



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

**C-GLICOSIDACIÓN ESTEREOSELECTIVA MODULADA POR EFECTOS ESTEREOELECTRÓNICOS
DE LOS GRUPOS PROTECTORES**

TESIS

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

Q. CAMILO ANDRÉS MELÉNDEZ BECERRA

TUTOR:

Dr. Alejandro Cordero Vargas.

Instituto de Química UNAM

México, D. F. Junio de 2013

El presente trabajo se realizó en las instalaciones del Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México, bajo la dirección del Dr. Alejandro Cordero Vargas, contando con el apoyo económico de PAPIT (DGAPA) IB200912.

Resultados preliminares de este trabajo fueron presentados en el 30th *Latin American Chemistry Congress* LACC 2012, llevado a cabo en la ciudad de Cancún en el mes de octubre del 2012.

“Efectos estereoelectrónicos de grupos protectores *O*-bencilo y *O*-TBS como moduladores de la estereoselectividad en reacciones de adición sobre iones oxocarbenio”

AGRADECIMIENTOS

A la **Universidad Nacional Autónoma de México**, por abrirme sus puertas y representar en mi vida una experiencia inolvidable a nivel académico y personal.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología **CONACYT**, por la beca otorgada durante la realización de mis estudios de posgrado (Número de becario: 403850).

A mi director de tesis, el doctor **Alejandro Cordero Vargas** por sus invaluable enseñanzas, su dedicación y el apoyo incondicional en todo momento. Un ejemplo a seguir.

A todos los profesores del Posgrado en Ciencias Químicas de la UNAM, por contribuir en mi formación académica.

A los miembros del jurado por las valiosas aportaciones y apreciaciones que ayudaron a enriquecer el presente trabajo.

A las técnicas del laboratorio de RMN del Instituto de Química (Elizabeth, Ángeles, Beatriz) por todo su apoyo y colaboración en los análisis espectroscópicos.

A mis compañeros del **laboratorio 2-2** (Instituto de Química) por hacer de mi paso por el grupo una grata y enriquecedora experiencia. Me llevo los mejores recuerdos.

....A Gloria, Hugo y María Fernanda

ÍNDICE

ABREVIATURAS	VII
1. INTRODUCCIÓN	1
2. ANTECEDENTES	3
2.1. C-glicósidos de origen natural: Importancia biológica.	3
3. SÍNTESIS DE C-GLICÓSIDOS	7
3.1. Síntesis de C-piranósidos	8
3.2. Estereoselectividad en la construcción de C-piranósidos (funcionalización de la posición anomérica)	11
3.3. Síntesis de C-furanósidos	15
3.4. Estereoselectividad en la construcción de C-furanósidos (funcionalización de la posición anomérica)	19
4. OBJETIVOS	27
4.1. Objetivo general	27
4.2. Objetivos específicos	27
5. DESARROLLO EXPERIMENTAL Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS	29
5.1. Preparación de las lactonas base 65 y 67 .	29
5.2. Preparación de lactonas protegidas 69 y 72	30
5.3. C-glicosidación en presencia de grupos <i>O</i> -TBS	33
5.4. Síntesis de C-fucósidos con grupos protectores <i>O</i> -Bn	36

5.5. Síntesis de C-alilfucósidos con grupos protectores O-TBS y O-Bn	39
5.6. Preparación de lactonas protegidas 88 y 89	43
5.7. Síntesis de C-galactósidos 91 y 92 con protección mixta	46
5.8. Modelo propuesto para la estereoselectividad de reacciones de C-glicosidación en función de efectos estereoelectrónicos de grupos protectores.	47
6. CONCLUSIONES	53
7. PARTE EXPERIMENTAL	55
7.1. Metodología General	55
7.2. Procedimientos Experimentales y Espectroscopía	56
7.3. Metodología general para la síntesis de los C-furanósidos 73-75 y 79-81	61
7.4. Metodología general para la preparación de los C-alilfuranósidos	66

ABREVIATURAS

RMN ¹H	Resonancia Magnética Nuclear de protón
RMN ¹³C	Resonancia Magnética Nuclear de carbono trece
TBS	<i>Tert</i> -butildimetilsililo
TBSCl	Cloruro de <i>tert</i> -butildimetilsililo
Bn	Bencilo
BnBr	Bromuro de bencilo
DMF	Dimetilformamida
THF	Tetrahidrofurano
CDCl₃	Cloroformo deuterado
°C	Grado Celsius
ppm	Partes por millón
Hz	Hertz
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
t.a.	Temperatura ambiente
DIBALH	Hidruro de diisobutilaluminio
APTS	Ácido paratoluensulfónico
AcOEt	Acetato de etilo
MeOH	Metanol
AIBN	α,α' -azobisisobutironitrilo
TMSOTf	Trifluorometansulfonato de trimetilsililo
Py	Piridina

1. INTRODUCCIÓN

Los carbohidratos representan la clase de moléculas orgánicas de más amplia diseminación dentro de los organismos vivos. Como biomoléculas, este tipo de compuestos están involucrados en diversas e importantes funciones estructurales y de reserva energética.

Una variante estructural de los carbohidratos son los glicósidos, monosacáridos sustituidos en la posición anomérica por una función orgánica no-glucídica. Los glicósidos se pueden clasificar en función del átomo que está unido de forma directa al carbono anomérico; así pues, se pueden diferenciar cuatro grupos principales: *O*-glicósidos, *N*-glicósidos, *S*-glicósidos y *C*-glicósidos (Figura 1).¹

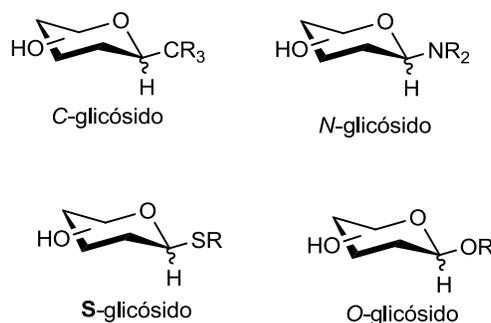


Figura 1. Glicósidos *N*-, *S*-, *O*- y *C*-sustituidos

Dentro del grupo anterior, los *C*-glicósidos despiertan un especial interés en el ámbito sintético bajo el enfoque de acervo quiral.² A su vez, este tipo de moléculas poseen características estructurales que les confieren interesantes propiedades biológicas, en contraste con sus análogos *N*- *S*- y *O*-sustituidos: estabilidad estereoquímica, ausencia de efecto anomérico y resistencia a la hidrólisis ácida y enzimática. Además, se han comprobado mejoras substanciales en las propiedades biológicas de moléculas activas por la inserción de un fragmento glucídico.³

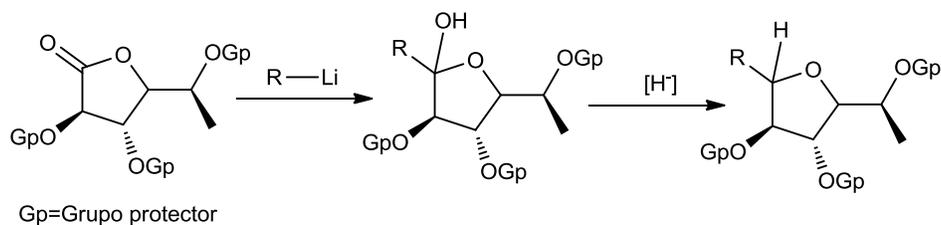
¹ Sinnott, M. L. *Carbohydrate Chemistry and Biochemistry*. RSC Publishing. **2007**.

² Miguélez, J.; Rao Batchu, V.; Boto, A. J. *Org. Chem.* **2012**, *77*, 7652–7658.

³ Kishore, N.; Mishra, B. B.; Tripathi, V.; Tiwari, V. K. *Trends in Carbohydrate Research*. **2011**, *3*, 1-12.

Actualmente se cuenta con algunas estrategias aplicables a la síntesis de C-glicósidos, en las cuales siempre el paso determinante es el estereocontrol del proceso. A pesar de contar con métodos estereoselectivos, la gran mayoría de éstos se limitan a la construcción de α -glicósidos y en general, carecen de un conocimiento claro de los efectos que intervienen en la selectividad observada.

En el presente trabajo se expone una metodología diseñada para la síntesis selectiva de α y β -glicósidos a partir de una misma unidad estructural glúcida. La estrategia de síntesis hace uso de la secuencia de reacciones: adición nucleofílica-reducción de lactonas derivadas de carbohidratos *O*-protegidas con grupos con diferentes características electrónicas como *tert*-butildimetilsililo y bencilo (Esquema 1).



Esquema 1. Secuencia de reacciones adición nucleofílica-reducción en la síntesis de C-glicósidos.

Se diseñaron diversos procesos experimentales a partir de los cuales se desarrolló un modelo para explicar la estereoselectividad del proceso en función de efectos estereoelectrónicos de los grupos protectores.

2. ANTECEDENTES

2.1 C-glicósidos de origen natural: Importancia biológica.

Como consecuencia de su amplia distribución en la naturaleza, algunos análogos estructurales de carbohidratos juegan un rol importante en diversos procesos biológicos propios de plantas, animales superiores e incluso microorganismos.

Los C-glicósidos se han perfilado como una de las variaciones estructurales más importantes de sacáridos, debido en parte al reto sintético que representan y al hecho de tener el potencial de servir como análogos resistentes en diversos procesos metabólicos.⁴ Generalmente, los C-glicósidos naturales poseen en su estructura una función heterocíclica como componente no glucídica. Hasta la fecha há sido identificado un gran número de sistemas moleculares de este tipo y se han adelantado estudios para su potencial uso en el tratamiento de enfermedades de tipo bacterial, viral, fúngico y de carácter oncológico.³

En el año 1957 fue aislada y caracterizada la pseudouridina **1**, un análogo de la uridina que representa la variación estructural más abundante de nucleósidos encontrados en el RNA⁵ (figura 2). Aunque su función biológica no es del todo clara, se ha encontrado que este C-glicósido está involucrado en el proceso de asociación de aminoacil transferasas durante su interacción con el tRNA y por lo tanto, en el inicio de la translación.⁶

Seguido al descubrimiento de la pseudouridina, diversos C-glicósidos han sido aislados de fuentes naturales y se pueden encontrar reportes en la literatura especializada. Por ejemplo, la aloína **2** (Figura 2), aislada de diversas especies del género *Aloe* sp (*A. Perry*, *A. barbadensis*, *A. ferox*, *A. spicata*) incrementa las contracciones peristálticas en el colon, lo cual facilita los movimientos intestinales. A su vez, la aloína protege el colón de episodios de absorción de agua desde el tracto gastrointestinal y las consecuencias a las que conduce.³

⁴ Hamma, T.; Ferré-D'Amaré, A. R.; *Chem. Biol.* **2006**, *13*, 1125-1135.

⁵ Gustafsson, C.; Reid, R.; Greene, P. J.; Santi, D. V. *Nucleic Acids Res.* **1996**, *24*, 3756-3762.

⁶ Ferré-D'Amaré, A. R. *Curr. Opin. Struct. Biol.* **2003**, *13*, 49-55.

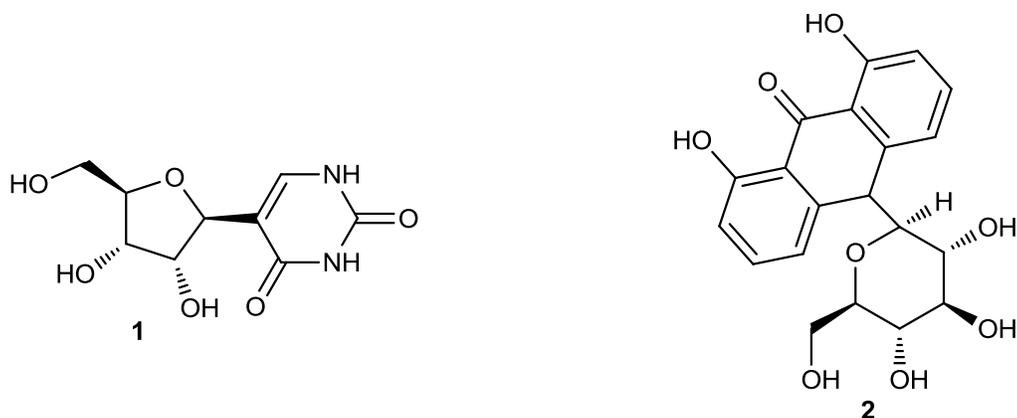


Figura 2.

Recientemente, la síntesis de antibióticos y sistemas relacionados basados en C-glicósidos se ha convertido en un campo de gran interés debido al gran potencial farmacológico que presentan este tipo de compuestos. Este hecho es explicado por la íntima relación estructural que comparten los C-glicósidos con diversos sistemas moleculares de origen metabólico.

Para ejemplificar lo anterior, la oxazinomicina **3** aislada de fermentos de *Streptomyces*, inhibe el crecimiento de bacterias Gram-positivas y Gram-negativas, y además exhibe una actividad significativa contra tumores trasplantables.^{7,8} Otro sistema molecular de gran importancia por su potencial biológico de amplio espectro es la pirazofurina **4** (Figura 3). Este C-glicósido extraído de *Streptomyces candidus* actúa como un potente inhibidor en el proceso de síntesis de DNA y la replicación celular. La pirazofurina puede interferir en la síntesis *de novo* de nucleótidos de uridina a través de la inhibición de la orotidina-5'-monofosfato descarboxilasa; hecho que conlleva procesos citotóxicos. A su vez, la pirazofurina es un potente agente antiviral que inhibe la proliferación de rinovirus, sarampión y herpes.^{9,10,11}

⁷ Sasaki, K.; Kusakabe, Y.; Esumi, S.; *J. Antibiot.* **1272**, 25, 151.

⁸ Kusakabe, Y.; Nagatsu, J.; Shibuya M.; Kawaguchi, O.; Hirose, C.; Shirato, S. *J. Antibiot.* **1272**, 25, 44.

⁹ Langley, D. B.; Shojaei, M.; Chan, C.; Lok, H-C.; Mackay, J. P.; Traut, T. W.; Guss, J. M.; Christopherson, L. *Biochemistry.* **2008**, 47, 3842–3854.

¹⁰ Chen, X.; Sauer, D. R.; Schneller, S. W. *Curr. Med. Chem.* **1994**, 1, 105-114.

¹¹ Dix, D.E.; Lehman, C. P.; Jakubowski, A.; Moyer, J.D; Handschumacher, R.E. *Cancer Research.* **1979**. 49, 4485-4490.



Figura 3.

La bergenia 5 se encuentra presente en especies de plantas de los géneros *Bergenia*, *Corylopsis*, *Fluggea*, y *Sacoglottis*. Las propiedades hepatoprotectoras, antiinflamatorias, antidiabética, anti-úlceras y antiviral de este tipo de C-glicósidos son ampliamente conocidas (Figura 4).^{12,13,14}

Diversos extractos de las hojas de *Mangifera indica* constituyen una rica fuente de C-glicósidos con amplio espectro de propiedades biológicas. La mangiferina 6 es el compuesto más activo encontrado en estos extractos y son bien conocidas sus propiedades antiviral y antiproliferativa,¹⁵ antiespasmódica y antidiabética.¹⁶ Además, la mangiferina posee efectos inmunoestimulantes¹⁷ y se encuentra ligada a procesos de protección del cerebro, el hígado y el sistema cardiovascular.^{18,19}

¹² Piacente, S.; Pizza, C.; De Tommasi, N.; Naheed, M. *J. Nat. Prod.* **1996**, *59*, 565-569.

¹³ Nazir, N.; Koul, S.; Qurishi, M. A.; Taneja, S. C.; Ahmad, S. F.; Bani, S.; Qazi, G. N. *J. Ethnopharmacol.* **2007**, *112*, 401-405.

¹⁴ HwaKyung, L.; HackSeang, K.; HongSerck, C.; SeiKwan, O.; JongWon, C. *J. Ethnopharmacol.* **2000**, *72*, 469-474.

¹⁵ Guha, S.; Ghosal S.; Chattopadhyay, U. *Chemotherapy.* **1996**, *42*, 443-451.

¹⁶ Tona, I.; Kambu, K.; Ngimbi, N.; Mesia, K.; Penge, O.; Lusakibanza, M.; Cimanga, K.; De Bruyne, T.; Apers, S.; Totte, J.; Pieters, L.; Vlietinck, A. *J. Phytomedicine.* **2000**, *7*, 31-38.

¹⁷ García, D.; Leiro, J.; Delgado, R. *Phytother. Res.* **2003**, *17*, 1182-1187.

¹⁸ Garrido, G.; González, D.; Delporte, C. *Phytother. Res.* **2001**, *15*, 18-21.

¹⁹ Martínez, G.; Delgado, R.; Garrido, G. *Phytother. Res.* **2000**, *14*, 424-427.

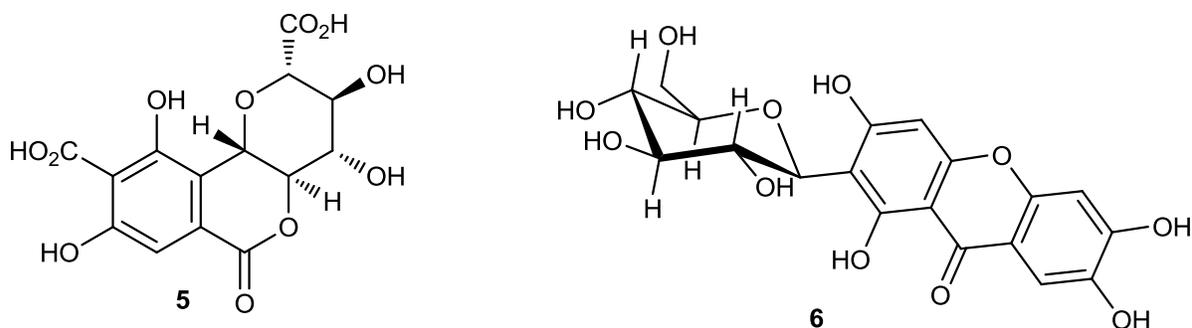


Figura 4.

Una problemática actual dentro del campo de los procedimientos quirúrgicos que involucran órganos trasplantables son los riesgos latentes de una infección de carácter fúngico.²⁰ Las denominadas papulacandinas aisladas de cepas de *Papularia sphaerosperma* son un grupo de antibióticos con una excelente actividad antifúngica. Dentro de este grupo de compuestos sobresale la papulacandina B **7** siendo el agente más potente contra *Candida albicans*, hongo que se encuentra asociado con infecciones vaginales y bucales (Figura 5).²¹

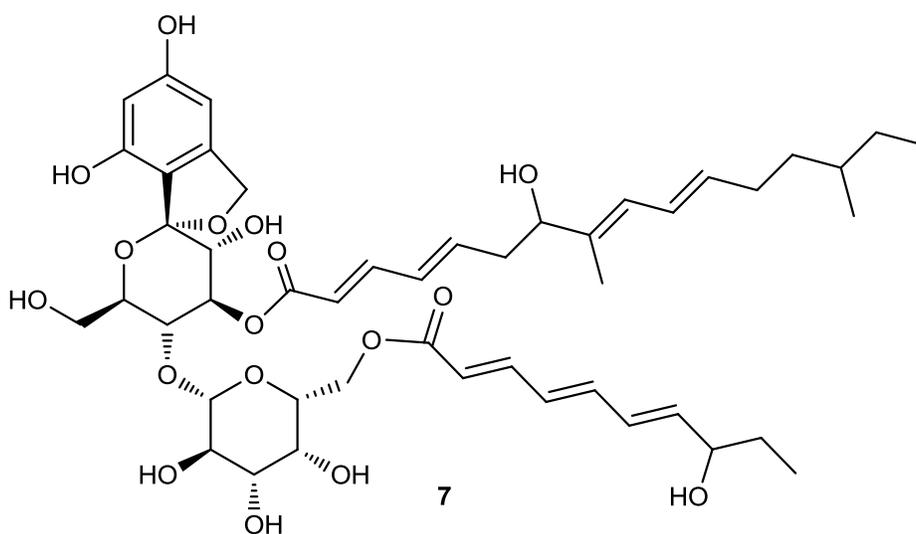


Figura 5.

²⁰ Mishra, B. B.; Singh, D. D.; Kishore, N.; Tiwari, V. K.; Tripathi, V. *Phytochemistry* **2010**, *71*, 230-234.

²¹ Castro, C.; Ribas, J. C.; Valdivieso, M. H.; Varona, R.; Del Rey, F.; Duran, A. *J. Bacteriol.* **1995**, *177*, 5732-5739.

3. SÍNTESIS DE C-GLICÓSIDOS

Como se ha hecho mención en apartados anteriores, actualmente se cuenta con variadas metodologías encaminadas a la síntesis de C-glicósidos, dentro de las cuales sobresalen aquellos procesos estereoselectivos aplicables a la construcción de anómeros de una misma unidad glucídica.

En el Esquema 2 se muestran los principales métodos de síntesis aplicables a la construcción de C-glicósidos derivados de piranosas y furanosas. Los métodos presentados difieren en la vía de construcción del nuevo enlace C-C. La funcionalización directa de la posición anomérica puede ocurrir mediante un ataque nucleofílico (organolitio, reactivos de Grignard) en reacciones de sustitución (método **A**)²² o adición (método **B**),²³ necesitando este último un paso adicional de reducción del lactol intermediario. A su vez, haciendo uso de la transposición de Ferrier, es posible la adición de nucleófilos a glicales bajo la acción de ácidos de Lewis (método **C**).²⁴ El método **D** ilustra un enfoque de síntesis bajo inversión de la polaridad: nucleófilos generados sobre estructuras glucídicas (organolitio) son adicionados a quinonas y electrófilos estructuralmente relacionados. Éste último método encuentra gran aplicación en la síntesis de C-arilglicósidos.²⁵ Finalmente, la formación del ciclo de piranosa o furanosa puede ser posterior a la inserción del componente no glucídico. La reacción de ciclación ocurre por formación directa de la función éter (método **E**), o a través de metodologías más especializadas como la metátesis RCM, (método **F**).²⁶

Los trabajos realizados en el campo de la síntesis de glicósidos han permitido constatar que el estereocontrol de las reacciones implicadas depende de forma crítica del tamaño del ciclo involucrado (furanosas o piranosas), implicando efectos estéricos y electrónicos diversos en cada caso.

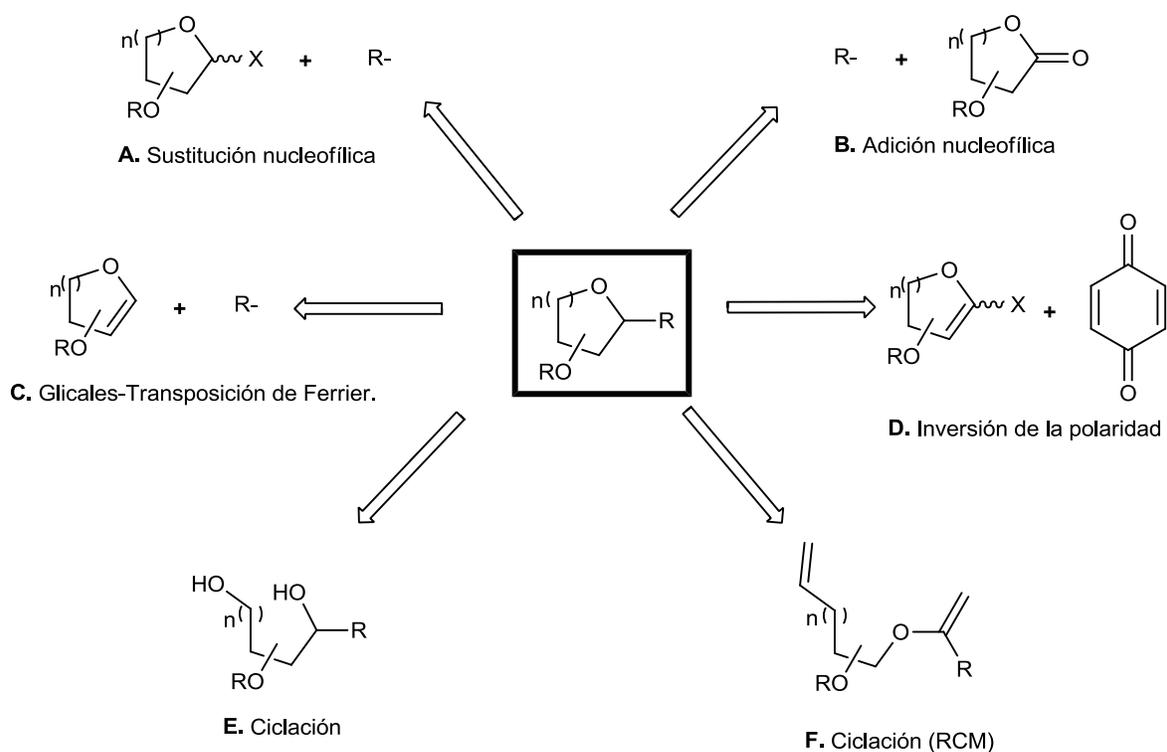
²² Baldoni, L.; Marino, C. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1994-2003.

²³ Shaw, J. T.; Woerpel, K. A. *Tetrahedron.* **1999**, *55*, 8747-8756.

²⁴ Nicolaou, K. C.; Hwang, C. K.; Duggan, M. E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 925-926.

²⁵ Parker, K. A.; Georges, A. T. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 497.

²⁶ Postema, M. H. D.; Piper, J. L.; Betts, R. L. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 829-836.

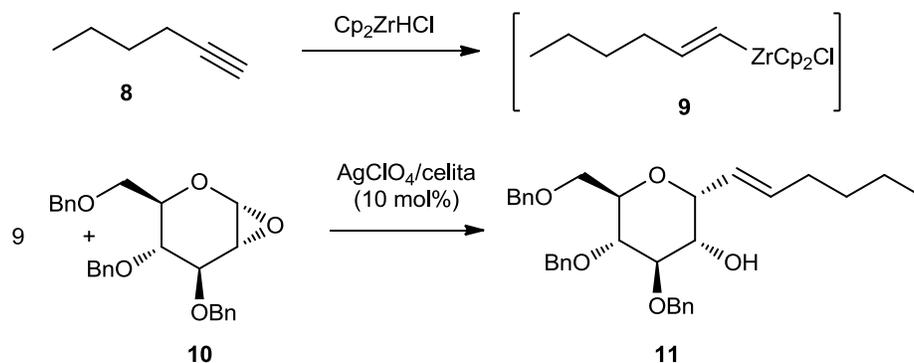


Esquema 2. Principales métodos de síntesis de C-furanósidos y C-piranósidos.

3.1 Síntesis de C-piranósidos

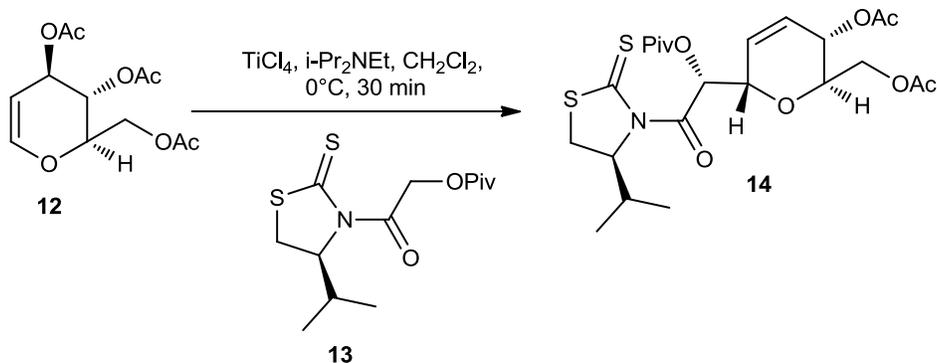
Los problemas de selectividad inherentes a la funcionalización de la posición anomérica de un carbohidrato han impulsado el diseño e implementación de metodologías estereoselectivas para la inserción de grupos específicos. Así, en el año 2005, Wipf y colaboradores²⁷ describieron la síntesis del C-alquenilglicósido **11** (derivado de la D-glucosa) vía la apertura del epóxido **10**. La metodología empleada en este caso requiere la síntesis previa del compuesto **9** a partir del alquino terminal **8**. El compuesto **9** interactúa con el epóxido, conduciendo a la escisión del enlace C-O y la consecuente adición *cis* del fragmento olefínico (Esquema 3).

²⁷ Wipf, P.; Pierce, J. G.; Zhuang, N. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 483-485.



Esquema 3. Formación de C-allylglicósidos.

Es posible acceder a productos con la estereoselectividad deseada haciendo uso de auxiliares quirales. Por ejemplo, recientemente Gálvez y colaboradores reportaron la síntesis estereoselectiva del glicósido **14** haciendo uso de la transposición de Ferrier.²⁸ La condensación del glicial **12** con el precursor enólico **13** conduce a la formación del producto a través del ataque nucleofílico de un enolato de titanio (Esquema 4).



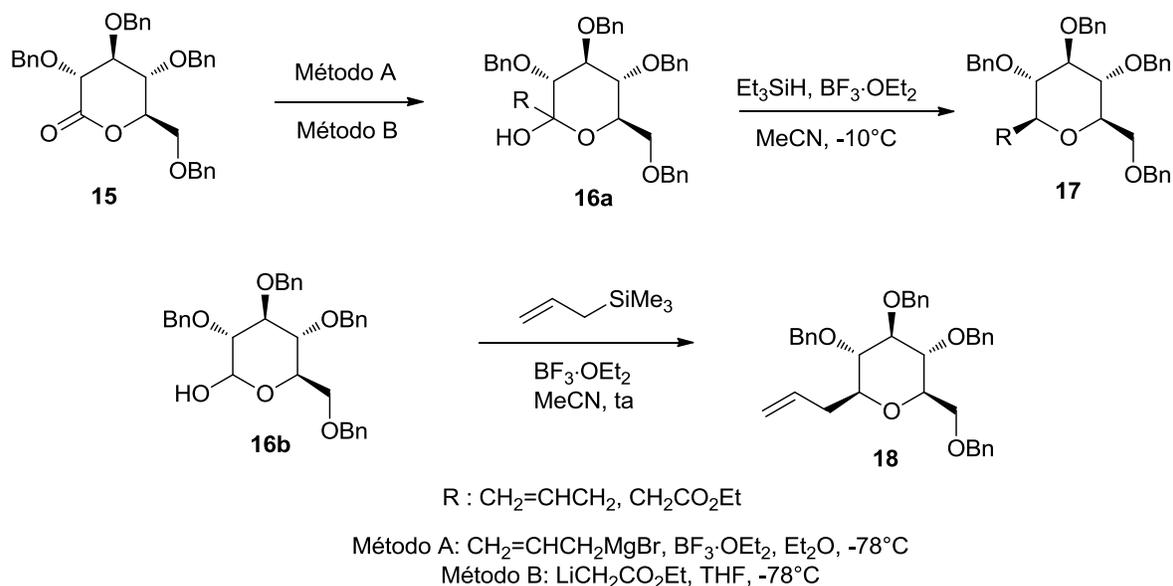
Esquema 4. Síntesis de C-glicósidos mediante la transposición de Ferrier.

Una metodología clásica que hoy en día es objeto de múltiples aplicaciones sintéticas por su versatilidad y sencillez, es la descrita por Kishi y colaboradores en la década de los ochenta.²⁹ Esta estrategia sintética consta de dos reacciones acopladas: 1) adición nucleofílica sobre la

²⁸ Gálvez, E.; Sau, M.; Romea, P.; Urpí, F.; Front-Bardia, M. *Tetrahedron. Lett.* **2013**, *54*, 1467-1470-

²⁹ Lewis, M. D.; Kun Cha, J.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 4976-4978.

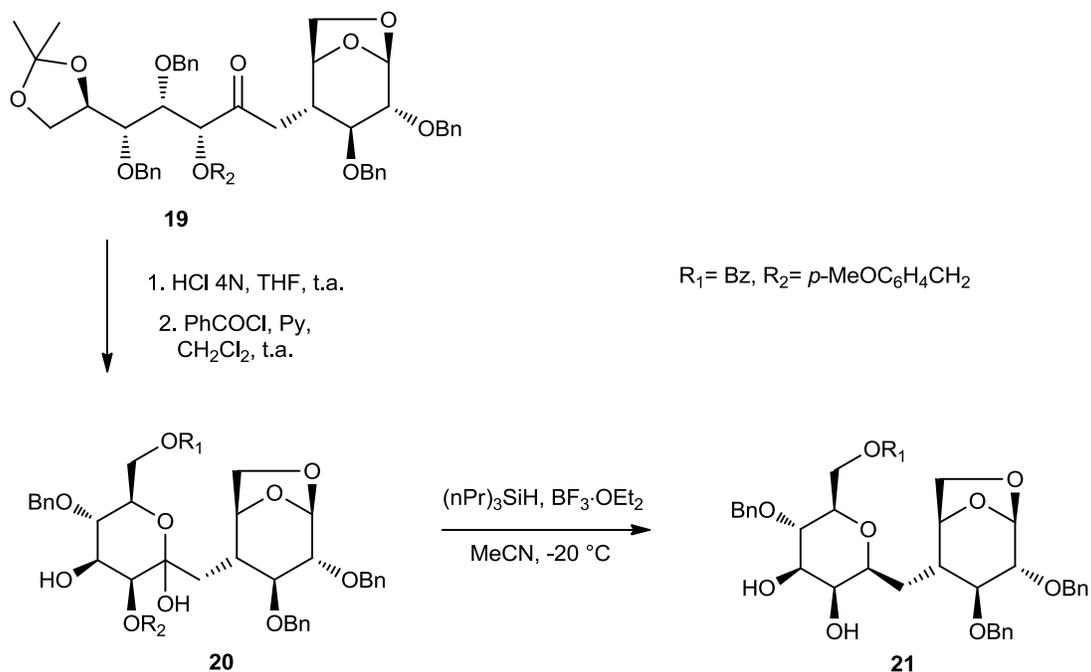
glicolactona perbencilada **15** y 2) reducción del lactol generado **16a**. El paso de reducción es la etapa que determina la estereoselectividad del proceso y tiene lugar mediante el ataque nucleofílico sobre **16a-b** por parte de un donador de hidruros o de un fragmento alilo, bajo la acción de un ácido de Lewis (Esquema 5). Respectivamente se expondrán las razones de la diastereoselectividad observada en **17** y **18**.



Esquema 5. Metodología de Kishi para la síntesis de C-piranósidos.

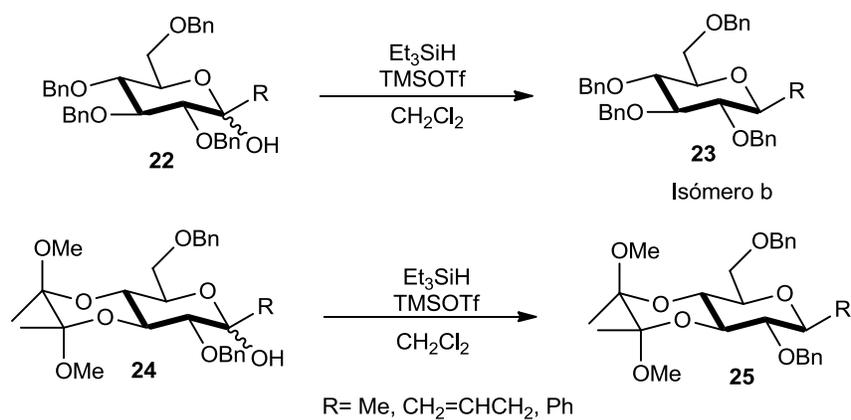
Un ejemplod e la metodología de Kishi es la síntesis de nuevos C-disacáridos con aplicaciones miméticas en el estudio de preferencias conformacionales de la palitoxina.³⁰ Dentro de la ruta diseñada, el paso clave es la reducción estereoselectiva del hemicetal **20** formado a partir de la hidrólisis del acetónido **19**. El tratamiento con tripropilsilano en presencia del complejo trifluoruro de boro-éter dietílico conduce a la generación del C-disacárido **21** con la pérdida del grupo protector *p*-metoxibencilo (Esquema 6).

³⁰ Babirad, S. A; Wang, Y.; Kishi Y.; *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1370-1372.



Esquema 6. Aplicación de la metodología de Kishi a la síntesis de C-disacáridos.

Finalmente, en el año 2004, el grupo liderado por Shuto³¹ diseñó una estrategia fundamentada en el método de Kishi para la síntesis selectiva de β -C-piranósidos. (Esquema 7)



Esquema 7. Preparación selectiva de β -C-piranósidos.

³¹ Terauchi, M.; Abe, H.; Matsuda, A.; Shuto, S. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3751-3754.

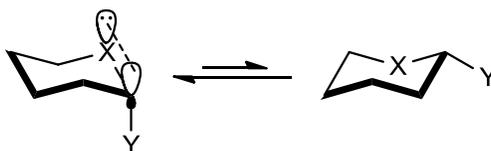
3.2 Estereoselectividad en la construcción de C-piranósidos (funcionalización de la posición anomérica)

Dentro de las metodologías descritas en el apartado anterior, quizá aquellas que involucran la funcionalización directa de la posición anomérica resultan más interesantes en términos del estudio de la estereoselectividad del proceso. Efectos conformacionales y estereoelectrónicos gobiernan la sustitución en la posición anomérica, hecho que ha permitido que se acceda bajo ciertas condiciones a altos grados de estereoselectividad sin la ayuda de auxiliares quirales o catálisis asimétrica.

Los primeros reportes relacionados con la funcionalización directa de la posición anomérica en sacáridos (hexosas), advirtieron que la estereoselectividad de los procesos involucrados se encuentra relacionada íntimamente con el efecto anomérico.

El efecto anomérico es una manifestación estereoelectrónica que explica la tendencia de un sustituyente electronegativo (alcóxidos, halógenos) a adoptar de forma preferente una orientación axial en la posición 1 de piranosas y heterociclos de seis miembros estructuralmente relacionados.³² En términos generales, el efecto anomérico no se restringe a sistemas cíclicos y es apreciado al igual en sistema acíclicos en los cuales se encuentra presente la función O-C-O.

El fenómeno es explicado de forma general por la ganancia energética que trae consigo la interacción (hiperconjugación) entre el orbital con electrones no compartidos del heteroátomo endocíclico y el orbital de antienlace σ^* de la unión C-Y (Esquema 8)

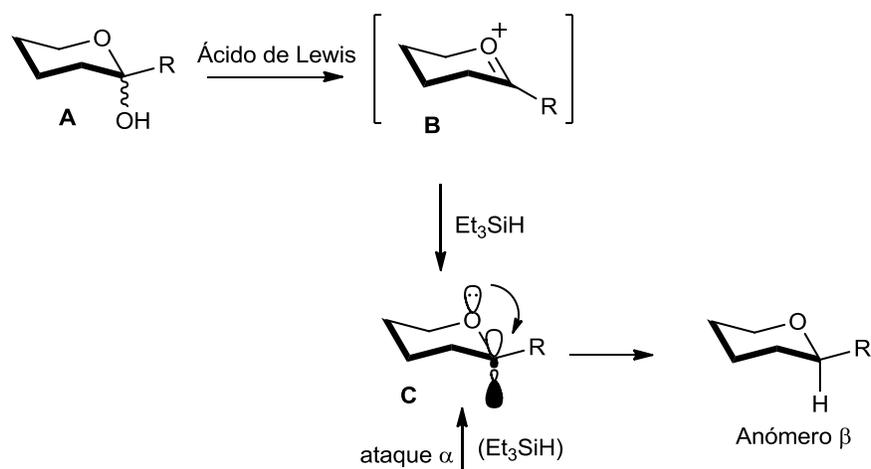


Esquema 8. Esquema general del efecto anomérico

³² Takahashi, O.; Katsuyoshi, Y.; Kohno, Y.; Ohtaki, R.; Ueda, K.; Suezawa, H.; Umezawa, Y.; Nishio, M. *Carbohydr. Res.* **2007**, *342*, 1202-1209.

Diversos estudios teórico-experimentales han permitido constatar que el efecto anomérico tiene diversas consecuencias estructurales (que se hacen críticas en sistemas cíclicos) que ocasionan que la sustitución en esta posición se vea fuertemente influenciada por efectos conformacionales, determinando la estructura involucrada en el estado de transición, así como de los productos generados.^{33,34}

Bajo el enfoque de Kishi, glicósidos tales como **A** dan origen a iones de tipo oxocarbenio **B** por la acción de un ácido de Lewis (Esquema 9). El glicósido **24**, en el cual el patrón de sustitución restringe conformacionalmente el ciclo de piranosa, presenta un intermediario, y por tanto un estado de transición de tipo “silla”. El ataque del hidruro durante la etapa de adición al ión oxocarbenio puede tener lugar por cualquiera de las caras del ciclo glucídico, viéndose favorecido el denominado “ataque α ” o “ataque axial” **C**. Esta vía de ataque propicia la interacción entre el orbital de antienlace de la ligadura C-H en formación y el orbital p con electrones desapareados del oxígeno en la posición adyacente. Esta interacción estabiliza el estado de transición y determina la estereoselectividad del proceso.



Esquema 9. Efecto anomérico como modulador de la selectividad de reacciones de adición sobre iones oxocarbenio.

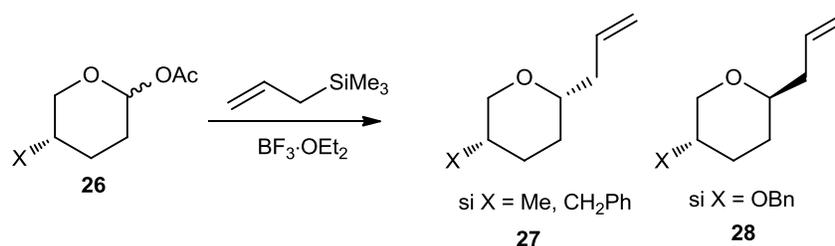
³³ Abe, H.; Shuto, S.; Matsuda, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11870-11882.

³⁴ Wu, T-C.; Goekjian, P. G.; Kishi, Y. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4823-4825.

Dentro del mismo estudio se pudo determinar que el glicósido **22**, a pesar de tener libertad conformacional, presenta un estado de transición tipo “silla” durante el ataque del hidruro al ión oxocarbenio correspondiente. El resultado global es una estereoselectividad idéntica al caso del glicósido **24** conduciendo al β -C-piranósido **23**.

Cuando se cuenta con una pobre sustitución sobre el ciclo glucídico, la libertad conformacional del mismo se incrementa y otros factores estéricos y/o electrónicos influyen en la estereoselectividad del ataque nucleofílico sobre las especies intermediarias.

Woerpel y colaboradores³⁵ estudiaron ampliamente reacciones de sustitución sobre acetatos en la posición anomérica **26** (proceso que involucra la adición sobre iones oxocarbenio), evaluando los efectos individuales de la sustitución en cada posición del ciclo glucídico. Sus observaciones encontraron especial influencia de la sustitución en la posición C-4 (Esquema 10).

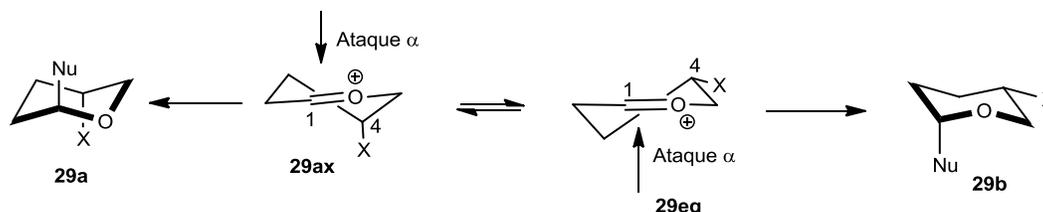


Esquema 10. Efecto de la sustitución C-4 en la estereoselectividad de la funcionalización de la posición anomérica.

Las anteriores observaciones permitieron determinar que la estereoselectividad opuesta en función del sustituyente en C-4 (**27** o **28**) responde a diferentes estados de transición, producto de un equilibrio conformacional. Así, Woerpel postuló que los iones oxocarbenio intermediarios adoptan preferentemente una conformación de media silla, con los conformeros **29ax** y **29eq** en equilibrio (Esquema 11). Cuando el sustituyente C-4 es hidroxilo o del tipo RO- (R=alquilo, fenilo, arilo, acilo), éste adopta de forma preferente una orientación pseudoaxial **29ax**, dando lugar a una interacción electrostática entre el átomo de oxígeno con carga parcial negativa (δ^-) y el átomo de carbono del

³⁵ Ayala, L.; Lucero, C. G.; Antoinette, J.; Romero, C.; Tabacco, A. A.; Woerpel, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15521-15528.

ión oxocarbenio con carga formal positiva.^{36,37} El establecimiento de dicha interacción estabiliza el estado de transición, en contraste con los sustituyentes bencilo y metilo los cuales adoptan una orientación pseudoecuatorial **29eq** en la cual se minimizan las repulsiones estéricas. En cada caso, bajo los principios del efecto anomérico, el ataque α tiene lugar por la vía señalada conduciendo a los productos en conformación silla de mayor estabilidad **29a** (1,4-*trans*) y **29b** (1,4-*cis*).



Esquema 11. Equilibrio conformacional con sustituyentes en disposición pseudoaxial y pseudoecuatorial.

3.3 Síntesis de C-furanósidos

A continuación se expone una revisión de algunos métodos de síntesis aplicados en la preparación de C-furanósidos y los principales efectos que influyen en la estereoselectividad observada.

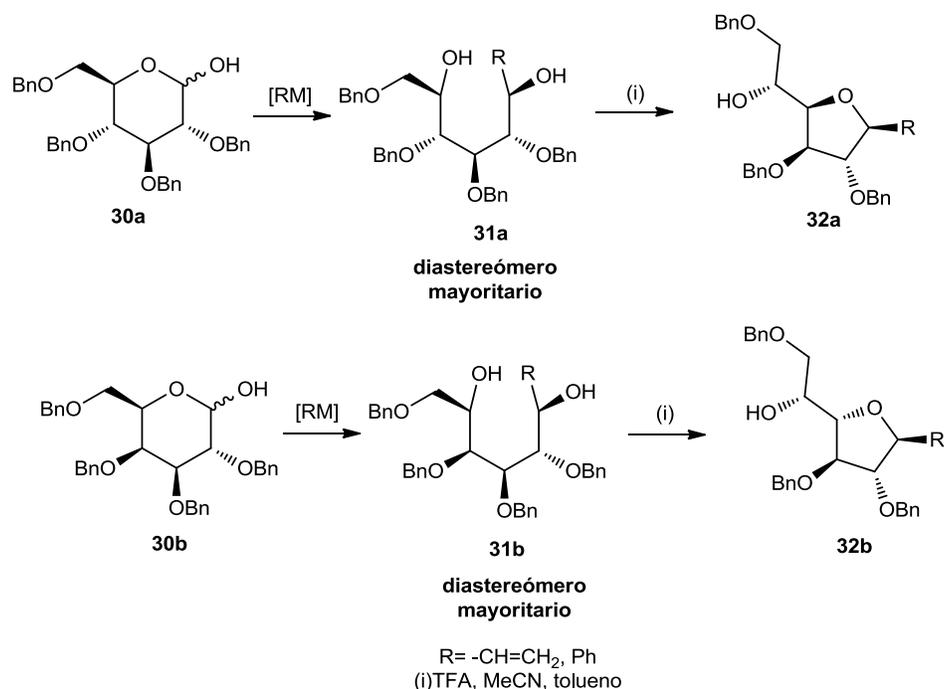
En el 2009, Cumpstey³⁸ y colaboradores describieron la preparación estereoselectiva de una biblioteca de nuevos C-furanósidos **32a-b** a partir de gluco y galactopiranosas. El proceso involucra dos pasos acoplados de desbencilación-ciclación y la estereoselectividad global está determinada por los principios de la inversión de Walden.³⁹ Los precursores **31a-b** se obtienen de la adición de nucleófilos vinilo y fenilo (zincatos o reactivos tipo Grignard, **[RM]**) a las hexosas perbenciladas **30a-b** (Esquema 12).

³⁶ Dudley, T. J.; Smoliakova, I. P.; Hoffmann, M. R. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1247-1253.

³⁷ Woods, R. J.; Andrews, C. W.; Bowen, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 850-858.

³⁸ Cribiù, R.; Borbas, K. E; Cumpstey, I. *Tetrahedron.* **2009**, *65*, 2022-2031.

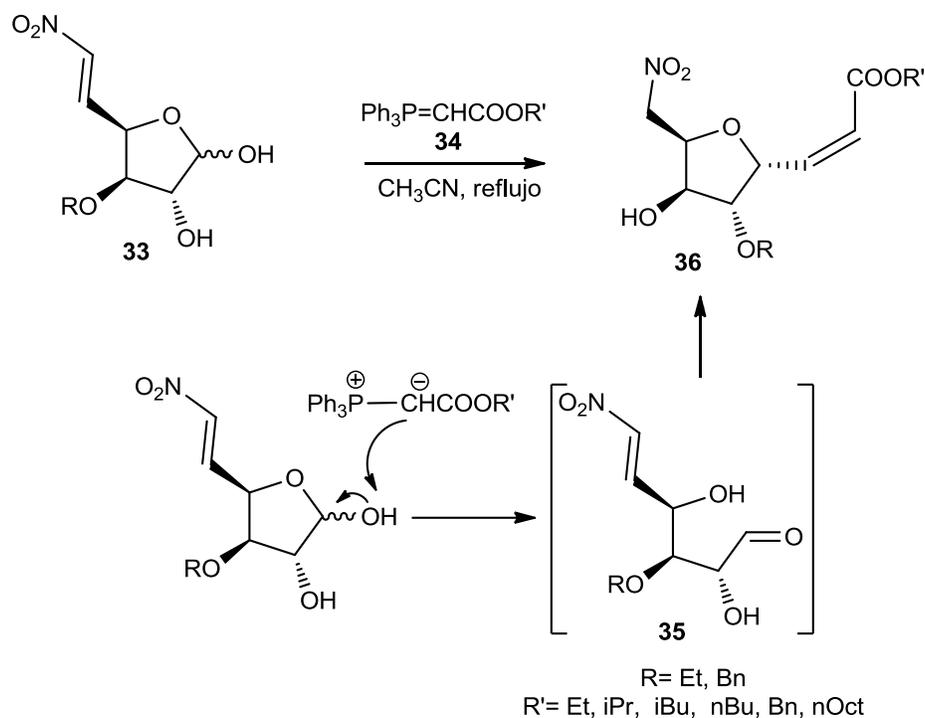
³⁹ Buchanan, J. G.; Diggle, R. A.; Rggiero, G. D.; Williams, I. H. *Chem. Comm.* **2006**, 1106-1108.



Esquema 12. Ciclación estereoselectiva en la formación de C-furanósidos.

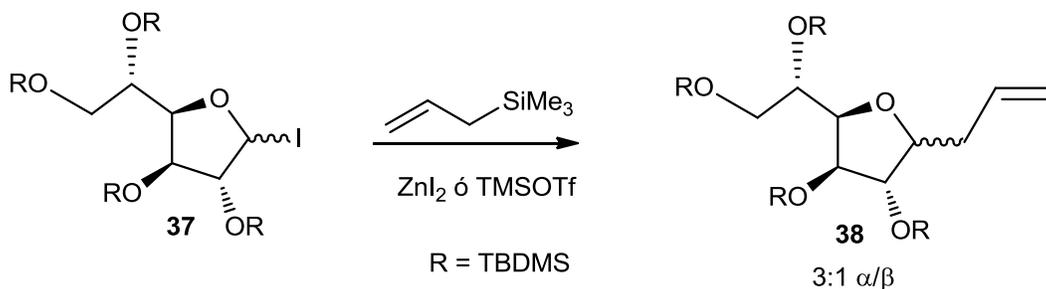
El grupo de Perumal⁴⁰ reportó hace un par de años la construcción efectiva de C-alquenilfuranósidos con funcionalización variada **36**, empleando una estrategia tándem que involucra una ciclación tipo oxo-Michael y una reacción de Wittig (Esquema 13). Según el mecanismo propuesto, cuando en el medio de reacción se encuentra presente un exceso del iluro **34**, su naturaleza básica genera la apertura del anillo glucídico en la materia prima **33** y la formación del intermediario **35**, a partir del cual tiene lugar la secuencia tándem.

⁴⁰ Senthil Kumar, R. S.; Karthikeyan, K.; Phani Kumar, B. V. N.; Muralidharan, D.; Perumal, P. T. *Carbohydr. Res.* **2010**, *345*, 457-461.



Esquema 13. Síntesis tándem de C-alquenilfuranósidos.

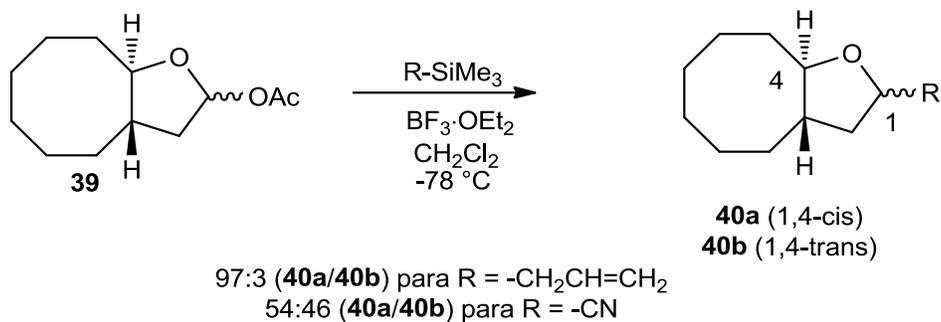
El método de Kishi ha sido aplicado igualmente a la síntesis de C-furanosidos, permitiendo acceder a productos con funcionalidad diversa. Los grupos liderados por Marino⁴¹ y Woerpel⁴² han descrito de forma independiente la preparación efectiva de C-furanósidos vía la sustitución de átomos de yodo o grupos acetato respectivamente (Esquemas 14 y 15). A diferencia de los casos anteriores, los nucleófilos empleados en estos ejemplos son derivados del silicio como el alil-TMS y el TMS-CN.



Esquema 14. Alilación de derivados de galactosa bajo la acción de ácidos de Lewis.

⁴¹ Marino, C.; Baldoni, L. *Carbohydr. Res.* **2012**, 362, 70-78.

⁴² Shenoy, S. R.; Smith, D. M.; Woerpel A.K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 8671-8677.



Esquema 15. Alilación de derivados bicíclicos de furanosas bajo la acción de ácidos de Lewis.

La secuencia de reacciones adición nucleofílica-reducción de glucolactonas (propias del método de Kishi) fue aplicada como paso clave durante la síntesis de un análogo conformacionalmente rígido **41** del ácido hidroxámico de la *N*-aroil-L-treonina **42**. Este último es un potente inhibidor de la enzima LpxC que interrumpe la biosíntesis de lípidos (Figura 6).^{43,44}

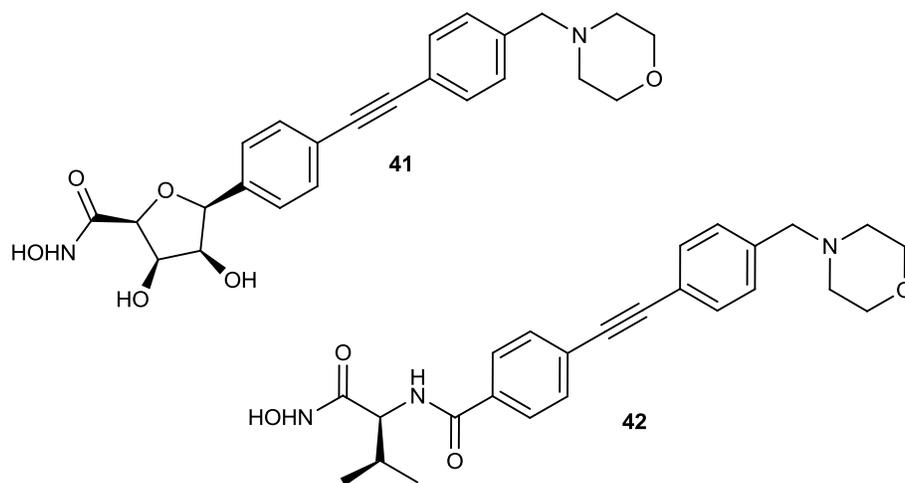
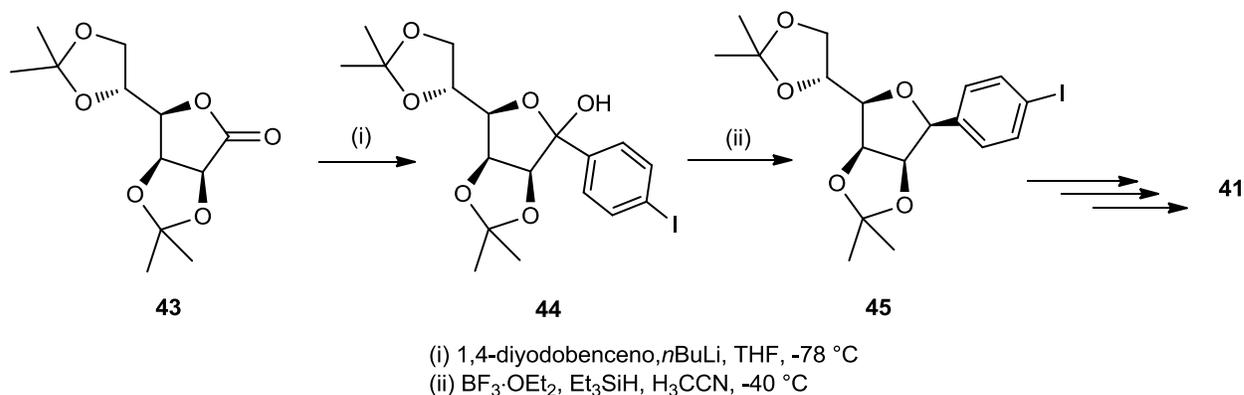


Figura 6.

El intermediario clave **45** se obtiene como resultado de una adición arilnucleofílica sobre la lactona protegida **43** y la posterior reducción del lactol **44** (Esquema 16). La estereoselectividad del proceso se encuentra relacionada con la restricción conformacional que imponen los grupos protectores empleados.

⁴³ Holl, R.; Oddo, A. *Carbohydr. Res.* **2012**, 359, 59-64.

⁴⁴ McClerren A. L.; Endsley, S.; Bowman, J. L.; Andersen, N. H.; Guan, Z.; Rudolph, J.; Raetz, C. R. H. *Biochemistry.* **2005**, 44, 16574-16583.



Esquema 16. Preparación del precursor clave **45** mediante el método de Kishi.

3.4 Estereoselectividad en la construcción de C-furanósidos (funcionalización de la posición anomérica)

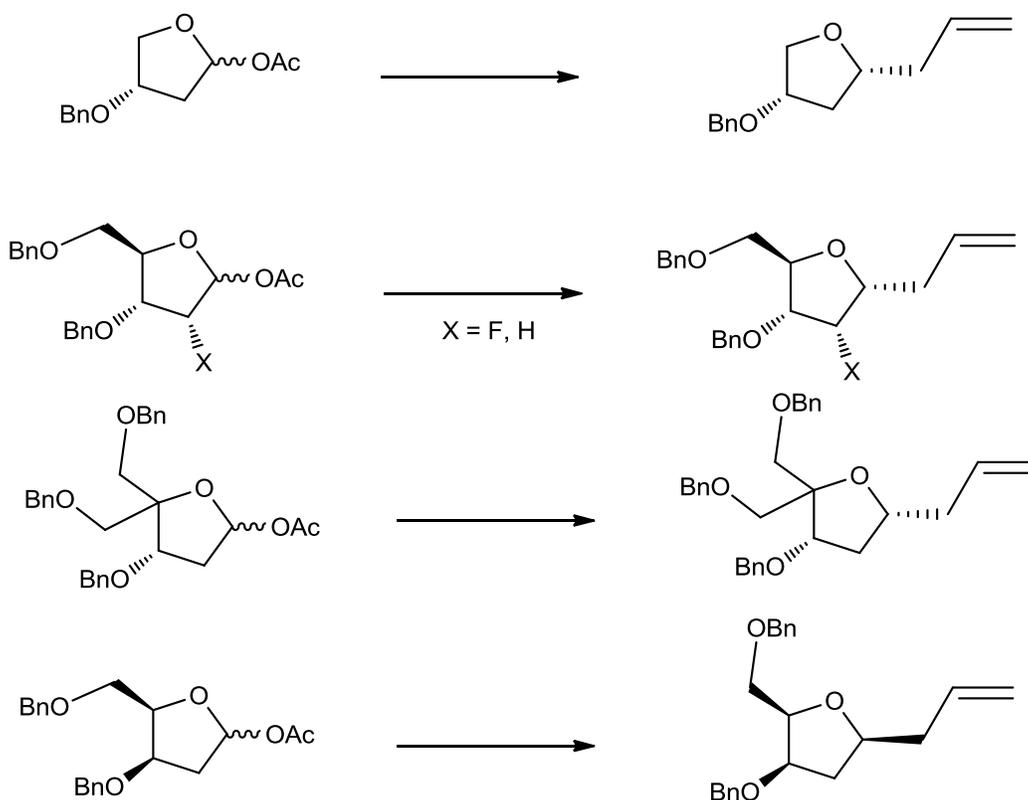
Dado que el efecto anomérico no opera en sistemas cíclicos de cinco miembros, diversos efectos estereoelectrónicos modulan la estereoselectividad de reacciones que involucran la funcionalización directa de la posición anomérica de furanosas y sistemas relacionados. Los efectos mencionados son de naturaleza variable, dependen ampliamente del grado y tipo de sustitución presente y bajo determinadas condiciones llegan a ser más determinantes que en el caso de sus análogos estructurales de seis miembros.

El grupo liderado por Woerpel^{45,46} ha realizado rigurosos estudios teórico-experimentales para evaluar efectos conformacionales, estéricos y electrónicos y su influencia en la estereoselectividad de reacciones de iones oxocarbenio cíclicos derivados de furanosas.

Evaluando de forma sistemática la sustitución individual en cada posición del anillo de furanosa, se determinó que la estereoselectividad de la adición sobre el ión oxocarbenio está influenciada principalmente por la configuración y sustitución de la posición C-3. La selectividad apreciada en cada caso es 1,3-*cis* (Esquema 17).

⁴⁵ Larsen, C. H.; Ridgway, B. H.; Shaw, J. T.; Woerpel, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 12208-12209.

⁴⁶ Larsen, C. H.; Ridgway, B. H.; Shaw, J. T.; Smith, D. M.; Woerpel, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10879-12209.



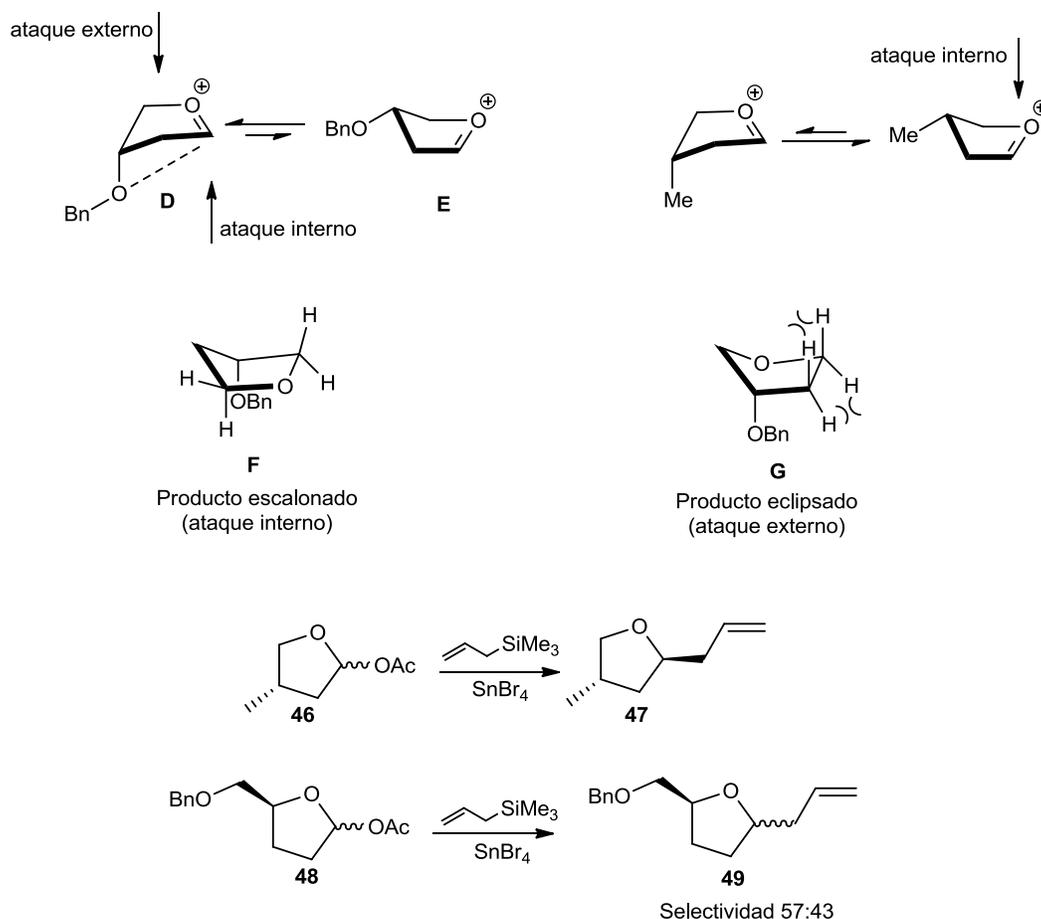
Condiciones de reacción: $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, SnBr_4 , t.a.

Esquema 17. Influencia de la sustitución C-3 en la estereoselectividad de la alilación de furanósidos.

El modelo propuesto por Woerpel considera un equilibrio entre dos posibles conformaciones tipo “sobre” para el ión oxocarbenio intermediario (**D-E**) (Esquema 18). Cálculos teóricos determinaron que el confórmero **D** es de mayor estabilidad al propiciar una interacción de carácter electrostático entre el oxígeno en la posición C-3 y el carbono con carga parcial positiva. La adición del nucleófilo puede tener lugar por cualquiera de las dos caras del ciclo, viéndose favorecido el denominado ataque interno (*inside attack*) que conduce a la formación de un producto escalonado **F** donde se reducen las tensiones estéricas. Por otro lado, el ataque por la cara externa (*outside attack*) genera un producto eclipsado **G** con mayor repulsión y tensión estérica. Esta última hipótesis es corroborada al cambiar la naturaleza electrónica del sustituyente en C-3. La sustitución por un grupo metilo (**46**) tiene como resultado una inversión en la diastereoselectividad de la alilación. Ante la ausencia de interacciones electrostáticas, el grupo

metilo adopta una orientación pseudoecuatorial con menor impedimento estérico, y un conformero similar a **E** da origen al producto **47** con selectividad 1,3-*trans*.

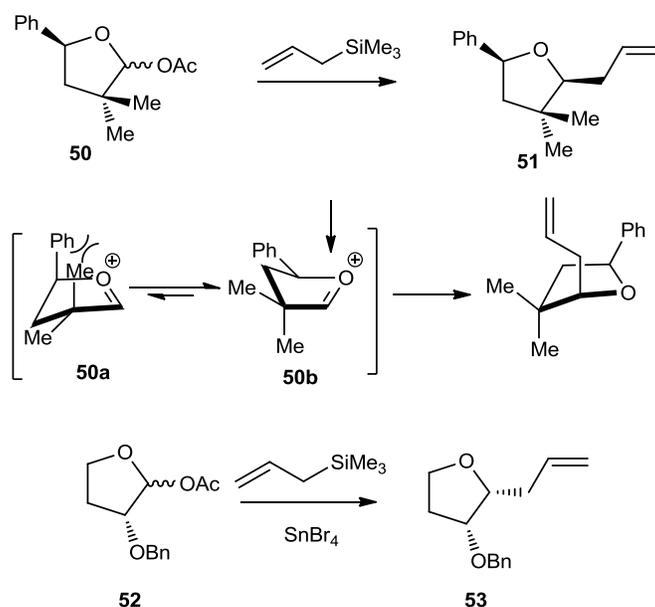
Finalmente, al prescindir de la sustitución en C-3 (**48**), se observa una pérdida de estereoselectividad asociada a un equilibrio conformacional neto.



Esquema 18. Equilibrio conformacional en iones oxocarbenio. Influencia de la sustitución en C-3.

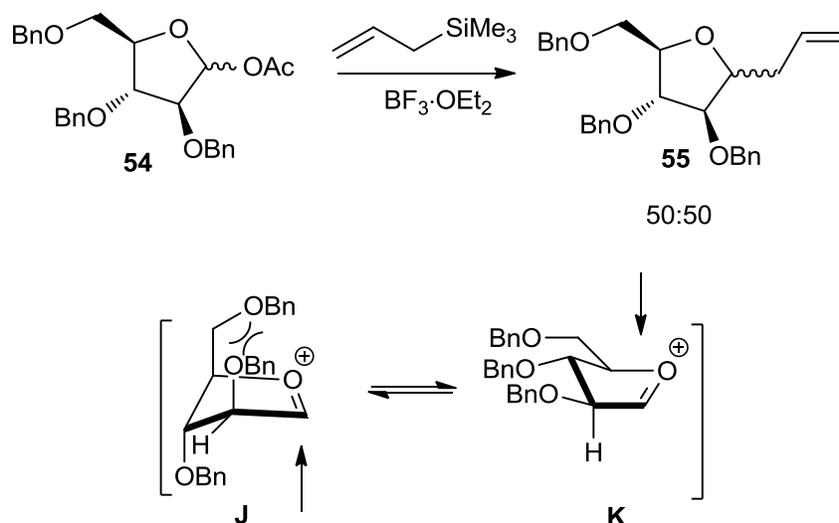
El enfoque de Woerpel, fundamentado en las preferencias conformacionales de iones oxocarbenio intermedios ha sido evaluado en furanosas con diversos patrones de sustitución. En cada caso, la selectividad inherente al proceso es explicada de forma satisfactoria. A pesar del carácter general de este modelo, se han reportado algunas excepciones en los que los equilibrios conformacionales son perturbados por otros efectos. Por ejemplo, en la alilación del glicósido **50**,

el conformero mayoritario es **50a** debido a la repulsión diaxial presente en **50b**. Lo anterior conduce a la generación de **51** como el diastereoisómero mayoritario (Esquema 19).³⁵ Este ejemplo particular ilustra además la influencia del sustituyente en C-2 al prescindir de la sustitución en C-3. El furanósido **52** genera selectivamente el producto **53** con selectividad 1,2-*cis*.



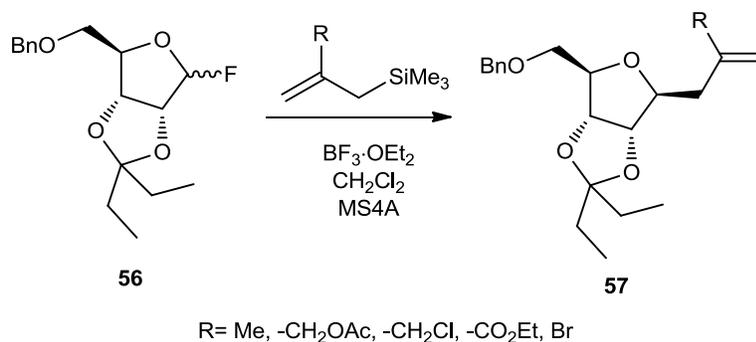
Esquema 19. Equilibrio conformacional que determina la selectividad de la alilación del furanósido **50**.

Un efecto similar es observado en la alilación del glicósido perbenilado **54**, para el cual repulsiones del tipo 1,3-diaxial perturban el equilibrio conformacional del ión oxocarbenio, permitiendo el ataque interno en cualquiera de los dos conformeros (**J**, **K**). El resultado es una proporción 50:50 de los dos diastereoisómeros formados (**55**) (Esquema 20).⁴⁶



Esquema 20.

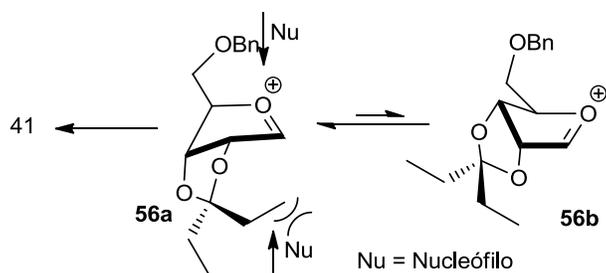
Otro caso interesante fue apreciado en el transcurso de la síntesis de diversos *C*-alilfuranósidos **57** por parte de Matsuda y colaboradores (Esquema 21).⁴⁷



Esquema 21. Selectividad 1,3-*trans* en la alilación del furanósido **40**.

En este caso, el confórmero **56a** presenta mayor estabilidad al disponer de forma axial el sustituyente del tipo **RO-** en C-3 (Esquema 22). No obstante, uno de los fragmentos etilo del grupo protector entre C-2 y C-3 bloquea la cara correspondiente al ataque interno y el nucleófilo es adicionado desde la cara opuesta. El resultado final es una selectividad 1,4-*cis* en el producto **57**.

⁴⁷ Ichikawa, S.; Hayashi, R.; Hirano, S.; Matsuda, A. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5107-5110.

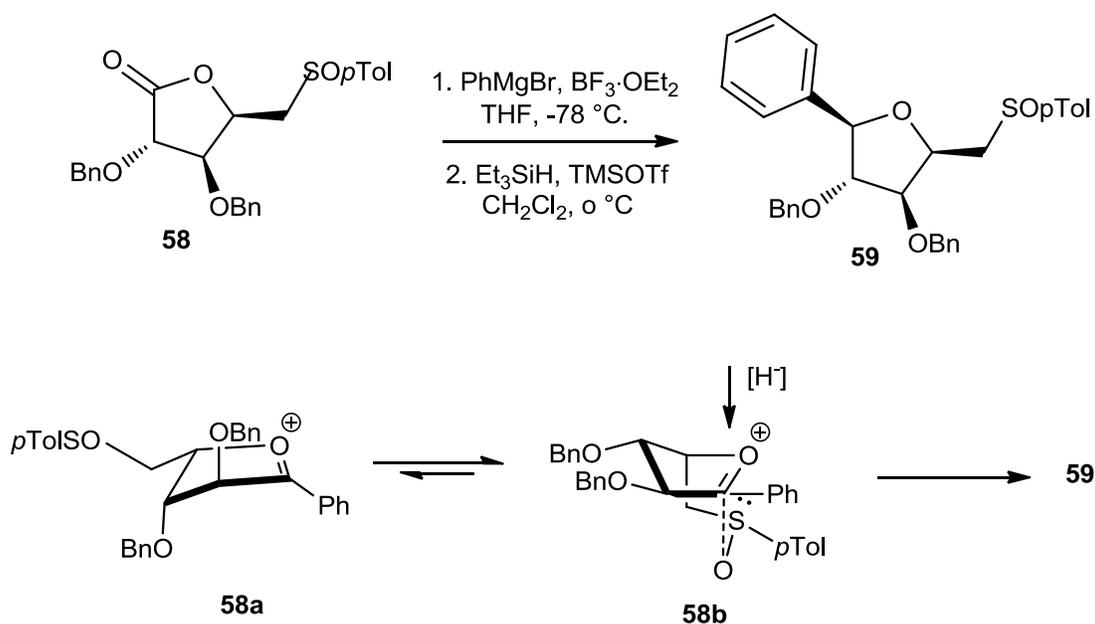


Esquema 22. Impedimento estérico para la inserción del nucleófilo vía *inside attack*.

Un resultado similar al reportado por Matsuda fue observado en el transcurso de la síntesis del (+)-goniothalesdiol por parte del grupo liderado por Colobert.⁴⁸

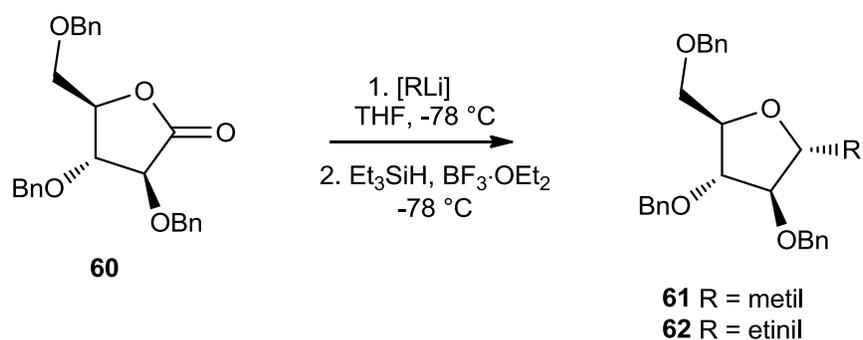
La lactona **58** fue sometida a la secuencia de reacciones: adición nucleofílica-reducción, propios de la metodología de Kishi (Esquema 23). La estereoquímica observada en el C-arilfuranósido **59** corresponde a una selectividad 1,3-*cis* de los sustituyentes, la cual no es acorde con el modelo de Woerpel. A pesar de que en el conformero **58a** el sustituyente del tipo R-O en C-3 está en disposición pseudoaxial, el equilibrio conformacional se encuentra desplazado hacia la especie **58b**. En este último conformero es posible el establecimiento de una interacción de carácter electrostático entre el carbono electrodeficiente del ión oxocarbenio, y el átomo de oxígeno unido al azufre del grupo sulfóxido en C-4. El ataque interno en el segundo paso de reacción por parte del ión hidruro da origen a la selectividad 1,3-*cis* de los sustituyentes en **59**.

⁴⁸ Hernandez-Torres, C.; Urbano, A.; Carreño, C.; Colobert, F.; *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 1283 – 1293.



Esquema 23.

Finalmente, en la construcción de los C-alquilil y C-alquifuranósidos **61** y **62** aplicando el método de Kishi se obtuvo una selectividad inesperada bajo los preceptos del modelo Woerpel. Recurriendo a lactonas de partida similares a las empleadas en los estudios de Woerpel (**60**), Wightman y colaboradores⁴⁹ reportaron la obtención diastereoselectiva de C-furanósidos con selectividad 1,3-*cis* de los sustituyentes (Esquema 24).



Esquema 24.

⁴⁹ Calzada, E.; Clarke, C. A.; Roussin-Bouchard, C.; Wightman, R. H. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*.1995, **1**, 517-518.

Los últimos resultados dejan en manifiesto que existen efectos (de carácter electrónico y estérico) no considerados por el modelo de Woerpel que pueden alterar de forma diversa el equilibrio conformacional de los iones oxocarbenio o el ataque preferencial del nucleófilo. Dichos efectos cambian la selectividad del proceso en función de los sustituyentes presentes y la configuración espacial de los mismos.

En apartados posteriores se presentan los resultados de un estudio realizado en nuestro grupo, encaminado al esclarecimiento de los factores involucrados en la estereoselectividad de reacciones de adición sobre iones oxocarbenio. Los resultados obtenidos nos permitieron postular un modelo de estereoselectividad fundamentado en efectos estereoelectrónicos de grupos protectores, y su influencia en el equilibrio conformacional de las especies intermediarias.

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo general.

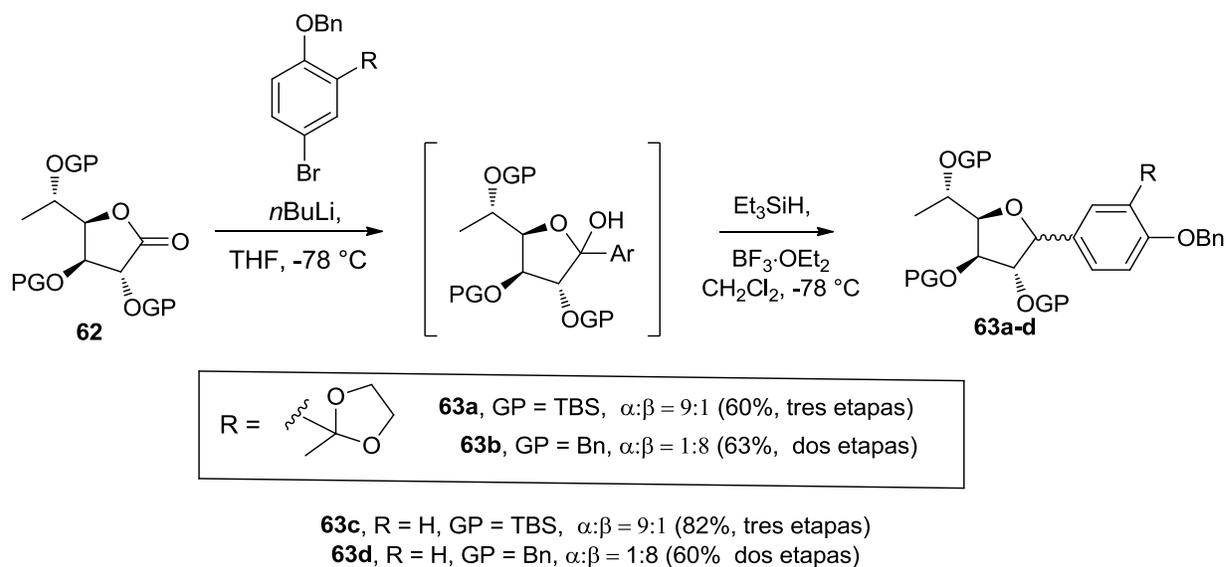
Desarrollar un modelo para explicar la estereoselectividad de reacciones de formación de C-glicósidos en función de efectos estereoelectrónicos de grupos protectores.

4.2 Objetivos específicos

- Sintetizar las lactonas base **65**, **67**, **88** y **89** a partir de las cuales se realizarán las pruebas de estereoselectividad.
- Evaluar la influencia de la sustitución en las posiciones C-2 y C-3 (de forma individual y colectiva) en la estereoselectividad observada en la preparación de los C-furanósidos.

5. DESARROLLO EXPERIMENTAL Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS.

De acuerdo con lo discutido en el apartado anterior, el modelo propuesto por Woerpel explica de forma satisfactoria la estereoselectividad de reacciones que involucran la adición nucleofílica a un ión oxocarbenio intermediario. Bajo este precepto, cabría esperar que la secuencia de reacciones involucradas en el método de Kishi, aplicadas al derivado de la D-fucosa **62** condujese al C-furanósido **63** con selectividad 1,3-*trans* de los sustituyentes (Esquema 25). No obstante, en el transcurso de la síntesis de la Gilvocarcina M^{50,51} adelantada en nuestro grupo, se pudo constatar que la selectividad de esta transformación depende notoriamente de la naturaleza del grupo protector empleado. Como se observa, cuando se empleó la lactona **62** (GP = TBS), se obtuvo únicamente el anómero α de acuerdo con el modelo de Woerpel. Debido a que se observaba la desprotección parcial de los grupos TBS, la secuencia de C-glicosidación se realizó con la misma lactona protegida con grupos bencilo (GP = Bn). Empleando exactamente las mismas condiciones de reacción, se obtuvo el anómero β como producto mayoritario.



Esquema 25. Síntesis estereoselectiva de los C-furanósidos **63a-d**.

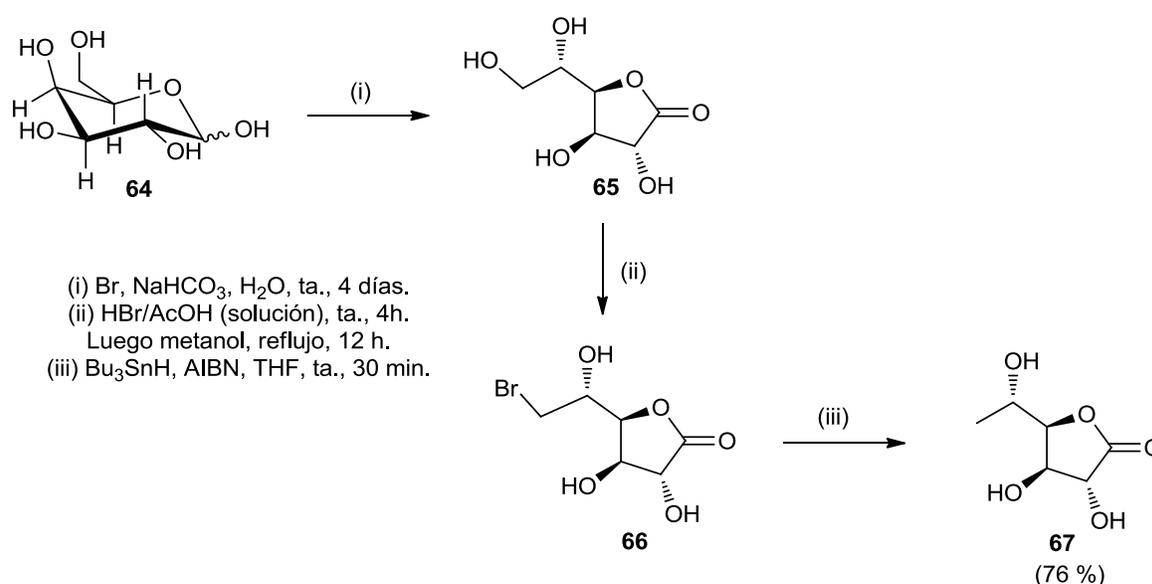
⁵⁰ Cortezano-Arellano, O.; Cordero-Vargas, A. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 602-604.

⁵¹ Cortezano-Arellano, O. Tesis Doctoral, UNAM 2013.

Basados en este resultado sorpresivo y desconcertante, se planearon una serie de experimentos para determinar si, el proceso era general e independiente del nucleófilo empleado y, en segundo lugar, explicar razonablemente estas observaciones.

5.1 Preparación de las lactonas base 65 y 67.

Las lactonas **65**, **67** fueron sintetizadas a partir de D-(+)-Galactosa **64** siguiendo la ruta mostrada en el esquema 26.

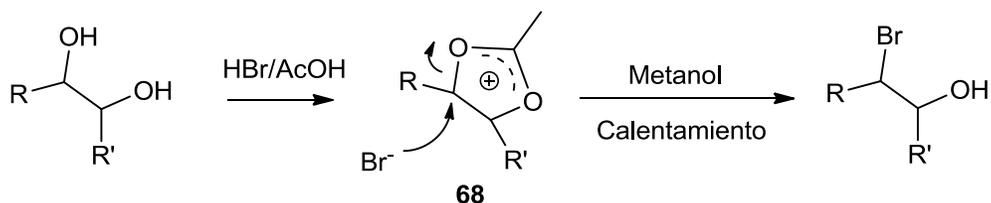


Esquema 26. Síntesis de las lactonas base **65** y **67**.

La posibilidad de oxidar de forma selectiva posiciones terminales de sistemas glucídicos permite acceder a distintas funcionalidades en estructuras cíclicas como lo son las lactonas. Si el grupo aldehído de un monosacárido es oxidado, se obtiene el correspondiente ácido aldónico. Éste último, a través del ataque nucleofílico intramolecular por parte de un grupo hidroxilo sufre el proceso de lactonización.⁵² Bajo este enfoque, fue posible acceder a la lactona **65** al tratar una solución acuosa de D-(+)-galactosa **64** con bromo molecular y bicarbonato de sodio. Al finalizar la reacción, el disolvente se eliminó al vacío y el crudo se empleó sin purificación previa para las reacciones subsiguientes.

⁵² Chaveriat, L.; Stasik, I.; Demailly, G.; Beaupère, D. *Tetrahedron*. **2004**, *60*, 2079-2081.

El producto bromado **66** fue sintetizado al tratar **65** con una solución de HBr en ácido acético (33% en peso) que permite efectuar bromaciones selectivas sobre dioles *cis*.⁴³ La formación de la especie **68** propicia una reacción de sustitución nucleofílica por parte del bromuro, conservando finalmente una función hidroxílica (Esquema 27).



Esquema 27. Monobromación de dioles con el sistema HBr/AcOH.

Dado el volumen del sustituyente del alcohol secundario **65** y del bromuro, el ataque nucleofílico tiene lugar sobre el átomo de carbono primario que ofrece un menor impedimento estérico. Tras la purificación por cromatografía en columna, se obtuvo un sólido blanco amorfo cuya caracterización completa se encuentra descrita en la tesis doctoral de Omar Cortezano Arellano.⁵¹

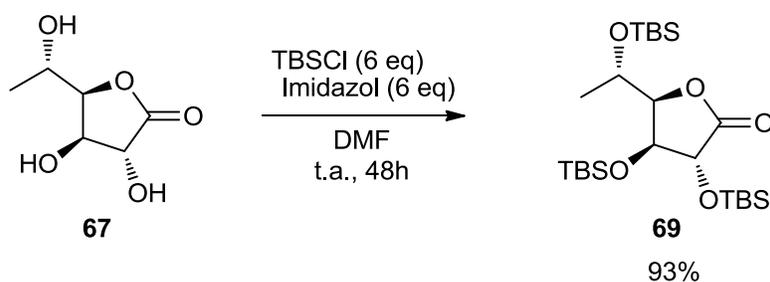
Finalmente, para acceder a la D-fucono-1,4-lactona **67**, el compuesto **66** fue tratado con el sistema Bu₃SnH/AIBN que propicia la sustitución radicalaria del bromo por un átomo de hidrógeno. Dado que el AIBN (α,α' -azobisisobutironitrilo) es un iniciador radicalario de carácter térmico, la mezcla de reacción se calentó a reflujo en THF hasta observar el consumo total de la materia prima. La reacción transcurre rápidamente y no se observa la formación de productos colaterales. Previo a la purificación por cromatografía en columna, el crudo de reacción fue lavado con hexano con el fin de eliminar el exceso de compuestos de estaño presentes. La D-fucono-1,4-lactona **67** se obtuvo en buen rendimiento como un sólido blanco amorfo y al igual que su precursor, la caracterización completa se puede también encontrar en la tesis doctoral de Omar Cortezano Arellano.⁵¹

5.2 Preparación de las lactonas protegidas **69** y **72**

De forma general, los métodos de protección de funciones hidroxílicas hacen uso del carácter nucleofílico de las mismas, participando en reacciones de sustitución con sustratos del tipo **GP-X**

(X= halógeno, GP=Grupo protector). La aplicación de metodologías bajo el enfoque anterior requiere del empleo de bases fuertes; hecho que representa una desventaja por el riesgo latente de epimerización en la posición α del sistema lactónico.

A pesar de las limitaciones anteriores, la inserción de grupos TBS puede lograrse de forma efectiva bajo condiciones básicas suaves con el sistema: cloruro de *tert*-butildimetilsililo/Imidazol.⁵³ Bajo las condiciones mencionadas fue posible acceder al producto de protección completa **69** en excelente rendimiento sin observar la epimerización del mismo (Esquema 28).



Esquema 28. Protección de lactonas empleando cloruro de *tert*-butildimetilsililo bajo condiciones suaves.

En contraste con la protección con grupos TBS, los principales métodos de introducción de grupos bencilo emplean bases fuertes como KOH o NaH. La posibilidad de descomposición de las materias primas bajo tales condiciones, restringe el empleo de estas metodologías en la perbencilación de la lactona **67**. Existen algunos métodos alternativos de protección bajo condiciones neutras a partir de halogenuros bencílicos y óxido de plata,⁵⁴ aunque un inconveniente de este método es la demanda de prolongados tiempos de reacción para alcanzar protección completa en el caso de sistemas polihidroxilados.

En la década de los ochenta se desarrolló una metodología que permite realizar bencilaciones sobre funciones hidroxílicas bajo condiciones ácidas.⁵⁵ El tricloroacetimidato de bencilo **70** constituye un eficaz agente de bencilación que es activado en condiciones ácidas (Esquema 29). Bajo estas condiciones, se produce además del producto de bencilación, la tricloroacetamida **71**.

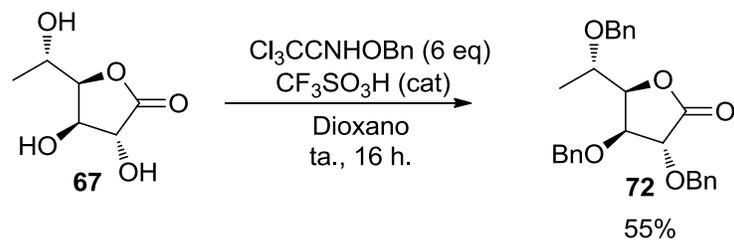
⁵³ Corey, E. J.; Venkateswarlu, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6190-6191.

⁵⁴ Bouzide, A.; Suavé, G. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *45*, 5945-5948.

⁵⁵ Wessel, H-P.; Iversen, T.; Bundle, D. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* **1985**, *0*, 2247-2250.

Una vez terminada la reacción, este subproducto es precipitado en diclorometano y eliminado de la mezcla antes del proceso de purificación por cromatografía en columna.

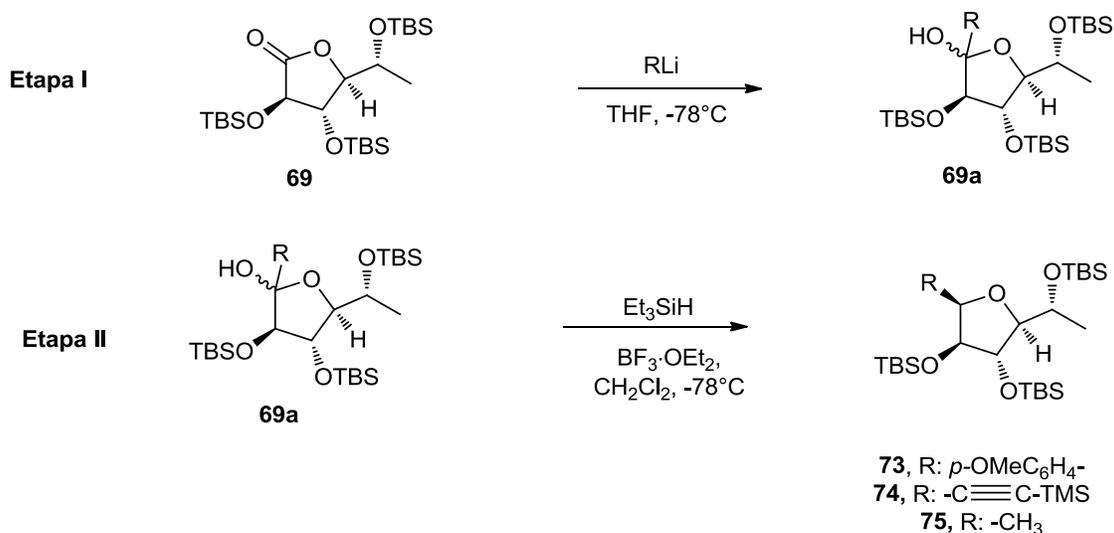
Puesto que **67** es susceptible a procesos de eliminación condiciones ácidas, existía la preocupación de su inestabilidad en este medio. Sin embargo, aunque el monitoreo de la reacción permitió confirmar la formación de subproductos de naturaleza diversa, el producto de perbencilación **72** fue el mayoritario y pudo ser purificado sin mayores inconvenientes.



Esquema 29. Tricloroacetimidato de bencilo como agente de bencilación bajo condiciones ácidas.

5.3 C-glicosidación en presencia de grupos O-TBS

Con las lactonas **69** y **72** preparadas, nos enfocamos en las reacciones de C-glicosidación haciendo uso de la metodología descrita por Kishi (Esquema 24). De esta manera fue posible la síntesis estereoselectiva de los compuestos derivados de la fucosa **73-74**. Como se ha descrito previamente, el método de Kishi consta de dos etapas de reacción: **Etapa I**: adición nucleofílica y **Etapa II**: reducción del lactol intermediario (Esquema 30).

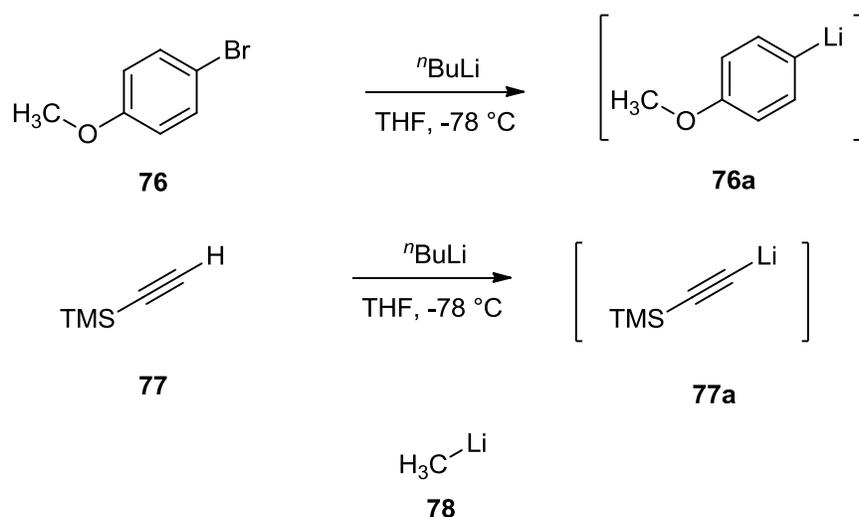


Esquema 30. Síntesis de los C-fucopuranósidos **73-75** con grupos protectores TBS.

Durante la etapa de adición, los nucleófilos empleados fueron del tipo organolitio, generados en alquinos, sistemas aromáticos y alifáticos apropiados **76a**, **77a** y **78** (Esquema 31). El tratamiento de *p*-bromoanisol **76** o trimetilsililacetileno **77** con *n*Butil-litio a -78 °C durante 30 minutos conduce a la formación del compuesto organolitiado por desplazamiento de un átomo de bromo o hidrógeno respectivamente. El compuesto organolitiado metil-litio **78** es comercial y fue empleado sin purificación previa.

Inicialmente, a una solución de la especie organolitio (**76a**, **77a** y **78**) en THF a -78°C fue adicionada lentamente una solución de la lactona **69** en THF. Las condiciones de reacción fueron ajustadas a

cantidades equimolares de lactona y nucleófilo con el fin de evitar reacciones secundarias de eliminación. Se registraron pequeñas variaciones en los tiempos de reacción al cambiar la naturaleza del nucleófilo y en cada caso se obtuvieron mezclas diastereoméricas del lactol intermediario **69a**.



Esquema 31. Formación de compuestos organolitio por desplazamiento de hidrógeno y bromo.

La segunda etapa de reacción, que contempla la reducción del lactol **69a** por el Et_3SiH , se llevó a cabo en presencia del complejo ácido de Lewis trifluoruro de boro-éter dietílico. Bajo estas condiciones, se pudo apreciar la formación de diversos productos de desprotección,⁵⁶ por lo cual fue necesario en cada caso, una tercera etapa de reprotcción bajo idénticas condiciones a las descritas para la preparación de la D-fucono-1,4-lactona **69** (Esquema 28). Con el fin de minimizar la pérdida de los grupos protectores durante la etapa de reducción, la cantidad de ácido empleada se ajustó a un equivalente y no a 2 como se había realizado inicialmente, mientras la proporción de agente reductor fue ajustada a 1.2 eq. Este cambio no produjo variaciones significativas en el rendimiento global obtenido, pero sí una mejora sustancial en la estereoselectividad del proceso. En la tabla 1 se resumen los resultados para los tres ensayos efectuados. Con el objetivo de

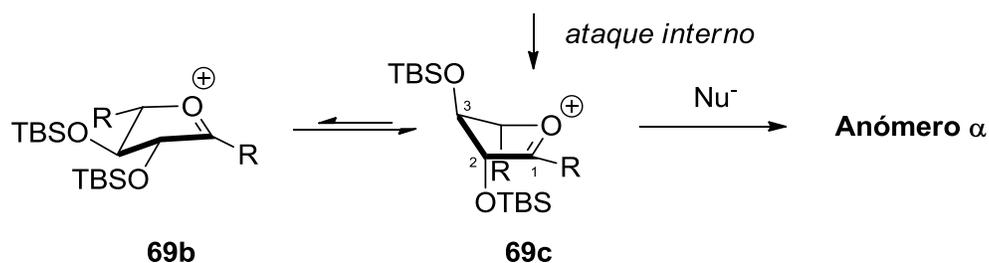
⁵⁶ Ogilvie, K. K.; Entwistle, D. W. *Carbohydr. Res.* **1981**, *89*, 203-210.

mostrar la generalidad de la metodología aplicada, en la tabla 1 también se incorporan los compuestos **63a** y **63c**, sintetizados por Omar Cortezano⁵¹ empleando las mismas condiciones de reacción.

Tabla 1. Síntesis de los C-fucofuranósidos **73-75**, **63a** y **63c**

Producto	BF ₃ ·OEt ₂ (eq)	Et ₃ SiH (eq)	Tiempo de Reacción Etapa I (horas)	Tiempo de Reacción Etapa II (horas)	Rendimiento (%, tres etapas)	(α/β)
73	1	1.2	2:00	1:30	52	>10:1
74	1	1.2	1:40	1:30	48	>10:1
75	1	1.2	1:30	1:30	43	>10:1
63a*	2	2	2:00	2:00	63	10:1
63c*	2	2	2:00	2:00	83	10:1

Los productos **63a**, **63b** y **73-75** se obtuvieron con una selectividad 1,3-*trans*⁵⁷ correspondiente al anómero α en todos los casos. La estereoselectividad observada para la secuencia de reacciones adición-reducción responde al modelo de Woerpel (Esquema 32).



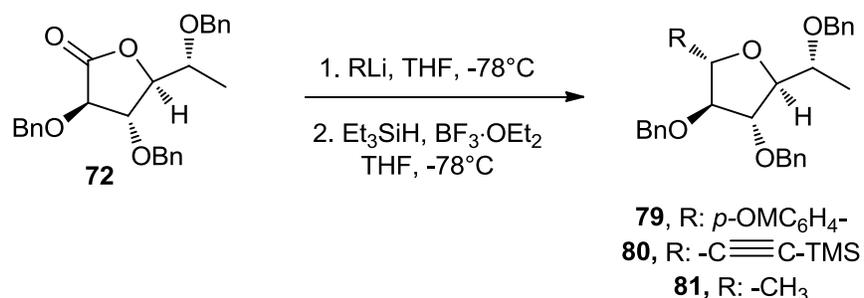
Esquema 32. Selectividad 1,3-*trans* para la reacción de glicosidación con grupos protectores TBS.

⁵⁷ La selectividad es determinada por la disposición (*cis* o *trans*) del nucleófilo adicionado en la primera etapa de reacción y el sustituyente en C-3.

De acuerdo con las consideraciones hechas en el apartado de antecedentes, el equilibrio conformacional establecido para el ión oxocarbenio intermediario se encuentra desplazado hacia la especie **69c**. Éste confórmero está favorecido por la disposición axial del sustituyente en C-3. El correspondiente ataque interno por parte del ión hidruro determina la selectividad 1,3-*trans* observada en todos los ensayos.

5.4 Síntesis de C-fucósidos con grupos protectores O-Bn

Los C-fucopiranosidos **79-81** fueron sintetizados empleando la misma secuencia de reacciones (bajo idénticas condiciones) descrita en el esquema 31, empleando los mismos nucleófilos y la misma metodología para su generación. Los grupos bencilo se caracterizan por una notoria estabilidad bajo gran variedad de condiciones y los productos de C-glicosidación se obtienen sin apreciar de grupos protectores (Esquema 33).



Esquema 33. Síntesis de C-fucopiranosidos **79-81** con grupos protectores bencilo.

Además, esta estabilidad de los grupos bencilo bajo las condiciones de reacción permitió llevar a cabo esta etapa empleando hasta 2 equivalentes de agente reductor (Et₃SiH) y de ácido de Lewis (BF₃·OEt₂). Por lo tanto, la segunda etapa de reacción transcurrió en un menor tiempo al requerido para la fucosa **69** con grupos protectores TBS, obteniendo en cada caso el anómero β como el diastereoisómero mayoritario. Los resultados obtenidos para cada ensayo están consignados en la tabla 2, al igual que los resultados previos obtenidos en nuestro grupo.

Tabla 2. Síntesis de los C-fucofuranósidos **79-81**, **63b** y **63d**

Producto	BF ₃ ·Oet ₂ (eq)	Et ₃ SiH (eq)	Tiempo de Reacción Etapa I (horas)	Tiempo de Reacción Etapa II (horas)	Rendimiento (%, dos etapas)	(α/β)
79	2	2	2	1	75	1:10
80	2	2	1	1	68	1:10<
81	2	2	1	45 min	75	1:10<
63b*	2	2	2	2	60	1:10
63d*	2	2	2	2	60	1:9

La estereoquímica de los compuestos **79-81** fue establecida a través del análisis por resonancia magnética nuclear. Para el caso particular del compuesto **79** (figura 7), en los espectros de RMN-¹H se observan dos señales (dobletes) correspondientes a cada protón anomérico en la mezcla de diastereómeros: **A** = 4.92 (d, 1H, *J* = 6.8 Hz) y **B** = 4.97 (d, 1H, *J* = 3.7) en una proporción **A:B** = 10:1. En ciclos de tetrahydrofurano y estructuras relacionadas, la disposición *trans* entre dos protones endocíclicos acoplados genera constantes de acoplamiento mayores, en comparación con una disposición *cis* de los mismos.⁵⁸ De esta forma se pudo inferir en primera instancia la estereoquímica β de los glicósidos sintetizados.

En los espectros NOESY se observa una interacción entre los protones H-1 y H-3 indicando su disposición espacial *cis*. El efecto NOE mencionado está ausente entre los protones H-1 y H2; se concluye por tanto que estos se encuentran en disposición *trans*, y por lo tanto que la estereoquímica del glicósido es β. En contraste, en el espectro de RMN-¹H del compuesto **73** con grupos TBS se observa un doblete en 4.99 ppm (correspondiente al protón anomérico) con constante de acoplamiento *J* = 2.6 Hz, permitiendo inferir una disposición *cis* para los protones en H-1 y H-2. En los espectros NOESY se observa una interacción para estos dos protones y se concluye que la estereoquímica del glicósido es α.

⁵⁸ Pretsch, E.; Bühlmann, P.; Afolter, C. *Structure Determinations of Organic Compounds*. Springer, **2000**, p 205.

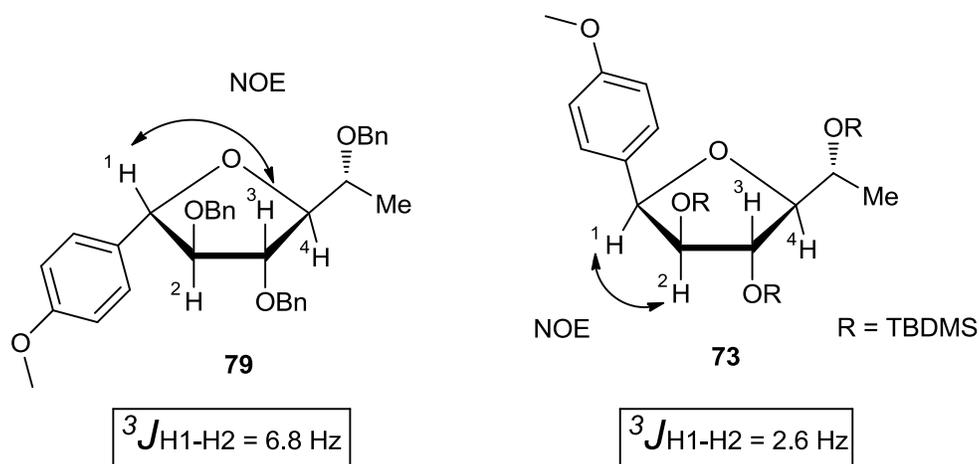
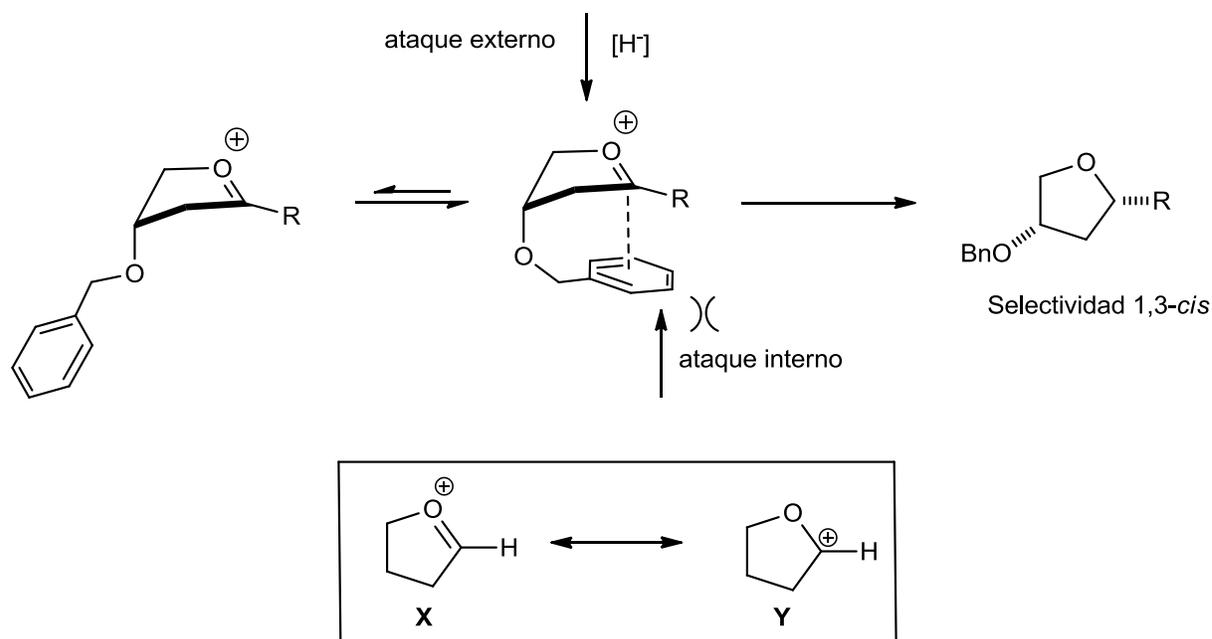


Figura 7. Determinación de la estereoquímica β del C-arilfuranósido **64**.

Los resultados obtenidos para las lactonas perbenziladas **63a-b** y **79-81** no son explicados bajo los principios del modelo de Woerpel, el cual predice la formación preferente del anómero α . Cabe esperar entonces que diferentes efectos estereoelectrónicos no contemplados con anterioridad, operan determinando una selectividad totalmente opuesta.

La primera hipótesis que se propuso para explicar lo anterior planteaba una interacción catión- π entre el átomo de carbono con carga parcial positiva y el grupo benzilo en C-3, cuando éste último se encuentra en disposición pseudoaxial (Esquema 34).⁵⁹ El establecimiento de esta interacción, además de estabilizar el ión oxocarbenio, bloquearía la cara del ciclo correspondiente al ataque interno. Como consecuencia de lo anterior, el ataque del ión hidruro tendría lugar por la cara externa del ciclo, originando una selectividad 1,3-*cis*.⁵⁷

⁵⁹ Ma, J. C.; Dougherty, D. A. *Chem. Rev.*, **1997**, *97*, 1303–1324.



Esquema 34.

Con el fin de probar nuestra hipótesis, se diseñó un experimento en el cual se buscaba cambiar las características del ión oxocarbenio al hacer R=H (Esquema 34). Éste cambio haría que el ión oxocarbenio disminuya el carácter de carbocatión por el pobre efecto de estabilización que ejerce el átomo de hidrógeno (Y). En consecuencia, la carga estaría mas localizada en el átomo de oxígeno (X) y la interacción catión- π sería menos intensa. El resultado final sería una disminución en la selectividad 1,3-*cis*, al ser accesible la cara correspondiente al ataque interno.

A continuación se describe la síntesis de los C-alilfuranósidos **83** y **84**, a partir de los cuales fue posible evaluar nuestra hipótesis.

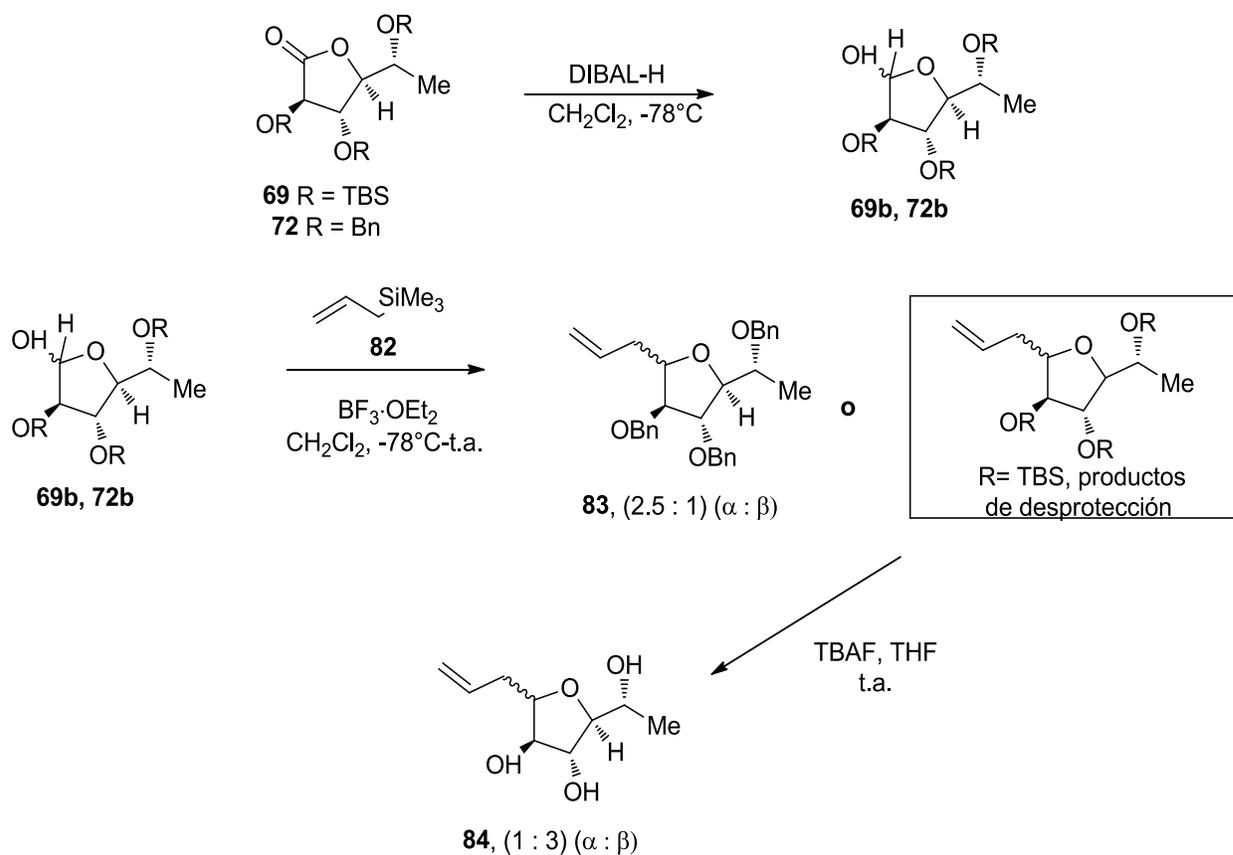
5.5 Síntesis de C-alilfucósidos con grupos protectores O-TBS y O-Bn

Los C-alilfucósidos **83** y **84** se sintetizaron mediante la secuencia descrita en el esquema 35. La lactona de partida (**69** o **72**) se trató con hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL-H) a -78°C , conduciendo a la reducción del grupo carbonilo y la formación del lactol correspondiente (**69b**, **72b**). Esta reacción transcurre de forma efectiva en poco tiempo, aunque para el caso de la lactona

protegida con grupos TBS fueron necesarias adiciones de hasta 4 equivalentes de agente reductor. Como consecuencia de lo anterior, durante la formación del lactol **49b** se generaron subproductos de mayor polaridad, presumiblemente dioles.

En una segunda etapa y bajo condiciones ácidas, los lactoles (**69b**, **72b**) producen un ión oxocarbenio que experimenta una reacción de adición nucleofílica por parte del aliltrimetilsilano **82**.

Inicialmente se esperaba que la etapa de alilación transcurriera bajo condiciones similares a las de la inserción de un ión hidruro en la etapa II de la síntesis de los fucofuranósidos **73-75** (Esquema 30). Sin embargo, después de más de 4 horas de reacción a -78°C , no se apreció en ningún caso el consumo de los lactoles (**69b**, **72b**). En otros ensayos se constató que la reacción tampoco transcurre de forma apreciable para temperaturas de -40 y 0°C bajo los mismos tiempos de reacción. Por lo tanto, el lactol de partida fue disuelto en CH_2Cl_2 y se enfrió a -78°C . A esta temperatura fue adicionado el aliltrimetilsilano **82** y el $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ y después de 15 minutos la mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente. Después de 20 minutos de reacción se observó un consumo significativo de la materia prima, y por lo tanto se dejó transcurrir la reacción hasta su culminación a la misma temperatura (aproximadamente 1 hora). Al finalizar la reacción se obtuvieron múltiples productos de desprotección (lactona de partida **69**) como consecuencia del medio ácido empleado. Se decidió realizar esta vez un proceso de desprotección completa, pensando en obtener productos cristalinos para su caracterización por difracción de rayos X. Por lo que en una tercera etapa, el crudo de la reacción de alilación fue disuelto en THF y se trató con fluoruro de tetrabutilamonio (6 eq) a temperatura ambiente. Después de la purificación por cromatografía en columna, el producto se obtuvo como una mezcla de diastereómeros que fueron separados y caracterizados de forma individual.

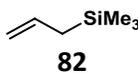


Esquema 35.

Como se puede apreciar, los productos de alilación se obtienen como mezcla de diastereómeros, siendo el anómero β mayoritario cuando R= TBS. Este resultado está de acuerdo con el modelo de Woerpel. Por otra parte, cuando R=Bn se obtiene una vez más una selectividad opuesta, siendo el anómero α el que se presenta en mayor proporción.

Las condiciones de reacción y los resultados obtenidos para las dos pruebas realizadas se encuentran en la tabla 3.

Tabla 3. Síntesis de los C-alilfucósidos **83** y **84**.

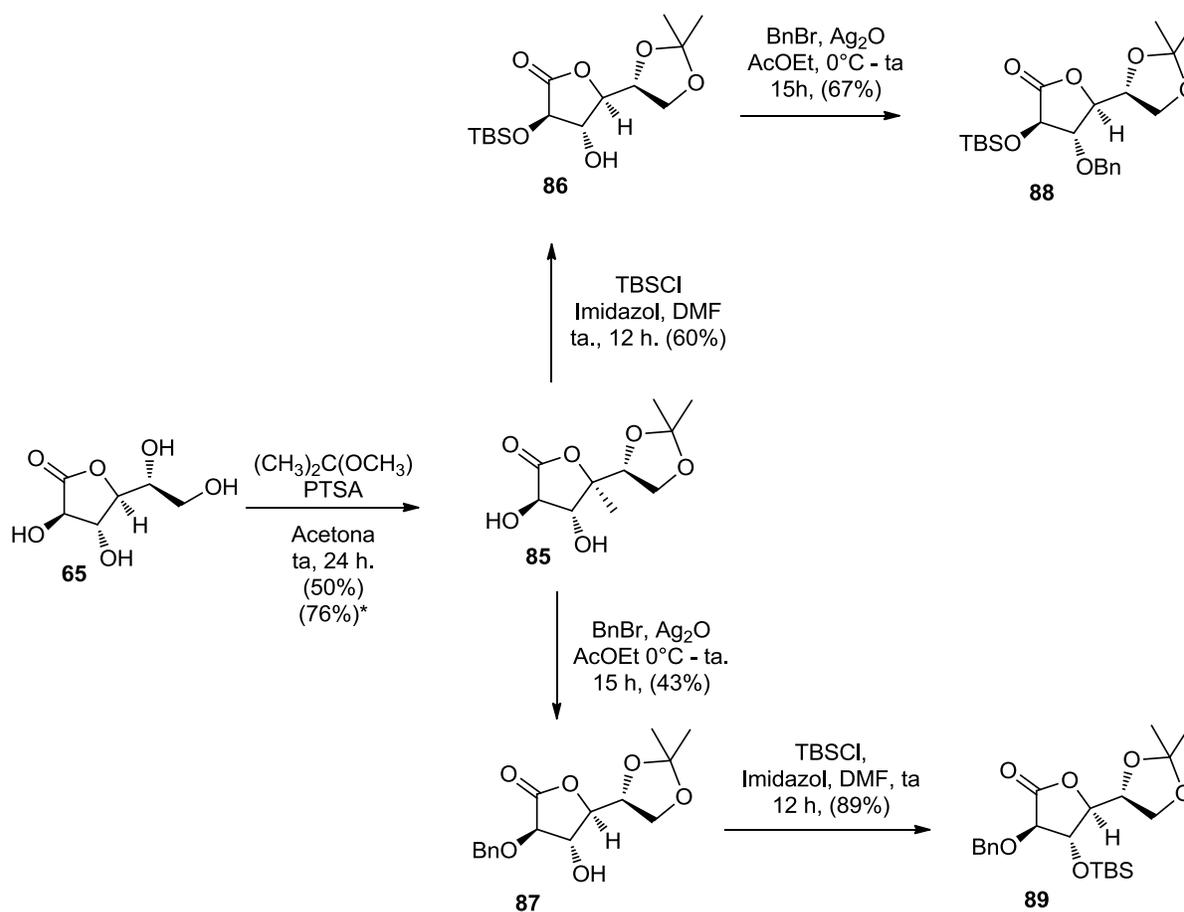
Producto	DIBAL-H (eq)	BF ₃ ·OEt ₂ (eq)	 82	Tiempo de Reacción Etapa I (min)	Tiempo de Reacción Etapa II (min)	Rendimiento (%)	(α/β)
83	4	1.5	1.5	30	45	59 (dos etapas)	2.5:1
84	1.2	1.2	1.5	30	60	30 (tres etapas)	1:3

En comparación con la síntesis de los C-fucósidos **73-75** y **79-81**, los procesos de alilación son menos diastereoselectivos, y se obtienen mezclas independientemente del grupo protector empleado. Aun así, el isómero mayoritario es α a partir de la lactona **72** o β a partir de **69**, siendo estos resultados acordes con la tendencia anteriormente observada. En primera instancia, la disminución observada en la estereoselectividad podría ser explicada por la hipótesis expuesta en el esquema 34. No obstante, es importante mencionar que la alilación transcurre a temperatura ambiente, mientras que la secuencia de adición nucleofílica-reducción se lleva a cabo a -78°C. A temperatura ambiente es probable que se sobrepase la barrera energética asociada al equilibrio conformacional de los iones oxocarbenio generados. Este hecho disminuye las preferencias durante el ataque nucleofílico en la segunda etapa de reacción, pudiendo ocurrir en cualquiera de los dos conformeros involucrados en el equilibrio. Las últimas observaciones no permitieron esclarecer los efectos involucrados en el cambio de selectividad observado.

Con el objetivo de evaluar si el grupo OBn era el responsable del cambio de estereoselectividad y si la posición en la que se encuentra (C-2 o C-3) tiene también influencia, se decidió sintetizar las lactonas en las cuales los grupos protectores son distintos en las posiciones citadas.

5.6 Preparación de las lactonas protegidas **88** y **89**.

La protección selectiva de los hidroxilos exocíclicos fue lograda a través de la formación del acetónido **85** derivado de la lactona **65**. La configuración *trans* de los grupos hidroxilo del ciclo de furanosa impide que estos reaccionen y se conservan sin alteración para los procesos de protección selectiva subsecuentes (Esquema 36).



Esquema 36. Ruta diseñada para la preparación de las lactonas protegidas **88** y **89**.

Inicialmente, la galactono-1,4-lactona **65**, suspendida en acetona anhidra fue tratada con 2,2-dimetoxipropano en medio ácido (PTSA). Durante la agitación de la mezcla anterior, se apreció la solubilización gradual del sólido suspendido como indicio de la formación del producto de protección. No obstante, en ninguno de los ensayos realizados se logró la solubilización total durante los tiempos de reacción establecidos. El cetal **85** fue purificado por cromatografía en

columna de gel de sílice sin que se notara la degradación del mismo y se obtuvo en un 76% de rendimiento. Cabe resaltar que el rendimiento indicado se determinó en base a la cantidad consumida de materia prima **65** (rendimiento corregido: 76%*). Los datos espectroscópicos obtenidos concordaron plenamente con los reportados en la literatura.⁶⁰

Estructuralmente, lactonas como **85** facilitan procesos de protección selectiva por las marcadas diferencias de reactividad de sus grupos hidroxilo. Así, el grupo carbonilo le concede al grupo hidroxilo en C-2 una mayor reactividad y de esta forma puede ser protegido selectivamente bajo las relaciones estequiométricas adecuadas.

Al tratar una solución de la lactona **85** en DMF con TBSCl (1.2 eq) e imidazol (1.2 eq), se obtuvo el producto de monoprotección **86** en un 60% de rendimiento. La proporción de TBSCl se varió en diversos ensayos, encontrando un rango de 1 hasta 1.5 equivalentes para la protección selectiva de la posición C-2 sin variaciones considerables en el rendimiento de la reacción. En RMN-¹H se observan los grupos de señales: δ 1.43 (s, 3H), 1.38 (s, 3H) para el cetal y 0.94 (s, 9H), 0.20 (s, 3H), 0.16 (s, 3H) para el fragmento –OTBS.

Por otro lado, la lactona **85** fue disuelta en AcOEt y tratada con bromuro de bencilo y óxido de plata. El producto de monoprotección esperado **87** se obtuvo en rendimiento moderado (43%), pudiéndose apreciar la formación de algunos productos de desprotección del grupo acetal. La identidad estructural de **87** fue revelada al observar las señales en RMN-¹H: δ 5.12 (d, 1H, $J= 11.7$ Hz), 4.77 (d, 1H, $J= 11.7$ Hz) para los protones bencílicos y 1.42 (s, 3H), 1.37 (s, 3H) para el cetal.

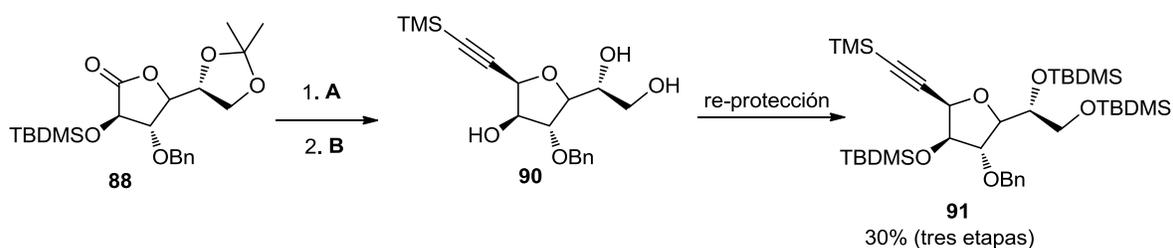
Una vez sintetizada y caracterizada la lactona **87**, se procedió a realizar la protección del grupo hidroxilo remanente en C-3 bajo condiciones idénticas a la funcionalización de la posición C-2. De esta manera se obtuvo la lactona **89**. Los buenos rendimientos observados para la funcionalización de C-3 son atribuidos a la posibilidad de aumentar la proporción del agente de protección (BnBr o TBSCl) por encima de 2 equivalentes, lo cual no es una opción viable para la primera protección selectiva de C-2.

⁶⁰ Cotterill, I. C.; Henderson, D. P.; Shelton, M. C.; Toone, E. J. *J. Mol. Catal. B.: Enzym.* **1998**, *5*, 103-111.

5.7 Síntesis de los C-galactósidos **91** y **92** con protección mixta

Para realizar las pruebas de C-glicosidación con las lactonas **88** y **89**, se eligió el sistema *n*BuLi/etinitrimetilsilano **77a** (Esquema 31) como nucleófilo en la primera etapa de reacción. Dicha selección obedece al hecho de que el protón anomérico generado en la C-glicosidación aparece a campo bajo, alejado de las otras señales del ciclo. Este hecho facilita su identificación y cuantificación cuando se obtiene una mezcla de diastereómeros.

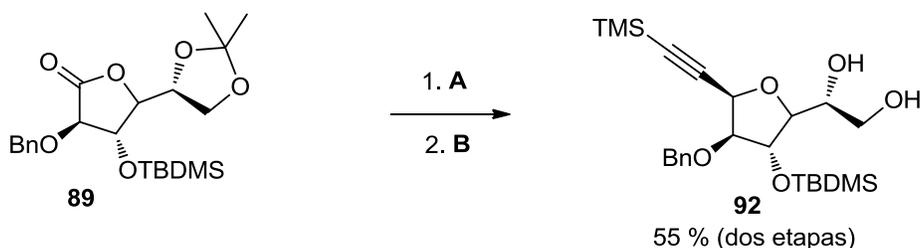
Cuando la lactona **88** fue sometida a la secuencia de reacciones: adición nucleofílica-reducción, se obtuvo el producto **90** de forma diastereoselectiva (anómero α) con la pérdida del cetal y el grupo protector TBS. Por esta razón, se requirió de una tercera etapa de re-protección para la obtención del producto **91** (Esquema 37).



Condiciones de reacción: **A** : *n*BuLi (1.2 eq), etinitrimetilsilano (1 eq), THF, -78 °C. **B** : Et₃SiH (1.1 eq), BF₃·OEt₂ (1.1 eq), CH₂Cl₂, -78 °C.

Esquema 37. Preparación del C-galactósido **91** con protección mixta.

Bajo las mismas condiciones de reacción se obtuvo el producto **92** a partir de la lactona **89** (Esquema 38). En este caso, a pesar de que tiene lugar la pérdida del cetal, el grupo TBS permanece sin alteraciones. Los análisis por resonancia magnética nuclear permitieron determinar una estereoquímica α para el producto obtenido.



Condiciones de reacción: **A** : *n*BuLi (1.2 eq), etiniltrimetilsilano (1 eq), THF, -78 °C. **B** : Et₃SiH (1.1 eq), BF₃·OEt₂ (1.1 eq), CH₂Cl₂, -78 °C.

Esquema 38. Síntesis del C-galactósido **92**.

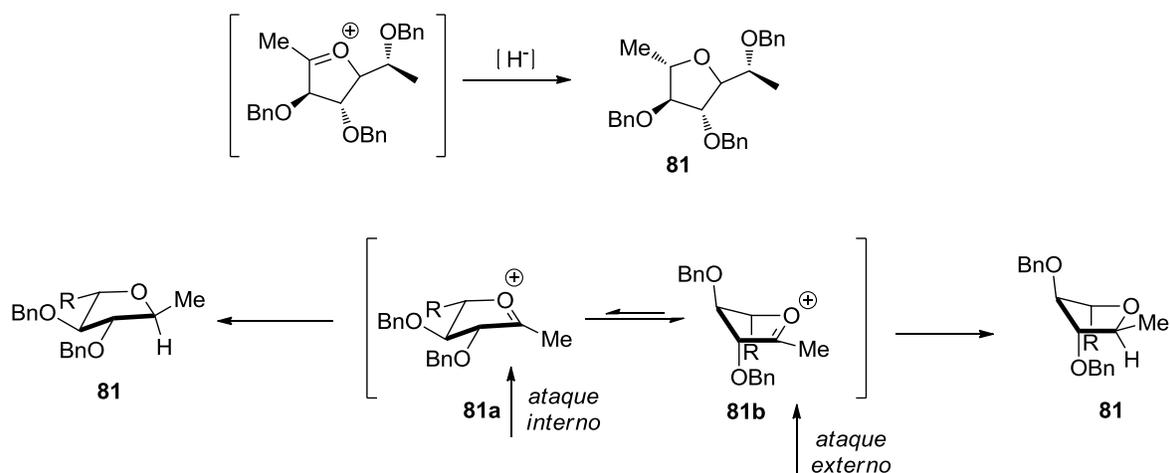
La estereoquímica de los productos **91** y **92** está de acuerdo con el modelo de Woerpel; hecho que permitió inferir que se presenta un efecto sinérgico entre los grupos Bn en posiciones C-2 y C-3 que determina la selectividad opuesta (β) para la lactona **72** (Esquema 33). A continuación se describe el modelo propuesto para el análisis de la estereoselectividad de las reacciones de C-glicosidación efectuadas. El análisis se hace en función de efectos estereoelectrónicos de grupos protectores TBS y Bn, y su influencia en el equilibrio conformacional de iones oxocarbenio intermediarios.

5.8 Modelo propuesto para la estereoselectividad de reacciones de C-glicosidación en función de efectos estereoelectrónicos de grupos protectores.

Como se pudo apreciar en el desarrollo experimental, la estereoselectividad observada en las reacciones de C-glicosidación se explica bajo los preceptos del modelo de Woerpel. No obstante, cuando el grupo protector en los hidroxilos del ciclo de la furanosa es bencilo, la estereoselectividad se invierte. Como ejemplo ilustrativo, en el esquema 39 se presenta el ión oxocarbenio precursor del C-fucósido **81**.

Considerando que el conformero **81b** es el más estable (modelo de Woerpel), la estereoquímica β del producto **81** sólo podría ser explicada mediante un ataque externo por parte del ión hidruro. Sin embargo, el modelo mismo de Woerpel puntualiza las desventajas de esta vía de acceso al ion oxocarbenio. Además, se puede apreciar el impedimento estérico que impone la disposición pseudoaxial del sustituyente en C-2.

Por otra parte, la estereoquímica del compuesto **81** puede ser explicada también a través del correspondiente ataque interno sobre el confórmero **81a**.



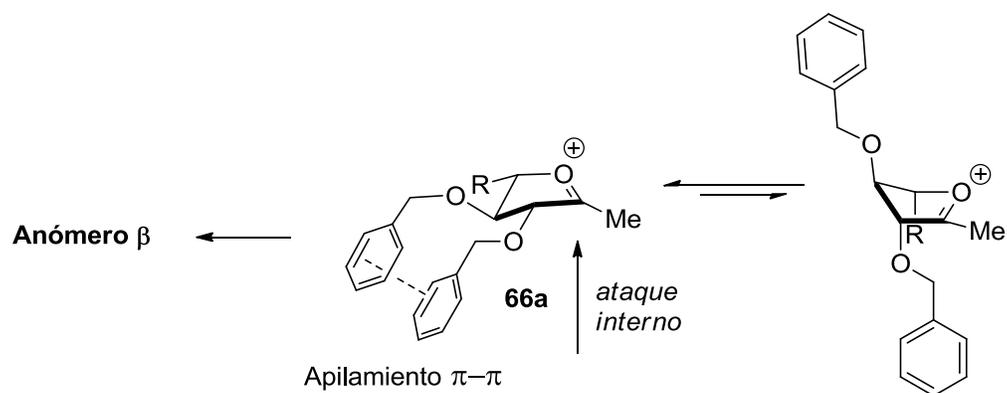
Esquema 39. Estereoselectividad β en la obtención del producto **81**.

Nuestros resultados apuntan a que el equilibrio conformacional se desplaza hacia el confórmero **81a** por diferentes vías de estabilización, y que la ruta de acceso favorecida para el ión hidruro (*inside attack*), en todos los casos conduce a la estereoquímica β (**79-81**).

Al analizar detenidamente la estructura del confórmero **81a** se aprecia la posibilidad del establecimiento de interacciones del tipo π entre los grupos bencilo en C-2 y C-3 (Esquema 40). De forma particular, se propone un apilamiento π - π , es decir una interacción no covalente entre los dos anillos aromáticos de los grupos protectores vecinos. Lo anterior podría ocasionar que el confórmero más estable sea **81a**, para el cual el ataque interno ocurre favorablemente.⁶¹ La energía asociada con esta interacción es de alrededor de 2-3 kcal/mol, siendo suficientes para perturbar un equilibrio conformacional.⁶²

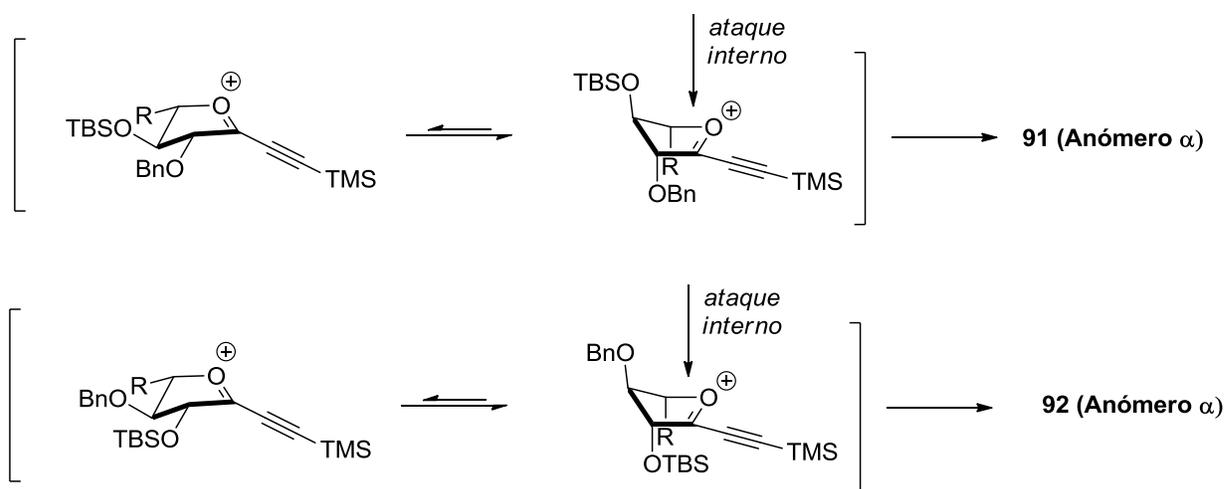
⁶¹ Hunter, C. A.; Sanders, J. K. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5525-5534.

⁶² Sinnokrot, M. O.; Valeev, E. F.; Sherrill, C. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10887-10893.



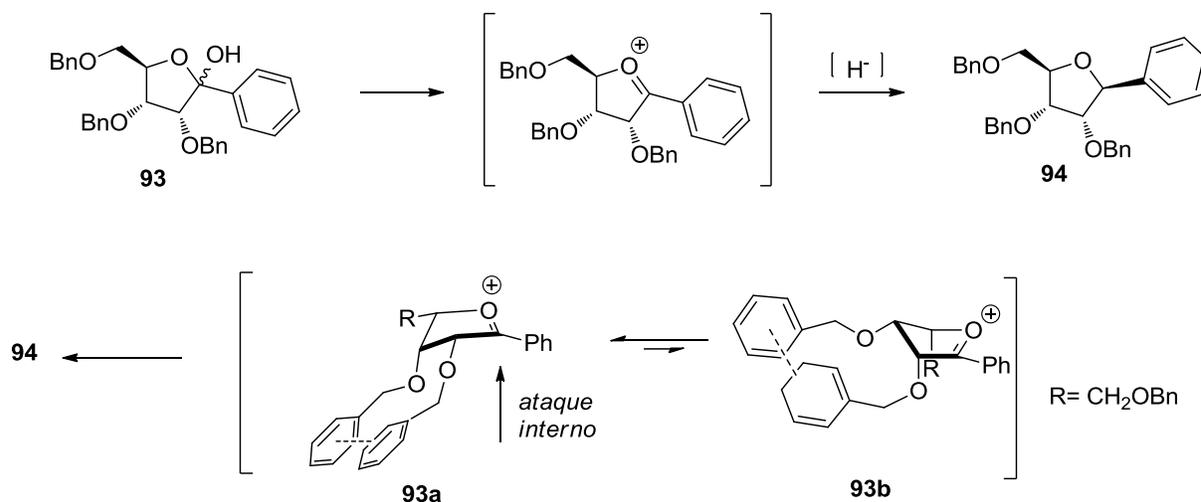
Esquema 40. Apilamiento π - π entre los grupos protectores bencilo en C-2 y C-3.

Bajo la hipótesis anterior se explica la estereoselectividad observada en la formación de los C-galactósidos con protección mixta **91** y **92**. En este caso, la naturaleza diversa de los grupos protectores en los hidroxilos endocíclicos impide el establecimiento de interacciones π - π . De esta forma, el factor determinante en el equilibrio conformacional es la disposición pseudoaxial del sustituyente en C-3 y finalmente se obtiene la formación exclusiva del anómero α (Esquema 41).



Esquema 41. Estereoselectividad en la obtención de los glucósidos **91** y **92**.

El enfoque nos permite explicar la estereoselectividad en la síntesis del C-fenilglucósido **92** reportada por el equipo de Woerpel (Esquema 42).⁴⁶



Esquema 42. Estereoselectividad en la obtención de los glucósidos derivado de la ribosa **94**.

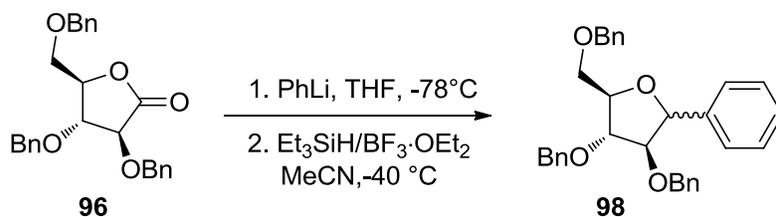
Como ya se ha visto, la estereoselectividad del proceso la determina el paso de adición del hidruro al ión oxocarbenio generado a partir del lactol con grupos bencilo **93**. En los dos confórmeros **93a** y **93b** generados a partir del ión oxocarbenio intermediario, la disposición de los sustituyentes en C-2 y C-3 es pseudoaxial-pseudoecuatorial y viceversa. Este hecho hace posible el establecimiento de interacciones π - π en cualquiera de los dos. No obstante, el equilibrio se ve desplazado hacia la especie **93a** en la cual, la disposición pseudoaxial del sustituyente en C-3 representa un factor de estabilización adicional. Finalmente, se obtiene el producto **94** con estereoquímica β vía el ataque interno por parte del ión hidruro sobre el confórmero de mayor estabilidad.

Por otro lado, los grupos de investigación liderados por Ville⁶³ y Wightman,⁴⁹ reportaron la preparación de los productos **96** y **97** empleando condiciones similares a las descritas por Kishi. La metodología empleada hace uso de lactonas (derivadas de la D-arabinosa) con hidroxilos protegidos con grupos bencilo en disposición *trans* sobre el anillo de furanosa (Esquema 43). La selectividad 1,3-*cis* del compuesto **99**, opuesta a la esperada según el modelo de Woerpel, es explicada bajo los preceptos del modelo desarrollado en nuestro grupo. Como se puede apreciar, a partir de las lactonas de partida **96** y **97** es posible el establecimiento de interacciones π - π en uno de los confórmeros del ión oxocarbenio intermediario. Cabe mencionar que para el caso del producto **98**, la configuración de la posición anomérica no fue determinada. No obstante, a partir

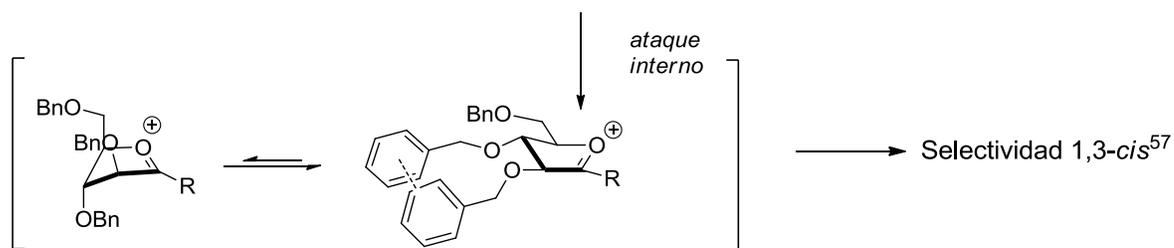
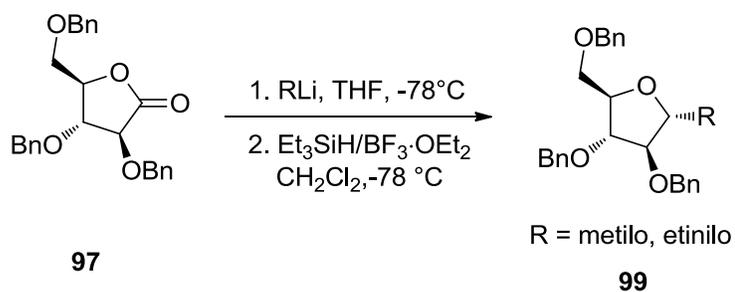
⁶³ Czernecki, C.; Ville, G. *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 610-612.

del trabajo de Wightman⁶⁴ y nuestros propios resultados, cabría esperar que el producto fuese obtenido con selectividad 1,3-*cis* a partir de las consideraciones expuestas anteriormente.

Grupo de Ville⁶³



Grupo de Wightman⁶⁴



Esquema 43.

Con el fin de corroborar la hipótesis bajo la cual se desarrolla nuestro modelo, en la actualidad se están realizando cálculos teóricos en el departamento de fisicoquímica del Instituto de Química de

la UNAM con el fin de evaluar la influencia de interacciones del tipo π - π en el equilibrio conformacional de iones oxocarbenio.⁶⁴

⁶⁴ Dr. Fernando Cortés guzmán, Instituto de Química-UNAM.

6. CONCLUSIONES

- Se Desarrolló un modelo para explicar la estereoselectividad en reacciones de C-glicosidación (vía la adición de nucleófilos sobre iones oxocarbenio), en función de efectos estereoelectrónicos de grupos protectores *O*-TBS y *O*-Bn.
- Se establecieron las condiciones óptimas para la obtención estereoselectiva (>90%) de C-furanósidos sustituidos con fragmentos arilo, alquinilo y alquilo.
- Se desarrolló una secuencia experimental para la preparación estereoselectiva de C-glicósidos (α o β) a partir de un único monosacárido.

7. Parte Experimental

7.1 Metodología General.

El monitoreo de las reacciones se llevó a cabo por cromatografía de capa fina (ccf), en cromatoplasmas de gel de sílice 60 (ALUGRAM® SIL G/UV254), y el revelado se realizó con luz ultravioleta empleando una cámara de radiación UV (SPECTROLINE CC80), soluciones de anisaldehído, permanganato de potasio y en algunos casos vainillina y nihidrina. La purificación de las muestras se llevó a cabo mediante cromatografía flash en columna utilizando gel de sílice 60 (0.040-0.063 mm., malla 230-400 ASTM) como fase estacionaria y mezclas hexano, acetato de etilo y metanol como eluyentes.

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear RMN-¹H y RMN-¹³C fueron obtenidos en un instrumento Eclipse JEOL-300 MHz. Las muestras fueron disueltas en cloroformo deuterado (CDCl₃) o metanol deuterado (MeOH-*d*₄) empleando tetrametilsilano como referencia interna en algunos casos. Los desplazamientos químicos son reportados en partes por millón (ppm) y las constantes de acoplamiento en Hertz (Hz). La multiplicidad de las señales es expresada mediante la siguiente terminología:

s, singulete.

sa, singulete ancho.

d, doblete.

dd, doble de dobles.

ddd, doble de doble de dobles.

td, triple de dobles

qd, cuartete dobleteado.

m, señal múltiple.

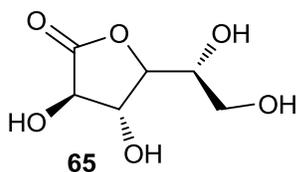
La asignación de las señales en los espectros de RMN se llevó a cabo con la ayuda de los experimentos DEPT y bidimensionales COSY, NOESY, HSQC y HMBC.

Disolventes como THF y acetona fueron secados empleando como agentes desecantes sodio metálico y drierita respectivamente, seguidos de destilación.

7.2 Procedimientos Experimentales y Espectroscopía.

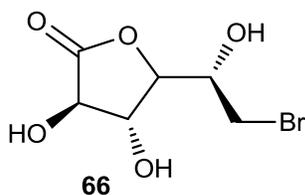
El carbohidrato empleado en todos los ensayos fue la D-(+)-galactosa comercial (Aldrich); a partir de esta fueron sintetizadas las siguientes lactonas:

D-Galactono-1,4-lactona



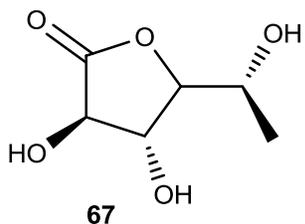
A una solución de la D-(+)-galactosa **64** (5 g, 2.8 mmol) en 50 mL de agua destilada fue adicionado bicarbonato de sodio (3.4 g, 4 mmol) y la mezcla se enfrió a 0°C. Se adicionó bromo (3 mL, 58.5 mmol) en tres porciones iguales cada 20 minutos y la mezcla se agitó a esta temperatura durante una hora, y posteriormente a temperatura ambiente durante cuatro días. Se agregó solución saturada de Na₂S₂O₃ con el fin de eliminar el exceso de bromo presente, el agua se evaporó al vacío y el crudo de reacción fue purificado por cromatografía en columna AcOEt/MeOH (9:1). La caracterización completa de este compuesto se encuentra descrita en la tesis doctoral de Omar Cortezano Arellano.⁵¹

6-C-Bromo-D-galactono-1,4-lactona



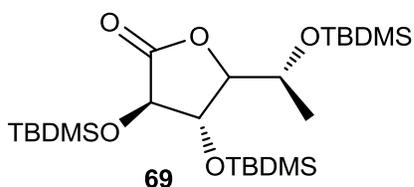
A la lactona **65** (5.0 g, 28.0 mmol) le fue adicionada lentamente una solución al 33% en peso de bromuro de hidrógeno en ácido acético (37.5 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Se adicionó metanol (75 mL) y se continuó agitando a la misma temperatura durante 12 horas. Se evaporó el metanol al vacío y el exceso de ácido fue co-evaporado con agua. El crudo fue disuelto en acetato de etilo y se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, el disolvente fue eliminado al vacío y el crudo de reacción fue purificado por cromatografía en columna con un sistema eluyente hexano/AcOEt (2:1). La caracterización completa de este compuesto se encuentra descrita en la tesis doctoral de Omar Cortezano Arellano.⁵¹

D-Fucono-1,4-lactona



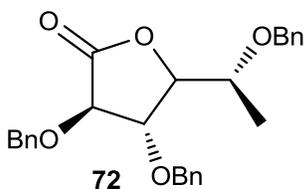
A una solución de la lactona bromada **66** (3.40 g, 14.00 mmol) en THF se adicionó AIBN (0.02 g, 0.14 mmol) y enseguida hidruro de *n*-tributilestaño (5.60 mL, 22.0 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante treinta minutos bajo atmósfera de argón. El THF fue evaporado al vacío y el residuo se lavó varias veces con hexano, con el fin de eliminar residuos de estaño. El crudo de reacción fue purificado por cromatografía en columna con un sistema eluyente hexano/AcOEt (1:1) obteniéndose el compuesto **67** como un sólido blanco amorfo en un 70% de rendimiento. La caracterización completa de este compuesto se encuentra descrita en la tesis doctoral de Omar Cortezano Arellano.⁵¹

2,3,5-Tri-*O*-(*tert*-butildimetilsilil)-*D*-fucono-1,4-lactona



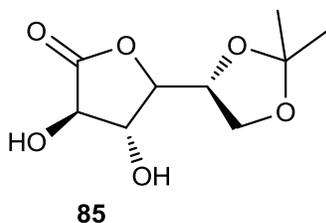
A una solución de la lactona **67** (1.2 g, 7.4 mmol) en DMF anhidra (30 mL) se adicionó cloruro de *tert*butildimetilsililo (6.7 g, 44.44 mmol) e imidazol (4 g, 59.20 mmol). La mezcla se agitó bajo atmósfera de argón a temperatura ambiente durante 48 horas, se diluyó con AcOEt₂ y se lavó varias veces con agua con el fin de eliminar la DMF. Pasado este tiempo, la mezcla de reacción fue disuelta en acetato de etilo y se realizaron lavados sucesivos con agua con el fin de eliminar la DMF. Se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, el disolvente se eliminó al vacío y el crudo se purificó por cromatografía en columna usando hexano/AcOEt (50:1) como eluyente. El compuesto **69** se obtuvo como un sólido blanco amorfo en un 93% de rendimiento. La caracterización completa de este compuesto se encuentra en la tesis doctoral de Omar Cortezano Arellano.⁵¹

2,3,5-Tri-*O*-bencil-*D*-fucono-1,4-lactona



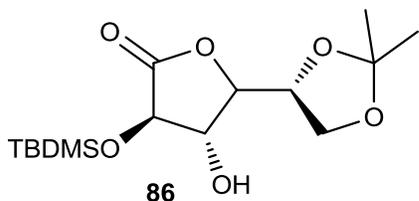
A una solución de la lactona **67** (0.40 g, 2.47 mmol) en dioxano anhidro (25 mL) fue adicionado lentamente tricloroacetimidato de bencilo (2.80 mL, 14.81 mmol) y ácido triflico (0.02 mL, 0.22 mmol) bajo atmósfera de argón. La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 16 horas. El dioxano se eliminó al vacío y el crudo fue purificado por cromatografía en columna hexano/AcOEt (15:1) obteniéndose el compuesto **86** como un aceite amarillo en un 55% de rendimiento. La caracterización completa de este compuesto se encuentra en la tesis doctoral de Omar Cortezano Arellano.⁵¹

5,6-*O*-Isopropiliden-D-galactono-1,4-lactona



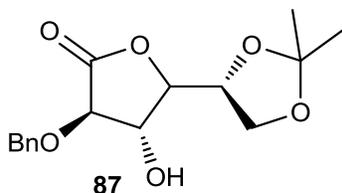
A una suspensión de la lactona **65** (1.35 g, 7.58 mmol) en acetona anhidra se adicionó 2,2-dimetoxipropano (2.7 mL, 7.60 mmol) y APTS (0.014 g, 0.08 mmol) y la mezcla se agitó bajo atmósfera de argón por 24 horas. La reacción se neutralizó con trietilamina y se decantó el sólido remanente. La acetona fue eliminada al vacío y el crudo fue purificado por cromatografía en columna hexano/AcOEt (2:1) obteniéndose el compuesto **85** en un 50 % de rendimiento (rendimiento corregido: 76%). Los datos espectroscópicos obtenidos concuerdan plenamente con los descritos en la literatura.⁶⁰

2-*O*-(*tert*-Butildimetilsilil)-5,6-*O*-isopropiliden-D-galactono-1,4-lactona



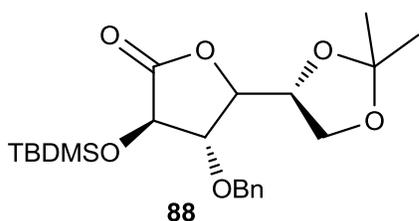
A una solución de la lactona **85** (1 g, 5.60 mmol) en DMF anhidra fue adicionado cloruro de *tert*-butildimetilsililo (0.76 g, 5.04 mmol) e imidazol (0.34 g, 5.04 mmol) y la mezcla se agitó bajo atmósfera de argón a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó varias veces con agua con el fin de eliminar la DMF. Se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, el disolvente se eliminó al vacío y el crudo se purificó por cromatografía en columna usando hexano/AcOEt (10:1) como eluyente. Se obtuvo un sólido blanco amorfo (pf: 110-12 °C) en un 60% de rendimiento. RMN-¹H (400 MHz) (CDCl₃): δ 4.10 (t, 1H, *J*= 2H), 4.09 (dd, 1H, *J*=8.3, 5.7 Hz), 4.40 (d, 1H, *J*=8.7 Hz), 4.14-4.06 (m, 2H), 3.98 (dd, 1H, *J*=8.7, 6.8 Hz), 2.51 (d, 1H, *J*=8.5 Hz), 1.43 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 0.94 (s, 9H), 0.20 (s, 3H), 0.16 (s, 3H). RMN-¹³C (100 MHz): δ -4.4, -4.9, 18.4, 25.5, 25.8, 26.3, 65.0, 73.8, 75.2, 75.8, 78.1, 110.4, 172.3.

2-O-Bencil-5,6-O-isopropiliden-D-galactono-1,4-lactona



A una solución de la lactona **85** (1g, 4.60 mmol) en acetato de etilo se adicionó bromuro de bencilo (0.65 mL, 5.50 mmol) y se enfrió a 0°C. Se adicionó óxido de plata (1.27g, 5.50 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón durante 15 horas. se filtró a través de celita, el disolvente se eliminó al vacío y el crudo se purificó por cromatografía en columna usando hexano/AcOEt (5:1) como eluyente. El compuesto **87** se obtuvo como un aceite amarillo en un 43% de rendimiento. RMN-¹H (300 MHz) (CDCl₃): δ 7.46-7.29 (m, 5H), 5.12 (d, 1H, *J*= 11.7 Hz), 4.77 (d, 1H, *J*= 11.7 Hz), 4.46 (td, 1H, *J*= 8.3, 3.6 MHz), 4.35 (td, 1H, *J*= 3.6, 6.7 Hz), 4.25 (d, 1H, *J*= 8.5 Hz), 4.12-4.06 (m, 2H), 3.97 (dd, 1H, *J*= 8.5, 6.7 Hz), 2.32 (d, 1H, *J*= 4.0 MHz), 1.42 (s, 3H), 1.37 (s, 3H). RMN-¹³C (75 MHz): δ 25.5, 26.2, 65.0, 73.1, 73.5, 74.7, 78.5, 80.1, 110.4, 128.4, 128.5, 128.8, 137.1, 171.7.

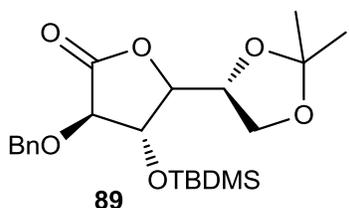
3-O-Bencil-2-O-(*tert*-butildimetilsilil)-5,6-O-isopropiliden-D-galactono-1,4-lactona



A una solución de la lactona **86** (0.35 g, 1.05 mmol) en acetato de etilo se adicionó bromuro de bencilo (0.50 mL, 4.21 mmol) y se enfrió a 0°C. Se adicionó óxido de plata (1 g, 4.21 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón durante 15 horas. Se filtró a través de celita, el disolvente se eliminó al vacío y el crudo se purificó por cromatografía en columna usando hexano/AcOEt (10:1) como eluyente. El compuesto **88** se obtuvo como un sólido amorfo (pf: 72-74 °C) en un rendimiento del 76%. RMN-¹H (300 MHz) (CDCl₃): δ 7.41-7.30 (m, 5H), 4.84 (d, 1H, *J*= 11.4 Hz), 4.63 (d, 1H, *J*= 11.4 Hz), 4.55 (d, 1H, *J*= 7.6 Hz), 4.26-2.16 (m, 2H), 4.11 (dd, 1H, *J*= 7.6, 3.6 Hz), 3.99 (dd, 1H, *J*= 8.7, 6.6 Hz), 3.92 (dd, 1H, *J*= 8.7, 7.2 Hz), 1.40 (s, 3H), 1.35 (s, 3H),

0.96 (s, 9H), -0.21 (s, 3H), -0.25 (s, 3H). RMN-¹³C (75 MHz): δ -5.1, -4.0, 18.4, 25.8, 25.9, 26.2, 65.2, 73.3, 74.4, 75.7, 78.0, 81.7, 110.3, 128.1, 128.4, 128.7, 137.1, 172.5.

2-*O*-Bencil-3-*O*-(*tert*-butildimetilsilil)-5,6-*O*-isopropiliden-D-galactono-1,4-lactona



A una solución de la lactona **87** (0.46 g, 1.50 mmol) en DMF anhidra fue adicionado cloruro de *tert*-butildimetilsililo (0.9 g, 6.00 mmol) e imidazol (0.41 g, 6.00 mmol) y la mezcla se agitó bajo atmósfera de argón a temperatura ambiente durante 12 horas. Se diluyó con acetato de etilo y se lavó varias veces con agua con el fin de eliminar la DMF. Se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, el disolvente se eliminó al vacío y el crudo se purificó por cromatografía en columna con un sistema eluyente hexano/AcOEt (50:1). El compuesto **89** se obtuvo como un aceite incoloro altamente viscoso en un 89% de rendimiento. RMN-¹H: (300 MHz) (CDCl₃): δ 7.46-7.30 (m, 5H), 5.14 (d, 1H, *J*=11.0 Hz), 4.75 (d, 1H, *J*=11.0 Hz), 4.50 (t, 1H, *J*=8.0 Hz), 4.24 (td, 1H, *J*=8.0, 2.7 Hz), 4.19 (d, 1H, *J*=8.2 Hz), 4.09 (dd, 1H, *J*=8.2, 6.6 Hz), 4.02-3.93 (m, 2H), 1.40 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.11 (s, 3H), 0.11 (s, 3H). RMN-¹³C (75 MHz): δ -4.9, -4.3, 17.9, 25.7, 25.8, 26.2, 65.23, 72.9, 73.0, 73.8, 79.3, 80.4, 128.3, 128.6, 128.7, 136.7, 172.4.

7.3 Metodología general para la síntesis de los C-furanósidos 73-75 Y 79-81

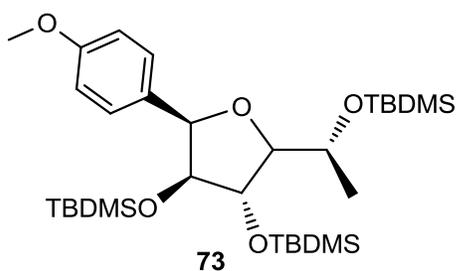
Etapa A: A una solución de trimetilsililacetileno o *p*-bromoanisol (1.00 mmol) en THF anhidro (5 mL/mmol) a -78°C se adicionó lentamente *n*-butilitio (1.4 mmol) bajo atmósfera de argón, y el sistema se agitó durante 1 hora a la misma temperatura. Se adicionó una solución de la lactona correspondiente (1 mmol) en THF anhidro (5 mL/mmol) y la mezcla se agitó por ~1.5 horas a la misma temperatura. Alternativamente, a una solución de la lactona correspondiente (1 mmol) en THF anhidro (5 mL/mmol) a -78°C fue adicionada solución 1.6 M de metilitio en éter etílico (1 mmol) bajo atmósfera de argón. La reacción fue monitoreada por ccf, y una vez finalizada se llevó

a temperatura ambiente, se agregó salmuera, y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se eliminó al vacío.

Etapa B: El crudo de la reacción anterior (1 mmol) fue disuelto en diclorometano anhidro (4 mL/mmol) y se enfrió a -78 °C. Se adicionó lentamente trietilsilano (1.1 mmol) y BF₃·OEt₂ (1.1 mmol), y la mezcla se agitó por ~1.5 horas. La reacción fue monitoreada por cc, y una vez finalizada se llevó a temperatura ambiente, se neutralizó con trietilamina, se agregó salmuera y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se eliminó al vacío.

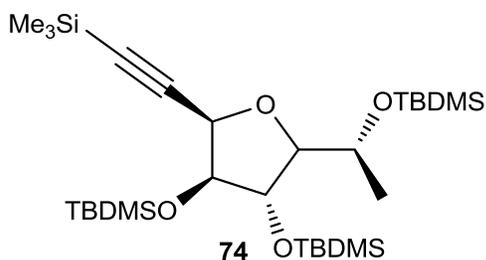
Etapa C (Realizada para lactonas con grupos protectores TBS) : El crudo de la reacción anterior (1 mmol) fue disuelto en DMF anhidra (4 mL/mmol) a temperatura ambiente y se adicionó cloruro de *tert*-butildimetilsililo (6 mmol) e imidazol (6 mmol). La mezcla de reacción se agitó por ~24 horas, se adicionó salmuera y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, el disolvente se eliminó al vacío y el crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna.

2,3,5-Tris-*O*-(*tert*-Butildimetilsilil)- α -D-fucosil-(4-metoxibenceno)



Siguiendo las etapas A, B y C de la metodología general, el compuesto **73** se obtuvo a partir de la lactona **69** y *p*-bromoanisol, como un aceite amarillo en un 52% de rendimiento (tres etapas). RMN-¹H (400 MHz) (CDCl₃): δ 7.22 (d, 2H, *J*=8.7), 6.76 (d, 2H, *J*=8.7 Hz), 4.91 (d, 1H, *J*=2.6 Hz), 4.07-3.97 (m, 1H), 3.96-3.94 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.71-3.68 (m, 2H), 1.15 (d, 3H, *J*=6.4 Hz), 0.85 (s, 9H), 0.84 (s, 9H), 0.65 (s, 9H), 0.06 (s, 6H), 0.05 (s, 3H), -0.23 (s, 3H), -0.57 (s, 3H). RMN-¹³C (75 MHz): δ -5.4, -5.0, -4.5, -4.3, -4.2, -4.0, 20.6, 25.8, 26.2, 55.5, 69.6, 92.12, 113.1, 129.1, 129.6, 159.1.

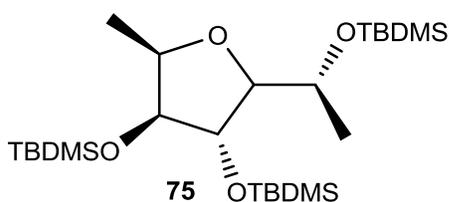
2,3,5-Tris-*O*-(*tert*-Butildimetilsilil)- α -D-fucosil-(etiniltrimetilsilano)



Seguindo las etapas A, B y C de la metodología general, el compuesto **74** se obtuvo a partir de la lactona **69** y etiniltrimetilsilano, como un aceite amarillo en un 48% de rendimiento (tres etapas). RMN-¹H (300 MHz) (CDCl₃): δ 4.70 (d, 1H, $J=2.8$ Hz), 4.00 (qd, 1H, $J=7.7, 6.3$ Hz), 3.88 (t, 1H, $J=1.1$ Hz),

3.84 (dd, 1H, $J=2.8, 1.1$ Hz), 3.58 (dd, 1H, $J=7.7, 1.1$ Hz), 1.13 (d, 3H, $J=6.3$ Hz), 0.92 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.85 (s, 9H), 0.15 (s, 9H), -0.12 (s, 6H), -0.10 (s, 3H), -0.07 (s, 9H). RMN-¹³C (75 MHz): δ -4.7, -4.6, -4.5, -4.4, -4.3, -4.0, -0.1, 20.6, 25.7, 26.0, 26.3, 69.2, 73.0, 79.3, 80.0, 92.1, 92.4, 101.8.

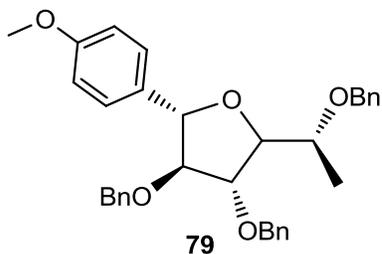
2,3,5-Tris-*O*-(*tert*-butildimetilsilil)- α -D-fucosilmetano



Seguindo las etapas A, B y C de la metodología general, el compuesto **75** se obtuvo a partir de la lactona **69** y metilítio, como un aceite amarillo en un 43 % de rendimiento (tres etapas). RMN-¹H (400 MHz) (CDCl₃): δ 4.14 (qd, 1H, $J=6.3, 2.6$ Hz), 3.89 (qd, 1H, $J=7.9, 6.3$ Hz),

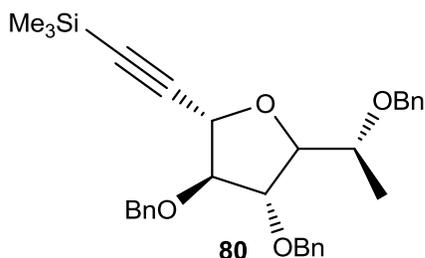
3.85 (sa, 1H), 3.65 (dd, 1H, $J=2.6, 0.9$ Hz), 3.55 (dd, 1H, $J=7.9, 0.9$ Hz), 1.19 (d, 3H, $J=6.3$ Hz), 1.13 (d, 3H, $J=6.3$ Hz), 0.90 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.85 (s, 9H), 0.2-0.04 (m, 18H). RMN-¹³C (100 MHz): δ -4.8, -4.7, -4.41, -4.4, -4.3, -4.1, 14.4, 17.9, 18.3, 18.5, 20.6, 25.8, 25.9, 26.1, 69.7, 77.1, 80.0, 80.1, 92.1.

2,3,5-Tri-*O*-bencil- β -D-fucosil-(4-metoxibenceno)



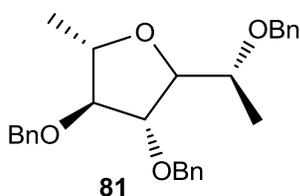
Siguiendo las etapas A y B de la metodología general, el compuesto **79** se obtuvo a partir de la lactona **72** y *p*-bromoanisol, como un aceite amarillo en un 75% de rendimiento (dos etapas). RMN-¹H (400 MHz) (CDCl₃): δ 7.40-7.15 (m, 19H), 6.88 (d, 2H, *J*=8.7 Hz), 4.91 (d, 1H, *J*=6.8 Hz), 4.68 (d, 1H, *J*=12.0 Hz), 4.53 (d, 1H, *J*=11.8 Hz), 4.51 (d, 1H, *J*=11.8 Hz), 4.47 (d, 1H, *J*=11.8 Hz), 4.43 (d, 1H, *J*=12.0 Hz), 4.38 (d, 1H, *J*=11.8 Hz), 4.24 (t, 1H, *J*=5.0 Hz), 4.14-4.09 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.70 (qd, 1H, *J*=6.4, 4.6 Hz), 1.26 (d, 3H, *J*=6.4 Hz). RMN-¹³C (100 MHz): δ 15.9, 55.4, 71.30, 71.2, 72.2, 72.4, 74.6, 83.4, 84.8, 85.2, 90.5, 114.0, 127.6, 127.8, 127.9, 128.0, 128.1, 128.4, 128.5, 128.6, 133.0, 138.1, 138.2, 138.9, 159.5.

2,3,5-Tri-*O*-bencil- β -D-fucosil-(etiniltrimetilsilano)



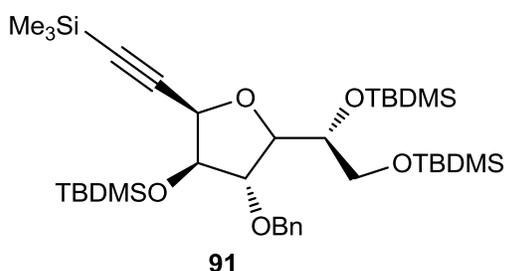
Siguiendo las etapas A y B de la metodología general, el compuesto **80** se obtuvo a partir de la lactona **72** y etiniltrimetilsilano como un aceite incoloro en un 68% de rendimiento (dos etapas). RMN-¹H (300 MHz) (CDCl₃): δ 7.18-7.03 (m, 15H), 4.53 (d, 1H, *J*= 4.7 Hz), 4.52 (d, 1H, *J*= 12.0 Hz), 4.43 (d, 1H, *J*= 11.8 Hz), 4.39 (d, 1H, *J*= 12.0 Hz), 4.34 (d, 1H, *J*= 12.0 Hz), 4.28 (d, 1H, *J*= 12.0 Hz), 4.24 (d, 1H, *J*= 12.0 Hz), 4.03 (dd, 1H, *J*= 4.7, 3.3 Hz), 3.90-3.83 (m, 2H), 3.47 (qd, 1H, *J*= 6.4, 3.5 Hz), 1.05 (d, 3H, *J*= 6.4 Hz), 0.0 (s, 9H). RMN-¹³C (100 MHz): δ 0.1, 15.9, 99.9, 71.3, 72.2, 72.4, 74.3, 84.3, 84.9, 89.1, 92.0, 103.3, 127.6, 127.7, 127.8, 127.9, 128.0, 128.4, 128.4, 128.6, 137.8, 138.1, 138.8.

2,3,5-Tri-*O*-Bencil- β -D-fucosilmetano



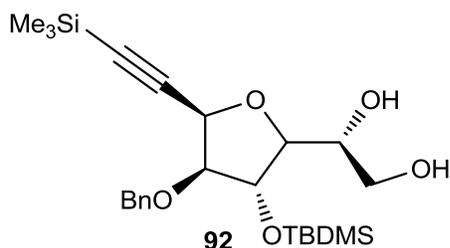
Siguiendo las etapas A y B de la metodología general, el compuesto **81** se obtuvo a partir de la lactona **72** y metilitio, como un aceite amarillo en un 75 % de rendimiento (dos etapas). RMN-¹H (400 MHz) (CDCl₃): δ 7.37-7.22 (m, 15H), 4.65 (d, 1H, $J=12.0$ Hz), 4.56 (s, 2H), 4.51 (d, 1H, $J=12.0$ Hz), 4.49 (d, 2H, $J=12.0$ Hz), 4.16 (qd, 1H, $J=6.4, 5.2$), 4.09 (dd, 1H, $J=4.7, 3.6$ Hz), 3.98 (t, 1H, $J=4.7$ Hz), 3.77 (dd, $J=5.2, 3.6$ Hz), 3.64 (qd, 1H, $J=6.4, 4.7$ Hz), 1.31 (d, 3H, $J=6.4$ Hz), 1.22 (d, 3H, $J=6.4$ Hz). RMN-¹³C (100 MHz): δ 15.9, 19.3, 71.3, 72.0, 72.1, 74.7, 78.1, 84.9, 85.2, 89.7, 127.6, 127.78, 127.8, 127.9, 127.9, 128.3, 128.4, 128.5, 138.2, 138.3, 138.9.

3-*O*-Bencil-2,5,6-tris-*O*-(*tert*-butildimetilsilil)- α -D-galactosil-(etiniltrimetilsilano)



Siguiendo las etapas A, B y C de la metodología general, el compuesto **91** se obtuvo a partir de la lactona **88** y etiniltrimetilsilano, como un aceite incoloro en un 30% de rendimiento (Tres etapas). RMN-¹H (300 MHz) (CDCl₃): δ 7.35-7.29 (m, 5H), 4.62 (d, 1H, $J= 3.1$ Hz), 4.61 (d, 1H, $J=11.7$ Hz), 4.53 (d, 1H, $J=11.7$ Hz), 4.15 (dd, 1H, $J=3.3, 1.1$ Hz), 3.97-3.87 (m, 3H), 3.77 (dd, 1H, $J= 10.7, 2.7$ Hz), 3.57 (d, 1H, $J= 10.7, 4.8$ Hz), 0.92 (s, 18H), 0.91 (s, 9H), 0.17 (s, 9H), 0.15-0.06 (m, 18H). RMN-¹³C (75 MHz): δ -5.1, -5.1, -4.9, -4.3, -4.3, -4.2, -0.1, 18.4, 18.5, 18.6, 26.0, 26.2, 26.2, 66.22, 71.6, 72.9, 74.3, 78.0, 85.5, 86.1, 92.3, 101.3, 127.7, 127.8, 128.5, 138.1.

2-*O*-Bencil-3-*O*-(*tert*-butildimetilsilil)- α -D-galactosil-(etiniltrimetilsilano)



Siguiendo las etapas A y B de la metodología general, el compuesto **92** se obtuvo a partir de la lactona **89** y etniltrimetilsilano, como un aceite amarillo en un 55% de rendimiento (dos etapas). RMN-¹H (300 MHz) (CDCl₃): δ 7.40-7.30 (m, 5H), 4.71 (d, 1H, *J*=3.2 Hz), 4.66 (d, 1H, *J*=11.5 Hz), 4.57 (d, 1H, *J*=11.5 Hz), 4.32 (dd, 1H, *J*=5.6, 3.2 Hz), 4.00 (t, 1H, *J*=3.2 Hz), 3.99 (dd, 1H, *J*=5.6, 2.1 Hz), 3.79-3.70 (m, 3H), 2.57 (sa, 1H), 2.27 (sa, 1H), 0.88 (s, 9H), 0.18 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.07 (s, 3H). RMN-¹³C (75 MHz): δ -4.7, -4.4, 0.1, 17.9, 25.8, 53.6, 65.1, 70.3, 72.5, 72.9, 85.7, 90.2, 92.4, 102.5, 128.1, 128.2, 128.6, 137.2.

7.4 Metodología general para la preparación de los C-alilfuranósidos

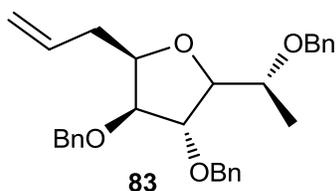
Etapa A: A una solución de la lactona **69** o **72** (1mmol) en CH₂Cl₂ anhidro a -78°C fue adicionado DIBAL-H (1.2 mmol para la lactona **69**, 4 mmol para la lactona **72**) bajo flujo de argón. El sistema se agitó durante 30 minutos a esta temperatura. Se adicionó metanol y la mezcla se agitó por 10 minutos mas, con el fin de destruir el exceso de DIBAL-H presente. Se llevó a temperatura ambiente, se agregó solución acuosa saturada de la sal de Rochelle y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se eliminó al vacío.

Etapa B: El crudo de la reacción anterior (1 mmol) fue disuelto en diclorometano anhidro (4 mL/mmol) y se enfrió a -78 °C. Se adicionó lentamente aliltrimetilsilano (1.5 mmol) y BF₃·OEt₂ (1.2 mmol para la lactona **69**, 1.5 mmol para la lactona **72**) y la mezcla se agitó por 15 minutos. La mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente y se agitó por alrededor de una hora. Se neutralizó con trietilamina, se adicionó salmuera y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y el disolvente se eliminó al vacío.

Etapa C: El crudo de la reacción anterior (1 mmol) fue disuelto en THF (15 mL/mmol) a temperatura ambiente y se adicionó fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF). La mezcla de reacción se agitó por ~3 horas y una vez se constató el consumo de la materia prima por ccf, agregó

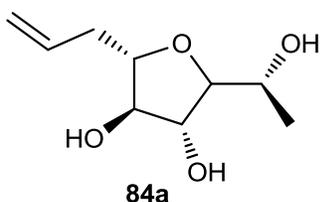
salmuera y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, el disolvente se eliminó al vacío y el crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna.

2,3,5-Tri-O-bencil-D-fucosil-(1-propeno)



Siguiendo las tapas A y B de la metodología general, el compuesto **83** se obtuvo a partir de la lactona **72** y aliltrimetilsilano como una mezcla inseparable de diastereómeros en proporción $\alpha:\beta = 2.5:1$. Aspecto físico: Aceite amarillo (59% dos etapas). Para el anómero α RMN-¹H (400 MHz) (CDCl₃): δ 7.37-7.20 (m, 15H), 5.89-5.87 (m, 1H), 5.15-5.02 (m, 2H), (4.65 (d, 1H, $J=12.0$), 4.61 (d, 1H, $J=12.0$ Hz), 4.55 (d, 1H, $J=12.0$ Hz), 4.50 (d, 2H, $J=12.0$ Hz), 4.40 (d, 1H, $J=12.0$ Hz), 3.98 (td, 1H, $J= 6.7, 3.7$ Hz), 3.96-3.91 (m, 2H), 3.81 (d, 1H, $J=3.7$ Hz), 3.73 (qd, 1H, $J=6.4, 4.7$ Hz), 2.57-2.47 (m, 2H), 1.15 (d, 3H, $J = 6.4$ Hz). 17.35. RMN-¹³C (100 MHz): δ 15.9, 33.2, 71.3, 71.5, 71.6, 74.5, 80.9, 83.1, 83.2, 86.8, 116.9, 127.5, 127.6, 127.8, 127.9, 127.9, 128.8, 128.5, 135.1, 138.1, 139.0.

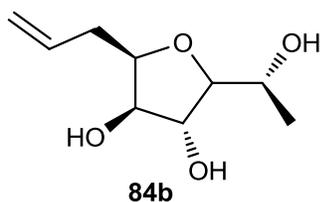
α -D-Fucosil-(1-propeno)



Siguiendo las etapas A, B y C de la metodología general, el compuesto **84** se obtuvo a partir de la lactona **69** y aliltrimetilsilano

como un sólido amorfo transparente en un 25% de rendimiento (tres etapas de reacción). RMN-¹H (500 MHz) (metanol-*d*₄): δ 5.93 (ddt, 1H, *J*= 17.2, 10.2, 6.9 Hz), 5.10 (dq, 1H, *J*=17.2, 1.6 Hz), 5.10 (ddt, 1H, *J*= 10.3, 2.3, 1.2 Hz), 4.00-3.97 (m, 1H), 3.85-3.79 (m, 3H), 3.55 (dd, 1H, *J*= 6.1, 5.1 Hz), 2.51-2.33 (m, 2H), 1.24 (d, 3H, *J*= 6.5 Hz). RMN-¹³C (125 MHz): δ 19.5, 38.5, 68.8, 79.7, 81.9, 83.3, 87.8, 117.5, 135.7.

β-D-fucosil-(1-propeno)



Siguiendo las etapas A, B y C de la metodología general, el compuesto **84b** se obtuvo a partir de la lactona **69** y aliltrimetilsilano como un sólido amorfo transparente en un 10% de rendimiento (tres etapas de reacción). RMN-¹H (300 MHz) (metanol-*d*₄): δ 5.87 (ddt, 1H, *J*= 17.1, 10.1, 7.0 Hz), 5.18 (ddt, 1H, *J*= 17.1, 2.0, 1.5 Hz), 5.08 (ddt, 1H, *J*= 10.1, 2.0, 1.1 Hz), 4.13 (dd, 1H, *J*=2.5, 1.0 Hz), 4.03 (td, 1H, *J*= 7.0, 3.0 Hz), 3.96 (qd, 1H, *J*= 6.5, 2.5 Hz), 3.84 (dd, 1H, *J*= 3.0, 1.0 Hz), 3.64 (t, 1H, *J*= 2.5 Hz), 2.50-2.39 (m, 2H), 1.31 (d, 3H, *J*= 6.5 Hz). RMN-¹³C (75 MHz): δ 20.4, 29.8, 33.1, 68.6, 78.1, 80.9, 81.3, 88.8, 117.4, 134.7.