

**SÍNTESIS DE IMINOAZÚCARES A PARTIR
DE ÉTERES DE BISLACTIMA Y DERIVADOS
DE TREOSA, RIBOSA Y ERITROSA**

Tania M^a Ruanova Suárez
A Coruña, enero de 2003

Universidade da Coruña

Facultade de Ciencias

Departamento de Química Fundamental

**SÍNTESIS DE IMINOAZÚCARES A PARTIR
DE ÉTERES DE BISLACTIMA Y DERIVADOS
DE TREOSA, RIBOSA Y ERITROSA**

Memoria que para optar al Grado de Doctora en Química por la Universidad da Coruña presenta Tania M^a Ruanova Suárez, en A Coruña, octubre de 2002.

**SÍNTESIS DE IMINOAZÚCARES A PARTIR DE ÉTERES DE
BISLACTIMA Y DERIVADOS DE TREOSA, RIBOSA Y
ERITROSA**

Memoria que para optar al Grado de Doctora en Química presenta
TANIA M^a RUANOVA SUÁREZ

Vsdo. en A Coruña, 10 de Octubre 2002

Fdo. José M^a Quintela López
Director del Departamento de Química Fundamental

D. JOSÉ M^a QUINTELA LÓPEZ, Catedrático de Universidad de Química Orgánica, D. VICENTE OJEA CAO, Profesor Titular de Química Orgánica y D.^a MARÍA RUIZ PITA-ROMERO, Profesora Titular Interina de Química Orgánica de la Facultade de Ciencias de la Universidade da Coruña

INFORMAN:

Que D.^a Tania M^a Ruanova Suárez ha realizado el trabajo de investigación titulado “Síntesis de iminoazúcares a partir de éteres de bislactima y derivados de treosa, ribosa y eritrosa”, bajo su dirección, y autorizan su presentación para optar al Grado de Doctora en Química.

Fdo. D. Jose M^a
Quintela López

Fdo. D. Vicente
Ojea Cao

Fdo. D.^a María
Ruiz Pita-Romero

Agradecimientos

A los directores de este trabajo, los doctores D. José M^a Quintela López, D^a María Ruiz Pita-Romero y D. Vicente Ojea Cao por la ayuda y atención mostradas durante este tiempo.

A todos los profesores de la Facultade de Ciencias de la Universidade da Coruña por las enseñanzas que de ellos he recibido durante toda mi carrera.

A todos mis compañeros de laboratorio por su continua ayuda y sobre todo por los buenos momentos compartidos durante estos años, por hacer que no acierte a distinguir donde termina el compañero y donde empieza el amigo, especialmente a M^a Carmen, Susana, Rafa, Lili, Isa, Chus, Aniana, Natalia, Marcos, Susana Merelas, David, Nacho e Iván.

A mis amigos Isa, Santi, Noemí, Cor, Miguelín, Dani, Luz, Mariela, Pablo, M^a José, Richard, Francesca y Anna por haber sabido compartir los mejores momentos y sobre todo los peores.

A mi hermana, por su apoyo y cariño incondicional y por ser mi otro punto de vista.

Al compañero, al amigo, al novio y al marido, GRACIAS. Gracias, Guillín, por tu tiempo, por tu permanente ayuda y tus continuas palabras de ánimo. Se cierra aquí un capítulo que comenzó siendo una ambición personal y acabó convirtiéndose en un logro común.

A los Servicios Xerais de Apoio á Investigación de la Universidade da Coruña, en especial a Jorge, por la realización de los espectros de RMN y masas y al Centro de Apoyo Científico Tecnológico a la Investigación de la Universidade de Vigo por la realización de espectros de masas de alta resolución.

A la Xunta de Galicia y a la Diputación da Coruña por la ayuda económica recibida a través de la concesión de becas.

A la CICYT, la Xunta de Galicia y la Universidade da Coruña por la financiación de los proyectos de investigación (SAF970184, XUGA10306A98, y PGIDT00PXI10305PR) en los cuales se integra este trabajo de Tesis.

A la empresa Novartis Pharma AG por la generosa cesión del éter de bislactima *ciclo*-[D-Val-Gly] empleado durante la realización de este trabajo.

*A mis padres, que, con su ejemplo, refuerzan mi fe en la ciencia
a través de su trabajo, de su rigor y de la honestidad de sus
ideas.*

“La Ilusión despierta el empeño y solamente la paciencia lo termina”
Anónimo

ABREVIATURAS

atm	atmósfera
ax	axial
AZT	azidotimidina
Bn	bencilo
<i>terc</i>-Bu	<i>terc</i> -butilo
<i>n</i>-BuLi	<i>n</i> -butil-litio
Bu-<i>N</i>-DNJ	<i>N</i> -butil-desoxinojirimicina
Bz	benzoílo
c	cuadruplete
°C	grado centígrado
calc.	calculado
Cbz	benciloxicarbonilo
col.	colaboradores
<i>m</i>-CPBA	ácido <i>m</i> -cloroperbenzoico
CSA	sulfato de condroitina A
d	doblete
dd	doble doblete
ddd	doble doble doblete
dt	doble triplete
DEAD	azodicarboxilato de dietilo
DEPT	incremento sin distorsión por transferencia de polarización (distorsionless enhancement by polarization transfer)
DHP	dihidropirano
DHQ	dihidroquinina
DHQD	dihidroquimidina
(DHQ)₂PHAL	ftalazina-dihidroquinina
(DHQD)₂PHAL	ftalazina-dihidroquinidina
DIBAL-H	hidruro de di-isobutilaluminio
δ	desplazamiento químico expresado en ppm
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMF	dimetilformamida
DMIPS	dimetilisopropilsililo
DMP	2,2-dimetoxipropano
DMS	dimetilsulfuro
DMSO	dimetilsulfóxido

DNJ	1-desoxinojirimicina
dsp	doble septuplete
ec	ecuatorial
e.d.	exceso diastereomérico
EM	espectro de masas
enc.	encontrado
ent	enantiómero
equiv.	equivalente
Et	etilo
FAB	bombardeo con átomos rápidos (fast atom bombardment)
Fuc-1-P	fuculosa-1-fosfato
g	gramo
Gly	glicina
h	hora
HOMO	orbital molecular ocupado de mayor energía (highest occupied molecular orbital)
HMDS	hexametildisilazano
HMPA	hexametilfosforamida
HMPT	hexametilfosforotriamida
Hz	hercio
IBX	ácido 2-yodoxibenzoico
<i>i</i>-Pr	isopropilo
IR	infrarrojo
<i>J</i>	constante de acoplamiento
LDA	diisopropilamiduro de litio
LiAlH₄	hidruro de litio y aluminio
LTA	L-treonina aldolasa
LUMO	orbital molecular desocupado de menor energía (lowest unoccupied molecular orbital)
m	multiplete
mayor.	compuesto mayoritario
Me	metilo
min	minuto
minor.	compuesto minoritario
mL	mililitro
Ms	metanosulfonilo
μL	microlitro
<i>m/z</i>	relación masa/carga

<i>Pf</i>	punto de fusión
Ph	fenilo
PHAL	ftalazina
ppm	partes por millón
PPTS	<i>p</i> -toluensulfonato de piridinio
psi	libra por pulgada cuadrada (pound square inch)
Py	piridina
<i>Rf</i>	factor de retención
RMN	resonancia magnética nuclear
Rto.	rendimiento
s	singlete
sa	singlete ancho
t	triplete
ta	temperatura ambiente
TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
TBDMS	<i>terc</i> -butildimetilsililo
TBDPS	<i>terc</i> -butildifenilsililo
TBS	<i>terc</i> -butilsililo
THF	tetrahidrofurano
THP	tetrahidropirano
Ts	<i>p</i> -toluensulfonilo
Val	valina
VIH	virus de inmunodeficiencia humana

ÍNDICE

	<i>pág.</i>
INTRODUCCIÓN	3
OBJETIVOS	11
ANTECEDENTES	19
1. Síntesis de amino e iminoazúcares	19
1A. Síntesis de iminoazúcares a partir de azúcares y compuestos relacionados.....	19
1A1. Iminoazúcares a partir de aminoazúcares o derivados.....	19
1A2. Iminoazúcares mediante la aminación del carbono anomérico.....	20
1A3. Iminoazúcares mediante aminación de la cadena.....	21
1A4. Iminoazúcares a partir de alditoles.....	22
1B. Síntesis estereoselectiva de iminoazúcares a partir de otros precursores.....	23
1B1. Síntesis de iminoazúcares mediante reacciones de aminación.....	23
1B2. Síntesis de iminoazúcares mediante reacciones de cicloadición.....	27
1B3. Síntesis de iminoazúcares mediante la adición de compuestos organometálicos sobre α -amino y α -hidroxialdehídos.....	28
1B4. Síntesis de iminoazúcares mediante adiciones aldólicas.....	31
<i>Reacciones aldólicas con catálisis enzimática</i>	31
<i>Reacciones aldólicas de enolatos derivados de glicina</i>	32
2. Reacciones aldólicas con éteres de bislactima de Schöllkopf	37
3. Selectividad diastereofacial de las reacciones aldólicas de aldehídos y lactoles quirales	47
3A. Diastereoselectividad en las adiciones nucleófilas sobre compuestos carbonílicos.....	50
3A1. Diastereoselectividad en las adiciones nucleófilas sobre lactoles.....	54

	<i>pág.</i>
DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS	57
Prólogo.....	59
4. Preparación de aminoaldoles derivados de glicina y de L-treosa, D-ribosa y L- y D- eritrosa	60
4A. Reacciones de adición aldólica de azaenolatos derivados de éteres de bislactima de Schöllkopf sobre aldehídos derivados de la L-treosa, de la D-ribosa y de la L-eritrosa.....	60
4A1. Preparación de los aldehídos precursores.....	62
4A2. Resultados obtenidos en las reacciones de adición sobre los aldehídos	64
<i>Estereoselectividad de la adición aldólica</i>	70
4B. Reacciones de adición aldólica de azaenolatos derivados de éteres de bislactima de Schöllkopf sobre lactoles derivados de la D- y L-eritrosa.....	71
4B1. Preparación de los lactoles precursores.....	72
4B2. Resultados obtenidos en las reacciones de adición sobre los lactoles.....	74
5. Síntesis de iminoazúcares a partir de aminoaldoles derivados de éteres de bislactima y de treosa, ribosa y eritrosa	81
5A. Transformación del aminoaldol 126 , derivado de L-treosa, en la 1-desoxi-D-galactonojirimicina y en su ácido pipercolico derivado.....	81
5B. Transformación del aducto 127 , derivado de D-ribosa, en una polihidroxi-perhidroazepina.....	89
5C. Transformación de los aminoaldoles 128 , 129 , 130 y 135 , derivados de L- y D-eritrosa, en los iminoazúcares 1-desoxi-D-alonojirimicina, 1-desoxi-D-gulonojirimicina y 1-desoxi-L- y 1-desoxi-D-talonojirimicina.....	90

	<i>(compuesto) pág.</i>
PARTE EXPERIMENTAL	95
General.....	97
6. Procedimientos para la preparación de aminoaldoles derivados de glicina y de L-treosa, D-ribosa y L- y D-eritrosa	99
6A1. Preparación de los aldehídos precursores	99
→ (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-2,3- <i>O</i> -Isopropilidentartrato de dimetilo.....	(119) 99
→ 2,3- <i>O</i> -Isopropilidén-L-treitol.....	(120) 99
→ 4- <i>O-terc</i> -Butildifenilsilil-2,3- <i>O</i> -isopropilidén-L-treitol.....	(121) 100
→ 4- <i>O-terc</i> -Butildifenilsilil-2,3- <i>O</i> -isopropilidén-L-treosa.....	(116) 100
→ Metil 2,3- <i>O</i> -isopropilidén-β-D-ribofuranósido.....	(122) 101
→ Metil 2,3- <i>O</i> -isopropilidén-β-D-ribo-pentodialdo-1,4-furanósido.....	(118) 102
→ 2,3- <i>O</i> -Isopropilidén-L-ramnosa.....	(123) 103
→ 2,3- <i>O</i> -Isopropilidén-L-ramnitol.....	(124) 103
→ 1- <i>O</i> -Bencil-2,3- <i>O</i> -isopropilidén-L-ramnitol.....	(125) 104
→ 4- <i>O</i> -Bencil-2,3- <i>O</i> -isopropilidén-L-eritrosa.....	(117) 104
6A2. Procedimiento general para las reacciones de adición sobre aldehídos	105
→ (3 <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,1' <i>S</i> ,2' <i>S</i> ,3' <i>S</i>)-2,5-Dietoxi-3,6-dihidro-6-isopropil-3-[4-(<i>terc</i> -butildifenilsilil)oxi-1-hidroxi-2,3-isopropilidendioxibutil]pirazina.....	(126) 105
→ (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,3' <i>R</i> ,6' <i>S</i>)-Metil 2,3- <i>O</i> -isopropilidén-5-(3,6-dihidro-6-isopropil-2,5-dimetoxi-pirazin-3-il)-β-D-ribofuranósido.....	(127) 106

(compuesto) pág.

→ (3 <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,1' <i>R</i> ,2' <i>R</i> ,3' <i>S</i>)-3-[4-Benciloxi-1-hidroxi-2,3-isopropilidendioxibutil]-2,5-dietoxi-3,6-dihidro-6-isopropilpirazina.....	(128a)	108
→ (3 <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,1' <i>S</i> ,2' <i>R</i> ,3' <i>S</i>)-3-[4-Benciloxi-1-hidroxi-2,3-isopropilidendioxibutil]-2,5-dietoxi-3,6-dihidro-6-isopropilpirazina.....	(129a)	108
→ (3 <i>R</i> ,6 <i>R</i> ,1' <i>R</i> ,2' <i>R</i> ,3' <i>S</i>)-3-[4-Benciloxi-1-hidroxi-2,3-isopropilidendioxibutil]-2,5-dietoxi-3,6-dihidro-6-isopropilpirazina.....	(130a)	109
6B1. Preparación de los lactoles precursores.....		110
→ 2,3- <i>O</i> -Isopropilidén-D-eritronolactona.....	(133)	110
→ 2,3- <i>O</i> -Isopropilidén-D-eritrosa	((-)-8b)	110
→ 2,3- <i>O</i> -Isopropilidén-L-eritrosa.....	((+)-8b)	111
6B2. Procedimiento general para las reacciones de adición sobre lactoles.....		112
Reacciones de adición sobre el lactol (-)-8b.....		112
→ (3 <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,1' <i>S</i> ,2' <i>S</i> ,3' <i>R</i>)-3-[1,4-Dihidroxi-2,3-isopropilidendioxibutil]-2,5-dietoxi-3,6-dihidro-6-isopropilpirazina.....	(135)	113
Reacciones de adición sobre el lactol (+)-8b.....		113
→ (3 <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,1' <i>R</i> ,2' <i>R</i> ,3' <i>S</i>)-3-[1,4-Dihidroxi-2,3-isopropilidendioxibutil]-2,5-dietoxi 3,6-dihidro-6-isopropilpirazina.....	(128b)	112
→ (3 <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,1' <i>S</i> ,2' <i>R</i> ,3' <i>S</i>)-3-[1,4-Dihidroxi-2,3-isopropilidendioxibutil]-2,5-dietoxi-3,6-dihidro-6-isopropilpirazina.....	(129b)	114
→ (3 <i>R</i> ,6 <i>R</i> ,1' <i>R</i> ,2' <i>R</i> ,3' <i>S</i>)-3-[1,4-Dihidroxi-2,3-isopropilidendioxibutil]-2,5-dietoxi-3,6-dihidro-6-isopropilpirazina.....	(130b)	115
7. Síntesis de iminoazúcares a partir de aminoaldoles derivados de glicina y de treosa, ribosa o eritrosa.....		116

(compuesto) pág.

7A. Preparación de la 1-desoxigalactonojirimicina y su ácido piperólico derivado.....		116
→ (3 <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,1' <i>S</i> ,2' <i>S</i> ,3' <i>S</i>)-3-[1-Benciloxi-4-(<i>terc</i> -butildifenilsilil)oxi-2,3-isopropilidendioxibutil]-2,5-dietoxi-3,6-dihidro-6-isopropilpirazina.....	(136)	116
→ (3 <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,1' <i>S</i> ,2' <i>S</i> ,3' <i>S</i>)-3-[1-Benciloxi-4-hidroxi-2,3-isopropilidendioxibutil]-2,5-dietoxi-3,6-dihidro-6-isopropilpirazina.....	(137)	117
→ (3 <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,1' <i>S</i> ,2' <i>S</i> ,3' <i>S</i>)-3-[1-Benciloxi-2,3-isopropilidendioxibutil-4-(metanosulfonil)oxi]-2,5-dietoxi-3,6-dihidro-6-isopropilpirazina.....	(138)	117
→ (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-2-Amino-3-benciloxi-4,5-isopropilidendioxi-6-(metanosulfonil)oxi hexanoato de etilo.....	(139)	118
→ Etil (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-3-Benciloxi-4,5-isopropilidendioxipiperolato.....	(140)	119
→ Reducción del piperolato 140	141	120
→ Etil (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-3-Benciloxi-1- <i>N</i> -(benciloxicarbonil)amino-4,5-isopropilidendioxipiperolato.....	(142)	120
→ Reducción del piperolato 142	143 y 144	121
→ 4- <i>O</i> -Bencil-2,3- <i>O</i> -isopropilidén-1-desoxi-D-galactonojirimicina.....	(145)	122
→ 1-Desoxi-D-galactonojirimicina.....	(7·HCl)	123
→ Ácido (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-trihidroxipiperólico.....	(146·HCl)	123
7B. Preparación de la polihidroxiperhidroazepina 147.....		124
→ Ácido (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)-3,4,5,6-tetrahidroxiazepano-2-carboxílico.....	(147)	124

7C.	Transformación de los aminoaldoles 128, 129, 130 y 135 en la 1-desoxi-D-alonojirimicina, la 1-desoxi-D-gulonojirimicina, la 1-desoxi-L-talonojirimicina, y en la 1-desoxi-D-talonojirimicina.....		125
7C1.	Reacciones de desbencilación.....		125
	Procedimiento general.....		125
	→ (3 <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,1' <i>R</i> ,2' <i>R</i> ,3' <i>S</i>)-3-[1,4-Dihidroxi-2,3-isopropilidendioxibutil]-2,5-dietoxi-3,6-dihidro-6-isopropilpirazina.....	(128b)	125
	→ (3 <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,1' <i>S</i> ,2' <i>R</i> ,3' <i>S</i>)-3-[1,4-Dihidroxi-2,3-isopropilidendioxibutil]-2,5-dietoxi-3,6-dihidro-6-isopropilpirazina.....	(129b)	125
	→ (3 <i>R</i> ,6 <i>R</i> ,1' <i>R</i> ,2' <i>R</i> ,3' <i>S</i>)-3-[1,4-Dihidroxi-2,3-isopropilidendioxibutil]-2,5-dietoxi-3,6-dihidro-6-isopropilpirazina.....	(130b)	125
7C2.	Reacciones de oxidación.....		126
	Procedimiento general.....		126
	→ Oxidación del diol 128b	150	126
	→ Oxidación del diol 129b	151	127
	→ Oxidación del diol 130b	152	127
	→ Oxidación del diol 135	153	128
7C3.	Reacciones de ciclación.....		129
	Procedimiento general.....		129
	→ Etil (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3-hidroxi-4,5-isopropilidendioxipipecolato.....	(154)	129
	→ Etil (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3-hidroxi-4,5-isopropilidendioxipipecolato.....	(155)	130
	→ Etil (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3-hidroxi-4,5-isopropilidendioxipipecolato.....	((+)-156)	130

(compuesto) pág.

→ Etil (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-3-hidroxi-4,5- isopropilidendioxipipecolato.....	((-)-156)	131
7C4. Reacciones de reducción y desprotección final.....		131
Procedimiento general.....		131
→ 1-Desoxi-D-alonojirimicina.....	((+)-14)	131
→ 1-Desoxi-D-gulonojirimicina.....	((-)-10)	132
→ 1-Desoxi-D-talonojirimicina.....	((-)-12)	133
CONCLUSIONES.....		137
ESPECTROS.....		143

Los carbohidratos han sido considerados durante décadas como simples fuentes de energía metabólica o bien como polímeros estructurales de plantas, hongos, insectos y crustáceos. Actualmente, se reconoce que los carbohidratos y sus derivados, las glicoproteínas y los glicolípidos, también desempeñan funciones fundamentales como mediadores químicos independientes o como marcadores y receptores superficiales de las células.¹ Así, los carbohidratos situados en las superficies celulares almacenan de forma muy eficiente una gran cantidad de información. A pesar de que en los mamíferos sólo se utilizan siete monosacáridos diferentes, su multifuncionalidad y el gran número de posibilidades en su ensamblaje permiten acceder a una inmensa variedad de estructuras complejas. Los oligosacáridos son, por tanto, moléculas extremadamente útiles en la codificación de la inmensa cantidad de información requerida en multitud de procesos biológicos de reconocimiento, como la infección bacteriana o viral, la agregación celular, la metástasis, la transducción de señales, la diferenciación, el desarrollo y muchas otras comunicaciones intercelulares.²

Los procesos de reconocimiento bioquímico mediados por carbohidratos son interesantes objetivos de estudio en el desarrollo de nuevos fármacos. Las glicosidasas y las glicosiltransferasas son los enzimas más importantes en la activación y conversión de los carbohidratos en glicoconjugados con actividad biológica,³ por lo que su inhibición tiene una gran importancia. El desarrollo de inhibidores específicos de glicosidasas y glicosiltransferasas puede conducir al descubrimiento de nuevos agentes terapéuticos para el tratamiento de enfermedades y desórdenes metabólicos, como la diabetes, los procesos tumorales y las infecciones virales. El enorme potencial terapéutico de estos inhibidores ha impulsado un interés creciente en un grupo heterogéneo de alcaloides constituido por derivados hidroxilados de piperidinas, pirrolidinas, pirrolizidinas, indolizidinas y nortropanos.⁴ A los miembros de este grupo se les han dado varios nombres genéricos que resaltan su parecido estructural con los azúcares: iminoazúcares, alcaloides polihidroxilados, azaazúcares o aminoazúcares.

1 (a) *Glycoconjugates: Composition, Structure and Function*; Allen, H., Kisailus, E. C., Eds.; Dekker: New York 1992. (b) Dwek, R. A. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 683.

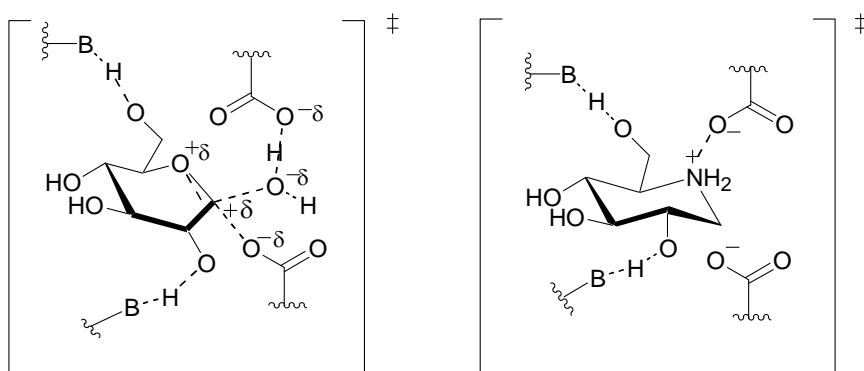
2 Varki, A. *Glycobiology* **1993**, *3*, 97.

3 Legler, G. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1990**, *48*, 319.

4 Watson, A. A.; Fleet, G. W. J.; Asano, N.; Molyneux, R. J.; Nash, R. J. *Phytochemistry* **2001**, *56*, 265.

Hasta ahora, muchos estudios de la actividad biológica de los iminoazúcares se han centrado en su capacidad para la inhibición de glicosidasas. En un principio, el alcance y la especificidad de la inhibición se asoció a la posición y la estereoquímica de los grupos hidroxilo de la molécula. Sin embargo, se ha demostrado experimentalmente que la configuración de los grupos hidroxilo de los iminoazúcares no es suficiente para predecir su capacidad en la inhibición enzimática.⁵ Otros factores que influyen en el poder inhibitor de los iminoazúcares son: la posición del centro básico, el grado de hidroxilación, el tamaño y la flexibilidad conformacional del anillo, las interacciones de la aglicona con el centro activo del enzima y la formación de enlaces de hidrógeno con el centro catalítico. Cuando el iminoazúcar se enlaza al centro activo de una glicosidasa, la protonación del nitrógeno conduce a la formación de un par iónico entre el inhibidor y un anión carboxilato en el centro activo del enzima. El inhibidor protonado imita al catión glicosídico involucrado en la hidrólisis enzimática de los glicósidos por lo que constituye un “análogo del estado de transición” del proceso enzimático.⁶ Estos análogos tienen en común una estructura heterocíclica preferencialmente aplanada e idealmente con densidad de carga positiva en la zona correspondiente al carbono anomérico.

Figura 1

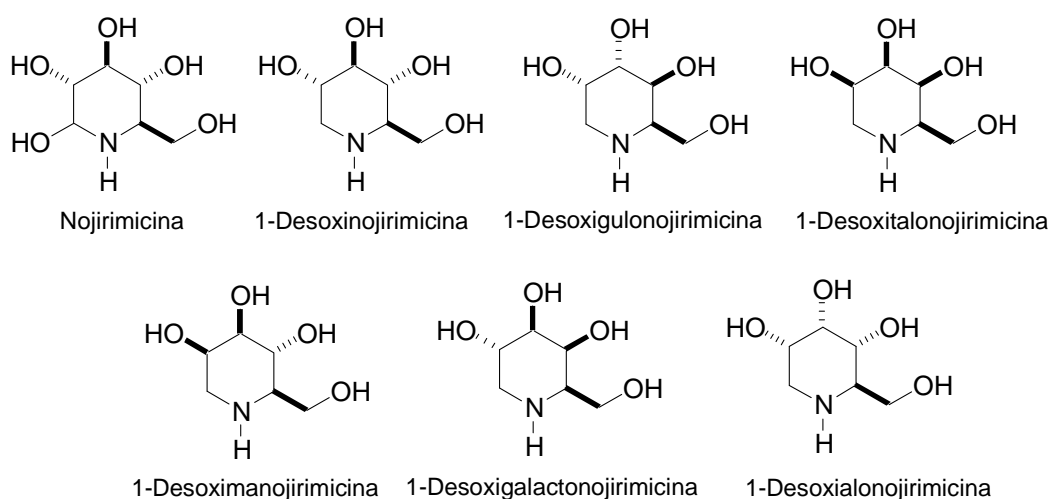


⁵ Elbein, A. D.; Molyneux, R. J. *Alkaloids: Chem. Biol. Perspect. II* **1987**, 5, 1.

⁶ (a) Stutz, A. E. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 1926. (b) Bols, M. *Acc. Chem. Res.* **1996**, 29, 340. (c) Sinnot, M. L. *Chem. Rev.* **1990**, 90, 1171.

En general, las glicosidasas se inhiben de manera particularmente eficaz por aquellos iminoazúcares que mimetizan a los sustratos sobre los que actúan específicamente.⁷ Así, la nojirimicina y la 1-desoxinojirimicina (DNJ) son potentes inhibidores de las glucosidasas, mientras que la 1-desoxigulonojirimicina y la 1-desoxitalonojirimicina inhiben a las fucosidasas. De manera similar, la 1-desoximanojirimicina, la 1-desoxigalactonojirimicina y la 1-desoxialonojirimicina son inhibidores de las manosidasas, las galactosidasas, y las β -galactosidasas, respectivamente.

Figura 2. Iminoazúcares inhibidores de glicosidasas y glicosiltransferasas



Habitualmente, los iminoazúcares con anillos de seis miembros inhiben a la mayoría de las glicosidasas más eficazmente que sus análogos de cinco miembros, pues estos últimos presentan un menor parecido estructural con los cationes piranosilo que participan en el proceso de hidrólisis. Sin embargo, se ha demostrado que algunos iminoazúcares de cinco miembros inhiben a determinadas glicosidasas con una potencia 100 veces superior a la de la 1-desoxinojirimicina (DNJ), el iminoazúcar de seis miembros prototípico. Así, por ejemplo, la DNJ y la 2,5-bis-hidroximetil-3,4-diol-pirrolidina inhiben a las β -glucosidasas del almidón y de *Agrobacterium faecalis* con constantes de 12 μM y 0,2 μM , respectivamente.⁸ Esto puede justificarse por una mejor orientación de

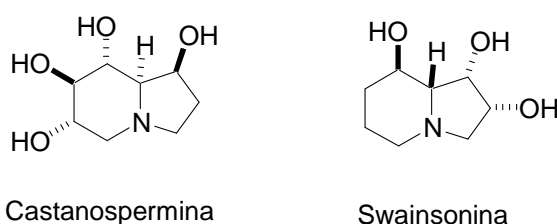
⁷ Look, G. C.; Fotsch, C.-H.; Wong, C.-H. *Acc. Chem. Res.* **1993**, *23*, 182.

⁸ Andersen, S. M.; Ebner, M.; Ekhardt, C. W.; Gradnig, G.; Legler, G.; Lundt, I.; Stütz, A. E.; Withers, S. G.; Wrodnigg, T. *Carbohydr. Res.* **1997**, *301*, 155.

los grupos hidroxilo en una conformación semisilla en los análogos de furanosa que en la conformación silla del análogo de piranosa. Por otra parte, los estudios sobre la preparación de iminoazúcares con anillos de siete miembros han sido poco numerosos y, por tanto, se dispone de muy pocos datos sobre la actividad de estos compuestos como inhibidores de glicosidasas, a pesar de que su mayor flexibilidad conformacional debería disminuir el coste energético de la unión al centro activo del enzima, incrementando su potencia.⁹

Entre los pocos alcaloides polihidroxilados que se encuentran disponibles en el mercado destacan la 1-desoxinojirimicina, la 1-desoximanojirimicina, la castanospermina y la swainsonina, por su gran potencial terapéutico como agentes anticancerígenos, antidiabéticos y antivirales.⁴

Figura 3



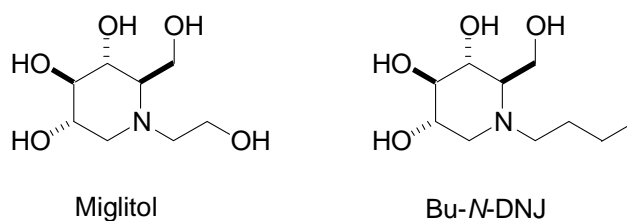
La swainsonina destaca entre los iminoazúcares con actividad anticancerígena. Su modo de actuación es complejo: inhibe el crecimiento de las células tumorales, previene la metástasis y además tiene un efecto de estimulación del sistema inmunológico. Parece que la swainsonina y otros alcaloides polihidroxilados, al inhibir a las glicosidasas, previenen la aparición de los patrones de glicosilación aberrantes que son frecuentes en las células tumorales.

-
- 9 (a) Fuentes, J.; Gasch, C.; Olano, D.; Pradera, M. A.; Repetto, G.; Sayago, F. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 1743. (b) Mehta, G.; Lakshminath, S. *Tetrahedron Letters* **2002**, *43*, 331. (c) Lohray, B. B.; Bhushan, V.; Prasuna, G.; Jayamma, Y.; Raheem, M. A.; Papireddy, P.; Umadevi, B.; Premkumar, M.; Lakshmi, N. S.; Narayanareddy, K. *Indian Journal of Chemistry* **1999**, *38B*, 1311. (d) Morís-Varas, F.; Quian, X.-H.; Wong, C.-H.; *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7647.
- 4 Watson, A. A.; Fleet, G. W. J.; Asano, N.; Molyneux, R. J.; Nash, R. J. *Phytochemistry* **2001**, *56*, 265.

A finales de los 70 se descubrió que la DNJ y otros inhibidores de las α -glucosidasas podían usarse en el tratamiento de la Diabetes Mellitus del tipo 2. Recientemente se han comercializado derivados de la DNJ con esta finalidad, como la *N*-hidroxiethyl-desoxinojirimicina (Miglitol).

Otra de las aplicaciones terapéuticas de los iminoazúcares es como agentes antivirales. Así, los inhibidores de las α -glucosidasas, tales como la castanospermina, la DNJ o la *N*-butil-desoxinojirimicina originan una disminución de la capacidad infecciosa del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y de otros virus como el citomegalovirus. El VIH infecta las células del sistema inmunológico gracias a la interacción de las glicoproteínas gP120 y gP41 de su envoltura con el receptor CD4 de la membrana de los linfocitos T y de otras células del sistema inmunológico. En presencia de la castanospermina o la DNJ, el patrón de glicosilación de las glicoproteínas de la cubierta viral se encuentra alterado y, así, aunque no se evita la formación de partículas virales, éstas no pueden interaccionar correctamente con el receptor CD4 de los linfocitos y, por tanto, no son infecciosas.

Figura 4



Como se ha mencionado en la introducción, actualmente se reconoce que los carbohidratos, principalmente en forma de oligosacáridos y glicoconjugados, son esenciales en diversas funciones biológicas como el reconocimiento intercelular y las interacciones entre las células y los agentes externos. Los procesos de reconocimiento bioquímico mediados por glicoconjugados son fundamentales en la infección bacteriana o viral, la agregación celular, la metástasis, el desarrollo y otras muchas comunicaciones intercelulares. Puesto que las glicosidasas y glicosiltransferasas son los enzimas más importantes en la biosíntesis y procesamiento de los glicoconjugados, constituyen interesantes objetivos de inhibición.³ Por ello, el diseño y la síntesis de inhibidores específicos de las glicosidasas y glicosiltransferasas constituye un área de intenso esfuerzo investigador, que puede conducir al desarrollo de nuevos agentes terapéuticos para el diagnóstico y el tratamiento del cáncer, las enfermedades infecciosas, las patologías del sistema inmunológico y los desórdenes asociados con el metabolismo de los carbohidratos, como la diabetes.¹⁰

En concreto, los iminoazúcares, moléculas estructuralmente relacionadas con los azúcares en las que el átomo de oxígeno del anillo ha sido reemplazado por un átomo de nitrógeno, son potentes y eficaces inhibidores de glicosidasas y glicosiltransferasas.¹¹ El enorme potencial terapéutico de estos compuestos ha impulsado el desarrollo de una gran variedad de métodos para su síntesis (véase el apartado 1 de los antecedentes) aunque todavía existen pocos métodos que cumplan los requisitos de flexibilidad, versatilidad y eficiencia, fundamentales a la hora de abordar la preparación de moléculas con potencial actividad biológica.

Sobre esta base, en este trabajo de Tesis Doctoral se propuso como objetivo el desarrollo de una nueva metodología para la síntesis convergente de iminoazúcares, que satisfaga los enunciados anteriores, mediante la elaboración estereoselectiva de precursores sencillos y asequibles. La estrategia elegida para la síntesis de polihidroxipiperidinas y polihidroxiazepinas del tipo **1a** y **1b** ($n = 1$ y $n = 2$, respectivamente, en el esquema 1) se fundamenta en la desconexión del anillo a través de los enlaces N-C ω y C α -C β , que permite la elección de la glicina y de diversos polihidroxi aldehídos **3a,b** (de 4 ó 5 átomos de carbono) como materiales

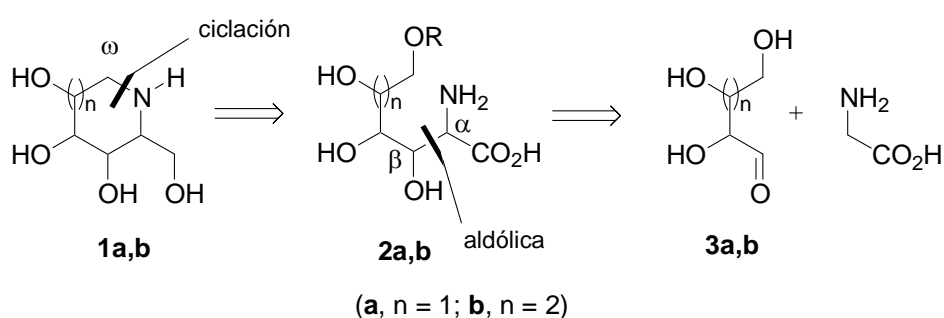
3 Legler, G. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1990**, *48*, 319.

10 Winchester, B.; Fleet, G. W. J. *Glycobiology* **1992**, *2*, 199.

11 Ganem, B. *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 340.

de partida. El desarrollo de esta estrategia requería el establecimiento de métodos adecuados para la preparación y la posterior ciclación de los polihidroxi aminoácidos del tipo **2a,b**, que constituyen los intermedios sintéticos clave. Por tanto, en este trabajo se propuso la extensión de los procedimientos disponibles en la síntesis asimétrica de aminoácidos a la preparación directa de derivados nitrogenados de los carbohidratos en forma enantioméricamente pura.

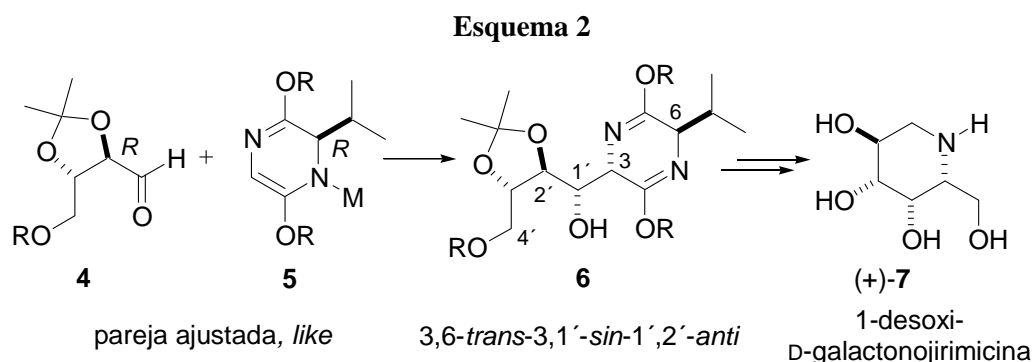
Esquema 1



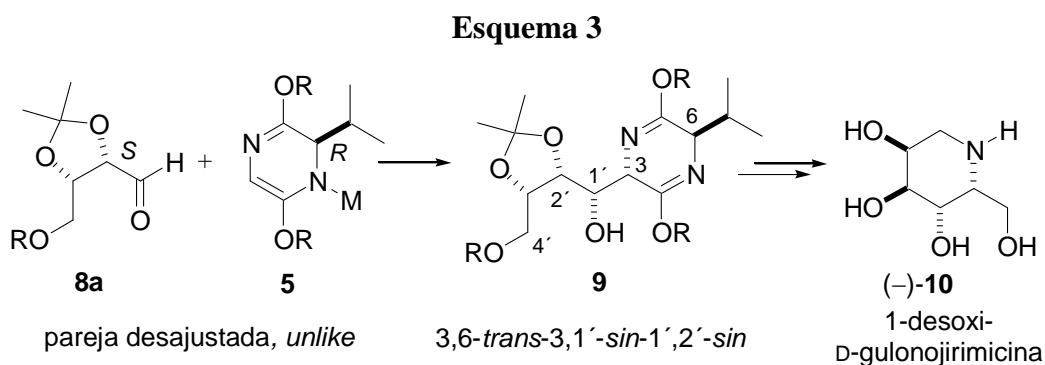
Para la construcción estereoselectiva de los polihidroxi aminoácidos clave **2a,b** se planteó la utilización de las reacciones de adición aldólica entre un equivalente quiral de glicina y derivados de polihidroxi aldehídos, empleando reactivos que presentasen tendencias diastereofaciales claramente definidas. Entre los diferentes equivalentes quirales de glicina disponibles, en este trabajo se propuso la utilización de los éteres de bislactima de Schöllkopf, dada la alta selectividad *sin* con que transcurren sus reacciones de adición aldólica, su disponibilidad comercial y la experiencia previa de este grupo de investigación en su empleo (véanse los antecedentes, apartado 2). Por otra parte, la reactividad de los sistemas 1,3-dioxolano-4-carbaldehído ha sido ampliamente estudiada en los últimos años, y se ha establecido una clara selectividad *anti* en sus reacciones con distintos reactivos nucleófilos, que puede interpretarse con la ayuda del modelo de Felkin-Anh (véanse los antecedentes, apartado 3A).

Dado que los procesos de adición aldólica de los azaenolatos derivados de las bislactimas de Schöllkopf transcurren bajo control cinético y con participación de estados de transición del tipo Zimmerman-Traxler (véanse los antecedentes, apartado 3), se consideró que el aldehído **4**, derivado de la L-treosa, y el azaenolato **5** presentarían tendencias diastereofaciales complementarias. Por tanto,

ambos precursores podrían constituir una “pareja ajustada”, de configuración *like* (*R/R*), y podrían reaccionar de manera altamente estereoselectiva para originar el aminoaldol **6**, de configuración relativa (*trans,sin,anti*) y de utilidad como precursor en la síntesis de la 1-desoxi-D-galactonojirimicina (+)-**7**.

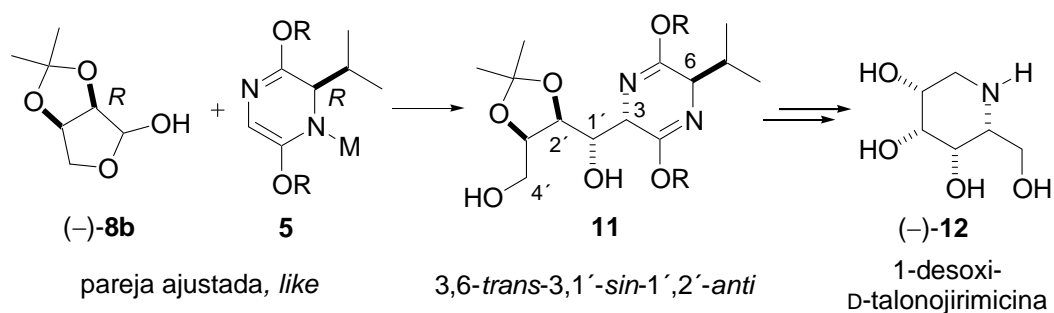


De acuerdo con los precedentes existentes en la química de los éteres de bislactima de Schöllkopf, mediante la elección adecuada del contraíón, el azaenolato puede determinar con claridad el curso estereoquímico de los procesos de adición sobre aldehídos de configuración no complementaria (véanse los antecedentes, apartado 2). Sobre esta base, y con la intención de acceder de manera estereoselectiva al aducto precursor de la 1-desoxi-D-gulonojirimicina (–)-**10**, se planteó el estudio del proceso de adición del azaenolato **5** sobre el aldehído **8a**, derivado de L-eritrosa. Dado que ambos reactivos deben constituir una “pareja desajustada” de configuración relativa *unlike* (*S/R*), el mantenimiento de la selectividad *sin* del éter de bislactima forzaría también una adición *sin* sobre el aldehído, originándose de forma mayoritaria el aminoaldol **9**, de configuración (*trans,sin,sin*).

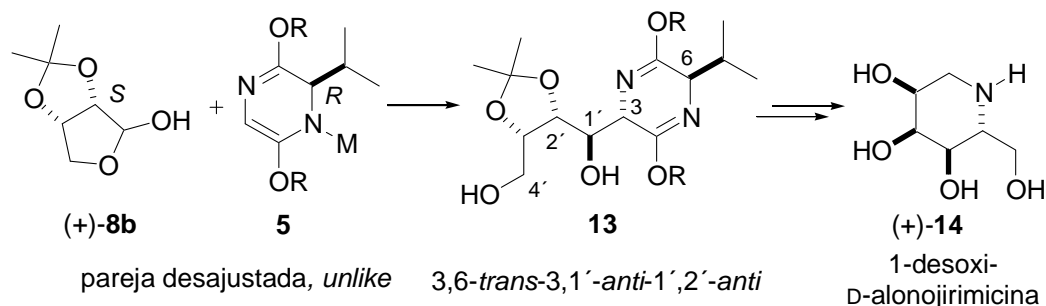


Aunque en la bibliografía existen precedentes que indican que las reacciones de los lactoles con diversos reactivos organometálicos transcurren con mayor estereoselectividad que las correspondientes adiciones sobre los aldehídos análogos, los procesos de adición aldólica sobre lactoles han sido escasamente estudiados. Con la intención de acceder de manera estereoselectiva al aducto (*trans,sin,anti*)-**11** precursor de la 1-desoxi-D-talonojirimicina (–)-**12**, se planteó el estudio de la reactividad de la “pareja ajustada” constituida por el azaenolato **5** y la 2,3-isopropilidén-D-eritrosa (–)-**8b**, de configuración relativa *like* (*R/R*), tal y como se muestra en el esquema 4. También se consideró de interés el análisis del curso estereoquímico de las adiciones del azaenolato **5** sobre la 2,3-isopropilidén-L-eritrosa ((+)-**8b**), que, a priori, presenta una tendencia diastereofacial no complementaria a la del azaenolato. En este caso, de alcanzarse un control del curso estereoquímico por parte del lactol se obtendría de manera mayoritaria el aminoaldol (*trans,anti,anti*)-**13** precursor de la 1-desoxi-D-alonojirimicina (+)-**14**.

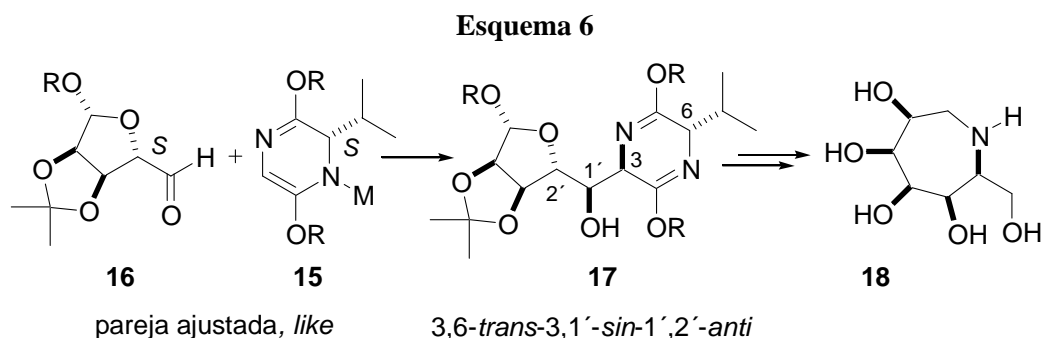
Esquema 4



Esquema 5



De manera análoga, el azaenolato **15** podría reaccionar de manera altamente selectiva con el aldehído **16**, derivado de la D-ribose, pues ambos forman una “pareja ajustada” de configuración relativa *like* (*S/S*). En este caso debería originarse el correspondiente aminoaldol (*trans,sin,anti*)-**17**, precursor avanzado en la síntesis de la polihidroxi-perhidroazepina **18**.



Para la transformación de los aminoaldoles en los iminoazúcares de interés se plantearon dos procedimientos. En primer lugar, tras la protección del grupo hidroxilo secundario (en la posición 1') de los aductos **6** y **9** debería ser posible la activación de la posición 4' mediante la desprotección del grupo hidroxilo primario y su transformación en un buen grupo saliente. A continuación, la ciclación se alcanzaría mediante una sustitución nucleófila intramolecular tras la hidrólisis del anillo de pirazina. De manera alternativa, tras la desprotección del grupo hidroxilo primario de los aductos **6** y **9**, o directamente sobre los 1,4-dioles **11** y **13**, se planteó una oxidación parcial y selectiva del grupo hidroxilo primario. De alcanzarse la formación de los correspondientes γ -lactoles, la hidrólisis del éter de bislactima haría posible la ciclación mediante una aminación reductora intramolecular. La síntesis de los iminoazúcares se completaría tras la reducción de los ésteres carboxílicos y la eliminación de los grupos protectores.

1. Síntesis de amino e iminoazúcares

Los iminoazúcares muestran interesantes propiedades biológicas y farmacológicas, que han impulsado el desarrollo de una gran variedad de métodos químicos y enzimáticos para su síntesis, utilizando compuestos tan diversos como azúcares o benceno como producto de partida. La gran variedad de los métodos descritos en la bibliografía para la síntesis de iminoazúcares permite su clasificación en distintas categorías dependiendo de los materiales de partida utilizados y de las estrategias adoptadas.

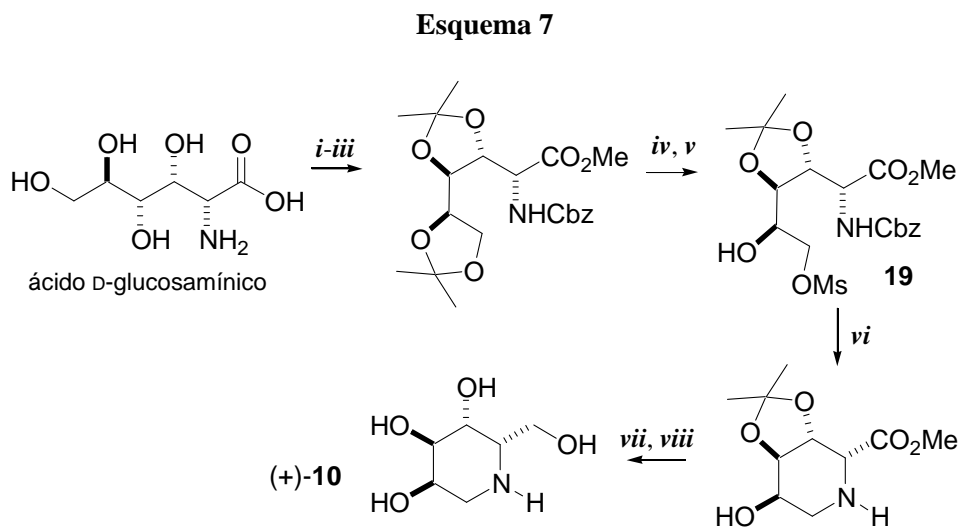
1A. Síntesis de iminoazúcares a partir de azúcares y compuestos relacionados

Se han desarrollado numerosas síntesis de iminoazúcares que imitan las rutas biosintéticas de los iminoazúcares de origen natural y que se fundamentan en la selección de los carbohidratos más accesibles y con mayor parecido estructural al iminoazúcar de interés como material de partida. Además de la etapa de ciclación, estas estrategias requieren la introducción del grupo amino, siempre que no se disponga de un aminoazúcar adecuado de origen natural.

1A1. Iminoazúcares a partir de aminoazúcares o derivados:

Esta aproximación es útil cuando la estructura del iminoazúcar está relacionada con un aminoazúcar comercialmente disponible o fácilmente accesible. El sustituyente amino del azúcar de partida se utiliza en la ciclación, que requiere, generalmente, una funcionalización apropiada del átomo de carbono en la posición γ o δ . Siguiendo esta estrategia, Park¹² sintetizó la 1-desoxi-L-gulonojirimicina (+)-**10** utilizando el ácido D-glucosamínico como precursor quiral, ya que posee la configuración absoluta requerida en todos sus centros quirales. Esta síntesis tiene como etapas clave la hidrólisis selectiva del grupo isopropilidénacetal terminal y la ciclación mediante una sustitución nucleófila intramolecular. La hidrólisis se llevó a cabo mediante una filtración a través de una resina de intercambio iónico y, tras la transformación del hidroxilo primario en un mesilato, la hidrogenólisis del carbamato de **19** permitió la ciclación. El rendimiento global de la síntesis, en ocho etapas, es del 45%.

¹² Park, K. H. *Bull. Korean Chem. Soc.* **1995**, *16*, 985.



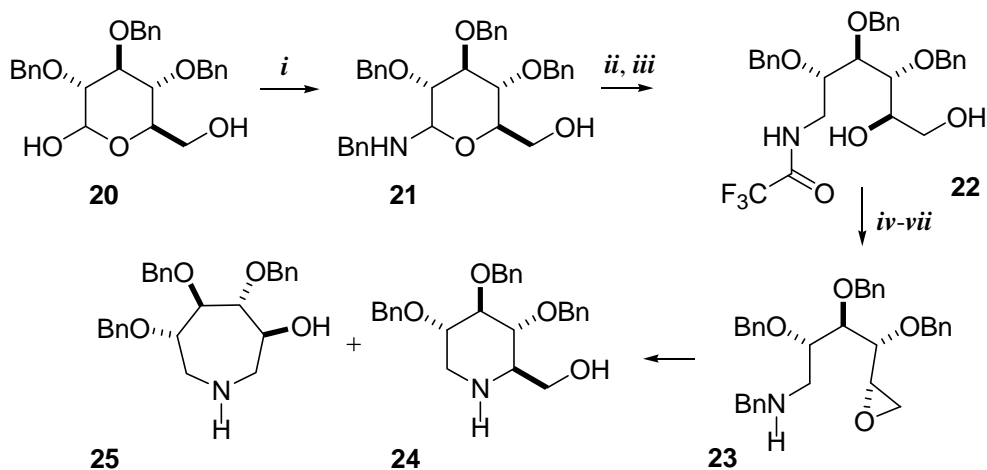
i. Me₃SiCl, MeOH; *ii.* DMP, acetona, H⁺; *iii.* CbzCl, Na₂CO₃; *iv.* Dowex 50w-x8; *v.* MsCl, Et₃N; *vi.* H₂, Pd/C, NaOAc; *vii.* LiAlH₄, THF; *viii.* Dowex 50w-x8, MeOH, Δ

1A2. Iminoazúcares mediante la aminación del carbono anomérico:

Bernotas y Ganem¹³ emplearon esta metodología para la síntesis de la 1-desoxinojirimicina. De este modo, el tratamiento del derivado de D-glucopiranososa **20** con bencilamina origina la glucosamina **21**, que está en equilibrio con la imina de cadena abierta. Posteriormente la reducción de la imina seguida de tratamiento con anhídrido trifluoroacético genera la amida **22**. En este caso, la ciclación se llevó a cabo a través del epóxido **23**, obtenido con inversión de configuración en el átomo de carbono originalmente implicado en el enlace hemiacetalico (C-5), mediante la protección selectiva del grupo hidroxilo primario de **22**, la mesilación del hidroxilo secundario y la subsiguiente desprotección del primario. El aminoepóxido **23** cicla espontáneamente, regenerando la configuración original en la posición 5 y produciendo una mezcla de la piperidina **24** deseada y de la azepina **25**, en relación 45:55. La baja selectividad en la etapa de ciclación reduce el rendimiento global de la síntesis, en 9 etapas, a un 20%.

¹³ Bernotas, R. C.; Ganem, B. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 165.

Esquema 8



i. BnNH₂; *ii.* LiAlH₄; *iii.* (CF₃CO)₂O; *iv.* *t*-BuMe₂SiCl, imidazol; *v.* MsCl; *vi.* Bu₄NF, THF; NaOMe, MeOH; *vii.* NaBH₄, EtOH.

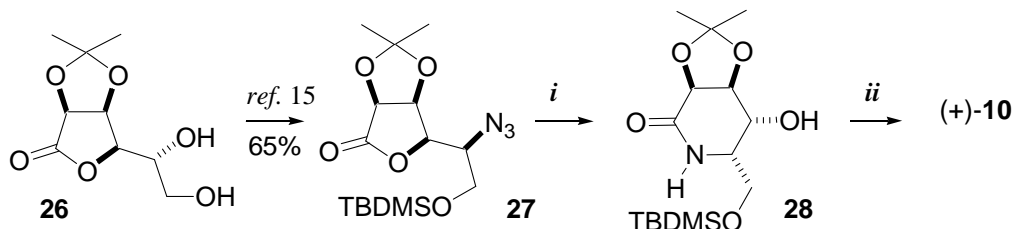
1A3. Iminoazúcares mediante aminación de la cadena:

La síntesis de iminoazúcares a partir de azúcares puede llevarse a cabo mediante una aminación de un grupo hidroxilo del azúcar en posición γ o δ respecto al grupo carbonilo. De este modo, Fleet y col.¹⁴ sintetizaron la 1-desoxi-L-gulonojirimicina (+)-**10** empleando esta metodología. Así, la obtención de la azida **27** a partir de la lactona **26**¹⁵, derivada de manosa, seguida de hidrogenación, conduce a la lactama **28** a través de la correspondiente amino lactona, con un 80% de rendimiento. Finalmente, la reducción de **28** y la eliminación de los grupos protectores permite acceder a la 1-desoxi-L-gulonojirimicina (+)-**10**. El rendimiento global de esta síntesis es del 48%.

14 Davis, B. G.; Hull, A.; Smith, C.; Nash, R. J.; Watson, A. A.; Winkler, D. A.; Griffiths, R. C.; Fleet, G. W. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 2947.

15 Fleet, G. W. J.; Namgoong, S. K.; Barker, C.; Baines, S.; Jacob, G. S.; Winchester, B.; *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4439.

Esquema 9



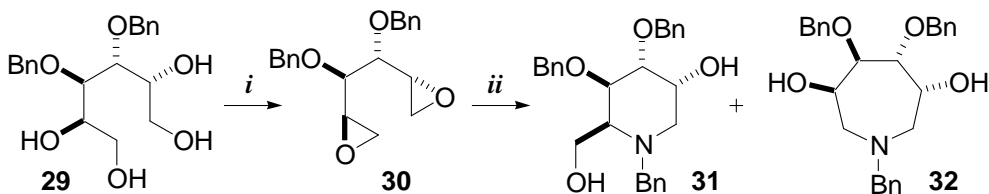
i. H₂, Pd/C, EtOH; *ii.* BH₃·Me₂S/THF, HCl/EtOH.

Siguiendo esta metodología, Santoyo-González y Uriel¹⁶ describieron una síntesis para la 1-desoxigalactonojirimicina, en siete etapas, a partir de la D-galactosa con un rendimiento global del 40%.

1A4. Iminoazúcares a partir de alditoles:

Un procedimiento para convertir alditoles en iminoazúcares está basado en la epoxidación de los grupos hidroxilo terminales del producto de partida y el posterior tratamiento del bis-epóxido con una amina. Así, el tratamiento del tetrol **29**, preparado fácilmente a partir del 1,2:5,6-di-*O*-isopropilidén-D-manitol, bajo las condiciones de Mitsunobu conduce a la formación del bis-epóxido **30**. A continuación, la reacción con bencilamina da lugar a la piperidina **31** y a la azepina **32** con un 50% y un 45% de rendimiento, respectivamente. Finalmente, la desbencilación de la piperidina origina la 1-desoxi-L-gulonojirimicina¹⁷ con un rendimiento global del 37%.

Esquema 10



i. PPh₃, DEAD, Δ; *ii.* BnNH₂, CHCl₃, Δ.

15 Fleet, G. W. J.; Namgoong, S. K.; Barker, C.; Baines, S.; Jacob, G. S.; Winchester, B.; *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 4439.

16 Uriel, C.; Santoyo-González, F. *Synlett* **1999**, 5, 593.

17 Le Merrer, Y.; Poitout, L.; Depezay, J.-C.; Dosbaa, I.; Geoffroy, S.; Foglietti, M.-J. *Biorg. Med. Chem.* **1997**, 5, 519.

1B. Síntesis estereoselectiva de iminoazúcares a partir de otros precursores

Aunque tradicionalmente los iminoazúcares han sido sintetizados a partir de carbohidratos naturales mediante largas secuencias de transformaciones y bajos rendimientos globales, el enorme potencial terapéutico de esta clase de compuestos ha impulsado, recientemente, el desarrollo de una gran variedad de métodos para su síntesis, a partir de otros precursores no carbohidratados. Entre estas estrategias destacan las basadas en la funcionalización quimioenzimática de intermedios carbocíclicos, las reacciones de cicloadición, las reacciones de adición aldólica y las reacciones de elongación estereoselectiva de precursores homquirales acíclicos seguida de funcionalización y ciclación.

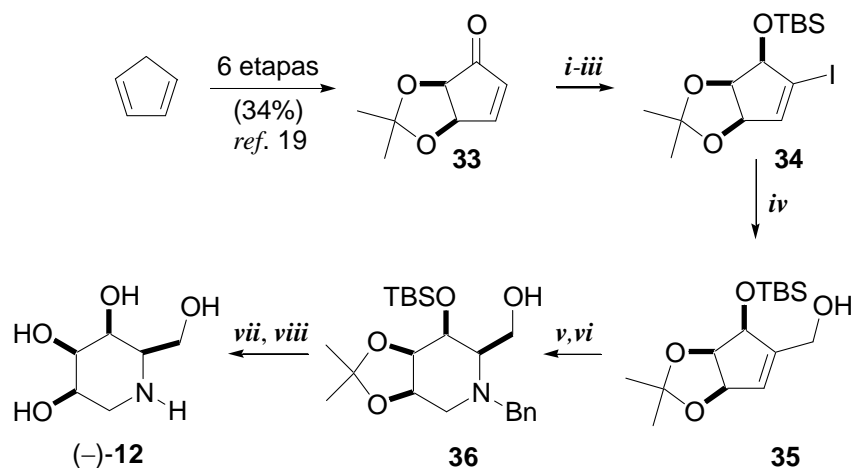
1B1. Síntesis de iminoazúcares mediante reacciones de aminación:

La posibilidad de obtener dioles mediante la funcionalización estereoselectiva de dobles enlaces ha aumentado el interés en la síntesis de análogos de azúcares a partir de productos de partida cíclicos e insaturados. De este modo, Johnson y col.¹⁸ transformaron quimioenzimáticamente el ciclopentadieno en la 1-desoxi-D-talonojirimicina (–)-**12** (véase el esquema 11). Así, la asimetrización enzimática y la adecuada manipulación de los grupos protectores permite la transformación del ciclopentadieno en la enona **33**¹⁹, la cual, se convierte fácilmente y en excelente rendimiento en el yodociclopenteno **34**, que se transforma en el alcohol **35** mediante una carbonilación catalizada por paladio, seguida de una reducción. La ozonólisis de **35**, seguida de la aminación reductora intramolecular, origina la piperidina **36** con un e.d. del 90%. Finalmente, la eliminación de los grupos protectores permite obtener la 1-desoxi-D-talonojirimicina (–)-**12** en ocho etapas a partir de la enona **33**, con un rendimiento global del 23%.

¹⁸ Johnson, C. R.; Golebiowski, A.; Schoffers, E.; Sundram, H.; Braun, M. P. *Synlett* **1995**, 313.

¹⁹ Johnson, C. R.; Penning, T. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *110*, 4726.

Esquema 11



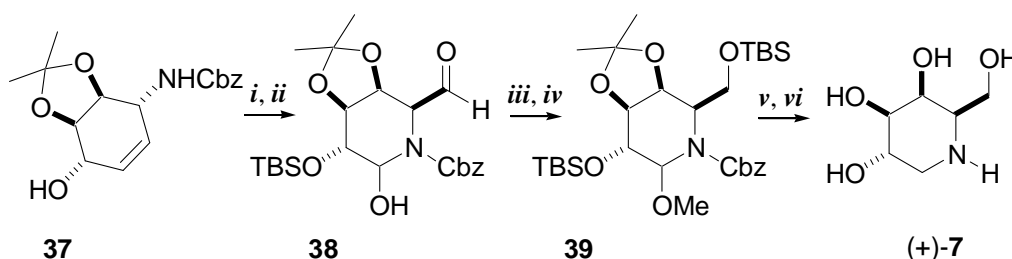
i. I₂, Py, CCl₄; *ii.* NaBH₄, CeCl₃·7 H₂O, MeOH, -78 °C; *iii.* TBSCl, imidazol, DMF; *iv.* (a) CO (1 atm), Bu₃SnH, Pd(Ph₃)₄, THF; (b) NaBH₄, CeCl₃·7 H₂O, MeOH, -78 °C; *v.* O₃, MeOH, -78 °C, DMS; *vi.* BnNH₃Cl, NaBH₃CN, MeOH; *vii.* HCl 1 M/MeOH; *viii.* H₂, 30 psi, Pd/C, MeOH.

Siguiendo una metodología similar, el mismo grupo investigador describió la síntesis de la 1-desoxi-D-galactonojirimicina (+)-7 a partir del amidoalcohol 37, producto preparado a partir del benceno o del bromobenceno mediante rutas biocatalíticas (véase el esquema 12).²⁰ Así, tras la protección del grupo hidroxilo, la ozonólisis de 37 seguida de un tratamiento reductor origina, predominantemente, el intermedio cíclico 38. Posteriormente, la reducción regioselectiva del aldehído y la protección de los grupos hidroxilo conducen al amina 39. Finalmente, la hidrogenación de 39 y su desprotección en medio ácido permiten acceder a la 1-desoxi-D-galactonojirimicina (+)-7, con un rendimiento global del 32%.

¹⁹ Johnson, C. R.; Penning, T. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *110*, 4726.

²⁰ Johnson, C. R.; Golebiowski, A.; Sundram, H.; Miller, M. W.; Dwaihy, R. L. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 653.

Esquema 12



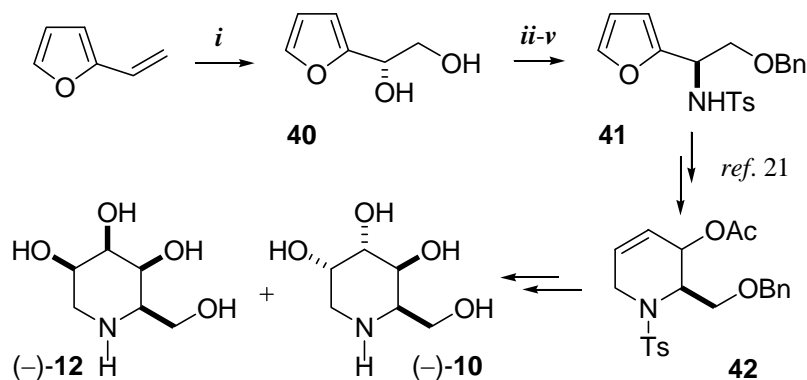
i. TBSCl, imidazol, DMF; *ii.* O₃, MeOH/CH₂Cl₂, DMS; *iii.* BH₃·*t*-BuNH₂, CH₂Cl₂, 0 °C;
iv. MeOH, PPTS; *v.* H₂, Pd/C, MeOH; *vi.* HCl 1 M-THF.

Posteriormente, Zhou y col.²¹ describieron un nuevo método para la síntesis de iminoazúcares a partir de la β-hidroxifurfurilamina **41**. La β-hidroxifurfurilamina **41** se obtiene en cinco etapas, con un rendimiento global del 59%, mediante la transformación del diol intermedio **40**, resultado de la dihidroxilación asimétrica²² del vinilfurano. La oxidación de **41**, mediante una reacción de aza-Achmatowicz y transformaciones sucesivas de los grupos funcionales de la cetona α,β-insaturada generada, originan el alqueno **42** que, tras una dihidroxilación y la posterior separación de los isómeros mediante cromatografía sobre gel de sílice permite obtener la 1-desoxi-D-gulonojirimicina (–)-**10** y la 1-desoxi-D-talonojirimicina (–)-**12** con rendimientos globales del 16% y 3,5%, respectivamente.

21 Liao, L.-X.; Wang, Z.-M.; Zhang, H.-X.; Zhou, W.-S. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 3649.

22 Sharpless, K. B.; Amberg, W.; Bennani, Y. L.; Crispino, G. A.; Hartung, J.; Jeong, K. S.; Kwong, H. L.; Morikawa, K.; Wang, Z. M.; Xu, D.; Zhang, X. L. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2768.

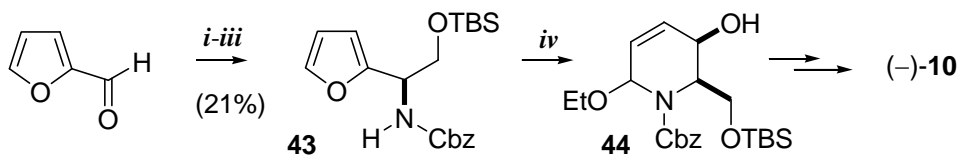
Esquema 13



i. (DHQD)₂-PHAL, K₂OsO₂(OH)₄, K₃Fe(CN)₆, K₂CO₃; *ii.* (MeO)₂CO, KOH; *iii.* NaN₃, DMF, H₂O, Δ; *iv.* NaH, BnBr; *v.* LiAlH₄, THF, Δ, TsCl, Py, 0 °C.

Más recientemente Haukaas y O'Doherty²³, empleando una metodología similar, sintetizaron la 1-desoxi-D-gulonojirimicina (-)-**10** en diez etapas, con un rendimiento global del 14%. Así, la β-hidroxifurfurilamina **43**, se obtiene, en tres etapas, mediante una aminohidroxilación asimétrica del vinilfuran, con un 21% de rendimiento. Posteriormente, **43** se transforma en **44** mediante una secuencia de tres etapas que incluye una reacción de aza-Achmatowicz y la reducción del amina. A continuación, la dihidroxilación de **44** con tetróxido de osmio permite alcanzar fácilmente el iminoazúcar de interés.

Esquema 14



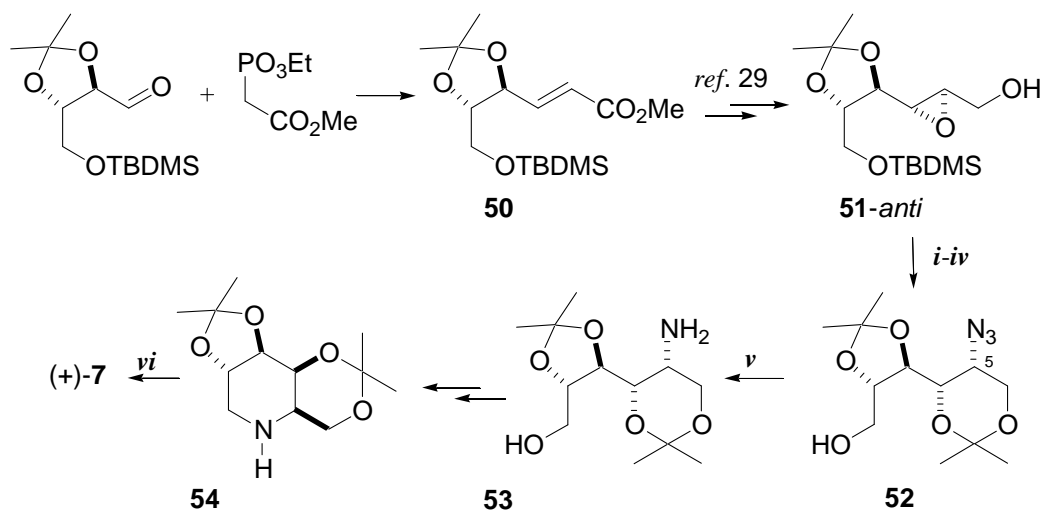
i. TMSCH₂MgCl, H⁺; *ii.* PhCH₂OCONH₂, NaOH, *t*BuOCl, OsO₄, (DHQ)₂PHAL; *iii.* TBSCl; *iv.* *m*-CPBA.

²³ Haukaas, M. H.; O'Doherty, G. A. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 401.

1B3. Síntesis de iminoazúcares mediante la adición de compuestos organometálicos sobre α -amino y α -hidroxialdehídos:

Los iminoazúcares pueden obtenerse de manera estereoselectiva mediante la elongación de intermedios enantioméricamente puros, derivados de hidroxiácidos o de aminoácidos, tal y como se muestra en los esquemas 16, 17 y 18. En general, estas estrategias sintéticas recurren a la dihidroxilación estereoselectiva de un doble enlace para la posterior introducción de grupos hidroxilo.

Esquema 16



i. Li_2NiBr_4 , THF; *ii.* $(\text{MeO})_2\text{CMe}_2$, TsOH·Py; *iii.* $n\text{-Bu}_4\text{NF}$, THF;
iv. NaN_3 , Me_2SO ; *v.* H_2 , Pd/C, MeOH; *vi.* HCl, MeOH.

Kibayashi y col.²⁸ describieron la síntesis de la 1-desoxi-D-galactonojirimicina (+)-**7** a partir del éster **50**, compuesto preparado a partir de un derivado del ácido L-tartárico.²⁹ La oxidación del doble enlace y la reducción del éster conduce a una mezcla 2,5:1 del epóxido **51** y su diastereoisómero *sin*, con un rendimiento del 81%. A continuación, el epóxido *anti* se transforma, en cuatro etapas, en la azida **52** con inversión de configuración en el C-5. La reducción de la azida da lugar a la amina **53** que mediante la protección del grupo amino como carbamato, seguida de la mesilación del grupo hidroxilo bajo condiciones

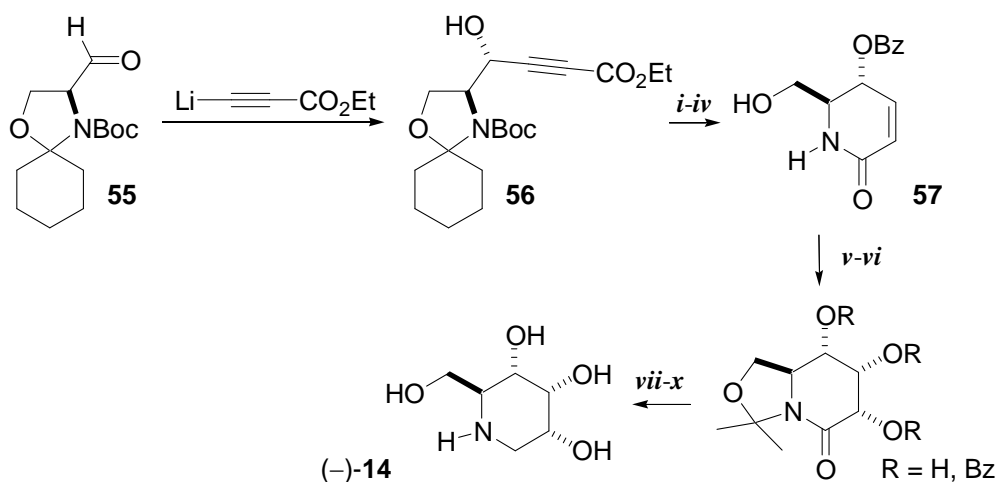
²⁸ Aoyagi, S.; Fujimaki, S.; Yamazaki, N.; Kibayashi, C. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 815.

²⁹ Iida, H.; Yamazaki, N.; Kibayashi, C. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3337.

estándar, hidrogenolisis del carbamato y tratamiento con trietilamina se transforma en la piperidina **54**. Finalmente, la desprotección de los grupos hidroxilo permite acceder al objetivo sintético propuesto, con un rendimiento del 3% a partir del ácido L-tartárico.

Siguiendo una metodología similar, Altenbach y Himmeldirk³⁰ describieron la síntesis de la 1-desoxi-L-alonojirimicina (–)-**14** a partir del aldehído derivado de L-serina **55**, a través de la 5,6-dihidro-2-piridona **57** como intermedio clave. La adición del organolítico generado a partir del *n*-butil-litio y el éster etílico del ácido propargílico sobre **55** origina el aducto **56** que se transforma en la enona **57** en cuatro etapas, con un rendimiento del 60%. La protección de los grupos hidroxilo y amino como acetónido y la posterior dihidroxilación con tetróxido de osmio permite acceder a una mezcla de tres isómeros con la misma configuración alo, pero que difieren en la posición del grupo benzoilo. Estos isómeros originan la 1-desoxi-L-alonojirimicina (–)-**14** en tres etapas. El rendimiento global de esta síntesis es del 17% a partir del aldehído **55**.

Esquema 17



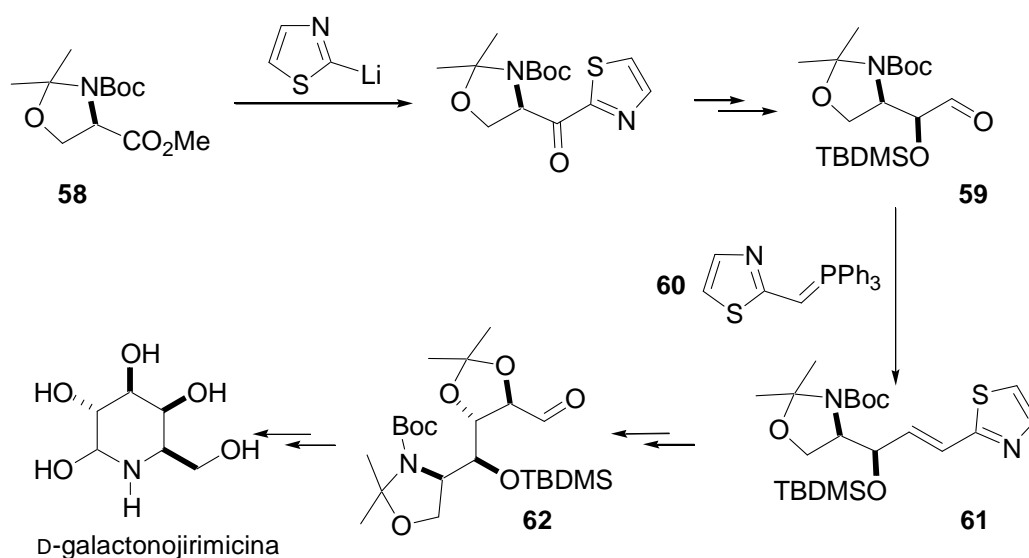
i. BzCl, $-50\text{ }^\circ\text{C}$ a ta; *ii.* Lindlar, AcOEt, quinolina, ta; *iii.* $\text{Et}_2\text{O}/\text{H}_2\text{O}/\text{TFA}$ (1:1:3), ta; *iv.* AcOEt, NaHCO_3 , ta; *v.* PhH, DMP, PPTS, $-78\text{ }^\circ\text{C}$; *vi.* OsO_4 , NMO, acetona/ H_2O 1:1, ta; *vii.* MeOH/NEt_3 (9:1), ta; *viii.* HCl 2 N, $50\text{ }^\circ\text{C}$; *ix.* TDSCL, Py, ta; *x.* $\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2$, THF, ta, Dowex 50X8-400.

29 Iida, H.; Yamazaki, N.; Kibayashi, C. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3337.

30 Altenbach, H. J.; Himmeldirk, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 1077.

Dondoni y Perrone³¹ sintetizaron la D-galactonojirimicina a partir del derivado de D-serina **58**. La homologación del aminoéster **58** al aminoaldehído **59** se realizó en cuatro etapas, mediante la formación de una aminotiazolil cetona, obtenida por reacción de **58** con 2-tiazolil-litio. La olefinación de **59** con el tiazolilfosforano **60**, origina el alqueno *trans* **61** con un 99% de rendimiento y un e.d. del 90%. Posteriormente, la dihidroxilación del doble enlace con tetróxido de osmio da lugar a los correspondientes dioles con buen rendimiento y selectividad *anti* (93:7). La protección del diol mayoritario como acetónido y la conversión del anillo de tiazol en un aldehído origina el intermedio **62**. Por último, la eliminación de todos los grupos protectores transforma **62** en el iminoazúcar de interés. El rendimiento global de la síntesis es del 17%.

Esquema 18



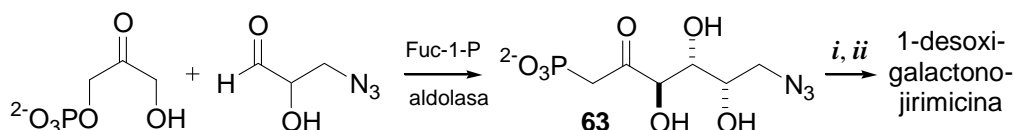
³¹ Dondoni, A.; Perrone, D. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4749.

1B4. Síntesis de iminoazúcares mediante adiciones aldólicas:

Reacciones aldólicas con catálisis enzimática.

El esqueleto polihidroxlado de los iminoazúcares puede construirse de manera estereoselectiva aprovechando la capacidad de las aldolasas para condensar la dihidroxiacetona-fosfato con diferentes aldehídos. Wong y col. han comprobado que los α -azido o α -hidroxi- β -azidoaldehídos son buenos sustratos para estas enzimas, dando lugar a γ o δ azidocetonas, del tipo **63**, que son fácilmente transformadas en iminoazúcares de cinco o seis miembros mediante hidrogenación catalítica. Merece la pena destacar que en estas síntesis enzimáticas no es necesario usar un producto de partida enantioméricamente puro, ya que en presencia de un aldehído racémico el enzima puede efectuar una resolución cinética. De este modo, cuando la mezcla racémica del 3-azido-2-hidroxiopropanal se trata con dihidroxiacetona fosfato, el aldehído *R* reacciona más rápidamente que el *S* en la condensación catalizada por la ramnulosa 1-fosfato aldolasa, mientras que el isómero *S* reacciona más rápido con la fuculosa 1-fosfato aldolasa. Finalmente, la aminación reductora de **63** origina la 1-desoxigalactonojirimicina sin necesidad de emplear grupos protectores.³²

Esquema 19



i. fosfatasa; *ii.* H₂, Pd/C.

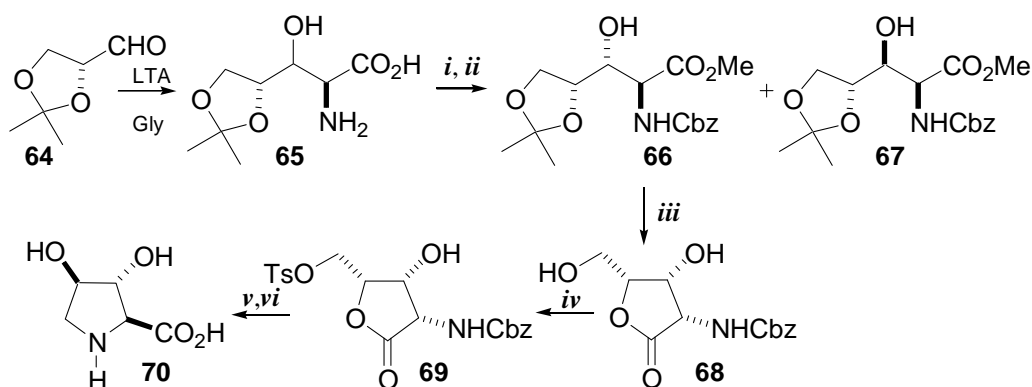
De manera independiente, Lees y Whitesides³³ sintetizaron la 1-desoxi-D-galactonojirimicina y la 1-desoxi-D-talonojirimicina mediante una condensación de 3-azido-2-hidroxiopropanal y dihidroxiacetona fosfato, catalizada por fuculosa 1-fosfato aldolasa. La 1-desoxi-D-galactonojirimicina se obtuvo con un 47% de rendimiento a partir del isómero *S* y la 1-desoxi-D-talonojirimicina, con un 62%, desde el isómero *R*.

³² Liu, K. K.-C.; Kajimoto, T.; Chen, L.; Zhong, Z.; Ichikawa, Y.; Wong, C. H. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6280.

³³ Lees, W. J.; Whitesides, G. M. *Bioorg. Chem.* **1992**, *20*, 173.

Recientemente Ida y col.³⁴ describieron la síntesis de la 3,4-dihidroxirolina **70** a partir de glicina y el acetónido del (*R*)-gliceraldehído (**64**) (véase esquema 20) que se basa en el empleo de la L-treonina aldolasa (LTA). Así, en presencia del enzima, la glicina reacciona con el aldehído **64** para originar una mezcla de los correspondientes β -hidroxi- α -L-aminoácidos **65** con un 85% de rendimiento. La protección de los grupos amino y carboxilo de **65** conduce a los diastereoisómeros, **66** y **67**, en relación 33:67. Tras la separación cromatográfica, la desprotección del acetal **66** transcurrió con formación simultánea de la lactona **68**, que mediante tratamiento con cloruro de tosilo, en presencia de piridina, originó el derivado **69**. Finalmente, la hidrogenación catalítica en medio ácido y el posterior tratamiento con hidróxido de bario, permitió acceder a la 3,4-dihidroxirolina **70**, con un 12% de rendimiento global.

Esquema 20



i. CbzCl; *ii.* Cs₂CO₃, MeI; *iii.* I₂, MeOH; *iv.* TsCl, Py; *v.* H₂, Pd/C, HCl, dioxano-H₂O; *vi.* Ba(OH)₂.

Reacciones aldólicas de enolatos derivados de glicina.

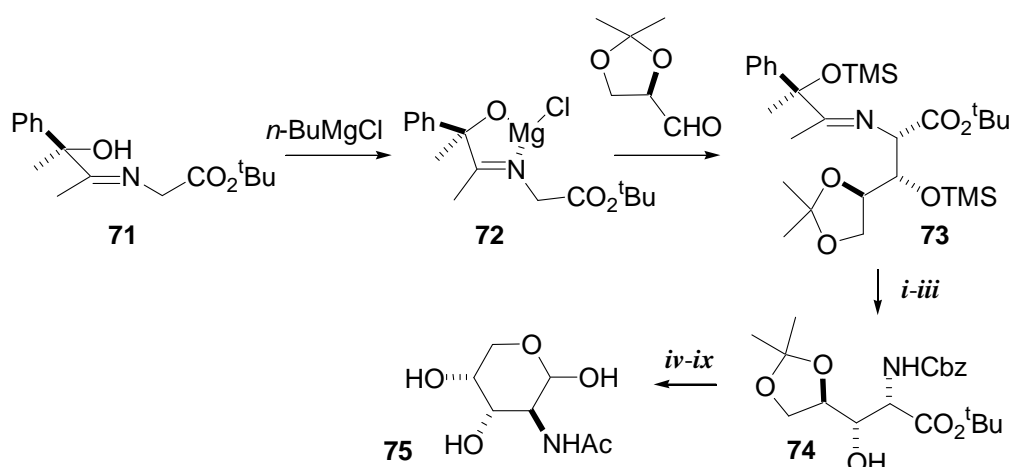
Mukaiyama y col. han descrito la síntesis de 2-acetamido-2-desoxi-D-arabinosa mediante la utilización de una reacción aldólica estereoselectiva entre el equivalente quiral de glicina **71** y el 2,3-*O*-isopropilidén-D-gliceraldehído.³⁵ En primer lugar, la hidroxiiimina **71** se transforma en el alcóxido **72**, mediante

³⁴ Fujii, M.; Miura, T.; Kajimoto, T.; Ida, Y. *Synlett* **2000**, 7, 1046.

³⁵ Mukaiyama, T.; Miwa, T.; Nakatsuka, T. *Chem. Lett.* **1982**, 145.

tratamiento con el cloruro de *n*-butilmagnesio. El tratamiento secuencial de **72** con diisopropilamido de potasio, 2,3-*O*-isopropilidén-D-gliceraldehído y cloruro de trimetilsililo, condujo a una mezcla de diastereoisómeros en una relación 73:12:9:6 en la que el isómero mayoritario se identificó como el aducto sililado **73**. El aminoéster **74** se transformó en cuatro etapas en el aminoazúcar **75**. El rendimiento global de la síntesis, en nueve etapas, es del 29%.

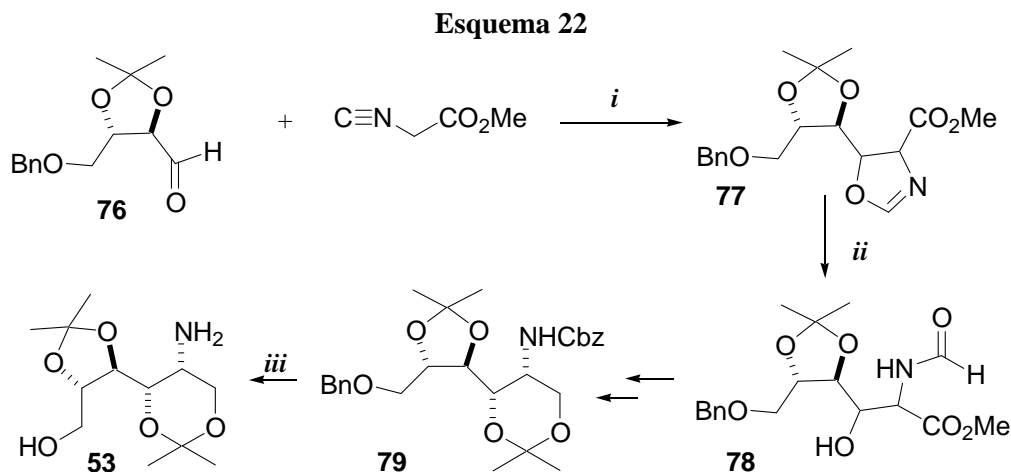
Esquema 21



i. gel de sílice; *ii.* CbzCl, Py; *iii.* Na₂CO₃; *iv.* CF₃CO₂H; *v.* DMIPSCl; *vi.* DIBAL; *vii.* AcOH-H₂O-THF; *viii.* H₂, Pd/C; *ix.* Ac₂O.

Posteriormente Kirihata y col.³⁶ utilizaron la adición aldólica del isocianoacetato de metilo sobre el derivado de la L-treosa **76** para la preparación del intermedio sintético **53**, que había sido previamente utilizado por Kibayashi en la síntesis de la 1-desoxi-D-galactonojirimicina (véase la página 29). El tratamiento ácido de la mezcla de las oxazolinas **77** resultado de la adición aldólica, condujo a dos *N*-formilaminoésteres **78** en relación 1:5,5. La hidrólisis de los ésteres y la posterior desformilación originó una mezcla de aminoácidos que se transformó, a través de una secuencia de cinco etapas, en otra mezcla que contenía al bisacetónido **79**. Tras la separación cromatográfica de **79**, una hidrogenación catalítica originó el compuesto **53**.

³⁶ Kirihata, M.; Nakao, Y.; Mori, M.; Ichimoto, I. *Heterocycles* **1995**, *41*, 2271.

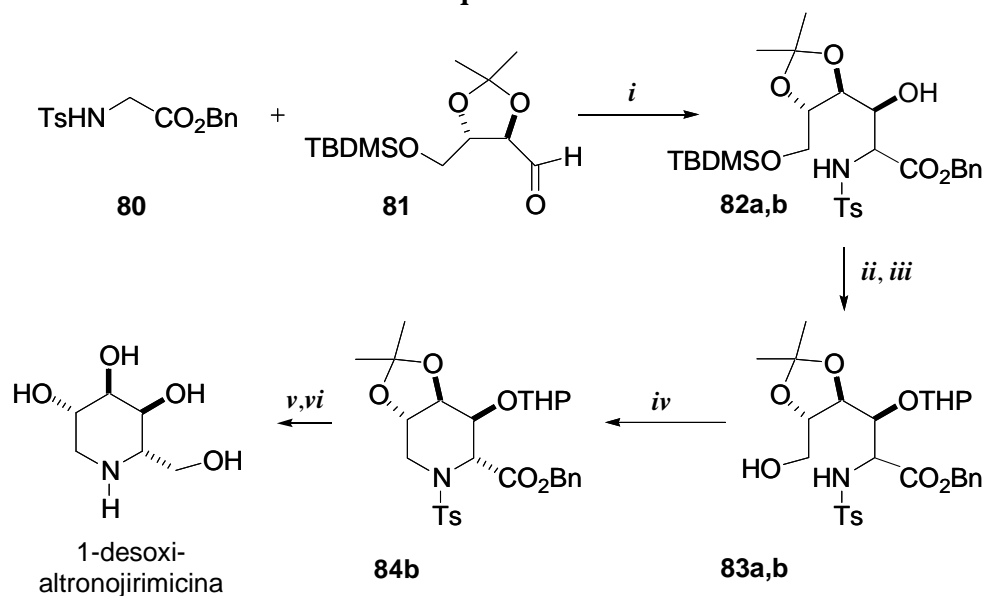


i. NaCN, MeOH; *ii.* 10% AcOH, 20 °C; *iii.* 10% Pd/C, EtOH, 50 °C, 50 atm.

Durante la realización de este trabajo de tesis Kazmaier y Grandel³⁷ describieron la síntesis de piperidinas polihidroxiladas y de derivados de ácidos pipercolínicos mediante reacciones aldólicas de enolatos de ésteres de glicina con aldehídos quirales. Las reacciones de los aldehídos con grupos alcoxi o siloxi en la posición α transcurren con una moderada inducción asimétrica y dan lugar a la formación preferencial de dos de los cuatro posibles estereoisómeros. La baja selectividad puede deberse a la epimerización del aldol en las condiciones de reacción utilizadas. La labilidad configuracional de los ésteres **82** y **83** puede deberse a la protección del grupo amino empleando el grupo tosilo, fuertemente atractor de electrones. Así, la reacción aldólica entre el éster de glicina tosilado **80** y el aldehído quiral **81**, en presencia de 2,5 equivalentes de cloruro de estaño(II), originó una mezcla 1:1 de los aldoles **82a** y **82b**. La protección del grupo hidroxilo en β , la desprotección del éter de silicio y la posterior ciclación en las condiciones de Mitsunobu, produjo, de manera inesperada, un único diastereoisómero **84b** en buen rendimiento. Finalmente, la reducción del éster y la eliminación de los grupos protectores permitió acceder a la 1-desoxialtronojirimicina, con un rendimiento global del 21%.

³⁷ (a) Kazmaier, U.; Grandel, R. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1833. (b) Kazmaier, U.; Grandel, R. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 8009.

Esquema 23



i. LDA, SnCl₂, THF, -78 °C; *ii*. DHP, CSA cat, CH₂Cl₂; *iii*. TBAF, THF; *iv*. PPh₃, DEAD, THF; *v*. Red-Al, THF; *vi*. Dowex 50w x 8, Δ.

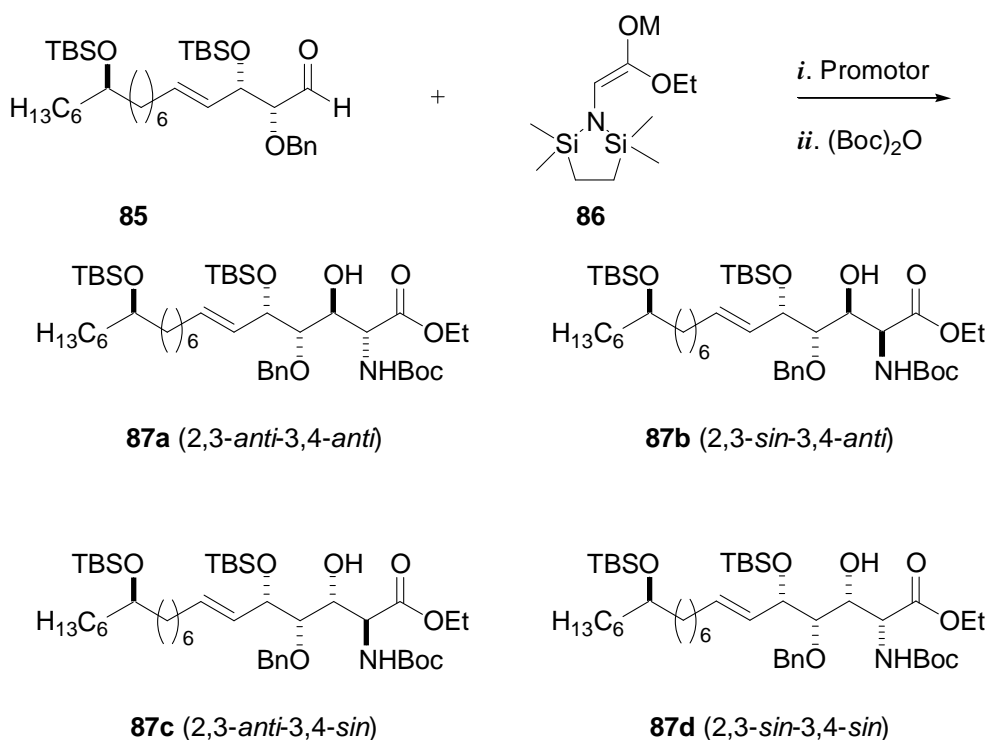
Las reacciones de adición aldólica entre los enolatos aquirales de glicina **86** y los α,β-dialcoialdehídos del tipo **85**, descritas por Kobayashi y col³⁸, originan mezclas de los cuatro posibles aminoaldoles **87a-d** (véase la tabla 1). La baja selectividad observada en este proceso y en otros análogos descritos por Kazmaier pone de manifiesto la necesidad de emplear equivalentes quirales de glicina en la síntesis estereoselectiva de aminopoliolos.

Tabla 1

Promotor	Aditivo	M	T (°C)	Disolvente	Rto. (%)	87a/87b/87c/87d
LDA	ZnCl ₂	ZnCl	-78 a 0	THF	93	35/8/56/1
LDA	-	Li	-78 a 0	THF-HMPA	88	61/15/19/5
BF ₃ ·OEt ₂	-	SiMe ₃	-78	CH ₂ Cl ₂	70	10/11/27/52

³⁸ Kobayashi, S.; Furuta, T.; Hayashi, T.; Nishijima, M.; Hanada, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 908.

Esquema 24

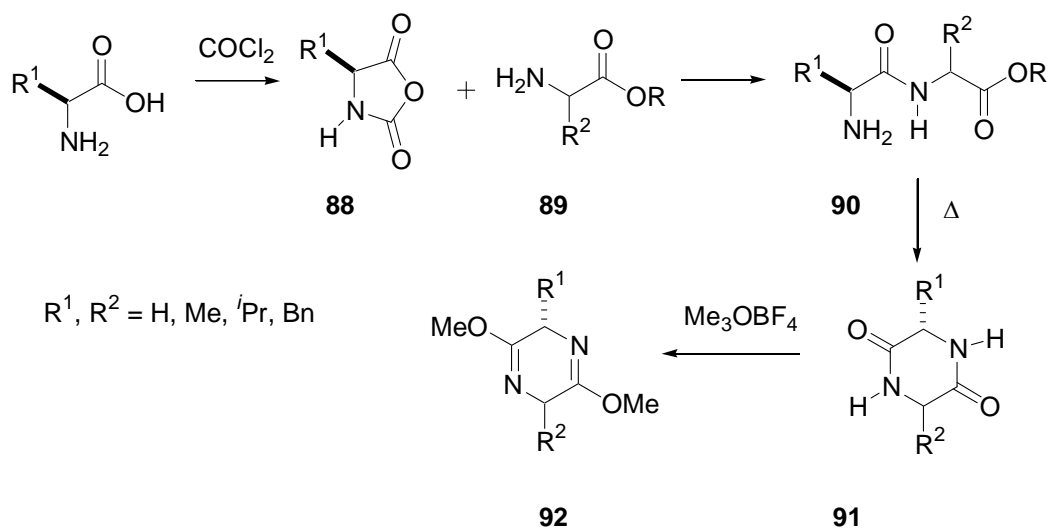


Existen otras estrategias para la síntesis de aminoazúcares basadas en la transformación de aminopoliolios obtenidos mediante reacciones aldólicas de azaenolatos derivados de éteres de bislactima y α,β -alcoxi-aldehídos. Estas metodologías se recogen a continuación, en un apartado diferente, dada la relevancia de los éteres de bislactima en el trabajo descrito en la presente memoria.

2. Reacciones aldólicas con éteres de bislactima de Schöllkopf

Schöllkopf y col. han desarrollado una metodología muy versátil para la preparación de una gran variedad de aminoácidos que se fundamenta en la metalación y subsiguiente alquilación de éteres de bislactima. La estrategia general para la preparación de los éteres de bislactima³⁹ implica el acoplamiento de dos aminoácidos adecuadamente protegidos (**88** y **89**) para obtener un dipéptido **90** que, por calentamiento, origina la piperazinodiona **91**. Un posterior tratamiento de este compuesto con tetrafluoroborato de trimetiloxonio proporciona los éteres de bislactima **92**.

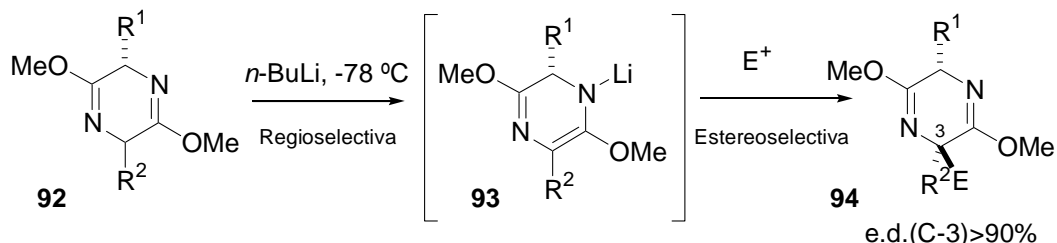
Esquema 25



La modificación de los éteres de bislactima se lleva a cabo mediante una metalación con *n*-butil-litio a baja temperatura, que transcurre de manera altamente regioselectiva sobre los sustratos no simétricos (con R^1 distinto de R^2), seguida de la adición del reactivo electrófilo. La reacción transcurre de manera estereoselectiva, mediante el ataque del electrófilo por la cara menos impedida del azaenolato **93**, en *trans* al grupo R^1 , para originar los éteres de bislactima **94** con e.d. superiores al 90%.

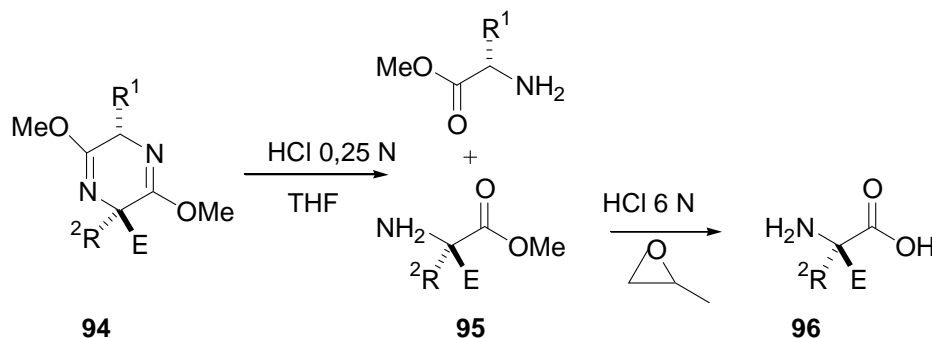
39 (a) Schöllkopf, U. *Tetrahedron* **1983**, 79, 2085; (b) *Pure & Appl. Chem.* **1985**, 55, 1979; (c) *Top. Curr. Chem.* **1983**, 65, 109.

Esquema 26



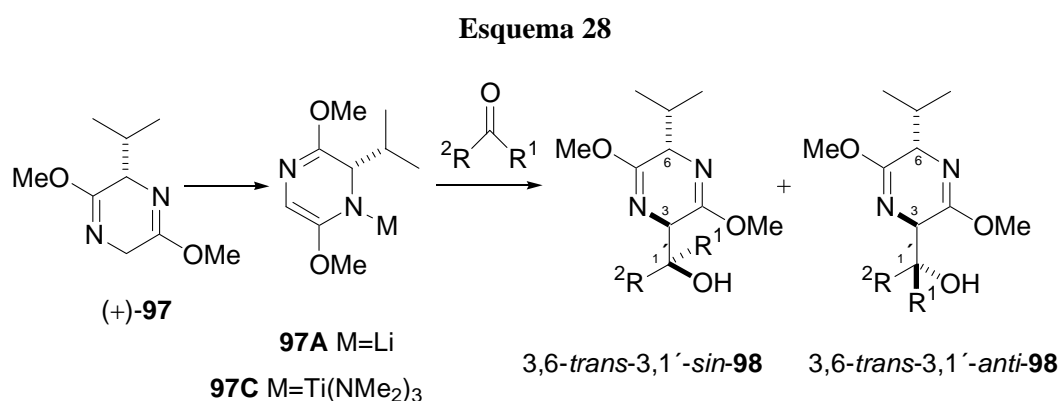
La hidrólisis del anillo de pirazina del aducto **94** con ácido clorhídrico diluído origina el éster metílico del aminoácido **95**, además del auxiliar quiral, que puede recuperarse mediante destilación o separación cromatográfica. Cuando el fragmento introducido lo permite, la hidrólisis de los aminoésteres **95** en medio ácido fuerte, seguida de tratamiento con óxido de propileno, origina los aminoácidos **96** en su forma libre.

Esquema 27



Entre los numerosos éteres de bislactima que han sido estudiados, el derivado de los aminoácidos valina y glicina (**97**) es el que ha mostrado una mayor utilidad en síntesis asimétrica. Los azaenolatos derivados del éter de bislactima **97** experimentan procesos de alquilación, adición conjugada y adición aldólica de manera altamente regio y estereoselectiva. Por ello, en la actualidad, ambos enantiómeros del éter de bislactima **97** se encuentran disponibles comercialmente. En concreto, la adición de los azaenolatos derivados de **97** sobre aldehídos y cetonas proquirales origina los correspondientes aldoles **98** con

buenos rendimientos.⁴⁰ Cuando se emplean los azaenolatos de litio **97A** se obtienen de manera exclusiva los aductos 3,6-*trans*, como mezclas de los diastereoisómeros 3,1'-*sin* y 3,1'-*anti*. Por el contrario, cuando se utilizan los azaenolatos de titanio, la inducción asimétrica es muy alta en los dos centros quirales de nueva creación, y el aducto 3,6-*trans*-3,1'-*sin* se obtiene con un e.d. superior al 96%.



Para explicar la formación diastereoselectiva de los aductos *sin*, Schöllkopf propone un estado de transición similar al descrito para otras adiciones aldólicas (véase el apartado 3). Se asume la formación selectiva de un estado de transición cíclico de seis miembros en conformación silla, en donde la disposición ecuatorial del sustituyente R del aldehído se encuentra favorecida, al minimizar las repulsiones con los ligandos del metal y con el sustituyente alcoxi del anillo de pirazina.

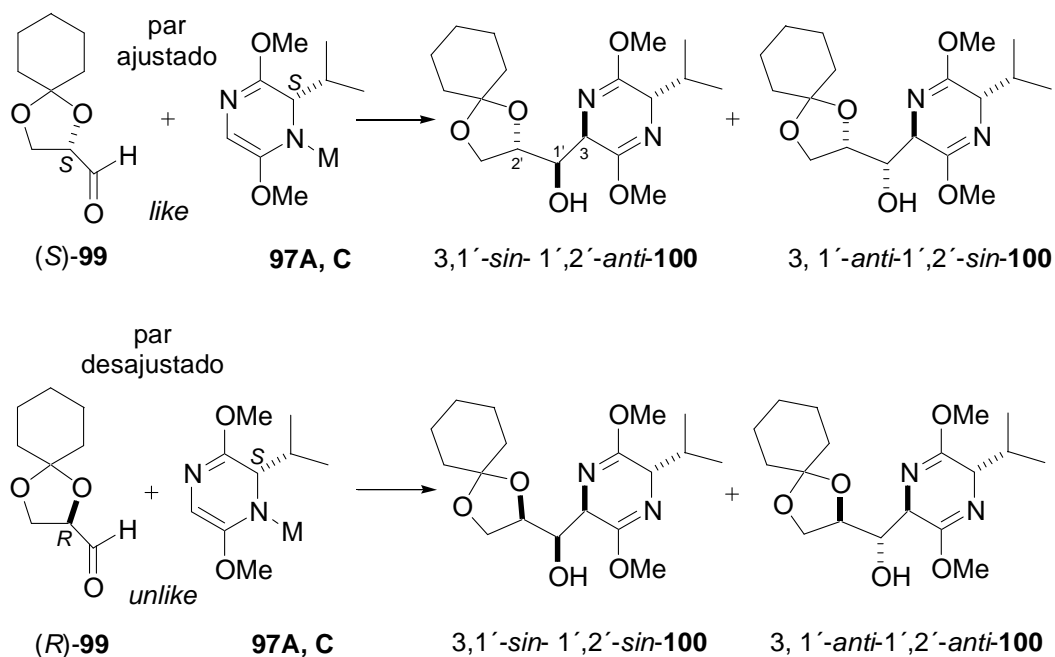
Figura 5



40 (a) Schöllkopf, U.; Nozulak, J.; Groth, U. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1409. (b) Schöllkopf, U.; Groth, U. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1981**, *20*, 977.

Schöllkopf y col. también estudiaron las reacciones de adición del azaenolato **97**, derivado de L-valina, sobre aldehídos quirales.⁴¹ Aunque la estereoquímica relativa de los aldóles no ha sido confirmada experimentalmente, Schöllkopf propone un curso estereoquímico similar al obtenido en otras adiciones aldólicas, que puede racionalizarse mediante la combinación de los modelos de Zimmerman-Traxler y Felkin-Anh. En las adiciones a los α -alcoxi aldehídos (*S*)-**99** y (*R*)-**99** la selectividad en C-3 es buena en todos los casos, sin embargo, la inducción asimétrica en el C-1' del aducto depende de la naturaleza del metal y de la configuración del centro quiral en la posición α del aldehído.

Esquema 29



Con azaenolatos de litio la selectividad en el C-1' sólo es buena cuando la adición transcurre con “doble inducción asimétrica” y el azaenolato y el aldehído forman un “par ajustado” (matched pair) con una configuración relativa *like* (*S/S*). En este caso la tendencia del enolato a formar aductos *sin* se suma a la tendencia diastereofacial *anti* del sistema 1,3-dioxolano, y el aducto 3,1'-*sin*-1',2'-*anti*-**100** se obtiene mayoritariamente, en una relación 7:1 con respecto al aducto 3,1'-*anti*-

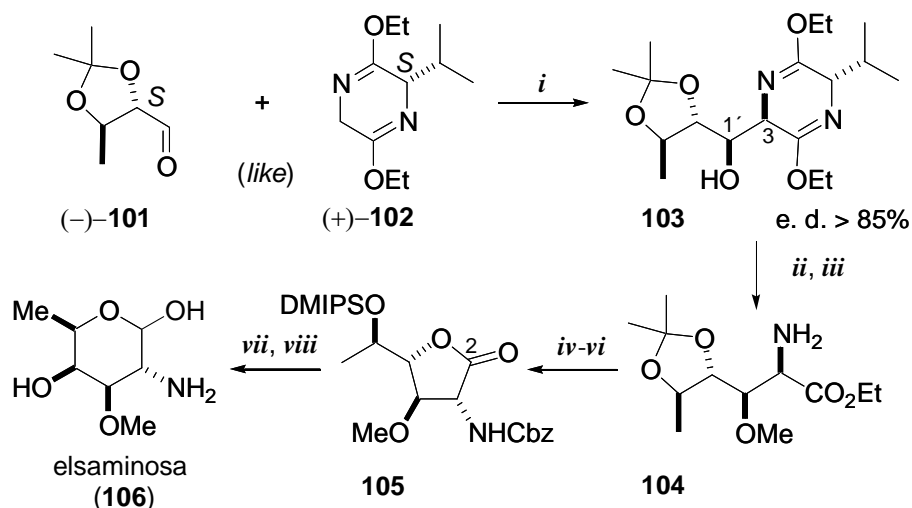
⁴¹ Grauert, M.; Schöllkopf, U. *Liebigs Ann. Chem.* **1985**, 1817.

1',2'-*sin*-**100**. Por el contrario, en la reacción del azaenolato de litio con el aldehído “desajustado” (*R*)-**99** se obtiene una mezcla 1,1:1 de los aductos 3,1'-*anti*-1',2'-*anti*-**100** y 3,1'-*sin*-1',2'-*sin*-**100**. Con azaenolatos de titanio la selectividad de la adición aumenta de manera muy marcada, pasando a estar completamente determinada por la tendencia *sin* del azaenolato. Así, aún cuando se utiliza el “aldehído desajustado” ((*R*)-**99**), el aducto 3,1'-*sin*-1',2'-*sin*-**100** se obtiene con un e.d. mayor del 84 %. En este caso el azaenolato y el aldehído constituyen una pareja desajustada de configuración relativa *unlike* (*S/R*) en donde la selectividad *sin* del éter de bislactima fuerza también una adición *sin* sobre el aldehído.

Miembros de este grupo de investigación han descrito la primera síntesis asimétrica y convergente de elsamínosa (2-amino-2,6-didesoxi-3-*O*-metil-D-galactosa, **106**),⁴² aminoazúcar que desempeña un papel esencial en la regulación de la actividad biológica del antibiótico elsamicina A. La estrategia sintética empleada está basada en la construcción directa y diastereoselectiva del esqueleto carbonado mediante una reacción aldólica con selectividad *sin* entre el éter de bislactima (+)-**102** y el aldehído (-)-**101**, derivado del aminoácido natural L-treonina (véase el esquema 30). Así, la reacción del azaenolato de litio derivado de (+)-**102** con el aldehído (-)-**101**, a baja temperatura, conduce al aducto deseado 3,1'-*sin*-1',2'-*anti* con un rendimiento del 65% y un e.d. superior al 85%. Una vez alcanzado el aducto **103**, la metilación del grupo hidroxilo en 1' seguida de la hidrólisis selectiva del anillo de pirazina y la separación del auxiliar quiral mediante cromatografía, permitieron la obtención del aminoéster **104**. Tras la protección del grupo amino como bencilcarbamato, la desprotección del isopropilidénacetil en medio ácido transcurrió en buen rendimiento con formación simultánea de la γ -lactona. Finalmente el tratamiento de la lactona con cloruro de isopropildimetilsililo, la reducción parcial del grupo carboxilato de **105** y la desprotección simultánea de los grupos hidroxilo y amino, originaron el aminoazúcar **106**.

⁴² (a) Ruiz, M.; Ojea, V.; Quintela, J. M. *Tetrahedron : Asymmetry* **2002**, *13*, 1535. (b) Ruiz, M.; Ojea, V.; Quintela, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5743.

Esquema 30



i. *n*-BuLi, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 65%; *ii.* NaH, MeI, THF, $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, 95%; *iii.* HCl 0,25 N, EtOH, ta, 80%;
iv. NaHCO₃, Na₂CO₃, CbzCl, dioxano:H₂O 1:1, ta, 99%; *v.* THF:TFA:H₂O 6:6:1, ta, 87%;
vi. DMIPSCl, imidazol, THF, ta, 99%; *vii.* DIBAL-H, tolueno:THF 2:1, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 85%;
viii. H₂, Pd/C 10%, 1 atm, MeOH:HCl 0,25 N, Dowex, 86%.

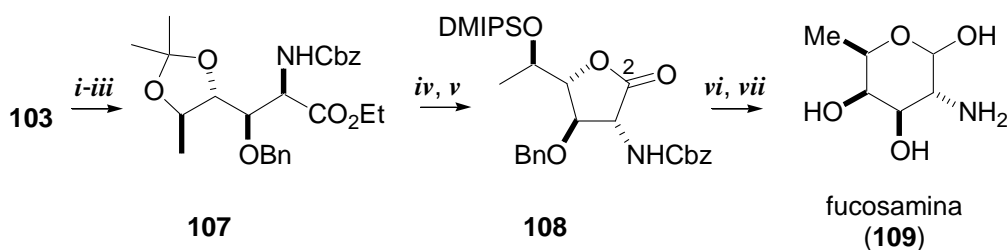
El aducto **103** se ha empleado también como precursor de otros aminoazúcares de interés, como la fucosamina (**109**) y la *N*-metilfucosamina (**112**) (véanse esquemas 31 y 32).^{42a, 43}

Así, la protección del hidroxilo del C-1' de **103** como éter bencílico, seguida de la hidrólisis selectiva del anillo de pirazina y de la benciloxicarbonilación del grupo amino, permitió la preparación del aminoéster **107** en buen rendimiento. La hidrólisis del isopropilidéncetal, en medio ácido, seguida del tratamiento con cloruro de dimetilisopropilsililo originó la lactona sililada **108** con excelente rendimiento. Por último, la reducción parcial del carboxilato, y la posterior desprotección del lactol intermedio mediante hidrogenación catalítica en medio ácido, condujo a la fucosamina **109**, que es un componente muy frecuente en los polisacáridos bacterianos.

42 (a) Ruiz, M.; Ojea, V.; Quintela, J. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 1535.

43 Ojea, V.; Ruiz, M.; Quintela, J. M. *Synlett* **1997**, 83.

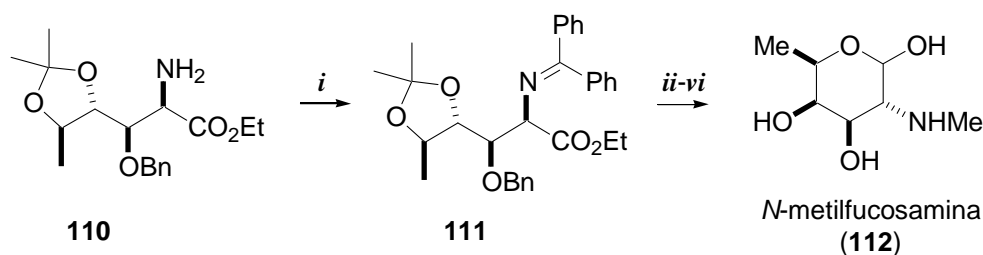
Esquema 31



- i.* NaH, BnBr, Bu₄NI, THF, ta, 85%; *ii.* HCl 0,25 N, EtOH, ta, 88%;
iii. NaHCO₃, Na₂CO₃, CbzCl, dioxano:H₂O 1:1, ta, 94%; *iv.* THF:TFA:H₂O 6:6:1, ta, 85%;
v. DMIPSO, imidazol, THF, ta, 95%; *vi.* DIBAL-H, tolueno:THF 2:1, -78 °C, 80%;
vii. H₂, Pd/C 10%, 1 atm, MeOH:HCl 0,25 N, Dowex, 87%.

De forma análoga se sintetizó la *N*-metilfucosamina (**112**). De este modo, la protección y la monometilación del grupo amino del aminoéster **110** se consiguió en una sola etapa por reducción de la base de Schiff **111**, seguida de una metilación reductora de la correspondiente amina secundaria. Finalmente, la misma secuencia de reacciones descrita anteriormente para la fucosamina permite acceder a la *N*-metilfucosamina (**112**), que es el aminoazúcar componente del antibiótico antitumoral neocarcinostatina.

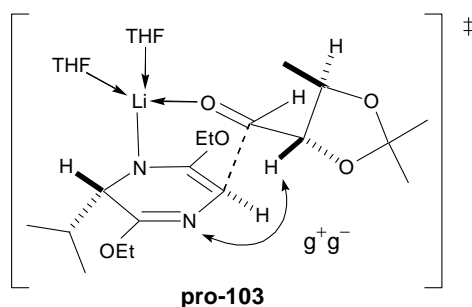
Esquema 32



- i.* Ph₂CNH, TsOH, CH₂Cl₂, ta, 81%; *ii.* NaBH₃CN, H₂CO, pH = 7, CH₃CN, 82%;
iii. THF:TFA:H₂O 6:6:1, ta, 80%; *iv.* DMIPSO, imidazol, THF, ta, 90%;
v. DIBAL-H, tolueno:THF 2:1, -78 °C, 85%; *vi.* H₂, Pd/C 10%, 1 atm,
 MeOH:HCl 0,25 N, Dowex, 85%.

El curso estereoquímico de la adición del azaenolato de litio derivado del éter de bislactima **102** sobre el aldehído **101** puede racionalizarse mediante el modelo propuesto por Roush⁴⁴, que combina el modelo del estado de transición de Zimmerman-Traxler⁴⁵ y el modelo no-Anh⁴⁶ para la inducción asimétrica-1,2. De esta forma, tras una coordinación inicial entre el litio del azaenolato y el oxígeno del grupo carbonilo debe tener lugar la reorganización del complejo intermedio a través de estados de transición competitivos de seis miembros. El estado de transición tipo silla **pro-103**, con una topología *lk*, resultado de la interacción del azaenolato y el grupo carbonilo, a través de sus caras *Re*, debe encontrarse favorecido respecto a otros diastereoisómeros, debido a la minimización de las interacciones estéricas entre los grupos isopropilo y etoxi de la bislactima y el anillo de dioxolano del aldehído (véase la figura 6). Además, la conformación no-Anh del aldehído, reduce la interacción g^+g^- con uno de los átomos de nitrógeno de la bislactima.

Figura 6. Modelo del estado de transición propuesto para la adición del azaenolato de **102** sobre el aldehído **101**



Mediante la realización de cálculos mecanocuánticos al nivel de teoría B3LYP/6-31+G(d)//HF/6-31/G(d), se ha comprobado que los estados de transición **pro-103** muestran una conformación tipo silla/no-Anh y resultan 2,1 kcal/mol más estables que los que conducen a los restantes diastereoisómeros.⁴⁷

⁴⁴ Roush, W. R. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4151.

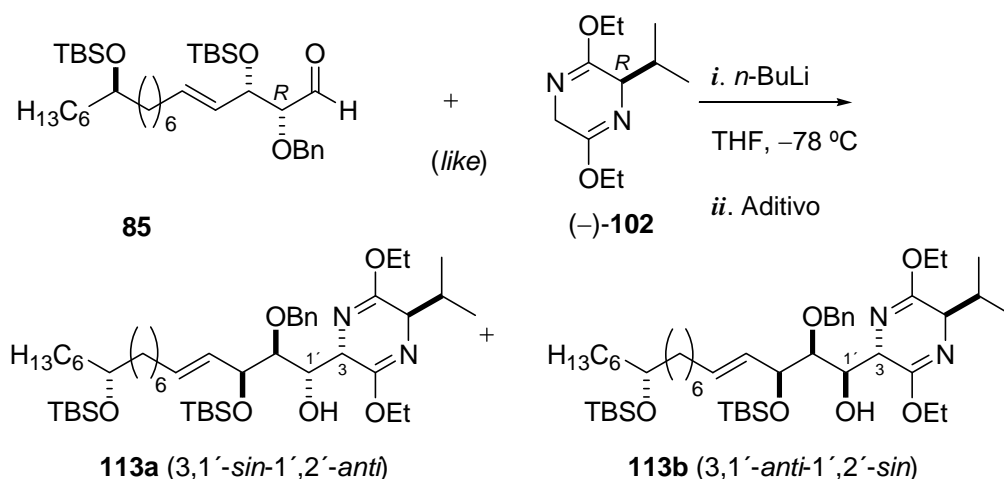
⁴⁵ Zimmerman, H. E.; Traxler, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 1920.

⁴⁶ Lodge, E. P.; Heathcock, C. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 3353.

⁴⁷ Ruiz, M.; Ojea, V.; Quintela, J. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 1863.

Kobayashi y col.³⁸ han descrito más recientemente la síntesis de las esfingofunginas B y F, agentes antifúngicos que inhiben la serina palmitoiltransferasa en la etapa inicial de la biosíntesis de los esfingolípidos,⁴⁸ utilizando las reacciones aldólicas del aldehído quiral **85** con los éteres de bislactima (–)-**102** y (+)-**102**, obtenidos a partir de la D- o la L-valina y la glicina. Así, el azaenolato de litio derivado del éter de bislactima (–)-**102** reaccionó con el aldehído de configuración complementaria **85** para originar el aducto **113a** de configuración relativa *trans,sin,anti* de forma mayoritaria. En este caso, la tendencia del enolato a formar aductos *sin* se suma a la tendencia diastereofacial *anti* del dialcoxialdehído, y el aducto *trans,sin,anti-113a* se obtiene con un e.d. del 76% respecto al aducto **113b**, de configuración relativa *trans,anti,sin*. El azaenolato de estaño(II), obtenido por reacción del azaenolato de litio del éter de bislactima (–)-**102** con el cloruro de estaño(II), reaccionó con el aldehído **85** para originar cuantitativamente el aducto 3,1'-*sin*-1',2'-*anti-113a* con una completa diastereoselectividad. Por el contrario, las reacciones de los azaenolatos de cinc, obtenidos por transmetalación del mismo azaenolato de litio, originan el aducto 3,1'-*anti*-1',2'-*sin-113b* de forma mayoritaria (véase la tabla 2).

Esquema 33



38 Kobayashi, S.; Furuta, T.; Hayashi, T.; Nishijima, M.; Hanada, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 908.

48 Zweerink, M. M.; Edison, A. M.; Well, G. B.; Pinto, W.; Lester, R. L. *J. Biol. Chem.* **1992**, *267*, 25032.

Por otro lado, el azaenolato de estaño(II) del éter de bislactima (+)-**102** reaccionó con el aldehído **85** originando el aldol **113c** de configuración 3,1'-*sin*-1',2'-*sin*. En este caso, a pesar de que el azaenolato y el aldehído constituyen una “pareja desajustada” de configuración relativa *unlike* (*S/R*) el proceso transcurre con una excelente estereoselectividad. La formación del aducto **113c** de manera exclusiva indica que el curso estereoquímico de la adición se encuentra determinado por el azaenolato cuya selectividad *sin* fuerza también una adición *sin* sobre el aldehído.

Esquema 34

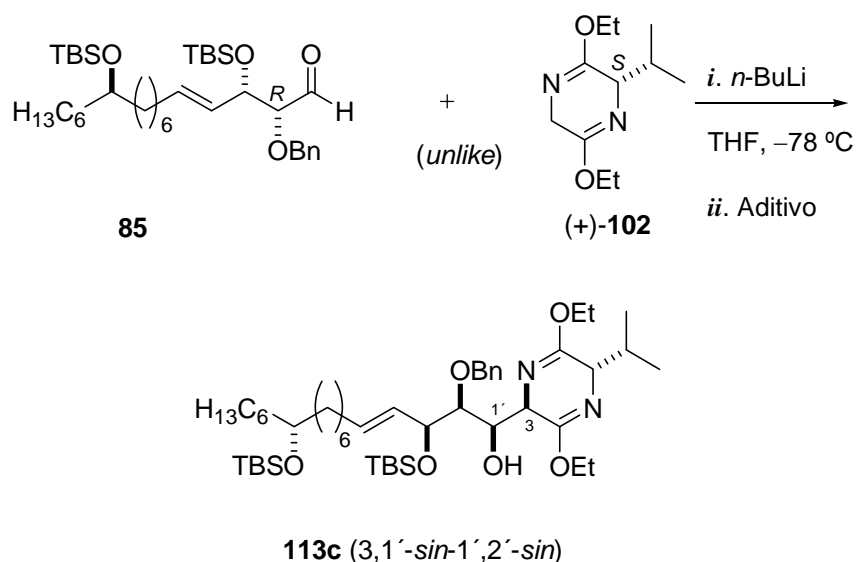


Tabla 2

Nu	Aditivo (equiv.)	Rto. (%)	113a/113b/113c
(-)- 102	-	81	88/12/0
(-)- 102	SnCl ₂ (2,0)	>99	100/0/0
(-)- 102	ZnCl ₂ (1,0)	97	35/ 65 /0
(-)- 102	ZnCl ₂ (2,0)	83	48/52/0
(+)- 102	SnCl ₂ (2,0)	>99	0/0/ 100
(+)- 102	ZnCl ₂ (2,0)	64	0/0/ 100

3. Selectividad diastereofacial de las reacciones aldólicas de aldehídos y lactoles quirales

Las reacciones aldólicas constituyen uno de los procesos más antiguos y más útiles conocidos en síntesis orgánica. En las adiciones aldólicas en las que se emplean dos compuestos carbonílicos diferentes (aldólicas cruzadas) pueden obtenerse cuatro posibles estereoisómeros. Consecuentemente, dichas reacciones llevan asociados dos aspectos estereoquímicos: el primero se ocupa de la configuración relativa de los dos centros estereogénicos originados en la reacción, es decir, de la “diastereoselectividad simple”. El segundo está relacionado con la “selectividad diastereofacial” y se presenta en las adiciones de enolatos aquirales a aldehídos quirales (en especial cuando el aldehído posee un centro estereogénico en α) y en las adiciones de enolatos quirales con aldehídos aquirales. Además, cuando tanto el enolato como el aldehído son quirales el curso estereoquímico del proceso dependerá de las relaciones entre las configuraciones absolutas respectivas y de la proximidad entre los elementos estereogénicos en las estructuras de los estados de transición. Se dice que estos procesos transcurren con “doble estereodiferenciación”.⁴⁹

El curso estereoquímico de las reacciones aldólicas que transcurren bajo control cinético puede racionalizarse mediante modelos que consideran la participación de estados de transición “abiertos” o “cerrados”. En las reacciones en las que intervienen enolatos de metales con tendencia a la quelatación (litio, magnesio, boro, aluminio, etc) se impone el estado de transición pericíclico I propuesto por Zimmerman en 1957⁴⁵. Diversos estudios teóricos han confirmado las geometrías de seis miembros como representaciones adecuadas de los estados de transición implicados en las reacciones aldólicas de enolatos de litio, boro y estaño⁵⁰, y azaenolatos de litio y boro,⁵¹ además de enoles⁵² y enoxisilanos⁵³. Por

⁴⁵ Zimmerman, H. E.; Traxler, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 1920.

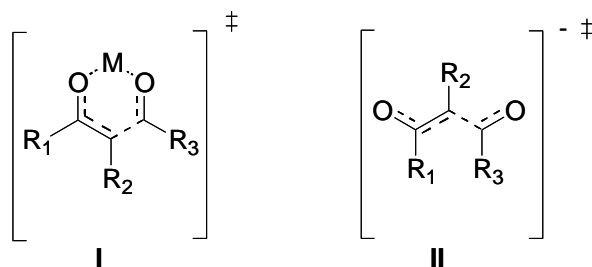
⁴⁹ Masamure, S.; Choy, W.; Petersen, J. S.; Sita, L. R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, *24*, 1.

⁵⁰ Enolatos de litio: (a) Abu-Hasanayn, F.; Streitwieser, A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2954. (b) Bernardi, F.; Bongini, A.; Cainelli, G.; Robb, M. A.; Suzzi Valli, G. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 750. Enolatos de boro: (c) Bernardi, A.; Gennari, C.; Goodman, J. M.; Paterson, I. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 2613 y ref. allí citadas. Enolatos de estaño(IV): (d) Yasuda, M.; Chiba, K.; Baba, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7549.

⁵¹ Azaenolatos de litio: (a) Glaser, R.; Hadad, C.; Wiberg, K. B.; Streitwieser, A. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6612 y 6625. Azaenolatos de boro: (b) Bernardi, A.; Gennari, C.; Goodman, J. M. Leue, V.; Paterson, I. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 4853.

otro lado, en ausencia de metales con carácter ácido de Lewis los enolatos pueden reaccionar a través de estados de transición acíclicos o abiertos, del tipo II (véase la figura 7).⁵⁴ En general, las reacciones aldólicas que transcurren a través de estados de transición cíclicos presentan un curso estereoquímico diferente y una estereoselectividad mayor que las adiciones aldólicas en las que intervienen estados de transición abiertos.

Figura 7. Geometría cíclica y acíclica del estado de transición de la adición aldólica



La geometría del enolato es otro factor importante a considerar en el estudio estereoquímico de la reacción aldólica. El modelo de Zimmerman-Traxler asume que muchas reacciones de adición a compuestos carbonílicos proceden a través de estados de transición cíclicos de seis miembros tipo silla, en los que el metal está coordinado tanto por el oxígeno del enolato como por el oxígeno del grupo carbonilo y en los que los sustituyentes de mayor tamaño se sitúan preferentemente en posición ecuatorial (véase el esquema 35). De acuerdo con este modelo, la reacción de los aldehídos con *Z(O)*-enolatos da lugar predominantemente a los aductos *syn*, mientras que con los *E(O)*-enolatos se originan principalmente los aductos *anti*.⁵⁵

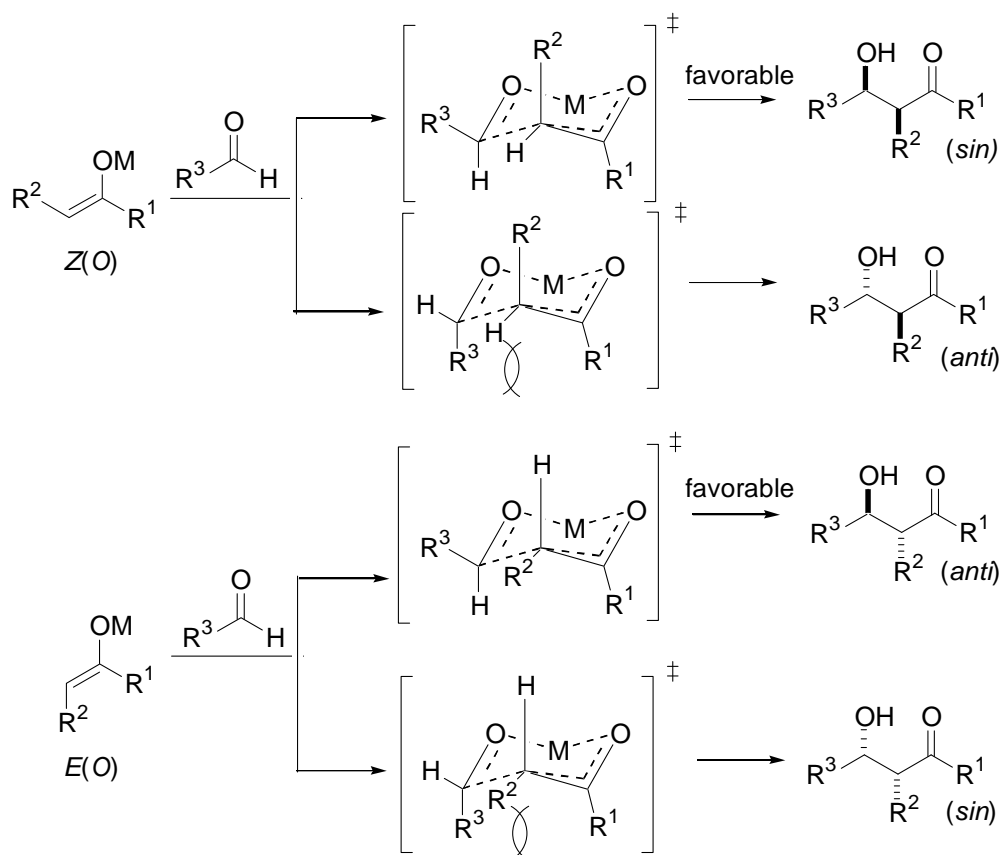
52 Bouillon, J.-P.; Portella, C.; Bouquant, J.; Humbel, J. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5823.

53 Denmark, S. E.; Griedel, B. D.; Coe, D. M.; Schnute, M. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7026.

50 Murata, S.; Suzuki, M.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 3248, y referencias allí citadas

55 Mengel, A.; Reiser, O. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1191.

Esquema 35. Estructuras del estado de transición de Zimmerman-Traxler para la reacción aldólica



Como puede observarse en el esquema 35, en el caso del enolato *Z(O)* el estado de transición *syn* es más estable que el *anti*, ya que el sustituyente R³ está en posición ecuatorial, minimizando de este modo las repulsiones 1,3-diaxiales con R¹ que están presentes en el estado de transición previo a la formación del aducto *anti*. En general, cuando R¹ no es grande, los enolatos *Z* son significativamente más estereoselectivos que los enolatos *E*. Experimentalmente se observa que la influencia estérica de los sustituyentes del enolato, R¹ y R², juega un papel esencial en la modificación de la estereoselectividad, mientras que el sustituyente R³ del aldehído contribuye en menor medida.

Cuando la reacción aldólica se lleva a cabo bajo condiciones reversibles, generalmente, predomina el isómero *anti*, tanto para los *Z(O)*-enolatos como para los *E(O)*-enolatos.

3A. Diastereoselectividad en las adiciones nucleófilas sobre compuestos carbonílicos

Desde que en el año 1952 Cram propuso la primera regla empírica para explicar la selectividad con que transcurrían las adiciones de reactivos organometálicos e hidruros sobre aldehídos y cetonas con un centro quiral adyacente al grupo carbonilo,⁵⁶ se han desarrollado numerosos modelos teóricos que intentan racionalizar e incluso predecir el curso estereoquímico de las adiciones nucleófilas sobre compuestos carbonílicos quirales. Con posterioridad a la contribución seminal de Cram, han destacado por su utilidad los modelos propuestos por Conforth,⁵⁷ Karabatsos⁵⁸ y Felkin⁵⁹. Tras los refinamientos introducidos por Anh y Heathcock, el modelo de Felkin es el que mejor se ajusta a los resultados tanto experimentales como teóricos y, en la actualidad, constituye la hipótesis más comúnmente aceptada. Por su utilidad en el desarrollo de este trabajo, se describen, a continuación, sus aspectos fundamentales.

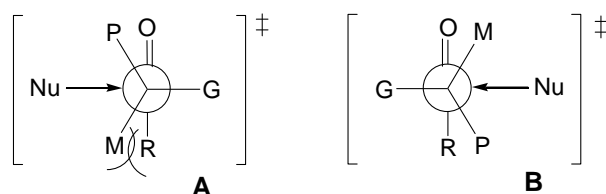
Inicialmente Felkin consideró que los enlaces en formación debían de contribuir significativamente a la tensión de torsión en las geometrías moleculares, incluso en los estados de transición de tipo temprano. Sobre esta base, las estructuras de transición de mayor estabilidad para las adiciones nucleófilas a grupos carbonilo con un sustituyente grande (G), otro mediano (M) y otro pequeño (P) sobre el carbono en la posición α serían aquellas en las que el nucleófilo y el grupo G se encuentran más alejados, en una disposición antiperiplanaria, mientras que el grupo carbonilo se orienta de manera perpendicular a la trayectoria de aproximación del nucleófilo para maximizar el solapamiento orbital. De acuerdo con este modelo, el factor determinante de la diferencia de estabilidad entre las dos posibles estructuras de transición, **A** y **B**, sería la magnitud relativa de las interacciones repulsivas entre los sustituyentes P o M en el carbono α y el sustituyente R del grupo carbonilo. De esta manera, el modelo desprecia las interacciones de P y M con el átomo de oxígeno del grupo carbonilo, por lo que el estado de transición **B** resulta favorecido sobre el **A**, en virtud de la menor importancia de la interacción P/R con respecto a la M/R.

⁵⁶ Cram, D. J.; Elhafez, A. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 5828.

⁵⁷ Conforth, J. W.; Conforth, R. H.; Matthew, K. K. *J. Chem. Soc.* **1959**, 112.

⁵⁸ Karabatsos, G. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 1367.

⁵⁹ Cherest, M.; Felkin, H.; Prudent, N. *Tetrahedron Lett.* **1968**, 2199.

Figura 8. Modelo de Felkin

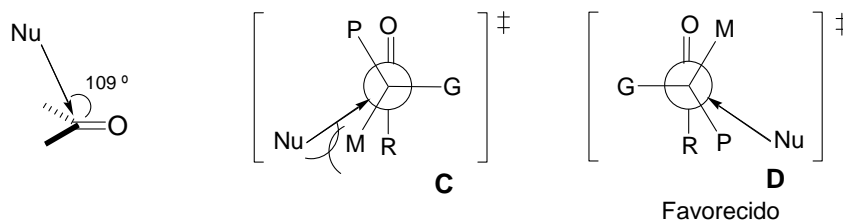
El modelo de Felkin supuso en su momento un gran avance unificador, pues permitía explicar la estereoselectividad de las adiciones sobre compuestos carbonílicos que presentasen grupos alquilo y también grupos alcoxi, amino, arilo o halógenos como sustituyentes en la posición α . Esto es posible considerando que los grupos de mayor electronegatividad asumen el papel de G y se sitúan en disposición antiperiplanaria al nucleófilo, independientemente de su requerimiento estérico, fundamentalmente como consecuencia de efectos polares.

Mediante el empleo de métodos de cálculo *ab initio*, en el año 1977, Anh llevó a cabo una evaluación de la energía relativa de las geometrías propuestas en los modelos de Cram, Conforth, Karabatsos y Felkin para los estados de transición en las reacciones de hidruros con el 2-metilbutanal y el 2-cloropropanal. Los resultados obtenidos permitieron comprobar que las estructuras de transición propuestas por Felkin presentaban una mayor estabilidad que las restantes, tanto las que conducían a la formación de los productos mayoritarios como aquellas que debían originar los minoritarios.⁶⁰ Por consiguiente, la noción de una aproximación antiperiplanaria del nucleófilo con respecto al grupo más voluminoso sobre el carbono α al grupo carbonilo era la más adecuada. Sin embargo, la existencia de evidencias experimentales y teóricas concordantes con la hipótesis de Felkin no confería un mayor valor racionalizador al modelo. De hecho, el modelo exigía la consideración de una mayor demanda estérica para el hidrógeno que para el oxígeno en los aldehídos (al despreciar las interacciones P/O y M/O frente a las P/R y M/R), comprometiendo severamente el fundamento racional del modelo.

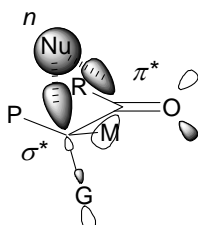
⁶⁰ Anh, N. T.; Eisenstein, O. *Nouv. J. Chimie* **1977**, *1*, 61.

Los cálculos realizados por Anh, además de proporcionar evidencias teóricas que refrendaron la validez de la hipótesis de Felkin, orientaron el refinamiento del modelo para proporcionarle un mayor valor racionalizador. Al observar que la diferencia de energía entre los estados de transición competitivos **A** y **B** se ampliaba al incrementar el ángulo de ataque del nucleófilo al grupo carbonilo, Anh propuso una revisión del modelo de Felkin que considerase la inclusión de la trayectoria de Bürgi-Dunitz. Asumiendo que el nucleófilo se aproxima al plano del grupo carbonilo con un ángulo próximo al tetraédrico se incrementa su interacción con los sustituyentes en la posición α y con el grupo R, a la vez que disminuye la importancia de la interacción con el átomo de oxígeno. De esta manera, en el modelo refinado de Felkin-Anh, puede considerarse que el compuesto carbonílico adopta dos conformaciones reactivas de similar energía, que originan dos estados de transición, **C** y **D** que se diferencian en las interacciones no enlazantes que mantiene el nucleófilo con los sustituyentes P y M.

Figura 9. Trayectoria de Bürgi-Dunitz y estados de transición en el modelo de Felkin-Anh

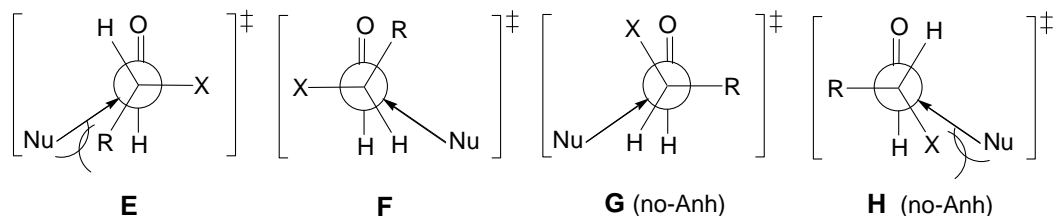


El modelo refinado, de Felkin-Anh, se encuentra reforzado no sólo por la consideración de las interacciones no enlazantes entre el nucleófilo y la conformación reactiva del compuesto carbonílico, sino también en base a consideraciones electrónicas, fundamentalmente debidas al solapamiento de los orbitales frontera. La disposición antiperiplanaria del sustituyente más electronegativo (G) con respecto al nucleófilo, que se aproxima con la trayectoria de Bürgi-Dunitz, permite un solapamiento más eficaz del HOMO del nucleófilo con el LUMO del compuesto carbonílico, que puede estabilizarse mediante la combinación del orbital π^* del grupo carbonilo con el σ^* , bajo en energía, del enlace con el grupo G.

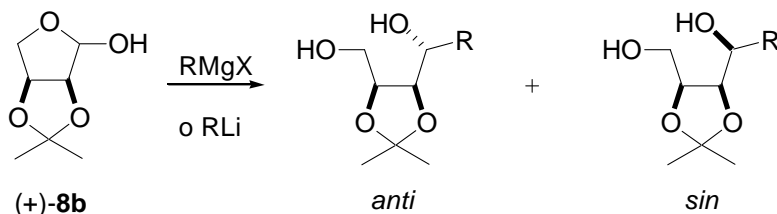
Figura 10. Interacción entre los orbitales frontera en el modelo de Felkin-Anh

Finalmente, Heathcock y Lodge evaluaron la contribución relativa de los efectos estéricos y electrónicos en el curso estereoquímico de las adiciones aldólicas a aldehídos con varios sustituyentes en la posición α , voluminosos (R) y/o electronegativos (X).⁴⁶ En estos casos, el análisis del proceso mediante el modelo de Felkin-Anh requiere la consideración de cuatro conformaciones reactivas para el compuesto carbonílico, tal y como se muestra en la figura 11. El sustituyente más electronegativo (X = OMe, Ph ...) ocupará la posición antiperiplanaria al nucleófilo siempre que el segundo sustituyente en la posición α no sea excesivamente voluminoso (R = Me, Et, i-Pr ...) y, por tanto, los modelos **E** y **F** se encontrarán favorecidos, siendo el estado de transición **F** el que conducirá a la formación del aducto mayoritario. Por el contrario, cuando el sustituyente R es muy voluminoso (*tert*-Bu) o también es electronegativo (Ph) la importancia relativa de las conformaciones reactivas del tipo **G** y **H** aumenta. En estos casos, el modelo **G** puede explicar la formación del aducto secundario, e incluso, la del producto mayoritario. Heathcock y Lodge han propuesto el término “no-Anh” para designar las conformaciones del tipo **G** y **H**, en donde un sustituyente en α que debe originar un orbital $\sigma^*(\text{C-R})$ de alta energía ocupa la posición antiperiplanaria al nucleófilo. La contribución de los modelos “no-Anh” también suele ser importante cuando el carbono en α al grupo carbonilo presenta varios sustituyentes de similar electronegatividad, que originan varios orbitales σ^* de similar energía, disponibles para la estabilización del LUMO del compuesto carbonílico.

⁴⁶ Lodge, E. P.; Heathcock, C. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 3353.

Figura 11. Contribución de Heathcock y Lodge al modelo de Felkin-Anh⁴⁶**3A1. Diastereoselectividad en las adiciones nucleófilas sobre lactoles**

Las reacciones de adición a las 2,3-*O*-isopropilidén furanosas transcurren con estereoselectividad variable, que puede ser modulada seleccionando el reactivo organometálico.⁶¹ De esta forma, la reacción de estos derivados de furanosa con reactivos de Grignard origina de manera estereoselectiva los productos con una configuración 1,2-*anti*. Así, el tratamiento del derivado de L-eritrosa (+)-**8b** con cloruro de metilmagnesio originó una mezcla de aductos con una relación *anti/sin* = 95/5, mientras que el uso del metil-litio condujo a una mezcla *anti/sin* = 45/55.

Esquema 36

Reacciones similares se llevaron a cabo con 2,3-*O*-isopropilidén derivados de la D-ribosa, la D-alosa, la D-manosa y la D-lixosa. Para el derivado de la D-manosa, la elección de un reactivo organomagnésico permite la obtención estereoselectiva del aducto *anti*, mientras que la utilización de un organolítico

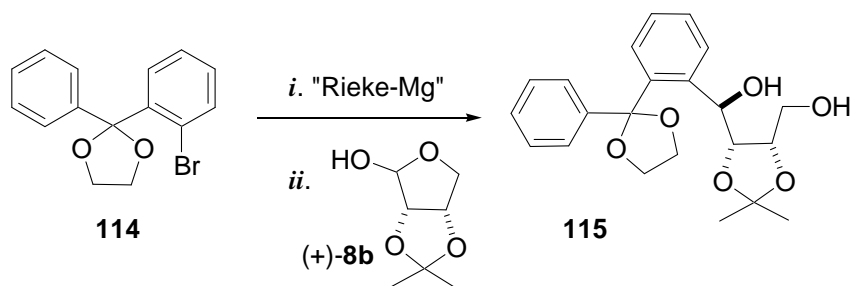
⁴⁶ Lodge, E. P.; Heathcock, C. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 3353.

⁶¹ (a) Mekki, B.; Singh, G.; Wightman, R. H. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5143. (b) Bukowick, R. R.; Wilcox, C. S. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 463. (c) Buchanan J. G.; Jigajinni, V. B.; Singh, G.; Wightman, R. H. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1987**, 2377 y referencias allí citadas. (d) Corey, E. J.; Pan, B.-C.; Duy, H. H.; Deardoff, D. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 6816.

origina preferentemente el aducto *sin*. Con el resto de sustratos, los reactivos organolíticos no muestran una pauta estereoquímica clara, mientras que los reactivos de Grignard originan de manera preferente los aductos *anti*.

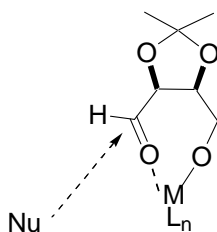
Berkessel y Lehmann⁶² describieron una síntesis convergente y estereoespecífica de análogos de nucleósidos sustituidos en la posición 4' con un grupo benzofenilo. La etapa clave de la síntesis es la adición del reactivo de Grignard derivado del bromoareno **114** sobre la 2,3-*O*-isopropilidén-L-eritrosa (+)-**8b**. La adición transcurre con excelente selectividad *anti* (e.d. = 90%) con lo que únicamente se aísla el aducto **115**, con un 57% de rendimiento.

Esquema 37



Berkessel explica la selectividad del proceso de adición del nucleófilo al lactol derivado de la L-eritrosa considerando que en presencia de las sales de magnesio la reacción transcurre sobre un alcoxialdehído, activado mediante la quelatación del metal, que favorece la aproximación del nucleófilo por la cara *Re* del carbonilo.

Figura 12



⁶² Berkessel, A.; Lehmann, T. E. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 302.

Prólogo

La discusión de los resultados obtenidos durante la realización de este trabajo de investigación se presenta en dos secciones. En el apartado 4 se describen los resultados obtenidos en la construcción de aminoaldoles mediante el empleo de reacciones de adición aldólica de azaenolatos derivados de éteres de bislactima sobre derivados de L-treosa, D-ribosa y L- y D-eritrosa. Los subapartados 4A1 y 4B1 recogen la preparación de los aldehídos y lactoles requeridos, mientras que los subapartados 4A2 y 4B2 se ocupan de los resultados obtenidos en la formación de los correspondientes aminoaldoles.

La segunda sección de esta discusión se describe en el apartado 5, que recoge la transformación de los aminoaldoles en los iminoazúcares de interés mediante la utilización de tres metodologías para la ciclación. El subapartado 5A recoge la preparación de la 1-desoxi-D-galactonojirimicina y su ácido piperídico derivado mediante la transformación del grupo hidroxilo primario del aminoaldol precursor en un buen grupo saliente, llevándose a cabo la ciclación mediante una sustitución nucleófila intramolecular. En el subapartado 5B se describe la formación de una polihidroxiperhidroazepina mediante la transformación del aminoaldol precursor en un ϵ -aminolactol, que experimentó su ciclación mediante una aminación reductora intramolecular. El subapartado 5C se ocupa de la síntesis de la 1-desoxi-D-alonojirimicina, la 1-desoxi-D-talonojirimicina y la 1-desoxi-D-gulonojirimicina mediante la oxidación parcial y selectiva del grupo hidroxilo primario de los correspondientes aminoaldoles precursores, alcanzándose la ciclación de los δ -aminolactoles mediante aminación reductora intramolecular.

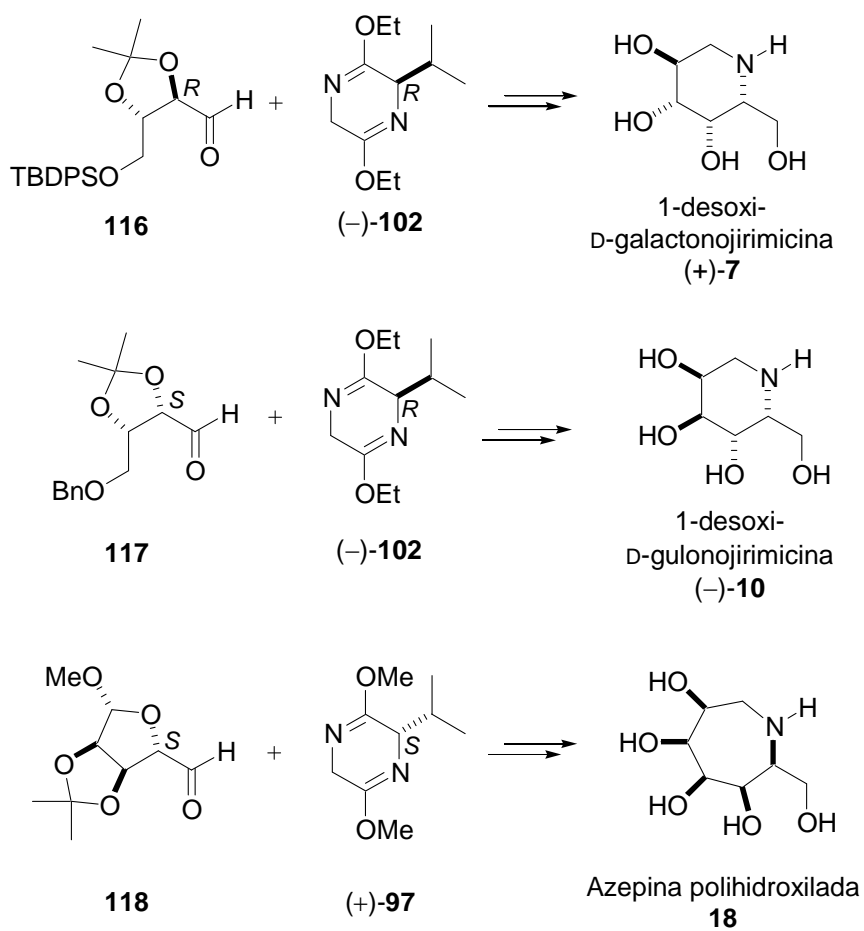
4. Preparación de aminoaldoles derivados de glicina y de L-treosa, D-ribosa y L- y D-eritrosa

Tal y como se ha descrito en los objetivos de esta memoria, la estrategia sintética que se llevó a cabo para la síntesis de los iminoazúcares se fundamentó en la utilización de reacciones de adición aldólica entre un equivalente quiral de glicina y derivados de polihidroxi aldehídos, empleando reactivos que presentan tendencias diastereofaciales claramente definidas. En los apartados 4A1 y 4B1 se relata la preparación de los aldehídos y lactoles requeridos mientras que en los apartados 4A2 y 4B2 se describe la utilización de dichos precursores para la construcción de los correspondientes esqueletos carbonados.

4A. Reacciones de adición aldólica de azaenolatos derivados de éteres de bislactima de Schöllkopf sobre aldehídos derivados de la L-treosa, de la D-ribosa y de la L-eritrosa

De acuerdo con los objetivos planteados en este trabajo, el desarrollo de una nueva metodología para la síntesis convergente de iminoazúcares se fundamentaba en la construcción directa y diastereoselectiva del esqueleto carbonado mediante reacciones aldólicas de azaenolatos derivados de éteres de bislactima de Schöllkopf con 1,3-dioxolanocarbaldehídos derivados de la L-treosa, la D-ribosa y la L-eritrosa. Atendiendo a las preferencias diastereofaciales mostradas por este tipo de reactivos en los procesos de adición aldólica, que pueden racionalizarse mediante la combinación de los modelos de Zimmerman-Traxler y Felkin-Anh, se estudió la preparación de los aminoaldoles precursores de la 1-desoxi-D-galactonojirimicina (**7**) y la 1-desoxi-D-gulonojirimicina (**10**) empleando el éter de bislactima de Schöllkopf (-)-**102** y los dioxolanocarbaldehídos **116** y **117**, respectivamente. De manera análoga, se abordó la reacción del éter de bislactima (+)-**97** con el aldehído **118**, con vistas a la preparación de la polihidroxiperhidroazepina **18**.

Esquema 38

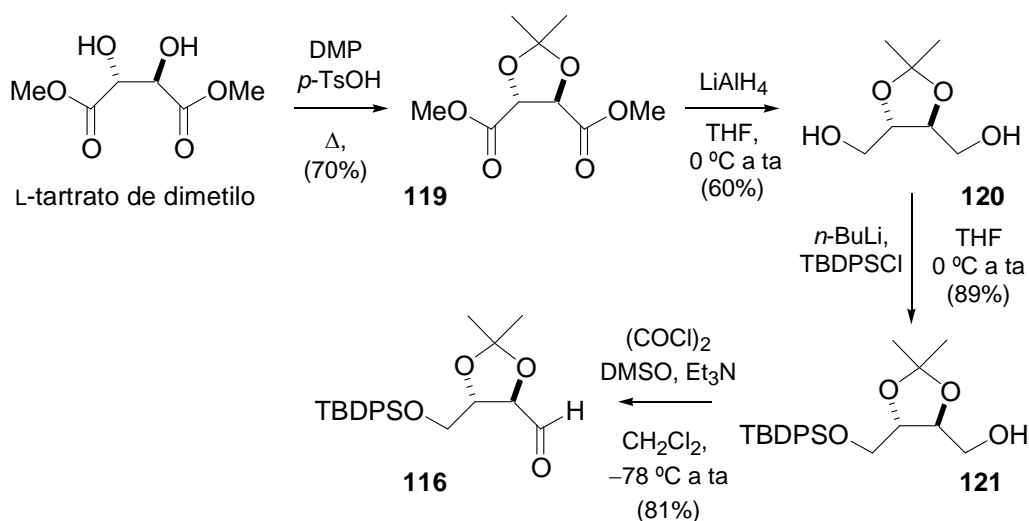


4A1. Preparación de los aldehídos precursores

La preparación de los aldehídos, requeridos para el estudio de las reacciones de adición planteadas en los objetivos, se llevó a cabo siguiendo las metodologías previamente descritas en la bibliografía.

De esta forma, la 4-*O-terc*-butildifenilsilil-2,3-*O*-isopropilidén-L-treosa (**116**) se preparó fácilmente a partir del L-tartrato de dimetilo. Así, tras la protección de los grupos hidroxilo como isopropilidénacetal, la reducción del diéster **119** con hidruro de litio y aluminio condujo en moderado rendimiento (60%) al diol **120**.⁶³ El tratamiento de este diol con *n*-butil-litio y, posteriormente, con un equivalente de cloruro de *terc*-butildifenilsililo, originó el alcohol sililado **121**.⁶⁴ Tras la purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice el alcohol monosililado se aisló con un rendimiento del 89%. La oxidación de **121** en las condiciones de Swern condujo al aldehído **116**, con un rendimiento del 81%, tras su purificación mediante destilación (T = 150 °C, P = 0,005 mm de Hg).

Esquema 39. Obtención del 1,3-dioxolano-4-carboxaldehído **116**

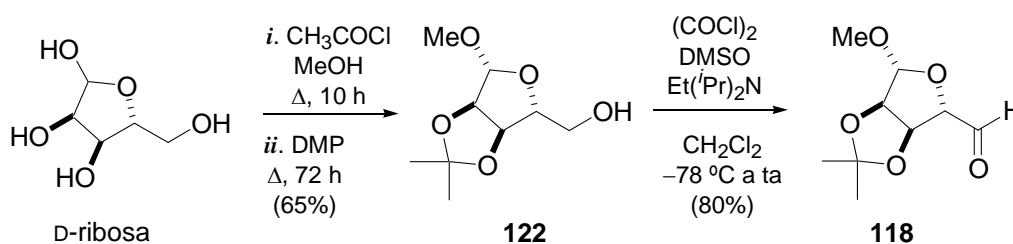


⁶³ Mash, E. A.; Nelson, K. A.; Van Deusen, S.; Hemperly, S. B. *Org. Synth., Col. Vol VIII*, 155.

⁶⁴ Martin, S. F.; Chen, H.-J.; Yang, C.-P. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 2867.

El metil 2,3-*O*-isopropilidén-β-D-ribo-pento-1,4-dialdofuranósido (**118**) se preparó fácilmente a partir de la D-ribosa, mediante una ligera modificación del procedimiento descrito por Barret y col., tal y como se muestra en el esquema 40.⁶⁵ La formación del glicósido con cloruro de hidrógeno en metanol y la posterior protección de los grupos hidroxilo como acetónido, permitió acceder al alcohol **122** con un rendimiento del 65%. Una vez obtenido **122** se llevó a cabo su oxidación en las condiciones de Swern. La utilización de la trietilamina como base condujo a una mezcla del aldehído **118** y su epímero en α, en una relación 3:1 y un rendimiento del 72%. El empleo de una base más voluminosa, como la etildiisopropilamina, y la elaboración de la reacción con ácido clorhídrico acuoso frío y tampón fosfato⁶⁶ evitó la epimerización, con lo que se obtuvo el aldehído **118** como único producto de reacción, con un rendimiento del 80% tras la purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice.

Esquema 40. Preparación del aldehído **118**

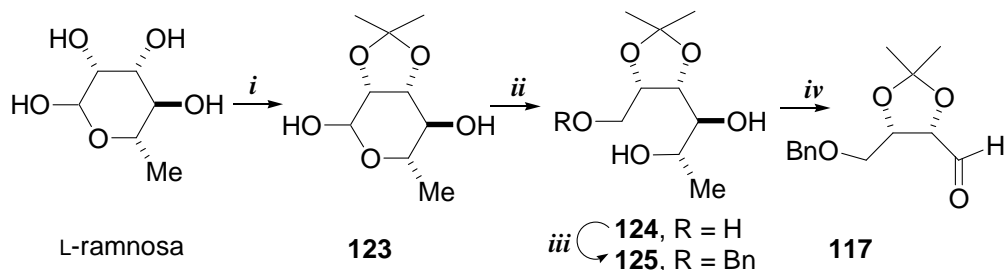


La preparación de la 4-*O*-bencil-2,3-*O*-isopropilidén-L-eritrosa **117** se llevó a cabo a partir de la L-ramnosa. De este modo, la protección de los grupos hidroxilo como acetónido y la posterior reducción de **123** con borohidruro sódico a temperatura ambiente, condujo en moderado rendimiento (48%) al triol **124**. Tras la reacción del triol con hidruro sódico y bromuro de bencilo, la purificación del crudo de reacción mediante cromatografía sobre gel de sílice, permitió el aislamiento del diol monobencilado **125** con un rendimiento del 55%. Finalmente, la oxidación de **125** con peryodato sódico condujo al aldehído **117** con un 68% de rendimiento, tras la purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice, similar al descrito en la bibliografía.⁶⁷

⁶⁵ Barret, A. G. M.; Lebold, S. A. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3853.

⁶⁶ Dondoni, A.; Perrone, D. *Synthesis* **1997**, 527.

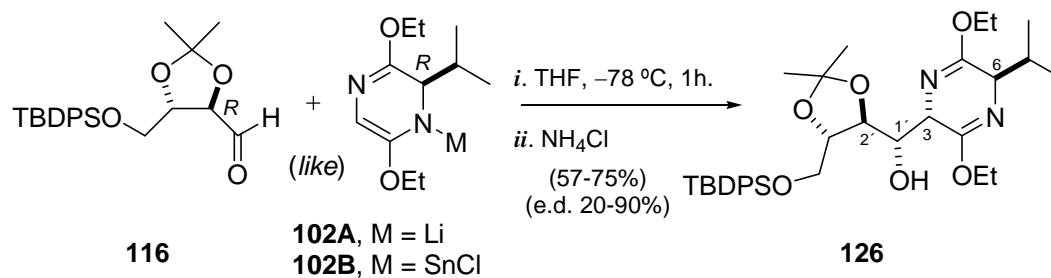
⁶⁷ Munier, P.; Krusinski, A.; Picq, D.; Anker, D. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 1229.

Esquema 41. Preparación del aldehído **117** a partir de la L-ramnosa

i. DMP, acetona, H^+ , CH_2Cl_2 , ta, 8 h, 96%. *ii.* NaBH_4 , H_2O , ta, 2 h, 48%. *iii.* BnBr , NaH , DMF, -50 a 0°C , 4 h, 55%. *iv.* NaIO_4 / gel de sílice, H_2O , CH_2Cl_2 , ta, 6 h, 68%.

4A2. Resultados obtenidos en las reacciones de adición sobre los aldehídos

Las reacciones de adición del azaenolato derivado de (–)-**102** sobre el aldehído **116**, derivado de L-treosa, se abordaron en primer lugar. Inicialmente se estudió la reactividad del azaenolato de litio que, aunque puede resultar menos selectivo, se prepara con mayor facilidad. De este modo, se llevó a cabo la adición de una disolución del aldehído **116**, recién destilado, sobre un ligero exceso (1,2 equivalentes) del azaenolato de litio **102A** disuelto en tetrahidrofurano y enfriado a -78°C . Transcurrida 1 hora, la reacción se detuvo mediante la adición de una disolución saturada de cloruro amónico. Tras la filtración del crudo de reacción a través de una pequeña columna de gel de sílice para separar el exceso de (–)-**102**, se obtuvo una mezcla que contenía el aducto deseado **126** y otros dos productos secundarios, con un rendimiento aproximado del 57%. El análisis del espectro de RMN de ^1H del crudo de reacción permitió estimar una relación 3:1:1 para el aducto **126** y los dos productos secundarios.

Esquema 42. Adición de los azaenolatos **102A,B** sobre el aldehído **116**

El aducto **126** se separó del resto de los productos secundarios mediante cromatografía sobre gel de sílice utilizando una mezcla de AcOEt y hexanos (1:9) como eluyente. La asignación de una configuración 3,6-*trans* para el aducto mayoritario se fundamenta en el valor observado para la constante de acoplamiento entre los protones H3 y H6. De esta forma, en el espectro de RMN de ^1H de la bislactima **126**, la señal correspondiente al protón en la posición 6 aparece como un triplete, con un desplazamiento de 3,98 ppm y una constante de acoplamiento $^5J_{\text{H-3/H-6}}$ de 3,9 hercios que, de acuerdo con los resultados descritos por Schöllkopf, es típica de las bislactimas con una configuración *trans*.⁶⁸ La asignación de la configuración relativa 3,1'-*sin*-1',2'-*anti* para **126** se fundamenta en su transformación, de manera eficiente, en la 1-desoxi-D-galactonojirimicina, para la que se obtuvieron datos espectroscópicos concordantes con los descritos en la bibliografía, tal y como se describe en el apartado 5A de esta memoria.

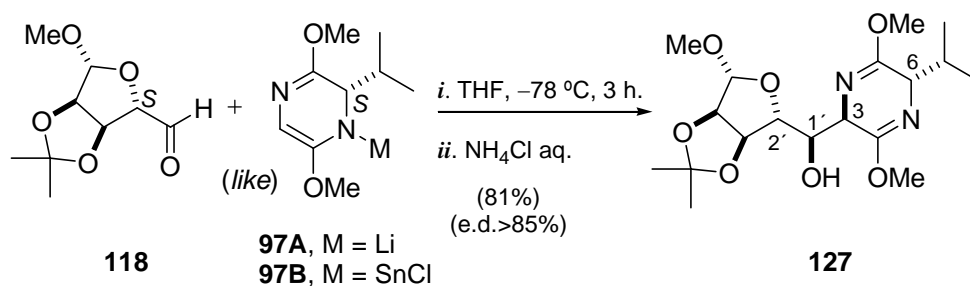
Como consecuencia del moderado rendimiento con que transcurrió la reacción aldólica del azaenolato de litio **102A** y en base a los buenos resultados descritos por Kobayashi y col.³⁸ en procesos análogos mediante el empleo de azaenolatos de estaño (véanse los antecedentes, pág. 46), se ensayó la reacción del azaenolato **102B** con el aldehído **116**. De este modo, tras el tratamiento de una disolución del azaenolato de litio **102A**, en tetrahidrofurano a baja temperatura, con una cantidad equimolar de cloruro de estaño(II) durante una hora, la reacción con el aldehído **116** transcurrió de manera rápida y limpia. Tras la filtración del crudo de reacción a través de gel de sílice, se obtuvo una mezcla de reacción con un rendimiento del 79%, recuperándose además un 20% del aldehído y el exceso de (-)-**102**, sin que mostrara disminución de su actividad óptica. El análisis del espectro de RMN de ^1H de la mezcla de reacción reveló la presencia de **126** y un segundo producto de adición, constatando una alta inducción asimétrica en la formación de los nuevos centros quirales. Así, mediante la integración de los pares de dobletes correspondientes a las absorciones de los grupos isopropilo se estimó una relación 20:1 entre **126** y el aducto secundario. Por tanto, mediante el empleo del azaenolato de estaño(II) se alcanzó la preparación del aducto deseado, con una configuración 3,6-*trans*-3,1'-*sin*-1',2'-*anti*, con un exceso diastereomérico del 90% y con un rendimiento del 75%.

⁶⁸ Busch, K.; Groth, U. M.; Kühnle, W.; Schöllkopf, U. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 5607.

³⁸ Kobayashi, S.; Furuta, T.; Hayashi, T.; Nishijima, M.; Hanada, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 908.

Tal y como se propuso en los objetivos de este trabajo, con el fin de acceder a los aminoaldoles precusores de polihidroxi-perhidroazepinas del tipo **18**, se llevó a cabo la adición de una disolución del aldehído **118**, derivado de D-ribosa, sobre un exceso (1,3 equivalentes) del azaenolato de litio **97A**, derivado de *ciclo*-[L-Val-Gly], disuelto en tetrahidrofurano a baja temperatura. Tras la agitación de la mezcla durante 3 h, la reacción se detuvo mediante la adición de una disolución saturada de cloruro amónico. La filtración del crudo de reacción a través de una pequeña columna de gel de sílice, permitió la recuperación del éter de bislactima utilizado en exceso, sin disminución de su actividad óptica. La realización del espectro de RMN de ^1H del crudo permitió constatar una alta inducción asimétrica en el proceso de adición aldólica revelando la formación del aducto mayoritario **127** con un exceso diastereomérico superior al 85%. Tras la purificación del crudo de reacción mediante cromatografía sobre gel de sílice, el aducto mayoritario se aisló con un rendimiento del 81%. Cuando el aldehído **118** se adiciona sobre el azaenolato de estaño(II) **97B**, obtenido por transmetalación del azaenolato de litio con cloruro de estaño(II), se obtiene el aducto mayoritario **127** con el mismo rendimiento y selectividad. El espectro de RMN de ^1H de **127** presenta un triplete centrado a 4,03 ppm, que corresponde a la absorción del protón enlazado al carbono que soporta el grupo isopropilo en el anillo de pirazina. Dicho triplete presenta una constante de acoplamiento a cinco enlaces con el protón H3 de 3,6 Hz, que es típica para una disposición *trans* de los sustituyentes del anillo de pirazina. Por analogía con el curso estereoquímico de las adiciones aldólicas de éteres de bislactima y α,β -dialcoialdehídos con configuraciones complementarias (*like*), se asume una configuración 3,1'-*sin*-1',2'-*anti* para el aducto **127**, que permanece pendiente de su confirmación experimental.

Esquema 43. Adición de los azaenolatos **97A,B** sobre el aldehído **118**

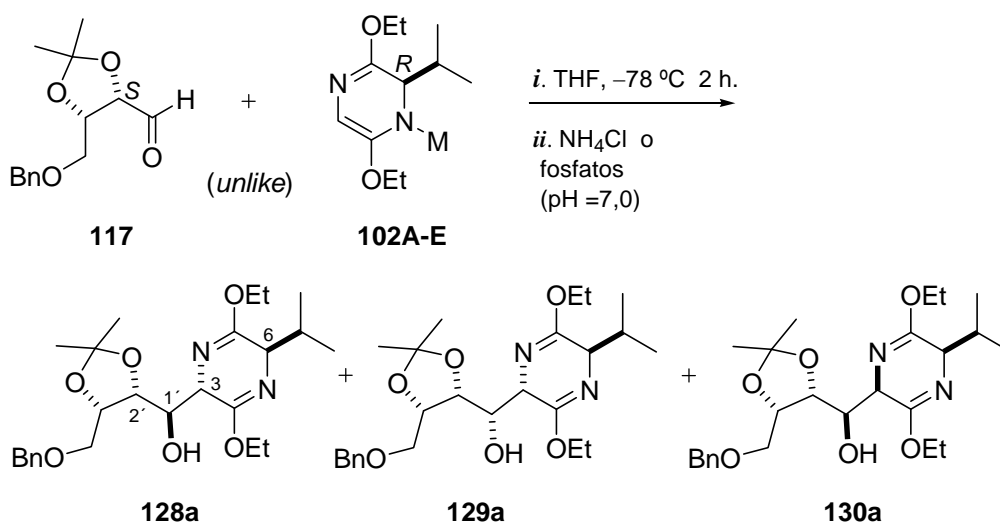


A continuación se analizó la utilidad de las reacciones aldólicas entre la 4-*O*-bencil-2,3-*O*-isopropilidén-L-eritrosa (**117**) y azaenolatos derivados del éter de bislactima (–)-**102**, de configuración no complementaria, para la preparación de intermedios en la síntesis de iminoazúcares.

Schöllkopf y Kobayashi han estudiado los procesos de adición de azaenolatos derivados de éteres de bislactima sobre aldehídos con configuraciones no complementarias. Aunque el curso estereoquímico de estas reacciones depende considerablemente del contraíón del azaenolato, el empleo de azaenolatos de Ti(IV), Sn(II) o Zn(II) hace que el resultado de la adición esté determinado por la tendencia diastereofacial *sin* del éter de bislactima y permite la obtención de los aductos (*trans,sin,sin*) con excelente diastereoselectividad.

Sobre esta base, y con el fin de acceder a aminoaldoles con configuración 3,6-*trans*-3,1'-*sin*-1',2'-*sin* precursores de la 1-desoxi-D-gulonojirimicina, se abordó el estudio de las reacciones entre el derivado de la L-eritrosa **117** y diversos azaenolatos derivados del éter de bislactima (–)-**102**, que se resume en la tabla 3.

Esquema 44. Adiciones aldólicas de los azaenolatos **102A-E** sobre el derivado de L-eritrosa **117**



102: A, M = Li; B, M = SnCl; C, M = Ti(NEt₂)₃; D, M = MgBr; E, M = ZnCl

Las reacciones se llevaron a cabo de manera similar a la descrita previamente, mediante la adición, gota a gota, de una disolución en tetrahidrofurano del aldehído **117** sobre la disolución del azaenolato derivado del éter (–)-**102** en el mismo disolvente, enfriada a –78 °C. La reacción con 1 equivalente del azaenolato de litio **102A** se detuvo, transcurridas 2 horas, mediante la adición de una disolución saturada de cloruro amónico. La elaboración del crudo y su purificación mediante cromatografía en gel de sílice condujo a una mezcla de tres aductos **128a/129a/130a** con un rendimiento del 60%. La integración de los pares de dobletes correspondientes a las absorciones de los grupos isopropilo en el espectro de RMN de ¹H de la mezcla permitió estimar una relación 4,7:3,7:1,6 entre los aductos **128a/129a/130a**.

Tras la separación de los diastereoisómeros mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, el análisis de los espectros de RMN de ¹H permitió la asignación de su configuración relativa entre las posiciones 3 y 6. A los dos isómeros mayoritarios, **128a** y **129a**, se les asignó una configuración 3,6-*trans*, dado que en sus espectros de RMN de ¹H las absorciones correspondientes a H-6, que presentan desplazamientos de 3,91 y 3,95 ppm, aparecen como tripletes con constantes de acoplamiento de 3,5 y 3,3 hercios, respectivamente, típicas para los éteres de bislactimas *trans*. Al isómero minoritario, **130a**, se le asignó una configuración 3,6-*cis*, dado que la absorción correspondiente a H-6, que presenta un desplazamiento de 3,63 ppm, aparece como un doblete, con constantes de acoplamiento de 9,8 y 5,7 hercios, que son típicas para los éteres de bislactima *cis*.

La asignación de las configuraciones relativas para las posiciones 1' y 2' de los aductos **128a** y **129a** se fundamenta en su transformación, de manera eficiente, en los iminoazúcares 1-desoxi-D-alonojirimicina y 1-desoxi-D-gulonojirimicina, respectivamente, para los que se obtuvieron datos espectroscópicos concordantes con los descritos en la bibliografía, tal y como se describe en el apartado 5C de esta memoria. Por tanto, la configuración del aducto mayoritario, **128a**, se establece como 3,6-*trans*-3,1'-*anti*-1',2'-*anti* y la del aducto secundario, **129a**, como 3,6-*trans*-3,1'-*sin*-1',2'-*sin*. La configuración 3,6-*cis*-3,1'-*sin*-1',2'-*anti* para el aducto minoritario **130a** se asignó sobre la base de su transformación en el intermedio sintético (+)-**156**, enantiómero de (–)-**156**, que se empleó con éxito en la preparación de la 1-desoxi-D-talonojirimicina, tal y como se describe en el apartado 5C.

Los azaenolatos de estaño, de titanio, de magnesio y de cinc, **102B**, **102C**, **102D** y **102E**, respectivamente, se prepararon mediante tratamiento del azaenolato de litio **102A**, disuelto en tetrahidrofurano a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, con cloruro de estaño(II), clorotris(dietilamido)titanio(IV), bromuro de dietil éter magnesio o cloruro de cinc(II), durante una hora, a la misma temperatura. Sorprendentemente, la reacción del aldehído **117** con uno o dos equivalentes del azaenolato de estaño **102B** originó también mezclas de los tres aductos **128a/129a/130a**, con un rendimiento combinado del 65% y con un pequeño aumento de la estereoselectividad. Así, en el RMN de ^1H de la mezcla de aductos, se determinó un ligero incremento en la proporción del aducto mayoritario (*trans,anti,anti*)-**128a** sobre el (*trans,sin,sin*)-**129a** y una ligera disminución en la proporción del aducto (*cis,sin,anti*)-**130a** (entradas 2 y 3 de la tabla 3). Las reacciones con los azaenolatos de titanio, de magnesio y de cinc **102C-E** también originaron mezclas de los aductos **128a/129a/130a** en proporciones similares a las obtenidas con el azaenolato de litio. Tan solo cabe destacar un considerable descenso del rendimiento de la reacción cuando se utilizó el azaenolato de cinc.

Tabla 3. Selectividades y rendimientos de las reacciones aldólicas de los azaenolatos **102A-E** sobre el aldehído **117**, derivado de la L-eritrosa

Entrada	Azaenolato	Aditivo	(equiv.)	Rto. (%)	128a/129a/130a
1	102A	-	-	60	4,7:3,7:1,6
2	102B	SnCl ₂	1,0	65	5,7:3,8:0,5
3	102B	SnCl ₂	2,0	65	6,5:3,2:0,3
4	102C	Ti(NEt ₂) ₃ Cl	1,0	60	6,4:2,7:0,9
5	102D	MgBr ₂ .OEt ₂	2,0	60	6,4:2,2:1,4
6	102E	ZnCl ₂	2,0	14	4,6:2,8:2,6

Estos resultados difieren de manera muy marcada con los previamente obtenidos por Kobayashi para las adiciones de los mismos azaenolatos sobre otros α,β -*sin*-dialcoxialdehídos de configuración no complementaria³⁸. Así, la baja estereoselectividad y la formación mayoritaria del aducto (*trans,anti,anti*)-**128a** en la reacción de **102B** y **102E** con **117** contrasta con la formación altamente selectiva de los correspondientes aductos (*trans,sin,sin*) descrita por Kobayashi.

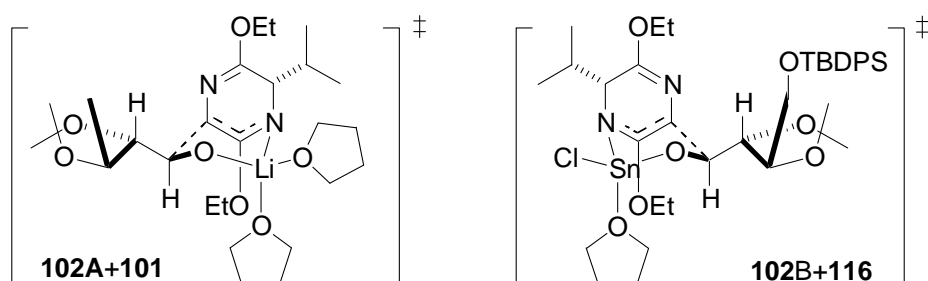
³⁸ Kobayashi, S.; Furuta, T.; Hayashi, T.; Nishijima, M.; Hanada, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 908.

En lugar de un control del curso estereoquímico por parte del azaenolato **102B,E** en nuestro caso parece que se impone la preferencia diastereofacial *anti* del aldehído **117** que, probablemente, se encuentre reforzada por la presencia del grupo benciloximetilo en disposición *cis* en la posición β . A pesar del moderado control de la configuración relativa ejercido por el aldehído, la influencia del azaenolato quiral determina la configuración *trans*, observada en los dos aductos mayoritarios **128a** y **129a**.

Estereoselectividad de la adición aldólica

La adición aldólica del azaenolato de estaño **102B** sobre el aldehído **116**, derivado de la L-treosa, da lugar a la formación mayoritaria del aducto **126**. La formación estereoselectiva de este aducto, con configuración 3,6-*trans*-3,1'-*sin*-1',2'-*anti*, en las adiciones aldólicas del 1,3-dioxolano-4-carboxaldehído **116**, con configuración *trans*, es concordante con el curso estereoquímico descrito por Schöllkopf y col. para explicar la formación selectiva de aductos (*trans, sin*) en las reacciones aldólicas de los azaenolatos derivados de éteres de bislactima. Por analogía con los estudios teóricos previos realizados para racionalizar el curso estereoquímico de la adición del azaenolato de litio **102A** sobre 1,3-dioxolanocarboxaldehídos con configuración *trans* (véase los Antecedentes, página 45), es de esperar que la reacción entre el azaenolato de estaño **102B** y el 1,3-dioxolanocarboxaldehído **116** implique la coordinación inicial del oxígeno del grupo carbonilo con el átomo de estaño para originar un complejo intermedio, cuya reorganización a través de estructuras de transición competitivas de seis miembros tipo silla, dé lugar a los correspondientes aldolatos. Se considera que las estructuras de transición más estables están caracterizadas por una conformación no-Anh del aldehído, tal y como se muestra en la figura 13.

Figura 13



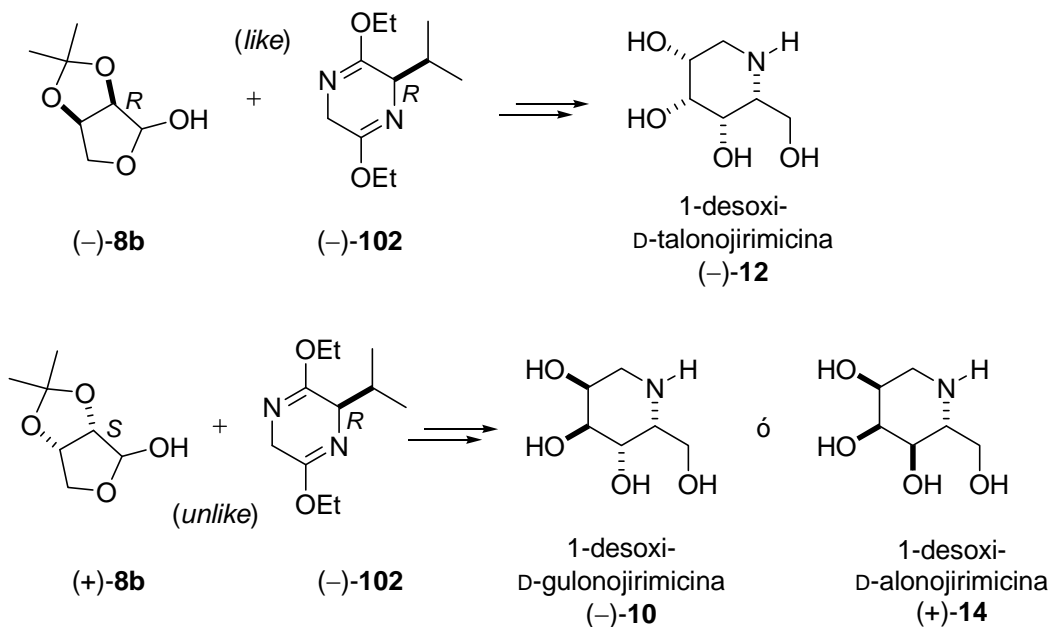
4B. Reacciones de adición aldólica de azaenolatos derivados de éteres de bislactima de Schöllkopf sobre lactoles derivados de la D- y L-eritrosa

Aunque los estudios sobre los procesos de adición de reactivos organometálicos sobre lactoles que se recogen en la bibliografía son poco numerosos, en algunos casos se ha observado que este tipo de reacciones transcurren con mayor estereoselectividad que las adiciones sobre los alcoxialdehídos análogos.⁶⁹ Por otra parte, la utilización de lactoles hace innecesarias las etapas de protección y desprotección del grupo hidroxilo implicado en el enlace hemiacetalico, lo que incrementa la eficiencia de las síntesis que emplean lactoles en lugar de alcoxialdehídos como precursores.

Por todo ello nos pareció de gran interés abordar el estudio de la adición de los azaenolatos derivados del éter de bislactima (–)-**102** sobre los lactoles derivados de la D- y la L-eritrosa, (–)-**8b** y (+)-**8b**, con los que forman parejas de configuración complementaria y no complementaria, respectivamente, atendiendo a la combinación de los modelos de Zimmerman-Traxler y Felkin-Anh. Dicho estudio, además de constituir el primer análisis del curso estereoquímico de los procesos de adición de nucleófilos quirales sobre lactoles también quirales, podría conducir a la preparación estereoselectiva de aminoaldoles precursores de iminoazúcares de interés. En concreto, la reacción de (–)-**102** y (–)-**8b**, que potencialmente constituyen una pareja complementaria (con topología relativa *like*), podría originar de manera estereoselectiva el aducto (*trans,sin,anti*), precursor de la 1-desoxi-D-talonojirimicina (–)-**12**. Por su parte, en la reacción de (–)-**102** y (+)-**8b**, que deberían constituir una pareja de reactivos no complementaria (con topología relativa *unlike*), podrían obtenerse selectivamente los aductos (*trans,sin,sin*) o (*trans,anti,anti*), precursores de la 1-desoxi-D-gulonojirimicina (–)-**10** y la 1-desoxi-D-alonojirimicina (+)-**14**, respectivamente, dependiendo de que el azaenolato (–)-**102** ó el lactol (+)-**8b** determinen el curso estereoquímico mediante la imposición de sus respectivas tendencias diastereofaciales, *sin* y *anti*.

⁶⁹ Berque, I.; Le Ménez, P.; Razon, P.; Mahuteau, J.; Férezou, J.-P.; Pancrazi, A.; Ardisson, J.; Brion, J.-D. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 373.

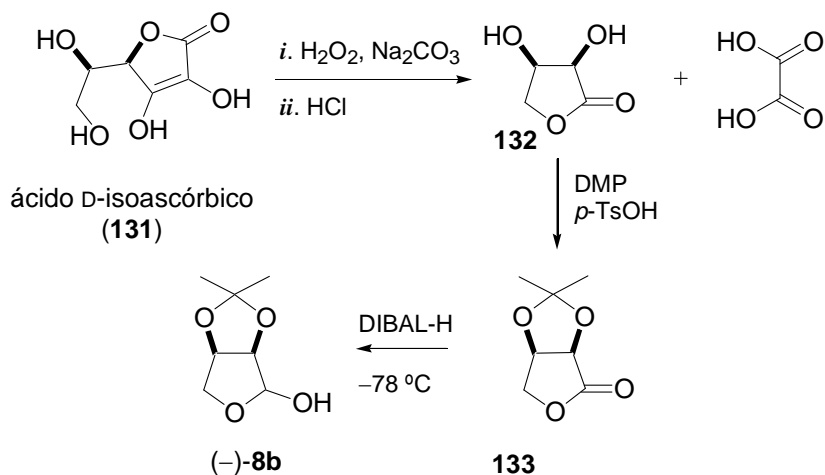
Esquema 45



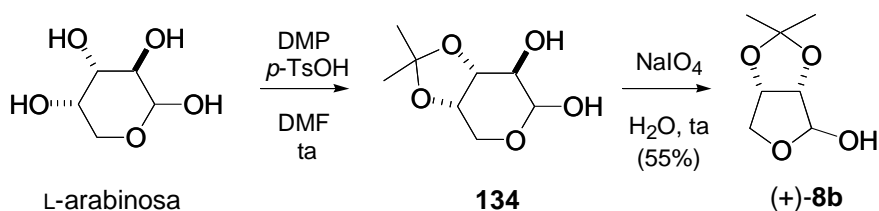
4B1. Preparación de los lactoles precursores

Con la intención de estudiar las reacciones de adición planteadas, se prepararon los lactoles precursores, **(+)-8b** y **(-)-8b**, siguiendo los procedimientos descritos en la bibliografía. La 2,3-*O*-isopropilidén-D-eritrosa (**(-)-8b**) se sintetizó a partir del ácido D-isoascórbico (**131**).⁷⁰ De esta forma, la oxidación del ácido **131** con peróxido de hidrógeno en medio alcalino, seguida de un tratamiento ácido condujo a una mezcla de la lactona **132** y el ácido oxálico. El tratamiento posterior de esta lactona con 2,2-dimetoxipropano y ácido *p*-toluensulfónico originó el dioxolano **133**, con un rendimiento del 76%. Finalmente, la reducción de **133** con hidruro de diisobutilaluminio en cloruro de metileno a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ proporcionó, con un 94% de rendimiento, el lactol derivado de la D-eritrosa **(-)-8b**.

⁷⁰ Cohen, N.; Banner, B. L.; Laurenzano, A. J.; Carozza, L. *Org. Synth., Coll. Vol. VII* **1990**, 297.

Esquema 46. Preparación del lactol (-)-**8b**

La síntesis del lactol (+)-**8b**, derivado de la L-eritrosa, se llevó a cabo a partir de la L-arabinosa, siguiendo el procedimiento de Thompson y col.⁷¹ En primer lugar, el tratamiento de la L-arabinosa con 2,2-dimetoxipropano en medio ácido, condujo a la formación del acetónido **134**. A continuación, la oxidación con peryodato sódico originó, en moderado rendimiento (55%), el lactol (+)-**8b**.

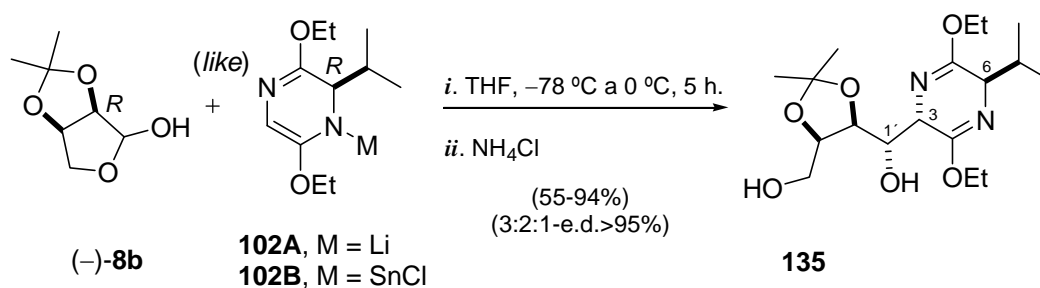
Esquema 47. Obtención del lactol (+)-**8b** a partir de la L-arabinosa

⁷¹ Thompson, D. K.; Hubert, C. N.; Wightman, R. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 18, 3827.

4B2. Resultados obtenidos en las reacciones de adición sobre los lactoles

En primer lugar se estudió el comportamiento de la pareja constituida por el azaenolato derivado del éter de bislactima (–)-**102** y el lactol (–)-**8b**, derivado de la D-eritrosa, de configuración potencialmente complementaria. La reacción se llevó a cabo mediante la adición, gota a gota, de una disolución de (–)-**8b** en tetrahidrofurano sobre una disolución de 3 equivalentes del azaenolato de litio **102A** en el mismo disolvente y enfriada a –78 °C. Terminada la adición, se continuó con la agitación de la mezcla mientras se aumentaba la temperatura de manera gradual, hasta alcanzar los 0 °C. Transcurridas 5 horas la reacción se detuvo mediante la adición de una disolución saturada de cloruro amónico. La elaboración del crudo de reacción y su filtración a través de una pequeña columna de gel de sílice permitió la recuperación del exceso de (–)-**102** sin merma de su actividad óptica, y condujo, además, al aislamiento de la fracción de productos de adición con un rendimiento del 55%. El análisis de RMN de ¹H de dicha fracción reveló la presencia de tres productos de adición para los que se estimó una relación 3:2:1 mediante la integración de los pares de dobletes correspondientes a las absorciones de los grupos isopropilo.

Esquema 48



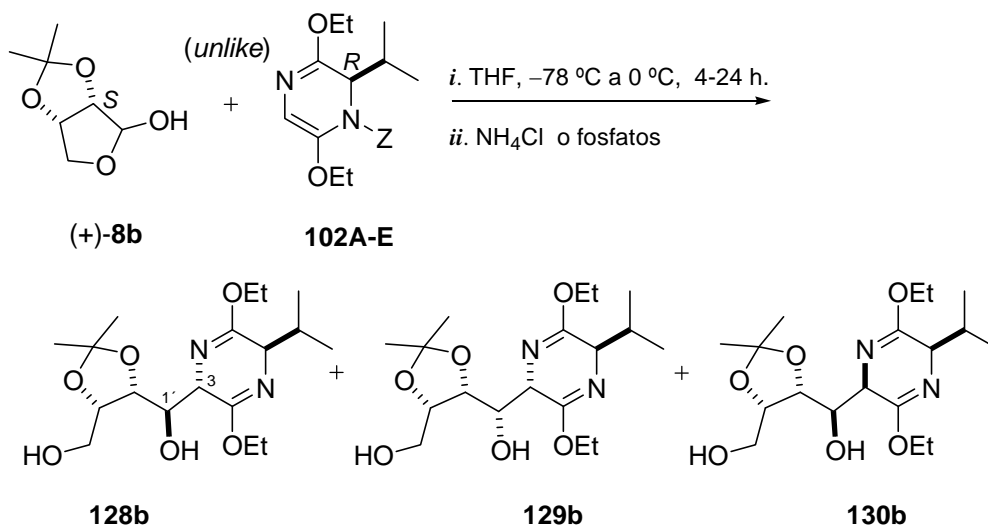
En base al incremento de la estereoselectividad previamente observado en las adiciones a los aldehídos **116** y **117** cuando se empleaba estaño(II), en lugar de litio, como contraíón del azaenolato derivado de (–)-**102**, a continuación se ensayó el comportamiento del azaenolato de estaño **102B** frente al lactol (–)-**8b**. La reacción con el azaenolato de estaño se llevó a cabo siguiendo el procedimiento

anteriormente descrito para el azaenolato **102A**. En este caso, tras la elaboración y la separación del exceso de (-)-**102** se obtuvo una fracción de productos de adición con un rendimiento del 94%. El análisis del RMN de ^1H de dicha fracción reveló la presencia de un único producto de adición, para el que se asignó una configuración relativa 3,6-*trans*, en base a la presencia de un triplete a 3,97 ppm, correspondiente a la absorción de H-6, con una constante de acoplamiento de 3,9 hercios, que es característica de las bislactimas *trans*. La asignación de una configuración relativa 3,1'-*sin*-1',2'-*anti* para **135**, el único producto obtenido en la adición de **102B** a (-)-**8b**, se fundamenta en su transformación eficiente en la 1-desoxi-D-talonojirimicina (tal y como se describe en el apartado 5C de esta memoria), y resulta concordante con el curso estereoquímico previamente determinado para todas las reacciones aldólicas de éteres de bislactima y α -alcoxialdehídos de configuración complementaria.

A continuación se estudió el comportamiento de la pareja no complementaria, constituida por los azaenolatos derivados de (-)-**102** y el lactol (+)-**8b**, derivado de la L-eritrosa. Los resultados más sobresalientes de este estudio se recogen en la tabla 4.

Las adiciones de (-)-**102** sobre el lactol (+)-**8b** se llevaron a cabo de manera análoga a la ya descrita para el caso del lactol (-)-**8b**, aunque los procesos se detuvieron a 0 °C, transcurridas 4-24 horas de reacción, mediante la adición de una disolución saturada de cloruro amónico, o, en algunos casos, de bicarbonato sódico o de tampón de fosfatos (con pH = 7). La utilización del azaenolato de litio **102A**, generado mediante el tratamiento de (-)-**102** con *n*-butil-litio o con exceso de diisopropilamido de litio condujo a la formación de dos productos de adición, **128b** y **129b**, que se aislaron con un rendimiento conjunto próximo al 60% y para los que se estimó una relación 6,2:3,7 mediante la integración del RMN de ^1H de la mezcla. La presencia de un exceso de cloruro de litio durante la reacción del azaenolato de litio **102A** con el lactol (-)-**8b** originó los mismos aductos, con un rendimiento similar y una selectividad ligeramente menor.

Esquema 49. Adiciones aldólicas de los azaenolatos **102A-E** sobre el lactol (+)-**8b**



102: A, Z = Li; B, Z = SnCl; C, Z = Ti(NEt₂)₃; D, Z = Ti(OⁱPr)₃; E, Z = MgBr; F, Z = ZnCl

Sin embargo, cuando se añadió una disolución en tetrahidrofurano del lactol (+)-**8b** y 6 equivalentes de cloruro de estaño(II) sobre el azaenolato de litio **102A**, la reacción de adición transcurrió con mayor estereoselectividad y condujo al aislamiento de la mezcla de **128b** y **129b**, con un rendimiento del 71% y en una relación 8,7:1,3. De manera análoga a la observada en las adiciones sobre los aldehídos **116** y **117**, las reacciones del lactol (+)-**8b** con el azaenolato de estaño **102B** transcurrieron con mejor rendimiento y selectividad que con el azaenolato de litio **102A**. Así, mediante la utilización de 3 equivalentes de **102B** generados por tratamiento de 3 equivalentes del azaenolato de litio **102A** con 6 equivalentes de cloruro de estaño(II) en tetrahidrofurano a -78 °C durante 1 hora de manera previa a la adición del lactol (+)-**8b**, se obtuvo una fracción de aductos con un rendimiento del 89%, conteniendo los compuestos **128b** y **129b** en una relación 9,1:0,9.

En la reacción del lactol (+)-**8b** con el azaenolato de titanio **102C** se obtuvieron mezclas de productos de adición con rendimientos superiores al 70%. En este caso, tras el análisis de los correspondientes espectros de RMN de ¹H se

constató que la composición de la fracción de aductos dependía de la naturaleza de los ligandos coordinados al metal. Así, cuando se empleó cloruro de triisopropoxotitanio(IV) para la transmetalación del azaenolato de litio, la adición sobre (+)-**8b** condujo a una mezcla de **128b** y **129b**, en una proporción similar a la obtenida con el azaenolato de litio. Sin embargo, tras el tratamiento del azaenolato de litio con una disolución del cloruro de tris(dietilamido)titanio(IV), la reacción con el lactol (+)-**8b** originó la mezcla de los aductos **128b** y **129b** en proporción inversa, 3,0:7,0.

Por su parte, la reacción de adición del azaenolato de magnesio **102D** sobre el lactol (+)-**8b** condujo al aislamiento de una mezcla de los productos de adición, con un rendimiento del 70%. En este caso se obtuvieron los aductos **128b** y **129b** de manera minoritaria y acompañados de **130b**, en una proporción 3,3:0,6:6,1. Finalmente, no se observó ningún progreso de la reacción cuando se utilizó el azaenolato de cinc **102E**, a pesar de permitir que la mezcla de reacción alcanzase la temperatura ambiente.

Tabla 4. Selectividades y rendimientos de las reacciones aldólicas de los éteres de bislactima **102A-G** sobre el lactol (+)-**8b**

Entrada	Azaenolato	Base	Aditivo	(equiv.) ^a	Rto. (%)	128b/129b/130b
1	102A	<i>n</i> -BuLi	-	-	52	6,2:3,8:0,0
2	102A	LDA	-	(10,0)	62	6,3:3,7:0,0
3	102A	<i>n</i> -BuLi	LiCl	(9,0)	57	5,5:4,5:0,0
4	102A	<i>n</i> -BuLi	SnCl ₂	(6,0)	71	8,7:1,3:0,0
5	102B	<i>n</i> -BuLi	SnCl ₂	(3,0)	78	7,7:0,3:2,0
6	102B	<i>n</i> -BuLi	SnCl ₂	(6,0)	89	9,1:0,9:0,0
7	102C	<i>n</i> -BuLi	Ti(<i>Oi</i> Pr) ₃ Cl	(3,0)	78	6,6:3,3:0,1
8	102C	<i>n</i> -BuLi	Ti(NEt ₂) ₃ Cl	(3,0)	70	3,0:7,0:0,0
9	102D	<i>n</i> -BuLi	MgBr ₂ .OEt ₂	(3,0)	70	3,3:0,6:6,1
10	102E	<i>n</i> -BuLi	ZnCl ₂	(6,0)	-	- :- :-
11	102F	P ₄ <i>t</i> -Bu	-	(3,0)	-	- :- :-
12	102G	<i>n</i> -BuLi	TMSCl/SnCl ₄	(1,0)	-	- :- :-

^aEquivalentes respecto al lactol (+)-**8b**

Tras la separación de los aductos **128b** y **129b** mediante cromatografía sobre gel de sílice, el análisis de sus espectros de RMN de ^1H permitió asignarles una configuración relativa 3,6-*trans*, en base a la presencia de la absorción correspondiente a H-6 como un triplete con un desplazamiento próximo a los 3,9 ppm y una constante de acoplamiento con H-3 de 3,4 hercios, que es característica de los éteres de bislactima *trans*. La asignación de la configuración relativa 3,1'-*anti*-1',2'-*anti* para **128b** y 3,1'-*sin*-1',2'-*sin* para **129b** se fundamenta en su transformación eficiente en los iminoazúcares 1-desoxi-D-alonojirimicina y 1-desoxi-D-gulonojirimicina, respectivamente (véase el apartado 5C). Por su parte, la asignación de la configuración 3,6-*cis*-3,1'-*sin*-1',2'-*anti* para el aducto **130b**, obtenido de manera mayoritaria en la reacción del azaenolato de magnesio con (+)-**8b**, se fundamenta en su transformación en el intermedio sintético (+)-**156**, enantiómero del empleado para la preparación de la 1-desoxi-D-talonojirimicina.

Los resultados obtenidos en las adiciones de los azaenolatos **102A-D** sobre el lactol (+)-**8b** no complementario indican que, de manera diferente a la observada en las adiciones sobre el aldehído análogo **117**, el resultado estereoquímico del proceso depende en gran medida de la naturaleza del metal empleado como contraión del azaenolato. Así, cuando se utilizan los azaenolatos de litio y estaño se obtiene de manera mayoritaria el aducto (*trans,anti,anti*). Por tanto, en este caso, el curso estereoquímico de la adición parece determinado por la preferencia diastereofacial *anti* del lactol, que se impone a la selectividad *sin* que es característica de los éteres de bislactima. Además, la preferencia *anti* parece ser mayor en el lactol (+)-**8b** que en su aldehído análogo **117**, pues el aducto (*trans,anti,anti*) se obtiene con un exceso diastereomérico superior al 80% a partir del lactol, en lugar del 31% con que se obtiene a partir del aldehído en el mejor de los casos. Cuando se emplean azaenolatos de titanio, el curso estereoquímico de la adición al lactol (+)-**8b** puede modificarse mediante la modulación de la naturaleza de los ligandos unidos al metal. Mientras que el azaenolato de triisopropoxotitanio(IV) produce el mismo resultado que el azaenolato de litio, cuando se utiliza tris(dietilamido)titanio(IV) como contraión la tendencia diastereofacial del azaenolato logra imponerse a la del lactol no complementario, y se obtiene mayoritariamente el aducto (*trans,sin,sin*). Resulta más sorprendente todavía la formación mayoritaria del aducto (*cis,sin,anti*) en la

reacción del lactol (+)-**8b** con el azaenolato de magnesio. De hecho, no se ha encontrado ningún precedente bibliográfico en donde se describa la formación selectiva de aductos *cis* en las reacciones aldólicas de los éteres de bislactima. Tan solo se ha descrito la formación selectiva de éteres de bislactima *cis* en la protonación de azaenolatos de potasio derivados de *ciclo*-[L-Val-Ala] con ácido acético.⁷²

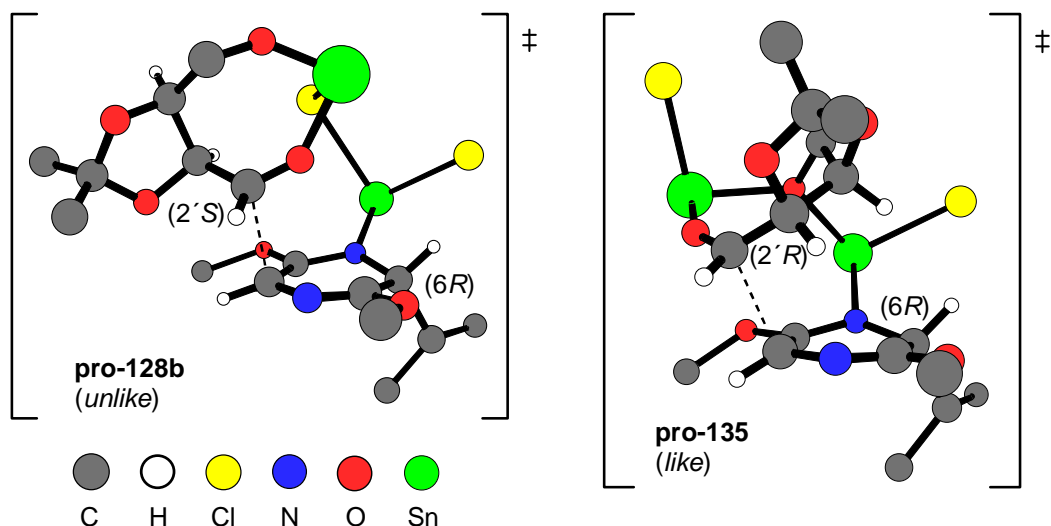
Considerando que en la adición de los azaenolatos de litio, estaño(II), magnesio y triisopropoxotitanio(IV) al lactol (+)-**8b** el transcurso de la reacción a través de estados de transición tipo Zimmerman-Traxler determinaba la formación mayoritaria de aductos distintos del (*trans, sin, sin*), nos planteamos la utilización de azaenolatos de contraíón no metálico, que pudiesen reaccionar a través de estados de transición “abiertos”, produciendo un resultado estereoquímico diferente. Desafortunadamente, la reacción de (-)-**102** con (+)-**8b**, en presencia de una base de Schwesinger (el fosfaceno ^tBuP₄) y utilizando tetrahidrofurano como disolvente no progresó en absoluto. Tampoco se observó reacción del lactol (+)-**8b** con el azaenolato de trimetilsililo, generado mediante el tratamiento de **102A** con cloruro de trimetilsililo.

La estereoselectividad observada en los procesos de adición del azaenolato de estaño **102B** sobre los lactoles (+)-**8b** y (-)-**8b** puede racionalizarse mediante una extensión del modelo propuesto por Berkessel para explicar el resultado estereoquímico de las reacciones de magnesianos sobre la 2,3-*O*-isopropilidén-L-eritrosa (véase el apartado 3A1, en la página 55). Así, en presencia de un exceso del azaenolato, inicialmente debe tener lugar la desprotonación de los lactoles, para originar los correspondientes alcoxialdehídos. Entre las múltiples geometrías accesibles a este tipo de intermedios, aquellas en donde el átomo de estaño se encuentre coordinado al oxígeno del grupo carbonilo presentarán una mayor reactividad frente a la adición del nucleófilo.

72 Hünig, S.; Klamzer, N.; Wenner, H. *Chem. Ber.* **1994**, *127*,165.

Los resultados preliminares del cálculo (al nivel de teoría HF/LANL2DZ)⁷³ indican que, tanto para la pareja de reacción azaenolato/lactol ajustada como para la desajustada, los estados de transición son de naturaleza cíclica. Sin embargo, en ninguno de los dos casos las geometrías de mayor estabilidad son del tipo Zimmerman-Traxler, sino que presentan un anillo de ocho miembros en el que participan los átomos de estaño procedentes del azaenolato y del alcóxido. Mientras que en el estado de transición **pro-135**, correspondiente a la pareja ajustada, los dos átomos de estaño se encuentran coordinados al átomo de oxígeno del alcóxido y el aldehído adopta una conformación Felkin-Anh, en el estado de transición **pro-128b**, localizado para la pareja desajustada, los dos átomos de estaño se coordinan a un mismo átomo de cloro, y el aldehído adopta una conformación no-Anh. Estos estados de transición, que explican la formación de los aductos mayoritarios, resultan 6 kcal/mol más estables que los que conducen a los restantes diastereosómeros.

Figura 14. Estados de transición optimizados al nivel HF/LANL2DZ para las reacciones de **102B** con (+)-**8b** y (-)-**8b**. Se omiten los átomos de hidrógeno, excepto en los centros quirales y proquirales, para una mayor claridad.



⁷³ LANL2DZ combina el conjunto base de Dunning y Huzinaga (D95V) para los átomos del primer período y el potencial nuclear efectivo de Hay y Wadt para los restantes átomos. Véanse: (a) Dunning, T. H.; Hay, P. J. en *Modern Theoretical Chemistry*, Schaefer III, H. F. Ed.; Plenum: New York 1976; vol 3, pág 1, y (b) Hay, P. J.; Wadt, W. R. *J. Chem. Phys.* **1985**, 270, 284 y 299.

5. Síntesis de iminoazúcares a partir de aminoaldoles derivados de éteres de bislactima y de treosa, ribosa y eritrosa

Una vez aislados los aminoaldoles **126**, **127**, **128-130a,b** y **135** derivados de éteres de bislactima y de L-treosa, D-ribosa y D- y L-eritrosa, se estudió su transformación en los iminoazúcares derivados de D-galactosa, D-alosa, D-gulosa, D- y L-talosa o en azepinas polihidroxiladas. Para alcanzar la ciclación de los aductos se siguieron tres estrategias: en la primera se utilizó la transformación del hidroxilo primario en un buen grupo saliente, para alcanzar la ciclación mediante una sustitución nucleófila intramolecular. En la segunda se empleó el aminoaldehído generado en la hidrólisis del aducto para llevar a cabo la ciclación mediante una aminación reductora intramolecular. Finalmente, en la tercera estrategia, se realizó una oxidación regioselectiva del hidroxilo primario de los aminoaldoles, seguida de una ciclación mediante una aminación reductora intramolecular.

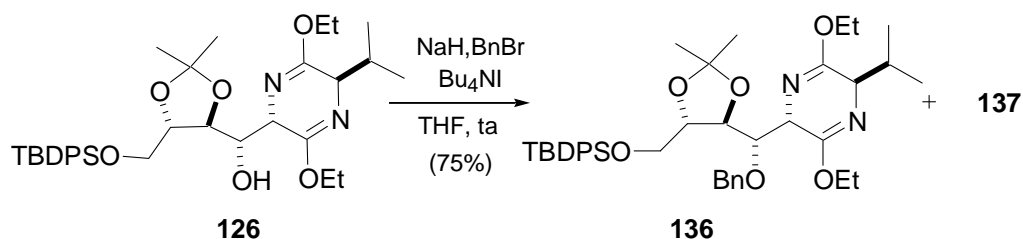
5A. Transformación del aminoaldol **126, derivado de L-treosa, en la 1-desoxi-D-galactonojirimicina y en su ácido pipecólico derivado**

Una vez aislado el intermedio **126**, resultado de la adición del azaenolato de estaño del éter de bislactima de Schöllkopf (–)-**102** sobre el aldehído **116**, derivado de L-treosa, con el esqueleto carbonado completo y la configuración característica de los compuestos derivados de D-galactosa, se llevó a cabo su conversión en el correspondiente iminoazúcar. Para ello se utilizó una secuencia sintética que requería la protección del grupo hidroxilo secundario, la transformación del hidroxilo primario en un buen grupo saliente, la separación del auxiliar quiral, una sustitución nucleófila intramolecular, la reducción del éster carboxílico y la eliminación de los grupos protectores empleados durante la síntesis.

Para la protección del grupo hidroxilo secundario se optó por la formación de un éter bencílico. La elección de este grupo protector se basa en su estabilidad en las condiciones requeridas para las etapas intermedias y en su fácil desprotección mediante una hidrogenación catalítica. En primer lugar, se

ensayaron las bencilaciones en tetrahidrofurano, usando como bases diisopropilamido de litio o hidruro sódico. De este modo, se llevó a cabo la adición de una disolución del aminoaldol **126**, en tetrahidrofurano, sobre un ligero exceso (1,2 equivalentes) de diisopropilamido de litio, también en tetrahidrofurano, a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Transcurrida 1 hora, se añadieron 1,4 equivalentes de bromuro de bencilo a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se permitió que la temperatura subiese, de forma gradual, hasta alcanzar la temperatura ambiente. Tras la elaboración, la purificación del crudo de reacción, mediante cromatografía sobre gel de sílice, condujo únicamente a la recuperación del 82% del producto de partida empleado.

Esquema 50. Bencilación del aducto **126**

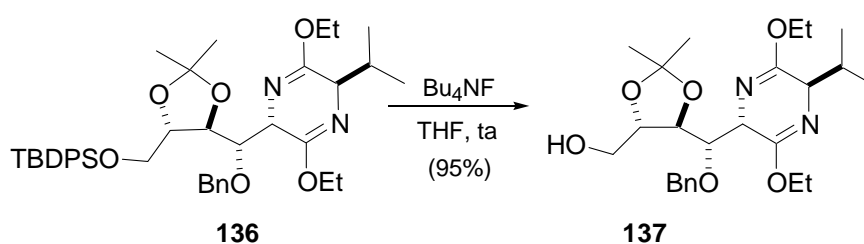


Sin embargo, cuando la bencilación se llevó a cabo con hidruro sódico como base, en tetrahidrofurano a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, se obtuvo el producto bencilado con un 21% de rendimiento. El empleo de dimetilformamida seca, en lugar de tetrahidrofurano, condujo a una disminución del rendimiento de la bencilación, a pesar de duplicarse el tiempo de reacción. Cuando la reacción se llevó a cabo en cloruro de metileno seco, con tres equivalentes de bromuro de bencilo y en presencia de óxido de plata y cantidades catalíticas de yoduro potásico se alcanzó un rendimiento del 63% en el aducto bencilado **136**. Finalmente, los mejores resultados en la reacción de **126** con el bromuro de bencilo se obtuvieron en tetrahidrofurano a temperatura ambiente con hidruro sódico y en presencia de cantidades catalíticas de yoduro de tetrabutilamonio. Después de 24 horas de reacción a temperatura ambiente, la elaboración y purificación del crudo de reacción permitió la recuperación de un 12% del aducto **126** y el aislamiento del aducto bencilado **136** y un producto secundario **137**, con rendimientos del 75 y del 9%, respectivamente.

Tabla 5. Reacciones de bencilación del aducto **126**

Entrada	Reactivos	Disolvente	t (h)	126 (%)	136 (%)
1	LDA	THF	24	82	-
2	NaH	THF	15	30	21
3	NaH	DMF	24	59	9
4	Ag ₂ O, KI	CH ₂ Cl ₂	96	8	63
5	NaH, NBu ₄ I	THF	24	12	75

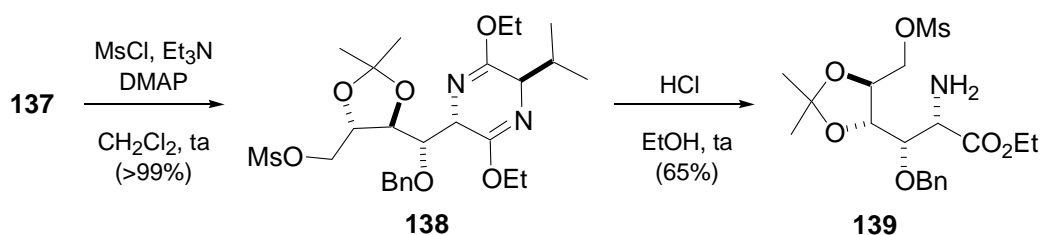
Al comparar los espectros de RMN de ¹H del aducto bencilado **136** y del compuesto **137**, se comprobó la ausencia, en este último, del singlete correspondiente a la absorción de los protones del grupo *tert*-butilo enlazado al silicio, que en el espectro de RMN de ¹H de **136** aparece centrado a 1,05 ppm. Además, las señales correspondientes a los protones aromáticos integraban únicamente por cinco protones, frente a los quince que caracterizan al aducto bencilado **136**. Estas observaciones indican la pérdida del grupo *tert*-butildifenilsililo, lo que permitió identificar al compuesto **137** como el aducto bencilado con el grupo hidroxilo primario desprotegido, que constituye el siguiente intermedio en la síntesis de la 1-desoxigalactonojirimicina.

Esquema 51. Desprotección del grupo hidroxilo primario del aducto bencilado **136**

Con el fin de conseguir la desprotección y la mesilación en un único paso, se trató el aducto bencilado **136** con fluoruro de cesio y cloruro de mesilo en tetrahidrofurano. Después de 24 horas de agitación a temperatura ambiente, se recuperó el producto de partida de forma casi cuantitativa y no se aisló nada del producto mesilado. Por ello, se llevó a cabo la desprotección selectiva del éter de

silicio mediante el tratamiento del aducto **136** con fluoruro de tetrabutilamonio, en tetrahidrofurano, que originó el alcohol **137** con excelente rendimiento. El posterior tratamiento del alcohol **137** con cloruro de mesilo y trietilamina, en presencia de 4-dimetilaminopiridina como base auxiliar, permitió obtener el derivado mesilado **138** de forma cuantitativa.

Esquema 52. Funcionalización del hidroxilo primario e hidrólisis del anillo de pirazina

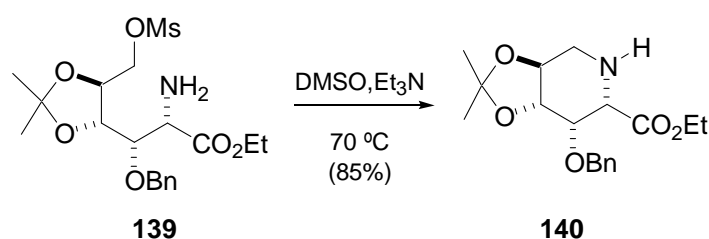


La siguiente etapa en la secuencia sintética consiste en la hidrólisis en medio ácido del anillo de pirazina (en presencia del isopropilidénacetil) para obtener el correspondiente aminoéster. Dado que el aislamiento de dicho aminoéster requiere, en general, una elaboración en medio básico, se esperaba que también tuviese lugar, simultáneamente, su ciclación. Sin embargo, el tratamiento del aducto mesilado **138** con una mezcla 1:2 de ácido clorhídrico 0,25 M y etanol, y la elaboración en medio básico de la reacción condujo al aminoéster **139** acompañado únicamente por producto de partida que quedó sin reaccionar. Cuando la reacción de hidrólisis se dejó evolucionar durante 9, 20 y 35 horas, en las condiciones descritas, se obtuvo el aminoéster **139** con un rendimiento del 65, 50 y 44%, y se recuperó un 34, 17 ó 0% del producto de partida, respectivamente. Por tanto, si se permite que la reacción de hidrólisis transcurra durante 9 h, y se reutiliza el producto de partida recuperado en las mismas condiciones de reacción, puede alcanzarse un rendimiento combinado del 87%.

Para la reacción de ciclación del aminoéster **139** se utilizó, en primer lugar, tetrahidrofurano como disolvente y un equivalente de trietilamina como base auxiliar. Tras la agitación de la mezcla durante 14 horas a temperatura ambiente, no se observó la presencia de ningún producto de reacción mediante

cromatografía en capa fina. Dado que a temperatura ambiente la reacción no evolucionó, a continuación se calentó a ebullición. Tras 6 horas en estas condiciones, la eliminación del disolvente y la purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice permitieron la separación del producto de partida y el aislamiento del producto **140** con un rendimiento del 6%.

Esquema 53. Ciclación del aminoéster **139**



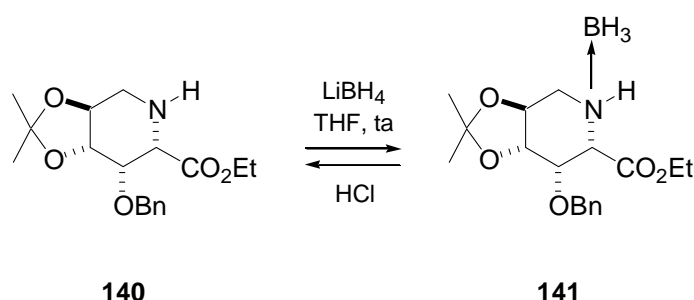
Para incrementar el rendimiento de la ciclación, se utilizó un disolvente de mayor polaridad. De esta forma, el calentamiento del aminoéster en dimetilformamida a 65 °C en presencia de trietilamina durante 2 horas, condujo al intermedio cíclico **140** con un 60% de rendimiento. Un incremento en la temperatura de reacción y una disminución del tiempo empleado no se tradujo en un mejor rendimiento. Finalmente, los mejores resultados se obtuvieron calentando el aminoéster **139** con trietilamina en dimetilsulfóxido a 70 °C durante 2 horas, que permitió el aislamiento del producto ciclado **140** con un rendimiento del 85%.

Tabla 6. Condiciones de ciclación del aminoéster **139**

Entradas	Disolvente	T (°C)	t (h)	140 (%)
1	THF	ta	14	-
2	THF	66	6	6
3	DMF	120	1	45
4	DMF	65	2	60
5	DMSO	70	2	85

Una vez obtenida la piperidina **140**, se requería la reducción del éster carboxílico y la eliminación de los grupos protectores para alcanzar el iminoazúcar de interés. Inicialmente se ensayó la reducción empleando borohidruro de litio en tetrahidrofurano a temperatura ambiente. Después de la purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice se aisló un producto mayoritario **141** con un rendimiento del 71%. Tras la realización del espectro de RMN de ^{13}C , la señal correspondiente al carbono secundario enlazado al átomo de nitrógeno se encontró desplazada (7,9 ppm) a campo más bajo respecto a la misma señal de la piperidina **140**. Asimismo, se observó un desplazamiento de 5,8 ppm, también a campo más bajo, de un carbono terciario. Por otra parte, el tratamiento del producto **141** con ácido clorhídrico 0,25 M, durante 24 horas, originó la piperidina de partida **140**.⁷⁴ Este hecho, junto con el resto de los datos espectroscópicos obtenidos para el producto de reacción **141** y los precedentes bibliográficos existentes⁷⁵, indicaban la formación de un borano del tipo **141**.

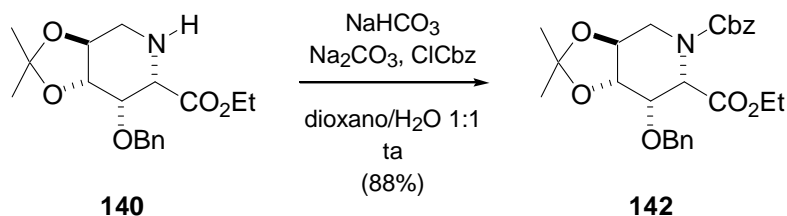
Esquema 54. Reducción de la piperidina **140**



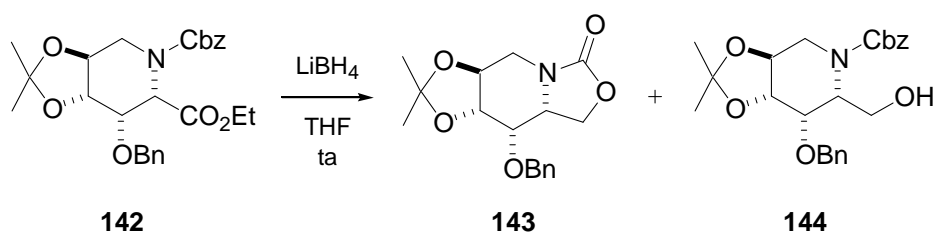
Por tanto, para evitar la complejación del boro con el grupo amino, éste se protegió como bencilcarbamato. Así, el tratamiento de la piperidina **140** con cloroformiato de bencilo en medio básico, condujo en alto rendimiento (88%) al carbamato **142**.

⁷⁴ Dent III, W. H.; Erickson, W. R.; Fields, S. C.; Parker, M. H.; Tromiczak, E. G. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1249.

⁷⁵ Bruce, I.; Fleet, G. W. J.; Cenci di Bello, I.; Winchester, B. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 10191.

Esquema 55.

A continuación, la reducción de **142** con borohidruro de litio, bajo las mismas condiciones de reacción y purificación descritas anteriormente, permitió el aislamiento de dos compuestos, el carbamato cíclico **143** y el alcohol **144**, con rendimientos del 44 y del 17%, respectivamente.

Esquema 56. Reducción de la piperidina 142

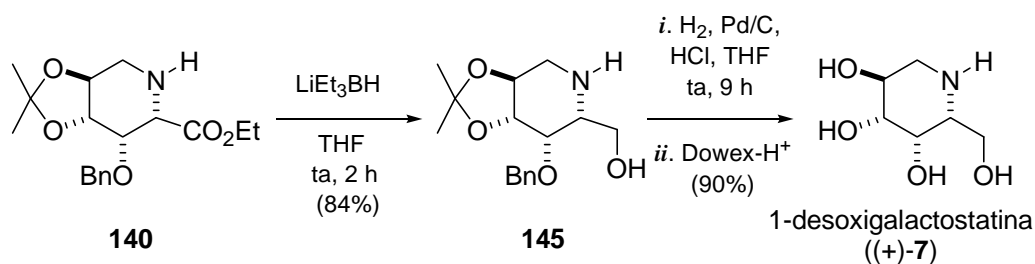
Como consecuencia de estos resultados se ensayó la reducción del éster carboxílico de la piperidina **140** con otro reductor, el trietilborohidruro de litio, que había sido empleado con éxito en la reducción de otros ésteres del ácido piperídico con el grupo amino libre.⁷⁶ La utilización de este agente reductor permitió obtener el alcohol **145** en buen rendimiento (84%), evitando así la etapa de protección del grupo amino. Finalmente, la desprotección simultánea de los grupos benciloxi e isopropilidénacetil mediante una hidrogenación catalítica en medio ácido permitió, tras la filtración por una resina de intercambio iónico y la cromatografía en fase inversa, el aislamiento, con un 90% de rendimiento, de la 1-desoxigalactostatina (**7**).⁷⁷ La rotación óptica así como los datos de RMN de ¹H y

76 Véase, por ejemplo: Shilvock, J. P.; Wheatley, J. R.; Davis, B.; Nash, R. J.; Griffiths, R. C.; Jones, M. G.; Müller, M.; Crook, S.; Watkin, D. J.; Smith, C.; Besra, G. S.; Brennan, P. J.; Fleet, G. W. J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8569.

77 Ruiz, M.; Ruanova, T. M.; Ojea, V.; Quintela, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2021.

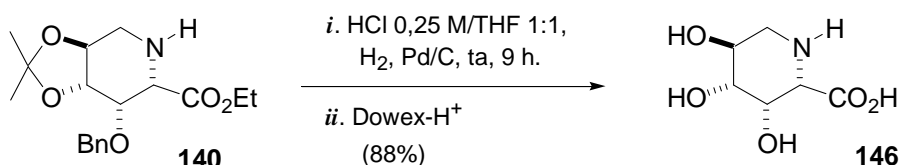
de ^{13}C , obtenidos para la 1-desoxigalactostatina concuerdan con los disponibles en la bibliografía.⁷⁸

Esquema 57. Obtención de la 1-desoxigalactostatina (**7**)



El iminoácido **146**, un análogo del ácido galacturónico con un alto poder de inhibición de γ -galactosidasas y galacturonasas,⁷⁹ se obtuvo también fácilmente a partir de la piperidina **140**. De este modo, bajo las mismas condiciones empleadas para la desprotección del alcohol **145**, el intermedio **140** dio lugar al ácido piperólico **146**, que se aisló con un excelente rendimiento (88%) tras la filtración en una columna de intercambio iónico, seguida de cromatografía en fase inversa.

Esquema 58. Obtención del iminoácido **146**



Por tanto, en este trabajo se ha alcanzado la síntesis de la 1-desoxigalactostatina ((+)-**7**) y del iminoácido **146**, en ocho y siete etapas, a partir de los precursores derivados de glicina, L-valina y ácido D-tartárico, con un rendimiento global del 23 y del 27%, respectivamente.

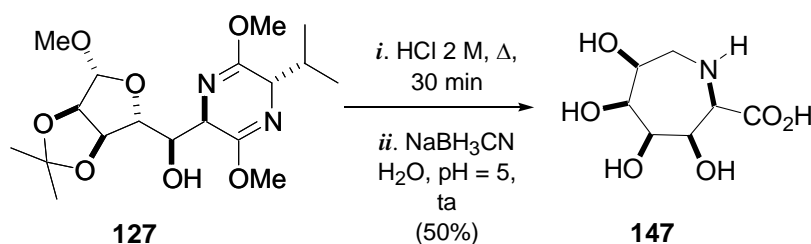
78 (a) Heiker, F.-R.; Schueller, A. M. *Carbohydr. Res.* **1990**, *203*, 314. (b) Bernotas, R. C.; Pezzonno, M. A.; Ganem, B. *Carbohydr. Res.* **1987**, *167*, 305. (c) Paulsen, H.; Hayauchi, Y.; Sinnwell, V. *Chem. Ber.* **1980**, *113*, 2601.

79 Tong, M. K.; Blumenthal, E. M.; Ganem, B. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1683. Otros ácidos trihidroxipiperólicos han mostrado actividades biológicas importantes: Di Bello, I. C.; Dorling, P.; Fellows, L.; Winchester, B. *FEBS Lett.* **1984**, *176*, 61.

5B. Transformación del aducto **127**, derivado de D-ribosa, en una polihidroxiperhidroazepina

A continuación se estudió la transformación del aminoaldol **127**, obtenido mediante la adición aldólica del azaenolato **97A** sobre el aldehído **118**, derivado de la D-ribosa, en una polihidroxiperhidroazepina. Inicialmente se pensó en realizar de manera simultánea la hidrólisis del glicósido y del anillo de bislactima de **127**, para generar un aminoaldehído que podría ciclar mediante una aminación reductora intramolecular. Así, con el fin de conseguir la hidrólisis y la ciclación “in situ”, el aducto **127** se trató con ácido clorhídrico bajo atmósfera de hidrógeno y en presencia de paladio sobre carbón durante 3 días. Tras la filtración mediante cromatografía en fase inversa se obtuvo una mezcla de productos que no se llegó a identificar. Puesto que no se consiguió la hidrólisis y ciclación simultánea, se ensayó el proceso en dos etapas. Para alcanzar la hidrólisis, el aducto **127** se trató con ácido clorhídrico 2 M a ebullición durante media hora. Tras eliminar el disolvente, el residuo se disolvió en agua y se neutralizó con acetato sódico. A continuación, tras la adición de cinco equivalentes de cianoborohidruro sódico y ácido acético glacial hasta ajustar el medio de reacción a pH = 5, se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 24 horas. Tras la eliminación del disolvente y la filtración del crudo de reacción a través de una resina de intercambio iónico, el residuo se purificó mediante cromatografía en fase inversa, lo que condujo al aislamiento de la polihidroxiperhidroazepina **147** con un rendimiento del 50%.

Esquema 59. Ciclación del aducto **127**

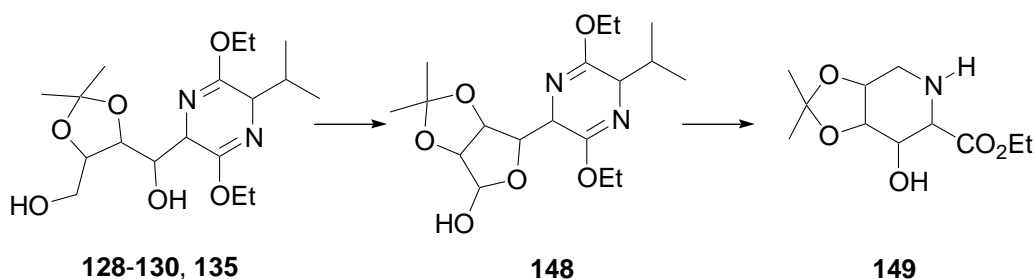


Para alcanzar la preparación del correspondiente iminociclitol, objetivo sintético de este trabajo, se requiere la reducción del grupo carboxilo. Desafortunadamente, tras el calentamiento a ebullición de una disolución del polihidroxi aminoácido **147** en HMDS en medio ácido durante 12 horas, la posterior adición del trietilborohidruro de litio no condujo al producto de reacción esperado sino que, se recuperó el 82% del producto de partida empleado.

5C. Transformación de los aminoaldoles **128**, **129**, **130** y **135**, derivados de L- y D-eritrosa, en los iminoazúcares 1-desoxi-D-alonojirimicina, 1-desoxi-D-gulonojirimicina y 1-desoxi-L- y 1-desoxi-D-talonojirimicina

Tal y como se propuso en los objetivos de esta memoria, para la transformación de los productos de la adición aldólica del éter de bislactima (–)-**102** sobre los lactoles (–)-**8b** y (+)-**8b** en los correspondientes iminoazúcares de 6 miembros, se planteó una secuencia de reacciones que evitase las etapas de protección y desprotección de los grupos hidroxilo, con la intención de incrementar la eficiencia de la síntesis. Para ello se recurrió a la oxidación selectiva y parcial del grupo hidroxilo primario presente en los aminoaldoles **128**, **129**, **130**, y **135**, para obtener los correspondientes γ -lactoles, del tipo **148**. A continuación, la hidrólisis del éter de bislactima hace posible la ciclación mediante una aminación reductora intramolecular. Finalmente, la reducción del éster carboxílico de los pipecolatos **149** y la eliminación del isopropilidéncetal completa la síntesis de los iminoazúcares de interés.

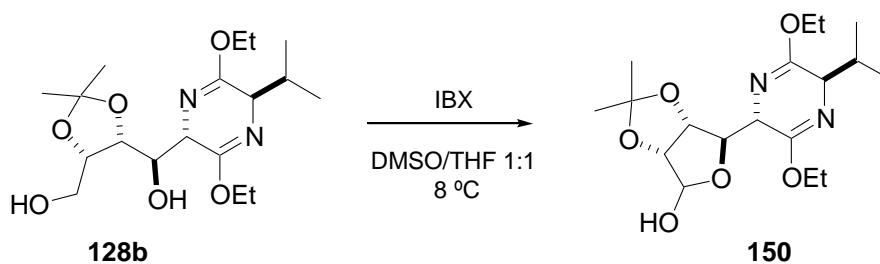
Esquema 60



Con la intención de incrementar la cantidad de material disponible para la síntesis de los iminoazúcares, se recurrió a la desbencilación de los aductos **128a**, **129a** y **130a** obtenidos por reacción del éter de bislactima (–)-**102** con el aldehído **117**, derivado de la L-eritrosa. Las reacciones de desbencilación, que se llevaron a cabo mediante la hidrogenación de los aductos precursores en tetrahidrofurano, a temperatura ambiente y presión atmosférica, utilizando paladio sobre carbón como catalizador, transcurrieron de manera cuantitativa.

Para la oxidación parcial y selectiva del grupo hidroxilo primario de los aminoaldoles **128b**, **129b**, **130b** y **135** se utilizó ácido yodoxibenzoico (IBX). La elección de este reactivo se fundamenta en su fácil preparación, lo sencillas que resultan sus condiciones de utilización⁸⁰, y los buenos resultados descritos por Corey en la oxidación de 1,4-dioles a los correspondientes γ -lactoles.⁸¹ El tratamiento del aminoaldol **128b** en las condiciones de Corey, con 1,2 equivalentes del ácido yodoxibenzoico en dimetilsulfóxido a temperatura ambiente durante 2 horas, condujo a una mezcla del lactol deseado, **150**, y del producto de partida, que se aislaron con rendimientos del 30 y 35%, respectivamente.

Esquema 61



Con la utilización de tres equivalentes del reactivo oxidante en una mezcla 1:1 de dimetilsulfóxido y tetrahidrofurano como disolvente se incrementó el rendimiento en el lactol hasta el 61%, pero a costa de reducir el producto de

80 (a) Frigerio, M.; Santagostino, M.; Sputore, S. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4537. (b) Frigerio, M.; Santagostino, M.; Sputore, S.; Palmisano, G. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7272.

81 Corey, E. J.; Palani, A. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3485.

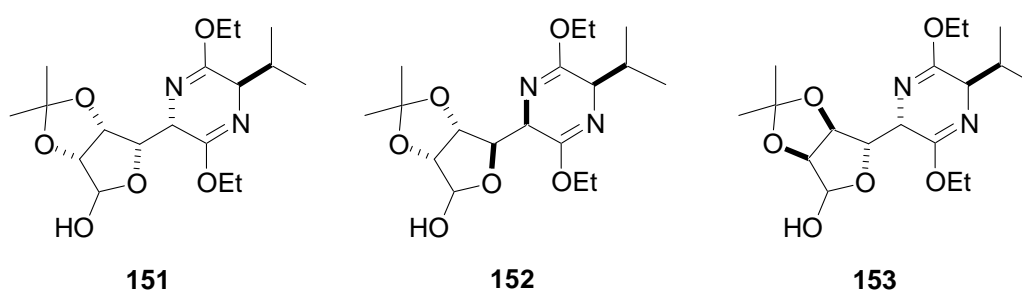
partida recuperado hasta el 15%. Finalmente, cuando la reacción de oxidación se llevó a cabo con 1,2 equivalentes del oxidante, en la mezcla dimetilsulfóxido/tetrahidrofurano, a 8 °C durante 23 horas, se mantuvo la conversión al γ -lactol y se pudo recuperar un 31% del producto de partida. Así, mediante la reutilización del aminoaldol recuperado en las mismas condiciones puede alcanzarse un rendimiento combinado del 82% en la reacción de oxidación de **128b**.

Tabla 7. Condiciones para la oxidación del aducto **128b**

Entradas	IBX	T (°C)	t (h)	150 (%)	128b (%)	Rto _{comb} (%)
1	1,2	ta	2	30	35	40
2	1,2	8	7	41	41	58
3	1,2	8	23	62	31	82
4	3	ta	3	61	15	70

De manera análoga a la descrita para el aminoaldol **128b**, la oxidación de los aductos **129b**, **130b** y **135**, con ácido yodoxibenzoico en una mezcla de dimetilsulfóxido/tetrahidrofurano a 8 °C, permitió obtener los correspondientes γ -lactoles, **151**, **152** y **153**, con rendimientos comprendidos entre el 84 y el 89% tras la reutilización del producto de partida recuperado.

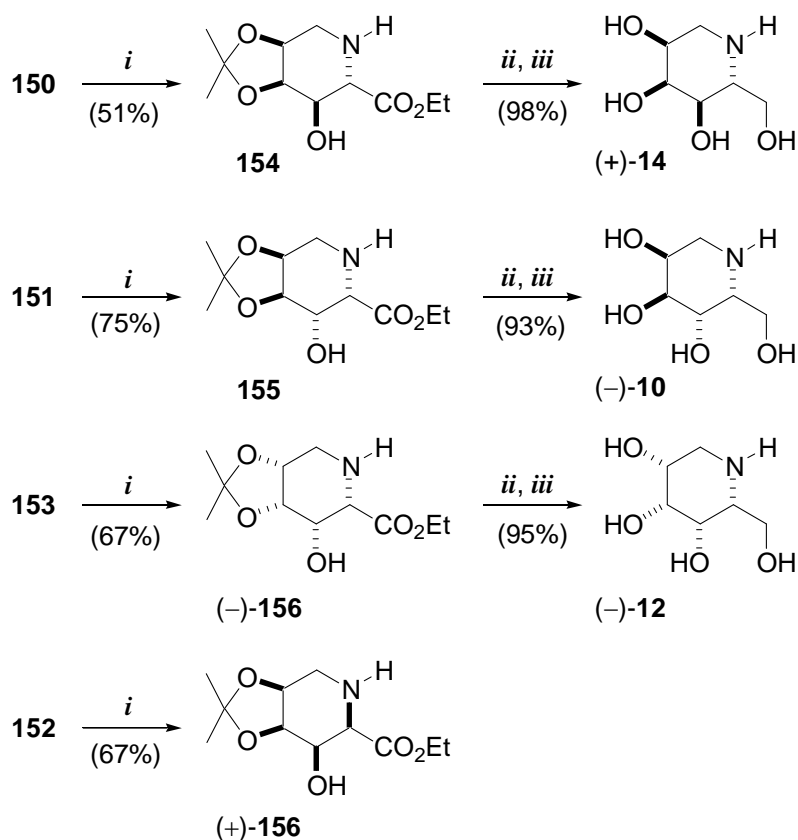
Figura 15



La hidrólisis del éter de bislactima de los γ -lactoles **150-153** y la ciclación de los correspondientes δ -amino- γ -lactoles mediante una aminación reductora intramolecular se llevó a cabo en una sola etapa. Así, la agitación de sendas

disoluciones de los lactoles **150**, **151**, **152** y **153**, en una mezcla 1:2 de ácido clorhídrico 0,25 M y etanol, bajo atmósfera de hidrógeno, en presencia de paladio sobre carbón, durante 3 horas, condujo al aislamiento de los correspondientes pipercolatos **154**, **155**, (+)-**156** y (-)-**156**, con rendimientos comprendidos entre el 51 y el 75%, tras la purificación mediante cromatografía sobre fase inversa.

Esquema 62



i. HCl 0.25 M / EtOH (1:2), H₂, Pd/C, ta, 3 h. *ii.* LiEt₃BH, THF, ta, 5 h. *iii.* Dowex-H⁺.

Finalmente, la reducción de los pipercolatos **154**, **155** y (-)-**156** con trietilborohidruro de litio, en tetrahydrofurano a temperatura ambiente, y la hidrólisis del isopropilidénacetel, mediante la filtración de los crudos de la reducción a través de una resina de intercambio iónico, condujo al aislamiento de los correspondientes iminoazúcares con rendimientos comprendidos entre 93 y el

98%,⁸² tras la purificación mediante cromatografía en fase inversa. Los datos espectroscópicos y las rotaciones ópticas obtenidos para los iminoazúcares 1-desoxi-D-alonojirimicina⁸³, 1-desoxi-D-gulonojirimicina⁸⁴ y 1-desoxi-D-talonojirimicina⁸⁵ coinciden con los descritos previamente en la bibliografía.

La síntesis de la 1-desoxi-D-alonojirimicina, la 1-desoxi-D-gulonojirimicina y la 1-desoxi-D-talonojirimicina, realizadas en cuatro etapas y con rendimientos del 33, 31 y 39%, respectivamente, a partir de L- y D-treosa, ponen de manifiesto la eficacia de la combinación de un precursor derivado de carbohidratos y un equivalente quiral de glicina en la preparación diastereoselectiva de alcaloides polihidroxilados.

82 (a) Ruiz, M.; Ojea, V.; Quintela, J. M. *Synlett* **1999**, 204. (b) Ruiz, M.; Ojea, V.; Ruanova, T. M.; Quintela, J. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 795.

83 (a) Altenbach, H.-J.; Himmeldirk, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 1077. (b) Asano, N.; Oseki, K.; Kizu, H.; Matsui, K. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 3701.

84 Hankaas, M. H.; O'Doherty, G. A. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 401 y ref. allí citadas.

85 Liu, K. K.-C.; Kajimoto, T.; Chen, L.; Zhong, Z.; Ichikawa, Y.; Wong, C.-H. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6280.

General

Los reactivos utilizados en la síntesis se adquirieron de Aldrich o Fluka y se utilizaron sin purificaciones posteriores. El éter de bislactima derivado de *ciclo*-[D-Val-Gly] se preparó, previamente a la realización de este trabajo, en los laboratorios de Investigación Preclínica de la empresa Novartis Pharma AG en Basilea. El éter de bislactima derivado de *ciclo*-[L-Val-Gly] se adquirió de Merck. Los aldehídos **116**^{63,64}, **118**⁶⁵ y **117**⁶⁷, y los lactoles (-)-**8b**⁷⁰ y (+)-**8b**⁷¹ se prepararon siguiendo los procedimientos descritos en la bibliografía. El clorotris(dietilamido)titanio(IV) se preparó según el método de Reetz.⁸⁶ El ácido 2-yodoxibenzoico (IBX) se preparó siguiendo el procedimiento de Frigerio y col.⁸⁰ Las reacciones que necesitaron condiciones anhidras se realizaron bajo atmósfera de argón, en disolventes secos y recién destilados. El tetrahidrofurano se destiló sobre sodio utilizando benzofenona como indicador; el cloruro de metileno se destiló sobre pentóxido de fósforo y la trietilamina o la etil-diisopropilamina se destilaron sobre sodio. La dimetilformamida, el dimetilsulfóxido y el metanol anhidros se adquirieron de Aldrich. El agua empleada se desionizó, previamente a su uso, en un aparato Millipore[®].

La evolución de los procesos de reacción se monitorizó mediante el análisis de alícuotas de los medios de reacción por cromatografía en capa fina, utilizando cromatofolios de gel de sílice (60F-254) o de fase inversa RP-18 (gel de sílice silanizado con cadenas de octadecilo, LiChropep) adquiridos de Merck. Como reveladores se emplearon disoluciones de molibdato cérico amónico, ácido fosfomolibdico o ninhidrina, así como luz ultravioleta (254 ó 360 nm). Para la

63 Mash, E. A.; Nelson, K. A.; Van Deusen, S.; Hemperly, S. B. *Org. Synth., Col. Vol VIII*, 155.

64 Martin, S. F.; Chen, H.-J.; Yang, C.-P. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2867.

65 Barret, A. G. M.; Lebold, S. A. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3853.

67 Munier, P.; Krusinski, A.; Picq, D.; Anker, D. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 1229.

70 Cohen, N.; Banner, B. L.; Laurenzano, A. J.; Carozza, L. *Org. Synth., Coll. Vol. VII* **1990**, 297.

71 Thompson, D. K.; Hubert, C. N.; Wightman, R. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 18, 3827.

80 (a) Frigerio, M.; Santagostino, M.; Sputore, S. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4537. (b) Frigerio, M.; Santagostino, M.; Sputore, S.; Palmisano, G. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7272.

86 Reetz, M. T.; Urz, R.; Schuster, T. *Synthesis* **1983**, 540.

cromatografía en columna a presión (flash)⁸⁷ se utilizó gel de sílice 60 (43-60 μm), alúmina de grado III y RP-18 (43-60 μm) adquiridas de Merck. Para la cromatografía de intercambio iónico se empleó la resina Dowex 50X-200. Los espectros de RMN se realizaron en un espectrómetro Bruker AC 200F (200 MHz para ^1H , 50 MHz para ^{13}C). Como disolventes deuterados se utilizaron CDCl_3 , D_2O y CD_3OD . A menos que se especifiquen otras condiciones, los espectros se realizaron en CDCl_3 , con una frecuencia de trabajo de 200 MHz para ^1H y 50 MHz para ^{13}C . Los rendimientos se refieren a compuestos cromatográficamente y espectroscópicamente homogéneos. Los desplazamientos químicos se expresan en unidades δ , en partes por millón y las constantes de acoplamiento (J) están expresadas en hercios. Las multiplicidades de las señales de ^{13}C se asignaron en base a los datos obtenidos en experimentos DEPT. Los espectros de masas se registraron en un espectrómetro Fison VG-Quattro mediante FAB (empleando una matriz de tioglicerol y bombardeo de átomos de cesio a 20 eV). Las rotaciones ópticas se midieron en un polarímetro Jasco DIP-1000 utilizando como fuente luminosa la radiación del sodio a 590 nm. Los espectros de IR se registraron en un espectrofotómetro Perkin-Elmer 783 IR y en un Bruker vector 22 FT-IR.

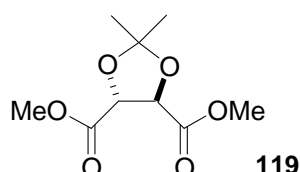
Los microanálisis se realizaron en un analizador Carlo Erba EA 1108-CHNS-O en los laboratorios de Análisis Elemental de los Servicios Xerais de Apoio á Investigación da Universidade da Coruña. Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Büchi 510 y en un Bibby SMP3 y no están corregidos.

Los espectros de masas de alta resolución (FAB) se registraron en un espectrómetro VG Autospec M., utilizando una matriz de 3-nitrobencil alcohol, en el Centro de Apoyo Científico Tecnológico a la Investigación de la Universidad de Vigo.

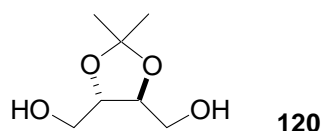
⁸⁷ Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923.

6. Procedimientos para la preparación de aminoaldoles derivados de glicina y de L-treosa, D-ribosa y L- y D-eritrosa.

6A1. Preparación de los aldehídos precursores.

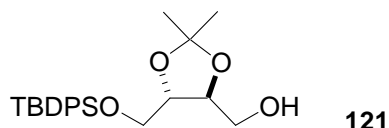


(2R,3R)-2,3-O-Isopropilidéntartrato de dimetilo (119). Sobre una disolución del L-tartrato de dimetilo (4 g; 22,47 mmol) en 2,2-dimetoxipropano (25 mL) se añade ácido *p*-TsOH (76 mg). La mezcla se refluje durante 27 h, y a continuación se enfría a temperatura ambiente y se basifica con K₂CO₃ (61 mg). El precipitado se filtra a vacío y el filtrado se concentra a sequedad. La purificación del crudo de reacción se realiza mediante destilación (T = 90 °C, P = 0,005 mm de Hg) seguida de cromatografía sobre gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla de AcOEt/hexanos 1:4. Se obtuvieron 3,43 g de **119** (70%) como un aceite incoloro. *R_f* = 0,35 (gel de sílice, AcOEt/hexanos 1:4). *RMN de ¹H* (CDCl₃) δ: 1,48 (s, 6 H, C(CH₃)₂); 3,81 (s, 6 H, OCH₃); 4,79 (s, 2 H, CH). *RMN de ¹³C* (CDCl₃) δ: 26,2 (C(CH₃)₂); 52,7 (OCH₃); 76,8 (CH); 113,7 (C(CH₃)₂); 169,9 (CO). *EM-FAB* (*m/z*, %): 219 [(M+H)⁺, 100].

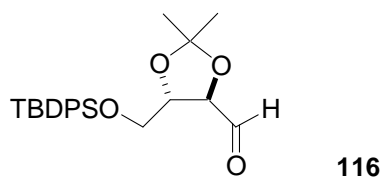


2,3-O-Isopropilidén-L-treitol (120). Sobre una suspensión de LiAlH₄ (0,96 g; 25,25 mmol) en THF (57 mL) a 0 °C, se añade lentamente una disolución del diéster **119** (3,43 g; 15,78 mmol) en THF (8 mL). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 6 h y, a continuación, se añade H₂O (5 mL), NaOH 4 N (5 mL) y finalmente H₂O (15 mL). La mezcla de reacción se filtra y se elimina el THF bajo presión reducida. La fase acuosa se extrae con AcOEt (3 x 25 mL) y la combinación de las fases orgánicas se seca (Na₂SO₄) y se concentra a sequedad. El residuo se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla de AcOEt/hexanos 7:3. Se obtuvieron 1,54 g

de **120** (60%) como un sólido blanco. $R_f = 0,38$ (gel de sílice, AcOEt). $[\alpha]_D^{21} = +3,8$ ($c = 5,0$; CHCl_3), ($[\alpha]_D^{24} = +2,8$ ($c = 4,7$; CHCl_3))⁶³. *RMN de ^1H* (CDCl_3) δ : 1,42 (s, 6 H, $\text{C}(\underline{\text{CH}_3})_2$); 2,60 (sa, 2 H, OH); 3,72-3,82 (m, 4 H, CH_2); 3,97-4,00 (m, 2 H, CH). *RMN de ^{13}C* (CDCl_3) δ : 27,0 ($\text{C}(\underline{\text{CH}_3})_2$); 62,0 (CH_2); 78,0 (CH); 109,2 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_2$).



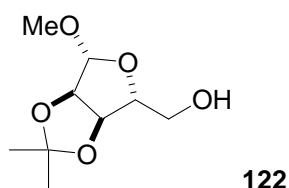
4-O-*tert*-Butildifenilsilil-2,3-O-isopropilidén-L-treitol (121). Sobre una disolución del diol **120** (1,54 g; 9,51 mmol) en THF (48 mL) se adiciona, a 0 °C, *n*-BuLi (2,5 M en hexanos; 3,90 mL; 9,75 mmol). Tras 40 min a 0 °C se adiciona cloruro de *tert*-butildifenilsililo (2,75 mL; 10,41 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 12 h. Transcurrido este tiempo, se añade una disolución saturada de NaHCO_3 (13 mL), se decantan las fases y la fase acuosa se extrae con CH_2Cl_2 (8 x 13 mL). La combinación de las fases orgánicas se seca (Na_2SO_4) y se concentra a sequedad. El residuo se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice utilizando como eluyente AcOEt/hexanos 1:4. Se obtuvieron 3,37 g de **121** (89%) como un aceite incoloro. $R_f = 0,30$ (gel de sílice, AcOEt/hexanos 1:4). *RMN de ^1H* (CDCl_3) δ : 1,07 (s, 9 H, $\text{C}(\underline{\text{CH}_3})_3$); 1,40 (s, 3 H, $\text{C}(\underline{\text{CH}_3})_2$); 1,42 (s, 3 H, $\text{C}(\underline{\text{CH}_3})_2$); 2,17 (sa, 1 H, OH); 3,62-4,11 (m, 6 H); 7,36-7,70 (m, 10 H, Ph). *RMN de ^{13}C* (CDCl_3) δ : 19,2 ($\text{CH}_3)_3\underline{\text{C}}$); 26,8 ($\text{C}(\underline{\text{CH}_3})_2$); 26,9 ($\text{C}(\underline{\text{CH}_3})_2$); 27,1 ($\text{C}(\underline{\text{CH}_3})_3$); 62,5 (CH_2); 64,1 (CH_2); 77,5 (CH); 79,5 (CH); 109,1 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_2$); 127,8 (Ph); 129,8 (Ph); 132,8 (Ph); 135,6 (Ph).



4-O-*tert*-Butildifenilsilil-2,3-O-isopropilidén-L-treosa (116). Sobre una disolución de cloruro de oxalilo (0,97 mL; 10,90 mmol) en CH_2Cl_2 (40 mL) a -78 °C se adiciona una disolución de DMSO (1,55 mL; 21,86 mmol) en CH_2Cl_2 (5

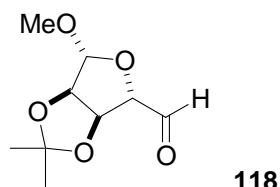
⁶³ Mash, E. A.; Nelson, K. A.; Van Deusen, S.; Hemperly, S. B. *Org. Synth., Col. Vol VIII*, 155.

mL). La mezcla se agita durante 5 min y manteniendo la temperatura a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, se añade el alcohol **121** (3,37 g; 8,42 mmol) disuelto en CH_2Cl_2 (12 mL) y transcurridos 15 min. se adiciona, gota a gota, Et_3N (5,74 mL; 41,48 mmol). Se permite que la reacción alcance la temperatura ambiente y, se vierte sobre H_2O (50 mL) y se separan las fases. La fase acuosa se extrae con CH_2Cl_2 (3 x 50 mL) y la combinación de las fases orgánicas se lava con una disolución saturada de NaCl . La fase orgánica se seca (Na_2SO_4) y se elimina el disolvente bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante destilación ($T = 150\text{ }^{\circ}\text{C}$, $P = 0,005\text{ mm}$ de Hg). Se obtuvieron 2,67 g del aldehído **116** (81%) como un aceite incoloro. $R_f = 0,24$ (gel de sílice, $\text{AcOEt}/\text{hexanos}$ 1:4). $[\alpha]_D^{21} = -2,5$ ($c = 1,1$; CH_2Cl_2). *RMN de ^1H* (CDCl_3) δ : 1,09 (s, 9 H, $\text{C}(\underline{\text{CH}_3})_3$); 1,44 (s, 3 H, $\text{C}(\underline{\text{CH}_3})_2$); 1,51 (s, 3 H, $\text{C}(\underline{\text{CH}_3})_2$); 3,86 (dd, $J = 4,9$; 2,9 Hz, 2 H, CH_2); 4,17-4,25 (m, 1 H); 4,47 (dd, $J = 6,8$; 1,5 Hz, 1 H, CH); 7,37-7,47 (m, 6 H, Ph); 7,68-7,74 (m, 4 H, Ph); 9,81 (d, $J = 1,5$ Hz, 1 H, CHO). *RMN de ^{13}C* (CDCl_3) δ : 19,2 (CH_3) $\underline{\text{C}}$); 26,2 ($\text{C}(\underline{\text{CH}_3})_2$); 26,7 ($\text{C}(\underline{\text{CH}_3})_3$); 63,5 (CH_2); 77,4 (CH); 81,9 (CH); 111,4 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_2$); 127,7 (Ph); 129,8 (Ph); 132,9 (Ph); 135,6 (Ph); 200,8 (CO).

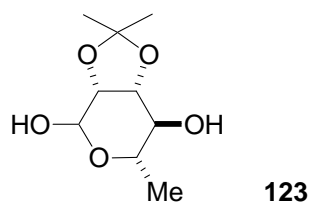


Metil 2,3-O-isopropilidén- β -D-ribofuranósido (122). Una disolución de D-ribosa (4 g; 26,64 mmol) en MeOH seco (20 mL) se añade sobre una disolución de cloruro de acetilo (3,43 mL; 48,21 mmol) en MeOH seco (80 mL) y la mezcla se refluxe durante 10 h. Transcurrido este tiempo, se añade 2,2-dimetoxipropano (10 mL; 81,32 mmol) y se refluxe durante 72 h. A continuación, se neutraliza con K_2CO_3 y se concentra a sequedad. El residuo se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice utilizando como eluyente un gradiente de $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ del 1% al 10%. Se obtuvieron 3,57 g de **122** (65%) como un aceite incoloro. $R_f = 0,65$ (gel de sílice, $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 1:19). $[\alpha]_D^{26} = -77,3$ ($c = 1,4$; CH_2Cl_2). *RMN de ^1H* (CDCl_3) δ : 1,31 (s, 3 H, $\text{C}(\underline{\text{CH}_3})_2$); 1,47 (s, 3 H, $\text{C}(\underline{\text{CH}_3})_2$); 3,25 (dd, $J = 9,8$; 3,4 Hz, 1 H); 3,42 (s, 3 H, OCH_3); 3,53-3,78 (m, 2 H, CH_2); 4,42 (t, $J = 2,9$ Hz, 1 H, OH); 4,58 (d, $J = 5,9$ Hz; 1 H); 4,82 (d, $J = 5,9$ Hz, 1 H); 4,96 (s, 1 H). *RMN de ^{13}C* (CDCl_3) δ : 24,5 ($\text{C}(\underline{\text{CH}_3})_2$); 26,1 ($\text{C}(\underline{\text{CH}_3})_2$); 55,2 (OCH_3); 63,7 (CH_2); 81,3

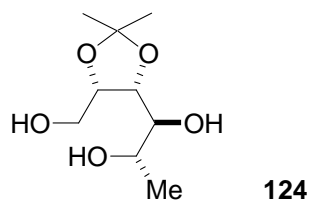
(CH); 85,5 (CH); 88,0 (CH); 109,7 (C-1); 111,9 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_2$). IR (película, cm^{-1}): 3440; 2950; 1380; 1220; 1160; 1100. EM-FAB (m/z , %): 205 [(M+H)⁺, 100].



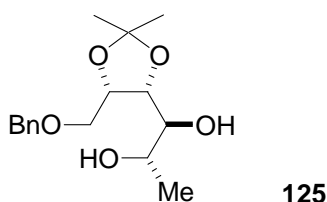
Metil 2,3-O-isopropilidén-β-D-ribo-pentodialdo-1,4-furanósido (118). Sobre una disolución de cloruro de oxalilo (1,70 mL; 19,21 mmol) en CH_2Cl_2 (70 mL) a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ se adiciona una disolución de DMSO (2,73 mL; 38,53 mmol) en CH_2Cl_2 (8 mL). La mezcla se agita durante 5 min, y manteniendo la temperatura a $-78\text{ }^\circ\text{C}$, se añade el alcohol **122** (3,57 g; 17,5 mmol) disuelto en CH_2Cl_2 (26 mL) y transcurridos 45 min se adiciona, gota a gota, etildiisopropilamina (15 mL; 86,60 mmol). Se permite que la reacción alcance los $0\text{ }^\circ\text{C}$ y se vierte sobre HCl 1 M y se separan las fases. La fase acuosa se extrae con CH_2Cl_2 y la combinación de las fases orgánicas se lava con una disolución tampón de $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ y Na_2HPO_4 (3 x 35 mL). La fase orgánica se seca (Na_2SO_4) y se elimina el disolvente bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice, utilizando como eluyente un gradiente de AcOEt/hexanos de 1:9 a 3:7, se obtuvieron 2,83 g de **118** (80%) como un sólido blanco. $R_f = 0,35$ (gel de sílice, AcOEt/hexanos 3:7). Pf ($^\circ\text{C}$): 56-58. $[\alpha]_D^{21} = -187,5$ ($c = 2,3$; CH_2Cl_2). RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,32 (s, 3 H, $\text{C}(\underline{\text{CH}}_3)_2$); 1,49 (s, 3 H, $\text{C}(\underline{\text{CH}}_3)_2$); 3,45 (s, 3 H, OCH_3); 4,47-4,51 (m, 2 H); 5,02 (d, $J = 5,9$ Hz, 1 H); 5,06 (s, 1 H); 9,58 (s, 1 H, CHO). RMN de ^{13}C (CDCl_3) δ : 24,8 ($\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$); 26,1 ($\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$); 55,6 ($\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_3$); 80,7 (CH); 83,9 (CH); 89,4 (CH); 109,1 (C-1); 112,6 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_2$); 200,7 (CO). IR (KBr, cm^{-1}): 3400; 2900; 1730; 1450; 1370; 1270. EM-FAB (m/z , %): 203 [(M+H)⁺, 57].



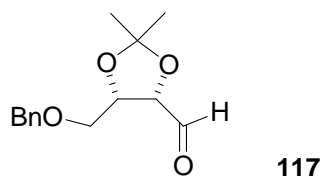
2,3-*O*-Isopropilidén-L-ramnosa (123). Una disolución de L-ramnosa (5 g; 30,49 mmol), acetona (4,50 mL; 60,97 mmol), 2,2-dimetoxipropano (7,5 mL; 60,97 mmol) y ácido alcanforsulfónico (217 mg; 0,91 mmol) en CH₂Cl₂ (50 mL) se agita durante 8 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se neutraliza con Na₂CO₃ y se diluye con agua. La fase acuosa se extrae con CH₂Cl₂ y la combinación de las fases orgánicas se seca (Na₂SO₄) y se concentra a sequedad. Se obtuvieron 5,97 g de crudo (96%) que se utiliza sin purificar en la etapa siguiente.



2,3-*O*-Isopropilidén-L-ramnitol (124). Se disuelve **123** (5,97 g; 29,25 mmol) en H₂O (73 mL) y, a 0 °C, se adiciona, gota a gota, una disolución acuosa (37 mL) de NaBH₄ (4,21 g; 109,10 mmol). A continuación, se agita durante 2 h a temperatura ambiente, y se neutraliza el medio de reacción con ácido acético. Se evapora el disolvente, se añade AcOEt (36 mL) y se agita a temperatura ambiente durante 2 h. Transcurrido este tiempo, se filtra a través de celita y se concentra a sequedad. El residuo se purifica mediante cromatografía en fase inversa, utilizando H₂O como eluyente. Se obtienen 3 g de **124** (48%) como un aceite incoloro. *R_f* = 0,28 (gel de sílice, MeOH/CH₂Cl₂ 1:12). *RMN de ¹H (CDCl₃)* δ: 1,32 (d, *J* = 6,3 Hz, 3 H, CH₃); 1,40 (s, 3 H, C(CH₃)₂); 1,52 (s, 3 H, C(CH₃)₂); 2,08 (sa, 3 H); 3,58 (dd, *J* = 6,3; 1,9 Hz, 1 H); 3,75-3,91 (m, 3 H); 4,25-4,33 (m, 1 H); 4,39-4,44 (m, 1 H).



1-O-Bencil-2,3-O-isopropilidén-L-ramnitol (125). Sobre una mezcla de NaH (0,60 g; 15,12 mmol) en DMF (12 mL) a $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ se añade, gota a gota, una disolución de **124** (3 g; 14,56 mmol) en DMF (11 mL). Se agita la mezcla durante 15 min, y a continuación, se añade lentamente una disolución de BnBr (1,9 mL; 16,0 mmol) en DMF (5 mL). Terminada la adición, se permite que la temperatura del medio de reacción alcance $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se agita durante 1 h. Transcurrido este tiempo, se sube la temperatura hasta $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se agita durante 3 h. A continuación se adiciona H_2O (5,5 mL) y se extrae con éter. La combinación de las fases orgánicas se seca (Na_2SO_4), el disolvente se evapora y el residuo se purifica mediante cromatografía en fase inversa, utilizando un gradiente de MeOH/ H_2O de 1:4 a 3:2. Se obtuvieron 2,37 g de **125** (55%) como un sólido blanco. $R_f = 0,44$ (gel de sílice, MeOH/ CH_2Cl_2 1:12). *RMN de ^1H (CDCl_3)* δ : 1,25 (d, $J = 6,3$ Hz, 3 H, CH_3); 1,37 (s, 3 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 1,49 (s, 3 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 2,29 (sa, 1 H, OH); 2,78 (sa, 1 H, OH); 3,48 (dd, $J = 6,8; 2,4$ Hz, 1 H); 3,65-3,81 (m, 3 H); 4,34-4,46 (m, 2 H); 4,55 (d, $J = 12,2$ Hz, 1 H, CH_2Ph); 4,61 (d, $J = 12,2$ Hz, 1 H, CH_2Ph); 7,29-7,37 (m, 5 H, Ph).

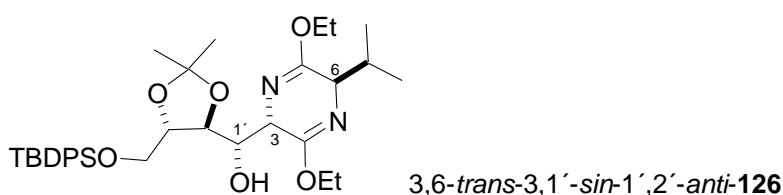


4-O-Bencil-2,3-O-isopropilidén-L-eritrosa (117). Sobre una suspensión de gel de sílice (11,6 g) en CH_2Cl_2 (96 mL) se añade una disolución de NaIO_4 (3,47 g; 16,23 mmol) en H_2O (6,3 mL). A continuación, se añade, gota a gota, una disolución de **125** (2,37 g; 8,0 mmol) en CH_2Cl_2 (6,3 mL) y se agita a temperatura ambiente durante 6 h. Transcurrido este tiempo se filtra el medio de reacción, se seca (Na_2SO_4) y se concentra a sequedad. Finalmente, el residuo se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice utilizando como eluyente CH_2Cl_2 y un gradiente de MeOH/ CH_2Cl_2 del 2% al 6%. Se obtuvieron 1,36 g de **117** (68%)

como un sólido blanco. $R_f = 0,46$ (gel de sílice, MeOH/CH₂Cl₂ 1:16). $[\alpha]_D^{20} = -28,4$ (c = 1,3; CHCl₃), ($[\alpha]_D^{26} = -18,0$ (c = 1,3; CHCl₃))⁶⁷. *RMN de ¹H (CDCl₃)* δ : 1,37 (s, 3 H, C(CH₃)₂); 1,60 (s, 3 H, C(CH₃)₂); 3,51 (dd, $J = 10,7; 3,9$ Hz, 1 H); 3,68 (dd, $J = 10,7; 3,9$ Hz, 1 H); 4,41-4,48 (m, 3 H); 4,55-4,63 (m, 1 H); 7,28-7,40 (m, 5 H, Ph); 9,65 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H, CHO).

6A2. Procedimiento general para las reacciones de adición sobre aldehídos

Sobre una disolución del éter de bislactima de Schöllkopf (1,0-1,3 equiv.) en THF (10 mL/mmol) a -78 °C, se añade una disolución de *n*-BuLi (2,5 M en hexanos; 1,0-1,3 equiv.) y la mezcla se agita durante 1 h. A continuación, si procede, se añade, gota a gota, una disolución 0,5 M en THF del aditivo adecuado (SnCl₂, ZnCl₂, MgBr₂OEt₂ o Ti(NEt₂)₃Cl; 1,0-2,0 equiv.) y la mezcla se agita a la misma temperatura durante 1 h. Posteriormente, se añade una disolución del aldehído (1 equiv.) en THF (2,5-4,0 mL/mmol). La mezcla de reacción se agita durante 1-3 h a -78 °C y la reacción se detiene mediante la adición de una disolución de NH₄Cl saturada o tampón fosfato (pH = 7) si se han utilizado aditivos. Se permite que la mezcla alcance la temperatura ambiente, se filtra la suspensión, se evapora el disolvente, y el residuo se diluye en agua y se extrae con éter. La fase orgánica se seca (Na₂SO₄) y se evapora el disolvente bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice utilizando como eluyente AcOEt/hexanos (de 1:9 a 3:7).

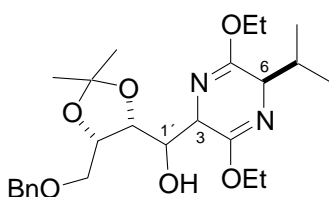


(3*S*,6*R*,1'*S*,2'*S*,3'*S*)-2,5-Dietoxi-3,6-dihidro-6-isopropil-3-[4-(*tert*-butildifenilsilil)oxi-1-hidroxi-2,3-isopropilidendioxibutil]pirazina (126).

Preparado mediante el procedimiento general. Cuando se utilizó el éter de bislactima (–)**102** (185 mg; 0,87 mmol) y el aldehído **116** (289 mg; 0,73 mmol)

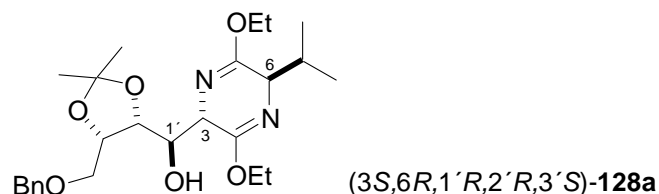
⁶⁷ Munier, P.; Krusinski, A.; Picq, D.; Anker, D. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 1229.

(s, 6 H, (OCH₃)₂); 4,03 (t, $J = 3,6$ Hz, 1H, H6'); 4,10-4,20 (m, 1 H); 4,26 (dd, $J = 1,8; 3,6$ Hz, 1 H); 4,45 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H); 4,61 (d, $J = 5,8$ Hz, 1 H); 4,99 (s, 1 H); 5,10 (d, $J = 5,8$ Hz, 1 H, H1). RMN de ¹³C (CDCl₃) δ : 16,9 (CH(C₂H₅)₂); 19,0 (CH(C₂H₅)₂); 24,8 (C(C₂H₅)₂); 26,4 (C(C₂H₅)₂); 32,2 (CH(C₂H₅)₂); 52,6 (OCH₃); 52,7 (OCH₃); 55,3 (CH₃OCO); 56,4 (CH); 61,1 (CH); 71,4 (CH); 81,9 (CH); 85,3 (CH); 87,5 (CH); 109,7 (C-1); 111,9 (C(C₂H₅)₂); 161,7 (C=N); 166,7 (C=N). IR (película cm⁻¹): 3460; 2940; 1780; 1450; 1250. EM-FAB (m/z , %) : 387 [(M+H)⁺, 100].

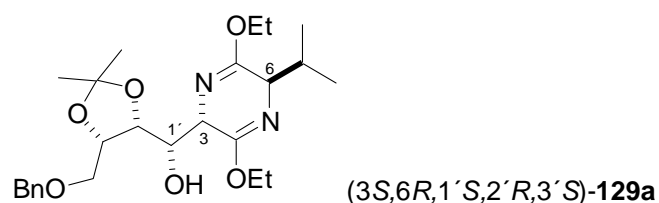


3-[4-Benciloxi-1-hidroxi-2,3-isopropilidendioxibutil]-2,5-dietoxi-3,6-dihidro-6-isopropilpirazinas. Todas las reacciones se realizaron con el éter de bislactima (-)-**102** (170 mg; 0,80 mmol) y el aldehído **117** (200 mg; 0,8 mmol), de acuerdo con el procedimiento general. Cuando la reacción se llevó a cabo sin aditivos, se mantuvo la agitación durante 1 h a -78 °C, y tras la elaboración se obtuvieron 104 mg de **128a** (28%), 82 mg de **129a** (22%) y 35 mg de **130a** (10%). Cuando la reacción se realizó en presencia de una cantidad equimolar de SnCl₂ (152 mg; 0,8 mmol), la agitación a -78 °C se mantuvo durante 2 h, y tras la elaboración se obtuvieron 137 mg de **128a** (37%), 91 mg de **129a** (24%) y 12 mg de **130a** (4%). En presencia de un exceso de SnCl₂ (303 mg; 1,6 mmol), la reacción se llevó a cabo igual que en el caso anterior, y se obtuvieron 159 mg de **128a** (43%), 74 mg de **129a** (20%) y 7 mg de **130a** (2%). Cuando se utilizó ZnCl₂ (2 M en THF; 3,2 mL; 1,6 mmol) como aditivo, la agitación de la reacción se mantuvo durante 2 h a -78 °C y a continuación se permitió que la temperatura ascendiese gradualmente hasta alcanzar los -10 °C. La reacción se detuvo transcurridas 10 h, y tras la elaboración se obtuvieron 24 mg de **128a** (6%), 15 mg de **129a** (4%) y 13 mg de **130a** (4%). Cuando se utilizó MgBr₂OEt₂ (413 mg; 1,6 mmol) como aditivo la agitación se mantuvo durante 2 h a -78 °C y tras la elaboración se obtuvieron 142 mg de **128a** (38%), 49 mg de **129a** (13%) y 33 mg de **130a** (9%). Cuando se utilizó Ti(NEt₂)₃Cl (239 mg; 0,8 mmol) como aditivo, la agitación se mantuvo durante 2 h a -78 °C y, a continuación se permitió que la temperatura ascendiese gradualmente hasta alcanzar los -10 °C. La reacción se detuvo transcurridas 10 h,

y tras la elaboración se obtuvieron 142 mg de **128a** (38%), 60 mg de **129a** (16%) y 20 mg de **130a** (6%).

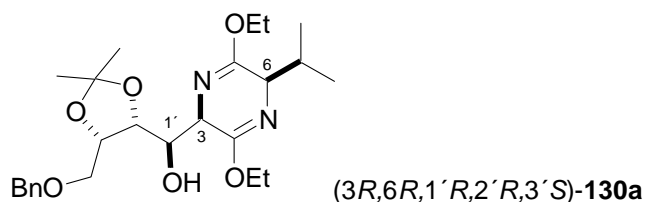


3-[4-Benciloxi-1-hidroxi-2,3-isopropilidendioxibutil]-2,5-dietoxi-3,6-dihidro-6-isopropilpirazina (3,6-*trans*-3,1'-*anti*-1',2'-*anti*-**128a**): Aceite incoloro. $R_f = 0,32$ (gel de sílice, AcOEt/hexanos 1:5). $[\alpha]_D^{25} = +37,9$ ($c = 1,9$; CH_2Cl_2). *RMN de ^1H* (CDCl_3) δ : 0,71 (d, $J = 6,8$ Hz, 3 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 1,05 (d, $J = 6,8$ Hz, 3 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 1,24-1,35 (m, 12 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$, OCH_2CH_3); 2,32 (dsp, $J = 6,8$; 3,5 Hz, 1 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 3,27 (d, $J = 5,9$ Hz, 1 H, OH); 3,47-3,53 (m, 1 H); 3,70-3,79 (m, 1 H); 3,91 (t, $J = 3,5$ Hz, 1 H, H-6); 4,00-4,40 (m, 8 H); 4,58 (s, 2 H, CH_2Ph); 7,28-7,35 (m, 5 H, Ph). *RMN de ^{13}C* (CDCl_3) δ : 14,3 (OCH_2CH_3); 16,5 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 19,1 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 25,2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 27,8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 31,3 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 58,3 (CH); 60,5 (CH); 60,7 (CH_2); 68,8 (CH_2); 71,1 (CH); 73,8 (CH_2); 75,6 (CH); 76,8 (CH); 108,5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 127,9 (Ph); 128,5 (Ph); 137,2 (Ph); 160,4 (C=N); 165,0 (C=N). *IR* (película, cm^{-1}): 3430; 1693; 1648; 1234; 1075. *EM-FAB* (m/z , %): 463 [(M+H) $^+$, 49]. *Análisis elemental*: $\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_6$ (462,58); calc: C 64,91; H 8,28; N 6,06. Enc: C 65,19; H 8,59; N 5,98.



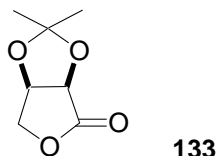
3-[4-Benciloxi-1-hidroxi-2,3-isopropilidendioxibutil]-2,5-dietoxi-3,6-dihidro-6-isopropilpirazina (3,6-*trans*-3,1'-*sin*-1',2'-*sin*-**129a**): Aceite incoloro. $R_f = 0,20$ (gel de sílice, AcOEt/hexanos 1:4). $[\alpha]_D^{25} = +5,7$ ($c = 2,4$; CH_2Cl_2). *RMN de ^1H* (CDCl_3) δ : 0,70 (d, $J = 6,8$ Hz, 3 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 1,01 (d, $J = 6,8$ Hz, 3 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 1,23-1,33 (m, 6 H, OCH_2CH_3); 1,37 (s, 3 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 1,47 (s, 3 H,

C(CH₃)₂); 2,25 (dsp, $J = 6,8$; 3,3 Hz, 1 H, CH(CH₃)₂); 2,73 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H, OH); 3,61-3,79 (m, 2 H); 3,95 (t, $J = 3,3$ Hz, 1 H, H-6); 4,05-4,26 (m, 6 H); 4,35-4,46 (m, 2 H); 4,58 (s, 2 H, CH₂Ph); 7,24-7,37 (m, 5 H, Ph). *RMN de ¹³C (CDCl₃)* δ : 14,2 (OCH₂CH₃); 16,8 (CH(CH₃)₂); 19,0 (CH(CH₃)₂); 25,3 (C(CH₃)₂); 27,6 (C(CH₃)₂); 31,9 (CH(CH₃)₂); 57,4 (CH); 60,7 (CH); 60,8 (CH₂); 69,3 (CH₂); 70,0 (CH); 73,5 (CH₂); 75,8 (CH); 76,8 (CH); 108,3 (C(CH₃)₂); 127,6 (Ph); 127,7 (Ph); 128,3 (Ph); 137,9 (Ph); 160,9 (C=N); 164,9 (C=N). *IR (película, cm⁻¹)*: 3448; 2978; 1696; 1238; 1093; 1036. *EM-FAB (m/z, %)*: 463 [(M+H)⁺, 60]. *Análisis elemental*: C₂₅H₃₈N₂O₆ (462,58); calc: C 64,91; H 8,28; N 6,06. Enc: C 65,22; H 8,08; N 5,84.

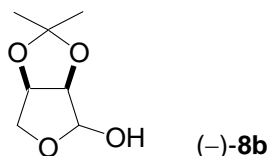


3-[4-Benciloxi-1-hidroxi-2,3-isopropilidendioxibutil]-2,5-dietoxi-3,6-dihidro-6-isopropilpirazina (3,6-*cis*-3,1'-*sin*-1',2'-*anti*-**130a**): Aceite incoloro. $R_f = 0,48$ (gel de sílice, AcOEt/hexanos 1:5). $[\alpha]_D^{22} = -46,6$ ($c = 1,6$; CH₂Cl₂). *RMN de ¹H (CDCl₃)* δ : 0,75 (d, $J = 6,8$ Hz, 3 H, CH(CH₃)₂); 1,08 (d, $J = 6,8$ Hz, 3 H, CH(CH₃)₂); 1,28 (t, $J = 7,04$ Hz, 3 H, OCH₂CH₃); 1,29 (t, $J = 7,04$ Hz, 3 H, OCH₂CH₃); 1,40 (s, 3 H, C(CH₃)₂); 1,46 (s, 3 H, C(CH₃)₂); 2,25 (dsp, $J = 6,8$; 3,7 Hz, 1 H, CH(CH₃)₂); 2,46 (d, $J = 7,2$ Hz, 1 H, OH); 3,63 (dd, $J = 9,8$; 5,7 Hz, 1 H,); 3,79-3,90 (m, 2 H); 4,04-4,50 (m, 8 H); 4,54/4,68 (sistema AB, $J = 11,9$ Hz, 2 H, CH₂Ph); 7,31-7,36 (m, 5 H, Ph). *RMN de ¹³C (CDCl₃)* δ : 14,3 (OCH₂CH₃); 17,1 (CH(CH₃)₂); 19,7 (CH(CH₃)₂); 25,6 (C(CH₃)₂); 28,1 (C(CH₃)₂); 31,0 (CH(CH₃)₂); 56,4 (CH); 60,3 (CH); 60,5 (CH₂); 60,6 (CH); 68,5 (CH); 68,7 (CH₂); 73,7 (CH₂); 76,1 (CH); 108,6 (C(CH₃)₂); 128,4 (Ph); 135,6 (Ph); 137,5 (Ph); 160,4 (C=N); 164,7 (C=N). *IR (película, cm⁻¹)*: 3465; 1696; 1646; 1233. *EM-FAB (m/z, %)*: 463 [(M+H)⁺, 60]. *Análisis elemental*: C₂₅H₃₈N₂O₆ (462,58); calc: C 64,91; H 8,28; N 6,06. Enc: C 65,10; H 8,35; N 5,90.

6B1. Preparación de los lactoles precursores

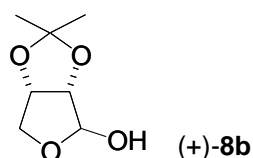


2,3-O-Isopropilidén-D-eritronolactona (133). Se agita una disolución de ácido D-isoascórbico (3,50 g; 20,0 mmol) en H₂O (50 mL) a 0 °C y se añaden lentamente pequeñas porciones de Na₂CO₃ (4,24 g; 40,0 mmol). La disolución resultante se mantiene a 0 °C con un baño de agua/hielo y se añade gota a gota H₂O₂ del 30% (4,40 mL; 45,0 mmol). La reacción se agita durante 5 min, y a continuación se calienta en un baño de agua a 40 °C durante 30 min. Se añaden 0,8 g de carbón activo y se calienta de nuevo en el baño para eliminar el exceso de peróxido de hidrógeno. Una vez que cesa la evolución de oxígeno, el medio de reacción se filtra en caliente a través de celita y el filtrado se acidifica con HCl 6 N (15 mL) hasta pH = 1. Se elimina el disolvente bajo presión reducida y se añade acetona (18 mL), sulfato de magnesio (5 g) y 2,2-dimetoxipropano (35,0 mL; 285 mmol). A continuación se añade ácido *p*-TsOH (42 mg) y se agita a temperatura ambiente durante 18 h. Transcurrido este tiempo se vierte el medio de reacción sobre una disolución de Et₃N (6,20 mL; 44,0 mmol) en éter (25 mL) y se forma un precipitado. Se agita durante unos minutos y se filtra y se concentra a sequedad. El residuo se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla de AcOEt/hexanos 1:1. Se obtuvieron 2,4 g de **133** (76%) como un sólido blanco.



2,3-O-Isopropilidén-D-eritrosa ((-)-8b). Sobre una disolución de la lactona **133** (1,0 g; 6,3 mmol) en CH₂Cl₂ (22 mL) a -78 °C se añade, gota a gota, una disolución de DIBAL en tolueno (6,6 mL; 10,0 mmol) y la mezcla se agita durante 3 h. La reacción se detiene mediante la adición de MeOH (1 mL), y a continuación se añaden H₂O (20 mL) y AcOEt (20 mL) y la mezcla se agita a 0

°C. Se añade una disolución acuosa de H₂SO₄ 1,5 N hasta pH = 3 y se extrae con AcOEt. La combinación de las fases orgánicas se lava con una disolución saturada de NaHCO₃ (15 mL) y se concentra a sequedad. El crudo se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice usando AcOEt/CH₂Cl₂ (1:3) como eluyente. Se obtuvieron 1,08 g del lactol (-)-**8b** (94%) como un sólido blanco. $[\alpha]_D^{22} = -76,5$ (c = 2,0; CH₂Cl₂).

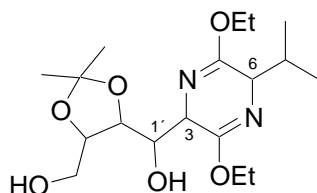


2,3-O-Isopropilidén-L-eritrosa ((+)-8b**)**. Una mezcla de L-arabinosa (8 g; 53,30 mmol), ácido *p*-TsOH (122 mg) y 2,2-dimetoxipropano (21 mL; 172,40 mmol) se agita en DMF (103 mL) durante 4 h a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo se neutraliza la disolución con Na₂CO₃ y se elimina el disolvente bajo presión reducida. Se añade H₂O (96 mL) y hexanos (48 mL) al residuo y se decantan las fases. A la fase acuosa se le añade NaIO₄ (28,50 g) y se agita a temperatura ambiente durante 2 h. Se neutraliza con Na₂CO₃, se agita durante 1 h, se extrae primero con AcOEt y a continuación con CH₂Cl₂. La combinación de las fases orgánicas se seca (Na₂SO₄) y el disolvente se elimina bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice utilizando un gradiente de AcOEt/hexanos de 3:7 a 2:3. Se obtuvieron 4,70 g del lactol (+)-**8b** (55%) como un sólido blanco. *R_f* = 0,25 (gel de sílice, AcOEt/hexanos 3:7). *P_f* (°C) : 26-28, (*P_f* (°C) : 24-26)⁷¹. $[\alpha]_D^{21} = +62,7$ (c = 2,6; CHCl₃), ($[\alpha]_D^{25} = +66,3$ (c = 2,7; CHCl₃))⁷⁰. *RMN de ¹H* (CDCl₃) δ : 1,31 (s, 3 H, C(CH₃)₂, mayor); 1,46 (s, 3 H, C(CH₃)₂, mayor); 3,11 (s, 1 H, OH, mayor); 3,90-4,11 (m, 2 H, mayor); 4,57 (d, *J* = 5,9 Hz, 1 H, mayor); 4,84 (dd, *J* = 5,9; 2,9 Hz, 1 H, mayor); 5,41 (s, 1 H, mayor). *RMN de ¹³C* (CDCl₃) δ : 24,7 (C(CH₃)₂, mayor); 26,1 (C(CH₃)₂, mayor); 71,9 (CH₂, mayor); 79,9 (CH, mayor); 85,1 (CH, mayor); 101,7 (C-1, mayor); 112,3 (C(CH₃)₂, mayor). *IR* (KBr, cm⁻¹): 3440; 3000; 1400; 1220; 1180. *EM-FAB* (*m/z*, %): 143 [(M+H)⁺-H₂O], 100].

⁷¹ Thompson, D. K.; Hubert, C. N.; Wightman, R. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 18, 3827.

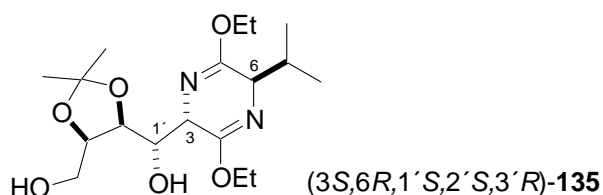
6B2. Procedimiento general para las reacciones de adición sobre lactoles

Sobre una disolución del éter de bislactima de Schöllkopf (–)-**102** (796 mg; 3,75 mmol) en THF (40 mL) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ se añade una disolución de *n*-BuLi (2,5 M en hexanos; 1,5 mL; 3,75 mmol) y la mezcla se agita durante 1 h. A continuación, cuando proceda, se añade gota a gota una disolución 0,5 M en THF del aditivo adecuado (LiCl, SnCl₂, ZnCl₂, MgBr₂OEt₂, Ti(NEt₂)₃Cl o Ti(O^{*i*}Pr)₃Cl; 3-6 equiv.) y la mezcla se agita a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1 h. Posteriormente se añade, gota a gota, una disolución del lactol **8b** (200 mg; 1,25 mmol) en THF (10 mL) y se agita mientras se permite que la temperatura ascienda gradualmente hasta alcanzar los 0 °C. La reacción se detiene transcurridas 4-24 h mediante la adición de una disolución saturada de NH₄Cl o de tampón de fosfatos (pH = 7, cuando se haya utilizado algún aditivo). La suspensión se filtra, el disolvente se evapora, el residuo se diluye en agua y se extrae con éter. La fase orgánica se seca (Na₂SO₄) y el disolvente se evapora. El residuo se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice utilizando como eluyente un gradiente de AcOEt/hexanos (de proporción 1:4 hasta 2:3).



Reacciones de adición sobre el lactol (–)-**8b**

Se sigue el procedimiento general. Las reacciones se detienen transcurridas 5 h. En ausencia de aditivos, tras la elaboración se obtuvieron 127 mg del aminoaldol **135** (27%) y 128 mg de una mezcla de aminoaldoles (28%). Cuando se utilizó SnCl₂ (711 mg; 3,73 mmol) como aditivo, tras la elaboración se obtuvieron 433 mg del aminoaldol **135** (94%) como un aceite incoloro. Esta última reacción se repitió utilizando una escala 4,5 veces mayor, con resultados análogos.

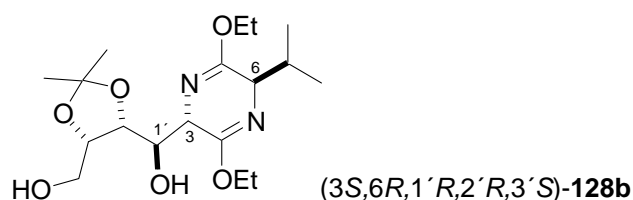


3-[1,4-Dihidroxi-2,3-isopropilidendioxiobutil]-2,5-dietoxi-3,6-dihidro-6-isopropilpirazina (3,6-*trans*-3,1'-*sin*-1',2'-*anti*-**135**): Aceite incoloro. $R_f = 0,31$ (gel de sílice, AcOEt/hexanos 1:3). $[\alpha]_D^{23} = -69,0$ ($c = 0,5$; CH_2Cl_2). *RMN de ^1H* (CDCl_3) δ : 0,76 (d, $J = 6,8$ Hz, 3 H, $\text{CH}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$); 1,02 (d, $J = 6,8$ Hz, 3 H, $\text{CH}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$); 1,28 (t, $J = 6,8$ Hz, 3 H, $\text{OCH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_3$); 1,29 (t, $J = 6,8$ Hz, 3 H, $\text{OCH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_3$); 1,39 (s, 3 H, $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$); 1,46 (s, 3 H, $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$); 2,22 (dsp, $J = 6,8$; 3,9 Hz, 1 H, $\underline{\text{C}}\text{H}(\text{CH}_3)_2$); 2,49 (da, $J = 8,3$ Hz, 1 H, OH); 3,07 (ta, $J = 5,9$ Hz, 1 H, OH); 3,75-4,00 (m, 2 H); 3,97 (t, $J = 3,9$ Hz, 1 H, H-6); 4,03-4,42 (m, 8 H). *RMN de ^{13}C* (CDCl_3) δ : 14,2 ($\text{OCH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_3$); 17,1 ($\text{CH}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$); 19,0 ($\text{CH}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$); 25,5 ($\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$); 27,9 ($\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$); 32,3 ($\underline{\text{C}}\text{H}(\text{CH}_3)_2$); 55,9 (CH); 60,6 (CH_2); 60,9 (CH_2); 61,1 (CH); 69,1 (CH); 75,8 (CH); 77,4 (CH); 108,4 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_2$); 161,4 (C=N); 166,3 (C=N). *IR* (película, cm^{-1}): 3395; 2978; 1693; 1459; 1381; 1237; 1144; 1036. *EM-FAB* (m/z , %) : 373 [(M+H)⁺, 100]. *EM-FAB de alta resolución* de $\text{C}_{18}\text{H}_{33}\text{O}_6\text{N}_2$; calc: 373,2339. Enc: 373,2325.

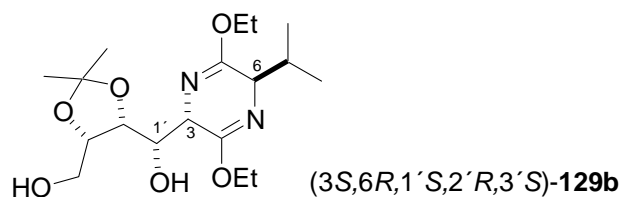
Reacciones de adición sobre el lactol (+)-**8b**

Se sigue el procedimiento general. En ausencia de aditivos la reacción se detuvo transcurridas 12 h, y tras la elaboración se obtuvieron 150 mg de **128b** (32%) y 92 mg de **129b** (20%). Cuando se utilizó como aditivo LiCl (477 mg; 11,25 mmol, 9 equiv.), la reacción se detuvo después de 12 h, y tras la elaboración se obtuvieron 146 mg de **128b** (31%) y 119 mg de **129b** (26%). Cuando se utilizó como aditivo 1 equiv. de SnCl_2 (711 mg; 3,75 mmol), la reacción se detuvo transcurridas 4 h, y tras la elaboración se obtuvieron 279 mg de **128b** (60%), 11 mg de **129b** (2%) y 73 mg de **130b** (16%). Cuando se utilizó un exceso de SnCl_2 (1,42 g; 7,5 mmol), la reacción se detuvo transcurridas 4 h, y tras la elaboración se obtuvieron 377 mg de **128b** (81%) y 37 mg de **129b** (8%). Cuando se utilizó ZnCl_2 como aditivo (0,5 M en THF; 15 mL; 1,6 mmol) la reacción se detuvo transcurridas 12 h y tras la elaboración no se aisló ningún aminoaldol. Cuando se utilizó como aditivo $\text{MgBr}_2\text{OEt}_2$ (1,94 g; 7,5 mmol) la reacción se detuvo transcurridas 19 h, y tras la elaboración se obtuvieron 107 mg de **128b** (23%), 20

mg de **129b** (4%) y 198 mg de **130b** (43%). Cuando se utilizó como aditivo $\text{Ti}(\text{NEt}_2)_3\text{Cl}$ (2,24 g; 7,5 mmol), la reacción se detuvo transcurridas 22 h, y tras la elaboración se obtuvieron 98 mg de **128b** (21%) y 227 mg de **129b** (49%). Cuando se utilizó como aditivo $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_3\text{Cl}$ (1,95 g; 7,5 mmol) la reacción se detuvo transcurridas 21 h y tras la elaboración se obtuvieron 240 mg de **128b** (51%), 120 mg de **129b** (26%) y 4 mg de **131b** (1%).

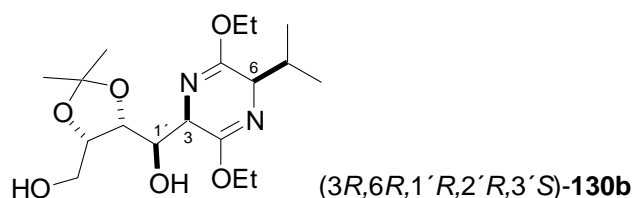


3-[1,4-Dihidroxi-2,3-isopropilidendioxibutil]-2,5-dietoxi-3,6-dihidro-6-isopropilpirazina (3,6-*trans*-3,1'-*anti*-1',2'-*anti*-**128b**): Aceite incoloro. $R_f = 0,31$ (gel de sílice, AcOEt/hexanos 1:3). $[\alpha]_D^{26} = +38,0$ ($c = 1,6$; CH_2Cl_2). *RMN de ^1H* (CDCl_3) δ : 0,70 (d, $J = 6,8$ Hz, 3 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 1,03 (d, $J = 6,8$ Hz, 3 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 1,24-1,32 (m, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$, OCH_2CH_3); 1,35 (s, 3 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 2,27 (dsp, $J = 6,8$; 3,9 Hz, 1 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 3,24 (sa, 1 H, OH); 3,40 (da, $J = 6,8$ Hz, 1 H, OH); 3,69-3,95 (m, 2 H); 3,92 (t, $J = 3,4$ Hz, 1 H, H-6); 3,99-4,33 (m, 8 H). *RMN de ^{13}C* (CDCl_3) δ : 14,3 (OCH_2CH_3); 16,7 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 19,0 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 25,0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 27,4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 31,9 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 58,4 (CH); 60,6 (CH); 60,7 (CH_2); 60,9 (CH_2); 61,1 (CH_2); 70,5 (CH); 76,3 (CH); 77,5 (CH); 108,3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 159,9 (C=N); 165,2 (C=N). *IR (película, cm^{-1})*: 3406; 1657; 1370; 1237. *EM-FAB (m/z , %)*: 373 [(M+H)⁺, 100]. *Análisis elemental*: $\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_6$ (372,46); calc: C 58,05; H 8,66; N 7,52. Enc: C 57,72; H 8,83; N 7,34.



3-[1,4-Dihidroxi-2,3-isopropilidendioxibutil]-2,5-dietoxi-3,6-dihidro-6-isopropilpirazina (3,6-*trans*-3,1'-*sin*-1',2'-*sin*-**129b**): Aceite incoloro. $R_f = 0,31$ (gel de sílice, AcOEt/hexanos 1:3). $[\alpha]_D^{23} = +25,8$ ($c = 2,1$; CH_2Cl_2). *RMN de ^1H* (CDCl_3) δ : 0,72 (d, $J = 6,8$ Hz, 3 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 1,04 (d, $J = 6,8$ Hz, 3 H,

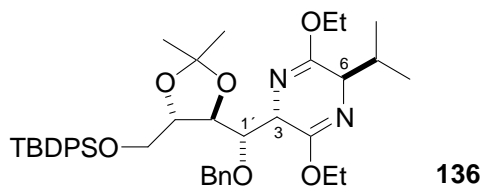
CH(CH₃)₂); 1,25-1,34 (m, 6 H, OCH₂CH₃); 1,36 (s, 3 H, C(CH₃)₂); 1,50 (s, 3 H, C(CH₃)₂); 2,28 (dsp, *J* = 6,8; 3,4 Hz, 1 H, CH(CH₃)₂); 2,96 (sa, 1 H, OH); 3,38 (sa, 1 H, OH); 3,79 (d, *J* = 5,4 Hz, 2 H); 3,95 (t, *J* = 3,4 Hz, 1 H, H-6); 4,07-4,28 (m, 7 H); 4,36 (dd, *J* = 6,3; 3,9 Hz, 1 H). *RMN de ¹³C* (CDCl₃) δ : 14,2 (OCH₂CH₃); 16,7 (CH(CH₃)₂); 19,0 (CH(CH₃)₂); 25,4 (C(CH₃)₂); 27,5 (C(CH₃)₂); 31,9 (CH(CH₃)₂); 57,1 (CH); 60,8 (CH₂); 61,1 (CH₂); 61,5 (CH); 69,9 (CH); 76,2 (CH); 77,6 (CH); 108,3 (C(CH₃)₂); 160,5 (C=N); 165,2 (C=N). *IR* (película, cm⁻¹): 3442; 2983; 1665; 1462; 1369; 1239. *EM-FAB* (*m/z*, %) : 373 [(M+H)⁺, 100]. *Análisis elemental*: C₁₈H₃₂N₂O₆ (372,46); calc: C 58,05; H 8,66; N 7,52. Enc: C 57,80; H 8,70; N 7,30.



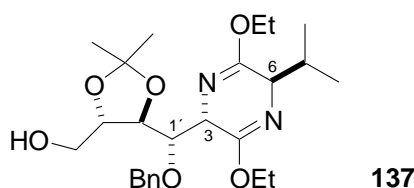
3-[1,4-Dihidroxi-2,3-isopropilidendioxibutil]-2,5-dietoxi-3,6-dihidro-6-isopropilpirazina (3,6-*cis*-3,1'-*sin*-1',2'-*anti*-**130b**): Aceite incoloro. *R_f* = 0,44 (gel de sílice, AcOEt/hexanos 1:3). $[\alpha]_D^{21} = -30,2$ (*c* = 2,2; CH₂Cl₂). *RMN de ¹H* (CDCl₃) δ : 0,72 (d, *J* = 6,8 Hz, 3 H, CH(CH₃)₂); 1,09 (d, *J* = 6,8 Hz, 3 H, CH(CH₃)₂); 1,29 (t, *J* = 7,0 Hz, 6 H, OCH₂CH₃); 1,39 (s, 3 H, C(CH₃)₂); 1,47 (s, 3 H, C(CH₃)₂); 2,13 (sa, 1 H, OH); 2,37 (dsp, *J* = 6,8; 3,4 Hz, 1 H, CH(CH₃)₂); 2,91 (sa, 1 H, OH); 3,81-3,99 (m, 3 H); 4,16 (c, *J* = 7,0 Hz, 4 H, OCH₂CH₃); 4,32-4,41 (m, 4 H). *RMN de ¹³C* (CDCl₃) δ : 14,2 (OCH₂CH₃); 16,9 (CH(CH₃)₂); 19,5 (CH(CH₃)₂); 25,5 (C(CH₃)₂); 27,9 (C(CH₃)₂); 30,6 (CH(CH₃)₂); 56,0 (CH); 60,2 (CH); 60,7 (CH₂); 60,9 (CH₂); 68,7 (CH); 76,1 (CH); 77,5 (CH); 108,5 (C(CH₃)₂); 160,3 (C=N); 165,9 (C=N). *IR* (película, cm⁻¹): 3500; 2940; 1700; 1470; 1380; 1230. *EM-FAB* (*m/z*, %) : 373 [(M+H)⁺, 100]. *Análisis elemental*: C₁₈H₃₂N₂O₆ (372,46); calc: C 58,05; H 8,66; N 7,52. Enc: C 57,71; H 8,62; N 7,13.

7. Síntesis de iminoazúcares a partir de aminoaldoles derivados de glicina y de treosa, ribosa o eritrosa

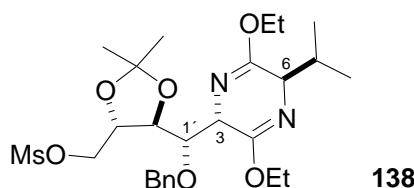
7A. Preparación de la 1-desoxigalactonojirimicina y su ácido piperídico derivado



(3*S*,6*R*,1'*S*,2'*S*,3'*S*)-3-[1-Benciloxi-4-(*tert*-butildifenilsilil)oxi-2,3-isopropilidendioxibutil]-2,5-dietoxi-3,6-dihidro-6-isopropilpirazina (136). Una disolución del aducto **126** (1,50 g; 2,46 mmol) en THF (15 mL) se añade, gota a gota y con agitación, sobre una suspensión de NaH (138 mg; 60% en parafina; 3,35 mmol) en THF (39 mL) enfriada con un baño de hielo-agua. Tras 60 min, se añade NBu₄I (320 mg) y BnBr (0,405 mL; 3,33 mmol) y se agita durante 24 h a temperatura ambiente. La reacción se detiene mediante la adición de MeOH (2,2 mL), se evapora el disolvente bajo presión reducida y el residuo se diluye con H₂O y se extrae con CH₂Cl₂. La fase orgánica se seca (Na₂SO₄), se concentra el disolvente y el crudo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, utilizando una mezcla de AcOEt/hexanos 1:19 como eluyente. Se obtienen 1,29 g de **136** (75%) como un aceite incoloro. $R_f = 0,50$ (gel de sílice, AcOEt/hexanos 1:12). $[\alpha]^{24}_D = +19,7$ ($c = 1,1$; CH₂Cl₂). *RMN de ¹H (CDCl₃)* δ : 0,72 (d, $J = 6,8$ Hz, 3 H, CH(CH₃)₂); 1,05 (s, 9 H, C(CH₃)₃); 1,08 (d, $J = 6,8$ Hz, 3 H, CH(CH₃)₂); 1,15 (t, 3 H, $J = 7,3$ Hz, OCH₂CH₃); 1,35 (t, 3 H, $J = 7,3$ Hz, OCH₂CH₃); 1,49 (s, 6 H, C(CH₃)₂); 2,30 (dsp, $J = 6,8$; 3,9 Hz, 1 H, CH(CH₃)₂); 3,72-4,30 (m, 10 H); 4,49 (d, $J = 2,9$ Hz, 2 H, CH₂Ph); 4,50 (dd, $J = 7,8$; 6,8 Hz, 1H); 7,13-7,40 (m, 11 H, Ph); 7,67-7,74 (m, 4 H, Ph). *RMN de ¹³C (CDCl₃)* δ : 14,2 (OCH₂CH₃); 14,4 (OCH₂CH₃); 16,5 (CH(CH₃)₂); 19,2 (CH(CH₃)₂); 22,7 (C(CH₃)₃); 26,7 (C(CH₃)₃); 27,5 (C(CH₃)₂); 27,6 (C(CH₃)₂); 31,3 (CH(CH₃)₂); 56,4 (CH); 60,4 (CH); 60,6 (CH₂); 64,2 (CH₂); 73,7 (CH₂Ph); 74,9 (CH); 80,8 (CH); 81,3 (CH); 109,1 (C(CH₃)₂); 127,5 (Ph); 127,8 (Ph); 128,2 (Ph); 129,4 (Ph); 135,6 (Ph); 138,0 (Ph); 161,5 (C=N); 163,7 (C=N). *IR (película, cm⁻¹)*: 2900; 1680; 1450; 1350; 1300; 1220; 1100. *EM-FAB (m/z, %)*: 701 [(M+H)⁺, 51].

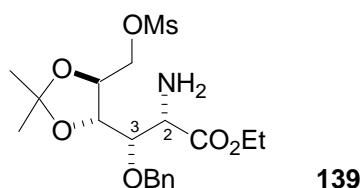


(3S,6R,1'S,2'S,3'S)-3-[1-Benciloxi-4-hidroxi-2,3-isopropilidendioxibutil]-2,5-dietoxi-3,6-dihidro-6-isopropilpirazina (137). Se añade NBu₄F hidratado (1,19 g; 4,56 mmol) sobre una disolución del aducto **136** (1 g; 1,43 mmol) en THF (41 mL), enfriada en un baño de hielo-agua, y la mezcla resultante se agita durante 4 h a temperatura ambiente. Se evapora el disolvente bajo presión reducida y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, utilizando una mezcla de AcOEt/hexanos 1:6 como eluyente. Se obtienen 628 mg del alcohol **137** (95%) como un aceite incoloro. $R_f = 0,35$ (gel de sílice, AcOEt/hexanos 1:6). $[\alpha]_D^{23} = + 68,3$ (c = 5,0; CH₂Cl₂). *RMN de ¹H (CDCl₃)* δ : 0,68 (d, $J = 6,8$ Hz, 3 H, CH(CH₃)₂); 1,05 (d, $J = 6,8$ Hz, 3 H, CH(CH₃)₂); 1,27 (t, 3 H, $J = 6,8$ Hz, OCH₂CH₃); 1,30 (t, 3 H, $J = 6,8$ Hz, OCH₂CH₃); 1,43 (s, 6 H, C(CH₃)₂); 2,33 (dsp, $J = 6,8; 3,4$ Hz, 1 H, CH(CH₃)₂); 3,31 (sa, 1 H, OH); 3,69-3,87 (m, 2 H); 3,90 (t, $J = 3,4$ Hz, 1 H, H-6); 4,03-4,32 (m, 8 H); 4,50/4,58 (sistema AB, $J = 11,2$ Hz, 2 H, CH₂Ph); 7,20-7,37 (m, 5 H, Ph). *RMN de ¹³C (CDCl₃)* δ : 14,2 (OCH₂CH₃); 14,3 (OCH₂CH₃); 16,4 (CH(CH₃)₂); 19,1 (CH(CH₃)₂); 27,1 (C(CH₃)₂); 31,2 (CH(CH₃)₂); 56,6 (CH); 60,1 (CH₂); 60,3 (CH); 61,1 (CH₂); 64,2 (CH₂); 74,2 (CH₂Ph); 78,1 (CH); 78,9 (CH); 79,9 (CH); 108,8 (C(CH₃)₂); 127,7 (Ph); 128,0 (Ph); 128,3 (Ph); 137,9 (Ph); 160,8 (C=N); 164,6 (C=N). *IR (película, cm⁻¹)*: 3400; 2900; 1680; 1450; 1350; 1300; 1220; 1050. *EM-FAB (m/z, %)*: 463 [(M+H)⁺, 71].



(3S,6R,1'S,2'S,3'S)-3-[1-Benciloxi-2,3-isopropilidendioxibutil-4-(metanosulfonyl)oxi]-2,5-dietoxi-3,6-dihidro-6-isopropilpirazina (138). Se añade Et₃N (0,360 mL; 2,60 mmol) y DMAP (28 mg; 0,23 mmol) sobre una disolución del alcohol **137** (600 mg; 1,30 mmol) en CH₂Cl₂ (20 mL). La mezcla

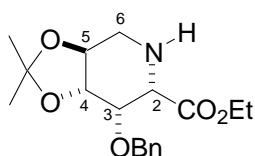
resultante se enfría en un baño de hielo-agua y se adiciona MsCl (152 mL; 1,96 mmol). La mezcla se agita durante 30 min a temperatura ambiente y se evapora el disolvente bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, utilizando una mezcla de AcOEt/hexanos 1:4 como eluyente. Se obtienen 700 mg de **138** (100%) como un sólido blanco. $R_f = 0,35$ (gel de sílice, AcOEt/hexanos 1:4). Pf (°C): 186-188. $[\alpha]_D^{28} = + 29,8$ ($c = 0,9$; CH_2Cl_2). RMN de 1H ($CDCl_3$) δ : 0,69 (d, $J = 6,8$ Hz, 3 H, $CH(CH_3)_2$); 1,05 (d, $J = 6,8$ Hz, 3 H, $CH(CH_3)_2$); 1,27 (t, 3 H, $J = 7,3$ Hz, OCH_2CH_3); 1,32 (t, 3 H, $J = 7,3$ Hz, OCH_2CH_3); 1,43 (s, 3 H, $C(CH_3)_2$); 1,44 (s, 3 H, $C(CH_3)_2$); 2,30 (dsp, $J = 6,8$; 2,9 Hz, 1 H, $CH(CH_3)_2$); 2,97 (s, 3 H, CH_3SO_2); 3,93 (t, $J = 3,4$ Hz, 1 H, H-6); 4,04-4,37 (m, 9 H); 4,49-4,55 (m, 3 H); 7,23-7,36 (m, 5 H, Ph). RMN de ^{13}C ($CDCl_3$) δ : 14,2 (OCH_2CH_3); 14,4 (OCH_2CH_3); 16,4 ($CH(CH_3)_2$); 19,1 ($CH(CH_3)_2$); 26,9 ($C(CH_3)_2$); 27,1 ($C(CH_3)_2$); 31,4 ($CH(CH_3)_2$); 37,5 (CH_3SO_2); 56,5 (CH); 60,4 (CH); 60,9 (CH_2); 70,9 (CH_2); 73,9 (CH_2Ph); 76,6 (CH); 76,8 (CH); 79,8 (CH); 109,8 ($C(CH_3)_2$); 127,7 (Ph); 128,0 (Ph); 128,3 (Ph); 137,9 (Ph); 160,8 (C=N); 164,6 (C=N). IR (KBr, cm^{-1}): 2970; 1695; 1352; 1300; 1238; 1176. $EM-FAB$ (m/z , %) : 541 [(M+H)⁺, 56].



(2S,3S,4S,5S)-2-Amino-3-benciloxi-4,5-isopropilidendioxi-6-

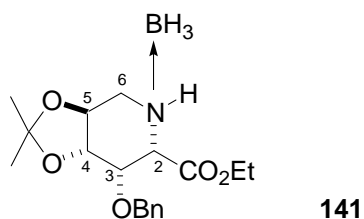
(metanosulfonil)oxihexanoato de etilo (139). Una disolución de **138** (700 mg; 1,30 mmol) en EtOH (21 mL) y HCl 0,25 N (10,4 mL; 2,60 mmol) se agita a temperatura ambiente durante 12 h. A continuación, la disolución se diluye con H₂O (35 mL) y el EtOH se evapora bajo presión reducida. La fase acuosa se basicifica con una disolución de NH₄OH al 25% hasta alcanzar un pH = 8-10 y se extrae con CH₂Cl₂ (8 x 35 mL). La fase orgánica se seca (Na₂SO₄), se concentra a sequedad y el residuo se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice, utilizando una mezcla de AcOEt/hexanos 4:1 como eluyente. Se obtienen 364 mg del aminoéster **139** (65%, 87% en base al producto de partida recuperado) y 238 mg del éter de bislactima de partida (34%). Aceite incoloro. $R_f = 0,61$ (gel de sílice, AcOEt/hexanos 4:1). $[\alpha]_D^{27} = - 3,2$ ($c = 1,3$; CH_2Cl_2). RMN de 1H ($CDCl_3$) δ : 1,30 (t, $J = 7,3$ Hz, 3 H, OCH_2CH_3); 1,43 (s, 6 H, $C(CH_3)_2$); 1,65 (s, 2 H,

NH₂); 2,99 (s, 3 H, CH₃SO₂); 3,67 (d, $J = 1,5$ Hz, 1 H); 4,03-4,38 (m, 6 H); 4,48 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H); 4,54 (d, $J = 2,4$ Hz, 2 H); 7,28-7,41 (m, 5 H, Ph). *RMN de ¹³C* (CDCl₃) δ : 14,2 (OCH₂CH₃); 26,9 (C(CH₃)₂); 27,1 (C(CH₃)₂); 37,5 (CH₃SO₂); 55,2 (CH); 61,4 (CH₂); 70,4 (CH₂); 73,9 (CH₂Ph); 76,4 (CH); 77,2 (CH); 80,4 (CH); 109,9 (C(CH₃)₂); 128,1 (Ph); 128,2 (Ph); 128,5 (Ph); 137,1 (Ph); 174,8 (C=O). *IR* (película, cm⁻¹): 3433; 1740; 1470; 1237. *EM-FAB* (m/z , %): 432 [(M+H)⁺, 100]. *Análisis elemental*: C₁₉H₂₉NO₈S (431,16); calc: C 52,89; H 6,77; N 3,25; S 7,43. Enc: C 53,10; H 6,48; N 3,26; S 7,20.

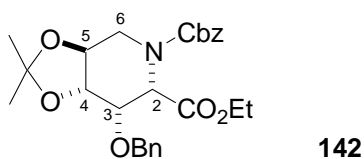


140

Etil (2S,3S,4S,5S)-3-Benciloxi-4,5-isopropilidendioxipicolato (140). Sobre una disolución del aminoéster **139** (300 mg; 0,70 mmol) en DMSO (7 mL) se añade Et₃N (193 μ L; 1,40 mmol). La disolución resultante se calienta a 70 °C durante 2 h. Transcurrido este tiempo, se enfría a temperatura ambiente, se añade una disolución saturada de NaCl (15 mL) y se extrae con AcOEt. La fase orgánica se seca (Na₂SO₄), se concentra a sequedad y el residuo se purifica mediante cromatografía sobre alúmina de grado III, utilizando una mezcla de AcOEt/hexanos 2:3 como eluyente. Se obtienen 200 mg del ciclo **140** (85%) como un aceite incoloro. $R_f = 0,28$ (gel de sílice, AcOEt/hexanos 2:3). $[\alpha]_D^{24} = +24,6$ ($c = 2,3$; CH₂Cl₂). *RMN de ¹H* (CDCl₃) δ : 1,18 (t, $J = 7,3$ Hz, 3 H, OCH₂CH₃); 1,45 (s, 3 H, C(CH₃)₂); 1,46 (s, 3 H, C(CH₃)₂); 2,05 (sa, 1 H, NH); 2,69 (dd, $J = 12,2$; 10,7 Hz, 1 H, H6ax); 3,45 (dd, $J = 12,2$; 4,4 Hz, 1 H, H6ec); 3,48 (dd, $J = 9,3$; 1,9 Hz, 1 H, H4); 3,50 (d, $J = 1,9$ Hz, 1 H, H2); 3,94 (ddd, $J = 10,7$; 9,3; 4,4 Hz, 1 H, H5); 4,07-4,30 (m, 2 H, OCH₂CH₃); 4,47 (t, $J = 1,9$ Hz, 1 H, H3); 4,57/4,90 (sistema AB, $J = 11,7$ Hz, 2 H, CH₂Ph); 7,25-7,35 (m, 5 H, Ph). *RMN de ¹³C* (CDCl₃) δ : 14,1 (OCH₂CH₃); 26,6 (C(CH₃)₂); 26,8 (C(CH₃)₂); 46,7 (CH₂); 61,1 (CH₂); 61,1 (CH); 71,4 (CH); 73,4 (CH₂Ph); 76,4 (CH); 82,3 (CH); 109,4 (C(CH₃)₂); 127,6 (Ph); 127,8 (Ph); 128,3 (Ph); 138,1 (Ph); 170,0 (C=O). *IR* (película, cm⁻¹): 3409; 2093; 1642. *EM-FAB* (m/z , %): 335 [(M+H)⁺, 81]. *Análisis elemental*: C₁₈H₂₅NO₅ (335,17); calc: C 64,46; H 7,51; N 4,18. Enc: C 64,52; H 7,30; N 4,26.

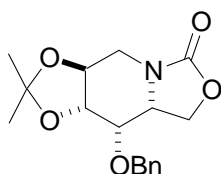
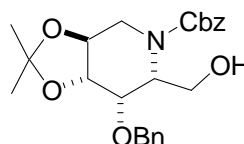


Reducción del pipercolato 140. Se adiciona, gota a gota, LiBH_4 (2 M en THF; 0,12 mL; 0,24 mmol) sobre una disolución del aminoéster **140** (53 mg; 0,16 mmol) en THF (3 mL) a 0 °C. Se agita la mezcla durante 18 h a temperatura ambiente, y la reacción se detiene mediante la adición de AcOH:MeOH (1:1). El THF se evapora bajo presión reducida y la fase acuosa se extrae con AcOEt. La fase orgánica se seca (Na_2SO_4), se concentra a sequedad y el residuo se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice utilizando un gradiente AcOEt/hexanos que varía en proporción 1:9 a 3:2. Se obtienen 40 mg del borano **141** (71%) como un aceite incoloro. $R_f = 0,35$ (gel de sílice, AcOEt/hexanos 1:4). *RMN de ^1H* (CDCl_3) δ : 1,22 (m, 6 H); 1,47 (s, 3 H, $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$); 1,48 (s, 3 H, $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$); 2,95 (dd, $J = 22,1; 11,7$ Hz, 1 H); 3,50-3,59 (m, 2 H); 3,75 (dt, $J = 12,7; 4,4$ Hz, 1 H); 4,01-4,34 (m, 3 H); 4,42-4,70 (m, 1 H); 4,54/4,86 (sistema AB, $J = 11,2$ Hz, 2 H, CH_2Ph); 7,23-7,35 (m, 5 H, Ph). *RMN de ^{13}C* (CDCl_3) δ : 13,9 ($\text{OCH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_3$); 26,5 ($\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$); 26,7 ($\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$); 54,6 (CH_2); 62,3 (CH_2); 66,9 (CH); 69,0 (CH); 73,4 (CH); 74,4 (CH_2); 80,3 (CH); 111,9 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_2$); 128,0 (Ph); 128,4 (Ph); 136,9 (Ph); 166,6 (C=O). *EM-FAB* (m/z , %) : 336 [(M+H) $^+$ - BH_3 , 42].



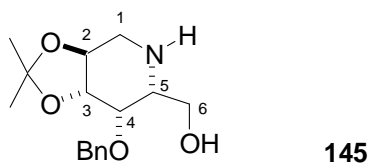
Etil (2S,3S,4S,5S)-3-Benciloxi-1-N-(benciloxicarbonil)amino-4,5-isopropilidendioxipipercolato (142). Una disolución de **140** (552 mg; 0,155 mmol), Na_2CO_3 (16 mg; 0,155 mmol) y NaHCO_3 (13 mg; 0,155 mmol) en dioxano: H_2O (1:1, 2 mL) a 0 °C se trata con cloroformiato de bencilo (24 μL ; 0,169 mmol). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 1 h, y a continuación, se concentra hasta la mitad de su volumen inicial y se extrae con

éter. La fase orgánica se seca (Na_2SO_4), se concentra a sequedad y el residuo se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice utilizando una mezcla AcOEt/hexanos 1:4. Se obtienen 64 mg de **142** (88%) como un aceite incoloro. $R_f = 0,35$ (gel de sílice, AcOEt/hexanos 1:4). $\text{RMN de } ^1\text{H}$ (CDCl_3) δ : 1,27 (t, $J = 7,3$ Hz, 3 H, OCH_2CH_3); 1,45 (s, 3 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 1,48 (s, 3 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 3,44 (t, $J = 10,2$; 1 H); 3,64 (dd, $J = 9,3$; 2,4 Hz, 1 H); 4,25-4,56 (m, 6 H); 4,70 (sa, 1 H); 4,60/4,89 (sistema AB, $J = 11,2$ Hz, 2 H, CH_2Ph); 5,12 (sa, 2 H, COCH_2Ph); 7,26-7,39 (m, 10 H, Ph). $\text{RMN de } ^{13}\text{C}$ (CDCl_3) δ : 13,9 (OCH_2CH_3); 26,6 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 27,1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 48,6 (CH_2); 60,6 (CH); 61,2 (CH_2); 67,8 (CH_2); 68,9 (CH); 71,6 (CH); 74,7 (CH_2); 79,3 (CH); 112,3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 127,0 (Ph); 127,6 (Ph); 127,9 (Ph); 128,2 (Ph); 128,5 (Ph); 137,8 (C=O); 168,7 (C=O).

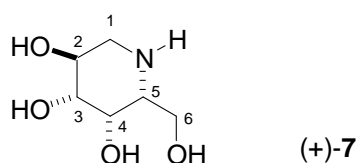
**143****144**

Reducción del piperolato 142. Se añade, gota a gota, LiBH_4 (2 M en THF; 93 μL ; 0,186 mmol) sobre una disolución del carbamato **142** (58 mg; 0,12 mmol) en THF (3 mL) a 0 °C. La reacción se detiene transcurridas 70 h a temperatura ambiente mediante la adición de una disolución de AcOH:MeOH (1:1). El THF se evapora bajo presión reducida y la fase acuosa se extrae con AcOEt. La fase orgánica se seca (Na_2SO_4), se concentra a sequedad y el residuo se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice utilizando un gradiente AcOEt/hexanos de 3:7 a 2:3. Se obtienen 17 mg del carbamato **143** (44%) y 9 mg del alcohol **144** (17%). Datos del carbamato **143**. $R_f = 0,33$ (gel de sílice, AcOEt/hexanos 3:7). $\text{RMN de } ^1\text{H}$ (CDCl_3) δ : 1,50 (s, 3 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 1,51 (s, 3 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 3,57-3,77 (m, 3 H); 3,89-4,02 (m, 3 H); 4,27-4,51 (m, 2 H); 4,52/4,96 (sistema AB, $J = 11,7$ Hz, 2 H, CH_2Ph); 7,30-7,43 (m, 5 H, Ph). $\text{RMN de } ^{13}\text{C}$ (CDCl_3) δ : 26,7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 27,1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 44,9 (CH_2); 59,2 (CH); 68,4 (CH_2); 69,4 (CH); 73,4 (CH_2); 76,4 (CH); 79,3 (CH); 113,3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 127,8 (Ph); 128,1 (Ph); 128,6 (Ph); 137,7 (Ph); 156,9 (C=O). EM-FAB (m/z , %) : 320 $[(\text{M}+\text{H})^+, 94]$.

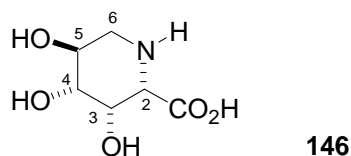
Datos del alcohol **144**. $R_f = 0,20$ (gel de sílice, AcOEt/hexanos 3:7). RMN de 1H ($CDCl_3$) δ : 1,46 (s, 3 H, $C(\underline{CH}_3)_2$); 1,48 (s, 3 H, $C(\underline{CH}_3)_2$); 2,99 (dd, $J = 25,4$; 11,7 Hz, 1 H); 3,56-3,77 (m, 3 H); 4,01-4,18 (m, 2 H); 4,56-4,83 (m, 4 H); 5,10 (s, 2 H, $COCH_2Ph$); 7,28-7,36 (m, 10 H, Ph).



4-O-Bencil-2,3-O-isopropilidén-1-desoxi-D-galactonojirimicina (145). Se añade, gota a gota, $LiEt_3BH$ (1 M en THF; 0,95 mL; 0,95 mmol) sobre una disolución del aminoéster **140** (91 mg; 0,27 mmol) en THF (4 mL) a 0 °C. La reacción se detiene transcurridas 2 h a la misma temperatura, mediante la adición de una disolución saturada de NH_4Cl (4,5 mL). El THF se evapora bajo presión reducida y la fase acuosa se extrae con AcOEt. La fase orgánica se seca (Na_2SO_4), se concentra a sequedad y el residuo se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice utilizando una mezcla de MeOH/AcOEt 1:9 como eluyente y, posteriormente, mediante cromatografía en fase inversa con una mezcla MeOH/ H_2O 7:3 como eluyente. Se obtienen 66 mg de **145** (84%) como un sólido blanco. $R_f = 0,15$ (gel de sílice, MeOH/AcOEt 1:9). Pf (°C) : 117-119. $[\alpha]_D^{26} = +35,0$ ($c = 2,2$; CH_2Cl_2). RMN de 1H ($CDCl_3$) δ : 1,45 (s, 3 H, $C(\underline{CH}_3)_2$); 1,49 (s, 3 H, $C(\underline{CH}_3)_2$); 2,13 (sa, 1 H, NH); 2,63-2,74 (m, 2H, H1ax, H1ec); 3,36-3,49 (m, 2 H, H3, H5); 3,63 (dd, $J = 11,2$; 4,9 Hz, 1 H, \underline{CH}_2OH); 3,73 (dd, $J = 11,2$; 5,9 Hz, 1 H, \underline{CH}_2OH); 3,94 (ddd, $J = 10,3$; 9,3; 4,4 Hz, 1 H, H2); 4,16 (sa, 1 H, H4); 4,60/4,98 (sistema AB, 2H, $J = 11,2$ Hz, CH_2Ph); 7,29-7,38 (m, 5 H, Ph). RMN de ^{13}C ($CDCl_3$) δ : 26,7 ($C(\underline{CH}_3)_2$); 26,8 ($C(\underline{CH}_3)_2$); 47,7 (CH_2); 59,2 (CH); 63,9 (CH_2); 72,1 (CH); 73,7 (CH_2); 76,4 (CH); 82,8 (CH); 109,2 ($C(\underline{CH}_3)_2$); 127,9 (Ph); 128,1 (Ph); 128,5 (Ph); 138,0 (Ph). IR (KBr , cm^{-1}): 3243; 2989; 2913; 1383; 1148; 1069. $EM-FAB$ (m/z , %) : 294 [(M+H) $^+$, 100]. *Análisis elemental*: $C_{16}H_{23}NO_4$ (293,36); calc: C 66,51; H 7,90; N 4,77. Enc: C 66,25; H 8,20; N 4,89.



1-Desoxi-D-galactonojirimicina (7·HCl). Una disolución de **145** (36 mg; 0,12 mmol) en THF (2,5 mL) y HCl 0,25 N (2,5 mL; 0,62 mmol) se agita con Pd/C al 10% (10 mg) bajo hidrógeno a temperatura ambiente durante 9 h. La mezcla de reacción se filtra a través de una pequeña columna de celita, que se lava con MeOH y H₂O, y el disolvente se evapora bajo presión reducida. El residuo se basifica con NH₄OH al 1% se concentra y se disuelve en H₂O. La disolución se filtra a través de una pequeña columna con resina de intercambio iónico (Dowex-H⁺) utilizando, agua y, a continuación, una disolución de amoníaco al 1% en agua como eluyente. El filtrado se concentra y el residuo se purifica mediante cromatografía en fase inversa utilizando agua como eluyente. Tras la eliminación del disolvente, el residuo se disuelve en HCl 1 N (1 mL) y se concentra a sequedad. Se obtienen 22 mg de **7·HCl** (90%). *R_f* = 0,42 (gel de sílice, BuOH/AcOH/H₂O 1:1:1). Sólido blanco; *Pf* (°C) : 131-133. $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = +44,6$ (c = 0,9; H₂O), ($[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +46,1$ (c = 0,9; H₂O))^{78c}. *RMN de ¹H (D₂O)* δ : 2,20 (dd, *J* = 12,6; 10,9 Hz, 1 H, H1ax); 2,55 (dd, *J* = 6,7; 1,2 Hz, 1 H, H5); 2,91 (dd, *J* = 12,8; 5,5 Hz, 1 H, H1ec); 3,25 (dd, *J* = 9,7; 3,0 Hz, 1 H, H3); 3,40 (dd, *J* = 10,9; 6,7 Hz, 2 H, H6); 3,53 (ddd, *J* = 10,9; 9,7; 5,5 Hz, 1 H, H2); 3,78 (dd, *J* = 3,0; 1,2 Hz, 1 H, H4). *RMN de ¹³C (D₂O)* δ : 49,9 (CH₂); 60,1 (CH); 62,3 (CH₂); 68,9 (CH); 70,1 (CH); 75,9 (CH). *IR (KBr, cm⁻¹)*: 3368; 3023; 1080. *EM-FAB (m/z, %)* : 164 [(M+H)⁺, 100].

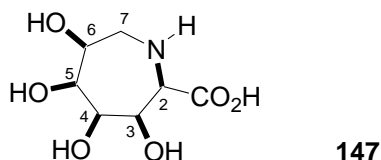


Ácido (2S,3S,4R,5S)-trihidroxipecólico (146·HCl). Una disolución de **140** (61 mg; 0,18 mmol) en THF (2,5 mL) y HCl 0,25 N (2,5 mL; 0,62 mmol) se agita con Pd/C al 10% (10 mg) bajo hidrógeno a temperatura ambiente durante 9 h. La

^{78c}. Paulsen, H.; Hayauchi, Y.; Sinnwell, V. *Chem. Ber.* **1980**, *113*, 2601.

mezcla de reacción se filtra a través de una pequeña columna de celita, que se lava con MeOH y H₂O, y el disolvente se evapora bajo presión reducida. El residuo se basicifica con NH₄OH al 1% y se concentra de nuevo. El residuo se disuelve en H₂O y se filtra a través de una pequeña columna con una resina de intercambio iónico (Dowex-H⁺) utilizando agua y, a continuación, una disolución de amoníaco al 1% en agua como eluyente. El filtrado se concentra y el residuo se purifica mediante cromatografía en fase inversa utilizando agua como eluyente. Tras la eliminación del disolvente, el residuo se disuelve en HCl 1 N (1 mL) y se concentra a sequedad. Se obtienen 34 mg de **146HCl** (88%). *R_f* = 0,48 (gel de sílice, BuOH/AcOH/H₂O 1:1:1). Sólido blanco; *P_f* (°C) : 169-171. $[\alpha]_D^{26} = + 20,3$ (c = 1,3; H₂O). *RMN de ¹H (D₂O)* δ : 2,55 (dd, *J* = 12,5; 11,4 Hz, 1 H, H6ax); 3,17 (dd, *J* = 12,5; 5,3 Hz, 1 H, H6ec); 3,36 (dd, *J* = 9,7; 3,0 Hz, 1 H, H4); 3,69 (ddd, *J* = 11,4; 9,7; 5,3 Hz, 1 H, H5); 3,94 (d, *J* = 1,8 Hz, 1 H, H2); 4,20 (dd, *J* = 3,0; 1,8 Hz, 1 H, H3). *RMN de ¹³C (D₂O)* δ : 46,0 (CH₂); 61,0 (CH); 64,9 (CH); 68,7 (CH); 73,3 (CH); 169,6 (CO). *IR (KBr, cm⁻¹)*: 3400; 3306; 2960; 1716; 1282; 1087. *EM-FAB (m/z, %)* : 178 [(M+H)⁺, 100].

7B. Preparación de la polihidroxiperhidroazepina 147



Ácido (2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5,6-tetrahydroazepano-2-carboxílico (147). Una disolución del aducto **127** (199 mg; 0,51 mmol) en HCl 2 M (20 mL) se calienta a ebullición bajo atmósfera de argón durante 30 min. Transcurrido este tiempo, se concentra a sequedad bajo presión reducida. A continuación, el residuo se disuelve en agua (24 mL) y se neutraliza con acetato sódico. Se añade NaBH₃CN (170 mg; 2,57 mmol), se acidula con AcOH glacial hasta pH = 5 y se agita a temperatura ambiente durante 24 h. El disolvente se elimina bajo presión reducida, el crudo se disuelve en H₂O y se introduce en una columna de Dowex-H⁺. Se eluye con agua y a continuación con una disolución de NH₃ en agua al 1%. Tras la purificación del crudo mediante cromatografía en fase inversa, utilizando H₂O como eluyente, se obtuvieron 53 mg de **147** (50%) como un sólido blanco. *R_f* = 0,29 (gel de sílice, BuOH/AcOH/H₂O 1:1:1). *P_f* (°C) : 275-277. $[\alpha]_D^{22} = + 25,8$

(c = 1,2; H₂O). *RMN de ¹H (D₂O)* δ: 3,29 (d, *J* = 2,6 Hz, 1 H); 3,33 (s, 1 H); 3,68 (d, *J* = 1,0 Hz, 1 H); 3,76 (dd, *J* = 3,9; 2,8 Hz, 1 H); 4,03-4,11 (m, 2 H); 4,42-4,44 (m, 1 H). *RMN de ¹³C (D₂O)* δ: 45,8 (CH₂); 60,9 (CH); 66,6 (CH); 72,0 (CH); 72,3 (CH); 78,9 (CH); 172,5 (CO). *IR (KBr, cm⁻¹)*: 3387; 3169; 1637; 1402; 1097; 1040. *EM-FAB (m/z, %)*: 208 [(M+H)⁺, 82].

7C. Transformación de los aminoaldoles 128, 129, 130 y 135 en la 1-desoxi-D-alonojirimicina, 1-desoxi-D-gulonojirimicina, 1-desoxi-L-talonojirimicina, y en la 1-desoxi-D-talonojirimicina

7C1. Reacciones de desbencilación

Procedimiento general. Una disolución del aducto **128a**, **129a** ó **130a** (250 mg; 0,54 mmol) en THF (12 mL) se agita con 10% de Pd/C (15 mg) bajo H₂ durante 6 h a temperatura ambiente. La suspensión se filtra a través de celita que se lava con AcOEt. El filtrado se concentra bajo presión reducida y el residuo se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice utilizando como eluyente un gradiente de AcOEt/hexanos de 3:7 a 2:3.

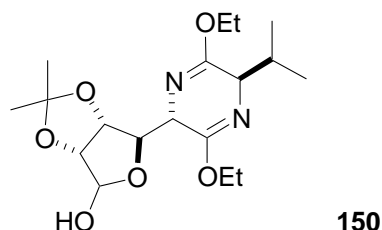
(3*S*,6*R*,1'*R*,2'*R*,3'*S*)-3-[1,4-Dihidroxi-2,3-isopropilidendioxibutil]-2,5-dietoxi 3,6-dihidro-6-isopropilpirazina (3,6-*trans*-3,1'-*anti*-1',2'-*anti*-**128b**). Se sigue el procedimiento general. Tras la elaboración se obtuvieron 199 mg de **128b** (99%) como un aceite incoloro (véanse los datos espectroscópicos en la página 118).

(3*S*,6*R*,1'*S*,2'*R*,3'*S*)-3-[1,4-dihidroxi-2,3-isopropilidendioxibutil]-2,5-dietoxi-3,6-dihidro-6-isopropilpirazina (3,6-*trans*-3,1'-*sin*-1',2'-*sin*-**129b**). Se sigue el procedimiento general. Tras la elaboración se obtuvieron 199 mg de **129b** (99%) como un aceite incoloro (véanse los datos espectroscópicos en la página 119).

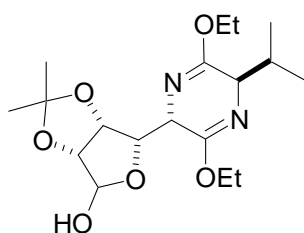
(3*R*,6*R*,1'*R*,2'*R*,3'*S*)-3-[1,4-dihidroxi-2,3-isopropilidendioxibutil]-2,5-dietoxi-3,6-dihidro-6-isopropilpirazina (3,6-*cis*-3,1'-*sin*-1',2'-*anti*-**130b**). Se sigue el procedimiento general. Tras la elaboración se obtuvieron 200 mg de **130b** (100%) como un aceite incoloro (véanse los datos espectroscópicos en la página 119).

7C2. Reacciones de oxidación

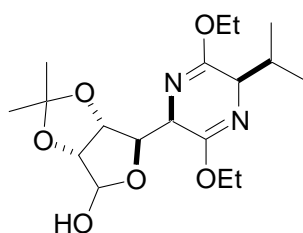
Procedimiento general. Una disolución de IBX (1,2 equiv.) en DMSO (3 mL/mmol) se añade sobre una disolución del diol **128b**, **129b**, **130b** ó **135** (1 equiv.) en THF (3 mL/mmol) a 8 °C. Tras la agitación de la mezcla resultante durante 24 h a la misma temperatura la reacción se detiene mediante la adición de H₂O (8 mL). El precipitado se filtra, se lava con AcOEt y H₂O y se deshecha. El filtrado se decanta y la fase acuosa se extrae con AcOEt. La combinación de las fases orgánicas se seca (Na₂SO₄) y el disolvente se evapora bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice utilizando como eluyente un gradiente de AcOEt/hexanos 1:9 a 2:3.



Oxidación del diol 128b. El lactol **150** se preparó a partir del diol **128b** (581 mg; 1,56 mmol), de acuerdo con el procedimiento general. Tras la elaboración se obtuvieron 0,358 g del lactol **150** (62%, 82% en base al producto de partida recuperado) y se recuperaron 0,181 g del diol **128b** (31%). $R_f = 0,35$ (gel de sílice, AcOEt/hexanos 1:4). Sólido blanco; Pf (°C): 86-88. $[\alpha]_D^{25} = -18,6$ (final, $c = 1,2$; CH₂Cl₂). *RMN de ¹H* (CDCl₃) δ : 0,77 (d, $J = 6,8$ Hz, 3 H, CH(CH₃)₂); 1,02 (d, $J = 6,8$ Hz, 3 H, CH(CH₃)₂); 1,28-1,37 (m, 9 H, C(CH₃)₂, OCH₂CH₃); 1,49 (s, 3 H, C(CH₃)₂); 2,22 (dsp, $J = 6,8$; 3,6 Hz, 1 H, CH(CH₃)₂); 3,98-4,32 (m, 7 H); 4,45 (d, $J = 5,8$ Hz, 1 H); 4,95 (d, $J = 2,5$ Hz, 1 H); 5,31 (s, 1 H); 7,15 (sa, 1 H). *RMN de ¹³C* (CDCl₃) δ : 14,0 (OCH₂CH₃); 14,1 (OCH₂CH₃); 17,2 (CH(CH₃)₂); 19,0 (CH(CH₃)₂); 24,9 (C(CH₃)₂); 26,4 (C(CH₃)₂); 33,0 (CH(CH₃)₂); 57,8 (CH); 61,6 (CH₂); 61,8 (CH); 62,5 (CH₂); 81,0 (CH); 87,2 (CH); 88,1 (CH); 104,4 (CH); 111,9 (C(CH₃)₂); 159,9 (C=N); 167,4 (C=N). *IR* (película, cm⁻¹): 3409; 2983; 2945; 1693; 1254; 1070. *EM-FAB* (m/z , %) : 371 [(M+H)⁺, 100]. *Análisis elemental*: C₁₈H₃₀N₂O₆ (370,44); calc: C 58,36; H 8,16; N 7,56. Enc: C 58,06; H 8,45; N 7,36.

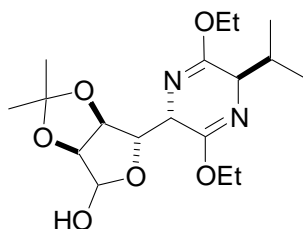
**151**

Oxidación del diol 129b. El lactol **151** se preparó a partir del diol **129b** (600 mg; 1,61 mmol) de acuerdo con el procedimiento general. Tras la purificación del crudo mediante cromatografía sobre gel de sílice (AcOEt/CH₂Cl₂ 3:7), se obtuvieron 0,400 g del lactol **151** (67%, 89% en base al producto de partida recuperado) y se recuperaron 0,195 g del diol de partida **129b** (32%). *R_f* = 0,60 (gel de sílice, AcOEt/CH₂Cl₂ 3:10). $[\alpha]_D^{28} = -15,8$ (final, *c* = 1,2; CH₂Cl₂). *RMN de ¹H* (CDCl₃) δ (mezcla de anómeros 7,3:1, siendo *Ha* y *Hi* los protones del isómero mayoritario y minoritario, respectivamente): 0,80 (d, *J* = 6,8 Hz, 3 *Ha* + 3 *Hi*, CH(CH₃)₂); 1,02 (d, *J* = 6,8 Hz, 3 *Ha* + 3 *Hi*, CH(CH₃)₂); 1,22-1,33 (m, 9 *Ha* + 6 *Hi*, C(CH₃)₂, OCH₂CH₃); 1,38 (s, 3 *Hi*, C(CH₃)₂); 1,46 (s, 3 *Ha*, C(CH₃)₂); 1,56 (s, 3 *Hi*, C(CH₃)₂); 2,10-2,26 (m, 1 *Ha* + 1 *Hi*, CH(CH₃)₂); 3,89 (t, *J* = 3,4 Hz, 1*Ha*); 3,93-4,22 (m, 6 H); 4,43 (dd, *J* = 9,3; 3,4 Hz, 1 *Ha*); 4,55 (d, *J* = 5,9 Hz, 1 *Ha*); 4,91 (dd, *J* = 5,9; 2,9 Hz, 1 *Ha*); 5,46 (s, 1 H). *RMN de ¹³C* (CDCl₃) δ : 14,0 (OCH₂CH₃); 14,1 (OCH₂CH₃); 17,6 (CH(CH₃)₂); 19,3 (CH(CH₃)₂); 25,6 (C(CH₃)₂); 26,0 (C(CH₃)₂); 32,0 (CH(CH₃)₂); 54,0 (CH); 61,2 (CH₂); 61,3 (CH); 81,0 (CH); 81,2 (CH); 85,6 (CH); 100,9 (OCHOH); 112,1 (C(CH₃)₂); 161,6 (C=N); 165,3 (C=N). *IR* (película, cm⁻¹): 3115; 2810; 1717; 1208; 1078. *EM-FAB* (*m/z*, %) : 371 [(M+H)⁺, 100]. *Análisis elemental*: C₁₈H₃₀N₂O₆ (370,44); calc: C 58,36; H 8,16; N 7,56. Enc: C 58,20; H 8,30; N 8,00.

**152**

Oxidación del diol 130b. El lactol **152** se preparó a partir del diol **130b** (200 mg; 0,54 mmol) de acuerdo con el procedimiento general. Tras la elaboración se obtuvieron 0,133 g del lactol **152** (67%, 87% en base al producto de partida

recuperado) y se recuperaron 52 mg del diol **130b** (26%). $R_f = 0,42$ (gel de sílice, AcOEt/hexanos 1:4). RMN de 1H ($CDCl_3$) δ (mezcla de anómeros 1,5:1, siendo H_a y H_i los protones del isómero mayoritario y minoritario, respectivamente): 0,74 (d, $J = 6,8$ Hz, 3 H_a , $CH(CH_3)_2$); 0,77 (d, $J = 6,8$ Hz, 3 H_i , $CH(CH_3)_2$); 1,05 (d, $J = 1,5$ Hz, 3 H_i , $CH(CH_3)_2$); 1,08 (d, $J = 1,5$ Hz, 3 H_a , $CH(CH_3)_2$); 1,27 (m, 3 H_i , $C(CH_3)_2$, 6 $H_a + 6 H_i$, OCH_2CH_3); 1,41 (s, 3 H_a , $C(CH_3)_2$); 1,52 (s, 3 H_i , $C(CH_3)_2$); 1,56 (s, 3 H_a , $C(CH_3)_2$); 2,27-2,38 (m, 1 $H_a + 1 H_i$, $CH(CH_3)_2$); 3,73-4,28 (m, 6 $H_a + 6 H_i$); 4,54 (d, $J = 5,9$ Hz, 1 H_a); 4,60 (dd, $J = 5,9$; 4,4 Hz, 1 H_i); 4,80 (sa, 1 H_a); 4,84 (sa, 1 H_i); 4,92-5,00 (m, 1 $H_a + 1 H_i$); 5,22 (dd, $J = 11,2$; 4,4 Hz, 1 H_i); 5,28 (s, 1 H_a).

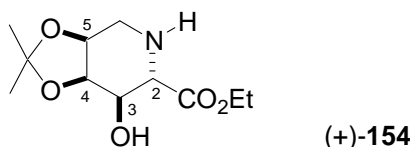
**153**

Oxidación del diol 135. El lactol **153** se preparó a partir del diol **135** (590 mg; 1,59 mmol) de acuerdo con el procedimiento general. Tras la elaboración se obtuvieron 0,383 g del lactol **153** (64%, 84% en base al producto de partida recuperado) y se recuperaron 0,183 g del diol **135** (30%). $R_f = 0,60$ (gel de sílice, AcOEt/ CH_2Cl_2 3:10). $[\alpha]_D^{27} = -9,8$ (final, $c = 1,4$; CH_2Cl_2). RMN de 1H ($CDCl_3 + D_2O$) δ (mezcla de anómeros 2:1, siendo H_a y H_i los protones del isómero mayoritario y minoritario, respectivamente): 0,70 (d, $J = 6,8$ Hz, 3 H_i , $CH(CH_3)_2$); 0,80 (d, $J = 6,8$ Hz, 3 H_a , $CH(CH_3)_2$); 1,00 (d, $J = 6,8$ Hz, 3 $H_a + 3 H_i$, $CH(CH_3)_2$); 1,30 (t, $J = 6,8$ Hz, 6 $H_a + 6 H_i$, OCH_2CH_3); 1,34 (s, 3 H_a , $C(CH_3)_2$); 1,41 (s, 3 H_i , $C(CH_3)_2$); 1,53 (s, 3 H_a , $C(CH_3)_2$); 1,56 (s, 3 H_i , $C(CH_3)_2$); 2,10-2,30 (m, 1 $H_a + 1 H_i$, $CH(CH_3)_2$); 3,91-4,38 (m, 6 $H_a + 6 H_i$); 4,53 (d, $J = 5,9$ Hz, 1 H_a); 4,63 (dd, $J = 6,1$; 4,1 Hz, 1 H_i); 4,76 (sa, 1 H_i); 4,92-5,01 (m, 2 $H_a + 1 H_i$); 5,23 (d, $J = 4,4$ Hz, 1 H_i); 5,29 (s, 1 H_a). RMN de ^{13}C ($CDCl_3$) del isómero mayoritario. δ : 14,3 (OCH_2CH_3); 16,8 (OCH_2CH_3); 18,9 ($CH(CH_3)_2$); 19,1 ($CH(CH_3)_2$); 24,5 ($C(CH_3)_2$); 25,1 ($C(CH_3)_2$); 32,7 ($CH(CH_3)_2$); 57,0 (CH); 59,1 (CH); 62,1 (CH_2); 79,5 (CH); 82,7 (CH); 83,1 (CH); 98,5 ($OCHOH$); 112,5 ($C(CH_3)_2$); 160,0 (C=N); 165,5 (C=N). IR (película, cm^{-1}): 3415; 2977; 2872; 1694; 1459; 1381; 1311; 1238; 1158; 1073; 1036. $EM-FAB$ (m/z , %) : 371

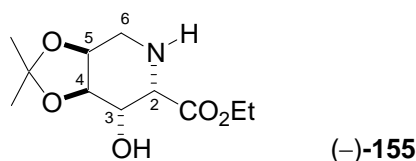
$[(M+H)^+, 100]$. *Masas de alta resolución* de $C_{18}H_{31}O_6N_2$; calc: 371,2182. Enc: 371,2166.

7C3. Reacciones de ciclación.

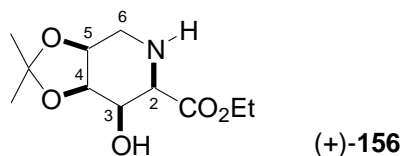
Procedimiento general. Una disolución del lactol **150**, **151**, **152** ó **153** (1 equiv.) en EtOH (16 mL/mmol) y HCl 0,25 N (8 mL/mmol; 2 equiv.) se agita con Pd/C al 10% (35 mg/mmol) bajo hidrógeno y a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se filtra a través de una pequeña columna de celita, que se lava con EtOH y H₂O. El filtrado se basicifica por adición de NaHCO₃ (pH ~ 8) y se concentra a temperatura ambiente hasta reducir su volumen a la mitad del inicial. La fase acuosa se extrae con CH₂Cl₂ (5 x 10 mL) y la combinación de las fases orgánicas se seca (Na₂SO₄) y se concentra a sequedad. La separación del auxiliar quiral (D-valina) y el aminoéster **154**, **155**, (+)-**156** ó (-)-**156** se llevó a cabo mediante cromatografía en fase inversa utilizando como eluyente un gradiente de H₂O a MeOH/H₂O 3:7.



Etil (2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-hidroxi-4,5-isopropilidendioxipipecolato (**154**). El aminoéster **154** se preparó a partir del lactol **150** (250 mg; 0,67 mmol) de acuerdo con el procedimiento general. Tras la elaboración se obtuvieron 84 mg del aminoéster **154** (51%) como un sólido blanco. *R_f* = 0,50 (gel de sílice, BuOH/AcOH/H₂O 12:3:5). *P_f* (°C) : 164-166. $[\alpha]_D^{26} = + 34,4$ (c = 0,7; MeOH). *RMN de ¹H (D₂O)* δ: 1,06 (t, *J* = 7,0 Hz, 3 H, OCH₂CH₃); 1,18 (s, 3 H, C(CH₃)₂); 1,33 (s, 3 H, C(CH₃)₂); 2,42 (dd, *J* = 14,0; 6,7 Hz, 1 H, H_{6ax}); 2,76 (dd, *J* = 14,0; 4,9 Hz, 1 H, H_{6eq}); 3,31 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H, H₂); 3,85 (dd, *J* = 10,4; 3,6 Hz, 1H, H₃); 4,00 (c, *J* = 7,0 Hz, 2H, OCH₂CH₃); 4,17 (ddd, *J* = 6,7; 5,5; 4,9 Hz, 1 H, H₅); 4,36 (dd, *J* = 5,5; 3,6 Hz; 1 H, H₄). *RMN de ¹³C (D₂O)* δ: 14,7 (OCH₂CH₃); 25,9 (C(CH₃)₂); 27,7 (C(CH₃)₂); 44,9 (CH₂); 58,8 (CH); 63,9 (CH₂); 68,4 (CH); 74,2 (CH); 76,1 (CH); 111,5 (C(CH₃)₂); 175,4 (C=O). *IR (KBr, cm⁻¹)*: 3445; 2937; 1631; 1419. *EM-FAB (m/z, %)* : 246 [(M+H)⁺, 100]. *Análisis elemental*: C₁₁H₁₉NO₅ (245,27); calc: C 53,87; H 7,81; N 5,71. Enc: C 54,01; H 7,91; N 5,68.

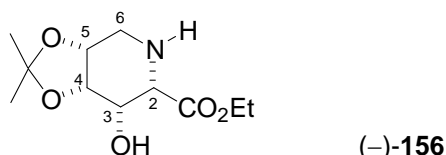


Etil (2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-3-hidroxi-4,5-isopropilidendioxiopipecolato (**155**): El aminoéster **155** se preparó a partir del lactol **151** (250 mg; 0,67 mmol) de acuerdo con el procedimiento general. Tras la elaboración se obtuvieron 124 mg del aminoéster **155** (75%) como un sólido blanco. *Rf* = 0,36 (gel de sílice, BuOH/AcOH/H₂O 12:3:5). *Pf* (°C) : 143-145. $[\alpha]_D^{23} = -17,5$ (c = 1,3; MeOH). *RMN de ¹H* (D₂O) δ : 1,12 (t, *J* = 7,2 Hz, 3 H, OCH₂CH₃); 1,25 (s, 3 H, C(CH₃)₂); 1,37 (s, 3 H, C(CH₃)₂); 2,60-2,70 (m, 1H); 2,96-3,05 (m, 1 H); 3,64 (d, *J* = 3,3 Hz, 1 H); 4,03-4,28 (m, 5 H). *RMN de ¹³C* (D₂O) δ : 14,5 (OCH₂CH₃); 26,5 (C(CH₃)₂); 28,2 (C(CH₃)₂); 44,0 (CH₂); 58,0 (CH); 63,4 (CH₂); 68,1 (CH); 71,7 (CH); 76,3 (CH); 110,9 (C(CH₃)₂); 173,8 (C=O). *IR* (KBr, cm⁻¹): 3472; 2986; 1737; 1448. *EM-FAB* (*m/z*, %) : 246 [(M+H)⁺, 100]. *Análisis elemental*: C₁₁H₁₉NO₅ (245,27); calc: C 53,87; H 7,81; N 5,71. Enc: C 54,01; H 7,91; N 5,68.



Etil (2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-3-hidroxi-4,5-isopropilidendioxiopipecolato ((+)-**156**). El aminoéster (+)-**156** se preparó a partir del lactol **152** (70 mg; 0,19 mmol) de acuerdo con el procedimiento general. Tras la elaboración se obtuvieron 31 mg del aminoéster (+)-**156** (67%) como un sólido blanco. *Rf* = 0,36 (gel de sílice, BuOH/AcOH/H₂O 12:3:5). *Pf* (°C) : 87-89. $[\alpha]_D^{22} = +84,6$ (c = 1,1; CH₂Cl₂). *RMN de ¹H* (CDCl₃) δ : 1,27 (t, *J* = 7,3 Hz, 3 H, OCH₂CH₃); 1,36 (s, 3 H, C(CH₃)₂); 1,53 (s, 3 H, C(CH₃)₂); 2,05 (sa, 1 H); 2,90 (sa, 1 H); 2,97 (dd, *J* = 14,6; 3,4 Hz, 1 H, H_{6ax}); 3,27 (d, *J* = 2,0 Hz); 3,41(dd, *J* = 14,6; 1,5 Hz, 1 H, H_{6ec}); 4,00-4,20 (m, 3 H); 4,24 (c, *J* = 7,3 Hz, 2 H, OCH₂CH₃). *RMN de ¹³C* (CDCl₃) δ : 14,1 (OCH₂CH₃); 25,3 (C(CH₃)₂); 25,9 (C(CH₃)₂); 45,2 (CH₂); 59,7 (CH); 61,3 (CH₂); 65,6 (CH); 70,9 (CH); 74,2 (CH); 109,1 (C(CH₃)₂); 170,9 (C=O). *IR* (KBr, cm⁻¹): 3455; 2983; 2930; 2359; 1741; 1457; 1381; 1214; 1056. *EM-FAB* (*m/z*, %) :

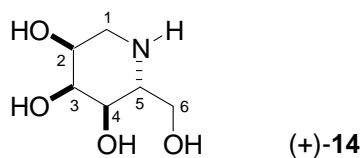
: 246 [(M+H)⁺, 100]. *Masas de alta resolución* de C₁₁H₂₀O₅N; calc: 246,1341. Enc: 246,1350.



Etil (2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-3-hidroxi-4,5-isopropilidendioxipipecolato ((-)-**156**): El aminoéster (-)-**156** se preparó a partir del lactol **153** (150 mg; 0,40 mmol) de acuerdo con el procedimiento general. Tras la elaboración se obtuvieron 66 mg del aminoéster (-)-**156** (67%) como un sólido blanco. $[\alpha]_D^{25} = -73,0$ ($c = 1,5$; CH₂Cl₂).

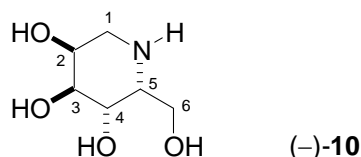
7C4. Reacciones de reducción y desprotección final

Procedimiento general. Se añade, gota a gota, LiEt₃BH (1 M en THF; 4,5 equiv.) sobre una disolución del aminoéster **154**, **155** ó (-)-**156** (1 equiv.) en THF (20 mL/mmol) a 0 °C. Después de 30 min a esta temperatura, se retira el baño y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 3 h. A continuación, se enfría en un baño de hielo-agua y se añade disolución saturada de NH₄Cl. Los disolventes se evaporan bajo presión reducida y el residuo se disuelve en H₂O y se introduce en una columna (1,5 x 14 cm) de intercambio iónico (Dowex-H⁺); la columna se lava con H₂O y el producto se eluye con una disolución de amoníaco al 1% en H₂O. Se evapora el disolvente, y el residuo se purifica mediante cromatografía en fase inversa utilizando agua como eluyente.



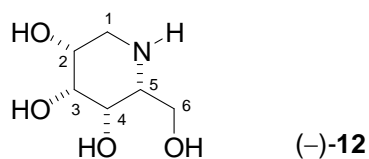
1-Desoxi-D-alonojirimicina ((+)-**14**). Preparada a partir del pipercolato (+)-**154** (60 mg; 0,24 mmol) de acuerdo con el procedimiento general. Tras la elaboración se obtuvieron 39 mg de 1-desoxi-D-alonojirimicina (98%) como un sólido blanco.

$R_f = 0,36$ (gel de sílice, BuOH/AcOH/H₂O 12:3:5). P_f (°C) : 149-152, (P_f (°C) : 149-150)⁸⁸. $[\alpha]_D^{26} = + 30,5$ (c = 1,0; H₂O), ($[\alpha]_D^{25} = + 28,1$ (c = 0,8; H₂O)). *RMN de ¹H (D₂O)* δ : 2,51 (t, $J = 11,7$ Hz, 1 H, H1ax); 2,56 (ddd, $J = 11,6; 5,5; 3,0$ Hz, 1 H, H5); 2,67 (dd, $J = 11,7; 5,2$ Hz, 1 H, H1ec); 3,30 (dd, $J = 11,0; 3,0$ Hz, 1 H, H6); 3,46 (dd, $J = 11,0; 5,5$ Hz, 1 H, H6'); 3,52 (ddd, $J = 11,7; 5,2; 2,5$ Hz, 1 H, H2); 3,63 (dd, $J = 11,6; 3,0$ Hz, 1 H, H4); 3,95 (ta, $J = 3,0; 2,5$ Hz, 1 H, H3). *RMN de ¹³C (D₂O)* δ : 44,7 (CH₂); 55,5 (CH); 62,5 (CH₂); 69,3 (CH); 69,8 (CH); 72,6 (CH). *IR (KBr, cm⁻¹)*: 3401; 3319; 2878; 1254; 1042. *EM-FAB (m/z, %)* : 164 [(M+H)⁺, 100]. *Análisis elemental*: C₆H₁₃NO₄ (163,17); calc: C 44,16; H 8,03; N 8,58. Enc: C 43,98; H 8,00; N 8,21.



1-Desoxi-D-gulonojirimicina ((-)-10). Preparada a partir del pipercolato (-)-155 (79 mg; 0,32 mmol) de acuerdo con el procedimiento general. Tras la elaboración se obtuvieron 48 mg de 1-desoxi-D-gulonojirimicina (93%) como un sólido blanco. $R_f = 0,38$ (gel de sílice, BuOH/AcOH/H₂O 12:3:5). P_f (°C) : 150-152, (P_f (°C) : 148-150)²¹. $[\alpha]_D^{25} = - 13,9$ (c = 0,3; EtOH), ($[\alpha]_D^{20} = - 16,2$ (c = 0,3; EtOH))²¹. *RMN de ¹H (D₂O)* δ : 2,95 (dd, $J = 12,2; 11,3$ Hz, 1 H, H1ax); 3,14 (dd, $J = 12,2; 4,9$ Hz, 1 H, H1ec); 3,36 (ddd, $J = 8,4; 5,2; 1,8$ Hz, 1 H, H5); 3,63 (dd, $J = 12,2; 8,4$ Hz, 1 H, H6); 3,73 (dd, $J = 12,2; 5,2$ Hz, 1 H, H6); 3,87 (dd, $J = 4,6; 2,2$ Hz, 1 H, H3); 3,95 (dd, $J = 4,6; 1,8$ Hz, 1 H, H4); 4,08 (ddd, $J = 11,3; 4,9; 2,2$ Hz, 1 H, H2). *RMN de ¹³C (D₂O)* δ : 45,1 (CH₂); 55,0 (CH); 62,0 (CH₂); 66,6 (CH); 70,2 (CH); 71,0 (CH). *IR (KBr, cm⁻¹)*: 3350; 2900; 1050. *EM-FAB (m/z, %)* : 164 [(M+H)⁺, 100]. *Análisis elemental*: C₆H₁₃NO₄ (163,17); calc: C 44,16; H 8,03; N 8,58. Enc: C 43,78; H 7,67; N 8,23.

⁸⁸ Ikota, N.; Hirano, J.; Gamage, R.; Nakagawa, H.; Hama-Inaba, H. *Heterocycles* **1997**, *46*, 637.
²¹ Liao, L.-X.; Wang, Z.-M.; Zhang, H.-X.; Zhou, W.-S. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 3649.



1-Desoxi-D-talonojirimicina ((-)-12). Preparada a partir del pipercolato (-)-156 (50 mg; 0,20 mmol) de acuerdo con el procedimiento general. Tras la elaboración se obtuvieron 31 mg de 1-desoxi-D-talonojirimicina (95%) como un sólido blanco. $R_f = 0,38$ (gel de sílice, BuOH/AcOH/H₂O 12:3:5). P_f (°C) : 150-152, (P_f (°C) : 150-151)²¹. $[\alpha]^{23}_D = -21,7$ (c = 0,8; MeOH), ($[\alpha]^{25}_D = -26,0$ (c = 1,0; MeOH))¹⁸. *RMN de ¹H (D₂O)* δ : 3,06 (dd, $J = 13,4; 1,8$ Hz, 1 H, H1ax); 3,21 (dt, $J = 6,7; 1,2$ Hz, 1 H, H5); 3,32 (dd, $J = 13,4; 3,0$ Hz, 1 H, H1ec); 3,65 (t, $J = 3,0$ Hz, 1 H, H3); 3,67 (d, $J = 6,7$ Hz, 2 H, H6, H6'); 3,95 (m, 1 H, H4); 4,04 (m, 1 H, H2). *RMN de ¹³C (D₂O)* δ : 49,9 (CH₂); 60,0 (CH); 62,3 (CH₂); 70,1 (CH); 70,2 (CH); 70,5 (CH). *IR (KBr, cm⁻¹)*: 3350; 2900; 1050. *EM-FAB (m/z, %)* : 164 [(M+H)⁺, 100]. *EM-FAB de alta resolución* de C₆H₁₄O₄N; calc: 164,0929. Enc: 164,0921.

¹⁸ Johnson, C. R.; Golebiowski, A.; Sundram, H.; Miller, M. W.; Dwaihy, R. L. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 653.

1. En las reacciones de adición de diversos azaenolatos derivados de los éteres de bislactima (+)-**97** y (-)-**102** sobre los aldehídos **116**, **117** y **118**, derivados de la L-treosa, la L-eritrosa y la D-ribosa, se originan los correspondientes aldoles con rendimientos comprendidos entre el 14 y el 81%. Se ha comprobado que la estereoselectividad de estas adiciones aldólicas depende de la configuración relativa de la pareja azaenolato/aldehído.

(1.1) Así, en la reacción de los azaenolatos de litio y estaño(II) **102A** y **102B** con el aldehído **116**, las tendencias diastereofaciales de ambos reactivos se complementan y el aldol de configuración 3,6-*trans*-3,1'-*sin*-1',2'-*anti*-**126** se obtiene de manera mayoritaria. Con la utilización de estaño(II) en lugar de litio como contraión, el e.d. de **126** aumenta desde el 20 al 90%. De manera análoga, los azaenolatos de litio y estaño(II) **97A** y **97B** y el aldehído **118** también forman parejas “ajustadas”, de configuración *like*, y en sus reacciones originan, con e.d. superiores al 80%, el aldol **127**, para el que se ha propuesto una configuración (3,6-*trans*-3,1'-*sin*-1',2'-*anti*).

(1.2) El curso estereoquímico de estas adiciones aldólicas, con reactivos “ajustados”, puede explicarse mediante el modelo de Zimmerman-Traxler, considerando la participación de estados de transición cíclicos, de seis miembros, tipo silla, en los que el α -hidroxialdehído adopta preferentemente una conformación no-Anh.

(1.3) En las reacciones de los azaenolatos **102A-E** y el aldehído **117**, que forman parejas azaenolato/aldehído “desajustadas” de configuración relativa *unlike*, se originan mezclas de los aldoles 3,6-*trans*-3,1'-*anti*-1',2'-*anti*-**128a**, 3,6-*trans*-3,1'-*sin*-1',2'-*sin*-**129a** y 3,6-*cis*-3,1'-*sin*-1',2'-*anti*-**130a**. De manera diferente a la descrita previamente por Schöllkopf y Kobayashi, en estos casos es el aldehído el que impone su preferencia diastereofacial, y el aducto 3,6-*trans*-3,1'-*anti*-1',2'-*anti*-**128a** se obtiene con moderada selectividad (e.d. < 30%) tanto en las reacciones de los azaenolatos de litio como en las de los azaenolatos de estaño(II), de titanio(IV), de magnesio(II) y de cinc(II).

2. En las reacciones de adición de los azaenolatos **102A-D** sobre los lactoles (-)-**8b** y (+)-**8b**, derivados de la D- y la L-eritrosa, respectivamente, se originan los correspondientes aldoles con rendimientos comprendidos entre el 52 y el 94%. El resultado estereoquímico de estas adiciones depende de la configuración relativa de la pareja azaenolato/lactol y también de la naturaleza del contraíón del azaenolato.

(2.1) En la reacción de los azaenolatos de litio y estaño **102A** y **102B** y el lactol (-)-**8b**, las tendencias diastereofaciales de ambos reactivos se complementan y el aldol de configuración 3,6-*trans*-3,1'-*sin*-1',2'-*anti*-**135** se obtiene de manera mayoritaria. Con la utilización de estaño(II) como contraíón, el proceso transcurre con una excelente inducción asimétrica, y el aldol **135** se obtiene como único producto de reacción.

(2.2) Los azaenolatos **102A-E** y el lactol (+)-**8b** constituyen parejas "desajustadas" de configuración relativa *unlike*, y en su reacción originan mezclas de los aldoles 3,6-*trans*-3,1'-*anti*-1',2'-*anti*-**128b**, 3,6-*trans*-3,1'-*sin*-1',2'-*sin*-**129b** y 3,6-*cis*-3,1'-*sin*-1',2'-*anti*-**130b**. En las reacciones con los azaenolatos de litio y estaño(II) el lactol (+)-**8b** impone su preferencia diastereofacial (en una extensión mayor que el aldehído "desajustado" análogo) y el aducto 3,6-*trans*-3,1'-*anti*-1',2'-*anti*-**128b** se obtiene con un e.d. del 26 y del 82%, respectivamente.

(2.3) De acuerdo con los resultados preliminares del cálculo (al nivel de teoría HF/LANL2DZ) el curso estereoquímico de las adiciones del azaenolato de estaño(II) sobre los lactoles derivados de D- y L-eritrosa puede explicarse considerando la participación de estados de transición cíclicos, de ocho miembros, en los que participan los dos átomos de estaño, procedentes del azaenolato y del alcoxialdehído.

(2.4) Cuando se emplean los azaenolatos de titanio(IV), el curso estereoquímico de la adición puede modificarse mediante la modulación de la naturaleza de los ligandos unidos al metal. Mientras que el azaenolato de triisopropoxotitanio produce el mismo resultado que el azaenolato de litio, cuando se utiliza tris(dietilamido)titanio como contraíón la tendencia diastereofacial del azaenolato logra imponerse a la del lactol no complementario, y el aldol 3,6-*trans*-3,1'-*sin*-1',2'-*sin*-**129b** se obtiene con un e.d. del 40%. De manera sorprendente, el azaenolato de magnesio reacciona con el lactol (+)-**8b** para originar el aldol 3,6-*cis*-3,1'-*sin*-1',2'-*anti*-**130b** con un e.d. del 22%.

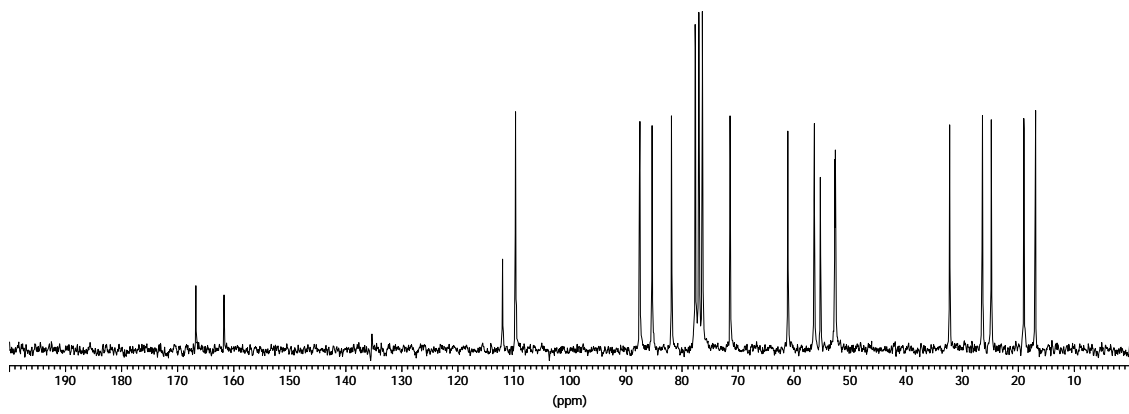
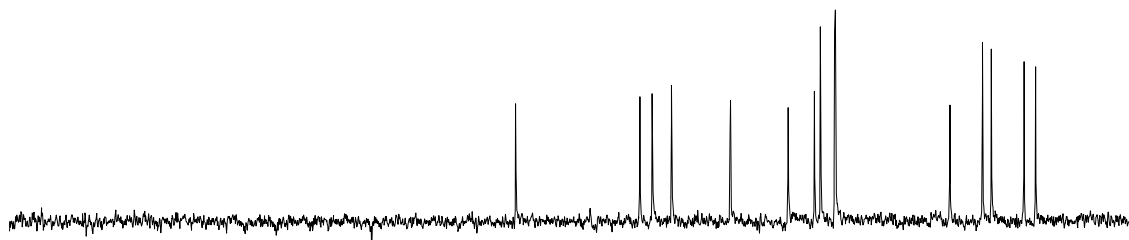
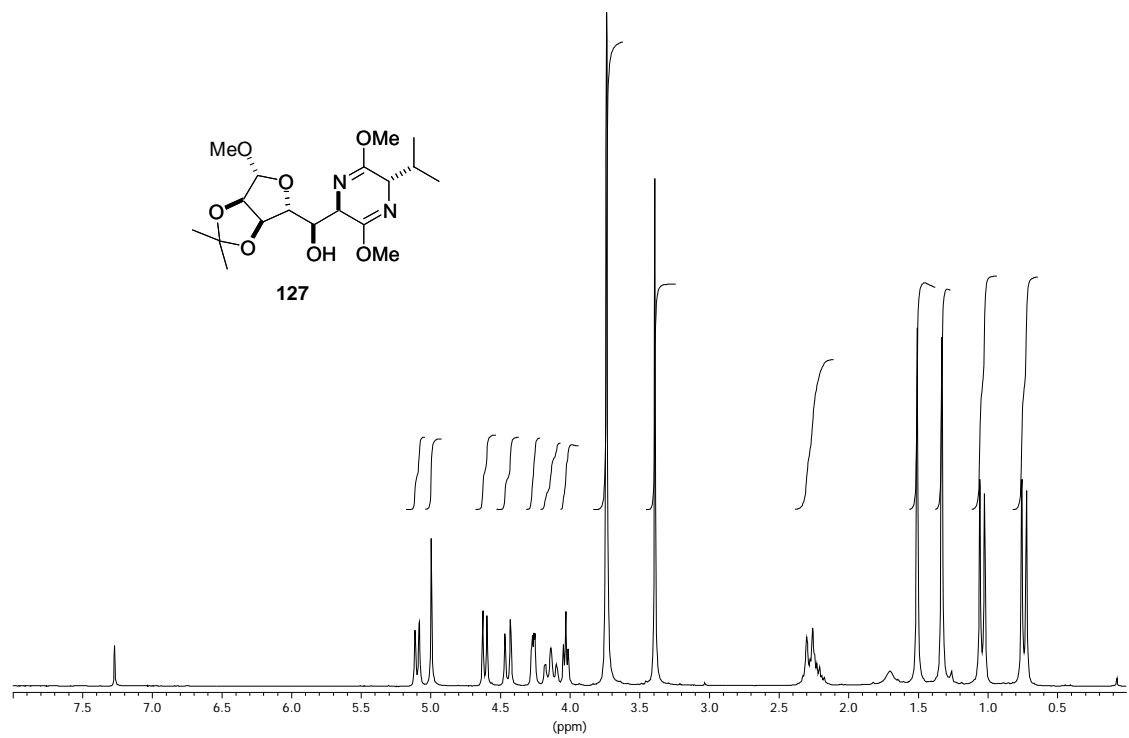
3. Los aminoaldoles obtenidos selectivamente en las adiciones del éter de bislactima (–)-**102** sobre derivados de la L-treosa, y la D- y la L-eritrosa se transformaron de manera eficiente en los correspondientes 1-desoxiiminoazúcares, mediante la utilización de dos metodologías.

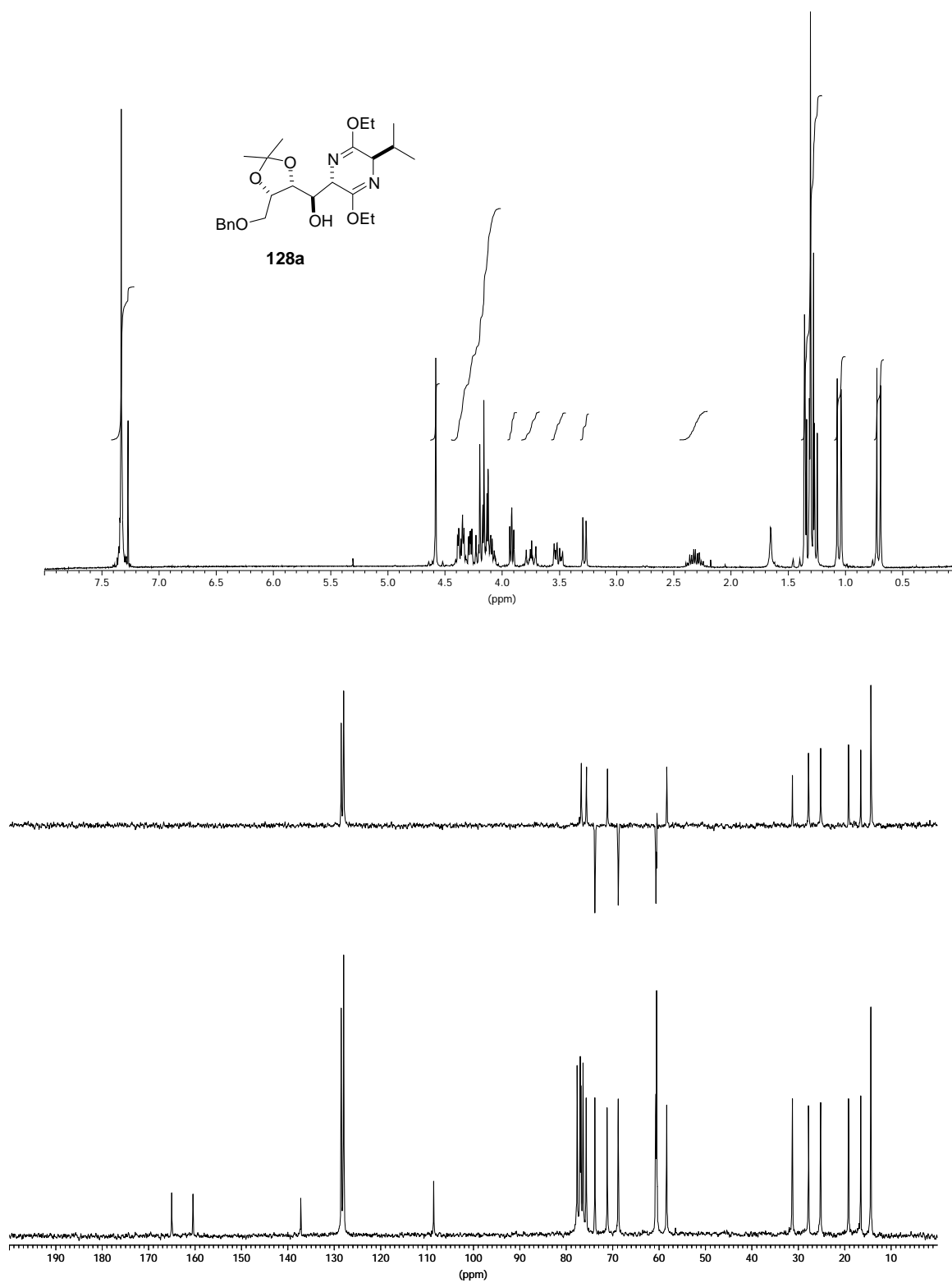
(3.1) El aminoaldol 3,6-*trans*-3,1'-*sin*-1',2'-*anti*-**126** se transformó en la 1-desoxi-D-galactonojirimicina mediante una secuencia de 7 etapas, en la que se alcanzó un rendimiento global del 33%, que comprende los siguientes procesos: (a) la protección del hidroxilo secundario; (b) la desprotección del hidroxilo primario y (c) su activación como mesilato; (d) la hidrólisis del éter de bislactima; (e) la ciclación del aminoéster mediante la sustitución nucleófila intramolecular del mesilato; (f) la reducción del éster carboxílico y (g) la desprotección final.

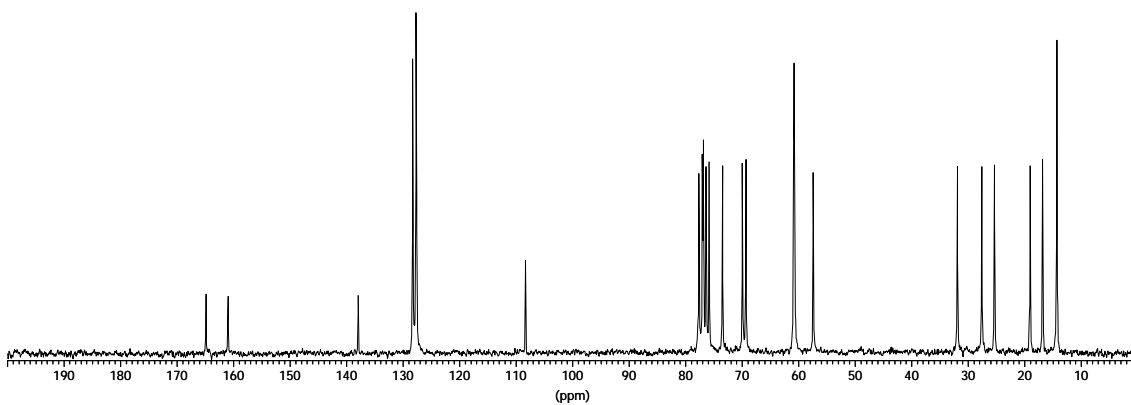
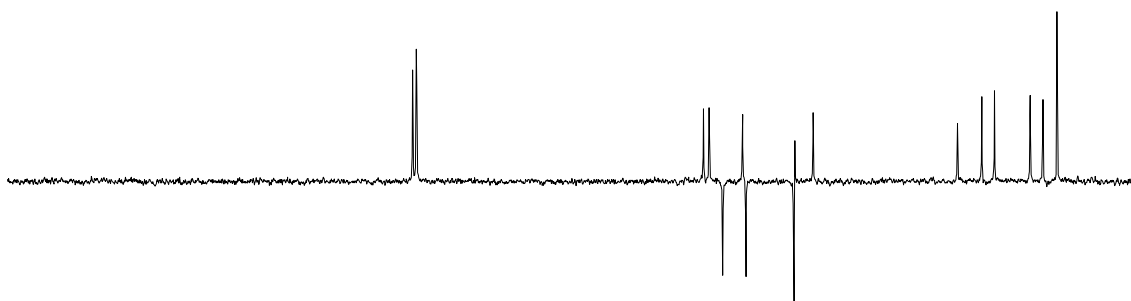
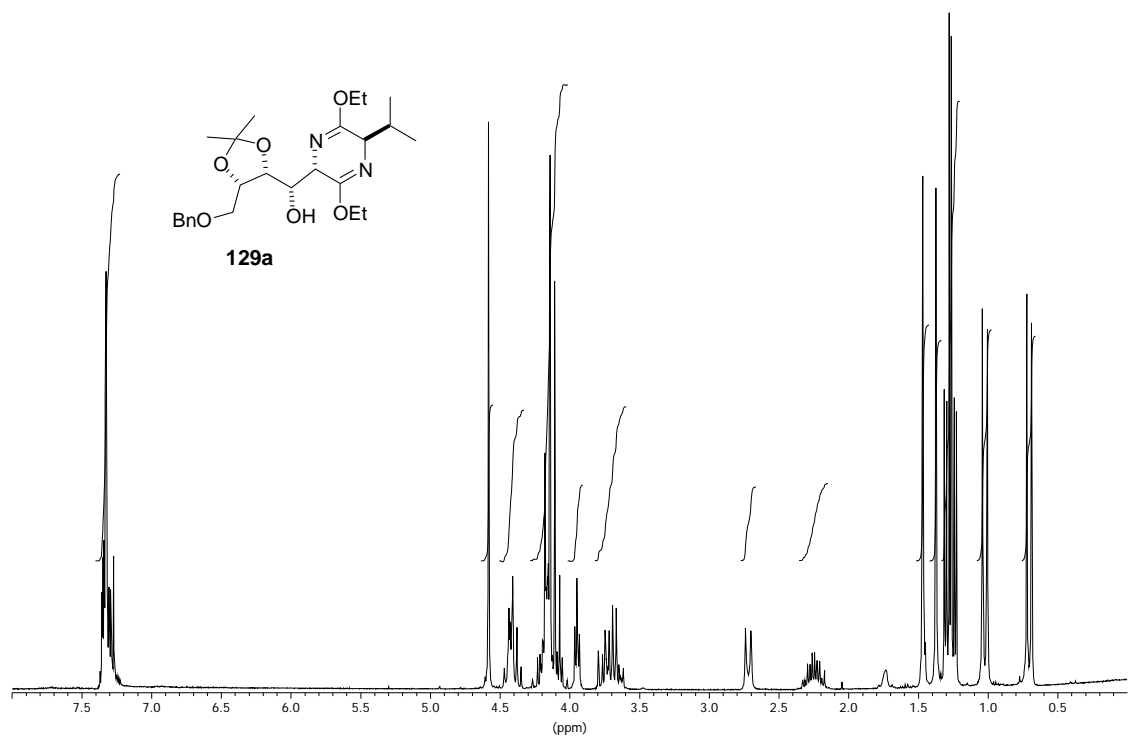
(3.2) Los aminoaldoles 3,6-*trans*-3,1'-*anti*-1',2'-*anti*-**128**, 3,6-*trans*-3,1'-*sin*-1',2'-*sin*-**129**, y 3,6-*trans*-3,1'-*sin*-1',2'-*anti*-**135** se transformaron en la 1-desoxi-D-alonojirimicina, la 1-desoxi-D-gulonojirimicina y la 1-desoxi-D-talonojirimicina de manera directa, mediante una secuencia de 3 etapas que comprende (a) la oxidación parcial y selectiva del grupo hidroxilo primario, (b) la hidrólisis del éter de bislactima y la ciclación simultánea mediante aminación reductora intramolecular y (c) la reducción del éster carboxílico y la desprotección final, con la que se alcanzaron rendimientos globales del 41, del 62 y del 55%, respectivamente. De manera análoga, el aminoaldol 3,6-*cis*-3,1'-*sin*-1',2'-*anti*-**130**, obtenido de manera selectiva en la adición del azaenolato **102D** sobre el derivado (–)-**8b** de la L-eritrosa, se transformó en el pipecolato (+)-**156** precursor de la 1-desoxi-L-talonojirimicina, con un 56% de rendimiento.

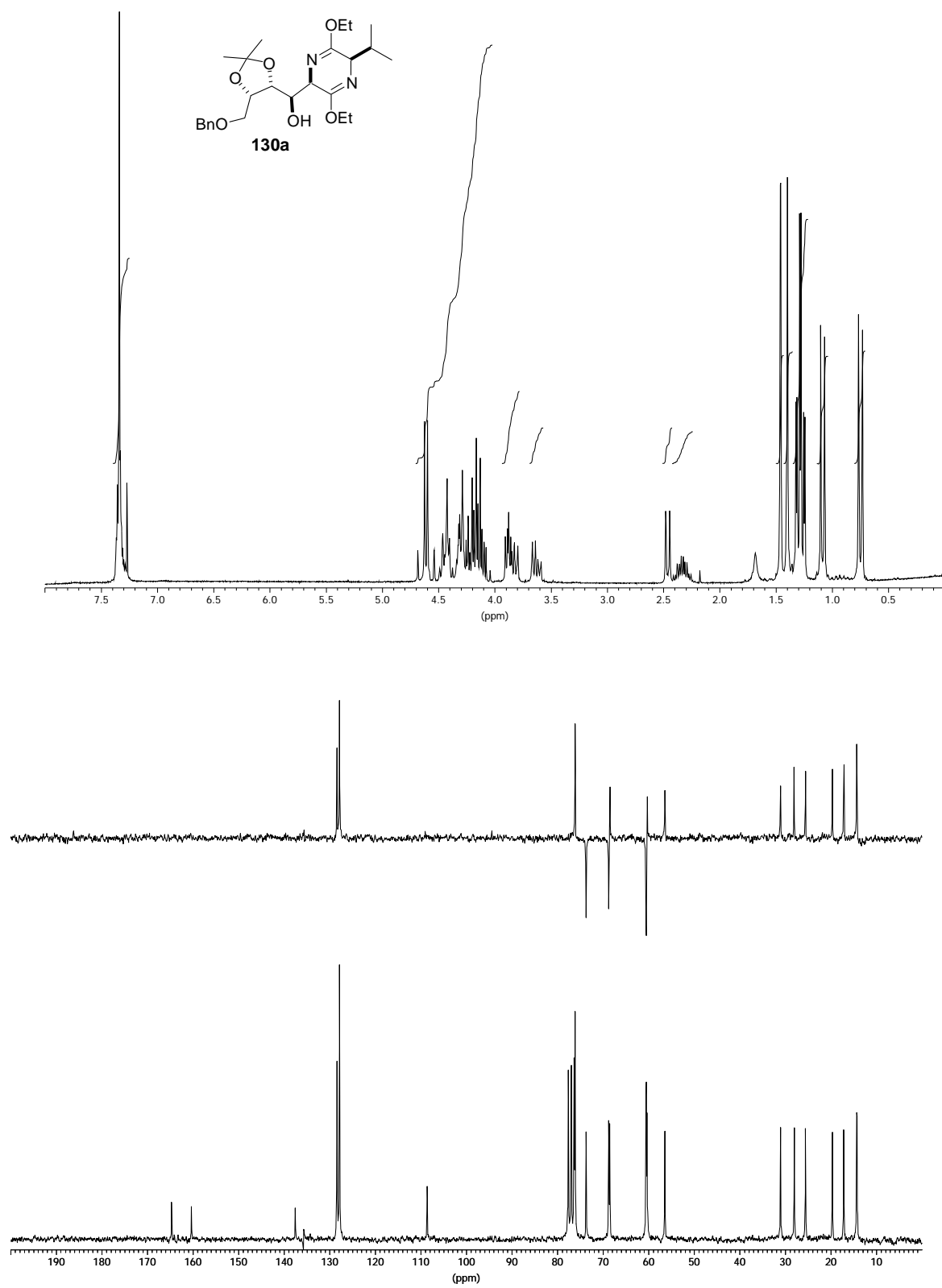
(3.3) Además, el aminoaldol **127**, resultado de la adición del éter de bislactima (+)-**97** sobre el aldehído **118** derivado de la D-ribosa, se transformó en la polihidroxiperhidroazepina **147**, mediante una hidrólisis en medio ácido seguida de una aminación reductora intramolecular.

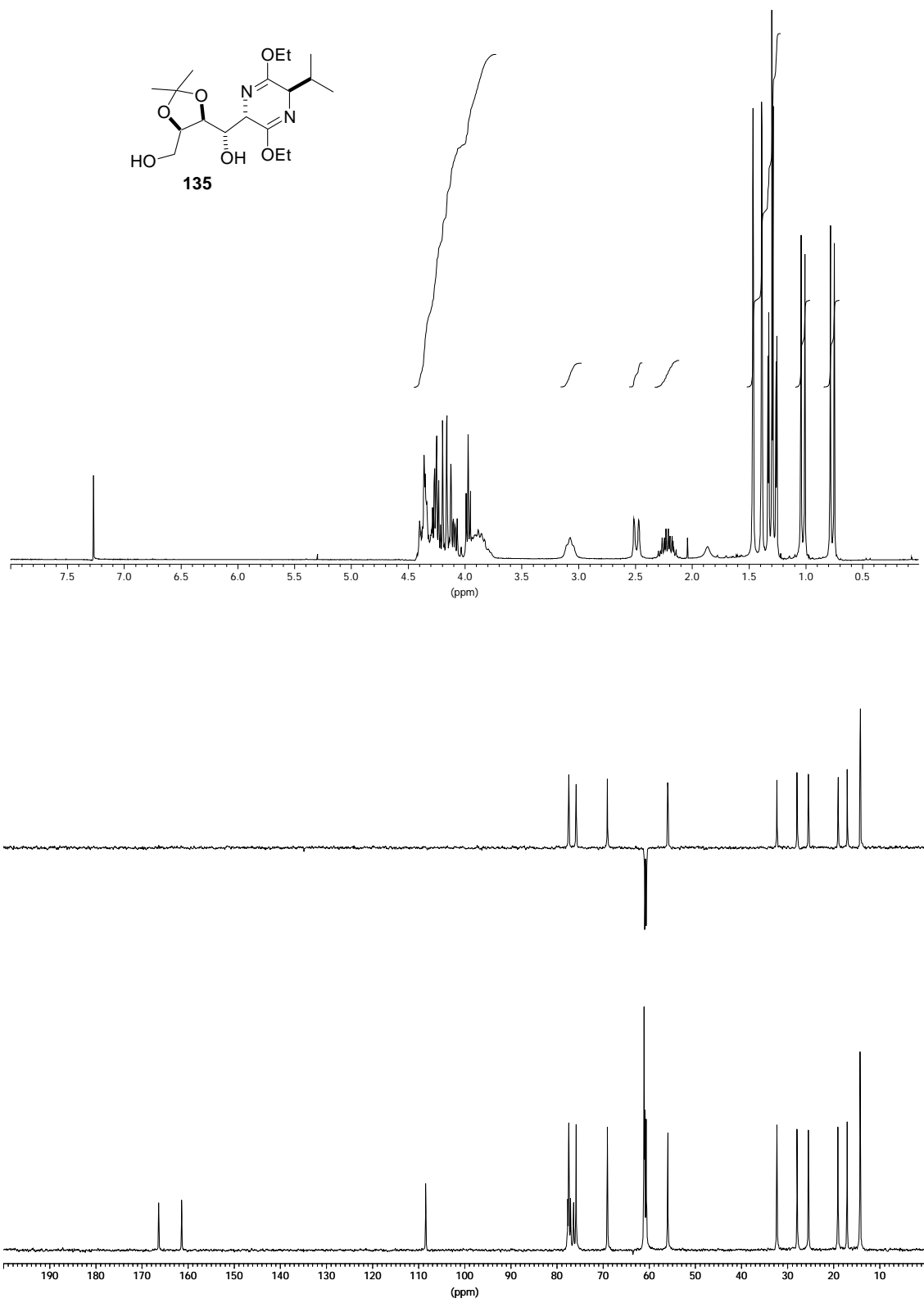
(3.4) Sobre la base de los resultados obtenidos en este trabajo, se espera que la adición de éteres de bislactima sobre otros hidroxí- o aminoaldehídos con 3 ó 5 átomos de carbono permita la formación estereoselectiva de nuevos polihidroxiaminoácidos, de fácil transformación en las correspondientes polihidroxipirrolidinas o polihidroxiperhidroazepinas en forma enantioméricamente pura y de interés en el desarrollo de inhibidores de glicosidasas y glicosiltransferasas.

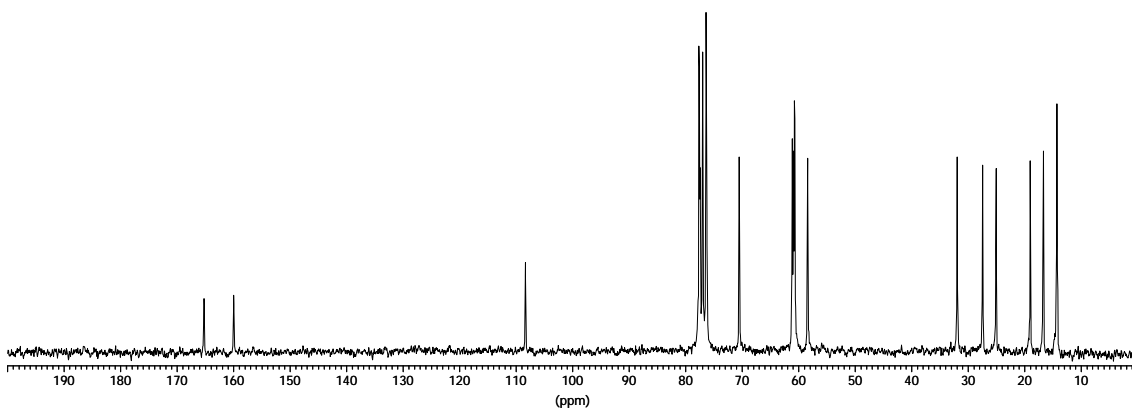
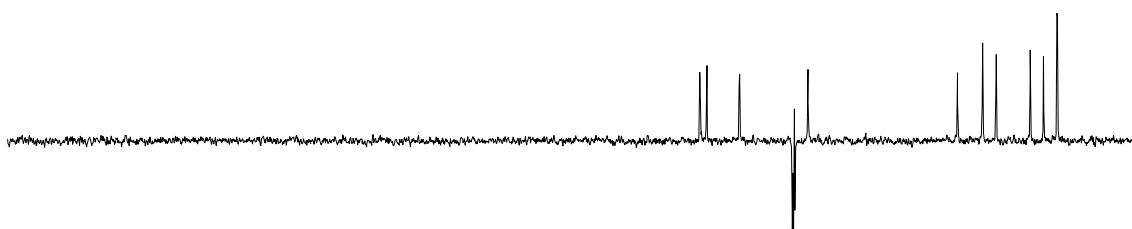
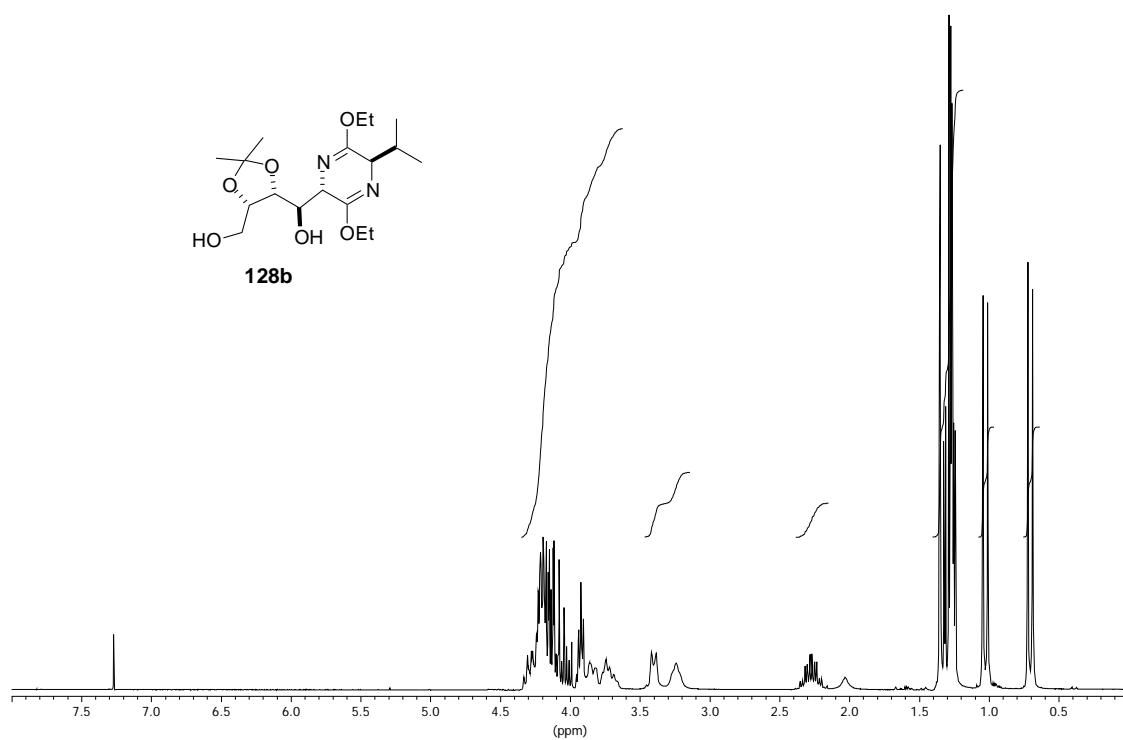
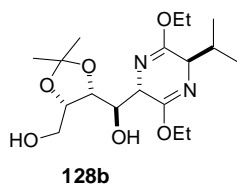


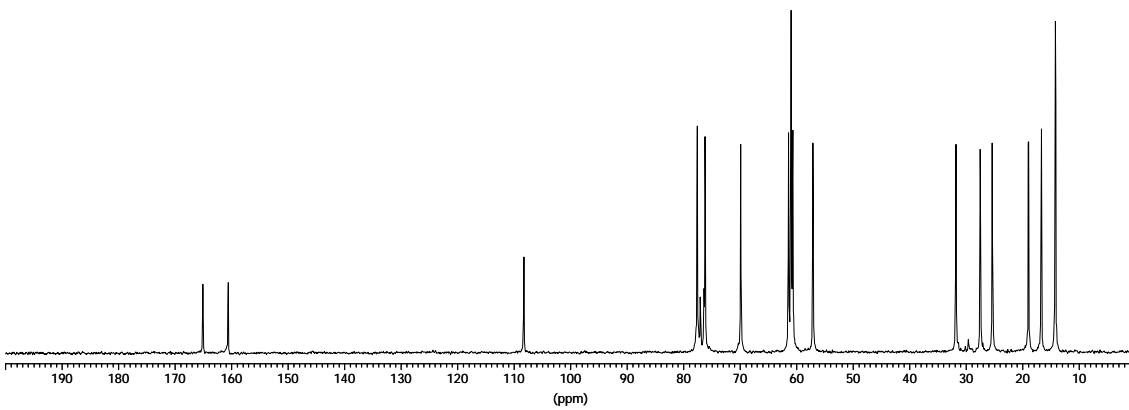
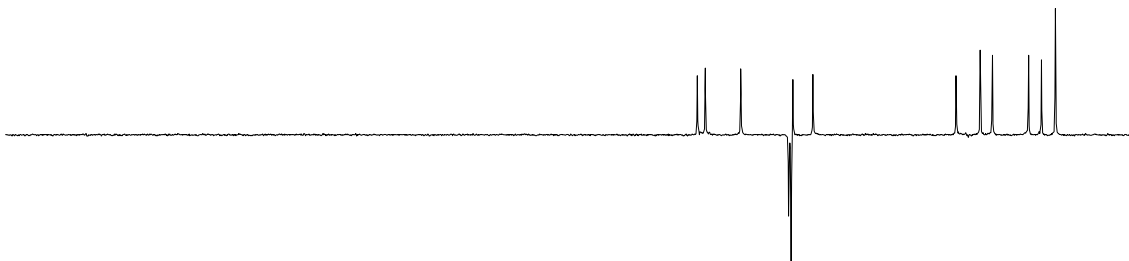
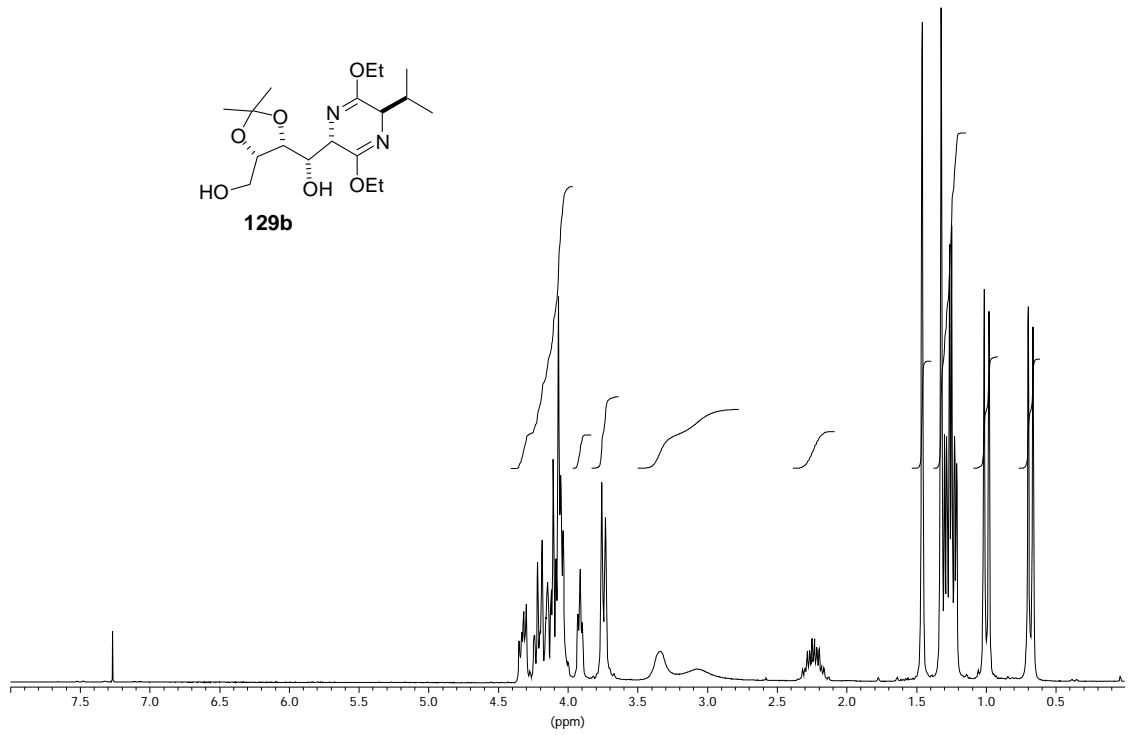
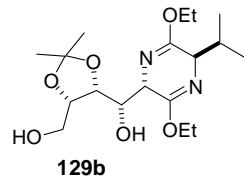


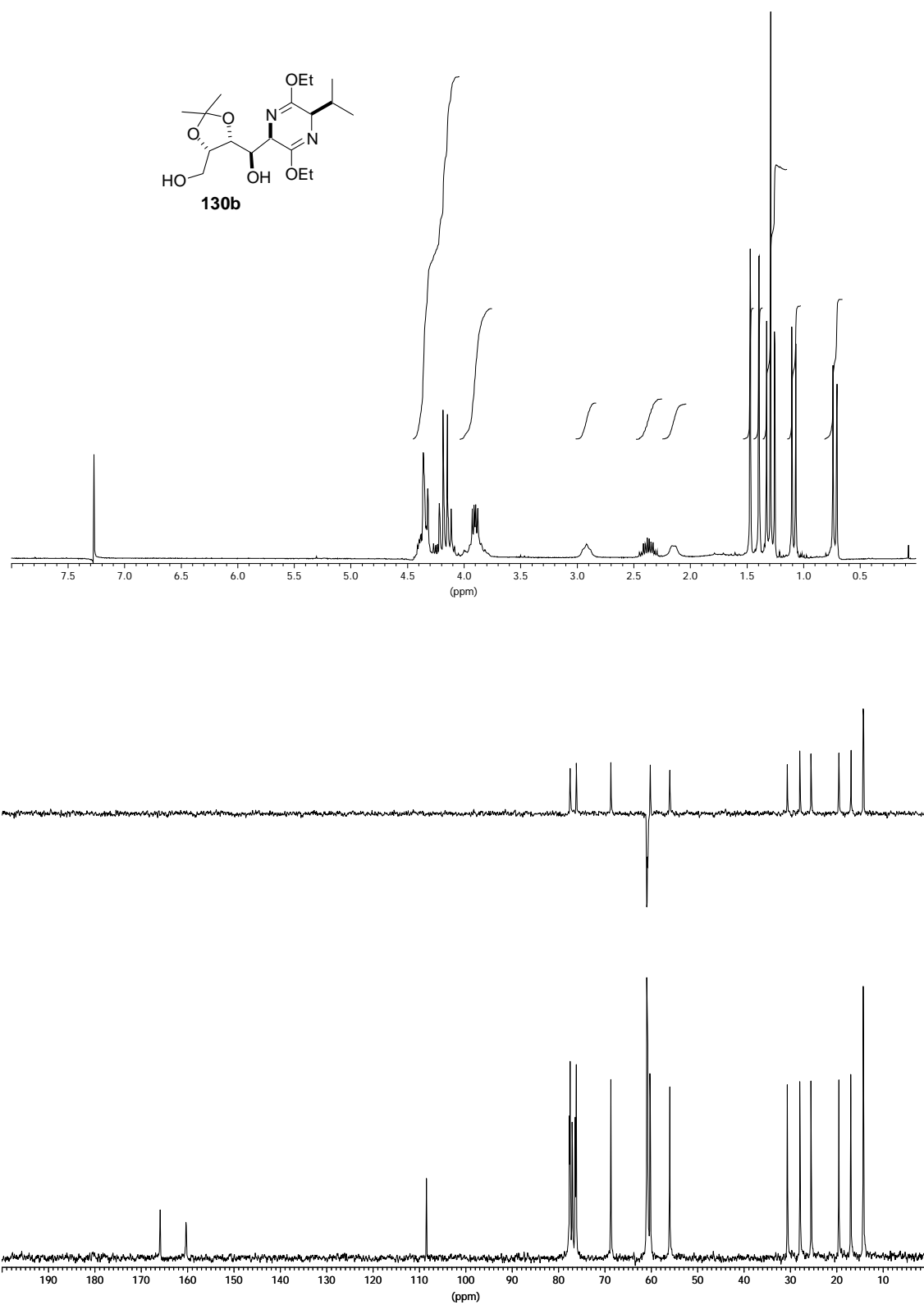


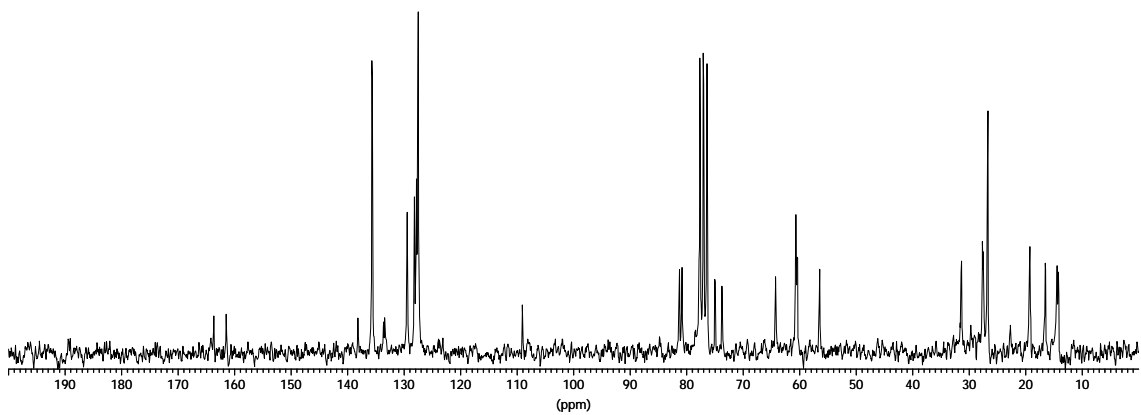
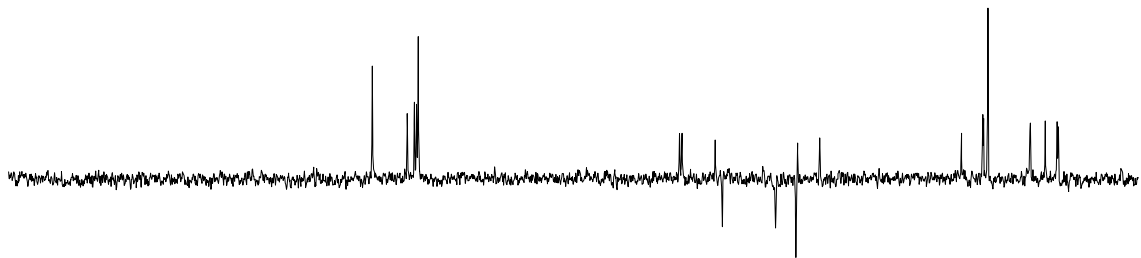
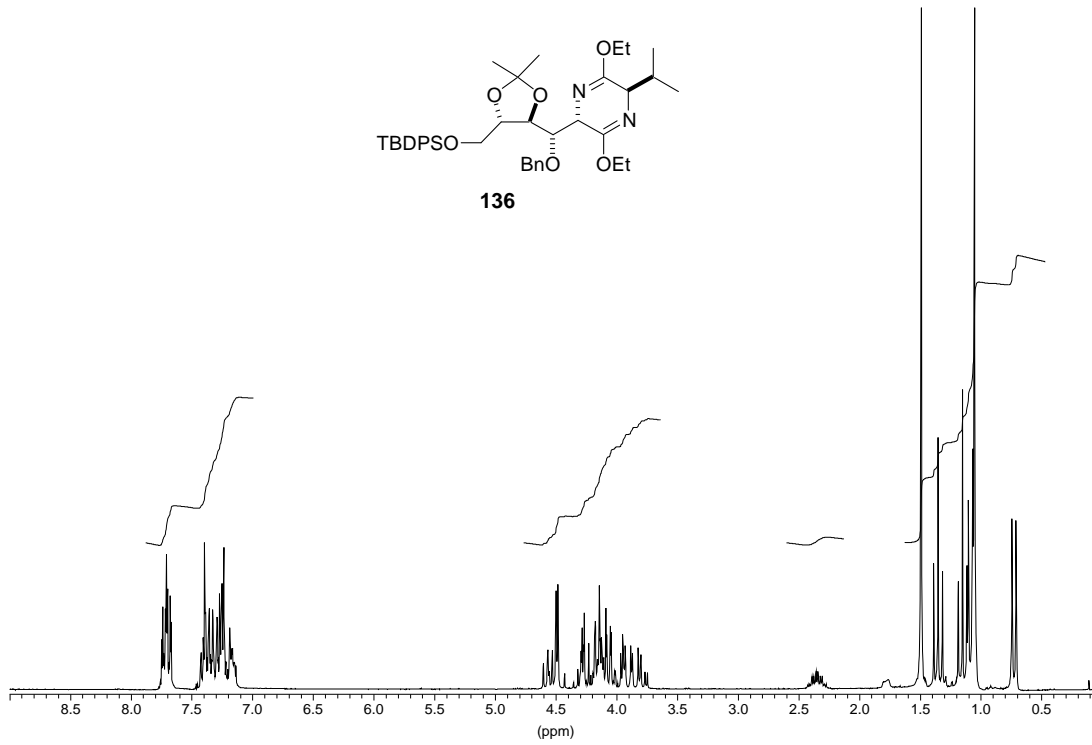
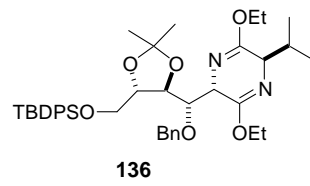


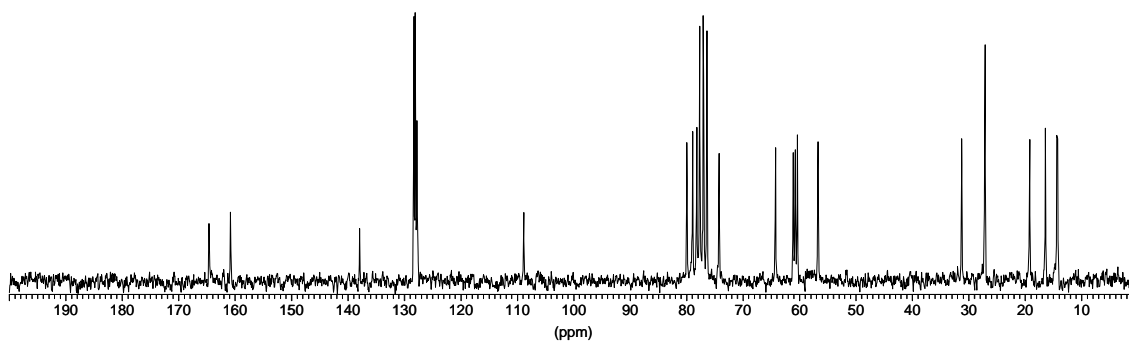
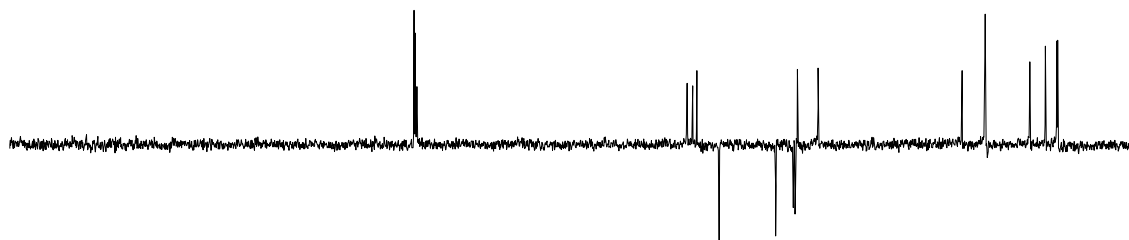
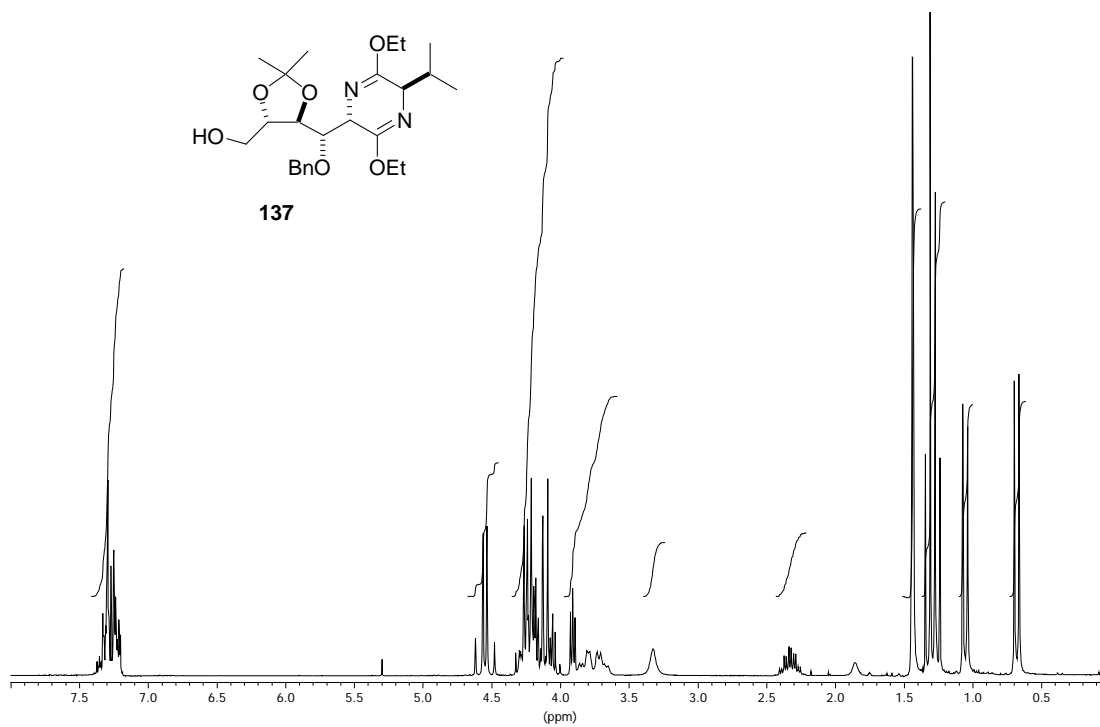
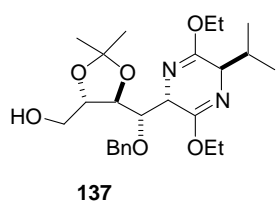


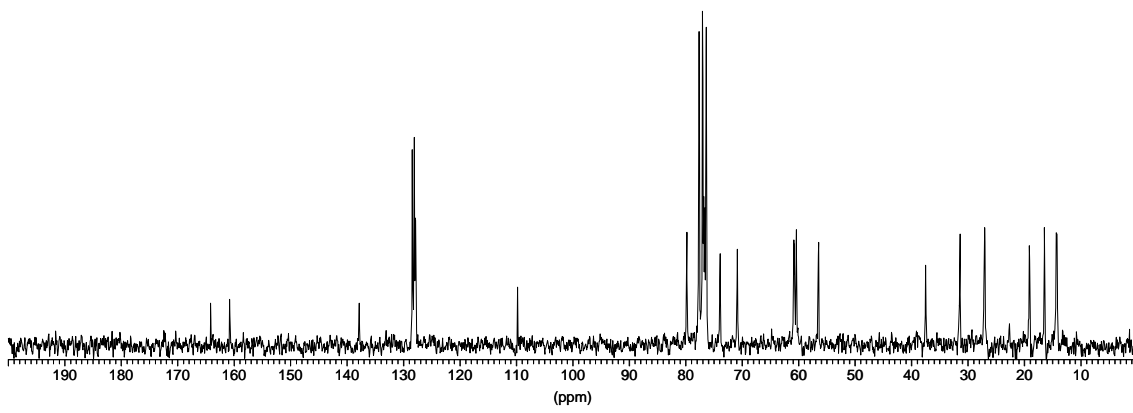
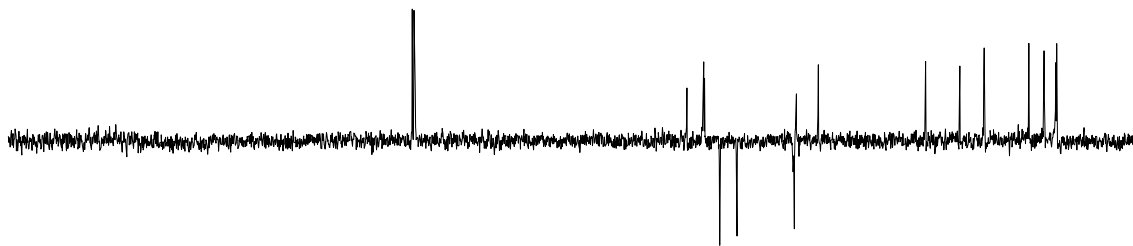
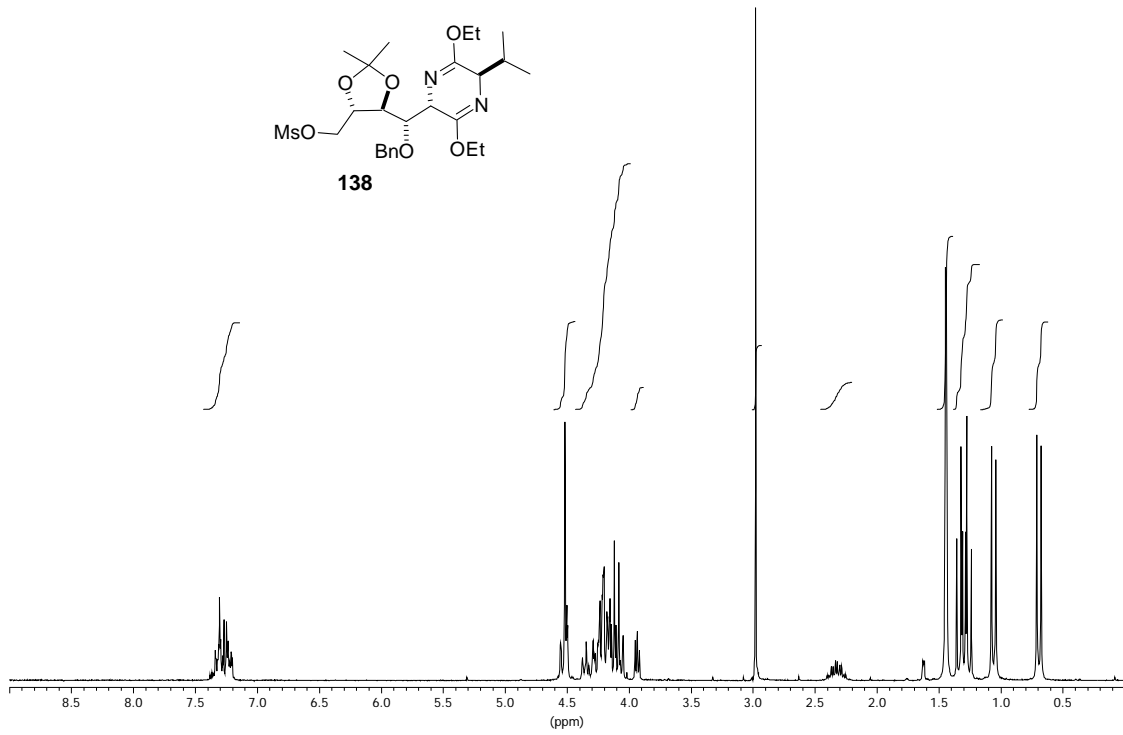
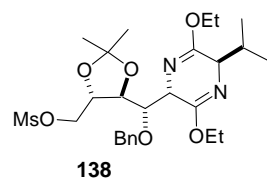


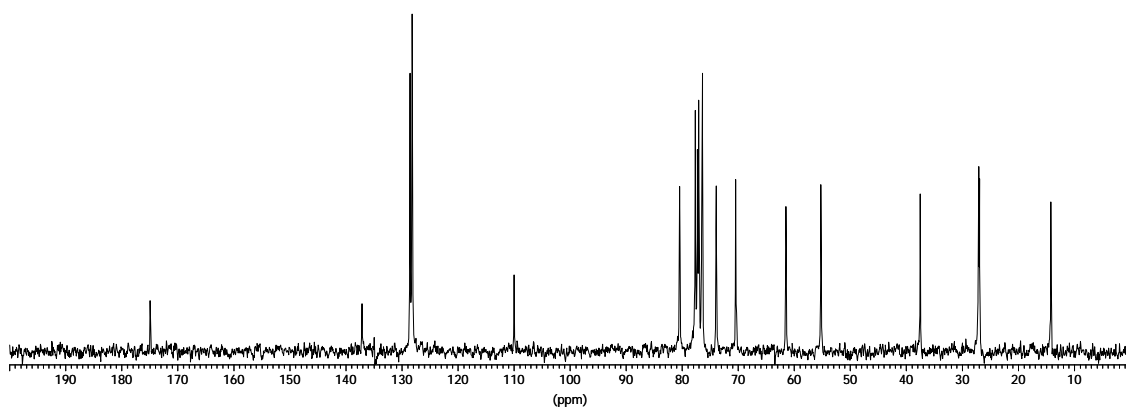
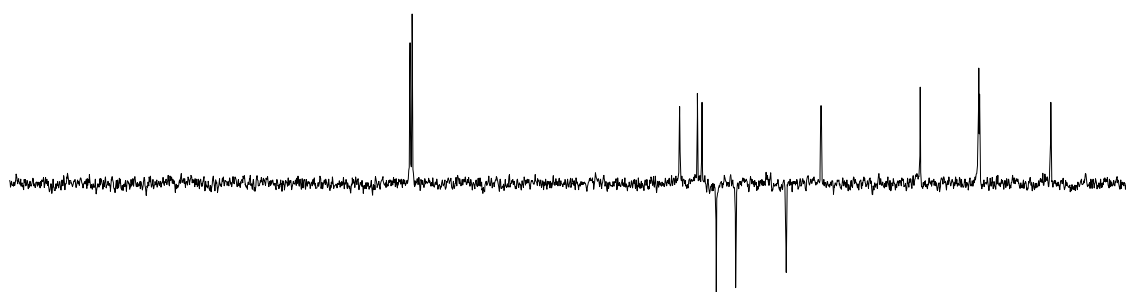
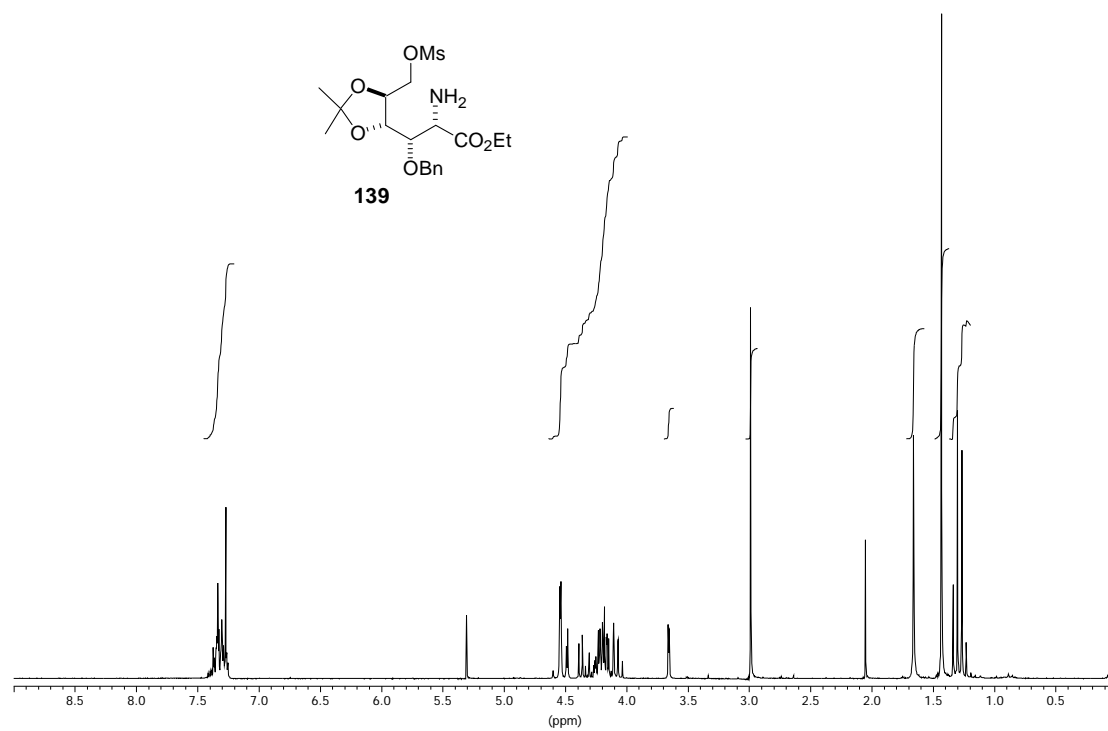
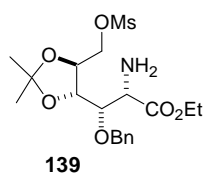


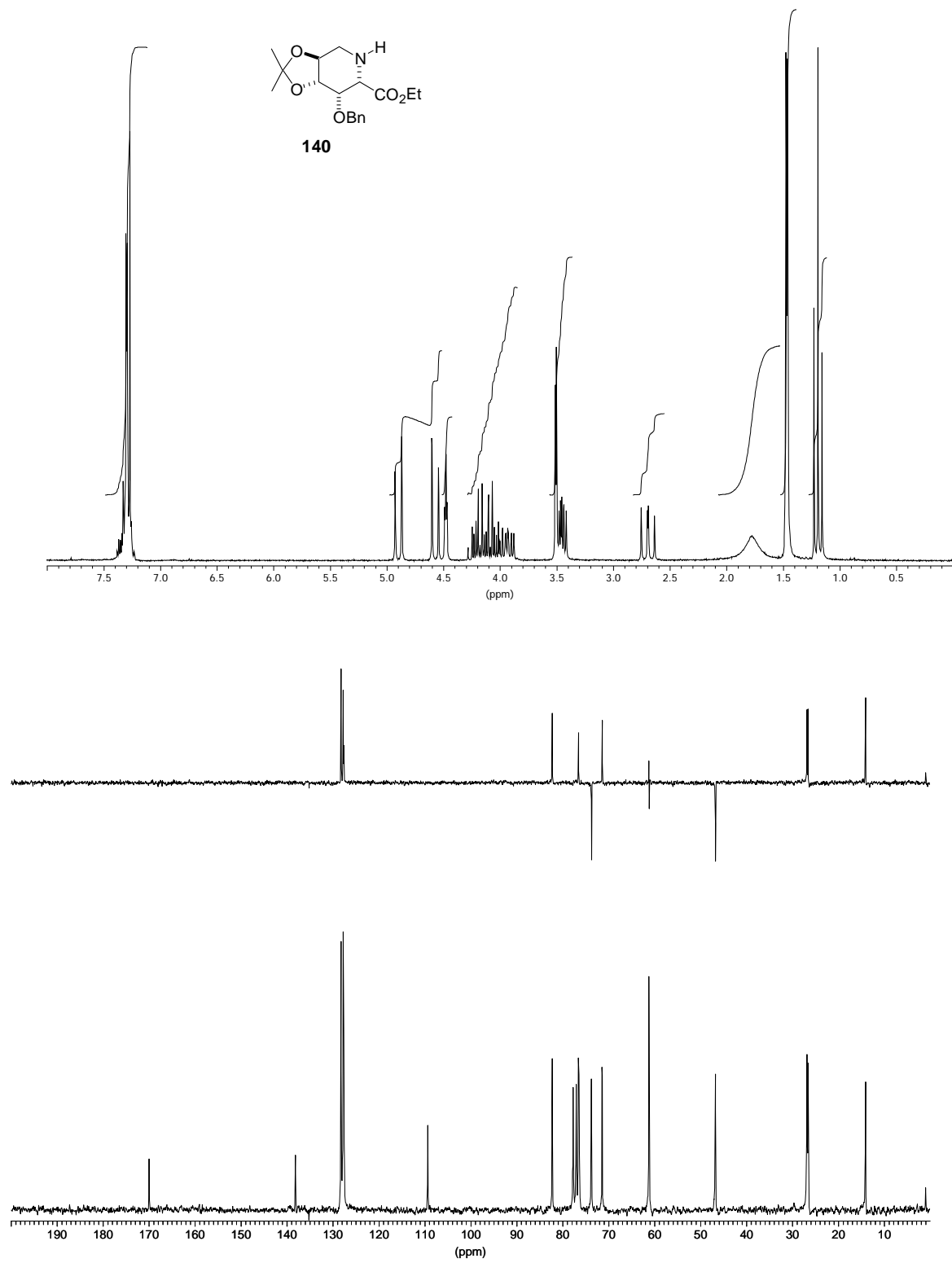


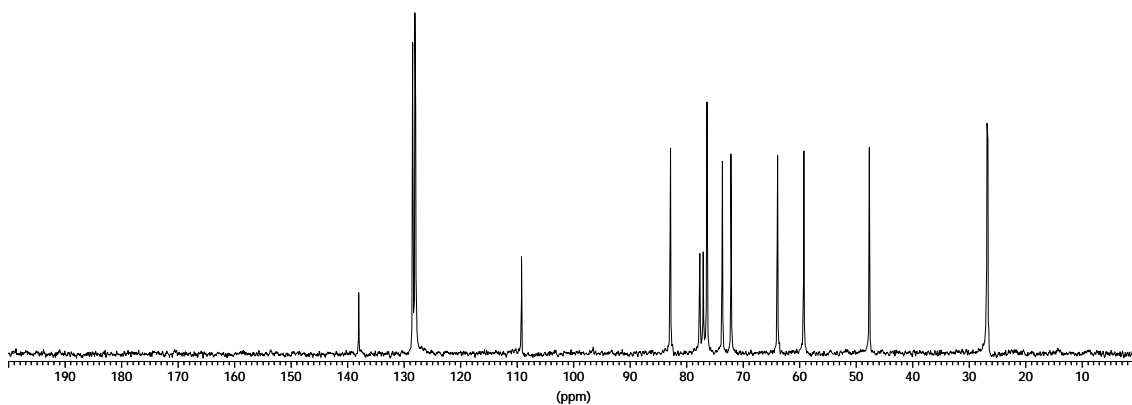
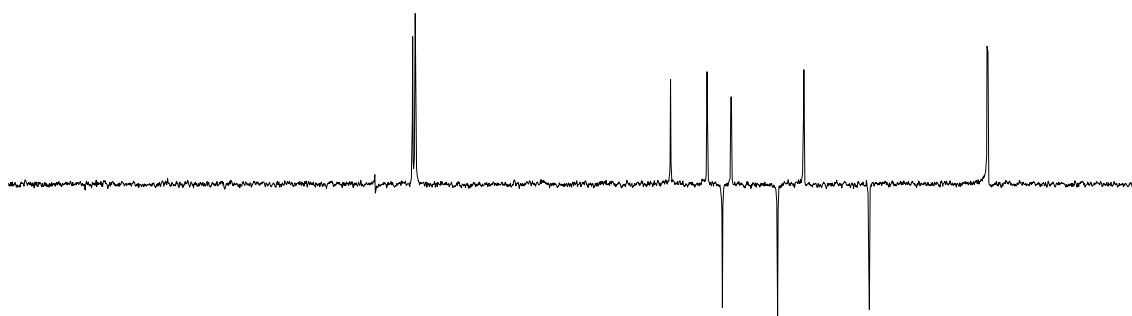
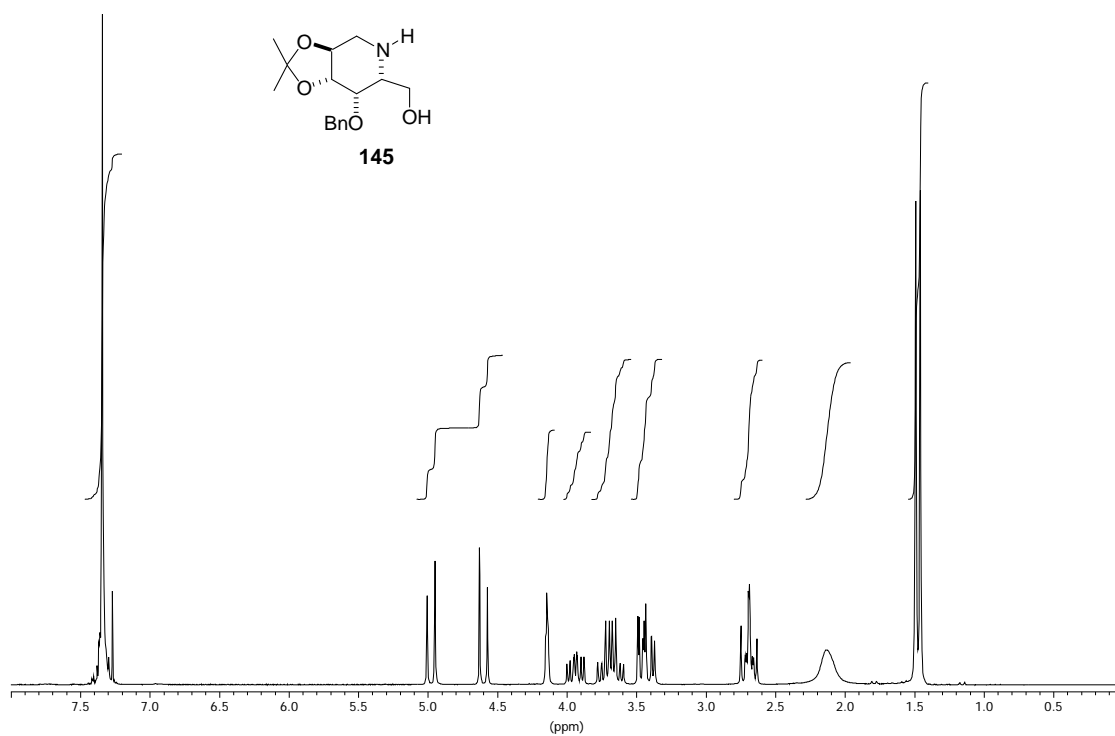


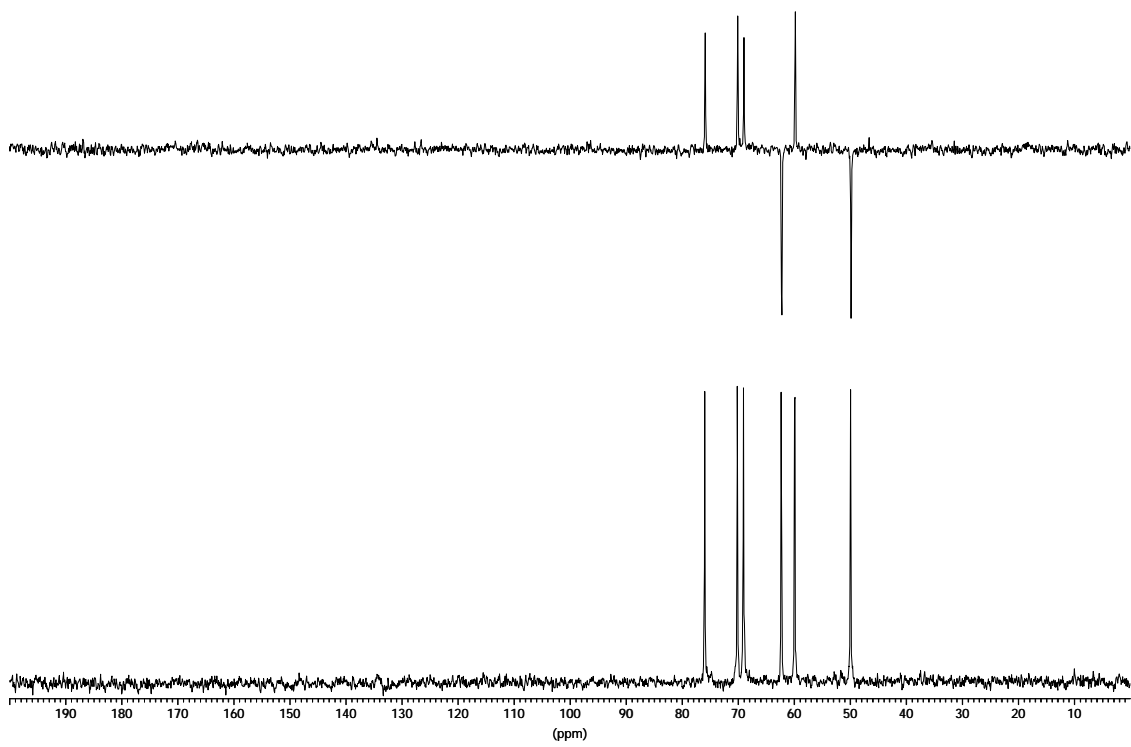
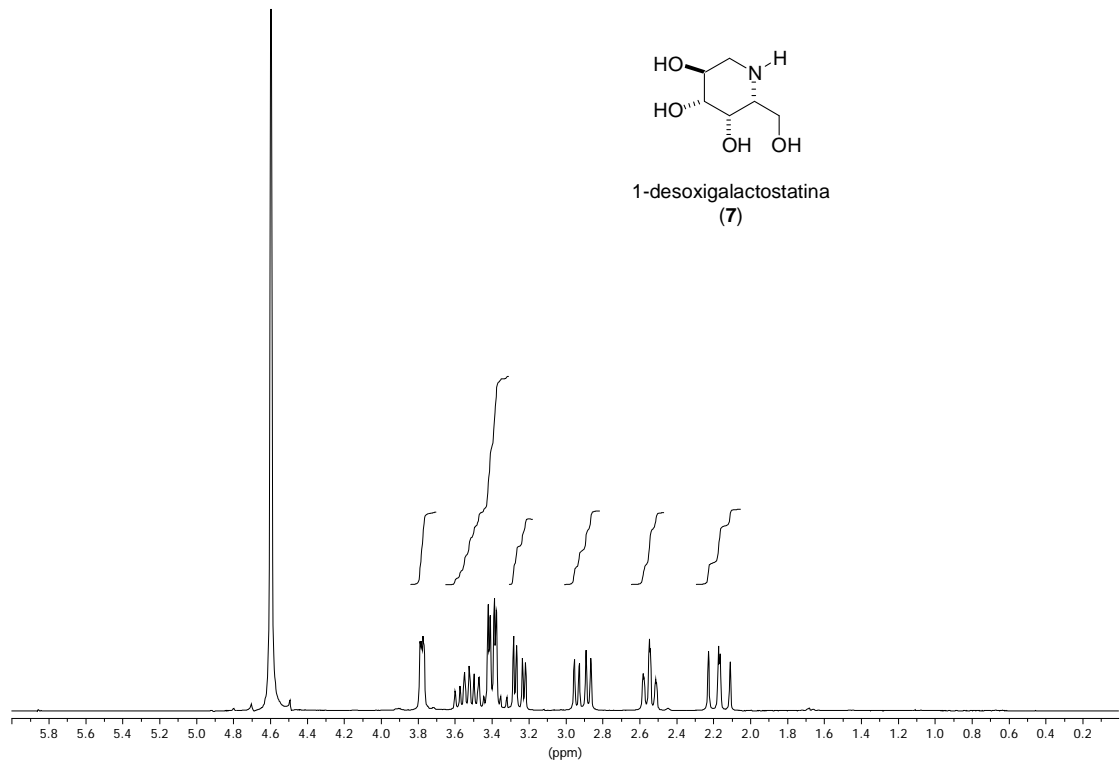


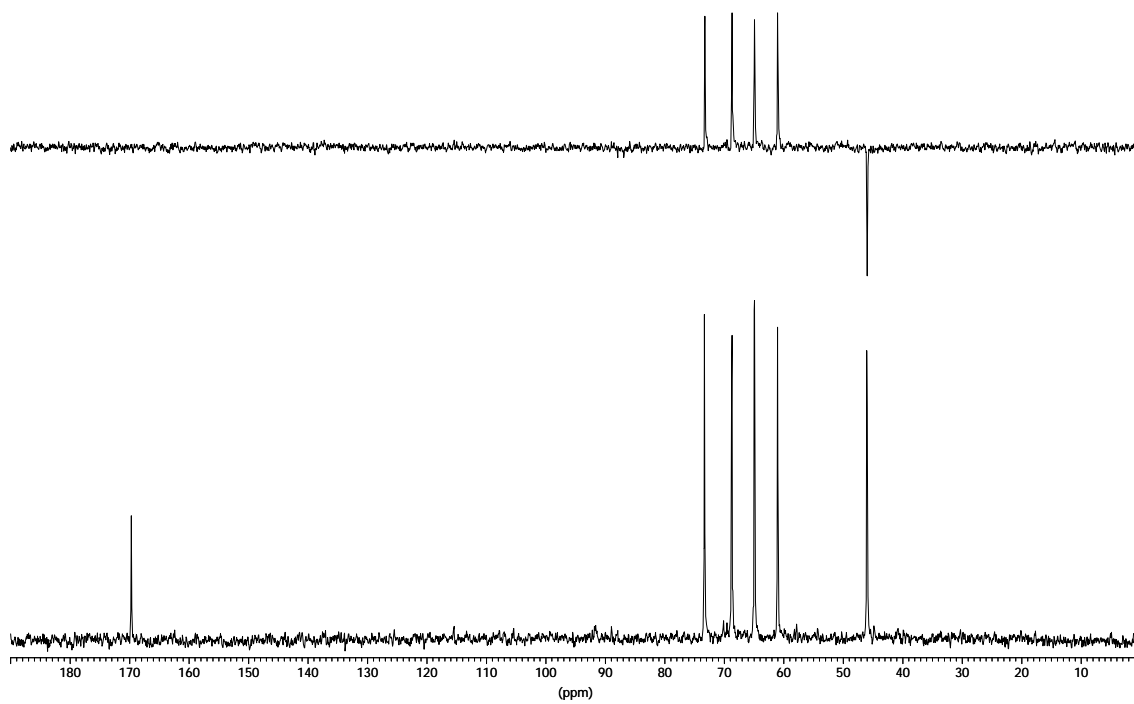
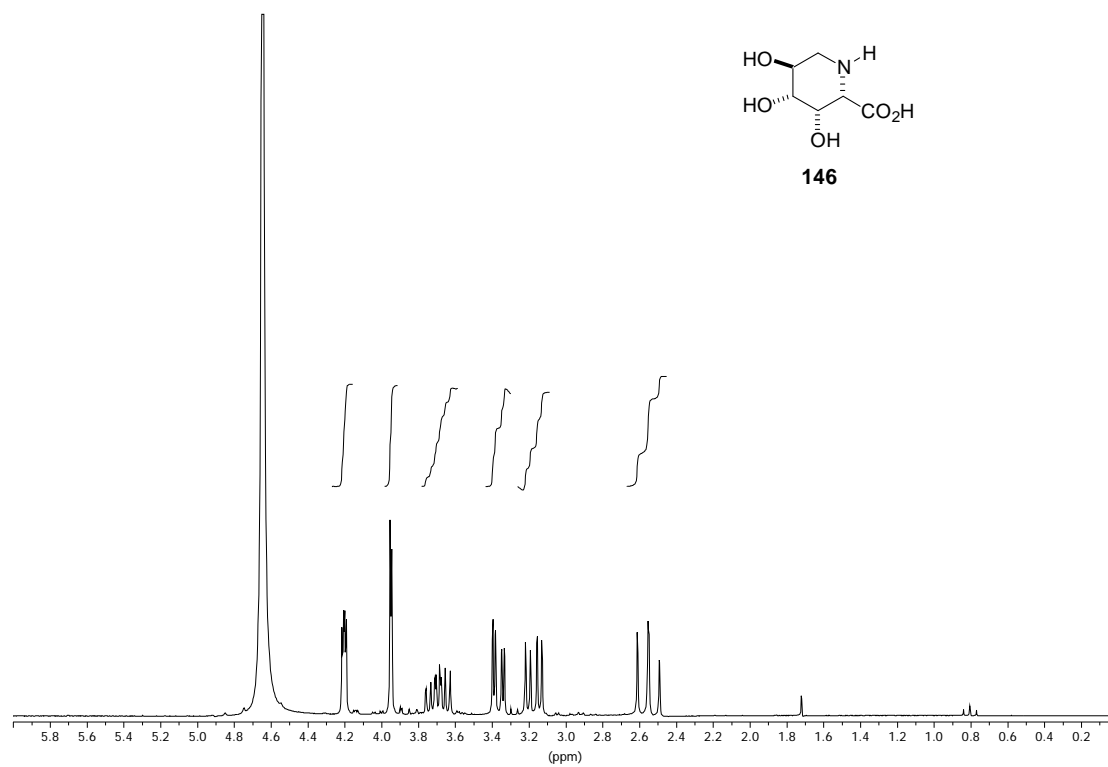


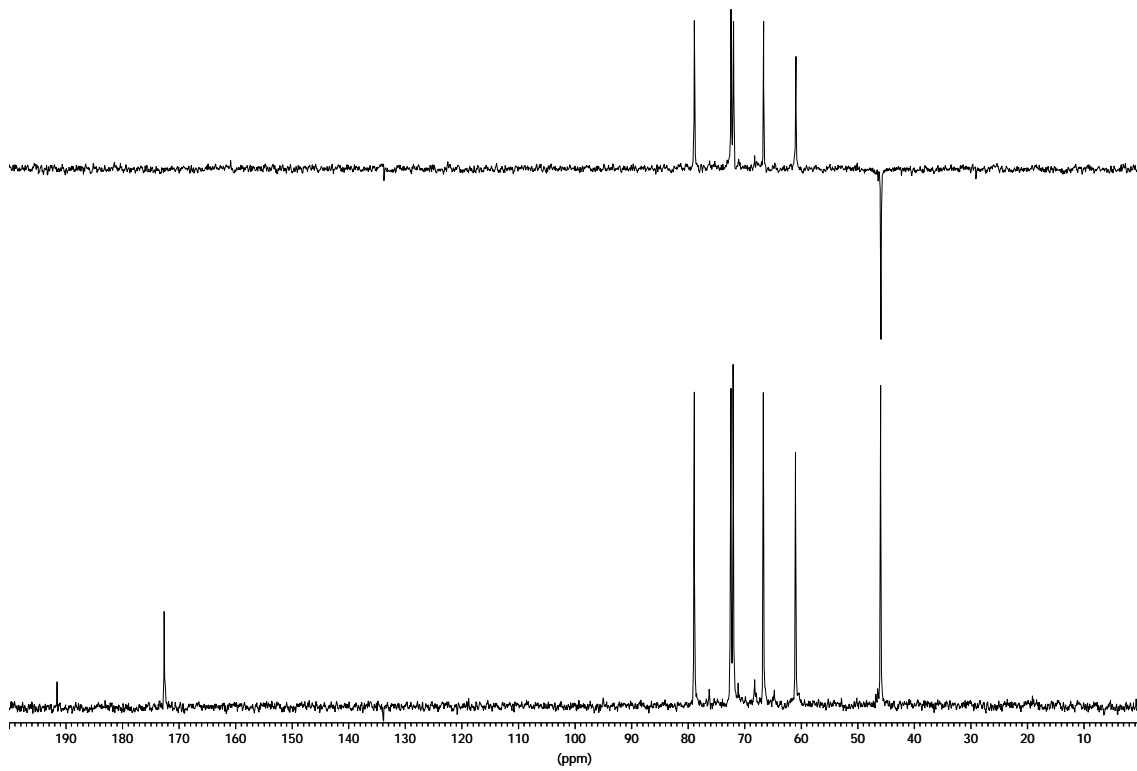
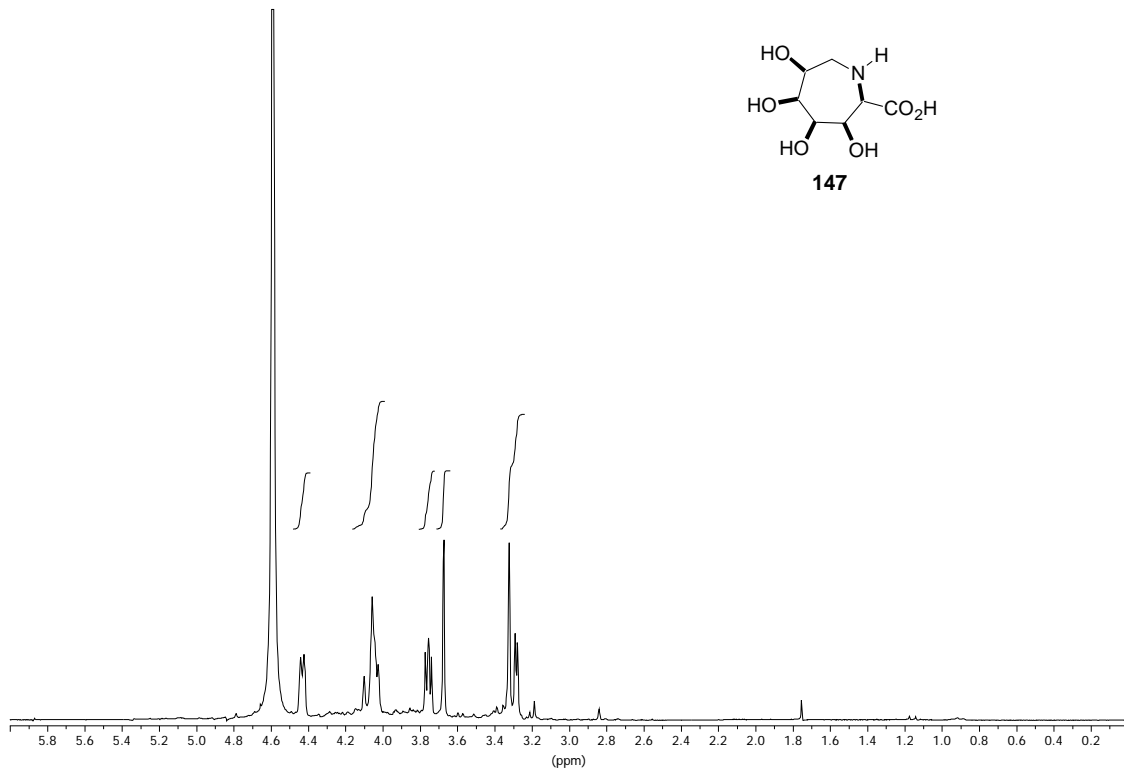


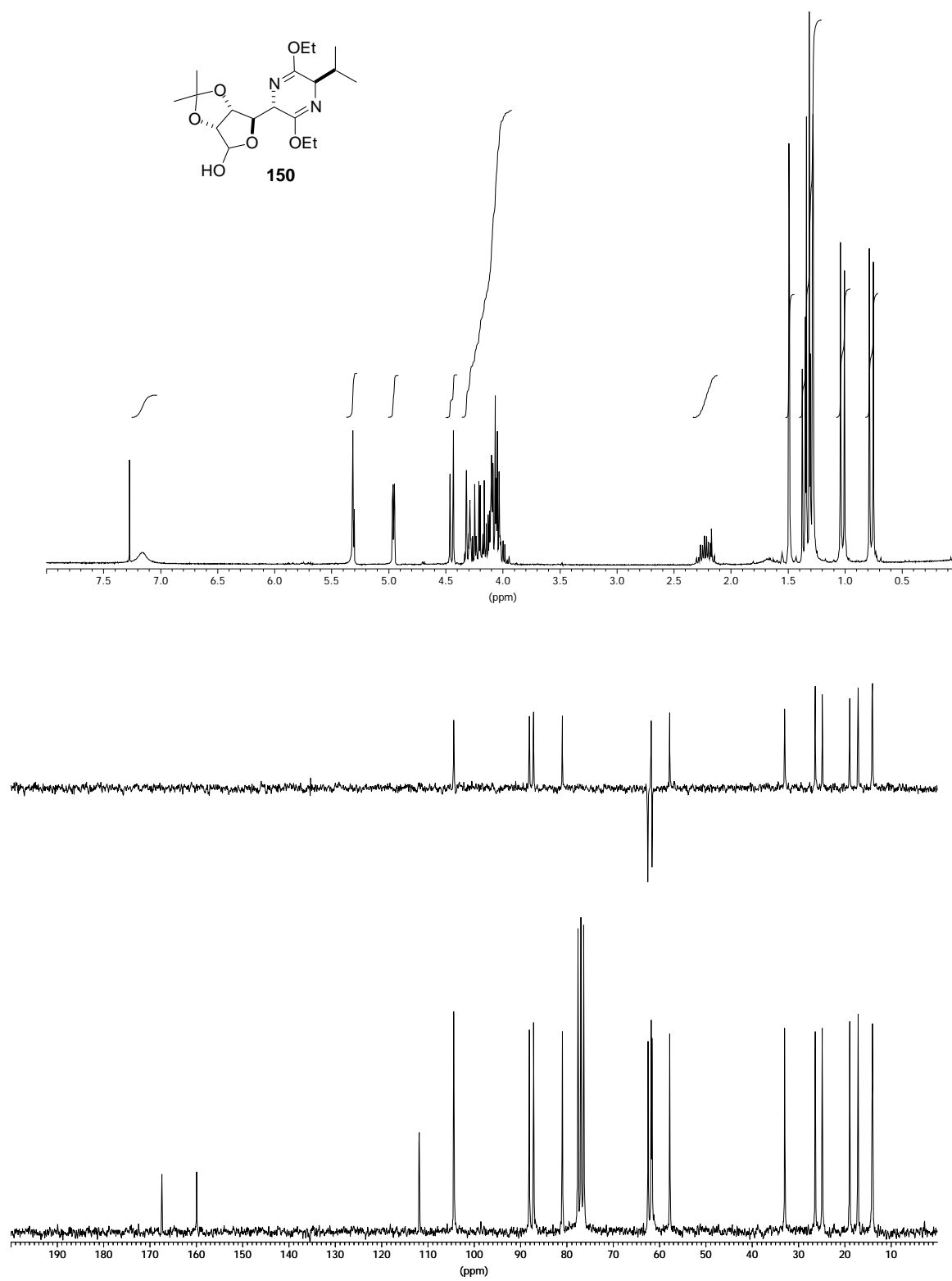


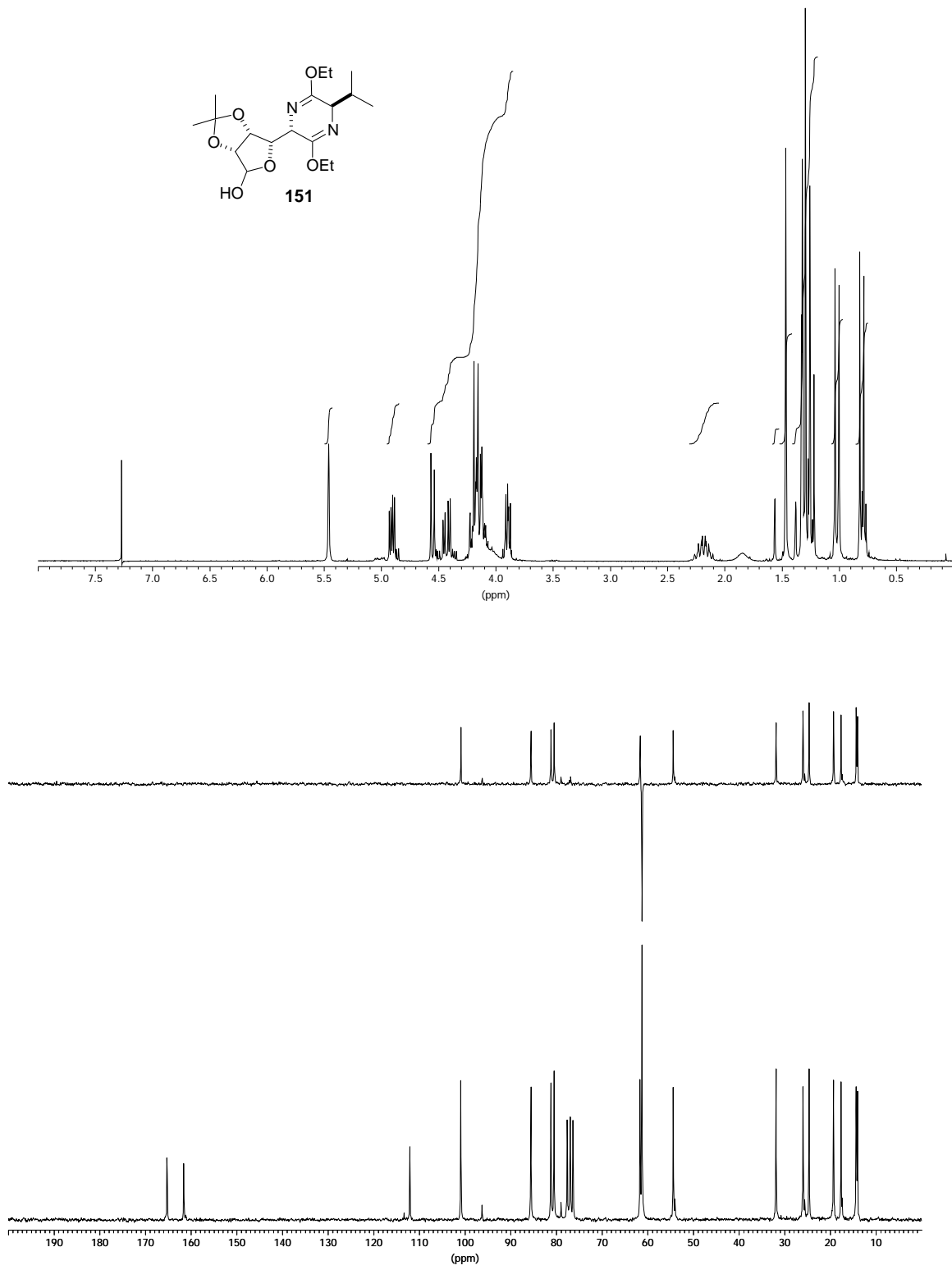


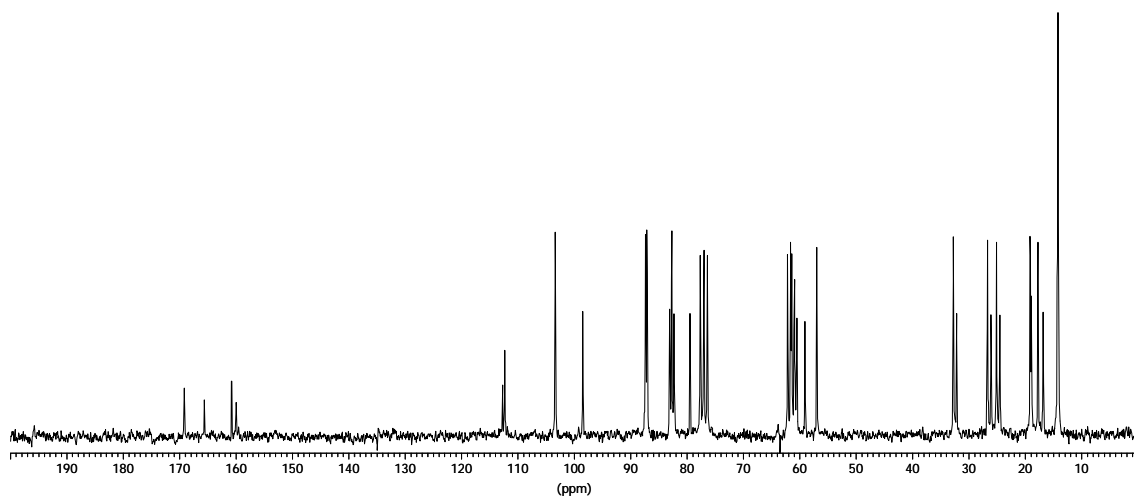
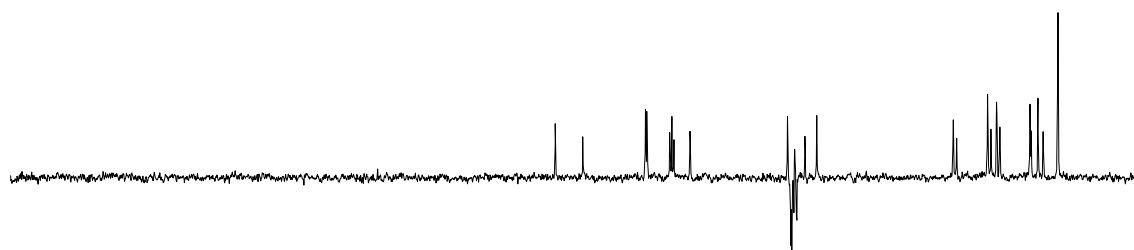
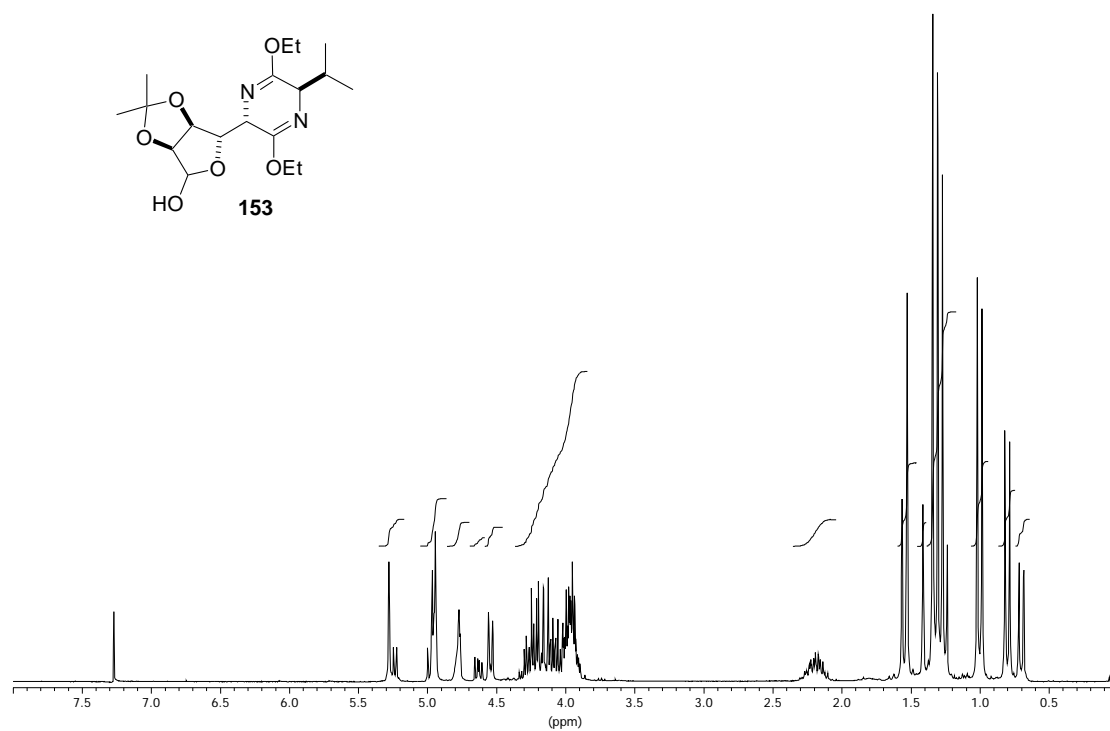
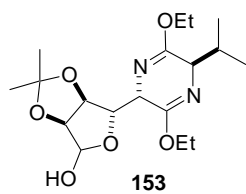


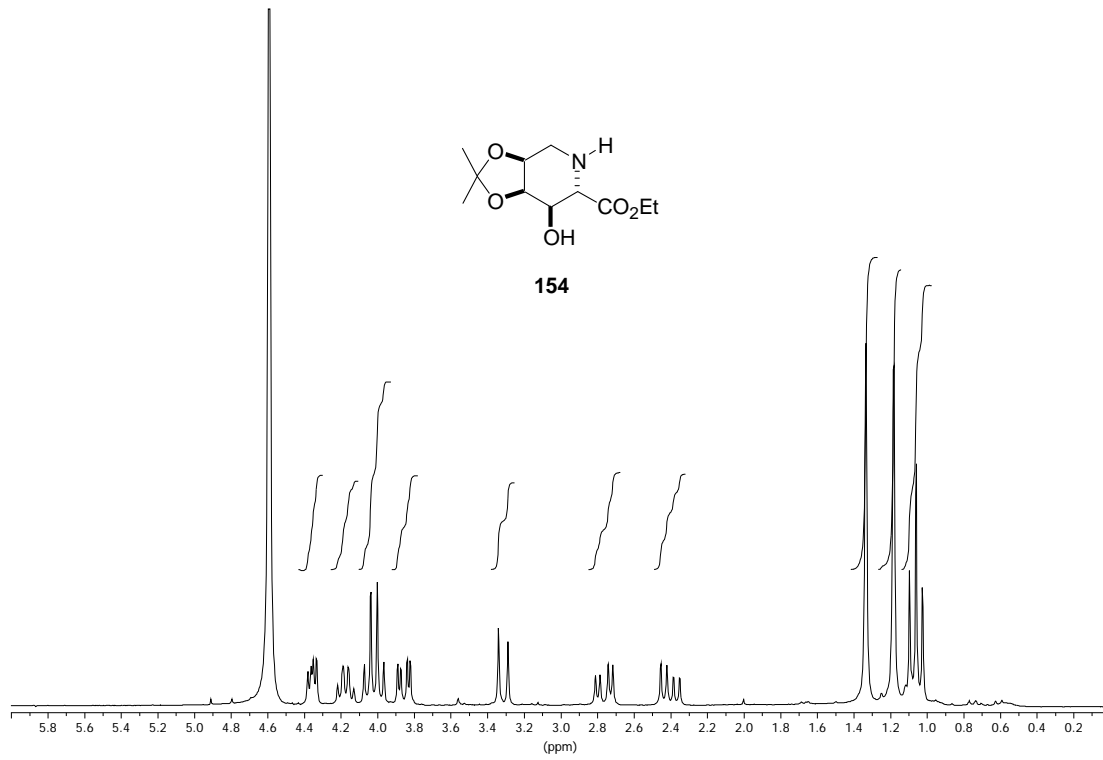




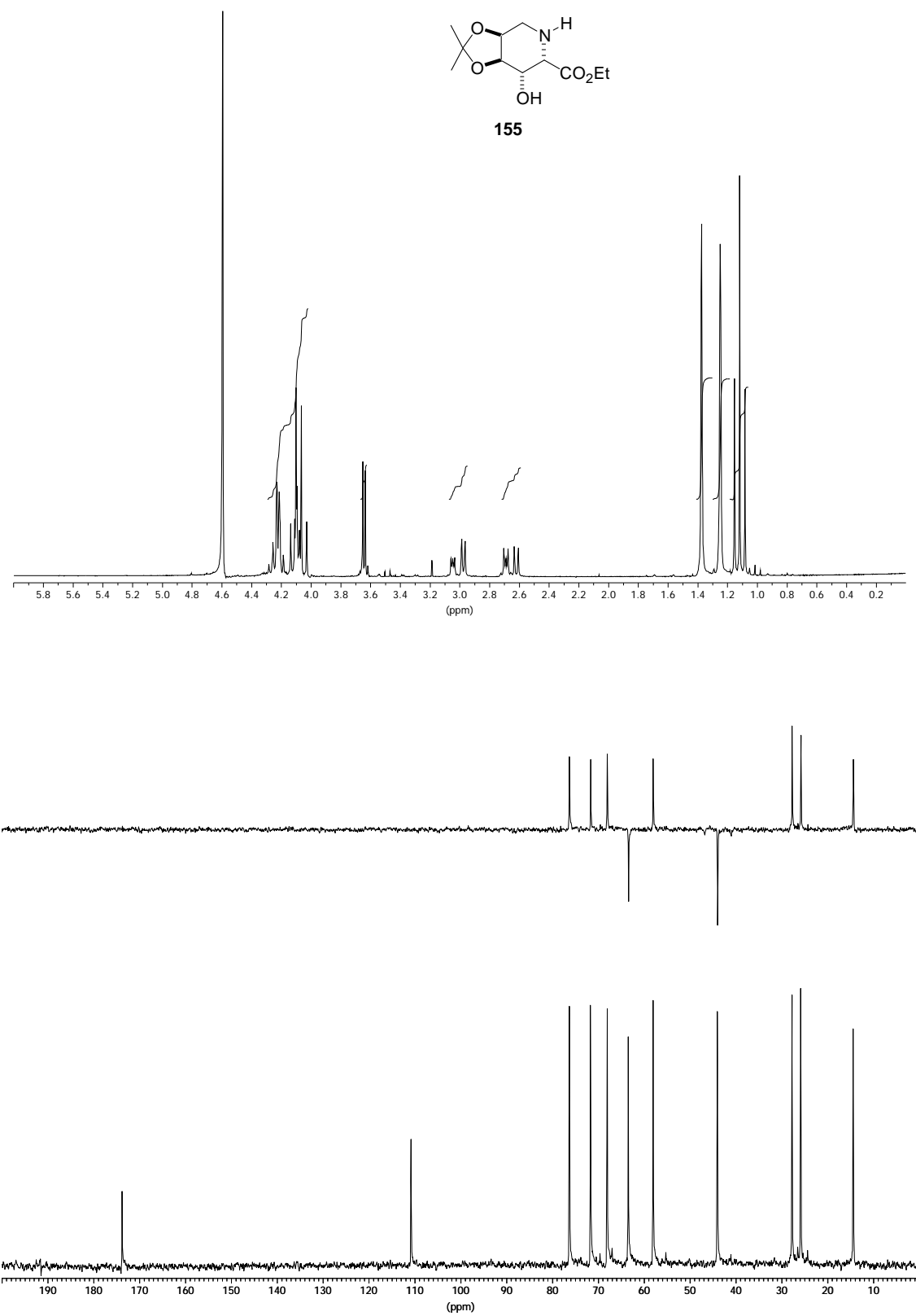


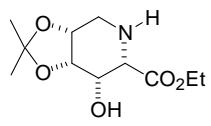






ESPECTRO SANTIAGO





(-)-156

