4,6-*O*-(*R*)-bencilidén-2-desoxi-2-*N*-etil-β-*D*-allopiranoside

185



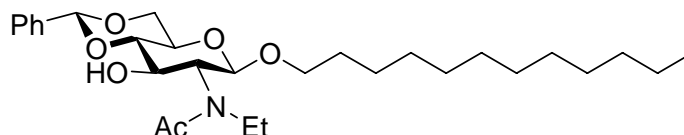
Rend 2.8 g (67%); P.F. 59–60 °C; $[\alpha]_D -44.1$ (c 1.0, CH_2Cl_2); MS (CI) m/z 428 (100%) $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (200 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 100 °C) δ 7.5–7.2 (m, 10H, 2Ph), 5.64 (s, 1H, PhCH), 4.75 (d, 1H, $J_{1,2}$ 8.5 Hz, H-1), 5.27 (d, 1H, $J_{3,\text{OH}}$ 8.0 Hz, OH), 4.80 (d, 1H, J_{gem} 12.0 Hz, $\text{OCH}_A\text{H}_B\text{Ph}$), 4.59 (d, 1H, $J_{\text{gem}} = 12.0$ Hz, $\text{OCH}_A\text{H}_B\text{Ph}$), 4.3–4.2 (m, 3H, H-2, H-3, H-6_e), 4.03 (dt, 1H, $J_{4,5} = J_{5,6a}$ 9.8 Hz, $J_{5,6e}$ 5.0 Hz, H-5), 3.8–3.7 (m, 2H, H-4, H-6_a), 3.45 (m, 2H, NCH_2CH_3), 2.03 (s, 3H, CH_3CON), 1.12 (t, 3H, J 7.0 Hz, NCH_2CH_3). ^{13}C RMN (50 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 25 °C) δ 171.0, 170.2 (C=O), 137.7–126.0 (2Ph), 100.6, 100.5 (PhCH), 97.4, 97.3 (C-1), 78.9, 78.8 (C-4), 70.0 (OCH_2Ph), 69.8, 68.9 (C-3), 68.3 (C-6), 63.1, 63.0 (C-5), 60.5 (C-2), 38.4 (NCH_2CH_3), 22.4, 21.3 (CH_3CON), 15.2, 13.9 (NCH_2CH_3). Anal. Calcd para $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{NO}_6$: C, 67.43; H, 6.84; N, 3.28. Encontrado: C, 67.32; H, 6.90; N, 3.25.

6.13.6. Bencil 2-*N*-acetil-2-amino-4,6-*O*-(*R*)-bencilidén-2-desoxi-2-*N*-metil- α -D-glucopiranosido 186



Rend 3.1 g (76%); P.F. 89–91 °C; $[\alpha]_D +111.8$ (c 1.2, CH_2Cl_2); MS (CI) m/z 414 (50%) $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (200 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 25 °C) δ 7.5–7.3 (m, 10H, 2Ph) 5.63 (s, 1H, PhCH), 5.52, 5.42 (2d, $J_{3,\text{OH}}$ 6.3, 5.9 Hz, OH), 5.11, 4.80 (2d, $J_{1,2} = 3.3, 3.5$ Hz, H-1), 4.7–4.3 (m, 3H, OCH_2Ph , H-6_e), 2.97, 2.83 (2s, 3H, NCH_3), 2.04, 1.99 (2s, 3H, CH_3CON). ^{13}C RMN (50 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 25 °C) δ 171.0, 170.5 (C=O) 137.7–126.4 (2Ph), 100.8 (PhCH), 98.9, 97.7 (C-1), 82.3, 81.9 (C-4), 69.0, 68.7 (OCH_2Ph), 67.9 (C-6), 65.5, 65.0 (C-3), 63.1, 62.9 (C-5), 61.5, 56.9 (C-2), 32.0, 28.8 (NCH_3), 22.2, 21.8 (CH_3CON). HRMS (CI): $[\text{M}+\text{H}]^+$, encontrado 414.189950. $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{NO}_6$ requerido 414.191663. Anal. Calcd para $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{NO}_6$: C, 66.81; H, 6.58; N, 3.39. Encontrado: C, 66.66; H, 6.85; N, 3.17.

6.13.7. 1-Dodecil 2-*N*-acetil-2-amino-4,6-*O*-(*R*)-bencilidén-2-desoxi-2-*N*-etil- β -D-glucopiranosido 187

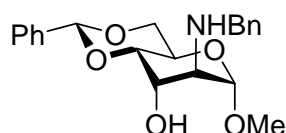


Rend 3.1 g (63%); MS (CI) m/z 506 (100%) $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (200 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 90 °C) δ 7.5–7.3 (m, 5H, Ph), 5.58 (s, 1H, PhCH), 4.69 (d, 1H, $J_{1,2}$ 8.2 Hz, H-1), 2.01 (s, 3H, CH_3CON), 1.6–1.3 [m, 20H, $(\text{CH}_2)_{10}$], 1.12 (m, 3H, NCH_2CH_3), 0.88 (t, 3H, J 6.7 Hz, CH_3). ^{13}C RMN (50 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 25 °C) δ 170.6 (C=O) 137.7–126.3 (Ph), 100.7 (PhCH), 99.7 (C-1), 82.0, 81.7 (C-4), 68.9 (OCH_2Ph), 67.9 (C-6), 67.8 (C-3), 65.1, 64.9 (C-2, C-5), 36.2 (NCH_2CH_3), 29.0–22.2 [$(\text{CH}_2)_{10}$], 22.1 (CH_3CON), 14.0, 13.8 (2 CH_3). HRMS (CI): $[\text{M}+\text{H}]^+$, encontrado 506.347411. $\text{C}_{29}\text{H}_{48}\text{NO}_6$ requerido 506.348164.

6.14. Síntesis de metil 2-alkilamino-4,6-*O*-(*R*)-bencilidén-2-desoxi- α -D-altropiranosido 189–191, 198

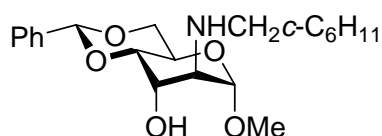
A una disolución de metil 2,3-anhidro-4,6-*O*-(*R*)-bencilidén- α -D-alopiranosido (10.0 mmol) y LiClO₄ (20.0 mmol) en MeCN (40 mL), calentada a 90 °C con agitación, se le añadió la correspondiente amina (40.0 mmol). La mezcla se calentó hasta que la cromatografía en capa fina mostró que la reacción había finalizado. Se dejó alcanzar la temperatura ambiente y se vertió sobre agua hielo con agitación. En la mayoría de los casos se obtuvo un precipitado que se filtró y se recristalizó de EtOH o de EtOH y agua. En algunos casos, cuando la mezcla de reacción era soluble en agua hielo se extrajo con CH₂Cl₂ y se lavo con agua. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se evaporó a sequedad bajo presión reducida. El sólido obtenido se purificó por columna cromatográfica o se recristalizó.

6.14.1. Metil 2-bencilamino-4,6-*O*-(*R*)-bencilidén-2-desoxi- α -D-altropiranosido 189



Rend 3.5 g (95%); P.F. 164–165 °C; $[\alpha]_D +43.0$ (*c* 0.7, CH₂Cl₂); MS (CI) *m/z* 372 (100%) [M+H]⁺. ¹H RMN (200 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C) δ 7.5–7.2 (m, 10H, 2Ph), 5.64 (s, 1H, PhCH), 4.59 (s, 1H, H-1), 4.50 (d, *J*_{3,OH} 5.0 Hz, OH), 4.20 (dd, 1H, *J*_{5,6e} 4.8 Hz, *J*_{6a,6e} 9.7 Hz, H-6_e), 4.1–3.9 (m, 3H, H-3, H-4, H-5), 3.75–3.65 (m, 3H, NCH₂Ph, H-6_a), 3.36 (s, 3H, OCH₃), 2.75 (d, 1H, *J*_{2,3} 2.0 Hz, H-2). ¹³C RMN (50 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C) δ 140.6–126.4 (2Ph), 101.1 (PhCH), 100.5 (C-1), 76.4 (C-4), 68.5 (C-6), 66.9 (C-3), 60.7 (C-2), 57.7 (C-5), 51.3 (OCH₃), 51.3 (NCH₂Ph). Anal. Calcd para C₂₁H₂₅NO₅: C, 67.91; H, 6.78; N, 3.77. Encontrado: C, 67.66; H, 6.93; N, 3.53.

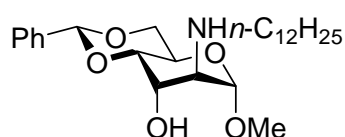
6.14.2. Metil 4,6-*O*-(*R*)-bencilidén-2-(ciclohexilmetil)amino-2-desoxi- α -D-altropiranosido 190



Rend 3.5 g (96%); P.F. 123–125 °C; $[\alpha]_D +36.9$ (*c* 1.7, CH₂Cl₂); MS (CI) *m/z* 378 (85%) [M+H]⁺.

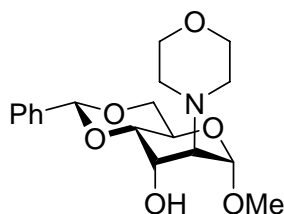
^1H RMN (200 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 7.5–7.3 (m, 5H, Ph), 5.61 (s, 1H, PhCH), 4.61 (s, 1H, H-1), 4.4–4.1 (m, 3H, H-3, H-5, H-6_e), 3.9–3.7 (m, 2H, H-4, H-6_a), 3.41 (s, 3H, OCH_3), 2.97 (d, 1H, $J_{2,3}$ 2.4 Hz, H-2), 2.49 (m, 2H, NCH_2R), 1.8–0.8 (m, 11H, $c\text{-C}_6\text{H}_{11}$). ^{13}C RMN (50 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 137.3–126.2 (Ph), 102.2 (PhCH), 101.5 (C-1), 76.9 (C-4), 69.2 (C-6), 68.5 (C-3), 60.9 (C-2), 58.4 (C-5), 55.5 (OCH_3), 55.3 (NCH_2R), 38.0 (CH), 31.3–25.9 [$(\text{CH}_2)_5$]. HRMS (EI): $[\text{M}]^+$, encontrado 377.219005. $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{NO}_5$ requerido 377.220223. Anal. Calcd para $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{NO}_5$: C, 66.82; H, 8.28; N, 3.71. Encontrado: C, 66.84; H, 8.23; N, 3.75.

6.14.3. Metil 4,6-*O*-(*R*)-bencilidén-2-desoxi-2-(1-dodecilamino)- α -D-altropiranosido 191



Rend 4.2 g (95%); P.F. 136–138 °C; $[\alpha]_{\text{D}} +42.3$ (c 2.1, CH_2Cl_2); MS (CI) m/z 450 (100%) $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (200 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 7.5–7.3 (m, 5H, Ph), 5.60 (s, 1H, PhCH), 4.61 (s, 1H, H-1), 4.30 (m, 1H, H-6_e), 4.15 (m, 1H, H-5), 4.07 (t, 1H, $J_{2,3} = J_{3,4}$ 2.8 Hz, H-3), 3.9–3.7 (m, 2H, H-4, H-6_a), 3.41 (s, 3H, OCH_3), 3.00 (d, 1H, $J_{2,3}$ 2.8 Hz, H-2), 2.65 (t, 2H, NCH_2R), 1.6–1.2 [m, 20H $(\text{CH}_2)_{10}$], 0.86 (t, 3H, J 6.9 Hz, CH_3). ^{13}C RMN (50 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 137.3–126.2 (Ph), 102.3 (PhCH), 101.4 (C-1), 76.8 (C-4), 69.2 (C-6), 68.5 (C-3), 60.7 (C-5), 58.5 (C-2), 55.6 (OCH_3), 48.6 (NCH_2R), 31.9–22.7 [$(\text{CH}_2)_{10}$], 14.1 (CH_3). HRMS (EI): $[\text{M}]^+$, encontrado 449.312115. $\text{C}_{26}\text{H}_{43}\text{NO}_5$ requerido 449.314124. Anal. Calcd para $\text{C}_{26}\text{H}_{43}\text{NO}_5$: C, 69.45; H, 9.64; N, 3.12. Encontrado: C, 69.44; H, 9.37; N, 2.93.

6.14.4. Metil 4,6-*O*-(*R*)-bencilidén-2-desoxi-2-(4-morfolinil)- α -D-altropiranosido 198



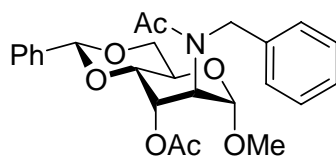
Rend 3.1 g (89%); P.F. 118–119 °C; $[\alpha]_{\text{D}} +71.7$ (c 1.3, CH_2Cl_2); MS (CI) m/z 352 (100%) $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (200 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 7.5–7.3 (m, 5H, Ph), 5.63 (s, 1H, PhCH), 4.82 (s, 1H, H-1),

4.31 (dd, 1H, $J_{5,6e}$ 5.0 Hz, $J_{6a,6e}$ 10.0 Hz, H-6_e), 4.2–4.1 (m, 2H, H-3, H-5), 3.91 (dd, 1H, $J_{3,4}$ 3.1 Hz, $J_{4,5}$ 9.7 Hz, H-4), 3.78 (t, 1H, $J_{5,6a} = J_{6a,6e}$ 10.0 Hz, H-6_a), 3.68 (t, 4H, J 4.6 Hz, CH₂OCH₂), 3.40 (s, 3H, OCH₃), 3.14 (d, 1H, $J_{3,OH}$ 6.7 Hz, OH), 2.78 (d, 1H, $J_{2,3}$ 2.3 Hz, H-2), 2.65 (m, 4H, CH₂NCH₂). ¹³C RMN (50 MHz, CDCl₃, 25 °C) δ 137.2–126.2 (Ph), 102.2 (PhCH), 100.0 (C-1), 77.4 (C-4), 69.3 (C-6), 67.3 (CH₂OCH₂), 67.0 (C-3), 66.0 (C-5), 57.9 (C-2), 55.5 (OCH₃), 51.2 (CH₂NCH₂). Anal. Calcd para C₁₈H₂₅NO₆: C, 61.52; H, 7.17; N, 3.99. Encontrado: C, 61.73; H, 7.05; N, 3.86.

6.15. Síntesis de metil 2-*N*-acetil-3-*O*-acetil-2-*N*-alquil-2-amino-4,6-*O*-(*R*)-bencilidén-2-desoxi- α -D-altropiranosido 192–194

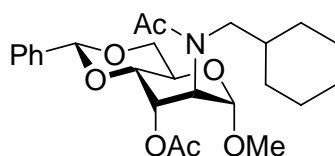
A una disolución de metil 2-alquilamino-4,6-*O*-(*R*)-bencilidén-2-desoxi- α -D-altropiranosido (**189**–**191**) (10.0 mmol) se acetiló por el método clásico con anhídrido acético-piridina (1:1) (40 mL). La mezcla de reacción se dejó dos días a temperatura ambiente y se virtió sobre agua hielo, el precipitado obtenido se filtró. El compuesto se purificó por columna cromatográfica.

6.15.1. Metil 2-*N*-acetil-3-*O*-acetil-2-amino-2-*N*-bencil-4,6-*O*-(*R*)-bencilidén-2-desoxi- α -D-altropiranosido 192



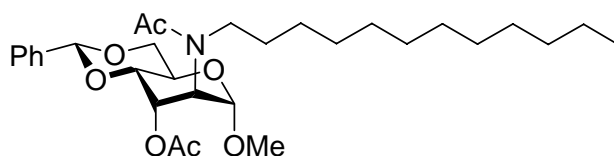
Rend 3.9 g (86%); P.F. 183–185 °C; $[\alpha]_D +33.4$ (c 1.6, CH₂Cl₂); MS (CI) m/z 456 (100%) $[M+H]^+$. ¹H RMN (200 MHz, DMSO-*d*₆, 80 °C) δ 7.4–7.2 (m, 10H, 2Ph), 5.48 (s, 1H, PhCH), 5.30 (t, 1H, $J_{2,3} = J_{3,4}$ 2.8 Hz, H-3), 4.81 (d, 1H, $J_{1,2}$ 2.7 Hz, H-1), 4.75 (s, 2H, NCH₂Ph), 4.3–4.2 (m, 2H, H-2, H-6_e), 4.05–3.95 (m, 2H, H-4, H-5), 3.69 (t, 1H, $J_{5,6a} = J_{6a,6e}$ 9.9 Hz, H-6_a), 3.29 (m, 3H, OCH₃), 2.12, 1.95 (2s, 6H, 2CH₃CO). ¹³C RMN (50 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C) δ 171.3, 169.9, 169.0 (2C=O) 138.5–125.8 (2Ph), 100.8 (PhCH), 98.4 (C-1), 73.8, 73.0 (C-4), 69.1, 67.7 (C-3), 68.3 (C-6), 60.0, 58.4, 57.9 (C-2, C-5), 55.0 (OCH₃), 50.0, 45.8 (NCH₂Ph), 22.0, 21.8, 20.7 (2CH₃CO). Anal. Calcd para C₂₅H₂₉NO₇: C, 65.92; H, 6.42; N, 3.08. Encontrado: C, 66.18; H, 6.68; N, 2.90.

6.15.2. Metil 2-*N*-acetil-3-*O*-acetil-2-amino-4,6-*O*-(*R*)-bencilidén-2-*N*-ciclohexilmetil-2-desoxi- α -D-altropiranosido 193



Rend 3.6 g (79%); P.F. 152–154 °C; $[\alpha]_D +28.2$ (*c* 1.7, CH₂Cl₂); MS (CI) *m/z* 462 (100%) [M+H]⁺. ¹H RMN (200 MHz, DMSO-*d*₆, 80 °C) δ 7.3–7.4 (m, 5H, Ph), 5.65 (s, 1H, PhCH), 5.47 (dd, 1H, *J*_{2,3} 3.6 Hz, *J*_{3,4} 4.5 Hz, H-3), 4.92 (d, 1H, *J*_{1,2} 4.7 Hz, H-1), 4.9–4.7 (m, 2H, H-4, H-6_e), 3.98 (dt, 1H, *J*_{4,5} = *J*_{5,6a} 10.0 Hz, *J*_{5,6e} 5.0 Hz, H-5), 3.73 (t, 1H, *J*_{5,6a} = *J*_{6a,6e} 10.0 Hz, H-6_a), 3.54 (dd, 1H, *J*_{1,2} 4.5 Hz, *J*_{2,3} 3.5 Hz, H-2), 3.33 (s, 3H, OCH₃), 3.15 (m, 2H, NCH₂R), 2.05, 2.03 (2s, 6H, 2CH₃CO), 1.8–0.9 (m, 11H, *c*-C₆H₁₁). ¹³C RMN (50 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C) δ 137.7–126.0 (Ph), 100.1 (PhCH), 98.3 (C-1), 73.5 (C-4), 69.0 (C-3), 68.8 (C-6), 63.5 (C-2), 60.0 (C-5), 56.7 (NCH₂R), 55.4 (OCH₃), 37.0 (CH), 30.2–25.7 [(CH₂)₅], 22.3, 20.7 (2CH₃CO). HRMS (EI): [M]⁺, encontrado 461.239426. C₂₅H₃₅NO₇ requerido 461.241353. Anal. Calcd para C₂₅H₃₅NO₇: C, 65.06; H, 7.64; N, 3.03. Encontrado: C, 65.30; H, 7.41; N, 3.07.

6.15.3. Metil 2-*N*-acetil-3-*O*-acetil-2-amino-4,6-*O*-(*R*)-bencilidén-2-desoxi-2-*N*-(1-dodecil)- α -D-altropiranosido 194



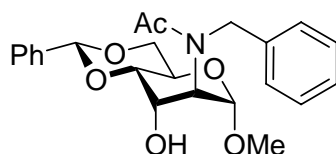
Rend 4.5 g (84%); P.F. 103–105 °C; $[\alpha]_D +48.0$ (*c* 0.5, CH₂Cl₂); MS (CI) *m/z* 534 (100%) [M+H]⁺. ¹H RMN (200 MHz, DMSO-*d*₆, 100 °C) δ 7.4–7.3 (m, 5H, Ph), 5.66 (s, 1H, PhCH), 5.32 (dd, 1H, *J*_{2,3} 3.4 Hz, *J*_{3,4} 4.3 Hz, H-3), 4.83 (d, 1H, *J*_{1,2} 3.3 Hz, H-1), 4.29 (dd, 1H, *J*_{5,6e} 4.8 Hz, *J*_{6a,6e} 9.9 Hz, H-6_e), 4.17 (dd, 1H, *J*_{3,4} 4.4 Hz, *J*_{4,5} 9.8 Hz, H-4), 4.04 (dt, 1H, *J*_{4,5} = *J*_{5,6a} 9.7 Hz, *J*_{5,6e} 4.8 Hz, H-5), 3.93 (t, 1H, *J*_{1,2} = *J*_{2,3} 3.3 Hz, H-2), 3.74 (t, 1H, *J*_{5,6a} = *J*_{6a,6e} 9.9 Hz, H-6_a), 3.5–3.2 (m, 5H, NCH₂R, OCH₃), 2.08, 2.03 (2s, 6H, 2CH₃CO), 1.7–1.2 [m, 20H (CH₂)₁₀], 0.86 (t, 3H, *J* 7.0 Hz, CH₃). ¹³C RMN (50 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C) δ 170.4, 169.2 (2C=O), 137.6–126.0 (Ph), 100.9 (PhCH), 98.8

(C-1), 73.8, 73.1 (C-4), 69.4, 68.3 (C-3), 68.5 (C-6), 59.9, 59.39 (C-2), 58.7, 58.5 (C-5), 54.9 (OCH₃), 47.8, 43.0 (NCH₂R), 31.2–22.1 [(CH₂)₁₀], 21.6, 20.7 (2CH₃CO), 13.9 (CH₃). Anal. Calcd para C₃₀H₄₇NO₇: C, 67.51; H, 8.88; N, 2.62. Encontrado: C, 67.60; H, 9.00; N, 2.34.

6.16. Síntesis de metil 2-*N*-acetil-2-*N*-alquil-2-amino-4,6-*O*-(*R*)-bencilidén-2-desoxi- α -D-altropiranosido 195–197

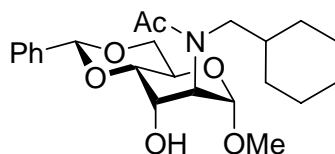
A una disolución de metil 2-*N*-acetil-3-*O*-acetil-2-*N*-alquil-2-amino-4,6-*O*-(*R*)-bencilidén-2-desoxi- α -D-altropiranosido (**192–194**) (10.0 mmol) en metanol (50 mL), se le añadió una disolución de metóxido sódico (1.0 mmol) en metanol (10 mL). Después de 50 min a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se neutralizó con resina Dowex 50 (en forma ácida), se filtró y se evaporó a sequedad. El compuesto obtenido se purificó mediante columna cromatográfica

6.16.1. Metil 2-*N*-acetil-2-amino-2-*N*-bencil-4,6-*O*-(*R*)-bencilidén-2-desoxi- α -D-altropiranosido 195



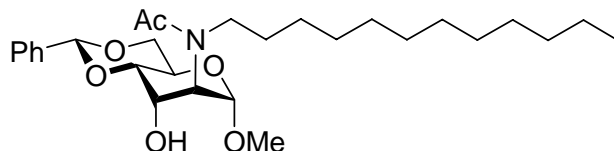
Rend 3.4 g (83%); P.F. 188–190 °C; $[\alpha]_D +48.3$ (*c* 1.2, CH₂Cl₂); MS (CI) *m/z* 414 (100%) [M+H]⁺. ¹H RMN (200 MHz, DMSO-*d*₆, 110 °C) δ 7.5–7.2 (m, 10H, 2Ph), 5.47 (s, 1H, PhCH), 4.80 (m, 2H, NCH₂Ph), 4.71 (d, 1H, *J*_{1,2} 3.3 Hz, H-1), 4.35 (t, 1H, *J*_{1,2} = *J*_{2,3} 3.5 Hz, H-2), 4.23 (m, 1H, H-6_e), 4.07 (m, 1H, H-5), 3.98 (t, 1H, *J*_{2,3} = *J*_{3,4} 3.6 Hz, H-3), 3.75 (dd, 1H, *J*_{3,4} 3.7 Hz, *J*_{4,5} 9.7 Hz, H-4), 3.66 (t, 1H, *J*_{5,6a} *J*_{6a,6e} 9.9 Hz, H-6_a), 3.22 (m, 3H, OCH₃), 2.09 (s, 3H, CH₃CON). ¹³C RMN (50 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C) δ 171.1, 170.9 (C=O), 139.4–125.3 (2Ph), 100.9 (PhCH), 98.8, 98.6 (C-1), 76.5, 75.7 (C-4), 68.4 (C-6), 68.1, 66.8 (C-3), 63.0, 59.1 (C-2), 57.4 (C-5), 54.6 (OCH₃), 49.0, 45.9 (NCH₂Ph), 22.0 (CH₃CON). Anal. Calcd para C₂₃H₂₇NO₆: C, 66.81; H, 6.58; N, 3.39. Encontrado: C, 66.61; H, 6.53; N, 3.47.

6.16.2. Metil 2-*N*-acetil-2-amino-4,6-*O*-(*R*)-bencilidén-2-*N*-ciclohexilmetil-2-desoxi- α -D-altropiranósido 196



Rend 3.8 g (90%); P.F. 54–56 °C; $[\alpha]_D +57.2$ (*c* 0.7, CH₂Cl₂); MS (CI) *m/z* 420 (100%) [M+H]⁺. ¹H RMN (200 MHz, DMSO-*d*₆, 80 °C) δ 7.6–7.3 (m, 5H, Ph), 5.67 (s, 1H, PhCH), 4.86 (d, 1H, *J*_{1,2} 3.3 Hz, H-1), 4.50 (bs, 1H, H-2), 4.30 (m, 1H, H-6_e), 4.2–4.0 (m, 2H, H-4, H-5), 3.8–3.5 (m, 2H, H-3, H-6_a), 3.5–3.2 (m, 5H, NCH₂R, OCH₃), 2.08 (s, 3H, CH₃CON), 1.9–0.8 (m, 11H, *c*-C₆H₁₁). ¹³C RMN (50 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C) δ 171.2, 170.5 (C=O), 137.9–126.5 (Ph), 100.9, 100.6 (PhCH), 99.4, 98.6 (C-1), 76.1 (C-4), 69.0, 68.6 (C-6), 68.3, 67.8 (C-3), 66.3, 63.4 (C-2), 59.1, 57.6 (C-5), 56.4, 49.1 (NCH₂R), 55.3, 54.8 (OCH₃), 37.0, 36.7 (CH), 30.7–25.7 [(CH₂)₅], 22.4 (CH₃CON). HRMS (EI): [M]⁺, encontrado 419.229786. C₂₃H₃₃NO₆ requerido 419.230788. Anal. Calcd para C₂₃H₃₃NO₆: C, 65.85; H, 7.93; N, 3.34. Encontrado: C, 65.54; H, 7.77; N, 3.29.

6.16.3. Metil 2-*N*-acetil-2-amino-4,6-*O*-(*R*)-bencilidén-2-desoxi-2-*N*-(1-dodecil)- α -D-altropiranósido 197



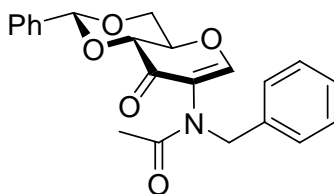
Rend 3.5 g (72%); P.F. 77–79 °C; $[\alpha]_D +232.9$ (*c* 2.2, CH₂Cl₂); MS (CI) *m/z* 492 (100%) [M+H]⁺. ¹H RMN (200 MHz, DMSO-*d*₆, 100 °C) δ 7.5–7.3 (m, 5H, Ph), 5.68 (s, 1H, PhCH), 4.78 (d, 1H, *J*_{1,2} 3.4 Hz, H-1), 4.27 (dd, 1H, *J*_{5,6e} 4.9 Hz, *J*_{6a,6e} 10.0 Hz, H-6_e), 3.71 (t, 1H, *J*_{5,6a} = *J*_{6a,6e} 9.9 Hz, H-6_a), 3.5–3.2 (m, 5H, NCH₂R, OCH₃), 2.07 (s, 3H, CH₃CON), 1.7–1.2 [m, 20H (CH₂)₁₀], 0.86 (t, 3H, *J* 7.0 Hz, CH₃). ¹³C RMN (50 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C) δ 170.0 (C=O), 137.7–126.4 (Ph), 100.9 (PhCH), 99.2 (C-1), 76.6, 76.1 (C-4), 68.7 (C-6), 68.4, 67.3 (C-3), 63.2, 60.9 (C-2), 57.6, 57.3 (C-5), 54.7 (OCH₃), 47.0, 43.3 (NCH₂R), 31.2–22.2 [(CH₂)₁₀], 22.0, 21.6 (CH₃CON), 13.9 (CH₃). HRMS (CI): [M+H]⁺, encontrado 492.333125. C₂₈H₄₆NO₆ requerido 492.332514. Anal. Calcd para

C₂₈H₄₅NO₆: C, 68.40; H, 9.23; N, 2.85. Encontrado: C, 68.39; H, 9.10; N, 2.64.

6.17. Formación de 2-aminoglicial mediante reacción de oxidación

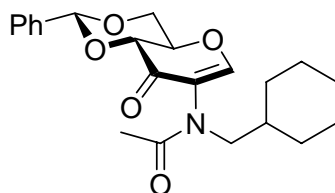
Procedimiento A: A una disolución de 2-(*N*-acil-*N*-alquil)aminoazúcar derivado **181**, **182**, **195–197** (2.0 mmol) en diclorometano seco (40 mL) se añade clorocromato de piridinio (4.0 mmol) y tamiz molecular de 3 Å (10 g). La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche. Después de que la cromatografía de placa fina mostró que la reacción había terminado, se añadió dietileter y se filtró por una columna de sílica que contenía CaSO₄ (10%); Este filtrado se evaporó a sequedad y se obtuvo un sólido puro.

6.17.1. 2-*N*-Acetil-2-amino-1,5-anhidro-2-*N*-bencil-4,6-*O*-(*R*)-bencilidén-2-desoxi-*D*-erythro-hex-1-en-3-ulosa **199**



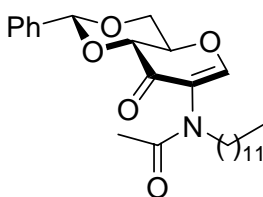
Rend 0.64 g (84%); P.F. 78–80 °C; [α]_D +109.0 (*c* 0.6, CH₂Cl₂); MS (CI) *m/z* 380 (100%) [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C) δ 7.59, 7.62 (2s, 1H, H-1), 7.5–7.3 (m, 10H, 2Ph), 5.71, 5.69 (2s, 1H, PhCH), 5.11, 5.06 (2d, 1H, *J*_{gem} 14.7, 14.4 Hz, NCH_AH_BPh), 4.94, 4.77 (2d, 1H, *J*_{4,5} 13.1, 12.7 Hz, H-4), 4.06 (m, 1H, H-6_a), 4.68 (m, 1H, H-5), 4.41 (m, 1H, H-6_e), 4.00, 3.90 (2d, 1H, *J*_{gem} 14.6, 14.5 Hz, NCH_AH_BPh), 1.98, 1.85 (2s, 3H, CH₃CON). Cuando el espectro se registró a 110 °C todas las señales dobles colapsaron en una sola señal. ¹³C RMN (50 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C) δ 185.1, 184.8 (C-3), 170.4, 169.9 (CH₃CON), 162.3, 161.9 (C-1), 136.9–126.6 (2Ph), 120.5, 120.1 (C-2), 100.0, 99.8 (PhCH), 75.1 (C-4), 71.9 (C-5), 65.9 (C-6), 50.4, 48.6 (NCH₂Ph), 20.9, 20.7 (CH₃CON). Anal. Calcd para C₂₂H₂₁NO₅: C, 69.65; H, 5.58; N, 3.69. Encontrado: C, 69.43; H, 5.76; N, 3.74.

6.17.2. 2-N-Acetil-2-amino-1,5-anhidro-4,6-O-(R)-bencilidén-2-N-ciclohexilmetil-2-desoxi-D-erythro-hex-1-en-3-ulosa 200



Rend 0.51 g (67%); P.F. 72–74 °C; $[\alpha]_D +125.1$ (c 0.3, CH_2Cl_2); MS (CI) m/z 386 (100%) $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (200 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 25 °C) δ 8.00, 7.96 (2s, 1H, H-1), 7.5–7.3 (m, 5H, Ph), 5.73, 5.72 (2s, 1H, PhCH), 4.97, 4.94 (2d, 1H, $J_{4,5}$ 13.0 Hz, H-4), 4.69 (m, 1H, H-5), 4.46 (dd, 1H, $J_{5,6e}$ 5.1 Hz, $J_{6a,6e}$ 10.2 Hz, H-6_e), 4.11, 4.10 (2t, 1H, $J_{5,6a} = J_{6a,6e}$ 10.1 Hz, H-6_a), 3.6–2.7 (4m, 2H, NCH_2R), 1.88, 1.76 (2s, 3H, CH_3CON), 1.7–0.8 (m, 11H, $c\text{-C}_6\text{H}_{11}$). Cuando el espectro se registró a 110 °C todas las señales dobles colapsaron en una sola señal. ^{13}C RMN (50 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 25 °C) δ 186.0, 185.8 (C-3), 171.1, 170.6 (CH_3CON), 163.2, 162.6 (C-1), 136.8–126.3 (Ph), 122.1, 121.6 (C-2), 100.7, 100.6 (PhCH), 75.8 (C-4), 72.6, 72.5 (C-5), 66.7 (C-6), 53.5, 51.8 (NCH_2R), 35.7 (CH), 30.2–25.3 [$(\text{CH}_2)_5$], 21.8, 21.6 (CH_3CON). HRMS (EI): $[\text{M}]^+$, encontrado 385.188494. $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{NO}_5$ requerido 385.188923. Anal. Calcd para $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{NO}_5$: C. 68.55; H. 7.06; N. 3.63. Encontrado: C. 68.51; H. 7.23; N. 3.50.

6.17.3. 2-N-Acetil-2-amino-1,5-anhidro-4,6-O-(R)-bencilidén-2-desoxi-2-N-(1-dodecil)-D-erythro-hex-1-en-3-ulosa 201

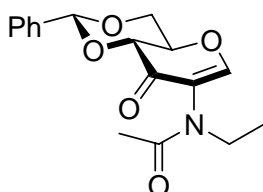


El compuesto se obtuvo como un sirupo. Rend 0.80 g (87%); MS (CI) m/z 458 (100%) $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 25 °C) δ 7.99, 7.95 (2s, 1H, H-1), 7.5–7.3 (m, 5H, Ph), 5.73, 5.72 (2s, 1H, PhCH), 4.95 (d, 1H, $J_{4,5}$ 13.1 Hz, H-4), 4.68 (m, 1H, H-5), 4.46 (dd, 1H, $J_{5,6e}$ 5.2 Hz, $J_{6a,6e}$ 10.2 Hz, H-6_e), 4.11 (t, 1H, $J_{5,6a} = J_{6a,6e}$ 10.1 Hz, H-6_a), 3.6–2.9 (4m, 2H, NCH_2R), 1.86, 1.74 (2s, 3H, CH_3CON), 1.4–1.1 [m, 20H, $(\text{CH}_2)_{10}$], 0.84 (t, 3H, J 6.9 Hz, CH_3). Cuando el espectro se registró a

110 °C todas las señales dobles colapsaron en una sola señal. ^{13}C RMN (50 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 25 °C) δ 186.0, 185.8 (C-3), 170.6, 170.1 (CH_3CON), 163.0, 162.5 (C-1), 136.7–126.3 (Ph), 121.7, 121.3 (C-2), 100.7, 100.6 (PhCH), 75.9, 75.8 (C-4), 72.6, 72.5 (C-5), 66.7 (C-6), 47.8, 46.2 (NCH_2R), 31.3–22.1 [$(\text{CH}_2)_{10}$], 21.7, 21.5 (CH_3CON), 13.9 (CH_3). HRMS (EI): $[\text{M}]^+$, encontrado 457.278976. $\text{C}_{22}\text{H}_{39}\text{NO}_5$ requerido 457.282824.

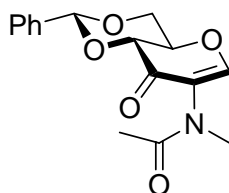
Procedimiento B: A una disolución de 2-(*N*-acil-*N*-alquil) o 2-(*N,N*-dialquil)-aminoazúcar (2.0 mmol), tamiz molecular 3 A (1.0 g) y dimetilsulfóxido anhidro (30–40 mL), enfriado a 0 °C, se añadió dicitclohexilcarbodiimida (8.0 mmol.) Después de 10 minutos se añadió ácido ortofosfórico (8.4 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. El sólido se filtró y se lavó con dimetilsulfóxido y acetona. La disolución se diluyó con cuatro volúmenes de diclorometano, se añadió agua, y carbonato potásico (2.4 M) para mantener el pH entorno a 8. Se hicieron unas extracciones a la fase acuosa con diclorometano y se lavaron con agua hasta la neutralidad, se secó la fase orgánica (Na_2SO_4) y se evaporó a sequedad. El sólido obtenido fue recristalizado o purificado por columna.

6.17.4. 2-*N*-Acetil-2-amino-1,5-anhidro-4,6-*O*-(*R*)-bencilidén-2-desoxi-2-*N*-etil-D-*erythro*-hex-1-en-3-ulososa 202



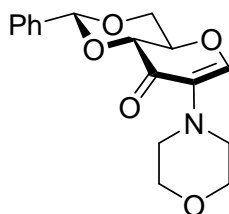
Rend 0.52 g (63%); P.F. 118–119 °C; $[\alpha]_D -95.0$ (c 0.5, CH_2Cl_2); MS (CI) m/z 318 (50%) $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 25 °C) δ 8.06, 8.03 (2s, 1H, H-1), 7.5–7.3 (m, 5H, Ph), 5.73, 5.72 (2s, 1H, PhCH), 4.96, 4.89 (2d, 1H, $J_{4,5}$ 13.0, 13.0 Hz, H-4), 4.65 (m, 1H, H-5), 4.45 (dd, 1H, $J_{5,6e}$ 5.1 Hz, $J_{6a,6e}$ 10.3 Hz, H-6e), 4.10 (t, 1H, $J_{5,6a} = J_{6a,6e}$ 10.2 Hz, H-6a), 2.94, 2.84 (2s, 3H, NCH_3), 1.88, 1.778 (2s, 3H, CH_3CON). Cuando el espectro se registró a 110 °C todas las señales dobles colapsaron en una sola señal. ^{13}C RMN (50 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 25 °C) δ 185.7, 185.4 (C-3), 170.9, 170.0 (CH_3CON), 162.9, 162.2 (C-1), 142.5–126.2 (Ph), 123.5, 123.05 (C-2), 100.6 (PhCH), 75.8 (C-4), 72.8, 72.4 (C-5), 66.6 (C-6), 36.8, 34.9 (NCH_3), 21.3, 21.1 (CH_3CON). HRMS (CI): $[\text{M}+\text{H}]^+$, encontrado 318.1336. $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{NO}_5$ requerido 318.1341.

6.17.5. 2-N-Acetil-2-amino-1,5-anhidro-4,6-O-(R)-bencilidén-2-desoxi-2-N-metil-D-erythro-hex-1-en-3-ulosa 203



Rend 0.52 g (86%); P.F. 140–142 °C; $[\alpha]_D +195.8$ (c 0.5, CH_2Cl_2); MS (CI) m/z 304 (100%) $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 25 °C) δ 8.06, 8.03 (2s, 1H, H-1), 7.5–7.3 (m, 5H, Ph), 5.73, 5.72 (2s, 1H, PhCH), 4.96, 4.89 (2d, 1H, $J_{4,5}$ 13.0, 13.0 Hz, H-4), 4.65 (m, 1H, H-5), 4.45 (dd, 1H, $J_{5,6e}$ 5.1 Hz, $J_{6a,6e}$ 10.3 Hz, H-6e), 4.10 (t, 1H, $J_{5,6a} = J_{6a,6e}$ 10.2 Hz, H-6a), 2.94, 2.84 (2s, 3H, NCH_3), 1.88, 1.77 (2s, 3H, CH_3CON). Cuando el espectro se registró a 110 °C todas las señales dobles colapsaron en una sola señal. ^{13}C RMN (50 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 25 °C) δ 185.7, 185.4 (C-3), 170.9, 170.0 (CH_3CON), 162.9, 162.2 (C-1), 142.5–126.2 (Ph), 123.5, 123.0 (C-2), 100.6 (PhCH), 75.8 (C-4), 72.8, 72.4 (C-5), 66.6 (C-6), 36.8, 34.9 (NCH_3), 21.3, 21.1 (CH_3CON). Anal. Calcd para $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_5$: C, 63.36; H, 5.65; N, 4.62. Encontrado: C, 63.51; H, 5.23; N, 4.50.

6.17.6. 1,5-Anhidro-4,6-O-(R)-bencilidén-2-desoxi-2-(4-morfolinil)-D-erythro-hex-1-en-3-ulosa 204



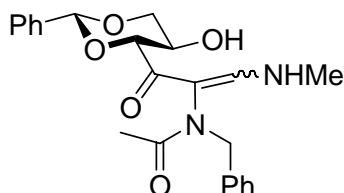
Rend 0.45 g (72%); P.F. 196–198 °C; $[\alpha]_D +149.1$ (c 0.5, CH_2Cl_2); MS (CI) m/z 318 (100%) $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 7.55–7.35 (m, 5H, Ph), 5.56 (s, 1H, PhCH), 7.00 (s, 1H, H-1), 4.31 (m, 1H, H-5), 4.5–4.4 (m, 2H, H-4, H-6e), 4.00 (t, 1H, $J_{5,6a} = J_{6a,6e}$ 10.2 Hz, H-6a), 3.78 (m, 4H, CH_2OCH_2), 2.85 (m, 4H, CH_2NCH_2). ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ 185.7 (C-3), 150.7 (C-1), 130.8 (C-2), 136.3–126.4 (Ph), 102.0 (PhCH), 77.6 (C-4), 72.4 (C-5), 68.0 (C-6), 66.9 (CH_2OCH_2), 51.1 (CH_2NCH_2). HRMS (CI): $[\text{M}+\text{H}]^+$, encontrado 318.1336. $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{NO}_5$ requerido 318.1328. Anal. Calcd para $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_5$: C, 64.34; H, 6.03; N, 4.41. Encontrado: C, 64.57;

H, 6.23; N, 4.46.

6.18. Reactividad de aminoglicales con aminas

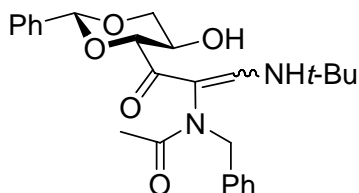
A una disolución de los compuestos **199** o **204** (0.38 g, 1.0 mmol) en etanol (10 mL), se le añadió la correspondiente amina disuelta en etanol (2.0 mmol), y la mezcla de reacción se dejó a temperatura ambiente hasta que la cromatografía de capa fina muestra que el compuesto de partida ha reaccionado completamente. El disolvente se evaporó a sequedad y se obtuvo un sólido que se purificó por columna cromatográfica.

6.18.1. (4*R*,5*R*)-2-*N*-Acetil-2-*N*-bencil-4,6-*O*-(*R*)-bencilidén-1,2-diamino-1-*N*-metil-4,5,6-trihidroxihex-1-en-3-ona **205**



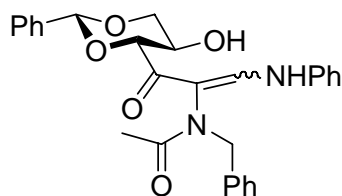
Rend 0.33 g (80%); P.F. 86–87 °C; $[\alpha]_D -48.7$ (*c* 0.5, CH₂Cl₂); MS (CI) *m/z* 411 (100%) [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆, 90 °C) δ 7.64, 7.61 (2d, 1H, *J*_{1,NH} 11.6 Hz, H-1) 7.42–7.13 (m, 10H, 2Ph), 6.51 (m, 1H, NH), 5.59, 5.58 (2s, 1H, PhCH), 4.84, 4.80 (2d, 1H, *J*_{gem} 13.8 Hz, NCH_AH_BPh), 4.84, 4.80 (2m, 1H, OH), 4.42 (m, 1H, H-4), 4.16 (m, 1H, H-6_e), 4.11, 4.09 (2d, *J*_{gem} 13.8 Hz, NCH_AH_BPh), 3.92 (m, 1H, H-5), 3.59 (m, 1H, H-6_a), 2.72 (d, 1H, *J* 4.9 Hz, NCH₃), 1.76, 1.74 (2s, 3H, CH₃CON). Anal. Calcd para C₂₃H₂₆N₂O₅: C, 67.30; H, 6.38; N, 6.82. Encontrado: C, 67.52; H, 6.45; N, 7.12.

6.18.2. (4*R*,5*R*)-2-*N*-Acetil-2-*N*-bencil-4,6-*O*-(*R*)-bencilidén-1-*N*-*terc*-butil-1,2-diamino-4,5,6-trihidroxihex-1-en-3-ona **206**



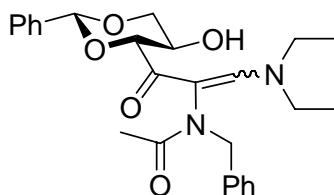
Rend 0.33 g (73%); P.F. 80–82 °C; $[\alpha]_D -59.5$ (c 0.5, CH₂Cl₂); MS (FAB) m/z 475 (100%) $[M+Na]^+$. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆, 90 °C) δ 7.74, 7.71 (2d, 1H, $J_{1,NH}$ 9.0 Hz, H-1), 7.43–7.13 (m, 10H, 2Ph), 6.01 (m, 1H, NH), 5.65, 5.64 (2s, 1H, PhCH), 5.10 (d, 1H, J_{gem} 13.7 Hz, NCH_AH_BPh), 4.79 (m, 1H, OH), 4.46, 4.42 (2d, 1H, $J_{4,5}$ 9.1 Hz, H-4), 4.20 (m, 2H, H-6_e), 3.95 (m, 1H, H-5), 3.84, 3.79 (2d, 1H, J_{gem} 13.7 Hz, NCH_AH_BPh), 3.63 (m, 1H, H-6_a), 1.76, 1.75 (2s, 3H, CH₃CON), 0.98, 0.97 [2s, 9H, C(CH₃)₃]. ¹³C RMN (125 MHz, DMSO-*d*₆, 80 °C) δ 187.8 (C-3), 172.1, 172.0 (CH₃CON), 148.7, 148.6 (C-1), 138.0–125.9 (Ph), 113.1, 112.8 (C-2), 100.1, 100.0 (PhCH), 80.5, 80.0 (C-4), 70.9, 70.8 (C-6), 62.0, 61.7 (C-5), 51.4, 51.1 (NCH₂Ph), 49.8, 49.6 [N(CH₂CH₃)₂], 21.4, 21.3 (CH₃CON), 13.5 [N(CH₂CH₃)₂]. Anal. Calcd para C₂₆H₃₂N₂O₅: C, 68.97; H, 7.12; N, 6.19. Encontrado: C, 68.65; H, 7.17; N, 5.91.

6.18.3. (4*R*,5*R*)-2-*N*-Acetil-2-*N*-bencil-4,6-*O*-(*R*)-bencilidén-1,2-diamino-1-*N*-fenil-4,5,6-trihidroxihex-1-en-3-ona 207



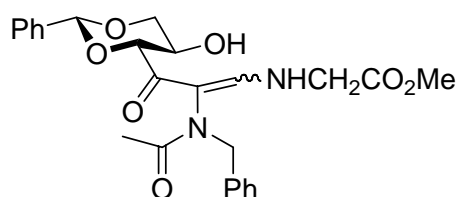
Rend 0.32 g (68%); P.F. 93–94 °C; $[\alpha]_D -73.4$ (c 1.0, CH₂Cl₂); MS (EI) m/z 472 (50%) $[M]^+$. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆, 90 °C) δ 8.66 (m, 1H, NH) 8.19, 8.14 (2s, 1H, H-1), 7.4–6.9 (m, 15H, 3Ph), 5.71, 5.69 (2s, 1H, PhCH), 4.90, 4.89 (2d, 1H, 13.8 Hz, NCH_AH_BPh), 4.86, 4.82 (2m, 1H, OH), 4.66, 4.61 (2d, 1H, $J_{4,5}$ 9.1, 9.0 Hz, H-4), 4.20–4.15 (m, 2H, H-6_e, NCH_AH_BPh), 3.94, 3.87 (2m, 1H, H-5), 3.65 (t, 1H, $J_{5,6a} = J_{6a,6e}$ 10.4 Hz, H-6_a), 1.81, 1.80 (2s, 3H, CH₃CON). HRMS (EI): $[M]^+$, encontrado 472.2003. C₂₈H₂₈N₂O₅ requerido 472.1998. Anal. Calcd para C₂₈H₂₈N₂O₅: C, 71.17; H, 5.97; N, 5.93. Encontrado: C, 70.87; H, 6.01; N, 5.77.

6.18.4. (4R,5R)-2-N-Acetil-2-N-bencil-4,6-O-(R)-bencilidén-1,2-diamino-1-N,N-dietyl-4,5,6-trihidroxihex-1-en-3-ona 208



El compuesto se obtuvo como un sirupo. Rend 0.31 g (68%); $[\alpha]_D +39.5$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂); MS (CI) *m/z* 453 (100%) $[M+H]^+$. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆, 80 °C) δ 7.57, 7.53 (2s, 1H, H-1) 5.65, 5.63 (2s, 1H, PhCH), 7.5–7.3 (m, 5H, Ph), 4.92, 4.86 (2d, 1H, *J*_{gem} 13.7 Hz, NCH_AH_BPh), 4.81 (m, 1H, OH), 4.52, 4.51 (2d, 1H, *J*_{4,5} 9.0, 8.9 Hz, H-4), 4.19 (dd, 1H, *J*_{5,6e} 5.4 Hz, *J*_{6a,6e} 10.7 Hz, H-6_e), 4.04, 4.03 (2d, 1H, *J*_{gem} 13.7 Hz, NCH_AH_BPh), 3.90 (m, 1H, H-5), 3.62 (m, 1H, H-6_a), 3.25, 3.00 [2m, 4H, N(CH₂CH₃)₂], 1.83, 181 (2s, 3H, CH₃CON), 0.88 [t, 6H, *J* 7.0 Hz, N(CH₂CH₃)₂]. ¹³C RMN (125 MHz, DMSO-*d*₆, 80 °C) δ 187.8 (C-3) 172.1, 172.0 (CH₃CON), 148.7, 148.6 (C-1), 138.0–125.9 (Ph), 113.1, 112.8 (C-2), 100.1, 100.0 (PhCH), 80.5, 80.0 (C-4), 70.9, 70.8 (C-6), 62.0, 61.7 (C-5), 51.4, 51.1 (NCH₂Ph), 49.8, 49.6 [N(CH₂CH₃)₂], 21.4, 21.3 (CH₃CON), 13.5 [N(CH₂CH₃)₂]. HRMS (CI): $[M+H]^+$, encontrado 453.2379. C₂₆H₃₃N₂O₅ requerido 453.2389. Anal. Calcd para C₂₆H₃₂N₂O₅: C, 68.97; H, 7.12; N, 6.19. Encontrado: C, 68.85; H, 7.17; N, 5.98.

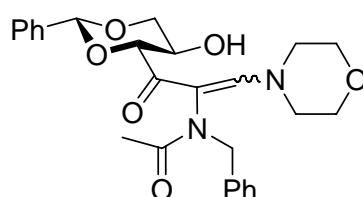
6.18.5. (4R,5R)-2-N-Acetil-2-N-bencil-4,6-O-(R)-bencilidén-1,2-diamino-1-N-metoxicarbonylmetil-4,5,6-trihidroxihex-1-en-3-ona 209



Rend 0.29 g (62%); $[\alpha]_D -54.4$ (*c* 0.5, CH₂Cl₂); MS (EI) *m/z* 468 (20%) $[M]^+$. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆, 90 °C) δ 7.72, 7.69 (2d, 1H, *J*_{1,NH} 8.6 Hz, H-1), 7.4–7.1 (m, 10H, 2Ph), 6.86 (m, 1H, NH), 5.56, 5.55 (2s, 1H, PhCH), 4.8–4.6 (m, 2H, NCH_AH_BCO₂CH₃, OH), 4.41 (m, 1H, H-4), 4.28 (m, 1H, NCH_AH_BCO₂CH₃), 4.16 (m, 1H, H-6_e), 4.00–3.80 (m, 3H, NCH₂Ph, H-5), 3.64, 3.63 (2s, 3H, NCH₂CO₂CH₃), 3.56 (m, 1H, H-6_a), 1.82, 181 (2s, 3H, CH₃CON). ¹³C RMN (125 MHz,

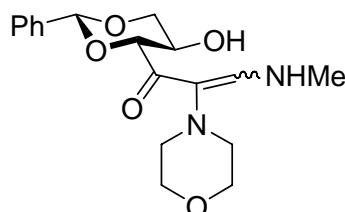
DMSO-*d*₆, 90 °C) δ 186.1 (C-3), 171.2, 171.1 (CH₃CON), 169.6 (NCH₂CO₂CH₃), 150.5, 150.3 (C-1), 137.6–125.7 (2Ph), 115.2 (C-2), 99.6, 99.5 (PhCH), 79.5, 79.1 (C-4), 70.5 (C-6), 61.0 (C-5), 51.3 (NCH₂CO₂CH₃), 49.5, 49.1 (NCH₂CO₂CH₃), 47.9 (NCH₂Ph), 20.5, 20.3 (CH₃CON). HRMS (EI): [M]⁺, encontrado 468.1883. C₂₅H₂₈N₂O₇ requerido 468.1897. Anal. Calcd para C₂₅H₂₈N₂O₇: C, 64.09; H, 6.02; N, 5.98. Encontrado: C, 64.32; H, 6.15; N, 6.12.

6.18.6. (4*R*,5*R*)-2-*N*-Acetil-2-amino-2-*N*-bencil-4,6-*O*-(*R*)-bencilidén-1-(4-morfolinil)-4,5,6-trihidroxihex-1-en-3-ona 210



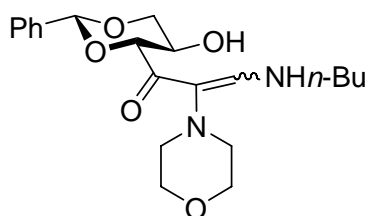
El compuesto se obtuvo como un sirupo. Rend 0.30 g (64%); $[\alpha]_D -74.4$ (*c* 0.5, CH₂Cl₂). MS (EI) *m/z* 466 (70%) [M]⁺. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆, 90 °C) δ 7.57, 7.55 (2s, 1H, H-1) 7.5–7.2 (m, 10H, Ph), 5.65, 5.64 (2s, 1H, PhCH), 5.07, 4.99 (2d, 1H, *J*_{gem} 13.7 Hz, NCH_AH_BPh), 4.88 (2d, 1H, *J*_{4,5} 5.5, 5.7 Hz, H-4), 4.57 (m, 1H, OH), 4.85, 4.20 (dd, 1H, *J*_{5,6e} 5.4 Hz, *J*_{6a,6e} 10.7 Hz, H-6_e), 3.98 (m, 1H, H-5), 4.89, 4.87 (2d, 1H, 13.7, 13.6 Hz, NCH_AH_BPh), 3.62 (m, 1H, H-6_a), 3.40–3.10 (m, 8H, 4CH₂), 1.81, 1.79 (2s, 3H, CH₃CON). ¹³C RMN (125 MHz, DMSO-*d*₆, 90 °C) δ 187.7 (C-3) 171.5, 171.4 (CH₃CON), 147.9 (C-1), 137.6–125.6 (2Ph), 112.7, 112.3 (C-2), 99.6, 99.5 (PhCH), 79.2, 79.0 (C-4), 70.5, 70.4 (C-6), 65.4 (CH₂OCH₂), 61.4, 61.1 (C-5), 50.4, 50.1 (NCH₂Ph), 49.6, (CH₂NCH₂), 21.0, 20.9 (CH₃CON). HRMS (EI): [M]⁺, encontrado 466.2121. C₂₆H₃₀N₂O₆ requerido 466.2104.

6.18.7. (4*R*,5*R*)-1-Amino-4,6-*O*-(*R*)-bencilidén-1-*N*-metil-2-(4-morfolinil)-4,5,6-trihidroxihex-1-en-3-ona 211



Se obtuvo un compuesto sólido como mezcla de *Z:E* en una proporción de 3:1. Rend 0.27 g (77%); $[\alpha]_D +131.7$ (*c* 1.0, CH_2Cl_2); MS (EI) *m/z* 348 (60%) $[\text{M}]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 25 °C) δ 9.56 (m, 0.25H, NH minoritario), 7.55 (s, 0.75H, H-1 mayoritario), 7.4–7.3 (m, 5H, Ph), 7.11 (s, 0.25H, H-1 minoritario), 6.58 (m, 0.75H, NH mayoritario), 5.60 (s, 0.75H, PhCH mayoritario), 5.53 (s, 0.25H, PhCH minoritario), 4.87 (d, 0.25H, $J_{4,5}$ 9.4 Hz, H-4 minoritario), 4.64 (m, 1H, OH), 4.38 (d, 0.75H, $J_{4,5}$ 9.0 Hz, H-4 mayoritario), 4.15 (dd, 1H, $J_{5,6e}$ 5.5 Hz, $J_{6a,6e}$ 10.7 Hz, H-6_e), 3.98, 3.90 (2m, 1H, H-5), 3.62–3.56 (m, 5H, H-6_a, CH_2OCH_2), 2.97 (d, 3H, *J* 4.9 Hz, NCH_3), 2.86, 2.68 (2m, 4H, CH_2NCH_2). ^{13}C RMN (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 25 °C) δ 191.1 (C-3 minoritario), 186.4 (C-3 mayoritario), 151.5 (C-1 minoritario), 151.4 (C-1 mayoritario), 137.8–125.6 (Ph), 121.8 (C-2 mayoritario), 121.6 (C-2 minoritario), 99.9 (PhCH minoritario), 99.7 (PhCH mayoritario), 79.9 (C-4 mayoritario), 78.5 (C-4 minoritario), 70.6 (C-6 minoritario), 70.5 (C-6 mayoritario), 66.7 (CH_2OCH_2), 61.2 (C-5 mayoritario), 60.2 (C-5 minoritario), 49.2 (CH_2NCH_2), 33.8 (NCH_3 minoritario), 33.4 (NCH_3 mayoritario). HRMS (EI): $[\text{M}]^+$, encontrado 348.1695. $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_6$ requerido 348.1685. Anal. Calcd para $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5$: C, 62.05; H, 6.94; N, 8.04. Encontrado: C, 61.89; H, 7.10; N, 7.88.

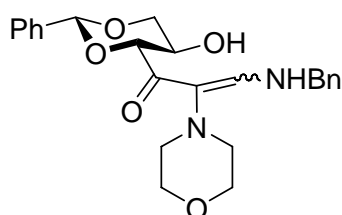
6.18.8. (4*R*,5*R*)-1-Amino-4,6-*O*-(*R*)-bencilidén-1-*N*-butil-2-(4-morfolinil)-4,5,6-trihidroxihex-1-en-3-ona 212



Se obtuvo un compuesto sólido como mezcla de *Z:E* en una proporción de 2.7:1. Rend 0.27 g (69%); $[\alpha]_D -125.0$ (*c* 0.9, CH_2Cl_2); MS (EI) *m/z* 390 (100%) $[\text{M}]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 25 °C) δ 9.78 (m, 0.27H, NH minoritario) 7.58 (s, 0.73H, $J_{1,\text{NH}}$ 13.4 Hz, H-1 mayoritario), 7.4–7.3 (m, 5H, Ph), 7.16 (d, 0.27H, $J_{1,\text{NH}}$ 12.8 Hz, H-1 minoritario), 6.67 (m, 0.73H, NH mayoritario), 5.61 (s, 0.73H, PhCH mayoritario), 5.53 (s, 0.27H, PhCH minoritario), 4.69, 4.64 (2m, 1H, OH), 4.87 (d, 0.27H, $J_{4,5}$ 9.4 Hz, H-4 minoritario), 4.36 (d, 0.73H, $J_{4,5}$ 9.1 Hz, H-4 mayoritario), 4.15 (m, 1H, H-6_e), 3.98, 3.90 (2m, 1H, H-5), 3.64–3.55 (m, 5H, H-6_a, CH_2OCH_2), 3.24 (m, 2H, NCH_2), 2.86, 2.68 (2m, 4H, CH_2NCH_2), 1.50, 1.31 [2m, 4H, $(\text{CH}_2)_2$], 0.88 (m, 3H, CH_3). ^{13}C RMN (125

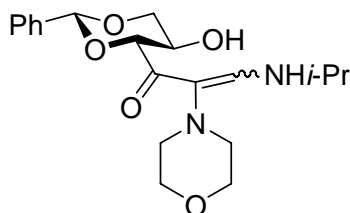
MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C) δ 186.7 (C-3), 150.4 (C-1), 137.8–125.6 (Ph), 121.5 (C-2), 100.0 (PhCH minoritario), 99.7 (PhCH mayoritario), 80.2 (C-4 mayoritario), 78.5 (C-4 minoritario), 70.7 (C-6 minoritario), 70.5 (C-6 mayoritario), 66.8, 66.7 (CH₂OCH₂), 61.2 (C-5 mayoritario), 60.2 (C-5 minoritario), 54.0, 49.2 (CH₂NCH₂), 47.2 (NCH₂ minoritario), 46.1 (NCH₂ mayoritario), 32.4, 32.1, 18.6 [(CH₂)₂], 12.9, 12.8 (CH₃). HRMS (EI): [M]⁺, encontrado 390.2145. C₂₁H₃₀N₂O₅ requerido 390.2155. Anal. Calcd para C₂₁H₃₀N₂O₅: C, 64.59; H, 7.74; N, 7.17. Encontrado: C, 64.65; H, 7.57; N, 6.91.

6.18.9. (4*R*,5*R*)-1-Amino-1-*N*-bencil-4,6-*O*-(*R*)-bencilidén-2-(4-morfolinil)-4,5,6-trihidroxihex-1-en-3-ona 213



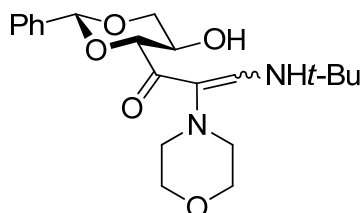
Se obtuvo un sirupo como mezcla de *Z*:*E* en una proporción de 3:1. Rend 0.30 g (71%); $[\alpha]_D -83.5$ (*c* 1.5, CH₂Cl₂); MS (EI) *m/z* 424 (100%) [M]⁺. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C) δ 9.99 (m, 0.25H, NH minoritario) 7.62 (s, 0.75H, *J*_{1,NH} 13.1 Hz, H-1 mayoritario), 7.3–7.2 (m, 5H, Ph), 7.06 (d, 0.25H, *J*_{1,NH} 12.7 Hz, H-1 minoritario), 6.87 (m, 0.75H, NH mayoritario), 5.51 (s, 0.75H, PhCH mayoritario), 5.45 (s, 0.33H, PhCH minoritario), 4.82 (d, 0.25H, *J*_{4,5} 9.4 Hz, H-4 minoritario), 4.68, 4.61 (2m, 1H, OH), 4.40 (d, 2H, NCH₂Ph), 4.30 (d, 0.75H, *J*_{4,5} 9.4 Hz, H-4 mayoritario), 4.08 (dd, 1H, *J*_{5,6e} 5.4 Hz, *J*_{6a,6e} 10.6 Hz, H-6_e), 3.91 (m, 0.25H, H-5 minoritario), 3.84 (m, 0.75H, H-5 mayoritario), 3.55 (m, 4H, CH₂OCH₂), 3.50 (t, 1H, *J*_{5,6a} = *J*_{6a,6e} 10.6 Hz, H-6_a), 2.83, 2.63 (2m, 4H, CH₂NCH₂). ¹³C RMN (125 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C) δ 192.8 (C-3 minoritario) 187.8 (C-3 mayoritario), 150.5 (C-1 mayoritario), 150.1 (C-1 minoritario), 139.3–126.5 (Ph), 123.1 (C-2 mayoritario), 122.9 (C-2 minoritario), 100.9 (PhCH minoritario), 100.6 (PhCH mayoritario), 81.0 (C-4 mayoritario), 79.5 (C-4 minoritario), 71.6 (C-6 minoritario), 71.4 (C-6 mayoritario), 67.7, 67.6 (CH₂OCH₂), 61.9 (C-5 mayoritario), 61.2 (C-5 minoritario), 54.1 (N NCH₂Ph), 55.2, 55.0 (CH₂NCH₂). HRMS (EI): [M]⁺, encontrado 424.1991. C₂₄H₂₈N₂O₅ requerido 424.1998.

6.18.10. (4*R*,5*R*)-1-Amino-4,6-*O*-(*R*)-bencilidén-1-*N*-isopropil-2-(4-morfolinil)-4,5,6-trihidroxihex-1-en-3-ona 214



Se obtuvo un sirupo como mezcla de *Z:E* en una proporción 2.2:1. Rend 0.30 g (80%); $[\alpha]_D -30.4$ (*c* 0.7, CH_2Cl_2); MS (EI) m/z 376 (100%) $[\text{M}]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 25 °C) δ 9.73 (m, 0.31H, NH minoritario) 7.56 (s, 0.69H, $J_{1,\text{NH}}$ 13.0 Hz, H-1 mayoritario), 7.3–7.2 (m, 5H, Ph), 7.14 (d, 0.31H, $J_{1,\text{NH}}$ 13.0 Hz, H-1 minoritario), 6.41 (m, 0.69H, NH mayoritario), 5.55 (s, 0.69H, PhCH mayoritario), 5.45 (s, 0.31H, PhCH minoritario), 4.80 (d, 0.31H, $J_{4,5}$ 9.3 Hz, H-4 minoritario), 4.69, 4.62 (2m, 1H, OH), 4.30 (d, 0.69H, $J_{4,5}$ 9.4 Hz, H-4 mayoritario), 4.08 (dd, 1H, $J_{5,6a}$ 5.7 Hz, $J_{6a,6e}$ 10.7 Hz, H-6_e), 3.90 (m, 0.31H, H-5 minoritario), 3.81 (m, 0.69H, H-5 mayoritario), 3.52 [m, 6H, CH_2OCH_2 , H-6_a, $\text{NCH}(\text{CH}_3)_2$], 2.83, 2.63 (2m, 4H, CH_2NCH_2), 1.12, 1.10 (2d, 6H, J 3.7 Hz, 2 CH_3). ^{13}C RMN (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 25 °C) δ 189.7 (C-3), 149.0 (C-1), 139.3–126.5 (Ph), 122.7 (C-2 mayoritario), 122.4 (C-2 minoritario), 100.9 (PhCH minoritario), 100.6 (PhCH mayoritario), 81.3 (C-4 mayoritario), 79.4 (C-4 minoritario), 71.6 (C-6 minoritario), 71.4 (C-6 mayoritario), 67.8, 67.6 (CH_2OCH_2), 62.3 (C-5 mayoritario), 61.2 (C-5 minoritario), 50.5 [$\text{NCH}(\text{CH}_3)_2$], 54.9, 48.4 (CH_2NCH_2), 23.8, 23.7 (2 CH_3). HRMS (EI): $[\text{M}]^+$, encontrado 376.1982. $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5$ requerido 376.1998.

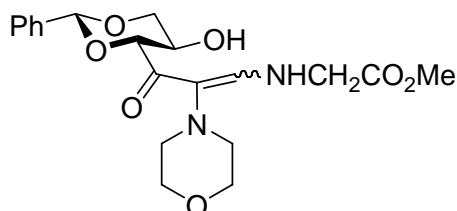
6.18.11. (4*R*,5*R*)-1-Amino-4,6-*O*-(*R*)-bencilidén-1-*N*-*terc*-butil-2-(4-morfolinil)-4,5,6-trihidroxihex-1-en-3-ona 215



Se obtuvo un sirupo como mezcla de *Z:E* en una proporción de 2.1:1. Rend 0.24 g (61%); $[\alpha]_D$

+124.2 (*c* 0.8, CH₂Cl₂); MS (CI) *m/z* 391 (100%) [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C) δ 10.02 (m, 0.32H, NH minoritario), 7.73 (s, 0.68H, *J*_{1,NH} 13.0 Hz, H-1 mayoritario), 7.4–7.3 (m, 5H, Ph), 7.31 (d, 0.32H, *J*_{1,NH} 13.0 Hz, H-1 minoritario), 6.38 (m, 0.68H, NH mayoritario), 5.67 (s, 0.68H, PhCH mayoritario), 5.56 (s, 0.32H, PhCH minoritario), 4.91 (d, 0.32H, *J*_{4,5} 9.3 Hz, H-4 minoritario), 4.75, 4.72 (2m, 1H, OH), 4.41 (d, 0.68H, *J*_{4,5} 9.4 Hz, H-4 mayoritario), 4.19 (dd, 1H, *J*_{5,6a} 5.5 Hz, *J*_{6a,6e} 10.6 Hz, H-6_e), 4.01 (m, 0.32H, H-5 minoritario), 3.91 (m, 0.68H, H-5 mayoritario), 3.63 (m, 5H, CH₂OCH₂, H-6_a), 2.89, 2.73 (2m, 4H, CH₂NCH₂), 1.31, 1.29, 1.25 (3s, 3CH₃). ¹³C RMN (125 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C) δ 192.2 (C-3 minoritario), 187.9 (C-3 mayoritario), 146.9 (C-1), 138.8–126.6 (Ph), 122.7 (C-2 mayoritario), 122.6 (C-2 minoritario), 100.9 (PhCH minoritario), 100.6 (PhCH mayoritario), 81.9 (C-4 mayoritario), 79.5 (C-4 minoritario), 71.6 (C-6 minoritario), 71.4 (C-6 mayoritario), 67.9, 67.7 (CH₂OCH₂), 62.5 (C-5 mayoritario), 61.2 (C-5 minoritario), 57.9 [NC(CH₃)₃], 54.9, 50.0 (CH₂NCH₂), 30.3, 30.1, 29.2 (3CH₃). HRMS (CI): [M+H]⁺, encontrado 391.2238. C₂₁H₃₁N₂O₅ requerido 391.2233. Anal. Calcd para C₂₁H₃₀N₂O₅: C, 64.59; H, 7.74; N, 7.17. Encontrado: C, 64.65; H, 7.17; N, 6.91.

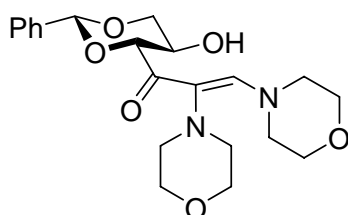
6.18.12. (4*R*,5*R*)-1-Amino-4,6-*O*-(*R*)-bencilidén-1-*N*-metoxicarbonylmetil-2-(4-morfolinil)-4,5,6-trihidroxihex-1-en-3-ona 216



Se obtuvo un sirupo como mezcla de *Z*:*E* en una proporción de 3.5:1. Rend 0.26 g (64%); [α]_D – 174.0 (*c* 0.5, CH₂Cl₂); MS (EI) *m/z* 406 (85%) [M]⁺. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C) δ 9.58 (m, 0.22H, NH minoritario), 7.55 (s, 0.78H, *J*_{1,NH} 12.9 Hz, H-1 mayoritario), 7.4–7.3 (m, 5H, Ph), 7.09 (d, 0.22H, *J*_{1,NH} 12.7 Hz, H-1 minoritario), 6.77 (m, 0.78H, NH mayoritario), 5.58 (s, 0.78H, PhCH mayoritario), 5.54 (s, 0.22H, PhCH minoritario), 4.89 (d, 0.22H, *J*_{4,5} 9.4 Hz, H-4 minoritario), 4.75, 4.68 (2m, 1H, OH), 4.36 (d, 0.78H, *J*_{4,5} 9.1 Hz, H-4 mayoritario), 4.15 (m, 1H, H-6_e), 4.08 (m, 2H, NCH₂CO₂CH₃), 3.99, 3.91 (2m, 1H, H-5), 3.70, 3.69 (2s, 3H, NCH₂CO₂CH₃), 3.64 (m, 4H, CH₂OCH₂), 3.56 (t, 1H, *J*_{5,6a} = *J*_{6a,6e} 10.5 Hz, H-6_a), 3.24 (m, 2H, NCH₂), 2.89, 2.68 (2m, 4H, CH₂NCH₂). ¹³C RMN (125 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C) δ 187.4 (C-3), 170.1 (NCH₂CO₂CH₃

mayoritario), 169.9 (NCH₂CO₂CH₃ minoritario), 150.2 (C-1 mayoritario), 150.1 (C-1 minoritario), 137.7–125.6 (Ph), 122.9 (C-2 mayoritario), 122.7 (C-2 minoritario), 100.0 (PhCH minoritario), 99.7 (PhCH mayoritario), 79.9 (C-4 mayoritario), 78.5 (C-4 minoritario), 70.6 (C-6 minoritario), 70.5 (C-6 mayoritario), 66.8, 66.7 (CH₂OCH₂), 61.0 (C-5 mayoritario), 60.2 (C-5 minoritario), 51.3 (NCH₂CO₂CH₃ minoritario), 51.2 (NCH₂CO₂CH₃ mayoritario), 54.0, 49.1 (CH₂NCH₂), 47.4 (NCH₂CO₂CH₃). HRMS (EI): [M]⁺, encontrado 406.1752. C₂₀H₂₆N₂O₇ requerido 406.1740.

6.18.13. (Z)-(4R,5R)-4,6-O-(R)-Bencilidén-1,2-di-(4-morfolinil)-4,5,6-trihidroxihex-1-en-3-ona 217

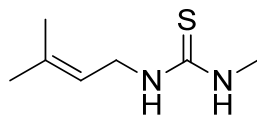


Rend 0.32 g (79%); $[\alpha]_D -79.2$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂); MS (CI) *m/z* 405 (85%) [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C) δ 7.30–7.45 (m, 5H, Ph), 7.24 (s, 1H, H-1), 4.67 (m, 1H, OH), 5.62 (s, 1H, PhCH), 4.41 (d, 1H, *J*_{4,5} 9.0 Hz, H-4), 4.16 (dd, 1H, *J*_{5,6e} 5.4 Hz, *J*_{6a,6e} 10.7 Hz, H-6_e), 3.91 (m, 1H, H-5), 3.85 (m, 4H, CH₂NCH₂), 3.65 (m, 4H, CH₂OCH₂), 3.62–3.562 (m, 5H, H-6_a, CH₂OCH₂), 2.95 (m, 4H, CH₂NCH₂). ¹³C RMN (125 MHz, DMSO-*d*₆, 25 °C) δ 189.9 (C-3), 147.6 (C-1), 137.8–125.6 (Ph), 121.6 (C-2), 99.7 (PhCH), 80.2 (C-4), 70.4 (C-6), 66.0, 65.9 (2CH₂OCH₂), 61.2 (C-5), 54.1, 49.2 (2CH₂NCH₂). HRMS (CI): [M+H]⁺, encontrado 405.2013. C₂₁H₂₉N₂O₆ requerido 405.2026. Anal. Calcd para C₂₁H₂₈N₂O₆: C, 62.36; H, 6.98; N, 6.93. Encontrado: C, 62.12; H, 7.17; N, 5.91.

6.19. Síntesis de tioureas y ureas

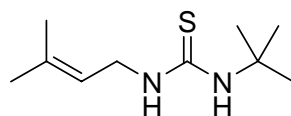
A una disolución del isotiocianato o de isocianato (1.0 mmol) en diclorometano (10 mL), se le añade la correspondiente amina (1.0 mmol). La reacción se deja estar a temperatura ambiente hasta que la cromatografía en capa fina indica que todo el compuesto de partida ha reaccionado (15–20 min). La mezcla de reacción se evaporó a sequedad para obtener la correspondiente tiourea (**221–287**) o urea (**289–315**).

6.19.1. *N*-Metil-*N'*-(3-metil-3-butenil) tiourea 221



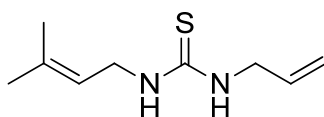
El sirupo se purificó por columna cromatográfica usando hexano-acetato de etilo como eluyente (1.5:1). Rend 153 mg (97%); MS (CI): m/z 159 (100%) $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 6.08, 5.84 (2m, 2H, 2NH), 5.23 [m, 1H, J 7.0 Hz, 4J 1.3 Hz, $(CH_3)_2C=CHCH_2N$], 3.98 [m, 2H, $(CH_3)_2C=CHCH_2N$], 2.98 [d, 3H, J 3.9 Hz, NCH_3], 1.72, 1.67 [d, 3H, 4J 1.0 Hz, s, 3H, $(CH_3)_2C=CHCH_2N$]. ^{13}C RMN (125 MHz, $CDCl_3$): δ 182.2 (C=S), 137.7 [$(CH_3)_2C=CHCH_2N$], 119.0 [$(CH_3)_2C=CHCH_2N$], 42.5 [$(CH_3)_2C=CHCH_2N$], 30.8 (NCH_3), 25.6, 18.0 [$(CH_3)_2C=CHCH_2N$]. HRMS (CI): $[M+H]^+$, encontrado 159.095439. $C_7H_{15}N_2S$ requerido 159.095595.

6.19.2. *N*-*tert*-Butil-*N'*-(3-metil-3-butenil) tiourea 222



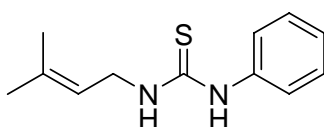
El sólido se purificó por columna cromatográfica usando hexano-acetato de etilo como eluyente (4:1). Rend 184 mg (92%); P.F. 68–69 °C; MS (EI): m/z 200 (40%) $[M]^+$. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 5.92, 5.48 (2s, 2H, 2NH), 5.28 [m, 1H, $(CH_3)_2C=CHCH_2N$], 4.08 [m, 2H, $(CH_3)_2C=CHCH_2N$], 1.76, 1.71 [2s, 6H, $(CH_3)_2C=CHCH_2N$], 1.42 $[NC(CH_3)_3]$. ^{13}C RMN (125 MHz, $CDCl_3$): δ 180.9 (C=S), 137.9 [$(CH_3)_2C=CHCH_2N$], 119.3 [$(CH_3)_2C=CHCH_2N$], 52.8 $[NC(CH_3)_3]$, 43.7 [$(CH_3)_2C=CHCH_2N$], 29.6 $[NC(CH_3)_3]$, 25.6, 18.1 [$(CH_3)_2C=CHCH_2N$]. HRMS (EI): $[M]^+$, encontrado 200.134344. $C_{10}H_{20}N_2S$ requerido 200.134721. Anal. Calcd para $C_{10}H_{20}N_2S$: C, 59.95; H, 10.06; N, 13.98; S, 16.00. Encontrado: C, 61.21; H, 11.35; N, 13.57; S, 14.53.

6.19.3. *N*-Alil-*N'*-(3-metil-3-butenil) tiourea 223



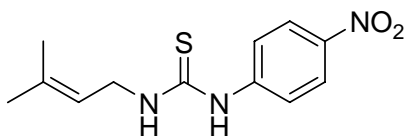
El sirupo se purificó por columna cromatográfica usando hexano-acetato de etilo como eluyente (5:1). Rend 160 mg (87%); MS (EI): m/z 184 (45%) $[M]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 6.10–5.80 (m, 3H, 2NH, $\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.27–5.17 [m, 3H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{N}$, $\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$], 4.08 (m, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 3.97 [m, 2H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{N}$], 1.72, 1.67 [d, 3H, 4J 1.0 Hz, s, 3H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{N}$]. ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 181.8 (C=S), 137.8 [$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{N}$], 133.3 ($\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 119.0 [$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{N}$], 117.3 ($\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 46.9 ($\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 42.5 [$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{N}$], 25.6, 18.0 [$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{N}$]. HRMS (EI): $[M]^+$, encontrado 184.103966. $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{N}_2\text{S}$ requerido 184.103420.

6.19.4. *N*-Fenil-*N'*-(3-metil-3-butenil) tiourea 224



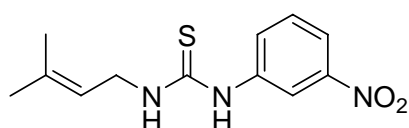
El sólido se purificó por columna cromatográfica usando hexano-acetato de etilo como eluyente (6:1). Rend 140 mg (63%); P.F. 115–117 °C; MS (CI): m/z 221 (70%) $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 8.01 (s, 1H, *NHPh*), 7.46–7.16 (m, 5H, Ph), 5.91 (m, 1H, NH), 5.19 [m, 1H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{N}$], 4.20 [m, 2H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{N}$], 1.69, 1.65 [2s, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{N}$]. ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 180.2 (C=S), 137.5 [$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{N}$], 136.2–125.0 (Ph), 119.0 [$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{N}$], 43.7 [$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{N}$], 25.6, 18.0 [$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{N}$]. HRMS (CI): $[M+H]^+$, encontrado 221.111332. $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{S}$ requerido 221.111245. Anal. Calcd para $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{S}$: C, 65.41; H, 7.32; N, 12.71; S, 14.55. Encontrado: C, 65.43; H, 7.47; N, 12.59; S, 14.11.

6.19.5. *N*-(3-Metil-3-butenil)-*N'*-(4-nitrofenil) tiourea 225



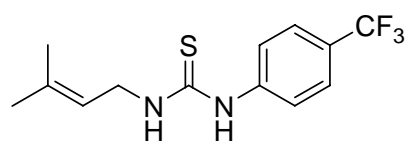
El sirupo se purificó por columna cromatográfica usando hexano-acetato de etilo como eluyente (3.5:1). Rend 246 mg (93%); MS (CI): m/z 266 (20%) $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8.39 (s, 1H, *NHAr*), 8.24, 7.43 (2m, 4H, Ar), 6.26 (m, 1H, NH), 5.27 [m, 1H, J 7.1 Hz, 4J 1.3 Hz, $(CH_3)_2C=CHCH_2N$], 4.21 [m, 2H, $(CH_3)_2C=CHCH_2N$], 1.75, 1.71 [2s, 6H, $(CH_3)_2C=CHCH_2N$]. ^{13}C RMN (125 MHz, $CDCl_3$): δ 180.2 (C=S), 137.5 [$(CH_3)_2C=CHCH_2N$], 143.3–122.3 (Ar), 119.0 [$(CH_3)_2C=CHCH_2N$], 43.7 [$(CH_3)_2C=CHCH_2N$], 25.6, 18.0 [$(CH_3)_2C=CHCH_2N$]. HRMS (CI): $[M+H]^+$, encontrado 266.095976. $C_{12}H_{16}N_3O_2S$ requerido 266.096324.

6.19.6. *N*-(3-Metil-3-butenil)-*N'*-(3-nitrofenil) tiourea 226



El sirupo se purificó por columna cromatográfica usando hexano-acetato de etilo como eluyente (4:1). Rend 250 mg (94%); MS (EI): m/z 265 (15%) $[M]^+$. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8.14 (s, 1H, *NHAr*), 8.10–7.50 (m, 4H, Ar), 6.09 (m, 1H, NH), 5.26 [m, 1H, $(CH_3)_2C=CHCH_2N$], 4.19 [m, 2H, $(CH_3)_2C=CHCH_2N$], 1.74, 1.71 [2s, 6H, $(CH_3)_2C=CHCH_2N$]. ^{13}C RMN (125 MHz, $CDCl_3$): δ 180.4 (C=S), 148.9–118.9 (Ar), 138.4 [$(CH_3)_2C=CHCH_2N$], 118.3 [$(CH_3)_2C=CHCH_2N$], 43.6 [$(CH_3)_2C=CHCH_2N$], 25.6, 18.1 [$(CH_3)_2C=CHCH_2N$]. HRMS (EI): $[M]^+$, encontrado 265.0896. $C_{12}H_{15}N_3O_2S$ requerido 265.0885.

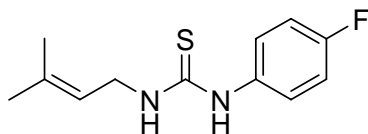
6.19.7. *N*-(3-Metil-3-butenil)-*N'*-(4-trifluorometilfenil) tiourea 227



El sólido se purificó por columna cromatográfica usando hexano-acetato de etilo como eluyente (4:1). Rend 279 mg (97%); P.F. 128–129 °C; MS (EI): m/z 288 (30%) $[M]^+$. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8.06 (s, 1H, *NHAr*), 7.67, 7.34 (2m, 4H, Ar), 6.03 (m, 1H, NH), 5.24 [m, 1H, J 7.1 Hz, 4J 1.4 Hz, $(CH_3)_2C=CHCH_2N$], 4.22 [m, 2H, $(CH_3)_2C=CHCH_2N$], 1.73, 1.69 [2s, 6H, $(CH_3)_2C=CHCH_2N$]. ^{13}C RMN (125 MHz, $CDCl_3$): δ 180.2 (C=S), 139.9–123.9 (Ar), 138.3 [$(CH_3)_2C=CHCH_2N$], 118.5 [$(CH_3)_2C=CHCH_2N$], 43.9 [$(CH_3)_2C=CHCH_2N$], 25.6, 18.1

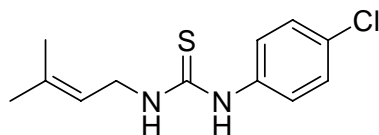
$[(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{N}]$. HRMS (EI): $[\text{M}]^+$, encontrado 288.090886. $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_2\text{S}$ requerido 288.090805. Anal. Calcd para $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_2\text{S}$: C, 54.15; H, 5.24; N, 9.72; S, 11.12. Encontrado: C, 54.26; H, 5.06; N, 9.66; S, 11.40.

6.19.8. *N*-(4-Fluorofenil)-*N'*-(3-metil-3-butenil) tiourea 228



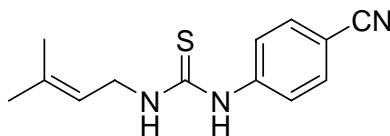
El sirupo se purificó por columna cromatográfica usando hexano-acetato de etilo como eluyente (3.5:1). Rend 100 mg (42%); MS (CI): m/z 239 (100%) $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 7.69 (s, 1H, NHAr), 7.24–7.09 (m, 4H, Ar), 5.69 (m, 1H, NH), 5.18 [m, 1H, J 7.0 Hz, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{N}$], 4.19 [m, 2H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{N}$], 1.70, 1.66 [2s, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{N}$]. ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 180.7 (C=S), 162.4–117.0 (Ar), 137.7 [$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{N}$], 118.9 [$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{N}$], 43.8 [$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{N}$], 25.6, 18.1 [$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{N}$]. HRMS (CI): $[\text{M}+\text{H}]^+$, encontrado 239.102189. $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{FN}_2\text{S}$ requerido 239.101824.

6.19.09. *N*-(4-Clorofenil)-*N'*-(3-metil-3-butenil) tiourea 229



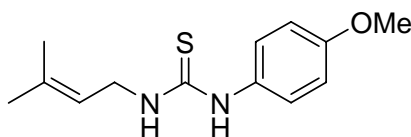
El sólido se purificó por columna cromatográfica usando hexano-acetato de etilo como eluyente (3:1). Rend 251 mg (99%); P.F. 119–120 °C; MS (EI): m/z 254 (30%) $[\text{M}]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 8.18 (s, 1H, NHAr), 7.37, 7.16 (2m, 4H, Ar), 5.85 (m, 1H, NH), 5.19 [m, 1H, J 7.1 Hz, 4J 1.4 Hz, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{N}$], 4.18 [m, 2H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{N}$], 1.70, 1.66 [2s, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{N}$]. ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 180.3 (C=S), 137.8 [$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{N}$], 134.9–126.3 (Ar), 118.8 [$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{N}$], 43.7 [$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{N}$], 25.6, 18.1 [$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{N}$]. HRMS (EI): $[\text{M}]^+$, encontrado 254.064256. $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{S}$ requerido 254.064448. Anal. Calcd para $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{S}$: C, 56.57; H, 5.93; N, 11.00; S, 12.60. Encontrado: C, 56.76; H, 6.10; N, 11.02; S, 12.72.

6.19.10. *N*-(4-Cianofenil)-*N'*-(3-metil-3-butenil) tiourea 230



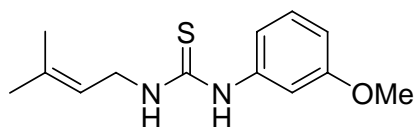
El sólido se purificó por columna cromatográfica usando hexano-acetato de etilo como eluyente (3:1). Rend 208 mg (85%); P:F. 148–149 °C; MS (CI): m/z 246 (100%) $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 8.41 (s, 1H, *NH*Ar), 7.66, 7.39 (2m, 4H, Ar), 6.21 (m, 1H, *NH*), 5.25 [m, 1H, J 7.1 Hz, 4J 1.4 Hz, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{N}$], 4.19 [m, 2H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{N}$], 1.74, 1.70 [2s, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{N}$]. ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 179.8 (C=S), 141.3–123.1 (Ar), 138.5 [$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{N}$], 118.3 [$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{N}$], 108.5 (ArCN), 43.7 [$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{N}$], 25.6, 18.1 [$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{N}$]. HRMS (CI): $[M+H]^+$, encontrado 246.107236. $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{S}$ requerido 246.106494. Anal. Calcd para $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{S}$: C, 63.64; H, 6.16; N, 17.13; S, 13.07. Encontrado: C, 63.93; H, 6.39; N, 16.83; S, 12.81.

6.19.11. *N*-(3-Metil-3-butenil)-*N'*-(4-metoxifenil) tiourea 231



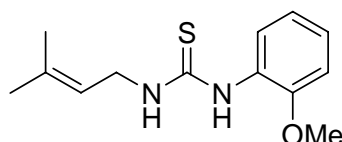
El sirupo se purificó por columna cromatográfica usando hexano-acetato de etilo como eluyente (3:1). Rend 220 g (88%); MS (CI): m/z 251 (30%) $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 7.52 (s, 1H, *NH*Ar), 7.14–6.93 (m, 4H, Ar), 5.65 (m, 1H, *NH*), 5.16 [m, 1H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{N}$], 4.19 [m, 2H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{N}$], 3.82 (OCH_3), 1.69, 1.65 [2s, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{N}$]. ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 180.9 (C=S), 162.4–115.3 (Ar), 137.4 [$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{N}$], 119.1 [$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{N}$], 55.5 (OCH_3), 43.7 [$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{N}$], 25.6, 18.1 [$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{N}$]. HRMS (CI): $[M+H]^+$, encontrado 251.1235 $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{S}$ requerido 251.1218.

6.19.12. *N*-(3-Metil-3-butenil)-*N'*-(3-metoxifenil) tiourea 232



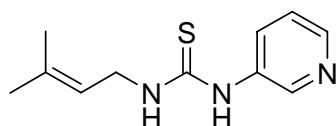
El sirupo se purificó por columna cromatográfica usando hexano-acetato de etilo como eluyente (4:1). Rend 240 g (96%); MS (CI): m/z 251 (55%) $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.80 (s, 1H, *NH*Ar), 7.31–6.73 (m, 4H, Ar), 6.00 (m, 1H, NH), 5.20 [m, 1H, $(CH_3)_2C=CHCH_2N$], 4.21 [m, 2H, $(CH_3)_2C=CHCH_2N$], 3.80 (OCH₃), 1.70, 1.66 [2s, 6H, $(CH_3)_2C=CHCH_2N$]. ^{13}C RMN (125 MHz, $CDCl_3$): δ 180.2 (C=S), 161.0–110.6 (Ar), 137.3 [$(CH_3)_2C=CHCH_2N$], 119.0 [$(CH_3)_2C=CHCH_2N$], 55.4 (OCH₃), 43.8 [$(CH_3)_2C=CHCH_2N$], 25.6, 18.1 [$(CH_3)_2C=CHCH_2N$]. HRMS (CI): $[M+H]^+$, encontrado 251.1215. $C_{13}H_{19}N_2OS$ requerido 251.1218.

6.19.13. *N*-(3-Metil-3-butenil)-*N'*-(2-metoxifenil) tiourea 233



El sirupo se purificó por columna cromatográfica usando hexano-acetato de etilo como eluyente (4:1). Rend 230 mg (92%); MS (EI): m/z 250 (30%) $[M]^+$. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.53 (s, 1H, *NH*Ar), 7.25–6.90 (m, 4H, Ar), 6.02 (m, 1H, NH), 5.22 [m, 1H, $(CH_3)_2C=CHCH_2N$], 4.21 [m, 2H, $(CH_3)_2C=CHCH_2N$], 3.84 (OCH₃), 1.71, 1.67 [2s, 6H, $(CH_3)_2C=CHCH_2N$]. ^{13}C RMN (125 MHz, $CDCl_3$): δ 180.2 (C=S), 152.3–111.9 (Ar), 137.5 [$(CH_3)_2C=CHCH_2N$], 119.1 [$(CH_3)_2C=CHCH_2N$], 55.6 (OCH₃), 43.7 [$(CH_3)_2C=CHCH_2N$], 25.6, 18.1 [$(CH_3)_2C=CHCH_2N$]. HRMS (EI): $[M]^+$, encontrado 250.1141. $C_{13}H_{18}N_2OS$ requerido 250.1140.

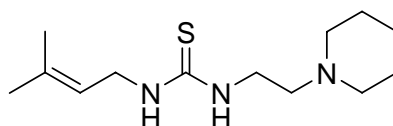
6.19.14. *N*-(3-Metil-3-butenil)-*N'*-(3-piridil) tiourea 234



El sólido se purificó por columna cromatográfica usando hexano-acetato de etilo como eluyente

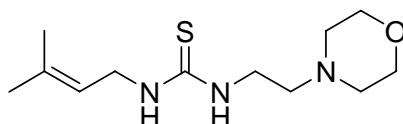
(1:1). Rend 199 mg (90%); P.F. 123–124 °C; MS (EI): m/z 221 (30%) $[M]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 8.52, 7.65, 7.37 (3m, 4H, Py), 7.72 (s, 1H, *NHPy*), 5.85 (m, 1H, NH), 5.22 [m, 1H, J 7.1 Hz, 4J 1.2 Hz, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{N}$], 4.20 [m, 2H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{N}$], 1.72, 1.69 [2s, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{N}$]. ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 180.9 (C=S), 148.0–124.3 (Py), 138.3 [$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{N}$], 118.6 [$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{N}$], 43.8 [$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{N}$], 25.6, 18.1 [$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{N}$]. HRMS (EI): $[M]^+$, encontrado 221.098908. $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{S}$ requerido 221.098669. Anal. Calcd para $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{S}$: C, 59.69; H, 6.83; N, 18.99; S, 14.49. Encontrado: C, 60.12; H, 7.10; N, 18.48; S, 14.09.

6.19.15. *N*-(3-Metil-3-butenil)-*N'*-[2-(1-piperidil)etil] tiourea 235



El sólido se purificó por columna cromatográfica usando acetato de etilo-metanol como eluyente (6:1). Rend 1.40 g (92%); P.F. 148–149 °C; MS (CI): m/z 256 (60%) $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 6.71 (m, 2H, NH), 5.26 [t, 1H, J 6.7 Hz, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{N}$], 4.06 [m, 2H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{N}$], 3.44 (m, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2.52 [m, 6H, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2$], 1.71, 1.68 [2s, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{N}$], 1.60 (m, 4H, 2 CH_2), 1.45 (m, 2H, CH_2). ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 182.4 (C=S), 136.2 [$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{N}$], 120.1 [$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{N}$], 58.8, 54.5 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 43.4 [$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{N}$], 42.0, 25.6, 25.5 (piperidine), 23.7, 18.0 [$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{N}$]. HRMS (CI): $[M+H]^+$, encontrado 256.183576. $\text{C}_{13}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{S}$ requerido 256.184745. Anal. Calcd para $\text{C}_{13}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{S}$: C, 61.13; H, 9.87; N, 16.45; S, 12.55. Encontrado: C, 61.18; H, 9.61; N, 16.61; S, 12.43.

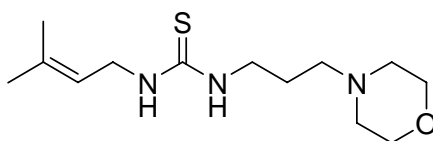
6.19.16. *N*-(3-Metil-3-butenil)-*N'*-[2-(4-morfolil)etil] tiourea 236



El sirupo se purificó por columna cromatográfica usando hexano-acetato de etilo como eluyente (1:4). Rend 203 mg (79%); MS (EI): m/z 257 (20%) $[M]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 6.61 (m,

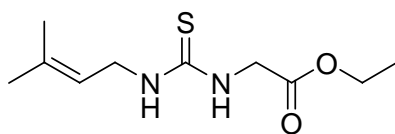
2H, NH), 5.20 [t, 1H, J 6.8 Hz, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{N}$], 3.97 [m, 2H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{N}$], 3.63 (t, 4H, J 4.4 Hz, CH_2OCH_2), 3.42 (m, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2.58–2.40 [m, 6H, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2$], 1.68, 1.64 [2s, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{N}$]. ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 181.8 (C=S), 136.6 [$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{N}$], 119.6 [$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{N}$], 66.4 (CH_2OCH_2), 57.7, 53.4 [$\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2$], 42.7 [$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{N}$], 25.5, 17.9 [$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{N}$]. HRMS (EI): $[\text{M}]^+$, encontrado 257.155985. $\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{OS}$ requerido 257.156184.

6.19.17. *N*-(3-Metil-3-butenil)-*N'*-[3-(4-morfolil)propil] tiourea 237



El sirupo se purificó por columna cromatográfica usando hexano-acetato de etilo como eluyente (1:3). Rend 245 mg (90%); MS (CI): m/z 272 (5%) $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 7.40 (m, 2H, NH), 5.23 [m, 1H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{N}$], 4.00 [m, 2H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{N}$], 3.69 (m, 4H, CH_2OCH_2), 3.49 (m, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2.56–2.44 [m, 6H, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2$], 1.83–1.65 (m, 8H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{N}$). ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 181.7 (C=S), 136.6 [$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{N}$], 119.6 [$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{N}$], 66.5 (CH_2OCH_2), 58.9, 53.8, 23.4 [$\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2$], 40.7 [$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{N}$], 25.6, 18.1 [$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{N}$]. HRMS (CI): $[\text{M}+\text{H}]^+$, encontrado 272.179292. $\text{C}_{13}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{OS}$ requerido 272.179660.

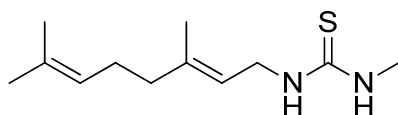
6.19.18. *N*-Etoxicarbonilmetil-*N'*-(3-metil-3-butenil) tiourea 238



El sirupo se purificó por cromatografía en columna, usando hexano acetate de etilo (3:1) como eluyente. Rend 286 mg (96%); MS (CI): m/z 185 (25%) $[\text{M}]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 6.44 (m, 2H, 2NH), 5.22 [m, 1H, J 6.9 Hz, 4J 1.4 Hz, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{N}$], 4.40 [m, 2H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{N}$], 4.30 [d, 2H, J 4.8 Hz, $(\text{NCH}_2\text{CONCH}_2\text{CH}_3)$], 4.20 (q, 2H, J 7.2 Hz, $\text{NCH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.69, 1.66, [2s, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{N}$], 1.25 (t, 3H, J 7.2 Hz, $\text{NCH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$). ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 185.0 (C=S), 171.2 (C=O), 137.6

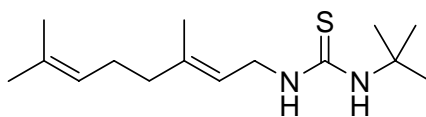
$[(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{N}]$, 117.2 $[(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{N}]$, 61.0 $(\text{NCH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)$, 46.7
 $(\text{NCH}_2\text{COCH}_2\text{CH}_3)$, 39.4 $[(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{N}]$, 25.6, 18.24 $[(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{N}]$, 14.0
 $(\text{NCH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)$. HRMS (EI): $[\text{M}]^+$, encontrado 185.171739. $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ requerido
 185.171500.

6.19.19. *N*-Geranil-*N'*-metil tiourea 239



El sirupo se purificó por columna cromatografica usando hexano-acetato de etilo como eluyente
 (3.5:1). Rend 180 mg (78%); MS (CI): m/z 227 (100%) $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ
 6.20, 5.96 (2m, 2H, 2NH), 5.21 [m, 1H, J 7.0 Hz, 4J 1.3 Hz,
 $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}]$, 5.02 [m, 1H, J 7.0 Hz, 4J 1.3 Hz,
 $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}]$, 3.97 [m, 2H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}]$,
 2.97 (d, 3H, J 4.2 Hz, NCH_3), 2.10–1.95 [m, 4H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}]$, 1.65,
 1.64, 1.57 [3s, 9H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}]$. ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 182.1
 $(\text{C}=\text{S})$, 141.0, 137.8 $[(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}]$, 123.5
 $[(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}]$, 118.8 $[(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}]$, 42.4
 $[(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}]$, 39.3, 26.2 $[(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}]$,
 30.8 (NCH_3), 25.5, 17.6, 16.3 $[(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}]$. HRMS (CI): $[\text{M}+\text{H}]^+$,
 encontrado 227.158051. $\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{S}$ requerido 227.158196.

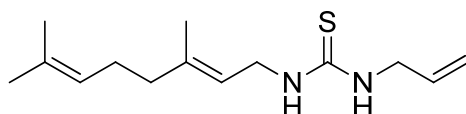
6.19.20. *N*-*tert*-Butil-*N'*-geranil tiourea 240



El sirupo se purificó por columna cromatográfica usando hexano-acetato de etilo como eluyente
 (4:1). Rend 259 mg (97%); MS (EI): m/z 268 (20%) $[\text{M}]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 5.91,
 5.49 (2s, 2H, 2NH), 5.29 [t, 1H, J 7.0 Hz, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}]$, 5.06 [m, 1H,
 $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}]$, 4.09 [m, 2H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}]$,
 2.13–2.02 [m, 4H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}]$, 1.70, 1.67, 1.60 [3s, 9H,

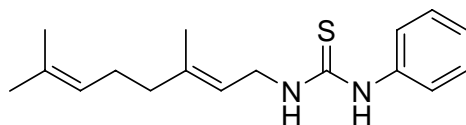
$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$], 1.42 $[\text{NC}(\text{CH}_3)_3]$. ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 180.9 (C=S), 141.5, 131.9 $[(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}]$, 123.6 $[(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}]$, 119.1 $[(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}]$, 52.8 $[\text{NC}(\text{CH}_3)_3]$, 43.6 $[(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}]$, 39.4, 26.3 $[(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}]$, 29.5 $[\text{NC}(\text{CH}_3)_3]$, 25.7, 17.7, 16.4 $[(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}]$. HRMS (EI): $[\text{M}]^+$, encontrado 268.197912. $\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{S}$ requerido 268.197321.

6.19.21. *N*-Alil-*N'*-geranil tiourea 241



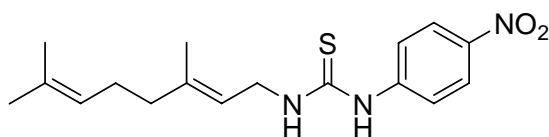
El sirupo se purificó por columna cromatográfica usando hexano-acetato de etilo como eluyente (5:1). Rend 245 mg (98%); MS (CI): m/z 253 (95%) $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 6.10–5.80 (m, 3H, 2NH, $\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.28–5.18 [m, 3H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$, $\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$], 5.04 [m, 1H, J 7.0 Hz, 4J 1.4 Hz, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$], 4.09 (m, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 3.98 [m, 2H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$], 2.11–1.98 [m, 4H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$], 1.67, 1.57 [2s, 9H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$]. ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 182.0 (C=S), 141.4, 131.9 $[(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}]$, 133.3 ($\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 123.5 $[(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}]$, 118.7 $[(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}]$, 117.4 ($\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 47.0 ($\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 42.4 $[(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}]$, 39.4, 26.3 $[(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}]$, 25.6, 17.6, 16.4 $[(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}]$. HRMS (CI): $[\text{M}+\text{H}]^+$, encontrado 253.174184. $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{S}$ requerido 253.173846.

6.19.22. *N*-Fenil-*N'*-geranil tiourea 242



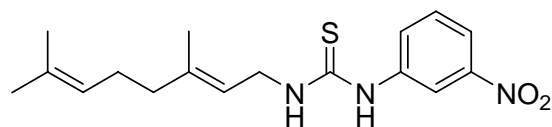
El sólido se purificó por columna cromatográfica usando hexano-acetato de etilo como eluyente (6:1). Rend 282 mg (98%); P.F. 108–109 °C; MS (CI): m/z 289 (100%) $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.93 (s, 1H, *NHPh*), 7.44–7.18 (m, 5H, Ph), 5.91 (m, 1H, NH), 5.20 [m, 1H, J 7.0 Hz, 4J 1.3 Hz, $(CH_3)_2C=CHCH_2CH_2C(CH_3)=CHCH_2N$], 5.02 [m, 1H, J 7.0 Hz, 4J 1.3 Hz, $(CH_3)_2C=CHCH_2CH_2C(CH_3)=CHCH_2N$], 4.22 [m, 2H, $(CH_3)_2C=CHCH_2CH_2C(CH_3)=CHCH_2N$], 2.08–1.96 [m, 4H, $(CH_3)_2C=CHCH_2CH_2C(CH_3)=CHCH_2N$], 1.65, 1.64, 1.56 [3s, 9H, $(CH_3)_2C=CHCH_2CH_2C(CH_3)=CHCH_2N$]. ^{13}C RMN (125 MHz, $CDCl_3$): δ 180.3 (C=S), 141.0, 136.3 [$(CH_3)_2C=CHCH_2CH_2C(CH_3)=CHCH_2N$], 131.8–125.0 (Ph), 123.6 [$(CH_3)_2C=CHCH_2CH_2C(CH_3)=CHCH_2N$], 118.8 [$(CH_3)_2C=CHCH_2CH_2C(CH_3)=CHCH_2N$], 43.7 [$(CH_3)_2C=CHCH_2CH_2C(CH_3)=CHCH_2N$], 39.4, 26.2 [$(CH_3)_2C=CHCH_2CH_2C(CH_3)=CHCH_2N$], 25.6, 17.6, 16.5 [$(CH_3)_2C=CHCH_2CH_2C(CH_3)=CHCH_2N$]. HRMS (CI): $[M+H]^+$, encontrado 289.173140. $C_{17}H_{25}N_2S$ requerido 289.173846. Anal. Calcd para $C_{17}H_{24}N_2S$: C, 70.79; H, 8.39; N, 9.71; S, 11.12. Encontrado: C, 70.92; H, 8.37; N, 9.77; S, 11.01.

6.19.23. *N*-Geranil-*N'*-(4-nitrofenil) tiourea 243



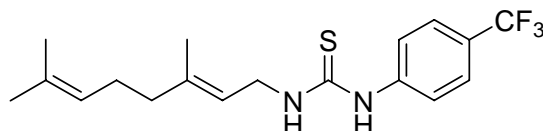
El sirupo se purificó por columna cromatográfica usando hexano-acetato de etilo como eluyente (3.5:1). Rend 313 mg (94%); MS (CI): m/z 334 (15%) $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8.46 (s, 1H, *NHAr*), 8.22, 7.44 (2m, 4H, Ar), 6.31 (m, 1H, NH), 5.28 [m, 1H, $(CH_3)_2C=CHCH_2CH_2C(CH_3)=CHCH_2N$], 5.04 [m, 1H, J 6.8 Hz, 4J 1.4 Hz, $(CH_3)_2C=CHCH_2CH_2C(CH_3)=CHCH_2N$], 4.22 [m, 2H, $(CH_3)_2C=CHCH_2CH_2C(CH_3)=CHCH_2N$], 2.12–2.01 [m, 4H, $(CH_3)_2C=CHCH_2CH_2C(CH_3)=CHCH_2N$], 1.71, 1.65, 1.58 [3s, 9H, $(CH_3)_2C=CHCH_2CH_2C(CH_3)=CHCH_2N$]. ^{13}C RMN (125 MHz, $CDCl_3$): δ 179.9 (C=S), 144.4, 132.0 [$(CH_3)_2C=CHCH_2CH_2C(CH_3)=CHCH_2N$], 143.3–122.3 (Ar), 123.4 [$(CH_3)_2C=CHCH_2CH_2C(CH_3)=CHCH_2N$], 118.0 [$(CH_3)_2C=CHCH_2CH_2C(CH_3)=CHCH_2N$], 43.6 [$(CH_3)_2C=CHCH_2CH_2C(CH_3)=CHCH_2N$], 39.4, 26.3 [$(CH_3)_2C=CHCH_2CH_2C(CH_3)=CHCH_2N$], 25.6, 17.7, 16.6 [$(CH_3)_2C=CHCH_2CH_2C(CH_3)=CHCH_2N$]. HRMS (CI): $[M+H]^+$, encontrado 334.160376. $C_{17}H_{24}N_3O_2S$ requerido 334.158924.

6.19.24. *N*-Geranil-*N'*-(3-nitrofenil) tiourea 244



El sirupo se purificó por columna cromatografica usando hexano-acetato de etilo como eluyente (4:1). Rend 300 mg (90%); MS (CI): m/z 334 (10%) $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8.14 (s, 1H, *NH*Ar), 8.10–7.50 (m, 4H, Ar), 6.04 (m, 1H, NH), 5.27 [m, 1H, $(CH_3)_2C=CHCH_2CH_2C(CH_3)=CHCH_2N$], 5.04 [m, 1H, $(CH_3)_2C=CHCH_2CH_2C(CH_3)=CHCH_2N$], 4.21 [m, 2H, $(CH_3)_2C=CHCH_2CH_2C(CH_3)=CHCH_2N$], 2.12–2.00 [m, 4H, $(CH_3)_2C=CHCH_2CH_2C(CH_3)=CHCH_2N$], 1.71, 1.64, 1.58 [3s, 9H, $(CH_3)_2C=CHCH_2CH_2C(CH_3)=CHCH_2N$]. ^{13}C RMN (125 MHz, $CDCl_3$): δ 180.5 (C=S), 149.0–118.9 (Ar), 142.4, 132.0 [$(CH_3)_2C=CHCH_2CH_2C(CH_3)=CHCH_2N$], 123.5 [$(CH_3)_2C=CHCH_2CH_2C(CH_3)=CHCH_2N$], 118.1 [$(CH_3)_2C=CHCH_2CH_2C(CH_3)=CHCH_2N$], 43.5 [$(CH_3)_2C=CHCH_2CH_2C(CH_3)=CHCH_2N$], 39.4, 26.2 [$(CH_3)_2C=CHCH_2CH_2C(CH_3)=CHCH_2N$], 25.6, 17.7, 16.6 [$(CH_3)_2C=CHCH_2CH_2C(CH_3)=CHCH_2N$]. HRMS (CI): $[M+H]^+$, encontrado 334.1608. $C_{17}H_{24}N_3O_2S$ requerido 334.1589.

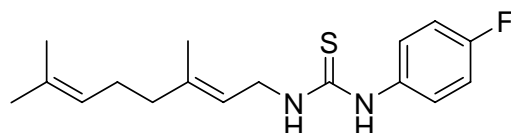
6.19.25. *N*-Geranil-*N'*-(4-trifluorometilfenil) tiourea 245



El sólido se purificó por columna cromatográfica usando hexano-acetato de etilo como eluyente (4:1). Rend 345 mg (97%); P.F. 83–84 °C; MS (EI): m/z 356 (10%) $[M]^+$. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8.47 (s, 1H, *NH*Ar), 7.70–7.30 (m, 4H, Ar), 6.05 (m, 1H, NH), 5.24 [t, 1H, J 6.8 Hz, $(CH_3)_2C=CHCH_2CH_2C(CH_3)=CHCH_2N$], 5.03 [m, 1H, $(CH_3)_2C=CHCH_2CH_2C(CH_3)=CHCH_2N$], 4.23 [m, 2H, $(CH_3)_2C=CHCH_2CH_2C(CH_3)=CHCH_2N$], 2.12–1.98 [m, 4H, $(CH_3)_2C=CHCH_2CH_2C(CH_3)=CHCH_2N$], 1.68, 1.64, 1.57 [3s, 9H, $(CH_3)_2C=CHCH_2CH_2C(CH_3)=CHCH_2N$]. ^{13}C RMN (125 MHz, $CDCl_3$): δ 179.9 (C=S), 147.8, 141.7, 131.9 [$(CH_3)_2C=CHCH_2CH_2C(CH_3)=CHCH_2N$], 139.9–123.8 (Ar), 123.5

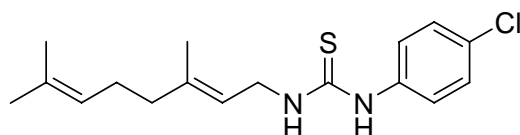
$[(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}]$, 118.3 $[(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}]$, 43.7
 $[(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}]$, 39.4, 26.2 $[(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}]$,
 25.6, 17.6, 16.5 $[(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}]$. HRMS (EI): $[\text{M}]^+$, encontrado
 356.153753. $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_2\text{S}$ requerido 356.153405. Anal. Calcd para $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_2\text{S}$: C, 60.65; H, 6.50;
 N, 7.86; S, 9.00. Encontrado: C, 60.90; H, 6.43; N, 7.83; S, 9.31.

6.19.26. *N*-(4-Fluorofenil)-*N'*-geranil tiourea 246



El sirupo se purificó por columna cromatográfica usando hexano-acetato de etilo como eluyente
 (4:1). Rend 275 mg (90%); MS (EI): m/z 306 (15%) $[\text{M}]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 7.71 (s,
 1H, NHAr), 7.24–7.08 (m, 4H, Ar), 5.70 (m, 1H, NH), 5.19 [t, 1H, J 6.8 Hz,
 $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}]$, 5.02 [m, 1H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}]$,
 4.21 [m, 2H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}]$, 2.09–1.96 [m, 4H,
 $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}]$, 1.65, 1.64, 1.57 [3s, 9H,
 $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}]$. ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 180.8 (C=S), 162.4–
 117.0 (Ar), 141.2, 131.9 $[(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}]$, 123.6
 $[(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}]$, 118.7 $[(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}]$, 43.7
 $[(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}]$, 39.4, 26.3 $[(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}]$,
 25.6, 17.7, 16.5 $[(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}]$. HRMS (EI): $[\text{M}]^+$, encontrado
 306.156477. $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{FN}_2\text{S}$ requerido 306.156599. Anal. Calcd para $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{FN}_2\text{S}$: C, 66.63; H, 7.57;
 N, 9.14; S, 10.46. Encontrado: C, 66.94; H, 7.16; N, 9.12; S, 10.16.

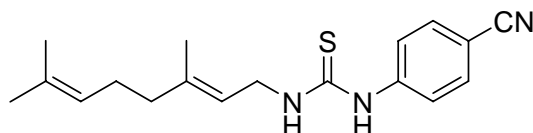
6.19.27. *N*-(4-Clorofenil)-*N'*-geranil tiourea 247



El sólido se purificó por columna cromatográfica usando hexano-acetato de etilo como eluyente
 (4:1). Rend 306 mg (95%); P.F. 101–102 °C; MS (EI): m/z 322 (10%) $[\text{M}]^+$. ^1H RMN (500 MHz,

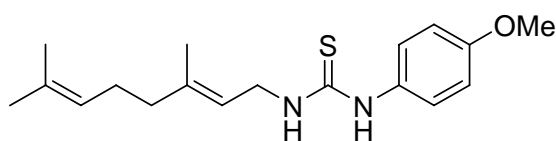
CDCl₃): δ 7.75 (s, 1H, NHAr), 7.39, 7.16 (2m, 4H, Ar), 5.80 (m, 1H, NH), 5.20 [t, 1H, *J* 7.0 Hz, (CH₃)₂C=CHCH₂CH₂C(CH₃)=CHCH₂N], 5.02 [m, 1H, (CH₃)₂C=CHCH₂CH₂C(CH₃)=CHCH₂N], 4.21 [m, 2H, (CH₃)₂C=CHCH₂CH₂C(CH₃)=CHCH₂N], 2.10–1.97 [m, 4H, (CH₃)₂C=CHCH₂CH₂C(CH₃)=CHCH₂N], 1.67, 1.65, 1.57 [3s, 9H, (CH₃)₂C=CHCH₂CH₂C(CH₃)=CHCH₂N]. ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 180.4 (C=S), 141.4, 131.9 [(CH₃)₂C=CHCH₂CH₂C(CH₃)=CHCH₂N], 134.7–126.3 (Ar), 123.6 [(CH₃)₂C=CHCH₂CH₂C(CH₃)=CHCH₂N], 118.5 [(CH₃)₂C=CHCH₂CH₂C(CH₃)=CHCH₂N], 43.8 [(CH₃)₂C=CHCH₂CH₂C(CH₃)=CHCH₂N], 39.4, 26.2 [(CH₃)₂C=CHCH₂CH₂C(CH₃)=CHCH₂N], 25.6, 17.7, 16.5 [(CH₃)₂C=CHCH₂CH₂C(CH₃)=CHCH₂N]. HRMS (EI): [M]⁺, encontrado 322.126797. C₁₇H₂₃ClN₂S requerido 322.127048. Anal. Calcd para C₁₇H₂₃ClN₂S: C, 63.23; H, 7.18; N, 8.68; S, 9.93. Encontrado: C, 63.50; H, 7.44; N, 8.76; S, 9.81.

6.19.28. *N*-(4-Cianofenil)-*N'*-geranil tiourea 248



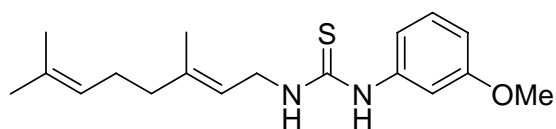
El sólido se purificó por columna cromatográfica usando hexano-acetato de etilo como eluyente (5:1). Rend 306 mg (98%); P.F. 59–60 °C; MS (EI): *m/z* 313 (10%) [M]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 8.58 (s, 1H, NHAr), 7.66, 7.39 (2m, 4H, Ar), 6.20 (m, 1H, NH), 5.25 [t, 1H, *J* 7.1 Hz, (CH₃)₂C=CHCH₂CH₂C(CH₃)=CHCH₂N], 5.03 [m, 1H, (CH₃)₂C=CHCH₂CH₂C(CH₃)=CHCH₂N], 4.21 [m, 2H, (CH₃)₂C=CHCH₂CH₂C(CH₃)=CHCH₂N], 2.12–1.98 [m, 4H, (CH₃)₂C=CHCH₂CH₂C(CH₃)=CHCH₂N], 1.69, 1.65, 1.58 [3s, 9H, (CH₃)₂C=CHCH₂CH₂C(CH₃)=CHCH₂N]. ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 179.7 (C=S), 141.3, 132.0 [(CH₃)₂C=CHCH₂CH₂C(CH₃)=CHCH₂N], 142.0–118.2 (Ar), 123.0 [(CH₃)₂C=CHCH₂CH₂C(CH₃)=CHCH₂N], 118.0 [(CH₃)₂C=CHCH₂CH₂C(CH₃)=CHCH₂N], 108.7 (ArCN), 43.6 [(CH₃)₂C=CHCH₂CH₂C(CH₃)=CHCH₂N], 39.4, 26.2 [(CH₃)₂C=CHCH₂CH₂C(CH₃)=CHCH₂N], 25.6, 17.7, 16.5 [(CH₃)₂C=CHCH₂CH₂C(CH₃)=CHCH₂N]. HRMS (EI): [M]⁺, encontrado 313.161017. C₁₈H₂₃N₃S requerido 313.161270. Anal. Calcd para C₁₈H₂₃N₃S: C, 68.97; H, 7.40; N, 13.41; S, 10.23. Encontrado: C, 70.30; H, 8.32; N, 13.44; S, 10.40.

6.19.29. *N*-Geranil-*N'*-(4-metoxifenil) tiourea 249



El sirupo se purificó por columna cromatográfica usando hexano-acetato de etilo como eluyente (3:1). Rend 270 mg (85%); MS (CI): m/z 319 (20%) $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.47 (s, 1H, *NHAr*), 7.17–6.90 (m, 4H, Ar), 5.65 (m, 1H, NH), 5.17 [m, 1H, $(CH_3)_2C=CHCH_2CH_2C(CH_3)=CHCH_2N$], 5.02 [m, 1H, $(CH_3)_2C=CHCH_2CH_2C(CH_3)=CHCH_2N$], 4.22 [m, 2H, $(CH_3)_2C=CHCH_2CH_2C(CH_3)=CHCH_2N$], 3.82 (OCH₃), 2.10–1.94 [m, 4H, $(CH_3)_2C=CHCH_2CH_2C(CH_3)=CHCH_2N$], 1.64, 1.58, 1.56 [3s, 9H, $(CH_3)_2C=CHCH_2CH_2C(CH_3)=CHCH_2N$]. ^{13}C RMN (125 MHz, $CDCl_3$): δ 180.1 (C=S), 159.0–115.3 (Ar), 140.8, 131.8 [$(CH_3)_2C=CHCH_2CH_2C(CH_3)=CHCH_2N$], 123.6 [$(CH_3)_2C=CHCH_2CH_2C(CH_3)=CHCH_2N$], 118.9 [$(CH_3)_2C=CHCH_2CH_2C(CH_3)=CHCH_2N$], 55.5 (OCH₃), 43.7 [$(CH_3)_2C=CHCH_2CH_2C(CH_3)=CHCH_2N$], 39.9, 26.2 [$(CH_3)_2C=CHCH_2CH_2C(CH_3)=CHCH_2N$], 25.6, 17.7, 17.2 [$(CH_3)_2C=CHCH_2CH_2C(CH_3)=CHCH_2N$]. HRMS (CI): $[M+H]^+$, encontrado 319.1825. $C_{18}H_{27}N_2OS$ requerido 319.1844.

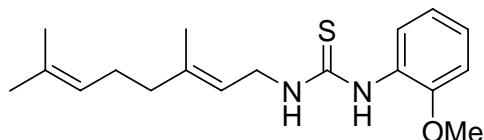
6.19.30. *N*-Geranil-*N'*-(3-metoxifenil) tiourea 250



El sirupo se purificó por columna cromatográfica usando hexano-acetato de etilo como eluyente (4:1). Rend 285 mg (90%); MS (CI): m/z 319 (50%) $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.68 (s, 1H, *NHAr*), 7.35–6.70 (m, 4H, Ar), 6.00 (m, 1H, NH), 5.21 [m, 1H, $(CH_3)_2C=CHCH_2CH_2C(CH_3)=CHCH_2N$], 5.03 [m, 1H, $(CH_3)_2C=CHCH_2CH_2C(CH_3)=CHCH_2N$], 4.23 [m, 2H, $(CH_3)_2C=CHCH_2CH_2C(CH_3)=CHCH_2N$], 3.80 (OCH₃), 2.09–1.96 [m, 4H, $(CH_3)_2C=CHCH_2CH_2C(CH_3)=CHCH_2N$], 1.66, 1.64, 1.60, 1.57 [4s, 9H, $(CH_3)_2C=CHCH_2CH_2C(CH_3)=CHCH_2N$]. ^{13}C RMN (125 MHz, $CDCl_3$): δ 180.1 (C=S), 160.9–110.5 (Ar), 140.8, 131.8 [$(CH_3)_2C=CHCH_2CH_2C(CH_3)=CHCH_2N$], 123.6

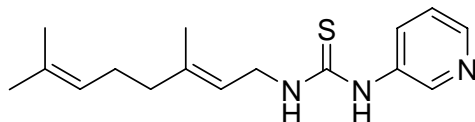
$[(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}]$, 118.7 $[(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}]$, 55.4
 (OCH_3) , 43.8 $[(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}]$, 39.4, 26.3
 $[(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}]$, 25.6, 17.7, 16.5
 $[(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}]$. HRMS (CI): $[\text{M}+\text{H}]^+$, encontrado 319.1840.
 $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{OS}$ requerido 319.1844.

6.19.31. *N*-Geranil-*N'*-(2-metoxifenil) tiourea 251



El sirupo se purificó por columna cromatográfica usando hexano-acetato de etilo como eluyente (4:1). Rend 285 mg (90%); MS (EI): m/z 318 (15%) $[\text{M}]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 7.52 (s, 1H, NHAr), 7.25–6.90 (m, 4H, Ar), 6.02 (m, 1H, NH), 5.23 [m, 1H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}]$, 5.03 [m, 1H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}]$, 4.23 [m, 2H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}]$, 3.84 (OCH_3), 2.10–1.97 [m, 4H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}]$, 1.67, 1.65, 1.57 [3s, 9H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}]$. ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 180.2 (C=S), 152.3–111.9 (Ar), 141.0, 131.8 $[(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}]$, 123.6 $[(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}]$, 118.9 $[(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}]$, 55.6 (OCH_3), 43.7 $[(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}]$, 39.4, 26.3 $[(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}]$, 25.6, 17.7, 16.5 $[(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}]$. HRMS (EI): $[\text{M}]^+$, encontrado 318.1767. $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{OS}$ requerido 318.1766.

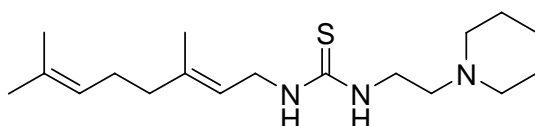
6.19.32. *N*-Geranil-*N'*-(3-piridil) tiourea 252



El sólido se purificó por columna cromatográfica usando hexano-acetato de etilo como eluyente (1:1). Rend 260 mg (90%); P.F. 110–111 °C; MS (CI): m/z 290 (80%) $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (500

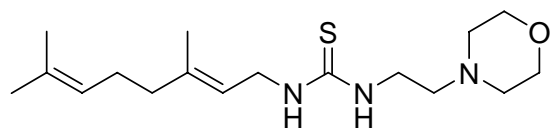
MHz, CDCl₃): δ 8.50, 7.70, 7.30 (3m, 4H, Py), 8.04 (s, 1H, NHPy), 5.92 (m, 1H, NH), 5.22 [t, 1H, J 6.6 Hz, (CH₃)₂C=CHCH₂CH₂C(CH₃)=CHCH₂N], 5.03 [m, 1H, (CH₃)₂C=CHCH₂CH₂C(CH₃)=CHCH₂N], 4.21 [m, 2H, (CH₃)₂C=CHCH₂CH₂C(CH₃)=CHCH₂N], 2.10–1.97 [m, 4H, (CH₃)₂C=CHCH₂CH₂C(CH₃)=CHCH₂N], 1.67, 1.65, 1.57 [3s, 9H, (CH₃)₂C=CHCH₂CH₂C(CH₃)=CHCH₂N]. ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 180.7 (C=S), 147.8–124.3 (Py), 141.8, 131.9 [(CH₃)₂C=CHCH₂CH₂C(CH₃)=CHCH₂N], 123.5 [(CH₃)₂C=CHCH₂CH₂C(CH₃)=CHCH₂N], 118.0 [(CH₃)₂C=CHCH₂CH₂C(CH₃)=CHCH₂N], 43.6 [(CH₃)₂C=CHCH₂CH₂C(CH₃)=CHCH₂N], 39.4, 26.2 [(CH₃)₂C=CHCH₂CH₂C(CH₃)=CHCH₂N], 25.6, 17.7, 16.5 [(CH₃)₂C=CHCH₂CH₂C(CH₃)=CHCH₂N]. HRMS (CI): [M+H]⁺, encontrado 290.168810. C₁₆H₂₄N₃S requerido 290.169095. Anal. Calcd para C₁₆H₂₃N₃S: C, 66.39; H, 8.01; N, 14.52; S, 11.08. Encontrado: C, 66.54; H, 8.23; N, 14.31; S, 11.08.

6.19.33. *N*-Geranil-*N'*-[2-(1-piperidil)etil] tiourea 253



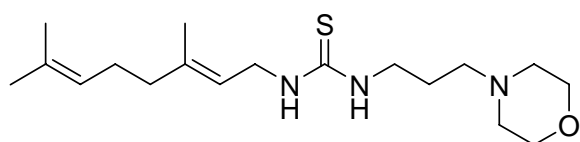
El sólido se purificó por columna cromatográfica usando acetato de etilo-metanol como eluyente (1:1). Rend 271 mg (84%); P.F. 94–95 °C; MS (EI): m/z 323 (10%) [M]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 6.62 (m, 2H, 2NH), 5.25 [t, 1H, J 6.2 Hz, (CH₃)₂C=CHCH₂CH₂C(CH₃)=CHCH₂N], 5.04 [m, 1H, (CH₃)₂C=CHCH₂CH₂C(CH₃)=CHCH₂N], 4.08 [m, 2H, (CH₃)₂C=CHCH₂CH₂C(CH₃)=CHCH₂N], 3.32 (m, 2H, NCH₂CH₂N), 2.40 [m, 6H, CH₂N(CH₂)₂], 2.10–1.92 [m, 4H, (CH₃)₂C=CHCH₂CH₂C(CH₃)=CHCH₂N], 1.67, 1.64, 1.57 [3s, 9H, (CH₃)₂C=CHCH₂CH₂C(CH₃)=CHCH₂N], 1.52 (m, 4H, 2CH₂), 1.41 (m, 2H, CH₂). ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 182.4 (C=S), 139.5, 131.7 [(CH₃)₂C=CHCH₂CH₂C(CH₃)=CHCH₂N], 123.7 [(CH₃)₂C=CHCH₂CH₂C(CH₃)=CHCH₂N], 119.8 [(CH₃)₂C=CHCH₂CH₂C(CH₃)=CHCH₂N], 59.4, 54.5 (NCH₂CH₂N), 43.3 [(CH₃)₂C=CHCH₂CH₂C(CH₃)=CHCH₂N], 42.2, 25.6, 25.5 (piperidine), 39.4, 26.3 [(CH₃)₂C=CHCH₂CH₂C(CH₃)=CHCH₂N], 23.9, 17.6, 16.4 [(CH₃)₂C=CHCH₂CH₂C(CH₃)=CHCH₂N]. HRMS (EI): [M]⁺, encontrado 323.239517. C₁₈H₃₃N₃S requerido 323.239520. Anal. Calcd para C₁₈H₃₃N₃S: C, 66.82; H, 10.28; N, 12.99; S, 9.91. Encontrado: C, 67.22; H, 10.42; N, 12.97; S, 9.72.

6.19.34. *N*-Geranil-*N'*-[2-(4-morfolil)etil] tiourea 254



El sólido se purificó por columna cromatográfica usando hexano-acetato de etilo como eluyente (1:4). Rend 300 mg (92%); P.F. 77–78 °C; MS (EI): m/z 325 (5%) $[M]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 6.38 (m, 2H, 2NH), 5.26 [m, 1H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$], 5.06 [m, 1H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$], 4.02 [m, 2H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$], 3.68 (t, 4H, J 4.5 Hz, CH_2OCH_2), 3.47 (m, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2.58–2.45 [m, 6H, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2$], 2.11–1.99 [m, 4H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$], 1.70, 1.67, 1.59 [2s, 9H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$]. ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 182.2 (C=S), 140.7, 131.9 [$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$], 123.6 [$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$], 119.4 [$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$], 66.7 (CH_2OCH_2), 57.7, 53.4, 32.4 [$\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2$], 41.4 [$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$], 39.5, 26.3 [$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$], 25.7, 17.7, 16.5 [$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$]. HRMS (EI): $[M]^+$, encontrado 325.219632. $\text{C}_{17}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{OS}$ requerido 325.218785. Anal. Calcd para $\text{C}_{17}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{OS}$: C, 62.73; H, 9.60; N, 12.91; S, 9.85. Encontrado: C, 62.63; H, 9.84; N, 12.66; S, 9.64.

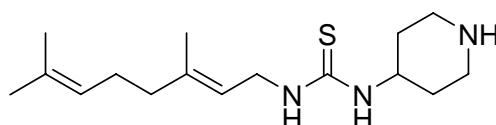
6.19.35. *N*-Geranil-*N'*-[3-(4-morfolil)propil] tiourea 255



El sirupo se purificó por columna cromatográfica usando hexano-acetato de etilo como eluyente (1:5). Rend 325 mg (96%); MS (EI): m/z 339 (25%) $[M]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 7.05 (m, 2H, 2NH), 5.25 [m, 1H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$], 5.05 [m, 1H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$], 4.02 [m, 2H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$], 3.69 (t, 4H, J 4.6 Hz, CH_2OCH_2), 3.48 (m, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2.45 [m, 6H, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2$], 2.11–1.99 [m, 4H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$], 1.74 (m, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 1.67, 1.59

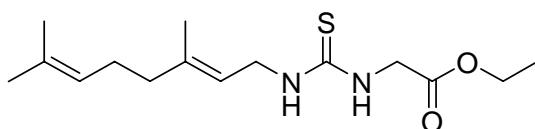
[2s, 9H, (CH₃)₂C=CHCH₂CH₂C(CH₃)=CHCH₂N]. ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 181.8 (C=S), 141.0, 131.9 [(CH₃)₂C=CHCH₂CH₂C(CH₃)=CHCH₂N], 123.6 [(CH₃)₂C=CHCH₂CH₂C(CH₃)=CHCH₂N], 118.5 [(CH₃)₂C=CHCH₂CH₂C(CH₃)=CHCH₂N], 66.7 (CH₂OCH₂), 57.0, 53.5, 24.6 [NCH₂CH₂CH₂N(CH₂)₂], 42.8 [(CH₃)₂C=CHCH₂CH₂C(CH₃)=CHCH₂N], 39.4, 26.3 [(CH₃)₂C=CHCH₂CH₂C(CH₃)=CHCH₂N], 25.6, 17.7, 16.5 [(CH₃)₂C=CHCH₂CH₂C(CH₃)=CHCH₂N]. HRMS (EI): [M]⁺, encontrado 339.234560. C₁₈H₃₃N₃OS requerido 339.234435.

6.19.36. *N*-Geranil-*N'*-(4-piperidil) tiourea 256



El sólido se purificó por columna cromatográfica usando metanol-acetato de etilo como eluyente (1:2). Rend 195 mg (66%); P.F. 94–95 °C; MS (EI): *m/z* 295 (15%) [M]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 5.35 (m, 1H, NH), 5.27 [m, 1H, (CH₃)₂C=CHCH₂CH₂C(CH₃)=CHCH₂N], 5.05 [m, 1H, (CH₃)₂C=CHCH₂CH₂C(CH₃)=CHCH₂N], 4.45, 3.11, 2.95, 1.86, 1.35 (5m, 9H, piperidina), 4.20 [m, 2H, (CH₃)₂C=CHCH₂CH₂C(CH₃)=CHCH₂N], 2.10–1.98 [m, 4H, (CH₃)₂C=CHCH₂CH₂C(CH₃)=CHCH₂N], 1.67, 1.65, 1.58 [3s, 9H, (CH₃)₂C=CHCH₂CH₂C(CH₃)=CHCH₂N]. ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 181.3 (C=S), 140.7, 131.7 [(CH₃)₂C=CHCH₂CH₂C(CH₃)=CHCH₂N], 123.7 [(CH₃)₂C=CHCH₂CH₂C(CH₃)=CHCH₂N], 119.6 [(CH₃)₂C=CHCH₂CH₂C(CH₃)=CHCH₂N], 48.2, 46.3, 34.9 (piperidina), 44.5 [(CH₃)₂C=CHCH₂CH₂C(CH₃)=CHCH₂N], 39.4, 26.3 [(CH₃)₂C=CHCH₂CH₂C(CH₃)=CHCH₂N], 25.6, 17.6, 16.4 [(CH₃)₂C=CHCH₂CH₂C(CH₃)=CHCH₂N]. HRMS (EI): [M]⁺, encontrado 295.2080. C₁₆H₂₉N₃S requerido 295.2082.

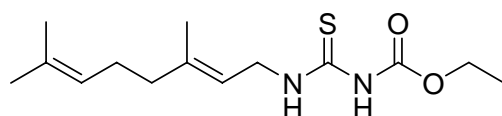
6.19.37. *N*-Etoxicarbonilmetil-*N'*-geranil tiourea 257



El sirupo se purificó por columna cromatográfica usando hexano-acetato de etilo como eluyente

(3:1). Rend 286 mg (96%); MS (EI): m/z 298 (15%) $[M]^+$. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 6.44 (m, 2H, 2NH), 5.22 [m, 1H, J 6.9 Hz, 4J 1.4 Hz, $(CH_3)_2C=CHCH_2CH_2C(CH_3)=CHCH_2N$], 5.04 [m, 1H, J 6.9 Hz, 4J 1.4 Hz, $(CH_3)_2C=CHCH_2CH_2C(CH_3)=CHCH_2N$], 4.37 (d, 2H, J 4.8 Hz, $(NCH_2CO_2CH_2CH_3)$), 4.21 (q, 2H, J 7.2 Hz, $NCH_2CO_2CH_2CH_3$), 3.95 [m, 2H, $(CH_3)_2C=CHCH_2CH_2C(CH_3)=CHCH_2N$], 2.10–1.98 [m, 4H, $(CH_3)_2C=CHCH_2CH_2C(CH_3)=CHCH_2N$], 1.69, 1.66, 1.58 [3s, 9H, $(CH_3)_2C=CHCH_2CH_2C(CH_3)=CHCH_2N$], 1.27 (t, 3H, J 7.2 Hz, $NCH_2CO_2CH_2CH_3$). ^{13}C RMN (125 MHz, $CDCl_3$): δ 182.0 (C=S), 170.3 (C=O), 141.3, 131.8 $[(CH_3)_2C=CHCH_2CH_2C(CH_3)=CHCH_2N]$, 123.6 $[(CH_3)_2C=CHCH_2CH_2C(CH_3)=CHCH_2N]$, 118.5 $[(CH_3)_2C=CHCH_2CH_2C(CH_3)=CHCH_2N]$, 61.6 ($NCH_2CO_2CH_2CH_3$), 46.6 ($NCH_2CO_2CH_2CH_3$), 42.1 $[(CH_3)_2C=CHCH_2CH_2C(CH_3)=CHCH_2N]$, 39.4, 26.3 $[(CH_3)_2C=CHCH_2CH_2C(CH_3)=CHCH_2N]$, 25.6, 17.6, 16.4 $[(CH_3)_2C=CHCH_2CH_2C(CH_3)=CHCH_2N]$, 14.0 ($NCH_2CO_2CH_2CH_3$). HRMS (EI): $[M]^+$, encontrado 298.171739. $C_{15}H_{26}N_2O_2S$ requerido 298.171500.

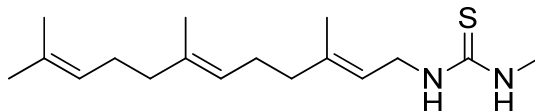
6.19.38. *N*-Etoxicarbonil-*N'*-geranil tiourea 258



El sirupo se purificó por columna cromatográfica usando hexano-acetato de etilo como eluyente (10:1). Rend 235 mg (83%); MS (EI): m/z 284 (20%) $[M]^+$. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 9.51 (m, 1H NH), 8.16 (s, 1H, NHCO), 5.29 [m, 1H, $(CH_3)_2C=CHCH_2CH_2C(CH_3)=CHCH_2N$], 5.06 [m, 1H, J 6.8 Hz, 4J 1.4 Hz, $(CH_3)_2C=CHCH_2CH_2C(CH_3)=CHCH_2N$], 4.25–4.17 [m, 4H, $(CH_3)_2C=CHCH_2CH_2C(CH_3)=CHCH_2N$, $NCO_2CH_2CH_3$], 2.13–2.00 [m, 4H, $(CH_3)_2C=CHCH_2CH_2C(CH_3)=CHCH_2N$], 1.69, 1.67, 1.59 [3s, 9H, $(CH_3)_2C=CHCH_2CH_2C(CH_3)=CHCH_2N$], 1.29 (t, 3H, J 7.1 Hz, $NCO_2CH_2CH_3$). ^{13}C RMN (125 MHz, $CDCl_3$): δ 178.6 (C=S), 152.7 (C=O), 141.6, 131.8 $[(CH_3)_2C=CHCH_2CH_2C(CH_3)=CHCH_2N]$, 123.6 $[(CH_3)_2C=CHCH_2CH_2C(CH_3)=CHCH_2N]$, 117.9 $[(CH_3)_2C=CHCH_2CH_2C(CH_3)=CHCH_2N]$, 62.6 ($NCO_2CH_2CH_3$), 43.7 $[(CH_3)_2C=CHCH_2CH_2C(CH_3)=CHCH_2N]$, 39.4, 26.2 $[(CH_3)_2C=CHCH_2CH_2C(CH_3)=CHCH_2N]$,

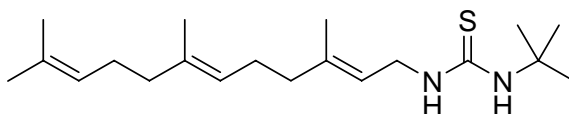
25.6, 17.6, 16.5 [(CH₃)₂C=CHCH₂CH₂C(CH₃)=CHCH₂N], 14.1 (NCO₂CH₂CH₃). HRMS (EI): [M]⁺, encontrado 284.155992. C₁₄H₂₄N₂O₂S requerido 284.155850.

6.19.39. *N*-Farnesil-*N'*-metil tiourea 259



El sirupo se purificó por columna cromatográfica usando hexano-acetato de etilo como eluyente (3.5:1). Rend 276 mg (94%); MS (CI): *m/z* 295 (100%) [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 6.05, 5.84 (2m, 2H, 2NH), 5.24 [t, 1H, *J* 6.7 Hz, (CH₃)₂C=CHCH₂CH₂C(CH₃)=CHCH₂CH₂C(CH₃)=CHCH₂N], 5.06 [m, 2H, (CH₃)₂C=CHCH₂CH₂C(CH₃)=CHCH₂CH₂C(CH₃)=CHCH₂N], 3.99 [m, 2H, (CH₃)₂C=CHCH₂CH₂C(CH₃)=CHCH₂CH₂C(CH₃)=CHCH₂N], 2.99 (d, 3H, *J* 3.1 Hz, NCH₃), 2.12–1.93 [m, 8H, (CH₃)₂C=CHCH₂CH₂C(CH₃)=CHCH₂CH₂C(CH₃)=CHCH₂N], 1.68, 1.65, 1.58 [3s, 12H, (CH₃)₂C=CHCH₂CH₂C(CH₃)=CHCH₂CH₂C(CH₃)=CHCH₂N]. ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 182.3 (C=S), 141.3, 135.5, 131.3 [(CH₃)₂C=CHCH₂CH₂C(CH₃)=CHCH₂CH₂C(CH₃)=CHCH₂N], 124.2, 123.4, 118.8 [(CH₃)₂C=CHCH₂CH₂C(CH₃)=CHCH₂CH₂C(CH₃)=CHCH₂N], 42.5 [(CH₃)₂C=CHCH₂CH₂C(CH₃)=CHCH₂CH₂C(CH₃)=CHCH₂N], 39.6, 39.4, 26.7, 26.2 [(CH₃)₂C=CHCH₂CH₂C(CH₃)=CHCH₂CH₂C(CH₃)=CHCH₂N], 30.9 (NCH₃), 25.6, 17.6, 16.4, 16.0 [(CH₃)₂C=CHCH₂CH₂C(CH₃)=CHCH₂CH₂C(CH₃)=CHCH₂N]. HRMS (CI): [M+H]⁺, encontrado 295.220282. C₁₇H₃₁N₂S requerido 295.220796.

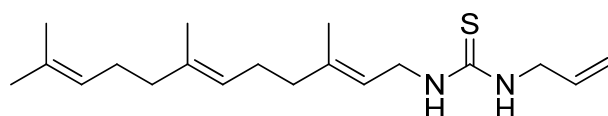
6.19.40. *N*-*tert*-Butil-*N'*-farnesil tiourea 260



El sirupo se purificó por columna cromatográfica usando hexano-acetato de etilo como eluyente (6:1). Rend 265 mg (79%); MS (EI): *m/z* 336 (10%) [M]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 5.89, 5.49 (2s, 2H, 2NH), 5.29 [m, 1H, (CH₃)₂C=CHCH₂CH₂C(CH₃)=CHCH₂CH₂C(CH₃)=CHCH₂N], 5.08 [m, 2H, (CH₃)₂C=CHCH₂CH₂C(CH₃)=CHCH₂CH₂C(CH₃)=CHCH₂N], 4.09 [m, 2H, (CH₃)₂C=CHCH₂CH₂C(CH₃)=CHCH₂CH₂C(CH₃)=CHCH₂N], 2.14–1.93 [m, 8H,

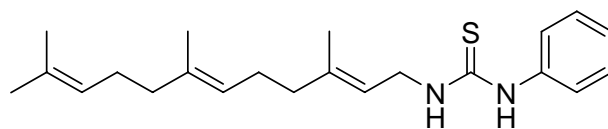
$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$, 1.71, 1.67, 1.59 [3s, 12H,
 $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$, 1.42 [NC(CH₃)₃]. ¹³C RMN (125
 MHz, CDCl₃): δ 180.9 (C=S), 141.5, 135.6, 131.4
 $[(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}]$, 124.2, 123.5, 119.1
 $[(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}]$, 52.8 [NC(CH₃)₃], 43.5
 $[(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}]$, 39.7, 39.4, 26.7, 26.3
 $[(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}]$, 29.5 [NC(CH₃)₃], 25.7, 17.7, 16.5,
 16.0 $[(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}]$. HRMS (EI): [M]⁺, encontrado
 336.259808. C₂₀H₃₆N₂S requerido 336.259921.

6.19.41. *N*-Alil-*N'*-farnesil tiourea 261



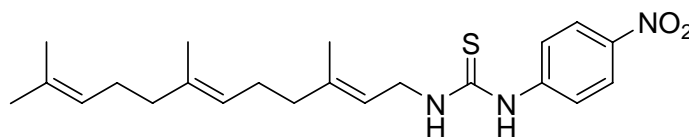
El sirupo se purificó por columna cromatográfica usando hexano-acetato de etilo como eluyente
 (6:1). Rend 272 mg (85%); MS (CI): *m/z* 321 (100%) [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ
 6.00–5.80 (m, 3H, 2NH, NCH₂CH=CH₂), 5.24 [t, 1H, *J* 6.7 Hz,
 $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$, NCH₂CH=CH₂], 5.07 [m, 2H,
 $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$], 4.08 (m, 2H, NCH₂CH=CH₂), 3.98
 [m, 2H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$], 2.12–1.93 [m, 8H,
 $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$], 1.68, 1.66, 1.59 [3s, 12H,
 $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$]. ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ
 181.9 (C=S), 141.5, 135.6, 131.3 $[(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}]$,
 133.3 (NCH₂CH=CH₂), 124.2, 123.4, 118.8
 $[(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}]$, 117.4 (NCH₂CH=CH₂), 47.0
 (NCH₂CH=CH₂), 42.4 $[(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}]$, 39.6, 39.4,
 26.7, 26.2 $[(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}]$, 25.6, 17.6, 16.5, 16.0
 $[(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}]$. HRMS (CI): [M+H]⁺, encontrado
 321.235194. C₁₉H₃₃N₂S requerido 321.236446.

6.19.42. *N*-Farnesil-*N'*-fenil tiourea 262



El sólido se purificó por columna cromatográfica usando hexano-acetato de etilo como eluyente (7:1). Rend 341 mg (96%); P.F. 54–55 °C; MS (CI): m/z 357 (40%) $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 7.89 (s, 1H, *NHPh*), 7.45–7.17 (m, 5H, Ph), 5.90 (m, 1H, NH), 5.20 [t, 1H, J 7.0 Hz, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$], 5.05 [m, 2H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$], 4.22 [m, 2H, J 5.6 Hz, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$], 2.10–1.90 [m, 8H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$], 1.67, 1.66, 1.59, 1.56 [4s, 12H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$]. ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 180.3 (C=S), 141.1, 135.4, 131.3 [$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$], 136.2–125.0 (Ph), 124.2, 123.5, 118.8 [$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$], 43.7 [$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$], 39.6, 39.4, 26.7, 26.2 [$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$], 25.6, 17.6, 16.5, 16.0 [$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$]. HRMS (CI): $[M+H]^+$, encontrado 357.236188. $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{S}$ requerido 357.236446. Anal. Calcd para $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{S}$: C, 74.11; H, 9.05; N, 7.86; S, 8.99. Encontrado: C, 74.27; H, 9.18; N, 7.72; S, 8.74.

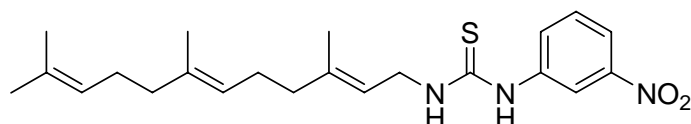
6.19.43. *N*-Farnesil-*N'*-(4-nitrofenil) tiourea 263



El sirupo se purificó por columna cromatográfica usando hexano-acetato de etilo como eluyente (5:1). Rend 390 mg (97%); MS (CI): m/z 402 (5%) $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 8.34 (s, 1H, *NHAr*), 8.24, 7.43 (2m, 4H, Ar), 6.25 (m, 1H, NH), 5.28 [t, 1H, J 7.0 Hz, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$], 5.06 [m, 2H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$], 4.23 [m, 2H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$],

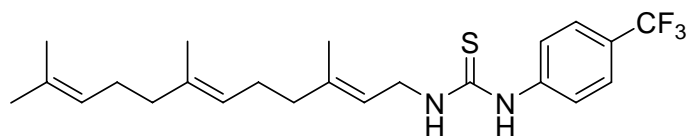
$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$], 2.15–1.90 [m, 8H,
 $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$], 1.72, 1.67, 1.58 [3s, 12H,
 $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$]. ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ
 179.9 (C=S), 144.4, 135.7, 131.3 [$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$],
 143.1–122.3 (Ar), 124.2, 123.3, 117.9
 $[(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}]$, 43.7
 $[(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}]$, 39.7, 39.4, 26.7, 26.2
 $[(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}]$, 25.7, 17.7, 16.6, 16.0
 $[(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}]$. HRMS (CI): $[\text{M}+\text{H}]^+$, encontrado
 402.219803. $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ requerido 402.221524.

6.19.44. *N*-Farnesil-*N'*-(4-nitrofenil) tiourea 264



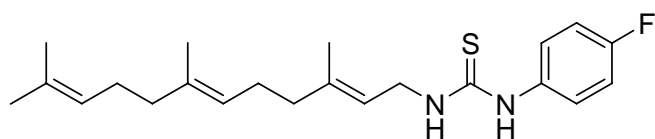
El sirupo se purificó por columna cromatográfica usando hexano-acetato de etilo como eluyente
 (4:1). Rend 365 mg (91%); MS (CI): m/z 402 (5%) $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 8.14 (s,
 1H, *NH*Ar), 8.10–7.50 (m, 4H, Ar), 6.05 (m, 1H, NH), 5.27 [m, 1H,
 $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$], 5.06 [m, 2H,
 $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$], 4.21 [m, 2H,
 $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$], 2.15–1.85 [m, 8H,
 $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$], 1.71, 1.67, 1.59, 1.57 [4s, 12H,
 $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$]. ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ
 180.3 (C=S), 148.9–118.8 (Ar), 142.3, 135.6, 131.4
 $[(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}]$, 124.2, 123.4, 118.0
 $[(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}]$, 43.6
 $[(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}]$, 39.6, 39.4, 26.7, 26.2
 $[(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}]$, 25.7, 17.7, 16.6, 16.0
 $[(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}]$. HRMS (CI): $[\text{M}+\text{H}]^+$, encontrado
 402.2205. $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ requerido 402.2215.

6.19.45. *N*-Farnesil-*N'*-(4-trifluorometilfenil) tiourea 265



El sirupo se purificó por columna cromatográfica usando hexano-acetato de etilo como eluyente (6:1). Rend 360 mg (85%); MS (EI): m/z 424 (10%) $[M]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 8.19 (s, 1H, *NH*Ar), 7.66, 7.34 (2m, 4H, Ar), 6.03 (m, 1H, NH), 5.25 [t, 1H, J 6.8 Hz, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$], 5.06 [m, 2H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$], 4.23 [m, 2H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$], 2.13–1.88 [m, 8H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$], 1.69, 1.67, 1.59, 1.57 [4s, 12H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$]. ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 180.1 (C=S), 141.8, 135.6, 131.4 [$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$], 139.9–122.6 (Ar), 124.2, 123.4, 118.3 [$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$], 43.8 [$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$], 39.7, 39.4, 26.7, 26.2 [$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$], 25.7, 17.7, 16.6, 16.0 [$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$]. HRMS (EI): $[M]^+$, encontrado 424.215286. $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{N}_2\text{S}$ requerido 424.216006. Anal. Calcd para $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{N}_2\text{S}$: C, 65.07; H, 7.36; N, 6.60; S, 7.55. Encontrado: C, 65.26; H, 7.32; N, 6.65; S, 7.41.

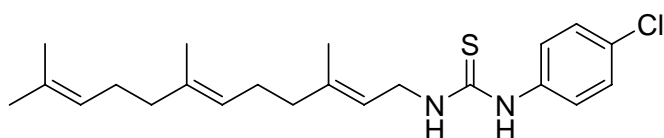
6.19.46. *N*-Farnesil-*N'*-(4-fluorofenil) tiourea 266



El sirupo se purificó por columna cromatográfica usando hexano-acetato de etilo como eluyente (5:1). Rend 362 mg (97%); MS (CI): m/z 375 (100%) $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 7.66 (s, 1H, *NH*Ar), 7.24–7.08 (m, 4H, Ar), 5.69 (m, 1H, NH), 5.19 [t, 1H, J 6.7 Hz, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$], 5.05 [m, 2H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$],

$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$], 4.21 [m, 2H,
 $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$], 2.10–1.87 [m, 8H,
 $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$], 1.67, 1.66, 1.59, 1.57 [4s, 12H,
 $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$]. ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ
180.8 (C=S), 162.4–117.1 (Ar), 141.3, 135.5, 131.4
 $[(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}]$, 124.2, 123.5, 118.6
 $[(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}]$, 43.7
 $[(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}]$, 39.7, 39.4, 26.7, 26.2
 $[(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}]$, 25.7, 17.7, 16.5, 16.0
 $[(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}]$. HRMS (CI): $[\text{M}+\text{H}]^+$, encontrado
375.229071. $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{FN}_2\text{S}$ requerido 375.227024.

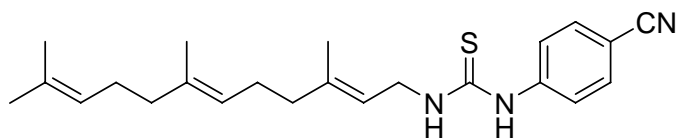
6.19.47. *N*-(4-Clorofenil)-*N'*-farnesil tiourea 267



El sirupo se purificó por columna cromatográfica usando hexano-acetato de etilo como eluyente (6:1). Rend 300 mg (78%); MS (EI): m/z 390 (5%) $[\text{M}]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 7.62 (s, 1H, *NH*Ar), 7.39, 7.16 (2m, 4H, Ar), 5.79 (m, 1H, NH), 5.21 [t, 1H, J 6.8 Hz, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$], 5.06 [m, 2H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$], 4.22 [m, 2H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$], 2.11–1.92 [m, 8H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$], 1.67, 1.60, 1.57 [3s, 12H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$]. ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ
180.1 (C=S), 141.8, 135.6, 131.4 $[(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}]$,
134.7–126.3 (Ar), 124.2, 123.4, 118.3
 $[(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}]$, 43.8
 $[(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}]$, 39.7, 39.4, 26.7, 26.2
 $[(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}]$, 25.7, 17.7, 16.6, 16.0
 $[(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}]$. HRMS (EI): $[\text{M}]^+$, encontrado

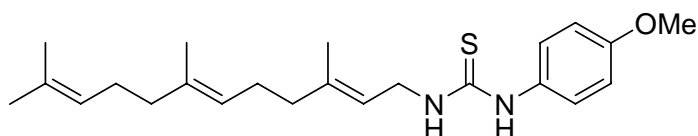
390.189853. C₂₂H₃₁ClN₂S requerido 390.189649.

6.19.48. *N*-(4-Cianofenil)-*N'*-farnesil tiourea 268



El sirupo se purificó por columna cromatográfica usando hexano-acetato de etilo como eluyente (4:1). Rend 323 mg (85%); MS (EI): m/z 381 (5%) $[M]^+$. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 8.16 (s, 1H, NHAr), 7.66, 7.39 (2m, 4H, Ar), 6.15 (m, 1H, NH), 5.27 [m, 1H, (CH₃)₂C=CHCH₂CH₂C(CH₃)=CHCH₂CH₂C(CH₃)=CHCH₂N], 5.07 [m, 2H, (CH₃)₂C=CHCH₂CH₂C(CH₃)=CHCH₂CH₂C(CH₃)=CHCH₂N], 4.22 [m, 2H, (CH₃)₂C=CHCH₂CH₂C(CH₃)=CHCH₂CH₂C(CH₃)=CHCH₂N], 2.13–1.93 [m, 8H, (CH₃)₂C=CHCH₂CH₂C(CH₃)=CHCH₂CH₂C(CH₃)=CHCH₂N], 1.71, 1.67, 1.59, 1.58 [4s, 12H, (CH₃)₂C=CHCH₂CH₂C(CH₃)=CHCH₂CH₂C(CH₃)=CHCH₂N]. ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): 179.9 (C=S), 141.3, 135.7, 131.4 [(CH₃)₂C=CHCH₂CH₂C(CH₃)=CHCH₂CH₂C(CH₃)=CHCH₂N], 142.2–122.4 (Ar), 124.2, 123.7, 118.1 [(CH₃)₂C=CHCH₂CH₂C(CH₃)=CHCH₂CH₂C(CH₃)=CHCH₂N], 108.9 (ArCN), 43.7 [(CH₃)₂C=CHCH₂CH₂C(CH₃)=CHCH₂CH₂C(CH₃)=CHCH₂N], 39.7, 39.4, 26.7, 26.2 [(CH₃)₂C=CHCH₂CH₂C(CH₃)=CHCH₂CH₂C(CH₃)=CHCH₂N], 25.7, 17.7, 16.6, 16.0 [(CH₃)₂C=CHCH₂CH₂C(CH₃)=CHCH₂CH₂C(CH₃)=CHCH₂N]. HRMS (EI): $[M]^+$, encontrado 381.225555. C₂₃H₃₁N₃S requerido 381.223870.

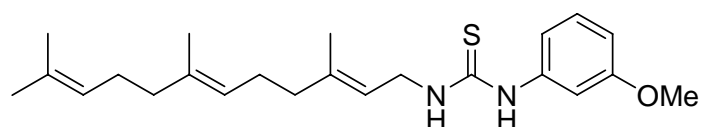
6.19.49. *N*-Farnesil-*N'*-(4-metoxifenil) tiourea 269



El sirupo se purificó por columna cromatográfica usando hexano-acetato de etilo como eluyente (3:1). Rend 350 mg (91%); MS (CI): m/z 387 (30%) $[M+H]^+$. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7.61 (s, 1H, NHAr), 7.16–6.90 (m, 4H, Ar), 5.66 (m, 1H, NH), 5.17 [m, 1H, (CH₃)₂C=CHCH₂CH₂C(CH₃)=CHCH₂CH₂C(CH₃)=CHCH₂N], 5.05 [m, 2H,

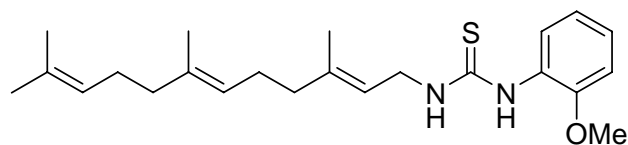
$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$], 4.21 [m, 2H,
 $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$], 3.81 (OCH₃), 2.10–1.85 [m, 8H,
 $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$], 1.66, 1.64, 1.59, 1.56 [4s, 12H,
 $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$]. ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ
 180.8 (C=S), 158.9–115.3 (Ar), 140.9, 135.4, 131.3
 $[(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}]$, 124.2, 123.5, 118.9
 $[(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}]$, 55.5 (OCH₃), 43.7
 $[(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}]$, 39.6, 39.4, 26.7, 26.2
 $[(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}]$, 25.7, 17.7, 16.5, 16.0
 $[(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}]$. HRMS (CI): [M+H]⁺, encontrado
 387.2478. C₂₃H₃₅N₂OS requerido 387.2470.

6.19.50. *N*-Farnesil-*N'*-(3-metoxifenil) tiourea 270



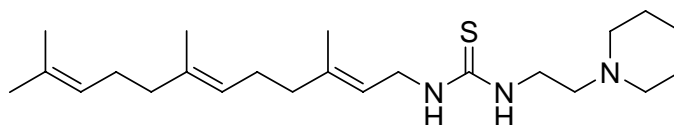
El sirupo se purificó por columna cromatográfica usando hexano-acetato de etilo como eluyente
 (4:1). Rend 350 mg (91%); MS (CI): *m/z* 387 (80%) [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7.62
 (s, 1H, NHAr), 7.35–6.70 (m, 4H, Ar), 5.99 (m, 1H, NH), 5.22 [m, 1H,
 $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$], 5.06 [m, 2H,
 $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$], 4.24 [m, 2H,
 $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$], 3.80 (OCH₃), 2.10–1.91 [m, 8H,
 $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$], 1.67, 1.59, 1.57 [3s, 12H,
 $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$]. ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ
 180.3 (C=S), 161.0–110.6 (Ar), 141.2, 135.5, 131.3
 $[(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}]$, 124.3, 123.6, 118.8
 $[(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}]$, 55.4 (OCH₃), 43.8
 $[(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}]$, 39.7, 39.5, 26.7, 26.3
 $[(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}]$, 25.7, 17.7, 16.6, 16.0
 $[(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}]$. HRMS (CI): [M+H]⁺, encontrado
 387.2481. C₂₃H₃₅N₂OS requerido 387.2470.

6.19.51. *N*-Farnesil-*N'*-(2-metoxifenil) tiourea 271



El sirupo se purificó por columna cromatográfica usando hexano-acetato de etilo como eluyente (4:1). Rend 355 mg (92%); MS (CI): m/z 386 (5%) $[M]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 7.51 (s, 1H, NHAr), 7.25–6.90 (m, 4H, Ar), 6.00 (m, 1H, NH), 5.24 [m, 1H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$], 5.07 [m, 2H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$], 4.23 [m, 2H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$], 3.85 (OCH₃), 2.11–1.89 [m, 8H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$], 1.68, 1.60, 1.57 [3s, 12H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$]. ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): 180.3 (C=S), 161.2–112.0 (Ar), 141.1, 135.5, 131.3 [$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$], 124.3, 123.6, 118.9 [$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$], 55.7 (OCH₃), 43.7 [$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$], 39.7, 39.5, 26.7, 26.3 [$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$], 25.7, 17.7, 16.5, 16.0 [$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$]. HRMS (EI): $[M]^+$, encontrado 386.2366. $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{OS}$ requerido 386.2392.

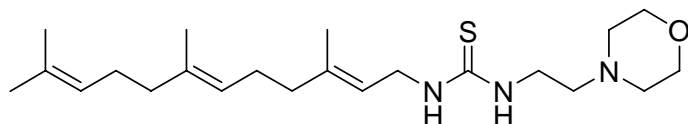
6.19.52. *N*-Farnesil-*N'*-[2-(1-piperidil)etil] tiourea 272



El sólido se purificó por columna cromatográfica usando acetato de etilo-metanol como eluyente (3:1). Rend 332 mg (85%); P.F. 67–69 °C; MS (EI): m/z 391 (5%) $[M]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 6.58 (m, 2H, 2NH), 5.27 [m, 1H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$], 5.07 [m, 2H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$], 4.09 [m, 2H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$],

$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$], 3.35 (m, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2.44 [m, 6H, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2$], 2.12–1.92 [m, 8H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$], 1.68, 1.66, 1.58 [3s, 12H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$], 1.53 (m, 4H, 2 CH_2), 1.42 (m, 2H, CH_2). ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 182.8 (C=S), 141.5, 135.4, 131.3 [(CH_3) $_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$], 124.2, 123.6, 119.8 [(CH_3) $_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$], 59.8, 54.5 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 42.2 [(CH_3) $_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$], 42.0, 25.6 (piperidine), 39.6, 39.5, 26.6, 26.3 [(CH_3) $_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$], 23.9, 17.7, 16.4, 15.9 [(CH_3) $_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$]. HRMS (EI): $[\text{M}]^+$, encontrado 391.303697. $\text{C}_{23}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{S}$ requerido 391.302120. Anal. Calcd para $\text{C}_{23}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{S}$: C, 70.53; H, 10.55; N, 10.73; S, 8.19. Encontrado: C, 70.56; H, 10.72; N, 10.59; S, 8.11.

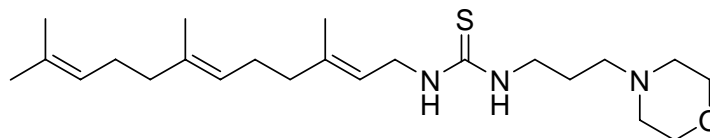
6.19.53. *N*-Farnesil-*N'*-[2-(4-morfolil)etil] tiourea 273



El sirupo se purificó por columna cromatográfica usando hexano-acetato de etilo como eluyente (1:3). Rend 300 mg (76%); MS (EI): m/z 393 (5%) $[\text{M}]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 5.59 (m, 2H, 2NH), 5.24 [t, 1H, J 6.6 Hz, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$], 5.05 [m, 2H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$], 4.01 [m, 2H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$], 3.65 (t, 4H, J 4.4 Hz, CH_2OCH_2), 3.44 (m, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2.55–2.43 [m, 6H, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2$], 2.10–1.90 [m, 8H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$], 1.68, 1.64, 1.56 [3s, 12H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$]. ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 181.7 (C=S), 140.4, 135.4, 131.2 [(CH_3) $_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$], 124.1, 123.4, 119.2 [(CH_3) $_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$], 66.6 (CH_2OCH_2), 57.8, 53.3, 41.3 [$\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2$], 42.7 [(CH_3) $_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$], 39.6, 39.5, 26.6, 26.2 [(CH_3) $_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$], 25.7, 17.6, 16.5, 15.9

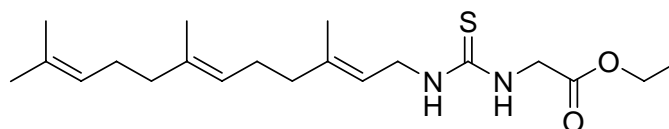
$[(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}]$. HRMS (EI): $[\text{M}]^+$, encontrado 393.281302. $\text{C}_{22}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{OS}$ requerido 393.281385.

6.19.54. *N*-Farnesil-*N'*-[3-(4-morfolil)propil] tiourea 274



El sirupo se purificó por columna cromatográfica usando hexano-acetato de etilo como eluyente (1:5). Rend 365 g (90%); MS (EI): m/z 407 (10%) $[\text{M}]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 7.20 (m, 2H, 2NH), 5.26 [m, 1H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$], 5.08 [m, 2H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$], 4.03 [m, 2H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$], 3.70 (t, 4H, J 4.6 Hz, CH_2OCH_2), 3.50 (m, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2.13–1.93 [m, 8H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$], 1.75 [m, 6H, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2$], 1.68, 1.67, 1.60 [3s, 12H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$]. ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 181.8 (C=S), 142.0, 135.6, 131.4 $[(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}]$, 124.2, 123.6, 119.5 $[(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}]$, 66.7 (CH_2OCH_2), 55.6, 53.6, 53.5, 24.8 $[\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2]$, 43.0 $[(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}]$, 39.7, 39.5, 26.7, 26.3 $[(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}]$, 25.7, 17.7, 16.6, 16.0 $[(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}]$. HRMS (EI): $[\text{M}]^+$, encontrado 407.297296. $\text{C}_{23}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{OS}$ requerido 407.297035.

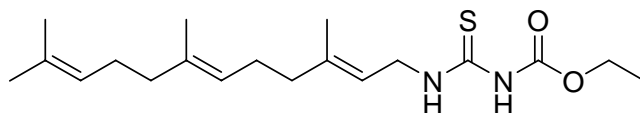
6.19.55. *N*-Etoxicarbonilmetil-*N'*-farnesil tiourea 275



El sirupo se purificó por columna cromatográfica usando hexano-acetato de etilo como eluyente (5:1). Rend 351 mg (96%); MS (CI): m/z 366 (25%) $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 6.39 (m, 2H, 2NH), 5.23 [m, 1H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$], 5.07

[m, 2H, J 7.0 Hz, 4J 1.4 Hz, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$], 4.37 (d, 2H, J 4.7 Hz, $\text{NCH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4.21 (q, 2H, J 7.1 Hz, $\text{NCH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.95 [m, 2H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$], 2.12–1.93 [m, 8H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$], 1.70, 1.66, 1.58 [3s, 12H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$], 1.28 (t, 3H, J 7.1 Hz, $\text{NCH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$). ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 182.0 (C=S), 170.3 (C=O), 141.5, 135.5, 131.3 [$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$], 124.2, 123.6, 118.4 [$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$], 61.6 ($\text{NCH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 46.7 ($\text{NCH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 42.1 [$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$], 39.6, 39.4, 26.7, 26.3 [$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$], 25.6, 17.6, 16.4, 15.9 [$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$], 14.1 ($\text{NCH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$). HRMS (CI): $[\text{M}+\text{H}]^+$, encontrado 367.239998. $\text{C}_{20}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ requerido 367.241925.

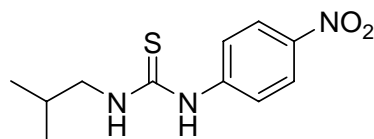
6.19.56. *N*-Etoxicarbonil-*N'*-farnesil tiourea 276



El sirupo se purificó por columna cromatográfica usando hexano-acetato de etilo como eluyente (20:1). Rend 338 mg (96%); MS (CI): m/z 353 (100%) $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 9.51 (m, 1H NH), 8.06 (s, 1H, NHCO), 5.30 [m, 1H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$], 5.09 [m, 2H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$], 4.25–4.17 [m, 4H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$, $\text{NCO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$], 2.14–1.94 [m, 8H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$], 1.70, 1.67, 1.59 [3s, 12H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$], 1.30 (t, 3H, J 7.1 Hz, $\text{NCO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$). ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 178.6 (C=S), 152.6 (C=O), 141.7, 135.5, 131.2 [$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$], 124.3, 123.5, 117.9 [$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$], 62.6 ($\text{NCO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 43.8 [$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$], 39.6, 39.4, 26.7, 26.2 [$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$], 25.6, 17.6, 16.5, 16.0 [$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$], 14.1 ($\text{NCO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$). HRMS (CI):

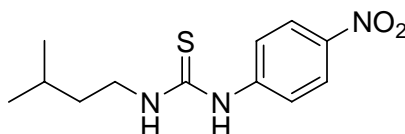
$[M+H]^+$, encontrado 353.225595. $C_{19}H_{33}N_2O_2S$ requerido 353.226275.

6.19.57. *N*-Isobutil-*N'*-(4-nitrofenil) tiourea 277



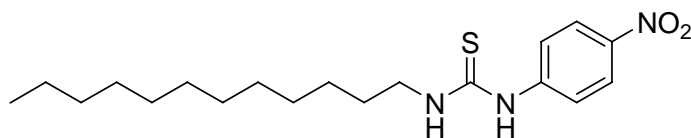
El sólido se purificó por columna cromatográfica usando hexano-acetato de etilo como eluyente (2.5:1). Rend 225 mg (89%); P.F. 97–98 °C; MS (CI): m/z 254 (100%) $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8.41 (s, 1H, *NH*Ar), 8.3–7.4 (m, 4H, Ar), 6.40 (m, 1H, NH), 3.49 [m, 2H, $(CH_3)_2CHCH_2N$], 1.98 [m, 1H, J 6.8 Hz, $(CH_3)_2CHCH_2N$], 0.98 [d, 6H, J 6.8 Hz, $(CH_3)_2CHCH_2N$]. ^{13}C RMN (125 MHz, $CDCl_3$): δ 180.2 (C=S), 137.5 [$(CH_3)_2C=CHCH_2N$], 144.5–122.4 (Ar), 53.1 [$(CH_3)_2CHCH_2N$], 27.9 [$(CH_3)_2CHCH_2N$], 20.3 [$(CH_3)_2CHCH_2N$]. HRMS (CI): $[M+H]^+$, encontrado 254.097405. $C_{11}H_{16}N_3O_2S$ requerido 254.096324. Anal. Calcd para $C_{11}H_{15}N_3O_2S$: C, 52.15; H, 5.97; N, 16.59; S, 12.66. Encontrado: C, 52.34; H, 5.66; N, 16.32; S, 12.41.

6.19.58. *N*-Isopentil-*N'*-(4-nitrofenil) tiourea 278



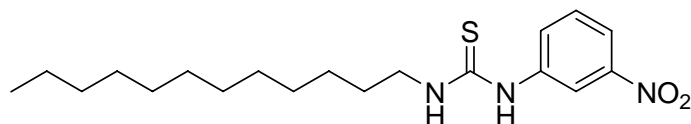
El sirupo se purificó por columna cromatográfica usando hexano-acetato de etilo como eluyente (2:1). Rend 245 mg (92%); MS (EI): m/z 267 (70%) $[M]^+$. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8.41 (s, 1H, *NH*Ar), 8.3–7.4 (m, 4H, Ar), 6.28 (m, 1H, NH), 3.67 [m, 2H, $(CH_3)_2CHCH_2CH_2N$], 1.64 [m, 1H, J 6.8 Hz, $(CH_3)_2CHCH_2CH_2N$], 1.53 [m, 2H, $(CH_3)_2CHCH_2CH_2N$], 0.95 [d, 6H, J 6.8 Hz, $(CH_3)_2CHCH_2CH_2N$]. ^{13}C RMN (125 MHz, $CDCl_3$): δ 180.0 (C=S), 144.5–122.5 (Ar), 44.2 [$(CH_3)_2CHCH_2CH_2N$], 37.5 [$(CH_3)_2CHCH_2CH_2N$], 20.0 [$(CH_3)_2CHCH_2CH_2N$], 22.4 [$(CH_3)_2CHCH_2CH_2N$]. HRMS (EI): $[M]^+$, encontrado 267.104037. $C_{12}H_{17}N_3O_2S$ requerido 267.104149.

6.19.59. *N*-(1-Dodecil)-*N'*-(4-nitrofenil) tiourea 281



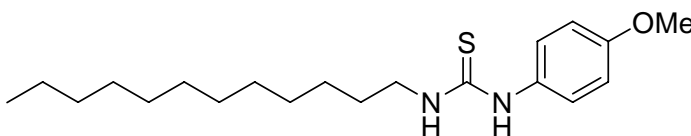
El sirupo se purificó por columna cromatográfica usando hexano-acetato de etilo como eluyente (2:1). Rend 360m g (99%); MS (EI): m/z 365 (5%) $[M]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 8.40 (s, 1H, *NHAr*), 8.3–7.4 (m, 4H, Ar), 6.35 (m, 1H, NH), 3.64 (m, 2H, CH_2N), 1.7–1.2 [m, 20H, $(\text{CH}_2)_{10}$], 0.87 (t, 3H, J 7.0 Hz, CH_3). ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 180.0 (C=S), 144.5–122.4 (Ar), 45.7 (CH_2N), 31.9–22.7 [$(\text{CH}_2)_{10}$], 14.1 (CH_3). HRMS (EI): $[M]^+$, encontrado 365.215957. $\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ requerido 365.213699.

6.19.60. *N*-(1-Dodecil)-*N'*-(3-nitrofenil) tiourea 282



El sirupo se purificó por columna cromatográfica usando hexano-acetato de etilo como eluyente (3:1). Rend 300 mg (82%); MS (EI): m/z 365 (15%) $[M]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 8.13 (s, 1H, *NHAr*), 8.2–7.5 (m, 4H, Ar), 6.15 (m, 1H, NH), 3.62 (m, 2H, CH_2N), 1.7–1.2 [m, 20H, $(\text{CH}_2)_{10}$], 0.88 (t, 3H, J 7.0 Hz, CH_3). ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 180.6 (C=S), 149.0–119.0 (Ar), 45.7 (CH_2N), 31.9–22.7 [$(\text{CH}_2)_{10}$], 14.1 (CH_3). HRMS (EI): $[M]^+$, encontrado 365.2121. $\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ requerido 365.2137.

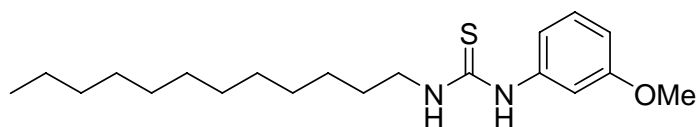
6.19.61. *N*-(1-Dodecil)-*N'*-(4-metoxifenil) tiourea 283



El sirupo se purificó por columna cromatográfica usando hexano-acetato de etilo como eluyente (3:1). Rend 335 mg (96%); MS (EI): m/z 350 (30%) $[M]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 7.96 (s, 1H, *NHAr*), 7.2–6.9 (m, 4H, Ar), 5.79 (m, 1H, NH), 3.79 (s, 3H, OCH_3), 3.55 (m, 2H, CH_2N), 1.6–

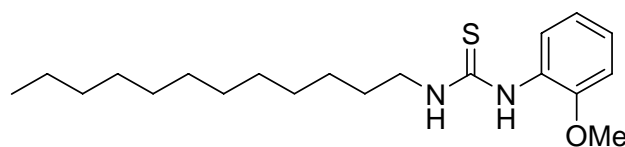
1.2 [m, 20H, (CH₂)₁₀], 0.85 (t, 3H, *J* 6.9 Hz, CH₃). ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 180.9 (C=S), 158.8–115.2 (Ar), 55.4 (OCH₃), 45.4 (CH₂N), 31.8–22.6 [(CH₂)₁₀], 14.0 (CH₃). HRMS (EI): [M]⁺, encontrado 350.2406. C₂₀H₃₄N₂OS requerido 350.2392.

6.19.62. *N*-(1-Dodecil)-*N'*-(3-metoxifenil) tiourea 284



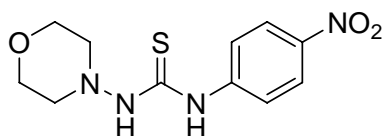
El sirupo se purificó por columna cromatográfica usando hexano-acetato de etilo como eluyente (3:1). Rend 325 mg (93%); MS (EI): *m/z* 350 (60%) [M]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7.64 (s, 1H, NHAr), 7.4–6.7 (m, 4H, Ar), 6.10 (m, 1H, NH), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 3.62 (m, 2H, CH₂N), 1.6–1.2 [m, 20H, (CH₂)₁₀], 0.87 (t, 3H, *J* 7.0 Hz, CH₃). ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 180.4 (C=S), 161.0–110.7 (Ar), 55.4 (OCH₃), 45.7 (CH₂N), 31.9–22.7 [(CH₂)₁₀], 14.1 (CH₃). HRMS (EI): [M]⁺, encontrado 350.2390. C₂₀H₃₄N₂OS requerido 350.2392.

6.19.63. *N*-(1-Dodecil)-*N'*-(2-metoxifenil) tiourea 285



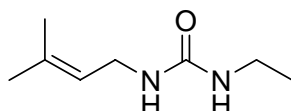
El sirupo se purificó por columna cromatográfica usando hexano-acetato de etilo como eluyente (3:1). Rend 300 mg (86%); MS (EI): *m/z* 350 (25%) [M]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7.54 (s, 1H, NHAr), 7.3–6.9 (m, 4H, Ar), 6.14 (m, 1H, NH), 3.82 (s, 3H, OCH₃), 3.59 (m, 2H, CH₂N), 1.6–1.2 [m, 20H, (CH₂)₁₀], 0.86 (t, 3H, *J* 6.9 Hz, CH₃). ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 180.4 (C=S), 152.4–112.0 (Ar), 55.6 (OCH₃), 45.5 (CH₂N), 31.8–22.6 [(CH₂)₁₀], 14.0 (CH₃). HRMS (EI): [M]⁺, encontrado 350.2393. C₂₀H₃₄N₂OS requerido 350.2392.

6.19.64. *N*-(4-Morfolinil)-*N'*-(4-nitrofenil) tiourea 286



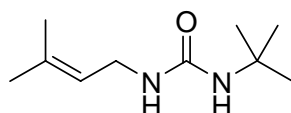
El sirupo se purificó por columna cromatográfica usando hexano-acetato de etilo como eluyente (1:1). Rend 255 mg (90%); MS (EI): m/z 282 (20%) $[M]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 9.46 (s, 1H, NHAr), 8.3–7.9 (m, 4H, Ar), 7.12 (s, 1H, NH), 3.98, 3.92 (2m, 4H, CH_2OCH_2), 3.07, 2.80 (m, 4H, CH_2NCH_2). ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 177.8 (C=S), 144.3–124.5 (Ar), 66.4 (CH_2OCH_2), 55.8 (CH_2NCH_2). HRMS (EI): $[M]^+$, encontrado 282.078770. $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ requerido 282.078662.

6.19.65. *N*-Etil-*N'*-(3-metil-3-butenil) urea 288



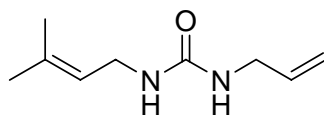
El sirupo se purificó por columna cromatográfica, usando hexano-acetato de etilo (1:1) como eluyente. Rend 136 mg (87%); MS (EI): m/z 156 (45%) $[M]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 5.27–5.17 [m, 2H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{N}$, NHCH_2CH_3], 3.70 [t, 2H, J 6.7 Hz, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{N}$], 3.17 (q, 2H, J 5.4 Hz, NHCH_2CH_3), 1.72, 1.67 (2 s, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{N}$), 0.97 (t, 3H, J 5.4 Hz, NHCH_2CH_3). ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 158.8 (C=O), 134.9 [$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{N}$], 121.5 [$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{N}$], 38.2 [$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{N}$], 35.0 (NHCH_2CH_3), 25.5, 17.6 [$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{N}$], 15.4 (NHCH_2CH_3) HRMS (EI): $[M]^+$, encontrado 156.125861. $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$ requerido 156.126263.

6.19.67. *N*-*terc*-Butil-*N'*-(3-metil-3-butenil) urea 289



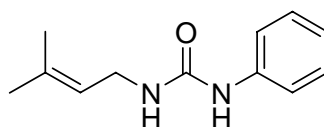
El sirupo se purificó por columna cromatográfica usando hexano-acetato de etilo como eluyente (4:1). Rend 150 mg (82%); MS (CI): m/z 185 (100%) $[M]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 5.92, 5.48 (2s, 2H, 2NH), 5.28 [m, 1H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{N}$], 4.08 [m, 2H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{N}$], 1.76, 1.71 [2s, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{N}$], 1.42 [$\text{NC}(\text{CH}_3)_3$]. ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 157.7 (C=O), 121.5 [$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{N}$], 121.4 [$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{N}$], 50.2 [$\text{NC}(\text{CH}_3)_3$], 38.4 [$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{N}$], 29.6 [$\text{NC}(\text{CH}_3)_3$], 25.6, 18.1 [$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{N}$]. HRMS (CI): $[M]^+$, encontrado 185.164002 $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$ requerido 185.165388

6.19.68. *N*-Alil-*N'*-(3-metil-3-butenil) urea 290



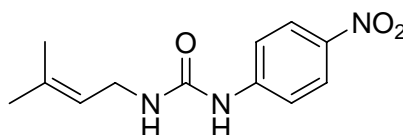
El sirupo se purificó por columna cromatográfica usando hexano-acetato de etilo como eluyente (5:1). Rend 146 mg (87%); MS (EI): m/z 168 (45%) $[M]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 6.10–5.80 (m, 3H, 2NH, $\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.27–5.17 [m, 3H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{N}$, $\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$], 4.08 (m, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 3.97 [m, 2H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{N}$], 1.72, 1.67 [d, 3H, 4J 1.0 Hz, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{N}$]. ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 158.5 (C=O), 137.8 [$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{N}$], 133.3 ($\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 119.0 [$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{N}$], 117.3 ($\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 46.9 ($\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 42.5 [$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{N}$], 25.6, 18.0 [$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{N}$]. HRMS (EI): $[M]^+$, encontrado 168.125700. $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$ requerido 168.126263.

6.19.69. *N*-Fenil-*N'*-(3-metil-3-butenil) urea 291



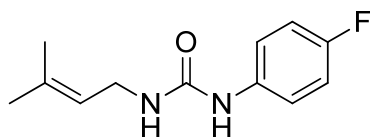
El sirupo se purificó por cromatografía en columna, usando hexano-acetate de etilo (6:1) como eluyente. Rend.140 mg (63%), MS (EI): m/z 204 (20%) $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 8.01 (s, 1H, NHPh), 7.46–7.16 (m, 5H, Ph), 5.91 (m, 1H, NH), 5.19 [m, 1H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{N}$], 4.20 [m, 2H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{N}$], 1.69, 1.65 [2s, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{N}$]. ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 155.0 (C=O), 137.5 [$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{N}$], 136.2, 130.1, 127.1, 125.0 (Ph), 119.0 [$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{N}$], 43.7 [$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{N}$], 25.6, 18.0 [$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{N}$]. HRMS (EI): $[M+H]^+$, encontrado 204.126263. $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$ requerido 204.126199.

6.19.70. *N*-(3-Metil-3-butenil)-*N'*-(4-nitrofenil) urea 292



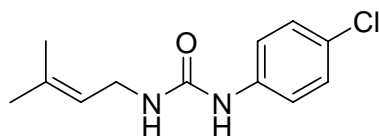
El sirupo se purificó por columna cromatográfica usando hexano-acetato de etilo como eluyente (2.5:1). Rend 206 mg (83%); ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 8.39 (s, 1H, *NH*Ar), 8.24, 7.43 (2m, 4H, Ar), 6.26 (m, 1H, NH), 5.27 [m, 1H, J 7.1 Hz, 4J 1.3 Hz, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{N}$], 4.21 [m, 2H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{N}$], 1.75, 1.71 [2s, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{N}$]. ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 157.6 (C=O), 137.5 [$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{N}$], 143.3–122.3 (Ar), 119.0 [$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{N}$], 43.7 [$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{N}$], 25.6, 18.0 [$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{N}$].

6.19.71. *N*-(4-Fluorofenil)-*N'*-(3-metil-3-butenil) urea 293



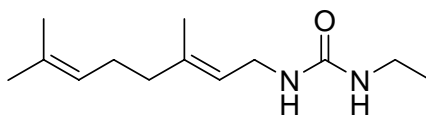
El sirupo se purificó por columna cromatográfica usando hexano-acetato de etilo como eluyente (1.5:1). Rend 188 mg (85%); ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 7.69 (s, 1H, *NH*Ar), 7.24–7.09 (m, 4H, Ar), 5.69 (m, 1H, NH), 5.18 [m, 1H, J 7.0 Hz, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{N}$], 4.19 [m, 2H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{N}$], 1.70, 1.66 [2s, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{N}$]. ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 162.4–137.0 (Ar), 158.2 (C=O), 137.7 [$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{N}$], 118.9 [$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{N}$], 43.8 [$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{N}$], 25.6, 18.1 [$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{N}$].

6.19.72. *N*-(4-Clorofenil)-*N'*-(3-metil-3-butenil) urea 294



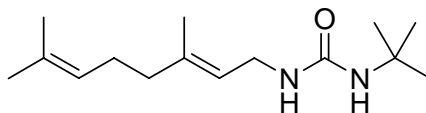
El sirupo se purificó por columna cromatográfica usando hexano-acetato de etilo como eluyente (2:1). Rend 226 mg (95%); ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 7.75 (s, 1H, *NH*Ar), 7.4–7.1 (m, 4H, Ar), 5.30 (m, 1H, NH), 5.19 [t, 1H, J 7.0 Hz, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{N}$], 5.02 [m, 1H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$], 3.80 [m, 2H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{N}$], 1.67, 1.65, [2s, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{N}$]. ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 155.9 (C=O), 139.7 [$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{N}$], 134.7–126.3 (Ar), 120.4 [$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{N}$], 43.8 [$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{N}$], 17.7, 16.5 [$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{N}$].

6.19.73. *N*-Etil-*N'*-geranil urea 295



El sirupo se purificó por cromatografía en columna, usando hexano-acetate de etilo (3:1) como eluyente. Rend 223 mg (98%); MS (EI): m/z 224 (20%) $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 5.28–5.18 [m, 2H, $(CH_3)_2C=CHCH_2CH_2C(CH_3)=CHCH_2N$], 3.78 [m, 2H, $(CH_3)_2C=CHCH_2CH_2C(CH_3)=CHCH_2N$], 3.2 [c, 2H, J 7.2 Hz, NCH_2CH_3], 1.98–2.00 [m, 4H, $(CH_3)_2C=CHCH_2CH_2C(CH_3)=CHCH_2N$], 1.67, 1.57 [3s, 9H, $(CH_3)_2C=CHCH_2CH_2C(CH_3)=CHCH_2N$], 1.10 [t, 3H, J 7.2 Hz, NCH_2CH_3]. ^{13}C RMN (125 MHz, $CDCl_3$): δ 158.5 (C=O), 138.8, 131.9 [$(CH_3)_2C=CHCH_2CH_2C(CH_3)=CHCH_2N$], 123.5 [$(CH_3)_2C=CHCH_2CH_2C(CH_3)=CHCH_2N$], 121.1 [$(CH_3)_2C=CHCH_2CH_2C(CH_3)=CHCH_2N$], 42.4 [$(CH_3)_2C=CHCH_2CH_2C(CH_3)=CHCH_2N$], 35.2 (NCH_2CH_3) 39.4, 26.3 [$(CH_3)_2C=CHCH_2CH_2C(CH_3)=CHCH_2N$], 25.6, 17.6, 16.4 [$(CH_3)_2C=CHCH_2CH_2C(CH_3)=CHCH_2N$], 15.4 (NCH_2CH_3) HRMS (EI): $[M+H]^+$, encontrado 224.188413. $C_{13}H_{24}N_2O$ calculado 224.188864.

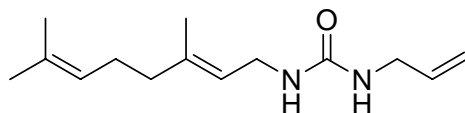
6.19.74. *N*-*tert*-Butil-*N'*-geranil urea 296



El sirupo se purificó por columna cromatográfica usando hexano-acetato de etilo como eluyente (4:1). Rend 244 mg (97%); MS (EI): m/z 252 (20%) $[M]^+$. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 5.91, 5.49 (2s, 2H, 2NH), 5.29 [t, 1H, J 7.0 Hz, $(CH_3)_2C=CHCH_2CH_2C(CH_3)=CHCH_2N$], 5.06 [m, 1H, $(CH_3)_2C=CHCH_2CH_2C(CH_3)=CHCH_2N$], 4.09 [m, 2H, $(CH_3)_2C=CHCH_2CH_2C(CH_3)=CHCH_2N$], 2.13–2.02 [m, 4H, $(CH_3)_2C=CHCH_2CH_2C(CH_3)=CHCH_2N$], 1.70, 1.67, 1.60 [3s, 9H, $(CH_3)_2C=CHCH_2CH_2C(CH_3)=CHCH_2N$], 1.42 [$NC(CH_3)_3$]. ^{13}C RMN (125 MHz, $CDCl_3$): δ 157.7 (C=O), 138.8, 131.6 [$(CH_3)_2C=CHCH_2CH_2C(CH_3)=CHCH_2N$], 123.6 [$(CH_3)_2C=CHCH_2CH_2C(CH_3)=CHCH_2N$], 119.1 [$(CH_3)_2C=CHCH_2CH_2C(CH_3)=CHCH_2N$], 52.8 [$NC(CH_3)_3$], 43.6 [$(CH_3)_2C=CHCH_2CH_2C(CH_3)=CHCH_2N$], 39.4, 26.3

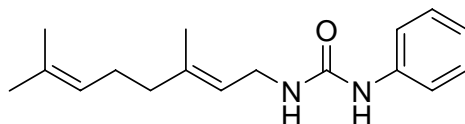
$[(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}]$, 29.5 $[\text{NC}(\text{CH}_3)_3]$, 25.7, 17.7, 16.4
 $[(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}]$. HRMS (EI): $[\text{M}]^+$, encontrado 252.220115. $\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}$
 requerido 252.220164.

6.19.75. *N*-Alil-*N'*-geranil urea 297



El sirupo se purificó por cromatografía en columna, usando hexano-acetate de etilo (5:1) como eluyente. Rend 245 mg (98%); MS (EI): m/z 236 (25%) $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 6.10–5.80 (m, 3H, 2NH, $\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.28–5.18 [m, 3H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$, $\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$], 5.04 [m, 1H, J 7.0 Hz, 4J 1.4 Hz, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$], 4.09 (m, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 3.98 [m, 2H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$], 2.11–1.98 [m, 4H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$], 1.67, 1.57 [2s, 9H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$]. ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 182.0 (C=O), 158.2, 131.9 $[(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}]$, 133.3 ($\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 123.5 $[(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}]$, 118.7 $[(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}]$, 117.4 ($\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 47.0 ($\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 42.4 $[(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}]$, 39.4, 26.3 $[(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}]$, 25.6, 17.6, 16.4 $[(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}]$. HRMS (EI): $[\text{M}+\text{H}]^+$, encontrado 236.187843. $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}$ calculado 236.188864.

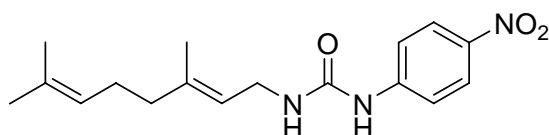
6.19.76. *N*-Fenil-*N'*-geranil urea 298



El sirupo se purificó por cromatografía en columna, usando hexano-acetate de etilo (6:1) como eluyente. Rend 270 mg (98%) MS (EI): m/z 272 (25%) $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 7.93 (s, 1H, NHPh), 7.44–7.18 (m, 5H, Ph), 5.91 (m, 1H, NH), 5.20 [m, 1H, J 7.0 Hz, 4J 1.3 Hz,

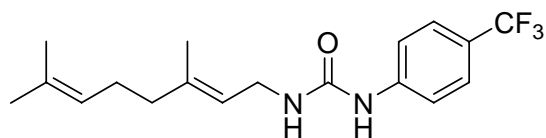
$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$, 5.02 [m, 1H, J 7.0 Hz, 4J 1.3 Hz,
 $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$], 4.22 [m, 2H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$],
 2.08–1.96 [m, 4H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$], 1.65, 1.64, 1.56 [3s, 9H,
 $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$]. ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 156.3 (C=O), 139.1,
 138.8 [$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$], 131.8–125.0 (Ph), 123.6
 [$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$], 120.8 [$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$], 43.7
 [$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$], 39.4, 26.2 [$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$],
 25.6, 17.6, 16.5 [$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$]. HRMS (EI): $[\text{M}+\text{H}]^+$, encontrado
 272.187893. $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}$ requerido 272.188864.

6.19.77. *N*-Geranil-*N'*-(4-nitrofenil) urea 299



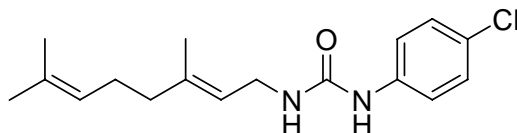
El sirupo se purificó por columna cromatográfica usando hexano-acetato de etilo como eluyente
 (3.5:1). Rend 317 mg (94%); MS (EI): m/z 317 (35%) $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 8.46
 (s, 1H, NHAr), 8.3–7.4 (m, 4H, Ar), 7.90 (m, 1H, NH), 5.28 [m, 1H,
 $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$], 5.04 [m, 1H, J 6.8 Hz, 4J 1.4 Hz,
 $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$], 3.82 [m, 2H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$],
 2.12–2.01 [m, 4H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$], 1.71, 1.65, 1.58 [3s, 9H,
 $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$]. ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 154.8 (C=O), 123.5,
 119.8 [$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$], 145.7–123.5 (Ar), 123.4
 [$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$], 118.0 [$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$], 43.6
 [$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$], 39.4, 26.3 [$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$],
 25.6, 17.7, 16.6 [$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$]. HRMS (EI): $[\text{M}+\text{H}]^+$, encontrado
 317.1746. $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3$ requerido 317.1739.

6.19.78. *N*-Geranil-*N'*-(4-trifluorometil)fenil urea 300



El sirupo se purificó por columna cromatográfica usando hexano-acetato de etilo como eluyente (4:1). Rend 345 mg (97%); MS (CI): m/z 341 (90%) $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8.47 (s, 1H, *NHAr*), 7.7–7.3 (m, 4H, Ar), 6.50 (s, 1H, NH), 5.24 [t, 1H, J 6.8 Hz, $(CH_3)_2C=CHCH_2CH_2C(CH_3)=CHCH_2N$], 5.03 [m, 1H, $(CH_3)_2C=CHCH_2CH_2C(CH_3)=CHCH_2N$], 3.90 [m, 2H, $(CH_3)_2C=CHCH_2CH_2C(CH_3)=CHCH_2N$], 2.12–1.98 [m, 4H, $(CH_3)_2C=CHCH_2CH_2C(CH_3)=CHCH_2N$], 1.68, 1.64, 1.57 [3s, 9H, $(CH_3)_2C=CHCH_2CH_2C(CH_3)=CHCH_2N$]. ^{13}C RMN (125 MHz, $CDCl_3$): δ 154.7 (C=O), 147.8, 141.7, 131.9 [$(CH_3)_2C=CHCH_2CH_2C(CH_3)=CHCH_2N$], 139.9–123.8 (Ar), 123.5 [$(CH_3)_2C=CHCH_2CH_2C(CH_3)=CHCH_2N$], 118.3 [$(CH_3)_2C=CHCH_2CH_2C(CH_3)=CHCH_2N$], 43.7 [$(CH_3)_2C=CHCH_2CH_2C(CH_3)=CHCH_2N$], 39.4, 26.2 [$(CH_3)_2C=CHCH_2CH_2C(CH_3)=CHCH_2N$], 25.6, 17.6, 16.5 [$(CH_3)_2C=CHCH_2CH_2C(CH_3)=CHCH_2N$]. HRMS (CI): $[M+H]^+$, encontrado 341.183521. $C_{18}H_{23}F_3N_2O$ requerido 341.184073.

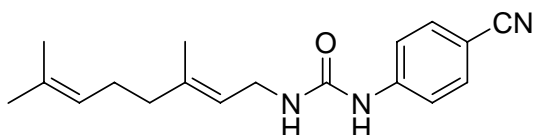
6.19.79. *N*-(4-Clorofenil)-*N'*-geranil urea 301



El sirupo se purificó por columna cromatográfica usando hexano-acetato de etilo como eluyente (4:1). Rend 306 mg (95%); MS (EI): m/z 306 (25%) $[M]^+$. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.75 (s, 1H, *NHAr*), 7.4–7.1 (m, 4H, Ar), 5.30 (m, 1H, NH), 5.19 [t, 1H, J 7.0 Hz, $(CH_3)_2C=CHCH_2CH_2C(CH_3)=CHCH_2N$], 5.02 [m, 1H, $(CH_3)_2C=CHCH_2CH_2C(CH_3)=CHCH_2N$], 3.80 [m, 2H, $(CH_3)_2C=CHCH_2CH_2C(CH_3)=CHCH_2N$], 2.10–1.97 [m, 4H, $(CH_3)_2C=CHCH_2CH_2C(CH_3)=CHCH_2N$], 1.67, 1.65, 1.57 [3s, 9H, $(CH_3)_2C=CHCH_2CH_2C(CH_3)=CHCH_2N$]. ^{13}C RMN (125 MHz, $CDCl_3$): δ 155.9 (C=O), 139.7, 137.4 [$(CH_3)_2C=CHCH_2CH_2C(CH_3)=CHCH_2N$], 134.7–126.3 (Ar), 123.6

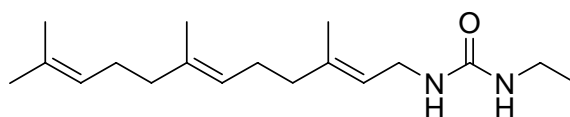
$[(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}]$, 120.4 $[(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}]$, 43.8
 $[(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}]$, 39.4, 26.2 $[(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}]$,
 25.6, 17.7, 16.5 $[(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}]$. HRMS (EI): $[\text{M}]^+$, encontrado
 306150764. $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{O}$ requerido 306.149891.

6.19.80. *N*-(4-Cianofenil)-*N'*-geranil urea 302



El sirupo se purificó por columna cromatográfica usando hexano-acetato de etilo como eluyente
 (5:1). Rend 282 mg (95%), MS (EI): m/z 297 (25%) $[\text{M}]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 8.58 (s,
 1H, NHAr), 7.7–7.3 (m, 4H, Ar), 7.00 (m, 1H, NH), 5.25 [t, 1H, J 7.1 Hz,
 $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}]$, 5.03 [m, 1H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}]$,
 3.82 [m, 2H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}]$, 2.12–1.98 [m, 4H,
 $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}]$, 1.69, 1.65, 1.58 [3s, 9H,
 $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}]$. ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 154.5(C=O), 143.5
 $[(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}]$, 140.3–119.9 (Ar), 123.0
 $[(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}]$, 118.0 $[(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}]$, 108.7
 (ArCN), 43.6 $[(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}]$, 39.4, 26.2
 $[(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}]$, 25.6, 17.7, 16.5
 $[(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}]$. HRMS (EI): $[\text{M}]^+$, encontrado 297.184327. $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}$
 requerido 297.184113.

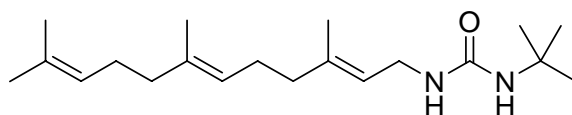
6.19.81. *N*-Etil-*N'*-farnesil urea 303



El sirupo se purificó por columna cromatográfica, usando hexano-acetato de etilo (3:1) como
 eluyente. Rend 288 mg (95%); MS (EI): m/z 292 (10%) $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ
 5.24 [t, 1H, J 6.7 Hz, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}]$, 5.07 [m, 2H,

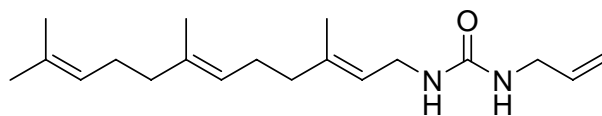
$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$, 3.78 [m, 2H,
 $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$], 3.20 (q, 2H, J 5.4 Hz, NHCH_2CH_3),
 2.12–1.93 [m, 8H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$], 1.68, 1.66, 1.59
 [3s, 12H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$], 0.97 (t, 3H, J 5.4 Hz,
 NHCH_2CH_3). ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 158.2 (C=O), 149.2, 135.6, 131.3
 $[(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}]$, 124.2, 123.4, 118.8
 $[(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}]$, 42.4
 $[(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}]$, 39.6, 39.4, 26.7, 26.2
 $[(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}]$, 35.3 (NHCH_2CH_3), 25.6, 17.6,
 16.5, 16.0 $[(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}]$, 15.5 (NHCH_2CH_3)
 HRMS (CI): $[\text{M}+\text{H}]^+$, encontrado 292.251676. $\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}$ requerido 292.251464.

6.19.82. *N-terc-Butil-N'-farnesil urea* 304



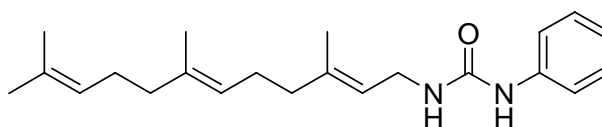
El sirupo se purificó por columna cromatográfica usando hexano-acetato de etilo como eluyente
 (6:1). Rend 224 mg (70%); MS (EI): m/z 320 (25%) $[\text{M}]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 5.89,
 5.49 (2s, 2H, 2NH), 5.29 [m, 1H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$],
 5.08 [m, 2H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$], 4.09 [m, 2H,
 $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$], 2.14–1.93 [m, 8H,
 $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$], 1.71, 1.67, 1.59 [3s, 12H,
 $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$], 1.42 $[\text{NC}(\text{CH}_3)_3]$. ^{13}C RMN (125
 MHz, CDCl_3): δ 157.7 (C=O), 138.2, 135.6, 131.4
 $[(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}]$, 124.2, 123.5, 119.1
 $[(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}]$, 52.8 $[\text{NC}(\text{CH}_3)_3]$, 43.5
 $[(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}]$, 39.7, 39.4, 26.7, 26.3
 $[(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}]$, 29.5 $[\text{NC}(\text{CH}_3)_3]$, 25.7, 17.7, 16.5,
 16.0 $[(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}]$. HRMS (EI): $[\text{M}]^+$, encontrado
 320.282892. $\text{C}_{20}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}$ requerido 320.282764

6.19.83. *N*-Alil-*N'*-farnesil urea 305



El sirupo se purificó por columna cromatográfica usando hexano-acetato de etilo como eluyente (6:1). Rend 288 mg (95%); MS (CI): m/z 305 (100%) $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 6.00–5.80 (m, 3H, 2NH, $NCH_2CH=CH_2$), 5.24 [t, 1H, J 6.7 Hz, $(CH_3)_2C=CHCH_2CH_2C(CH_3)=CHCH_2CH_2C(CH_3)=CHCH_2N$, $NCH_2CH=CH_2$], 5.07 [m, 2H, $(CH_3)_2C=CHCH_2CH_2C(CH_3)=CHCH_2CH_2C(CH_3)=CHCH_2N$], 4.08 (m, 2H, $NCH_2CH=CH_2$), 3.98 [m, 2H, $(CH_3)_2C=CHCH_2CH_2C(CH_3)=CHCH_2CH_2C(CH_3)=CHCH_2N$], 2.12–1.93 [m, 8H, $(CH_3)_2C=CHCH_2CH_2C(CH_3)=CHCH_2CH_2C(CH_3)=CHCH_2N$], 1.68, 1.66, 1.59 [3s, 12H, $(CH_3)_2C=CHCH_2CH_2C(CH_3)=CHCH_2CH_2C(CH_3)=CHCH_2N$]. ^{13}C RMN (125 MHz, $CDCl_3$): δ 158.1 (C=O), 141.5, 135.6, 131.3 [$(CH_3)_2C=CHCH_2CH_2C(CH_3)=CHCH_2CH_2C(CH_3)=CHCH_2N$], 133.3 ($NCH_2CH=CH_2$), 124.2, 123.4, 118.8 [$(CH_3)_2C=CHCH_2CH_2C(CH_3)=CHCH_2CH_2C(CH_3)=CHCH_2N$], 117.4 ($NCH_2CH=CH_2$), 47.0 ($NCH_2CH=CH_2$), 42.4 [$(CH_3)_2C=CHCH_2CH_2C(CH_3)=CHCH_2CH_2C(CH_3)=CHCH_2N$], 39.6, 39.4, 26.7, 26.2 [$(CH_3)_2C=CHCH_2CH_2C(CH_3)=CHCH_2CH_2C(CH_3)=CHCH_2N$], 25.6, 17.6, 16.5, 16.0 [$(CH_3)_2C=CHCH_2CH_2C(CH_3)=CHCH_2CH_2C(CH_3)=CHCH_2N$]. HRMS (CI): $[M+H]^+$, encontrado 305.259288. $C_{19}H_{33}N_2O$ requerido 305.259289.

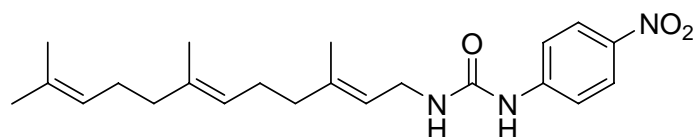
6.19.84. *N*-Farnesil-*N'*-fenil urea 306



El sirupo se purificó por columna cromatográfica usando hexano-acetato de etilo como eluyente (7:1). Rend 326 mg (96%), MS (CI): m/z 341 (100%) $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.89 (s, 1H, $NHPh$), 7.5–7.1 (m, 5H, Ph), 5.90 (m, 1H, NH), 5.20 [t, 1H, J 7.0 Hz, $(CH_3)_2C=CHCH_2CH_2C(CH_3)=CHCH_2CH_2C(CH_3)=CHCH_2N$], 5.05 [m, 2H, $(CH_3)_2C=CHCH_2CH_2C(CH_3)=CHCH_2CH_2C(CH_3)=CHCH_2N$], 4.22 [m, 2H, J 5.6 Hz, $(CH_3)_2C=CHCH_2CH_2C(CH_3)=CHCH_2CH_2C(CH_3)=CHCH_2N$], 2.10–1.90 [m, 8H, $(CH_3)_2C=CHCH_2CH_2C(CH_3)=CHCH_2CH_2C(CH_3)=CHCH_2N$],

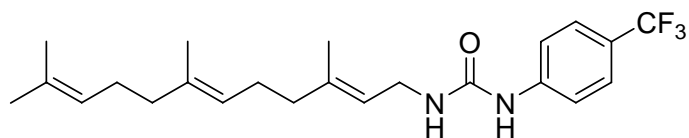
$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$, 1.67, 1.66, 1.59, 1.56 [4s, 12H,
 $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$]. ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ
 155.8 (C=O), 141.1, 135.4, 131.3 [$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$],
 136.2–125.0 (Ph), 124.2, 123.5, 118.8
 $[(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}]$, 43.7
 $[(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}]$, 39.6, 39.4, 26.7, 26.2
 $[(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}]$, 25.6, 17.6, 16.5, 16.0
 $[(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}]$. HRMS (CI): $[\text{M}+\text{H}]^+$, encontrado
 341.2592656. $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}$ requerido 341.259289.

6.19.85. *N*-Farnesil-*N'*-(4-nitrofenil) urea 307



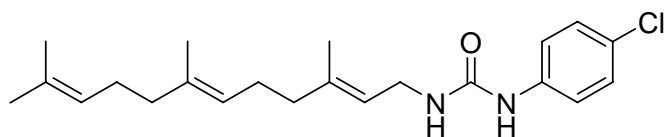
El sirupo se purificó por columna cromatográfica usando hexano-acetato de etilo como eluyente
 (5:1). Rend 335 mg (87%); MS (EI): m/z 385 (5%) $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 7.85 (s,
 1H, *NH*Ar), 8.3–7.4 (m, 4H, Ar), 5.55 (m, 1H, NH), 5.28 [t, 1H, J 7.0 Hz,
 $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$], 5.06 [m, 2H,
 $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$], 4.83 [m, 2H,
 $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$], 2.15–1.90 [m, 8H,
 $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$], 1.72, 1.67, 1.58 [3s, 12H,
 $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$]. ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ
 154.9 (C=O), 125.2, 124.2, 123.4 [$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$],
 145.8–135.5 (Ar), 124.2, 123.3, 117.9
 $[(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}]$, 43.7
 $[(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}]$, 39.7, 39.4, 26.7, 26.2
 $[(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}]$, 25.7, 17.7, 16.6, 16.0
 $[(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}]$. HRMS (EI): $[\text{M}+\text{H}]^+$, encontrado
 385.2352. $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_3$ requerido 385.2365.

6.19.86. *N*-Farnesil-*N'*-(4-trifluorometil)fenil urea 308



El sirupo se purificó por columna cromatográfica usando hexano-acetato de etilo como eluyente (6:1). Rend 360 mg (85%); MS (CI): m/z 409 (95%) $[M+H]^+$. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8.19 (s, 1H, *NHAr*), 7.7–7.3 (m, 4H, Ar), 6.50 (m, 1H, NH), 5.25 [t, 1H, J 6.8 Hz, $(CH_3)_2C=CHCH_2CH_2C(CH_3)=CHCH_2CH_2C(CH_3)=CHCH_2N$], 5.06 [m, 2H, $(CH_3)_2C=CHCH_2CH_2C(CH_3)=CHCH_2CH_2C(CH_3)=CHCH_2N$], 3.82 [m, 2H, $(CH_3)_2C=CHCH_2CH_2C(CH_3)=CHCH_2CH_2C(CH_3)=CHCH_2N$], 2.13–1.88 [m, 8H, $(CH_3)_2C=CHCH_2CH_2C(CH_3)=CHCH_2CH_2C(CH_3)=CHCH_2N$], 1.69, 1.67, 1.59, 1.57 [4s, 12H, $(CH_3)_2C=CHCH_2CH_2C(CH_3)=CHCH_2CH_2C(CH_3)=CHCH_2N$]. ^{13}C RMN (125 MHz, $CDCl_3$): δ 154.7 (C=O), 141.8, 135.6, 131.4 [$(CH_3)_2C=CHCH_2CH_2C(CH_3)=CHCH_2CH_2C(CH_3)=CHCH_2N$], 139.9–122.6 (Ar), 124.2, 123.4, 118.3 [$(CH_3)_2C=CHCH_2CH_2C(CH_3)=CHCH_2CH_2C(CH_3)=CHCH_2N$], 43.8 [$(CH_3)_2C=CHCH_2CH_2C(CH_3)=CHCH_2CH_2C(CH_3)=CHCH_2N$], 39.7, 39.4, 26.7, 26.2 [$(CH_3)_2C=CHCH_2CH_2C(CH_3)=CHCH_2CH_2C(CH_3)=CHCH_2N$], 25.7, 17.7, 16.6, 16.0 [$(CH_3)_2C=CHCH_2CH_2C(CH_3)=CHCH_2CH_2C(CH_3)=CHCH_2N$]. HRMS (CI): $[M+H]^+$, encontrado 409.25811. $C_{23}H_{31}F_3N_2O$ requerido 409.246674.

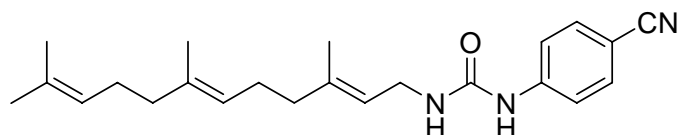
6.19.87. *N*-(4-Clorofenil)-*N'*-farnesil urea 309



El sirupo se purificó por columna cromatográfica usando hexano-acetato de etilo como eluyente (6:1). Rend 300 mg (78%); MS (EI): m/z 374 (15%) $[M]^+$. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.62 (s, 1H, *NHAr*), 7.4–7.1 (m, 4H, Ar), 5.79 (m, 1H, NH), 5.21 [t, 1H, J 6.8 Hz, $(CH_3)_2C=CHCH_2CH_2C(CH_3)=CHCH_2CH_2C(CH_3)=CHCH_2N$], 5.06 [m, 2H, $(CH_3)_2C=CHCH_2CH_2C(CH_3)=CHCH_2CH_2C(CH_3)=CHCH_2N$], 3.80 [m, 2H, $(CH_3)_2C=CHCH_2CH_2C(CH_3)=CHCH_2CH_2C(CH_3)=CHCH_2N$],

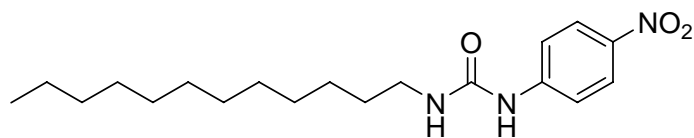
$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$], 2.11–1.92 [m, 8H,
 $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$], 1.67, 1.60, 1.57 [3s, 12H,
 $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$]. ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ
 155.9 (C=O), 139.6, 137.4, 135.4 [$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$],
 134.7–126.3 (Ar), 124.2, 123.4, 118.3
 $[(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}]$, 43.8
 $[(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}]$, 39.7, 39.4, 26.7, 26.2
 $[(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}]$, 25.7, 17.7, 16.6, 16.0
 $[(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}]$. HRMS (EI): $[\text{M}]^+$, encontrado
 374.210336. $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{ClN}_2\text{O}$ requerido 374.212492.

6.19.88. *N*-(4-Cianofenil)-*N'*-farnesil urea 310



El sirupo se purificó por columna cromatográfica usando hexano-acetato de etilo como eluyente
 (4:1). Rend 323 mg (85%); MS (CI): m/z 366 (5%) $[\text{M}]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 8.16 (s,
 1H, NHAr), 7.7–7.3 (m, 4H, Ar), 6.15 (m, 1H, NH), 5.27 [m, 1H,
 $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$], 5.07 [m, 2H,
 $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$], 3.82 [m, 2H,
 $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$], 2.13–1.93 [m, 8H,
 $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$], 1.71, 1.67, 1.59, 1.58 [4s, 12H,
 $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$]. ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ
 154.6 (C=O), 143.5, 140.3, 135.5 [$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}$],
 142.2–122.4 (Ar), 124.2, 123.7, 118.1
 $[(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}]$, 108.9 (ArCN), 43.7
 $[(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}]$, 39.7, 39.4, 26.7, 26.2
 $[(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}]$, 25.7, 17.7, 16.6, 16.0
 $[(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{N}]$. HRMS (CI): $[\text{M}+\text{H}]^+$, encontrado
 366.255104. $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}$ requerido 366.254538.

6.19.89. *N*-(1-Dodecil)-*N'*-(4-nitrofenil) urea 311



El sirupo se purificó por columna cromatográfica usando hexano-acetato de etilo como eluyente (2:1). Rend 324m g (93%); MS (EI): m/z 349 (5%) $[M]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 8.40 (s, 1H, *NHAr*), 8.3–7.4 (m, 4H, *NHAr*), 6.35 (m, 1H, *NH*), 3.64 (m, 2H, CH_2N), 1.7–1.2 [m, 20H, $(\text{CH}_2)_{10}$], 0.87 (t, 3H, J 7.0 Hz, CH_3). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 155.0 (C=O), 144.5–122.4 (Ar), 45.7 (CH_2N), 31.9–22.7 [$(\text{CH}_2)_{10}$], 14.1 (CH_3). HRMS (EI): $[M]^+$, encontrado 349.2371. $\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_3$ requerido 349.2365.

DETERMINACIÓN DE LA ACTIVIDAD ANTICANCEROSA Y ANTIMICROBIANA

6.20. Materiales y condiciones del cultivo celular

Se usaron células de adenocarcinoma de colon humano. Estas células se cultivaron en medio McCoy conteniendo el 10% de suero fetal bovino, L-glutamina 2 mM, 100 U/mL de penicilina y 100 µg/mL de estreptomycin, y se incubaron a 37 °C en una atmósfera con el 5% de CO₂ y el 95% de humedad. La sal sódica de Sulforodamina B (SRB), el Ácido tricloroacético, el 5-Fluorouracil y la *N*-Acetilcisteína (NAC) se adquirieron de Sigma Chemical Co. El Mn(III) Tetrakis(1-metil-4-piridil)porphyrin pentacloro (MnTMPyP) y los reactivos de cultivos celulares se adquirieron de Biomol International.

6.21. Ensayos de Sulforodamina

La actividad citotóxica se evaluó usando sulforodamina B (SRB). Los ensayos se realizaron utilizando los protocolos del National Cancer Institute, National Institutes of Health, Bethesda, MD. Estos ensayos colorimétricos estiman indirectamente el número de células por la tinción de la proteína con el tinte SRB. Las células HT-29 se sembraron en placas de 96 pozos (5000 células / pocillo) y, después de 24 h, las células fueron tratadas durante 48 h con los compuestos, se fijaron monocapas celulares durante 1 h con un 10% (wt/vol) de ácido tricloroacético, se lava con H₂O y se tiñen durante 30 minutos con un 0.4% (wt/vol) SRB. El exceso de tinte se elimina mediante lavado varias veces con ácido acético al 1% (vol /vol). El colorante unido a la proteína se disolvió en una solución 10 mM de Tris base para la determinación de la densidad óptica utilizando un lector de microplacas a 492 nm (Skehan et al., 1990; Vichai and Kirtikara, 2006). La viabilidad celular se expresó como porcentaje en relación a los controles. Los datos fueron el promedio de al menos tres experimentos independientes y se expresan como la media ± SEM.

6.22. Microorganismos utilizados

En la Tabla 6.1 se muestra la relación de microorganismos patógenos de referencia incluidos en la presente Tesis Doctoral utilizados para determinar la actividad antimicrobiana de los diferentes compuestos sintetizados, así como el grupo taxonómico al que pertenecen y medio de cultivo y

temperatura optima de incubación.

Tabla 6.1. Microorganismos utilizados

Microorganismos utilizados	Clasificación	Medio de cultivo	Temperatura de incubación
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> CECT110	Gram negativa	Agar nutritivo II	37 °C
<i>Klebsiella pneumoniae</i> subsp. <i>pneumoniae</i> ATCC10031	Gram negativa	Agar nutritivo I	37 °C
<i>Escherichia coli</i> ATCC25922	Gram negativa	Agar nutritivo I	37 °C
<i>Salmonella enterica</i> subsp. <i>enterica</i> , serovar cholerasuis ATCC10708	Gram negativa	TSB	37 °C
<i>Serratia marcescens</i> ATCC 14756	Gram negativa	Agar nutritivo II	28 °C
<i>Staphylococcus aureus</i> subsp. <i>aureus</i> ATCC25953	Gram positiva	Agar nutritivo I	37 °C
<i>Bacillus subtilis</i> subsp. <i>spizizenii</i> ATCC6633	Gram positiva	Agar nutritivo I	28 °C
<i>Candida albicans</i> ATCC2091	Hongo	Medio 23	28 °C

6.23. Medios de cultivo utilizados.

A continuación se detalla la composición de los medios de cultivo utilizados. Tras su preparación, todos se esterilizaron en autoclave durante 20 minutos, a una temperatura de 121 °C y a una presión de 1 atmósfera. Cuando fue necesario preparar medio sólido se utilizó Agar Bacteriológico Europeo (Pronadisa) a una concentración de un 2 % (p/v).

6.23.1. Agar nutritivo I

Extracto de Carne	5 g
Peptona	10 g
NaCl	5 g
KCl	6 g
H ₂ O _{dest.} c.s.p	1000 mL

El pH se ajustó a 7.2 con una solución de KOH 1 N.

6.23.2. Agar nutritivo II

Extracto de Carne	1 g
Extracto de Levadura	2 g
Peptona	5 g
NaCl	5 g
H ₂ O _{dest.} c.s.p	100 mL

El pH se ajustó a 7.2 con una solución de KOH 1 N.

6.23.3. TSB (Tiptone Soya Broth).

Para preparar TSB se utilizó el medio deshidratado comercial (DIFCO) y se preparó según las instrucciones del fabricante. La composición del medio se detalla a continuación. Cuando fue necesario preparar medio sólido se utilizó medio deshidratado comercial TSA (Tryptone Soya Agar) (DIFCO), similar en la composición al medio TSB pero que incluye agar.

Triptona	15 g
Peptona de soja	5 g
NaCl	5 g
H ₂ O _{dest.} c.s.p	1000 mL

6.23.4. Medio 23

Glucosa	40 g
Proteosa Peptona	5 g
Extracto de levadura	5 g
H ₂ O _{dest.} c.s.p	1000 mL

El pH se ajustó a 7.2 con una solución de KOH 1 N.

6.23.5. Medio Müller-Hinton

Este medio es el medio universal recomendado para realizar antibiogramas o pruebas de sensibilidad a antimicrobianos ya que su composición evita que se puedan dar falsos positivos o negativos, se obtiene una buena reproducibilidad y es un medio en el que la mayoría de los microorganismos pueden crecer de forma satisfactoria. Para preparar el Medio Müller-Hinton se utilizó medio deshidratado comercial para medio sólido o medio líquido (SCHARLAU) y se preparó según las instrucciones del fabricante.

Infusión de Carne	300 g
Peptona ácida de caseína	5 g
Almidón	1.5 g
H ₂ O _{dest.} c.s.p	1000 mL

6.24. Antimicrobianos comerciales

Se utilizaron los siguientes antimicrobianos comerciales: Ketokonazol (FAGRON), Tobramicina (SIGMA) y Tetraciclina (SIGMA) como controles activos frente a *Candida albicans* (Ketoconazol), *Pseudomonas aeruginosa* (Tobramicina), *Klebsiella pneumoniae* (Tetraciclina) y *Staphylococcus aureus* (Tetraciclina). Las soluciones stock se prepararon a una concentración de 10 mg/mL y se utilizó DMSO como disolvente.

6.25. Medida de la actividad antimicrobiana en medio sólido mediante antibiograma por difusión en agar.

Para determinar de forma preliminar cuáles de los 76 compuestos sintetizados presentaban actividad antimicrobiana, se realizó un antibiograma en medio sólido mediante difusión en agar utilizando discos estériles impregnados con 20 mg de cada compuesto. En las cepas de referencias seleccionadas se incluyeron tanto bacterias Gram positivas como Gram negativas así como de hongos, en concreto de la levadura *Candida albicans* (Tabla 6.1).

Los microorganismos se inocularon en tubos con 5 mL del medio apropiado y se incubaron durante 24–48 horas a la temperatura correspondiente (Tabla 4.20) hasta alcanzar la fase exponencial tardía. Seguidamente los cultivos se diluyeron 1/100 en solución salina estéril (NaCl 0.9% p/v) y 50 µl de cada una de las suspensiones microbianas se depositaron en placas de Petri, que contenían medio Müller-Hinton sólido (SCHARLAU), y se distribuyeron de forma uniforme por toda la placa con ayuda de un hisopo estéril. Paralelamente se prepararon soluciones de 10 mg/mL en DMSO de cada uno de los compuestos y se impregnaron discos estériles de 6 mm (Whatman) con 20 µl de dicha solución stock obteniéndose así discos con 200 µg/mL de cada compuesto. Los discos se colocaron en las placas inoculadas previamente, se dejaron durante 30 minutos a 4°C para que difundiera el compuesto y posteriormente se incubaron a las temperaturas apropiadas durante 24–48 horas. Los halos de inhibición del crecimiento obtenidos se midieron para calcular la actividad antimicrobiana

de cada uno de los compuestos.

6.26. Comparación de la actividad antimicrobiana de los compuestos seleccionados frente a antimicrobianos comerciales.

De aquellos compuestos que produjeron un halo inhibición del crecimiento y que, por tanto, presentaban cierta actividad antimicrobiana, se seleccionaron aquellos que tenían una elevada actividad y/o presentaban selectividad frente a algún determinado microorganismo de referencia, para posteriormente poder comparar su actividad frente a antimicrobianos comerciales que se utilizan actualmente en tratamientos clínicos. Así, se observó el crecimiento del microorganismo en medio Müller-Hinton líquido frente a distintas concentraciones de los diferentes compuestos y se comparó con el del antimicrobiano comercial a la misma concentración. Para ello cada microorganismo se incubó en un tubo de 5 mL del medio correspondiente y a la temperatura adecuada (Tabla 4.20) durante 24–48 horas hasta alcanzar la fase estacionaria tardía y se utilizaron 50 µl cada cultivo para inocular tubos de 5 mL de medio Müller-Hinton con diferentes concentraciones tanto de los compuestos seleccionados como de los antimicrobianos comerciales (0, 20, 50, 100, 200 µg/mL). Los tubos se incubaron a las correspondientes temperaturas en función del microorganismo y se midió la Absorbancia del cultivo (D.O) a diferentes intervalos de tiempo. Cada microorganismo se inoculó en un tubo de medio en ausencia de antimicrobiano y éstas medidas se usaron como referencia para compararlas con las obtenidas con las diferentes concentraciones de cada compuesto y poder determinar el grado de inhibición.

7. BIBLIOGRAFÍA

¹ Bloomquist, J. R. Toxicology, mode of action, and target site-mediated resistance to insecticides acting on chloride channels. Mini Review, *Comp. Biochem. Physiol* 106C: 301–314 (1993).
Delgado, A.; Minguillón, C.; Juglar, J. *Fármacos y Quiralidad* pág 151. En *Introducción a la síntesis de fármacos* **2002** Ed. Síntesis, Madrid.

² Delgado, A.; Minguillón, C.; Juglar, J. *Síntesis a partir de la Reserva Quiral* pág 185. En *Introducción a la síntesis de fármacos* **2002** Ed. Síntesis, Madrid.

³ Agranat, I.; Caner, H.; Caldwell, J. *Nature Reviews Drug Discovery* **2002**, *1*, 753–768.

⁴ Pleuss, N.; Zech, G.; Furman, B.; Kunz, H. *Sugar as Chiral Auxiliaries* pág 427. En *The Organic Chemistry of Sugar*. Ed. Levy, D. E.; Fügedi, P. **2006** Taylor & Francis Group, Boca Raton.

⁵ De Flora, S.; Ferguson, L. R. *Mutation Research* **2005**, *59*, 1 8–15.

⁶ Vega-Pérez, J.M.; Vega Holm, M.; Blanco, E.; Iglesias-Guerra, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 3189–3203.

⁷ Toshima, K.; Okuno, Y.; Matsumura, Sh. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2003**, *13*, 3281–3283.

⁸ Vega-Pérez, J.M.; Candela, J.I.; Romero, I.; Blanco, E.; Iglesias-Guerra, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 3949–3956.

⁹ Vega-Pérez, J.M.; Candela, J.I.; Blanco, E.; Iglesias-Guerra, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 2471–2483.

¹⁰ Vega-Pérez, J.M.; Vega Holm, M.; Blanco, E.; Iglesias-Guerra, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 1850–1867.

¹¹ Iglesias-Guerra, F.; Romero, I.; Alcudia, F.; Vega-Pérez, J.M. *Carbohydr. Res.* **1998**, *308*, 57–62.

-
- ¹² Iglesias-Guerra, F.; Candela, J.I.; Bautista, J.; Alcudia, F.; Vega-Pérez, J.M. *Carbohydr. Res.* **1999**, *316*, 71–84.
- ¹³ Vega-Pérez, J.M.; Candela, J.I.; Blanco, E.; Iglesias-Guerra, F. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 9641–9650.
- ¹⁴ Iglesias-Guerra, F.; Candela, J.I.; Blanco, E.; Alcudia, F.; Vega-Pérez, J.M. *Chirality* **2002**, *14*, 199–203.
- ¹⁵ Dalko, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3726–3748.
- ¹⁶ Bortolini, O.; Fantin, G.; Fogagnolo, M.; Mari, L. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 4482–4490.
- ¹⁷ Adam, W.; Saha-Möller, C.R.; Zhao, C-G. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 2749–2755.
- ¹⁸ Solladié-Cavallo, A.; Bouérat, L.; Jierry, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 4557–4560.
- ¹⁹ Iglesias-Guerra, F.; Candela, J.I.; Espartero, J.L.; Vega-Pérez, J.M. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5031–5034.
- ²⁰ Fairlamb, I.J.S.; Dickinson, J.M.; O'Connor, R.; Cohen, L.H.; Van Thiel, C.F. *Bioorg. Chem.* **2003**, *31*, 80–97.
- ²¹ Charlton-Menys, V.; Durrington, P. *Drugs* **2007**, *67*, 11–16.
- ²² Caraglia, M.; D'Alessandro, A.M.; Marra, M.; Giuberti, G.; Vitale, G.; Viscomi, C.; Colao, A.; Del Prete, S.; Tagliaferr, P.; Tassone, P.; Budillon, A.; Venuta, S.; Abbruzzese, A. *Oncogene* **2004**, *23*, 6900–6913.
- ²³ Goldberg, L.; Haklai, R.; Bauer, V.; Kloog, Y. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 197–205.
- ²⁴ Strickland, C.L.; Windsor, W.T.; Syto, R.; Wang, L.; Bond, R.; Wu, Z.; Schawartz, J.; Le, H.V.; Beese, L.S.; Weber, P.C. *Biochemistry* **1998**, *37*, 16601–16611.
- ²⁵ Gupta, S.P. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 3042–3087.

-
- ²⁶ Vega-Pérez, J. M.; Vega, M.; Blanco, E.; Iglesias-Guerra, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 3617–3633.
- ²⁷ Waldemar, A.; Cong-Gui, Z. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 3995–3998.
- ²⁸ Bloomquist, J.R. *Ann. Rev. Entomol.* **1996**, *41*, 163–190.
- ²⁹ Adam, W.; Pastor, A.; Peters, K.; Peters, E.M. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1019–1022.
- ³⁰ Adam, W.; Zhang, A.M. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, *1*, 147–152.
- ³¹ Meth-Cohn, O.; Chen, Y. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6069–6072.
- ³² Meth-Cohn, O.; Williams, D. J.; Chen, Y. *Chem. Commun.* **2000**, 495–496.
- ³³ Bellucci, G.; Catelani, G.; Chiappe, C.; D'Andrea, F.; Grigò, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 765–773.
- ³⁴ Charette, A.B.; Côté, B. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 2283–2286.
- ³⁵ Vega-Pérez, J.M.; Candela, J.I.; Blanco, E.; Iglesias-Guerra, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 2471–2483.
- ³⁶ Chang, S.; Lee, N.H.; Jacobsen, E.N. *J. Org. Chem.* **1993**, *53*, 6939–6941.
- ³⁷ Jalluri, S.; Kumar, R.; Roy, S.; Datta, A. *Biorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 513–514.
- ³⁸ Chang, Y.Y.; Eichel, J.; Cronan, J.E. Jr. *J. Bacteriol.* **2000**, *182*, 4288–4294.
- ³⁹ Fringuelli, F.; Pizzo, F.; Rucci, M.; Vaccaro, L. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7041–7045.
- ⁴⁰ Reichelt, A.; Martin, S. F. *Acc. Chem. Res.* **2006**, *39*, 433–442.
- ⁴¹ Simmons, H.E.; Smith, R.D. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 4256–4264.
- ⁴² Takai, K.; Kakiuchi, T.; Utimoto, K. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2671–2673.

-
- ⁴³ Fang, W.-H.; Phillips, D.L.; Wang, D.-Q.; Li, Y.-L. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 154–160.
- ⁴⁴ Charette, A.B.; Marcoux, J.-F. *Synlett* **1995**, 1197–1207.
- ⁴⁵ Staroscik, J.A.; Rickborn, B. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 738–740.
- ⁴⁶ Green, R.; Cheeseman, M.; Duffill, S.; Merritt, A.; Bull, S.D. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 7931–7934.
- ⁴⁷ Cheeseman, M.; Feuillet, F.J.P.; Johnson, A.L.; Bull, S.D. *Chem. Commun.* **2005**, 2372–2374.
- ⁴⁸ Son, J.B.; Hwang, M.-H.; Lee, W.; Lee, D.-H. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3897–3900.
- ⁴⁹ Mohapatra, D.K.; Yellol, G.S. *Arkivoc* **2005**, *parte iii*, 144–155.
- ⁵⁰ Aggarwal, V.K.; Fang, G.Y.; Meek, G. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4417–4420.
- ⁵¹ Charette, A.B.; Cote, B.; Marcoux, J.F. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8166–8167.
- ⁵² Kang, J.; Lim, G.J.; Yoon, S.K.; Kim, M.Y. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 564–577.
- ⁵³ Abad, A.; Agullo, C.; Cunat, A.C.; de Alfonso Marzal, I.; Navarro, I.; Gris, A. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 3266–3283.
- ⁵⁴ P. Dalko. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3726–3748.
- ⁵⁵ Bortolini, O.; Fantin, G.; Fogagnolo, M.; Mari, L. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 4482–4490.
- ⁵⁶ a) Adam, W.; Saha-Möller, C.R.; Zhao, C-G. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 2749–2755. b) Armstrong, A.; Hayter, B.R. *Chem. Commun.* **1998**, 621–622. c) Armstrong, A.; Hayter, B.R.; Moss, W.O.; Reeves, J.R.; Wailes, J.S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 2057–2061. d) Armstrong, A.; Moss, W.O.; Reeves, J.R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 2779–2781. e) Armstrong, A.; Ahmed, G.; Domínguez-Fernández, B.; Hayter, B.R.; Wailes, J.S. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8610–8617.

-
- ⁵⁷ Solladié-Cavallo, A.; Bouérat, L.; Jierry, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 4557–4560.
- ⁵⁸ Shing, T.K.M.; Leung, G.Y.C. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7545–7552.
- ⁵⁹ Shing, T.K.M.; Leung, G.Y.C.; Yeung, K.W. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 2159–2168.
- ⁶⁰ Shing, T.K.M.; Leung, G.Y.C.; Luk, T. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7279–7289.
- ⁶¹ Shing, T.K.M.; Leung, G.Y.C.; Yeung, K.W. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 9225–9228.
- ⁶² Shing, T.K.M.; Luk, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 883–886.
- Shing, T.K.M.; Luk, T.; Lee, C.M. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 6621–6629.
- ⁶⁴ Shi, Y. *Acc. Chem. Res.*, **2004**, *37*, 488–496
- ⁶⁵ Wang, Z-X.; Yong T.; Frohn, M.; Zhang, J-R.; Shi Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11224–11235.
- ⁶⁶ Crane, Z.; Goeddel, D.; Gan Y.; Shi, Y. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 6409–6417.
- ⁶⁷ Goeddel, D.; Shu, L.; Yuan, Y.; Wong, O.; Wang, B.; Shi, Y. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1715–1717.
- ⁶⁸ Vega-Pérez, J.M.; Vega Holm, M.; Martínez Gómez, M.L.; Blanco, E.; Iglesias-Guerra, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 6009–6018.
- ⁶⁹ Boutureira, O.; McGouran, J.F.; Stafford, R.L.; Emmerson P.G.; Davis, B.G. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 4285–4288
- ⁷⁰ a) Nagaraj, P.; Ramesh, N.G. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 4607–4614. b) Zhang, G.; Liu, Q.; Shi, L.; Wang, J. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 339–344.
- ⁷¹ a) Kim, H.; Men, H.; Lee, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1336–1337. b) Griffith, D.A.; Danishefsky, S.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5863–5864.

-
- ⁷² a) Xiong, D-C.; Zhang, L-H.; Ye, X.-S. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1709–1712. b) Godage, H.Y.; Fairbanks, A.J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3631–3635.
- ⁷³ Rudloff, I.; Peseke, K.; Reinke, H. *J. Prakt. Chem.* **1998**, *340*, 334–340.
- ⁷⁴ Wang, Z-G.; Zhang, X.; Live, D.; Danishefsky, S.J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3652–3656.
- ⁷⁵ Lichtenthaler, F.W.; Ronninger, S.; Jarglis, P. *Liebigs Ann. Chem.* **1989**, 1153–1161.
- ⁷⁶ Lichtenthaler, F.W.; Schneider-Adams, T. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6728–6734.
- ⁷⁷ a) Henry K.J.; Fraser-Reid, B. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8901–8904. b) Murali, C.V.; Ramana, M.; Nagarajan, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 217–218. c) Murali, R.; Nagarajan, M. *Carbohydr. Res.* **1996**, *280*, 351–355; d) Shimizu, M.; Nakahara, Y.; Yoshioka, H. *J. Fluorine Chem.* **1999**, *97*, 57–60.
- ⁷⁸ Liu, J.; Huang, C-Y.; Wong, C-H. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3447–3448.
- ⁷⁹ Chambers, D. J.; Evans, G. R.; Fairbanks, A. J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5221–5223.
- ⁸⁰ Duhamel, P.; Duhamel, L.; Truxillo, V. *Tetrahedron Lett.* **1974**, *1*, 51–54.
- ⁸¹ Lin, Z.P.; Lin, H.C.; Wu, H.H.; Chou, H.W.; Lin, S.K.; Sung, K.C.; Wong, F.F. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 5120–5122.
- ⁸² Levitzki, A.; Mishani, E. *Ann. Rev. Biochem.* **2006**, *75*, 93.
- ⁸³ Gschwind, A.; Fischer, O.M.; Ullrich, A.B. *Nature Reviews Cancer*, **2004**, *4*, 361.
- ⁸⁴ Collins, I.; Workman, P. *Nature Chemical Biology*, **2006**, *2*, 689–700.
- ⁸⁵ Barbacid, M. and col. *Nature*, **1982**, *298*, 343–347.
- ⁸⁶ Barbacid M. and col. *Nature*, **1982**, *300*, 149–152.
- ⁸⁷ Hrycyna, C.; Gibbs, R. and col. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *16*, 4420–4423.

-
- ⁸⁸ Njoroge, F.G. and col. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *16*, 984–988.
- ⁸⁹ End, D.W.; Mevellec, L.; Angibaud, P. En *Farnesyl Protein Transferase Inhibitors: Medicinal Chemistry, Molecular Mechanisms, and Progress in Clinic*; R.H. Bradbury Ed.; Topics in Medicinal Chemistry; Springer-Verlag: Berlin Heidelberg **2007**, 133–168.
- ⁹⁰ Venet, M.; End, D.; Angibaud, P. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, **2003**, *3*, 1095–1102.
- ⁹¹ Hamada, M. and col. *J. Biochem.* **2006**, *140*, 851–859.
- ⁹² Fairlamb, I.J.S.; Dickinson, J.M.; O'Connor, R.; Cohen, L.H.; C.F. Van Thiel. *Bioorg. Chem.* **2003**, *31*, 80–97.
- ⁹³ Biller, S.A.; Neuenschwander, K; Ponpipom, M.M.; Poulter, C.D. *Current Pharmaceutical Design*, **1996**, *2*, 1–40.
- ⁹⁴ Nadin, A.; Nicolau, K.C. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1622–1656.
- ⁹⁵ Charlton-Menys, V.; Durrington, P.N. *Drugs*, **2007**, *67*, 11–16.
- ⁹⁶ Davidson, M.H. *Current Atherosclerosis Reports*, **2007**, *9*, 78–80.
- ⁹⁷ Rawat, D.S.; Krzysiak, A. J.; Gibbs, R.A. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1881–1887.
- ⁹⁸ Burke, M.D.; Schreiber, S.L. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2004**, *43*, 46–58.
- ⁹⁹ Lipinski, C.A.; Lombardo, F.; Dominy, B.W.; Feeney, P.J. *Advanced Drugs Delivery Reviews*, **1997**, *23*, 3–25.
- ¹⁰⁰ Davis, A.M.; Keeling, D.J.; Steele, J.; Tomkinson, N.P.; Tinker, A.C.; *Current Topics in Medicinal Chemistry*, **2005**, *5*, 421–439.
- ¹⁰¹ Lichtenthaler, F.W. Oberthür, M.; Peters, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 3849–3869.
- ¹⁰² Vega-Pérez, J.M.; Vega Holm, M.; Blanco, E.; Iglesias-Guerra, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 3617–3633.

-
- ¹⁰³ Padwa, A.; Blacklock, T.; Tremper, A. *Org. Synth.* **1988**, *6*, 893–896.
- ¹⁰⁴ Vega-Pérez, J.M.; Vega Holm, M.; Blanco, E.; Iglesias-Guerra, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 3617–3633.
- ¹⁰⁵ Murphy, P.V.; O'Brien, J.L.; Gorey-Feret, L.J.; Smith, A.B. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 2259–2271.
- ¹⁰⁶ Kang, J.; Lim, G.J.; Yoon, S.K.; Kim, M.Y. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 564–577.
- ¹⁰⁷ Evans, D.A.; Woerpel, K.A.; Hinman, M.M.; Faul, M.M. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 726–728.
- ¹⁰⁸ Charette, A.B.; Côté, B.; Marcoux, J.-F. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8166–8167.
- ¹⁰⁹ Lacasse, M.C.; Poulard, C.; Charette, A.B. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12440–12441.
- ¹¹⁰ Denmark, S.E.; O'Connor, S.P. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 584–594.
- ¹¹¹ Nishii, Y.; Wakimura, K.; Tsuchiya, T.; Nakamura, S.; Tanabe, Y. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1996**, 1243–1249.
- ¹¹² Evans, D.A.; Woerpel, K.A.; Hinman, M.M.; Faul, M.M. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 726–728.
- ¹¹³ Vega-Pérez, J.M.; Candela, J.I.; Iglesias-Guerra, F. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6608–6611.
- ¹¹⁴ Turnbull, M.D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1997**, 1241–1247.
- ¹¹⁵ Walborsky, H.M.; Barash, L.; Young, A.E.; Impastato, F.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 2517–2525.
- ¹¹⁶ Charette, A.B.; Côté, B. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 933–936.
- ¹¹⁷ Vega-Pérez, J.M.; Periñán, I.; Iglesias-Guerra, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 1065–1072.
- ¹¹⁸ Evans, D.A.; Woerpel, K.A.; Hinman, M.M.; Faul, M.M. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 726–728.

-
- ¹¹⁹ Shing, T.K.M.; Luk, T.; Lee, C. M. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 6621–6629.
- ¹²⁰ Shing, T.K.M.; Leung, G. Y. C. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7545–7552.
- ¹²¹ Boutureira, O.; McGouran, J. F.; Stafford, R. L.; Emmerson, D. P. G.; Davis, B. G. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 4285–4288.
- ¹²² Vega-Pérez, J. M.; Vega Holm, M.; Martínez, M. L.; Blanco, E.; Iglesias-Guerra, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 6009–6018.
- ¹²³ Shi, Y. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 488–496, y referencias aquí citadas.
- ¹²⁴ Wong, O. A.; Shi, Y. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3958–3987, y referencias aquí citadas.
- ¹²⁵ Bissmenberand, B.; Wightam, R. H. *Carbohydrare Research*, **1980**, *81*, 187–191.
- ¹²⁶ Kunst E.; Gallier, F.; Dujardin, G.; Yusubov, M. S.; and Kirschning, A. *Organic Letter.* **2007**, *9*, 5199–5202.
- ¹²⁷ Liu, J.; Huang, C-Y.; Wong, C-Y. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3447–3448.
- ¹²⁸ Chambers, D.J.; Evans, G.R.; Fairbanjs, A.J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5221–5223.
- ¹²⁹ Vega-Pérez, J.M.; Candela, J.I.; Iglesias-Guerra, F. *Carbohydr. Res.* **1995**, *279*, C5–C8.
- ¹³⁰ Kashima, C.; Aoyama, H.; Yamamoto, Y.; Nishi, T.; Yamada, K. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1975**, 1665–1670.
- ¹³¹ Lin, Z.P.; Lin, H.C.; Wu, H.H.; Chou, H.W.; Lin, S.K.; Sung, K.C.; Wong, F.F. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 5120–5122.
- ¹³² Alexandre, J.; Nicco, C.; Chereau, C.; Laurent, A.; Weill, B.; Goldwasser, F.; Batteux, F.J *Natl. Cancer Inst.* **2006**, *98*, 236–244.

¹³³ Alexandre, J.; Batteux, F.; Nicco, C.; Chereau, C.; Laurent, A.; Guillevin, L.; Weill, B.; Goldwasser, F. *Int. J. Cancer*. **2006**.

¹³⁴ Alexandre, J.; Hu, Y.; Lu, W.; Pelicano, H.; Huang, P. *Cancer Res*. **2007**, *67*, 3512–3517.

¹³⁵ Pelicano, H.; Carney, D.; Huang, P. *Drug Resist. Updat*. **2004**, *7*, 97–110.

¹³⁶ Trachootham, D.; Zhou, Y.; Zhang, H.; Demizu, Y.; Chen, Z.; Pelicano, H.; Chiao, P.J.; Achanta, G.; Arlinghaus, R.B.; Liu, J.; Huang, P. *Cancer Cell*. **2006**, *10*, 241–252.

¹³⁷ Lopez-Lazaro, M. *Cancer Lett*. **2007**, *252*, 1–8.

¹³⁸ Fairn, G.D.; Macdonald, K.; McMaster, C. R. *J. Biol. Chem*. **2007**, *282*, 4868–4874.

¹³⁹ Hsu, C.H.; Stedeford, T.; Okochi-Takada, E.; Ushijima, T.; Noguchi, H.; Muro-Cacho, C.; Holder, J.W.; Banasik, M. *Carcinog. Ecotoxicol. Rev*. **2007**, *25*, 155–184.

¹⁴⁰ Li, G.X.; Hu, H.; Jiang, C.; Schuster, T.; Lu, J. *Int. J. Cancer*. **2007**, *120*, 2034–2043.