



UNIVERSIDADE DA CORUÑA

TESIS DE DOCTORADO

Departamento de Química Fundamental

**SÍNTESIS DE IMINOAZÚCARES
A PARTIR DE GLICINA Y TETROSAS**

Cristina María Pato Pérez
A Coruña, 2012



UNIVERSIDADE DA CORUÑA

TESIS DE DOCTORADO

Departamento de Química Fundamental

SÍNTESIS DE IMINOAZÚCARES A PARTIR DE GLICINA Y TETROSAS

Memoria realizada por Cristina María Pato Pérez
bajo la dirección de la Prof. Dra. María Ruiz Pita-Romero,
el Prof. Dr. Vicente Ojea Cao y la Dra. Olga María Blanco Mosquera
para optar al Grado de Doctora en Química por la
Universidade da Coruña en 2012

Fecha de Lectura y Defensa:

Calificación concedida:

Composición del Tribunal:

Presidente:

Vocal:

Vocal:

Vocal:

Secretario:



UNIVERSIDADE DA CORUÑA

Departamento de Química Fundamental

D.^ª MARÍA RUIZ PITA-ROMERO, Profesora Contratada Doctora de Química Orgánica, D. VICENTE OJEA CAO, Profesor Titular de Química Orgánica, de la Facultade de Ciencias de la Universidade da Coruña y D.^ª OLGA BLANCO MOSQUERA, Doctora en Química Orgánica por la Universidad de Santiago de Compostela,

INFORMAN:

Que D.^ª Cristina María Pato Pérez ha realizado el trabajo de investigación titulado “Síntesis de iminoazúcares a partir de glicina y tetrasas”, bajo su dirección, y autorizan su presentación para optar al Grado de Doctora en Química.

Fdo. D.^ª María
Ruiz Pita-Romero

Fdo. D. Vicente
Ojea Cao

Fdo. D.^ª Olga
Blanco Mosquera



Departamento de Química Fundamental

**SÍNTESIS DE IMINOAZÚCARES
A PARTIR DE GLICINA Y TETROSAS**

Memoria que para optar al Grado de Doctora en Química presenta
CRISTINA MARÍA PATO PÉREZ

Vsdo. en A Coruña, 2012

Fdo. Carlos Jiménez González
Director del Departamento de Química Fundamental

Agradecimientos

Esta tesis doctoral ha sido realizada en el Departamento de Química Fundamental, dentro del grupo de Síntesis Asimétrica bajo la dirección conjunta de los Doctores D.^a María Ruíz Pita-Romero, D.^a Olga Blanco Mosquera y D. Vicente Ojea Cao, a quienes quiero expresar mi profundo agradecimiento por la confianza depositada en mi y por brindarme la oportunidad de unirme a su grupo de investigación y formarme junto a ellos, adquiriendo unos conocimientos y experiencia que de otra manera se habrían escapado.

Una parte imprescindible de todo este trabajo ha sido todas las personas con las que he compartido momentos dentro y fuera del laboratorio, empezando por todos los profesores del Departamento, que siempre han estado dispuestos a solventar cualquier problema surgido en el día a día, especialmente al Doctor D. Jaime Rodríguez por su asesoramiento en elucidación estructural, y terminando por mis compañeros de laboratorio, muchos han sido los momentos de risas, desesperación y de complicidad, pero sobre todo fueron muchos los “ratitos” pasados en el rellano del laboratorio dónde hacíamos un descanso para hablar de nuestras cosillas triviales.

A mis padres y mi hermana porque todo esto no habría sido posible sin su apoyo y me han cuidado, mimado y dado ánimos en todo momento. Y por supuesto a Carlos por innumerables razones.

Para finalizar, dejar patente el agradecimiento a los Servicios Xerais de Apoio á Investigación de la Universidade da Coruña, por la realización de los espectros de IR, RMN y masas. Al Ministerio de Ciencia y Tecnología y a la Xunta de Galicia por la financiación de los proyectos de investigación (BQU-2003-00692) y (PGIDIT05BTF10301PR) en los cuales se integra este trabajo, al Centro de Supercomputación de Galicia (CESGA) y a la empresa Novartis Pharma AG por la generosa donación del éter de bislactima *ciclo*-[Val-Gly] empleado en este trabajo.

ÍNDICE	Pág,
RESUMEN	IX
ABREVIATURAS.....	XIII
ÍNDICE DE ESTRUCTURAS	XVII
Capítulo 1: INTRODUCCIÓN	1
Capítulo 2: OBJETIVOS	13
Capítulo 3: ANTECEDENTES.....	19
Prólogo.....	21
3.1. SÍNTESIS DE IMINOAZÚCARES	21
3.1.1. Síntesis de iminoazúcares a partir de azúcares y compuestos relacionados	22
3.1.1.1. <i>Síntesis de iminoazúcares a partir de aminoazúcares o derivados</i>	<i>22</i>
3.1.1.2. <i>Síntesis de iminoazúcares mediante aminación del carbono anomérico</i>	<i>23</i>
3.1.1.3. <i>Síntesis de iminoazúcares mediante aminación de la cadena</i>	<i>31</i>
3.1.1.4. <i>Síntesis de iminoazúcares a partir de alditoles</i>	<i>41</i>
3.1.2. Síntesis estereoselectiva de iminoazúcares a partir de otros precursores	46
3.1.2.1. <i>Síntesis de iminoazúcares mediante funcionalización de intermedios carbocíclicos o heterocíclicos</i>	<i>46</i>
3.1.2.2. <i>Síntesis de iminoazúcares mediante la adición de compuestos organometálicos sobre α-amino o α-hidroxialdehídos.....</i>	<i>50</i>
3.1.2.3. <i>Síntesis de iminoazúcares mediante reacciones de aminohidroxilación.....</i>	<i>56</i>
3.1.2.4. <i>Síntesis de iminoazúcares mediante adiciones aldólicas</i>	<i>59</i>

3.2. SÍNTESIS DE AMINOÁCIDOS MEDIANTE REACCIONES ALDÓLICAS DE LA GLICINA	65
3.2.1. Reacciones aldólicas con éteres de bislactima de Schöllkopf	66
3.2.2. Catalizadores de transferencia de fase	79
3.2.2.1. <i>Alquilación enantioselectiva de glicinatos</i>	80
3.2.2.2. <i>Reacciones aldólicas enantioselectivas de glicinatos</i>	86
 Capítulo 4: DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS	91
Prólogo.....	93
4.1. AMINOALDOLES DERIVADOS DE GLICINA Y TETROSAS	94
4.1.1. Preparación de derivados de tetrosas con puentes 2,3- ó 2,4-alkilideno	98
4.1.2. Reacciones aldólicas de éteres de bislactima y 2,3-O-isopropilidén-tetrosas	105
4.1.2.1. <i>Reacciones de éteres de bislactima con 2,3-O-isopropilidén-eritrosas</i>	105
4.1.2.2. <i>Reacciones de éteres de bislactima con 2,3-O-isopropilidén-L-tetrosas</i>	109
4.1.2.3. <i>Estudio teórico de las reacciones de azaenolatos de estaño(II) y 2,3-O-isopropilidén-tetrosas</i>	119
4.1.3. Reacciones aldólicas de éteres de bislactima y 2,4-O-etilidén-tetrosas	125
4.1.3.1. <i>Reacciones del éter de bislactima R-201 con 2,4-O-etilidén-D-eritrosas</i> ..	126
4.1.3.2. <i>Reacciones del éter de bislactima S-201 con 2,4-O-etilidén-D-tetrosas</i>	135
4.1.3.3. <i>Estudio teórico de las reacciones de azaenolatos de estaño(II) y 2,4-O-etilidén-tetrosas</i>	137
4.1.4. Reacciones aldólicas de la imina de O'Donnell y la 2,3-O-isopropilidén-L-treosa con catálisis mediante sales de cinconinio o cinconidinio	141
4.1.4.1. <i>Preparación de los precursores sintéticos</i>	141
4.1.4.2. <i>Reacciones aldólicas con catálisis por sales de N-antracnilmetilcinconidinio</i>	143
4.1.4.3. <i>Reacciones aldólicas con catálisis por sales de N-antracnilmetilcinconinio</i>	152

4.2. SÍNTESIS DE IMINOAZÚCARES A PARTIR DE AMINOALDOLES	155
4.2.1. Síntesis de 1,5-didesoxi-1,5-iminohexitoles.....	155
4.2.1.1. <i>Síntesis de 1-desoxi-L-idonojirimicina y 1-desoxi-L-altronojirimicina</i>	<i>155</i>
4.2.1.2. <i>Síntesis de 1-desoxi-D-galactonojirimicina.....</i>	<i>159</i>
4.2.2. Síntesis de 2,5-didesoxi-2,5-iminohexitoles y sus correspondientes iminoácidos	165
4.2.2.1. <i>Síntesis de DGDP y DGADP a partir de los aductos derivados de la 2,4-etilidén-D-eritrosa.....</i>	<i>165</i>
4.2.2.2. <i>Síntesis de DGADP a partir del aducto derivado de la 2,4-etilidén-D-treosa.....</i>	<i>171</i>
Capítulo 5: PARTE EXPERIMENTAL	179
General.....	181
5.1. PROCEDIMIENTOS GENERALES	183
5.2. PROCEDIMIENTOS ESPECÍFICOS	187
4 1-desoxi-D-galactonorijimicina	187
<i>ent-5</i> 1-desoxi-L-altronorijimicina	187
<i>ent-6</i> Hidrocloruro de 1-desoxi-L-idonorijimicina	188
7 2,5-didesoxi-2,5-iminogalactitol (DGADP).....	189
8 2,5-didesoxi-2,5-imino-D-glucitol (DGDP).....	190
13 Ácido 2,5-didesoxi-2,5-imino-L-gulónico	190
14 Ácido 2,5-didesoxi-2,5-imino-L-galactónico	191
147 2,3:4,6- <i>O</i> -Di(isopropilidén)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-galactitol	192
<i>Rt-217a</i> 2,3- <i>O</i> -Isopropilidén-L-treosa.....	192
<i>tSa-218a</i> (3 <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,1' <i>S</i> ,2' <i>S</i> ,3' <i>S</i>)-3-[1,4-Dihidroxi-2,3-isopropilidéndioxibutil]-2,5-dietoxi-3,6-dihidro-6-isopropilpirazina	193
<i>tSa-218b</i> (3 <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,1' <i>S</i> ,2' <i>S</i> ,3' <i>S</i>)-3-[4- <i>terc</i> -Butildifenilsililoxi-1-hidroxi-2,3-isopropilidéndioxibutil]-2,5-dietoxi-3,6-dihidro-6-isopropilpirazina	194

<i>t</i> sa-218c	(3 <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,1' <i>S</i> ,2' <i>S</i> ,3' <i>S</i>)-3-[4-Benciloxi-1-hidroxi-2,3-isopropilidéndioxibutil]-2,5-dietoxi-3,6-dihidro-6-isopropilpirazina	194
<i>t</i> sa-222c	(3 <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,1' <i>S</i> ,2' <i>S</i> ,3' <i>R</i>)-3-[4-Benciloxi-1-hidroxi-2,3-isopropilidéndioxibutil]-2,5-dietoxi-3,6-dihidro-6-isopropilpirazina	195
<i>Rt</i> - 243b	2,4- <i>O</i> -Etilidén-3- <i>O</i> - <i>terc</i> -butildifenilsilil-D-eritrosa	196
<i>Rt</i> - 243d	2,4- <i>O</i> -Etilidén-3- <i>O</i> - <i>p</i> -metoxibencil-D-eritrosa	196
<i>Rt</i> - 243e	3- <i>O</i> -Alil-2,4- <i>O</i> -etilidén-D-eritrosa	197
<i>Sc</i> - 243b	2,4- <i>O</i> -Etilidén-3- <i>O</i> - <i>terc</i> -butildifenilsilil-D-treosa	198
<i>Sc</i> - 243d	2,4- <i>O</i> -Etilidén-3- <i>O</i> - <i>p</i> -metoxibencil-D-treosa	198
<i>c</i> - 250a	2,4- <i>O</i> -Etilidén-D-treosa dietil tioacetal	199
<i>c</i> - 250b	2,4- <i>O</i> -Etilidén-3- <i>O</i> - <i>terc</i> -butildifenilsilil-D-treosa dietil tioacetal	200
<i>t</i> - 250b	2,4- <i>O</i> -Etilidén-3- <i>O</i> - <i>terc</i> -butildifenilsilil-D-eritrosa dietil tioacetal	200
<i>c</i> - 251a	2,4- <i>O</i> -Etilidén-D-treosa-(2-fenil-2-metil)-hidrazona	201
<i>c</i> - 251d	2,4- <i>O</i> -Etilidén-3- <i>O</i> - <i>p</i> -metoxibencil-D-treosa-(2-fenil-2-metil)-hidrazona	202
<i>t</i> - 251c	3- <i>O</i> -Bencil-2,4- <i>O</i> -etilidén-D-eritrosa-(2-fenil-2-metil)-hidrazona	202
<i>t</i> - 251d	2,4- <i>O</i> -Etilidén-3- <i>O</i> - <i>p</i> -metoxibencil-D-eritrosa-(2-fenil-2-metil)-hidrazona	203
<i>t</i> - 251e	3- <i>O</i> -Alil-2,4- <i>O</i> -etilidén-D-eritrosa-(2-fenil-2-metil)-hidrazona	204
<i>t</i> aa-253a	(3 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,1' <i>S</i> ,2' <i>S</i> ,3' <i>S</i>)-3-[1,4-Dihidroxi-2,3-isopropilidéndioxibutil]-2,5-dimetoxi-3,6-dihidro-6-isopropilpirazina	204
<i>t</i> ss-253a	(3 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,1' <i>R</i> ,2' <i>S</i> ,3' <i>S</i>)-3-[1,4-Dihidroxi-2,3-isopropilidéndioxibutil]-2,5-dimetoxi-3,6-dihidro-6-isopropilpirazina	205
<i>t</i> aa-253b	(3 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,1' <i>S</i> ,2' <i>S</i> ,3' <i>S</i>)-3-[4- <i>terc</i> -Butildifenilsililoxi-1-hidroxi-2,3-isopropilidéndioxibutil]-2,5-dimetoxi-3,6-dihidro-6-isopropilpirazina	206
<i>t</i> ss-253b	(3 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,1' <i>R</i> ,2' <i>S</i> ,3' <i>S</i>)-3-[4- <i>terc</i> -Butildifenilsililoxi-1-hidroxi-2,3-isopropilidéndioxibutil]-2,5-dimetoxi-3,6-dihidro-6-isopropilpirazina	207
<i>t</i> aa-253c	(3 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,1' <i>S</i> ,2' <i>S</i> ,3' <i>S</i>)-3-[4-Benciloxi-1-hidroxi-2,3-isopropilidéndioxibutil]-2,5-dimetoxi-3,6-dihidro-6-isopropilpirazina	207
<i>t</i> ss-253c	(3 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,1' <i>R</i> ,2' <i>S</i> ,3' <i>S</i>)-3-[4-Benciloxi-1-hidroxi-2,3-isopropilidéndioxibutil]-2,5-dimetoxi-3,6-dihidro-6-isopropilpirazina	208
<i>t</i> as-254a	(3 <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,1' <i>R</i> ,2' <i>S</i> ,3' <i>R</i>)-3-[2,4-Etilidéndioxibutil-1,3-dihidroxi]-2,5-dimetoxi-3,6-dihidro-6-isopropilpirazina	208
<i>t</i> sa-254a	(3 <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,1' <i>S</i> ,2' <i>S</i> ,3' <i>R</i>)-3-[2,4-Etilidéndioxibutil-1,3-dihidroxi]-2,5-	

	dimetoxi-3,6-dihidro-6-isopropilpirazina.....	209
c-254b	(3 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-3-[3- <i>terc</i> -Butildifenilsililoxi-2,4-etilidéndioxibutil-1-hidroxi]- 2,5-dimetoxi-3,6-dihidro-6-isopropilpirazina	210
tas-254b	(3 <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,1' <i>R</i> ,2' <i>S</i> ,3' <i>R</i>)-3-[3- <i>terc</i> -Butildifenilsililoxi-2,4-etilidéndioxibutil- 1-hidroxi]-2,5-dimetoxi-3,6-dihidro-6-isopropilpirazina	210
tas-254c	(3 <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,1' <i>R</i> ,2' <i>S</i> ,3' <i>R</i>)-3-[3-Benciloxi-2,4-etilidéndioxibutil-1-hidroxi]- 2,5-dimetoxi-3,6-dihidro-6-isopropilpirazina	211
tsa-254c	(3 <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,1' <i>S</i> ,2' <i>S</i> ,3' <i>R</i>)-3-[3-Benciloxi-2,4-etilidéndioxibutil-1-hidroxi]- 2,5-dimetoxi-3,6-dihidro-6-isopropilpirazina	211
254d	3-[2,4-Etilidéndioxibutil-1-hidroxi-3- <i>p</i> -metoxibenciloxi]- 2,5-dimetoxi-3,6-dihidro-6-isopropilpirazina	212
tas-254e	(3 <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,1' <i>R</i> ,2' <i>S</i> ,3' <i>R</i>)-3-[3-Aliloxi-2,4-etilidéndioxibutil-1-hidroxi]- 2,5-dimetoxi-3,6-dihidro-6-isopropilpirazina	213
tsa-254e	(3 <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,1' <i>S</i> ,2' <i>S</i> ,3' <i>R</i>)-3-[3-Aliloxi-2,4-etilidéndioxibutil-1-hidroxi]- 2,5-dimetoxi-3,6-dihidro-6-isopropilpirazina	213
tas-255a	(3 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,1' <i>S</i> ,2' <i>R</i> ,3' <i>R</i>)-3-[2,4-Etilidéndioxibutil-1,3-dihidroxi]-2,5- dimetoxi-3,6-dihidro-6-isopropilpirazina.....	214
tsa-255a	(3 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,1' <i>R</i> ,2' <i>R</i> ,3' <i>R</i>)-3-[2,4-Etilidéndioxibutil-1,3-dihidroxi]-2,5- dimetoxi-3,6-dihidro-6-isopropilpirazina.....	215
tas-255b	(3 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,1' <i>S</i> ,2' <i>R</i> ,3' <i>R</i>)-3-[3- <i>terc</i> -Butildifenilsililoxi-2,4-etilidéndioxibutil- 1-hidroxi]-2,5-dimetoxi-3,6-dihidro-6-isopropilpirazina.....	215
tsa-255b	(3 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,1' <i>R</i> ,2' <i>R</i> ,3' <i>R</i>)-3-[3- <i>terc</i> -Butildifenilsililoxi-2,4-etilidéndioxibutil- 1-hidroxi]-2,5-dimetoxi-3,6-dihidro-6-isopropilpirazina.....	216
tsa-255d	(3 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,1' <i>R</i> ,2' <i>R</i> ,3' <i>R</i>)-3-[2,4-Etilidéndioxibutil-1-hidroxi-3- <i>p</i> - metoxibenciloxi]-2,5-dimetoxi-3,6-dihidro-6-isopropilpirazina.....	216
aa-262	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-6-Benciloxi-2-(difenilmetil)amino-4,5-isopropilidéndioxi- hexano-1,3-diol	217
as-262	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-6-Benciloxi-2-(difenilmetil)amino-4,5-isopropilidéndioxi- hexano-1,3-diol	217
sa-262	(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-6-Benciloxi-2-(difenilmetil)amino-4,5-isopropilidéndioxi- hexano-1,3-diol	218
aa-263	(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-2-Amino-6-benciloxi-3-hidroxi-4,5-isopropilidéndioxi hexanoato de <i>terc</i> -butilo.....	219
as-263	(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-2-Amino-6-benciloxi-3-hidroxi-4,5-isopropilidéndioxi hexanoato de <i>terc</i> -butilo.....	219
sa-263	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-2-Amino-6-benciloxi-3-hidroxi-4,5-isopropilidéndioxi	

	hexanoato de <i>terc</i> -butilo.....	219
aa-264	(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-6-Benciloxi-2-benciloxicarbonilamino-3-hidroxi-4,5-isopropilidéndioxihexanoato de <i>terc</i> -butilo	219
as-264	(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-6-Benciloxi-2-benciloxicarbonilamino-3-hidroxi-4,5-isopropilidéndioxihexanoato de <i>terc</i> -butilo	220
sa-264	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-6-Benciloxi-2-benciloxicarbonilamino-3-hidroxi-4,5-isopropilidéndioxihexanoato de <i>terc</i> -butilo	221
cc-265	(3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,1' <i>S</i>)-5-(2'-Benciloxi-1'-hidroxietil)-3-[<i>N</i> -(benciloxicarbonil)amino]-4-hidroxitetrahidrofuran-2-ona	221
ct-265	(3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,1' <i>S</i>)-5-(2'-Benciloxi-1'-hidroxietil)-3-[<i>N</i> -(benciloxicarbonil)amino]-4-hidroxitetrahidrofuran-2-ona	222
tt-265	(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,1' <i>S</i>)-5-(2'-Benciloxi-1'-hidroxietil)-3-[<i>N</i> -(benciloxicarbonil)amino]-4-hidroxitetrahidrofuran-2-ona	222
cc-266	Compuesto bicíclico	223
aa-267	(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-2-Amino-3-benciloxi-4,5-isopropilidéndioxi-6-metanosulfoniloxihexanoato de metilo	224
ss-267	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-2-Amino-3-benciloxi-4,5-isopropilidéndioxi-6-metanosulfoniloxihexanoato de metilo	224
taa-268	(3 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,1' <i>S</i> ,2' <i>S</i> ,3' <i>S</i>)-3-[1-Benciloxi-4- <i>terc</i> -butildifenilsililoxi-2,3-isopropilidéndioxibutil]-2,5-dimetoxi-3,6-dihidro-6-isopropilpirazina	225
tss-268	(3 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,1' <i>R</i> ,2' <i>S</i> ,3' <i>S</i>)-3-[1-Benciloxi-4- <i>terc</i> -butildifenilsililoxi-2,3-isopropilidéndioxibutil]-2,5-dimetoxi-3,6-dihidro-6-isopropilpirazina	226
taa-269	(3 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,1' <i>S</i> ,2' <i>S</i> ,3' <i>S</i>)-3-[1-Benciloxi-4-hidroxi-2,3-isopropilidéndioxibutil]-2,5-dimetoxi-3,6-dihidro-6-isopropilpirazina	226
tss-269	(3 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,1' <i>R</i> ,2' <i>S</i> ,3' <i>S</i>)-3-[1-Benciloxi-4-hidroxi-2,3-isopropilidéndioxibutil]-2,5-dimetoxi-3,6-dihidro-6-isopropilpirazina	227
taa-270	(3 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,1' <i>S</i> ,2' <i>S</i> ,3' <i>S</i>)-3-[1-Benciloxi-2,3-isopropilidéndioxibutil-4-metanosulfoniloxi]-2,5-dimetoxi-3,6-dihidro-6-isopropilpirazina.....	228
tss-270	(3 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,1' <i>R</i> ,2' <i>S</i> ,3' <i>S</i>)-3-[1-Benciloxi-2,3-isopropilidéndioxibutil-4-metanosulfoniloxi]-2,5-dimetoxi-3,6-dihidro-6-isopropilpirazina	228
ctt-271	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3-Benciloxi-4,5-isopropilidéndioxipipecolato de metilo	229
tct-271	(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-3-Benciloxi-4,5-isopropilidéndioxipipecolato de metilo.....	229
ctt-272	4- <i>O</i> -Bencil-2,3- <i>O</i> -isopropilidén-1-desoxi-L-idonojirimicina.....	230
tct-272	4- <i>O</i> -Bencil-2,3- <i>O</i> -isopropilidén-1-desoxi-L-altronojirimicina	231
sa-277	(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-6-Benciloxi-2-[(<i>terc</i> -butoxicarbonil)amino]-4,5-isopropilidéndioxihexano-1,3-diol	231

<i>sa-279</i>	(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-6-Benciloxi-2-[(<i>terc</i> -butoxicarbonil)amino]-1,3:4,5-bis(isopropilidéndioxi)hexano.....	232
<i>sa-280</i>	(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-5-[(<i>terc</i> -Butoxicarbonil)amino]-2,3:4,6-bis(isopropilidéndioxi)hexan-1-ol.....	233
<i>sa-281</i>	(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-2-[(<i>terc</i> -Butoxicarbonil)amino]-1,3:4,5-bis(isopropilidéndioxi)-6-[(metanosulfonil)oxi]hexano.....	233
<i>ccc-283</i>	3-Benciloxi-4,6- <i>O</i> -etilidén-2,5-didesoxi-2,5-imino-L-galactonato de metilo.....	234
<i>ttc-283</i>	3-Benciloxi-4,6- <i>O</i> -etilidén-2,5-didesoxi-2,5-imino-L-gulonato de metilo.....	234
<i>tas-285</i>	(3 <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,1' <i>R</i> ,2' <i>S</i> ,3' <i>R</i>)-3-[2,4-Etilidéndioxibutil-1-hidroxi-3-metanosulfoniloxi]-2,5-dimetoxi-3,6-dihidro-6-isopropilpirazina.....	235
<i>tas-285</i>	(3 <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,1' <i>S</i> ,2' <i>S</i> ,3' <i>R</i>)-3-[2,4-Etilidéndioxibutil-1-hidroxi-3-metanosulfoniloxi]-2,5-dimetoxi-3,6-dihidro-6-isopropilpirazina.....	236
<i>tas-286</i>	(3 <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,1' <i>R</i> ,2' <i>S</i> ,3' <i>R</i>)-3-[1-Benciloxi-2,4-etilidéndioxibutil-3-metanosulfoniloxi]-2,5-dimetoxi-3,6-dihidro-6-isopropilpirazina.....	236
<i>ccc-287</i>	4- <i>O</i> -Bencil-1,3- <i>O</i> -etilidén-2,5-didesoxi-2,5-imino-D-galactitol.....	237
<i>ttc-287</i>	4- <i>O</i> -Bencil-1,3- <i>O</i> -etilidén-2,5-didesoxi-2,5-imino-D-glucitol.....	238
<i>tas-288</i>	(3 <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,1' <i>S</i> ,2' <i>S</i> ,3' <i>R</i>)-3-[2,4-Etilidéndioxibutil-1,3-dimetanosulfoniloxi]-2,5-dimetoxi-3,6-dihidro-6-isopropilpirazina.....	238
<i>tas-289</i>	(3 <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,1' <i>S</i> ,2' <i>S</i> ,3' <i>R</i>)-3-[2,4-Etilidéndioxibutil-1-hidroxi-3- <i>p</i> -toluénsulfoniloxi]-2,5-dimetoxi-3,6-dihidro-6-isopropilpirazina.....	239
<i>tas-290</i>	(3 <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,1' <i>S</i> ,2' <i>S</i> ,3' <i>R</i>)-3-[1-Benciloxi-2,4-etilidéndioxibutil-3- <i>p</i> -toluénsulfoniloxi]-2,5-dimetoxi-3,6-dihidro-6-isopropilpirazina.....	240
<i>ccc-292</i>	4,6- <i>O</i> -Etilidén-2,5-didesoxi-2,5-imino-L-galactonato de metilo.....	240
<i>ent-ccc-292</i>	4,6- <i>O</i> -Etilidén-2,5-didesoxi-2,5-imino-D-galactonato de metilo.....	241
<i>tas-294</i>	(3 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,1' <i>R</i> ,2' <i>R</i> ,3' <i>R</i>)-3-[2,4-Etilidéndioxibutil-1-hidroxi-3- <i>p</i> -toluénsulfoniloxi]-2,5-dimetoxi-3,6-dihidro-6-isopropilpirazina.....	241
<i>tas- 295</i>	(3 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,1' <i>R</i> ,2' <i>R</i> ,3' <i>R</i>)-3-[1-Benciloxi-2,4-etilidéndioxibutil-3- <i>p</i> -toluénsulfoniloxi]-2,5-dimetoxi-3,6-dihidro-6-isopropilpirazina.....	242
<i>sa-296</i>	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-2-Amino-3-benciloxi-4,6-etilidéndioxi-5- <i>p</i> -toluénsulfoniloxihexanoato de metilo.....	243
<i>tas-297</i>	(3 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,1' <i>R</i> ,2' <i>R</i> ,3' <i>R</i>)-3-[1-Benciloxi-2,4-etilidéndioxibutil-3- <i>p</i> -metoxibenciloxi]-2,5-dimetoxi-3,6-dihidro-6-isopropilpirazina.....	243
<i>sa-298</i>	(1' <i>R</i> ,2' <i>S</i> ,3' <i>R</i>)-3-[1-Benciloxi-2,4-etilidéndioxibutil-3-hidroxi]-5-hidroxi-2-metoxi-6-isopropilpirazina.....	244

<i>sa-299</i>	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-2-Amino-3-benciloxi-4,6-etilidéndioxi-5- <i>p</i> -metoxibenciloxihexanoato de metilo	244
<i>sa-300</i>	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-3-Benciloxi-2- <i>N</i> -[(benciloxicarbonil)amino]-4,6-etilidéndioxi-5- <i>p</i> -metoxibenciloxihexanoato de metilo	245
<i>sa-301</i>	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-3-Benciloxi 2- <i>N</i> -[(benciloxicarbonil)amino]-4,6-etilidéndioxi-5-hidroxihexanoato de metilo	246
<i>sa-302</i>	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-3-Benciloxi-2- <i>N</i> -[(benciloxicarbonil)amino]-4,6-etilidéndioxi-5-oxohexanoato de metilo	246
<i>ccc-303</i>	1,3- <i>O</i> -Etilidén-2,5-didesoxi-2,5-imino- <i>L</i> -galactitol	247
Capítulo 6: CONCLUSIONES		249
Espectros seleccionados		257

Los iminoazúcares son análogos de los azúcares en donde un átomo de nitrógeno reemplaza al oxígeno del anillo. Los iminoazúcares son moléculas de gran interés farmacológico, pues se encuentran entre los inhibidores más potentes de enzimas de gran importancia biológica, como son las glicosidasas y las glicosiltransferasas. En este trabajo se han sintetizado varios iminoazúcares con anillos de 5 ó 6 miembros, del tipo 2,5-didesoxi-2,5-iminohexitol y 1,5-didesoxi-1,5-iminohexitol, respectivamente, haciendo uso de una adición aldólica de aniones derivados de la glicina sobre 2,3- ó 2,4-*O*-alquilidén derivados de las tetrasas. En primer lugar se han estudiado las reacciones de azaenolatos derivados de éteres de bislactima de Schöllkopf con 2,3- ó 2,4-*O*-alquilidén derivados de las tetrasas. La estereoselectividad de estas reacciones se determina mediante un doble proceso de inducción asimétrica, que depende de la configuración relativa de los componentes de reacción. Se ha analizado la influencia del contraión metálico del azaenolato y del grupo protector del hidroxialdehído en el rendimiento y el resultado estereoquímico de la reacción, tanto en las situaciones de configuración complementaria como no complementaria. Por otra parte, con la intención de potenciar la aplicabilidad a escala industrial de nuestra metodología aldólica para la síntesis de iminoazúcares, se han estudiado las reacciones de la imina de O'Donnell y la 4-*O*-bencil-2,3-*O*-isopropilidén-*L*-treosa con catálisis por sales derivadas de *N*-antracencilmetil-cinconinio o *N*-antracencilmetil-cinconidinio. Se ha analizado la influencia de la carga del catalizador, la naturaleza de la base, la temperatura y el disolvente en el rendimiento y la estereoselectividad del proceso. Por último se han desarrollado metodologías eficientes para la transformación de los aminoaldoles derivados de glicina y las 2,3- ó 2,4-*O*-alquilidéntetrasas en iminoazúcares de interés farmacológico, haciendo uso de procesos de alquilación intramolecular del grupo amino para alcanzar la ciclación, bien por sustitución nucleófila o por aminación reductora.

Os iminoazúcares son análogos dos azúcares onde un átomo de nitróxeno substitúe ao osíxeno do anel. Os iminoazúcares son moléculas de grande interese farmacolóxico, pois se atopan entre os inhibidores máis potentes de enzimas de grande importancia biolóxica, como son as glicosidasas e as glicosiltransferasas. Neste traballo sintetizáronse varios iminoazúcares con aneis de 5 ou 6 membros, do tipo 2,5-didesoxi-2,5-iminohexitol e 1,5-didesoxi-1,5-iminohexitol, respectivamente, facendo uso dunha adición aldólica de aniós derivados da glicina sobre 2,3- ou 2,4-*O*-alquilidén derivados das tetrosas. En primeiro lugar estudáronse as reaccións de azaenolatos derivados de éteres de bislactima de Schöllkopf con 2,3- ou 2,4-*O*-alquilidén derivados das tetrosas. A estereoselectividade destas reaccións determínase mediante un dobre proceso de indución asimétrica, que depende da configuración relativa dos compoñentes de reacción. Analizouse a influencia do contraión metálico do azaenolato e do grupo protector do hidroxialdehído no rendemento e o resultado estereoquímico da reacción, tanto nas situacións de configuración complementaria como non complementaria. Por outra banda, coa intención de potenciar a aplicabilidade a escala industrial da nosa metodoloxía aldólica para a síntese de iminoazúcares, estudáronse as reaccións da imina de O'Donnell e a 4-*O*-bencil-2,3-*O*-isopropilidén-*L*-treosa con catálisis por sales derivados de *N*-antracnilmetil-cinconinio ou *N*-antracnilmetil-cinconidinio. Analizouse a influencia da carga do catalizador, a natureza da base, a temperatura e o disolvente no rendemento e a estereoselectividade do proceso. Para rematar desenvolvéronse metodoloxías eficientes para a transformación dos aminoaldoles derivados de glicina e as 2,3- ou 2,4-*O*-alquilidéntetrosas en iminoazúcares de interese farmacolóxico, facendo uso de procesos de alquilación intramolecular do grupo amino para alcanzar a ciclación, ben por substitución nucleófila ou por aminación redutora.

Imino sugars are sugar mimics in which the oxygen in the ring is replaced by nitrogen. Imino sugars have a huge pharmacological potential as they are considered among the most potent inhibitors of glycosidases and glycosyltransferases, enzymes which are essential for survival. In this work several iminosugars, with either 5 or 6 members in the ring (belonging to the 2,5-dideoxy-2,5-iminoheptitol or the 1,5-dideoxy-1,5-iminoheptitol class, respectively) have been synthesized making use of aldol reactions between glycine derived anions and 2,3- or 2,4-*O*-alkylidene-derivatives of tetroses. Firstly, reactions of azaenolates derived from Schöllkopf's bislactim ether with 2,3- or 2,4-alkylidene-derivatives of tetroses have been studied. The stereoselectivity of these reactions was found determined by a double asymmetric induction process, which is dependent on the relative configuration of the reaction partners. The influence of the metallic counterion and the protecting group for the hydroxyaldehyde in the yield and the stereochemical outcome of the reaction has been analyzed, both for the matched and the mismatched pairs. Secondly, to increase the applicability of our aldol methodology for the synthesis of iminosugars in the industrial scale, the reactions between O'Donnell imine and 4-*O*-benzyl-2,3-*O*-isopropylidene-L-threose catalyzed by ammonium salts derived from *N*-anthracenylmethylcinchoninium or cinchonidinium have been studied. In this case, we have analyzed the influence of the catalyst loading, the nature of the base, the temperature and the solvent in the yield and the stereoselectivity of the process. Finally, efficient methodologies for the conversion of the aldol products derived from glycine and 2,3- or 2,4-alkylidene-tetroses into the imino sugars of pharmacological interest have been developed, making use of intramolecular alkylation process of the nitrogen to achieve cyclization, which were based on either nucleophilic substitutions or reductive aminations.

ac	acuosa
AD	dihidroxilación asimétrica
All	alilo
ap	aparente
atm	atmósfera
BEMP	2- <i>terc</i> -butilimino-2-dietilamino-1,3-dimetilperhidro-1,3,2-diazafosforino
Bn	bencilo
Boc	<i>terc</i> -butoxicarbonilo
BTPP	<i>terc</i> -butilimino-tri-pirrolidino-fosforano
<i>terc</i>-Bu	<i>terc</i> -butilo
<i>terc</i>-BuOH	<i>terc</i> -butanol
<i>n</i>-BuLi	<i>n</i> -butil-litio
NB-DNJ	<i>N</i> -butil-desoxinojirimicina
Bz	benzoílo
c	cuadruplete
°C	grado centígrado
calc	calculado
CAN	nitrato cérico amónico
Cbz	benciloxicarbonilo
col.	colaboradores
COSY	espectroscopía de correlación
<i>m</i>-CPBA	ácido <i>m</i> -cloroperbenzoico
CSA	ácido alcanforsulfónico
d	doblete
da	doblete ancho
dc	doble cuadruplete
dd	doble doblete
ddd	doble doblete doblete
dsp	doble septuplete
dt	doble triplete
δ	desplazamiento químico expresado en ppm
(DHQ)₂PHAL	ftalazina-dihidroquinina
(DHQD)₂-PHAL	ftalazina-dihidroquinidina
DADP	2,5-didesoxi-2,5-imino-alitol
DALDP	2,5-didesoxi-2,5-imino-D-altritol
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DDQ	2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona
DEAD	azodicarboxilato de dietilo

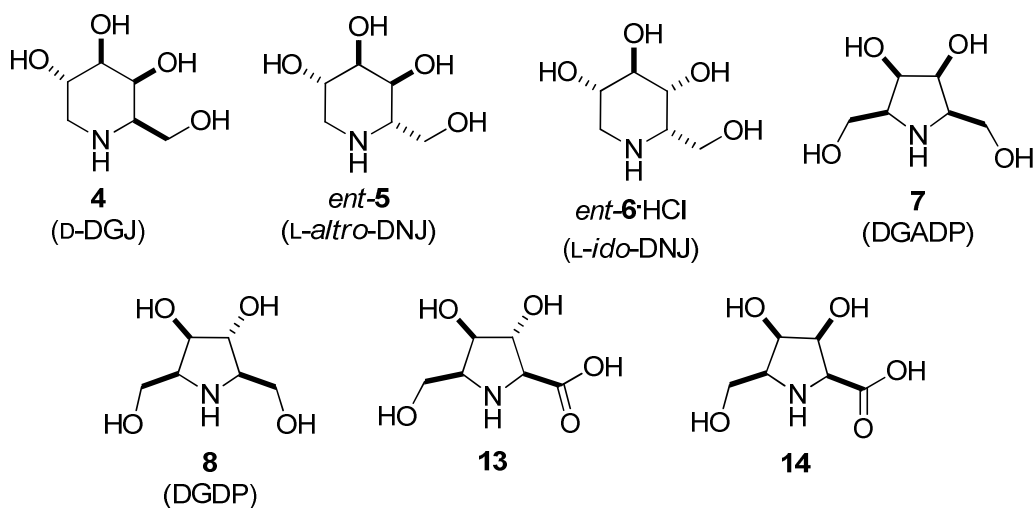
DEPT	incremento sin distorsión por transferencia de polarización
DGADP	2,5-didesoxi-2,5-iminogalactitol
DGDP	2,5-didesoxi-2,5-imino-D-glucitol
DGJ	1-desoxi-D-galactonojirimicina
DHAP	dihidroxiacetonafofato
DHP	dihidropirano
DHQ	dihidroquinina
DHQD	dihidroquinidina
DIAD	diisopropilazodicarboxilato
DIBAL-H	hidruro de di-isobutilaluminio
DIDP	2,5-didesoxi-2,5-imino-D-idotol
DIPT	diisopropiltartrato
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMDP	2,5-didesoxi-2,5-imino-D-manitol
DME	1,2-dimetoxietano
DMF	dimetilformamida
DMIPS	dimetilisopropilsililo
DMP	2,2-dimetoxipropano
DMS	sulfuro de dimetilo
DMSO	dimetilsulfóxido
DNJ	1-desoxi-nojirimicina
dsp	doble septuplete
dt	doble triplete
ec	ecuatorial
e.e.	exceso enantiomérico
e.d.	exceso diastereomérico
Enc.	encontrado
EDA	diazoacetato de etilo
EDIPA	etilidiisopropilamina
EDTA	ácido etiléndiaminotetraacético
EM	espectro de masas
ent	enantiómero
equiv	equivalente
ESI	ionización por electrospray (electrospray ionization)
Et	etilo
FAB	bombardeo con átomos rápidos (fast atom bombardment)

FDP	fructosa-1,6-difosfato aldolasa
Fuc-1-P	fuculosa-1-fosfato aldolasa
g	gramo
Gly	glicina
h	hora
HMBC	heteronuclear multiple bond correlation
HMPA	hexametilfosforamida
HSQC	heteronuclear single quantum coherence
Hz	hercio
IBX	ácido 2-yodoxibenzoico
<i>i</i>-Pr	isopropilo
IR	infrarrojo
<i>J</i>	constante de acoplamiento
LDA	diisopropilamiduro de litio
LAH	hidruro de litio y aluminio
m	multiplete
Me	metilo
mg	miligramo
min	minuto
mL	mililitro
mmol	milimol
Ms	metanosulfonilo
<i>m/z</i>	relación masa/carga
1-Nap	<i>N</i> -1-(1'-naftil)etil
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
NMO	óxido de <i>N</i> -metilmorfolina
NOESY	efecto nuclear Overhauser (nuclear Overhauser enhancement spectroscopy)
Piv	pivaloilo (2,2-dimetilpropionilo)
<i>Pf</i>	punto de fusión
Pf	9-fenilfluorenilo
Ph	fenilo
PHAL	ftalazina
PMB	<i>p</i> -metoxibencilo
PMP	<i>p</i> -metoxifenilo
ppm	partes por millón
PPTS	<i>p</i> -toluensulfonato de piridinio
psi	libra por pulgada cuadrada (pound per square inch)
PTC	catálisis por transferencia de fase

Py	piridina
<i>R_f</i>	factor de retención
RMN	resonancia magnética nuclear
Rto.	rendimiento
s	singlete
sa	singlete ancho
sp	septuplete
t	triplete
ta	temperatura ambiente
TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
TBDPS	<i>tert</i> -butildifenilsililo
TBHP	hidroperóxido de <i>tert</i> -butilo
TBS	<i>tert</i> -butildimetilsililo
td	triple doblete
TEA	triethylamina
TEMPO	<i>N</i> -óxido de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina
TESOTf	triflato de triethylsililo
Tf	trifluorometanosulfonilo
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahydrofurano
THP	tetrahydropirano
TMS	trimethylsililo
TMSCN	cianuro de trimethylsililo
TPP	trifenilfosfito
Tr	tritylo (trifenilmetilo)
Ts	<i>p</i> -toluensulfonilo
<i>p</i>-TsOH	ácido <i>p</i> -toluensulfónico
Val	valina
VIH	virus de inmunodeficiencia humana

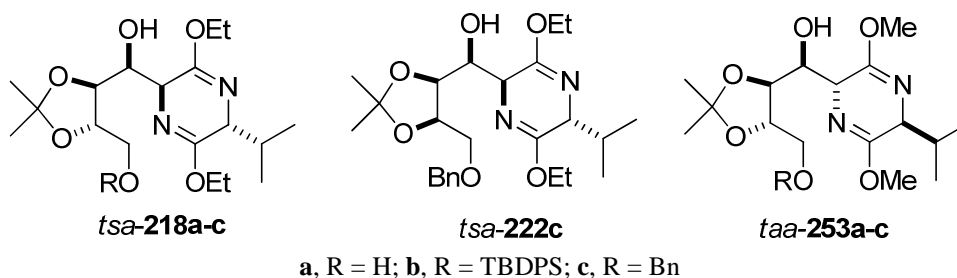
COMPUESTOS SINTETIZADOS

Iminoazúcares y prolinas polihidroxiladas

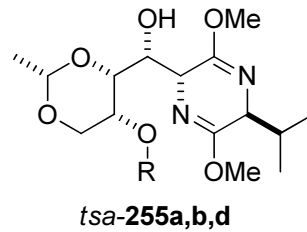
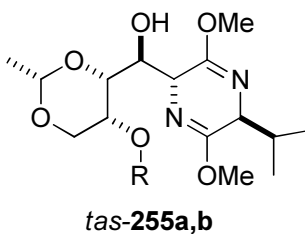
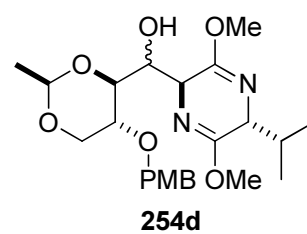
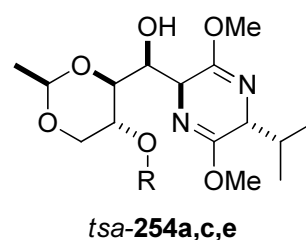
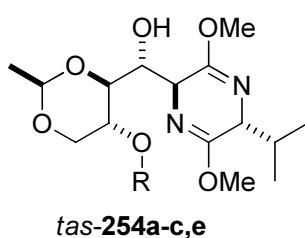
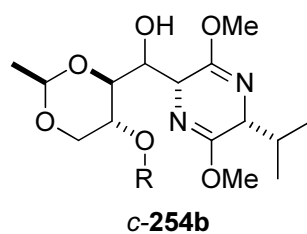
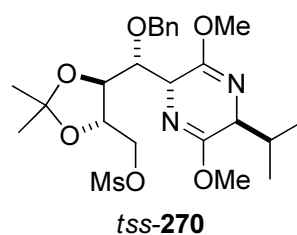
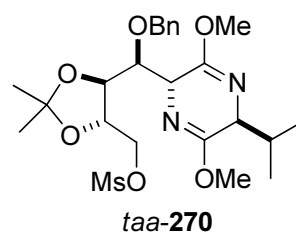
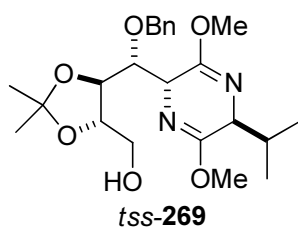
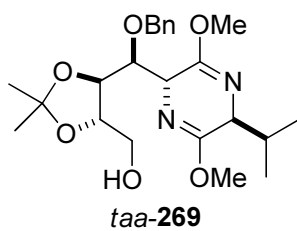
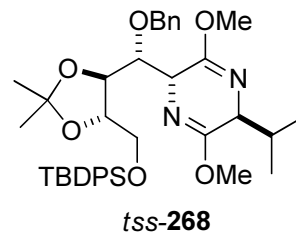
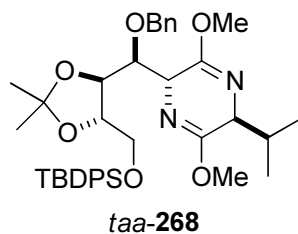
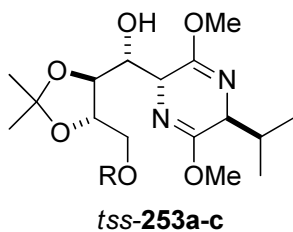


En este trabajo, con la excepción de los iminoazúcares y prolinas polihidroxiladas, los diferentes diastereoisómeros de una determinada estructura se han designado mediante códigos constituidos por números y letras. A los números característicos de las estructuras se les han antepuesto una o varias letras para especificar la configuración en las posiciones de interés. A este respecto, para abreviar los descriptores de configuración relativa *cis*, *trans*, *anti* y *sin* se han empleado las letras *c*, *t*, *a* y *s*, respectivamente (en cursiva). Además, los códigos correspondientes a los éteres de bislactima incluyen a continuación del número una letra (en negrita) que permite diferenciar el alcohol precursor (**a**, R = H) de los correspondientes éteres de *tert*-butildifenilsililo (**b**, R = TBDPS), bencilo (**c**, R = Bn), *p*-metoxibencilo (**d**, R = PMB) o alilo (**e**, R = All).

Éteres de bislactima

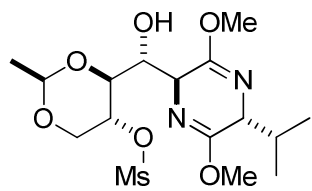


Éteres de bislactima

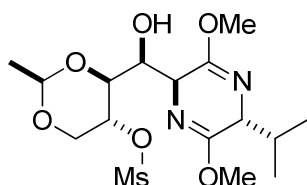


a, R = H; b, R = TBDPS; c, R = Bn; d, R = PMB; e, R = All

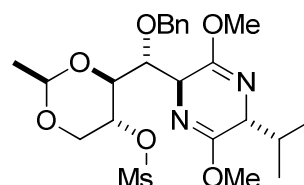
Éteres de bislactima



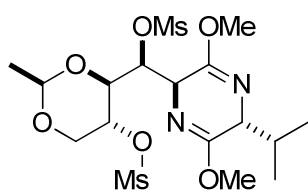
tas-285



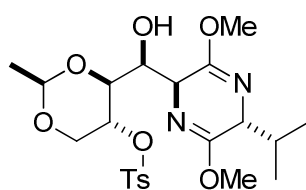
tsa-285



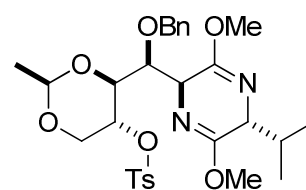
tas-286



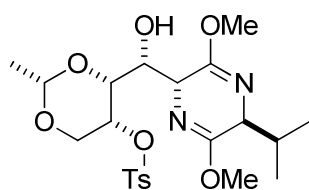
tsa-288



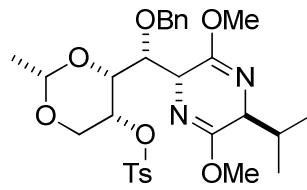
tsa-289



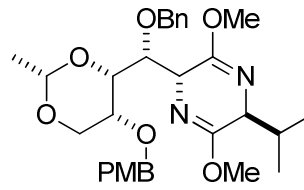
tsa-290



tsa-294

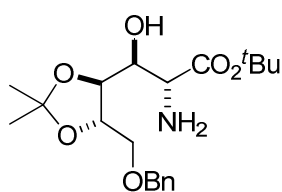


tsa-295

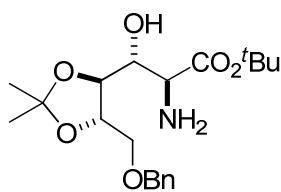


tsa-297

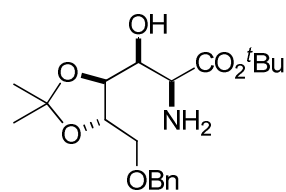
Aminoésteres



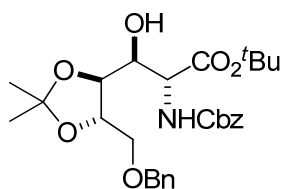
aa-263



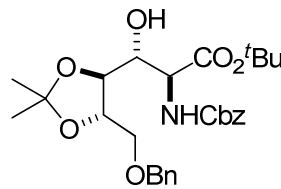
as-263



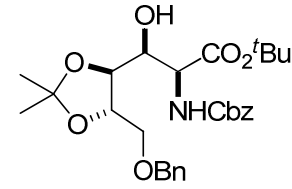
sa-263



aa-264

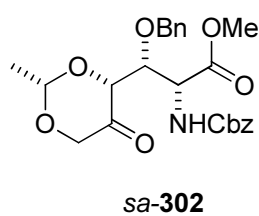
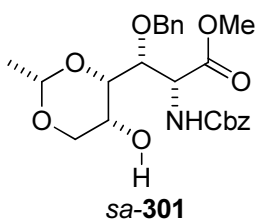
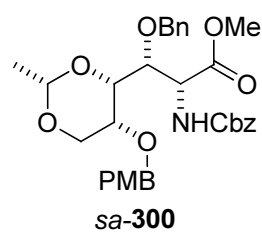
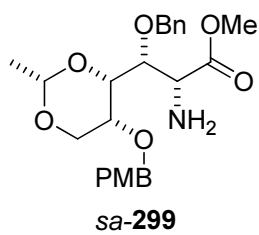
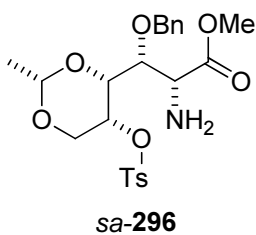
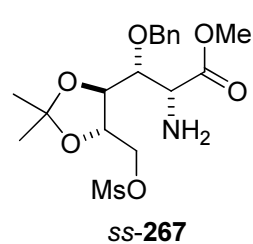
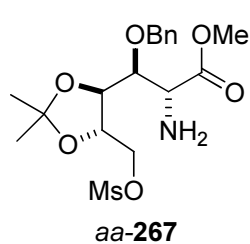
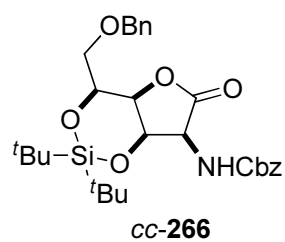
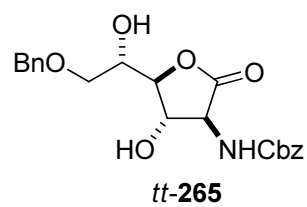
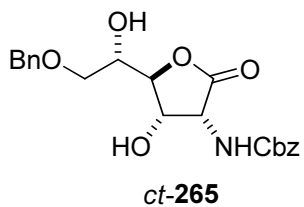
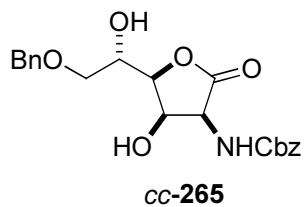


as-264

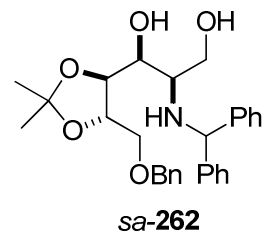
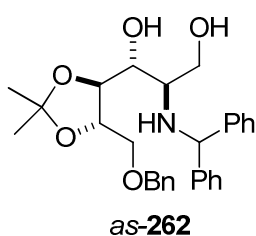
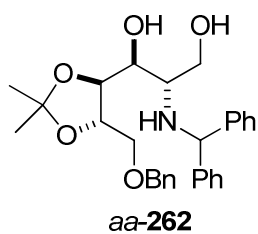


sa-264

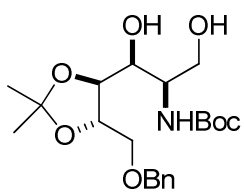
Aminoésteres



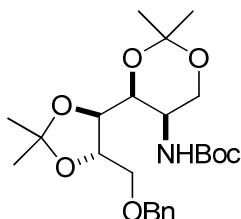
Aminoalcoholes y derivados



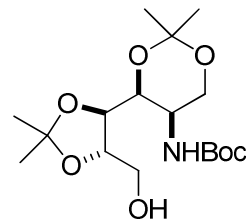
Aminoalcoholes y derivados



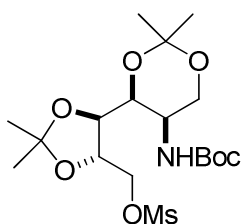
sa-277



sa-279

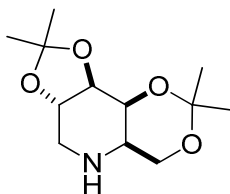


sa-280

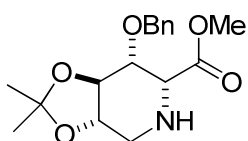


sa-281

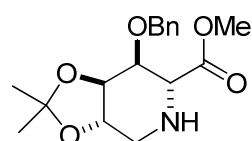
Piperidinas



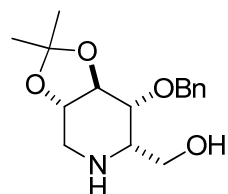
147



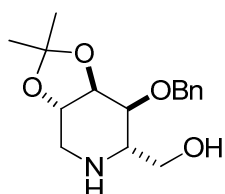
ctt-271



tct-271

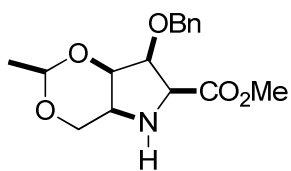


ctt-272

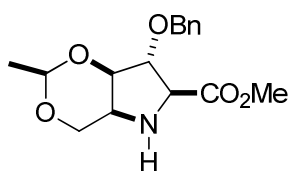


tct-272

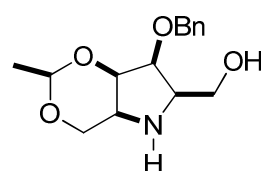
Pirrolidinas



ccc-283

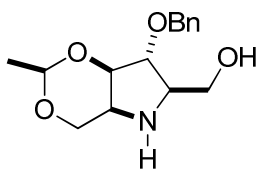
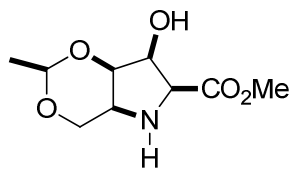
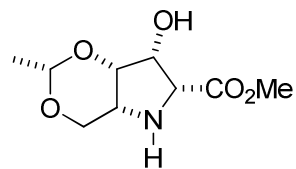
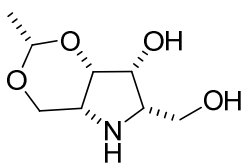


ttc-283

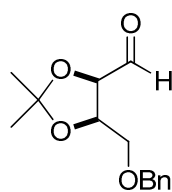
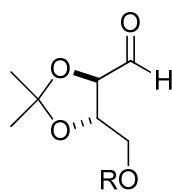
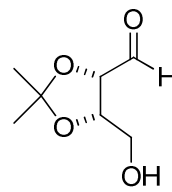
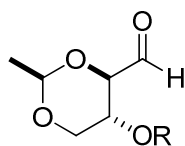
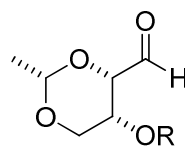


ccc-287

Pirrolidinas

*ttc-287**ccc-292**ent-ccc-292**ccc-303*

Aldehídos

*Rc-217c**Rt-217a-c**Sc-217a**Rt-243a-e**Sc-243a,b,d*

a, R = H; b, R = TBDPS; c, R = Bn; d, R = PMB; e, R = All

Capítulo 1:
INTRODUCCIÓN

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 el acceso a una enorme variedad de estructuras. 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

-
- 1 (a) *Glycoconjugates: Composition, Structure and Function*; Allen, H.; Kisailus, E. C., Eds.; Marcel Dekker: New York, 1992. (b) Dwek, R. A. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 683.
 - 2 Varki, A. *Glycobiology* **1993**, *3*, 97.

Los procesos de reconocimiento bioquímico mediados por carbohidratos resultan de utilidad en el desarrollo de nuevos fármacos. Las glicosidasas y las glicosiltransferasas son los enzimas fundamentales en la activación y conversión de los carbohidratos en glicoconjugados con actividad biológica,³ por lo que constituyen dianas farmacológicas de primer orden. 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 asociados con el reconocimiento intermediado por carbohidratos, 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 estos grupos se les han dado varios nombres genéricos que resaltan su parecido estructural con los azúcares: iminoazúcares, alcaloides polihidroxilados, azaazúcares o aminoazúcares.

Iminoazúcares e inhibición de glicosidasas

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. Se considera que en la interacción del iminoazúcar con la

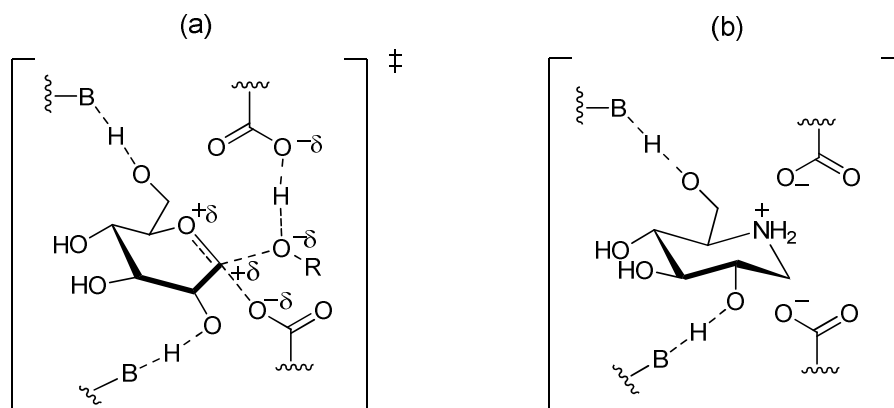
3 Legler, G. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1990**, 48, 319.

4 (a) *Iminosugars. From synthesis to therapeutic applications*, Martin, O. R.; Compain, P., Eds.; John Wiley & Sons: Chichester, **2007**. (b) Asano, N. *Glycobiology* **2003**, 13, 93R. (c) Martin, O. R.; Compain, P., Eds.; *Iminosugars: Recent Insights into their Bioactivity and Potential as Therapeutic Agents. Curr. Top. Med. Chem.* **2003**, 3, (5). (d) Watson, A. A.; Fleet, G. W. J.; Asano, N.; Molyneux, R. J.; Nash, R. J. *Phytochemistry* **2001**, 56, 265. (e) *Iminosugars as Glycosidase Inhibitors: Nojirimycin and Beyond*; Stütz, A. E., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, **1999**.

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

glicosidasa se produce la protonación del nitrógeno y 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.

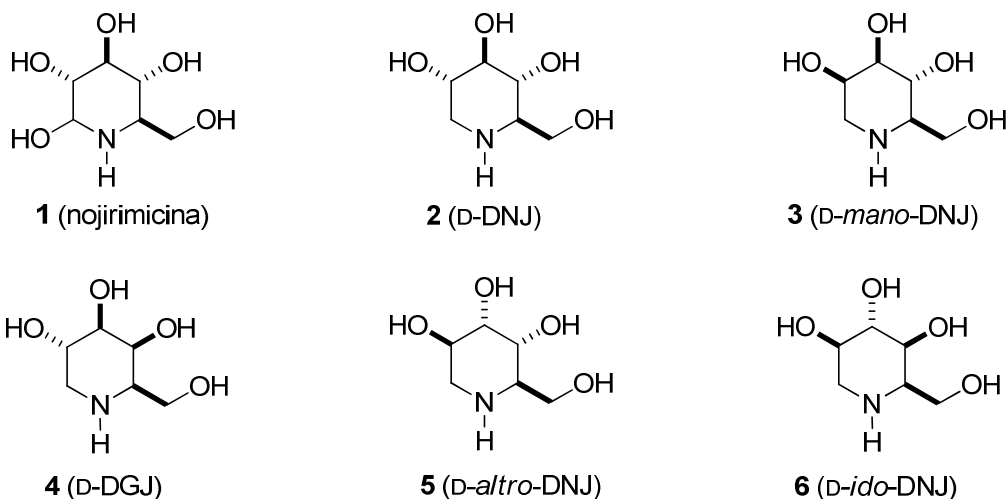
Figura 1.1. Estado de transición para la hidrólisis de glicósidos (a) y par iónico del iminoazúcar y el centro activo de la glicosidasa (b)



En general, los iminoazúcares de seis miembros son inhibidores específicos de las glicosidasas que catalizan la hidrólisis de los glicósidos que mimetizan.⁷ Así, la nojirimicina (**1**, véase la figura 1.2) y la 1-desoxi-D-nojirimicina (**2**, D-DNJ) son potentes inhibidores de las glucosidasas, mientras que la 1-desoxi-D-manojirimicina (**3**, D-*mano*-DNJ) y la 1-desoxi-D-galactonojirimicina (**4**, D-DGJ) son potentes inhibidores de las manosidasas y las galactosidasas, respectivamente. Otros diastereoisómeros de la D-DNJ han sido menos estudiados por lo que se dispone de pocos resultados sobre la inhibición de glicosidasas por D-*altro*-DNJ y D-*ido*-DNJ (**5** y **6**, respectivamente).

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

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

Figura 1.2. Piperidinas polihidroxiadas

Por el contrario, se ha propuesto que los iminoazúcares de cinco miembros son más flexibles, de forma que diferentes estereoisómeros pueden conducir a un grado de inhibición similar frente a una misma enzima, y un estereoisómero puede inhibir diferentes glicosidasas. Así, aunque el 2,5-didesoxi-2,5-iminogalactitol (**7**, DGADP, véase la figura 1.3) es la pirrolidina que inhibe de forma más efectiva a las α -galactosidasas (con una K_i de 50 nM),⁸ el 2,5-didesoxi-2,5-imino-D-glucitol (**8**, DGDP) es un potente inhibidor de glucosidasas y galactosidasas, con constantes de inhibición en el rango μ M, y también es capaz de inhibir, de forma más moderada, a las manosidasas y fucosidasas.⁹ Por su parte, el 2,5-didesoxi-2,5-imino-D-manitol (**9**, DMDP) inhibe a las glucosidasas y las manosidasas, mientras que el homo-DMDP **10** inhibe específicamente a las glucosidasas.¹⁰ Habitualmente las piperidinas polihidroxiadas son inhibidores más potentes que las correspondientes pirrolidinas, pues éstas últimas presentan un menor parecido estructural con los cationes piranosilo que participan en el proceso de hidrólisis. Sin embargo, se ha demostrado que algunas pirrolidinas inhiben a determinadas glicosidasas con una potencia 100 veces superior a la D-DNJ, el iminoazúcar de

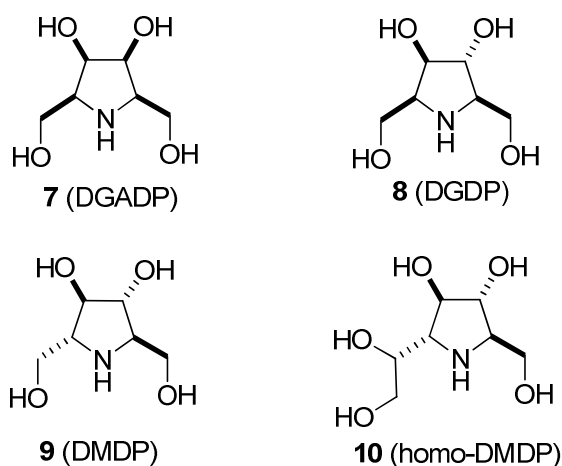
8 Wang, Y.-F.; Takaoka, Y.; Wong, C.-H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 1242.

9 (a) Liu, K. K. C.; Kajimoto, T.; Chen, L.; Zhong, Z.; Ichikawa, Y.; Wong, C.-H. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6280. Los datos de la evaluación de la actividad inhibidora de DGDP, aislado de *Stemona tuberosa*, no concuerdan con los descritos previamente: (b) Asano, N.; Yamauchi, T.; Kagamifuchi, K.; Shimizu, N.; Takahashi, S.; Takatsuka, H.; Ikeda, K.; Kizu, H.; Chuakul, W.; Kettawan, A.; Okamoto, T. *J. Nat. Prod.* **2005**, *68*, 1238.

10 Wrodnigg, T. M. *Monatsch. Chem.* **2002**, *133*, 393.

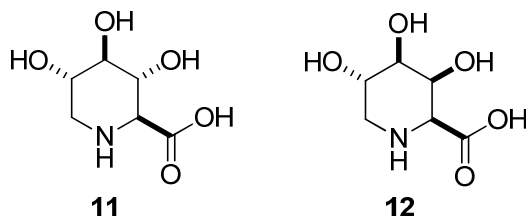
seis miembros prototípico. Así, por ejemplo, la D-DNJ y la DMDP inhiben a las β -glucosidasas de almendra y de *Agrobacterium faecalis* con constantes de 12 μ M y 0,2 μ M, respectivamente.¹¹ Esto puede ser consecuencia de una mejor orientación de los grupos hidroxilo en una conformación semisilla en los análogos de furanosa que en la conformación silla del análogo de piranosa.

Figura 1.3. Pirrolidinas polihidroxiadas

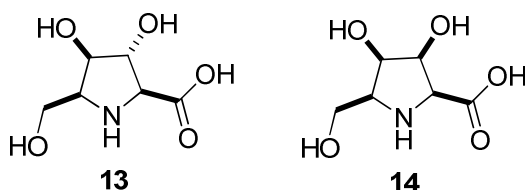


Los iminoácidos derivados de las piperidinas polihidroxiadas también poseen un atractivo potencial farmacológico. Por ejemplo, el ácido 2,6-didesoxi-2,6-imino-L-gulónico¹² (**11**, véase la figura 1.4) inhibe α -D-glucosidasas,¹³ y su diastereoisómero con configuración *L-galacto* (**12**) es un potente inhibidor de α -galactosidasas.¹⁴ Dado que ambos ácidos se pueden considerar 1,5-didesoxi-1,5-imino derivados de los ácidos glicurónicos, no resulta sorprendente que también presenten una importante actividad como inhibidores competitivos de β -D-glucuronidasas, iduronidasas o galacturonidasas.^{13,15}

-
- 11** Andersen, S. M.; Ebner, M.; Ekhart, C. W.; Gradning, G.; Legler, G.; Lundt, I.; Stütz, A. E.; Withers, S. G.; Wrodnigg, T. *Carbohydr. Res.* **1997**, *301*, 155.
12 (a) Kite, G. C. *Biochem. Syst. Ecol.* **2003**, *31*, 45. (b) Manning, K. S.; Lynn, D. G.; Shabanovitz, J.; Fellows, L. E.; Singh, M.; Schrire, B. D. *J. Chem. Soc. Commun.* **1985**, 127.
13 Le Merrer, Y.; Poitout, L.; Depezay, J.-C.; Dosbaa, I.; Geoffroy, S.; Foglietti, M.-J. *Bioorg. Med. Chem.* **1997**, *5*, 519.
14 Tong, M. K.; Blumenthal, E. M.; Ganem, B. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1683.
15 (a) Yoshimura Y.; Ohara, C.; Imahori, T.; Saito, Y.; Kato, A.; Miyauchi, S.; Adachi, I.; Takahata, H. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 8273. (b) Cenci di Bello, I.; Dorling, P.; Fellows, L. E.; Winchester, B. *FEBS Lett.* **1984**, *176*, 61.

Figura 1.4. Iminoácidos derivados de piperidinas polihidroxiadas

Los iminoácidos derivados de las pirrolidinas polihidroxiadas, como **13** y **14** (véase la figura 1.5), son también compuestos interesantes. Como derivados polihidroxiados de la prolina son componentes clave de productos naturales bioactivos, como el lantibiótico microbisporicina,¹⁶ los antifúngicos equinocandinas,¹⁷ y las bulgecinas¹⁸. Además son intermedios de gran utilidad en la síntesis de análogos peptídicos con un perfil farmacológico mejorado,¹⁹ organocatalizadores muy eficientes en síntesis asimétrica²⁰ y también presentan un gran potencial como inhibidores de glicosidasas y glicuronidasas.

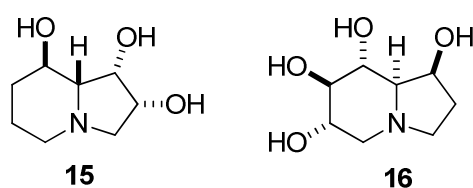
Figura 1.5. Iminoácidos derivados de pirrolidinas polihidroxiadas

-
- 16** Castiglione, F.; Lazzarini, A.; Carrano, L.; Corti, E.; Ciciliato, I.; Gastaldo, L.; Candiani, P.; Losi, D.; Marinelli, F.; Selva, E.; Parenti, F. *Chem. Biol.* **2008**, *15*, 22.
- 17** Tomishima, M.; Ohki, H.; Yamada, A.; Maki, K.; Ikeda, F. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 2886.
- 18** Barrett, A. G. M.; Pilipauskas, D. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2787.
- 19** (a) Taylor, C. M.; Hardré, R.; Edwards, P. J. B. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1306. (b) Moreno-Vargas, A. J.; Robina, I.; Petricci, E.; Vogel, P. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4487. (c) Chakraborty, T. K.; Srinivasu, P.; Kiran Kumar, S.; Kunwar, A. C. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2093. (d) Lin, C.-C.; Shimazaki, M.; Heck, M.-P.; Aoki, S.; Wang, R.; Kimura, T.; Ritzen, H.; Takamaya, S.; Wu, S.-H.; Weitz-Schmidt, G.; Wong, C.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6826.
- 20** (a) Kotsuki, H.; Ikishima, H.; Okuyama, A. *Heterocycles* **2008**, *75*, 493. (b) Chandler, C. L.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6737. (c) Xie, X.; Chen, Y.; Ma, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 16050.

Aplicaciones farmacológicas de los iminoazúcares

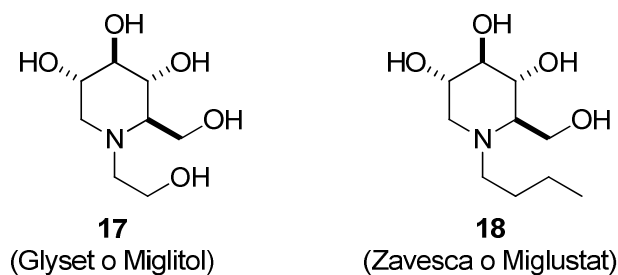
Entre los pocos alcaloides polihidroxiados que se encuentran disponibles comercialmente destacan la swainsonina (**15**), la castanospermina (**16**), la D-DNJ, la D-DGJ y la D-*mano*-DNJ, por su gran potencial terapéutico como agentes anticancerígenos, antivirales o antidiabéticos así como para el tratamiento de enfermedades de almacenamiento lisosomal.⁴

Figura 1.6. Algunas indolizidinas polihidroxiadas con aplicaciones terapéuticas



Entre los iminoazúcares con actividad anticancerígena destaca la swainsonina (**15**) también conocida como GD0039. Su modo de actuación es complejo, dado que inhibe el crecimiento de las células tumorales, previene la metástasis y tiene además un efecto de estimulación del sistema inmunológico por lo que puede proteger contra la citotoxicidad de numerosos agentes anticancerígenos convencionales. Parece que la swainsonina, al inhibir a las glicosidasas, previene la aparición de los patrones de glicosidación aberrantes que son frecuentes en las células tumorales. La castanospermina (**16**), al igual que la swainsonina, es un potente inhibidor de glicosidasas y por ello también presenta actividad antimetástática así como la capacidad de reducir la infectividad del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y el citomegalovirus. La castanospermina también está considerada como un prometedor agente para el tratamiento de la esclerosis múltiple, la artritis y el rechazo de órganos transplantados.

Figura 1.7. Piperidinas polihidroxiadas derivadas de la D-DNJ comerciales



Los derivados de D-DNJ con grupos *N*-hidroxietilo **17** o *N*-butilo **18**, denominados comercialmente como Glyset o Miglitol y Zavesca o Miglustat, respectivamente, han sido los primeros fármacos basados en iminoazúcares que han salido al mercado. El Miglitol, que se comercializa desde 1999 para el tratamiento oral de la diabetes del tipo II no insulino-dependiente, es un inhibidor de las α -glucosidasas digestivas que disminuye la absorción de glucosa en sangre. Por su parte, Zavesca se comercializa para el tratamiento de las enfermedades de Gaucher y de Niemann-Pick, originadas por la acumulación de glicoesfingolípidos en los lisosomas.^{21a} Las enfermedades relacionadas con el almacenamiento de glicoesfingolípidos están provocadas por mutaciones en el código genético de los enzimas que catalizan la degradación de estos compuestos. En concreto, la NB-DNJ se comercializa desde 2002 para el tratamiento de la enfermedad de Gaucher del tipo I, caracterizada por una disfunción en la glucocerebrosidasa, que produce la acumulación de glucosilceramida en el bazo, el hígado y los huesos. La NB-DNJ es un potente inhibidor de la glucosilceramida sintetasa, una glicosiltransferasa que interviene en la biosíntesis de muchos glicoesfingolípidos. La reducción de la actividad de la glucosilceramida sintetasa disminuye la producción de glucosilceramida (lo que se conoce como terapia de reducción de sustrato) y alivia o elimina los síntomas de la enfermedad. Más recientemente, en enero del 2009, la Unión Europea ha aprobado la comercialización de la NB-DNJ para el tratamiento de la enfermedad de Niemann-Pick del tipo C, un trastorno neurodegenerativo que se caracteriza por una acumulación de gangliósidos (un tipo de glicoesfingolípidos) en las neuronas producida por un defecto en el transporte lipídico. El tratamiento con NB-DNJ, reduce la concentración de los gangliósidos en los lisosomas celulares y alivia el deterioro neurológico.^{21b,c}

Actualmente, la D-DGJ (**4**), que ya se denomina comercialmente como Amigal o Migalastat, se encuentra en fase III de ensayos clínicos para el tratamiento de la enfermedad de Fabry. Dicho trastorno hereditario produce deficiencias en la actividad enzimática de la α -galactosidasa A, que conducen a la acumulación de globotriaosilceramida y al fallo de diferentes órganos y tejidos. La 1-desoxi-D-galactonojirimicina, potente inhibidor de la galactosidasa A (K_i 3

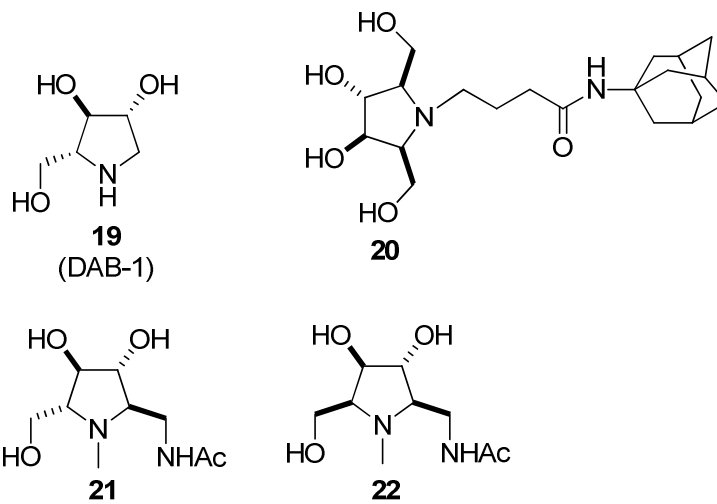
21 (a) Horne, H.; Wilson, F. X.; Tinsley, J.; Williams, D. H.; Storer, R. *Drug Discovery Today* **2011**, *16*, 107. (b) Winchester, B. G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 645. (c) Asano, N. *Cell. Mol. Life. Sci.* **2009**, *66*, 1479.

nM) actúa como una plantilla que reduce la flexibilidad en el plegamiento del centro activo, llevando al enzima mutado a la conformación correcta, lo que permite su maduración y su transporte al lisosoma. La D-DGJ actúa, por tanto, como una chaperona farmacológica.

Hasta el momento no se han descrito aplicaciones comerciales de las pirrolidinas polihidroxiladas, a pesar de las interesantes propiedades que éstas presentan frente a diferentes procesos mediados por glicosidasas. Por ejemplo, el 1,4-didesoxi-1,4-imino-D-arabinitol (DAB-1, véase la figura 1.8) es un potente inhibidor de la glucógeno fosforilasa, el enzima responsable de la ruptura del glucógeno en glucosa, por lo que actualmente está siendo ensayado para el tratamiento de la diabetes del tipo II no insulino-dependiente. Por otra parte, las *N*-adamantanil alquil amidas derivadas de la DGDP del tipo **20** constituyen un grupo de compuestos muy interesantes ya que actúan como chaperonas farmacológicas para el tratamiento de la enfermedad de Gaucher de tipo I.²² Recientemente se ha propuesto a las pirrolidinas polihidroxiladas como candidatos para el tratamiento de la osteoartritis. Los pacientes de osteoartritis sufren una degradación del cartílago articular, que en parte es debida a la disminución de la concentración de glicosaminoglicanos. Algunos 2-acetamidometil derivados de DMDP y DGDP como **21** y **22** (véase la figura 1.8), son capaces de inhibir la *N*-acetilhexosaminidasa, enzima responsable del catabolismo de los glicosaminoglicanos, con una K_i de 24 nM en el caso concreto del derivado de la DMDP. La inhibición de esta enzima puede representar una nueva estrategia para prevenir e incluso revertir la degradación del cartílago en estos pacientes, lo que abre una nueva vía para la explotación farmacéutica de estos compuestos.²³

22 Yu, Z.; Sawkar, A. R.; Whalen, L. J.; Wong, C.-H.; Kelly, W. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 94.

23 (a) Liang, P. H.; Cheng, W.-C.; Lee, Y.-L.; Yu, H.-P.; Wu, Y.-T.; Lin, Y.-L.; Wong, C.-H. *ChemBioChem.* **2006**, *7*, 165. (b) Liu, J.; Numa, M. M. D.; Liu, H.; Huang, S.-J.; Sears, P.; Shikhman, A. R.; Wong, C.-H. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6273.

Figura 1.8. Pirrolidinas polihidroxiadas con actividad biológica

Capítulo 2:
OBJETIVOS

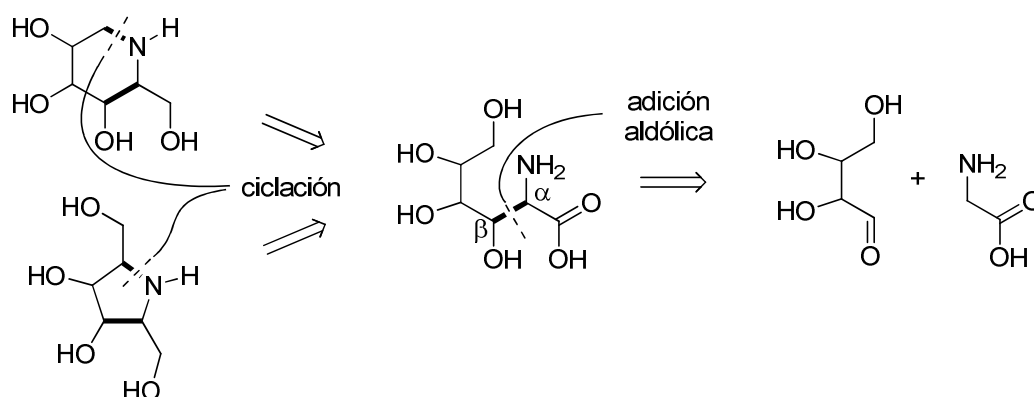
Como se ha mencionado en la introducción, las glicosidasas y glicosiltransferasas son los enzimas más importantes en la biosíntesis y procesado de los glicoconjugados, y constituyen dianas farmacológicas de primer orden. En la actualidad, el diseño y la síntesis de inhibidores específicos de estos enzimas constituye un área de intenso esfuerzo investigador, que puede facilitar el desarrollo de nuevos agentes terapéuticos para el diagnóstico y el tratamiento del cáncer, las enfermedades infecciosas, las patologías del sistema inmunológico, las enfermedades de almacenamiento lisosomal y los desórdenes asociados con el metabolismo de los carbohidratos, como la diabetes.²¹ En este ámbito, el potencial de los iminoazúcares se encuentra claramente reconocido,^{4a} y en los últimos años se han desarrollado una gran variedad de métodos para su síntesis. Sin embargo, 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 farmacológico.

4a *Iminosugars. From synthesis to therapeutic applications*, Martin, O. R.; Compain, P., Eds.; John Wiley & Sons: Chichester, **2007**.

21 (a) Horne, H.; Wilson, F. X.; Tinsley, J.; Williams, D. H.; Storer, R. *Drug Discovery Today* **2011**, *16*, 107. (b) Winchester, B. G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 645. (c) Asano, N. *Cell. Mol. Life. Sci.* **2009**, *66*, 1479.

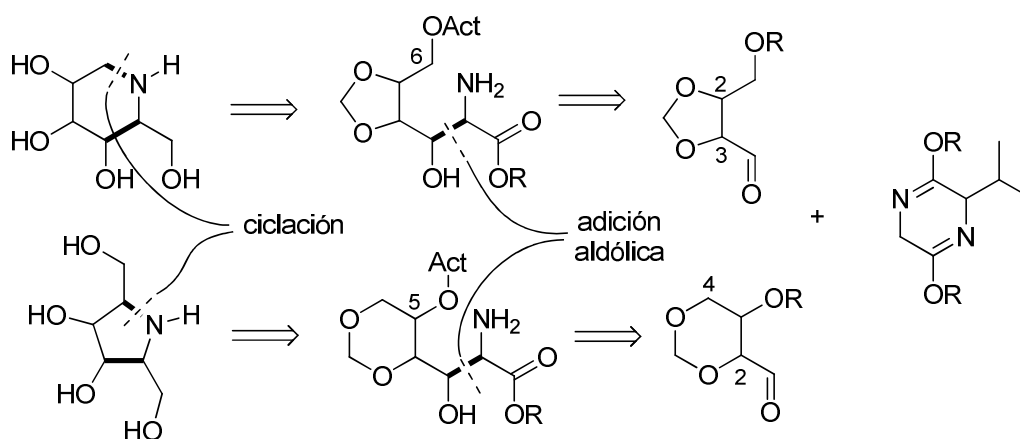
Continuando el trabajo realizado en nuestro grupo de investigación, en este trabajo se propuso como objetivo el desarrollo de una metodología general para la síntesis convergente de piperidinas y pirrolidinas polihidroxiladas, capaz de satisfacer los enunciados anteriores, mediante la selección de precursores sencillos y procesos de reacción de alto potencial estereodivergente. Nuestra estrategia para la síntesis de piperidinas y pirrolidinas polihidroxiladas se fundamenta en la desconexión del anillo a través de los enlaces nitrógeno-carbono y carbono-carbono entre las posiciones α y β al nitrógeno. Tal como se muestra en el esquema 2.1, esta desconexión permite la utilización de materiales de partida muy accesibles, como son la glicina y los derivados de las tetrasas. El desarrollo de esta estrategia implica el trabajo en dos áreas diferenciadas. En primer lugar, es necesaria la preparación estereoselectiva de los intermedios clave, de tipo polihidroxi-aminoácido y, en segundo lugar, se requiere la transformación de dichos intermedios en los iminoazúcares de interés, mediante procesos eficientes de ciclación y reducción del grupo carboxilo.

Esquema 2.1



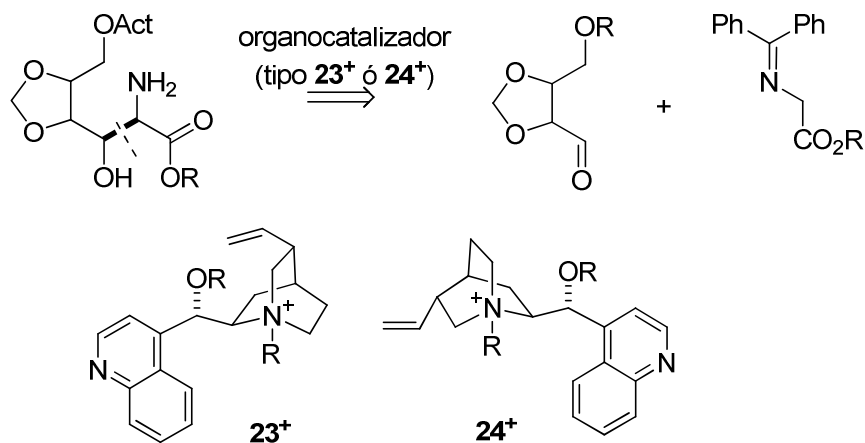
Para la preparación de los polihidroxi-aminoácidos clave se planteó la utilización de las reacciones de adición aldólica entre un equivalente sintético de la glicina y derivados de las tetrasas adecuadamente protegidos. Por una parte, continuando la labor realizada en nuestro grupo de investigación, decidimos extender la aplicabilidad de las reacciones aldólicas de los éteres de bislactima de Schöllkopf (véase el esquema 2.2) con derivados de las tetrasas con un puente alquilideno entre las posiciones 2,3 ó 2,4, que permitiesen una activación selectiva de los grupos hidroxilo adecuados (en las posiciones 5 ó 6) para alcanzar la ciclación a las pirrolidinas o piperidinas deseadas. Cabe destacar que los

dioxolano-carbaldehídos han sido ampliamente utilizados en síntesis, y muestran una clara estereoselectividad en sus reacciones con nucleófilos, mientras que, en el momento en que abordamos este trabajo, no se había descrito previamente ningún proceso de adición aldólica sobre dioxano-carbaldehídos derivados de tetrasas. Por ello, desde el primer momento, nos pareció muy interesante analizar la influencia que podría tener el grupo hidroxilo secundario, tanto en su forma libre ($R = H$) como protegido, en el resultado estereoquímico de la adición aldólica.

Esquema 2.2

Por otra parte, con la intención de potenciar la aplicabilidad a escala industrial de nuestra metodología aldólica para la síntesis de iminoazúcares, nos planteamos también el estudio de las posibles variantes catalíticas del proceso. Con el objetivo de alcanzar procesos de utilidad industrial, con la mayor sencillez experimental y el menor impacto ambiental, inicialmente centramos nuestra atención en la utilización de las iminas de O'Donnell y organocatalizadores derivados de la cinconina o la cinconidina (**23**⁺ y **24**⁺, respectivamente, véase el esquema 2.3) de gran disponibilidad. En el momento de iniciar este trabajo, el sistema mencionado proporcionaba excelentes resultados en las reacciones de alquilación enantioselectiva, pero contaba con escasos precedentes de utilización en procesos de reacción aldólica.

Esquema 2.3



Finalmente, para la transformación de los productos de la adición aldólica en los iminoazúcares de interés se planteó el estudio de diferentes estrategias de protección para los hidroxilos en las posiciones 5 y 6 de los intermedios clave. La desprotección selectiva de dichos grupos hidroxilo y su activación posterior mediante (a) la formación de un buen grupo saliente o (b) una oxidación a carbonilo deberían permitir la ciclación mediante alquilación intramolecular del grupo amino, bien por sustitución nucleófila o por aminación reductora. La hidrólisis de los intermedios cíclicos conduciría a la obtención de prolina y ácidos pipercolicos polihidroxilados, mientras que la reducción del carboxilato y la desprotección final proporcionarían los iminoazúcares de interés.

Capítulo 3:
ANTECEDENTES

Prólogo

En este capítulo se revisan los precedentes existentes en la bibliografía con respecto a las dos áreas de interés de este trabajo. En el apartado 3.1 se describe una selección de las metodologías disponibles para la preparación de iminoazúcares de cinco y seis miembros, que constituyen el objetivo sintético del trabajo. En el apartado 3.2 se repasan algunas de las metodologías disponibles para el desarrollo de reacciones aldólicas de la glicina que, tal y como se ha propuesto en los objetivos, constituyen la etapa clave en nuestra aproximación a la síntesis de iminoazúcares.

3.1. SÍNTESIS DE 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, benceno, pirroles, α -aminoaldehídos ó ésteres α,β -insaturados 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 para la formación del anillo. A continuación, se recogen algunas síntesis especialmente representativas de las metodologías disponibles para la preparación de las pirrolidinas, piperidinas y prolinas polihidroxiladas. Dichas síntesis se pueden clasificar en dos grupos: (1) las que emplean azúcares como sustratos de partida y (2) las que utilizan otro tipo de precursores.

3.1.1. Síntesis de iminoazúcares a partir de azúcares y compuestos relacionados

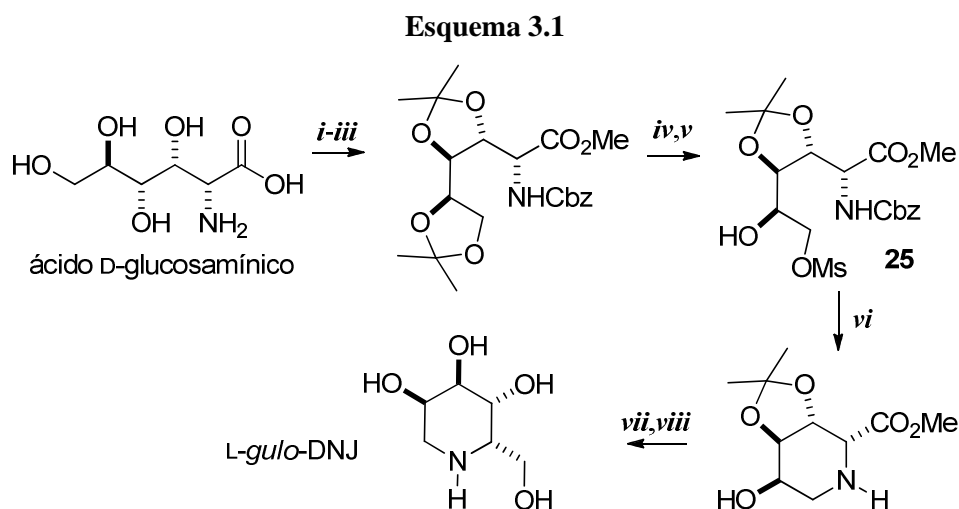
Se han desarrollado numerosas síntesis de iminoazúcares que imitan las rutas biosintéticas de los iminoazúcares de origen natural. Dichas síntesis se fundamentan en la selección, como material de partida, del carbohidrato más accesible y con mayor parecido estructural al iminoazúcar de interés. En la mayor parte de las ocasiones, el carbohidrato idóneo es un aminoazúcar (véase el apartado 3.1.1.1). Cuando no se dispone de un aminoazúcar adecuado como precursor accesible, las estrategias sintéticas deben incorporar una etapa de introducción del grupo amino sobre el carbohidrato precursor. Para ello, se ha recurrido frecuentemente a procesos de aminación reductora del carbono anomérico (véase el apartado 3.1.1.2) o en otro punto de la cadena (véase el apartado 3.1.1.3) y también a la aminación de alditoles (véase el apartado 3.1.1.4).

3.1.1.1. Síntesis de 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 para alcanzar la ciclación a pirrolidinas y piperidinas polihidroxiladas, respectivamente.

Siguiendo esta estrategia, Park ²⁴ sintetizó la 1-desoxi-L-gulonojirimicina (L-gulo-DNJ) utilizando el ácido D-glucosamínico como precursor, que aporta la configuración absoluta requerida en todos los centros quirales (véase el esquema 3.1). Tras la protección de los grupos hidroxilo, amino y ácido del precursor como acetales, carbamato y éster, respectivamente, esta síntesis recurre a la hidrólisis selectiva del grupo isopropilidénacetal terminal y la ciclación mediante una sustitución nucleófila intramolecular. Dicha 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 **25** permitió la ciclación. Tras la reducción y desprotección final, el rendimiento global de la síntesis, en ocho etapas, fue del 45%.

²⁴ 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.

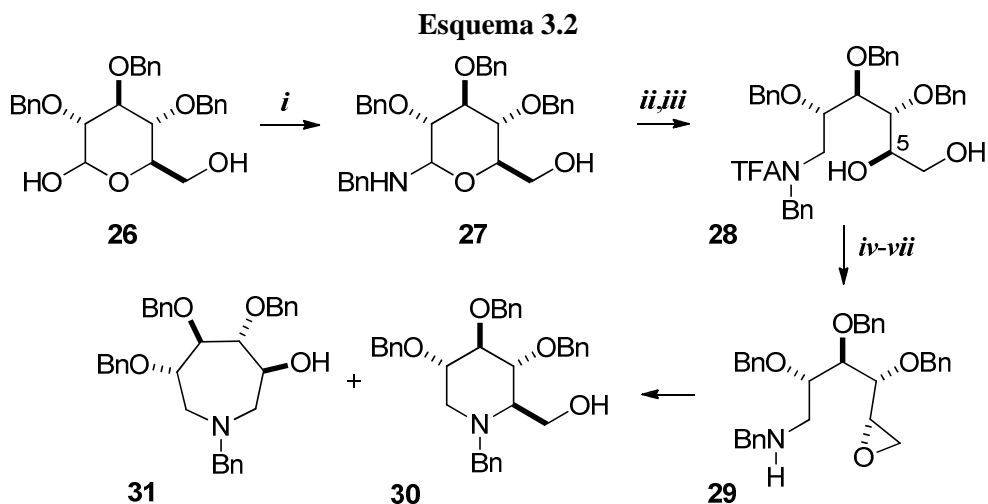
3.1.1.2. Síntesis de iminoazúcares mediante aminación del carbono anomérico

El carbono anomérico de un azúcar puede ser fácilmente aminado por tratamiento con una amina primaria para originar una glicosilamina en equilibrio con la imina de cadena abierta. La reducción de la imina o su reacción con un organometálico proporcionan un aminoalditol que puede ciclar para dar un iminoazúcar.

Bernotas y Ganem²⁵ emplearon esta metodología para la síntesis de la 1-desoxinojirimicina (D-DNJ). De este modo, el tratamiento del derivado de D-glucopiranososa **26** (véase el esquema 3.2) con bencilamina origina la glucosilamina **27**. Posteriormente, la reducción de la imina seguida de tratamiento con anhídrido trifluoroacético genera la amida **28**. En este caso, la ciclación se llevó a cabo a través del aminoepóxido **29**, que se obtuvo con inversión de configuración (en el átomo de carbono C-5, originalmente implicado en el enlace hemiacetalico) mediante la protección selectiva del grupo hidroxilo primario de **28**, la mesilación del hidroxilo secundario, la subsiguiente desprotección del primario y la hidrólisis de la amida. El aminoepóxido **29** cicla espontáneamente, regenerando la configuración original en la posición 5 y produciendo una mezcla de la piperidina **30** deseada y de la azepina **31**, en relación 45:55. La baja selectividad en la etapa

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

de ciclación reduce el rendimiento global de la síntesis a un 20% tras la desprotección final.

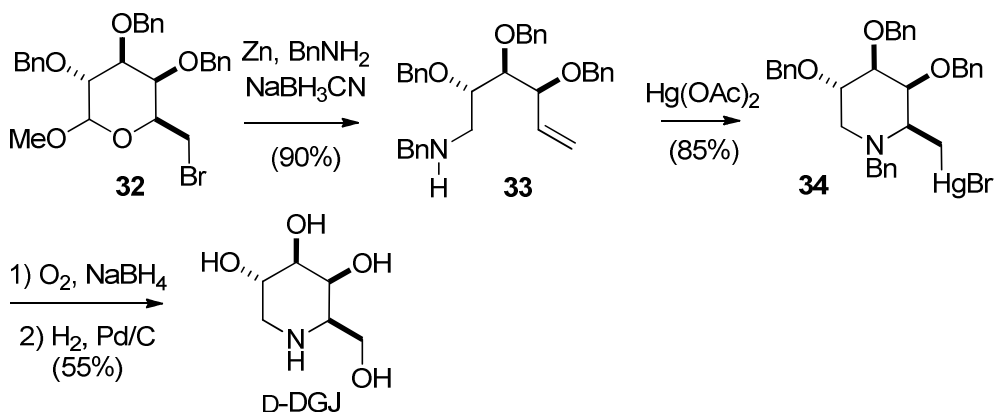


i. BnNH₂; *ii.* LiAlH₄; *iii.* (CF₃CO)₂O; *iv.* ^tBuMe₂SiCl, imidazol; *v.* MsCl;
vi. Bu₄NF, THF, NaOMe, MeOH; *vii.* NaBH₄, EtOH.

Ganem y col.²⁶ también desarrollaron una nueva estrategia para la síntesis de la 1-desoxi-D-galactonojirimicina (D-DGJ), utilizando el galactopiranosido **32** como precursor (véase el esquema 3.3). El calentamiento de **32** con cinc, bencilamina y cianoborohidruro sódico proporciona con buen rendimiento el aminoalqueno **33**. La reacción de aminomercuriación intramolecular de **33** con acetato de mercurio conduce a la formación del organomercurio **34** y su epímero en la posición 5, en relación 15:2 con un rendimiento del 85%. A continuación, la oxidesmercuriación seguida de hidrogenólisis permiten acceder a 1-desoxi-D-galactonojirimicina (D-DGJ) en 9 etapas y con un rendimiento del 25%.

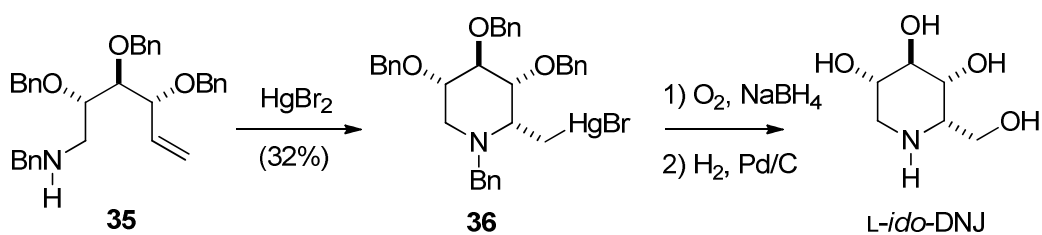
26 Bernotas, R. C.; Pezzone, D.; Ganem, B. *Carbohydr. Res.* **1987**, *167*, 305.

Esquema 3.3



Posteriormente, Hgel y col.²⁷ aplicaron la metodología de Bernotas y Ganem para la síntesis de 1-desoxi-L-idonojirimicina (*L-ido*-DNJ), utilizando α -D-metil-glucopiranosas como precursor. En este caso, la aminomercuriacin intramolecular del alqueno **35**^{28,29} con 2,5 equivalentes de bromuro de mercurio(II) conduce a la formación del organomercurico **36** con un rendimiento del 32%. A continuación, la oxidesmercuriacin de **36** seguida de hidrogenols permite acceder a la *L-ido*-DNJ.

Esquema 3.4



La introducción del grupo amino en el carbono anomérico también se puede llevar a cabo por reacción con una hidroxilamina. Así, Dondoni y col.³⁰ han aplicado esta metodología para la síntesis de 2,5-didesoxi-2,5-imino-D-glucitol

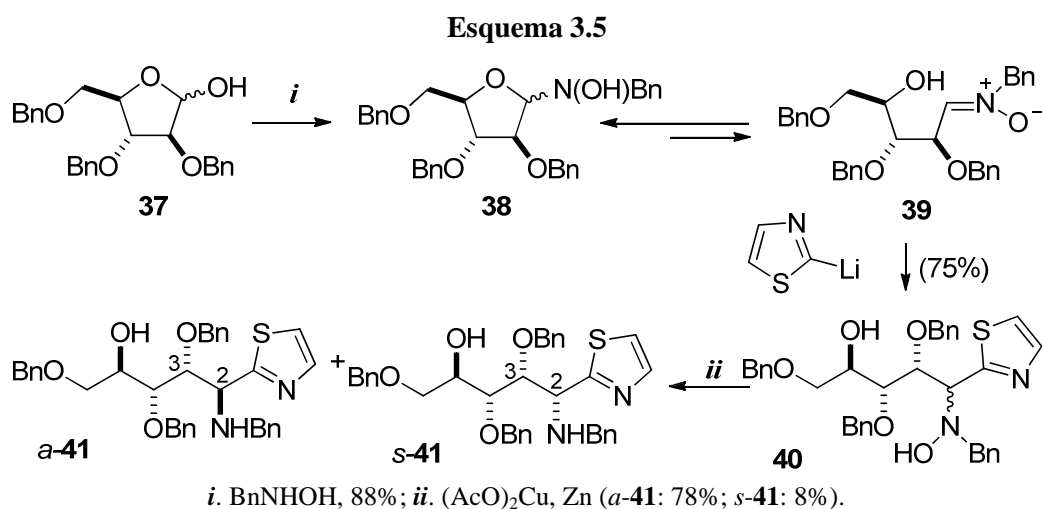
²⁷ Hgel, H. M.; Hughes, A. B.; Khalil, K. *Aust. J. Chem.* **1998**, *51*, 1149.

²⁸ Bernotas, R. C.; Ganem, B. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 1123.

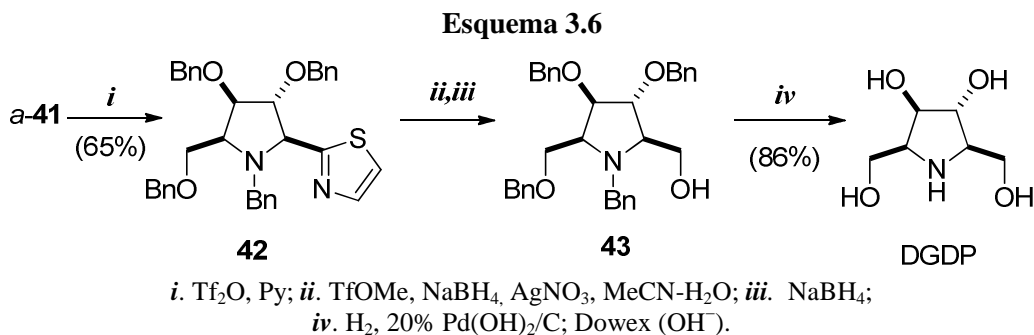
²⁹ Bernet, B.; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta* **1979**, *62*, 1990.

³⁰ Dondoni, A.; Giovannini, P. P.; Perrone, D. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7203.

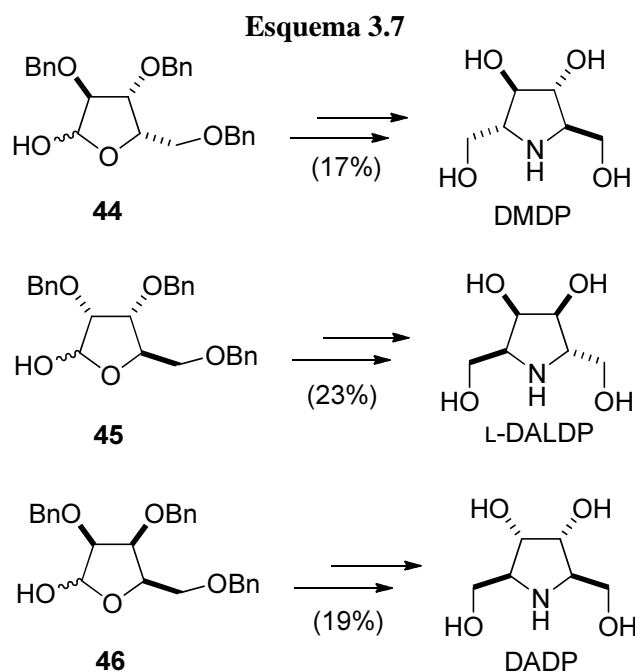
(DGDP) a partir de 2,3,5-tri-*O*-bencil-D-arabinofuranosa (**37**) en seis etapas con un rendimiento global del 14%. La estrategia sintética se basa en una aminohomologación, vía nitrona, seguida de ciclación (véanse los esquemas 3.5 y 3.6). La reacción de la furanosa **37** con *N*-bencilhidroxilamina da la arabinosilhidroxilamina **38**, en equilibrio con la nitrona **39**, que reacciona con 2-litiotiazol para dar la hidroxilamina **40** como una mezcla de diastereoisómeros en relación 9:1. Para su separación, las hidroxilaminas **40** se transformaron en las correspondientes aminas de configuración relativa 2,3-*anti* (*a*-**41**) y 2,3-*sin* (*s*-**41**).



Tras la conversión del grupo hidroxilo libre de *a*-**41** en un triflato, la sustitución nucleófila intramolecular del mismo condujo a la pirrolidina **42**. A continuación, la hidrólisis del anillo de tiazol, seguida de reducción originó el iminociclitol que, tras desbencilación, permitió la obtención de DGDP.



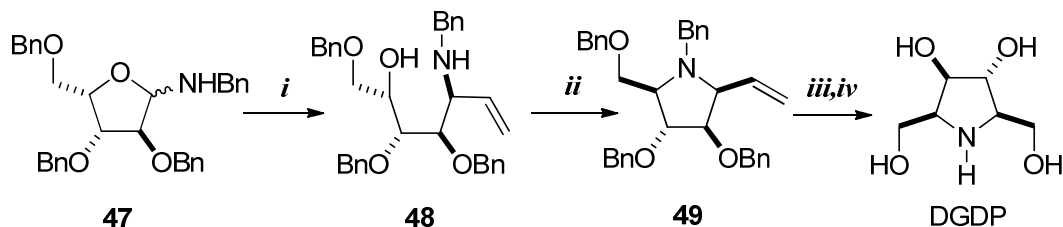
Mediante la misma metodología sintética Dondoni y col. han descrito la preparación de otros 2,5-dideoxi-2,5-iminohexitoles a partir de las furanasas adecuadas. Así, 2,5-dideoxi-2,5-imino-D-manitol (DMDP), 2,5-dideoxi-2,5-imino-L-altritol (L-DALDP) y 2,5-dideoxi-2,5-imino-alitol (DADP) se obtuvieron a partir de los derivados de L-xilofuranosa, D-ribofuranosa y D-lixosa (**44**, **45** y **46**, respectivamente) con rendimientos comprendidos entre el 17 y el 23%.



Behr y col.³¹ describieron una síntesis altamente selectiva de 2,5-dideoxi-2,5-imino-D-glucitol (DGDP) a partir de un derivado de la L-xilofuranosilamina (véase el esquema 3.8). La reacción de **47** con bromuro de vinilmagnesio proporcionó el aminoalcohol **48** de configuración *sin*. Seguidamente, la conversión del grupo hidroxilo libre de **48** en un mesilato permitió la formación de la vinilpirrolidina **49** mediante una sustitución nucleófila intramolecular. Finalmente, una ozonólisis seguida de un tratamiento reductor y la eliminación total de los grupos protectores mediante hidrogenólisis permite acceder al DGDP en cuatro etapas con un rendimiento global del 19%.

31 Gautier-Lefebvre, I.; Behr, J.-B.; Guillerm, G.; Muzard, M. *Eur. J. Med. Chem.* **2005**, *40*, 1201.

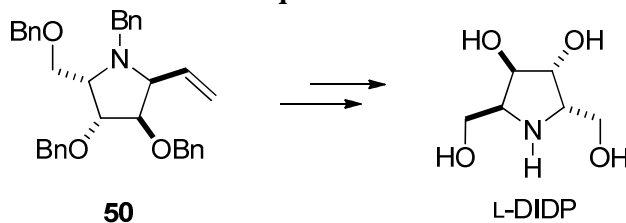
Esquema 3.8



i. $\text{H}_2\text{C}=\text{CHMgBr}$, THF, 91%; *ii.* MsCl, Py, 80%;
iii. (a) H_2SO_4 , O_3 ; (b) NaBH_4 , (56%, 2 pasos); *iv.* H_2 , Pd/C, HCl, 46%.

Mediante la utilización de la misma metodología sintética Behr y col. también han alcanzado la preparación del 2,5-didesoxi-2,5-imino-L-iditol (L-DIDP, véase el esquema 3.9) a partir de la vinilpirrolidina **50**³².

Esquema 3.9

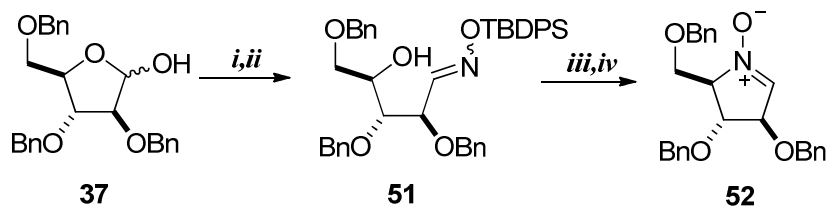


Otro método para la síntesis de iminociclitolos de cinco miembros está basado en la transformación de las aldopentosas en nitronas cíclicas. De esta manera, Cheng y col.³³ han preparado el 2,5-didesoxi-2,5-imino-D-manitol (DMDP) a partir de la nitrona cíclica derivada de la D-arabinosa (véanse los esquemas 3.10 y 3.11). Así, la reacción de 2,3,5-tri-*O*-bencil-D-arabinofuranosa (**37**) con hidrocloreuro de hidroxilamina y cloruro de *tert*-butildifenilsililo proporciona la oxima sililada **51**. A continuación, la conversión del hidroxilo de **51** en un yoduro permite la sustitución nucleófila intramolecular, y tras la desprotección, la nitrona **52** se obtiene con un rendimiento del 71%.

³² Cipolla, L.; Lay, L.; Nicotra, F.; Pangrazio, C.; Panza, L. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 4679.

³³ Tsou, E.-L.; Yeh, Y.-T.; Liang, P.-H.; Cheng, W.-C. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 93.

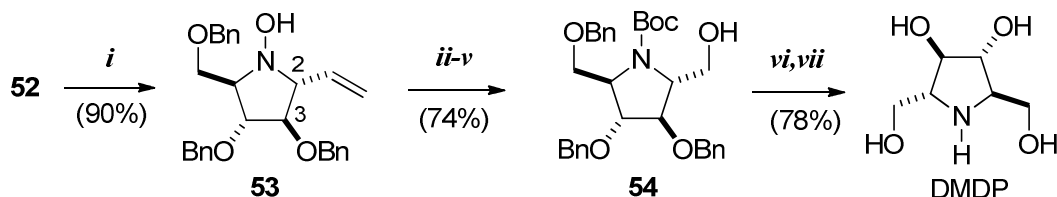
Esquema 3.10



i. $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, NaOMe , MeOH , ta; *ii.* TBDPSCl , imidazol, CH_2Cl_2 , ta;
iii. I_2 , PPh_3 , imidazol, tolueno, Δ ; *iv.* TBAF , tolueno, Δ .

El tratamiento de la nitrona **52** con cloruro de vinilmagnesio origina la vinil hidroxilamina **53** con una selectividad 2,3-*trans* completa. Tras su reducción en presencia de cinc y ácido acético, la protección del grupo amino seguida de ozonólisis y tratamiento reductor proporcionó la pirrolidina **54**. Finalmente, la eliminación de todos los grupos protectores permite acceder a la DMDP con un rendimiento global del 52%.

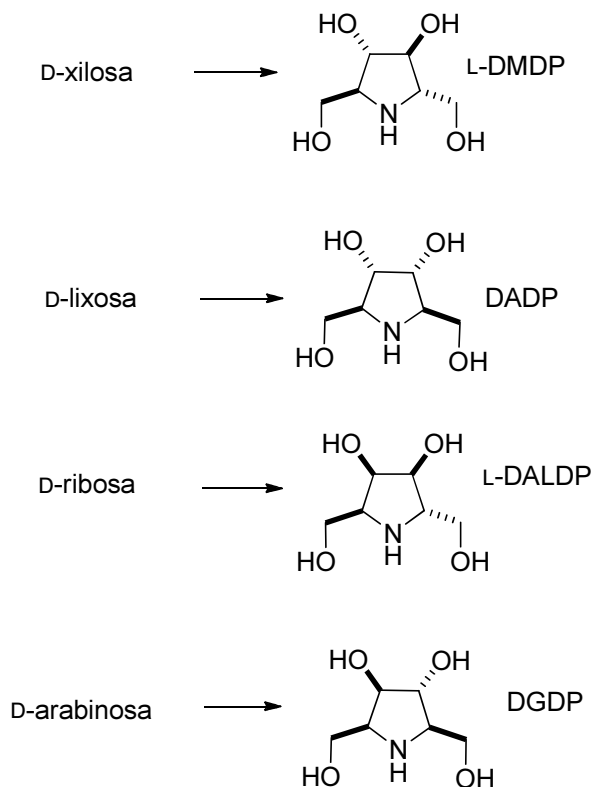
Esquema 3.11



i. $\text{H}_2\text{C}=\text{CHMgCl}$; *ii.* Zn , AcOH , ta; *iii.* Boc_2O , Et_3N , CH_2Cl_2 , ta; *iv.* O_3 ;
v. NaBH_4 , MeOH , $0\text{ }^\circ\text{C}$; *vi.* H_2 , $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$, MeOH , ta; *vii.* TFA , CH_2Cl_2 , $0\text{ }^\circ\text{C}$.

Mediante la utilización de la misma metodología sintética Cheng y col. también han descrito la preparación de 2,5-didesoxi-2,5-imino-L-manitol (L-DMDP), 2,5-didesoxi-2,5-imino-alitol (DADP), 2,5-didesoxi-2,5-imino-L-altritol (L-DALDP) y de 2,5-didesoxi-2,5-D-glucitol (DGDP) a partir de los precursores D-xilosa, D-lixosa, D-ribosa y D-arabinosa, respectivamente, con rendimientos globales comprendidos entre el 43 y el 50% (véase el esquema 3.12).

Esquema 3.12

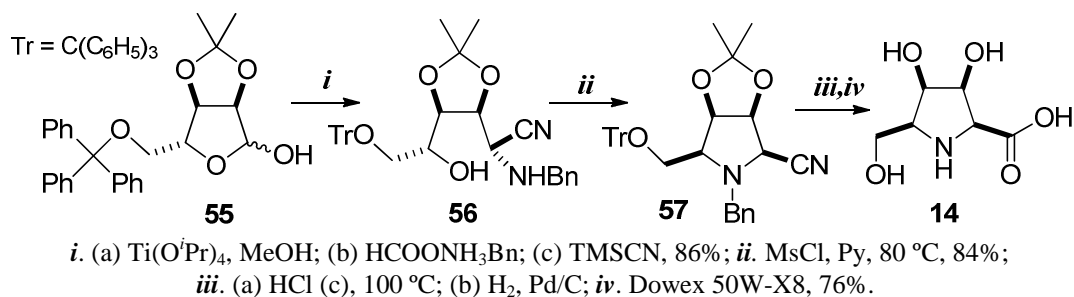


Recientemente, Van NhienNguyen y col.³⁴ han descrito una síntesis altamente selectiva del iminoácido **14**, derivado de DGADP, a partir del derivado de D-ribosa **55** (véase el esquema 3.13). El aminonitrilo intermedio **56** se obtiene selectivamente a partir de **55** mediante una modificación de la reacción de Strecker previamente descrita por el mismo grupo de investigación.³⁵ La mesilación del hidroxilo de **56** conduce a la formación in situ de la cianopirrolidina **57**, que mediante hidrólisis ácida seguida de una hidrogenólisis permite acceder al ácido 2,5-didesoxi-2,5-imino-L-galactónico (**14**) con un rendimiento global del 55% en las cuatro etapas (véase el esquema 3.13).

³⁴ Moura, M.; Delacroix, S.; Postel, D.; Van NhienNguyen, A. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 2766.

³⁵ Postel, D.; Van NhienNguyen, A.; Pillon, M.; Villa, P.; Ronco, G. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6403.

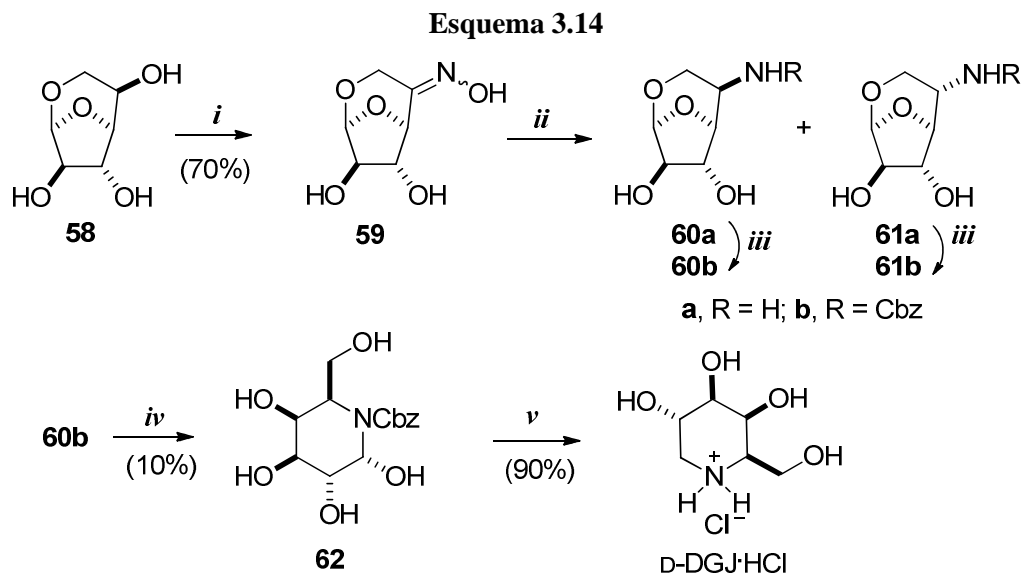
Esquema 3.13



3.1.1.3. Síntesis de iminoazúcares mediante aminación de la cadena

Paulsen y col.³⁶ describieron la primera síntesis de la 1-desoxi-D-galactonojirimicina (D-DGJ) a partir de la 1,6-anhidro- β -D-galactofuranosa (**58**, véase el esquema 3.14), producto obtenido de la pirólisis de D-galactosa. La oxidación selectiva del grupo hidroxilo en la posición 5 de la furanosa **58** seguida de tratamiento con hidroxilamina permite acceder en buen rendimiento a una mezcla de las oximas **59**, con geometrías *E* y *Z*, en proporción 3:1. La hidrogenación de dicha mezcla en presencia de níquel Raney origina los 5-aminoazúcares **60a** y **61a**, con configuración *D-galacto* y *L-altro*, respectivamente. Ambos diastereoisómeros se separaron mediante cristalización, tras su conversión en los bencilcarbamatos **60b** y **61b**. La hidrólisis en medio ácido de **60b** transcurrió con ciclación simultánea, originando la polihidroxipiperidina **62**. El rendimiento de esta etapa de ciclación es muy bajo, debido a que las condiciones requeridas para la hidrólisis favorecen la deshidratación de **62** a las correspondientes piridinas. Finalmente, la hidrogenación catalítica de **62** en medio ácido conduce a D-DGJ. El rendimiento global de la síntesis en seis etapas a partir de la 1,6-anhidro- β -D-galactofuranosa es, por tanto, del 3%.

³⁶ Paulsen, H.; Hayauchi, Y.; Sinwell, V. *Chem Ber.* **1980**, *113*, 2601.

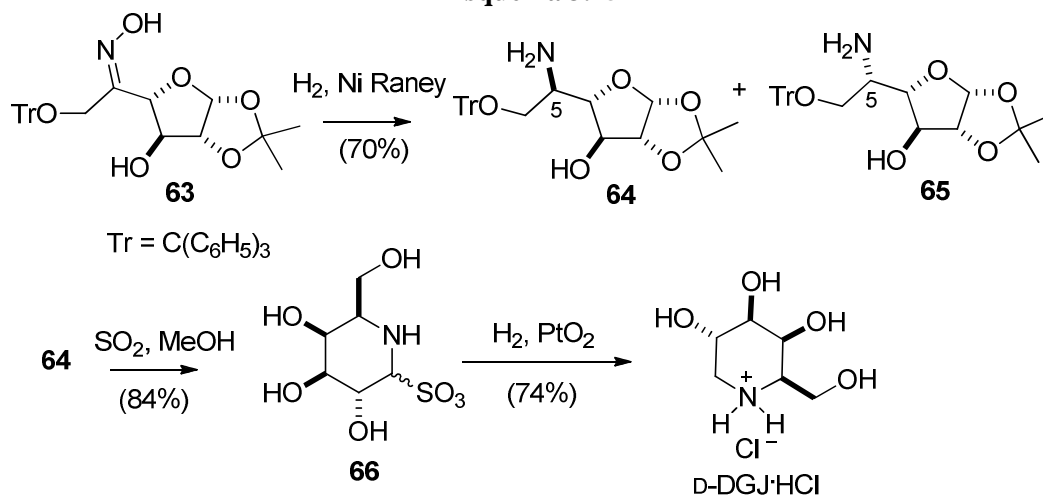


i. (a) PtO₂; (b) NH₂OH; *ii.* H₂/Ni Raney; *iii.* CbzCl, NaHCO₃; *iv.* HCl 10%; *v.* H₂, Pd/C.

Siguiendo una metodología similar, Legler y Pohl³⁷ describieron la síntesis de la D-DGJ, en quince etapas a partir de D-glucosa (véase el esquema 3.15). Aunque la estrategia de estos autores requiere un mayor número de etapas, el rendimiento global obtenido (6%) supera al alcanzado por Paulsen y col. Así, la hidrogenación catalítica de la oxima **63**, derivada de glucosa, conduce en buen rendimiento a una mezcla de la 5-amino-5-desoxi-D-galactofuranosa **64** y su epímero en C-5, la 5-amino-5-desoxi-L-altronofuranosa **65**, en relación 1,7:1. Tras la separación de ambos epímeros mediante cromatografía en columna, el tratamiento de **64** con dióxido de azufre en metanol permite la desprotección simultánea de los grupos tritiloxi e isopropilidén acetal y origina el aducto bisulfítico **66**, con un rendimiento del 84%. Por último, la hidrogenación en medio ácido de **66** permite acceder al objetivo sintético.

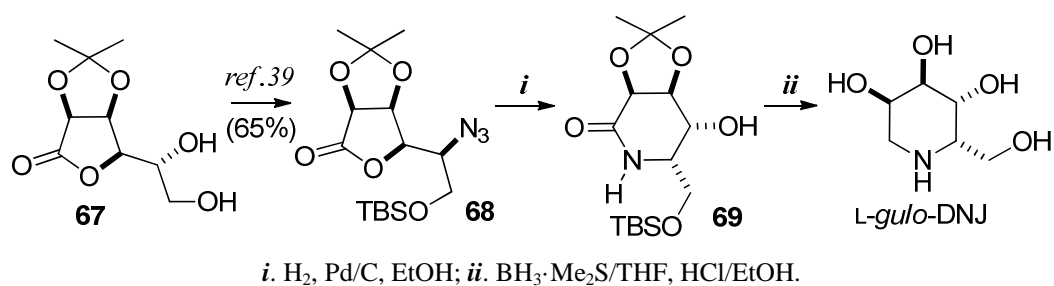
³⁷ Legler, G.; Pohl, S. *Carbohydr. Res.* **1986**, *155*, 119.

Esquema 3.15



Fleet y col. sintetizaron la 1-desoxi-L-gulonojirimicina (*L-gulo*-DNJ) a partir de la D-manosa.³⁸ La azida **68** se obtuvo a partir de la lactona **67**³⁹ y su hidrogenación condujo a la lactama **69** a través de la correspondiente amino lactona, con un 80% de rendimiento. Finalmente, la reducción de **69** y la eliminación de los grupos protectores permiten acceder a la *L-gulo*-DNJ. El rendimiento global de esta síntesis es del 48%.

Esquema 3.16



Santoyo-González y Uriel⁴⁰ describieron una síntesis para la 1-desoxi-L-altronojirimicina (*L-altro*-DNJ), en cinco etapas, a partir de la D-galactosa con un

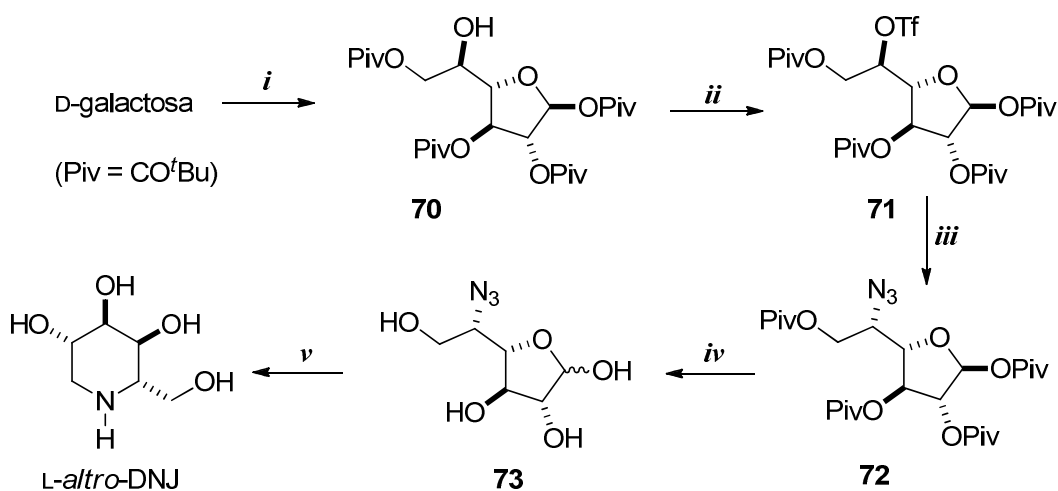
38 Davis, B. G.; Hull, A.; Smith, C.; Nash, R. J.; Watson, A. A.; Winkler, D. A.; Griffiths, R. C.; Fleet, G. W. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 2947.

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

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

rendimiento global del 42%. Mediante tratamiento de la D-galactosa con *N*-pivaloflimidazol se obtuvo el derivado **70**, parcialmente protegido. A continuación, el grupo hidroxilo libre de **70** se transforma en un triflato que seguidamente se desplaza con azida sódica. Por último, la hidrólisis y la hidrogenación conducen a la obtención de la *L*-altro-DNJ.

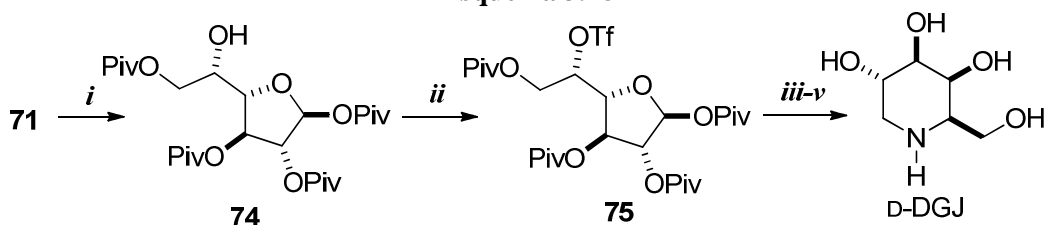
Esquema 3.17



i. Piv-imidazol, DMF, 60 °C, 24 h; *ii.* Tf₂O, Py, CH₂Cl₂; *iii.* NaN₃, DMF;
iv. NaOMe, MeOH; *v.* H₂, Pd/C, MeOH.

Esta metodología sintética también permitió a Santoyo-González y col. la preparación de la 1-desoxi-D-galactonojirimicina (D-DGJ) a partir de la D-galactosa con un rendimiento global del 40% en siete etapas. En este caso, tras una inversión de configuración en el C-5 del intermedio **71**, la formación del triflato **75** y su desplazamiento con azida permite, tras la hidrogenación e hidrólisis, la obtención de D-DGJ.

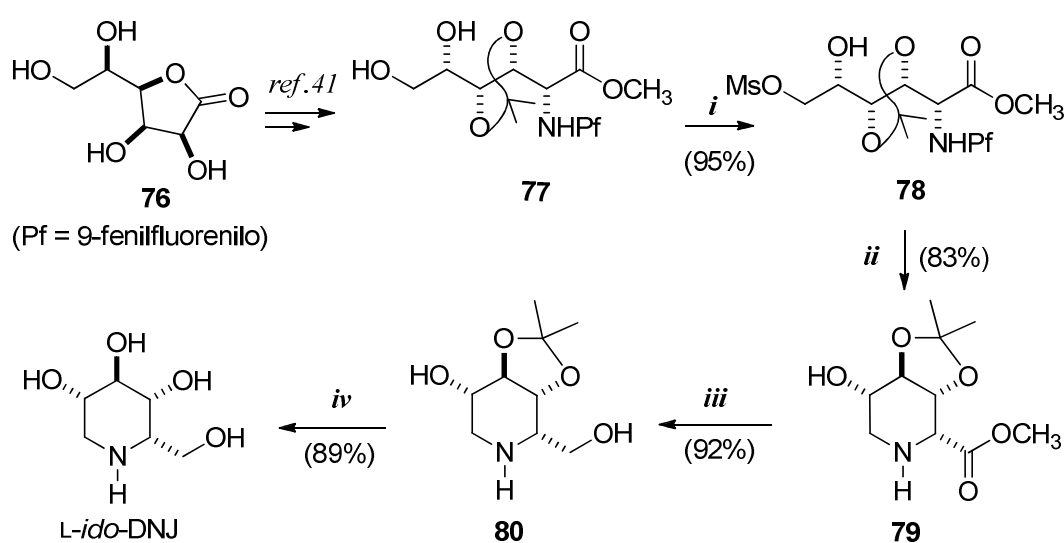
Esquema 3.18



i. NaNO₂, DMF; *ii.* Tf₂O, Py, CH₂Cl₂; *iii.* NaN₃, DMF;
iv. NaOMe, MeOH; *v.* H₂, Pd/C, MeOH.

Park y col.⁴¹ sintetizaron la 1-desoxi-L-idonojirimicina (*L-ido*-DNJ) a partir de la γ -lactona del ácido L-gulónico **76**. El diol clave **77** se prepara en seis etapas con un rendimiento global del 68%. La formación del anillo de piperidina se alcanza tras la mesilación del alcohol primario y la desprotección del grupo amino de **78**. Finalmente, el idonato **79** se redujo al iditol **80** que, por tratamiento con Dowex, dio lugar a *L-ido*-DNJ. El rendimiento global de la síntesis, en diez etapas, es del 46%.

Esquema 3.19



i. MsCl, Et₃N, CH₂Cl₂, -40 °C, 10 min; *ii.* H₂, Pd/C, AcONa, MeOH, 40 °C, reflujo, 8 h; *iii.* LiAlH₄, THF, 0 °C, 10 min; *iv.* Dowex 50W-X8, THF, H₂O, reflujo, 3 h.

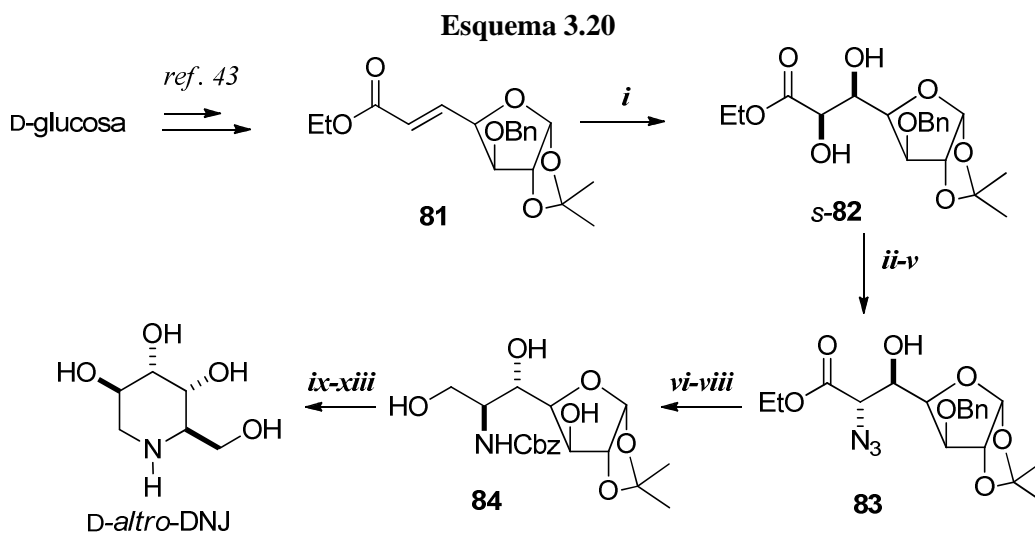
Dhavale y col.⁴² sintetizaron la 1-desoxi-D-altronojirimicina (*D-altro*-DNJ) partiendo del éster α,β -insaturado **81**, derivado de la glucosa⁴³ (véase el esquema 3.20). La dihidroxilación asimétrica de **81** permite obtener selectivamente el diol vecinal *s*-**82**, de configuración *sin*. Tras la conversión de *s*-**82** en el correspondiente sulfato cíclico, la apertura regioselectiva del mismo con azida sódica y una hidrólisis ácida del sulfato condujeron al azidoéster **83**. La reducción del compuesto **83** seguida de hidrogenolisis y protección del grupo amino produjo el carbamato **84**. Tras la peracetilación de **84**, la desprotección del acetal y la

41 Lee, B. W.; Jeong, I.-Y.; Yang, M. S.; Choi, S. U.; Park, K. H. *Synthesis* **2000**, 1305.

42 Dhavale, D. D.; Markad, S. D.; Karanjule, N. S.; PrakashaReddy, J. J. *Org. Chem.* **2004**, *69*, 4760.

43 Patil, N. T.; Tilekar, J. N.; Dhavale, D. D. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1065.

ruptura oxidativa del carbono anomérico, la ciclación se realizó mediante una aminación reductora intramolecular. El rendimiento global de la síntesis, en 13 etapas, es del 14%.



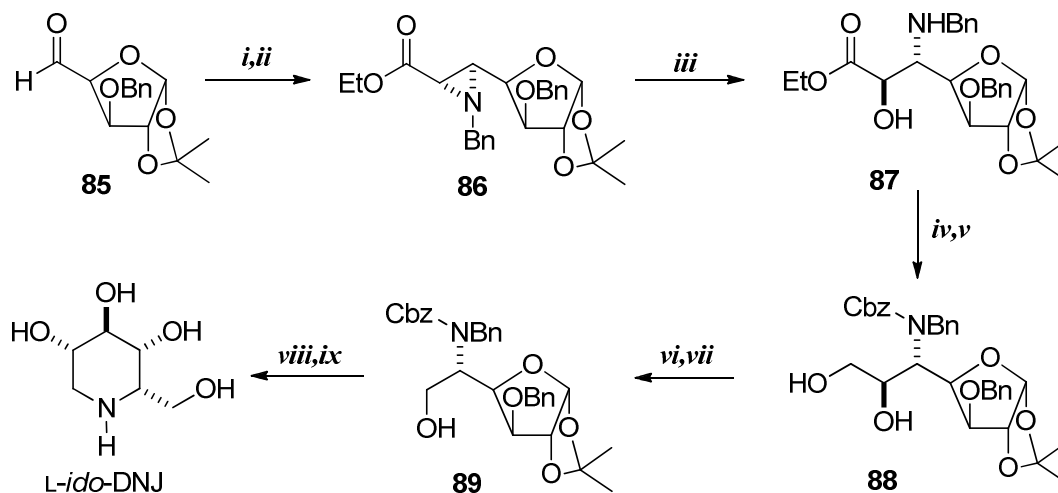
i. [(DHQ)₂PHAL], K₂OsO₂ (cat), K₃[Fe(CN)₆], K₂CO₃, CH₃SO₂NH₂, ^tBuOH:H₂O (1:1); *ii.* SOCl₂, Py, CH₂Cl₂, 0 °C, 30 min; *iii.* NaIO₄, RuCl₃·3H₂O, CH₃CN:H₂O (3:1), 0 °C, 10 min; *iv.* NaN₃, acetona:agua (4:1), 0 a 25 °C, 2 h; *v.* 20% H₂SO₄, éter-agua (6:1), 25 °C, 6 h; *vi.* LiAlH₄, THF, 0 a 25 °C, 3 h; *vii.* HCOONH₄, Pd/C, MeOH, 80 °C, 1 h; *viii.* CbzCl, MeOH:H₂O (9:1), 0 a 25 °C, 3,5 h; *ix.* Ac₂O, Py, DMAP; *x.* TFA:H₂O (2:1), 0 °C a ta, 2,5 h; *xi.* NaIO₄, acetona:H₂O (5:1), 0 °C, 1,5 h; *xii.* H₂, Pd/C, MeOH, 80 psi, 12 h; *xiii.* MeOH:H₂O (9:1), 80 °C, 10 h.

Siguiendo una metodología muy parecida los mismos autores⁴⁴ sintetizaron posteriormente la 1-desoxi-L-idonojirimicina (*L-ido*-DNJ) a partir de la α-D-xilopentaldosa **85**, derivada de la glucosa (véase el esquema 3.21). La olefinación de Wittig entre la aldosa **85** y el bromoetoxicarbonilmetilentrifenilfosforano y un posterior tratamiento del α-bromoacrilato intermedio con bencilamina conduce a la aziridina **86**. Seguidamente, la apertura regioselectiva de la aziridina **86** usando agua como nucleófilo permite acceder al α-hidroxi-β-aminoéster **87**. La reducción del éster y la protección selectiva del grupo amino permitieron obtener el diol **88**. Finalmente la ruptura oxidativa del diol seguida de reducción con borohidruro sódico originó el aminoalcohol **89** que, tras la desprotección y la aminación

⁴⁴ Dhavale, D. D.; Kumar, K. S. A.; Chaudhari, V. D.; Sharma, T.; Sabharwal, S. G.; PrakashaReddy, J. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 3720.

reductora intramolecular proporcionó la *L-ido*-DNJ. El rendimiento, en nueve etapas es del 19%.

Esquema 3.21



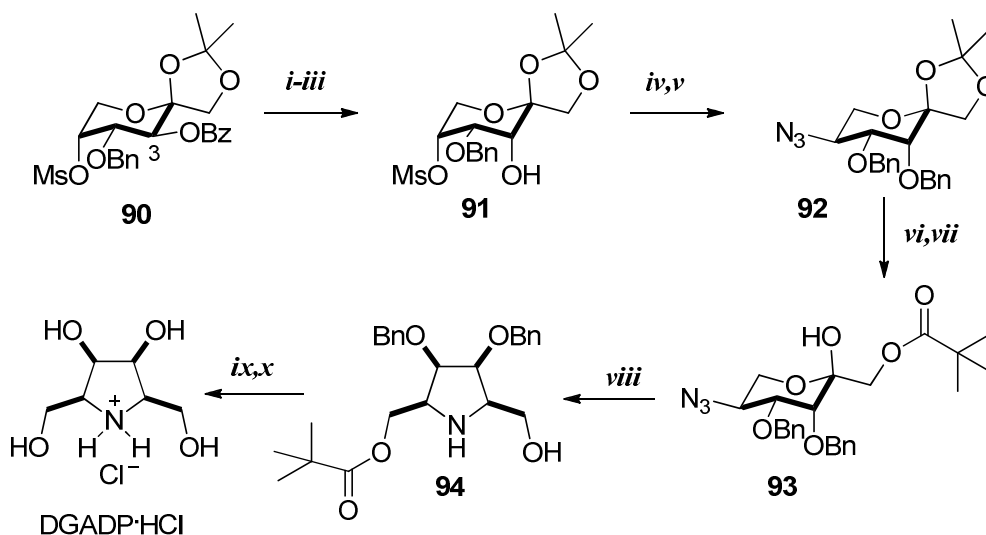
i. $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CBrCOOEt}$, CH_2Cl_2 , 25 °C, 12 h, 77%; *ii.* BnNH_2 , benceno, 10 a 20 °C, 6 h, 70%; *iii.* TFA (1 equiv.), acetona:agua (2:1), 25 °C, 24 h, 82%; *iv.* LiAlH_4 , THF, 0 a 25 °C, 2 h; *v.* CbzCl , NaHCO_3 , $\text{MeOH}:\text{H}_2\text{O}$, 0 a 25 °C, 6 h, (82%, 2 etapas); *vi.* NaIO_4 , acetona:agua (3:1), 0 a 15 °C, 1,5 h; *vii.* NaBH_4 , EtOH, 15 °C, 15 min, (93%, 2 etapas); *viii.* TFA:agua (6:4), 0 a 25 °C, 3 h; *ix.* HCOONH_4 , 10% Pd/C, MeOH, reflujo, 1,5 h, (58%, 2 etapas).

Izquierdo y col.⁴⁵ sintetizaron el 2,5-didesoxi-2,5-iminogalactitol (DGADP) en nueve etapas a partir del derivado de D-fructosa **90**,⁴⁶ con un rendimiento del 8% (véase el esquema 3.22). Mediante la inversión de la configuración del grupo hidroxilo en C-3 del intermedio **90**, seguida de reacción de **91** con azida de litio y posterior benzilación se preparó la azida **92**. La pirrolidina **94** se obtuvo, con moderado rendimiento pero alta selectividad, mediante la hidrólisis del isopropilidénacetel de **92** seguida de protección selectiva del grupo hidroxilo primario con cloruro de pivaloilo y posterior aminación reductora intramolecular. La eliminación de los grupos protectores de **94** dio el hidrocloreuro de DGADP.

⁴⁵ Izquierdo, I.; Plaza, M. T.; Rodríguez, M.; Tamayo, J. A.; Martos, A. *Tetrahedron* **2006**, 62, 2693.

⁴⁶ Izquierdo, I.; Plaza, M.-T.; Robles, R.; Franco, F. *Carbohydr. Res.* **2001**, 330, 401.

Esquema 3.22

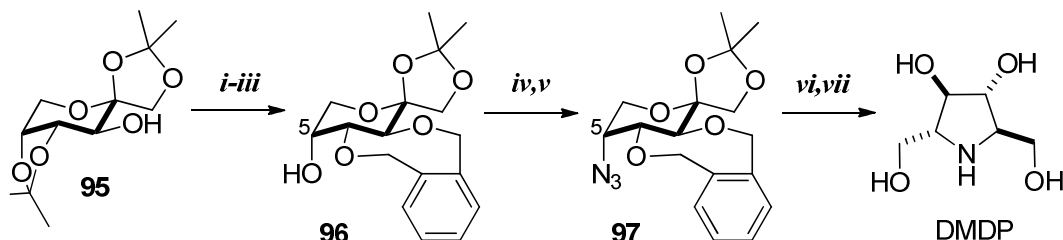


i. MeOH, MeONa (cat), ta, 94%; *ii.* Dess-Martin peryodinano, CH₂Cl₂, ta, 96%; *iii.* NaBH₄, MeOH, 0 °C, 76%; *iv.* LiN₃, DMF, 100 °C, 82%; *v.* NaH, DMF, BnBr, ta, 85%; *vi.* H₃O⁺; *vii.* PivCl, TEA, CH₂Cl₂, ta, 88%; *viii.* Ni/Raney, H₂, MeOH, 53%; *ix.* NaMeO, MeOH, 61%; *x.* 10% Pd/C, H₂, MeOH, HCl, 56%.

Empleando una metodología similar, Ortiz Mellet y col.⁴⁷ sintetizaron el 2,5-didesoxi-2,5-imino-manitol (DMDP) en siete etapas, con un rendimiento global del 61% (véase el esquema 3.23). Así, la azida **97** se obtiene en cinco pasos, mediante la protección de los hidroxilos de las posiciones C-3 y C-4 con un grupo *orto*-xilileno, seguida de la activación del grupo hidroxilo en C-5 de **96** como yoduro y posterior desplazamiento del mismo con azida sódica (con retención de configuración). La desprotección del acetónido y la hidrogenólisis ácida permiten alcanzar finalmente el iminoazúcar de interés, DMDP.

⁴⁷ García-Moreno, M. I.; Aguilar, M.; Ortiz Mellet, C.; García Fernández, J. M. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 297.

Esquema 3.23

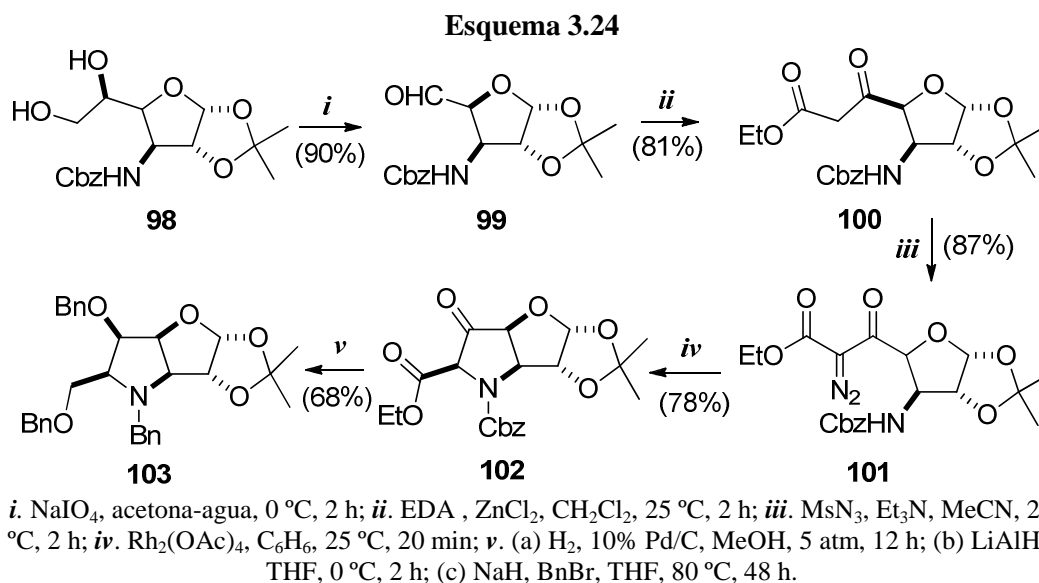


i. 1,2-di(bromometil)benceno, NaH, DMF, ta, 20 min, 91%; *ii.* AcOH 60% ac, 45 °C, 2 h, 87%; *iii.* NaH, DMF, ta, 15 min, 93%; *iv.* I₂, PPh₃, imidazol, tolueno, 80 °C, 16 h, 98 %; *v.* NaN₃, DMF, 80 °C, 12 h, 91%; *vi.* TFA/H₂O (9:1), ta, 30 min, 98%; *vii.* H₂, Pd/C, HCl, MeOH/H₂O (2:1), 4 bar, 24 h, 95%.

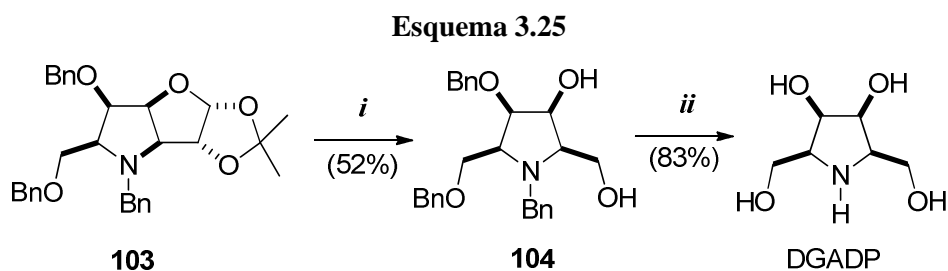
Siguiendo la misma secuencia de reacciones a partir del alcohol **96** también se obtuvo el 2,5-didesoxi-2,5-imino-D-glucitol (DGDP). Para ello, tras la transformación del grupo hidroxilo de **96** en un triflato, el desplazamiento con azida sódica transcurre con inversión de la configuración en C-5. A continuación, la hidrólisis del isopropilideno seguida de una hidrogenólisis ácida originó DGDP con un rendimiento del 55% en siete etapas a partir del precursor **95**.

Dhavale y col.⁴⁸ han descrito recientemente una síntesis de DGADP a partir de D-glucosa utilizando como intermedio clave el δ -amino- α -diazob- β -cetoester **101**. La estrategia sintética utilizada se basa en la inserción intramolecular estereoselectiva de un carbeno intermedio en el enlace NH mediante catálisis por rodio. El rendimiento global de la síntesis de DGADP a partir del derivado de α -D-glucofuranosa **98**, en once etapas, fue del 13% (véanse los esquemas 3.24 y 3.25). Para ello, tras la rotura oxidativa del diol **98** se obtuvo el aldehído **99**, a partir del cual se preparó el β -cetoester **100** mediante reacción con diazoacetato de etilo (EDA) en presencia de una cantidad catalítica de cloruro de zinc. El tratamiento de **100** con metanosulfonyl azida permitió la obtención del δ -amino- α -diazob- β -cetoester **101** que, mediante calentamiento en presencia de tetraacetato de rodio originó la pirrolidinona **102**. La eliminación del grupo *N*-benciloxycarbonilo en **102** mediante hidrogenólisis, seguida de reducción diastereoselectiva de la cetona y del éster y posterior perbenzilación dio el producto bencilado **103**.

⁴⁸ Vyavahare, V. P.; Chattopadhyay, S.; Puranik, V. G.; Dhavale, D. D. *Synlett* **2007**, 559.



La hidrólisis del acetónido de **103** seguida de ruptura oxidativa proporcionó el iminociclitol **104** que, tras reducción e hidrogenólisis, permitió la obtención del DGADP.



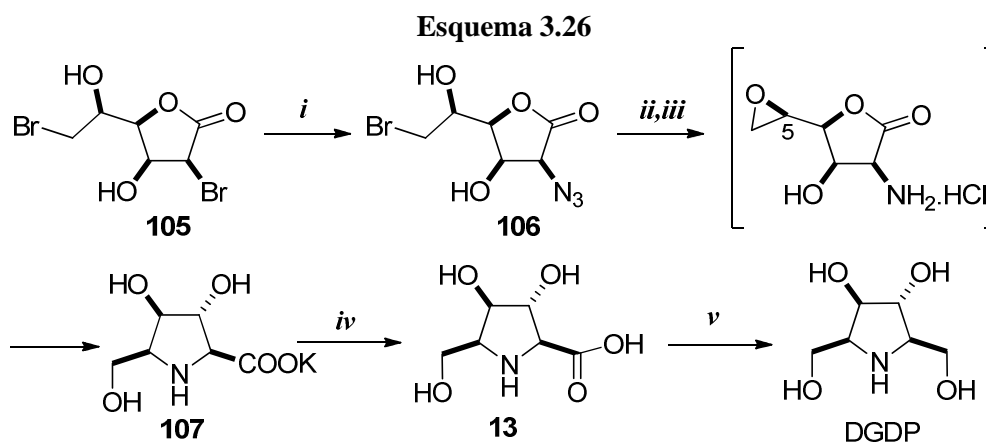
i. (a) TFA-H₂O (3:2), 0 a 25 °C, 3 h; (b) NaIO₄, acetona-agua, 0 °C, 1,5 h; (c) LiAlH₄, THF, 0 °C, 2 h; *ii.* H₂, 10% Pd/C, MeOH, 5 atm, 24 h.

Wrodnigg y col.⁴⁹ describieron recientemente la síntesis del ácido 2,5-didesoxi-2,5-imino-L-gulónico (**13**, véase el esquema 3.26) partiendo de D-glucono- γ -lactona. Tras la transformación del precursor en el dibromuro **105**,⁵⁰ el tratamiento con azida sódica, la reducción catalítica de la azida y un tratamiento básico permiten la formación de un epóxido intermedio, que experimenta una apertura regioselectiva mediante el ataque intramolecular del grupo amino en C-5

⁴⁹ Malle, B. M.; Lundt, I.; Wrodnigg, T. M. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 1779.

⁵⁰ Lundt, I.; Pedersen, C. *Synthesis* **1992**, 669.

para dar el prolinato **107**. La purificación de **107** mediante cromatografía de intercambio iónico permite acceder al imino ácido **13** en cuatro pasos y con un rendimiento global del 30%. Además, la reducción de **13** proporcionó DGDP con un rendimiento global de 19%.

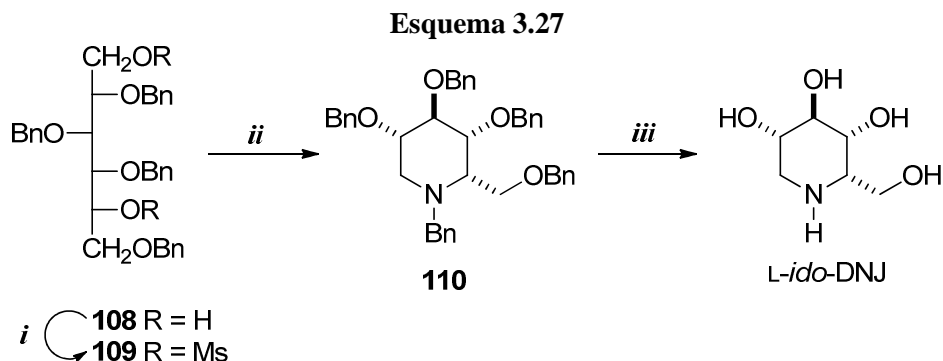


i. NaN_3 , acetona, reflujo, 76%; *ii.* H_2 (1 atm, ta), Pd/C, MeOH, H^+ , 52%; *iii.* 5 eq. KOH, H_2O , 0°C ; *iv.* Amberlita IR-120 (H^+), NH_3 ac, 77%; *v.* NaBH_4 , EtOH, 0°C , 63%.

3.1.1.4. Síntesis de iminoazúcares a partir de alditoles

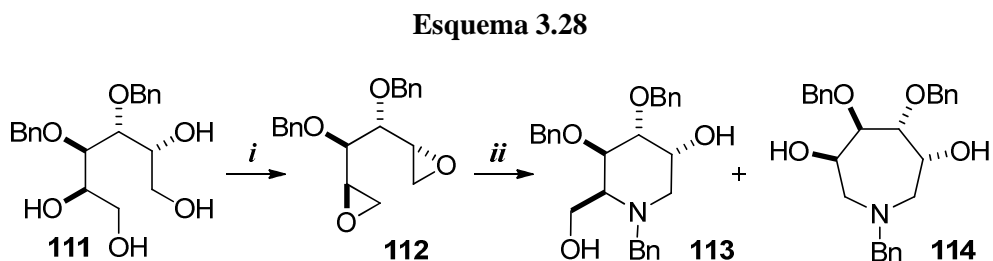
Esta aproximación se fundamenta en la selección, como material de partida, del alditol más accesible y con mayor parecido estructural al iminoazúcar de interés. Utilizando esta aproximación, Taylor y col.⁵¹ sintetizaron la 1-desoxi-L-idonojirimicina (L-ido-DNJ) en tres etapas. Así, el 2,3,4,6-tetra-*O*-bencil-D-glucitol (**108**), preparado mediante reducción de la 2,3,4,6-tetra-*O*-bencil-D-glucosa, se transformó en el dimesilato **109** que se trató con bencilamina para dar lugar a la piperidina **110**. El iminoazúcar se obtiene tras una hidrogenación con un rendimiento global del 54% (véase el esquema 3.27).

⁵¹ Fowler, P. A.; Haines, A. H.; Taylor, R. J. K.; Chrystal, E. J. T.; Gravestock, M. B. *Carbohydr. Res.* **1993**, 246, 377.



i. CIMs, Py; *ii*. BnNH₂, 55 °C, 4 días, 56%; *iii*. H₂, 10% Pd/C, EtOH, HCl, 97%.

Le Merrer y col. han sintetizado iminoazúcares mediante la epoxidación de los grupos hidroxilo terminales del alditol de partida y el posterior tratamiento del bis-epóxido con una amina. Así, el tratamiento del tetraol **111** (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 **112**. A continuación, la reacción de **112** con bencilamina da lugar a una mezcla 1:1 de la piperidina **113** y la azepina **114** con excelente rendimiento. Tras la separación, la desbencilación de la piperidina **113** origina *L-gulo*-DNJ¹³ con un rendimiento global del 37%.



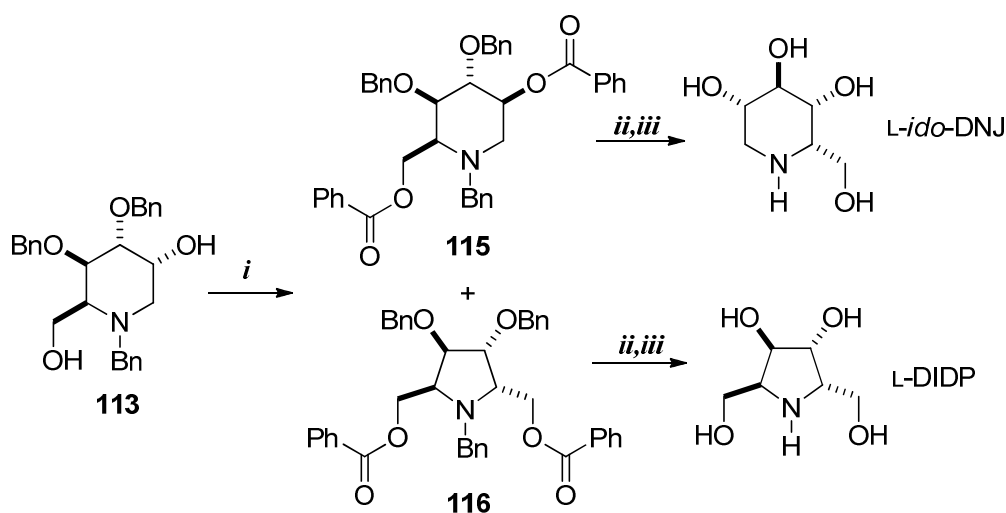
i. PPh₃, DEAD, Δ; *ii*. BnNH₂, CHCl₃, Δ.

A partir de la *L-gulo*-piperidina **113**, el grupo de Le Merrer también sintetizó la 1-desoxi-*L*-idonojirimicina (*L-ido*-DNJ) y el 2,5-desoxi-2,5-imino-*L*-iditol (*L*-DIDP) en tres etapas y con rendimientos del 70% y 18%, respectivamente (véase el esquema 3.29).

¹³ Le Merrer, Y.; Poutout, L.; Dezepay, J. -C.; Dosbaa, I.; Geoffroy, S.; Foglietti, M.-J. *Biorg. Med. Chem.* **1997**, *5*, 519.

El tratamiento de **113** bajo las condiciones de Mitsunobu conduce a la formación de una mezcla de la piperidina **115** y de la pirrolidina **116**. La desbenzoilación de la piperidina **115** seguida de una hidrogenación catalítica en medio ácido permiten acceder a la *L-ido*-DNJ. La misma secuencia sintética aplicada a la pirrolidina **116** originó *L*-DIDP.

Esquema 3.29

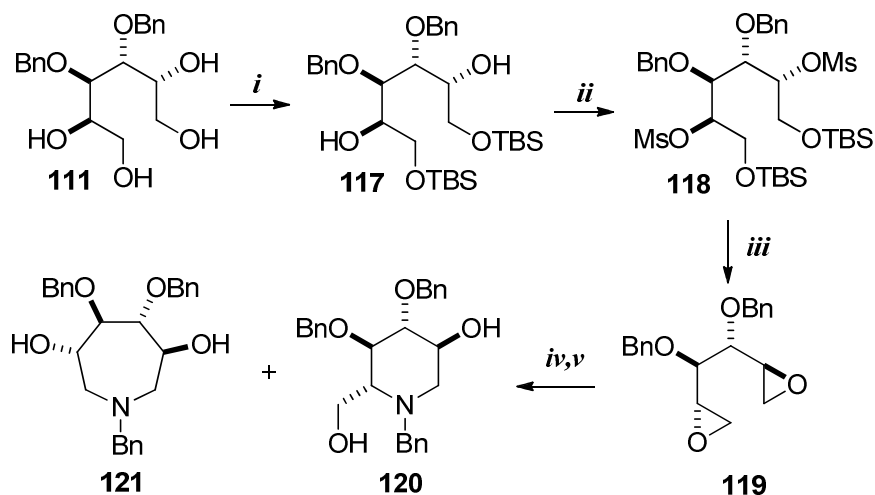


i. PPh₃, DEAD, PhCO₂H; *ii*. MeOH, K₂CO₃; *iii*. H₂, Pd/C, AcOH.

Los mismos autores también han sintetizado la 1-desoxi-D-nojirimicina (D-DNJ), *D-mano*-DNJ y el 2,5-didesoxi-2,5-imino-*D*-manitol (DMDP) a partir del biseóxido **119**, resultado de la transformación del tetrol **111** con inversión de configuración en C-2 y C-5. La reacción de **119** con bencilamina da lugar a la *D-gluco*-piperidina **120** y a la azepina **121** con un 45% y un 33% de rendimiento, respectivamente. Finalmente, la hidrogenación de **120** proporcionó la *D*-DNJ (véase el esquema 3.30).

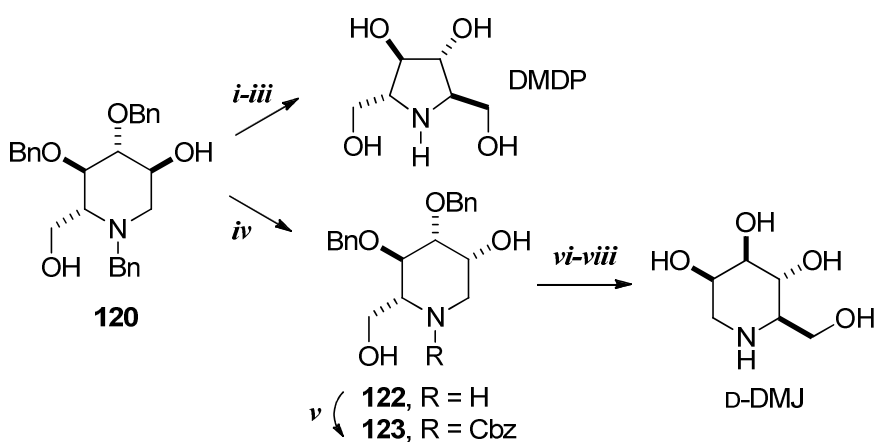
La piperidina **120** se transformó en DMDP mediante una secuencia de reacciones idéntica a la descrita en el esquema 3.29, en tres etapas, con un rendimiento del 64%. Por su parte, la transformación de la *D-gluco*-piperidina **120** en el carbamato **123**, para evitar la asistencia anquimérica del nitrógeno, seguida de una secuencia de reacciones idéntica a la descrita en el esquema 3.29 permite acceder a *D-mano*-DNJ, en cinco etapas con un rendimiento del 78% (véase el esquema 3.31).

Esquema 3.30



i. TBSCl, imidazol, DMF, 0 °C, 80%; *ii.* MsCl, Et₃N, CH₂Cl₂, 98%; *iii.* HCl, MeOH, NaOH, H₂O, 75%; *iv.* PPh₃, DEAD, Δ; *v.* BnNH₂, CHCl₃, Δ.

Esquema 3.31



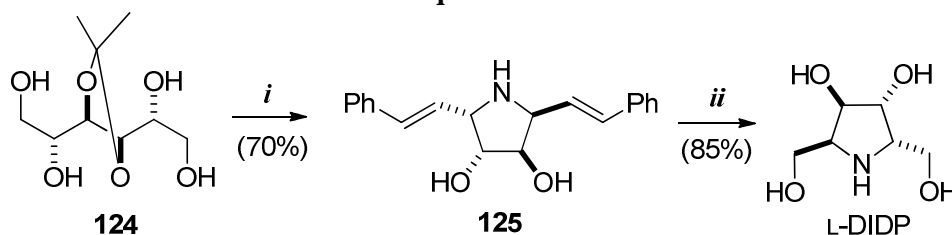
i. PPh₃, DEAD, PhCO₂H; *ii.* MeOH, K₂CO₃; *iii.* H₂, Pd/C, AcOH; H₂, *iv.* Pd(OH)₂/C, EtOH, 100%; *v.* BnOCOCl, K₂CO₃, DMF, 90%; *vi.* Ph₃P-DEAD-PhCO₂H (4 equiv.), THF, 91%; *vii.* MeOH, K₂CO₃ a vacío, 95%; *viii.* H₂, Pd/C, AcOH, 100%.

Recientemente Wong y col.⁵² han descrito un nuevo método para la síntesis de iminoazúcares a partir de alditoles que emplea una condensación de tres componentes tipo Petasis como etapa clave. Así, tras la oxidación del derivado de D-manitol **124** con diacetato de yodosobenceno, la eliminación del

⁵² Hong, Z.; Liu, L.; Sugiyama, M.; Fu, Y.; Wong, C.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8352.

isopropilidénacetal y el tratamiento con amoníaco y ácido estirilborónico en medio acuoso conducen a la pirrolidina **125**. Finalmente, una ozonólisis reductora permite acceder a 2,5-didesoxi-2,5-imino-L-itol (L-DIDP) en sólo dos pasos y con un rendimiento global de 60%.

Esquema 3.32



i. (a) $\text{PhI}(\text{OAc})_2$; (b) H_2SO_4 0,1 M; (c) $\text{PhC}=\text{C}-\text{B}(\text{OH})_2$, NH_3 , H_2O , pH = 7,0;
ii. O_3/HClO_4 , MeOH, NaBH_4 .

Cabe destacar que esta metodología sintética permitió también la preparación del 2,5-didesoxi-2,5-imino-D-itol (DIDP) y DGADP a partir del L-manitol y del *cis*-3,4-dihidroxi-2,5-dimetoxitetrahidrofurano con rendimientos globales del 60% y el 52%, respectivamente.

3.1.2. Síntesis estereoselectiva de iminoazúcares a partir de otros precursores

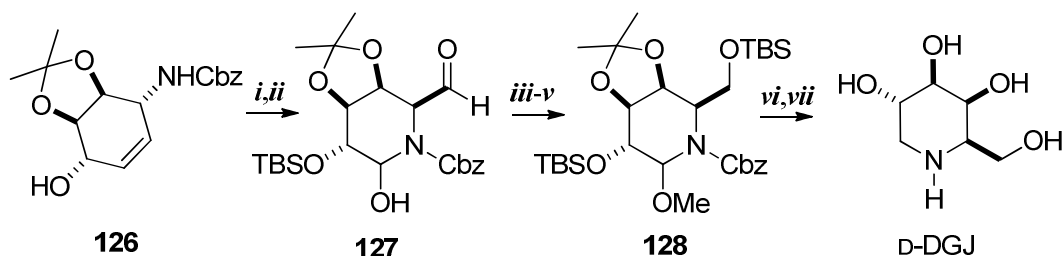
Aunque tradicionalmente los iminoazúcares han sido sintetizados a partir de carbohidratos naturales mediante largas secuencias de transformaciones y bajos rendimientos globales, el enorme potencial terapéutico de esta clase de compuestos ha impulsado más recientemente el desarrollo de una gran variedad de métodos para su síntesis que emplean otros tipos de precursores. Entre las metodologías disponibles destacan las basadas en la funcionalización de intermedios carbocíclicos o heterocíclicos (apartado 3.1.2.1) y otras de naturaleza convergente, que se fundamentan en reacciones de adición de organometálicos sobre un α -amino o α -hidroxialdehído (apartado 3.1.2.2), reacciones de aminohidroxilación (apartado 3.1.2.3) o adiciones aldólicas (apartado 3.1.2.4).

3.1.2.1. Síntesis de iminoazúcares mediante funcionalización de intermedios carbocíclicos o heterocíclicos

La preparación de dioles mediante la funcionalización estereoselectiva de dobles enlaces ha posibilitado la síntesis eficiente de iminoazúcares a partir de productos de partida cíclicos e insaturados. Por ejemplo, Johnson y col. describieron la síntesis de la D-DGJ a partir del hidroxicarbamato **126** (véase el esquema 3.33), producto preparado a partir del benceno o del bromobenceno mediante rutas biocatalíticas.⁵³ Así, tras la silylación del grupo hidroxilo de **126**, una ozonólisis seguida de un tratamiento reductor origina, predominantemente, el aminorial **127**. A continuación, la reducción regioselectiva del aldehído y la protección del hidroxilo y el aminorial conducen al intermedio **128**. Finalmente, la hidrogenación de **128** y la desprotección final en medio ácido permiten acceder a la D-DGJ, con un rendimiento global del 32%.

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

Esquema 3.33



i. TBSCl, imidazol, DMF; *ii.* O₃, MeOH/CH₂Cl₂, DMS; *iii.* BH₃·^tBuNH₂, CH₂Cl₂, 0 °C; *iv.* MeOH, PPTS; *v.* TBSCl, imidazol, DMF; *vi.* H₂, Pd/C, MeOH; *vii.* HCl 1 M, THF.

Zhou ⁵⁴ y col. han descrito una nueva metodología para la síntesis de iminoazúcares aplicando la reacción de aza-Achmatowicz sobre diferentes β-alcoxfurfurilaminas (véase el esquema 3.34). Para la obtención de D-*altro*-DNJ se llevó a cabo la resolución cinética de la furfurilamina racémica **129**, empleando una modificación de las condiciones de epoxidación asimétrica de Sharpless, que condujo a la cetona **130**. Tras la etilación del hidroxilo y la reducción de la cetona, la benzoilación y el desplazamiento con hidruro del etoxilo condujeron al alqueno **131**. La dihidroxilación asimétrica de **131** originó la piperidina polihidroxiada **132** que, mediante la inversión de configuración en el carbono 3, se transformó en la 1-desoxi-D-altronojirimicina en cinco etapas con un 21% de rendimiento global. Para ello, la formación del sulfato cíclico **133** y su apertura en medio ácido seguida de acetilación del diol **134** dio lugar al diacetato **135**. Finalmente, la desmetilación del alcohol primario y la desprotección con sodio permitieron acceder al iminoazúcar.

Posteriormente, Zhou y col. ⁵⁵ describieron la síntesis de D-*gulo*-DNJ y D-*talo*-DNJ a partir de la β-benciloxifurfurilamina **136** (véase el esquema 3.35). La amina **136** se obtuvo en cinco etapas, con un rendimiento global del 59%, mediante la transformación de un diol resultado de la dihidroxilación asimétrica ⁵⁶ del vinilfurano. La oxidación de **136**, mediante una reacción de aza-Achmatowicz

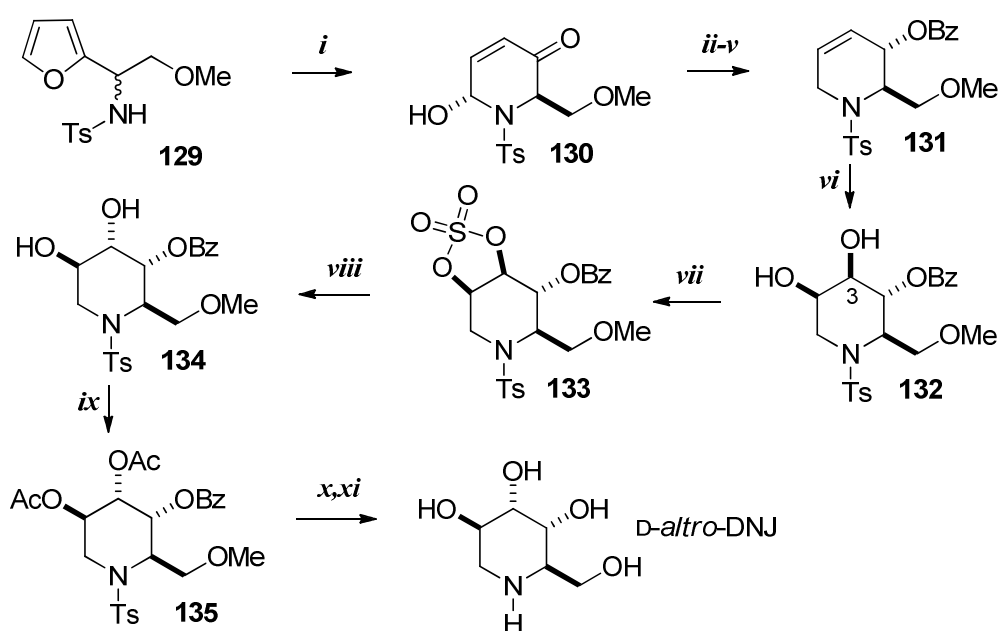
⁵⁴ Xu, Y.-M.; Zhou, W.-S. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*. **1997**, 741.

⁵⁵ Liao, L.-X.; Wang, Z.-M.; Zhang, H.-X.; Zhou, W.-S. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 3649.

⁵⁶ 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.

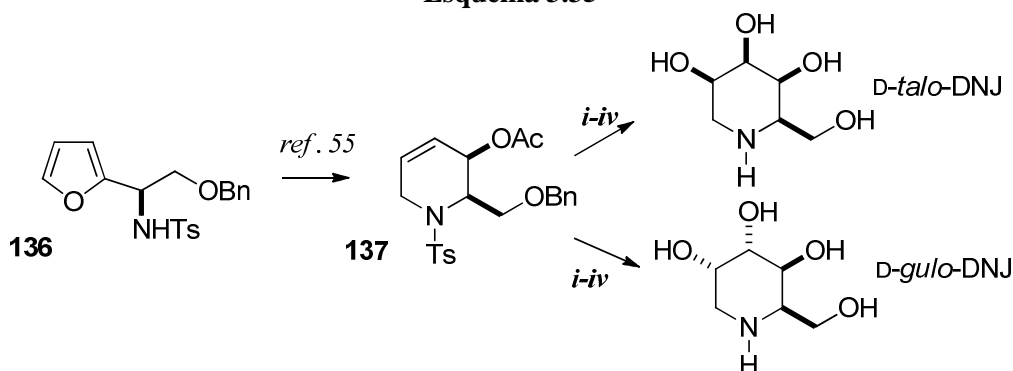
y transformaciones sucesivas de los grupos funcionales de la cetona intermedia (de manera análoga a la descrita en el párrafo anterior) originan el alqueno **137**. Tras la dihidroxilación asimétrica, la acetilación y la separación de los isómeros mediante cromatografía sobre gel de sílice, una secuencia análoga a la descrita anteriormente permite acceder a *D-gulo*-DNJ y *D-talo*-DNJ con rendimientos globales del 16% y 3%, respectivamente.

Esquema 3.34



i. (a) $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$, L(+)-DIPT, TBHP, gel de sílice, CaH_2 , CH_2Cl_2 , 21 °C, 3 días; (b) *m*-CPBA, CH_2Cl_2 , ta; *ii.* $\text{HC}(\text{OEt})_3$, $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, 4Å tamices moleculares, THF, 0 °C; *iii.* NaBH_4 , $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, MeOH, -30 °C; *iv.* DEAD-TPP, PhCO_2H , THF, ta; *v.* NaBH_4 , HCO_2H , ta, 48 h; *vi.* $(\text{DHQ})_2\text{-PHAL}$, OsO_4 , $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$, K_2CO_3 , $\text{BuOH}:\text{H}_2\text{O}$; *vii.* (a) SOCl_2 , NEt_3 , CCl_4 ; (b) NaIO_4 , $\text{RuCl}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$; *viii.* 50% H_2SO_4 (ac.), THF; *ix.* Ac_2O , Py, DMAP, ta; *x.* BBr_3 , CH_2Cl_2 , -78 °C; *xi.* Na-naftaleno, DME, -60 °C.

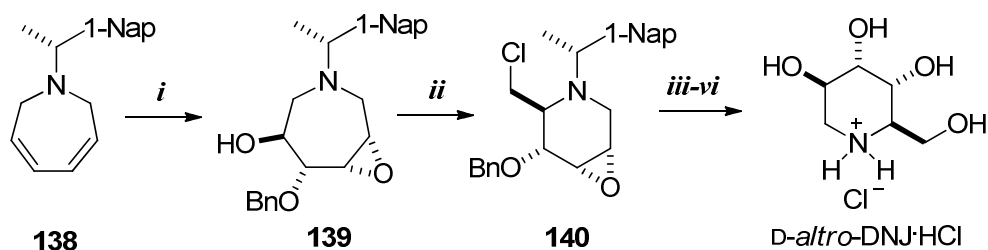
Esquema 3.35



i. (DHQD)₂-PHAL, K₂OsO₂(OH)₄, K₃Fe(CN)₆, K₂CO₃; *ii.* Ac₂O, Et₃N, DMAP, CH₂Cl₂, 0 °C; *iii.* H₂, Pd/C, ta; *iv.* Na/NH₃ (l), -78 °C.

Recientemente, Davies y col.⁵⁷ sintetizaron la *D-altro*-DNJ a partir de la azepina **138**. La oxidación de la dihidroazepina **138** con ácido *m*-cloroperbenzoico en presencia de ácido tetrafluorobórico y alcohol bencílico originó como único diastereoisómero la epoxiazepina **139**. Mediante reacción con cloruro de mesilo **139** experimenta una contracción del anillo para dar la epoxipiperidina **140** que por hidrólisis regioselectiva del epóxido, desplazamiento del cloro con acetato y desprotección final originó la sal del iminoazúcar deseado en seis etapas con un rendimiento del 5%.

Esquema 3.36



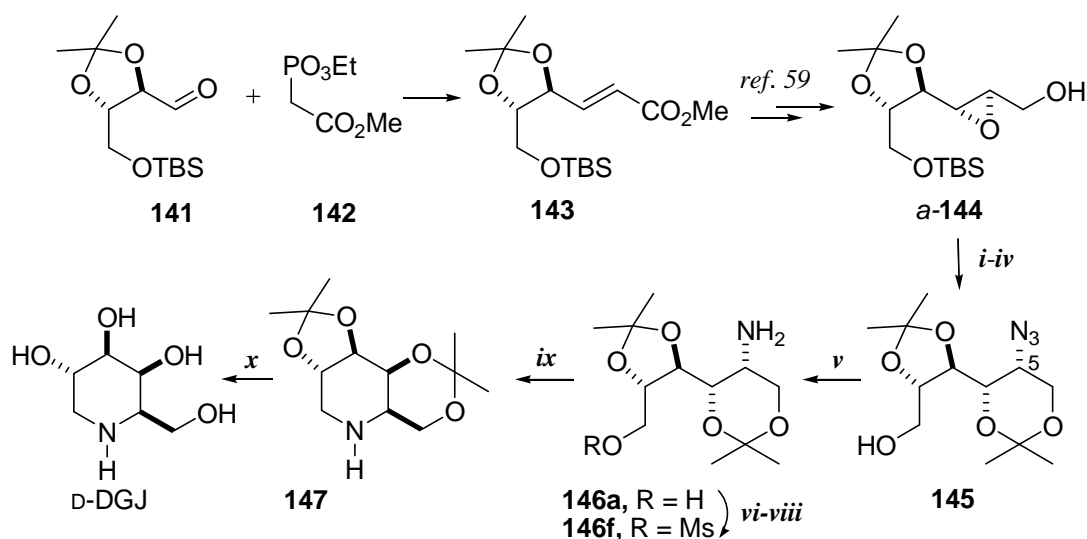
i. HBF₄·OEt₂, *m*-CPBA (4 equiv), CH₂Cl₂, BnOH, ta, 24 h, 25%; *ii.* MsCl, Et₃N, CH₂Cl₂, 0 °C, 1,5 h, 66%; *iii.* Cl₃CCO₂H, CH₂Cl₂, ta, 16 h, después NaOH 2 M, 67%; *iv.* AgOAc, DMF, 65 °C, 24 h, 60%; *v.* K₂CO₃, MeOH, ta, 16 h; *vi.* H₂, Pd(OH)₂/C, MeOH, 72 h, HCl (71%, dos pasos).

⁵⁷ (a) Bagal, S. K.; Davies, S. G.; Lee, A. L.; Roberts, P. M.; Scott, P. M.; Thomsom, J. E. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 136. (b) Bagal, S. K.; Davies, S. G.; Lee, A. L.; Roberts, P. M.; Scott, P. M.; Thomsom, J. E. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 8133.

3.1.2.2. Síntesis de iminoazúcares mediante la adición de compuestos organometálicos sobre α -amino o α -hidroxialdehídos

Kibayashi y col.⁵⁸ describieron la síntesis de la D-DGJ a partir del éster **143**, resultado de la elongación del α -hidroxialdehído **141**, derivado del ácido L-tartárico.⁵⁹ Mediante la reducción del éster de **143** y la oxidación del doble enlace se obtiene una mezcla 2,5:1 del epóxido *anti*-**144** (*a*-**144**) y su diastereoisómero *sin*, con un rendimiento del 81%. A continuación, el epóxido *a*-**144** se transforma, en cuatro etapas, en la azida **145** con inversión de configuración en el C-5. La reducción de la azida da lugar a la amina **146a** que mediante la protección del grupo amino como carbamato, seguida de la mesilación del grupo hidroxilo e hidrogenólisis del carbamato originó el aminomesilato **146f**. El tratamiento de **146f** con trietilamina conduce a la piperidina **147**. Finalmente, la desprotección de los grupos hidroxilo permite acceder a la D-DGJ, con un rendimiento del 3% a partir del ácido L-tartárico.

Esquema 3.37



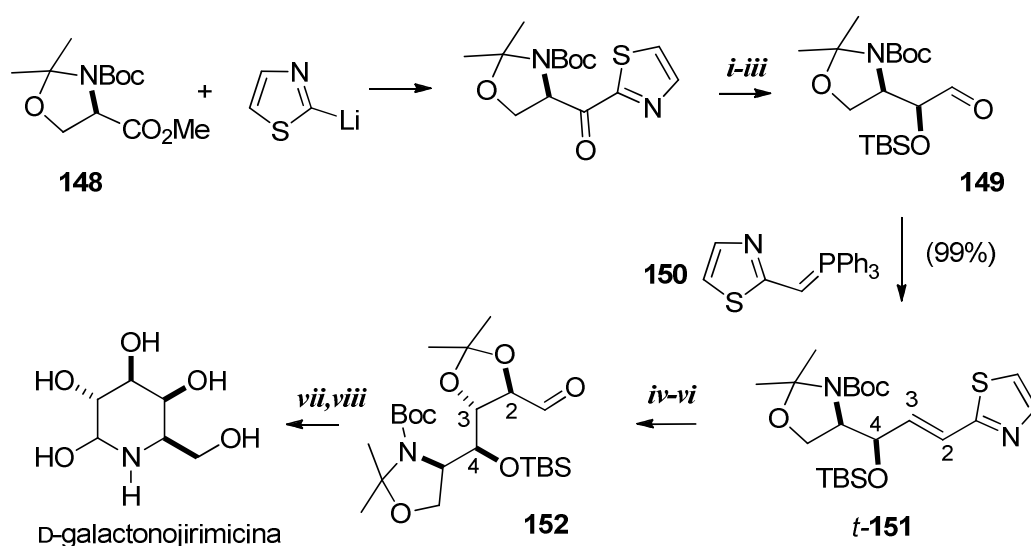
i. Li_2NiBr_4 , THF; *ii.* $(\text{MeO})_2\text{CMe}_2$, $\text{TsOH}\cdot\text{Py}$; *iii.* $n\text{-Bu}_4\text{NF}$, THF; *iv.* NaN_3 , Me_2SO ;
v. H_2 , Pd/C, MeOH; *vi.* CbzCl (ac), Na_2CO_3 , CH_2Cl_2 ; *vii.* MsCl , Et_3N , CH_2Cl_2 ; *viii.* H_2 , Pd/C,
 MeOH; *ix.* Et_3N , MeOH; *x.* HCl , MeOH.

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

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

Dondoni y Perrone ⁶⁰ sintetizaron la D-galactonojirimicina a partir del derivado de D-serina **148** (véase esquema 3.38). La homologación del aminoéster **148** al α -hidroxialdehído **149** se realizó en cuatro etapas, mediante la formación de una aminotiazolilcetona intermedia. La olefinación de **149** con el tiazolilfosforano **150** origina el alqueno *trans* **151** con un 99% de rendimiento y un e.d. del 90%. Posteriormente, la dihidroxilación del doble enlace con tetraóxido de osmio da lugar a los correspondientes dioles 2,3-*sin* con buen rendimiento y selectividad 3,4-*anti* (93:7). La protección del diol mayoritario como acetónido y la conversión del anillo de tiazol en un aldehído origina el intermedio **152**. Por último, la eliminación de todos los grupos protectores proporciona el iminoazúcar de interés con un rendimiento global del 17%.

Esquema 3.38



i. NaBH₄, 81%; *ii.* TBSOTf, 91%; *iii.* (a) MeOTf; (b) NaBH₄; (c) CuCl₂, H₂O; *iv.* (a) OsO₄, *N*-óxido de metilmorfolina, 87%; *v.* MeC-(OMe)=CH₂, PPTS, 85%; *vi.* (a) MeOTf; (b) NaBH₄; (c) HgCl₂, H₂O (tres pasos, 88%); *vii.* SO₂, H₂O, 67%; *viii.* Amberlita A-26, 68%.

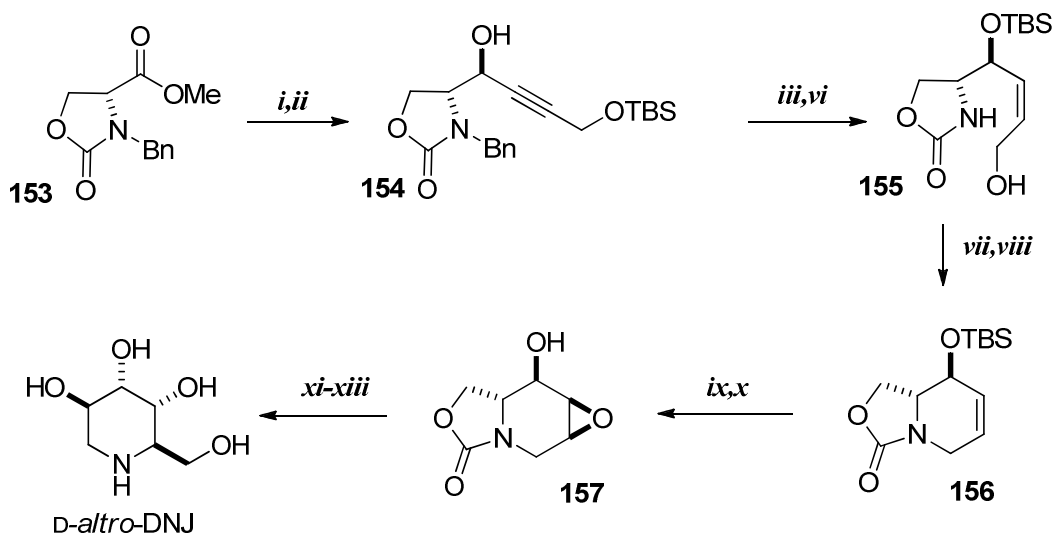
Katsumura y col. ⁶¹ describieron la síntesis de la D-*altro*-DNJ a partir del aminoéster **153** derivado de la D-serina (véase el esquema 3.39). La adición de sililoxipropinil-litio sobre **153** seguida de la reducción estereoselectiva de la cetona intermedia proporcionó, con buen rendimiento, el alcohol **154** con

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

61 Asano, K.; Hakogi, T.; Iwama, S.; Katsumura, S. *Chem. Commun.* **1999**, 41.

configuración *anti*. La hidrogenación de **154** en presencia de catalizador de Lindlar y una adecuada manipulación de los grupos protectores permitieron acceder al alcohol alílico **155**. La construcción del anillo de piperidina se llevó a cabo mediante el tratamiento secuencial de **155** con cloruro de mesilo e hidruro sódico. Tras la desprotección del éter de silicio en **156**, la epoxidación del biciclo originó el epoxialcohol **157** con excelente selectividad *cis*. Finalmente la apertura del epóxido y la hidrólisis final proporcionaron la *D-altro*-DNJ con un rendimiento global del 16%, en doce etapas. Los mismos autores también han descrito la síntesis de la *D-mano*-DNJ y *D-DGJ* a partir del intermedio **156** en cinco pasos y en siete pasos, con rendimientos globales del 22% y del 42%, respectivamente.

Esquema 3.39



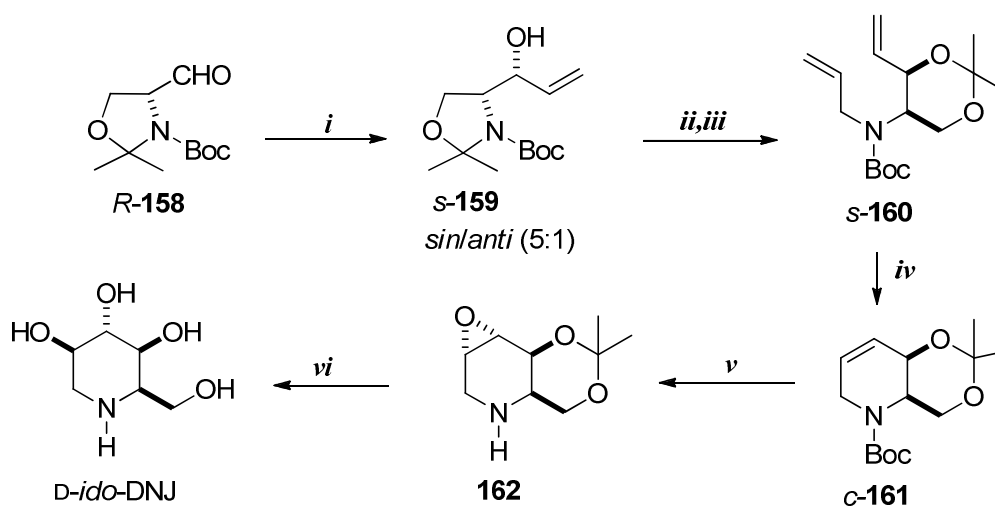
i. TBSOCH₂CCLi, THF, -100 °C, 82%; *ii.* DIBALH, tolueno, 0 °C, 92%; *iii.* Lindlar, H₂, MeOH, 90%; *iv.* Na, NH₃(l), -78° C; *v.* TBSCl, imidazol, DMF, (67%, 2 etapas); *vi.* HF 55% ac, -20 °C, 98%; *vii.* MsCl, Et₃N, DMAP, DMF; *viii.* NaH, DMF, 0 °C, (80%, 2 etapas); *ix.* TBAF, THF, 98%; *x.* *m*-CPBA, CH₂Cl₂, 78%; *xi.* BF₃-OEt₂, acetona, 0 °C, 70%; *xii.* 6 M ac NaOH, dioxano, Δ; *xiii.* HCl (c), MeOH, Δ, (85%, 2 etapas).

Takahata y col.⁶² describieron la síntesis de 1-desoxi-D-idonojirimicina (*D-ido*-DNJ) mediante elongación estereoselectiva del aldehído de Garner, seguida de una reacción de metátesis para alcanzar la ciclación (véase el esquema 3.40). Así,

⁶² Takahata, H.; Banba, Y.; Ouchi, H.; Nemoto, H. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2527.

la adición de bromuro de vinilzinc sobre el aldehído **158** transcurre de manera diastereoselectiva y origina de forma mayoritaria el aminoalcohol *sin*-**159** (*s*-**159**), en una relación 5:1 respecto al isómero *anti*. Tras la recristalización de la mezcla, *s*-**159** se puede aislar con un rendimiento del 69%. El tratamiento ácido del alcohol *s*-**159**, seguido de *N*-alilación proporciona la diolefina *s*-**160** que se transforma en la dioxanilpiperidina *c*-**161** mediante ciclación por metátesis. Finalmente, la epoxidación estereocontrolada de *c*-**161** origina **162**, cuya hidrólisis proporciona el iminoazúcar D-*ido*-DNJ con un rendimiento global del 32%.

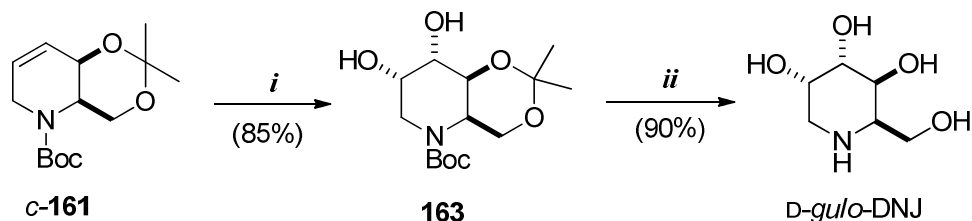
Esquema 3.40



i. Bromuro de vinil zinc, éter, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ a ta (*sin/anti* = 5:1), 91%; *ii.* HCl seco, CHCl_3 , ta, 69%; *iii.* yoduro de alilo, NaH, THF, $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, 76%; *iv.* catalizador de Grubbs, CH_2Cl_2 , ta, 95%; *v.* oxone, CF_3COCH_3 , NaHCO_3 , Na_2EDTA , CH_3CN , $0\text{ }^{\circ}\text{C}$; *vi.* (a) KOH 0,3 M, 1,4-dioxano, H_2O , reflujo; (b) HCl 6 N, MeOH, ta; (c) Amberlita IRA-410 (OH), 87%.

A partir del intermedio *c*-**161**, Takahata y col. también han descrito la síntesis de la D-*gulo*-DNJ en sólo dos pasos y con un rendimiento global del 35% (véase el esquema 3.41). Así, la dihidroxilación de *c*-**161** en las condiciones de Upjohn modificadas proporcionó el diol **163** como un único diastereoisómero, cuya desprotección en el medio ácido condujo a la D-*gulo*-DNJ.

Esquema 3.41



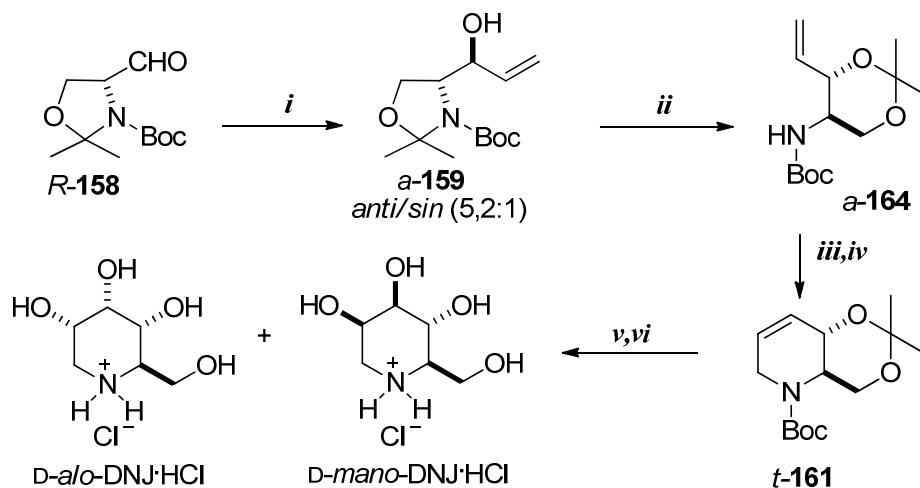
i. $K_2OsO_4 \cdot 2H_2O$, NMO, acetona, H_2O , ta, 85%; *ii.* (a) HCl 6 N, MeOH, ta; (b) Dowex 50W-X8 (forma H^+), (90%, dos etapas).

Más recientemente y siguiendo la misma estrategia sintética, Takahata y col.⁶³ han descrito también la síntesis de la *D-mano*-DNJ y la *D-alo*-DNJ, (véase el esquema 3.42). Así, la adición de bromuro de vinil litio sobre el aldehído *R-158* origina una mezcla del aminoalcohol *anti-159* (*a-159*) en una relación 5,2:1 respecto al isómero *sin*. El tratamiento ácido del alcohol *a-159* proporciona una mezcla separable del acetónido *a-164* con su isómero *sin*. Seguidamente, la *N*-alilación proporciona una diolefina que se transforma en la dioxanilpiperidina *t-161* mediante ciclación por metátesis. Finalmente, la dihidroxilación estereocontrolada de *t-161* seguida de hidrólisis ácida proporciona *D-mano*-DNJ y *D-alo*-DNJ en una relación 1:4,2 con rendimientos globales del 7% y 29%, respectivamente.

En sólo dos etapas a partir del intermedio *t-161*, los mismos autores también han descrito la síntesis de la *D-altro*-DNJ y la *D*-DNJ, tal y como se muestra en el esquema 3.43. El tratamiento de *t-161* con oxone conduce a la formación de una mezcla 1:1 de los epóxidos *trans* (*t-165*) y *cis* (*c-165*). Seguidamente, la hidrólisis ácida de *t-165* proporciona una mezcla 1:1 de *D*-DNJ y *D-altro*-DNJ con unos rendimientos globales del 6% y el 9%, respectivamente. Por el contrario, la misma secuencia sintética aplicada al epóxido *c-165* conduce a la formación selectiva de la *D-altro*-DNJ con un rendimiento global del 11% (véase el esquema 3.43).

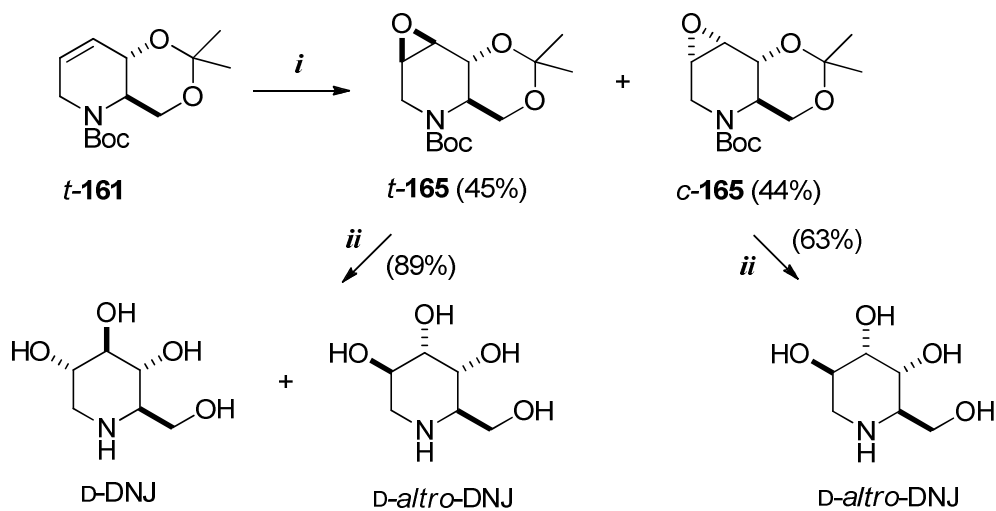
63 Takahata, H.; Banba, Y.; Sasatani, M.; Nemoto, H.; Kato, A.; Adachi, I. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 8199.

Esquema 3.42



i. Bromuro de vinil litio, HMPA, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 2 h, (*anti/sin* = 5,2:1), 91%; *ii.* HCl seco, CHCl_3 , ta, 47%; *iii.* yoduro de alilo, NaH, THF, $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, 95%; *iv.* catalizador de Grubbs, CH_2Cl_2 , ta, 2 h, 97%; *v.* (a) $\text{K}_2\text{OsO}_4\cdot 2\text{H}_2\text{O}$, NMO, acetona, H_2O , ta, 95% o AD-mix- β , $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{NH}_2$, $^t\text{BuOH-H}_2\text{O}$, $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, 24 h; *vi.* HCl 6 N, MeOH, $60\text{ }^{\circ}\text{C}$, 1 h, 95%.

Esquema 3.43



i. Na_2EDTA , CF_3COCH_3 , NaHCO_3 , oxone, CH_3CN , $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, 1 h, *t-165*, 45% y *c-165*, 44%; *ii.* (a) H_2SO_4 , 1,4-dioxano, H_2O , reflujo, 3 h; (b) Dowex 50W-X8, D-DNJ y D-altro-DNJ 1:1, 89% a partir de *t-165*, D-altro-DNJ 63% a partir de *c-165*.

Takahata, Asano y col.⁶⁴ también han descrito la síntesis de seis de los diastereoisómeros de la DNJ de la serie L. Así, la *L-mano*-DNJ, la *L-alo*-DNJ, la *L-altro*-DNJ, la *L-galacto*-DNJ, la *L-gulo*-DNJ y la *L-ido*-DNJ, se han obtenido a partir del aldehído de Garner derivado de la L-serina (*S*-**158**) mediante secuencias de reacciones análogas a las descritas en los esquemas 3.39, 3.40, 3.41 y 3.42.

3.1.2.3. Síntesis de iminoazúcares mediante reacciones de aminohidroxilación

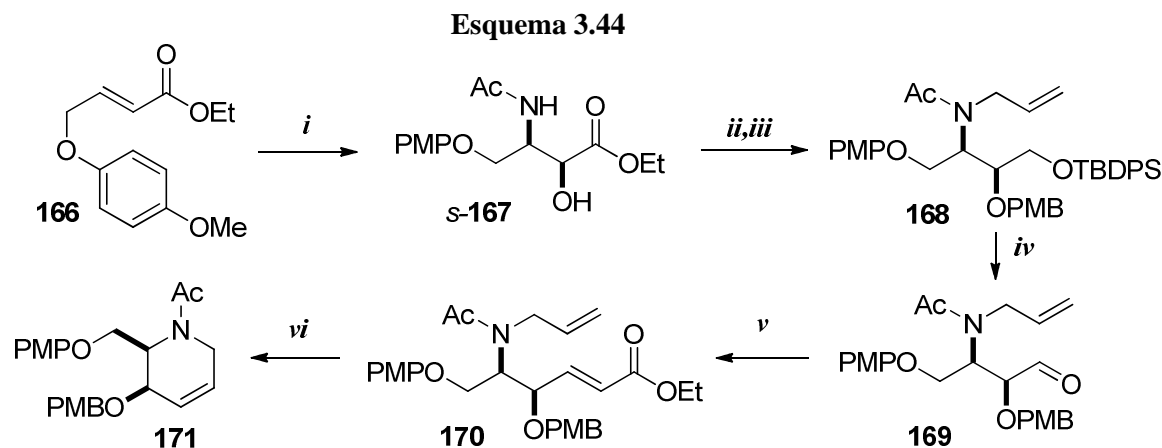
Han y col.⁶⁵ diseñaron una estrategia para la síntesis de piperidinas polihidroxiladas basada en una reacción de aminohidroxilación asimétrica y regioselectiva seguida de metátesis y dihidroxilación diastereoselectiva. Utilizando esta ruta sintética prepararon la *D-gulo*-DNJ y la *D-ido*-DNJ a partir del éster α,β -insaturado **166** (véase el esquema 3.44). La reacción de aminohidroxilación asimétrica de **166** usando dihidroquinidina 1,4-ftalaziniadiil diéter ((DHQD)₂PHAL) como ligando y *N*-bromoacetamida dio el aminoalcohol *s*-**167** con excelente regioselectividad (> 20:1) y enantioselectividad (> 99% e.e.). Tras la protección del hidroxilo secundario como éter *p*-metoxibencílico, la reducción del grupo éster y la protección del consiguiente alcohol primario con *tert*-butildifenilsililo, la reacción del grupo acetamido con bromuro de alilo generó el intermedio **168**. La hidrólisis del éter de silicio y la posterior oxidación del hidroxilo con el reactivo de Dess-Martin condujo al aldehído **169** que, mediante tratamiento con trietilfosfonoacetato, generó el éster α,β -insaturado **170**. La reacción de ciclación por metátesis de **170** transcurrió fácilmente en presencia del catalizador de Grubbs, para dar el intermedio clave **171**.

Finalmente, la reacción de dihidroxilación de **171** con tetraóxido de osmio originó el diol **172** con excelente diastereoselectividad (> 20:1) que se aisló del medio de reacción como acetónido. La eliminación de los grupos protectores permitió acceder al hidrocloreto de la *D-gulo*-DNJ en 11 etapas y con un rendimiento global del 29%. Por otra parte, el tratamiento de **172** con cloruro de tionilo seguida de una oxidación origina el sulfato cíclico **173**. La apertura de **173** mediante tratamiento con benzoato transcurre regioselectivamente con inversión de la configuración en el C-2 para dar, tras la hidrólisis ácida, el intermedio **174**. Finalmente, la eliminación total de los grupos protectores permite obtener la sal

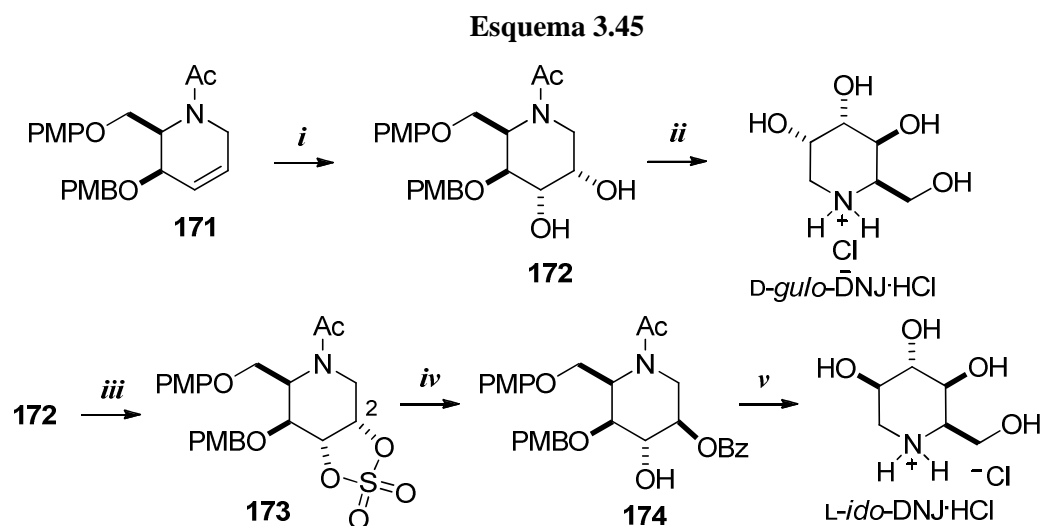
64 Kato, A.; Kato, N.; Kano, E.; Adachi, I.; Ikeda, K.; Yu, L.; Okamoto, T.; Banba, Y.; Ouchi, H.; Takahata, H.; Asano, N. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 2036.

65 Singh, O. V.; Han, H. *Tetrahedron Letters* **2003**, *44*, 2387.

de la *D-ido*-DNJ en 15 etapas y con un rendimiento global del 22% (véase el esquema 3.45).



i. (a) $K_2OsO_4 \cdot 2H_2O$ (5 mol%), $(DHQD)_2PHAL$ (6 mol%), LiOH, *N*-bromoacetamida, $tBuOH-H_2O$ 3:2 4 °C, 8 h, 70%; *ii.* (a) NaH, PMBCl, DMF, 0 °C, 80%; (b) $LiBH_4$, éter, 15 min, 100%; (c) TBDPSCl, TEA, DMAP, CH_2Cl_2 , 25 °C, 4 h, 100%; *iii.* KH, 18-corona-6-éter, bromuro de alilo, THF, 25 °C, 5 h, 95%; *iv.* (a) TBAF, THF, 25 °C, 1 h, 100%; (b) Dess-Martin peryodiano, CH_2Cl_2 , 25 °C, 1 h, 90%; *v.* Trietilfosfonoacetato, LiBr, DBU, THF, 25 °C, 2 h, 94%; *vi.* Catalizador de Grubbs (mol 10%), tolueno, 90 °C, 2 h, 80%.



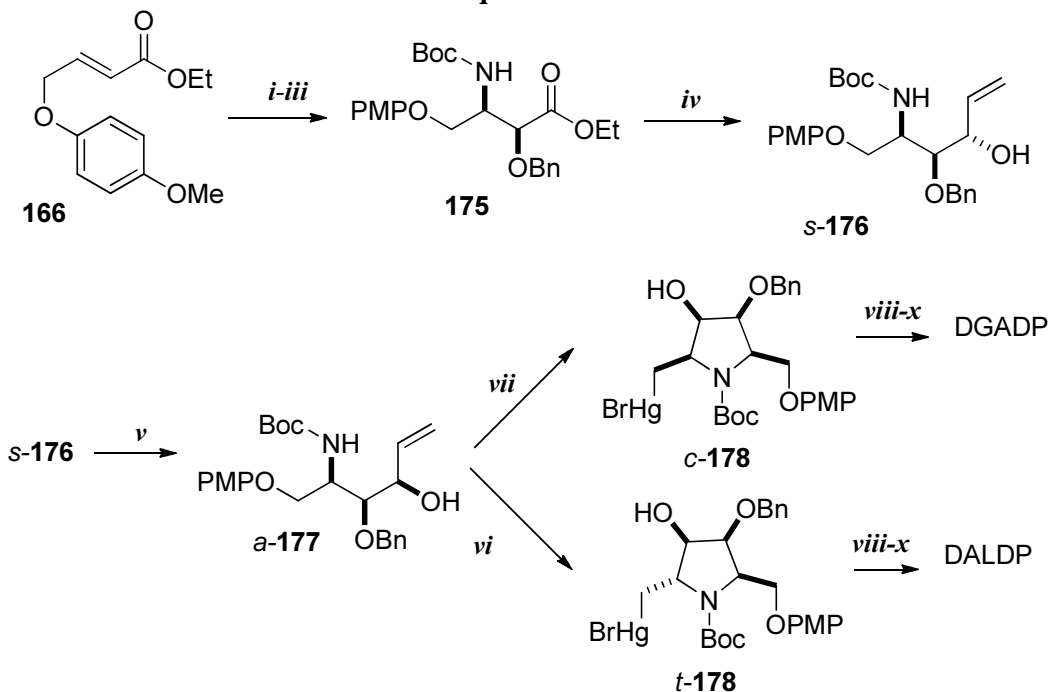
i. OsO_4 , NMO, $tBuOH-H_2O$ 1:1, 12 h, 96%; *ii.* (a) DMP, PPTS, CH_2Cl_2 , 25 °C, 12 h, 94%; (b) CAN, $MeCN-H_2O$ 4:1, 0 °C, 10 min, 92%; (c) HCl, 120 °C, 12 h; *iii.* (a) $SOCl_2$, TEA, CH_2Cl_2 , -15 °C, 30 min, 94%; (b) $RuCl_3$, $NaIO_4$, $MeCN-CH_2Cl_2-H_2O$ 1:1:1, 25 °C, 1 h, (85%, dos etapas); *iv.* (i) NaOBz, DMF, 105 °C, 3 h, (b) $H_2SO_4-CH_2Cl_2$ 1:1 20% ac, 25 °C, 12 h; *v.* (a) CAN, $MeCN-H_2O$ 4:1, 0 °C, 10 min; (c) HCl, 120 °C, 12 h, (90%, dos etapas).

Esta metodología sintética permitió a Han y col. la preparación de otras piperidinas polihidroxiladas a partir del intermedio clave **171**. Así la *D-mano*-DNJ se obtuvo con un rendimiento global del 16% en 15 etapas y la *D-altro*-DNJ se obtuvo con un rendimiento global del 9% en 16 etapas.

Posteriormente, Han y col.⁶⁶ extendieron su metodología de aminohidroxilación asimétrica a la síntesis de 2,5-didesoxi-2,5-iminociclitoles, empleando un proceso de amidomercuriación para alcanzar la ciclación. Tal y como se muestra en el esquema 3.46, usando como producto de partida la olefina **166**, se preparó el δ -alquenilcarbamato *s*-**176**, precursor del 2,5-didesoxi-2,5-iminogalactitol (DGADP) y del 2,5-didesoxi-2,5-imino-D-altritol (DALDP). La reducción del éster **175** a aldehído seguida de reacción con bromuro de vinilmagnesio generó mayoritariamente el δ -alquenilcarbamato *s*-**176** (con diastereoselectividad 4:1). A continuación, la inversión del grupo hidroxilo de *s*-**176** en las condiciones de Mitsunobu dio el δ -alquenilcarbamato *a*-**177**. El resultado estereoquímico de la reacción de amidomercuriación intramolecular mostró una clara dependencia de la naturaleza del contraión de la sal de mercurio(II). Así, la reacción de *a*-**177** en presencia de trifluoroacetato de mercurio generó la 2,5-*cis*-pirrolidina (*c*-**178**) con elevada selectividad (15:1) y rendimiento del 82%, mientras que en presencia de trifluorosulfonato de mercurio se obtuvo la 2,5-*trans*-pirrolidina (*t*-**178**) con una selectividad (6:1) y un rendimiento del 95%. Finalmente, la desmercuriación oxidativa de *c*-**178** y de *t*-**178**, la reducción y la desprotección final proporcionaron los iminoazúcares DGADP y DALDP, respectivamente.

66 Chikkanna, D.; Han, H. *Synlett* **2004**, 2311.

Esquema 3.46



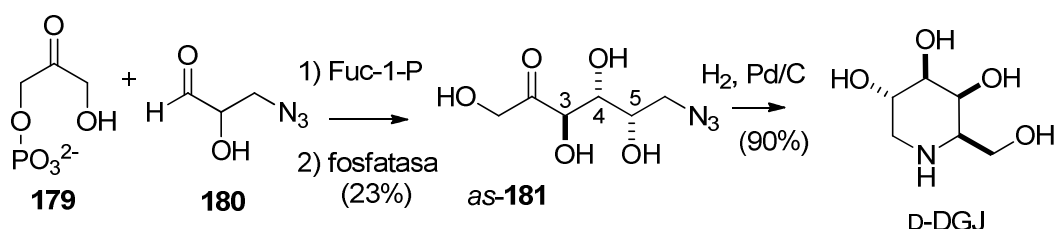
i. K₂SO₄·H₂O (5% mol), (DHQD)₂PHAL (6% mol), LiOH, *N*-bromoacetamida, ^tBuOH-H₂O 2:1, 4 °C, 8 h, 70%; *ii.* NaH, BnCl, DMF, 0 °C, 10 h, 78%; *iii.* (a) (Boc)₂O, DMAP, THF, reflujo, 4 h; (b) H₂NNH₂, MeOH, 4 h, 85%; *iv.* (a) DIBAL, CH₂Cl₂, -78 °C, 3 h, 90%; (b) bromuro de vinilmagnesio, THF, -50 °C, 1 h, después ta 1 h, 60%; *v.* (a) PPh₃, DIAD, ácido *p*-nitrobenzoico, THF; (b) K₂CO₃, MeOH, 55%; *vi.* Hg(CF₃SO₃)₂, K₂CO₃ (2 equiv.), THF, -78 °C, después NaHCO₃, KBr; *vii.* Hg(CF₃CO₂)₂, THF, -78 °C, después NaHCO₃, KBr; *viii.* O₂, TEMPO (10 equiv.), NaBH₄, DMF, 15 min, 75%; *ix.* Zn, AcOH-THF-H₂O 3:1:1 80 °C, 1 h, 85%; *x.* (a) CAN, MeCN-H₂O 4:1, 4 °C, 10 min; (b) HCl 3 N, EtOAc, 30 min; (c) H₂, Pd/C, 24 h, (78%, 3 pasos).

3.1.2.4. Síntesis de iminoazúcares mediante adiciones aldólicas

El esqueleto polihidroxilado de los iminoazúcares puede construirse de manera estereoselectiva aprovechando la capacidad de las aldolasas para condensar la dihidroxiacetonafosfato (DHAP, **179**) con diferentes aldehídos. Wong y col. han demostrado que los α -azido o α -hidroxi- β -azidoaldehídos son buenos sustratos para las aldolasas, dando lugar a γ - o δ -azidocetonas, 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

180 se trata con DHAP (**179**), el aldehído de configuración *R* reacciona más rápidamente que el de configuración *S* en la condensación catalizada por la fructosa-1,6-difosfato aldolasa (FDP), mientras que el isómero *S* reacciona más rápido con la fuculosa-1-fosfato aldolasa (Fuc-1-P, véase el esquema 3.47). En este último caso, tras la desfosforilación se obtuvo exclusivamente el aducto de configuración relativa 3,4-*anti*-4,5-*sin* (*as*-**181**) que mediante aminación reductora origina la D-DGJ sin necesidad de emplear grupos protectores. Empleando otras aldolasas y/o sustratos los mismos autores han alcanzado también la síntesis de L-DNJ, L-*mano*-DNJ y D-*talo*-DNJ.⁶⁷

Esquema 3.47



De manera independiente, Lees y Whitesides⁶⁸ sintetizaron la D-DGJ y la D-*talo*-DNJ mediante una condensación de 3-azido-2-hidroxiopropanal y dihidroxiacetona fosfato, catalizada por fuculosa-1-fosfato aldolasa. La D-DGJ se obtuvo con un 47% de rendimiento a partir del isómero *S* y la D-*talo*-DNJ, con un 62%, desde el isómero *R*.

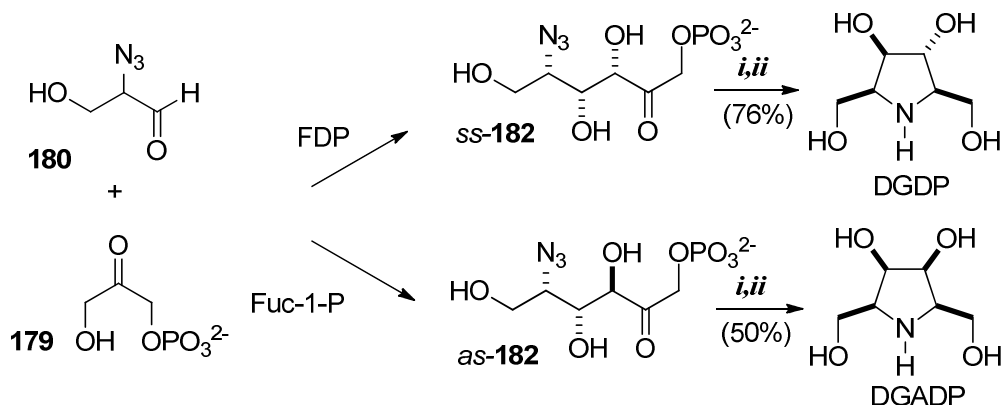
Wong y col.⁶⁹ han comprobado que cuando se parte de la mezcla racémica del 2-azido-3-hidroxiopropanal (**180**), la reacción aldólica con DHAP (**179**) catalizada por fructosa-1,6-difosfato aldolasa (FDP) proporciona exclusivamente el aldol de configuración relativa 3,4-*sin*-4,5-*sin* (*ss*-**182**), mientras que la misma reacción catalizada por fuculosa-1-fosfato aldolasa (Fuc-1-P) conduce al aldol con configuración relativa 3,4-*anti*-4,5-*sin* (*as*-**182**), (véase el esquema 3.48). Los aldoles *ss*-**182** y *as*-**182** se transformaron en DGDP y DGADP, respectivamente, mediante una desfosforilación seguida de hidrogenólisis y con rendimientos globales de 50% y 76%.

⁶⁷ Liu, K. K.-C.; Kajimoto, T.; Chen, L.; Zhong, Z.; Ichikawa, Y.; Wong, C. H. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6280.

⁶⁸ Lees, W. J.; Whitesides, G. M. *Bioorg. Chem.* **1992**, *20*, 173.

⁶⁹ Wang, Y.; Takaoka, Y.; Wong, C.-H. *Angew. Chem. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 1242.

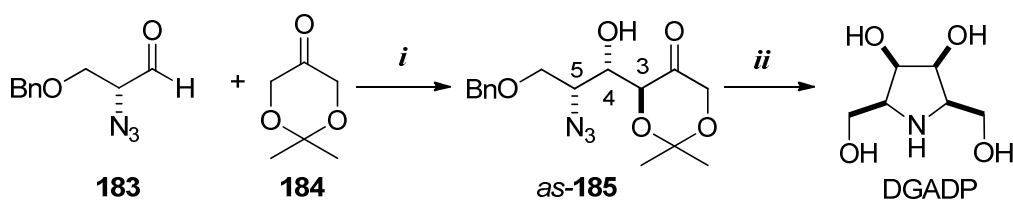
Esquema 3.48



i. fosfatasa ácida; *ii.* Pd/C, H₂, 3 atm, 12 h.

Una interesante modificación de las reacciones aldólicas con catálisis mediante prolina ha sido desarrollada por Fernández-Mayoralas y col.,⁷⁰ en donde el catalizador se inmoviliza sobre silicato poroso. Así, en presencia de la prolina inmovilizada, la adición aldólica entre el azido aldehído **183** y la dioxanona **184** condujo a la formación selectiva del aldol de configuración relativa 3,4-*anti*-4,5-*sin* (*as*-**185**). Posteriormente, una hidrogenación catalítica de *as*-**185** permite la formación de DGADP en sólo dos pasos y con un rendimiento global del 39%.

Esquema 3.49

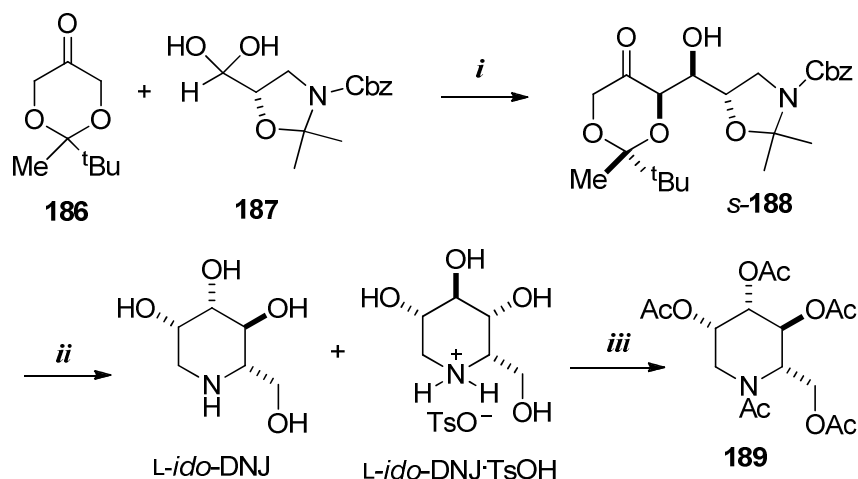


i. (*S*)-Prolina sobre silicato mesoporoso, 24–72 h, 52%, 3:1 (4*R*,3*S*)/(4*S*,3*S*);
ii. H₂, Pd/C.

70 Doyagüez, E. G.; Calderón, F.; Sánchez, F.; Fernández-Mayoralas, A. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9353.

Recientemente, Majewski y col.⁷¹ prepararon la *L-ido*-DNJ, en tres etapas y con un rendimiento global del 34%, empleando como etapa clave la adición aldólica entre la dioxanona **186** y el hidrato de isoserinal **187** catalizada por la *S*-prolina. La reacción condujo a una mezcla de diastereoisómeros, en una relación 20:1, en la que el isómero mayoritario *s*-**188** presentaba una configuración *sin*. A continuación, la hidrólisis del anillo de oxazolidina y la posterior hidrogenólisis originaron una mezcla de *L-ido*-DNJ y su tosilato, que se transformó en el pentaacetato **189** para su caracterización.

Esquema 3.50



i. (*S*)-prolina, LiCl, DMSO, 5 °C, 48 h, 69%; *ii.* (a) TsOH (cat.), MeOH, 15 min; (b) H₂, Pd/C, MeOH; (c) HCl; *iii.* Ac₂O, Py, DMAP (cat), 49%.

Majewski también extendió esta metodología a la preparación del enantiómero de la *D-mano*-DNJ, que sintetizó con un rendimiento global del 24% mediante una secuencia análoga a la descrita pero utilizando *R*-prolina como catalizador.

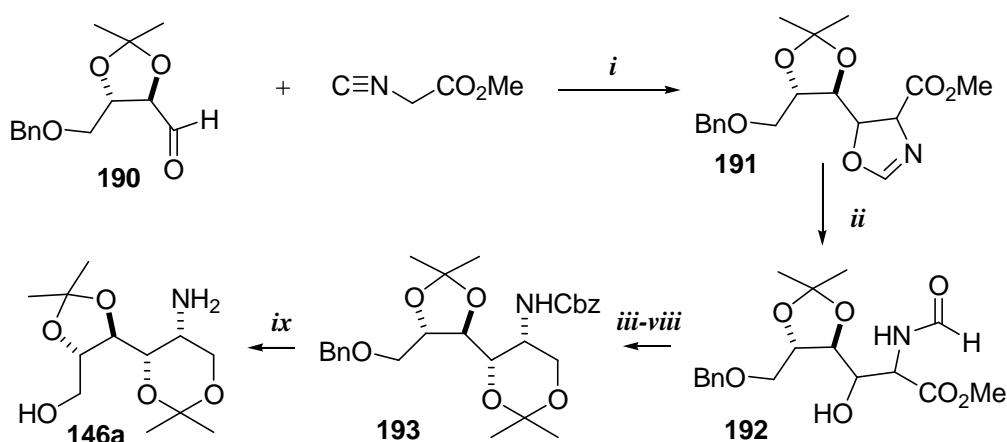
Kirihata y col.⁷² utilizaron la adición aldólica del isocianoacetato de metilo sobre el derivado de la *L*-treosa **190** para la preparación del intermedio sintético **146a**, que había sido previamente utilizado por Kibayashi en la síntesis de la 1-desoxi-*D*-galactonojirimicina (véase la página 50). El tratamiento ácido de la

⁷¹ Majewski, M.; Palyan, N. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4390.

⁷² Kirihata, M.; Nakao, Y.; Mori, M.; Ichimoto, I. *Heterocycles* **1995**, *41*, 2271.

mezcla de las oxazolinas **191** resultado de la adición aldólica condujo a dos diastereoisómeros del *N*-formilaminoéster **192** en relación 5,5:1 (véase el esquema 3.51). 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 **193**. Tras la separación cromatográfica de **193**, una hidrogenación catalítica proporcionó el compuesto **146a**.

Esquema 3.51



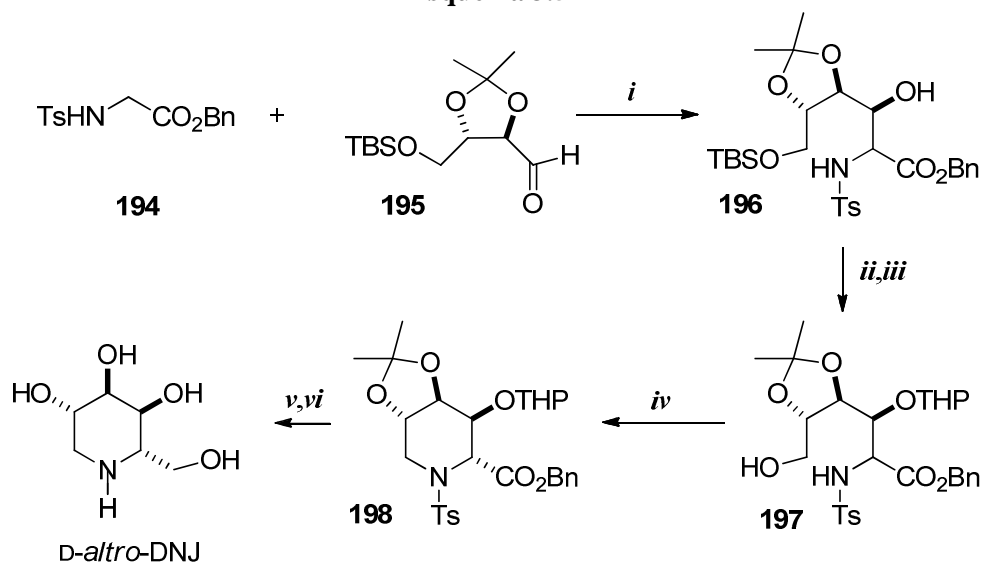
i. NaCN, MeOH, 81%; *ii.* 10% AcOH, 20 °C, 3 h, 93%; *iii.* NaOH 1 N, 20 °C, 3 h, 88%; *iv.* H_2NNH_2 , MeOH 90%, reflujo, 4 h, 85%; *v.* CbzCl, NaHCO_3 , 0 °C, 12 h, 74%; *vi.* CH_2N_2 , éter, 91%; *vii.* LAH, éter, 58%; *viii.* DMP, PPTS, acetona, gel de sílice, 76%; *ix.* 10% Pd/C, EtOH, 50 °C, 50 atm, 97%.

Kazmaier y Grandel⁷³ describieron una síntesis de piperidinas polihidroxiladas y ácidos trihidroxi-pipecólicos mediante reacción aldólica de un enolato de glicina y aldehídos quirales. La reacción aldólica entre el éster de glicina tosilado **194** y el aldehído quiral **195** (véase el esquema 3.52), en presencia de 2,5 equivalentes de cloruro de estaño(II), originó una mezcla 1:1 de los aldoles **196**. La baja selectividad se considera consecuencia de la epimerización en la posición α del aldol en las condiciones de reacción. Tras la protección del grupo hidroxilo en β y la desprotección del éter de silicio se obtuvo una mezcla de los aminoésteres **197**. La posterior ciclación de **197** en las condiciones de Mitsunobu, produjo, de manera inesperada, un único diastereoisómero **198** en buen rendimiento. La labilidad configuracional de los aminoésteres **196** y **197** puede

⁷³ (a) Kazmaier, U.; Grandel, R. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1833. (b) Kazmaier, U.; Grandel, R. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 8009.

deberse a la utilización del grupo tosilo, fuertemente atractor de electrones, para la protección del grupo amino. Finalmente, la reducción del éster y la eliminación de los grupos protectores permitieron acceder a la *D-altro*-DNJ, con un rendimiento global del 21%.

Esquema 3.52



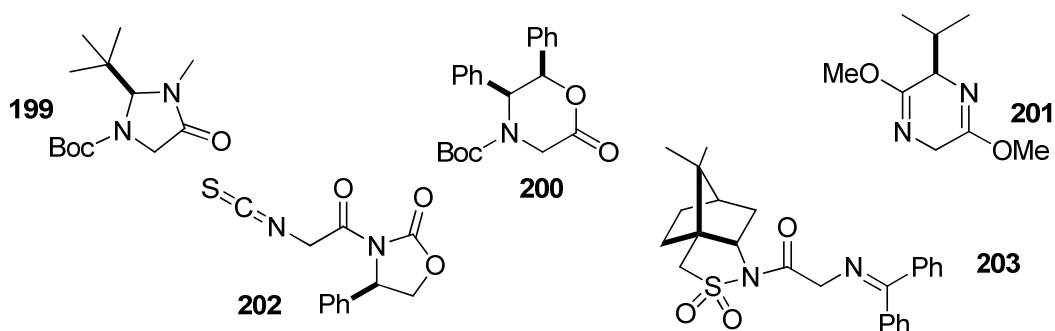
i. LDA, SnCl₂, THF, -78 °C; *ii.* DHP, CSA cat, CH₂Cl₂; *iii.* TBAF, THF; *iv.* PPh₃, DEAD, THF; *v.* Red-Al, THF; *vi.* Dowex 50W-X8, Δ.

Otras síntesis de iminoazúcares, basadas en la transformación de los productos obtenidos en reacciones aldólicas de éteres de bislactima y α,β-dialcoxialdehídos, se recogen a continuación, en un apartado diferente, dada la relevancia de los éteres de bislactima en el presente trabajo.

3.2. SÍNTESIS DE AMINOÁCIDOS MEDIANTE REACCIONES ALDÓLICAS DE LA GLICINA

En la actualidad se dispone de una gran variedad de estrategias para la síntesis de aminoácidos ópticamente puros.⁷⁴ Tras una etapa inicial, ya lejana, en donde la síntesis de compuestos enantioméricamente puros dependía de la resolución de racematos o de la transformación estereoselectiva de sustratos quirales, el desarrollo de metodologías de síntesis diastereoselectivas, basadas en el empleo de auxiliares quirales dio lugar a un gran progreso en el establecimiento de nuevos métodos para la síntesis de aminoácidos de ambas series enantioméricas. Entre las múltiples metodologías desarrolladas para la síntesis de aminoácidos enantioméricamente puros destacan por su potencia y versatilidad las que se fundamentan en la formación estereocontrolada de nuevos enlaces carbono-carbono, a partir de la unidad estructural básica de glicina. Gracias al trabajo realizado en las décadas de los años 70 y 80 en la utilización de glicinatos modificados con auxiliares quirales, se han alcanzado niveles de eficacia extraordinarios en la síntesis diastereoselectiva de aminoácidos. Entre los equivalentes sintéticos quirales y no racémicos de glicina de mayor generalidad y utilización se encuentran las imidazolidinonas **199** de Seebach,^{75a} las oxazinonas **200** de Williams,^{75b} las bislactimas **201** de Schöllkopf,^{75c} las aciloxazolidinonas **202** de Evans,^{75d} así como las sultamas de Oppolzer **203**.^{75e}

Esquema 3.53



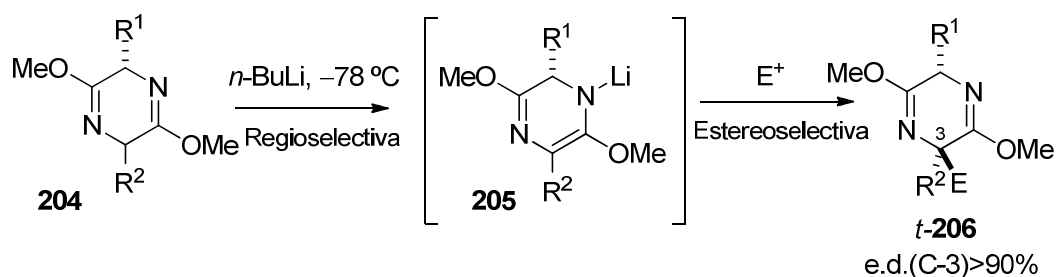
74 Williams, R. M. *Synthesis of Optically Active α -Amino Acids*, Pergamon, Oxford, 1989.

75 (a) Seebach, D.; Sting, A. R.; Hoffman, M. *Angew. Chem. Int. Engl. Ed.* **1996**, 35, 2708. (b) Zhai, D.; Zhai, W.; Williams, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 2501. (c) Schöllkopf, U.; Kuhnle, W.; Egert, E.; Dyrbusch, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, 26, 480 y referencias allí citadas. (d) Evans, D. A.; Weber, A. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 7151. (e) Oppolzer, W.; Moretti, R.; Zhon, C. *Helv. Chim. Acta* **1994**, 77, 2363.

3.2.1. Reacciones aldólicas con éteres de bislactima de Schöllkopf

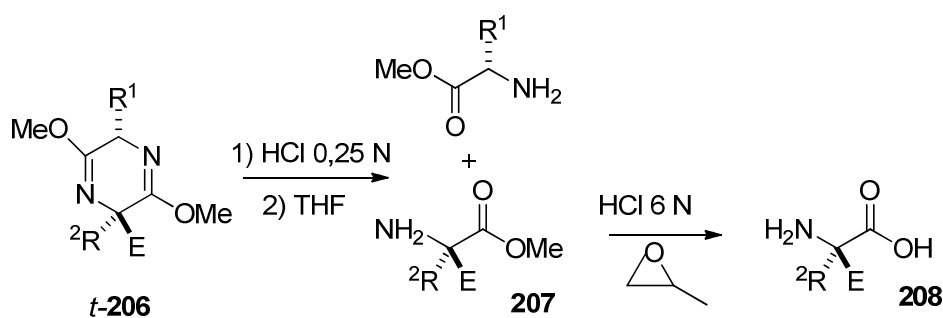
Schöllkopf y col. han desarrollado una metodología muy versátil para la preparación de α -aminoácidos que se fundamenta en la metalación y subsiguiente alquilación de éteres de bislactima. Mediante tratamiento con *n*-butil-litio a baja temperatura, los éteres de bislactima **204** experimentan una desprotonación altamente regioselectiva en la posición α al nitrógeno menos impedida estéricamente, y originan intermedios azaenolato del tipo **205**. A continuación, la reacción con la mayoría de los agentes alquilantes transcurre de manera estereoselectiva, mediante el ataque del electrófilo por la cara menos impedida del azaenolato, en *trans* al grupo R^1 , para originar los derivados **206** con e.d. superiores al 90%.

Esquema 3.54



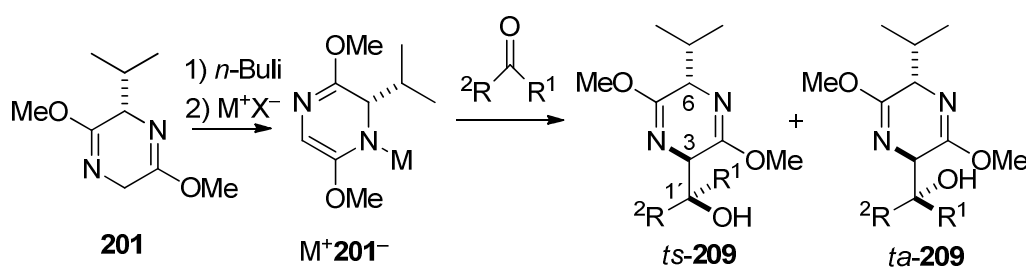
Tras la hidrólisis del éter de bislactima t -**206** con ácido clorhídrico diluido se obtiene el correspondiente aminoéster **207**, y se recupera el auxiliar quiral, que puede reutilizarse tras destilación o separación cromatográfica. Cuando el fragmento procedente del electrófilo lo permite, la hidrólisis de los α -aminoésteres **207** en medio ácido fuerte origina los α -aminoácidos **208**.

Esquema 3.55



Entre los numerosos éteres de bislactima que han sido estudiados, el derivado de valina y glicina **201** es el que ha mostrado una mayor utilidad en síntesis asimétrica. Por ello, en la actualidad, ambos enantiómeros del éter de bislactima **201** están disponibles comercialmente, con un precio inferior al de los restantes equivalentes quirales de glicina. Los azaenolatos derivados de **201** experimentan procesos de alquilación, adición conjugada y adición aldólica de manera altamente regio y estereoselectiva. En concreto, la adición de los azaenolatos derivados de **201** sobre aldehídos y cetonas proquirales origina los correspondientes aldoles **209** con buenos rendimientos (véase el esquema 3.56).⁷⁶ Cuando se emplean los azaenolatos de litio $\text{Li}^+\text{201}^-$ se obtienen de manera exclusiva los aductos **209** de configuración 3,6-*trans*, como mezclas de los diastereoisómeros 3,1'-*sin* y 3,1'-*anti* (*ts-209* y *ta-209*, respectivamente). Por el contrario, cuando se utilizan los azaenolatos de titanio $\text{Ti}(\text{NMe}_2)_3^+\text{201}^-$, la inducción asimétrica es muy alta en los dos centros quirales de nueva creación, y el aducto *ts-209* se obtiene con un e.d. superior al 96%.

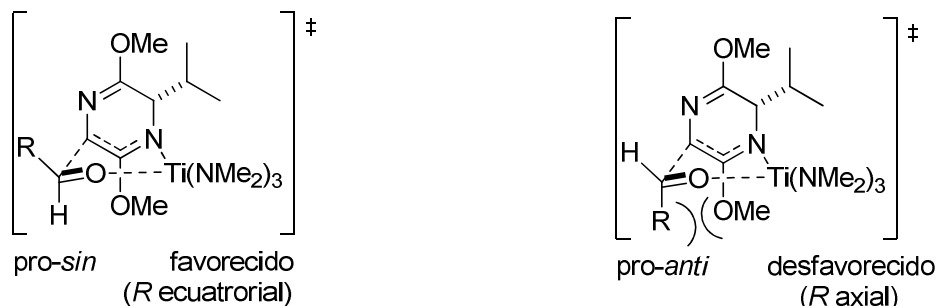
Esquema 3.56



Para explicar la formación diastereoselectiva de los aductos de configuración 3,1'-*sin*, Schöllkopf propuso un modelo similar al considerado por Zimmerman-Traxler para interpretar el resultado de otras adiciones aldólicas. Se asume, por tanto, la formación selectiva de un estado de transición cíclico de seis miembros en conformación silla, en donde la disposición ecuatorial del sustituyente R procedente del aldehído se encuentra favorecida, al minimizar las repulsiones con los ligandos del metal y con el sustituyente alcoxi del anillo de pirazina.

⁷⁶ (a) Schöllkopf, U.; Nozulak, J.; Groth, U. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1409. (b) Schöllkopf, U.; Groth, U. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1981**, *20*, 977.

Figura 3.1



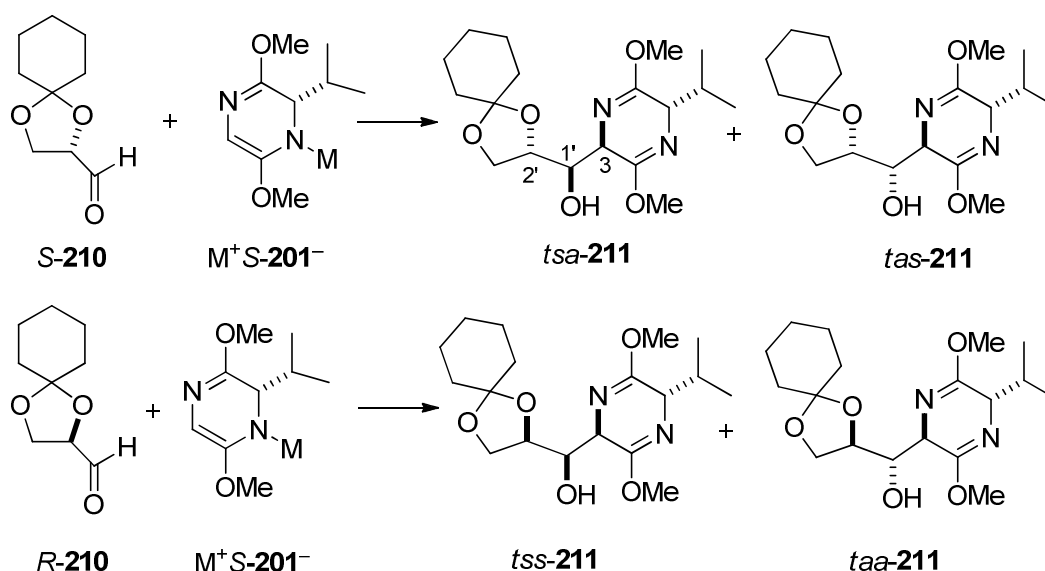
Schöllkopf y col. también estudiaron las reacciones de adición del éter de bislactima **201** derivado de la L-valina sobre aldehídos quirales.⁷⁷ Aunque la configuración relativa de los aldoles no fue confirmada experimentalmente, Schöllkopf propuso un curso estereoquímico similar al obtenido en otras adiciones aldólicas, que puede racionalizarse mediante la combinación de los modelos de Zimmerman-Traxler y Felkin-Anh. En las reacciones de los azaenolatos $\text{M}^+\text{S-201}^-$ con los α -alcoxi-aldehídos *S-210* y *R-210* se obtuvo una buena selectividad 3,6-*trans* en todos los casos, aunque la inducción asimétrica en el C-1' del aducto se mostró dependiente de la naturaleza del metal y de la configuración relativa de los componentes de la reacción (véase el esquema 3.57).

Así, en la reacción del azaenolato de litio ($\text{Li}^+\text{S-201}^-$) con el aldehído *S-210* se obtuvo una mezcla de dos aductos 3,6-*trans* en proporción 7:1, mientras que la reacción con el aldehído *R-210* condujo a una mezcla 1:1 de los correspondientes aductos 3,6-*trans*. Por tanto, la reacción de los éteres de bislactima con α -alcoxi-aldehídos transcurre con buena selectividad en el C-1' cuando el azaenolato y el aldehído forman una “pareja complementaria” (“*matched pair*”) de configuración relativa *like* (*S/S*). Así, en la reacción de $\text{Li}^+\text{S-201}^-$ y *S-210*, la tendencia del azaenolato a formar los aductos 3,1'-*sin* actúa sinérgicamente con la tendencia 1',2'-*anti* del α -alcoxi-aldehído, y el aducto 3,6-*trans*-3,1'-*sin*-1',2'-*anti* (*tsa-211*) se obtiene con buena selectividad sobre el 3,6-*trans*-3,1'-*anti*-1',2'-*sin* (*tas-211*). Por el contrario, en la reacción de $\text{Li}^+\text{S-201}^-$ y *R-210*, que mantienen una configuración relativa *unlike* (*S/R*), las tendencias diastereofaciales de los componentes se contrarrestan (“*mismatched pair*”) y la reacción transcurre con

⁷⁷ Grauert, M.; Schöllkopf, U. *Liebigs Ann. Chem.* **1985**, 1817.

baja selectividad para dar la mezcla de los aductos 3,6-*trans*-3,1'-*anti*-1',2'-*anti* (*taa-211*) y 3,6-*trans*-3,1'-*sin*-1',2'-*sin* (*tss-211*).

Esquema 3.57



De manera diferente, el azaenolato de titanio(IV) $[Ti(NMe_2)_3]^+S-201^-$, obtenido por reacción del azaenolato Li^+S-201^- con cloruro de trisdiethylamidotitanio(IV), reaccionó de manera altamente selectiva con los aldehídos **S-210** y **R-210** para dar de manera exclusiva los aductos *tsa-211* y *tss-211*, con relaciones diastereoméricas respecto a *tas-211* y *taa-211* superiores a 64:1 y 32:1, respectivamente. Por tanto, con el empleo de los azaenolatos de titanio(IV) la selectividad de la adición pasa a estar completamente determinada por la tendencia 3,1'-*sin* del azaenolato, que se refuerza con el aldehído complementario, de configuración *like*, y se impone sobre la del aldehído no complementario, de configuración *unlike*.

Kobayashi y col.⁷⁸ 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,⁷⁹

⁷⁸ Kobayashi, S.; Furuta, T.; Hayashi, T.; Nishijima, M.; Hanada, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 908.

⁷⁹ Zweerink, M. M.; Edison, A. M.; Well, G. B.; Pinto, W.; Lester, R. L. *J. Biol. Chem.* **1992**, *267*, 25032.

utilizando las reacciones aldólicas del α -alcoxialdehído **212** con enolatos derivados de glicina. Resulta de interés mencionar la baja estereoselectividad alcanzada inicialmente en la reacción del α -alcoxialdehído **212** con un glicinato aquiral **213**, que produjo mezclas de los cuatro posibles diastereoisómeros (véase el esquema 3.58 y la tabla 3.1).

Esquema 3.58

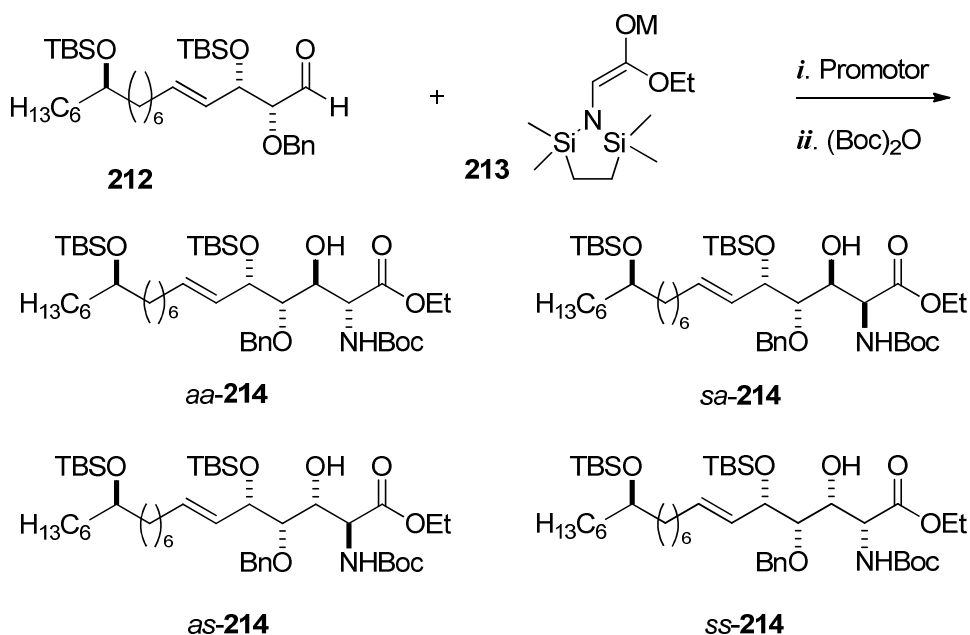


Tabla 3.1

Promotor	Aditivo	M	Rto. (%)	214 <i>aa/sa/as/ss</i>
LDA	ZnCl ₂	ZnCl	93	35/8/56/1
LDA	–	Li	88	61/15/19/5
BF ₃ ·OEt ₂	–	SiMe ₃	70	10/11/27/52

La baja estereoselectividad encontrada en este proceso y en otros similares descritos por Kazmaier (véase el esquema 3.52) pone de manifiesto la necesidad de emplear equivalentes quirales de glicina para alcanzar la síntesis de aminopoliol mediante estrategias aldólicas. En concreto, para la síntesis de las esfingofunginas, Kobayashi y col. recurrieron finalmente a los azaenolatos derivados de los éteres de bislactima *R-215* y *S-215*. Así, el azaenolato de litio (Li⁺*R-215*[–]) reaccionó con el aldehído de configuración complementaria *R-212*

para originar el aducto de configuración relativa *tsa-216* de forma mayoritaria. En este caso, la tendencia del azaenolato a formar aductos *sin* se suma a la tendencia diastereofacial *anti* del dialcoxialdehído, y el aducto *tsa-216* se obtuvo con un e.d. del 76% respecto al diastereoisómero *tas-216*. El azaenolato de estaño(II) ($\text{SnCl}^+\text{R-215}^-$), obtenido por reacción del azaenolato de litio con cloruro de estaño(II), reaccionó con el aldehído *R-212* para originar cuantitativamente el aducto *tsa-216*, con una completa diastereoselectividad 6,3-*trans*-3,1'-*sin*-1',2'-*anti*. Por el contrario, las reacciones de los azaenolatos de cinc, obtenidos por transmetalación del mismo azaenolato de litio, transcurren con baja selectividad y originan el aducto de configuración 6,3-*trans*-3,1'-*anti*-1',2'-*sin* (*tas-216*), de forma mayoritaria (véase la tabla 3.2).

Esquema 3.59

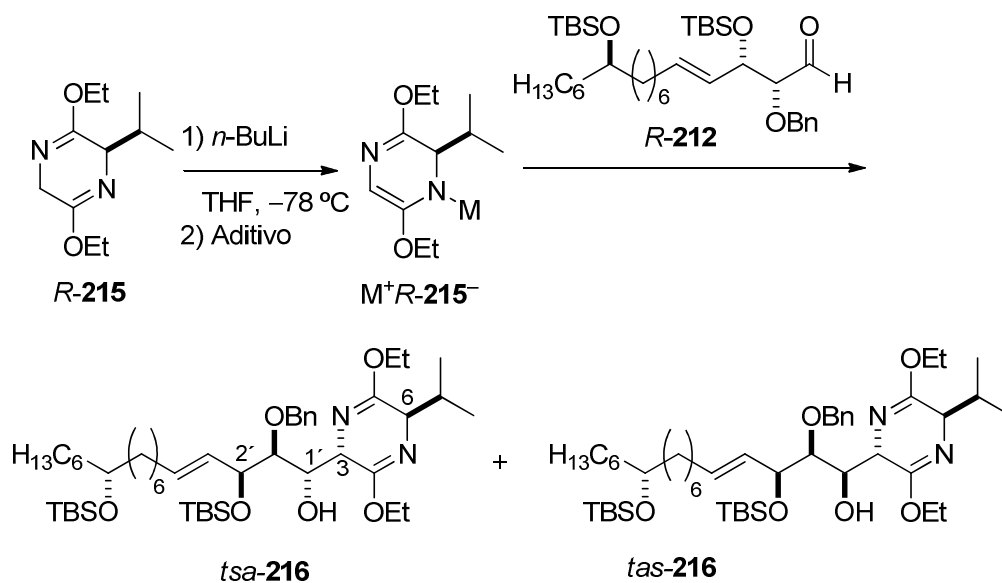
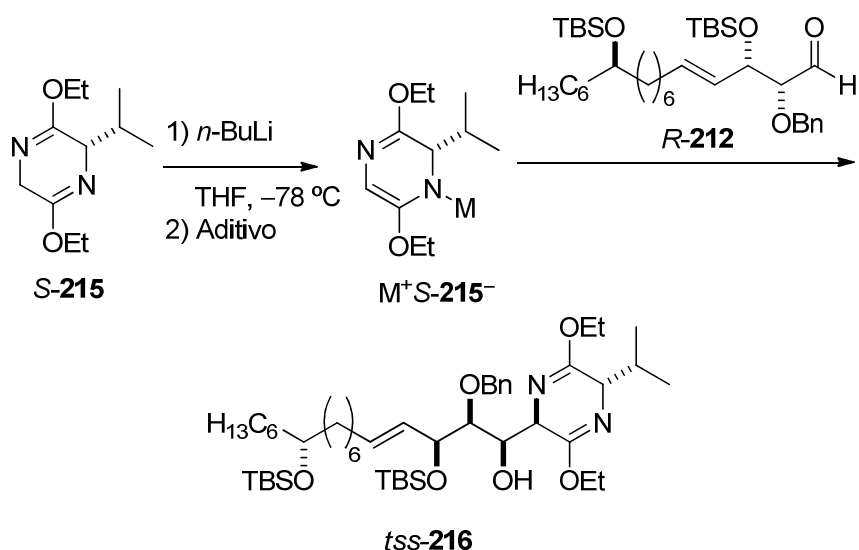


Tabla 3.2

Nu	Aditivo (equiv)	Rto. (%)	216
			<i>tsa/tas</i>
R-215	–	81	88/12
R-215	SnCl ₂ (2,0)	>99	100/0
R-215	ZnCl ₂ (1,0)	97	35/65
R-215	ZnCl ₂ (2,0)	83	48/52

Por otra parte, la pareja “desajustada” o “no complementaria” (“*mismatched pair*”) constituida por el azaenolato de estaño(II) $\text{SnCl}^+\text{S-215}^-$ y el aldehído *R-212* originó el aldol de configuración 6,3-*trans*-3,1'-*sin*-1',2'-*sin* (*tss-216*) con una excelente estereoselectividad. La formación del aducto *tss-216* de manera exclusiva indica que el curso estereoquímico de esta adición se encuentra bajo control del azaenolato, de manera que la selectividad 3,1'-*sin* del mismo fuerza también una adición 1',2'-*sin* sobre el aldehído.

Esquema 3.60



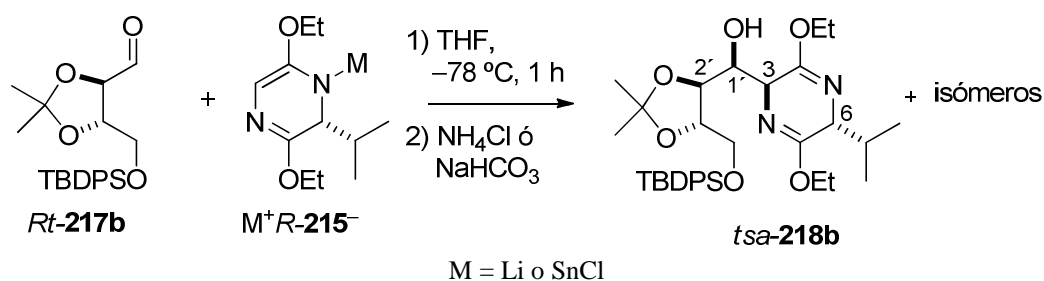
Más recientemente, el grupo de La Rosa ha descrito la síntesis de β -hidroxi- α -aminoácidos mediante la utilización de reacciones aldólicas de azaenolatos derivados de éteres de bislactima con diversos aldehídos heterocíclicos no aromáticos.⁸⁰

Miembros de este grupo de investigación han descrito la síntesis de iminoazúcares derivados de D-galactosa, D-alosa, D-gulosa y D-talosa mediante la utilización de las reacciones aldólicas entre éteres de bislactima de Schöllkopf y

80 (a) Cremonesi, G.; Dalla Croce, P.; Fontana, F.; Fornic, A.; La Rosa, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 1667. (b) Cremonesi, G.; Dalla Croce, P.; Forni, A.; Gallanti, M.; Gandolfi, R.; La Rosa, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 1940. (c) Cremonesi, G.; Croce, P.; Forni, A.; Gallanti, M.; La Rosa, C. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 2925.

derivados de L-treosa y L- y D-eritrosa.⁸¹ En concreto, la síntesis de la D-DGJ se llevó a cabo mediante la adición aldólica del azaenolato M^+R-215^- sobre el aldehído *Rt-217b*, derivado de L-treosa. Así, en la reacción de los azaenolatos de litio y estaño(II) (Li^+R-215^- y $SnCl^+R-215^-$, respectivamente) con el aldehído *Rt-217b*, las tendencias diastereofaciales de ambos reactivos se complementan y el aldol de configuración 3,6-*trans*-3,1'-*sin*-1',2'-*anti* (*tsa-218b*) se obtuvo de manera mayoritaria. Con la utilización de estaño(II) en lugar de litio como contraión, el e.d. de *tsa-218b* aumentó desde el 20 al 90%.

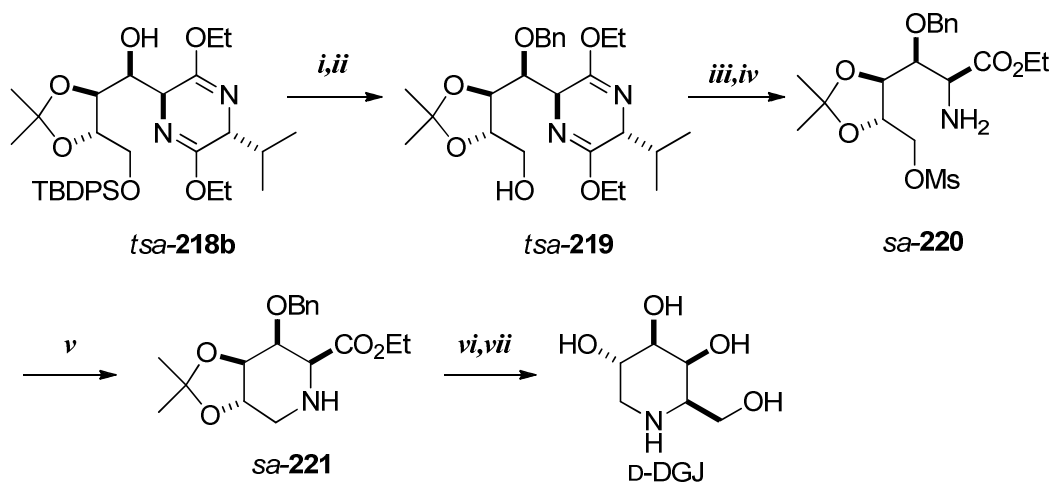
Esquema 3.61



El aminoaldol *tsa-218b* se transformó en la D-DGJ mediante una secuencia de 7 etapas, en las que se alcanzó un rendimiento global del 33% (véase el esquema 3.62). Así, tras la bencilación del hidroxilo secundario y la desprotección selectiva del éter de silicio se obtuvo el alcohol *tsa-219* con excelente rendimiento. El posterior tratamiento del alcohol *tsa-219* con cloruro de mesilo y trietilamina permitió obtener el correspondiente derivado mesilado de forma cuantitativa. A continuación, la hidrólisis selectiva del anillo de pirazina (en presencia del isopropilidénacetal) y la separación del auxiliar quiral mediante cromatografía, permitieron la obtención del aminoéster *sa-220*. El calentamiento del aminoéster en dimetilsulfóxido a 70 °C condujo en buen rendimiento a la piperidina *sa-221*. Finalmente, la reducción del éster carboxílico y la desprotección simultánea de los grupos benciloxi e isopropilidénacetal mediante una hidrogenación catalítica en medio ácido permitieron el aislamiento de la D-DGJ.

81 (a) Ruiz, M.; Ojea, V.; Ruanova, T. M.; Quintela, J. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 795. (b) Ruiz, M.; Ruanova, T. M.; Ojea, V.; Quintela, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2021. (c) Ruiz, M.; Ojea, V.; Quintela, J. M. *Synlett* **1999**, 204.

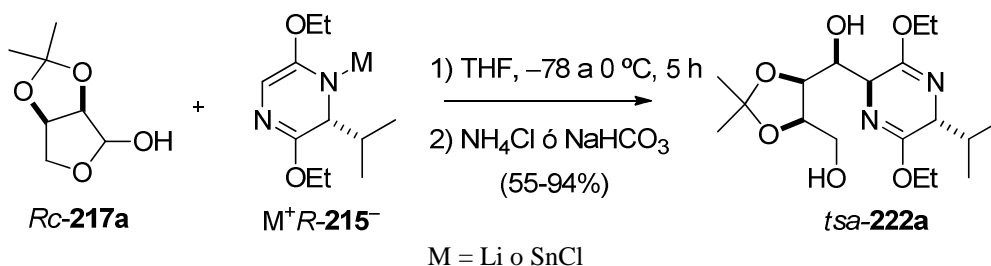
Esquema 3.62



i. NaH, BnBr, Bu₄NI, THF, ta, 75%; *ii.* Bu₄NF, THF, ta, 95%; *iii.* MsCl, Et₃N, DMAP, CH₂Cl₂, ta, >99%; *iv.* HCl 0,25 M, EtOH, ta, 65%; *v.* DMSO, Et₃N, 70 °C, 85%; *vi.* Et₃BHLi, THF, ta, 2 h, 84%; *vii.* (a) H₂, Pd/C, HCl, THF, ta, 9 h; (b) Dowex, 90%.

De manera análoga, en la reacción de los azaenolatos de litio o estaño (Li⁺R-215⁻ y SnCl⁺R-215⁻) y el lactol *Rc-217a*, derivado de la D-eritrosa, las tendencias diastereofaciales de ambos reactivos se complementan y el aldol de configuración 3,6-*trans*-3,1'-*sin*-1',2'-*anti* (*tsa-222a*) se obtuvo de manera mayoritaria (véase el esquema 3.63). Con la utilización de estaño(II) como contraión, el proceso transcurre con una excelente inducción asimétrica, y el aldol *tsa-222a* se obtiene como único producto de reacción.

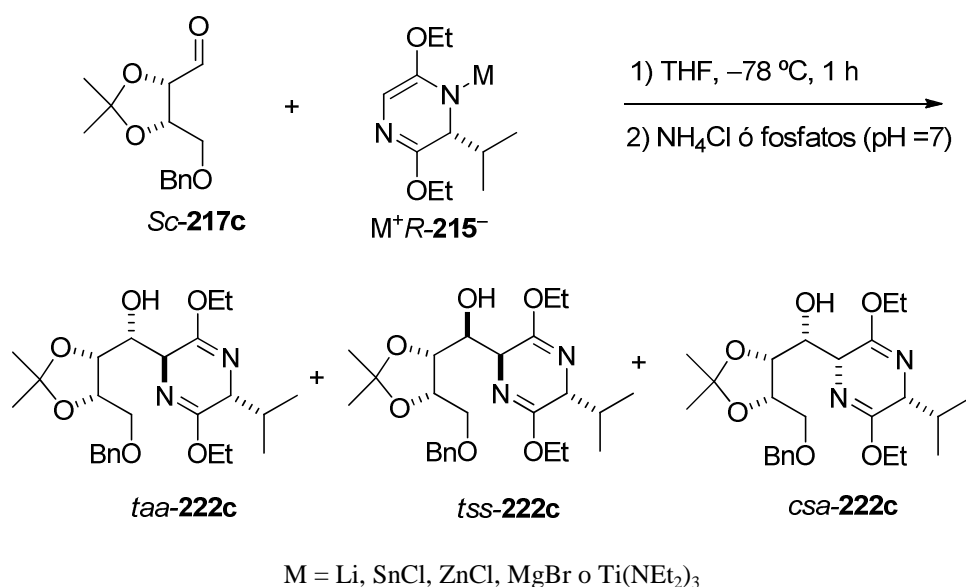
Esquema 3.63



Las reacciones de los azaenolatos derivados de *R-215* y el aldehído *Sc-217c* derivado de la L-eritrosa, que constituyen “parejas desajustadas”, de configuración

relativa *unlike*, originaron mezclas de los aldoles *taa-222c*, *tss-222c* y *csa-222c*. De manera diferente a la previamente observada por Schöllkopf y Kobayashi para otras reacciones aldólicas de éteres de bislactima, en estos casos se ha observado que el aldehído impone su preferencia diastereofacial y el aducto de configuración relativa 3,6-*trans*-3,1'-*anti*-1',2'-*anti* (*taa-222c*) se obtiene con moderada selectividad tanto en las reacciones de los azaenolatos de litio como en las de estaño(II), cinc(II), magnesio(II) y titanio(II).

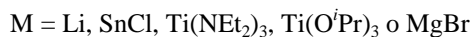
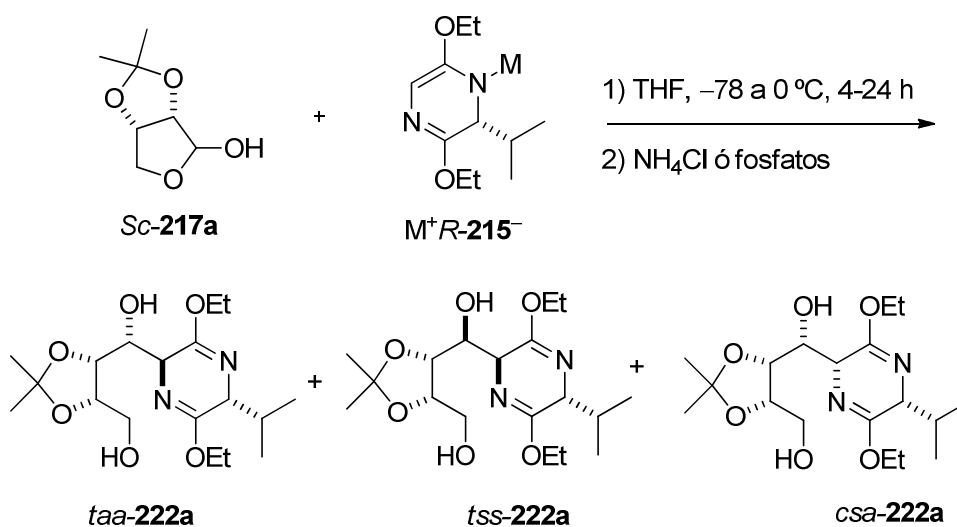
Esquema 3.64



Por su parte, los azaenolatos **M⁺R-215⁻** y el lactol **Sc-217a**, que constituyen parejas desajustadas o no complementarias reaccionaron para dar mezclas de los aldoles de configuración 3,6-*trans*-3,1'-*anti*-1',2'-*anti*, 3,6-*trans*-3,1'-*sin*-1',2'-*sin* y 3,6-*cis*-3,1'-*sin*-1',2'-*anti* (**taa-222a**, **tss-222a**, **csa-222a**, respectivamente). En las reacciones con los azaenolatos de litio y estaño(II) el lactol **Sc-217a** impuso su preferencia diastereofacial y el aducto de configuración 3,6-*trans*-3,1'-*anti*-1',2'-*anti* (**taa-222a**), se obtiene con un e.d. del 26% y del 80%, respectivamente. Cuando se emplearon los azaenolatos de titanio(IV), el curso estereoquímico de la adición se modificó mediante la modulación de la naturaleza de los ligandos unidos al metal del contraíón. Mientras que el azaenolato de triisopropoxotitanio produjo el mismo resultado que el azaenolato de litio, cuando se utilizó tris(dietilamido)titanio como contraíón la tendencia diastereofacial del azaenolato

se impuso a la del lactol no complementario, y el aldol de configuración 3,6-*trans*-3,1'-*sin*-1',2'-*sin* (*tss-222a*), se obtuvo con un e.d. del 40%. De manera sorprendente, el azaenolato de magnesio reaccionó con el lactol *Sc-217a* para originar el aldol de configuración 3,6-*cis*-3,1'-*sin*-1',2'-*anti* (*csa-222a*), con un e.d. del 20%.

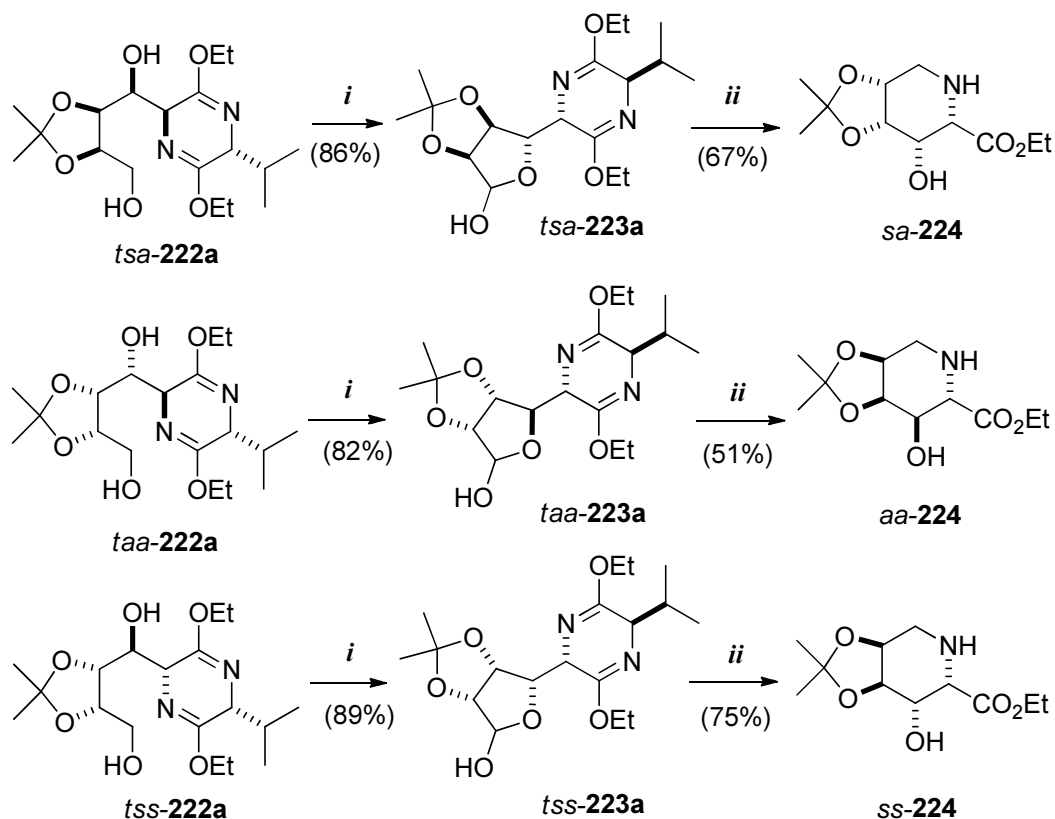
Esquema 3.65



Finalmente, para la transformación de los aminoaldoles *tsa-222a*, *taa-222a* y *tss-222a* en los correspondientes iminoazúcares, 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. Así, la oxidación selectiva y parcial del grupo hidroxilo primario de los aductos *tsa-222a*, *taa-222a* y *tss-222a* se realizó con ácido 2-yodoxibenzoico a baja temperatura. En estas condiciones, se obtuvieron los correspondientes γ -lactoles, *tsa-223a*, *taa-223a* y *taa-223a*, con rendimientos comprendidos entre el 82 y el 89%. La hidrólisis del éter de bislactima de los γ -lactoles *tsa-223a*, *taa-223a* y *tss-223a* 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 *tsa-223a*, *taa-223a* y *tss-223a*, 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 *sa-224*, *aa-224* y *ss-224*, con rendimientos comprendidos entre el 51% y el 75% tras la purificación mediante cromatografía sobre fase inversa.

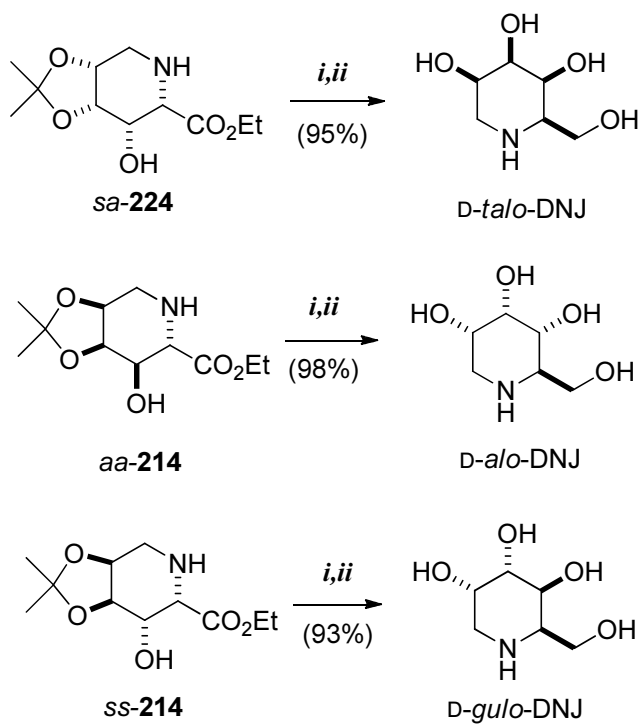
Esquema 3.66



i. IBX, DMSO/THF (1:1), 8 °C, 24 h; *ii.* HCl 0,25 M / EtOH (1:2), H₂, Pd/C, ta, 3 h.

Finalmente, la reducción de los pipercolatos *sa-224*, *aa-224* y *ss-224*, y la hidrólisis del isopropilidénacetal, condujo al aislamiento de los iminoazúcares D-*talo*-DNJ, D-*alo*-DNJ y la D-*gulo*-DNJ, respectivamente, con rendimientos comprendidos entre 93% y el 98% (véase el esquema 3.67).

Esquema 3.67



iii. Et₃BHLi, THF, ta, 5 h; *iv.* Dowex-H⁺.

3.2.2. Catalizadores de transferencia de fase

Aunque los métodos de síntesis asimétrica de aminoácidos que hacen uso de los equivalentes quirales de glicina **199-203** han demostrado una altísima eficacia, su utilidad se ve limitada por la necesidad de emplear cantidades estequiométricas del auxiliar quiral, enantioméricamente puro y de alto valor, que además debe ser incorporado, retirado y recuperado en etapas separadas, incrementando notablemente el esfuerzo sintético. Por ello, en los últimos años la atención de los químicos sintéticos se ha desplazado hacia el desarrollo de nuevas metodologías en las que el control del curso estereoquímico reside en la utilización de reactivos que participen en sistemas catalíticos.⁸² En este caso, se puede alcanzar la transformación de grandes cantidades de precursores aquirales en los productos ópticamente activos, mediante la utilización de pequeñas cantidades de catalizador enantioméricamente puro. En las variantes de mayor eficiencia se evita además el consumo de tiempo y el esfuerzo requerido para la separación y posterior reutilización del ligando quiral, en virtud de su bajo coste y de su gran accesibilidad, sin que ello conduzca a una merma en la capacidad para predecir el resultado estereoquímico de los procesos de reacción con una amplia gama de sustratos.⁸³

El desarrollo de metodologías para la síntesis estereoselectiva de aminoácidos mediante el empleo de catalizadores quirales se inició en la década de los 60 con el estudio de las reacciones de hidrogenación de deshidroaminoácidos mediante la utilización de modificaciones quirales del catalizador de Wilkinson. Tras el trabajo inicial realizado por los grupos de Knowler y Horner, Kagan demostró, mediante la utilización de bisfosfinas modificadas con derivados de ácido tartárico, la gran utilidad de los procesos de hidrogenación asimétrica en la síntesis de aminoácidos ópticamente puros.⁸⁴ Esta metodología encontró rápidamente su aplicación industrial en la producción de la dihidroxifenilalanina, empleada en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. El éxito temprano y espectacular alcanzado en el desarrollo de catalizadores para

82 Gawley, R. E.; Aubé, J. *Principles of Asymmetric Synthesis*, Pergamon, Exeter, 1996.

83 (a) Noyori, R. *Asymmetric Catalyst in Organic Synthesis*, Wiley, NY, 1994. (b) Ojima, I. *Catalytic Asymmetric Synthesis*, 2nd Ed. VCH, Weinheim, 2000.

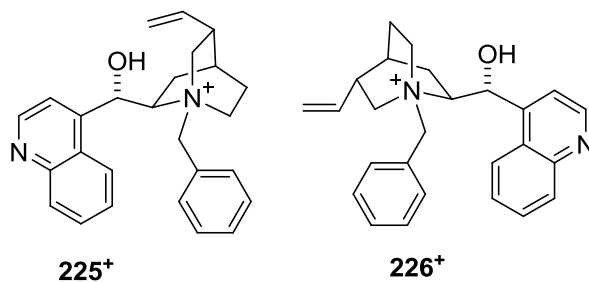
84 Kagan, H. B., Halgern, J. y Koenig, K. E. en *Asymmetric Synthesis*, Morrison J. D. (Ed.), Academic, Orlando, 1985, Vol. 5 pp 1-39, 41-79 y 71-101.

la reducción asimétrica de dobles enlaces carbono-carbono puede considerarse determinante del interés todavía creciente de la generalización de los métodos sintéticos basados en la catálisis enantioselectiva.

3.2.2.1. Alquilación enantioselectiva de glicinatos

En la década de los años 70 O'Donnell comenzó el estudio de la aplicabilidad de los catalizadores de transferencia de fase en la síntesis de aminoácidos mediante la alquilación de bases de Schiff de ésteres de glicina. Posteriormente, gracias a la utilización de sales de amonio cuaternarias quirales, no racémicas, derivadas de los alcaloides cinconina (**225**⁺) o cinconidina (**226**⁺). O'Donnell describió el primer método eficaz para la alquilación enantioselectiva de los ésteres de glicina.

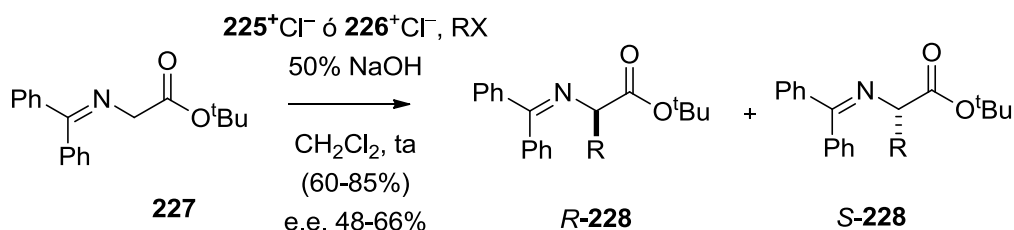
Figura 3.2



Así, en presencia de las sales cuaternarias **225**⁺ o **226**⁺, la reacción de la imina **227**, derivada de benzofenona y glicinato de *tert*-butilo, con diferentes haluros de alquilo, alilo y bencilo transcurre a temperatura ambiente, empleando hidróxido sódico al 50% en agua y cloruro de metileno como disolvente, para dar los productos alquilados **228** en buenos rendimientos (60-85%) y con excesos enantioméricos comprendidos entre el 48 y el 66% (véase el esquema 3.68). La utilización del cloruro de *N*-bencilcinconinio **225**⁺ condujo a la obtención mayoritaria de los enantiómeros con una configuración *R*, mientras que con el empleo del catalizador pseudoenantiomérico **226**⁺, derivado de la cinconidina, se obtienen los productos con la configuración opuesta, *S*. Aunque la enantioselectividad del proceso no era muy alta, el método resultó atractivo, al requerir productos de partida aquirales, comercialmente disponibles y de bajo coste, condiciones de reacción sencillas y permitir, además, el acceso a aminoácidos de alta pureza óptica tras la cristalización de los productos de

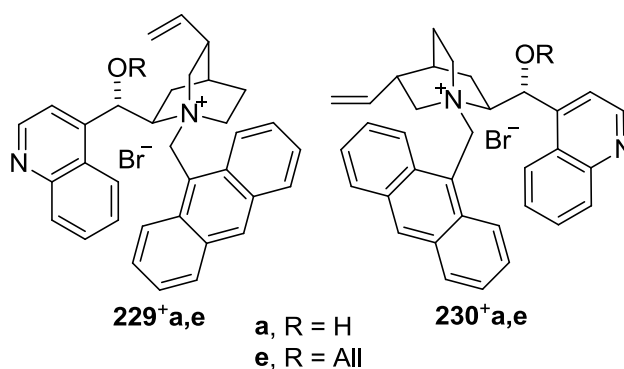
alquilación **228**, aunque a costa de disminuir la eficiencia del proceso debido a las inevitables pérdidas de material durante el enriquecimiento.⁸⁵

Esquema 3.68



Más recientemente, el trabajo llevado a cabo de forma independiente por los grupos de Lygo y Corey ha conducido al desarrollo de una segunda generación de catalizadores de transferencia de fase derivados de la cinconina y la cinconidina, que permiten la modificación de glicinatos con excelentes enantioselectividades. Con la intención de definir más claramente la geometría del catalizador y suministrar una mayor superficie susceptible de participar en interacciones de Van der Waals con el sustrato, Corey diseñó y estudió la reactividad de derivados *N,O*-dialquilados de la cinconina **229**⁺ y de la cinconidina **230**⁺.

Figura 3.3

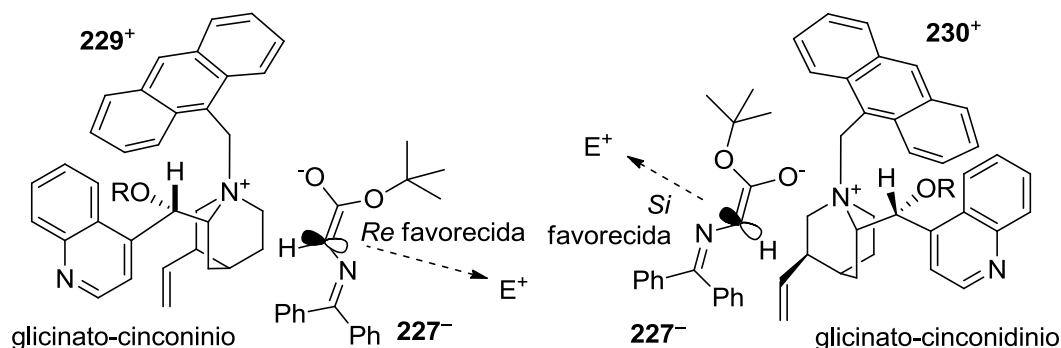


Utilizando como catalizador el bromuro de *N*-antracencilmetilcinconidinio **230**^e, con un éter de alilo en la posición 9, e hidróxido de cesio monohidratado como base, Corey observó que las alquilaciones de los enolatos derivados de **227**

⁸⁵ (a) O'Donnell, M. J.; Bennett, W. D.; Wu, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2353. (b) O'Donnell, M. J.; Wu, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 591.

podían llevarse a cabo a baja temperatura. En estas condiciones, las reacciones con haluros de alquilo, alilo, propargilo o bencilo transcurren con enantioselectividades extremadamente altas, permitiendo el aislamiento de los productos de reacción *S*-**228** con elevados rendimientos y también la recuperación completa del catalizador. Corey interpreta el curso estereoquímico de estas reacciones en los siguientes términos: la alquilación, de naturaleza exotérmica, transcurre a través de estados de transición tempranos, en donde la ruta principal de reacción involucra pares iónicos de contacto entre el catión amonio y el enolato, con una geometría similar a la determinada mediante difracción de rayos X para el catalizador. De esta forma, debe tener lugar la aproximación del oxígeno del enolato a la cara menos impedida del nitrógeno cuaternario. La geometría *E* del enolato confiere una mayor estabilidad al par iónico cuando se aproximan los grupos *tert*-butilo y difenilo del enolato a los grupos antraceno y quinolinilo, respectivamente, del catalizador. En esta disposición, el electrófilo se aproxima por la cara menos impedida del par iónico, y así, los derivados de cinconidinio reaccionan selectivamente por la cara *Si* del glicinato, originando de forma prácticamente exclusiva los enantiómeros con una configuración *S*.⁸⁶

Figura 3.4



Por su parte, Lygo ha descrito que en presencia de cantidades catalíticas de los cloruros de *N*-antracencilmetilcinconinio o cinconidinio (**229a** y **230a**, con el grupo hidroxilo libre), la reacción de la base de Schiff con haluros de alquilo, alilo y bencilo transcurre con enantioselectividades óptimas, originando los productos alquilados con excesos enantioméricos comprendidos entre el 67-91%, cuando la reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente y se utiliza un sistema bifásico

⁸⁶ Corey, E. J.; Xu, F.; Noe, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12414.

agua-tolueno como disolvente e hidróxido potásico como base.⁸⁷ Para evitar la falta de reproducibilidad observada en los tiempos de reacción de estos procesos, derivada de la eficiencia alcanzada en la agitación del sistema bifásico, O'Donnell se planteó la utilización de los catalizadores desarrollados por Corey en fase homogénea, mediante el empleo de bases de Schwesinger. Así, se ha descrito que las reacciones del glicinato **227** con diversos haluros de alquilo, alilo y bencilo, en presencia de los catalizadores **229⁺e** (ó **230⁺e**), utilizando los fosfacenos BEMP o BTPP como bases, en cloruro de metileno a baja temperatura, transcurren en pocas horas para originar los productos alquilados *S*-**228** (ó *R*-**228**) con excelentes rendimientos y excesos enantioméricos muy elevados.⁸⁸

Tabla 3.3. Alquilaciones de la imina de O'Donnell **227** en presencia de las sales derivadas de cinconinio

Método	Catalizador	Condiciones	Rto. (%)	e.e. <i>S</i> - 228
O'Donnell	225⁺	50% NaOH, CH ₂ Cl ₂ , ta	60-85	48-66
Lygo	229⁺a	KOH, tolueno, ta	42-86	67-91
Corey	229⁺e	CsOH, CH ₂ Cl ₂ , -78 °C	67-91	94-99
O'Donnell	229⁺e	BEMP, CH ₂ Cl ₂ , -78 °C	60-95	90-96

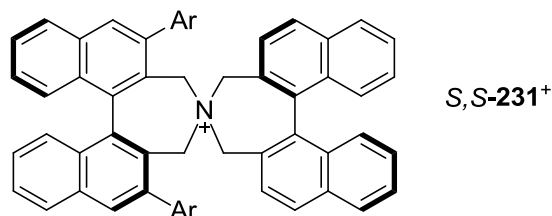
Sobre la base de los resultados obtenidos por O'Donnell, Corey y Lygo, Maruoka ha llevado a cabo el diseño de un nuevo tipo de sales de amonio cuaternarias con simetría binaria, de gran utilidad como catalizadores para la alquilación enantioselectiva de las iminas de O'Donnell (**227**), bajo condiciones de transferencia de fase. Utilizando un 1% del catalizador **231**, la reacción de **227** con diversos haluros de alquilo, alilo y bencilo, a 0 °C, en una mezcla de tolueno:agua 3:1, con hidróxido potásico como base, transcurre rápidamente, originando los correspondientes productos alquilados *R*-**228** en buenos rendimientos y excesos enantioméricos superiores al 90%. Sobre la base de estos resultados y la determinación de la estructura del catalizador mediante difracción de rayos X, puede considerarse que tras la formación de un par iónico entre el catalizador y el enolato en su geometría (*E*), la cara *Si* del enolato queda efectivamente bloqueada, y los electrófilos se aproximan únicamente por la cara *Re*.⁸⁹

⁸⁷ Lygo, B.; Wainwright, P. G. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 8595.

⁸⁸ O'Donnell, M. J.; Delgado, F.; Hostettler, C.; Schwesinger, R. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 8775.

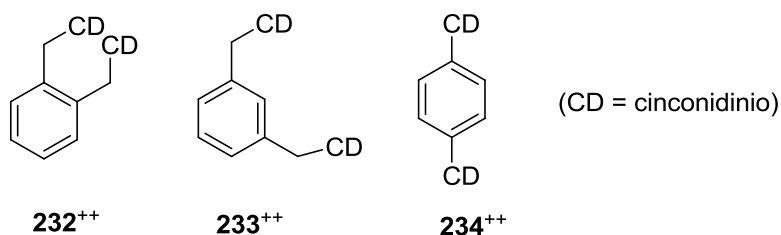
⁸⁹ Ooi, T.; Kameda, M.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 6519.

Figura 3.5



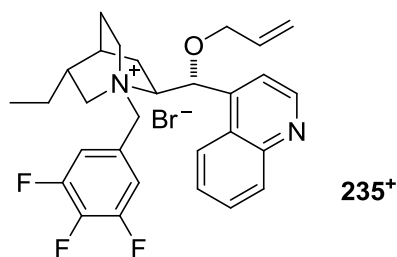
Durante el desarrollo de catalizadores para la dihidroxilación asimétrica de Sharpless se observó que los ligandos con dos unidades derivadas de cincona conectadas mediante un espaciador heterocíclico producían mejoras considerables en la enantioselectividad y aplicabilidad del proceso. La introducción del principio de “dimerización” para la modificación de los derivados de cincona condujo al desarrollo de una nueva generación de catalizadores quirales de transferencia de fase. Inicialmente, Jew y Park prepararon las sales de amonio diméricas **232⁺⁺**, **233⁺⁺** y **234⁺⁺** mediante la alquilación del nitrógeno de la cinchonina y la cinconidina con derivados α,α -dibromados de *orto*-, *meta*- y *para*-xileno. Se comprobó que con la utilización de los nuevos derivados diméricos, KOH al 50% como base y mezclas tolueno/cloroformo como disolvente orgánico, la reacción de alquilación de **227** podía llevarse a cabo a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ con notables aumentos en la enantioselectividad del proceso. Los mejores resultados se obtuvieron con el dímero **232**, que con cargas catalíticas del 5% molar proporcionó excesos enantioméricos superiores al 95%.⁹⁰

Figura 3.6



90 (a) Jew, S.-S.; Jeong, B.-S.; Yoo, M.-S.; Huh, H.; Park, H.-G. *Chem. Commun.* **2001**, 1244.
 (b) Park, H.-G.; Jeong, B.-S.; Yoo, M.-S.; Park, M. K.; Huh, H.; Jew, S.-S. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 4645. (c) Jew, S.-S.; Yoo, M.-S.; Jeong, B.-S.; Park, I. Y.; Park, H.-G. *Lett.*

Más recientemente, Jew y Park han demostrado que la presencia de átomos de flúor o grupos electronegativos en el sustituyente *N*-bencilo de las sales de cinconidinio incrementa espectacularmente la enantioselectividad en las reacciones de alquilación del glicinato **227**. Así, mediante la utilización de sales derivadas de cinconidinio con grupos 2,3,4-trifluorobencilo o 2-cianobencilo sobre el nitrógeno cuaternario y un grupo alilo unido al oxígeno en posición 9 pueden alcanzarse excelentes enantioselectividades, similares a las descritas por Corey mediante el empleo de sales de *N*-antracenilmetilo, sin que sea necesario llevar a cabo la reacción en condiciones anhidras. En presencia de un 10% molar de **235**⁺, KOH al 50% como base y mezclas tolueno/cloroformo a -20 °C, la reacción del glicinato **227** con diferentes haluros de alquilo requiere entre 3 y 20 horas para completarse, y los correspondientes iminoésteres alquilados se aíslan con rendimientos comprendidos entre el 60 y el 97%, con excesos enantioméricos comprendidos entre el 94 y más del 99%. Para justificar el incremento de la enantioselectividad, Jew y Park proponen que la presencia de átomos de flúor o de grupos electronegativos incrementa la deficiencia electrónica en el nitrógeno cuaternario y conduce a una asociación más estrecha entre el catalizador y el glicinato o bien, permite el establecimiento de enlaces de hidrógeno con moléculas de agua y con el grupo alcoxi en posición 9 que estabilizan la conformación activa del catalizador.^{90c,d}

Figura 3.7

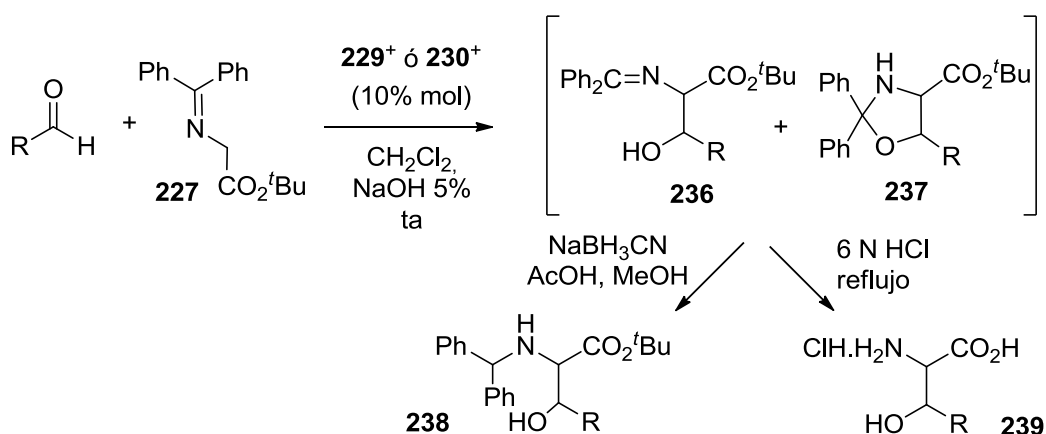
90 c) Jew, S.-S.; Yoo, M.-S.; Jeong, B.-S.; Park, I. Y.; Park, H.-G. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4245. (d) Yoo, M.-S.; Jeong, B.-S.; Lee, J.-H.; Park, H.-G.; Jew, S.-S. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1129.

3.2.2.2. Reacciones aldólicas enantioselectivas de glicinatos

En los últimos años, también se ha producido un gran avance en el desarrollo de catalizadores enantioselectivos para las reacciones aldólicas de diferentes equivalentes de glicina, lo que ha conducido al establecimiento de métodos eficaces para la preparación de β -hidroxi- α -aminoácidos y derivados, en forma enantioméricamente pura.

Ya en 1991, sobre la base de los resultados descritos por O'Donnell en la alquilación de glicinatos mediante el empleo de los catalizadores de primera generación derivados de cincona, Miller se planteó la extensión de la aplicabilidad de los mismos catalizadores de transferencia de fase a las reacciones aldólicas de glicinatos y aldehídos. Tras los primeros ensayos, Miller observó que las condiciones empleadas en las reacciones de alquilación resultaban demasiado drásticas para las reacciones aldólicas. Sin embargo, mediante la utilización de la imina con una concentración 0,1 M, cloruro de metileno, 2 equivalentes de NaOH al 5% y 5 equivalentes del aldehído, en presencia de un 10% molar de las sales **229**⁺ o **230**⁺ (véase la figura 3.3, en la página 81), la reacción transcurría muy limpiamente a temperatura ambiente, y se podían aislar mezclas de los β -hidroxi- α -iminoésteres **236** y las oxazolidinas **237** con buenos rendimientos. Para la caracterización de las mezclas, Miller recurrió tanto a su reducción como a su hidrólisis, que proporcionaron los correspondientes β -hidroxi- α -aminoésteres **238** y β -hidroxi- α -aminoácidos **239**, respectivamente.⁹¹

Esquema 3.69



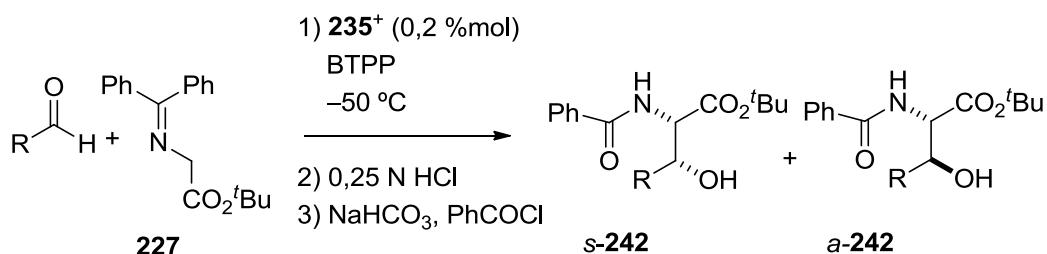
⁹¹ Gasparski, C. M.; Miller, M. J. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 5367.

Además, empleando heptanal como aldehído modelo se comprobó que la reacción aldólica no transcurría con rendimientos aceptables (a) en presencia de sales de amonio cuaternarias sencillas, como el cloruro de tetrabutilamonio, de benciltrietilamonio o de colina, (b) cuando se llevaba a cabo con cantidades catalíticas de base, o (c) cuando se realizaba en ausencia de fase acuosa. También se comprobó que la reacción podía realizarse en otros disolventes, como tolueno, aunque a costa de una disminución del rendimiento. En las condiciones de reacción óptimas, tanto con los catalizadores derivados de cinconinio como con los derivados de cinconidinio, la adición del glicinato sobre diversos aldehídos alifáticos y aromáticos transcurrió con estereoselectividades moderadas. En todos los casos se observó una diastereoselectividad opuesta a la obtenida mediante el empleo de glicinatos de litio, y los aductos de configuración *sin* se aislaron con excesos diastereoméricos comprendidos entre el 14% y el 56%. Además, las mayores diastereoselectividades correspondieron a los aldehídos de cadena larga, con mayor carácter hidrofóbico. Por su parte, los excesos enantioméricos no superaron en ningún caso el 12%.

Más recientemente Corey ha demostrado la utilidad de los catalizadores derivados de *N*-antracenilmetilcinconidinio (**230**⁺) en la síntesis de β-hidroxi-α-aminoácidos mediante reacciones aldólicas de Mukaiyama de trimetilsililéteres derivados de la imina **227**. En presencia de un 10% molar del bifluoruro de *N*-antracenilmetilcinconidinio **230**⁺c (R = Bn, véase la figura 3.3, página 81), la reacción del enolato de silicio **240** con un gran exceso de diferentes aldehídos (5 equiv) en cloruro de metileno/hexano a -78 °C da lugar a la formación de mezclas de las iminas de los β-hidroxiiminoésteres **236** y las oxazolinas **237**. Mediante un tratamiento con ácido cítrico acuoso, estos intermedios se transforman en los β-hidroxi-α-aminoésteres **241**. Los compuestos **241** se obtienen como mezclas de los isómeros *sin* y *anti*, en proporción variable, dependiendo de la naturaleza del aldehído. Los aldehídos con sustituyentes ramificados originan los isómeros *sin* de forma mayoritaria, con excesos diastereoméricos comprendidos entre el 50 y el 86%. De acuerdo con el curso estereoquímico para las reacciones de las bases de Schiff de glicinatos catalizadas por derivados de la cinconidina, los aductos **241** muestran una gran preferencia por la configuración 2*S*. Tanto los isómeros *sin* como los *anti* se aíslan con excesos enantioméricos comprendidos entre el 46 y el 95% (véase el esquema 3.70).⁹²

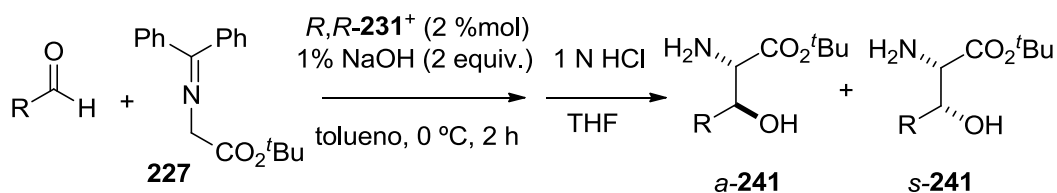
92 Horikawa, M.; Busch-Petersen, J.; Corey, E. J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3843.

Esquema 3.71

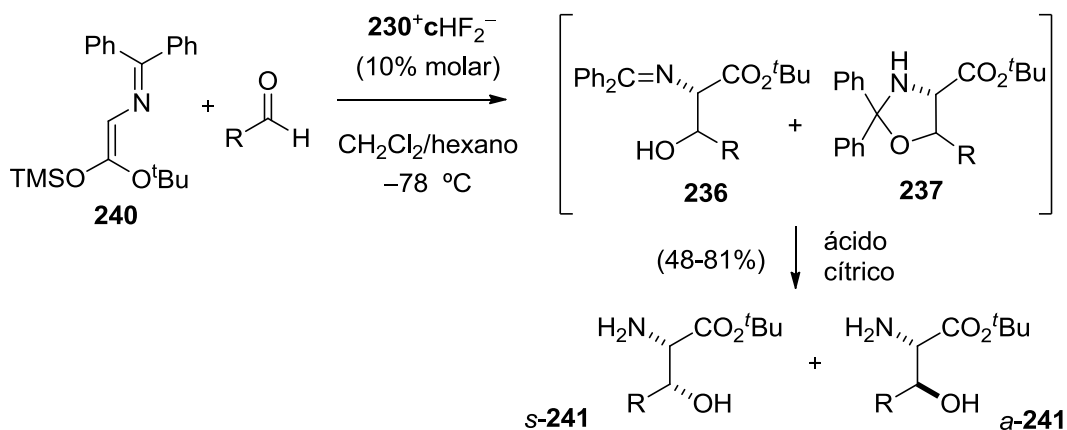


Maruoka también ha descrito reacciones aldólicas del glicinato **227** con aldehídos alifáticos, en condiciones de transferencia de fase, mediante catálisis por las sales de amonio R,R -**231⁺** (enantiómero de S,S -**231⁺**, mostrado en la figura 3.5 en la página 84), con simetría binaria y derivadas del 1,1'-bi-2-naftol. Así, la reacción del glicinato con un exceso de heptanal, 3-fenilpropanal o trietilsililpropanal (2 equivalentes), en presencia de un 2% del catalizador R,R -**231⁺**, 2 equivalentes de NaOH al 1% en una mezcla 1:1,25 con tolueno a 0 °C, transcurrió en 2 horas y, tras la hidrólisis de la imina en medio ácido, permitió el aislamiento de los correspondientes β -hidroxi- α -aminoésteres **241** con rendimientos comprendidos entre el 65 y el 72%, como mezclas de isómeros *anti/sin* en relaciones mayores de 9:1, en donde los isómeros *anti* presentaron excesos enantioméricos superiores al 91%. Sin embargo esta reacción mostró una aplicabilidad reducida, pues condujo a estereoselectividades muy bajas cuando se llevó a cabo con el isovaleraldehído o el benciloxibutanal. Tras el estudio mecanístico del proceso, los autores consideraron que la reducción de la selectividad era consecuencia del establecimiento de procesos de retro-aldólica en el sistema de reacción.

Esquema 3.72



Esquema 3.70



A la vista del aumento de la inducción asimétrica descrita por Corey, Jew y Park en la alquilación de glicinatos mediante la utilización de derivados de cincona de segunda y tercera generación, Castle reexaminó la utilidad de las nuevas sales de amonio para la catálisis de las adiciones aldólicas de glicinatos. Tras evaluar diversos catalizadores, disolventes y bases, Castle concluyó que en las condiciones de O'Donnell y Schwesinger, los catalizadores fluorados de Jew y Park proporcionaban aldoles con rendimientos aceptables y buenos excesos enantioméricos. Así, la reacción del glicinato **227** con un exceso de aldehídos alifáticos no ramificados (4 equiv.), en presencia de un 17% molar del catalizador 235^+ (véase la figura 3.7 página 85) y 2,5 equivalentes de BTPP, en una mezcla tolueno:cloroformo 7:3 a -50°C , seguida de hidrólisis ácida y acilación del grupo amino, proporcionó los β -hidroxi- α -*N*-benzoilaminoésteres *s*-**242** y *a*-**242** con rendimientos comprendidos entre el 34 y el 78%. Aunque la diastereoselectividad es despreciable en todos los casos, los excesos enantioméricos determinados para los isómeros *sin*, en el intervalo 50-83%, se encuentran entre los más altos obtenidos mediante reacciones aldólicas con catálisis por transferencia de fase por derivados de cincona.⁹³

⁹³ Mettath, S.; Srikanth, G. S. C.; Dangerfield, B. S.; Castle, S. L. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6489.

Para minimizar la reversibilidad de la reacción aldólica se planteó la reducción de la concentración de la sal metálica del aldolato. Para ello se consideró adecuado la utilización de una cantidad catalítica de la base y el control del pH del medio de reacción mediante una sal inorgánica. De acuerdo con este planteamiento, la reacción del glicinato **227** con un exceso de 2 a 5 equivalentes de diversos aldehídos alifáticos, en presencia de un 2% molar del catalizador **231**⁺, 0,15 equivalentes de cloruro amónico y 0,15 equivalentes de NaOH al 1% en una mezcla 1:1,2 con tolueno a 0 °C requirió entre 1,5 y 10 horas para completarse. Tras la consiguiente hidrólisis, los β-hidroxi-α-aminoácidos se aislaron con buenos rendimientos (54-83%) con relaciones *anti:sin* entre 94:6 y 96:4, en donde los isómeros mayoritarios presentaban excesos enantioméricos mayores del 96%. Desafortunadamente, el benzaldehído y otros aldehídos aromáticos no son sustratos adecuados para este sistema, y se procesan con rendimientos y estereoselectividades bajas.⁹⁴

94 Ooi, T.; Kameda, M.; Taniguchi, M.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9685.

Capítulo 4:
DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

Prólogo

La discusión de los resultados obtenidos durante la realización de este trabajo se presenta en dos partes.

En primer lugar, en el apartado 4.1, se describen los resultados obtenidos en la construcción de aminoaldoles mediante reacciones de adición de enolatos de glicina sobre derivados de D-eritrosa y D- o L-treosa. El subapartado 4.1.1 recoge la preparación de los aldehídos precursores, mientras que los subapartados 4.1.2 y 4.1.3 se ocupan de las reacciones de azaenolatos derivados de los éteres de bislactima y derivados de las 2,3-isopropilidén-tetrosas y las 2,4-etilidén-tetrosas, respectivamente. Finalmente, el apartado 4.1.4 recoge las reacciones aldólicas de la imina de O'Donnell con una 2,3-isopropilidén-D-treosa bajo catálisis por transferencia de fase (PTC) mediante derivados de cinconinio y cinconidinio.

A continuación, el apartado 4.2 describe la transformación de los aminoaldoles en los iminoazúcares de interés. Para ello se presentan dos subapartados, dedicados a la síntesis de 1-desoxi-1,5-iminohexitoles y 2,5-didesoxi-2,5-iminohexitoles, respectivamente. Así, en el subapartado 4.2.1 se recoge la preparación de la 1-desoxi-D-galactonojirimicina, de la 1-desoxi-L-idonojirimicina y de la 1-desoxi-L-altronojirimicina mediante una secuencia sintética que implica la transformación del grupo hidroxilo primario del aminoaldol precursor en un buen grupo saliente, llevándose a cabo la ciclación mediante una sustitución nucleófila intramolecular. El subapartado 4.2.2 se ocupa de la síntesis de 2,5-didesoxi-2,5-imino-D-glucitol (DGDP) y 2,5-didesoxi-2,5-iminogalactitol (DGADP) mediante secuencias análogas a las descritas anteriormente. En este subapartado también se recoge una síntesis alternativa para la DGADP, que recurre a la oxidación selectiva del grupo hidroxilo secundario del aminoaldol precursor, alcanzándose la ciclación mediante aminación reductora.

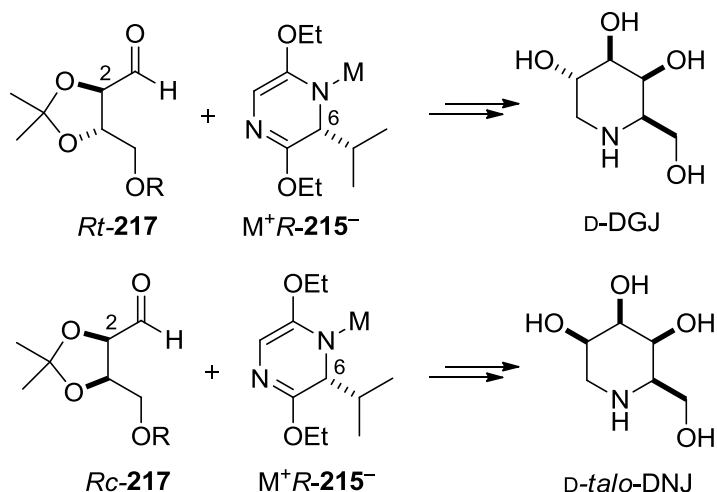
4.1. AMINOALDOLES DERIVADOS DE GLICINA Y TETROSAS

De acuerdo con los objetivos planteados en este trabajo, para la síntesis convergente de iminoazúcares se propuso la utilización de reacciones aldólicas de enolatos derivados de glicina y aldehídos derivados de tetrosas. De manera previa a este trabajo, nuestro grupo de investigación había alcanzado buenos resultados en las reacciones de éteres de bislactima con 2,3-isopropilidén derivados de la eritrosa y de la treosa. Así, en las reacciones de las parejas formadas por los azaenolatos de litio o estaño(II) y aldehídos derivados de la D-eritrosa y L-treosa cuyas tendencias diastereofaciales se complementan (y constituyen “*matched pairs*”, de configuración relativa *like* entre la posición 2 del aldehído y la posición 6 del éter de bislactima), se obtuvieron de manera mayoritaria los aminoaldoles de configuración 3,6-*trans*-3,1'-*sin*-1',2'-*anti*. Por otro lado, en las reacciones de las parejas formadas por los mismos azaenolatos y aldehídos derivados de la L-eritrosa con tendencias diastereofaciales no complementarias (que constituyen “*mismatched pairs*”, caracterizados por una configuración relativa *unlike* entre las posiciones mencionadas), se formaron de manera mayoritaria los aminoaldoles de configuración 3,6-*trans*-3,1'-*anti*-1',2'-*anti*. Además, se comprobó que la estereoselectividad de estas adiciones aldólicas podía modularse mediante la elección del contraión del azaenolato y la naturaleza del grupo protector del hidroxilo primario en la posición γ del aldehído (véanse los antecedentes, páginas 74-76).

Tras mi incorporación al grupo y con la intención de extender la utilidad de la metodología descrita, nos planteamos como primer objetivo completar el estudio de las reacciones entre azaenolatos y 2,3-isopropilidén derivados de eritrosa y treosa de tendencias diastereofaciales complementarias, poniendo especial atención en los factores que se habían revelado como determinantes de la selectividad (véase el esquema 4.1). De esta forma se decidió el ensayo de nuevos metales y ligandos en el contraión del azaenolato (derivado de D-valina, de configuración *R*, denominado $M^+R\text{-215}^-$) y nuevos grupos protectores para el grupo hidroxilo de los aldehídos complementarios (con configuración *R* en la posición 2 y geometría *trans* o *cis*, denominados como *Rt*-**217** y *Rc*-**217**, respectivamente), con la intención de mejorar los rendimientos y selectividades en la preparación de los aminoaldoles de configuración relativa 3,6-*trans*-3,1'-*sin*-1',2'-*anti*, que resultan de utilidad en la síntesis de D-DGJ y D-*talo*-DNJ, respectivamente. Con la intención de interpretar los resultados estereoquímicos

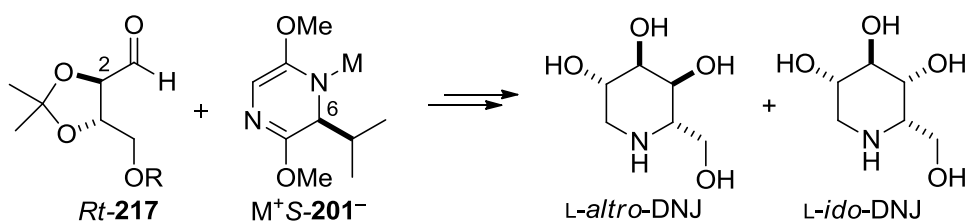
obtenidos en éste y otros estudios experimentales previos, nuestro grupo también se planteó el análisis computacional de las reacciones aldólicas de los azaenolatos de estaño(II) y derivados de las tetrasas.

Esquema 4.1. Reacciones de éteres de bislactima y 2,3-isopropilidén derivados de treosa y eritrosa de configuración relativa *like* (2*R*/6*R*)



En segundo lugar, nos planteamos el estudio de otras situaciones de la reacción aldólica clave que todavía estaban pendientes de análisis, como la constituida por el azaenolato M^+S-201^- y los 2,3-isopropilidén derivados de treosa *Rt*-217, de selectividad diastereofacial no complementaria, que podría permitir el acceso a nuevos precursores de los iminoazúcares *L-altro*-DNJ y *L-ido*-DNJ.

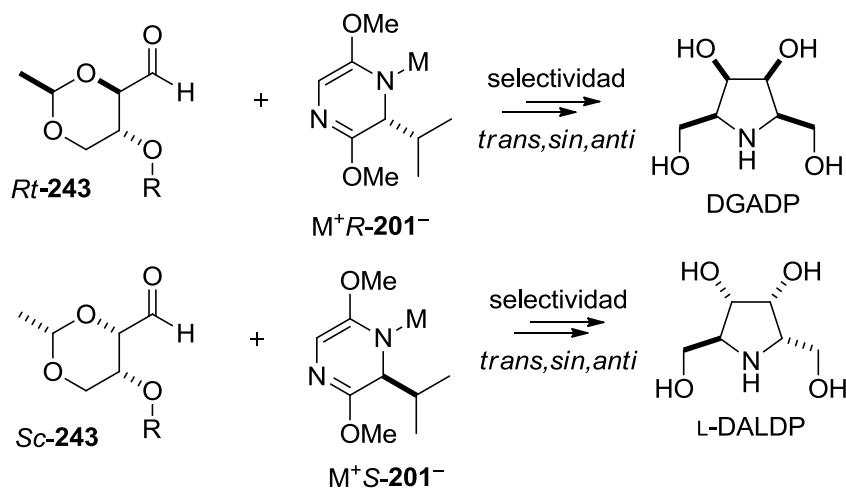
Esquema 4.2. Reacciones de éteres de bislactima y el 2,3-isopropilidén derivado de treosa de configuración relativa *unlike* (2*R*/6*S*)



En tercer lugar, con la intención de acceder a nuevos aminoaldoles con un esquema de protección adecuado para su transformación en pirrolidinas polihidroxiladas, nos planteamos el estudio de las adiciones de éteres de

bislactima sobre 2,4-etilidén derivados de las tetrosas (véase el esquema 4.3). Cabe destacar que aunque otros dioxano-carbaldehídos habían sido ampliamente utilizados en síntesis, en el momento en que abordamos este trabajo no se había descrito ningún proceso de adición aldólica sobre los 2,4-etilidén derivados de la eritrosa o la treosa. Sobre la base de los resultados obtenidos previamente en las adiciones sobre 2,3-isopropilidén derivados de las tetrosas, inicialmente se planteó el estudio de las correspondientes reacciones para las parejas dioxano/azaenolato de configuración relativa *like*, que también deberían mostrar tendencias diastereofaciales complementarias. En concreto, se consideró el ensayo de las reacciones de los azaenolatos M^+R-201^- y M^+S-201^- con los aldehídos *Rt-243* (derivado de D-eritrosa, con configuración *R* en la posición 2 y configuración *trans*) y *Sc-243* (derivado de D-treosa, con configuración *S* en la posición 2 y configuración *cis*), que podrían permitir el acceso a los aminoaldoles de configuración relativa 3,6-*trans*-3,1'-*sin*-1',2'-*anti*, adecuadamente protegidos para su posterior transformación en los 2,5-didesoxi-2,5-iminohexitoles DGADP y L-DALDP.

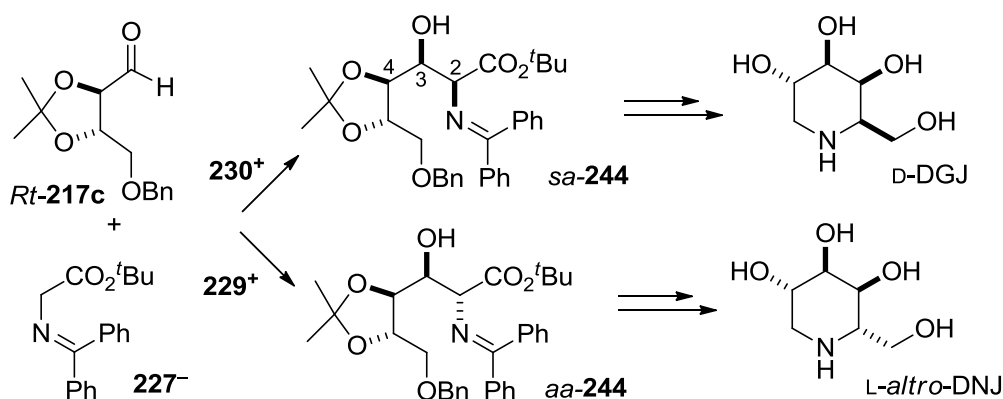
Esquema 4.3. Reacciones de éteres de bislactima y 2,4-etilidén derivados de eritrosa y treosa de configuración *like* ($2R/6R$) y ($2S/6S$)



En cuarto lugar, se planteó la construcción diastereoselectiva de aminoaldoles mediante reacciones de adición aldólica con catálisis de transferencia de fase entre un equivalente sintético de glicina de naturaleza aquiral y 2,3-isopropilidén derivados de las tetrosas. Entre los diferentes equivalentes de

glicina disponibles, en este estudio se propuso la utilización de la imina de O'Donnell **227**, debido a su fácil preparación y a los buenos resultados descritos en la bibliografía para su derivatización bajo condiciones de transferencia de fase con catálisis mediante sales de amonio derivadas de la cinconina y la cinconidina. Dado que en presencia de sales de *N*-antracnilmetil-cinconinio **229**⁺ o -cinconidinio **230**⁺, las reacciones de la imina de O'Donnell deben transcurrir con participación de pares iónicos de contacto “glicinato-catalizador” (**229**⁺**227**⁻ o **230**⁺**227**⁻) que experimentan el ataque electrofílico por su cara más accesible y que los 2,3-isopropilidén derivados de las tetrasas muestran una clara selectividad *anti* en la adición de distintos nucleófilos, era de esperar que en presencia de la sal de cinconidinio, el par iónico **230**⁺**227**⁻ y el aldehído *Rt*-**217c** mantuviesen su discriminación facial y reaccionasen selectivamente a través de sus caras *Si*, para dar el iminoaldol *sa*-**244**, de configuración relativa 2,3-*sin*-3,4-*anti* como producto principal (véase el esquema 4.4). De manera similar, en presencia del cinconinio **229**⁺, la reacción debería transcurrir mediante la interacción selectiva de la cara *Si* del aldehído *Rt*-**217c** y la cara *Re* del par iónico **229**⁺**227**⁻, para originar el iminoaldol *aa*-**244**, de configuración 2,3-*anti*-3,4-*anti* como producto mayoritario. En ambas situaciones, se planteó el estudio de la dependencia del rendimiento y la estereoselectividad de la adición con respecto a (a) la naturaleza de los sustituyentes alcoxi de las sales de amonio, (b) la carga del catalizador, (c) el disolvente, (d) la temperatura y (e) la base empleada.

Esquema 4.4. Reacciones de la imina de O'Donnell (**227**) y el derivado bencilado de la 2,3-isopropilidén-L-treosa (*Rt*-**217c**) con catálisis mediante sales de cinconinio o cinconidinio (**229**⁺ y **230**⁺, respectivamente)

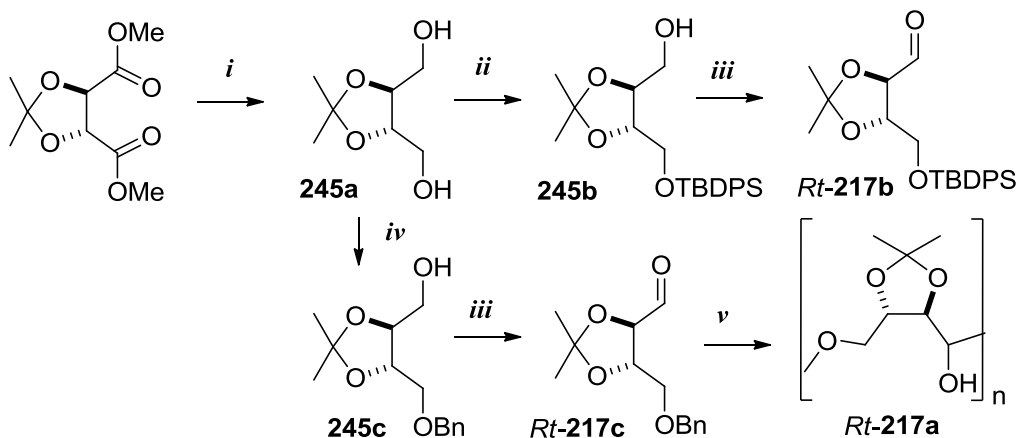


4.1.1. Preparación de derivados de tetrasas con puentes 2,3- ó 2,4- alquilideno

La preparación de los dioxolano-carbaldehídos derivados de las tetrasas con diferentes grupos protectores para el hidroxilo primario se llevó a cabo siguiendo las metodologías previamente descritas en la bibliografía.

Los 2,3-isopropilidén derivados de la L-treosa con el grupo hidroxilo primario libre (*Rt-217a*), sililado (*Rt-217b*) o bencilado (*Rt-217c*) se prepararon en tres etapas a partir del (+)-2,3-isopropilidén tartrato de dimetilo, tal y como se muestra en el esquema 4.5. En primer lugar, se llevó a cabo la reducción del diéster al correspondiente diol **245a** utilizando borohidruro sódico.⁹⁵ A continuación, la protección de uno de los hidroxilos como éter de *tert*-butildifenilsililo o éter bencílico⁹⁶ proporcionó los alcoholes **245b** y **245c**, respectivamente. Finalmente, la oxidación con ácido yodoxibenzoico⁹⁷ permitió obtener los aldehídos *Rt-217b* y *Rt-217c* con rendimientos del 81% y del 93%, respectivamente.

Esquema 4.5. Preparación de los 2,3-isopropilidén derivados de la L-treosa (*Rt-217a-c*)



i. NaBH₄, MeOH, 0 °C, 1,5 h, 86%; *ii.* *n*-BuLi, TBDPSCl, THF, -15 °C, 8 h, 92%; *iii.* IBX, CH₃CN, reflujo 2 h, (81% para *Rt-217b*, 93% para *Rt-217c*); *iv.* NaH, BnBr, DMF, -15 °C, 15 h, 78%; *v.* H₂, Pd/C, THF, ta, 5 h, 100%.

95 Uchida, K.; Kato, K.; Akita, H. *Synthesis* **1999**, 1678.

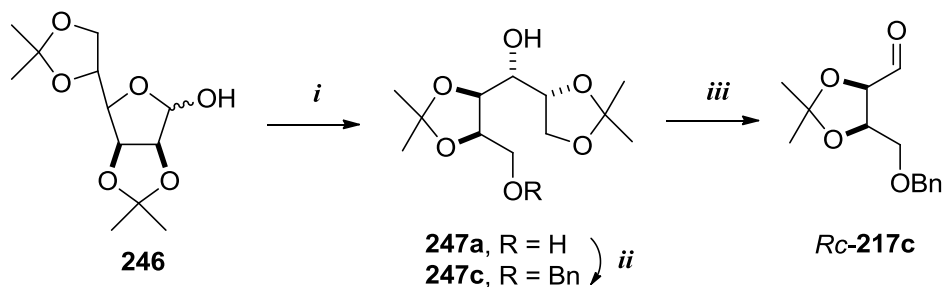
96 Wu, Y.-L.; Yao, Z.-J. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1170.

97 (a) More, J. D.; Finney, N. S. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3001. (b) Frigerio, M.; Santagostino, M. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8019.

El derivado de la L-treosa con el grupo hidroxilo primario libre (*Rt-217a*) se obtuvo mediante hidrogenación del aldehído bencilado *Rt-217c*. Para ello, se llevó a cabo la agitación de una disolución de *Rt-217c* en tetrahidrofurano, bajo atmósfera de hidrógeno y en presencia de paladio sobre carbón, durante 5 horas, que condujo al hidroxialdehído *Rt-217a* con un rendimiento cuantitativo. Los datos espectroscópicos obtenidos para *Rt-217a* no fueron concordantes con una estructura de hidroxialdehído o lactol monomérico, e indicaron la presencia de una estructura hemiacetálica oligomérica.

La preparación del 2,3-isopropilidén derivado de la D-eritrosa con el grupo hidroxilo primario bencilado (*Rc-217c*)⁹⁸ se llevó a cabo a partir de D-manosa. Tal y como se muestra en el esquema 4.6, la reducción del diacetónido de la D-manosa **246** con borohidruro sódico condujo al diol **247a** con excelente rendimiento (97%). A continuación, se llevó a cabo la monobencilación de **247a** mediante el protocolo de Bouzide y Sauvé,⁹⁹ empleando óxido de plata, bromuro de bencilo y yoduro de tetrabutilamonio en cloruro de metileno, que condujo a **247c** con un rendimiento del 78%. Finalmente, la oxidación de **247c** con peryodato sódico en presencia de ácido peryódico condujo al aldehído *Rc-217c* con un rendimiento del 80%.

Esquema 4.6. Preparación de la 4-*O*-bencil-2,3-*O*-isopropilidén-D-eritrosa (*Rc-217c*)



i. NaBH₄, EtOH, 12 h, 97%; *ii.* BnBr, Ag₂O, Bu₄NI, CH₂Cl₂, 12 h, 78%;
iii. NaIO₄, H₅IO₆ (cat), MeOH, 24 h, 80%.

La preparación de la 2,3-*O*-isopropilidén-L-eritrosa (*Sc-217a*), se llevó a cabo a partir de la L-arabinosa, siguiendo el procedimiento de Thompson y col.¹⁰⁰ En primer lugar, el tratamiento de la L-arabinosa con 2,2-dimetoxipropano en

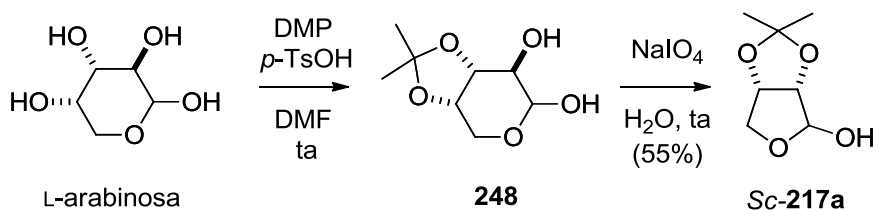
⁹⁸ Shen, X.; Wu, Y.-L.; Wu, Y. *Helv. Chim. Acta* **2000**, *83*, 943.

⁹⁹ Bouzide, A.; Sauvé, G. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5945.

¹⁰⁰ Thompson, D. K.; Hubert, C. N.; Wightman, R. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 3827.

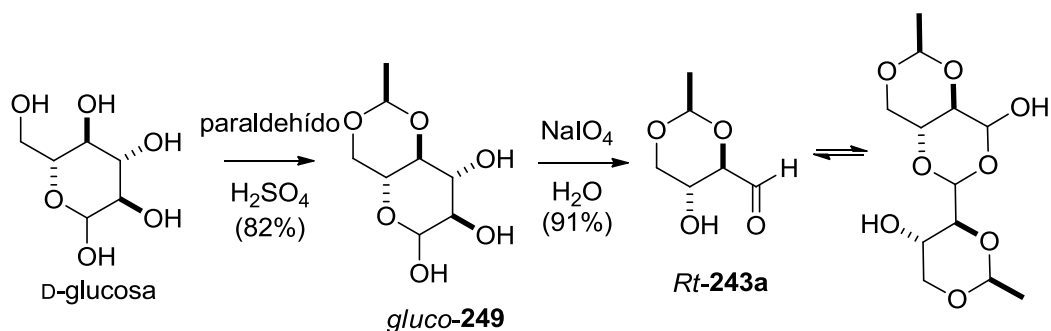
medio ácido condujo a la formación del acetónido **248**. A continuación, la oxidación con peryodato sódico originó, en moderado rendimiento (55%), el lactol *Sc*-**217a**.

Esquema 4.7. Obtención de la 2,3-*O*-isopropilidén-L-eritrosa (*Sc*-**217a**)



La preparación de los 2,4-etilidén derivados de la D-eritrosa con el grupo hidroxilo en β libre (*Rt*-**243a**), sililado (*Rt*-**243b**), bencilado (*Rt*-**243c**), *p*-metoxibencilado (*Rt*-**243d**) o alilado (*Rt*-**243e**), se llevó a cabo a partir de la D-glucosa, siguiendo las metodologías descritas previamente en la bibliografía, tal y como se muestra en los esquemas 4.8, 4.9 y 4.10. El tratamiento de D-glucosa con paraldehído en medio ácido permitió la obtención del acetal **249**, cuya oxidación con peryodato sódico condujo al aldehído *Rt*-**243a**¹⁰¹ con un rendimiento del 91%. El análisis de los datos espectroscópicos obtenidos para *Rt*-**243a** indicó que el compuesto presenta una estructura dimérica de tipo hemiacetal.¹⁰²

Esquema 4.8. Preparación de la 2,4-*O*-etilidén-D-eritrosa (*Rt*-**243a**)

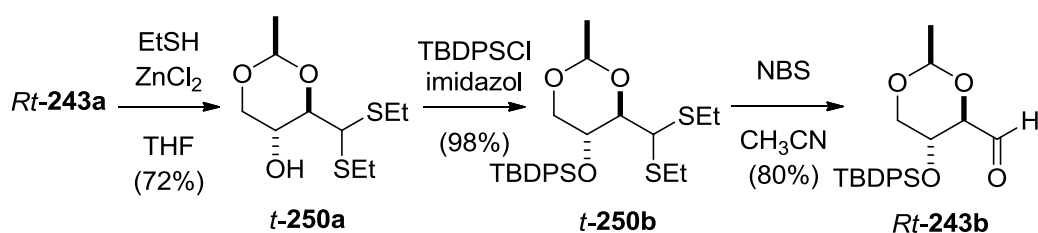


101 Fengler-Veith, M.; Schwardt, O.; Kautz, U.; Krämer, B.; Jäger, V. *Organic Syntheses*; Wiley & Sons: New York, **2004**; Collect. Vol. 10, 405.

102 Hauske, J. R.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 2472.

Dado que la protección directa del hidroxilo libre del compuesto *Rt-243a* no transcurrió eficientemente, la síntesis de los restantes derivados de la 2,4-etilidén-D-eritrosa se llevó a cabo con protección transitoria del carbonilo como ditioacetal o hidrazona. El dietilditioacetal *t-250a* se obtuvo con un 72% de rendimiento mediante tratamiento de *Rt-243a* con etanotiol en presencia de cloruro de zinc. A continuación, la protección del hidroxilo como éter de *tert*-butildifenilsililo en las condiciones habituales proporcionó el compuesto *t-250b*, con un rendimiento del 98%. Finalmente la hidrólisis del ditioacetal *t-250b* con *N*-bromosuccinimida¹⁰³ en acetonitrilo acuoso a $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ permitió obtener el dioxano-carbaldehído sililado *Rt-243b* con un rendimiento del 80%.

Esquema 4.9. Preparación de la 3-*O-tert*-butildifenilsilil-2,4-*O*-etilidén-D-eritrosa (*Rt-243b*)

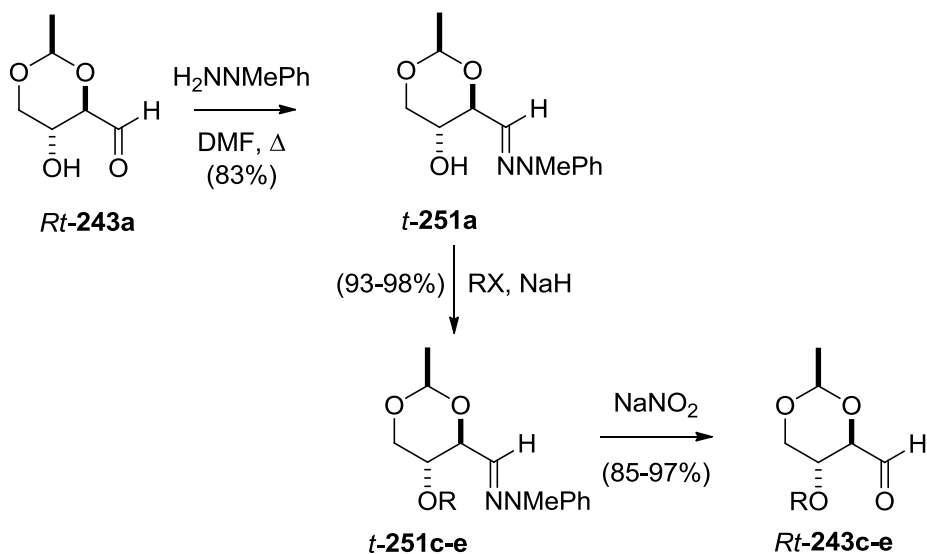


Los derivados bencilado, *p*-metoxibencilado y alilado de la 2,4-etilidén-D-eritrosa también se prepararon en tres etapas a partir de *Rt-243a*. En primer lugar, se hizo reaccionar el compuesto *Rt-243a* con fenilmetilhidrazina¹⁰⁴ para obtener la hidrazona *t-251a* con un rendimiento del 83%. A continuación, la protección del grupo hidroxilo de *t-251a* como éter bencílico, *p*-metoxibencílico o alílico proporcionó las hidrazonas *t-251c*, *t-251d* y *t-251e* con rendimientos del 93%, 98% y 97%, respectivamente. Finalmente, la hidrólisis de las hidrazonas con nitrito sódico¹⁰⁵ permitió obtener los dioxano-carbaldehídos bencilado *Rt-243c*, *p*-metoxibencilado *Rt-243d* y alilado *Rt-243e* con rendimientos del 97%, 94% y 85%, respectivamente.

¹⁰³ Crich, D.; de la Mora, M. A.; Cruz, R. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 35.

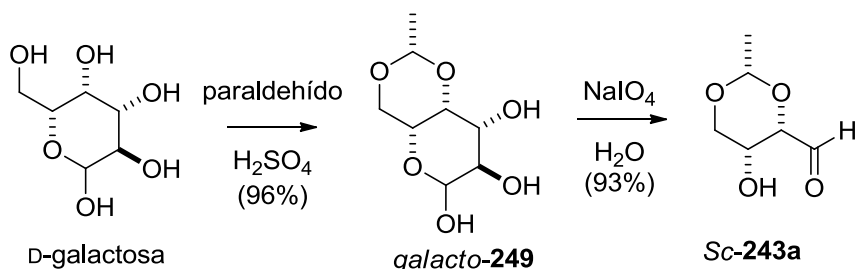
¹⁰⁴ VanCleve, J. W.; Rist, C. E. *Carbohydr. Res.* **1967**, *4*, 91.

¹⁰⁵ Kampf, A.; Felsenstein, A.; Dimant, E. *Carbohydr. Res.* **1968**, *6*, 220.

Esquema 4.10. Preparación de las 2,4-*O*-etilidén-D-eritrosas *Rt*-243c,d,e

c, R = Bn; d, R = PMB; e, R = All

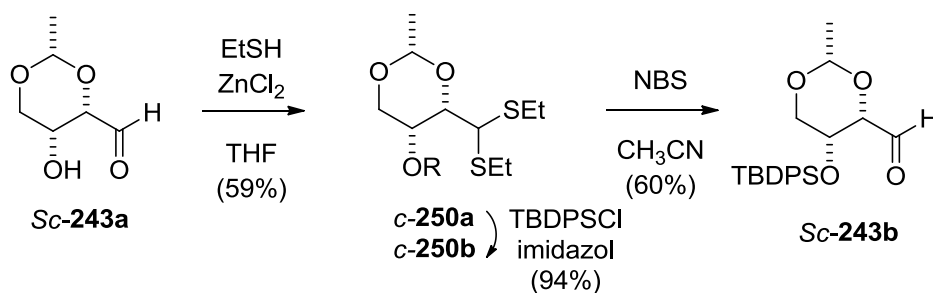
Los derivados de la 2,4-etilidén-D-treosa (*Sc*-243a,b,d) se prepararon a partir de D-galactosa siguiendo una secuencia de reacciones análoga a la descrita para la síntesis de los derivados de la D-eritrosa (véanse los esquemas 4.11, 4.12 y 4.13).¹⁰⁶ Así, el tratamiento de D-galactosa con paraldehído en medio ácido permitió la obtención del acetal *galacto*-249 cuya oxidación con peryodato sódico condujo al aldehído *Sc*-243a con un rendimiento del 93%. El análisis de los datos espectroscópicos de dicho compuesto indicó que existía como un hemiacetal con una estructura dimérica, análoga a la encontrada previamente para el isómero *Rt*-243a.

Esquema 4.11. Preparación de la 2,4-*O*-etilidén-D-treosa (*Sc*-243a)

¹⁰⁶ Ball, D. H.; Jones, J. K. N. *J. Chem. Soc.* **1958**, 905.

El derivado sililado *Sc-243b* se preparó haciendo uso del correspondiente dietilditioacetal de la 2,4-etilidén-D-treosa (*c-250a*), que se obtuvo con un rendimiento del 59% mediante tratamiento de *Sc-243a* con etanotiol en presencia de cloruro de zinc (véase el esquema 4.12). A continuación, la protección del hidroxilo libre como éter de *tert*-butildifenilsililo proporcionó el derivado *c-250b*, con un rendimiento del 94%. Finalmente la hidrólisis del dietilditioacetal con *N*-bromosuccinimida en acetonitrilo acuoso a $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ permitió obtener el aldehído sililado *Sc-243b* con un rendimiento del 60%.

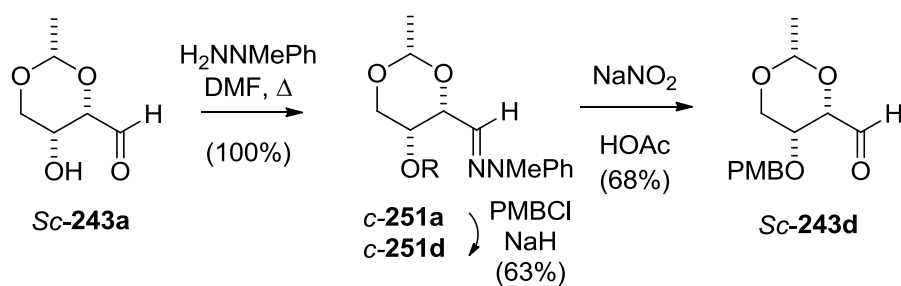
Esquema 4.12. Preparación de la 3-*O-tert*-butildifenilsilil-2,4-*O*-etilidén-D-treosa (*Sc-243b*)



a, R = H; b, R = TBDPS

El derivado *p*-metoxibencilado de la 2,4-etilidén-D-treosa (*Sc-243d*), se obtuvo en tres etapas a partir de *Sc-243a* (véase el esquema 4.13). En primer lugar, se preparó la hidrazona *c-251a* mediante reacción de *Sc-243a* con fenilmetilhidrazina. A continuación, la protección del grupo hidroxilo como éter *p*-metoxibencílico proporcionó la hidrazona *c-251d* y finalmente, la hidrólisis con nitrito sódico permitió obtener el aldehído *p*-metoxibencilado *Sc-243d* con un rendimiento del 68%.

Esquema 4.13. Preparación de la 3-*O*-*p*-metoxibencil-2,4-*O*-etilidén-D-treosa (*Sc*-243d)



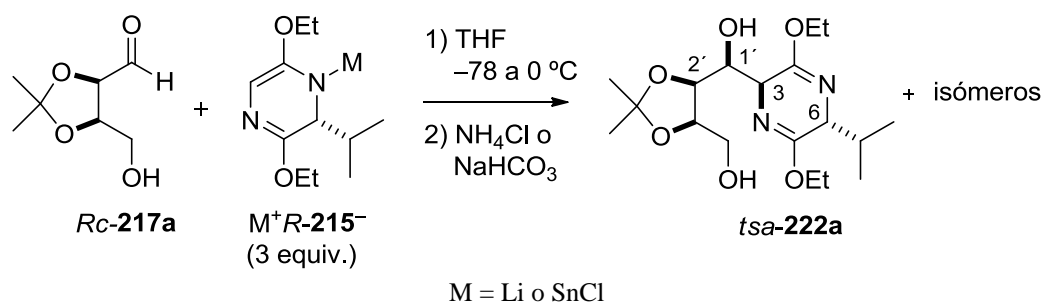
a, R = H; **d**, R = PMB

4.1.2. Reacciones aldólicas de éteres de bislactima y 2,3-*O*-isopropilidén-tetrosas

4.1.2.1. Reacciones de éteres de bislactima con 2,3-*O*-isopropilidén-eritrosas

De manera previa al desarrollo de este trabajo, nuestro grupo de investigación había estudiado las adiciones de azaenolatos derivados de éteres de bislactima sobre 2,3-isopropilidén derivados de eritrosa con el grupo hidroxilo primario “libre” (véanse los antecedentes, páginas 74-76). En esta situación el azaenolato debe actuar en primer lugar como base para abstraer el protón ácido del grupo hidroxilo. A continuación, tiene lugar la adición del azaenolato sobre la sal metálica del acetónido. Consecuentemente, la reacción requería la utilización de un exceso de azaenolato. En concreto, con el empleo de 3 equivalentes del azaenolato de litio ($\text{Li}^+R\text{-215}^-$), la reacción con el acetónido *Rc*-**217a** transcurría con buen rendimiento y moderada selectividad, para dar una mezcla de tres aductos en relación 50:33:17 en donde el isómero de configuración 3,6-*trans*-3,1'-*sin*-1',2'-*anti*, (*tsa*-**222a**) era el mayoritario (véase el esquema 4.14). Además, la reacción de 3 equivalentes del azaenolato de estaño(II) $\text{SnCl}^+R\text{-215}^-$, con el mismo acetónido (*Rc*-**217a**) producía un resultado excepcional: se obtenía el aducto *tsa*-**222a** como único isómero con un rendimiento del 93% (véanse las entradas 1 y 2 de la tabla 4.1, en la página 107).

Esquema 4.14. Adición de los azaenolatos $\text{M}^+R\text{-215}^-$ sobre la 2,3-isopropilidén-D-eritrosa (*Rc*-**217a**)



Sobre esta base, tras mi incorporación al grupo de investigación, nos planteamos la optimización de la reacción de obtención del aducto *tsa*-**222a**, que había resultado de gran utilidad en la síntesis de *D*-*talo*-DNJ (véanse los antecedentes, páginas 77 y 78). Con la intención de reducir la cantidad necesaria

del éter de bislactima, planteamos la utilización del 2,3-isopropilidén derivado de la D-eritrosa con el grupo hidroxilo primario protegido como éter bencilo (*Rc-217c*). Con ello, se podría llevar a cabo la reacción de adición con tan sólo la cantidad estequiométrica del azaenolato y tras la obtención del aducto una hidrogenación permitiría el acceso al aducto *tsa-222a*, con el grupo hidroxilo primario libre. Con este propósito, se ensayó en primer lugar la reacción aldólica en presencia de un equivalente del azaenolato de litio, el más fácil de preparar. Para ello, se llevó a cabo la adición de una disolución del aldehído *Rc-217c* sobre un pequeño exceso del azaenolato de litio ($\text{Li}^+\text{R-215}^-$) disuelto en tetrahidrofurano y enfriado a $-78\text{ }^\circ\text{C}$. Transcurridas 2 horas, la reacción se detuvo mediante la adición de una disolución saturada de cloruro amónico. De manera prometedora, la reacción de $\text{Li}^+\text{R-215}^-$ con el acetónido bencilado transcurrió con una estereoselectividad mayor que la previamente observada sobre el análogo con el grupo hidroxilo libre. Así, tras la filtración del crudo de reacción a través de una pequeña columna de gel de sílice para separar el éter de bislactima que no había reaccionado, se obtuvo una mezcla de dos productos de adición. La integración de los pares de dobletes correspondientes a los grupos isopropilo en el espectro de RMN de ^1H de dicha mezcla permitió estimar una relación 89:11 entre ambos aductos, en donde el diastereoisómero de configuración 3,6-*trans*-3,1'-*sin*-1',2'-*anti* era el mayoritario (*tsa-222c*). Aunque el rendimiento obtenido para el aducto bencilado *tsa-222c* en este primer intento fue tan sólo del 69%, no nos planteamos su optimización, y decidimos ensayar a continuación la reacción con el azaenolato de estaño(II), con cuya utilización nuestro grupo siempre había obtenido los mejores rendimientos y selectividades. De este modo, tras el tratamiento de una disolución del azaenolato de litio ($\text{Li}^+\text{R-215}^-$) en tetrahidrofurano a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ con una cantidad equimolar de cloruro de estaño(II) durante una hora, la reacción con el aldehído *Rc-217c* transcurrió en 2 horas de manera limpia. En este caso, la reacción se detuvo mediante la adición de una disolución saturada de bicarbonato sódico. De manera sorprendente, en la reacción del azaenolato de estaño $\text{SnCl}^+\text{R-215}^-$ con el acetónido bencilado *Rc-217c* no se incrementó la estereoselectividad y tras la elaboración, se obtuvo el aducto bencilado *tsa-222c* acompañado de un diastereoisómero, en relación 91:9 y con un rendimiento combinado del 81% (véanse las entradas 3 y 4 de la tabla 4.1).

Esquema 4.15. Adición de los azaenolatos M^+R-215^- sobre el derivado bencilado de la 2,3-isopropilidén-D-eritrosa *Rc-217c*

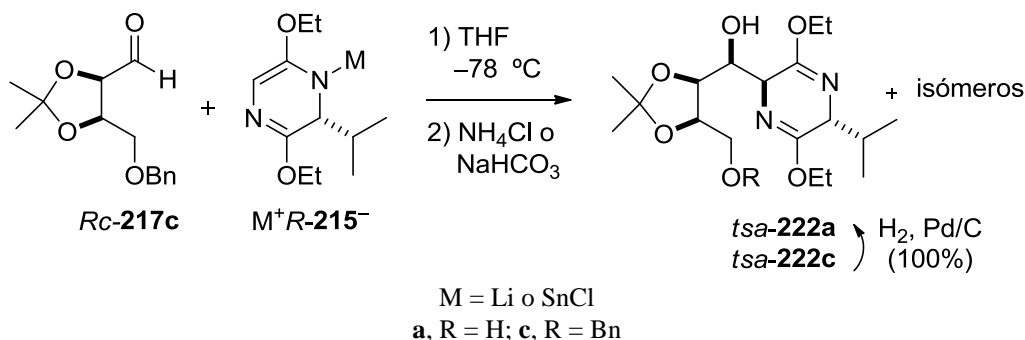


Tabla 4.1. Selectividades y rendimientos de las reacciones aldólicas de los azaenolatos M^+R-215^- con los derivados de la D-eritrosa *Rc-217a,c*.

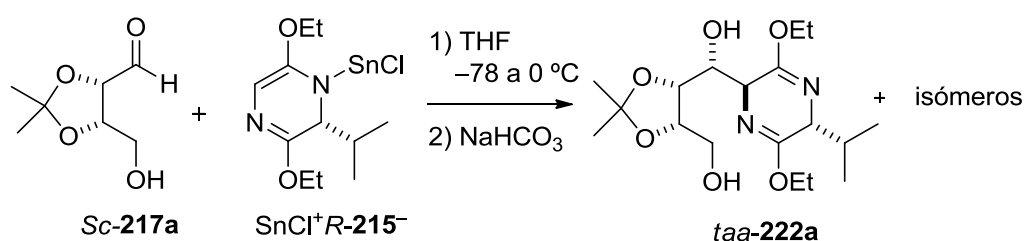
Entrada	Aldehído (R)	Li^+R-215^- (equiv)	Aditivo (equiv)	Rto. (%)	222 <i>tsa/isómeros</i>
1	<i>Rc-217a</i> (H)	3,0	–	55	50:33:17
2	<i>Rc-217a</i> (H)	3,0	SnCl_2 (3,0)	93	98:02:–
3	<i>Rc-217c</i> (Bn)	1,2	–	69	89:11:–
4	<i>Rc-217c</i> (Bn)	1,2	SnCl_2 (1,2)	81	91:09:–

Tras la separación cromatográfica del aducto bencilado mayoritario (*tsa-222c*), su configuración relativa se determinó de manera inequívoca mediante su transformación en el compuesto *tsa-222a*, descrito previamente por nuestro grupo como intermedio en la síntesis de la D-*talo*-DNJ. Para ello, tras la agitación de una disolución de *tsa-222c* en tetrahidrofurano a temperatura ambiente, bajo atmósfera de hidrógeno, en presencia de un 5% molar de paladio sobre carbón, la elaboración de la reacción permitió la obtención del correspondiente diol *tsa-222a*, con un rendimiento cuantitativo (véase el esquema 4.15).

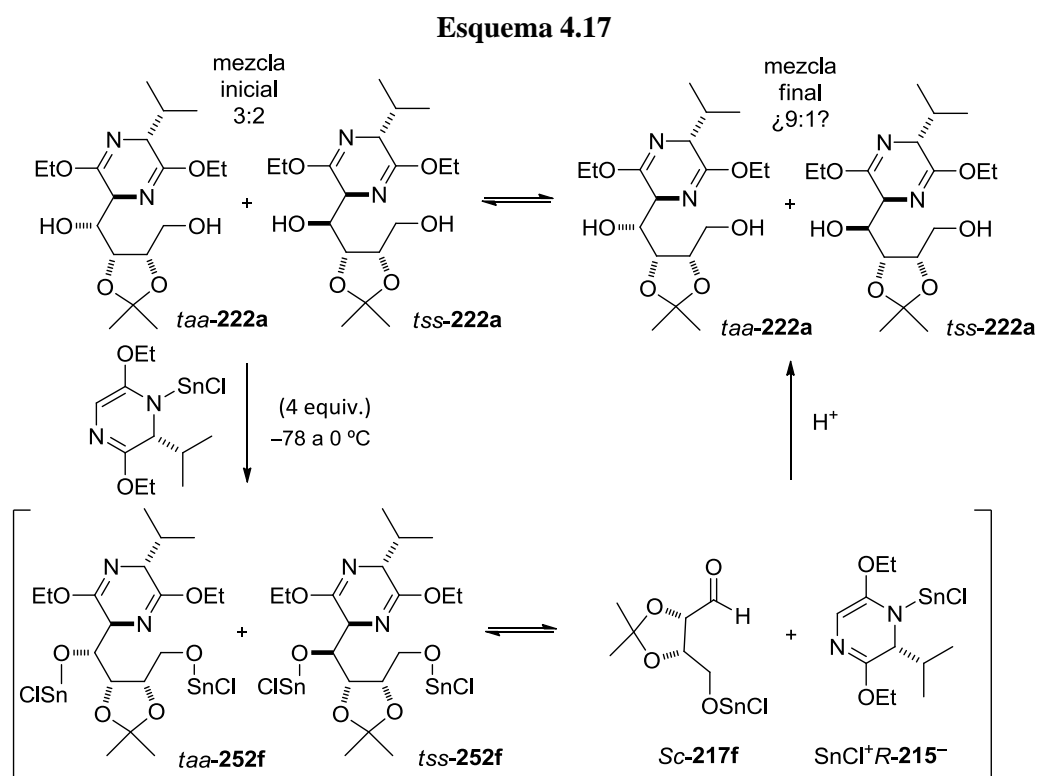
A continuación, decidimos completar el estudio de las reacciones entre las parejas formadas por éteres de bislactima y 2,3-isopropilidén-L-eritrosas de configuración relativa *unlike* y con tendencias diastereofaciales no complementarias, que constituían “*mismatched pairs*” (véanse los antecedentes, página 76). En concreto, nos parecía necesario obtener nueva información experimental sobre la reacción del azaenolato de estaño(II) SnCl^+R-215^- con el dioxolano-carbaldehído *Sc-217a*, con el grupo hidroxilo libre. El interés se debía a

que nuestro grupo había observado en dicha reacción la formación selectiva del aducto de configuración relativa 3,6-*trans*-3,1'-*anti*-1',2'-*anti*, *taa-222a* (véase el esquema 4.16). Este resultado contrastaba con los previamente descritos por Schöllkopf y Kobayashi en las reacciones de éteres de bislactima y α -alcoxialdehídos de tendencias no complementarias (véanse los antecedentes, páginas 68 y 72) para las que había establecido una clara selectividad *trans, sin, sin*.

Esquema 4.16. Adición del azaenolato $\text{SnCl}^+\text{R-215}^-$ sobre 2,3-isopropilidén-L-eritrosa



Para interpretar nuestro resultado anómalo, planteamos inicialmente la posible reversibilidad de la reacción entre $\text{SnCl}^+\text{R-215}^-$ y *Sc-217a*, de manera que el proceso condujese a la formación mayoritaria del diastereoisómero más estable termodinámicamente. Para comprobar esta hipótesis diseñamos un experimento que permitiese constatar el desplazamiento del equilibrio hasta la situación de mayor estabilidad. Para ello, se trató una mezcla 3:2 de los aductos *taa-222a* y *tss-222a* (obtenida mediante reacción de *Sc-217a* con $\text{Li}^+\text{R-215}^-$) con 4 equivalentes del azaenolato de $\text{SnCl}^+\text{R-215}^-$ a $-78 \text{ }^\circ\text{C}$ y, a continuación, se permitió que la temperatura de la mezcla de reacción se elevase de manera gradual hasta alcanzar los $0 \text{ }^\circ\text{C}$. En estas condiciones, el azaenolato debería actuar inicialmente como base y originar los correspondientes aldolatos de estaño(II) *taa-252f* y *tss-252f* (véase el esquema 4.17). Si el proceso fuese reversible, los aldolatos deberían regenerar en el medio el azaenolato y la sal de estaño(II) del dioxolanocarbaldehído precursor *Sc-217f*. Entonces, la reacción de adición tendría lugar de manera reversible y se acumularía el aldolato de estaño(II) *taa-252f*, más estable termodinámicamente. En este caso, tras la detención de la reacción, se debería obtener una mezcla de los aductos *taa-222a* y *tss-222a* de composición próxima a 9:1.



Sin embargo, tras un periodo de reacción prolongado no se observó ninguna modificación en la mezcla de aductos *taa-222a/tss-222a* inicial, de composición 3:2. Por otra parte, para obtener más información acerca de un posible control termodinámico del proceso también se llevó a cabo el seguimiento periódico de la reacción de adición entre $SnCl^+R-215^-$ y *Sc-217a* tomando alícuotas de la mezcla de reacción a diferentes temperaturas (-30 , -20 , -10 y 0 °C). Tras la elaboración de las mismas, el análisis de los espectros de RMN de 1H de los crudos de reacción permitió estimar la misma relación entre los diastereoisómeros *taa-222a/tss-222a* (91:9) en todos los casos. Por tanto, el proceso de formación mayoritaria del aducto *taa-222a* debe ser consecuencia de un control cinético de la reacción aldólica.

4.1.2.2. Reacciones de éteres de bislactima con 2,3-O-isopropilidén-L-treosas

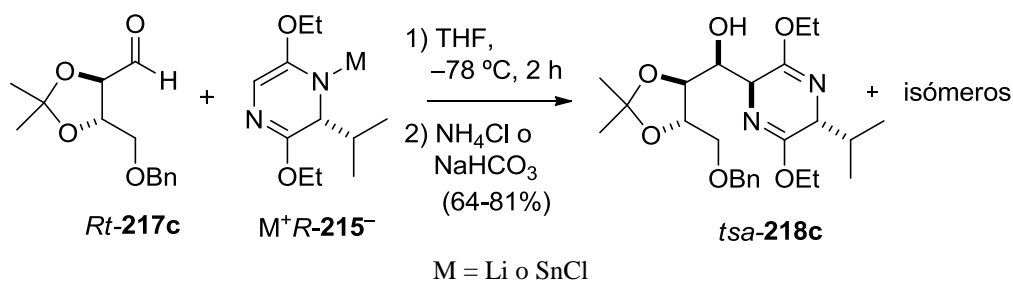
Previamente al desarrollo de este trabajo, nuestro grupo había alcanzado buenos resultados en las reacciones entre el éter de bislactima *R-215* derivado de la D-valina y el dioxolano-carbaldehído sililado derivado de la L-treosa *Rt-217b*,

que mostraban tendencias diastereofaciales complementarias y constituían un “*matched pair*” (véanse los antecedentes, páginas 73 y 74).^{81b} Así, como antecedentes de mi trabajo, cabe mencionar que la reacción del azaenolato de litio ($\text{Li}^+R\text{-215}^-$) con *Rt-217b* transcurría con buen rendimiento y moderada selectividad, para dar una mezcla de aductos en donde el isómero de configuración 3,6-*trans*-3,1'-*sin*-1',2'-*anti* (*tsa-218b*) era mayoritario. Además, el azaenolato $\text{SnCl}^+R\text{-215}^-$ reaccionaba con mayor rendimiento y selectividad, aumentando el e.d. de *tsa-218b* desde el 20 al 90% (véase la tabla 4.2, página 112).

Tras mi incorporación en el grupo, decidimos estudiar la influencia del contraión del azaenolato y del grupo protector del hidroxilo en la posición γ del acetónido en el curso estereoquímico de la reacción aldólica mencionada. Para ello, ensayamos las reacciones de los azaenolatos $\text{M}^+R\text{-215}^-$ con nuevos acetónidos derivados de la L-treosa, que presentaban el grupo hidroxilo en la posición γ bien libre (*Rt-217a*) o bien bencilado (*Rt-217c*).

En primer lugar, se estudió la reactividad del acetónido bencilado *Rt-217c*. Inicialmente se ensayó la adición del azaenolato de litio, que aunque puede resultar poco selectivo, se prepara con mayor facilidad. La reacción de 1,2 equivalentes del azaenolato $\text{Li}^+R\text{-215}^-$ con el aldehído *Rt-217c* se llevó a cabo en las condiciones estándar ($-78\text{ }^\circ\text{C}$, THF, 2 h) y, tras la elaboración y la separación del exceso de *R-215*, se obtuvo una mezcla de *tsa-218c* y otros dos aductos diastereoisómeros con un rendimiento del 64%. El análisis mediante RMN de ^1H de dicha mezcla permitió estimar una relación 77:15:8 entre el aducto *tsa-218c* y sus diastereoisómeros.

Esquema 4.18. Adición de los azaenolatos $\text{M}^+R\text{-215}^-$ sobre el aldehído *Rt-217c*

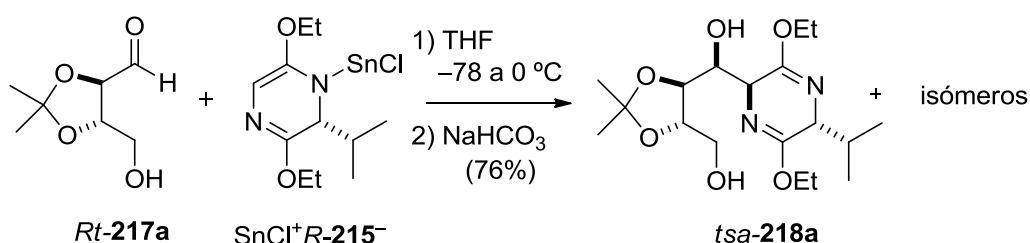


81b Ruíz, M.; Ruanova, T. M.; Ojea, V.; Quintela, J. M. *Tetrahedron Letters*, **1999**, *40*, 2021.

De nuevo, la utilización del azaenolato de estaño permitió mejorar el rendimiento y selectividad de la adición. La reacción del azaenolato $\text{SnCl}^+\text{R-215}^-$ con el aldehído *Rt-217c* transcurrió de manera rápida y limpia en las condiciones habituales ($-78\text{ }^\circ\text{C}$, THF, 2 h). Tras detener la reacción y elaborar el crudo, se obtuvo una mezcla de reacción con un rendimiento del 81%. En este caso, el espectro de RMN de ^1H de la mezcla de reacción reveló la presencia del aducto *tsa-218c* prácticamente como un único isómero. Por tanto, mediante el empleo del derivado bencilado de la isopropilidén L-treosa y un equivalente del azaenolato de estaño(II) se alcanzó la preparación del aducto bencilado *tsa-218c*, con un exceso diastereomérico superior al 98% y con un rendimiento del 81%.

A continuación, se estudió la reactividad del aldehído *Rt-217a*, con el grupo hidroxilo primario libre. En este caso, se ensayó directamente la reacción con el azaenolato de estaño(II). La reacción se llevó a cabo mediante la adición, gota a gota, de una disolución en tetrahidrofurano del aldehído *Rt-217a* sobre una disolución con un exceso (3 equivalentes) del azaenolato $\text{SnCl}^+\text{R-215}^-$ enfriada a $-78\text{ }^\circ\text{C}$. Terminada la adición, se permitió que la temperatura de la mezcla ascendiese gradualmente hasta alcanzar los $0\text{ }^\circ\text{C}$ y transcurridas 5 h, se detuvo la reacción mediante la adición de una disolución saturada de bicarbonato sódico. Tras la elaboración y la separación del exceso de *R-215*, se obtuvo una mezcla que contenía el aducto deseado *tsa-218a* y otros dos aductos, con un rendimiento del 76%. Mediante la integración del espectro de RMN de ^1H del crudo de reacción se estimó una relación 87:10:3 entre el aducto *tsa-218a* y sus diastereoisómeros.

Esquema 4.19. Adición del azaenolato $\text{SnCl}^+\text{R-215}^-$ sobre el aldehído *Rt-217a*



La asignación de la configuración relativa 3,6-*trans*-3,1'-*sin*-1',2'-*anti* para los aductos *tsa-218a* y *tsa-218c* se fundamenta en su transformación en el intermedio *tsa-218b* previamente descrito por nuestro grupo en la síntesis de la D-

DGJ, tal y como se describirá más adelante (véase el apartado 4.2.1.2 de esta discusión).

Tabla 4.2. Selectividades y rendimientos de las reacciones aldólicas de los azaenolatos M^+R-215^- con los derivados de la 2,3-isopropilidén-L-treosa *Rt-217a-c*.

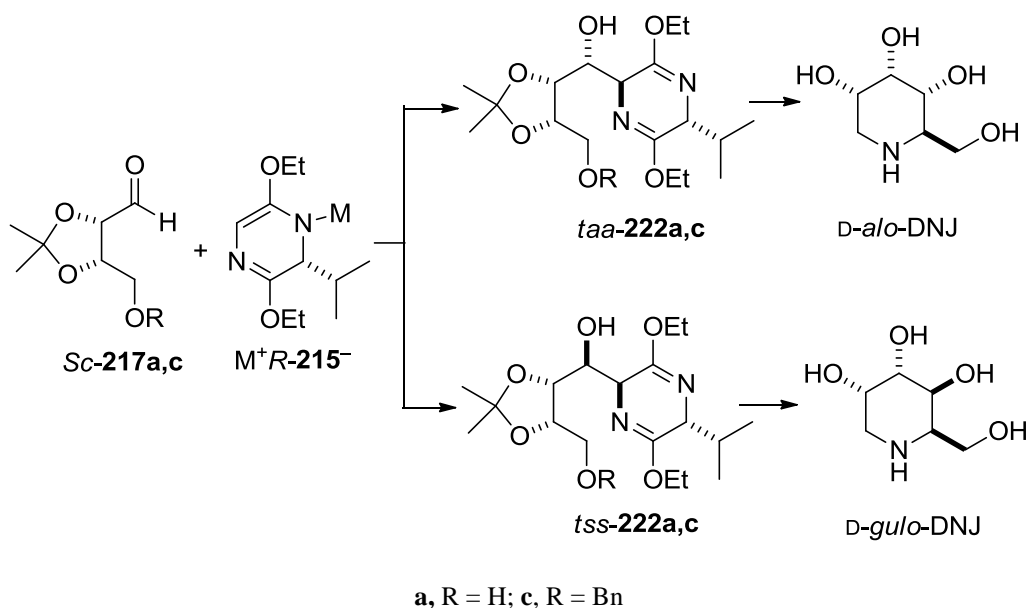
Entrada	Aldehído (R)	Li^+R-215^- (equiv)	Aditivo (equiv)	Rto. (%)	218 <i>tsa/isómeros</i>
1	<i>Rt-217a</i> (H)	3,0	SnCl ₂ (3,0)	76	87:10:03
2	<i>Rt-217b</i> (TBDPS)	1,2	–	57	60:20:20
3	<i>Rt-217b</i> (TBDPS)	1,2	SnCl ₂ (1,2)	79	95:05:–
4	<i>Rt-217c</i> (Bn)	1,2	–	64	77:15:08
5	<i>Rt-217c</i> (Bn)	1,2	SnCl ₂ (1,2)	81	>98:02

Podemos concluir que en las reacciones de los azaenolatos de litio y estaño(II) con el acetónido derivado de la L-treosa con el grupo hidroxilo primario libre (*Rt-217a*), sililado (*Rt-217b*) o bencilado (*Rt-217c*), las tendencias diastereofaciales del éter de bislactima y el acetónido se complementan y el aldol de configuración 3,6-*trans*-3,1'-*sin*-1',2'-*anti* (*tsa-218a-c*), se obtiene de manera mayoritaria. Además, con la utilización de estaño(II) en lugar de litio como contraión del azaenolato, la diastereoselectividad de la adición aumenta para todos los casos ensayados. Cabe destacar el excelente resultado en la reacción de $SnCl^+R-215^-$ y el acetónido bencilado *Rt-217c* (véase la entrada 5 de la tabla 4.2), que proporciona las condiciones óptimas para la obtención del aducto de configuración *trans,sin,anti*, precursor de la D-DGJ.

A continuación, con el propósito de generalizar nuestra aproximación aldólica para la preparación de otros diastereoisómeros de la D-DNJ, decidimos estudiar los procesos de adición entre parejas constituídas por los 2,3-isopropilidén derivados de la L-treosa *Rt-217a-c* y éteres de bislactima de configuración no complementaria. Como precedentes de este tipo de adiciones entre parejas azaenolato/aldehído *unlike* (o “*mismatched pairs*”), nuestro grupo había descrito las reacciones de azaenolatos de diferentes metales y 2,3-isopropilidén derivados de la L-eritrosa (véase el esquema 4.20). Entre los resultados obtenidos cabe destacar que mediante la reacción de M^+R-215^- y *Sc-217a,c* se obtuvieron mezclas de los aductos con configuración relativa 3,6-*trans*-3,1'-*sin*-1',2'-*sin*, 3,6-*trans*-3,1'-*anti*-1',2'-*anti* y 3,6-*cis*-3,1'-*sin*-1',2'-*anti*. Se observó además que la selectividad y el rendimiento de estas adiciones dependía

de la naturaleza del metal empleado como contraión del azaenolato. Tras la separación de los aductos *tss* y *taa* se alcanzó de manera eficiente la preparación de D-*gulo*-DNJ y D-*alo*-DNJ (véanse los antecedentes, páginas 76-78).

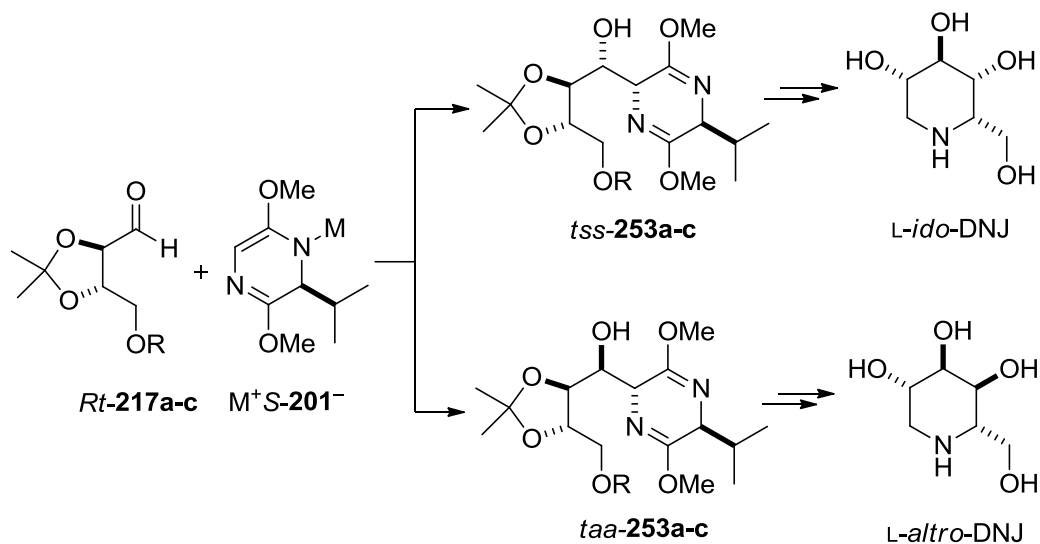
Esquema 4.20



Sobre esta base, en este trabajo nos planteamos el estudio de las reacciones del éter de bislactima derivado de L-valina **S-201** y los acetónidos derivados de L-treosa **Rt-217**,¹⁰⁷ considerando que podían permitir la formación de los correspondientes aminoaldoles de configuración 3,6-*trans*-3,1'-*anti*-1',2'-*anti* y 3,6-*trans*-3,1'-*sin*-1',2'-*sin*, que constituirían precursores adecuados para la síntesis de los iminoazúcares L-*altro*-DNJ y L-*ido*-DNJ, tal y como se muestra en el esquema 4.21. Con la intención de alcanzar la formación estereoselectiva de dichos precursores, se ensayó la influencia del contraión del azaenolato y la naturaleza del grupo protector para el hidroxilo primario del acetónido. En este estudio, además de los acetónidos con el grupo hidroxilo libre (**Rt-217a**) y bencilado (**Rt-217c**), también se incluyó el derivado *terc*-butildifenilsililado de la 2,3-isopropilidén-L-treosa (**Rt-217b**), de gran demanda estérica y diferentes condiciones de desprotección.

¹⁰⁷ Ruíz, M.; Ruanova, T. M.; Blanco, O.; Núñez, F.; Pato, C.; Ojea, V. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2240.

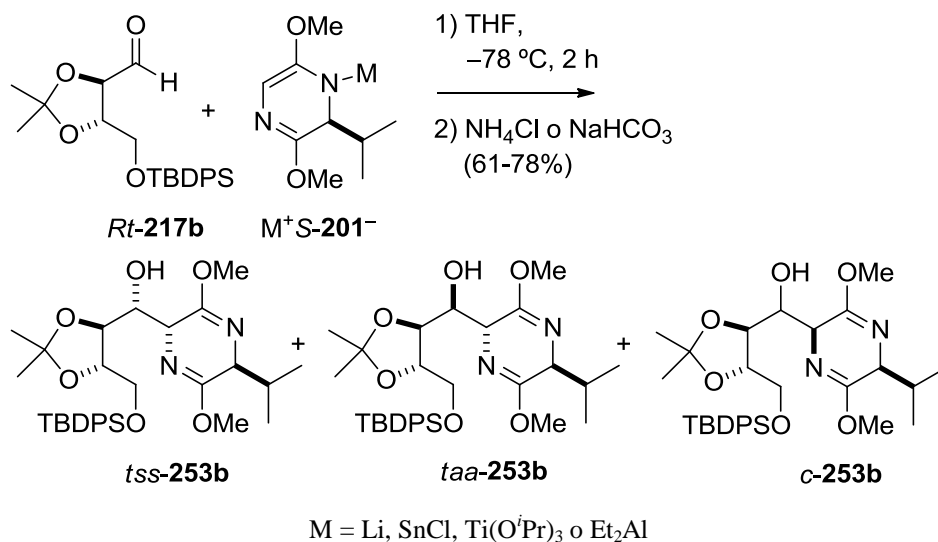
Esquema 4.21



a, R = H; b, R = TBDPS; c, R = Bn

En primer lugar se ensayaron las reacciones de adición de azaenolatos derivados de *S*-**201** sobre el derivado sililado de la 2,3-isopropilidén-*L*-treosa *Rt*-**217b**. Inicialmente se estudió la reactividad del azaenolato de litio. La reacción del azaenolato $Li^+S\text{-}201^-$ con el aldehído *Rt*-**217b** en las condiciones habituales condujo a una mezcla de aductos **253b** con un rendimiento del 65%. El análisis del espectro de RMN de 1H de dicha mezcla reveló la presencia de tres diastereoisómeros, *tss*-**253b**/*taa*-**253b**/*c*-**253b** (véase el esquema 4.22 y la entrada 2 de la tabla 4.3), para los que se estimó una relación 46:38:16.

Esquema 4.22. Adición de los azaenolatos M^+S-201^- sobre el derivado sililado de la 2,3-isopropilidén-L-treosa (*Rt-217b*)

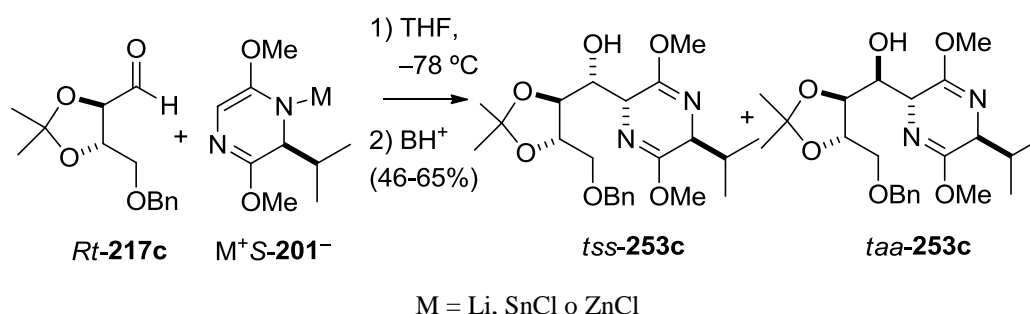


Con la intención de conocer la influencia del contraión metálico en el resultado estereoquímico de la adición e incrementar la diastereoselectividad del proceso se prepararon varios azaenolatos mediante transmetalación del azaenolato de litio. Así, los azaenolatos de estaño(II), de titanio(IV) y de aluminio(III), se generaron mediante tratamiento de Li^+S-201^- , disuelto en tetrahidrofurano a -78°C , con cantidades equimolares de cloruro de estaño(II), clorotris(triisopropoxo)titanio(IV) o clorodietilaluminio(III)¹⁰⁸ durante una hora, a la misma temperatura. Sorprendentemente, la reacción del aldehído *Rt-217b* con el azaenolato SnCl^+S-201^- transcurrió con baja estereoselectividad y originó mezclas de los tres aductos *tss-253b/ta-a-253b/c-253b* en una relación 57:35:8, con un rendimiento del 78%. Empleando un exceso de 2,4 equivalentes de SnCl_2 , también se obtuvieron mezclas de los tres aductos con prácticamente la misma diastereoselectividad y una disminución en el rendimiento hasta el 70% (véase las entradas 3 y 4 de la tabla 4.3). Las reacciones con los azaenolatos de titanio(IV) ($\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_3^+S-201^-$) y de aluminio(III) ($\text{AlEt}_2^+S-201^-$), originaron también mezclas de los tres aductos con baja selectividad, en proporciones similares a las obtenidas con los azaenolatos de litio o de estaño(II) (véanse las entradas 5 y 6 de la tabla 4.3).

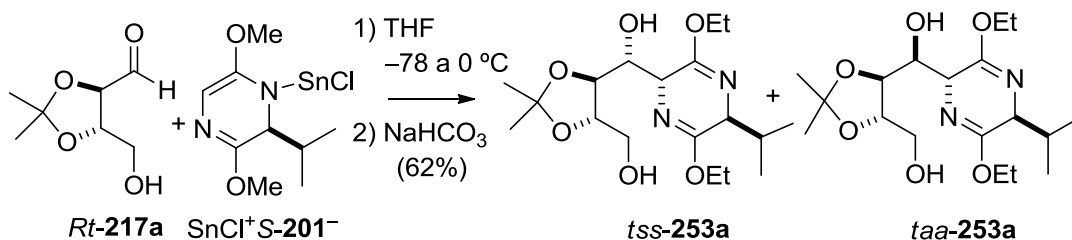
¹⁰⁸ Andrews, P. C.; Maguire, M.; Pombo-Villar, E. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2003**, *18*, 3305.

A continuación se llevaron a cabo las reacciones de adición de los azaenolatos M^+S-201^- sobre el acetónido bencilado *Rt-217c* de manera análoga a la descrita en los párrafos anteriores para el derivado sililado. La reacción de *Rt-217c* con el azaenolato Li^+S-201^- condujo a una mezcla de los tres aductos *tss-253c/taa-253c/c-253c* en una relación 49:37:14, que se aisló con un rendimiento del 60% (véase la entrada 7 de la tabla 4.3). A continuación, se ensayó la reacción del acetónido bencilado con el azaenolato de estaño(II) ($SnCl^+S-201^-$), que resultó más selectiva y proporcionó una mezcla de los dos aductos *tss-253c/taa-253c* en una relación 57:43, con un rendimiento del 65%. La reacción del aldehído *Rt-217c* con el azaenolato de cinc(II) ($ZnCl^+S-201^-$) también originó mezclas de los tres diastereoisómeros *tss-253c/taa-253c/c-253c*, pero con menor rendimiento y selectividad (véase la tabla 4.3, entrada 9).

Esquema 4.23. Adición de los azaenolatos M^+S-201^- sobre el derivado bencilado de la 2,3-isopropilidén-L-treosa (*Rt-217c*)



Finalmente, se ensayó la adición del azaenolato $SnCl^+S-201^-$ sobre la 2,3-isopropilidén-L-treosa (*Rt-217a*), con el grupo hidroxilo libre. Tras la elaboración se obtuvo una mezcla 1:1 de los aductos *tss-253a* y *taa-253a* con un rendimiento del 62% (véase la entrada 1 de la tabla 4.3).

Esquema 4.24. Adición del azaenolato $\text{SnCl}^+\text{S-201}^-$ sobre la 2,3-isopropilidén-L-treosa ($Rt\text{-217a}$)**Tabla 4.3.** Selectividades y rendimientos de las reacciones de los azaenolatos $\text{M}^+\text{S-201}^-$ con los derivados de la 2,3-isopropilidén-L-treosa $Rt\text{-217a-c}$.

Entrada	Aldehído (R)	$\text{Li}^+\text{R-201}^-$ (equiv)	Aditivo (equiv)	Rto. (%)	253 <i>tss/taa/c</i>
1	$Rt\text{-217a}$ (H)	3,0	SnCl_2 (3,0)	62	50:50:–
2	$Rt\text{-217b}$ (TBDPS)	1,2	–	65	46:38:16
3	$Rt\text{-217b}$ (TBDPS)	1,2	SnCl_2 (1,2)	78	57:35:08
4	$Rt\text{-217b}$ (TBDPS)	1,2	SnCl_2 (2,4)	70	61:34:05
5	$Rt\text{-217b}$ (TBDPS)	1,2	$\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_3\text{Cl}$ (1,2)	75	49:41:10
6	$Rt\text{-217b}$ (TBDPS)	1,2	Et_2AlCl (1,2)	61	53:29:18
7	$Rt\text{-217c}$ (Bn)	1,2	–	60	49:37:14
8	$Rt\text{-217c}$ (Bn)	1,2	SnCl_2 (1,2)	65	57:43:–
9	$Rt\text{-217c}$ (Bn)	1,2	ZnCl_2 (1,2)	46	40:42:18

Tras la separación de las mezclas de productos de adición, la configuración relativa de los diastereoisómeros se determinó mediante: (1) el análisis de los espectros de RMN, (2) la interconversión de los derivados sililados y bencilados a través de los compuestos con el grupo hidroxilo libre y (3) la conversión de los productos principales y secundarios en los iminoazúcares *L-ido*-DNJ y *L-altro*-DNJ, respectivamente, como se describe más adelante.

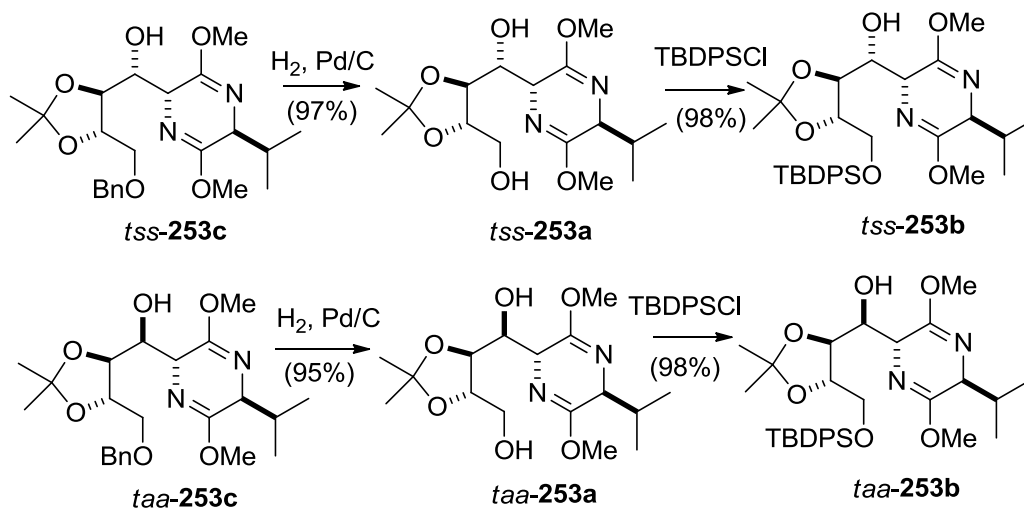
El análisis de los espectros de RMN de ^1H permitió la asignación de la configuración 3,6-*trans* del diastereoisómero principal y secundario en las series sililada y bencilada, y de los dos productos obtenidos en la serie con el grupo hidroxilo libre. En los espectros de RMN de ^1H del diastereoisómero principal y secundario de las series sililada y bencilada, las absorciones correspondientes a H-6 aparecen como tripletes con un desplazamiento de 3,98 ppm y con constantes de

acoplamiento de 3,4 hercios, que son típicas de los éteres de bislactimas *trans*.¹⁰⁹ Los dos diastereoisómeros obtenidos en la serie con el grupo hidroxilo libre también muestran la absorción de H-6 como tripletes, con desplazamientos de 4,02 y 4,22 ppm y una constante de acoplamiento de 3,4 hercios. Además, en las series sililada y bencilada, tras la identificación de los aductos 3,6-*trans* se asignó inequívocamente, por exclusión, una configuración 3,6-*cis* a los productos terciarios.

En la serie sililada, la asignación de las configuraciones 3,1'-*sin*-1',2'-*sin* para el diastereoisómero principal *tss-253b* y 3,1'-*anti*-1',2'-*anti* para el diastereoisómero secundario *taa-253b* se fundamenta en la transformación de los aductos en los iminoazúcares *L-ido*-DNJ y *L-altro*-DNJ, respectivamente, tal y como se describe más adelante (véase el apartado 4.2.1.1, página 155). La identificación de las configuraciones relativas 3,1'-*sin*-1',2'-*sin* y 3,1'-*anti*-1',2'-*anti* para los aductos principal y secundario en la serie bencilada (*tss-253c* y *taa-253c*) y para los dos productos obtenidos en la serie con el grupo hidroxilo libre (*tss-253a* y *taa-253a*) se alcanzó mediante correlación química, llevando a cabo reacciones de sililación y de desbencilación (véase el esquema 4.25). De esta manera, la desbencilación del aducto principal *tss-253c* mediante hidrogenación catalítica (10% Pd/C, THF, ta) condujo al aducto *tss-253a* con el grupo hidroxilo libre, con un rendimiento del 97% y la sililación del aducto mayoritario *tss-253a*, mediante tratamiento con TBDPSCl, DMAP, Et₃N (CH₂Cl₂, ta) condujo al aducto *tss-253b*, precursor de la *L-ido*-DNJ con un rendimiento del 98%. Por tanto, se puede concluir que los aductos *tss-253c* y *tss-253a*, al igual que el *tss-253b*, presentan la configuración 3,6-*trans*-3,1'-*sin*-1',2'-*sin*. De manera similar, la desbencilación del aducto secundario *taa-253c* y la sililación del aducto secundario *taa-253a* proporcionaron con buenos rendimientos los aductos precursores del *L-altro*-DNJ, y por tanto, a los aductos secundarios se les puede asignar la configuración 3,6-*trans*-3,1'-*anti*-1',2'-*anti*.

¹⁰⁹ Busch, K.; Groth, U. M.; Kühnle, W.; Schöllkopf, U. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 5607.

Esquema 4.25. Interconversión de los productos de adición **253a-c** mediante sililación y desbencilación



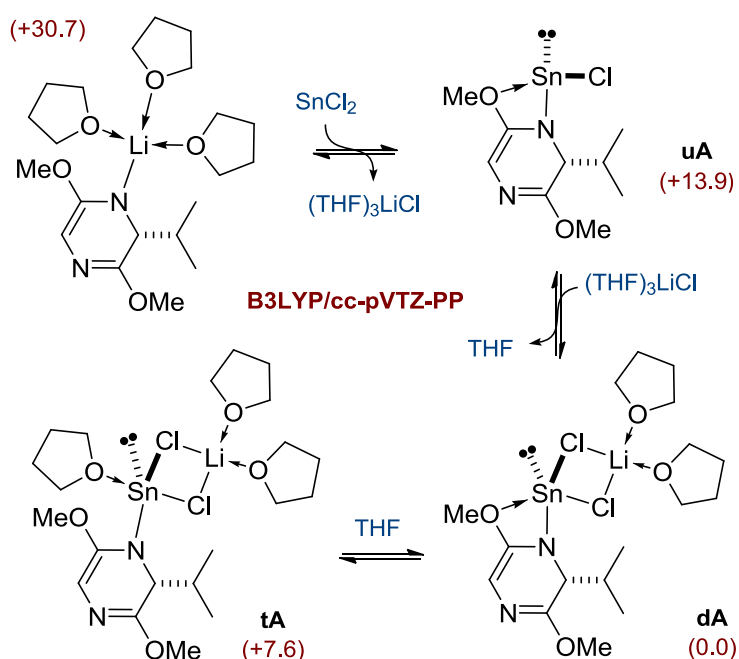
Finalmente, tras el establecimiento del curso estereoquímico de las reacciones entre los azaenolatos derivados de *S*-**201** y los derivados de la 2,3-isopropilidén-L-treosa *Rt*-**217a-c**, cabe destacar las siguientes conclusiones: (1) la utilización del azaenolato de estaño(II) permite alcanzar los mejores rendimientos y selectividades; (2) el empleo del acetónido sililado *Rt*-**217b** proporciona los mejores rendimientos en el aducto de configuración *trans,sin,sin*, precursor de la *L-ido*-DNJ, mientras que la utilización del acetónido con el grupo hidroxilo libre *Rt*-**217a** permite optimizar la preparación del aducto *trans,anti,anti*, precursor de la *L-altro*-DNJ.

4.1.2.3. Estudio teórico de las reacciones de azaenolatos de estaño(II) y 2,3-*O*-isopropilidén-tetrosas

Tras el estudio experimental de las adiciones de éteres de bislactima sobre los 2,3-isopropilidén derivados de treosa y eritrosa, nuestro grupo inició un estudio computacional de dichos procesos, con la intención de racionalizar el resultado estereoquímico observado. Nuestro estudio se centró en la reactividad de los azaenolatos de estaño(II), que permitían alcanzar las mayores estereoselectividades en las reacciones aldólicas y además no contaban con estudios teóricos previos.

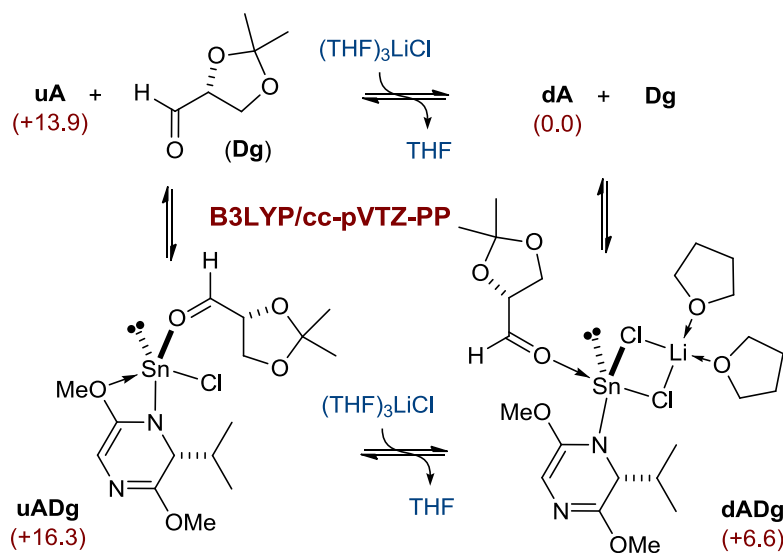
De acuerdo con los resultados del cálculo (al nivel B3LYP/cc-pVTZ-PP//B3LYP/cc-pVDZ-PP), la reacción del azaenolato de litio con el cloruro de estaño origina el azaenolato de estaño (**uA**), que no dimeriza, sino que se asocia con el cloruro de litio generado in situ para formar un agregado disolvatado de mayor estabilidad (**dA**). El correspondiente agregado trisolvatado (**tA**) resulta menos estable y no interviene en la reacción.

Esquema 4.26. Formación del agregado disolvatado (**dA**) y trisolvatado (**tA**) a partir del azaenolato de litio y cloruro de estaño en THF (energías relativas en kcal/mol)



Para reducir el coste del análisis computacional y obtener los resultados teóricos en el menor tiempo posible, iniciamos el estudio de la reacción del azaenolato de estaño(II) con un dioxolanocarbaldehído de tamaño reducido: el acetónido del gliceraldehído. En primer lugar se estudió la reacción de la pareja complementaria, de configuración relativa *like* (*R/R*), formada por el azaenolato derivado de la D-valina (**uA**) y el acetónido del D-gliceraldehído (**Dg**). De acuerdo con el cálculo, la reacción se inicia mediante la formación, endotérmica, de un complejo intermedio (**uADg**). De nuevo, el intermedio resultó más estable en la forma de agregado con cloruro de litio y dos moléculas de THF (**dADg**).

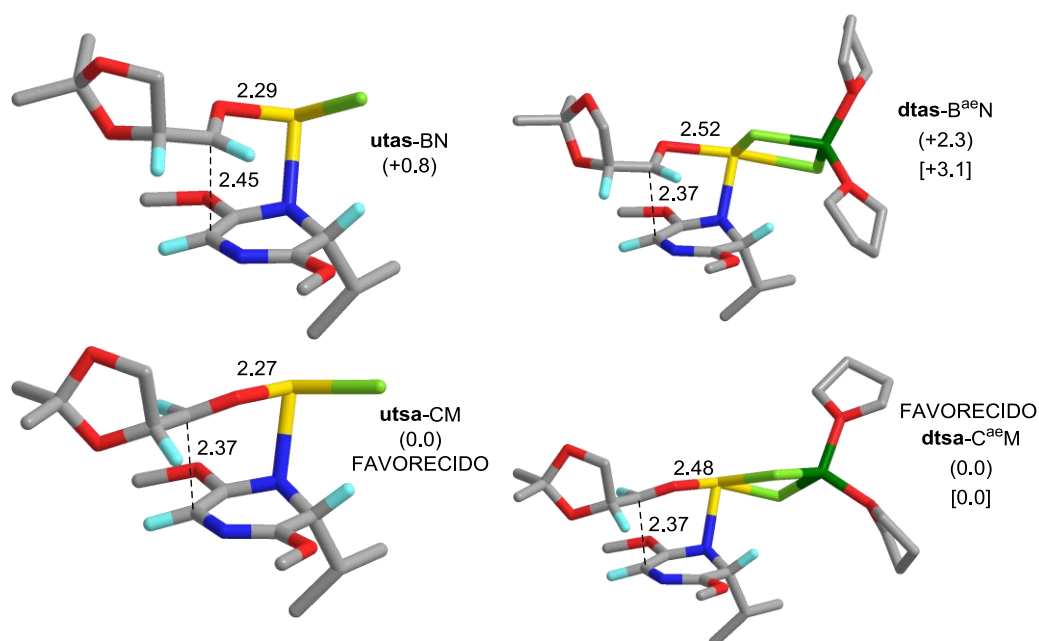
Esquema 4.27. Formación del complejo intermedio (**dADg**) en la reacción del azaenolato (**uA**) y el acetónido de D-gliceraldehído (**Dg**) en THF (energías relativas en kcal/mol)



A continuación, para obtener resultados con mayor rapidez, se estudió primero la reorganización del intermedio no agregado y no solvatado, analizando los estados de transición en las cuatro posibles rutas diastereoméricas: *trans,sin,anti* (*tsa*), *trans,anti,sin* (*tas*), *cis,sin,sin* (*css*) y *cis,anti,anti* (*caa*). Los estados de transición de mayor estabilidad resultaron del tipo Zimmerman-Traxler, con un anillo pericíclico de seis miembros, y su distribución energética concordó cualitativamente con la selectividad observada experimentalmente. En la figura 4.1 se muestran los estados de transición *trans,sin,anti* (**utsa**) y *trans,anti,sin* (**utas**), que resultaron claramente más estables que los diastereoisómeros *cis*. Sin embargo, la diferencia de energía calculada entre las estructuras **utsa** y **utas**, que deben conducir al producto principal y al secundario, fue de tan solo 0,8 kcal/mol, que implicaría una selectividad próxima a 8:1, inferior a la observada experimentalmente para los acetónidos derivados de las tetrasas. Los resultados del cálculo fueron más satisfactorios cuando se analizó la reorganización del agregado disolvatado. En este caso, la diferencia de energía entre el estado de transición más favorecido (**dtsa**) y el que origina el producto secundario (**dtas**) superó las 2,3 kcal/mol, lo que concuerda con la estereoselectividad experimental. Finalmente, cabe mencionar que en los estados de transición *trans,sin,anti*, el anillo pericíclico adopta una conformación silla,

mientras que el aldehído adopta una conformación reactiva tipo Cornforth y no la que habitualmente se supone, tipo Felkin-Anh.

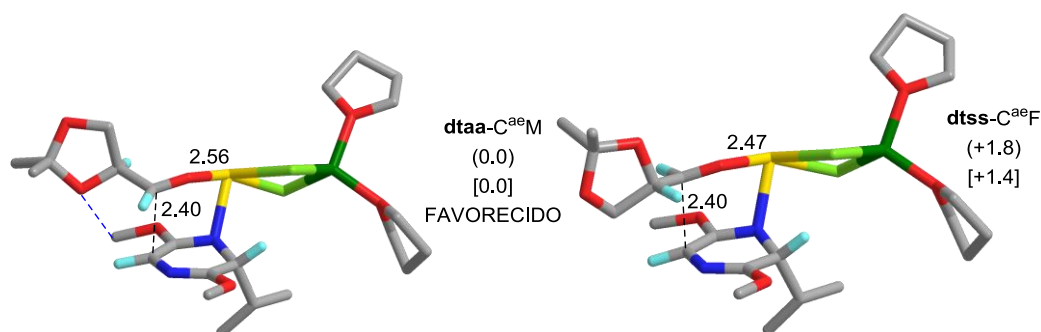
Figura 4.1. Estados de transición más favorecidos para la reacción del acetónido del D-gliceraldehído con el azaenolato de estaño(II)



Leyenda: Distancias en Å. Energías relativas en kcal/mol calculadas al nivel B3LYP/cc-pVTZ-PP; código de colores: carbono-gris; nitrógeno-azul; oxígeno-rojo; hidrógeno-turquesa; estaño-amarillo; cloro-verde claro; litio-verde. Los valores entre paréntesis se refieren al cálculo en fase gaseosa y los valores en corchetes al cálculo en THF.

También se estudió la reorganización del agregado disolvatado resultado de la interacción del mismo azaenolato de estaño y el acetónido del L-gliceraldehído, de configuración relativa *unlike* (*R/S*), que constituirían una pareja no complementaria. Los resultados del cálculo indicaron una moderada selectividad *trans,anti,anti*, que concuerda con los resultados experimentales obtenidos con los acetónidos derivados de la eritrosa (véase la figura 4.2).

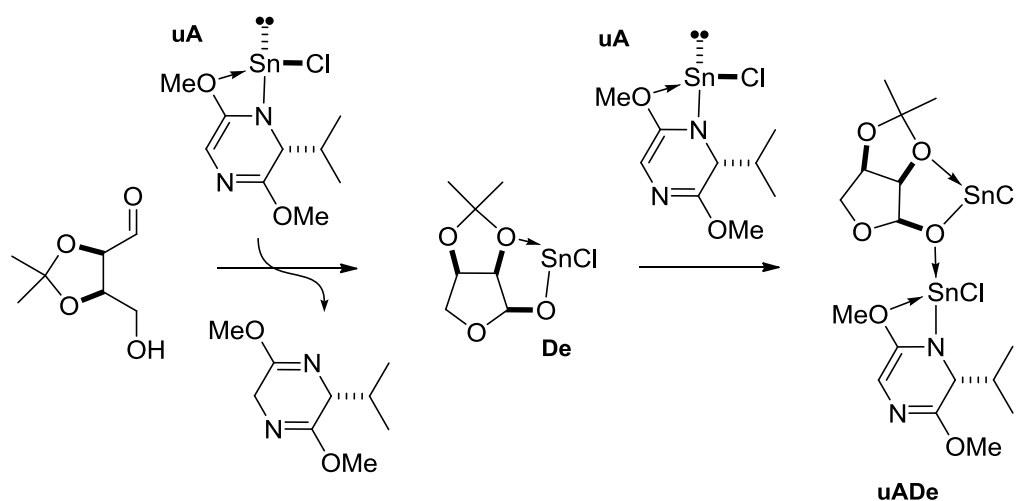
Figura 4.2. Estados de transición más favorecidos para la reacción del acetónido del L-gliceraldehído con el azaenolato de estaño (II)



Leyenda: Distancias en Å. Energías relativas en kcal/mol calculadas al nivel B3LYP/cc-pVTZ-PP; código de colores: carbono-gris; nitrógeno-azul; oxígeno-rojo; hidrógeno-turquesa; estaño-amarillo; cloro-verde claro; litio-verde. Los valores entre paréntesis se refieren al cálculo en fase gaseosa y los valores en corchetes al cálculo en THF.

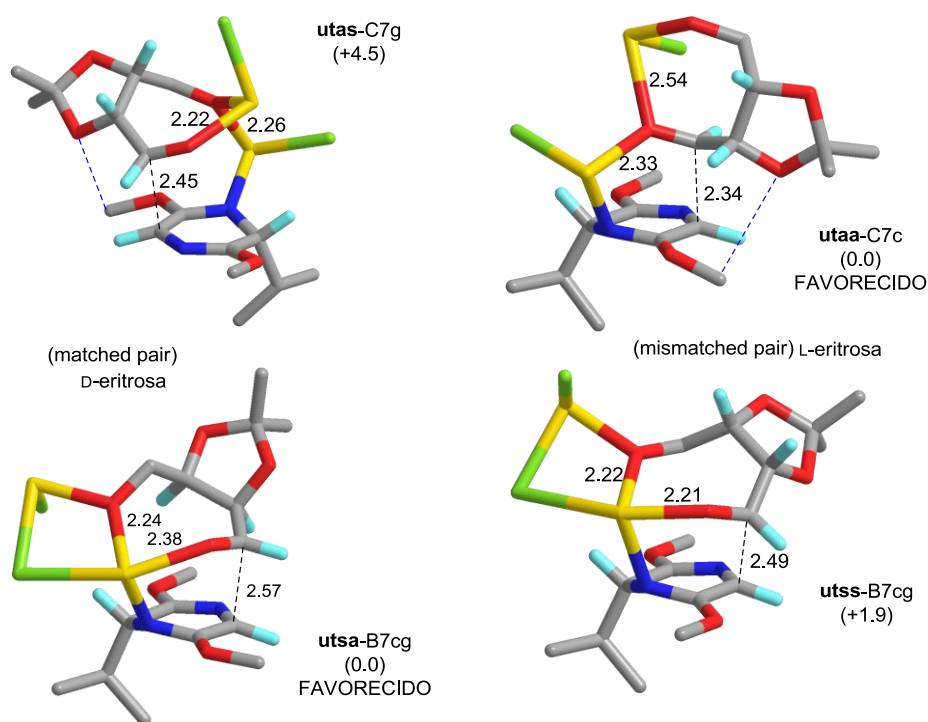
A continuación se estudió la reacción del azaenolato de estaño con los acetónidos derivados de la eritrosa con el hidroxilo primario libre. En este caso, el proceso se inicia con un intercambio protónico, en donde el azaenolato de estaño actúa como base y abstrae el protón del hidroxilo primario del acetónido, para dar un alcóxido de estaño intermedio (**De**). A continuación, el intermedio adiciona de manera espontánea una molécula de azaenolato para originar el complejo intermedio (**uADe**) cuya reorganización produce los aldolatos.

Esquema 4.28. Formación del complejo intermedio (**uADe**) en la reacción del azaenolato (**uA**) y el alcóxido de estaño intermedio (**De**).



Tanto en la situación complementaria como en la no complementaria, los estados de transición de mayor estabilidad para la reorganización del complejo intermedio se caracterizan por la participación de la eritrosa en un anillo de 7 miembros, resultado de la quelatación del estaño. Los cálculos reproducen la selectividad *trans,sin,anti* en la situación complementaria y la selectividad *trans,anti,anti* en la no complementaria. Además, la diferencia de energía entre los estados de transición competitivos es mayor para la situación complementaria que para la no complementaria, de acuerdo con los resultados experimentales. La selectividad excepcionalmente alta de estas reacciones puede considerarse consecuencia de la quelatación de la eritrosa, que aumenta la rigidez conformacional de los estados de transición y facilita la discriminación facial al bloquear una de las caras reactivas del carbonilo.

Figura 4.3. Estados de transición más favorecidos para la reacción del azaenolato de estaño(II) con el acetónido de la D-/L-eritrosa

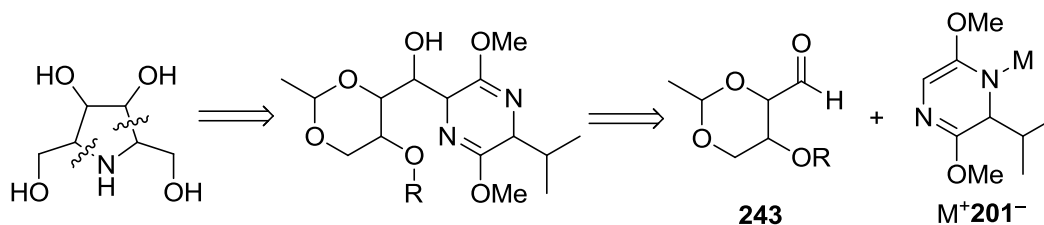


Leyenda: Distancias en Å. Energías relativas en kcal/mol calculadas al nivel B3LYP/cc-pVTZ-PP; código de colores: carbono-gris; nitrógeno-azul; oxígeno-rojo; hidrógeno-turquesa; estaño-amarillo; cloro-verde claro; litio-verde.

4.1.3. Reacciones aldólicas de éteres de bislactima y 2,4-*O*-etilidén tetrasas

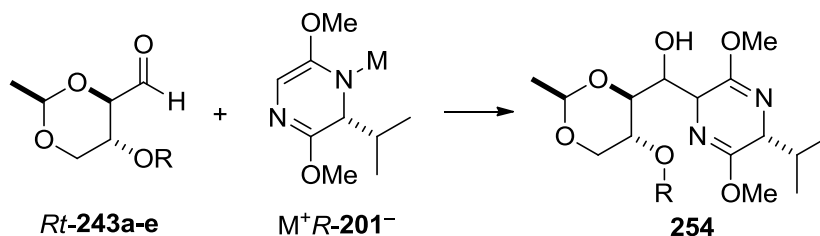
La versatilidad alcanzada en la síntesis de piperidinas polihidroxiadas mediante reacción de éteres de bislactima y 2,3-*O*-isopropilidén derivados de las tetrasas nos animó al estudio de su posible extensión a la preparación de otros iminoazúcares de gran potencial farmacológico, como son los derivados de la pirrolidina. De acuerdo con nuestro planteamiento, la utilización de derivados de las tetrasas con un puente 2,4-alquilideno (**243**) en las reacciones aldólicas con éteres de bislactima (**201**) permitiría el acceso a los aminoaldoles adecuados para la síntesis de las pirrolidinas polihidroxiadas (véase el esquema 4.29). Cabe destacar que en el momento en el que se abordó este estudio tan sólo se habían descrito unos pocos ejemplos de adiciones de nucleófilos sobre 2,4-alquilidén-tetrasas y ninguno de sus reacciones aldólicas. Sobre la base de los resultados previamente obtenidos en las reacciones de éteres de bislactima y dioxolano-carbaldehídos derivados de las tetrasas, desde el primer momento planteamos un análisis de la influencia que podía tener la naturaleza del contraión de los azaenolatos (M^+) y el grupo protector del hidroxilo secundario (R) de los dioxano-carbaldehídos **243** en el resultado estereoquímico de la adición aldólica.

Esquema 4.29



A continuación, en este apartado, se describen en primer lugar los resultados obtenidos en las reacciones de sales de litio, estaño(II), titanio(IV) y zinc(II) del éter de bislactima *R*-**201** y 2,4-etilidén-*D*-eritrosas, con el grupo hidroxilo libre o protegido como éter de silicio, bencilo, *p*-metoxibencilo o alilo (*Rt*-**243a**, *Rt*-**243b**, *Rt*-**243c**, *Rt*-**243d** y *Rt*-**243e**, respectivamente) que constituyen parejas de reacción de configuración relativa *like* (*R/R*) y a priori debían presentar selectividades diastereofaciales complementarias (“*matched pairs*”, véase el esquema 4.30).

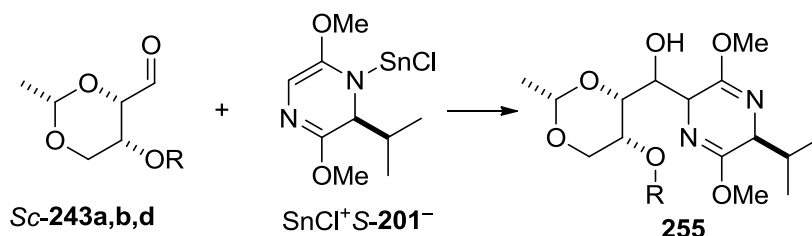
Esquema 4.30



a, R = H; b, R = TBDPS; c, R = Bn; d, R = PMB; e, R = All

Con los resultados obtenidos en los procesos mencionados se abordó a continuación el estudio de la reacción de la sal de estaño(II) del éter de bislactima *S*-201 y 2,4-etilidén-D-treosas con el grupo hidroxilo secundario libre o protegido como éter de silicio o *p*-metoxibencilo (*Sc*-243a, *Sc*-243b y *Sc*-243d, respectivamente) que también constituyen parejas de reacción de configuración relativa *like* (*S/S*) y a priori debían de presentar selectividades diastereofaciales complementarias (véase el esquema 4.31).

Esquema 4.31

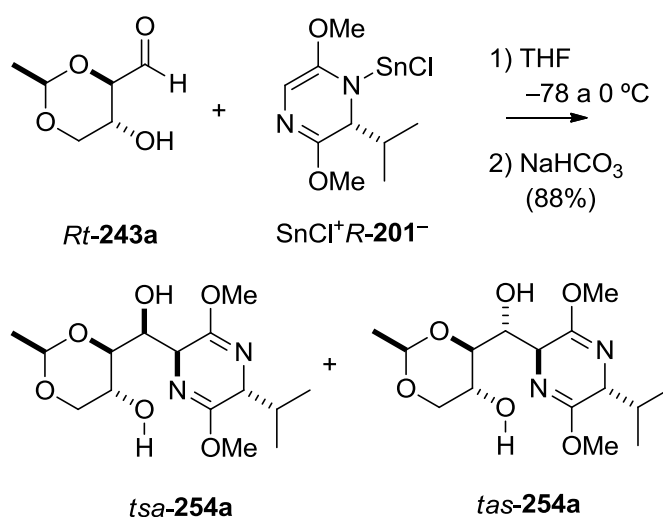


4.1.3.1. Reacciones del éter de bislactima *R*-201 con 2,4-*O*-etilidén-D-eritrosas

Iniciamos el análisis de las reacciones de las 2,4-etilidén-D-eritrosas empleando el azaenolato derivado del éter de bislactima *R*-201 con estaño(II) como contraión, dado que dicho contraión había proporcionado los mejores rendimientos y selectividades en los estudios previos realizados sobre las 2,3-isopropilidén-tetrosas. La reacción del azaenolato $SnCl^+R-201^-$ con la 2,4-etilidén-D-eritrosa (*Rt*-243a), con el grupo hidroxilo secundario libre, se llevó a cabo de manera análoga a la previamente descrita para las 2,3-isopropilidén-tetrosas (*Rc*-217a y *Rt*-217a, véanse los apartados 4.1.2.1 y 4.1.2.2 de la discusión, páginas 105 y 109). En concreto, la reacción de 3,2 equivalentes de

$\text{SnCl}^+\text{R-201}^-$ con *Rt-243a* en THF se detuvo con una disolución saturada de bicarbonato sódico transcurridas 4 horas. Tras la filtración y separación del exceso de *R-201*, la fracción de los productos de adición se aisló con un rendimiento del 88%. El espectro de RMN de ^1H de dicha fracción reveló la presencia de dos diastereoisómeros, en relación 94:6. Tras la asignación de la estereoquímica relativa, tal y como se describirá más adelante, se identificó el aducto mayoritario como el *t_{sa}-254a*, con una configuración 3,6-*trans*-3,1'-*sin*-1',2'-*anti* y el aducto minoritario como el *t_{as}-254a*, con configuración 3,6-*trans*-3,1-*anti*-1',2'-*sin*, tal y como era de esperar para la reacción de una pareja azaenolato/aldehído de configuración relativa *like* (*R/R*).

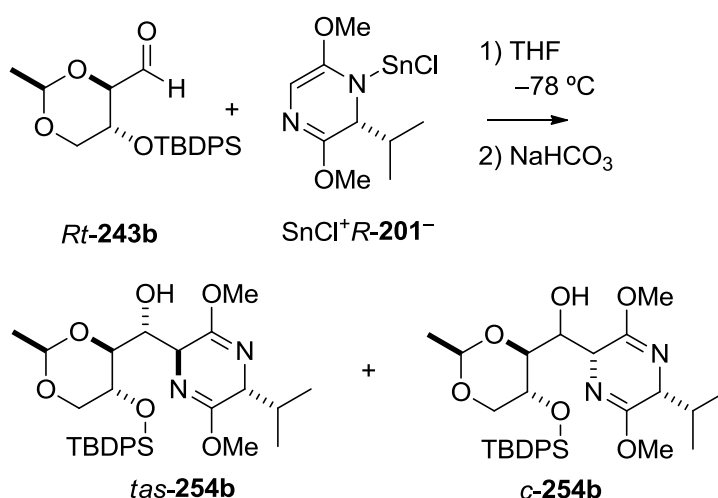
Esquema 4.32. Adición del azaenolato $\text{SnCl}^+\text{R-201}^-$ sobre la 2,4-etilidén-D-eritrosa (*Rt-243a*)



Con la intención de reducir la cantidad de éter de bislactima necesaria en el proceso y determinar la influencia del grupo protector del hidroxilo secundario de la 2,4-etilidén-D-eritrosa en el resultado estereoquímico de la reacción, se ensayaron a continuación las reacciones del azaenolato de estaño(II) con los derivados sililado, bencilado, *p*-metoxibencilado y alilado de la 2,4-etilidén-D-eritrosa *Rt-243b-e*. Empleando condiciones similares a las descritas anteriormente para las 2,3-isopropilidén-tetrosas análogas (1,2 equivalentes de azaenolato, THF, -78 °C, 4 horas), la reacción de $\text{SnCl}^+\text{R-201}^-$ con el derivado sililado de la 2,4-etilidén-D-eritrosa *Rt-243b* transcurrió eficientemente, y tras la elaboración, se obtuvo una mezcla de dos aductos con un rendimiento combinado del 80%, para

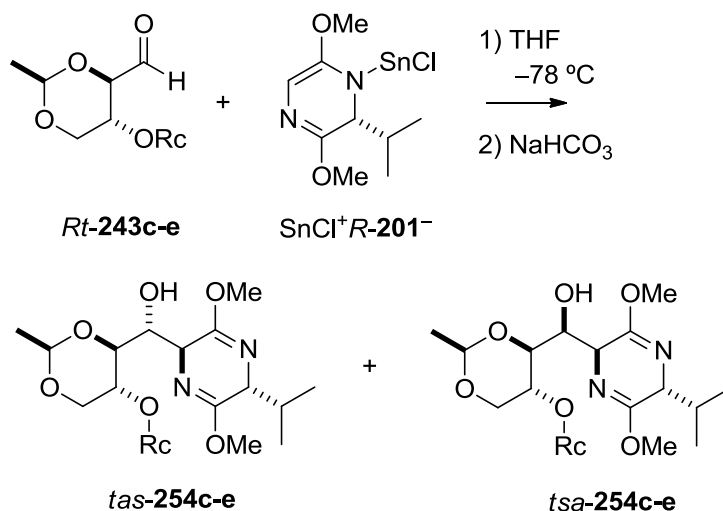
la que se determinó una relación 92:8 mediante integración del RMN de ^1H . De manera sorprendente, tras la determinación de la estereoquímica relativa se asignó una configuración 3,6-*trans*-3,1'-*anti*-1',2'-*sin* al isómero mayoritario, *tas*-254b, y una configuración 3,6-*cis* para el minoritario *c*-254b.

Esquema 4.33. Adición del azaenolato $\text{SnCl}^+\text{R-201}^-$ sobre el derivado sililado de la 2,4-etilidén-D-eritrosa *Rt*-243b



Las reacciones del azaenolato $\text{SnCl}^+\text{R-201}^-$ con los derivados bencilado, *p*-metoxibencilado y alilado de la 2,4-etilidén-D-eritrosa (*Rt*-243c, *Rt*-243d y *Rt*-243e, respectivamente) también transcurrieron con un resultado estereoquímico anómalo, similar al obtenido con el derivado sililado *Rt*-243b, pero mostraron una menor estereoselectividad. En los tres casos, tras la elaboración de la reacción, se aisló una fracción de productos con un rendimiento combinado del 81-86%, que contenía dos diastereoisómeros en una relación próxima a 7:3 (véanse las entradas 3, 4, 5 y 6 de la tabla 4.4). No se observó modificación de la estereoselectividad con la utilización de un exceso de SnCl_2 (4 equivalentes) en la preparación y reacción del azaenolato de estaño(II) (véase la entrada 4 de la tabla 4.4). Tal y como se determinó para la reacción con el derivado sililado *Rt*-243b, los derivados bencilado, *p*-metoxibencilado y alilado de la 2,4-etilidén-D-eritrosa condujeron a la formación mayoritaria de los aductos *tas*-254c, *tas*-254d y *tas*-254e, respectivamente, de configuración 3,6-*trans*-3,1'-*anti*-1',2'-*sin*. Sin embargo, los tres éteres carbonados de la 2,4-etilidén-D-eritrosa originaron la formación minoritaria de los aductos de configuración 3,6-*trans*-3,1'-*sin*-1',2'-*anti* (*tsa*-254c-e), en lugar del 3,6-*cis* (*c*-254b) obtenido con el éter de silicio.

Esquema 4.34. Adición del azaenolato $\text{SnCl}^+\text{R-201}^-$ sobre los derivados bencilado, *p*-metoxibencilado y alilado de la 2,4-etilidén-D-eritrosa (*Rt-243c-e*)



c, R_c = Bn; d, R_c = PMB; e, R_c = All

Tabla 4.4. Selectividades y rendimientos de las reacciones aldólicas del azaenolato $\text{SnCl}^+\text{R-201}^-$ sobre los aldehídos *Rt-243a-e*, derivados de la D-eritrosa.

Entrada	Aldehído (R)	$\text{Li}^+\text{R-201}^-$ (equiv)	SnCl_2 (equiv)	Rto. (%)	254 <i>tas/tsa/c</i>
1	<i>Rt-243a</i> (H)	3,2	3,8	88	06:94:–
2	<i>Rt-243b</i> (TBDPS)	1,2	1,5	80	92:–:08
3	<i>Rt-243c</i> (Bn)	1,5	1,9	86	72:28:–
4	<i>Rt-243c</i> (Bn)	1,5	3,8	77	69:31:–
5	<i>Rt-243d</i> (PMB)	1,5	1,9	82	72:28:–
6	<i>Rt-243e</i> (All)	1,5	1,9	81	71:29:–

Por tanto, se ha comprobado que en las reacciones de azaenolatos de estaño(II) con 2,4-etilidén-D-eritrosas de configuración relativa *like*, la naturaleza del grupo protector del hidroxilo secundario, en β al carbonilo, determina el curso estereoquímico del proceso. Cuando el grupo hidroxilo está libre, la reacción del “aldehído desprotegido” con el azaenolato de estaño(II) sigue el curso estereoquímico habitual para las parejas de selectividad diastereofacial complementaria (“*matched pairs*”) y proporciona el aducto *trans,sin,anti* con buen rendimiento y selectividad. Sin embargo, cuando dicho grupo hidroxilo se encuentra protegido como un éter, el resultado estereoquímico de la reacción con el mismo azaenolato de estaño(II) cambia, y de manera inesperada se obtiene de

forma mayoritaria el aducto de configuración *trans,anti,sin*. Además, con el derivado sililado de la 2,4-etilidén-D-eritrosa, caracterizado por su elevada demanda estérica, la selectividad es muy alta (11:1), mientras que con los derivados alilado, bencilado o *p*-metoxibencilado, menos voluminosos, la estereoselectividad de la adición es menor, próxima a 3:1.

A continuación, con la intención de facilitar el acceso a los aductos de configuración *trans,anti,sin*, precursores del 2,5-didesoxi-2,5-imino-D-glucitol (DGDP) y dado que los éteres carbonados del 2,4-etilidén-D-eritrosa resultaban más fácilmente accesibles que los sililados (cuya preparación requería la formación y rotura de ditioacetales intermedios), nos propusimos la optimización de la estereoselectividad de las reacciones aldólicas sobre los derivados bencilados de la 2,4-etilidén-D-eritrosa. Para ello consideramos de utilidad estudiar la viabilidad de la reacción con otros azaenolatos, que presentasen diferentes contraiones metálicos, como el litio, el zinc(II) o el titanio(IV).

La reacción del azaenolato $\text{Li}^+R\text{-201}^-$ con el derivado bencilado de la 2,4-etilidén-D-eritrosa *Rt-243c* en las condiciones habituales (1,5 equivalentes del azaenolato, THF, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 4 h) permitió, tras la elaboración, el aislamiento de una fracción de tres aductos con un rendimiento del 75%. La integración del RMN de ^1H de dicha fracción puso de manifiesto la formación mayoritaria del aducto anómalo *tas-254c*, pero con una baja selectividad con respecto a los productos secundario *tsa-254c* y terciario *c-254c* (véase la entrada 1 de la tabla 4.5). Sin embargo, con la utilización de los azaenolatos de zinc(II) y titanio(IV) se modificó la estereoselectividad de la adición sobre las 2,4-etilidén-D-eritrosas benciladas, de manera que se pudo alcanzar el resultado estereoquímico habitual (selectividad 3,6-*trans*-3,1'-*sin*-1',2'-*anti*). Así, en la reacción del azaenolato de zinc(II) con el derivado bencilado *Rt-243c* se obtuvo una mezcla de aductos *tas-254c/tsa-254c* en relación próxima a 4:6, aunque con un rendimiento de tan sólo el 8% (véase la entrada 2 de la tabla 4.5). Por su parte, la reacción del azaenolato de diclorodiisopropoxititanio(IV) con el mismo derivado bencilado (*Rt-243c*) proporcionó una mezcla de tres aductos *tas-254c/tsa-254c/c-254c* en relación próxima a 1:7:2 y con un rendimiento combinado del 81%. Con la utilización de un exceso del dicloruro de diisopropoxotitanio(IV) para la formación y reacción del azaenolato con *Rt-243c* no se modificó apreciablemente el rendimiento ni la selectividad de la adición (véanse las entradas 3 y 4 de la tabla 4.5). Finalmente,

cabe destacar que con la utilización de ligandos más voluminosos para el contraión de titanio(IV) (como dicloruro de bisdietilamino en lugar de dicloruro de diisopropoxi) la reacción de adición del azaenolato *Rt-201* sobre el derivado bencilado *Rt-243c* alcanzó una estereoselectividad 3,6-*trans*-3,1-*sin*-1',2'-*anti* completa. En estas condiciones el aducto *tsa-254c* pudo aislarse con un rendimiento del 55% (véase la entrada 5 de la tabla 4.5).

Esquema 4.35. Adición del azaenolato de M^+R-201^- con el derivado bencilado de la 2,4-etilidén-D-eritrosa (*Rt-243c*)

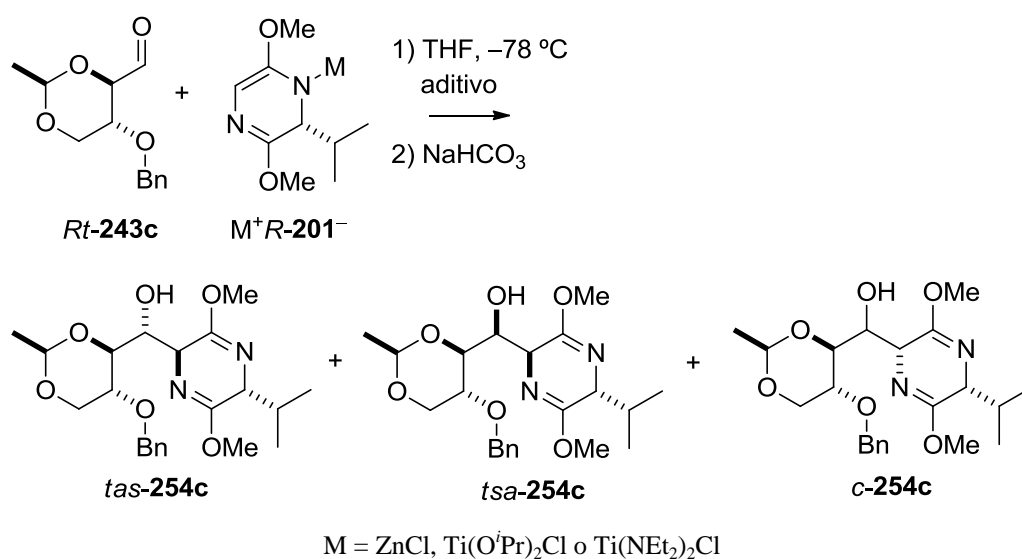


Tabla 4.5. Selectividades y rendimientos de las reacciones aldólicas de los azaenolatos M^+R-201^- sobre el aldehído *Rt-243c*, derivado bencilado de la D-eritrosa.

Entrada	Aldehído	Li^+R-201^- (equiv)	Aditivo (equiv)	Rto. (%)	254 <i>tas/tsa/c</i>
1	<i>Rt-243c</i> (Bn)	1,5	—	75	50:37:13
2	<i>Rt-243c</i> (Bn)	1,5	ZnCl ₂ (1,9)	8	36:64:—
3	<i>Rt-243c</i> (Bn)	1,5	Ti(O ^{<i>i</i>} Pr) ₂ Cl ₂ (1,9)	81	10:66:24
4	<i>Rt-243c</i> (Bn)	1,5	Ti(O ^{<i>i</i>} Pr) ₂ Cl ₂ (3,8)	83	10:65:25
5	<i>Rt-243c</i> (Bn)	1,5	Ti(NEt ₂) ₂ Cl ₂ (1,9)	55	02:98:—

Tras la separación de las mezclas de diastereoisómeros resultado de la adición del éter de bislactima *R-201* sobre las 2,4-etilidén-D-eritrosas *Rt-243a-e*, la configuración relativa de los aductos **254a-e** se determinó de manera análoga a

la descrita previamente para los aductos derivados de las 2,3-isopropilidén-tetrosas. Para ello, se recurrió a la combinación de: (1) el análisis de las constantes de acoplamiento en los RMN de ^1H ; (2) la interconversión de los derivados sililados, bencilados, *p*-metoxibencilados y alilados a través de los compuestos con el grupo hidroxilo libre y (3) la transformación de los productos principales de la adición en los iminoazúcares 2,5-didesoxi-2,5-imino-D-glucitol (DGDP) y 2,5-didesoxi-2,5-imino-galactitol (DGADP).

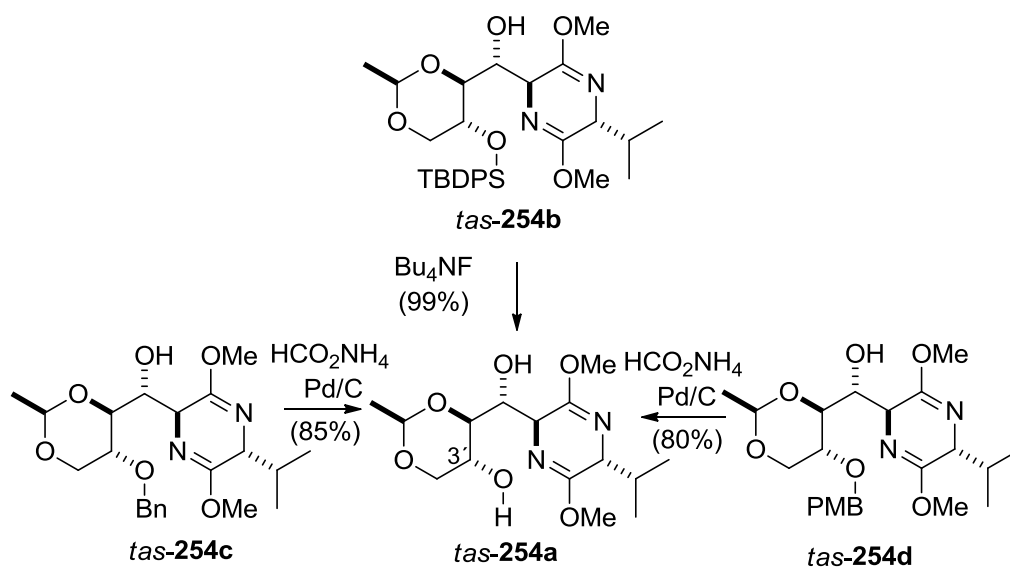
De este modo, la asignación de la configuración 3,6-*trans* para los diastereoisómeros *tas-254a-e* y *tsa-254a,c-d* se fundamenta en las constantes de acoplamiento determinadas para las absorciones correspondientes a los protones H-6, que en todos los casos aparecen como tripletes con desplazamientos comprendidos entre 3,87 y 4,08 ppm y con constantes de acoplamiento de 3,4 ó 3,5 hercios, que son típicas para los éteres de bislactima de configuración *trans*. Por el contrario, en el caso de los aductos *c-254b,c* las absorciones correspondientes a los protones H-6 aparecen como dobles dobles con desplazamiento de 3,97 ppm y con una constante de acoplamiento de 6,0 Hz, que es característica de los éteres de bislactima con configuración *cis*.^{109, 110}

La configuración 3,1'-*anti*-1',2'-*sin* para el aducto sililado *tas-254b*, obtenido de forma mayoritaria en la reacción de *R-201* con *Rt-243b*, se determinó mediante su transformación en el iminoazúcar DGDP, como se describe más adelante (véanse las páginas 165-168 de esta discusión). La identificación de las configuraciones 3,1'-*anti*-1',2'-*sin* para los aductos bencilado y *p*-metoxibencilado (*tas-254c* y *tas-254d*, respectivamente) se fundamenta en su correlación química con el aducto sililado *tas-254b*, a través del intermedio *tas-254a*, con el grupo hidroxilo libre, mediante procesos de desililación y desbencilación. De esta forma, tanto la desililación de *tas-254b* mediante tratamiento con fluoruro de tetrabutilamonio (THF, ta) como la hidrogenación catalítica de *tas-254c* y *tas-254d* con formiato amónico en presencia de un 75% en peso de Pd/C al 10% (MeOH, 70 °C) condujeron al aducto *tas-254a*, con el grupo hidroxilo en posición 3' libre, con rendimientos del 99, 85 y 80%, respectivamente, tal y como se muestra en el esquema 4.36.

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

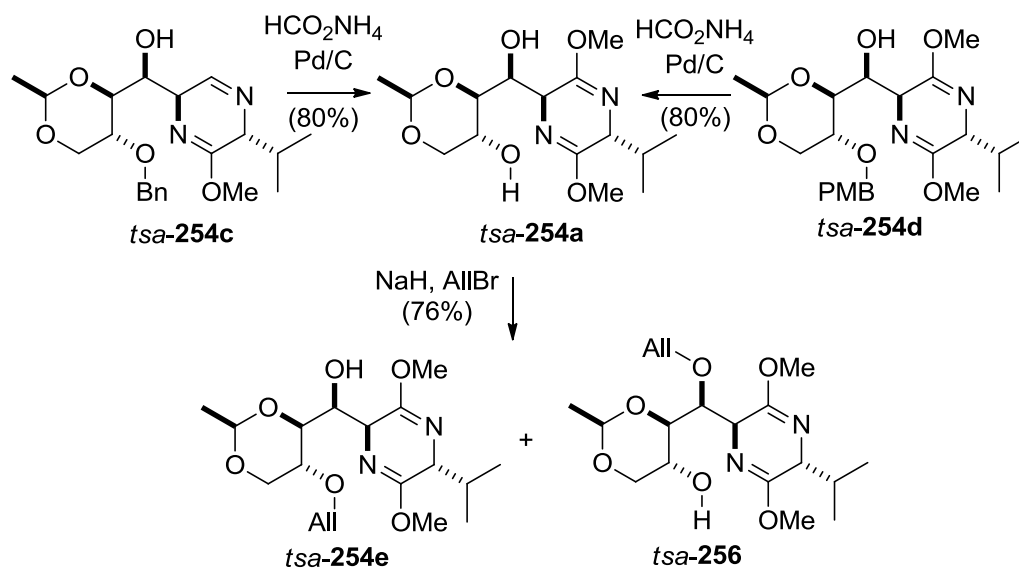
110 Véase, por ejemplo: (a) Fernández, M. C.; Díaz, A.; Guillín, J. J.; Blanco, O.; Ruiz, M.; Ojea, V. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 6958. (b) Ruiz, M.; Fernández, M. C.; Díaz, A.; Quintela, J. M.; Ojea, V. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 7634.

Esquema 4.36. Interconversión de los productos de adición *tas-254a-d* mediante desbencilación y desililación



Por su parte, la configuración 3,1'-*sin*-1',2'-*anti* para el aducto bencilado *tsa-254c*, obtenido de forma mayoritaria en la reacción de *R-201* con *Rt-243c*, se determinó mediante su transformación en el iminoazúcar DGADP, como se describirá más adelante (véanse las páginas 168-170 de esta discusión). De manera análoga a la descrita en el párrafo anterior, la identificación de las configuraciones 3,1'-*sin*-1',2'-*anti* para los productos *p*-metoxibencilado y alilado (*tsa-254d* y *tsa-254e*, respectivamente) se fundamenta en su correlación química con el aducto bencilado *tsa-254c*, a través del aducto *tsa-254a* con el grupo hidroxilo libre, mediante desbencilación y alilación. Tanto la hidrogenación catalítica de *tsa-254c* como la de *tsa-254d* con formiato amónico en presencia de un 75% en peso de Pd/C al 10% (MeOH, 70 °C) condujeron a la formación del aducto *tsa-254a*, con un 80% de rendimiento. El tratamiento del aducto *tsa-254a* (con el grupo hidroxilo libre) con bromuro de alilo en presencia de óxido de dibutilestaño en THF, 0 °C condujo en bajo rendimiento a mezclas 1:1 de los aductos alilados en la posición 3' (*tsa-254e*) o en la posición 1' (*tsa-256*). Finalmente, cuando esta reacción se realizó con hidruro sódico como base, *tsa-254e* y *tsa-256* se obtuvieron en proporción 3:1 con un 76 % de rendimiento.

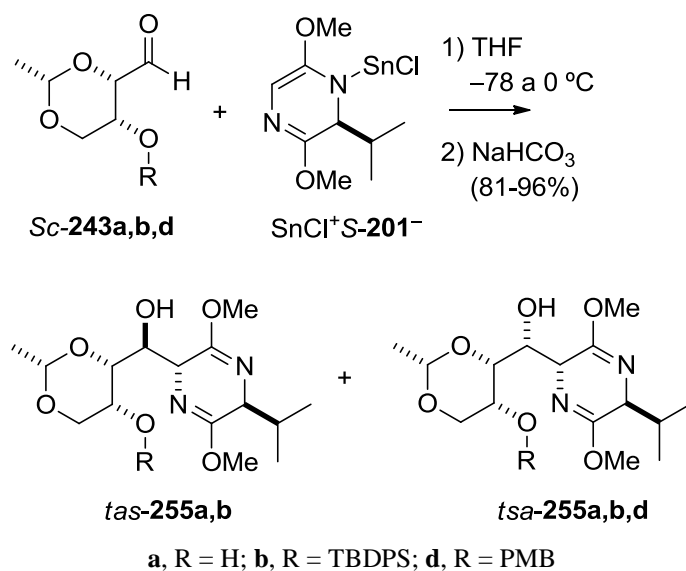
Esquema 4.37. Interconversión de los productos de adición *t*sa-254a,c,d,e mediante desbencilación y alilación



4.1.3.2. Reacciones del éter de bislactima S-201 con 2,4-O-etilidén-D-treosas

A continuación, se ensayaron las reacciones de adición sobre las 2,4-etilidén-D-treosas con el grupo hidroxilo libre, sililado o *p*-metoxibencilado (*Rc*-**243a,b,d**), empleando el azaenolato de estaño(II) derivado del éter de bislactima S-201, dado que ambos componentes presentaban una configuración relativa *like* (*S/S*) y a priori debían mostrar tendencias diastereofaciales complementarias.

Esquema 4.38. Adición del azaenolato de $\text{SnCl}^+\text{S-201}^-$ sobre los aldehídos derivados de la D-treosa *Sc*-**243a,b,d**



La reacción del azaenolato $\text{SnCl}^+\text{S-201}^-$ con la 2,4-etilidén-D-treosa (*Sc*-**243a**) se llevó a cabo en las condiciones habituales para los aceptores con el grupo hidroxilo libre (3,2 equivalentes del azaenolato de litio, 3,8 equivalentes del SnCl_2 , THF, de $-78 \text{ }^\circ\text{C}$ a $0 \text{ }^\circ\text{C}$ en 4 horas). Tras la elaboración, se aisló una fracción de los productos de adición con un excelente rendimiento (99%), que de acuerdo con el RMN de ^1H , estaba constituida por dos diastereoisómeros en relación 86:14 (véase la entrada 1 de la tabla 4.6). Tras la separación de los dos diastereoisómeros se llevó a cabo la asignación de la configuración relativa mediante la metodología habitual, que permitió identificar a los componentes principal y secundario como los isómeros *tsa-255a* y *tas-255a*. Por tanto, la 2,4-etilidén-D-treosa experimentó la adición del azaenolato de estaño(II) con el resultado estereoquímico habitual para una pareja complementaria, aunque el

nivel de selectividad 3,1'-*sin*-1',2'-*anti*/3,1'-*anti*-1',2'-*sin* (~6:1) fue claramente menor que el alcanzado con la 2,4-etilidén-D-eritrosa (~16:1, véase la entrada 1 de la tabla 4.4). A este respecto, cabe destacar que la 2,3-isopropilidén-L-treosa también mostró una selectividad 3,1'-*sin*-1',2'-*anti*/3,1'-*anti*-1',2'-*sin* (~9:1) claramente inferior a la alcanzada por la 2,3-isopropilidén-D-eritrosa (49:1) en la reacción con el azaenolato de estaño(II) de configuración *like* (véanse los antecedentes, página 74).

Las reacciones del azaenolato $\text{SnCl}^+\text{S-201}^-$ (1,5 equivalentes, THF, $-78\text{ }^\circ\text{C}$) con los derivados sililado o *p*-metoxibencilado de la 2,4-etilidén-D-treosa (*Sc-243b* y *Sc-243d*) también transcurrieron con buenos rendimientos y con el resultado estereoquímico habitual para las parejas de configuración *like*. En concreto, la adición sobre el derivado sililado de la 2,4-etilidén-D-treosa condujo a una mezcla de dos aductos *tas-255b* y *t_sa-255b* en relación 4:96, que se aisló con un rendimiento del 91%. Cabe destacar, que la adición de $\text{SnCl}^+\text{S-201}^-$ sobre el derivado *p*-metoxibencilado transcurrió con una estereoselectividad completa, para dar el aducto *t_sa-255d* como un único isómero, que se pudo aislar con un rendimiento del 81% (véase la tabla 4.6).

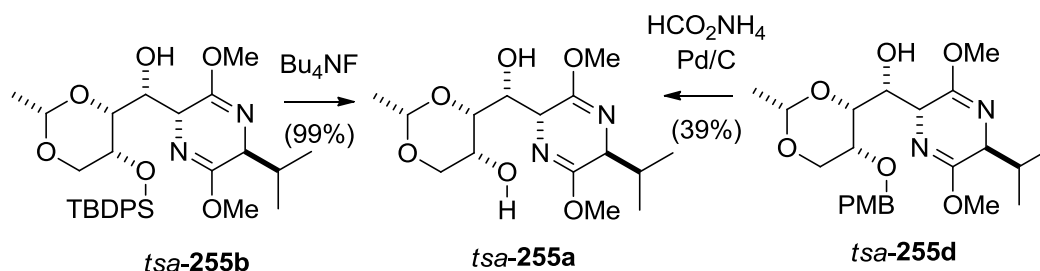
Tabla 4.6. Selectividades y rendimientos de las reacciones aldólicas del azaenolato $\text{SnCl}^+\text{S-201}^-$ sobre los aldehídos *Sc-243a,b,d* derivados de la D-treosa.

Entrada	Aldehído	$\text{Li}^+\text{R-201}^-$ (equiv)	SnCl_2 (equiv)	Rto. (%)	255 <i>tas/t_sa</i>
1	<i>Sc-243a</i> (H)	3,2	3,8	99	14:86
2	<i>Sc-243b</i> (TBDPS)	1,5	1,9	91	04:96
3	<i>Sc-243d</i> (PMB)	1,5	1,9	81	-:100

La asignación de la configuración relativa de los productos *t_sa-255a,b,d* y *tas-255a,b* se realizó mediante la combinación de las técnicas habituales. La asignación de la configuración 3,6-*trans* se fundamenta en la determinación de las constantes de acoplamiento entre los protones en las posiciones 3 y 6 de los éteres de bislactima. Todos los productos obtenidos mostraron la absorción correspondiente a H-6 con un desplazamiento comprendido entre 3,98 y 4,02 ppm, como un triplete con una constante de acoplamiento próxima a 3,5 Hz, que es típica de la configuración *trans*. La configuración 3,1'-*sin*-1',2'-*anti* para el aducto *p*-metoxibencilado *t_sa-255d*, obtenido de forma mayoritaria en la reacción de *S-201* con *Sc-243d*, se determinó mediante su transformación en el

iminoazúcar DGADP, como se describirá más adelante (véase el apartado 4.2.2.2 en la página 171 de esta discusión). La identificación de las configuraciones 3,1'-*sin*-1',2'-*anti* para los productos con el grupo hidroxilo libre y sililado (*tsa-255a* y *tsa-255b*) se fundamenta en su correlación química con el aducto *p*-metoxibencilado *tsa-255d*, a través del aducto *tsa-255a* con el grupo hidroxilo libre, mediante reacciones de desililación y desbencilación (véase el esquema 4.39). De esta manera, la desililación del aducto mayoritario *tsa-255b* mediante tratamiento con fluoruro de tetrabutilamonio (THF, ta) y la desbencilación del aducto principal *tsa-255d* mediante hidrogenación catalítica con formiato amónico (75% en peso de Pd/C al 10% , MeOH, 70 °C) condujeron al aducto *tsa-255a* con rendimientos del 99% y del 39%, respectivamente. Por tanto, se puede concluir que los aductos *tsa-255a,b* con el grupo hidroxilo libre o sililado, presentan la configuración 3,1'-*sin*-1',2'-*anti* al igual que el *tsa-255d*, con el grupo hidroxilo *p*-metoxibencilado.

Esquema 4.39. Interconversión de los productos de adición de **255a,b,d** mediante desbencilación y desililación



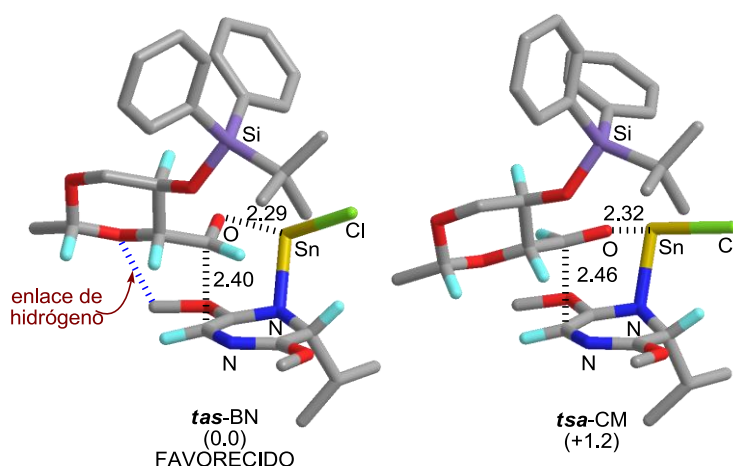
4.1.3.3. Estudio teórico de las reacciones de azaenolatos de estaño(II) y 2,4-O-etilidén-tetrosas

Tras el estudio experimental de las reacciones entre azaenolatos de estaño(II) de éteres de bislactima y 2,4-etilidén-tetrosas de configuración *like* consideramos de interés el análisis computacional del resultado estereoquímico observado. En concreto, se pretendía acceder a nueva información para la racionalización de las diferentes estereoselectividades mostradas por los 2,4-etilidén derivados de la eritrosa y de la treosa en la reacción aldólica. Resultaba especialmente sorprendente el comportamiento de las 2,4-etilidén-D-eritrosas, en las que la presencia de un grupo protector para el hidroxilo secundario producía el cambio del resultado estereoquímico habitual para las parejas *like* (“*matched*”

pairs” con selectividad 3,1’-*sin*-1’,2’-*anti*) hacia una clara selectividad 3,1’-*anti*-1’,2’-*sin*.

En primer lugar se analizaron los estados de transición en un sistema modelo monomérico y no solvatado para la reacción del azaenolato $\text{SnCl}^+\text{R-201}^-$ y el derivado sililado de la 2,4-etilidén-D-eritrosa *Rt-243b*. Las estructuras de transición de mayor estabilidad resultaron del tipo Zimmerman-Traxler, con un anillo pericíclico de seis miembros (véase la figura 4.4) de manera similar a la observada en el estudio computacional realizado previamente sobre las 2,3-isopropilidén-tetrosas. La distribución energética calculada para las estructuras de transición en la reacción de $\text{SnCl}^+\text{R-201}^-$ y *Rt-243b* concordó con el resultado experimental: el estado de transición en el canal de reacción *trans,anti, sin* (*tas*-BN) resultó favorecido por más de 1,2 kcal/mol frente a los restantes competitivos, correspondientes a los canales de reacción *trans, sin, anti* y *cis*. La estereoselectividad anómala puede interpretarse como consecuencia de la estabilización adicional del estado de transición en el canal de reacción *trans,anti, sin*, que adopta una conformación bote para el anillo pericíclico y una disposición no-Ahn para la eritrosa, de manera que se posibilita el establecimiento de un enlace de hidrógeno intramolecular entre el oxígeno en la posición 2 de la eritrosa y uno de los grupos metoxilo del éter de bislactima.

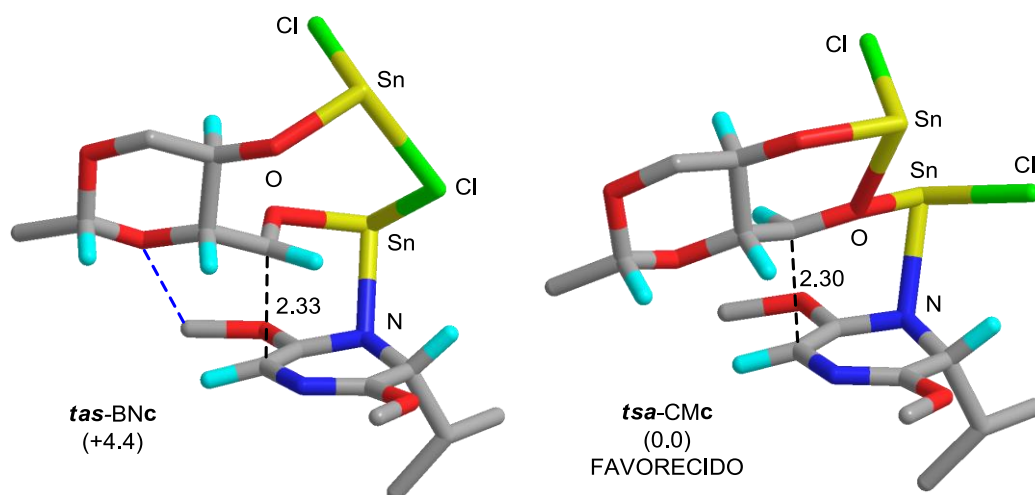
Figura 4.4. Estados de transición más favorecidos para la adición del azaenolato $\text{SnCl}^+\text{R-201}^-$ sobre el derivado sililado de la D-eritrosa (*Rt-243b*)



Leyenda: Distancias en Å. Energías relativas en kcal/mol calculadas al nivel B3LYP/cc-pVTZ-PP; código de colores: carbono-gris; nitrógeno-azul; oxígeno-rojo; hidrógeno-turquesa; estaño-amarillo; cloro-verde claro; violeta-silicio

Por su parte, los estados de transición de mayor estabilidad para la adición de $\text{SnCl}^+\text{R-201}^-$ sobre la 2,4-etilidén-D-eritrosa (*Rt-243a*), con el grupo hidroxilo secundario libre, se localizaron en la ruta *trans,sin,anti*, también de acuerdo con el resultado experimental. En este caso, el anillo pericíclico adopta la conformación silla habitual, y la eritrosa, en la conformación Cornforth, participa en un anillo quelato de seis miembros (véase la figura 4.5). Como resultado de la quelatación, el carbonilo de la eritrosa actúa como un ligando bidentado que coordina tanto al catión estaño del azaenolato como al coordinado con el oxianión en beta. Por tanto, la quelatación del derivado de eritrosa no protegido activa al carbonilo y facilita la discriminación facial al bloquear una de las caras reactivas.

Figura 4.5. Estados de transición más favorecidos para la adición del azaenolato $\text{SnCl}^+\text{R-201}^-$ sobre la 2,4-*O*-etilidén-D-eritrosa (*Rt-243a*)

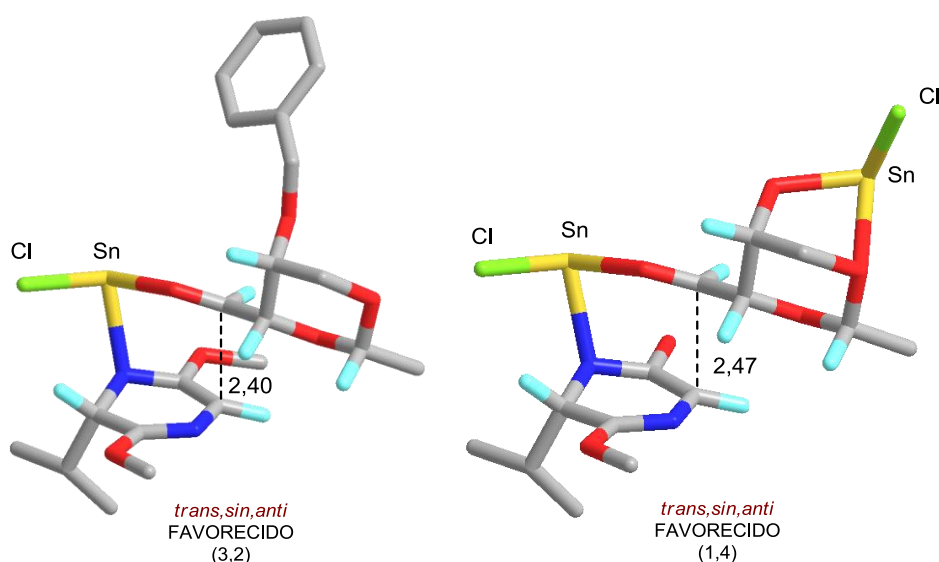


Leyenda: Distancias en Å. Energías relativas en kcal/mol calculadas al nivel B3LYP/cc-pVTZ-PP; código de colores: carbono-gris; nitrógeno-azul; oxígeno-rojo; hidrógeno-turquesa; estaño-amarillo; cloro-verde claro

También estudiamos los estados de transición para la reacción del azaenolato $\text{SnCl}^+\text{S-201}^-$ con la 2,4-etilidén-D-treosa bencilada y con el grupo hidroxilo libre. En este caso, los resultados del cálculo también reproducen la selectividad *trans,sin,anti* observada experimentalmente en ambos procesos, que es la habitual para las parejas de configuración *like*. En ambos casos, los estados de transición de mayor estabilidad muestran un anillo pericíclico en conformación silla en dónde la treosa adopta una conformación tipo Cornforth. Cabe destacar que la diferencia de energía calculada entre los estados de transición favorecidos y

los competitivos es mayor para la 2,4-etilidén-D-treosa bencilada (3,2 kcal/mol) que para la “desprotegida” (1,4 kcal/mol), de acuerdo con el nivel de selectividad experimental (compárese con las entradas 1 y 3 de la tabla 4.6). Ello puede deberse a que para la 2,4-etilidén-D-treosa el catión estaño coordinado al oxianión en β no interacciona con el grupo carbonilo ni con el azaenolato por lo que de manera diferente a la observada para la adición sobre la D-eritrosa, la quelatación del estaño(II) no favorece la discriminación facial (véase la figura 4.6).

Figura 4.6. Estados de transición más favorecidos para la adición de azaenolato de estaño(II) $\text{SnCl}^+R\text{-201}^-$ sobre la 2,4-*O*-etilidén-D-treosa (*Sc*-**243a**) y el derivado bencilado *Sc*-**243c**



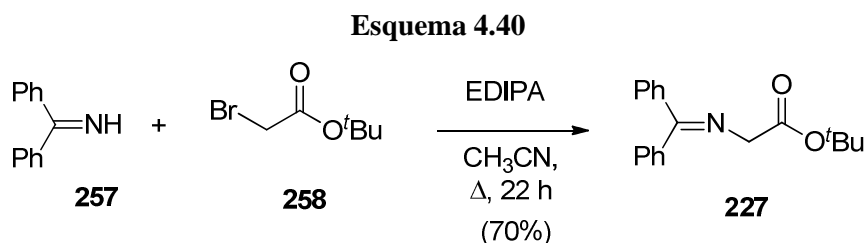
Leyenda: Distancias en Å. Energías relativas en kcal/mol calculadas al nivel B3LYP/cc-pVDZ-PP; código de colores: carbono-gris; nitrógeno-azul; oxígeno-rojo; hidrógeno-turquesa; estaño-amarillo; cloro-verde claro; litio-verde

4.1.4. Reacciones aldólicas de la imina de O'Donnell y la 2,3-isopropilidén-L-treosa con catálisis mediante sales de cinconinio o cinconidinio

Los resultados obtenidos en el estudio de las reacciones aldólicas de la glicina mediante catálisis por transferencia de fase se presentan en tres secciones. La primera, correspondiente al apartado 4.1.4.1, se ocupa de la preparación de la imina de O'Donnell y los catalizadores derivados de la cinconidina y cinconina. A continuación, las reacciones de adición aldólica de la imina de O'Donnell sobre la 4-*O*-bencil-2,3-*O*-isopropilidén-L-treosa, con catálisis por sales de amonio cuaternarias derivadas de la cinconidina y cinconina, se describen en los apartados 4.1.4.2 y 4.1.4.3, respectivamente.

4.1.4.1. Preparación de los precursores sintéticos

Aunque la imina de O'Donnell es comercial, por su precio elevado, se decidió prepararla en una escala de varios gramos mediante el procedimiento descrito por Eils.¹¹¹ Así, el calentamiento de 2-bromoacetato de *tert*-butilo (**258**), la imina de la benzofenona (**257**) y etildiisopropilamina en acetonitrilo a reflujo durante 22 horas proporcionó la imina **227** con un rendimiento del 70%.



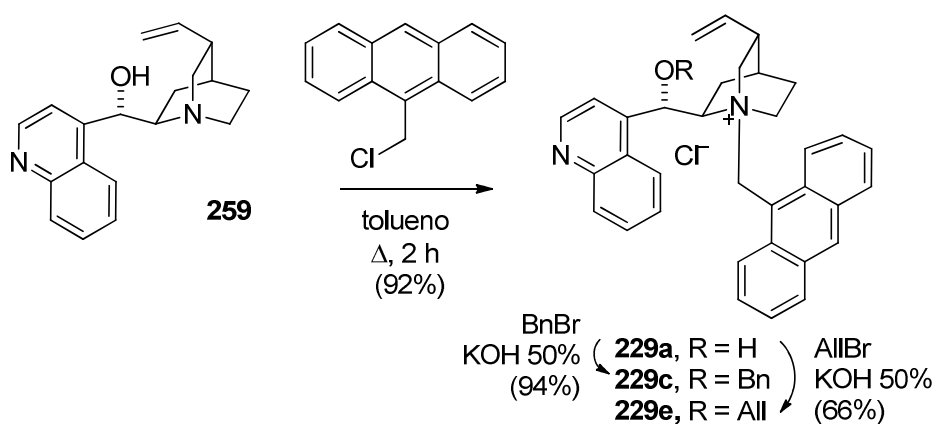
Las sales de amonio derivadas de la cinconina y la cinconidina se prepararon en dos etapas, siguiendo el procedimiento establecido por Corey.⁸⁶ Inicialmente, el calentamiento de cinconina (**259**) o cinconidina (**260**) con 9-clorometilantraceno en tolueno a reflujo durante 2 horas condujo a los correspondientes cloruros de *N*-9-antracenilmetilcinconinio (**229a**) y *N*-9-antracenilmetilcinconidinio (**230a**), que se aislaron con excelentes rendimientos (véanse los esquemas 4.41 y 4.42). A continuación, las alquilaciones de la sal de

⁸⁶ Corey, E. J.; Xu, F.; Noe, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12414.

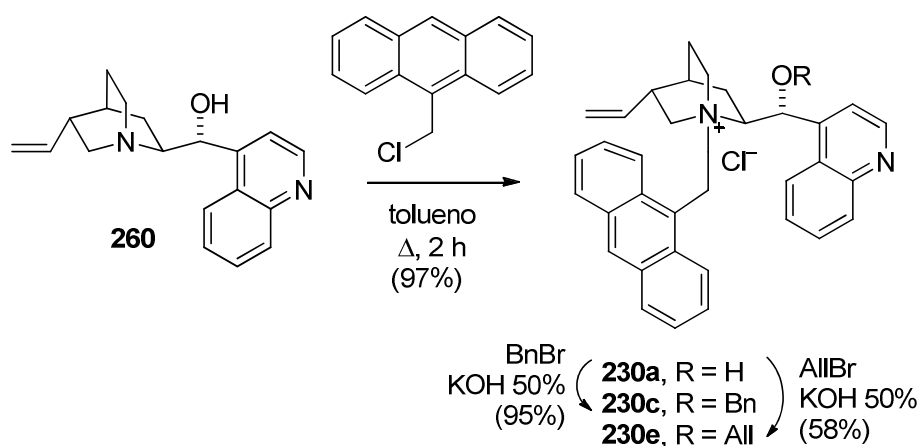
¹¹¹ Eils, S.; Rossen, K.; Jahn, W.; Klement, I. U.S. Pat. 0062026 A1, 23 de mayo de 2002.

cinconinio **229a** con bromuro de bencilo o alilo, en una mezcla de cloruro de metileno y KOH al 50% en agua a temperatura ambiente, transcurrieron de manera autocatalítica en 4 horas, para originar los correspondientes bromuros de *O*-bencilo **229c** y *O*-alilo **229e** con buenos rendimientos. De manera análoga, la reacción de la sal de cinconidinio **230a** con los mismos agentes alquilantes y en las mismas condiciones proporcionó los bromuros de *O*-bencil y *O*-alil-*N*-9-antracénilmetilcinconidinio **230c** y **230e**, respectivamente.

Esquema 4.41



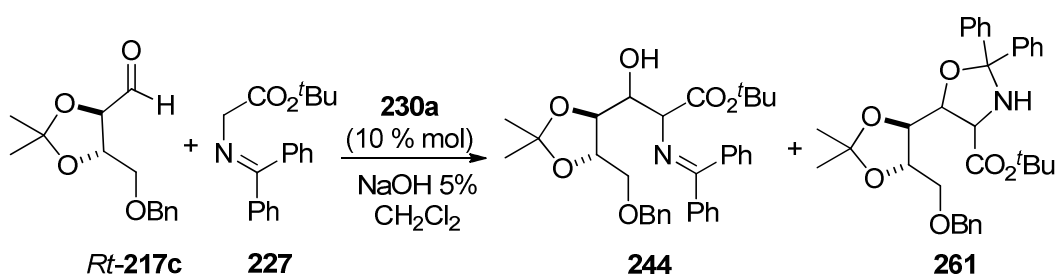
Esquema 4.42



4.1.4.2. Reacciones aldólicas con catálisis por sales de *N*-antracenilmetilcinconidinio

En primer lugar se estudió la reacción de la 2,3-*O*-isopropilidén-*L*-treosa bencilada (*Rt*-**217c**) con la imina de O'Donnell en un sistema heterogéneo líquido-líquido, empleando las condiciones de mayor simplicidad experimental. Dado que en este estudio el aldehído *Rt*-**217c** debía sintetizarse a partir de un precursor enantioméricamente puro, desde el primer momento nos propusimos su utilización como reactivo limitante del proceso. De acuerdo con los precedentes establecidos por Miller, Corey y Castle para las adiciones de glicinatos sobre aldehídos quirales y disponibles comercialmente, decidimos estudiar la reacción en presencia de un 10-20% molar del catalizador quiral y un exceso de una base diluida. Así, inicialmente, se ensayó la reacción de cantidades equimoleculares del aldehído *Rt*-**217c** y la imina **227**, en presencia de un 10% molar del cloruro de *N*-9-antracenilmetilcinconidinio (**230a**) y dos equivalentes de NaOH acuosa al 5%, en cloruro de metileno a temperatura ambiente. Tras 24 horas de agitación vigorosa, el análisis del medio de reacción mediante cromatografía de capa fina permitió constatar la desaparición casi completa del aldehído precursor, por lo que se procedió a la separación de las fases. Tras la elaboración, el espectro de RMN de protón del crudo de reacción indicó la presencia de una mezcla compleja de productos, entre los que podían encontrarse varios diastereoisómeros de los iminoaldoles **244**, posiblemente en equilibrio con oxazolidinas del tipo **261**.

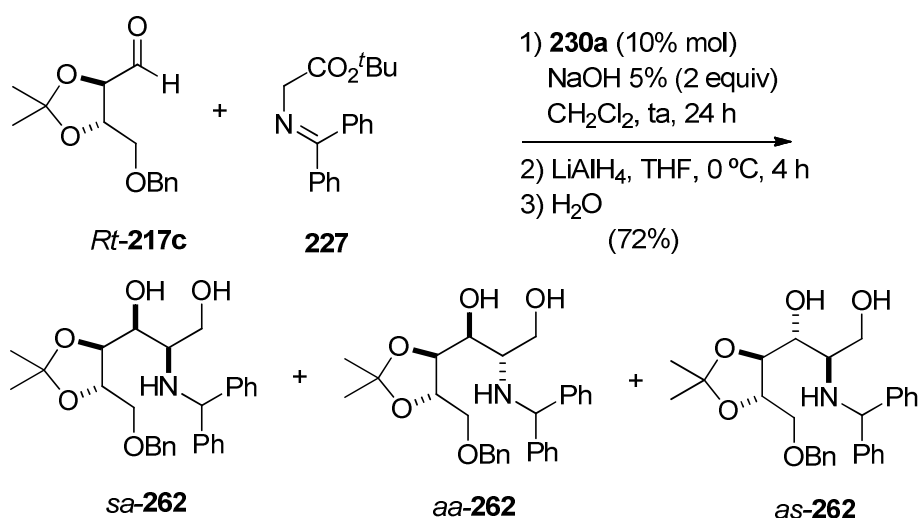
Esquema 4.43



Dado que en las condiciones ensayadas no se alcanzó la separación cromatográfica de los componentes de la mezcla **244/261**, nos planteamos su transformación en derivados más fácilmente caracterizables. Puesto que la reducción del grupo carboxilato se encontraba en la secuencia programada para la

obtención de los iminoazúcares, nos propusimos encadenar la etapa de reacción aldólica con la de reducción de los aductos. La reducción del crudo de la adición aldólica se llevó a cabo con un exceso de hidruro de litio y aluminio, en tetrahidrofurano a 0 °C durante 4 horas. Tras la elaboración, el análisis del RMN de protón del crudo reveló la presencia de tres aminoalcoholes *sa-262/aa-262/as-262*, para los que se estimó una relación 56:26:18 mediante la integración de los singletes correspondientes a las absorciones de los grupos metino en α al nitrógeno (véase el esquema 4.44). Tras la purificación del crudo mediante cromatografía, la fracción correspondiente a los aminoalcoholes **262** se aisló con un rendimiento del 72%.

Esquema 4.44



A continuación se estudió la aptitud de las sales *O*-alquiladas de *N*-antracenilmetilcinconidinio para la catálisis de la reacción de **227** y **Rt-217c** en las condiciones descritas anteriormente. Tras llevar a cabo la adición aldólica en presencia de un 10% molar de los catalizadores **230c** o **230e**, la reducción de los crudos de reacción proporcionó mezclas de los mismos aminoalcoholes *sa-262/aa-262/as-262*, que pudieron aislarse con rendimientos similares (véanse las entradas 2 y 3 de la tabla 4.7). Con los catalizadores *O*-alquilados, la selectividad de la reacción fue ligeramente superior: cuando se utilizó la sal de *O*-alilo **230e** las mezclas de aminoalcoholes se obtuvieron en una proporción 63:24:13, mientras que con el empleo del catalizador de *O*-bencilo **230c**, la relación determinada para los aminoalcoholes fue de 60:23:17.

Tabla 4.7. Reacciones de adición de **227** sobre *Rt-217c* con catálisis por sales de cinconidinio (**230**).

Entrada	Catalizador (% molar)	Base	Disolvente y Temperatura	Rto. (%)	262 <i>sa/aa/as</i>
1	230a (10%)	NaOH 5%	CH ₂ Cl ₂ , ta	72	56:26:18
2	230c (10%)	NaOH 5%	CH ₂ Cl ₂ , ta	74	60:23:17
3	230e (10%)	NaOH 5%	CH ₂ Cl ₂ , ta	73	63:24:13
4	230e (10%)	NaOH 5%	tolueno, ta	74	61:23:16
5	230e (10%)	NaOH 5%	éter, ta	75	62:23:15
6	230e (10%)	NaOH 5%	CH ₂ Cl ₂ , 0 °C	73	72:18:10
7	230e (10%)	NaOH 5%	CH ₂ Cl ₂ , -20 °C	73	73:20:07
8	230e (10%)	KOH 50%	tolueno, -50 °C	71	63:32:05
9	230e (100%)	NaOH 5%	CH ₂ Cl ₂ , ta	62	65:24:11
10	230e (17%)	BTPP	CH ₂ Cl ₂ , -55 °C	83	58:28:14
11	230e (10%)	CsOH:H ₂ O	CH ₂ Cl ₂ , -40 °C	75	77:11:12
12	230e (10%)	CsOH:H ₂ O	CH ₂ Cl ₂ , -78 °C	71	61:16:22

Atendiendo al moderado incremento de la diastereoselectividad observado en la serie **230a,c,e** (hidroxi < benciloxi < aliloxi), se continuó el proceso de optimización de las condiciones de reacción empleando el bromuro de *O*-alil-*N*-antracenilmetilcinconidinio (**230e**) como catalizador de prueba. Con la intención de incrementar la diastereoselectividad del proceso estudiamos a continuación el efecto del disolvente, la temperatura de reacción y la carga del catalizador. Así, cuando la adición aldólica se llevó a cabo en presencia de **230e**, con la estequiometría establecida previamente y utilizando tolueno o éter etílico a temperatura ambiente, las mezclas de aminoalcoholes *sa-262/aa-262/as-262* se obtuvieron sin modificación importante del rendimiento o la composición (véanse las entradas 4 y 5 de la tabla 4.7). No obstante, se hizo aparente la menor solubilidad de **230e** en estos disolventes. Por ello, para analizar el efecto de la temperatura se repitieron los experimentos empleando cloruro de metileno como disolvente. Cuando la reacción se mantuvo a 0° C la mezcla de aminoalcoholes *sa-262/aa-262/as-262*, aislada con un buen rendimiento, mostró una relación diastereomérica 72:18:10. En el sistema bifásico CH₂Cl₂/NaOH al 5%, la disminución de la temperatura hasta los -20 °C produjo la congelación de la fase acuosa, y no se observó modificación del rendimiento o la selectividad del proceso. Tampoco se alcanzaron mejores rendimientos o selectividades cuando la reacción aldólica se llevó a cabo en las condiciones establecidas para la

alquilación de la imina de O'Donnell a baja temperatura,¹¹² empleando un gran exceso de KOH al 50% en agua y una mezcla tolueno/cloroformo 7:3 como disolvente (véase la entrada 8 de la tabla 4.7). El aumento de la carga del catalizador hasta un 100% molar dificultó la elaboración de la reacción y la determinación de la relación diastereomérica en el RMN del crudo de la reducción. Los aminoalcoholes se aislaron con rendimientos inferiores, y no se observó una modificación importante del resultado estereoquímico del proceso.

Como consecuencia de la baja diastereoselectividad inducida por los catalizadores **230a,c,e** en la reacción de **227** y *Rt-217c* bajo condiciones de transferencia líquido-líquido, se analizó a continuación la catálisis del proceso en sistemas homogéneos y heterogéneos líquido-sólido, en condiciones similares a las descritas por Schwesinger⁸⁸ y Corey⁸⁶ para los procesos de alquilación enantioselectiva. Para llevar a cabo la reacción en fase homogénea se eligió el *terc*-butilimino-tri(pirrolidino)fosforano (BTPP) como base. Así, tras la reacción de cantidades equimoleculares de la imina **227** y el aldehído *Rt-217c* en presencia de un 17% molar del catalizador **230e** y 1,7 equiv. de BTPP en CH₂Cl₂ a -55 °C durante 4 horas, la reducción con LiAlH₄ proporcionó una mezcla de los aminoalcoholes *sa-262/aa-262/as-262* con un rendimiento del 83% y una relación 58:28:14. Por otra parte, en el sistema líquido-sólido constituido por CH₂Cl₂ e hidróxido de cesio monohidratado, la sal **230e** catalizó la reacción de **227** y *Rt-217c* de manera muy eficiente. Tras la reacción a -40 °C durante 24 horas, la reducción del crudo condujo a la mezcla de aminoalcoholes *sa-262/aa-262/as-262* con una composición 77:11:12, que se aisló con un rendimiento del 75%. Finalmente, no se observó ninguna mejora cuando este proceso se repitió enfriando la mezcla de reacción hasta -78 °C.

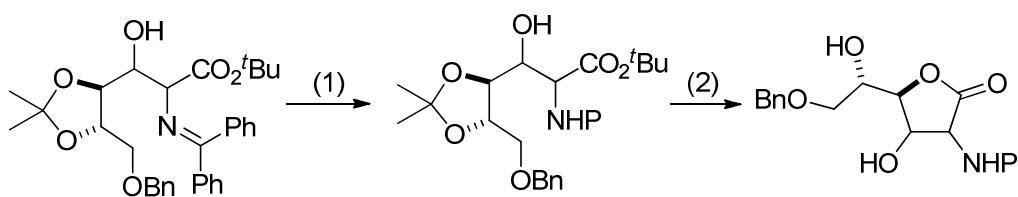
86 Corey, E. J.; Xu, F.; Noe, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12414.

88 O'Donnell, M. J.; Delgado, F.; Hostettler, C.; Schwesinger, R. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8775.

112 Véase, a modo de ejemplo: Chinchilla, R.; Mazón, P.; Nájera, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 927.

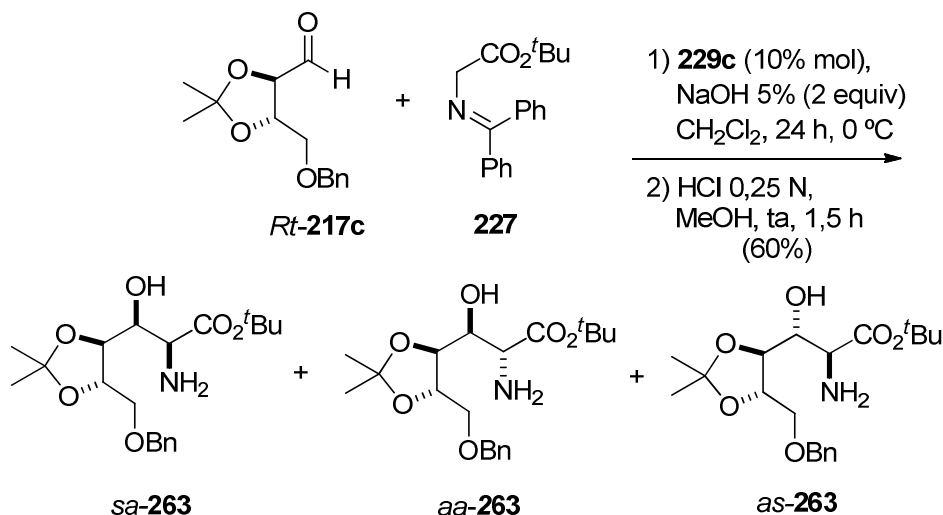
Los aminoalcoholes *sa-262*, *aa-262* y *as-262* se separaron mediante cromatografía flash sobre gel de sílice utilizando como eluyente mezclas de AcOEt y hexanos desde 1:4 a 1:1. Al diastereoisómero mayoritario *sa-262* se le asignó una configuración 2,3-*sin*-3,4-*anti*, en base a su transformación en la D-DGJ, tal como se describe en el apartado 4.2.1.2 de esta discusión. Para la determinación de las configuraciones relativas de los aminoalcoholes *aa-262* y *as-262* se planteó su transformación en compuestos cíclicos con propiedades conformacionales bien definidas, que permitiesen la asignación estructural mediante estudio por RMN. Para ello, consideramos la transformación de los productos de adición **244** y **261** (resultado de la reacción de *Rt-217c* y **227**) en las correspondientes lactonas mediante una secuencia de hidrólisis de la imina y protección del grupo amino (1) seguida de lactonización (2).

Esquema 4.45



Con esta intención, la hidrólisis del crudo de la adición de *Rt-217c* sobre **227** (con catálisis por **229c**, véase el apartado 4.1.4.3 en las páginas 152-154) con ácido clorhídrico 0,25 N proporcionó una mezcla de los aminoésteres *sa-263*, *aa-263* y *as-263* con una selectividad de 30:46:24 (dicha relación se estimó mediante la integración de los singletes correspondientes a las absorciones de los grupos *terc*-butilo del éster) y un rendimiento del 60% tal y como se muestra en el esquema 4.46.

Esquema 4.46

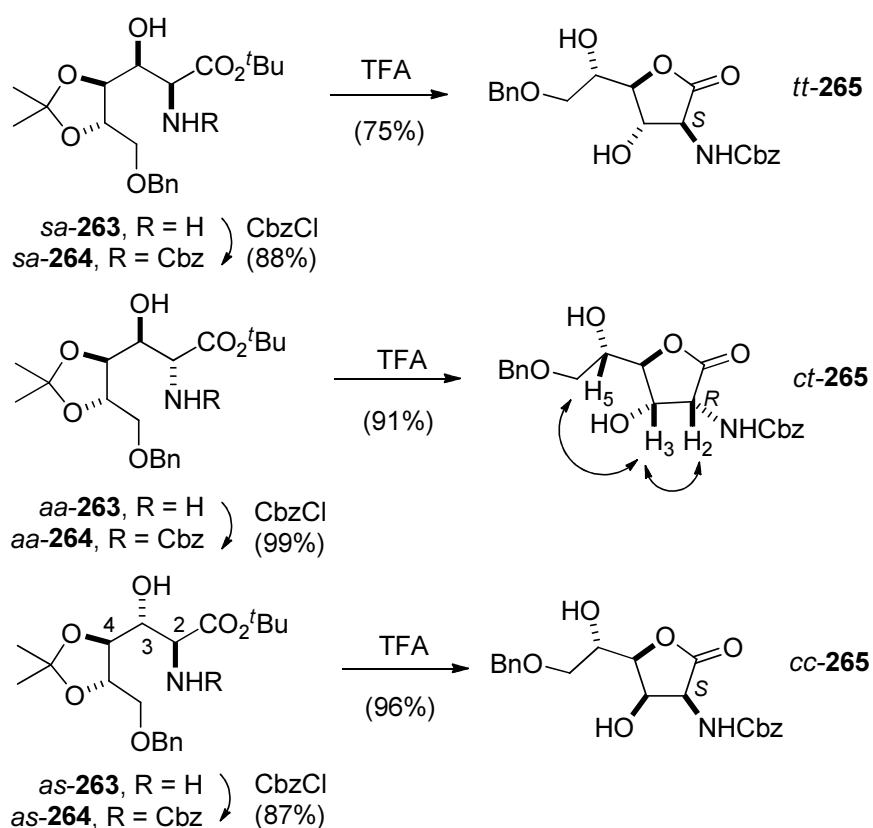


Tras la separación de los componentes de la mezcla **263** mediante cromatografía en columna, se llevaron a cabo las reacciones de protección del grupo amino de los aminoésteres **263** como bencilcarbamato. Así, las benciloxicarbonilaciones de *sa-263*, *aa-263* y *as-263* en las condiciones estándar condujeron a los correspondientes carbamatos *sa-264*, *aa-264* y *as-264*, tal y como se muestra en el esquema 4.47. Seguidamente, las hidrólisis del grupo dioxolano de los carbamatos **264** con ácido trifluoroacético en una mezcla de THF y H₂O como disolvente transcurrieron con formación simultánea de las γ -lactonas *tt-265* *ct-265* y *cc-265*, con rendimientos comprendidos entre el 75% y el 96% (véase el esquema 4.47).

A continuación, se llevaron a cabo los experimentos bidimensionales basados en técnicas NOESY, COSY y HSQC para asignar inequívocamente las señales y determinar la configuración relativa de las lactonas **265**. Desafortunadamente, el experimento NOESY realizado sobre la lactona *tt-265* no resultó adecuado para la determinación de la estereoquímica relativa. De manera alternativa, la configuración de *tt-265* se asignó en base a la transformación del precursor *sa-262* en la D-DGJ, tal y como se describe más adelante, en el apartado 4.2.1.2 de esta discusión. El experimento NOESY realizado sobre la lactona *ct-265* permitió determinar la existencia de contactos NOE entre los protones en las posiciones 2, 3 y 5. Por tanto, dichos protones se deben encontrar en la misma cara del ciclo, lo que permite la asignación de una configuración 2,3-*cis*-3,4-*trans*

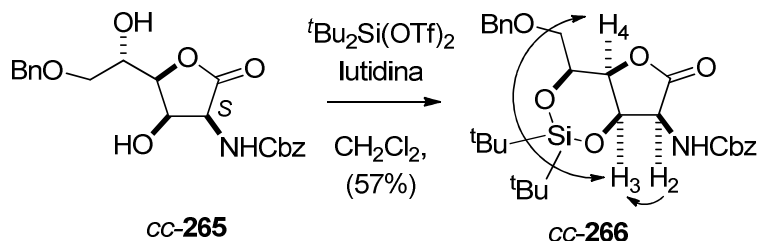
sobre la lactona **ct-265** y una configuración relativa 2,3-*anti*-3,4-*anti* para sus precursores (**aa-263** y **aa-264**).

Esquema 4.47



El experimento NOESY realizado sobre la lactona **cc-265** tampoco resultó adecuado para la asignación de la estereoquímica relativa. Por ello, a continuación, consideramos la formación de un derivado de **cc-265** con mayor rigidez conformacional. Así, mediante reacción de la lactona **cc-265** con triflato de di-*tert*-butil sililo en diclorometano y DMF a 0 °C, se obtuvo el bicyclo **cc-266** con un rendimiento del 57% (véase el esquema 4.48). El experimento NOESY realizado sobre el bicyclo **cc-266** permitió determinar la existencia de contactos NOE entre los protones en las posiciones 2, 3 y 4. Por tanto, dichos protones se deben encontrar en la misma cara del bicyclo, lo que permite la asignación de una configuración 2,3-*cis*-3,4-*cis* sobre el derivado cíclico **cc-266** y una configuración relativa 2,3-*anti*-3,4-*sin* para su precursor **as-263**.

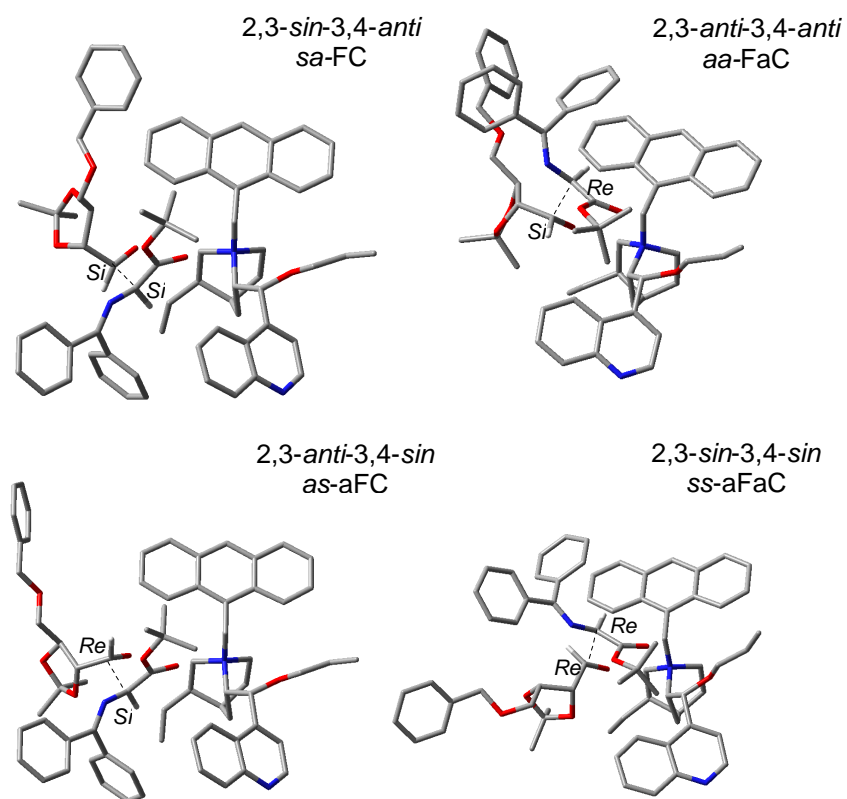
Esquema 4.48



Diastereoselectividad de la adición aldólica en presencia de sales de cinconidinio.

Dado que la configuración relativa de los aminoalcoholes se determina durante la etapa de adición aldólica, el resultado estereoquímico puede racionalizarse mediante una combinación de los modelos de Felkin-Anh y de Corey para la adición nucleófila sobre el aldehído y la sustitución electrófila sobre el par glicinato-cinconidinio, respectivamente. Sobre esta hipótesis, se considera que en la formación del isómero mayoritario, de configuración relativa 2,3-*sin*-3,4-*anti*, tanto el aldehído como el par glicinato-cinconidinio mantienen sus tendencias diastereofaciales, y la reacción a través de las caras *Si* se encuentra doblemente inducida por la configuración del catalizador y del centro asimétrico en la posición 2 del aldehído (véase el modelo *sa*-FC en la figura 4.7). De acuerdo con este modelo, el catalizador derivado de cinconidinio (**230e**) y el aldehído *Rt*-**217c** derivado de la L-treosa deben constituir una pareja complementaria o “*matched pair*”. Para explicar la formación del isómero minoritario 2,3-*anti*-3,4-*sin* se debe recurrir a la interacción de la cara *Si* del glicinato y la *Re* del aldehído, que implica la reacción a través de la cara favorecida del par glicitano-cinconidinio (modelo de Corey) y la cara desfavorecida del aldehído (proceso anti-Felkin-Ahn), tal y como se aprecia en el modelo *as*-aFC de la figura 4.7. Finalmente, el otro producto minoritario obtenido experimentalmente debe proceder necesariamente de la reacción a través de la cara *Re* del par glicinato-cinconidinio, que se encuentra desfavorecida de acuerdo con el modelo de Corey (proceso anti-Corey). En este caso, la reacción con la cara *Si* del aldehído también estará favorecida (proceso Felkin-Ahn), y el producto de configuración 2,3-*anti*-3,4-*anti* se forma de manera preferente sobre el 2,3-*sin*-3,4-*sin* que no llega a detectarse, dado que requiere un proceso doblemente desfavorecido (anti-Corey y anti-Felkin-Ahn, véase el modelo *ss*-aFaC en la figura 4.7).

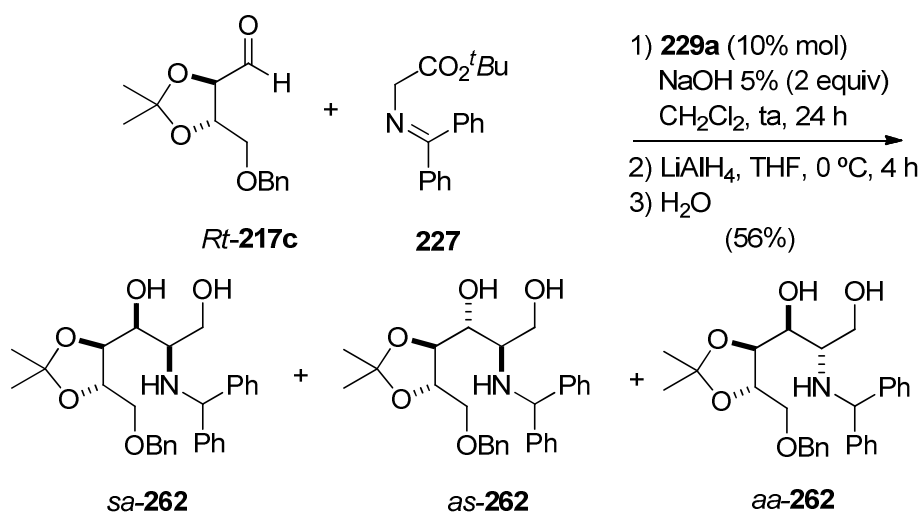
Figura 4.7. Estados de transición (calculados al nivel ONIOM(B3LYP/cc-pVDZ:AM1)) para la reacción de **227** y *Rt-217c* con catálisis mediante **230e**.



4.1.4.3. Reacciones aldólicas con catálisis por sales de *N*-antracenilmetilcinconinio

De manera análoga a la descrita en el apartado anterior, se procedió al estudio de la reacción de la imina **227** y el aldehído *Rt*-**217c** con catálisis de transferencia de fase mediante diferentes sales derivadas de cinconinio **229a,c,e** con la intención de localizar las condiciones óptimas para el proceso. En todas las condiciones ensayadas para esta reacción, tras la reducción del crudo se obtuvieron mezclas de los tres aminoalcoholes *sa*-**262**/*aa*-**262**/*as*-**262** previamente obtenidos en las reacciones catalizadas por derivados de cinconidinio **230**. Además, para nuestra sorpresa, en las condiciones estándar (CH_2Cl_2 , 2 equiv. NaOH 5%, ta, 24 horas) las adiciones con catálisis por los derivados de cinconinio **229a,c,e** también proporcionaron el aminoalcohol *sa*-**262** como producto principal, que alcanzó el 51-57% del crudo de la reducción (véase las entradas 1,2 y 7 de la tabla 4.8).

Esquema 4.49



Por otra parte, en presencia del derivado *O*-bencilado **229c** u *O*-alilado **229e**, los componentes secundario y terciario de la mezcla de aminoalcoholes son *as*-**262** y *aa*-**262**, respectivamente, que invierten su proporción con respecto a la observada con los derivados de cinconidinio **230**. Cuando la adición aldólica se llevó a cabo en presencia de **229c**, en las condiciones estándar pero utilizando tolueno como disolvente orgánico, las mezclas de aminoalcoholes *sa*-**262**/*aa*-**262**/*as*-**262** se obtuvieron sin modificación importante del rendimiento o la composición (véase la entrada 3 de la tabla 4.8). Sin embargo, empleando el

derivado bencilado **229c** como catalizador en las condiciones estándar pero manteniendo la temperatura entre 0 y 2 °C, tras la reducción, la mezcla *sa-262/aa-262/as-262* mostró una relación 30:46:24 (véase entrada 4 de la tabla 4.8). Por tanto, a menor temperatura la estereoselectividad de la adición se reduce ligeramente y el diastereoisómero 2,3-*anti*-3,4-*anti* pasa a ser el producto principal.

Tabla 4.8. Reacciones de adición de **227** sobre *Rt-217c* con catálisis por sales de cinconinio (**229**).

Entrada	Catalizador (% molar)	Base	Disolvente y Temperatura	Rto. (%)	262 <i>sa/aa/as</i>
1	229a (10%)	NaOH 5%	CH ₂ Cl ₂ , ta	56	57:21:22
2	229c (10%)	NaOH 5%	CH ₂ Cl ₂ , ta	51	53:13:33
3	229c (10%)	NaOH 5%	tolueno, ta	57	58:18:23
4	229c (10%)	NaOH 5%	CH ₂ Cl ₂ , 0 °C	76	30:46:24
5	229c (17%)	BTPP	CH ₂ Cl ₂ , -55 °C	83	44:37:19
6	229c (10%)	CsOH·H ₂ O	CH ₂ Cl ₂ , -40 °C	81	70:11:19
7	229e (10%)	NaOH 5%	CH ₂ Cl ₂ , ta	57	51:17:31

La obtención del mismo resultado estereoquímico (selectividad *sin,anti*) en los procesos de reacción bajo las condiciones estándar con los catalizadores pseudoenantioméricos (**229** y **230**) nos llevó a pensar que en dichas condiciones el proceso se encontraba bajo control termodinámico. Así, el drástico cambio en el resultado estereoquímico del proceso catalizado por las sales de cinconinio cuando la reacción se llevaba a cabo entre 0 °C y 2 °C podía ser consecuencia del cambio a un control cinético del proceso, con formación irreversible de los aductos. Con la intención de confirmar esta hipótesis decidimos someter la mezcla de productos de adición obtenida en las condiciones “cinéticas” (NaOH 5%, CH₂Cl₂, 0 °C), con una composición mayoritaria del aducto *aa-262*, a las condiciones estándar “termodinámicas” (NaOH 5%, CH₂Cl₂, ta, 24 h). Tras la elaboración y reducción del crudo de esta reacción se observó la presencia de una mezcla de aminoalcoholes *sa-262/aa-262/as-262* en una proporción de 53:13:33, idéntica a la obtenida a partir de los precursores aldehído e imina. Por tanto, en las condiciones estándar se observó la transformación del componente “cinético” mayoritario *aa-262* en el componente “termodinámico” *sa-262*, que demuestra el control termodinámico del proceso en condiciones estándar a temperatura ambiente.

Cuando la adición aldólica de **227** sobre *Rt-217c* se lleva a cabo mediante catálisis por el derivado bencilado de cinconinio **229c** en un sistema homogéneo, empleando BTPP en CH₂Cl₂ a -55 °C, tras la reducción, la mezcla de los aminoalcoholes *sa-262/aa-262/as-262* se obtuvo con un rendimiento del 83% y una relación 44:37:19. Finalmente, el sistema líquido-sólido constituido por CH₂Cl₂ e hidróxido de cesio monohidratado proporcionó las mayores estereoselectividades para los procesos de adición catalizados por los derivados de cinconinio, de manera análoga a la observada previamente para sales de cinconidinio (véase la entrada 6, de la tabla 4.8). Así, en presencia de un 10% molar de la sal **229c**, la reacción de **227** y *Rt-217c* transcurrió a -40 °C, y tras la reducción del crudo, la mezcla de los aminoalcoholes *sa-262/aa-262/as-262*, en relación 70:11:19, se obtuvo con un rendimiento del 81%. Dado que en ambos casos también se observó la formación mayoritaria del aducto *sa-262* “termodinámico”, se considera que los procesos con BTPP y CsOH también deben encontrarse bajo control termodinámico.

Finalmente, dado que en las condiciones “cinéticas” (NaOH 5%, CH₂Cl₂, 0 °C) la estereoselectividad alcanzada mediante catálisis por las sales de cinconidinio (72:18:10, véase la entrada 6, tabla 4.7) es claramente superior a la obtenida en las mismas condiciones mediante sales de cinconinio (30:46:24), se comprueba experimentalmente que el aldehído *Rt-217c* y los derivados de cinconidinio **230** constituyen parejas complementarias o “*matched pairs*” mientras que el aldehído *Rt-217c* y los derivados de cinconinio **229** constituyen parejas no complementarias o “*mismatched pairs*”.

4.2. SÍNTESIS DE IMINOAZÚCARES A PARTIR DE AMINOALDOLES

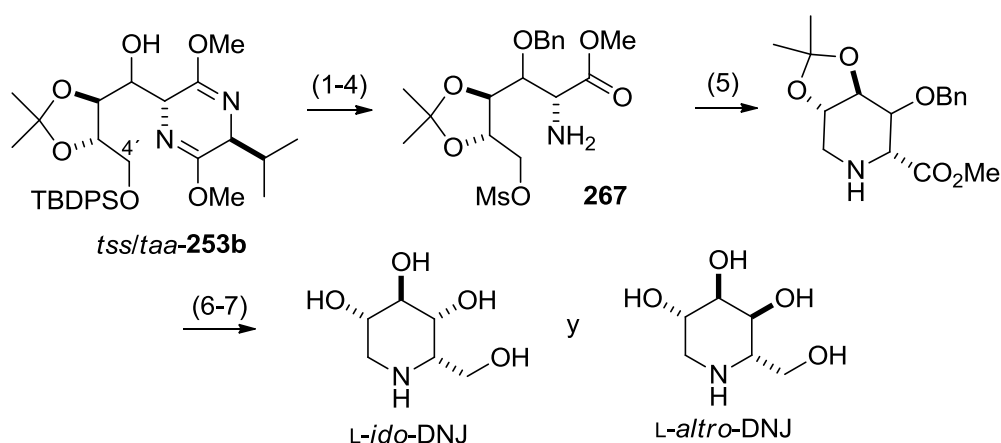
Una vez aislados los productos *tss-218c*, *tss-253b*, *taa-253b*, *tas-254b*, *tss-254a*, *tss-255d* y *sa-262*, resultado de la adición de los glicinatos sobre derivados de D-, L-treosa o D-eritrosa, se estudió su transformación en diversas pirrolidinas, piperidinas y prolinas polihidroxiladas de interés farmacológico.

4.2.1. Síntesis de 1,5-didesoxi-1,5-iminohexitoles

4.2.1.1. Síntesis de 1-desoxi-L-idonojirimicina y 1-desoxi-L-altronojirimicina

Inicialmente se abordó la transformación de los aminoaldoles de configuración *trans,sin,sin* y *trans,anti,anti* (*tss-253b* y *taa-253b*) derivados del éter de bislactima **S-201** y el derivado sililado de la isopropilidén-L-treosa (**Rt-217b**) en los 1-desoxiiminoazúcares derivados de L-idosa y L-altrosa, respectivamente. Tal y como se planteó en los objetivos de este trabajo, para alcanzar la preparación de las piperidinas polihidroxiladas se propuso la formación de un buen grupo saliente a partir del grupo hidroxilo primario en la posición 4' de los precursores **253b**, de manera que, tras la desprotección del grupo amino (véanse las etapas (1-4) en el esquema 4.50), se permitiese la ciclación de los intermedios **267** mediante una *N*-alquilación intramolecular. Tras la ciclación (5), la reducción del éster carboxílico (6) y la desprotección final (7) conducirían a los 1-desoxiiminoazúcares.

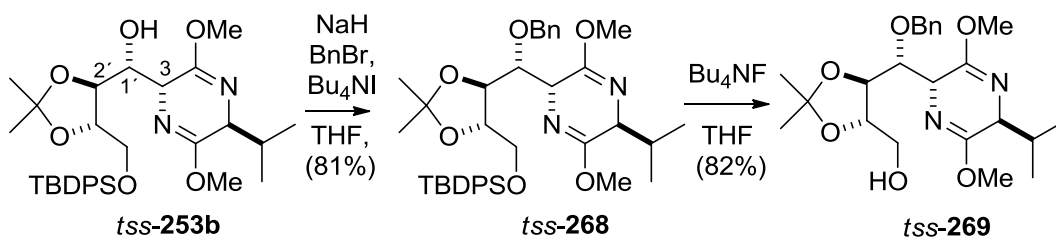
Esquema 4.50. Estrategia sintética para la obtención de derivados de L-idosa y L-altrosa



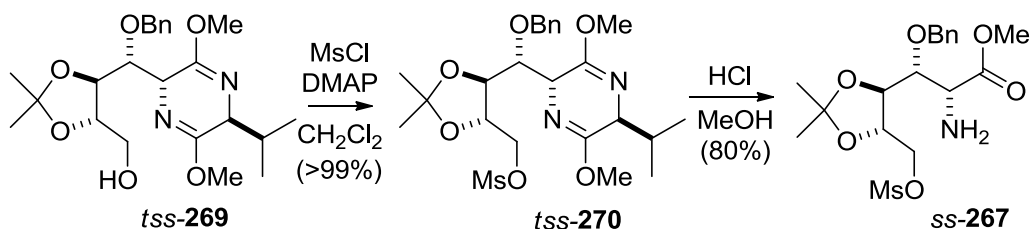
Para la preparación de los intermedios **267**, con el grupo amino libre y un buen grupo saliente en la posición 4', se planteó una secuencia análoga a la empleada con éxito por nuestro grupo en la síntesis de D-DGJ (véanse los antecedentes, página 76). Dicha secuencia implicaba: (1) la protección del grupo hidroxilo secundario como éter bencílico, (2) la desililación del grupo hidroxilo primario, (3) la formación de un mesilato y finalmente (4) la hidrólisis del éter de bislactima.

De acuerdo con este planteamiento, la reacción del aducto sililado *tss-253b* con bromuro de bencilo, utilizando hidruro sódico como base y yoduro de tetrabutilamonio como catalizador, en tetrahidrofurano a temperatura ambiente, transcurrió en 24 horas y tras la elaboración y purificación cromatográfica se obtuvo el aducto bencilado *tss-268* con un rendimiento del 81%. A continuación, el tratamiento de *tss-268* con fluoruro de tetrabutilamonio, en tetrahidrofurano a temperatura ambiente, proporcionó el alcohol primario *tss-269* con un 82% de rendimiento.

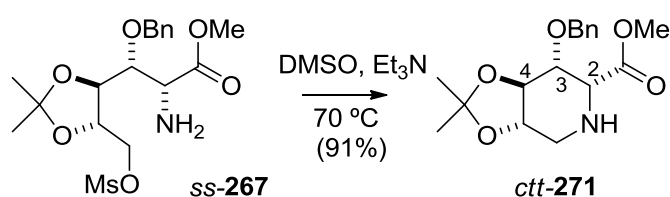
Esquema 4.51. Bencilación del hidroxilo secundario y desililación



El posterior tratamiento del alcohol *tss-269* con cloruro de mesilo y trietilamina, en presencia de 4-dimetilaminopiridina y CH₂Cl₂ seco a temperatura ambiente y bajo argón, permitió obtener el mesilato *tss-270* con un rendimiento cuantitativo. La hidrólisis del anillo de pirazina del mesilato *tss-270* se llevó a cabo en las condiciones habituales, mediante tratamiento con ácido clorhídrico 0,25 M en metanol a temperatura ambiente. Tras la elaboración en medio básico y la separación del auxiliar quiral, el aminomesilato *ss-267* se pudo aislar con un rendimiento del 80%.

Esquema 4.52. Mesilación del hidroxilo primario e hidrólisis del anillo de pirazina

Para la reacción de ciclación del aminomesilato *ss-267* se utilizó dimetilsulfóxido como disolvente y un equivalente de trietilamina como base auxiliar. Tras el calentamiento de la mezcla a 70 °C durante 3,5 h, la eliminación del disolvente y la purificación cromatográfica permitieron el aislamiento del pipecolato *ctt-271* con un rendimiento del 91%.

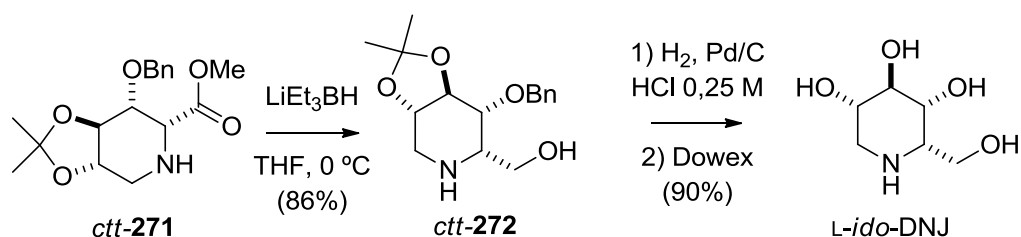
Esquema 4.53. Ciclación del aminoéster *ss-267*

El pipecolato *ctt-271* mostró en su espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz, 25 °C) un conjunto de señales concordante con la presencia de una única conformación en disolución, que hizo posible el estudio de su configuración relativa mediante espectroscopia bidimensional de RMN. Tras la realización de los experimentos COSY y NOESY, el análisis de los datos obtenidos condujo a la asignación de una configuración relativa 2,3-*cis*-3,4-*trans* para el pipecolato, que es concordante con la configuración 3,1'-*sin*-1',2'-*sin* para los aductos precursores *tss-253a-c* (véase el esquema 4.51). Esta asignación se confirmó de manera inequívoca mediante la transformación de *ctt-271* en la *L-ido*-DNJ, tal y como se describe a continuación.

Para completar la síntesis de la *L-ido*-DNJ se requería la reducción del éster carboxílico y la eliminación de los grupos protectores. En primer lugar se llevó a cabo la reducción del pipecolato *ctt-271* con trietilborohidruro de litio en tetrahidrofurano a temperatura ambiente, que condujo al aislamiento del iminoazúcar protegido *ctt-272* con un rendimiento del 86%. Finalmente, la

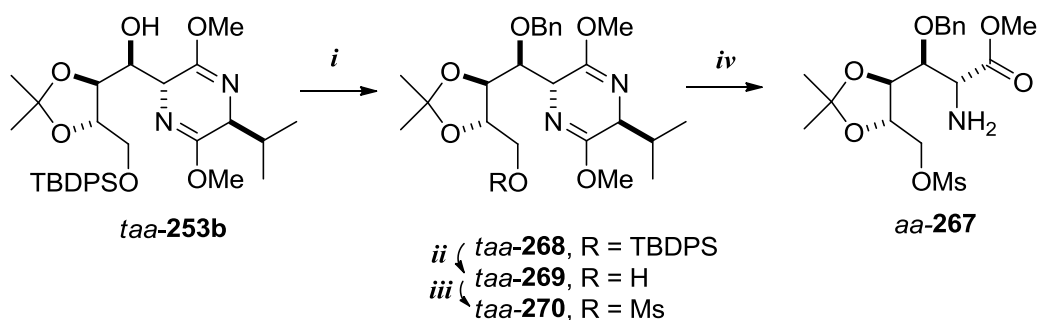
desprotección simultánea de los grupos benciloxi e isopropilidén acetal mediante una hidrogenación catalítica en medio ácido permitió, tras una filtración por una resina de intercambio iónico y la cromatografía en fase inversa, el aislamiento de la *L-ido*-DNJ con un 37% de rendimiento global a partir del precursor *tss-253b*.

Esquema 4.54. Reducción del pipecolato *ss-271* y obtención de la *L-ido*-DNJ



De manera análoga a la descrita para *tss-253b*, el precursor *taa-253b* se hizo reaccionar con bromuro de bencilo, empleando hidruro sódico como base y yoduro de tetrabutilamonio como catalizador, para dar el derivado bencilado *taa-268*. La desililación de *taa-268* mediante tratamiento con fluoruro de tetrabutilamonio condujo al alcohol primario *taa-269*, que por reacción con cloruro de mesilo, empleando trietilamina y dimetilaminopiridina como bases auxiliares, se transformó en el mesilato *taa-270*. A continuación, la hidrólisis del anillo de pirazina de *taa-270* en la mezcla de ácido clorhídrico 0,25 M y metanol condujo al aislamiento del aminomesilato *aa-267*.

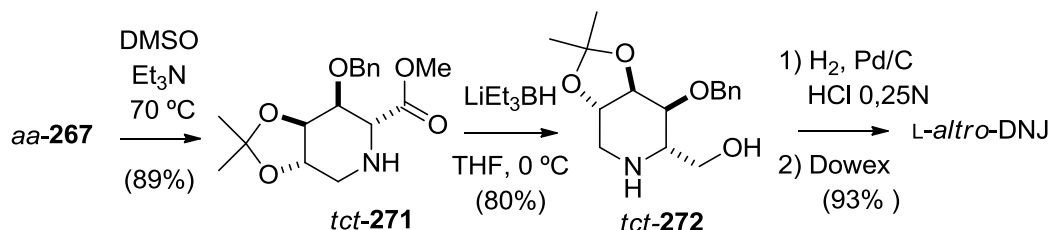
Esquema 4.55. Transformación de *taa-253b* en el aminoéster *aa-267*



i. NaH, BnBr, Bu₄NI, THF, 0 °C a ta, 24 h, 79%; *ii.* Bu₄NF·3H₂O, THF, 0 °C a ta, 93%;
iii. MsCl, Et₃N, DMAP, CH₂Cl₂, ta, 96%; *iv.* HCl, MeOH, ta, 9 h, 70%.

Mediante calentamiento en dimetilsulfóxido, el aminomesilato *aa-267* se transformó en el piperolato *tct-271*. A continuación, la reducción del éster carboxílico del piperolato *tct-271* con trietilborohidruro de litio en tetrahidrofurano a temperatura ambiente condujo al aislamiento del iminoazúcar protegido *tct-272*. Finalmente, la desprotección simultánea de los grupos benciloxi e isopropilidén acetal de *tct-272* mediante una hidrogenación catalítica en medio ácido permitió, tras filtración por una resina de intercambio iónico y la cromatografía en fase inversa, el aislamiento de la *L-altro-DNJ* con un 33% de rendimiento global a partir del precursor *taa-253b*.

Esquema 4.56. Ciclación del aminoéster *aa-267*, reducción del piperolato y obtención de la *L-altro-DNJ*



La rotación óptica así como los datos espectroscópicos obtenidos para los iminoazúcares concuerdan con los disponibles en la bibliografía para la 1-desoxi-L-altronojirimicina y la 1-desoxi-L-idonojirimicina.⁶⁴

4.2.1.2. Síntesis de 1-desoxi-D-galactonojirimicina

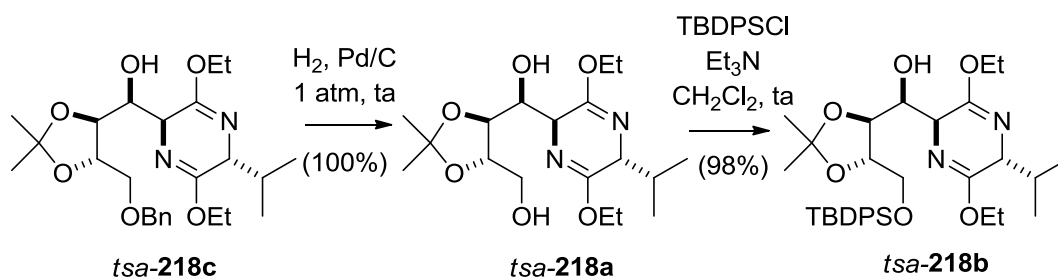
Síntesis formal de la 1-desoxi-D-galactonojirimicina a partir del aducto *tsa-218c*

Dado que tras el estudio de las reacciones aldólicas del éter de bislactima *R-215* y las 2,3-isopropilidén-L-treosas se pudo concluir que con la utilización del aldehído bencilado *Rt-217c* y tan sólo un equivalente del azaenolato $\text{SnCl}^+\text{R-215}^-$ se alcanzaban las condiciones óptimas para la obtención del aducto de configuración *trans,sin,anti* (81% de rendimiento en *tsa-218c*, véase el apartado 4.1.2.2 de esta discusión), se estudió la transformación de dicho aducto bencilado en un precursor adecuado para la síntesis de la D-DGJ. Con esta intención se llevó

⁶⁴ Kato, A.; Kato, N.; Kano, E.; Adachi, I.; Ikeda, K.; Yu, L.; Okamoto, T.; Bamba, Y.; Ouchi, H.; Takahata, H.; Asano, N. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 2036.

a cabo la desbencilación de *tsa-218c* mediante hidrogenación catalítica (5% Pd/C, THF, ta), que permitió la obtención del diol *tsa-218a* de manera cuantitativa. Sobre el diol *tsa-218a* se planteó la sililación selectiva del hidroxilo primario en presencia del secundario, empleando cloruro de *tert*-butildifenilsililo en presencia de Et₃N (CH₂Cl₂, ta). Para nuestra satisfacción, tras la elaboración de la reacción, el aducto sililado *tsa-218b* se pudo aislar con un rendimiento del 98%.

Esquema 4.57. Interconversión de *tsa-218c* y *tsa-218a* en *tsa-218b*



Por tanto, mediante la utilización del derivado bencilado de la 2,3-isopropilidén-L-treosa (*Rt-217c*) en la reacción con el éter de bislactima *R-215* y la desbencilación del aducto resultante seguida de sililación del correspondiente diol, se puede alcanzar la síntesis de la D-DGJ con un rendimiento global del 35% ligeramente superior al previamente descrito por nuestro grupo a partir de la 2,3-isopropilidén-L-treosa sililada (*Rt-217b*, que permite alcanzar un 33%).^{81b}

Síntesis de 1-desoxi-D-galactonojirimicina a partir del precursor sa-262

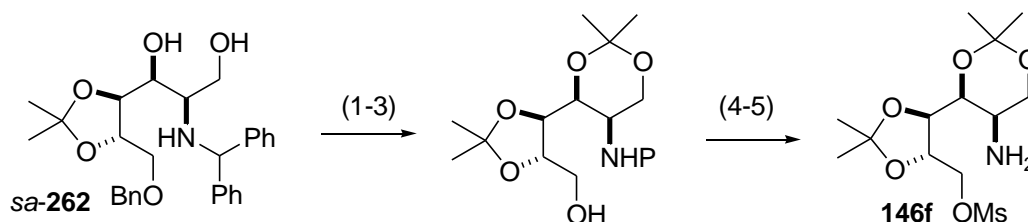
Dado que Kibayashi había descrito la preparación de la 1-desoxi-D-galactonojirimicina a partir del aminomesilato **146f** (véanse los antecedentes, página 50), nos propusimos la transformación del producto mayoritario obtenido en la adición aldólica de la imina de O'Donnell (**227**) sobre el derivado bencilado de la 2,3-isopropilidén-L-treosa (*Rt-217c*) con catálisis por la sal de cinconidinio **230e** en el aminomesilato **146f**.

A partir del aminoalcohol *sa-262*, resultado de la reducción del producto mayoritario de la reacción aldólica, la formación del aminomesilato **146f** implicaba una secuencia del tipo mostrado en el esquema 4.58: (1) protección del

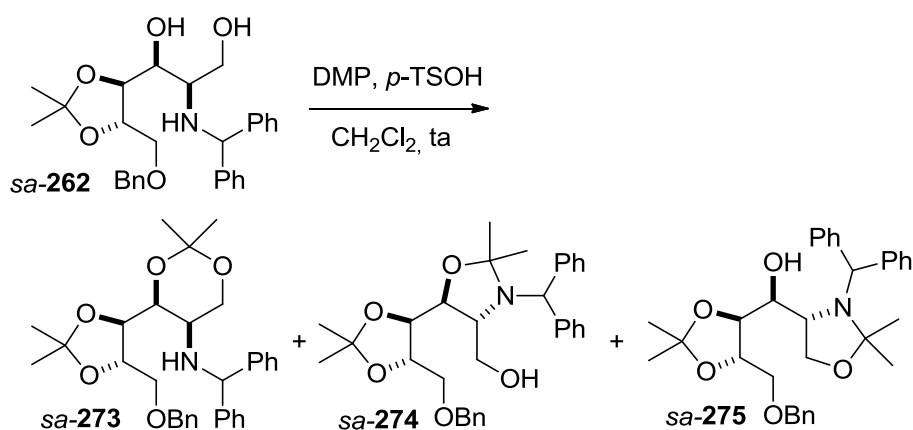
81b Ruíz, M.; Ruanova, T. M.; Ojea, V.; Quintela, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2021.

grupo amino, compatible con (2) formación del anillo de dioxano, (3) hidrogenólisis del éter bencílico y de la difenilmetilamina, (4) mesilación del hidroxilo primario y, finalmente, (5) desprotección selectiva del grupo amino sin afectar a los grupos isopropilidénacetel.

Esquema 4.58



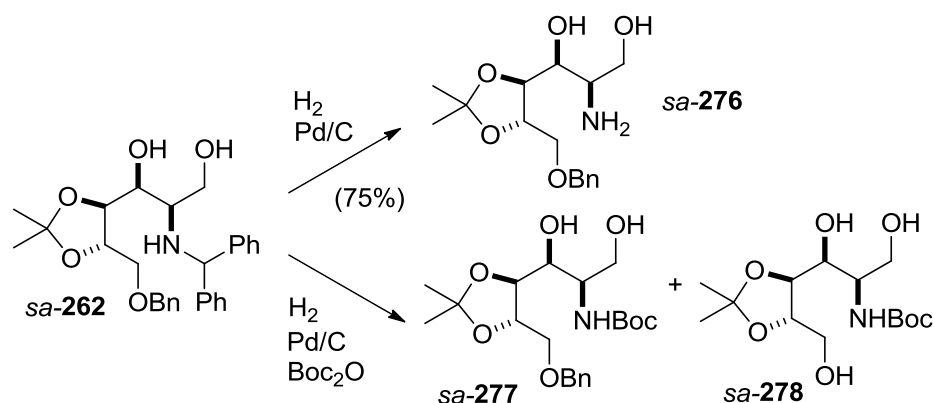
Dado que existía la posibilidad de que el grupo difenilmetilamino resultase compatible con la transformación planteada, en primer lugar se ensayó la formación directa del dioxano a partir del aminoalcohol *sa-262*. Sin embargo, el tratamiento de *sa-262* con dimetoxipropano en presencia de ácido *p*-toluensulfónico catalítico, en cloruro de metileno a temperatura ambiente, condujo a una mezcla de productos de difícil separación, en donde además del dioxano esperado *sa-273* debían encontrarse las oxazolidinas *sa-274* y *sa-275*.

Esquema 4.59. Formación del dioxano derivado de *sa-262*

Para evitar la formación de las oxazolidinas se intentó la protección del grupo difenilmetilamino de **262** como *tert*-butilcarbamato. Sin embargo, tras 24 h no se observó la reacción de *sa-262* en las condiciones habituales para la

protección (di-*tert*-butildicarbonato, Na_2CO_3 y NaHCO_3 , dioxano- H_2O a temperatura ambiente). Dado que la presencia del grupo difenilmetilamino interfería en la formación del dioxano, planteamos su desprotección mediante una hidrogenación catalítica, que podría permitir la rotura simultánea del éter bencílico. Sin embargo, tras varios experimentos de hidrogenación de *sa-262* a 1 atm de presión, en presencia de un peso equivalente de paladio sobre carbón al 10% durante períodos de hasta 3 días, tan solo se alcanzó la formación del aminodiol *sa-276*, que pudo aislarse con rendimientos del 75% (véase el esquema 4.60). Considerando que el grupo amino podía ser responsable de la desactivación del catalizador de la hidrogenación, nos planteamos su protección “in situ” como carbamato.¹¹³ Sin embargo, cuando la hidrogenación catalítica se llevó a cabo en las condiciones anteriores en presencia de 1,1 equiv. de di-*tert*-butildicarbonato se obtuvo el *tert*-butilcarbamato *sa-277* con un rendimiento del 72%, acompañado de una cantidad muy pequeña del producto desbencilado *sa-278* (11%). Finalmente, decidimos optimizar la formación del *tert*-butilcarbamato *sa-277*. Así, cuando la hidrogenación de *sa-262* se llevó a cabo en presencia del di-*tert*-butil-dicarbonato y tan solo un 5% en peso del catalizador, durante 24 horas, se obtuvo *sa-277* con un rendimiento del 86%.

Esquema 4.60. Obtención del carbamato *sa-277*

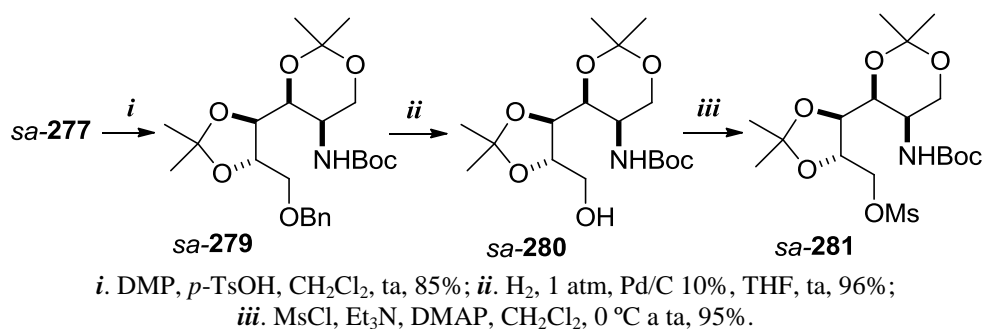


La reacción del carbamato *sa-277* con dimetoxipropano en presencia de ácido *p*-toluensulfónico catalítico, en cloruro de metileno a temperatura ambiente transcurrió rápidamente, y tras la elaboración, el dioxano *sa-279* se aisló con muy

¹¹³ Wróblewski, A. E.; Halajewska-Wosik, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 3359.

buen rendimiento (véase el esquema 4.61). A continuación, la hidrogenación catalítica de *sa-279* proporcionó el alcohol *sa-280* con excelente rendimiento. El tratamiento del alcohol *sa-280* con cloruro de mesilo, en presencia de trietilamina y 4-dimetilaminopiridina como bases auxiliares, permitió obtener el carbamato mesilado *sa-281* de forma prácticamente cuantitativa.

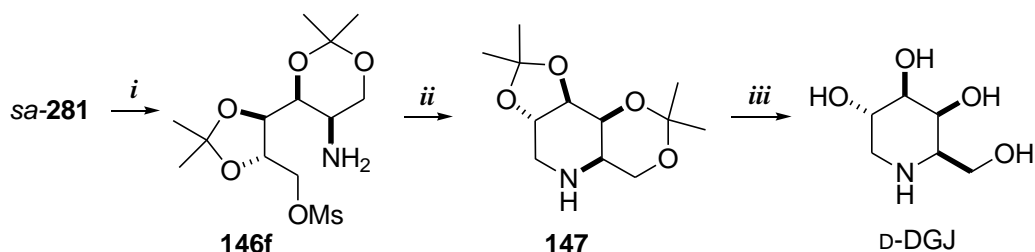
Esquema 4.61



La desprotección selectiva del carbamato en presencia de los grupos isopropilidénacetal se llevó a cabo en condiciones no ácidas,¹¹⁴ mediante la reacción de *sa-281* con triflato de trietilsililo, en presencia de un exceso de 2,6-lutidina. El aminomesilato **146f**, obtenido tras la elaboración acuosa, resultó inestable, y durante su purificación experimentó de manera espontánea y parcial la ciclación a la correspondiente piperidina. Para incrementar el rendimiento en la ciclación se procedió al calentamiento del crudo de la desprotección en DMSO a 70 °C. De esta forma, la piperidina **147** se pudo aislar con un rendimiento combinado del 52% para las etapas de desprotección y ciclación (*i* y *ii*, véase el esquema 4.62). Finalmente, la desprotección simultánea de los grupos isopropilidén acetal de la piperidina **147** mediante calentamiento en medio ácido permitió, tras una filtración por una resina de intercambio iónico, el aislamiento de D-DGJ con buen rendimiento.

¹¹⁴ Donohoe, T. J.; Sintim, H. S.; Hollinshead, J. J. *Org. Chem.* **2005**, *70*, 7297.

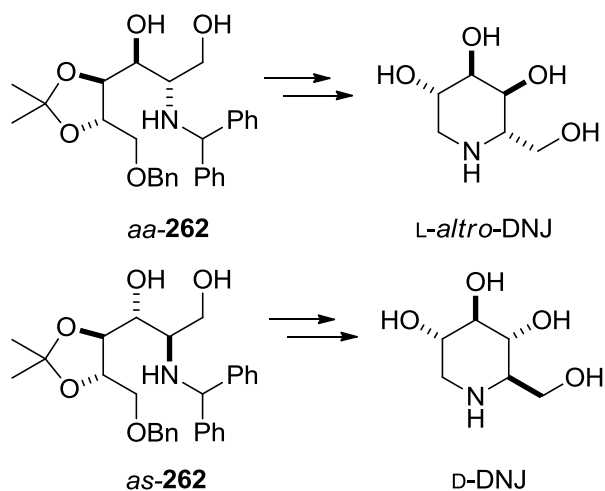
Esquema 4.62. Desprotección del carbamato, ciclación del aminomesilato **146f** y obtención de la D-DGJ



i. TESOTf, 2,6-lutidina, CH₂Cl₂, -78 °C a ta; *ii.* Et₃N, DMSO, 70 °C, (52%, dos etapas);
iii. (a) HCl (c), MeOH, Δ; (b) Dowex, 92%.

En principio, la aplicación de la secuencia de reacciones anteriormente descrita (hidrogenación/protección, acetalización, desbencilación, mesilación y ciclación) sobre los aminoalcoholes *aa-262* y *as-262* obtenidos en las reacciones aldólicas de *Rt-217c* y **227** con catálisis de transferencia de fase debería permitir el acceso a los iminoazúcares *L-altro-DNJ* y la *D-DNJ* respectivamente (véase el esquema 4.63).

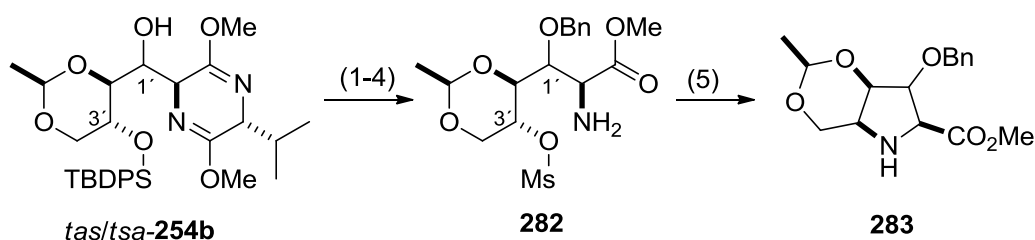
Esquema 4.63



4.2.2 Síntesis de 2,5-didesoxi-2,5-iminohexitoses y sus correspondientes iminoácidos

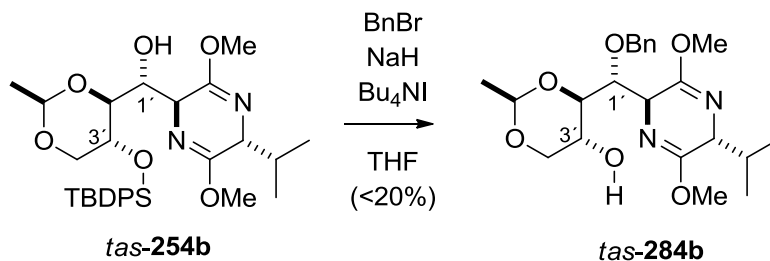
Para la transformación de los productos de adición de los éteres de bislactima sobre las 2,4-etilidén-tetrosas en las correspondientes pirrolidinas polihidroxiadas se propuso inicialmente una secuencia de reacciones análoga a la descrita para la preparación de las piperidinas polihidroxiadas. Tal y como se muestra en el esquema 4.64, a partir de los precursores sililados, la protección del hidroxilo en 1' como éter bencílico (1), seguida de una desililación (2) y mesilación del hidroxilo en la posición 3' (3) permitiría, tras la hidrólisis del éter de bislactima (4), el acceso a los aminomesilatos **282**. A continuación, la ciclación a las pirrolidinas **283** (5) seguida de la reducción del éster y la desprotección final producirían los 2,5-didesoxi-2,5-iminohexitoses.

Esquema 4.64

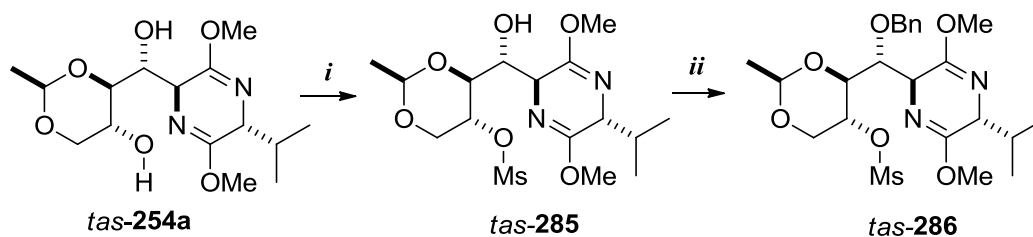


4.2.2.1. Síntesis de DGDP y DGADP a partir de los aductos derivados de la 2,4-etilidén-D-eritrosa

De acuerdo con el planteamiento expuesto se ensayó, en primer lugar, la bencilación del aducto sililado *tas-254b*. Sin embargo, la reacción de *tas-254b* con bromuro de bencilo no transcurrió de manera eficiente en ninguna de las condiciones ensayadas. Así, tanto en presencia de hidruro sódico y yoduro de tetrabutilamonio en THF, como en presencia de yoduro potásico y óxido de plata(I) en CH₂Cl₂ o DMF, se obtuvo un bajo rendimiento del producto *tas-284b*, bencilado en 1' y desililado.

Esquema 4.65. Bencilación del aducto *tas-254b*

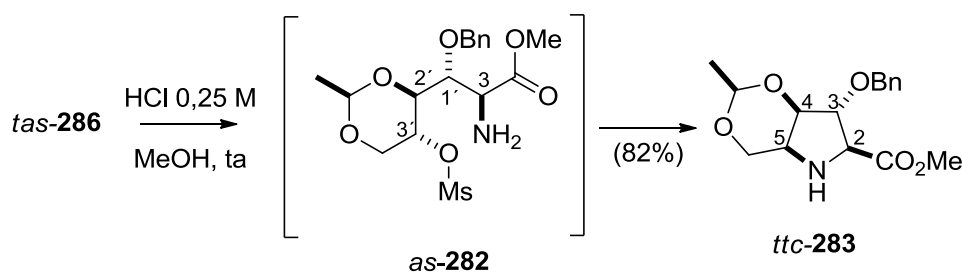
Estos resultados nos llevaron a modificar el planteamiento inicial. Sobre la base de los resultados de Schmidt y col.¹¹⁵ que habían descrito la mesilación regioselectiva de 1,3-dioles con un patrón de sustitución similar al de **254a**, decidimos invertir nuestra secuencia sintética, abordando en un primer momento la mesilación del diol y a continuación la bencilación del hidroxilo en 1'. Con esta intención, el diol *tas-254a* se trató con cloruro de mesilo y trietilamina, en presencia de 4-dimetilaminopiridina como base auxiliar, en diclorometano seco, bajo atmósfera de argón, durante 2 horas. De manera muy satisfactoria, tras la elaboración y purificación del crudo de reacción se obtuvo un único compuesto que se identificó como el mesilato *tas-285* con un rendimiento del 92% (véase el esquema 4.66). A continuación, la reacción de *tas-285* con bromuro de bencilo, utilizando hidruro de sodio como base y yoduro de tetrabutilamonio como catalizador en tetrahidrofurano durante 3 horas a temperatura ambiente también transcurrió adecuadamente y permitió obtener el derivado bencilado *tas-286* con un rendimiento del 70%.

Esquema 4.66. Mesilación del hidroxilo secundario en 3' y bencilación del hidroxilo secundario en 1'

i. MsCl, Et₃N, DMAP, CH₂Cl₂, 0 °C, 92%; *ii.* BnBr, NaH, Bu₄NI, THF, ta, 70%.

La hidrólisis del anillo de pirazina del mesilato *tas-286* se llevó a cabo en las condiciones habituales, mediante tratamiento con ácido clorhídrico 0,25 M en metanol a temperatura ambiente. Tras la elaboración en medio básico y la separación del auxiliar quiral, el análisis de los datos espectroscópicos del compuesto aislado (con un rendimiento del 82%) descartó la formación del correspondiente aminomesilato (*as-282*) e indicó la presencia de un compuesto cíclico, al que se le asignó la estructura *ttc-283*. Por tanto, en las condiciones de formación del aminomesilato *as-282* tiene lugar de manera espontánea la ciclación a la pirrolidina *ttc-283*, y se hace innecesaria la etapa posterior de calentamiento.

Esquema 4.67

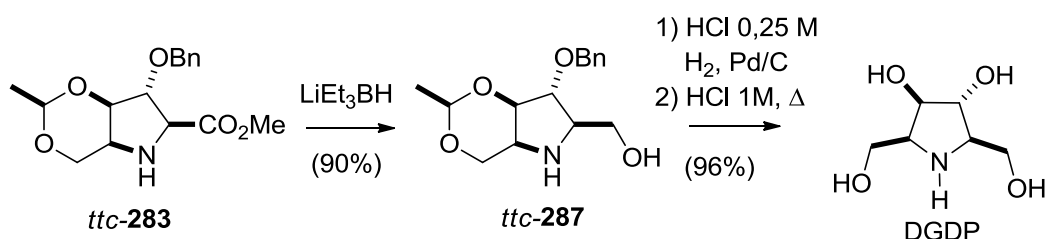


El compuesto *ttc-283* mostró en su espectro de RMN de ^1H un conjunto de señales concordante con la presencia de una única conformación en disolución, que hizo posible el estudio de su configuración relativa mediante espectroscopia bidimensional de RMN. Tras la realización de los experimentos COSY, NOESY, HSQC y HMBC, el análisis de los datos obtenidos condujo a la asignación de una configuración relativa 2,3-*trans*-3,4-*trans*-4,5-*cis* para la pirrolidina *ttc-283*. Dado que el aminomesilato *as-282* deriva de la 2,4-etilidén-D-eritrosa, la ciclación debe transcurrir con inversión de configuración en la posición 3' del precursor *tas-286*, al que además le corresponde una configuración relativa 3,1'-*anti*-1',2'-*sin*. Estas asignaciones se confirmaron mediante la transformación de *ttc-283* en el 2,5-didesoxi-2,5-imino-D-glucitol, tal y como se describe a continuación.

Las etapas finales de la síntesis consisten en la reducción del éster carboxílico y la eliminación de los grupos protectores. La reducción del éster carboxílico del gulonato *ttc-283* con trietilborohidruro de litio en tetrahydrofurano a 0° C durante 1 hora generó el iminoazúcar protegido *ttc-287* con un rendimiento del 90%. Finalmente se abordó la desprotección de los grupos benciloxi y etilidén

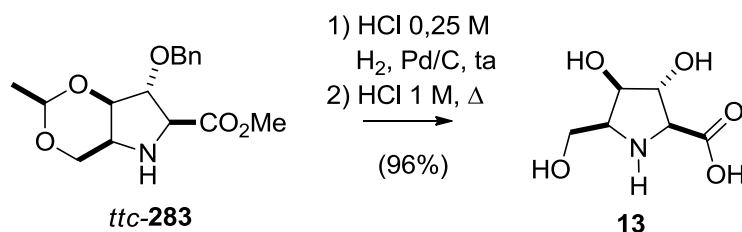
acetal, mediante hidrogenación catalítica e hidrólisis con ácido clorhídrico 1 M. De esta forma, tras la purificación mediante cromatografía de intercambio iónico y de fase inversa, se pudo acceder a 2,5-didesoxi-2,5-imino-D-glucitol (DGDP) con un rendimiento global del 34%.

Esquema 4.68. Reducción del éster de *ttc-283* y obtención de DGDP



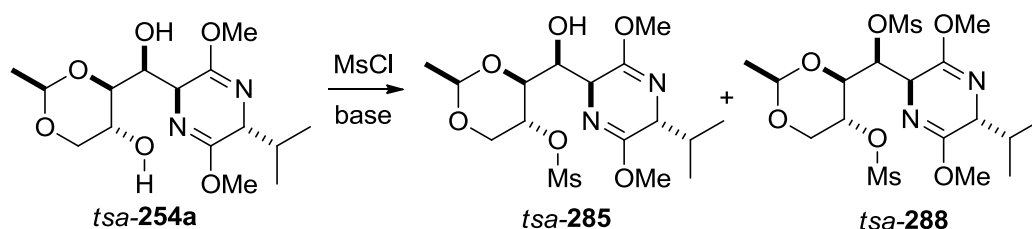
El gulonato intermedio *ttc-283* también se transformó en el ácido 2,5-didesoxi-2,5-imino-L-gulónico (**13**) mediante hidrogenación e hidrólisis en medio ácido. Tras la purificación mediante cromatografía de intercambio iónico y de fase inversa, el aminoácido **13** se obtuvo a partir de *tas-254a* con un rendimiento global del 51%.

Esquema 4.69. Obtención del ácido 2,5-didesoxi-2,5-imino-L-gulónico



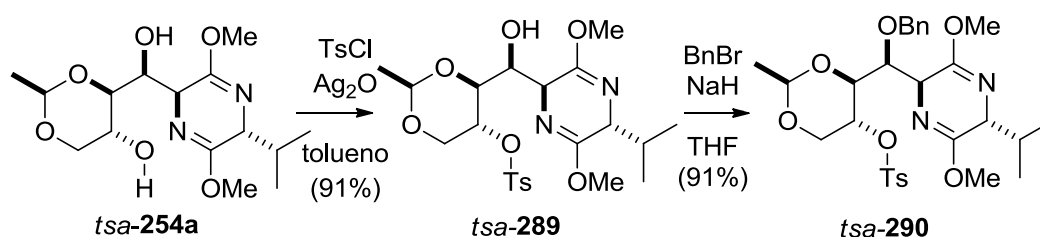
Tras el éxito alcanzado en la síntesis de DGDP a partir de *tas-254a* nos planteamos la realización de una secuencia análoga sobre el precursor *tsa-254a*, de configuración relativa 3,6-*trans*-3,1'-*sin*-1',2'-*anti*, que podría permitir el acceso al 2,5-dideoxi-2,5-imino-galactitol (DGADP). Desafortunadamente, de manera diferente a la observada para el diol *tas-254a*, la mesilación del aducto *tsa-254a* fue poco selectiva y en todas las condiciones ensayadas (tanto con MsCl, DMAP, Et_3N , CH_2Cl_2 , 0 °C, como con MsCl, DMAP, Et_3N , CH_2Cl_2 , -20 °C a ta y MsCl, Ag_2O , KI, tolueno, ta) se obtuvieron mezclas del producto monomesilado *tsa-285* en la posición 3' y del producto dimesilado *tsa-288*.

Esquema 4.70



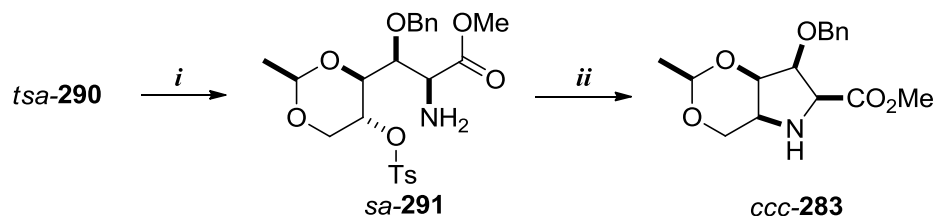
Sin embargo, la reacción de tosilación de *tsa-254a* transcurrió eficientemente con completa regioselectividad en la posición 3'. Así, el tratamiento de *tsa-254a* con cloruro de tosilo y óxido de plata en presencia de yoduro potásico permitió obtener el derivado tosilado *tsa-289* con un rendimiento del 91%. A continuación, la bencilación del tosilato *tsa-289* proporcionó el producto bencilado *tsa-290* con un rendimiento del 91%.

Esquema 4.71



La siguiente etapa en la secuencia sintética consiste en la hidrólisis en medio ácido del anillo de pirazina de *tsa-290* 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, como había sido previamente observado para el mesilato *tas-286* precursor de DGDP. Sin embargo, el tratamiento del aducto *tsa-290* con ácido clorhídrico 0,25 M en metanol a temperatura ambiente y la elaboración en medio básico condujo al aminotossilato *sa-291*. Para promover la ciclación de *sa-291* se procedió a su calentamiento en DMSO a 70 °C con trietilamina como base auxiliar. Así, tras la eliminación del disolvente y la purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice se alcanzó el aislamiento del galactonato *ccc-283* con un 60% de rendimiento para las dos etapas.

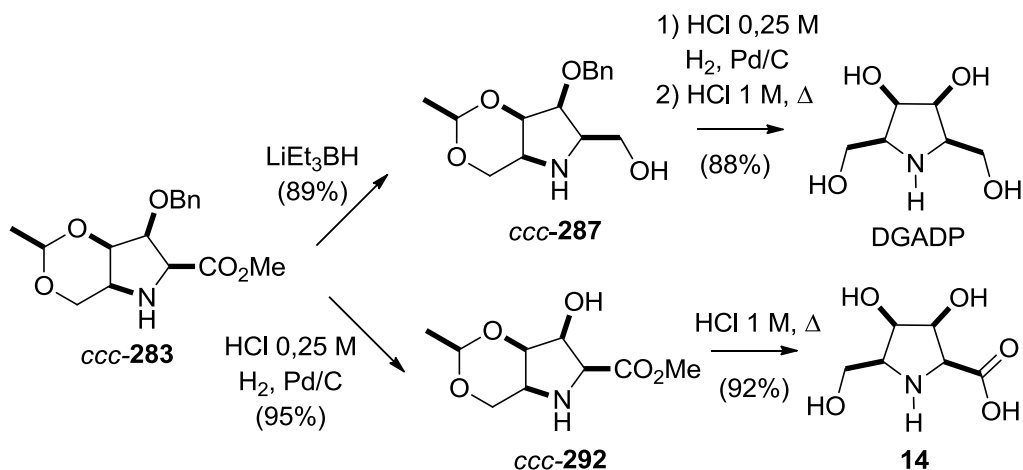
Esquema 4.72



i. HCl 0,25 M, MeOH; *ii.* DMSO, Et₃N, 70 °C, (60 % dos etapas).

La reducción del éster carboxílico del galactonato *ccc-283* con trietilborohidruro de litio en tetrahidrofurano a 0° C durante 1 hora generó el aminoalcohol *ccc-287*, que se aisló con un rendimiento del 89% tras la purificación cromatográfica. Finalmente, la eliminación de los grupos protectores se consiguió mediante hidrogenación catalítica en medio ácido e hidrólisis con ácido clorhídrico 1 M del aminoalcohol *ccc-287*. Tras la purificación mediante cromatografía de intercambio iónico y de fase inversa se aisló el DGADP con un rendimiento del 88% (véase el esquema 4.73). Por otra parte, tras la desprotección del grupo benciloxi, la hidrólisis del éster *ccc-292* con ácido clorhídrico 1 M condujo al ácido 2,5-didesoxi-2,5-imino-L-galactónico (**14**) que se pudo aislar con un rendimiento del 87%.

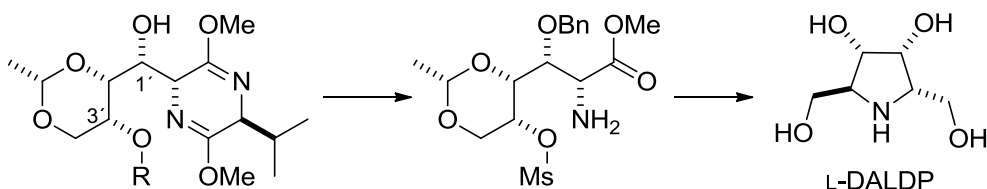
Esquema 4.73



4.2.2.2. Síntesis de DGADP a partir del aducto derivado de la 2,4-etilidén-D-treosa

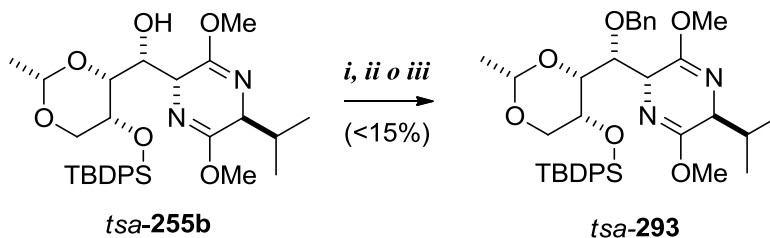
A continuación, nos planteamos la transformación de los aductos *t*sa-255a,b,d, resultado de las reacciones de *S*-201 con *Sc*-243a,b,d, en el correspondiente iminoazúcar. En este caso, mediante la aplicación de la secuencia previamente desarrollada para la transformación del precursor *t*sa-254a (activación del hidroxilo en la posición 3', protección del hidroxilo en la posición 1', hidrólisis, *N*-alquilación intramolecular, reducción y desprotección) se podría alcanzar la preparación del 2,5-didesoxi-2,5-iminociclitol con una configuración *L-altro* (L-DALP), tal y como se muestra en el esquema 4.74.

Esquema 4.74



Para ello, en primer lugar, ensayamos la bencilación del aducto sililado *t*sa-255b. Sin embargo, de manera similar a la observada con anterioridad para el aducto sililado *t*sa-254b derivado de la 2,4-etilidén-D-eritrosa, la reacción de *t*sa-255b con bromuro de bencilo (tanto con NaH, Bu₄NI en THF como con KI, Ag₂O en CH₂Cl₂ o DMF) o con triflato de 2-benciloxi-*N*-metilpiridinio (en presencia de MgO en CH₂Cl₂, tolueno o trifluorotolueno) no transcurrió satisfactoriamente y el derivado bencilado *t*sa-293 se aisló con muy bajo rendimiento.

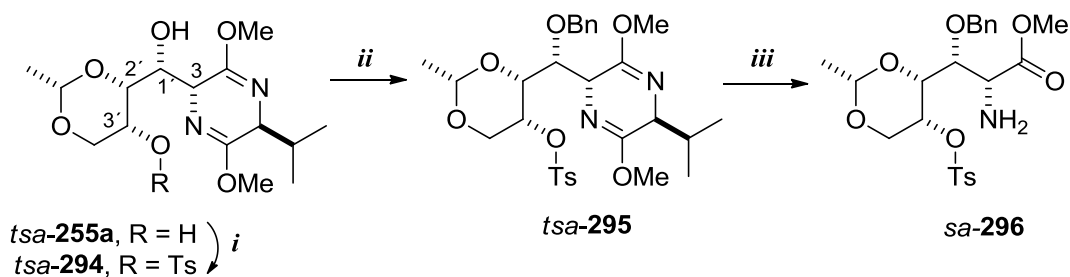
Esquema 4.75. Bencilación del aducto *t*sa-255b



- i.* NaH, BnBr, Bu₄NI en THF, 0 °C, 24 h; *ii.* BnBr, KI, Ag₂O, CH₂Cl₂ o DMF, ta.
iii. triflato de 2-benciloxi-*N*-metilpiridinio, MgO, PhCF₃, Δ.

Aunque la mesilación del diol *tsa-255a* resultó poco selectiva y condujo a mezclas de los productos mesilados (en la posición 1' o en la 3') y dimesilados, la tosilación transcurrió con completa regioselectividad en la posición 3', de manera análoga a la previamente observada en el isómero *tsa-254a*. Así, el tratamiento de *tsa-255a* con cloruro de tosilo (en presencia de Ag₂O y KI) condujo al derivado tosilado *tsa-294* con un rendimiento del 90% (véase el esquema 4.76). La formación selectiva del tosilato en la posición 3' se determinó mediante el análisis estructural de *tsa-294* por RMN. Tras la asignación de las señales de ¹H y ¹³C mediante experimentos COSY, HMBC y de intercambio con D₂O, la observación de acoplamiento en los experimentos HSQC entre el protón del grupo hidroxilo en la posición 1' y los carbonos en las posiciones 3, 1' y 2' era tan sólo concordante con la presencia del grupo tosilo en la posición 3'. A continuación, la bencilación del tosilato *tsa-294* (con BnBr, NaH, Bu₄NI en THF) condujo al intermedio *tsa-295* con un rendimiento del 74%. La hidrólisis de *tsa-295* también transcurrió eficientemente en medio ácido (HCl 0,25M, MeOH a ta) y el aminotosilato *sa-296* pudo aislarse con un rendimiento del 86%. Sin embargo, la ciclación de dicho aminotosilato no se alcanzó en ninguna de las condiciones ensayadas (tanto con DMSO, Et₃N a 70 °C como con NaI, Et₃N en DMF a 80 °C).

Esquema 4.76. Funcionalización del hidroxilo secundario en 3' e hidrólisis del anillo de pirazina.

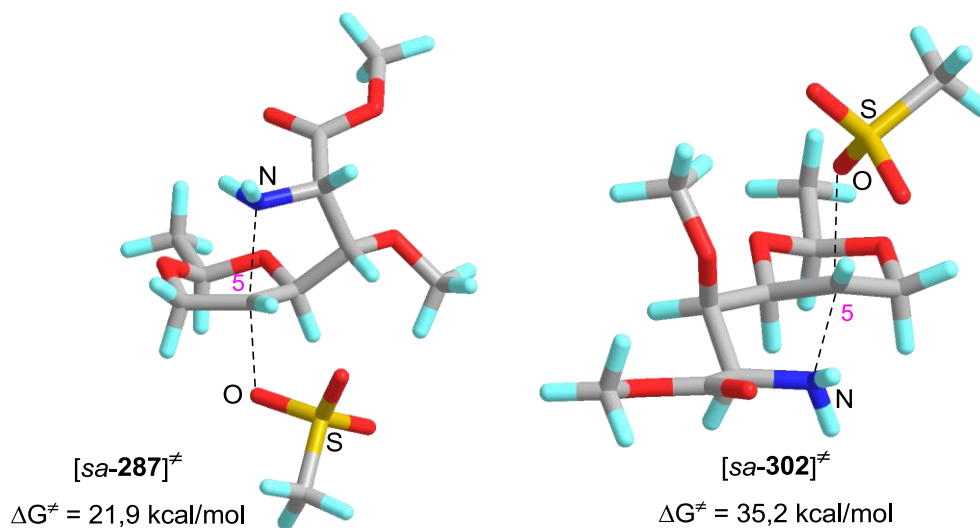


i. TsCl, Ag₂O, KI, tolueno, ta, 90%; *ii.* BnBr, NaH, Bu₄NI en THF, 74%;
iii. HCl 0,25M, MeOH, ta, 86%.

La inesperada dificultad en la ciclación del aminotosilato *sa-296*, que contrastaba marcadamente con el éxito alcanzado en los procesos análogos de formación de las correspondientes pirrolidinas a partir de los precursores *tas-286* y *sa-291* (véanse las páginas 167 y 170), nos llevó al estudio computacional del proceso de sustitución nucleófila intramolecular, con la intención de localizar los

factores estructurales responsables de las diferencias de reactividad. Para reducir el coste del cálculo se tomaron como sistemas modelo los aminomesilatos derivados de la 2,4-etilidén-D-treosa [*sa-296*] y la 2,4-etilidén-D-eritrosa [*sa-291*] (véase la figura 4.8). De acuerdo con los resultados del cálculo, en el estado de transición de mayor estabilidad localizado para la ciclación del aminomesilato derivado de la D-eritrosa [*sa-291*][#] el anillo de 1,3-dioxano adopta una conformación silla, que hace posible una trayectoria axial en el ataque dorsal del grupo amino. La energía de activación calculada en DMSO para la ciclación del derivado de la D-eritrosa [*sa-291*] es de 21 kcal/mol. Por su parte, el estado de transición de mayor estabilidad calculado para la ciclación del aminomesilato derivado de la D-treosa [*sa-296*] (que no se alcanzó experimentalmente) también muestra el anillo de 1,3-dioxano en una conformación silla, pero se caracteriza por una elevada energía de activación, superior a las 35 kcal/mol. Ello probablemente se debe a que el ataque dorsal del grupo amino sobre la posición 5 (que soporta el mesilato) requiere una trayectoria de aproximación ecuatorial, que implica mayores tensiones de torsión.

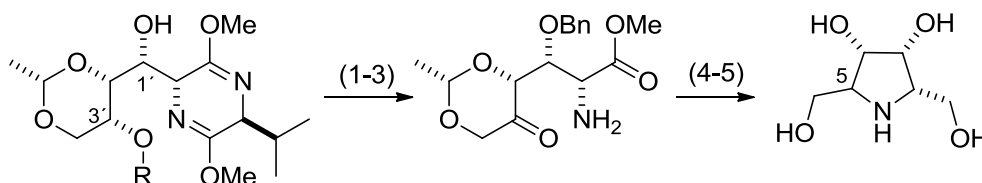
Figura 4.8. Estados de transición en la ciclación de los mesilatos [*sa-291*] y [*sa-296*]



Leyenda: Energías en kcal/mol calculadas al nivel B3LYP/6-311g(d,p) en DMSO; código de colores: carbono-gris; nitrógeno-azul; oxígeno-rojo; hidrógeno-turquesa; azufre-amarillo

Ante el fracaso obtenido en los intentos de ciclación del aminotosilato *sa-296*, derivado de la 2,4-etilidén-D-treosa, planteamos una secuencia alternativa para la transformación del aducto *tsa-255d* en el correspondiente 2,5-didesoxi-2,5-iminohexitol. Dado que nuestro grupo había alcanzado buenos resultados en la preparación de piperidinas polihidroxiladas mediante aminación reductora intramolecular de los aminoaldehídos derivados de 2,3-isopropilidén-eritrosas (véanse los antecedentes, página 77) nos planteamos la posible extensión de dicha metodología a la preparación de las pirrolidinas polihidroxiladas. Para ello, sería necesaria una secuencia como la mostrada en el esquema 4.77 que comprendiese: (1) la bencilación del hidroxilo en la posición 1', (2) la desprotección y oxidación del hidroxilo en la posición 3', (3) la hidrólisis del éter de bislactima y (4) la aminación reductora intramolecular. A continuación, la reducción del carboxilato y la desprotección final (5) permitirían el acceso a los compuestos de interés. En este caso, la configuración en la posición 5 del iminoazúcar se determinaría en la etapa de aminación reductora.

Esquema 4.77

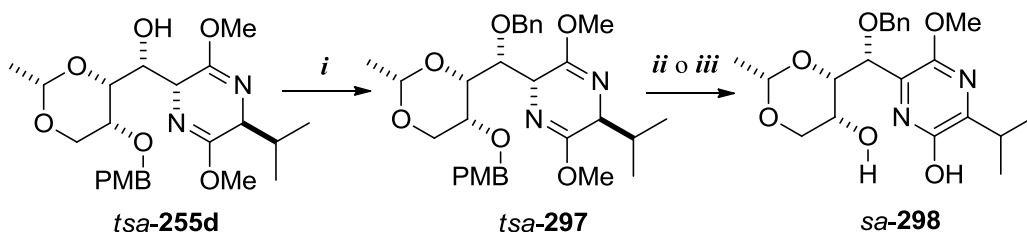


De acuerdo con este planteamiento, se ensayó inicialmente la bencilación del aducto *p*-metoxibencilado *tsa-255d*. Para nuestra satisfacción, *tsa-255d* reaccionó con bromuro de bencilo (en presencia de NaH, Bu₄NI y KI) y el correspondiente producto bencilado *tsa-297* se aisló con un rendimiento del 87%. A continuación se abordó la desprotección selectiva del grupo hidroxilo en la posición 3'. Lamentablemente, cuando se ensayó la ruptura del éter *p*-metoxibencilado mediante tratamiento de *tsa-297* con nitrato cérico amónico (en acetonitrilo y agua a 0 °C)¹¹⁸ o con 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ, en una mezcla 9:1 de diclorometano/tampón pH 7)¹¹⁹ se produjo de manera simultánea la oxidación del anillo de bislactima y se obtuvo la pirazina *sa-298* con bajo rendimiento.

¹¹⁸ Enders, D.; Geibel, G.; Osborne, S. *Chem. Eur. J.* **2006**, *6*, 1302.

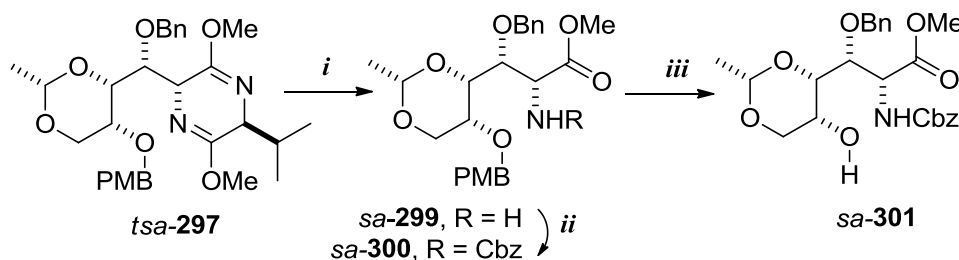
¹¹⁹ Hyunjoon, L.; Kim, K.; Park, J.; Kim, H.; Kim, S.; Kim, D.; Hu, X.; Yang, W.; Hong, J. *Angew. Chem. Int. Eng.* **2008**, *47*, 4200.

Esquema 4.78



i. NaH, BnBr, Bu₄NI, THF, 0 °C, 87%; *ii.* CAN, CH₃CN-H₂O, 0 °C;
iii. DDQ, CH₂Cl₂, pH = 7.

Para evitar la oxidación no deseada del éter de bislactima, planteamos la hidrólisis del mismo y la protección del aminoéster resultante de manera previa a la ruptura del éter *p*-metoxibencílico (véase el esquema 4.79). Así, la hidrólisis de *tsa-297* en las condiciones habituales condujo al aminoéster *sa-299* que se aisló con un 84% de rendimiento. A continuación, se llevó a cabo el tratamiento de *sa-299* con cloruro de bencilo (en presencia de Na₂CO₃ y NaHCO₃ en una mezcla dioxano-H₂O a ta) que dio lugar al correspondiente carbamato *sa-300* con un 90% de rendimiento. Finalmente, el tratamiento del carbamato *sa-300* con DDQ (en CH₂Cl₂ a 0 °C) permitió la eliminación del grupo *p*-metoxibencílico, y el alcohol *sa-301* se pudo aislar con un excelente rendimiento.

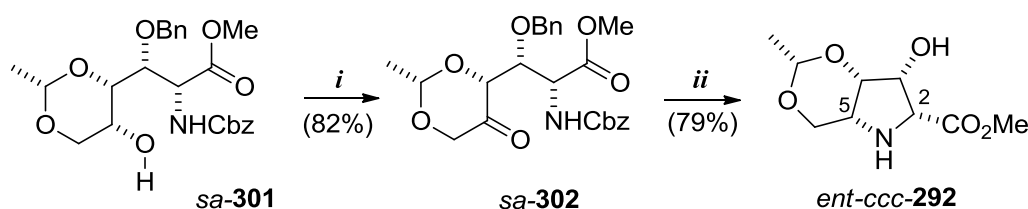
Esquema 4.79. Hidrólisis del anillo de pirazina y ruptura del éter *p*-metoxibencílico

i. HCl 0,25M, MeOH, ta, 24 h, 84%; *ii.* CbzCl, Na₂CO₃, NaHCO₃,
dioxano:H₂O 1:1, 18 h, 90%; *iii.* DDQ, CH₂Cl₂, tampón fosfatos, 3 h, 88%.

La oxidación de *sa-301* se llevó a cabo de manera satisfactoria mediante reacción con el peryodinato de Dess-Martin en CH₂Cl₂ a reflujo. Tras la elaboración, la cetona *sa-302* se pudo aislar con un rendimiento del 88%. A continuación, la desprotección del bencilcarbamato y la ciclación mediante

aminación reductora intramolecular se llevaron a cabo en una sola etapa, mediante hidrogenación catalítica en medio ácido (5% Pd/C, MeOH, HCl 0,25M), que condujo a la correspondiente pirrolidina, que pudo aislarse con un 73% de rendimiento. De manera inesperada, dicha pirrolidina mostró unos datos espectroscópicos idénticos a los previamente obtenidos para el éster *ccc-292* obtenido como intermedio en la síntesis de la DGADP a partir de la D-eritrosa (véase el esquema 4.73, página 170). Por tanto, la aminación reductora transcurrió con completa selectividad 2,5-*cis* para dar el galactonato *ent-ccc-292*, enantiómero de *ccc-292*.

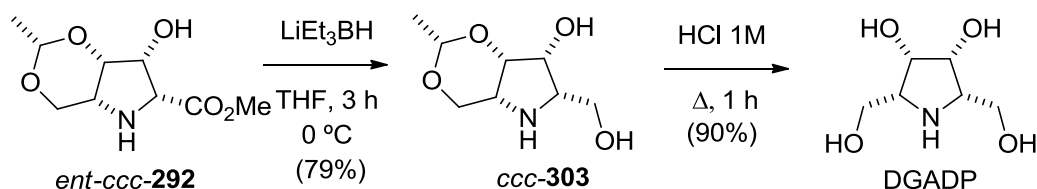
Esquema 4.80. Oxidación y aminación reductora



i. peryodiano de Dess-Martin, CH₂Cl₂, 52 °C; *ii.* H₂, Pd/C, HCl 0,25 M, MeOH, ta.

Las etapas finales de la síntesis consisten en la reducción del éster carboxílico y la eliminación de los grupos protectores. La reducción del éster carboxílico de *ent-ccc-292* se llevó a cabo con LiEt₃BH (en THF a 0 °C) generó el iminoazúcar protegido *ccc-303* con un rendimiento del 79%. Finalmente, la hidrólisis del etilidénacetal en HCl 1 M a reflujo seguida de purificación mediante cromatografía de intercambio iónico y de fase inversa permitió acceder al 2,5-didesoxi-2,5-imino-galactitol (DGADP) con un rendimiento del 90%.

Esquema 4.81. Reducción y obtención de DGADP



Los datos espectroscópicos obtenidos para los iminoazúcares DGDP, DGADP y para el ácido 2,5-didesoxi-2,5-imino-L-gulónico (**13**) así como las rotaciones ópticas de DGDP y el iminoácido **13** concuerdan con los datos disponibles en la bibliografía.^{30, 48, 49}

30 Dondoni, A.; Giovannini, P. P.; Perrone, D. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7203.

48 Vyavahare, V. P.; Chattopadhyay, S.; Puranik, V. G.; Dhavale, D. D. *Synlett* **2007**, 559.

49 Malle, B. M.; Lundt, I.; Wrodnigg, T. M. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 1779.

Capítulo 5:
PARTE EXPERIMENTAL

General

Los reactivos usados en la síntesis se adquirieron de Aldrich o Fluka y se utilizaron sin purificaciones posteriores. Los aldehídos *Rc-217c*,^{98,99} *Sc-217a*,¹⁰⁰ *Rt-243a*,¹⁰¹ *Rt-243c*^{104,105} y *Sc-243a*,¹⁰⁶ la imina de O'Donnell (**227**)¹¹¹ y los catalizadores derivados de la cinconina y cinconidina (**229a,c,e** y **230a,c,e**, respectivamente)⁸⁶ se prepararon siguiendo los procedimientos descritos en la bibliografía. El Ti(O^{*i*}Pr)₂Cl₂ y el Ti(NEt)₂Cl₂ se prepararon *in situ* por reacción de TiCl₄ y Ti(O^{*i*}Pr)₄ o Ti(NEt)₄ a temperatura ambiente o a 0 °C.¹²⁰ El ácido 2-yodoxibenzoico (IBX) se preparó mediante una modificación del procedimiento de Frigerio y col.¹²¹ Las reacciones en 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 hidruro cálcico y la trietilamina y el tolueno se destilaron sobre sodio. La dimetilformamida, el dimetilsulfóxido y el metanol anhidro 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, LiChrosep) comprados a Merck. Como

86 Corey, E. J.; Xu, F.; Noe, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12414.

98 Shen, X.; Wu, Y.-L.; Wu, Y. *Helv. Chim. Acta* **2000**, *83*, 943.

99 Bouzide, A.; Sauvé, G. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5945.

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

101 Fengler-Veith, M.; Schwarzt, O.; Kautz, U.; Krämer, B.; Jäger, V. *Organic Syntheses*; Wiley & Sons: New York, **2004**; Collect. Vol. *10*, 405.

104 VanCleve, J. W.; Rist, C. E. *Carbohydr. Res.* **1967**, *4*, 91.

105 Kampf, A.; Felsenstein, A.; Dimant, E. *Carbohydr. Res.* **1968**, *6*, 220.

106 Ball, D. H.; Jones, J. K. N. *J. Chem. Soc.* **1958**, 905.

111 Eils, S.; Rossen, K.; Jahn, W.; Klement, I. U.S. Pat. Appl. 0062026 A1, 23 de mayo de 2002.

120 (a) Wang, C.; Erker, G.; Kehr, G.; Wedeking, K.; Fröhlich, R. *Organometallics* **2005**, *24*, 4760. (b) Cremonesi, G.; Croce, P. D.; Fontana, F.; La Rosa, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 2637.

121 (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.

reveladores se emplearon disoluciones de molibdato cérico amónico o ninhidrina, así como luz ultravioleta (254 ó 360 nm). Para la cromatografía en columna a presión (flash) ¹²² se utilizó gel de sílice 60 o RP-18 (ambas de 230-400 mesh) adquiridas a Merck. Para la cromatografía de intercambio iónico se empleó la resina Dowex 50W-X8 (forma H⁺, 100-200 mesh). Los rendimientos se refieren a compuestos cromatográfica y espectroscópicamente homogéneos.

Los espectros de RMN se realizaron en espectrómetros Bruker AVANCE de los Servicios Xerais de Apoio á Investigación da Universidade da Coruña. Como disolventes deuterados se utilizaron CDCl₃, D₂O, CD₃OD o (CD₃)₂CO. A menos que se especifiquen otras condiciones, los espectros se realizaron con una frecuencia de trabajo de 300 MHz para ¹H y 75 MHz para ¹³C. 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 ¹³C se asignaron en base a los datos obtenidos en experimentos DEPT. Las asignaciones de ¹H y ¹³C se basaron en experimentos bidimensionales NOESY, COSY, HSQC y HMBC.

Los espectros de masas se registraron en un espectrómetro Termo Finningan MAT95XP FAB (empleando una matriz de tioglicerol) o en un espectrómetro Applied Biosystems Qstar Elite mediante ionización por electrospray. 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 Bruker vector 22.

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 Bibby SMP3 y no están corregidos.

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

5.1. PROCEDIMIENTOS GENERALES

Procedimiento general 1: adiciones aldólicas de éteres de bislactima sobre aldehídos derivados de las tetrasas

Método A: Sobre una disolución del éter de bislactima de Schöllkopf (1,2 ó 1,5 equiv) en THF (10 mL/mmol) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ se añade una disolución de *n*-BuLi (2,5 M en hexanos; 1,2 ó 1,5 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 (SnCl_2 , ZnCl_2 , Et_3AlCl , $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_3\text{Cl}$, $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_2\text{Cl}_2$ o $\text{Ti}(\text{NEt}_2)_2\text{Cl}_2$, 1,2-3,8 equiv) y la mezcla se agita a la misma temperatura durante 1 h. Posteriormente, se añade una disolución del aldehído (1,0 equiv) en THF (2,5-4,0 mL/mmol). La mezcla de reacción se agita durante 2-4 h a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y la reacción se detiene mediante la adición de una disolución de NH_4Cl saturada o una disolución de NaHCO_3 saturada. 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 (3 x 15 mL/mmol). La fase orgánica se seca (MgSO_4) y se evapora el disolvente a presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice.

Método B: Sobre una disolución del éter de bislactima de Schöllkopf (3,0 ó 3,2 equiv) en THF (10 mL/mmol) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ se añade una disolución de *n*-BuLi (2,5 M en hexanos; 3,0 ó 3,2 equiv) y la mezcla se agita durante 1 h. A continuación, se añade gota a gota una disolución 0,5 M en THF de SnCl_2 (3,0-3,8 equiv) y la mezcla se agita a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1 h. Posteriormente se añade, gota a gota, una disolución del aldehído (1,0 equiv) en THF (2,5-4,0 mL/mmol) y se agita mientras se permite que la temperatura ascienda gradualmente hasta alcanzar los $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. La reacción se detiene transcurridas 5 h mediante la adición de una disolución de NaHCO_3 . Se permite que la mezcla alcance la temperatura ambiente, y se elabora como se ha descrito en el método A.

Procedimiento general 2: reacciones de hidrogenación catalítica

Método A: Una disolución del éter bencílico (1,0 equiv) en THF (10 mL/mmol) se agita con Pd/C al 10% (10% p/p) en atmósfera de hidrógeno (1 atm) durante 5-24 h a temperatura ambiente. La suspensión se filtra a través de una pequeña columna de celita que se lava con AcOEt o MeOH. El filtrado se concentra bajo presión reducida y el residuo se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice.

Método B: Sobre una disolución del éter bencílico (1,0 equiv) en MeOH seco (20 mL/mmol) a temperatura ambiente se adiciona una mezcla de HCO₂NH₄ (2,4 equiv) y Pd/C al 10% (75% p/p). La mezcla se agita a 70 °C en un tubo sellado durante 1,5 h. A continuación, los sólidos se separan por filtración a través de una pequeña columna de celita que se lava con MeOH, y el filtrado se concentra a presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice.

Procedimiento general 3: reacciones de desililación. Sobre una disolución del aducto sililado (1,0 equiv) en THF (25 mL/mmol) a 0 °C, se añade Bu₄NF trihidratado (3,2 equiv). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2-4 h. A continuación, el disolvente se evapora a presión reducida y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice.

Procedimiento general 4: reacciones de adición aldólica con catálisis mediante transferencia de fase

Método A: Sobre una suspensión de *N*-(difenilmetil)glicinato de *tert*-butilo (148 mg; 0,5 mmol) y el catalizador apropiado **229a,c,e** o **230a,c,e** (0,05-0,5 mmol) en CH₂Cl₂, tolueno o éter (5 mL) a la temperatura adecuada (-20 °C, 0 °C o temperatura ambiente), se añade una disolución acuosa de NaOH al 5% (0,8 mL; 1 mmol) y, a continuación, una disolución del aldehído *Rt*-**217c** (125 mg; 0,5 mmol) en CH₂Cl₂, tolueno o éter (0,5 mL). La mezcla de reacción se agita vigorosamente durante 24 h. Transcurrido ese tiempo se diluye con agua (5 mL), se decanta la fase orgánica y se extrae con CH₂Cl₂ (2 x 5 mL). La fase orgánica se seca (MgSO₄) y se concentra a sequedad.

Método B: Sobre una suspensión de *N*-(difenilmetil)glicinato de *tert*-butilo (148 mg; 0,5 mmol) y el catalizador **230e** (33 mg; 0,05 mmol) en tolueno-CHCl₃ (7:3 v/v; 2 mL), a -50 °C, se añade una disolución de KOH acuosa al 50% (0,75 mL; 6,7 mmol) y a continuación, una disolución de *Rt*-**217c** (125 mg; 0,5 mmol) en tolueno-CHCl₃ (7:3 v/v; 0,5 mL). Se permite que la mezcla de reacción alcance 0 °C y se mantiene una agitación vigorosa durante 24 h. Se diluye con agua (5 mL), se decanta la fase orgánica y se extrae con CH₂Cl₂ (2 x 5 mL). La fase orgánica se seca (MgSO₄) y se concentra a sequedad.

Método C: Sobre una suspensión de *N*-(difenilmetil)glicinato de *tert*-butilo (148 mg; 0,5 mmol) y el catalizador **229c** o **230e** (0,085 mmol) en CH₂Cl₂ (2 mL), a -55 °C, se añade BTPP (0,26 mL; 0,85 mmol) y a continuación, una disolución

de *Rt-217c* (125 mg; 0,5 mmol) en CH₂Cl₂ (0,5 mL). La mezcla de reacción se agita vigorosamente durante 4 h a -55 °C. Se añade una disolución saturada de NaHCO₃ (2 mL) y agua (4 mL), se decanta la fase orgánica y se extrae con CH₂Cl₂ (3 x 5 mL). La fase orgánica se seca (MgSO₄) y se concentra a sequedad.

Método D: Sobre una suspensión de *N*-(difenilmetil)glicinato de *terc*-butilo (148 mg; 0,5 mmol) y el catalizador **229c** o **230e** (0,05 mmol) en CH₂Cl₂ (5 mL), a -40 °C, se añade CsOH·H₂O (168 mg; 1 mmol) y a continuación una disolución de *Rt-217c* (125 mg; 0,5 mmol) en CH₂Cl₂ (0,5 mL). La mezcla de reacción se agita vigorosamente a -40 °C durante 24 h. Se añade agua (4 mL) se decanta la fase orgánica y se extrae con CH₂Cl₂ (2 x 5 mL). La fase orgánica se seca (MgSO₄) y se concentra a sequedad.

Procedimiento general 5: reacciones de protección de aminoésteres. Una disolución del aminoéster (1,0 equiv), Na₂CO₃ (1,0 ó 1,5 equiv) y NaHCO₃ (1,0 ó 1,5 equiv) en dioxano:H₂O 1:1 (6 mL/mmol) a 0 °C se trata con cloroformiato de bencilo (1,2 ó 1,7 equiv). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 3 h y a continuación, se concentra hasta la mitad de su volumen inicial y se extrae con éter (30 mL/mmol). La fase orgánica se seca (MgSO₄), se concentra a sequedad y el residuo se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice.

Procedimiento general 6: reacciones de alilación, bencilación o *p*-metoxibencilación. Sobre una suspensión de NaH al 60% (1,2-2,0 equiv) en THF (12 mL/mmol) a 0 °C se añade, gota a gota, una disolución del alcohol (1,0 equiv) en THF (5 mL/mmol). La mezcla se agita durante 1 h, y a continuación, se añade lentamente AllBr, BnBr o PMBCl (1,2-2,0 equiv) y Bu₄NI (0,35 equiv). Terminada la adición, se permite que la temperatura del medio de reacción alcance temperatura ambiente y se agita durante 3-24 h. A continuación se destruye el exceso de hidruro con MeOH y se elimina el disolvente bajo presión reducida. Se añade H₂O (5 mL/mmol) y se extrae la fase acuosa con AcOEt (3 x 15 mL/mmol). La combinación de las fases orgánicas se seca (MgSO₄), el disolvente se elimina a presión reducida y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice.

Procedimiento general 7: reacciones de mesilación de alcoholes. Sobre una disolución del alcohol (1,0 equiv) en CH₂Cl₂ (15 mL/mmol), se añade Et₃N seca (2,0 equiv) y DMAP (0,17 equiv). La mezcla resultante se enfría en un baño de

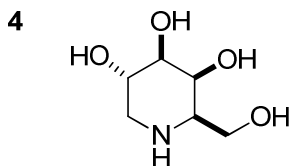
hielo-agua y se adiciona MsCl (1,5 equiv). La mezcla se agita durante 0,5-12 h a temperatura ambiente y se evapora el disolvente bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice.

Procedimiento general 8: reacciones de hidrólisis de éteres de bislactima. Una disolución del éter de bislactima (1,0 equiv) en MeOH (30 mL/mmol) y HCl 0,25 M (2,0 equiv) se agita a temperatura ambiente durante 8-20 h. La disolución se diluye con agua (10 mL/mmol) y se concentra el disolvente a presión reducida hasta la mitad del volumen inicial. A continuación, se basifica con NaHCO₃ y NH₃ hasta pH = 10 y se extrae la fase acuosa con CH₂Cl₂ (7 x 12 mL/mmol). La fase orgánica se seca (MgSO₄) y se elimina el disolvente bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice.

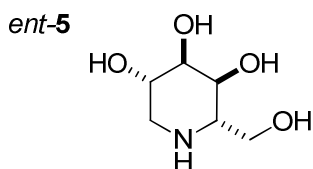
Procedimiento general 9: reacciones de ciclación de aminomesilatos. Sobre una disolución del aminoéster (1,0 equiv) en DMSO (12 mL/mmol) se añade Et₃N (2,0 equiv) y la mezcla resultante se calienta a 70 °C durante 3-4 h. Transcurrido este tiempo, se enfría a temperatura ambiente, se añade una disolución saturada de NaCl (25 mL/mmol) y se extrae con AcOEt (3 x 12 mL/mmol). La fase orgánica se seca (MgSO₄), se concentra a sequedad y el residuo se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice.

Procedimiento general 10: reacciones de reducción de aminoésteres. Sobre una disolución del aminoéster (1,0 equiv) en THF (15 mL/mmol) a 0 °C, se añade, gota a gota, LiEt₃BH (1 M en THF; 3,0 equiv) y la mezcla se agita durante 1-3 h a la misma temperatura. La reacción se detiene mediante la adición de una disolución saturada de NH₄Cl. El disolvente se evapora a presión reducida y la fase acuosa se extrae con AcOEt (3 x 12 mL/mmol). La fase orgánica se seca (MgSO₄), se concentra a sequedad y el residuo se purifica mediante cromatografía en fase inversa (RP-18).

5.2. PROCEDIMIENTOS ESPECIFICOS

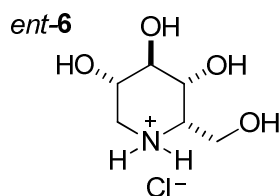


1-desoxi-D-galactonojirimicina (4, D-DGJ). Una disolución de la piperidina **147** (26 mg; 0,11 mmol) en MeOH (1 mL) y HCl concentrado (0,5 mL) se calienta a reflujo durante 4 h. El disolvente se evapora a presión reducida y el residuo se basifica con una disolución acuosa de NH₃ al 1% y se concentra de nuevo. El crudo se purifica mediante cromatografía en columna de intercambio iónico (Dowex 50W-X8, forma H⁺) utilizando una disolución acuosa de NH₃ al 4% como eluyente. Se obtuvieron 16 mg de D-DGJ (92%) como un aceite incoloro. $R_f = 0,42$ (gel de sílice, BuOH/AcOH/H₂O 1:1:1). $[\alpha]_D^{24} = +52,6$ (c = 1,3; H₂O), [lit.,⁵⁸ $[\alpha]_D^{24} = +52,8$ (c = 1,3; H₂O)]. *RMN de ¹H (500 MHz, D₂O)* δ : 2,44 (dd, $J = 12,5$ y $10,5$, 1H, H-1_{ax}); 2,83 (t, $J = 6,6$, 1H, H-5); 3,17 (dd, $J = 12,5$ y $5,4$, 1H, H-1_{ec}); 3,49 (dd, $J = 10,5$ y $3,2$, 1H, H-3); 3,62 (dd, $J = 11,4$ y $7,0$, 1H, H-6); 3,66 (dd, $J = 11,4$ y $7,0$, 1H, H-6); 3,79 (ddd, $J = 10,5$; $10,0$ y $5,4$, 1H, H-2); 4,01 (dd, $J = 3,2$ y $1,1$, 1H, H-4). *RMN de ¹³C (125 MHz, D₂O)* δ : 48,6 (C-1); 58,9 (C-5); 61,0 (C-6); 67,6 (C-2); 68,9 (C-4); 74,7 (C-3). *IR ($\nu_{m\acute{a}x}/cm^{-1}$):* 3368, 3023; 2970; 1080. *EM-ESI de alta resolución* C₆H₁₄NO₄; calc: 164,0923. Enc: 164,0920.



1-desoxi-L-altronojirimicina (ent-5). Una disolución de la piperidina *tct-272* (79 mg; 0,27 mmol) en THF (5 mL) y HCl 0,25 M (5,4 mL; 1,35 mmol) se agita con Pd/C al 10% (8 mg) bajo atmósfera de hidrógeno (1 atm) a temperatura ambiente durante 12 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 a presión reducida. El residuo se basifica con una disolución acuosa de NH₃ al 1% y se concentra de nuevo. El crudo se purifica mediante cromatografía en columna de intercambio iónico (Dowex 50W-X8, forma H⁺) utilizando una disolución acuosa

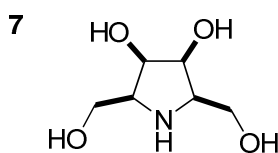
de NH_3 al 1% como eluyente. El filtrado se concentra y el residuo se purifica mediante cromatografía en fase inversa (RP-18) utilizando agua como eluyente. Se obtuvieron 41 mg de *L-altro*-DNJ (93%) como un aceite incoloro. $R_f = 0,10$ (gel de sílice, BuOH/AcOH/ H_2O 2:2:1). $[\alpha]_D^{25} = -17,9$ ($c = 1,6$; H_2O), [lit.,⁶⁴ $[\alpha]_D^{25} = -21,0$ ($c = 1,24$; H_2O)]. *RMN de ^1H* (500 MHz, D_2O) δ : 2,82 (dd, $J = 14,2$ y 2,6, 1H); 2,88 (ddd, $J = 9,6$; 4,6 y 4,4, 1H); 3,00 (dd, $J = 14,2$ y 1,9, 1H); 3,76-3,81 (m, 2H); 3,84 (dd, $J = 9,6$ y 3,0, 1H); 3,90-3,94 (m, 1H); 3,95-3,96 (m, 1H). *RMN de ^{13}C* (D_2O) δ : 47,3 (CH_2); 58,5 (CH); 63,4 (CH_2); 68,8 (CH); 71,9 (CH); 73,3 (CH) [lit.,⁶⁴]. *IR* ($\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3355; 1064; 959. *EM-FAB* (tioglicerol, m/z , %): 164 [($\text{M}+\text{H}^+$), 100]. *EM-FAB de alta resolución* $\text{C}_6\text{H}_{14}\text{NO}_4$; calc: 164,0923. Enc: 164,0924. *Análisis elemental* $\text{C}_6\text{H}_{13}\text{NO}_4$; calc: C 44,16; H 8,03; N 8,58. Enc: C 44,30; H 8,31; N 8,65.



Hidrocloreuro de 1-desoxi-L-idonojirimicina (*ent-6*). Una disolución de la piperidina *ctt-272* (36 mg; 0,12 mmol) en THF (2,3 mL) y HCl 0,25 M (2,3 mL; 0,6 mmol) se agita con Pd/C al 10% (4 mg) bajo atmósfera de hidrógeno (1 atm) a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se filtra a través de una pequeña columna de celita, que se lava con MeOH y H_2O , y el disolvente se evapora a presión reducida. El residuo se basifica con una disolución acuosa de NH_3 al 1% y se concentra de nuevo. El crudo se purifica mediante cromatografía en columna de intercambio iónico (Dowex 50W-X8, forma H^+) utilizando una disolución acuosa de NH_3 al 1% como eluyente. El filtrado se concentra y el residuo se purifica mediante cromatografía en fase inversa (RP-18) utilizando agua como eluyente. Se obtuvieron 18 mg de *L-ido*-DNJ (90%) como un aceite incoloro. *EM-FAB* (tioglicerol, m/z , %): 164 [($\text{M}+\text{H}^+$), 100]. *EM-FAB de alta resolución* $\text{C}_6\text{H}_{14}\text{NO}_4$; calc: 164,0923. Enc: 164,0924. *Análisis elemental* $\text{C}_6\text{H}_{13}\text{NO}_4$; calc: C 44,16; H 8,03; N 8,58. Enc: C 43,92; H 8,05; N 8,38. El tratamiento de *L-ido*-DNJ con HCl 1M (1 mL), seguido de la evaporación del disolvente a presión reducida, proporcionó el hidrocloreuro de *L-ido*-DNJ de

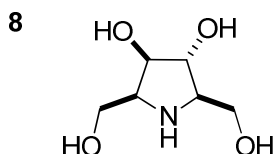
⁶⁴ Kato, A.; Kato, N.; Kano, E.; Adachi, I.; Ikeda, K.; Yu, L.; Okamoto, T.; Banba, Y.; Ouchi, H.; Takahata, H.; Asano, N. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 2036.

manera cuantitativa. $R_f = 0,20$ (gel de sílice, BuOH/AcOH/H₂O 12:3:5). $[\alpha]_D^{25} = +8,7$ ($c = 0,5$; MeOH), [lit.,⁶⁴ $[\alpha]_D^{25} = +8,7$ ($c = 0,56$; MeOH)]. *RMN de ¹H (D₂O)* δ : 3,38 (dd, $J = 13,8$ y $3,3$, 1H); 3,48 (dd, $J = 13,6$ y $2,5$, 1H); 3,63 (ddd, $J = 7,8$; $5,6$ y $1,6$, 1H); 3,88-4,02 (m, 2H); 4,07-4,11 (m, 3H). *RMN de ¹³C (CD₃OD)* δ : 46,6 (CH₂); 58,1 (CH); 60,3 (CH₂); 67,8 (CH); 68,7 (CH); 68,8 (CH). *IR* ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3267; 1057.

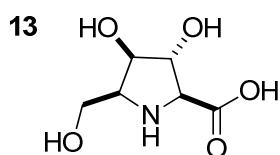


2,5-dideoxi-2,5-iminogalactitol (7, DGADP). Una disolución de la pirrolidina *ccc-287* (45 mg; 0,16 mmol) en THF (2,5 mL) y HCl 0,25 M (1,6 mL; 0,4 mmol) se agita con Pd/C al 10% (9 mg) bajo atmósfera de H₂ (1 atm) durante 12 h a temperatura ambiente. El catalizador se elimina mediante filtración a través de celita y el filtrado se concentra a presión reducida. El residuo se disuelve en HCl 1 M (2 mL) y la mezcla se calienta a 100 °C durante 1 h. A continuación, se concentra el disolvente a presión reducida y el residuo se basicifica con una disolución acuosa de NH₃ al 1% y se concentra a sequedad. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna de intercambio iónico (Dowex 50W-X8, forma H⁺) utilizando como eluyente una disolución acuosa de NH₃ al 2% seguida de cromatografía en columna en fase inversa (RP-18) usando H₂O como eluyente. Se obtuvieron 23 mg de DGADP (88%) como un aceite incoloro. DGADP también se preparó a partir de la pirrolidina *ccc-303* (21 mg; 0,11 mmol) y HCl 1M (1 mL), mediante calentamiento de la mezcla a reflujo durante 1 h. A continuación, el disolvente se evaporó a presión reducida y la reacción se elaboró mediante el procedimiento previamente descrito para la hidrólisis de *ccc-287*. Se obtuvieron 16 mg de DGADP (90%) como un aceite incoloro. $R_f = 0,25$ (gel de sílice, BuOH/AcOH/ H₂O 12:3:5). *RMN de ¹H (D₂O)* δ : 3,28-3,46 (m, 2H); 3,72 (dd, $J = 11,5$ y $6,3$, 2H); 3,83 (dd, $J = 11,5$ y $5,4$, 2H); 4,34 (d, $J = 5,7$, 2H). *RMN de ¹³C (D₂O)* δ : 60,2 (CH₂); 63,6 (CH); 72,4 (CH). *IR* ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3303; 1668; 1190; 1126. *EM-FAB* (tioglicerol, m/z , %): 164 [(M+H⁺), 100]. *EM-FAB de alta resolución* C₆H₁₄NO₄; calc: 164,0923. Enc: 164,0919. *Análisis elemental* C₆H₁₃NO₄; calc: C 44,16; H 8,03; N 8,58. Enc: C 44,22; H 8,10; N 8,62.

⁶⁴ Kato, A.; Kato, N.; Kano, E.; Adachi, I.; Ikeda, K.; Yu, L.; Okamoto, T.; Banba, Y.; Ouchi, H.; Takahata, H.; Asano, N. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 2036.

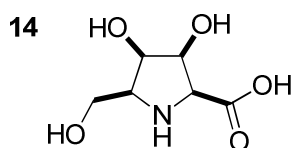


2,5-dideoxi-2,5-imino-D-glucitol (8, DGDP). Una disolución de la pirrolidina *ttc-287* (86 mg; 0,31 mmol) en THF (5 mL) y HCl 0,25 M (3 mL; 0,75 mmol) se agita con Pd/C al 10% (18 mg) bajo atmósfera de H₂ (1 atm) durante 12 h a temperatura ambiente. El catalizador se elimina mediante filtración a través de celita y el filtrado se concentra a presión reducida. El residuo se disuelve en HCl 1 M (3 mL) y la mezcla se calienta a 100 °C durante 1 h. A continuación, se concentra el disolvente a presión reducida y el residuo se basicifica con una disolución acuosa de NH₃ al 1% y se concentra a sequedad. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna de intercambio iónico (Dowex 50W-X8, forma H⁺) utilizando como eluyente una disolución acuosa de NH₃ al 2% seguida de cromatografía en columna en fase inversa (RP-18) usando H₂O como eluyente. Se obtuvieron 48 mg de DGDP (96%) como un sólido blanco. *Pf* (°C): 136-138. [lit.,³⁰ *Pf* (°C): 138-140]. *Rf* = 0,20 (gel de sílice, BuOH/AcOH/H₂O 12:3:5). [α]_D²² = +24,2 (c = 0,7; H₂O), [lit.,³⁰ [α]_D = +25,1 (c = 1,5; H₂O)]. *RMN de* ¹H (*D*₂O) δ: 3,14 (apc, *J* = 5,3, 1H); 3,44 (apc, *J* = 6,0, 1H); 3,69-3,91 (m, 4H); 3,93 (dd, *J* = 5,0 y 2,8, 1H); 4,17 (dd, *J* = 5,0 y 2,8, 1H). *RMN de* ¹³C (*D*₂O) δ: 62,8 (CH₂); 64,1 (CH); 64,9 (CH₂); 68,1 (CH); 80,1 (CH); 81,8 (CH). *IR* (*v*_{máx}/cm⁻¹): 3274; 3272; 3198; 2905; 1318; 1033. *EM-FAB* (tioglicerol, *m/z*, %): 164 [(M+H⁺), 100]. *EM-FAB de alta resolución* C₆H₁₄NO₄; calc: 164,0923. Enc: 164,0920. *Análisis elemental* C₆H₁₃NO₄; calc: C 44,16; H 8,03; N 8,58. Enc: C 44,34; H 8,12; N 8,43.



Ácido 2,5-dideoxi-2,5-imino-L-gulónico (13). Una disolución de gulonato *ttc-283* (238 mg; 0,77 mmol) en THF (15 mL) y HCl 0,25 M (15 mL; 3,75 mmol) se agita con Pd/C al 10% (24 mg) bajo atmósfera de H₂ (1 atm) durante 12 h a temperatura ambiente. El catalizador se elimina mediante filtración a través de

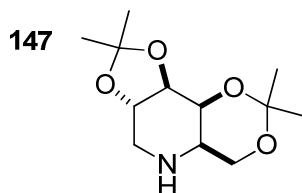
celita y el filtrado se concentra a presión reducida. El residuo se disuelve en HCl 1 M (2 mL) y la mezcla se calienta a 100 °C durante 1 h. A continuación, se concentra el disolvente a presión reducida y el residuo se basifica con una disolución acuosa de NH₃ al 1% y se concentra a sequedad. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna de intercambio iónico (Dowex 50W-X8, forma H⁺) utilizando como eluyente una disolución acuosa de NH₃ al 4%, seguida de cromatografía en columna en fase inversa (RP-18) usando H₂O como eluyente. Se obtuvieron 131 mg del ácido 2,5-didesoxi-2,5-imino-L-gulónico (96%) como un sólido blanco. *Pf* (°C): 216-217 (descomp), (lit.,⁴⁹ *Pf* (°C): 216). *Rf* = 0,10 (gel de sílice, BuOH/AcOEt/H₂O 12:3:5). $[\alpha]^{24}_{\text{D}} = -13,5$ (c = 1,0; H₂O). [lit.,⁴⁹ $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -14,3$ (c = 1,0; H₂O)]. *RMN de ¹H* (500 MHz, D₂O+DCl) δ : 3,96-4,06 (m, 3H); 4,32 (dd, *J* = 3,0 y 1,6, 1H); 4,37 (sa, 1H); 4,62 (sa, 1H). *RMN de ¹³C* (D₂O+DCl) δ : 58,1 (CH₂); 64,9 (CH); 67,1 (CH); 75,1 (CH); 79,1 (CH); 170,5 (C). *IR* ($\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3443; 3183; 1631; 1564; 1347; 1058. *EM-FAB* (tioglicerol, *m/z*, %): 178 [(M+H⁺), 100]. *EM-FAB de alta resolución* C₆H₁₂NO₅; calc: 178,0715. Enc: 178,0710. *Análisis elemental* C₆H₁₁NO₅; calc: C 40,68; H 6,26; N 7,91%. Enc: C 40,49; H 6,52; N 7,86.



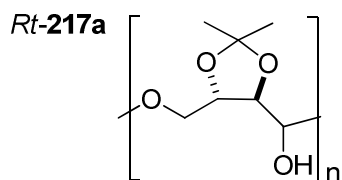
Ácido-2,5-didesoxi-2,5-imino-L-galactónico (14). Una disolución de galactonato *ccc*-**292** (100 mg; 0,47 mmol) en HCl 1 M (2 mL) se calienta a 100 °C durante 1 h. A continuación, se concentra el disolvente bajo presión reducida y el residuo se basifica con una disolución acuosa de NH₃ al 1% y se concentra a sequedad. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna de intercambio iónico (Dowex 50W-X8, forma H⁺) utilizando como eluyente una disolución acuosa de NH₃ al 2% seguida de cromatografía en columna en fase inversa (RP-18) usando H₂O como eluyente. Se obtuvieron 76 mg del iminoácido **14** (92%) como un sólido blanco. *Pf* (°C): 228 (descomp) *Rf* = 0,10 (gel de sílice, BuOH/AcOEt/H₂O 12:3:5). $[\alpha]^{26}_{\text{D}} = +47,1$ (c = 0,5; H₂O). *RMN de ¹H* (500 MHz, D₂O) δ : 3,82-3,90 (m, 1H); 3,92-3,97 (m, 2H); 4,15 (d, *J* = 5,3, 1H); 4,46-4,56 (m, 2H). *RMN de ¹³C* (125 MHz, D₂O) δ : 57,4 (CH₂); 60,8 (CH); 62,7 (CH); 70,1 (CH); 70,6 (CH); 170,2 (C). *IR* ($\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3196; 3113; 1624; 1559; 1132; 1019. *EM-FAB*

⁴⁹ Malle, B. M.; Lundt, I.; Wrodnigg, T. M. *Org. Biomol. Chem* **2008**, *6*, 1779.

(tioglicerol, m/z , %): 178 [(M+H⁺), 100]. *EM-FAB de alta resolución* C₆H₁₂NO₅; calc: 178,0715. Enc: 178,0719. *Análisis elemental* C₆H₁₁NO₅; calc: C 40,68; H 6,26; N 7,91. Enc: C 40,72; H 6,37; N 7,87.

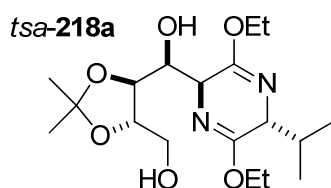


2,3:4,6-*O*-Di(isopropilidén)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-galactitol (147). Sobre una disolución del mesilato *sa*-**281** (134 mg; 0,3 mmol) en diclorometano (2 mL) bajo atmósfera de argón y a -78 °C se añade 2,6-lutidina (0,16 mL; 1,4 mmol) y TESOTf (0,3 mL; 1,3 mmol). La disolución se deja llegar lentamente a temperatura ambiente y se agita durante 24 h. Se añade una disolución de NH₄Cl saturada (2 mL) y se decanta la fase orgánica. La fase acuosa se extrae con AcOEt (3 x 6 mL), la fase orgánica se seca con MgSO₄ y se concentra a vacío. La ciclación del crudo de reacción, siguiendo el procedimiento general 9, se completó en 2 h. Tras la purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice, usando como eluyente un gradiente de CH₂Cl₂ a MeOH/CH₂Cl₂ 8% se obtuvieron 38 mg de **147** (52%) como un sólido blanco. *Pf* (°C): 67-69. *Rf* = 0,28 (gel de sílice, MeOH/CH₂Cl₂ 3%). [α]_D²⁷ = +81,2 (c = 1,2; CHCl₃). *RMN de ¹H* (CDCl₃) δ: 1,41 (s, 3H); 1,45 (s, 3H); 1,48 (s, 6H); 1,96 (sa, 1H); 2,40 (m, 1H); 2,69 (dd, *J* = 12,6 y 10,9, 1H); 3,36 (dd, *J* = 9,2 y 2,6, 1H); 3,39 (dd, *J* = 12,6 y 4,4, 1H); 3,81 (dd, *J* = 12,2 y 1,3, 1H); 3,89 (ddd, *J* = 10,8; 9,2 y 4,4, 1H); 4,17 (dd, *J* = 12,2 y 2,6, 1H); 4,48 (m, 1H); *RMN de ¹³C* (CDCl₃) δ: 18,3 (CH₃); 26,5 (CH₃); 26,7 (CH₃); 29,5 (CH₃); 47,6 (CH₂); 50,8 (CH); 64,0 (CH₂); 68,2 (CH); 71,0 (CH); 81,2 (CH); 98,8 (C); 109,1 (C). *IR* (ν_{máx}/cm⁻¹): 3332; 2990; 1240; 1120; 1085. *EM-FAB* (tioglicerol, m/z , %): 244 [(M+H⁺), 100].

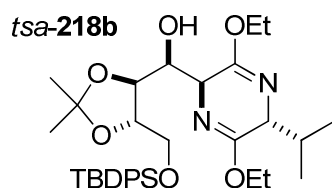


2,3-*O*-Isopropilidén-L-treosa (Rt-217a). Se siguió el método A del procedimiento general 2 (de hidrogenación catalítica) a partir del éter bencílico *Rt-217c* (471 mg; 1,88 mmol). La hidrogenación se completó en 5 h. Tras la

purificación mediante cromatografía de gel de sílice, usando como eluyente un gradiente de AcOEt/hexanos de 1:4 a AcOEt puro, se obtuvo el hemiacetal *Rt-217a* de manera cuantitativa. $R_f = 0,33$ (gel de sílice, AcOEt puro). $[\alpha]_D^{31} = +10,5$ ($c = 3,2$; CHCl_3). *RMN de ^1H* (CDCl_3) δ : 1,44 (s, 7,2H); 3,69-4,31 (m, 6H); 4,75 (sa, 1H); 9,84 (d, $J = 1,5$, 0,2H). *RMN de ^{13}C* (CDCl_3) δ : 26,7-26,9 (CH_3); 61,5-64,0 (CH_2); 78,5-81,5 (CH); 96,4-99,0 (CH); 108,0-110,0 (C); 201,0-202,0 (C). *IR* ($\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3472; 2360; 2341; 1647; 1374; 1074. *EM-FAB* (tioglicerol, m/z , %): 161 [(M+H⁺), 100]; 143 [(M-H₂O)H⁺, 85]; 131 [78].

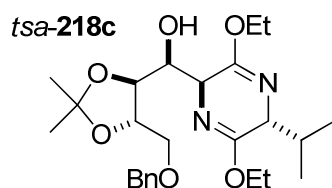


(3*S*,6*R*,1'*S*,2'*S*,3'*S*)-3-[1,4-Dihidroxi-2,3-isopropilidéndioxibutil]-2,5-dietoxi-3,6-dihidro-6-isopropilpirazina (*tsa-218a*). Se siguió el método B del procedimiento general 1 (de adición aldólica) a partir del éter de bislactima *R-215* (388 mg; 1,83 mmol) y el aldehído *Rt-217a* (98 mg; 0,61 mmol), utilizando como aditivo SnCl_2 (347 mg; 1,83 mmol). Tras la purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice, usando como eluyente un gradiente de AcOEt/hexanos de 1:9 a 2:1, se obtuvieron 150 mg de *tsa-218a* (66%). El aducto *tsa-218a* también se preparó siguiendo el método A del procedimiento general 2 (de hidrogenación catalítica) a partir de *tsa-218c* (350 mg; 0,76 mmol). En este caso, se obtuvieron 282 mg de *tsa-218a* (100%) como un sólido blanco. P_f ($^{\circ}\text{C}$): 67-69. $R_f = 0,28$ (gel de sílice, AcOEt/hexanos 1:1). $[\alpha]_D^{27} = -15,4$ ($c = 1,0$; CH_2Cl_2). *RMN de ^1H* (CDCl_3) δ : 0,76 (d, $J = 6,8$, 3H); 1,04 (d, $J = 6,8$, 3H); 1,29 (t, $J = 6,8$, 3H); 1,30 (t, $J = 6,8$, 3H); 1,45 (s, 6H); 2,10 (sa, 1H); 2,24 (dsp, $J = 6,8$ y 3,6, 1H); 2,77 (sa, 1H); 3,75-3,85 (m, 2H); 3,98 (t, $J = 3,6$, 1H); 4,06-4,28 (m, 8H). *RMN de ^{13}C* (CDCl_3) δ : 14,2 (CH_3); 14,2 (CH_3); 17,0 (CH_3); 19,1 (CH_3); 27,0 (CH_3); 27,1 (CH_3); 32,3 (CH); 56,4 (CH); 61,2 (CH_2); 61,2 (CH); 63,5 (CH_2); 72,4 (CH); 77,8 (CH); 79,8 (CH); 109,0 (C); 160,9 (C); 166,7 (C). *IR* ($\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3384; 2972; 1698; 1233; 1035. *EM-FAB* (tioglicerol, m/z , %): 373 [(M+H⁺), 100]. *Análisis elemental* $\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_6$; calc: C 58,05; H 8,66; N 7,52. Enc: C 58,31; H 8,60; N 7,44.



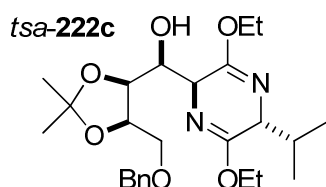
(3S,6R,1'S,2'S,3'S)-3-[4-*tert*-Butildifenilsililoxi-1-hidroxi-2,3-isopropilidéndioxibutil]-2,5-dietoxi-3,6-dihidro-6-isopropilpirazina (*tsa-218c*).

A una disolución del diol *tsa-218a* (350 mg; 0,94 mmol), DMAP (57 mg; 0,05 mmol) y Et₃N (170 μL; 1,22 mmol) en CH₂Cl₂ (15 mL) se trató con TBDPSCl (330 μL; 1,27 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice usando como eluyente un gradiente de AcOEt/hexanos de 1:9 a 1:3. Se obtuvieron 562 mg de *tsa-218b* (98%) como un aceite incoloro. *R_f* = 0,35 (gel de sílice, AcOEt/hexanos 1:9). [α]_D²⁰ = -8,5 (c = 2,0; CH₂Cl₂). *RMN de ¹H* (CDCl₃) δ: 0,77 (d, *J* = 6,8, 3H); 1,04 (d, *J* = 6,8, 3H); 1,05 (s, 9H); 1,23 (t, *J* = 7,3, 3H); 1,31 (t, *J* = 7,3, 3H); 1,45 (s, 6H); 2,02 (d, *J* = 9,3, 1H); 2,25 (dsp, *J* = 6,8 y 3,9, 1H); 3,84 (d, *J* = 4,4, 2H); 3,98 (t, *J* = 3,9, 1H); 4,01-4,28 (m, 7H); 4,40 (dd, *J* = 8,8 y 6,3, 1H); 7,33-7,44 (m, 6H); 7,66-7,73 (m, 4H). *RMN de ¹³C* (CDCl₃) δ: 14,3 (CH₃); 17,1 (CH₃); 19,1 (CH₃); 19,2 (CH₃); 19,2 (CH₃); 26,7 (CH₃); 27,4 (CH₃); 32,3 (CH); 56,5 (CH); 60,8 (CH₂); 60,9 (CH); 61,1 (CH); 64,5 (CH₂); 73,1 (CH); 76,4 (CH); 80,4 (CH); 109,4 (C); 127,7 (CH); 129,7 (CH); 133,1 (C); 135,6 (CH); 161,3 (C); 166,2 (C). *IR* (ν_{máx}/cm⁻¹): 3450; 2900; 1700; 1480; 1380; 1250; 1100. *EM-FAB* (tioglicerol, *m/z*, %): 611 [(M+H⁺), 40]. *Análisis elemental* C₃₄H₅₀N₂O₆Si; calc: C 66,85; H 8,25; N 4,59. Enc: C 66,62; H 8,56; N 4,36.

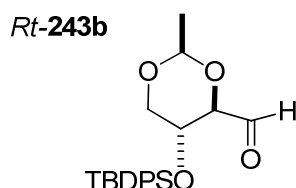


(3S,6R,1'S,2'S,3'S)-3-[4-Benciloxi-1-hidroxi-2,3-isopropilidéndioxibutil]-2,5-dietoxi-3,6-dihidro-6-isopropilpirazina (*tsa-218c*). Se siguió el método A del procedimiento general 1 (de adición aldólica) a partir del éter de bislactima *R-215* (314 mg; 1,48 mmol) y el aldehído *Rt-217c* (308 mg; 1,23 mmol), utilizando como aditivo SnCl₂ (280 mg; 1,48 mmol). Tras la purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice, usando como eluyente un gradiente de

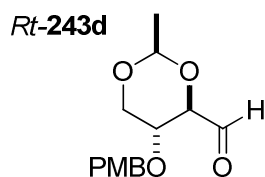
AcOEt/hexanos de 1:9 a 1:4, se obtuvieron 460 mg de *tsa-218c* (81%) como un aceite incoloro. $R_f = 0,67$ (gel de sílice, AcOEt/hexanos 1:2). $[\alpha]_D^{29} = -5,2$ ($c = 1,1$; CH_2Cl_2). *RMN de ^1H* (CDCl_3) δ : 0,76 (d, $J = 6,8$, 3H); 1,04 (d, $J = 6,8$, 3H); 1,23-1,34 (m, 6H); 1,45 (s, 6H); 2,21 (dsp, $J = 6,8$ y 3,4, 1H); 3,67 (d, $J = 5,4$, 2H); 3,97 (t, $J = 3,4$, 1H); 4,03-4,31 (m, 8H); 4,61 (s, 2H); 7,27-7,35 (m, 5H). *RMN de ^{13}C* (CDCl_3) δ : 14,3 (CH_3); 17,0 (CH_3); 19,1 (CH_3); 27,1 (CH_3); 27,2 (CH_3); 32,2 (CH); 56,5 (CH); 60,8 (CH_2); 61,1 (CH); 71,2 (CH_2); 72,9 (CH); 73,4 (CH_2); 76,4 (CH); 78,9 (CH); 109,5 (C); 127,6 (CH); 128,3 (CH); 137,8 (C); 161,2 (C); 166,0 (C). *IR* ($\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3450; 2973; 1695; 1480; 1369; 1233. *EM-FAB* (tioglicerol, m/z , %): 463 [(M+H⁺), 85]. *Análisis elemental* $\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_6$; calc: C 64,91; H 8,28; N 6,06. Enc: C 64,75; H 8,38; N 6,00.



(3S,6R,1'S,2'S,3'R)-3-[4-Benciloxi-1-hidroxi-2,3-isopropilidéndioxibutil]-2,5-dietoxi-3,6-dihidro-6-isopropilpirazina (*tsa-222c*). Se siguió el método A del procedimiento general 1 (de adición aldólica) a partir del éter de bislactima *R-215* (300 mg; 1,41 mmol) y el aldehído *Rc-217c* (293 mg; 1,17 mmol), utilizando como aditivo SnCl_2 (267 mg; 1,41 mmol). Tras la purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice, usando como eluyente un gradiente de AcOEt/hexanos de 1:9 a 1:4, se obtuvieron 395 mg de *tsa-222c* (73%) como un aceite incoloro. $R_f = 0,67$ (gel de sílice, AcOEt/hexanos 1:2). $[\alpha]_D^{29} = +11,9$ ($c = 1,0$; CH_2Cl_2). *RMN de ^1H* (CDCl_3) δ : 0,74 (d, $J = 6,8$, 3H); 1,04 (d, $J = 6,8$, 3H); 1,27 (t, $J = 6,8$, 3H); 1,30 (t, $J = 6,8$, 3H); 1,40 (s, 3H); 1,46 (s, 3H); 2,27 (dsp, $J = 6,8$ y 3,5, 1H); 2,75 (d, $J = 7,1$, 1H); 3,62 (dd, $J = 9,9$ y 5,3, 1H); 3,82 (dd, $J = 9,9$ y 6,9, 1H); 3,97 (t, $J = 3,5$, 1H); 4,12-4,28 (m, 6H); 4,44-4,48 (m, 2H); 4,56/4,63 (sistema AB, $J = 11,8$, 2H); 7,26-7,35 (m, 5H). *RMN de ^{13}C* (CDCl_3) δ : 14,3 (CH_3); 14,4 (CH_3); 16,9 (CH_3); 19,1 (CH_3); 25,6 (CH_3); 28,1 (CH_3); 32,0 (CH); 56,4 (CH); 60,7 (CH_2); 60,8 (CH_2); 60,9 (CH); 68,7 (CH_2); 69,1 (CH); 73,8 (CH_2); 75,8 (CH); 76,0 (CH); 108,6 (C); 127,9 (CH); 128,5 (CH); 137,3 (C); 161,2 (C); 165,3 (C). *IR* ($\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 2980; 2933; 1697; 1235; 1074. *EM-FAB* (tioglicerol, m/z , %): 463 [(M+H⁺), 100]; 165 [51]. *Análisis elemental* $\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_6$; calc: C 64,91; H 8,28; N 6,06. Enc: C 65,10; H 8,21; N 6,23.

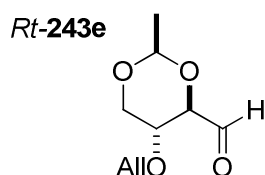


2,4-O-Etilidén-3-O-terc-butildifenilsilil-D-eritrosa (Rt-243b). Sobre una disolución de NBS (2,2 g; 12,24 mmol) en CH₃CN acuoso al 80% (17 mL) a -30 °C se añade una disolución del ditioacetal *t*-**250b** (1 g; 2,04 mmol) en CH₃CN (5 mL) y la mezcla se agita 1 h a esa temperatura. A continuación, se añade CHCl₃ (40 mL) y se lava con una disolución saturada de Na₂SO₃ (40 mL), HCl 2 M (40 mL), una disolución de saturada NaHCO₃ (40 mL) y H₂O (40 mL). La fase orgánica se seca (MgSO₄), se filtra y el disolvente se elimina a presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice utilizando como eluyente un gradiente de AcOEt/hexanos de 1:32 a 1:6, seguida de una destilación (T = 190 °C, P = 0,82 mm de Hg). Se obtuvieron 628 mg de *Rt*-**243b** (80%) como un aceite incoloro. *R_f* = 0,24 (gel de sílice, AcOEt/hexanos 1:9). $[\alpha]_D^{25} = -17,3$ (c = 0,3; CH₂Cl₂). *RMN de ¹H* (CDCl₃) δ : 1,06 (s, 9H); 1,31 (d, *J* = 5,0, 3H); 3,41-3,49 (m, 1H); 3,80-3,91 (m, 2H); 4,02-4,05 (m, 1H); 4,67 (c, *J* = 5,0, 1H); 7,37-7,46 (m, 5H); 7,61-7,64 (m, 5H); 9,62 (d, *J* = 1,4, 1H). *RMN de ¹³C* (CDCl₃) δ : 19,2 (C); 20,2 (CH₃); 26,9 (CH₃); 63,4 (CH); 70,9 (CH₂); 84,5 (CH); 98,6 (CH); 127,8 (CH); 128,0 (CH); 130,2 (CH); 130,3 (CH); 131,3 (CH); 133,3 (CH); 135,7 (CH); 135,8 (CH); 196,9 (CH). *IR* ($\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3524; 2932; 2858; 1743; 1472; 1267; 1161; 1117; 740; 703.

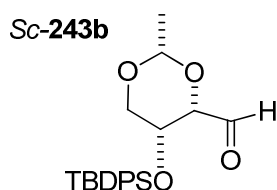


2,4-O-Etilidén-3-O-p-metoxibencil-D-eritrosa (Rt-243d). Sobre una disolución de la hidrazona *t*-**251d** (3,0 g; 8,10 mmol) en AcOH/H₂O 5:1 (180 mL) a 0 °C se añade gota a gota una disolución acuosa de NaNO₂ (5,6 g; 81,1 mmol) en H₂O (30 mL). Tras 45 min de agitación, el residuo se diluye con H₂O (100 mL) y se extrae con CH₂Cl₂ (3 x 200 mL). A continuación, se lava la fase orgánica con H₂O (100 mL), una disolución de NaHCO₃ al 8% (100 mL) y otra vez con H₂O (100 mL). La fase orgánica se seca (MgSO₄), se elimina el disolvente a presión reducida y el crudo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando como eluyente un gradiente de AcOEt/hexanos de 1:4 a 2:3, seguida de una

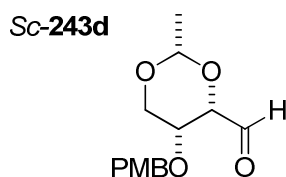
destilación (T = 163 °C, P = 0,97 mm Hg). Se obtuvieron 2,0 g de *Rt-243d* (94%) como una cera amarilla. $R_f = 0,28$ (gel de sílice, AcOEt/hexanos 1:2). $[\alpha]_D^{20} = -43,5$ (c = 1,0; CH₂Cl₂). *RMN de ¹H* (CDCl₃) δ : 1,38 (d, $J = 5,1$, 3H); 3,42-3,49 (m, 1H); 3,62 (td, $J = 9,8$ y 5,1, 1H); 3,81 (s, 3H); 4,00 (d, $J = 9,6$, 1H); 4,16 (dd, $J = 10,8$ y 5,1, 1H); 4,50/4,55 (sistema AB, $J = 11,3$, 2H); 4,71 (c, $J = 5,3$, 1H); 6,86-6,91 (m, 2H); 7,21-7,25 (m, 2H); 9,69 (d, $J = 0,6$, 1H). *RMN de ¹³C* (CDCl₃) δ : 20,4 (CH₃); 55,4 (CH₃); 67,8 (CH); 69,0 (CH₂); 72,4 (CH₂); 82,6 (CH); 98,9 (CH); 114,1 (CH); 129,4 (C); 129,9 (CH); 159,8 (C); 197,4 (CH). *IR* ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 1514; 1248; 1092; 1031. *EM-FAB* (tioglicerol, m/z , %): 121 [100].



3-O-Alil-2,4-O-etilidén-D-eritrosa (*Rt-243e*). Sobre una disolución de la hidrazona *t-251e* (3,32 g; 11,41 mmol) en AcOH/H₂O 5:1 (180 mL) a 0 °C se añade gota a gota una disolución acuosa de NaNO₂ (1,74 g; 25,22 mmol) en H₂O (17 mL). Tras 30 min de agitación, el residuo se diluye con H₂O (100 mL) y se extrae con CH₂Cl₂ (3 x 200 mL). A continuación, se lava la fase orgánica con H₂O (100 mL), una disolución de NaHCO₃ al 8% (100 mL) y otra vez con H₂O (100 mL). La fase orgánica se seca (MgSO₄), se elimina el disolvente a presión reducida y el crudo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando como eluyente un gradiente de AcOEt/hexanos de 1:9 a 1:2, seguida de una destilación (T = 73 °C, P = 0,73 mm de Hg). Se obtuvieron 1,81 g de *Rt-243e* (85%) como un aceite amarillo. $R_f = 0,40$ (gel de sílice, AcOEt/hexanos 1:2). $[\alpha]_D^{23} = -36,5$ (c = 1,6; CH₂Cl₂). *RMN de ¹H* (CDCl₃) δ : 1,39 (d, $J = 5,1$, 3H); 3,48 (t, $J = 10,2$, 1H); 3,59 (ddd, $J = 7,1$; 5,1 y 2,7, 1H); 4,0 (d, $J = 9,5$, 1H); 4,07 (d, $J = 5,6$, 2H); 4,29 (dd, $J = 10,5$ y 4,8, 1H); 4,74 (c, $J = 5,1$, 1H); 5,18-5,25 (m, 1H); 5,25-5,34 (m, 1H); 5,79-5,90 (m, 1H); 9,73 (d, $J = 0,6$, 1H). *RMN de ¹³C* (CDCl₃) δ : 20,3 (CH₃); 68,1 (CH); 68,8 (CH₂); 71,6 (CH₂); 82,4 (CH); 98,8 (CH); 118,3 (CH₂); 133,9 (CH); 197,2 (CH). *IR* ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 1409; 1158; 1092 y 1043. *EM-FAB* (tioglicerol, m/z , %): 187 [(M+H⁺), 8]; 132 [100].

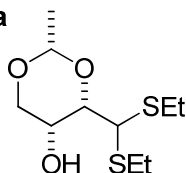


2,4-*O*-Etilidén-3-*O*-*tert*-butildifenilsilil-D-treosa (Sc-243b). Sobre una disolución de NBS (2,2 g; 12,24 mmol) en CH₃CN acuoso al 80% (17 mL) a -30 °C se añade una disolución del ditioacetal *c*-**250b** (1,0 g; 2,04 mmol) en CH₃CN (5 mL) la mezcla se agita 1 h a esa temperatura. Transcurrido ese tiempo se añade CHCl₃ (40 mL) y se lava con una disolución saturada de Na₂SO₃ (40 mL), HCl 2 M (40 mL), una disolución saturada de NaHCO₃ (40 mL) y H₂O (40 mL). La fase orgánica se seca (MgSO₄), se filtra y el disolvente se elimina a presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice utilizando como eluyente un gradiente de AcOEt/hexanos de 1:32 a 1:5, seguida de una destilación (T = 220 °C, P = 0,82 mm de Hg). Se obtuvieron 472 mg de *Sc*-**243b** (60%) como un aceite incoloro. *R*_f = 0,27 (gel de sílice, AcOEt/hexanos 1:4). $[\alpha]_D^{27} = -76,7$ (c = 1,0; CH₂Cl₂). *RMN de* ¹H (CDCl₃) δ: 1,02 (s, 9H); 1,52 (d, *J* = 5,0, 3H); 3,49 (dd, *J* = 12,6 y 1,4, 1H); 3,72 (dd, *J* = 12,6 y 1,5, 1H); 4,03 (dd, *J* = 13,0 y 1,7, 1H); 4,80 (c, *J* = 5,0, 1H); 7,36-7,45 (m, 6H); 7,63-7,66 (m, 2H); 7,80-7,83 (m, 2H); 9,68 (s, 1H). *RMN de* ¹³C (CDCl₃) δ: 19,9 (C); 21,4 (CH₃); 27,2 (CH₃); 66,7 (CH); 70,8 (CH₂); 83,8 (CH); 99,0 (CH); 128,0 (CH); 128,3 (CH); 130,2 (CH); 130,4 (CH); 132,9 (CH); 134,1 (CH); 136,3 (CH); 201,5 (CH). *IR* (*v*_{máx}/cm⁻¹): 2932; 2857; 1741; 1427; 1110. *EM-FAB* (tioglicerol, *m/z*, %): 135 [100].

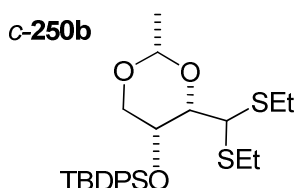


2,4-*O*-Etilidén-3-*O*-*p*-metoxibencil-D-treosa (Sc-243d). Sobre una disolución de la hidrazona *c*-**251d** (2,5 g; 6,7 mmol) en AcOH/H₂O 5:1 (150 mL) a 0 °C se añade gota a gota una disolución acuosa de NaNO₂ (4,7 g; 67,5 mmol) en H₂O (25 mL). Tras 45 min de agitación, el residuo se diluye con H₂O (80 mL) y se extrae con CH₂Cl₂ (3 x 150 mL). A continuación, se lava la fase orgánica con H₂O (80 mL), una disolución de NaHCO₃ al 8% (80 mL) y otra vez con H₂O (80 mL). La fase orgánica se seca (MgSO₄), se elimina el disolvente a presión reducida y el crudo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando como eluyente un gradiente de AcOEt/hexanos de 1:2 a 3:2, seguida de una

destilación ($T = 182\text{ }^{\circ}\text{C}$, $P = 0,97\text{ mm de Hg}$). Se obtuvieron 1,2 g de *Sc-243d* (68%) como un aceite amarillo. $R_f = 0,30$ (gel de sílice, AcOEt/hexanos 1:2). $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -61,0$ ($c = 1,0$; CH_2Cl_2). *RMN de ^1H* (CDCl_3) δ : 1,48 (d, $J = 5,1$, 3H); 3,68 (m, 1H); 3,72 (m, 1H); 3,80 (s, 3H); 4,14 (d, $J = 1,7$, 1H); 4,20 (d, $J = 11,8$, 1H); 4,43/4,60 (sistema AB, $J = 11,9$, 2H); 4,81 (c, $J = 5,1$, 1H); 6,87 (d, $J = 8,6$, 2H); 7,22 (d, $J = 8,6$, 2H); 9,58 (s, 1H). *RMN de ^{13}C* (CDCl_3) δ : 21,1 (CH_3); 55,6 (CH_3); 67,7 (CH_2); 70,0 (CH); 71,5 (CH_2); 82,8 (CH); 99,3 (CH); 114,2 (CH); 129,5 (C); 130,2 (CH); 159,8 (C); 200,9 (CH). *IR* ($\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 1739; 1513; 1245; 1084. *EM-FAB* (tioglicerol, m/z , %): 266 [($\text{M}+\text{H}^+$), 43]; 121 [100].

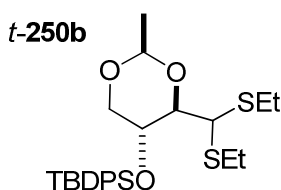
c-250a

2,4-O-Etilidén-D-treosa dietil tioacetato (c-250a). Sobre una disolución de ZnCl_2 0,5 M en THF (30,0 mL; 15,0 mmol) enfriada a 0°C y bajo atmósfera de argón se añade EtSH (3,25 mL; 43,42 mmol). A continuación, se adiciona lentamente el aldehído *Sc-243a* (2,14 g; 14,64 mmol) disuelto en THF (8 mL) y la mezcla se agita durante 20 h. Transcurrido este tiempo se añade éter (100 mL) y se lava con HCl 2 M (40 mL), H_2O (40 mL) y una disolución saturada de NaCl (40 mL). La fase orgánica se seca (MgSO_4), se filtra y el disolvente se elimina a presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla de AcOEt/hexanos 1:3. Se obtuvieron 2,20 g de *c-250a* (59%) como un aceite incoloro. $R_f = 0,61$ (gel de sílice, AcOEt/hexanos 2:3). $[\alpha]_{\text{D}}^{21} = +11,5$ ($c = 1,0$; CH_2Cl_2). *RMN de ^1H* (CDCl_3) δ : 1,27 (t, $J = 7,4$, 3H); 1,28 (t, $J = 7,4$, 3H); 1,39 (d, $J = 5,1$, 3H); 2,66-2,73 (m, 5H); 3,63 (dd, $J = 9,9$ y $0,9$, 1H); 3,83 (dd, $J = 12,0$ y $1,3$, 1H); 3,97 (d, $J = 11,2$, 1H), 4,06-4,13 (m, 2H); 4,76 (c, $J = 5,0$, 1H). *RMN de ^{13}C* (CDCl_3) δ : 14,6 (CH_3); 14,6 (CH_3); 20,9 (CH_3); 25,0 (CH_2); 25,6 (CH_2); 51,2 (CH); 63,8 (CH); 72,1 (CH_2); 82,1 (CH); 100,1 (CH). *IR* ($\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3477; 1654; 1121; 1085. *EM-FAB* (tioglicerol, m/z , %): 253 [($\text{M}+\text{H}^+$), 45]; 191 [($\text{M}-\text{C}_2\text{H}_5\text{S}$) H^+ , 100]; 147 [70].



2,4-*O*-Etilidén-3-*O*-*terc*-butildifenilsilil-D-treosa dietil tioacetato (*c*-250b).

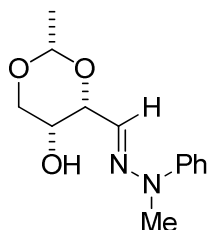
Sobre una disolución del ditioacetato *c*-250a (1,62 g; 6,41 mmol) en DMF (4 mL) a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argón se añade imidazol (1,18 g; 17,37 mmol) y cloruro de *terc*-butildifenilsililo (2,25 mL; 8,65 mmol). La mezcla de reacción se agita a 48 °C durante 3 h y a temperatura ambiente durante 18 h más. A continuación, se añade éter (15 mL) y la fase orgánica se lava con H₂O (9 mL), HCl 2 M (9 mL), una disolución saturada de NaHCO₃ (9 mL), H₂O (9 mL) y una disolución saturada de NaCl (9 mL). La fase orgánica se seca (MgSO₄), se filtra y el disolvente se elimina a presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice utilizando como eluyente un gradiente de AcOEt/hexanos 1:32. Se obtuvieron 2,96 g de *c*-250b (94%) como un aceite incoloro. $R_f = 0,45$ (gel de sílice, AcOEt/hexanos 1:19). $[\alpha]_D^{25} = +12,9$ ($c = 1,0$; CH₂Cl₂). *RMN de ¹H* (CDCl₃) δ : 1,08 (s, 9H); 1,19 (t, $J = 7,4$, 3H); 1,30 (t, $J = 7,4$, 3H); 1,45 (d, $J = 5,0$, 3H); 2,65 (dc, $J = 7,4$ y 1,5, 2H); 2,75 (c, $J = 7,4$, 2H); 3,40 (dd, $J = 12,6$ y 1,3, 1H); 3,50 (dd, $J = 10,4$ y 1,2, 1H); 3,72 (dd, $J = 12,6$ y 1,7, 1H); 4,02 (sa, 1H); 4,38 (d, $J = 10,4$, 1H); 4,70 (c, $J = 5,0$, 1H); 7,35-7,44 (m, 6H); 7,76-7,88 (m, 2H); 7,88-7,91 (m, 2H). *RMN de ¹³C* (CDCl₃) δ : 14,3 (CH₃); 14,4 (CH₃); 19,6 (C); 21,0 (CH₃); 23,3 (CH₂); 25,7 (CH₂); 27,0 (CH₃); 51,2 (CH); 65,6 (CH); 70,7 (CH₂); 81,9 (CH); 99,4 (CH); 127,2 (CH); 127,6 (CH); 129,6 (CH); 129,8 (CH); 133,3 (CH); 133,8 (CH); 134,0 (CH); 136,1 (CH). *IR* ($\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3426; 1648; 1112. *EM-FAB* (tioglicerol, m/z , %): 135 [100].



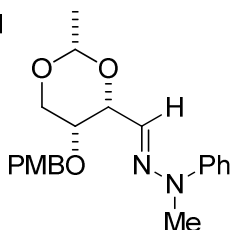
2,4-*O*-Etilidén-3-*O*-*terc*-butildifenilsilil-D-eritrosa dietil tioacetato (*t*-250b).

Preparado igual que el compuesto *c*-250b, mediante reacción del ditioacetato *t*-250a (2,63 g; 10,43 mmol) con imidazol (1,92 g; 28,30 mmol) y cloruro de *terc*-butildifenilsililo (3,7 mL; 14,10 mmol) en DMF (7 mL). Se obtuvieron 5,02 g de *t*-250b (98%) como un aceite incoloro. $R_f = 0,42$ (gel de sílice, AcOEt/hexanos

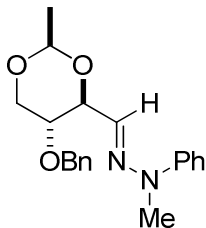
1:19). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -14,7$ ($c = 1,0$; CH_2Cl_2). *RMN de ^1H* (CDCl_3) δ : 1,05 (s, 9H); 1,15 (t, $J = 7,5$, 3H); 1,24-1,32 (m, 6H); 2,49-2,79 (m, 4H); 3,33 (t, $J = 10,4$, 1H); 3,70 (dd, $J = 10,7$ y $5,2$, 1H); 3,92 (dd, $J = 8,8$ y $1,6$, 1H); 4,08-4,16 (m, 1H); 4,28 (d, $J = 1,6$, 1H); 4,65 (c, $J = 5,0$, 1H); 7,39-7,43 (m, 6H); 7,65-7,71 (m, 4H). *RMN de ^{13}C* (CDCl_3) δ : 13,9 (CH_3); 14,4 (CH_3); 19,0 (C); 20,1 (CH_3); 24,6 (CH_2); 25,1 (CH_2); 26,7 (CH_3); 51,4 (CH); 64,7 (CH); 70,5 (CH_2); 86,5 (CH); 98,9 (CH); 127,4 (CH); 127,5 (CH); 129,7 (CH); 129,8 (CH); 132,6 (CH); 133,3 (CH); 135,5 (CH); 135,5 (CH). *IR* ($\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 2961; 2929; 2857; 1427; 1407; 1112. *ESI* (m/z , %): 513 [(M+Na⁺), 100].

c-251a

2,4-O-Etilidén-D-treosa-(2-fenil-2-metil)-hidrazona (c-251a). Sobre una disolución del aldehído *Sc-243a* (4,2 g; 28,76 mmol) en EtOH absoluto (60 mL) se adiciona 1-fenil-1-metilhidrazina (5,24 g; 42,95 mmol) y la mezcla se calienta a reflujo durante 1 h. Transcurrido ese tiempo, se añade H_2O (60 mL) a la mezcla y se deja alcanzar temperatura ambiente. A continuación, se concentra el EtOH a presión reducida y se extrae la fase acuosa con AcOEt (3 x 60 mL). La fase orgánica se seca (MgSO_4), se filtra y el disolvente se elimina a presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando un gradiente de AcOEt/hexanos de 1:2 a 1:1. Se obtuvieron 7,2 g de **c-251a** (100%) como un sólido blanco. *Pf* ($^{\circ}\text{C}$): 72-73. *Rf* = 0,22 (gel de sílice, AcOEt/hexanos 1:2). $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = -81,9$ ($c = 1,1$; CH_2Cl_2). *RMN de ^1H* (CDCl_3) δ : 1,44 (d, $J = 5,1$, 3H); 3,15 (d, $J = 9,0$, 1H); 3,30 (s, 3H); 3,75 (dd, $J = 9,0$ y $1,5$, 1H); 3,95 (dd, $J = 12,0$ y $1,3$, 1H); 4,15 (dd, $J = 12,0$ y $1,9$, 1H); 4,48 (dd, $J = 5,3$ y $1,1$, 1H); 4,90 (c, $J = 5,1$, 1H); 6,85 (d, $J = 5,3$, 1H); 6,91-6,96 (m, 1H); 7,22-7,32 (m, 4H). *RMN de ^{13}C* (CDCl_3) δ : 21,3 (CH_3); 33,5 (CH_3); 66,0 (CH); 72,0 (CH_2); 79,9 (CH); 99,9 (CH); 115,8 (CH); 121,3 (CH); 129,3 (CH); 130,8 (CH); 147,9 (C). *IR* ($\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3374; 1500; 1139; 967. *EM-FAB* (tioglicerol, m/z , %): 251[(M+H⁺), 100]; 106 [90]. *EM-FAB de alta resolución* $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_3$; calc: 251,1396. Enc: 251,1389.

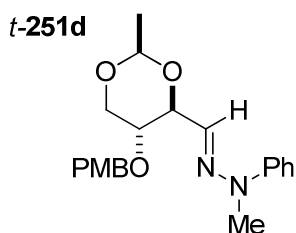
c-251d

2,4-*O*-Etilidén-3-*O*-*p*-metoxibencil-*D*-treosa-(2-fenil-2-metil)-hidrazona (*c*-**251d**). Se siguió el procedimiento general 6 (de *p*-metoxibencilación) a partir de *c*-**251a** (2,73 g; 10,92 mmol), NaH al 60% (874 mg; 21,84 mmol), Bu₄NI (1,42 g; 3,82 mmol) y PMBCl (2,23 mL; 16,38 mmol). La reacción se completó en 18 h. Tras la purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice, usando como eluyente una mezcla de AcOEt/hexanos 1:2, se obtuvieron 2,54 g de *Sc*-**251d** (63%) como un sólido blanco. *Pf* (°C): 105-106. *Rf* = 0,34 (gel de sílice, AcOEt/hexanos 1:2). $[\alpha]_D^{23} = -123,5$ (*c* = 1,0; CH₂Cl₂). *RMN de* ¹H (CDCl₃) δ: 1,45 (d, *J* = 5,1, 3H); 3,25 (s, 3H); 3,39-3,40 (m, 1H); 3,71 (s, 3H); 3,81 (dd, *J* = 12,5 y 1,4, 1H); 4,24 (dd, *J* = 12,5 y 1,4, 1H); 4,46 (d, *J* = 12,2, 1H); 4,47-4,49 (m, 1H); 4,72 (d, *J* = 12,2, 1H); 4,88 (c, *J* = 5,1, 1H); 6,77-6,82 (m, 2H); 6,89-6,93 (m, 2H); 7,18-7,32 (m, 5H). *RMN de* ¹³C (CDCl₃) δ: 21,4 (CH₃); 33,4 (CH₃); 55,5 (CH₃); 68,1 (CH₂); 71,5 (CH₂); 72,1 (CH); 80,2 (CH); 99,5 (CH); 114,1 (CH); 115,6 (CH); 120,9 (CH); 129,2 (CH); 129,9 (CH); 130,2 (C); 132,1 (CH); 148,0 (C); 159,6 (C). *IR* ($\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 1245; 1140; 1063; 1025. *EM-FAB* (tioglicerol, *m/z*, %): 371[(M+H⁺), 25]; 121 [100]. *EM-FAB de alta resolución* C₂₁H₂₇N₂O₄; calc: 371,1971. Enc: 371,1956.

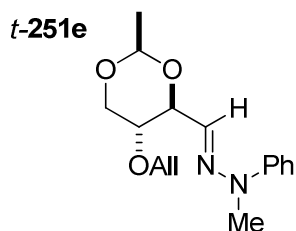
t-251c

3-*O*-Bencil-2,4-*O*-etilidén-*D*-eritrosa-(2-fenil-2-metil)-hidrazona (*t*-**251c**). Sobre una mezcla de NaH al 60% (1,10 g; 27,5 mmol) en DMF (22 mL) a 0 °C se añade, gota a gota, una disolución de *t*-**251a** (5,4 g; 21,2 mmol) en DMF (11 mL). La mezcla se agita durante 1 h, y a continuación, se añade lentamente BnBr (3,34 mL; 27,5 mmol). Terminada la adición, se permite que la temperatura del medio de reacción alcance temperatura ambiente y se agita durante 18 h. A continuación, se adiciona H₂O (60 mL), AcOEt (90 mL) y se decanta la fase orgánica, que se

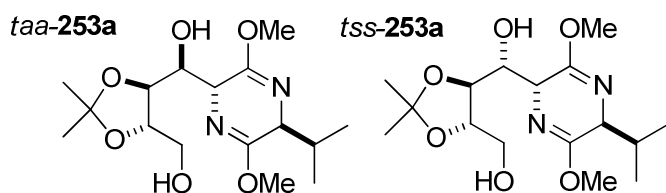
lava con H₂O (3 x 30 mL). La combinación de las fases orgánicas se seca (MgSO₄), el disolvente se evapora y el residuo se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice, usando como eluyente CH₂Cl₂. Se obtuvieron 6,7 g de *t*-**251c** (93%) como un sólido blanco. *Pf* (°C): 105-106. *Rf* = 0,35 (gel de sílice, CH₂Cl₂). $[\alpha]_D^{21} = +37,5$ (c = 0,8; CHCl₃). *RMN de ¹H* (CDCl₃) δ : 1,36 (d, *J* = 5,1, 3H); 3,24 (s, 3H); 3,55 (t, *J* = 10,4, 1H); 3,64-3,72 (m, 1H); 4,24 (dd, *J* = 10,5 y 4,8, 1H); 4,26 (m, 1H); 4,53/4,59 (sistema AB, *J* = 12,0, 2H); 4,79 (c, *J* = 5,1, 1H); 6,61 (d, *J* = 6,0, 1H); 6,92-6,98 (m, 1H); 7,27-7,32 (m, 9H). *RMN de ¹³C* (CDCl₃) δ : 20,6 (CH₃); 33,0 (CH₃); 69,0 (CH₂); 70,5 (CH); 72,5 (CH₂); 80,7 (CH); 98,8 (CH); 115,5 (CH); 120,8 (CH); 127,9 (CH); 128,0 (CH); 128,4 (CH); 128,9 (CH); 129,8 (CH); 137,9 (C); 147,6 (C). *IR* ($\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 1577; 1494; 1313; 1090; 967. *EM-FAB* (tioglicerol, *m/z*, %): 341[(M+H⁺), 100].



2,4-O-Etilidén-3-O-*p*-metoxibencil-D-eritrosa-(2-fenil-2-metil)-hidrazona (*t*-**251d**). Se siguió el procedimiento general 6 (de *p*-metoxibencilación) a partir de *t*-**251a** (4,0 g; 15,7 mmol), NaH al 60% (770 mg; 19,20 mmol) y PMBCl (3,8 mL; 28,0 mmol) y Bu₄NI (2,1 g; 5,6 mmol). La reacción se completó en 21 h. Se añade MeOH (80 mL), el precipitado se separa mediante filtración a vacío y se lava con MeOH (2 x 50 mL). Se obtienen 5,7 g de *t*-**251c** (98%) como un sólido blanco. *Pf* (°C): 147. *Rf* = 0,63 (gel de sílice, AcOEt/hexanos 1:2). $[\alpha]_D^{25} = +32,1$ (c = 1,0; CH₂Cl₂). *RMN de ¹H* (CDCl₃) δ : 1,35 (d, *J* = 5,1, 3H); 3,24 (s, 3H); 3,52 (t, *J* = 10,4, 1H); 3,62-3,66 (m, 1H); 3,77 (s, 3H); 4,22 (dd, *J* = 10,8 y 4,8, 1H); 4,24 (dd, *J* = 9,3 y 6,3, 1H); 4,45/4,51 (sistema AB, *J* = 11,4, 2H); 4,78 (c, *J* = 5,1, 1H); 6,58 (d, *J* = 6,0, 1H); 6,76-6,79 (m, 2H); 6,92-6,96 (m, 1H); 7,14-7,17 (m, 2H); 7,29-7,30 (m, 4H). *RMN de ¹³C* (CDCl₃) δ : 20,6 (CH₃); 33,0 (CH₃); 55,2 (CH₃); 69,0 (CH₂); 70,1 (CH); 72,2 (CH₂); 80,7 (CH); 98,8 (CH); 113,8 (CH); 115,5 (CH); 120,8 (CH); 128,9 (CH); 129,7 (CH); 129,9 (CH); 130,0 (C); 147,6 (C); 159,4 (C). *IR* ($\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 1503; 1244; 1091; 751. *EM-FAB* (tioglicerol, *m/z*, %): 371 [(M+H⁺), 25]; 217 [100].



3-*O*-Alil-2,4-*O*-etilidén-D-eritrosa-(2-fenil-2-metil)-hidrazona (*t*-251e). Sobre una suspensión de NaH al 60% (784 mg; 19,6 mmol) en THF (30 mL) a 0 °C se añade, gota a gota, una disolución del alcohol *Rt*-251a (3,50 g; 14,0 mmol) en THF (30 mL). Se agita la mezcla durante 15 min, y a continuación, se añade lentamente una disolución de AlIBr (2,5 mL; 28,0 mmol). Terminada la adición, se permite que la temperatura del medio de reacción alcance temperatura ambiente y se agita durante 18 h. Tras la elaboración, tal y como se describe en el procedimiento general 6, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando como eluyente un gradiente de AcOEt/hexanos de 1:9 a 1:2. Se obtuvieron 3,9 g de *t*-251e (97%) como un sólido amarillo. *Pf* (°C): 70-71. *Rf* = 0,64 (gel de sílice, AcOEt/hexanos 1:2). $[\alpha]_{\text{D}}^{18} = +13,5$ ($c = 0,6$; CH₂Cl₂). *RMN de ¹H* (CDCl₃) δ : 1,37 (d, $J = 5,1$, 3H); 3,30 (s, 3H); 3,52 (t, $J = 10,2$, 1H); 3,61-3,69 (m, 1H); 4,03 (dt, $J = 5,8$ y 1,3, 2H); 4,22 (dd, $J = 9,0$ y 6,0, 1H); 4,27 (dd, $J = 10,5$ y 4,8, 1H); 4,79 (c, $J = 5,1$, 1H); 5,15 (dc, $J = 10,2$ y 1,2, 1H); 5,22 (dc, $J = 17,4$ y 1,5, 1H); 5,74-5,87 (m, 1H); 6,72 (d, $J = 5,9$, 1H); 6,89-6,95 (m, 1H); 7,28-7,29 (m, 4H). *RMN de ¹³C* (CDCl₃) δ : 20,5 (CH₃); 33,1 (CH₃); 69,0 (CH₂); 70,5 (CH); 71,6 (CH₂); 80,6 (CH); 98,7 (CH); 115,5 (CH); 117,6 (CH₂); 120,7 (CH); 128,8 (CH); 129,7 (CH); 134,5 (CH); 147,6 (C). *IR* ($\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 1737; 1575; 1095; 906. *EM-FAB* (tioglicerol, *m/z*, %): 291 [(M+H⁺), 100].

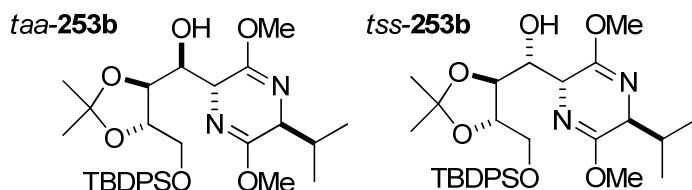


3-[1,4-Dihidroxi-2,3-isopropilidéndioxibutil]-2,5-dimetoxi-3,6-dihidro-6-isopropilpirazina (253a). Se siguió el método B del procedimiento general 1 (de adición aldólica) a partir del éter de bislactima *S*-201 (317 mg; 1,72 mmol) y el aldehído *Rt*-217a (91 mg; 0,57 mmol), utilizando SnCl₂ como aditivo (326 mg; 1,72 mmol). Tras la purificación del crudo mediante cromatografía sobre gel de sílice, usando como eluyente un gradiente de AcOEt/hexanos de 1:10 a 3:1, se

obtuvieron 122 mg de una mezcla de los aductos *tss-253a/taa-253a* (62%) en relación 1:1. La separación de los dos aductos mayoritarios se consiguió mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando como eluyente un gradiente de AcOEt/hexanos de 1:2 a 3:1. Los compuestos *taa-253a* y *tss-253a* también se prepararon siguiendo el método A del procedimiento general 2 (de hidrogenación catalítica). En este caso, a partir de *taa-253c* (0,9 g; 2,07 mmol), se obtuvieron 0,67 g de *taa-253a* (95%). En la hidrogenación de *tss-253c* (1,2 g; 2,76 mmol) se obtuvieron 0,92 g de *tss-253a* (97%).

Datos para el diastereoisómero *taa-253a*, de configuración (3*R*,6*S*,1'*S*,2'*S*,3'*S*): Aceite incoloro. *Rf* = 0,42 (gel de sílice, AcOEt/hexanos 3:1). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -24,1$ (*c* = 1,0; CH₂Cl₂). *RMN de ¹H* (CDCl₃) δ : 0,71 (d, *J* = 6,8, 3H); 1,05 (d, *J* = 6,8, 3H); 1,33 (s, 3H); 1,36 (s, 3H); 2,28 (dsp, *J* = 6,8 y 3,9, 1H); 2,71 (sa, 1H); 3,12 (sa, 1H); 3,70 (s, 3H); 3,72 (s, 3H); 3,60-3,80 (m, 3H); 3,99 (t, *J* = 3,6, 1H); 4,08-4,15 (m, 2H); 4,23 (t, *J* = 3,9, 1H). *RMN de ¹³C* (CDCl₃) δ : 16,6 (CH₃); 18,9 (CH₃); 26,6 (CH₃); 26,9 (CH₃); 31,8 (CH); 52,2 (CH₃); 52,7 (CH₃); 58,2 (CH); 60,7 (CH); 63,3 (CH₂); 73,6 (CH); 77,7 (CH); 80,6 (CH); 109,1 (C); 160,6 (C); 165,7 (C). *IR* ($\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3438; 2945; 1706; 1235. *EM-FAB* (tioglicerol, *m/z*, %): 345 [(M+H⁺), 100]. *Análisis elemental* C₁₆H₂₈N₂O₆; calc: C 55,80; H 8,19; N 8,13. Enc: C 56,07; H 8,00; N 8,36.

Datos para el diastereoisómero *tss-253a*, de configuración (3*R*,6*S*,1'*R*,2'*S*,3'*S*): Aceite incoloro. *Rf* = 0,60 (gel de sílice, AcOEt/hexanos 3:1). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +1,5$ (*c* = 1,9; CH₂Cl₂). *RMN de ¹H* (CDCl₃) δ : 0,66 (d, *J* = 6,8, 3H); 1,06 (d, *J* = 6,8, 3H); 1,41 (s, 3H); 1,43 (s, 3H); 2,31 (dsp, *J* = 6,8 y 3,4, 1H); 2,65 (da, *J* = 4,4, 1H); 3,69 (s, 3H); 3,70-3,82 (m, 3H); 3,74 (s, 3H); 4,02 (t, *J* = 3,4, 1H); 4,00-4,19 (m, 4H). *RMN de ¹³C* (CDCl₃) δ : 16,4 (CH₃); 19,1 (CH₃); 26,9 (CH₃); 27,0 (CH₃); 31,3 (CH); 52,6 (CH₃); 52,9 (CH₃); 56,9 (CH); 60,4 (CH); 63,9 (CH₂); 73,5 (CH); 77,8 (CH); 80,6 (CH); 109,2 (C); 160,4 (C); 166,5 (C). *IR* ($\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3404; 2957; 1691; 1235. *EM-FAB* (tioglicerol, *m/z*, %): 345 [(M+H⁺), 100]. *Análisis elemental* C₁₆H₂₈N₂O₆; calc: C 55,80; H 8,19; N 8,13. Enc: C 55,98; H 8,40; N 7,89.

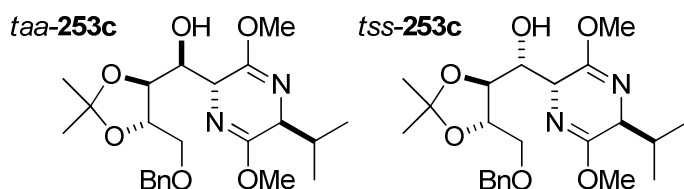


3-[4-*tert*-Butildifenilsililoxi-1-hidroxi-2,3-isopropilidéndioxibutil]-2,5-

dimetoxi-3,6-dihidro-6-isopropilpirazina (253b). Se siguió el método A del procedimiento general 1 (de adición aldólica) a partir del éter de bislactima *S*-**201** (166 mg; 0,9 mmol) y el aldehído *Rt*-**217b** (299 mg; 0,75 mmol), utilizando como aditivo SnCl₂ (171 mg; 0,9 mmol). Tras la purificación del crudo mediante cromatografía sobre gel de sílice, usando como eluyente un gradiente de AcOEt/hexanos de 1:9 a 1:3, se obtuvieron 341 mg de una mezcla de aductos *tss*-**253b**/*taa*-**253b**/*c*-**253b** (78%) en relación 57:35:08. La separación de los dos aductos mayoritarios se consiguió mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando como eluyente un gradiente de AcOEt/hexanos de 1:6 a 1:2. Los compuestos *taa*-**253b** y *tss*-**253b** también se prepararon a partir de los dioles *taa*-**253a** o *tss*-**253a**. Para ello, una disolución del diol (1,0 equiv), DMAP (0,05 equiv) y Et₃N (1,3 equiv) en CH₂Cl₂ (16 mL/mmol) se trató con TBDPSCl (1,2 equiv) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice usando como eluyente un gradiente de AcOEt/hexanos de 1:9 a 1:3. A partir de *taa*-**253a** (800 mg; 2,32 mmol), se obtuvieron 1,32 g de *taa*-**253b** (98%). En la sililación de *tss*-**253a** (1,10 g; 3,20 mmol), se obtuvieron 1,82 g de *tss*-**253b** (98%).

Datos para el diastereoisómero *taa*-**253b**, de configuración (3*R*,6*S*,1'*S*,2'*S*,3'*S*): Aceite incoloro. *R_f* = 0,47 (gel de sílice, AcOEt/hexanos 1:4). [α]_D²⁰ = -14,9 (c = 1,2; CHCl₃); *RMN de* ¹H *NMR* (CDCl₃) δ: 0,72 (d, *J* = 6,8, 3H); 1,07 (s, 9H); 1,07 (d, *J* = 6,8, 3H); 1,35 (s, 3H); 1,37 (s, 3H); 2,29 (dsp, *J* = 6,8 y 3,4, 1H); 2,88 (d, *J* = 7,8, 1H); 3,69 (s, 3H); 3,70 (s, 3H); 3,79-3,81 (m, 2H); 3,99 (t, *J* = 3,4, 1H); 4,04-4,08 (m, 2H); 4,14-4,16 (m, 1H); 4,27-4,29 (m, 1H); 7,36-7,47 (m, 6H); 7,66-7,72 (m, 4H). *RMN de* ¹³C (CDCl₃) δ: 16,7 (CH₃); 19,1 (CH₃); 19,2 (C); 26,8 (CH₃); 26,9 (CH₃); 27,1 (CH₃); 31,8 (CH); 52,2 (CH₃); 52,5 (CH₃); 58,5 (CH); 60,8 (CH); 64,6 (CH₂); 74,3 (CH); 76,8 (CH); 80,9 (CH); 109,3 (C); 127,7 (CH); 129,7 (CH); 133,1 (C); 135,6 (CH); 160,8 (C); 165,4 (C). *IR* (ν_{máx}/cm⁻¹): 3441; 2934; 2858; 2362; 1701; 1238. *EM-FAB* (tioglicerol, *m/z*, %): 583 [(M+H⁺), 32]; 141 [100]. *Análisis elemental* C₃₂H₄₆N₂O₆Si; calc: C 65,95; H 7,96; N 4,81. Enc: C 66,12; H 7,71; N 4,61.

Datos para el diastereoisómero *tss-253b*, de configuración (3*R*,6*S*,1'*R*,2'*S*,3'*S*): Aceite incoloro. *Rf* = 0,56 (gel de sílice, AcOEt/hexanos 1:9). $[\alpha]_D^{20} = -5,9$ (c = 0,9; CH₂Cl₂). *RMN de ¹H* (CDCl₃) δ: 0,69 (d, *J* = 6,8, 3H); 1,06 (s, 9H); 1,06 (d, *J* = 6,8, 3H); 1,41 (s, 3H); 1,44 (s, 3H); 2,28 (dsp, *J* = 6,8 y 3,4, 1H); 2,85 (d, *J* = 8,2, 1H); 3,62 (s, 3H); 3,73 (s, 3H); 3,79-3,88 (m, 2H); 3,99 (t, *J* = 3,4, 1H); 4,06-4,11 (m, 2H); 4,24-4,30 (m, 2H); 7,36-7,43 (m, 6H); 7,68-7,72 (m, 4H). *RMN ¹³C* (CDCl₃) δ: 16,7 (CH₃); 19,1 (CH₃); 19,2 (C); 26,8 (CH₃); 27,1 (CH₃); 27,3 (CH₃); 31,7 (CH); 52,5 (CH₃); 52,6 (CH₃); 57,4 (CH); 60,5 (CH); 64,5 (CH₂); 72,0 (CH); 78,3 (CH); 78,8 (CH); 109,4 (C); 127,7 (CH); 129,7 (CH); 133,1 (C); 133,2 (C); 135,6 (CH); 161,3 (C); 165,4 (C). *IR* ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3441; 2931; 1707; 1473; 1437. *EM-FAB* (tioglicerol, *m/z*, %): 583 [(M+H⁺), 36]; 141 [100]. *Análisis elemental* C₃₂H₄₆N₂O₆Si; calc: C 65,95; H 7,96; N 4,81. Enc: C 66,25; H 8,16; N 4,50.

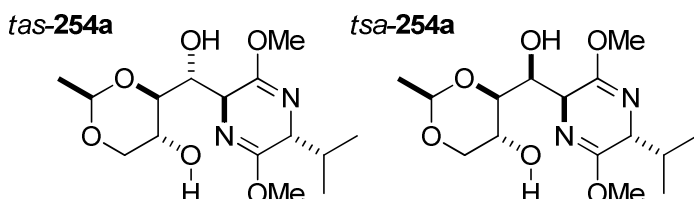


3-[4-Benciloxi-1-hidroxi-2,3-isopropilidéndioxibutil]-2,5-dimetoxi-3,6-dihidro-6-isopropilpirazina (253c). Se siguió el método A del procedimiento general 1 (de adición aldólica) a partir del éter de bislactima *S-201* (1,77 g; 9,6 mmol) y el aldehído *Rt-217c* (2,0 g; 8,0 mmol), utilizando como aditivo SnCl₂ (1,82 g; 9,6 mmol). Tras la purificación del crudo mediante cromatografía sobre gel de sílice, usando como eluyente un gradiente de AcOEt/hexanos de 1:9 a 1:3, se obtuvieron 2,26 g de una mezcla de aductos *tss-253c/taa-253c* (65%) en relación 57:43. La separación de los dos aductos se consiguió mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando como eluyente un gradiente de AcOEt/hexanos de 1:5 a 1:3.

Datos para el diastereoisómero *taa-253c*, de configuración (3*R*,6*S*,1'*S*,2'*S*,3'*S*): Aceite incoloro. *Rf* = 0,53 (gel de sílice, AcOEt/hexanos 1:3). $[\alpha]_D^{23} = -13,7$ (c = 1,0; CH₂Cl₂). *RMN de ¹H* (CDCl₃) δ: 0,70 (d, *J* = 6,8, 3H); 1,06 (d, *J* = 6,8, 3H); 1,35 (s, 3H); 1,37 (s, 3H); 2,25 (dsp, *J* = 6,8 y 3,4, 1H); 3,06 (d, *J* = 7,3, 1H); 3,62-3,65 (m, 2H); 3,69 (s, 3H); 3,70 (s, 3H); 3,73-3,83 (m, 1H); 3,98 (t, *J* = 3,4, 1H); 3,98-4,11 (m, 1H); 4,16-4,28 (m, 2H); 4,57/4,63 (sistema AB, *J* = 12,3, 2H); 7,25-7,36 (m, 5H). *RMN de ¹³C* (CDCl₃) δ: 16,6 (CH₃); 19,0 (CH₃); 26,7 (CH₃); 27,0 (CH₃); 31,8 (CH); 52,2 (CH₃); 52,6 (CH₃); 58,4 (CH); 60,8 (CH); 71,0 (CH₂); 73,5 (CH₂); 74,1 (CH); 77,8 (CH); 79,3 (CH); 109,4 (C); 127,7 (CH);

128,4 (CH); 137,8 (C); 160,8 (C); 165,3 (C). IR ($\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3446; 2943; 1704; 1237. EM-FAB (tioglicerol, m/z , %): 435 [(M+H⁺), 100]; 377 [70]. Análisis elemental C₂₃H₃₄N₂O₆; calc: C 63,57; H 7,89; N 6,45. Enc: C 63,41; H 7,89; N 6,46.

Datos para el diastereoisómero *tss*-**253c**, de configuración (3*R*,6*S*,1'*R*,2'*S*,3'*S*): Aceite incoloro. $R_f = 0,56$ (gel de sílice, AcOEt/hexanos 1:3). $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -2,2$ (c = 0,9; CH₂Cl₂). RMN de ¹H (CDCl₃) δ : 0,68 (d, $J = 6,8$, 3H); 1,04 (d, $J = 6,8$, 3H); 1,43 (s, 3H); 1,44 (s, 3H); 2,21 (dsp, $J = 6,8$ y 3,4, 1H); 2,79 (da, $J = 7,3$, 1H); 3,63 (s, 3H); 3,65-3,70 (m, 2H); 3,73 (s, 3H); 3,98 (t, $J = 3,4$, 1H); 4,02-4,11 (m, 3H); 4,32-4,41 (m, 1H); 4,53/4,67 (sistema AB, $J = 12,2$, 2H); 7,27-7,39 (m, 5H). RMN de ¹³C (CDCl₃) δ : 16,7 (CH₃); 19,0 (CH₃); 27,0 (CH₃); 27,1 (CH₃); 31,7 (CH); 52,5 (CH₃); 56,9 (CH); 60,5 (CH); 70,8 (CH₂); 72,0 (CH); 73,5 (CH₂); 76,8 (CH); 79,1 (CH); 109,5 (C); 127,6 (CH); 128,3 (CH); 137,9 (C); 161,2 (C); 165,4 (C). IR ($\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3447; 2940; 1706; 1240. EM-FAB (tioglicerol, m/z , %): 435 [(M+H⁺), 100]. Análisis elemental C₂₃H₃₄N₂O₆; calc: C 63,57; H 7,89; N 6,45. Enc: C 63,91; H 8,18; N 6,09.



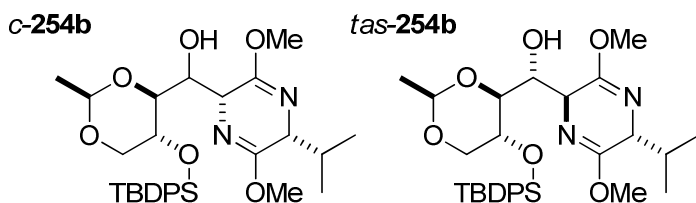
3-[2,4-Etilidéndioxibutil-1,3-dihidroxi]-2,5-dimetoxi-3,6-dihidro-6-

isopropilpirazina (254a). Se siguió el método B del procedimiento general 1 (de adición aldólica) a partir del éter de bislactima *R*-**201** (2,42 g; 13,14 mmol) y el aldehído *Rt*-**243a** (600 mg; 4,11 mmol), usando como aditivo SnCl₂ (2,96 g; 15,62 mmol). Tras la purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice, usando como eluyente un gradiente de AcOEt/hexanos 1:1 a AcOEt puro, se obtuvieron 1,82 g de una mezcla de aductos *tas*-**254a**/*tsa*-**254a** (88%) en relación 6:94. La separación de los aductos se consiguió mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla de AcOEt/hexanos 1:1. El compuesto *tas*-**254a** también se preparó mediante el procedimiento general 3 (de desililación) a partir de *tas*-**254b**. Tras la desililación de *tas*-**254b** (430 mg; 0,75 mmol) se obtuvieron 245 mg de *tas*-**254a** (99%). Los compuestos *tas*-**254a**/*tsa*-**254a** también se prepararon siguiendo el método B del procedimiento general 2 (de hidrogenación catalítica) a partir de los éteres bencílicos *tas*-**254c**/*tsa*-**254c** y

p-metoxibencílicos **tas-254d**/**tsa-254d**. En la desbencilación de **tas-254c** (314 mg; 0,75 mmol) se obtuvieron 210 mg de **tas-254a** (85%). A partir de **tsa-254c** (210 mg; 0,5 mmol) se obtuvieron 146 mg de **tsa-254a** (80%). De la misma manera, en la desparametoxibencilación de una mezcla de **tas-254d**/**tsa-254d** (100 mg; 0,22 mmol) en una relación 72:28, se obtuvieron 41 mg de **tas-254a** (56%) y 17 mg de **tsa-254a** (24%).

Datos para el diastereoisómero **tas-254a**, de configuración (3*S*,6*R*,1'*R*,2'*S*,3'*R*): Aceite incoloro. *Rf* = 0,35 (gel de sílice, AcOEt/hexanos 1:1). $[\alpha]_D^{22} = -4,1$ (*c* = 1,0; CH₂Cl₂). *RMN de ¹H* (CD₃OD) δ : 0,69 (d, *J* = 6,8, 3 H); 1,07 (d, *J* = 6,8, 3H); 1,22 (d, *J* = 5,0, 3H); 2,30 (dsp, *J* = 6,8 y 3,4, 1H); 3,20-3,50 (m, 2H); 3,67-3,75 (m, 1H); 3,72 (s, 6H); 3,87 (t, *J* = 3,4, 1H); 3,98-4,05 (m, 2H); 4,32 (dd, *J* = 6,2 y 3,4, 1H); 4,62 (c, *J* = 5,0, 1H). *RMN de ¹³C* (CD₃OD) δ : 16,9 (CH₃); 19,8 (CH₃); 20,9 (CH₃); 32,1 (CH); 53,2 (CH₃); 53,6 (CH₃); 59,9 (CH); 61,9 (CH); 62,0 (CH); 71,0 (CH); 72,1 (CH₂); 82,1 (CH); 100,1 (CH), 164,3 (C); 166,9 (C). *IR* ($\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3429; 2951; 1749; 1239; 1206. *EM-FAB* (tioglicerol, *m/z*, %): 331 [(M+H⁺), 100]. *EM-FAB de alta resolución* C₁₅H₂₇N₂O₆; calc: 331,1869. Enc: 331,1882. *Análisis elemental* C₁₅H₂₆N₂O₆; calc: C 54,53; H 7,93; N 8,48. Enc: C 54,28; H 8,06; N 8,52.

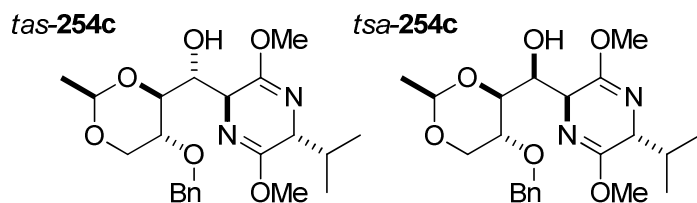
Datos para el diastereoisómero **tsa-254a**, de configuración (3*S*,6*R*,1'*S*,2'*S*,3'*R*): Sólido blanco. *Pf* (°C): 155. *Rf* = 0,50 (gel de sílice, AcOEt/hexanos 1:1). $[\alpha]_D^{22} = -24,7$ (*c* = 1,0; CH₂Cl₂). *RMN de ¹H* (CDCl₃) δ : 0,70 (d, *J* = 6,8, 3 H); 1,08 (d, *J* = 6,8, 3H); 1,5 (d, *J* = 5,1, 3H); 2,10 (da, *J* = 4,6, 1H); 2,32 (dsp, *J* = 6,8 y 3,5, 1H); 3,44 (t, *J* = 10,7, 1H); 3,54 (dd, *J* = 8,9 y 3,1, 1H); 3,73 (s, 3H); 3,76 (s, 3H); 3,85 (ddd, *J* = 10,1; 9,0 y 5,5, 1H); 4,08 (t, *J* = 3,5, 1H); 4,15 (da, *J* = 3,6, 1H); 4,22 (dd, *J* = 10,7 y 5,5, 1H); 4,41-4,43 (m, 1H); 4,73 (c, *J* = 5,1, 1H); 6,81 (sa, 1H). *RMN de ¹³C* (CDCl₃) δ : 16,5 (CH₃); 19,1 (CH₃); 20,5 (CH₃); 31,6 (CH); 52,9 (CH₃); 53,4 (CH₃); 56,5 (CH); 59,5 (CH); 60,7 (CH); 70,0 (CH₂); 73,4 (CH); 83,1 (CH); 98,6 (CH), 160,5 (C); 167,6 (C). *IR* ($\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3399; 3152; 1698; 1228; 1196; 1079; 1042; 1007. *EM-FAB* (tioglicerol, *m/z*, %): 331 [(M+H⁺), 100]. *EM-FAB de alta resolución* C₁₅H₂₇N₂O₆; calc: 331,1869. Enc: 331,1876. *Análisis elemental* C₁₅H₂₆N₂O₆; calc: C 54,53; H 7,93; N 8,48. Enc: C 54,69; H 7,66; N 8,61.



3-[3-*tert*-Butildifenilsililoxi-2,4-etilidéndioxibutil-1-hidroxi]-2,5-dimetoxi-3,6-dihidro-6-isopropilpirazina (254b). Se siguió el método A del procedimiento general 1 (de adición aldólica) a partir del éter de de bislactima *R*-**201** (344 mg; 1,86 mmol) y el aldehído *R**t*-**243** (597 mg; 1,55 mmol), utilizando como aditivo SnCl_2 (441 mg; 2,32 mmol). Tras la purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice, utilizando como eluyente una mezcla de AcOEt/hexanos 1:19, se obtuvieron 604 mg de una mezcla de aductos *c*-**254b**/*tas*-**254b** (80%) en una relación 8:92. La separación de los aductos se consiguió mediante cromatografía sobre gel de sílice utilizando una mezcla de AcOEt/hexanos 1:19.

Datos para el diastereoisómero *c*-**254b**, de configuración (3*R*,6*R*): Aceite incoloro. *R**f* = 0,23 (gel de sílice, AcOEt/hexanos 1:19). *RMN* de ^1H (CDCl_3) δ : 0,73 (d, *J* = 6,8, 3H); 1,06 (s, 9H); 1,10 (d, *J* = 6,8, 3H); 1,22 (d, *J* = 5,0, 3H); 2,33 (dsp, *J* = 6,8 y 3,8, 1H); 3,24-3,31 (m, 2H); 3,61-3,78 (m, 2H); 3,69 (s, 3H); 3,74 (s, 3H); 3,95 (dd, *J* = 5,5 y 3,8, 1H); 4,07 (ddd, *J* = 14,4; 10,1 y 5,3, 1H); 4,25-4,33 (m, 2H); 4,55 (c, *J* = 5,0, 1H); 7,34-7,47 (m, 6H); 7,65-7,69 (m, 4H).

Datos para el diastereoisómero *tas*-**254b**, de configuración (3*S*,6*R*,1'*R*,2'*S*,3'*R*): Aceite incoloro. *R**f* = 0,33 (gel de sílice, AcOEt/hexanos 1:19). $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -2,4$ (*c* = 1,0; CH_2Cl_2). *RMN* de ^1H (CDCl_3) δ : 0,70 (d, *J* = 6,8, 3H); 1,06 (s, 9H); 1,09 (d, *J* = 6,8, 3H); 1,15 (d, *J* = 5,0, 3H); 2,30 (dsp, *J* = 6,8 y 3,4, 1H); 3,16 (d, *J* = 10,4, 1H); 3,25 (t, *J* = 10,4, 1H); 3,47 (d, *J* = 9,0, 1H); 3,62-3,70 (m, 1H); 3,70 (s, 3H); 3,78 (s, 3H); 3,86 (t, *J* = 3,4, 1H); 3,96-4,05 (m, 1H); 4,26-4,32 (m, 1H); 4,37-4,40 (m, 1H); 4,54 (c, *J* = 5,0, 1H); 7,37-7,43 (m, 6H); 7,63-7,70 (m, 4H). *RMN* de ^{13}C (CDCl_3) δ : 16,4 (CH_3); 19,1 (CH_3); 19,4 (C); 20,3 (CH_3); 26,9 (CH_3); 31,3 (CH); 52,4 (CH_3); 52,5 (CH_3); 58,4 (CH); 60,9 (CH); 62,5 (CH); 67,9 (CH); 71,1 (CH_2); 81,0 (CH); 98,3 (CH); 127,6 (CH); 127,7 (CH); 129,8 (CH); 129,9 (CH); 133,1 (C); 134,1 (C); 135,7 (CH); 135,8 (CH); 162,0 (C); 163,6 (C). *IR* ($\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 2959; 1701; 1241; 1114. *EM-FAB* (tioglicerol, *m/z*, %): 569 [($\text{M}+\text{H}^+$), 100]; 141 [66]. *FAB* de alta resolución $\text{C}_{31}\text{H}_{45}\text{N}_2\text{O}_6\text{Si}$; calc: 569,3047. Enc: 569,3067.

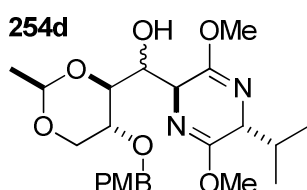


3-[3-Benciloxi-2,4-etilidéndioxibutil-1-hidroxi]-2,5-dimetoxi-3,6-dihidro-6-isopropilpirazina (254c). Se siguió el método A del procedimiento general 1 (de adición aldólica) a partir del éter de bislactima *R*-**201** (1,2 g; 6,52 mmol) y el aldehído *R**t*-**243c** (1 g; 4,35 mmol), utilizando como aditivo SnCl₂ (1,56 g; 8,34 mmol). Tras la purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice, usando como eluyente una mezcla de AcOEt/hexanos 1:6, se obtuvieron 1,55 g de una mezcla de los dos diastereoisómeros *tas*-**254c**/*tsa*-**254c** (86%) en una relación 72:28. La separación de los dos diastereoisómeros se consiguió mediante cromatografía en columna utilizando como eluyente una mezcla de AcOEt/hexanos 1:6.

Datos para el diastereoisómero *tas*-**254c**, de configuración (3*S*,6*R*,1'*R*,2'*S*,3'*R*): Aceite incoloro. *R**f* = 0,45 (gel de sílice, AcOEt/hexanos 1:3). $[\alpha]_D^{24} = +13,5$ (*c* = 0,6; CH₂Cl₂). *RMN de* ¹*H* (CDCl₃) δ : 0,70 (d, *J* = 6,9, 3H); 1,07 (d, *J* = 6,9, 3H); 1,23 (d, *J* = 5,0, 3H); 2,29 (dsp, *J* = 6,8 y 3,4, 1H); 3,38 (t, *J* = 10,5, 1H); 3,47 (d, *J* = 9,6, 1H); 3,51 (dd, *J* = 9,3 y 1,2, 1H); 3,70 (s, 3H); 3,74 (s, 3H); 3,73-3,81 (m, 1H); 3,87 (t, *J* = 3,4, 1H); 4,10 (dd, *J* = 10,7 y 5,2, 1H); 4,18 (ddd, *J* = 9,5; 6,5 y 1,3, 1H); 4,37 (dd, *J* = 6,5 y 3,8, 1H); 4,56 (c, *J* = 5,0, 1H); 4,58/4,68 (sistema AB, *J* = 11,6, 2H); 7,29-7,38 (m, 5H). *RMN de* ¹³*C* (CDCl₃) δ : 16,5 (CH₃); 19,1 (CH₃); 20,4 (CH₃); 31,4 (CH); 52,5 (CH₃); 52,6 (CH₃); 57,7 (CH); 61,1 (CH); 68,2 (CH); 68,5 (CH); 69,1 (CH₂); 72,8 (CH₂); 79,7 (CH); 98,4 (CH); 127,7 (CH); 128,4 (CH); 138,2 (C); 161,8 (C); 163,8 (C). *IR* ($\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 2943; 1695; 1239; 1094. *EM-FAB* (tioglicerol, *m/z*, %): 421 [(M+H⁺), 100]. *EM-FAB de alta resolución* C₂₂H₃₃N₂O₆; calc: 421,2339. Enc: 421,2334. *Análisis elemental* C₂₂H₃₂N₂O₆; calc: C 62,84; H 7,67; N 6,66. Enc: C 62,93; H 7,69; N 6,58.

Datos para el diastereoisómero *tsa*-**254c**, de configuración (3*S*,6*R*,1'*S*,2'*S*,3'*R*): Aceite incoloro. *R**f* = 0,55 (gel de sílice, AcOEt/hexanos 1:3). $[\alpha]_D^{24} = -37,5$ (*c* = 1,0, CH₂Cl₂). *RMN de* ¹*H* (CDCl₃) δ : 0,72 (d, *J* = 6,9, 3H); 1,05 (d, *J* = 6,9, 3H); 1,33 (d, *J* = 5,0, 3H); 2,26 (dsp, *J* = 6,8 y 3,5, 1H); 3,10 (d, *J* = 5,8, 1H); 3,48 (t, *J* = 10,1, 1H); 3,70 (s, 3H); 3,72-3,78 (m, 1H); 3,76 (s, 3H); 3,87-3,93 (m, 1H); 4,00 (t, *J* = 3,5, 1H); 4,22-4,28 (m, 3H); 4,57/4,61 (sistema AB, *J* = 11,4, 2H); 4,72 (c, *J* = 5,0, 1H); 7,29-7,38 (m, 5H). *RMN de* ¹³*C* (CDCl₃) δ : 16,8 (CH₃); 19,1 (CH₃);

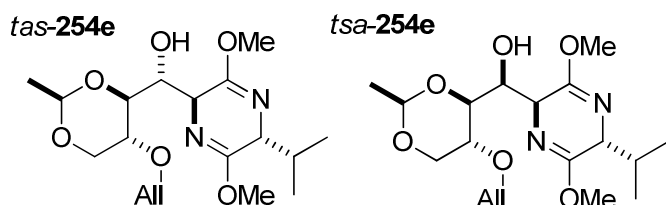
20,5 (CH₃); 31,7 (CH); 52,4 (CH₃); 52,6 (CH₃); 55,6 (CH); 60,9 (CH); 68,4 (CH₂); 72,0 (CH₂); 73,4 (CH); 74,7 (CH₂); 76,1 (CH); 98,8 (CH); 128,0 (CH); 128,2 (CH); 128,6 (CH); 137,1 (C); 162,0 (C); 165,5 (C). IR ($\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 2943; 1697; 1236; 1091. EM-FAB (tioglicerol, m/z , %): 421 [(M+H⁺), 100]. Análisis elemental C₂₂H₃₂N₂O₆; calc: C 62,84; H 7,67; N 6,66. Enc: C 62,77; H 7,71; N 6,87.



3-[2,4-Etilidéndioxibutil-1-hidroxi-3-p-metoxibenciloxi]-2,5-dimetoxi-3,6-

dihidro-6-isopropilpirazina (254d). Se siguió el método A del procedimiento general 1 (de adición aldólica) a partir del éter de bislactima *Rt-201* (1,14 g; 6,2 mmol) y el aldehído *Rt-243d* (1,1 g; 4,13 mmol), utilizando como aditivo SnCl₂ (1,54 g; 7,98 mmol). Tras la purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice, usando como eluyente un gradiente de AcOEt/hexanos de 1:4 a 1:2), se obtuvieron 1,52 g de una mezcla de los dos aductos *tas-254d/tsa-254d* (82%) en una relación 72:28.

Datos para la mezcla *tas-254d/tsa-254d*: $R_f = 0,41$ (gel de sílice, AcOEt/hexanos 1:2). RMN de ¹H (CDCl₃) δ : 0,70 (d, $J = 6,6$, 3H); 0,71 (d, $J = 6,9$, 1,2H); 1,05 (d, $J = 6,3$, 1,2H); 1,07 (d, $J = 6,9$, 3H); 1,22 (d, $J = 5,0$, 3H); 1,33 (d, $J = 4,8$, 1,2H); 2,29 (dsp, $J = 6,9$ y 3,6, 1,4H); 3,15 (d, $J = 4,9$, 0,4H); 3,34 (t, $J = 10,5$, 1H); 3,48-3,50 (m, 2H); 3,70 (s, 4,2H); 3,73 (s, 3H); 3,76 (s, 1,2H); 3,80 (s, 1,2H); 3,81 (s, 3H); 3,88 (t, $J = 3,5$, 1H); 3,99 (t, $J = 3,4$, 0,4H); 4,04 (d, $J = 10,6$ y 5,2, 1H); 4,12-4,26 (m, 2H); 4,37 (dd, $J = 6,5$ y 3,7, 1H); 4,48 (d, $J = 11,5$, 1,4H); 4,54 (c, $J = 5,0$, 1H); 4,61 (d, $J = 11,2$, 1,4H); 4,70 (c, $J = 5,0$, 0,4H); 6,85-6,92 (m, 2,8H); 7,21-7,33 (m, 2,8H). RMN de ¹³C (CDCl₃) δ : 16,9 (CH₃); 17,1 (CH₃); 19,4 (CH₃); 20,8 (CH₃); 21,0 (CH₃); 31,8 (CH); 32,0 (CH); 52,8 (CH₃); 52,9 (CH₃); 52,9 (CH₃); 53,0 (CH); 55,6 (CH₃); 56,0 (CH₃); 58,0 (CH); 61,2 (CH₃); 61,4 (CH); 68,2 (CH); 68,7 (CH₂); 68,8 (CH); 69,5 (CH₂); 72,1 (CH₂); 72,9 (CH₂); 73,5 (CH); 75,2 (CH); 76,4 (CH); 77,7 (CH); 80,1 (CH); 98,8 (CH); 99,2 (CH); 114,2 (CH); 114,4 (CH); 129,8 (CH); 130,2 (CH); 130,7 (C); 159,7 (C); 162,0 (C); 162,2 (C); 162,4 (C); 164,2 (C); 165,8 (C). IR ($\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 2944; 1695; 1238; 1091. EM-FAB (tioglicerol, m/z , %): 451[(M+H⁺), 15]; 121 [100].

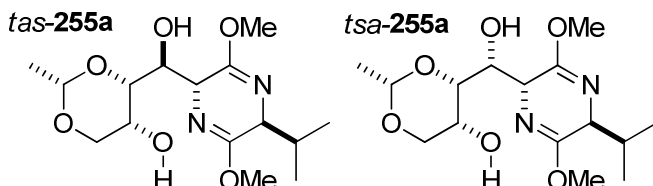


3-[3-Aliloxi-2,4-etilidéndioxibutil-1-hidroxi]-2,5-dimetoxi-3,6-dihidro-6-isopropilpirazina (254e). Se siguió el método A del procedimiento general 1 (de adición aldólica) a partir del éter de bislactima *R*-**201** (1,8 g; 9,8 mmol) y el aldehído *R**t*-**243e** (1,2 g; 6,5 mmol), usando como aditivo SnCl₂ (2,39 g; 12,38 mmol). Tras la purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice, usando como eluyente un gradiente de AcOEt/hexanos de 1:4 a 2:3, se obtuvieron 1,95 g de una mezcla de los dos aductos *tas*-**254e**/*tsa*-**254e** (81%) en relación 71:29. La separación de los aductos se consiguió mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando como eluyente un gradiente de AcOEt/hexanos de 1:3 a 2:3. El aducto *tsa*-**254e** también se preparó mediante el procedimiento general 6 (de alilación) a partir de *tsa*-**254a** (183 mg; 0,55 mmol), NaH al 60% (27 mg; 0,66 mmol) y AllBr (96 μL; 1,10 mmol). En este caso, la reacción se completó en 18 h. Tras la purificación, mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, utilizando como eluyente un gradiente de AcOEt/hexanos de 1:6 a 1:4, se obtuvieron 157 mg (76%) de una mezcla de *tsa*-**254e**/*tsa*-**256** en una relación 3:1.

Datos para el diastereoisómero *tas*-**254e**, de configuración (3*S*,6*R*,1'*R*,2'*S*,3'*R*): Aceite incoloro. *R*_f = 0,27 (gel de sílice, AcOEt/hexanos 1:2). [α]²¹_D = -9,5 (c = 1,1, CH₂Cl₂). *RMN de* ¹H (CDCl₃) δ: 0,70 (d, *J* = 6,8, 3H); 1,07 (d, *J* = 6,9, 3H); 1,24 (d, *J* = 5,0, 3H); 2,29 (dsp, *J* = 6,6 y 3,3, 1H); 3,37 (t, *J* = 10,5, 1H); 3,44 (d, *J* = 9,6, 1H); 3,46 (dd, *J* = 9,3 y 1,2, 1H); 3,63-3,75 (m, 1H); 3,70 (s, 3H); 3,74 (s, 3H); 3,88 (t, *J* = 3,5, 1H); 4,08-4,13 (m, 3H); 4,21 (dd, *J* = 10,5 y 5,1, 1H); 4,36 (dd, *J* = 6,5 y 3,9, 1H); 4,57 (c, *J* = 5,0, 1H); 5,18 (dc, *J* = 10,5 y 1,3, 1H); 5,28 (dc, *J* = 17,1 y 1,5, 1H); 5,83-5,96 (m, 1H). *RMN de* ¹³C (CDCl₃) δ: 16,7 (CH₃); 19,3 (CH₃); 20,7 (CH₃); 31,6 (CH); 52,8 (CH₃); 52,8 (CH₃); 57,9 (CH); 61,3 (CH); 68,1 (CH); 68,6 (CH); 69,3 (CH₂); 71,9 (CH₂); 79,9 (CH); 98,7 (CH); 117,5 (CH₂); 134,9 (CH); 162,0 (C); 164,1 (C). *IR* (ν_{máx}/cm⁻¹): 2855; 1691; 1238; 1092. *EM-FAB* (tioglicerol, *m/z*, %): 371 [(M+H⁺), 100]; 141 [60].

Datos para el diastereoisómero *tsa*-**254e**, de configuración (3*S*,6*R*,1'*S*,2'*S*,3'*R*): Aceite incoloro. *R*_f = 0,37 (gel de sílice, AcOEt/hexanos 1:2). *RMN de* ¹H (CDCl₃) δ: 0,72 (d, *J* = 6,8, 3H); 1,06 (d, *J* = 6,9, 3H); 1,34 (d, *J* = 5,0, 3H); 2,28 (dsp, *J* = 6,8 y 3,4, 1H); 3,19 (dd, *J* = 4,7 y 0,7, 1H); 3,42 (dd, *J* = 12,3 y 8,8, 1H);

3,48 (d, $J = 10,6$, 1H); 3,56-3,70 (m, 1H); 3,73 (s, 3H); 3,75 (s, 3H); 3,85-3,95 (m, 1H); 4,01 (t, $J = 3,6$, 1H); 4,04-4,09 (m, 1H); 4,20-4,32 (m, 2H); 4,72 (c, $J = 5,0$, 1H); 5,19 (dc, $J = 10,2$ y $1,2$, 1H); 5,26 (dc, $J = 17,1$ y $1,5$, 1H); 5,79-5,95 (m, 1H).

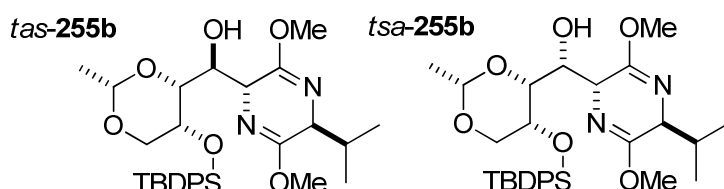


3-[2,4-Etilidéndioxibutil-1,3-dihidroxi-]-2,5-dimetoxi-3,6-dihidro-6-

isopirpirazina (255a). Se siguió el método B del procedimiento general 1 (de adición aldólica) a partir del éter de bislactima *S*-**201** (3,53 g; 19,2 mmol) y el aldehído *Sc*-**243a** (876 mg; 6,0 mmol), utilizando como aditivo SnCl_2 (4,47 g; 23,1 mmol). Tras la purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice, usando como eluyente un gradiente de AcOEt/hexanos de 1:1 a MeOH/AcOEt 1:19, se obtuvieron 1,96 g de una mezcla de los dioles *tas*-**255a**/*tsa*-**255a** (99%) en una relación 14:86. La separación de los aductos se consiguió mediante cromatografía en gel de sílice utilizando un gradiente de AcOEt/hexanos de 1:1 a AcOEt puro. Los compuestos *tas*-**255a**/*tsa*-**255a** también se prepararon mediante el procedimiento general 3 (de desililación) a partir de *tas*-**255b** o *tsa*-**255b**. De la desililación del compuesto *tsa*-**255b** (200 mg; 0,35 mmol), se obtuvieron 115 mg de *tsa*-**255a** (99%). A partir de *tas*-**255c** (23 mg; 0,04 mmol) se obtuvieron 10 mg de *tas*-**255a** (77%). El compuesto *tsa*-**255a** también se preparó mediante el método B del procedimiento general 2 (de hidrogenación catalítica) a partir de *tsa*-**255d**. Tras la desparametoxibencilación de *tsa*-**255d** (100 mg; 0,23 mmol) se obtuvieron 29 mg de *tsa*-**255a** (39%).

Datos para el diastereoisómero *tas*-**255a**, de configuración (3*R*,6*S*,1'*S*,2'*R*,3'*R*): Aceite incoloro. $R_f = 0,25$ (gel de sílice, AcOEt/hexanos 3:2). *RMN de* ^1H (CDCl_3) δ : 0,69 (d, $J = 6,8$, 3H); 1,07 (d, $J = 6,8$, 3H); 1,34 (d, $J = 5,0$, 3H); 2,31 (dsp, $J = 6,8$ y $3,5$, 1H); 3,29 (da, $J = 6,0$, 1H); 3,65-3,81 (m, 2H); 3,71 (s, 3H); 3,73 (s, 3H); 3,95 (t, $J = 3,5$, 1H); 4,03 (dd, $J = 12,0$ y $1,7$, 1H); 4,11-4,18 (m, 1H); 4,29 (dd, $J = 4,1$ y $4,0$, 1H); 4,71 (c, $J = 5,0$, 1H). *RMN de* ^{13}C (CDCl_3) δ : 16,8 (CH_3); 18,9 (CH_3); 20,8 (CH_3); 33,0 (CH); 50,8 (CH_3); 53,5 (CH_3); 63,6 (CH); 68,4 (CH); 68,7 (CH_2); 69,7 (CH); 77,3 (CH); 98,7 (CH); 116,8 (CH); 156,0 (C); 169,8 (C).

Datos para el diastereoisómero *tsa-255a*, de configuración (3*R*,6*S*,1'*R*,2'*R*,3'*R*): Sólido blanco. *Pf* (°C): 45-49. *Rf* = 0,28 (gel de sílice, AcOEt/hexanos 3:2). $[\alpha]_D^{26} = +11,3$ (*c* = 1,0; CH₂Cl₂). *RMN de ¹H* (CDCl₃) δ : 0,74 (d, *J* = 6,8, 3H); 1,05 (d, *J* = 6,8, 3H); 1,37 (d, *J* = 5,0, 3H); 2,03 (d, *J* = 8,7, 1H); 2,25 (dsp, *J* = 6,8 y 3,7, 1H); 2,81 (d, *J* = 10,5, 1H), 3,72 (s, 3H); 3,74 (s, 3H); 3,81 (da, *J* = 10,2, 1H); 3,89 (dd, *J* = 11,9 y 1,3, 1H); 3,98 (dd, *J* = 8,5 y 1,2, 1H); 4,02 (t, *J* = 3,7, 1H); 4,12 (dd, *J* = 11,9 y 1,09, 1H); 4,17-4,19 (m, 1H); 4,37 (dt, *J* = 8,6 y 1,6, 1H); 4,79 (c, *J* = 5,0, 1H). *RMN de ¹³C* (CDCl₃) δ : 17,4 (CH₃); 19,5 (CH₃); 21,4 (CH₃); 32,6 (CH); 52,9 (CH₃); 53,1 (CH₃); 55,8 (CH); 61,6 (CH); 63,8 (CH); 70,0 (CH); 72,5 (CH₂); 78,0 (CH); 99,9 (CH); 162,4 (C); 166,9 (C). *IR* ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3430; 2945; 2871; 1696; 1234; 1081; 1011. *EM-FAB* (tioglicerol, *m/z*, %): 331 [(M+H⁺), 100]; 141 [52].

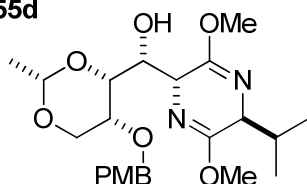


3-[3-*terc*-Butildifenilsililoxi-2,4-etilidéndioxibutil-1-hidroxi]-2,5-dimetoxi-3,6-dihidro-6-isopropilpirazina. Se siguió el método A del procedimiento general 1 (de adición aldólica) a partir del éter de bislactima *S-201* (520 mg; 2,85 mmol) y el aldehído *Sc-243b* (730 mg; 1,9 mmol), utilizando como aditivo SnCl₂ (691 mg; 3,65 mmol). Tras la purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice, usando como eluyente un gradiente de AcOEt/hexanos de 1:19 al 1:1, se obtuvieron 982 mg de una mezcla de *tas-255b*/*tsa-255b* (91%) en una relación 4:96. La separación de los aductos se consiguió mediante cromatografía sobre gel de sílice utilizando un gradiente de AcOEt/hexanos de 1:19 al 1:4.

Datos para el diastereoisómero *tas-255b*, de configuración (3*R*,6*S*,1'*S*,2'*R*,3'*R*): Aceite incoloro. *Rf* = 0,27 (gel de sílice, AcOEt/hexanos 1:4). *RMN de ¹H* (CDCl₃) δ : 0,68 (d, *J* = 6,8, 3H); 1,07 (d, *J* = 6,8, 3H); 1,11 (s, 9H); 1,42 (d, *J* = 5,0, 3H); 2,92 (dsp, *J* = 6,8 y 3,5, 1H); 2,38 (sa, 1H); 3,46 (dd, *J* = 12,8 y 1,7, 1H); 3,63 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,74-3,78 (m, 1H); 3,85-3,87 (m, 1H); 4,00 (t, *J* = 3,5, 1H); 4,08-4,10 (m, 1H); 4,35-4,42 (m, 1H); 4,76 (c, *J* = 5,0, 1H); 7,32-7,47 (m, 6H); 7,70-7,86 (m, 4H). *RMN de ¹³C* (CDCl₃) δ : 16,5 (CH₃); 19,2 (C); 19,5 (CH₃); 21,1 (CH₃); 26,9 (CH₃); 30,9 (CH); 52,3 (CH₃); 52,6 (CH₃); 56,4 (CH); 60,5 (CH); 65,7(CH); 70,5 (CH₂); 74,4 (CH); 80,1 (CH); 98,9 (CH); 127,4 (CH); 127,7

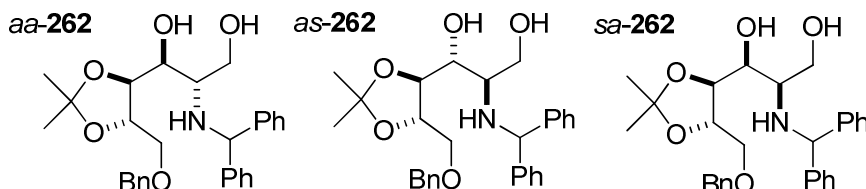
(CH); 129,6 (CH); 129,8 (CH); 133,3 (CH); 134,0 (CH); 135,9 (CH); 136,1 (CH); 160,9 (C); 165,2 (C).

Datos para el diastereoisómero *tsa-255b*, de configuración (3*R*,6*S*,1'*R*,2'*R*,3'*R*): Sólido blanco. *Pf* (°C): 54-57. *Rf* = 0,30 (gel de sílice, AcOEt/hexanos 1:4). $[\alpha]_D^{24} = -75,5$ (c = 1,0; CH₂Cl₂). *RMN de* ¹H (CDCl₃) δ: 0,76 (d, *J* = 6,8, 3H); 1,05 (d, *J* = 6,8, 3H); 1,12 (s, 9H); 1,42 (d, *J* = 5,0, 3H); 2,22 (dsp, *J* = 6,8 y 3,7, 1H); 3,54 (d, *J* = 11,5, 1H); 3,68 (s, 3H); 3,77 (s, 3H); 3,81-3,87 (m, 3H); 4,01 (t, *J* = 3,7, 1H); 4,31 (dd, *J* = 3,7 y 1,5, 1H); 4,60 (ta, *J* = 9,5, 1H); 4,75 (c, *J* = 5,0, 1H); 7,33-7,44 (m, 6H); 7,75-7,78 (m, 2H); 7,85-7,78 (m, 2H). *RMN de* ¹³C (CDCl₃) δ: 16,7 (CH₃); 18,6 (CH₃); 19,2 (C); 20,8 (CH₃); 26,4 (CH₃); 31,9 (CH); 52,0 (CH₃); 52,2 (CH₃); 54,5 (CH); 60,9 (CH); 64,3 (CH); 68,2 (CH); 70,7 (CH₂); 77,2 (CH); 98,3 (CH); 127,0 (CH); 127,2 (CH); 129,1 (CH); 129,3 (CH); 133,1 (CH); 133,9 (CH); 135,5 (CH); 135,6 (CH); 162,2 (C), 165,9 (C). *IR* (*v*_{máx}/cm⁻¹): 2964, 2944; 1692; 1269; 1246; 1104. *EM-FAB* (tioglicerol, *m/z*, %): 569 [(M+H⁺), 100]; 141 [75].

tsa-255d

(3*R*,6*S*,1'*R*,2'*R*,3'*R*)-3-[2,4-Etilidéndioxibutil-1-hidroxi-3-*p*-metoxibenciloxi]-2,5-dimetoxi-3,6-dihidro-6-isopropilpirazina (*tsa-255d*). Se siguió el método A del procedimiento general 1 (de adición aldólica) a partir del éter de bislactima **S-201** (1,92 g; 10,43 mmol) y el aldehído **Sc-243d** (1,85 g; 6,95 mmol), utilizando como aditivo SnCl₂ (2,59 g; 13,41 mmol). Tras la purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice, usando como eluyente un gradiente de AcOEt/hexanos de 2:3 a 3:2, se obtuvieron 2,53 g de *tsa-255d* (81%) como un aceite incoloro. *Rf* = 0,5 (gel de sílice, AcOEt/hexanos 1:1). $[\alpha]_D^{23} = -29,9$ (c = 1,25; CH₂Cl₂). *RMN de* ¹H (CDCl₃) δ: 0,73 (d, *J* = 6,8, 3H); 1,03 (d, *J* = 6,8, 3H); 1,35-1,39 (m, 1H); 1,39 (d, *J* = 5,2, 3H); 2,22 (dsp, *J* = 6,8 y 3,8, 1H); 3,45 (sa, 1H); 3,68 (s, 3H); 3,68-3,80 (m, 1H); 3,74 (s, 3H); 3,79 (s, 3H); 3,91-4,01 (m, 2H); 4,17-4,24 (m, 2H); 4,44 (dt, *J* = 9,2 y 1,5, 1H); 4,54/4,75 (sistema AB, *J* = 12,1, 2H); 4,75-4,80 (m, 1H); 6,84-6,88 (m, 2H); 7,31-7,35 (m, 2H). *RMN de* ¹³C (CDCl₃) δ: 17,4 (CH₃); 19,4 (CH₃); 21,3 (CH₃); 32,5 (CH); 52,7 (CH₃); 53,0 (CH₃); 55,4 (CH); 55,6 (CH₃); 61,5 (CH); 68,6 (CH); 68,7 (CH₂); 69,1 (CH); 71,4

(CH₂); 77,6 (CH); 99,5 (CH₃); 114,2 (CH); 130,1 (CH); 130,7 (C); 159,7 (C); 162,8 (C); 166,6 (C). *IR* ($\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 2944; 1694; 1235; 1087; 1010. *EM-FAB* (tioglicerol, *m/z*, %): 451[(M+H⁺), 50]; 121 [100].



6-Benciloxi-2-(difenilmetil)amino-4,5-isopropilidéndioxi-hexano-1,3-diol

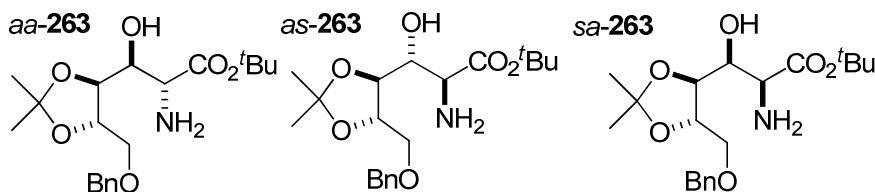
(262). Sobre una disolución del crudo de la reacción aldólica de **227** y *Rt-217c* en THF seco (10 mL) a 0 °C se añade LiAlH₄ 1M en THF (1,5 mL; 1,5 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 4 h. A continuación, se adiciona éter saturado de agua (5 mL) y agua hasta la aparición de un precipitado. El precipitado se filtra, se lava con THF y THF/MeOH 1:1 y se descarta. El filtrado se concentra y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando como eluyente un gradiente de AcOEt/hexanos desde 1:4 hasta 1:1. Las reducciones de los crudos obtenidos en diversas adiciones aldólicas dieron lugar a mezclas de los aminoalcoholes *sa-262/aa-262/as-262* con selectividades comprendidas entre 30:46:24 y 77:11:12 y rendimientos comprendidos entre el 51% y el 83%, tal y como se describe en las tablas 4.7 y 4.8 (véase la discusión de los resultados, en las páginas 147 y 156). La separación de los tres aminoalcoholes se consiguió mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando como eluyente un gradiente de AcOEt/hexanos de 1:4 a 1:1.

Datos para el diastereoisómero *aa-262*, de configuración (2*S*,3*S*,4*S*,5*S*): Aceite incoloro. *R_f* = 0,46 (gel de sílice, AcOEt/hexanos 2:3). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +2,1$ (*c* = 0,9; CH₂Cl₂). *RMN de ¹H* (CDCl₃) δ : 1,31 (s, 3H); 1,35 (s, 3H); 2,85 (m, 1H); 3,60-3,62 (m, 1H); 3,62-3,77 (m, 5H); 4,05-4,13 (m, 1H); 4,57/4,63 (sistema AB, *J* = 12,0, 2H); 5,02 (s, 1H); 7,19-7,70 (m, 15H). *RMN de ¹³C* (CDCl₃) δ : 26,7 (CH₃); 26,8 (CH₃); 57,0 (CH); 60,0 (CH₂); 64,0 (CH); 70,6 (CH₂); 73,7 (CH₂); 73,8 (CH); 78,4 (CH); 80,1 (CH); 109,6 (C); 127,2 (CH); 127,2 (CH); 127,3 (CH); 127,4 (CH); 127,5 (CH); 127,8 (CH); 127,9 (CH); 128,5 (CH); 128,5 (CH); 128,5 (CH); 137,3 (C); 143,4 (C); 143,8 (C). *IR* ($\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3418; 2931; 1452; 1084; 1044. *EM-FAB* (tioglicerol, *m/z*, %): 478 [(M+H⁺), 30]; 167 [100].

Datos para el diastereoisómero *as-262*, de configuración (2*R*,3*R*,4*S*,5*S*): Aceite incoloro. *R_f* = 0,28 (gel de sílice, CH₂Cl₂/AcOEt 2:1). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -1,5$ (*c* = 1,2;

CH₂Cl₂). *RMN de ¹H* (CDCl₃) δ: 1,42 (s, 3H); 1,43 (s, 3H); 2,73 (m, 1H); 3,49 (t, *J* = 5,3, 1H); 3,55 (dd, *J* = 10,3 y 4,7, 1H); 3,60-3,68 (m, 4H); 4,05 (dd, *J* = 2,0 y 8,1, 1H); 4,16-4,27 (m, 1H); 4,57 (s, 2H); 4,99 (s, 1H); 7,27-7,37 (m, 15H). *RMN de ¹³C* (CDCl₃) δ: 26,9 (CH₃); 27,2 (CH₃); 58,4 (CH); 60,6 (CH₂); 64,3 (CH); 69,9 (CH); 70,1 (CH₂); 73,5 (CH₂); 76,4 (CH); 78,1 (CH); 110,0 (C); 127,1 (CH); 127,2 (CH); 127,4 (CH); 127,6 (CH); 127,7 (CH); 128,4 (CH); 128,5 (CH); 128,5 (CH); 137,8 (C); 143,4 (C); 144,0 (C). *IR* (*v*_{máx}/cm⁻¹): 3424; 2933; 1435; 1055. *EM-FAB* (tioglicerol, *m/z*, %): 478 [(M+H⁺), 30]; 167 [100].

Datos para el diastereoisómero *sa-262*, de configuración (2*R*,3*S*,4*S*,5*S*): Aceite incoloro. *R_f* = 0,40 (gel de sílice, AcOEt/hexanos 1:2). [α]_D²⁵ = +2,0 (*c* = 0,6; CH₂Cl₂). *RMN de ¹H* (CDCl₃) δ: 1,35 (s, 3H); 1,43 (s, 3H); 2,81 (m, 1H); 3,60-3,74 (m, 5H); 3,80 (dd, *J* = 11,4 y 4,5, 1H); 3,94 (t, *J* = 8,3, 1H); 4,03-4,09 (m, 1H); 4,56/4,61 (sistema AB, *J* = 12,0, 2H); 5,06 (s, 1H); 7,17-7,45 (m, 15H). *RMN de ¹³C* (CDCl₃) δ: 26,8 (CH₃); 26,9 (CH₃); 56,6 (CH); 62,5 (CH₂); 64,2 (CH); 70,5 (CH₂); 73,7 (CH₂); 75,2 (CH); 79,1 (CH); 79,3 (CH); 109,2 (C); 127,1 (CH); 127,1 (CH); 127,4 (CH); 127,5 (CH); 127,9 (CH); 128,0 (CH); 128,4 (CH); 128,5 (CH); 128,5 (CH); 137,1 (C); 143,2 (C); 144,5 (C). *IR* (*v*_{máx}/cm⁻¹): 3418; 2926; 1453; 1073. *EM-FAB* (tioglicerol, *m/z*, %): 478 [(M+H⁺), 25]; 167 [100].

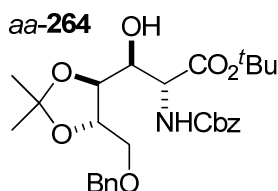


2-Amino-6-benciloxi-3-hidroxi-4,5-isopropilidéndioxihexanoato de *terc*-butilo (263). El crudo de la reacción de adición de *Rt-217c* (2,7 g; 10,7 mmol) sobre **227** (3,25 g; 11,0 mmol) con catálisis por **229c** (702 mg; 1,07 mmol) en CH₂Cl₂ a 0 °C se disuelve en MeOH (350 mL) a 0 °C, se añade HCl 0,25 M (56 mL; 13,9 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 2 h. A continuación, se concentra el MeOH, se adiciona agua y se basifica con NaHCO₃ y NH₃ hasta pH = 9. La fase acuosa se extrae con CH₂Cl₂ (3 x 120 mL), se seca la fase orgánica (MgSO₄) y se concentra a sequedad. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando como eluyente un gradiente de AcOEt/hexanos 1:4 a MeOH/AcOEt 1:19. Se obtuvieron 3,5 g (60%) de una mezcla *sa-263/aa-263/as-263* en relación 30:46:24. La separación de los tres aminoésteres se consiguió mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando como eluyente un gradiente de AcOEt/hexanos de 2:3 a MeOH/AcOEt 1:19.

Datos para el aminoéster *aa-263*, de configuración (2*R*,3*S*,4*S*,5*S*): Sólido blanco. *Pf* (°C): 78-79. *Rf* = 0,28 (gel de sílice, AcOEt puro). $[\alpha]_D^{30} = -6,7$ (*c* = 1,0; CH₂Cl₂). *RMN de ¹H* (CDCl₃) δ : 1,38 (s, 6H); 1,47 (s, 9H); 3,58 (d, *J* = 3,0, 1H); 3,63 (dd, *J* = 9,7 y 5,1, 1H); 3,70 (dd, *J* = 9,7 y 5,1, 1H); 3,83-3,90 (m, 2H); 4,10-4,17 (m, 1H); 4,59/4,63 (sistema AB, *J* = 12,6, 2H); 7,29-7,36 (m, 5H). *RMN de ¹³C* (CDCl₃) δ : 26,8 (CH₃); 28,1 (CH₃); 57,4 (CH); 70,8 (CH₂); 73,7 (CH₂); 74,4 (CH); 77,8 (CH); 79,5 (CH); 81,6 (C); 109,4 (C); 127,7 (CH); 127,8 (CH); 128,4 (CH); 137,5 (C); 172,2 (C). *IR* ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3387; 2984; 1715; 1368. *EM-FAB* (tioglicerol, *m/z*, %): 382 [(M+H⁺), 100]; 326 [97].

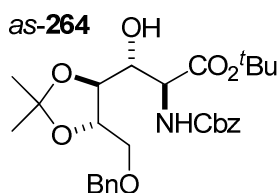
Datos para el aminoéster *as-263*, de configuración (2*S*,3*R*,4*S*,5*S*): Sólido blanco. *Pf* (°C): 65-67. *Rf* = 0,36 (gel de sílice, AcOEt puro). $[\alpha]_D^{23} = -16,0$ (*c* = 0,5; CH₂Cl₂). *RMN de ¹H* (CDCl₃) δ : 1,42 (s, 3H); 1,44 (s, 3H); 1,46 (s, 9H); 3,54 (d, *J* = 3,3, 1H); 3,63 (dd, *J* = 10,3 y 4,7, 1H); 3,68 (dd, *J* = 10,3 y 5,1, 1H); 3,84 (t, *J* = 3,3, 1H); 3,99 (dd, *J* = 8,1 y 2,7, 1H); 4,30 (td, *J* = 8,2 y 4,9, 1H); 4,58/4,62 (sistema AB, *J* = 12,3, 2H); 7,28-7,37 (m, 5H). *RMN de ¹³C* (CDCl₃) δ : 26,8 (CH₃); 27,2 (CH₃); 28,0 (CH₃); 57,2 (CH); 70,2 (CH); 70,3 (CH₂); 73,6 (CH₂); 76,2 (CH); 80,0 (CH); 81,9 (C); 109,6 (C); 127,6 (CH); 127,7 (CH); 128,4 (CH); 138,0 (C); 172,2 (C). *IR* ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3366; 2981; 2362; 1732; 1369. *EM-FAB* (tioglicerol, *m/z*, %): 382 [(M+H⁺), 36]; 326 [100].

Datos para el aminoéster *sa-263*, de configuración (2*S*, 3*S*,4*S*,5*S*): Sólido blanco. *Pf* (°C): 55. *Rf* = 0,50 (gel de sílice, AcOEt puro). $[\alpha]_D^{25} = +7,3$ (*c* = 1,0; CH₂Cl₂). *RMN de ¹H* (CDCl₃) δ : 1,40 (s, 6H); 1,48 (s, 9H); 3,60-3,70 (m, 3H); 3,78 (dd, *J* = 8,7 y 7,2, 1H); 3,90 (dd, *J* = 8,4 y 1,8, 1H); 4,19 (td, *J* = 6,9 y 5,4, 1H); 4,57 (d, *J* = 12,0, 1H); 4,62 (d, *J* = 12,0, 1H); 7,27-7,34 (m, 5H). *RMN de ¹³C* (CDCl₃) δ : 27,0 (CH₃); 27,1 (CH₃); 28,0 (CH₃); 55,4 (CH); 70,9 (CH₂); 73,5 (CH); 73,6 (CH₂); 78,5 (CH); 79,2 (CH); 81,7 (C); 109,5 (C); 127,8 (CH); 127,9 (CH); 128,5 (CH); 137,5 (C); 173,1 (C). *IR* ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3367; 2984; 1736; 1368. *EM-FAB* (tioglicerol, *m/z*, %): 382 [(M+H⁺), 100]; 326 [97].



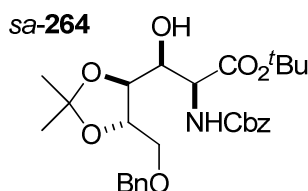
(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-6-Benciloxi-2-benciloxycarbonilamino-3-hidroxi-4,5-isopropilidéndioxihexanoato de *terc*-butilo (*aa-264*). Se siguió el procedimiento general 5 (de protección del grupo amino) a partir del aminoéster *aa-263* (1,0 g;

2,64 mmol), Na₂CO₃ (280 mg; 2,64 mmol), NaHCO₃ (222 mg; 2,64 mmol) y cloroformiato de bencilo (450 μL; 3,17 mmol). Tras la purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice, utilizando como eluyente un gradiente de AcOEt/hexanos de 1:9 a AcOEt puro, se obtuvieron 1,35 g de *aa*-**264** (99%) como un aceite amarillo. *R_f* = 0,44 (gel de sílice, AcOEt/hexanos 2:3). $[\alpha]_D^{20} = -13,1$ (c = 0,8; CH₂Cl₂). *RMN de ¹H* (CDCl₃) δ: 1,37 (s, 6H); 1,48 (s, 9H); 3,58-3,72 (m, 2H); 3,83 (t, *J* = 8,1, 1H); 4,01-4,14 (m, 3H); 4,54-4,58 (m, 1H); 4,59 (s, 2H); 5,13 (s, 2H); 5,80 (d, *J* = 6,7, 1H); 7,29-7,37 (m, 10H). *RMN de ¹³C* (CDCl₃) δ: 26,8 (CH₃); 28,0 (CH₃); 58,1 (CH); 67,2 (CH₂); 70,7 (CH₂); 73,7 (CH₂); 74,9 (CH); 78,0 (CH); 79,5 (CH); 82,7 (C); 109,5 (C); 127,8 (CH); 127,9 (CH); 128,1 (CH); 128,2 (CH); 128,5 (CH); 128,5 (CH); 136,1 (C); 137,3 (C); 157,1 (C); 168,0 (C). *IR* (*v*_{máx}/cm⁻¹): 3413; 2983; 1724; 1369; 1252. *EM-FAB* (tioglicerol, *m/z*, %): 516 [(M+H⁺), 23]; 460 [100]; 416 [62]; 181 [71].



(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-6-Benciloxi-2-benciloxycarbonilamino-3-hidroxi-4,5-

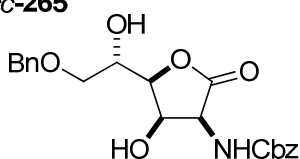
isopropilidéndioxihexanoato de *terc*-butilo (*as*-264**).** Se siguió el procedimiento general 5 (de protección del grupo amino) a partir del aminoéster *as*-**263** (129 mg; 0,34 mmol), Na₂CO₃ (36 mg; 0,34 mmol), NaHCO₃ (29 mg; 0,34 mmol) y cloroformiato de bencilo (58 μL; 0,41 mmol). Tras la purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice, utilizando como eluyente un gradiente de AcOEt/hexanos de 1:9 a AcOEt puro, se obtuvieron 152 mg de *as*-**264** (87%) como un aceite incoloro. *R_f* = 0,26 (gel de sílice, AcOEt/hexanos 1:4). $[\alpha]_D^{23} = -12,6$ (c = 0,5; CH₂Cl₂). *RMN de ¹H* (CDCl₃) δ: 1,37 (s, 3H); 1,42 (s, 3H); 1,47 (s, 9H); 2,86 (d, *J* = 7,6, 1H); 3,51-3,68 (m, 2H); 3,93-4,07 (m, 2H); 4,16 (td, *J* = 7,8 y 5,1, 1H); 4,39 (dd, *J* = 8,42 y 3,0, 1H); 4,59 (s, 2H); 5,10 (s, 2H); 5,54 (d, *J* = 8,4, 1H); 7,29-7,36 (m, 10H). *RMN de ¹³C* (CDCl₃) δ: 27,0 (CH₃); 27,1 (CH₃); 27,9 (CH₃); 57,1 (CH); 67,0 (CH₂); 70,2 (CH₂); 70,8 (CH); 73,5 (CH₂); 76,6 (CH); 78,2 (CH); 82,8 (C); 110,0 (C); 127,6 (CH); 127,6 (CH); 128,0 (CH); 128,1 (CH); 128,4 (CH); 128,4 (CH); 136,3 (C); 137,8 (C); 156,1 (C); 169,1 (C). *IR* (*v*_{máx}/cm⁻¹): 3031; 1720; 1216; 1153. *EM-FAB* (tioglicerol, *m/z*, %): 516 [(M+H⁺), 27]; 460 [100]; 416 [97].



(2S,3S,4S,5S)-6-Benciloxi-2-benciloxicarbonilamino-3-hidroxi-4,5-

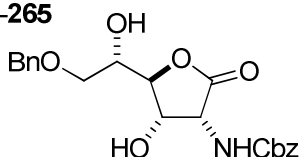
isopropilidéndioxihexanoato de *terc*-butilo (sa-264). Se siguió el procedimiento general 5 (de protección de grupo amino) a partir del aminoéster sa-263 (100 mg; 0,26 mmol), Na₂CO₃ (28 mg; 0,26 mmol), NaHCO₃ (22 mg; 0,26 mmol) y cloroformiato de bencilo (45 µL; 0,31 mmol). Tras la purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice, utilizando como eluyente un gradiente de AcOEt/hexanos de 1:9 a AcOEt puro, se obtuvieron 118 mg de sa-264 (88%) como un aceite incoloro. $R_f = 0,44$ (gel de sílice, AcOEt/hexanos 1:1). $[\alpha]_D^{24} = +2,7$ (c = 0,5; CH₂Cl₂). *RMN de ¹H* (CDCl₃) δ : 1,35 (s, 3H); 1,40 (s, 3H); 1,49 (s, 9H); 3,46 (t, $J = 8,5$, 1H); 3,68 (t, $J = 8,1$, 1H); 3,76 (dd, $J = 9,0$ y 4,5, 1H); 3,83 (sa, 1H); 4,02-4,07 (m, 2H); 4,52-4,55 (m, 1H); 4,53/4,62 (sistema AB, $J = 12,0$, 2H); 5,14/5,19 (sistema AB, $J = 12,5$, 2H); 5,50 (d, $J = 9,4$, 1H); 7,28-7,38 (m, 10H). *RMN de ¹³C* (CDCl₃) δ : 26,7 (CH₃); 28,0 (CH₃); 56,2 (CH); 66,9 (CH₂); 70,2 (CH₂); 73,1 (CH); 73,9 (CH₂); 78,3 (CH); 79,5 (CH); 82,2 (C); 109,6 (C); 127,6 (CH); 128,1 (CH); 128,2 (CH); 128,4 (CH); 128,6 (CH); 136,5 (C); 136,6 (C); 156,6 (C); 170,2 (C). *IR* ($\nu_{m\acute{a}x}/cm^{-1}$): 3031; 1724; 1152; 1048. *EM-FAB* (tioglicerol, m/z , %): 516 [(M+H⁺), 15]; 460 [85]; 416 [100]; 181 [95].

cc-265

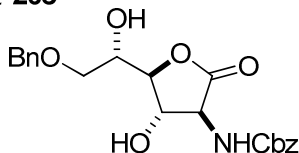


(3S,4R,5S,1'S)-5-(2'-Benciloxi-1'-hidroxietil)-3-[N-(benciloxicarbonil)amino]-4-hidroxitetrahidrofuran-2-ona (cc-265). Una disolución del carbamato as-264 (141 mg; 0,27 mmol) en THF:H₂O 1:1 (7 mL) se trata con TFA (3,6 mL) a 0 °C y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 48 h. A continuación, se evapora el disolvente a presión reducida y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna de fase inversa (RP-18) utilizando como eluyente una mezcla MeOH/H₂O 2:1. Se obtuvieron 104 mg de cc-265 (96%) como un sólido blanco. P_f (°C): 125-126. $R_f = 0,53$ (gel de sílice, AcOEt puro). $[\alpha]_D^{23} = -10,9$ (c =

0,5; CH₂Cl₂). *RMN de ¹H* ((CD₃)₂CO) δ: 3,54-3,64 (m, 2H); 4,36 (t, *J* = 6,9, 1H); 4,58 (s, 2H); 4,60-4,68 (m, 2H); 4,78-4,84 (m, 1H); 5,09 (s, 2H); 7,25-7,38 (m, 10H). *RMN de ¹³C* ((CD₃)₂CO) δ: 57,8 (CH); 66,9 (CH₂); 67,6 (CH); 71,6 (CH₂); 71,8 (CH); 73,6 (CH₂); 78,7 (CH); 128,3 (CH); 128,4 (CH); 128,7 (CH); 128,8 (CH); 129,1 (CH); 129,3 (CH); 137,9 (C); 139,5 (C); 157,1 (C); 173,4 (C). *IR* (*v*_{máx}/cm⁻¹): 3031; 2981; 1720; 1585; 1152. *EM-FAB* (tioglicerol, *m/z*, %): 402 [(M+H⁺), 100]; 358 [(M-CO₂)H⁺, 67].

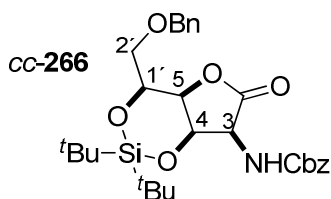
ct-265

(3R,4S,5S,1'S)-5-(2'-Benciloxi-1'-hidroxietil)-3-[N-(benciloxicarbonil)amino]-4-hidroxitetrahidrofuran-2-ona (ct-265). Una disolución del carbamato *aa-264* (356 mg; 0,69 mmol) en THF:H₂O 1:1 (18 mL) se trata con TFA (9 mL) a 0 °C y la mezcla resultante se agita durante 21 h a temperatura ambiente. A continuación, se evapora el disolvente a presión reducida y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna de fase inversa utilizando como eluyente una mezcla MeOH/H₂O 2:1. Se obtuvieron 252 mg de *ct-265* (91%) como un sólido blanco. *Pf* (°C): 123-124. *Rf* = 0,35 (gel de sílice, AcOEt/hexanos 3:2). [α]_D²³ = +14,0 (c = 1,5; MeOH). *RMN de ¹H* (CD₃OD) δ: 3,48-3,59 (m, 2H, H-2'); 4,00 (dt, *J* = 6,8 y 1,5, 1H, H-1'); 4,40 (d, *J* = 5,8, 1H, H-4); 4,52 (d, *J* = 1,5, 1H, H-5); 4,56 (s, 2H, CH₂Ph); 4,95 (d, *J* = 5,8, 1H, H-3); 5,13 (s, 2H, CH₂Ph); 7,24-7,39 (m, 10H). *RMN de ¹³C* (CD₃OD) δ: 55,4 (CH, C3); 68,1 (CH₂); 70,7 (CH, C1'); 71,2 (CH, C4); 71,5 (CH₂, C2'); 74,4 (CH₂); 87,7 (CH, C5); 128,8 (CH); 128,9 (CH); 129,0 (CH); 129,1 (CH); 129,4 (CH); 129,5 (CH); 138,0 (C); 139,5 (C); 158,9 (C); 177,1 (C). *IR* (*v*_{máx}/cm⁻¹): 3360; 1714; 1537; 1066. *EM-FAB* (tioglicerol, *m/z*, %): 402 [(M+H⁺), 18]; 358 [37]; 322 [100].

tt-265

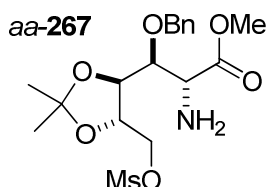
(3S,4S,5S,1'S)-5-(2'-Benciloxi-1'-hidroxietil)-3-[N-(benciloxicarbonil)amino]-4-hidroxitetrahidrofuran-2-ona (tt-265). Una disolución del carbamato *sa-264* (104 mg; 0,20 mmol) en THF:H₂O 1:1 (5 mL) se trata con TFA (2,6 mL) a 0 °C y

la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 24 h. A continuación, se evapora el disolvente a presión reducida y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna de fase inversa (RP-18) utilizando como eluyente un gradiente de MeOH/H₂O de 1:1 a MeOH puro. Se obtuvieron 60 mg de *tt*-**265** (75%) como un aceite incoloro. $R_f = 0,21$ (gel de sílice, AcOEt/hexanos 1:1). $[\alpha]_D^{23} = +28,8$ ($c = 1,0$; CH₂Cl₂). *RMN de ¹H* (CD₃OD) δ : 3,51-3,68 (m, 2H); 3,99 (dt, $J = 6,4$ y $2,6$, 1H); 4,29 (dd, $J = 7,9$ y $2,7$, 1H); 4,43 (d, $J = 9,3$, 1H); 4,49-4,55 (m, 1H); 4,60 (s, 2H); 5,15 (s, 2H); 7,27-7,41 (m, 10H). *RMN de ¹³C* (CD₃OD) δ : 59,9 (CH); 67,9 (CH₂); 68,9 (CH); 71,8 (CH₂); 72,2 (CH); 74,4 (CH₂); 82,9 (CH); 128,7 (CH); 128,9 (CH); 129,0 (CH); 129,1 (CH); 129,4 (CH); 129,5 (CH); 138,0 (C); 139,5 (C); 158,6 (C); 174,1 (C). *IR* ($\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3365; 1777; 1668; 1099; 1036. *EM-FAB* (tioglicerol, m/z , %): 402 [(M+H⁺), 100]; 429 [95]; 358 [(M-CO₂)H⁺, 33].



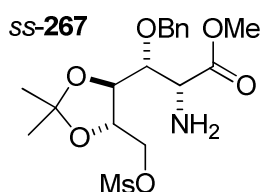
Compuesto bicíclico *cc*-266. Sobre una disolución de *cc*-**265** (101 mg; 0,25 mmol) en CH₂Cl₂ (3 mL) y DMF (0,6 mL) a 0 °C, se añade 2,6-lutidina (85 μ L; 0,72 mmol) y ^tBu₂Si(OTf)₂ (0,13 mL; 0,4 mmol). Tras 30 min a 0 °C se permite que la mezcla alcance temperatura ambiente. A continuación, se añade H₂O (2 mL) y se extrae la fase acuosa con AcOEt (3 x 5 mL). La fase orgánica se lava con H₂O (10 mL) y una disolución saturada de NaCl (10 mL) y se seca (MgSO₄). El disolvente se evapora a vacío y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando como eluyente un gradiente de AcOEt/hexanos de 1:8 a 3:2. Se obtuvieron 77 mg de *cc*-**266** (57%) como un aceite incoloro. $R_f = 0,43$ (gel de sílice, AcOEt/hexanos 1:1). $[\alpha]_D^{23} = +15,5$ ($c = 1,5$; CH₂Cl₂). *RMN de ¹H* (CDCl₃) δ : 0,96 (s, 9H); 1,05 (s, 9H); 3,72 (d, $J = 6,7$, 2H, CH₂); 4,08 (d, $J = 6,3$, 1H, H-3); 4,50 (td, $J = 6,6$ y $1,2$, 1H, H-1'); 4,57/4,63 (sistema AB, $J = 11,8$, 2H, CH₂Ph); 4,74 (d, $J = 3,0$, 1H, H-4); 4,81 (sa, 1H, H-5); 5,10/5,15 (sistema AB, $J = 12,0$, 2H, CH₂Ph); 5,25 (sa, 1H, NH); 7,29-7,36 (m, 10H). *RMN de ¹³C* (CDCl₃) δ : 20,3 (C); 22,8 (C); 26,8 (CH₃); 27,5 (CH₃); 61,2 (CH, C3); 67,8 (CH₂); 70,4 (CH, C1'); 71,0 (CH₂, C2'); 73,7 (CH₂); 76,3 (CH, C4); 78,7 (CH, C5); 127,8 (CH); 127,9 (CH); 128,4 (CH); 128,5 (CH); 128,5

(CH); 128,7 (CH); 135,5 (C); 138,0 (C); 155,7 (C); 173,8 (C). *IR* ($\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 1787; 1713; 1140. *EM-FAB* (tioglicerol, m/z , %): 542 [(M+H⁺), 38]; 181 [100].



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

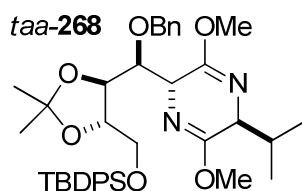
metanosulfoniloxihexanoato de metilo (aa-267). Se siguió el procedimiento general 8 (de hidrólisis) a partir de *taa-270* (303 mg; 0,59 mmol). La reacción se completó en 8 h. Tras la purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice, usando como eluyente un gradiente de AcOEt/hexanos de 4:1 a AcOEt puro, se obtuvieron 173 mg de *aa-267* (70%) como un aceite incoloro. *R_f* = 0,30 (gel de sílice, AcOEt/hexanos 4:1). $[\alpha]_{\text{D}}^{26} = -21,6$ ($c = 1,0$; CHCl₃). *RMN de ¹H* (CDCl₃) δ 1,31 (s, 3H); 1,38 (s, 3H); 1,72 (sa, 2H); 2,99 (s, 3H); 3,72 (s, 3H); 3,93-3,96 (m, 2H); 4,01-4,06 (m, 1H); 4,10-4,14 (m, 1H); 4,21 (dd, $J = 11,0$ y 6,2, 1H); 4,50 (dd, $J = 11,0$ y 2,1, 1H); 4,57/4,71 (sistema AB, $J = 11,3$, 2H); 7,29-7,41 (m, 5H). *RMN de ¹³C* (CDCl₃) δ 26,6 (CH₃); 26,8 (CH₃); 37,5 (CH₃); 52,0 (CH₃); 54,4 (CH); 70,2 (CH₂); 72,5 (CH₂); 74,1 (CH), 78,0 (CH); 81,6 (CH); 110,4 (C); 128,2 (CH); 128,3 (CH); 128,6 (CH); 136,9 (C); 172,6 (C). *IR* ($\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3394; 2987; 1741; 1355; 1174. *EM-FAB* (tioglicerol, m/z , %): 418 [(M+H⁺), 100]. *Análisis elemental* C₁₈H₂₇NO₈S; calc: C 51,79; H 6,52; N 3,36; S 7,68. Enc: C 51,90; H 6,30; N 3,61; S 7,44.



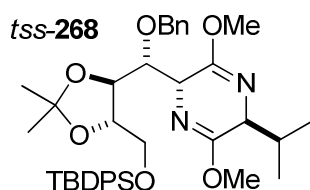
(2R,3R,4S,5S)-2-Amino-3-benciloxi-4,5-isopropiléndioxi-6-

metanosulfoniloxihexanoato de metilo (ss-267). Se siguió el procedimiento general 8 (de hidrólisis) a partir de *tss-270* (336 mg; 0,65 mmol). La reacción se completó en 20 h. Tras la purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice, usando como eluyente un gradiente de AcOEt/hexanos de 4:1 a AcOEt puro, se obtuvieron 219 mg de *ss-267* (80%) como un sólido blanco. *P_f* (°C): 89-90. *R_f* = 0,51 (gel de sílice, AcOEt/hexanos 4:1). $[\alpha]_{\text{D}}^{26} = -2,4$ ($c = 1,1$; CH₂Cl₂). *RMN de*

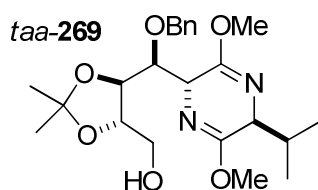
1H ($CDCl_3$) δ : 1,45 (s, 3H); 1,47 (s, 3H); 1,65 (s, 2H); 3,06 (s, 3H); 3,52 (d, $J = 2,0$, 1H); 3,64 (s, 3H); 4,07 (dd, $J = 6,5$ y $2,1$, 1H); 4,18-4,27 (m, 2H); 4,38-4,44 (m, 1H); 4,58/4,75 (sistema AB, $J = 11,6$, 2H); 4,69 (dd, $J = 11,6$ y $2,1$, 1H); 7,27-7,38 (m, 5H). RMN de ^{13}C ($CDCl_3$) δ : 26,9 (CH₃); 27,0 (CH₃); 37,7 (CH₃); 52,2 (CH₃); 55,4 (CH); 70,0 (CH₂); 73,7 (CH₂); 75,8 (CH); 78,3 (CH); 79,2 (CH); 110,2 (C); 127,9 (CH); 128,1 (CH); 128,3 (CH); 137,7 (C); 174,6 (C). IR (ν_{max}/cm^{-1}): 3379; 2994; 1736; 1355; 1171. $EM-FAB$ (tioglicerol, m/z , %): 418 [(M+H⁺), 100]. $Análisis elemental$ C₁₈H₂₇NO₈S; calc: C 51,79; H 6,52; N 3,36; S 7,68. Enc: C 52,08; H 6,80; N 3,25; S 7,93.



(3*R*,6*S*,1'*S*,2'*S*,3'*S*)-3-[1-Benciloxi-4-*terc*-butildifenilsililoxi-2,3-isopropilidéndioxibutil]-2,5-dimetoxi-3,6-dihidro-6-isopropilpirazina (*taa-268*). Se siguió el procedimiento general 6 (de bencilación) a partir del aducto *taa-253b* (823 mg; 1,41 mmol), NaH al 60% (79 mg; 1,97 mmol), Bu₄NI (181 mg; 0,49 mmol) y BnBr (0,24 mL; 1,97 mmol). La reacción se completó en 12 h. Tras la purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice, utilizando como eluyente una mezcla de AcOEt/hexanos 1:10, se obtuvieron 751 mg de *taa-268* (79%) como un aceite incoloro. $R_f = 0,29$ (gel de sílice, AcOEt/hexanos 1:9). $[\alpha]_D^{23} = -31,1$ ($c = 2,2$; CH₂Cl₂). RMN de 1H ($CDCl_3$) δ : 0,72 (d, $J = 6,8$, 3H); 1,06 (s, 9H); 1,09 (d, $J = 6,8$, 3H); 1,39 (s, 3H); 1,43 (s, 3H); 2,31 (dsp, $J = 6,8$ y $3,2$, 1H); 3,67-3,72 (m, 1H); 3,71 (s, 3H); 3,72 (s, 3H); 3,87 (dd, $J = 11,4$ y $2,4$, 1H); 3,91-3,99 (m, 3H); 4,44 (dd, $J = 9,2$ y $7,0$, 1H); 4,50 (dd, $J = 3,9$ y $1,8$, 1H); 4,50/4,67 (sistema AB, $J = 11,5$, 2H); 7,18-7,45 (m, 11H); 7,68-7,75 (m, 4H). RMN de ^{13}C ($CDCl_3$) δ : 16,6 (CH₃); 19,1 (CH₃); 19,3 (C); 26,7 (CH₃); 27,2 (CH₃); 27,3 (CH₃); 31,3 (CH); 52,3 (CH₃); 52,5 (CH₃); 57,6 (CH); 60,4 (CH); 64,2 (CH₂); 73,6 (CH₂); 74,8 (CH); 81,9 (CH); 83,8 (CH); 109,1 (C); 127,5 (CH); 127,6 (CH); 127,9 (CH); 128,3 (CH); 129,4 (CH); 129,5 (CH); 133,4 (C); 133,6 (C); 135,6 (CH); 135,7 (CH); 138,0 (C); 161,1 (C); 164,4 (C). IR (ν_{max}/cm^{-1}): 2933; 2857; 2364; 1697; 1238; 1113. $EM-FAB$ (tioglicerol, m/z , %): 673 [(M+H⁺), 18]; 141 [61]; 214 [100]. $Análisis elemental$ C₃₉H₅₂N₂O₆Si; calc: C 69,61; H 7,79; N 4,16. Enc: C 69,46; H 7,58; N 3,99.

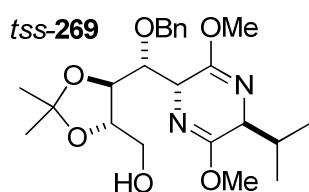


(3R,6S,1'R,2'S,3'S)-3-[1-Benciloxi-4-terc-butildifenilsililoxi-2,3-isopropilidéndioxibutil]-2,5-dimetoxi-3,6-dihidro-6-isopropilpirazina (*tss-268*). Se siguió el procedimiento general 6 (de bencilación) a partir del aducto *tss-253b* (1,35 g; 2,32 mmol), NaH al 60% (129 mg; 3,27 mmol), Bu₄NI (300 mg; 0,81 mmol) y BnBr (0,4 mL; 3,27 mmol). La reacción se completó en 24 h. Tras la purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice, utilizando como eluyente un gradiente de AcOEt/hexanos de 1:19 a 1:9, se obtuvieron 1,26 g de *tss-268* (81%) como un aceite incoloro. *R_f* = 0,35 (gel de sílice, AcOEt/hexanos 1:9). $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -30,4$ (*c* = 2,5; CH₂Cl₂). *RMN de ¹H* (CDCl₃) δ : 0,65 (d, *J* = 6,8, 3H), 1,06 (d, *J* = 6,8, 3H); 1,06 (s, 9H); 1,46 (s, 3H); 1,48 (s, 3H); 2,29 (dsp, *J* = 6,8 y 2,4, 1H); 3,43 (s, 3H); 3,64 (s, 3H); 3,81 (dd, *J* = 11,4 y 5,4, 1H); 3,90-3,98 (m, 3H); 4,11 (dd, *J* = 11,5 y 1,9, 1H); 4,28-4,37 (m, 2H); 4,50 (d, *J* = 11,5, 1H); 4,74 (d, *J* = 11,5, 1H); 7,21-7,44 (m, 11H); 7,71-7,75 (m, 4H). *RMN de ¹³C* (CDCl₃) δ : 16,5 (CH₃); 19,1 (CH₃); 19,2 (C); 26,8 (CH₃); 27,3 (CH₃); 27,4 (CH₃); 30,9 (CH); 52,2 (CH₃); 52,4 (CH₃), 56,5 (CH); 60,0 (CH); 65,1 (CH₂); 73,9 (CH₂); 78,2 (CH); 79,6 (CH); 81,1 (CH); 109,1 (C); 127,3 (CH); 127,6 (CH); 127,7 (CH); 128,1 (CH); 129,5 (CH); 133,5 (C); 133,6 (C); 135,6 (CH); 135,7 (CH); 138,7 (C); 161,0 (C); 164,2 (C). *IR* ($\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 2942; 2861; 2361; 1701; 1240; 1104. *EM-FAB* (tioglicerol, *m/z*, %): 673 [(M+H⁺), 87]; 141 [100]. *Análisis elemental* C₃₉H₅₂N₂O₆Si; calc: C 69,61; H 7,79; N 4,16. Enc: C 69,78; H 8,03; N 3,95.

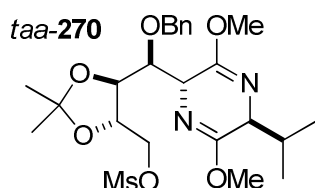


(3R,6S,1'S,2'S,3'S)-3-[1-Benciloxi-4-hidroxi-2,3-isopropilidéndioxibutil]-2,5-dimetoxi-3,6-dihidro-6-isopropilpirazina (*taa-269*). Se siguió el procedimiento general 3 (de desililación) a partir del aducto sililado *taa-268* (626 mg; 0,93 mmol). Tras la purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, utilizando como eluyente una mezcla de AcOEt/hexanos 1:3, se obtuvieron

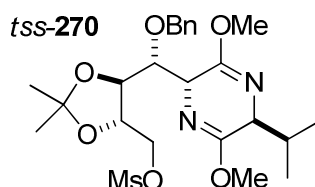
375 mg de *taa-269* (93%) como un aceite incoloro. $R_f = 0,25$ (gel de sílice, AcOEt/hexanos 1:3); $[\alpha]_D^{25} = -17,2$ ($c = 1,0$; CHCl_3). *RMN de ^1H* (CDCl_3) δ 0,70 (d, $J = 6,8$, 3H); 1,06 (d, $J = 6,8$, 3H); 1,33 (s, 3H); 1,36 (s, 3H); 2,30 (dsp, $J = 6,8$ y 3,2, 1H); 2,28-2,37 (m, 1H); 3,65-3,74 (m, 2H); 3,72 (s, 3H); 3,74 (s, 3H); 3,87-3,96 (m, 3H); 4,05 (dd, $J = 8,5$ y 7,3, 1H); 4,43 (dd, $J = 3,9$ y 2,3, 1H); 4,56 (d, $J = 11,4$, 1H); 4,72 (d, $J = 11,4$, 1H); 7,30-7,39 (m, 5H). *RMN de ^{13}C* (CDCl_3) δ 16,6 (CH_3); 19,1 (CH_3); 26,7 (CH_3); 27,0 (CH_3); 31,4 (CH); 52,4 (CH_3); 52,6 (CH_3); 57,0 (CH); 60,4 (CH); 63,8 (CH_2); 73,4 (CH_2), 76,9 (CH); 80,8 (CH); 82,4 (CH); 109,1 (C); 128,0 (CH); 128,3 (CH); 128,4 (CH); 137,4 (C); 160,9 (C); 164,8 (C). *IR* ($\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3457; 2954; 1701; 1238; 1068. *EM-FAB* (tioglicerol, m/z , %): 435 [(M+H⁺), 100]. *Análisis elemental* $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_6$; calc: C 63,57; H 7,89; N 6,45. Enc: C 63,31; H 7,61; N 6,30.



(3R,6S,1'R,2'S,3'S)-3-[1-Benciloxi-4-hidroxi-2,3-isopropilidéndioxibutil]-2,5-dimetoxi-3,6-dihidro-6-isopropilpirazina (*tss-269*). Se siguió el procedimiento general 3 (de desililación) a partir del aducto sililado *tss-268* (920 mg; 1,37 mmol). Tras la purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice, utilizando como eluyente una mezcla de AcOEt/hexanos 1:6, se obtuvieron 486 mg de *tss-269* (82%) como un aceite incoloro. $R_f = 0,50$ (gel de sílice, AcOEt/hexanos 1:3). $[\alpha]_D^{23} = +48,2$ ($c = 1,4$; CH_2Cl_2). *RMN de ^1H* (CDCl_3) δ 0,65 (d, $J = 6,8$, 3H); 1,09 (d, $J = 6,8$, 3H); 1,42 (s, 3H); 1,46 (s, 3H); 2,34 (dsp, $J = 6,8$ y 3,1, 1H); 3,68 (s, 3H); 3,69 (s, 3H); 3,75-3,92 (m, 2H); 3,97-4,02 (m, 2H); 4,16 (dt, $J = 7,2$ y 3,8, 1H); 4,24 (t, $J = 3,1$, 1H); 4,32 (t, $J = 7,8$, 1H); 4,52-4,57 (m, 1H); 4,55 (d, $J = 11,2$, 1H); 4,79 (d, $J = 11,2$, 1H); 7,26-7,35 (m, 5H). *RMN de ^{13}C* (CDCl_3) δ 16,3 (CH_3); 19,2 (CH_3); 26,9 (CH_3); 27,0 (CH_3); 30,7 (CH); 52,4 (CH_3); 52,9 (CH_3); 56,9 (CH); 60,1 (CH); 64,7 (CH_2); 74,3 (CH_2), 78,1 (CH); 81,4 (CH); 82,3 (CH); 108,7 (C); 126,9 (CH); 127,5 (CH); 128,0 (CH); 128,1 (CH); 128,5 (CH); 138,4 (C); 160,2 (C); 166,4 (C). *IR* ($\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3457; 2956; 1765; 1244. *EM-FAB* (tioglicerol, m/z , %): 435 [(M+H⁺), 63]; 141 [100]. *Análisis elemental* $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_6$; calc: C 63,57; H 7,89; N 6,45. Enc: C, 63,59; H, 8,06; N, 6,71.

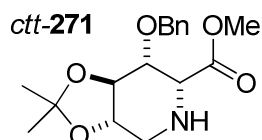


(3R,6S,1'S,2'S,3'S)-3-[1-Benciloxi-2,3-isopropilidéndioxibutil-4-metanosulfoniloxi]-2,5-dimetoxi-3,6-dihidro-6-isopropilpirazina (taa-270). Se siguió el procedimiento general 7 (de mesilación) a partir de *taa-269* (331 mg; 0,76 mmol). La reacción se completó en 30 min. Tras la purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice, utilizando como eluyente un gradiente de MeOH/CH₂Cl₂ de 1:40 a 1:30, se obtuvieron 375 mg de *taa-270* (96%) como un aceite incoloro. *R_f* = 0,31 (gel de sílice, MeOH/CH₂Cl₂ 1:50). $[\alpha]_D^{20} = -27,9$ (c = 1,0; CHCl₃). *RMN de ¹H (CDCl₃)* δ: 0,70 (d, *J* = 6,8, 3H); 1,06 (d, *J* = 6,8, 3H); 1,32 (s, 3H); 1,37 (s, 3H); 2,30 (dsp, *J* = 6,8 y 3,2, 1H); 2,95 (s, 3H); 3,72 (s, 3H); 3,74 (s, 3H); 3,92-4,06 (m, 4H); 4,16 (dd, *J* = 11,0 y 6,5, 1H); 4,40-4,45 (m, 2H); 4,52/4,72 (sistema AB, *J* = 11,3, 2H); 7,28-7,40 (m, 5H). *RMN de ¹³C (CDCl₃)* δ: 16,6 (CH₃); 19,1 (CH₃); 26,8 (CH₃); 26,9 (CH₃); 31,5 (CH); 37,5 (CH₃); 52,4 (CH₃); 52,6 (CH₃); 57,0 (CH); 60,5 (CH); 70,7 (CH₂); 73,3 (CH₂); 75,4 (CH); 78,5 (CH); 82,3 (CH); 110,2 (C); 128,1 (CH); 128,3 (CH); 128,6 (CH); 137,4 (C); 160,7 (C); 164,8 (C). *IR (ν_{máx}/cm⁻¹):* 2953; 2250; 1698; 1226; 1189. *EM-FAB (tioglicerol, m/z, %):* 513 [(M+H⁺), 100]. *Análisis elemental* C₂₄H₃₆N₂O₈S; calc: C 56,23; H 7,08; N 5,46. Enc: C 56,47; H 6,80; N 5,63.

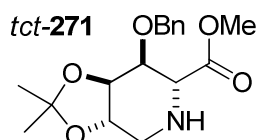


(3R,6S,1'R,2'S,3'S)-3-[1-Benciloxi-2,3-isopropilidéndioxibutil-4-metanosulfoniloxi]-2,5-dimetoxi-3,6-dihidro-6-isopropilpirazina (tss-270). Se siguió el procedimiento general 7 (de mesilación) a partir de *tss-269* (310 mg; 0,71 mmol). La reacción se completó en 1,5 h. Tras la purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice, utilizando como eluyente una mezcla de MeOH/CH₂Cl₂ al 1:50, se obtuvieron 360 mg de *tss-270* (99%) como un sólido blanco. *P_f* (°C): 76-79. *R_f* = 0,2 (gel de sílice, MeOH/CH₂Cl₂ 1%). $[\alpha]_D^{20} = -44,5$ (c = 1,5; CH₂Cl₂). *RMN de ¹H (CDCl₃)* δ: 0,68 (d, *J* = 6,8, 3H); 1,08 (d, *J* = 6,8, 3H); 1,48 (s, 3H); 1,49 (s, 3H); 2,33 (dsp, *J* = 6,8 y 3,3, 1H); 3,06 (s, 3H); 3,68 (s,

3H); 3,69 (s, 3H); 4,00 (t, $J = 3,4$, 1H); 4,09 (dd, $J = 7,3$ y $2,3$, 1H); 4,14 (dd, $J = 3,4$ y $2,5$, 1H); 4,27-4,36 (m, 2H); 4,49-4,51 (m, 2H); 4,72 (d, $J = 11,3$, 1H); 4,82 (dd, $J = 11,3$ y $1,8$, 1H); 7,26-7,40 (m, 5H). *RMN de ^{13}C ($CDCl_3$)* δ : 16,4 (CH₃); 19,1 (CH₃); 27,0 (CH₃); 27,1 (CH₃); 31,1 (CH); 37,7 (CH₃); 52,3 (CH₃); 52,7 (CH₃); 56,3 (CH); 60,2 (CH); 70,2 (CH₂); 73,9 (CH₂); 76,0 (CH); 78,2 (CH); 82,2 (CH); 110,0 (C); 127,5 (CH); 127,9 (CH); 128,2 (CH); 138,3 (C); 160,5 (C); 165,0 (C). *IR* ($\nu_{m\acute{a}x}/cm^{-1}$): 3854; 2934; 1698; 1355; 1246. *EM-FAB* (tioglicerol, m/z , %): 513 [(M+H⁺), 76]; 141 [100]. *Análisis elemental* C₂₄H₃₆N₂O₈S; calc: C 56,23; H 7,08; N 5,46. Enc: C 56,01; H 7,22; N 5,22.

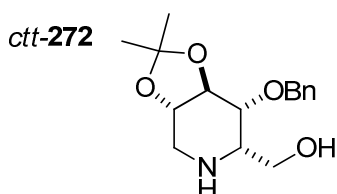


(2R,3R,4R,5S)-3-Benciloxi-4,5-isopropilidéndioxipicolato de metilo (*ctt-271*). Se siguió el procedimiento general 9 (de ciclación) a partir del aminoéster *ss-267* (152 mg; 0,36 mmol). La reacción se completó en 4 h. Tras la purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice, utilizando como eluyente un gradiente de MeOH/CH₂Cl₂ 1:40 a 1:20, se obtuvieron 107 mg de *ctt-271* (91%) como un sólido blanco. *Pf* (°C): 79-80. *Rf* = 0,45 (gel de sílice, MeOH/CH₂Cl₂ 1:20). $[\alpha]_D^{26} = -63,7$ (c = 1,0; CH₂Cl₂). *RMN de 1H (500 MHz, $CDCl_3$)* δ : 1,45 (s, 3H); 1,46 (s, 3H); 1,67 (sa, 1H); 3,12-3,20 (m, 1H); 3,29-3,37 (m, 2H); 3,70 (s, 3H); 3,83 (dd, $J = 9,8$ y $6,6$, 1H); 4,05 (d, $J = 6,6$, 1H); 4,08 (dd, $J = 9,8$ y $8,5$, 1H); 4,72/4,77 (sistema AB, $J = 12,0$, 2H); 7,26-7,35 (m, 5H). *RMN de ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$)* δ : 26,7 (CH₃); 26,9 (CH₃); 44,0 (CH₂); 51,7 (CH₃); 57,7 (CH); 71,7 (CH₂); 75,9 (CH); 77,5 (CH); 78,9 (CH); 109,9 (C); 127,5 (CH); 128,2 (CH); 137,9 (C); 172,2 (C). *IR* ($\nu_{m\acute{a}x}/cm^{-1}$): 3331; 2987; 1737; 1235; 1089. *EM-FAB* (tioglicerol, m/z , %): 322 [(M+H⁺), 100]. *Análisis elemental* C₁₇H₂₃NO₅; calc: C 63,54; H 7,21; N 4,36. Enc: C 63,34; H 7,21; N 4,32.

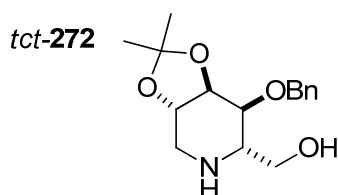


(2R,3S,4R,5S)-3-Benciloxi-4,5-isopropilidéndioxipicolato de metilo (*tct-271*). Se siguió el procedimiento general 9 (de ciclación) a partir del aminoéster *aa-267* (132 mg; 0,32 mmol). La reacción se completó en 4 h. Tras la purificación mediante

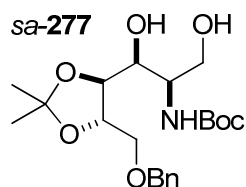
cromatografía sobre gel de sílice, utilizando como eluyente un gradiente de MeOH/CH₂Cl₂ 1:40 a 1:20, se obtuvieron 91 mg de *tct-271* (89%) como un aceite incoloro. *R_f* = 0,51 (gel de sílice, MeOH/CH₂Cl₂ 1:20). $[\alpha]_D^{25} = -7,6$ (c = 1,0; CHCl₃). *RMN de ¹H* (CDCl₃) δ: 1,44 (s, 3H); 1,48 (s, 3H); 1,97 (sa, 1H); 2,96 (t, *J* = 11,4, 1H); 3,31-3,37 (m, 2H); 3,76 (s, 3H); 3,86 (d, *J* = 2,1, 1H); 4,01 (ddd, *J* = 10,2; 9,6 y 4,5, 1H); 4,62 (t, *J* = 2,1, 1H); 4,68 (d, *J* = 11,7, 1H); 4,92 (d, *J* = 11,7, 1H); 7,27-7,39 (m, 5H). *RMN de ¹³C* (CDCl₃) δ: 26,6 (CH₃); 26,7 (CH₃); 46,2 (CH₂); 52,4 (CH₃); 60,5 (CH); 71,1 (CH); 73,2 (CH₂); 76,0 (CH), 79,8 (CH); 109,0 (C); 127,6 (CH); 127,7 (CH); 128,4 (CH); 138,1 (C); 171,4 (C). *IR* (*v*_{máx}/cm⁻¹): 3352; 2984; 1739; 1231. *EM-FAB* (tioglicerol, *m/z*, %): 322 [(M+H⁺), 100]. *Análisis elemental* C₁₇H₂₃NO₅; calc: C 63,54; H 7,21; N 4,36. Enc: C 63,86; H 7,07; N 4,50.



4-O-Bencil-2,3-O-isopropilidén-1-desoxi-L-idonojirimicina (*ctt-272*). Se siguió el procedimiento general 10 (de reducción) a partir de *ctt-271* (88 mg; 0,27 mmol). La reducción se completó en 1 h. Tras la purificación mediante cromatografía en columna en fase inversa (RP-18, utilizando como eluyente una mezcla de MeOH/H₂O 1:2) se obtuvieron 69 mg de *ctt-272* (86%) como un sólido blanco. *P_f* (°C): 97-98. *R_f* = 0,33 (gel de sílice, MeOH/AcOEt 1:9). $[\alpha]_D^{25} = -0,4$ (c = 0,9; CH₂Cl₂). *RMN de ¹H* (500 MHz, CDCl₃) δ: 1,43 (s, 3H); 1,44 (s, 3H); 2,74 (dd, *J* = 12,7 y 11,1, 1H); 3,11 (dd, *J* = 12,7 y 4,4, 1H); 3,26 (ddd, *J* = 11,1; 9,0 y 4,4, 1H); 3,33-3,37 (m, 1H); 3,56 (d, *J* = 9,2, 1H); 3,60 (d, *J* = 10,5, 1H); 3,80 (dd, *J* = 10,0 y 6,2, 1H); 3,82 (dd, *J* = 11,0 y 5,0, 1H); 4,64/4,81 (sistema AB, *J* = 12,1, 2H); 7,25-7,35 (m, 5H). *RMN de ¹³C* (125 MHz, CDCl₃) δ: 26,7 (CH₃); 27,0 (CH₃); 42,2 (CH₂); 56,5 (CH); 57,7 (CH₂); 71,9 (CH₂); 76,8 (CH); 79,1 (CH), 80,0 (CH); 109,9 (C); 127,6 (CH); 127,7 (CH); 128,4 (CH); 138,1 (C). *IR* (*v*_{máx}/cm⁻¹): 3244; 2881; 1370; 1230; 1087. *EM-FAB* (tioglicerol, *m/z*, %): 294 [(M+H⁺), 100]. *Análisis elemental* C₁₆H₂₃NO₄; calc: C 65,51; H 7,90; N 4,77. Enc: C 65,85; H 7,80; N 4,89.

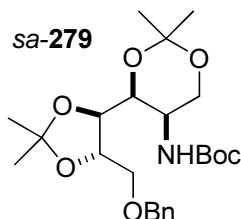


4-*O*-Bencil-2,3-*O*-isopropilidén-1-desoxi-*L*-altronojirimicina (*tct-272*). Se siguió el procedimiento general 10 (de reducción) a partir de *tct-271* (68 mg; 0,20 mmol). La reducción se completó en 3 h. Tras la purificación mediante cromatografía en columna en fase inversa (RP-18, utilizando como eluyente una mezcla de MeOH/H₂O 1:2) se obtuvieron 49 mg de *tct-272* (80%) como un sólido blanco. *Pf* (°C): 78-80. *Rf* = 0,25 (gel de sílice, MeOH/AcOEt 1:9). $[\alpha]_D^{25} = +31,4$ (*c* = 1,0; CHCl₃). *RMN de* ¹H (CDCl₃) δ: 1,45 (s, 3H); 1,49 (s, 3H); 2,73 (dd, *J* = 12,9 y 11,2, 1H); 3,18-3,27 (m, 1H); 3,23 (dd, *J* = 12,9 y 4,4, 1H); 3,39-3,54 (m, 3H); 3,93-3,96 (m, 1H); 3,99 (ddd, *J* = 10,9; 9,6 y 4,4, 1H); 4,62 (d, *J* = 11,6, 1H); 4,91 (d, *J* = 11,6, 1H); 7,28-7,37 (m, 5H). *RMN de* ¹³C (CDCl₃) δ: 26,7 (CH₃); 26,8 (CH₃); 44,0 (CH₂); 59,2 (CH₂); 60,0 (CH); 71,7 (CH); 73,1 (CH₂); 75,6 (CH); 80,1 (CH); 108,8 (C); 127,5 (CH); 127,7 (CH); 128,4 (CH); 138,7 (C). *IR* (*v*_{máx}/cm⁻¹): 3345; 2993; 2359; 1370; 1232; 1067. *EM-FAB* (tioglicerol, *m/z*, %): 294 [(M+H⁺), 100]. *EM-FAB de alta resolución* C₁₆H₂₄NO₄; calc: 294,1705. Enc: 294,1700.



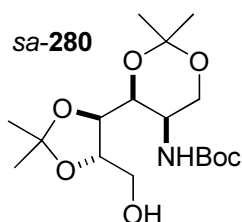
(2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-6-Benciloxi-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-4,5-isopropilidéndioxihexano-1,3-diol (*sa-277*). Una disolución del diol *sa-262* (369 mg; 0,77 mmol) y Boc₂O (186 mg; 0,85 mmol) en EtOH (22 mL) se agita bajo atmósfera de hidrógeno en presencia de Pd/C al 10% (18 mg) durante 24 h. La suspensión se filtra a través de celita que se lava con porciones de EtOH. La disolución se concentra a sequedad y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, utilizando como eluyente una mezcla de AcOEt/hexanos 1:1. Se obtuvieron 273 mg de *sa-277* (86%) como un aceite incoloro. *Rf* = 0,32 (gel de sílice, AcOEt/hexanos 1:1). $[\alpha]_D^{24} = +6,3$ (*c* = 1,0; CH₂Cl₂). *RMN de* ¹H (CDCl₃) δ: 1,35 (s, 3H); 1,43 (s, 3H); 1,46 (s, 9H); 1,83 (sa, 1H); 2,7 (sa, 1H); 3,58 (m, 1H); 3,69-3,81 (m, 4H); 3,90 (m, 1H); 4,03-4,08

(m, 2H); 4,55-4,64 (m, 2H); 5,26 (da, $J = 7,43$, 1H); 7,29-7,40 (m, 5H). *RMN de ^{13}C* ($CDCl_3$) δ : 26,7 (CH₃); 26,8 (CH₃); 28,3 (CH₃); 53,0 (CH); 64,7 (CH₂); 70,4 (CH₂); 73,9 (CH); 73,9 (CH₂); 78,8 (CH); 78,9 (CH); 79,7 (C); 109,4 (C); 127,9 (CH); 128,1 (CH); 128,5 (CH); 136,9 (C); 156,4 (C). *IR* (ν_{max}/cm^{-1}): 3435; 2982; 1691; 1167. *EM-FAB* (tioglicerol, m/z , %): 412 [(M+H⁺), 82], 312 [100].

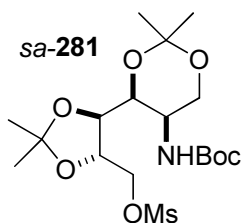


(2R,3S,4S,5S)-6-Benciloxi-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-1,3:4,5-

bis(isopropilidendioxi)hexano (*sa*-279): Sobre una disolución del diol *sa*-277 (323 mg; 0,78 mmol) y ácido *p*-toluensulfónico (25 mg) en CH_2Cl_2 (10 mL), se añade dimetoxipropano (1 mL) y la mezcla se agita bajo atmósfera de argón durante 2 h. A continuación la disolución se vierte sobre una disolución saturada de $NaHCO_3$ (15 mL), se decanta la fase orgánica y se extrae la fase acuosa con CH_2Cl_2 (3 x 15 mL). La fase orgánica se seca con $MgSO_4$ y se concentra a vacío. Tras la purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice, utilizando como eluyente una mezcla de AcOEt/hexanos 1:4, se obtuvieron 302 mg de *sa*-279 (85%) como un aceite incoloro. $R_f = 0,29$ (gel de sílice, AcOEt/hexanos 1:4). $[\alpha]_D^{25} = -27,2$ ($c = 0,5$; CH_2Cl_2). *RMN de 1H* ($CDCl_3$) δ : 1,22 (s, 3H); 1,40 (sa, 9H); 1,45 (s, 9H); 3,46 (dd, $J = 10,4$ y $6,6$, 1H); 3,63-3,78 (m, 4H); 3,89 (da, $J = 8,2$, 1H); 4,00-4,03 (m, 2H); 4,57/4,63 (sistema AB, $J = 12,6$, 2H); 5,22 (da, $J = 9,6$, 1H); 7,24-7,35 (m, 5H). *RMN de ^{13}C* ($CDCl_3$) δ : 18,5 (CH₃); 26,8 (CH₃); 27,1 (CH₃); 28,3 (CH₃); 29,2 (CH₃); 45,1 (CH); 64,9 (CH₂); 70,8 (CH₂); 73,3 (CH₂); 73,5 (CH); 74,0 (CH); 79,4 (C); 80,0 (CH); 98,9 (C); 109,7 (C); 127,5 (CH); 127,7 (CH); 128,3 (CH); 138,2 (C); 155,3 (C). *IR* (ν_{max}/cm^{-1}): 3500; 2983; 1718; 1498; 1169. *EM-FAB* (tioglicerol, m/z , %): 452 [(M+H⁺), 53]; 352 [100].

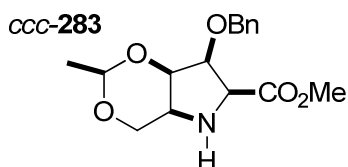


(2R,3S,4S,5S)-5-[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]-2,3:4,6-bis(isopropilidéndioxi)hexan-1-ol (*sa-280*). Se siguió el método A del procedimiento general 2 (de hidrogenación catalítica) a partir del diacetal *sa-279* (232 mg; 0,51 mmol). La hidrogenación se completó en 24 h. Tras la purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice, usando como eluyente una mezcla de AcOEt/hexanos 2:3, se obtuvieron 177 mg de *sa-280* (96%) como un sólido blanco. *Pf* (°C): 59-61. *Rf* = 0,34 (gel de sílice, AcOEt/hexanos 2:3). $[\alpha]_D^{22} = -31,6$ (*c* = 1,4; CH₂Cl₂). *RMN de* ¹H (CDCl₃) δ: 1,36 (s, 3H); 1,39 (s, 6H); 1,45 (s, 9H); 1,47 (s, 3H); 2,31 (dd, *J* = 5,6 y 7,1, 1H); 3,67-3,92 (m, 5H); 3,95 (d, *J* = 8,3, 1H); 4,06 (dd, *J* = 11,9 y 1,4, 1H); 5,26 (da, *J* = 10,5, 1H). *RMN de* ¹³C (CDCl₃) δ: 18,7 (CH₃); 26,7 (CH₃); 27,0 (CH₃); 28,3 (CH₃); 29,3 (CH₃); 45,0 (CH); 63,2 (CH₂); 65,0 (CH₂); 73,5 (CH); 75,4 (CH); 79,6 (C); 80,8 (CH); 99,4 (C); 109,5 (C); 155,3 (C). *IR* (*v*_{máx}/cm⁻¹): 3527; 3376; 2990; 1713; 1514; 1171. *EM-FAB* (tioglicerol, *m/z*, %): 362 [(M+H⁺), 66]; 262 [80]; 248 [100].

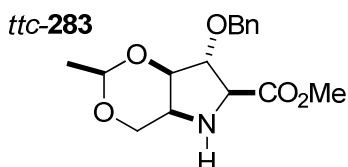


(2R,3S,4S,5S)-2-[(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]-1,3:4,5-bis(isopropilidéndioxi)-6-[(metanosulfonyl)oxi]hexano (*sa-281*). Se siguió el procedimiento general 7 (de mesilación) a partir del alcohol *sa-280* (141 mg; 0,39 mmol). La reacción se completó en 2 h. Tras la purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice, usando como eluyente un gradiente de AcOEt/hexanos de 1:3 a 2:3, se obtuvieron 163 mg de *sa-281* (95%) como un aceite incoloro. *Rf* = 0,29 (gel de sílice, AcOEt/hexanos 1:3). $[\alpha]_D^{25} = -40,6$ (*c* = 1,1; CH₂Cl₂). *RMN de* ¹H (CDCl₃) δ: 1,38 (s, 6H); 1,39 (s, 6H); 1,45 (s, 9H); 3,05 (s, 3H); 3,70-3,78 (m, 3H); 3,94 (d, *J* = 8,5, 1H); 4,03-4,08 (m, 2H); 4,15-4,25 (m, 1H); 4,44-4,55 (m, 1H); 5,26 (da, *J* = 8,5, 1H). *RMN de* ¹³C (CDCl₃) δ: 18,6 (CH₃); 26,6 (CH₃); 27,0 (CH₃); 28,3 (CH₃); 29,3 (CH₃); 37,6 (CH₃); 44,9 (CH); 64,8 (CH₂); 70,1 (CH₂); 73,6 (CH); 78,4

(CH); 79,6 (C); 99,2 (C); 110,5 (C); 155,3 (C). IR ($\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3422; 3301; 1747; 1688; 1155. EM-FAB (tioglicerol, m/z , %): 440 [(M+H⁺), 12]; 326 [100].



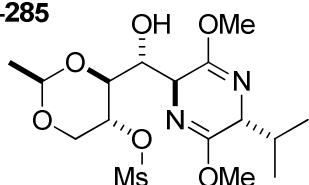
3-Benciloxi-4,6-O-etilidén-2,5-didesoxi-2,5-imino-L-galactonato de metilo (ccc-283). Se siguió el procedimiento general 8 (de hidrólisis) a partir de *tsa-290* (941 mg; 1,64 mmol). Tras la elaboración, la ciclación del crudo de reacción siguiendo el procedimiento general 9 se completó en 1 h 30 min. Tras la purificación mediante cromatografía en columna en fase inversa (RP-18, utilizando como eluyente una mezcla de MeOH/H₂O 1:1) se obtuvieron 302 mg del galactonato *ccc-283* (60%) como un aceite incoloro. $R_f = 0,15$ (gel de sílice, AcOEt puro). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +10,3$ ($c = 1,0$; CH₂Cl₂). RMN de ¹H (CDCl₃) δ : 1,40 (d, $J = 5,1$, 3H); 2,68 (sa, 1H); 3,81 (s, 3H); 3,98 (dd, $J = 12,4$ y 2,5, 1H); 4,00 (d, $J = 9,0$, 1H); 4,05 (dd, $J = 3,8$ y 2,1, 1H); 4,12 (dd, $J = 12,4$ y 0,8, 1H); 4,23 (dd, $J = 9,0$ y 3,8, 1H); 4,65/4,71 (sistema AB, $J = 12,6$, 2H); 4,69 (c, $J = 5,1$, 1H); 7,29-7,36 (m, 5H). RMN de ¹³C (CDCl₃) δ : 21,1 (CH₃); 52,1 (CH₃); 53,9 (CH); 61,7 (CH); 65,8 (CH₂); 72,5 (CH₂); 74,8 (CH); 82,0 (CH); 97,8 (CH); 127,5 (CH); 127,7 (CH); 128,3 (CH); 137,8 (C); 171,1 (C). IR ($\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 1737; 1206; 1102; 955. EM-FAB (tioglicerol, m/z , %): 308 [(M+H⁺), 100]. EM-FAB de alta resolución C₁₆H₂₂NO₅; calc: 308,1498. Enc: 308,1487. Análisis elemental C₁₆H₂₁NO₅; calc: C 62,53; H 6,89; N 4,56. Enc: C 62,35; H 6,94; N 4,57.



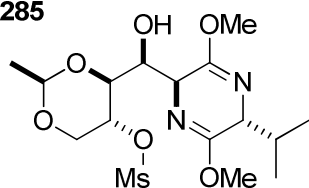
3-Benciloxi-4,6-O-etilidén-2,5-didesoxi-2,5-imino-L-gulonato de metilo (ttc-283). Se siguió el procedimiento general 8 (de hidrólisis) a partir de *tas-286* (265 mg; 0,53 mmol). La reacción se completó en 9 h. Tras la purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice, usando como eluyente AcOEt puro, se obtuvieron 134 mg de *ttc-283* (82%) como un aceite incoloro. $R_f = 0,35$ (gel de sílice, AcOEt puro). $[\alpha]_{\text{D}}^{19} = +22,6$ ($c = 0,8$; CH₂Cl₂). RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ : 1,25 (d, $J = 5,0$, 3H); 2,60 (sa, 1H, NH); 3,11 (m, 1H, H-5); 3,78 (s, 3H,

OCH₃); 3,89 (d, $J = 2,1$, 1H, H-2); 3,98 (dd, $J = 12,5$ y $2,4$, 1H, H-6); 4,04 (d, $J = 2,1$, 1H, H-3), 4,08 (d, $J = 2,1$, 1H, H-4); 4,18 (d, $J = 12,5$, 1H, H-6') 4,59/4,68 (sistema AB, $J = 11,9$, 2H, CH₂Ph); 4,64 (c, $J = 5,0$, 1H, CHCH₃); 7,28-7,38 (m, 5H, Ph). *RMN de ¹³C (CDCl₃)* δ : 21,0 (CH₃CH); 52,4 (OCH₃); 55,4 (C-5); 65,5 (C-6); 66,7 (C-2); 71,7 (CH₂Ph); 79,4 (C-4); 87,9 (C-3); 97,6 (CHCH₃); 127,7 (CH); 127,8 (CH); 128,4 (CH); 137,4 (C); 172,0 (C=O). *IR (v_{máx}/cm⁻¹)*: 2910; 1739; 1109. *EM-FAB (tioglicerol, m/z, %)*: 308 [(M+H⁺), 77]; 154 [100]. *EM-FAB de alta resolución* C₁₆H₂₂NO₅; calc: 308,1498. Enc: 308,1500. *Análisis elemental* C₁₆H₂₁NO₅; calc: C 62,53; H 6,89; N 4,56. Enc: C 62,71; H 6,75; N 4,60.

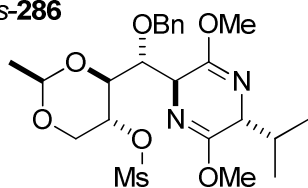
tas-285



(3*S*,6*R*,1'*R*,2'*S*,3'*R*)-3-[2,4-Etilidéndioxibutil-1-hidroxi-3-metanosulfoniloxi]-2,5-dimetoxi-3,6-dihidro-6-isopropilpirazina (tas-285). Se siguió el procedimiento general 7 (de mesilación) partir del diol *tas-254a* (340 mg; 1,03 mmol). La reacción se completó en 2 h. Tras la purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice, usando como eluyente una mezcla de AcOEt/hexanos 2:3, se obtuvieron 386 mg de *tas-285* (92%) como un aceite incoloro. $R_f = 0,50$ (gel de sílice, AcOEt/hexanos 1:1). $[\alpha]_D^{23} = -22,5$ ($c = 1,0$; CH₂Cl₂). *RMN de ¹H (CDCl₃)* δ : 0,71 (d, $J = 6,7$, 3H); 1,07 (d, $J = 6,7$, 3H); 1,25 (d, $J = 5,0$, 3H); 2,27 (dsp, $J = 6,7$ y $3,5$, 1H); 3,15 (s, 3H); 3,56-3,78 (m, 2H); 3,70 (s, 3H); 3,76 (s, 3H); 3,89 (t, $J = 3,5$, 1H); 3,95-4,01 (m, 1H); 4,33-4,43 (m, 2H); 4,58 (c, $J = 5,0$, 1H); 4,74 (ddd, $J = 14,6$; 9,8 y 5,3, 1H). *RMN de ¹³C (CDCl₃)* δ : 16,6 (CH₃); 19,1 (CH₃); 20,2 (CH₃); 31,6 (CH); 37,4 (CH₃); 52,6 (CH₃); 52,7 (CH₃); 56,3 (CH); 61,3 (CH); 67,6 (CH); 68,5 (CH₂); 68,9 (CH); 78,1 (CH); 99,0 (CH); 161,1 (C); 164,0 (C). *IR (v_{máx}/cm⁻¹)*: 2952; 2873; 1697; 1382; 1245; 1180; 995. *EM-FAB (tioglicerol, m/z, %)*: 409 [(M+H⁺), 100]. *EM-FAB de alta resolución* C₁₆H₂₉N₂O₈S; calc: 409,1645. Enc: 409,1652. *Análisis elemental* C₁₆H₂₈N₂O₈S; calc: C 47,05; H 6,91; N 6,86; S 7,85. Enc: C 47,15; H 7,03; N 6,58; S 7,71.

*t*sa-285

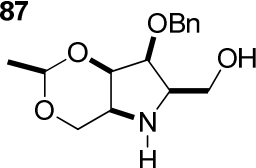
(3*S*,6*R*,1'*S*,2'*S*,3'*R*)-3-[2,4-Etilidéndioxibutil-1-hidroxi-3-metanosulfonilo]-2,5-dimetoxi-3,6-dihidro-6-isopropilpirazina (*t*sa-285). Se siguió el procedimiento general 7 (de mesilación) partir del diol *t*sa-254a (100 mg; 0,30 mmol). La reacción se completó en 12 h. Tras la purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice, usando como eluyente una mezcla de MeOH/CH₂Cl₂ 1:19, se obtuvieron 79 mg de *t*sa-285 (65%) y 33 mg del derivado dimesilado *t*sa-288 (23%). Datos para *t*sa-285. Aceite incoloro. *R*_f = 0,25 (gel de sílice, MeOH/CH₂Cl₂ 1:19). [α]_D²⁵ = -18,3 (c = 1,0; CH₂Cl₂). *RMN de* ¹H (CDCl₃) δ: 0,74 (d, *J* = 6,8, 3H); 1,03 (d, *J* = 6,8, 3H); 1,33 (d, *J* = 5,0, 3H); 2,11 (d, *J* = 10,6, 1H); 2,23 (dsp, *J* = 6,8 y 3,8, 1H); 3,08 (s, 3H); 3,64 (dd, *J* = 11,1 y 9,9, 1H); 3,73 (s, 3H); 3,74 (s, 3H); 3,93-3,99 (m, 1H); 4,01 (t, *J* = 3,8, 1H); 4,19 (ddd, *J* = 10,3; 8,1 y 2,1, 1H); 4,26 (dd, *J* = 3,6 y 2,2, 1H); 4,40 (dd, *J* = 11,1 y 5,5, 1H); 4,64 (td, *J* = 9,5 y 5,5, 1H); 4,73 (c, *J* = 5,0, 1H). *RMN de* ¹³C (CDCl₃) δ: 17,0 (CH₃); 19,0 (CH₃); 20,4 (CH₃); 32,3 (CH); 38,3 (CH₃); 52,7 (CH₃); 52,8 (CH₃); 55,2 (CH); 61,3 (CH); 68,3 (CH₂); 72,7 (CH); 73,4 (CH); 75,6 (CH); 98,8 (CH); 161,6 (C); 167,0 (C). *IR* (ν_{máx}/cm⁻¹): 2946; 2872; 1696; 1349; 1237; 1174; 1134; 1112; 1052; 1002. *EM-FAB* (tioglicerol, *m/z*, %): 409 [(M+H⁺), 100]. *EM-FAB de alta resolución* C₁₆H₂₉N₂O₈S; calc: 409,1645. Enc: 409,1645. *Análisis elemental* C₁₆H₂₈N₂O₈S; calc: C 47,05; H 6,91; N 6,86; S 7,85. Enc: C 47,01; H 6,99; N 6,68; S 7,91.

tas-286

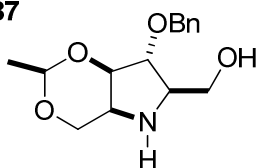
(3*S*,6*R*,1'*R*,2'*S*,3'*R*)-3-[1-Benciloxi-2,4-etilidéndioxibutil-3-metanosulfonilo]-2,5-dimetoxi-3,6-dihidro-6-isopropilpirazina (*tas*-286). Se siguió el procedimiento general 6 (de bencilación) a partir del mesilato *tas*-285 (340 mg; 0,83 mmol), NaH al 60% (40 mg; 1,0 mmol), Bu₄NI (107 mg; 0,30 mmol) y BnBr (0,12 mL; 1,0 mmol) en 10 mL de THF. La reacción se completó en 3 h. Tras la purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice, usando

como eluyente una mezcla de AcOEt/hexanos 1:3, se obtuvieron 291 mg de **tas-286** (70%) como un aceite incoloro. $R_f = 0,40$ (gel de sílice, AcOEt/hexanos 1:2). $[\alpha]_D^{22} = +13,7$ ($c = 1,0$; CH_2Cl_2). *RMN de ^1H* (CDCl_3) δ : 0,69 (d, $J = 6,8$, 3H); 1,08 (d, $J = 6,8$, 3H); 1,31 (d, $J = 5,0$, 3H); 2,35 (dsp, $J = 6,8$ y 3,2, 1H); 2,89 (s, 3H); 3,59 (t, $J = 10,5$, 1H); 3,71 (s, 3H); 3,72 (s, 3H); 3,85-3,96 (m, 3H); 4,41 (dd, $J = 10,8$ y 5,4, 1H); 4,55 (dd, $J = 5,7$ y 3,6, 1H); 4,64 (c, $J = 5,0$, 1H); 4,66/4,73 (d, $J = 11,0$, 2H); 4,95 (ddd, $J = 14,8$; 9,6 y 5,4, 1H); 7,26-7,42 (m, 5H). *RMN de ^{13}C* (CDCl_3) δ : 16,4 (CH_3); 19,2 (CH_3); 20,3 (CH_3); 30,9 (CH); 38,3 (CH_3); 52,6 (CH_3); 52,7 (CH_3); 55,9 (CH); 60,4 (CH); 68,3 (CH_2); 69,2 (CH); 72,8 (CH_2); 77,4 (CH); 77,5 (CH); 99,4 (CH); 127,7 (CH); 128,1 (CH); 128,3 (CH); 137,9 (C); 161,9 (C); 165,0 (C). *IR* ($\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 1691; 1357; 1237; 1176; 1098. *EM-FAB* (tioglicerol, m/z , %): 499 [($\text{M}+\text{H}^+$), 16]; 242 [100]. *EM-FAB de alta resolución* $\text{C}_{23}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_8\text{S}$; calc: 499,2114. Enc: 499,2094. *Análisis elemental* $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_8\text{S}$; C 55,41; H 6,87; N 5,62; S 6,43. Enc: C 55,48; H 6,69; N 5,73; S 6,52.

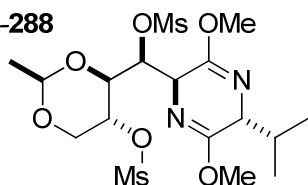
ccc-287



4-O-Bencil-1,3-O-etilidén-2,5-didesoxi-2,5-imino-D-galactitol (ccc-287). Se siguió el procedimiento general 10 (de reducción) a partir del éster ccc-283 (123 mg; 0,40 mmol). La reducción se completó en 1 h. Tras la purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice, usando como eluyente una mezcla de MeOH/ CH_2Cl_2 1:20, se obtuvieron 99 mg de ccc-287 (89%) como un aceite incoloro. $R_f = 0,25$ (gel de sílice, MeOH/ CH_2Cl_2 1:20). $[\alpha]_D^{27} = -66,7$ ($c = 1,0$; CH_2Cl_2). *RMN de ^1H* (CDCl_3) δ : 1,38 (d, $J = 5,0$, 3H); 2,75 (sa, 1H); 2,83 (sa, 2H); 3,35-3,48 (m, 1H); 3,70 (dd, $J = 11,6$ y 4,0, 1H); 3,92 (dd, $J = 11,7$ y 2,4, 1H); 3,98 (dd, $J = 12,3$ y 2,3, 1H); 4,05-4,25 (m, 3H); 4,49/4,70 (sistema AB, $J = 11,7$, 2H); 4,73 (c, $J = 5,0$, 1H); 7,27-7,36 (m, 5H). *RMN de ^{13}C* (CDCl_3) δ : 21,1 (CH_3); 55,3 (CH); 60,7 (CH); 60,8 (CH_2); 66,5 (CH_2); 72,5 (CH_2); 74,3 (CH); 82,1 (CH); 97,8 (CH); 127,6 (CH); 127,9 (CH); 128,5 (CH); 137,8 (C). *IR* ($\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 2879; 1408; 1155; 1080. *EM-FAB* (tioglicerol, m/z , %): 280 [($\text{M}+\text{H}^+$), 100]. *EM-FAB de alta resolución* $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{NO}_4$; calc: 280,1549. Enc: 280,1553. *Análisis elemental* $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_4$; calc: C 64,50; H 7,58; N 5,01. Enc: C 64,44; H 7,62; N 5,10.

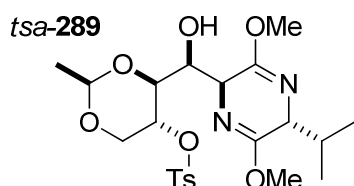
ttc-287

4-O-Bencil-1,3-O-etilidén-2,5-didesoxi-2,5-imino-D-glucitol (*ttc-287*). Se siguió el procedimiento general 10 (de reducción) a partir del éster *ttc-283* (150 mg; 0,49 mmol). La reducción se completó en 1 h. Tras la purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice, usando una mezcla de MeOH/CH₂Cl₂ 1:20, se obtuvieron 123 mg de *ttc-287* (90%) como un aceite incoloro. *R_f* = 0,30 (gel de sílice, MeOH/CH₂Cl₂ 1:20). $[\alpha]_D^{22} = +35,1$ (c = 0,8; CH₂Cl₂). *RMN de ¹H* (500 MHz, CDCl₃) δ : 1,32 (d, *J* = 5,0, 3H, CHCH₃); 2,71 (sa, 1H, NH); 3,11 (sa, 1H, H-2); 3,35-3,37 (m, 1H, H-5); 3,73 (d, *J* = 2,7, 1H, H-4); 3,74-3,80 (m, 2H, H-6 y H-6'); 4,00 (dd, *J* = 12,5 y 2,5, 1H, H-1); 4,15 (d, *J* = 12,5, 1H, H-1'); 4,17 (d, *J* = 2,7, 1H, H-3); 4,57/4,61 (sistema AB, *J* = 11,8, 2H, CH₂Ph); 4,69 (c, *J* = 5,0, 1H, CHCH₃); 7,28-7,37 (m, 5H). *RMN de ¹³C* (CDCl₃) δ : 21,0 (CH₃CH); 55,1 (C-2); 63,3 (C-6); 66,4 (C-1); 66,9 (C-5); 72,0 (CH₂Ph); 80,1 (C-3); 86,8 (C-4); 97,9 (CHCH₃); 127,6 (CH); 127,8 (CH); 128,5 (CH); 137,8 (C). *IR* ($\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 3277; 2990; 2862; 1069. *EM-FAB* (tioglicerol, *m/z*, %): 280 [(M+H⁺), 88]; 154 [78]; 147 [89]; 136 [100]. *EM-FAB de alta resolución* C₁₅H₂₂NO₄; calc: 280,1549. Enc: 280,1546. *Análisis elemental* C₁₅H₂₁NO₄; calc: C 64,50; H 7,58; N 5,01. Enc: C 64,39; H 7,57; N 5,11.

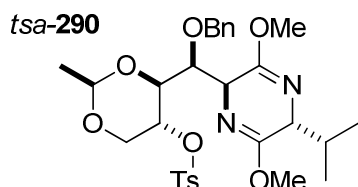
tta-288

(3*S*,6*R*,1'*S*,2'*S*,3'*R*)-3-[2,4-Etilidéndioxibutil-1,3-dimetanosulfoniloxi]-2,5-dimetoxi-3,6-dihidro-6-isopropilpirazina (*tta-288*). El compuesto *tta-288* se obtiene como subproducto en la preparación del compuesto monomesilado *tta-285*. Sólido blanco. *P_f* (°C): 129-130. *R_f* = 0,45 (gel de sílice, MeOH/CH₂Cl₂ 1:19). $[\alpha]_D^{25} = +8,5$ (c = 0,5; CH₂Cl₂). *RMN de ¹H* (CDCl₃) δ : 0,68 (d, *J* = 6,8, 3H); 1,06 (d, *J* = 6,9, 3H); 1,35 (d, *J* = 5,0, 3H); 2,33 (dsp, *J* = 6,9 y 3,3, 1H); 2,99 (s, 3H); 3,15 (s, 3H); 3,75 (s, 6H); 3,77 (dd, *J* = 11,4 y 9,0, 1H); 3,99 (t, *J* = 3,6, 1H); 4,33 (dd, *J* = 8,5 y 6,1, 1H); 4,44-4,50 (m, 1H); 4,55 (dd, *J* = 11,4 y 5,1, 1H); 4,80 (c, *J* = 5,0, 1H); 4,87 (dt, *J* = 8,8 y 5,1, 1H); 5,08 (dd, *J* = 6,1 y 3,0, 1H).

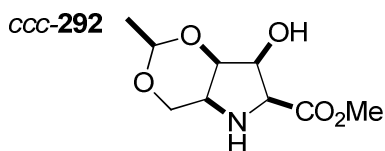
RMN de ^{13}C (CDCl_3) δ : 16,40 (CH_3); 19,1 (CH_3); 20,4 (CH_3); 31,4 (CH); 38,4 (CH_3); 38,8 (CH_3); 52,7 (CH_3); 52,9 (CH_3); 55,3 (CH); 60,7 (CH); 67,8 (CH_2); 71,3 (CH); 75,7 (CH); 80,7 (CH); 98,8 (CH); 159,8 (C); 165,4 (C). *IR ($\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$)*: 2960; 1705; 1676; 1336; 1248; 1168; 1135; 1060; 1010. *EM-FAB (tioglicerol, m/z , %)*: 487 [($\text{M}+\text{H}^+$), 49], 391 [100]. *EM-FAB de alta resolución $\text{C}_{17}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_{10}\text{S}_2$; calc: 487,1420. Enc: 487,1418.*



(3*S*,6*R*,1'*S*,2'*S*,3'*R*)-3-[2,4-Etilidéndioxibutil-1-hidroxi-3-*p*-toluénsulfoniloxi]-2,5-dimetoxi-3,6-dihidro-6-isopropilpirazina (*tsa-289*). Una disolución del diol *tsa-254a* (750 mg; 2,27 mmol), Ag_2O (789 mg; 3,40 mmol), KI (75 mg; 0,45 mmol) y TsCl (447 mg; 2,50 mmol) en tolueno (30 mL) se agita en ausencia de luz durante 11 h a temperatura ambiente. La mezcla se filtra a través de celita, el disolvente se elimina bajo presión reducida y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna utilizando como eluyente una mezcla de AcOEt/hexanos 1:4. Se obtuvieron 1,0 g de *tsa-289* (91%) como un sólido blanco. *Pf* ($^{\circ}\text{C}$): 48-50. *Rf* = 0,50 (gel de sílice, AcOEt/hexanos 3:7). $[\alpha]_{\text{D}}^{27} = +3,4$ ($c = 1,0$; MeOH). *RMN de ^1H (CDCl_3) δ* : 0,72 (d, $J = 6,9$, 3H); 1,04 (d, $J = 6,9$, 3H); 1,30 (d, $J = 5,0$, 3H); 2,23 (dsp, $J = 6,9$ y 3,6, 1H); 2,30 (d, $J = 8,9$, 1H); 2,45 (s, 3H); 3,56 (dd, $J = 11,1$ y 9,7, 1H); 3,69 (s, 3H); 3,73 (s, 3H); 3,94-4,00 (m, 2H); 4,05-4,10 (m, 2H); 4,13 (dd, $J = 11,0$ y 5,2, 1H); 4,19 (dd, $J = 3,6$ y 2,7, 1H); 4,65-4,73 (m, 1H); 4,70 (c, $J = 5,0$, 1H); 7,34 (d, $J = 8,2$, 2H); 7,82 (d, $J = 8,2$, 2H). *RMN de ^{13}C (CDCl_3) δ* : 16,9 (CH_3); 19,0 (CH_3); 20,4 (CH_3); 21,7 (CH_3); 32,0 (CH); 52,5 (CH_3); 52,6 (CH_3); 55,4 (CH); 61,1 (CH); 67,6 (CH_2); 72,4 (CH); 72,8 (CH); 76,6 (CH); 98,7 (CH); 128,1 (CH); 129,8 (CH); 133,3 (C); 145,2 (C); 161,7 (C); 166,1 (C). *IR ($\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$)*: 3553; 2945; 1698; 1365; 1238; 1176. *EM-FAB (tioglicerol, m/z , %)*: 485 [($\text{M}+\text{H}^+$), 100]. *EM-FAB de alta resolución $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_8\text{S}$; calc: 485,1958. Enc: 485,1976. Análisis elemental $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_8\text{S}$; calc: C 54,53; H 6,66; N 5,78; S 6,62. Enc: C 54,83; H 6,47; N 5,65; S 6,90.*

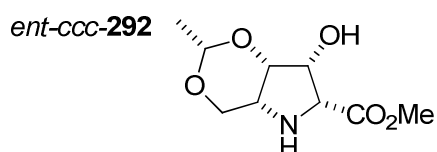


(3S,6R,1'S,2'S,3'R)-3-[1-Benciloxi-2,4-etilidéndioxibutil-3-p-toluensulfoniloxi]-2,5-dimetoxi-3,6-dihidro-6-isopropilpirazina (*tsa-290*). Se siguió el procedimiento general 6 (de bencilación) a partir del tosilato *tsa-289* (927 mg; 1,90 mmol), NaH al 60% (93 mg; 2,3 mmol), Bu₄NI (249 mg; 0,67 mmol) y BnBr (0,27 mL; 2,3 mmol) en THF (28 mL). La reacción se completó en 3 h. Tras la purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice, usando como eluyente una mezcla de AcOEt/hexanos 1:9, se obtuvieron 1,0 g de *tsa-290* (91%) como un sólido blanco. *Pf* (°C): 79-81. *Rf* = 0,35 (gel de sílice, AcOEt/hexanos 1:9). $[\alpha]_D^{27} = +32,7$ (c = 1,0; CH₂Cl₂). *RMN de ¹H* (CDCl₃) δ: 0,66 (d, *J* = 6,8, 3H); 1,04 (d, *J* = 6,8, 3H); 1,31 (d, *J* = 5,0, 3H); 2,26 (dsp, *J* = 6,8 y 3,3, 1H); 2,39 (s, 3H); 3,55 (dd, *J* = 11,3 y 8,9, 1H); 3,62 (s, 3H); 3,71 (s, 3H); 3,85 (t, *J* = 3,3, 1H); 4,03-4,12 (m, 3H); 4,31 (dd, *J* = 3,9 y 1,5, 1H); 4,36 (d, *J* = 11,0, 1H); 4,63 (d, *J* = 11,0, 1H); 4,71 (c, *J* = 5,0, 1H); 4,77-4,84 (m, 1H); 7,17 (d, *J* = 8,3, 2H); 7,21-7,33 (m, 5H); 7,65 (d, *J* = 8,3, 2H); *RMN de ¹³C* (CDCl₃) δ: 16,4 (CH₃); 19,1 (CH₃); 20,5 (CH₃); 21,6 (CH₃); 31,1 (CH); 52,2 (CH₃); 52,4 (CH₃); 55,6 (CH); 60,3 (CH); 67,4 (CH₂); 73,0 (CH); 73,2 (CH₂); 76,1 (CH); 80,6 (CH); 98,4 (CH); 127,4 (CH); 127,7 (CH); 128,1 (CH); 128,1 (CH); 129,6 (CH); 134,0 (C); 138,1 (C); 144,7 (C); 161,7 (C); 164,3 (C). *IR* ($\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 1694; 1361; 1191; 1176; 1071. *EM-FAB* (tioglicerol, *m/z*, %): 575 [(M+H⁺), 100]. *EM-FAB de alta resolución* C₂₉H₃₉N₂O₈S; calc: 575,2427. Enc: 575,2429. *Análisis elemental* C₂₉H₃₈N₂O₈S; calc: C 60,61; H 6,66; N 4,87; S 5,58. Enc: C 60,79; H 6,69; N 4,95; S 5,53.



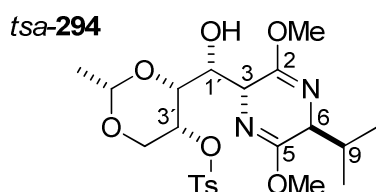
4,6-O-Etilidén-2,5-didesoxi-2,5-imino-L-galactonato de metilo (*ccc-292*). Una disolución del galactonato *ccc-283* (150 mg; 0,49 mmol) en THF (10 mL) y HCl 0,25 M (10 mL; 2,50 mmol) se agita con Pd/C al 10% (15 mg) bajo atmósfera de H₂ (1 atm) durante 12 h a temperatura ambiente. La suspensión se filtra a través de celita, que se lava con AcOEt/MeOH. El filtrado se concentra bajo presión

reducida y el residuo se purifica mediante cromatografía en fase inversa (RP-18) utilizando como eluyente un gradiente de H₂O a MeOH/H₂O 1:5. Se obtuvieron 101 mg de *ccc-292* (95%) como un sólido higroscópico. $R_f = 0,17$ (gel de sílice, AcOEt puro). $[\alpha]^{24}_D = +6,6$ ($c = 0,9$; MeOH). *RMN de ¹H (D₂O)* δ : 1,33 (d, $J = 5,0$, 3H); 3,14 (sa, 1H); 3,84 (s, 3H); 4,01-4,21 (m, 3H); 4,29-4,35 (m, 1H); 4,73 (dd, $J = 9,0$ y $4,0$, 1H); 4,89 (c, $J = 5,0$, 1H). *RMN de ¹³C (D₂O)* δ : 17,4 (CH₃); 50,4 (CH₃); 50,4 (CH); 58,9 (CH); 62,2 (CH₂); 71,3 (CH); 73,0 (CH); 95,1 (CH); 169,3 (C). *IR (v_{máx}/cm⁻¹)*: 2866; 1735; 1155; 1079; 847. *EM-FAB (tioglicerol, m/z, %)*: 218 [(M+H⁺), 100]; 174 [(M-CO₂)H⁺, 10]; 132 [38]. *EM-FAB de alta resolución C₉H₁₆NO₅*; calc: 218,1028. Enc: 218,1019.



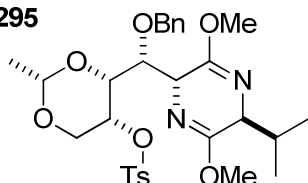
4,6-O-Etilidén-2,5-didesoxi-2,5-imino-D-galactonato de metilo (*ent-ccc-292*).

Una disolución de la cetona *sa-302* (225 mg; 0,49 mmol) en MeOH (20 mL) y HCl 0,25 M (1 mL) se agita con Pd/C al 10% (55 mg) bajo atmósfera de H₂ (1 atm) durante 18 h. La suspensión se filtra a través de celita, que se lava con AcOEt/MeOH. El filtrado se concentra a presión reducida y el residuo se purifica mediante cromatografía en fase inversa (RP-18) utilizando como eluyente un gradiente de H₂O a MeOH/H₂O 1:5. Se obtuvieron 84 mg de *ent-ccc-292* (79%) como un sólido higroscópico. $[\alpha]^{24}_D = -6,0$ ($c = 0,9$; MeOH).

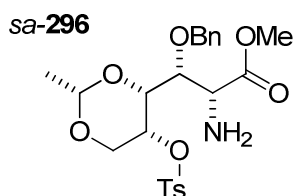


(3*R*,6*S*,1'*R*,2'*R*,3'*R*)-3-[2,4-Etilidéndioxibutil-1-hidroxi-3-*p*-toluénsulfoniloxi]-2,5-dimetoxi-3,6-dihidro-6-isopropilpirazina (*tsa-294*). Una disolución del diol *tsa-255a* (781 mg; 2,36 mmol), Ag₂O (823 mg; 3,55 mmol), KI (78 mg; 0,47 mmol) y TsCl (495 mg; 2,59 mmol) en tolueno (25 mL) se agita en ausencia de luz durante 22 h a temperatura ambiente. La mezcla se filtra a través de celita, el disolvente se elimina a presión reducida y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna utilizando como eluyente una mezcla de AcOEt/hexanos 2:3. Se obtuvieron 1,03 g de *tsa-294* (90%) como un sólido

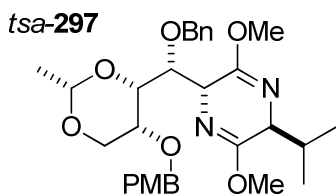
blanco. *Pf* (°C): 64. *Rf* = 0,33 (gel de sílice, AcOEt/hexanos 2:3). $[\alpha]_D^{25} = -25,6$ ($c = 1,0$; CH_2Cl_2). *RMN de ^1H* (CDCl_3) δ : 0,69 (d, $J = 6,8$, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 1,02 (d, $J = 6,9$, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 1,33 (d, $J = 5,0$, 3H, CHCH_3); 2,24 (dsp, $J = 6,9$ y 3,6, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 2,27 (d, $J = 4,8$, 1H, OH); 2,42 (s, 3H, OCH_3); 3,67 (s, 3H, OCH_3); 3,71 (m, 3H); 3,80 (dd, $J = 13,2$ y 1,2, 1H, H-4'); 3,98 (t, $J = 3,5$, 1H, H-6); 4,03-4,12 (m, 2H, H-4' y H-2'); 4,17-4,23 (m, 2H, H-1' y H-3); 4,67 (d, $J = 1,4$, 1H, H-3'); 4,73 (c, $J = 5,0$, 1H, CHCH_3); 7,33 (d, $J = 8,2$, 2H, Ph); 7,84 (d, $J = 8,2$, 2H, Ph). *RMN de ^{13}C* (CDCl_3) δ : 16,7 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 18,9 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 20,7 (CHCH_3); 21,7 ($\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_3$); 31,7 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 52,2 (OCH_3); 52,4 (OCH_3); 55,1 (C-3); 60,9 (C-6); 68,4 (C-1'); 69,0 (C-4'); 72,1 (C-3'); 75,6 (C-2'); 99,2 (CHCH_3); 128,0 (CH); 129,6 (CH); 133,4 (C); 145,2 (C); 161,7 (C=N); 165,7 (C=N). *IR* ($\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 2946; 1695; 1235; 888. *ESI* (m/z , %): 485 [(M+H⁺), 100]. *ESI de alta resolución* $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_8\text{S}$; calc: 485,1958. Enc: 485,1952.

tsa-295

(3*R*,6*S*,1'*R*,2'*R*,3'*R*)-3-[1-Benciloxi-2,4-etilidéndioxibutil-3-*p*-toluénsulfoniloxi]-2,5-dimetoxi-3,6-dihidro-6-isopropilpirazina (tsa-295). Se siguió el procedimiento general 6 (de bencilación) a partir del tosilato **tsa-294** (680 mg; 1,4 mmol), NaH al 60 % (67 mg; 1,68 mmol), Bu_4NI (181 mg; 0,49 mmol) y BnBr (0,2 mL; 1,68 mmol). La reacción se completó en 18 h. Tras la purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice, usando como eluyente una mezcla de AcOEt/hexanos 1:5, se obtuvieron 600 mg de **tsa-295** (74%) como un sólido blanco. *Pf* (°C): 79-81. *Rf* = 0,34 (gel de sílice, AcOEt/hexanos 1:5). *RMN de ^1H* (CDCl_3) δ : 0,69 (d, $J = 6,8$, 3H); 1,08 (d, $J = 6,9$, 3H); 1,35 (d, $J = 5,0$, 3H); 2,32 (dsp, $J = 6,8$ y 3,3, 1H); 2,45 (s, 3H); 3,67 (s, 3H); 3,72 (dd, $J = 13,5$ y 1,0, 1H); 3,75 (s, 3H); 3,97 (t, $J = 3,3$, 1H); 4,10-4,19 (m, 2H); 4,27-4,32 (m, 2H); 4,34 (d, $J = 10,2$, 1H); 4,67 (d, $J = 10,0$, 1H); 4,75 (c, $J = 5,0$, 1H); 4,88 (d, $J = 1,2$, 1H); 7,25-7,39 (m, 7H); 7,88-7,91 (m, 2H). *IR* ($\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 1696; 1361; 1238; 1189 y 1077. *ESI* (m/z , %): 575 [(M+H⁺), 100]. *ESI de alta resolución* $\text{C}_{29}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}_8\text{S}$; calc: 575,2427. Enc: 575,2404.

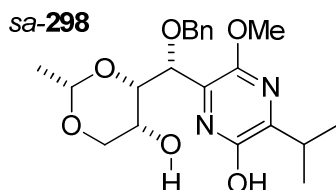


(2R,3R,4R,5R)-2-Amino-3-benciloxi-4,6-etilidéndioxi-5-p-toluénsulfoniloxihexanoato de metilo (sa-296). Se siguió el procedimiento general 8 (de hidrólisis) a partir de *sa-295* (344 mg; 0,6 mmol). La hidrólisis se completó en 18 h. Tras la purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice, usando como eluyente AcOEt puro, se obtuvieron 246 mg de *sa-296* (86%) como un aceite incoloro. $R_f = 0,46$ (gel de sílice, AcOEt puro). *RMN de 1H ($CDCl_3$)* δ 1,33 (d, $J = 5,0$, 3H); 1,69 (sa, 2H); 2,45 (s, 3H); 3,69-3,74 (m, 2H); 3,77 (s, 3H); 4,04 (dd, $J = 9,3$ y 1,3, 1H); 4,10-4,17 (m, 1H); 4,31 (dd, $J = 9,2$ y 1,2, 1H); 4,33 (d, $J = 10,0$, 1H); 4,70 (d, $J = 10,0$, 1H); 4,77 (c, $J = 5,0$, 1H); 4,90 (d, $J = 1,3$, 1H); 7,29-7,40 (m, 7H); 7,87-7,91 (m, 2H). *IR (ν_{max}/cm^{-1})*: 3325; 1735; 1698; 1238; 1176. *ESI (m/z , %)*: 479 [(M+H⁺), 100].

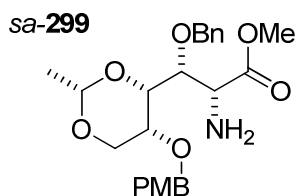


(3R,6S,1'R,2'R,3'R)-3-[1-Benciloxi-2,4-etilidéndioxi-3-p-metoxibenciloxi]-2,5-dimetoxi-3,6-dihidro-6-isopropilpirazina (tsa-297). Se siguió el procedimiento general 6 (de bencilación) a partir del aducto *tsa-255d* (863 mg; 1,92 mmol), NaH al 60% (115 mg; 2,88 mmol), Bu₄NI (248 mg; 0,67 mmol) y BnBr (0,35 mL; 2,88 mmol). La reacción se completó en 18 h. Tras la purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice, usando como eluyente un gradiente de AcOEt/hexanos de 1:3 a 1:1, se obtuvieron 901 mg de *tsa-297* (87%) como un aceite incoloro. $R_f = 0,42$ (gel de sílice, AcOEt/hexanos 2:3). $[\alpha]_D^{22} = -129,4$ ($c = 1,0$; CH₂Cl₂). *RMN de 1H ($CDCl_3$)* δ 0,69 (d, $J = 6,9$, 3H); 1,06 (d, $J = 6,9$, 3H); 1,41 (d, $J = 5,0$, 3H); 2,30 (dsp, $J = 6,9$ y 3,3, 1H); 3,50 (d, $J = 1,5$, 1H); 3,69 (dd, $J = 12,6$ y 1,2, 1H); 3,70 (s, 6H); 3,78 (s, 3H); 3,93 (t, $J = 3,6$, 1H); 4,13 (dd, $J = 9,6$ y 1,5, 1H); 4,32-4,40 (m, 5H); 4,47/4,68 (sistema AB, $J = 11,4$, 2H); 4,81 (c, $J = 5,0$, 1H); 6,81-6,86 (m, 2H); 7,09-7,14 (m, 2H); 7,21-7,38 (m, 5H). *RMN de ^{13}C ($CDCl_3$)* δ 16,8 (CH₃); 19,5 (CH₃); 21,4 (CH₃); 31,7 (CH); 52,5 (CH₃); 52,6 (CH₃); 55,0 (CH); 55,6 (CH₃); 60,9 (CH); 67,5 (CH₂); 69,6 (CH);

70,6 (CH₂); 73,8 (CH₂); 76,9 (CH); 77,5 (CH); 99,8 (CH); 114,1 (CH); 127,7 (CH); 127,8 (CH); 128,6 (CH); 129,9 (CH); 130,7 (C); 139,0 (C); 159,5 (C); 163,0 (C); 164,6 (C). IR ($\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 1696; 1236; 1091. EM-FAB (tioglicerol, *m/z*, %): 541 [(M+H⁺), 100]. EM-FAB de alta resolución C₃₀H₄₁N₂O₇; calc: 541,2914. Enc: 541,2925.

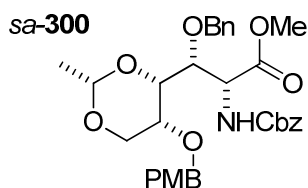


(1'R,2'S,3'R)-3-[1-Benciloxi-2,4-etilidéndioxibutil-3-hidroxi]-5-hidroxi-2-metoxi-6-isopropilpirazina (sa-298). Se obtuvo como subproducto en la reacción de hidrólisis del grupo *p*-metoxibencilo mediante tratamiento de *tsa-297* con CAN o DDQ. Aceite incoloro. RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,20 (d, *J* = 6,8, 3H); 1,24 (d, *J* = 6,9, 3H); 1,43 (d, *J* = 5,1, 3H); 3,28 (sp, *J* = 6,9, 1H); 3,73-3,83 (m, 1H); 3,91-4,08 (m, 2H); 3,98 (s, 3H); 4,38 (dd, *J* = 10,6 y 4,8, 1H); 4,74 (d, *J* = 7,9, 1H); 4,85 (c, *J* = 5,0, 1H); 5,05/5,24 (sistema AB, *J* = 11,8, 2H); 7,27-7,40 (m, 3H); 7,48-7,55 (m, 2H).

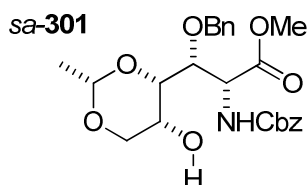


(2R,3R,4R,5R)-2-Amino-3-benciloxi-4,6-etilidéndioxi-5-*p*-metoxibenciloxihexanoato de metilo (sa-299). Se siguió el procedimiento general 8 (de hidrólisis) a partir del aducto *tsa-297* (1,86 g; 3,45 mmol). La hidrólisis se completó en 18 h. Tras la purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice, usando como eluyente un gradiente de AcOEt/hexanos de 9:1 a AcOEt puro, se obtuvieron 1,28 g de *sa-299* (84%) como un aceite incoloro. *R*_f = 0,37 (gel de sílice, AcOEt puro). [α]_D²⁶ = -79,8 (c = 1,0; CH₂Cl₂). RMN de ¹H (CDCl₃) δ: 1,39 (d, *J* = 5,0, 3H); 1,61 (s, 2H); 3,54 (d, *J* = 1,5, 1H); 3,64-3,74 (m, 1H); 3,68 (s, 3H); 3,77 (s, 3H); 3,79 (d, *J* = 1,4, 1H); 3,96 (dd, *J* = 9,3 y 1,6, 1H); 4,33-4,41 (m, 4H); 4,46 (d, *J* = 11,6, 1H); 4,70 (d, *J* = 11,6, 1H); 4,82 (c, *J* = 5,0, 1H); 6,81-6,86 (m, 2H); 7,14-7,17 (m, 2H); 7,26-7,33 (m, 5H). RMN de ¹³C (CDCl₃) δ: 21,3 (CH₃); 52,4 (CH₃); 53,8 (CH); 55,6 (CH₃); 67,4 (CH₂); 69,2

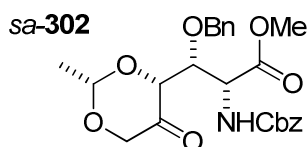
(CH); 70,6 (CH₂); 73,8 (CH₂); 77,5 (CH); 77,9 (CH); 99,9 (CH); 114,2 (CH); 127,8 (CH); 128,1 (CH); 128,7 (CH); 130,1 (CH); 130,4 (C); 138,3 (C); 159,6 (C); 176,7 (C). IR ($\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 1735; 1454; 1246; 1090. EM-FAB (tioglicerol, m/z , %): 446 [(M+H⁺), 60]; 121 [100]. EM-FAB de alta resolución C₂₄H₃₂NO₇; calc: 446,2179. Enc: 446,2186.



(2R,3R,4R,5R)-3-Benciloxi-2-N-[(benciloxicarbonil)amino]-4,6-etilidéndioxi-5-p-metoxibenciloxihexanoato de metilo (sa-300). Se siguió el procedimiento general 5 (de protección del grupo amino) a partir del aminoéster sa-299 (1,28 g; 2,87 mmol), Na₂CO₃ (458 mg; 4,34 mmol), NaHCO₃ (364 mg; 4,34 mmol) y cloroformiato de bencilo (0,55 mL; 3,84 mmol). La reacción se completó en 18 h. Tras la purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice, usando como eluyente una mezcla de AcOEt/hexanos de 1:3 a 2:3, se obtuvieron 1,49 g de sa-300 (90%) como un aceite amarillo. $R_f = 0,45$ (gel de sílice, AcOEt/hexanos 1:2). $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = -50,3$ ($c = 2,65$; CH₂Cl₂). RMN de ¹H (CDCl₃) δ : 1,38 (d, $J = 4,8$, 3H); 3,50 (s, 1H); 3,62-3,66 (m, 2H); 3,70 (s, 3H); 3,77 (s, 3H); 4,33-4,44 (m, 5H); 4,62-4,64 (m, 1H); 4,69 (d, $J = 11,6$, 1H); 4,80 (d, $J = 9,8$, 1H); 5,10/5,16 (sistema AB, $J = 12,0$, 2H); 5,51 (d, $J = 9,9$, 1H); 6,83 (d, $J = 8,6$, 2H); 7,11-7,14 (m, 2H); 7,26-7,36 (m, 10H). RMN de ¹³C (CDCl₃) δ : 21,2 (CH₃); 52,7 (CH₃); 53,7 (CH); 55,6 (CH₃); 67,2 (CH₂); 67,4 (CH₂); 68,9 (CH); 70,5 (CH₂); 73,9 (CH₂); 77,2 (CH); 77,6 (CH); 100,0 (CH); 114,1 (CH); 128,0 (CH); 128,3 (CH); 128,5 (CH); 128,5 (CH); 128,7 (CH); 128,8 (CH); 130,0 (CH); 130,2 (C); 136,7 (C); 137,8 (C); 156,7 (C); 159,7 (C); 172,7 (C). IR ($\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 1724; 1512; 1245; 1059. EM-FAB (tioglicerol, m/z , %): 580 [(M+H⁺), 10]; 121 [100]. EM-FAB de alta resolución C₃₂H₃₈NO₉; calc: 580,2547. Enc: 580,2528.



(2R,3R,4R,5R)-3-Benciloxi-2-N-[(benciloxicarbonil)amino]-4,6-etilidéndioxi-5-hidroxihexanoato de metilo (sa-301). Sobre una disolución del carbamato *sa-300* (1,55 g; 2,68 mmol) en CH₂Cl₂ (67 mL) y tampón fosfato (8,5 mL) a 0 °C se añade DDQ (2,41 g; 10,72 mmol). La disolución resultante se agita a temperatura ambiente durante 2 h. A continuación, se añade una disolución saturada de NaHCO₃ (30 mL), se diluye con H₂O (30 mL) y se agita durante 30 min. La fase acuosa se extrae con CH₂Cl₂ (3 x 35 mL),¹¹⁹ la fase orgánica se seca (MgSO₄) y se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando como eluyente un gradiente de AcOEt/hexanos de 1:3 a 1:1. Se obtuvieron 1,07 g de *sa-301* (88%) como un sólido higroscópico. *Rf* = 0,47 (gel de sílice, AcOEt/hexanos 1:1). $[\alpha]_D^{25} = -4,1$ (*c* = 2,0; CH₂Cl₂). *RMN de ¹H (CDCl₃)* δ: 1,35 (d, *J* = 4,9, 3H); 2,70 (d, *J* = 11,7, 1H); 3,58 (d, *J* = 9,3, 1H); 3,64 (d, *J* = 0,9, 1H); 3,69 (s, 3H); 3,80 (d, *J* = 11,9, 1H); 4,07 (dd, *J* = 11,9 y 1,9, 1H); 4,25 (d, *J* = 9,3, 1H); 4,49 (d, *J* = 10,5, 1H); 4,63 (c, *J* = 5,1, 1H); 4,67 (d, *J* = 10,8, 1H); 4,71 (d, *J* = 9,9, 1H); 5,10/5,16 (sistema AB, *J* = 12,1, 2H); 5,51 (d, *J* = 9,9, 1H); 7,28-7,38 (m, 10H). *RMN de ¹³C (CDCl₃)* δ: 20,8 (CH₃); 52,5 (CH₃); 53,6 (CH); 62,7 (CH); 67,1 (CH₂); 71,9 (CH₂); 74,4 (CH₂); 76,9 (CH); 77,2 (CH); 99,9 (CH); 128,1 (CH); 128,1 (CH); 128,2 (CH); 128,3 (CH); 128,5 (CH); 136,3 (C); 137,3 (C); 156,4 (C); 172,1 (C). *IR (ν_{max}/cm⁻¹):* 3432; 1723; 1238; 1047. *EM-FAB (tioglicerol, m/z, %):* 460 [(M+H)⁺, 100]; 416 [(M-CO₂)H⁺, 85]. *EM-FAB de alta resolución* C₂₄H₃₀NO₈; calc: 460,1971. Enc: 460,1973.

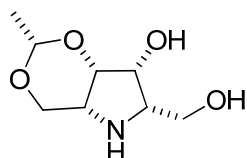


(2R,3R,4R)-3-Benciloxi-2-N-[(benciloxicarbonil)amino]-4,6-etilidéndioxi-5-oxohexanoato de metilo (sa-302). Sobre una disolución del alcohol *sa-301* (601 mg; 1,31 mmol) en CH₂Cl₂ (16 mL) a temperatura ambiente se añade peryodinano

¹¹⁹ Hyunjoon, L.; Kim, K.; Park, J.; Kim, H.; Kim, S.; Kim, D.; Hu, X.; Yang, W.; Hong, J. *Angew. Chem. Int. Eng.* **2008**, *47*, 4200.

de Dess-Martin (1,67 g; 3,93 mmol) en CH_2Cl_2 (8 mL) y la disolución resultante se agita a 52 °C durante 6 h. A continuación, se añade CH_2Cl_2 (60 mL), se lava con una disolución saturada de NaHCO_3 (60 mL) y se agita durante 10 min con una disolución acuosa de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ al 10% (40 mL). Se decanta la fase orgánica y la fase acuosa se extrae con CH_2Cl_2 (2 x 70 mL). La fase orgánica se seca (MgSO_4) y se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando un gradiente de AcOEt/hexanos de 1:3 a 1:2. Se obtienen 487 mg de *sa*-**302** (82%) como un aceite naranja. $R_f = 0,22$ (gel de sílice, AcOEt/hexanos 1:3). $[\alpha]_D^{22} = +1,5$ ($c = 1,6$; CH_2Cl_2). *RMN de ^1H* (CD_3Cl) δ : 1,37 (d, $J = 5,0$, 3H); 3,71 (s, 3H); 4,17-4,34 (m, 3H); 4,44-4,48 (m, 2H); 4,71-4,78 (m, 2H); 5,0 (c, $J = 5,0$, 1H); 5,12 (s, 2H); 5,60 (d, $J = 9,3$, 1H); 7,29-7,36 (m, 10H). *RMN de ^{13}C* (CD_3Cl) δ : 20,5 (CH_3); 52,9 (CH_3); 54,5 (CH); 67,4 (CH_2); 72,4 (CH_2); 73,7 (CH_2); 77,6 (CH); 80,5 (CH); 98,3 (CH); 128,4 (CH); 128,5 (CH); 128,5 (CH); 128,7 (CH); 128,8 (CH); 128,9 (CH); 136,6 (C); 137,4 (C); 156,4 (C); 171,5 (C); 204,0 (C). *IR* ($\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 1721, 1212; 1094; 1054; *EM-FAB* (tioglicerol, m/z , %): 458 [(M+H⁺), 100]; 414 [(M-CO₂)H⁺, 50]. *EM-FAB de alta resolución* $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{NO}_8$; calc: 458,1815. Enc: 458,1818.

ccc-303



1,3-O-Etilidén-2,5-didesoxi-2,5-imino-L-galactitol (*ccc*-**303**). Se siguió el procedimiento general 10 (de reducción) a partir del éster *ent*-*ccc*-**292** (68 mg; 0,31 mmol). La reacción se completó en 3 h. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía en fase inversa (RP-18) utilizando como eluyente un gradiente de H_2O a $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ 1:5. Se obtuvieron 47 mg de *ccc*-**303** (79%) como un sólido blanco. P_f (°C): 197. $R_f = 0,20$ (RP-18, H_2O). $[\alpha]_D^{24} = -3,4$ ($c = 1,0$; H_2O). *RMN de ^1H* (D_2O) δ : 1,42 (d, $J = 5,1$, 3H); 3,75 (d, $J = 1,5$, 1H); 3,94-4,03 (m, 2H); 4,04-4,15 (m, 2H); 4,25-4,36 (m, 2H); 4,59 (dd, $J = 4,3$ y $2,2$, 1H); 5,01 (c, $J = 5,0$, 1H). *RMN de ^{13}C* (D_2O) δ : 19,9 (CH_3); 53,4 (CH); 58,5 (CH_2); 61,7 (CH); 62,7 (CH_2); 69,9 (CH); 75,1 (CH); 98,3 (CH). *IR* ($\nu_{\text{máx}}/\text{cm}^{-1}$): 2916; 2848; 2293; 1605; 1402; 1251. *EM-FAB* (tioglicerol, m/z , %): 190 [(M+H⁺), 100]. *EM-FAB de alta resolución* $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{NO}_4$; calc: 190,1079. Enc: 190,1068.

Capítulo 6:
CONCLUSIONES

Los iminoazúcares son análogos de los azúcares en donde un átomo de nitrógeno reemplaza al oxígeno del anillo. Los iminoazúcares son moléculas de gran interés farmacológico, pues se encuentran entre los inhibidores más potentes de enzimas de gran importancia biológica, como son las glicosidasas y las glicosiltransferasas. En este trabajo se han sintetizado varios iminoazúcares con anillos de 5 y 6 miembros, del tipo 2,5-didesoxi-2,5-iminohexitol y 1,5-didesoxi-1,5-iminohexitol, respectivamente, haciendo uso de una estrategia aldólica desarrollada por nuestro grupo de investigación. Para ello, en primer lugar, se estudiaron las reacciones de adición de aniones derivados de la glicina sobre 2,3- y 2,4-*O*-alquilidén derivados de las tetrasas (conclusiones 1 y 2) y, a continuación, se desarrollaron metodologías para la transformación de los aminoaldoles en los iminoazúcares de interés farmacológico (conclusión 3).

(1) Se han estudiado las reacciones de azaenolatos derivados de éteres de bislactima de Schöllkopf con 2,3- y 2,4-*O*-alquilidén derivados de las tetrasas. El resultado estereoquímico de estas reacciones se determina mediante un doble proceso de inducción asimétrica, que depende de la configuración relativa de los componentes de reacción. Se ha analizado la influencia del contraión metálico del azaenolato y del grupo protector del hidroxilo del aldehído en el rendimiento y el resultado estereoquímico de la reacción, tanto en las situaciones de selectividad complementaria (“*matched pairs*”, de configuración relativa *like*) como no complementaria (“*mismatched pairs*”, de configuración relativa *unlike*). Entre los resultados obtenidos cabe destacar lo siguiente:

En las reacciones de azaenolatos del éter de bislactima derivado de *ciclo*-[L-Val-Gly] con 2,3-*O*-isopropilidén-L-treosas, que constituyen parejas de reacción de configuración *unlike* (“*mismatched pairs*”), se obtienen mezclas de tres aductos diastereoisómeros con rendimientos comprendidos entre el 46 y el 81%. Con independencia del metal empleado como contraión del azaenolato (litio, estaño(II), titanio(IV), aluminio(III) o zinc(II)) y la presencia del grupo hidroxilo primario del aldehído libre o protegido (como éter bencílico o de *tert*-butildifenilsililo), los diastereoisómeros de configuración *trans,sin,sin* y *trans,anti,anti* se originan como productos principal y secundario, respectivamente. Se ha comprobado que la utilización del azaenolato de estaño(II) permite alcanzar los mejores rendimientos y selectividades. Así, la reacción del azaenolato de estaño(II) con el derivado sililado de la 2,3-isopropilidén-L-treosa

proporciona el mejor rendimiento en el aducto de configuración *trans,sin,sin*, precursor de la 1-desoxi-L-idonojirimicina, mientras que mediante reacción del mismo azaenolato con la 2,3-*O*-isopropilidén-L-treosa (que presenta el grupo hidroxilo libre) se optimiza la preparación del aducto de configuración *trans,anti,anti*, precursor de de la 1-desoxi-L-altronojirimicina.

De manera marcadamente diferente, en las reacciones de los éteres de bislactima derivados de *ciclo*-[D-Val-Gly] con 2,4-*O*-etilidén-D-eritrosas de configuración *like* (“*matched pairs*”), el resultado estereoquímico del proceso depende tanto de la naturaleza del contraíón del azaenolato como de la presencia de un grupo protector para el hidroxilo secundario del aldehído. Así, la reacción del azaenolato de estaño(II) con la 2,4-*O*-etilidén-D-eritrosa (con el grupo hidroxilo secundario libre) sigue el curso estereoquímico habitual para las parejas azaenolato/aldehído de selectividad complementaria, y conduce al aducto de configuración *trans,sin,anti*, precursor del 2,5-didesoxi-2,5-iminogalactitol (DGADP). Sin embargo, cuando el grupo hidroxilo de la 2,4-*O*-etilidén-D-eritrosa se encuentra protegido como un éter, la estereoselectividad de la reacción con el azaenolato de estaño(II) se modifica, y se obtiene de forma mayoritaria el aducto de configuración *trans,anti,sin*, precursor del 2,5-didesoxi-2,5-imino-D-glucitol (DGDP). Además, con el derivado sililado de la 2,4-*O*-etilidén-D-eritrosa, que presenta una elevada demanda estérica, la selectividad es alta, próxima a 11:1, mientras que con los derivados alilado, bencilado o *p*-metoxibencilado de la 2,4-*O*-etilidén-D-eritrosa, la estereoselectividad se reduce a 3:1. Cuando la reacción de los derivados de la 2,4-*O*-etilidén-D-eritrosa se lleva a cabo con el azaenolato de titanio(IV), el proceso transcurre con la selectividad habitual, y permite la obtención selectiva del aducto de configuración *trans,sin,anti*. Por otra parte, las reacciones de los azaenolatos de estaño(II) derivados de *ciclo*-[L-Val-Gly] y 2,4-*O*-etilidén-D-treosas de configuración *like* (“*matched pairs*”), transcurren con la selectividad habitual con independencia de que el grupo hidroxilo del aldehído se encuentre libre o protegido como éter, y conducen a la formación del aducto *trans,sin,anti* de manera mayoritaria.

Tras el estudio computacional de las reacciones de azaenolatos de estaño(II) derivados de éteres de bislactima y los 2,3- o 2,4-*O*-alquilidén derivados de las tetrasas, puede concluirse que la estereoselectividad del proceso puede racionalizarse mediante el modelo de Zimmerman-Traxler, que implica la participación de estados de transición cíclicos de 6 miembros. En todos los casos

estudiados los estados de transición de mayor estabilidad presentan una conformación silla para el anillo pericíclico, con la excepción de las adiciones sobre los éteres derivados de la 2,4-*O*-etilidén-D-eritrosa, que transcurren a través de estados de transición tipo bote que se encuentran estabilizados por la presencia de un enlace de hidrógeno intramolecular.

(2) Se han estudiado las reacciones de la imina de O'Donnell y la 4-*O*-bencil-2,3-*O*-isopropilidén-L-treosa con catálisis por sales derivadas de *N*-antracencilmetil-cinconinio o *N*-antracencilmetil-cinconidinio. Se ha analizado la influencia de la carga del catalizador, la naturaleza de la base, la temperatura y el disolvente en el rendimiento y la estereoselectividad del proceso, y se ha demostrado que las reacciones transcurren eficientemente empleando cantidades equimoleculares de la imina y el aldehído y cantidades subestequiométricas del catalizador, tanto en sistemas homogéneos como heterogéneos líquido-líquido y sólido-líquido. En las condiciones estándar, empleando un 10% molar del catalizador y dos equivalentes de NaOH acuosa al 5%, en cloruro de metileno a temperatura ambiente, la reacción transcurre bajo control termodinámico, y tanto en presencia del catalizador derivado de cinconinio como en presencia del derivado de cinconidinio, el proceso conduce a la formación de tres aductos diastereoisómeros, en una proporción cercana a 3:1:1, en donde predomina el de configuración *sin,anti*, precursor de la 1-desoxi-D-galactonojirimicina. Cuando la reacción se lleva a cabo con la estequiometría estándar pero en cloruro de metileno a 0 °C, el proceso transcurre bajo control cinético, y el resultado estereoquímico depende del catalizador empleado: con los derivados de cinconidinio se origina una mezcla de los productos *sin,anti/anti,anti/anti, sin* en relación próxima a 7:2:1, mientras que en presencia del catalizador de cinconinio la misma mezcla se obtiene en proporción 3:5:2. Por tanto, se concluye que la 2,3-*O*-isopropilidén-L-treosa forma parejas de selectividad complementaria (*matched pairs*) con los derivados de cinconidinio y parejas de selectividad no complementaria ("*mismatched pairs*") con los derivados de cinconinio. Este resultado estereoquímico puede interpretarse mediante una combinación de los modelos de Felkin-Anh y Corey.

(3) Se han desarrollado metodologías eficientes para la transformación de los aminoaldoles derivados de glicina y las 2,3- y 2,4-*O*-alquilidén-tetrosas en iminoazúcares de interés farmacológico, haciendo uso de procesos de *N*-alquilación intramolecular.

En concreto, los aminoaldoles derivados de *ciclo*-[L-Val-Gly] y la 2,3-*O*-isopropilidén-L-treosa se transformaron en las correspondientes piperidinas polihidroxiladas mediante una secuencia de 7 etapas, que comprende los siguientes procesos: (a) la bencilación del hidroxilo secundario; (b) la desililación del hidroxilo primario; (c) su activación como mesilato; (d) la hidrólisis del éter de bislactima; (e) la *N*-alquilación intramolecular del aminomesilato; (f) la reducción del éster y (g) la desprotección final. Mediante esta secuencia, el aminoaldol de configuración *trans,sin,sin* se transformó en la 1-desoxi-L-idonojirimicina, mientras que el aminoaldol de configuración *trans,anti,anti* condujo a la 1-desoxi-L-altronojirimicina, con rendimientos globales del 37 y del 33 %, respectivamente.

También se ha alcanzado una nueva síntesis de la 1-desoxi-D-galactonojirimicina mediante la transformación del aminoaldol de configuración *sin,anti* obtenido de forma mayoritaria en los procesos catalizados por las sales de *N*-antracencilmetilcinconidinio. En este caso, la secuencia sintética, en la que se ha alcanzado un rendimiento global del 18%, comprende las siguientes etapas: (a) reducción del iminoéster; (b) protección del grupo amino; (c) acetalización de los hidroxilos; (d) hidrogenación del éter bencílico; (e) mesilación del hidroxilo primario; (f) desprotección del grupo amino; (g) ciclación mediante *N*-alquilación intramolecular del aminomesilato y (h) desprotección final.

Los aminoaldoles derivados de *ciclo*-[D-Val-Gly] y las 2,4-*O*-etilidén-D-eritrosas se transformaron en las correspondientes pirrolidinas polihidroxiladas haciendo uso de una secuencia sintética análoga a las anteriormente descritas, que comprende: (a) Si procede, la desprotección del hidroxilo en posición 3' y su activación como sulfonato; (b) la bencilación del hidroxilo en posición 1'; (c) la hidrólisis del éter de bislactima; (d) la *N*-alquilación intramolecular del aminosulfonato; (e) la reducción del éster y (f) la desprotección final. De esta forma, el aminoaldol de configuración *trans,sin,anti* se transformó en el 2,5-didesoxi-2,5-iminogalactitol (DGADP) con un rendimiento global del 39%, mientras que el aminoaldol de configuración *trans,anti,sin* proporcionó el 2,5-didesoxi-2,5-imino-D-glucitol (DGDP) con un rendimiento global del 46%. Dado

que la *N*-alquilación de los aminosulfonatos derivados de *ciclo*-[L-Val-Gly] y las 2,4-*O*-etilidén-D-treosas fracasó, se recurrió a una secuencia alternativa, que permitiese alcanzar la ciclación mediante aminación reductora intramolecular. Así, el aminoaldol de configuración *trans, sin, anti* se transformó en el 2,5-didesoxi-2,5-iminogalactitol (DGADP) mediante (a) bencilación del hidroxilo en posición 1'; (b) hidrólisis del éter de bislactima; (c) protección del grupo amino como carbamato; (d) rotura del éter de *p*-metoxibencilo; (e) oxidación del hidroxilo en 3'; (f) aminación reductora intramolecular; (g) reducción del éster y (h) desprotección final.

El trabajo realizado ha dado lugar a las comunicaciones en congresos y los artículos en revistas que se relacionan a continuación:

Artículos (3):

“Synthesis of pyrrolidine homoazasugars and 3,4-dihydroxy-5-hydroxymethylprolines using aldol additions of metalated bislactim ethers to 2,4-*O*-ethylidene-D-erythroses”. Blanco, O.; Pato, C.; Ruíz, M.; Ojea, V. *Organic and Biomolecular Chemistry* **2009**, 7, 2310-2321.

“Access to pyrrolidine imino sugars via tin(II)-mediated aldol reactions of bislactim ethers: synthesis of 2,5-dideoxy-2,5-imino-D-glucitol”. Blanco, O.; Pato, C.; Ruíz, M.; Ojea, V. *Organic and Biomolecular Chemistry* **2008**, 6, 3967-3969.

“Diastereoselective synthesis of piperidine imino sugars using aldol additions of metalated bislactim ethers to threose and erythrose acetonides”. Ruíz, M.; Ruanova, T. M.; Blanco, O.; Núñez, F.; Pato, C.; Ojea, V. *Journal of Organic Chemistry* **2008**, 73, 2240-2255.

Comunicaciones en Congresos (7):

Póster: “Diastereoselective Access to 2,5-Dideoxy-2,5-imino-D-glucitol”. Pato, C.; Blanco, O.; Ruíz, M.; Ojea, V. *16th European Symposium on Organic Chemistry*. Praga (Rep. Checa). Fecha: del 12/07/2009 al 16/07/2009.

Póster: “Síntesis de 3,4-dihidroxi-5-hidroximetilprolinas mediante adición aldólica de éteres de bislactima sobre 2,4-*O*-etilidéntetrosas”. Pato, C.; Blanco, O.; Ruiz, M.; Ojea, V. *32 Reunión Bienal de la RSEQ*. Oviedo. Fecha: del 13/09/2009 al 18/09/2009.

Póster: “Diastereoselective Aldol Additions of Tin(II) Azaenolates to Matched 2,4-Ethylidene-D-Erythroses”. Ojea, V.; Ruíz, M.; Blanco, O.; Pato, C. *19th IUPAC Conference on Physical Organic Chemistry*. Santiago de Compostela. Fecha: del 13/07/2008 al 18/07/2008.

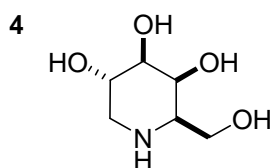
Póster: “Diastereoselective Synthesis of 2,5-Dideoxy-2,5-iminogalactitol”. Blanco, O.; Pato, C.; Ruíz, M.; Ojea, V. *IV Iberian Carbohydrate Meeting. IX Jornadas de carbohidratos*. Santiago de Compostela. Fecha: del 01/09/2008 al 01/09/2008.

Póster: “Diastereoselective Synthesis of 2,5-Dideoxy-2,5-imino-D-glucitol”. Ruíz, M.; Blanco, O.; Pato, C.; Ojea, V. *2nd Euchems Chemistry Congress*. Turín (Italia). Fecha: del 16/09/2008 al 20/09/2008.

Póster: “Access to Iminosugars by Diastereoselective Aldol Reactions Catalyzed by Cinchona Derived Quaternary Ammonium Salts”. Pato, C.; Núñez, F.; Caridad, M.; Blanco, O.; Ruiz, M.; Ojea, V. *1st European Chemistry Congress*. Budapest (Hungría). Fecha: del 27/08/2006 al 31/08/2006.

Póster: “Diastereoselective Synthesis of 1-Deoxy-L-idonojirimycin”. Núñez, F.; Pato, C.; Caridad, M.; Blanco, O.; Ruiz, M.; Ojea, V. *1st European Chemistry Congress*. Budapest (Hungría). Fecha: del 27/08/2006 al 31/08/2006.

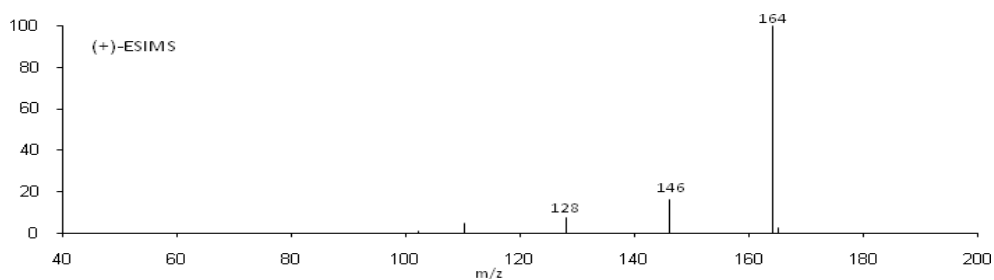
**ESPECTROS
SELECCIONADOS**



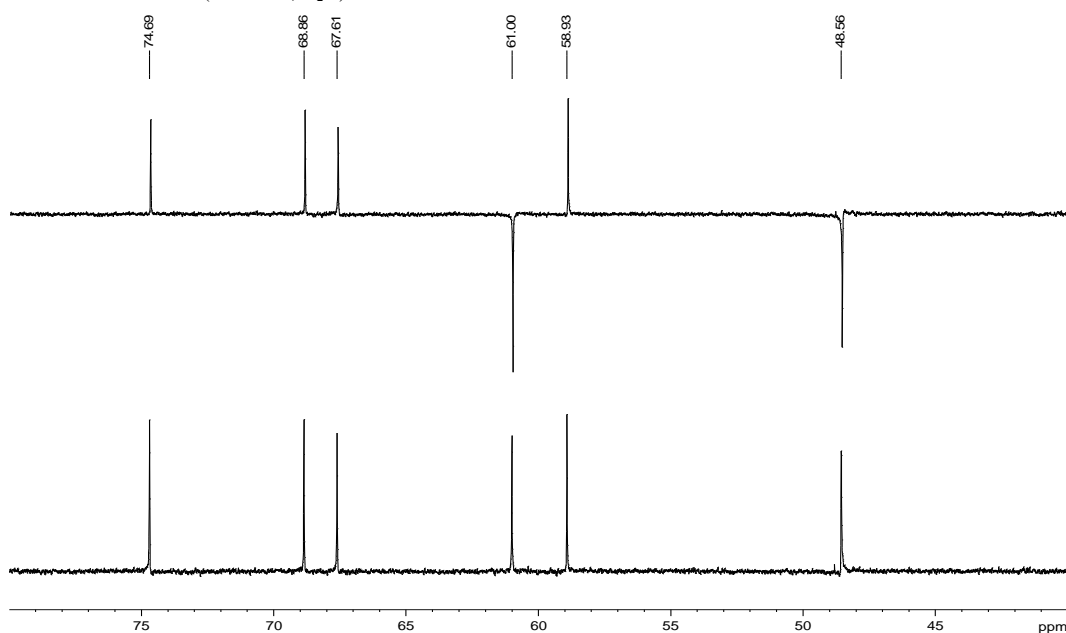
Los datos espectroscópicos del compuesto D-DGJ (**4**) se muestran a continuación, tal y como se publicaron en la 2ª edición del libro “*Organic Structure Analysis*” de Phillip Crews, Jaime Rodríguez y Marcel Jaspars, Oxford University Press, New York, 2010.

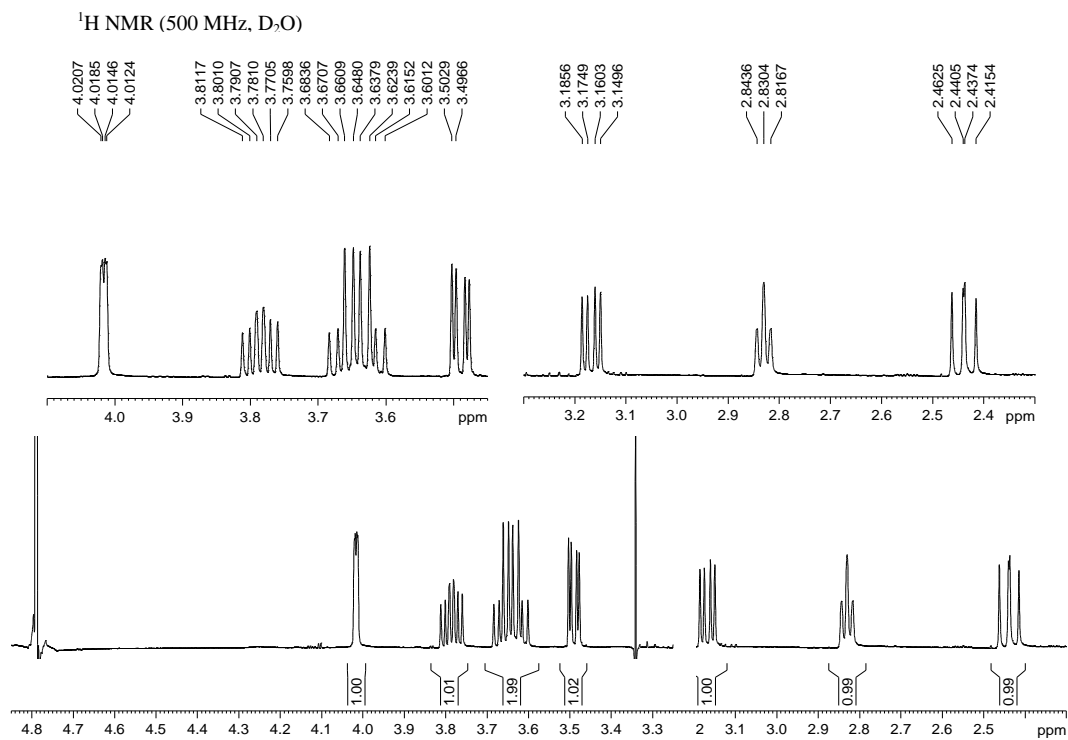
IR (FT-IR, KBr): $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$:
 3368, 3023, 2970 and 1080
 Exact MS ((+)-ESI) = 164.0920
 UV λ_{\max} = BLANK

PROBLEM 12.51

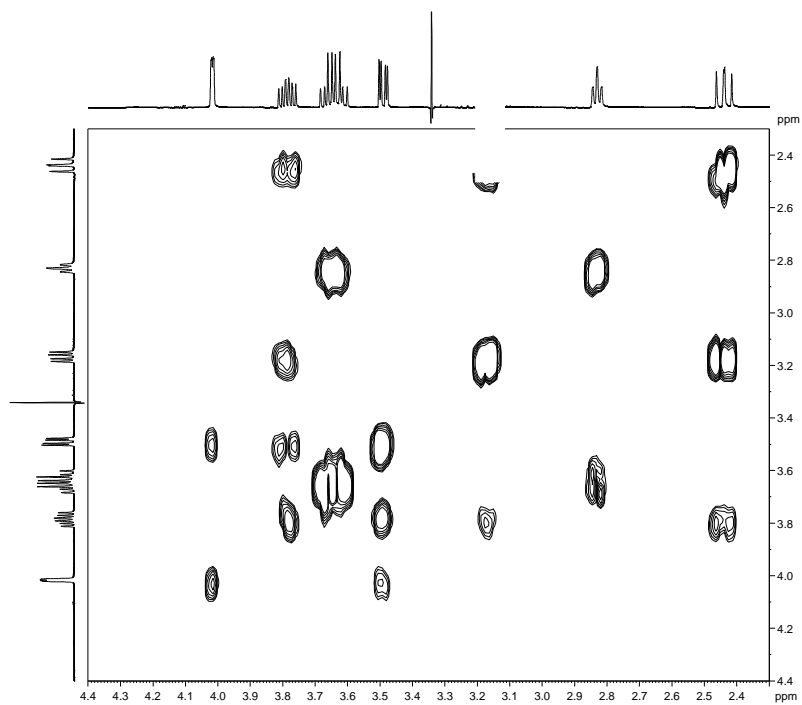


^{13}C and DEPT-135 NMR (125 MHz, D_2O)

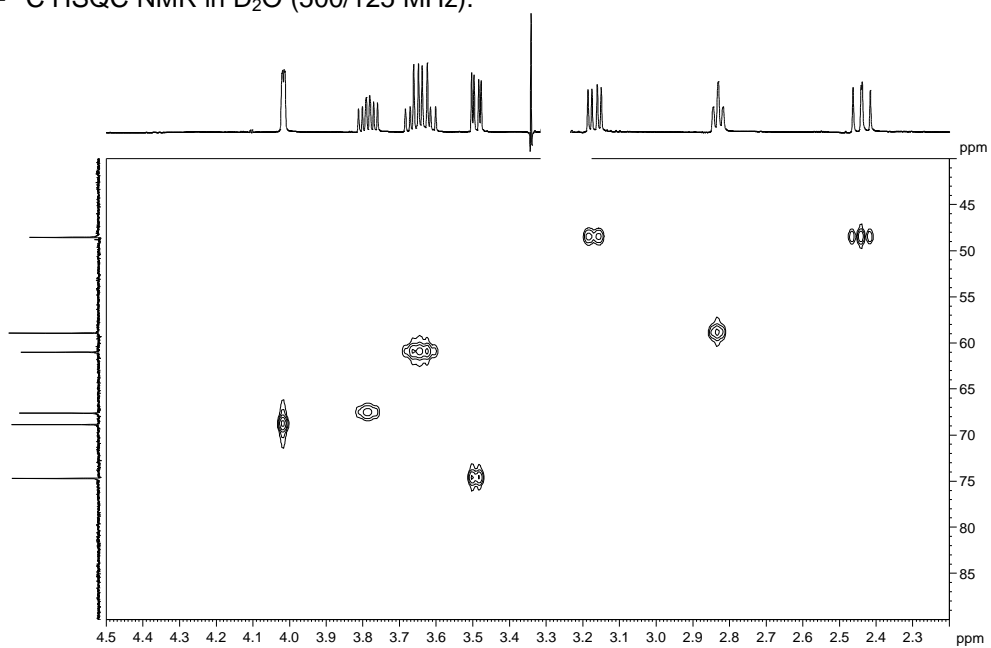




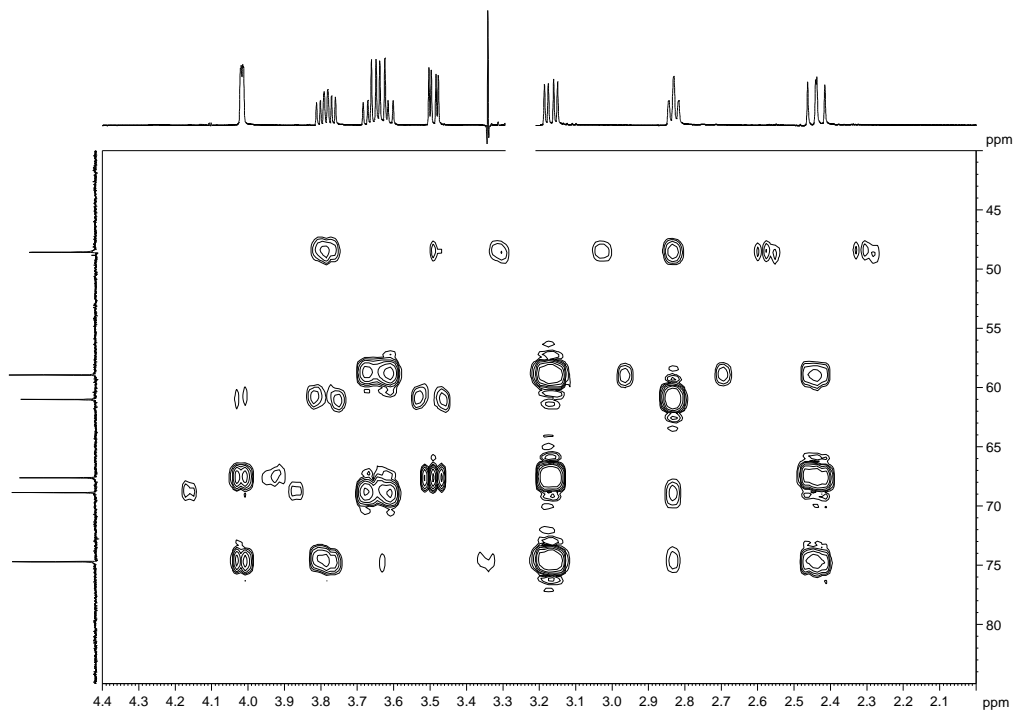
PROBLEM 12.51 (CONT.) ^1H - ^1H COSY NMR in D_2O (500 MHz).



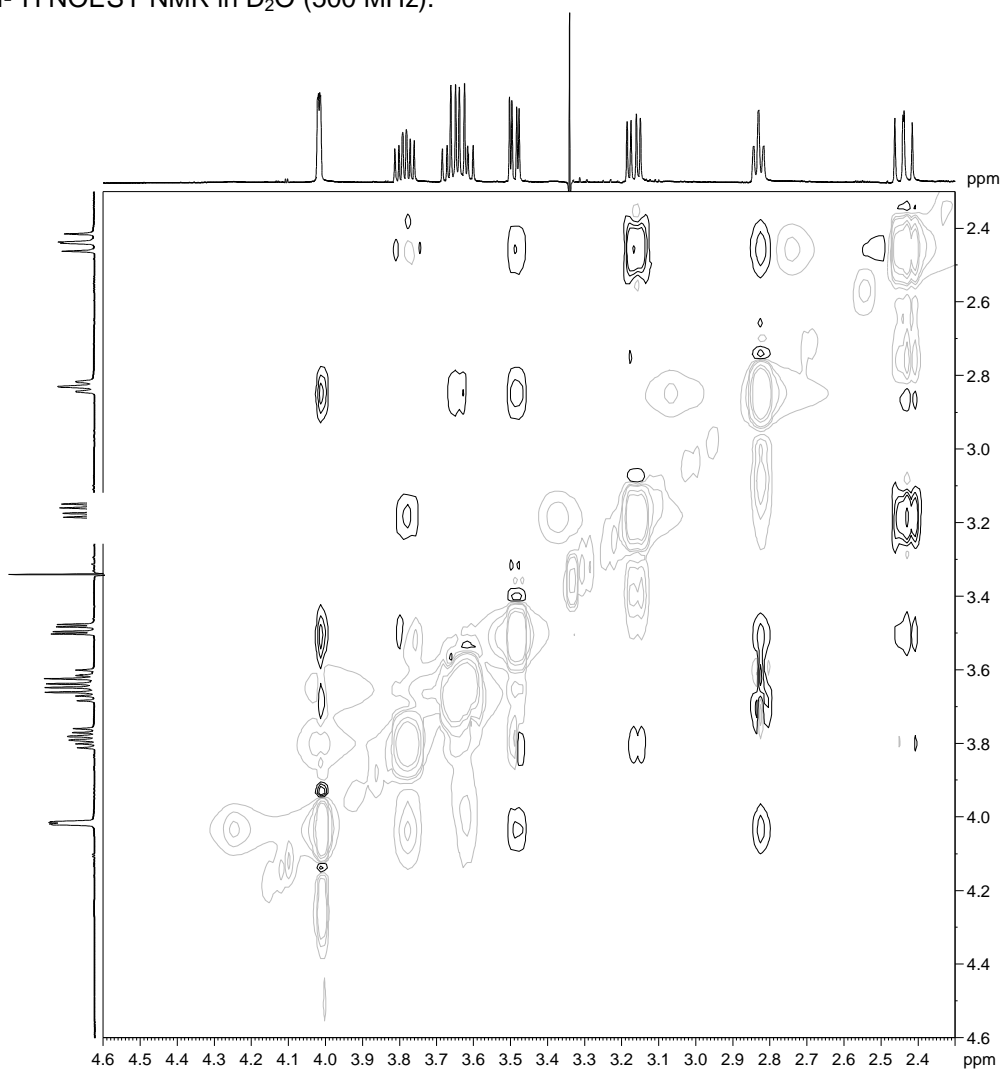
^1H - ^{13}C HSQC NMR in D_2O (500/125 MHz).

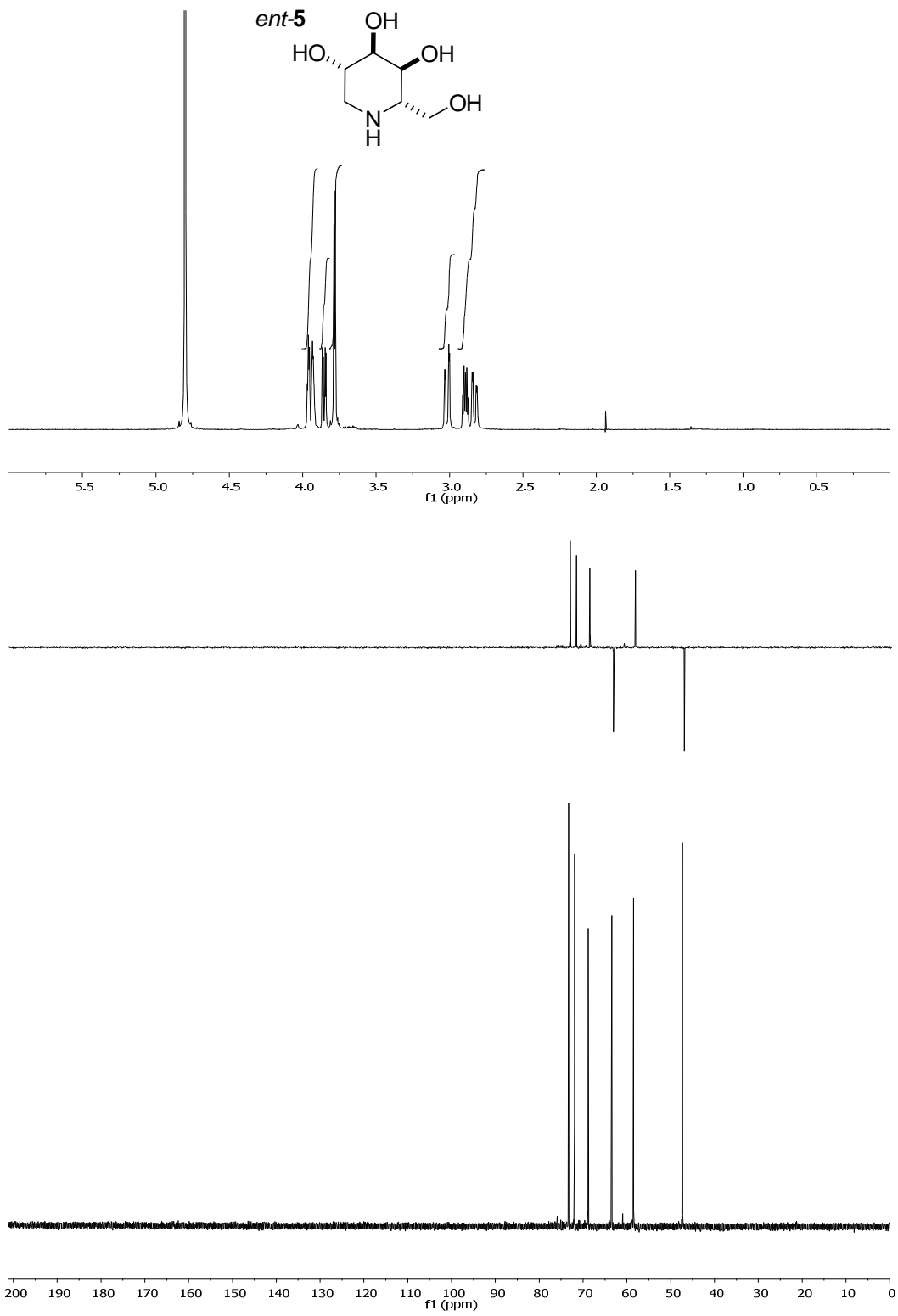


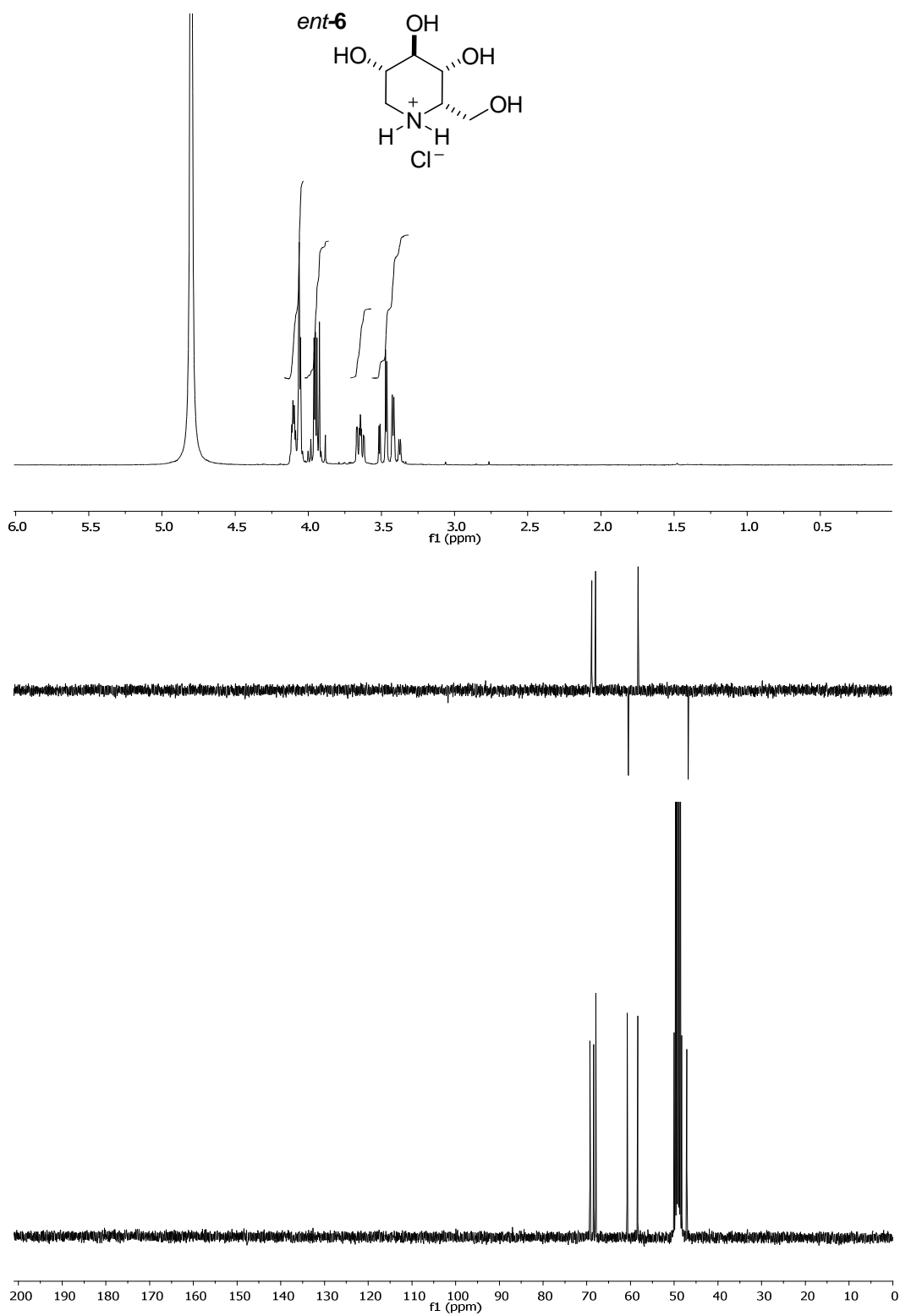
PROBLEM 12.51 (CONT.) ^1H - ^{13}C HMBC NMR in D_2O (500/125 MHz).

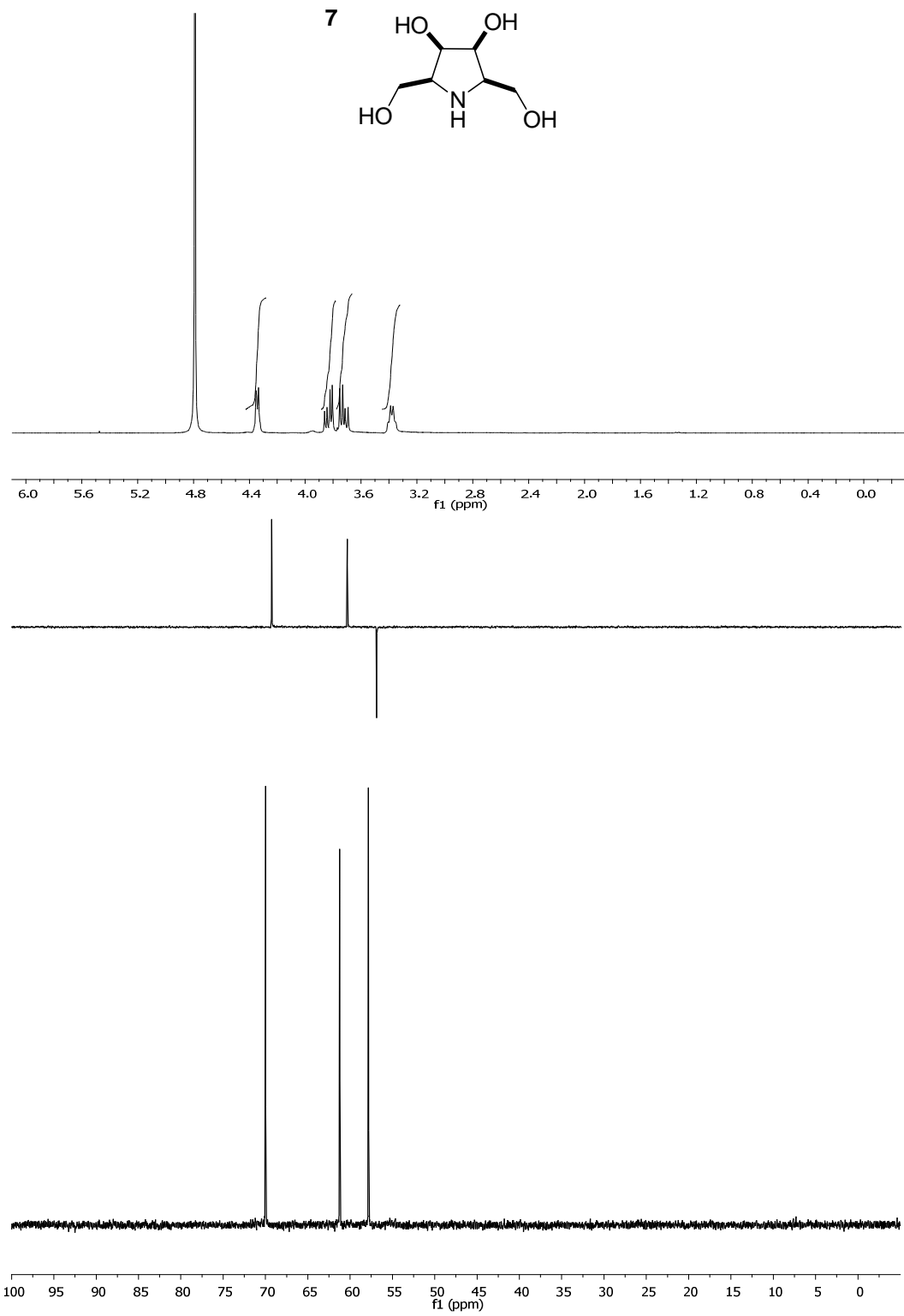


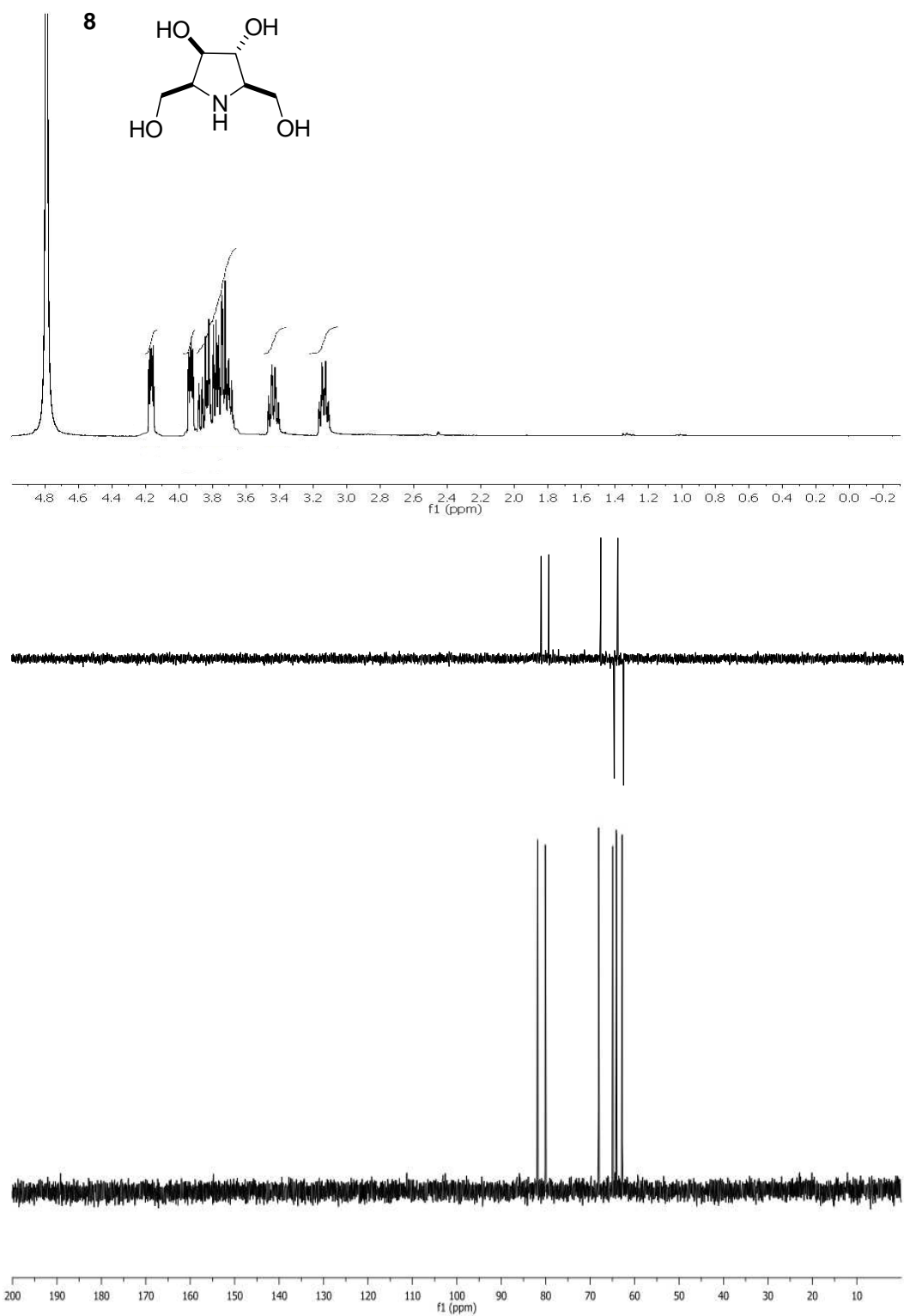
^1H - ^1H NOESY NMR in D_2O (500 MHz).

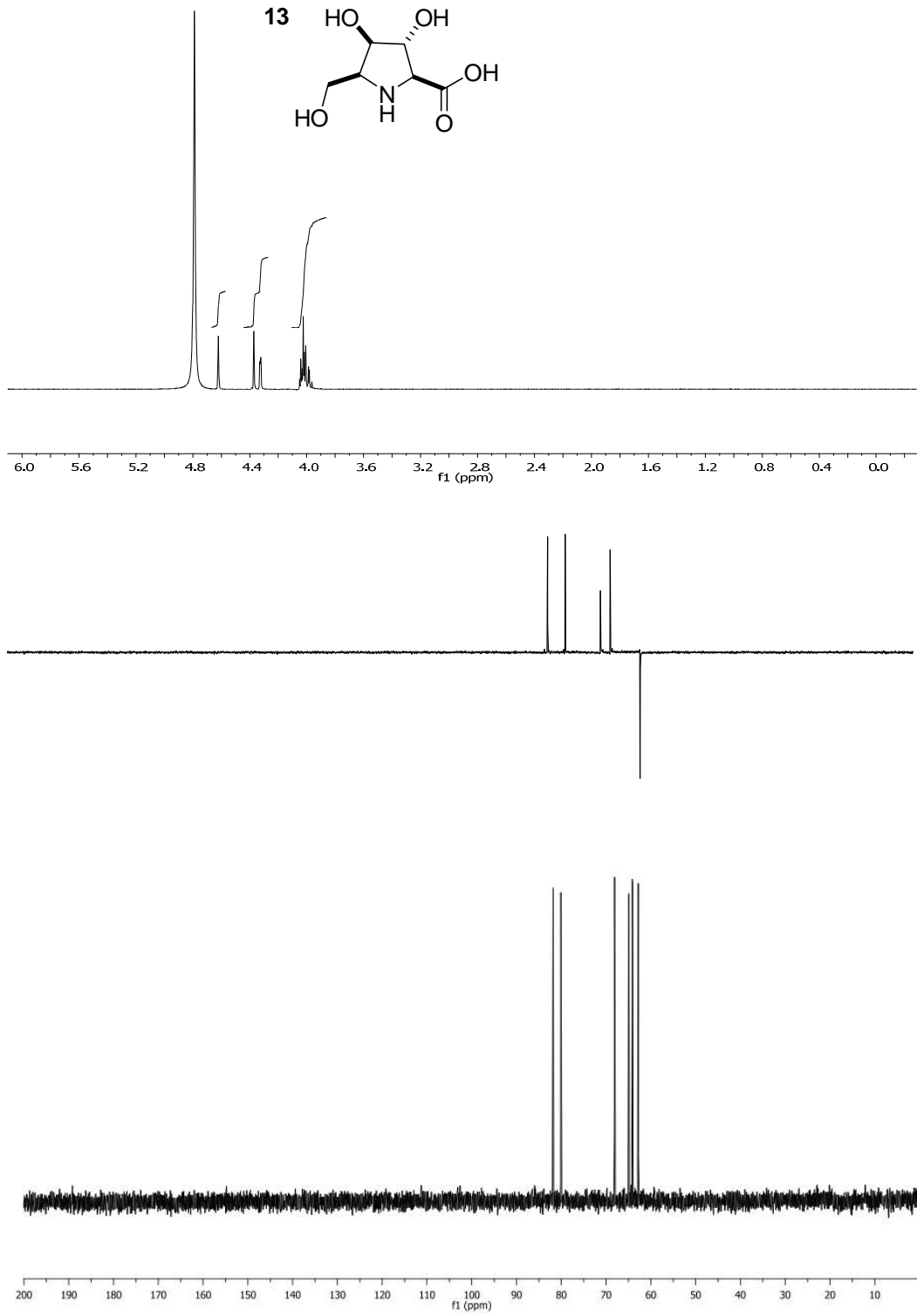


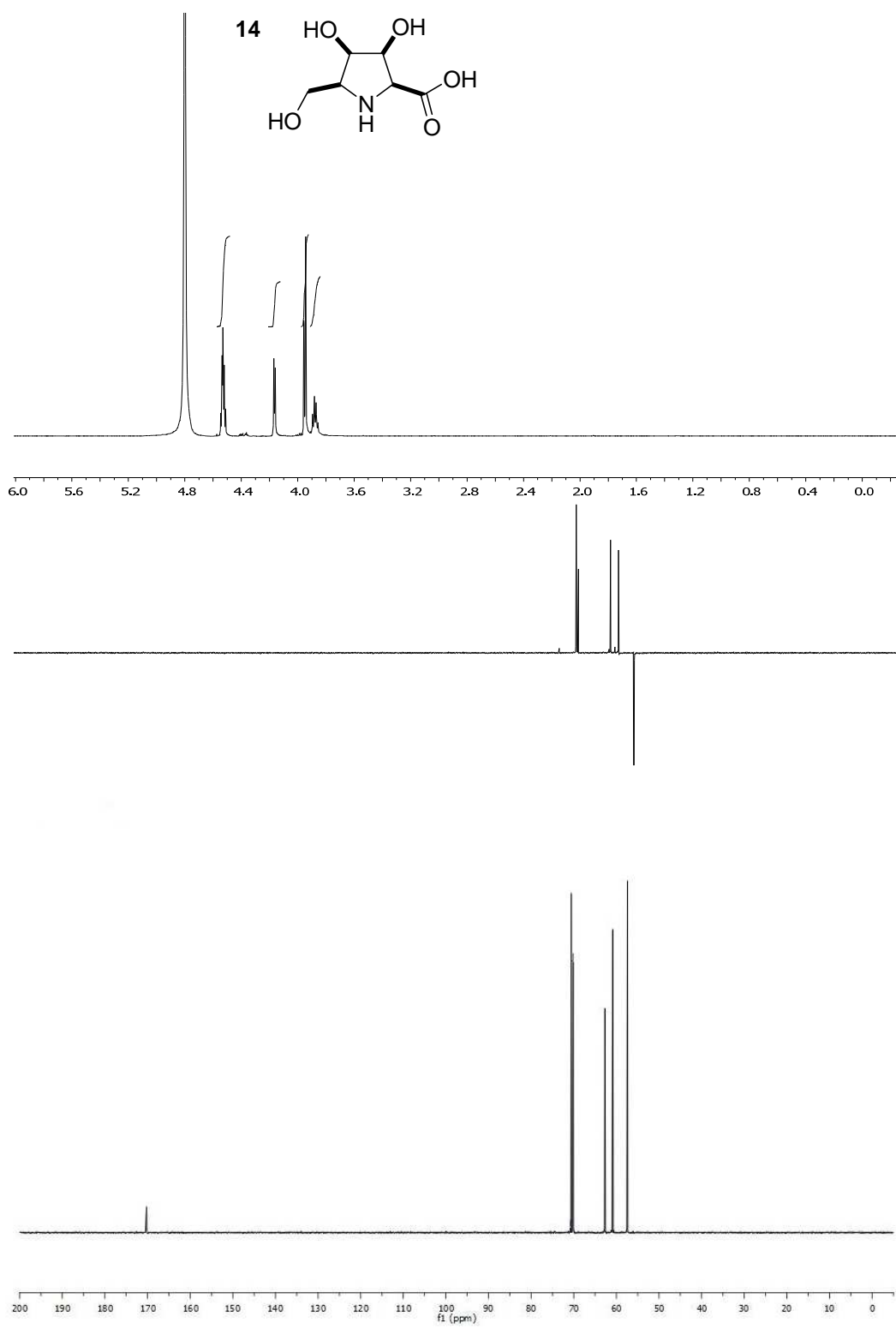


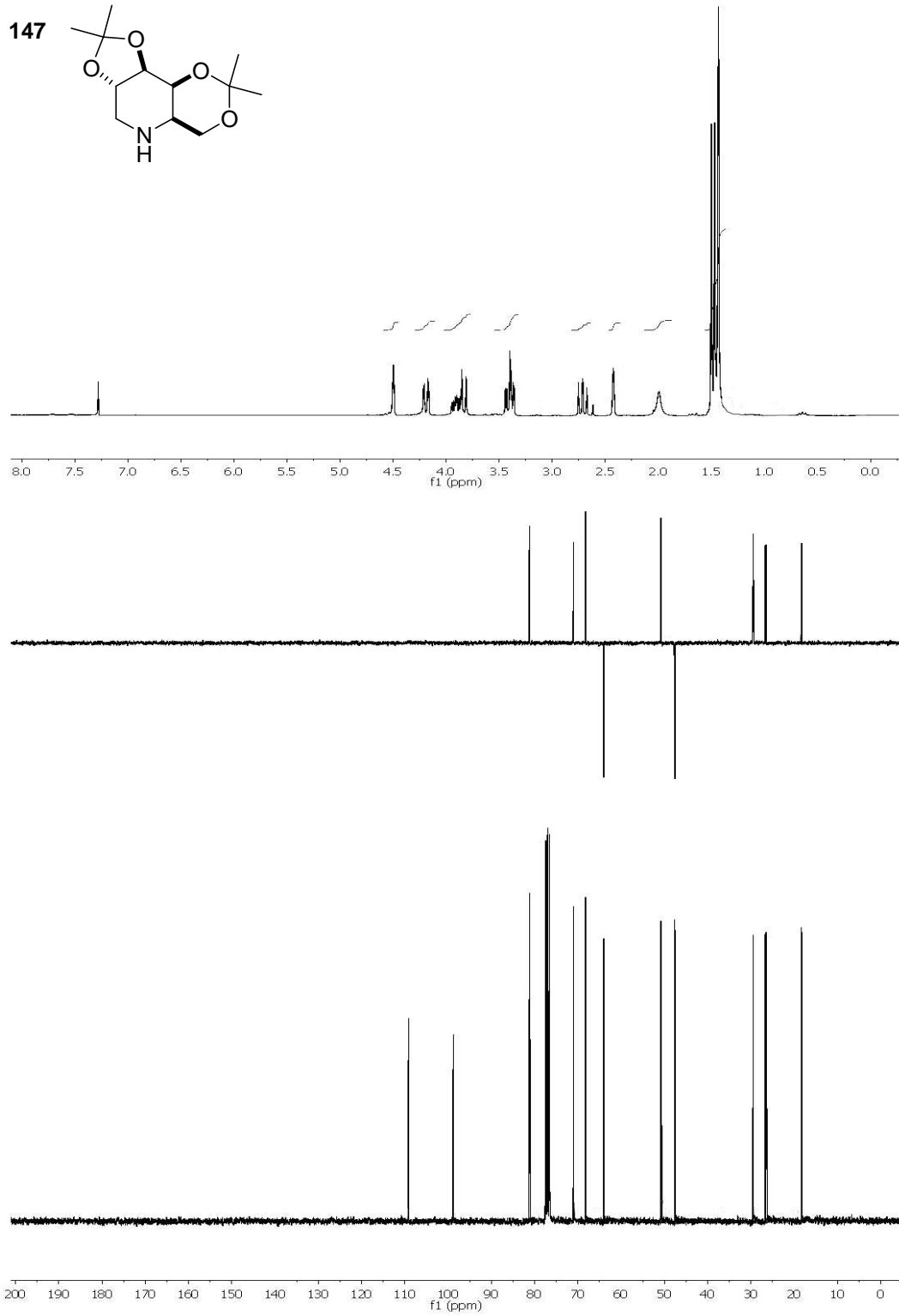


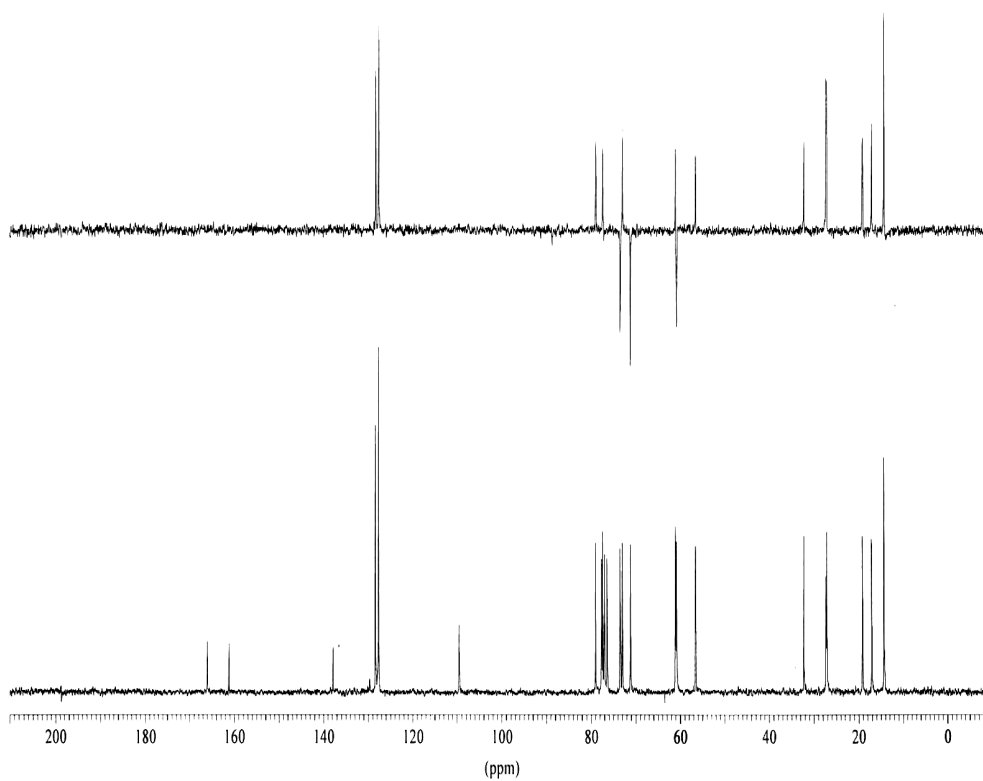
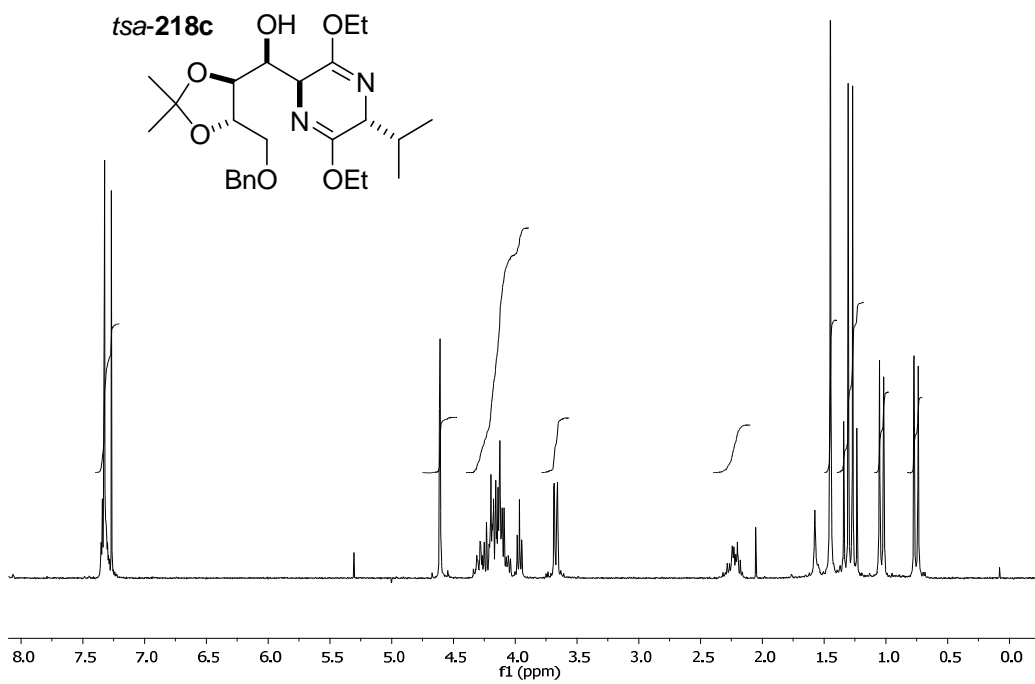


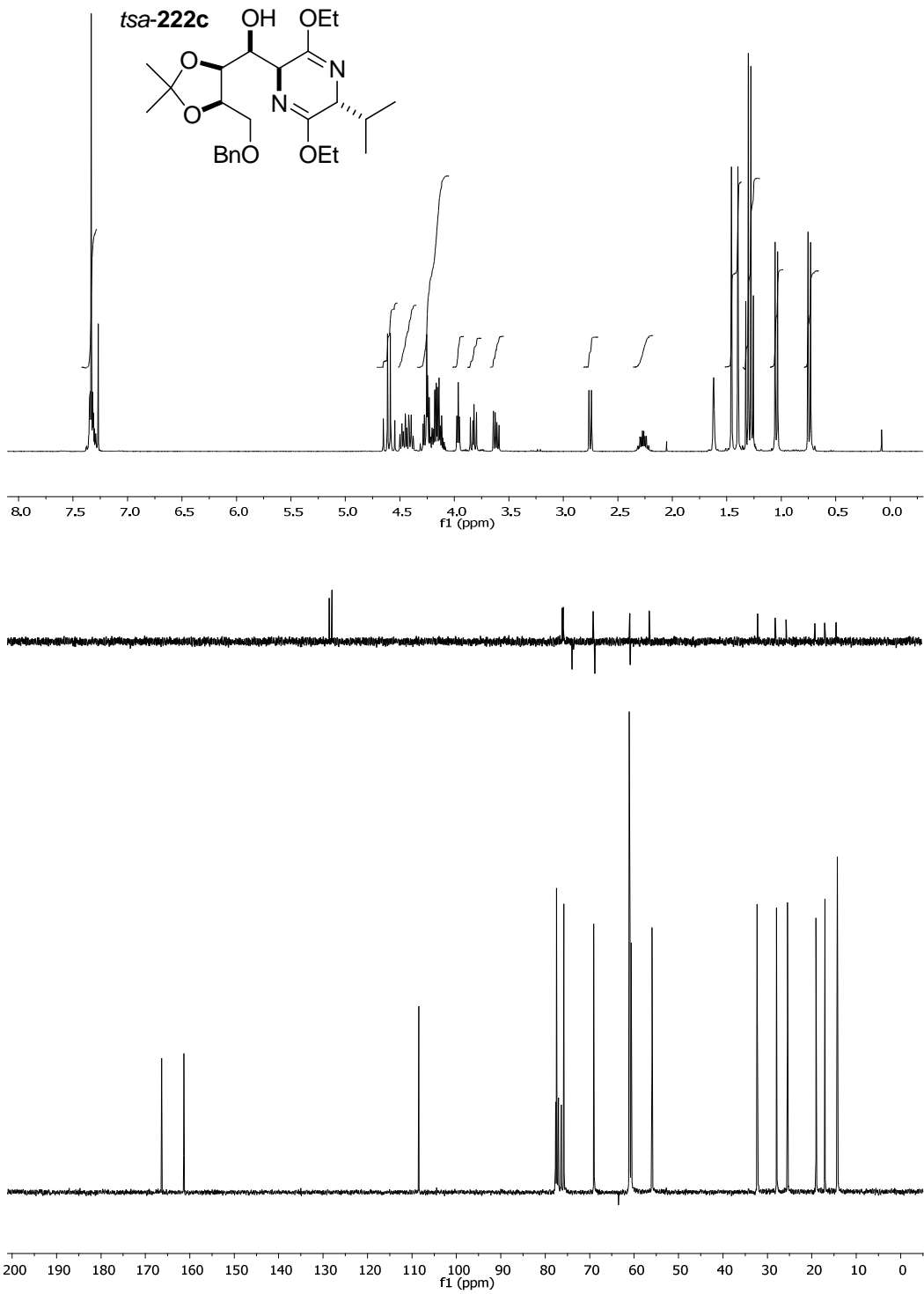


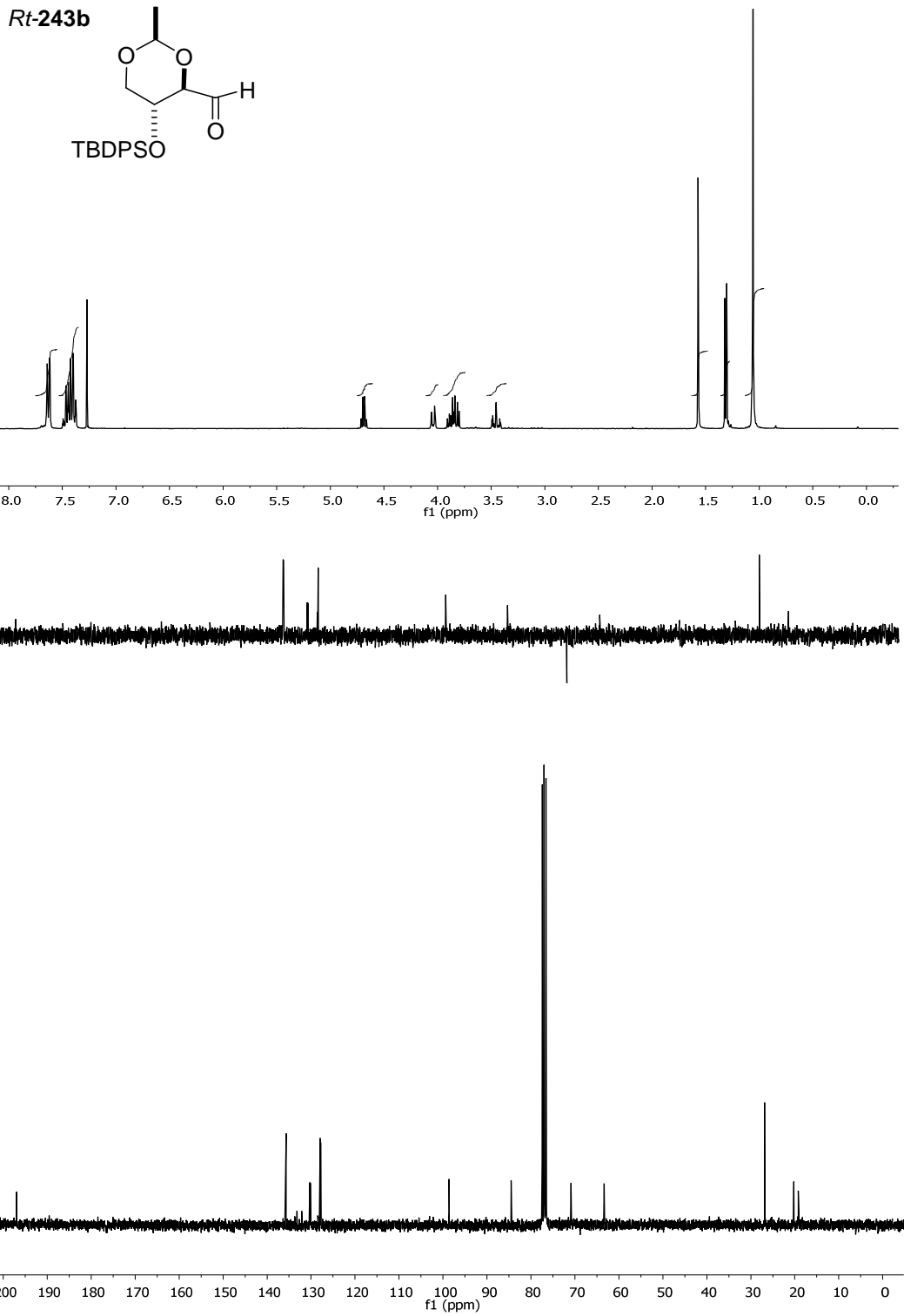




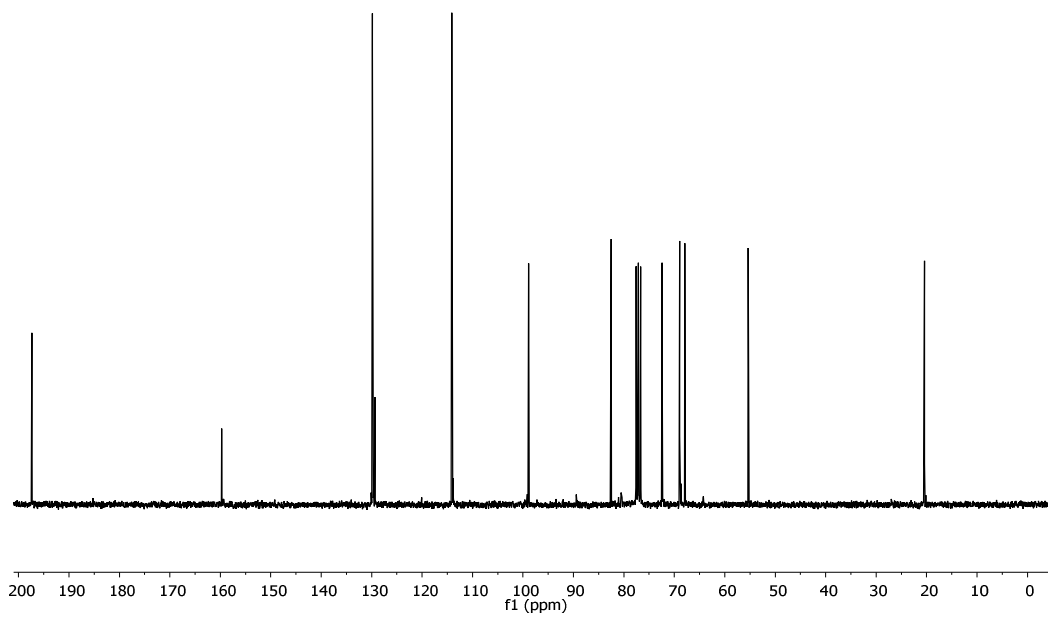
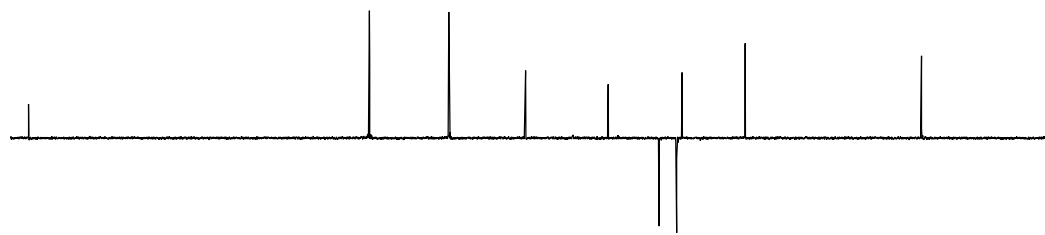
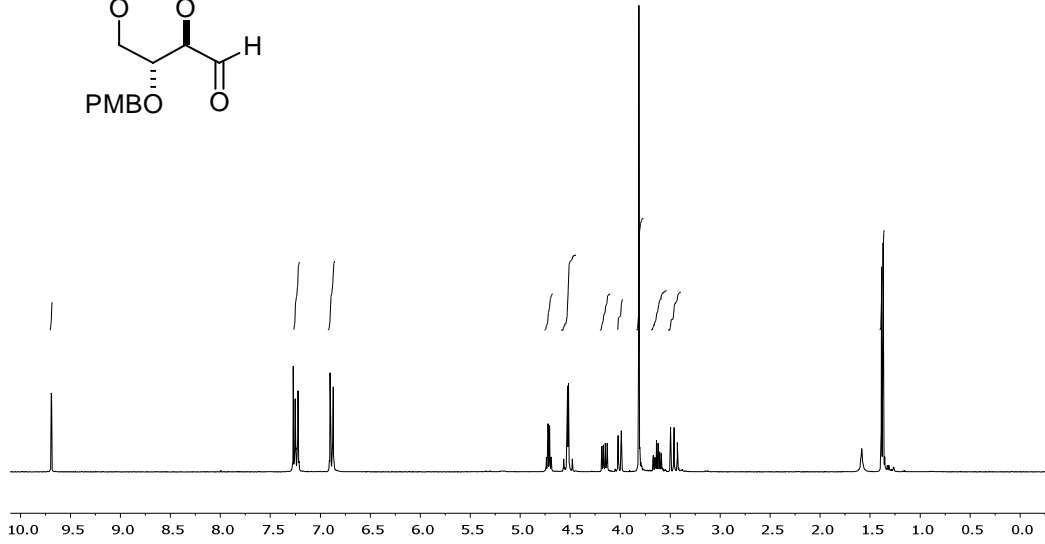
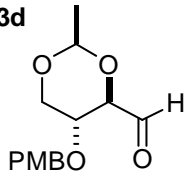




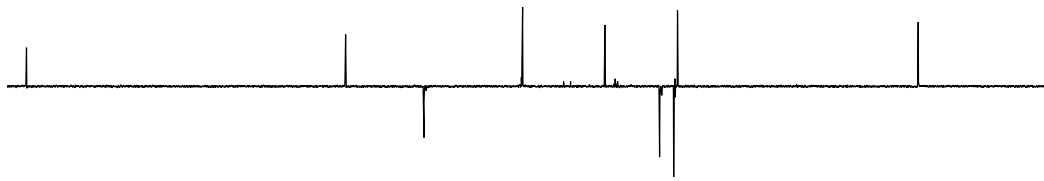
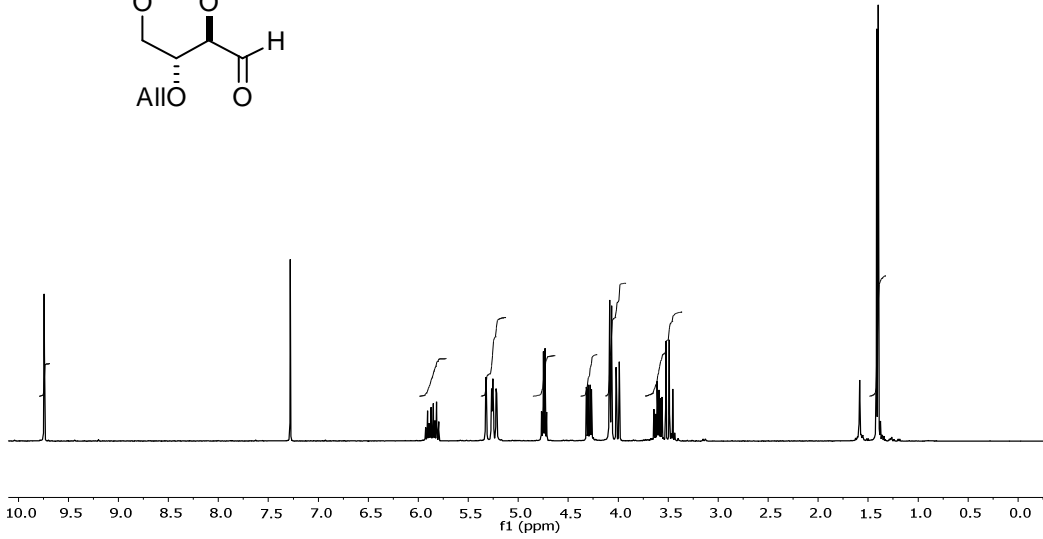
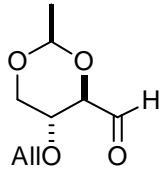




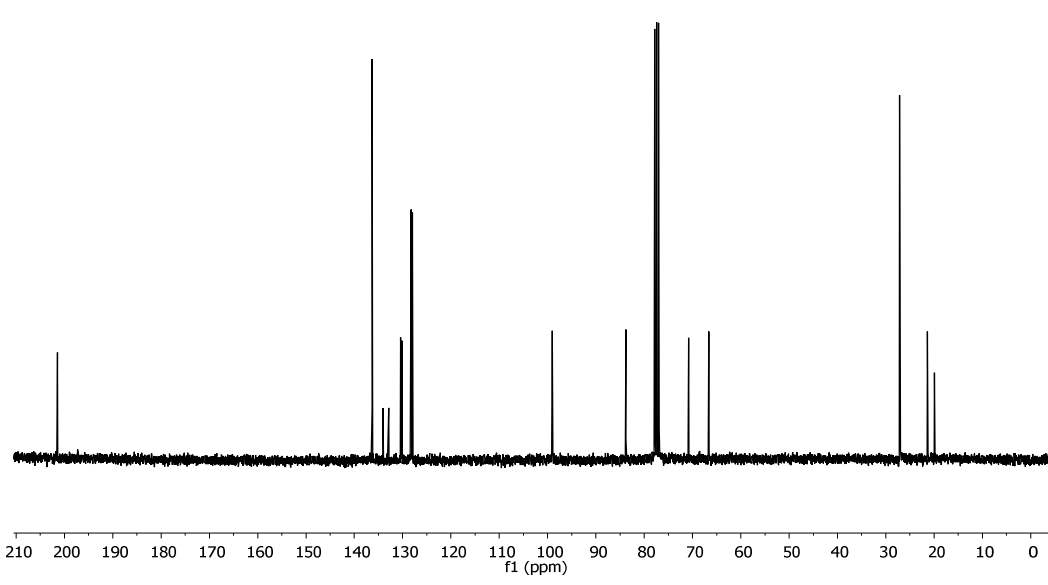
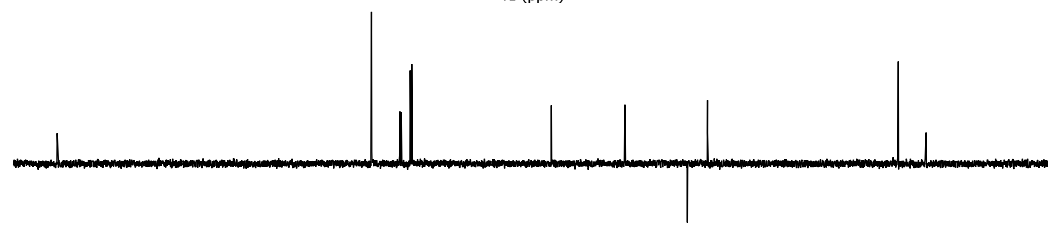
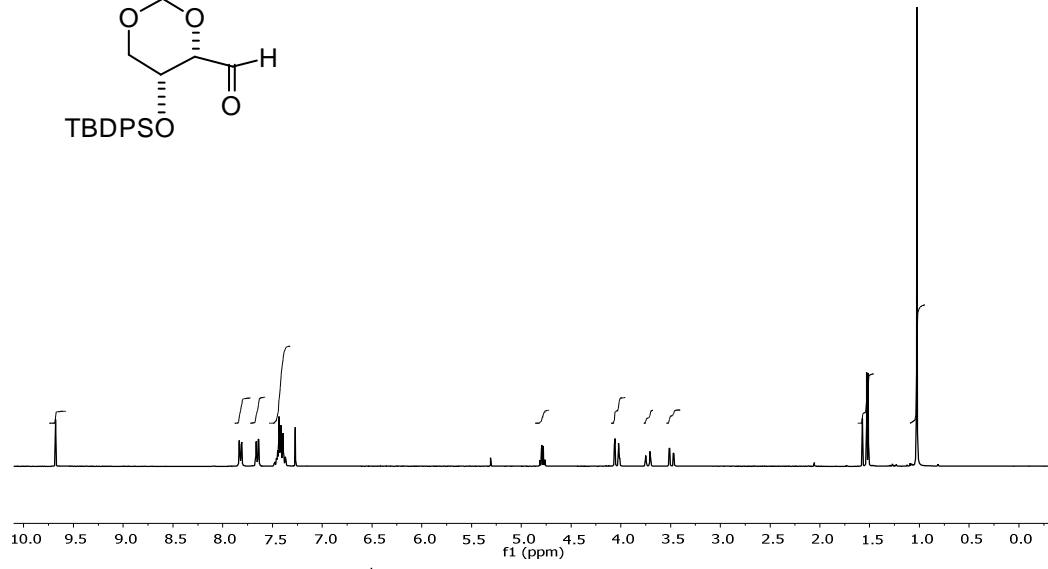
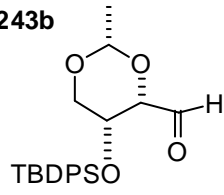
Rt-243d

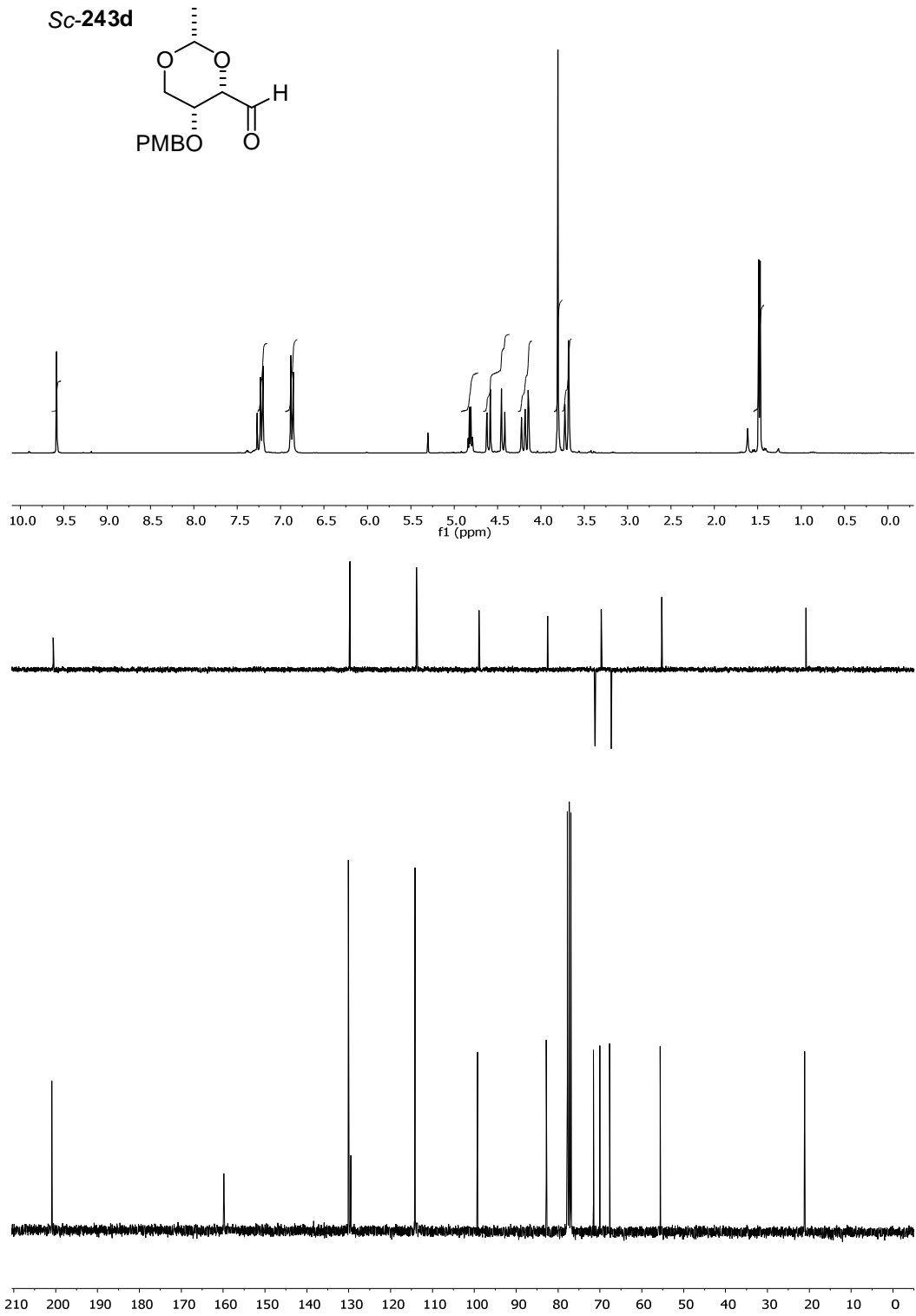


Rt-243e

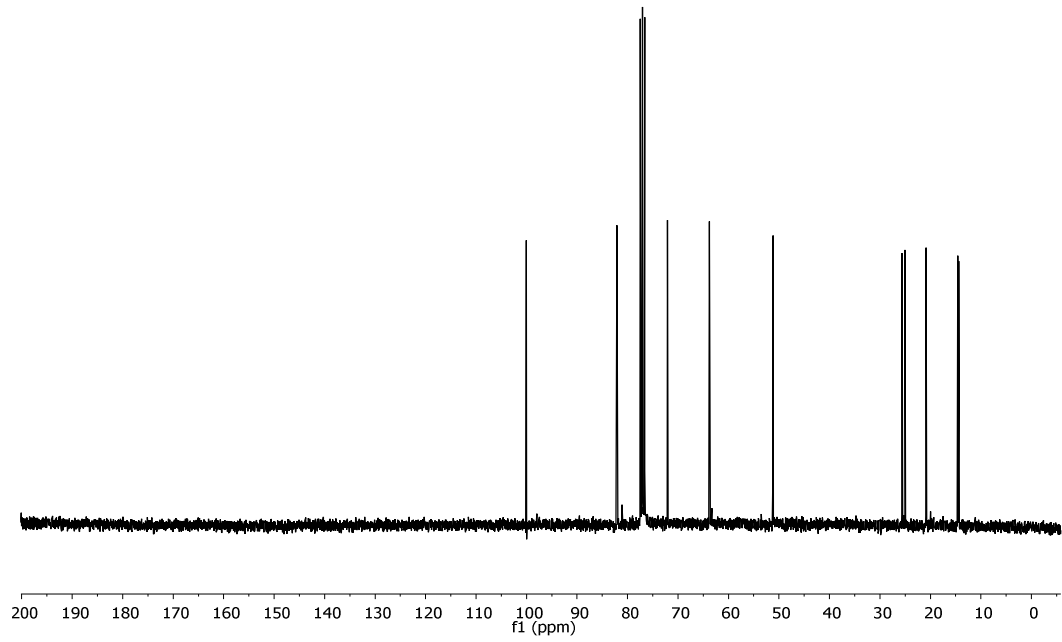
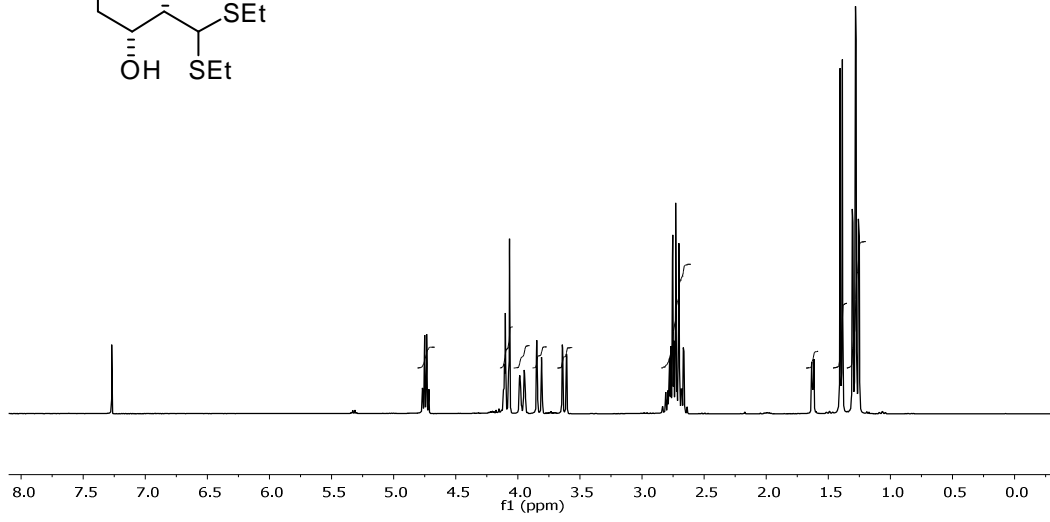
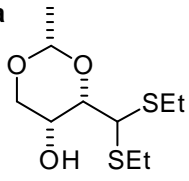


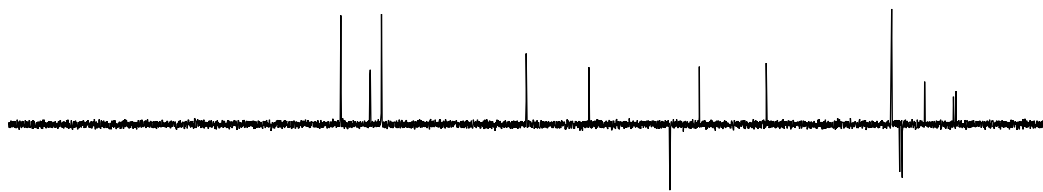
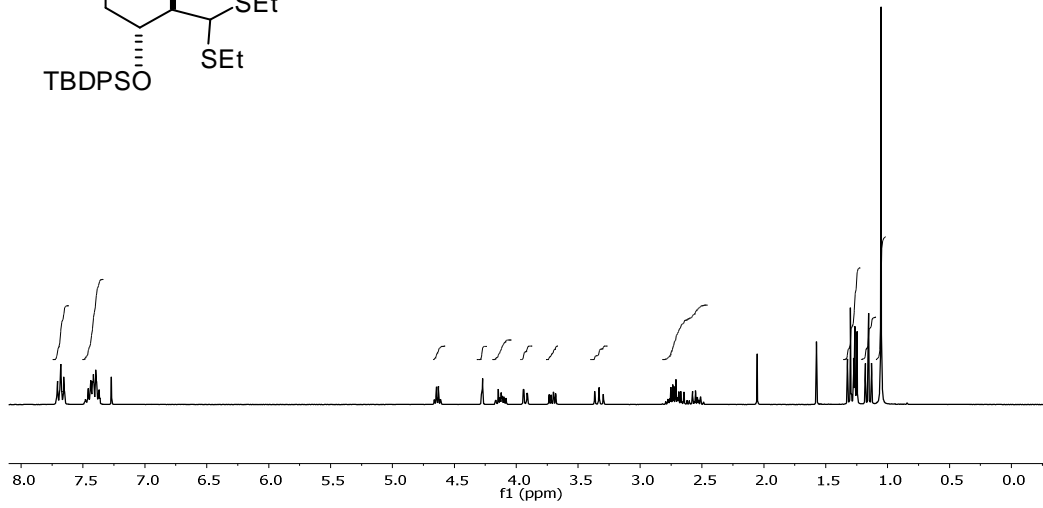
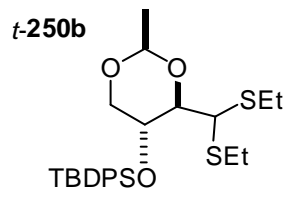
Sc-243b

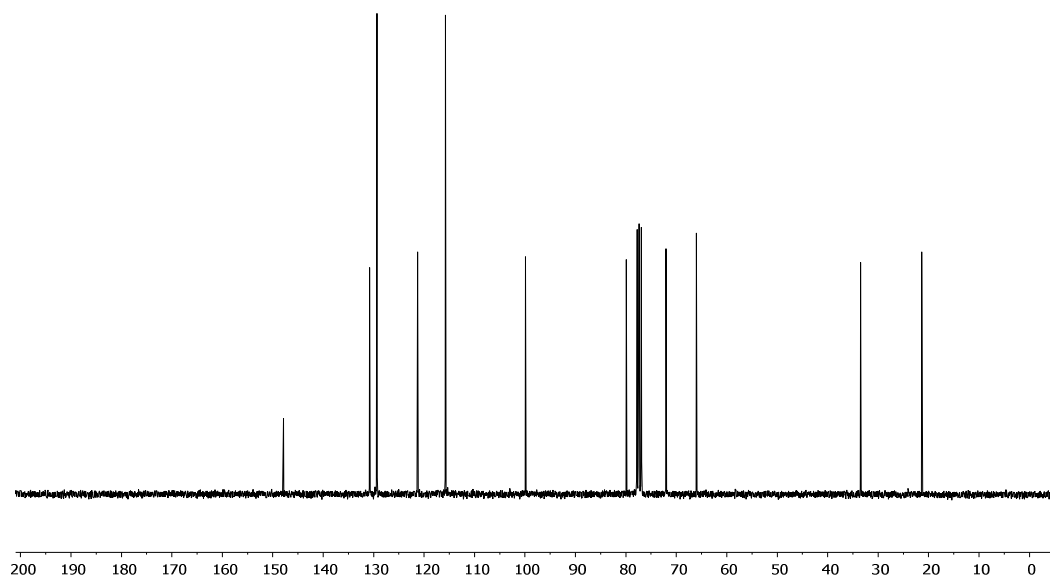
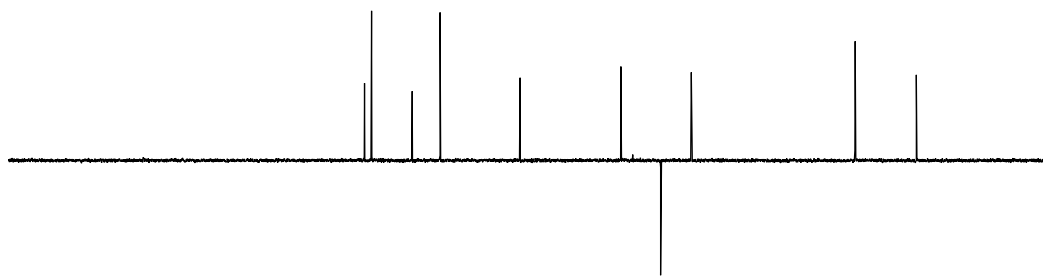
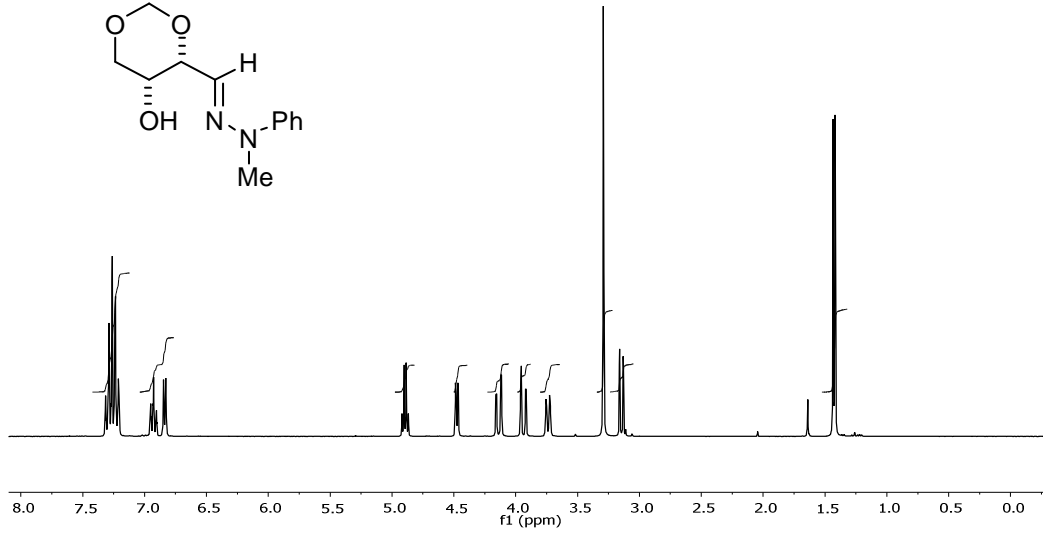
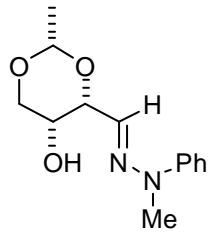


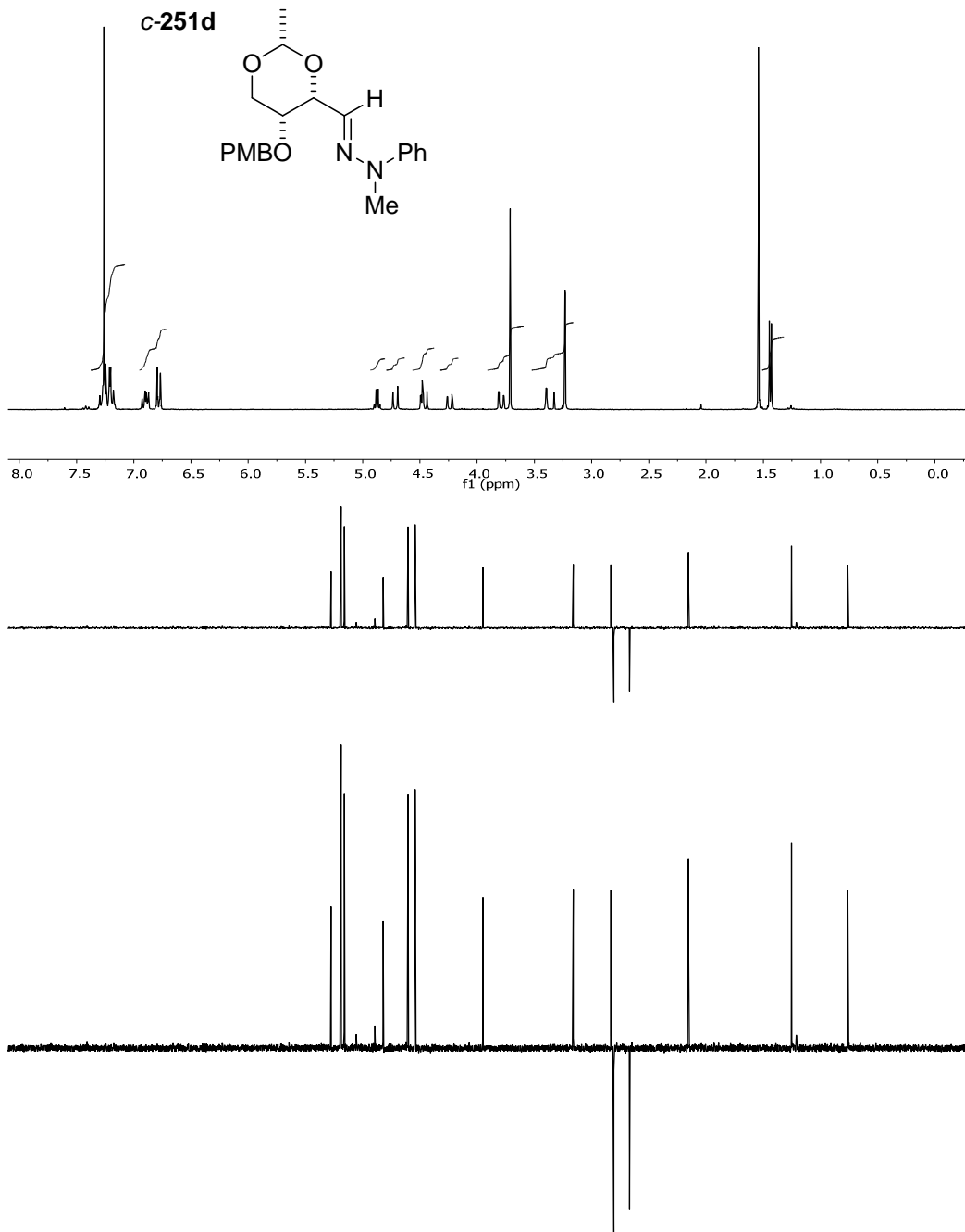


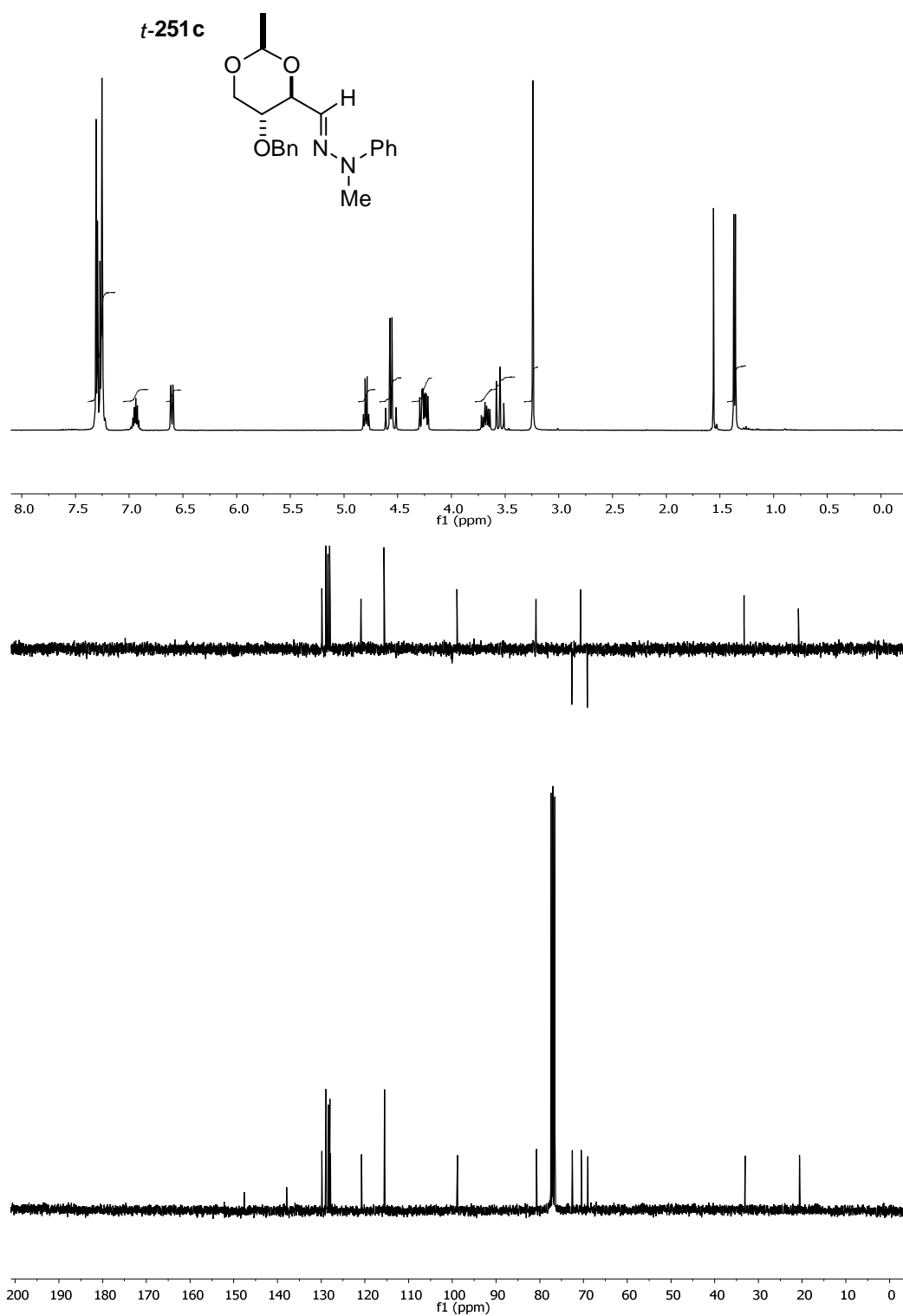
c-250a

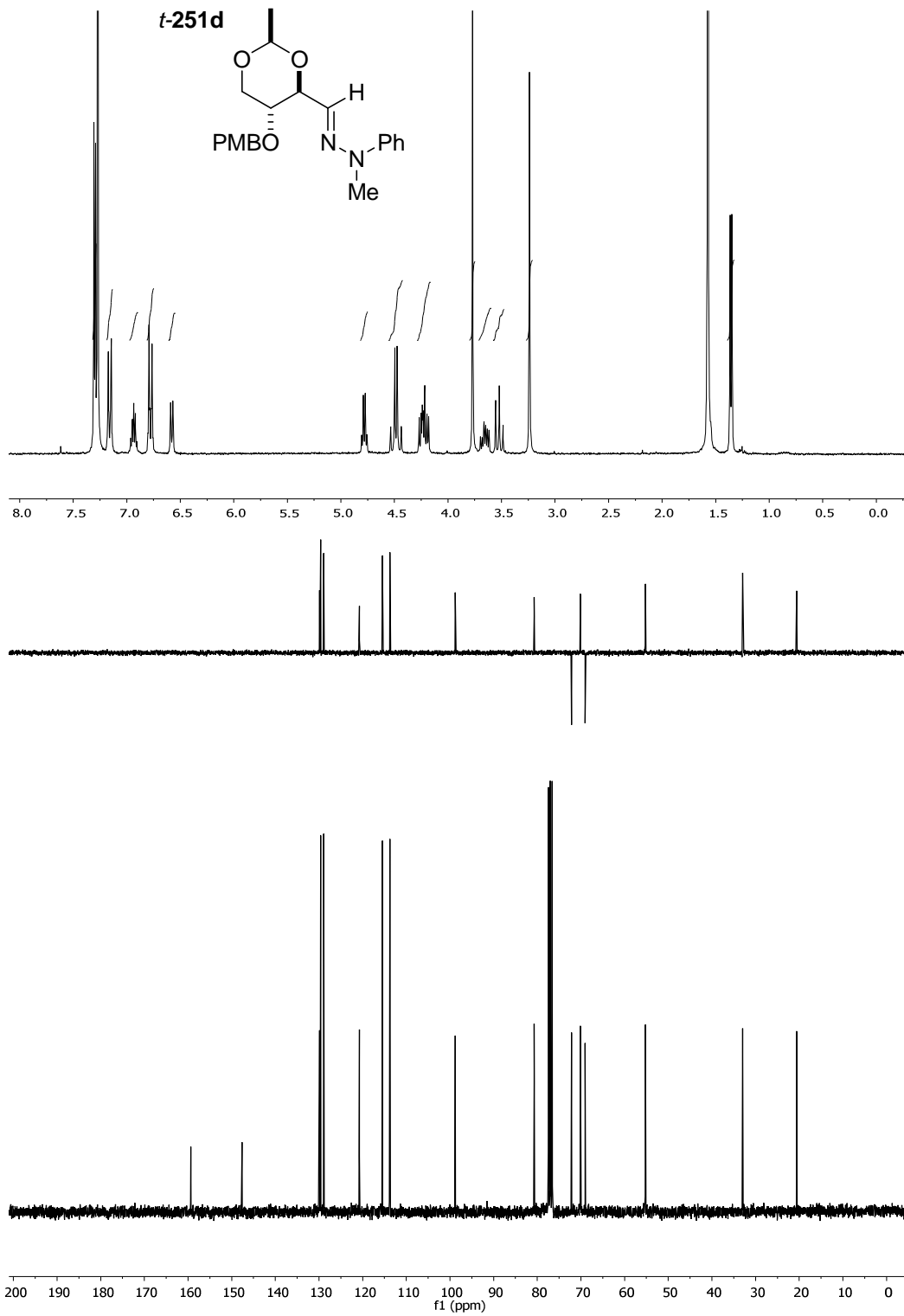


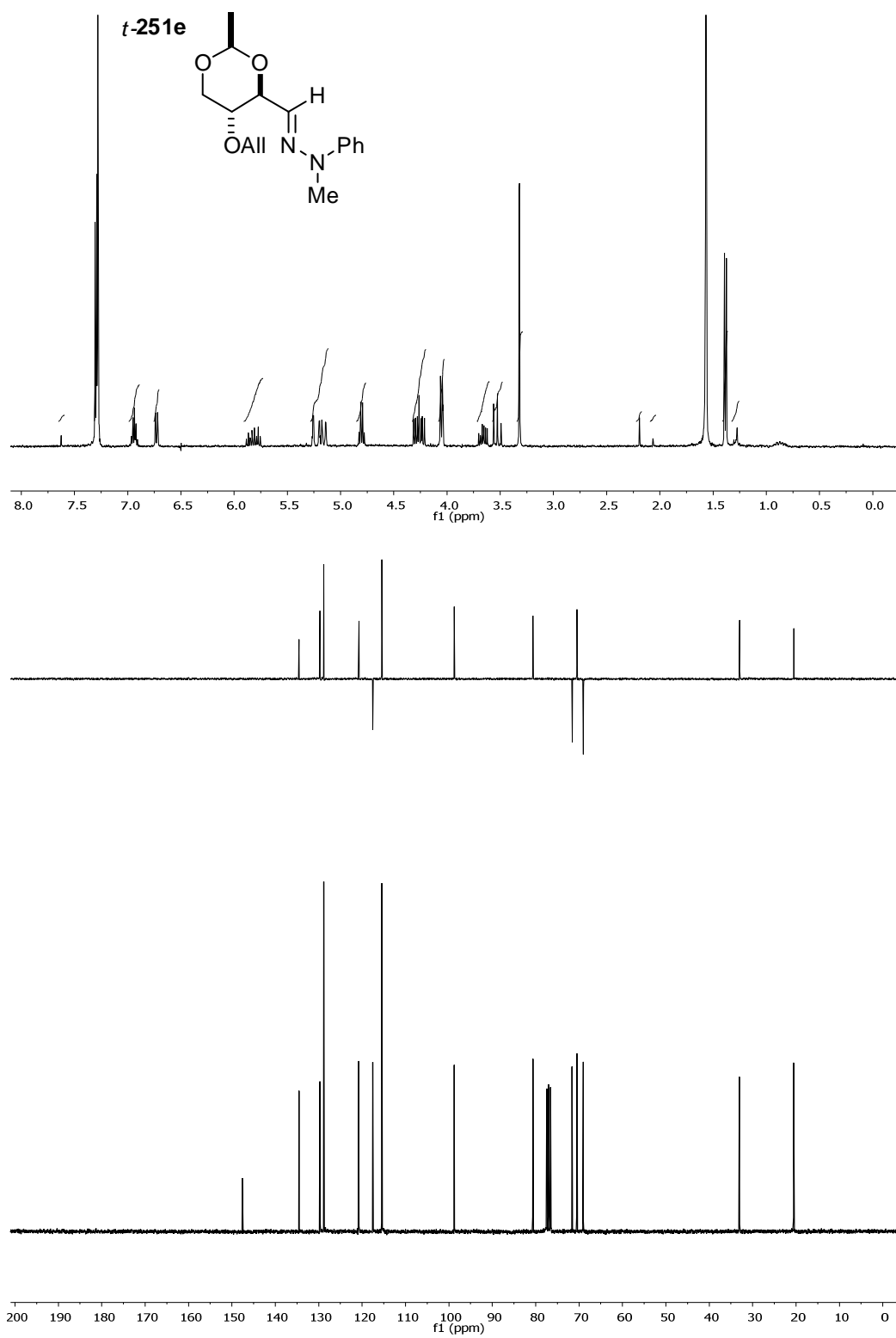


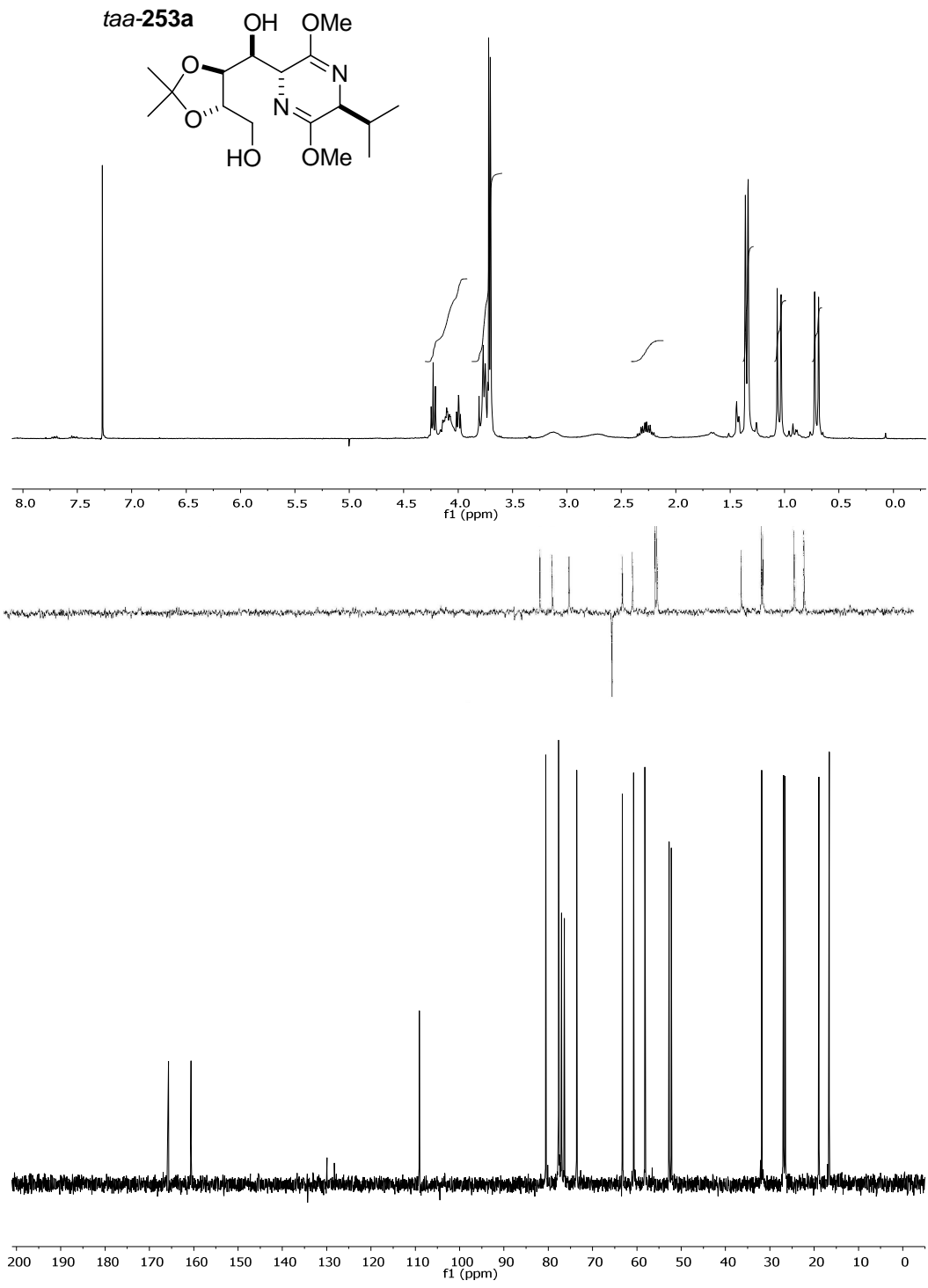
c-251a

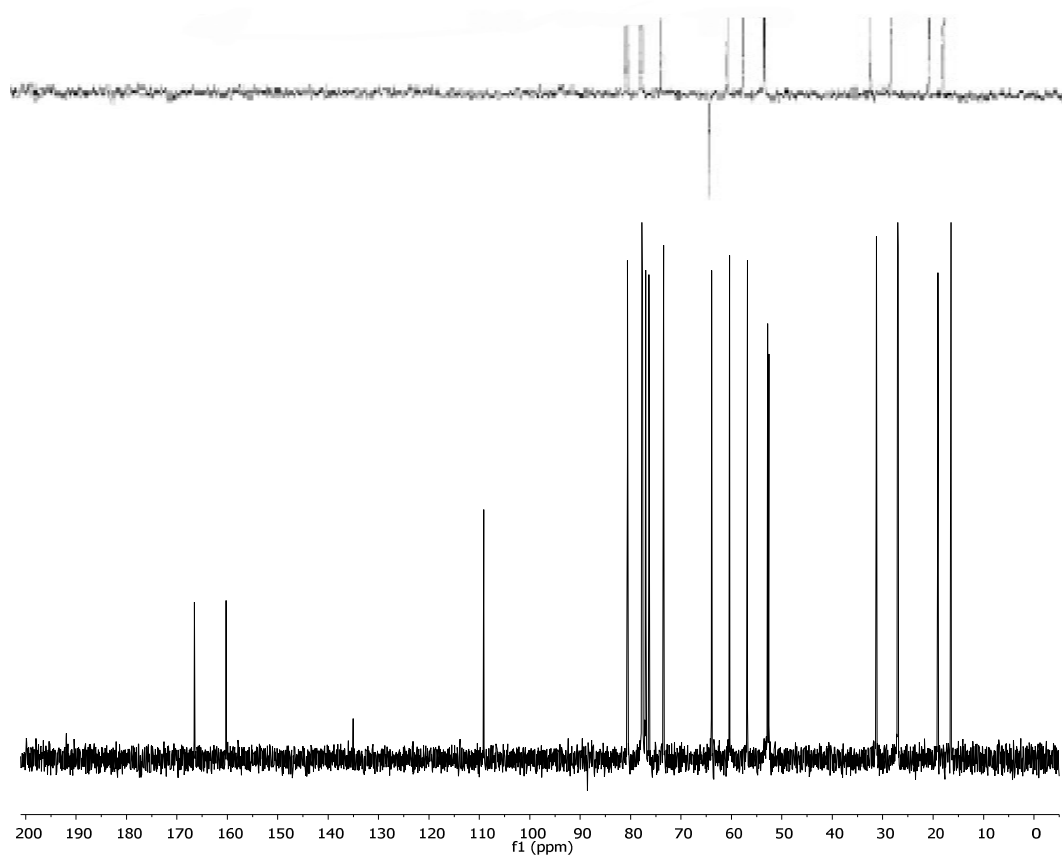
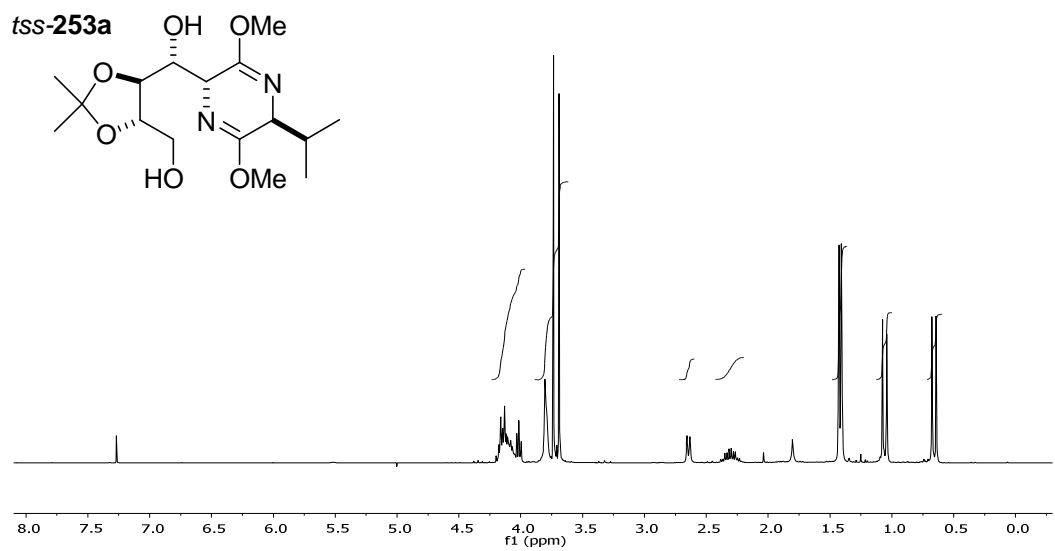


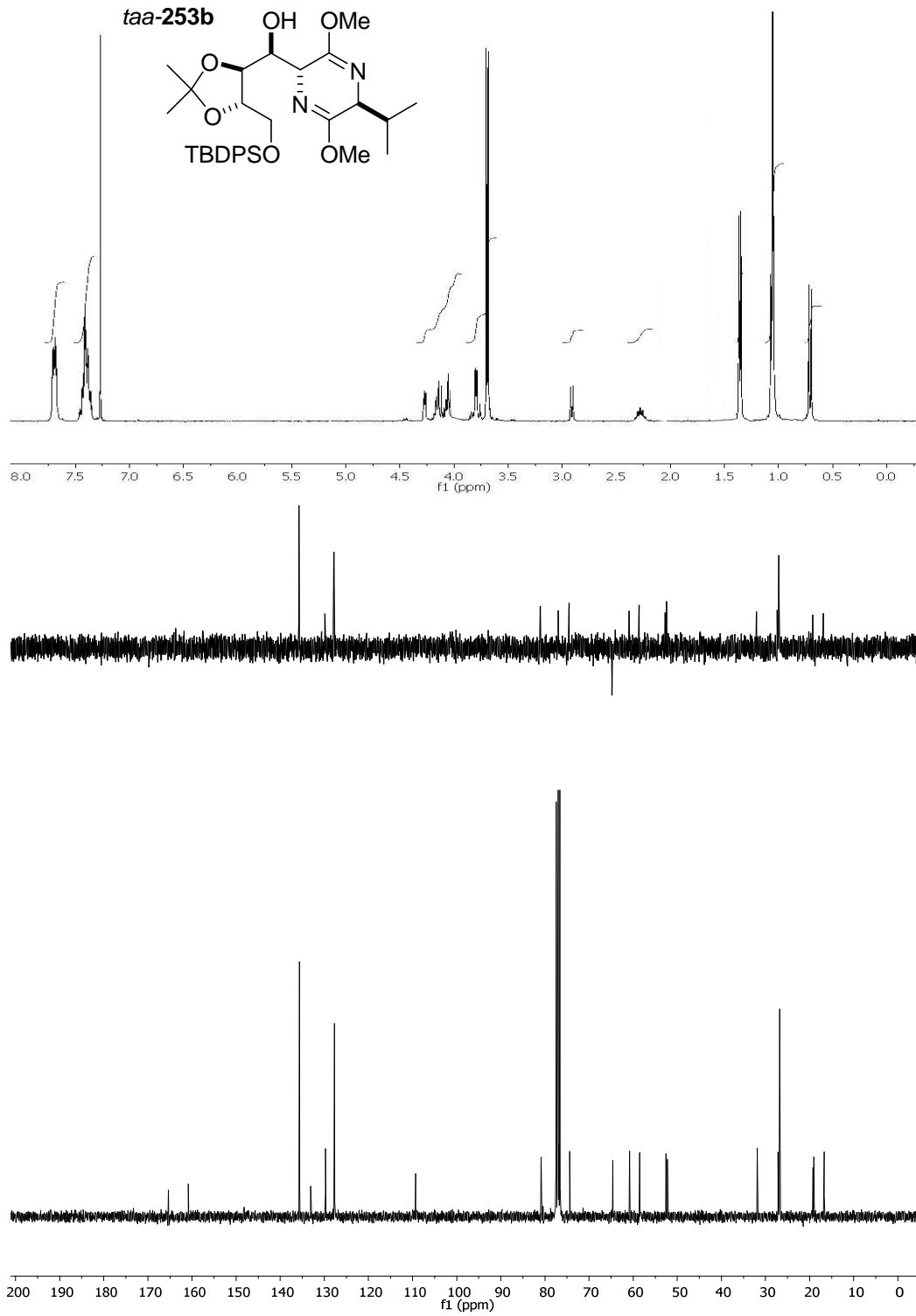


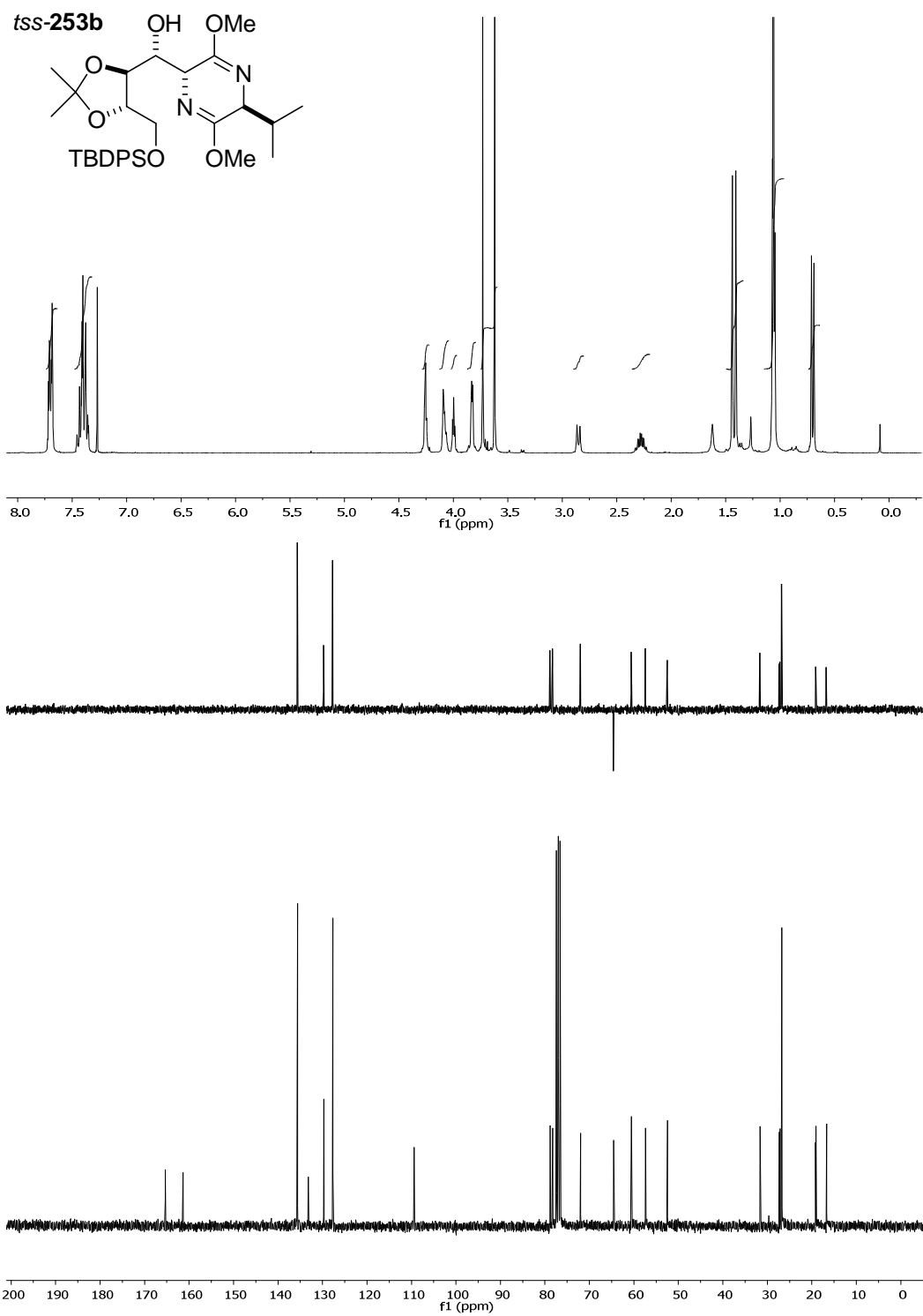


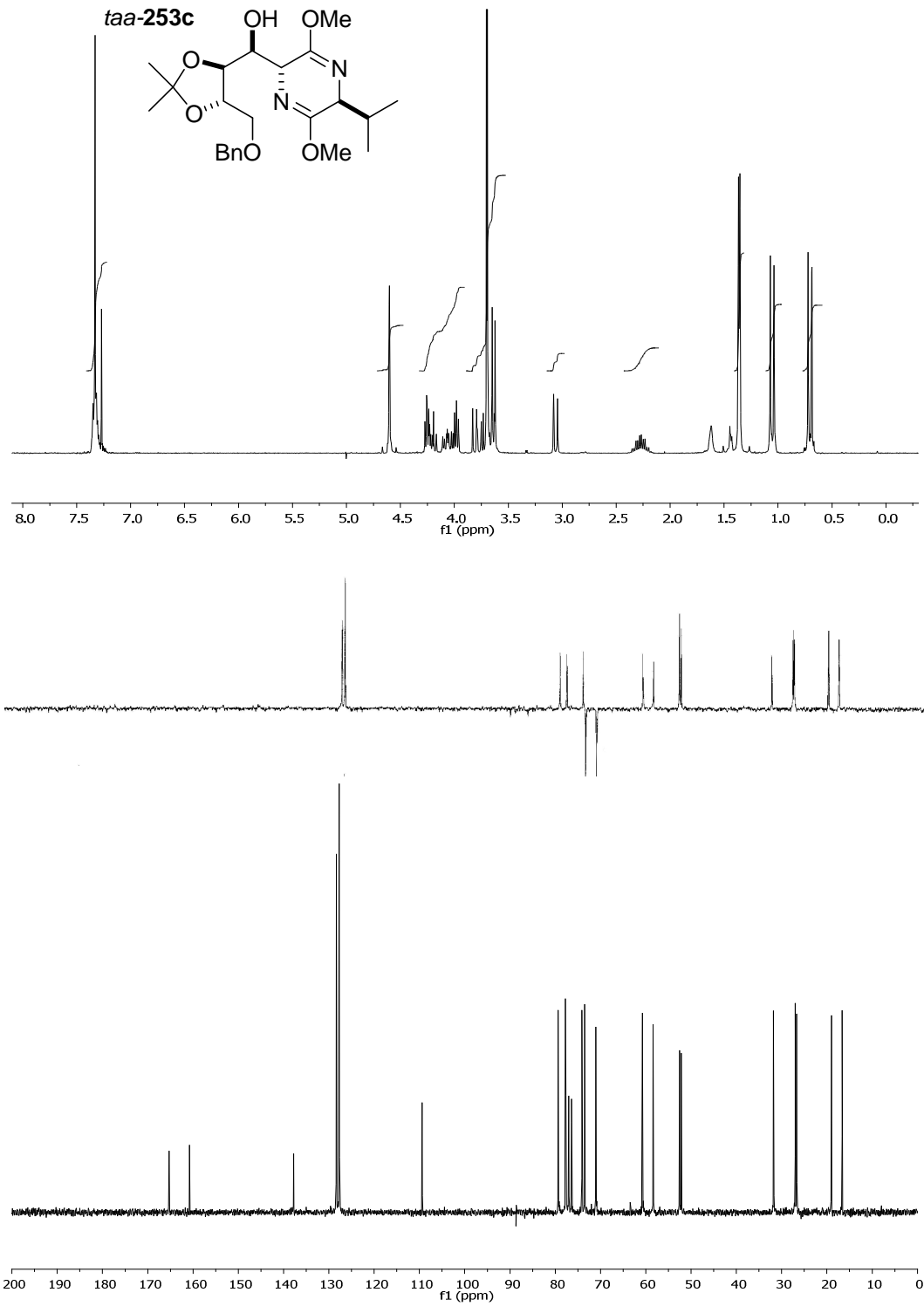


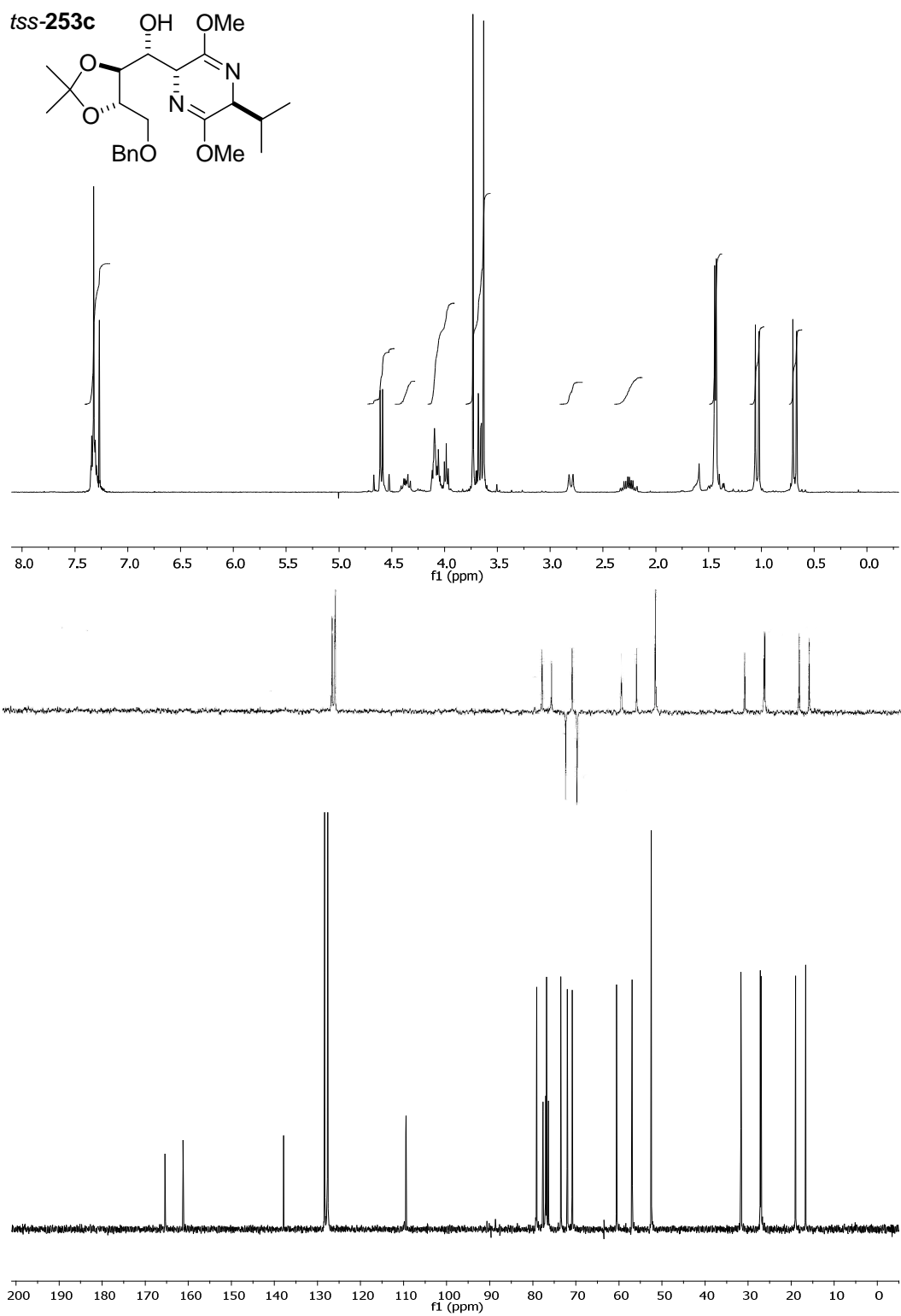


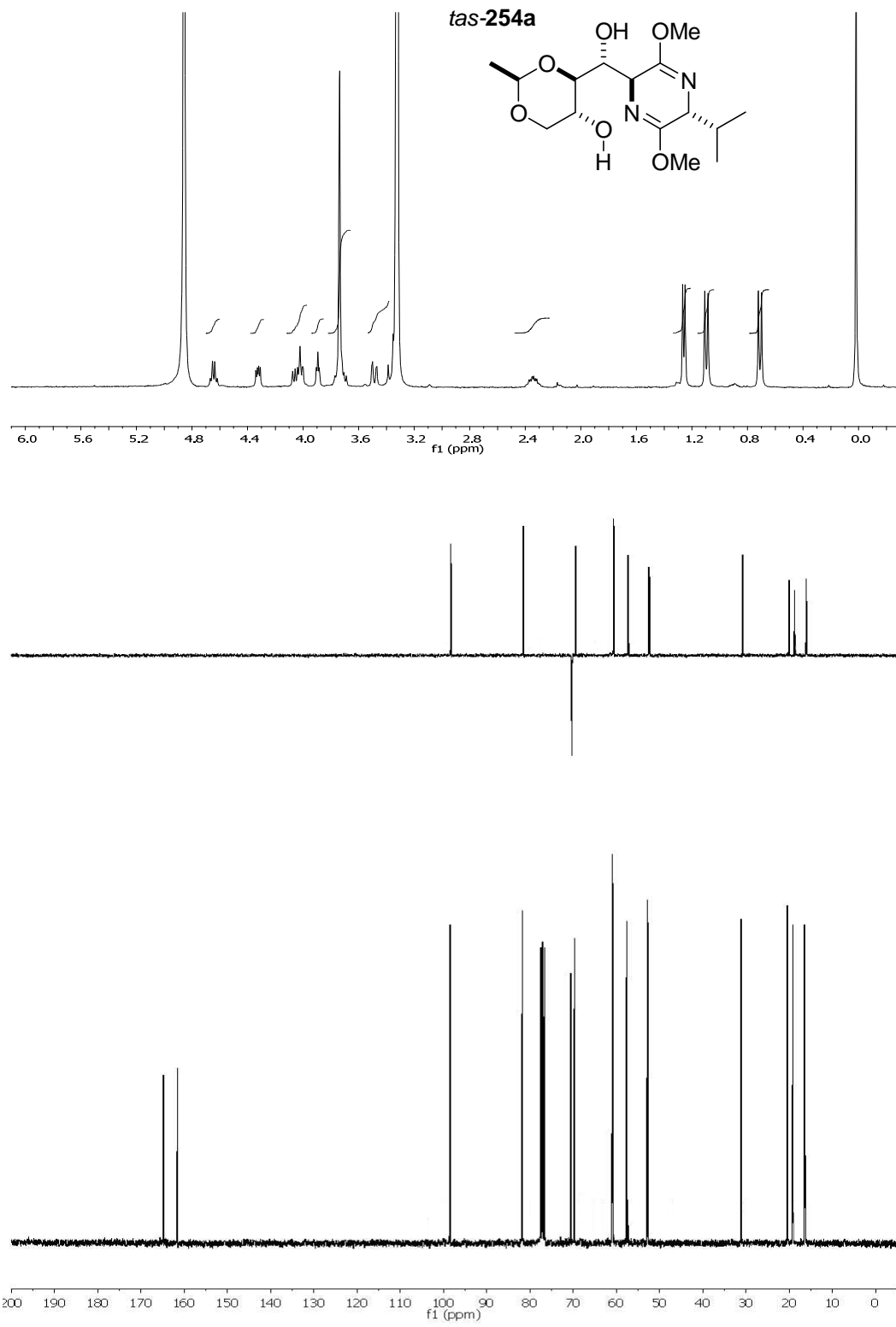


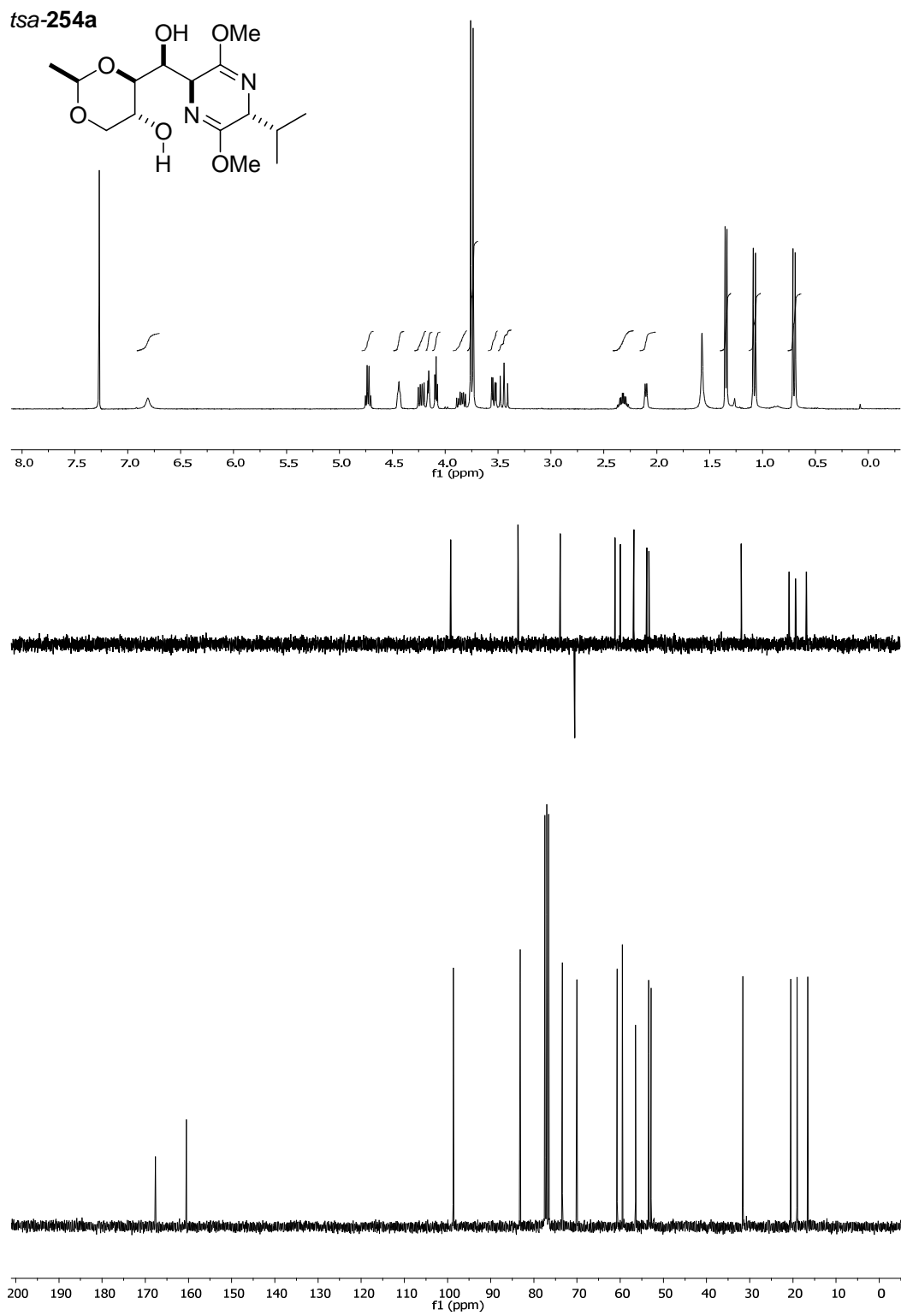


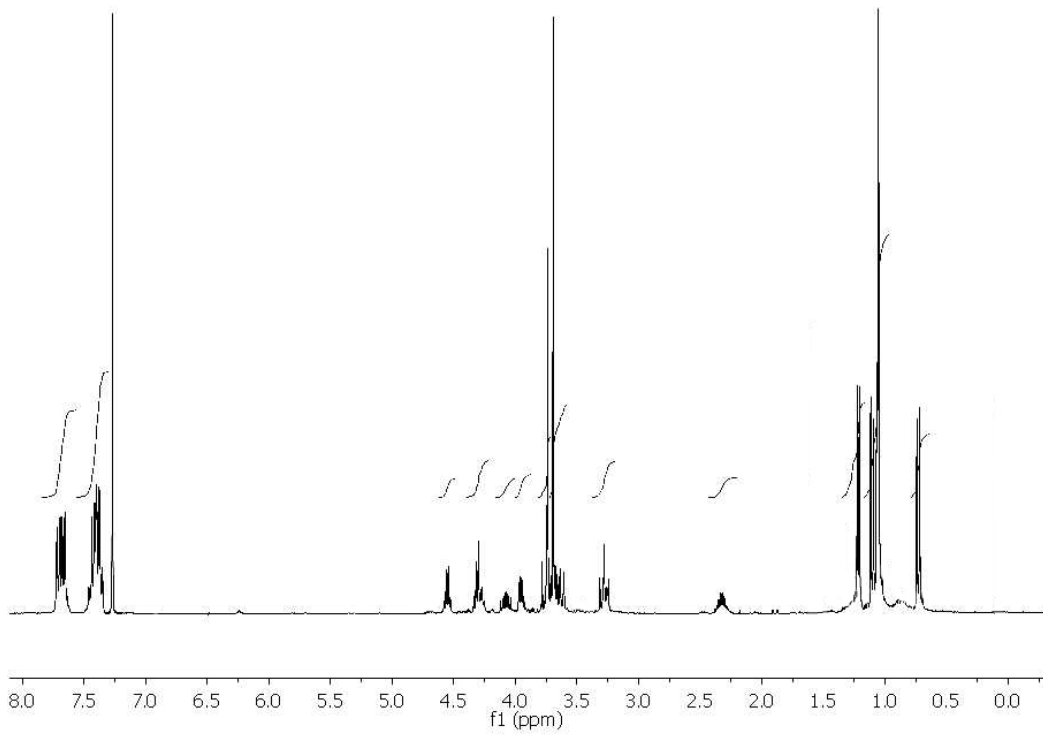
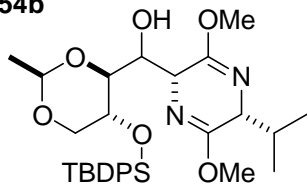


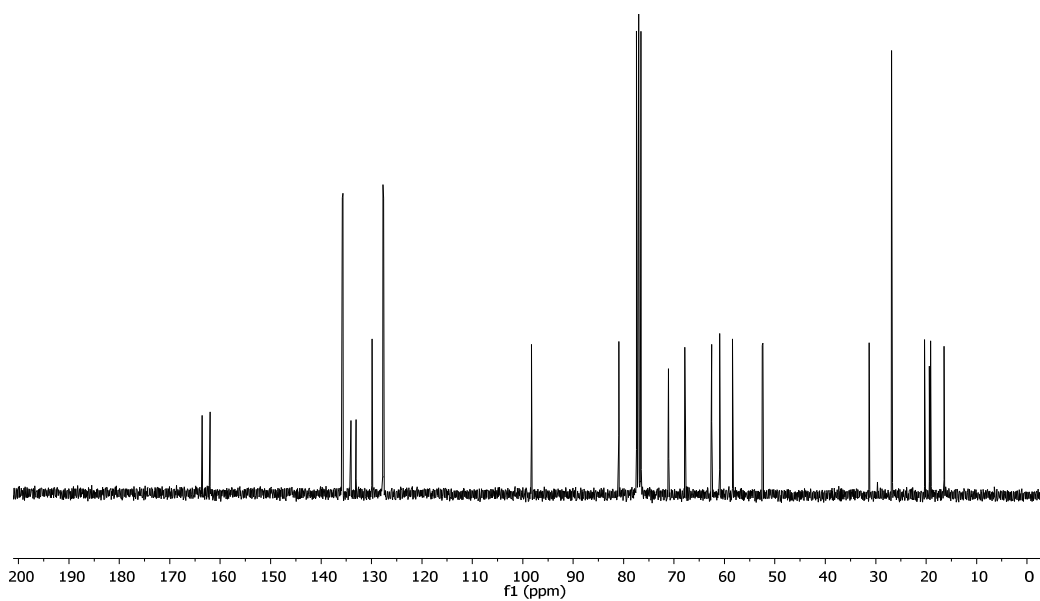
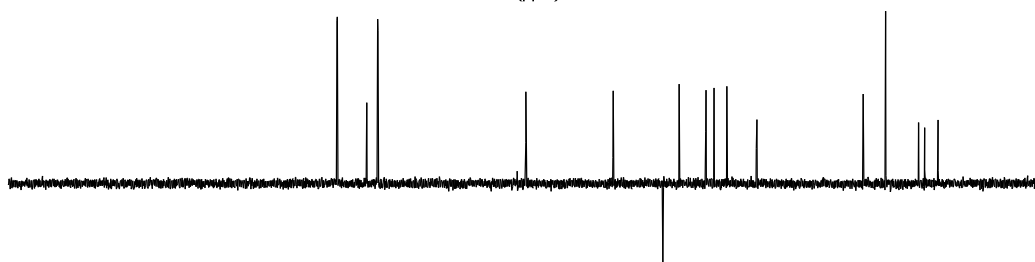
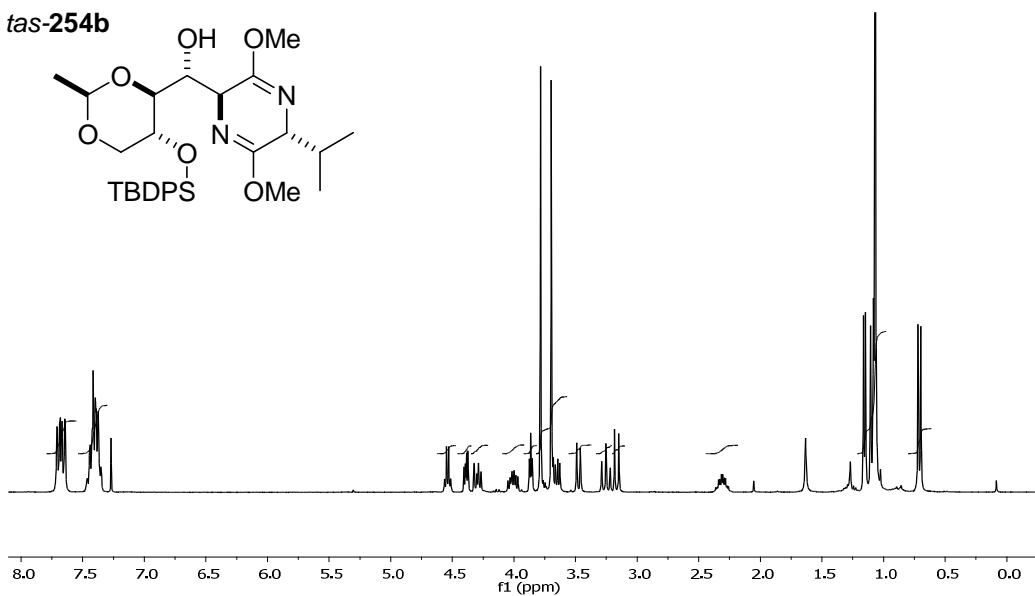
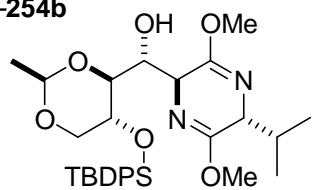


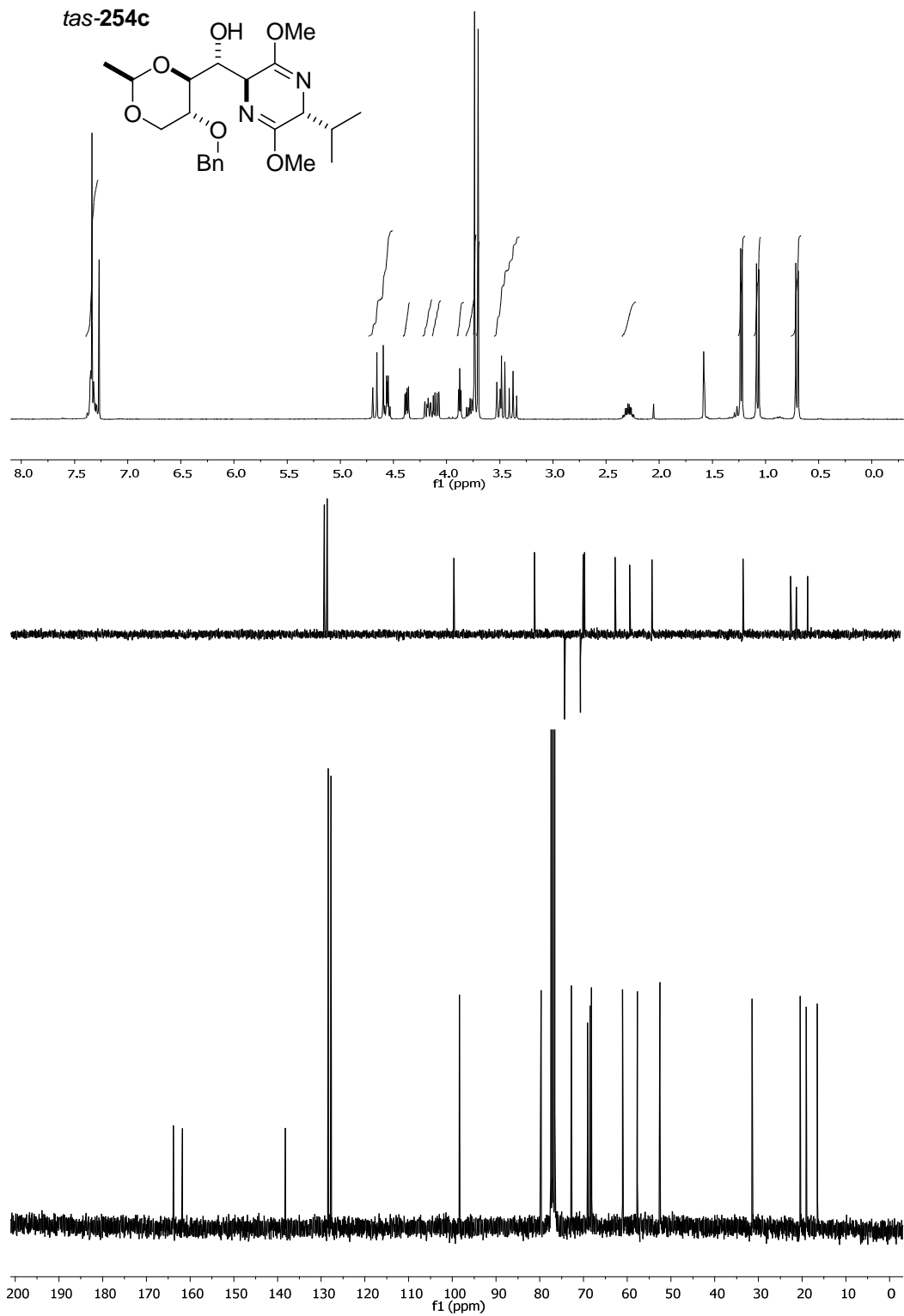


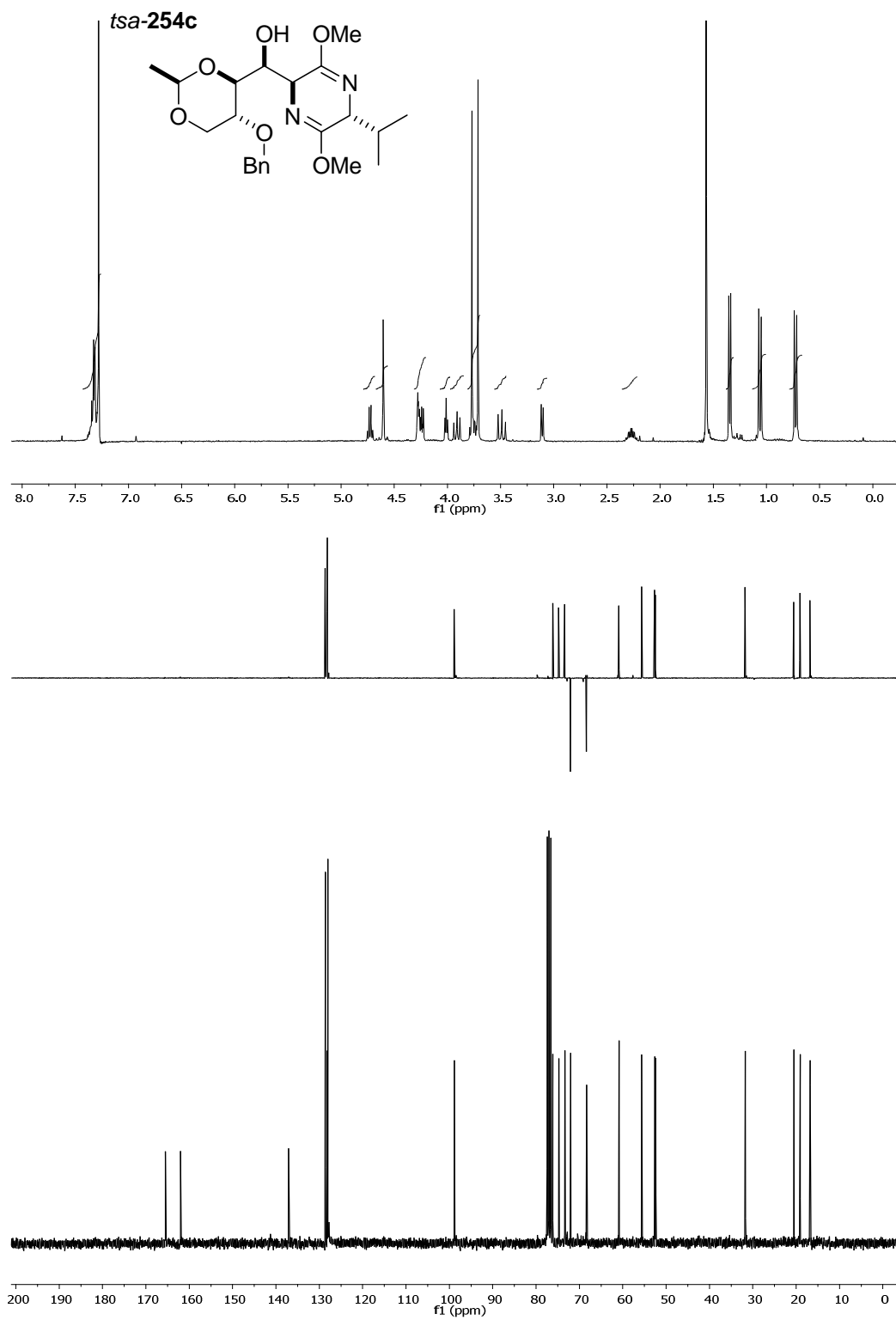


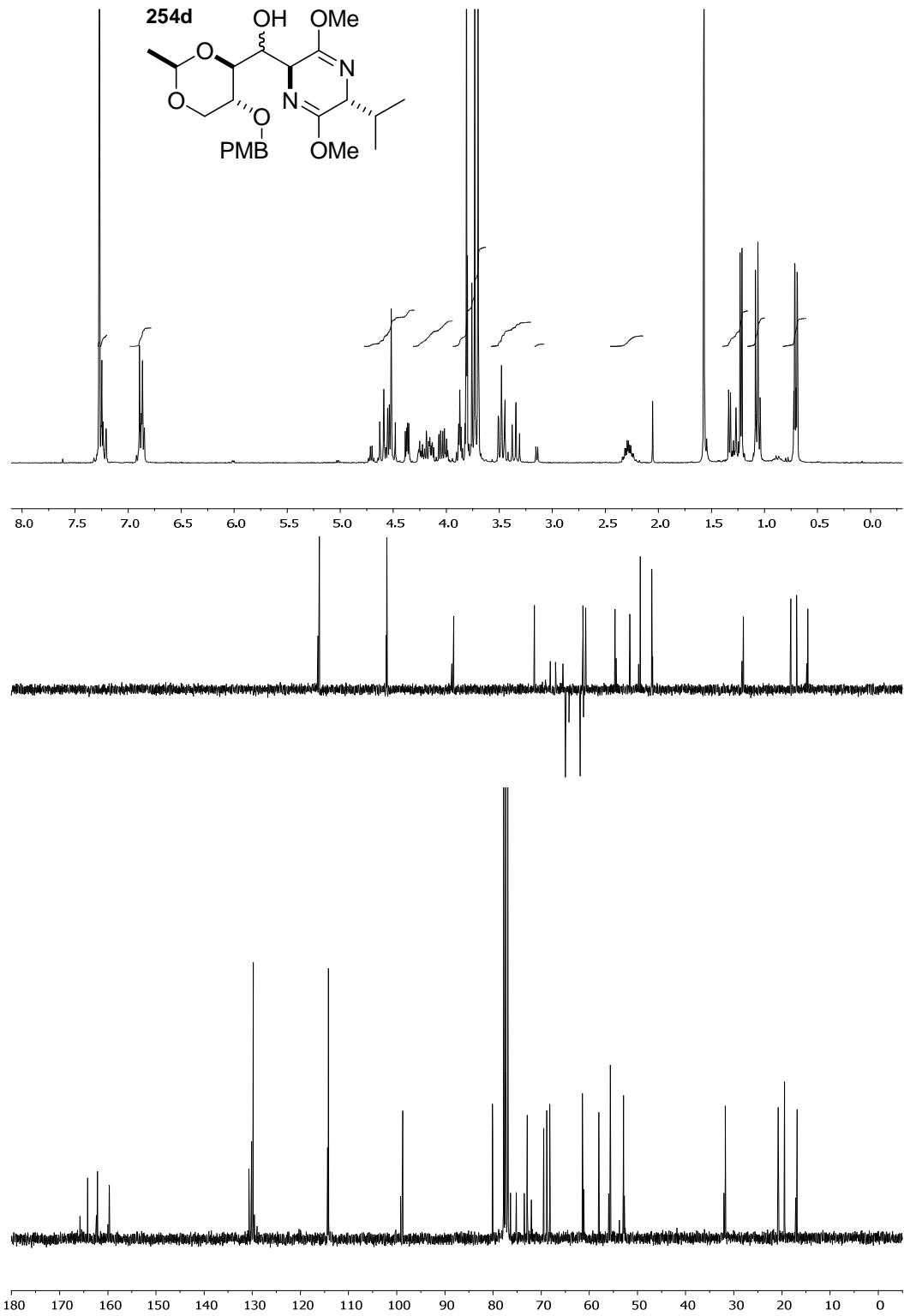


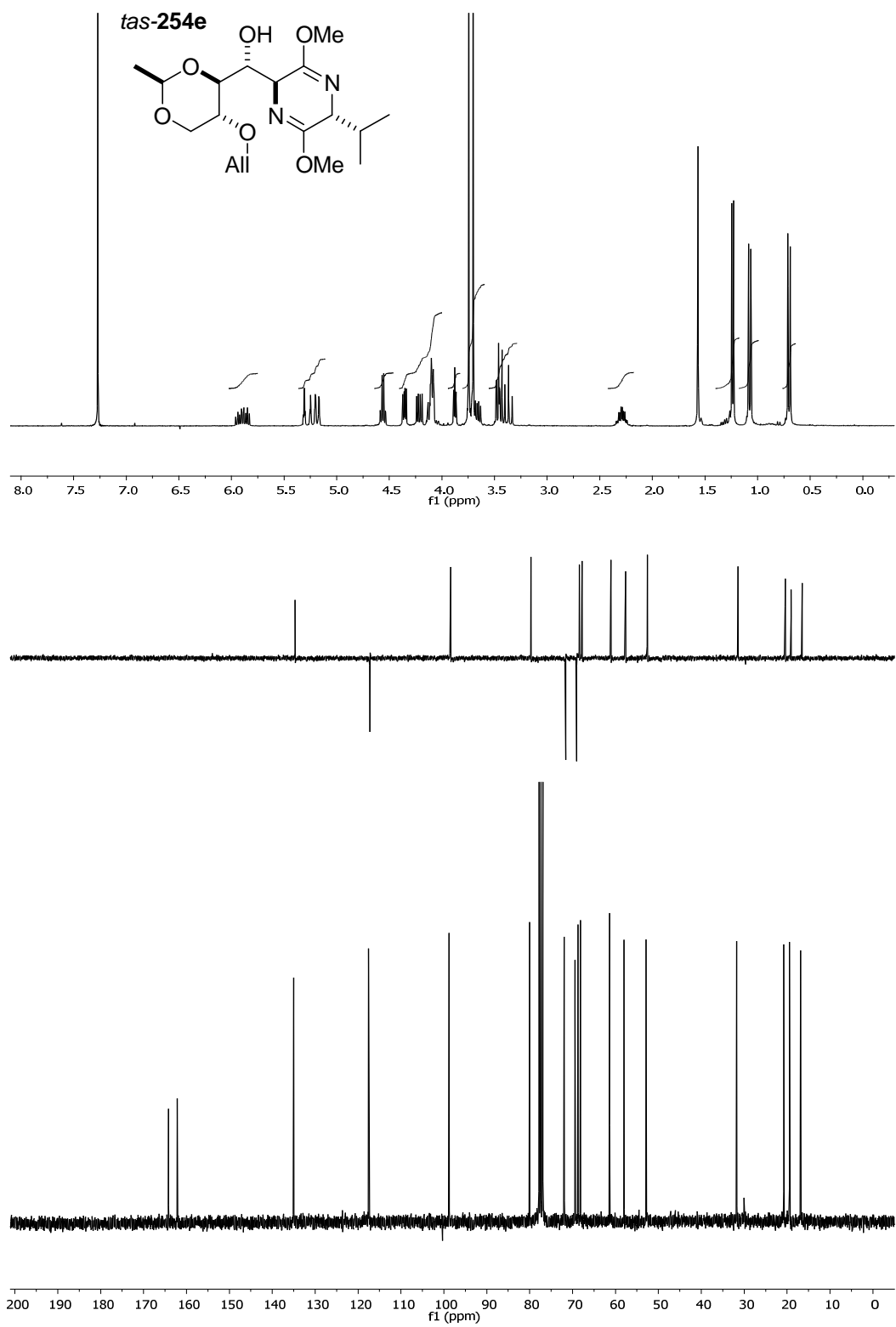
c-254b

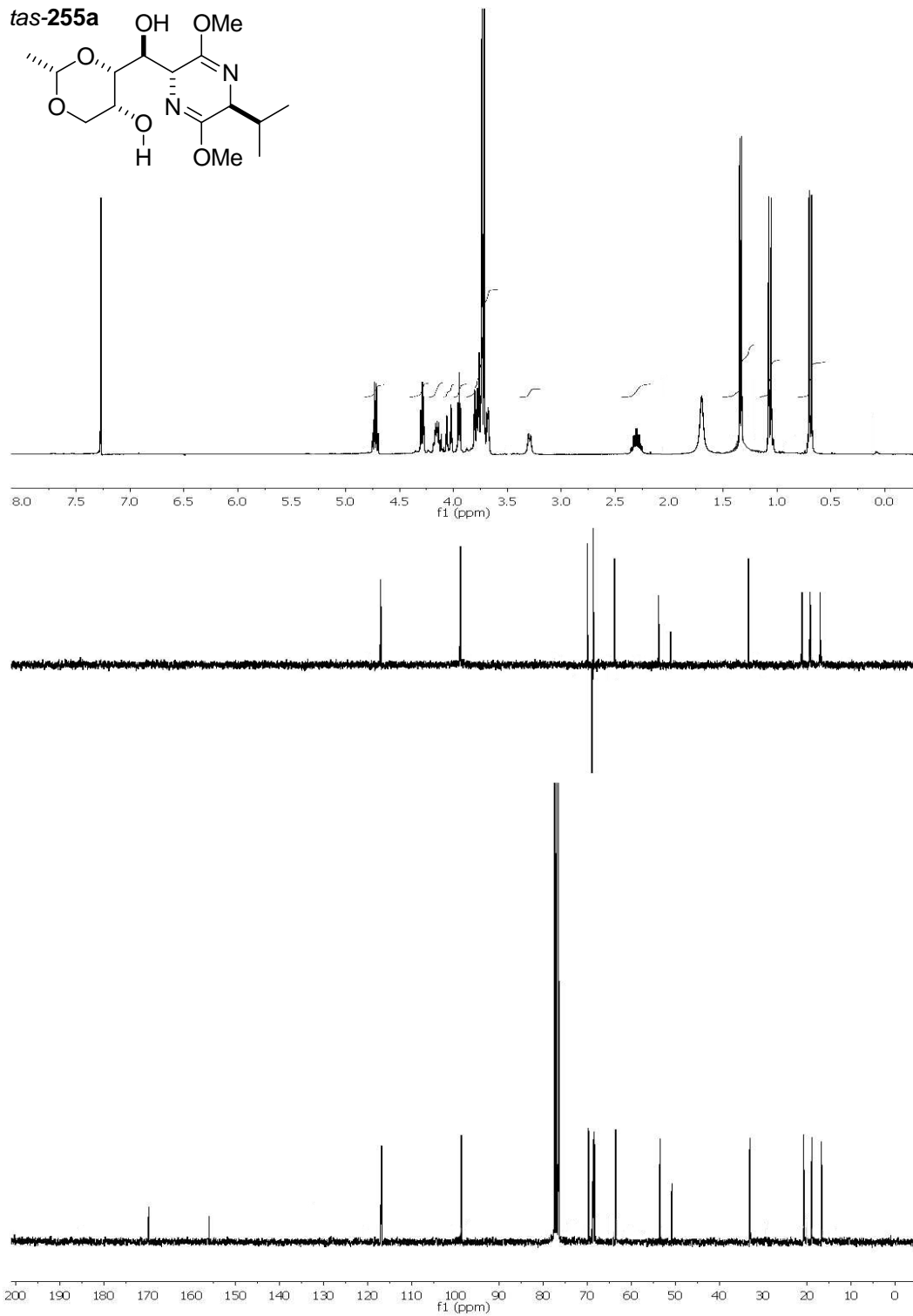
tas-254b

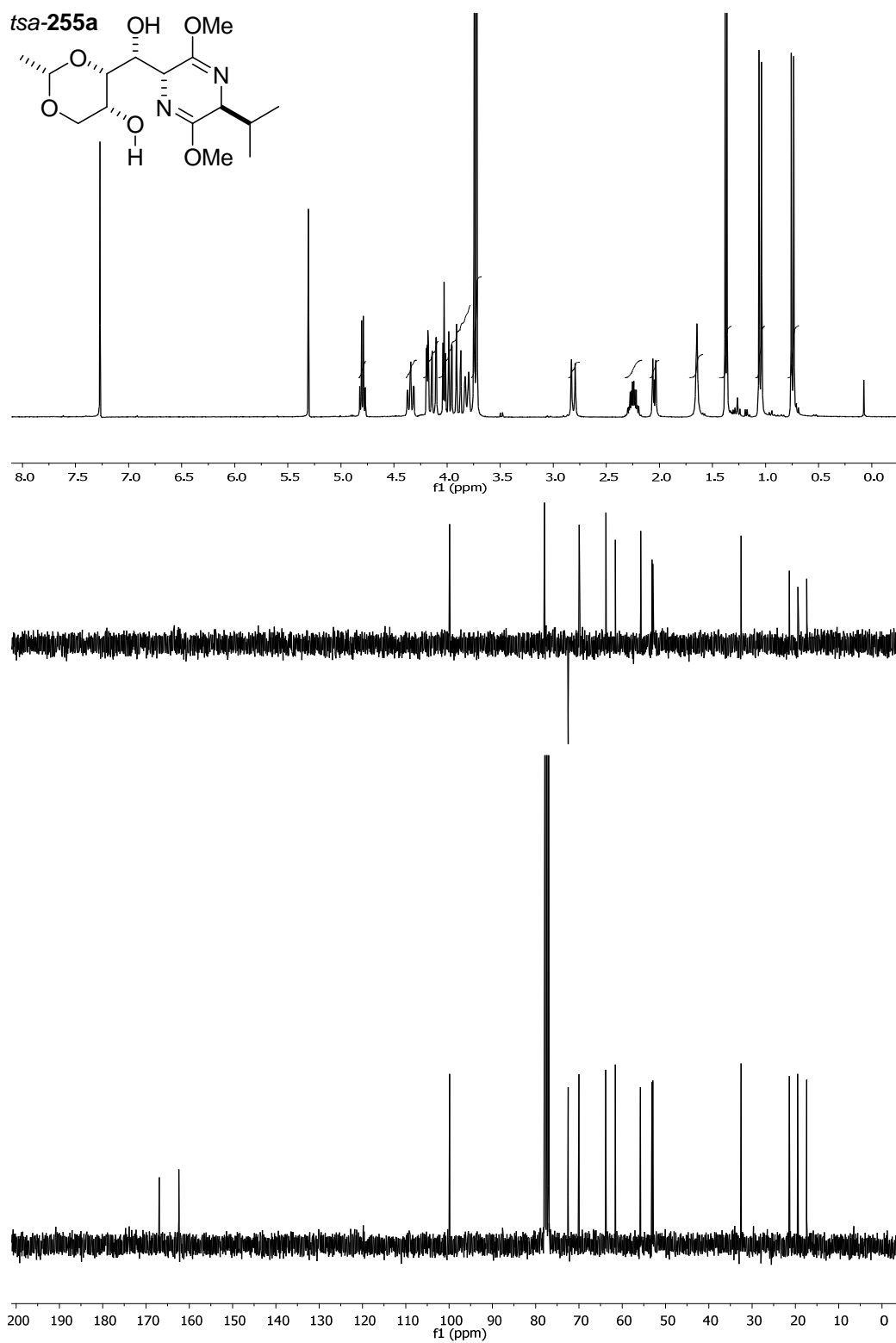


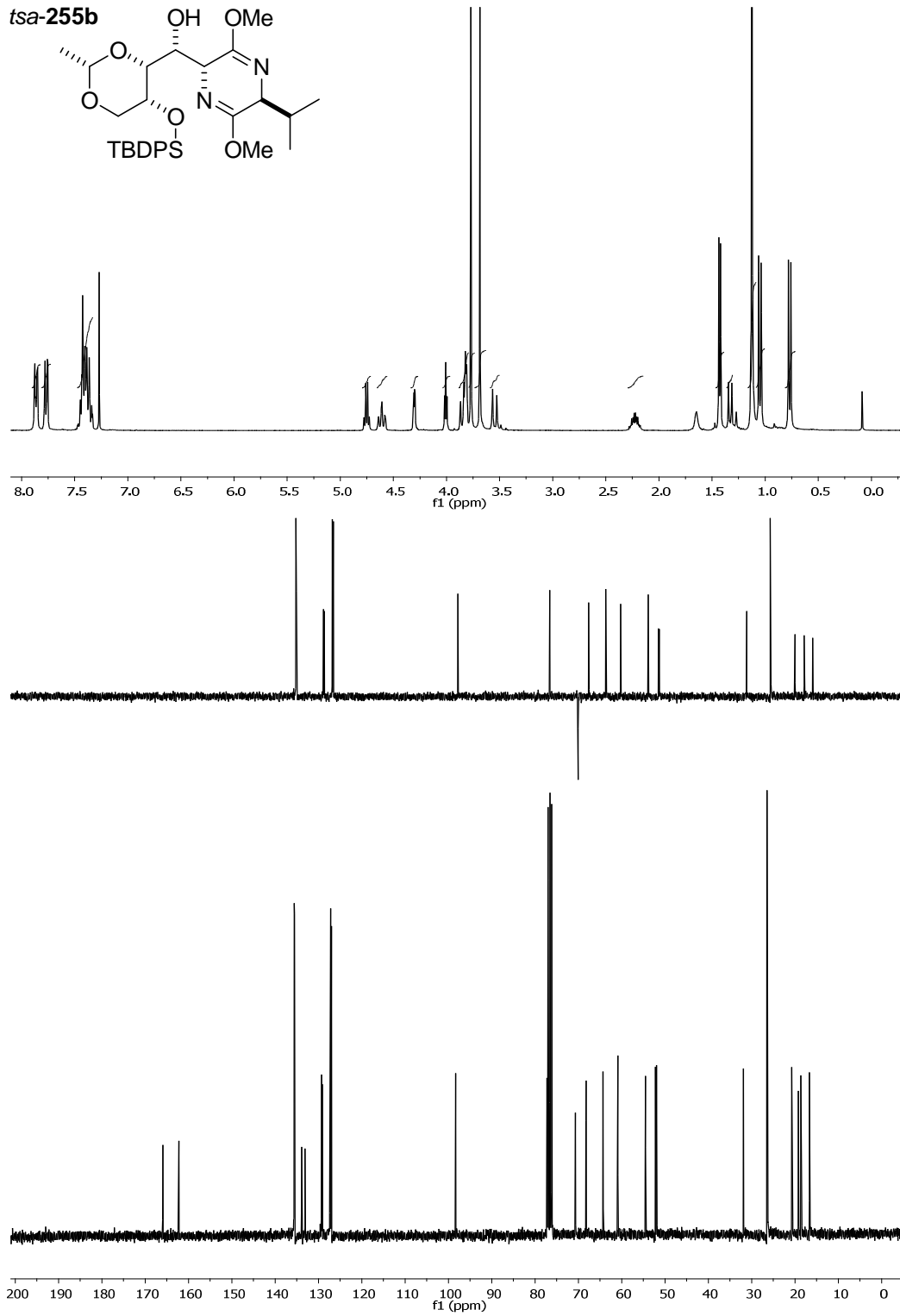


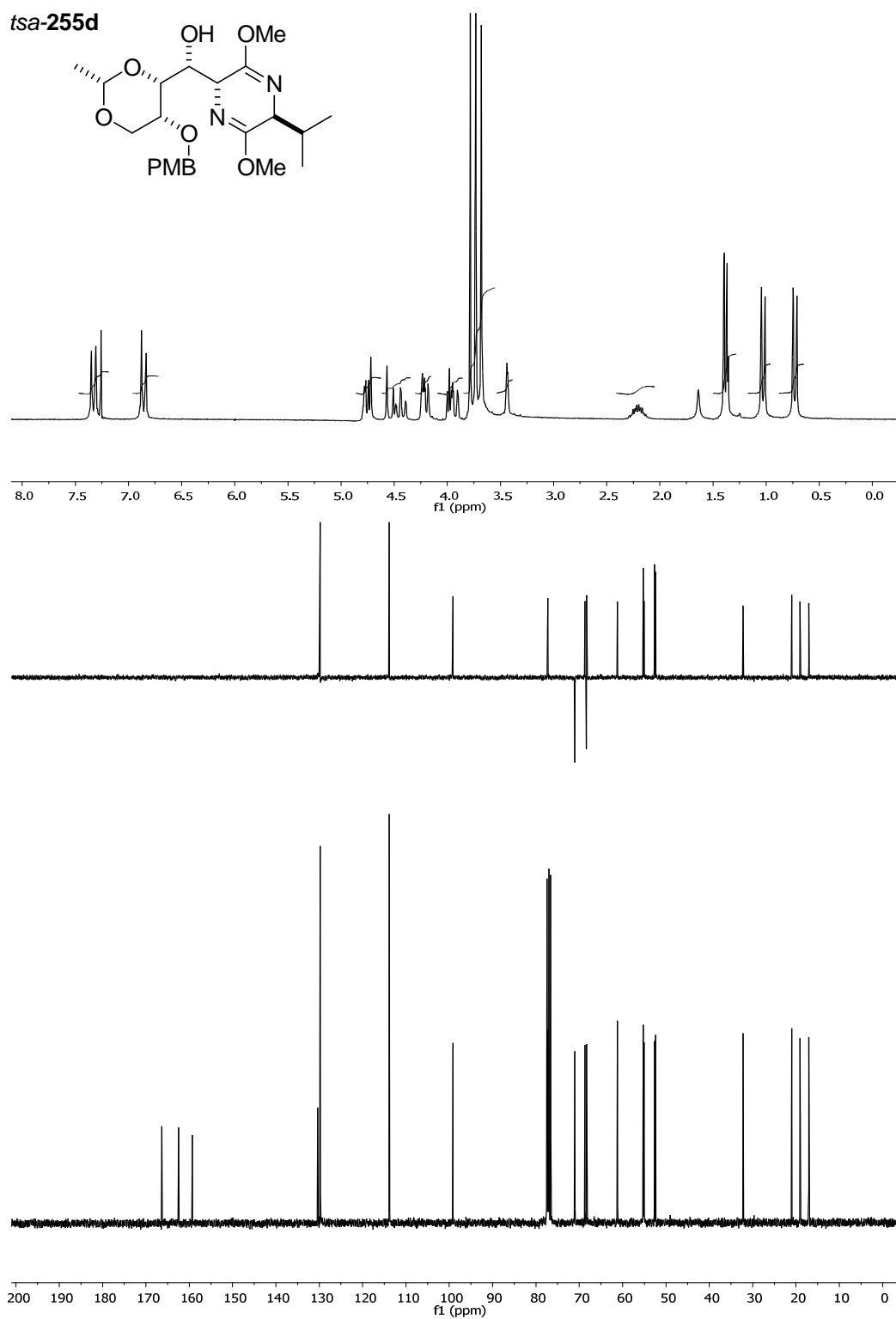


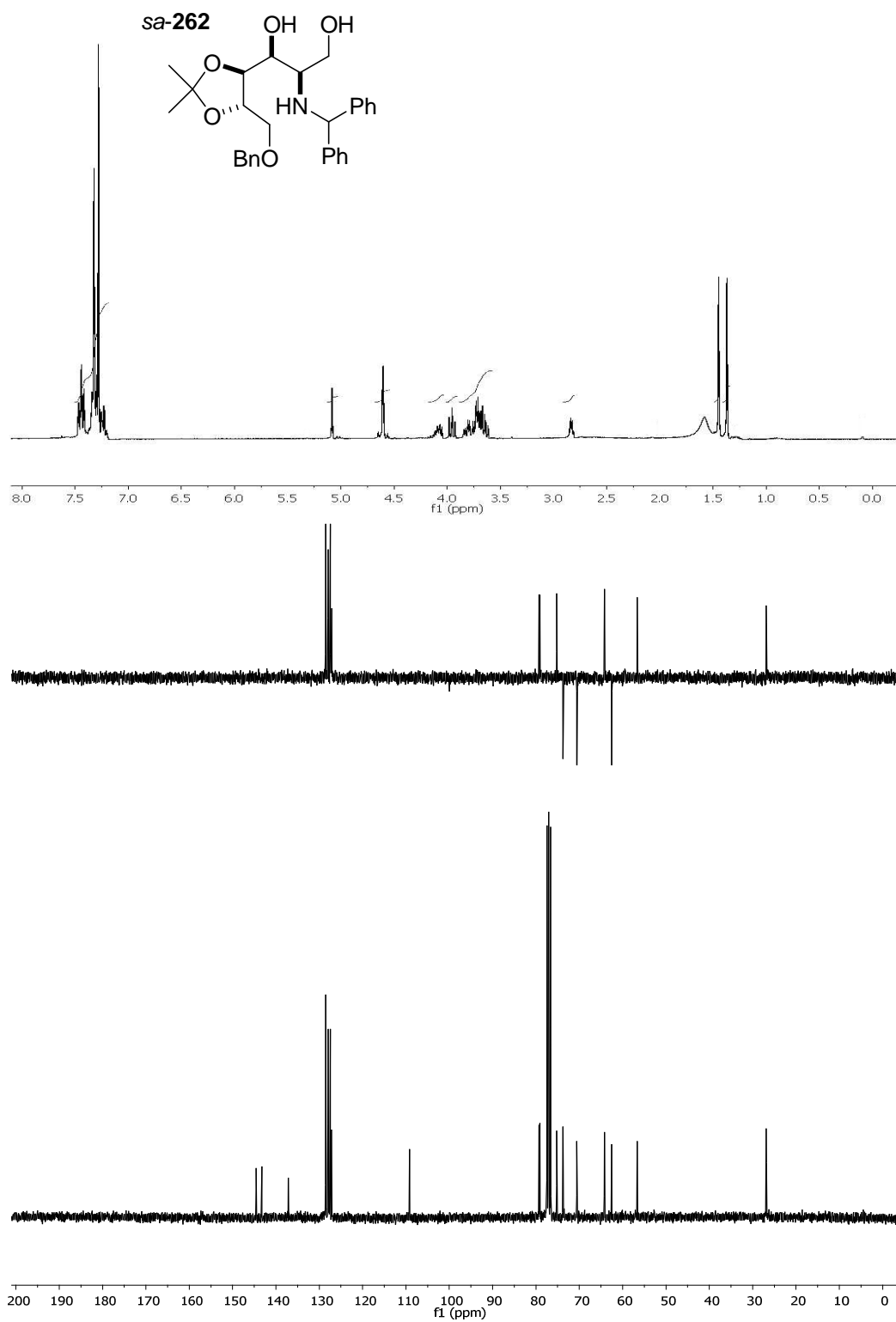


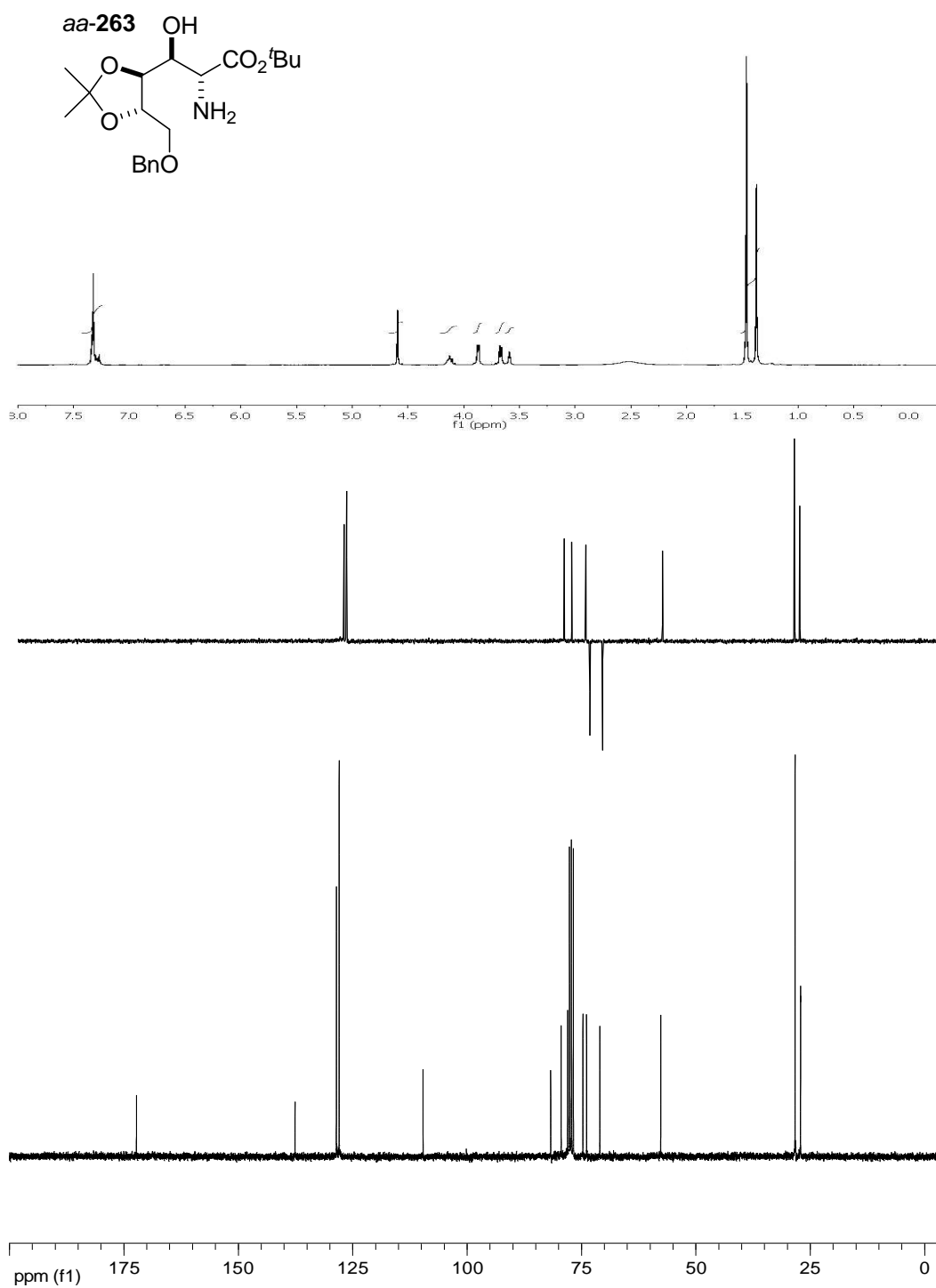


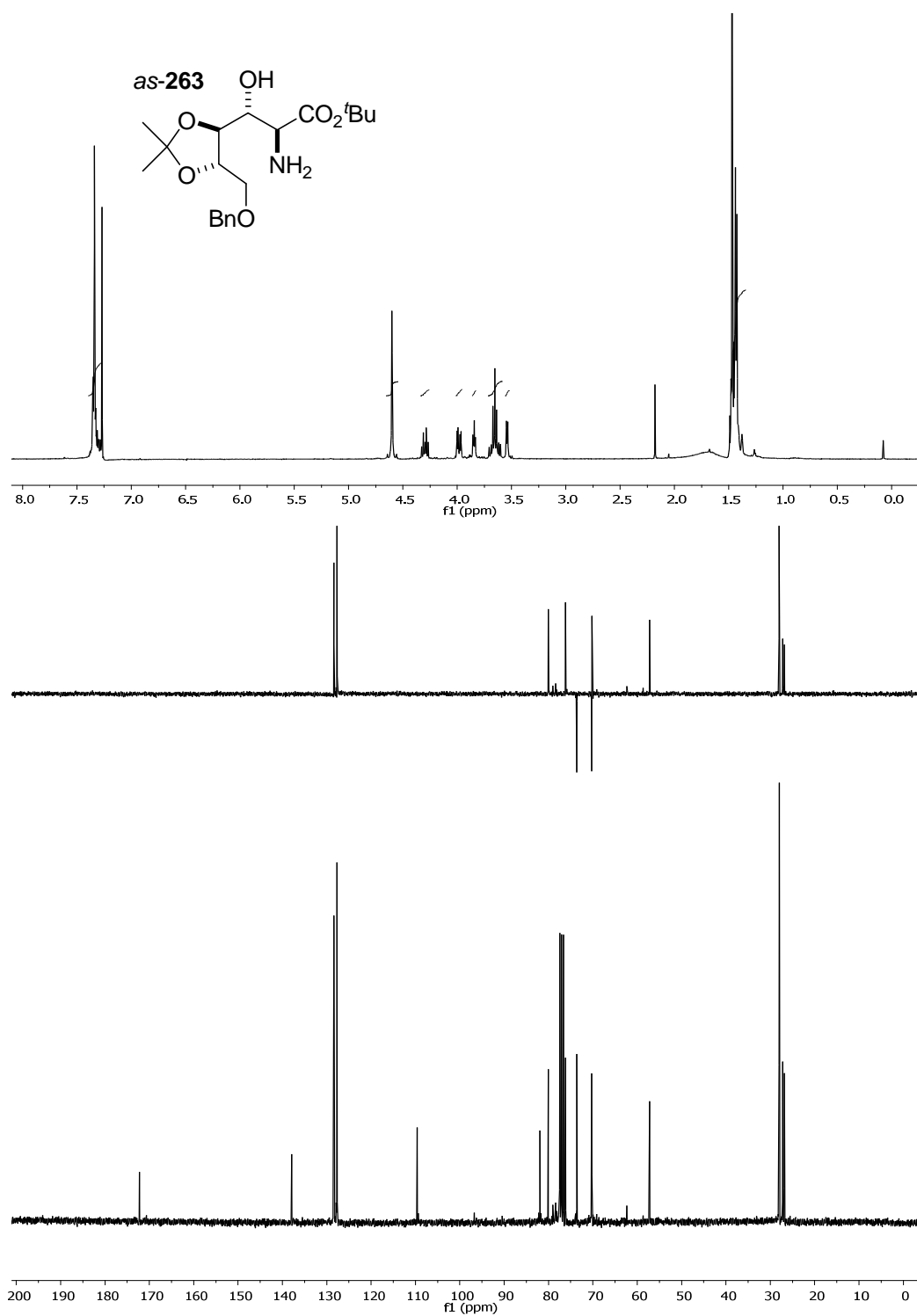


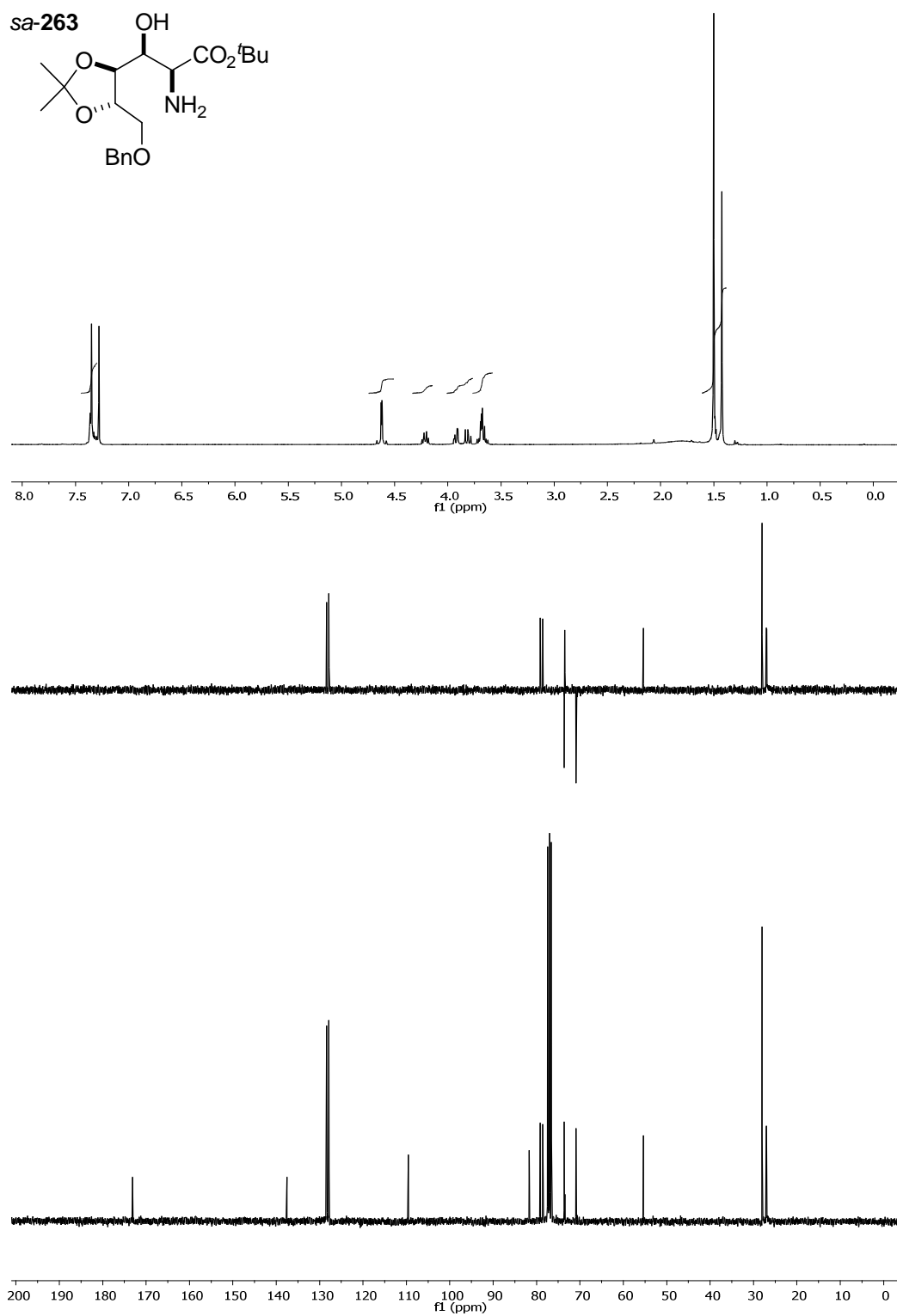


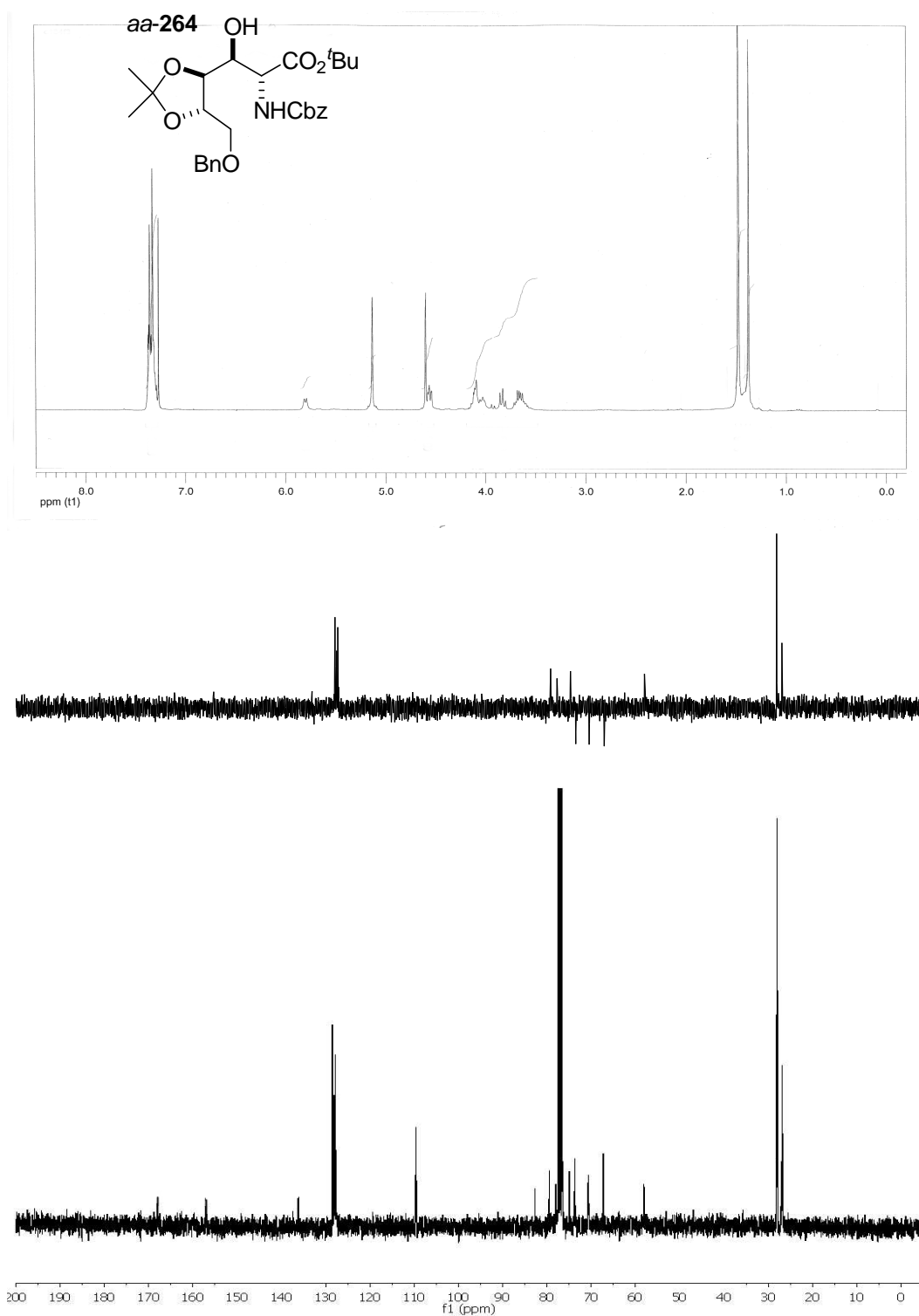


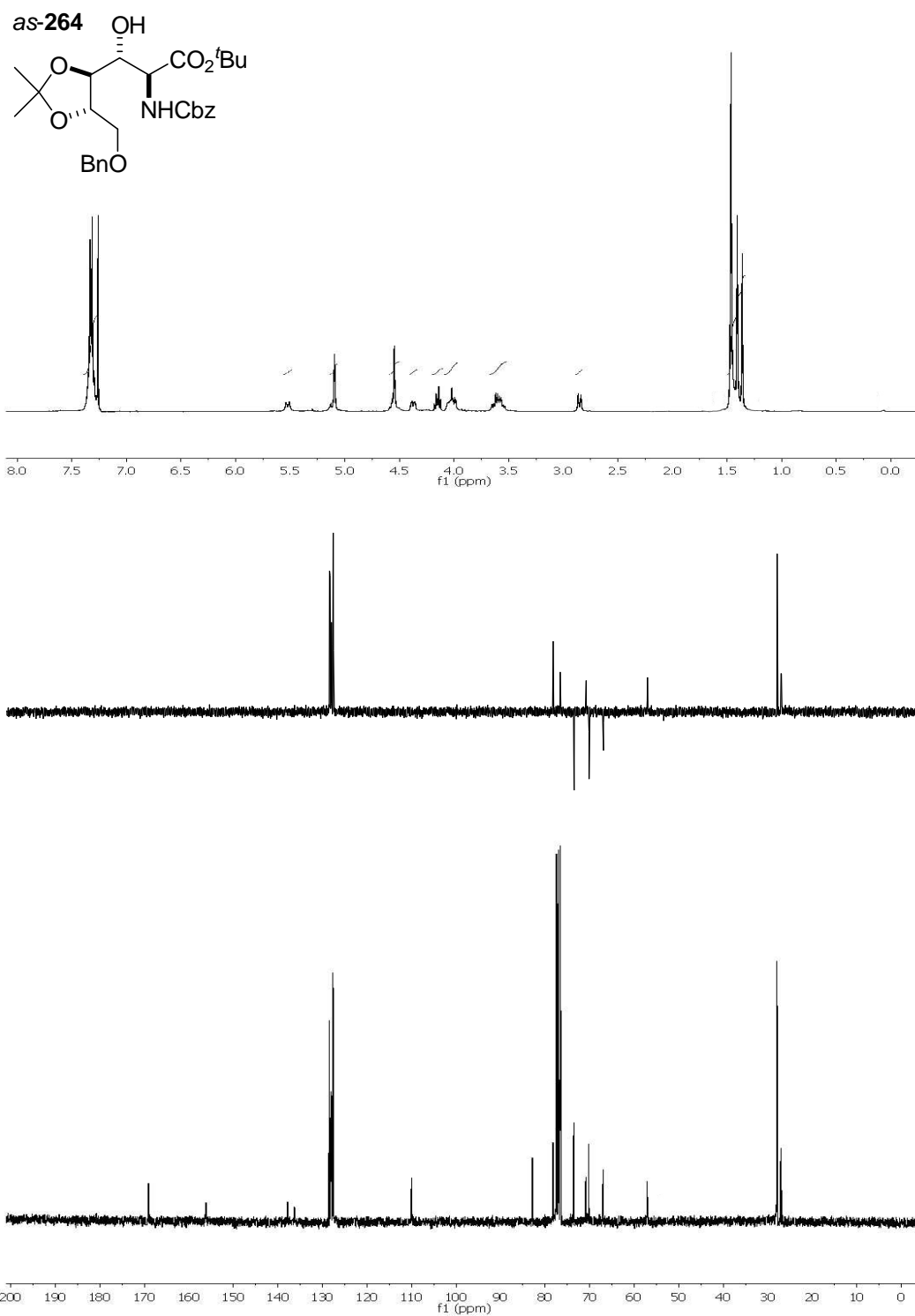


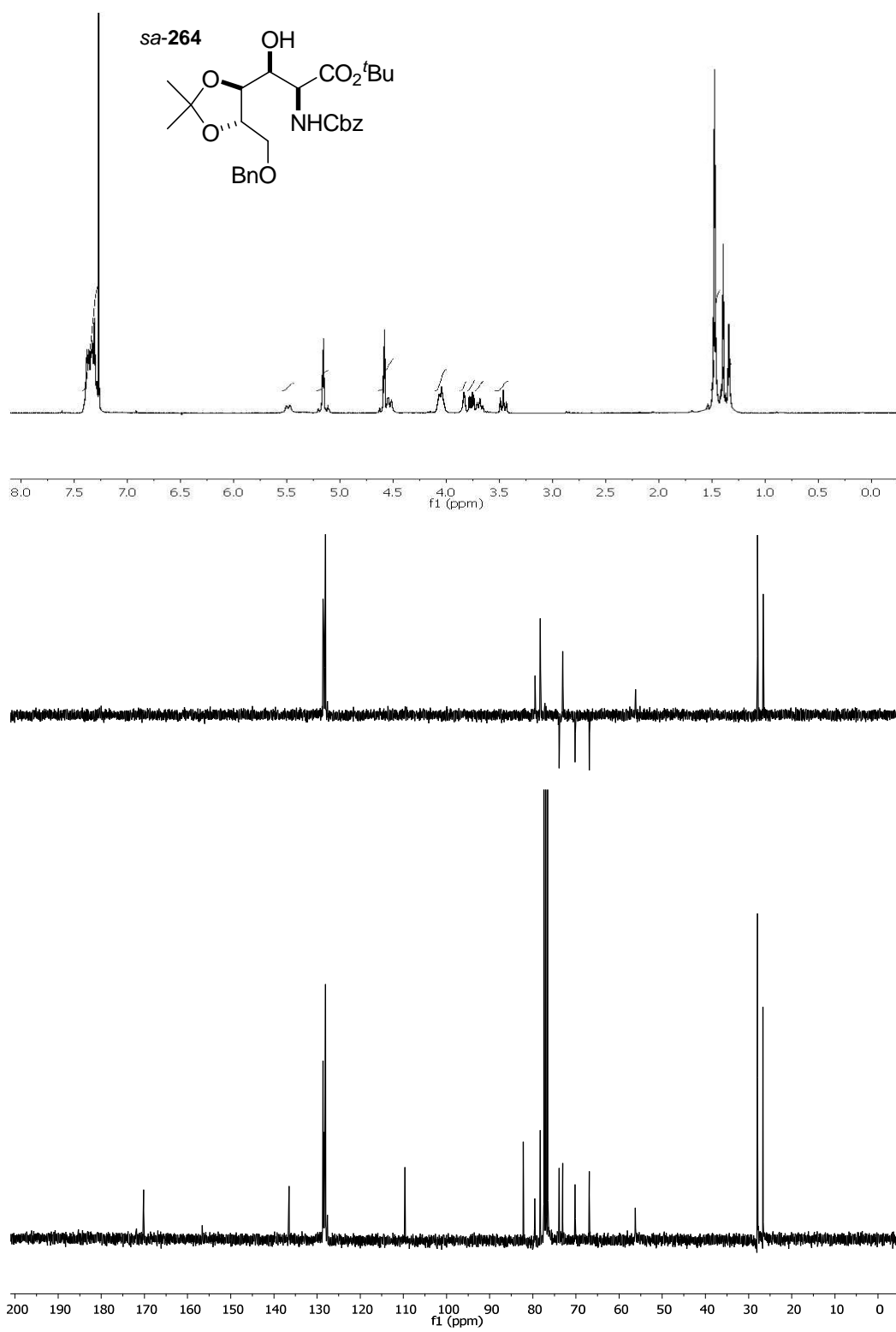


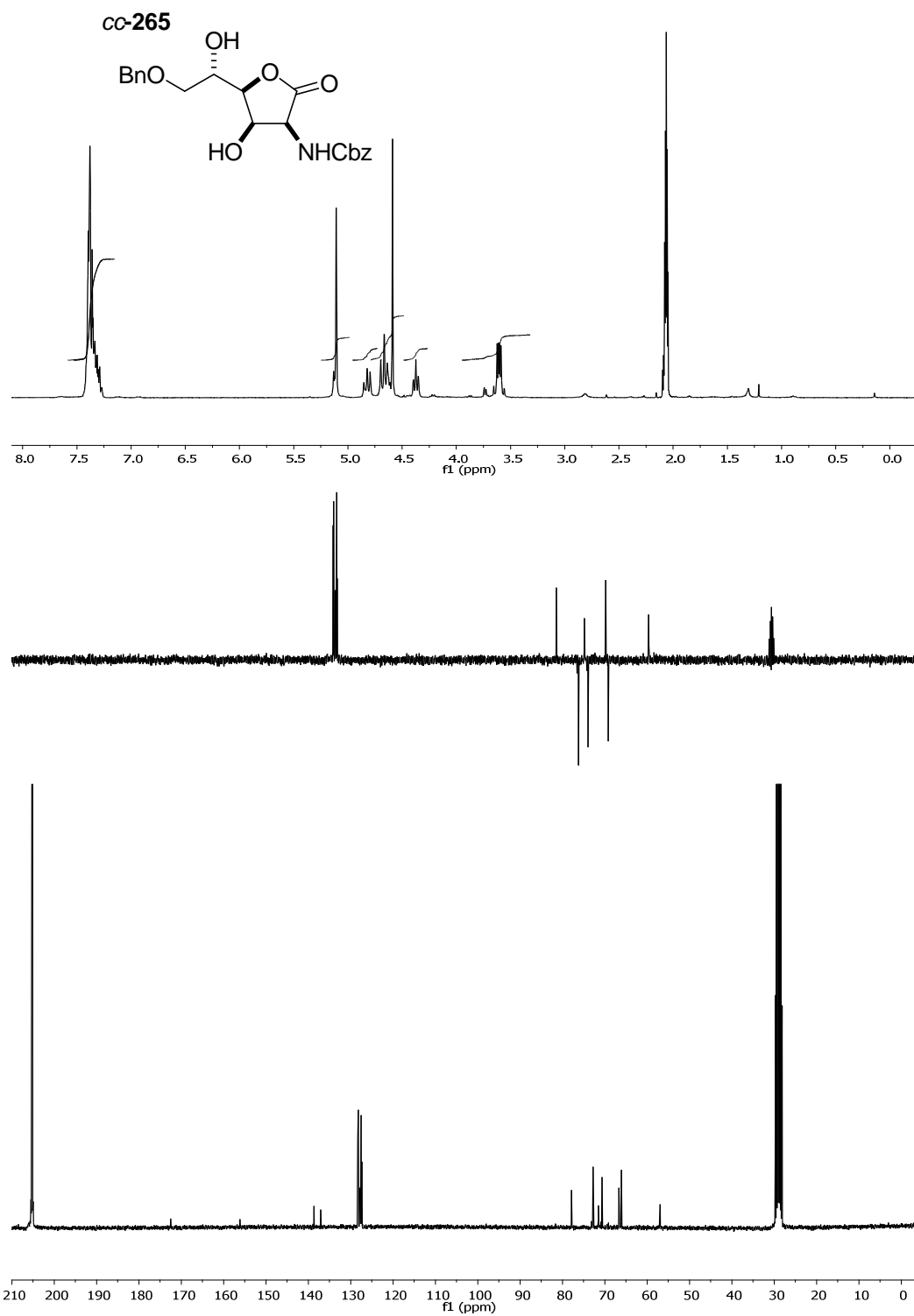


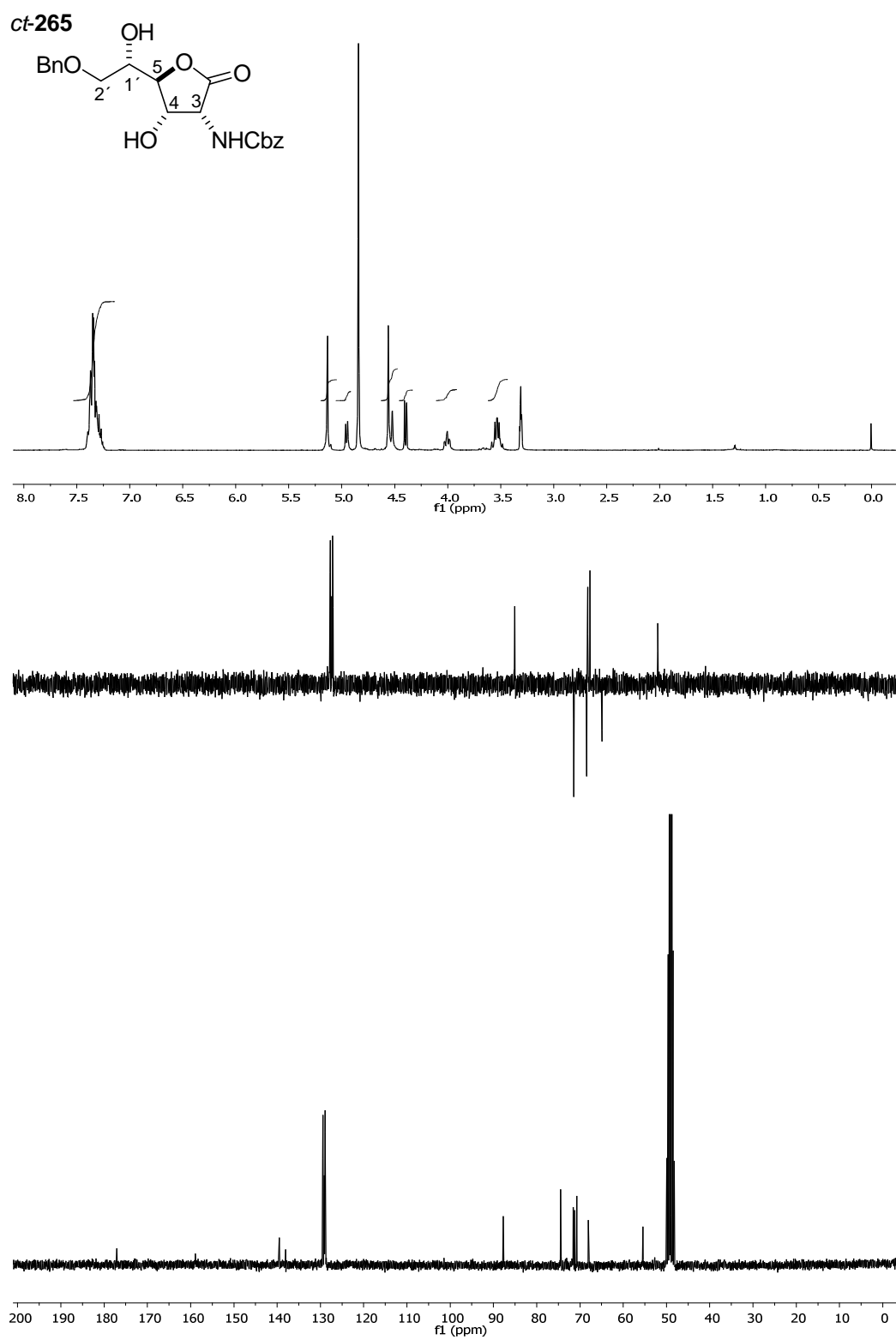


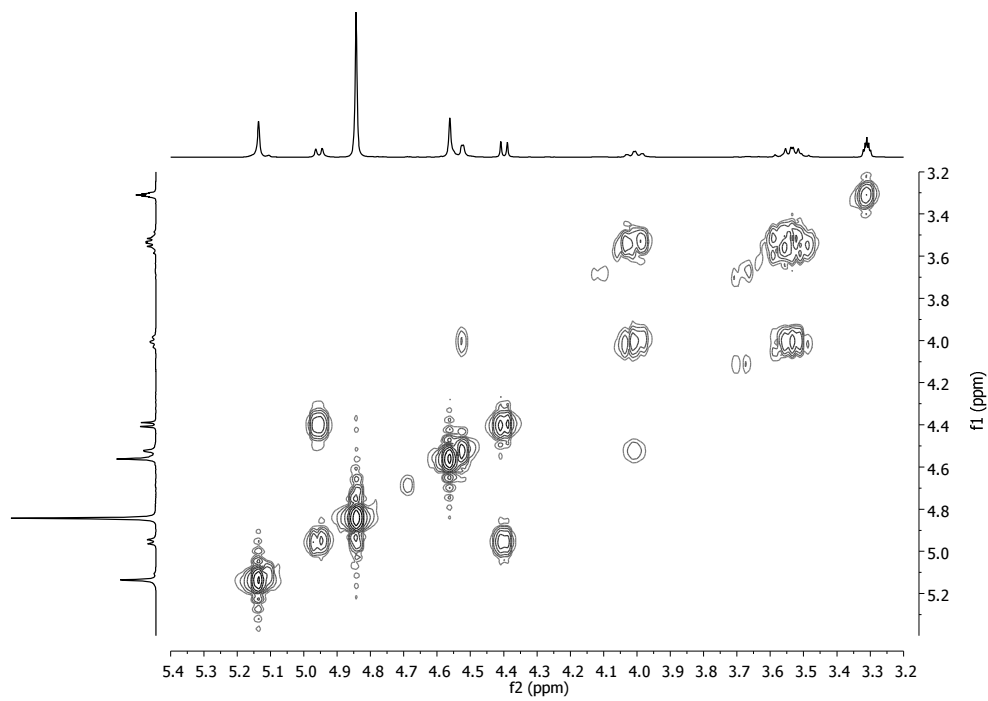
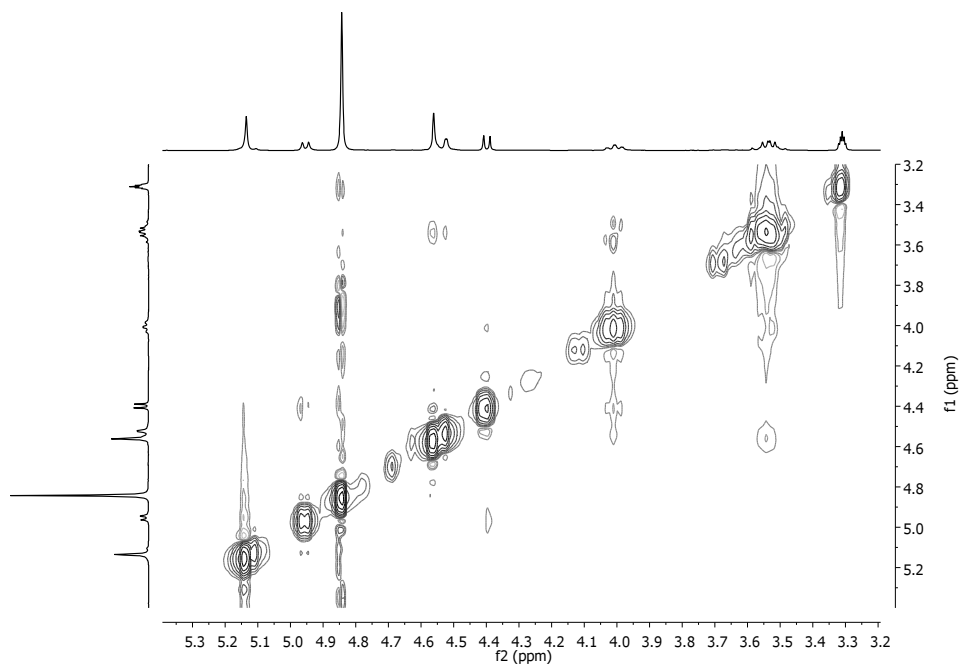


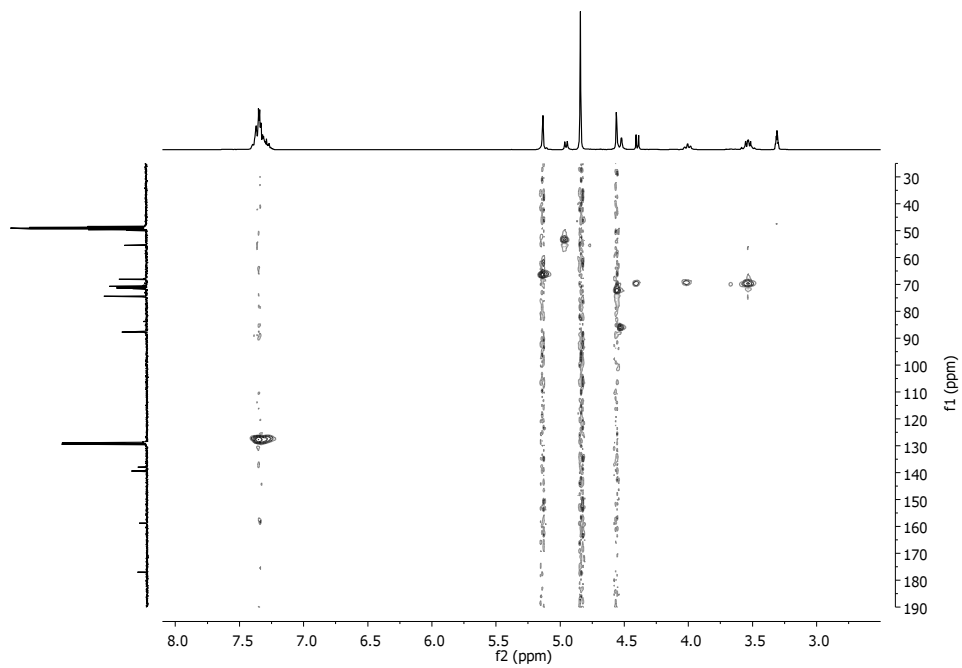


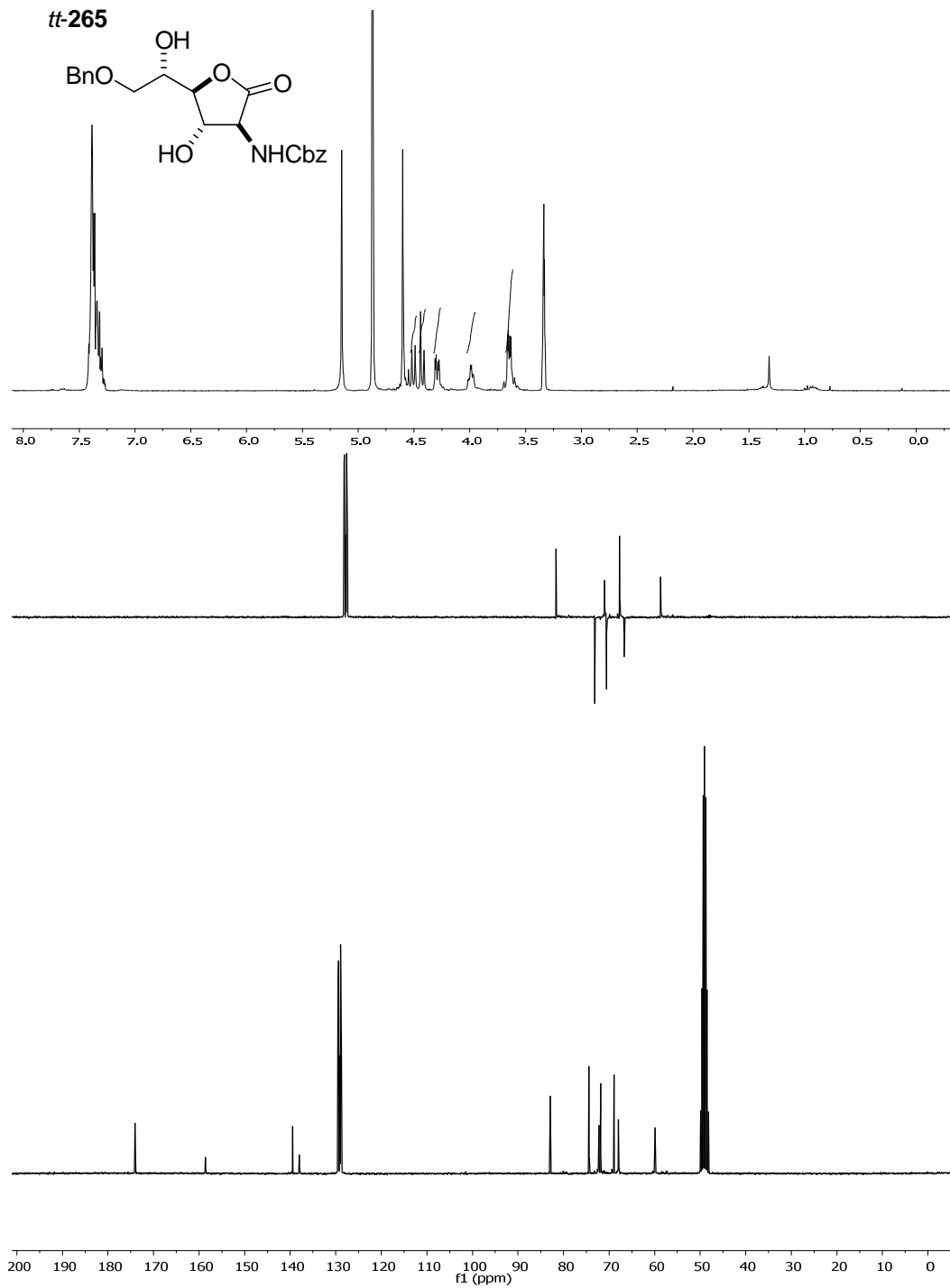


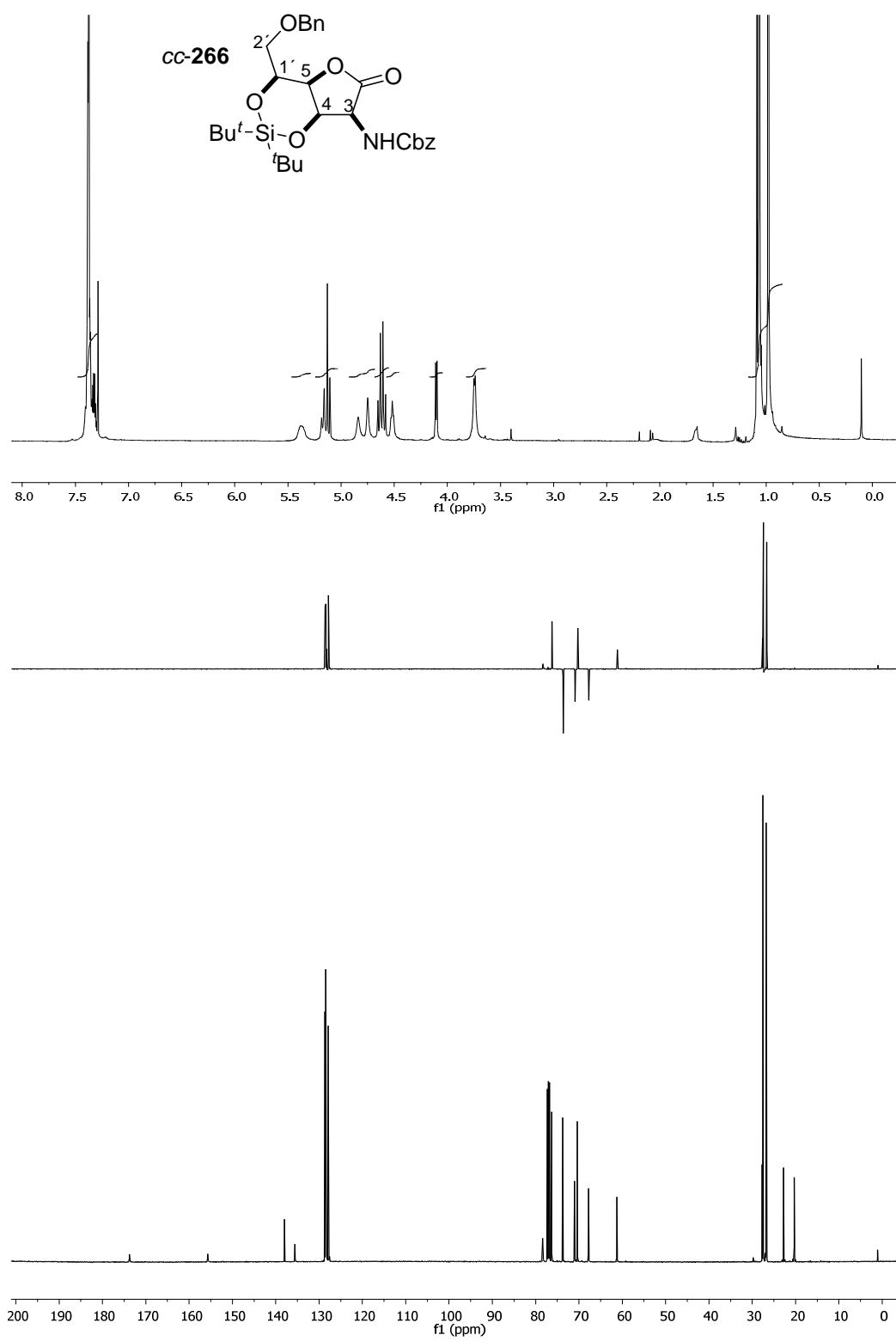


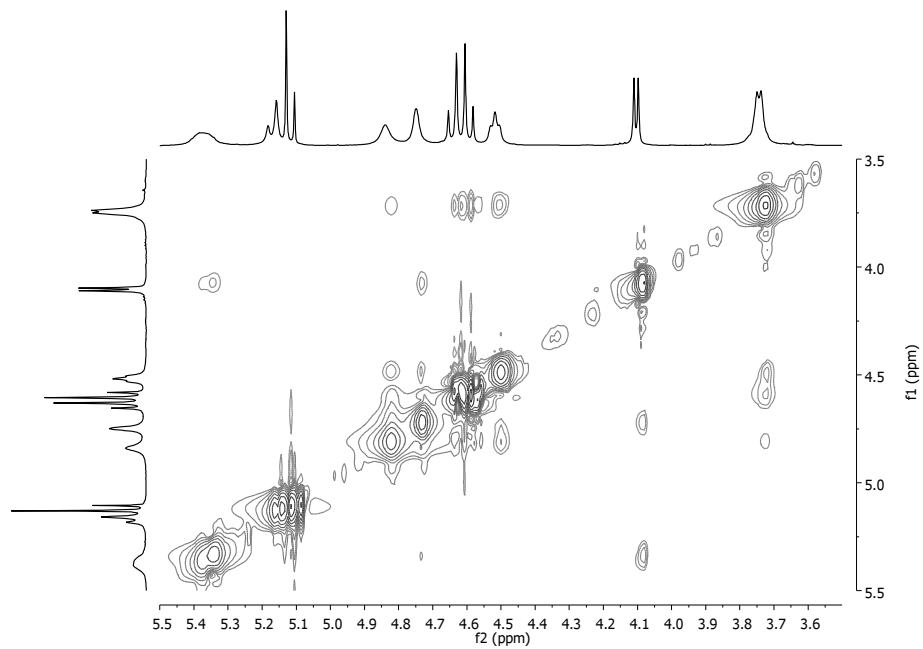
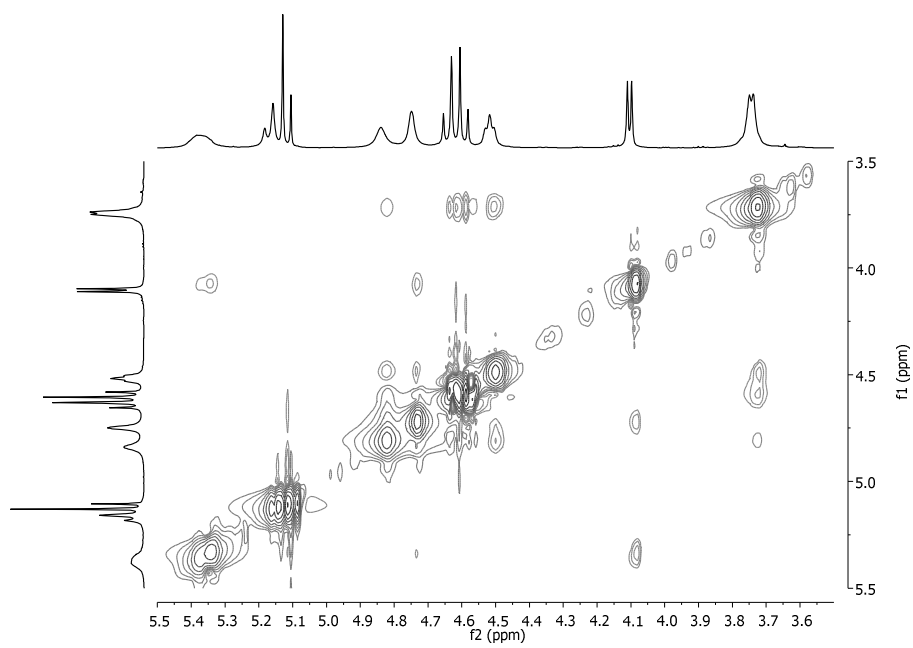


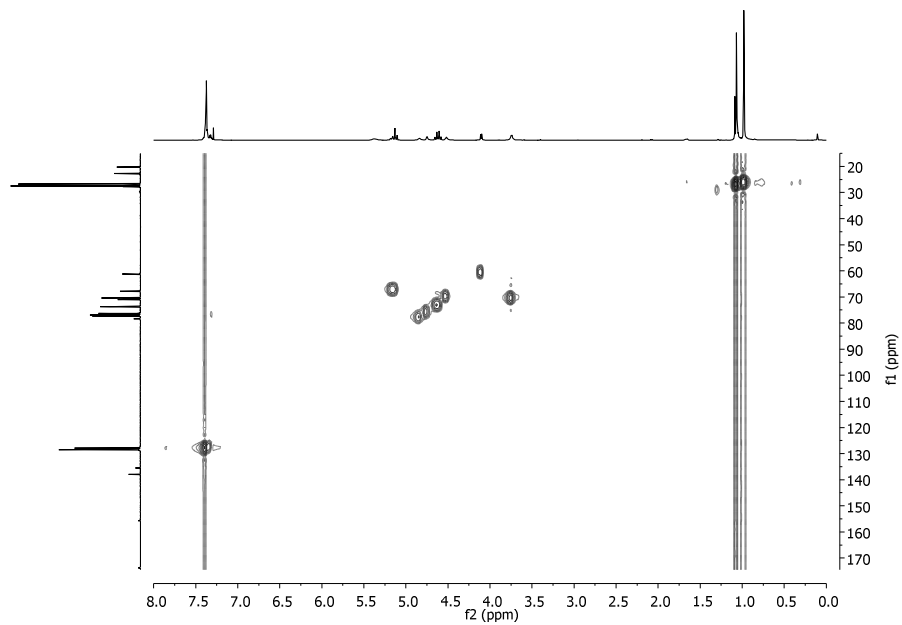
COSY lactona *ct-265*NOESY lactona *ct-265*

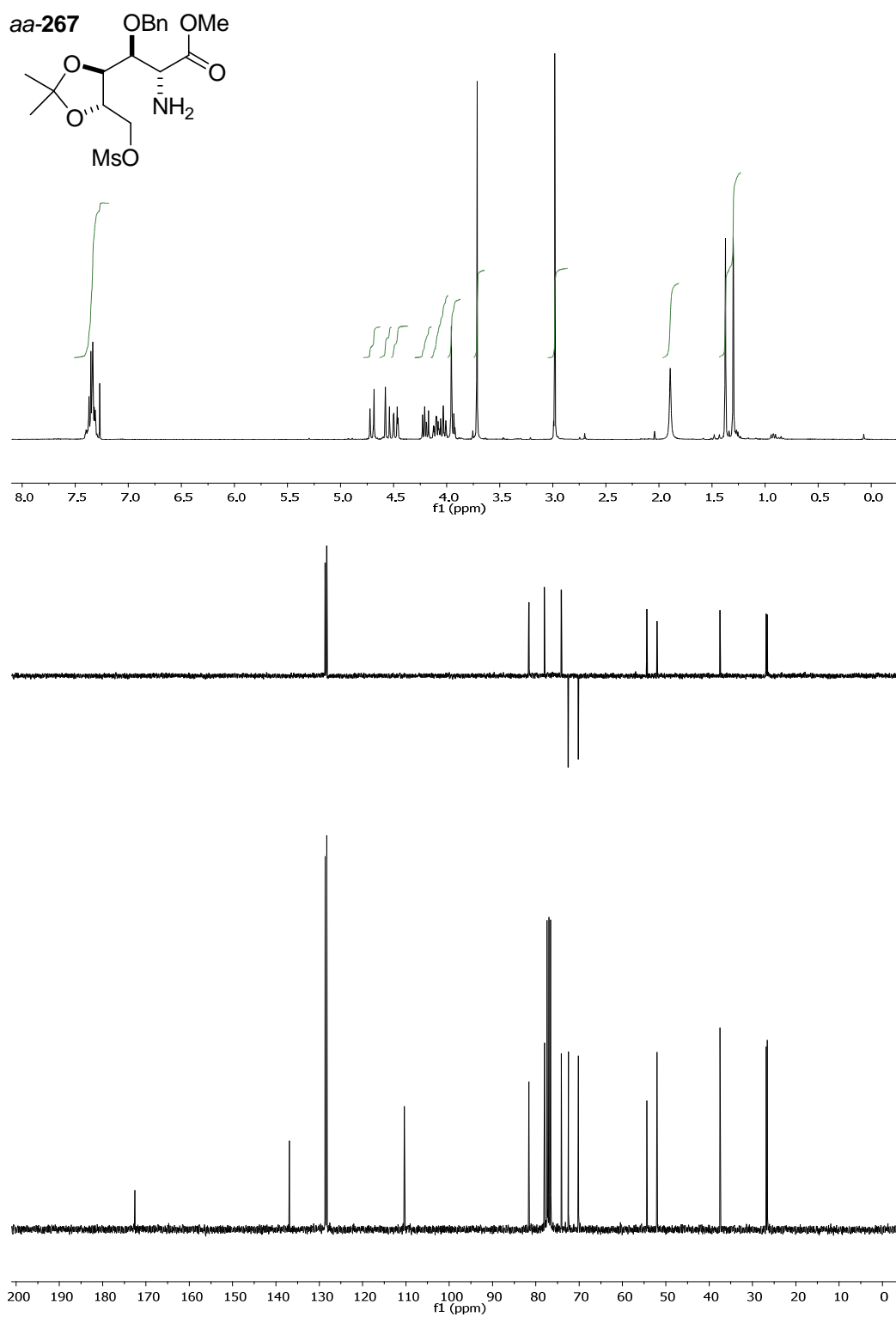
HSQC lactona *ct*-265

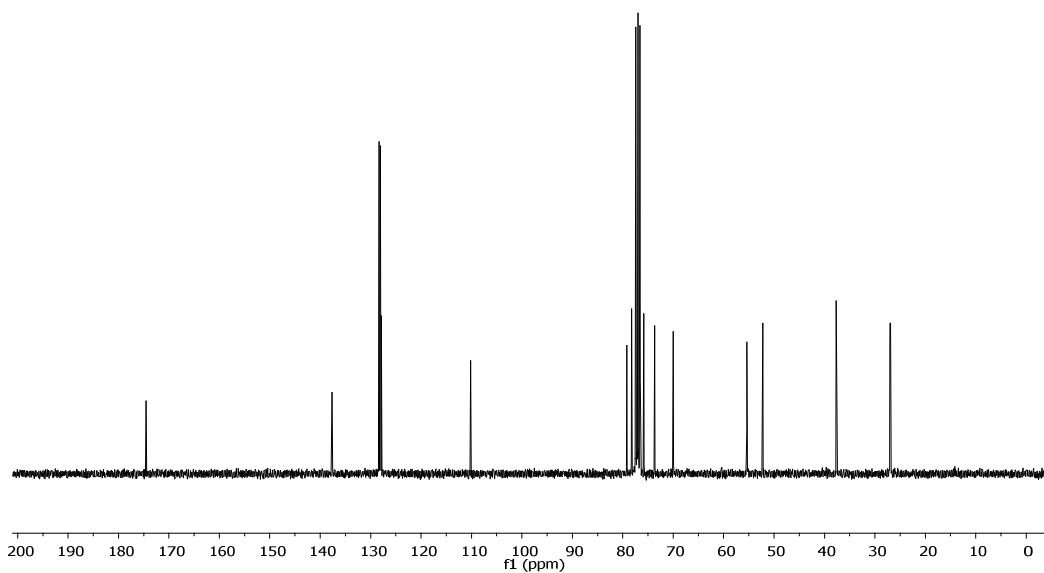
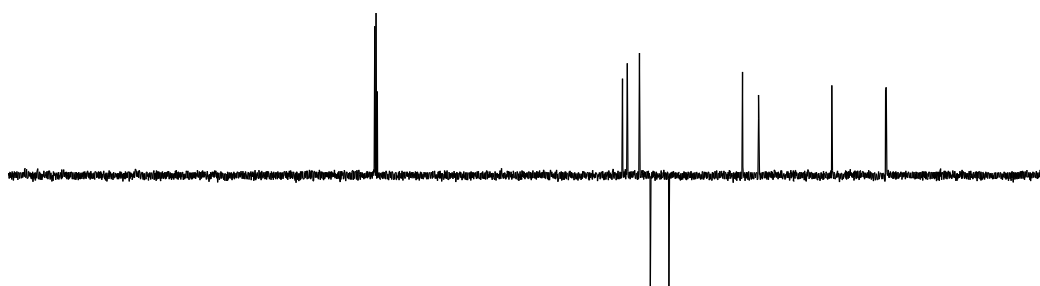
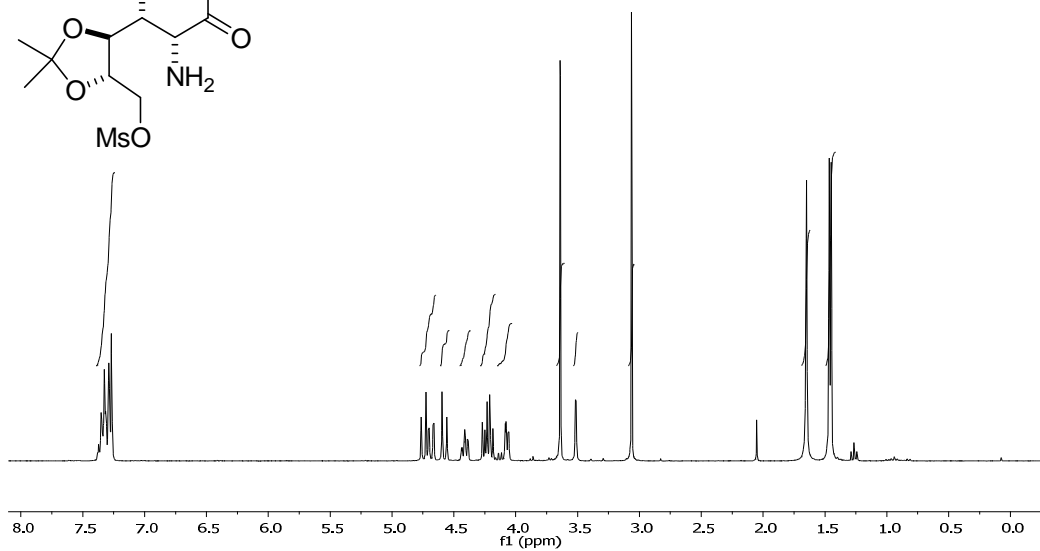
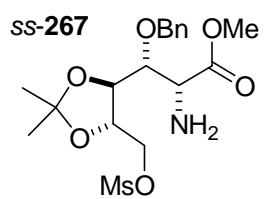


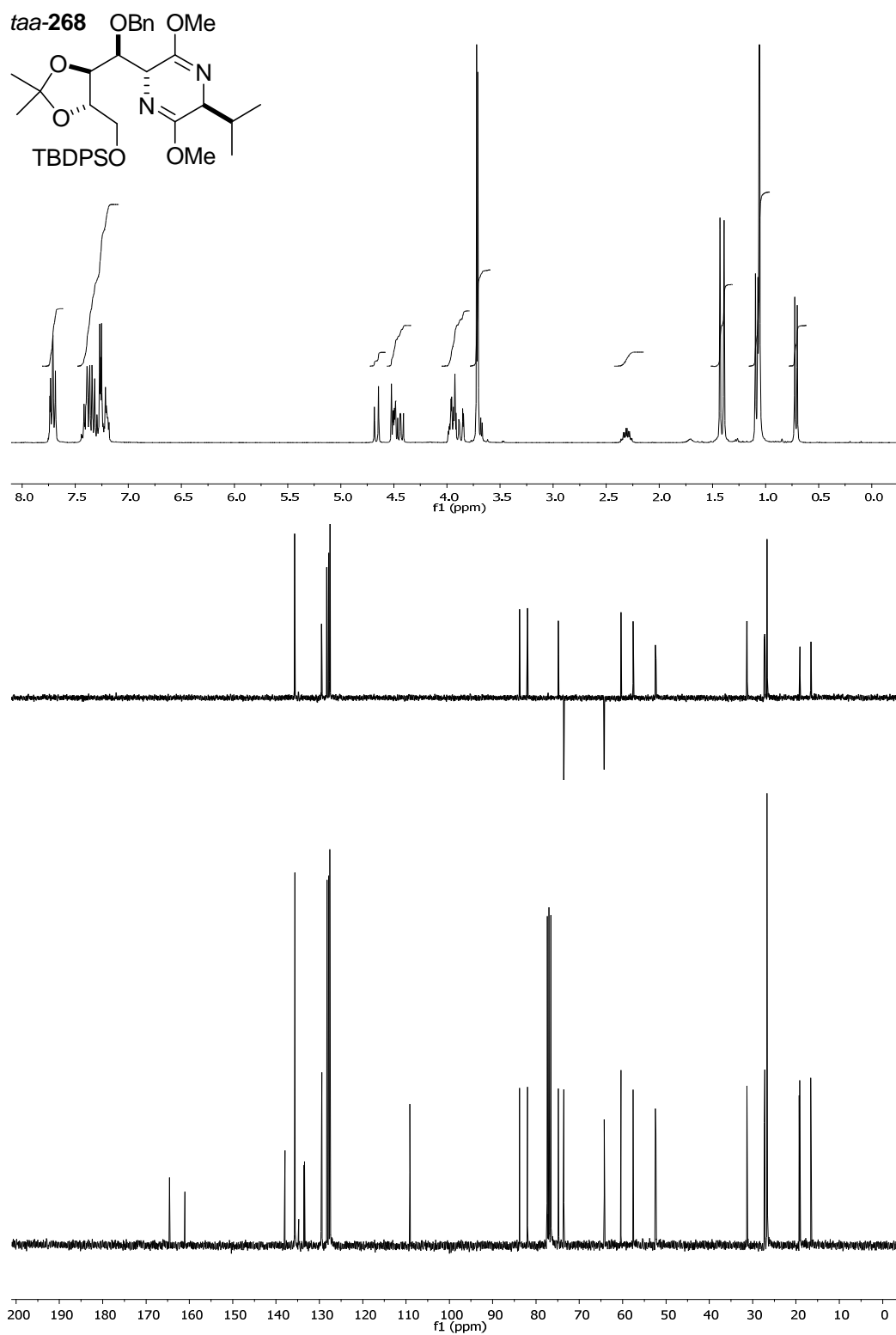


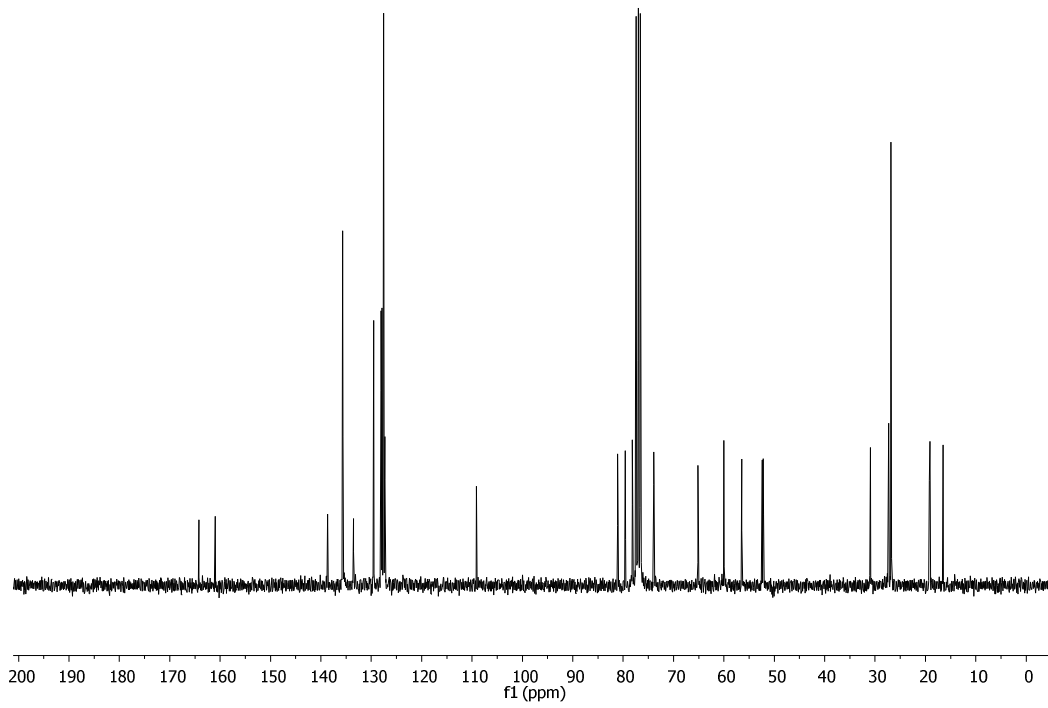
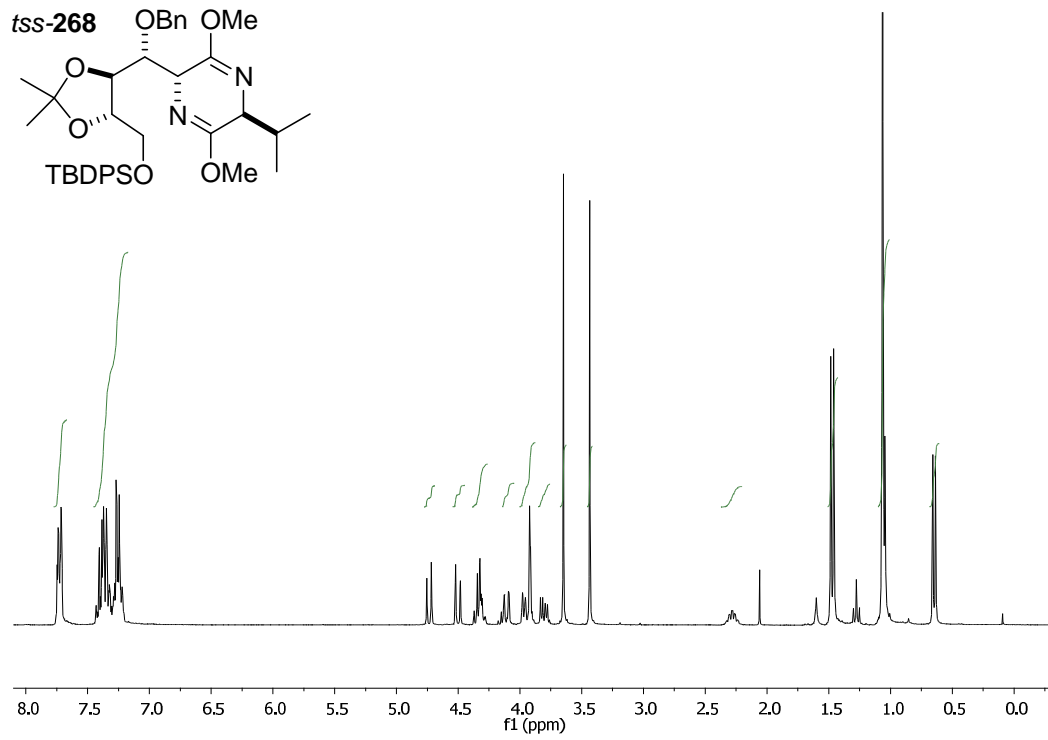
COSY biciclo *cc-266*NOESY biciclo *cc-266*

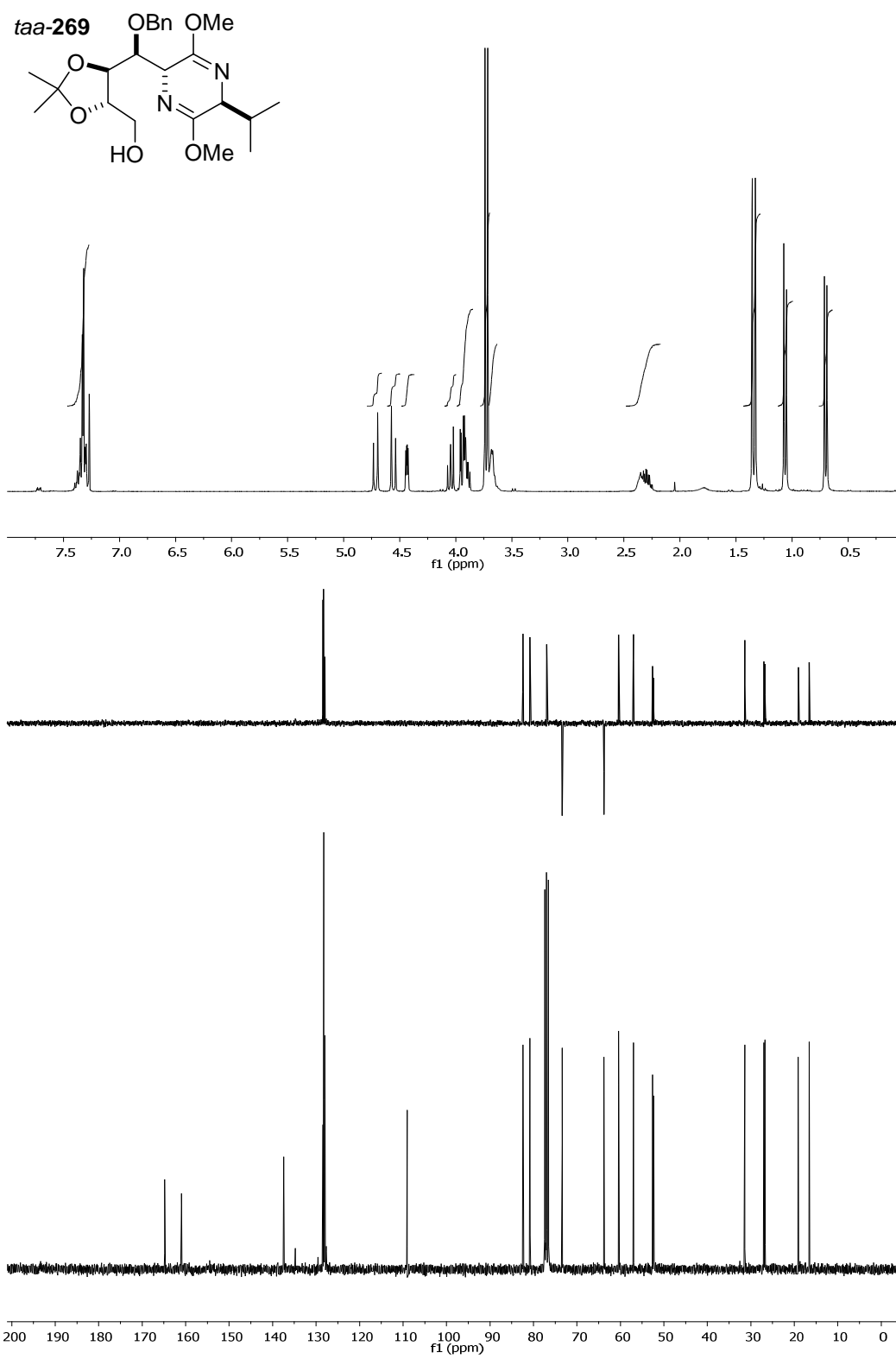
HSQC biciclo *cc-266*

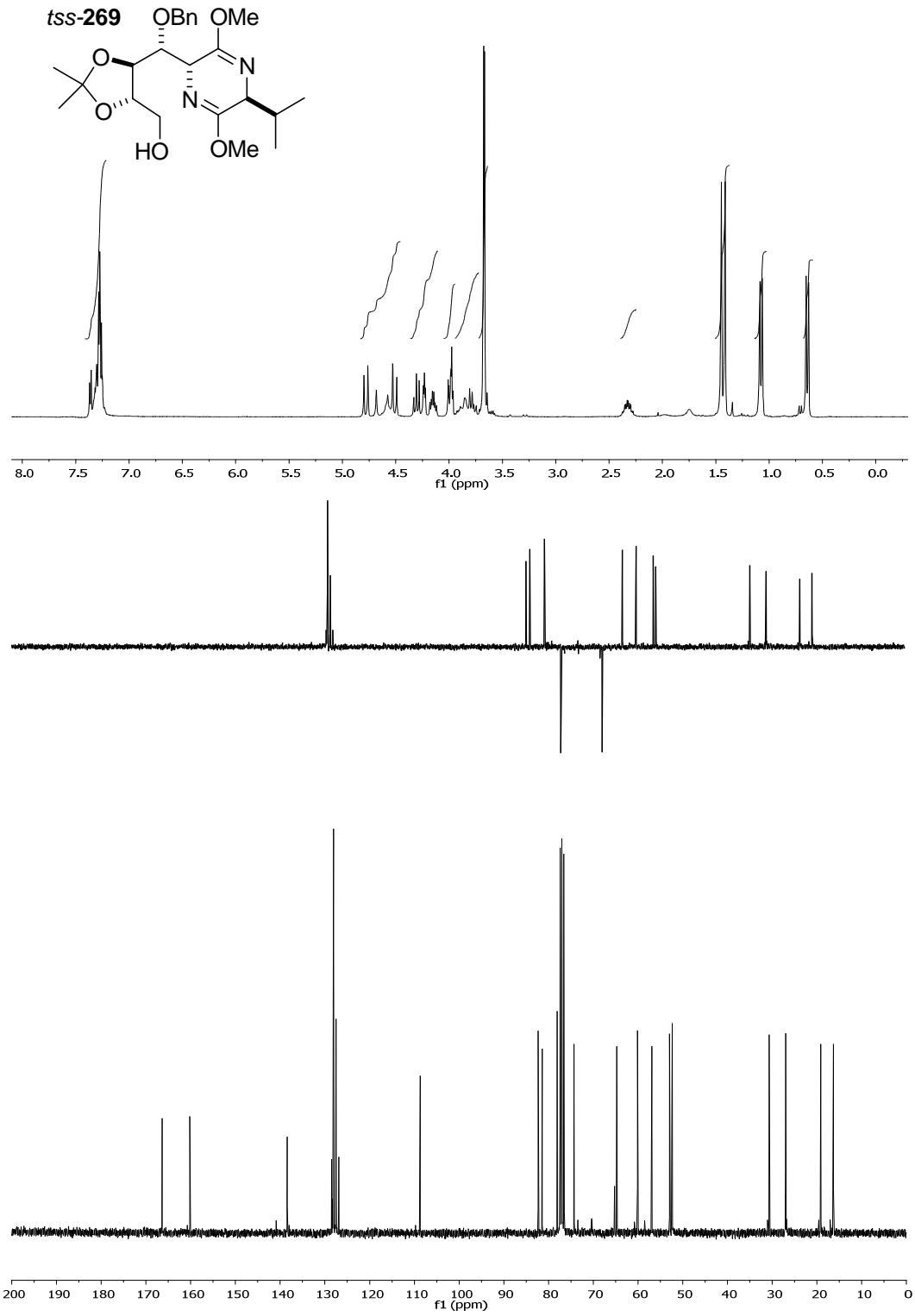


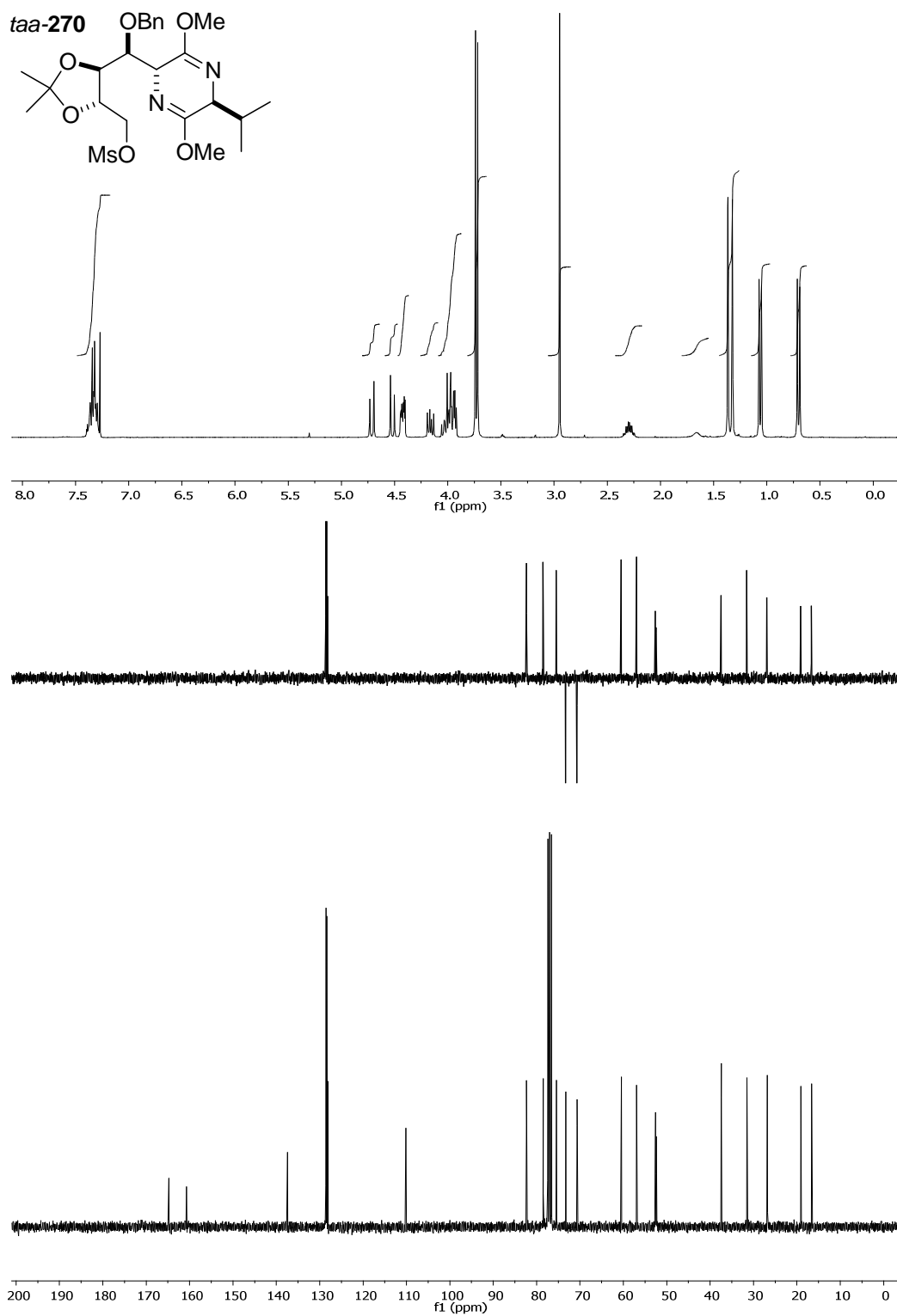


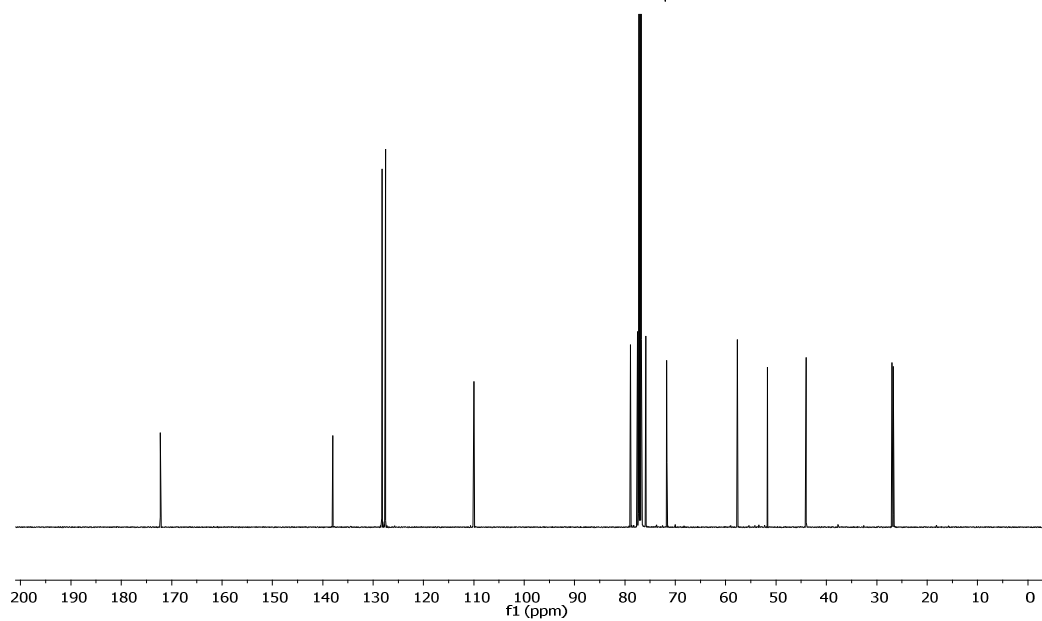
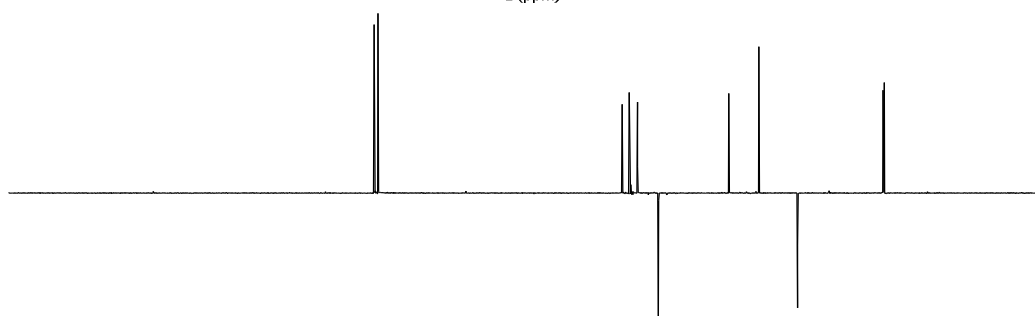
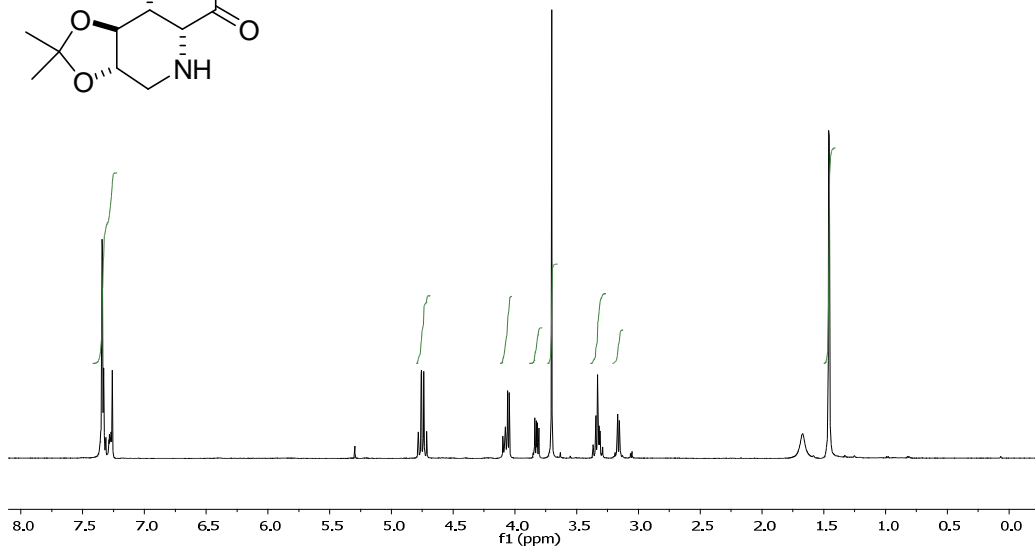
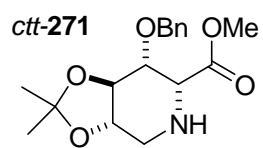


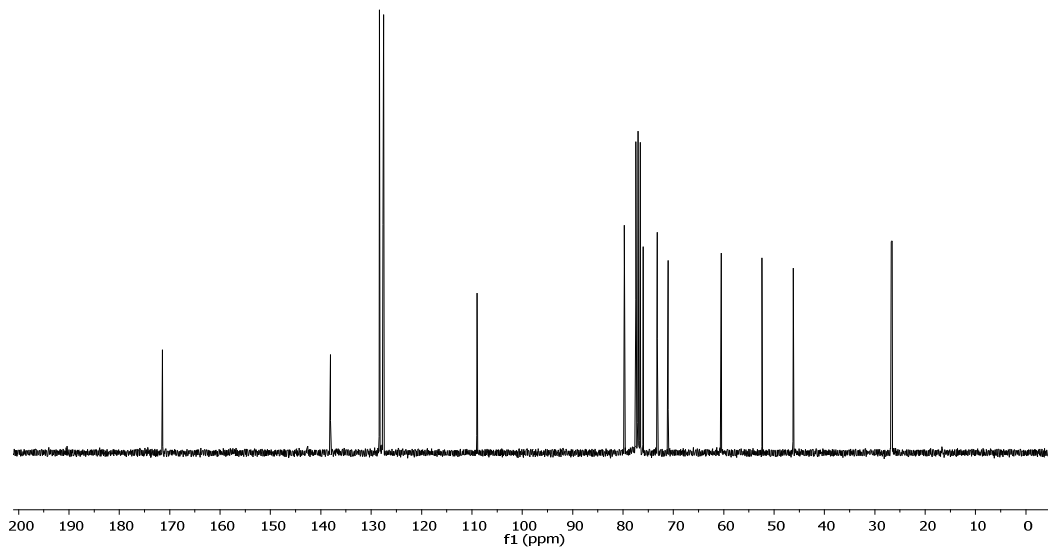
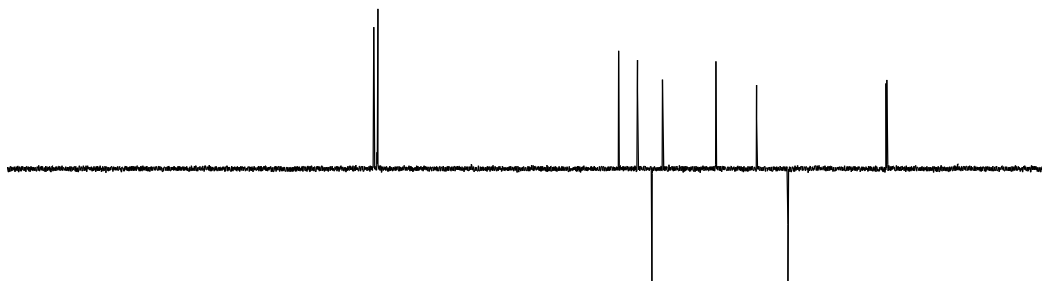
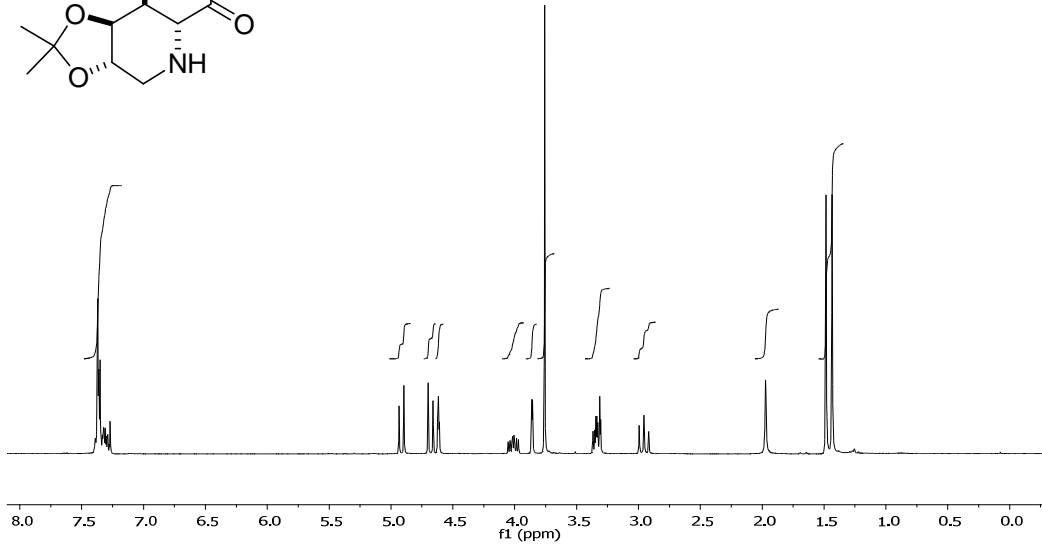
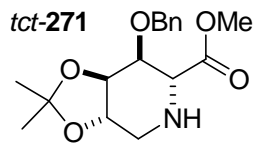


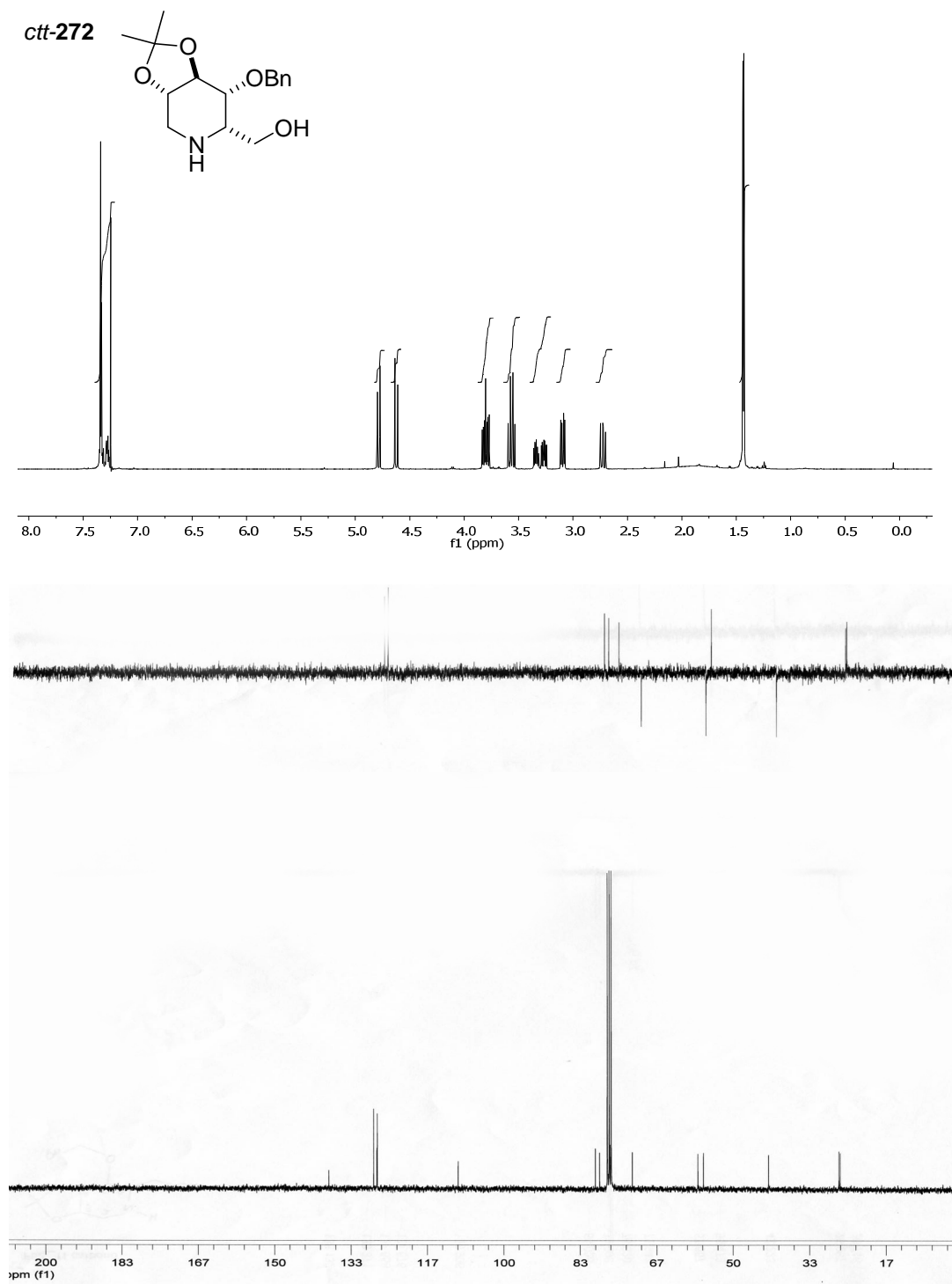


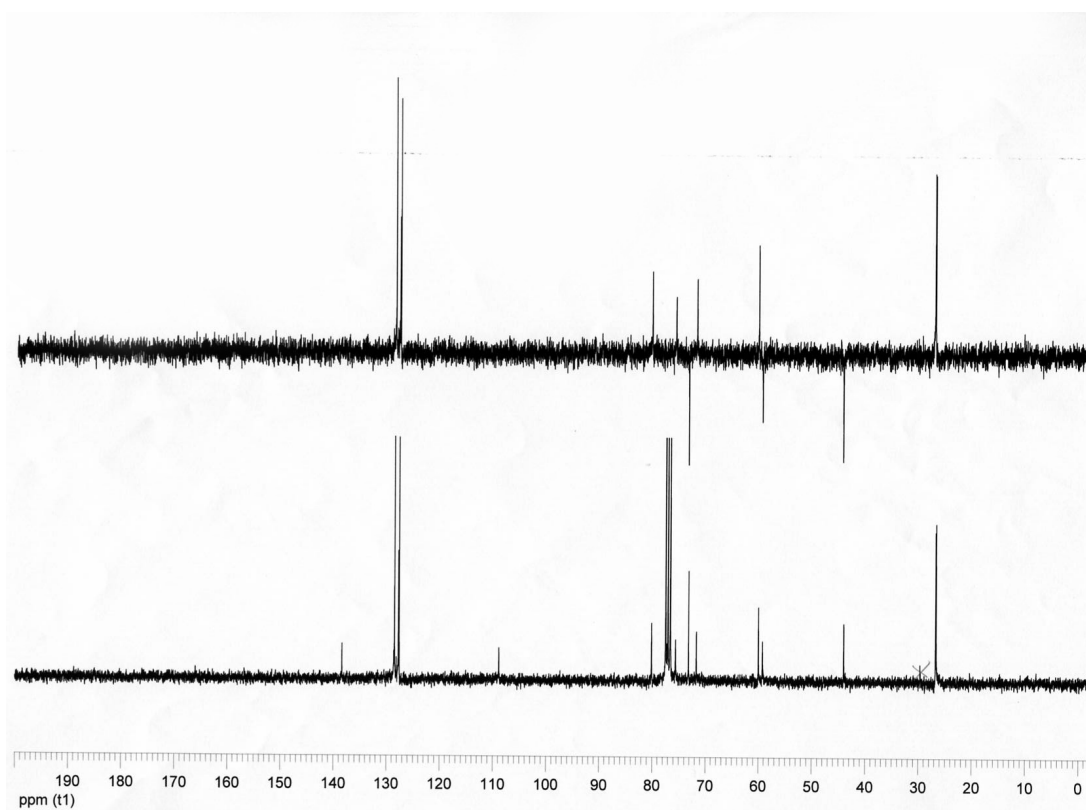
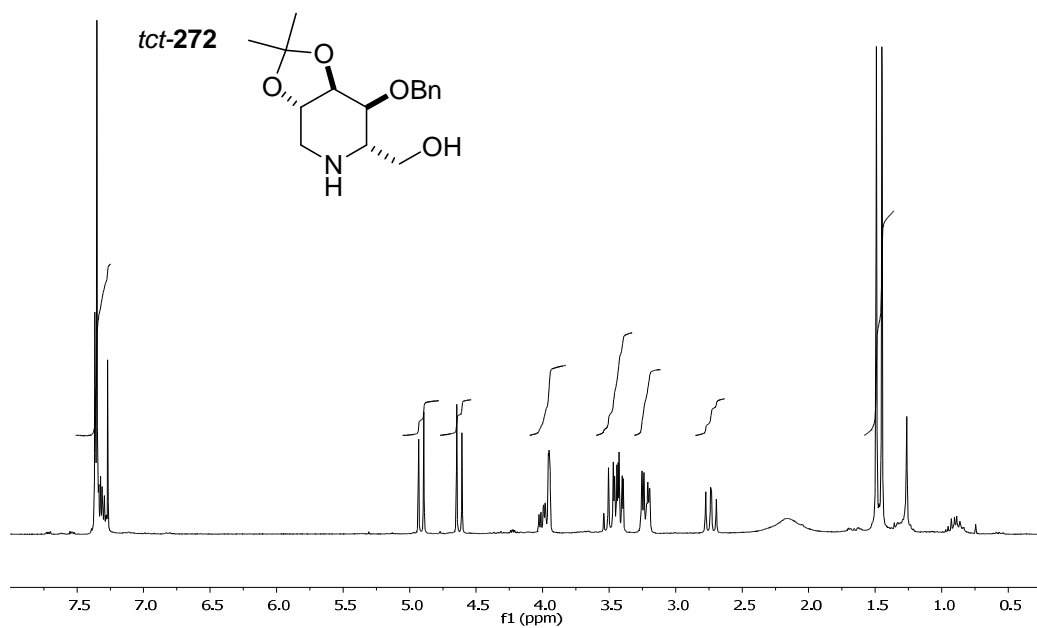


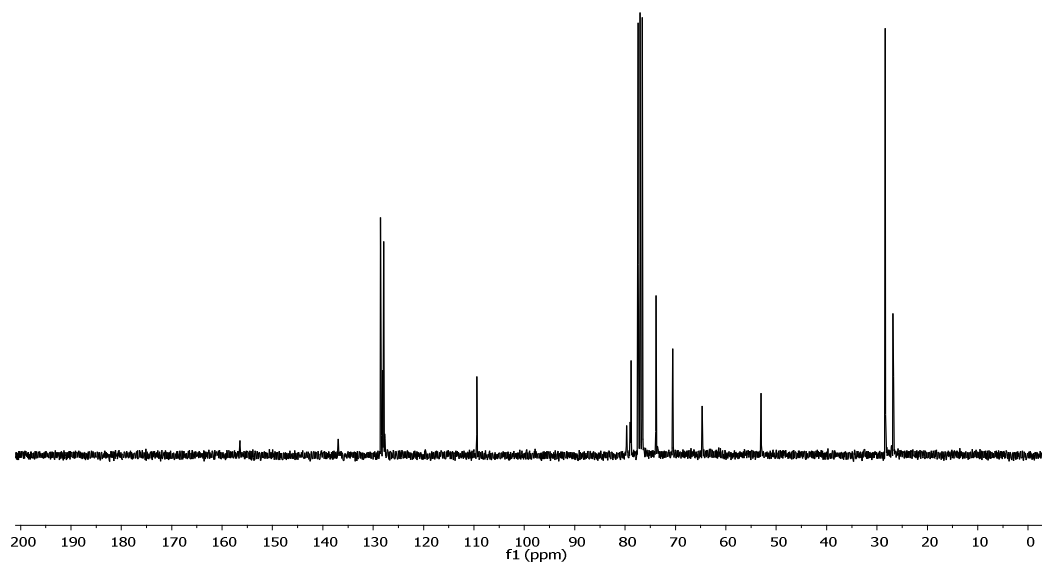
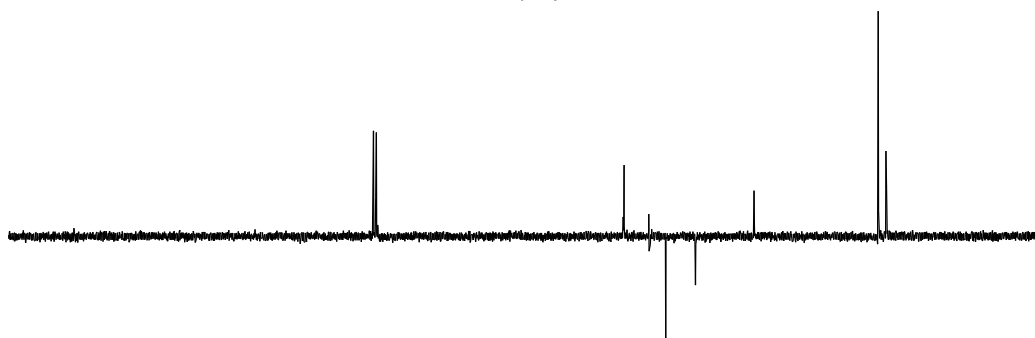
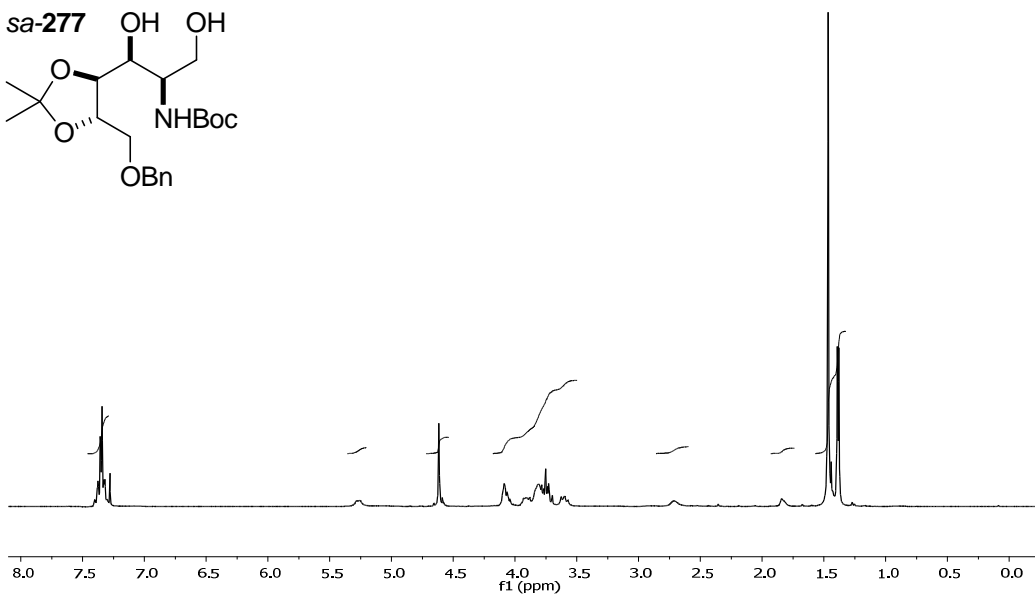
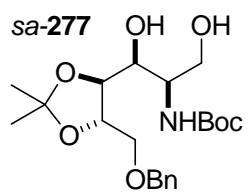


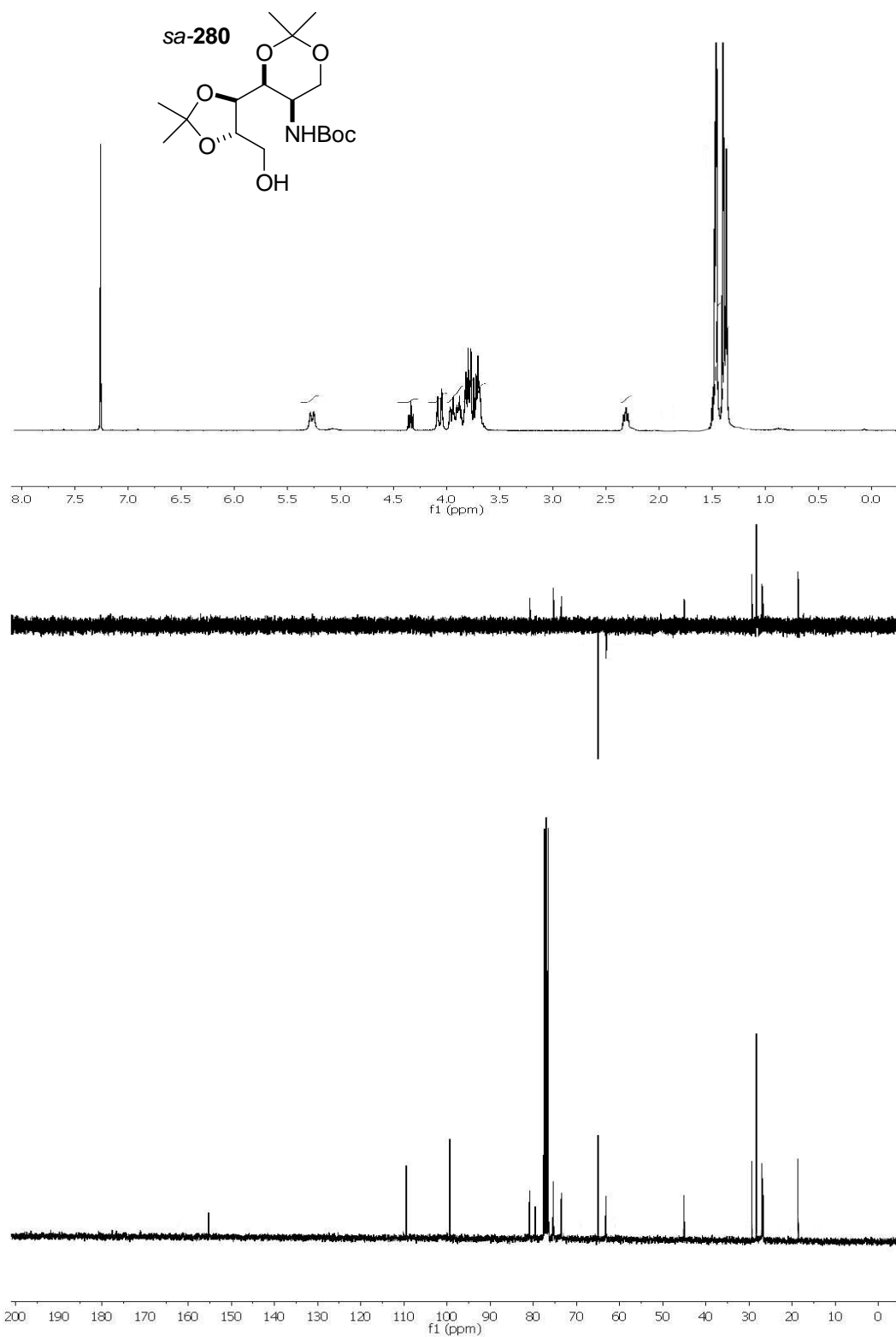


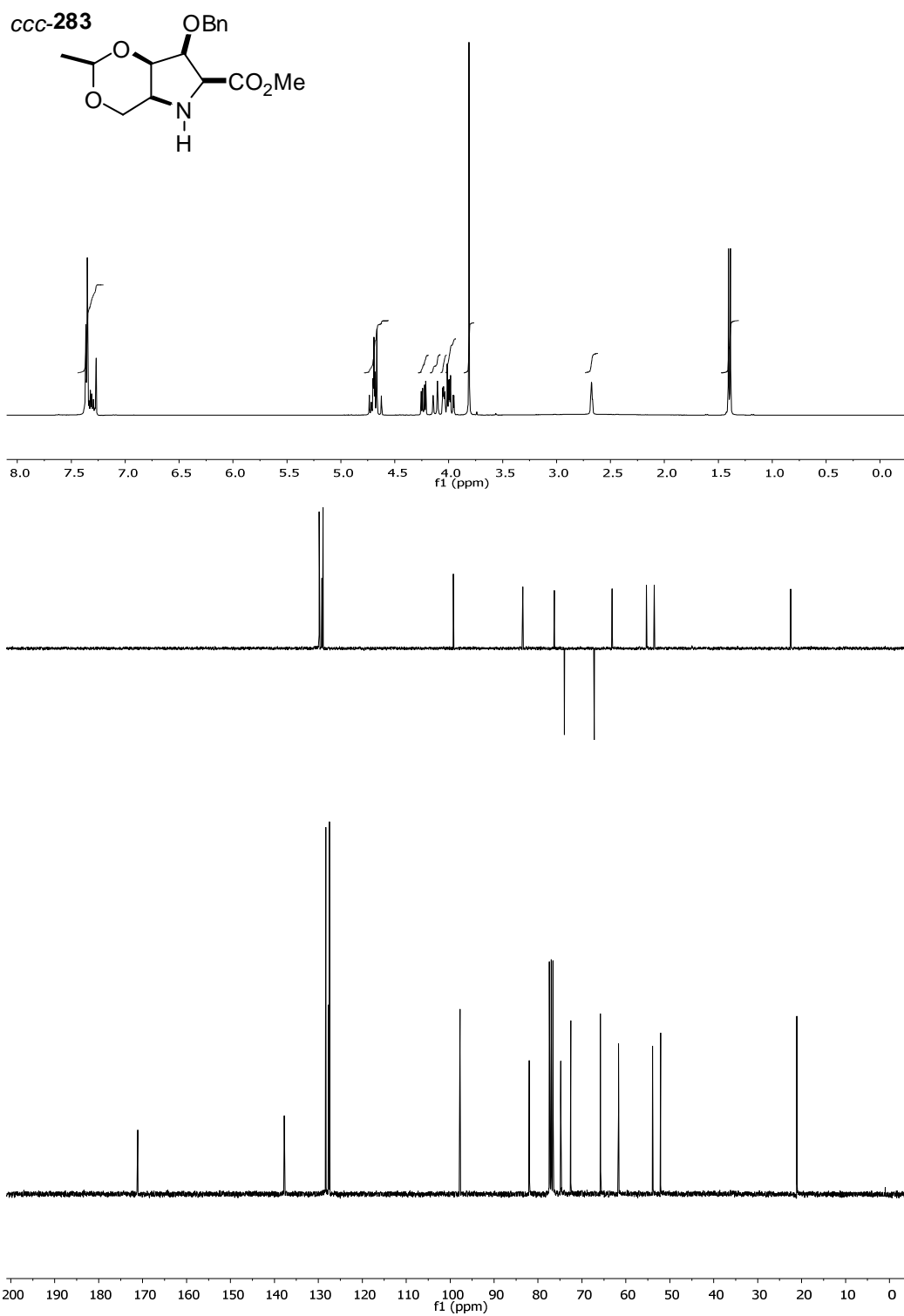


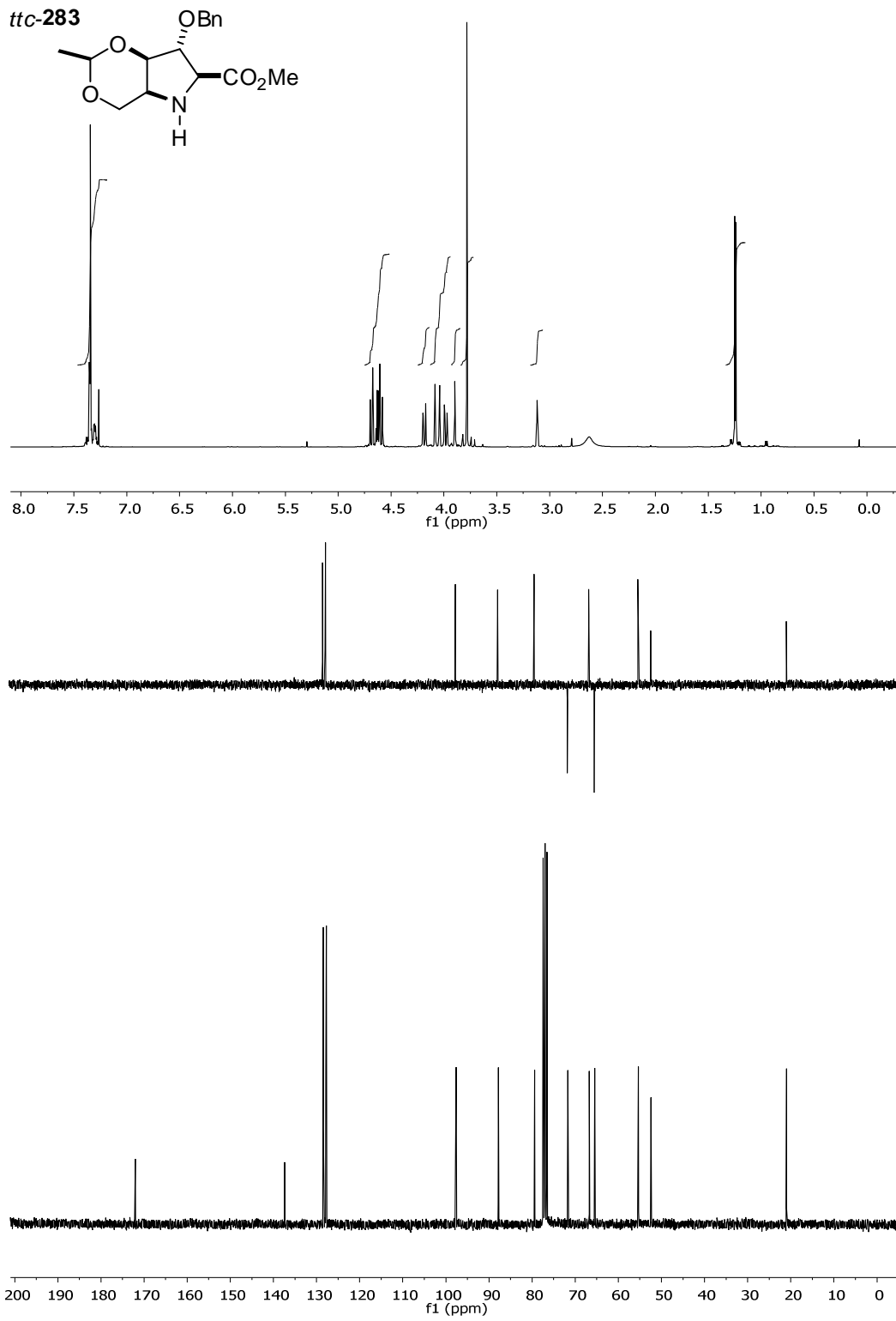


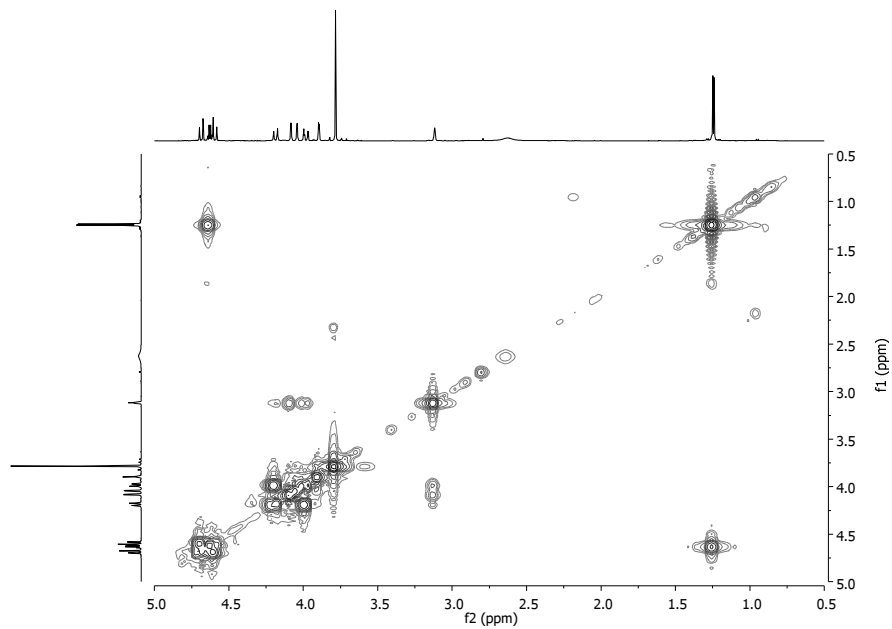
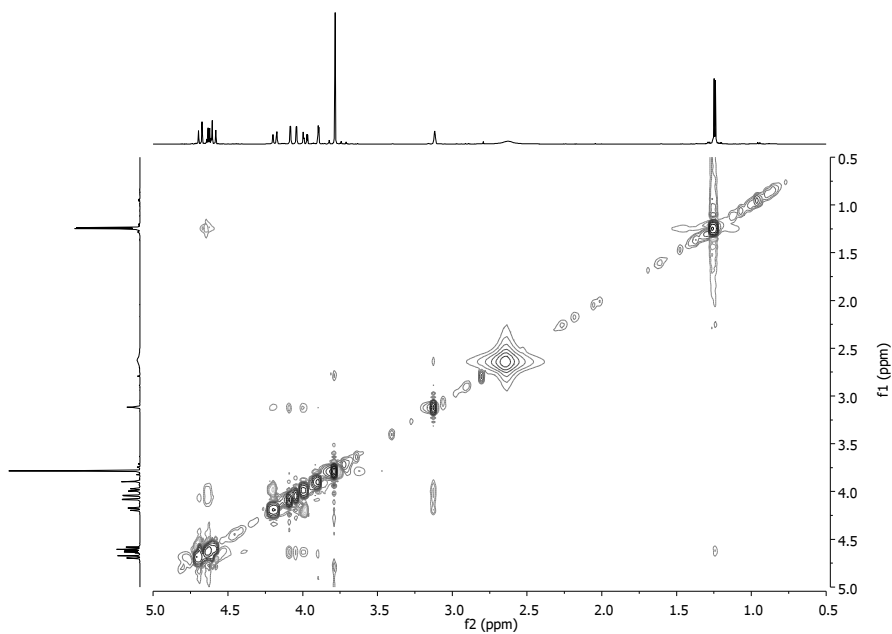


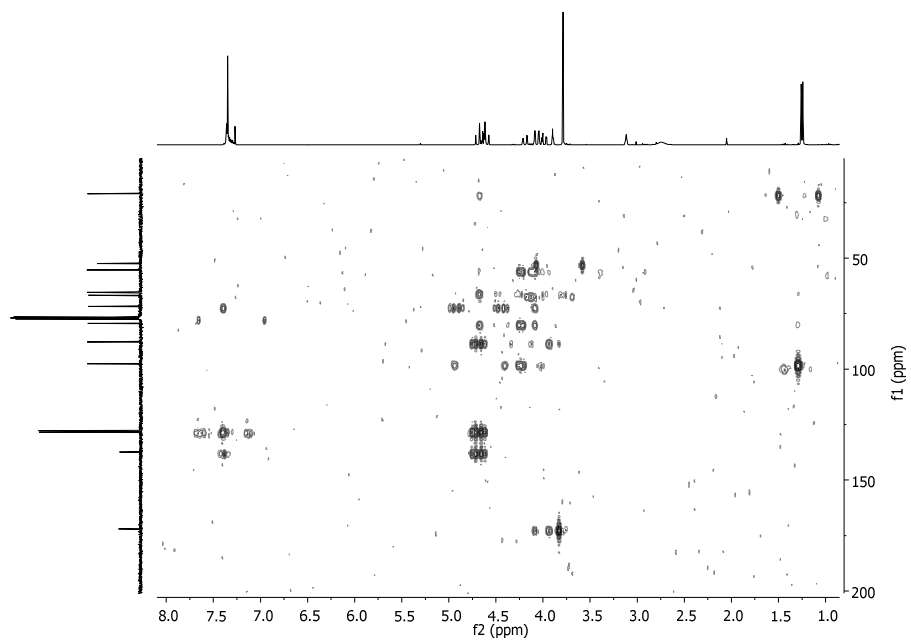


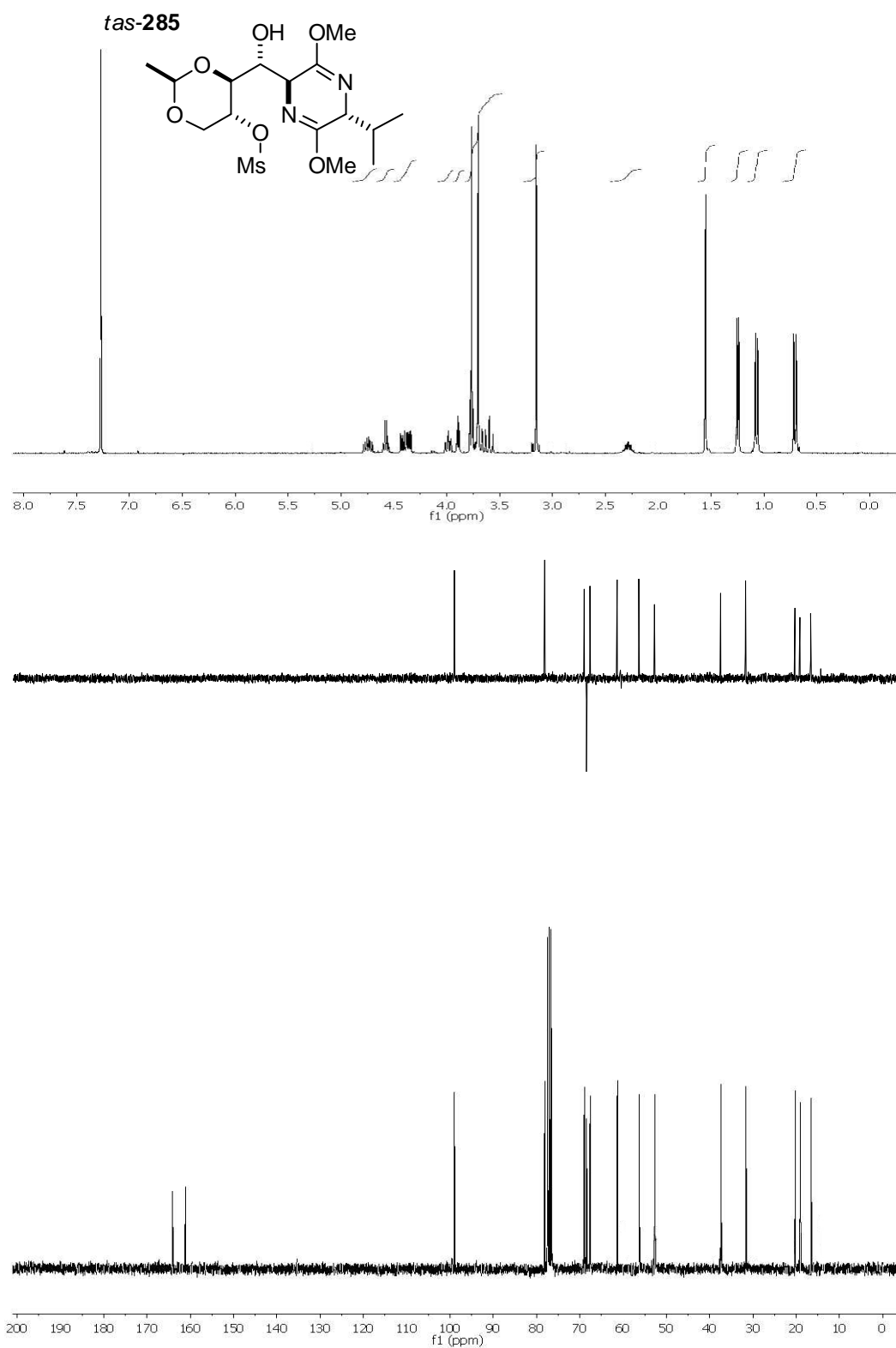




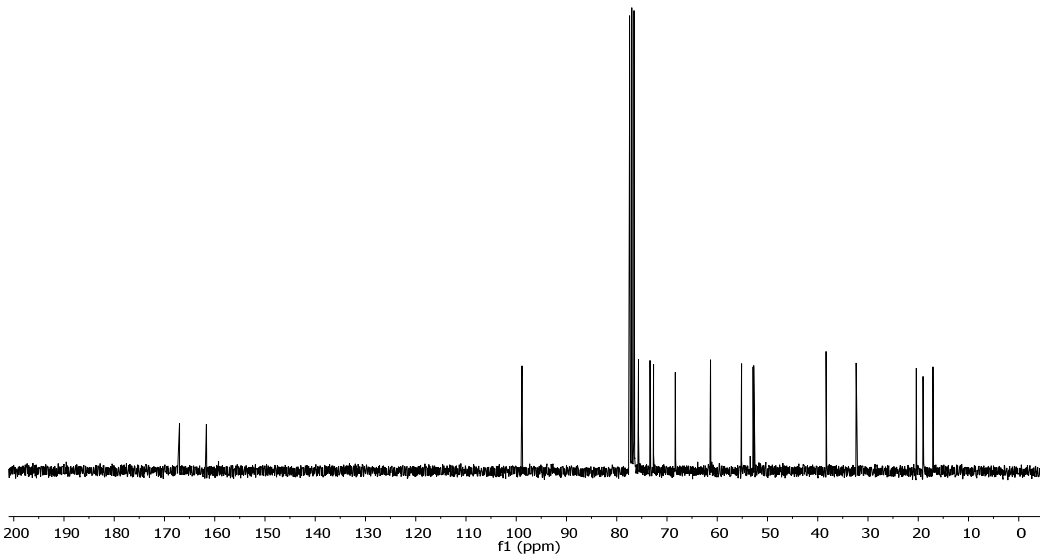
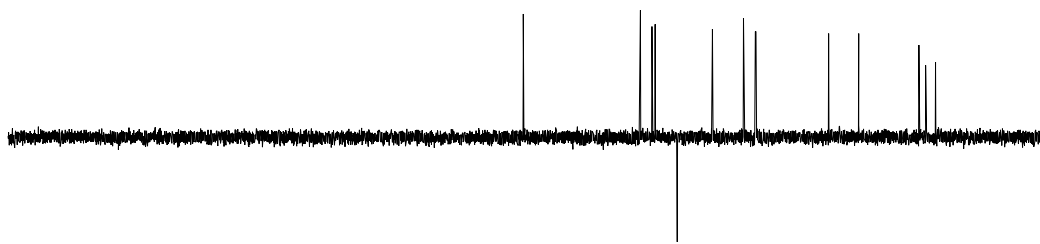
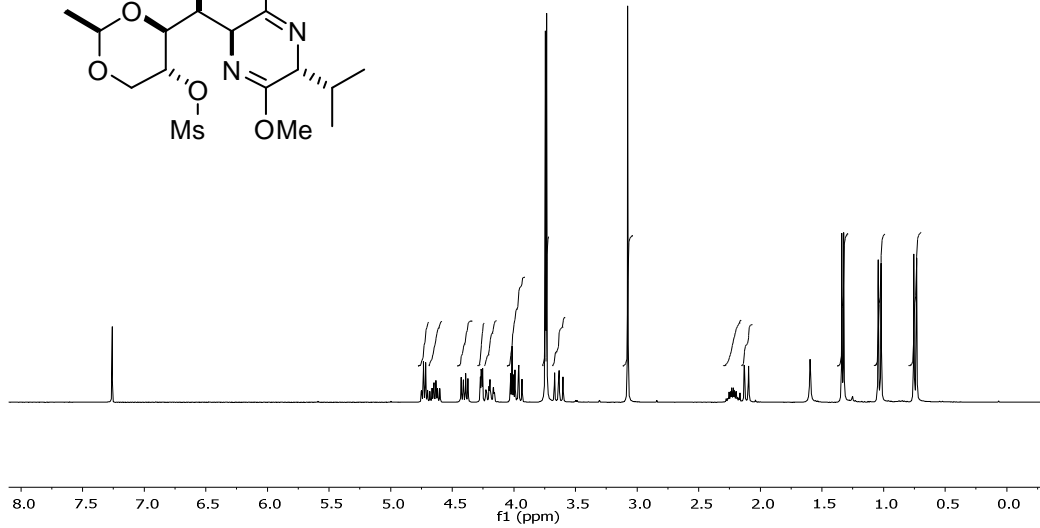
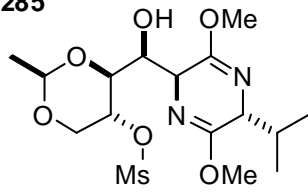


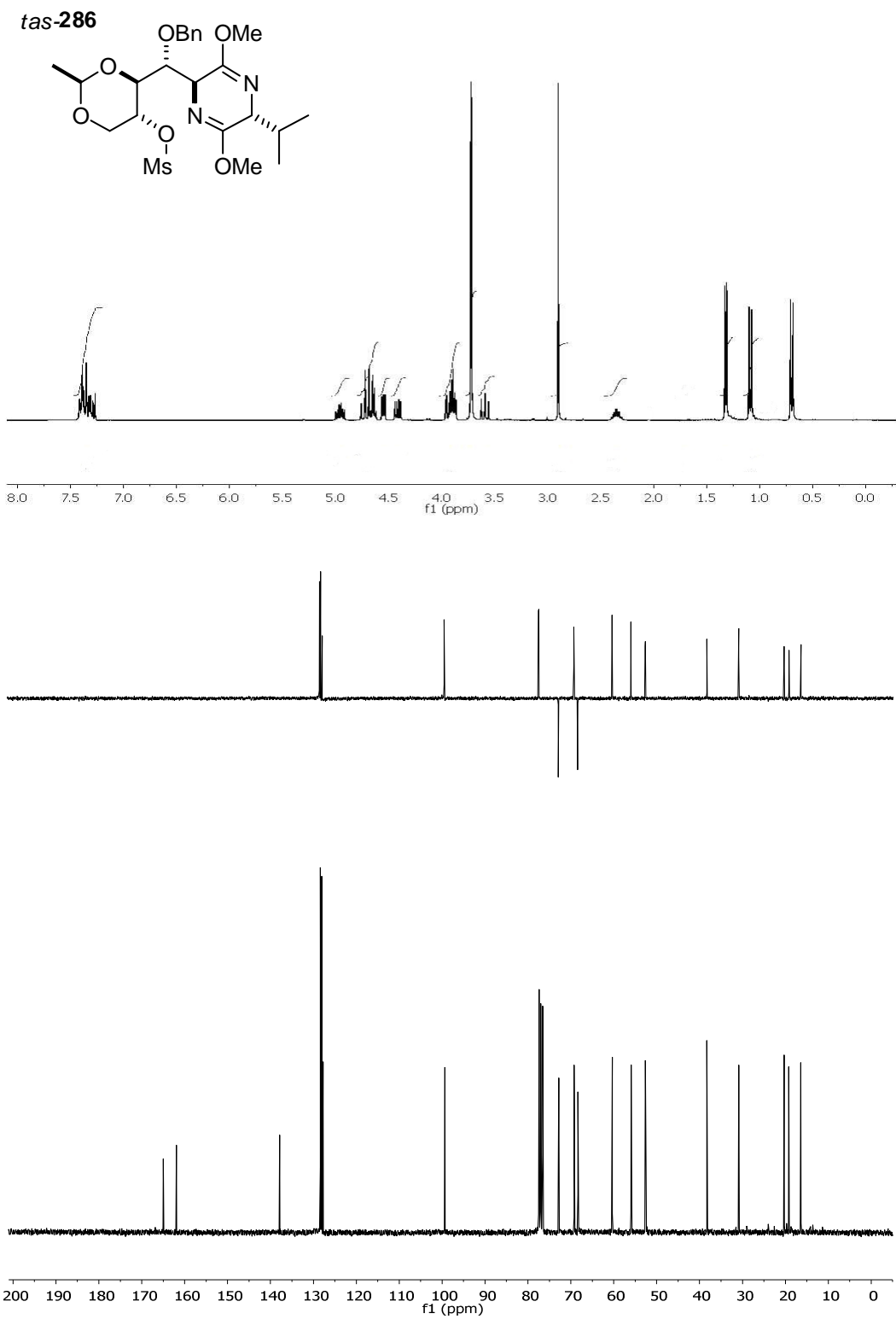
COSY *ttc-283*NOESY *ttc-283*

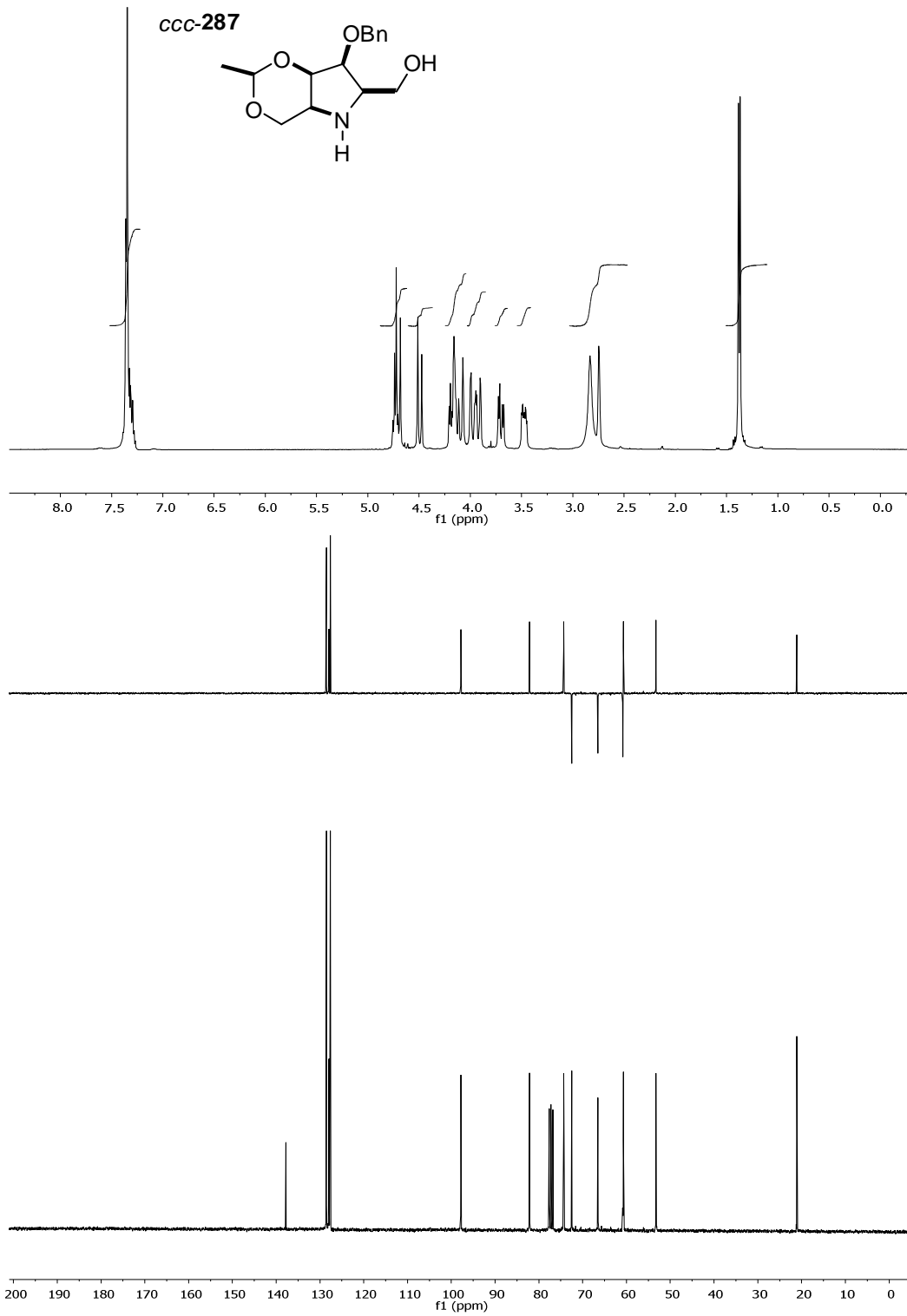
HMBC *ttc-283*

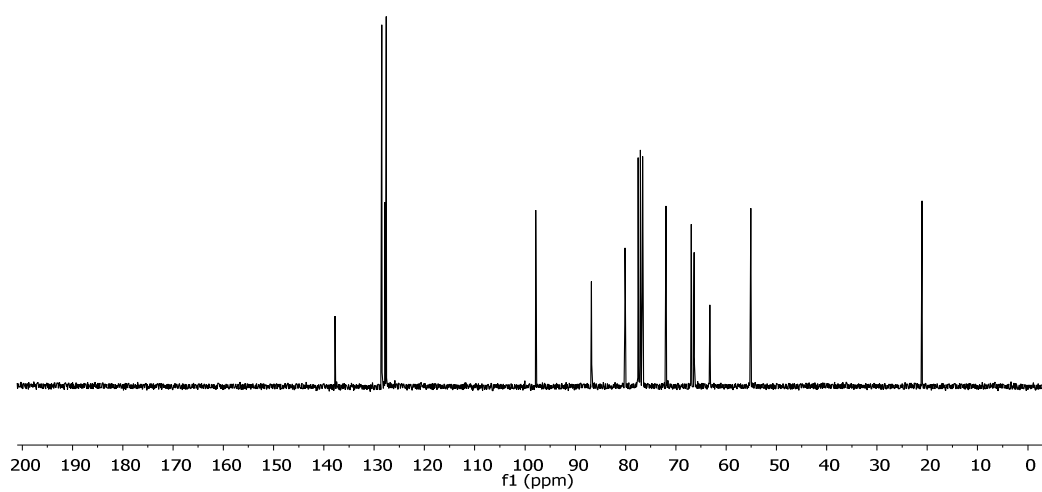
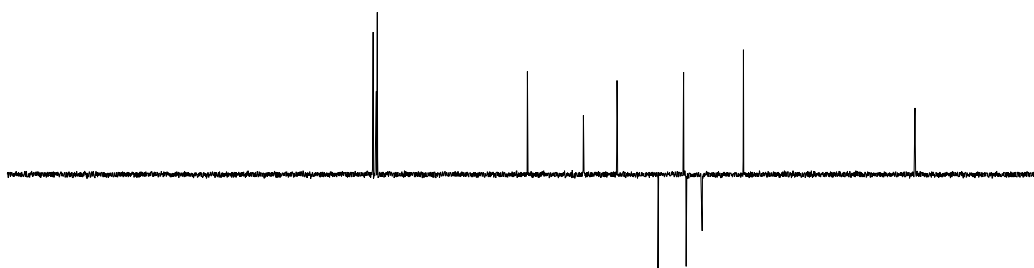
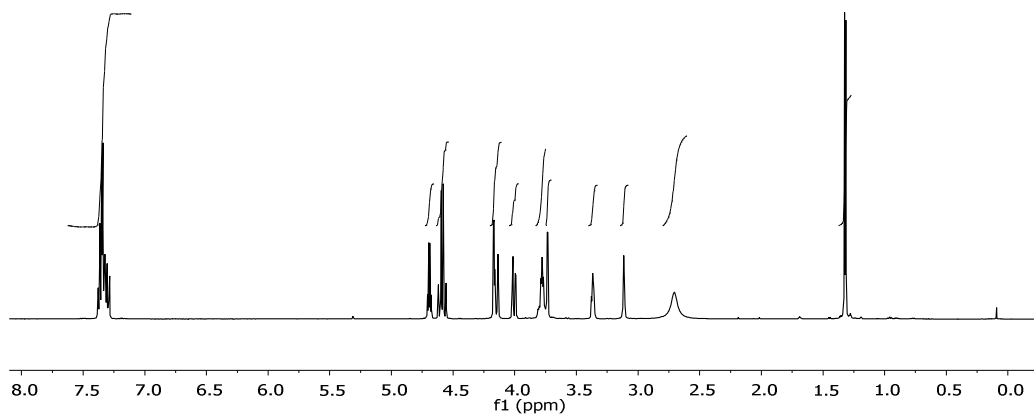
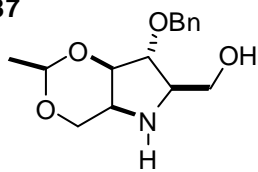


*t*sa-285

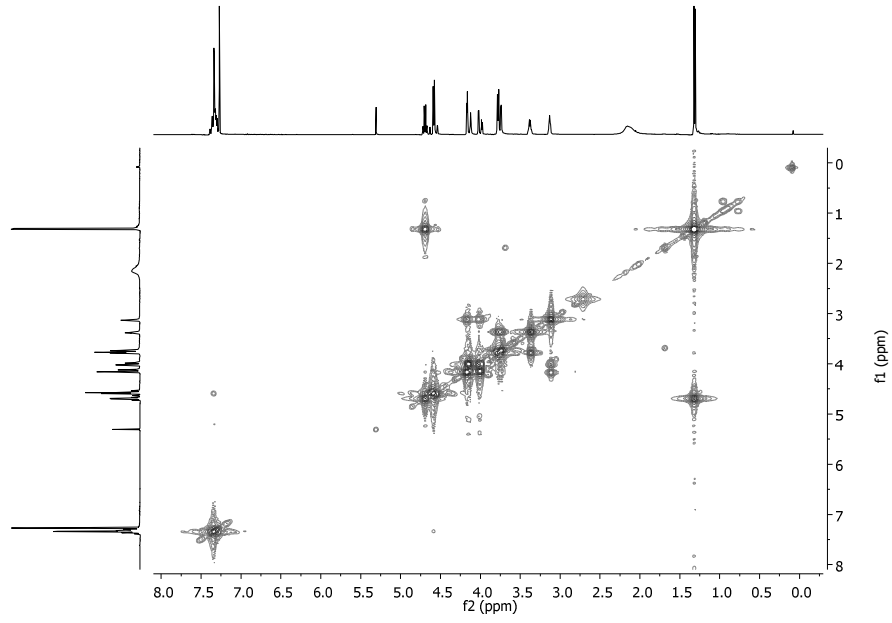




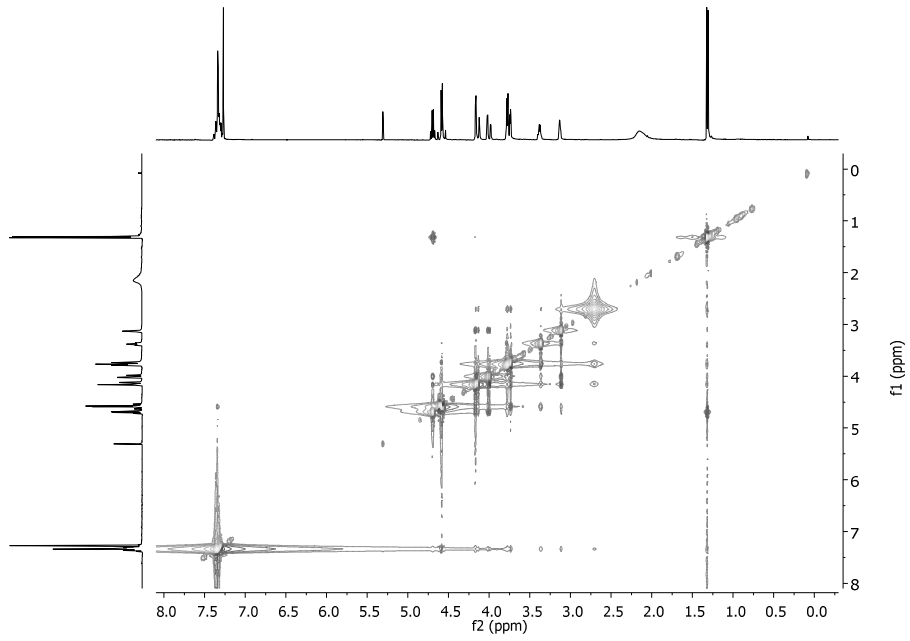


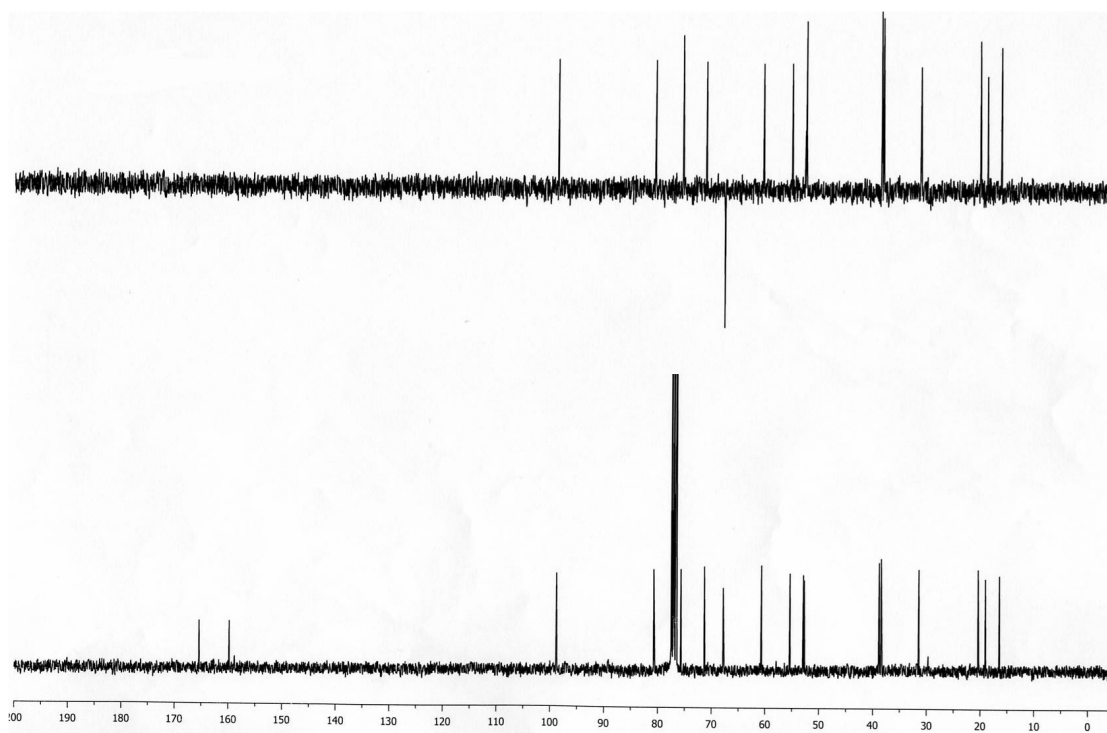
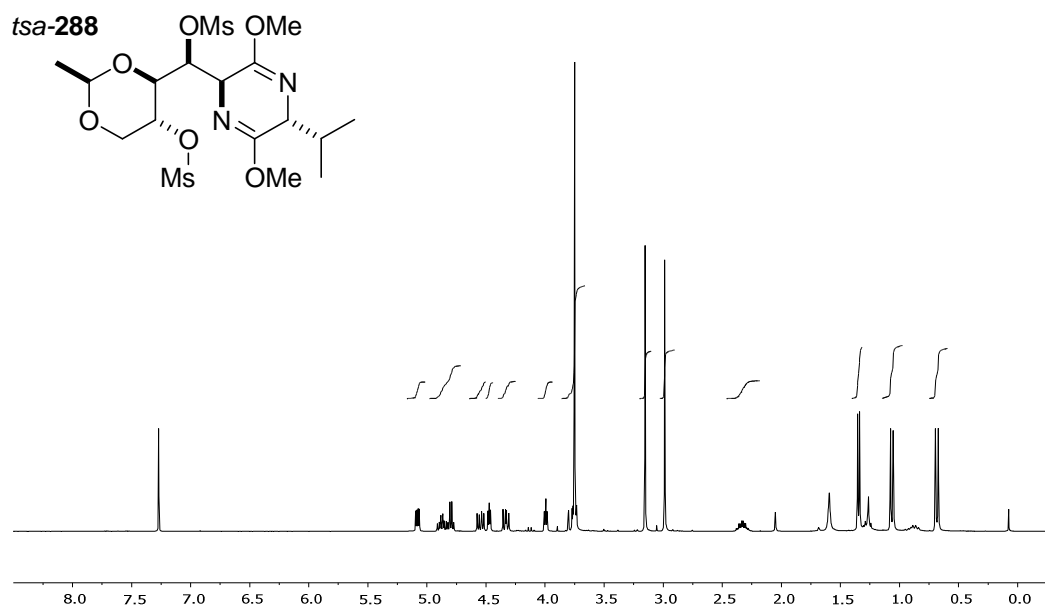
ttc-287

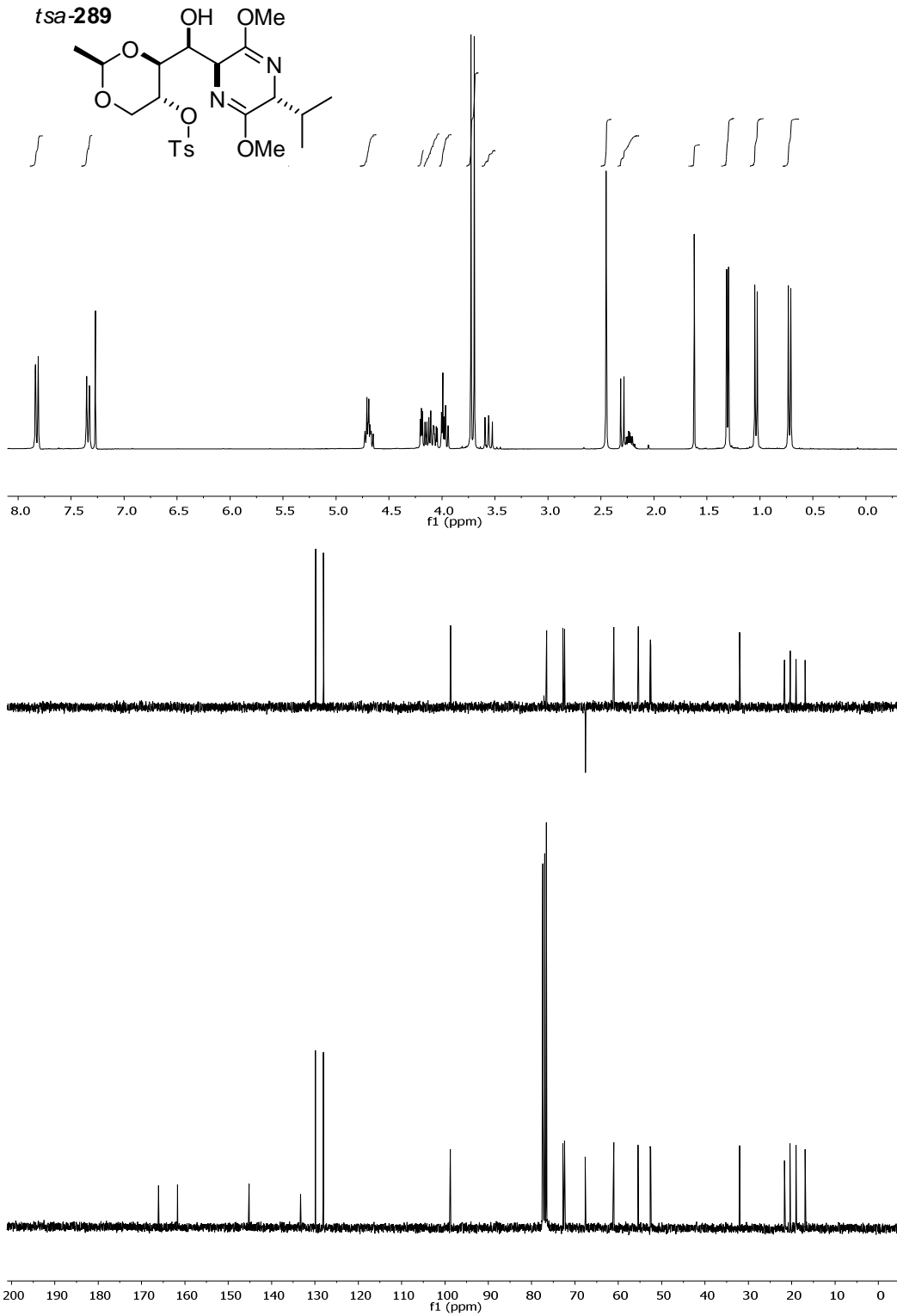
COSY *ttc-287*

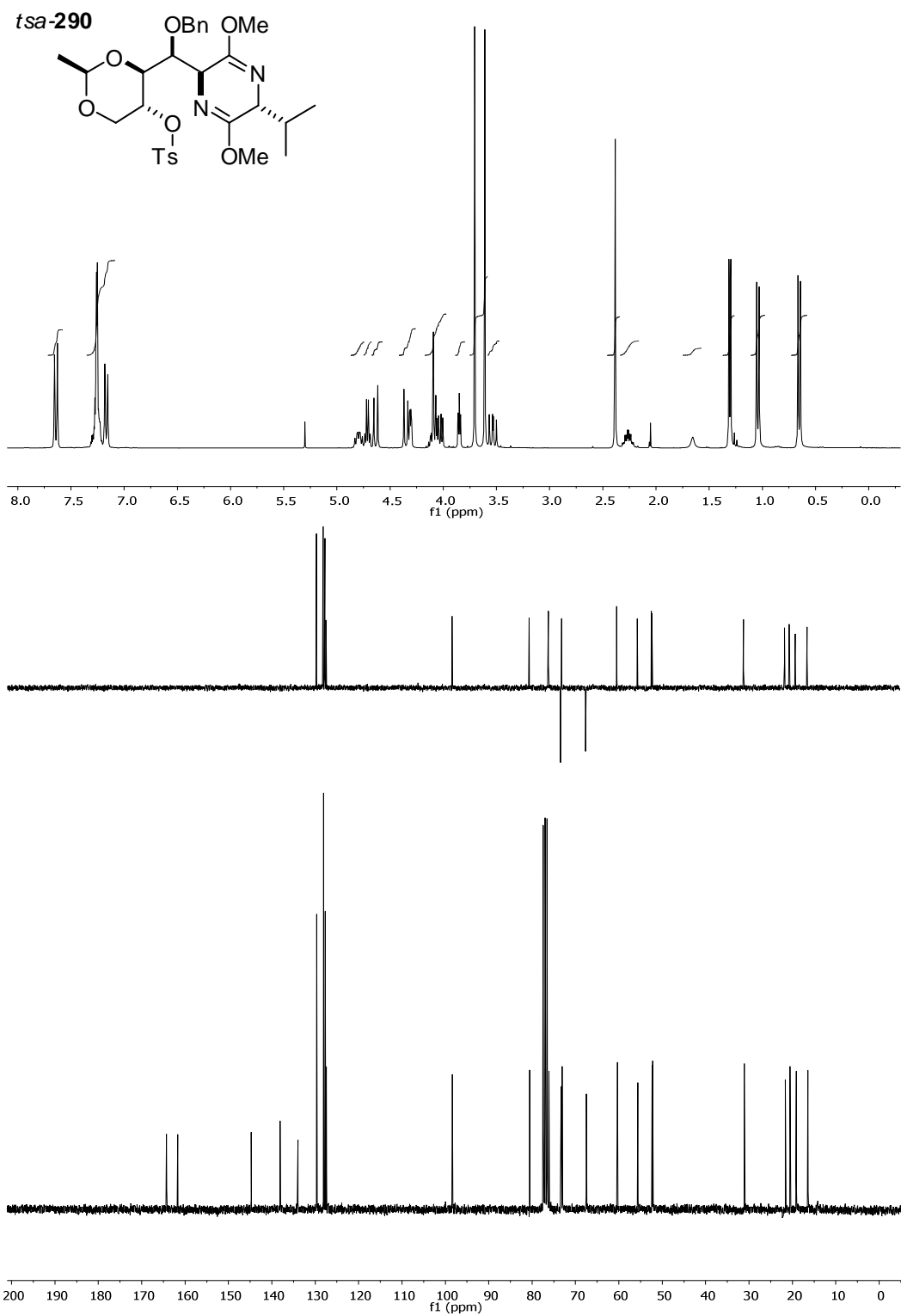


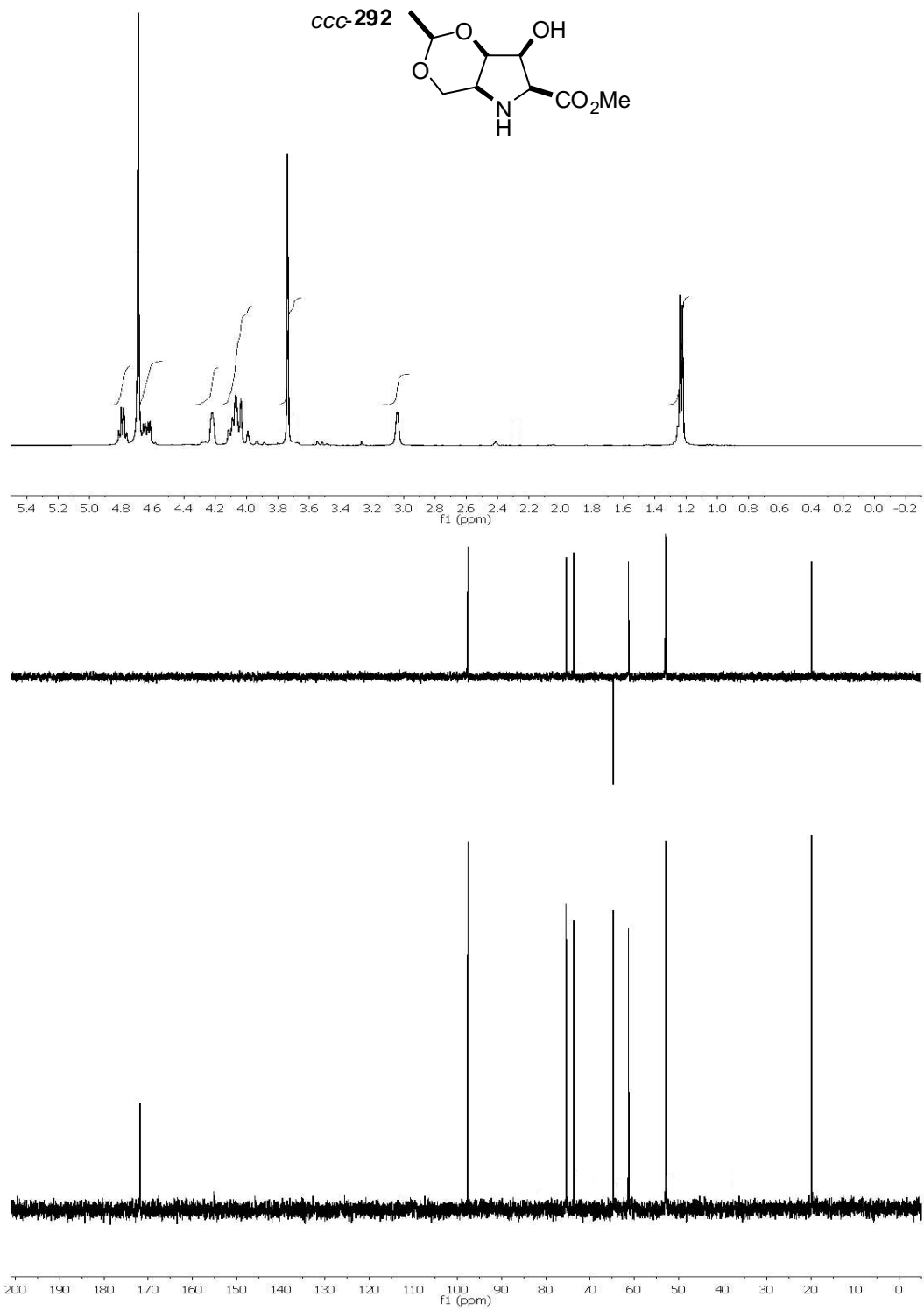
NOESY *ttc-287*

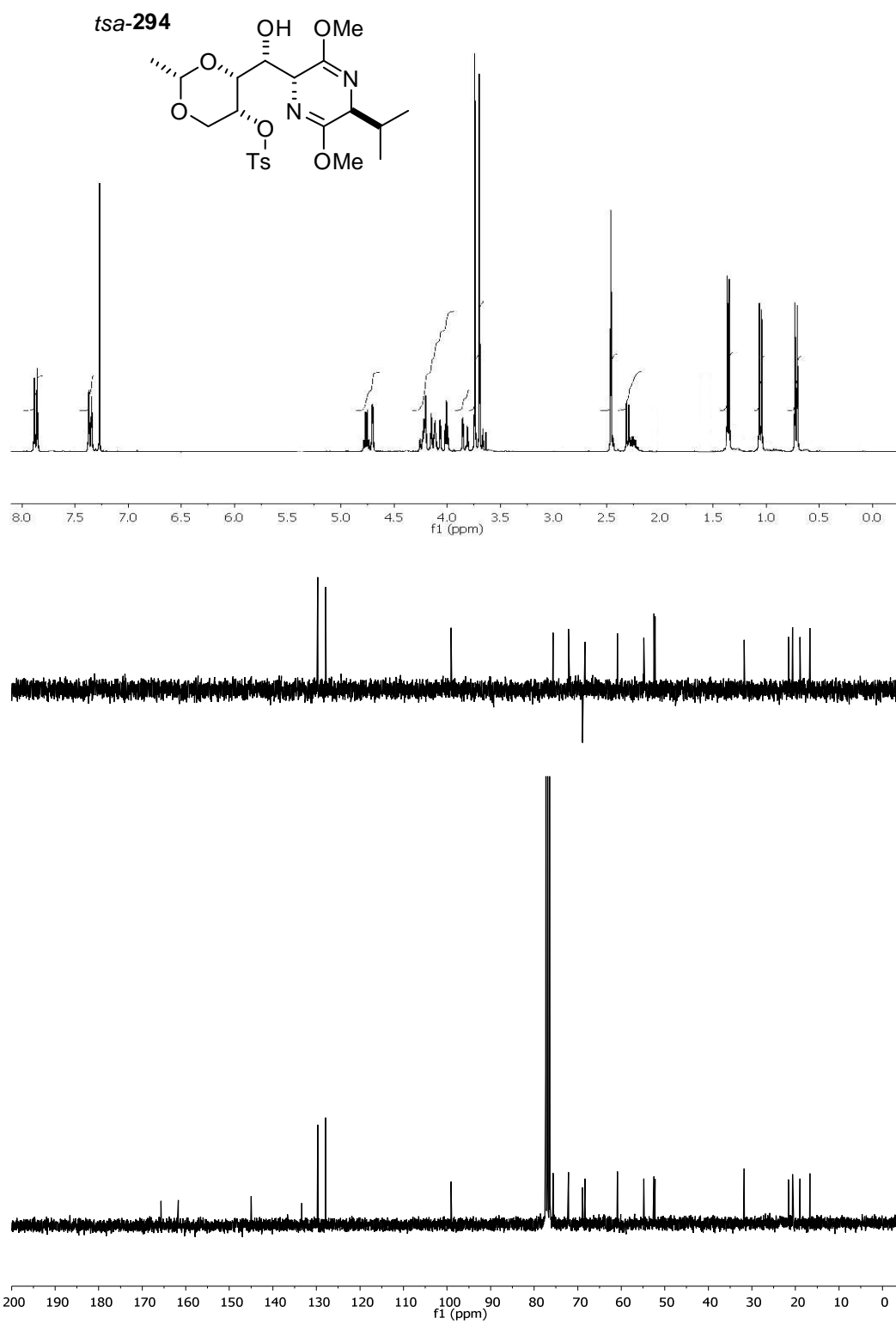




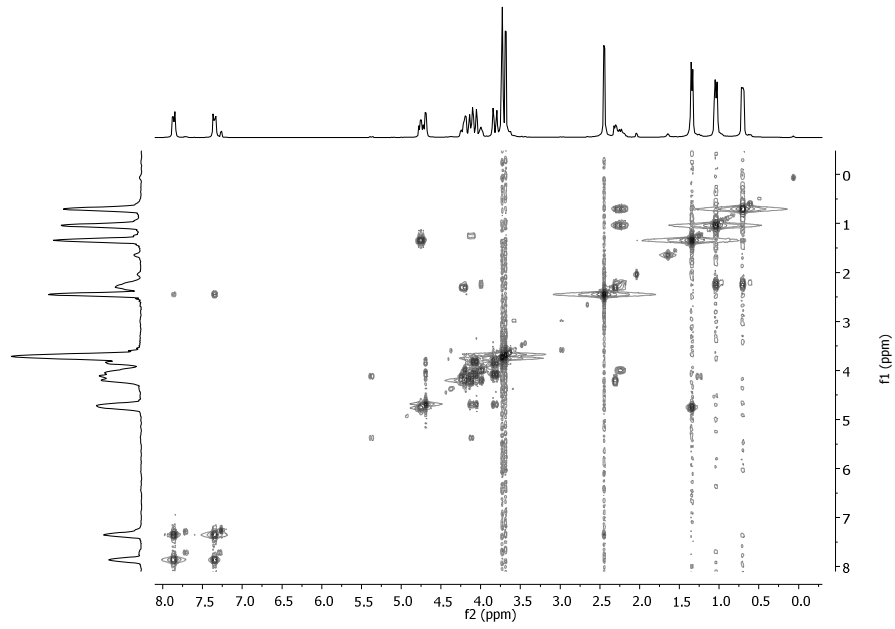








COSY tsa-294



HSQC tsa-294

