



**Universidad de Granada**

**Departamento de Química Farmacéutica y Orgánica**

**SÍNTESIS DE ALCALOIDES GLICOMIMÉTICOS,  
ENANTIOMÉRICAMENTE PUROS, A PARTIR DE  
CARBOHIDRATOS**

*Tesis Doctoral  
Daniele Lo Re  
2008*

Editor: Editorial de la Universidad de Granada  
Autor: Daniele Lo Re  
D.L.: GR.1771-2008  
ISBN: 978-84-691-5481-6

Memoria de Tesis Doctoral presentada por el Ldo. **Daniele Lo Re** para obtener el grado de Doctor en Farmacia.

Granada, 31 de Mayo de 2008.

DIRECTORES:

**D. Isidoro Izquierdo Cubero**      **Dña. M<sup>a</sup> Teresa Plaza López-Espinosa**

**D. Juan Antonio Tamayo Torres**

DOCTORANDO:

**D. Daniele Lo Re**

# ÍNDICE



---

|   |    |
|---|----|
| <b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....  | 3  |
| <b>1.1.- MECANISMO DE ACCIÓN DE LAS GLICOSIDASAS</b>  | 7  |
| <b>1.2.- CLASIFICACIÓN DE LOS AZA-AZÚCARES</b>  | 9  |
| <b>1.2.1.- Monocíclicos</b>   | 9  |
| <b>1.2.2.- Bicíclicos</b>   | 10 |
| <b>2.- ANTECEDENTES</b> .....   | 17 |
| <b>2.1.- SÍNTESIS DE INDOLIZIDINAS</b>  | 19 |
| <b>2.1.1.- Síntesis de la 1-<i>epi</i>-castanospermina</b>  | 20 |
| <b>2.1.2.- Síntesis de la Castanospermina</b>   | 25 |
| <b>2.2.- SINTESI DI GLICOCONIUGATI</b>  | 32 |
| <b>2.3.- SÍNTESIS DE ALCALOIDES <i>NOR</i>-TROPÁNICOS:<br/>CALISTEGINAS</b>   | 43 |
| <b>2.3.1.- INTRODUCCIÓN</b>   | 43 |
| <b>2.3.2.- ACTIVIDAD BIOLÓGICA</b>  | 46 |
| <b>2.3.3.- SÍNTESIS DE LA CALISTEGINA B<sub>2</sub></b>   | 47 |
| <b>2.3.3.1.- Síntesis de la calistegina B<sub>2</sub>: cicloadición intramolecular<br/>de una olefina a un nitrilóxido derivado de la D-glucosa</b>       | 47 |
| <b>2.3.3.2.- Síntesis de la calistegina B<sub>2</sub>: reacción de Ferrier y<br/>alargamiento regioespecífico de una ciclohexanona<br/>polisustituida</b> | 50 |

---

|  |           |
|--|-----------|
| 2.3.3.3.- Síntesis de la calistegina B <sub>2</sub> : formación del esqueleto <i>nor</i> -tropánico a través de una hetero Diels-Alder                               | 53        |
| 2.3.3.4.- Síntesis de la calistegina B <sub>2</sub> : formación del esqueleto <i>nor</i> -tropánico a través de una reacción de metátesis con cierre de anillo (RCM) | 56        |
| 2.3.4.- Síntesis de calisteginas 6,7-dihidroxiadas   | 60        |
| 2.3.5.- Síntesis de la Calistegina B <sub>3</sub> : ciclación utilizando el método de Corey-Seebach  | 61        |
| <b>3.- PARTE TEÓRICA</b> .....   | <b>71</b> |
| 3.1.- SÍNTESIS DE INDOLIZIDINAS POLIHIDROXILADAS   | 71        |
| 3.1.1.- INTRODUCCIÓN   | 71        |
| 3.1.2.- SÍNTESIS DE LA 1- <i>EPI</i> -CASTANOSPERMINA  | 73        |
| 3.2.- SINTESI DI GLICOCONIUGATI  | 82        |
| 3.2.1.- INTRODUZIONE   | 82        |
| 3.2.2.- DISCUSSIONE DEI RISULTATI  | 85        |
| 3.3.- SÍNTESIS DE CALISTEGINAS   | 96        |
| 3.3.1.- INTRODUCCIÓN   | 96        |
| 3.3.2.- ENSAYOS PREVIOS SOBRE LA L-SORBOSA   | 97        |
| 3.3.3.- SÍNTESIS DE CALISTEGINAS. <i>RUTA A</i>  | 103       |
| 3.3.4.- SÍNTESIS DE CALISTEGINAS. <i>RUTA B</i>  | 112       |

---

|  |     |
|--|-----|
| <b>4.- PARTE EXPERIMENTAL</b> .....  | 129 |
| <b>4.1.- MÉTODOS GENERALES</b>   | 129 |
| <b>4.2.- SÍNTESIS DE INDOLIZIDINAS POLIHIDROXILADAS</b>  | 130 |
| <b>4.2.1.- SÍNTESIS DE LA 1-EPI-CASTANOSPERMINA</b>  | 130 |
| 4.2.1.1.- Síntesis de 3- <i>O</i> -benzoil-2-desoxi-4,5- <i>O</i> -isopropilidén- $\alpha$ - <i>L-gulo</i> -oct-4-ulo-4,7-furanosonitrilo (122)  | 130 |
| 4.2.1.2.- Síntesis de 3- <i>O</i> -benzoil-2,8-didesoxi-4,5- <i>O</i> -isopropilidén-8-yodo- $\alpha$ - <i>L-gulo</i> -oct-4-ulo-4,7-furanosonitrilo (123)   | 131 |
| 4.2.1.3.- Reacción de intercambio de yodo por azida en 123   | 132 |
| 4.2.1.4.- Síntesis de 3- <i>O</i> -benzoil-2-desoxi-4,5- <i>O</i> -isopropilidén-8- <i>O-p</i> -toluensulfonil- $\alpha$ - <i>L-gulo</i> -oct-4-ulo-4,7-furanosonitrilo (128)                          | 133 |
| 4.2.1.5.- Síntesis de 2-desoxi-4,5- <i>O</i> -isopropilidén-8- <i>O-p</i> -toluen sulfonil- $\alpha$ - <i>L-gulo</i> -oct-4-ulo-4,7-furanosonitrilo (129)  | 134 |
| 4.2.1.6.- Síntesis de 8-azido-2,8-didesoxi-4,5- <i>O</i> -isopropilidén- $\alpha$ - <i>L-gulo</i> -oct-4-ulo-4,7-furanosonitrilo (126)   | 135 |
| 4.2.1.7.- Síntesis de 8-azido-2,8-didesoxi- $\alpha$ - <i>L-gulo</i> -oct-4-ulo-4,7-furanosonitrilo (130)  | 135 |
| 4.2.1.8.- Síntesis de (1 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,7 <i>R</i> ,8 <i>R</i> ,8 <i>aR</i> )-1,6,7,8-tetrahidroxiindolizidina [(+)-1- <i>epi</i> -castanospermina, 133]  | 136 |
| <b>4.3.- SÍNTESIS DE GLICOCONJUGADOS</b>   | 137 |
| 4.3.1.- Síntesis de (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,3 <i>aR</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i> )-4,5-dibenciloxi-6-(bencil oximetil)hexahidropirrolo[1,2- <i>b</i> ]isoxazolo-2,3-dimetoxicarbonil (137) | 137 |



---

|   |     |
|---|-----|
| 4.3.2.- Síntesis de (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i> ,7 <i>R</i> ,7 <i>aR</i> )-6,7-dibenciloxi-5-benciloximetil-2-hidroxi-1-metoxicarbonilpirrolizidin-3-ona (139)  | 138 |
| 4.3.3.- Síntesis de (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i> ,7 <i>R</i> ,7 <i>aR</i> )-2-(2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -bencil- $\alpha$ - <i>D</i> -glucopiranosiloxi)-6,7-dibenciloxi-5-benciloximetil-1-metoxi carbonilpirrolizidin-3-ona (141) | 139 |
| 4.3.4.- Síntesis de (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i> ,7 <i>R</i> ,7 <i>aR</i> )-2-( $\alpha$ - <i>D</i> -glucopiranosiloxi)-6,7-dihidroxi-5-hidroximetil-1-metoxicarbonilpirrolizidin-3-ona (136)                                      | 140 |
| 4.3.5.- Síntesis de (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i> ,7 <i>R</i> ,7 <i>aR</i> )-2-(2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -acetil- $\alpha$ - <i>D</i> -glucopiranosiloxi)-6,7-diacetiloxi-5-acetiloximetil-1-metoxicarbonil pirrolizidin-3-ona (142) | 141 |
| 4.3.6.- Síntesis de (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i> ,7 <i>R</i> ,7 <i>aR</i> )-2-(2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -bencil- $\alpha$ - <i>D</i> -glucopiranosiloxi)-6,7-dibenciloxi-5-benciloximetil-1-hidroximetilpirrolizidin-3-ona (143)    | 142 |
| 4.3.7.- Síntesis de (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i> ,7 <i>R</i> ,7 <i>aR</i> )-2-( $\alpha$ - <i>D</i> -glucopiranosiloxi)-6,7-dihidroxi-1,5-dihidroximetilpirrolizidin-3-ona (135)   | 144 |
| 4.3.8.- Síntesis de (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,6 <i>R</i> ,7 <i>R</i> ,7 <i>aR</i> )-6-(2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -bencil- $\alpha$ - <i>D</i> -glucopiranosiloxi)-1,2-dibenciloxi-3-benciloximetil-7-hidroximetilpirrolizidina (144)         | 145 |
| 4.3.9.- Síntesis de (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,6 <i>R</i> ,7 <i>R</i> ,7 <i>aR</i> )-6-( $\alpha$ - <i>D</i> -glucopiranosiloxi)-1,2-dihidroxi-3,7-dihidroximetilpirrolizidina (134)  | 146 |
| 4.3.10.- Síntesis de (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,6 <i>R</i> ,7 <i>R</i> ,7 <i>aR</i> )-6-(2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -acetil- $\alpha$ - <i>D</i> -glucopiranosiloxi)-1,2-diacetiloxi-3,7-diacetiloximetilpirrolizidina (145)                   | 147 |
| 4.4.- SÍNTESIS DE CALISTEGINAS  | 148 |

---

|   |     |
|---|-----|
| 4.4.1.- ENSAYOS PREVIOS SOBRE LA L-SORBOSA  | 148 |
| 4.4.1.1.- Síntesis de 2,3:4,6-di- <i>O</i> -isopropilidén-1- <i>O</i> -(4-metoxibencil)- $\alpha$ -L-sorbofuranosa (146)  | 148 |
| 4.4.1.2.- Síntesis de 2,3- <i>O</i> -isopropilidén-1- <i>O</i> -(4-metoxibencil)- $\alpha$ -L-sorbofuranosa (147)   | 149 |
| 4.4.1.3.- Síntesis de 6- <i>O</i> - <i>terc</i> -butildifenilsilil-2,3- <i>O</i> -isopropilidén-1- <i>O</i> -(4-metoxibencil)- $\alpha$ -L-sorbofuranosa (148)  | 150 |
| 4.4.1.4.- Síntesis de 6- <i>O</i> - <i>terc</i> -butildifenilsilil-2,3- <i>O</i> -isopropilidén-1- <i>O</i> -(4-metoxibencil)-4- <i>O</i> -metoxietoximetil- $\alpha$ -L-sorbofuranosa (149)  | 151 |
| 4.4.1.5.- Síntesis de 2,3- <i>O</i> -isopropilidén-1- <i>O</i> -(4-metoxibencil)-4- <i>O</i> -metoxietoximetil- $\alpha$ -L-sorbofuranosa (150)   | 152 |
| 4.4.1.6.- Síntesis de 4,5- <i>O</i> -isopropilidén-6- <i>O</i> -(4-metoxibencil)-3- <i>O</i> -metoxietoximetil- $\beta$ -D- <i>xilo</i> -hexos-5-ulo-2,5-furanosa (151)   | 153 |
| 4.4.1.7.- Síntesis de 7,8-didesoxi-2,3- <i>O</i> -isopropilidén-1- <i>O</i> -(4-metoxibencil)-4- <i>O</i> -metoxietoximetil- $\beta$ -D- <i>ido</i> - y $\alpha$ -L- <i>gluco</i> -oct-7-en-2-ulo-2,5-furanosa (152a,b)                         | 154 |
| 4.4.1.8.- Síntesis de 7,8-didesoxi-2,3- <i>O</i> -isopropilidén-6- <i>O</i> -metil-1- <i>O</i> -(4-metoxibencil)-4- <i>O</i> -metoxietoximetil- $\alpha$ -L- <i>gluco</i> - (153a) y $\beta$ -D- <i>ido</i> -oct-7-en-2-ulo-2,5-furanosa (153b) | 155 |
| 4.4.1.9.- Preparación de los esteres <i>R</i> -MTPA de 152a,b   | 157 |
| 4.4.1.10.- Preparación de los esteres <i>S</i> -MTPA de 152a,b  | 158 |
| 4.4.2.- SÍNTESIS DE CALISTEGINAS. <i>RUTA A</i>   | 159 |
| 4.4.2.1.- Síntesis de 2,3:4,6-di- <i>O</i> -isopropilidén- $\alpha$ -L- <i>xilo</i> -hexos-2-ulo-furanosa (158)   | 159 |

---

|  |     |
|--|-----|
| 4.4.2.2.- Síntesis de 1,2-didesoxi-3,4:5,7-di- <i>O</i> -isopropilidén- $\alpha$ -L- <i>xilo</i> -hept-1-en-3-ulo-3,6-furanosa (159)   | 160 |
| 4.4.2.3.- Síntesis de 1,2-didesoxi-3,4- <i>O</i> -isopropilidén- $\alpha$ -L- <i>xilo</i> -hept-1-en-3-ulo-3,6-furanosa (160)  | 161 |
| 4.4.2.4.- Síntesis de 7- <i>O</i> - <i>terc</i> -butildifenilsilil-1,2-didesoxi-3,4- <i>O</i> -isopropilidén- $\alpha$ -L- <i>xilo</i> -hept-1-en-3-ulo-3,6-furanosa (161)                               | 161 |
| 4.4.2.5.- Síntesis de 7- <i>O</i> - <i>terc</i> -butildifenilsilil-1,2-didesoxi-3,4- <i>O</i> -isopropilidén-5- <i>O</i> -metoxietoximetil- $\alpha$ -L- <i>xilo</i> -hept-1-en-3-ulo-3,6-furanosa (162) | 162 |
| 4.4.2.6.- Síntesis de 1,2-didesoxi-3,4- <i>O</i> -isopropilidén-5- <i>O</i> -metoxietoximetil- $\alpha$ -L- <i>xilo</i> -hept-1-en-3-ulo-3,6-furanosa (163)  | 163 |
| 4.4.2.7.- Síntesis de 1,2,8,9-tetradesoxi-3,4- <i>O</i> -isopropilidén-5- <i>O</i> -metoxietoximetil- $\beta$ -D- <i>ido</i> - y $\alpha$ -L- <i>gluco</i> -non-1,8-dien-3-ulo-3,6-furanosa (165a,b)     | 164 |
| 4.4.2.8.- Preparación de los esteres <i>R</i> -MTPA de 165a,b  | 165 |
| 4.4.2.9.- Preparación de los esteres <i>S</i> -MTPA de 165a,b  | 166 |
| 4.4.2.10.- Benzoilación de 165a,b  | 167 |
| 4.4.2.11.- Reacción de metátesis con cierre de anillo en 170   | 169 |
| 4.4.2.12.- Reacción de metátesis con cierre de anillo en 171   | 170 |
| 4.4.2.13.- Síntesis de (1 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,7 <i>S</i> )-4-benzoiloxi-1,7-isopropilidéndioxi-6-(2-metoxietoximetoxi)-8-oxabicyclo[3.2.1]octano (175)                         | 171 |
| 4.4.2.14.- Síntesis de (1 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,7 <i>S</i> )-4-benzoiloxi-1,7-isopropilidéndioxi-6-(2-metoxietoximetoxi)-8-oxabicyclo[3.2.1]octano (176)                         | 172 |

---

|   |     |
|---|-----|
| 4.4.2.15.- Síntesis de (1 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,7 <i>S</i> )-4-hidroxi-1,7-isopropilidéndioxi-6-(2-metoxietoximetoxi)-8-oxabicyclo[3.2.1]octano (177)   | 172 |
| 4.4.2.16.- Síntesis de (1 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,7 <i>S</i> )-4-hidroxi-1,7-isopropilidéndioxi-6-(2-metoxietoximetoxi)-8-oxabicyclo[3.2.1]octano (178)   | 173 |
| 4.4.2.17.- Síntesis de (1 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i> ,7 <i>S</i> )- 1,7-isopropilidéndioxi-4-metanosulfoniloxi-6-(2-metoxietoximetoxi)-8-oxabicyclo[3.2.1]octano (179)                                    | 174 |
| 4.4.2.18.- Síntesis de (1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,7 <i>S</i> )-1,7-dihidroxi-4-metanosulfoniloxi-6-(2-metoxietoximetoxi)-8-oxabicyclo[3.2.1]octano (180)  | 175 |
| 4.4.2.19.- Síntesis de 9-azido-1,2,7,8,9-pentadesoxi-3,4- <i>O</i> -isopropilidén-5- <i>O</i> -metoxietoximetil- $\alpha$ - <i>L</i> -xilo-non-1,7-dien-3-ulo-3,6-furanosa (181)  | 176 |
| 4.4.2.20.- Síntesis de (1 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,7 <i>S</i> )-1,7-isopropilidéndioxi-6-(2-metoxietoxi metoxi)-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-3-eno (182)   | 177 |
| 4.4.3.- SÍNTESIS DE CALISTEGINAS. <i>RUTA B</i>   | 178 |
| 4.4.3.1.- Síntesis de 5- <i>O</i> -bencil-7- <i>O</i> - <i>terc</i> -butildifenilsilil-1,2-didesoxi-3,4- <i>O</i> -isopropilidén- $\alpha$ - <i>L</i> -xilo-hept-1-en-3-ulo-3,6-furanosa (183)                              | 178 |
| 4.4.3.2.- Síntesis de 5- <i>O</i> -bencil-1,2-didesoxi-3,4- <i>O</i> -isopropilidén- $\alpha$ - <i>L</i> -xilo-hept-1-en-3-ulo-3,6-furanosa (185)   | 179 |
| 4.4.3.3.- Síntesis de la nitrona 189  | 180 |
| 4.4.3.4.- Síntesis de 5- <i>O</i> -bencil-7-[(bencil)(hidroxi)amino]-1,2,7,8,9-pentadesoxi-3,4- <i>O</i> -isopropilidén- $\beta$ - <i>D</i> -ido- y $\alpha$ - <i>L</i> -gluconon-1,8-dien-3-ulo-3,6-furanosa (190a y 190b) | 181 |

---

|  |     |
|--|-----|
| 4.4.3.5.- Síntesis de 5- <i>O</i> -bencil-7-bencilamino-1,2,7,8,9-pentadesoxi-3,4- <i>O</i> -isopropilidén- $\beta$ -D- <i>ido</i> - y $\alpha$ -L- <i>gluco</i> -non-1,8-dien-3-ulo-3,6-furanosa (191a y 191b)                        | 182 |
| 4.4.3.6.- Síntesis de 5- <i>O</i> -bencil-7-[(bencil)(benciloxycarbonil)amino]-1,2,7,8,9-pentadesoxi-3,4- <i>O</i> -isopropilidén- $\beta$ -D- <i>ido</i> - y $\alpha$ -L- <i>gluco</i> -non-1,8-dien-3-ulo-3,6-furanosa (192a y 192b) | 184 |
| 4.4.3.7.- Síntesis de 7- <i>O</i> - <i>terc</i> -butildifenilsilil-1,2-didesoxi-3,4- <i>O</i> -isopropilidén- $\alpha$ -L- <i>ribo</i> -hept-1-en-3-ulo-3,6-furanosa (193)   | 185 |
| 4.4.3.8.- Síntesis de 5- <i>O</i> -bencil-7- <i>O</i> - <i>terc</i> -butildifenilsilil-1,2-didesoxi-3,4- <i>O</i> -isopropilidén- $\alpha$ -L- <i>ribo</i> -hept-1-en-3-ulo-3,6-furanosa (194)   | 186 |
| 4.4.3.9.- Síntesis de 5- <i>O</i> -bencil-1,2-didesoxi-3,4- <i>O</i> -isopropilidén- $\alpha$ -L- <i>ribo</i> -hept-1-en-3-ulo-3,6-furanosa (195)  | 187 |
| 4.4.3.10.- Síntesis de la nitrona 197  | 188 |
| 4.4.3.11.- Síntesis de 5- <i>O</i> -bencil-7-[(bencil)(hidroxi)amino]-1,2,7,8,9-pentadesoxi-3,4- <i>O</i> -isopropilidén- $\beta$ -D- <i>talo</i> -non-1,8-dien-3-ulo-3,6-furanosa (198)   | 189 |
| 4.4.3.12.- Síntesis de 5- <i>O</i> -bencil-7-bencilamino-1,2,7,8,9-pentadesoxi-3,4- <i>O</i> -isopropilidén- $\beta$ -D- <i>talo</i> -non-1,8-dien-3-ulo-3,6-furanosa (199)  | 190 |
| 4.4.3.13.- Síntesis de 5- <i>O</i> -bencil-7-[(bencil)(benciloxycarbonil)amino]-1,2,7,8,9-pentadesoxi-3,4- <i>O</i> -isopropilidén- $\beta$ -D- <i>talo</i> -non-1,8-dien-3-ulo-3,6-furanosa (200)                                     | 191 |
| 4.4.3.14.- Reacción de metátesis con cierre de anillo en 200   | 192 |
| 4.4.3.15.- Síntesis de (1 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,7 <i>S</i> )-4-amino-6-benciloxi-1,7-isopropilidéndioxi-8-oxabicyclo[3.2.1]octano (202)  | 193 |

|     |   |     |
|-----|---|-----|
|     | 4.4.3.16.- Síntesis de (1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> )-3- <i>O</i> -bencil-8-azabicyclo<br>[3.2.1]octano-1,2,3,4-tetraol (3- <i>O</i> -bencil-1,3,5-tri- <i>epi</i> -calistegina<br>B <sub>2</sub> , 204) | 194 |
| 5.- | CONCLUSIONES.....   | 199 |
| 5.- | CONCLUSIONI.....  | 203 |



# **I.- INTRODUCCIÓN**





## **1.- INTRODUCCIÓN**

Desde hace tres décadas se conocen diferentes tipos de sustancias que actúan como inhibidores de glicosidasas. Algunos son alcaloides naturales aislados de distintas fuentes, mientras que otros son derivados sintéticos. El objetivo de la presente Tesis Doctoral es la síntesis estereoselectiva de ciertos alcaloides polihidroxilados que actúan como glicomiméticos, y que presentan actividad como inhibidores de glicosidasas.

Los alcaloides son compuestos naturales que contienen nitrógeno en su estructura y que se encuentran mayoritariamente en plantas: cortezas, hojas, semillas o raíces. Poseen propiedades fisiológicas potentes (quinina, mescalina, nicotina....), por lo que estos compuestos han sido de los primeros productos en ser aislados en estado puro, así Sertürner, en el año 1805, aisló el primer alcaloide en forma pura: la morfina.

---

Muchos de ellos afectan a diversos procesos bioquímicos de importancia relevante. Uno de los más importantes sobre el que pueden influir es en la hidrólisis de enlaces glicosídicos de oligosacáridos y glicoconjugados, procesos catalizados por las glicosidasas, actuando como inhibidores de las mismas.

Las glicosidasas se encuentran ampliamente extendidas en los organismos, desempeñando un papel biológico fundamental. Pueden clasificarse en enzimas catabólicas que están implicadas en la digestión de los oligo y polisacáridos ingeridos o de las cadenas glucídicas de las glicoproteínas y glicolípidos; y enzimas de procesado que participan en la elaboración de los oligosacáridos de las glicoproteínas.

Una desregulación de las primeras puede traducirse en alteraciones metabólicas como la diabetes, mientras que las glicosidasas de procesado, por su parte, juegan un papel esencial en el metabolismo de los carbohidratos complejos presentes en la membrana celular. Estos oligosacáridos están implicados en multitud de procesos de reconocimiento incluyendo el desarrollo, la diferenciación y la morfogénesis celular, la fertilización, la respuesta inmune, la migración celular y la metástasis.<sup>1</sup>

El elevado número de procesos fisiológicos y patológicos en los que participan las glicosidasas ha promovido una intensa investigación dirigida a identificar inhibidores específicos de las mismas.<sup>2</sup>

Entre los inhibidores de glicosidasas más estudiados se encuentran los iminociclitolos, también denominados iminoazúcares<sup>3</sup> o aza-azúcares, debido a que el átomo de oxígeno endocíclico ha sido sustituido por un átomo de

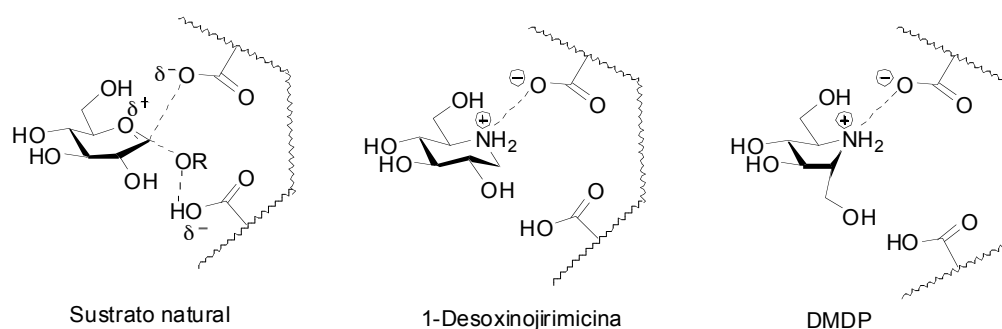
---

<sup>1</sup> a) Asano, N.; Nash, R.J.; Molyneux, R.J.; Fleet, G.W.J. *Tetrahedron:Asymmetry*, **2000**, *11* 1645; b) Compain, P.; Martin, O.R. *Bioorg. Med. Chem.*, **2001**, *9*, 3077; c) Watson, A.A.; Fleet, G.W.J.; Asano, N.; Molyneux, R.J.; Nash, R.J. *Phytochemistry*, **2001**, *56*, 265; d) Borges de Melo, E.; Silveira, A.; Carvalho, I. *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 10277.

<sup>2</sup> Lillelund, V.H; Jensen, H.H; Liang, X.; Bols, M.; *Chem. Rev.*, **2002**, *102*, 515.

<sup>3</sup> McNaught, A.D. *Pure. Appl. Chem.*, **1996**, *68*, 1919.

nitrógeno. La actividad inhibidora de glicosidasas de estos alcaloides polihidroxiados se debe al parecido estructural de estas moléculas con las unidades glucídicas de los sustratos naturales de los enzimas y a su capacidad para mimetizar el estado de transición de la reacción de hidrólisis del enlace glicosídico. En dicho estado los grupos hidroxilo de los compuestos con actividad como inhibidores enzimática quedan en disposición similar a los del sustrato natural del enzima.<sup>4</sup>



Como ya se ha indicado, los inhibidores de glicosidasas afectan a procesos como la digestión de alimentos, puesto que estas enzimas están integradas en las membranas celulares de algunas regiones del intestino delgado. Allí rompen los oligosacáridos de la dieta en monosacáridos asimilables. Si se inhibe la acción de estas glicosidasas, se puede regular la absorción de aquellos, y en consecuencia, disminuir sus niveles. Por ello se usan inhibidores de glicosidasas intestinales en el tratamiento de la diabetes.<sup>5</sup>

Las glicosidasas presentes en los lisosomas catalizan la hidrólisis de glicoconjugados contribuyendo así al reciclado de los materiales celulares. Una hidrólisis insuficiente de estos materiales, debida a un plegamiento inadecuado de las glicosidasas, puede producir enfermedades relacionadas con

<sup>4</sup> Kato, A.; Adachi, I.; Miyauchi, M.; Ikeda, K.; Komae, T.; Kizu, H.; Kameda, Y.; Watson, A. A.; Nash, R. J.; Wormald, M. R.; Fleet, G.W. J.; Asano, N. *Carbohydr. Res.*, **1999**, *316*, 95; Wrodnigg, T. M. *Monatsh. Chem.*, **2002**, *133*, 393.

<sup>5</sup> Rinhehart, B.L.; Robinson, K.M.; Liu, P.S.; Payne, A.J.; Wheatley, M.E.; Wagner, S.R. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **1987**, *241*, 915.

---

su almacenamiento en los lisosomas.<sup>6</sup> Algunas de estas enfermedades son susceptibles de tratamiento con iminoclitoles al actuar estos en la recuperación de las glicosidasas implicadas.<sup>7</sup>

Por otra parte, las células cancerígenas tienen en sus membranas *N*- y *O*-glicósidos con patrones de glicosilación aberrantes. La síntesis de estas glicoproteínas en los mamíferos está controlada por glicosidasas y glicosiltransferasas, por lo que actuando sobre ellas se pueden llegar a prevenir los procesos de glicosilación aberrantes. El uso de los inhibidores de las glicosidasas constituye así una importante estrategia en la terapia contra el cáncer.<sup>8</sup>

El acoplamiento de muchos virus a las células animales, así como su infectividad, están relacionados con la presencia en la superficie del virus de glicoproteínas cuya síntesis puede, eventualmente, ser controlada por inhibidores de glicosidasas. De esta manera, los iminoclitoles constituyen también un importante material para el estudio de los mecanismos de infección vírica.

La manipulación de la síntesis de glicoproteínas mediante el uso de inhibidores de las glicosidasas, puede ser también de gran ayuda en el desarrollo de fármacos anti-inflamatorios, antitumorales, antivirales y antibióticos, a través de la investigación y descubrimiento del papel que ejercen los carbohidratos individuales de las glicoproteínas en la acción de éstas. Resulta evidente, por tanto, que la interferencia de los glicomiméticos en los procesos anteriores confiere a los aza-azúcares un enorme potencial terapéutico.<sup>1b,c,9</sup>

---

<sup>6</sup> Cenci di Bello, I.; Dorling, P.; Winchester, B. *Biochem J.*, **1983**, *215*, 693.

<sup>7</sup> a) Takeuchi, M.; Kamata, K.; Yoshida, M.; Kameda, Y.; Matsui, K. *J. Biochem.*, **1990**, *108*, 42; b) Sawkar, A.R.; Adamski-Werner, S.L.; Cheng, W.-C.; Wong, C.-H.; Beutler, E.; Zimmer, K.-P.; Kelly, J.W. *Chem. Biol.*, **2005**, *12*, 1235.

<sup>8</sup> Dwek, R.A. *Chem Rev.*, **1996**, *96*, 683; Olden, K.; Breton, P.; Grzegorzewski, K.; Yasuda, Y.; Gause, B.L.; Oredipe, O.A.; Newton, S.A.; White, S.L. *Pharmacol. Ther.*, **1991**, *50*, 285.

<sup>9</sup> Actualmente acarbosa (Precosa<sup>®</sup>), miglitol (Glyset<sup>®</sup>) y *N*-butil-1-desoxinojiramicina (Zavesca<sup>®</sup>) se están utilizando como anti-glucosidasas. Las dos primeras para el tratamiento de la diabetes no insulino-dependiente y la última de ellas para al tratamiento de la enfermedad

Debido al interés farmacológico de este tipo de inhibidores, se ha ampliado su estudio a otro tipo de estructuras, y en los últimos años han cobrado interés como inhibidores de  $\alpha$ -y  $\beta$ -glicosidasas, compuestos con estructura de disacáridos, carbazúcares, tioazúcares, y compuestos no derivados de azúcares.<sup>1d</sup>

### 1.1.- MECANISMO DE ACCIÓN DE LAS GLICOSIDASAS

Una característica notable de las glicosidasas es su selectividad, ya que son capaces de discriminar no sólo dos azúcares entre sí, sino también los enlaces glicosídicos  $\alpha$  y  $\beta$  de un mismo azúcar.

Otra característica no menos notable es que las glicosidasas pueden efectuar su acción con dos mecanismos distintos, la hidrólisis del enlace glicosídico para liberar un azúcar reductor, puede realizarse con retención o con inversión de la configuración anomérica del azúcar liberado respecto al sustrato de partida. Ambos transcurren a través de un estado de transición que tiene carácter de catión oxacarbenio con la intervención de dos ácidos carboxílicos de residuos de glutamato o de aspartato, que se encuentran en el sitio activo del enzima. La distancia entre estos grupos es distinta en ambos mecanismos, según la propuesta de C.S. Rye y S.G. Withers.<sup>10</sup>

a) Las glicosidasas que realizan la hidrólisis invirtiendo la configuración tienen estos dos residuos carboxílicos situados a una distancia de aproximadamente 10 Å, lo que permite la inserción de una molécula de agua entre uno de los restos carboxílicos y el carbono anomérico del azúcar que se está hidrolizando. La reacción tiene entonces lugar por un desplazamiento nucleofílico donde uno de los restos carboxílicos interviene como base y el otro como ácido.

b) En las enzimas que actúan con retención de la configuración los dos restos carboxílicos están situados a una distancia de 5.5 Å, lo que no permite la inserción de la molécula de agua, transcurriendo en este caso el mecanismo

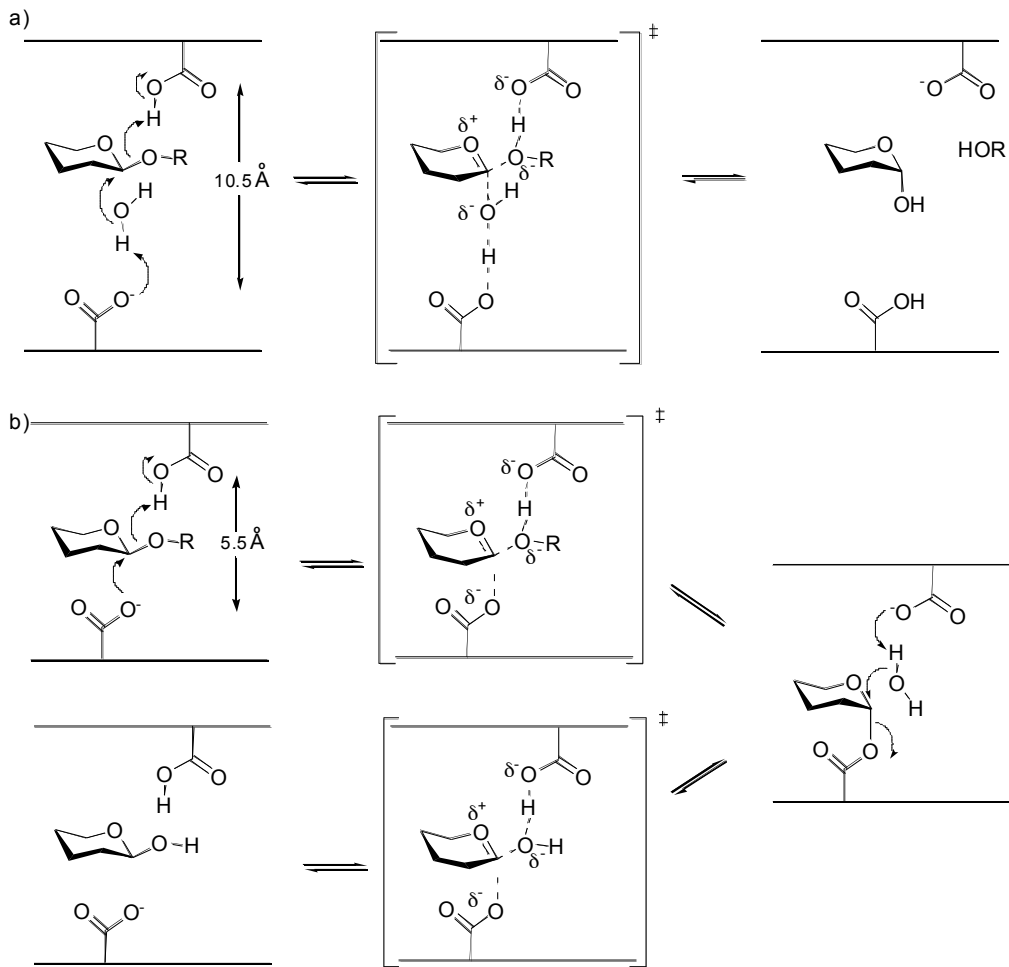
---

de Gaucher Tipo-1.

<sup>10</sup> Rye, C.S.; Withers, S.G. *Curr. Opin. Chem. Biol.*, **2000**, *4*, 573.

a través de un doble desplazamiento, cuyo resultado final es la retención de la configuración del centro anomérico del azúcar. En las reacciones que transcurren con esta estereoquímica se forma un intermedio (glicosilenzima) que ha sido caracterizado en algunos casos.

No obstante esta propuesta, el mecanismo de acción de las glicosidasas, aún en estudio, presenta muchos interrogantes, de manera que, ni para los enzimas mejor estudiados y más conocidos, se ha podido comprender totalmente.



a) Mecanismo con inversión de la configuración; b) Mecanismo con retención de la configuración.

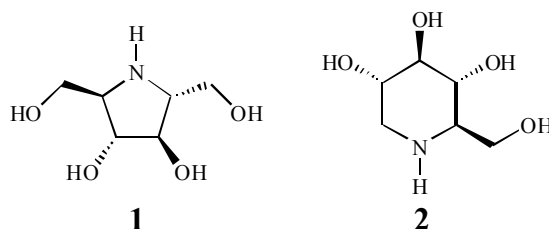
Lo que sí se puede afirmar es que un inhibidor eficaz de glicosidasas debe reproducir lo más fielmente posible el estado de transición de la hidrólisis a pH fisiológico, y ya que los aza-azúcares presentan un átomo de nitrógeno anular, que en condiciones fisiológicas debe estar protonado, en una estructura cíclica polihidroxilada, se puede deducir del mecanismo propuesto que deben ser -y de hecho han resultado ser- un adecuado mimético de los glicósidos.

## 1.2.- CLASIFICACIÓN DE LOS AZA-AZÚCARES

Hasta el momento se han aislado un gran número de glicomiméticos con estructura de alcaloides polihidroxilados, de plantas y microorganismos. Desde un punto de vista estructural pueden ser:

### 1.2.1.- Monocíclicos

Dentro de este apartado se encuentran las polihidroxi-pirrolidinas como el 2,5-didesoxi-2,5-imino-D-manitol<sup>11</sup> (DMDP, **1**), presente en muchas plantas y microorganismos, lo que sugiere que debe tratarse de un metabolito común, y las polihidropiperidinas como la 1-desoxinojirimicina<sup>12</sup> (DNJ, **2**), aislada de las raíces de las moreras.<sup>13</sup>



<sup>11</sup> Welter, A.; Jadot, J.; Dardenne, G.; Marlier, M.; Casimir, J. *Phytochemistry*, **1976**, *15*, 747; Nash, R.J.; Watson, A.A.; Asano, N. *Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives*; Elsevier: Oxford, 1996; Vol. 11, capítulo 5.

<sup>12</sup> Schmidt, D.D.; Frommer, W.; Müller, L.; Truscheit, E. *Naturwiss.*, **1979**, *66*, 584.

<sup>13</sup> Yagi, M.; Kouno, T.; Aoyagi, Y.; Murai, H. *J. Agric. Chem. Soc. Jpn.*, **1976**, *50*, 571.



---

### 1.2.2.- Bicíclicos

Dentro de este apartado se encuentran las indolizidinas polihidroxi-ladas como la castanospermina (**3**), un alcaloide polihidroxi-lado que fue aislado por primera vez de las semillas de *Castanospermum australe*<sup>14</sup> y posteriormente de las vainas de otra leguminosa, *Alexia leiopetala*.<sup>15</sup> La castanospermina es un inhibidor potente, competitivo y específico de varias glucosidasas, incluyendo las  $\alpha$ - y  $\beta$ -glucosidasas lisosómicas implicadas en el procesamiento de las glicoproteínas. Esta importante actividad inhibidora hace que la castanospermina posea diversas propiedades biológicas que la convierten en un valioso agente terapéutico potencial para el tratamiento de diversas enfermedades. Entre las propiedades asociadas a la castanospermina están la actividad antiviral, anticancerosa, antimalaria, antiinflamatoria, inmunosupresora y antidiabética.<sup>16</sup>

También existen alcaloides con estructura de pirrolizidinas como la australina<sup>17</sup> (**4**) y casuarina<sup>18</sup> (**5**). Esta última se ha aislado de plantas que han sido utilizadas en el tratamiento de diabetes, cáncer de pulmón e infecciones bacterianas.<sup>19</sup>

---

<sup>14</sup> Hohenschutz, L.D.; Bell, E.A.; Jewess, P.J.; Leworthy, D.P.; Pryce, R.J.; Arnold, E.; Clardy, J. *Phytochemistry*, **1981**, *20*, 811; Saul, R.; Chambers, J.P.; Molyneux, R.J.; Elbein, A.D. *Arch. Biochem. Biophys.*, **1983**, *221*, 593.

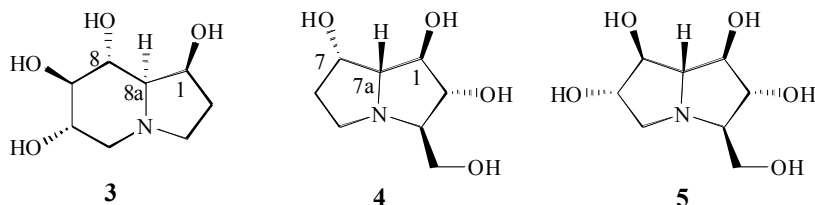
<sup>15</sup> Nash, R.J.; Fellows, L.E.; Dring, J.V.; Strirton, C.H.; Carter, D.; Hegarty, M.P.; Bell, E.A. *Phytochemistry*, **1988**, *27*, 1403.

<sup>16</sup> a) Sunkara, P.S.; Bowlin, T.L.; Liu, P.S.; Sjoerdsma, A. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **1987**, *148*, 206; b) Ostrander, G.K.; Scribner, N.K.; Rohrschneider, L.R. *Cancer, Res.*, **1988**, *48*, 1091; c) Burgess, K.; Henderson, I. *Tetrahedron*, **1992**, *48*, 4045; d) Michael, J.P. *Nat. Prod. Rep.*, **1997**, *14*, 21; e) Tyler, P.C.; Winchester, B.G. Synthesis and Biological Activity of Castanospermine and Close Analogs, en *Iminosugars as Glycosidase Inhibitors*, A.E. Stütz (Ed), Wiley-VCH: Weinheim, **1999**, pp 125; f) Michael, J.P. *Nat. Prod. Rep.*, **2004**, *21*, 625.

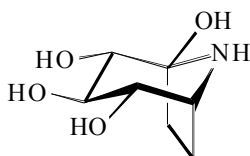
<sup>17</sup> Molyneux, R.J.; Benson, M.; Wong, R.Y.; Tropea, J.E.; Elbein, A.D. *J. Nat. Prod.*, **1988**, *51*, 1198.

<sup>18</sup> Nash, R.J.; Thomas, P.I.; Waig, R.D.; Fleet, G.W.J.; Wormald, M.R.; De Q. Lilley, P.M.; Watkin, D.J. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 7849.

<sup>19</sup> Maiti, A.P.; Pal, S.C.; Chattopadhyay, D.; De, S.; Nandy, A. *Ancient Sci. Life*, **1985**, *5*, 113; Nair, R.B.; Santhakumari, G. *Ancient Sci. Life*, **1986**, *6*, 80.



Finalmente, los compuestos con estructura relacionada con el *nortropano*, como las calisteginas, la más abundante es la B<sub>2</sub><sup>20</sup> (**6**). Estas tienen como característica estructural: 1) un anillo de *nortropano*, 2) de 2 a 4 grupos hidroxilo en diferentes posiciones y estereoquímica y 3) una función aminoacetálica que genera un hidroxilo terciario en la cabeza de puente del sistema bicíclico. Se han aislado numerosas calisteginas de diferentes fuentes naturales, como la *Calystegia sepium*, *Convolvulus arvensis* (ambas Convolvulaceas) y *Atropa belladonna* (Solanaceas).



6

Las calisteginas pueden clasificarse en tres grupos distintos, en función del número de hidroxilos que presentan en su estructura:

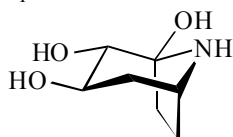
- Calisteginas A: son las que presentan 3 grupos hidroxilo
- Calisteginas B: son las que presentan 4 grupos hidroxilo
- Calisteginas C: son las que presentan 5 grupos hidroxilo

Todas las calisteginas presentan un grupo hidroxilo terciario en posición 1. Cada una de ellas se clasifica en función de la posición y la

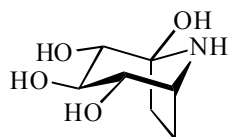
<sup>20</sup> Tepfer, D.A.; Goldmann, A.; Pamboukdjian, N.; Maille, M.; Lepingle, A.; Chevalier, D.; Denarié, J.; Rosemberg, C. *J. Bacteriol.*, **1988**, *170*, 1153; Tepfer, D. *Phytochemistry*, **1990**, *29*, 2125.

estereoquímica de los hidroxilos. La única excepción es la calistegina N<sub>1</sub>, puesto que en lugar del grupo hidroxilo terciario presenta un grupo amino.

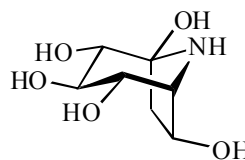
Las calisteginas más abundantes en la naturaleza son las A<sub>3</sub>, A<sub>5</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>3</sub>, B<sub>4</sub> y C<sub>1</sub>.



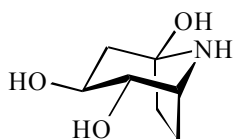
Calistegina A<sub>3</sub>



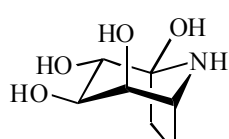
Calistegina B<sub>2</sub>



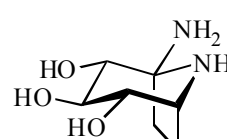
Calistegina C<sub>1</sub>



Calistegina A<sub>5</sub>



Calistegina B<sub>4</sub>



Calistegina N<sub>1</sub>

El diseño y puesta a punto de estrategias sintéticas para la obtención estereoselectiva de los inhibidores de glicosidasas indicados anteriormente, ha sido el objetivo de diferentes grupos de investigación, entre los que se encuentra el nuestro.

En los últimos años, hemos desarrollado nuevas metodologías para la síntesis estereoselectiva de polihidroxiindolizidinas<sup>21</sup> utilizando, como intermedios clave, derivados de 4-octulosas<sup>22</sup> y 2-desoxi-4-octulosas<sup>23</sup>

<sup>21</sup> a) Izquierdo, I.; Plaza, M.T.; Robles, R.; Mota, A.J. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1998**, *9*, 1015; b) Izquierdo, I.; Plaza, M.T.; Robles, R.; Rodríguez, C.; Ramírez, A.; Mota, A.J. *Eur. J. Org. Chem.*, **1999**, 1269; c) Izquierdo, I.; Plaza, M.T.; Robles, R.; Mota, A.J. *Eur. J. Org. Chem.*, **2000**, 2071.

<sup>22</sup> Izquierdo, I.; Plaza, M.T. *J. Carbohydr. Chem.*, **1996**, *15*, 303; Izquierdo, I.; Plaza, M.T.; Rodríguez, M.; Asenjo, R.; Ramírez, A. *Carbohydr. Res.*, **1998**, *308*, 217.

<sup>23</sup> a) Izquierdo, I.; Plaza, M.T.; Robles, R.; Rodríguez, C. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1996**, *7*, 3593; b) Izquierdo, I.; Plaza, M.T.; Robles, R.; Mota, A.J. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1997**, *8*, 2597; c) Izquierdo, I.; Plaza, M.T.; Tamayo, J.A.; Mota, A.J. *Synthesis*, **2004**, 1083.

obtenidos a su vez a partir de la D-fructosa y L-sorbosa. Asimismo, se han preparado pirrolidinas<sup>24</sup> y pirrolizidinas<sup>25</sup> polihidroxiladas utilizando D-fructosa como material quiral de partida.

En el presente trabajo, hemos centrado la atención en la preparación estereoselectiva de la 1-*epi*-castanospermina y se han desarrollado metodologías sintéticas hacia la preparación de las calisteginas, a partir de la L-sorbosa, producto muy asequible ya que es un intermedio en la preparación industrial del ácido ascórbico, cuya producción anual se cifra en 25.000 Toneladas, y que ocupa el 8º lugar en la lista de producción mundial de carbohidratos.<sup>26</sup>

Asimismo, bajo la supervisión del Profesor Goti, en el Departamento di Chimica Organica “Ugo Schiff”, Facoltà di Scienze Matematiche, Fisiche e Naturali, de la Universidad de Florencia, se han sintetizado glicósidos no naturales cuyo aglicón está constituido por análogos de la casuarina. Estos glicoconjugados son inhibidores de la trehalasa y por lo tanto pueden ser utilizados como plaguicidas y pesticidas no tóxicos para el hombre.<sup>27</sup>

<sup>24</sup> a) Izquierdo, I.; Plaza, M.T.; Robles, R.; Franco, F. *Carbohydr. Res.*, **2001**, *330*, 401; b) Izquierdo, I.; Plaza, M.T.; Franco, F. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2002**, *13*, 1503; c) Izquierdo, I.; Plaza, M.T.; Rodríguez, M.; Franco, F.; Martos, A. *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 11697; d) *ibid.*, **2006**, *62*, 1904; e) Izquierdo, I.; Plaza, M.T.; Rodríguez, M.; Tamayo, J.A.; Martos, A. *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 2693; f) Izquierdo, I.; Plaza, M.T.; Yáñez, V. *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 1440; g) Izquierdo, I.; Plaza, M.T.; Tamayo, J.A.; Sánchez-Cantalejo, F.; Lo Re, D. *Synthesis*, **2008**, 1373; h) Izquierdo, I.; Plaza, M.T.; Tamayo, J.A.; Franco, F.; Sánchez-Cantalejo, F. *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 4993.

<sup>25</sup> a) Izquierdo, I.; Plaza, M.T.; Robles, R.; Franco, F. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2001**, *12*, 2481; b) Izquierdo, I.; Plaza, M.T.; Franco, F. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2002**, *13*, 1581; c) *ibid.*, **2003**, *14*, 3933; d) *ibid.*, **2004**, *15*, 1465; e) Izquierdo, I.; Plaza, M.T.; Tamayo, J.A. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2004**, *15*, 3635; f) *ibid.*, *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 6527; g) *ibid.*, *J. Carbohydr. Chem.*, **2006**, *25*, 281; h) Izquierdo, I.; Plaza, M.T.; Tamayo, J.A.; Rodríguez, M.; Martos, A. *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 6006; i) Izquierdo, I.; Plaza, M.T.; Tamayo, J.A.; Sánchez-Cantalejo, F. *Eur. J. Org. Chem.*, **2007**, 6078; j) *ibid.*, *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 2211; k) Izquierdo, I.; Plaza, M.T.; Tamayo, J.A.; Sánchez-Cantalejo, F.; Yáñez, V.; Lo Re, D. *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 4613.

<sup>26</sup> Lichtenthaler, F.W. *Carbohydr. Res.*, **1998**, *313*, 69.

<sup>27</sup> Asano, N. *Glycobiology*, **2003**, *13*, 93R.



## **II.- ANTECEDENTES**



## **2.- ANTECEDENTES**

Como se ha comentado previamente, los aza-azúcares son potentes inhibidores de glicosidasas que catalizan una amplia variedad de procesos biológicos lo que les confiere un evidente potencial terapéutico. A continuación se concretan algunos ejemplos de sus posibles aplicaciones ya esbozados en la Introducción.

### **a) Agentes Anticancerosos**

Las glicosidasas son enzimas que participan tanto en el catabolismo como en el procesado de glicoproteínas. Participan en la transformación de las células normales en células cancerosas y en la migración de las células tumorales, e invasión de otros tejidos (metástasis). También es un hecho bien sabido que los niveles de glicosidasas en la sangre de pacientes con diferentes tipos de tumores, están elevados por encima de lo normal, ya que dichas



---

enzimas, excretadas al flujo sanguíneo, participan en la degradación de la matriz celular de las células tumorales.

Se están usando alcaloides polihidroxiados, como una nueva estrategia para tratar el cáncer ya que pueden prevenir la formación de oligosacáridos unidos a asparagina durante la síntesis de glicoproteínas anómalas.

#### **b) Estimulantes del Sistema Inmune**

Algunos alcaloides polihidroxiados presentan actividad sobre la proliferación medular en huesos e incluso pueden proteger contra la citotoxicidad que presentan los agentes anticancerosos convencionales. Otros son capaces de regenerar la respuesta inmune en pacientes inmunodeprimidos.

#### **c) Antidiabéticos<sup>5,10</sup>**

Desde la década de los 70 se están utilizando alcaloides polihidroxiados en el tratamiento de la diabetes. Su aplicación se debe a que inhiben las disacaridasas específicas que participan en la digestión de los azúcares en el intestino de los mamíferos, disminuyendo así su absorción en sangre.

#### **d) Antivirales**

Estos alcaloides también pueden actuar como agentes antivirales. La presencia de estos compuestos afecta a la pauta de acoplamiento de las glicoproteínas de membrana de los virus con sus receptores celulares, impidiendo así la infección de la célula y la proliferación del virus.

#### **e) Fármacos para el Tratamiento de la Enfermedad de Gaucher Tipo-1<sup>10</sup>**

Esta rara enfermedad supone una disminución en la actividad de las enzimas que catalizan la degradación de los glicoesfingolípidos (GSL), generalmente por una mutación genética. Esto provoca neurodegeneración por el continuo almacenamiento de GSL en los lisosomas de las células del SNC. Los alcaloides polihidroxiados pueden ser utilizados para regular la biosíntesis de estos GSL, disminuyendo así la cantidad de sustrato que la enzima

metaboliza. De esta forma se equilibra la síntesis con la degradación, previniendo el almacenamiento excesivo.

#### **f) Tratamiento de Agentes Infecciosos y Patologías Relacionadas**

Una nueva área de investigación en este campo la constituye el uso de derivados sintéticos de alcaloides polihidroxiados como inhibidores de las enzimas que participan en la biosíntesis de las paredes celulares de microorganismos patógenos. Se ha visto que pueden reducir la adhesión de los glóbulos rojos infectados por *Plasmodium falciparum* (parásito causante de la malaria) a los endotelios vasculares, evitando así la aparición de coágulos sanguíneos.

#### **g) Otras Aplicaciones**

Se han investigado también posibles aplicaciones de estos alcaloides para el tratamiento de la esclerosis múltiple y la artritis, así como para el tratamiento en el trasplante de órganos.

Por todo esto, en las últimas décadas el esfuerzo sintético invertido en el desarrollo de este tipo de sustancias ha alcanzado su cota más alta, siendo numerosos los grupos de investigación que, en la actualidad se dedican a su síntesis.

### **2.1.- SÍNTESIS DE INDOLIZIDINAS**

Desde hace décadas se están aislando alcaloides con estructura indolizidínica, procedentes de las más diversas fuentes naturales: algas marinas, las plantas terrestres y algunos animales productores de toxinas como ciertas ranas neotropicales de la familia Dendrobatidae.<sup>28</sup> Pero ha sido desde el aislamiento de algunas indolizidinas con una potente acción frente a glicosidasas como la castanospermina,<sup>14</sup> la swainsonina,<sup>29</sup> la australina,<sup>17,30</sup> la

---

<sup>28</sup> Daly, J.W.; Spande, T.F. *Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives*, Ed. Pelletier, Wiley: New York, vol. 4, cap. 1, pp 1-274, **1986**; Edwards, M.D.; Daly, J.W.; Myers, C.W. *J. Nat. Prod.*, **1988**, *51*, 1188.

<sup>29</sup> Colegate, S.M.; Dorling, P.R.; Huxtable, C.R. *Aus. J. Chem.*, **1979**, *32*, 2257; Molyneux, R.J.; James, L.F. *Science*, **1982**, *216*, 190; Schneider, M.J.; Ungermach, F.S.; Broquist, H.P.; Harris,

---

lentiginosina,<sup>31</sup> y otras, cuando se han desarrollado numerosas rutas sintéticas, no sólo de éstas moléculas, sino de una gran variedad de indolizidinas, normalmente derivados sencillos de aquéllas que han demostrado tener una marcada actividad biológica: generalmente actúan como toxinas que protegen al individuo frente a posibles depredadores; otras, en cambio, son feromonas de determinado insectos.

Concretamente, uno de los objetivos de esta memoria es la síntesis de la 1-*epi*-castanospermina.

A consecuencia del elevado número de rutas sintéticas descritas para la síntesis de este tipo de compuestos, nos vamos a centrar exclusivamente en las de la castanospermina y 1-*epi*-castanospermina.

Como el producto final tiene un elevado número de estereocentros es frecuente el empleo de carbohidratos como sustancias quirales de partida. Lo habitual es que se utilicen azúcares económicamente asequibles como la D-fructosa, D-xilosa, L-sorbosa, etc., aunque será la naturaleza del producto final y el número de etapas requerido los que determinarán el empleo de uno u otro azúcar.

### 2.1.1.- Síntesis de la 1-*epi*-castanospermina

A continuación se recogen las síntesis realizadas hasta la fecha de la 1-*epi*-castanospermina.

En 1985, Hashimoto *et al.*<sup>32</sup> proponen la síntesis de la (+)-castanospermina y de la (+)-1-*epi*-castanospermina, a partir de la D-manosa. En ésta, el átomo de nitrógeno se introduce sobre C-1 en forma de oxima y el

---

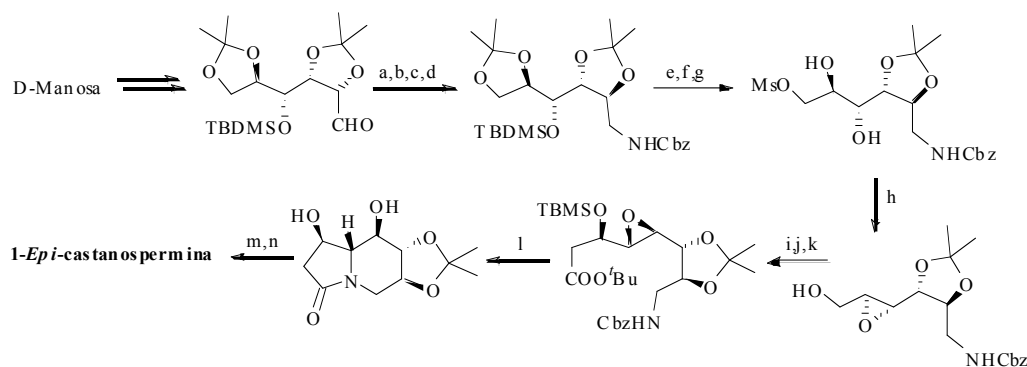
T.M. *Tetrahedron*, **1982**, *39*, 29; Dorling, P.R.; Huxtable, C.R.; Colegate, S.M. *Biochem. J.*, **1980**, *191*, 649; Kang, M.S.; Elbein, A.D. *Plant Physiol.*, **1983**, *71*, 551; Tulsiani, D.R.P.; Touster, O. *Arch. Biochem. Biophys.*, **1983**, *224*, 594.

<sup>30</sup> Harris, C.M.; Harris, T.M.; Molyneux, R.J.; Tropea, J.E.; Elbein, A.D. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 5686.

<sup>31</sup> Pastuskak, I.; Molyneux, R.J.; James, L.F.; Elbein, A.D. *Biochemistry*, **1990**, *29*, 1886; Molyneux, R.J. *J. Nat. Prod.*, **1990**, *53*, 609.

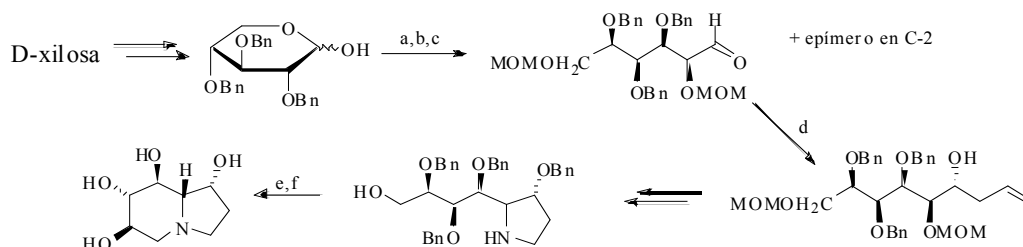
<sup>32</sup> Setoi, H.; Takeno, H.; Hashimoto, M. *Tetrahedron Lett.*, **1985**, *26*, 4617.

alargamiento de la cadena tiene lugar sobre C-6. La doble ciclación se produce por ataque del grupo amino formado sobre un epóxido situado en C-4,5 y sobre un grupo carboxilato en C-7. En el siguiente esquema puede verse la ruta sintética correspondiente a la (+)-1-*epi*-castanospermina.



a)  $K_2CO_3$ , MeOH; b)  $NH_2OH$ ; c)  $LiAlH_4$ , THF; d)  $CbzCl/THF$ ; e)  $APTS-H_2O$ ; f)  $n-Bu_4NF/THF$ ; g)  $MsCl/Py$ ; h)  $MeONa/MeOH$ ; i)  $CrO_3.Py/Cl_2CH_2$ ; j)  $LiCH_2CO_2^tBu$ ; k)  $TBDMSCl/imidazol$ ; l)  $H_2$  cat.; m)  $BH_3$ .THF; n)  $HCl$  6N.

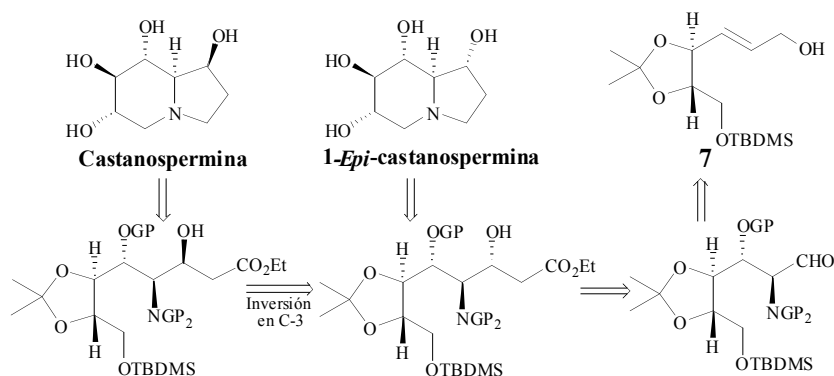
Los enantiómeros no naturales, (-)-castanospermina y (-)-1-*epi*-castanospermina, son sintetizados por Mulzer<sup>33</sup> *et al.* a partir de D-xilosa, mediante un doble alargamiento de la cadena carbonada sobre C-1. Tras la formación, primero, del anillo de pirrolidina, la segunda ciclación se consigue empleando la metodología de Appel.



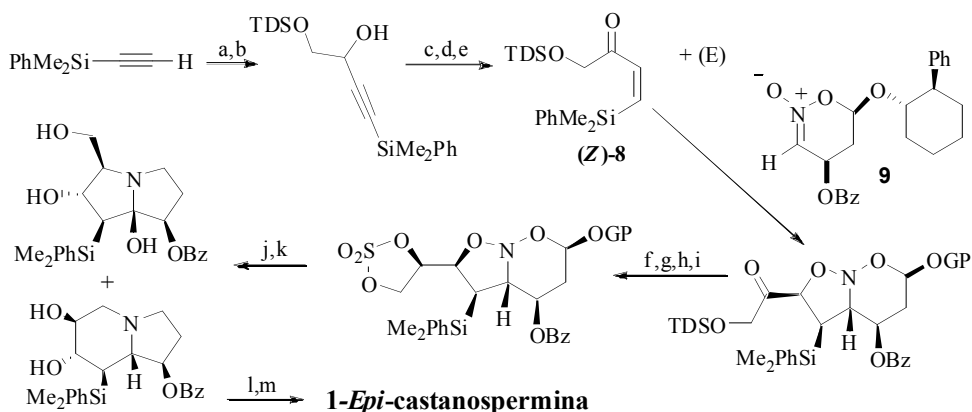
a)  $CH_2=CHMgBr$ , THF; b)  $MOMCl$ ,  $Cl_2CH_2$ ,  $NEt(i-Pr)_2$ ; c)  $O_3$ ,  $Cl_2CH_2$ ,  $PPh_3$ ; d)  $CH_2=CHCH_2Br$ ,  $CrCl_3$ ,  $LiAlH_4$ ; e)  $Ph_3P$ ,  $CCl_4$ ,  $CH_3CN$ ; f)  $H_2$ ,  $Pd/C$ , MeOH,  $HCl$ .

<sup>33</sup> Mulzer, J.; Demhlow, H.; Bushmann, J.; Luger, P. *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 3194.

H. Ina y Ch. Kibayashi<sup>34</sup> proponen, en una estrategia muy elaborada, la síntesis de la (+)-castanospermina y la (+)-1-*epi*-castanospermina, a partir de del sustrato **7**, el cual es sintetizado en seis pasos a partir de L-tartrato de dietilo.<sup>34c</sup>



En el año 2000 Denmark<sup>35</sup> sintetiza la (-)-7-*epi*-australina y (-)-1-*epi*-castanospermina empleando una cicloadición [4 + 2] intermolecular a partir del alqueno **8** y el nitronato **9**, seguida de una cicloadición [3 + 2] intramolecular regio- y estereoselectiva.

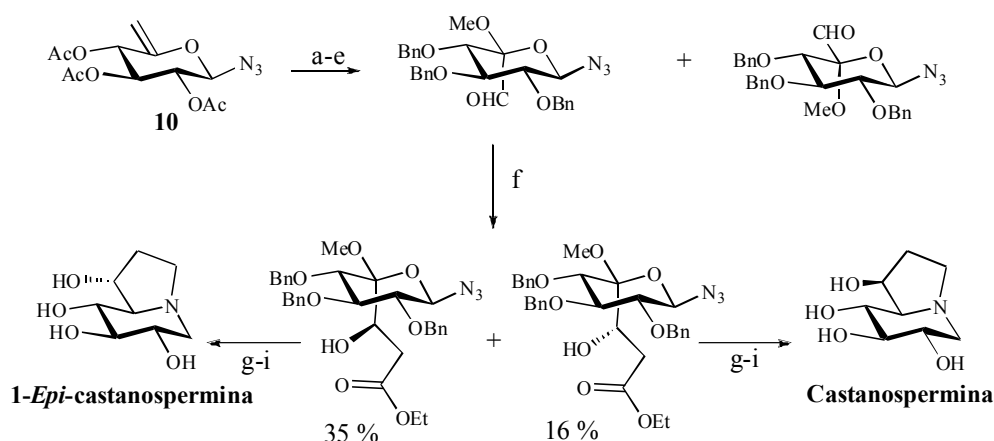


<sup>34</sup> a) Ina, H.; Kibayashi, Ch. *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *31*, 4147; b) *Ibid. J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 52; c) Iida, H.; Yamazaki, N; Kibayashi, Ch. *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 3337.

<sup>35</sup> Denmark, S.E.; Herbert, B. *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 2887.

a) EtMgBr, THF; b) TDSOCH<sub>2</sub>CHO; c) (*c*-Hex)<sub>2</sub>BH; d) AcOH; e) (COCl)<sub>2</sub>, DMSO; f) L-selectride; g) TBAF; h) SO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; i) NaIO<sub>4</sub>, RuCl<sub>3</sub>; j) H<sub>2</sub>, Ni-Ra, MeOH; k) H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, THF; l) CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H / Hg(O<sub>2</sub>CCF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; m) H<sub>2</sub>, Pd-C, MeOH.

Cronin y Murphy<sup>36</sup> obtienen la castanospermina y su epímero en C-1 empleando una apertura epoxídica regioselectiva, una alquilación y una aminación reductora para obtener el anillo de indolizidina. A partir del  $\alpha$ -D-glucopiranosido de metilo en cinco pasos obtienen el 6-desoxihex-5-enopiranosido **10** con el que realizan la metodología. La ruta tiene el inconveniente de que han de aislarse los dos diastereoisómeros obtenidos en la alquilación para transformarlos en cada una de las indolizidinas.



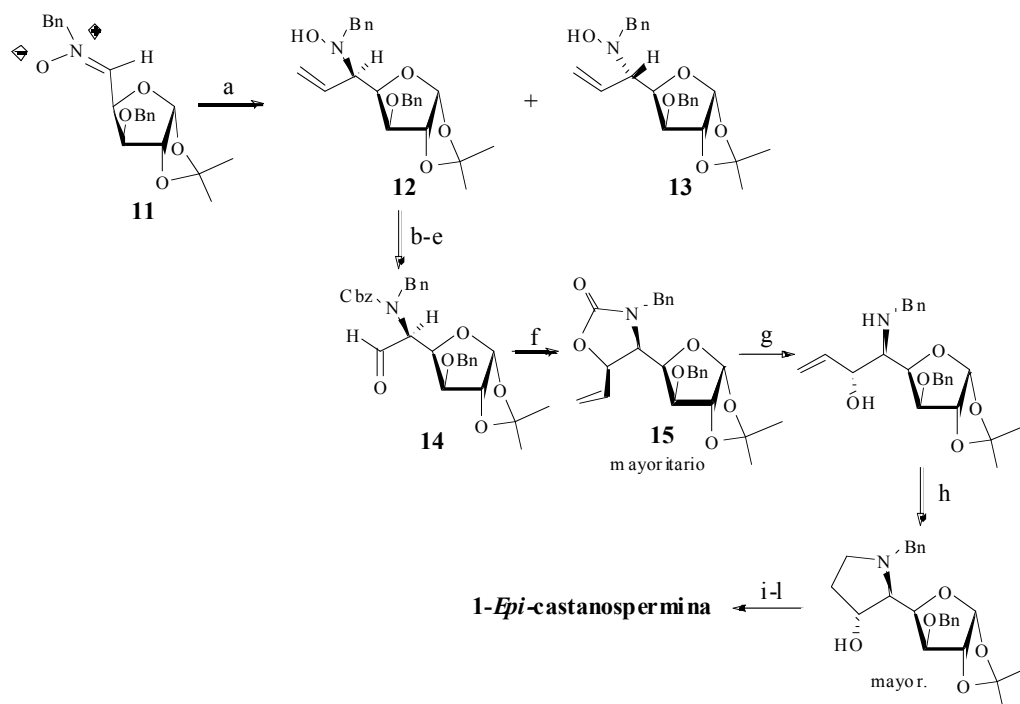
a) MeONa, MeOH; b) BnBr, DMF; c) 1,1,1-trifluoroacetona, oxono, NaHCO<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>EDTA, CH<sub>3</sub>CN, H<sub>2</sub>O; d) CSA, MeOH; e) TPAP, NMO, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; f) LDA, EtOAc, THF; g) H<sub>2</sub>, Pd(OH)<sub>2</sub>, MeOH, HCOOH; h) TMSOTf, Py, 2,6-lutidina; i) LiAlH<sub>4</sub>, THF.

Dhavale *et al.*<sup>37</sup> realizan una compleja síntesis en 13 etapas, entre las que emplean una adición 1,3 de bromuro de vinilmagnesio a la nitrona **11**, para obtener una mezcla de diastereoisómeros **12** y **13**. La alquilación de un derivado de **12** (**14**) con bromuro de vinilmagnesio da el isómero mayoritario **15**, y el correspondiente epímero minoritario. El compuesto **15**, después de una metanolisis en el grupo carbamato cíclico, se somete a una reacción de aminomercuriación intramolecular en cadena, con la que se forma el anillo de

<sup>36</sup> Cronin, L.; Murphy, P.V. *Org. Lett.*, **2005**, 7, 2691.

<sup>37</sup> Karanjule, N. S.; Markad, S.D.; Shinde, V.S.; Dhavale, D.D. *J. Org. Chem.*, **2006**, 71, 4667.

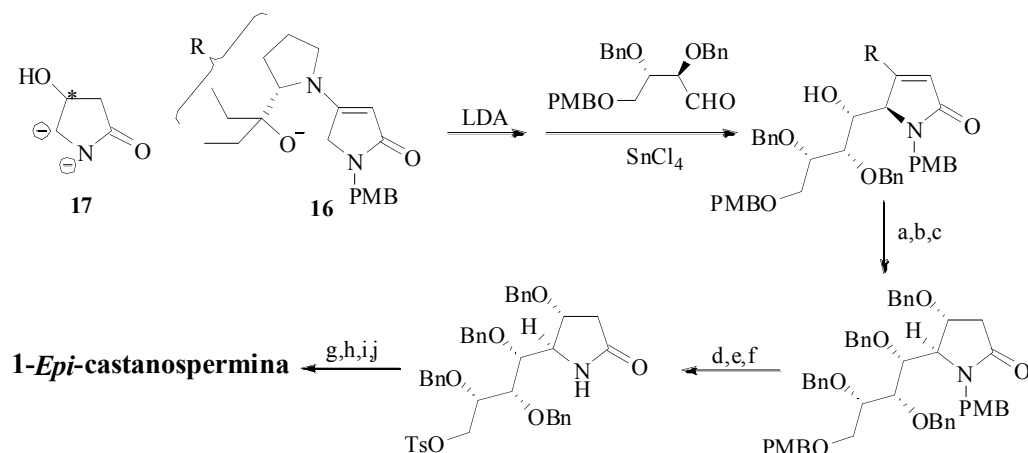
pirrolidina y, posteriormente, obtiene la 1-*epi*-castanospermina. Con el isómero minoritario, epímero de **15**, obtiene la castanospermina.



a)  $\text{H}_2\text{C}=\text{CHMgBr}$ , TMSOTf; b) Zn,  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ , AcOH, 80 °C; c)  $\text{NaHCO}_3$ , CbzCl; d) NMO,  $\text{K}_2\text{OsO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ; e)  $\text{NaIO}_4$ ; f) (i)  $\text{H}_2\text{C}=\text{CHMgBr}$ , THF; (ii) KOH, MeOH, 90 °C, 10 min; g) KOH, MeOH, 90 °C, 48 h.; h)  $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ , THF- $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{NaBH}_4$ ; i)  $\text{HCOONH}_4$ , 10 % Pd/C; j)  $\text{NaHCO}_3$ , CbzCl; k) TFA- $\text{H}_2\text{O}$ ; l) 10 % Pd/C, MeOH, 80 psi.

Wu y Huang<sup>38</sup> han descrito en 2008 una síntesis enantioselectiva de la (+)-1-*epi*-castanospermina, empleando una reacción análoga a la de Mukaiyama, pero con un sustrato vinílico, como es el derivado quiral del ácido tetrámico **16**. Dicho producto actúa como equivalente sintético de **17**, necesario para obtener el producto deseado.

<sup>38</sup> Wu, T.-J.; Huang, P.-Q. *Tetrahedron Lett.*, **2008**, 49, 383.



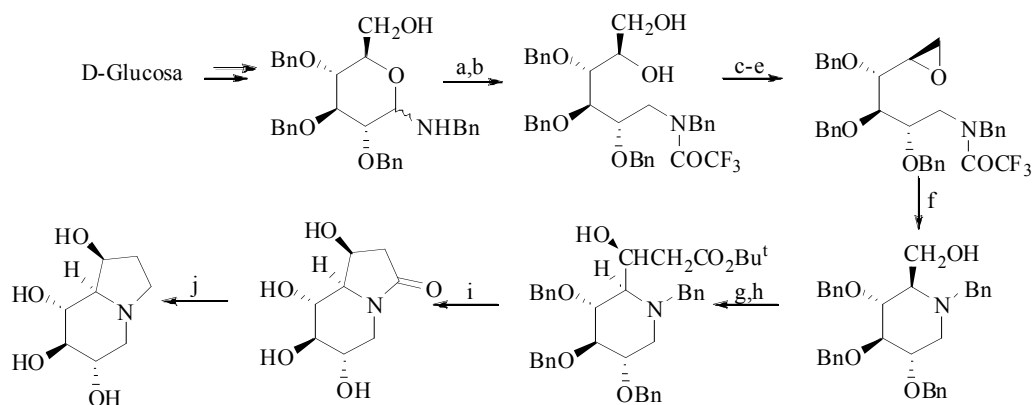
a) HCl, THF; b) NaBH<sub>4</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, AcOH; c) NaH, BnBr, Bu<sub>4</sub>NI, THF; d) I<sub>2</sub>, MeOH, reflujo; e) TsCl, Py; f) CAN, MeCN/H<sub>2</sub>O; g) *n*-BuLi, THF; h) BH<sub>3</sub>.SMe<sub>2</sub>, THF; i) Pd/C, HCO<sub>2</sub>H, MeOH; j) Dowex 1X8-100.

### 2.1.2.- Síntesis de la Castanospermina

La primera referencia de que disponemos es de 1984, donde Bernotas y Ganem<sup>39</sup> proponen una síntesis total para la (+)-castanospermina a partir de D-glucosa, que es transformada en glucosilamina. Ésta, convenientemente protegida, genera el correspondiente anillo de piperidina. Se forma a continuación un  $\alpha$ -aminoaldehído empleando para ello la oxidación de Swern sobre un grupo hidroxilo terminal. Sobre dicho aldehído tiene lugar el alargamiento de la cadena.

<sup>39</sup> Bernotas, R.C.; Ganem, B. *Tetrahedron Lett.*, **1984**, 25, 165.

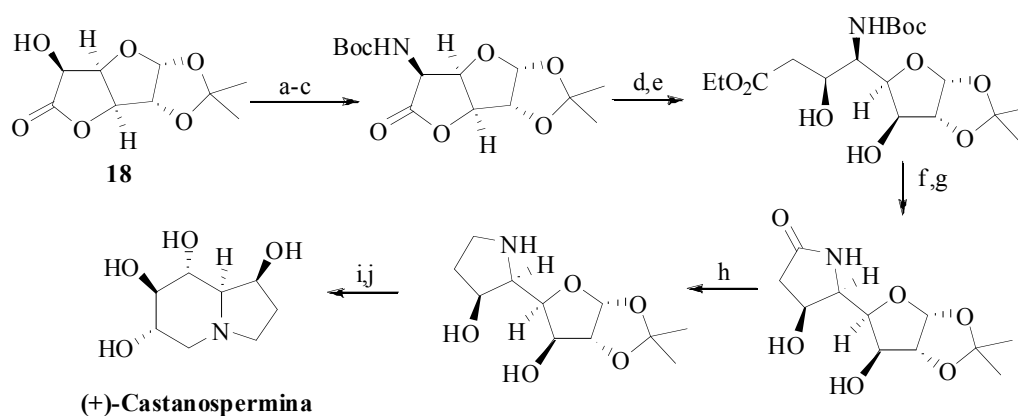




a)  $\text{LiAlH}_4$ ; b)  $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$ ; c)  $\text{ClSiMe}_2\text{Bu}^t$ , imidazol; d)  $\text{ClMeS/Py}$ ; e)  $\text{Bu}_4\text{NF-THF}$ ; f)  $\text{NaBH}_4$ ; g) Oxid. Swern; h)  $\text{Bu}^t\text{CH}_2\text{COOLi}$ ; i)  $\text{H}_2$ , cat,  $\text{TFA-H}_2\text{O}$ ; j) DIBAL.

Anzeveno *et al.*<sup>40</sup> propusieron una nueva síntesis de la (+)-castanospermina a partir de la glucuronolactona **18**. La transformación del grupo hidroxilo libre en un grupo amino y el conveniente alargamiento de la cadena sobre el grupo carbonilo de la lactona nos conduce a la obtención de la castanospermina.

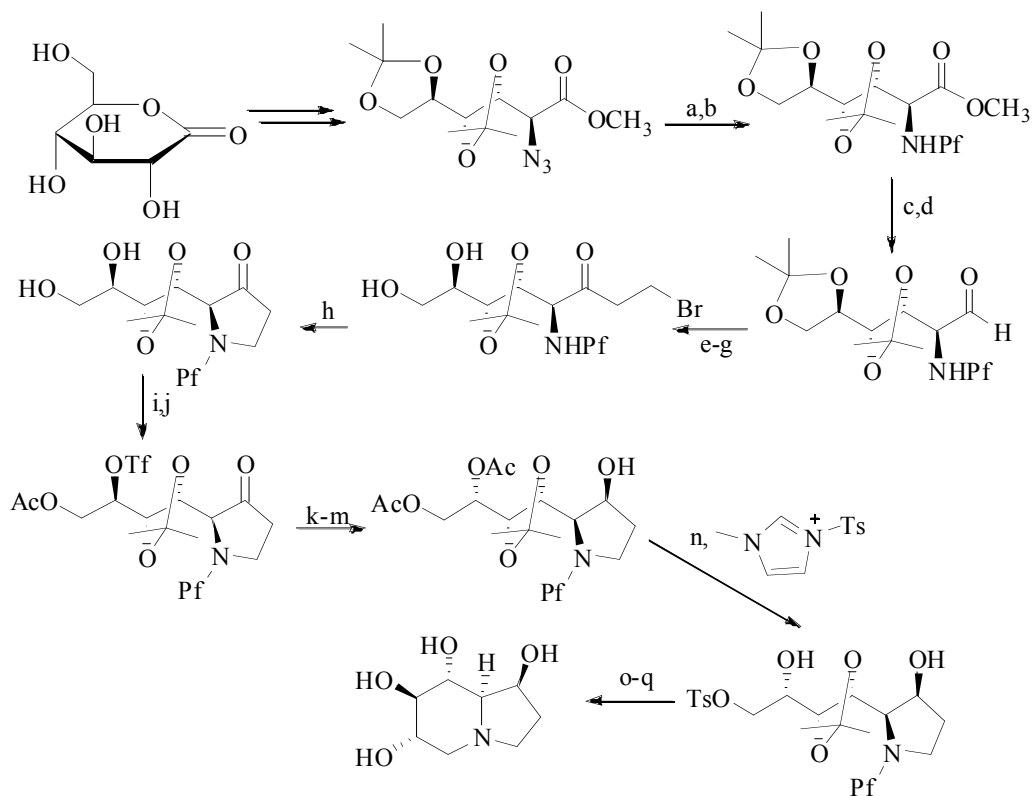
<sup>40</sup> Anzeveno, P.B.; Angell, P.T.; Creemer, L.J.; Whalon, M.R. *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 4321.



a)  $(\text{COCl})_2$ , DMSO,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-78^\circ\text{C}$ ; b)  $\text{H}_2\text{NOBn}\cdot\text{HCl}$ ,  $\text{C}_6\text{H}_6$ ; c)  $\text{H}_2$ , 10% Pd/C,  $(\text{BOC})_2\text{O}$  (1.1 equiv), AcOEt; d) LDA, AcOEt, THF,  $-78^\circ\text{C}$ ; e)  $\text{H}_2$ , cat.; f) HCOOH,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , g) Dowex 1x2,  $\text{H}_2\text{O}$ ; h)  $\text{LiAlH}_4$ , THF; i) TFA; j)  $\text{H}_2$ , Pd-C.

Rapoport *et al.*<sup>41</sup> utilizan la D-glucono- $\delta$ -lactona para obtener la (+)-castanospermina, a través de un  $\alpha$ -aminoaldehído estable.

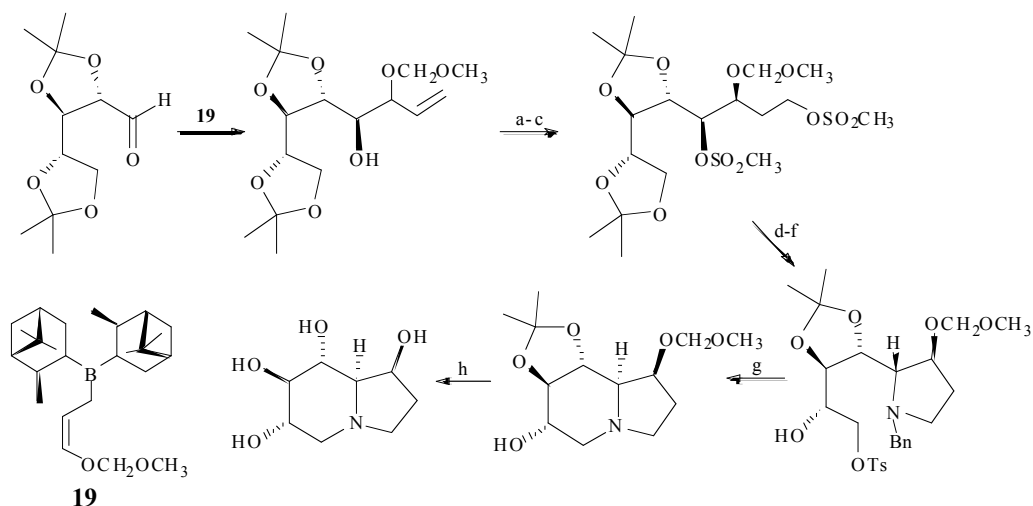
<sup>41</sup> Gerspacher, M.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 3700.



a)  $\text{H}_2$ , Pd-C; b) BrPf,  $\text{NEt}_3$ ,  $\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$ ; c) DIBAL; d) NCS,  $\text{SMe}_2$ ; e)  $\text{CH}_2=\text{CH-MgBr}$ ; f) NCS,  $\text{SMe}_2$ ; g) HBr,  $\text{H}_2\text{O}$ ; h)  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ; i)  $\text{Ac}_2\text{O}$ , Py; j)  $(\text{CF}_3\text{SO}_2)_2\text{O}$ , Py; k)  $\text{Bu}_4\text{NOAc}$ ; l)  $\text{Ac}_2\text{O}$ , Py, DMAP; m)  $\text{NaBH}_4$ ; n)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ; o)  $\text{H}_2$ , Pd-C; p)  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ ; q) Dowex 50W.

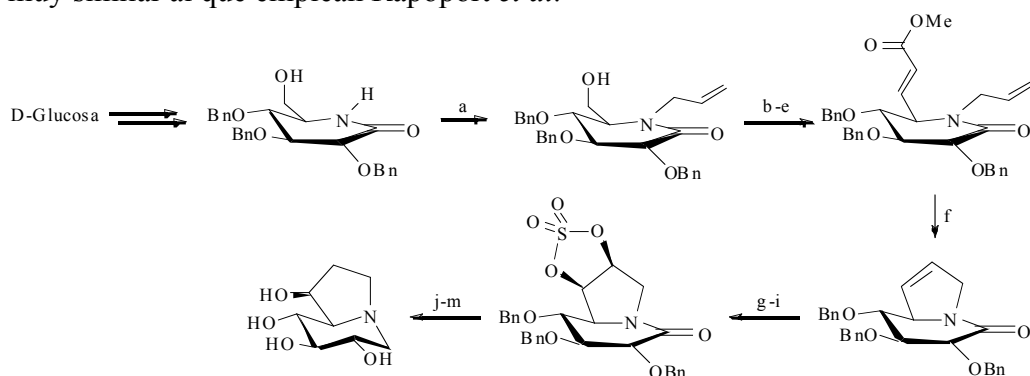
Una nueva estrategia para sintetizar la (+)-castanospermina es la propuesta por Jadhav y Woerner<sup>42</sup> en 1994, que permite obtener el esqueleto indolizidínico en un número de etapas reducido a partir de aldopentosas y con una estereoselectividad muy alta, mediante el empleo del reactivo (*Z*)-3-(metoxi)metoxialildiisopinocanfenilborano (**19**), que permite alargar la cadena para obtener el correspondiente 2-desoxioctitol. La obtención de la (+)-castanospermina implica partir de L-xilosa, como podemos ver en el siguiente esquema.

<sup>42</sup> Jadhav, P.K.; Woerner, F.J. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 8973.



a) Diciclohexilborano; b) AcONa/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>; c) ClSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>/Py; d) BnNH<sub>2</sub>; e) CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H/H<sub>2</sub>O; f) ClTs/Py; g) H<sub>2</sub>, Pd/C, DABCO/EtOH; h) Bio-Rad, AG-50W-X8, H<sub>2</sub>O/EtOH

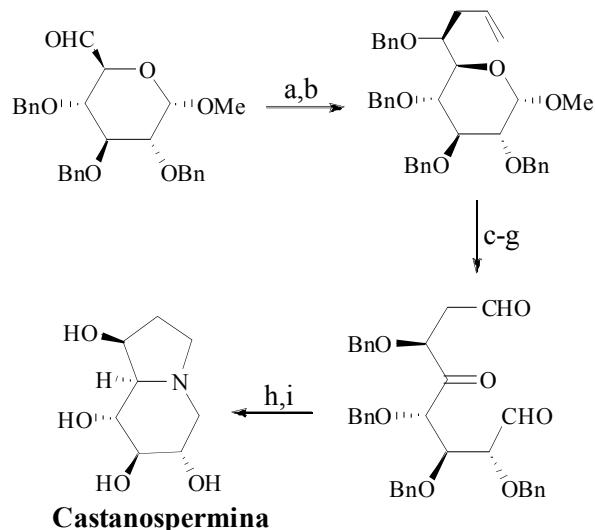
Overkleeft y Pandit<sup>43</sup> proponen la síntesis de la (+)-castanospermina a partir de la glucosa, utilizando como intermedio clave una D-glucono- $\delta$ -lactama, muy similar al que emplean Rapoport *et al.*<sup>41</sup>



a) BrCH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, KOH ac./Cl<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, Bu<sub>4</sub>Ni (cat); b) Ac<sub>2</sub>O, FeCl<sub>3</sub>; c) NH<sub>3</sub>, MeOH; d) Oxid. Dess-Martin; e) Ph<sub>3</sub>P=CHCO<sub>2</sub>Me; f) Catalizador de rutenio; g) OsO<sub>4</sub>, NMO; h) SOCl<sub>2</sub>, NEt<sub>3</sub>; i) NaIO<sub>4</sub>, RuCl<sub>3</sub>; j) NaBH<sub>4</sub>, DMA; k) H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ac.; l) BH<sub>3</sub>.DMS; m) H<sub>2</sub>, Pd-C.

<sup>43</sup> Overkleeft, H.S.; Pandit, U.K. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 547.

Mootoo *et al.*<sup>44</sup> emplean una triple aminación reductora para sintetizar la castanospermina entre otras indolizidinas, a partir de carbohidratos como productos quirales de partida. Realizan previamente una yodoeterificación del carbohidrato alilado para obtener los precursores tricarbonilados, clave para la triple aminación reductora.

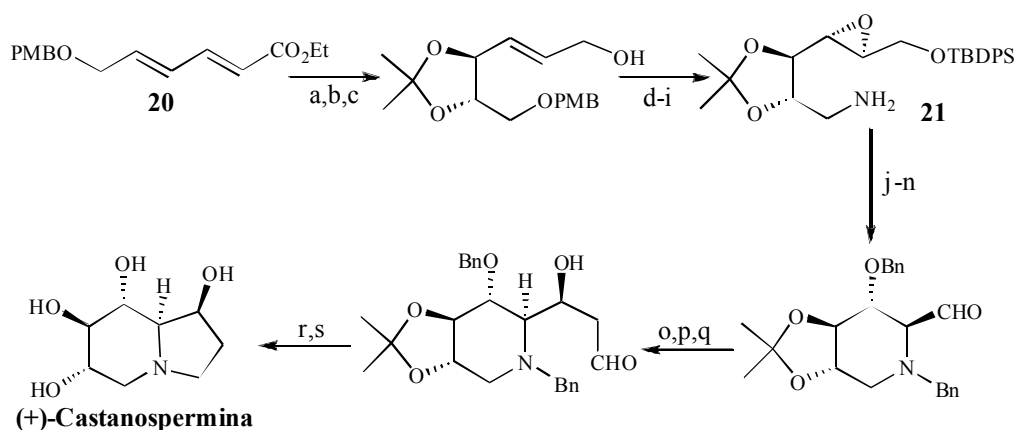


a) Bromuro de alilo, Sn, CH<sub>3</sub>CN-H<sub>2</sub>O, ultrasonidos; b) BnBr, NaH, *n*-Bu<sub>4</sub>NI, DMF; c) IDCP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH; d) Zn/EtOH; e) Oxidación de Swern; f) O<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78°C, luego Ph<sub>3</sub>P; g) THF-HCl 9M; h) NH<sub>4</sub>CNBH<sub>3</sub>, MeOH; i) Pd-C 10 %, MeOH-HCOOH.

Somfai *et al.*<sup>45</sup> describen una síntesis total asimétrica de la (+)-castanospermina, donde la estereoquímica absoluta requerida se introduce mediante una hidroxilación asimétrica seguida de una epoxidación del dieno **20**. Una ciclación intramolecular de la amina **21** proporciona el correspondiente anillo de piperidina tetrasustituido, que se transforma en la castanospermina, con un resultado global de 13 % en 19 pasos.

<sup>44</sup> Zhao, H.; Mootoo, D.R. *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 6762; Zhao, H.; Hans, S.; Cheng, X.; Mootoo, D. *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 1791.

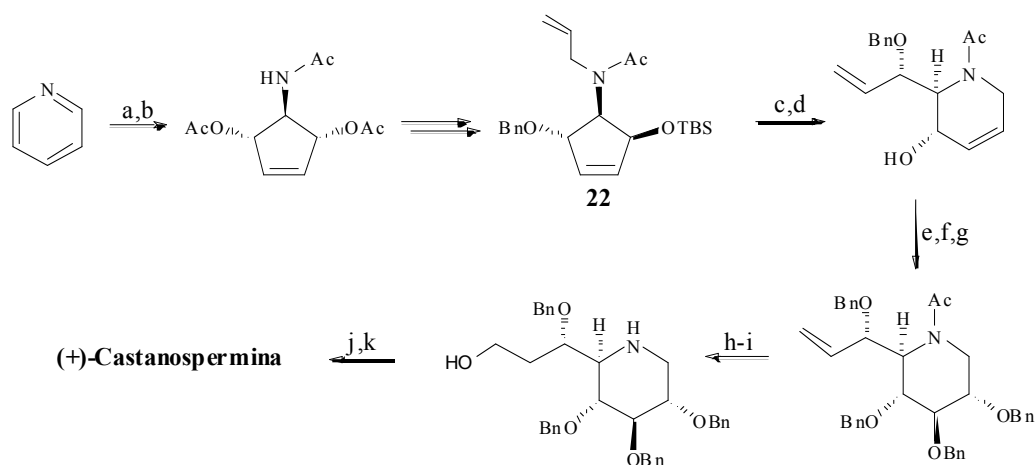
<sup>45</sup> Somfai, P.; Marchand, P.; Torsell, S.; Lindström, U.M. *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 1293.



a) AD-mix- $\alpha$ <sup>®</sup>,  $K_2OsO_4 \cdot 2H_2O$ ,  $MeSO_2NH_2$ ; b)  $H_2C=C(OMe)Me$ ,  $p-TsOH$  (cat.), DMF; c) DIBAL,  $CH_2Cl_2$ ,  $-78^\circ C$ ; d) (+)-Tartrato de isopropilo,  $Ti(OPr^i)_4$ ,  $Bu^tOOH$ ,  $-20^\circ C$ ; e) TBDPSCl,  $NEt_3$ , DMAP; f) DDQ,  $CH_2Cl_2$ ,  $H_2O$ ; g)  $MeSO_2Cl$ ,  $Pr^i_2NEt$ ; h)  $NaN_3$ , DMF; i)  $PPh_3$ ,  $THF-H_2O$ ; j)  $EtOH$ , reflujo; k)  $BnBr$ ,  $KHMDS$ ,  $THF$ ,  $-78^\circ C$ ; l)  $BnBr$ ,  $K_2CO_3$ ,  $MeCN$ , reflujo; m)  $Bu_4NF \cdot 2H_2O$ ,  $THF$ ; n)  $DMSO$ ,  $(COCl)_2$ ,  $NEt_3$ ,  $CH_2Cl_2$ ,  $-78^\circ C$ ; o)  $H_2C=CHCH_2SiMe_3$ ,  $TiCl_4$ ,  $CH_2Cl_2$ ; p)  $NMO$ ,  $OsO_4$ ; q)  $NaIO_4$ ,  $NaHCO_3$ ,  $THF-H_2O$ ; r)  $H_2$ ,  $Pd/C$  10 %,  $EtOAc$ ; s)  $TFA-H_2O$  (8:1) y cromatografía en Dowex 1-X (ciclo OH).

En 2005, P.S. Mariano *et al.*<sup>46</sup> emplean una reacción de fotociclación descrita recientemente, donde a partir de perclorato de piridinio sintetizan el intermedio *N*-alilacetamidociclopentenodiol **22**. La posterior reacción de metátesis provoca una transposición del alilo y la formación del anillo de piperidina, sobre el que se realiza una epoxidación e hidroborcación oxidativa para obtener la (+)-castanospermina.

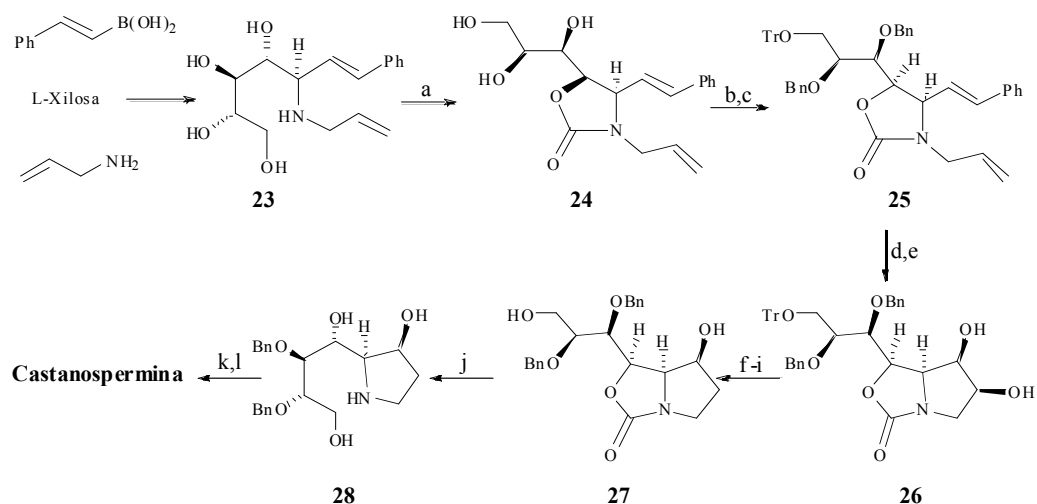
<sup>46</sup> Zhao, Z.; Song, L.; Mariano, P.S. *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 8888.



a) hv, HClO<sub>4</sub>; b) Ac<sub>2</sub>O, Py; c) Cat Grubbs, H<sub>2</sub>C=CH<sub>2</sub>; d) TBAF; e) Vo(acac)<sub>2</sub>, TBHP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; f) NaOBz ac. g) NaH, BnBr, DMF; h) BH<sub>3</sub>-THF; i) H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, NaOH; j) DEAD, Ph<sub>3</sub>P; k) H<sub>2</sub>, PdCl<sub>2</sub>.

Recientemente Pyne *et al.*<sup>47</sup> han descrito una síntesis diastereoselectiva de la castanospermina, en 11 pasos a partir de la L-xilosa. La reacción tipo Mannich entre la L-xilosa, alilamina y el ácido (*E*)-estirenoborónico da una amina tetrahidroxilada **23** con la necesaria configuración en C-6, C-7, C-8 y C-8a. La amina **23** se convierte en la oxazolidín-2-diona **24** con trifosgeno en medio básico. El derivado de **24** (**25**) a través de una reacción de metátesis con cierre de anillo, seguido de una dihidroxilación diastereoselectiva da el compuesto **26**, que se transforma en **27** en cuatro etapas. La hidrólisis básica del anillo de oxazolidinona en **27** da la pirrolidina **28**, que cicla bajo condiciones de Mitsunobu al derivado de la castanospermina. Finalmente, una hidrogenación catalítica da lugar a la molécula objetivo.

<sup>47</sup> Machan, T.; Davis, A.S.; Liawruangrath, B.; Pyne, S.G. *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 2725.



a)  $(\text{Cl}_3\text{CO})_2\text{CO}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , THF; b)  $\text{TrCl}$ , Py; c)  $\text{NaH}$ ,  $\text{BnBr}$ ,  $\text{Bu}_4\text{NI}$ , THF,  $50^\circ\text{C}$ , 4 dias; d) Cat. Grubbs,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , reflujo; e)  $\text{K}_2\text{OsO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ , NMO; f)  $\text{SOCl}_2$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; g)  $\text{RuCl}_3$ ,  $\text{NaIO}_4$ ; h)  $\text{NaBH}_4$ , DMA; i)  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ , THF; j)  $\text{NaOH}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ , MeOH, microondas,  $110^\circ\text{C}$ , 2 h; k) DIAD,  $\text{Ph}_3\text{P}$ , THF; l)  $\text{PdCl}_2$ ,  $\text{H}_2$ , MeOH.

## 2.2.- SINTESI DI GLICOCONIUGATI

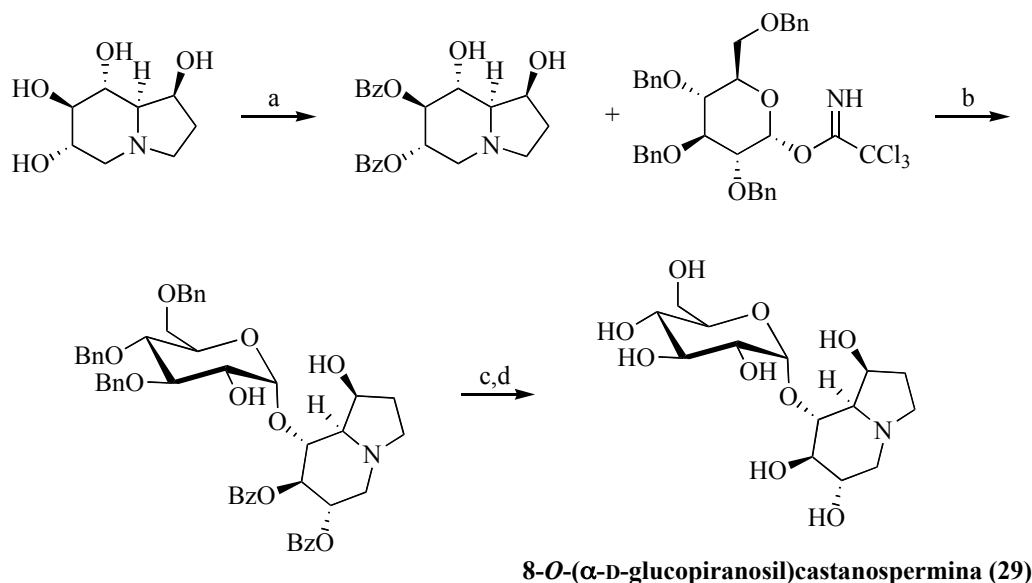
In letteratura non esistono molte sintesi di *O*-glicosidi dove l'aglicone è un amminozucchero. Questo si deve fondamentalmente a due fattori: innanzitutto le sintesi di aza-zuccheri sono lunghe e complesse. Inoltre bisogna pensare che il legame glicosidico è abbastanza labile. Questo comporta una limitazione sintetica importante. Lo zucchero deve quindi essere introdotto verso la fine della via sintetica e le ultime reazioni devono essere eseguite in condizioni blande.

In un brevetto del 1988<sup>48</sup> viene descritta la sintesi di un glicoside della castanospermina. L'approccio in questo tipo di sintesi consiste nel benzoilare selettivamente la castanospermina per poi introdurre lo zucchero in uno degli idrossili liberi ottenendo così 8-*O*-( $\alpha$ -D-glucopiranosil)castanospermina (**29**). Questo composto è un potente inibitore della sucraasi intestinale ( $\text{IC}_{50} = 30 \text{ nM}$ ).

<sup>48</sup> Liu, P.S.; Daniel, J.K.; Rhinehart, B.L. Eur. Pat. Appl EP 297534, CA 111: 7659r, 1989.



Tuttavia risulta molto meno potente della castanospermina nell'inibizione della lattasi e risulta poco efficace nell'inibire la trehalasi.<sup>49</sup>



a) ClBz, py, 0-4 °C, 7 dias; b) BF<sub>3</sub>.OEt<sub>2</sub>, DCM, -10 °C, 3 dias; c) MeONa 4.4 N, MeOH, t.a., 18 h; d) H<sub>2</sub>, Pd-C 10 %, pH = 7, 1 atm, 70 °C, 6 h.

Ad ogni modo questa via sintetica presenta numerosi inconvenienti. Per ottenere 290 mg di **29**, sono stati utilizzati ben 1.89 g di castanospermina con una resa complessiva del 8.36 %. È quindi difficile pensare di poter utilizzare questa via sintetica utilizzando amminozuccheri prodotti sinteticamente.

A continuazione vengono indicati i valori IC<sub>50</sub> della castanospermina e del composto **29** nei confronti di vari enzimi.

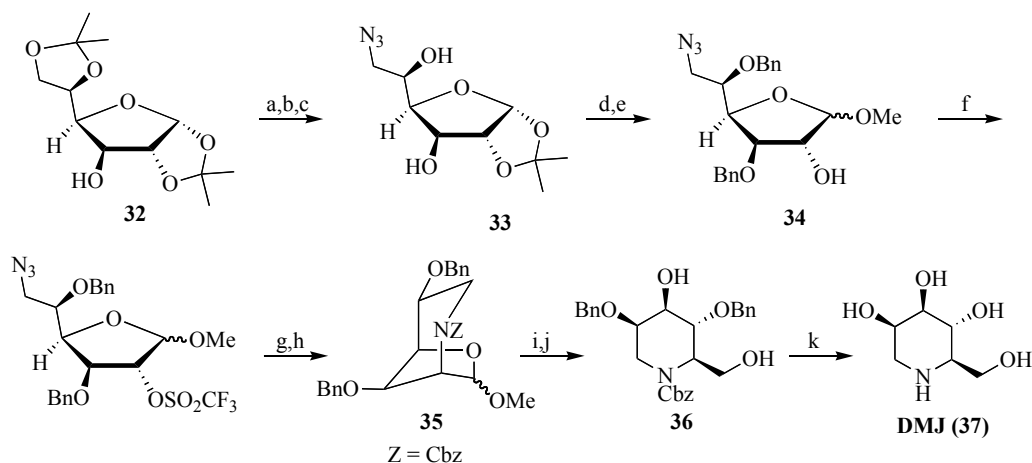
<sup>49</sup> Rhinehart, B.L.; Robinson, K.M.; King, C-H.R.; Liu, P.S. *Biochemical Pharmacology*, **1990**, *39*, 1537.

| Attività enzimatica | Castanospermina IC <sub>50</sub> (μM) | 8-α-glc-CS (29) IC <sub>50</sub> (μM) |
|---------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| Sucrasi             | 0.02                                  | 0.03                                  |
| Maltasi             | 0.04                                  | 0.02                                  |
| Glucoamialasi       | 0.05                                  | 0.02                                  |
| Isomaltasi          | 0.3                                   | 3                                     |
| Lattasi             | 0.6                                   | 30                                    |
| Trehalasi           | 7                                     | > 980                                 |

Nel 1993, Fleet e *col.*<sup>50</sup> pubblicano la sintesi di 3-*O*-(α-D-glucopiranosil)deossimanojirimicina (**30**) e 3-*O*-(α-D-mannopiranosil)deossimanojirimicina (**31**). Per sintetizzare la deossimanojirimicina, Fleet e *col.* utilizzano una metodologia pubblicata dal loro gruppo di ricerca nel 1989.<sup>51</sup> La idrolisi del di-*O*-isopropilidenglucofuranosio **32** con acido acetico acquoso, dà il derivato monoacetato che viene esterificato selettivamente con ClTs. La reazione del tosilato con azida sodica in DMF dà l'azidoalcol **33**. I due idrossili vengono trasformati nei corrispondenti eteri benzilici. La reazione dell'acetone con acido cloridrico in metanolo porta alla formazione di una miscela di α,β-metilglucofuranosidi (**34**). Il trattamento dei furanosidi con anidride trifluoro metansulfonica in presenza di piridina dà i triflati corrispondenti. L'azide viene ridotta via Staudinger ottenendo così l'ammina biciclica che viene protetta come Cbz (**35**). L'idrolisi dell'acetale furanosidico e la successiva riduzione con NaBH<sub>4</sub> portano alla formazione della piperidina (**36**). I gruppi benzilici vengono rimossi mediante idrogenolisi ottenendo così la deossimanojirimicina (**37**).

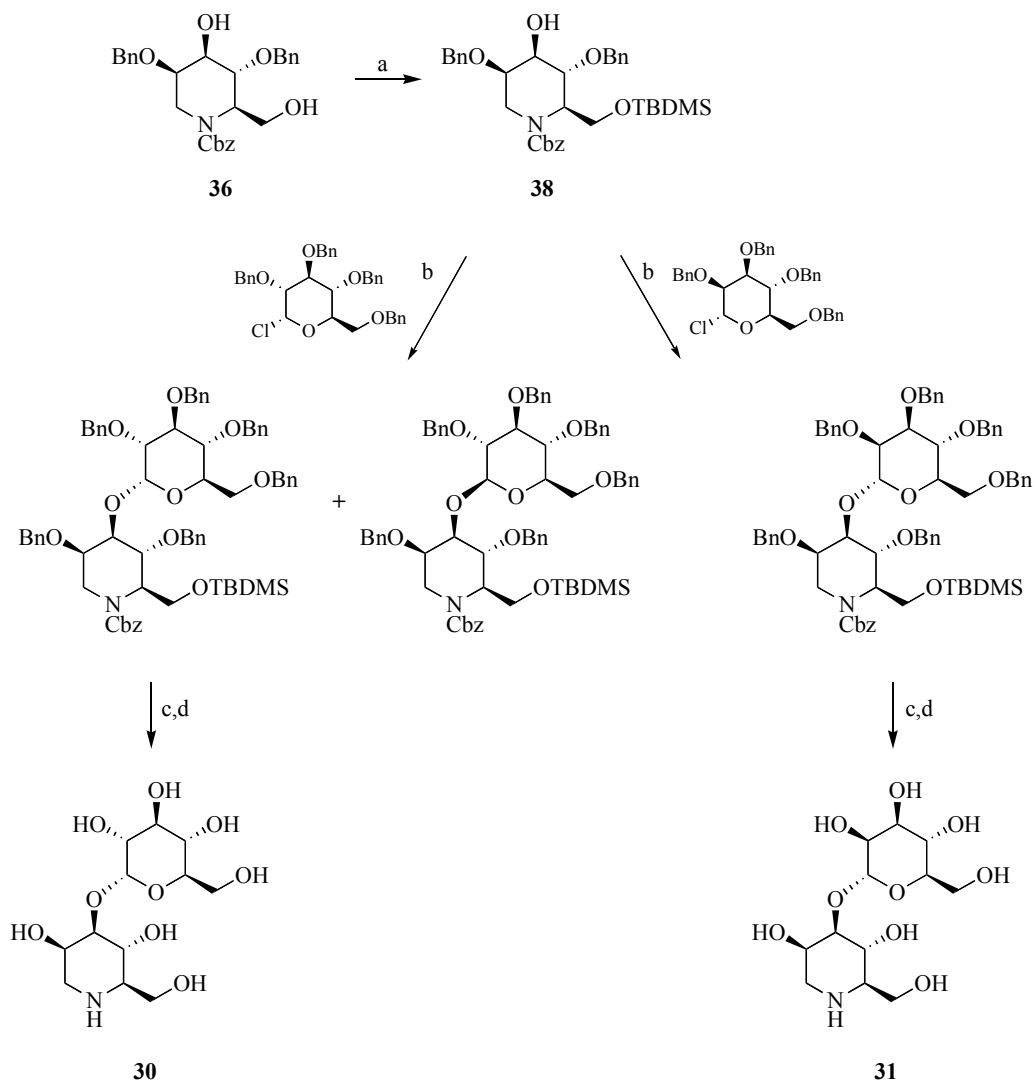
<sup>50</sup> Ardron, H.; Butters, T.D.; Platt, F.M.; Wormald, M.R.; Dwek, R.A.; Fleet, G.W.J.; Jacob, G.S. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1993**, *4*, 2011.

<sup>51</sup> Fleet, G.W.J.; Ramsden, N.G.; Witty, D.R. *Tetrahedron*, **1989**, *45*, 327.



a) AcOH/H<sub>2</sub>O, 4°C, 18 ore; b) CITs, Py, -14°C, 12 ore.; c) NaN<sub>3</sub>, DMF, 40°C, 15 ore; d) BrBn, NaH, TBAI, THF, 35°C, 18 ore; e) MeOH/HCl, t.a., 12 ore; f) Tf<sub>2</sub>O, Py, - 50°C, 90 minuti; g) Ph<sub>3</sub>P, DCM, refluxo, 2 ore; h) ClCBz, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Et<sub>2</sub>O, t.a., 18 ore; i) TFA, diossano, t.a., 24 ore; j) NaBH<sub>4</sub>, EtOH/H<sub>2</sub>O, t.a., 20 minuti; k) Pd-C, H<sub>2</sub>, AcOH, 18 ore.

L'intermedio **36** è il composto adatto per eseguire la glicosilazione. Innanzitutto **36** viene protetto selettivamente con TBDMS ottenendo così l'alcohol **38**. La reazione di glicosilazione viene eseguita utilizzando cloruro di glucopiranosilo e cloruro di mannopiranosilo adeguatamente protetti. Come promotore si utilizza AgOTf ottenendo una miscela separabile di anomeri  $\alpha$  e  $\beta$  (7: 1) quando lo zucchero è il glucosio. Quando invece si utilizza il cloruro di mannopiranosilo perbenzilato, si ottiene esclusivamente l'anomero  $\alpha$  con una resa modesta (22 %). La rimozione del TBDMS e dei gruppi benzilici porta alla formazione di 3-*O*-( $\alpha$ -D-glucopiranosil)deossimanojirimicina (**30**) e 3-*O*-( $\alpha$ -D-mannopiranosil)deossimanojirimicina (**31**).



a) TBDMSCl, imidazolo, DMF,  $-20^{\circ}\text{C}$ , 75 minuti; b) cloruro di 2,3,4,6-tetra-*O*-benzil- $\alpha$ -D-glucopiranosilo o cloruro di 2,3,4,6-tetra-*O*-benzil- $\alpha$ -D-mannopiranosilo, AgOTf, DCM, da  $-60^{\circ}\text{C}$  fino  $-20^{\circ}\text{C}$ ; c) TBAF.3H<sub>2</sub>O, THF, t.a.; d) EtOH, HCl, H<sub>2</sub>, Pd-C 10%, t.a.

Questi due glicosidi vengono testati come inibitori dell'endomannosidasi. I risultati indicano che **30** è capace di inibire la rottura di

---

Glc<sub>3</sub>Man<sub>9</sub>GlcNAc<sub>2</sub> a Man<sub>8</sub>GlcNAc<sub>2</sub> con una IC<sub>50</sub> = 5.6 nM e **31** con una IC<sub>50</sub> = 25.1 nM. Questi dati confermano i lavori pubblicati anteriormente che descrivono gli effetti dell'inibizione dell'attività dell'endomannosidasi.<sup>52</sup>

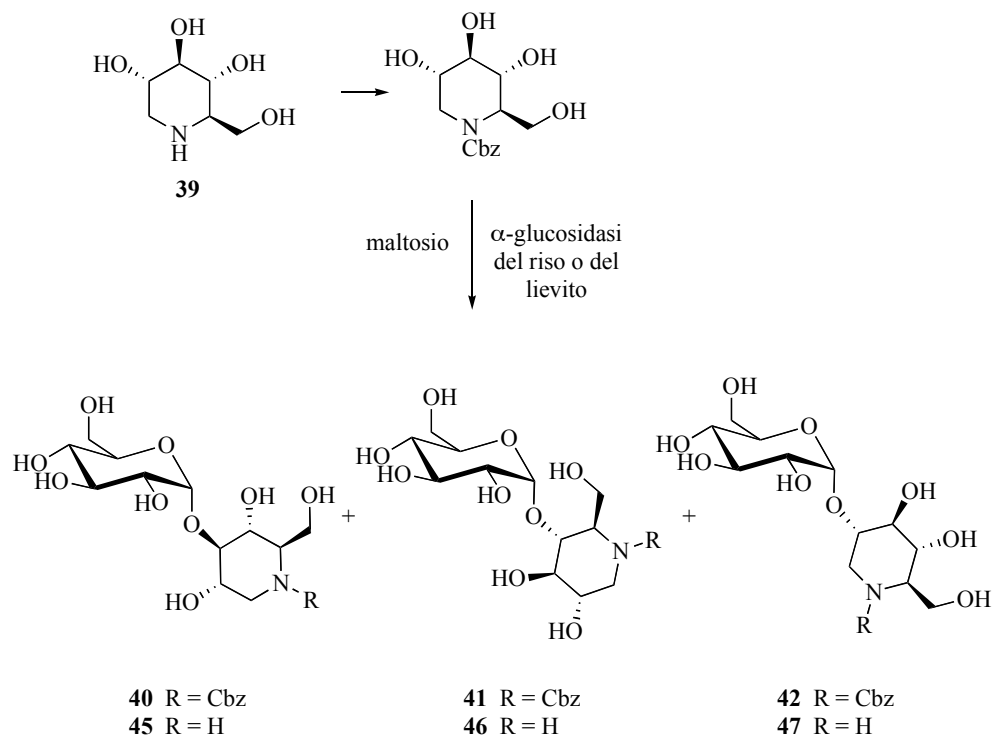
Nel 1994 Asano e *col.*<sup>53</sup> sintetizzano enzimaticamente vari glicosidi della deossinojirimicina (**39**). La reazione di transglicosilazione viene eseguita utilizzando  $\alpha$ -glucosidasi del riso e  $\beta$ -glucosidasi del lievito. Come donore di glucosio viene utilizzato maltosio o cellobiosio mentre come accettore si usa *N*-(benzilossicarbonil)-1-deossinojirimicina. La protezione della DNJ è necessaria in quanto questa molecola inibisce la glucosidasi. La presenza del gruppo carbammato annulla totalmente la suddetta attività biologica in quanto le interazioni elettrostatiche dell'inibitore protonato con la carica negativa del sito attivo dell'enzima sono requisiti indispensabili per l'inibizione.

Quando la reazione di transglicosilazione viene eseguita utilizzando  $\alpha$ -glucosidasi del riso o del lievito, vengono isolati 3-*O*- $\alpha$ -D-glucopiranosil-*N*-(benzilossicarbonil)-1-deossinojirimicina (**40**), 4-*O*- $\alpha$ -D-glucopiranosil-*N*-(benzilossicarbonil)-1-deossinojirimicina (**41**) y 2-*O*- $\alpha$ -D-glucopiranosil-*N*-(benzilossicarbonil)-1-deossinojirimicina (**42**).

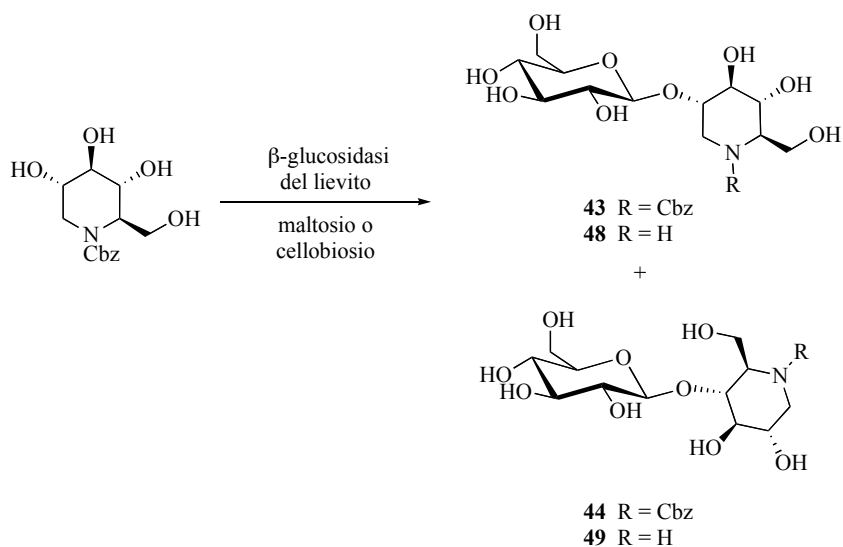
---

<sup>52</sup> Hiraizum, S.; Spohr, U.; Spiro, R.G. *J. Biol. Chem.*, **1993**, 268, 9927.

<sup>53</sup> Asano, N.; Oseki, K.; Kaneko, E.; Matsui, K. *Carbohydr. Res.*, **1994**, 258, 255.



Quando la reazione di transglicosilazione viene eseguita utilizzando  $\beta$ -glucosidasi del lievito, vengono isolati 2-*O*- $\beta$ -D-glucopiranosil-*N*-(benzilossicarbonil)-1-deossinojirimicina (**43**) 4-*O*- $\beta$ -D-glucopiranosil-*N*-(benzilossicarbonil)-1-deossinojirimicina (**44**).



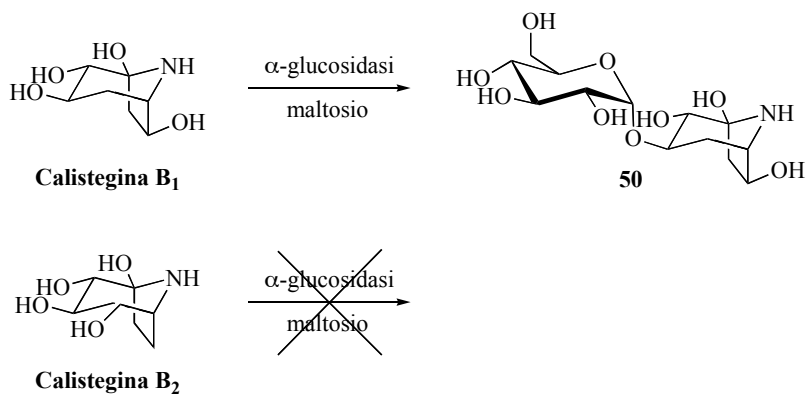
Naturalmente l'attività biologica viene testata dopo la rimozione del gruppo benzilossicarbonile (composti **45-49**).

| Enzima                             | IC <sub>50</sub> (μM) |           |           |           |           |           |
|------------------------------------|-----------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
|                                    | <b>39</b>             | <b>45</b> | <b>46</b> | <b>47</b> | <b>48</b> | <b>49</b> |
| $\alpha$ -glucosidasi              |                       |           |           |           |           |           |
| Baker's yeast                      | 330                   | NI        | NI        | NI        | NI        | NI        |
| Rice                               | 0.05                  | 0.034     | 0.61      | 1.6       | 230       | 22        |
| Rat liver lysosome                 | 0.4                   | 25        | 440       | 1000      | NI        | 1000      |
| $\beta$ -glucosidasi               |                       |           |           |           |           |           |
| almond                             | 200                   | NI        | 80        | 1000      | NI        | NI        |
| <i>Caldocellum saccharolyticum</i> | 100                   | NI        | 50        | 230       | NI        | 560       |
| Trehalasi                          |                       |           |           |           |           |           |
| Porcine kidney                     | 41                    | NI        | NI        | 5.6       | NI        | 600       |

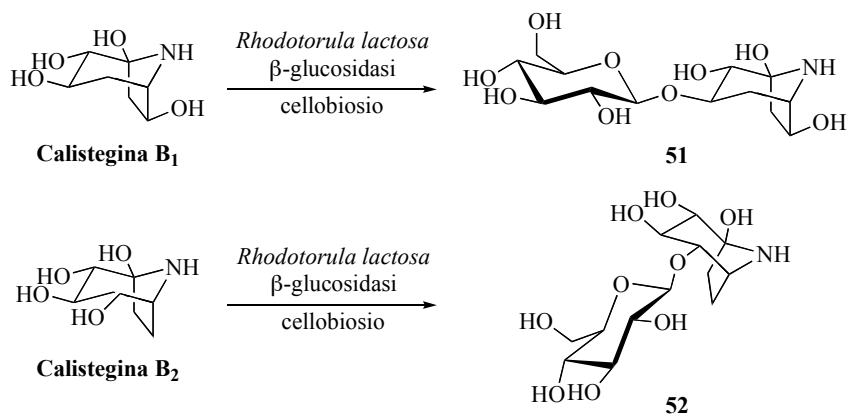
Nel 1997, Asano e *col.*<sup>54</sup> sintetizzano enzimaticamente vari glicosidi della calistegina B<sub>1</sub> e B<sub>2</sub>. Quando la reazione di transglicosilazione viene

<sup>54</sup> Asano, N.; Kato, A.; Kizu, H.; Matsui, K.; Griffiths, R.C.; Jones, M.G.; Watson, A.A.; Nash,

eseguita utilizzando  $\alpha$ -glucosidasi del riso e maltosio come donori di glucosio. Come accettore vengono utilizzati i due alcaloidi *nor*-tropanici calistegina B<sub>1</sub> e calistegina B<sub>2</sub>. In queste condizioni si osserva la formazione di 3-(*O*- $\alpha$ -D-glucopiranosil)calistegina B<sub>1</sub> ma non si può isolare nessun glicoside della calistegina B<sub>2</sub> (**50**).

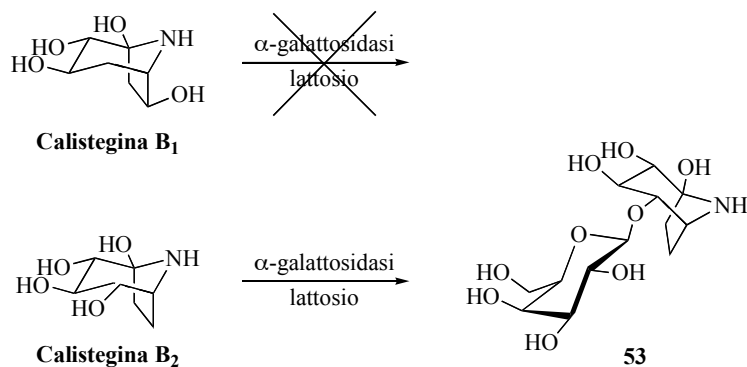


Eseguendo la reazione di transglicosilazione utilizzando cellule di *Rhodotorula lactosa* e cellobiosio come donori di glucosio, si osserva la formazione di 3-(*O*- $\beta$ -D-glucopiranosil)calistegina B<sub>1</sub> (**51**) e di 4-(*O*- $\beta$ -D-glucopiranosil)calistegina B<sub>2</sub> (**52**).



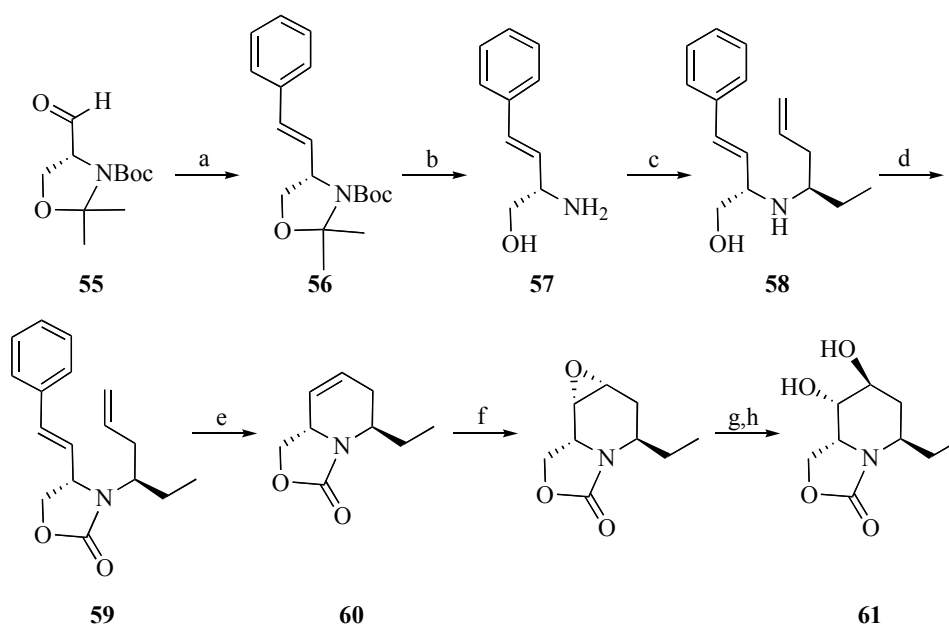


Quando si esegue la reazione di  $\beta$ -transgalattosilazione utilizzando lattosio come fonte di glucosio e calistegina B<sub>1</sub> e B<sub>2</sub> come accettori, si osserva la formazione 4-(*O*- $\beta$ -D-galattopiranosil)calistegina B<sub>2</sub> (**53**) ma non si può isolare nessun glicoside della calistegina B<sub>1</sub>.



| Enzima                   | Calistegina B <sub>1</sub> | IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M) |     |                            |     |    |
|--------------------------|----------------------------|-----------------------------|-----|----------------------------|-----|----|
|                          |                            | 50                          | 51  | Calistegina B <sub>2</sub> | 52  | 53 |
| $\alpha$ -glucosidasi    |                            |                             |     |                            |     |    |
| Rice                     | NI                         | NI                          | 1.9 | 70                         | NI  | NI |
| $\beta$ -glucosidasi     |                            |                             |     |                            |     |    |
| almond                   | 4                          | NI                          | 460 | 2.6                        | 480 | NI |
| <i>Caldocellum</i>       | 1                          | NI                          | 300 | 2.4                        | 340 | NI |
| <i>saccharolyticum</i>   |                            |                             |     |                            |     |    |
| $\alpha$ -galactosidasi  |                            |                             |     |                            |     |    |
| Green coffee bean        | NI                         | NI                          | NI  | 1.9                        | 26  | 80 |
| <i>Aspergillus niger</i> | NI                         | NI                          | NI  | 3.9                        | NI  | NI |
| $\beta$ -galactosidasi   |                            |                             |     |                            |     |    |
| Bovine liver             | 9.8                        | NI                          | NI  | 240                        | 880 | NI |
| Trehalasi                |                            |                             |     |                            |     |    |
| Porcine kidney           | NI                         | NI                          | NI  | 10                         | 440 | 34 |
| $\beta$ -xylosidasi      |                            |                             |     |                            |     |    |
| <i>Aspergillus niger</i> | 22                         | NI                          | NI  | NI                         | NI  | NI |

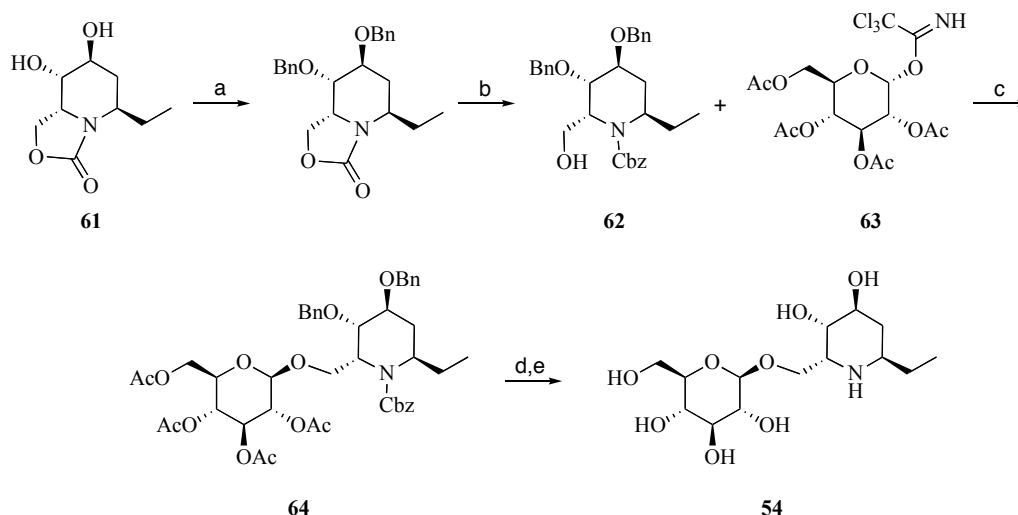
Nel 2003 Lebreton e *col.*<sup>55</sup> pubblicano la prima sintesi di 1-(*O*- $\beta$ -D-glucopiranosil)-5-deossiadenoforina (**54**) utilizzando come materia prima (*R*)-aldeide di Garner (**55**). La olefinazione di **55**, utilizzando la reazione di Horner-Wadworth-Emmons, permette ottenere la olefina *trans* **56**. La deprotezione completa porta alla formazione dell'ammino-alcol **57** che viene fatto reagire con propanale formando l'immina che non viene isolata e che viene trattata con bromuro di allilmagnesio per dare **58**. La funzione ammino alcolica viene protetta utilizzando carbonildiimidazolo (DCI) ottenendo cos  l'ossazolidinona **59**. La reazione di RCM, utilizzando il catalizzatore di Grubbs di 2<sup>a</sup> generazione, porta alla formazione della tetraidropiridina **60** che viene trattata con acido *m*-cloroperbenzoico. L'apertura dell'epossido viene eseguita utilizzando AcOH e l'acetile formatosi viene rimosso utilizzando carbonato potassico in metanolo ottenendo cos  il diolo **61**.



a) Benzilfosfonato de dietilo, *n*BuLi, THF, da -78 °C fino a t.a., 14 ore; b) HCl concentrato, MeOH, riflusso, 4 ore; c) Propanale, MgSO<sub>4</sub>, THF, t.a. quindi BrCH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>, THF, Et<sub>2</sub>O, da -78 °C fino a -10 °C, 6 ore; d) CDI, TEA, DCM, 18 ore; e) Grubb's 2<sup>a</sup> generazione, riflusso, 1 ora; f) *m*CPBA, DCM, da 0 °C fino a t.a., 72 ore; g) AcOH, 100 °C, 17 ore; h) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeOH, t.a., 3 ore.

<sup>55</sup> Felpina, F-X.; Boubekeur, K.; Lebreton, J. *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 1497.

Il composto **61** viene protetto con BrBn e l'ossazolidone viene aperto con NaOH a refluxo in metanolo. L'ammina libera viene protetta come Cbz ottenendo così l'intermedio chiave per la reazione di glicosilazione **62**. Quest'ultimo composto viene fatto reagire con *O*-(2,3,4,6-tetra-*O*-benzil- $\beta$ -D-glucopiranosil)tricloroacetimidato (**63**) e BF<sub>3</sub>.Et<sub>2</sub>O ottenendo così esclusivamente il  $\beta$ -glicoside **64**. La deprotezione totale di **64** porta alla formazione di 1-(*O*- $\beta$ -D-glucopiranosil)-5-deossiadenoforina (**54**).



a) NaH, BnBr, DMF, da 0 °C fino a t.a., 4 ore; b) 8N NaOH, MeOH, 95 °C, 24 ore quindi CbzCl, DCM, da 0 °C fino a t.a.; c) **64**, BF<sub>3</sub>.Et<sub>2</sub>O, DCM, -20 °C, 2 ore; d) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeOH, THF, H<sub>2</sub>O, t.a., 4 ore; e) H<sub>2</sub>, Pd(OH)<sub>2</sub>, MeOH, DCM, t.a. 4 ore.

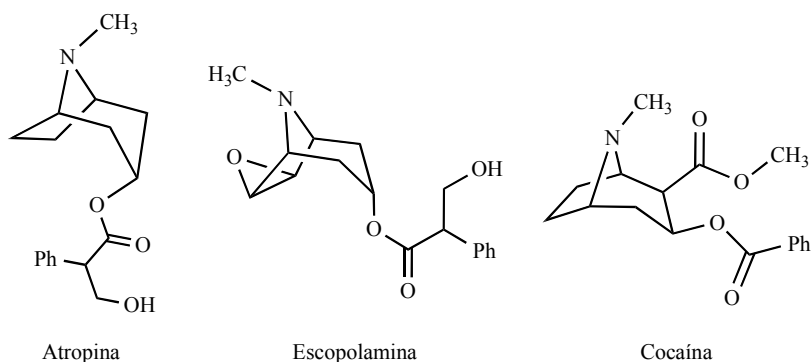
## 2.3.- SÍNTESIS DE ALCALOIDES NOR-TROPÁNICOS: CALISTEGINAS

### 2.3.1.- INTRODUCCIÓN

Los alcaloides tropánicos se encuentran mayoritariamente en plantas que pertenecen a la familia de las Solanacee. Sin embargo han sido aislados también en plantas pertenecientes a las familias de Convolvulaceae, Erythroxylaceae,

Proteaceae, Rhizophoraceae y ocasionalmente en las Euphorbiaceae, Cruciferae y Olacaceae.

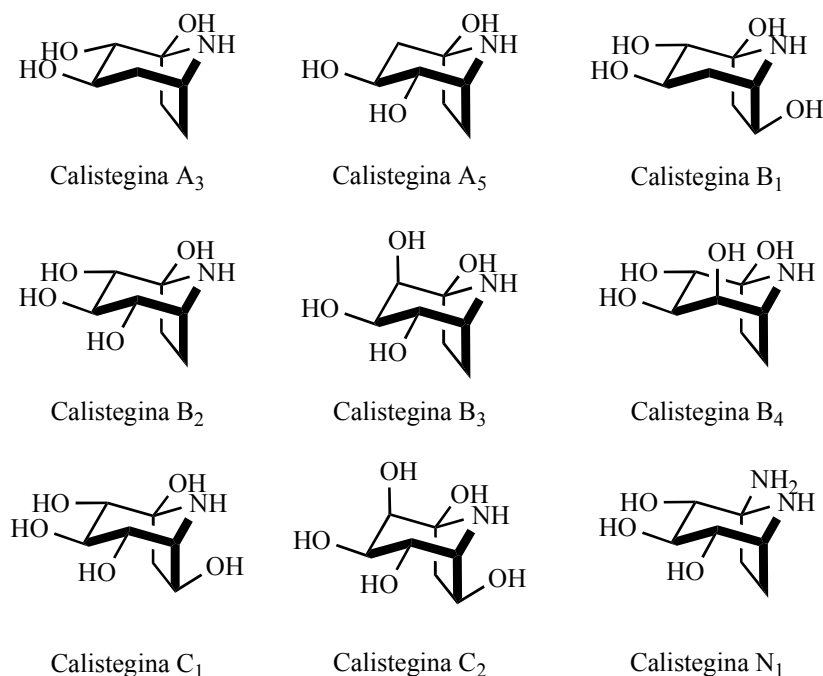
Estos alcaloides son aminas bicíclicas que combinan un anillo de piperidina (6 átomos) y un anillo de pirrolidina (5 átomos). En esta clase de compuestos se encuentran importantes alcaloides medicinales como la cocaína, la escopolamina y la atropina. En concreto, los géneros *Atropa*, *Datura*, *Duboisia*, *Hyoscyamus* e *Scopola* (de la familia de las Solanaceae) son ricos en atropina y hiosciamina. Los alcaloides *nor*-tropánicos difieren de los tropánicos por la ausencia del grupo *N*-metilo. Sin embargo hay una diferencia muy grande entre la actividad biológica de alcaloides tropánicos y *nor*-tropánicos. Los primeros, pueden ser simpático lítico, como la atropina y la escopolamina, o anestésico y simpático mimético, como por ejemplo la cocaína (Figura 1). Las calisteginas, sin embargo, se han mostrado eficientes inhibidores de glicosidasas. Aún así, en la biosíntesis de las calisteginas, se pueden encontrar enzimas y etapas metabólicas clásicas de la síntesis de alcaloides tropánicos.



**Figura 1**

Las calisteginas son alcaloides *nor*-tropánicos que presentan de 3 hasta 5 grupos hidroxilos en diferentes posiciones. El nombre de estos compuestos deriva de su descubrimiento<sup>28b</sup> en las raíces de *Calystegia sepium* (fam. Convolvulaceae). Se pudieron aislar y identificar 3 tipos de compuestos con diferentes grados de hidroxilación: calistegina A<sub>3</sub>, que presenta 3 grupos hidroxilos y las calisteginas B<sub>1</sub> y B<sub>2</sub>. Durante la investigación en las raíces de *Physalis alkekengi* se ha podido aislar un nuevo compuesto *nor*-tropánico

trihidroxiado que se ha llamado calistegina A<sub>5</sub> y otro alcaloide tetrahidroxiado que se ha nombrado calistegina B<sub>3</sub>.<sup>56</sup> En las raíces y en la corteza de *Morus alba* se ha aislado un pentahidroxinortropano la calistegina C<sub>1</sub><sup>57</sup> mientras que la calistegina B<sub>4</sub><sup>58</sup> y la calistegina C<sub>2</sub><sup>59</sup> se han encontrado en las raíces de la *Scopola japonica* y *Lycium chinense* respectivamente (Figura 2).



**Figura 2**

La elucidación estructural de estos compuestos se ha llevado a cabo utilizando la espectroscopía de masas de alta resolución (HRMS), resonancia magnética de protón y carbono (RMN), incluyendo estudios de RMN exhaustivo (NOE, HMQC, HMBC, COSY). Además se ha utilizado la técnica de dicroísmo circular (CD) para establecer la configuración absoluta de las

<sup>56</sup> Asano, N.; Kato, A.; Oseki, K.; Kizu, H.; Matsui, K. *Eur. J. Biochem.*, **1995**, 229, 369.

<sup>57</sup> Asano, N.; Oseki, K.; Tomioka, E.; Kizu, H.; Matsui, K. *Carbohydr. Res.*, **1994**, 259, 243.

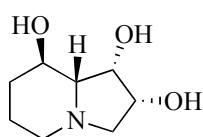
<sup>58</sup> Asano, N.; Kato, H.; Kizu, H.; Matsui, K.; Watson, A.A.; Nash, R.J. *Carbohydr. Res.*, **1996**, 293, 195.

<sup>59</sup> Asano, N.; Kato, A.; Miyauchi, M.; Kizu, H.; Tomimori, T.; Matsui, K.; Nash, R.J.; Molyneux, R.J. *Eur. J. Biochem.*, **1997**, 248, 296.

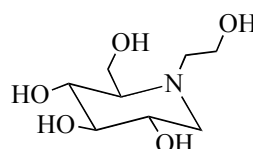
calisteginas. En 1996 se ha publicado una excelente revisión<sup>11</sup> donde se pueden encontrar todos los datos espectroscópicos de las calisteginas aisladas hasta aquel entonces (A<sub>3</sub>, A<sub>5</sub>, A<sub>6</sub>, B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>3</sub>, B<sub>4</sub>, C<sub>1</sub>, N<sub>1</sub>).

### 2.3.2.- ACTIVIDAD BIOLÓGICA

Las calisteginas son sustancias que inhiben las glicosidasas con una buena selectividad hacia algunas glicosidasas en concreto. Esta actividad es fuerte en las mayorías de los casos. Por ejemplo, la calistegina B<sub>2</sub> presenta un K<sub>i</sub> = 0.86 μM frente a la α-galactosidasa (semilla de café) mientras que la calistegina B<sub>1</sub> presenta una K<sub>i</sub> = 0.45 μM frente a la β-glicosidasa (almendra).<sup>59</sup> Esta significativa actividad biológica es comparable a la de otros alcaloides como la swainsonina que presenta un K<sub>i</sub> = 2 μM frente a la α-manosidasa humana.<sup>60</sup> El fármaco derivado de la desoxinojirimicina denominado miglitol<sup>®</sup> presenta una K<sub>i</sub> = 0.11 μM frente a la sucrasa de ratas.<sup>61</sup>



swainsonina



miglitol

Las calisteginas, como muchos inhibidores de glicosidasas, compiten con el sustrato con el sitio activo del enzima como se puede deducir en estudios de interacciones cinéticas.<sup>59,62</sup> Sin embargo hay dos excepciones: la calistegina N<sub>1</sub> y el 3-O-β-D-glucósido de la calistegina B<sub>1</sub> (**51**) que son inhibidores no competitivos.<sup>63</sup>

<sup>60</sup> Cenci di Bello, I.; Fleet, G.; Namgoong, S.K.; Tadano, K.; Winchester, B. *J. Biochem.*, **1989**, *259*, 855.

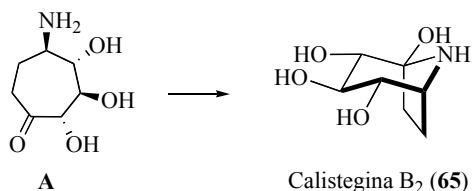
<sup>61</sup> Lembcke, B.; Folsch, U.R.; Creutzfeldt, W. *Digestion*, **1985**, *31*, 120.

<sup>62</sup> Asano, N.; Kato, A.; Yokoyama, Y.; Miyauchi, M.; Yamamoto, M.; Kizu, H.; Matsui, K. *Carbohydr. Res.*, **1996**, *284*, 169.

<sup>63</sup> Asano, N.; Kato, A.; Kizu, H.; Matsui, K.; Griffiths, R.C.; Jones, M.G.; Watson, A.A.; Nash, R.J. *Carbohydr. Res.*, **1997**, *304*, 173.

### 2.3.3.- SÍNTESIS DE LA CALISTEGINA B<sub>2</sub>

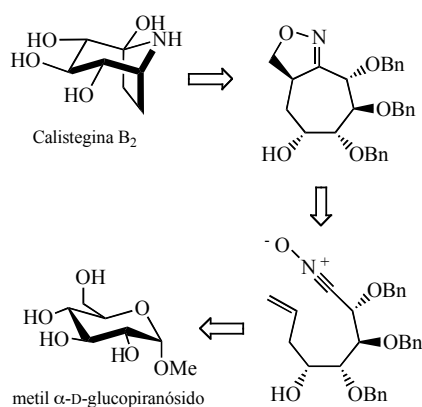
En la literatura existen diferentes síntesis de la calistegina B<sub>2</sub>, en todas el intermedio clave para la formación del esqueleto *nortropánico* es la (2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-5-amino-2,3,4-trihidroxicicloheptanona (A).



Para la síntesis de este intermedio se han utilizado diferentes estrategias, aunque en todas ellas se ha utilizado la D-glucosa como material quirál de partida.

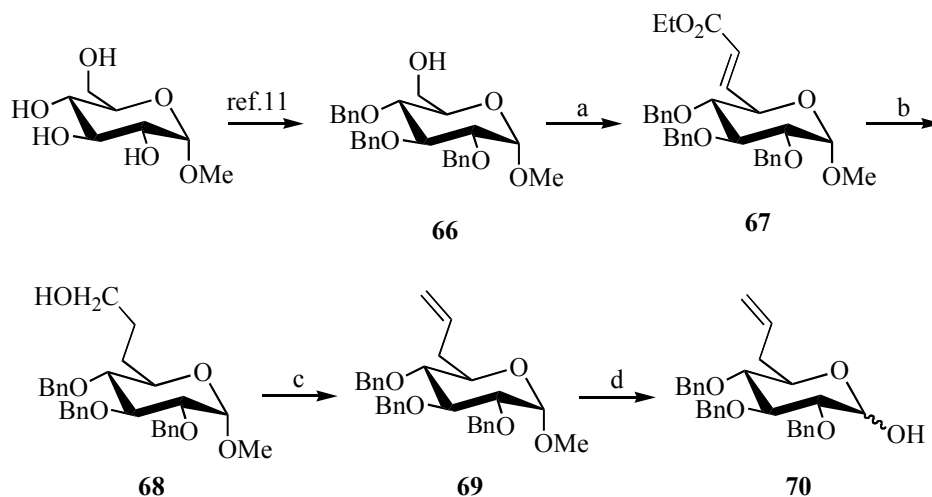
#### 2.3.3.1.- Síntesis de la calistegina B<sub>2</sub>: cicloadición intramolecular de una olefina a un nitrilóxido derivado de la D-glucosa

Esta ruta sintética<sup>64</sup> se basa en la formación del anillo de siete miembros a través de una cicloadición intramolecular 1-3 dipolar, como se ilustra en el siguiente esquema de retrosíntesis.



<sup>64</sup> a) Doclus, O.; Durèault, A.; Depezay, J.C. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, 33, 1059; b) Doclus, O.; Mondange, M.; Darèault, A.; Depezay, J.C. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, 33, 8061.

La síntesis planeada comienza con la preparación del aldehído olefínico **70**, el cual se prepara fácilmente a partir del asequible y barato metil  $\alpha$ -D-glucopiranosido.<sup>65</sup> Éste se transforma en el derivado **66**, que se oxida en las condiciones de Swern y se somete a una reacción de Wittig para dar el ester insaturado **67**, que es completamente reducido hasta el alcohol saturado **68**. La yodación de **68** y su tratamiento con *tert*-butóxido de potasio lleva a la formación del piranosido olefínico **69**. La acetólisis de **69** lleva a la formación de 6-desoxi-6-vinil-D-glucopiranososa (**70**).



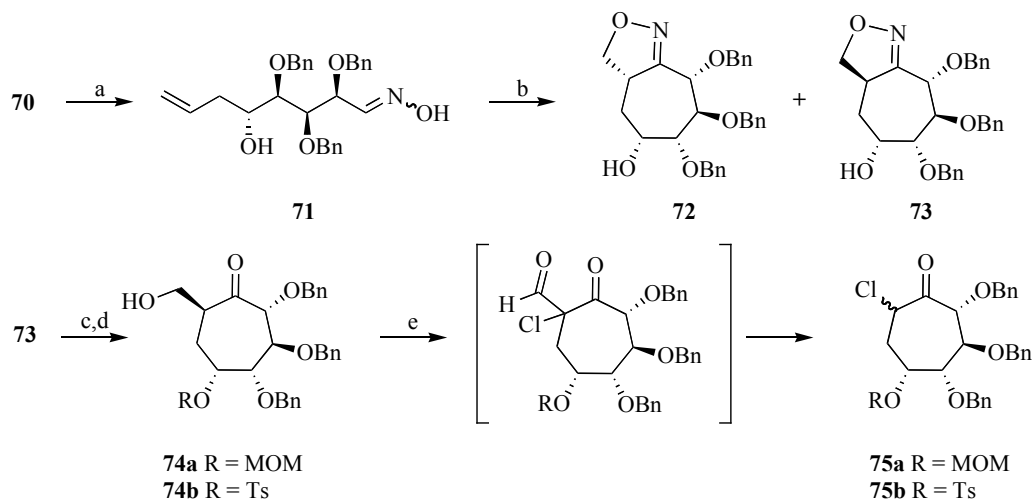
a) DMSO/(COCl)<sub>2</sub>, -78°C, Et<sub>3</sub>N, -78°C hasta -40°C, después Ph<sub>3</sub>=CHCO<sub>2</sub>Et, -40°C hasta t.a.;  
 b) H<sub>2</sub>, Ni-Ra, MeOH, t.a., después AlLiH<sub>4</sub>, Et<sub>2</sub>O, 0°C hasta t.a.; c) I<sub>2</sub>, PPh<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Py, 0°C, después *t*-BuOK, THF, t.a.; d) Ac<sub>2</sub>O, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (cat), CHCl<sub>3</sub>, t.a., después MeONa, MeOH, t.a.

La piranososa **70** se trata con NH<sub>2</sub>OH.HCl y CH<sub>3</sub>ONa a reflujo en MeOH obteniéndose la oxima **71**. La cicloadición intramolecular se ha realizado utilizando 1.75 M NaOCl acuoso en DCM obteniéndose las isoxazolinas **72** y **73**. Este último compuesto se protege como éter metoximetílico o como tosilato. La hidrogenólisis del anillo isoxazolinico lleva a la formación de los cetoalcoholes **74a** y **74b** que se someten a oxidación bajo las condiciones de Swern con un gran exceso de reactivo, obteniéndose una mezcla diastereomérica de las  $\alpha$ -clorocetonas **75a** y **75b**. Probablemente **75a** y **75b** se forman a partir de

<sup>65</sup> Bernet, B.; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta*, **1979**, 62, 1990.

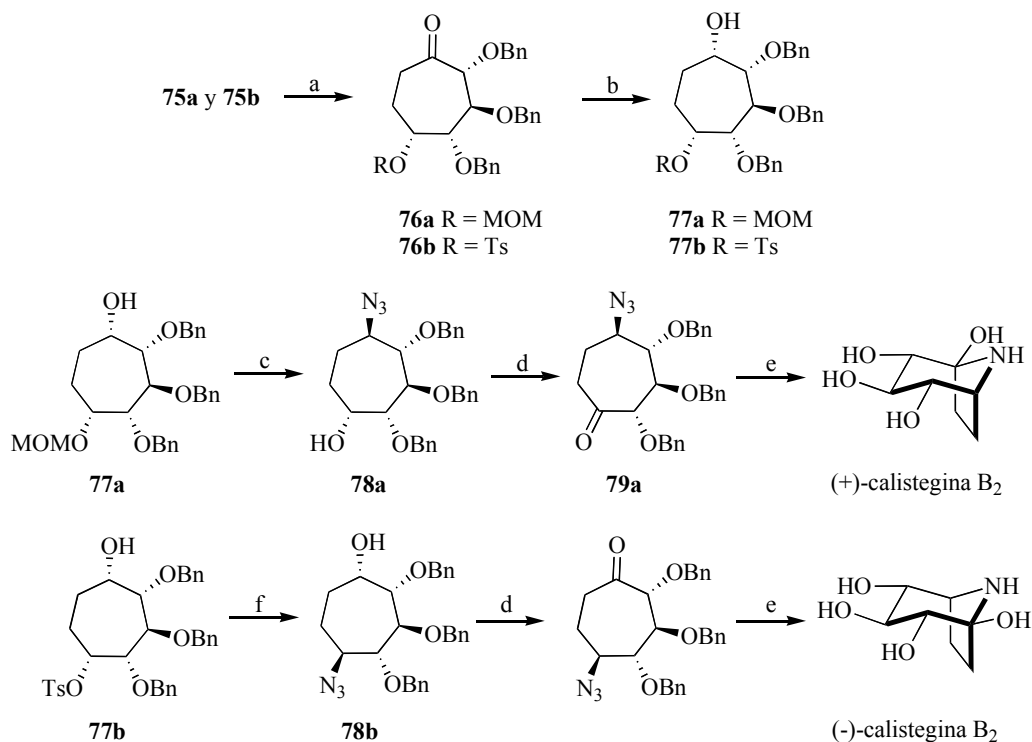


intermedio  $\alpha$ -formil- $\alpha$ -clorocetona que se obtiene por oxidación y cloración electrofílica concomitante. La pérdida del grupo formilo, promovida por la presencia de cloro, ocurre “in situ” a través de una reacción de retro Claisen.



a)  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ ,  $\text{CH}_3\text{ONa}$ ,  $\text{MeOH}$ , reflujo, 3 h.; b)  $\text{NaOCl}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 20 h., t.a.; c)  $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{Cl}$ ,  $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , t.a. o  $\text{TsCl}$ ,  $\text{Py}$ , t.a.; d)  $\text{H}_2$ ,  $\text{Ni-Ra}$ ,  $\text{MeOH}:\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{B}(\text{OH})_3$ ; e) exceso  $\text{DMSO}/(\text{COCl})_2$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $-60^\circ\text{C}$ .

El tratamiento de las  $\alpha$ -clorocetonas **75a** y **75b** con cinc en etanol da lugar a las cetonas **76a** y **76b**. Estos últimos compuestos se reducen con hidruro de diisobutilaluminio para dar los cicloheptoles **77a** y **77b**. El compuesto **77a** se somete a una reacción de inversión de Mitsunobu mediada por cinc para dar el azidoalcohol **78a** que se oxida bajo las condiciones de Swern obteniéndose la azidocetona protegida **79a**. Finalmente, la hidrogenolisis catalítica de **79a** con  $\text{Pd-C}$  en ácido acético lleva a la formación de la (+)-calistegina  $\text{B}_2$ . Por otra parte, el compuesto **77b** se trata con  $\text{N}_3\text{Na}$  en  $\text{DMF}$  para dar el azidoalcohol **78b**. Éste se oxida utilizando la reacción de Swern y se hidrogena obteniéndose así la (-)-calistegina  $\text{B}_2$ .

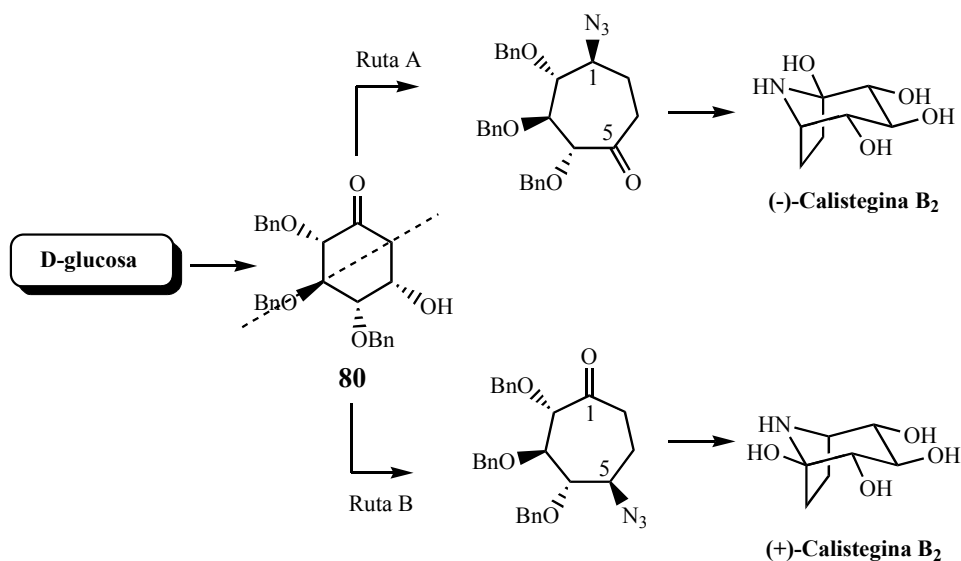


a) Zn, TMEDA, AcOH, EtOH, 2 h; b) DIBAL, Et<sub>2</sub>O, -50 °C; c) 1. ZnN<sub>6</sub>, 2Py, PPh<sub>3</sub>, DIAD; 2. MeOH, H<sup>+</sup>; d) DMSO/(COCl)<sub>2</sub>, Et<sub>3</sub>N, -60 °C; e) H<sub>2</sub>, Pd-C, AcOH acuoso; f) NaN<sub>3</sub>, DMF, 80 °C.

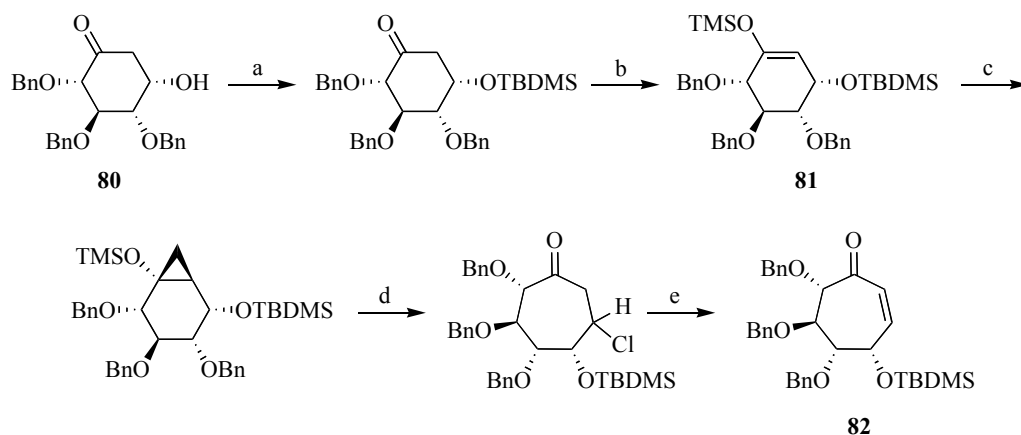
### 2.3.3.2.- Síntesis de la calistegina B<sub>2</sub>: reacción de Ferrier y alargamiento regioespecífico de una ciclohexanona polisustituida

En el año 1994, Boyer y Lallemand<sup>66</sup> sintetizan la calistegina B<sub>2</sub> a partir de la D-glucosa. El paso clave es una transposición de Ferrier que permite la formación de una ciclohexanona polisustituida. El alargamiento de la cadena se realiza a través de una ciclopropanación de Simmons-Smith seguida de tratamiento con FeCl<sub>3</sub>. El átomo de nitrógeno se introduce como azida al C-1 (ruta A) y al C-5 (ruta B) obteniéndose respectivamente (-)-calistegina B<sub>2</sub> y (+)-calistegina B<sub>2</sub>.

<sup>66</sup> Boyer, F-D.; Lallemand, J-Y. *Tetrahedron*, **1994**, *50*, 10443.



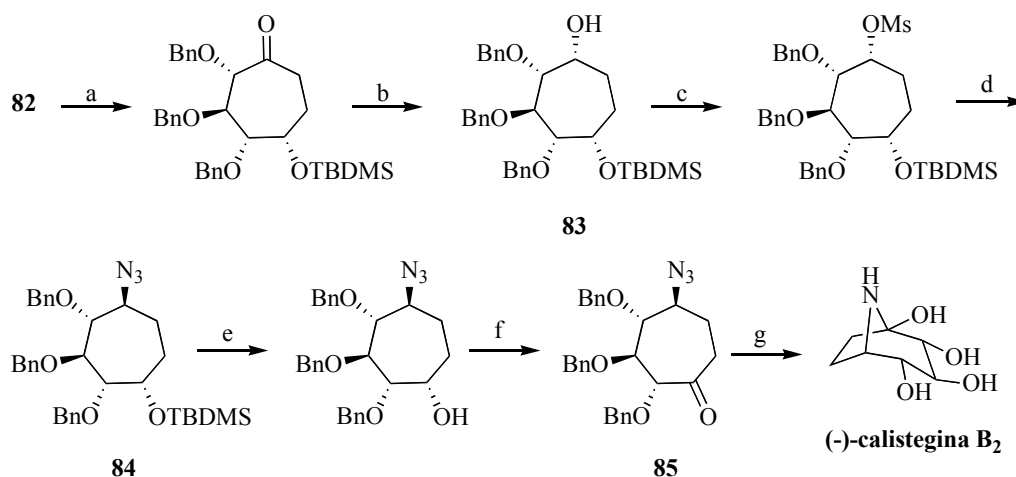
El intermedio **80** se prepara a partir del metil  $\alpha$ -D-glucopiranosido a través de reacciones clásicas de carbohidratos.<sup>67</sup> Éste se protege como silil éter y se trata con LDA a  $-70^{\circ}\text{C}$  obteniéndose el enol que se hace reaccionar con CITMS para dar **81** como producto mayoritario. El alargamiento del ciclo se realiza a través de una reacción de Simmons-Smith seguida de tratamiento con  $\text{FeCl}_3$ . El compuesto así obtenido se somete a deshalogenación obteniéndose **82**.



<sup>67</sup> Kohn, A; Schmidt, R.R. *Liebigs Ann. Chem.*, **1987**, 1045.

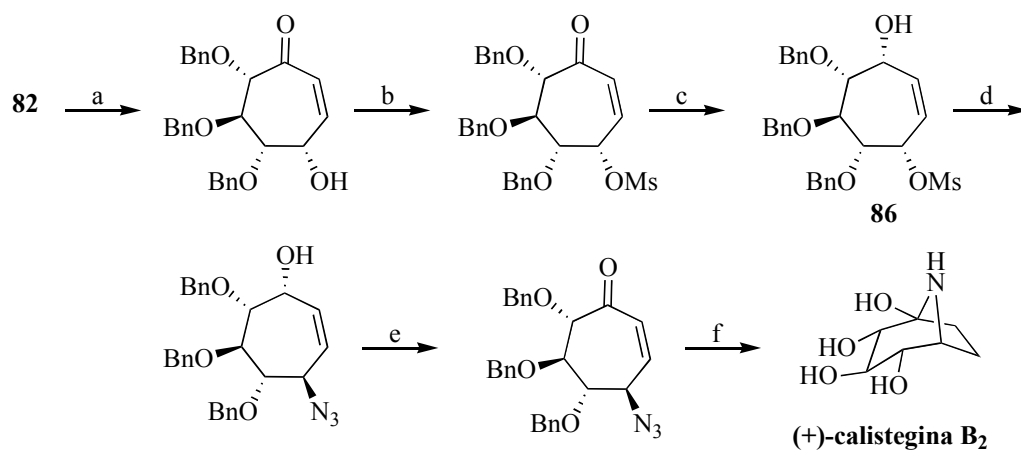
a) TBDMSOTf, 2,6-lutidine, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; b) LDA, TMSCl, THF, -70°C; c) Et<sub>2</sub>Zn, CH<sub>2</sub>I<sub>2</sub>, tolueno, 0°C; d) FeCl<sub>3</sub>, DMF, 70°C; e) AcONa, MeOH, reflujo.

El compuesto **82** se somete a hidrogenación selectiva para dar la cetona correspondiente, que se reduce con DIBAL a -60°C obteniéndose **83** con un elevado control estereoquímico. Este último compuesto se somete a mesilación y se trata con azida de litio obteniéndose **84**. La desprotección selectiva del silil éter lleva al correspondiente alcohol que se oxida con PCC para dar **85**. Este último se desprotege totalmente obteniéndose la (-)-calistegina B<sub>2</sub>.



a) H<sub>2</sub>, Pd/C 10%, EtOH; b) DIBAL, éter, -60°C; c) MsCl, DMAP, Py; d) NaN<sub>3</sub>, DMF, 80°C; e) TBAF, THF; f) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, PCC; g) H<sub>2</sub> Pd-C, AcOH/H<sub>2</sub>O después NaOH, H<sub>2</sub>O pH=11.

Con el fin de sintetizar la (+)-calistegina B<sub>2</sub>, el compuesto **82** se trata con TBAF·3H<sub>2</sub>O obteniéndose el alcohol correspondiente. Este último se convierte en el mesil derivado y se reduce selectivamente para dar el alcohol alílico **86**. Éste se trata con azida de litio y se reduce totalmente para dar la (+)-calistegina B<sub>2</sub>.

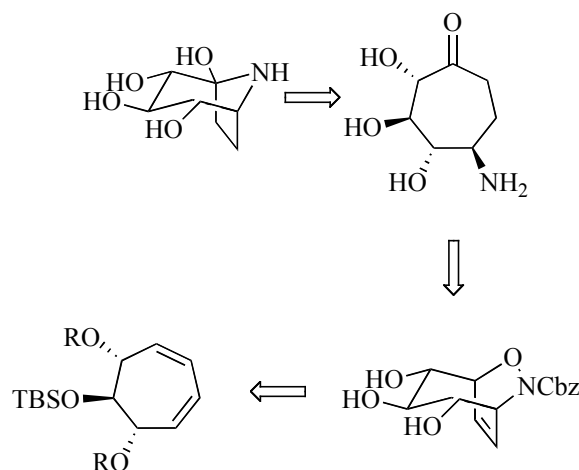


a) TBAF·3H<sub>2</sub>O, THF; b) MsCl, Py; c) DIBAL, éter, -60°C; d) NaN<sub>3</sub>, DMF, t.a.; e) reactivo de Dess-Martin, Py, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, t.a.; f) H<sub>2</sub> Pd/C, AcOH/H<sub>2</sub>O después NaOH/H<sub>2</sub>O pH=11.

### 2.3.3.3.- Síntesis de la calistegina B<sub>2</sub>: formación del esqueleto *nor*-tropánico a través de una hetero Diels-Alder

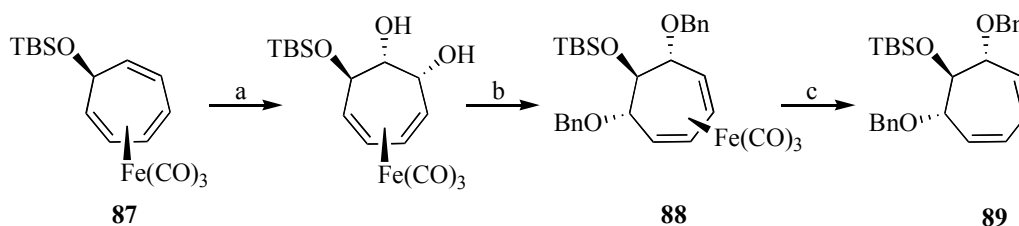
En esta ruta sintética<sup>68</sup> el paso clave es una reacción de hetero Diels-Alder. Esta cicloadición [4+2] prevé la reacción de un grupo nitroso sobre un esqueleto cicloheptadiénico, lo cual permite la introducción de la función amina y del grupo hidroxilo simultáneamente y con la estereoquímica correcta como se puede apreciar en el esquema de retrosíntesis.

<sup>68</sup> Souliè, J.; Faitg, T.; Betzer, J-F.; Lallemand, J-Y. *Tetrahedron*, **1996**, 52, 15137.



El cicloheptadieno necesario para la reacción de Diels-Alder se obtiene con el método propuesto por Pearson<sup>69</sup> con algunas modificaciones.

El compuesto **87** puede ser convertido en un *cis*-diol por tratamiento con tetróxido de osmio. Al diol resultante se le aplica la metodología de Pearson y se obtiene un triol con los grupos hidroxilos protegidos (**88**). El grupo  $\text{Fe}(\text{CO})_3$  actúa en esta serie de reacciones como protector del dieno. Su eliminación se consigue por tratamiento con óxido de trimetilamina para dar **89**.

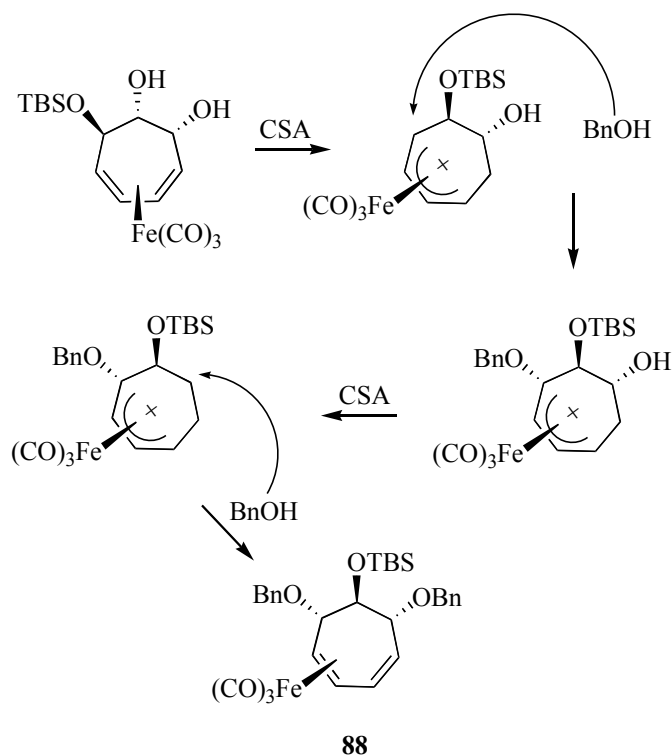


a)  $\text{OsO}_4$  cat., NMO, acetona-agua (9:1); b)  $(\text{BnO})_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$ -acetona, (1:1), CSA cat.; c)  $(\text{CH}_3)_3\text{NO}$ , acetona.

El grupo  $\text{Fe}(\text{CO})_3$  además de actuar como protector, tiene el papel de estabilizar el carbocatión que se forma como intermedio en la etapa b. Este carbocatión se trata con alcohol bencílico en medio ácido en condiciones

<sup>69</sup> Pearson, A. J.; Srinivasan, K. *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 3965.

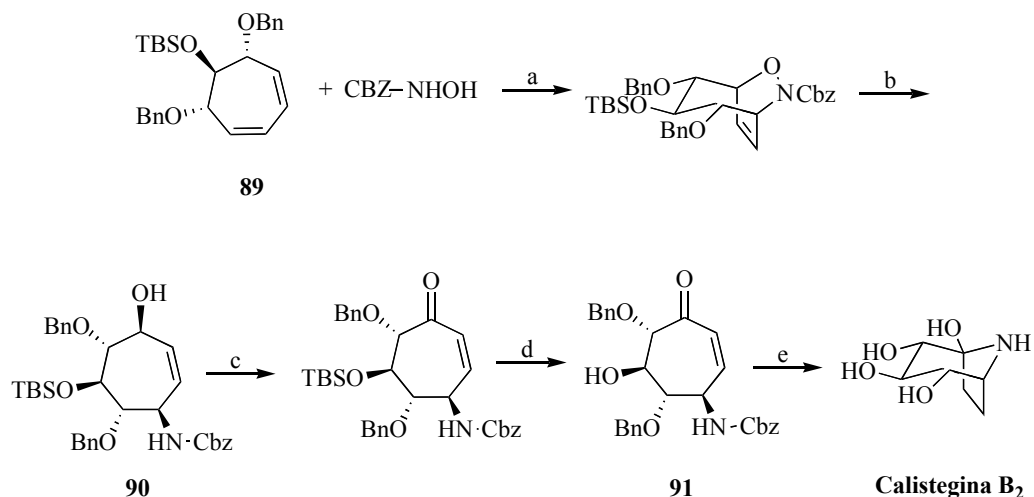
anhidras. El alcohol bencílico se produce “in situ” por hidrólisis del 2,2-benciloxipropano (Figura 3).



**Figura 3**

El compuesto **89** se somete a reacción de Diels-Alder. La ruptura del enlace O-N se puede llevar a cabo de distintas maneras.<sup>70</sup> En este caso una buena solución es el uso de  $\text{Mo}(\text{CO})_6$ . El compuesto **90** se oxida entonces con PCC y se trata con MeCN-HF para eliminar el TBS y dar el compuesto **91**. Éste se somete a hidrogenación catalítica lo cual lleva a la calistegina B<sub>2</sub>.

<sup>70</sup> Cicchi, S.; Goti, A.; Guarda, A.; De Sarlo, F. *Tetrahedron Lett.*, **1990**, 112, 6316.



a)  $(n\text{-C}_4\text{H}_9)_4\text{N}$ ,  $\text{IO}_4$ ,  $0^\circ\text{C}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; b)  $\text{Mo}(\text{CO})_6$ ,  $\text{MeCN-H}_2\text{O}$  (9:1), reflujo; c) PCC,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; d)  $\text{MeCN-HF}$  (95:5); e)  $\text{H}_2$ , Pd/C 10%, MeOH.

#### 2.3.3.4.- Síntesis de la calistegina B<sub>2</sub>: formación del esqueleto *nor*-tropánico a través de una reacción de metátesis con cierre de anillo (RCM)

En esta ruta sintética<sup>71</sup> el intermedio clave es un derivado insaturado de la D-glucosa que se somete a una reacción de RCM. Esta última reacción se lleva a cabo utilizando un catalizador de rutenio desarrollado por R. H. Grubbs. Esta clase de catalizadores Ru-carbeno tienen mucha importancia ya que tienen una buena reactividad en condiciones suaves y también porque presentan una tolerancia significativa a varios grupos funcionales. Además la actividad catalítica no disminuye en presencia de aire o impurezas del disolvente.

Con el descubrimiento de catalizadores eficientes, esta reacción ha demostrado ser un instrumento potente para la formación de nuevos enlaces C-C. El número de aplicaciones ha aumentado en los últimos años. De relevante importancia es el hecho de que esta reacción no necesita reactivos adicionales, aparte de la cantidad necesaria de carbeno metálico. El único producto secundario en la mayoría de los casos es una olefina volátil como el etileno.

<sup>71</sup> Boyer, F-D.; Hanna, I. *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 1275.

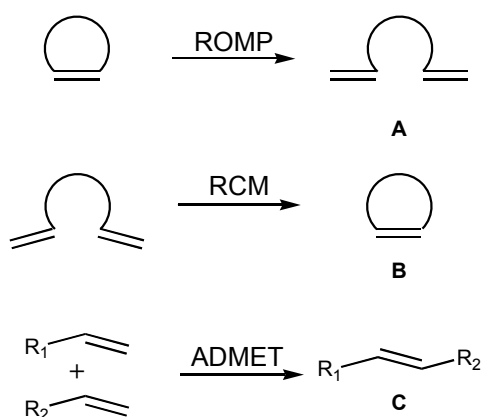


---

La reacción de metátesis olefínica se clasifica en tres tipos distintos de procesos:

- Ring-opening metathesis polymerization (ROMP)
- Ring-closing metathesis (RCM)
- Acyclic diene metathesis polymerization (ADMET)

En la Figura 4 se pueden observar los tres tipos de reacciones.



**Figura 4**

En los últimos años la reacción de RCM ha sido utilizada muy a menudo para la síntesis de anillos medios o grandes. Esto se debe al desarrollo de catalizadores que toleran un gran número de grupos funcionales.

Uno de lo más importantes catalizadores fue desarrollado por Schrock y sus colaboradores. Se trata de un catalizador de molibdeno<sup>72</sup> (Figura 5).

---

<sup>72</sup> Jorgensen, M.; Hadwiger, P.; Madsen, R.; Stutz, A.E.; Wrodnigg, T.M. *Curr. Org. Chem.*, **2000**, *4*, 565.

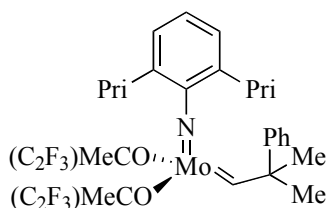


Figura 5

Una de las mayores ventajas de este compuesto es su fuerte reactividad. Modulando el alcóxido enlazado al molibdeno se puede variar la reactividad. Sin embargo, esta molécula presenta varias desventajas: no tolera los grupos funcionales, es muy sensible al aire (hay que utilizar disolvente desgasado), es inestable al calor<sup>73</sup> y al almacenamiento, es también muy costosa.

La introducción de los catalizadores de rutenio, descubiertos por el Profesor Grubbs,<sup>74,75</sup> ha significado un importante paso adelante en el estudio de la metátesis olefínica (Figura 6).

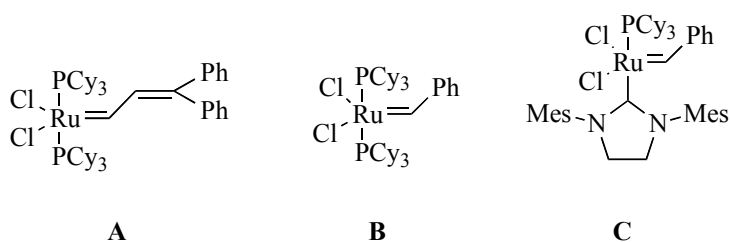


Figura 6

Estos catalizadores Ru-carbeno muestran una gran reactividad en las reacciones de RCM y ROMP en condiciones suaves. También han demostrado una buena tolerancia hacia diferentes grupos funcionales. La actividad catalítica

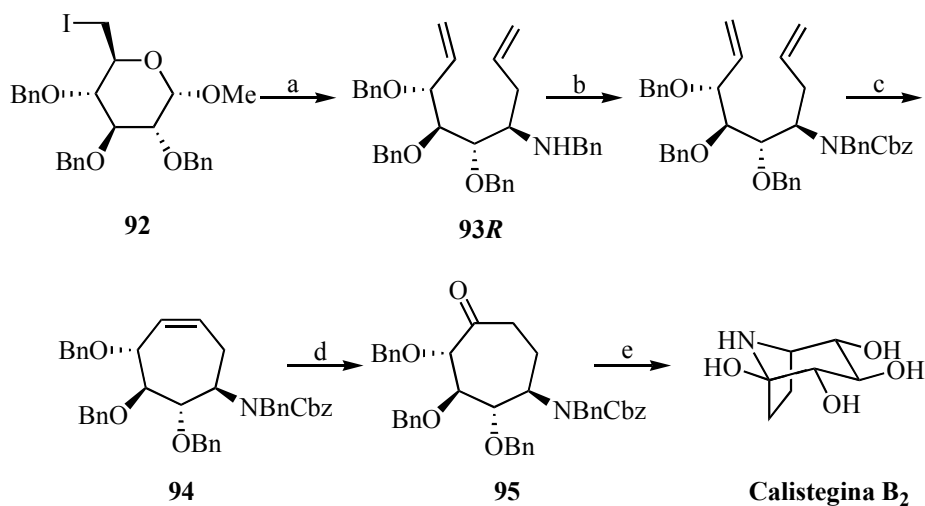
<sup>73</sup> Fu, G.C.; Nguyen, S.T.; Grubbs, R.H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 9856.

<sup>74</sup> Nguyen, S.T.; Johnson, L.K.; Grubbs, R.H.; Ziller, J.W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 3974.

<sup>75</sup> Schawb, P.; Grubbs, R.H.; Ziller, J.W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 100.

no se reduce en presencia de aire o impurezas menores del disolvente. Son moléculas que pueden ser conservadas durante varias semanas sin una notable descomposición.

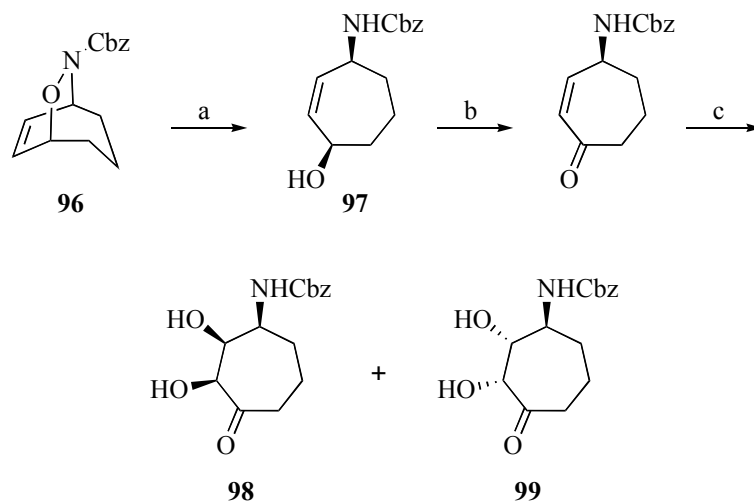
Una posibilidad sintética<sup>71</sup> para obtener un compuesto cíclico y poli hidroxilado partiendo de un azúcar, está en una reacción dominó mediada por cinc. El 6-desoxi-6-yodo derivado **92** se trata con cinc y bencilamina en el sonicador. Al mismo tiempo se añade lentamente el bromuro de alilo y se forma el aminodieno **93** que se presenta como una mezcla de diastereómeros que se separan por cromatografía. Se procede protegiendo el grupo amino del compuesto **93R** con CbzCl y sometiendo a RCM para dar **94**. Este último compuesto se trata con borano y posteriormente se oxida para obtener la cetona **95**. Una hidrogenación catalítica lleva a la formación de una aminocicloheptanona que, por ciclación intramolecular, da la calistegina B<sub>2</sub>.



a) Zn, BnNH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>=CHCH<sub>2</sub>Br, THF, ultrason., 40°C; b) CbzCl, KHCO<sub>3</sub>, EtOAc/H<sub>2</sub>O; c) 2% Cat. de Grubbs 2<sup>a</sup> Gen, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, t.a.; d) BH<sub>3</sub>·THF, THF, -40°C → 0°C después H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/NaOH, 0°C después reactivo de Dess-Martin, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, t.a.; e) H<sub>2</sub>, Pd(OH)<sub>2</sub>/C, THF, H<sub>2</sub>O.

### 2.3.4.- Síntesis de calisteginas 6,7-dihidroxiladas

Esta ruta sintética<sup>76</sup> utiliza como intermedio clave para la formación del esqueleto *nor*-tropánico el bicyclo **96**.<sup>77</sup> Éste se transforma en el alcohol **97** utilizando  $\text{Mo}(\text{CO})_6$  para romper el enlace N-O. La oxidación del alcohol hasta cetona se realiza utilizando la oxidación de Jones y la hidroxilación de la cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada lleva a la formación de **98** y **99** en una proporción 5:2.

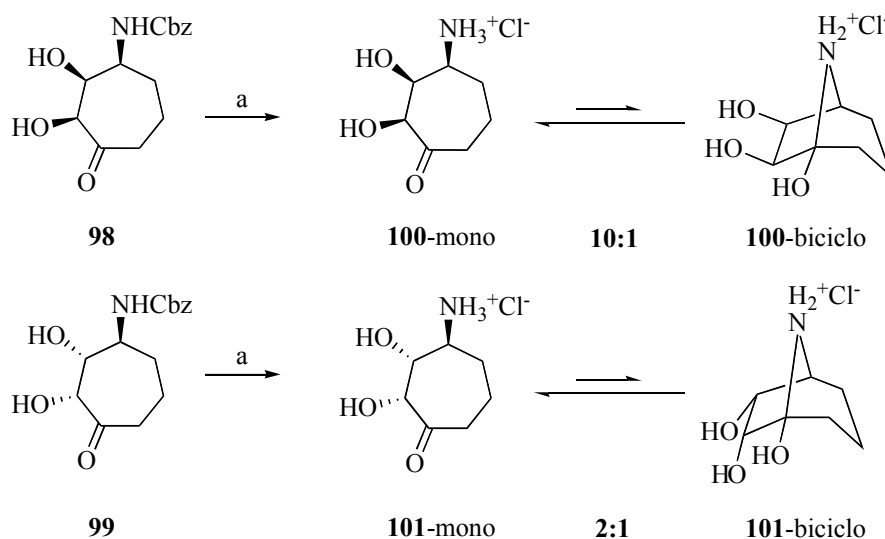


a)  $\text{Mo}(\text{CO})_6$ , MeCN- $\text{H}_2\text{O}$  (9:1), reflujo; b) Reactivo de Jones, acetona,  $0^\circ\text{C}$ , 5 minutos; c)  $\text{OsO}_4$ , NMO, acetona/ $\text{H}_2\text{O}$ , t.a., 24 h.

La desprotección de **98** y **99** lleva a la formación del compuesto **100** y **101**. Los espectros RMN indican que **100** y **101** se presentan mayoritariamente en la forma monocíclica: **100**-mono:**100**-bicyclo 10:1 y **101**-mono:**101**-bicyclo 2:1.

<sup>76</sup> Groetzl, B.; Handa, S.; Malpass, J.R. *Tetrahedron Lett.*, **2006**, *47*, 9147.

<sup>77</sup> Justice, D.E.; Malpass, J.R. *Tetrahedron*, **1993**, *49*, 2559.



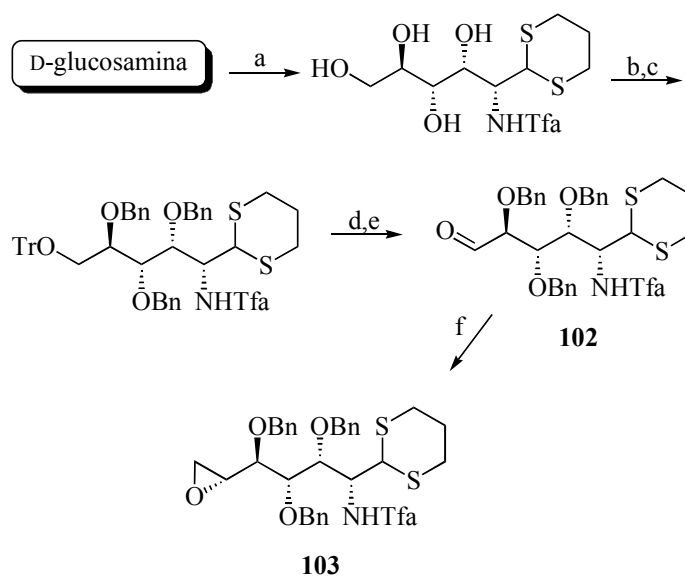
a) H<sub>2</sub>, Pd(OAc)<sub>2</sub>, EtOH/AcOH 18:1, t.a., después H<sub>2</sub>O/HCl.

### 2.3.5.- Síntesis de la Calistegina B<sub>3</sub>: ciclación utilizando el método de Corey-Seebach

En esta ruta sintética<sup>78</sup>, el átomo de nitrógeno ya se encuentra presente en el material de partida, la D-glucosamina. Ésta se transforma en N-trifluoroacetil D-glucosamina<sup>79</sup> y se protege selectivamente con cloruro de tritilo. Los hidroxilos secundarios son protegidos como bencil éteres. La eliminación del grupo tritilo y la subsiguiente oxidación con el reactivo de Dess-Martin lleva a la formación del correspondiente aldehído **102**. La epoxidación de **102** utilizando la reacción de Corey-Chaykovsky, da lugar a la formación de un solo producto **103**. La cara *si* del grupo carbonilo está bloqueada por los grupos bencilos en 3 y 4. Esto conlleva que la cara *re* sea susceptible de un ataque nucleófilo. El resultado es una total diastereoselectividad.

<sup>78</sup> Chen, Y-L.; Redlich, H.; Bergander, K.; Frohlich, R. *Org. & Biomol. Chem.*, **2007**, *5*, 3330.

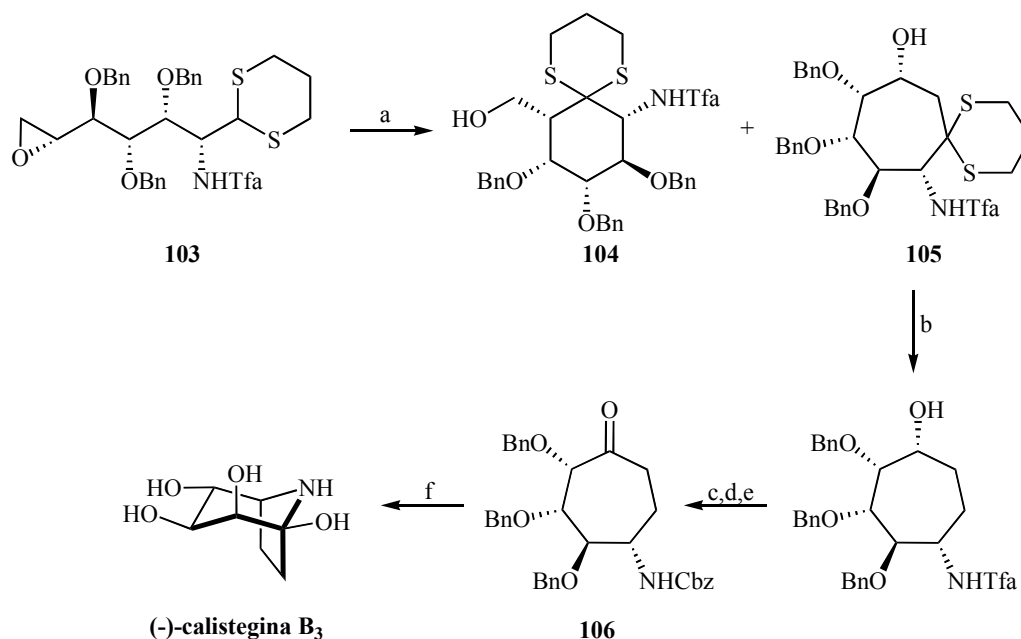
<sup>79</sup> a) Chen, Y-L.; Leguijt, R.; Redlich, H. *Carbohydr. Chem.*, **2007**, *26*, 279; b) Chen, Y-L.; Leguijt, R.; Redlich, H. *Synthesis*, **2006**, *13*, 2242.



a) Ref. 79; b) ClTr, Py, DMAP, t.a., 2 días; c) ClBn, NaH, *n*-Bu<sub>4</sub>NI, THF, t.a., 2 días; d) MeOH, EtOAc, *p*-TsOH hidrato, t.a., 2 días; e) Reactivo de Dess-Martin, DCM, t.a., 1 h.; f) DMSO, NaH, Me<sub>3</sub>S=OI, t.a. 90 min.

El epóxido **103**, se somete a ciclación utilizando el método de Corey-Seebach.<sup>80</sup> Cuando **103** se trata con 2.5 eq. de *n*-BuLi, se forman los productos **104** y **105** en una proporción de 2:1. La desulfuración con Ni-Raney en **105**, seguido del cambio del grupo protector en el amino y de una oxidación, da la cetona **106** que, por hidrogenólisis, cicla para dar la (-)-calistegina B<sub>3</sub>.

<sup>80</sup> Corey, E.J.; Seebach, D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1965**, *4*, 1075; Seebach, D.; Jones, N.R.; Corey, E.J. *J. Org. Chem.*, **1968**, *33*, 300.



a) *n*-BuLi, THF, -10°C, 3 h.; b) H<sub>2</sub>, Ni-Raney, EtOH, reflujo, 1 h.; c) Ba(OH)<sub>2</sub>·8H<sub>2</sub>O, H<sub>2</sub>O/MeOH, 80°C, 1 h.; d) ClCbz, NaHCO<sub>3</sub>, 2 h.; e) Reactivo de Dess-Martin, DCM, t.a., 1 h.; f) H<sub>2</sub>, Pd-C, THF-H<sub>2</sub>O, t.a. 18 h, después HCl, t.a., 3 días.

### 2.3.6.- Síntesis de análogos de calisteginas: formación del esqueleto *nor*-tropánico a través de una cicloadición intramolecular nitrona-alqueno (INAC) controlada por *trans*-acetónido

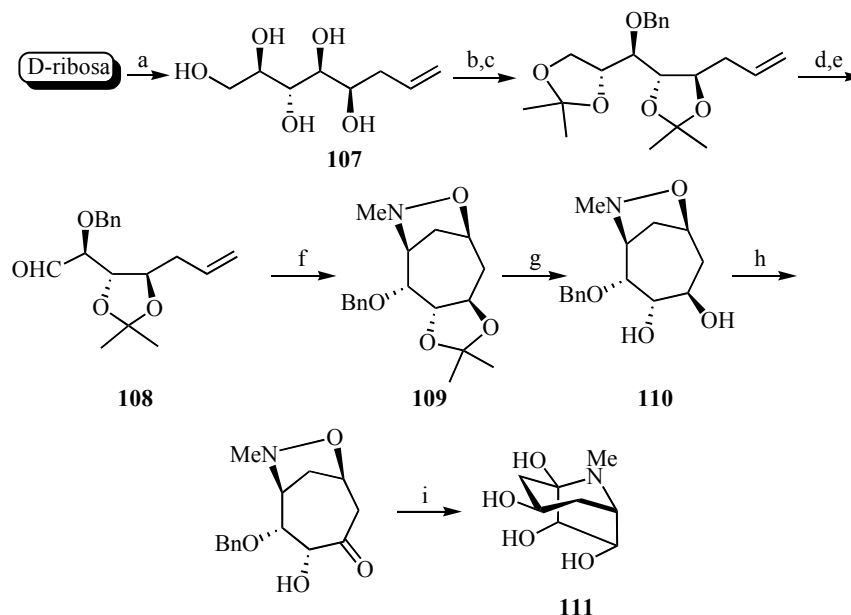
En el 2007 se publica<sup>81</sup> esta interesante síntesis de análogos de calisteginas utilizando D-ribosa y D-xilosa como materiales quirales de partida.

Una alilación mediada por indio en medio acuoso lleva a la formación del alqueno **107**<sup>82</sup> que se convierte en el aldehído **108** a través de una serie de protecciones-desprotecciones y una ruptura oxidativa con NaIO<sub>4</sub>. El compuesto **108** se trata con metilhidroxilamina para dar la nitrona correspondiente que

<sup>81</sup> Shing, T.K.M.; Wong, W.F.; Ikeno, T.; Yamada, T. *Organic Lett.*, **2007**, 2, 207.

<sup>82</sup> Prenner, R. H.; Schmid, B. W. *Leibigs Ann. Chem.* **1994**, 73.

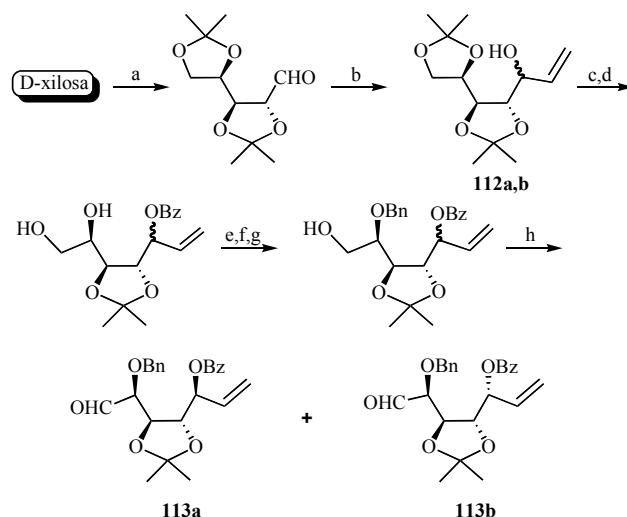
cicla intramolecularmente para dar el compuesto **109**. Éste se trata con TFA obteniéndose el diol **110** que se oxida selectivamente para dar la cetona intermedia que, por hidrogenolisis, da el análogo de la calistegina **111**.



a) In,  $\text{BrCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ,  $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$  4:1, t.a., 12 h.; b) acetona,  $\text{CuSO}_4$ , t.a., 24 h.; c) NaH, BrBn,  $n\text{-BuN}^+\text{I}^-$ , THF, t.a., 12 h.; d) AcOH 80%, t.a., 9 h.; e)  $\text{NaIO}_4$ ,  $\text{SiO}_2$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ , DCM,  $80^\circ\text{C}$ , 1h; f) MeNHOH. HCl,  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}$ , t.a., 1 h.; g) TFA, DCM,  $\text{H}_2\text{O}$ , t.a., 1 h.; h) DMSO,  $\text{Ac}_2\text{O}$ , t.a., 60 h.; i)  $\text{H}_2$ , Pd-C,  $t\text{-BuOH}/\text{H}_2\text{O}$  5:1, t.a., 48 h.

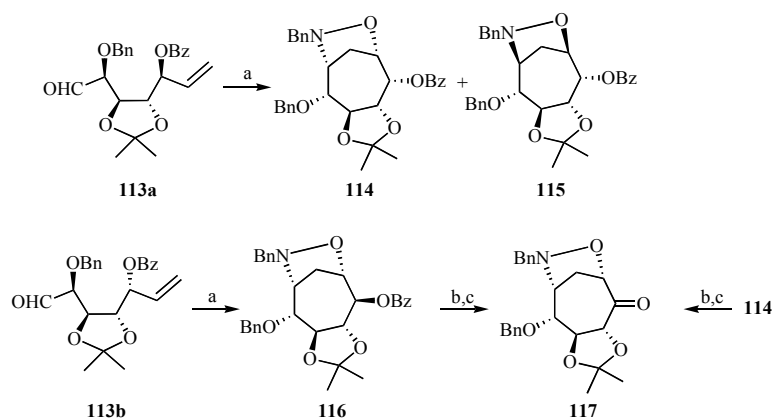
Utilizando el mismo procedimiento se sintetizan los alquenos **112a** y **112b** a partir de la D-xilosa. Esta mezcla se transforma fácilmente en los aldehído **113a** y **113b**, que se pudieron separar.





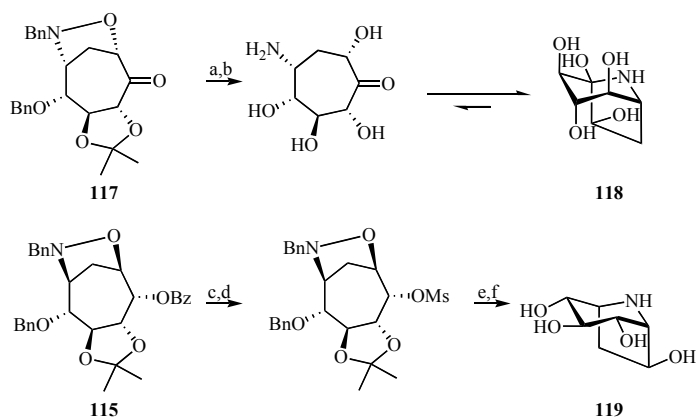
a) *p*-TsOH, 2-metoxipropeno, 0°C, 12 h.; b) Mg, BrCH=CH<sub>2</sub>, THF, -78°C hasta t.a., 12 h.; c) ClBz, DMAP, DCM, t.a., 12 h.; d) AcOH 80%, t.a., 10 h.; e) CITBDPS, imidazol, DCM, t.a., 2 h.; f) bencil 2,2,2-tricloroacetimidato, TFOH, ciclohexano/DCM 1:1, 0°C hasta t.a., 3 h.; g) TBAF, THF, t.a., 3 h.; h) IBX. DMSO/DCM 1:1, t.a., 12 h.

El compuesto **113a** se trata con *N*-bencilhidroxilamina obteniéndose la nitrona correspondiente que cicla intramolecularmente para dar dos cicloaductos **114** y **115**. Por otra parte, el aldehído **113b** se trata con *N*-bencilhidroxilamina obteniéndose la nitrona correspondiente que cicla intramolecularmente para dar **116**. La oxidación de **114** y **116** lleva al mismo compuesto **117**.



a) BnNHOH, DCM, t.a., 1 h.; b) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeOH/DCM 15:1, t.a., 6 h.; c) IBX, DMSO/DCM 1:1, t.a., 36 h.

La cetona **117** se trata con ácido trifluoroacético para hidrolizar el grupo isopropilideno y, posteriormente, se somete a hidrogenolisis obteniéndose la (*S*)-3-hidroxicalistegina B<sub>5</sub> (**118**). Por otra parte, el cicloaducto minoritario **115** se trata con carbonato potásico con el fin de eliminar el grupo benzoilo y después se transforma en el correspondiente mesilato. La hidrólisis del acetónido y una posterior hidrogenolisis lleva a la formación de la 1-desoxicalistegina **119**.



a) TFA, DCM/H<sub>2</sub>O 10:1, t.a., 1 h.; b) H<sub>2</sub>, Pd-C, *t*-BuOH, t.a., 5 días; c) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DCM/MeOH 15:1, t.a., 8 h.; d) CIMs, DMAP, DCM, t.a., 6 h.; e) TFA, DCM/H<sub>2</sub>O 10:1, t.a., 1 h.; f) H<sub>2</sub>, Pd-C, *t*-BuOH/H<sub>2</sub>O 5:1, t.a., 24 h.



### **III. PARTE TEÓRICA**

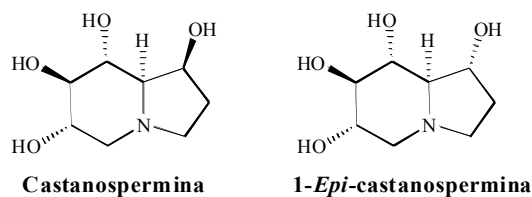


### **3.- PARTE TEÓRICA**

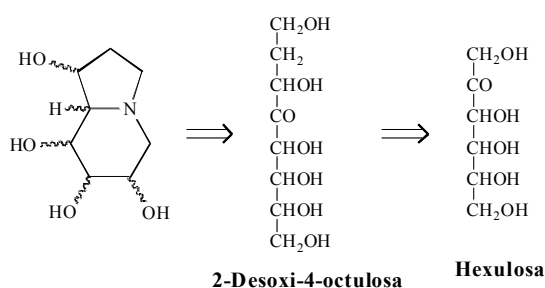
#### **3.1.- SÍNTESIS DE INDOLIZIDINAS POLIHIDROXILADAS**

##### **3.1.1.- INTRODUCCIÓN**

En los últimos años, muchos grupos de investigación han centrado su atención en la síntesis de indolizidinas polihidroxiadas, debido fundamentalmente a su actividad como inhibidores enzimáticos y de ahí su potencial aplicación terapéutica como antitumorales, anti-VIH, agentes antidiabéticos, etc.<sup>16</sup> Dentro de este grupo, la castanospermina es uno de los compuestos que más ha sido estudiado, debido a que se obtiene de fuentes naturales,<sup>14,15</sup> y a que posee una excelente actividad como inhibidor de glicosidasas. Como ya hemos comentado, en la Introducción de esta Memoria se describe aquí la síntesis de uno de sus análogos, la 1-*epi*-castanospermina.

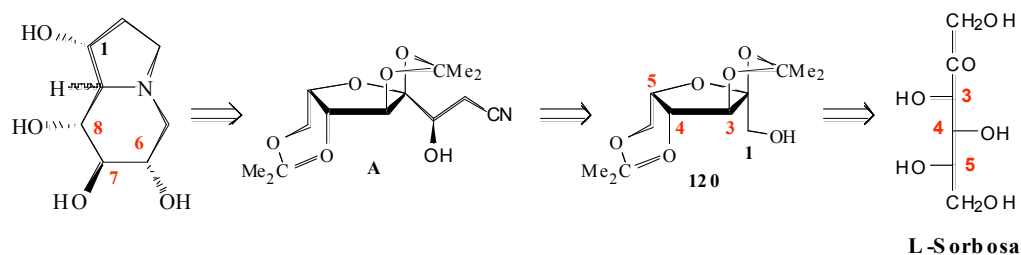


Un esquema retrosintético general para la castanospermina y sus análogos (ver Esquema 1) muestra como una 2-desoxi-4-octulosa puede ser un excelente templatillo quiral para afrontar su síntesis, ya que sólo sería necesario la introducción de una función nitrogenada en C-1 o en C-8 para tener el esqueleto y funcionalización adecuadas y así se pueda producir la doble ciclación intramolecular y formar el esqueleto bicíclico de la indolizidina. Por otra parte, una hexulosa como la D-fructosa o la L-sorbosa, pueden ser precursores adecuados para la síntesis estereoselectiva de las 2-desoxi-4-octulosas. El empleo de un azúcar u otro vendrá condicionado por la estereoquímica requerida en el producto final. Será necesario el alargamiento de la cadena hidrocarbonada en dos átomos de carbonos en C-1 con la conveniente funcionalización en el extremo de la cadena.



### Esquema 1

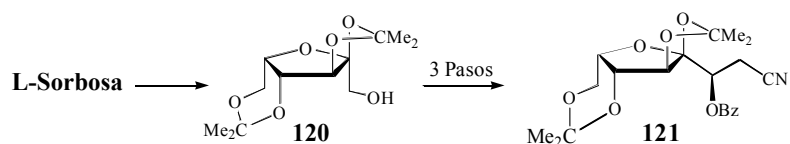
Para afrontar la síntesis de la 1-*epi*-castanospermina, se ha utilizado la L-sorbosa, cuya estereoquímica en los C-3,4 y 5 es coincidente con la de los C-6,7 y 8 en la indolizidina objetivo, como puede observarse en el siguiente esquema retrosintético.



Por otra parte, el conocido<sup>83</sup> diacetón derivado de la L-sorbosa **120** presenta una estructura de furanosa donde solo queda el grupo hidroxilo de la posición 1 sin proteger, lo que permite el alargamiento de cadena por dicha posición con la necesaria funcionalización en el extremo. El octulosonitrilo intermedio **A** presenta un nuevo estereocentro (C-3) que se corresponde con el de la posición 1 en la indolizidina. Queda por determinar la configuración en C-8a en la cabeza de puente. Una descripción de la ruta sintética empleada para la 1-*epi*-castanospermina se comenta en el apartado siguiente.

### 3.1.2.- SÍNTESIS DE LA 1-EPI-CASTANOSPERMINA

La ruta sintética comienza con un derivado de octulosonitrilo previamente preparado por nuestro Grupo<sup>23c</sup>, se trata del 3-*O*-benzoil-2-desoxi-4,5:6,8-di-*O*-isopropilidén- $\alpha$ -L-*gulo*-oct-4,7-furanosonitrilo (**121**), que se obtiene en cuatro pasos a partir de la L-sorbosa.

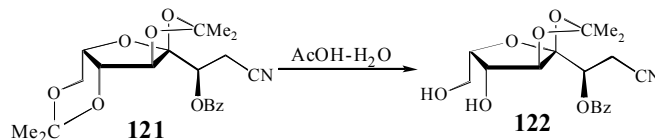


Este compuesto ya tiene el esqueleto y parte de la funcionalización necesaria para la construcción de la molécula diana. En cuanto a la estereoquímica, de los 5 estereocentros que presenta la 1-*epi*-castanospermina, 4 de ellos ya están determinados en **121**, solo queda por determinar la estereoquímica en C-8a.

<sup>83</sup> Reichstein, T.; Grüssner, A. *Helv. Chim. Acta*, **1934**, *17*, 311.

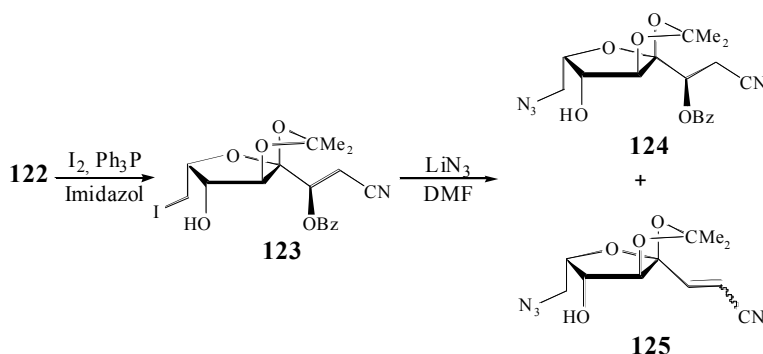


A partir de **121**, lo primero que se realiza es la hidrólisis selectiva del grupo protector en los hidroxilos presentes en C-6 y C-8. Esto se consigue de manera casi cuantitativa calentando el producto a 50 °C en una disolución de ácido acético-agua al 50 % durante 4 h. para obtener **122**.

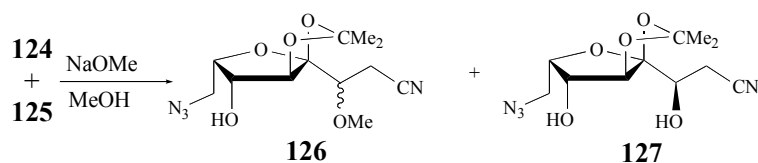


Con objeto de introducir una función nitrogenada en la posición 8, se prepara el derivado yodado **123** mediante tratamiento de **122** con  $I_2/Ph_3P$ /imidazol. En el espectro de  $^{13}C$ -RMN del producto resultante de la reacción, aparece una señal a -1.01 ppm, indicativa del metileno unido a yodo.

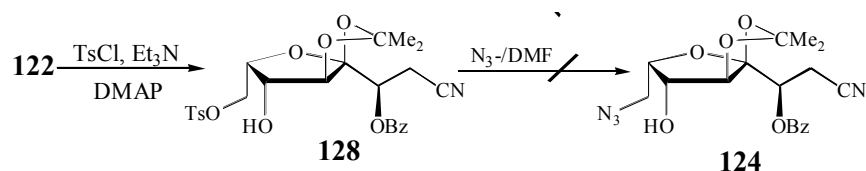
En el tratamiento de **123** con azida de litio, no se obtiene el producto deseado **124**, sino que se forma una mezcla irresoluble de dicho compuesto y el producto de eliminación **125**.



Para separar los dos compuestos, se trata la mezcla de **124** y **125** con MeONa, así se produce la correspondiente desbenzoilación de **124**, se modifica su polaridad y se posibilita su separación del compuesto **125**. De esta manera se obtiene **127**, pero sobre **125** se produce una adición de metanol catalizada por metóxido, tipo Michael, para dar el compuesto **126**. La mezcla de compuestos **126** y **127** se puede resolver y se obtienen y caracterizan ambos compuestos.

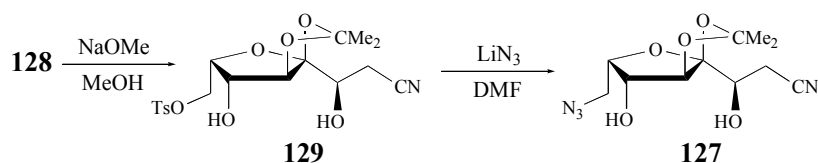


Aunque se consigue obtener y aislar **127**, su rendimiento es bajo y no es adecuado para continuar con esta ruta. A la vista de estos resultados, se modifica la estrategia sintética, empleando en este caso un grupo saliente distinto del yodo en la posición 8 del azúcar. Así, se trata **122** con TsCl/Et<sub>3</sub>N/DMAP en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para obtener el correspondiente 8-*O*-*p*-toluensulfonil derivado **128** como único producto aislado y con un rendimiento del 90%. Los datos espectroscópicos confirman que la reacción se ha producido satisfactoriamente, puesto que aparece en <sup>1</sup>H-RMN una señal del metilo a 2.47 ppm y dos dobletes aromáticos (7.81 y 8.08 ppm) correspondientes al grupo tosilo y en <sup>13</sup>C-RMN aparece una nueva señal a 21.90 ppm correspondiente al metilo aromático.



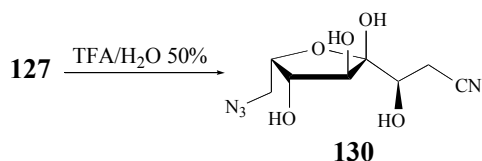
Inesperadamente, el tratamiento de **128** con azida de litio en DMF conduce a una mezcla irresoluble de productos, no encontrándose entre ellos el producto deseado, puesto que el espectro de IR de la mezcla muestra la ausencia de la señal correspondiente al grupo azido.

Se procede por tanto a desbenzoilar **128** con MeONa en MeOH, dando lugar al producto dihidroxilado **129**. Tanto el espectro de IR como el de RMN indican la pérdida del grupo benzoato en **129**, ya que desaparece la banda de absorción de grupo carbonilo y las señales de los protones aromáticos del grupo benzoato.

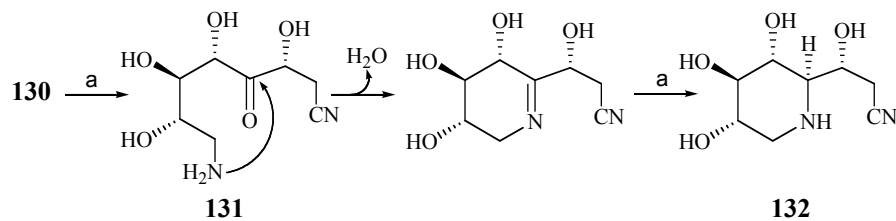


El tratamiento de **129** con azida de litio en DMF, finalmente, permite obtener el deseado azido derivado **127** con rendimiento cuantitativo. El espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de **127** muestra la desaparición de las señales correspondientes al grupo tosilato y en el espectro de IR aparece una banda correspondiente al grupo azido ( $2101\text{ cm}^{-1}$ ).

El siguiente paso consiste en la hidrólisis del grupo isopropilideno restante mediante el uso de TFA- $\text{H}_2\text{O}$  al 50%. Se obtiene así el 4-octuloseonitrilo libre **130**. Los datos espectroscópicos de este compuesto confirman dicha hidrólisis ya que desaparecen las señales de los dos metilos en el  $^1\text{H}$ -RMN. Asimismo, se establece para él una estructura de furanosa dada la ausencia de carbonilo en el espectro de IR y  $^{13}\text{C}$ -RMN, mientras que aparece a 103.54 ppm la señal correspondiente al C-4 hemiacetalico.

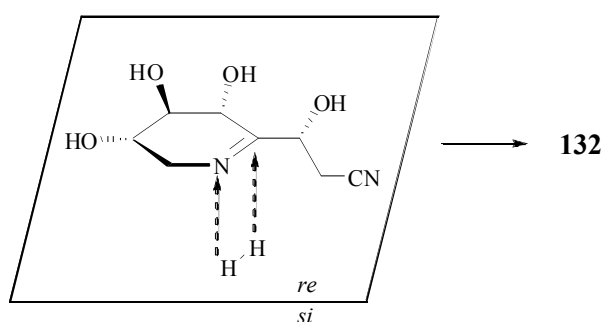


El azido derivado **130** se somete a hidrogenación catalítica con Pd sobre C al 10%. El grupo azido es rápidamente convertido en amina en estas condiciones, mientras que el grupo nitrilo permanece inalterado. El grupo amino generado en **131**, se encuentra en disposición adecuada para que se produzca una condensación intramolecular con el grupo carbonilo, de esta forma se obtiene la correspondiente  $\Delta^1$ -piperina intermedia, que se hidrogena en las condiciones de reacción.

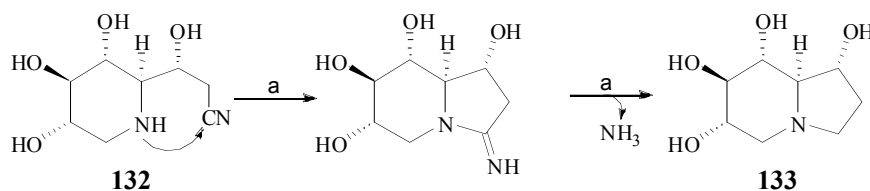


a)  $\text{H}_2/\text{Pd-C } 10\%, \text{ MeOH}$

De los dos posibles productos de hidrogenación, se obtiene sólo uno de ellos, la piperidina **132**, que corresponde al producto de hidrogenación altamente estereoselectiva por la cara *si* (ver Fig.).



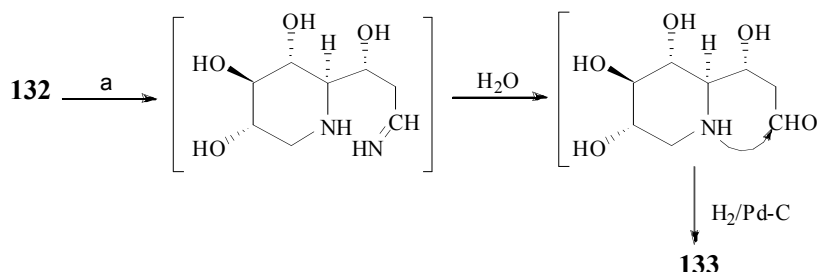
La piperidina **132**, en el medio tamponado de la reacción, cicla al sistema bicíclico de la indolizidina para dar la molécula objetivo **133**. Un posible mecanismo para este proceso es la adición del átomo de nitrógeno piperidínico al grupo nitrilo, seguido de una desaminación reductora, según se indica en el siguiente Esquema 2.



a)  $\text{H}_2/\text{Pd-C-AcOH-AcONa-H}_2\text{O}$

### Esquema 2

Un mecanismo alternativo al mostrado en el Esquema 2, dado que parece indispensable la presencia de agua, consistiría en una hidrogenación parcial del grupo nitrilo para producir el intermedio aldehído (Esquema 3). Una aminación reductora intramolecular daría finalmente la 1-*epi*-castanospermina (**133**).



**Esquema 3**

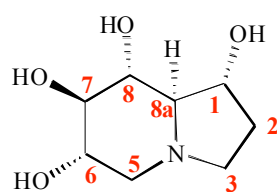
Los datos analíticos y espectroscópicos mostrados por **133** coinciden con los previamente recogidos en la bibliografía,<sup>34,38</sup> aunque la asignación de las correspondientes constantes de acoplamiento en el <sup>1</sup>H-RMN se incluyen por primera vez en esta Memoria. En las Tablas 1 y 2 se indican los desplazamientos químicos y constantes de acoplamiento de los diferentes protones y carbonos de la 1-*epi*-castanospermina. Asimismo, en las Figs. 7-10 se han incluido los espectros mono y bidimensionales de dicha molécula.

**Tabla 1.** Desplazamientos químicos ( $\delta$ ) y valores de  $J$  (Hz) en el <sup>1</sup>H-RMN de **133**

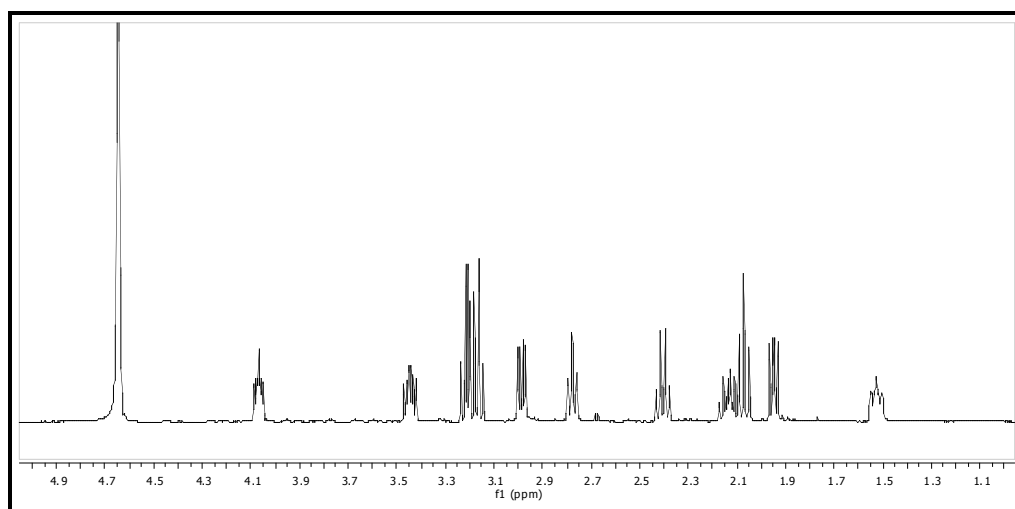
| H-1                             | H-2                              | H-2'         | H-3                              | H-3'                              | H-5 $\alpha$                                      | H-5 $\beta$        | H-6           | H-7           | H-8       | H-8a                             |
|---------------------------------|----------------------------------|--------------|----------------------------------|-----------------------------------|---|--------------------|---------------|---------------|-----------|----------------------------------|
| 4.07<br>ddd                     | 2.14<br>dc                       | 1.52<br>dddd | 2.78<br>dt                       | 2.40<br>c                         | 2.07<br>t   | 2.98<br>dd         | 3.45<br>ddd   | 3.17<br>t     | 3.22<br>t | 1.95<br>dd                       |
| $J_{1,2}=8.6$<br>$J_{1,2'}=3.7$ | $J_{2,3}=9.0$<br>$J_{2,2'}=14.1$ |              | $J_{2',3}=1.5$<br>$J_{3,3'}=9.1$ | $J_{2,3'}=9.1$<br>$J_{2',3'}=9.1$ | $J_{5\alpha,5\beta}=10.9$<br>$J_{5\alpha,6}=10.6$ | $J_{5\beta,6}=5.3$ | $J_{6,7}=9.0$ | $J_{7,8}=9.0$ |           | $J_{1,8a}=6.5$<br>$J_{8,8a}=9.0$ |

**Tabla 2.** Desplazamientos químicos ( $\delta$ ) en el  $^{13}\text{C}$ -RMN de **133**

| C-1   | C-2   | C-3   | C-5   | C-6   | C-7   | C-8   | C-8a  |
|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 78.91 | 37.62 | 56.01 | 60.02 | 75.08 | 83.89 | 78.54 | 78.01 |



**1-Epi-castanospermina**



**Fig. 7.** Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de la 1-*epi*-castanospermina.

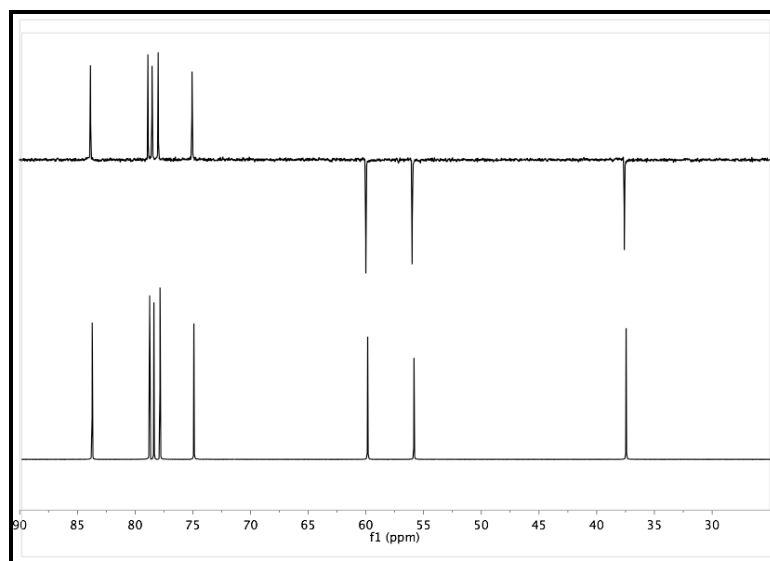


Fig. 8. Espectro de  $^{13}\text{C}$  y DEPT-RMN de la 1-*epi*-castanospermina.

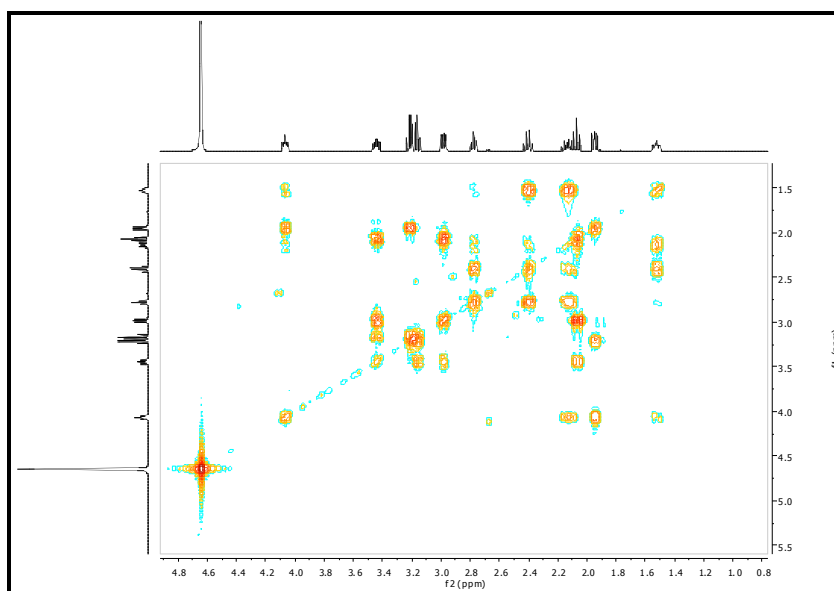
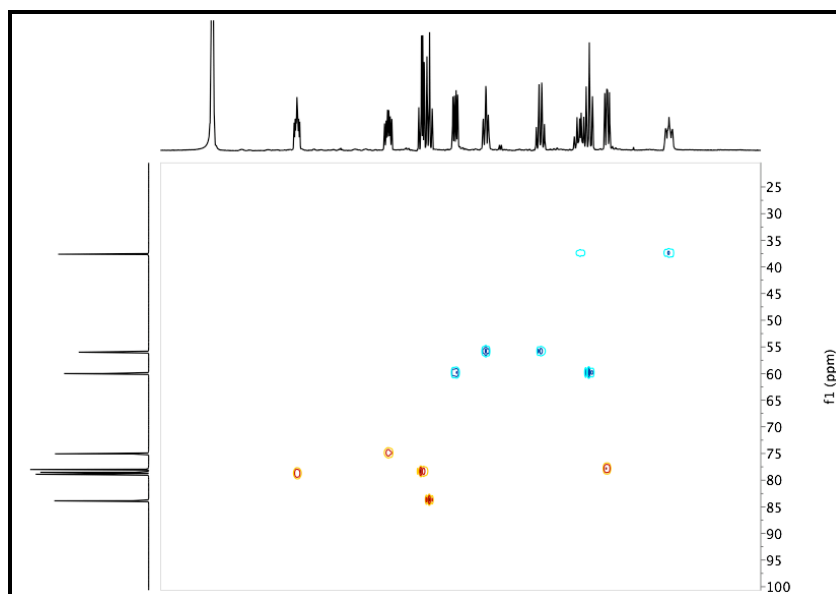
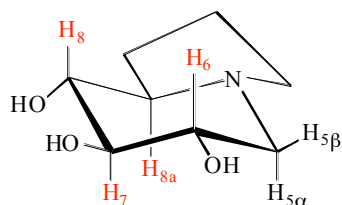


Fig. 9.  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -COSY de la 1-*epi*-castanospermina.



**Fig. 10.**  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -COSY de la 1-*epi*-castanospermina.

De las constantes de acoplamiento entre los H-6,7,8 y 8a, se deduce que el anillo de 6 miembros adopta una conformación silla  $^8\text{C}_5$  con los grupos hidroxilo en C-6,7 y 8 en posiciones ecuatoriales y *trans*-fusionado con el anillo de pirrolidina. Este resultado está de acuerdo con el descrito por Mulzer<sup>33</sup> para el derivado perbenilado de la 1-*epi*-castanospermina.



$$J_{6,7} = J_{7,8} = J_{8,8a} = 9.0 \text{ Hz}$$

$$J_{5\alpha,6} = 10.6 \text{ Hz}$$

$$J_{5\beta,6} = 5.3 \text{ Hz}$$



---

## 3.2.- SINTESI DI GLICOCONIUGATI

### 3.2.1.- INTRODUZIONE

Negli ultimi anni l'interesse di vari gruppi di ricerca si è centrato nella sintesi di di- e oligosaccaridi e di glicomimetici in generale.<sup>84</sup> Questo è dovuto all'alto potenziale terapeutico in medicina e in agricoltura. Recentemente è stato isolato il composto 6-O-( $\alpha$ -D-glucopiranosil)casuarina<sup>27,85</sup> da un campione di corteccia e dalle radici della pianta medicinale indiana *Eugenia jambolana* (Myrtaceae). I semi, le radici e i frutti di questa pianta vengono usati in India per il trattamento del diabete e per la cura di infezioni batteriche.<sup>86</sup> È stato dimostrato che i frutti riducono il livello di glucosio nel sangue in pazienti umani,<sup>87</sup> mentre l'estratto acuosso della sua corteccia influenza la glicogenolisi e l'immagazzinamento del glicogeno in animali.<sup>88</sup> L'interesse nella sintesi di glicosidi contenenti un amminozucchero come aglicone deriva dal fatto che potrebbero incrementare l'attività biologica propria degli aza-zuccheri.<sup>50,89</sup> Inoltre è stato dimostrato che 6-O-( $\alpha$ -D-glucopiranosil)casuarina è un buon inibitore di trealasi e che quindi potrebbe trovare applicazione come pesticida e plaghicida non tossico per l'uomo.<sup>90</sup> Nella Figura 11 sono rappresentati diversi glicosidi che presentano le suddette attività.

---

<sup>84</sup> Chapleur, T. *Carbohydrate Mimics, Concepts and Methods*; Wiley-VCH: Weinheim, **1998**.

<sup>85</sup> Kato, A.; Kano, E.; Adachi, I.; Molyneux, R. J.; Watson, A. A.; Nash, R. J.; Fleet, G. W. J.; Wormald, M. R.; Kizu, H.; Ikeda, K.; Asano, N. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2003**, *14*, 325.

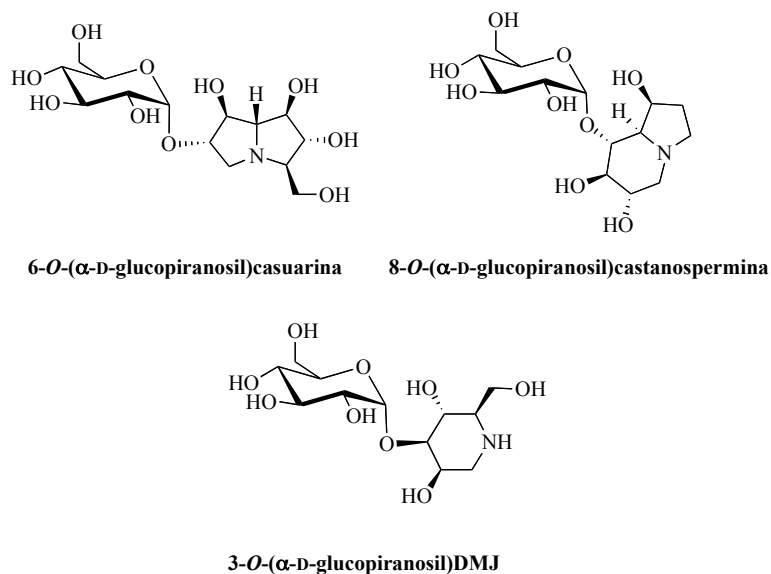
<sup>86</sup> a) Fair, R.B.; Santhakumari, G. *Ancient Science of Life*, **1986**, *6*, 80-84; b) Prosun Maiti, A.; Pal S.A.; Chattopadhyay, De, S.; Nandy, A. *Ancient Science of Life*, **1985**, *5*, 113.

<sup>87</sup> Nande, C.V.; Kale, P.M.; Wagh, S.Y.; Antarkar, D.S.; Vahadilla, A.B.J. *Res. Ayur. Siddha*, **1983**, *4*, 1.

<sup>88</sup> Chadha Y.R. (ed) *The Wealth of India*, CSIR Publication and information Directorate, New Delhi, **1976**, 93.

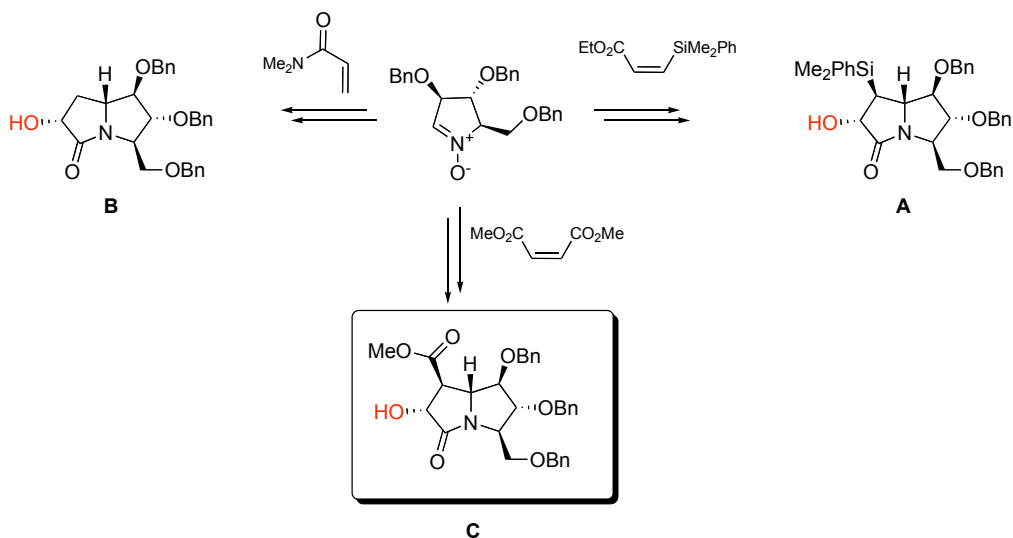
<sup>89</sup> a) Asano, N.; Oseki, K.; Kaneko, E.; Matsui, K. *Carbohydr. Res.*, **1994**, *258*, 225; b) Hiraizum, S.; Spohr, U.; Spiro, R.G.; *J. Biol. Chem.*, **1993**, *268*, 9927.

<sup>90</sup> Watson, A.A.; Nash, R.J.; Evinson, E.L. WO 2004/064715 A2; b) Nash, R.J.; Watson, A.A.; Evinson, E.L.; Parry, H.S. WO 2005/070418 A1.



**Figura 11**

Il gruppo di ricerca del Professor Goti, ha sviluppato negli ultimi anni una efficiente strategia di sintesi per ottenere diversi tipi di pirrolizidine poliossidrilate. La sintesi pianificata utilizza un nitrone chirale sintetizzato a partire dal D-arabinosio e diversi dipolarofili che permettono la costruzione di differenti scheletri pirrolizidinici (Figura 12).



**Figura 12**

Come si può apprezzare nella Figura 12, in un passo determinato della via sintetica l'idrossile al C-6 rimane libero ed è quindi possibile eseguire la reazione di glicosilazione. Possono essere quindi sintetizzati i seguenti glicosidi:

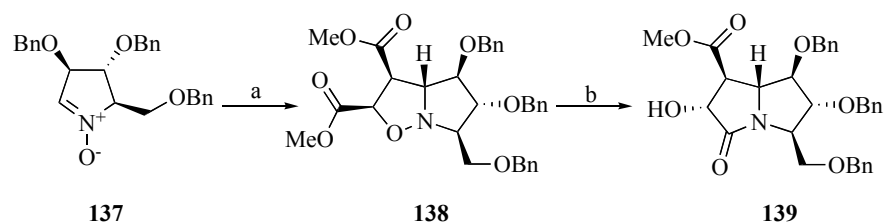
- A → 6-*O*-( $\alpha$ -D-glucopiranosil)casuarina
- B → 6-*O*-( $\alpha$ -D-glucopiranosil)-7-desossicasuarina
- C → 6-*O*-( $\alpha$ -D-glucopiranosil)-7-homocasuarina

In questo capitolo si illustrerà la sintesi di 6-*O*-( $\alpha$ -D-glucopiranosil)-7-homocasuarina (**134**) e dei suoi analoghi (1*S*,2*R*,5*R*,6*R*,7*R*,7*aR*)-2-( $\alpha$ -D-glucopiranosilossi)-6,7-dihidroxi-5-idrossimetil-1-idrossimetilpirrolizidin-3-ona (**135**) e (1*S*,2*R*,5*R*,6*R*,7*R*,7*aR*)-2-( $\alpha$ -D-glucopiranosilossi)-6,7-dihidroxi-5-idrossimetil-1-metoxycarbonilpirrolizidin-3-ona (**136**).

### 3.2.2.- DISCUSSIONE DEI RISULTATI

I nitroni ciclici enantiomericamente puri a 5 membri sono degli intermedi ben conosciuti in sintesi organica.<sup>91</sup> Essi sono inoltre un ottimo substrato per reazioni di cicloaddizione 1,3-dipolare con alcheni<sup>92</sup> e questo tipo di reazione è stata largamente utilizzata per la sintesi di pirrolizidine.<sup>93</sup>

Il nitrone chirale **137** viene sintetizzato seguendo la procedura di Vogel e col.<sup>93i</sup> a partire dal 2,3,5-tri-*O*-benzil-D-arabinosio in 4 passaggi. La reazione di cicloaddizione del nitrone **137** con maleato di dimetile porta alla formazione della pirroloisossazolidina **138** in maniera altamente stereoselettiva. Il composto **138** viene trasformato nel lattame **139** attraverso la rottura riduttiva del legame N-O con Zn in CH<sub>3</sub>COOH.



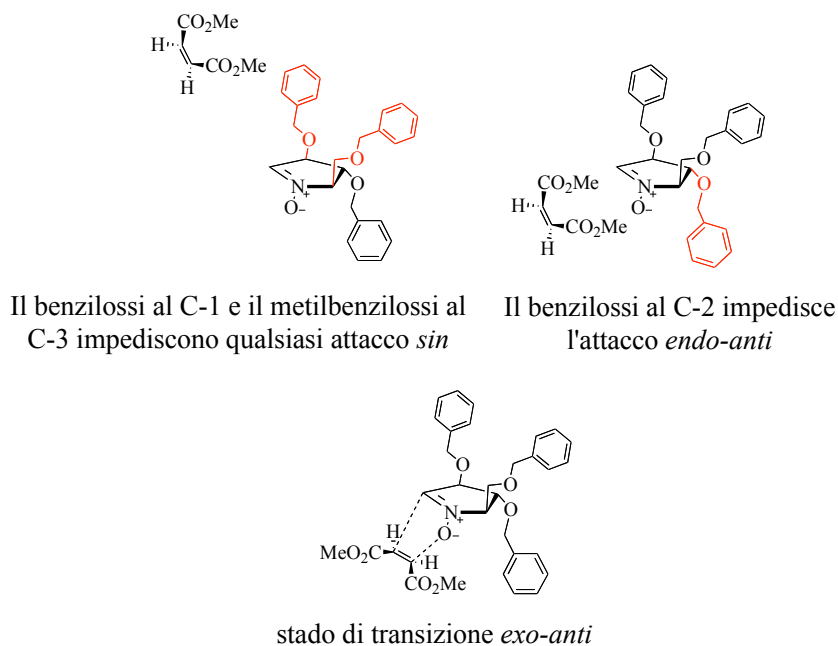
a) Dimetilmaleato, DCM, t.a., 3 giorni, → **138** (78%); b) AcOH/H<sub>2</sub>O 9:1, Zn, 5 ore, 60°C, 5 ore, → **139** (90%).

<sup>91</sup> a) Vasella, A.; Peer, A. *Helv. Chim. Acta*, **1999**, *82*, 1044; b) Palmer, A.M.; Jager, V. *Eur. J. Org. Chem.*, **2001**, 2547.

<sup>92</sup> a) Lombardo, M.; Fabbroni, S.; Trombini, C. *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 1264; b) Holzapfel, C.W.; Crous, R. *Heterocycles*, **1998**, *48*, 1337; c) Brandi, A.; Cicchi, S.; Cordero, F.M.; Frignoli, R.; Goti, A.; Picasso, S.; Vogel, P. *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 6806.

<sup>93</sup> a) McCaig, A.E.; Wightman, R.H. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 3939; b) McCaig, A.E.; Meldrum, K.P.; Wightman, R.H., *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 9429, c) Kuban, J.; Kolarovic, A.; Fisera, L.; Jaeger, V.; Humpa, O.; Pronayova, N. *Synlett*, **2001**, 1866; d) Hall, A.; Meldrum, K.P.; Theron, P.R.; Wightman, R.H. *Synlett*, **1997**, 123; e) Goti, A.; Cicchi, S.; Cacciarini, M.; Cardona, F.; Fedi, V.; Brandi, A. *Org. Lett.*, **2001**, *3*, 1367; f) Goti, A.; Cicchi, S.; Cacciarini, M.; Cardona, F.; Fedi, V.; Brandi, A. *Eur. J. Org. Chem.*, **2000**, 3633; g) Epperson, M.T.; Gin, D.Y. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2002**, *41*, 1778, h) Cardona, F.; Faggi, E.; Liguori, F.; Cacciarini, M.; Goti, A. *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 2315; i) Carmona, A.T.; Whigman, R.H.; Robina, I.; Vogel, P. *Helv. Chim. Acta*, **2003**, *86*, 3066.

L'alta stereoselettività osservata nella reazione di cicloaddizione si deve alla stereochimica del nitrone chirale. La stereochimica è guidata dal gruppo benzilossi al C-3 e dal gruppo metilbenzilossi al C-5. L'impedimento sterico provocato da questi due gruppi voluminosi fa sì che il dipolarofilo possa avvicinarsi al nitrone solamente *anti* ai suddetti sostituenti. La presenza del benzilossi al C-4 invece impedisce al dipolarofilo di avvicinarsi al nitrone in maniera *exo*. (Figura 13).

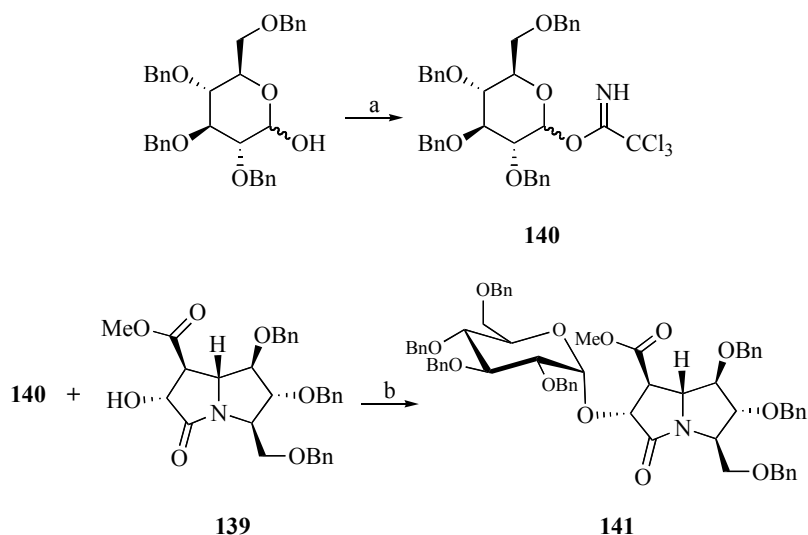


**Figura 13**

Per la reazione di glicosilazione si decide di utilizzare 2,3,4,6-tetra-*O*-benzil- $\alpha$ -D-glucopiranosil tricloroacetimidato (**140**). Questo composto è un forte donore di glicosile e viene largamente utilizzato nella sintesi di oligosaccaridi e preferentemente porta alla formazione di  $\alpha$ -glicosidi.

Il glucopiroanosiltricloroacetimidato si sintetizza in un passaggio a partire dal prodotto commerciale 2,3,4,6-Tetra-*O*-benzil- $\alpha,\beta$ -D-glucopiranosio,

che viene trattato con una base debole ( $K_2CO_3$ ) e tricloroacetone nitrile portando alla formazione di **140**<sup>94</sup> che si presenta come una miscela di anomeri  $\alpha/\beta$  in una relazione 1:5. Il composto **140** viene fatto reagire con **139** in presenza di TMSOTf come acido di Lewis, ottenendo così l' $\alpha$ -glicoside **141** con una buona resa.

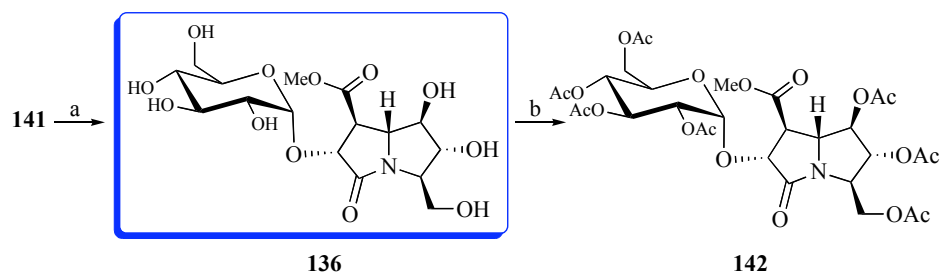


a)  $CCl_3CN$ ,  $K_2CO_3$ ,  $CH_2Cl_2$ , t.a., 6 ore,  $\beta/\alpha=5/1$ ,  $\rightarrow$  **140** (100%); b) TMSOTf,  $Et_2O$  anidro, t.a., 1 ora,  $\rightarrow$  **141** (70%).

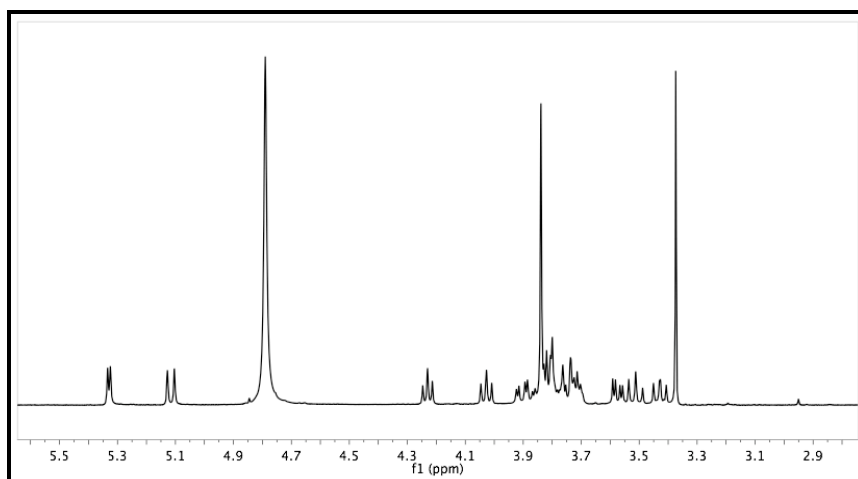
La formazione del  $\alpha$ -glicoside viene messa in evidenza grazie alla spettroscopia di risonanza magnetica. Lo spettro H-1 del composto **141** presenta un doppietto a 5.80 ppm con una costante di accoppiamento di 3.5 Hz. È risaputo che il protone anomero negli  $\alpha$ -glicosidi (quando lo zucchero è il glucosio) entra in risonanza a campi bassi e dá una costante di accoppiamento piccola con H-2.

<sup>94</sup> a) Rathore, H.; Hashimoto, T.; Igarashi, K.; Nukaya, H.; Fullerton, D. *Tetrahedron*, **1985**, *41*, 5427.

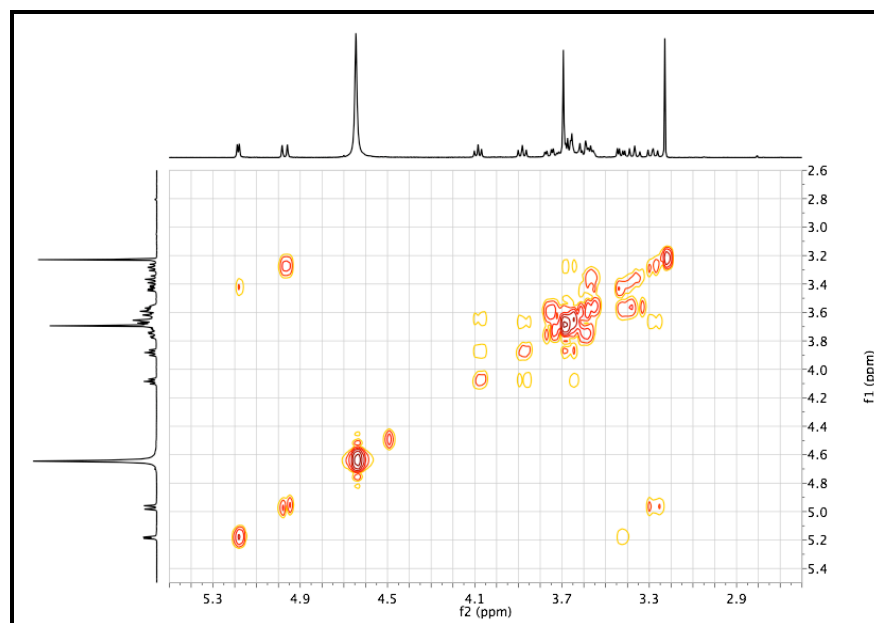
Il composto **141** viene sottoposto a idrogenazione catalitica a pH neutro usando Pd-C come catalizzatore ottenendo così il glicoside **136** con una ottima resa. Per ottenere una migliore caratterizzazione spettroscopica, il composto **136** viene totalmente acetilato ottenendo così il prodotto **142**.



a) H<sub>2</sub>, Pd/C 10%, t.a., 4 giorni, MeOH, → **136** (96%); b) Ac<sub>2</sub>O, piridina, t.a. 18 ore, → **142** (89%).



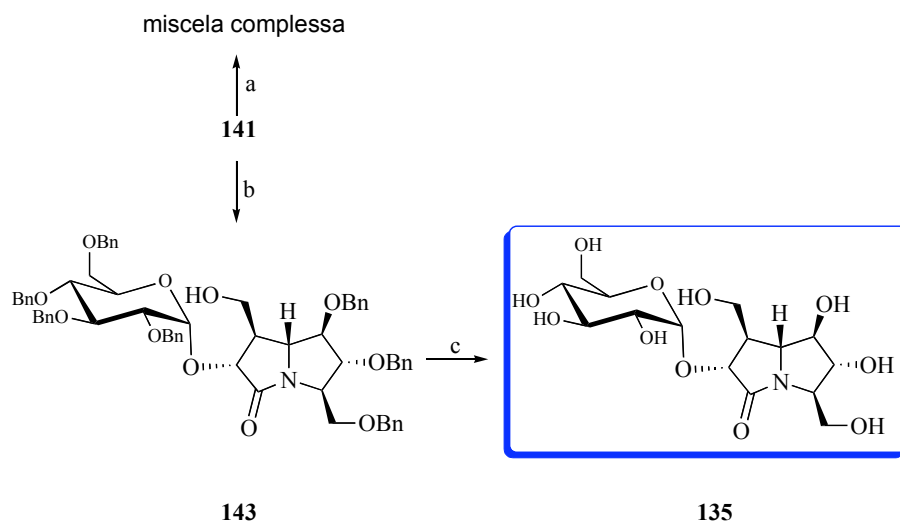
**Fig. 14.** Espectro de <sup>1</sup>H-RMN de (1*S*,2*R*,5*R*,6*R*,7*R*,7*aR*)-2-(α-D-glucopiranosiloxi)-6,7-dihidroxi-5-idroximetil-1-metoxicarbonilpirrolizidin-3-ona (**136**).



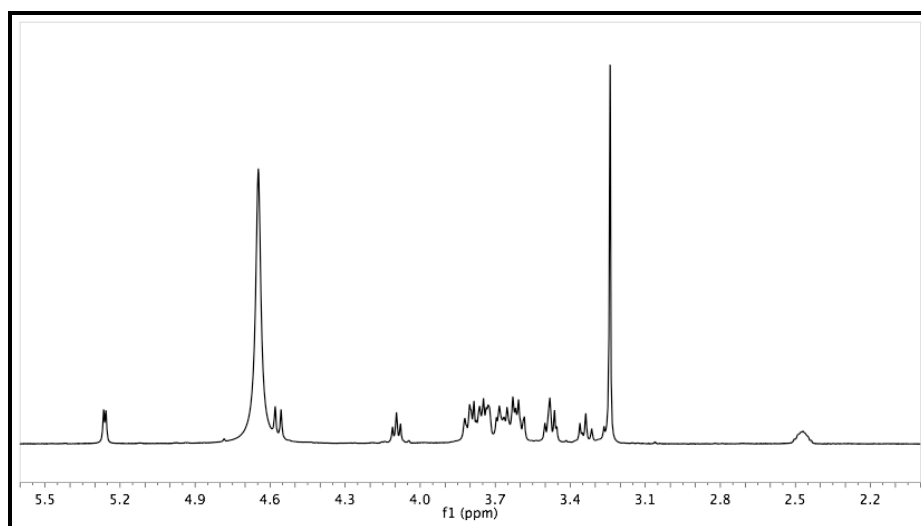
**Fig. 15.**  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -COSY de (1*S*,2*R*,5*R*,6*R*,7*R*,7*aR*)-2-( $\alpha$ -D-glucopiranosiloxi)-6,7-dihidroxi-5-hidroximetil-1-metoxicarbonilpirrolizidin-3-ona (**136**).

Sucesivamente si prova a ridurre selettivamente il gruppo metossicarbonile al C-1 nel composto **141** con  $\text{LiBH}_3\text{NMe}_2$  ottenendo però una miscela di prodotti e non il prodotto di riduzione desiderato. La riduzione selettiva viene eseguita facendo reagire il glicoside **141** con  $\text{LiBH}_4$  a temperatura ambiente ottenendo così il composto **143** che viene totalmente debenzilato ottenendo in questo modo il glicocongiugato **135** con ottima resa.

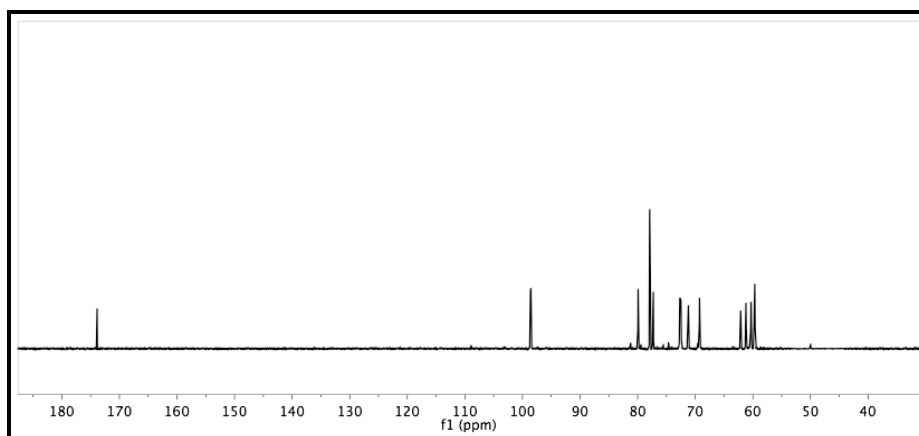




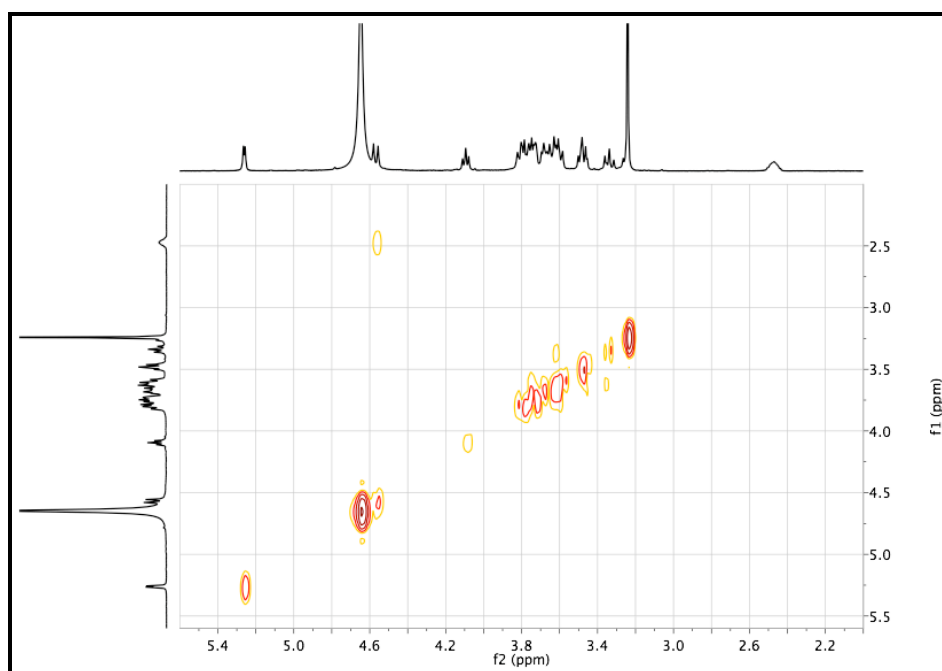
a)  $\text{LiBH}_3\text{NMe}_2$ , THF, t.a., 1 giorno; b)  $\text{LiBH}_4$ , THF, t.a., 18 ore,  $\rightarrow$  **143** (62%); c)  $\text{H}_2$ , Pd/C 10%, MeOH, t.a., 24 ore,  $\rightarrow$  **135** (72%)



**Fig. 16.** Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de (1*S*,2*R*,5*R*,6*R*,7*R*,7*aR*)-2-( $\alpha$ -D-glucopiranosiloxi)-6,7-dihidroxi-1,5-dihidroximetilpirrolizidin-3-ona (**135**).



**Fig. 17.** Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN de  $(1S,2R,5R,6R,7R,7aR)$ -2-( $\alpha$ -D-glucopiranosiloxi)-6,7-dihidroxi-1,5-dihidroximetilpirrolizidin-3-ona (**135**).

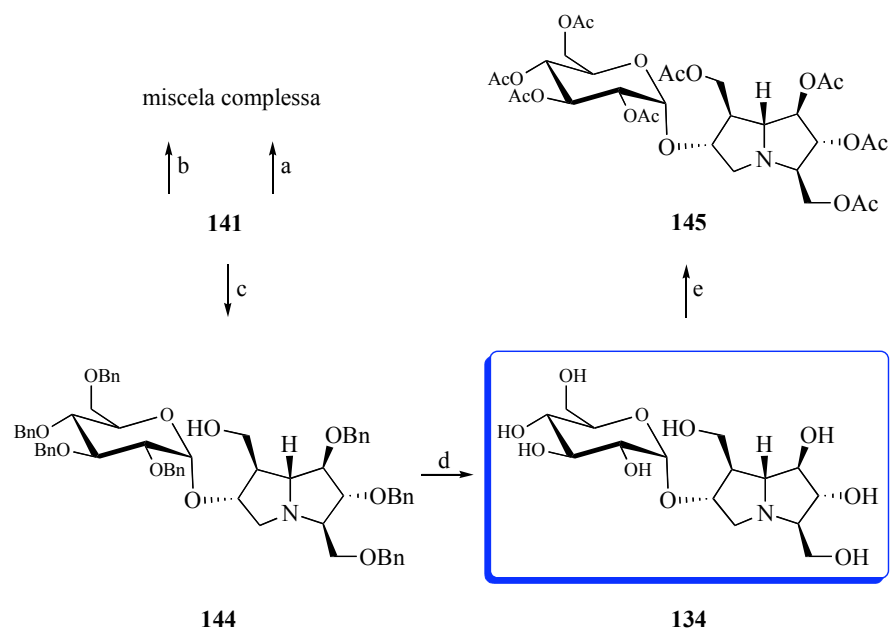


**Fig. 18.**  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -COSY de  $(1S,2R,5R,6R,7R,7aR)$ -2-( $\alpha$ -D-glucopiranosiloxi)-6,7-dihidroxi-1,5-dihidroximetilpirrolizidin-3-ona (**135**).

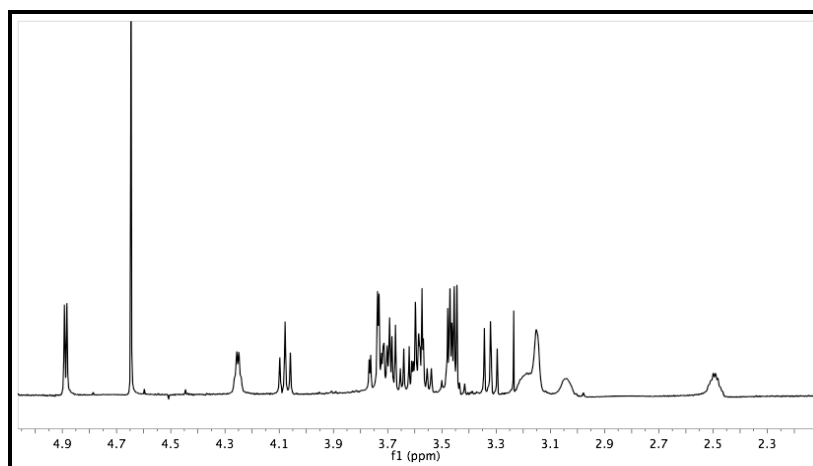
---

La riduzione selettiva viene messa in evidenza grazie agli spettri H-1 e C-13 NMR. Infatti nello spettro H-1 del composto **143** non si rileva la presenza del gruppo -OMe ( $\delta$  3.77 nel composto **141**). Nello spettro C-13 si può invece notare la presenza di un solo gruppo carbonile ( $\delta$  171.4 nel composto **143**,  $\delta$  170.7 y 170.0 nel composto **141**). Inoltre, lo spettro infrarosso presenta una banda a  $3463\text{ cm}^{-1}$  che chiaramente manifesta la presenza di un gruppo idrossile.

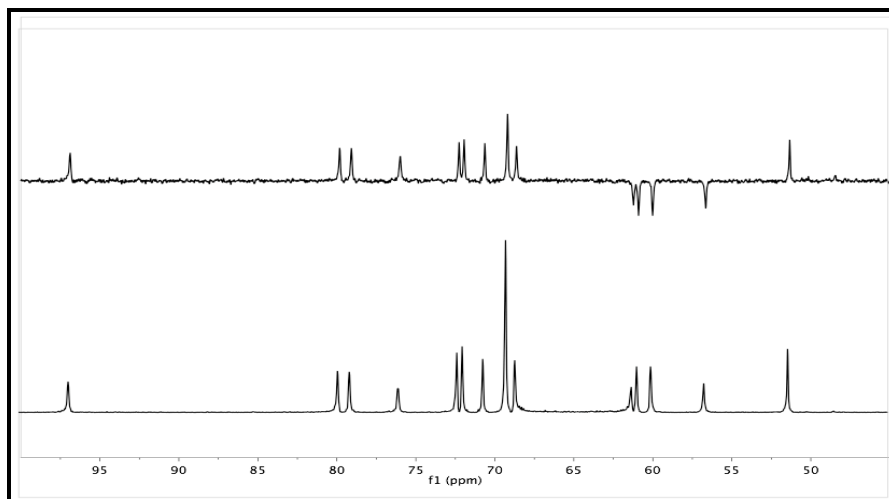
A questo punto si procede riducendo simultaneamente il gruppo metossicarbonile al C-1 e il lattame al C-3. Per eseguire questa trasformazione il composto **141** viene trattato con  $\text{LiAlH}_4$  ottenendo però solo una miscela di prodotti non caratterizzabili. Si decide quindi di provare la riduzione utilizzando  $\text{BH}_3\text{SMe}_2$  senza però ottenere risultati apprezzabili. Finalmente la riduzione totale dei 2 gruppi carbonilici viene eseguita facendo reagire il composto **141** con una miscela di  $\text{LiBH}_4$  e  $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$  a temperatura ambiente durante 11 giorni ottenendo così il composto **144**. La rimozione dei gruppi benzilici in questo caso non può essere eseguita trattando **144** con Pd-C in atmosfera di idrogeno a pH neutro. Probabilmente l'assenza del lattame fa sì che l'ammina terziaria si possa complessare con il Pd del catalizzatore diminuendo quindi l'efficienza dell'idrogenazione. Tuttavia eseguendo la reazione a pH leggermente acido si riesce ad ottenere il composto totalmente debenzilato **134** senza però rompere il labile legame glicosidico. Per una migliore caratterizzazione spettroscopica, il composto **134** viene trasformato nel suo acetil derivato **145**.



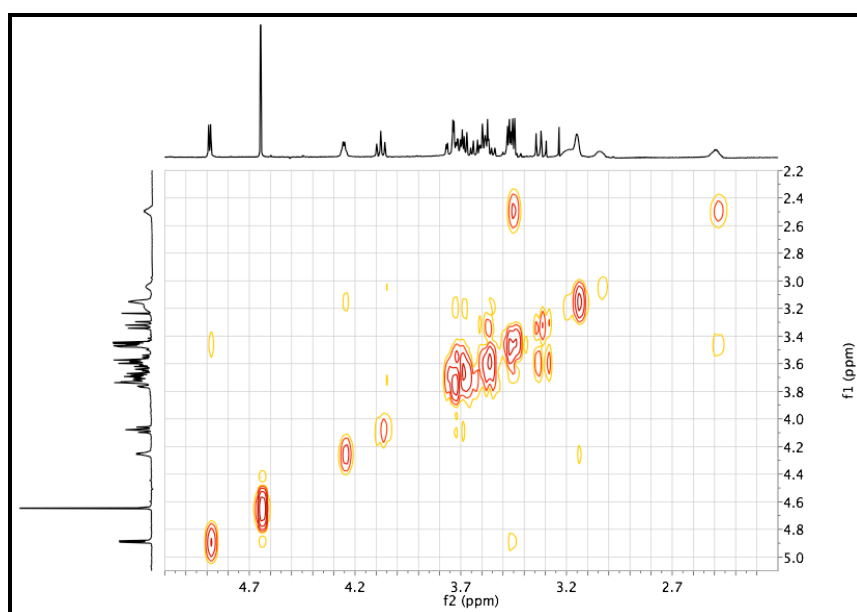
a)  $\text{LiAlH}_4$ , THF, t.a., 1 giorno; b)  $\text{BH}_3 \cdot \text{SM}_3$ , THF, t.a.; c)  $\text{LiBH}_4$ ,  $\text{BH}_3$ , THF, t.a., 11 giorni, → **144** (72%); d)  $\text{H}_2$ , Pd/C 10%, HCl, MeOH, t.a., 12 ore, → **134** (76%), e)  $\text{Ac}_2\text{O}$ , piridina, t.a., 18 ore, → **145** (72%)



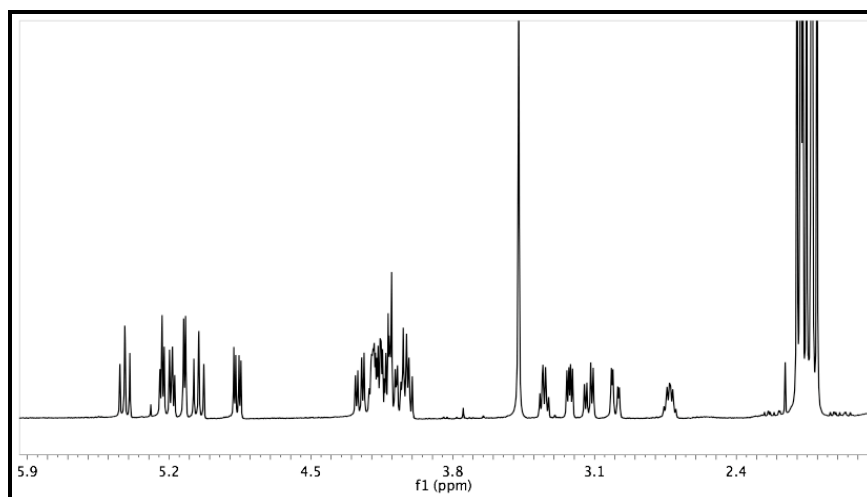
**Fig. 19.** Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de 6-O-( $\alpha$ -D-glucopiranosil)-7-homocasarina (**134**).



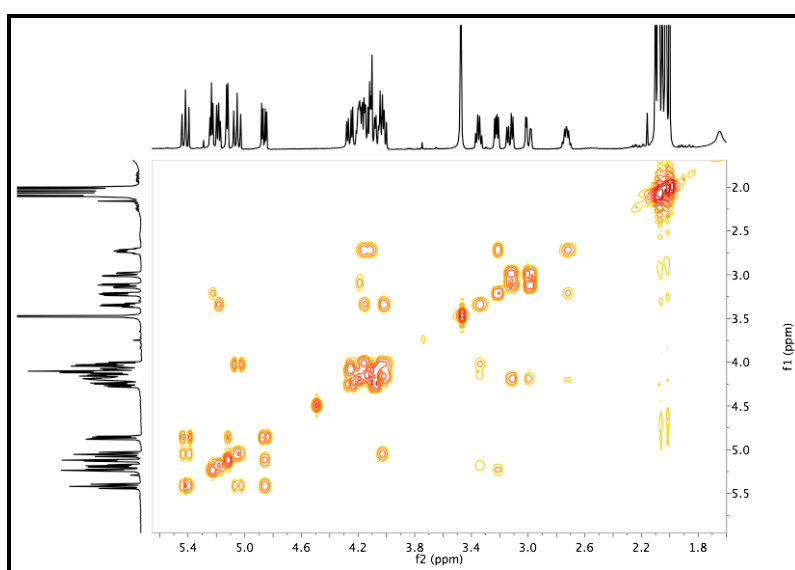
**Fig. 20.** Espectro de  $^{13}\text{C}$ -APT-RMN de 6-*O*-( $\alpha$ -D-glucopiranosil)-7-homocasarina (**134**).



**Fig. 21.**  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -COSY de 6-*O*-( $\alpha$ -D-glucopiranosil)-7-homocasarina (**134**).



**Fig. 22.** Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de  $(1R,2R,3R,6R,7R,7aR)$ -6-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- $\alpha$ -D-glucopiranosiloxi)-1,2-diacetiloxi-3,7-diacetiloximetilpirrolizidina (**145**).



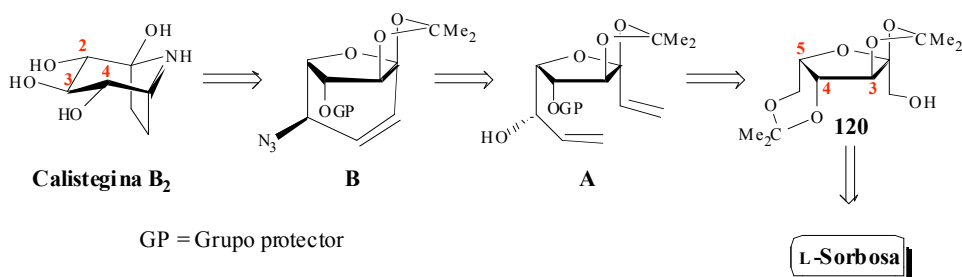
**Fig. 23.**  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -COSY de  $(1R,2R,3R,6R,7R,7aR)$ -6-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- $\alpha$ -D-glucopiranosiloxi)-1,2-diacetiloxi-3,7-diacetiloximetilpirrolizidina (**145**).

### 3.3.- SÍNTESIS DE CALISTEGINAS

#### 3.3.1.- INTRODUCCIÓN

La metodología sintética que se ensaya en este apartado, se basa en el uso, como material de partida, de un compuesto quiral natural, y por tanto económico, como es la L-sorbosa, con el fin de aprovechar su esqueleto y funcionalización, en la construcción de calisteginas, al tiempo que se transfiere su estereoquímica a la molécula diana.

De acuerdo con el siguiente esquema retrosintético, la calistegina B<sub>2</sub> se puede obtener del intermedio **B**, formado mediante una reacción de metátesis con cierre de anillo en un 1,8-nonadieno **A**, y la posterior introducción de la función nitrogenada.



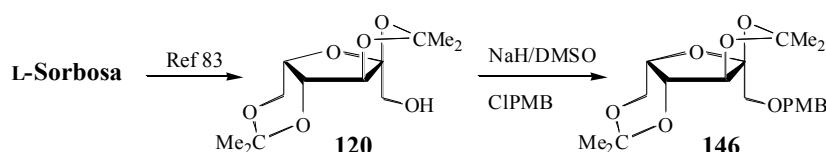
El intermedio **A** se puede preparar, a su vez, a partir del conocido derivado de la L-sorbosa **120**, mediante un alargamiento de la cadena en las posiciones 1 y 6. La estereoquímica de los C-3,4,5 del azúcar es transferida a los correspondientes C-2,3,4 de la calistegina. Queda por determinar únicamente la estereoquímica del carbono 5. A este esquema sintético le denominaremos *ruta a*).

Con objeto de llevar a cabo un estudio previo sobre las modificaciones necesarias en el azúcar, se ha empleado, como material de

partida, una molécula más accesible obtenida de la L-sorbosa, estas transformaciones se comentan en el apartado siguiente.

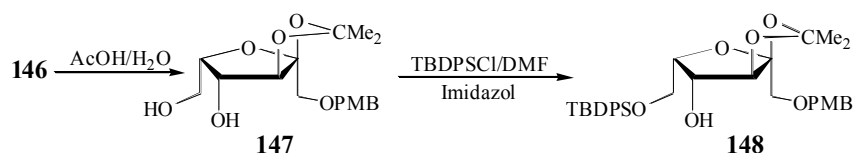
### 3.3.2.- ENSAYOS PREVIOS SOBRE LA L-SORBOSA

La acetonación de la L-sorbosa es una reacción conocida desde 1934,<sup>83</sup> el producto que se obtiene es el 2,3:4,6-di-*O*-isopropilidén- $\alpha$ -L-sorbofuranosa (**120**), donde únicamente queda sin protección el grupo hidroxilo de la posición 1.



El tratamiento de **120** con cloruro de *p*-metoxibencilo en DMSO/NaH da, con rendimiento cuantitativo, el correspondiente *p*-metoxibencil éter **146**, no descrito hasta el momento. Para llevar a cabo el alargamiento de la cadena en la posición 6 el azúcar, es necesario, previamente, una hidrólisis parcial del grupo isopropilideno en las posiciones 4 y 6, seguido de una serie de protecciones y desprotecciones regioselectivas.

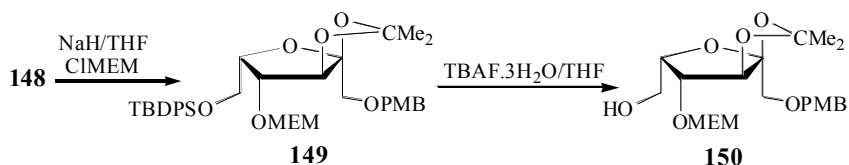
La primera se realiza con ácido acético al 50%, aprovechando la distinta estabilidad que presentan los anillos de 1,3-dioxolano y 1,3-dioxano *cis* fusionados a la furanosa, dando lugar, cuantitativamente, al compuesto **147**.



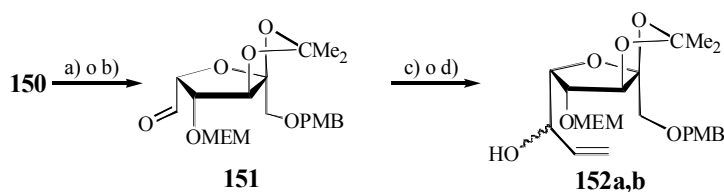
La silanización regioselectiva de **147** con cloruro de *tert*-butildifenil sililo en DMF e imidazol como catalizador, da exclusivamente (92%) 6-*O*-*tert*-butildifenilsilil-2,3-*O*-isopropilidén-1-*O*-(4-metoxibencil)- $\alpha$ -L-sorbofura



nosa (**148**). La protección total en **148** se lleva a cabo mediante la formación del MEM éter en la posición 4 del azúcar, generando el derivado **149** y, finalmente, una desprotección regioselectiva en **149** mediante su tratamiento con fluoruro de tetra *n*-butilamonio (TBAF), da lugar al necesario derivado **150** para proceder al alargamiento de la cadena.



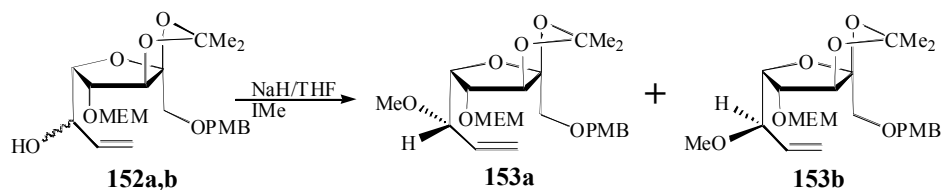
El grupo hidroxilo primario presente en el compuesto **150** se somete a una oxidación con PCC o con el peryodinano de Dess-Martin, obteniéndose en ambos casos la correspondiente ald-5-ulosa **151** con excelentes rendimientos (86.3 y 92%, respectivamente).



a) PCC/DCM/TM 4Å; b) Peryodinano de Dess-Martin/DCM; c)  $\text{CH}_2=\text{CHMgBr}$  /THF, ta; d)  $(\text{CH}_2=\text{CH})_2\text{Zn}$ /THF, -78 °C.

Una etapa clave en la ruta sintética es la alquilación de la aldulosa **151**, que se lleva a cabo mediante dos procedimientos. En primer lugar se utiliza bromuro de vinil magnesio en THF a temperatura ambiente y en segundo lugar se usa divinil cinc a baja temperatura, en ambos casos se obtiene la mezcla irresoluble de los dos posibles alcoholes 7,8-didesoxi-2,3-*O*-isopropilidén-1-*O*-(4-metoxibencil)-4-*O*-metoxietoximetil- $\alpha$ -L-*gluco*- (**152a**) y - $\beta$ -D-*ido*-oct-7-en-2-ulo-2,5-furanosa (**152b**). Los rendimientos químicos en ambos procesos son similares y las proporciones en que se forman ambos alcoholes son 1:1 y 2:1, respectivamente, según se puede observar en los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN.

La separación e identificación de ambos diastereómeros se realiza a través de sus metil derivados **153a** y **153b** obtenidos con rendimientos de 55 y 25%, respectivamente, según se indica en el siguiente esquema.



La asignación de la estereoquímica en el nuevo estereocentro generado (C-6) se lleva a cabo mediante la aplicación del método de Mosher, que se comenta a continuación.

Entre los métodos empleados en la asignación de la configuración absoluta mediante la RMN, se encuentra el del método basado en la doble derivatización con reactivos quirales (CDAs)<sup>95</sup> que se aplica a los alcoholes secundarios  $\alpha$ -quirales, entre otros sustratos. Uno de los reactivos empleados en este método es el ácido  $\alpha$ -metoxi- $\alpha$ -trifluorometil fenilacético (MTPA) que es el primero de los reactivos descritos de Mosher.<sup>96</sup>

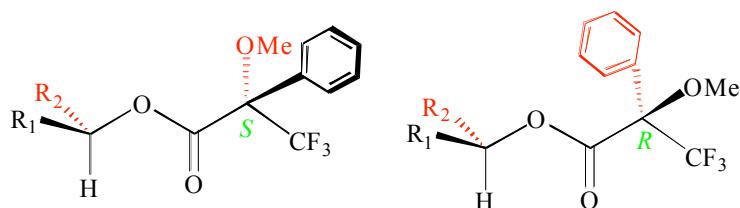
Los esteres diastereoméricos obtenidos, presentan desplazamientos químicos en los protones del entorno al centro estereogénico que se pueden comparar. La configuración absoluta se asigna usando un modelo de correlación basado en la conformación *sp*, en la cual el enlace C-CF<sub>3</sub> es *simperiplanar* al enlace C=O del grupo ester, debiendo encontrarse en el mismo plano los átomos H-C-O-CO-C, a este plano se le denomina *plano MTPA*. En esta disposición, el derivado (*S*)-MTPA presenta al grupo R<sub>1</sub> (ver fig.) apantallado por el efecto anisotrópico del grupo fenilo, por lo tanto a menor valor de  $\delta$  que en el derivado (*R*)-MTPA, por lo que los valores de  $\delta_S - \delta_R$  en R<sub>1</sub> son negativos<sup>♦</sup> para esa configuración. El efecto producido sobre el

<sup>95</sup> Seco, J.M.; Quiñoá, E.; Riguera, R. *Chem. Rev.*, **2004**, *104*, 17; Omata, K.; Fujiwara, T.; Kabuto, K. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2002**, *13*, 1655.

<sup>96</sup> Dale, J.A.; Mosher, H.S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 512; Sullivan, G.R.; Dale, J.A.; Mosher, H.S. *J. Org. Chem.*, **1973**, *38*, 2143.

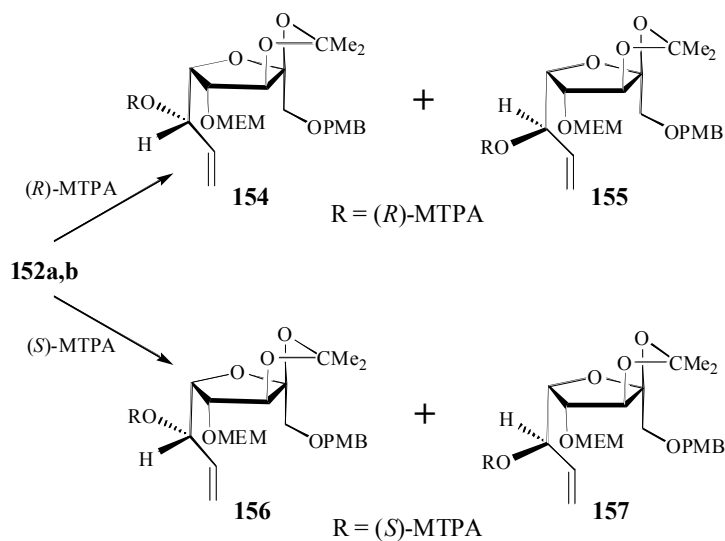
<sup>♦</sup> *S* y *R* se refiere aquí a la configuración del MTPA.

$R_2$  es justamente el contrario por lo que  $\delta_S - \delta_R$  tendrá valores positivos para los protones en dicho grupo.



En nuestro caso, al disponer de los dos alcoholes, se ha aplicado el método a ambos, obteniéndose resultados concordantes y que confirman la asignación establecida.

La reacción de la mezcla **152a,b** con el ácido (*R*)- $\alpha$ -metoxi- $\alpha$ -trifluorometil fenilacético (*R*-MTPA) da lugar a los correspondientes esteres **154** y **155**, que se pudieron separar por cromatografía en columna. Asimismo, la reacción de **152a,b** con el ácido (*S*)- $\alpha$ -metoxi- $\alpha$ -trifluorometil fenilacético (*S*-MTPA) genera los esteres **156** y **157**.

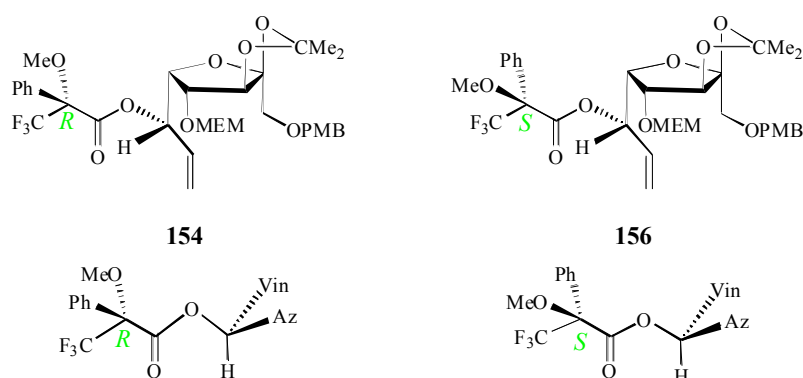


La comparación de los datos más representativos de  $^1\text{H}$  RMN de los compuestos **153** y **155** se muestran en la Tabla 3.

**Tabla 3:** Desplazamientos químicos (ppm) y valores de  $\Delta\delta_{S,R}$  para los protones próximos al centro estereogénico.

| Compuesto                  | H-4   | H-5   | H-6   | H-7   | H-8cis | H-8trans |
|----------------------------|-------|-------|-------|-------|--------|----------|
| <b>156</b>                 | 4.04  | 4.35  | 5.66  | 5.83  | 5.28   | 5.32     |
| <b>154</b>                 | 3.90  | 4.35  | 5.65  | 5.92  | 5.39   | 5.46     |
| $\Delta\delta_{S,R}^{[a]}$ | +0.14 | 0     | +0.01 | -0.09 | -0.11  | -0.14    |
|                            |       |       |       |       |        |          |
| <b>157</b>                 | 4.00  | 4.29  | 5.85  | 5.88  | 5.34   | 5.48     |
| <b>155</b>                 | 4.04  | 4.35  | 5.85  | 5.78  | 5.26   | 5.28     |
| $\Delta\delta_{S,R}$       | -0.04 | -0.06 | 0     | +0.10 | +0.08  | +0.20    |

<sup>[a]</sup>En los valores  $\Delta\delta_{S,R}$  *S* y *R* se refiere a la quiralidad del grupo MTPA.

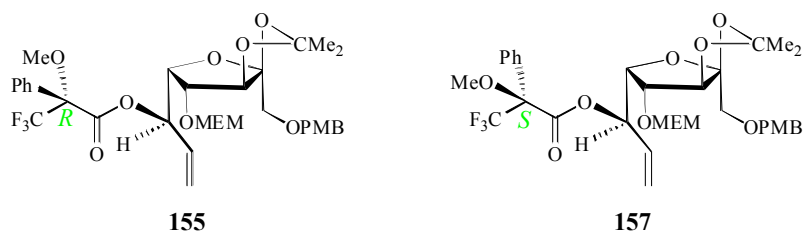


**Figura 24**

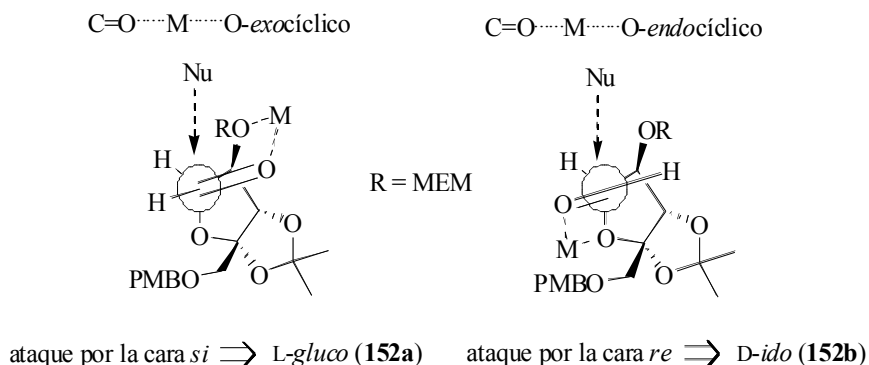
Como se puede observar en la Tabla 3 y en la Figura 24, en el compuesto **154** los protones del azúcar quedan apantallados respecto a **156**,

mientras que en **156** son los protones vinílicos los apantallados respecto a **154**, esto implica unos valores de  $\Delta\delta_{S,R}$  positivos para los protones del azúcar y negativos para los vinílicos, concordante con una configuración *S* en el C-6 de ambos derivados procedentes del alcohol mayoritario **152a**.

En los derivados **155** y **157** ocurre todo lo contrario lo que concuerda con una configuración *R* para el alcohol minoritario **152b**.



La baja estereoselectividad producida en las reacciones de alquilación en **151**, se puede explicar asumiendo que la adición del reactivo organometálico al grupo formilo se produce según el modelo quelado de Cram, donde el metal se puede complejar con el átomo de oxígeno *cis-exocíclico* o *endocíclico*, según se indica en la figura siguiente.

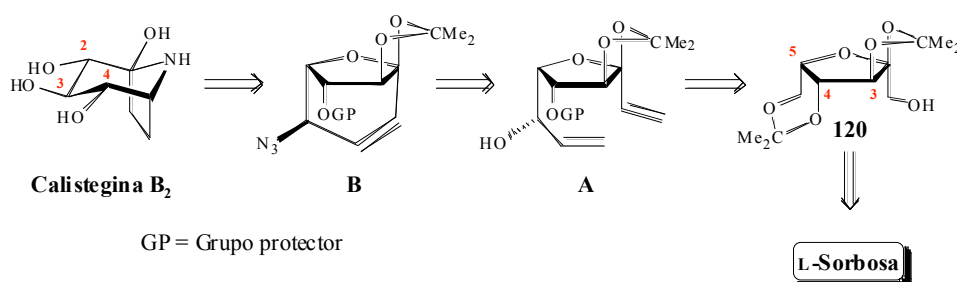


Se puede observar que los dos posibles estados de transición permiten el ataque del nucleófilo por la cara *si*, generando en el nuevo estereocentro una configuración *S* (isómero L-gluco, **152a**) o por la cara *re*, generando una configuración *R* (isómero D-ido, **152b**). Esto se traduce en una baja diferenciación diastereofacial.

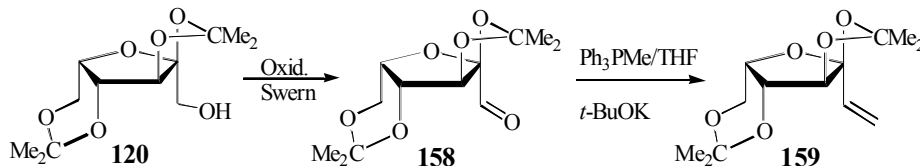
Estos resultados están de acuerdo con los publicados por Bonnaffé y col.<sup>97</sup> en una estructura similar.

### 3.3.3.- SÍNTESIS DE CALISTEGINAS. RUTA A

La metodología comentada en el apartado anterior, se ha aplicado a una molécula más elaborada con el fin de obtener el intermedio **A** del esquema retrosintético presentado en la Introducción, y que se reproduce de nuevo.



Así, la diacetón-L-sorbosa (**120**) se ha transformado en el diacetón hexulosa aldehído **158** anteriormente descrito por nuestro Grupo.<sup>98</sup> Una modificación en el procedimiento de oxidación (Swern) ha permitido mejorar el rendimiento (98%).



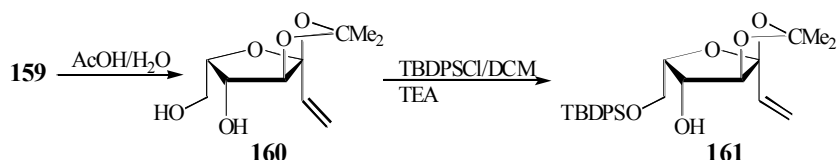
La vinilación de **158**, a través de la metodología de Wittig, da lugar a 1,2-didesoxi-3,4:5,7-di-*O*-isopropilidén- $\alpha$ -L-xilo-hept-1-en-3-ulo-3,6-furanosa

<sup>97</sup> Lubineau, A.; Gavard, O.; Alais, J.; Bonnaffé, D. *Tetrahedron Lett.*, **2000**, *41*, 307.

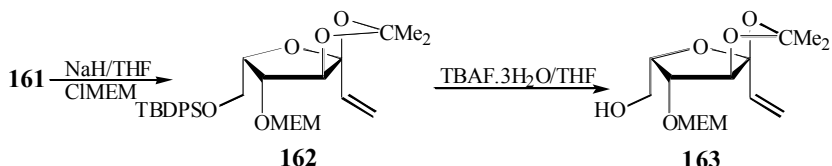
<sup>98</sup> Izquierdo, I.; Plaza, M.-T.; Kari, N. *Carbohydr. Res.*, **1994**, *261*, 231; Mota, A.J. PhD. Dissertation, Univ. of Granada (Spain), **2000**; Gravestock, M.B.; Knight, D.W.; Abdul Malik, K.M.; Thornton, S.R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2000**, 3292.

(159). Las etapas siguientes se llevan a cabo siguiendo la misma estrategia comentada en el apartado anterior en su aplicación a la L-sorbose.

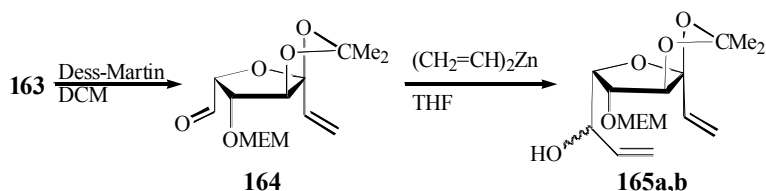
El compuesto **159** se somete a una hidrólisis parcial del grupo 5,7-*O*-isopropilideno para dar **160** con un rendimiento cuantitativo. Su tratamiento con cloruro de *tert*-butildifenil sililo produce la protección regioselectiva del grupo hidroxilo primario, generando el compuesto **161** para, posteriormente, proceder a la protección del grupo hidroxilo secundario como el MEM derivado **162**.



Finalmente, el tratamiento de **162** con TBAF.3H<sub>2</sub>O produce la correspondiente desilanzación para dar el compuesto **163** que presenta el esqueleto, estereoquímica y funcionalización requerida para las etapas siguientes.



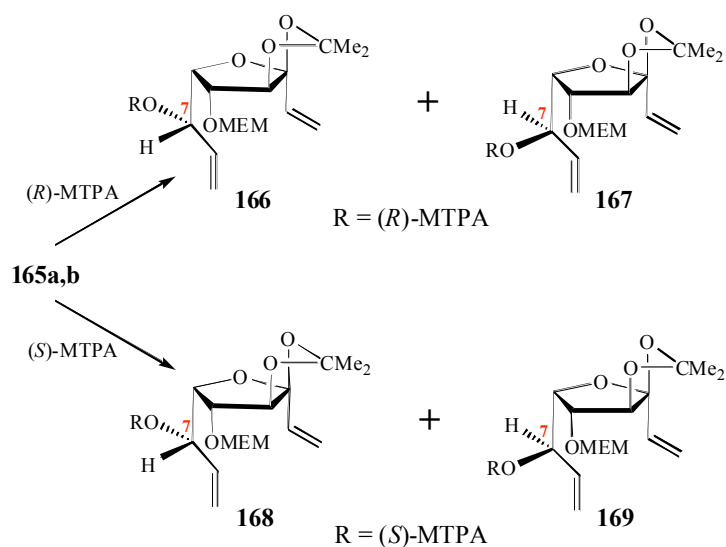
Estas consisten en primer lugar, en una oxidación del grupo hidroxilo en **163** con el reactivo de Dess-Martin para dar la ald-5-ulosa **164** intermedia que, en segundo lugar, se somete a una alquilación con divinil cinc.



Como en el caso anterior, el resultado de la alquilación es una mezcla irresoluble de alcoholes alílicos **165a,b** en proporción 1.3:1, según se observa en el cromatograma obtenido por CGL.

La estereoquímica en el nuevo estereocentro generado en **165a,b** se establece a través de sus correspondientes esteres obtenidos por reacción con el reactivo de Mosher MTPA.

La reacción de la mezcla **165a,b** con el (*R*)-MTPA da los esteres **166** y **167** que se separan por cromatografía en columna. De igual forma se obtienen los esteres **168** y **169** por reacción con el enantiómero (*S*)-MTPA.



En la Tabla 4 se recogen los desplazamientos químicos de los protones que se afectan por la presencia del auxiliar quiral y, de acuerdo con lo ya explicado en el apartado 3.3.2., los valores de  $\Delta\delta_{S,R}$  deducido de la comparación entre **166** y **168**, por una parte, y **167** y **169**, por otra, nos permiten establecer una configuración *S* en C-7 para el compuesto mayoritario **165a** y por el contrario, una configuración *R* para el componente minoritario **165b**.

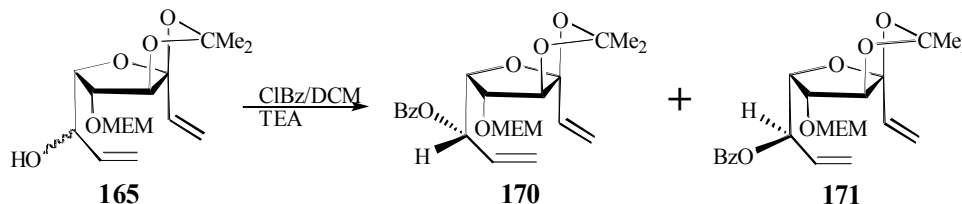


**Tabla 4:** Desplazamientos químicos (ppm) y valores de  $\Delta\delta_{S,R}$  para los protones próximos al centro estereogénico.

| Compuesto                  | H-5   | H-6   | H-7   | H-8   | H-9cis | H-9trans |
|----------------------------|-------|-------|-------|-------|--------|----------|
| <b>168</b>                 | 4.05  | 4.39  | 5.76  | 5.90  | 5.32   | 5.39     |
| <b>166</b>                 | 3.85  | 4.33  | 5.70  | 5.94  | 5.38   | 5.47     |
| $\Delta\delta_{S,R}^{[a]}$ | +0.20 | +0.06 | +0.06 | -0.04 | -0.06  | -0.09    |
|                            |       |       |       |       |        |          |
| <b>169</b>                 | 4.01  | 4.36  | 5.99  | 5.92  | 5.38   | 5.53     |
| <b>167</b>                 | 4.03  | 4.37  | 5.94  | 5.80  | 5.27   | 5.30     |
| $\Delta\delta_{S,R}$       | -0.02 | -0.01 | +0.05 | +0.12 | +0.11  | +0.23    |

<sup>[a]</sup>En los valores  $\Delta\delta_{S,R}$  S y R se refiere a la quiralidad del grupo MTPA.

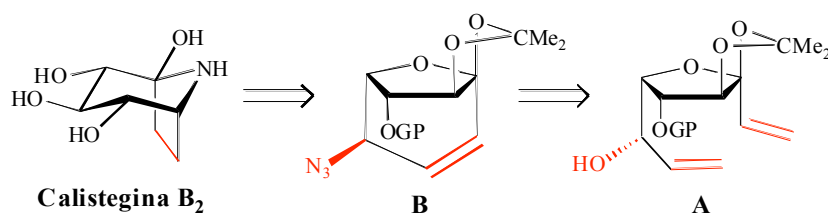
La resolución de la mezcla de alcoholes **165a,b** se lleva a cabo mediante su transformación en los correspondientes derivados benzoilados. La separación cromatográfica de éstos permite obtener 7-*O*-benzoil-1,2,8,9-tetradexoxi-3,4-*O*-isopropilidén-5-*O*-metoxietoximetil- $\alpha$ -L-*gluco*-non-1,8-dien-3-ulo-3,6-furanosa (**170**) y su isómero de configuración  $\beta$ -D-*ido* (**171**).



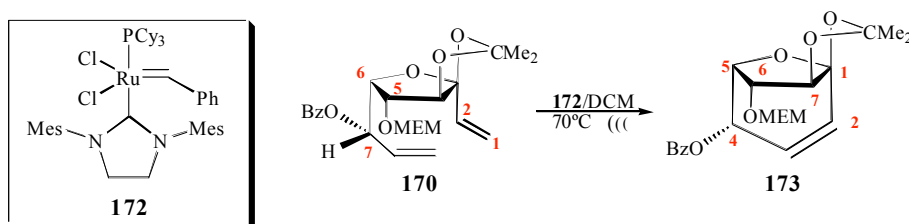
De esta manera se consigue el primer objetivo de la ruta sintética ya que estos compuestos corresponden al intermedio **A**, indicado en el esquema de retrosíntesis.

El siguiente objetivo, obtener el intermedio **B**, requiere una reacción de metátesis con cierre de anillo para generar uno de los ciclos presentes en la

calistegina y, además, la introducción de la función nitrogenada en la posición 7.



La reacción de metátesis se ha ensayado con diferentes catalizadores y en distintas condiciones con el objetivo optimizar rendimientos químicos y acortar los tiempos de reacción. Los mejores resultados se obtuvieron con el empleo de un catalizador de Grubbs de segunda generación (**172**) en DCM, y en tubo cerrado en microondas a 70 °C. Así, en 50 minutos el compuesto **170** se transforma en (1*S*,4*S*,5*S*,6*R*,7*S*)-4-benzoiloxi-1,7-isopropilidéndioxi-6-(2-metoxietoximetoxi)-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-2-eno (**173**) con un rendimiento del 90%.



En la elucidación estructural de **173** cabe destacar el cambio producido, respecto a **170**, en los espectros de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C RMN. En la zona correspondiente a los protones vinílicos, si bien en **170** se observan varias señales entre 6.12 y 5.28 ppm correspondientes a los 6 hidrógenos de las posiciones 1,2,8 y 9 (Figura 25), en el espectro de **173** sólo aparecen 2 señales vinílicas a 6.41 (dd) y 6.02 (ddd) correspondientes a los H-2 y 3 (Figura 26), con constantes de acoplamiento acordes con la presencia de los protones vecinales ( $J_{2,3}$  9.9,  $J_{3,4}$  3.6 Hz) y una pequeña constante de acoplamiento a larga distancia  $J_{2,4}$  1.5 y  $J_{3,5}$  1.7 Hz.

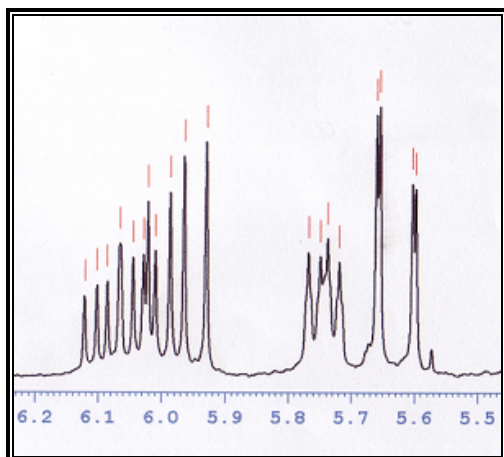


Figura 25

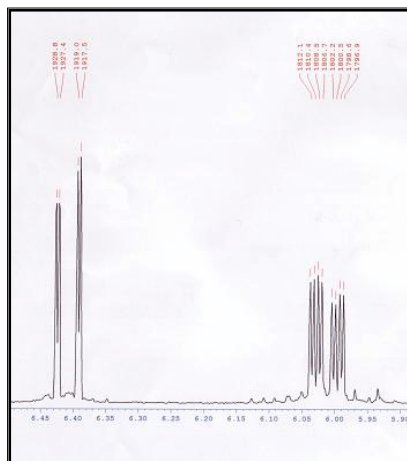
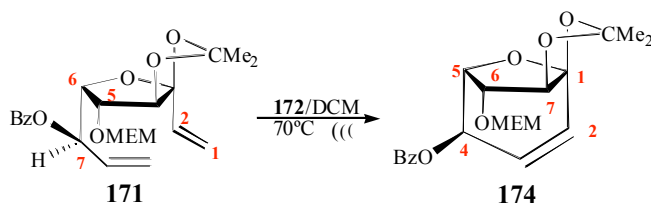


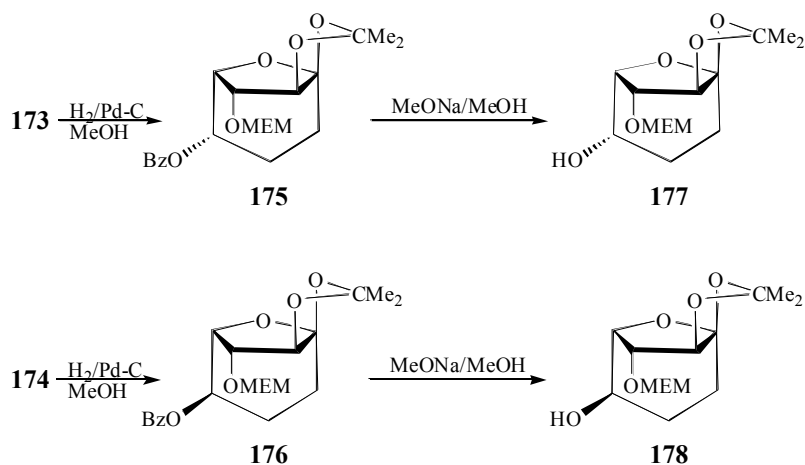
Figura 26

En el  $^{13}\text{C}$  RMN de **173**, sólo aparecen dos señales (133.74 y 128.32 ppm) de carbonos vinílicos, mientras que en el precursor **170** se muestran 4 señales en la misma zona.

Usando las mismas condiciones arriba indicadas, el isómero **171** se transforma en **174** con un 62% de rendimiento.

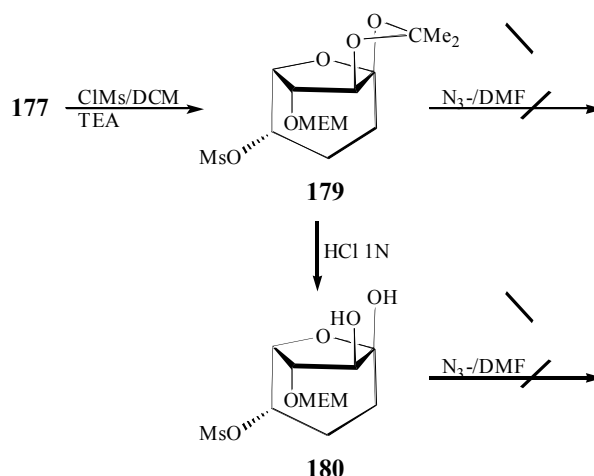


Las siguientes transformaciones son sencillas. En primer lugar una hidrogenación catalítica para saturar el doble enlace en **173** y **174**, dando lugar a los correspondientes compuestos **175** y **176**, seguido de una desbenzoilación de Zemplen para obtener los alcoholes **177** y **178**, con excelentes rendimientos.



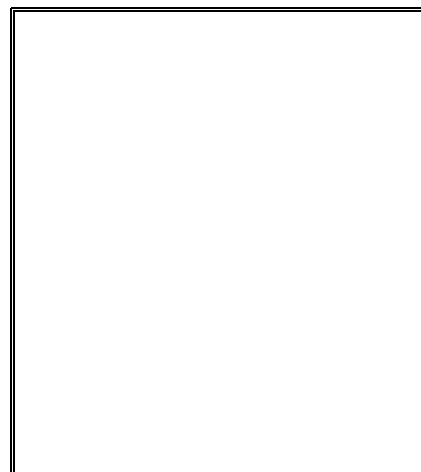
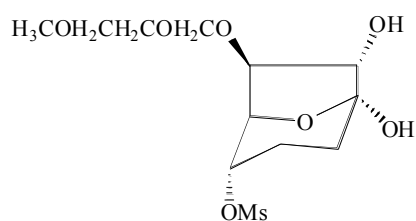
El siguiente objetivo es la introducción de la función nitrogenada a partir de estos intermedios **177** y **178**. Para ello el compuesto mayoritario **176** se transforma en su correspondiente mesil derivado **179**, y se somete a continuación a un proceso de sustitución nucleofílica con azida de litio que debe producir la inversión de la configuración. El producto obtenido tendría así la configuración adecuada en C-4 para su posterior transformación en la calistegina B<sub>2</sub>.

Si bien el derivado mesilado **179** se obtiene con rendimiento cuantitativo, la sustitución nucleofílica no tiene lugar en diferentes condiciones, recuperándose en todos los casos el material de partida.



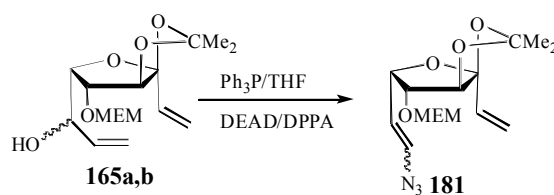
A la vista de este resultado, no esperado, por si pudiera ser consecuencia de la estructura tricíclica de la molécula, se procede a eliminar el grupo isopropilideno dejando así más flexible la estructura. Así, **179**, mediante su tratamiento con ácido, se transforma en **180** que mantiene la estructura bicíclica, según se puede observar en sus espectros de IR (ausencia de grupo carbonilo) y de RMN. Las constantes de acoplamiento  $J_{6,7} = 2.3$  Hz y  $J_{5,6} = 7.7$  Hz, muestran valores acordes con la forma furanósica y por último, el desplazamiento químico del C-1 a 102.29 ppm, confirma dicha estructura.

Sin embargo, el tratamiento de **180** con azida de litio en DMF tampoco da lugar a la  $S_N2$  esperada. Este resultado debe ser consecuencia de la disposición que adopta la molécula. En la Figura siguiente se muestra una vista frontal de la misma, donde se puede observar que el grupo protector MEM queda localizado en la zona por donde debe aproximarse el anión azida, bloqueando así su entrada.



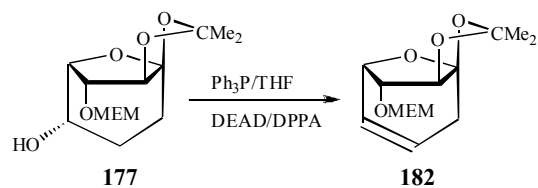
### Representación de 180. Vista frontal

El intento de introducir la función azida se lleva a cabo también sobre **165a,b**, utilizando la metodología de Mitsunobu.<sup>99</sup> Como resultado se obtiene la azida insaturada **181**, consecuencia de una sustitución con transposición alílica.



Finalmente, la misma reacción se ensaya en el derivado **177**, que es un alcohol saturado, obteniéndose como resultado el producto de eliminación **182**.

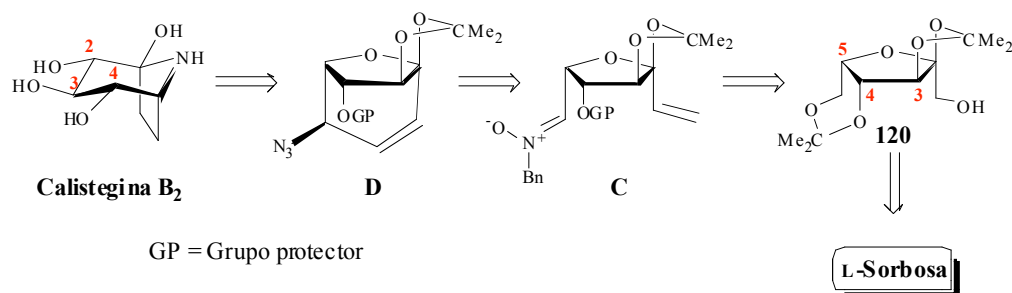
<sup>99</sup> Lal, B.; Pramanick, B.M.; Manhas, M.S.; Bose, A.K. *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 18, 1977.



Concluidos todos estos ensayos se abandona esta ruta sintética y se lleva a cabo la que se ha denominado *Ruta b)* y que se comenta a continuación.

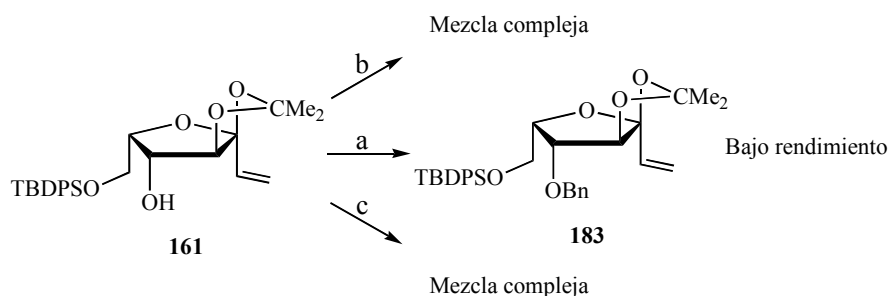
### 3.3.4.- SÍNTESIS DE CALISTEGINAS. *RUTA B*

Dado los resultados infructuosos en los intentos de introducir la función nitrogenada en los compuestos mencionados en el apartado anterior, se decide modificar la estrategia, empleando una nueva ruta que implica el uso de nitronas intermedias (**C**) que ya tienen incorporadas la función nitrogenada, según se muestra en el siguiente esquema retrosintético.



La ruta comienza con el compuesto **161**, ya conocido, donde se lleva a cabo la protección del grupo hidroxilo en C-5 como bencil éter. Para realizar esta transformación se prueban diferentes condiciones. En primer lugar se intenta introducir el grupo bencilo utilizando la “clásica” síntesis de éteres de Williamson. Sin embargo la reacción de **161** con bromuro de bencilo e hidruro sódico en dimetilformamida lleva a la formación del producto deseado **183**

con un rendimiento muy bajo (20%). Se intenta entonces llevar a cabo la bencilación utilizando DMSO/NaH y naturalmente bromuro de bencilo sin obtener resultados satisfactorios. Ya que parece que esta transformación no se puede producir en medio básico, se opta por utilizar un medio ácido. Los reactivos elegidos son tricloroacetimidato de bencilo y ácido trifluorometansulfónico como promotor de la reacción. Este procedimiento tampoco permite obtener el producto deseado ya que se forma una mezcla compleja de productos de reacción.

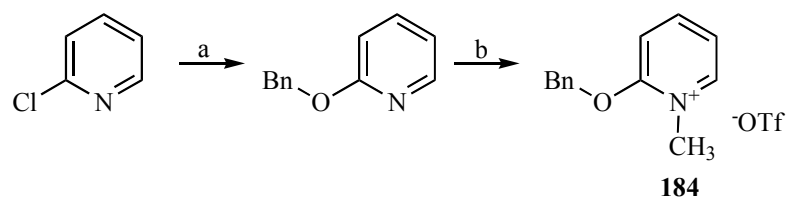


a) BrBn/NaH/DMF, 0 °C, 24 h. → **183** (20%); b) BrBn/NaH/DMSO, t.a., 24 h.; c) 2,2,2-tricloroacetimidato de bencilo/TfOH/Et<sub>2</sub>O, 0 °C, 2 h.

Parece claro que el compuesto **161** no es muy estable en medios ácidos y básicos fuertes con lo cual queda solamente la posibilidad de utilizar un medio neutro. Afortunadamente, en el año 2006, Dudley y col.<sup>100</sup> sintetizan triflato de 2-benciloxi-1-metilpiridinio (**184**), una sal orgánica estable que puede convertir alcoholes en éteres bencilicos en un medio de reacción neutro. Este reactivo se sintetiza fácilmente en dos pasos haciendo reaccionar alcohol bencilico, 2-cloropiridina en presencia de KOH y 18-*c*-6, obteniéndose 2-benciloxipiridina con un rendimiento excelente. Ésta se trata con trifluorometansulfonato de metilo y se obtiene el agente bencilante **184**.

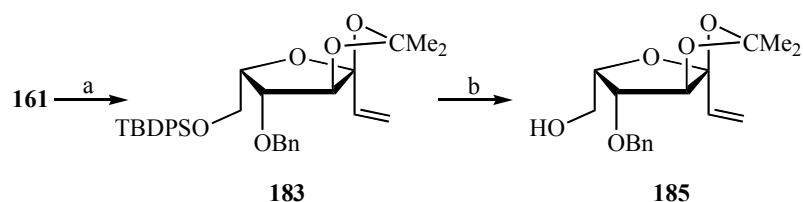
<sup>100</sup> Poon, K.W.C.; Dudley, G.B. *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 3923.





a) Alcohol bencílico, 2-cloropiridina, KOH, 18-*c*-6, tolueno, reflujo, 2 h.; b) Triflato de metilo, tolueno, t.a., 50 min.

El compuesto **161**, por tanto, se trata con **184** en presencia de óxido de magnesio que actúa como captador de protones y  $\alpha,\alpha,\alpha$ -trifluorotolueno como disolvente obteniéndose **183** con un buen rendimiento. Su tratamiento con TBAF.3H<sub>2</sub>O produce la correspondiente desilanzación para dar el compuesto **185**.



a) triflato de 2-benciloxi-1-metilpiridinio (**184**)/MgO/CF<sub>3</sub>Ph, 90 °C, 24 h. → **183** (72%); b) TBAF.3H<sub>2</sub>O/THF, t.a., 18 h. → **185** (73%).

El mecanismo de reacción de la bencilación no ha sido estudiado con detalle. Sin embargo hay algunas evidencias empíricas que hacen proponer un mecanismo de tipo S<sub>N</sub>1.<sup>100</sup> En el esquema siguiente (Figura 27) se muestran los dos posibles mecanismos para la bencilación del alcohol. En primer lugar en las reacciones que se han llevado a cabo utilizando tolueno como disolvente se han aislado pequeñas cantidades de *o*-**186** y *p*-**186**. Estos dos productos derivan de una alquilación de Friedel-Crafts del tolueno. Esto hace pensar que en el medio de reacción se encuentre un intermedio altamente electrofílico (como por ejemplo un carbocatión bencílico). Además la sal de metoxipiridinio **187** es completamente inerte en estas condiciones. Asumiendo un mecanismo de reacción S<sub>N</sub>1 es lógico pensar que la formación de un

intermedio altamente inestable como un carbocatión metílico no sea favorecida.

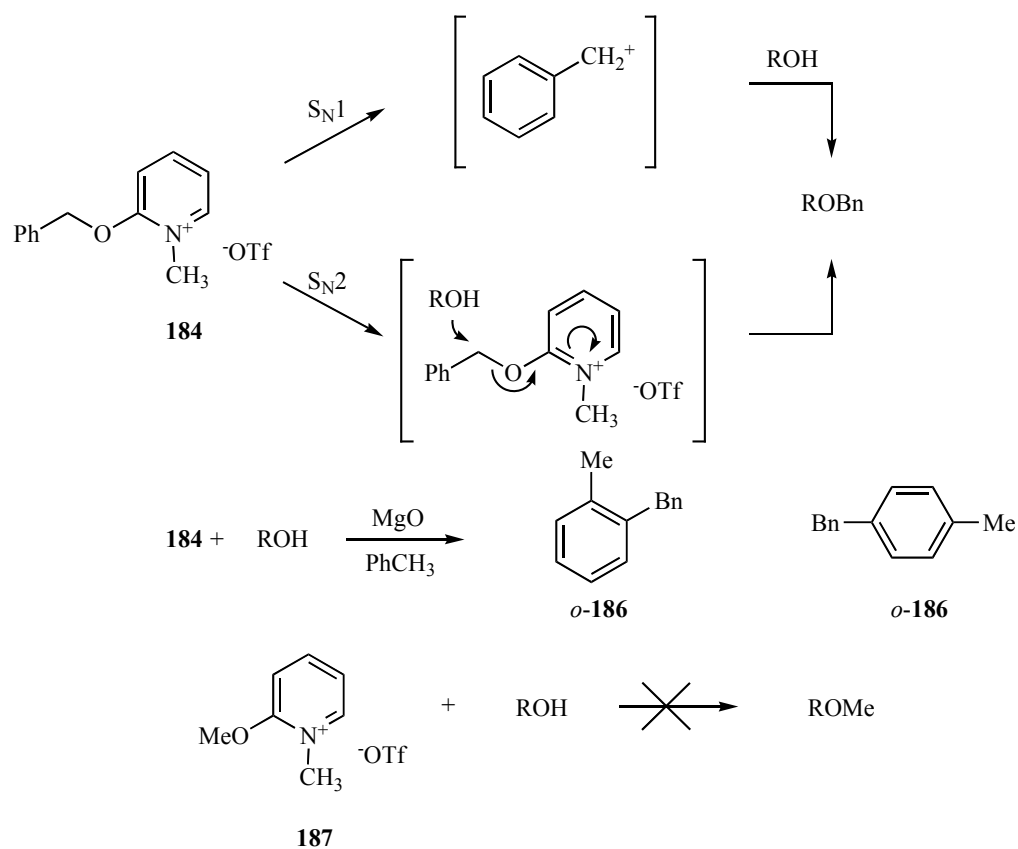
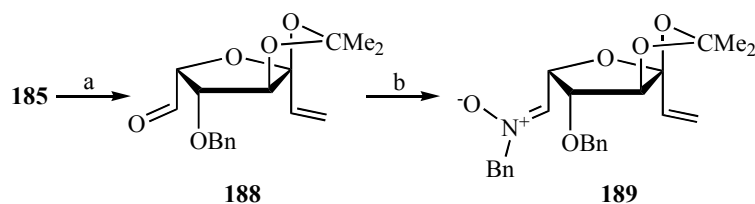


Figura 27

Una vez obtenido el compuesto **185** se lleva a cabo su oxidación utilizando el reactivo de Dess-Martin para dar el aldehído **188**, que no se caracteriza totalmente y se hace reaccionar con clorhidrato de bencilhidroxilamina para dar así la nitrona **189** con un buen rendimiento.



a) Dess-Martin/DCM, t.a., 24 h. → **188** (98%); b) BnNHOH·HCl/AcONa/TM 3Å/MeOH, t.a., 18 h. → **189** (90%).

La configuración *Z* del doble enlace C-N se establece por el desplazamiento químico del protón azometínico a 6.94 ppm, ya que en la configuración *E*, dicho protón entra en resonancia entre 8.0 y 8.5 ppm.<sup>101</sup>

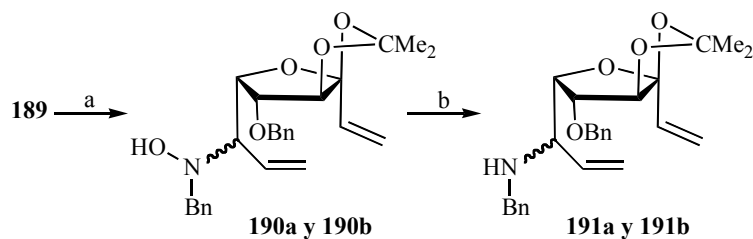
El doble enlace C-N en **189**, está altamente polarizado y por lo tanto las nitronas poseen una gran electrofilia. Esto hace que esta clase de compuestos sean reactivos frente a los nucleófilos.<sup>102</sup> El compuesto **189** se emplea para llevar a cabo el necesario alargamiento de la cadena mediante una alquilación con bromuro de vinilmagnesio a -78 °C en tetrahidrofurano anhidro para dar las correspondientes hidroxilaminas **190a** y **190b** en una proporción 2:1. Estos compuestos se pueden separar por cromatografía en columna pero no se puede establecer la configuración en el nuevo estereocentro generado hasta su transformación en un esqueleto más rígido, por lo que en las fórmulas se indicará una configuración ambigua.

La reducción de dichas hidroxilaminas *N,N*-disustituidas hasta las correspondientes aminas se puede producir con diferentes reductores. Los más

<sup>101</sup> Sivasubramanian, S.; Mohan, P.; Thirumalaikumar, M.; Muthusubramanian, S. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, **1994**, 3353.

<sup>102</sup> a) Enders, D.; Reinhold, U. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1997**, *8*, 1895; b) Dhavale, D.D.; Desai, V.N.; Sindkhedkar, M.D.; Mali, R.S.; Castellari, C.; Trombini, C. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1997**, *8*, 1475; c) Lombardo, M.; Fabbroni, S.; Trombini, C. *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 1264; d) Murga, J.; Portolés, R.; Falomir, E.; Carda, M.; Marco, J.A. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2005**, *16*, 1807; e) Bonanni, M.; Marradi, M.; Cicchi, S.; Faggi, C.; Goti, A. *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 319; f) Karanjule, N.S.; Markad, S.D.; Dhavale, D.D. *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 6273.

comunes son  $\text{Zn}/\text{HCl}$ ,<sup>103</sup>  $\text{H}_2/\text{Pd}$  o  $\text{Ni}$  Raney,<sup>104</sup>  $\text{Zn}/\text{Cu}(\text{OAc})_2/\text{AcOH}$ <sup>105</sup>. Sin embargo, la presencia de dos grupos vinilos en los compuestos **190a** y **190b** hacen imposible el uso de medios ácido fuertes o de atmósfera de hidrógeno. Por ello, se procede a utilizar una novedosa metodología<sup>106</sup> mediada por Indio(0) en un medio ligeramente ácido (cloruro de amonio). Los productos **190a** y **190b** se tratan con In en una mezcla de cloruro amónico y etanol en una relación 1:3 a 120 °C durante 24 horas, obteniéndose las correspondientes aminas **191a** y **191b** con rendimientos excelentes.



a)  $\text{BrMgCH}=\text{CH}_2/\text{THF}$ , -78 °C, 3 h. → **190a** (60%) y **190b** (30%); b)  $\text{In}/\text{EtOH}/\text{NH}_4\text{Cl}$ , 120 °C, 48 h. → **191a** (96%) y **191b** (94%).

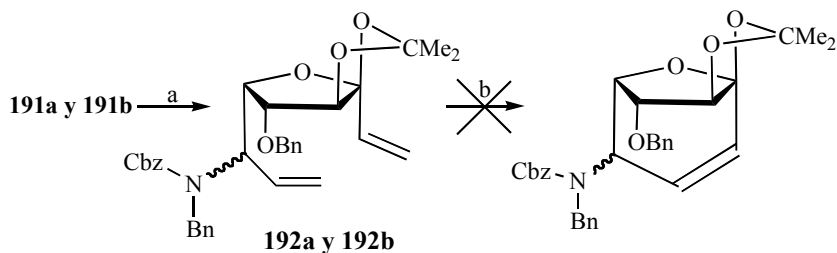
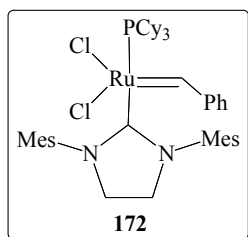
Las aminas así obtenidas se someten a protección con cloroformiato de bencilo para dar **192a** y **192b**. El siguiente paso consiste en la reacción de RCM utilizando el catalizador de Grubbs de 2ª generación **172**. Sin embargo en este caso no es posible obtener los productos deseados. Después de una hora a 100 °C utilizando microondas como fuente de calor, sólo se puede recuperar el producto de partida sin reaccionar.

<sup>103</sup> Murahashi, S.I.; Imada, Y.; Taniguchi, Y.; Kodera, Y. *Tetrahedron Lett.*, **1988**, 29, 2973.

<sup>104</sup> a) Murahashi, S.I.; Shiota, T. *Tetrahedron Lett.*, **1987**, 28, 6469; b) Murahashi, S.I.; Sun, J.; Tsuda, T. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, 34, 2645.

<sup>105</sup> Merino, P.; Anoro, S.; Franco, S.; Gascon, J.M.; Martin, V.; Merchan, F.L.; Revuelta, J.; Tejero, T.; Tunon, V. *Synth. Commun.*, **2000**, 30, 2989.

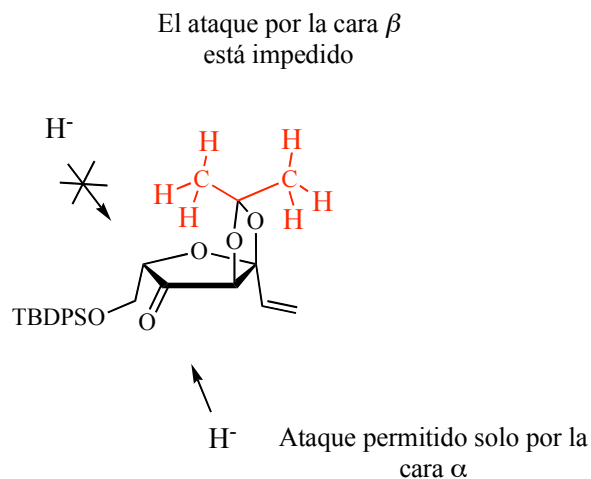
<sup>106</sup> Cicchi, S.; Bonanni, M.; Cardona, F.; Revuelta, J.; Goti, A. *Org. Lett.*, **2003**, 5, 1773.



a) ClCbz/K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/acetona, t.a., 3 h. → **192a** (92%) y **192b** (94%); b) Grubbs 2<sup>a</sup> gen. (**172**), m.w., 100 °C, 60 min.

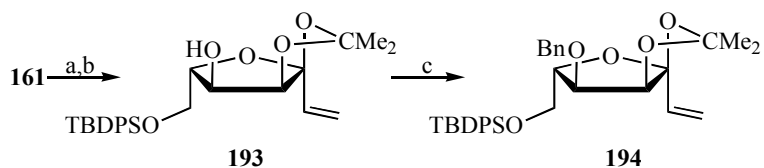
Este último resultado invalida esta ruta y se decide una nueva alternativa, que consiste en modificar la configuración de uno de los estereocentros del producto de partida, con el fin de averiguar si el motivo de esta falta de reactividad se debe al impedimento estérico del voluminoso grupo benciloxi en la cara  $\alpha$  de la molécula.

El compuesto **161**, utilizado en la ruta anterior, se transforma en su epímero en C-5 (**193**). La inversión en este estereocentro se lleva a cabo mediante un proceso de oxidación a la diulosa intermedia **A**, que no se aísla, sino que se trata con NaBH<sub>4</sub>. La reducción tiene lugar de manera altamente estereoselectiva. Esto se debe al impedimento estérico generado por el grupo isopropilideno que cubren la cara superior de la furanosa y no permite el ataque del hidruro por la cara  $\beta$  (Figura 28). El ataque puede tener lugar solamente por la cara  $\alpha$  obteniéndose así 7-*O*-*tert*-butildifenilsilil-1,2-didesoxi-3,4-*O*-isopropilidén- $\alpha$ -*L*-ribo-hept-1-en-3-ulo-3,6-furanosa (**193**).



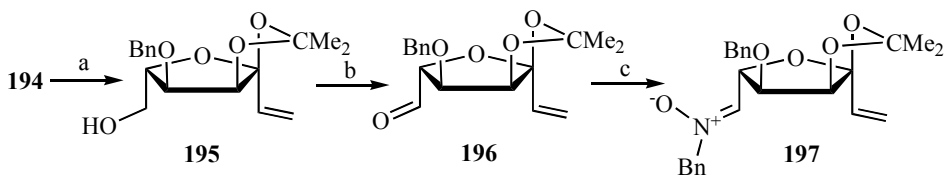
**Figura 28**

La protección del grupo hidroxilo libre en C-5 se lleva a cabo tratando **193** con hidruro sódico y bromuro de bencilo en DMF para dar el correspondiente 5-*O*-bencil derivado **194**.



a) TPAP/NMMO/TM 4Å/DCM, t.a., 2 h.; b) NaBH<sub>4</sub>/MeOH, t.a., 30 min. → **193** (76%); c) NaH/BrBn/DMF, t.a., 24 h. → **194** (70%).

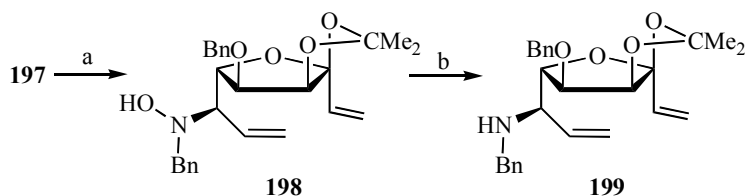
El compuesto **194** se somete a desilanzación utilizando TBAF·3H<sub>2</sub>O como fuente de fluoruro para dar **195**. Este se oxida utilizando el peryodinano de Dess-Martin para dar el aldehído **196** que se condensa con clorhidrato de bencilhidroxilamina obteniendo de esta forma la nitrona **197** con un buen rendimiento.



a) TBAF.3H<sub>2</sub>O/THF, t.a., 5 h. → **195** (95%); b) Dess-Martin/DCM, t.a., 18 h. → **196** (97%); c) BnNHOH.HCl/AcONa/TM 3Å/MeOH, t.a., 18 h. → **197** (79%).

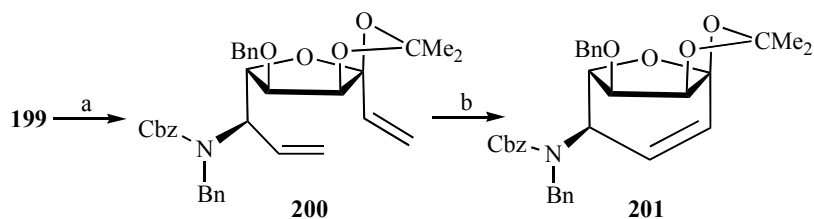
El alargamiento de la cadena, como en la ruta anteriormente comentada, se lleva a cabo mediante una alquilación de la nitrona **197** con bromuro de vinilmagnesio en THF anhidro a -78 °C obteniéndose una única hidroxilamina **198** que se reduce utilizando In(0) para dar la amina **199**.

La configuración en el nuevo estereocentro generado (C-7), no se pudo establecer en estos compuestos debido al libre giro que experimenta el enlace C-6--C-7. Como se indica más adelante esta configuración resulta ser *R*.



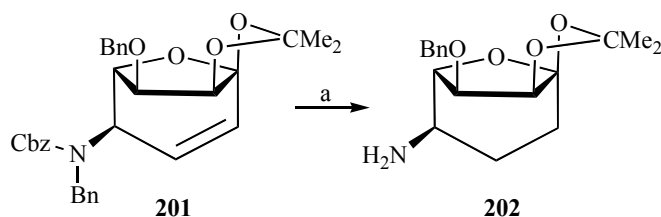
a) BrMgCH=CH<sub>2</sub>/THF, -78 °C, 2 h. → **198** (90%); b) In/EtOH/NH<sub>4</sub>Cl, 120 °C, 24 h. → **199** (92%).

La protección de la amina **199** como carbamato es conveniente antes de realizar la RCM, así, el tratamiento de **199** con cloroformiato de bencilo da el correspondiente derivado **200**. Este último se somete a reacción de RCM utilizando el catalizador de Grubbs de 2<sup>a</sup> generación **172** y microondas como fuente de calor obteniéndose el producto de ciclación por metátesis **201**.



a)  $\text{ClCbz}/\text{K}_2\text{CO}_3/\text{acetona}$ , t.a., 2.5 h.  $\rightarrow$  **200** (97%); b) Grubbs 2<sup>a</sup> gen. (**172**), m.w., 100 °C, 60 min.  $\rightarrow$  **201** (79%).

Los espectros de RMN de los carbamatos son complejos ya que es conocido.<sup>107,24b,25a,c,-g</sup> que los grupos protectores Cbz producen diferentes rotámeros. Sin embargo, el paso siguiente, que consiste en la hidrogenación del producto **201** con Pd-C como catalizador, produce no sólo la saturación del doble enlace sino también la total desprotección del grupo amino generando el compuesto (1*S*,4*R*,5*S*,6*S*,7*S*)-4-amino-6-benciloxi-1,7-isopropilidéndioxi-8-oxabicyclo [3.2.1]octano (**202**) cuya estructura puede ser dilucidada exhaustivamente.



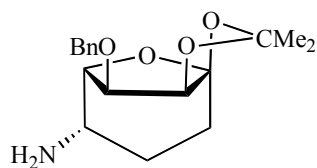
a)  $\text{H}_2/\text{Pd-C 10\%/MeOH}$ , t.a., 7 h.  $\rightarrow$  **202** (85%).

Así, en el <sup>1</sup>H-RMN de **202** se puede observar la ausencia de señales en la zona correspondiente a los protones vinílicos y sin embargo aparecen 4 señales entre 2.09 y 1.05 correspondientes a los protones metilénicos H-2,2',3,3'. Además en el espectro de <sup>13</sup>C-RMN se observa la presencia de dos carbonos metilénicos a 30.00 y 25.71 ppm.

<sup>107</sup> Aamlid, K.H.; Hough, L.; Richardson, A.C. *Carbohydr. Res.*, **1990**, 202, 117.

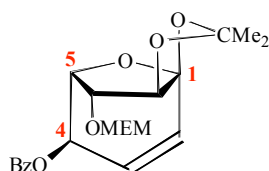


Cuando se repiten estas operaciones a mayor escala se aísla, además de **202**, su epímero en C-4, **203**, que es el producto minoritario.



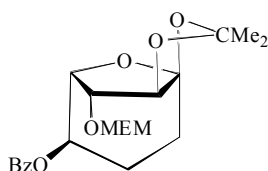
**203**

Las configuraciones en C-4 de los productos **202** y **203** se pueden establecer sobre la base de los valores de la  $J_{4,5}$ . En los compuestos de estructura similar representados a continuación y descritos en el apartado **3.3.3**, se puede comprobar que una configuración  $4R$  implica una  $J_{4,5}$  de cierto valor entre 3.2 y 6.9 Hz, mientras que una configuración  $4S$  lleva asociada una  $J_{4,5}$  de valores 0 o próximos a 0 Hz. Dado que el compuesto **202** muestra en su  $^1\text{H-RMN}$  un valor de dicha  $J$  de 5.5 Hz y **203** de 0 Hz, se asigna al primero la configuración  $4R$  y al segundo  $4S$ .



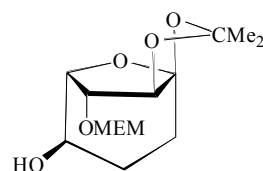
**174**

$J_{4,5} = 6.9$  Hz



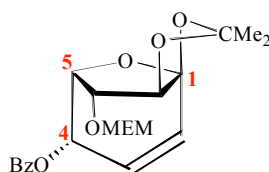
**176**

$J_{4,5} = 5.0$  Hz



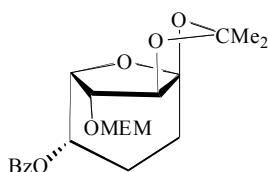
**178**

$J_{4,5} = 3.2$  Hz



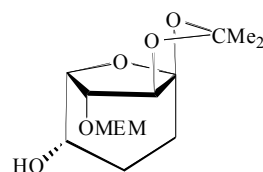
**173**

$J_{4,5} = 0$  Hz



**175**

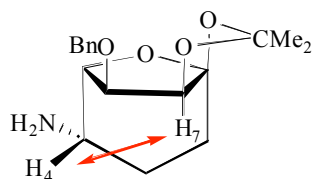
$J_{4,5} = 1.6$  Hz



**177**

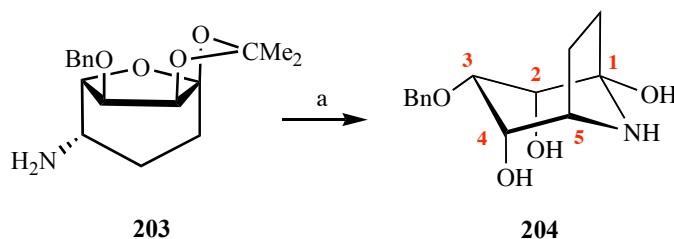
$J_{4,5} = 0$  Hz

Por otra parte, las experiencias de NOEs dif. en **203** indican una interacción entre H-4 y H-7 como corresponde a su estructura.



Conocidas las estructuras de **202** y **203**, se procede a llevar a cabo las últimas etapas de la ruta sintética. Estas consisten en la hidrólisis ácida del grupo isopropilideno para generar el grupo carbonilo que permitirá la ciclación al esqueleto *nortropánico* y, finalmente, la eliminación del grupo bencilo mediante hidrogenólisis catalítica.

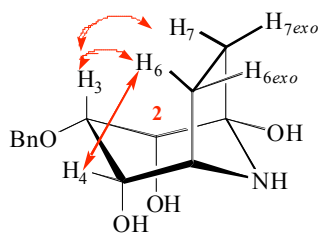
Cuando esta operación se realiza con **202** se forma una mezcla compleja de compuestos, según indican las cromatografías en capa fina y los correspondientes espectros de RMN del crudo de reacción. Sin embargo, cuando la reacción se lleva a cabo con **203** se obtiene un solo producto de menor movilidad que, una vez estudiados sus datos analíticos y espectroscópicos, se identifica como (1*S*,2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-*O*-bencil-8-azabicyclo[3.2.1]octano-1,2,3,4-tetraol (3-*O*-bencil-1,3,5-tri*epi*-calistegina B<sub>2</sub>, **204**).



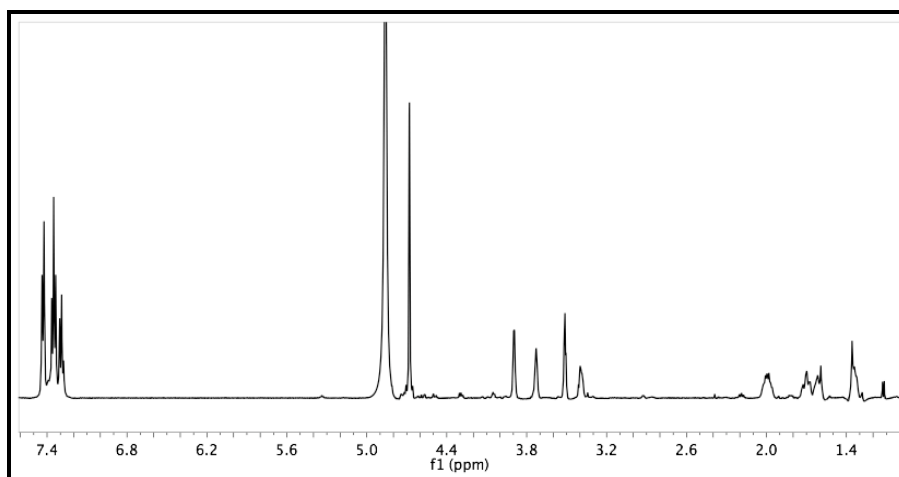
a) HCl 1N, t.a., 10 h. → **204** (53%).

Las constantes de acoplamiento  $J_{2,3} = 3.4$  y  $J_{3,4} = 3.7$  Hz produce una señal triplete para H-3, lo que indica una disposición ecuatorial-axial-ecuatorial para los H-2,3 y 4, respectivamente. Los espectros bidimensionales  $^1\text{H}-^1\text{H}$  y  $^1\text{H}-^{13}\text{C}$  COSY permiten la asignación de todos los protones y carbonos presentes en la molécula y, por último, las experiencias NOEs dif. confirman no sólo la estructura *nortropánica* representada en **204**, sino

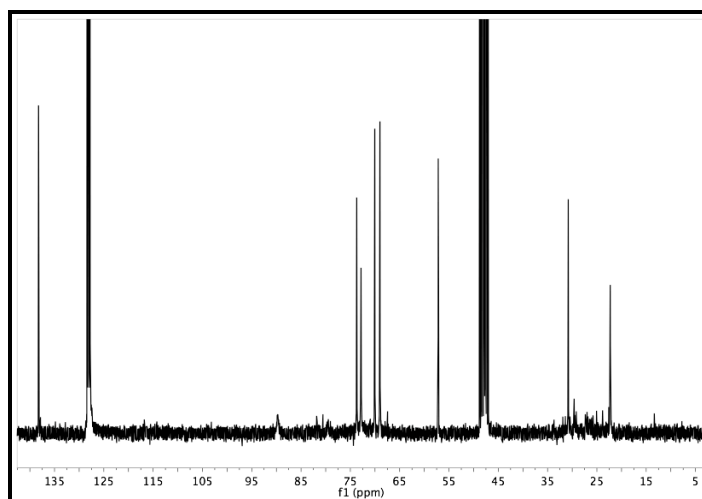
también permiten distinguir entre los H-6 y H-7 *endo* y *exo*. Queda confirmada también la configuración 4*R* en **202** y 4*S* en **203**.



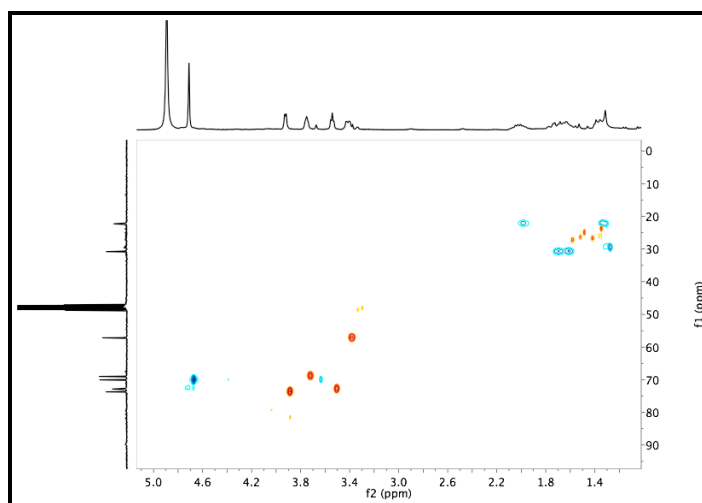
**Figura 29.** Interacciones NOE en el compuesto **204**.



**Fig. 30.** Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de (1*S*,2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-*O*-bencil-8-azabicyclo[3.2.1]octano-1,2,3,4-tetraol (3-*O*-bencil-1,3,5-tri-*epi*-calistegina B<sub>2</sub>, (**204**))



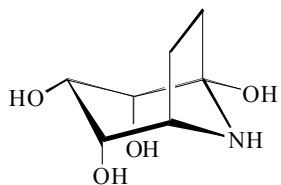
**Fig. 31.** Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN de (1*S*,2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-*O*-bencil-8-azabicyclo[3.2.1]octa no-1,2,3,4-tetraol (3-*O*-bencil-1,3,5-tri-*epi*-calistegina B<sub>2</sub>, (204)).



**Fig. 32.** Espectro  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -COSY de (1*S*,2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-*O*-bencil-8-azabicyclo[3.2.1]octa no-1,2,3,4-tetraol (3-*O*-bencil-1,3,5-tri-*epi*-calistegina B<sub>2</sub>, (204)).

---

La pequeña cantidad obtenida de **204** no ha permitido llevar a cabo su desprotección para dar la 1,3,5-tri*epi*-calistegina B<sub>2</sub>, no descrita hasta el momento. Se están llevando los trabajos necesarios para conseguir ese objetivo.



**1,3,5-Tri*epi*-calistegina B<sub>2</sub>**

## **IV.- EXPERIMENTAL**



## **4.- EXPERIMENTAL**

### **4.1.- MÉTODOS GENERALES**

Los puntos de fusión se han determinado con un aparato Gallenkamp y están sin corregir. Las soluciones se han secado sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro y se han concentrado bajo presión reducida. Los espectros de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  RMN se han registrado en espectrómetros Brucker AMX-300, AM-300, ARX-400 y AMX-500, en solución de  $\text{CDCl}_3$  (patrón interno  $\text{Me}_4\text{Si}$ ). Los espectros de IR han sido registrados con un espectrofotómetro Perkin-Elmer FTIR Spectrum One, los espectros de masas con espectrómetros Micromass Modelos Platform II y Autospec-Q. Las rotaciones ópticas se han medido para soluciones de  $\text{CHCl}_3$  (tubo 1-dm) con un polarímetro Jasco DIP-370. La cromatografía de gases (CGL) se han llevado a cabo en un cromatógrafo Hewlett-Packard 6890 equipado con un detector de llama y una columna capilar HP-5 (30 m x 0.25 mm i.d. x 0.25  $\mu\text{m}$  de espesor) A) 5 min a 180 °C, programada a 10 °C/min



hasta 250 °C; **B**) a 200 °C, programada a 10 °C/min hasta 250 °C; **C**) 20 min a 230 °C, programada a 10 °C/min hasta 270 °C. El flujo de gas portador (He) era 1.2 mL/min, y las temperaturas del inyector y detector eran 275 °C. Las cromatografías en capa fina (c.c.f.) se han realizado sobre sílica gel 60 F<sub>254</sub> soportado en láminas de aluminio y se ha empleado como revelador H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> en etanol (5% en vol.) así como un revelador específico para aminas: molibdato amónico (10% p/v) en una solución de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> acuoso al 10% que contiene sulfato de cerio tetrahidrato al 0.8% (p/v). Las cromatografías en columna se han realizado sobre sílica gel (Merck, 7734). Los compuestos no cristalinos para los que no se han realizado sus análisis elementales muestran homogeneidad en cromatografía y se han caracterizado por I.R., R.M.N. y espectrometría de masas.

## 4.2.- SÍNTESIS DE INDOLIZIDINAS POLIHIDROXILADAS

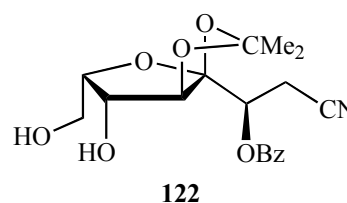
### 4.2.1.- SÍNTESIS DE LA 1-EPI-CASTANOSPERMINA

#### 4.2.1.1.- Síntesis de 3-*O*-benzoil-2-desoxi-4,5-*O*-isopropilidén- $\alpha$ -L-*gulo*-oct-4-ulo-4,7-furanosonitrilo (**122**)

Una solución de 3-*O*-benzoil-2-desoxi-4,5:6,8-di-*O*-isopropilidén- $\alpha$ -L-*gulo*-oct-4-ulo-4,7-furanosonitrilo<sup>23c</sup> (**121**, 3.5 g, 8.6 mmol) en ácido acético acuoso al 50% (25 mL) se calienta a 50 °C durante 4 h. La c.c.f. (éter) revela la ausencia del producto de partida y la presencia de un nuevo producto con un R<sub>f</sub> menor. La mezcla se concentra, se codestila con agua varias veces y después con tolueno. La cromatografía en columna (éter-hexano, 3:2→éter) del residuo da **122** (2.87 g, 92%) que se presenta como una espuma blanca.

$[\alpha]_D^{24} +13$  (*c* 1.5)

**IR:**  $\nu_{\max}^{\text{film}}$  3453 (OH), 3066 (aromáticos), 2257 (CN) y 1728 cm<sup>-1</sup> (C=O).



**Datos de RMN:**

$^1\text{H}$  (400 MHz):  $\delta$  8.10 (d, 2 H *ortho* Bz), 7.61 (t, 1 H *para*, Bz), 7.47 (t, 2 H *meta*, Bz), 5.64 (t, 1 H,  $J_{2,3} = J_{2',3'} = 5.2$  Hz, H-3), 4.40 (m, 2 H, H-5,6), 4.33 (bs, 1 H, H-7), 4.13 (bdd, 1 H,  $J_{7,8} 2.8$ ,  $J_{8,8'} 12.8$  Hz, H-8), 4.04 (bdd, 1 H,  $J_{7,8'} 2.8$  Hz, H-8'), 3.12 (dd, 1 H,  $J_{2,2'} 17.2$ ,  $J_{2,3} 5.2$  Hz, H-2), 3.03 (dd, 1 H,  $J_{2,3} 5.2$  Hz, H-2'), 1.39 y 1.51 (2s, 6 H, CMe<sub>2</sub>).

$^{13}\text{C}$ :  $\delta$  165.56 (PhCO), 134.25, 130.25, 130.16 y 128.87 (PhCO), 117.68 (C-1), 113.47 y 113.28 (C-4, CMe<sub>2</sub>), 85.91 y 76.96 (C-5,6), 80.91 (C-7), 69.87 (C-3), 61.15 (C-8), 26.86 y 27.77 (CMe<sub>2</sub>) y 19.17 (C-2).

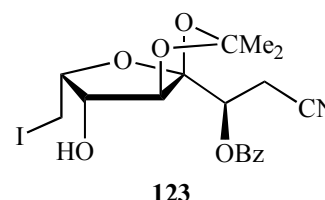
**EM:**  $m/z$  386.1219 [ $\text{M}^+ + \text{Na}$ ]. Calculado para C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>O<sub>7</sub>NNa 386.1215 (desviación -0.9 ppm).

**4.2.1.2.- Síntesis de 3-O-benzoil-2,8-didesoxi-4,5-O-isopropilidén-8-yodo- $\alpha$ -L-gulo-oct-4-ulo-4,7-furanosonitrilo (123)**

A una solución de I<sub>2</sub> (1.22 g, 4.8 mmol), trifenilfosfina (1.26 g, 4.8 mmol) e imidazol (0.60 g, 8.8 mmol) en tolueno (15 mL) se añade **122** (1.45 g, 4 mmol) en el mismo disolvente (10 mL). La mezcla se mantiene en agitación a 100 °C durante 2 h. La c.c.f. (éter) revela la ausencia del producto de partida y la presencia de un compuesto de mayor movilidad. La mezcla de reacción se concentra y el residuo se disuelve en DCM (15 mL), la solución se lava con Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> al 10 %, agua y se concentra. El residuo obtenido se cromatografía en columna (éter-hexano, 1:1) para dar **123** (1.6 g, 85%) como sirupo incoloro.

$[\alpha]_{\text{D}}^{28} +31.6$  ( $c$  0.34)

**IR:**  $\nu_{\text{max}}^{\text{film}}$  3425 (OH), 2257 (CN) y 1729 cm<sup>-1</sup> (C=O).

**Datos de RMN:**

$^1\text{H}$  (400 MHz): 8.08 (d, 2 H *ortho*, Bz), 7.60 (t, 1 H *para*, Bz), 7.50 (t, 2 H *meta*, Bz), 5.58 (dd, 1 H,  $J_{2,3} 4.8$ ,  $J_{2,3} 7.2$  Hz, H-3), 4.57 (m, 1 H, H-7), 4.44 (s, 1 H, H-5), 4.24 (s, 1 H, H-6), 3.34-3.26 (m, 2 H, H-8,8'), 3.07 (dd, 1 H,  $J_{2,2'} 17.2$

Hz, H-2), 3.01 (dd, 1 H, H-2'), 1.53 y 1.36 (2s, 6 H, CMe<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C: δ 165.8 (PhCO), 134.19, 130.28, 128.92 y 128.82 (PhCO), 116.89 (C-1), 113.79 y 113.78 (C-4, CMe<sub>2</sub>), 85.18 y 74.55 (C-5,6), 82.98 (C-7), 69.08 (C-3), 27.83 y 26.86 (CMe<sub>2</sub>), 18.95 (C-2) y 1.01 (C-8).

EM: *m/z* 458.0107 [M<sup>+</sup>-Me]. Calculado para C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>O<sub>6</sub>N<sub>1</sub> 458.0101 (desviación -1.3 ppm).

#### 4.2.1.3.- Reacción de intercambio de yodo por azida en 123

A una solución de **123** (300 mg, 0.63 mmol) en DMF anhidra (3 mL), se añade LiN<sub>3</sub> (62 mg, 1.26 mmol) y se deja en agitación a 50 °C durante 3 h. La c.c.f. (éter-hexano, 2:3) revela la ausencia del producto de partida y la presencia de un nuevo producto de ligera menor movilidad. La mezcla de reacción se concentra hasta un residuo que se somete a cromatografía en columna (éter) obteniéndose una mezcla irresoluble de **124** y **125** (88 mg).

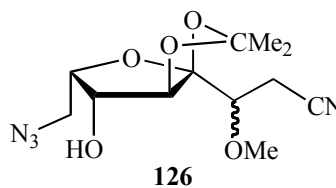
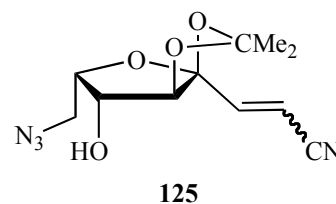
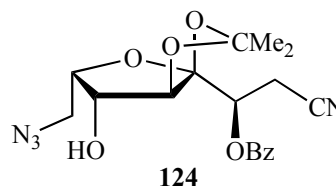
La mezcla se disuelve en MeOH anhidro (5 mL), se añade NaOMe 2 M (0.2 mL) y se agita a temperatura ambiente durante 18 h. La c.c.f. (éter-hexano, 3:1) revela la presencia de dos nuevos productos de menor movilidad. La mezcla de reacción se neutraliza con AcOH, se evapora y el residuo obtenido se cromatografía en columna (éter-hexano, 2:3 → 3:1) obteniéndose en primer lugar **126** (20 mg).

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> +19.0 (c 2)

IR:  $\nu_{\text{max}}^{\text{film}}$  3451 (OH), 2252 (CN) y 2105 cm<sup>-1</sup> (N<sub>3</sub>).

#### Datos de RMN:

<sup>1</sup>H (400 MHz): 4.42 (s, 1 H, H-5), 4.34-4.30 (m, 1 H, H-7), 4.08 (da, 1 H,



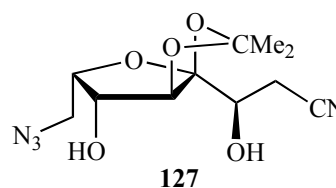
$J_{6,\text{OH}}$  9.4 Hz, H-6), 3.68 (s, 3 H, OMe), 3.68 (dd, 1 H, H-3), 3.51 (dd, 1 H,  $J_{8,8'}$  18.9,  $J_{7,8}$  7.1 Hz, H-8), 3.46 (dd, 1 H,  $J_{7,8'}$  5.9 Hz, H-8'), 3.29 (d, 1 H, OH), 2.86 (dd, 1 H,  $J_{2,2'}$  17.4,  $J_{2,3}$  3.5 Hz, H-2), 2.75 (dd, 1 H,  $J_{2',3}$  8.0 Hz, H-2'), 1.51 y 1.38 (2s, 6 H, CMe<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C:  $\delta$  118.13 (C-1), 113.39 y 113.17 (C-4, CMe<sub>2</sub>), 86.66 (C-5), 81.23 (C-7), 80.10 (C-3), 74.70 (C-6), 60.35 (C-8), 49.56 (OMe), 27.36 y 26.38 (CMe<sub>2</sub>) y 18.38 (C-2).

**EM:**  $m/z$  283.1042 [M<sup>+</sup>-Me]. Calculado para C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>O<sub>5</sub>N<sub>4</sub> 283.1049. (desviación +2.4 ppm).

En segundo lugar se eluye **127** (33 mg).

$[\alpha]_{\text{D}}^{27}$  +27.6 ( $c$  1.3, MeOH)



**IR:**  $\nu_{\text{max}}^{\text{film}}$  3492 y 3420 (OH), 2261 (CN) y 2101 cm<sup>-1</sup> (N<sub>3</sub>).

#### Datos de RMN:

<sup>1</sup>H (400 MHz, MeOH-*d*<sub>4</sub>): 4.84 (s, 1 H, H-5), 4.35 (m, 1 H, H-7), 4.11 (d, 1 H,  $J_{6,7}$  2.5 Hz, H-6), 3.99 (dd, 1 H,  $J_{2,3}$  3.1,  $J_{2',3}$  9.4 Hz, H-3), 3.51, (dd, 1 H,  $J_{8,8'}$  12.9,  $J_{7,8}$  7.4 Hz, H-8), 3.42, (dd, 1 H,  $J_{7,8'}$  5.1 Hz, H-8'), 2.87 (dd, 1 H,  $J_{2,2'}$  17.2 Hz, H-2), 2.65 (dd, 1 H, H-2'), 1.38 y 1.47 (2s, 6 H, CMe<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C:  $\delta$  118.58 (C-1), 114.92 y 112.93 (C-4, CMe<sub>2</sub>), 85.46 y 74.16 (C-5,6), 81.10 (C-7), 68.32 (C-3), 49.73 (C-8), 26.80 y 25.78 (CMe<sub>2</sub>) y 20.12 (C-2).

**EM:**  $m/z$  269.0886 [M<sup>+</sup>-Me]. Calculado para C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>O<sub>5</sub>N<sub>4</sub> 269.0886 (desviación 0.0 ppm).

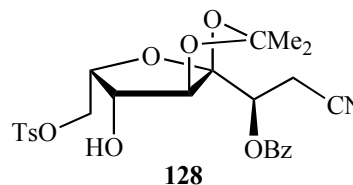
#### 4.2.1.4.- Síntesis de 3-*O*-benzoil-2-desoxi-4,5-*O*-isopropilidén-8-*O*-*p*-toluen sulfonil- $\alpha$ -L-*gulo*-oct-4-ulo-4,7-furanosonitrilo (**128**)

A una solución agitada de **122** (2.1 g, 5.75 mmol) en DCM anhidro (20 mL), se añade Et<sub>3</sub>N (2 mL, 14.4 mmol), DMAP (50 mg) y TsCl (1.32 g, 6.9 mmol). La mezcla se deja en agitación a temperatura ambiente durante 1.5 h.

La c.c.f. (éter) revela la ausencia del producto de partida y la presencia de un nuevo producto de mayor movilidad. La mezcla de reacción se concentra y el residuo obtenido se cromatografía en columna (éter-hexano, 1:1) para dar **128** (2.7 g, 91%) que se presenta como una espuma blanca.

$[\alpha]_D^{23} +7.3$  (c 1)

**IR:**  $\nu_{\max}^{\text{film}}$  3502 (OH), 2257 (CN) y 1730  $\text{cm}^{-1}$  (CO).



#### Datos de RMN:

$^1\text{H}$  (400 MHz):  $\delta$  7.81 y 8.08 (2d, 4 H,  $J$  8.6 Hz, Ts), 7.61 (t, 1 H *para*, Bz), 7.46 (t, 2 H *orto*, Bz), 7.38 (d, 2 H *meta*, Bz), 5.60 (dd, 1 H,  $J_{2,3}$  5.6,  $J_{2',3}$  6.4 Hz, H-3), 4.51 (dt, 1 H,  $J_{6,7}$  2.8,  $J_{7,8} = J_{7,8'}$  = 6.4 Hz, H-7), 4.38 (s, 1 H, H-5), 4.30 (dd, 1 H, H-8), 4.33 (d, 1 H, H-6), 4.15 (dd, 1 H,  $J_{8,8'}$  10.4 Hz, H-8), 2.95 (d, 1 H, H-2), 2.94 (d, 1 H, H-2'), 2.47 (s, 3 H, *Me* Ts), 1.35 y 1.49 (2s, 6 H,  $\text{CMe}_2$ ).

$^{13}\text{C}$ :  $\delta$  165.72 (PhCO), 145.56, 134.81, 134.18, 132.65, 130.24, 128.78, 128.50, 128.39 y 128.26 (PhCO y Ts), 116.73 (C-1), 113.91 y 113.33 (C-4,  $\text{CMe}_2$ ), 85.02 y 74.23 (C-5,6), 79.85 (C-7), 68.91 (C-3), 66.82 (C-8), 27.70 y 26.76 ( $\text{CMe}_2$ ), 21.90 (*Me* Ts) y 18.80 (C-2).

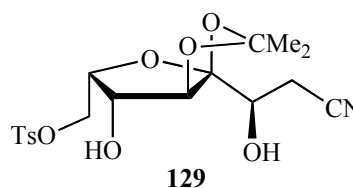
**EM:**  $m/z$  540.1304 [ $\text{M}^+ + \text{Na}$ ]. Calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{O}_9\text{NSNa}$  540.1299 (desviación -0.9 ppm).

#### 4.2.1.5.- Síntesis de 2-desoxi-4,5-*O*-isopropilidén-8-*O*-*p*-toluensulfonyl- $\alpha$ -L-gulo-oct-4-ulo-4,7-furanosonitrilo (**129**)

A una solución de **128** (1.14 g, 2.20 mmol) en MeOH anhidro (15 mL), se añade MeONa 2 M en MeOH (0.5 mL) y se deja en agitación a 0 °C durante 3 h. La c.c.f. (éter) revela la presencia de un producto de menor movilidad. La mezcla de reacción se concentra y el residuo obtenido se cromatografía en columna (éter-hexano, 2:1  $\rightarrow$  éter-MeOH, 10:1) para dar **129** (1.3 g, 60%) como una espuma blanca.

$[\alpha]_D^{24} +42$  (*c* 0.2)

**IR:**  $\nu_{\max}^{\text{film}}$  3490 (OH) y 2252  $\text{cm}^{-1}$  (CN).



**Datos de RMN:**

$^1\text{H}$  (400 MHz, MeOH- $d_4$ ):  $\delta$  7.80 y 7.45 (2d, 4 H,  $J$  8.3 Hz, Ts), 4.41 (s, 1 H, H-5), 4.34 (dt, 1 H,  $J_{6,7} = J_{7,8} = 3.3$ ,  $J_{7,8'}$  7.5 Hz, H-7), 4.28 (dd, 1 H,  $J_{8,8'}$  11.1 Hz, H-8), 4.10 (dd, 1 H, H-8'), 4.09 (d, 1 H, H-6), 3.82 (dd, 1 H,  $J_{2,3}$  3.0,  $J_{2',3}$  9.7 Hz, H-3), 2.66 (dd, 1 H,  $J_{2,2'}$  17.1 Hz, H-2), 2.53 (dd, 1 H, H-2'), 2.47 (s, 3 H, Me Ts), 1.40 y 1.34 (2s, 6 H, CMe<sub>2</sub>).

$^{13}\text{C}$ :  $\delta$ , 143.65, 134.33, 131.09 y 129.15 (Ts), 119.74 (C-1), 116.25 y 114.17 (C-4, CMe<sub>2</sub>), 86.43 y 75.21 (C-5,6), 80.87 (C-7), 70.30 (C-8), 69.38 (C-3), 27.92 y 26.88 (CMe<sub>2</sub>), 21.63 (Me Ts) y 21.20 (C-2).

**EM:**  $m/z$  436.4315 [ $\text{M}^+$ +Na]. Calculado para C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>O<sub>8</sub>NSNa 436.4319 (desviación +0.9 ppm).

#### 4.2.1.6.- Síntesis de 8-azido-2,8-didesoxi-4,5-*O*-isopropilidén- $\alpha$ -L-gulo-oct-4-ulo-4,7-furanosonitrilo (127)

A una solución de **129** (800 mg, 1.93 mmol) en DMF anhidra (12 mL), se añade LiN<sub>3</sub> (170 mg, 3.4 mmol) y se deja en agitación a 90 °C durante 5 h. La c.c.f. (éter) revela la ausencia del producto de partida y la presencia de un nuevo producto con ligera mayor movilidad. La mezcla de reacción se evapora y el residuo obtenido se cromatografía en columna (éter) para dar **127** (550 mg, cuantitativo) que se presenta como una espuma blanca, y cuyos datos físicos y espectroscópicos se han indicado en el apartado 4.2.1.3.

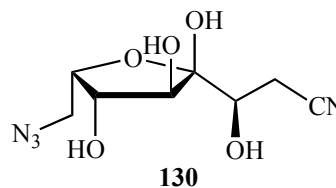
#### 4.2.1.7.- Síntesis de 8-azido-2,8-didesoxi- $\alpha$ -L-gulo-oct-4-ulo-4,7-furanosono nitrilo (130)

Una solución de **127** (200 mg, 0.67 mmol) en TFA acuoso al 50% (10 mL) se deja en agitación a t.a. durante 17 h. La mezcla de reacción se

concentra y se codestila con agua y tolueno varias veces. El residuo obtenido se cromatografía en columna (éter) para dar **130** (124 mg, 75%) que se presenta como un sirupo incoloro.

$[\alpha]_D^{27} +3.8$  (c 2.5, MeOH)

**IR:**  $\nu_{\max}^{\text{film}}$  3401 (OH), 2257 (CN) y 2107  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{N}_3$ ).



**Datos de RMN:**

$^1\text{H}$  (400 MHz, MeOH- $d_4$ ): 4.24 (dt, 1 H,  $J_{7,8} = J_{6,7} = 4.6$ ,  $J_{7,8'}$  6.6 Hz, H-7), 4.11 (m, 2 H, H-5,6), 3.91 (dd, 1 H,  $J_{2,3}$  3.1,  $J_{2',3}$  9.3 Hz, H-3), 3.46-3.30 (m, 2 H, H-8,8'), 2.83 (dd, 1 H,  $J_{2,2'}$  17.1 Hz, H-2) y 2.66 (dd, 1 H, H-2').

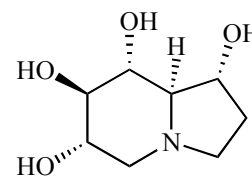
$^{13}\text{C}$ :  $\delta$  118.90 (C-1), 103.54 (C-4), 78.17, 76.93 y 76.76 (C-5,6,7), 70.69 (C-3), 50.52 (C-8) y 20.01 (C-2).

**EM:**  $m/z$  267.1948 [ $\text{M}^+ + \text{Na}$ ]. Calculado para  $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_5\text{N}_4\text{Na}$  267.1944 (desviación -1.5 ppm).

**4.2.1.8.- Síntesis de (1R,6S,7R,8R,8aR)-1,6,7,8-tetrahidroxiindolizidina [(+)-1-epi-castanospermina, 133]**

El compuesto **130** (72 mg, 0.3 mmol) en MeOH (12 mL) se hidrogena a 70 psi sobre Pd-C 10% (20 mg) durante 24 h. La c.c.f. (éter-MeOH, 10:1) muestra la presencia de un solo compuesto de menor movilidad. El catalizador se filtra, se lava con MeOH y se concentra. El residuo se disuelve en AcOH 1% (12 mL) y se añade AcONa (24 mg). Se adicionan 12 mg de Pd-C 10% y se hidrogena a 70 psi durante 24 h. La c.c.f. (DCM-MeOH, 1:1) revela la presencia de un solo compuesto. El catalizador se filtra, se lava con  $\text{H}_2\text{O}$  y MeOH y se concentra. El residuo se cromatografía en columna (DCM-MeOH, 2:1) y se transfiere a una columna con resina DOWEX 50Wx8 que se lava con MeOH (15 mL),  $\text{H}_2\text{O}$  (10 mL) y  $\text{NH}_4\text{OH}$  al 5% (40 mL) obteniéndose **133** (14 mg, 25%) que se presenta como un sólido amorfo.

$[\alpha]_D^{27} +9.5$  (*c* 0.25, MeOH, pH 6), [Lit.<sup>34</sup>:  $[\alpha]_D^{26} +3.8$  (*c* 0.5, MeOH)]



133

#### Datos de RMN:

<sup>1</sup>H (400 MHz, D<sub>2</sub>O): 4.07 (ddd, 1 H, *J*<sub>1,8a</sub> 6.5, *J*<sub>1,2</sub> 8.6, *J*<sub>1,2'</sub> 3.7 Hz, H-1), 3.45 (ddd, 1 H, *J*<sub>5β,6</sub> 5.3, *J*<sub>5α,6</sub> 10.6, *J*<sub>6,7</sub> 9.0 Hz, H-6), 3.22 (t, 1 H, *J*<sub>7,8</sub> = *J*<sub>8,8a</sub> = 9.0 Hz, H-8), 3.17 (t, 1 H, H-7), 2.98 (dd, 1 H, *J*<sub>5α,5β</sub> 10.9 Hz, H-5β), 2.78 (dt, 1 H, *J*<sub>2',3</sub> 1.5, *J*<sub>2,3</sub> 9.0 Hz, H-3), 2.40 (c, 1 H, *J*<sub>3,3'</sub> = *J*<sub>2,3'</sub> = *J*<sub>2',3'</sub> = 9.1 Hz, H-3'), 2.14 (dc, 1 H, *J*<sub>2,2'</sub> = 14.1 Hz, H-2), 2.07 (t, 1 H, H-5α), 1.95 (dd, 1 H, H-8a) y 1.52 (dddd, 1 H, H-2').

<sup>13</sup>C: δ 83.89 (C-7), 78.91 (C-1), 78.54 (C-8), 78.01 (C-8a), 75.08 (C-6), 60.02 (C-5), 56.01 (C-3) y 37.62 (C-2).

EM: *m/z* 190.1080 [M<sup>+</sup>+H]. Calculado para C<sub>8</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub>N 190.1079 (desviación - 0.5 ppm).

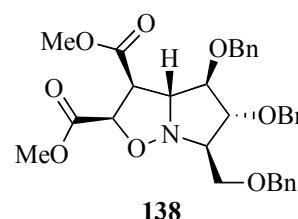
### 4.3.- SÍNTESIS DE GLICOCONJUGADOS

#### 4.3.1.- Síntesis de (2*R*,3*S*,3*aR*,4*R*,5*R*,6*R*)-4,5-dibenciloxi-6-(benciloximetil)hexahidropirrolo[1,2-*b*]isoxazolo-2,3-dimetoxicarbonil (137)

Una solución de la nitrona **137** (1.47 g, 3.52 mmol) y maleato de dimetilo (440 μL, 3.52 mmol) en DCM (23 mL) se mantiene en agitación a t.a. durante 4 días. La mezcla de reacción se concentra y el residuo obtenido se cromatografía en columna (éter de petróleo-AcOEt, 2:1) obteniéndose **138** (1.54 g, 78 %) que se presenta como un sólido blanco.

P. Fusión: 59-62 °C

$[\alpha]_D^{20} -86.0$  (*c* 1)



138



**IR:** (CDCl<sub>3</sub>) 3080 y 3030 (aromáticos), 1730 cm<sup>-1</sup> (CO).

**Datos de RMN:**

<sup>1</sup>H (400 MHz): δ 7.40-7.25 (m, 15 H, 3Ph), 4.94 (d, 1 H *J* 8.2 Hz, H-2), 4.66-4.49 (m, 6 H, 3CH<sub>2</sub>Ph), 4.28 (d, 1 H, *J* 7.6 Hz, H-3a), 4.12 (m, 1 H, H-4), 4.09-4.08 (m, 1 H, H-5), 3.80 y 3.75 (2s, 6 H, 2Me), 3.79-3.74 (m, 2 H, H-3,8), 3.60 (dd, 1 H, *J* 9.7, *J* 7.7 Hz, H-8'), 3.48-3.45 (m, 1 H, H-6).

<sup>13</sup>C (50 MHz, *inter alia*) δ 169.4 y 168.9 (2 CO), 85.0 y 84.3 (C-4,5), 77.8 (C-2), 73.4 y 72.1 (2 CH<sub>2</sub>Ph), 71.9 (C-6), 71.6 (CH<sub>2</sub>Ph), 71.4 (C-3a), 70.0 (C-8), 54.1 (C-3) y 52.6 (2 OMe).

**EM:** *m/z* 561 (M<sup>+</sup>, 0.2), 531 (0.6), 502 (M<sup>+</sup>, 0.3), 113 (8), 91 (100), 65 (3) y 77 (3).

**Anal. Elem.:** para C<sub>32</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>8</sub> (561.6).

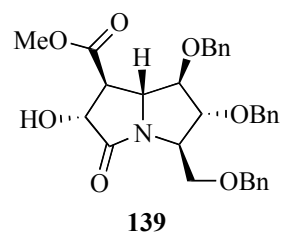
|     | Calculado | Encontrado |
|-----|-----------|------------|
| % C | 68.43     | 68.00      |
| % H | 6.28      | 6.42       |
| % N | 2.49      | 2.34       |

**4.3.2.- Síntesis de (1*S*,2*R*,5*R*,6*R*,7*R*,7*aR*)-6,7-dibenciloxi-5-benciloximetil-2-hidroxi-1-metoxicarbonilpirrolizidin-3-ona (139)**

Una suspensión agitada de **138** (870 mg, 1.55 mmol) y Zn en polvo (400 mg, 6.2 mmol) en AcOH/H<sub>2</sub>O 9:1 (12.5 mL) se calienta a 50 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se filtra sobre algodón, se enfría hasta 0 °C y se añade una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (100 mL) hasta que se alcance pH básico y se extrae con AcOEt (3 x 60 mL). Los extractos orgánicos se concentran para dar **139** (743 mg, 90%) que se presenta como un sólido blanco.

**P. Fusión:** 111-113 °C

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** -28.7 (*c* 0.6)



**IR:** (CHCl<sub>3</sub>) 3600-3500 (OH), 3027 (aromáticos), 1708 y 1601 cm<sup>-1</sup> (CO).

**Datos de RMN:**

<sup>1</sup>H (400 MHz) δ 7.37-7.23 (m, 15 H, 3Ph), 4.76 (dd, 1 H, *J*<sub>1,2</sub> 9.8, *J*<sub>2,OH</sub> 2.9 Hz, H-2), 4.57-4.44 (m, 6 H, 3CH<sub>2</sub>Ph), 4.31-4.28 (m, 1 H, H-5), 4.23 (m, 1 H, H-6), 3.98-3.95 (m, 1 H, H-7a), 3.91 (m, 1 H, H-7), 3.79 (s, 3 H, Me), 3.58-3.50 (m, 2 H, H-8,8'), 3.44 (d, 1 H, OH) y 3.03 (t, 1 H, *J*<sub>1,7a</sub> 9.3 Hz, H-1).

<sup>13</sup>C (50 MHz, *inter alia*) δ 173.2 y 171.1 (2 CO), 87.3 (C-7), 84.6 (C-6), 74.2 (C-2), 73.1, 72.1 y 71.8 (3 CH<sub>2</sub>Ph), 68.1 (C-8), 62.7 (C-7a), 59.3 (C-5), 54.8 (C-1) y 52.5 (OMe).

**EM:** *m/z* 513 (M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O, 0.6), 212 (4), 91 (100) y 69 (14).

**Anal. Elem.:** para C<sub>31</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>7</sub> (531.6)

|     | Calculado | Encontrado |
|-----|-----------|------------|
| % C | 70.04     | 70.02      |
| % H | 6.26      | 6.28       |
| % N | 2.36      | 2.56       |

**4.3.3.- Síntesis de (1*S*,2*R*,5*R*,6*R*,7*R*,7*aR*)-2-(2,3,4,6-tetra-*O*-bencil- $\alpha$ -D-glucopiranosiloxi)-6,7-dibenciloxi-5-benciloximetil-1-metoxicar bonilpirrolizidin-3-ona (141)**

A una solución de tricloroacetimidato de 2,3,4,6-tetra-*O*-bencil- $\alpha,\beta$ -D-glucopiranosilo (**140**, 890 mg, 1.30 mmol) y **139** (429 mg, 0.81 mmol) en Et<sub>2</sub>O-DCM 3:1 se añade TM 3 Å (200 mg) y se mantiene en agitación durante 10 min a t.a., bajo atmósfera inerte. La mezcla se enfría hasta -20 °C y se añade trifluorometansulfonato de trimetilsililo (73  $\mu$ L, 0.40 mmol) y la mezcla se mantiene en agitación durante 1 h dejando que la temperatura alcance la t.a. El crudo de reacción se lava con una solución saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, se filtra y se concentra. El residuo obtenido se cromatografía en columna (hexano-AcOEt, 7:1) para dar **141** (598 mg, 75%) que se presenta como un sirupo incoloro.

$[\alpha]_D^{21} +32.7$  (*c* 0.2)

**IR:** (CDCl<sub>3</sub>): 1737 y 1711 cm<sup>-1</sup> (CO).

**Datos de RMN:**

<sup>1</sup>H (400 MHz): δ 7.45-7.11 (m, 35 H, 7Ph), 5.80 (d, 1 H, *J*<sub>1',2'</sub> 3.7 Hz, H-1'), 5.01 (m, 3 H, CH<sub>2</sub>Ph, H-2), 4.82 y 4.75 (2d, 2 H, *J* 10.5 Hz, CH<sub>2</sub>Ph), 4.71, 4.64 y 4.57-4.46 (2d y m, 10 H, 5CH<sub>2</sub>Ph), 4.27 (t, 1 H, *J*<sub>5,6</sub> = *J*<sub>6,7</sub> = 4.1 Hz, H-6), 4.17-4.14 (ca, 1 H, H-5), 3.96 (dd, 1 H, *J*<sub>7,7a</sub> 6.4 Hz, H-7), 3.94 (t, 1 H, *J*<sub>2',3'</sub> = *J*<sub>3',4'</sub> = 10.4 Hz, H-3'), 3.86 (dd, 1 H, *J*<sub>1,7a</sub> 8.0 Hz, H-7a), 3.77 (dd, 1 H, H-2'), 3.71-3.62 (m, 7 H, OMe, H-4', 5', 6'a, 6'b), 3.57 (dd, 1 H, *J*<sub>8a,8b</sub> 9.6 Hz, H-8a), 3.51 (dd, 1 H, *J*<sub>5,8b</sub> 4.4 Hz, H-8b) y 3.26 (dd, 1 H, *J*<sub>1,2</sub> 9.8 Hz, H-1).

<sup>13</sup>C (50 MHz, *inter alia*): δ 170.74 y 170.01 (2 CO), 95.19 (C-1'), 87.78 (C-7), 85.25 (C-6), 81.15 (C-3'), 78.51 (C-2'), 76.77 (C-2), 75.44 (CH<sub>2</sub>Ph), 75.29 (C-5'), 74.91, 73.31, 73.05, 72.14, 71.83 (6CH<sub>2</sub>Ph), 70.56 (C-4'), 68.37 (C-8), 67.97 (C-6'), 61.85 (C-7a), 58.54 (C-5), 52.26 (OMe) y 51.88 (C-1).

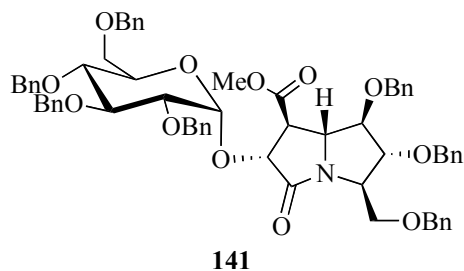
**EM:** *m/z* 1076.4553 [M+Na]<sup>+</sup>. Calculado para C<sub>65</sub>H<sub>67</sub>NO<sub>12</sub>Na 1076.4556 (desviación +0.2 ppm).

**Anal. Elem.:** para C<sub>65</sub>H<sub>67</sub>NO<sub>12</sub> (1054.23)

|     | Calculado | Encontrado |
|-----|-----------|------------|
| % C | 74.05     | 73.63      |
| % H | 6.41      | 6.43       |
| % N | 1.33      | 0.99       |

**4.3.4.- Síntesis de (1*S*,2*R*,5*R*,6*R*,7*R*,7*aR*)-2-(α-D-glucopiranosiloxi)-6,7-dihidroxi-5-hidroximetil-1-metoxicarbonilpirrolizidin-3-ona (136)**

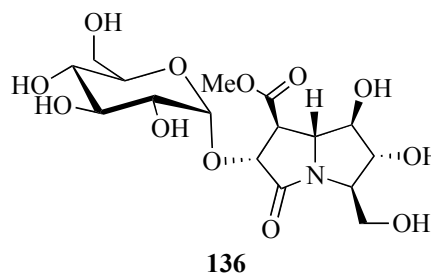
A una solución de **141** (125 mg, 0.12 mmol) en MeOH-AcOEt 3:1 (12 mL) se añade Pd-C 10 % (150 mg). La suspensión se mantiene bajo agitación a t.a. en atmósfera de hidrógeno durante 4 días. Se filtra sobre Celita<sup>®</sup> y el



catalizador se lava con MeOH. La mezcla se concentra obteniéndose **136** (48 mg, 96%) que se presenta como un sólido blanco.

$[\alpha]_D^{21} +75.3$  (*c* 0.2, MeOH)

IR (KBr): 3420 (OH), 1710 y 1684  $\text{cm}^{-1}$  (CO).



#### Datos de RMN:

$^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  5.18 (d, 1 H,  $J_{1',2'}$  3.6 Hz, H-1'), 4.97 (d, 1 H,  $J_{1,2}$  9.6 Hz, H-2), 4.08 (t, 1 H,  $J_{5,6} = J_{6,7} = 6.5$  Hz, H-6), 3.88 (dd, 1 H,  $J_{7,7a}$  7.6 Hz, H-7), 3.80-3.55 (m, 11 H, H-5,7a,8a,3',4',5',6'a,6'b,OMe), 3.41 (dd, 1 H,  $J_{2',3'}$  10 Hz, H-2'), 3.37 (t, 1 H,  $J_{5,8b} = J_{8a,8b} = 9.6$  Hz, H-8b), 3.28 (dd, 1 H,  $J_{1,7a}$  8.1 Hz, H-1).

$^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  171.90 y 171.50 (2 CO), 98.76 (C-1'), 79.22 (C-2), 78.31, 77.29, 72.23, 72.16, 70.90, 68.60, 61.45, 60.90 (C-1,3,6,7a,2',3',4',5'), 59.48 y 52.7 (C-8 y 6'), 52.78 (OMe) y 52.24 (C-7).

EM:  $m/z$  446.1266  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ . Calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NO}_{12}\text{Na}$  446.1269 (desviación +0.6 ppm).

Anal. Elem.: para  $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NO}_{12}$  (423.37)

|     | Calculado | Encontrado |
|-----|-----------|------------|
| % C | 45.39     | 44.73      |
| % H | 5.95      | 6.27       |
| % N | 3.31      | 3.37       |

#### 4.3.5.- Síntesis de (1*S*,2*R*,5*R*,6*R*,7*R*,7*aR*)-2-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- $\alpha$ -D-glucopiranosiloxi)-6,7-diacetiloxi-5-acetiloximetil-1-metoxicarbonyl pirrolizidin-3-ona (142)

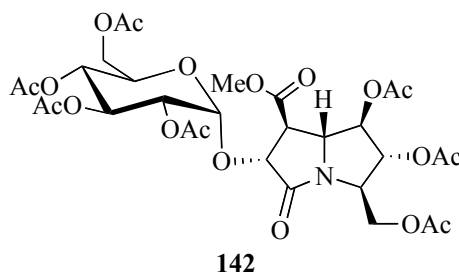
A una solución de **136** (18 mg, 0.04 mmol) en piridina anhidra (1 mL) se añade anhídrido acético (0.5 mL). La mezcla se mantiene en agitación a t.a.

durante 18 h. y se percola sobre silicagel (AcOEt). Se concentra obteniéndose un sirupo que se cromatografía en columna (hexano-AcOEt, 1:2) para dar **142** (27 mg, 89%) que se presenta como un sirupo incoloro.

$[\alpha]_D^{20} +58.0$  (*c* 1.4)

IR (CDCl<sub>3</sub>): 1748 cm<sup>-1</sup> (CO).

**Datos de RMN:**



<sup>1</sup>H (400 MHz): δ 5.60 (d, 1 H, *J*<sub>1,2'</sub> 3.6 Hz, H-1'), 5.49 (t, 1 H, *J*<sub>2',3'</sub> = *J*<sub>3',4'</sub> = 10.4 Hz, H-3'), 5.30 (t, 1 H, *J*<sub>5,6</sub> = *J*<sub>6,7</sub> = 4 Hz, H-6), 5.09 (t, 1 H, *J*<sub>4',5'</sub> 10.4 Hz, H-4'), 5.03 (dd, 1 H, *J*<sub>7,7a</sub> 6.4 Hz, H-7), 4.92 (dd, 1 H, H-2'), 4.72 (d, 1 H, *J*<sub>1,2</sub> 10 Hz, H-2), 4.28-4.07 (m, 6 H, H-5,8a,8b,5',6'a,6'b), 3.95 (dd, 1 H, *J*<sub>1,7a</sub> 8 Hz, H-7a), 3.77 (s, 3 H, OMe), 3.40 (dd, 1 H, H-1), 2.11, 2.10, 2.09, 2.08, 2.03 y 2.02 (6s, 21 H, 7OAc).

<sup>13</sup>C (50 MHz, *inter alia*): δ 95.45 (C-1'), 80.32 (C-7), 78.70 (C-6), 77.71 (C-2), 70.00 (C-2'), 69.58 (C-3'), 68.27 (C-4'), 61.79 (C-7a), 67.98, 62.55, 61.58, 58.41 (C-5,8,5',6'), 52.86 (OMe), 52.14 (C-1) y 20.80 (7OAc).

**EM:** *m/z* 740.2004 [M+Na]<sup>+</sup>. Calculado para C<sub>30</sub>H<sub>39</sub>NO<sub>19</sub>Na 740.2009 (desviación +0.6 ppm).

**Anal. Elem.:** para C<sub>30</sub>H<sub>39</sub>NO<sub>19</sub> (717.63)

|     | Calculado | Encontrado |
|-----|-----------|------------|
| % C | 50.21     | 49.96      |
| % H | 5.48      | 5.44       |
| % N | 1.95      | 1.92       |

**4.3.6.- Síntesis de (1*R*,2*R*,5*R*,6*R*,7*R*,7*aR*)-2-(2,3,4,6-tetra-*O*-bencil- $\alpha$ -D-glucopiranosiloxi)-6,7-dibenciloxi-5-benciloximetil-1-hidroximetil pirrolizidin-3-ona (143)**

A una solución de **141** (221 mg, 0.21 mmol) en THF anhidro (1.5 mL) a 0 °C se añade una solución 2 M de LiBH<sub>4</sub> en THF (0.42 mL) gota a gota. La mezcla se mantiene en agitación a t.a. durante 18 h., se enfría hasta 0 °C y se añade H<sub>2</sub>O gota a gota. La mezcla de reacción se filtra sobre Celita<sup>®</sup>, se lava con CHCl<sub>3</sub> y se concentra. El residuo obtenido se cromatografía en columna (AcOEt-hexano, 1:4) obteniéndose **143** (134 mg, 62%) que se presenta como un sirupo incoloro.

$[\alpha]_D^{23} +44.4$  (c 0.4)

**IR** (CDCl<sub>3</sub>): 3463 (OH), 3032 (aromáticos) y 1703 cm<sup>-1</sup> (CO).

**Datos de RMN:**

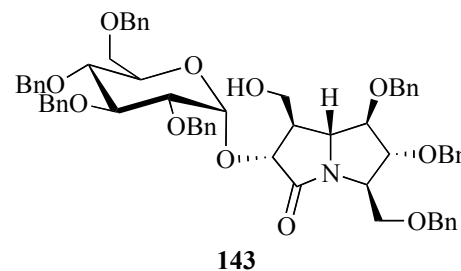
<sup>1</sup>H (400 MHz): δ 7.47-7.08 (m, 35 H, 7Ph), 5.68 (d, 1 H, *J*<sub>1',2'</sub> 3.6 Hz, H-1'), 5.06 (2d, 2 H, *J* 12 Hz, CH<sub>2</sub>Ph), 4.81-4.72 (m, 4 H, H-2, CH<sub>2</sub>Ph), 4.60-4.40 (m, 9 H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.26 (t, 1 H, *J*<sub>5,6</sub> = *J*<sub>6,7</sub> = 4 Hz, H-6), 4.21 (m, 1 H, H-5), 3.94 (t, 1 H, *J*<sub>2',3'</sub> = *J*<sub>3',4'</sub> = 9.2 Hz, H-3') 3.87-3.66 (m, 6 H, H-7,7a,9a,9b,5',6'a), 3.60 (dd, 1 H, H-2'), 3.45 (d, 2 H, *J*<sub>5,8</sub> 5.2 Hz, 2H-8), 3.37 (dd, 1 H, *J*<sub>5',6'b</sub> 7.6, *J*<sub>6'a,6'b</sub> 9.6 Hz, H-6'b), 3.26 (dd, 1 H, *J*<sub>4',5'</sub> 10.8 Hz, H-4'), 3.13 (t, 1 H, *J*<sub>OH,9</sub> 7.2 Hz, OH) y 2.44 (m, 1 H, H-1).

<sup>13</sup>C (50 MHz, *inter alia*): δ 171.44 (CO), 94.88 (C-1'), 87.73 (C-7), 86.12 (C-6), 81.45 (C-3'), 78.20 (C-2'), 77.38 (C-4'), 75.56 (C-2), 75.60, 74.96, 73.29, 73.03, 71.88, 71.72 y 71.18 (7CH<sub>2</sub>Ph), 70.52 (C-5'), 68.81 (C-6'), 68.68 (C-9), 60.54 (C-7a), 58.43 (C-8), 58.40 (C-5) y 50.44 (C-1).

**EM:** *m/z* 1048.4602 [M+Na]<sup>+</sup>. Calculado para C<sub>64</sub>H<sub>67</sub>NO<sub>11</sub>Na 1048.4606 (desviación +0.3 ppm).

**Anal. Elem.:** para C<sub>64</sub>H<sub>67</sub>NO<sub>11</sub> (1026.22)

|     | Calculado | Encontrado |
|-----|-----------|------------|
| % C | 74.90     | 74.65      |
| % H | 6.58      | 6.69       |
| % N | 1.36      | 1.53       |

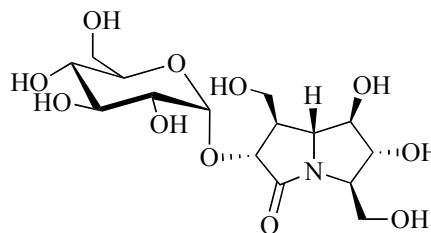


#### 4.3.7.- Síntesis de (1*R*,2*R*,5*R*,6*R*,7*R*,7*aR*)-2-( $\alpha$ -D-glucopiranosiloxi)-6,7-dihidroxi-1,5-dihidroxiimetilpirrolizidin-3-ona (135)

El compuesto **143** (134 mg, 0.13 mmol) en MeOH (13 mL) se hidrogena con Pd-C 10 % (230 mg) en atmósfera de hidrógeno durante 24 h. Se filtra sobre Celita<sup>®</sup> y el catalizador se lava con MeOH. La mezcla se concentra obteniéndose **135** (37 mg, 72%) que se presenta como un sólido amorfo.

$[\alpha]_D^{26} +59.3$  (*c* 0.8, MeOH)

**IR:**  $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$  3378 (OH) y 1689  $\text{cm}^{-1}$  (CO).



**135**

#### Datos de RMN:

<sup>1</sup>H (400 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta$  5.18 (d, 1 H,  $J_{1',2'}$  4 Hz, H-1'), 4.57 (d, 1 H,  $J_{1,2}$  9.6 Hz, H-2), 4.09 (t, 1 H,  $J_{5,6} = J_{6,7} = 6.8$  Hz, H-6), 3.82-3.58 (m, 10 H, H-5, 7, 8a, 9a, 9b, 3', 4', 5', 6'a, 6'b), 3.50-3.45 (m, 2 H, H-7a, 2'), 3.34 (dd, 1 H,  $J_{8a,8b}$  9.6,  $J_{5,8b}$  3.9 Hz, H-8b), 2.50-2.44 (m, 1 H, H-1).

<sup>13</sup>C-NMR (50 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta$  173.88 (CO), 98.57 (C-1'), 79.95 (C-6), 77.93 (C-2), 71.26 (C-2'), 62.18 (C-7a), 77.34, 72.73, 72.53, 69.31, 61.26, 60.38, 59.74, 59.71 (C-5, 7, 8, 9, 3', 4', 5', 6') y 50.07 (C-1).

**EM:**  $m/z$  418.1312  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ . Calculado para C<sub>15</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>11</sub>Na 418.1320 (desviación +1.9 ppm).

**Anal. Elem.:** para C<sub>15</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>11</sub> (395.36)

|     | Calculado | Encontrado |
|-----|-----------|------------|
| % C | 45.57     | 44.80      |
| % H | 6.37      | 6.28       |
| % N | 3.54      | 3.04       |

#### 4.3.8.- Síntesis de (1*R*,2*R*,3*R*,6*R*,7*R*,7*aR*)-6-(2,3,4,6-tetra-*O*-bencil- $\alpha$ -D-glucopiranosiloxi)-1,2-dibenciloxi-3-benciloximetil-7-hidroximetil pirrolizidina (144)

A una solución de **141** (188 mg, 0.18 mmol) en THF anhidro (2 mL) a 0 °C se añade otra solución 2M de LiBH<sub>4</sub> en THF (1.8 mL) y una solución 1M de BH<sub>3</sub> en THF (3.6 mL) gota a gota. La mezcla se mantiene en agitación a t.a. durante 11 días, se enfría hasta -20 °C y se añade H<sub>2</sub>O gota a gota. Se filtra sobre Celita<sup>®</sup>, se lava con CHCl<sub>3</sub> y se concentra. El residuo se cromatografía en columna (AcOEt-hexano, 1:3) obteniéndose **144** (130 mg, 72%) que se presenta como un sirupo incoloro.

$[\alpha]_D^{20} +25.3$  (c 0.6)

IR (CDCl<sub>3</sub>): 3480 (OH) y 3032 cm<sup>-1</sup> (aromáticos).

#### Datos de RMN:

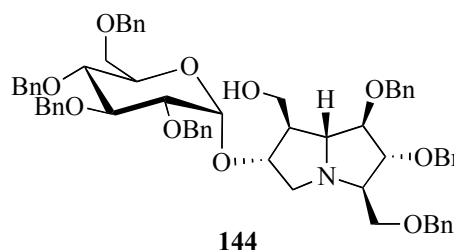
<sup>1</sup>H (400 MHz):  $\delta$  7.35-7.14 (m, 35 H, 7Ph), 4.88-4.82 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.79 (d, 1 H,  $J_{1',2'}$  3.6 Hz, H-1'), 4.74-4.45 (m, 10 H, 5CH<sub>2</sub>Ph), 4.37-4.28 (m, 3 H, H-1, CH<sub>2</sub>Ph), 4.17-4.02 (m, 3 H), 3.89-3.84 (m, 2 H), 3.77-3.73 (m, 1 H), 3.66-3.42 (m, 9 H), 3.34 (dd, 1 H,  $J$  13.5, 5.3 Hz), 2.36 (m, 1 H, H-7).

<sup>13</sup>C (50 MHz, *inter alia*):  $\delta$  95.53 (C-1'), 86.97, 83.17, 81.79, 79.65, 79.56, 78.84, 77.86, 75.74, 75.31, 73.71, 73.31, 72.98, 72.66, 72.23, 71.23, 70.25, 68.96, 68.08, 66.92, 61.66 y 53.95 (C-7).

EM:  $m/z$  1012.4993 [M]<sup>+</sup>. Calculado para C<sub>64</sub>H<sub>69</sub>NO<sub>10</sub> 1012.4994 (desviación 0.0 ppm).

Anal. Elem.: para C<sub>64</sub>H<sub>69</sub>NO<sub>10</sub> (1012.23)

|     | Calculado | Encontrado |
|-----|-----------|------------|
| % C | 75.94     | 75.46      |
| % H | 6.87      | 7.05       |
| % N | 1.38      | 1.45       |





#### 4.3.9.- Síntesis de (1*R*,2*R*,3*R*,6*R*,7*R*,7*aR*)-6-( $\alpha$ -D-glucopiranosiloxi)-1,2-dihidroxi-3,7-dihidroximetilpirrolizidina (134)

El compuesto **144** (36 mg, 0.04 mmol) en MeOH (10 mL), se hidrogena con Pd-C 10 % (20 mg) y 2 gotas de HCl 37%, bajo atmósfera de hidrógeno durante 12 h. La mezcla de reacción se filtra sobre Celita<sup>®</sup> y el catalizador se lava con MeOH. El filtrado se concentra obteniéndose un sólido que se trasfiere a una columna DOWEX 50W8X, se lava con MeOH (15 mL) y H<sub>2</sub>O (10 mL) para eliminar los compuestos no aminados y se eluye con NH<sub>4</sub>OH al 7% (25 mL) obteniéndose **134** (11 mg, 76%) que se presenta como un sólido incoloro y altamente higroscópico.

$[\alpha]_D^{26} +102.5$  (*c* 0.1, MeOH)

**IR:**  $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$  3399 cm<sup>-1</sup> (OH).

#### Datos de RMN:

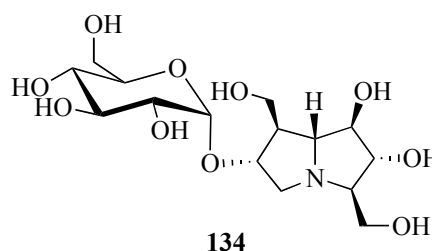
<sup>1</sup>H (400 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta$  4.89 (d, 1 H,  $J_{1,2}$  3.7 Hz, H-1'), 4.26-4.25 (m, 1 H, H-6), 4.08 (t, 1 H,  $J_{1,2} = J_{1,7a} = 7.7$  Hz, H-1), 3.77-3.42 (m, 10 H), 3.32 (t, 1 H,  $J$  9.3 Hz), 3.24-3.15 (ma, 3 H), 3.04 (m, 1 H, H-7a), 2.50-2.48 (m, 1 H, H-7).

<sup>13</sup>C (50 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta$  96.90 (C-1'), 79.80, 79.10, 76.00, 72.30, 71.90, 70.60, 69.20, 68.60, 61.20, 60.90, 60.00 (C-2',3',4',5',6',1,2,3,6,7a,8,9), 56.65 (C-5) y 51.30 (C-7).

**EM:** *m/z*: 351 (26); 350 (85); 207 (22), 188 (37); 110 (19), 91 (22), 73 (44), 60 (100) y 55 (64).

**Anal. Elem.** para C<sub>15</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>10</sub> (381.38)

|     | Calculado | Encontrado |
|-----|-----------|------------|
| % C | 47.24     | 46.50      |
| % H | 7.14      | 7.65       |
| % N | 3.67      | 3.29       |



#### 4.3.10.- Síntesis de (1*R*,2*R*,3*R*,6*R*,7*R*,7*aR*)-6-(2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- $\alpha$ -D-glucopiranosiloxi)-1,2-diacetiloxi-3,7-diacetiloximetilpirrolizidina (145)

A una solución de **134** (35 mg, 0.09 mmol) en piridina anhidra (1.5 mL) se añade anhídrido acético (0.75 mL) y la mezcla se mantiene en agitación a t.a. durante 18 h. La manipulación usual del crudo de reacción da lugar a un sirupo que se cromatografía en columna (hexano-AcOEt, 1:2  $\rightarrow$  AcOEt) para dar **145** (23 mg, 35%) que se presenta como un sirupo incoloro.

$[\alpha]_D^{20} +79$  (*c* 1.2)

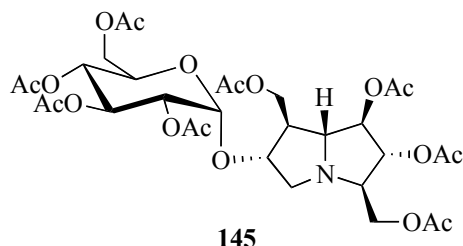
IR (CDCl<sub>3</sub>): 1742 cm<sup>-1</sup> (CO).

**Datos de RMN:**

<sup>1</sup>H (400 MHz):  $\delta$  5.42 (t, 1 H,  $J_{2',3'} = J_{3',4'} = 9.8$  Hz, H-3'), 5.23 (t, 1 H,  $J_{1,2} = J_{1,7a} = 4.4$  Hz, H-1), 5.18 (m, 1 H, H-2), 5.12 (d, 1 H,  $J_{1',2'} = 4$  Hz, H-1'), 5.05 (t, 1 H,  $J_{4',5'} = 10$  Hz, H-4'), 4.86 (dd, 1 H, H-2'), 4.29-3.98 (m, 8 H, H-6,8a,8b,9a,9b,5',6'a,6'b), 3.35 (c, 1 H,  $J_{3,2} = J_{3,8a} = J_{3,8b} = 5.1$  Hz, H-3), 3.22 (dd, 1 H,  $J_{7,7a} = 7.2$  Hz, H-7a), 3.13 (dd, 1 H,  $J_{5a,5b} = 12.4$ ,  $J_{5a,6} = 4.8$  Hz, H-5a), 2.99 (dd, 1 H,  $J_{5,6} = 3.2$  Hz, H-5b), 2.73 (m, 1 H, H-7), 2.10, 2.08, 2.079, 2.05, 2.03, 2.02 y 2.00 (7s, 21 H, 7OAc).

<sup>13</sup>C (50 MHz, *inter alia*):  $\delta$  93.83 (C-1'), 80.39 (C-6), 80.04 (C-1), 78.32 (C-2), 70.56 (C-7a), 70.34 (C-2'), 69.67 (C-3'), 68.04 (C-4'), 67.46 (C-3), 66.88 64.73, 63.26, 61.49, (8,9,5',6'), 56.88 (C-5) y 48.93 (C-7).

**EM:**  $m/z$  718.2541 [M+H]<sup>+</sup>. Calculado para C<sub>31</sub>H<sub>44</sub>NO<sub>18</sub> 718.2553 (desviación +1.6 ppm).



**Anal. Elem.:** para C<sub>31</sub>H<sub>43</sub>NO<sub>18</sub> (717.67)

|     | Calculado | Encontrado |
|-----|-----------|------------|
| % C | 51.88     | 51.90      |
| % H | 6.04      | 6.34       |
| % N | 1.95      | 1.55       |

#### 4.4.- SÍNTESIS DE CALISTEGINAS

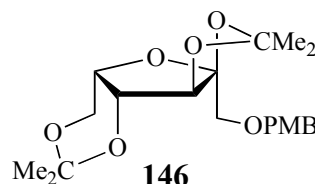
##### 4.4.1.- ENSAYOS PREVIOS SOBRE LA L-SORBOSA

##### 4.4.1.1.- Síntesis de 2,3:4,6-di-*O*-isopropilidén-1-*O*-(4-metoxibencil)- $\alpha$ -L-sorbofuranosa (**146**)

A una suspensión agitada de NaH (dispersión en aceite 60%, 2 g, 50 mmol) e imidazol (50 mg) en Me<sub>2</sub>SO anhidro (15 mL) bajo argón, se añade 2,3:4,6-di-*O*-isopropilidén- $\alpha$ -L-sorbofuranosa<sup>85</sup> (**120**, 7.8 g, 30 mmol) en THF anhidro (50 mL) a temperatura ambiente. Pasados 30 min la mezcla se calienta a 80 °C durante 15 min, después se enfría, se añade cloruro de 4-metoxibencilo (6.5 mL, 47 mmol) y la mezcla se vuelve a calentar a 80°C durante 2 h. La c.c.f. (éter-hexano, 3:2) revela la presencia de un producto de mayor movilidad. La mezcla de reacción se vierte en agua-hielo y se extrae con éter (3 x 30 mL). Los extractos reunidos se lavan con salmuera, agua y se concentran. La cromatografía (éter-hexano, 1:2 → 2:1) del residuo da **146** (11 g, cuantitativo) como un sirupo incoloro.

$[\alpha]_D^{26}$  -24 (*c* 1.9)

**IR:**  $\nu_{\max}^{\text{film}}$  1463 (PMB), 1382 (CMe<sub>2</sub>) y 762 cm<sup>-1</sup> (aromáticos).



##### Datos de RMN:

<sup>1</sup>H (300 MHz):  $\delta$  7.26 y 6.85 (2d, 4 H, *J* 8.6 Hz, CH<sub>2</sub> PMB), 4.65 y 4.52 (2d, 2 H, *J* 11.8 Hz, PMB), 4.47 (s, 1 H, H-3), 4.28 (d, 1 H, *J*<sub>4,5</sub> 2.3 Hz, H-4), 4.08-

4.06 (m, 1 H, H-5), 4.04 (dd, 1 H,  $J_{5,6}$  2.1,  $J_{6,6'}$  13.3 Hz, H-6), 3.97 (bd, 1 H, H-6'), 3.78 (s, 3 H, OMe), 3.77 and 3.68 (2d, 2 H,  $J_{1,1'}$  10.9 Hz, H-1,1'), 1.49, 1.40, 1.39 y 1.27 (4s, 12 H, 2 CMe<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C:  $\delta$  159.26, 130.48, 129.28 y 113.83 (aromáticos), 114.33 (C-2), 112.26 (CMe<sub>2</sub>, 1,3-dioxolano), 97.33 (CMe<sub>2</sub>, 1,3-dioxano), 84.46 (C-3), 73.27 y 72.11 (C-4,5), 73.23 (CH<sub>2</sub> PMB), 69.79 (C-1), 60.45 (C-6), 55.33 (OMe), 28.93 y 18.75 (CMe<sub>2</sub>, 1,3-dioxano), 27.67 y 26.63 (CMe<sub>2</sub>, 1,3-dioxolano).

**EM:**  $m/z$  403.1727 [M<sup>+</sup>+Na]. Calculado para C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>O<sub>7</sub>Na 403.1733 (desviación +1.4 ppm).

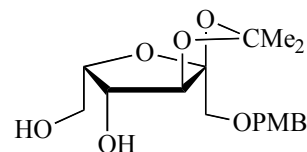
#### 4.4.1.2.- Síntesis de 2,3-O-isopropilidén-1-O-(4-metoxibencil)- $\alpha$ -L-sorbofuranosa (147)

Una solución de **146** (11 g, 29 mmol) en ácido acético acuoso al 50% (90 mL) se calienta a 50°C durante 30 min. La c.c.f. (éter) revela la presencia de un nuevo compuesto de menor movilidad. La mezcla se concentra, se codestila con agua varias veces después se disuelve en etanol (100 mL), se neutraliza con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y se concentra. El residuo se cromatografía en columna (éter-hexano, 3:2  $\rightarrow$  éter  $\rightarrow$  éter-metanol, 20:1) para dar **147** como sólido cristalino (8.9 g, 90%).

**P. Fusión:** 58-60°C

$[\alpha]_D^{26}$  +36 ( $c$  1.5)

**IR:**  $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$  3449 (OH), 1442 (PMB) y 1381 cm<sup>-1</sup> (CMe<sub>2</sub>).



**147**

#### Datos de RMN:

<sup>1</sup>H (300 MHz):  $\delta$  7.24 y 6.87 (2d, 4 H,  $J$  8.6 Hz, PMB), 4.59 y 4.49 (2d, 2 H,  $J$  11.3 Hz, CH<sub>2</sub> PMB), 4.38 (s, 1 H, H-3), 4.33 (dt, 1 H,  $J_{4,5} = J_{5,6'} = 5.2$ ,  $J_{5,6}$  2.5 Hz, H-5), 4.14 (dd, 1 H,  $J_{6,6'}$  10.5 Hz, H-6), 3.89 (d, 1 H, H-4), 3.78 (s, 3 H, OMe), 3.77 (dd, 1 H, H-6'), 3.80 y 3.59 (2d, 2 H,  $J_{1,1'}$  9.9 Hz, H-1,1'), 1.48 y 1.28 (2s, 6 H, CMe<sub>2</sub>).

$^{13}\text{C}$ :  $\delta$  159.76, 129.67, 128.84 y 114.14 (aromáticos), 112.75 (C-2), 112.44 (CMe<sub>2</sub>, 1,3-dioxolano), 87.04 (C-3), 81.92 y 75.36 (C-4,5), 73.76 (CH<sub>2</sub> PMB), 71.27 (C-1), 61.33 (C-6), 55.31 (OMe), 27.24 y 26.19 (CMe<sub>2</sub>).

**Anal. Elem.:** para C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>O<sub>7</sub>

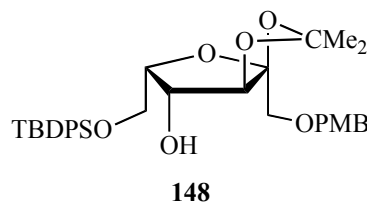
|     | Calculado | Encontrado |
|-----|-----------|------------|
| % C | 59.99     | 60.19      |
| % H | 7.11      | 7.69       |

#### 4.4.1.3.- Síntesis de 6-*O*-*tert*-butildifenilsilil-2,3-*O*-isopropilidén-1-*O*-(4-metoxibencil)- $\alpha$ -L-sorbofuranosa (148)

A una solución agitada de **147** (8.8 g, 26 mmol) en DMF anhidra (50 mL), se añade imidazol (2.45 g, 36 mmol) y *tert*-butildifenilclorosilano (8.5 mL, 32.6 mmol) bajo Ar, y la mezcla se deja a temperatura ambiente durante 3 h. La c.c.f. (éter-hexano, 2:1) revela la presencia de un compuesto de mayor movilidad. Se añade metanol (1.5 mL) y pasados 20 min la mezcla de reacción se concentra hasta un residuo que se disuelve en éter, se lava con salmuera y agua y se concentra hasta un nuevo residuo que se somete a cromatografía en columna (éter-hexano, 1:4  $\rightarrow$  éter) para dar **148** (13.84 g, 92%) como un sirupo incoloro.

$[\alpha]_{\text{D}}^{27} +20$  (*c* 1)

**IR:**  $\nu_{\text{max}}^{\text{film}}$  3442 (OH), 1464 (PMB) y 1381 cm<sup>-1</sup> (CMe<sub>2</sub>).



#### Datos de RMN:

$^1\text{H}$  (300 MHz):  $\delta$  7.73-7.67 y 7.45-7.33 (2m, 10 H, 2 Ph), 7.18 y 6.83 (2d, 4 H, *J* 8.7 Hz, PMB), 4.54 y 4.46 (2d, 2 H, *J* 11.3 Hz, CH<sub>2</sub> PMB), 4.41 (s, 1 H, H-3), 4.32 (ddd, 1 H, H-5), 4.19 (dd, 1 H, *J*<sub>4,5</sub> 2.7 Hz, H-4), 4.00 (dd, 1 H, *J*<sub>5,6</sub> 6.3, *J*<sub>6,6'</sub> 10.6 Hz, H-6), 3.90 (dd, 1 H, *J*<sub>5,6'</sub> 5.0 Hz, H-6'), 3.79 (s, 3 H, OMe), 3.74 y 3.61 (2d, 2 H, *J*<sub>1,1'</sub> 10 Hz, H-1,1'), 3.66 (d, 1 H, *J*<sub>OH,4</sub> 10 Hz, HO), 1.49 y 1.31 (2s, 6 H, CMe<sub>2</sub>) y 1.05 (s, 9 H, CMe<sub>3</sub>).

$^{13}\text{C}$ :  $\delta$  159.53, 135.75, 135.71, 133.38, 133.17, 129.80, 129.76, 129.60, 129.05, 127.77 y 113.99 (aromáticos), 112.81 (C-2), 112.25 (CMe<sub>2</sub>), 86.38 (C-3), 81.83 (C-5), 75.00 (C-4), 73.66 (CH<sub>2</sub> PMB), 71.04 (C-1), 61.76 (C-6), 55.32 (OMe), 27.30 y 26.24 (CMe<sub>2</sub>), 26.85 (CMe<sub>3</sub>) y 19.25 (CMe<sub>3</sub>).

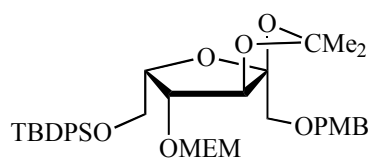
**EM:**  $m/z$  601.2589 [M<sup>+</sup>+Na]. Calculado para C<sub>33</sub>H<sub>42</sub>O<sub>7</sub>Na 601.2598 (desviación +1.4 ppm).

#### 4.4.1.4.- Síntesis de 6-*O*-*tert*-butildifenilsilil-2,3-*O*-isopropilidén-1-*O*-(4-metoxibencil)-4-*O*-metoxietoximetil- $\alpha$ -L-sorbofuranosa (**149**)

A una suspensión agitada de NaH (dispersión en aceite 60%, 1.1 g, 26.4 mmol) en THF anhidro (20 mL) se añade, gota a gota, otra solución de **148** (11.06 g, 19.13 mmol) en el mismo disolvente (40 mL) bajo Ar. La mezcla de reacción se calienta a 40°C durante 15 min y después se añade cloruro de metoxietoximetilo (3 mL, 26.5 mmol). La mezcla se deja a temperatura ambiente durante 18 h. La c.c.f. (éter-hexano, 3:2) revela la presencia de un compuesto de ligera menor movilidad. Se añade éter saturado con una solución acuosa de KHSO<sub>4</sub> al 10% (40 mL) y después de 20 min se diluye con éter (20 mL). La solución resultante se lava con agua y se concentra. La cromatografía (éter-hexano, 2:3) del residuo da **149** (8.7 g, 72%) como un sirupo incoloro.

$[\alpha]_{\text{D}}^{27} +5$ ;  $[\alpha]_{405}^{27} +11$  ( $c$  1.4)

**IR:**  $\nu_{\text{max}}^{\text{film}}$  1463 (PMB) y 1381 cm<sup>-1</sup> (CMe<sub>2</sub>).



**149**

#### Datos de RMN:

$^1\text{H}$  (300 MHz, *inter alia*):  $\delta$  4.70 y 4.68 (2d, 2 H,  $J$  7.4 Hz, OCH<sub>2</sub>O), 4.55 (s, 1 H, H-3), 4.57 y 4.45 (2d, 2 H,  $J$  11.6 Hz, CH<sub>2</sub> PMB), 4.38 (ddd, 1 H, H-5), 4.21 (d, 1 H,  $J_{4,5}$  3.1 Hz, H-4), 3.88 (dd, 1 H,  $J_{5,6}$  7.7,  $J_{6,6'}$  10.1 Hz, H-6), 3.83 (dd, 1 H,  $J_{5,6'}$  5.7 Hz, H-6'), 3.79 (s, 3 H, OMe PMB), 3.64 y 3.52 (2d, 2 H,  $J_{1,1'}$  11 Hz, H-1,1'), 3.33 (OMe MEM), 1.49 y 1.38 (2s, 6 H, CMe<sub>2</sub>), y 1.03 (CMe<sub>3</sub>).

$^{13}\text{C}$  (*inter alia*):  $\delta$  113.86 (C-2), 112.14 (CMe<sub>2</sub>), 95.64 (OCH<sub>2</sub>O), 83.04 (C-3), 81.01 (C-5), 80.28 (C-4), 73.37 (CH<sub>2</sub> PMB), 71.71 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe), 70.03 (C-1), 67.36 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe), 61.09 (C-6), 59.02 (OMe MEM), 55.31 (OMe PMB), 27.63 y 26.63 (CMe<sub>2</sub>), 26.96 (CMe<sub>3</sub>) y 19.26 (CMe<sub>3</sub>).

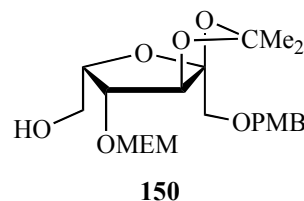
**EM:**  $m/z$  689.3119 [M<sup>+</sup>+Na]. Calculado para C<sub>37</sub>H<sub>50</sub>O<sub>9</sub>SiNa 689.3122 (desviación +0.5 ppm).

#### 4.4.1.5.- Síntesis de 2,3-*O*-isopropilidén-1-*O*-(4-metoxibencil)-4-*O*-metoxie toximetil- $\alpha$ -L-sorbofuranosa (**150**)

A una solución agitada de **149** (8.72 g, 13.1 mmol) en THF (30 mL) se añade fluoruro de tetrabutilamonio trihidrato (TBAF.3H<sub>2</sub>O, 5.8 g, 18.3 mmol) y se mantiene a temperatura ambiente durante 24 h. La c.c.f. (éter) muestra la ausencia de **149** y la presencia de un nuevo compuesto de menor movilidad. El disolvente se evapora y el residuo obtenido se disuelve en éter y se lava con salmuera y agua y luego se concentra. La cromatografía en columna (éter-hexano, 4:1  $\rightarrow$  éter  $\rightarrow$  éter-metanol, 20:1) del residuo da **150** (5.4 g, 97%) como un sirupo incoloro.

$[\alpha]_{\text{D}}^{27} +44$  ( $c$  1.6)

**IR:**  $\nu_{\text{max}}^{\text{film}}$  3480 (OH), 1460 (PMB) y 1383 cm<sup>-1</sup> (CMe<sub>2</sub>).



#### Datos de RMN:

$^1\text{H}$  (300 MHz):  $\delta$  7.23 y 6.84 (2d, 4 H,  $J$  8.8 Hz, PMB), 4.71 y 4.63 (2d, 2 H,  $J$  6.9 Hz, OCH<sub>2</sub>O), 4.59 y 4.47 (2d, 2 H,  $J$  11.7 Hz, CH<sub>2</sub> PMB), 4.51 (s, 1 H, H-3), 4.40 (dt, 1 H, H-5), 4.23 (d, 1 H,  $J_{4,5}$  3.2 Hz, H-4), 3.90-3.49 (m, 6 H, O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O, H-6,6'), 3.78 (s, 3 H, OMe PMB), 3.69 y 3.56 (2d, 2 H,  $J_{1,1'}$  11 Hz, H-1,1'), 3.35 (OMe MEM), 2.76 (t, 1 H,  $J_{6,\text{HO}}$  6.5 Hz, HO), 1.50 y 1.38 (2s, 6 H, CMe<sub>2</sub>).

$^{13}\text{C}$ :  $\delta$  159.30, 130.40, 129.27, and 113.82 (aromáticos), 113.90 (C-2), 112.37 (CMe<sub>2</sub>), 94.84 (OCH<sub>2</sub>O), 83.19 (C-3), 80.79 y 80.60 (C-4,5), 73.39 (CH<sub>2</sub>

PMB), 71.72 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe), 69.94 (C-1), 67.64 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe), 59.98 (C-6), 59.05 (OMe MEM), 55.32 (OMe PMB), 27.63 y 26.68 (CMe<sub>2</sub>).

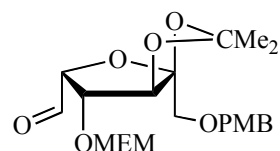
**EM:**  $m/z$  451.1942 [M<sup>+</sup>+Na]. Calculado para C<sub>21</sub>H<sub>32</sub>O<sub>9</sub>Na 451.1944 (desviación +0.4 ppm).

#### 4.4.1.6.- Síntesis de 4,5-*O*-isopropilidén-6-*O*-(4-metoxibencil)-3-*O*-metoxie toximetil-β-D-xilo-hexos-5-ulo-2,5-furanosa (**151**)

**Método a):** A una solución de **150** (530 mg, 1.24 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (20 mL) se añade TM 4 Å activo (1 g) y clorocromato de piridinio (1.22 g, 1.65 mmol) y la mezcla se mantiene en agitación a temperatura ambiente durante 2 días. La c.c.f. (éter) revela la presencia de un nuevo compuesto. La mezcla de reacción se diluye con éter (100 mL) y se agita durante 30 min, se filtra sobre una capa de celita y silicagel y se concentra para dar **151** (456 mg, 86.3%) como un sirupo incoloro.

[α]<sub>D</sub><sup>27</sup> +34 (c 0.8)

**IR:**  $\nu_{\text{max}}^{\text{film}}$  1739 (C=O), 1455 (bencilo) y 1371 cm<sup>-1</sup> (CMe<sub>2</sub>).



**151**

**Método b):** A una suspensión agitada de Dess-Martin peryodinano (4.2 g, 12.3 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (30 mL) se añade gota a gota una solución de **150** (3.25 g, 7.59 mmol) en el mismo disolvente (25 mL) bajo Ar y la mezcla se a temperatura ambiente durante 19 h. La c.c.f. (éter) revela la presencia de **151**. La mezcla de reacción se filtra y el filtrado se lava con NaHCO<sub>3</sub> acuoso al 10%, salmuera y agua, después se concentra. El residuo se percola en una columna de silicagel para dar **151** (2.96 g, 91.5%).

El compuesto **151** se usa en la siguiente etapa sin total caracterización.

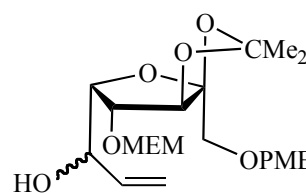


#### 4.4.1.7.- Síntesis de 7,8-didesoxi-2,3-O-isopropilidén-1-O-(4-metoxibencil)-4-O-metoxietoximetil-β-D-ido- y α-L-gluco-oct-7-en-2-ulo-2,5-furanosa (152a,b)

**Método a):** A una solución agitada de **151** (440 mg, 1.03 mmol) en THF anhidro (15 mL) se añade bromuro de vinil magnesio 1 M (1.5 mL, 1.5 mmol) en el mismo disolvente a temperatura ambiente, bajo Ar, y la mezcla se mantiene en agitación durante 2 h. La c.c.f. (éter) revela la presencia de un compuesto de mayor movilidad. La mezcla de reacción se diluye con éter saturado con HCl acuoso al 10%, se filtra y el filtrado se lava con salmuera, agua y se concentra hasta un residuo que se cromatografía en columna (éter-hexano, 3:1) para dar **152a,b** (300 mg, 40%) como un sirupo incoloro.

$[\alpha]_D^{23} +103$  (*c* 0.13)

**IR:**  $\nu_{\text{max}}^{\text{film}}$  3486 (OH), 1464 (PMB) y 1381  $\text{cm}^{-1}$  (CMe<sub>2</sub>).



**152a,b**

#### Datos de RMN:

**<sup>1</sup>H** (300 MHz, *inter alia*):  $\delta$  7.20 y 6.85 (2d, 4 H, *J* 8.3 Hz, PMB), 6.02 (ddd, 1 H, *J*<sub>6,7</sub> 5, *J*<sub>7,8cis</sub> 9.5, *J*<sub>7,8trans</sub> 17.2 Hz, H-7 mayor), 5.88 (ddd, 1 H, *J*<sub>6,7</sub> 6.6, *J*<sub>7,8cis</sub> 10.6, *J*<sub>7,8trans</sub> 16.9 Hz, H-7 minor), 5.42 (dt, 1 H, *J*<sub>gem</sub> 1.5 Hz, H-8*trans* minor), 5.39 (dt, 1 H, *J*<sub>gem</sub> 1.7 Hz, H-8*trans* mayor), 5.23 (dt, 1 H, H-8*cis* minor), 5.19 (dt, 1 H, H-8*cis* mayor), 3.78 (s, 3 H, OMe PMB), 3.44 y 3.36 (2s, 3 H, OMe MEM), 1.48 y 1.38 (2s, 6 H, CMe<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C:**  $\delta$  138.04 (C-7 mayor), 135.66 (C-7 minor), 117.33 (C-8 mayor), 115.57 (C-8 minor), 114.12, 112.39 y 112.37 (C-2, CMe<sub>2</sub>), 95.56 y 95.06 (OCH<sub>2</sub>O), 83.65, 83.10, 82.98, 82.67, 81.40 y 80.95 (C-3,4,5), 73.40 y 73.35 (CH<sub>2</sub> PMB), 69.88 y 69.62 (C-1), 71.68 y 68.98 (C-6), 59.14 y 59.12 (OMe MEM), 55.34 (OMe PMB), 27.61, 27.58, 26.66 y 26.58 (CMe<sub>2</sub>).

**EM:** *m/z* 477.2104 [M<sup>+</sup>+Na]. Calculado para C<sub>33</sub>H<sub>34</sub>O<sub>9</sub>Na 477.2101 (desviación -0.8 ppm).

**Método b):** A una solución agitada de ZnCl<sub>2</sub> (1.4 g, 10.4 mmol) en THF seco (30 mL) se añade bromuro de vinil magnesio 1 M en el mismo

disolvente (20.8 mL) bajo Ar. La mezcla se mantiene a temperatura ambiente durante 30 min, luego se enfria a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  y se añade una solución de **151** (2.96 g, 6.94 mmol) en el mismo disolvente (50 mL). La mezcla de reacción se agita durante 45 min, después se deja que alcance la temperatura ambiente y se mantiene durante 4 h. La c.c.f. (éter) revela la presencia de **152a,b**. La mezcla reacción se manipula como se ha indicado más arriba para dar **152a,b** (1.39 g, 44%).

#### 4.4.1.8.- Síntesis de 7,8-didesoxi-2,3-*O*-isopropilidén-6-*O*-metil-1-*O*-(4-metoxibencil)-4-*O*-metoxietoximetil- $\alpha$ -L-*gluco*- (153a) y $\beta$ -D-*ido*-oct-7-en-2-ulo-2,5-furanosa (153b)

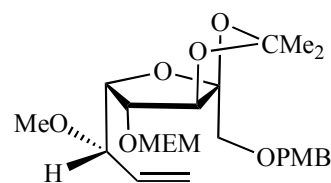
A una suspensión agitada de NaH (dispersión en aceite 60%, 345 mg, 8.6 mmol) en THF seco (10 mL) se añade gota a gota una solución de **152a,b** (1.39 g, 3.1 mmol) en el mismo disolvente (10 mL) bajo Ar. La mezcla se deja a temperatura ambiente. Pasados 10 min, se añade yoduro de metilo (0.66 mL, 10.6 mmol) y la mezcla de reacción se deja a temperatura ambiente durante 5 h. La c.c.f. (éter) revela la ausencia de **152a,b** y la presencia de dos productos de mayor movilidad. La mezcla de reacción se diluye con éter saturado con HCl acuoso al 10% (40 mL), se lava con agua y con tiosulfato sódico al 10% y se concentra hasta un residuo que se cromatografía en columna (éter-hexano, 1:1) para dar en primer lugar **153a** (780 mg) como un sirupo incoloro.

$[\alpha]_{\text{D}}^{27} -16$  (*c* 1.3)

IR:  $\nu_{\text{max}}^{\text{film}}$  1464 (PMB) y  $1382\text{ cm}^{-1}$  (CMe<sub>2</sub>).

Datos de RMN:

<sup>1</sup>H (300 MHz):  $\delta$  7.23 y 6.83 (2d, 4 H, *J* 8.7 Hz, PMB), 5.74 (ddd, 1 H, *J*<sub>6,7</sub> 7.6, *J*<sub>7,8cis</sub> 11.0, *J*<sub>7,8trans</sub> 16.3 Hz, H-7), 5.32-5.26 (m, 2 H, H-8*cis*,8*trans*), 4.76 y 4.71 (2d, 2 H, *J* 6.8 Hz, OCH<sub>2</sub>O), 4.58 y 4.46 (2d, 2 H, CH<sub>2</sub> PMB), 4.55 (s, 1 H, H-3), 4.21 (d, 1 H, *J*<sub>4,5</sub> 3.0 Hz, H-4), 4.11 (dd, 1 H, *J*<sub>5,6</sub> 9.1 Hz, H-5), 3.77 (s, 3 H, OMe PMB), 3.74-3.49 (m, 5 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O, H-6), 3.65 y 3.64 (2d, 2 H, *J*<sub>1,1'</sub> 11.2 Hz, H-1,1'), 3.36 (s, 3 H, OMe MEM), 3.21 (s, 3 H, OMe en C-6), 1.46 y 1.36 (2s, 6 H, CMe<sub>2</sub>).



**153a**

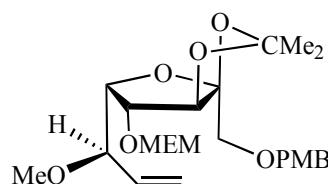
$^{13}\text{C}$ :  $\delta$  159.20, 130.48, 129.26 y 113.75 (PMB), 135.84 (C-7), 119.32 (C-8), 113.87 y 112.16 (C-2,  $\text{CMe}_2$ ), 95.36 ( $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 82.82, 82.16, 79.92 y 79.06 (C-3,4,5,6), 73.30 ( $\text{CH}_2$  PMB), 71.75 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$ ), 69.78 (C-1), 67.28 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$ ), 59.12 (OMe MEM), 55.86 (OMe C-6), 55.31 (OMe PMB), 27.59 y 26.61 ( $\text{CMe}_2$ ).

**EM:**  $m/z$  491.2256 [ $\text{M}^+\text{+Na}$ ]. Calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{O}_9\text{Na}$  491.2257 (desviación +0.3 ppm).

En segundo lugar se obtiene **153b** (356 mg) como un sirupo incoloro.

$[\alpha]_{\text{D}}^{27}$  -12 ( $c$  0.6)

**Datos de RMN:**



$^1\text{H}$  (300 MHz):  $\delta$  7.23 y 6.84 (2d, 4 H,  $J$  8.7 Hz, PMB), 5.67 (ddd, 1 H,  $J_{6,7}$  7.3,  $J_{7,8\text{cis}}$  10.2,  $J_{7,8\text{trans}}$  17.4 Hz, H-7), 5.35 (dd, 1 H,  $J_{\text{gem}}$  2 Hz, H-8 $\text{trans}$ ), 5.31 (dd, 1 H, H-8 $\text{cis}$ ), 4.69 y 4.58 (2d, 2 H,  $J$  7.1 Hz,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 4.61 (s, 1 H, H-3), 4.60 y 4.49 (2d, 2 H,  $J$  11.6 Hz,  $\text{CH}_2$  PMB), 4.21 (d, 1 H,  $J_{4,5}$  2.9,  $J_{5,6}$  8.8 Hz, H-5), 3.91 (d, 1 H, H-4), 3.84 (dd, 1 H, H-6), 3.78 (s, 3 H, OMe PMB), 3.77 y 3.61 (2d, 2 H,  $J_{1,1'}$  11.0 Hz, H-1,1'), 3.72-3.66 y 3.58-3.43 (2m, 4 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.33 (s, 3 H, OMe MEM), 3.32 (s, 3 H, OMe C-6), 1.48 y 1.36 (2s, 6 H,  $\text{CMe}_2$ ).

$^{13}\text{C}$ :  $\delta$  159.19, 130.53, 129.26 y 113.74 (PMB), 133.80 (C-7), 119.69 (C-8), 114.00 y 112.17 (C-2,  $\text{CMe}_2$ ), 96.27 ( $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 82.89, 82.33, 81.94 y 81.25 (C-3,4,5,6), 73.37 ( $\text{CH}_2$  PMB), 71.71 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$ ), 70.06 (C-1), 67.76 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$ ), 59.12 (OMe MEM), 56.75 (OMe C-6), 55.33 (OMe PMB), 27.57 y 26.63 ( $\text{CMe}_2$ ).

**EM:**  $m/z$  491.2256 [ $\text{M}^+\text{+Na}$ ]. Calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{O}_9\text{Na}$  491.2257 (desviación +0.2 ppm).

Se obtiene también una mezcla de **153a** y **153b** (144 mg). Rto total 1.29 g (90%).

#### 4.4.1.9.- Preparación de los esteres *R*-MTPA de 152a,b

Los alcoholes **152a,b** (114 mg, 0.25 mmol) se disuelven en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (4 mL), se añade *R*-MTPA (216 mg, 0.92 mmol), DCC (190 mg, 0.92 mmol) y DMAP (40 mg, 0.32 mmol). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 18 h. La c.c.f. (éter) revela la presencia de dos productos de mayor movilidad. La mezcla de reacción se diluye con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se filtra y el filtrado se lava sucesivamente con ácido cítrico acuoso al 10%, NaHCO<sub>3</sub> acuoso al 10% y salmuera. Se evapora el disolvente y el residuo obtenido se cromatografía en columna (éter-hexano, 2:3) para dar en primer lugar **154** (40 mg) como un sirupo incoloro.

$$[\alpha]_D^{27} +3 \text{ (} c \text{ 0.8)}$$

##### Datos de RMN:

<sup>1</sup>H (300 MHz): δ 7.58-6.85 (m, 9 H, Ph), 5.92 (ddd, 1 H, *J*<sub>6,7</sub> 7.4, *J*<sub>7,8cis</sub> 10.4, *J*<sub>7,8trans</sub> 17.2 Hz, H-7), 5.65 (bt, 1 H, H-6), 5.46 (d, 1 H, H-8*trans*), 5.39 (d, 1 H, H-8*cis*), 4.74 (s, 1 H, H-3), 4.66 y 4.50 (2d, 2 H, *J* 7.2 Hz, OCH<sub>2</sub>O), 4.59 y 4.48 (2d, 2 H, *J* 11.6 Hz, CH<sub>2</sub> PMB), 4.35 (dd, 1 H, *J*<sub>4,5</sub> 3.1, *J*<sub>5,6</sub> 8.9 Hz, H-5), 3.90 (d, 1 H, H-4), 3.81 (s, 3 H, OMe PMB), 3.75-3.70 y 3.53-3.41 (2m, 4 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 3.59 y 3.57 (2 d, 2 H, *J*<sub>1,1'</sub> 11.2 Hz, H-1,1'), 3.51 (s, 3 H, OMe MTPA), 3.34 (s, 3 H, OMe MEM), 1.48 y 1.37 (2s, 6 H, CMe<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C (*inter alia*): δ 165.20 (CO MTPA), 132.75 (C-7), 121.47 (C-8), 114.00 y 112.27 (C-2, CMe<sub>2</sub>), 96.79 (OCH<sub>2</sub>O), 82.55, 81.87 y 80.54 (C-3,4,5), 73.39 (C-6), 73.36 (CH<sub>2</sub> PMB), 71.66 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe), 69.72 (C-1), 67.62 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe), 59.11 (OMe MEM), 55.41 (OMe MTPA), 55.36 (OMe PMB), 27.56 y 26.38 (CMe<sub>2</sub>).

En segundo lugar se obtiene **155** (15 mg) como un sirupo incoloro.

$$[\alpha]_D^{27} +16.5 \text{ (} c \text{ 1.4)}$$

##### Datos de RMN:

<sup>1</sup>H (300 MHz): δ 7.63-6.86 (m, 9 H, Ph), 5.85 (dd, 1 H, H-6), 5.78 (ddd, 1 H, *J*<sub>6,7</sub> 6.0 Hz, H-7), 5.28 (d, 1 H, *J*<sub>7,8trans</sub> 17.0 Hz, H-8*trans*), 5.26 (d, 1 H, *J*<sub>7,8cis</sub>

---

10.4 Hz, H-8*cis*), 4.75 y 4.63 (2d, 2 H,  $J$  7.2 Hz, OCH<sub>2</sub>O), 4.66 (s, 1 H, H-3), 4.62 y 4.51 (2d, 2 H,  $J$  11.6 Hz, CH<sub>2</sub> PMB), 4.35 (dd, 1 H,  $J_{4,5}$  3.1,  $J_{5,6}$  8.9 Hz, H-5), 4.04 (d, 1 H, H-4), 3.81 (s, 3H, OMe PMB), 3.71 y 3.64 (2d, 2 H,  $J_{1,1'}$  11.2 Hz, H-1,1'), 3.64 (s, 3 H, OMe MTPA), 3.73-3.45 (m, 4 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 3.37 (s, 3 H, OMe MEM), 1.47 y 1.39 (2s, 6 H, CMe<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C (*inter alia*):  $\delta$  165.66 (CO MTPA), 130.68 (C-7), 120.16 (C-8), 113.98 y 112.33 (C-2, CMe<sub>2</sub>), 95.93 (OCH<sub>2</sub>O), 82.57, 81.38 y 81.35 (C-3,4,5), 74.92 (C-6), 73.36 (CH<sub>2</sub> PMB), 71.65 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe), 69.88 (C-1), 67.91 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe), 59.15 (OMe MEM), 55.91 (OMe MTPA), 55.36 (OMe PMB), 27.56 y 26.57 (CMe<sub>2</sub>).

16

#### 4.4.1.10.- Preparación de los esteres *S*-MTPA de 152a,b

Los alcoholes **152a,b** (114 mg, 0.25 mmol) se disuelven en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (4 mL), se añade *S*-MTPA (216 mg, 0.92 mmol), DCC (190 mg, 0.92 mmol) y DMAP (40 mg, 0.32 mmol). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se manipula como se indica en el apartado anterior para dar en primer lugar **156** (35 mg) como un sirupo incoloro.

$[\alpha]_D^{26}$  -28 (*c* 0.4)

#### Datos de RMN:

<sup>1</sup>H (300 MHz):  $\delta$  7.49-6.83 (m, 9 H, Ph), 5.83 (ddd, 1 H,  $J_{6,7}$  6.8,  $J_{7,8*cis*}$  10.5,  $J_{7,8*trans*}$  17.2 Hz, H-7), 5.66 (t, 1 H, H-6), 5.32 (d, 1 H, H-8*trans*), 5.28 (d, 1 H, H-8*cis*), 4.69 (s, 1 H, H-3), 4.68 y 4.57 (2d, 2 H,  $J$  7.6 Hz, OCH<sub>2</sub>O), 4.57 y 4.46 (2d, 2 H,  $J$  11.6 Hz, CH<sub>2</sub> PMB), 4.35 (dd, 1 H,  $J_{4,5}$  3.0,  $J_{5,6}$  8.5 Hz, H-5), 4.04 (d, 1 H, H-4), 3.78 (s, 3H, OMe PMB), 3.69-3.65 y 3.55-3.38 (2m, 4 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 3.68 y 3.56 (2d, 2 H,  $J_{1,1'}$  11.1 Hz, H-1,1'), 3.50 (s, 3 H, OMe MTPA), 3.31 (s, 3 H, OMe MEM), 1.47 y 1.36 (2s, 6 H, CMe<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C (*inter alia*):  $\delta$  165.14 (CO MTPA), 132.59 (C-7), 120.34 (C-8), 113.94 y 112.32 (C-2, CMe<sub>2</sub>), 96.28 (OCH<sub>2</sub>O), 82.44, 81.33 y 80.63 (C-3,4,5), 73.35 (CH<sub>2</sub> PMB), 73.19 (C-6), 71.56 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe), 69.60 (C-1), 67.71

(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe), 59.05 (OMe MEM), 55.49 (OMe MTPA), 55.30 (OMe PMB), 27.54 y 26.39 (CMe<sub>2</sub>).

En segundo lugar se obtiene **157** (15 mg) como un sirupo incoloro.

$[\alpha]_D^{26}$  -30.5 (*c* 0.5)

#### Datos de RMN:

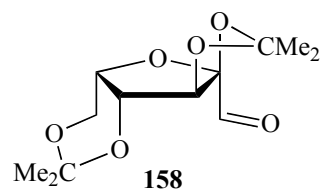
<sup>1</sup>H (300 MHz): δ 7.57-6.83 (m, 9 H, Ph), 5.88 (ddd, 1 H, *J*<sub>6,7</sub> 6.6, *J*<sub>7,8cis</sub> 10.1, *J*<sub>7,8trans</sub> 16.3 Hz, H-7), 5.85 (t, 1 H, H-6), 5.48 (d, 1 H, H-8*trans*), 5.34 (d, 1 H, H-8*cis*), 4.71 y 4.59 (2d, 2 H, *J* 7.1 Hz, OCH<sub>2</sub>O), 4.61 (s, 1 H, H-3), 4.59 y 4.48 (2d, 2 H, *J* 11.6 Hz, CH<sub>2</sub> PMB), 4.29 (dd, 1 H, *J*<sub>4,5</sub> 3.0, *J*<sub>5,6</sub> 8.5 Hz, H-5), 4.00 (d, 1 H, H-4), 3.78 (s, 3 H, OMe PMB), 3.67 y 3.60 (2d, 2 H, *J*<sub>1,1'</sub> 11.3 Hz, H-1,1'), 3.69-3.41 (m, 4 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 3.64 (s, 3 H, OMe MTPA), 3.33 (s, 3 H, OMe MEM), 1.40 y 1.35 (2 s, 6 H, CMe<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C (*inter alia*): δ 165.49 (CO MTPA), 131.09 (C-7), 120.65 (C-8), 113.96 y 112.23 (C-2, CMe<sub>2</sub>), 96.95 (OCH<sub>2</sub>O), 82.52, 81.40 y 81.33 (C-3,4,5), 75.14 (C-6), 73.34 (CH<sub>2</sub> PMB), 71.65 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe), 69.84 (C-1), 67.88 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe), 59.16 (OMe MEM), 55.53 (OMe MTPA), 55.34 (OMe PMB), 27.51 y 26.59 (CMe<sub>2</sub>).

#### 4.4.2.- SÍNTESIS DE CALISTEGINAS. RUTA A

##### 4.4.2.1.- Síntesis de 2,3:4,6-di-*O*-isopropilidén- $\alpha$ -L-xilo-hexos-2-ulo-furano sa (**158**)

A una solución agitada y fría (-78 °C) de cloruro de oxalilo 2 M (21.6 mL, 43.2 mmol) en DCM se añade DMSO (6.13 mL, 86.4 mmol) gota a gota bajo Ar y la mezcla se mantiene en agitación durante 30 min. A continuación se añade una solución of 2,3:4,6-di-*O*-isopropilidén- $\alpha$ -L-sorbofuranosa<sup>83</sup> (**120**, 10 g, 38.5 mmol) en DCM seco (20 mL) y la mezcla de reacción se mantiene a -78 °C durante otros 90 min. Se deja que la temperatura



alcance los  $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$  y se añade TEA (16 mL, 115 mmol). Pasada 1 h se deja que la reacción alcance la temperatura ambiente y se añade agua (50 mL). La fase acuosa se separa y se extrae con DCM (2 x 25 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavan con salmuera, agua y se concentran para dar un residuo que se cromatografía en columna (éter) obteniéndose **158** (10 g, 98%) cuyos datos analíticos y espectroscópicos están de acuerdo con los publicados para este producto.<sup>98</sup>

#### 4.4.2.2.- Síntesis de 1,2-didesoxi-3,4:5,7-di-*O*-isopropilidén- $\alpha$ -L-xilo-hept-1-en-3-ulo-3,6-furanosa (**159**)

A una suspensión bien agitada de bromuro de metil trifenilfosfonio (16.8 g, 46 mmol) en una solución de **158**<sup>98</sup> (7.9 g, 30 mmol) en THF seco (30 mL), se añade otra solución de *t*-BuOK (5.5 g, 46 mmol) en el mismo disolvente (30 mL), bajo Ar. Pasadas 5 h, la CGL (**A**) revela la ausencia de **158** ( $T_r = 3.72$  min) y la presencia de un nuevo compuesto ( $T_r = 3.46$  min). La mezcla de reacción se diluye con éter, se satura con  $\text{KHSO}_4$  acuoso al 10%, se lava con salmuera y se concentra. La cromatografía en columna (éter-hexano, 1:2) del residuo da **159** (4.14 g, 60%) como un sirupo incoloro.

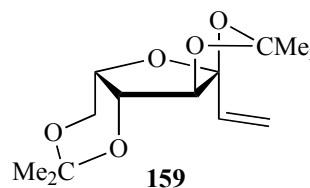
$[\alpha]_D^{25} +20$  (*c* 1.6)

**IR:**  $\nu_{\text{max}}^{\text{film}}$  1383 and 1375  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{CMe}_2$ ).

**Datos de RMN:**

$^1\text{H}$  (300 MHz):  $\delta$  6.05 (dd, 1 H, H-2), 5.70 (dd, 1 H,  $J_{1\text{trans},2}$  17.1,  $J_{\text{gem}}$  1.7 Hz, H-1 $\text{trans}$ ), 5.29 (dd, 1 H,  $J_{1\text{cis},2}$  10.4 Hz, H-1 $\text{cis}$ ), 4.30 (d, 1 H,  $J_{5,6}$  2.1 Hz, H-5), 4.28 (s, 1 H, H-4), 4.09-4.07 (m, 3 H, H-6,7,7'), 1.52, 1.43, 1.36 y 1.35 (4s, 12 H, 2  $\text{CMe}_2$ ).

$^{13}\text{C}$ :  $\delta$  136.09 (C-2), 117.17 (C-1), 112.88 (C-3), 111.48 ( $\text{CMe}_2$ , 1,3-dioxolano), 97.25 ( $\text{CMe}_2$ , 1,3-dioxano), 87.75 (C-4), 73.57 (C-6), 72.36 (C-5), 60.21 (C-7), 28.83 y 18.59 ( $\text{CMe}_2$ , 1,3-dioxano), 27.01 y 26.05 ( $\text{CMe}_2$ , 1,3-dioxolano).



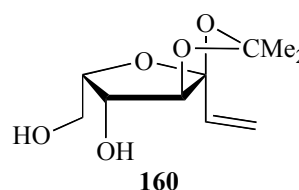
**EM:**  $m/z$  279.1208  $[M^+Na]$ . Calculado para  $C_{13}H_{20}O_5Na$  279.1208 (desviación +0.2 ppm).

#### 4.4.2.3.- Síntesis de 1,2-didesoxi-3,4-*O*-isopropilidén- $\alpha$ -L-xilo-hept-1-en-3-ulo-3,6-furanosa (160)

Una solución of **159** (16.34 g, 63.37 mmol) en ácido acético acuoso al 50% (100 mL) se calienta a 50 °C durante 2 h. La c.c.f. (éter) revela la ausencia de **159** y la presencia de un nuevo compuesto de menor movilidad. El disolvente se evapora y el residuo obtenido se disuelve en EtOAc, se neutraliza con  $K_2CO_3$  y se concentra. La cromatografía en columna (éter-hexano, 3:2  $\rightarrow$  éter-metanol, 20:1) del residuo da **160** (12.24 g, 93%) como un sirupo incoloro.

$[\alpha]_D^{26} +30$  ( $c$  1.2)

**IR:**  $\nu_{\max}^{\text{film}}$  3444 (OH), 1381 y 1373  $cm^{-1}$  ( $CMe_2$ ).



#### Datos de RMN:

$^1H$  (300 MHz):  $\delta$  6.04 (dd, 1 H, H-2), 5.64 (dd, 1 H,  $J_{1trans,2}$  17.1,  $J_{gem}$  1.4 Hz, H-1 $trans$ ), 5.28 (dd, 1 H,  $J_{1cis,2}$  10.6 Hz, H-1 $cis$ ), 4.31 (d, 1 H, H-5), 4.30 (s, 1 H, H-4), 4.22 (c, 1 H,  $J_{5,6} = J_{6,7} = J_{6,7'}$  = 3.0 Hz, H-6), 4.11 (dd, 1 H,  $J_{7,7'}$  12.5 Hz, H-7), 4.03 (dd, 1 H, H-7'), 1.50 y 1.32 (2s, 6 H,  $CMe_2$ ).

$^{13}C$ :  $\delta$  136.15 (C-2), 117.13 (C-1), 112.60 (C-3), 111.72 ( $CMe_2$ ), 88.65 (C-4), 79.51 y 77.62 (C-5,6), 61.37 (C-7), 27.09 y 26.13 ( $CMe_2$ ).

**EM:**  $m/z$  239.0898  $[M^+Na]$ . Calculado para  $C_{10}H_{16}O_5Na$  239.0895 (desviación -1.1 ppm).

#### 4.4.2.4.- Síntesis de 7-*O*-*tert*-butildifenilsilil-1,2-didesoxi-3,4-*O*-isopropilidén- $\alpha$ -L-xilo-hept-1-en-3-ulo-3,6-furanosa (161)

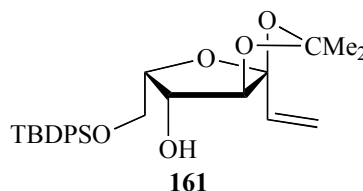
A una solución agitada de **160** (680 mg, 3.15 mmol) en DCM seco (15 mL) se añade  $Et_3N$  (0.9 mL, 6.3 mmol), DMAP (6 mg) y *tert*-



butildifenilclorosilano (1.2 mL, 4.7 mmol) bajo Ar, y la mezcla se mantiene a temperatura ambiente durante 2 h. La c.c.f. (éter) revela la presencia de un compuesto de mayor movilidad. Se añade metanol (1 mL) y pasados 20 min, la mezcla de reacción se diluye con DCM (15 mL) y se trata con HCl acuoso al 10%, agua, NaHCO<sub>3</sub> acuoso al 10%, agua y se concentra hasta un residuo que se cromatografía en columna (éter-hexano, 1:5 → éter) para dar **161** (1.2 g, 84%) como un sirupo incoloro.

$[\alpha]_D^{25}$  -10 (*c* 1.6)

**IR:**  $\nu_{\max}^{\text{film}}$  3460 (OH) y 1373 cm<sup>-1</sup> (CMe<sub>2</sub>).



**Datos de RMN:**

<sup>1</sup>H (300 MHz):  $\delta$  7.75-7.36 (m, 10 H, Ph), 6.09 (dd, 1 H, H-2), 5.70 (dd, 1 H,  $J_{1\text{trans},2}$  17.1,  $J_{\text{gem}}$  1.6 Hz, H-1 $\text{trans}$ ), 5.18 (dd, 1 H,  $J_{1\text{cis},2}$  10.5 Hz, H-1 $\text{cis}$ ), 4.38 (ta, 1 H,  $J_{5,6} = J_{5,\text{HO}} = 2.4$  Hz, H-5), 4.35 (s, 1 H, H-4), 4.25 (d, 1 H, HO), 4.23-4.08 (m, 3 H, H-6,7,7'), 1.49 y 1.46 (2s, 6 H, CMe<sub>2</sub>) y 1.04 (s, 9 H, CMe<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C (*inter alia*):  $\delta$  136.49 (C-2), 116.88 (C-1), 112.72 y 111.44 (C-3, CMe<sub>2</sub>), 88.53 (C-4), 79.09 y 77.72 (C-5,6), 63.15 (C-7), 27.16 y 26.23 (CMe<sub>2</sub>), 26.77 (CMe<sub>3</sub>) y 19.10 (CMe<sub>3</sub>).

**EM:**  $m/z$  477.2074 [M<sup>+</sup>+Na]. Calculado para C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>O<sub>5</sub>SiNa 477.2073 (desviación -0.1 ppm).

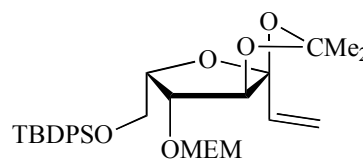
#### 4.4.2.5.- Síntesis de 7-*O*-*terc*-butildifenilsilil-1,2-didesoxi-3,4-*O*-isopropilidén-5-*O*-metoxietoximetil- $\alpha$ -L-xilo-hept-1-en-3-ulo-3,6-furanosa (**162**)

A una suspensión agitada de NaH (dispersion en aceite 60%, 570 mg, 14.3 mmol) en THF seco (10 mL) se añade gota a gota una solución de **161** (4.64 g, 10.2 mmol) en el mismo disolvente (40 mL) bajo Ar. La mezcla se calienta a 50 °C durante 15 min, se añade cloruro de metoxietoximetilo (3 mL, 26.5 mmol) gota a gota y se mantiene a temperatura ambiente durante 5 h. La c.c.f. (éter-hexano, 3:2) revela la presencia de un compuesto de ligera mayor movilidad. Se añade éter saturado con KHSO<sub>4</sub> acuoso al 10% (40 mL) y

pasados 20 min se diluye con éter (20 mL). La solución resultante se lava con agua y se concentra. La cromatografía en columna (éter-hexano, 1:4) del residuo da **162** (3.92 g, 58%) como un sirupo incoloro.

$[\alpha]_D^{26} +26$  (*c* 1.9)

IR:  $\nu_{\max}^{\text{film}}$  1373  $\text{cm}^{-1}$  (CMe<sub>2</sub>).



**162**

**Datos de RMN:**

<sup>1</sup>H (300 MHz):  $\delta$  7.67-7.33 (m, 10 H, Ph), 5.93 (dd, 1 H, H-2), 5.56 (dd, 1 H,  $J_{1\text{trans},2}$  17.1,  $J_{\text{gem}}$  1.6 Hz, H-1<sub>trans</sub>), 5.21 (dd, 1 H,  $J_{1\text{cis},2}$  10.5 Hz, H-1<sub>cis</sub>), 4.77 y 4.73 (2d, 2 H,  $J$  7.0 Hz, OCH<sub>2</sub>O), 4.43 (s, 1 H, H-4), 4.39 (ddd, 1 H, H-6), 4.20 (d, 1 H,  $J_{5,6}$  3 Hz, H-5), 3.95 (dd, 1 H,  $J_{6,7}$  7.8 Hz, H-7), 3.89 (dd, 1 H,  $J_{6,7'}$  5.6,  $J_{7,7'}$  10.0 Hz, H-7'), 3.72-3.45 (3m, 4 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 3.35 (s, 3 H, OMe), 1.51 y 1.34 (2s, 6 H, CMe<sub>2</sub>) y 1.04 (s, 9 H, CMe<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C (*inter alia*):  $\delta$  136.28 (C-2), 116.97 (C-1), 112.64 y 111.63 (C-3, CMe<sub>2</sub>), 95.86 (OCH<sub>2</sub>O), 86.34 (C-4), 81.18 y 80.87 (C-5,6), 71.70 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe), 67.41 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe), 60.85 (C-7), 59.13 (OMe), 27.19 y 26.31 (CMe<sub>2</sub>), 26.96 (CMe<sub>3</sub>) y 19.29 (CMe<sub>3</sub>).

EM:  $m/z$  565.2605 [M<sup>+</sup>+Na]. Calculado para C<sub>30</sub>H<sub>42</sub>O<sub>7</sub>SiNa 565.2605 (desviación -1.3 ppm).

**4.4.2.6.- Síntesis de 1,2-didesoxi-3,4-O-isopropilidén-5-O-metoxietoximetil- $\alpha$ -L-xilo-hept-1-en-3-ulo-3,6-furanosa (163)**

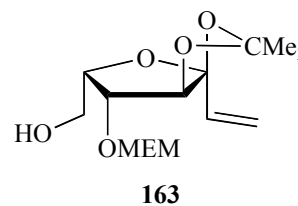
A una solución agitada de **162** (2.38 g, 3.9 mmol) en THF (30 mL) se añade TBAF·3H<sub>2</sub>O (1.75 g, 5.4 mmol). La mezcla se mantiene a temperatura ambiente durante 7 h. La c.c.f. (éter) revela la ausencia de **162** y la presencia de un nuevo compuesto de menor movilidad. El disolvente se elimina y el residuo obtenido se disuelve en éter y la disolución se lava con salmuera, agua y se concentra. La cromatografía en columna (éter-hexano, 4:1 → éter-metanol, 20:1) del residuo da **163** (1.29 g, 97%) como un sirupo incoloro.

$[\alpha]_D^{26} +87$  (*c* 1)

**IR:**  $\nu_{\text{max}}^{\text{film}}$  3442 (OH) y 1374  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{CMe}_2$ ).

**Datos de RMN:**

$^1\text{H}$  (300 MHz):  $\delta$  5.96 (dd, 1 H, H-2), 5.60 (dd, 1 H,  $J_{1\text{trans},2}$  17.1,  $J_{\text{gem}}$  1.6 Hz, H-1 $\text{trans}$ ), 5.24 (dd, 1 H,  $J_{1\text{cis},2}$  10.5 Hz, H-1 $\text{cis}$ ), 4.76 y 4.72 (2d, 2 H,  $J$  7.0 Hz,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 4.39 (dt, 1 H,  $J_{5,6}$  3.1,  $J_{6,7} = J_{6,7'}$  = 6.0 Hz, H-6), 4.36 (s, 1 H, H-4), 4.23 (d, 1 H, H-5), 3.88 (dd, 1 H,  $J_{7,7'}$  11.5 Hz, H-7), 3.83 (dd, 1 H, H-7'), 3.78-3.52 (3m, 4 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.36 (s, 3 H, OMe), 1.51 y 1.32 (2s, 6 H,  $\text{CMe}_2$ ).



$^{13}\text{C}$ :  $\delta$  136.18 (C-2), 117.15 (C-1), 112.64 y 111.86 (C-3,  $\text{CMe}_2$ ), 94.95 ( $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 86.47 (C-4), 81.02 (C-5,6), 71.69 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$ ), 67.64 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$ ), 59.85 (C-7), 59.11 (OMe), 27.14 y 26.32 ( $\text{CMe}_2$ ).

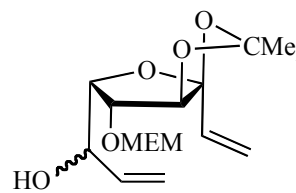
**EM:**  $m/z$  327.1420 [ $\text{M}^+ + \text{Na}$ ]. Calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}_7\text{Na}$  327.1420 (desviación 0.0 ppm).

**4.4.2.7.- Síntesis de 1,2,8,9-tetradesoxi-3,4-O-isopropilidén-5-O-metoxietoximetil- $\beta$ -D-ido- y  $\alpha$ -L-glucó-non-1,8-dien-3-ulo-3,6-furanosa (165a,b)**

A una suspensión agitada de peryodinano de Dess-Martin (1 g, 2.4 mmol) en DCM seco (10 mL) se añade otra solución de **163** (600 mg, 1.97 mmol) gota a gota y la mezcla se mantiene a temperatura ambiente durante 24 h, después se filtra y el filtrado se lava con  $\text{NaHCO}_3$  acuoso al 10% y salmuera. El disolvente se evapora hasta un residuo (476 mg, 80%) presumiblemente el aldehído **164**, que se utiliza en la siguiente etapa.

A una solución agitada de  $\text{ZnCl}_2$  (320 mg, 2.36 mmol) en THF anhidro (10 mL) se añade una solución de bromuro de vinil magnesio 1 M en THF (4.7 mL) bajo Ar. La mezcla de reacción se mantiene a temperatura ambiente durante 30 min, luego se enfría a  $-78^\circ\text{C}$  y se añade una solución de **164** (476 mg, 1.57 mmol) en el mismo disolvente (10 mL). La mezcla de reacción se mantiene a  $-78^\circ\text{C}$  durante 1 h, luego se deja que alcance la temperatura ambiente y se deja durante otras 18 h. La c.c.f. (éter) revela la presencia de un

nuevo compuesto. La mezcla de reacción se trata como **152a,b** para dar **165a,b** (250 mg, 48%) como un sirupo incoloro. La CGL (A) indica una proporción de 1.3 : 1.

**165a,b**

<sup>1</sup>H (300 MHz): δ 6.07 (ddd,  $J_{7,8}$  5.0,  $J_{8,9cis}$  10.6,  $J_{8,9trans}$  17.3 Hz, H-8 minor), 5.99 (dd,  $J_{1cis,2}$  10.6,  $J_{1trans,2}$  17.1 Hz, H-2 mayor), 5.97 (dd,  $J_{1cis,2}$  10.4,  $J_{1trans,2}$  17.1 Hz, H-2 minor), 5.89 (ddd,  $J_{7,8}$  5.8,  $J_{8,9cis}$  10.6,  $J_{8,9trans}$  17.3 Hz, H-8 mayor), 5.65 (dd,  $J_{gem}$  1.6 Hz, H-1trans mayor), 5.62 (dd,  $J_{gem}$  1.7 Hz, H-1trans minor), 5.44 (dt,  $J_{gem} = J_{7,9trans} = 1.6$  Hz, H-9trans mayor), 5.42 (dt,  $J_{gem} = J_{7,9trans} = 1.6$  Hz, H-9trans minor), 5.30-5.21 (m, H-1cis mayor, 1cis minor, H-9cis mayor, 9cis minor), 4.80 y 4.77 (2d,  $J$  7.0 Hz, OCH<sub>2</sub>O, minor), 4.79 y 4.71 (2d,  $J$  7.2 Hz, OCH<sub>2</sub>O, mayor), 5.53-4.43 (m, H-7mayor, H-7minor), 4.49 (s, H-4 mayor), 4.36 (s, H-4 minor), 4.29 (d,  $J_{5,6}$  2.9 Hz, H-5 minor), 4.16 (dd,  $J_{6,7}$  7.4 Hz, H-6 mayor), 4.10 (dd,  $J_{6,7}$  8.3 Hz, H-6 minor), 4.07 (d,  $J_{5,6}$  2.9 Hz, H-5 mayor), 3.83-3.62 y 3.56-3.52 (2m, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O mayor, minor), 3.38 y 3.37 (2s, OMe mayor, minor), 1.51 y 1.33 (2s, CMe<sub>2</sub> mayor), 1.50 y 1.32 (2s, CMe<sub>2</sub> minor).

<sup>13</sup>C: δ 138.09 y 135.54 (C-8), 136.17 y 136.11 (C-2), 117.49, 117.41, 117.20 y 115.55 (C-1,9), 112.85, 112.58, 111.91 y 111.82 (C-3, CMe<sub>2</sub>), 95.88 y 95.29 (OCH<sub>2</sub>O), 86.44 y 86.10 (C-4), 84.00, 83.35, 82.06 y 81.53 (C-5,6), 71.71 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe), 71.15 y 68.97 (C-7), 67.90 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe), 59.17 y 59.14 (OMe), 27.13, 26.35 y 26.28 (CMe<sub>2</sub>).

EM:  $m/z$  353.1577 [M<sup>+</sup>+Na]. Calculado para C<sub>16</sub>H<sub>26</sub>O<sub>7</sub>Na 353.1576 (desviación -0.2 ppm).

#### 4.4.2.8.- Preparación de los ésteres *R*-MTPA de **165a,b**

Los alcoholes **165a,b** (124 mg, 0.23 mmol) se disuelven en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (5 mL), se añade *R*-MTPA (235 mg, 1.01 mmol), DCC (207 mg, 1.01 mmol) y DMAP (43 mg, 0.35 mmol). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 18 h. La c.c.f. (éter) revela la presencia de dos productos de mayor movilidad. La mezcla de reacción se diluye con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

---

se filtra y el filtrado se lava sucesivamente con ácido cítrico acuoso al 10%, NaHCO<sub>3</sub> acuoso al 10% y salmuera. Se evapora el disolvente y el residuo obtenido se cromatografía en columna (éter-hexano, 1:2) para dar en primer lugar **166** (80 mg) como un sirupo incoloro.

**Datos de RMN:**

<sup>1</sup>H (300 MHz, *inter alia*): δ 5.94 (ddd, 1 H,  $J_{7,8}$  7.3,  $J_{8,9cis}$  10.4,  $J_{8,9trans}$  17.1 Hz, H-8), 5.92 (dd, 1 H, H-2), 5.70 (dd, 1 H,  $J_{6,7}$  9.0 Hz, H-7), 5.59 (dd, 1 H,  $J_{1cis,1trans}$  1.6,  $J_{1trans,2}$  17.1 Hz, H-1*trans*) 5.47 (da, 1 H, H-9*trans*), 5.38 (da, 1 H, H-9*cis*), 5.24 (dd, 1 H,  $J_{1cis,2}$  10.4 Hz, H-1*cis*), 4.67 and 4.49 (2d, 2 H,  $J$  7.3 Hz, OCH<sub>2</sub>O), 4.60 (s, 1 H, H-4), 4.33 (dd, 1 H,  $J_{5,6}$  3.1 Hz, H-6), 3.85 (d, 1 H, H-5), 3.50 (s, 3 H, OMe MTPA), 3.35 (s, 3 H, OMe MEM), 1.47 y 1.30 (2s, 6 H, CMe<sub>2</sub>).

En segundo lugar se obtiene **167** (19 mg) como un sirupo incoloro.

**Datos de RMN:**

<sup>1</sup>H (400 MHz, *inter alia*): δ 5.98 (dd, 1 H,  $J_{1cis,2}$  10.5,  $J_{1trans,2}$  17.1 Hz, H-2) 5.94 (dd, 1 H, H-7), 5.80 (ddd, 1 H,  $J_{7,8}$  6.1 Hz, H-8), 5.67 (dd, 1 H,  $J_{1cis,1trans}$  1.5 Hz, H-1*trans*), 5.30 (d, 1 H,  $J_{8,9trans}$  17.0 Hz, H-9*trans*), 5.29 (dd, 1 H, H-1*cis*), 5.27 (d, 1 H,  $J_{8,9cis}$  10.6 Hz, H-9*cis*), 4.80 y 4.71 (2d, 2 H,  $J$  7.2 Hz, OCH<sub>2</sub>O), 4.55 (s, 1 H, H-4), 4.37 (dd, 1 H,  $J_{5,6}$  3.1,  $J_{6,7}$  9.1 Hz, H-6), 4.03 (d, 1 H, H-5), 3.65 (s, 3 H, OMe MTPA), 3.39 (s, 3 H, OMe MEM), 1.49 y 1.35 (2s, 6 H, CMe<sub>2</sub>).

Se obtiene también una mezcla de **166** y **167** (70 mg).

**4.4.2.9.- Preparación de los esteres S-MTPA de 165a,b**

Los alcoholes **165a,b** (130 mg, 0.29 mmol) se disuelven en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (5 mL), se añade S-MTPA (247 mg, 1.05 mmol), DCC (217 mg, 1.05 mmol) y DMAP (45 mg, 0.37 mmol). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se manipula como se indica en el apartado anterior para dar en primer lugar **168** (70 mg) como un sirupo incoloro.

**Datos de RMN:**

$^1\text{H}$  (400 MHz, *inter alia*):  $\delta$  5.96 (dd, 1 H, H-2), 5.90 (ddd, 1 H,  $J_{7,8}$  6.8,  $J_{8,9cis}$  10.5,  $J_{8,9trans}$  17.3 Hz, H-8), 5.76 (ta, 1 H, H-7), 5.62 (dd, 1 H,  $J_{1cis,1trans}$  1.4,  $J_{1trans,2}$  17.1 Hz, H-1*trans*) 5.38 (d, 1 H, H-9*trans*), 5.32 (da, 1 H, H-9*cis*), 5.27 (dd, 1 H,  $J_{1cis,2}$  10.5 Hz, H-1*cis*), 4.75 y 4.65 (2d, 2 H,  $J$  7.2 Hz, OCH<sub>2</sub>O), 4.60 (s, 1 H, H-4), 4.39 (dd, 1 H,  $J_{5,6}$  3.0,  $J_{6,7}$  8.6 Hz, H-6), 4.05 (d, 1 H, H-5), 3.53 (s, 3 H, OMe MTPA), 3.37 (s, 3 H, OMe MEM), 1.51 y 1.34 (2s, 6 H, CMe<sub>2</sub>).

En segundo lugar se obtiene **169** (35 mg) como un sirupo incoloro.

**Datos de RMN:**

$^1\text{H}$  (400 MHz, *inter alia*):  $\delta$  5.99 (ta, 1 H, H-7), 5.97 (dd, 1 H, H-2), 5.95 (ddd, 1 H,  $J_{7,8}$  6.7,  $J_{8,9cis}$  10.4,  $J_{8,9trans}$  17.1 Hz, H-8), 5.70 (dd, 1 H,  $J_{1cis,1trans}$  1.3,  $J_{1trans,2}$  17.1 Hz, H-1*trans*), 5.53 (da, 1 H, H-9*trans*), 5.38 (da, 1 H, H-9*cis*), 5.29 (dd, 1 H,  $J_{1cis,2}$  10.5 Hz, H-1*cis*), 4.78 y 4.68 (2d, 2 H,  $J$  7.2 Hz, OCH<sub>2</sub>O), 4.52 (s, 1 H, H-4), 4.36 (dd, 1 H,  $J_{5,6}$  3.1,  $J_{6,7}$  8.7 Hz, H-6), 4.02 (d, 1 H, H-5), 3.54 (s, 3 H, OMe MTPA), 3.39 (s, 3 H, OMe MEM), 1.44 y 1.34 (2s, 6 H, CMe<sub>2</sub>).

Se obtiene también una mezcla de **168** y **169** (100 mg).

**4.4.2.10.- Benzoilación de 165a,b**

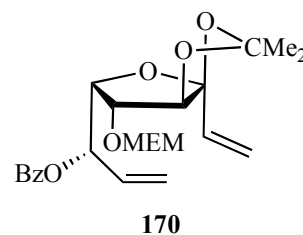
A una solución de **165ab** (2.44 g, 7.4 mmol), TEA (3.1 mL, 22.14 mmol) y DMAP (50 mg) en DCM seco (40 mL), se añade cloruro de benzoilo (1.72 mL, 14.8 mmol) gota a gota a temperatura ambiente. Pasadas 18 h la c.c.f. (éter) revela la presencia de dos compuestos de mayor movilidad. Se añade metanol (1 mL) y después de 30 min, la manipulación usual de la mezcla de reacción da un residuo que se somete a cromatografía flash (éter-hexano, 1:3) obteniéndose en primer lugar 7-*O*-benzoil-1,2,8,9-tetradesoxi-3,4-*O*-isopropilidén-5-*O*-metoxietoximetil- $\alpha$ -L-*gluco*-non-1,8-dien-3-ulo-3,6-furanosa (**170**, 1.92 g, 60%) como un sirupo incoloro.

$[\alpha]_D^{24}$  -15 (*c* 1.3)

**IR:**  $\nu_{\max}^{\text{film}}$  3092 (aromáticos), 1726 (Bz), 1374 (CMe<sub>2</sub>) y 714 cm<sup>-1</sup> (aromáticos).

**Datos de RMN:**

<sup>1</sup>H (300 MHz):  $\delta$  8.05 (d, 2 H<sub>orto</sub>, Bz), 7.57 (t, 1 H<sub>para</sub>, Bz), 7.44 (t, 2 H<sub>meta</sub>, Bz), 6.07 (ddd, 1 H,  $J_{7,8}$  5.6,  $J_{8,9\text{cis}}$  10.6,  $J_{8,9\text{trans}}$  17.3 Hz, H-8), 5.98 (dd, 1 H,  $J_{1\text{cis},2}$  10.4,  $J_{1\text{trans},2}$  17.1 Hz, H-2), 5.75 (dda, 1 H, H-7), 5.63 (dd, 1 H,  $J_{\text{gem}}$  1.5 Hz, H-1<sub>trans</sub>), 5.39 (da, 1 H, H-9<sub>trans</sub>), 5.28 (m, 2 H, H-1<sub>cis,9cis</sub>), 4.70 y 4.54 (2d, 1 H,  $J$  7.2 Hz, OCH<sub>2</sub>O), 4.49 (dd, 1 H,  $J_{6,7}$  9.2 Hz, H-6), 4.47 (s, 1 H, H-4), 4.20 (d, 1 H,  $J_{5,6}$  3.0 Hz, H-5), 3.62, 3.44 y 3.28 (3 m, 4 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 3.21 (s, 3 H, OMe), 1.55 y 1.34 (2s, 6 H, CMe<sub>2</sub>).



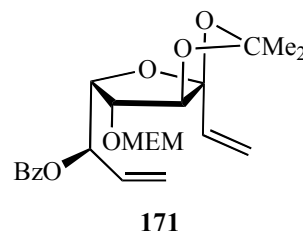
<sup>13</sup>C:  $\delta$  164.92 (PhCO), 135.95 (C-2), 134.19 (C-8), 133.29, 129.97, 129.72 y 128.57 (PhCO), 117.89 y 117.42 (C-1,9), 113.01 y 111.82 (C-3, CMe<sub>2</sub>), 95.69 (OCH<sub>2</sub>O), 85.84, 81.88, 80.92 y 71.44 (C-4,5,6,7), 71.48 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe), 67.53 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe), 58.97 (OMe), 27.20 y 26.21 (CMe<sub>2</sub>).

**EM:**  $m/z$  457.1835 [M<sup>+</sup>+Na]. Calculado para C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>O<sub>8</sub>Na 457.1838 (desviación +0.8 ppm).

En segundo lugar se obtiene 7-*O*-benzoil-1,2,8,9-tetradesoxi-3,4-*O*-isopropilidén-5-*O*-metoxietoximetil- $\beta$ -D-*ido*-non-1,8-dien-3-ulo-3,6-furanosa (**171**, 0.96 g, 30%) como un sirupo incoloro.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} +34$  ( $c$  1.1)

**IR:**  $\nu_{\max}^{\text{film}}$  3029 (aromáticos), 1723 (Bz), 1374 (CMe<sub>2</sub>) y 713 cm<sup>-1</sup> (aromáticos).



**Datos de RMN:**

<sup>1</sup>H (300 MHz):  $\delta$  8.07 (d, 2 H<sub>orto</sub>, Bz), 7.53 (t, 1 H<sub>para</sub>, Bz), 7.40 (t, 2 H<sub>meta</sub>, Bz), 5.96 (dd, 1 H,  $J_{1\text{cis},2}$  10.5,  $J_{1\text{trans},2}$  17.0 Hz, H-2), 5.99-5.85 (m, 2 H, H-7,8), 5.65 (dd, 1 H,  $J_{\text{gem}}$  1.2 Hz, H-1<sub>trans</sub>), 5.46 (da, 1 H,  $J_{8,9\text{trans}}$  17.1 Hz, H-9<sub>trans</sub>), 5.30-5.25 (m, 2 H, H-1<sub>cis,9cis</sub>), 4.81 y 4.72 (2d,  $J$  7.2 Hz, OCH<sub>2</sub>O), 4.54 (s, 1 H, H-4), 4.48 (dd, 1 H,  $J_{6,7}$  8.5 Hz, H-6), 4.08 (d, 1 H,  $J_{5,6}$

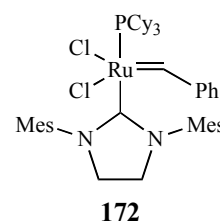
3.1 Hz, H-5), 3.77, 3.64 y 3.54 (3m, 4 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 3.38 (s, 3 H, OMe), 1.55 y 1.34 (2s, 6 H, CMe<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C: δ 165.73 (PhCO), 135.99 (C-2), 132.54 (C-8), 133.91, 130.51, 129.93 y 128.29 (PhCO), 119.01 y 117.61 (C-1,9), 112.99 y 111.73 (C-3, CMe<sub>2</sub>), 96.28 (OCH<sub>2</sub>O), 85.95, 82.43, 81.95 y 73.46 (C-4,5,6,7), 71.70 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe), 67.91 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe), 58.18 (OMe), 27.24 y 26.33 (CMe<sub>2</sub>).

**EM:** *m/z* 457.1840 [M<sup>+</sup>+Na]. Calculado para C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>O<sub>8</sub>Na 457.1838 (desviación -0.4 ppm).

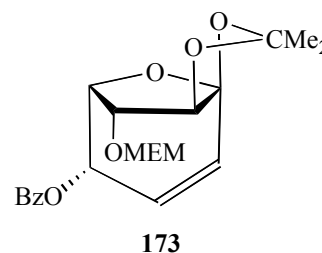
#### 4.4.2.11.- Reacción de metátesis con cierre de anillo en 170

Una solución de **170** (106 mg, 0.24 mmol) en DCM seco (1 mL) bajo Ar se trata con el catalizador de Grubbs **172** (20 mg, 25 μmol, 10%). La mezcla se calienta en un microondas a 70 °C durante 50 min en un tubo sellado. La c.c.f. (éter-hexano, 3:1) indica la presencia de un compuesto de ligera menor movilidad. La mezcla de reacción se soporta en silicagel y se cromatografía en columna (éter-hexano 1:3) para dar (1*S*,4*S*,5*S*,6*R*,7*S*)-4-benzoiloxi-1,7-isopropilidéndioxi-6-(2-metoxietoximetoxi)-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-2-eno (**173**, 90 mg, 90%) como un sirupo incoloro.



[α]<sub>D</sub><sup>23</sup> +76 (*c* 0.7)

**IR:** ν<sub>max</sub><sup>film</sup> 1716 (Bz), 1382 y 1373 (CMe<sub>2</sub>) y 713 cm<sup>-1</sup> (aromáticos).



#### Datos de RMN:

<sup>1</sup>H (300 MHz): δ 8.05 (d, 2 H<sub>orto</sub>, Bz), 7.57 (t, 1 H<sub>para</sub>, Bz), 7.44 (t, 2 H<sub>meta</sub>, Bz), 6.41 (dd, 1 H, *J*<sub>2,3</sub> 9.9, *J*<sub>2,4</sub> 1.5 Hz, H-2), 6.02 (ddd, 1 H, *J*<sub>3,4</sub> 3.6, *J*<sub>3,5</sub> 1.7 Hz, H-3), 5.46 (dd, 1 H, H-4), 4.89 (dd, 1 H, *J*<sub>5,6</sub> 7.5 Hz, H-5), 4.87 y 4.84 (2d, *J* 6.9 Hz, OCH<sub>2</sub>O), 4.50 (dd, 1 H, *J*<sub>6,7</sub> 0.9 Hz, H-6), 4.25 (d, 1 H, H-7), 3.82-3.71 (m, 2 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe), 3.50 (t, 2 H, *J* 4.6 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe), 3.53 (s, 3 H, OMe), 1.58 y 1.42 (2s, 6 H, CMe<sub>2</sub>).



$^{13}\text{C}$ :  $\delta$  166.01 (PhCO), 133.75 (C-2), 133.28, 129.93 y 128.43 (*PhCO*), 117.25 (CMe<sub>2</sub>), 107.83 (C-3), 95.83 (OCH<sub>2</sub>O), 88.27 (C-7), 80.17 (C-5), 78.99 (C-6), 71.78 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe), 67.79 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe), 64.33 (C-4), 59.09 (OMe), 28.34 y 27.17 (CMe<sub>2</sub>).

**EM:**  $m/z$  429.1524 [M<sup>+</sup>+Na]. Calculado para C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>O<sub>8</sub>Na 429.1525 (desviación +0.4 ppm).

#### 4.4.2.12.- Reacción de metátesis con cierre de anillo en 171

Una solución de **171** (87 mg, 0.2 mmol) en DCM seco (2 mL) bajo Ar, se trata, como en el apartado anterior, con el mismo catalizador **172** (18 mg, 21.2  $\mu$  mol, 10%) para dar (1*S*,4*R*,5*S*,6*R*,7*S*)-4-benzoiloxi-1,7-isopropilidéndioxi-6-(2-metoxietoximetoxi)-8-oxabicyclo [3.2.1]oct-2-eno (**174**, 50 mg, 62%) como un sirupo incoloro.

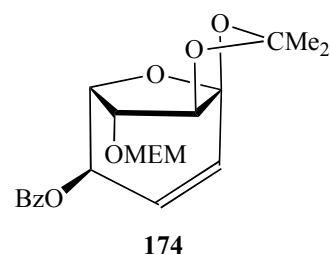
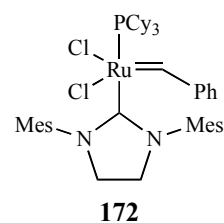
$[\alpha]_{\text{D}}^{24}$  -29.4 ( $c$  0.7)

**IR:**  $\nu_{\text{max}}^{\text{film}}$  1718 (Bz), 1382 y 1373 (CMe<sub>2</sub>) y 713 cm<sup>-1</sup> (aromáticos).

#### Datos de RMN:

$^1\text{H}$  (300 MHz):  $\delta$  8.02 (d, 2 H *orto*, Bz), 7.55 (t, 1 H *para*, Bz), 7.42 (t, 2 H *meta*, Bz), 6.21 (dd, 1 H,  $J_{2,3}$  9.8,  $J_{2,4}$  1.5 Hz, H-2), 6.01-5.92 (m, 1 H, H-3,4), 5.16 (dt, 1 H,  $J_{4,5} = J_{5,6} = 6.9$  Hz, H-5), 4.65 y 4.60 (2d, 2 H,  $J$  6.8 Hz, OCH<sub>2</sub>O), 4.50 (dd, 1 H,  $J_{6,7}$  0.9 Hz, H-6), 4.25 (d, 1 H, H-7), 3.82-3.71 (m, 2 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe), 3.50 (t, 2 H,  $J$  4.6 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe), 3.53 (s, 3 H, OMe), 1.58 y 1.42 (2s, 6 H, CMe<sub>2</sub>).

$^{13}\text{C}$ :  $\delta$  166.01 (PhCO), 133.75 (C-2), 133.28, 129.93 y 128.43 (*PhCO*), 117.25 (CMe<sub>2</sub>), 107.83 (C-3), 95.83 (OCH<sub>2</sub>O), 88.27 (C-7), 80.17 (C-5), 78.99 (C-6), 71.78 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe), 67.79 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe), 64.33 (C-4), 59.09 (OMe), 28.34 y 27.17 (CMe<sub>2</sub>).



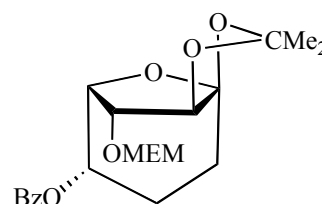
**EM:**  $m/z$  429.1524 [ $M^+$ +Na]. Calculado para  $C_{21}H_{26}O_8Na$  429.1525 (desviación +0.4 ppm).

#### 4.4.2.13.- Síntesis de (1*S*,4*S*,5*S*,6*R*,7*S*)-4-benzoiloxi-1,7-isopropilidéndioxi-6-(2-metoxietoximetoxi)-8-oxabicyclo[3.2.1]octano (175)

Una solución de **173** (450 mg, 1.11 mmol) en metanol (8 mL) se hidrogena a presión atmosférica sobre Pd-C 10% (90 mg) a temperatura ambiente durante 4 h. La c.c.f. (éter-hexano, 3:1) revela la presencia de producto de ligera menor movilidad. La mezcla de reacción se filtra y el catalizador se lava con metanol, el filtrado junto con las aguas de lavado se concentran. La cromatografía en columna (éter) del residuo da **175** (412 mg, 91%) como un sirupo incoloro.

$[\alpha]_D^{24} +10.4$  ( $c$  2.5)

**IR:**  $\nu_{\max}^{\text{film}}$  1716 (Bz), 1383 y 1375 ( $CMe_2$ ) y  $712\text{ cm}^{-1}$  (aromáticos).



**175**

#### Datos de RMN:

$^1H$  (300 MHz):  $\delta$  8.10 (d, 2 H<sub>orto</sub>, Bz), 7.55 (t, 1 H<sub>para</sub>, Bz), 7.42 (t, 2 H<sub>meta</sub>, Bz), 5.10 (dt, 1 H, H-4), 4.87 y 4.81 (2d, 2 H,  $J$  6.8 Hz,  $OCH_2O$ ), 4.75 (dt, 1 H,  $J_{4,5} = J_{3,5} = 1.6$ ,  $J_{5,6}$  7.2 Hz, H-5), 4.45 (d, 1 H,  $J_{6,7}$  1.4 Hz, H-7), 4.41 (dd, 1 H, H-6), 3.72 y 3.59 (2dd, 4 H,  $OCH_2CH_2OMe$ ), 3.38 (s, 3 H, OMe), 2.42 (dt, 1 H,  $J$  11.9,  $J$  7.6 Hz, H-2), 2.28-2.07 (m, 2 H, H-3,3'), 1.76 (ddd, 1 H,  $J$  2.0,  $J$  5.4,  $J$  12.6 Hz, H-2'), 1.57 y 1.39 (2s, 6 H,  $CMe_2$ ).

$^{13}C$ :  $\delta$  166.07 (PhCO), 133.09, 130.40, 129.89 y 128.38 (PhCO), 116.12 ( $CMe_2$ ), 111.20 (C-1), 96.03 ( $OCH_2O$ ), 86.97 (C-7), 81.28 (C-6), 80.39 (C-5), 71.81 ( $OCH_2CH_2OMe$ ), 67.88 ( $OCH_2CH_2OMe$ ), 66.98 (C-4), 59.12 (OMe), 28.51 y 27.45 ( $CMe_2$ ), 27.94 (C-2) y 25.56 (C-3).

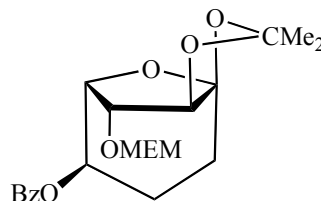
**EM:**  $m/z$  431.1679 [ $M^+$ +Na]. Calculado para  $C_{21}H_{28}O_8Na$  431.1682 (desviación +0.7 ppm).

#### 4.4.2.14.- Síntesis de (1*S*,4*R*,5*S*,6*R*,7*S*)-4-benzoiloxi-1,7-isopropilidéndioxi-6-(2-metoxietoximetoxi)-8-oxabicyclo[3.2.1]octano (176)

La hidrogenación de **174** (133 mg, 0.33 mmol) en metanol (5 mL) sobre Pd-C 10% (30 mg) como en el apartado anterior da **176** (123 mg, 92%) como un sirupo incoloro.

$[\alpha]_D^{25}$  -7;  $[\alpha]_{405}^{25}$  -37 (*c* 0.6)

**IR:**  $\nu_{\max}^{\text{film}}$  1716 (Bz), 1382 y 1373 (CMe<sub>2</sub>) y 714 cm<sup>-1</sup> (aromáticos).



**176**

#### Datos de RMN:

<sup>1</sup>H (400 MHz):  $\delta$  8.01 (d, 2 H<sub>orto</sub>, Bz), 7.55 (t, 1 H<sub>para</sub>, Bz), 7.42 (t, 2 H<sub>meta</sub>, Bz), 5.19 (dt, 1 H, H-4), 4.82 y 4.77 (2d, 2 H, *J* 6.4 Hz, OCH<sub>2</sub>O), 4.74 (t, 1 H, *J*<sub>4,5</sub> = *J*<sub>5,6</sub> = 5.0 Hz, H-5), 4.58 (d, 1 H, H-6), 4.49 (s, 1 H, H-7), 3.79-3.60 (m, 2 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe), 3.49 (t, 2 H, *J* 4.5 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe), 3.35 (s, 3 H, OMe), 2.35-2.24 (m, 2 H, H-2,3), 2.09-1.98 (m, 1 H, H-3'), 1.95-1.90 (m, 1 H, H-2'), 1.56 y 1.39 (2s, 6 H, CMe<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C:  $\delta$  166.03 (PhCO), 133.26, 130.38, 129.81 y 128.56 (PhCO), 116.27 (CMe<sub>2</sub>), 111.60 (C-1), 95.52 (OCH<sub>2</sub>O), 87.86 (C-7), 82.09 (C-6), 77.11 (C-5), 71.87 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe), 70.41 (C-4), 67.61 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe), 59.22 (OMe), 30.39 (C-2), 28.51 y 27.56 (CMe<sub>2</sub>) y 24.97 (C-3).

**EM:** *m/z* 431.1680 [M<sup>+</sup>+Na]. Calculado para C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>O<sub>8</sub>Na 431.1682 (desviación +0.4 ppm).

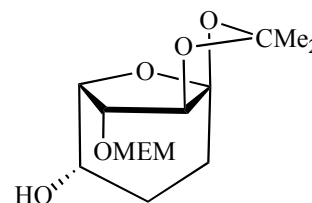
#### 4.4.2.15.- Síntesis de (1*S*,4*S*,5*S*,6*R*,7*S*)-4-hidroxi-1,7-isopropilidéndioxi-6-(2-metoxietoximetoxi)-8-oxabicyclo[3.2.1]octano (177)

A una solución de **175** (400 mg, 1 mmol) en MeOH anhidro (3 mL) se añade MeONa 2 M en MeOH (1 mL) y la mezcla se deja estar a t.a. durante 5 h. La c.c.f. (éter-hexano, 6:1) revela la presencia de un compuesto de menor movilidad. La mezcla de reacción se neutraliza con AcOH y se concentra. La

cromatografía (éter-hexano, 1:2 → éter) del residuo da **177** (250 mg, 84%) como un sirupo incoloro.

$[\alpha]_D^{24} -9$  (*c* 2.2)

**IR:**  $\nu_{\max}^{\text{film}}$  3475 (OH), 1381 y 1372  $\text{cm}^{-1}$  (CMe<sub>2</sub>).



**177**

**Datos de RMN:**

<sup>1</sup>H (400 MHz):  $\delta$  4.83 y 4.78 (2d, 2 H, *J* 6.8 Hz, OCH<sub>2</sub>O), 4.52 (bd, 1 H, *J*<sub>5,6</sub> 7.0 Hz, H-5), 4.39 (s, 1 H, H-7), 4.38 (d, 1 H, H-6), 3.72 (m, 3 H, H-4, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe), 3.57 (t, 2 H, *J* 4.6 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe), 3.40 (s, 3 H, OMe), 2.29 (dt, 1 H, *J* 12.6, *J* 7.3 Hz, H-2), 2.02-1.90 (m, 2 H, H-3,3'), 1.70 (ddd, 1 H, *J* 2.0, *J* 4.8, *J* 12.9 Hz, H-2'), 1.56 y 1.38 (2s, 6 H, CMe<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C:  $\delta$  115.97 (CMe<sub>2</sub>), 111.43 (C-1), 95.95 (OCH<sub>2</sub>O), 86.75 (C-7), 82.90 (C-6), 80.97 (C-5), 71.76 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe), 67.77 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe), 64.12 (C-4), 59.16 (OMe), 28.40 y 27.33 (CMe<sub>2</sub>), 27.60 (C-2) y 27.41 (C-3). Mass spectrum (LSIMS): *m/z*: 327.1419 (M<sup>+</sup>+Na) fo

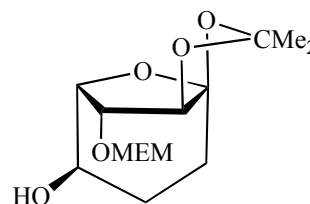
**EM:** *m/z* 327.1419 [M<sup>+</sup>+Na]. Calculado para C<sub>14</sub>H<sub>24</sub>O<sub>7</sub>Na 327.1420 (desviación +0.2 ppm).

**4.4.2.16.- Síntesis de (1*S*,4*R*,5*S*,6*R*,7*S*)-4-hidroxi-1,7-isopropilidéndioxi-6-(2-metoxietoximetoxi)-8-oxabicyclo[3.2.1]octano (178)**

El compuesto **176** (94 mg, 0.2 mmol) en MeOH anhidro (1.5 mL) se desbenzoila con MeONa 2 M en MeOH (0.5 mL) como en el apartado anterior durante la noche. Después de la manipulación de la mezcla de reacción y la cromatografía (éter-hexano, 1:2 → éter) del residuo se obtiene **178** (60 mg, 87%) como un sirupo incoloro.

$[\alpha]_D^{25} +21$  (*c* 1.7)

**IR:**  $\nu_{\max}^{\text{film}}$  3544 (OH), 1381 y 1371  $\text{cm}^{-1}$  (CMe<sub>2</sub>).



**178**

### Datos de RMN:

$^1\text{H}$  (400 MHz):  $\delta$  4.86 y 4.83 (2d, 2 H,  $J$  5.6 Hz,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 4.55 (d, 1 H,  $J_{5,6}$  5.2 Hz, H-6), 4.52 (dd, 1 H,  $J_{4,5}$  3.2 Hz, H-5), 4.44 (s, 1 H, H-7), 3.79 (dt, 1 H,  $J$  4 y  $J$  8.4 Hz, H-4), 3.74 (t, 2 H,  $J$  3.6 Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$ ), 3.57 (m, 2 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$ ), 3.38 (s, 3 H, OMe), 2.26-2.19 (m, 1 H, H-3), 2.15 (dd, 1 H,  $J$  4.8,  $J$  10.4 Hz, H-2), 1.82 (dd, 1 H,  $J$  4.8,  $J$  10.4 Hz, H-2'), 1.67 (ddd, 1 H,  $J$  4.8,  $J$  10.4,  $J$  14.8 Hz, H-3'), 1.52 y 1.36 (2s, 6 H,  $\text{CMe}_2$ ).

$^{13}\text{C}$ :  $\delta$  115.99 ( $\text{CMe}_2$ ), 111.92 (C-1), 96.23 ( $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 87.21 (C-7), 84.35 (C-6), 77.25 (C-5), 71.90 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$ ), 69.18 (C-4), 68.33 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$ ), 59.28 (OMe), 30.37 (C-2), 29.51 (C-3), 28.51 y 27.56 ( $\text{CMe}_2$ ).

**EM:**  $m/z$  327.1420 [ $\text{M}^+\text{Na}$ ]. Calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}_7\text{Na}$  327.1420 (desviación +0.4 ppm).

#### 4.4.2.17.- Síntesis de (1*S*,4*S*,5*R*,6*R*,7*S*)-1,7-isopropilidéndioxi-4-metano sulfoniloxi-6-(2-metoxietoximetoxi)-8-oxabicyclo[3.2.1]octano (179)

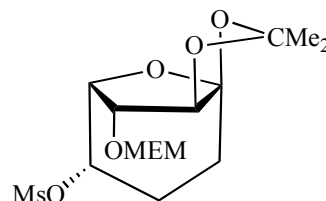
A una disolución de **177** (790 mg, 2.6 mmol) en DCM anhidro (6 mL) y bajo atmósfera de Ar, se añade TEA (0.9 mL, 6.5 mmol). A los diez minutos se añade CIMs (0.3 mL, 3.9 mmol) y se deja en agitación a t.a. durante 1 h. La c.c.f. (éter-hexano, 6:1) revela la desaparición del producto de partida y la aparición de un nuevo compuesto que presenta un  $R_f$  mayor. La mezcla se concentra y el residuo obtenido se cromatografía en columna (éter-hexano, 3:2) para dar **179** (940 mg, 95%) como un sirupo incoloro.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} +7$  ( $c$  0.7);  $[\alpha]_{405}^{25} +25$  ( $c$  0.2)

**IR:**  $\nu_{\text{max}}^{\text{film}}$  1371  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{CMe}_2$ ).

### Datos de RMN:

$^1\text{H}$  (400 MHz):  $\delta$  4.83 y 4.78 (2d, 2 H,  $J$  6.5 Hz,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 4.84-4.74 (m, 2 H, H-4,5), 4.39 (s, 1 H, H-7), 4.37 (d, 1 H,  $J_{5,6}$  7.4 Hz, H-6), 3.73 (t, 2 H,  $J$  4.5



179

Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe), 3.62-3.53 (m, 2 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe), 3.38 (s, 3 H, OMe), 3.07 (s, 3 H, Ms), 2.38 (dt, 1 H, *J* 5.9, *J* 13.0 Hz, H-2), 2.27-2.08 (m, 2 H, H-3,3'), 1.74 (dd, 1 H, *J* 5.4, *J* 12.9 Hz, H-2'), 1.55 y 1.38 (2s, 6 H, CMe<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C: δ 116.36 (CMe<sub>2</sub>), 111.07 (C-1), 96.25 (OCH<sub>2</sub>O), 86.65 (C-6), 81.29 y 80.59 (C-5,7), 73.12 (C-4), 71.77 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe), 68.04 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe), 59.14 (OMe), 39.01 (Ms), 28.43 y 27.39 (CMe<sub>2</sub>), 27.24 (C-2) y 26.44 (C-3).

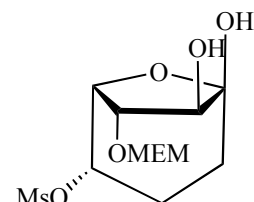
#### 4.4.2.18.- Síntesis de (1*R*,4*S*,5*R*,6*S*,7*S*)-1,7-dihidroxi-4-metanosulfoniloxi-6-(2-metoxietoximetoxi)-8-oxabicyclo[3.2.1]octano (180)

Una disolución de **179** (144 mg, 0.4 mmol) en HCl 1 N (12 mL) se deja en agitación a t.a. durante 4 h. La c.c.f. (éter-metanol, 10:1) revela la desaparición del producto de partida y la aparición de un nuevo compuesto que presenta un R<sub>f</sub> menor. La mezcla se neutraliza con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y se concentra. La cromatografía en columna (éter-metanol, 20:1) del residuo da **180** (104 mg, 81%) como un sólido cristalino.

**P. Fusión:** 87-90 °C (de éter-metanol)

[α]<sub>D</sub><sup>26</sup> -43 (c 0.8)

**IR:** ν<sub>max</sub><sup>KBr</sup> 3428 cm<sup>-1</sup> (OH).



**180**

#### Datos de RMN:

<sup>1</sup>H (300 MHz, MeOH-*d*<sub>4</sub>): δ 4.85 y 4.80 (2d, 2 H, *J* 6.6 Hz, OCH<sub>2</sub>O), 4.68 (m, 1 H, H-4), 4.46 (dt, 1 H, *J*<sub>3,5</sub> = *J*<sub>4,5</sub> = 2.0, *J*<sub>5,6</sub> 7.7 Hz, H-5), 4.18 (dd, 1 H, *J*<sub>6,7</sub> 2.3 Hz, H-6), 3.92 (d, 1 H, H-7), 3.78-3.72 (m, 2 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe), 3.58 (t, 2 H, *J* 4.5 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe), 3.37 (s, 3 H, OMe), 3.11 (s, 3 H, Ms), 2.22-2.01 (m, 3 H, H-2,3,3') y 1.67 (dd, 1 H, *J* 5.9, *J* 12.5 Hz, H-2').

<sup>13</sup>C: δ 102.29 (C-1), 97.16 (OCH<sub>2</sub>O), 86.24 (C-6), 76.93 (C-5,7), 75.53 (C-4), 72.88 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe), 68.62 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe), 59.10 (OMe), 38.58 (Ms), 30.82 (C-2) y 25.31 (C-3).

Anal. Elem.: para C<sub>12</sub>H<sub>22</sub>O<sub>9</sub>S

|     | Calculado | Encontrado |
|-----|-----------|------------|
| % C | 42.10     | 42.05      |
| % H | 6.48      | 6.69       |
| % S | 9.37      | 9.36       |

#### 4.4.2.19.- Síntesis de 9-azido-1,2,7,8,9-pentadesoxi-3,4-O-isopropilidén-5-O-metoxietoximetil- $\alpha$ -L-xilo-non-1,7-dien-3-ulo-3,6-furanosa (181)

A una solución fría (agua-hielo) de **165a,b** (130 mg, 0.4 mmol) en THF anhidro (2 mL) se añade consecutivamente, bajo Ar, Ph<sub>3</sub>P (108 mg, 0.4 mmol), una solución de DEAD al 40% en tolueno seco (0.19 mL, 0.4 mmol) y después de 10 min DPPA (108  $\mu$ L, 0.5 mmol). La mezcla de reacción se deja a t.a. durante 24 h. La c.c.f. (éter-hexano, 3:1) revela la presencia de un nuevo compuesto de mayor movilidad. La mezcla se concentra y el residuo obtenido se cromatografía en columna (éter-hexano, 1:3) para dar **181** (107 mg, 76%) como un sirupo incoloro.

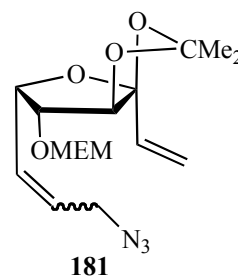
$[\alpha]_D^{24} +9.5$  (c 2)

IR:  $\nu_{\text{max}}^{\text{film}}$  2102 cm<sup>-1</sup> (N<sub>3</sub>).

#### Datos de RMN:

<sup>1</sup>H (300 MHz):  $\delta$  6.00 (dd, 1 H,  $J_{1\text{cis},2}$  10.5,  $J_{1\text{trans},2}$  17.1 Hz, H-2), 5.93-5.90 (m, 2 H, H-7,8), 5.64 (dd, 1 H,  $J_{1\text{cis},1\text{trans}}$  1.6 Hz, H-1 $\text{trans}$ ), 5.27 (dd, 1 H, H-1 $\text{cis}$ ), 4.84-4.76 (m, 1 H, H-6), 4.77 y 4.70 (2d, 2 H,  $J$  7.1 Hz, OCH<sub>2</sub>O), 4.44 (s, 1 H, H-4), 4.12 (d, 1 H,  $J_{5,6}$  3.1 Hz, H-5), 3.80 (m, 2 H, H-9,9'), 3.72-3.60 (m, 2 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe), 3.52 (t, 2 H,  $J$  4.5 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe), 3.37 (s, 3 H, OMe), 1.53 y 1.34 (2s, 6 H, CMe<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C:  $\delta$  136.20 (C-2), 129.06 y 127.66 (C-7,8), 117.23 (C-1), 112.53 (CMe<sub>2</sub>), 111.72 (C-3), 95.20 (OCH<sub>2</sub>O), 86.55, 82.20 y 80.85 (C-4,5,6), 71.70 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe), 67.46 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe), 59.16 (OMe), 52.31 (C-9), 27.18 y 26.25 (CMe<sub>2</sub>).



**EM:**  $m/z$  378.1642 [ $M^+Na$ ]. Calculado para  $C_{16}H_{25}N_3O_6Na$  378.1641 (desviación -0.2 ppm).

#### 4.4.2.20.- Síntesis de (1*S*,5*S*,6*R*,7*S*)-1,7-isopropilidéndioxi-6-(2-metoxietoxi metoxi)-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-3-eno (**182**)

A una solución fría (agua-hielo) de **177** (77 mg, 0.25 mmol) en THF anhidro (2 mL) se añade consecutivamente, bajo Ar,  $Ph_3P$  (72 mg, 0.27 mmol), una solución de DEAD al 40% en tolueno seco (0.13 mL, 0.3 mmol) y después de 25 min DPPA (70  $\mu$ L, 0.33 mmol). La mezcla de reacción se deja a t.a. durante 24 h. La c.c.f. (éter-hexano, 6:1) revela la presencia de un nuevo compuesto de mayor movilidad. La mezcla se concentra y el residuo obtenido se cromatografía en columna (éter-hexano, 1:2  $\rightarrow$  éter-hexano, 2:1) para dar **182** (36 mg, 50%) como un sirupo incoloro.

$[\alpha]_D^{24}$  -112;  $[\alpha]_{405}^{24}$  -137 ( $c$  1)

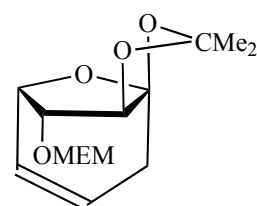
**IR:**  $\nu_{max}^{film}$  1383 y 1372  $cm^{-1}$  ( $CMe_2$ ).

#### Datos de RMN:

$^1H$  (400 MHz):  $\delta$  5.93 (ddt, 1 H,  $J_{3,4}$  9.6 Hz, H-4), 5.81 (ddd, 1 H,  $J_{2,3}$  2.2,  $J_{2',3}$  4.4 Hz, H-3), 4.84 y 4.78 (2d, 2 H,  $J$  6.9 Hz,  $OCH_2O$ ), 4.74 (dd, 1 H,  $J_{4,5}$  4.6,  $J_{5,6}$  5.6 Hz, H-5), 4.36 (d, 1 H,  $J_{6,7}$  2.3 Hz, H-7), 4.34 (dd, 1 H, H-6), 3.78-3.67 (m, 2 H,  $OCH_2CH_2OMe$ ), 3.57 (t, 2 H,  $J$  4.5 Hz,  $OCH_2CH_2OMe$ ), 3.39 (s, 3 H, OMe), 2.94 (dt, 1 H,  $J_{2,4}$  2.0,  $J_{2,2'}$  17.4 Hz, H-2), 2.20 (ddd, 1 H,  $J_{2',4}$  1.6 Hz, H-2'), 1.60 y 1.42 (2s, 6 H,  $CMe_2$ ).

$^{13}C$ :  $\delta$  129.66 (C-4), 126.26 (C-3), 116.03 (C-1), 110.14 ( $CMe_2$ ), 95.76 ( $OCH_2O$ ), 89.78 (C-7), 88.35 (C-6), 76.89 (C-5), 71.72 ( $OCH_2CH_2OMe$ ), 67.61 ( $OCH_2CH_2OMe$ ), 59.12 (OMe), 34.95 (C-2), 28.54 y 27.78 ( $CMe_2$ ).

**EM:**  $m/z$  309.1313 [ $M^+Na$ ]. Calculado para  $C_{14}H_{22}O_6Na$  309.1314 (desviación +0.2 ppm).



**182**



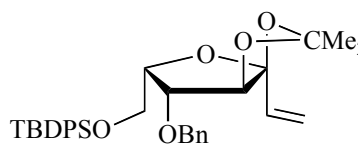
#### 4.4.3.- SÍNTESIS DE CALISTEGINAS. RUTA B

##### 4.4.3.1.- Síntesis de 5-O-bencil-7-O-*terc*-butildifenilsilil-1,2-didesoxi-3,4-O-isopropilidén- $\alpha$ -L-xilo-hept-1-en-3-ulo-3,6-furanosa (183)

A una solución de **161** en  $\alpha,\alpha,\alpha$ -trifluorotolueno (7 mL), se añade triflato de 2-benciloxi-1-metilpiridinio (1.6 g, 4.6 mmol) y óxido de magnesio (180 mg, 4.46 mmol) y se calienta a 90 °C durante 24 h. La c.c.f. (éter-hexano, 1:3) revela la presencia del producto de partida y de un nuevo producto con  $R_f$  mayor. La mezcla de reacción se filtra y el sólido se lava con DCM, el filtrado se concentra y el residuo obtenido se disuelve en DCM, se lava con salmuera y se concentra. La cromatografía en columna (éter-hexano,1:20) del residuo obtenido da **183** (364 mg, 72%) como un sirupo incoloro y se recupera 570 mg de producto de partida.

$[\alpha]_D^{25} +20.1$  ( $c$  1.9)

**IR:**  $\nu_{\max}^{\text{film}}$  3071 (aromáticos) y 1373  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{CMe}_2$ )



**183**

#### Datos de RMN:

$^1\text{H}$  (400 MHz):  $\delta$  7.71-7.30 (m, 15 H, 3Ph), 6.01 (dd, 1 H,  $J_{1\text{cis},2}$  10.5,  $J_{1\text{trans},2}$  17.1 Hz, H-2), 5.61 (dd, 1 H,  $J_{\text{gem}}$  1.5 Hz, H-1 $\text{trans}$ ), 5.26 (dd, 1 H, H-1 $\text{cis}$ ), 4.72 y 4.63 (2d, 2 H,  $J$  11.9 Hz,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4.47 (m, 1 H, H-6), 4.43 (s, 1 H, H-4), 4.13 (d, 1 H,  $J_{5,6}$  3.1 Hz, H-5), 4.10 (dd, 1 H,  $J_{6,7}$  8.4 Hz, H-7), 3.97 (dd, 1 H,  $J_{6,7'}$  5.2,  $J_{7,7'}$  9.8 Hz, H-7'), 1.58 y 1.39 (2s, 6 H,  $\text{CMe}_2$ ) y 1.10 (s, 9 H,  $\text{CMe}_3$ ).

$^{13}\text{C}$  (100 MHz):  $\delta$  137.98, 133.47 y 133.36 (3Ph *ipso*), 136.28 (C-2), 135.68, 129.77, 129.69, 128.44, 121.73 y 121.35 (Ph), 117.02 (C-1), 112.77 y 111.68 (C-3,  $\text{CMe}_2$ ), 85.50, 81.87 y 81.40 (C-4,5,6), 72.10 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 60.5 (C-7), 27.22 y 26.31 ( $\text{CMe}_2$ ), 26.92 ( $\text{CMe}_3$ ) y 19.27 ( $\text{CMe}_3$ ).

**Anal. Elem.:** para C<sub>33</sub>H<sub>40</sub>O<sub>5</sub>Si (544.75)

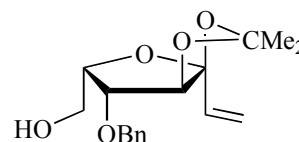
|     | Calculado | Encontrado |
|-----|-----------|------------|
| % C | 72.76     | 71.37      |
| % H | 7.40      | 6.92       |

#### 4.4.3.2.- Síntesis de 5-*O*-bencil-1,2-didesoxi-3,4-*O*-isopropilidén- $\alpha$ -L-xilo-hept-1-en-3-ulo-3,6-furanosa (185)

A una solución de **183** (1.04 g, 1.84 mmol) en THF (8 mL) se añade TBAF.3H<sub>2</sub>O (694 mg, 2.20 mmol) y se deja en agitación durante 18 h. La c.c.f. (éter-hexano, 3:1) revela la ausencia del producto de partida y la presencia de un nuevo compuesto con menor movilidad. La mezcla de reacción se concentra y el residuo obtenido se disuelve en DCM, se lava con H<sub>2</sub>O y se concentra hasta un nuevo residuo que se cromatografía en columna (éter-hexano, 1:1) para dar **185** (412 mg, 73%) que se presenta como un sirupo incoloro.

$[\alpha]_D^{25} +58.6$  (*c* 1.1)

**IR:**  $\nu_{\max}^{\text{film}}$  3469 (OH), 3031 (aromáticos) y 1374 cm<sup>-1</sup> (CMe<sub>2</sub>).



**185**

#### Datos de RMN:

<sup>1</sup>H (400 MHz):  $\delta$  7.40-7.32 (m, 5 H, Ph), 6.06 (dd, 1 H,  $J_{1cis,2}$  10.5,  $J_{1trans,2}$  17.1 Hz, H-2), 5.69 (dd, 1 H,  $J_{gem}$  1.6 Hz, H-1*trans*), 5.32 (dd, 1 H, H-1*cis*), 4.74 y 4.51 (2d, 2 H,  $J$  12 Hz, CH<sub>2</sub>Ph), 4.47 (s, 1 H, H-4), 4.41 (m, 1 H, H-6), 4.05 (d, 1 H,  $J_{5,6}$  3.3 Hz, H-5), 4.00 (dd, 1 H,  $J_{7,7'}$  11.9,  $J_{6,7}$  5.7 Hz, H-7), 3.90 (dd, 1 H,  $J_{6,7'}$  4.9 Hz, H-7'), 1.56 y 1.40 (2s, 6 H, CMe<sub>2</sub>).

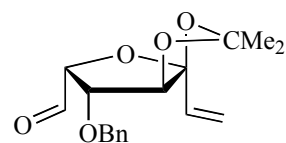
<sup>13</sup>C (100 MHz):  $\delta$  137.47 (Ph *ipso*), 136.38 (C-2), 128.87, 128.35 y 127.86 (Ph), 117.50 (C-1), 113.02 y 112.06 (C-3, CMe<sub>2</sub>), 85.67, 83.21 y 81.25 (C-4,5,6), 72.03 (CH<sub>2</sub>Ph), 61.37 (C-7), 27.41 y 26.58 (CMe<sub>2</sub>).

**EM:**  $m/z$  329.1365 [M<sup>+</sup>+Na]. Calculado para C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>O<sub>5</sub>Na 329.1365 (desviación -0.9 ppm).

#### 4.4.3.3.- Síntesis de la nitrona **189**

A una solución de **185** (536 mg, 1.75 mmol) en DCM anhidro (7 mL) se añade otra solución del peryodinano de Dess-Martin al 15% en DCM (4.4 mL, 2.1 mmol) a 0 °C y bajo atmósfera de Ar. La mezcla de reacción se deja en agitación a t.a. durante 18 h. La CGL (**B**) revela la ausencia del producto de partida (Tr = 6.30 min) y la presencia de un nuevo compuesto (Tr = 5.52 min). Se elimina el disolvente y el residuo obtenido se disuelve en Et<sub>2</sub>O, se enfría y se filtra. El filtrado se lava con NaHCO<sub>3</sub> al 10% y se concentra. El residuo obtenido se percola con éter para dar presumiblemente el aldehído **188** (522 mg, 98%), que se utiliza en la siguiente etapa.

**IR:**  $\nu_{\text{max}}^{\text{film}}$  3031 (aromáticos), 1740 (CO) y 1374 cm<sup>-1</sup> (CMe<sub>2</sub>).

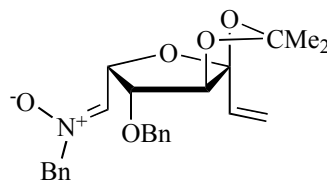


**188**

A una solución de BnNHOH·HCl (1.22 g, 7.68 mmol) y AcONa (637 mg, 7.68 mmol) en MeOH anhidro (35 mL) se añade TM 3 Å (1.3 g) y una solución de **188** (1.95 g, 6.40 mmol) en el mismo disolvente (10 mL), bajo atmósfera de Ar. La mezcla de reacción se deja en agitación durante 18 h. La c.c.f. (éter) revela la ausencia del producto de partida y la presencia de un nuevo compuesto con menor movilidad. Se elimina el disolvente y el residuo obtenido se cromatografía en columna (éter-hexano, 3:1) para dar **189** (1.87 g, 71%).

$[\alpha]_{\text{D}}^{26} +137$  (*c* 1.4)

**IR:**  $\nu_{\text{max}}^{\text{film}}$  3031 (aromáticos) y 1374 cm<sup>-1</sup> (CMe<sub>2</sub>).



**189**

**Datos de RMN:**

<sup>1</sup>H (400 MHz):  $\delta$  7.38-7.32 (m, 10 H, 2Ph), 6.94 (d, 1 H,  $J_{6,7}$  4.5 Hz, H-7), 6.05 (dd, 1 H,  $J_{1\text{cis},2}$  10.5,  $J_{1\text{trans},2}$  17.1 Hz, H-2), 5.65 (dd, 1 H,  $J_{\text{gem}}$  1.5 Hz, H-1<sub>trans</sub>), 5.39 (dda, 1 H, H-6), 5.31 (dd, 1 H, H-1<sub>cis</sub>), 4.92 y 4.85 (2d, 2 H,  $J$  13.6 Hz, OCH<sub>2</sub>Ph), 4.59 (d, 1 H,  $J_{5,6}$  3.1 Hz, H-5), 4.54 y 4.44 (2d, 2 H,  $J$  11.8 Hz, NCH<sub>2</sub>Ph), 4.43 (s, 1 H, H-4), 1.56 y 1.37 (2s, 6 H, CMe<sub>2</sub>).

$^{13}\text{C}$  (100 MHz):  $\delta$  138.01 y 132.45 (2Ph *ipso*), 136.41 (C-2), 136.02 (C-7), 129.29, 128.13, 127.87 y 127.35 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 117.40 (C-1), 112.86 y 112.35 (C-3,  $\text{CMe}_2$ ), 86.05, 82.92 y 78.92 (C-4,5,6), 72.58 ( $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 69.46 ( $\text{NCH}_2\text{Ph}$ ), 27.39 y 26.43 ( $\text{CMe}_2$ ).

**EM:**  $m/z$  432.1780 [ $\text{M}^+\text{Na}$ ]. Calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{NO}_5\text{Na}$  432.1784 (desviación +0.9 ppm).

#### 4.4.3.4.- Síntesis de 5-*O*-bencil-7-[(bencil)(hidroxi)amino]-1,2,7,8,9-pentadesoxi-3,4-*O*-isopropilidén- $\beta$ -D-ido- y $\alpha$ -L-gluco-non-1,8-dien-3-ulo-3,6-furanosa (**190a** y **190b**)

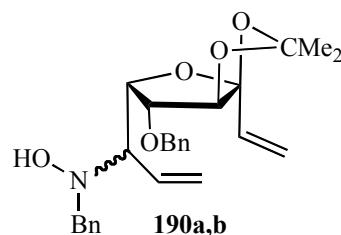
A una solución de **189** (935 mg, 2.3 mmol) en THF anhidro (11 mL) se añade bromuro de vinilmagnesio (4.7 mL, 3.3 mmol) a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  y bajo atmósfera de Ar. Al cabo de 2 horas la c.c.f. (éter) revela la ausencia del producto de partida mientras que otra c.c.f. (éter-hexano, 2:1) pone en evidencia la presencia de dos nuevos productos de mayor movilidad. Se añade MeOH (3 mL) y se deja agitando 1 hora. El crudo de reacción se concentra y el residuo obtenido se cromatografía en columna (éter-hexano, 1:2) para dar la mezcla de **190a** y **190b** (900 mg, 90%) en una proporción 2:1 (según muestra la  $^1\text{H}$ -RMN). Una nueva cromatografía en columna (éter-hexano, 1:4) de esta mezcla permite obtener en primer lugar **190a** (603 mg, 60%).

$[\alpha]_{\text{D}}^{26} +15.2$  ( $c$  0.1)

**IR:**  $\nu_{\text{max}}^{\text{film}}$  3467 (OH), 3030 (aromáticos) y  $1374\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{CMe}_2$ ).

#### Datos de RMN:

$^1\text{H}$  (400 MHz):  $\delta$  7.35-7.24 (m, 10 H, 2Ph), 6.16 (ddd, 1 H,  $J_{7,8}$  9.2,  $J_{8,9\text{cis}}$  10.2,  $J_{8,9\text{trans}}$  17.4 Hz, H-8), 6.00 (dd, 1 H,  $J_{1\text{cis},2}$  10.4,  $J_{1\text{trans},2}$  17.0 Hz, H-2), 5.61 (dd, 1 H,  $J_{\text{gem}}$  1.6 Hz, H-1*trans*), 5.47 (dd, 1 H,  $J_{\text{gem}}$  1.6 Hz, H-9*cis*), 5.35 (dd, 1 H, H-9*trans*), 5.24 (dd, 1 H, H-1*cis*), 4.70 y 4.62 (2d,  $J$  11.9 Hz,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.59 (dd, 1 H,  $J_{5,6}$  2.7,  $J_{6,7}$  9.4 Hz, H-6), 4.43 (sa, 1 H, OH), 4.39 (s, 1 H, H-4), 3.95 y 3.70 (2d, 2 H,  $J$  13.5 Hz,  $\text{NCH}_2\text{Ph}$ ), 4.14 (d, 1 H, H-5), 3.78 (t, 1 H, H-7), 1.50 y 1.34 (2s, 6 H,  $\text{CMe}_2$ ).



---

$^{13}\text{C}$  (100 MHz):  $\delta$  138.32 y 138.20 (2Ph *ipso*), 138.19 (C-2), 132.48 (C-8), 129.58, 128.61 128.50, 127.87, 127.54 y 127.43 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 121.41 (C-9), 117.08 (C-1), 112.73 y 111.69 (C-3,  $\text{CMe}_2$ ), 85.45 (C-4), 82.72 (C-5), 81.29 (C-6), 72.50 ( $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 67.34 (C-7), 62.14 ( $\text{NCH}_2\text{Ph}$ ), 27.37 y 26.52 ( $\text{CMe}_2$ ).

**EM:**  $m/z$  460.5181 [ $\text{M}^+\text{Na}$ ]. Calculado para  $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{NO}_5\text{Na}$  460.5178 (desviación -0.6 ppm).

En segundo lugar se obtiene **190b** (297 mg, 30%).

$[\alpha]_{\text{D}}^{24} +48.3$  ( $c$  1.2)

**IR:**  $\nu_{\text{max}}^{\text{film}}$  3436 (OH), 3030 (aromáticos) y  $1374\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{CMe}_2$ ).

**Datos de RMN:**

$^1\text{H}$  (400 MHz):  $\delta$  7.39-7.23 (m, 10 H, 2Ph), 6.03 (dd, 1 H,  $J_{1\text{cis},2}$  10.6,  $J_{1\text{trans},2}$  17.0 Hz, H-2), 5.97 (dt, 1 H, H-8), 5.63 (dd, 1 H,  $J_{\text{gem}}$  1.5 Hz, H-1*trans*), 5.35 (dd, 1 H,  $J_{\text{gem}}$  1.9,  $J_{8,9\text{cis}}$  10.6 Hz, H-9*cis*), 5.27 (dd, 1 H, H-1*cis*), 5.23 (dd, 1 H,  $J_{8,9\text{trans}}$  17.4 Hz, H-9*trans*), 5.04 (sa, 1 H, OH), 4.63 (dd, 1 H,  $J_{5,6}$  2.7,  $J_{6,7}$  9.6 Hz, H-6), 4.58 y 4.39 (2d,  $J$  11.4 Hz,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.37 (s, 1 H, H-4), 3.98 y 3.82 (2d, 2 H,  $J$  13.5 Hz,  $\text{NCH}_2\text{Ph}$ ), 3.83 (d, 1 H, H-5), 3.80 (t, 1 H,  $J_{7,8}$  10.0 Hz, H-7), 1.55 y 1.36 (2s, 6 H,  $\text{CMe}_2$ ).

$^{13}\text{C}$  (100 MHz):  $\delta$  138.44 y 137.87 (2Ph *ipso*), 138.32 (C-2), 132.08 (C-8), 129.52, 128.59, 128.30, 127.88, 127.61 y 127.56 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 121.08 (C-9), 117.23 (C-1), 113.20 y 111.86 (C-3,  $\text{CMe}_2$ ), 84.60 (C-4), 83.13 (C-5), 80.74 (C-6), 71.98 ( $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 67.98 (C-7), 61.53 ( $\text{NCH}_2\text{Ph}$ ), 27.40 y 26.56 ( $\text{CMe}_2$ ).

**EM:**  $m/z$  460.5183 [ $\text{M}^+\text{Na}$ ]. Calculado para  $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{NO}_5\text{Na}$  460.5178 (desviación -1.0 ppm).

**4.4.3.5.- Síntesis de 5-O-bencil-7-bencilamino-1,2,7,8,9-pentadesoxi-3,4-O-isopropilidén- $\beta$ -D-ido- y  $\alpha$ -L-gluco-non-1,8-dien-3-ulo-3,6-furano sa (191a y 191b)**

A una solución agitada de **190a** (747 mg, 1.7 mmol) en EtOH/ $\text{NH}_4\text{Cl}$

2:1 (30 mL) se añade In (488 mg, 4.25 mmol) y se calienta a 120 °C durante 48 h. La c.c.f. (éter-hexano, 3:1) revela la presencia de un nuevo compuesto con menor  $R_f$ . La mezcla de reacción se filtra sobre celita, se diluye con AcOEt, se lava con una disolución saturada de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  y se concentra. El residuo obtenido se cromatografía en columna (éter) para dar **191a** (690 mg, 96%).

$[\alpha]_D^{26} +30.7$  (*c* 1.8)

**IR:**  $\nu_{\text{max}}^{\text{film}}$  3028 (aromáticos) y 1373  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{CMe}_2$ ).

**Datos de RMN:**

$^1\text{H}$  (400 MHz):  $\delta$  7.36-7.24 (m, 10 H, 2Ph), 6.05 (dd, 1 H,  $J_{1\text{cis},2}$  10.5,  $J_{1\text{trans},2}$  17.1 Hz, H-2), 5.85 (ddd, 1 H,  $J_{7,8}$  7.9,  $J_{8,9\text{cis}}$  9.6,  $J_{8,9\text{trans}}$  17.6 Hz, H-8), 5.66 (dd, 1 H,  $J_{\text{gem}}$  1.4 Hz, H-1 $\text{trans}$ ), 5.34-5.27 (m, 3 H, H-1 $\text{cis}$ , 9 $\text{cis}$ , 9 $\text{trans}$ ), 4.73 y 4.55 (2d, 2 H,  $J$  11.8 Hz,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.45 (s, 1 H, H-4), 4.16 (dd, 1 H,  $J_{5,6}$  2.9 Hz, H-6), 4.14 (d, 1 H, H-5), 3.88 y 3.65 (2d, 2 H,  $J$  13.0 Hz,  $\text{NCH}_2\text{Ph}$ ), 3.64 (t, 1 H,  $J_{6,7}$  8.1 Hz, H-7), 1.55 y 1.38 (2s, 6 H,  $\text{CMe}_2$ ).

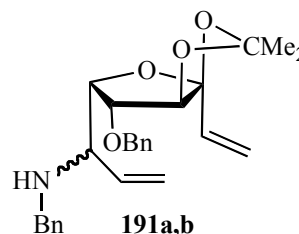
$^{13}\text{C}$  (100 MHz):  $\delta$  140.80 y 137.88 (2Ph *ipso*), 138.10 y 136.66 (C-2,8), 128.71, 128.54, 128.36, 128.05, 127.84 y 127.05 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 117.75 y 117.21 (C-1,9), 112.8 y 111.75 (C-3,  $\text{CMe}_2$ ), 85.16, 83.88 y 82.24 (C-4,5,6), 72.09 ( $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 59.31 (C-7), 51.41 ( $\text{NCH}_2\text{Ph}$ ), 27.40 y 26.61 ( $\text{CMe}_2$ ).

**EM:**  $m/z$  444.5186 [ $\text{M}^+ + \text{Na}$ ]. Calculado para  $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{NO}_4\text{Na}$  444.5184 (desviación -0.4 ppm).

El compuesto **190b** (1.33 g, 3.03 mmol) se trata como **190a** en EtOH/ $\text{NH}_4\text{Cl}$  3:1 (50 mL) con In (596 mg, 5.29 mmol) para dar **191b** (1.2 g, 94%).

$[\alpha]_D^{26} +3.5$  (*c* 1.1)

**IR:**  $\nu_{\text{max}}^{\text{film}}$  3028 (aromáticos) y 1373  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{CMe}_2$ ).



### Datos de RMN:

$^1\text{H}$  (400 MHz):  $\delta$  7.41-7.25 (m, 10 H, 2Ph), 6.03 (dd, 1 H,  $J_{1cis,2}$  10.5,  $J_{1trans,2}$  17.1 Hz, H-2), 5.72 (ddd, 1 H,  $J_{7,8}$  8.1,  $J_{8,9cis}$  10.1,  $J_{8,9trans}$  17.9 Hz, H-8), 5.62 (dd, 1 H,  $J_{gem}$  1.5 Hz, H-1*trans*), 5.35 (dd, 1 H,  $J_{gem}$  1.8 Hz, H-9*trans*), 5.29 (dd, 1 H, H-1*cis*), 5.26 (dd, 1 H, H-9*cis*), 4.62 y 4.44 (2d, 2 H,  $J$  11.5 Hz,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.40 (s, 1 H, H-4), 4.26 (dd, 1 H,  $J_{5,6}$  2.9,  $J_{6,7}$  9.4 Hz, H-6), 3.89 (d, 1 H, H-5), 3.86 y 3.68 (2d, 2 H,  $J$  13.2 Hz,  $\text{NCH}_2\text{Ph}$ ), 3.73 (t, 1 H, H-7), 1.56 y 1.37 (2s, 6 H,  $\text{CMe}_2$ ).

$^{13}\text{C}$  (100 MHz):  $\delta$  140.72 y 137.86 (2Ph *ipso*), 136.74 y 136.65 (C-2,8), 128.63, 128.53, 128.50, 127.98, 127.69 y 126.96 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 119.41 y 117.23 (C-1,9), 112.96 y 111.98 (C-3,  $\text{CMe}_2$ ), 85.15, 83.70 y 82.64 (C-4,5,6), 72.02 ( $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 60.43 (C-7), 51.99 ( $\text{NCH}_2\text{Ph}$ ), 27.32 y 26.61 ( $\text{CMe}_2$ ).

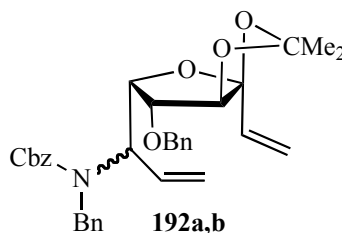
**EM:**  $m/z$  444.5188 [ $\text{M}^+ + \text{Na}$ ]. Calculado para  $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{NO}_4\text{Na}$  444.5184 (desviación -0.8 ppm).

#### 4.4.3.6.- Síntesis de 5-*O*-bencil-7-[(bencil)(benciloxycarbonil)amino]-1,2,7,8,9-pentadesoxi-3,4-*O*-isopropilidén- $\beta$ -D-ido- y $\alpha$ -L-*gluco*-non-1,8-dien-3-ulo-3,6-furanosa (192a y 192b)

A una suspensión agitada de **191a** (2.13 g, 5.05 mmol) y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (4.88 g, 35.35 mmol) en acetona anhidra (25 mL), se añade  $\text{ClCbz}$  (0.87 mL, 6.06 mmol) y se mantiene a t.a. durante 4.5 h. La c.c.f. (éter-hexano 3:1) revela la presencia de un nuevo producto con mayor movilidad. A la mezcla de reacción se añade MeOH (3 mL), se filtra y se concentra hasta un residuo que se cromatografía en columna (AcOEt-hexano, 1:6) para dar **192a** (2.6 g, 92%).

$[\alpha]_{\text{D}}^{26} +32$  ( $c$  1.8)

**IR:**  $\nu_{\text{max}}^{\text{film}}$  3031 (aromáticos), 1699 (Cbz) y  $1373\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{CMe}_2$ ).



### Datos de RMN:

$^1\text{H}$  (400 MHz):  $\delta$  7.34-7.21 (m, 15 H, 3Ph), 6.01-5.94, 5.61-5.57, 5.26-4.56 y

4.39-3.57 (4m, 16 H, H-1*cis*,1*trans*,2,4,5,6,7,8,9*cis*,9*trans*,OCH<sub>2</sub>Ph,NCH<sub>2</sub>Ph, Cbz), 1.29 y 1.26 (2s, 6 H, CMe<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C (75 MHz, *inter alia*): δ 156.75 (Cbz), 137.79 y 136.58 (C-2,8), 117.28 (C-1,9), 112.90 y 111.83 (C-3,CMe<sub>2</sub>), 84.78, 82.59 y 80.92 (C-4,5,6), 71.83 (OCH<sub>2</sub>Ph), 67.82 (Cbz), 54.08 (C-7), 51.42 (NCH<sub>2</sub>Ph), 27.30 y 26.54 (CMe<sub>2</sub>).

**EM:** *m/z* 578.2520 [M<sup>+</sup>+Na]. Calculado para C<sub>34</sub>H<sub>37</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>Na 578.2519 (desviación -0.1 ppm).

El compuesto **191b** (1.23 g, 2.9 mmol) se trata como **191a** con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.8 g, 20.3 mmol) en acetona anhidra (22 mL) y ClCbz (0.5 mL, 3.5 mmol) para dar **192b** (2.72 g, 94%).

[α]<sub>D</sub><sup>27</sup> +31.5 (*c* 1.1)

**IR:** ν<sub>max</sub><sup>film</sup> 3030 (aromáticos), 1699 (Cbz) y 1373 cm<sup>-1</sup> (CMe<sub>2</sub>).

#### Datos de RMN:

<sup>1</sup>H (400 MHz): δ 7.32-7.23 (m, 15 H, 3Ph), 6.01-5.99, 5.66-5.53, 5.29-4.87 y 4.73-3.74 (4m, 16 H, H-1*cis*,1*trans*,2,4,5,6,7,8,9*cis*,9*trans*,OCH<sub>2</sub>Ph,NCH<sub>2</sub>Ph, Cbz, 2 rotámeros), 1.66, 1.53, 1.37 y 1.33 (4s, 6 H, CMe<sub>2</sub>, 2 rotámeros).

<sup>13</sup>C (100 MHz, *inter alia*): δ 155.77 (Cbz), 136.75 y 136.39 (C-2,8), 118.92 y 117.03 (C-1,9), 112.68 y 111.82 (C-3,CMe<sub>2</sub>), 85.04, 82.16 y 79.60 (C-4,5,6), 71.74 (OCH<sub>2</sub>Ph), 66.84 (Cbz), 60.32 (C-7), 51.58 (NCH<sub>2</sub>Ph), 27.17 y 26.48 (CMe<sub>2</sub>).

**EM:** *m/z* 578.2515 [M<sup>+</sup>+Na]. Calculado para C<sub>34</sub>H<sub>37</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>Na 578.2519 (desviación +0.6 ppm).

#### 4.4.3.7.- Síntesis de 7-*O*-*terc*-butildifenilsilil-1,2-didesoxi-3,4-*O*-isopropilidén-*α*-L-ribo-hept-1-en-3-ulo-3,6-furanosa (193)

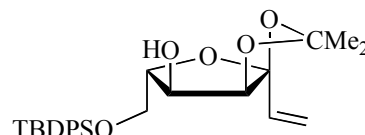
A una solución agitada de **161** (4.79 g, 10.55 mmol) en DCM seco (30 mL) se añade TM 4 Å (2 g) *N*-óxido de *N*-metilmorfolina (1.85 g, 15.8 mmol)



y perrutenato de tetrapropilamonio (70 mg) y se mantiene en agitación durante 2 h. La c.c.f. (éter-hexano, 2:3) revela la presencia de un nuevo compuesto de ligera mayor movilidad. La mezcla se diluye con éter y se filtra sobre silicagel. El filtrado se concentra y el residuo obtenido se disuelve en MeOH anhidro (35 mL) y se añade NaBH<sub>4</sub> (800 mg, 21.03 mmol) a 0 °C. Trascorrida media hora se controla la reacción por c.c.f. (éter-hexano, 1:2) que muestra la presencia de un producto de menor movilidad. Se neutraliza con AcOH glacial y se concentra hasta un residuo que se cromatografía en columna (éter-hexano, 1:4) para dar **193** (3.64 g, 76%).

$[\alpha]_D^{25}$  -33 (*c* 1)

IR:  $\nu_{\text{max}}^{\text{film}}$  3470 (OH) y 1373 cm<sup>-1</sup> (CMe<sub>2</sub>).



**193**

**Datos de RMN:**

<sup>1</sup>H (300 MHz):  $\delta$  7.72-7.34 (m, 10 H, 2Ph), 5.96 (dd, 1 H,  $J_{1\text{trans},2}$  17.0,  $J_{1\text{cis},2}$  11.4 Hz, H-2), 5.69 (dd, 1 H,  $J_{\text{gem}}$  1.6 Hz, H-1*trans*), 5.29 (dd, 1 H, H-1*cis*), 4.39 (d, 1 H,  $J_{4,5}$  4.7 Hz, H-4), 4.23 (dta, 1 H,  $J_{5,6} = J_{5,\text{OH}} = 9$  Hz, H-5), 4.02 (dd, 1 H,  $J_{7,7'}$  11.3,  $J_{6,7}$  2.4 Hz, H-7), 3.94-3.89 (m, 1 H, H-6), 3.86 (dd, 1 H,  $J_{6,7}$  3.0 Hz, H-7'), 2.19 (da, 1 H, OH), 1.58 y 1.42 (2s, 6 H, CMe<sub>2</sub>) y 1.04 (s, 9 H, CMe<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C (75 MHz):  $\delta$  135.81 (C-2), 133.33, 129.81 y 127.82 (Ph), 117.94 (C-1), 112.82 (CMe<sub>2</sub>), 111.13 (C-3), 82.56 (C-4), 81.63 (C-6), 71.04 (C-5), 62.01 (C-7), 27.10 y 26.79 (CMe<sub>2</sub>), 26.90 (CMe<sub>3</sub>) y 19.35 (CMe<sub>3</sub>).

EM:  $m/z$  477.2071 [M<sup>+</sup>+Na]. Calculado para C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>O<sub>5</sub>SiNa 477.2073 (desviación +0.4 ppm).

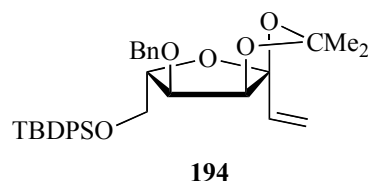
**4.4.3.8.- Síntesis de 5-O-bencil-7-O-terc-butildifenilsilil-1,2-didesoxi-3,4-O-isopropilidén- $\alpha$ -L-ribo-hept-1-en-3-ulo-3,6-furanosa (194)**

A una suspensión agitada de NaH (dispersión en aceite 60%, 310 mg, 7.79 mmol) en DMF anhidra (20 mL), se añade el alcohol **193** (2.95 g, 6.50 mmol) y se deja en agitación a t.a. durante 15 min. La mezcla se enfría a 0 °C, se añade BrBn (0.85 mL, 7.14 mmol), se deja que la temperatura alcance la t.a.

y se deja en agitación durante 24 h. La c.c.f. (éter-hexano, 1:2) revela la desaparición del producto de partida y la presencia de un nuevo compuesto de mayor movilidad. Se añade MeOH (10 mL), se deja en agitación durante 15 min y se concentra. El residuo se disuelve en éter y se lava con salmuera. La fase orgánica se concentra y el residuo obtenido se cromatografía en columna (éter-hexano, 1:4) para dar **194** (2.47 g, 70%).

$[\alpha]_D^{25}$  -37.2 (*c* 1)

IR:  $\nu_{\text{max}}^{\text{film}}$  1373  $\text{cm}^{-1}$  (CMe<sub>2</sub>).



#### Datos de RMN:

<sup>1</sup>H (300 MHz):  $\delta$  7.73-7.28 (m, 15 H, 3Ph), 5.92 (dd, 1 H,  $J_{1\text{cis},2}$  10.4,  $J_{1\text{trans},2}$  17.1 Hz, H-2), 5.71 (dd, 1 H,  $J_{\text{gem}}$  1.7 Hz, H-1<sub>trans</sub>), 5.25 (dd, 1 H, H-1<sub>cis</sub>), 4.74 y 4.59 (2d, 2 H,  $J$  11.9 Hz, CH<sub>2</sub>Ph), 4.40 (d, 1 H,  $J_{4,5}$  3.8 Hz, H-4), 4.23 (dt, 1 H,  $J_{5,6}$  9.1 Hz, H-6), 4.15 (dd, 1 H, H-5), 4.06 (dd, 1 H,  $J_{7,7'}$  11.9,  $J_{6,7}$  1.6 Hz, H-7), 3.82 (dd, 1 H,  $J_{6,7'}$  2.4 Hz, H-7'), 1.60 y 1.42 (2s, 6 H, CMe<sub>2</sub>) y 1.01 (s, 9 H, CMe<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C (75 MHz, *inter alia*):  $\delta$  135.72 (C-2), 117.92 (C-1), 112.91 y 111.05 (C-3, CMe<sub>2</sub>), 81.14, 79.99 y 76.48 (C-4,5,6), 72.55 (CH<sub>2</sub>Ph), 61.49 (C-7), 27.26 y 26.64 (CMe<sub>2</sub>), 26.91 (CMe<sub>3</sub>) y 19.33 (CMe<sub>3</sub>).

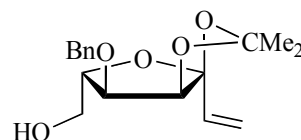
EM:  $m/z$  567.2543 [M<sup>+</sup>+Na]. Calculado para C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>O<sub>5</sub>SiNa 567.2548 (desviación +0.8 ppm).

#### 4.4.3.9.- Síntesis de 5-O-bencil-1,2-didesoxi-3,4-O-isopropilidén- $\alpha$ -L-ribohept-1-en-3-ulo-3,6-furanosa (**195**)

A una solución de **194** (2.47 g, 4.54 mmol) en THF (30 mL) se añade TBAF.3H<sub>2</sub>O (2 g, 6.3 mmol) y se deja en agitación durante 5 h. La c.c.f. (éter-hexano, 3:2) revela la ausencia del producto de partida y la presencia de un nuevo compuesto de menor movilidad. La mezcla se concentra y el residuo obtenido se disuelve en DCM, se lava con H<sub>2</sub>O y se concentra. La cromatografía en columna (éter-hexano, 1:1) da lugar a **195** (1.3 g, 94%).

$[\alpha]_D^{25} -102.4$  (*c* 1)

**IR:**  $\nu_{\max}^{\text{film}}$  3487 (OH) y 1373  $\text{cm}^{-1}$  (CMe<sub>2</sub>).



**195**

**Datos de RMN:**

<sup>1</sup>H (300 MHz):  $\delta$  7.38-7.29 (m, 5 H, Ph), 5.88 (dd, 1 H,  $J_{1\text{trans},2}$  17.1,  $J_{1\text{cis},2}$  10.5 Hz, H-2), 5.50 (dd, 1 H,  $J_{\text{gem}}$  1.4 Hz, H-1<sub>trans</sub>), 5.25 (dd, 1 H, H-1<sub>cis</sub>), 4.74 y 4.57 (2d, 2 H,  $J$  11.9 Hz, CH<sub>2</sub>Ph), 4.37 (d, 1 H,  $J_{4,5}$  4.1 Hz, H-4), 4.21 (dt, 1H,  $J_{5,6}$  9.2 Hz, H-6), 3.93 (dd, 1 H,  $J_{7,7'}$  12.5,  $J_{6,7}$  2.6 Hz, H-7), 3.84 (dd, 1 H, H-5), 3.65 (dd, 1 H,  $J_{6,7'}$  3.3 Hz, H-7'), 1.61 y 1.39 (2s, 6 H, CMe<sub>2</sub>).

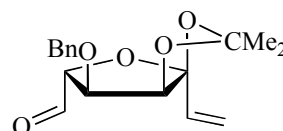
<sup>13</sup>C (75 MHz):  $\delta$  137.62 (Ph *ipso*), 135.77 (C-2), 128.56, 128.12, 127.98 (Ph), 117.51 (C-1), 113.13 y 111.08 (C-3, CMe<sub>2</sub>), 81.08, 79.47 y 76.74 (C-4,5,6), 72.51 (CH<sub>2</sub>Ph), 61.04 (C-7), 27.15 y 26.50 (CMe<sub>2</sub>).

**EM:**  $m/z$  329.1365 [M<sup>+</sup>+Na]. Calculado para C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>O<sub>5</sub>SiNa 329.1363 (desviación -0.6 ppm).

#### 4.4.3.10.- Síntesis de la nitrona 197

A una solución de **195** (1.23 g, 4.02 mmol) en DCM anhidro (15 mL) se añade otra solución del peryodinano de Dess-Martin al 15% en DCM (10 mL, 4.8 mmol) a 0 °C y bajo atmósfera de Ar. La mezcla se deja en agitación a t.a. durante 18 h. La CGL (**B**) revela la ausencia del producto de partida (Tr = 5.97 min) y la presencia de un nuevo compuesto (Tr = 5.49 min.). La mezcla de reacción se manipula como en el apartado 4.4.3.3. para dar **196** (1.18 g, 97%).

**IR:**  $\nu_{\max}^{\text{film}}$  1738  $\text{cm}^{-1}$  (CO).



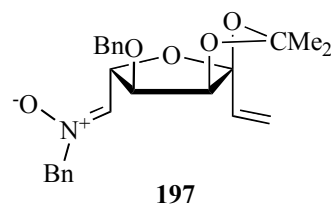
**196**

A una solución de BnNH<sub>2</sub>·HCl (410 mg, 2.57 mmol) y AcONa (210 mg, 2.57 mmol) en MeOH anhidro (5 mL) se añade TM 3 Å (700 mg) y una solución de **196** (600 mg, 1.98 mmol) en el mismo disolvente (5 mL) bajo atmósfera de Ar. La mezcla de reacción se deja en agitación durante 18 h. La c.c.f. (éter) revela la ausencia del producto de partida y la presencia de un nuevo compuesto de menor

movilidad. Se elimina el disolvente y el residuo obtenido se cromatografía en columna (éter-hexano, 3:1) para dar **197** (640 mg, 79%).

$[\alpha]_D^{26}$  -21 (*c* 0.4)

**IR:**  $\nu_{\text{max}}^{\text{film}}$  3031 (aromáticos) y 1374  $\text{cm}^{-1}$  (CMe<sub>2</sub>).



**Datos de RMN:**

<sup>1</sup>H (400 MHz):  $\delta$  7.46-7.38 (m, 10 H, 2Ph), 6.61 (d, 1 H,  $J_{6,7}$  6.6 Hz, H-7), 5.86 (dd, 1 H,  $J_{1\text{trans},2}$  17.0,  $J_{1\text{cis},2}$  10.8 Hz, H-2), 5.52 (dd, 1 H,  $J_{\text{gem}}$  1.5 Hz, H-1<sub>trans</sub>), 5.39 (dd, 1 H,  $J_{5,6}$  8.9 Hz, H-6), 5.24 (dd, 1 H, H-1<sub>cis</sub>), 4.92 (s, 2 H, OCH<sub>2</sub>Ph), 4.59 y 4.47 (2d, 2 H,  $J$  12.5 Hz, NCH<sub>2</sub>Ph), 4.38 (d, 1 H,  $J_{4,5}$  4.1 Hz, H-4), 3.78 (dd, 1 H, H-5), 1.64 y 1.39 (2s, 6 H, CMe<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C (100 MHz, *inter alia*):  $\delta$  135.60 (C-2), 134.64 (C-7), 118.10 (C-1), 113.83 y 111.09 (C-3, CMe<sub>2</sub>), 81.98, 79.85 y 73.59 (C-4,5,6), 72.30 (OCH<sub>2</sub>Ph), 70.80 (NCH<sub>2</sub>Ph), 27.34 y 26.73 (CMe<sub>2</sub>).

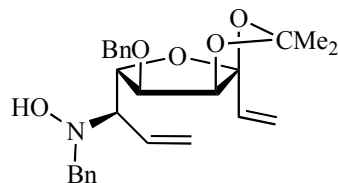
**EM:**  $m/z$  432.1774 [M<sup>+</sup>+Na]. Calculado para C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>5</sub>Na 432.1784 (desviación +0.2 ppm).

#### 4.4.3.11.- Síntesis de 5-*O*-bencil-7-[(bencil)(hidroxi)amino]-1,2,7,8,9-pentadesoxi-3,4-*O*-isopropilidén- $\beta$ -D-talo-non-1,8-dien-3-ulo-3,6-furanosa (**198**)

A una solución de **197** (1.9 g, 4.6 mmol) en THF anhidro (22 mL) se añade otra solución 0.7 M de bromuro de vinilmagnesio en THF (12 mL, 8.4 mmol) a -78 °C y bajo atmósfera de Ar. Al cabo de 2 h la c.c.f. (éter) revela la ausencia del producto de partida mientras que otra c.c.f. (éter-hexano, 2:1) pone en evidencia la presencia de un nuevo producto de mayor movilidad. Se añade MeOH (5 mL) y se deja agitando 1 h. El crudo de reacción se concentra y el residuo obtenido se cromatografía en columna (éter-hexano, 1:1) para dar **198** (1.8 g, 90%).

$[\alpha]_D^{26}$  -62 (*c* 2)

**IR:**  $\nu_{\max}^{\text{film}}$  3030 (aromáticos) y 1372  $\text{cm}^{-1}$  (CMe<sub>2</sub>).



**198**

**Datos de RMN:**

<sup>1</sup>H (400 MHz):  $\delta$  7.32 (m, 10 H, 2Ph), 6.17 (ddd, 1 H,  $J_{7,8}$  8.6,  $J_{8,9\text{cis}}$  10.6,  $J_{8,9\text{trans}}$  17.6 Hz, H-8), 5.88 (dd, 1 H,  $J_{1\text{cis},2}$  10.6,  $J_{1\text{trans},2}$  17.0 Hz, H-2), 5.57 (dd, 1 H,  $J_{\text{gem}}$  1.6 Hz, H-1<sub>trans</sub>), 5.42 (dd, 1 H,  $J_{\text{gem}}$  1.9 Hz, H-9<sub>cis</sub>), 5.29 (dd, 1 H, H-9<sub>trans</sub>), 5.23 (dd, 1 H, H-1<sub>cis</sub>), 4.67 y 4.48 (2d,  $J$  11.5 Hz, OCH<sub>2</sub>Ph), 4.48 (dd, 1 H,  $J_{5,6}$  9,  $J_{6,7}$  3.9 Hz, H-6), 4.36 (d, 1 H,  $J_{4,5}$  4.3 Hz, H-4), 4.06 y 3.70 (2d, 2 H,  $J$  13.2 Hz, NCH<sub>2</sub>Ph), 3.95 (dd, 1 H, H-5), 3.50 (dd, 1 H, H-7), 1.61 y 1.40 (2s, 6 H, CMe<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C (100 MHz, *inter alia*):  $\delta$  136.09 (C-2), 132.49 (C-8), 121.01 (C-9), 117.85 (C-1), 113.31 y 111.31 (C-3, CMe<sub>2</sub>), 81.11, 80.90, 78.16 y 68.62 (C-4,5,6,7), 72.58 (OCH<sub>2</sub>Ph), 61.27 (NCH<sub>2</sub>Ph), 27.44 y 26.86 (CMe<sub>2</sub>).

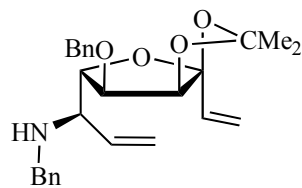
**EM:**  $m/z$  437.2202 [M<sup>+</sup>]. Calculado para C<sub>26</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>5</sub> 437.2192 (desviación - 2.3 ppm).

**4.4.3.12.- Síntesis de 5-O-bencil-7-bencilamino-1,2,7,8,9-pentadesoxi-3,4-O-isopropilidén- $\beta$ -D-talo-non-1,8-dien-3-ulo-3,6-furanosa (199)**

A una solución agitada de **198** (620 mg, 1.42 mmol) en EtOH/NH<sub>4</sub>Cl 2:1 (24 mL), se añade In (608 mg, 5.3 mmol) y se calienta a 120 °C durante 24 h. La c.c.f. (éter-hexano, 3:1) revela la presencia de un nuevo compuesto con menor R<sub>f</sub>. La mezcla de reacción se filtra sobre celita, se diluye con AcOEt, se lava con una disolución saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y se concentra. El residuo obtenido se cromatografía en columna (éter) para dar **199** (550 mg, 92%).

$[\alpha]_{\text{D}}^{26}$  -67 (*c* 1.1)

**IR:**  $\nu_{\max}^{\text{film}}$  3030 (aromáticos) y 1372  $\text{cm}^{-1}$  (CMe<sub>2</sub>).



**199**

**Datos de RMN:**

$^1\text{H}$  (400 MHz):  $\delta$  7.31-7.29 (m, 10 H, 2Ph), 5.86 (dd, 1 H,  $J_{1cis,2}$  10.4,  $J_{1trans,2}$  17.0 Hz, H-2), 5.80 (ddd, 1 H,  $J_{8,9cis}$  10.2,  $J_{8,9trans}$  17.2 Hz, H-8), 5.49 (dd, 1 H,  $J_{gem}$  1.4 Hz, H-1*trans*), 5.23 (dd, 1 H,  $J_{gem}$  1.6 Hz, H-9*cis*), 5.21 (dd, 1 H, H-1*cis*), 5.15 (dd, 1 H, H-9*trans*), 4.63 y 4.48 (2d, 2 H,  $J$  11.9 Hz, OCH<sub>2</sub>Ph), 4.31 (d, 1 H,  $J_{4,5}$  4.1 Hz, H-4), 4.19 (dd, 1 H,  $J_{5,6}$  8.8,  $J_{6,7}$  3.7 Hz, H-6), 4.04 (dd, 1 H, H-5), 3.87 y 3.56 (2d, 2 H,  $J$  13.3 Hz, NCH<sub>2</sub>Ph), 3.15 (dd, 1 H,  $J_{7,8}$  8.4 Hz, H-7), 1.60 y 1.39 (2s, 6 H, CMe<sub>2</sub>).

$^{13}\text{C}$  (100 MHz, *inter alia*):  $\delta$  137.67 y 136.23 (C-2,8), 117.41 y 117.43 (C1,9), 113.15 y 111.25 (C-3, CMe<sub>2</sub>), 82.17, 81.45, 78.29 y 60.94 (C-4,5,6,7), 72.54 (OCH<sub>2</sub>Ph), 50.67 (NCH<sub>2</sub>Ph), 27.39 y 26.79 (CMe<sub>2</sub>).

**EM:**  $m/z$  421.2253 [ $\text{M}^+$ ]. Calculado para C<sub>26</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>4</sub> 421.2243 (desviación - 2.4 ppm).

#### 4.4.3.13.- Síntesis de 5-*O*-bencil-7-[(bencil)(benciloxycarbonil)amino]-1,2,7,8,9-pentadesoxi-3,4-*O*-isopropilidén- $\beta$ -D-talo-non-1,8-dien-3-ulo-3,6-furanosa (**200**)

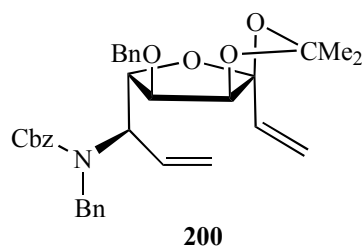
A una suspensión agitada de **199** (810 mg, 1.9 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.8 g, 13.6 mmol) en acetona anhidra (15 mL), se añade ClCbz (0.38 mL, 2.7 mmol) y se deja en agitación a t.a. durante 2.5 h. La c.c.f. (éter-hexano, 3:1) revela la presencia de un nuevo producto de mayor movilidad. A la mezcla de reacción se añade MeOH (1 mL), se filtra y se concentra hasta un residuo que se cromatografía en columna (AcOEt-hexano, 1:6) para dar **200** (1.04 g, 97%).

$[\alpha]_D^{26}$  -32.5 ( $c$  2.4)

**IR:**  $\nu_{\text{max}}^{\text{film}}$  3031 (aromáticos), 1699 (CO) y 1372 cm<sup>-1</sup> (CMe<sub>2</sub>).

**Datos de RMN:**

$^1\text{H}$  (400 MHz):  $\delta$  7.35-7.19 (m, 15 H, 3Ph), 6.03-5.94 (m, 1 H), 5.70-5.63 (m, 1 H), 5.70-5.63 (m, 1 H), 5.25-5.12 (m, 5 H), 4.65-4.52 (m, 5 H), 4.42 (dd, 1



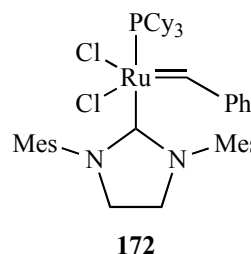
H), 4.21 (d, 1 H), 3.53 (dd, 1 H), 1.56 y 1.37 (2s, 6 H, CMe<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C (100 MHz, *inter alia*): 157.01 (Cbz), 136.83 y 135.98 (C-2,8), 119.47 y 117.60 (C-1,9), 113.14 y 111.26 (C-3,CMe<sub>2</sub>), 80.93, 79.90 y 72.65 (C-4,5,6,OCH<sub>2</sub>Ph), 67.51 (Cbz), 60.57 (C-7), 49.21 (NCH<sub>2</sub>Ph), 27.34 y 26.91 (CMe<sub>2</sub>).

**EM:** *m/z* 578.2523 [M<sup>+</sup>+Na]. Calculado para C<sub>34</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>6</sub>Na 578.2519 (desviación -0.6 ppm).

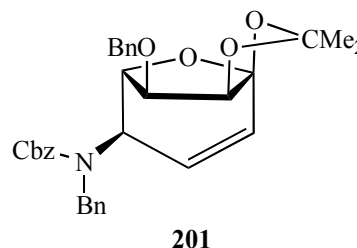
#### 4.4.3.14.- Reacción de metátesis con cierre de anillo en 200

Una solución de **200** (618 mg, 1.11 mmol) en DCM seco (5 mL) bajo Ar, se trata con el catalizador de Grubbs **172** (94 mg, 110 μmol). La mezcla se calienta en un microondas a 100 °C durante 2 h en un tubo sellado. La c.c.f. (éter-hexano, 2:1) revela la presencia de un producto de menor movilidad. La mezcla de reacción se soporta en silicagel y se cromatografía en columna (éter-hexano, 1:2) para dar (1*S*,4*R*,5*S*,6*S*,7*S*)-6-benciloxi-4-[(bencil)(benciloxycarbonil)amino]-1,7-isopropilidéndioxi-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-2-eno (**201**, 386 mg, 79%).



[α]<sub>D</sub><sup>26</sup> -56 (*c* 0.8)

**IR:**  $\nu_{\text{max}}^{\text{film}}$  3032 (aromáticos), 1699 (CO) y 1372 cm<sup>-1</sup> (CMe<sub>2</sub>).



#### Datos de RMN:

<sup>1</sup>H (400 MHz): δ 7.30-7.09 (m, 15 H, 3Ph), 6.10 (sa, 1 H), 5.55 (sa, 1 H), 4.82-3.98 (ma, 8 H), 1.66 y 1.44 (2s, 6 H, CMe<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C (100 MHz): 155.91, 139.74, 138.42, 128.96, 128.74, 128.63, 128.46, 127.92, 127.62, 126.77, 118.24, 110.21, 109.72, 85.36, 83.95, 78.26, 72.12, 67.72, 56.60, 50.94, 28.29 y 27.55.

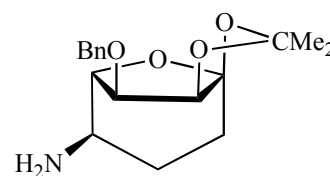
**EM:**  $m/z$  550.5970 [ $M^+Na$ ]. Calculado para  $C_{32}H_{33}NO_6Na$  550.5973 (desviación +0.5 ppm).

#### 4.4.3.15.- Síntesis de (1*S*,4*R*,5*S*,6*S*,7*S*)-4-amino-6-benciloxi-1,7-isopropilidéndioxi-8-oxabicyclo[3.2.1]octano (**202**)

Una solución de **201** (1.06 g, 2.01 mmol) en MeOH (55 mL) se hidrogena a presión atmosférica sobre Pd-C 10% (200 mg) a t.a. durante 7 h. La c.c.f. (éter-hexano, 2:1) revela la desaparición del producto de partida y la presencia de un compuesto de menor movilidad. La mezcla de reacción se filtra y el catalizador se lava con MeOH, el filtrado junto con las aguas de lavado se concentran. La cromatografía en columna (DCM/MeOH, 20:1) del residuo da **202** (550 mg, 85%) como sirupo incoloro.

$[\alpha]_D^{26}$  -56 ( $c$  0.4, MeOH)

**IR:**  $\nu_{\max}^{\text{film}}$  3030 (aromáticos) y 1372  $\text{cm}^{-1}$  ( $CMe_2$ ).



**202**

#### Datos de RMN:

$^1H$  (400 MHz):  $\delta$  7.41-7.26 (m, 5 H, Ph), 4.82 y 4.52 (2d, 2 H,  $J$  11.7 Hz,  $CH_2Ph$ ), 4.37 (dd, 1 H,  $J_{5,6}$  0.7,  $J_{6,7}$  5.5 Hz, H-6), 4.16 (da, 1 H, H-5), 4.09 (d, 1 H, H-7), 3.02 (dt, 1 H,  $J_{3,4} = J_{4,5} = 5.5$ ,  $J_{3',4}$  11.3 Hz, H-4), 2.09 (dt, 1 H,  $J$  5.5,  $J$  12.9 Hz, H-2), 1.96 (m, 1 H, H-3), 1.71 (m, 1 H, H-2'), 1.67 y 1.45 (2s, 6 H,  $CMe_2$ ) y 1.05 (dc, 1 H,  $J$  5.5,  $J$  12.9 Hz, H-3').

$^{13}C$  (100 MHz, MeOH- $d_4$ ): 139.46, 129.28, 128.93 y 128.73 ( $CH_2Ph$ ), 118.51 y 115.23 (C-1,  $CMe_2$ ), 84.50 (C-5), 84.00 (C-6), 78.59 (C-7), 73.58 ( $CH_2Ph$ ), 48.51 (C-4), 30.00 (C-3), 25.71 (C-2), 28.29 y 27.97 ( $CMe_2$ ).

**EM:**  $m/z$  328.3580 [ $M^+Na$ ]. Calculado para  $C_{17}H_{23}NO_4Na$  328.3586 (desviación +1.8 ppm).

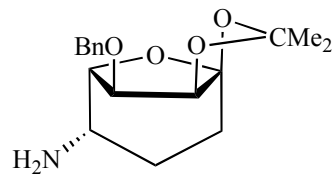
En otra operación a mayor escala (3.04 g, 5.76 mmol de **201**) se aísla en primer lugar **202** (1.41 g, 80%) y en segundo lugar (1*S*,4*S*,5*S*,6*S*,7*S*)-4-



amino-6-benciloxi-1,7-isopropilidéndioxi-8-oxabicyclo[3.2.1]octano (**203**, 246 mg, 14 %).

$[\alpha]_D^{26} -59$  (*c* 0.5)

**IR:**  $\nu_{\text{max}}^{\text{film}}$  3030 (aromáticos) y 1371  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{CMe}_2$ ).



**203**

**Datos de RMN:**

$^1\text{H}$  (400 MHz):  $\delta$  7.30-7.27 (m, 5 H, Ph), 4.77 y 4.47 (2d, 2 H, *J* 11.6 Hz,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4.41 (d, 1 H, *J*<sub>6,7</sub> 5.2 Hz, H-6), 4.25 (s, 1 H, H-5), 3.83 (d, 1 H, H-7), 2.70 (sa, 1 H, H-4), 2.26-2.19 (m, 1 H, H-2), 1.75-1.72 (m, 1 H, H-3), 1.65-1.58 (m, 2 H, H-2',3'), 1.66 y 1.45 (2s, 6 H,  $\text{CMe}_2$ ).

$^{13}\text{C}$  (100 MHz): 138.24, 128.58, 128.19 y 128.08 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 117.00 y 114.02 (C-1,  $\text{CMe}_2$ ), 88.22 (C-5), 82.09 (C-6), 79.70 (C-7), 72.30 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 46.87 (C-4), 28.36 (C-3), 27.07 (C-2), 28.13 y 28.01 ( $\text{CMe}_2$ ).

**EM:** *m/z* 328.3582 [ $\text{M}^+\text{Na}$ ]. Calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_4\text{Na}$  328.3586 (desviación +1.2 ppm).

**4.4.3.16.- Síntesis de (1*S*,2*S*,3*S*,4*S*,5*S*)-3-*O*-bencil-8-azabicyclo[3.2.1]octano-1,2,3,4-tetraol (3-*O*-bencil-1,3,5-tri-*epi*-calistegina B<sub>2</sub>, **204**)**

Una solución de **203** (99 mg, 0.31 mmol) en HCl 1 N (6.25 mL) se deja en agitación a t.a. durante 10 h. La c.c.f. (AcOEt-metanol, 1:1) revela la desaparición del producto de partida y la aparición de un nuevo compuesto que presenta un *R<sub>f</sub>* menor. La mezcla se neutraliza con AMBERLITA<sup>®</sup> IRA 400  $\text{OH}^-$  y se concentra para dar un residuo que se transfiere a una columna con resina DOWEX 50 WX8 y se lava con MeOH (15 mL), H<sub>2</sub>O (20 mL) y NH<sub>4</sub>OH al 7% en MeOH (40 mL) obteniéndose **204** (44 mg, 53%) que se presenta como un sólido blanco amorfo.

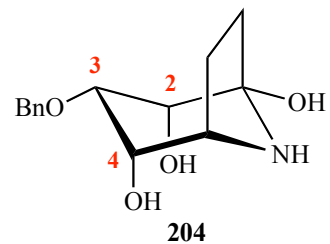
$[\alpha]_D^{28}$  -13.5 (*c* 2.2, metanol)

**Datos de RMN:**

$^1\text{H}$  (400 MHz, MeOH-*d*<sub>4</sub>):  $\delta$  7.44-7.33 (m, 5 H, Ph), 4.71 (s, 2 H, *CH*<sub>2</sub>Ph), 3.89 (d, 1 H,  $J_{2,3}$  3.4 Hz, H-2), 3.72 (sa, 1 H, H-4), 3.51 (t, 1 H,  $J_{3,4}$  3.7 Hz, H-3), 3.38 (m, 1 H, H-5), 1.99 (m, 1 H, H-6*exo*), 1.70 (dt, 1 H,  $J$  4.3,  $J$  13.1 Hz, H-7*exo*), 1.61 (m, 1 H, H-7*endo*) y 1.32 (m, 1 H, H-6*endo*).

$^{13}\text{C}$  (100 MHz): 138.24, 128.35, 128.08 y 127.80 (*CH*<sub>2</sub>Ph), 89.63 (C-1), 73.71 (C-2), 72.84 (C-3), 70.05 (*CH*<sub>2</sub>Ph), 69.00 (C-4), 57.18 (C-5), 30.81 (C-7) y 22.30 (C-6).

**EM:** *m/z* 288.1219 [ $\text{M}^+$ +Na]. Calculado para C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub>Na 288.1212 (desviación -2.4 ppm).





## **V.- CONCLUSIONES**



## **5.- CONCLUSIONES**

**1.-** El derivado diacetinado de la L-sorbosa es una materia prima muy adecuada, por su funcionalización y estereoquímica, para la síntesis de 4-octulosonitrilos mediante alargamiento de su cadena carbonada.

**2.-** Las modificaciones sobre el sustrato mencionado en la conclusión anterior: alargamiento de la cadena, protecciones y desprotecciones, así como introducción o modificación de grupos funcionales, transcurren siempre con un alto control estereoquímico.

---

**3.-** El uso del derivado de 4-octulosonitrilo **127** para la síntesis de la 1-*epi*-castanospermina, resulta ser adecuado, ya que aporta el esqueleto carbonado, la funcionalización y estereoquímica requerida para la molécula diana.

**4.-** La configuración del C-5 en el octulosonitrilo intermedio, es determinante en la estereoquímica del nuevo centro estereogénico (C-4) que se crea en la formación del anillo de piperidina (intermedio **132**) y, por lo tanto, en la quiralidad final de la molécula objetivo.

**5.-** La metodología de glicosilación empleada, como donador tricloroacetimidato del glucosilo y TMSOTf como promotor, para la preparación de análogos de 6-*O*-glucopiranosilcasuarinas es muy adecuada, ya que transcurre con buenos rendimientos y alto control estereoquímico.

**6.-** El derivado diacetinado de la L-sorbosa es una materia útil para la obtención de esqueletos non-1,8-dien-3-ulo-3,6-furanos mediante el alargamiento de su cadena en C-1 y C-6.

**7.-** La reacción de RCM sobre el sistema diénico de la *N*-bencil amina **200**, es un procedimiento eficaz para la formación del anillo de 7 miembros del esqueleto *nor*-tropánico, requerido en la preparación de calisteginas.

## **V.- CONCLUSIONI**





## 5.- CONCLUSIONI

1.- Il derivato diacetone del L-sorbosio, vista la sua funzionalizzazione e la sua stereochimica, è una materia prima adeguata per la sintesi di 4-octulosonitrile mediante l'allargamento della catena.

2.- Le modificazioni del substrato menzionate nella conclusione anteriore: allargamento della catena, protezioni e deprotezioni, così come l'introduzione o la modificazione di gruppi funzionali, procedono con alto controllo stereochimico.

3.- L'utilizzo del derivato del 4-octulosonitrile **127**, utilizzato per la sintesi della 1-*epi*-castanospermina, risulta essere adeguato visto che apporta la funzionalizzazione e la stereochimica richiesta per la molecola obbiettivo.

---

4.- La configurazione del C-5 nel octulosonitrile, è determinante nella stereochimica del nuovo centro chirale (C-4) che si crea nella formazione dell'anello di piperidina (intermedio **132**) e quindi nella stereochimica finale della molecola obbiettivo.

5.- La metodologia di glicosilazione per la preparazione di analoghi di 6-*O*-glucopiranosilcasuarina utilizzando come donore il tricloroacetimidato di glucosile e TMSOTf come promotore, si è rivelata adeguata visto che la reazione procede con buona resa e alto controllo stereochimico.

6.- Il derivato diacetone del L-sorbosio è una materia prima utile per ottenere lo scheletro non-1,8-dien-3-ulo-3,6-furanosio ottenuto mediante l'allargamento della catena al C-1 e al C-6.

7.- La reazione di RCM eseguita sul sistema dienico della *N*-benzil ammina **200**, è un procedimento efficace per la formazione dell'anello a 7 atomi dello scheletro *nor*-tropanico, richiesto nella preparazione di calistegine.