



**Departamento  
de Química Orgánica**



**Instituto de Investigaciones  
Químicas**

**Nuevos Métodos de Síntesis y Purificación de  
Dianhidridos de Fructosa.**

*Enrique Miguel Rubio Castillo*

**Sevilla, Octubre 2004**





**Departamento  
de Química Orgánica**



**Instituto de Investigaciones  
Químicas**

# **Nuevos Métodos de Síntesis y Purificación de Dianhidridos de Fructosa.**

**Enrique Miguel Rubio Castillo**

**Sevilla, Octubre 2004**



El presente trabajo ha sido realizado por D. Enrique Rubio Castillo en el Instituto de Investigaciones Químicas del Centro de Investigaciones Científicas Isla de la Cartuja (C.S.I.C., Sevilla), bajo la dirección del Dr. José Manuel García Fernández, Investigador Científico del Consejo Superior de Investigaciones Científicas, y la Dra. Carmen Ortiz Mellet, Profesora Titular de La Universidad de Sevilla.

El director del trabajo

El director del trabajo

Fdo: Dr. José Manuel García Fernández

Fdo.: Dra. Carmen Ortiz Mellet

El presente trabajo está incluido dentro del Programa de Doctorado interdepartamental “Estudios Avanzados en Alimentos”.

VºBº, El Coordinador del Programa

Fdo.: Dr. Fernando Romero Guzmán



Deseo expresar mi agradecimiento:

En primer lugar y muy especialmente, a mis directores y amigos Dra. Carmen Ortiz Mellet y Dr. José Manuel García Fernández, sin los que nunca hubiera sido posible hacer esta Tesis, por todo el esfuerzo y el tiempo que me han dedicado durante estos años, por contagiarme cada día su ilusión y hacerme sentir orgulloso del trabajo realizado. No lo olvidaré.

A mis compañeros de laboratorio, Inma (por fin en su tierra natal), Belén, Cristina, José Antonio (gracias por sacarnos una sonrisa cada día), Manuel, Antonio, Abel, Stephen, Emma y, como no, Puri, Patricia y ahora también a Juanma, por mostrarme su amistad y estar siempre dispuestos a ayudarme cuando lo he necesitado.

A mis compañeros de la Facultad de Química, David, Carlos, José Luis y, por supuesto, Maribel, Paula y Marta, por estar siempre ahí, ayudándome y animándome cuando las cosas no van bien.

Al Instituto de Bioquímica Vegetal y Fotosíntesis (CSIC-Universidad de Sevilla) por las facilidades dadas para el uso del lector de placas ELISA, y también, a Gloria, Mayca y Leti por permitirme usar cada día la centrifugadora de eppendorfs.

Al Dr. Eleuterio Álvarez, Profesor Titular de Universidad adscrito al Instituto de Investigaciones Químicas (CSIC-Universidad de Sevilla), por la realización del experimento de difracción de rayos X.

A los Directores del Instituto de Investigaciones Químicas durante mi estancia en el mismo, Dr. Juan Cámpora Pérez y Dra. Margarita Paneque Sosa, por las facilidades dadas para la realización de esta Tesis.

A los servicios de Microanálisis, Espectrometría de masas y Resonancia Magnética Nuclear (CSIC-Universidad de Sevilla).

Al Consejo Superior de Investigaciones Científicas y al Institut für Technologie der Kohlenhydrate e.V. por la Beca de Investigación concedida.

Finalmente, me gustaría dar las gracias a mi familia, a quien tan poco tiempo le he podido dedicar en estos años, por su comprensión y su apoyo continuo y, por supuesto, a Mónica, por animarme y regalarme su amor cada día. Os quiero.



---

**ÍNDICE GENERAL.**

<b>1. INTRODUCCIÓN.</b>	<b>1</b>
<b>2. NOMENCLATURA DE LOS DIANHIDRIDOS DE FRUCTOSA.</b>	<b>5</b>
<b>3. ANTECEDENTES.</b>	<b>7</b>
<b>3.1. Preparación de DAFs: Revisión histórica .</b>	<b>7</b>
3.1.1. Formación de DAFs por activación protónica de derivados de la D-fructosa.	7
3.1.2. Formación de DAFs por activación térmica de derivados de la D-fructosa.	14
3.1.3. Otras fuentes de dianhidridos de fructosa.	18
<b>3.2. DAFs en alimentos: la reacción de caramelización.</b>	<b>19</b>
3.2.1. Las reacciones de degradación.	20
3.2.2. Las reacciones de condensación y polimerización.	21
<b>3.3. Propiedades nutricionales.</b>	<b>22</b>
<b>4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.</b>	<b>25</b>
<b>4.1. Separación de DAFs mediante cromatografía de gases.</b>	<b>25</b>
<b>4.2. Preparación de patrones analíticos: nuevos métodos de síntesis de DAFs.</b>	<b>27</b>

---

4.2.1. Síntesis estereoselectiva de DAFs a partir de derivados monosacáridicos.	29
4.2.2. Síntesis estereoselectiva de DAFs mediante transferencia intramolecular del aglicón.	38
4.2.2.1. Dianhidridos de difructofuranosa.	38
4.2.2.2. Dianhidridos de difructopiranososa.	43
4.2.2.3. Dianhidridos mixtos de fructofuranosa y fructopiranososa.	50
<b>4.3 Estudio de la reacción de formación de DAFs a partir de fructosa con diferentes catalizadores ácidos.</b>	<b>58</b>
4.3.1. Uso de zeolitas ácidas en la formación de DAFs.	60
4.3.2. Uso de bentonita en la formación de DAFs.	67
4.3.3. Uso de resinas de intercambio iónico ácidas en la formación de DAFs.	69
4.3.4. Uso de polímeros ácidos solubles en la formación de DAFs.	78
<b>4.4. Estudio de la adsorción selectiva de DAFs por zeolitas.</b>	<b>80</b>
4.4.1. Estabilidad de los DAFs dentro de los poros de zeolitas.	82
4.4.2. Isotermas de adsorción.	84
<b>5. CONCLUSIONES.</b>	<b>89</b>
<b>6. PARTE EXPERIMENTAL.</b>	<b>93</b>
<b>6.1. Métodos generales.</b>	<b>93</b>
<b>6.2. Sustancias de partida</b>	<b>97</b>
<b>6.3. Nuevos productos.</b>	<b>97</b>

---

6.3.1. Preparación de derivados de 1,2- <i>O</i> -isopropilidén-β-D-fructofuranosa y β-D-fructopiranososa .	97
6.3.2. Preparación de dianhidridos de fructosa por tratamiento de derivados de 1,2- <i>O</i> -isopropilidénfructosa con promotores ácidos en medio orgánico.	102
6.3.2.1. Preparación de 1,2':2,1'-dianhidridos de di-D-fructofuranosa.	103
6.3.2.2. Preparación de 1,2':2,1'-dianhidridos de di-D-fructopiranososa.	107
6.3.3. Síntesis estereoselectiva de dianhidridos de fructosa via transferencia intramolecular del aglicón.	111
6.3.3.1. Síntesis estereoselectiva de dianhidridos de di-D-fructofuranosa.	111
6.3.3.2. Síntesis estereoselectiva de dianhidridos de di-D-fructopiranososa.	119
6.3.3.3. Síntesis estereoselectiva de dianhidridos mixtos de di-D-fructofuranosa y di-D-fructopiranososa.	130
<b>6.4. Acondicionamiento de zeolitas en su forma ácida.</b>	<b>145</b>
<b>6.5. Acondicionamiento de resinas.</b>	<b>145</b>
<b>6.6. Acondicionamiento de polímeros de poli(<i>p</i>-toluensulfonato) en forma ácida.</b>	<b>146</b>
<b>6.7. Determinación de la capacidad de intercambio de resinas ácidas.</b>	<b>146</b>
<b>6.8. Experimentos de adsorción.</b>	<b>147</b>
6.8.1. Acondicionamiento de zeolitas en su forma Na <sup>+</sup> .	147
6.8.2. Análisis cuantitativo de DAFs por espectroscopía de <sup>1</sup> H RMN.	148
6.8.3. Análisis cuantitativo de DAFs por CG. Derivatización de las	

---

muestras por sililación.	148
6.8.4. Experimentos de adsorción con zeolita FAU 110 (forma Na <sup>+</sup> ).	148
6.8.5. Experimentos de adsorción con zeolita FAU 120 (forma Na <sup>+</sup> ).	152
6.8.6. Experimentos de adsorción con zeolita 56 (forma Na <sup>+</sup> ).	153
6.8.7. Experimentos de adsorción con zeolita 25/5 (forma Na <sup>+</sup> ).	154
<b>7. BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>159</b>
<b>8. FIGURAS</b>	<b>165</b>

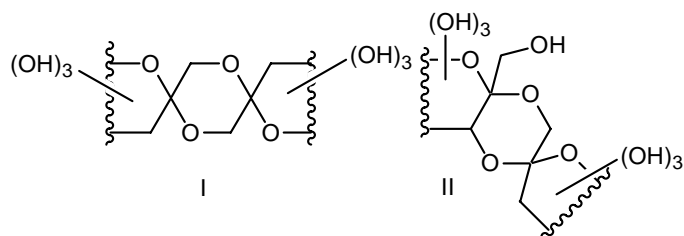


## **1. INTRODUCCIÓN**



## 1. INTRODUCCIÓN.

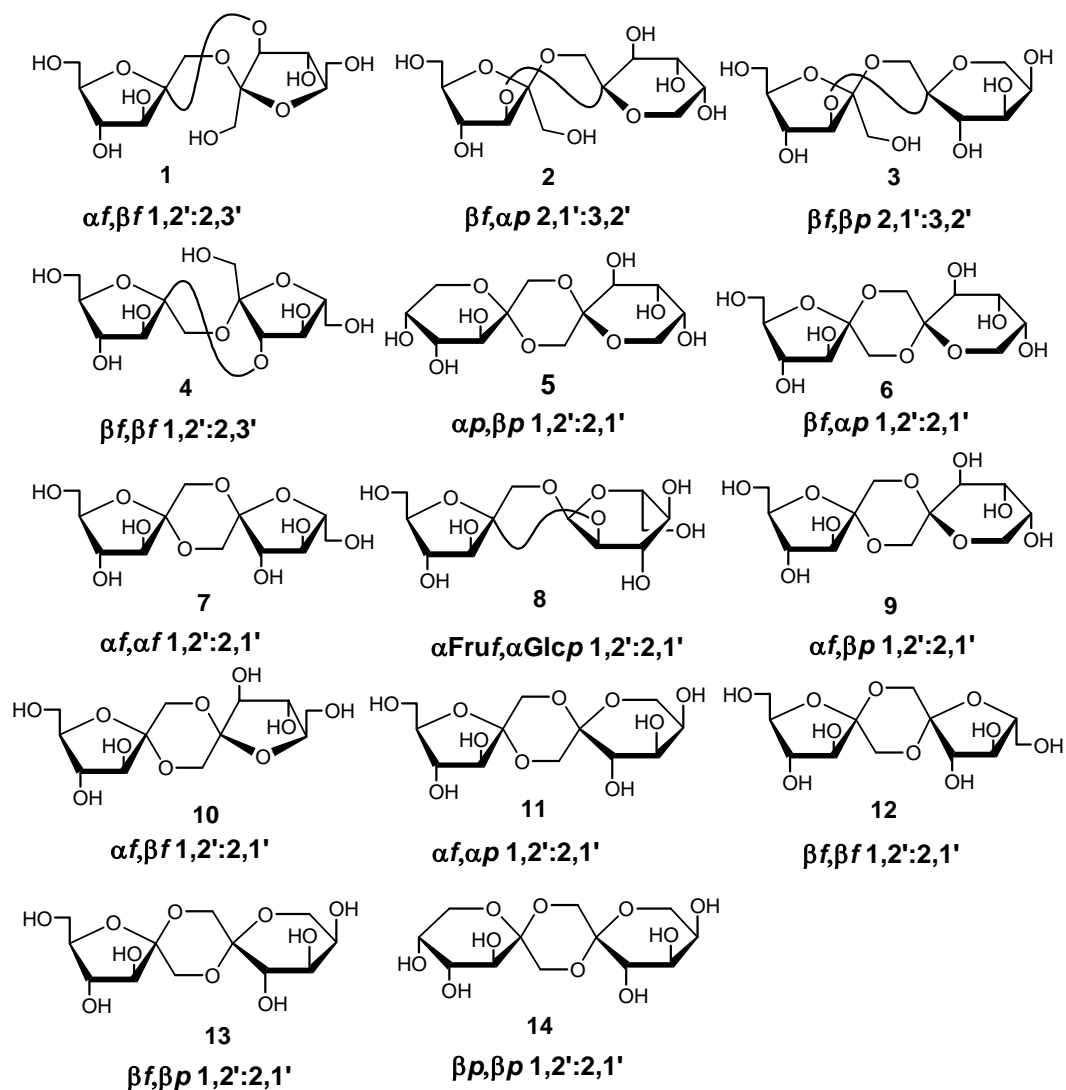
Los dianhidridos de fructosa (DAFs) son fructodisacáridos cíclicos que tienen uno o dos centros espiroacetálicos (Figura 1).<sup>[1]</sup> Ya a principios del siglo XX se describió su formación por tratamiento con ácidos minerales de la D-fructosa o la inulina,<sup>[2]</sup> pero no ha sido sino en los últimos 15 años cuando han aparecido un apreciable número de patentes para la producción de estos compuestos. Las metodologías descritas incluyen tanto métodos enzimáticos para producir un determinado dianhidrido como métodos químicos, por ejemplo la reacción de la D-fructosa o la sacarosa con fluoruro de hidrógeno anhidro o el complejo poli(flúoruro de hidrógeno)piridinio.<sup>[3-5]</sup> En este caso se obtiene una mezcla de varios isómeros de DAFs cuya composición depende de las condiciones de reacción.



**Figura 1.** Estructura general de los dianhidridos de fructosa diespiroacetálicos (I) y monoespiroacetálicos (II).

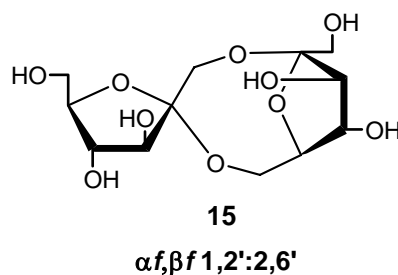
La materia de partida a partir de la cual se pueden obtener los dianhidridos de fructosa con rendimientos aceptables es barata (inulina, sacarosa, levano y fructosa). Las preparaciones enzimáticas descritas hasta el momento usan tanto inulin- como levano-fructotransferasas de microorganismos tales como *Arthrobacter*, *Pseudomonas*, *Streptomyces* o *Aspergillus spp.*<sup>[1]</sup> y están limitados a un restringido número de estructuras, a saber, el 1,2':2,1'-dianhidrido de  $\alpha$ -D-fructofuranosa  $\beta$ -D-fructofuranosa (**10**; Figura 2), el 1,2':2,3'-dianhidrido de  $\alpha$ -D-fructofuranosa  $\beta$ -D-fructofuranosa (**1**;

Figura 2) y DAFs no espiránicos en los que la posición 6 de la forma de fructofuranosa está implicada en los puentes anhidro (por ejemplo, **15**; Figura 3).<sup>[6]</sup>



**Figura 2.** Estructuras de los DAFs presentes en caramelos de fructosa y sacarosa (salvo en **8**, las dos subunidades monosacáridicas derivan de la D-fructosa; Fru = D-fructosa; Glc = D-glucosa; *f* = furanosa; *p* = piranosa).





**Figura 3.** Estructura del 1,2':2,6'-dianhidrido de α-D-fructofuranosa β-D-fructofuranosa.

Cabe señalar que se han aislado DAFs de microorganismos<sup>[7-12]</sup> y de plantas superiores.<sup>[13]</sup> En 1994, se identificaron como los componentes mayoritarios de la fracción no volátil de los caramelos aromáticos comerciales,<sup>[14]</sup> y se estableció su presencia en la achicoria.<sup>[15,16]</sup> Esto implica que, de hecho, los DAFs forman parte de la dieta humana. Se ha descrito que hasta 13 isómeros diferentes están presentes en esta fracción en los caramelos de fructosa (compuestos **1-7** y **9-14**), existiendo un dianhidrido mixto de fructosa y glucosa adicional (**8**) en el caso de caramelos de sacarosa (Figura 2). También están presentes oligosacáridos superiores, procedentes tanto de la glicosilación de los DAFs como de la reacción de reversión (autoglicosidación) de la glucosa. Estas transformaciones, que posteriormente se verán con más detalle, son generales en los procesos de calentamiento de materiales ricos en carbohidratos, tanto a altas concentraciones como en presencia de ácidos.

En la mayor parte de la bibliografía de patentes relacionada con los DAFs se describen como agentes edulcorantes bajos en calorías<sup>[17]</sup> y algunos autores proponen propiedades anticariogénicas y bifidogénicas.<sup>[18,19]</sup> Algunos de los beneficios atribuidos a la presencia de una población saludable de *Bifidobacteria spp.* en el intestino son la inhibición de la carcinogénesis, la disminución de la presión sanguínea y del colesterol en sangre, la estimulación de la síntesis de vitaminas del complejo B y la inhibición del crecimiento de bacterias no deseables como *E. Coli*.<sup>[1]</sup> También se ha descrito la

aplicación de productos ricos en DAFs en alimentación animal, particularmente en las aves, con efecto protector frente a infecciones del aparato digestivo.<sup>[20]</sup>

El hecho de que los DAFs estén presentes en alimentos y que una dieta rica en DAFs pueda producir beneficios en la salud ha estimulado el interés por esta familia de compuestos, especialmente por parte de la industria alimentaria. Sin embargo, la falta de procedimientos eficientes de producción, purificación y análisis de DAFs ha supuesto un impedimento importante al desarrollo de aplicaciones así como al estudio de sus propiedades individuales.

En el presente trabajo se han diseñado nuevos procesos de dimerización de la D-fructosa con objeto de favorecer la formación de DAFs. En concreto, hemos explotado el uso de zeolitas y resinas de intercambio iónico como catalizadores ácidos heterogéneos para llevar a cabo esta transformación. Un requisito importante para lograr este objetivo ha sido el disponer de metodologías sintéticas para la preparación de patrones de DAFs puros, así como de técnicas analíticas para su identificación y cuantificación. Para lo primero, se ha desarrollado un nuevo método basado en la activación selectiva de derivados acetoadados de la D-fructosa, usando diferentes promotores capaces de provocar la rotura del grupo protector acetal implicando el carbono anomérico y de catalizar la glicosilación y la posterior espirocetalización de una manera secuencial. Además, el uso de diferentes grupos protectores y la introducción de espaciadores rígidos nos ha permitido controlar el curso estereoquímico de la formación de DAFs. Como técnicas analíticas se han usado la resonancia magnética nuclear y la cromatografía de gases. También hemos explorado la posibilidad de utilizar zeolitas como soporte para la purificación de DAFs a partir de mezclas que los contienen, aprovechando las propiedades de adsorción selectivas de estos materiales. Estos trabajos se han realizado en colaboración con el Institut für Technologie der Kohlenhydrate e.V., que ha financiado en parte esta investigación.

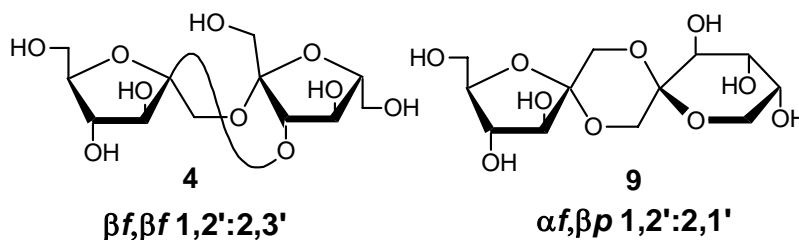


## **2. NOMENCLATURA**



## 2. NOMENCLATURA DE LOS DIANHIDRIDOS DE FRUCTOSA.

Los dianhidridos de dihexulosa son acetales cíclicos intermoleculares formados por condensación de dos moléculas de hexulosa con eliminación de dos moléculas de agua y formación de dos enlaces implicando la posición anomérica (C-2) y otra posición de cada componente. Se nombran incluyendo el término dianhidrido seguido de los nombres de los monosacáridos de partida. El orden que se sigue para estos últimos es estrictamente alfabético: fructosa precede a glucosa, furanosa precede a piranosa, el prefijo configuracional D al L y el prefijo anomérico  $\alpha$  al  $\beta$ . La posición de cada enlace de tipo anhidrido viene dada por un par de localizadores que indican la posición de los dos grupos hidroxilos implicados y preceden al término dianhidrido. Los localizadores relacionados con el segundo monosacárido se indican con primas ( $'$ ).<sup>[21]</sup> Así, el compuesto **4** se nombra como 1,2':2,3'-dianhidrido de di- $\beta$ -D-fructofuranosa y el compuesto **9** como 1,2':2,1'-dianhidrido de  $\alpha$ -D-fructofuranosa  $\beta$ -D-fructopiranososa. Debido a la gran similitud de estructuras, suelen emplearse nombres abreviados como  $\alpha$ -D-Fruf-1,2':2,1' -  $\beta$ -D-Frup, o simplemente  $\alpha f, \beta p$  1,2':2,1', para el compuesto **9**.



Históricamente, se han empleado el término *diheterolevulosano* para referirse a los dianhidridos de fructosa que contienen uno o dos anillos de piranosa. El término *dianhidrido de fructosa* se reservaba para aquellos compuestos que contienen dos anillos de furanosa. Diferentes estructuras dentro de cada serie se distinguían mediante un

número romano que seguía al nombre. No obstante, este tipo de nomenclatura es muy confusa y su uso está desaconsejado.



### **3. ANTECEDENTES**





### 3. ANTECEDENTES.

#### 3.1. Preparación de DAFs: Revisión histórica.

Los dianhidridos de fructosa se forman según dos procesos distintos:

a) Activación protónica: se refiere a la utilización de un ácido a temperatura ambiente o por debajo de ésta.

b) Activación térmica: se produce a temperaturas elevadas, con o sin ácido. Estas condiciones corresponden, por ejemplo, a las de la reacción de caramelización.

Además, se han aislado DAFs de fuentes naturales, incluyendo varios microorganismos y plantas superiores.

##### 3.1.1. Formación de DAFs por activación protónica de derivados de la D-fructosa.

Tanto la D-fructosa, como los carbohidratos que contienen este monosacárido (inulina, glicosilfructosas o sacarosa) en presencia de ácidos fuertes tales como ácido clorhídrico o fluoruro de hidrógeno (anhidro o complejo con piridina) dan lugar a dianhidridos de fructosa y a sus derivados glicosilados.

a) A partir de D-fructosa o de inulina.

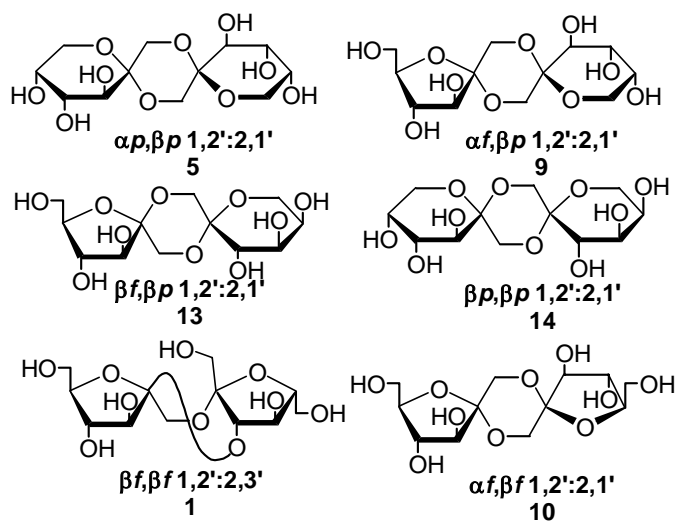
Pictet y Chavan<sup>[22]</sup> mostraron como la D-fructosa en presencia de ácido clorhídrico concentrado a 0 °C se deshidrata para dar tres dianhidridos de fructosa que se identificaron de la manera siguiente:

-Diheterolevulosano I: 1,2':2:1'-dianhidrido de  $\alpha$ -D-fructopiranosas  $\beta$ -D-fructopiranosas.

-Diheterolevulosano II: 1,2':2,1'-dianhidrido de  $\alpha$ -D-fructofuranosa  $\beta$ -D-fructopiranosas.

- Diheterolevulosano IV: 1,2':2,3'-Dianhidrido de di-  $\beta$ -D-fructopiranosas.

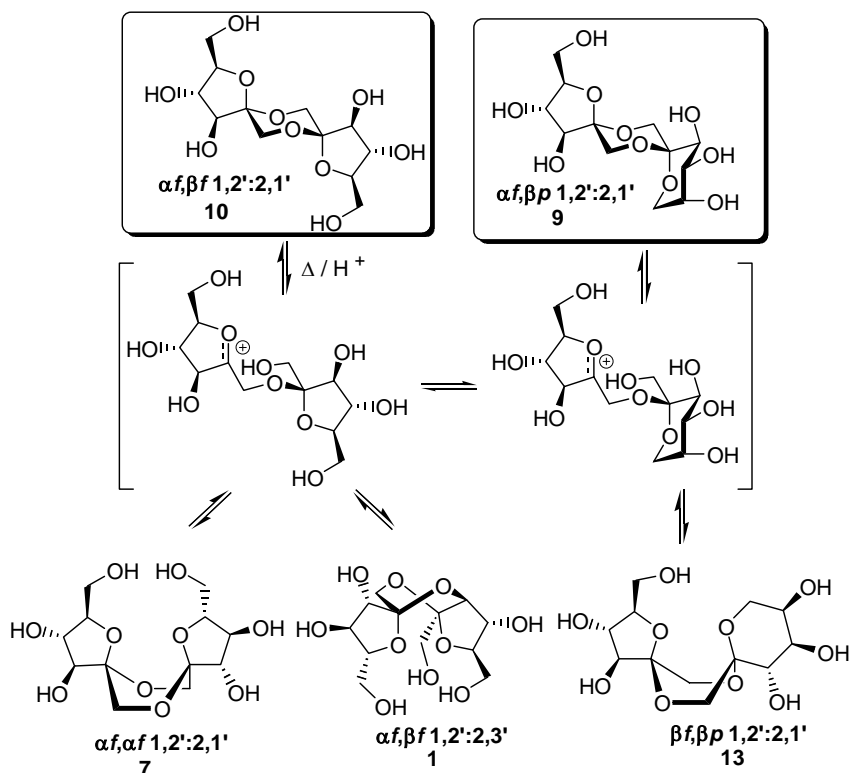
Más recientemente, Defaye y colaboradores<sup>[23]</sup> estudiaron el comportamiento de la D-fructosa y de la inulina en presencia de fluoruro de hidrógeno (HF). Estas dos reacciones dan lugar a una mezcla de DAFs de la que se identificaron los 6 isómeros siguientes (Figura 4).



**Figura 4.** Estructuras de los DAFs presentes en la mezcla de reacción de la inulina o la D-fructosa con HF anhidro.

Las proporciones relativas de estos pseudodisacáridos dependen de la concentración del ácido, de la temperatura y de la duración de la reacción. Los autores proponen un mecanismo de formación de estos dianhidridos de fructosa según el cual se forma, en primer lugar, un catión oxocarbenio de tipo fructosilo que reacciona con un grupo hidroxilo de otra molécula de D-fructosa del medio para dar, primero, un cetodisacárido y finalmente una molécula de DAF. La formación y la variación de las proporciones relativas de los DAFs pueden explicarse en términos de control cinético y termodinámico. Así, las primeras moléculas de dianhidridos de fructosa que se forman

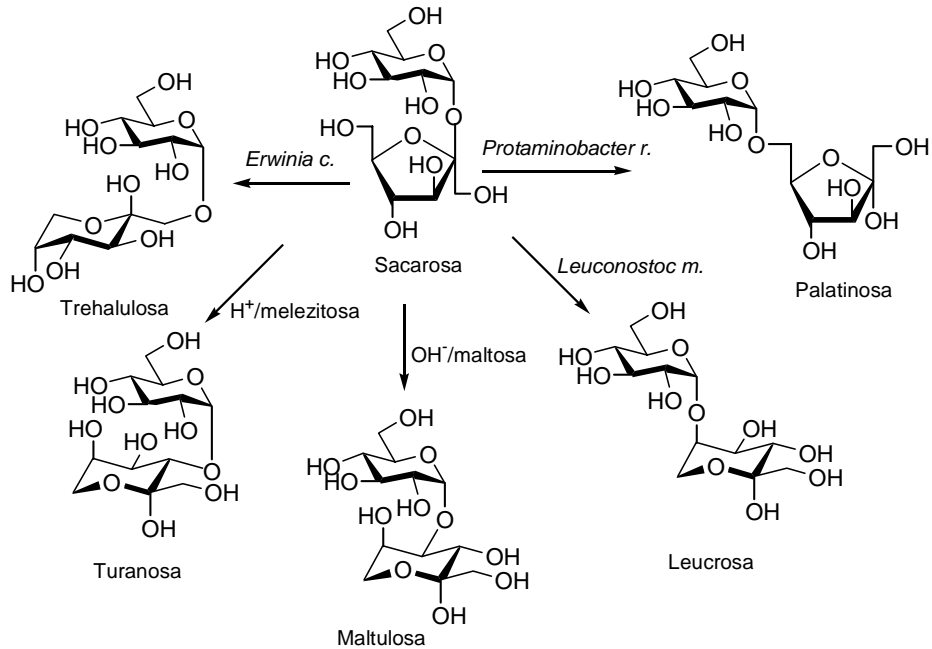
son las estructuras bajo control cinético, que implican fundamentalmente formas de furanosa. Entre los DAFs cinéticos están los  $\alpha$ -D-Fruf-1,2':2,1'- $\alpha$ -D-Fruf (**7**) y  $\alpha$ -D-Fruf-1,2':2,1'  $\beta$ -D-Fruf (**10**). Estos pseudodisacáridos termodinámicamente menos estables tienden a isomerizarse, a través del catión oxocarbenio intermedio, para dar compuestos con subunidades de fructopiranosas, más estables, como el  $\alpha$ -D-Fruf-1,2':2,1'-  $\beta$ -D-Frup (**9**; Figura 5).



**Figura 5.** Reacciones de isomerización de DAFs.

b) A partir de glicosilfructosas.

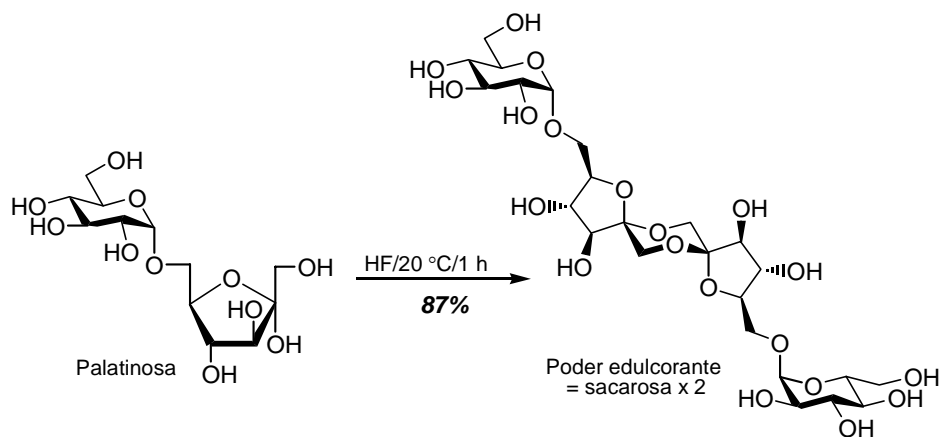
Las glucosilfructosas son isómeros de posición de la sacarosa y se obtienen a partir de ésta por vía biotecnológica o bien por vía química a partir de otros oligosacáridos naturales (Figura 6).



**Figura 6.** Estructuras de las glucosilfructosas isómeras de posición de la sacarosa.

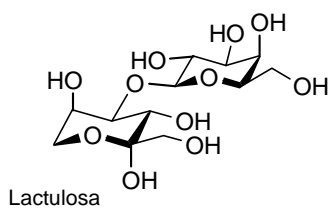
La acción del fluoruro de hidrógeno anhidro sobre la palatinosa (6-O-α-D-glucopiranosil-D-fructofuranosa), la maltulosa (4-O-α-D-glucopiranosil-D-fructosa), la leucrosa (5-O-α-D-glucopiranosil-D-fructopiranososa) o la turanosa (3-O-α-D-glucopiranosil-D-fructosa) da lugar a diferentes pseudotetrasacáridos con un núcleo central de DAF glucosilado. La naturaleza y el número de estos tetrámeros depende del disacárido utilizado en la reacción de activación protónica. Por ejemplo, la palatinosa origina en estas condiciones DAFs difuranosídicos glucosilados en las posiciones primarias (Figura 7). Además, la combinación de dos isómeros de glicosilfructosa da

lugar a pseudotetrasacáridos de estructura distinta de las obtenidas considerando los dos disacáridos independientemente.



**Figura 7.** Formación de un DAF diglucosilado a partir de la palatinosa.

Igualmente, a partir de la lactulosa (4-*O*-β-D-galactopiranosil-D-fructosa; Figura 8), mediante activación con fluoruro de hidrógeno o poli(flúoruro de hidrógeno)piridina, se obtuvieron dianhidridos de fructosa galactosilados.<sup>[4]</sup>

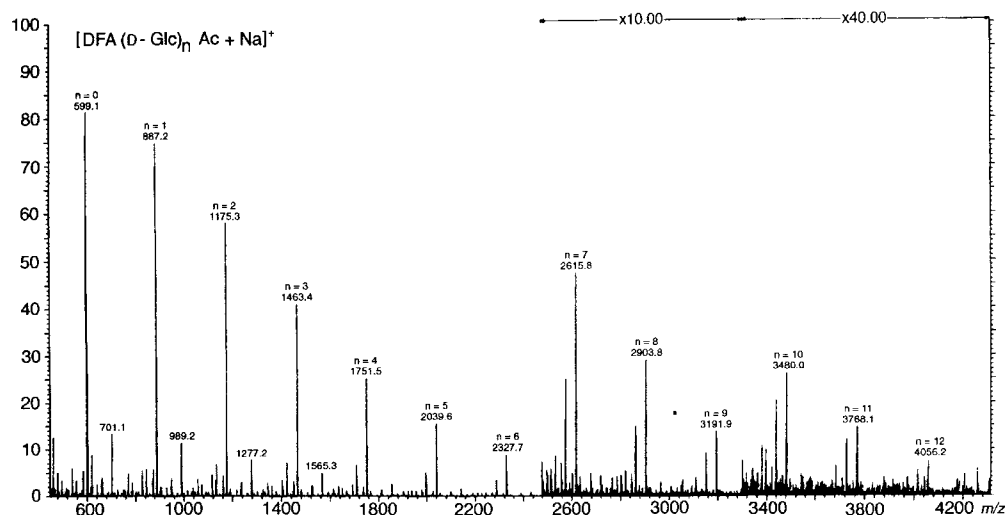


**Figura 8.** Estructura de la 4-*O*-β-D-galactopiranosil-D-fructosa (lactulosa).

En consecuencia, es posible orientar las reacciones de activación protónica hacia la formación de diferentes pseudotetrasacáridos seleccionando el sustrato o los sustratos con estructura de glicosilfructosa iniciales y las condiciones de reacción<sup>[4]</sup>.

c) A partir de sacarosa.

Analizando los productos del tratamiento de la sacarosa con fluoruro de hidrógeno anhidro, Defaye y García Fernández<sup>[3]</sup> identificaron la presencia de DAFs y de sus derivados glicosilados en la mezcla de reacción. El espectro de masas, adquirido en modo FAB (bombardeo con átomos acelerados), de los derivados acetilados del producto obtenido mostraba una serie de iones desde 599 a 4056 ( $m/z$ ) con picos intermedios que diferían en  $m/z$  288, lo que corresponde a la pérdida de un resto de hexosa acetilada  $[\text{Hex}(\text{OAc})]^+$  (Figura 9). A partir de los esqueletos de los DAFs (representados por el pico  $m/z$  599) se forman derivados glicosilados por la incorporación de  $n$  hexosas hasta pseudooligosacáridos de DP (grado de polimerización) 14 ( $m/z$  4056 = 599 +  $n \times 288$ , donde  $n = 12$ ).



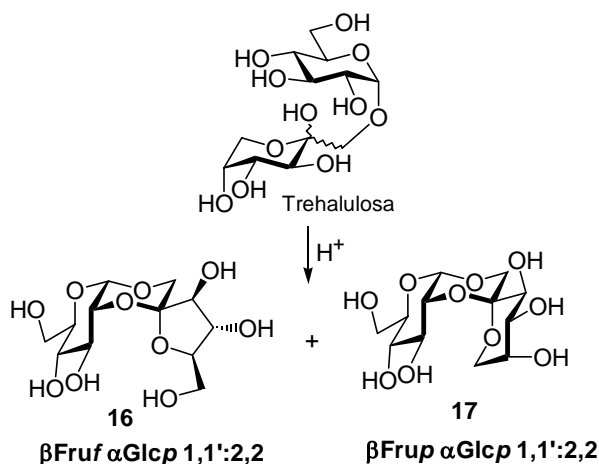
**Figura 9.** Espectro de masas (FAB) del producto de reacción de la sacarosa con HF tras acetilación (agente cationizante NaI).

Los oligosacáridos hasta DP 4 representan alrededor del 50% del producto. Cuatro estructuras de DAFs fueron caracterizadas:  $\alpha$ -D-Fruf-1,2':2,1'-  $\beta$ -D-Fruf (9) que

representaba el 65% de la fracción dimérica,  $\beta$ -D-Frup-1,2':2,1'-  $\beta$ -D-Frup (**14**; 13%),  $\alpha$ -D-Frup-1,2':2,1'-  $\beta$ -D-Frup (**5**; 8%) y  $\beta$ -D-Fruf-1,2':2,3'-  $\beta$ -D-Frup (**3**; 8%). El DAF mayoritario es el compuesto termodinámicamente más estable conforme al mecanismo descrito con anterioridad (Figura 5). Existe bajo forma glicosilada en C-6 y, en menor proporción, en C-3, C-4, C-3', C-4' y C5'. El análisis por  $^{13}\text{C}$  RMN de la fracción de masa molecular elevada reveló la presencia de estructuras de tipo 1,2':2,1'-dianhidrido de 6-*O*-isomaltooligoglicosil-  $\alpha$ -D-fructofuranosa  $\beta$ -D-fructopiranososa.

d) A partir de trehalulosa.

Se han descrito también dianhidridos mixtos que implican una subunidad de D-fructosa y otra de D-glucosa. En presencia de HF o polifluoruro de hidrógeno piridinio, la trehalulosa (1-*O*-  $\alpha$ -D-glucopiranosil-D-fructosa; Figura 6) sufre una reacción de glicosidación intramolecular implicando la posición O-2 de la unidad de glucosa, aislándose dos dianhidridos mixtos diferentes (**16** y **17**; Figura 10).<sup>[24,25]</sup>



**Figura 10.** Formación de dianhidridos mixtos de fructosa y glucosa a partir de trehalulosa.

En conclusión, los DAFs y sus derivados glicosilados son los productos mayoritarios resultantes de la activación protónica (HCl, HF...) de la D-fructosa, o de oligo o polisacáridos que contienen este azúcar.

### 3.1.2. Formación de DAFs por activación térmica de derivados de la D-fructosa.

a) A partir de sacarosa.

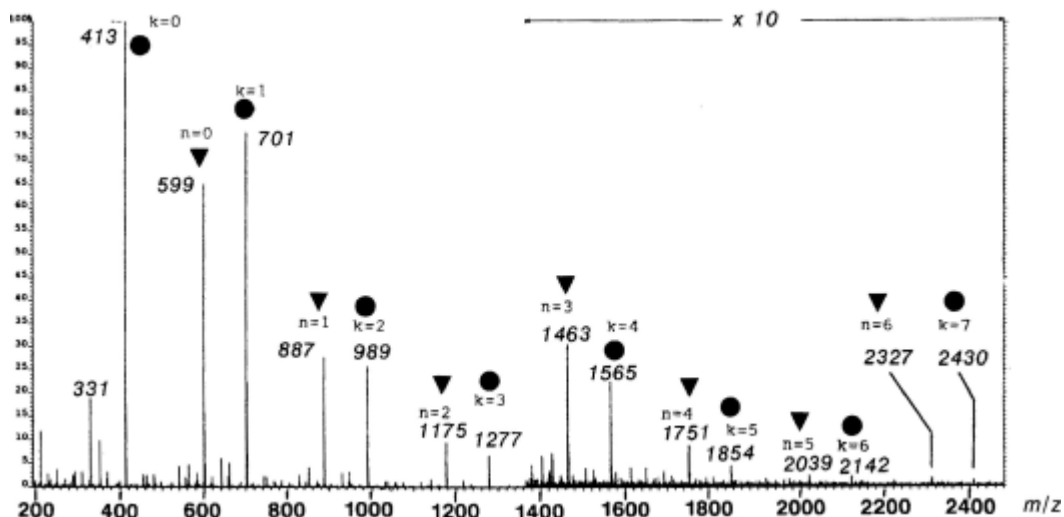
Durante los procesos industriales de inversión de la sacarosa efectuados en presencia de HCl a 40-80° C, se pone de manifiesto la aparición de DAFs que interfieren en el proceso e inciden sobre la cantidad obtenida de fructosa y de jarabes de azúcar invertido. También se ha señalado la formación de DAFs durante el proceso de cristalización de la D-fructosa a escala industrial.<sup>[26,27]</sup> Estos resultados apuntan a que el tratamiento térmico de la sacarosa o la fructosa, en presencia o no de ácido, produce DAFs. Este hecho se confirmó posteriormente en los trabajos relativos al análisis de caramelos obtenidos por calentamiento de sacarosa a temperaturas por encima de 140° C en medio ácido.

En 1994, Defaye y García Fernández<sup>[14]</sup> analizaron la fracción disacáridica de un caramelo de sacarosa comercial (Nigay Ref 1395 SMA6) fabricado a 160 °C en presencia de un 0,1% de ácido acético. Los resultados pusieron de manifiesto la presencia de cinco isómeros de DAFs que constituían el 18% del caramelo. El pseudodisacárido mayoritario es el 1,2':2,1'-dianhidrido de  $\alpha$ -D-fructofuranosa  $\beta$ -D-fructofuranosa (**10**) seguido del 1,2':2,1'-dianhidrido de  $\alpha$ -D-fructofuranosa  $\beta$ -D-fructopiranososa (**9**).

El espectro de masas obtenido en modo FAB (bombardeo con átomos rápidos) de los derivados acetilados de este caramelo (Figura 11) mostró claramente la presencia de dos series de iones, la primera desde  $m/z$  413 a 2430 y la segunda desde  $m/z$  599 hasta



2327. Los picos de cada serie se presentan a intervalos de masa de 288, correspondiente a la pérdida de un resto de aldohexosa acetilada ( $[\text{Hex}(\text{OAc})]^+$ ). Las primera de estas series corresponde a glucooligosacáridos, formados por reacción de autoglicosidación (reversión) de la unidad de glucosa. La segunda serie es idéntica a la encontrada en el producto de reacción de la sacarosa con fluoruro de hidrógeno anhidro (HF) y corresponde a los DAFs glicosilados. En ambas series se alcanza un DP de 8.



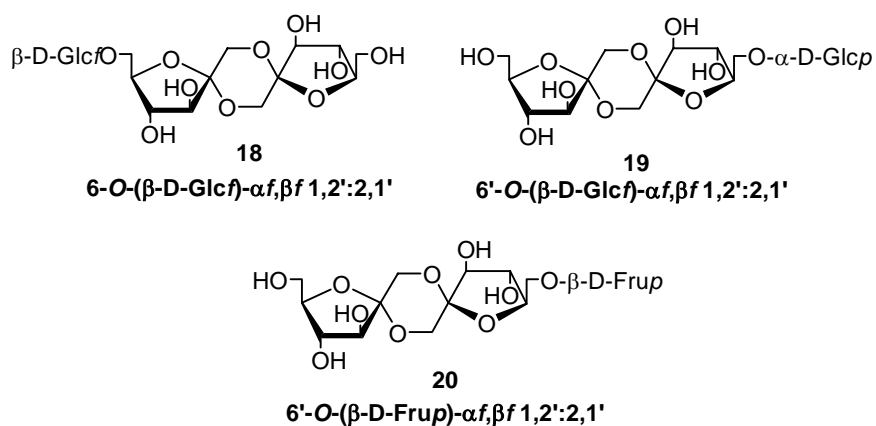
**Figura 11.** Espectro de masas (FAB) del caramelo aromático SMA6 acetilado.

▼ Series DAFs + Glc DAFs:  $m/z$  599 +  $n(288)$ .

● Series de oligosacáridos:  $m/z$  413 +  $k(288)$ .

El tratamiento térmico de la sacarosa a 150° C en presencia de ácido cítrico (1.5%) conduce a un caramelo caracterizado por un contenido relativamente alto de DAFs. Analizando la fracción disacáridica de este producto por cromatografía de gases/espectrometría de masas (CG/EM) y resonancia magnética nuclear de  $^{13}\text{C}$  ( $^{13}\text{C}$  RMN) se puso en evidencia la presencia de 13 isómeros de DAFs (DAFs **1-7** y **9-13**). También se identificó el DAF mixto  $\alpha$ -D-Fruf-1,1':2,2'- $\alpha$ -D-Glcp (**8**).<sup>[16]</sup>

Además, se han identificado tres derivados de tipo trisacárido en el caramelo de sacarosa (**18-20**; Figura 12) formados por la adición de una unidad de glucopiranosilo, glucofuranosilo o fructopiranosilo sobre el DAF  $\alpha$ -D-Fruf-1,2':2,1'- $\beta$ -D-Fruf (**10**).<sup>[16]</sup>



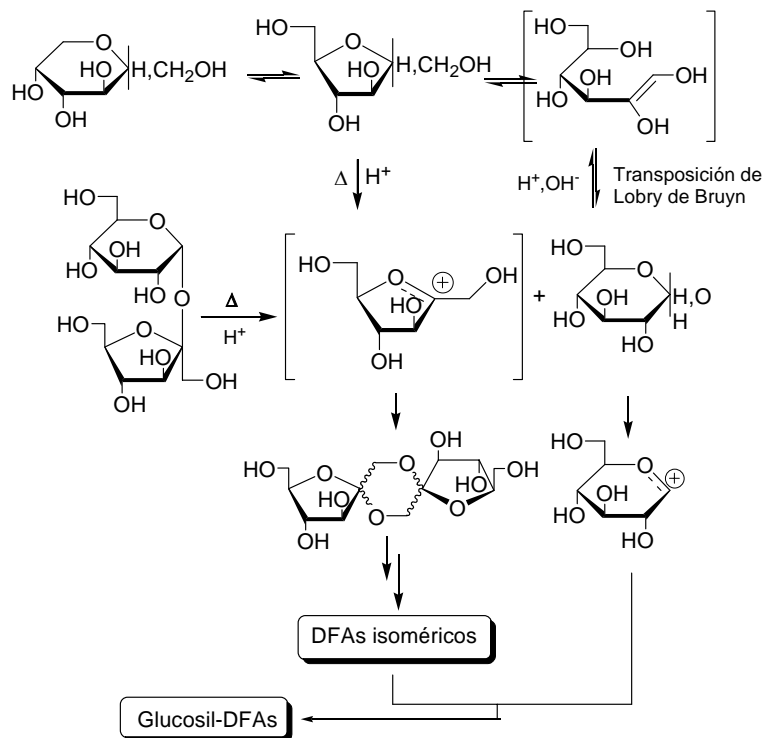
**Figura 12.** Dianhidridos de fructosa glucosilados presentes en el caramelo de sacarosa.

A pesar de la aparente complejidad de la composición en DAF de los caramelos, puede establecerse un mecanismo general que describe la formación de los DAFs durante la caramelización de la sacarosa (Figura 13) y que implicaría las siguientes etapas:

-Bajo el efecto de la temperatura y de la acidez del medio, la sacarosa se rompe en catión fructosilo y D-glucosa.

-El catión fructofuranosilo, muy reactivo, va a reaccionar con otra molécula de D-fructosa con pérdida de dos moléculas de agua para formar los DAF cinéticos que van a isomerizar posteriormente para dar los DAF termodinámicamente más estables.

-La D-glucosa va a dar igualmente un catión glucosilo que va a autocondensarse originando finalmente glucooligosacáridos, o bien va a condensarse con las moléculas de DAFs para dar los DAFs glucosilados.



**Figura 13.** Formación de dianhidridos de fructosa (DAFs) y glucosil-DAFs por tratamiento térmico/protónico de sacarosa, fructosa o glucosa.

b) A partir de inulina.

Manley-Harris y Richards,<sup>[16]</sup> tras haber analizado un caramelo de sacarosa, se interesaron por el caramelo de inulina. El cromatograma de gases de los derivados trimetilsililados mostró la presencia de trece picos correspondientes a DAFs. Los 12 primeros picos correspondían a moléculas de DAFs encontradas en el caramelo de sacarosa, pero en proporciones relativas diferentes y el decimotercero no fue claramente identificado. Por otro lado, el espectro de masas (FAB) mostró una única serie de oligosacáridos, la de los DAF glicosilados. Defaye y García Fernández<sup>[15]</sup> también

aislaron DAFs de una muestra comercial de achicoria, obtenida por torrefacción de raíces ricas en inulina (*Cichorium sp.*). Es significativo que las proporciones relativas de los diferentes isómeros en este producto difieren de las encontradas en los caramelos de fructosa o glucosa, siendo mayoritarios los DAFs **1**, **4**, **10** y **12** (Figura 2).

c) A partir de palatinosa.

La palatinosa (6-*O*- $\alpha$ -D-glucopiranosil-D-fructofuranosa; Figura 6) calentada a 130 °C en presencia de un 0,01% de ácido cítrico da un producto (condensado de palatinosa) constituido por palatinosa residual (52,4%), dímeros (26%), trímeros (12%) y tetrámeros (5,7%).<sup>[19]</sup> La fracción disacáridica está esencialmente constituida por DAFs, con el  $\alpha$ -D-Fruf-1,2':2,1'- $\alpha$ -D-Fruf (**10**) como pseudodisacárido mayoritario.

En conclusión, los tratamientos de activación protónica y térmica de carbohidratos que contienen fructosa conducen a dianhidridos de fructosa, dianhidridos mixtos (de glucosa y fructosa) y a DAFs glicosilados. La naturaleza y la proporción de estas estructuras son función del modo de activación y de la naturaleza del azúcar inicial.

### 3.1.3. Otras fuentes de dianhidridos de fructosa.

Los dianhidridos de fructosa están presentes en algunos vegetales y pueden ser obtenidos por biosíntesis. En 1993, Schlubach y Knoop<sup>[28]</sup> aislaron un dianhidrido de fructosa de la alcachofa de Jerusalem, el  $\alpha$ -D-Fruf-1,2':2,1'- $\beta$ -D-Fruf (**10**). El  $\alpha$ -D-Fruf-1,2':2,3'- $\beta$ -D-Fruf (**1**) ha sido igualmente aislado de otra planta, la *Lycoris radiata*, utilizada en China como planta medicinal. Este dianhidrido de fructosa ha sido caracterizado durante la extracción del principio activo de la planta, la licorina, que tiene propiedades antivirales.<sup>[13]</sup>

Algunos DAFs pueden obtenerse por biosíntesis. Así, una inulintransferasa extracelular de *Arthrobacter ureafaciens* (una bacteria del suelo) degrada la inulina en  $\alpha$ -D-Fruf-1,2':2,3'- $\beta$ -D-Fruf (1).<sup>[7]</sup> El sustrato de esta enzima son únicamente los fructanos con uniones  $\beta$ -(2 $\rightarrow$ 1). Se ha desarrollado un método para la síntesis de este mismo dianhidrido de fructosa utilizando la inulintransferasa de *Pseudomonas fluorescens*.<sup>[29]</sup>

### 3.2. DAFs en alimentos: la reacción de caramelización.

El descubrimiento de los DAFs como los componentes mayoritarios de la fracción oligosacáridica del caramelo supuso un salto cualitativo en el interés por estos compuestos, dadas las implicaciones que esto conlleva en aspectos nutricionales. La acción del calor sobre los azúcares (en ausencia de agua o en solución acuosa, solos o en presencia de aditivos) o sobre los productos alimentarios que los contienen, conducen al proceso de caramelización. La reacción de caramelización pertenece, junto con la reacción de Maillard, al grupo de reacciones conocidas como “reacciones de pardeamiento no enzimático”. Se trata de reacciones implicadas en los procesos de transformación térmica de los alimentos, que conllevan la aparición de aromas y de melanoidinas, pigmentos oscuros responsables del color de la corteza del pan y de los caramelos. Mientras que en la reacción de Maillard intervienen un azúcar reductor y una amina, en la caramelización sólo participan azúcares. Los procesos de caramelización implican toda una serie de transformaciones moleculares que dependen del tratamiento térmico y de la naturaleza del azúcar de partida.

Durante el tratamiento térmico, los azúcares sufren diferentes reacciones de degradación, polimerización y condensación. Greenshields<sup>[30]</sup> resume el proceso de caramelización en dos etapas:

-En un primer momento la degradación de los glúcidos conlleva la formación de aldehídos y de compuestos dicarbonílicos. Aparecen compuestos no coloreados o amarillos que absorben fuertemente en el UV.

-Posteriormente, se producen reacciones de polimerización y condensación que llevan a la formación de compuestos fuertemente coloreados y de masa molar elevada.

La sacarosa es la materia prima de caramelización más comúnmente utilizada. Las diferentes reacciones que se producen durante su tratamiento térmico se describen a continuación.

### **3.2.1. Las reacciones de degradación.**

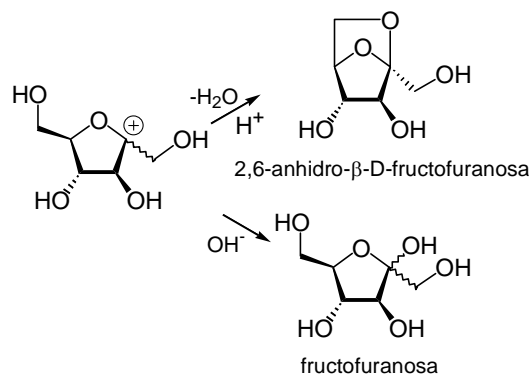
El tratamiento térmico de la sacarosa en solución concentrada y en ausencia de ácidos conduce a un proceso de descomposición autocatalítico.<sup>[31]</sup> A 90 °C el agua tiene un  $pK_a$  de 12,43 y la sacarosa de 11,07.<sup>[32]</sup> En estas condiciones, la sacarosa se hidroliza, originando glucosa y un catión fructofuranosilo. Estas unidades monosacáridicas sufren diferentes reacciones de degradación no específicas según el medio de reacción, como se detalla a continuación.

-En medio básico: Las sustancias formadas tienen estructuras parecidas a las que surgen en la reacción de Maillard, tales como ácido pirúvico o ácido láctico. Estos productos se forman mediante reacciones de isomerización y de rotura.

-En medio ácido: Se producen reacciones de deshidratación y ciclación dando lugar, entre otros, a aldehídos con fuerte poder reductor como los derivados del furfural. En las primeras etapas de la caramelización, aldosas y cetosas sufren una reacción de enolización seguida de una  $\beta$ -eliminación para formar enediones. Estos enediones van a deshidratarse para conducir a desoxiglucosona, que sufrirá reacciones de ciclación y de deshidratación para finalmente llegar a moléculas volátiles como el 5-hidroximetilfurfural (HMF) o el maltol.

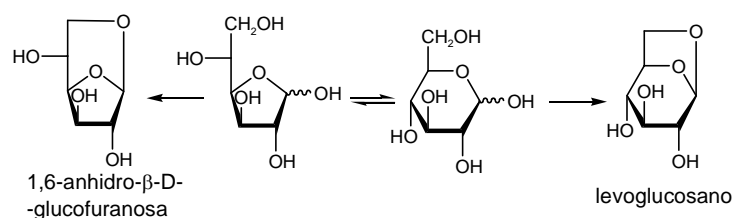
### 3.2.2. Las reacciones de condensación y de polimerización.

Estas reacciones son más específicas y dependen del azúcar considerado. Tras la aparición del catión fructosilo, muy reactivo, en el medio, se puede formar bien 2,6-anhidro- $\beta$ -D-fructofuranosa en medio ácido (por glicosidación intramolecular) o bien volver a formar fructosa en medio básico<sup>[31]</sup> (Figura 14).



**Figura 14.** Reactividad del catión fructofuranosilo.

Por su parte, la D-glucosa puede igualmente sufrir reacciones de deshidratación intramolecular, originando 1,6-anhidro- $\beta$ -D-glucopiranososa (levoglucosano) y 1,6-anhidro- $\beta$ -D-glucofuranosa<sup>[33]</sup> (Figura 15).



**Figura 15.** Reacciones de deshidratación intramolecular de la D-glucosa.

Las reacciones de deshidratación intermolecular afectan de manera distinta a la D-fructosa y a la D-glucosa. La fructosa tiene tendencia a dimerizar para formar los dianhidridos de fructosa. Wolfrom y Blair<sup>[34]</sup> pusieron en evidencia la presencia de DAFs en el producto del tratamiento térmico de la D-fructosa. Estas estructuras, de tipo disacárido, se forman por condensación de dos moléculas de fructosa con eliminación de dos moléculas de agua, y se caracterizan por la presencia del puente espirodioxánico. Además, las moléculas de DAFs pueden condensarse en una etapa posterior con los monosacáridos D-fructosa o D-glucosa para dar DAFs glicosilados.<sup>[15]</sup>

La D-glucosa tiende sobre todo a formar productos de reversión, en principio glucobiosas tales como isomaltosa (6-*O*- $\alpha$ -D-glucopiranosil-D-glucosa), celobiosa (4-*O*- $\beta$ -D-glucopiranosil-D-glucosa), gentiobiosa (6-*O*- $\beta$ -D-glucopiranosil-D-glucosa),<sup>[35]</sup> hasta glucooctasacáridos.<sup>[15]</sup>

Finalmente, hay estudios que muestran que la D-glucosa y la D-fructosa pueden reaccionar con el 5-hidroximetil-2-furfural (HMF) y dar productos de reversión de alto peso molecular así como estructuras coloreadas.<sup>[36]</sup> Todas estas reacciones están en el origen de las diferentes estructuras presentes en el caramelo.

### 3.3. Propiedades nutricionales.

Ensayos in vitro han mostrado que los oligosacáridos derivados de la palatinosa que contienen pseudooligosacáridos de tipo DAFs glicosilados, favorecen el crecimiento de *Bifidobacterium bifidum*.<sup>[37]</sup> Por otro lado, en el ser humano estos compuestos no son absorbidos por el intestino delgado, lo que hace presagiar un bajo contenido calórico.<sup>[38]</sup>

Otros estudios, realizados esta vez sobre pollos in vivo, han mostrado que un suplemento en caramelo STOC (caramelo de oligosacáridos resultante del tratamiento térmico de la sacarosa desarrollado por Manley-Harris y Richards<sup>[18]</sup> que se caracteriza



por la presencia abundante de DAFs) estimula el crecimiento de bifidobacterias y de lactobacilos en el ciego.<sup>[20]</sup>

Algunos autores presentan a los DAFs como agentes edulcorantes de bajo contenido calórico<sup>[39]</sup> y acariogénicos.<sup>[39,40]</sup> Parece ser que los dianhidridos de fructosa tienen propiedades similares a los fructooligosacáridos (FOS). Los FOS están formados por una mezcla de oligosacáridos que tienen de 2 a 4 unidades de fructosa enlazadas por uniones  $\beta(1\rightarrow2)$  con una molécula de glucosa terminal. La mezcla contiene 1-kestosa (Glc-Fru<sub>2</sub>), 1-nistosa (Glc-Fru<sub>3</sub>) y 1-fructosil-nistosa (Glc-Fru<sub>4</sub>). Los fructooligosacáridos son sustancias no digeribles que presentan propiedades nutricionales parecidas a las de las fibras alimentarias solubles que facilitan el tránsito intestinal. Estudios en el ser humano han mostrado que los FOS no se digieren en el intestino delgado y pasan al colon donde favorecen el crecimiento de bifidobacterias, de ahí su efecto bifidogénico.<sup>[41,42]</sup> Reconocido como fibra alimentaria, se fabrica a nivel industrial por las Sociedades Beghin-Meiji Industries (París) (Actilight<sup>®</sup>) y Orafti (Bélgica) (Raftilose<sup>®</sup>), mediante dos procesos distintos. El primero utiliza reacciones de transfructosilación de la sacarosa por mediación de una  $\beta$ -fructofuranosidasa mientras que el segundo utiliza la hidrólisis de la inulina por una inulinasa.

Este estudio bibliográfico confirma que la caramelización es un proceso complejo en el que intervienen numerosas reacciones químicas que dan lugar a estructuras moleculares múltiples, confiriendo al producto sus propiedades organolépticas características. Los dianhidridos de fructosa están presentes en los caramelos fabricados en presencia de ácido o de base, pueden constituir la fracción mayoritaria del caramelo y son obtenidos por tratamiento térmico de sacarosa, inulina o palatinosa. Los datos disponibles apuntan a que se trata de carbohidratos con propiedades bifidogénicas, bajos en calorías y acariogénicos.





## **4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN**



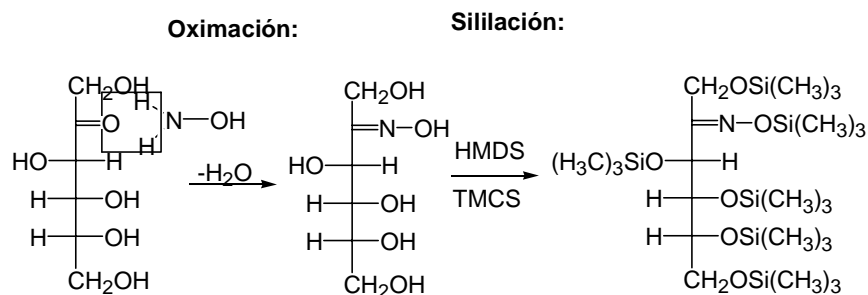
## 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 4.1 Separación de DAFs mediante cromatografía de gases.

La identificación y cuantificación de los azúcares reductores y no reductores en caramelos se ha realizado mediante un procedimiento basado en el empleo de la cromatografía de gases (GC) que implica la oximación seguida de trimetilsililación de la muestra como derivatización previa a la inyección en el cromatógrafo.<sup>[43]</sup>

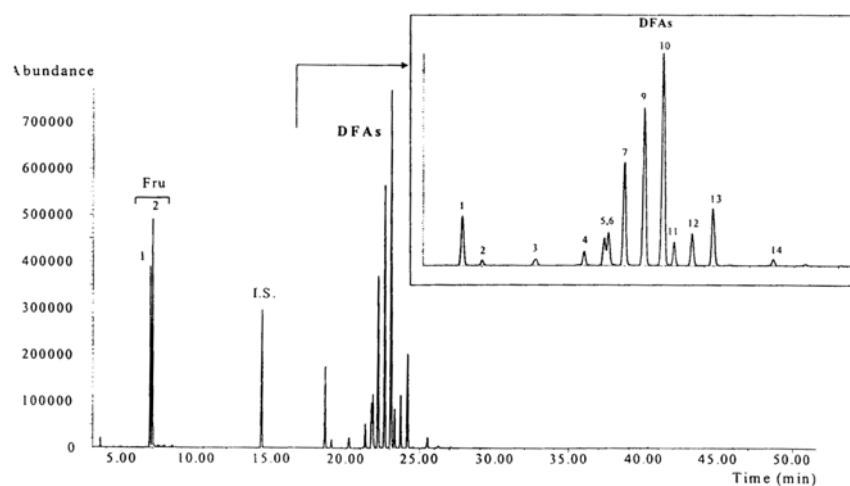
Los componentes sacarídicos no son suficientemente volátiles para ser analizados directamente por cromatografía de gases, por lo que se hace necesario modificarlos químicamente. Las derivatizaciones más utilizadas son la metilación, la acilación y la trimetilsililación. En forma de derivados trimetilsililados (TMS), los azúcares reductores pueden conducir a seis picos cromatográficos que corresponden a los isómeros de piranosa y furanosa, a los anómeros  $\alpha$  y  $\beta$  y a las formas lineales carbonilo e hidrato.<sup>[44]</sup> Cuando varios azúcares reductores coexisten en un mismo producto, los cromatogramas obtenidos son, consecuentemente, muy complejos.

La multiplicidad de los picos presenta además el inconveniente de que reduce la sensibilidad del método. Para paliar este problema se introduce la etapa de oximación previa, en la que los azúcares reductores son convertidos en las correspondientes oximas antes de ser transformados en componentes volátiles. Esta doble derivatización reduce a dos el número de picos que originan los azúcares reductores, los correspondientes a las formas *syn* y *anti* de las correspondientes oximas. En cuanto a los azúcares no reductores, éstos no pueden ser oximados por lo que, en las mismas condiciones, dan lugar a un sólo pico correspondiente a los derivados trimetilsililados (Figura 16).



**Figura 16.** Reacciones de derivatización de la D-fructosa.

Esta técnica de análisis ha permitido cuantificar al mismo tiempo los mono y disacáridos, reductores y no reductores, así como un componente furánico, el 5-hidroximetilfurfural (HMF), un compuesto resultante de la deshidratación de los monosacáridos en condiciones de caramelización (Figura 17).



**Figura 17.** Cromatograma de gases de un caramelo de fructosa tras oximación-trimetilsililación. La región expandida corresponde a los DAFs. I.S. es el patrón interno (fenil  $\beta$ -D-glucopiranosido).

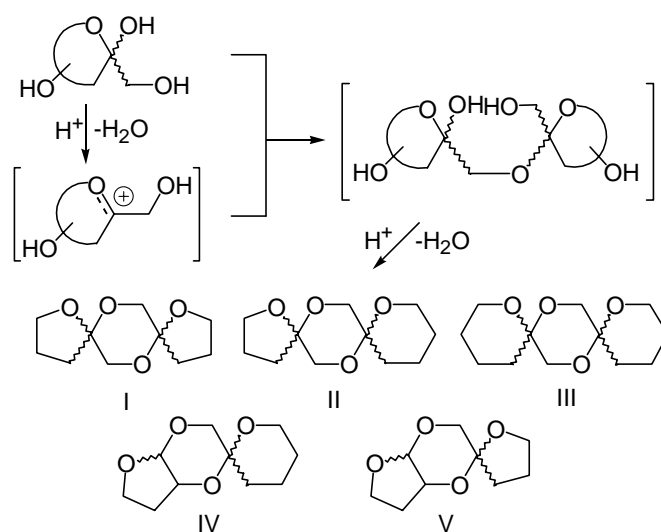
## 4.2 Preparación de patrones analíticos: nuevos métodos de síntesis de DAFs.

La disposición tricíclica diespiroacetálica presente en muchos de los dianhidridos de fructosa es de especial interés en síntesis orgánica, ya que aparece en la naturaleza en un número importante de poliéteres ionóforos (narasina, salinomicina, noboritomicina), antibióticos (CP44661 y X14766A) y otras sustancias aisladas de organismos marinos.<sup>[45]</sup> La importancia farmacológica de estos compuestos ha estimulado el desarrollo de rutas sintéticas para la preparación de subunidades espiroacetálicas altamente sustituidas y funcionalizadas,<sup>[46-50]</sup> incluyendo estructuras espirooligosacarídicas.<sup>[25, 51-55]</sup>

De la revisión bibliográfica realizada, se desprende que la principal estrategia para la obtención de sistemas espiroacetálicos se basa en la ciclación intramolecular catalizada por ácido de los correspondientes precursores hidroxicetónicos o sus equivalentes. El mecanismo de formación de los dianhidridos de fructosa bajo estas condiciones implica a un catión fructosiloxocarbenio que experimenta *in situ* una reacción de glicosilación para dar un cetodisacárido intermedio. La posterior espiroacetilación es un proceso reversible que está gobernado por factores estereoelectrónicos, fundamentalmente los efectos anoméricos y exoanomérico e interacciones de tipo estérico (Figura 18).<sup>[1, 56]</sup>

En general, los requisitos básicos de estabilidad en compuestos de tipo espiroacetálico implican la disposición axial de los sustituyentes oxigenados en los centros anoméricos, verificando el efecto anomérico, y una disposición ecuatorial de los sustituyentes carbonados para minimizar las interacciones estéricas. En sistemas tricíclicos, sin embargo, la situación es más problemática. Con frecuencia, hay un amplio rango de estructuras que pueden satisfacer los requisitos básicos comentados, con pocas diferencias en la energía y bajas barreras de interconversión. Como consecuencia, se obtiene generalmente una distribución compleja de isómeros que difieren en el tamaño de anillo, la posición de los enlaces y la estereoquímica de los estereocentros acetálicos. En el caso de los DAFs, se pueden encontrar en las mezclas de reacción hasta cinco sistemas

tricíclicos (Tipos I a V) y 13 isómeros de DAFs diferentes. En condiciones de control cinético, las estructuras de tipo I están favorecidas, mientras que en condiciones termodinámicas los derivados con formas de fructopiranosas (II y III), así como las estructuras monoespíricas (IV y V), son las que predominan. En cualquier caso, aunque sus proporciones relativas pueden modificarse en cierta medida mediante la regulación de la fuerza del ácido, el aislamiento de muestras puras a partir de estas mezclas isoméricas presenta serias dificultades, imponiéndose la necesidad de desarrollar métodos de síntesis estereoselectivos que permitan acceder a isómeros de DAFs individuales.

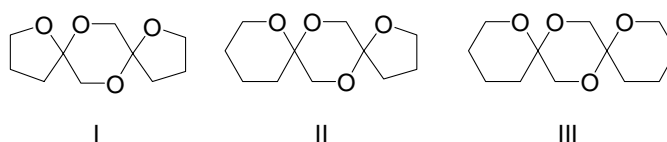


**Figura 18.** Dimerización de cetosas catalizadas por ácidos minerales.

El desarrollo de métodos de síntesis estereoselectiva de DAFs requeriría el uso de estrategias que bloqueen o limiten las reacciones de isomerización en las condiciones en que se produce la reacción de espiroacetalización. Se ha descrito la síntesis estereoespecífica de un DAF de tipo III, el 1:2':2:1'-dianhidrido de di- $\beta$ -D-fructopiranosas (**14**), mediante el uso de un precursor de D-fructopiranosas protegido con un acetal y usando HF como promotor.<sup>[57]</sup> Estas condiciones de reacción son, no obstante, muy



severas, lo que impide su extensión a otros derivados protegidos selectivamente. En este trabajo nos hemos propuesto explorar la posibilidad de utilizar otros catalizadores ácidos capaces de promover, en medio orgánico, la activación selectiva de la posición anomérica en derivados acetónicos de D-fructosa, la reacción de glicosidación para originar el cetodisacárido intermedio y la posterior espirocetalización de manera secuencial. En principio, esperamos que la reacción de isomerización de los correspondientes DAFs sea más lenta en ausencia de agua en el medio de reacción. Además, el uso de grupos protectores de los hidroxilos permite bloquear la forma cíclica (furanosa o piranosa) de la D-fructosa, limitando el número de posibles isómeros. En concreto, utilizando dietileterato de trifluoruro de boro o ácido triflico hemos desarrollado métodos de preparación estereoselectivos de DAFs que contienen el núcleo tricíclico de 1,6,9,13-tetraoxadiespiro[4.2.4.2]tetradecano (tipo I), 1,7,10,14-tetraoxadiespiro[5.2.4.2]pentadecano (tipo II) y 1,7,10,15[5.2.5.2]hexadecano (tipo III) (Figura 19).

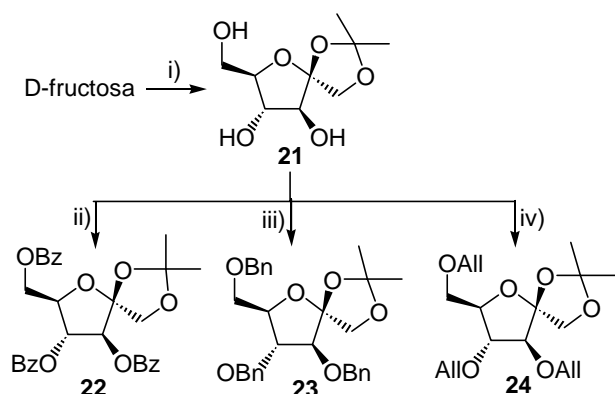


**Figura 19.** Núcleos tricíclicos de los DAFs sintetizados en esta Tesis.

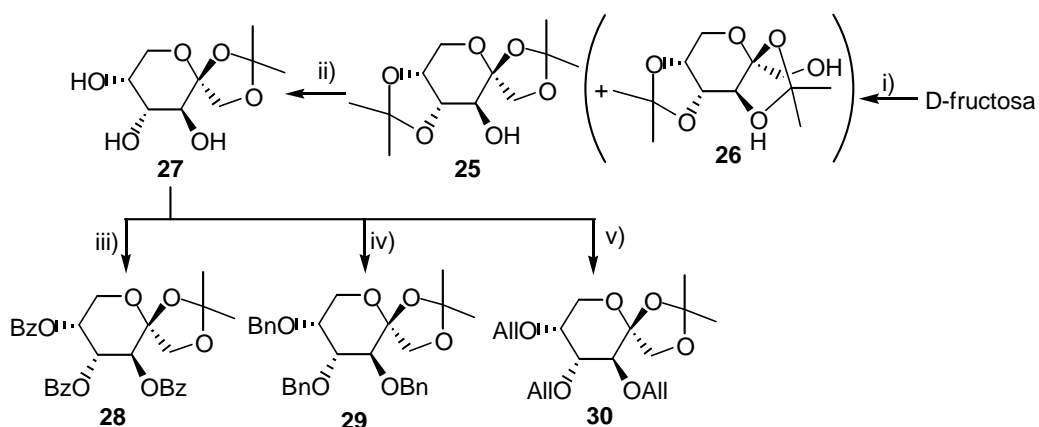
#### 4.2.1. Síntesis estereoselectiva de DAFs a partir de derivados monosacáridicos.

Nuestra aproximación sintética exige la preparación de derivados de fructosa como precursores claves. En primer lugar, con el objetivo de obtener 1,2':2,1'-dianhidridos de di-D-fructosa, se sintetizaron los correspondientes 1,2-*O*-isopropilidén derivados tanto de fructofuranosa (**21**)<sup>[58]</sup> como de fructopiranososa (**27**)<sup>[59]</sup>. Los restantes grupos hidroxilos se protegieron en forma de ésteres benzoatos (**22**, **28**<sup>[59]</sup>), éteres

bencílicos (**23**, **29**<sup>[60]</sup>) y alílicos (**24**, **30**), para estudiar la influencia de la naturaleza de los grupos protectores en la selectividad de la reacción (Figuras 20 y 21).



**Figura 20.** Síntesis de los precursores acetalados de fructofuranosa. Reactivos y condiciones: i) 2,2-dimetoxipropano, SnCl<sub>2</sub>, 1,2-dimetoxietano, reflujo, 28%; ii) BzCl, piridina, t.a., 16 h, 73%; iii) BnBr, NaH, DMF, t.a., 4 h, 62%; iv) AllBr, NaH, DMF, t.a., 30 min, 80%.

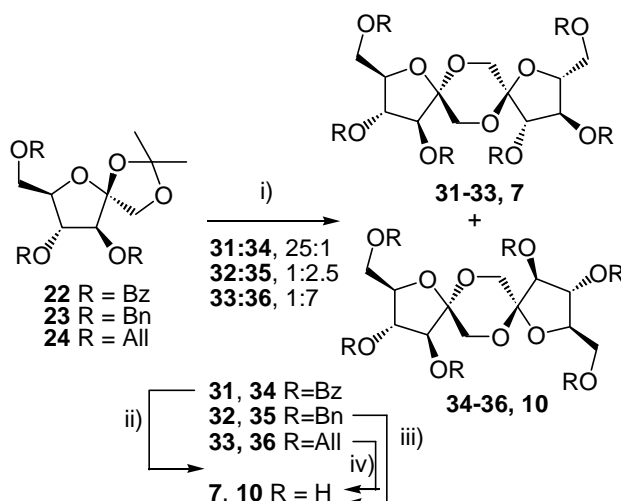


**Figura 21.** Síntesis de los precursores acetalados de fructopyranosa. Reactivos y condiciones: i) acetona, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>; ii) AcOH-H<sub>2</sub>O, 62%; iii) BzCl, piridina, t.a., 16 h, 80%; iv) BnBr, NaH, DMF, t.a., 30 min, 70%; v) AllBr, NaH, DMF, t.a., 30 min, 75%.

En primer lugar se realizó un estudio de reactividad de los derivados de D-fructofuranosa (**22-24**) en presencia de una serie de promotores ácidos. En la Tabla 1 se recogen los resultados más relevantes de este estudio. El cloruro de dietilaluminio resultó ineficaz para la rotura del grupo acetal anomérico tanto en tolueno como en diclorometano, incluso usando un gran exceso de reactivo a 50 °C. El tratamiento con cloruro de estaño (IV) o cloruro de zinc-dietiléter ( $\text{ZnCl}_2 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ) permitió eliminar el grupo isopropilideno a temperatura ambiente, pero en ningún caso se consiguió promover la etapa subsiguiente de glicosidación y espiroacetalización. El uso de  $\text{ZnCl}_2 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  a 50 °C en tolueno supuso una mejora, aunque los dianhidridos de fructosa finales (**31-36**) se aislaron con rendimientos muy pobres (4-15%) y bajas o nulas estereoselectividades (Tabla 1, entradas 1, 4 y 7). Mejores resultados se obtuvieron usando dietileterato de trifluoruro de boro ( $\text{Et}_2\text{O} \cdot \text{BF}_3$ ) o ácido trifílico (TfOH) en tolueno (ver Tabla 1, entradas 2, 5 y 8 para resultados usando  $\text{Et}_2\text{O} \cdot \text{BF}_3$ ). Ambos reactivos fueron capaces de promover la transformación secuencial de los precursores de 1,2-*O*-isopropilidén- $\beta$ -D-fructofuranosa en los correspondientes dianhidridos de di-D-fructofuranosa, de acuerdo con su amplio uso para la hidrólisis de grupos protectores acetales, como promotores de glicosidación y como catalizadores de espirociclación.<sup>[61,62]</sup> El uso de diclorometano como disolvente condujo a peores resultados en el caso del  $\text{Et}_2\text{O} \cdot \text{BF}_3$ . Por el contrario condujo a mejores rendimientos en el caso del ácido prótico TfOH (Tabla 1, entradas 3, 6 y 9). Empleando estas condiciones de reacción óptimas se alcanzaron conversiones en los correspondientes espirodisacáridos **33-36** en el rango 75-92% (Figura 22).

Es interesante señalar que, independientemente de los grupos protectores, sólo se formaron en estas reacciones dos de las tres posibles estructuras de DAFs tipo I (los isómeros de configuraciones  $\alpha,\alpha$ ,  $\beta,\beta$  y  $\alpha,\beta$ ), en concreto los derivados hexa-*O*-protegidos del 1,2':2,1'-dianhidrido de di- $\alpha$ -D-fructofuranosa (**31-33**) y de  $\alpha$ -D-fructofuranosa  $\beta$ -D-fructofuranosa (**34-36**). Sus proporciones relativas dependieron en gran medida de la naturaleza de los grupos protectores sobre los hidroxilos. Así, en el

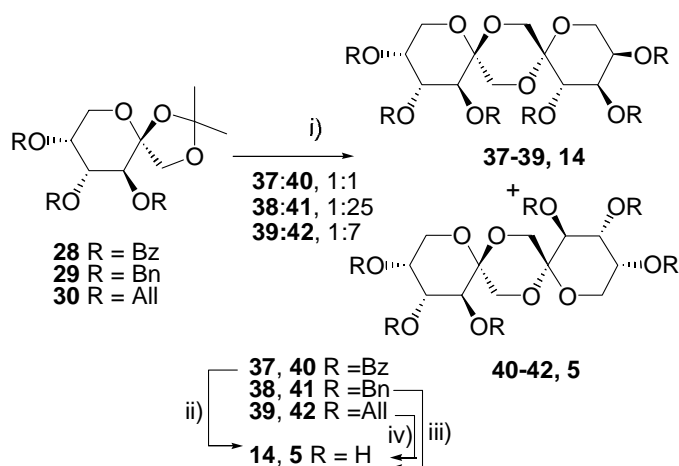
caso de grupos de tipo éter (**32**, **33**, **35** y **36**) el diastereoisómero no simétrico (**35** ó **36**) fue la estructura mayoritaria, con excesos diastereoméricos (de) del 43 y 75%, respectivamente sobre el diastereoisómero  $C_2$  simétrico (**32** ó **33**). El resultado estereoquímico de la reacción de espiroacetalización se invirtió en el caso del derivado benzoilado **22**, conduciendo con un 92% de exceso diastereomérico al isómero de configuración  $\alpha,\alpha$  (**31**) sobre el de configuración  $\alpha,\beta$  (**34**).



**Figura 22.** Síntesis estereoselectiva de DAFs difuranosídicos. Reactivos y condiciones: i)  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ , tolueno o TfOH,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 64-91%; ii) NaMeO, MeOH, cuant.; iii)  $\text{H}_2$ , Pd, cuant.; iv)  $\text{PdCl}_2$ , cuant.

En el caso de los precursores de D-fructopiranososa (**28-30**) la reacción de dimerización catalizada por ácidos fue más lenta, de acuerdo con la menor estabilidad de los cationes oxocarbenios cíclicos de seis vértices. No obstante, se consiguieron conversiones satisfactorias utilizando  $\text{Et}_2\text{O} \cdot \text{BF}_3$  o TfOH y aumentando la proporción de catalizador, la temperatura o el tiempo de reacción. Como en la serie anterior, el TfOH en diclorometano proporcionó los mayores rendimientos en los correspondientes DAFs (**37-**

**42**). En todos los casos se obtuvieron mezclas binarias de 1,2':2,1'-dianhidridos hexa-*O*-protegidos de di- $\beta$ -D-fructopiranososa (**37-39**) y de  $\alpha$ -D-fructopiranososa  $\beta$ -D-fructopiranososa (**40-42**) (Figura 23). De nuevo se observó un efecto estereodirector muy acusado de los grupos protectores de los hidroxilos en la esteoquímica de los centros espiroacetálicos. Mientras que los DAFs benzoilados **37** y **40** se obtuvieron en proporción relativa 1:1 (Tabla 1, entradas 10 y 11), en el caso de los derivados bencilados o alilados el correspondiente diastereoisómero no simétrico de configuración  $\alpha,\beta$  (**41** ó **42**) fue el compuesto mayoritario (Tabla 1, entradas 12-15).



**Figura 23.** Síntesis estereoselectiva de DAFs dipiranosídicos. Reactivos y condiciones: i)  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ , tolueno, o  $\text{TfOH}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 65-87%; ; ii)  $\text{NaMeO}$ ,  $\text{MeOH}$ , cuant.; iii)  $\text{H}_2$ , Pd, cuant.; iv)  $\text{PdCl}_2$ , cuant.

**Tabla 1.** Dimerización promovidas por ácido de derivados de 1,2-*O*-isopropilidén-D-fructosa (**22-24** y **28-30**) para dar DAFs (**31-33**, **34a-36** y **37-39**, **40-42**, respectivamente).

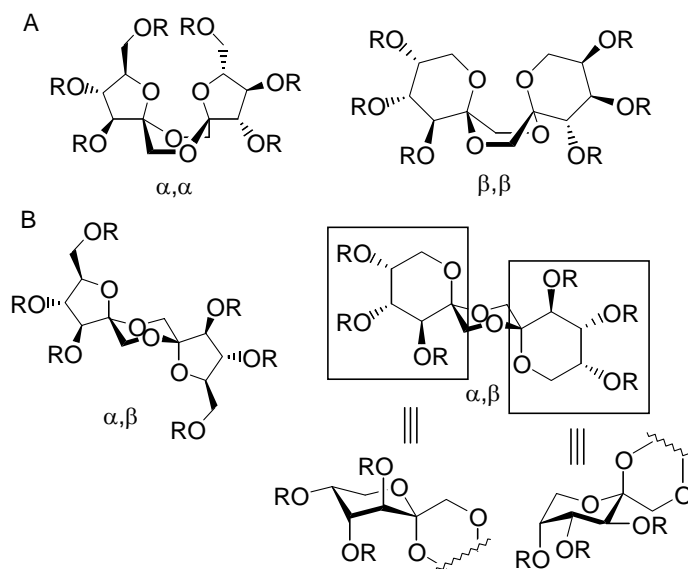
Entrada	Precursor	Promotor (eq)	Disolvente	T (°C)	Tiempo reacción	Rend. (%)	Productos (proporción)
1	<b>22</b>	ZnCl <sub>2</sub> ·Et <sub>2</sub> O (4.0)	Tolueno	50	16 h	15	<b>31:34</b> (2:3)
2	<b>22</b>	BF <sub>3</sub> ·Et <sub>2</sub> O (2.0)	Tolueno	4	16 h	40	<b>31:34</b> (24:1)
3	<b>22</b>	TfOH (1.5)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-78→20	2 h	91	<b>31:34</b> (25:1)
4	<b>23</b>	ZnCl <sub>2</sub> ·Et <sub>2</sub> O (4.0)	Tolueno	50	16 h	4	<b>32:35</b> (1:1)
5	<b>23</b>	BF <sub>3</sub> ·Et <sub>2</sub> O (1.0)	Tolueno	-20	4.5 h	64	<b>32:35</b> (2:5)
6	<b>23</b>	TfOH (1.5)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-78→20	1 h	75	<b>32:35</b> (1:2)
7	<b>24</b>	ZnCl <sub>2</sub> ·Et <sub>2</sub> O (4.0)	Tolueno	50	16 h	12	<b>33:36</b> (2:3)
8	<b>24</b>	BF <sub>3</sub> ·Et <sub>2</sub> O (1.0)	Tolueno	-20	3 h	75	<b>33:36</b> (1:5)
9	<b>24</b>	TfOH (1.5)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-78→20	1 h	92	<b>33:36</b> (1:7)
10	<b>28</b>	BF <sub>3</sub> ·Et <sub>2</sub> O (2.0)	Tolueno	20	72 h	80	<b>37:40</b> (1:1)
11	<b>28</b>	TfOH (2.0)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-78→20	3 h	87	<b>37:40</b> (1:1)
12	<b>29</b>	BF <sub>3</sub> ·Et <sub>2</sub> O (1.5)	Tolueno	-20	5 h	65	<b>38:41</b> (1:25)
13	<b>29</b>	TfOH (1.5)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-78→20	1.5 h	76	<b>38:41</b> (1:20)
14	<b>30</b>	BF <sub>3</sub> ·Et <sub>2</sub> O (1.5)	Tolueno	-20	5 h	68	<b>39:42</b> (1:7)
15	<b>30</b>	TfOH (1.5)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-78→20	1.5 h	87	<b>39:42</b> (1:6)

La purificación de isómeros individuales de DAFs hexa-*O*-protegidos de las mezclas binarias anteriores se llevó a cabo por cromatografía en columna. No obstante, en el caso de los derivados perbenzoilados (**31**, **34**, **37** y **40**) resultó recomendable la sustitución de los grupos benzoatos por grupos acetatos, previa a la etapa de cromatografía, con fines

preparativos. La estructura de todos los DAFs preparados en este estudio se confirmó mediante sus datos de espectroscopía de RMN, espectrometría de masas y microanálisis. Los desplazamientos químicos de los carbonos anoméricos (C-2, C-2') en los espectros de  $^{13}\text{C}$  RMN son particularmente útiles a la hora de asignar las configuraciones en los centros diespiroacetálicos, comportándose como una huella digital para una determinada estructura de DAF. La asignación estructural se confirmó, además, mediante la transformación de los DAFs protegidos en los correspondientes DAFs libres (**7**, **10**, **14** y **5**) mediante procedimientos convencionales y la comparación de sus datos fisicoquímicos con los descritos en la literatura. Las proporciones relativas de estereoisómeros en mezclas de reacción se determinaron por cromatografía de gases tras derivatización de los DAFs como los correspondientes éteres hexa-*O*-trimetilsililados, siguiendo el protocolo previamente descrito para la determinación de DAFs en alimentos.<sup>[43]</sup>

La posibilidad de controlar no sólo el tamaño de anillo, sino también la estereoquímica de los centros espiroacetálicos en la síntesis de DAFs, es un logro importante de esta metodología. Probablemente, al contrario de lo que sucede en la dimerización catalizada por ácidos minerales, la espiroacetalización en disolventes orgánicos ocurre bajo condiciones prácticamente irreversibles, limitando por tanto los procesos de isomerización de DAFs. Para confirmar este punto, el DAF dipiranosídico  $C_2$  simétrico hexabencilado **38** se sometió a las condiciones de reacción utilizadas previamente para promover la dimerización de **29**. Después de 24 h, no se detectó isomerización en el diastereoisómero no simétrico **41**, que era el producto mayoritario de la reacción, lo que apoya la hipótesis anterior. La preferencia por estructuras de DAFs no simétricas frente a las  $C_2$  simétricas en el caso de grupos protectores no participantes (bencilo y alilo) puede racionalizarse atendiendo a la estabilidad relativa del anillo de 1,4-dioxano incipiente que conduce a uno u otro isómero. En el caso del isómero de configuración  $\alpha,\beta$ , el anillo central puede acomodar los sustituyentes oxigenados en disposición axial y los sustituyentes carbonados en disposición ecuatorial en una conformación de silla. En cambio, esto no es posible para los isómeros  $C_2$  simétricos, los

cuales deben adoptar una conformación de bote o bote torcido en el anillo central para satisfacer el efecto anomérico en ambos centros acetálicos, una situación menos favorable (Figura 24).

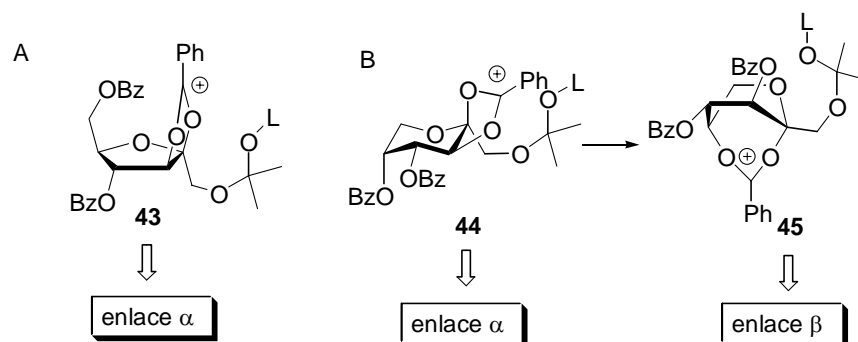


**Figura 24.** Conformaciones en el anillo central de dioxano para diespiroacetales de simetría  $C_2$  (A) y asimétricos (B).

La dimerización de sustratos que portan grupos protectores participantes de tipo éster (**22** y **28**) transcurre, probablemente, a través de intermedios catiónicos aciloxonio. La menor reactividad de estas especies, en comparación con la de los cationes fructosiloxocarbenio, está de acuerdo con la menor tendencia a dimerizar observada para los derivados de 1,2-*O*-isopropilidénfructosa benzoilados **22** y **28** (Tabla 1). En la serie de derivados de fructofuranosa, la formación de un catión 2,3-aciloxonio *cis*-fusionado **43** impide el ataque sobre la cara  $\beta$  de la unidad de fructosa, tanto en la etapa de glicosidación como en la de espirociclación (Figura 25). En consecuencia, el isómero de configuración di- $\alpha$  **31**, termodinámicamente menos favorecido, se forma de manera muy mayoritaria. En la serie de los derivados de D-fructopiranososa, sin embargo, la



glicosidación del correspondiente catión 2,3-aciloxonio **44** puede competir con el ataque del grupo benzoato sobre la posición C-5 para dar un intermedio de tipo 2,5-aciloxonio **45**, bloqueando en este caso la cara  $\alpha$  del monosacárido (Figura 25). Posteriormente, este intermedio sufriría la reacción de glicosidación—espiroacetalización para conducir selectivamente al dianhidrido de configuración di- $\beta$  **37**. Hay que señalar que en los derivados del 1,2':2,1'-dianhidrido de  $\alpha$ -D-fructopiranososa  $\beta$ -D-fructopiranososa, las unidades  $\alpha$  y  $\beta$  adoptan conformaciones de silla  ${}^4C_1$  y  ${}^1C_4$ , respectivamente, para acomodar el efecto anomérico. Las interacciones estéricas desfavorables del ciclo  $\alpha$  se compensan con la mayor estabilidad del anillo central en la conformación de silla de los DAFs no simétricos. Esta situación no es posible en el caso de derivados  $C_2$  simétricos. De hecho, no se conoce el DAF dipiranosídico de configuración  $\alpha$  en ambos centros espiroacetálicos. Probablemente, el fructodisacárido  $\alpha$ -(2 $\rightarrow$ 1) que resultaría del intermedio 2,3-aciloxonio sufre necesariamente la reacción de espirociclación por la cara  $\beta$  de la segunda unidad de fructopiranososa para dar **40**. La superposición de ambas rutas conduce a una mezcla equimolecular de ambos diastereoisómeros **37** y **40**.



**Figura 25.** Estructura más probable para los cationes de aciloxonio implicados en la glicosidación-espirocetalización de precursores benzoilados.

En conclusión, los resultados comentados en este apartado demuestran que los derivados de 1,2-*O*-isopropilidén- $\beta$ -D-fructosa son precursores adecuados para la síntesis de DAFs difuranosídicos y dipiranosídicos. Tanto el complejo trifluoruro de boro-dietil

eterato como el ácido triflico son capaces de promover la desprotección del grupo acetal y la dimerización a los correspondientes espirodisacáridos en disolventes orgánicos. Tanto el tamaño de anillo como la estereoquímica de los estereocentros espiroacetálicos generados pueden controlarse seleccionando adecuadamente los grupos protectores de los hidroxilos: los grupos no participantes favorecen la formación de estructuras no simétricas en tanto que los grupos participantes favorecen los isómeros  $C_2$  simétricos.<sup>[63]</sup>

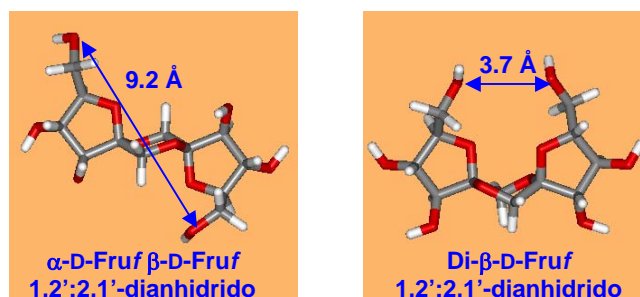
#### **4.2.2 Síntesis estereoselectiva de DAFs mediante transferencia intramolecular del aglicón.**

En el apartado anterior hemos desarrollado una estrategia para la síntesis de dianhidridos de fructosa a partir de precursores monosacarídicos. La transformación global es, formalmente, un proceso de dimerización. En este apartado se recogen los resultados obtenidos aplicando el concepto *de transferencia intramolecular del aglicón* al control de la estereoquímica en procesos de espiroacetalización. Este concepto fue introducido por Hindsgaul<sup>[64-66]</sup> y Stork<sup>[67,68]</sup> para la síntesis de  $\beta$ -manósidos, y consiste básicamente en la unión del donador y el aceptor mediante un espaciador estable en las condiciones de la reacción de glicosidación. Consecuentemente, la formación de la unión glicosídica pasa a ser un proceso intramolecular que conduce a un derivado macrocíclico. La estructura macrocíclica condiciona, a su vez, la estereoquímica de las reacciones de glicosidación.

##### **4.2.2.1 Dianhidridos de difructofuranosa.**

La configuración de los centros espiroacetálicos en los DAFs determina la conformación del anillo central de 1,4-dioxano (silla o bote). Esto, a su vez, tiene como consecuencia la existencia de una marcada diferencia en la distancia entre los grupos hidroxilos de las subunidades de fructofuranosa en los DAFs no simétricos y los que

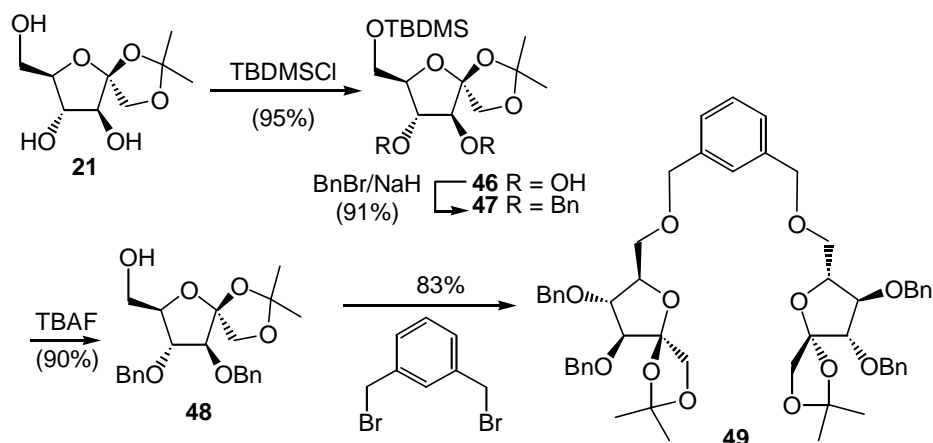
presentan simetría  $C_2$  (Figura 26). En el caso de los dianhidridos difructofuranosídicos, la incorporación de un espaciador de geometría adecuada entre las posiciones primarias debe favorecer la conformación de bote, con lo que quedarían próximos las posiciones O-6 y O-6', situadas en subunidades distintas, permitiendo así la síntesis estereoselectiva de derivados  $C_2$  simétricos.



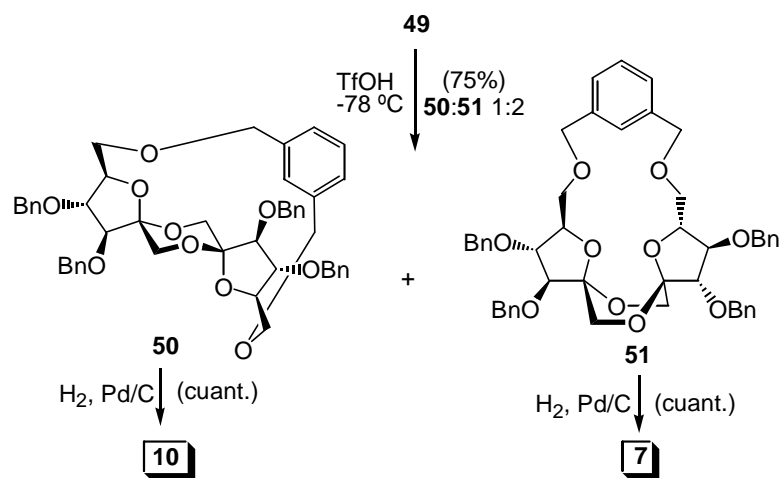
**Figura 26.** Distancias entre los grupos hidroxilos de las diferentes unidades de fructofuranosilo en DAFs asimétricos y simétricos.

En una primera aproximación, hemos empleado un espaciador de *m*-xilenileno, usado anteriormente por Schmidt<sup>[69-71]</sup> en síntesis oligosacáridica. La preparación del derivado de 1,2-*O*-isopropilidén-β-D-fructofuranosa (**49**) se llevó a cabo mediante una secuencia de reacciones que implica la protección selectiva del hidroxilo primario del derivado acetinado **21** para dar el correspondiente *tert*-butildimetilsilil éter **46** seguida de bencilación de los grupos hidroxilos secundarios ( $\rightarrow$ **47**), el tratamiento con fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF) para dar el compuesto **48** y, finalmente, la reacción del alcohol resultante con  $\alpha,\alpha'$ -dibromo-*m*-xileno para dar **49** (Figura 27). La desprotección del grupo acetal en el dímero **49**, la glicosilación intramolecular y la espirociclación transcurrieron de modo sucesivo, en un proceso tipo “tanden”, por tratamiento con ácido trifluorometanosulfónico (TfOH) en diclorometano. Se obtuvo, de esta manera, una

mezcla inseparable de los isómeros  $\alpha,\beta$ - (**50**) y  $\alpha,\alpha$ - (**51**) en proporción relativa 1:2 y con un rendimiento del 75% (Figura 28). La estructura de **50** y **51** se confirmó mediante hidrogenación catalítica para dar los correspondientes DAFs libres **10** y **7**, seguida de identificación inequívoca de éstos por cromatografía de gases.



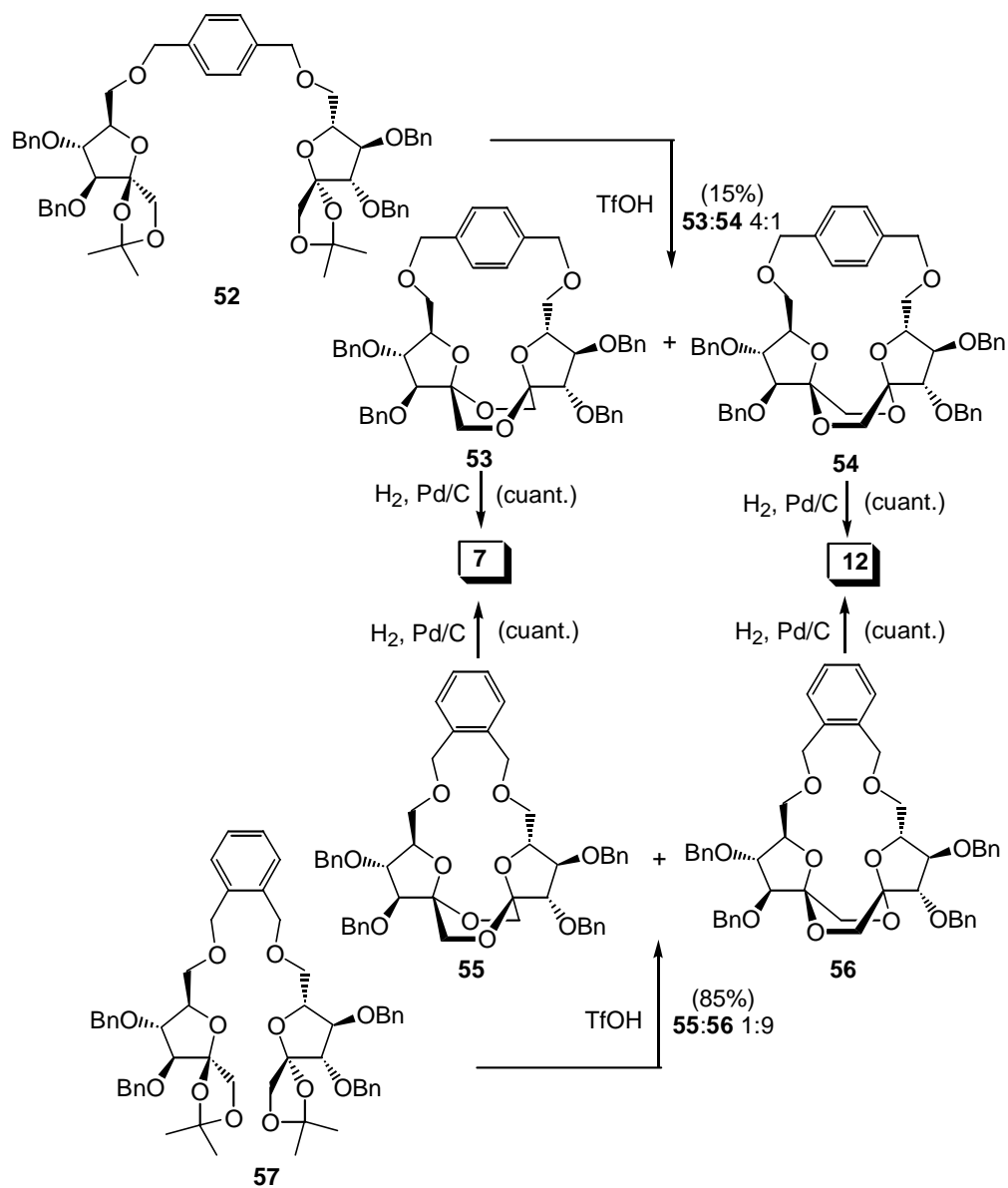
**Figura 27.** Síntesis del derivado dimérico de fructofuranosa con un puente de *m*-xilenileno.



**Figura 28.** Síntesis estereoselectiva de dianhidridos difuranosídicos con un puente de *m*-xilenileno.

Es interesante señalar que, bajo condiciones de reacción idénticas, el derivado monomérico **23** condujo a una mezcla de los DAFs hexabencilados  $\alpha,\beta$ - y  $\alpha,\alpha$ - en proporción relativa 2.5:1 (ver apartado anterior, Figura 22), de acuerdo con su estabilidad termodinámica relativa. Puede concluirse, por tanto, que el puente de *m*-xilenileno favorece efectivamente el DAF  $C_2$  simétrico con configuración anomérica  $\alpha$  en ambos centros acetálicos (**51**), aunque es demasiado flexible para evitar la formación del diastereoisómero no simétrico  $\alpha,\beta$  (**50**). No se observó la presencia del diastereoisómero de configuración di- $\beta$  en estas condiciones.

Con objeto de limitar la flexibilidad del sistema, se prepararon los derivados diméricos **52** y **57** que contienen un puente de *p*- y *o*-xilenileno, respectivamente. El tratamiento con ácido trifluorometanosulfónico del derivado **52** permitió aislar una mezcla de los DAFs  $C_2$  simétricos **53** ( $\alpha,\alpha$ ) y **54** ( $\beta,\beta$ ) en relación 4:1 aunque, con un rendimiento muy bajo (15%). En el caso del derivado **57**, con el espaciador más corto, la reacción de glicosilación-espirociclación transcurrió con un 85% de rendimiento y condujo al di- $\beta$ -DAF **56** con un 90% de exceso diastereoisomérico (d.e.) sobre el derivado de configuración di- $\alpha$  **55**. Los compuestos **55** y **56** pudieron separarse por cromatografía en columna de gel de sílice. La hidrogenolisis en presencia de catalizador de paladio de los DAFs bencilados **55** y **56** permitió aislar los di- $\alpha$ - (**7**) y di- $\beta$ - (**12**) DAFs con rendimiento cuantitativo (Figura 29).



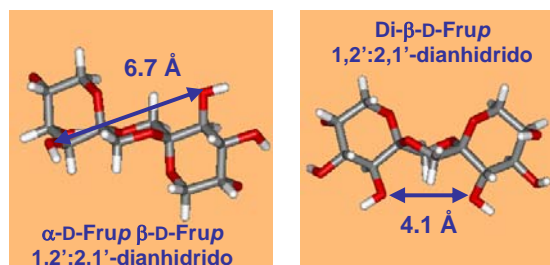
**Figura 29.** Síntesis estereoselectiva de dianhidridos difuranosídicos con puentes de *p*- y *o*-xilenileno.

#### 4.2.2.2 Dianhidridos de difructopiranososa.

Como en el caso de los dianhidridos de difructofuranosa, los dianhidridos espiroacetálicos que incorporan dos unidades de difructopiranososa adoptan una conformación de silla en el caso de que los dos centros acetálicos tengan distinta configuración y una conformación de bote cuando ambos tienen la misma configuración. Si bien son posibles tres combinaciones anoméricas,  $\alpha,\beta$ ,  $\beta,\beta$  y  $\alpha,\alpha$ , no se conoce el dianhidrido dipiranosídico de configuración di- $\alpha$ . La razón está, probablemente, en la mucha menor estabilidad de los  $\alpha$ -D-fructopiranosidos en comparación con los correspondientes glicósidos de configuración  $\beta$ . Para poder satisfacer el efecto anomérico y situar el voluminoso grupo hidroximetilo en disposición ecuatorial, los primeros deben adoptar una conformación de silla  ${}^4C_1$ , lo que sitúa los sustituyentes sobre C-3 y C-4 en disposición axial. En el caso de los  $\beta$ -fructopiranosidos, esto se consigue en la conformación de silla  ${}^1C_4$ , en la que sólo el sustituyente sobre C-5 se encuentra en disposición axial. De hecho, en el caso del 1,2':2,1'-dianhidrido de  $\alpha$ -D-fructopiranososa  $\beta$ -D-fructopiranososa (**5**), las dos subunidades de piranososa adoptan conformaciones diferentes. La pérdida de estabilidad en relación con la configuración  $\beta$  en la silla  ${}^1C_4$  está compensada por la menor energía de la conformación de silla del anillo central de 1,4-dioxano (Figura 24), en comparación con la conformación de bote en el caso del 1,2':2,1'-dianhidrido de di- $\beta$ -D-fructopiranososa (**14**). El resultado es que ambos dianhidridos tienen una estabilidad parecida, obteniéndose en proporciones similares en condiciones termodinámicas.

Del análisis de las estructuras de **5** y **14** (Figura 30) se desprende que la distancia entre los hidroxilos secundarios sobre los carbonos C-3 es significativamente menor en el caso del diastereoisómero  $\beta,\beta$ . La introducción de un elemento de restricción entre estas posiciones debe, por tanto, favorecer la formación de **14**. Para confirmar esta hipótesis, hemos preparado derivados diméricos de D-fructopiranososa unidos a través de las

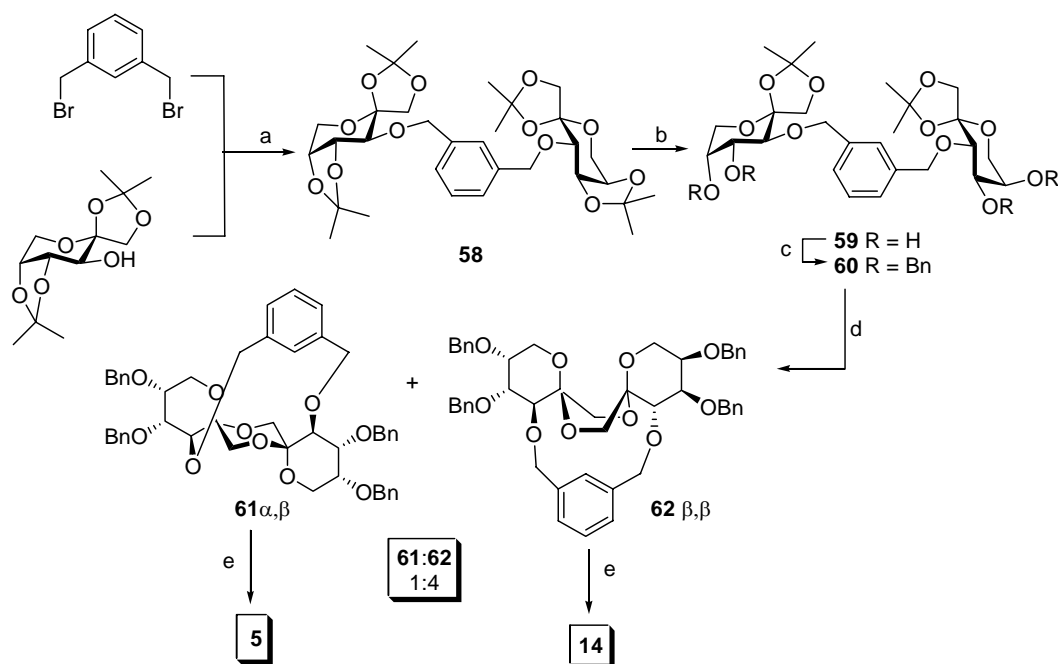
posiciones O-3 por espaciadores de xilenileno y hemos estudiado la reacción de espiroacetalación correspondiente.



**Figura 30.** Distancias entre los grupos hidroxilos de las diferentes unidades de fructopiranosilo en DAFs asimétricos y simétricos.

La reacción de la 1,2:4,5-di-*O*-isopropilidén-β-D-fructopiranososa **25** con el α,α'-dibromo-*m*-xileno proporcionó el derivado dimérico **58**. Intentos de llevar a cabo la reacción de glicosidación-espiroacetalización catalizada por ácido trifílico de **58**, siguiendo el procedimiento anteriormente comentado para el caso de derivados de fructofuranosa, condujeron a mezclas complejas de productos, como consecuencia de la labilidad del grupo isopropilideno no anomérico en estas condiciones. Con objeto de bloquear la forma de piranososa, se llevó a cabo la hidrólisis selectiva del acetal sobre O-4 y O-5, para dar **59**, por tratamiento de **58** con ácido acético acuoso al 60%, y se protegieron estas posiciones como los correspondientes éteres bencílicos (→ **60**). El tratamiento de **60** con ácido trifílico en diclorometano condujo a la formación de DAFs dipiranosídicos, aislándose los diastereoisómeros de configuración α,β (**61**) y β,β (**62**) en proporción relativa 1:4 y con un rendimiento global del 38%.

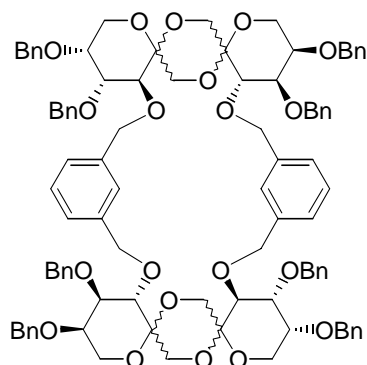




**Figura 31.** Síntesis estereoselectiva de dianhidridos dipiranosídicos con puente de *m*-xilenileno. Reactivos y condiciones: a) NaH, DMF, r.t., 1 h, 84%; b) 60% aq. AcOH, 45 °C, 2 h, 62%; c) BnBr, NaH, DMF, r.t., 1 h, 75%; d) TfOH, 8 h, 38%; e) H<sub>2</sub>, Pd-C, cuant.

El menor rendimiento de la reacción de formación de DAFs a partir de **60**, en comparación con la correspondiente reacción en la serie furanosídica (ver Figura 28), hay que atribuirlo a la mayor rigidez de la estructura pentacíclica, al estar el puente de xilenileno unido a posiciones secundarias. Como resultado, el ciclo mayor tiene sólo 13 vértices (trioxaciclotridecano) frente a 17 vértices en el caso de **50** y **51** (pentaoxacicloheptadecano). Probablemente, la reacción de glicosidación intramolecular compite en este caso con la intermolecular, dando lugar a derivados en los que dos unidades de DAF están unidas por dos puentes de xilenileno. De hecho, de la mezcla de reacción de **60** se aisló una fracción mayoritaria (50%) de peso molecular doble (espectrometría de masas). Las posibles combinaciones diastereoisoméricas para esta estructura se elevan a cuatro ( $\alpha,\beta:\alpha,\beta$ ;  $\alpha,\beta:\beta,\alpha$ ;  $\alpha,\beta:\beta,\beta$ ;  $\beta,\beta:\beta,\beta$ ), sin que pudiese aislarse

ningún producto puro. El análisis del espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN de la mezcla mostró, en la región de los carbonos anoméricos C-2, señales mayoritarias para la configuración  $\alpha,\beta$ , de acuerdo con el hecho de que, en ausencia de restricciones de distancia, ésta es la subestructura favorecida en el caso de sustituyentes bencílicos.

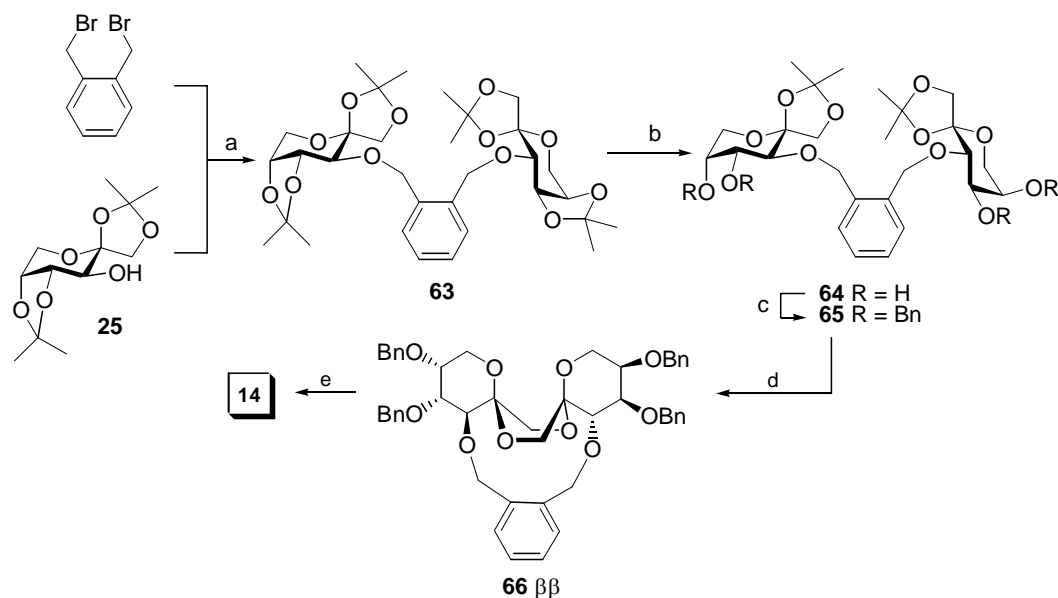


**Figura 32.** Posible estructura de los productos diméricos formados en la reacción de **60** con ácido trifílico.

La formación mayoritaria del diastereoisómero  $\beta,\beta$  **62** en la reacción anterior confirma la hipótesis de que la restricción de la distancia entre las posiciones O-3 favorece la conformación de bote en el ciclo de 1,4-dioxano central. En ausencia del puente de xilenileno (ver Figura 23 y Tabla 1), la proporción relativa entre los DAFs  $\alpha,\beta$  (**41**) y  $\beta,\beta$  (**38**) es de 25:1, frente a 1:4 para **61** y **62**. Cabe esperar que la reducción de esta distancia mediante la introducción de un puente de *o*-xilenileno favorezca aún más el isómero simétrico.

La preparación del correspondiente precursor **65** se efectuó siguiendo una secuencia de reacciones análogas a las ya comentadas para el derivado de *m*-xilenileno **60** (Figura 31). De la reacción de **65** con ácido trifílico en diclorometano se aislaron, como en el caso anterior, dos fracciones con pesos moleculares correspondientes a productos de glicosidación-espiroacetalización intramolecular e intermolecular, respectivamente. La

segunda (48%) resultó ser una mezcla inseparable, mientras que la primera (30%) contenía, exclusivamente, el dianhidrido simétrico **66**. La menor distancia entre los dos sustituyentes *orto* en comparación con el derivado *meta* es, probablemente, incompatible con la estructura del isómero  $\alpha,\beta$ .

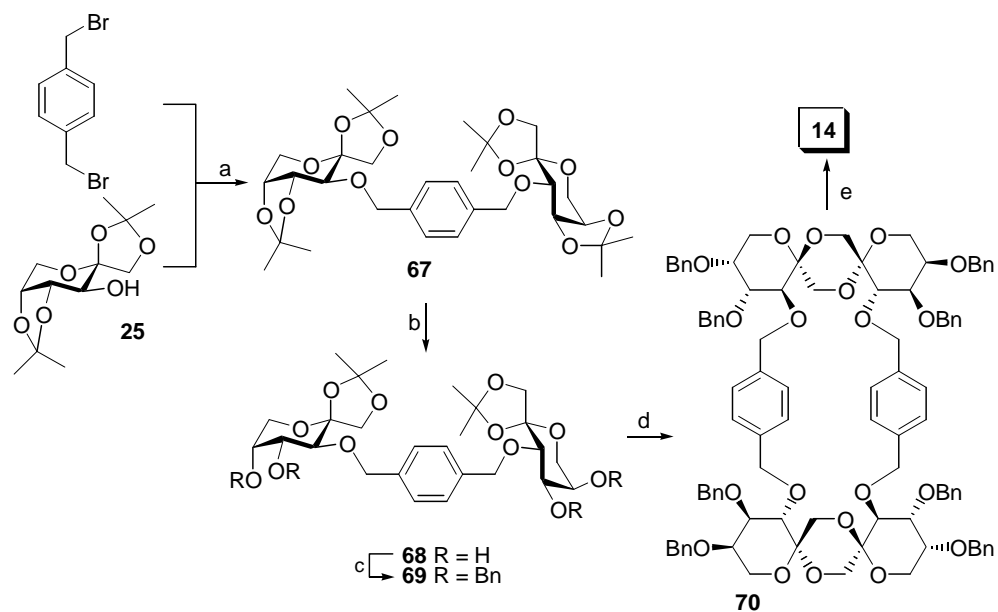


**Figura 33.** Síntesis estereoselectiva de dianhidridos dipiranosídicos con puente de *o*-xililileno. Reactivos y condiciones: a) NaH, DMF, r.t., 1 h, 75%; b) 60% aq. AcOH, 45 °C, 2 h, 70%; c) BnBr, NaH, DMF, r.t., 15 min, 75%; d) TfOH, 8 h, 30%; e) H<sub>2</sub>, Pd-C, cuant.

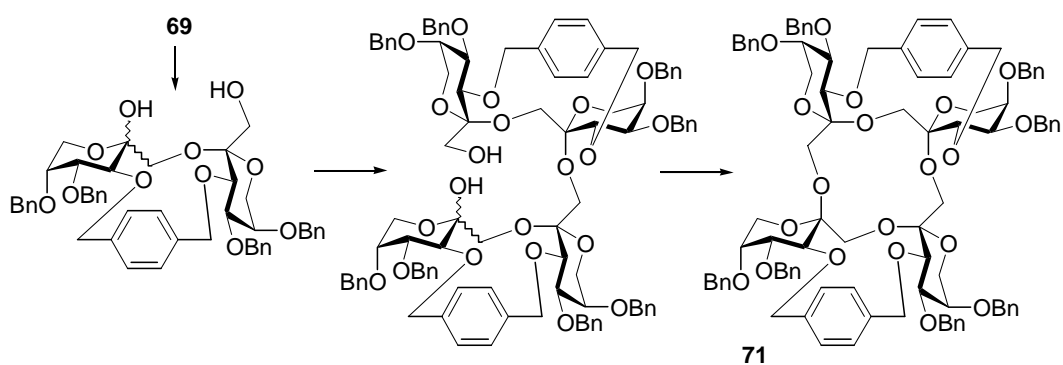
En el curso de este trabajo, nos pareció interesante comparar los resultados obtenidos con los espaciadores de *o*- y *m*-xililileno con los del isómero de posición *para*. En principio, este espaciador tiene en común con el *orto* el aportar mayor rigidez a la estructura que el puente *meta*. Incluso en el caso de los derivados furanosídicos, el puente *para* entre posiciones primarias resultó incompatible con la conformación de silla para el anillo central (Figura 29). Además, impone una distancia mínima entre las posiciones benéficas (7 Å) mucho mayor que la correspondiente para el isómero *orto* (2.8 Å) o

incluso meta (5 Å). Estos datos sugieren que el puente de *p*-xilenileno entre las posiciones O-3 es incompatible con la estructura de dianhidrido, o al menos la distorsionaría mucho, y que, por tanto, debería favorecer la formación de derivados oligoméricos.

Para la preparación del precursor de fructopiranososa requerido **69** a partir de **25** y  $\alpha,\alpha'$ -dibromo-*p*-xileno, se siguió la estrategia ya comentada y que implica la desacetilación selectiva del aducto **67** para dar **68** y la posterior protección de los grupos hidroxilos. De la reacción de **69** con ácido tríflico y posterior purificación por cromatografía en columna se aislaron, como en los casos anteriores, dos fracciones (20% y 56%, respectivamente). Los datos de espectrometría de masas y de RMN de la segunda se corresponden con los de una mezcla compleja de derivados diméricos cuya estructura es, probablemente, análoga a la representada en la Figura 32. La primera fracción resultó ser, por el contrario, un producto único y simétrico, constituido exclusivamente por unidades de  $\beta$ -D-fructopiranososa, a la vista de sus espectros de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  RMN. La espectrometría de masas indicó un peso molecular doble del esperado para un DAF e idéntico al encontrado para la segunda fracción. Estos datos son compatibles, en principio, con la estructura de la Figura 32, con puentes de *p*-xilenileno, para el caso en que las dos subunidades de dianhidridos tienen la configuración  $\beta,\beta$  (**70**, Figura 34). Sin embargo, no era esperable que esta estructura alcanzase una proporción significativa en la mezcla de derivados diméricos, dado que los resultados previos indicaban que, en ausencia de restricción entre las unidades de fructosa unidas a través de los puentes de dioxano, la configuración  $\alpha,\beta$  está muy favorecida (ver datos para la dimerización de la 3,4,5-tri-*O*-bencil-1,2-*O*-isopropilidén- $\beta$ -D-fructopiranososa **29**). Esto nos hizo considerar para este producto la estructura ciclotetrasacáridica (ciclofructina) **71** (Figura 35), para la que los datos de RMN y EM son también compatibles. La posible formación de **71** resultaría de una doble glicosidación intermolecular seguida de una tercera glicosidación intramolecular. Se conocen varias ciclofructinas con uniones  $\beta$ -(2 $\rightarrow$ 1) derivadas de la D-fructofuranosa,<sup>[72-76]</sup> formadas por vía enzimática a partir de la inulina.

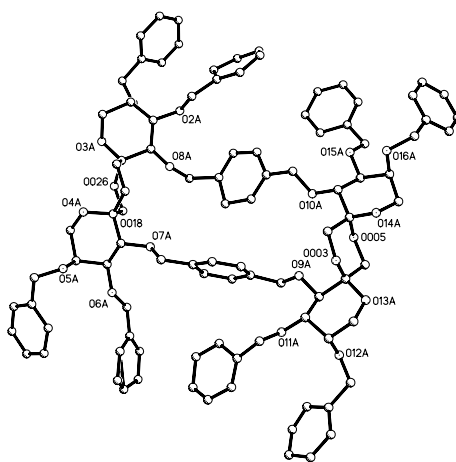


**Figura 34.** Síntesis estereoselectiva de dianhidridos dipiranosídicos con puente de *p*-xilenileno. Reactivos y condiciones: a) NaH, DMF, r.t., 1 h, 83%; b) 60% aq. AcOH, 45 °C, 2 h, 72%; c) BnBr, NaH, DMF, r.t., 15 min, 82%; d) TfOH, 1 h, 20%; e) H<sub>2</sub>, Pd-C, HCOOH, cuant.



**Figura 35.** Estructura alternativa para el compuesto resultante de la reacción de dimerización de **69**.

La desprotección de los grupos hidroxilos en **70** por hidrogenolisis usando Pd/C en metanol en presencia de ácido fórmico condujo al dianhidrido **14** como único producto, lo que apoya fuertemente la estructura **70** para el compuesto de dimerización de **69**. No obstante, el medio ácido necesario para llevar a término la reacción de desprotección podría provocar la isomerización del ciclotetrasacárido libre en el correspondiente espirodisacárido. Una confirmación definitiva de la estructura de **70** se obtuvo por difracción de rayos X de monocristal (Figura 36). Los datos indican inequívocamente la presencia de dos puentes de *p*-xileno que conectan las posiciones O-3 entre dos subunidades de 1,2':2,1'-dianhidrido de di- $\beta$ -D-fructopiranososa.



**Figura 36.** Estructura cristalina del compuesto **70**.

#### 4.2.2.3. Dianhidridos mixtos de fructofuranosa y fructopiranososa.

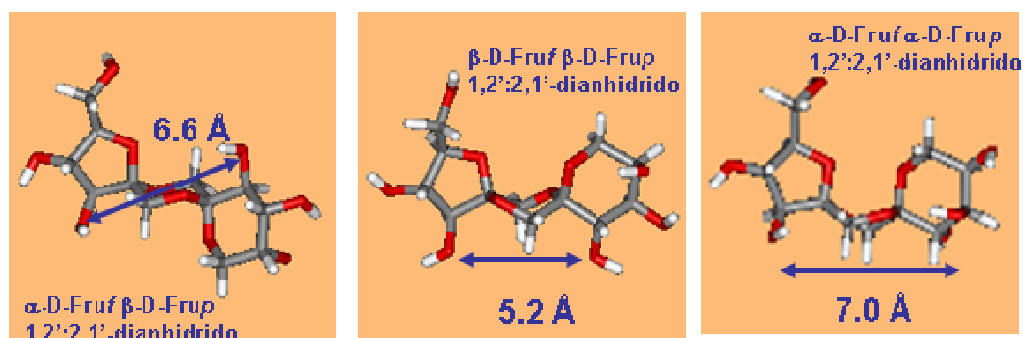
Los resultados comentados en los apartados 4.2.2.1. y 4.2.2.2. demuestran la validez de la aplicación del concepto de *transferencia intramolecular del aglicón* a la síntesis estereoselectiva de espiroacetales tricíclicos. La incorporación de puentes de xilenileno entre hidroxilos homólogos de las dos subunidades de D-fructosa, en

combinación con el uso de grupos protectores que bloqueen la forma cíclica de furanosa o piranosa, permite dirigir el curso estereoquímico de la reacción hacia los diastereoisómeros que tienen idéntica configuración en ambos centros espiroacetálicos. No obstante, tal y como está formulada, la estrategia tiene una limitación importante: sólo es aplicable a la preparación de derivados con simetría  $C_2$ .

La preparación de DAFs no simétricos en los que las dos subunidades de D-fructosa tienen el mismo tamaño de anillo es abordable a partir de precursores monosacáridicos, como se describe en el apartado 4.2.1. Sin embargo, la preparación de diastereoisómeros con diferente tamaño de anillo en los monosacáridos constituyentes supone un reto importante. De los cuatro DAFs diespiránicos de este tipo posibles, los 1,2':2,1'-dianhidridos de  $\beta$ -D-fructofuranosa  $\alpha$ -D-fructopiranosa (**6**),  $\alpha$ -D-fructofuranosa  $\beta$ -D-fructopiranosa (**9**),  $\alpha$ -D-fructofuranosa  $\alpha$ -D-fructopiranosa (**11**) y  $\beta$ -D-fructofuranosa  $\beta$ -D-fructopiranosa (**13**), el segundo de ellos es el DAF más estable de los 13 isómeros que se originan por activación ácida o térmica de la D-fructosa, pudiendo aislarse de mezclas obtenidas en condiciones de control termodinámico. Por el contrario, no se ha descrito hasta la fecha ningún método de síntesis estereoselectiva para los otros DAFs de este grupo, identificados como productos minoritarios en la mezcla anterior.

El análisis de las estructuras de los DAFs mixtos con diferente configuración en los dos centros espiroacetálicos (**6** y **9**) y de los que tienen idéntica configuración en las posiciones anoméricas (**11** y **13**) pone de manifiesto que, como ocurría en el caso de los DAFs análogos dipiranosídicos **5** y **14**, la distancia entre los hidroxilos sobre C-3 es significativamente diferente en uno y otro caso, como consecuencia de la conformación de silla o bote, respectivamente, del ciclo central de 1,4-dioxano. Por otra parte, el hecho de que la unidad de  $\alpha$ -D-fructopiranosa deba adoptar la conformación  ${}^4C_1$  para satisfacer el efecto anomérico, con el hidroxilo sobre C-3 en disposición axial, hace que la distancia O-3—O-3' sea bastante mayor en **11** (7 Å) que en **13** (5.2 Å; Figura 37). La introducción de una restricción de distancia entre estas posiciones parece, pues, una estrategia

apropiada para abordar la síntesis estereoselectiva del diastereómero de configuración  $\beta,\beta$  **13**.



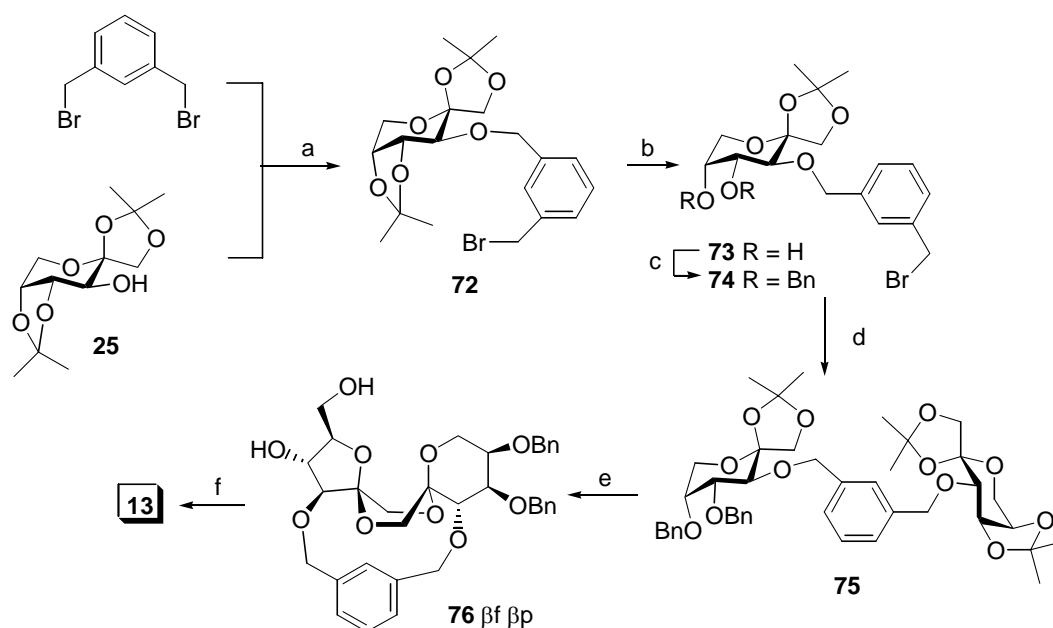
**Figura 37.** Distancias entre los grupos hidroxilos sobre C-3 de las diferentes unidades de fructosa en los DAFs mixtos (furanosa-piranososa) **9**, **13** y **11**.

La extensión de la metodología basada en la transferencia intramolecular del aglicón, haciendo uso de espaciadores de xilenileno, a la preparación de DAFs mixtos de furanosa y piranososa requeriría, en principio, conectar a través de las posiciones O-3 un derivado de D-fructofuranosa y otro de D-fructopiranososa. Si bien la funcionalización selectiva en O-3 es sencilla en el caso de la D-fructopiranososa, aprovechando la accesibilidad del derivado 1,2:4,5-di-*O*-isopropilidén **25**, no es tan evidente en el caso de la D-fructofuranosa. Alternativamente, es posible utilizar un precursor difructopiranosídico en el que una de las dos subunidades monosacáridicas pueda reorganizarse a fructofuranosa en las condiciones de la reacción de glicosidación-espiroacetalización. Dada la mayor simplicidad del esquema sintético, esta segunda aproximación es la que hemos explorado en esta Tesis.

La reacción del derivado diacetinado **25** con un exceso de  $\alpha,\alpha'$ -dibromo-*m*-xileno permitió aislar el compuesto de monoación **72**, que conserva un sustituyente bromo en posición bencílica. Dado que el grupo isopropilideno no anomérico no es estable en las condiciones de dimerización, se efectuó su hidrólisis selectiva con ácido acético al 60% a 45 °C ( $\rightarrow$ **73**) y se protegieron los grupos hidroxilos como los éteres



bencílicos correspondientes por reacción con un exceso de bromuro de bencilo en presencia de hidruro de sodio ( $\rightarrow$ 74). Estas transformaciones no afectaron al sustituyente bromobencílico, que se utilizó en la siguiente etapa para efectuar el acoplamiento con la 1,2:4,5-di-*O*-isopropilidén-D-fructosa **25** por reacción con el hidroxilo sobre C-3 en presencia de hidruro sódico para dar el precursor no simétrico **75** (Figura 38).



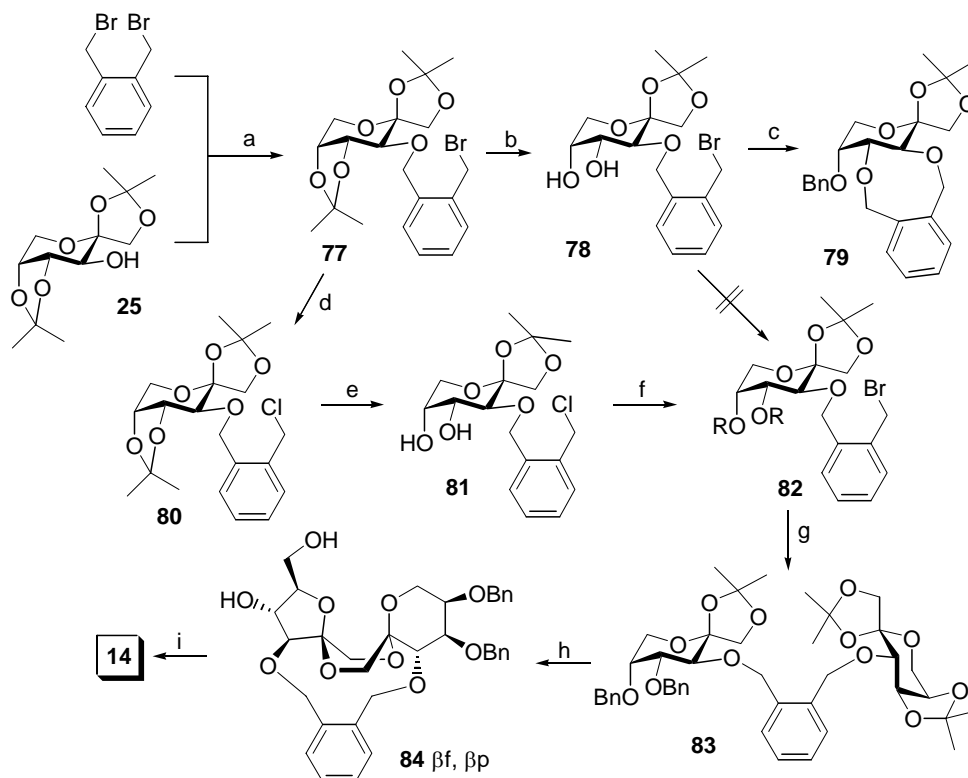
**Figura 38.** Reactivos y condiciones: a) NaH, DMF, r.t., 24 h, 57%; b) 60% aq. AcOH, 45 °C, 2 h, 70%; c) BnBr, NaH, DMF, r.t., 1 h, 65%; d) NaH, DMF, r.t., 2.5 h, 65%; e) TfOH, 8 h, 28%; f) H<sub>2</sub>, Pd-C, cuant.

La activación de **75**, utilizando ácido triflico como promotor en diclorometano, provoca en este caso la hidrólisis del grupo isopropilideno no anomérico, permitiendo la existencia de un equilibrio entre las formas cíclicas de piranosa y furanosa en la unidad correspondiente de D-fructosa. Dada la mayor reactividad del catión

fructofuranosiloxocarbenio en comparación con el isómero de seis vértices, cabe esperar que, en condiciones cinéticas, la reacción de dimerización subsiguiente favorezca la formación del DAF de tipo furanosa-piranososa frente al derivado de dipiranososa. De acuerdo con esta hipótesis, en la fracción disacarídica de la mezcla de reacción (28%) únicamente se detectó el compuesto **76**, con estructura de 1,2':2,1'-dianhidrido de  $\beta$ -D-fructofuranosa  $\beta$ -D-fructopiranososa. La hidrogenación catalítica de los grupos bencílicos proporcionó el DAF libre **13** con rendimiento cuantitativo.

La estrategia descrita constituye la primera síntesis estereoselectiva de este compuesto. El modesto rendimiento en la reacción de glicosidación—espirociclación intramolecular se debe, fundamentalmente, a la competencia con reacciones de dimerización intermoleculares. En principio, la disminución de la distancia del espaciador entre las posiciones O-3, mediante la sustitución del espaciador de *m*-xilenileno por otro de *o*-xilenileno debe favorecer el proceso intramolecular al acercar las posiciones reactivas.

Intentos de preparar el precursor no simétrico **83**, análogo a **75** pero con el espaciador de *o*-xilenileno, a partir de la diacetón-D-fructopiranososa **25**, siguiendo un esquema de reacción similar, fueron infructuosos. Si bien las etapas correspondientes a la introducción del espaciador ( $\rightarrow$ **77**) e hidrólisis selectiva del grupo isopropilideno no anomérico ( $\rightarrow$ **78**) transcurrieron con buenos rendimientos, la posterior bencilación condujo, exclusivamente, al derivado **79**, resultante del ataque nucleofílico intramolecular del anión alcóxido en C-4 sobre el carbono bencílico. No se detectó la formación del derivado dibencilado **82** a pesar de utilizar grandes excesos de cloruro de bencilo (Figura 39).

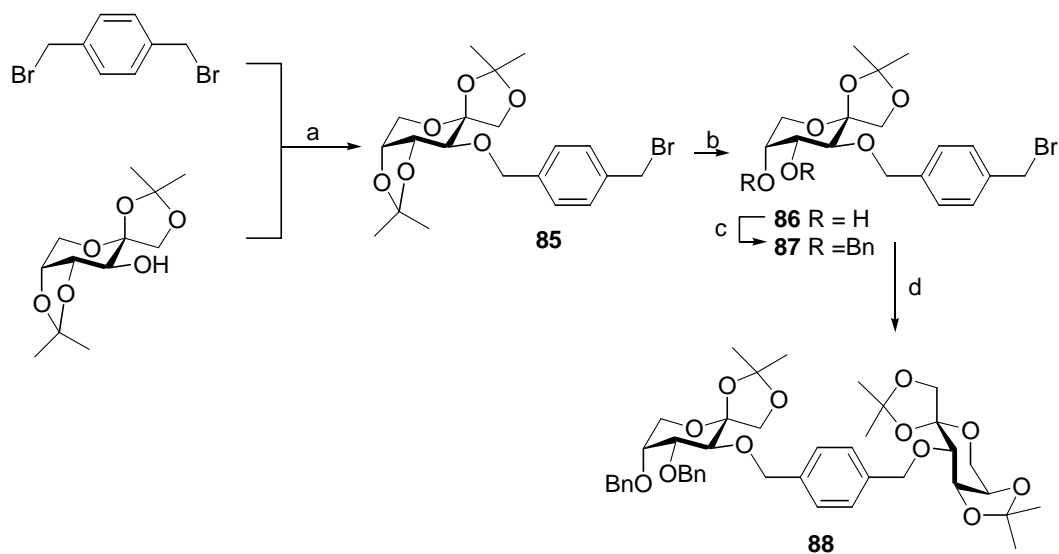


**Figura 39.** Reactivos y condiciones: a) NaH, DMF, r.t., 16 h, 73%; b) 60% aq. AcOH, 45 °C, 2 h, 70%; c) BnBr, NaH, DMF, r.t., 30 min, 65%; d) NaCl, DMF-agua, 60 °C, 16 h, 95%; e) 60% aq. AcOH, 45 °C, 2 h, 88%; f) BnBr, NaH, DMF, 50 °C, 2 h, 70%; g) **25**, NaH, DMF, r.t., 1 h, 70%; h) TfOH, 8 h, 41%; i) H<sub>2</sub>, Pd-C, cuant.

Con objeto de disminuir la reactividad de la posición bromobencílica de **78**, se procedió a reemplazar el sustituyente bromo por un sustituyente cloro, mediante reacción de **77** con cloruro sódico en dimetilformamida ( $\rightarrow$ **80**) y posterior hidrólisis selectiva del grupo isopropilideno no amomérico ( $\rightarrow$ **81**). La menor tendencia del cloro a comportarse como grupo saliente, en comparación con el bromo, permite ahora realizar la bencilación de los hidroxilos sobre C-4 y C-5, por reacción con un exceso de bromuro de bencilo, sin

que se observe en este caso competencia con la reacción intramolecular. Puesto que en el curso de la reacción se libera anión bromuro, este puede actuar a su vez como nucleófilo desplazando al cloro en posición bencílica. En nuestro caso, esta transformación resulta conveniente, ya que aumenta la reactividad de esta posición para la siguiente etapa. Con objeto de completarla, se elevó la temperatura a 50 °C. En estas condiciones, se obtuvo el compuesto deseado **82** con un 70% de rendimiento. El posterior acoplamiento de **82** con **25** condujo al precursor no simétrico **83**, que en las condiciones de dimerización por activación con ácido triflico condujo al dianhidrido de  $\beta$ -D-fructofuranosa  $\beta$ -D-fructopiranososa **84**, con un 41% de rendimiento, como único producto de glicosidación—espirociclación intramolecular. La desprotección de los grupos hidroxilos condujo al correspondiente dianhidrido libre **13** (Figura 39).

Las transformaciones de los compuestos **75** y **83** en los correspondientes derivados de dianhidrido de fructosa **76** y **84** implican hasta cinco reacciones que tienen lugar de manera secuencial en un proceso tipo “tandem” para conducir a un único compuesto de hasta seis posibilidades diastereoisoméricas: (a) activación de la posición anomérica por el promotor ácido, (b) hidrólisis del grupo isopropilideno en posición no anomérica, (c) isomerización de la forma de piranososa a la forma de furanososa, a través de un intermedio de cadena abierta, (d) glicosidación intramolecular, y (e) espirociclación. La inclusión del espaciador entre las posiciones O-3 y O-3' determina el curso estereoquímico de las dos últimas reacciones, forzando la configuración  $\beta,\beta$  en los centros espiroacetálicos. La proporción entre el compuesto de reacción intramolecular y los productos de dimerización u oligomerización depende de la distancia de este espaciador, estando favorecido el proceso intramolecular para el espaciador de *o*-xilenileno (rendimiento 41%) en comparación con el de *m*-xilenileno (28%), más largo. Con objeto de comprobar si un aumento de esta distancia intersacarídica resultaba en la formación de otros diastereoisómeros, se preparó el derivado de *p*-xileno **88**, siguiendo un esquema análogo al comentado para la obtención de **75** (Figura 40).



**Figura 40.** Reactivos y condiciones: a) NaH, DMF, r.t., 24 h, 48%; b) 60% aq. AcOH, 45 °C, 2 h, 70%; c) BnBr, NaH, DMF, r.t., 2 h, 65%; d) NaH, DMF, r.t., 1 h, 67%.

En este caso, el tratamiento con ácido tríflico en diclorometano sólo condujo a una mezcla compleja de productos de dimerización y oligomerización. Este resultado es consistente con lo observado previamente en el caso del derivado simétrico **69**, que no condujo a productos con estructura de dianhidrido de fructosa (Figura 34). Es probable que también ahora se formen compuestos con estructura macrocíclica. Sin embargo, el hecho de que en una de las dos subunidades de fructosa no esté fijado el tamaño de anillo aumenta el número de posibles isómeros, sin que pudiese aislarse ningún producto puro.

### **4.3. Estudio de la reacción de formación de DAFs a partir de fructosa con diferentes catalizadores ácidos.**

Con objeto de obtener productos ricos en DAFs para uso en alimentación mediante procedimientos susceptibles de un posterior desarrollo industrial, hemos estudiado, en el marco de un convenio de colaboración con el Institute für Technologie der Kohlenhydrate (Braunschweig, Alemania), la reacción de la D-fructosa con diferentes catalizadores heterogéneos, incluyendo varios tipos de zeolitas, bentonitas y resinas ácidas. También hemos considerado en nuestro estudio la utilización de polímeros ácidos solubles como catalizadores, con objeto de evaluar las diferencias entre condiciones de reacción heterogéneas y homogéneas. De manera general, las variables que se controlaron fueron:

- Proporción fructosa-agua
- Proporción fructosa-catalizador.
- Temperatura de la reacción.

Todos estos experimentos se llevaron a cabo haciendo uso de un matraz de fondo redondo de vidrio, de 250 mL de capacidad, con cierre hermético de teflón para evitar las pérdidas de agua, y con una agitación eficaz. Tras introducir las cantidades correspondientes de D-fructosa y agua para obtener la proporción deseada, se efectúa el calentamiento en baño de glicerina hasta alcanzar la temperatura de trabajo. En este momento se añade la proporción requerida de catalizador y comienza a contabilizarse el tiempo de reacción. Ensayos de control indicaron que durante el tiempo necesario para alcanzar la temperatura de trabajo, en ausencia de catalizador, no se produce ninguna transformación apreciable. Las muestras para analizar (50-100 mg) se extrajeron a diferentes tiempos y se conservaron en frío, para impedir que la reacción continuase fuera del matraz, hasta su análisis. Una vez recogidas todas las muestras necesarias, éstas se diluyeron con agua (1 ó 2 mL) para facilitar el proceso de centrifugación o filtración para

separar el catalizador, y posteriormente se liofilizaron. El sólido resultante se sometió al protocolo de derivatización (oximación-trimetilsililación), tal como se describe en el apartado 4.1., antes de ser inyectado en el cromatógrafo de gases. La integración de los picos del cromatograma permite cuantificar los dianhidridos de fructosa formados y la fructosa residual. También se cuantificó la proporción de 5-hidroximetilfurfural (HMF), resultante de la reacción de deshidratación intermolecular de la fructosa (ver apartado 3.2.1), un producto no deseado en nuestro caso. Además de las proporciones de DAFs, fructosa y HMF, se determinaron otras propiedades de interés industrial de las diferentes muestras, como son el color y el pH.

Antes de realizar el análisis de las muestras por cromatografía de gases, se efectuaron experimentos de calibrado para determinar la relación entre la cantidad de un determinado componente de la muestra (fructosa o DAF) y la respuesta del detector, en nuestro caso un detector de ionización de llama (FID). Para ello, y siguiendo el método de derivatización por oximación-trimetilsililación comentado anteriormente, se inyectaron en el cromatógrafo de gases series de cinco muestras de diferentes concentraciones conocidas, dentro del rango útil de trabajo, de fructosa y de diferentes DAFs puros, obtenidos mediante síntesis estereoselectiva como se describe en el apartado 4.2. En el caso del DAF **1**, la muestra nos fue proporcionada por el Institute für Technologie der Kohlenhydrate. De esta manera, se obtuvieron las correspondientes rectas de calibrado. Haciendo uso de ellas se corrigieron todos los valores de DAFs y de fructosa para un análisis cuantitativo.

Las medidas del pH de cada muestra se realizaron haciendo uso de un pHmetro, calibrado diariamente con disoluciones patrón. Para tener una medida cuantitativa del color desarrollado durante la reacción de dimerización, se determinó la absorbancia de las muestras a una concentración fija (50 g/L) utilizando un espectrofotómetro de UV-visible a longitud de onda  $\lambda = 414$  nm.

### 4.3.1 Uso de zeolita ácidas en la formación de DAFs

El uso de zeolitas ácidas como catalizadores en síntesis orgánica ha adquirido una enorme importancia en los últimos tiempos. Las zeolitas son aluminosilicatos porosos y cristalinos, pudiendo ser neutras o estar cargadas negativamente según la manera en que hayan sido sintetizadas. Las más comunes son estas últimas y llevan  $\text{Na}^+$  como contraión y agua dentro de los poros. Varios cationes pueden ser introducidos por intercambio iónico.<sup>[77-80]</sup>

La utilización de zeolitas, en su forma ácida, como catalizadores heterogéneos en la formación de dianhidridos de fructosa presenta un doble interés. Por una parte, la amplia variedad de zeolitas disponibles comercialmente permite escoger catalizadores con diferente acidez, lo que a priori puede permitir controlar la cinética de la formación de los DAFs. Por otra, si la reacción de dimerización tiene lugar en los microporos de la zeolita, la restricción espacial podría resultar en la preferencia por determinadas estructuras de DAFs frente a otras, dadas las marcadas diferencias conformacionales entre los diferentes dianhidridos de fructosa isoméricos.

Para su utilización como catalizadores ácidos, las zeolitas utilizadas en este estudio se acondicionaron previamente a la forma  $\text{H}^+$ . Para ello, se sometieron a un tratamiento con disolución de cloruro amónico con objeto de desplazar el catión metálico (generalmente sodio, en la muestra comercial) por el catión amonio  $\text{NH}_4^+$ . El calentamiento de la forma amónica provoca el desprendimiento de amoníaco, obteniéndose la zeolita en su forma ácida.

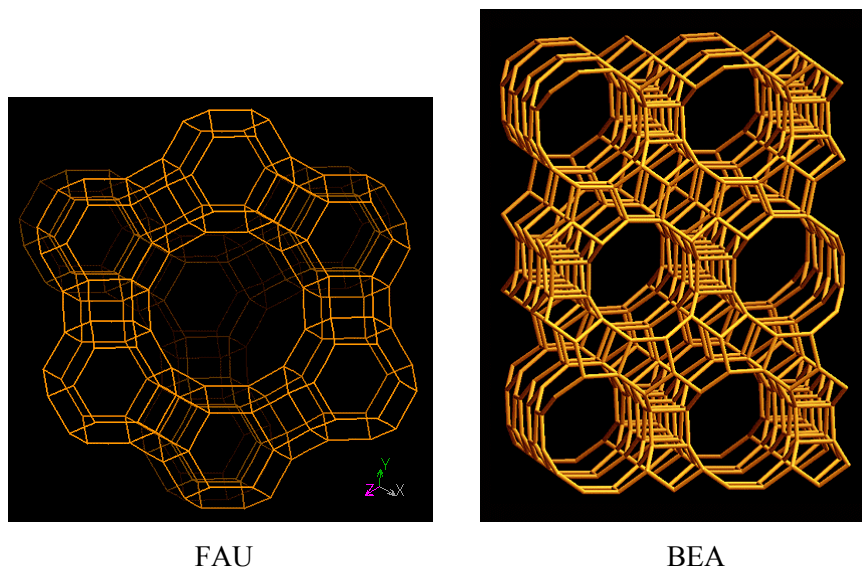
Las zeolitas que hemos examinado fueron suministradas por las compañías Degussa (Alemania) y Zeolyst (EE.UU.). Su denominación comercial y el correspondiente módulo (proporción Si/Al; entre paréntesis) se indican a continuación:

- Degussa: FAU 15 (15), FAU25/5 (25), FAU 25 (25), FAU 56 (56), FAU 110 (110).

- Zeolyst: FAU CBV500 (5), BEA CP814B-50 (50).



Todas las zeolitas que incluyen las siglas FAU en su denominación pertenecen a la familia de la Faujasita, caracterizada por una estructura en capas hexagonales. Con objeto de determinar la posible influencia de los parámetros estructurales en su comportamiento como catalizadores en la reacción de formación de DAFs, hemos incluido también una zeolita beta (prefijo BEA), con una simetría tetragonal (Figura 41).



**Figura 41.** Estructura típica de las zeolitas de tipo Faujasita (FAU) y Beta (BEA).

Los primeros experimentos se realizaron utilizando la zeolita Degussa FAU 25/5 como catalizador. Para determinar la influencia de la concentración de fructosa inicial en el resultado de la reacción, se realizaron experimentos a 90 °C con una proporción fija de zeolita/fructosa de un 8% en peso y proporciones de fructosa/agua de 47.4, 55.5 y 61.5% en peso. En todos los casos se obtuvieron bajas conversiones en DAFs, incluso con tiempos de reacción prolongados. No obstante, los resultados indican que la conversión se favorece con altas concentraciones de fructosa, sin que este parámetro tenga una gran

influencia en el aumento del color de las mezclas de reacción. La proporción de HMF formado es mínima en estas condiciones (Tabla 2).

**Tabla 2.** Proporciones relativas de DAFs, fructosa y HMF en la mezcla de reacción de la D-fructosa (diferentes concentraciones iniciales) a 90 °C en presencia de zeolita Degussa 25/5 (8% relativo a la fructosa inicial) al cabo de 20 h.

<b>Fructosa inicial (p/v)</b>	<b>DAFs</b>	<b>Fructosa residual</b>	<b>HMF</b>
47.4%	10.9%	83.2%	0.2%
55.5%	13.0%	82.0%	0.3%
61.5%	14.4%	81.1%	0.4%

Para estudiar la influencia de la proporción de catalizador en la velocidad de la reacción de dimerización, se mantuvieron constantes la temperatura (90 °C) y la concentración inicial de fructosa (47.37%). Como cabe esperar, una mayor proporción de catalizador se traduce en conversiones más rápidas (Tabla 3). En general, se adoptó el criterio de determinar las proporciones de los diferentes constituyentes de la mezcla al cabo de tres horas de reacción como medida de la eficacia del proceso.

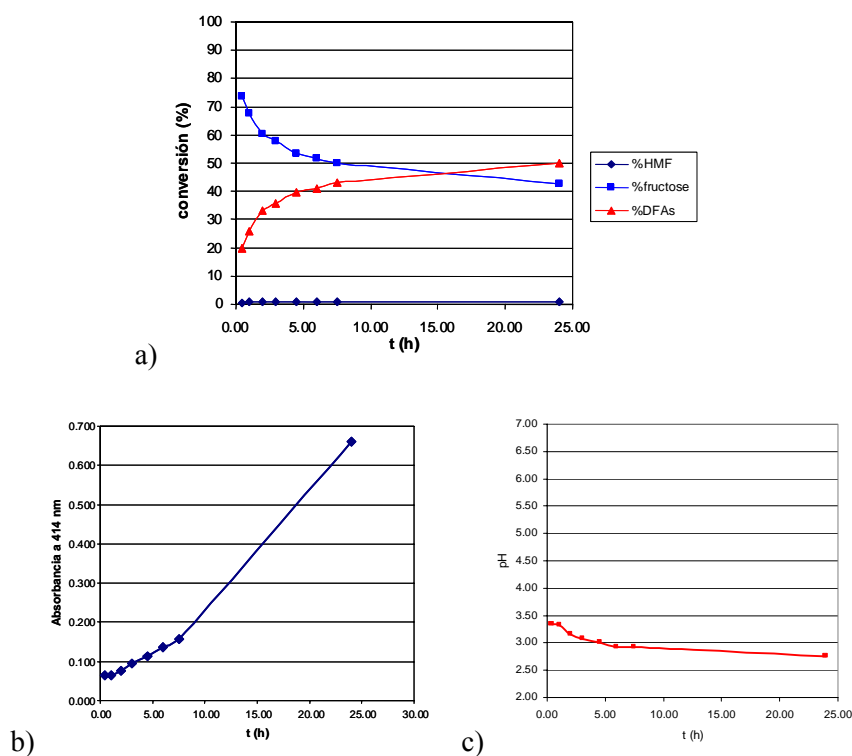
**Tabla 3.** Proporciones relativas de DAFs, fructosa y HMF en la mezcla de reacción de la D-fructosa (concentración inicial 47.4%) a 90 °C en presencia de zeolita Degussa 25/5 (diferentes proporciones) al cabo de 3 h.

<b>zeolita</b>	<b>DAFs</b>	<b>Fructosa residual</b>	<b>HMF</b>
8%	3.7%	91.6%	trazas
16%	6.0%	89.4%	trazas
32%	7.3%	88.2%	trazas

A la vista de los resultados preliminares, se seleccionaron las siguientes condiciones de reacción para evaluar el efecto de diferentes zeolitas como catalizadores:

- Concentración inicial de fructosa: 90% (p/v) (límite de solubilidad en agua).
- Temperatura: 90 °C.
- Proporción catalizador/fructosa: 32% (p/p).

En la Figura 42.a se muestra, a título de ejemplo, la gráfica correspondiente a la formación de DAFs utilizando la zeolita Degussa 25/5 bajo las condiciones anteriores.



**Figura 42.** a) Variación de las proporciones relativas de fructosa (■), DAFs (▲) y HMF (◆) en función del tiempo para la reacción de la D-fructosa (concentración inicial 90%) a 90 °C en presencia de zeolita Degussa 25/5 (32%); b) valores de absorbancia (414 nm) de alícuotas extraídas a diferentes tiempos (50 gL<sup>-1</sup>); c) variación del pH en función del tiempo.

Se observa una conversión máxima próxima al 50% tras 24 h de reacción. No obstante, los valores de absorbancia (Figura 42b) indican que por encima de 3 h de reacción la coloración de la mezcla aumenta rápidamente, lo que no es deseable en el contexto de este trabajo. Por otra parte, el pH de la disolución desciende rápidamente a valores del orden de 3 (Figura 42c). Es posible que esta acidez catalice a su vez los procesos tanto de formación de DAFs como de isomerización de los mismos, con lo que coexistirían las reacciones en fase heterogénea y en fase homogénea.

En la Tabla 4 se recogen los datos de conversión, absorbancia y pH correspondientes a las diferentes zeolitas consideradas en este estudio en las condiciones anteriores y para tiempos de reacción de 3 horas.

**Tabla 4.** Proporciones relativas de fructosa, DAFs y HMF, determinadas por cromatografía de gases, en mezclas de reacción resultantes del tratamiento de la D-fructosa (90% en agua) a 90 °C con la zeolita indicada en cada caso (32% en masa con relación a la fructosa) al cabo de tres horas. Se indican también los valores de absorbancia a 414 nm y de pH para disoluciones de concentración 50 gL<sup>-1</sup>.

Zeolita	HMF (%)	Fru (%)	DAF (%)	Abs.	pH
Degussa FAU 15	0.68	63.20	25.70	0.085	4.15
Degussa 25/5	0.76	57.79	35.81	0.095	3.08
Degussa FAU 25	0.63	56.87	35.90	0.060	3.49
Degussa FAU 56	0.87	53.13	41.28	0.055	3.39
Degussa FAU 110	0.73	47.55	48.26	0.136	3.00
Zeolyst CBV500	0.38	78.91	9.70	0.082	5.57
Zeolyst BEA CP814B-50	0.52	56.50	38.00	0.460	2.98

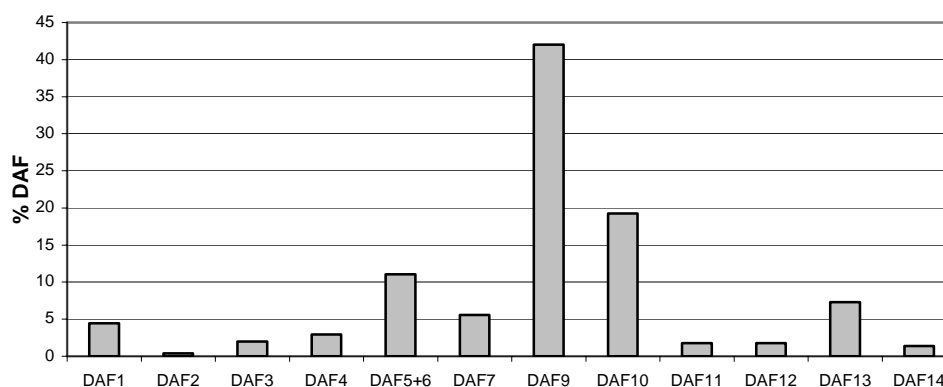
El análisis de los datos obtenidos permite extraer las siguientes conclusiones:

.- Las conversiones más rápidas de fructosa en DAFs se obtienen con las zeolitas de mayor módulo (mayor relación  $\text{SiO}_2 / \text{Al}_2\text{O}_3$ ). Este resultado es sorprendente, ya que una mayor proporción de óxido de aluminio supone una mayor densidad de sitios ácidos en la zeolita. Nuestros datos indican que no es éste el factor determinante para la velocidad de la reacción. Probablemente, las zeolitas de mayor módulo, es decir, con mayor carácter hidrófobo, adsorben mejor la fructosa, siendo este el proceso que determina la velocidad de la reacción.

.- El pH de las disoluciones cae rápidamente a valores comprendidos entre 3.5 y 3.0 para las zeolitas más activas. Es probable que, a la temperatura de trabajo, esta acidez permita también catalizar la reacción y, sobre todo, las reacciones de isomerización entre los diferentes DAFs, anulando el posible efecto estereodirector de la zeolita. Esto explica que la distribución observada entre los diferentes DAFs diastereoisoméricos corresponda con una distribución de tipo termodinámico, análoga a la observada para catalizadores homogéneos, con predominio de los DAFs que incorporan subunidades de fructopiranosas (Figura 43). El 1,2':2,1' dianhidrido de  $\alpha$ -D-fructofuranosa  $\beta$ -D-fructopiranosas **9** es la estructura mayoritaria en estas condiciones.

.- En todos los casos, los valores de HMF permanecen muy bajos, especialmente si se compara con la reacción de caramelización clásica, lo que indica que en estas condiciones se limitan mucho las reacciones de deshidratación intramolecular.

.- Las zeolitas de tipo Faujasita (FAU) y Beta (BEA) son igualmente eficaces, a igualdad de módulo, como catalizadores de la reacción. Sin embargo, la mezcla de reacción se colorea mucho más en el caso de la zeolita Beta. Probablemente esta diferencia se deba a la mayor tendencia de las zeolitas FAU a adsorber los productos coloreados que a diferencias reales de reactividad.



**Figura 43.** Proporciones relativas de los diferentes DAFs isoméricos obtenidos por dimerización de la D-fructosa (90% peso/peso) con zeolita Degussa FAU 110 (32%) a 90 °C al cabo de 24 h.

En todos los experimentos anteriores se utilizaron zeolitas secas, en las que los poros deben estar llenos de aire en un principio. Con objeto de determinar si la evacuación de este aire de los poros por la solución de fructosa tiene influencia en la velocidad de reacción, se efectuó un experimento con la zeolita FAU 110, la más activa, en la que los poros se llenaron previamente de agua siguiendo el procedimiento descrito en la parte experimental (Apartado 6.4).

Se aumentó la cantidad de zeolita para mantener constante la proporción del catalizador en base seca. Sin embargo, una comparación exacta entre ambas condiciones no es posible, ya que la cantidad de agua contenida en los poros es casi idéntica a la cantidad de agua utilizada en el experimento con zeolita seca para una concentración de fructosa del 90%. La limitación que impone la solubilidad de la D-fructosa en agua obliga a una disminución de la concentración de fructosa de 90 a 83%. El estudio de la cinética de la reacción mostró una disminución significativa de la velocidad de reacción (temperatura 90° C, 32 % de zeolita) que puede atribuirse al efecto de dilución. En cualquier caso, no parece que rellenar los poros de agua aporte ninguna ventaja a la eficacia como catalizador.

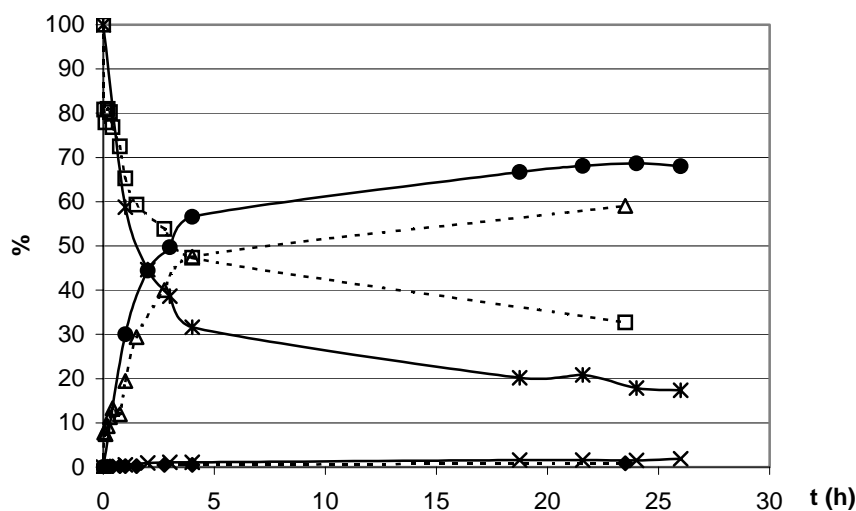
En conclusión, las zeolitas con alto módulo Si/Al son buenos catalizadores de la reacción de formación de DAFs a partir de fructosa, alcanzándose conversiones del orden del 50% en tres horas. Es interesante que la formación de HMF está muy limitada en estas condiciones y que el propio catalizador puede servir como adsorbente para retirar los productos coloreados de la mezcla final. Por otra parte, no se observa ningún efecto estereodirector que favorezca la formación de un determinado isómero de DAF. La distribución final corresponde a condiciones termodinámicas, con predominio del dianhidrido  $\alpha$ -D-Fruf-1,2':2,1'- $\beta$ -D-Frup **9**.

#### 4.3.2 Uso de bentonita en la formación de DAFs.

La bentonita es una arcilla jabonosa, formada a partir de la descomposición de cenizas volcánicas. Contiene 75% o más del mineral cristalino arcilloso montmorillonita o beidellita ( $\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 4\text{SiO}_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ ). Modificada químicamente, la bentonita se utiliza como catalizador en una variedad de procesos industriales en los que se necesita una catálisis ácida. Por ejemplo, se utiliza en procesos de alquilación para producir aditivos de combustibles. En comparación con las zeolitas, la bentonita presenta una mayor superficie de contacto.

En nuestro caso, hemos estudiado la capacidad de una muestra de bentonita ácida, proporcionada por el Institute für Technologie der Kohlenhydrate, para catalizar la formación de DAFs a partir de fructosa. Las condiciones ensayadas se corresponden con las mismas utilizadas previamente con las zeolitas (temperatura 90 °C, 90% de fructosa en agua y 32% de catalizador con relación a la fructosa). Los resultados indican que esta arcilla se comporta con una eficacia similar a de la zeolita FAU110 de Degussa. Sin embargo, con bentonita como catalizador la reacción transcurre algo más rápida, probablemente por la mayor superficie efectiva de este catalizador, y se observa también

una aparición de color muy superior y una mayor proporción de HMF (Figura 44 y Tabla 5).



**Figura 44.** Variación de las proporciones relativas de fructosa (□ y \*), DAFs (△ y ●) y HMF (× y ◆) en función del tiempo para la reacción de la D-fructosa (concentración inicial 90%) a 90 °C en presencia de bentonita (líneas continuas) y de zeolita FAU 110 (líneas discontinuas) como catalizador (32%).

**Tabla 5.** Comparación de las proporciones relativas de DAFs, fructosa y HMF en las mezclas de reacción de la D-fructosa (concentración inicial 90%) a 90 °C utilizando la zeolita Degussa FAU 110 o bentonita como catalizador (32%) al cabo de 3 h. Se indica también la absorbancia medida a 414 nm para disoluciones de concentración 50 gL<sup>-1</sup>.

catalizador	DAFs	Fructosa residual	HMF	Abs
FAU 110	48.3%	47.6%	0.7%	0.136
bentonita	56.6%	39.4%	1.1%	0.359



### 4.3.3 Uso de resinas de intercambio iónico ácidas en la formación de DAFs.

Las resinas sintéticas de intercambio iónico consisten en una matriz polimérica reticulada por la acción de un agente entrecruzante y derivatizada con diferentes grupos funcionales. La mayoría de las resinas comerciales están basadas en la estructura estireno-divinilbenceno, debido a su buena resistencia química y física y a su estabilidad en un amplio rango de pH y de temperatura. Las resinas catiónicas fuertemente ácidas se han utilizado como catalizadores en un gran número de procesos.<sup>[77, 81-83]</sup> Son, de hecho, los materiales más habituales en las aplicaciones de intercambio iónico en la industria.

En este trabajo hemos examinado las propiedades de resinas catiónicas funcionalizadas con grupos sulfónicos, fuertemente ácidos, como catalizadores de la reacción de formación de DAFs a partir de fructosa. En comparación con el uso de catalizadores ácidos en fase homogénea, el uso de resinas de intercambio iónico presenta una serie de ventajas importantes, como son:

- La mezcla de reacción se separa fácilmente del catalizador por filtración, lo que reduce los costes de manipulación.
- El catalizador es reutilizable, disminuyendo tanto los costes como los productos de desecho.
- Las reacciones pueden realizarse en modo continuo, permitiendo un control preciso de los diferentes parámetros y conduciendo a productos de mejor calidad.
- Las características de la resina pueden adecuarse a requerimientos específicos de la reacción de interés.
- Los problemas de corrosión derivados del uso de catalizadores ácidos se minimizan.

Los estudios iniciales se han efectuado usando la resina ácida manufacturada por Bayer de nombre comercial Lewatit® S2328. La Lewatit® S2328 es una resina fuertemente ácida (grupos  $\text{SO}_3\text{H}$ ), con bajo entrecruzamiento y del tipo macroporoso. Se

caracteriza por disponer de una gran superficie interna que permite el acceso de moléculas grandes a los centros activos de las partículas de resina. Se utiliza en la industria azucarera para la hidrólisis de la sacarosa (“inversión”), por ejemplo durante la producción de fructosa, y para decolorar disoluciones de azúcar que contienen cationes orgánicos de elevado peso molecular. Sus características se resumen a continuación:

.- Diámetro de partícula (esférica): 0.4-1.25 mm (16-40 US mesh).

.- Densidad: 1.1 g/mL.

.- Retención de agua: 65-70% en peso.

.- Rango de temperatura de estabilidad: -10 a 120 °C.

.- Rango de pH de estabilidad: 0 a 14.

.- Almacenamiento: 2 años a temperaturas entre -20 y 40 °C.

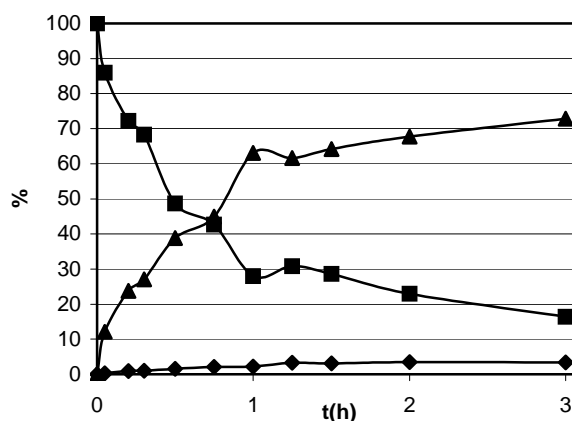
.- Tras acondicionarla por tratamiento con disolución de ácido clorhídrico, mediante el procedimiento que se describe en la parte experimental (Apartado 7.5), y valorarla por retroceso, se determinó su capacidad de intercambio iónico: 5.39 mequiv H<sup>+</sup>/g de resina seca.

Utilizando esta resina, se llevó a cabo un estudio de condiciones de reacción, similar al descrito para el estudio de la reacción de formación de DAFs usando zeolitas, variando sistemáticamente la concentración inicial de fructosa, la temperatura y la proporción de catalizador. De manera general, en comparación con las zeolitas más activas se observa una mayor eficacia de la resina como catalizador para la dimerización de la D-fructosa. La distribución isomérica de los DAFs formados responde, como en los casos anteriores, a un perfil termodinámico, con predominio de los DAFs que contienen formas de piranosa. La formación de 5-hidroximetilfurfural (HMF) constituye un proceso secundario que compite con la formación de DAFs. Comparando experimentos a diferentes concentraciones iniciales de fructosa y diferentes temperaturas, se observó que la formación de DAFs se favorece a altas concentraciones de fructosa iniciales, mientras que altas temperaturas favorecen la formación de HMF. Así, el tratamiento de una disolución de fructosa 5 M (47.4% p/p) con resina ácida a 90° C conduce a la total

transformación en HMF después de tres días, mientras que la formación de los DAFs se observa en las primeras 24 h. Se concluye por tanto que la formación de DAFs mediante procesos catalizados por resinas ácidas ocurre de manera reversible y compite con la reacción irreversible de deshidratación de la D-fructosa para dar HMF. La optimización de las condiciones de reacción implica desplazar el equilibrio hacia la dimerización, minimizando la formación de HMF. En el caso concreto de la Lewatit® S2328 estas condiciones son:

- .- Concentración de fructosa inicial: 90% (peso/peso) en agua.
- .- Temperatura: 90 °C.
- .- Proporción de catalizador: 20% en peso relativo a la fructosa.

En la Figura 45 se muestra la variación de las proporciones fructosa, DFAs y HMF con el tiempo en estas condiciones. Los datos correspondientes a tiempos de reacción de una y tres horas se recogen en la Tabla 6.



**Figura 45.** Variación de las proporciones relativas de fructosa (■), DAFs (▲) y HMF (◆) en función del tiempo para la reacción de la D-fructosa (concentración inicial 90%) a 90 °C en presencia de resina ácida Lewatit® S2328 (20%).

**Tabla 6.** Proporciones relativas de DAFs, fructosa residual y HMF en las mezclas de reacción de la D-fructosa (concentración inicial 90%) a 90 °C utilizando la resina Lewatit® S2328 como catalizador (20%) al cabo de 1 y 3 h. Se indica también la absorbancia medida a 414 nm para disoluciones de concentración 50 gL<sup>-1</sup>.

tiempo	DAFs	Fructosa residual	HMF	Abs
1 h	63.1%	27.9%	2.2%	2.69
3 h	72.8%	16.4%	3.3%	4.36

Las conversiones en DAFs alcanzadas mediante catálisis con esta resina son sensiblemente superiores a las obtenidas con zeolitas, llegando a más del 70% al cabo de tres horas. No obstante, tanto la proporción de HMF como, sobre todo, la aparición de subproductos coloreados, aumenta rápidamente por encima de 1 h de reacción. Este tiempo puede considerarse óptimo para las condiciones de trabajo indicadas, con una proporción de DAFs en la mezcla final mayor del 60 %.

Los resultados obtenidos con la resina Lewatit® S2328 son prometedores en lo que se refiere su posible utilización en la producción de DAFs a escala industrial. Con objeto de perfilar el catalizador ideal para esta aplicación, se analizaron dos parámetros relativos a la naturaleza del mismo: (a) el tipo de resina y (b) el tamaño de partícula.

(a) *Estudio de la actividad catalítica de diferente resinas ácidas en la producción de DAFs.* Hemos comparado la eficacia como catalizador ácido en la reacción de dimerización de la D-fructosa de una serie de resinas comerciales Lewatit® fuertemente ácidas. Un criterio importante a la hora de seleccionar estas resinas ha sido la posibilidad de utilización de las mismas en aplicaciones alimentarias. Además de la Lewatit® S2328, hemos considerado las resinas de referencia K 1131, K 1468 y K 2641. Todas estas resinas incorporan grupos sulfónicos, fuertemente ácidos, como centros activos. Sus características y los resultados obtenidos, expresados en conversión en DAFs al cabo de

tres horas utilizando una concentración de catalizador del 10%, una concentración inicial de fructosa del 90% (peso/peso) en agua y una temperatura de 90 °C, se resumen en la Tabla 7.

**Tabla 7.** Características de las resinas Lewatit® utilizadas como catalizadores en la reacción de formación de DAF a partir de D-fructosa y conversiones alcanzadas.

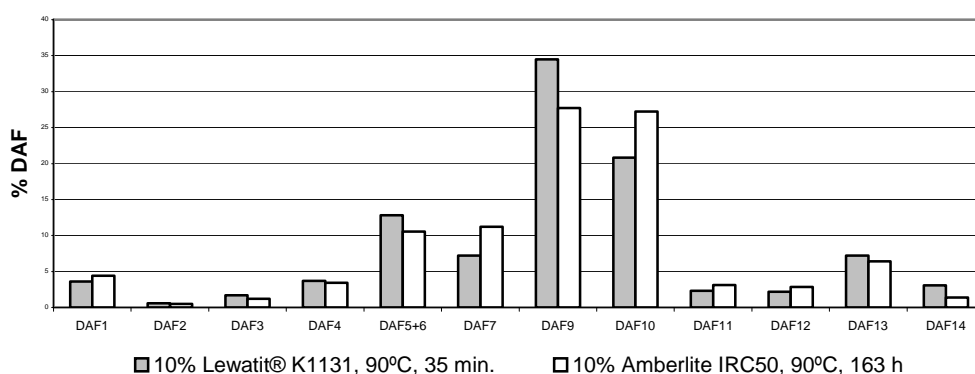
Lewatit®	tipo de partícula	tamaño (mm)	capacidad (mequiv/g)	conversión en DAFs <sup>a</sup>
S2328	porosa	0.4-1.25	5.39	50.5%
K 1131	gel	0.5-1.6	5.35	50.1%
K 1469	gel	0.62 ( $\pm$ 0.05)	5.10	51.0%
K 2641	porosa	0.315-1.3	5.35	54.3%

<sup>a</sup>A las 3 h usando las siguientes condiciones de reacción: concentración inicial de fructosa, 90% en agua (peso/peso); concentración de catalizador, 10%; temperatura, 90 °C.

Como se desprende de los datos anteriores, todas estas resinas se comportaron de manera muy similar, proporcionando conversiones del 50-55% al cabo de tres horas en las condiciones estudiadas, lo que indica una accesibilidad parecida de las moléculas de monosacárido a los centros activos. La distribución isomérica de DAFs obtenida fue, asimismo, casi idéntica, correspondiendo con un perfil termodinámico en el que el dianhidrido **9** es la estructura mayoritaria.

Con objeto de determinar la influencia de la naturaleza de los centros ácidos activos en la reacción de formación de los DAFs, hemos incluido en nuestro estudio una resina débilmente ácida, la resina Amberlite® IRC50, manufacturada por Rohm & Haas, que incorpora grupos carboxilato en lugar de grupos sulfonatos. La matriz de esta resina es de tipo metacrílico, en lugar de estirénica, y su capacidad de intercambio es de 3 mequiv/mL (4.1 mequiv/g de resina seca). Como cabía esperar, esta resina resultó mucho menos eficaz a la hora de catalizar la reacción de dimerización de la fructosa. En las

condiciones anteriormente utilizadas para comparar la reactividad de las resinas Lewatit®, al cabo de tres horas solo se observó la formación de pequeñas cantidades de disacáridos reductores (fructobiosas) que no han experimentado la posterior reacción de espirociclación. Al cabo de un día se detecta la formación de DAFs, siendo necesario un tiempo de reacción de una semana para alcanzar una conversión del 38%, con un 48% de fructosa sin reaccionar. El perfil de distribución de los diferentes isómeros de DAFs es, además, sensiblemente diferente al obtenido en el caso de las resinas Lewatit®, correspondiendo a condiciones de control cinético en las que predominan los dianhidridos furanosídicos. Las estructuras mayoritarias son los 1,2':2,1'-dianhidridos de  $\alpha$ -D-fructofuranosa  $\beta$ -D-fructofuranosa **10** y  $\alpha$ -D-fructofuranosa  $\beta$ -D-fructopiranososa **9**, presentes prácticamente en la misma proporción relativa (Figura 46).



**Figura 46.** Comparación de los perfiles de proporciones relativas de los diferentes DAFs isoméricos obtenidos por dimerización de la D-fructosa (90% peso/peso) con resina Lewatit® K11231 y Amberlite® IRC50 (10%) a 90 °C al cabo de 35 min y 7 d, respectivamente.

Desde el punto de vista de sus posibles aplicaciones alimentarias, la posibilidad de modificar la distribución isomérica de los DAFs usando resinas de intercambio iónico con centros catalíticos de tipo sulfónico o carboxilato es interesante, ya que permitiría acceder a productos con diferentes propiedades organolépticas y, probablemente, nutricionales. Por ejemplo, es conocido que los DAFs difuranosídicos tienen sabor dulce,

en tanto que los diastereoisómeros que incorporan unidades fructopiranosídicas no tienen sabor. Del mismo modo, es previsible que el carácter bifidogénico, estudiado únicamente para DFAs accesibles por vía biotecnológica (DAFs **1** y **10**), dependa igualmente de la estructura.

(b) *Efecto del tamaño de partícula en la formación de DFAs catalizada por resinas.* Como se discutió en los apartados anteriores, el estudio comparativo de las propiedades de la zeolita FAU 110 y la bentonita como catalizadores para la reacción de formación de DFAs parece indicar que la accesibilidad de la fructosa a los centros catalíticos ácidos, favorecida en el caso de la bentonita, afecta la cinética de la reacción. Con objeto de determinar la importancia de este proceso de difusión en el caso de la catálisis por resinas de intercambio iónico, se realizaron experimentos destinados a examinar la influencia del tamaño de partícula en la velocidad de conversión del monosacárido en DFAs. Para ello, se molió la resina comercial Lewatit® S2328, previamente acondicionada, en un molino provisto de un filtro hasta un tamaño de partícula menor de 80  $\mu\text{m}$ . Cuando este material se utilizó como catalizador en las condiciones anteriores, se observó un incremento espectacular tanto en la velocidad de la reacción de dimerización para dar DFAs (reversible) como en la de deshidratación para dar HMF (irreversible), hasta el punto que, utilizando un 20% en peso con relación a la fructosa, la transformación se hace difícilmente controlable, favoreciéndose la formación de HMF. La disminución de la proporción de catalizador permite un mejor control, alcanzándose conversiones superiores al 70% en tiempos mucho más cortos o a temperaturas inferiores y con valores aceptables tanto de HMF como de absorbancia. Algunos resultados seleccionados, que ilustran el efecto de la disminución del tamaño de partícula, se muestran en la Tabla 8.

**Tabla 8.** Comparación de datos de conversión, pH final y absorbancia obtenidos en la reacción de dimerización de la D-fructosa usando la resina Lewatit® S2328.<sup>a</sup>

Lewatit® S2328	catalizador (%)	T <sup>a</sup> (°C)	HMF (%)	Fructosa residual (%)	DAFs (%)	Abs. (50 g/L)	pH final	t
intacta	20	90	2.21	27.9	63.1	2.69	3.3	1 h
molida <sup>b</sup>	6.67	70	1.67	24.8	70.1	1.83	3.0	3 h
molida <sup>b</sup>	6.67	90	2.62	15.5	70.0	3.60	2.8	50 min
molida <sup>b</sup>	10	90	2.67	35.4	59.9	1.66	3.0	3 min

<sup>b</sup>La concentración inicial de fructosa es 90% (peso/peso) en todos los casos.

<sup>a</sup>Tamaño de partícula <80 µm.

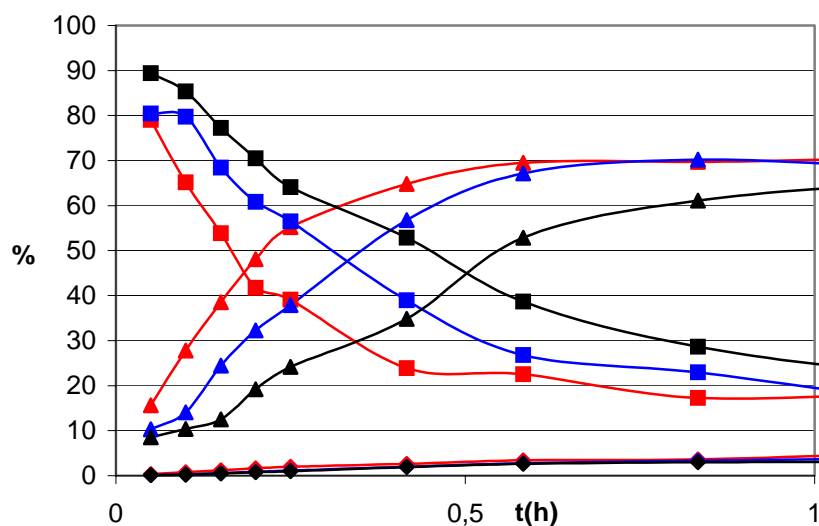
Los experimentos usando la resina molida evidencian la gran influencia que el tamaño de partícula tiene en la cinética de la reacción. Para confirmar este punto, hemos realizado un estudio comparativo utilizando la resina Dowex® 50WX2, manufacturada por Dow Chemical Company y accesible comercialmente en tres tamaños de partícula diferentes:

- .- 200-400 mesh = 74-37 µm
- .- 100-200 mesh = 149-74 µm
- .- 50-100 mesh = 297-149 µm

Esta resina, de tipo estirénico, contiene grupos sulfónicos y es, por tanto fuertemente ácida. Su capacidad de intercambio es de 4.8 mequiv/g de resina seca. En la Figura 48 se muestra la evolución de las proporciones relativas de HMF, fructosa residual y DAFs con el tiempo para las resinas con diferente tamaño de partícula (condiciones de reacción: 90% fructosa (peso/peso); 6.67% resina relativa a la masa de fructosa; T = 90° C). Aunque en los tres casos llegan a alcanzarse conversiones máximas similares, en torno al 70%, la aceleración de la conversión de la D-fructosa en DAFs al disminuir el tamaño de partícula es evidente. Para el caso del catalizador con tamaño 74-37 µm los resultados son muy similares a los obtenidos previamente con la resina Lewatit® molida,

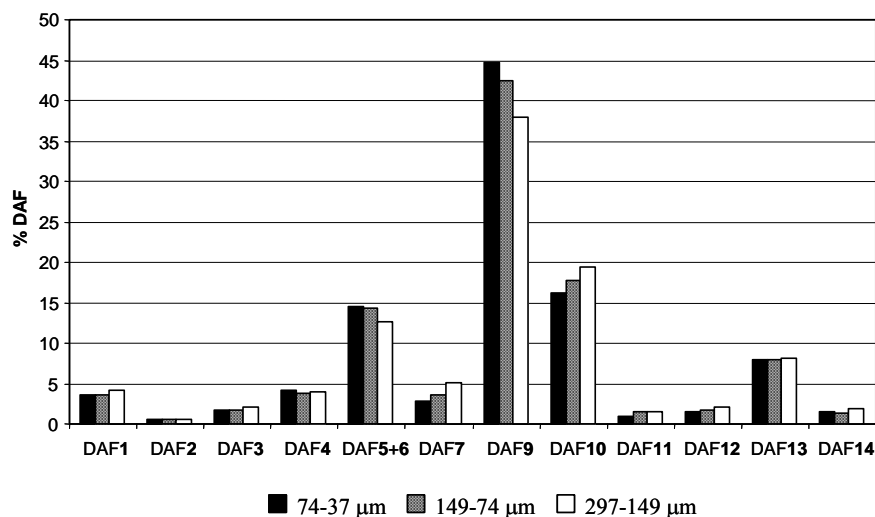


de tamaño de partícula  $<80 \mu\text{m}$ . Este experimento confirma la importancia de este parámetro, el tamaño de partícula, en el diseño de una posible transformación a escala industrial.



**Figura 47.** Variación de las proporciones relativas de fructosa (■), DAFs (▲) y HMF (◆) en función del tiempo para la dimerización de la D-fructosa usando resinas Dowex® 50WX2 con diferentes tamaños de partícula como catalizadores: 297-149  $\mu\text{m}$  (líneas en negro), 149-74  $\mu\text{m}$  (líneas en azul), 74-37  $\mu\text{m}$  (líneas en rojo).

Las proporciones relativas de los DAFs estereoisoméricos no difieren mucho entre los experimentos anteriores. No obstante, se observa un incremento en la proporción del DAF **9** (termodinámico) en detrimento del DAF **10** (cinético) cuando se emplea un catalizador más eficaz, esto es, con menor tamaño de partícula (Figura 48). Parece evidente, por tanto, que la mayor accesibilidad a los centros catalíticos favorece tanto la dimerización como las reacciones de isomerización.



**Figura 48.** Proporciones relativas de los diferentes DAFs isoméricos obtenidos por dimerización de la D-fructosa (90% peso/peso) con resina de intercambio iónico Dowex® 50WX2 de diferente tamaño de partícula (6.67%) a 90 °C al cabo de 35 min.

#### 4.3.3 Uso de polímeros ácidos solubles en la formación de DAFs.

De acuerdo con los resultados anteriores, la difusión a través de la matriz de los catalizadores sólidos utilizados, o el acceso a centros activos en la superficie de las partículas, parece ser el factor limitante de la velocidad de la reacción de dimerización de la D-fructosa en condiciones heterogéneas. Con objeto de comparar la eficacia del proceso en fase heterogénea con la formación de DAFs en medio homogéneo, hemos incluido en esta Tesis el estudio de la reacción de glicosidación-espirociclación de la D-fructosa catalizada por polímeros ácidos hidrosolubles. En concreto, hemos considerado dos polímeros de tipo poli(*p*-toluensulfonato), comercializados por Sigma, de pesos moleculares  $7 \cdot 10^4$  y  $7 \cdot 10^6$  Dalton, respectivamente. Ambos polímeros se suministran en forma de sal sódica y se transformaron en la correspondiente forma ácida por tratamiento con un exceso de resina de intercambio iónico Amberlite® IR120 ( $H^+$ ) en agua. Su

capacidad de intercambio, medida por valoración directa con disolución de hidróxido sódico, es de 6.6 y 6.8 mequiv H<sup>+</sup> por gramo de polímero seco, respectivamente.

Ambos polímeros resultaron promotores eficaces de la reacción de formación de DAFs a partir de fructosa en fase homogénea, con conversiones muy superiores a las descritas para ácidos minerales en agua. Utilizando condiciones de reacción análogas, los resultados son comparables a los obtenidos con resinas ácidas de tamaño de partícula pequeño, con una incidencia de la reacción de deshidratación intramolecular para dar HMF también similar. No obstante, tanto la resina Lewatit® S2328 molida (<80 µm) como la Dowex® 50WX2 (74-37 µm) proporcionan conversiones más rápidas que los polímeros (Tabla 9). Es probable que por debajo de 80 µm de tamaño de partícula la difusión no sea ya el factor limitante en la reacción en fase heterogénea y que las diferencias de reactividad se deban a diferencias en la acidez de los grupos catalíticos. De hecho, el pH final de la reacción en fase homogénea (4.2) es mayor que el que se alcanza utilizando resinas (3.0).

**Tabla 9.** Dimerización de la D-fructosa (90%) usando la resina Dowex® 50WX2 (74-37 µm) y polímeros ácidos solubles (6.67%) a 90 °C.

catalizador	HMF (%)	Fructosa residual (%)	DAFs (%)	Abs. (50 g/L)	t
Dowex 50WX2	3.40	22.5	69.5	2.64	35 min
Polímero 7·10 <sup>4</sup> Dalton	3.40	31.4	62.3	1.86	40 min
Polímero 7·10 <sup>6</sup> Dalton	2.80	29.0	62.7	2.26	40 min

#### 4.4. Estudio de la adsorción selectiva de DAFs por zeolitas.

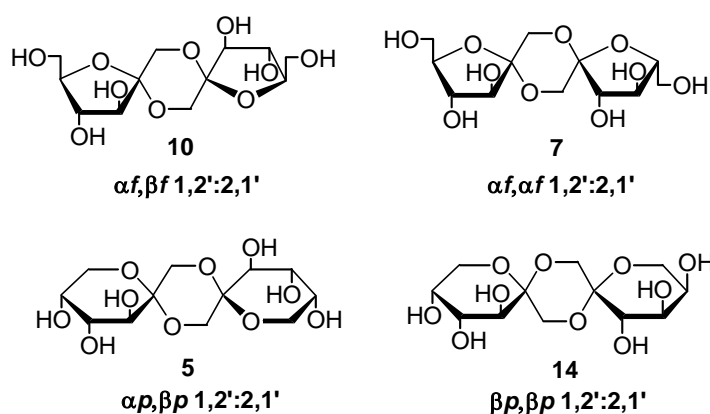
Buttersack y colaboradores<sup>[84, 85]</sup> han demostrado que algunos carbohidratos, desde mono a polisacáridos, pueden penetrar en los poros de zeolitas hidrófobas mediante un mecanismo que implica el desplazamiento parcial de la correspondiente esfera de hidratación. La fuerza impulsora es la interacción entre los grupos CH y CH<sub>2</sub> de los carbohidratos y los grupos SiO<sub>2</sub> en el interior de los poros de la zeolita. Este proceso de reconocimiento molecular es altamente selectivo, dependiendo de la disposición relativa de los grupos que interaccionan en el huésped y en el receptor y de la complementariedad espacial entre los mismos, lo que a su vez depende del tamaño molecular y de la posibilidad de adoptar una conformación favorable. En particular, para el caso de zeolitas de la familia de la Faujasita (FAU) se ha descrito una elevada selectividad para la adsorción de disacáridos como la sacarosa o la leucrosa frente a los monosacáridos constituyentes glucosa y fructosa, desde disoluciones acuosas, con coeficientes de reparto más de 100 veces mayores. Entre diferentes disacáridos, se han encontrado también grandes diferencias en función del tipo de unión glicosídica. Así, en la serie de las glucobiosas, la afinidad aumenta en el sentido gentiobiosa < celobiosa < maltosa < isomaltosa.

Los datos disponibles parecen indicar que las zeolitas pueden ser buenos soportes cromatográficos para la purificación de carbohidratos, especialmente en la serie de los disacáridos. En el marco de este Proyecto nos planteamos explorar la posibilidad de utilizarlas para la purificación de dianhidridos de fructosa, con objeto de acceder a diastereoisómeros individuales o a mezclas enriquecidas en determinados isómeros adecuados para la realización de estudios microbiológicos y nutricionales.

Como objetivo inicial nos hemos propuesto la determinación de la capacidad de adsorción de DAFs puros por parte de una serie de zeolitas, en forma sódica, con diferente módulo Si/Al. Las zeolitas utilizadas en este estudio han sido las zeolitas Degussa FAU 120, 100, 56 y 25/5. El protocolo de acondicionamiento de las mismas se

describe en la Parte Experimental. En primer lugar hemos comparado DAFs isoméricos de diferente tamaño de anillo, difuranósicos frente a dipiranosícos, para los que cabe esperar mayores diferencias en el tamaño molecular. También hemos considerado pares de DAFs que difieran sólo en la configuración anomérica, teniendo en cuenta que los cambios configuracionales conducen también a importantes cambios en las conformaciones. En concreto los DAFs examinados (Figura 49) han sido:

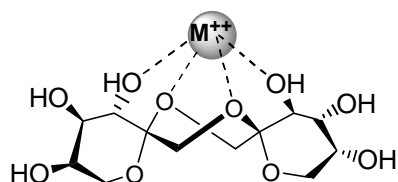
- 1,2':2,1'-Dianhidrido de  $\alpha$ -D-fructofuranosa  $\beta$ -D-fructofuranosa ( $\alpha f$ ,  $\beta f$ ; **10**).
- 1,2':2,1'-Dianhidrido de di- $\alpha$ -D-fructofuranosa ( $\alpha f$ ,  $\alpha f$ ; **7**).
- 1,2':2,1'-Dianhidrido de  $\alpha$ -D-fructopiranososa  $\beta$ -D-fructopiranososa ( $\alpha p$ ,  $\beta p$ ; **5**).
- 1,2':2,1'-Dianhidrido de di- $\beta$ -D-fructopiranososa ( $\beta p$ ,  $\beta p$ ; **14**).



**Figura 49.** Estructura de los DAFs incluidos en los estudios de adsorción con zeolitas.

Como se discutió en el apartado 4.2, las propiedades conformacionales de estos compuestos están gobernadas por factores estereoelectrónicos, fundamentalmente el efecto anomérico y exoanomérico. En consecuencia, en los DAFs  $C_2$  simétricos (DAFs **7** y **14**) el anillo central de dioxano adopta una conformación de bote mientras que en los no simétricos (**10** y **5**) adopta una conformación de silla, más extendida. En todos los

casos los oxígenos de los sustituyentes se sitúan en disposición axial de acuerdo con el efecto anomérico. Por otra parte, el DAF  $\beta p\beta p$  (**14**) es un buen agente complejante de cationes (Figura 50),<sup>[86]</sup> lo que podría dar lugar a interacciones adicionales con los sitios catiónicos de la zeolita.



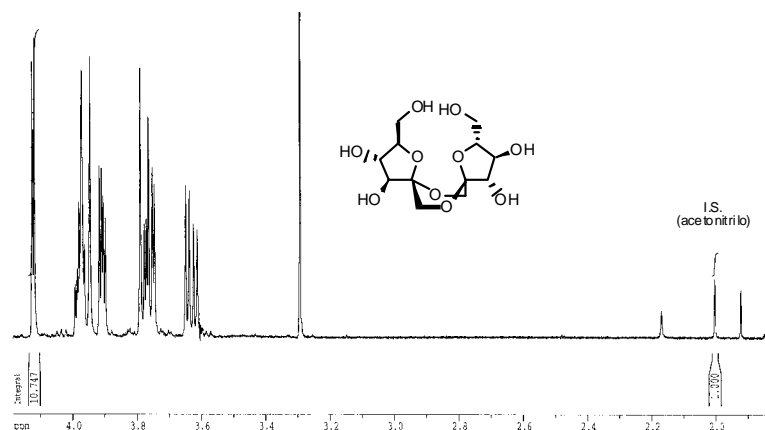
**Figura 50.** Representación de un complejo entre el DAF **14** y un catión metálico divalente.

#### 4.4.1. Estabilidad de los DAFs dentro de los poros de las zeolitas.

En presencia de catalizadores ácidos los DAFs pueden sufrir isomerizaciones, dando lugar a una mezcla de diastereoisómeros en la que las estructuras de piranosa, termodinámicamente más estables, son mayoritarias. Un primer objetivo consistió, por tanto, en comprobar que no ocurrieran procesos de isomerización en contacto con la zeolita durante los experimentos de adsorción. Para ello se registraron espectros de <sup>1</sup>H RMN a 500 MHz de muestras puras de DAFs en D<sub>2</sub>O. Tras incubación de las disoluciones de DAFs con las zeolitas durante 48 h y posterior centrifugación, los espectros registrados tanto del sobrenadante como de los DAFs absorbidos, tras recuperación con metanol-agua y liofilización, no mostraron cambios respecto a los iniciales, lo que confirmó completamente la estabilidad de los DAFs en presencia de zeolitas en su forma sódica.

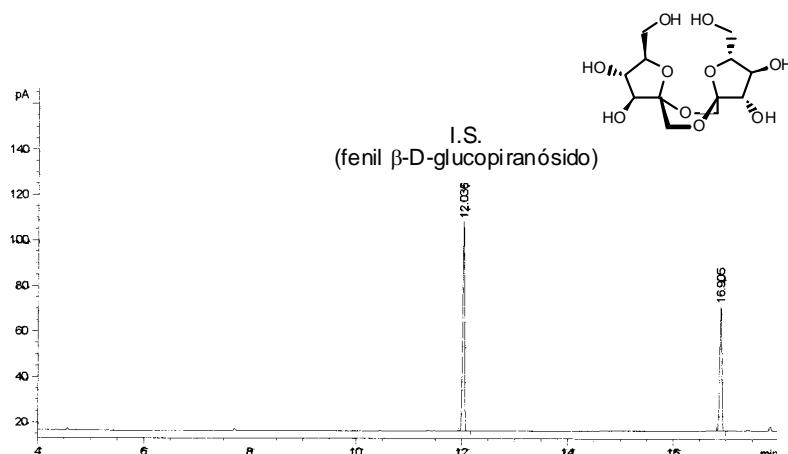
Hemos empleado además la espectroscopía de <sup>1</sup>H RMN para la cuantificación de los experimentos de adsorción, usando para ello un patrón externo consistente en una disolución de concentración conocida de acetonitrilo en D<sub>2</sub>O. Con este objetivo se registraron espectros de <sup>1</sup>H RMN y se determinó la concentración de DAF remanente a

partir de la relación entre el área de una señal de un protón del DAF y la de la señal correspondiente al patrón externo (Figura 51).



**Figura 51.** Espectro de  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) del dianhidrido  $\alpha,f$  (7) en contacto con la zeolita Degussa FAU 110. Condiciones experimentales:  $c_0 = 10 \text{ mg mL}^{-1}$ , 125 mg de zeolita por 625  $\mu\text{L}$  de disolución, 16 h.

Aunque esta técnica permite la determinación directa, el control de estabilidad y la cuantificación sin necesidad de derivatización de la muestra, sólo es adecuada para muestras que tengan al menos una señal bien definida que permita la integración. En el caso particular del DAF  $\alpha\beta\beta$  5, el solapamiento de las señales en el espectro de  $^1\text{H}$  RMN impide el análisis. Otro problema es que para mantener una linealidad satisfactoria han de usarse concentraciones diferentes de la referencia externa. Para superar estas limitaciones se aplicó el protocolo analítico previamente comentado para el seguimiento de la reacción de formación de DAFs a partir de fructosa mediante catálisis ácida, usando la cromatografía de gases (Figura 52).



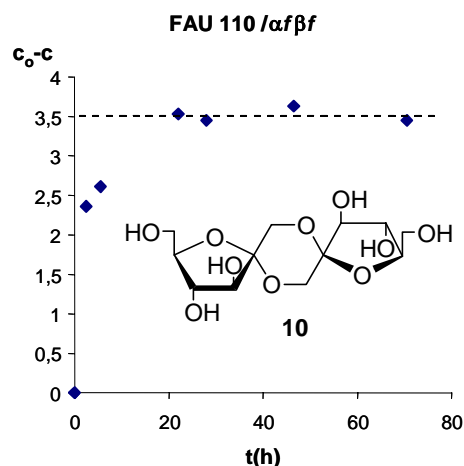
**Figura 52.** Cromatograma (columna HP5MS, 30 m x 0.25 mm I.D.) del dianhidrido  $\alpha\beta$  (7) en contacto con la zeolita Degussa FAU 110. Condiciones experimentales:  $c_0 = 10 \text{ mg mL}^{-1}$ , 125 mg de zeolita por 625  $\mu\text{L}$  de disolución, 16 h.

#### 4.4.2. Isotermas de adsorción

Para los experimentos de adsorción, se agitan 500, 250 ó 125 mg de la correspondiente zeolita, a temperatura ambiente, con disoluciones (2500, 1250 o 625  $\mu\text{L}$ , respectivamente) de los diferentes DAFs a distintas concentraciones iniciales ( $c_0$ ) en agua destilada. Una vez que se alcanzó el equilibrio, la cantidad de DAF que permanece en disolución ( $c$ ) se determina por  $^1\text{H}$  RMN o cromatografía de gases.

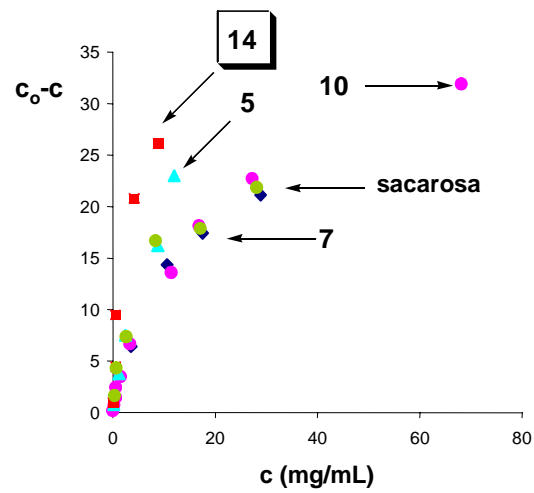
Un análisis comparativo de ambas técnicas confirma que el proceso de derivatización necesario en el segundo caso no altera el resultado final. Debido a su mayor aplicabilidad, decidimos utilizar preferentemente la CG para la construcción de las correspondientes isotermas de adsorción (representación de la diferencia  $c_0 - c$  frente a  $c$ ). En un experimento preliminar usando el par FAU 110 / DAF  $\alpha\beta$  (10), se midió la concentración remanente en la disolución a diferentes intervalos, concluyendo que el equilibrio se alcanza completamente a las 24 h (Tabla 41, Figura 53).



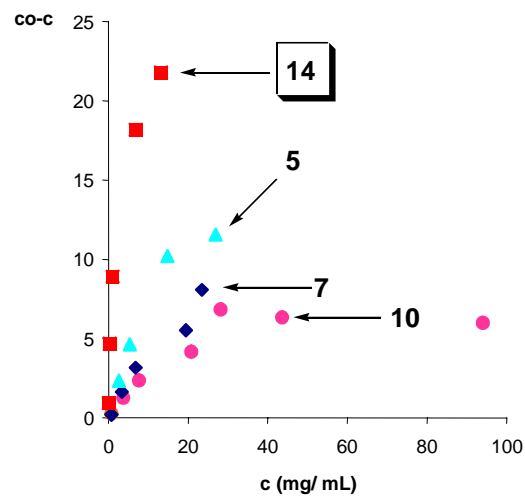


**Figura 53.** Cinética de la adsorción del DAF 10 desde una disolución acuosa por la zeolita Degussa FAU 110 a 25 °C.

Para el análisis por CG, se tomó una muestra de 50  $\mu$ L de la disolución centrifugada después de alcanzar el equilibrio, se liofilizó y se sometió a derivatización (trimetilsililación). Los valores de concentración se determinaron por comparación del área de la señal con la de un patrón interno (fenil  $\beta$ -D-glucopiranosido). En la parte Experimental se incluye una descripción detallada del protocolo así como los datos experimentales para todos los pares zeolita/DAF estudiados. A modo de ejemplo, en las Figuras 54 y 55 se recogen las representaciones de las isotermas de adsorción obtenidas utilizando las zeolitas Degussa FAU 110 y FAU 25/5. La pendiente inicial de las curvas está relacionada con las constantes de equilibrio correspondientes al proceso de adsorción (constante de Henry) y los valores máximos de  $c_0 - c$  indican la capacidad de adsorción.



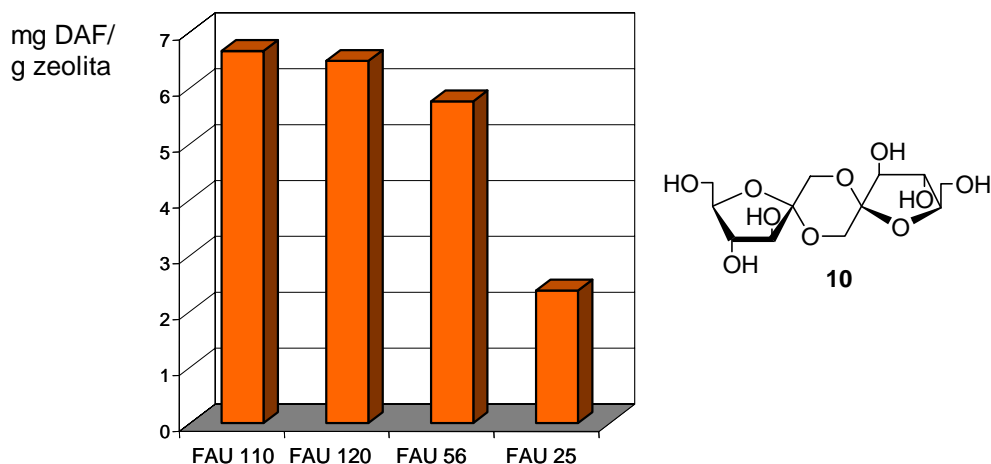
**Figura 54.** Isothermas de adsorción (25 °C) para los DAFs **5**, **7**, **10** y **14** frente a la zeolita Degussa FAU 110. Se incluyen también los datos correspondientes a la sacarosa.



**Figura 55.** Isothermas de adsorción (25 °C) para los DAFs **5**, **7**, **10** y **14** frente a la zeolita Degussa 25/5.

Las conclusiones más importantes de este estudio son las siguientes:

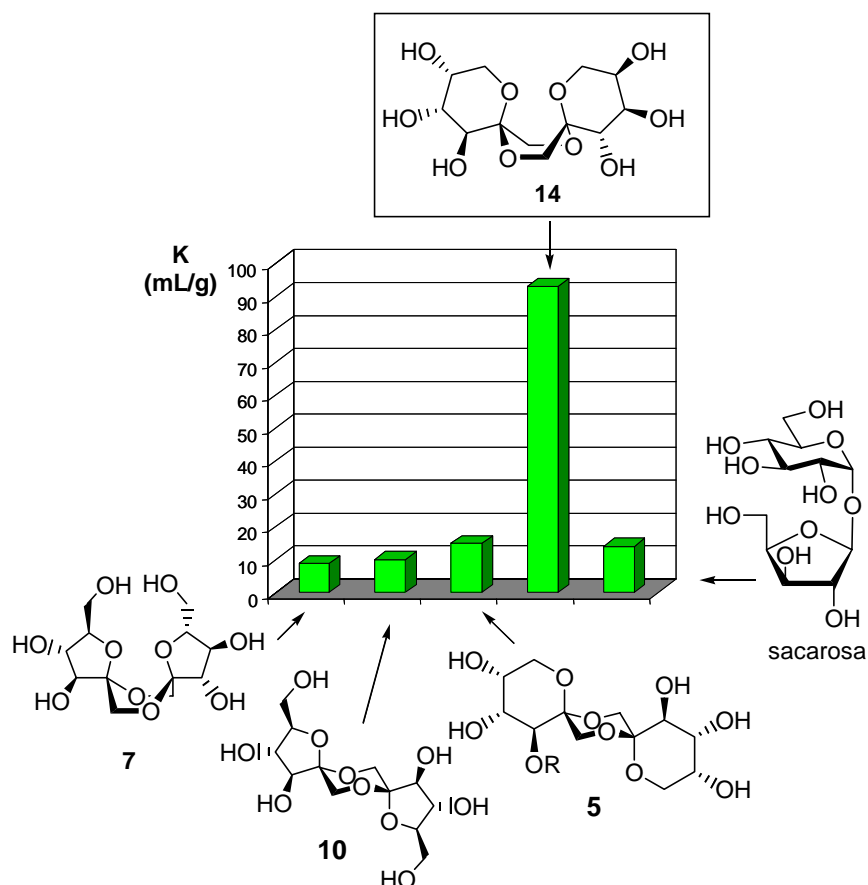
1.- Para un determinado DAF, la eficacia de adsorción de una zeolita depende fundamentalmente del módulo Si/Al, correspondiendo la mayor capacidad de adsorción a la zeolita FAU 110 y siendo el orden de mayor a menor capacidad FAU 110 ~ FAU 120 > FAU 56 >> FAU 25/5. La figura 56 muestra la cantidad de DAF adsorbido por gramo de zeolita para las cuatro zeolitas estudiadas frente al DAF  $\alpha\beta f$  (**10**) a una concentración inicial de 10 mg/mL. Otros DAFs isoméricos mostraron tendencias similares.



**Figura 56.** Adsorción comparativa (25 °C) para el DAF **10** frente a las zeolitas estudiadas.

2.- Para una determinada zeolita, los DAFs dipiranosicos fueron adsorbidos más eficazmente que los isómeros difuranósicos. No se observaron diferencias significativas entre el DAF  $\alpha\beta f$  (**10**) y el DAF  $\alpha\alpha f$  (**7**), a pesar de las diferencias conformacionales. Sin embargo, el DAF  $\beta p\beta p$  (**14**) mostró una tendencia mucho mayor a ser adsorbido que la sacarosa y los otros isómeros considerados en este estudio. Esta considerable selectividad podría atribuirse a su tendencia a formar complejos con cationes metálicos. El orden relativo de afinidad,  $\beta p\beta p$  (**14**) >>  $\alpha p\beta p$  (**5**) >  $\alpha\alpha f$  (**7**) ~  $\alpha\beta f$  (**10**), es el mismo para las diferentes zeolitas, aunque los valores absolutos cambian de la manera

comentada en el punto anterior. La Figura 57 muestra las constantes de Henry correspondientes a los diferentes DAFs y la zeolita FAU 110 en comparación con el valor correspondiente a la sacarosa.



**Figura 57.** Comparación de los valores de constante de Henry (K) para la adsorción de la sacarosa y de los DAFs 5, 7, 10 y 14 de una fase acuosa a la zeolita Degussa FAU 110 (forma sódica) a 25 °C.



## **5. CONCLUSIONES**



## 5. CONCLUSIONES

1. La cromatografía de gases es una técnica analítica muy apropiada para la identificación y cuantificación de los trece dianhidridos de fructosa diastereoisoméricos presentes en mezclas resultantes de la activación protónica o térmica de la D-fructosa. En particular, esta técnica permite monitorizar tanto su formación en reacciones susceptibles de aplicación industrial, como su presencia en muestras de alimentos. El protocolo de derivatización de muestras, consistente en una oximación-trimetisililación, facilita el control de las proporciones de los diferentes DAFs así como de la fructosa residual y del HMF formado.
2. La activación de derivados de 1,2-*O*-isopropilidén- $\beta$ -D-fructofuranosa y  $\beta$ -D-fructopiranososa per-*O*-protegidos con promotores ácidos (trifluoruro de boro-dietil eterato o ácido triflico) en medio orgánico conduce a la formación de DAFs difructofuranosídicos o difructopiranosídicos, respectivamente. La reacción de glicosidación-espiroacetalización es mucho más rápida en estas condiciones que las reacciones de isomerización, lo que permite dirigir el curso estereoquímico del proceso global actuando sobre la naturaleza, participante o no participante, de los grupos protectores sobre los hidroxilos.
3. La aplicación del concepto de *transferencia intramolecular del aglicón* a la preparación de sistemas diespiroacetálicos, en combinación con la activación de precursores de fructosa 1,2-*O*-acetalados en medio orgánico, permite la síntesis estereoselectiva de DAFs con simetría  $C_2$ . En este sentido, la unión de las dos unidades monosacáridicas mediante un puente de tipo *o*-xilenileno, estable en medio ácido, entre las posiciones O-6 (para el caso de derivados furanosídicos) u O-3 (para el caso de derivados piranosídicos) ha demostrado ser una aproximación válida para acceder a los 1,2':2,1'-dianhidridos de di- $\beta$ -D-

- fructofuranosa y di- $\beta$ -D-fructopiranosas, respectivamente, al forzar una conformación de bote para el anillo central de 1,4-dioxano.
4. El uso de un espaciador de *p*-xilenilileno entre las posiciones O-3 de la 4,5-di-*O*-bencil-1,2-*O*-isopropilidén- $\beta$ -D-fructopiranosas es incompatible con la reacción de glicosidación-espirociclación intramolecular para dar DAFs en las condiciones anteriores. En su lugar, se originan mayoritariamente productos diméricos en los que los puentes de *p*-xilenileno conectan las posiciones O-3 de dos unidades de DAFs. De éstos, se separó y se caracterizó por RMN y difracción de Rayos X el isómero de configuración  $\beta$  en las cuatro subunidades de fructopiranosas. La desprotección de los hidroxilos por hidrogenólisis con Pd/C-ácido fórmico proporcionó el correspondiente 1,2':2,1'-dianhidrido de di- $\beta$ -D-fructopiranosas.
  5. La preparación de precursores no simétricos constituidos por una unidad de 4,5-di-*O*-bencil-1,2-*O*-isopropilidén- $\beta$ -D-fructopiranosas y otra de 1,2:4,5-di-*O*-isopropilidén- $\beta$ -D-fructopiranosas, enlazadas por un puente de *o*- ó *p*-xilenileno, permite extender la aproximación basada en la transferencia intramolecular de aglicón a la preparación de dianhidridos mixtos de fructofuranosa y fructopiranosas. La activación con ácido tríflico de estos precursores desencadena una cascada de reacciones que incluye: i) la hidrólisis del grupo acetálico no anomérico; ii) la isomerización de la correspondiente unidad de fructopiranosas en fructofuranosa; iii) la hidrólisis del acetal anomérico y la activación de la posición anomérica; iv) la formación de un fructodisacárido con unión (1 $\rightarrow$ 2); v) la reacción de espiroacetalización. El curso estereoquímico del proceso está gobernado por la presencia del espaciador de xilenileno, conduciendo de manera estereoselectiva a los derivados de 1,2':2,1'-dianhidrido de  $\beta$ -D-fructofuranosa  $\beta$ -D-fructopiranosas.
  6. Tanto las zeolitas como la bentonita y las resinas de intercambio iónico catiónicas, en su forma ácida, han demostrado ser catalizadores válidos para



promover la reacción de dimerización de la D-fructosa en medio acuoso en fase heterogénea, permitiendo conversiones de hasta el 70%, mucho mayores que las alcanzables con ácidos minerales en fase homogénea. Las resinas con grupos ácidos de tipo sulfónico son, en general, más eficaces que las zeolitas y la bentonita, acortando los tiempos de reacción. En todos los casos el perfil de DAFs obtenido es consistente con condiciones de control termodinámico.

7. De manera general, la eficacia del proceso de formación de DFAs en fase heterogénea se favorece con la concentración de fructosa. Esta reacción compite con la deshidratación intramolecular para dar HMF, que se favorece a altas temperaturas. Una concentración de fructosa del 90% (peso/peso) en agua y una temperatura de 90 °C son condiciones óptimas para los diferentes catalizadores utilizados.
8. En la serie de las zeolitas, la eficacia como catalizador de dimerización crece con el módulo Si/Al. Esto indica que, probablemente, la adsorción del monosacárido a través de interacciones hidrófobas es determinante en la velocidad de reacción.
9. En la serie de las resinas ácidas, para capacidades de intercambio similares se encontraron conversiones similares. Como cabe esperar, la naturaleza de los centros ácidos tiene una gran influencia no solo en la velocidad de la reacción de formación de DAFs sino también en el perfil de distribución. Así, el uso de una resina ácida débil, con centros catalíticos de tipo carboxilato, requiere tiempos mucho más largos para alcanzar conversiones aceptables y conduce a un perfil de distribución correspondiente a condiciones de control cinético.
10. Para todos los catalizadores ensayados, el tamaño de partícula es un factor de gran influencia en la velocidad de reacción, indicando que la difusión de la D-fructosa en los poros del catalizador es el factor limitante de la velocidad de reacción. En el caso de las resinas, las condiciones óptimas se alcanzan para un tamaño de partícula inferior a 80  $\mu\text{m}$ .

- 
11. La comparación de los resultados obtenidos en condiciones heterogéneas con los obtenidos en condiciones homogéneas, usando polímeros solubles con grupos sulfónicos, indica que, aunque estos son también catalizadores eficaces, la reacción en fase heterogénea es más conveniente para una posible aplicación industrial.
  12. En su forma sódica, las zeolitas pueden adsorber los DAFs desde disoluciones acuosas con eficacias similares a las descritas para la sacarosa, superiores a las correspondientes para la D-fructosa. Los DAFs adsorbidos son estables, sin que se produzcan reacciones de isomerización
  13. Las correspondientes constantes de Henry dependen de la naturaleza de la zeolita, aumentando con el carácter hidrófobo de las mismas, esto es, con el módulo Si/Al.
  14. De las isothermas de adsorción correspondientes a los 1,2':2,1'-dianhidridos de  $\alpha$ -D-fructofuranosa  $\beta$ -D-fructofuranosa, di- $\alpha$ -D-fructofuranosa,  $\alpha$ -D-fructopiranososa  $\beta$ -D-fructopiranososa y di- $\beta$ -D-fructopiranososa se desprende que la constante de adsorción para éste último es mucho mayor que para los otros tres isómeros, lo que podría estar relacionado con su capacidad para complejar cationes metálicos. Los resultados indican que las zeolitas hidrófobas en su forma sódica podrían servir como fases cromatográficas para la purificación de DAFs, especialmente para el 1,2':2,1'-dianhidrido de di- $\beta$ -D-fructopiranososa.



## **6. PARTE EXPERIMENTAL**



## 6. PARTE EXPERIMENTAL.

### 6.1. Métodos Generales.

La **cromatografía analítica** en capa fina (c.c.f.) se ha realizado empleando cromatoplasmas de Aluminio prefabricadas *Alugram*<sup>®</sup> *Sil G/UV<sub>254</sub>* y *Sílica Gel 60 F<sub>254</sub>* Merck de 0.25 mm de espesor en ambos casos. La detección de los compuestos en las placas se ha realizado por exposición de las mismas a una fuente de luz UV ( $\lambda = 254$  nm) y mediante revelado por inmersión en disoluciones de ácido sulfúrico al 10% en etanol, ninhidrina al 0.1% en etanol, ácido fosfomolibdico al 5% en etanol o revelador de Mostain (20 g de molibdato amónico (VI) tetrahidratado, 0.4 g de sulfato de cerio hidratado y 10% de ácido sulfúrico en 400 mL de H<sub>2</sub>O) y calentamiento a 100 °C.

Con **finés preparativos** se ha utilizado la cromatografía en columna empleando como relleno *Sílica Gel Merck 60* (tamaño de partícula 0.20-0.06 mm / 70-230 mesh y 0.06-0.04 mm / 230-400 mesh), eluyendo por gravedad o sometiendo a ligera presión.

Los **podérés rotatorios** se han medido a  $20 \pm 2$  °C en un espectropolarímetro *Perkin-Elmer 241 MC* empleando la línea D del sodio ( $\lambda = 589$  nm), concentraciones del 0.5-1% y celdas de 1 cm y 1 dm indistintamente.

Los **análisis elementales** se han realizado en el Centro de Investigaciones Científicas "Isla de la Cartuja" (CSIC-Universidad de Sevilla).

Los **espectros de absorción en el IR** se han realizado en un espectrofotómetro *FT-IR Bomem MB-120*, y se han procesado mediante el programa *Spectra Calc. Collect Arithmetic C2.12, Galactic Industries Corp. (1988)*. Se han registrado a partir de

muestras preparadas en pastilla de bromuro potásico o dispuestas en película entre dos celdas de cloruro sódico, presentándose los datos indicando los números de onda correspondientes a los máximos de absorción.

Los **espectros de absorción en el UV** se han registrado en un espectrofotómetro *Philips PU 8710*, siendo el camino óptico de 1 cm. Las concentraciones empleadas están comprendidas entre  $10^{-4}$  y  $10^{-5}$  M.

Los **espectros de  $^1\text{H}$  RMN** se han registrado en espectrómetros *Bruker AMX 300* (300 MHz), *Bruker AMX 500* y *Bruker DRX 500* (500 MHz), usando disoluciones en  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CD}_3\text{OD}$  y  $\text{D}_2\text{O}$ . La asignación de las señales se ha completado con experimentos de correlación homonuclear 2D COSY (*Correlated Spectroscopy*), 1D y 2D TOCSY (*Totally Correlated Spectroscopy*). Los valores de desplazamiento químico ( $\delta$ ) se dan en ppm, usando como referencia interna el disolvente (en el caso de  $\text{D}_2\text{O}$  y  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) o tetrametilsilano (TMS) para el  $\text{CDCl}_3$ . Los valores de las constantes de acoplamiento ( $J$ ) se miden en Hz. Las abreviaturas para indicar la multiplicidad de las señales son: s (singulete), d (doblete), t (triplete), c (cuartete), q (quintete) y m (multiplete).

Los **espectros de  $^{13}\text{C}$  RMN** se han registrado a 75.5 y 125.7 MHz en los espectrómetros indicados para espectros de  $^1\text{H}$  RMN. Para la interpretación de algunos espectros se han empleado técnicas de correlación heteronuclear 2D  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  (HSQC,  *$^1\text{H}$ -detection mode Hetero Single-Quantum Correlation*).

Los **espectros de masas** se han realizado en espectrómetros *Kratos MS-80 RFA* y *Micromass AutoSpecQ*. Las muestras se introdujeron mediante una sonda de sólidos calentada entre 30 y 280 °C. Las experiencias realizadas fueron de:

- Ionización por bombardeo con átomos acelerados (FAB) de Argon y/o Xenon. Velocidad de barrido 3s/dec, resolución de 1000 o 10.000 (definición del 10% de valle) y voltaje acelerador de 4 KV en la fuente. Voltaje acelerador de 7 KV en el cañón de Argon y/o Xenon; 1 mA,  $2 \times 10^{-4}$  mbar. Las matrices usadas fueron tioglicerol y alcohol *m*-nitrobencílico. Como agente cationizante se usó NaI. Los datos se presentan indicando los valores de la relación masa/carga (*m/z*) de los picos más representativos.

Los datos de **difracción de rayos X de monocristal** fueron tomados en el sincrotrón de Daresbury, SRS Station 9.8 (Reino Unido).

Las **reacciones de acetilación** se llevaron a cabo disolviendo el compuesto en una mezcla de Ac<sub>2</sub>O/piridina (1:1, 10 mL por 1 g de compuesto). La mezcla de reacción se agitó entre 3 y 16 h a temperatura ambiente y se vertió sobre agua/hielo, se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, la fase orgánica se lavó sucesivamente con H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 2 N y disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> en agua, se secó (MgSO<sub>4</sub> o Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró.

Para las **reacciones de desacetilación** se siguió el método de Zemplén, usando NaMeO 1 M en MeOH seco (0.1 eq por mol de acetato o benzoato). Las **reacciones de desbencilación** se llevaron a cabo por hidrogenación catalítica con 10% Pd/C a 1 atm en AcOEt-MeOH 1:1 en presencia de un 10% de ácido fórmico. Las **reacciones de desalilación** se llevaron a cabo empleando PdCl<sub>2</sub> en MeOH.<sup>[87]</sup>

Los **cromatogramas de gases** se obtuvieron con un cromatógrafo *Agilent 6890 Series Plus*. Las **condiciones cromatográficas** utilizadas para la determinación simultánea de los diferentes DAFs isoméricos, D-fructosa y HMF se detallan a continuación:

-Modelo de columna: HP-5 (5% fenilmetilsilicona), 30 m × 320 μm × 0.25 μm.

-Inyector: EPC con split (relación de split 25:1). Temperatura, 310 °C. Flujo, 30 mL/min.

-Detector: FID. Temperatura: 310 °C. Flujo constante. Presión: 10.0 psi.

-Horno: Temperatura inicial 180 °C; Rampa 5 °C/min; Temperatura final 310 °C; Tiempo de barrido 31 min.

-Inyección: 1 µL de sobrenadante.

Previamente a su inyección en el cromatografo de gases y con objeto de transformar los derivados sacarídicos en compuestos suficientemente volátiles, se aplicó un protocolo de **derivatización de muestras** consistente en la oximación-trimetilsililación de las mismas:

Las alícuotas sacadas directamente del reactor (100 ó 150 mg) se disuelven en 1 mL de agua destilada y son sometidas a centrifugación (para retirar el catalizador) y posterior liofilización.

*Oximación:* 15-20 mg de la muestra liofilizada se disuelven en 1 mL de una disolución de hidroxilamina en piridina de concentración 20 mg mL<sup>-1</sup> y se calienta en baño de arena durante 50 minutos a 60 °C.

*Trimetilsililación:* 200 µl de hexametildisilazana y 100 µl de trimetilclorosilano se añaden directamente a las muestras sometidas previamente a oximación y se mantienen en baño de arena durante 40 minutos a 60 °C.

Al llevar a cabo esta segunda operación se observa la aparición de un precipitado de color blanco que será separado por centrifugación antes de hacer la inyección en el cromatógrafo de gases.

Las **medidas de absorbancia** de las muestras centrifugadas y liofilizadas se efectuó haciendo uso de un espectrofotómetro Hewlet Packard HP 8452 diode array a 414 nm a una concentración de 50 gL<sup>-1</sup>.



Para las **medidas de pH** se utilizó un pHmetro CRISON pH 2000 calibrado diariamente con dos disoluciones patrón de pH 7.02 y 4.0, respectivamente.

## 6.2. Sustancias de partida.

Los siguientes compuestos se han preparado de acuerdo con procedimientos descritos en la literatura:

1,2-*O*-Isopropilidén-β-D-fructofuranosa (**21**)<sup>[58]</sup>.

1,2:4,5-Di-*O*-isopropilidén-β-D-fructopiranososa (**25**)<sup>[59]</sup>.

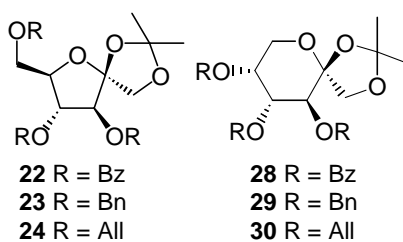
1,2-*O*-Isopropilidén-β-D-fructopiranososa (**27**)<sup>[59]</sup>.

3,4,5-Tri-*O*-benzoil-1,2-*O*-isopropilidén-β-D-fructopiranososa (**28**)<sup>[59]</sup>.

Con anterioridad se ha descrito la preparación de 3,4,5-tri-*O*-bencil-β-D-fructopiranososa (**29**) con un rendimiento del 17% por tratamiento de **21** con bromuro de bencilo en tetrahidrofurano. En el apartado 6.3.1. se incluye un procedimiento mejorado (rendimiento del 70%) así como su caracterización completa mediante técnicas espectroscópicas.

## 6.3. Nuevos productos.

### 6.3.1. Preparación de derivados de 1,2-*O*-isopropilidén-β-D-fructofuranosa y β-D-fructopiranososa.



**3,4,6-Tri-*O*-benzoil-1,2-*O*-isopropilidén- $\beta$ -D-fructofuranosa (22):** A una disolución de **21** (1 g, 4.5 mmol) en piridina (8 mL) se añadió cloruro de benzoilo (2.65 mL, 23.3 mmol, 1.7 eq). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h, se vertió sobre agua helada (40 mL), se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 × 20 mL), se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró. La purificación del residuo resultante por cromatografía en columna (1:5 AcOEt-éter de petróleo) dió **22** (1.77 g, 73%).

$[\alpha]_D -52.0$  (*c* 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); *R<sub>f</sub>* 0.43 (1:4 AcOEt-éter de petróleo).

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) Tabla 10 y  $\delta$  1.26, 1.44 (2 s, 6 H, CMe<sub>2</sub>), 7.39-8.12 (m, 15 H, 3 Ph); <sup>13</sup>C RMN (125.7 MHz, CDCl<sub>3</sub>) Tabla 11 y  $\delta$  26.0 (CMe<sub>2</sub>), 112.0 (CMe<sub>2</sub>), 128.2-134.5 (Ph), 165.6, 165.7, 166.1 (3 CO).

FABMS: *m/z* 555 (100%, [M + Na]<sup>+</sup>).

*Análisis* calculado para C<sub>30</sub>H<sub>28</sub>O<sub>9</sub>: C, 67.66; H, 5.30. Encontrado: C, 67.68; H, 5.29.

**3,4,6-Tri-*O*-bencil-1,2-*O*-isopropilidén- $\beta$ -D-fructofuranosa (23):** A una disolución de **21** (1 g, 4.50 mmol) en DMF (15 mL) se añaden NaH (0.44 g, 18.2 mmol, 1.4 eq) y bromuro de bencilo (2.43 mL, 20 mmol, 1.5 eq). La mezcla de reacción se agita durante 4 h a temperatura ambiente, se añade MeOH (5 mL) y se evapora el disolvente. El residuo resultante se extrae con Et<sub>2</sub>O (20 mL), se lava con agua (20 mL), se seca (MgSO<sub>4</sub>), se concentra y se purifica por cromatografía en columna (1:8 AcOEt-éter de petróleo) para dar **23** (1.78 g, 81%).

$[\alpha]_D -27.3$  (*c* 1.1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); *R<sub>f</sub>* 0.33 (1:8 AcOEt-éter de petróleo).

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) Tabla 10 y  $\delta$  1.49, 1.53 (2 s, 6 H, CMe<sub>2</sub>), 4.60-4.77 (m, 6 H, 3 CH<sub>2</sub>), 7.33-7.39 (m, 15 H, 3 Ph); <sup>13</sup>C RMN (125.7 MHz, CDCl<sub>3</sub>) Tabla 11 y  $\delta$  26.4, 26.5 (CMe<sub>2</sub>), 72.2, 73.5 (3 CH<sub>2</sub>), 111.5 (CMe<sub>2</sub>), 127.5-138.1 (Ph).

FABMS: *m/z* 513 (100%, [M + Na]<sup>+</sup>).

*Análisis* calculado para C<sub>30</sub>H<sub>34</sub>O<sub>6</sub>: C, 73.45; H, 6.99. Encontrado: C, 73.52; H, 6.90.

**3,4,6-Tri-*O*-alil-1,2-*O*-isopropilidén-β-D-fructofuranosa (24):** A una disolución de **21** (106 mg, 0.481 mmol) en DMF (4 mL) se añade NaH (87 mg, 3.61 mmol, 7.5 eq) y la suspensión resultante se agita a temperatura ambiente durante 15 min. Después se añade bromuro de alilo (134 μl, 1.58 mmol, 3.3 eq) y se continúa la agitación durante 15 min. La reacción se detiene por adición de agua y se extrae con Et<sub>2</sub>O (5 × 8 mL). La fase orgánica se lava con H<sub>2</sub>O (5 × 5 mL), se seca (MgSO<sub>4</sub>), se filtra y se concentra. El residuo resultante se purifica por cromatografía en columna (1:7 AcOEt-éter de petróleo). Rendimiento: 130 mg (80%).

$[\alpha]_D -32.1$  (*c* 1.4, CHCl<sub>3</sub>); *R<sub>f</sub>* 0.50 (1:5 AcOEt-éter de petróleo).

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) Tabla 10 y δ 1.38, 1.43 (2 s, 6 H, CMe<sub>2</sub>), 3.97-4.17 (m, 6 H, 3 CH<sub>2</sub>), 5.13-5.30 (m, 6 H, 3 CH<sub>2</sub>=CH), 5.83-5.95 (m, 3 H, 3 CH<sub>2</sub>=CH); <sup>13</sup>C RMN (125.7 MHz, CDCl<sub>3</sub>) Tabla 2 y δ 26.5, 26.6 (CMe<sub>2</sub>), 71.2, 71.3 (3 CH<sub>2</sub>), 111.5 (CMe<sub>2</sub>), 117.0, 117.4 (3 CH=CH<sub>2</sub>), 134.2, 134.5 (3 CH=CH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C RMN (125.7 MHz, CDCl<sub>3</sub>) Tabla 11 y δ 26.1, 27.2 (CMe<sub>2</sub>), 70.9, 71.1, 74.4 (3 CH<sub>2</sub>), 111.8 (CMe<sub>2</sub>), 116.4, 116.6, 117.4 (3 CH=CH<sub>2</sub>), 134.9, 135.2 (3 CH=CH<sub>2</sub>).

FABMS: *m/z* 341 (30%, [M + H]<sup>+</sup>).

*Análisis* calculado para C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>O<sub>6</sub>: C, 63.51; H, 8.29. Encontrado: C, 63.46; H, 8.58.

**3,4,5-Tri-*O*-bencil-1,2-*O*-isopropilidén-β-D-fructopiranososa (29):** A una disolución de **27** (60 mg, 0.272 mmol) en DMF (4 mL) se añade NaH (49 mg, 2.5 mmol, 7.5 eq) y la suspensión resultante se agita a temperatura ambiente durante 15 min. Después se añade bromuro de bencilo (102 μl, 0.816 mmol, 3 eq) y se continúa la agitación durante 15 min. La reacción se detiene por adición de agua y se extrae con Et<sub>2</sub>O

(5 × 8 mL). La fase orgánica se lava con H<sub>2</sub>O (5 × 5 mL), se seca (MgSO<sub>4</sub>), se filtra y se concentra. El residuo resultante se purifica por cromatografía en columna (1:9→1:7 AcOEt-éter de petróleo). Rendimiento: 90 mg (70%).

$[\alpha]_D -98.5$  (*c* 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); Lit.<sup>[60]</sup>  $[\alpha]_D -81.2$  (*c* 0.92, CHCl<sub>3</sub>); *R<sub>f</sub>* 0.30 (1:5 AcOEt-éter de petróleo).

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) Tabla 10 y  $\delta$  1.56, 1.66 (2 s, 6 H, CMe<sub>2</sub>), 4.58-5.16 (m, 6 H, 3 CH<sub>2</sub>), 7.31-7.49 (m, 15 H, 3 Ph); <sup>13</sup>C RMN (125.7 MHz, CDCl<sub>3</sub>) Tabla 11 y  $\delta$  26.3, 27.2 (CMe<sub>2</sub>), 71.6, 72.0, 75.4 (CH<sub>2</sub>), 111.8 (CMe<sub>2</sub>), 127.4-138.5 (Ph).

FABMS: *m/z* 513 (100%, [M + Na]<sup>+</sup>).

*Análisis* calculado para C<sub>30</sub>H<sub>34</sub>O<sub>6</sub>: C, 74.45; H, 6.99. Encontrado: C, 73.49; H, 6.87.

**3,4,5-Tri-*O*-alil-1,2-*O*-isopropilidén- $\beta$ -D-fructopiranososa (30):** A una disolución de **27** (238 mg, 1.081 mmol) en DMF (6 mL) se añade NaH (194 mg, 8.1 mmol, 7.5 eq) y la suspensión resultante se agita a temperatura ambiente durante 15 min. Después se añade bromuro de alilo (302  $\mu$ l, 3.56 mmol, 3.3 eq) y se continúa la agitación durante 15 min. La reacción se detiene por adición de agua y se extrae con Et<sub>2</sub>O (5 × 8 mL). La fase orgánica se lava con H<sub>2</sub>O (5 × 5 mL), se seca (MgSO<sub>4</sub>), se filtra y se concentra. El residuo resultante se purifica por cromatografía en columna (1:7 AcOEt-éter de petróleo). Rendimiento: 275 mg (75%).

$[\alpha]_D -113.3^\circ$  (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>); *R<sub>f</sub>* 0.53 (1:5 AcOEt-éter de petróleo).

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) Tabla 10 y  $\delta$  1.38, 1.43 (2 s, 6 H, CMe<sub>2</sub>), 4.04-4.17 (m, 6 H, 3 CH<sub>2</sub>), 5.08-5.30 (m, 6 H, 3 CH<sub>2</sub>=CH), 5.83-5.95 (m, 3 H, 3 CH<sub>2</sub>=CH); <sup>13</sup>C RMN (125.7 MHz, CDCl<sub>3</sub>) Tabla 11 y  $\delta$  26.1, 27.2 (CMe<sub>2</sub>), 70.9, 71.1, 74.4 (3 CH<sub>2</sub>), 111.8 (CMe<sub>2</sub>), 116.4, 116.6, 117.4 (3 CH=CH<sub>2</sub>), 134.9, 135.2 (3 CH=CH<sub>2</sub>).

*Análisis* calculado para C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>O<sub>6</sub>: C, 63.51; H, 8.29. Encontrado: C, 63.63; H, 8.00.

**Tabla 10.** Datos de  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) para los derivados de 1,2-*O*-isopropilidén- $\beta$ -D-fructofuranosa y  $\beta$ -D-fructopiranososa **22-24** y **28-30**.

	Desplazamientos químicos ( $\delta$ , ppm)						
	H-1a	H-1b	H-3	H-4	H-5	H-6a	H6b
<b>22</b>	4.36d	4.21d	5.87d	5.95dd	4.51ddd	4.82dd	4.67dd
<b>23</b>	4.09d	3.99d	4.06d	4.19t	4.17td	3.70dd	3.46dd
<b>24</b>	4.05d	3.99d	3.87d	3.94dd	3.98ddd	3.56dd	3.52dd
<b>28</b>	4.14d	4.09d	5.98d	5.86dd	5.76ddd	4.35dd	4.07dd
<b>29</b>	4.11d	4.09d	4.08d	4.04dd	3.84m	<-----3.88m----->	
<b>30</b>	4.03d	3.96d	3.66d	3.71dd	3.75m	<-----3.79m----->	

	Constantes de acoplamiento ( $J$ , Hz)					
	$J_{1a,1b}$	$J_{3,4}$	$J_{4,5}$	$J_{5,6a}$	$J_{5,6b}$	$J_{6a,6b}$
<b>22</b>	9.4	6.8	5.1	4.6	6.4	11.6
<b>23</b>	9.2	5.0	5.0	6.2	6.2	9.8
<b>24</b>	9.5	6.5	5.1	6.4	6.2	10.0
<b>28</b>	9.3	10.5	3.5	1.4	1.8	13.2
<b>29</b>	8.7	2.5	9.9	---	---	---
<b>30</b>	8.4	9.7	2.9	---	---	---

**Tabla 11.** Datos de  $^{13}\text{C}$  RMN (125.7 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) para los derivados de 1,2-*O*-isopropilidén- $\beta$ -D-fructofuranosa y  $\beta$ -D-fructopiranososa **22-24** y **28-30**.

	Desplazamientos químicos ( $\delta$ , ppm)					
	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6
<b>22</b>	71.0	108.9	75.9	77.0	79.2	65.1
<b>23</b>	71.3	109.0	83.2	84.5	80.1	72.2
<b>24</b>	72.4	109.0	83.2	84.3	80.0	72.2
<b>28</b>	71.9	104.8	67.5	70.0	70.23	62.4
<b>29</b>	71.8	105.8	75.3	80.0	73.3	61.2
<b>30</b>	71.8	105.9	75.1	79.6	73.7	61.5

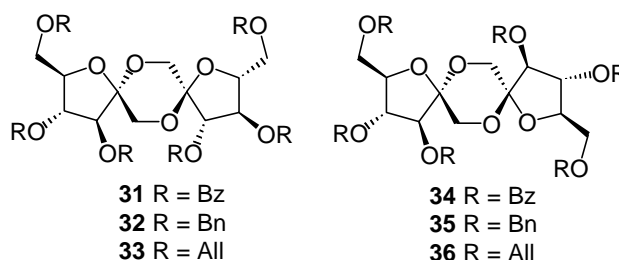
### 6.3.2. Preparación de dianhidridos de fructosa por tratamiento de derivados de 1,2-*O*-isopropilidénfructosa con promotores ácidos en medio orgánico.

*Procedimiento General para  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ :* A una disolución 0.15 M del correspondiente derivado de fructosa en tolueno recientemente destilado se añade el promotor ácido a  $-20\text{ }^\circ\text{C}$ . La mezcla de reacción se agitó hasta desaparición del producto de partida (control c.c.f.). Después se añadió MeOH y la mezcla se lavó con disolución acuosa al 5% de  $\text{NaHCO}_3$ , la fase orgánica se secó ( $\text{MgSO}_4$ ) y se filtró. Los disolventes se eliminaron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna usando diferentes mezclas de AcOEt-éter de petróleo o AcOEt-tolueno como eluyente. Las proporciones de promotor ácido utilizadas, los tiempos de reacción y las temperaturas empleadas, así como los rendimientos de los diferentes dianhidridos de fructosa obtenidos, se recogen en la Tabla 1.

*Procedimiento General para TfoH:* A una disolución 0.05 M del correspondiente derivado de fructosa en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  recién destilado se añade, bajo Ar, el promotor ácido a

-75 °C, la mezcla de reacción se deja evolucionar hasta temperatura ambiente y se continúa agitando durante 1 h hasta desaparición del producto de partida (control c.c.f.). Después se añadió Et<sub>3</sub>N (0.5 mL) y la mezcla se agitó durante 10 min. Los disolventes se eliminaron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna usando diferentes mezclas de AcOEt-éter de petróleo como eluyente. Las proporciones de promotor ácido utilizadas, los tiempos de reacción y las temperaturas empleadas, así como los rendimientos de los diferentes dianhidridos de fructosa obtenidos, se recogen en la Tabla 1.

### 6.3.2.1. Preparación de 1,2':2,1'-dianhidridos de di-D-fructofuranosa.



#### 1,2':2,1'-Dianhidrido de 3,4,6,3',4',6'-hexa-*O*-benzoil-di- $\alpha$ -D-fructofuranosa

**(31)**: Se purificó por cromatografía en columna usando 1:20 AcOEt-tolueno como eluyente.  $[\alpha]_D -1.0$  (*c* 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);  $R_f$  0.21 (1:20 AcOEt-tolueno).

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) Tabla 12 y  $\delta$  7.39-8.07 (m, 30 H, 6 Ph); <sup>13</sup>C RMN (125.7 MHz, CDCl<sub>3</sub>) Tabla 13 y  $\delta$  128.2-133.5 (Ph), 164.7, 165.6, 166.0 (CO).

FABMS:  $m/z$  971 (100%, [M + Na]<sup>+</sup>).

*Análisis* calculado para C<sub>54</sub>H<sub>44</sub>O<sub>16</sub>: C, 68.35; H, 4.67. Encontrado: C, 68.20; H, 4.51.

**1,2':2,1'-Dianhidrido de 3,4,6,3',4',6'-hexa-*O*-bencil-di- $\alpha$ -D-fructofuranosa (32):** Se purificó por cromatografía en columna usando 1:4 AcOEt- éter de petróleo como eluyente.  $[\alpha]_D +71.0$  (*c* 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);  $R_f$  0.33 (1:4 AcOEt-éter de petróleo).

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) Tabla 12 y  $\delta$  4.43-4.73 (m, 12 H, 6 CH<sub>2</sub>), 7.26-7.33 (m, 30 H, 6 Ph); <sup>13</sup>C RMN (125.7 MHz, CDCl<sub>3</sub>) Tabla 13 y  $\delta$  72.2, 72.7, 73.5 (CH<sub>2</sub>), 127.5-138.1 (Ph).

FABMS:  $m/z$  877 (100%, [M + Na]<sup>+</sup>).

Análisis calculado para C<sub>54</sub>H<sub>56</sub>O<sub>10</sub>: C, 74.98; H, 6.52. Encontrado: C, 74.77; H, 6.29.

**1,2':2,1'-Dianhidrido de 3,4,6,3',4',6'-hexa-*O*-alil-di- $\alpha$ -D-fructofuranosa (33):** Se purificó por cromatografía en columna usando AcOEt-éter de petróleo 1:5 como eluyente.  $[\alpha]_D +92.1$  (*c* 0.55, CHCl<sub>3</sub>);  $R_f$  0.60 (AcOEt-éter de petróleo 1:3).

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) Tabla 12 y  $\delta$  4.00-4.18 (m, 12 H, 6 CH<sub>2</sub>), 5.14-5.29 (m, 12 H, 3 CH<sub>2</sub>=CH), 5.83-5.93 (m, 6 H, 3 CH<sub>2</sub>=CH); <sup>13</sup>C RMN (125.7 MHz, CDCl<sub>3</sub>) Tabla 13 y  $\delta$  71.2, 71.4, 72.4 (6 CH<sub>2</sub>), 117.0, 117.3, 117.6 (6 CH=CH<sub>2</sub>), 134.2, 134.5, 134.7 (6 CH=CH<sub>2</sub>).

Análisis calculado para C<sub>30</sub>H<sub>44</sub>O<sub>10</sub>: C, 63.81; H, 7.85. Encontrado: C, 63.46; H, 8.05.

**1,2':2,1'-Dianhidrido de 3,4,6-tri-*O*-benzoil- $\alpha$ -D-fructofuranosa 3,4,6-tri-*O*-benzoil- $\beta$ -D-fructofuranosa (34):** Se purificó por cromatografía en columna usando AcOEt- tolueno 1:20 como eluyente.  $[\alpha]_D +46.0$  (*c* 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);  $R_f$  0.58 (AcOEt-éter de petróleo 1:2).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) Tabla 12 y  $\delta$  7.10-8.10 (m, 30 H, 6 Ph); <sup>13</sup>C RMN (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) Tabla 13 y  $\delta$  128.0-133.5 (Ph), 164.5-166.0 (CO).

FABMS:  $m/z$  971 (100%, [M + Na]<sup>+</sup>).



*Análisis* calculado para  $C_{54}H_{44}O_{16}$ : C, 68.35; H, 4.67. Encontrado: C, 68.52; H, 4.86.

**1,2':2,1'-Dianhidrido de 3,4,6-tri-*O*-bencil- $\alpha$ -D-fructofuranosa 3,4,6-tri-*O*-bencil- $\beta$ -D-fructofuranosa (35):** Se purificó por cromatografía en columna usando AcOEt-éter de petróleo 1:4 como eluyente.  $[\alpha]_D -5.2$  (*c* 3.4,  $CH_2Cl_2$ );  $R_f$  0.32 (AcOEt-éter de petróleo 1:4).

$^1H$  RMN (500 MHz,  $CDCl_3$ ) Tabla 13 y  $\delta$  4.39-4.74 (m, 12 H, 6  $CH_2$ ), 7.21-7.31 (m, 30 H, 6 Ph);  $^{13}C$  RMN (75.5 MHz,  $CDCl_3$ ) Tabla 14 y  $\delta$  71.9, 72.0, 72.2, 72.4, 73.2, 73.4 ( $CH_2$ ), 127.4-138.1 (Ph).

FABMS:  $m/z$  887 (100%,  $[M + Na]^+$ ).

*Análisis* calculado para  $C_{54}H_{56}O_{10}$ : C, 74.98; H, 6.52. Encontrado: C, 75.05; H, 6.50.

**1,2':2,1'-Dianhidrido de 3,4,6-tri-*O*-alil- $\alpha$ -D-fructofuranosa 3,4,6-tri-*O*-alil- $\beta$ -D-fructofuranosa (36):** Se purificó por cromatografía en columna usando AcOEt-éter de petróleo 1:5 como eluyente.  $[\alpha]_D +4.3$  (*c* 1.27,  $CHCl_3$ );  $R_f$  0.40 (AcOEt-éter de petróleo 1:3).

$^1H$  RMN (500 MHz,  $CDCl_3$ ) Tabla 12 y  $\delta$  3.95-4.12 (m, 12 H, 6  $CH_2$ ), 5.10-5.30 (m, 12 H, 3  $CH_2=CH$ ), 5.78-5.92 (m, 6 H, 3  $CH=CH$ );  $^{13}C$  RMN (125.7 MHz,  $CDCl_3$ ) Tabla 13 y  $\delta$  70.9, 71.1, 71.2, 71.9, 72.3, 72.4 (6  $CH_2$ ), 116.8, 117.1, 117.2, 117.3, 117.4, 117.9 (6  $CH=CH_2$ ), 134.0, 134.3, 134.4, 134.5, 134.6, 134.8 (6  $CH=CH_2$ ).

*Análisis* calculado para  $C_{30}H_{44}O_{10}$ : C, 63.81; H, 7.85. Encontrado: C, 63.74; H, 7.79.

**Tabla 12.** Datos de  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) para los dianhidridos de di-D fructofuranosa **31-36**.

unidad		Desplazamientos químicos ( $\delta$ , ppm)						
		H-1a	H-1b	H-3	H-4	H-5	H-6a	H6b
<b>31</b>	$\alpha$	4.21d	4.17d	5.77d	5.55dd	4.58ddd	4.79dd	4.66dd
<b>32</b>	$\alpha$	4.12d	3.84d	4.06d	3.87dd	4.20dt	3.61dd	3.58dd
<b>33</b>	$\alpha$	3.97d	3.71d	3.86d	3.70dd	4.01m	3.56dd	3.52dd
<b>34<sup>a</sup></b>	$\alpha$	4.38d	3.98d	5.66d	5.52dd	4.63m	4.74dd	4.67dd
	$\beta$	4.42d	3.90d	5.69d	6.03dd	4.50ddd	4.84dd	4.82dd
<b>35<sup>a</sup></b>	$\alpha$	4.18d	3.84d	4.04d	3.95dd	4.14m	3.75dd	3.68dd
	$\beta$	4.15d	3.46d	4.20m	4.21m	4.27bdd	3.67dd	3.60dd
<b>36<sup>b</sup></b>	$\alpha$	4.06d	3.69d	3.84d	3.75dd	4.03m	3.61dd	3.59dd
	$\beta$	4.14d	3.46d	3.65d	4.01m	4.06m	3.58dd	3.51dd

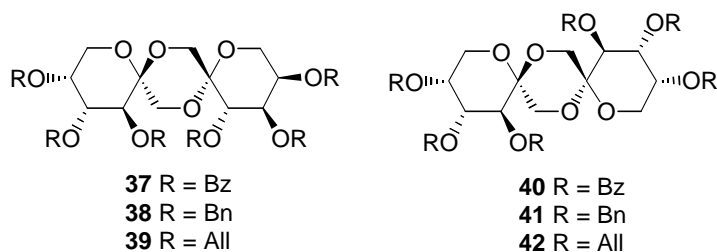
  

unidad		Constantes de acoplamiento ( $J$ , Hz)					
		$J_{1a,1b}$	$J_{3,4}$	$J_{4,5}$	$J_{5,6a}$	$J_{5,6b}$	$J_{6a,6b}$
<b>31</b>	$\alpha$	12.2	1.8	5.4	3.1	4.9	11.9
<b>32</b>	$\alpha$	12.7	3.8	6.8	4.9	4.9	10.9
<b>33</b>	$\alpha$	12.8	3.9	6.7	3.9	5.4	11.0
<b>34</b>	$\alpha$	11.9	1.1	4.9	3.4	4.5	12.1
	$\beta$	11.8	6.8	4.9	4.3	3.5	10.5
<b>35</b>	$\alpha$	13.1	2.0	5.4	5.1	4.6	10.8
	$\beta$	10.5	---	---	5.8	6.8	9.6
<b>36</b>	$\alpha$	12.0	2.6	5.8	3.8	3.1	11.5
	$\beta$	11.5	6.2	---	5.8	6.4	9.8

<sup>a</sup> A 300 MHz

**Tabla 13.** Datos de  $^{13}\text{C}$  RMN (125.7 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) para los dianhidridos de di-D-fructofuranosa 31-36.

		Desplazamientos químicos ( $\delta$ , ppm)					
		C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6
<b>31</b>	$\alpha$	60.8	103.8	80.0	78.4	80.4	63.0
<b>32</b>	$\alpha$	59.9	105.5	88.0	83.2	79.3	68.0
<b>33</b>	$\alpha$	59.7	105.4	87.9	83.2	79.0	69.8
<b>34<sup>a</sup></b>	$\alpha$	61.7	102.1	81.9	77.3	78.9	63.6
	$\beta$	63.1	99.9	76.3	76.6	81.0	64.7
<b>35</b>	$\alpha$	62.5	102.5	88.2	83.6	80.2	70.1
	$\beta$	63.3	99.6	88.2	81.8	84.7	71.6
<b>36</b>	$\alpha$	62.7	102.4	88.3	83.8	80.1	70.3
	$\beta$	63.5	99.6	84.6	84.7	81.4	71.9

<sup>a</sup> A 75.5 MHz**6.3.2.2. Preparación de 1,2':2,1'-dianhidridos de di-D-fructopiranosas.**

**1,2':2,1'-Dianhidrido de 3,4,5,3',4',5'-hexa-O-benzoil-di- $\beta$ -D-fructopiranosas (37):** La pareja de dianhidridos **37** y **40** se obtuvo como una mezcla inseparable después de purificación por cromatografía en columna usando 1:2 AcOEt-éter de petróleo ( $R_f$

0.31). Los componentes pudieron separarse previa desbenzoilación (Zemplén) y transformación en los correspondientes hexa-*O*-acetatos, cuyos datos espectroscópicos coincidieron con los descritos en la literatura.<sup>[1]</sup>  $[\alpha]_D -226.5$  (*c* 0.38, CHCl<sub>3</sub>);  $R_f = 0.31$  (EtOAc-éter de petróleo 1:2).

FABMS: *m/z* 971 (100%, [M + Na]<sup>+</sup>).

*Análisis* calculado para C<sub>54</sub>H<sub>44</sub>O<sub>16</sub>: C, 68.35; H, 4.67. Encontrado: C, 68.22; H, 4.54.

**1,2':2,1'-Dianhidrido de 3,4,5,3',4',5'-hexa-*O*-bencil-di-β-D-fructopiranososa**

**(38):**  $[\alpha]_D -88.01$  (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>);  $R_f 0.47$  (EtOAc-éter de petróleo 1:2).

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) Tabla 14 y  $\delta$  4.95-4.63 (m, 24 H, 6 CH<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C RMN (125.7 MHz, CDCl<sub>3</sub>) Tabla 15 y  $\delta$  71.7, 72.5, 74.6 (6 CH<sub>2</sub>), 127.2- 138.9 (Ph).

FABMS: *m/z* 887 (30%, [M + Na]<sup>+</sup>).

*Análisis* calculado para C<sub>54</sub>H<sub>56</sub>O<sub>10</sub>: C, 74.98; H, 6.53. Encontrado: C, 74.84; H, 6.36.

**1,2':2,1'-Dianhidrido de 3,4,5,3',4',5'-hexa-*O*-alil-di-β-D-fructopiranososa**

**(39):**  $[\alpha]_D -138.1$  (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>);  $R_f 0.50$  (AcOEt-éter de petróleo 1:2).

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) Tabla 14 y  $\delta$  4.09-4.18 (m, 10 H, 3 CH<sub>2</sub>), 4.35 (ddt, 2 H, <sup>2</sup>*J*<sub>H,H</sub> 12.4, <sup>3</sup>*J*<sub>H,H</sub> 2.5, <sup>4</sup>*J*<sub>H,H</sub> 1.3 Hz, CH<sub>2</sub>a), 5.08-5.31 (m, 12 H, 3 CH<sub>2</sub>=CH), 5.85-5.97 (m, 6 H, 3 CH<sub>2</sub>=CH); <sup>13</sup>C RMN (125.7 MHz, CDCl<sub>3</sub>) Tabla 15 y  $\delta$  71.0, 71.2, 74.0 (6 CH<sub>2</sub>), 116.7, 116.8, 117.3 (6 CH=CH<sub>2</sub>), 135.1, 135.2, 135.3 (6 CH=CH<sub>2</sub>).

*Análisis* calculado para C<sub>30</sub>H<sub>44</sub>O<sub>10</sub>: C, 63.81; H, 7.85. Encontrado: C, 63.81; H, 7.88.

**1,2':2,1'-Dianhidrido de 3,4,5,-tri-*O*-benzoil- $\alpha$ -D-fructopiranososa 3,4,5,-tri-*O*-benzoil- $\beta$ -D-fructopiranososa (40):**  $[\alpha]_D -119.4$  (*c* 0.54, CHCl<sub>3</sub>);  $R_f$  0.31 (AcOEt-éter de petróleo 1:2).

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) Tabla 14 y  $\delta$  7.22-8.15 (m, 30 h, Ph); <sup>13</sup>C RMN (125.7 MHz, CDCl<sub>3</sub>) Tabla 15 y  $\delta$  128.1-133.6 (Ph), 164.4-171.7 (CO). FABMS: *m/z* 971 (100%, [M + Na]<sup>+</sup>).

FABMS: *m/z* 971 (100%, [M + Na]<sup>+</sup>).

*Análisis* calculado para C<sub>54</sub>H<sub>44</sub>O<sub>16</sub>: C, 68.35; H, 4.67. Encontrado: C, 68.09; H, 4.41.

**1,2':2,1'-Dianhidrido de 3,4,5-tri-*O*-bencil- $\alpha$ -D-fructopiranososa 3,4,5-tri-*O*-bencil- $\beta$ -D-fructopiranososa (41):** Se purificó por cromatografía en columna usando AcOEt-éter de petróleo 1:3.  $[\alpha]_D -36.9$  (*c* 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);  $R_f$  0.16 (AcOEt-éter de petróleo 1:3).

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) Tabla 14 y  $\delta$  4.44-5.02 (m, 12 H, 6 CH<sub>2</sub>), 7.24-7.37 (m, 30 H, 6 Ph); <sup>13</sup>C RMN (125.7 MHz, CDCl<sub>3</sub>) Tabla 15 y  $\delta$  71.3, 71.4, 72.1, 72.3, 73.5, 75.4 (CH<sub>2</sub>), 127.5-138.5 (Ph).

FABMS: *m/z* 887 (100%, [M + Na]<sup>+</sup>).

*Análisis* calculado para C<sub>54</sub>H<sub>56</sub>O<sub>10</sub>: C, 74.98; H, 6.52. Encontrado: C, 74.86; H, 6.54.

**1,2':2,1'-Dianhidrido de 3,4,5-tri-*O*-alil- $\alpha$ -D-fructopiranososa 3,4,5-tri-*O*-alil- $\beta$ -D-fructopiranososa (42):** Se purificó por cromatografía en columna usando AcOEt-éter de petróleo 1:7→1:3.  $[\alpha]_D -34.6$  (*c* 0.7, CHCl<sub>3</sub>);  $R_f$  0.40 (AcOEt-éter de petróleo 1:2).

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) Tabla 14 y  $\delta$  3.99-4.15 (m, 11 H, 3 CH<sub>2</sub>), 4.35 (ddt, 1 H, <sup>2</sup>*J*<sub>H,H</sub> 12.6, <sup>3</sup>*J*<sub>H,H</sub> 5.3, <sup>4</sup>*J*<sub>H,H</sub> 1.3 Hz, CH<sub>2</sub>a), 5.09-5.17 (m, 12 H, 3 CH<sub>2</sub>=CH), 5.80-5.95 (m, 6 H, 3 CH<sub>2</sub>=CH); <sup>13</sup>C RMN (125.7 MHz, CDCl<sub>3</sub>) Tabla 15 y 70.4, 70.9, 71.4, 71.6,

72.6, 74.6 (6 CH<sub>2</sub>), 116.8, 116.9, 117.0, 117.2, 117.3, 117.4 (6 CH=CH<sub>2</sub>), 134.5, 134.9, 135.0, 135.1, 135.2, 135.3 (6 CH=CH<sub>2</sub>).

**Tabla 14.** Datos de <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) para los dianhidridos de di-D fructopiranosas.

		Desplazamientos químicos ( $\delta$ , ppm)						
unidad		H-1a	H-1b	H-3	H-4	H-5	H-6a	H6b
37	$\beta$	3.84d	4.15d	5.97d	5.83dd	5.70m	4.05dd	4.23dd
38	$\beta$	3.85d	3.59d	3.91d	4.02dd	3.77m	3.75dd	3.67dd
39	$\beta$	4.00d	3.60d	3.58d	3.81dd	3.72m	3.73dd	3.68dd
40	$\alpha$	3.93d	3.95d	5.56d	5.87dd	5.61ddd	3.89dd	4.13dd
	$\beta$	3.83d	4.08d	5.76d		5.73m	<-----4.10m----->	
41	$\alpha$	3.77d	3.71d	<-----3.79m----->		3.73m	3.82dd	3.54d
	$\beta$	4.18d	3.33d	3.77d	4.02dd	3.87m	3.97dd	3.66dd
42	$\alpha$	3.78d	3.56d	3.55d	3.64dd	3.73m	3.87dd	3.59dd
	$\beta$	4.21d	3.39d	3.47d	3.79dd	<-----3.73m----->		

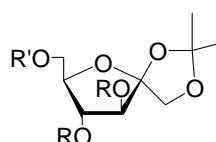
		Constantes de acoplamiento ( $J$ , Hz)					
unidad		$J_{1a,1b}$	$J_{3,4}$	$J_{4,5}$	$J_{5,6a}$	$J_{5,6b}$	$J_{6a,6b}$
37	$\beta$	12.6	10.7	3.5	1.3	1.0	13.2
38	$\beta$	12.1	9.8	3.0	1.8	0.5	11.6
39	$\beta$	11.8	9.8	3.1	1.9	1.9	13.2
40	$\alpha$	11.5	3.7	3.3	5.9	10.6	11.1
	$\beta$	11.7	10.5		---	---	---
41	$\alpha$	11.6	---	---	1.8	0	12.6
	$\beta$	11.6	9.8	3.1	2.3	3.7	11.0
42	$\alpha$	12.1	3.0	5.0	7.3	4.0	11.1
	$\beta$	11.4	9.8	2.7	---	---	---

**Tabla 15.** Datos de  $^{13}\text{C}$  RMN (125.7 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) para los dianhidridos de di-D-fructopiranososa.

	unidad	Desplazamientos químicos ( $\delta$ , ppm)					
		C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6
<b>37</b>	$\beta$	63.3	97.3	71.6	68.7	70.3	62.8
<b>38</b>	$\beta$	63.3	97.5	79.6	78.2	73.9	61.6
<b>39</b>	$\beta$	64.5	97.0	78.7	77.8	73.8	61.6
<b>40</b>	$\alpha$	61.7	95.0	68.3	67.5	70.0	61.2
	$\beta$	62.2	93.1	68.6	70.1	65.6	57.5
<b>41</b>	$\alpha$	61.2	95.8	73.9	73.7	77.6	60.6
	$\beta$	61.3	94.5	76.1	78.3	72.3	58.9
<b>42</b>	$\alpha$	60.8	95.8	77.6	76.2	74.1	58.8
	$\beta$	61.4	94.3	73.9	77.6	72.1	61.1

### 6.3.3. Síntesis estereoselectiva de dianhidridos de fructosa via transferencia intramolecular del aglicón.

#### 6.3.3.1. Síntesis estereoselectiva de dianhidridos de di-D-fructofuranosa.



- 46**, R' = TBDMS, R = H  
**47**, R' = TBDMS, R = Bn  
**48**, R' = H, R = Bn

**6-O-*tert*-Butildimetilsilil-1,2-O-isopropilidén- $\beta$ -D-fructofuranosa (46):** A una disolución de **21** (644 mg, 2.90 mmol) e imidazol (298 mg, 4.40 mmol, 1.5 eq.) en DMF (13.0 mL) se añade cloruro de *tert*-butildimetilsililo (485 mg, 3.22 mmol, 1.1 eq). La

mezcla de reacción se agita durante 16 h, se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo se reparte entre CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y agua, la fase orgánica se lava con agua, se seca (MgSO<sub>4</sub>), se filtra y se concentra. Rendimiento: 929 mg (95%);  $[\alpha]_D -27.0$  (*c* 1.2, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); R<sub>f</sub> 0.70 (AcOEt-éter de petróleo 3:1).

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>), Tabla 16 y  $\delta$  2.77 (sa, 2 H, 2 OH), 1.38, 1.47 (2 s, 6 H, CMe<sub>2</sub>), 0.88 (s, 9 H, SiCMe<sub>3</sub>), 0.06 (s, 6 H, SiMe<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C RMN (125.7 MHz, CDCl<sub>3</sub>), Tabla 17 y  $\delta$  111.3 (CMe<sub>2</sub>), 26.2, 26.5 (CMe<sub>2</sub>), 25.8 (SiCMe<sub>3</sub>), 18.3 (SiCMe<sub>3</sub>), -5.5 (SiMe<sub>2</sub>).

FABMS: *m/z* 357 (100%, [M + Na]<sup>+</sup>).

Análisis calculado para C<sub>15</sub>H<sub>30</sub>O<sub>6</sub>Si: C, 55.14; H, 9.25. Encontrado: C, 55.24 ; H, 9.40.

**3,4-Di-O-bencil-6-O-terc-butildimetilsilil-1,2-O-isopropilidén- $\beta$ -D-fructofuranosa (47):** A una disolución de **46** (76 mg, 0.22 mmol) en DMF (5 mL) se añade NaH (36 mg, 0.9 mmol, 2 eq) y bromuro de bencilo (140  $\mu$ L, 1.1 mmol, 2.5 eq). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 4 h, se añade MeOH (2 mL) y se concentra. El residuo se extrae con Et<sub>2</sub>O (10 mL), se lava con agua (5 mL), se seca (MgSO<sub>4</sub>), se concentra y se purifica por cromatografía en columna (1:8 AcOEt-éter de petróleo) para dar **47** (107 mg, 91%).

$[\alpha]_D -37.2$  (*c* 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); R<sub>f</sub> 0.58 (AcOEt-éter de petróleo 1:5).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  Tabla 16 y 7.39-7.43 (m, 10 H, 2 Ph), 4.62-4.80 (m, 4 H, 2 CH<sub>2</sub>), 0.17 (s, 6 H, SiMe<sub>2</sub>), 1.53, 1.56 (2 s, 6H, CMe<sub>2</sub>), 0.98 (s, 9 H, Me<sub>3</sub>CSi); <sup>13</sup>C RMN (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) Tabla 17 y  $\delta$  127.6-139.5 (Ph), 111.3 (CMe<sub>2</sub>), 72.1, 72.2 (CH<sub>2</sub>), 26.3, 26.4 (CMe<sub>2</sub>), 25.9 (SiCMe<sub>3</sub>), 18.3 (SiCMe<sub>3</sub>), -5.5 (SiMe<sub>2</sub>).

FABMS: *m/z* 537 (10%, [M + Na]<sup>+</sup>), 457 (20%, [M - <sup>t</sup>Bu]<sup>+</sup>).

Análisis calculado para C<sub>29</sub>H<sub>42</sub>O<sub>6</sub>Si: C, 67.66; H, 8.22. Encontrado: C, 67.69; H, 8.03.



**3,4-Di-O-bencil-1,2-O-isopropilidén-β-D-fructofuranosa (48):** A una disolución de **47** (295 mg, 0.32 mmol) en THF (15 mL) bajo atmósfera de Ar se añade TBAF (1 M en THF, 71 μL, 1.0 eq) a 0 °C. La mezcla se agita durante 3 h, se diluye con Et<sub>2</sub>O (15 mL), se lava con agua (2 × 8 mL), se seca (MgSO<sub>4</sub>), se filtra y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía en columna (AcOEt-éter de petróleo 1:2) para dar **48** (221 mg, 90%).

$[\alpha]_D -77.0$  (*c* 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); *R<sub>f</sub>* 0.10 (AcOEt-éter de petróleo 1:5).

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) Tabla 16 y δ 7.30-7.38 (m, 10 H, 2 Ph), 4.57-4.74 (m, 4 H, 2 CH<sub>2</sub>), 2.53 (sa, 1 H, OH), 1.47, 1.53 (2 s, 6H, CMe<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C RMN (125.7 MHz, CDCl<sub>3</sub>) Tabla 17 y δ 26.1, 26.4 (CMe<sub>2</sub>), 72.2, 72.8 (CH<sub>2</sub>), 111.7 (CMe<sub>2</sub>), 127.6-139.6 (Ph).

FABMS: *m/z* 423 (100%, [M + Na]<sup>+</sup>).

*Análisis* calculado para C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>O<sub>6</sub>: C, 68.98; H, 7.05. Encontrado: C, 68.94; H, 6.99.

**Tabla 16.** Datos de <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) para los compuestos **46-48**.

	Desplazamientos químicos (δ, ppm)						
	H-1a	H-1b	H-3	H-4	H-5	H-6a	H6b
<b>46</b>	4.07d	4.01d	3.92d	4.03dd	3.76dd	3.76d	3.65dd
<b>47</b>	4.11d	3.98d	4.09d	4.25dd	4.02m	<-----3.81d----->	
<b>48</b>	4.06d	3.97d	4.05d	4.41dd	4.05ddd	3.75dd	3.59dd

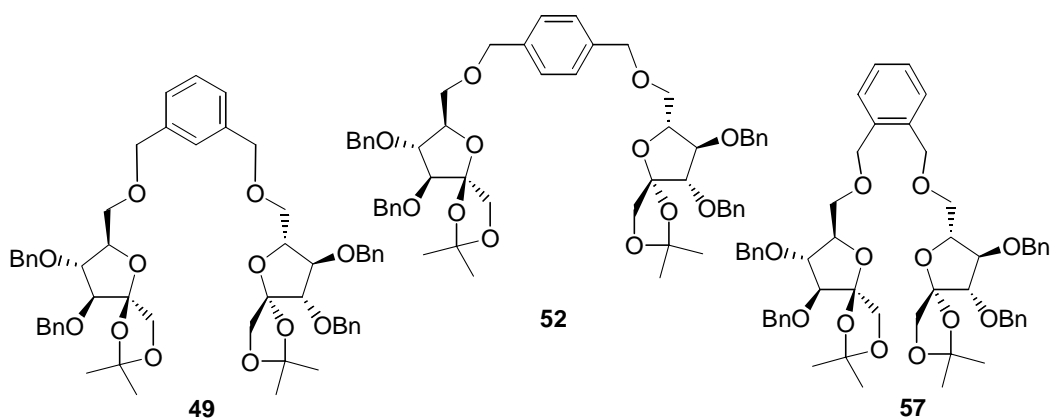
  

	Constantes de acoplamiento ( <i>J</i> , Hz)					
	<i>J</i> <sub>1a,1b</sub>	<i>J</i> <sub>3,4</sub>	<i>J</i> <sub>4,5</sub>	<i>J</i> <sub>5,6a</sub>	<i>J</i> <sub>5,6b</sub>	<i>J</i> <sub>6a,6b</sub>
<b>46</b>	9.2	7.8	---	---	3.4	11.8
<b>47</b>	9.2	6.3	4.4	6.4	6.4	---
<b>48</b>	11.2	7.1	9.3	3.0	3.8	12.1

**Tabla 17.** Datos de  $^{13}\text{C}$  RMN (125.7 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) para los compuestos **46-48**.

Comp	Desplazamientos químicos ( $\delta$ , ppm)					
	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6
<b>46</b>	70.9	108.6	77.4	77.4	80.6	64.6
<b>47</b>	71.2	108.8	81.9	83.0	84.9	64.8
<b>48</b>	71.1	108.5	81.7	81.8	83.2	63.4

**Procedimiento General de Preparación de los derivados (6 $\rightarrow$ 6')-O-xilenilén de difructofuranosa **49**, **52** y **57**.**



A una disolución de **48** (200 mg, 0.5 mmol) en DMF (5 mL) se añade NaH (30 mg, 1.25 mmol, 2.5 eq) y la suspensión resultante se agita durante 5 min. Después se añade el correspondiente 1,3-, 1,4- or 1,2-bis(bromometil)benzeno (66 mg, 0.25 mmol, 0.5 eq) y se continúa agitando la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se detiene por adición de una disolución acuosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Se evaporan los disolventes y el residuo se reparte entre  $\text{Et}_2\text{O}$  y agua. La fase orgánica se

separa, se seca ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtra, y se concentra. El residuo resultante se purifica por cromatografía en columna (AcOEt-éter de petróleo 1:3).

**1,3-Bis[(3,4-di-*O*-bencil-1,2-*O*-isopropilidén- $\beta$ -D-fructofuranos-6-*O*-il)metil]benceno (49).** Rendimiento: 376 mg (83%);  $[\alpha]_{\text{D}} -30.3$  (*c* 0.6,  $\text{CHCl}_3$ );  $R_f$  0.47 (AcOEt-éter de petróleo 2:5).

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.31-7.22 (m, 24 H, 5 Ph), 4.70-4.56 (m, 12 H, 6  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4.13 (m, 4 H, H-4, H-5), 4.04 (d, 2 H,  $J_{1a,1b} = 9.5$  Hz, H-1a), 4.01 (d, 2 H,  $J_{3,4} = 6.0$  Hz, H-3), 3.94 (d, 2 H, H-1b), 3.64 (dd, 2 H,  $J_{6a,6b} = 10.0$  Hz,  $J_{5,6a} = 6.0$  Hz, H-6a), 3.58 (dd, 2 H,  $J_{5,6a} = 6.0$  Hz, H-6b), 1.48, 1.44 (2 s, 12 H, 2  $\text{CMe}_2$ );  $^{13}\text{C}$  RMN (125.7 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  138.5-127.0 (Ph), 111.8 ( $\text{CMe}_2$ ), 109.1 (C-2), 84.5 (C-4), 83.0 (C-3), 80.2 (C-5), 73.5, 72.2, 72.0 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 72.1 (C-6), 71.2 (C-1), 27.4 ( $\text{CMe}_2$ ).

FABMS:  $m/z$  925 (70%,  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ ).

Análisis calculado para  $\text{C}_{54}\text{H}_{62}\text{O}_{12}$ : C, 71.82; H, 6.92. Encontrado: C, 71.83; H, 6.63.

**1,4-Bis[(3,4-di-*O*-bencil-1,2-*O*-isopropilidén- $\beta$ -D-fructofuranos-6-*O*-il)metil]benceno (52).** Rendimiento: 394 mg (87%);  $[\alpha]_{\text{D}} -25.4$  (*c* 0.6,  $\text{CHCl}_3$ );  $R_f$  0.52 (AcOEt-éter de petróleo 2:5).

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.31-7.24 (m, 24 H, 5 Ph), 4.68-4.55 (m, 12 H, 6  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4.11 (m, 4 H, H-4, H-5), 4.02 (d, 2 H,  $J_{1a,1b} = 9.0$  Hz, H-1a), 3.99 (d, 2 H,  $J_{3,4} = 6.0$  Hz, H-3), 3.92 (d, 2 H, H-1b), 3.62 (dd, 2 H,  $J_{6a,6b} = 10.0$  Hz,  $J_{5,6a} = 6.5$  Hz, H-6a), 3.56 (dd, 2 H,  $J_{5,6a} = 6.0$  Hz, H-6b), 1.46, 1.43 (2 s, 12 H, 2  $\text{CMe}_2$ );  $^{13}\text{C}$  RMN (125.7 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  138.0-127.7 (Ph), 111.5 ( $\text{CMe}_2$ ), 109.0 (C-2), 84.4 (C-4), 83.1 (C-3), 80.2 (C-5), 73.3, 72.2, 72.0 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 72.3 (C-6), 71.3 (C-1), 26.5 ( $\text{CMe}_2$ ).

FABMS:  $m/z$  925 (10%,  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ ).

*Análisis* calculado para  $C_{54}H_{62}O_{12}$ : C, 71.82; H, 6.92. Encontrado: C, 71.84; H, 6.67.

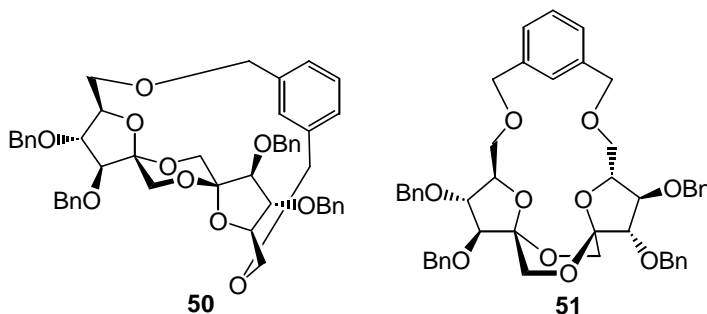
**1,2-Bis[(3,4-di-*O*-bencil-1,2-*O*-isopropilidén- $\beta$ -D-fructofuranos-6-*O*-il)metil]benceno (57).** Rendimiento: 326 mg (72%);  $[\alpha]_D -26.7^\circ$  (*c* 0.75,  $CHCl_3$ );  $R_f$  0.50 (AcOEt-éter de petróleo 2:5).

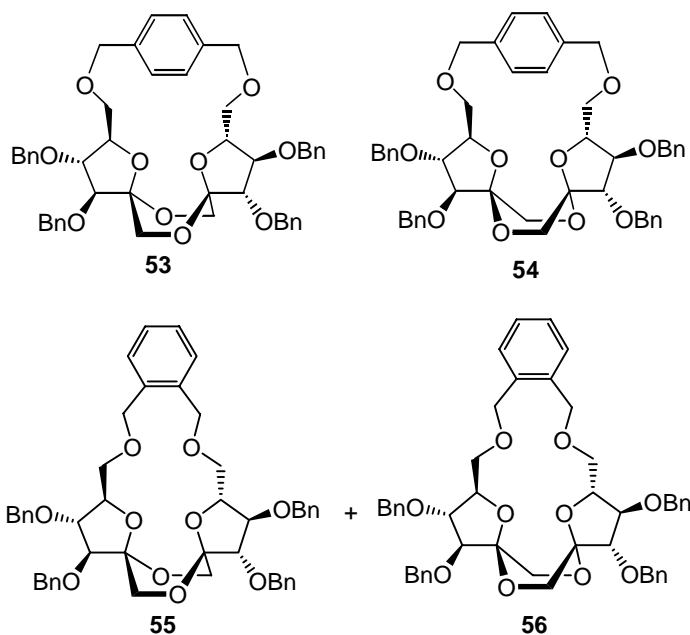
$^1H$  RMN (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.31-7.22 (m, 24 H, 5 Ph), 4.70-4.54 (m, 12 H, 6  $CH_2Ph$ ), 4.09 (m, 4 H, H-4, H-5), 4.02 (d, 2 H,  $J_{1a,1b} = 9.5$  Hz, H-1a), 3.98 (d, 2 H,  $J_{3,4} = 6.5$  Hz, H-3), 3.92 (d, 2 H, H-1b), 3.61 (dd, 2 H,  $J_{6a,6b} = 9.5$  Hz,  $J_{5,6a} = 6.0$  Hz, H-6a), 3.58 (dd, 2 H,  $J_{5,6a} = 6.0$  Hz, H-6b), 1.45, 1.41 (2 s, 12 H, 2  $CMe_2$ );  $^{13}C$  RMN (125.7 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  137.9-127.7 (Ph), 111.5 ( $CMe_2$ ), 109.0 (C-2), 84.4 (C-4), 83.1 (C-3), 80.1 (C-5), 72.4, 72.3, 72.0 ( $CH_2Ph$ ), 72.1 (C-6), 71.3 (C-1), 26.4 ( $CMe_2$ ).

FABMS:  $m/z$  925 (20%,  $[M + Na]^+$ ).

*Análisis* calculado para  $C_{54}H_{62}O_{12}$ : C, 71.82; H, 6.92. Encontrado: C, 71.74; H, 7.00.

**Preparación de dianhidridos de difructofuranosa por tratamiento de derivados (6 $\rightarrow$ 6')-*O*-xilenilén de difructofuranosa con ácidos de Lewis.**





**Procedimiento general de glicosilación-espirociclación.** A una disolución del correspondiente xilenilén derivado de D-fructofuranosa **49**, **52** o **55** (80 mg, 0.088 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (14 mL) se añade, bajo agitación y atmosfera de Ar, ácido triflico (12  $\mu\text{L}$ , 1.5 equiv) a  $-78$  °C. La mezcla de reacción se agita durante 1 h, se deja que alcance la temperatura ambiente y se continúa la agitación durante 1 h. Se añade  $\text{Et}_3\text{N}$  (3 gotas), se agita durante 10 min y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía en columna usando AcOEt-éter de petróleo 1:3 como eluyente. En el caso de **49** y **52** se obtuvieron mezclas inseparables de **50**, **51** (1:2, 75%) y **53**, **54**, (4:1, 15%) respectivamente. En el caso de **57**, pudieron aislarse los DAFs puros **55** y **56**.

La hidrogenación convencional de los derivados bencilados con  $\text{H}_2$  (1 atm) sobre 10% Pd/C en 2:1 AcOEt-MeOH durante 24 h rinde los correspondientes DAFs completamente desprotegidos cuya proporción relativa se establece por GC. En todos los

casos, los datos físicos y espectroscópicos de los isómeros desprotegidos son idénticos a los descritos previamente<sup>[1]</sup>.

**1,2':2,1'-Dianhidrido de 3,4,3',4'-tetra-*O*-bencil-6,6'-*O*-(*o*-xilenilén)-di- $\alpha$ -D-fructofuranosa (55):** Rendimiento: 5.9 mg (8.5%);  $[\alpha]_D +96.7$  (*c* 0.83, CHCl<sub>3</sub>);  $R_f$  0.48 (AcOEt-éter de petróleo 1:3).

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.28-7.24 (m, 24 H, 5 Ph), 4.70-4.54 (m, 12 H, 6 CH<sub>2</sub>), 4.14 (d, 2 H,  $J_{1a,1b} = 11.8$  Hz, H-1a), 4.13 (m, 2 H, H-5), 4.00 (d, 2 H,  $J_{3,4} = 3.3$  Hz, H-3), 3.88 (d, 2 H, H-1b), 3.77 (dd, 2 H,  $J_{6a,6b} = 12.2$  Hz,  $J_{5,6a} = 2.0$  Hz, H-6a), 3.61 (dd, 2 H, H-4), 3.47 (dd, 2 H,  $J_{5,6a} = 8.4$  Hz, H-6b).

<sup>13</sup>C RMN (125.7 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  137.7-127.6 (Ph), 102.9 (C-2), 88.7 (C-3), 83.1 (C-4), 81.5 (C-5), 72.3, 71.9, 71.4 (CH<sub>2</sub>), 70.8 (C-6), 63.9 (C-1).

*Análisis* calculado para C<sub>48</sub>H<sub>50</sub>O<sub>10</sub>: C, 73.26; H, 6.40. Encontrado: C, 73.29; H, 6.12.

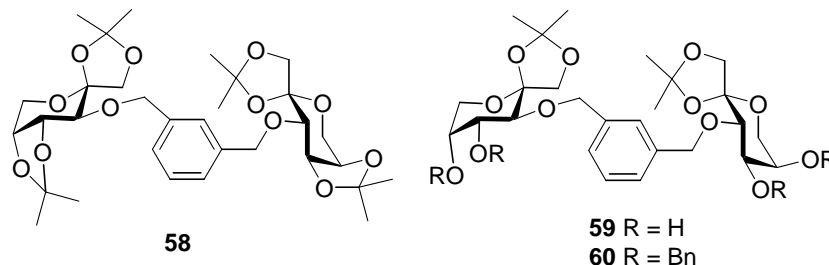
**1,2':2,1'-Dianhidrido de 3,4,3',4'-tetra-*O*-bencil-6,6'-*O*-(*o*-xilenilén)-di- $\beta$ -D-fructofuranosa (56):** Rendimiento: 53 mg (76.5%);  $[\alpha]_D +91.5$  (*c* 0.83, CHCl<sub>3</sub>);  $R_f$  0.40 (AcOEt-éter de petróleo 1:3).

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.40-7.17 (m, 24 H, 5 Ph), 4.99 (d, 2 H,  $^3J_{H,H} = 11.2$  Hz, CH<sub>2</sub>), 4.78 (d, 2 H,  $^3J_{H,H} = 11.2$  Hz, CH<sub>2</sub>), 4.61-4.52 (dd, 2 H, CH<sub>2</sub>), 4.12 (ddd, 2 H,  $J_{5,6a} = 1.8$  Hz,  $J_{5,6b} = 1.3$  Hz,  $J_{4,5} = 6.3$  Hz, H-5), 4.02 (dd, 2 H,  $J_{3,4} = 7.2$  Hz, H-4), 3.83 (dd, 2 H,  $J_{6a,6b} = 11.3$  Hz, H-6a), 3.76 (d, 2 H,  $J_{1a,1b} = 11.2$  Hz, H-1a), 3.74 (dd, 2 H, H-6b), 3.70 (d, 2 H, H-3), 3.68 (d, 2 H, H-1b); <sup>13</sup>C RMN (125.7 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  137.6-127.5 (Ph), 103.1 (C-2), 84.3 (C-3), 82.9 (C-4), 81.8 (C-5), 74.7 (C-6), 73.0, 72.8, 72.2 (CH<sub>2</sub>), 64.8 (C-1).

*Análisis* calculado para C<sub>48</sub>H<sub>50</sub>O<sub>10</sub>: C, 73.26; H, 6.40. Encontrado: C, 73.21; H, 6.40.

### 6.3.3.2. Síntesis estereoselectiva de dianhidridos de difructopiranosas.

#### Preparación del derivado (3→3')-*O*-(*m*-xilenilén) de difructopiranosas **60**.



#### 1,3-Bis[1,2:4,5-di-*O*-isopropilidén-β-*D*-fructopiranos-3-*O*-il]benceno

**(58)**: A una disolución de **25** (400 mg, 1.54 mmol) en DMF (16 mL) se añadió una suspensión de NaH al 60% (154 mg, 3.84 mmol, 2.5 eq) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. A continuación, se añadió 1,3-dibromometilbenceno (203 mg, 0.77 mmol, 0.5 eq) y se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se detuvo por adición de Et<sub>2</sub>O (8 mL) y agua (4 mL). La fase orgánica se separó, se lavó con agua (5 × 5 mL), se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna usando AcOEt-éter de petróleo 1:3 como eluyente. Rendimiento: 401 mg (84%);  $[\alpha]_D -110.7$  (*c* 1.05, CHCl<sub>3</sub>); *R<sub>f</sub>* 0.41 (AcOEt-éter de petróleo 2:5).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.29-7.24 (m, 4 H, Ph), 4.93, 4.61 (2 d, 2 H, <sup>2</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 12.0 Hz, *CHPh*), 4.35 (dd, 2 H, *J*<sub>3,4</sub> = 7.2 Hz, *J*<sub>4,5</sub> = 5.6 Hz, H-4), 4.20 (dd, 2 H, *J*<sub>5,6a</sub> = 2.4 Hz, H-5), 4.12 (dd, 2 H, *J*<sub>6a,6b</sub> = 13.6 Hz, H-6a), 4.05 (d, 2 H, *J*<sub>1a,1b</sub> = 8.4 Hz, H-1a), 3.93 (d, 2 H, H-6b), 3.86 (d, 2 H, H-1b), 3.47 (d, 2 H, H-3), 1.51, 1.47, 1.36, 1.25 (4 s, 24 H, *CMe*<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 138.3-126.9 (Ph), 112.1, 109.0 (*CMe*<sub>2</sub>), 104.4 (C-2), 77.7 (C-4), 76.2 (C-3), 73.8 (C-5), 73.0 (C-1), 71.9 (*CH*<sub>2</sub>Ph), 60.2 (C-6), 28.2, 26.9, 26.2, 26.1 (*CMe*<sub>2</sub>).

FABMS:  $m/z$  645 (30%,  $[M+Na]^+$ ).

Análisis calculado para  $C_{32}H_{46}O_{12}$ : C, 61.72; H, 7.45. Encontrado: C, 61.46; H, 7.27.

**1,3-Bis[(1,2-*O*-isopropilidén- $\beta$ -D-fructopiranos-3-*O*-il)metil]benceno (59):**

Una disolución de **58** (205 mg, 0.39 mmol) en ácido acético acuoso al 60% (1 mL) se calentó a 45 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con  $H_2O$  (5 mL) y se extrajo con EtOAc ( $4 \times 4$  mL). La fase orgánica se lavó con disolución acuosa saturada de  $NaHCO_3$  (6 mL), se secó ( $MgSO_4$ ), se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna usando AcOEt-EtOH- $H_2O$  45:5:3 como eluyente. Rendimiento: 110 mg (62%);  $[\alpha]_D$  -171.1 ( $c$  0.61,  $CHCl_3$ );  $R_f$  0.50 (AcOEt-EtOH- $H_2O$  45:5:3).

$^1H$  RMN (500 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7.31-7.29 (m, 4 H, Ph), 4.96, 4.63 (2 d, 2 H,  $^2J_{H,H} = 11.4$  Hz,  $CHPh$ ), 4.82 (s, 2 H,  $CHPh$ ), 3.94 (d, 2 H,  $J_{1a,1b} = 8.0$  Hz, H-1a), 3.91 (dd, 2 H,  $J_{3,4} = 9.6$  Hz,  $J_{4,5} = 3.5$  Hz, H-4), 3.89 (dd, 2 H,  $J_{6a,6b} = 12.4$  Hz,  $J_{5,6a} = 1.2$  Hz, H-6a), 3.84 (m, 2 H, H-5), 3.81 (d, 2 H, H-1b), 3.66 (d, 2 H, H-3), 3.61 (dd, 2 H,  $J_{5,6b} = 1.9$  Hz, H-6b), 1.40, 1.32 (2 s, 12 H,  $CMe_2$ );  $^{13}C$  RMN (125.7 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  138.7-126.9 (Ph), 111.5 ( $CMe_2$ ), 105.9 (C-2), 75.7 (C-3), 74.7 ( $CH_2Ph$ ), 71.6 (C-1), 71.5 (C-4), 70.1 (C-5), 64.2 (C-6), 25.9, 25.2 ( $CMe_2$ ).

FABMS:  $m/z$  565 (100%,  $[M+Na]^+$ ).

Análisis calculado para  $C_{26}H_{38}O_{12}$ : C, 57.56; H, 7.06. Encontrado: C, 57.51; H, 6.85.

**1,3-Bis[(4,5-di-*O*-bencil-1,2-*O*-isopropilidén- $\beta$ -D-fructopiranos-3-*O*-il)metil]benceno (60):**

A una disolución de **59** (45 mg, 0.083 mmol) en DMF (2 mL) se añadió una suspensión de NaH al 60% (33 mg, 0.83 mmol, 10 eq) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. A continuación, se añadió bromuro de



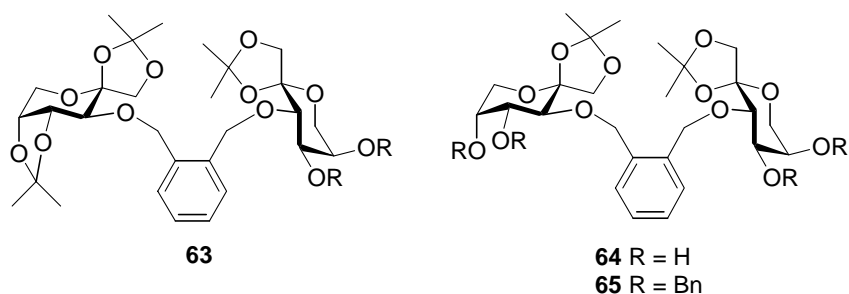
bencilo (39  $\mu$ L, 0.33 mmol, 4 eq) y se continuó la agitación durante 15 min. La reacción se detuvo por adición de Et<sub>2</sub>O (10 mL) y agua (5 mL). La fase orgánica se separó, se lavó con agua (5  $\times$  5 mL), se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró. Rendimiento: 56 mg (75%);  $[\alpha]_D^{25}$  -66.8 (*c* 1.6, CHCl<sub>3</sub>); *R<sub>f</sub>* 0.46 (AcOEt-éter de petróleo 1:2).

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.38-7.23 (m, 24 H, Ph), 5.01, 4.56 (d, 4 H, <sup>2</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 11.6 Hz, *CHPh*), 4.73, 4.67 (d, 4 H, <sup>2</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 12.6 Hz, *CHPh*), 4.61, 4.57 (d, 4 H, <sup>2</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 12.5 Hz, *CHPh*), 3.98 (d, 2 H, *J*<sub>1a,1b</sub> = 8.5 Hz, H-1a), 3.93 (d, 2 H, H-1b), 3.91 (d, 2 H, *J*<sub>3,4</sub> = 9.8 Hz, H-3), 3.88 (dd, 2 H, *J*<sub>4,5</sub> = 2.5 Hz, H-4), 3.75 (m, 6 H, H-5, H-6a, H-6b), 1.44, 1.37 (2 s, 12 H, *CMe*<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C RMN (125.7 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  138.5-126.6 (Ph), 111.8 (*CMe*<sub>2</sub>), 105.9 (C-2), 80.2 (C-4), 75.4 (C-3), 75.3 (*CH*<sub>2</sub>Ph), 73.4 (C-5), 72.0, 71.5 (*CH*<sub>2</sub>Ph), 71.9 (C-1), 61.3 (C-6), 27.1, 26.2 (*CMe*<sub>2</sub>).

FABMS: *m/z* 925 (80%, [M+Na]<sup>+</sup>).

*Análisis* calculado para C<sub>54</sub>H<sub>62</sub>O<sub>12</sub>: C, 71.82; H, 6.92. Encontrado: C, 71.72; H, 6.84.

#### Preparación del derivado (3→3')-*O*-(*o*-xilenilén) de difructopiranos 65.



#### 1,2-Bis[(1,2:4,5-di-*O*-isopropilidén- $\beta$ -D-fructopiranos-3-*O*-il)metil]benceno

**(63)**: A una disolución de **25** (490 mg, 1.88 mmol) en DMF (20 mL) se añadió una suspensión de NaH al 60% (188 mg, 4.71 mmol, 2.5 eq) y la mezcla de reacción se agitó

a temperatura ambiente durante 15 min. Se añadió 1,2-dibromometilbenceno (249 mg, 0.94 mmol, 0.5 eq) y se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 1 h. El tratamiento posterior, como se ha descrito para la preparación de **58**, seguido de purificación por cromatografía en columna usando AcOEt-éter de petróleo 1:3 rindió **63**. Rendimiento: 437 mg (75%);  $[\alpha]_D -73.9$  (*c* 1.05, CHCl<sub>3</sub>);  $R_f$  0.41 (AcOEt-éter de petróleo 2:5).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.31-7.22 (m, 4 H, Ph), 5.30 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>Ph), 5.09, 4.64 (2 d, 2 H, <sup>2</sup> $J_{H,H} = 12.0$  Hz, CHPh), 4.33 (dd, 2 H,  $J_{3,4} = 7.2$  Hz,  $J_{4,5} = 6.4$  Hz, H-4), 4.18 (ddd, 2 H,  $J_{5,6b} = 5.6$  Hz,  $J_{5,6a} = 1.2$  Hz, H-5), 4.11 (dd, 2 H,  $J_{6a,6b} = 13.2$  Hz, H-6a), 3.98 (dd, 2 H, H-6b), 3.93 (d, 2 H,  $J_{1a,1b} = 8.4$  Hz, H-1a), 3.82 (d, 2 H, H-1b), 3.48 (d, 2 H, H-3), 1.64, 1.54, 1.36, 1.35 (4 s, 24 H, CMe<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C RMN (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  136.2-127.6 (Ph), 112.1, 109.0 (CMe<sub>2</sub>), 104.4 (C-2), 77.7 (C-4), 76.4 (C-3), 73.8 (C-5), 72.0 (C-1), 70.5 (CH<sub>2</sub>Ph), 60.2 (C-6), 28.2, 26.8, 26.2 (CMe<sub>2</sub>).

FABMS:  $m/z$  645 (30%, [M+Na]<sup>+</sup>).

Análisis calculado para C<sub>32</sub>H<sub>46</sub>O<sub>12</sub>: C, 61.72; H, 7.45. Encontrado: C, 61.88; H, 7.59.

#### **1,2-Bis[(1,2-O-isopropilidén- $\beta$ -D-fructopiranos-3-O-il)metil]benceno (64):**

Una disolución de **63** (380 mg, 0.61 mmol) en ácido acético acuoso al 60% (2 mL) se calentó a 45 °C durante 2 h. El tratamiento posterior, como se ha descrito para la preparación de **59**, seguido de purificación por cromatografía en columna usando AcOEt-EtOH-H<sub>2</sub>O 45:5:3 permitió aislar **64**. Rendimiento: 230 mg (70%);  $[\alpha]_D -171.1$  (*c* 0.61, MeOH);  $R_f$  0.50 (AcOEt-EtOH-H<sub>2</sub>O 45:5:3).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  7.51-7.30 (m, 4 H, Ph), 5.19, 4.75 (2 d, 2 H, <sup>2</sup> $J_{H,H} = 11.7$  Hz, CHPh), 4.90 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>Ph), 3.95 (dd, 2 H,  $J_{3,4} = 9.8$  Hz,  $J_{4,5} = 3.4$  Hz, H-4), 3.91 (m, 2 H, H-6a), 3.88 (dd, 2 H, H-5), 3.85 (d, 2 H,  $J_{1a,1b} = 8.7$  Hz, H-1a), 3.81 (d, 2 H, H-1b), 3.73 (d, 2 H, H-3), 3.64 (dd, 2 H,  $J_{6a,6b} = 12.3$  Hz,  $J_{5,6b} = 1.7$  Hz, H-6b), 1.43, 1.35

(2 s, 12 H, CMe<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C RMN (75.5 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 138.1-129.0 (Ph), 112.8 (CMe<sub>2</sub>), 107.2 (C-2), 77.0 (C-3), 73.6 (CH<sub>2</sub>Ph), 73.0 (C-1), 72.7 (C-4), 71.5 (C-5), 65.6 (C-6), 27.2, 26.6 (CMe<sub>2</sub>).

FABMS: *m/z* 565 (100%, [M+Na]<sup>+</sup>).

*Análisis* calculado para C<sub>26</sub>H<sub>38</sub>O<sub>12</sub>: C, 57.56; H, 7.06. Encontrado: C, 57.64; H, 7.09.

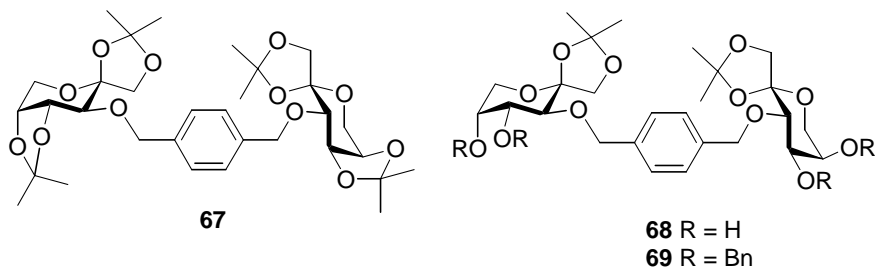
**1,2-Bis[(4,5-di-*O*-bencil-1,2-*O*-isopropilidén-β-*D*-fructopiranos-3-*O*-il)metil]benceno (65):** A una disolución de **64** (88 mg, 0.16 mmol) en DMF (3 mL) se añadió una suspensión de NaH al 60% (65 mg, 1.62 mmol, 10 eq) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Después, se añadió bromuro de bencilo (81 μL, 0.65 mmol, 4 eq) y se continuó la agitación durante 15 min. La reacción se detuvo por adición de Et<sub>2</sub>O (10 mL) y agua (5 mL). La fase orgánica se separó, se lavó con agua (5 × 5 mL), se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró. Rendimiento: 110 mg (75%); [α]<sub>D</sub> -48.5 (*c* 0.72, CHCl<sub>3</sub>); *R<sub>f</sub>* 0.46 (AcOEt-éter de petróleo 1:2).

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.49-7.21 (m, 24 H, Ph), 5.04, 4.72 (2 d, 4 H, <sup>2</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 12.5 Hz, *CHPh*), 4.67, 4.61 (2 d, 4 H, <sup>2</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 13.0 Hz, *CHPh*), 4.55 (s, 4 H, *CHPh*), 3.88 (m, 4 H, H-3, H-4), 3.81 (d, 2 H, *J*<sub>1a,1b</sub> = 8.5 Hz, H-1a), 3.73 (m, 8 H, H-1b, H-5, H-6a, H-6b), 1.43, 1.41 (2 s, 12 H, CMe<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C RMN (125.7 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 138.5-127.4 (Ph), 111.6 (CMe<sub>2</sub>), 105.9 (C-2), 80.3 (C-4), 75.1 (C-3), 73.4 (C-5), 72.0, 71.9, 71.6 (CH<sub>2</sub>Ph), 71.9 (C-1), 61.6 (C-6), 26.9, 26.4 (CMe<sub>2</sub>).

FABMS: *m/z* 925 (100%, [M+Na]<sup>+</sup>).

*Análisis* calculado para C<sub>54</sub>H<sub>62</sub>O<sub>12</sub>: C, 71.82; H, 6.92. Encontrado: C, 71.60; H, 6.80.

### Preparación del derivado (3→3')-*O*-(*p*-xilenilén) de difructopiranos-69.



**1,4-Bis[1,2:4,5-di-*O*-isopropilidén-β-D-fructopiranos-3-*O*-il]metil]benceno**

**(67):** A una disolución de **25** (450 mg, 1.73 mmol) en DMF (19 mL) se añadió una suspensión de NaH al 60% (173 mg, 4.33 mmol, 2.5 eq) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Se añadió 1,4-dibromobenceno (228 mg, 0.86 mmol, 0.5 eq) y se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 1 h. El tratamiento posterior, como se ha descrito para la preparación de **58**, seguido de purificación por cromatografía en columna usando AcOEt-éter de petróleo 1:3 permitió aislar **67**. Rendimiento : 448 mg (83%);  $[\alpha]_D -108.3$  ( $c$  0.62,  $\text{CHCl}_3$ );  $R_f$  0.41 (AcOEt-éter de petróleo 2:5).

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.30-7.21 (m, 4 H, Ph), 4.93, 4.62 (2 d, 4 H,  $^2J_{\text{H,H}} = 11.9$  Hz,  $\text{CHPh}$ ), 4.36 (dd, 2 H,  $J_{3,4} = 7.2$  Hz,  $J_{4,5} = 5.8$  Hz, H-4), 4.20 (dd, 2 H,  $J_{5,6a} = 2.1$  Hz, H-5), 4.12 (dd, 2 H,  $J_{6a,6b} = 13.4$  Hz, H-6a), 4.05 (d, 2 H,  $J_{1a,1b} = 8.5$  Hz, H-1a), 3.97 (d, 2 H, H-6b), 3.86 (d, 2 H, H-1b), 3.47 (d, 2 H, H-3), 1.56, 1.52, 1.38, 1.36, (4 s, 24 H,  $\text{CMe}_2$ );  $^{13}\text{C}$  RMN (125.7 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  137.6-127.7 (Ph), 112.2, 109.0 ( $\text{CMe}_2$ ), 104.4 (C-2), 77.8 (C-4), 76.1 (C-3), 73.8 (C-5), 72.8 (C-1), 71.9 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 60.2 (C-6), 28.2, 26.9, 26.2, 26.0 ( $\text{CMe}_2$ ).

FABMS:  $m/z$  645 (100%,  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ).

Análisis calculado para  $\text{C}_{32}\text{H}_{46}\text{O}_{12}$ : C, 61.72; H, 7.45. Encontrado: C, 61.50; H, 7.20.

**1,4-Bis[(1,2-*O*-isopropilidén-β-D-fructopiranos-3-*O*-il)metil]benceno (68):**

Una disolución de **67** (437 mg, 0.70 mmol) en ácido acético acuoso al 60% (1.5 mL) se calentó a 45 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con H<sub>2</sub>O (5 mL) y se extrajo varias veces con EtOAc (4 × 4 mL). La fase orgánica se lavó con disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (6 mL), se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna usando usando AcOEt-EtOH-H<sub>2</sub>O 45:5:3 permitió aislar **63**. Rendimiento: 272 mg (72%);  $[\alpha]_D$  -159.5 (*c* 0.61, CHCl<sub>3</sub>); *R<sub>f</sub>* 0.50 (AcOEt-EtOH-H<sub>2</sub>O 45:5:3).

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.38 (m, 4 H, Ph), 4.97, 4.63 (2 d, 2 H, <sup>2</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 11.4 Hz, *CHPh*), 4.85 (s, 2 H, *CH*<sub>2</sub>Ph), 3.94 (d, 2 H, *J*<sub>1a,1b</sub> = 8.5 Hz, H-1a), 3.92 (dd, 2 H, *J*<sub>3,4</sub> = 9.8 Hz, *J*<sub>4,5</sub> = 3.0 Hz, H-4), 3.90 (dd, 2 H, *J*<sub>6a,6b</sub> = 12.4 Hz, *J*<sub>5,6a</sub> = 1.2 Hz, H-6a), 3.85 (m, 2 H, H-5), 3.81 (d, 2 H, H-1b), 3.67 (d, 2 H, H-3), 3.62 (dd, 2 H, *J*<sub>5,6b</sub> = 1.8 Hz, H-6b), 1.42, 1.32 (2 s, 12 H, *CMe*<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C RMN (125.7 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 139.4-129.1 (Ph), 112.9 (*CMe*<sub>2</sub>), 107.2 (C-2), 77.0 (C-3), 76.0 (*CH*<sub>2</sub>Ph), 72.9 (C-1), 72.8 (C-4), 71.5 (C-5), 65.6 (C-6), 25.9, 25.2 (*CMe*<sub>2</sub>).

FABMS: *m/z* 565 (100%, [M+Na]<sup>+</sup>).

*Análisis* calculado para C<sub>26</sub>H<sub>38</sub>O<sub>12</sub>: C, 57.56; H, 7.06. Encontrado: C, 57.53; H, 6.73.

**1,4-Bis[(4,5-di-*O*-bencil-1,2-*O*-isopropilidén-β-D-fructopiranos-3-*O*-il)**

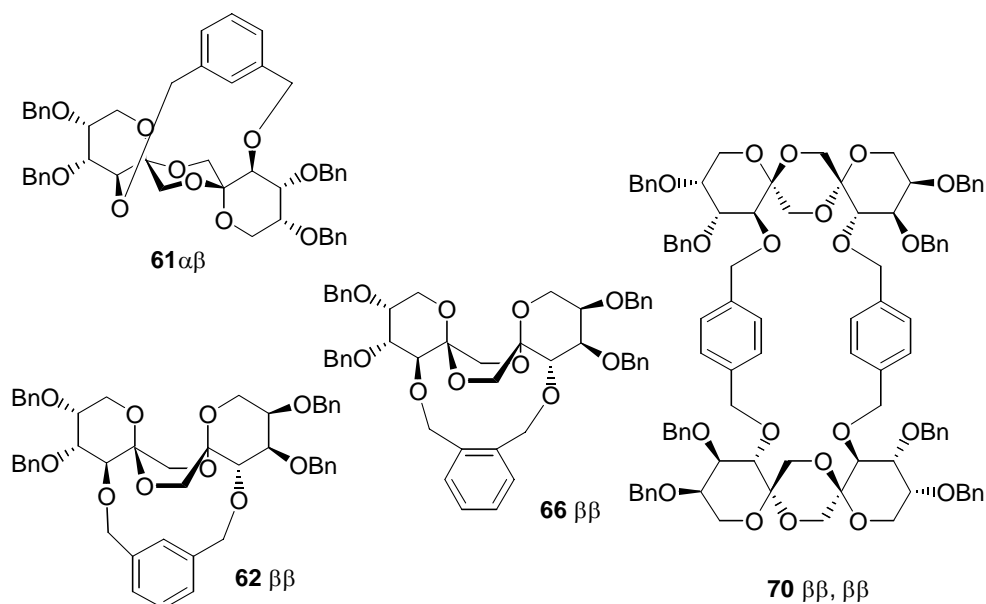
**metil]benceno (69):** A una disolución de **68** (135 mg, 0.25 mmol) en DMF (2.5 mL) se añadió una suspensión de NaH al 60% (100 mg, 2.49 mmol, 10 eq) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Después, se añadió bromuro de bencilo (118 μL, 0.99 mmol, 4 eq) y se continuó la agitación durante 15 min. La reacción se detuvo por adición de Et<sub>2</sub>O (10 mL) y agua (5 mL), La fase orgánica se separó, se lavó con agua (5 × 5 mL), se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró. Rendimiento: 184 mg (82%);  $[\alpha]_D$  -97.3 (*c* 0.84, CHCl<sub>3</sub>); *R<sub>f</sub>* 0.46 (AcOEt-éter de petróleo 1:2).

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.31-7.24 (m, 24 H, Ph), 5.02, 4.62 (2 d, 4 H,  $^2J_{\text{H,H}} = 11.4$  Hz, *CHPh*), 4.74, 4.68 (2 d, 4 H,  $^2J_{\text{H,H}} = 12.6$  Hz, *CHPh*), 4.61, 4.59 (2 d, 4 H,  $^2J_{\text{H,H}} = 11.7$  Hz, *CHPh*), 3.99 (d, 2 H,  $J_{1a,1b} = 8.5$  Hz, H-1a), 3.95 (d, 2 H, H-1b), 3.91 (m, 4 H, H-3, H-4), 3.77 (m, 6 H, H-5, H-6a, H-6b), 1.45, 1.39 (2 s, 12 H,  $\text{CMe}_2$ );  $^{13}\text{C}$  RMN (125.7 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  138.5-127.6 (Ph), 111.8 ( $\text{CMe}_2$ ), 105.9 (C-2), 80.1 (C-4), 75.2 (C-3,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 73.4 (C-5), 72.0 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 71.5 (C-1), 61.3 (C-6), 27.1, 26.2 ( $\text{CMe}_2$ ).

FABMS:  $m/z$  925 (50%,  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ).

Análisis calculado para  $\text{C}_{54}\text{H}_{62}\text{O}_{12}$ : C, 71.82; H, 6.92. Encontrado: C, 71.74; H, 6.71.

**Preparación de dianhidridos de difructopiranos por tratamiento de derivados (3→3')-*O*-xilenilén de difructopiranos con ácido tríflico.**



**1,2':2,1'-Dianhidrido de 4,5-di-*O*-bencil- $\alpha$ -D-fructopiranososa 4,5-di-*O*-bencil- $\beta$ -D-fructopiranososa 3,3'-*O*-(*m*-xilenileno) (61) y 1,2':2,1'-dianhidrido de 4,5,4',5'-tetra-*O*-bencil-3,3'-*O*-(*m*-xilenileno)-di- $\beta$ -D-fructopiranososa (62):** A una disolución de **60** (340 mg, 0.37 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (60 mL) se añade, bajo agitación y en atmósfera de Ar, ácido trifílico (50  $\mu$ L, 1.5 eq) a -78 °C. Se dejó evolucionar la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se continuó la agitación durante 4 h. La reacción se detuvo por adición de Et<sub>3</sub>N (2 mL), se concentró a vacío y el residuo resultante se purificó por columna cromatográfica usando AcOEt-éter de petróleo 1:3 como eluyente. Se aislaron los dianhidridos dipiranosídicos **61** y **62** en proporción relativa 1:4. Rendimiento: 110.5 mg (38%).

Datos de **61**:  $[\alpha]_D -40.2$  (*c* 0.5, CHCl<sub>3</sub>); *R*<sub>f</sub> 0.43 (AcOEt-éter de petróleo 1:2).

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.39-7.12 (m, 24 H, Ph), 4.99, 4.61 (2 d, 2 H, <sup>2</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 12.0 Hz, *CHPh*), 4.72, 4.67 (2 d, 2 H, <sup>2</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 12.5 Hz, *CHPh*), 4.70, 4.59 (2 d, 2 H, <sup>2</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 12.5 Hz, *CHPh*), 4.42, 4.35 (2 d, 2 H, <sup>2</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 12.0 Hz, *CHPh*), 4.37 (s, 2 H, *CH*<sub>2</sub>Ph), 4.31, 4.24 (2 d, 2 H, <sup>2</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 11.6 Hz, *CHPh*), 4.21 (d, 1 H, *J*<sub>1a,1b</sub> = 11.3 Hz, H-1a $\beta$ ), 4.15 (d, 1 H, *J*<sub>1a,1b</sub> = 11.8 Hz, H-1a $\alpha$ ), 3.89 (m, 3 H, H-4 $\alpha$ , H-5 $\alpha$ , H-6a $\alpha$ ), 3.86 (dd, 1 H, *J*<sub>3,4</sub> = 9.5 Hz, *J*<sub>4,5</sub> = 3.4 Hz, H-4 $\beta$ ), 3.73 (d, 1 H, H-1b $\alpha$ ), 3.72 (dd, 1 H, *J*<sub>6a,6b</sub> = 11.9 Hz, *J*<sub>5,6a</sub> = 3.3 Hz, H-6a $\beta$ ), 3.71 (d, 1 H, *J*<sub>3,4</sub> = 3.2 Hz, H-3 $\alpha$ ), 3.69 (d, 1 H, H-3 $\beta$ ), 3.69 (dd, 1 H, *J*<sub>6a,6b</sub> = 10.2 Hz, *J*<sub>5,6b</sub> = 4.1 Hz, H-6b $\alpha$ ), 3.62 (m, 1 H, H-5 $\beta$ ), 3.54 (d, 1 H, H-1b $\beta$ ), 3.44 (d, 1 H, H-6b $\beta$ ); <sup>13</sup>C RMN (125.7 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  139.9-124.6 (Ph), 96.2 (C-2 $\beta$ ), 94.5 (C-2 $\alpha$ ), 78.8 (C-3 $\alpha$ ), 77.2 (C-4 $\beta$ ), 76.7 (C-3 $\beta$ ), 73.3 (C-5 $\beta$ ), 72.4 (C-4 $\alpha$ ), 71.3 (C-5 $\alpha$ ), 73.7, 72.0, 71.8, 70.5 (*CH*<sub>2</sub>Ph), 63.5 (C-1 $\alpha$ ), 61.2 (C-1 $\beta$ ), 60.1 (C-6 $\beta$ ), 57.2 (C-6 $\alpha$ ).

FABMS: *m/z* 809 (20%, [M+Na]<sup>+</sup>).

*Análisis* calculado para C<sub>48</sub>H<sub>50</sub>O<sub>10</sub>: C, 73.26; H, 6.40. Encontrado: C, 73.28; H, 6.32.

Datos de **62**:  $[\alpha]_D -110.5$  (*c* 0.5,  $\text{CHCl}_3$ );  $R_f$  0.35 (AcOEt-éter de petróleo 1:2);  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.39-7.12 (m, 24 H, Ph), 4.80-4.44 (m, 12 H, *CHPh*), 3.97 (d, 1 H,  $J_{1a,1b} = 12.1$  Hz, H-1a), 3.96 (dd, 1 H,  $J_{3,4} = 9.9$  Hz,  $J_{4,5} = 3.1$  Hz, H-4), 3.88 (d, 1 H, H-3), 3.73 (dd, 1 H,  $J_{6a,6b} = 12.5$  Hz,  $J_{5,6a} = 2.0$  Hz, H-6a), 3.71 (m, 1 H, H-5), 3.62 (d, 1 H, H-6b), 3.59 (d, 1 H, H-1b);  $^{13}\text{C}$  RMN (125.7 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  139.9-124.6 (Ph), 97.6 (C-2), 79.2 (C-3), 77.8 (C-4), 73.9 (C-5), 73.8, 72.2, 71.6 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 66.4 (C-1), 61.5 (C-6).

Análisis calculado para  $\text{C}_{48}\text{H}_{50}\text{O}_{10}$ : C, 73.26; H, 6.40. Encontrado: C, 73.49; H, 6.19.

**1,2':2,1'-Dianhidrido de 4,5,4',5'-tetra-*O*-bencil-3,3'-*O*-(*o*-xilenilén)-di- $\beta$ -D-fructopiranososa (**66**):** A una disolución de **65** (58 mg, 0.064 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (19 mL) a  $-78$  °C se añadió ácido triflico (8.37  $\mu\text{L}$ , 1.5 eq). Se dejó evolucionar la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se continuó agitando durante 8 h. Se añadió  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.5 mL), se concentró a vacío y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna usando AcOEt-éter de petróleo 1:3 como eluyente. Rendimiento: 15 mg (30%);  $[\alpha]_D -139.7$  (*c* 0.71,  $\text{CHCl}_3$ );  $R_f$  0.36 (AcOEt-éter de petróleo 1:2).

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.31-7.21 (m, 24 H, Ph), 4.96, 4.78 (2 d, 4 H,  $^2J_{\text{H,H}} = 8.3$  Hz, *CHPh*), 4.75, 4.66 (2 d, 4 H,  $^2J_{\text{H,H}} = 12.9$  Hz, *CHPh*), 4.64 (s, 4 H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4.51 (d, 2 H,  $J_{1a,1b} = 11.6$  Hz, H-1a), 4.07 (d, 2 H,  $J_{3,4} = 10.2$  Hz, H-3), 4.05 (dd, 2 H,  $J_{4,5} = 2.6$  Hz, H-4), 3.85 (m, 2 H, H-5), 3.80 (bd, 2 H,  $J_{6a,6b} = 12.6$  Hz, H-6a), 3.76 (d, 2 H, H-6b), 3.72 (d, 2 H, H-1b);  $^{13}\text{C}$  RMN (125.7 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  138.5-127.6 (Ph), 95.0 (C-2), 77.9 (C-3), 76.2 (C-4), 73.5 (C-5), 71.7, 71.4, 69.2 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 66.2 (C-1), 60.8 (C-6).

FABMS:  $m/z$  809 (100%,  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ).

Análisis calculado para  $\text{C}_{48}\text{H}_{50}\text{O}_{10}$ : C, 73.26; H, 6.40. Encontrado: C, 73.15; H, 6.12.



**Ciclobis[1,2':2,1'-dianhidrido de 4,5,4',5'-tetra-*O*-bencil-di- $\beta$ -D-fructopiranosal 3<sup>I</sup>,3<sup>II</sup>:3<sup>I</sup>,3<sup>III</sup>-di-*O*-(*o*-xilenileno) (70):** A una disolución de **69** (715 mg, 0.79 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (12.5 mL) a -78 °C se añadió ácido triflico (103  $\mu$ L, 1.5 eq). Se dejó evolucionar la mezcla de reacción a 0 °C y se continuó agitando 0 °C durante 2 h y, posteriormente, a temperatura ambiente durante 1 h. Se detuvo la reacción por adición de Et<sub>3</sub>N (0.5 mL), se concentró y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna usando AcOEt-éter de petróleo 1:3. Rendimiento: 118 mg (20%); *R<sub>f</sub>* 0.54 (AcOEt-éter de petróleo 1:2). [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> -138.3 (*c* 0.82, CHCl<sub>3</sub>). P.f. 213.5-214.8 °C (EtOAc).

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.25-7.13 (m, 48 H, Ph), 4.86, 4.68 (2 d, 8 H, <sup>2</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 10.9 Hz, *CHPh*), 4.71, 4.66 (2 d, 8 H, <sup>2</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 12.6 Hz, *CHPh*), 4.53, 4.46 (2 d, 8 H, <sup>2</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 11.6 Hz, *CHPh*), 4.01 (d, 4 H, *J*<sub>1a,1b</sub> = 12.1 Hz, H-1a), 3.95 (dd, 4 H, *J*<sub>3,4</sub> = 9.9 Hz, *J*<sub>4,5</sub> = 3.0 Hz, H-4), 3.87 (d, 4 H, H-3), 3.76 (bd, 4 H, *J*<sub>6a,6b</sub> = 12.8 Hz, H-6a), 3.72 (m, 4 H, H-5), 3.71 (d, 4 H, H-6b), 3.66 (d, 24 H, H-1b); <sup>13</sup>C RMN (125.7 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  138.5-127.4 (Ph), 97.8 (C-2), 79.6 (C-3), 78.1 (C-4), 73.8 (C-5), 74.6, 72.5, 71.5 (CH<sub>2</sub>Ph), 64.4 (C-1), 61.5 (C-6).

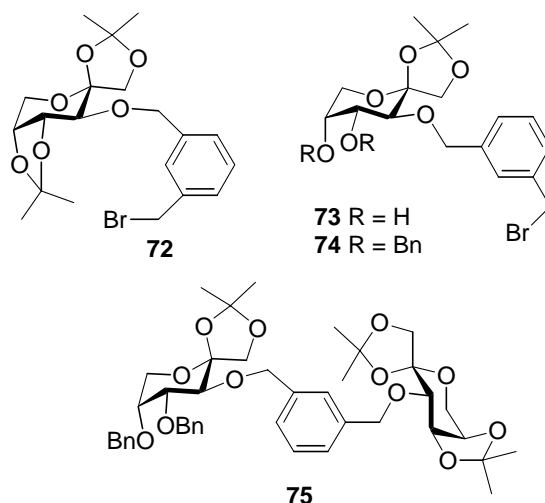
FABMS: *m/z* 1595 (20%, [M+Na]<sup>+</sup>).

*Análisis* calculado para C<sub>96</sub>H<sub>100</sub>O<sub>20</sub>: C, 73.26; H, 6.40. Encontrado: C, 73.15; H, 6.49.

La estructura de **70** se confirmó mediante hidrogenación catalítica para dar el correspondiente DAF desprotegido **14** siguiendo el siguiente procedimiento: una mezcla de **70** (30 mg, 0.038 mmol), 10% Pd/C (6 mg) y ácido fórmico (0.2 mL) en MeOH-AcOEt (1:1, 2 mL) se hidrogenó a presión atmosférica durante 20 h. Posteriormente, la mezcla de reacción se filtró a través de Celita y se concentró a presión reducida. Rendimiento: 24 mg (cuant); *R<sub>f</sub>* 0.32 (MeCN-H<sub>2</sub>O-NH<sub>4</sub>OH 6:3:1). Los datos de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C RMN fueron acordes con los descritos en la literatura para este compuesto.

### 6.3.3.3. Síntesis estereoselectiva de dianhidridos mixtos de fructofuranosa y fructopiranososa.

#### Preparación del derivado (3→3')-*O*-(*m*-xilenilén) de difructopiranososa **75**.



#### 3-*O*-(3-Bromometilbencil)-1,2:4,5-di-*O*-isopropilidén-β-D-fructopiranososa

**(72):** A una disolución de 1,3-dibromometilbenceno (1.99 g, 7.56 mmol, 2 eq) en DMF (50 mL) se añadió una suspensión de NaH al 60% (378 mg, 9.45 mmol, 2.5 eq) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Se añadió **25** (1.0 g, 3.78 mmol) y se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 24 h. La reacción se detuvo por adición de Et<sub>2</sub>O (15 mL) y agua (15 mL), La fase orgánica se separó, se lavó con agua (5 × 10 mL), se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna usando AcOEt-éter de petróleo 1:10. Rendimiento (955 mg, 57%); [α]<sub>D</sub> -88.1 (c 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); *R<sub>f</sub>* 0.56 (AcOEt-éter de petróleo 1:3).

IR  $\nu_{\max}$  3030, 2986, 1512, 1454, 1375, 1217, 1080, 885, 698 cm<sup>-1</sup>.

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.40-7.26 (m, 4 H, Ph), 4.97, 4.65 (2 d, 2 H,  $^2J_{\text{H,H}} = 12.1$  Hz, *CHPh*), 4.48 (s, 2 H,  $\text{CH}_2\text{Br}$ ), 4.38 (dd, 1 H,  $J_{3,4} = 7.3$  Hz,  $J_{4,5} = 6.0$  Hz, H-4), 4.22 (dd, 1 H,  $J_{5,6a} = 2.6$  Hz, H-5), 4.15 (dd, 1 H,  $J_{6a,6b} = 13.4$  Hz, H-6a), 4.10 (d, 1 H,  $J_{1a,1b} = 8.5$  Hz, H-1a), 4.00 (d, 1 H, H-6b), 3.91 (d, 1 H, H-1b), 3.49 (d, 1 H, H-3), 1.54, 1.50, 1.43, 1.38 (4 s, 12 H,  $\text{CMe}_2$ );  $^{13}\text{C}$  RMN (125.7 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  139.0-127.5 (Ph), 112.2, 109.0 ( $\text{CMe}_2$ ), 104.3 (C-2), 77.7 (C-4), 76.2 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 73.8 (C-5), 72.5 (C-1), 71.9 (C-3), 60.1 (C-6), 33.3 ( $\text{CH}_2\text{Br}$ ), 28.2, 26.8, 26.2, 26.0 ( $\text{CMe}_2$ ).

FABMS:  $m/z$  445, 443 (20%,  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ).

*Análisis* calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{BrO}_6$ : C, 54.18; H, 6.14. Encontrado: C, 54.26; H, 6.03.

**3-O-(3-Bromometilbencil)-1,2-O-isopropilidén- $\beta$ -D-fructopiranososa (73):** Una disolución de **72** (400 mg, 0.9 mmol) en ácido acético acuoso al 60% (2.4 mL) se calentó a 45 °C durante 2 h, la mezcla reacción se diluyó con agua (5 mL) y se extrajó varias veces con  $\text{AcOEt}$  ( $4 \times 4$  mL). La fase orgánica se lavó con disolución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (6 mL), se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna usando  $\text{AcOEt}$ -éter de petróleo 2:1. Rendimiento: 254 mg (70%);  $[\alpha]_{\text{D}} -81.4$  ( $c$  0.98,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );  $R_f$  0.44 ( $\text{AcOEt}$ -éter de petróleo 2:1).

IR  $\nu_{\text{max}}$  3428, 2936, 1458, 1379, 1220, 1077, 887, 690  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.42-7.26 (m, 4 H, Ph), 4.83, 4.73 (2 d, 2 H,  $^2J_{\text{H,H}} = 11.6$  Hz, *CHPh*), 4.48 (s, 2 H,  $\text{CH}_2\text{Br}$ ), 4.06 (d, 1 H,  $J_{1a,1b} = 8.7$  Hz, H-1a), 4.03 (dd, 1 H,  $J_{3,4} = 9.5$  Hz,  $J_{4,5} = 5.0$  Hz, H-4), 3.99 (d, 1 H, H-1b), 3.98 (m, 1 H, H-5), 3.96 (d, 1 H,  $J_{6a,6b} = 12.4$  Hz, H-6a), 3.77 (dd, 1 H,  $J_{5,6b} = 1.5$  Hz, H-6b), 3.67 (d, 1 H, H-3), 2.58, 2.52 (2 bs, 2 H, 2 OH), 1.49, 1.44 (2 s, 6 H,  $\text{CMe}_2$ );  $^{13}\text{C}$  RMN (125.7 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  138.7-127.7 (Ph), 111.9 ( $\text{CMe}_2$ ), 105.5 (C-2), 76.6 (C-3), 74.8 (*CHPh*), 71.8 (C-1), 71.3 (C-4), 69.7 (C-5), 63.6 (C-6), 33.2 ( $\text{CH}_2\text{Br}$ ), 26.7, 26.2 ( $\text{CMe}_2$ ).

FABMS:  $m/z$  427, 425 (90%,  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ ), 347 (95%,  $[\text{M} + \text{Na} - \text{Br}]^+$ ).

*Análisis* calculado para C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>BrO<sub>6</sub>: C, 50.63; H, 5.75. Encontrado: C, 50.69; H, 5.67.

**4,5-Di-O-bencil-3-O-(3-bromometilbencil)-1,2-O-isopropilidén-β-D-fructopiranos (74):** Una disolución de **73** (323 mg, 0.80 mmol) en DMF (3 mL) se añadió gota a gota a 0 °C a una suspensión de NaH al 60% (154 mg, 4.0 mmol, 5 eq) y bromuro de bencilo (1.9 mL, 16 mmol, 20 eq) en DMF (5 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se detuvo por adición Et<sub>2</sub>O (10 mL) y agua (5 mL), la fase orgánica se separó, se lavó con agua (5 × 5 mL), se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna usando AcOEt-éter de petróleo 1:6. Rendimiento: 303 mg (65%); [α]<sub>D</sub> -9.9 (c 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); *R*<sub>f</sub> 0.57 (AcOEt-éter de petróleo 1:3).

IR ν<sub>max</sub> 3030, 2986, 1645, 1516, 1366, 1244, 1072, 748, 698 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.31-7.23 (m, 14 H, Ph), 5.01, 4.63 (2d, 2 H, <sup>2</sup>J<sub>H,H</sub> = 11.7 Hz, CHPh), 4.74, 4.68 (2 d, 2 H, <sup>2</sup>J<sub>H,H</sub> = 12.5 Hz, CHPh), 4.59 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.43 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>Br), 4.01 (d, 1 H, J<sub>1a,1b</sub> = 8.5 Hz, H-1a), 3.97 (d, 1 H, H-1b), 3.92 (dd, 1 H, J<sub>3,4</sub> = 9.8 Hz, J<sub>4,5</sub> = 2.1 Hz, H-4), 3.90 (d, 1 H, H-3), 3.81 (m, 1 H, H-5), 3.80 (dd, 1 H, J<sub>6a,6b</sub> = 13.0 Hz, J<sub>5,6a</sub> = 1.9 Hz, H-6a), 3.75 (dd, 1 H, J<sub>5,6b</sub> = 1.4 Hz, H-6b), 1.47, 1.42 (2 s, 6 H, CMe<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C RMN (127.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 139.3-127.6 (Ph), 111.9 (CMe<sub>2</sub>), 105.9 (C-2), 80.1 (C-4), 75.5 (C-3), 74.9 (CH<sub>2</sub>Ph), 73.3 (C-5), 72.0 (C-1), 71.9, 71.5 (CH<sub>2</sub>Ph), 61.3 (C-6), 33.5 (CH<sub>2</sub>Br), 27.1, 26.3 (CMe<sub>2</sub>).

FABMS: *m/z* 607, 605 (35%, [M + Na]<sup>+</sup>), 527 (25%, [M + Na - Br]<sup>+</sup>).

*Análisis* calculado para C<sub>31</sub>H<sub>35</sub>BrO<sub>6</sub>: C, 63.81; H, 6.05. Encontrado: C, 63.80; H, 5.84.

**4,5-Di-O-Bencil-1,2-O-isopropilidén-β-D-fructopiranos**      **1,2:4,5-di-O-isopropilidén-β-D-fructopiranos 3,3'-O-(*m*-xilenileno) (75):** A una disolución de **25**

(88 mg, 0.34 mmol, 1 eq) en DMF (3 mL) se añadió a 0 °C una suspensión de NaH al 60% (32 mg, 0.85 mmol, 2.5 eq) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Una disolución de **74** (200 mg, 0.34 mmol) en DMF (2 mL) se añadió gota a gota y se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 2.5 h. La reacción se detuvo por adición de MeOH (2 mL), Et<sub>2</sub>O (8 mL) y agua (4 mL), La fase orgánica se lavó con agua (5 × 5 mL), se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna usando AcOEt-éter de petróleo 1:4. Rendimiento: 168 mg (65%); *R<sub>f</sub>* 0.40 (AcOEt-éter de petróleo 1:3); [α]<sub>D</sub> -45.0 (*c* 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

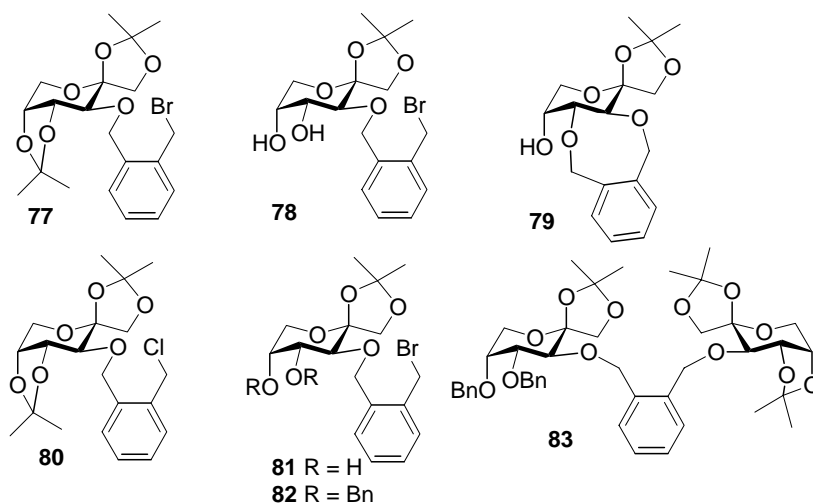
IR  $\nu_{\max}$  2983, 1645, 1454, 1375, 1219, 1076, 737, 700 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.29-7.24 (m, 14 H, Ph), 5.03, 4.63 (2 d, 2 H, <sup>2</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 11.5 Hz, *CHPh*), 4.94, 4.62 (2 d, 2 H, <sup>2</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 12.0 Hz, *CHPh*), 4.74, 4.68 (2 d, 2 H, <sup>2</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 12.5 Hz, *CHPh*), 4.61, 4.60 (2 d, 2 H, <sup>2</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 12.0 Hz, *CHPh*), 4.36 (dd, 1 H, *J*<sub>3,4</sub> = 7.0 Hz, *J*<sub>4,5</sub> = 6.0 Hz, H-4), 4.20 (dd, 1 H, *J*<sub>5,6a</sub> = 2.5 Hz, H-5), 4.13 (dd, 1 H, *J*<sub>6a,6b</sub> = 13.5 Hz, H-6a), 4.07 (d, 1 H, *J*<sub>1a,1b</sub> = 8.5 Hz, H-1a), 3.99 (d, 1 H, *J*<sub>1a',1b'</sub> = 8.5 Hz, H-1a'), 3.98 (d, 1 H, H-6b), 3.95 (d, 1 H, H-1b'), 3.91 (m, 2 H, H-3', H-4'), 3.87 (d, 1 H, H-1b), 3.79 (dd, 1 H, *J*<sub>6a',6b'</sub> = 12.9 Hz, *J*<sub>5',6b'</sub> = 1.5 Hz, H-6a'), 3.78 (m, 1 H, H-5'), 3.75 (dd, 1 H, *J*<sub>5',6b'</sub> = 1.5 Hz, H-6b'), 3.48 (d, 1 H, H-3), 1.51, 1.48, 1.46, 1.41, 1.38, 1.34 (6 s, 18 H, CMe<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C RMN (125.7 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 138.7-126.8 (Ph), 112.2, 111.8, 109.0 (CMe<sub>2</sub>), 105.9 (C-2'), 104.4 (C-2), 80.1 (C-4'), 77.7 (C-4), 76.2 (C-3), 75.4 (C-3'), 75.3 (CH<sub>2</sub>Ph), 73.8 (C-5), 73.4 (C-5'), 73.1, 72.0 (CH<sub>2</sub>Ph), 71.9 (C-1, C-1'), 71.5 (CH<sub>2</sub>Ph), 61.3 (C-6'), 60.2 (C-6), 28.2, 27.1, 27.0, 26.2, 26.1 (CMe<sub>2</sub>).

FABMS: *m/z* 785 (100%, [M + Na]<sup>+</sup>).

*Análisis* calculado para C<sub>43</sub>H<sub>54</sub>O<sub>12</sub>: C, 67.70; H, 7.13. Encontrado: C, 67.44; H, 7.01.

### Preparación del derivado (3→3')-*O*-(*o*-xilenilén) de difructopiranososa **83**.



### 3-*O*-(2-Bromometilbencil)-1,2:4,5-di-*O*-isopropilidén- $\beta$ -D-fructopiranososa

(77): A una disolución de 1,2-dibromometilbenceno (1.99 g, 7.69 mmol, 4 eq) en DMF (30 mL) se añadió una suspensión de NaH al 60% (192 mg, 4.72 mmol, 2.5 eq) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Después, se añadió **25** (0.5 g, 1.9 mmol) y se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se detuvo por adición de Et<sub>2</sub>O (15 mL) y agua (15 mL). La fase orgánica se separó, se lavó con agua (5 × 10 mL), se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna usando AcOEt-éter de petróleo 1:8. Rendimiento: 628 mg (73%);  $[\alpha]_D -38.6$  (*c* 0.8, CHCl<sub>3</sub>); *R<sub>f</sub>* 0.73 (AcOEt-éter de petróleo 2:5).

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.28-7.24 (m, 4 H, Ph), 5.08, 4.76 (2 d, 2 H, <sup>2</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 12.0 Hz, CHPh), 4.73, 4.58 (2 d, 2 H, <sup>2</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 10.2 Hz, CHBr), 4.36 (dd, 1 H, *J*<sub>3,4</sub> = 7.2 Hz, *J*<sub>4,5</sub> = 5.6 Hz, H-4), 4.21 (dd, 1 H, *J*<sub>5,6a</sub> = 2.5 Hz, H-5), 3.96 (dd, 1 H, *J*<sub>6a,6b</sub> = 13.4 Hz, H-6a), 3.99 (d, 1 H, H-6b), 3.96 (d, 1 H, *J*<sub>1a,1b</sub> = 8.8 Hz, H-1a), 3.88 (d, 1 H, H-1b), 3.53 (d, 1 H, H-3), 1.60, 1.55, 1.37, 1.36 (4 s, 12 H, CMe<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C RMN (125.7 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$

136.8-128.5 (Ph), 112.1, 109.1 (CMe<sub>2</sub>), 104.3 (C-2), 77.5 (C-4), 76.8 (C-3), 73.8 (C-5), 72.2 (C-1), 70.8 (CH<sub>2</sub>Ph), 60.4 (C-6), 31.1 (CH<sub>2</sub>Br), 28.2, 26.6, 26.3, 26.2 (CMe<sub>2</sub>).

FABMS:  $m/z$  465, 467 (80%, [M+Na]<sup>+</sup>).

Análisis calculado para C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>BrO<sub>6</sub>: C, 54.18; H, 6.14. Encontrado: C, 54.08; H, 6.30.

**3-O-(2-Bromometilbencil)-1,2-O-isopropilidén-β-D-fructopiranososa (78):** Una disolución de **77** (628 mg, 1.41 mmol) en ácido acético acuoso al 60% (4 mL) se calentó a 45 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (5 mL) y se extrajo varias veces con EtOAc (4 × 4 mL). La fase orgánica se lavó con disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (6 mL), se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna usando AcOEt-éter de petróleo 2:3→1:1. Rendimiento: 400 mg (70%); [α]<sub>D</sub> -60.3 (c 0.8, CHCl<sub>3</sub>); *R*<sub>f</sub> 0.47 (AcOEt-éter de petróleo 3:1).

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.37-7.26 (m, 4 H, Ph), 5.15, 4.75 (2 d, 2 H, <sup>2</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 11.6 Hz, CHPh), 4.90, 4.66 (2 d, 2 H, <sup>2</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 10.2 Hz, CHBr), 3.93 (dd, 1 H, *J*<sub>3,4</sub> = 9.8 Hz, *J*<sub>4,5</sub> = 3.5 Hz, H-4), 3.89 (dd, 1 H, *J*<sub>6a,6b</sub> = 12.4 Hz, *J*<sub>5,6a</sub> = 1.4 Hz, H-6a), 3.85 (d, 1 H, *J*<sub>1a,1b</sub> = 8.6 Hz, H-1a), 3.84 (m, 1 H, H-5), 3.80 (d, 1 H, H-1b), 3.69 (d, 1 H, H-3), 3.62 (d, 1 H, *J*<sub>5,6b</sub> = 1.9 Hz, H-6b), 1.39, 1.30 (2 s, 6 H, CMe<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C RMN (125.7 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 137.1-128.1 (Ph), 111.5 (CMe<sub>2</sub>), 105.8 (C-2), 75.8 (C-3), 71.8 (CH<sub>2</sub>Ph), 71.7 (C-1), 71.5 (C-4), 70.1 (C-5), 64.3 (C-6), 30.5 (CH<sub>2</sub>Br), 25.7, 25.2 (CMe<sub>2</sub>).

FABMS:  $m/z$  425, 427 (70%, [M+Na]<sup>+</sup>).

Análisis calculado para C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>BrO<sub>6</sub>: C, 50.63; H, 5.75. Encontrado: C, 50.23; H, 5.79.

**1,2-O-Isopropilidén-3,4-O-(*o*-xilenilén)-β-D-fructopiranososa (79):** A una disolución de **78** (235 mg, 0.58 mmol) en DMF (3 mL) se añadió una suspensión de NaH

al 60% (58 mg, 1.4 mmol, 2.5 eq) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. La reacción se detuvo por adición de MeOH (2 mL), se añadieron Et<sub>2</sub>O (8 mL) y agua (4 mL), la fase orgánica se lavó con agua (5 × 5 mL), se secó (MgSO<sub>4</sub>), se concentró y el residuo resultante se purificó por columna cromatográfica usando AcOEt-éter de petróleo 1:2. Rendimiento: 110 mg (65%);  $[\alpha]_D$  -158.9 (*c* 0.8, CHCl<sub>3</sub>);  $R_f$  0.33 (AcOEt-éter de petróleo 1:6).

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.22-7.08 (m, 9 H, Ph), 5.11, 4.75 (2 d, 2 H, <sup>2</sup> $J_{H,H}$  = 13.5 Hz, CHPh), 4.96, 4.67 (2 d, 2 H, <sup>2</sup> $J_{H,H}$  = 12.3 Hz, CHPh), 4.18 (d, 1 H,  $J_{1a,1b}$  = 8.5 Hz, H-1a), 4.04 (d, 1 H, H-1b), 3.96 (m, 2 H, H-3, H-4), 3.84 (m, 1 H, H-5), 3.82 (dd, 1 H,  $J_{6a,6b}$  = 11.7 Hz,  $J_{5,6a}$  = 1.1 Hz, H-6a), 3.74 (dd, 1 H,  $J_{5,6b}$  = 2.0 Hz, H-6b), 1.47, 1.41 (2 s, 6 H, CMe<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C RMN (125.7 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 137.2-127.4 (Ph), 111.8 (CMe<sub>2</sub>), 105.9 (C-2), 79.6 (C-4), 77.2 (C-3), 76.1 (C-5), 72.5, 72.0 (CH<sub>2</sub>Ph), 71.8 (C-1), 62.8 (C-6), 27.1, 26.1 (CMe<sub>2</sub>).

FABMS: *m/z* 435 (30%, [M+Na]<sup>+</sup>).

Análisis calculado para C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>O<sub>6</sub>: C, 69.88; H, 6.84. Encontrado: C, 69.77; H, 6.78.

### **3-O-(2-Clorometilbencil)-1,2:4,5-di-O-isopropilidén-β-D-fructopiranososa (80):**

A una disolución de 77 (200 mg, 0.34 mmol) en DMF (30 mL) se añadió disolución acuosa saturada de NaCl (4.0 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 16 h. Se añadió agua (25 mL), la fase acuosa se lavó con Et<sub>2</sub>O (5 × 10 mL), se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, y se concentró. Rendimiento: 170 mg (95%);  $[\alpha]_D$  -58.8 (*c* 0.9, CHCl<sub>3</sub>);  $R_f$  0.73 (AcOEt-éter de petróleo 2:5).

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.39-7.26 (m, 4 H, Ph), 5.11, 4.76 (d, 1 H, <sup>2</sup> $J_{H,H}$  = 12.0 Hz, CHPh), 4.84, 4.70 (d, 1 H, <sup>2</sup> $J_{H,H}$  = 11.6 Hz, CHCl), 4.38 (dd, 1 H,  $J_{3,4}$  = 7.3 Hz,  $J_{4,5}$  = 5.4 Hz, H-4), 4.22 (dd, 1 H,  $J_{5,6a}$  = 2.3 Hz, H-5), 4.14 (dd, 1 H,  $J_{6a,6b}$  = 13.4 Hz, H-6a), 4.01 (d, 1 H, H-6b), 3.97 (d, 1 H,  $J_{1a,1b}$  = 8.6 Hz, H-1a), 3.89 (d, 1 H, H-1b), 3.53 (d,



1 H, H-3), 1.58, 1.54, 1.39, 1.38 (4 s, 12 H, CMe<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C RMN (125.7 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 136.6-128.4 (Ph), 112.1, 109.1 (CMe<sub>2</sub>), 104.0 (C-2), 77.5 (C-4), 76.7 (C-3), 73.8 (C-5), 72.2 (C-1), 70.8 (CH<sub>2</sub>Ph), 60.4 (C-6), 43.7 (CH<sub>2</sub>Cl), 28.2, 26.6, 26.3, 26.2 (CMe<sub>2</sub>).

FABMS: *m/z* 421, 423 (50%, [M+Na]<sup>+</sup>).

Análisis calculado para C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>ClO<sub>6</sub>: C, 60.22; H, 6.82. Encontrado: C, 60.28; H, 6.56.

**3-O-(2-Clorometilbencil)-1,2-O-isopropilidén-β-D-fructopiranososa (81):** Una disolución de **80** (150 mg, 0.37 mmol) en ácido acético acuoso al 60% (2 mL) se calentó a 45 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (5 mL) y se extrajo varias veces con EtOAc (4 × 4 mL). La fase orgánica se lavó con disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (6 mL), se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna usando AcOEt-éter de petróleo 2:3→1:1. Rendimiento: 120 mg (88%); [α]<sub>D</sub> -79.8 (c 1.6, CHCl<sub>3</sub>); *R<sub>f</sub>* 0.47 (AcOEt-éter de petróleo 3:1).

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.38-7.28 (m, 4 H, Ph), 5.16, 4.74 (d, 1 H, <sup>2</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 11.6 Hz, CHPh), 4.88, 4.86 (d, 1 H, <sup>2</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 11.8 Hz, CHCl), 3.92 (dd, 1 H, *J*<sub>3,4</sub> = 9.8 Hz, *J*<sub>4,5</sub> = 3.4 Hz, H-4), 3.89 (dd, 1 H, *J*<sub>6a,6b</sub> = 12.4 Hz, *J*<sub>5,6a</sub> = 1.4 Hz, H-6a), 3.83 (d, 1 H, *J*<sub>1a,1b</sub> = 8.6 Hz, H-1a), 3.82 (m, 1 H, H-5), 3.79 (d, 1 H, H-1b), 3.68 (d, 1 H, H-3), 3.62 (d, 1 H, *J*<sub>5,6b</sub> = 1.9 Hz, H-6b), 1.39, 1.30 (2 s, 6 H, CMe<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C RMN (125.7 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 129.8-128.0 (Ph), 111.5 (CMe<sub>2</sub>), 105.8 (C-2), 75.8 (C-3), 71.9 (CH<sub>2</sub>Ph), 71.7 (C-1), 71.5 (C-4), 70.1 (C-5), 64.3 (C-6), 43.1 (CH<sub>2</sub>Cl), 25.7, 25.2 (CMe<sub>2</sub>).

FABMS: *m/z* 381 (60%, [M+Na]<sup>+</sup>).

Análisis calculado para C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>ClO<sub>6</sub>: C, 56.90; H, 6.46. Encontrado: C, 56.58; H, 6.33.

**4,5-Di-O-Bencil-3-O-(2-bromometilbencil)-1,2-O-isopropilidén-β-D-fructopiranososa (82):** A una disolución de **81** (120 mg, 0.33 mmol) en DMF (3 mL) se

añadió una suspensión de NaH al 60% (66 mg, 1.6 mmol, 4.8 eq) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Después, se añadió bromuro de bencilo (794  $\mu$ L, 6.68 mmol, 20 eq) y se continuó la agitación durante 15 min. La reacción se detuvo por adición de Et<sub>2</sub>O (10 mL) y agua (5 mL), La fase orgánica se separó, se lavó con agua (5  $\times$  5 mL), se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró. Rendimiento: 122 mg (70%); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> -37.1 (*c* 3.8, CHCl<sub>3</sub>); R<sub>f</sub> 0.78 (AcOEt-éter de petróleo 1:4).

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.39-7.24 (m, 14 H, Ph), 5.16, 4.81 (2d, 2 H, <sup>2</sup>J<sub>H,H</sub> = 12.0 Hz, CHPh), 4.75, 4.68 (2 d, 2 H, <sup>2</sup>J<sub>H,H</sub> = 12.5 Hz, CHPh), 4.62, 4.59 (2 d, 2 H, <sup>2</sup>J<sub>H,H</sub> = 11.5 Hz, CHPh), 4.59 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>Br), 3.96 (d, 1 H, J<sub>3,4</sub> = 9.8 Hz, H-3), 3.93 (d, 1 H, J<sub>1a,1b</sub> = 8.6 Hz, H-1a), 3.91 (dd, 1 H, J<sub>4,5</sub> = 3.4 Hz, H-4), 3.90 (d, 1 H, H-1b), 3.81 (dd, 1 H, J<sub>6a,6b</sub> = 13.0 Hz, J<sub>5,6a</sub> = 2.0 Hz, H-6a), 3.80 (m, 1 H, H-5), 3.76 (dd, 1 H, J<sub>5,6b</sub> = 1.5 Hz, H-6b), 1.45, 1.41 (2 s, 6 H, CMe<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C RMN (125.7 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  137.2-127.6 (Ph), 111.7 (CMe<sub>2</sub>), 105.8 (C-2), 80.1 (C-4), 75.4 (C-3), 73.3 (C-5), 72.3 (CH<sub>2</sub>Ph), 72.2 (C-1), 71.8, 71.6 (CH<sub>2</sub>Ph), 61.5 (C-6), 31.2 (CH<sub>2</sub>Br), 26.7, 26.4 (CMe<sub>2</sub>).

FABMS: *m/z* 607, 605 (20%, [M+Na]<sup>+</sup>).

Análisis calculado para C<sub>31</sub>H<sub>35</sub>BrO<sub>6</sub>: C, 63.81; H, 6.05. Encontrado: C, 63.74; H, 5.79.

**4,5-Di-O-Bencil-1,2-O-isopropilidén- $\beta$ -D-fructopiranososa**      **1,2:4,5-di-O-isopropilidén- $\beta$ -D-fructopiranososa 3,3'-O-(*o*-xilenileno) (83):** A una disolución de **25** (59 mg, 0.23 mmol) en DMF (2 mL) se añadió una suspensión de NaH al 60% (19 mg, 0.46 mmol, 2.5 eq) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Se añadió una disolución de **82** (100 mg, 0.186 mmol) en DMF (3 mL) y se continuó la agitación durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se detuvo por adición de MeOH (2 mL), Et<sub>2</sub>O (8 mL) y agua (4 mL). La fase orgánica se lavó con agua (5  $\times$  5 mL), se secó (MgSO<sub>4</sub>), se concentró y se purificó por cromatografía en columna usando

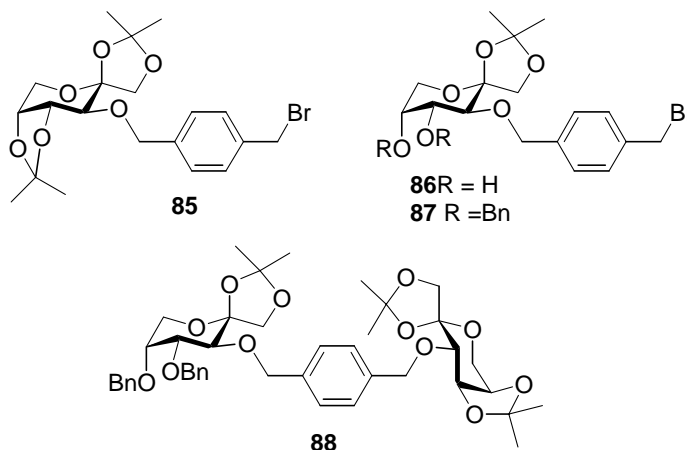
AcOEt-éter de petróleo 1:6. Rendimiento: 83 mg (70%);  $[\alpha]_D -65.3$  ( $c$  0.7,  $\text{CHCl}_3$ );  $R_f$  0.44 (AcOEt-éter de petróleo 1:3).

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.31-7.24 (m, 14 H, Ph), 5.15, 4.78 (2 d, 2 H,  $^2J_{\text{H,H}} = 12.5$  Hz,  $\text{CHPh}$ ), 4.96, 4.73 (2 d, 2 H,  $^2J_{\text{H,H}} = 12.4$  Hz,  $\text{CHPh}$ ), 4.67, 4.59 (2 d, 2 H,  $^2J_{\text{H,H}} = 12.5$  Hz,  $\text{CHPh}$ ), 4.33 (dd,  $J_{3,4} = 7.2$  Hz,  $J_{4,5} = 5.7$  Hz, 1 H, H-4), 4.18 (dd, 1 H,  $J_{5,6a} = 1.8$  Hz, H-5), 4.10 (dd, 1 H,  $J_{6a,6b} = 13.4$  Hz, H-6a), 3.96 (d, 1 H, H-6b), 3.94 (d, 1 H,  $J_{3',4'} = 9.8$  Hz, H-3'), 3.90 (dd, 1 H,  $J_{4',5'} = 10.0$  Hz,  $J_{5',6a'} = 2.9$  Hz, H-4'), 3.88 (d, 1 H,  $J_{1a',1b'} = 8.7$  Hz, H-1a'), 3.85 (d, 2 H,  $J_{1a,1b} = 8.5$  Hz, H-1b', H-1a), 3.79 (d, 1 H,  $^2J_{\text{H,H}} = 8.6$  Hz, H-1b), 3.77 (m, 2 H, H-5', H-6a'), 3.74 (dd, 1 H,  $J_{5',6b'} = 1.4$  Hz, H-6b'), 3.44 (d, 1 H, H-3), 1.51, 1.45, 1.44, 1.41, 1.37, 1.33 (6 s, 18 H,  $\text{CMe}_2$ );  $^{13}\text{C}$  RMN (125.7 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  138.4-127.3 (Ph), 112.1, 111.7, 109.0 ( $\text{CMe}_2$ ), 105.9 (C-2'), 104.4 (C-2), 80.2 (C-4'), 77.7 (C-4), 76.4 (C-3), 75.1 (C-3'), 73.8 (C-5), 73.5 (C-5'), 72.2, 72.1 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 71.9 (C-1, C-1'), 71.6, 70.5 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 61.5 (C-6'), 60.3 (C-6), 28.2, 26.9, 26.7, 26.4, 26.2 ( $\text{CMe}_2$ ).

FABMS:  $m/z$  785 (100%,  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ).

Análisis calculado para  $\text{C}_{43}\text{H}_{54}\text{O}_{12}$ : C, 67.70; H, 7.13. Encontrado: C, 67.45; H, 6.87.

#### Preparación del derivado (3→3')-*O*-(*p*-xilenilén) de difructopiranososa 88.



**3-O-(4-Bromometilbencil)-1,2:4,5-di-O-isopropilidén-β-D-fructopiranososa**

**(85)**: A una disolución de 1,4-dibromometilbenceno (1.06 g, 7.56 mmol, 4 eq) en DMF (34 mL) se añadió una suspensión de NaH al 60% (181 mg, 4.72 mmol, 2.5 eq) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Después, se añadió **25** (0.5 g, 1.89 mmol) y se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 24 h. La reacción se detuvo por adición de Et<sub>2</sub>O (15 mL) y agua (15 mL), La fase orgánica se separó, se lavó con agua (5 × 10 mL), se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna usando AcOEt-éter de petróleo 1:10. Rendimiento: 402 mg (48%);  $[\alpha]_D -68.0$  (c 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);  $R_f$  0.42 (AcOEt-éter de petróleo 1:3).

IR  $\nu_{\max}$  3035, 2986, 1651, 1514, 1454, 1379, 1219, 1090, 874 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.37-7.26 (m, 4 H, Ph), 4.96, 4.65 (2 d, 2 H, <sup>2</sup> $J_{H,H} = 12.1$  Hz, CHPh), 4.49 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>Br), 4.37 (dd, 1 H,  $J_{3,4} = 7.5$  Hz,  $J_{4,5} = 6.0$  Hz, H-4), 4.22 (dd, 1 H,  $J_{5,6a} = 2.5$  Hz, H-5), 4.14 (dd, 1 H,  $J_{6a,6b} = 13.5$  Hz, H-6a), 4.08 (d, 1 H,  $J_{1a,1b} = 8.5$  Hz, H-1a), 4.00 (d, 1 H, H-6b), 3.90 (d, 1 H, H-1b), 3.49 (d, 1 H, H-3), 1.53, 1.49, 1.41, 1.38 (4 s, 12 H, CMe<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C RMN (125.7 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 138.9-127.8 (Ph), 112.2, 109.0 (CMe<sub>2</sub>), 104.3 (C-2), 77.6 (C-4), 76.3 (CH<sub>2</sub>Ph), 73.7 (C-5), 72.5 (C-1), 71.9 (C-3), 60.1 (C-6), 33.2 (CH<sub>2</sub>Br), 28.1, 26.8, 26.1, 26.0 (CMe<sub>2</sub>).

FABMS:  $m/z$  467, 465 (20%, [M + Na]<sup>+</sup>).

Análisis calculado para C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>BrO<sub>6</sub>: C, 54.18; H, 6.14. Encontrado: C, 54.14; H, 6.16.

**3-O-(4-Bromometilbencil)-1,2-O-isopropilidén-β-D-fructopiranososa (86)**: Una disolución de **85** (400 mg, 0.9 mmol) en ácido acético acuoso al 60% (3 mL) se calentó a 45 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (5 mL) y se extrajo varias veces con EtOAc (4 × 4 mL). La fase orgánica se lavó con disolución saturada de

NaHCO<sub>3</sub> (6 mL), se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna usando AcOEt-éter de petróleo 2:1. Rendimiento: 253.9 mg (70%);  $[\alpha]_D -9.9$  (*c* 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); *R<sub>f</sub>* 0.44 (AcOEt-éter de petróleo 2:1).

IR  $\nu_{\max}$  3422, 2988, 1651, 1514, 1454, 1377, 1225, 1090, 876 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.45-7.26 (m, 4 H, Ph), 4.82, 4.72 (2 d, 2 H, <sup>2</sup>*J*<sub>H,H</sub> = 11.7 Hz, CHPh), 4.48 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>Br), 4.04 (d, 1 H, *J*<sub>1a,1b</sub> = 8.7 Hz, H-1a), 4.01 (m, 1 H, H-4), 3.98 (d, 1 H, H-1b), 3.96 (dd, 1 H, H-5), 3.95 (dd, 1 H, *J*<sub>6a,6b</sub> = 12.9 Hz, *J*<sub>5,6a</sub> = 1.5 Hz, H-6a), 3.76 (dd, 1 H, *J*<sub>5,6b</sub> = 1.8 Hz, H-6b), 3.66 (d, 1 H, *J*<sub>3,4</sub> = 9.3 Hz, H-3), 2.61, 1.72 (2 bs, 2 H, 2 OH), 1.49, 1.42 (2 s, 6 H, CMe<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C RMN (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  138.1-128.0 (Ph), 111.8 (CMe<sub>2</sub>), 105.4 (C-2), 76.4 (C-3), 74.6 (CHPh), 71.7 (C-1), 71.2 (C-4), 69.6 (C-5), 63.5 (C-6), 33.0 (CH<sub>2</sub>Br), 26.6, 26.0 (CMe<sub>2</sub>).

FABMS: *m/z* 427, 425 (40%, [M + Na]<sup>+</sup>).

*Análisis* calculado para C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>BrO<sub>6</sub>: C, 50.63; H, 5.75. Encontrado: C, 50.40; H, 5.67.

#### 4,5-Di-*O*-bencil-3-*O*-(4-bromometilbencil)-1,2-*O*-isopropilidén- $\beta$ -D-

**fructopiranos** (**87**): A una disolución de **86** (203 mg, 0.50 mmol) en DMF (3 mL), enfriada a 0 °C, se añadió una suspensión de NaH al 60% (66 mg, 1.6 mmol, 4.8 eq) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Después, se añadió bromuro de bencilo (1.2 mL, 10 mmol, 20 eq) y se continuó la agitación durante 2 h. La reacción se detuvo por adición de Et<sub>2</sub>O (10 mL) y agua (5 mL), La fase orgánica se separó, se lavó con agua (5 × 5 mL), se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna usando AcOEt-éter de petróleo 1:6. Rendimiento: 204 mg (65%);  $[\alpha]_D -106.5$  (*c* 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); *R<sub>f</sub>* 0.26 (AcOEt-éter de petróleo 1:3).

IR  $\nu_{\max}$  3030, 2988, 1645, 1516, 1454, 1370, 1223, 1072, 880 cm<sup>-1</sup>.

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.40-7.26 (m, 14 H, Ph), 5.04, 4.66 (2 d, 2 H,  $^2J_{\text{H,H}} = 11.8$  Hz, *CHPh*), 4.77, 4.70 (2 d, 2 H,  $^2J_{\text{H,H}} = 12.0$  Hz, *CHPh*), 4.61 (s, 2 H, *CH<sub>2</sub>Ph*), 4.50 (s, 2 H, *CH<sub>2</sub>Br*), 4.02 (d, 1 H,  $J_{1\text{a},1\text{b}} = 8.5$  Hz, H-1a), 3.98 (d, 1 H, H-1b), 3.94 (m, 1 H, H-4), 3.90 (d, 1 H,  $J_{3,4} = 9.5$  Hz, H-3), 3.82 (dd, 1 H,  $J_{6\text{a},6\text{b}} = 13.0$  Hz,  $J_{5,6\text{a}} = 2.0$  Hz, H-6a), 3.78 (m, 1 H, H-5), 3.76 (dd, 1 H,  $J_{5,6\text{b}} = 1.7$  Hz, H-6b), 1.49, 1.43 (2 s, 6 H, *CMe<sub>2</sub>*);  $^{13}\text{C}$  RMN (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  138.9-127.4 (Ph), 111.7 (*CMe<sub>2</sub>*), 105.7 (C-2), 79.9 (C-4), 75.2 (C-3), 74.7 (*CH<sub>2</sub>Ph*), 73.1 (C-5), 71.8 (*CH<sub>2</sub>Ph*), 71.7 (C-1), 71.3 (*CH<sub>2</sub>Ph*), 61.2 (C-6), 33.3 (*CH<sub>2</sub>Br*), 26.9, 26.1 (*CMe<sub>2</sub>*).

FABMS:  $m/z$  606, 604 (30%,  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ ).

Análisis calculado para  $\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{BrO}_6$ : C, 63.81; H, 6.05. Encontrado: C, 64.10; H, 6.03.

**4,5-Di-*O*-Bencil-1,2-*O*-isopropilidén- $\beta$ -D-fructopiranososa 1,2:4,5-di-*O*-isopropilidén- $\beta$ -D-fructopiranososa 3,3'-*O*-(*p*-xilenileno) (88):** A una disolución de **25** (100 mg, 0.38 mmol, 1 eq) en DMF (3 mL) se añadió una suspensión de NaH al 60% (36 mg, 0.95 mmol, 2.5 eq) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Se añadió una disolución de **87** (222 mg, 0.38 mmol) en DMF (3 mL) y la mezcla de reacción se continuó agitando a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se detuvo por adición de MeOH (2 mL), Et<sub>2</sub>O (8 mL) y agua (4 mL), la fase orgánica se lavó con agua (5  $\times$  5 mL), se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna usando AcOEt-éter de petróleo 1:4. Rendimiento: 194 mg (67%);  $[\alpha]_{\text{D}} -106.5$  ( $c$  1.01,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );  $R_f$  0.38 (AcOEt-éter de petróleo 1:3).

IR  $\nu_{\text{max}}$  3030, 2988, 1650, 1518, 1458, 1378, 1220, 1090, 880  $\text{cm}^{-1}$ .

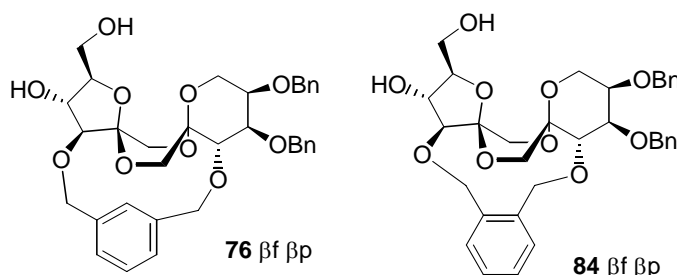
$^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.70-7.24 (m, 14 H, Ph), 5.01, 4.63 (2d, 2 H,  $^2J_{\text{H,H}} = 11.5$  Hz, *CHPh*), 4.94, 4.63 (2 d, 2 H,  $^2J_{\text{H,H}} = 12.0$  Hz, *CHPh*), 4.73, 4.67 (2d, 2 H,  $^2J_{\text{H,H}} = 12.5$  Hz, *CHPh*), 4.62, 4.58 (2d, 2 H,  $^2J_{\text{H,H}} = 11.5$  Hz, *CHPh*), 4.37 (dd, 1 H,  $J_{3,4} = 7.0$  Hz,  $J_{4,5} = 5.9$  Hz, H-4), 4.20 (dd, 1 H,  $J_{5,6\text{a}} = 2.7$  Hz, H-5), 4.12 (dd, 1 H,  $J_{6\text{a},6\text{b}} = 13.4$  Hz,

H-6a), 4.05 (d, 1 H,  $J_{1a,1b} = 8.5$  Hz, H-1a), 3.97 (d, 1 H,  $J_{1a',1b'} = 8.4$  Hz, H-1a'), 3.98 (d, 1 H, H-6b), 3.94 (d, 1 H, H-1b'), 3.90 (m, 2 H, H-3', H-4'), 3.86 (d, 1 H, H-1b), 3.79 (dd, 1 H,  $J_{6a',6b'} = 12.9$  Hz,  $J_{5',6a'} = 1.8$  Hz, H-6a'), 3.78 (m, 1 H, H-5'), 3.74 (dd, 1 H,  $J_{5',6b'} = 1.3$  Hz, H-6b'), 3.47 (d, 1 H, H-3), 1.53, 1.48, 1.45, 1.39, 1.37 (6 s, 18 H, CMe<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C RMN (125.7 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 138.5-127.6 (Ph), 112.2, 111.8, 109.0 (CMe<sub>2</sub>), 105.9 (C-2'), 104.4 (C-2), 80.2 (C-4'), 77.8 (C-4), 76.0 (C-3), 75.2 (C-3'), 75.2 (CH<sub>2</sub>Ph), 73.9 (C-5), 73.4 (C-5'), 72.8, 72.0 (CH<sub>2</sub>Ph), 71.9 (C-1, C-1'), 71.5 (CH<sub>2</sub>Ph), 61.3 (C-6'), 60.2 (C-6), 28.2, 27.2, 26.9, 26.3, 26.2, 26.1 (CMe<sub>2</sub>).

FABMS:  $m/z$  784 (20%, [M + Na]<sup>+</sup>).

Análisis calculado para C<sub>43</sub>H<sub>54</sub>O<sub>12</sub>: C, 67.70; H, 7.13. Encontrado: C, 67.79; H, 6.90.

### Reacción de glicosilación-espirociclación de derivados no simétricos.



**1,2':2,1'-Dianhidrido de β-D-fructofuranosa 4,5-di-O-bencil-β-D-fructopiranososa 3,3'-O-(*m*-xilenileno) (76):** A una disolución de **75** (185 mg, 0.28 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (54 mL) agitada a -78 °C se añadió ácido triflico (35 μL, 1.5 eq). La mezcla de reacción se dejó evolucionar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Se añadió Et<sub>3</sub>N (0.5 mL), se concentró y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna usando AcOEt-éter de petróleo 3:1→6:1. Rendimiento: 74 mg (20%); [α]<sub>D</sub> +16.9 (*c* 0.54, CHCl<sub>3</sub>).

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.38-7.07 (m, 14 H, Ph), 5.05, 4.66 (2 d, 2 H,  $^2J_{\text{H,H}} = 14.5$  Hz, *CHPh*), 4.99, 4.64 (2 d, 2 H,  $^2J_{\text{H,H}} = 11.9$  Hz, *CHPh*), 4.78, 4.69 (2 d, 2 H,  $^2J_{\text{H,H}} = 12.7$  Hz, *CHPh*), 4.68, 4.62 (2 d, 2 H,  $^2J_{\text{H,H}} = 12.1$  Hz, *CHPh*), 4.65 (m, 1 H, H-4), 4.09 (m, 2 H, H-3, H-5), 4.08, 3.93 (2 d, 2 H,  $J_{1\text{a},1\text{b}} = 12.0$  Hz, H-1a, H-1b), 4.01 (d, 1 H,  $J_{3',4'} = 10.4$  Hz, H-3'), 3.95 (dd, 1 H,  $J_{6\text{a}',6\text{b}'} = 13.2$  Hz,  $J_{5',6\text{a}'} = 2.5$  Hz, H-6a'), 3.94, 3.73 (2 d, 2 H,  $J_{1\text{a},1\text{b}} = 12.7$  Hz, H-1a, H-1b), 3.76 (m, 1 H, H-6a), 3.72 (m, 1 H, H-5'), 3.70 (dd, 1 H,  $J_{6\text{a},6\text{b}} = 13.0$  Hz,  $J_{5,6\text{b}} = 2.7$  Hz, H-6b), 3.31 (dd, 1 H,  $J_{4',5'} = 3.2$  Hz, H-4'), 3.30 (dd, 1 H,  $J_{5',6\text{b}'} = 2.4$  Hz, H-6b');  $^{13}\text{C}$  RMN (125.7 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  140.0-126.3 (Ph), 104.7 (C-2), 97.4 (C-2'), 84.7, 83.5 (C-3, C-5), 84.2 (C-3'), 78.7 (C-4'), 77.8 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 76.7 (C-4), 72.6, 71.6, 71.3 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 72.3 (C-5'), 62.6 (C-6'), 62.4 (C-6), 60.2, 59.3 (C-1, C-1').

FABMS:  $m/z$  629 (70%,  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ).

*Análisis* calculado para  $\text{C}_{67}\text{H}_{31}\text{O}_{10}$ : C, 67.31; H, 6.31. Encontrado: C, 67.20; H, 6.03.

**1,2':2,1'-Dianhidrido de  $\beta$ -D-fructofuranosa 4,5-di-O-bencil- $\beta$ -D-fructopiranososa 3,3'-O-(*o*-xilenileno) (84):** A una disolución de **83** (62 mg, 0.081 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (18 mL) se añade, bajo agitación y en atmósfera de Ar, ácido trifluorometanosulfónico (11  $\mu\text{L}$ , 1.5 eq) a  $-78$  °C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h dejando alcanzar la temperatura ambiente. Se añadió  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.5 mL), se concentró y el residuo resultante se purificó por columna cromatográfica usando AcOEt-éter de petróleo 1:3 como eluyente. Rendimiento: 17 mg (35%);  $R_f$  0.40 (AcOEt-éter de petróleo 4:1);  $[\alpha]_{\text{D}} -122.9$  ( $c$  1.15,  $\text{CHCl}_3$ ).

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.40-7.12 (m, 14 H, Ph), 5.69, 5.58 (2 d, 2 H,  $^2J_{\text{H,H}} = 8.1$  Hz, *CHPh*), 4.78, 4.72 (2 d, 2 H,  $^2J_{\text{H,H}} = 12.7$  Hz, *CHPh*), 4.55, 4.50 (2 d, 2 H,  $^2J_{\text{H,H}} = 12.1$  Hz, *CHPh*), 4.46, 4.34 (2 d, 2 H,  $^2J_{\text{H,H}} = 8.1$  Hz, *CHPh*), 4.40 (t, 1 H,  $J_{3,4} = J_{4,5} = 7.8$  Hz, H-4), 4.16 (d, 1 H,  $J_{1\text{a},1\text{b}} = 12.8$  Hz, H-1a), 3.95 (d, 1 H,  $J_{1\text{a},1\text{b}} = 12.9$  Hz, H-1a),



3.91 (d, 1 H, H-1b), 3.90 (d, 1 H,  $J_{3',4'} = 9.5$  Hz, H-3'), 3.85 (dd, 1 H,  $J_{5,6b} = 5.6$  Hz, H-5), 3.87 (d, 1 H, H-3), 3.82 (d, 1 H, H-1b), 3.75 (dd, 1 H,  $J_{6a',6b'} = 12.5$  Hz,  $J_{5',6a'} = 2.1$  Hz, H-6a'), 3.74 (m, 1 H, H-5'), 3.69 (m, 1 H, H-6a), 3.66 (d, 1 H, H-6b), 3.61 (dd, 1 H,  $J_{4',5'} = 3.2$  Hz, H-4'), 3.59 (m, 1 H, H-6b);  $^{13}\text{C}$  RMN (125.7 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  138.6-127.3 (Ph), 101.3 (C-2), 97.5 (C-2'), 89.6 (C-3), 80.3 (C-5), 80.0 (C-3'), 77.9 (C-4'), 74.7 (C-4), 73.1 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 72.9 (C-5'), 71.6, 71.4 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 66.4 (C-1), 62.9 (C-1), 62.5 (C-6), 61.0 (C-6').

FABMS:  $m/z$  629 (65%,  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ).

Análisis calculado para  $\text{C}_{34}\text{H}_{38}\text{O}_{10}$ : C, 67.31; H, 6.31. Encontrado: C, 67.51; H, 6.25.

#### 6.4. Acondicionamiento de zeolitas en su forma ácida.

La zeolita (100 g) se colocó en un matraz de tres bocas de 2 L y se añadió 1 L de disolución de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  0.2 M. La suspensión resultante se llevó a una temperatura de  $90^\circ\text{C}$  y se agitó durante 3 h. Pasado este tiempo se retiró de la fuente de calor y se dejó reposar en ausencia de agitación. El sobrenadante se decantó y la zeolita se suspendió en agua destilada (1 L), agitando durante 30 min a temperatura ambiente. La suspensión se centrifugó (5000 g durante 30 min), se decantó y se volvió a agitar en agua destilada (1 L) durante 30 min. Este proceso se repitió 3 veces. La zeolita resultante se secó durante una noche a  $110^\circ\text{C}$  en estufa y después se pasó a un horno mufla en el que la temperatura fue aumentando de 100 a  $450^\circ\text{C}$  ( $1^\circ\text{C}/\text{min}$ ) y se mantuvo durante 4 h a  $450^\circ\text{C}$ . Las zeolitas acondicionadas se almacenan sobre  $\text{P}_2\text{O}_5$ .

#### 6.5. Acondicionamiento de resinas.

La resina correspondiente (2-3 g) en una columna se eluye lentamente con 1 L de metanol, 1 L de  $\text{HCl}$  1 N y, finalmente, 1 L de agua. Posteriormente, la resina se seca

calentando primero a vacío durante dos horas y después en una estufa a 100 °C durante una noche.

#### **6.6. Acondicionamiento de polímeros de poli(p-toluensulfonato) en forma ácida.**

El polímero comercial (2 g), en forma de la correspondiente sal sódica, se colocó en un matraz erlenmeyer de 250 mL y se añadieron 40 mL de agua destilada. La disolución resultante se trató con resina Amberlite IRC120 (H<sup>+</sup>) (2 g) y se agitó durante 30 min. Después se filtró y se repitió el tratamiento 3 veces, dejando en contacto el polímero con la resina durante dos días en la última ocasión. Finalmente, la disolución se filtró y se liofilizó.

**6.7. Determinación de la capacidad de intercambio de resinas ácidas.** La capacidad de intercambio de las resinas acondicionadas en su forma ácida se efectuó mediante una valoración por retroceso. La resina en la forma activa (H<sup>+</sup>), en una columna, se eluye lentamente con 150 mL de una disolución de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro de concentración conocida (0.1 N). Posteriormente, 50 mL del eluato de la columna se vierten sobre 150 mL de NaOH 0.1 N previamente titulada. Esta mezcla se utilizará por último, para valorar 10 mL de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 0.1 N previamente titulado. En todas las valoraciones se usó fenolftaleína como indicador.

#### *-Titulación de NaOH 0.1 N:*

Para titular la disolución de NaOH es necesario utilizar un patrón primario que cumpla los requisitos de estabilidad, fácil pesada y baja higroscopicidad que permitan asegurar la fiabilidad de la medición. El ftalato ácido de potasio disuelto en agua destilada es adecuado para la titulación de NaOH.

Valoración	ftalato ácido de potasio (mg)	NaOH (mL gastados)	Molaridad NaOH
1 <sup>a</sup>	614.3	32.2	0.0934
2 <sup>a</sup>	606.3	32.0	0.0927

El valor exacto de la concentración de la disolución de NaOH es la media de estos dos resultados.  $M_{\text{media}} = 0.093$

*-Titulación de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 0.1 N:*

Se valoran 20 mL de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> medidos en pipeta de 20 mL con la disolución de NaOH 0.093 M previamente titulada.

Valoración	NaOH (mL gastados)	Molaridad NaOH
1 <sup>a</sup>	21.8	0.10137
2 <sup>a</sup>	21.8	0.10137

$N_{\text{media}} = 0.10137$

## 6.8. Experimentos de adsorción.

### 6.8.1. Acondicionamiento de zeolitas en forma Na<sup>+</sup>.

En un matraz de tres bocas de 2 L se añaden la zeolita (100 g) y 1 L de una disolución 0.2 M de NaCl. Se ajusta el pH a 7 por adición de disolución concentrada de NaOH y la disolución se hierve durante 1 h. Tras enfriar, se confirma que el pH no ha cambiado y la suspensión se centrifuga (5000 g durante 30 min), se decanta y se agita el sólido en agua destilada durante 30 min. Este proceso se repite tres veces y la zeolita

resultante se seca durante una noche a 110 °C, a continuación se seca en un horno de mufla incrementando la temperatura desde 100 a 400 °C (1 °C/min) y se mantiene a 400 °C durante 4 h. Las zeolitas acondicionadas se almacenan sobre P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>.

**6.8.2. Análisis cuantitativo de DAFs por espectroscopía de <sup>1</sup>H RMN.** Los espectros se registran tomando una alícuota de 500 µL que se transfiere a un tubo de RMN de 5 mm en presencia de MeCN como referencia externa. La referencia externa se preparó en un capilar sellado y consiste en una disolución de acetonitrilo en D<sub>2</sub>O (1 mg mL<sup>-1</sup>). La señal del grupo metilo del MeCN (δ 2.02 ppm) se usó para la integración posterior del resto de las señales. Después de cada espectro el contenido del tubo de RMN se devolvió al tubo Falcon inicial.

**6.8.3. Análisis cuantitativo de DAFs por GC. Derivatización de las muestras por sililación.** Para el análisis por CG, las muestras de los experimentos de adsorción con zeolitas y de DAFS puros se transforman en los correspondientes derivados per-*O*-trimetilsililados. A una alícuota (50 µL) de la muestra centrifugada, se añade una disolución de fenil β-D-glucopiranosido (patrón interno) en acetona-agua (1:9 v/v, 4 mg mL<sup>-1</sup>, 100 µL). La disolución resultante se evapora a sequedad (P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>) bajo presión reducida (0.1 mm Hg) y el residuo se disuelve en piridina (1 mL) y se silila por reacción con hexametildisilazana (200 µL) y cloruro de trimetilsililo (100 µL) a 60 °C durante 30 min. Las muestras enfriadas se inyectan directamente en el sistema CG.

#### **6.8.4. Experimentos de adsorción con zeolita FAU 110 (forma Na<sup>+</sup>).**

**Cinética de la adsorción:** Una mezcla heterogénea de zeolita (0.5 g) y una disolución del DAF **10** en D<sub>2</sub>O (5 mg mL<sup>-1</sup>, 2.5 mL) se coloca en un tubo Falcon (15 mL) y se agita durante unos minutos. Después de centrifugar se transfiere una alícuota (500 µL) a un tubo de RMN y se registra el espectro. El proceso se repite a diferentes

intervalos de tiempo: 2.5 h, 5.5 h, 22 h, 28 h, 46.5 h and 70.5 h. Los resultados obtenidos se incluyen en la Tabla 18.

#### **Isotermas de adsorción**

**DAF 10:** Se preparó una disolución madre de **10** (600 mg) en D<sub>2</sub>O (6 mL) y se transfirieron alícuotas de 5 µl a 2.5 mL a 10 tubos Falcon, añadiendo la cantidad correspondiente de D<sub>2</sub>O para obtener concentraciones iniciales ( $c_0$ ) de 0.2, 1.0, 2.0, 3.0, 5.0, 10.0, 25.0, 35.0, 50.0 y 100 mg/mL. Se añadió zeolita (0.5 g) a cada tubo y se agitaron las mezclas durante 16 h, se centrifugaron y se analizaron alícuotas de 500 µl por <sup>1</sup>H RMN. Adicionalmente, alícuotas de 50 µL correspondientes a cada experimento se derivatizaron y se analizaron por GC. Los datos obtenidos se recogen en la Tabla 19.

**DAF 7 :** Se prepararon muestras de concentración ( $c_0$ ) 1.0, 2.0, 5.0, 10.0, 25.0, 35.0, y 50.0 mg/mL a partir de una disolución madre de **7** (325 mg) en D<sub>2</sub>O (6.5 mL), como se ha descrito anteriormente, y se analizaron alícuotas por <sup>1</sup>H NMR y CG. Los datos obtenidos se recogen en las Tablas 20a y 20b.

**DAF 14:** Se prepararon muestras de concentración ( $c_0$ ) 1.0, 5.0, 10.0, 25.0, y 35.0 mg/mL a partir de una disolución madre de **14** (325 mg) en agua destilada (6.5 mL) como se ha descrito anteriormente y se analizaron por GC. Los datos obtenidos se recogen en la Tabla 21.

**DAF 5:** Se prepararon muestras de concentración ( $c_0$ ) 1.0, 5.0, 10.0, 25.0, 35.0, y 50 mg/mL a partir de una disolución madre de **5** (325 mg) en agua destilada (6.5 mL) como se ha descrito anteriormente y se analizaron por CG. Los datos obtenidos se recogen en la Tabla 22.

**Sacarosa.** Se prepararon muestras de concentración ( $c_0$ ) 2.0, 5.0, 10.0, 25.0, 35.0, y 50 mg/mL a partir de una disolución madre de sacarosa (325 mg) en agua destilada (6.5 mL) como se ha descrito anteriormente y se analizaron por CG. Los datos obtenidos se recogen en la Tabla 23.

**Tabla 18.** Experimentos de adsorción con zeolita FAU 110 (forma Na<sup>+</sup>) y el DAF 10 ( $c_0 = 5$  mg/mL).

t (h)	$c_0 - c$ (mg/mL)	DAF adsorbido (mg/g zeolita)
0	0	0
2,5	2,36	11,8
5,5	2,61	13,05
22	3,53	17,65
28	3,45	17,25
46,5	3,63	18,15
70,5	3,45	17,25

**Tabla 19.** Experimentos de adsorción con zeolita FAU 110 (forma Na<sup>+</sup>) y el DAF 10.

$c_0$ (mg/mL)	c (mg/mL)	$c_0 - c$ (mg/mL)	DAF adsorbido (mg/g zeolita)
0,2	0,015	0,18	0,9
1	0,26	0,74	3,7
2	0,55	1,45	7,25
3	0,56	2,44	12,2
5	1,52	3,47	17,35
10	3,34	6,66	33,3
25	11,4	13,6	68
35	16,86	18,12	90,6
50	27,27	22,73	113,65
100	68,11	31,89	159,45

**Tabla 20a.** Experimentos de adsorción con zeolita FAU 110 (forma Na<sup>+</sup>) y el DAF 7 (<sup>1</sup>H RMN).

$c_0$ (mg/mL)	c (mg/mL)	$c_0 - c$ (mg/mL)	DAF adsorbido (mg/g zeolita)
1	0,28	0,72	3,6
2	0,6	1,4	7
5	1,61	3,39	16,95
10	4	6	30
25	10,5	14,5	72,5
35	14,88	20,12	100,6
50	21,5	28,5	142,5

**Tabla 20b.** Experimentos de adsorción con zeolita FAU 110 (forma Na<sup>+</sup>) y el DAF 7 (CG).

<b>c<sub>0</sub></b> <b>(mg/mL)</b>	<b>c</b> <b>(mg/mL)</b>	<b>c<sub>0</sub>-c</b> <b>(mg/mL)</b>	<b>DAF adsorbido</b> <b>(mg/g zeolita)</b>
2	0,53	1,47	7,35
5	1,51	3,49	17,45
10	3,6	6,4	32
25	10,66	14,34	71,7
35	17,58	17,42	87,1
50	28,9	21,11	105,55

**Tabla 21.** Experimentos de adsorción con zeolita FAU 110 (forma Na<sup>+</sup>) y el DAF 14 (CG).

<b>c<sub>0</sub></b> <b>(mg/mL)</b>	<b>c</b> <b>(mg/mL)</b>	<b>c<sub>0</sub>-c</b> <b>(mg/mL)</b>	<b>DAF adsorbido</b> <b>(mg/g zeolita)</b>
1	0,041	0,959	4,8
5	0,57	4,43	22,15
10	0,51	9,49	47,45
25	4,22	20,78	103,9
35	8,9	26,1	130,5

**Tabla 22.** Experimentos de adsorción con zeolita FAU 110 (forma Na<sup>+</sup>) y el DAF 5 (CG).

<b>c<sub>0</sub></b> <b>(mg/mL)</b>	<b>c</b> <b>(mg/mL)</b>	<b>c<sub>0</sub>-c</b> <b>(mg/mL)</b>	<b>DAF adsorbido</b> <b>(mg/g zeolita)</b>
1	0,23	0,77	3,85
5	1,25	3,75	18,75
10	2,51	7,49	37,45
25	8,81	16,19	80,95
35	12,02	22,98	114,9
50	15,11	34,89	174,45

**Tabla 23.** Experimentos de adsorción con zeolita FAU 110 (forma Na<sup>+</sup>) y sacarosa (GC).

<b>c<sub>0</sub></b> <b>(mg/mL)</b>	<b>c</b> <b>(mg/mL)</b>	<b>c<sub>0</sub>-c</b> <b>(mg/mL)</b>	<b>DAF adsorbido</b> <b>(mg/g zeolita)</b>
2	0,34	1,66	8,3
5	0,67	4,33	21,65
10	2,63	7,37	36,85
25	8,33	16,67	83,35
35	17,13	17,87	89,35
50	28,13	21,86	109,3

### 6.8.5. Experimentos de adsorción con zeolita FAU 120 (forma Na<sup>+</sup>).

**DAF 10:** Se prepararon muestras (625 µL) de concentración (c<sub>0</sub>) 1.0, 5.0, 10.0, 25.0, y 35.0 mg/mL a partir de una disolución madre de **10** (50 mg) en agua destilada (1 mL). Se añadió la zeolita (125 mg) y se procedió del modo indicado anteriormente analizando las muestras por GC. Los datos obtenidos se recogen en la Tabla 24.

**DAF 7:** Se prepararon muestras (625 µL) de concentración (c<sub>0</sub>) 1.0, 5.0, 10.0, 25.0, 35.0, y 50.0 mg/mL a partir de una disolución madre de DAF **7** (50 mg) en agua destilada (1 mL). Se añadió la zeolita (125 mg) y se procedió del modo indicado anteriormente analizando las muestras por GC. Los datos obtenidos se recogen en la Tabla 25.



**Tabla 24.** Experimentos de adsorción con zeolita FAU 120 (forma Na<sup>+</sup>) y el DAF 10 (CG).

<b>c<sub>0</sub></b> <b>(mg/mL)</b>	<b>c</b> <b>(mg/mL)</b>	<b>c<sub>0</sub>-c</b> <b>(mg/mL)</b>	<b>DAF adsorbido</b> <b>(mg/g zeolita)</b>
1	0,25	0,75	3,75
5	2,2	2,8	14
10	3,52	6,48	32,4
25	11,42	13,58	67,9
35	17,72	17,28	86,4

**Tabla 25.** Experimentos de adsorción con zeolita FAU 120 (forma Na<sup>+</sup>) y el DAF 7 (CG).

<b>c<sub>0</sub></b> <b>(mg/mL)</b>	<b>c</b> <b>(mg/mL)</b>	<b>c<sub>0</sub>-c</b> <b>(mg/mL)</b>	<b>DAF adsorbido</b> <b>(mg/g zeolita)</b>
1	0,38	0,62	3,1
5	2,12	2,88	14,4
10	4,48	5,52	27,6
25	11,76	13,24	66,2
35	18,44	16,56	82,8
50	28,84	21,16	105,8

#### 6.8.6. Experimentos de adsorción con zeolita FAU 56 (forma Na<sup>+</sup>).

**DAF 10:** Se prepararon muestras (625 µL) de concentración (c<sub>0</sub>) 1.0, 2.0, 5.0, 10.0, 25.0, 35.0, y 50.0 mg/mL a partir de una disolución madre de 10 (50 mg) en agua destilada (1 mL). Se añadió la zeolita (125 mg) y se procedió del modo indicado anteriormente analizando las muestras por GC. Los datos obtenidos se recogen en la Tabla 26.

**DAF 7:** Se prepararon muestras (625 µL) de concentración (c<sub>0</sub>) 1.0, 5.0, 10.0, 25.0, 35.0, y 50.0 mg/mL a partir de una disolución madre de 7 (50 mg) en agua destilada

(1 mL). Se añadió la zeolita (125 mg) y se procedió del modo indicado anteriormente analizando las muestras por GC. Los datos obtenidos se recogen en la Tabla 27.

**Tabla 26.** Experimentos de adsorción con zeolita FAU 56 (forma Na<sup>+</sup>) y el DAF 10 (CG).

<b>c<sub>0</sub></b> <b>(mg/mL)</b>	<b>c</b> <b>(mg/mL)</b>	<b>c<sub>0</sub>-c</b> <b>(mg/mL)</b>	<b>DAF adsorbido</b> <b>(mg/g zeolita)</b>
1	0,24	0,76	3,8
2	0,71	1,29	6,45
5	2,12	2,88	14,4
10	4,24	5,76	28,8
25	10,9	14,1	70,5
35	17	17,98	89,9
50	23,7	26,29	131,45

**Tabla 27.** Experimentos de adsorción con zeolita FAU 56 (forma Na<sup>+</sup>) y el DAF 7 (CG).

<b>c<sub>0</sub></b> <b>(mg/mL)</b>	<b>c</b> <b>(mg/mL)</b>	<b>c<sub>0</sub>-c</b> <b>(mg/mL)</b>	<b>DAF adsorbido</b> <b>(mg/g zeolita)</b>
1	0,25	0,75	3,75
5	2,38	2,62	16,85
10	4,76	5,24	26,2
25	11,78	13,22	66,1
35	16,46	18,54	92,7
50	22,27	27,73	138,65

#### 6.8.7. Experimentos de adsorción con zeolita 25/5 (forma Na<sup>+</sup>).

**DAF 10:** Se prepararon muestras (2.5 mL) de concentración (c<sub>0</sub>) 1.0, 5.0, 10.0, 25.0, 35.0, 50.0, y 100 mg/mL a partir de una disolución madre de 10 (600 mg) en D<sub>2</sub>O (6 mL). Se añadió la zeolita (0.5 g) y se procedió del modo indicado anteriormente analizando alícuotas de 500 µl por <sup>1</sup>H NMR. Adicionalmente, se analizaron alícuotas de 50 µL por GC. Los datos obtenidos se recogen en las Tablas 28a y 28b.

**DAF 7:** Se prepararon muestras (2.5 mL) de concentración ( $c_0$ ) 1.0, 5.0, 10.0, 25.0, y 35.0 mg/mL a partir de una disolución madre de **7** (600 mg) en D<sub>2</sub>O (6 mL). Se añadió la zeolita (0.5 g) y se procedió del modo indicado anteriormente analizando alícuotas de 500  $\mu$ l por <sup>1</sup>H NMR. Adicionalmente, se analizaron alícuotas de 50  $\mu$ L por GC. Los datos obtenidos se recogen en las Tablas 29a y 29b.

**DAF 14:** Se prepararon muestras (625  $\mu$ L) de concentración ( $c_0$ ) 1.0, 5.0, 10.0, 25.0, y 35.0 mg/mL a partir de una disolución madre de **14** (50 mg) en agua destilada (1 mL). Se añadió la zeolita (125 mg) y se procedió del modo indicado anteriormente analizando las muestras por GC. Los datos obtenidos se recogen en la Tabla 30.

**DAF 5:** Se prepararon muestras (625  $\mu$ L) de concentración ( $c_0$ ) 1.0, 5.0, 10.0, 25.0, y 35.0 mg/mL a partir de una disolución madre de **5** (50 mg) en agua destilada (1 mL). Se añadió la zeolita (125 mg) y se procedió del modo indicado anteriormente analizando las muestras por GC. Los datos obtenidos se recogen en la Tabla 31.

**Tabla 28a.** Experimentos de adsorción con zeolita FAU 25/5 (forma Na<sup>+</sup>) y el DAF **10** (<sup>1</sup>H RMN).

$c_0$ (mg/mL)	$c$ (mg/mL)	$c_0-c$ (mg/mL)	DAF adsorbido (mg/g zeolita)
1	0,7	0,1	0,5
5	3,3	1,7	8,5
10	7,37	2,63	13,15
25	15,5	9,5	47,5
35	24	11	55
50	37,8	12,2	61

**Tabla 28b.** Experimentos de adsorción con zeolita FAU 25/5 (forma Na<sup>+</sup>) y el DAF 10 (CG).

<b>c<sub>0</sub></b> <b>(mg/mL)</b>	<b>c</b> <b>(mg/mL)</b>	<b>c<sub>0</sub>-c</b> <b>(mg/mL)</b>	<b>DAF adsorbido</b> <b>(mg/g zeolita)</b>
1	0,73	0,27	1,35
5	3,74	1,26	6,3
10	7,63	2,37	11,85
25	20,83	4,17	20,85
35	28,15	6,85	34,25
50	43,66	6,34	31,17
100	94	6	30

**Tabla 29a.** Experimentos de adsorción con zeolita FAU 25/5 (forma Na<sup>+</sup>) y el DAF 7 (<sup>1</sup>H RMN).

<b>c<sub>0</sub></b> <b>(mg/mL)</b>	<b>c</b> <b>(mg/mL)</b>	<b>c<sub>0</sub>-c</b> <b>(mg/mL)</b>	<b>DAF adsorbido</b> <b>(mg/g zeolita)</b>
1	0,8	0,2	1
5	3	2	10
10	5,73	4,27	21,35
25	14,97	10,03	50,15
35	25,01	9,99	49,95

**Tabla 29b.** Experimentos de adsorción con zeolita FAU 25/5 (forma Na<sup>+</sup>) y el DAF 7 (CG).

<b>c<sub>0</sub></b> <b>(mg/mL)</b>	<b>c</b> <b>(mg/mL)</b>	<b>c<sub>0</sub>-c</b> <b>(mg/mL)</b>	<b>DAF adsorbido</b> <b>(mg/g zeolita)</b>
1	0,81	0,2	1
5	3,36	1,64	8,2
10	6,85	3,15	15,75
25	19,46	5,53	27,65
35	23,43	11,57	57,85

**Tabla 30.** Experimentos de adsorción con zeolita FAU 25/5 (forma Na<sup>+</sup>) y el DAF 14 (CG).

<b>c<sub>0</sub></b> <b>(mg/mL)</b>	<b>c</b> <b>(mg/mL)</b>	<b>c<sub>0</sub>-c</b> <b>(mg/mL)</b>	<b>DAF adsorbido</b> <b>(mg/g zeolita)</b>
1	0,077	0,92	1
5	0,32	4,68	8,2
10	1,09	8,91	15,75
25	6,83	18,17	27,65
35	13,21	21,79	57,85

**Tabla 31.** Experimentos de adsorción con zeolita FAU 25/5 (forma Na<sup>+</sup>) y el DAF 5 (CG).

<b>c<sub>0</sub></b> <b>(mg/mL)</b>	<b>c</b> <b>(mg/mL)</b>	<b>c<sub>0</sub>-c</b> <b>(mg/mL)</b>	<b>DAF adsorbido</b> <b>(mg/g zeolita)</b>
1	0,19	0,81	4,05
5	2,65	2,35	11,75
10	5,37	4,63	23,15
25	14,78	10,22	51,1
35	26,93	8,07	40,35





## **7. BIBLIOGRAFÍA**





## 7. BIBLIOGRAFÍA.

- [1] M. Manley-Harris, G. N. Richards, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1997**, 52, 207-266.
- [2] L. M. J. Verstraeten, *Adv. Carbohydr. Chem.* **1967**, 22, 229-305.
- [3] J. Defaye, J. M. García Fernández, *Carbohydr. Res.* **1994**, 251, 17-31.
- [4] J. Defaye, J. M. García Fernández, *Carbohydr. Res.* **1994**, 251, 1-15.
- [5] J. Defaye, J. M. García Fernández, *Carbohydr. Res.* **1992**, 237, 223-247.
- [6] M. Manley-Harris, B. K. Nicholson, R. A. Thomson, *J. Carbohydr. Chem.* **2003**, 22, 1-8.
- [7] K. Tanaka, T. Uchiyama, A. Ito, *Biochim. Biophys. Acta* **1972**, 284, 248-256.
- [8] K. Tanaka, K. Sonobe, T. Uchiyama, T. Matsuyama, *Carbohydr. Res.* **1979**, 75, 340-344.
- [9] T. Matsuyama, K. Tanaka, M. Mashiko, M. Kanamoto, *J. Biochem.* **1982**, 92, 1325-1328.
- [10] K. Haraguchi, M. Kishimoto, K. Seki, K. Hayashi, S. Kobayashi, K. Kainuma, *Agric. Biol. Chem.* **1988**, 52, 291-292.
- [11] M. Kawamura, Takahashi, T. Uchiyama, *Agric. Biol. Chem.* **1988**, 52, 3209-3210.
- [12] T. Matsuyama, K. Tanaka, T. Uchiyama, *Agric. Biol. Chem.* **1991**, 55, 1413-1414.
- [13] H. Li, W. Zhu, W., C. Yokoyama, N. Harada, *Carbohydr. Res.* **1997**, 299, 301.
- [14] J. Defaye, J. M. García Fernández, *Carbohydr. Res.* **1994**, 256, C1-C4.
- [15] J. Defaye, J. M. García Fernández, *Zuckerindustrie* **1995**, 120, 700-704.
- [16] M. Manley-Harris, G. N. Richards, *Carbohydr. Res.* **1996**, 287, 183-202.
- [17] T. Uchiyama, en *Science and Technology of Fructans*, M. Suzuki, N. J. Chatterton (Eds.), CRC, Boca Raton, FL, **1993**, 170-190.
- [18] M. Manley-Harris, G. N. Richards, *Zuckerindustrie* **1994**, 119, 924-928.
- [19] M. Tanaka, Y. Nakajima, K. Nishio, H. Hashimoto, *J. Carbohydr. Chem.* **1993**, 12, 49-61.

- [20] Orban J.I.; Patterson J.A.; Sutton A.L.; Richards G.N. *Poultry Sci.* **1997**, *76*, 482-490.
- [21] A. D. McNaught, *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 1919-2008, regla 2-Carb-27.
- [22] A. Pictet, J. Chavan, *Helv. Chim. Acta*, **1926**, *9*, 809-814.
- [23] J. Defaye, A. Gadelle, C. Pedersen, *Carbohydr. Res.* **1985**, *136*, 53-65.
- [24] J. M. García Fernández, J. Defaye, *Tetrahedron. Lett.* **1992**, *33*, 7861-7864.
- [25] J. M. García Fernández, C. Ortiz Mellet, J. Defaye, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3572-3580.
- [26] Y. D. Chu, K. A. Berglund, *Starch* **1990**, *42*, 112-117.
- [27] Y. D. Chu, L. D. Shiau, K. A. Berglund, *J. Cryst. Growth* **1989**, *97*, 689-696.
- [28] H. H. Schlubach, H. Knoop, *Ann.* **1993**, *504*, 19-30.
- [29] K. Tamura, T. Kuramoto, S. Kitahata, Patente JP 63219389, **1988**; *Chem. Abstr.* **1989**, 110:191282.
- [30] R. N. Greenshields, *Process. Biochem.* **1973**, 17-20.
- [31] G. N. Richards, *Inst. Sugar. J.* **1986**, *88*, 145-148.
- [32] Z. Bubnik, P. Kadlec, D. Urban, M. Bruhns, *Sugar technologists manual. Chemical and physical sugar manufacturers and users.* 8<sup>th</sup> Edition, Bartens, p. 417.
- [33] R. D. Guthrie, *The Carbohydrates, Chemistry and Biochemistry*, P. Pigman, D. Horton (Eds.), Academic Press, **1972**, Vol. IA, 423-478.
- [34] M. L. Wolfrom, M. G. Blair, *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 2406-2409.
- [35] H. Tschiersky, W. Baltes, *Lebensm. Unters. Forsch.* **1989**, *189*, 132-137.
- [36] H. E. van Dam, A. P. G. Kieboom, H. van Bekkum, *Stärke*, **1986**, *38*, 95-101.
- [37] J. Kashimura, Y. Nakajima, Y. Benno, T. Mitsuoka *Nippon. Eiyo., Shokuriyo Gakkaishi.* **1990**, *43*, 175-180. *Chem. Abstr.* **1991**, 113:224418.
- [38] T. Mizutani *Gekkam. Fudo. Kemikaru.* **1989**, *5*, 10, 67-72.
- [39] T. Kondo, T. Katsuragi, A. Nishimura, *Jpn. Kokai Tokkyo Koho* **1992**, JP 03,180,155; *Chem. Abstr.* **1991**, 116:82518.

- [40] T. Kondo, A. Nishimura, *Jpn. Kokai Tokkyo Koho* **1992**, JP 03 67,560; *Chem. Abstr.* **1991**, 115:278530.
- [41] Y. Bouhnik, B. Fluorie, M. Riottot, N. Bisetti, M. F. Gailing, A. Guibert, F. Bornet, J. C. Rambaud, *Nutr. Cancer* **1996**, *26*, 21-29.
- [42] R. G. Crittenden, M. J. Playne, *Trends Food Sci. Techn.* **1996**, *7*, 353-361.
- [43] V. Ratsimba V., J. M. García Fernández, J. Defaye, H. Nigay, A. Voilley *J. Cromatogr. A.* **1999**, *844*, 283-293.
- [44] H. C. Curtius, M. Muller, J. A. Vollmin, *J. Cromatogr.* **1968**, *37*, 216-224.
- [45] M. A. Brimble, F. A. Farès, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 7661-7706.
- [46] R. G. Carter, D. E. Graves, M. A. Gronemeyer, G. S. Tschumper, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2181-2184.
- [47] G. J. McGrarvey, M. W. Stepanian, A. R. Bressette, M. Sabat, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3453-3456.
- [48] T. Sugimoto, J. Ishihara, A. Murai, *Synlett* **1999**, 541-544.
- [49] R. L. Dorta, A. Martín, J. A. Salazar, E. Suárez, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2251-2261.
- [50] P. J. Kocienski, R. C. D. Brown, A. Pommier, M. Procter, B. Schmidt, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 9-40.
- [51] X. Li, H. Takahashi, H. Ohtake, M. Shiro, S. Ikegami, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 8053-8066.
- [52] A. Dondoni, A. Marra, M.-C. Schermann, V. Bertolasi, *Chem., Eur. J.* **2001**, *7*, 1371-1382.
- [53] R. Bextermöller, H. Redlich, K. Schnieders, S. Thrmählen, R. Frölich, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 2496-2500.
- [54] K.-H. Jang, E.-J. Ryu, B.-S. Park, K.-B. Song, S. A. Kang, C. H. Kim, T.-B. Uhm, Y.-I. Park, S.-K. Rhee, *J. Agric. Food Chem.* **2003**, *51*, 2632-2636.
- [55] J. M. García Fernández, R.-R. Schnelle, J. Defaye, *Aus. J. Chem.* **1996**, *49*, 319-325.
- [56] K. Bock, C. Pedersen, J. Defaye, Gabelle, A. *Carbohydr. Res.* **1991**, *216*, 141-148.

- [57] J. M. García Fernández, R.-R. Schnelle, J. Defaye, *J. Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 307-312.
- [58] G. J. F. Chittenden, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1980**, 882-883.
- [59] R. F. Brady Jr., *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1971**, *26*, 197-278.
- [60] M. M. Campbell, G. D. Heffernan, T. Lewis, *Carbohydr. Res.* **1994**, *251*, 243-250.
- [61] K. Ishihara, en *Lewis Acids in Organic Synthesis*; Yamamoto, H., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2000; Vol. 1, pp 89-133.
- [62] K. Toshima, K. Tatsuta, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1503-1531.
- [63] J. M. Benito, M. Gómez-García, C. Ortiz Mellet, J. M. García Fernández, J. Defaye, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 549-552.
- [64] F. Barresi, O. Hindsgaul, *Can. J. Chem.* **1994**, *72*, 1447-1465.
- [65] F. Barresi, O. Hindsgaul, *Synlett* **1992**, *72*, 759-761.
- [66] F. Barresi, O. Hindsgaul, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9376-9377.
- [67] G. Stork, J. J. La Clair, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 247-248.
- [68] G. Stork, G. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1087-1088.
- [69] M. Müller, R. R. Schmidt, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 2055-2066.
- [70] M. Müller, U. Huchel, A. Geyer, R. R. Schmidt, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6190-6201.
- [71] U. Huchel, R. R. Schmidt, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7693-7694.
- [72] M. Shizuma, Y. Takai, M. Kawamura, T. Takeda, M. Sawada, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **2001**, 1306-1314.
- [73] M. Kawamura, H. Nakai, T. Uchiyama, *Carbohydr. Res.* **2000**, *323*, 49-56.
- [74] S. Immel, G. E. Schmitt, F. W. Lichtenthaler, *Carbohydr. Res.* **1998**, *313*, 91-105.
- [75] M. Sawada, M. Shizuma, Y. Takai, H. Adachi, T. Takeda, T. Uchiyama, *Chem. Commun.* **1998**, 1453-1454.
- [76] Y. Takai, Y. Okumura, T. Tanaka, M. Sawada, S. Takahashi, M. Shiro, M. Kawamura, T. Uchiyama, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2967-2975.
- [77] T. Okuhara, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3641-3666.

- [78] J. Hagen. Shape Selective Catalysts: Zeolites, en *Industrial Catalysis*, Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, **1999**, pp. 225-244.
- [79] A. Corma, *Chem. Rev.* **1997**, 97, 2373-2419.
- [80] A. Corma, *Chem. Rev.* **1995**, 95, 559-614.
- [81] G. A. Olah, P. S. Lyer, G. K. S. Prakasn, *Synthesis* **1986**, 513.
- [82] M. M. Sharma, *React. Polym.* **1995**, 1.
- [83] F. Chakrabati, M. M. Sharma, *React. Polym.* **1993**, 1.
- [84] C. Buttersack, W. Wach, K. Buchholz, *J. Phys. Chem.* **1993**, 97, 11861-11864.
- [85] C. Buttersack, H. Rudolph, J. Mahrholz, K. Buchholz, *Langmuir*, **1996**, 12, 3101-3106.
- [86] S. J. Angyal, D. C. Craig, J. Defaye, A. Gadelle, *Can. J. Chem.* **1990**, 68, 1140-1144.
- [87] W. Zhao, G. Yang, F. Kong, *Carbohydr. Res.*, **2003**, 338, 2813-2823.





## **8. FIGURAS**





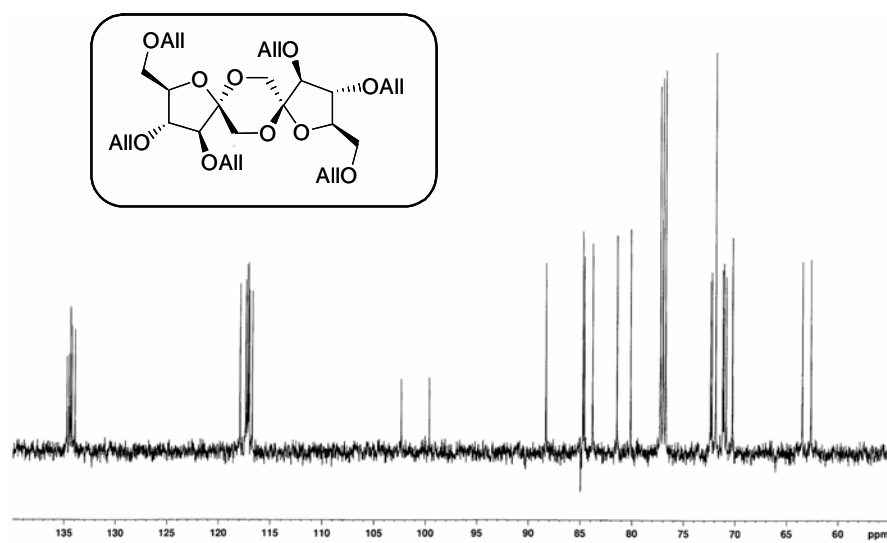


Figura 1. Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN (125.7 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **36**.

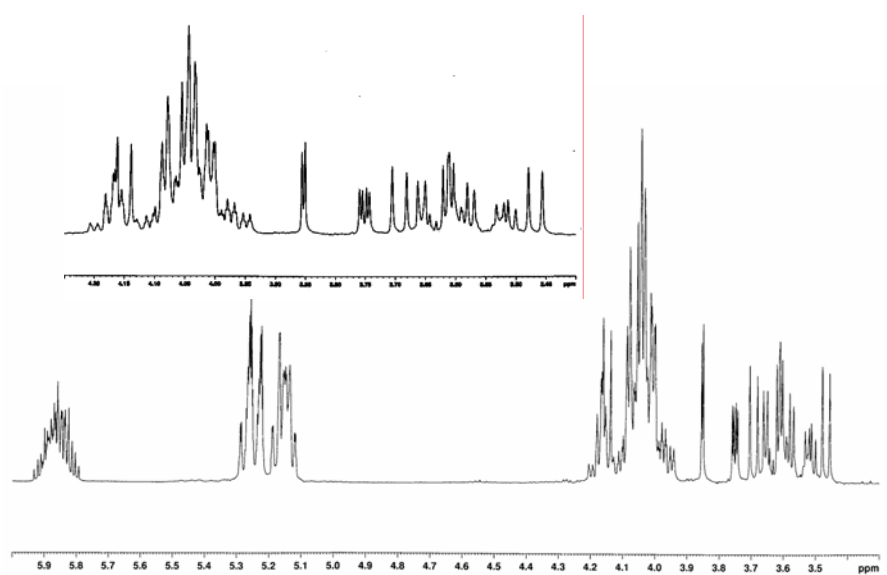


Figura 2. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **36**.

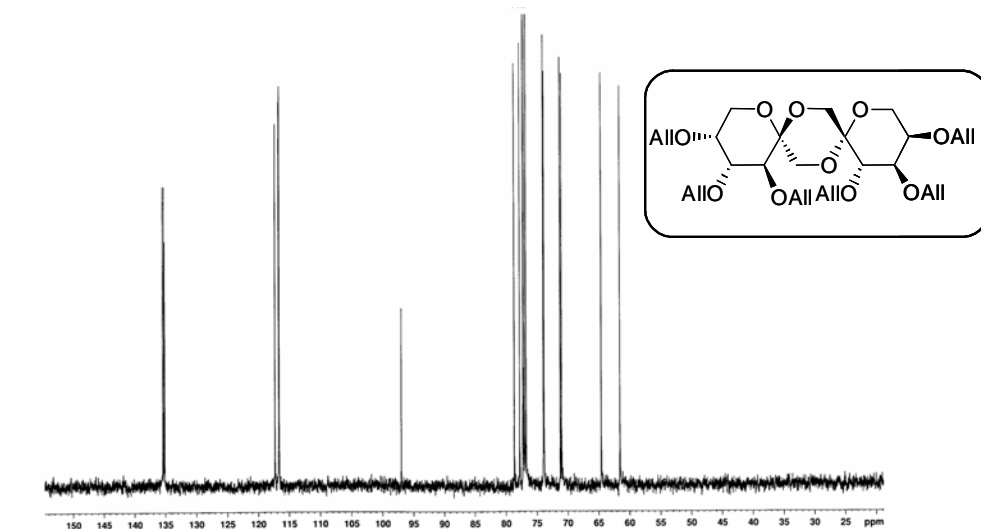


Figura 3. Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN (125.7 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto 39.

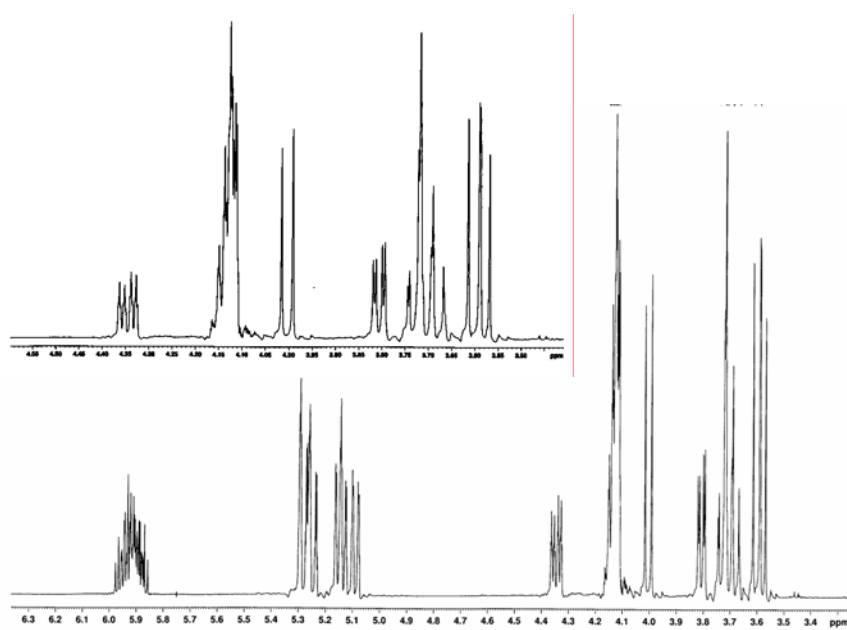


Figura 4. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto 39.

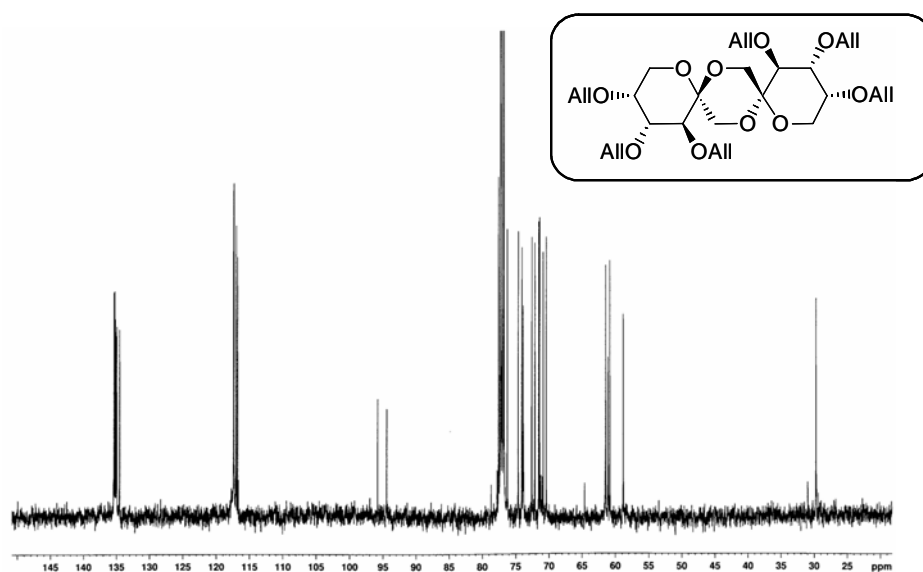


Figura 5. Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN (125.7 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **42**.

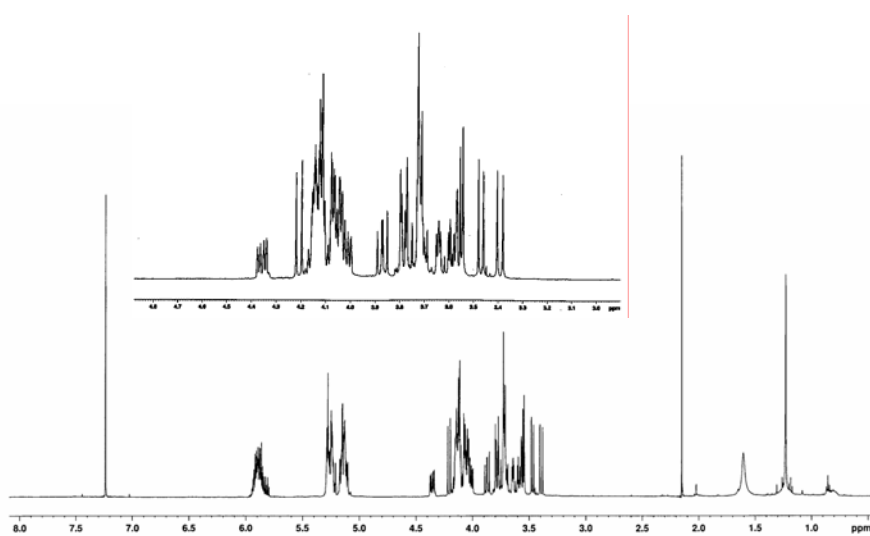


Figura 6. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **42**.

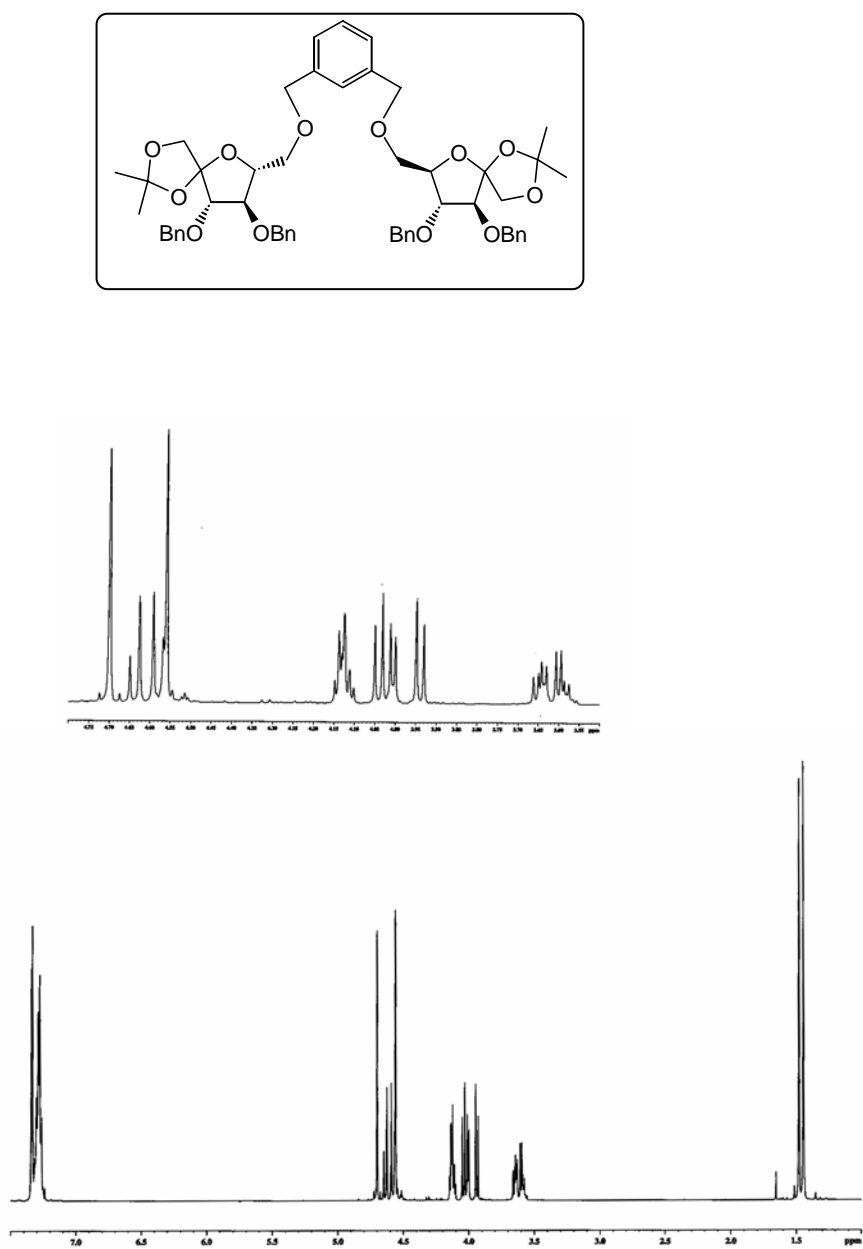


Figura 7. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **49**.

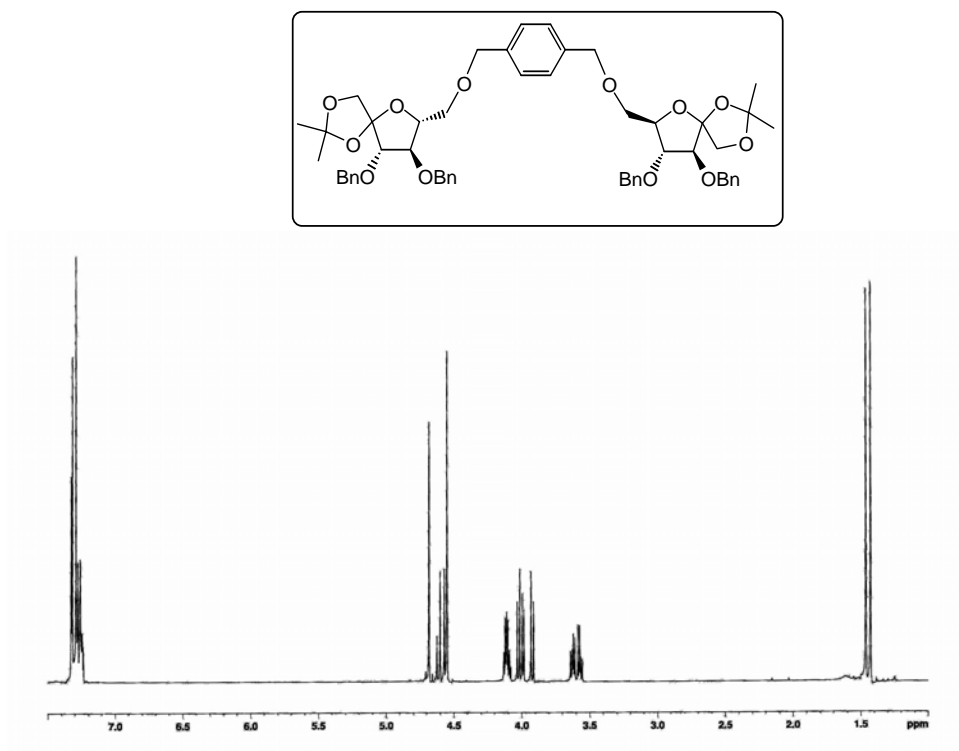


Figura 8. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **52**.

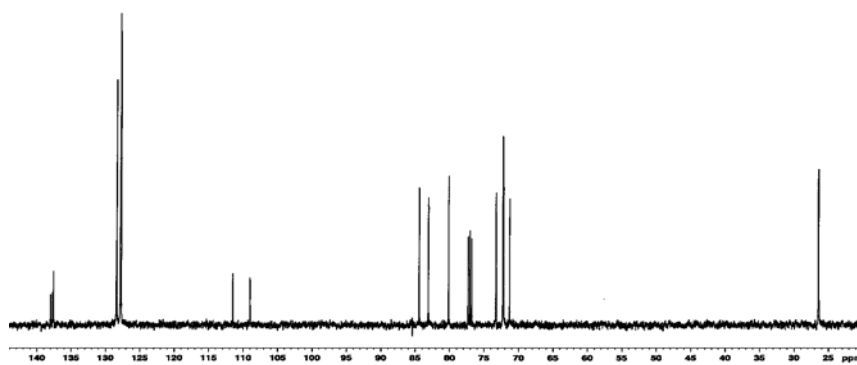


Figura 9. Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN (125.7 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **52**.

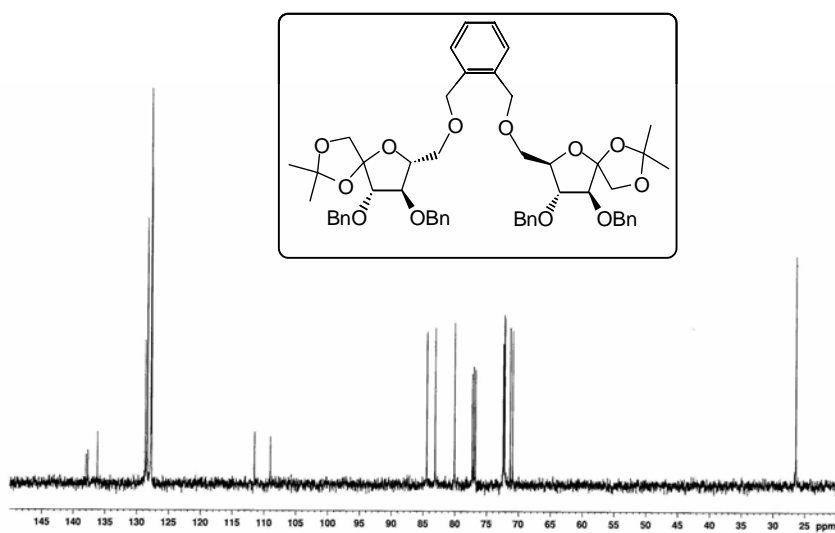


Figura 10. Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN (125.7 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **57**.

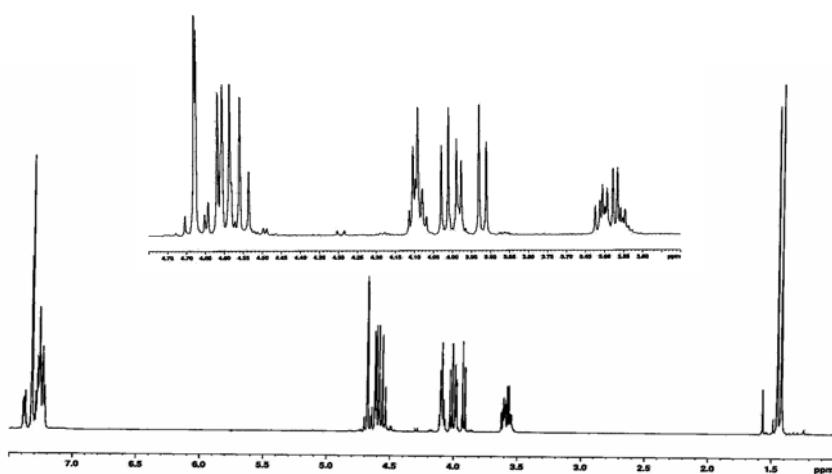


Figura 11. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **57**.

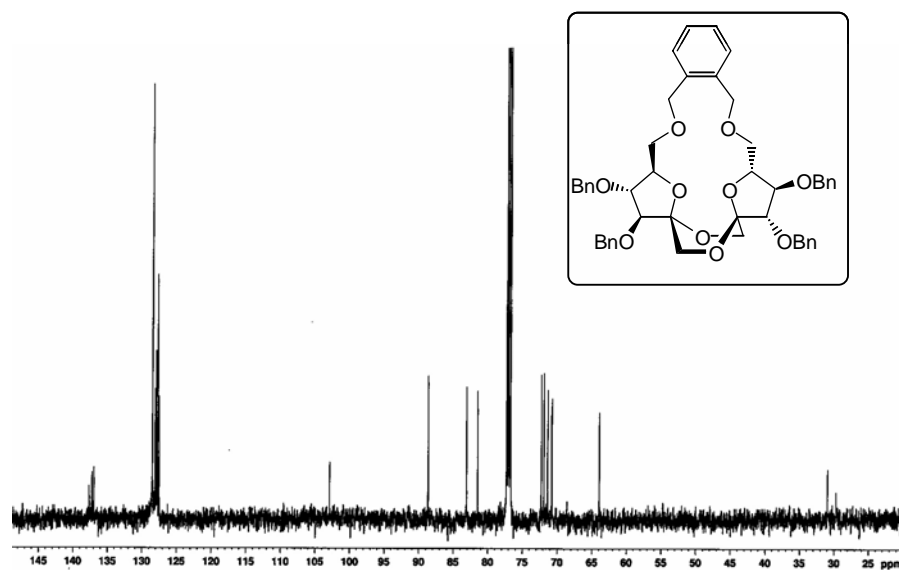


Figura 12. Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN (125.7 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto 55.

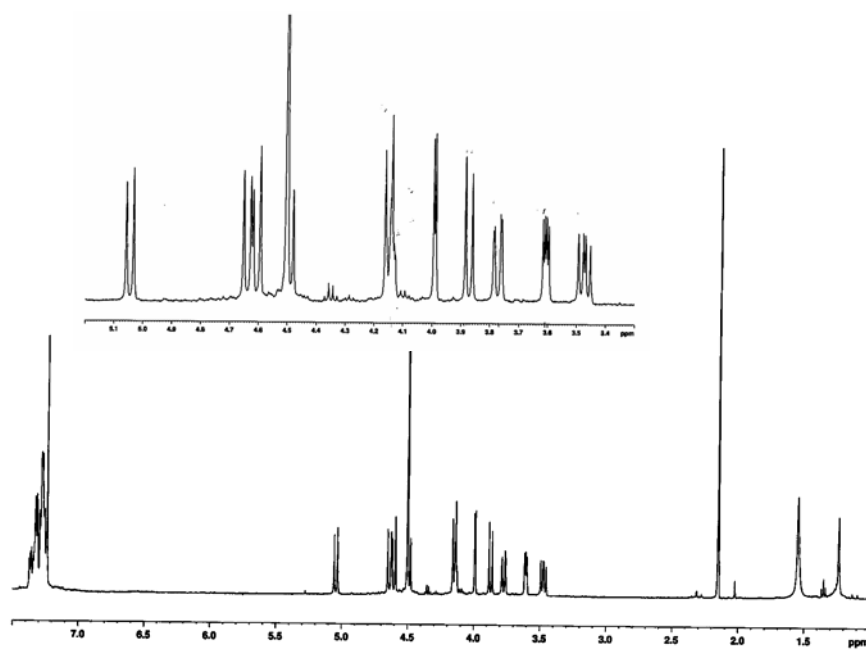


Figura 13. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto 55.

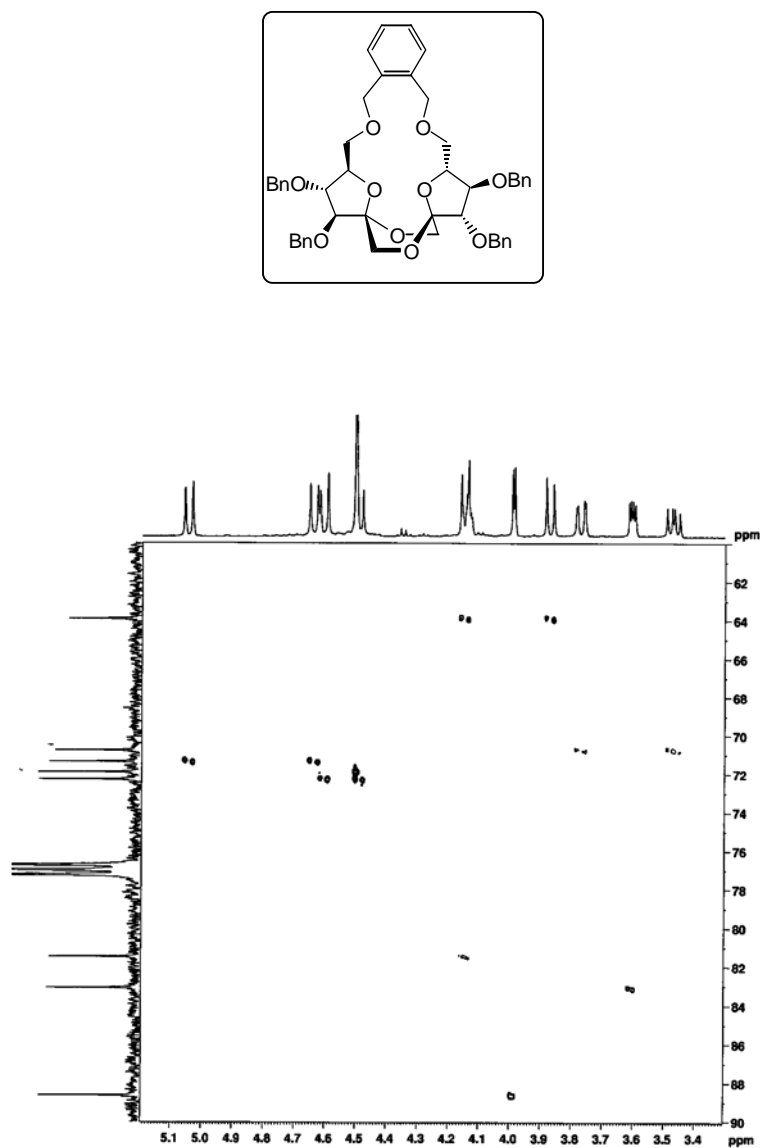


Figura 14. Espectro HETCOR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto 55.



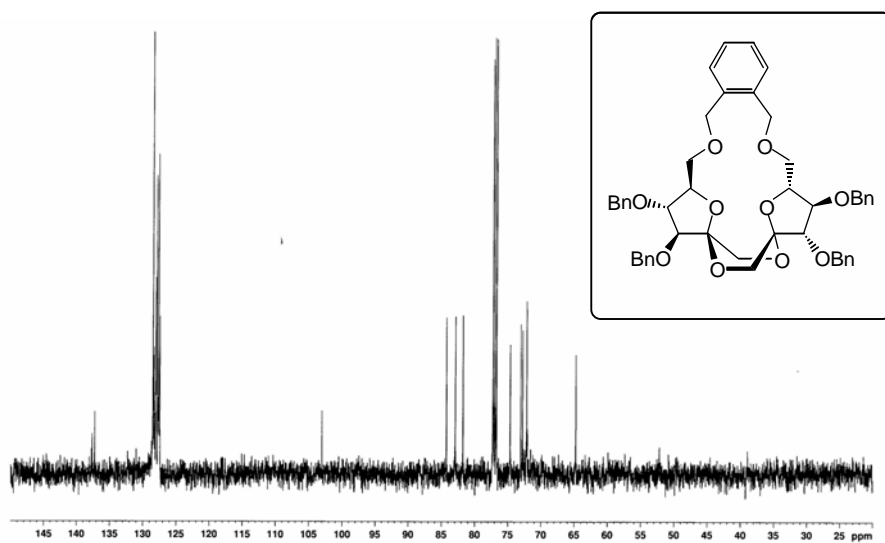


Figura 15. Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN (125.7 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **56**.

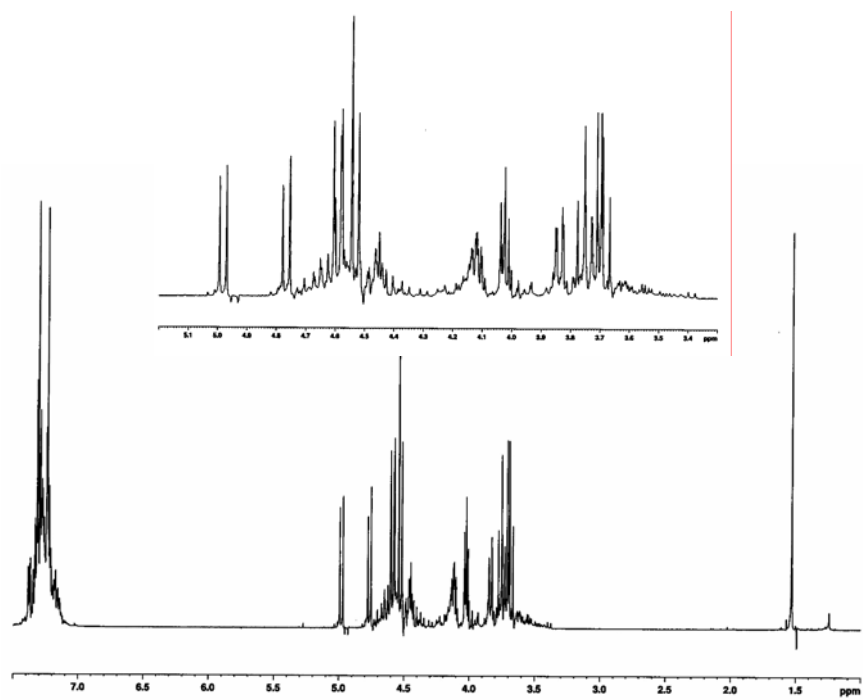


Figura 16. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **56**.

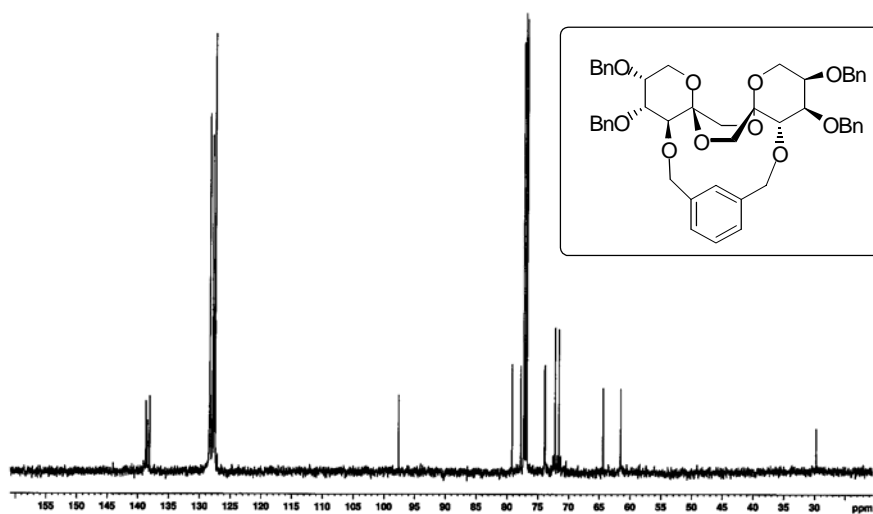


Figura 17. Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN (125.7 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **62**.

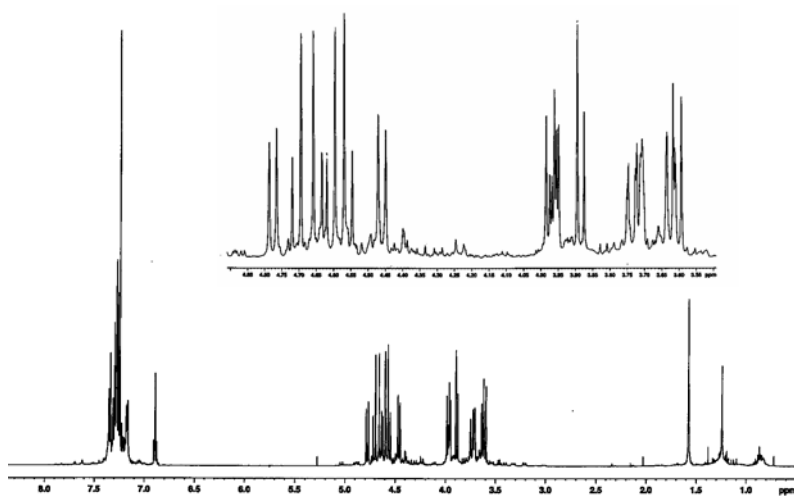


Figura 18. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **62**.

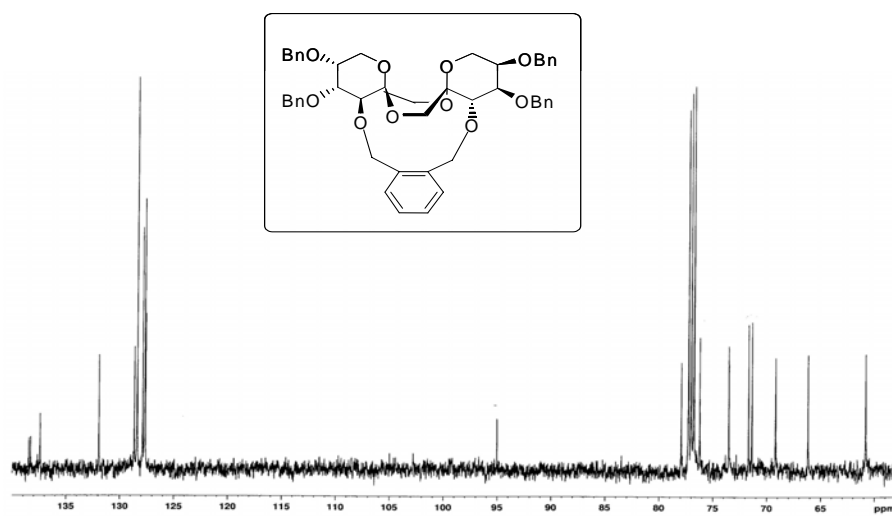


Figura 19. Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN (125.7 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **66**.

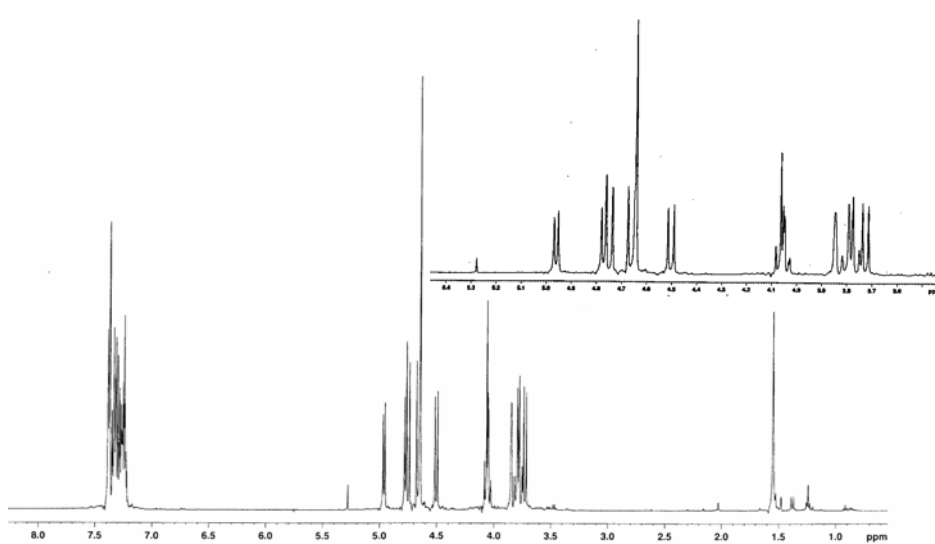


Figura 20. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **66**.

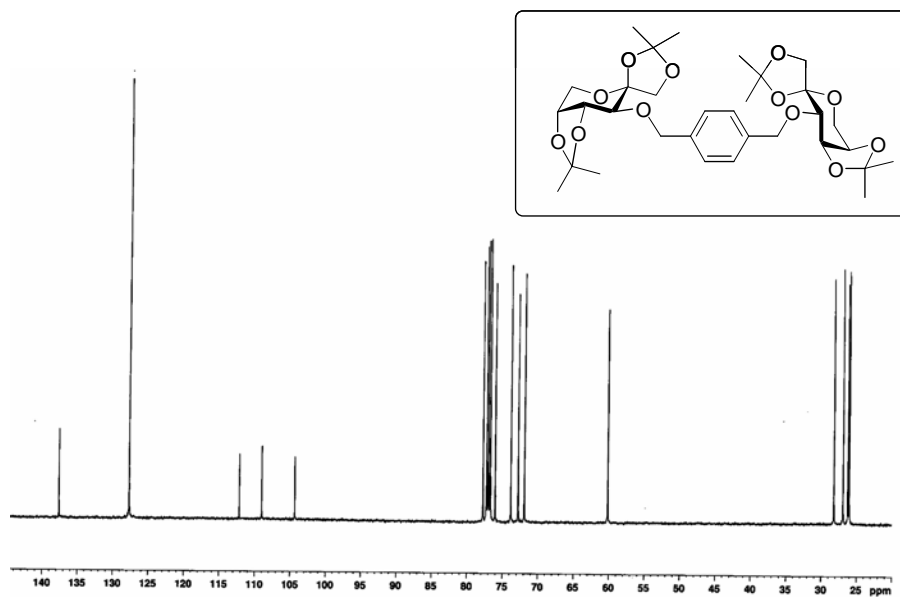


Figura 21. Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN (125.7 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **67**.

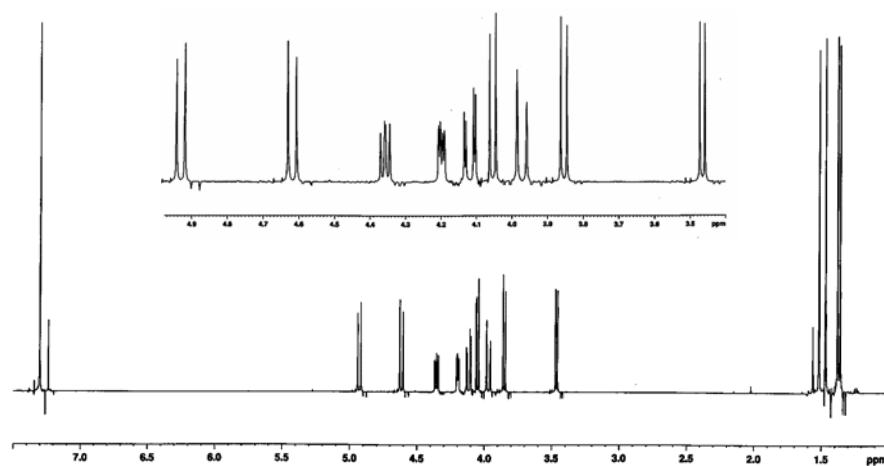


Figura 22. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **67**.

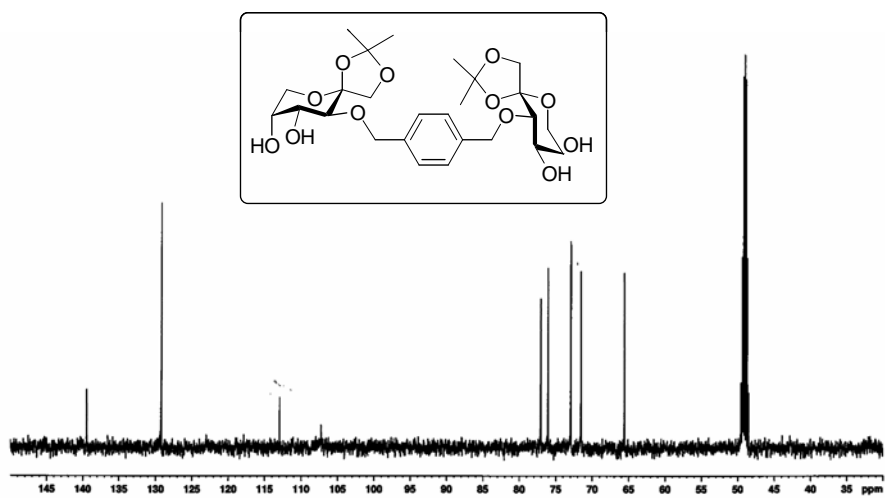


Figura 23. Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN (125.7 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **68**.

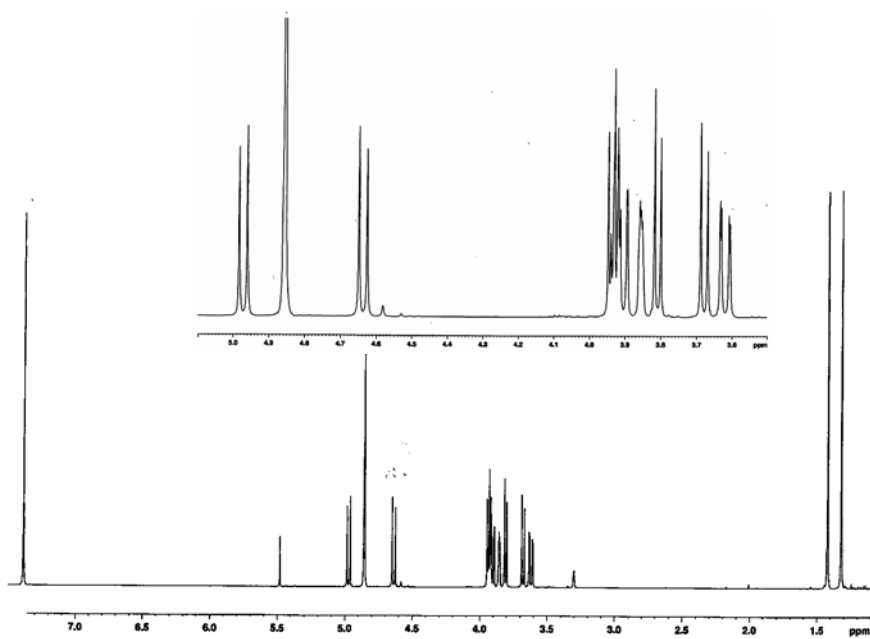


Figura 24. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **68**.

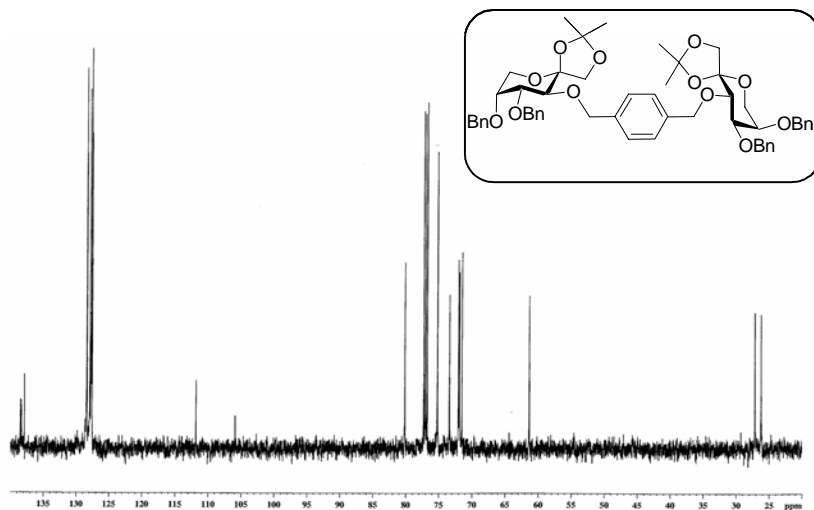


Figura 25. Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN (125.7 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **69**.

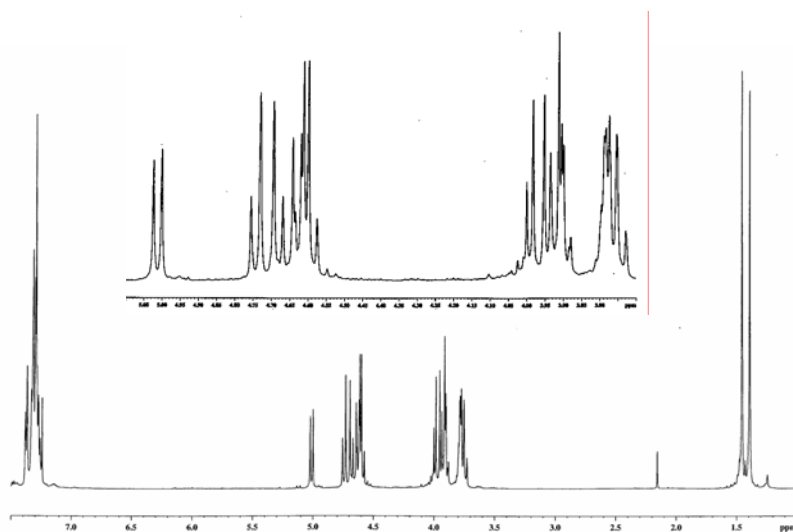


Figura 26. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **69**.

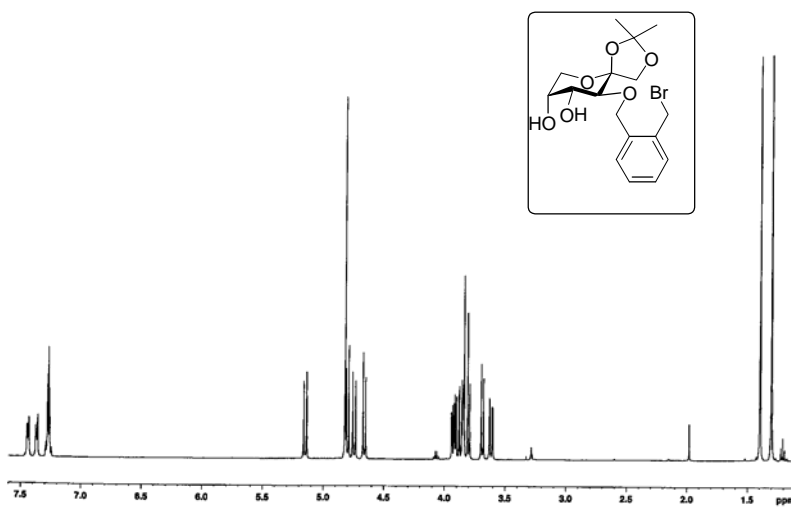


Figura 27. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto 78.

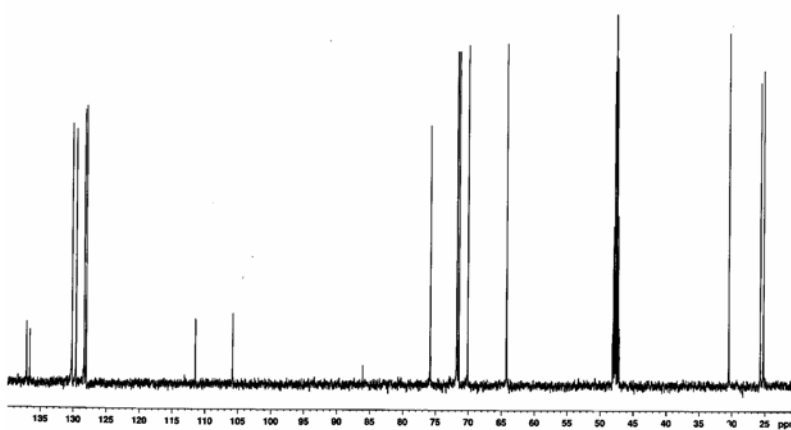


Figura 28. Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN (125.7 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto 78.

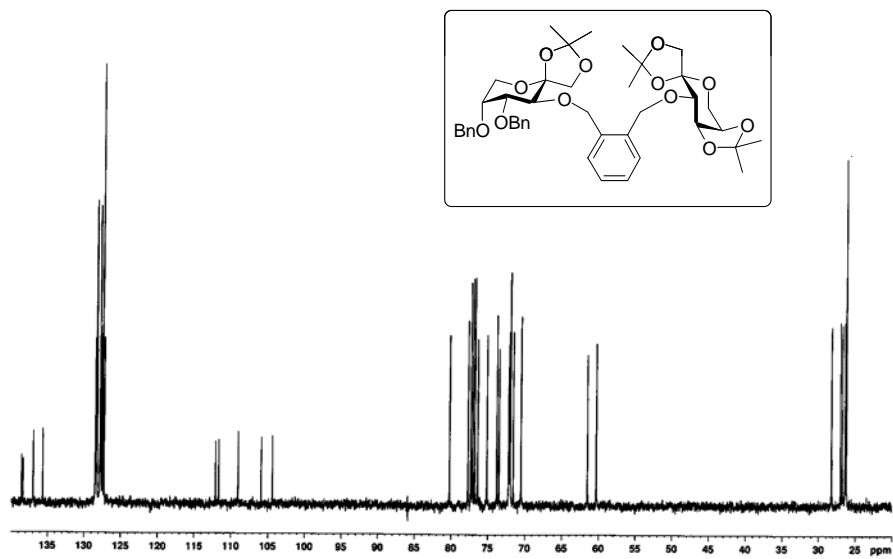


Figura 29. Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN (125.7 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **83**.

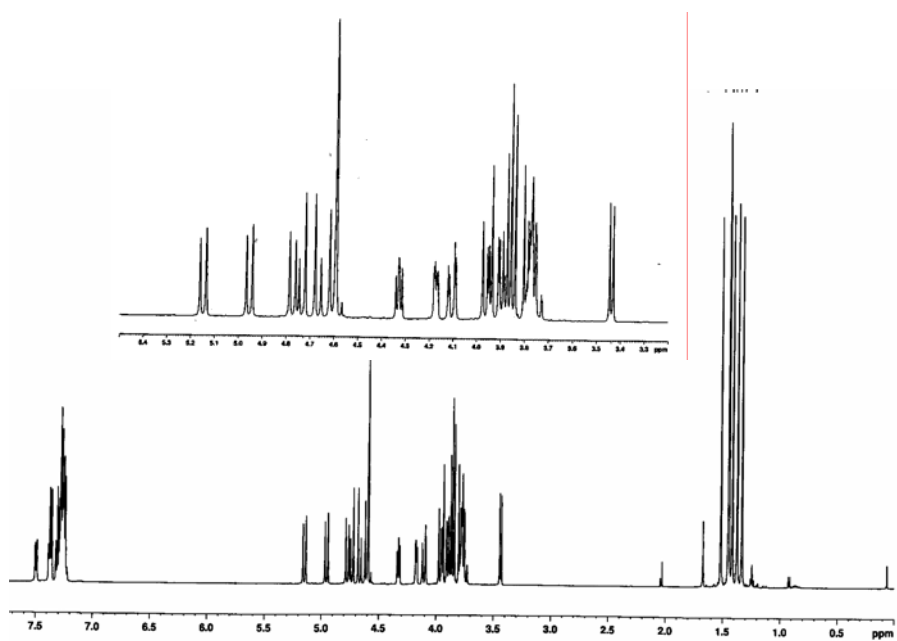


Figura 30. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **83**.



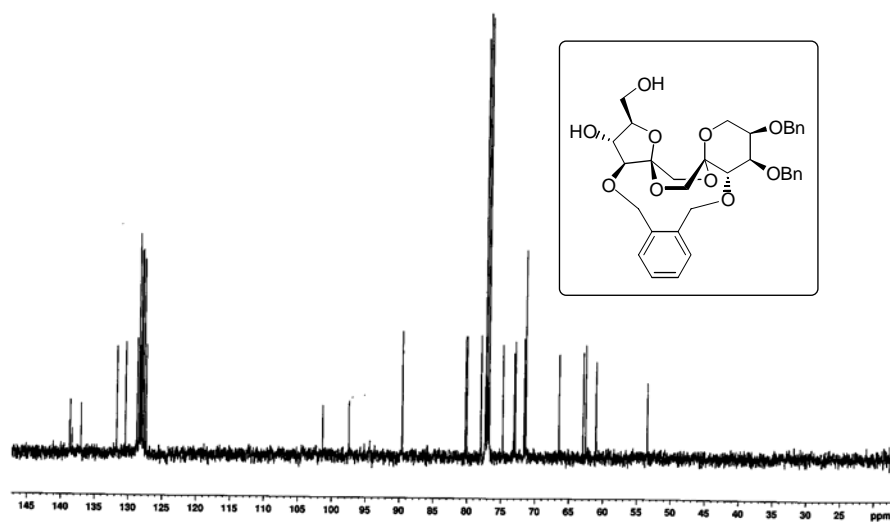


Figura 31. Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN (125.7 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **84**.

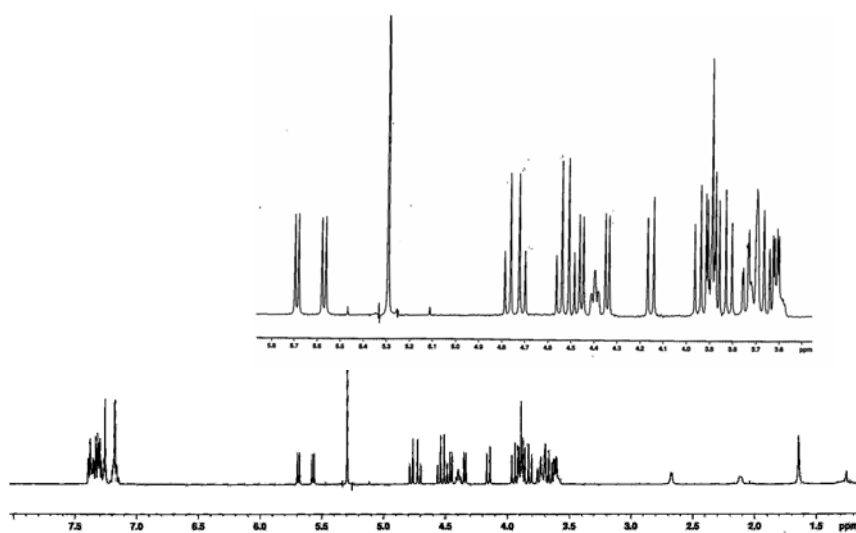


Figura 33. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **84**.

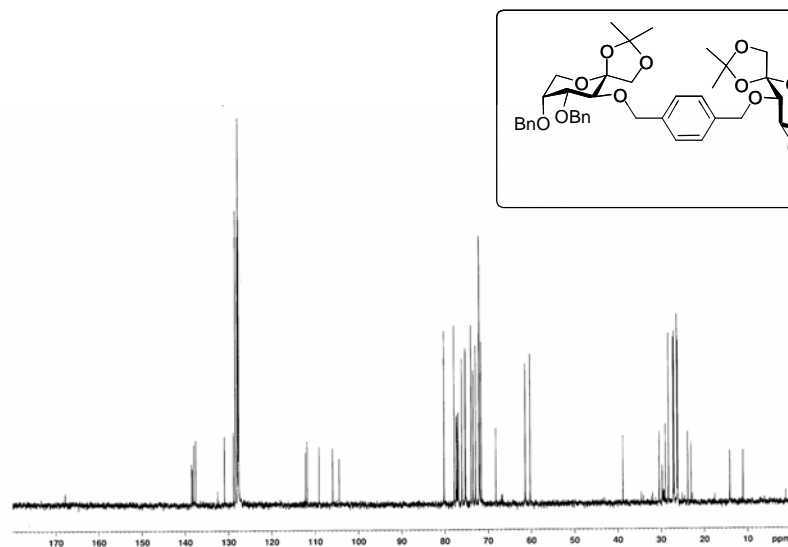


Figura 33. Espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN (125.7 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **88**.

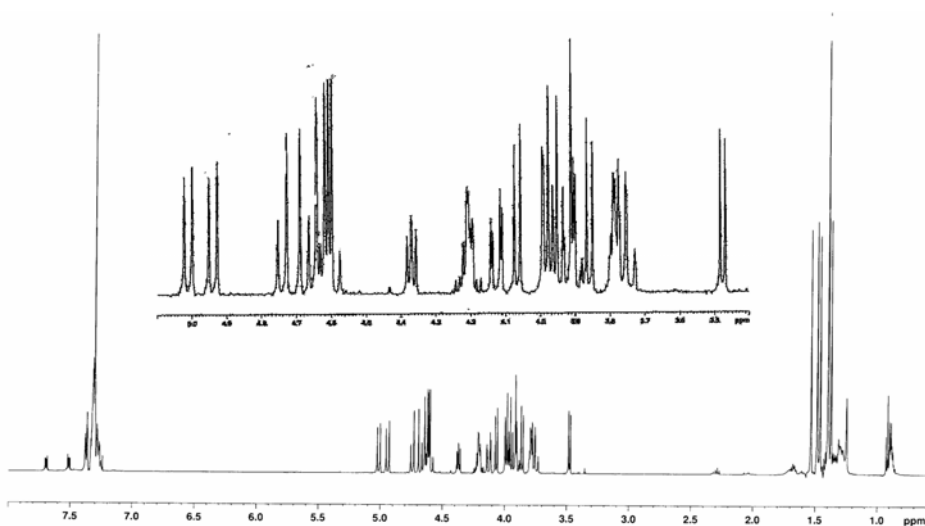


Figura 34. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto **88**.