

# Síntesis organocatalizada de azúcares raros y derivados

---

Q.F. Estefanía Dibello

*Trabajo de tesis para la obtención del título de*

Doctora en Química

Facultad de Química  
Universidad de la República  
Abril 2017

Dra. Daniela Gamenara  
(Directora de tesis)

Dr. Gustavo Seoane  
(Director de tesis)

Dr. Oscar Varela

Dra. Ana Inés Bellomo

Dr. Danilo Davyt

A mi familia

*"One can certainly plan Research,  
but not the results!"*

Prof. D. Seebach.

## **Agradecimientos**

Momento de agradecer! :)

A mi familia, lo más valioso que tengo y que por suerte se agranda cada vez más. A mis padres incondicionales siempre. Mamá siempre preparada para estar ahí cuando me sentí abrumada, estresada, loca en general je, con esa capacidad que tienen las madres de darse cuenta lo que nos pasa sin necesidad de hablar. Papá debe ser una de las personas con más valores que conozco, por siempre estar dispuesto a ayudarme, y hasta ofrecerse para hacer de secretario para escribir la tesis. Mis hermanos, Lau como a veces decimos "mi segunda mamá", cuida y cariñosa, que tuvo que aprender a manejar una hermana no tan demostrativa. Juanca, pocas palabras pero muchas acciones, compañero de bobadas desde chicos, un padrazo. Luis (o para mí, Luis Carlos :P) esa persona que por suerte llegó para quedarse hace 3 años, con la que comparto todos los días. Supo estar ahí en los últimos momentos de escritura, firme y dispuesto a ayudarme con todo lo que pudo. Bueno, cariñoso y compañero. Mis cuñados, mis hermanos también, Jime, una madraza, siempre con el mensajito justo en el momento justo. Nico el maestro en buscar todas nuestras dudas en google!, un genio, siempre con buena onda. Mis sobrin@s, lo más lindo que pudieron darme mis hermanos, adoración pura por todos, Jose, Manu y el/la que se viene en octubre :), gracias por transformarme en una tía babosa. A Ofe, una suegra que tiene más de madre que de suegra, siempre preparada con una viandita, o mensaje de aliento.

A mis directores de tesis, aunque suena demasiado formal así, a Game y Seo! Game fue la persona que me abrió las puertas a esto que hago desde hace casi 10 años, y pensar que todo fue todo porque había salvado física jaja. Una persona de fierro, siempre dispuesta a ayudar y a tirar para adelante como sea, preocupada y atenta a que salga todo en tiempo y forma. Un placer trabajar y compartir más que trabajo con ella estos casi 10 años. A Seo, la persona que conozco que sabe más de todo, con la que puede compartir muchas charlas de química y tantas otras de un montón de cosas diferentes. A pesar de que tiene mil cosas para hacer, siempre está dispuesto para ayudarte y para darte ánimo cuando lo necesitas.

A los akiros, Vicky, Mari y Gonza. Estas tres personas, amigos, con las que durante años compartí más horas que con mi familia! Suerte de tenerlos para compartir momentos muy estresantes como también muchos otros muy divertidos. Vicky, o como a mí me gusta decirle Greenbasket, compartir mesada con ella fue de las cosas más divertidas que me tocó. Con un sentido de la guarangada muy parecido al mío, siempre pronta para levantarte el ánimo y darte para adelante. Mari, o Mary Anne, una persona que parece dura pero es más buena! Siempre ofreciéndose para darte una mano con lo que ella pueda,



compañera de viajes y noches de bacilón inolvidables jaja. Gonza, compartiendo laboratorio y ahora también nuestro amor por el tenis jajaja, un genio, siente tanta pasión por lo que hace que te lo trasmite todos los días trabajando con él. Por suerte pude compartir con ellos mucho más que el trabajo de laboratorio.

A los azucaritos Pato, Maxi y Mati, que tuvieron que bancarme pisándole los talones cuando entraron al laboratorio. Pato, una grande, pensar que al principio me pedía permiso para ir al baño y terminamos compartiendo algún que otro momento bochornoso. Maxi, personas creativas como pocas, siempre es divertido hablar con él, ni te digo verlo improvisar. Mati, detallista al máximo, un genio, tremenda persona y QF.

A Peixo, gracioso, buena gente, chofer, como dicen por ahí "deus do LSO", que sería del laboratorio sin los viernes de Galaxia de Ale! Un-be-li-va-ble.

A Viro, loca linda la Dra. Viro, que siempre se acuerda de mandar ese mensajito justo. Con la que compartí muchos momentos de la tesis, y pudimos apoyarnos la una a la otra.

A Nacho, tan jóven y tan sabio jeje. Quizás el no lo sabe, pero una charla que tuvimos hace mucho tiempo en el parque en un momento de bajón hizo que siguiera adelante con el doctorado y no pensará en defender la maestría. Se suma a las personas más inteligentes que conozco, pero con una humildad que te hace no tener miedo a decir disparates adelante de él.

A Marielucha, la jefa máxima, la que pone el orden, parece brava pero es un dulce de leche jaja. Buena gente y también siempre dispuesta a ayudar! Vale la pena aguantar los gritos :P

A Vale (Yapi), la primera profesora que hizo que me gustara la química orgánica. Una de las mejores profesoras que tuve, a pesar de que debo reconocer que al principio le tenía un poco de miedo... No sé qué haríamos sin Yapi en el COSO.

A Margaruchi, a pesar de que fue la primera que me rezongó (más de una vez...je) cuando empecé a trabajar en el laboratorio creo que después me puede hacer querer. Una dulce con la que supe compartir alguna skypeada muy divertida.

A Quique y David, otros que como profesores hicieron que me gustara la química orgánica, unos grandes.

A Maitia, algunos dicen que habla mucho, pero si sos una persona tímida entrando un laboratorio donde no conoces a nadie, lo mejor que te puede pasar es compartir mesada con ella! Por un lado, porque te da conversación todo el tiempo y te va sacando la timidez de a poco, y por otro porque es una genia trabajando en el laboratorio, aprendí muchísimo al lado de ella.

A Pipo, mi actual compa de 103 los viernes de noche ja. Una persona con una memoria envidiable, también siempre dispuesto a dar una mano, a no ser que implique limpieza :P

A la gente con la que compartí el laboratorio, aunque fuera un rato: Pichón, Sofí, Chumin, Anita, Vivi, Fede, Lu, Gabriel, Miguel, Iliana, Silvana, Gaby, Elisa, Maru, Natali, Maxi C., Guille S., Natalias, Claudia, Joaquín, Lucía, Nico, Matías, Flo, Vale y más. A los más chicos, los nuevos borregos, Juan, Gonza, "Bruno el uno", el futuro del lab!

A Caro, la secre, resolviéndote todos los problemas administrativos que puedas tener con buena onda!

A los que vinieron de visita y supieron hacerse uno más: Guilherme, Esteban, Geeske, Dani, Gaurao, Grysette (que todavía tiene mucho tiempo para quedarse con nosotros).

Feliz de haber compartido estos casi 10 años con el grupo humano espectacular que hay en orgánica!

A las guris, Euge, Leti y la Colo. Con las que compartí la mayor parte de la carrera. Amigas de fierro, logramos sobrevivir muchas maratones de parciales sin matarnos. Divinas personas, ese grupo mitad salto mitad montevideo que hace que estudiar 12 horas por días sea posible jaja. Ahora con Pauli y Nacho dando vueltas cuando nos vemos, a sumar más!

A los amigos de la vida. Ceci, Serri, Vlcky, Nati, Caro, Juan, Vikingo, un grupo de lo más diverso, con los que siempre hay tiempo de juntarse para divertirse, y con los que sabes que siempre podés contar. Con Serri y Nati compartí el primer año de facultad, muchos mates en el pasto, trucos y días de estudio.

De mi pasantía en Tarragona agradecerle a todos lo que trabajaban en el laboratorio, me hicieron sentir una más desde el primer día. Disfruté mucho de esa pasantía. Especialmente a Miquel que me dejó trabajar en su laboratorio y a Carles con el que trabaje codo a codo esos 3 meses. A Carmen e Irina con las que compartí muchos fines de semana de laboratorio, de paseos y de comidas.

De la pasantía en Spiez, también a todos los que me hicieron sentir cómoda trabajando y viviendo en un lugar bastante diferente. Andreas y Cristophe que fueron mis jefes durante ese período. A Roland que me llevó a mi primer partido de Hockey y me enseñó a hacer fondue. Julien y Pascal, los suizos-uruguayos con los que compartía unos mates, y hasta el día de hoy siguen tomando.

A las gurisas de "Chicharra y Maritineta": Agus, la genia del diol, cuantos recuerdos de los fines de paseo. Creo que la fuente de Berlín es uno de lo más

memorables! A Pao, otra persona que parece muy dura pero es blandita por dentro, suerte de conocerla y divertirme mucho con ella. A Flo con la que también compartimos lab, licencia, congresos.

A la tía Susi, por entenderme mucho en estos últimos tiempos de escritura, con su gran sabiduría de las 4 etapas de la tesis jeje.

A dos personas que moleste bastante el último año de tesis. Leopoldo, que obtuvo unos rayos-X divinos de unos compuestos que no se la hicieron fácil fundiéndose o disolviéndose. A Guille Moyna por los nOe de último momento, siempre pidiéndole algún experimento más. Los dos siempre dispuestos.

A todos lo que integran o integraron POUQ (Lore, Mari, Gonza, Vicky, Marcelo, Flor, Carlos, Gustavo, Marcos, Seba, Nico, Mario, Valdo, Julito, Ceci), un grupo humano espectacular, que tengo el gusto de formar parte (bueno los últimos meses estuve un poco ausente, je). Gente dispuesta a venir sábados y domingos a facultad, por este gran programa que vale la pena.

A gente que conocí por la Facultad y con las que compartí buenos momentos, Ma Laura, Vero, César, Valdo, Ceci, Lore.

A los vecinos de Farmacia, con los que compartimos muchos congresos, reactivos, equipos, comisiones, PEDECIBA. A Gabi y Laura de PEDECIBA que las he ido a molestar más de una vez y siempre te reciben con buna onda.

Seguro me olvido de gente, pero en general a todos lo que formaron parte de este recorrido. Que tuvieron que soportar mi locura, ansiedad, y verbosidad algunas veces excesiva cuando estoy pasada de rosca!

Agradecimientos institucionales:

Facultad de Química- Universidad de la República.

PEDECIBA (Programa para el Desarrollo de las Ciencias Básicas).

ANII (Agencia Nacional de Investigación e Innovación).

CSIC (UdelAR).

CAP (Comisión Académica de Posgrado).

ICIQ (Instituto Catalán de Investigación Química).

A Vero, Horacio, Guillermo, Gualberto y Guille por los RMN.

A Alejandra y Victoria por los HRMS.

A Leopoldo por los rayos-X.

A Marie, Gonza y Ale por los espectros de masa.

# Índices

---

*Síntesis organocatalizada  
de azúcares raros  
y derivados*

## Índice general

<b>1. Introducción</b>	1
<b>2. Antecedentes</b>	5
2.1. Azúcares raros	5
2.1.1. L-Psicosa	9
2.1.2. L-Talosa	12
2.1.3. Derivados de azúcares	15
2.1.3.1. Derivados reducidos o polioles	15
2.1.3.2. Azúcares oxidados	16
2.1.3.3. Carbazúcares	18
2.1.3.4. 2-C-alquilazúcares	22
2.2. Organocatálisis	23
2.2.1. Catálisis a través de la formación de enaminas	25
2.2.2. Reacciones aldólicas organocatalizadas por prolina	25
2.2.3. Reacciones aldólicas en la síntesis de carbohidratos	30
2.3. Referencias bibliográficas	34
<b>3. Metodología y objetivos</b>	42
3.1. Diseño sintético	42
3.2. Objetivos específicos	44
3.3. Referencias bibliográficas	44
<b>4. Resultados y discusión</b>	45
4.1. Síntesis de 2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-ona	45
4.2. Síntesis del L-gliceraldehído ortogonalmente protegido	48
4.3. Síntesis de L-psicosa (L-ribo-hex-2-ulosa) protegida selectivamente	58
4.4. Síntesis de L-altritol y L-talosa protegidos	65

---

4.5.	Avances en la síntesis del carbazúcar A y síntesis del azúcar oxidado (5 <i>R</i> )- <i>D</i> -ribo-hexos-5-ulo-5,2-furanosa protegido	69
4.6.	Aproximación a la síntesis organocatalizada de azúcares ramificados, 2- <i>C</i> -alquilribofuranosas.	93
4.7.	Estudio metodológico de reacciones organocatalizadas.	98
4.8.	Referencias bibliográficas.	109
<b>5.</b>	<b>Conclusiones y perspectivas</b>	114
<b>6.</b>	<b>Parte experimental</b>	119
6.1.	Materiales y métodos	119
6.2.	Procedimientos de síntesis y caracterización de compuestos	120
6.3.	Referencias bibliográficas	163
<b>7.</b>	<b>Espectros seleccionados</b>	164

## Índice de figuras

1.1.	Síntesis de derivados de azúcares usando <i>cis</i> -ciclohexadienodiolos como material de partida.	1
1.2.	Estructuras de las D- y L-2-cetohexosas.	2
1.3.	Esquema que plantea la estrategia organocatalítica diseñada para la síntesis de azúcares de la serie L- y derivados.	3
2.1.	Número de publicaciones científicas encontradas en búsqueda bibliográfica bajo el término "rare sugar" usando Reaxys.com.	5
2.2.	Ejemplos de L-azúcares y derivados que forman parte de biomoléculas presentes en la Naturaleza.	6
2.3.	Estructura de las ocho aldohexosas de la serie L-.	8
2.4.	Estructura de las cuatro L-2-cetohexosas.	9
2.5.	Estructuras de las 5-cetoladosas, coloreadas en verde se muestran las que han sido sintetizadas.	17
2.6.	Estructuras de D-ribofuranosa, L-lixofuranosa y su análogo carbocíclico ( <b>1</b> ).	19
2.7.	Estructura de adenosina y neplanocina A.	19
2.8.	Los tres pilares de la catálisis asimétrica.	23
2.9.	Tipos de activación implicados en distintas reacciones organocatalizadas.	24
2.10.	Mecanismos de activación de las aldolasas tipo I y II.	26
2.11.	Estructuras de las D- y L- 2-cetohexosas.	31
4.1.	Conformaciones silla para el compuesto <b>32</b> <i>trans</i> y <i>cis</i> .	54
4.2.	Experimentos de nOe sobre el compuesto <b>47</b> .	62
4.3.	Análisis de las estructuras posibles para el compuesto <b>48</b> .	63
4.4.	Comparación de los espectros de <sup>1</sup> H y <sup>13</sup> C RMN entre la L-psicosa descrita en literatura y la obtenida, usando D <sub>2</sub> O como disolvente.	64
4.5.	Experimentos de nOe para determinar la configuración α-L del carbono anomérico de <b>58</b> .	69
4.6.	Análisis de las estructuras del compuesto <b>60</b> .	71
4.7.	Estructura propuesta para el compuesto <b>61</b> .	74
4.8.	Estructura de <b>67</b> donde se muestra al metilo del grupo acetato blindado por el efecto anisotrópico del anillo aromático del grupo bencilo, figura obtenida mediante minimización de energía (MM2).	77

4.9.	Representación ORTEP de <b>72<math>\alpha</math></b> y <b>72<math>\beta</math></b> . Izquierda: 6- <i>O</i> -Bencil-1,2:3,4-di- <i>O</i> -isopropiliden- $\alpha$ -L-psicofuranosa; derecha: 6- <i>O</i> -Bencil-1,2:3,4-di- <i>O</i> -isopropiliden- $\beta$ -L-psicofuranosa.	78
4.10.	Representación ORTEP de <b>73<math>\beta</math></b> . 1,2:3,4- di- <i>O</i> -isopropiliden- $\beta$ -L-psicofuranosa.	78
4.11.	Conformación sobre $^{\circ}E$ de <b>72<math>\beta</math></b> y <b>73<math>\beta</math></b> .	79
4.12.	Conformación $E_o$ para <b>72<math>\alpha</math></b> .	79
4.13.	Estructura de los productos secundarios de la reacción de Wittig.	82
4.14.	Anómeros $\alpha$ -L y $\beta$ -L del compuesto <b>80</b> .	84
4.15.	Conformación sobre para <b>80<math>\alpha</math></b> y <b>80<math>\beta</math></b> .	85
4.16.	Comparación de las estructuras de <b>72<math>\alpha</math></b> y <b>80<math>\alpha</math></b> .	85
4.17.	Comparación de los espectros de $^{13}C$ RMN de los compuestos <b>80</b> y <b>85</b> .	87
4.18.	Estructura propuesta para el anómero mayoritario de <b>85</b> .	87
4.19.	Estructura propuesta para el anómero mayoritario de <b>87</b> .	90
4.20.	Experimento de nOe sobre <b>94</b> .	92
4.21.	Análisis de los aldehídos como electrófilos.	95
4.22.	Reacción de Mannich multicomponente.	98
4.23.	Estados de transición en la reacción de Mannich (izquierda) y en la reacción aldólica (derecha) cuando la L-prolina es usada como organocatalizador.	99
4.24.	Organocatalizadores inmovilizados, derivados de aminoácidos primarios.	100
4.25.	Estados de transición para la reacción de Mannich usando prolina y un aminoácido primario	101
4.26.	Esquema y fotografía del equipo usado para flujo continuo.	105
4.27.	Optimización del flujo para el experimento en flujo continuo.	106
4.28.	Espectros IR donde se puede visualizar, a la izquierda la desaparición de la imina de partida (760-780 $cm^{-1}$ ), y a la derecha la aparición del producto (1490-1510 $cm^{-1}$ ).	106
4.29.	Equipo instalado para la reacción en flujo continuo.	107



## Índice de esquemas

2.1.	Síntesis de L-hexosas a partir de a L-arabinosa aislada de la Naturaleza.	8
2.2.	Síntesis de L-psicosa a partir de L-sorbosa.	10
2.3.	Estrategias enzimáticas para la producción de L-psicosa.	11
2.4.	Ruta enzimática para la obtención de la L-psicosa a partir de glicerol.	11
2.5.	Proceso multi-enzimático para obtener L-psicosa.	11
2.6.	Síntesis enzimática a partir de L-serina y L-eritrosa.	12
2.7.	Síntesis por elongación de la cadena, ataque nucleofílico al carbonilo.	12
2.8.	Síntesis de Vogel de la L-talosa.	13
2.9.	Obtención de la L-talosa a partir del L-quebrachitol.	13
2.10.	Ruta sintética para D-talosa a partir de furfural.	14
2.11.	Uso de un derivado del ácido ascórbico como material de partida en la síntesis de L-talosa.	14
2.12.	Estrategia de Honzumi <i>et al.</i> para la síntesis de L-talosa.	15
2.13.	Estrategias descritas para la síntesis química de L-altritol.	16
2.14.	Estrategia de Barili para la síntesis de 5-cetoaldosas.	18
2.15.	Síntesis del carbazúcar <b>1</b> a partir de D-ribosa.	20
2.16.	Estrategia de cicloadición para la síntesis del carbazúcar <b>1</b> .	20
2.17-	Segunda estrategia partiendo de D-ribosa.	20
2.18.	Uso de una reacción intramolecular de Baylis-Hillman para la síntesis del carbazúcar <b>1</b> .	21
2.19.	Síntesis del carbazúcar <b>1</b> por ciclación intramolecular.	21
2.20.	Síntesis del carbazúcar <b>1</b> , a partir de ciclopentadieno.	21
2.21.	Síntesis quimioenzimática del carbazúcar <b>1</b> .	22
2.22.	Ciclos catalíticos para los diferentes tipos de organocatalizadores.	24
2.23.	Formación del intermedio enamina.	25
2.24.	Reacción aldólica genérica.	25
2.25.	Mecanismo de acción de las aldolasas tipo I.	27
2.26.	Reacción aldólica intramolecular Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert, catalizada por L-prolina.	27

2.27.	Primeros estudios de reacciones aldólicas intermoleculares catalizadas por prolina.	28
2.28.	Primer mecanismo propuesto para la reacción aldólica catalizada por prolina.	29
2.29.	Estado de transición propuesto originalmente por List ( <b>VIII</b> ), y estado de transición mejorado a través de cálculos teóricos por Houk-List ( <b>X</b> ).	30
2.30.	Estrategias para la síntesis de aldohexosas y 2-cetohexosas.	30
2.31.	Aldolasas en la síntesis de D-2-cetohexosas.	31
2.32.	Síntesis organocatalizada de D-psicosa y D-tagatosa.	31
2.33.	Interacciones "mismatched" y "matched" en el estado de transición.	32
2.34.	Estados de transición para la formación de productos de configuración <i>anti</i> y <i>sin</i> .	33
2.35.	Síntesis de las cuatro <i>sin</i> 2-cetohexosas.	33
3.1.	Azúcares raros y derivados que comparten la configuración absoluta de los carbonos 3, 4 y 5 de L-psicosa.	42
3.2.	Análisis retrosintético para L-psicosa protegida.	43
3.3.	Análisis retrosintético para L-altritol y L-talosa.	43
3.4.	Análisis retrosintético para D- <i>ribo</i> -hexos-5-ulosa y el carbazúcar <b>1</b> .	43
3.5.	Ruta sintética diseñada para la preparación de azúcares ramificados, usando como primer paso una reacción aldólica organocatalizada.	44
4.1.	Síntesis de Hoppe <i>et al.</i> para obtener <b>2</b> .	45
4.2.	Protección de la amina en <b>3</b> y formación del acetónido para obtener <b>6</b> .	46
4.3.	Ruptura oxidativa de <b>7</b> .	47
4.4.	Comparación de las estrategias diseñadas para la síntesis de <b>2</b> .	47
4.5.	Estrategias planteadas para sintetizar el L-gliceraldehído protegido.	48
4.6.	Monoprotecciones sobre el compuesto <b>9</b> .	49
4.7.	Protección de L-gulono- $\gamma$ -lactona como <i>p</i> -metoxibencilidén acetal.	50
4.8.	Síntesis del intermedio <b>16</b> con los hidroxilos de la cadena lateral libres.	50
4.9.	Protección del alcohol primario en <b>16</b> usando TDSCl y BnBr.	51
4.10.	Acetilación del grupo hidroxilo secundario y desprotección del acetónido.	51
4.11.	Ruptura oxidativa para obtener el L-gliceraldehído protegido <b>23</b> .	52

4.12.	Alternativas para la síntesis enantioselectiva del compuesto con configuración <i>S</i> .	52
4.13.	Dihidroxilación racémica de <b>24</b> y protección del hidroxilo primario.	52
4.14.	Resolución cinética enzimática de <b>26</b> .	53
4.15.	Acetilación y desprotección del carbonilo.	53
4.16.	Mecanismo propuesto para la formación de <b>32</b> .	54
4.17.	Cambio de los grupos protectores, bencilación y tosilación.	55
4.18.	Síntesis del derivado protegido del gliceraldehído <b>40</b> .	55
4.19.	Dihidroxilación asimétrica de Sharpless sobre <b>24</b> .	56
4.20.	Representación de los conformeros más estables de los derivados de Mosher, donde se pueden ver las posiciones blindadas por el grupo fenilo.	57
4.21.	Comparación de las estrategias A y B.	58
4.22.	Reacción aldólica entre <b>1</b> y <b>20</b> .	58
4.23.	Adición Felkin-Anh y <i>anti</i> -Felkin-Anh, sobre los productos formados a partir del enolato E.	59
4.24.	Mecanismo de la reacción aldólica catalizada por L-prolina entre <b>2</b> y <b>23</b> .	60
4.25.	Reacción aldólica con L-prolina y determinación de la configuración absoluta del producto usando derivados de Mosher.	61
4.26.	Desprotección completa de <b>44</b> , obtención de la L-psicosa desprotegida.	62
4.27.	Estrategia para la síntesis de L-altritol y L-talosa protegidos, a partir del correspondiente derivado de L-psicosa.	65
4.28.	Acetilación de <b>44</b> .	65
4.29.	Ataque ecuatorial ( <i>sin</i> ) o axial ( <i>anti</i> ) del hidruro.	66
4.30.	Protección de <b>44</b> usando BzCl.	67
4.31.	Reducción diastereoselectiva para la síntesis del compuesto <b>56</b> .	67
4.32.	Síntesis del 5- <i>O</i> -acetil-4- <i>O</i> -benzoil-6- <i>O</i> -bencil-1,3- <i>O</i> -isopropiliden-L-altritol ( <b>56</b> ).	68
4.33.	Hidrogenación de <b>56</b> .	68
4.34.	Oxidación del hidroxilo primario presente en <b>57</b> .	68
4.35.	Síntesis de la 2- <i>O</i> -acetil-3- <i>O</i> -benzoil-4,6- <i>O</i> -isopropiliden-L-talopiranososa <b>58</b> .	69

4.36.	Ruta sintética para la obtención del carbazúcar <b>1</b> .	70
4.37.	Desprotección del bencilo en <b>59</b> .	71
4.38.	Oxidación del L-altritol protegido a lactona en lugar de a cetoaldosa.	72
4.39.	Protección como acetato del hidroxilo libre en <b>44</b> y olefinación de la cetona.	72
4.40.	Desprotección del acetónido y protección con TBS.	74
4.41.	Acetilación de <b>62</b> y ensayos de olefinación.	75
4.42.	Nueva estrategia diseñada para la síntesis del carbazúcar <b>1</b> .	75
4.43.	Síntesis del hemicetal <b>66</b> .	76
4.44.	Obtención de los derivados furanósicos <b>69</b> y <b>70</b> .	76
4.45.	Oxidación del hidroxilo primario e intento de olefinación.	77
4.46.	Síntesis del diacetónido <b>72</b> a partir de <b>44</b> .	77
4.47.	Síntesis de (5 <i>R</i> )-3,4:5,6-di- <i>O</i> -isopropiliden-D-ribo-hexos-5-ulo-5,2-furanosa ( <b>74R</b> ).	80
4.48.	Mecanismo propuesto para la formación de <b>75</b> y <b>76</b> .	81
4.49.	Síntesis del azúcar oxidado (5 <i>R</i> )-D-ribohexos-5-ulosa protegida <b>71</b> y <b>74</b> .	81
4.50.	Mecanismo propuesto para la reacción de acetólisis con retención de la configuración.	84
4.51.	Mecanismo posible para la obtención de <b>84</b> .	86
4.52.	Condiciones para intentar la apertura del hemicetal sobre <b>80</b> .	86
4.53.	Síntesis del compuesto <b>87</b> .	89
4.54.	Apertura del hemicetal por formación del ditioacetal.	91
4.55.	Formación del ditioacetal y posterior bencilación.	91
4.56.	Mecanismo propuesto para la formación del compuesto cíclico <b>94</b> .	92
4.57.	Últimos pasos propuestos para obtener el carbazúcar <b>1</b> a partir de <b>92</b> .	93
4.58.	Estrategia sintética para la obtención de 2- <i>C</i> -alquilribofuranosas.	93
4.59.	Mecanismo de la reacción aldólica organocatalizada por L-prolina.	94
4.60.	Síntesis del 2-benciloxiacetaldehído ( <b>102</b> ).	94
4.61.	Reacción aldólica cruzada entre <b>102</b> y <b>103</b> .	95
4.62.	Síntesis de aldehído <b>108</b> .	96

---

4.63.	Síntesis del aldehído <b>113</b> .	97
4.64.	Reacción aldólica entre <b>113</b> y <b>103</b> .	98
4.65.	Síntesis de la resina usando reacción de "click".	99
4.66.	Reacción de Mannich con la imina <b>122</b> .	100
4.67.	Reacción aldólica entre <b>2</b> y <b>23</b> usando L-prolina soportada poliméricamente.	107
4.68.	Reacción aldólica entre <b>108</b> y <b>103</b> usando L-prolina soportada poliméricamente.	107
5.1.	Síntesis de 2- <i>O</i> -acetil-3- <i>O</i> -bencil-L-gliceraldehído ( <b>23</b> ).	114
5.2.	Síntesis de 2- <i>O</i> -bencil-3- <i>O</i> -tosil-L-gliceraldehído ( <b>40</b> ).	114
5.3.	Síntesis de 5- <i>O</i> -acetil-6- <i>O</i> -bencil-1,3- <i>O</i> -isopropiliden-L-psicosa ( <b>44</b> ).	114
5.4.	Interacción matched y mismatched entre el L-gliceraldehído <b>23</b> y prolina.	115
5.5.	Síntesis de 5- <i>O</i> -acetil-6- <i>O</i> -bencil-4- <i>O</i> -benzoi-1,3- <i>O</i> -isopropiliden-L-altritol ( <b>56</b> ).	115
5.6.	Protecciones ortogonales de los compuestos <b>44</b> y <b>56</b> . Convenientes para realizar posteriores modificaciones de manera selectiva.	115
5.7.	Síntesis de 2- <i>O</i> -Acetil-3- <i>O</i> -benzoi-4,6- <i>O</i> -isopropiliden-L-talopiranososa ( <b>58</b> ).	116
5.8.	Síntesis de (5 <i>R</i> )-D-ribohexos-5-ulososa protegida <b>71</b> y <b>74</b> .	116
5.9.	Síntesis del intermedio <b>92</b> y propuesta para la síntesis del carbazúcar <b>1</b> .	117
5.10.	Reacción aldólica entre $\alpha$ -oxialdehídos y la metacroleína <b>103</b> .	117

## Índice de tablas

2.1.	Precio de L-azúcares tomado de <a href="http://www.carbosynth.com">http://www.carbosynth.com</a> (09.02.17).	7
4.1.	Condiciones ensayadas para la desprotección del grupo amino en <b>6</b> .	46
4.2.	Condiciones ensayadas para la protección de los grupos hidroxilo en la cadena lateral de ácido ascórbico como bencilidén acetal.	49
4.3.	Condiciones ensayadas para hidrolizar el dimetilacetal de <b>29</b> .	53
4.4.	Desplazamiento de los protones de los derivados de Mosher <b>42</b> y <b>43</b> en el espectro de $^1\text{H}$ RMN.	57
4.5.	Comparación de los desplazamientos de $^{13}\text{C}$ RMN descritos para D-psicosa contra los obtenidos para la L-psicosa, usando $\text{D}_2\text{O}$ como disolvente.	63
4.6.	Optimización de la reacción aldólica.	65
4.7.	Optimización de la reducción diastereoselectiva de <b>50</b> usando $\text{NaBH}_4$ .	66
4.8.	Estudio de la protección con TBS del alcohol secundario en <b>44</b> .	70
4.9.	Condiciones ensayadas para la reacción de olefinación en <b>44</b> y <b>50</b> .	73
4.10.	Optimización de la reacción de Wittig.	82
4.11.	Condiciones ensayadas para la desprotección regioselectiva del acetónido anomérico.	83
4.12.	Desplazamientos obtenidos de los espectros de $^{13}\text{C}$ RMN para los compuestos furanósicos <b>72</b> , <b>73</b> , <b>74</b> , <b>77</b> , <b>80</b> , <b>83</b> y <b>85</b> .	88
4.13.	Condiciones ensayadas para la reacción de Wittig sobre <b>85</b> .	89
4.14.	Condiciones ensayadas para la desprotección de la cetona.	91
4.15.	Estudio de la reacción entre <b>102</b> y <b>103</b> .	96
4.16.	Condiciones ensayadas para la reacción de ozonólisis de <b>107</b> .	97
4.17.	Reacción aldólica entre <b>108</b> y <b>103</b> .	97
4.18.	Resultados obtenidos en la reacción de Mannich para dar <b>123</b> .	101
4.19.	Estudio de la cantidad de catalizador.	102
4.20.	Estudio del efecto del disolvente en la reacción de Mannich.	103
4.21.	Alcance de la reacción de Mannich multicomponente.	104
4.22.	Estudio de la reacción usando dihidroxiacetona.	104
4.23.	Experimentos de reciclaje para la reacción entre hidroxiacetona, <i>p</i> -anisidina y <i>p</i> -nitrobenzaldehído.	105

**Índice de espectros seleccionados**

Compuesto <b>18</b> $^1\text{H}$ RMN y $^{13}\text{C}$ RMN	164
Compuesto <b>19</b> $^1\text{H}$ RMN y $^{13}\text{C}$ RMN	165
Compuesto <b>21</b> $^1\text{H}$ RMN y $^{13}\text{C}$ RMN	166
Compuesto <b>22</b> $^1\text{H}$ RMN y $^{13}\text{C}$ RMN	167
Compuesto <b>23</b> $^1\text{H}$ RMN y $^{13}\text{C}$ RMN	168
Compuesto <b>25</b> $^1\text{H}$ RMN y $^{13}\text{C}$ RMN	169
Compuesto <b>37</b> $^1\text{H}$ RMN y $^{13}\text{C}$ RMN	170
Compuesto <b>39</b> $^1\text{H}$ RMN y $^{13}\text{C}$ RMN	171
Compuesto <b>40</b> $^1\text{H}$ RMN	172
Compuesto <b>44</b> $^1\text{H}$ RMN y $^{13}\text{C}$ RMN	173
Compuesto <b>47</b> $^1\text{H}$ RMN y $^{13}\text{C}$ RMN	174
Compuesto <b>50</b> $^1\text{H}$ RMN y $^{13}\text{C}$ RMN	175
Compuesto <b>51</b> $^1\text{H}$ RMN y $^{13}\text{C}$ RMN	176
Compuesto <b>54</b> $^1\text{H}$ RMN y $^{13}\text{C}$ RMN	177
Compuesto <b>56</b> $^1\text{H}$ RMN y $^{13}\text{C}$ RMN	178
Compuesto <b>57</b> $^1\text{H}$ RMN y $^{13}\text{C}$ RMN	179
Compuesto <b>58</b> $^1\text{H}$ RMN y $^{13}\text{C}$ RMN	180
Compuesto <b>62</b> $^1\text{H}$ RMN y $^{13}\text{C}$ RMN	181
Compuesto <b>65</b> $^1\text{H}$ RMN y $^{13}\text{C}$ RMN	182
Compuesto <b>66</b> $^1\text{H}$ RMN y $^{13}\text{C}$ RMN	183
Compuesto <b>67</b> $^1\text{H}$ RMN y $^{13}\text{C}$ RMN	184
Compuesto <b>69</b> $^1\text{H}$ RMN y $^{13}\text{C}$ RMN	185
Compuesto <b>71</b> $^1\text{H}$ RMN	186
Compuesto <b>72<math>\alpha</math></b> $^1\text{H}$ RMN y $^{13}\text{C}$ RMN	187
Compuesto <b>72<math>\beta</math></b> $^1\text{H}$ RMN y $^{13}\text{C}$ RMN	188
Compuesto <b>73<math>\alpha</math></b> $^1\text{H}$ RMN y $^{13}\text{C}$ RMN	189
Compuesto <b>73<math>\beta</math></b> $^1\text{H}$ RMN y $^{13}\text{C}$ RMN	190
Compuesto <b>74<math>R</math></b> $^1\text{H}$ RMN y $^{13}\text{C}$ RMN	191

---

Compuesto <b>75</b> y <b>76</b> $^1\text{H}$ RMN y $^{13}\text{C}$ RMN	192
Compuesto <b>77</b> $^1\text{H}$ RMN y $^{13}\text{C}$ RMN	193
Compuesto <b>79</b> $^1\text{H}$ RMN y $^{13}\text{C}$ RMN	194
Compuesto <b>80</b> $^1\text{H}$ RMN y $^{13}\text{C}$ RMN	195
Compuesto <b>83</b> $^1\text{H}$ RMN y $^{13}\text{C}$ RMN	196
Compuesto <b>84</b> $^1\text{H}$ RMN y $^{13}\text{C}$ RMN	197
Compuesto <b>85</b> $^1\text{H}$ RMN y $^{13}\text{C}$ RMN	198
Compuesto <b>87</b> $^1\text{H}$ RMN y $^{13}\text{C}$ RMN	199
Compuesto <b>90</b> $^1\text{H}$ RMN y $^{13}\text{C}$ RMN	200
Compuesto <b>91</b> $^1\text{H}$ RMN y $^{13}\text{C}$ RMN	201
Compuesto <b>92</b> $^1\text{H}$ RMN y $^{13}\text{C}$ RMN	202
Compuesto <b>93</b> $^1\text{H}$ RMN y $^{13}\text{C}$ RMN	203
Compuesto <b>94</b> $^1\text{H}$ RMN y $^{13}\text{C}$ RMN	204



## Tabla de Abreviaturas

1P	1-fosfato
$\alpha$ f	Anómero $\alpha$ , en forma furanósica
$\alpha$ p	Anómero $\alpha$ , en forma piranósica
$\beta$ f	Anómero $\beta$ , en forma furanósica
$\beta$ p	Anómero $\beta$ , en forma piranósica
Ac <sub>2</sub> O	Anhídrido acético
AcCl	Cloruro de acetilo
ACN	Acetonitrilo
AcOEt	Acetato de etilo
AcOH	Ácido acético
AcONa	Acetato de sodio
ADH	Alcohol deshidrogenasa
ADP	Difosfato de adenosina
ATP	Trifosfato de adenosina
BnBr	Bromuro de bencilo
BnONa	Bencilóxido de sodio
Boc <sub>2</sub> O	Di- <i>t</i> -butildicarbonato
Bu <sub>2</sub> SnO	Óxido de dibutilestaño
BuLi	Butil litio
BuOH	Butanol
BzCl	Cloruro de benzoilo
c	Cuarteto
CAL	Lipasa de <i>Candida antarctica</i>
Cat.	Catalítica
ciclohex.	Ciclohexano
CSA	Ácido alcanforsulfónico
d	Doblete
dc	Doblete de cuartetos
DCC	<i>N,N</i> -Diciclohexilcarbodiimida
dd	Doblete de dobletes
ddd	Doblete de dobletes de dobletes
DDQ	2,3-Dicloro-5,6-dicianobenzoquinona
ddt	Doblete de dobletes de tripletes
descomp.	Descomposición
DHA	Dihidroxiacetona
DHAP	Fosfato de dihidroxiacetona
DIAD	Diazodicarboxilato de diisopropilo
DIBAL-H	Hidruro de diisobutilaluminio
DIPEA	Diisopropiletilamina
DIPT	<i>N,N</i> -diisopropiltriptamina
DMAP	4-Dimetilaminopiridina
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMP	2,2-Dimetoxipropano

DMSO	Dimetilsulfóxido
<i>dr</i>	Relación diastereomérica
dt	Doblete de tripletes
DVB	Divinilbenceno
<i>ee</i>	Exceso enantiomérico
Eq.	Equivalente
ESI-MS	Espectrometría de masa con ionización por electrospray
ET	Estado de transición
Et <sub>2</sub> O	Dietil éter
Et <sub>3</sub> N	Trietilamina
EtSH	Etanotiol
GC-FID	Cromatografía gaseosa- detector de ionización por llama
GC-MS	Cromatografía gaseosa- detector de masa
h	Hepteto
HDA	Hetero Diels-Alder
Hex.	Hexano
HLADH	Alcohol deshidrogenasa de hígado de caballo
HPLC	Cromatografía líquida de alta eficiencia
HRMS	Espectro de masas de alta resolución
IBX	Ácido 2-iodoxibenzoico
IR	Infrarrojo
KHDMS	Hexametildisilazano de potasio
LiHDMS	Hexametildisilazano de litio
m	Multiplete
<i>m</i> -CPBA	Ácido <i>m</i> -cloroperbenzoico
Me <sub>2</sub> S	Sulfuro de dimetilo
MeOH	Metanol
MeONa	Metóxido de sodio
min.	Minutos
MM2	Mecánica molecular
MPMCl	Cloruro de <i>p</i> -metoxibencilo
MW	Microondas
NBS	<i>N</i> -Bromosuccinimida
NMO	<i>N</i> -Óxido de <i>N</i> -metilmorfolina
NMP	<i>N</i> -Metil-2-pirrolidona
nOe	Efecto nuclear Overhauser
ORTEP	Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot
P.L.E	Esterasa de hígado de cerdo
PCC	Clorocromato de piridinio
PDC	Dicromato de piridinio
PivCl	Cloruro de pivaloilo
<i>p</i> -TsOH	Ácido <i>p</i> -toluenosulfónico
Py	Piridina
q	Quinteto
RCM	Ciclación por metátesis

---

Rend.	Rendimiento
RMN	Resonancia magnética nuclear
rpm	Revoluciones por minuto
s	Singulete
s/d	Sin disolvente
t	Triplete
T. amb.	Temperatura ambiente
TBAF	Fluoruro de tetrabutilamonio
TBAI	Ioduro de tetrabutilamonio
TBDPSCI	Cloruro de <i>t</i> -butildifenilsililo
TBSCl	Cloruro de <i>t</i> -butildimetilsililo
TBSOTf	Triflato de <i>t</i> -butildimetilsililo
<i>t</i> -BuOK	<i>t</i> -Butóxido de potasio
TDSCl	Cloruro de dimetiltexilsililo
TFA	Ácido trifluoracético
THF	Tetrahidrofurano
TLC	Cromatografía en capa fina
TMEDA	Tetrametiletildiamina
TPAP	Perrutenato de tetrapropilamonio
$t_R$	Tiempo de retención
TsCl	Cloruro de tosilo
tt	Triplete de tripletes

# 1. Introducción

---

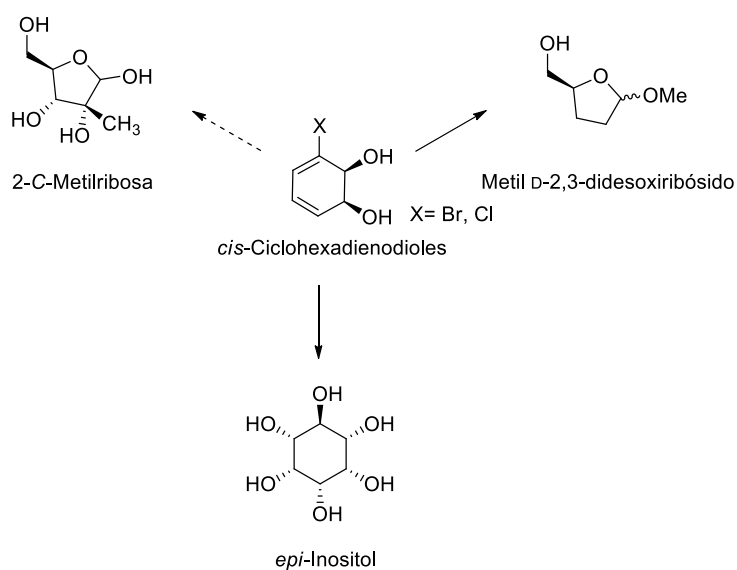
*Síntesis organocatalizada  
de azúcares raros  
y derivados*

## 1. Introducción

Los carbohidratos, o hidratos de carbono, son el grupo más abundante de compuestos orgánicos hallados en la naturaleza. Durante décadas, se creía que la función de estos compuestos se limitaba a ser la fuente de energía necesaria para hacer funcionar los procesos bioquímicos. Sin embargo, la importancia de la diversidad de estos compuestos y el papel fundamental que juegan en los procesos bioquímicos,<sup>1</sup> fue reconocida recién en la década de 1980. Entre las funciones biológicas de los carbohidratos, se pueden destacar el reconocimiento intercelular, la participación en los procesos de infección bacterial y viral, procesos de inflamación, y desarrollo neuronal.

El término "carbohidrato" agrupa los compuestos con la fórmula  $C_m(H_2O)_n$ , siendo éstos polihidroxi-aldehídos o cetonas (aldosas o cetosas), aunque también han sido incluidos en esta denominación los productos obtenidos a partir de su reducción u oxidación. Los carbohidratos pueden clasificarse en tres grupos: monosacáridos, oligosacáridos y polisacáridos. De todas las hexosas y pentosas posibles, solo siete (D-glucosa, D-galactosa, D-manosa, D-fructosa, D-xilosa, D-ribosa, y L-arabinosa) se encuentran naturalmente en cantidades significativas. El resto de los monosacáridos fueron definidos en el año 2011 como azúcares raros por la Sociedad Internacional de Azúcares Raros.<sup>2</sup>

Los azúcares raros han demostrado tener diversas funciones biológicas, ya sea como monosacáridos libres (inhibidores de glicosidasas, insecticidas, edulcorantes, laxantes, etc) o formando parte de estructuras más complejas (pared celular de bacterias, pectinas, glicosaminoglicanos, L-nucleósidos, etc). También son útiles materiales de partida para la síntesis de estructuras más complejas. Debido a esto, el estudio tanto de su síntesis como de sus aplicaciones se plantea como un objetivo interesante.<sup>3-4</sup>



**Figura 1.1.** Síntesis de derivados de azúcares usando *cis*-ciclohexadienodiolos como material de partida.

Nuestro laboratorio se ha enfocado en la síntesis de derivados de azúcares: azúcares ramificados, desoxiazúcares,<sup>5</sup> e inositoles.<sup>6-7</sup> Las mismas implicaron una estrategia quimioenzimática estereoselectiva, mediante la utilización de *cis*-

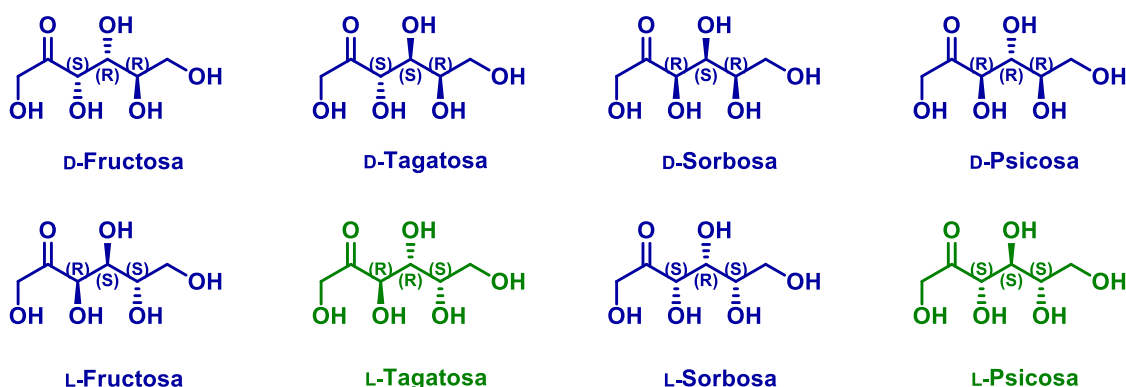
ciclohexadienodiolos homquirales como sintones de partida, cuya producción ha sido optimizada en el grupo de trabajo (figura 1.1).<sup>8</sup>

Siguiendo la línea de trabajo enfocada en la síntesis de carbohidratos, la presente tesis abarca la síntesis de azúcares raros y derivados, pero en lugar de usar una estrategia quimioenzimática, se explorará por primera vez en el grupo, la utilización de estrategias organocatalíticas.

Los primeros antecedentes de la utilización de moléculas orgánicas pequeñas, y en particular  $\alpha$ -aminoácidos para la preparación enantioselectiva de sintones quirales, datan de la década de 1970, con los trabajos de Eder y de Hajos.<sup>9-10</sup> Sin embargo, no es hasta la década de 2000 con los trabajos del grupo de List y del grupo de MacMillan,<sup>11-12</sup> que la organocatálisis redescubre todo su potencial. A partir de ese momento comienzan a estudiarse en profundidad sus posibilidades sintéticas, y su uso para otro tipo de reacciones.

La utilización de aminoácidos y derivados como organocatalizadores ha demostrado ser una excelente estrategia para la preparación de compuestos  $\alpha$ -hidroxicarbonílicos o sus derivados sustituidos. La misma permite obtener toda la diversidad estereoquímica posible en forma altamente selectiva, en función de la estructura química y estereoquímica del catalizador seleccionado en cada caso.<sup>13-16</sup>

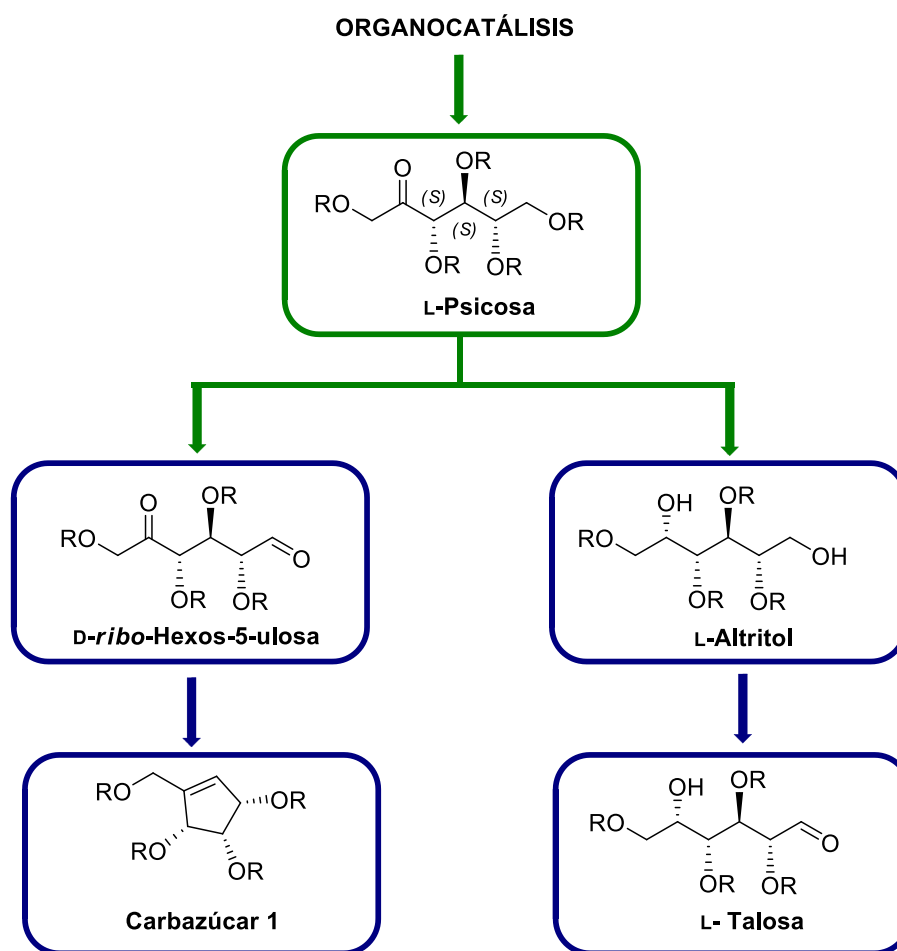
Un tipo de reacción aldólica organocatalizada ampliamente descrita en la literatura, es la que involucra derivados de DHAP y de gliceraldehído, de manera de obtener diferentes 2-cetohexosas. De las ocho 2-cetohexosas posibles (figura 1.2), seis han sido sintetizadas usando organocatálisis. La obtención de L-tagatosa y L-psicosa no se ha descrito aún usando esta estrategia.<sup>17-23</sup>



**Figura 1.2.** Estructuras de las D- y L-2-cetohexosas.

En el presente trabajo se plantea la síntesis organocatalizada de L-psicosa protegida y el uso de la misma como intermedio en la síntesis de otros azúcares raros y derivados de azúcares que mantienen su misma configuración absoluta (3*S*, 4*S*, 5*S*).

Como se puede ver en la figura 1.3, mediante una misma ruta sintética se plantea la síntesis de L-altritol y L-talosa protegidas, usando L-psicosa como intermedio común clave. Por otro lado, también a partir de L-psicosa, se plantea la preparación de una 5-cetoaldohexosa y la aproximación a la síntesis del carbasúcar **1** presente en neplanocina A.



**Figura 1.3.** Esquema que plantea la estrategia organocatalítica diseñada para la síntesis de azúcares de la serie configuracional L- y derivados.

### Referencias bibliográficas

1. Dwek, R. A. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 683-720.
2. <https://sites.google.com/site/rare sugars/about-rare-sugars>. International Society of Rare Sugars.
3. Granström, T. B.; Takata, G.; Tokuda, M.; Izumori, K. *J. Biosc. Bioeng.* **2004**, *97*, 89-94.
4. Frihed, T. G.; Bols, M.; Pedersen, C. M. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 3615-3676.
5. Ramos, J. C.; Bracco, P.; Mazzini, M.; Fernández, J. R.; Gaménara, D.; Seoane, G. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 969-972.
6. Vitelio, C.; Bellomo, A.; Brovotto, M.; Seoane, G.; Gonzalez, D. *Carbohydr. Res.* **2004**, *339*, 1773-1778.
7. Bellomo, A.; Bonilla, J. B.; López-Prados, J.; Martín-Lomas, M.; Gonzalez, D. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 2061-2064.
8. Vila, M. A.; Brovotto, M.; Gaménara, D.; Bracco, P.; Zinola, G.; Seoane, G.; Rodríguez, S.; Carrera, I. *J. Mol. Catal. B: Enzym.* **2013**, *96*, 14-20.
9. Eder, U.; Sauer, G.; Wiechert, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1971**, *10*, 496-497.
10. Hajos, Z. G.; Parrish, D. R. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1615-1621.
11. List, B.; Lerner, R. A.; Barbas III, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395-2396.
12. Ahrendt, K. A.; Borths, C. J.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243-4244.

13. Alcaide, B.; Almendros, P.; Luna, A.; Torres, M. R. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4818–4822.
14. Aratake, S.; Itoh, T.; Okano, T.; Nagae, N.; Sumiya, T.; Shoji, M.; Hayashi, Y. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 10246-10256.
15. Bernard, A. M.; Frongia, A.; Guillot, R.; Piras, P. P.; Secci, F.; Spiga, M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 541-544.
16. Chandrasekhar, S.; Johnny, K.; Reddy, C. R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 1742–1745.
17. Enders, D.; Grondal, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1210-1212.
18. Ibrahem, I.; Zou, W.; Xu, Y.; Córdova, A. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 211-222.
19. Miura, D.; Fujimoto, T.; Tsutsui, A.; Machinami, T. *Synlett* **2013**, *24*, 1501-1504.
20. Popik, O.; Pasternak-Suder, M.; Leśniak, K.; Jawiczuk, M.; Górecki, M.; Frelek, J.; Mlynarski, J. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 5728-5739.
21. Ramasastry, S. S. V.; Albertshofer, K.; Utsumi, N.; Barbas, C. F. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1621-1624.
22. Utsumi, N.; Imai, M.; Tanaka, F.; Ramasastry, S. S. V.; Barbas, C. F. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3445-3448.
23. Suri, J. T.; Mitsumori, S.; Albertshofer, K.; Tanaka, F.; Barbas III, C. F. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3822-3828.



## 2. Antecedentes

---

*Síntesis organocatalizada  
de azúcares raros  
y derivados*

## 2. Antecedentes

En este capítulo se describirá la reactividad y el uso de los azúcares raros (sección 2.1). Se hará énfasis en aspectos sintéticos de azúcares pertenecientes a la serie configuracional L- (secciones 2.1.1 y 2.1.2), como también de algunos derivados relacionados con esta tesis (sección 2.1.3). Asimismo, dado que los esquemas sintéticos usados se basan en un paso clave organocatalizado, se presentarán antecedentes de las metodologías organocatalíticas (sección 2.2), introduciendo así a las reacciones aldólicas organocatalizadas por prolina (sección 2.2.2) y a las reacciones aldólicas organocatalizadas aplicadas en la síntesis de carbohidratos (sección 2.2.3).

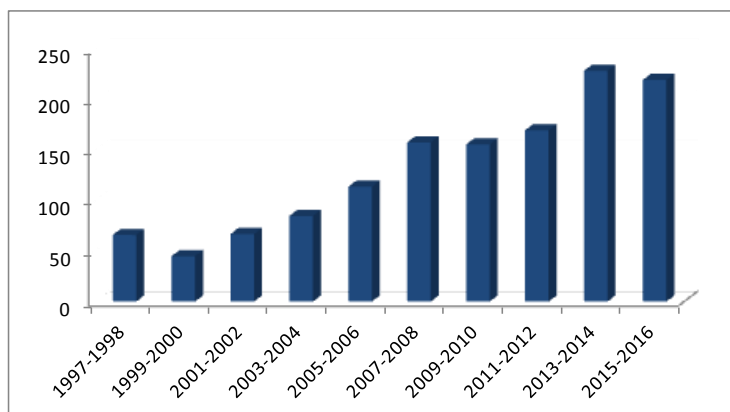
### 2.1. Azúcares raros

Alrededor de doscientos cincuenta monosacáridos diferentes han sido aislados de la naturaleza, siendo la mayoría de ellos hexosas o pentosas.<sup>1-2</sup> De todas las hexosas y pentosas posibles, solo siete (D-glucosa, D-galactosa, D-manosa, D-fructosa, D-xilosa, D-ribosa, and L-arabinosa) se encuentran en cantidades significativas. El resto de los monosacáridos fueron definidos en el año 2011 como azúcares raros por la Sociedad Internacional de Azúcares Raros.<sup>3-4</sup>

Debido a que estos azúcares raros son escasos en la naturaleza, su producción ha sido abordada tanto a través de procesos químicos como de bioprocesos. A pesar de que ha habido muchos avances en esta área, es importante mejorar la eficiencia de los mismos. Esto permitiría aumentar la disponibilidad de estos compuestos y así impulsar las investigaciones en el área, de manera de encontrar nuevas aplicaciones y/o características de estos productos.

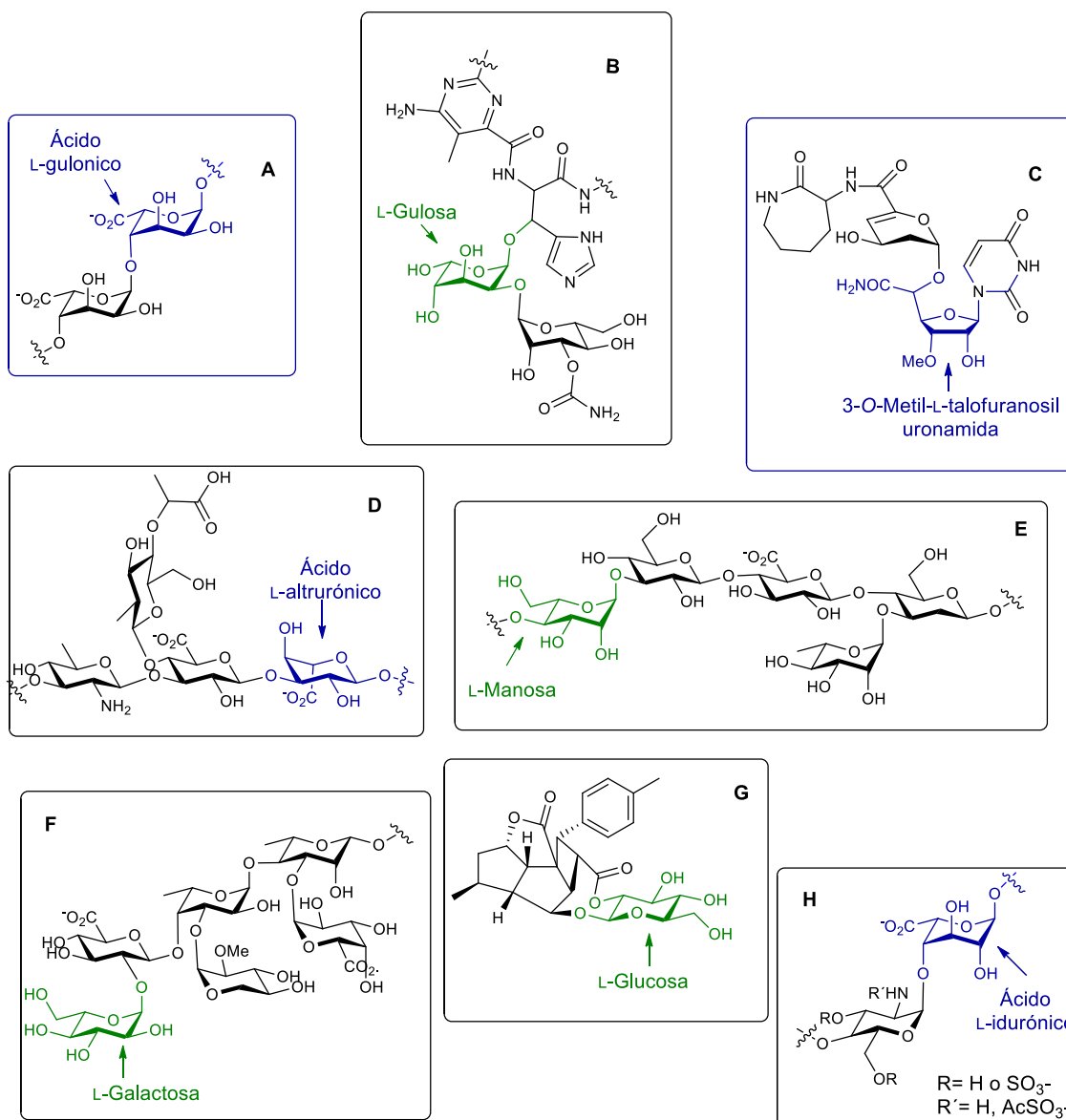
A pesar de la baja disponibilidad de estos azúcares (con algunas excepciones, como por ejemplo D-tagatosa y L-sorbosa),<sup>5</sup> los azúcares raros tienen un gran potencial para diversas aplicaciones. Entre ellas se encuentra su uso para la síntesis de fármacos antivirales<sup>6</sup> y antitumorales,<sup>7</sup> como edulcorantes de bajas calorías y para el tratamiento de la diabetes.<sup>8-10</sup> También se ha descrito que presentan actividad antiinflamatoria con propiedades inmunosupresoras.<sup>11</sup>

En los últimos 20 años el interés hacia estos compuestos ha crecido sostenidamente, como lo documenta el número creciente de publicaciones sobre el tema (figura 2.1).



**Figura 2.1.** Número de publicaciones científicas encontradas en búsqueda bibliográfica bajo el término "rare sugar" usando Reaxys.com.

Los azúcares de la serie configuracional L-, con excepción de L-arabinosa, pertenecen al grupo de los azúcares raros. A pesar de no ser tan comunes como los D-azúcares, los L-azúcares también forman parte de diversas biomoléculas (figura 2.2).



**Figura 2.2.** Ejemplos de L-azúcares y derivados que forman parte de biomoléculas presentes en la naturaleza.

A continuación, se describen algunos ejemplos de azúcares de la serie L- y derivados que forman parte de moléculas bioactivas. Los alginatos (**A**), polisacáridos aniónicos formados por ácido D-manurónico y L-gulurónico en diferentes composiciones, se encuentran formando la pared celular de algas y bacterias.<sup>12</sup> Los carboxilatos presentes en estos polímeros pueden enlazarse a metales generando geles que son usados tanto en la industria farmacéutica como en la alimentaria. También existen L-azúcares en compuestos con actividades antitumorales y antibióticas como Bleomicina A<sub>2</sub> (**B**). Esta es producida por *Streptomyces verticillus*, y contiene una unidad L-gulosa que es crítica para su actividad.<sup>13-14</sup> El antibiótico natural Capuramicina (**C**) contiene

una unidad L-talofuranosilamida en su estructura nucleosídica.<sup>15</sup> Los polisacáridos capsulares de *Aerococcus viridans*, y *Proteus mirabilis*, responsables de infecciones en el tracto urinario en humanos, contienen unidades de ácido L-altrurónico (**D**).<sup>16-17</sup> En varios polisacáridos de las paredes celulares de bacterias se encontró L-manosa (**E**).<sup>18</sup> La L-galactosa es un componente de pectinas extraídas de frutas cítricas (**F**).<sup>19</sup> El compuesto Littoralisona **G**, aislado de *Verbena littoralis*, contiene también un L-glucósido.<sup>20</sup> El ácido L-idurónico juega un rol importante como componente de diferentes glicosaminoglicanos de mamíferos, como la heparina (**H**).<sup>21</sup> Muchos desoxiazúcares presentes en la naturaleza pertenecen a la serie L-, como la L-ramnosa, L-fucosa, L-digitoxosa, L-olivosa, entre otros.<sup>22</sup>

Los L-azúcares también son importantes debido a su actividad propia, ya que se han descrito, por ejemplo, como inhibidores de glucosidasas<sup>23</sup> y como insecticidas.<sup>24</sup>

Por último, se destaca su actividad antiviral al formar parte de L-nucleósidos no naturales. El uso de estos nucleósidos modificados ha demostrado tener como ventajas una mayor actividad antiviral, mejor estabilidad metabólica y perfiles toxicológicos más favorables.<sup>6</sup>

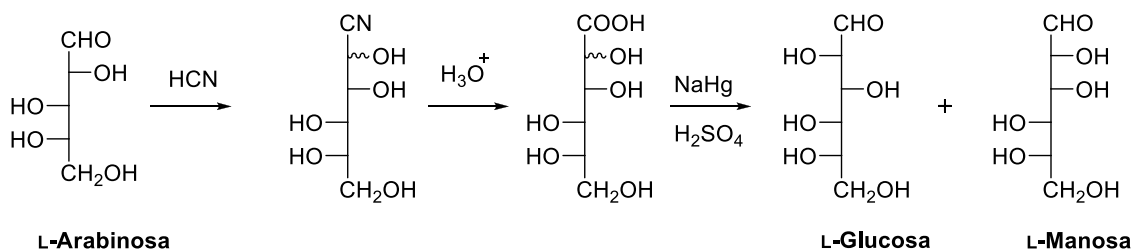
A pesar de que muchos L-azúcares están disponibles comercialmente, en la mayoría de los casos sus precios son muy elevados (tabla 2.1).

L-Azúcar	Precio (USD/g)	L-Azúcar	Precio (USD/g)
L-Tagatosa	2520	L-Talosa	1100
L-Psicosa	1900	L-Galactosa	250
L-Idosa	1580	L-Fructosa	225
L-Altrosa	1370	L-Manosa	60
L-Talitol	1260	L-Glucosa	55

**Tabla 2.1.** Precio de L-azúcares tomado de <http://www.carbosynth.com> (09.02.17).

En vista de la importancia de este tipo de azúcares en los procesos glicobiológicos y de su alto costo, se ha despertado un gran interés en el desarrollo de estrategias sintéticas para su preparación.<sup>25-28</sup>

Los primeros datos en relación a la síntesis de estos compuestos datan de alrededor de 1880. Éstos se refieren a los trabajos de Fischer en los inicios de sus estudios sobre los carbohidratos. En las primeras síntesis descritas de carbohidratos se obtenían como producto mezclas de los enantiómeros D- y L-, a pesar de que en ese momento aún no se distinguían estos como compuestos como diferentes. En 1887 Kiliani aisló la L-arabinosa de la madera. Pero fue Fischer quién descubrió que las hexosas obtenidas a partir de la reacción de la L-arabinosa (pentosa) con HCN (ácido cianhídrico), tenían las mismas propiedades físicas y químicas que aquellas hexosas aisladas de la naturaleza, pero giraban la luz polarizada en sentido contrario (esquema 2.1). En ese momento se propuso el uso de las letras "D-" y "L-" delante del nombre del azúcar, para identificar cada enantiómero.<sup>27</sup>

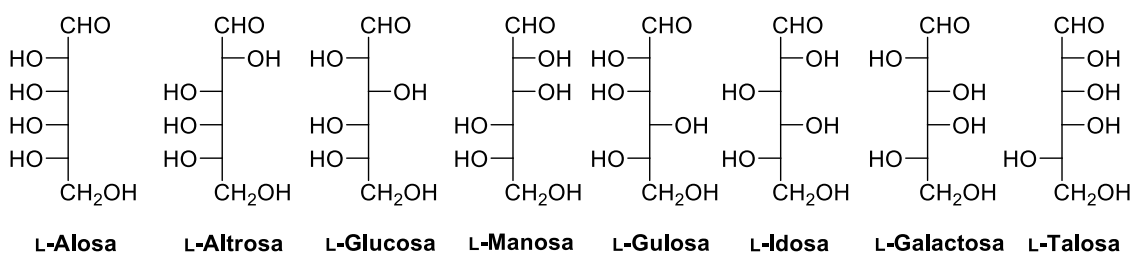


**Esquema 2.1.** Síntesis de L-hexosas a partir de L-arabinosa aislada de la naturaleza.

Hasta la década de 1950, las síntesis de estos azúcares se llevaban a cabo siguiendo la estrategia descrita por Kiliani y Fischer.<sup>29-30</sup> El principal objetivo de estas síntesis era la elucidación estructural de los mismos para la determinación completa de la familia de los azúcares. Al aumentar el interés por estos compuestos se comenzó a hacer énfasis en el desarrollo de métodos de síntesis más eficientes.

Las estrategias utilizadas para la preparación de estos azúcares se pueden dividir en dos grandes grupos. Por un lado, las estrategias quimioenzimáticas (a) y por otro las no enzimáticas (b).

(a) Para sintetizar L-azúcares se han utilizado cuatro tipos de enzimas diferentes: ceto-aldol isomerasas, epimerasas, oxidorreductasas y aldolasas.<sup>5, 25, 27, 31</sup> El método de producción preferido por la industria biotecnológica es el método enzimático de Izumori.<sup>3, 32</sup> Esta estrategia permite la producción de todas las hexosas (16 aldohexosas, 8 ceto-hexosas, 10 hexitoles), partiendo de materiales de partida accesibles como D-glucosa y D-fructosa. El método involucra el uso de tres tipos de enzimas: epimerasas, poliol deshidrogenasas y aldosa isomerasas.

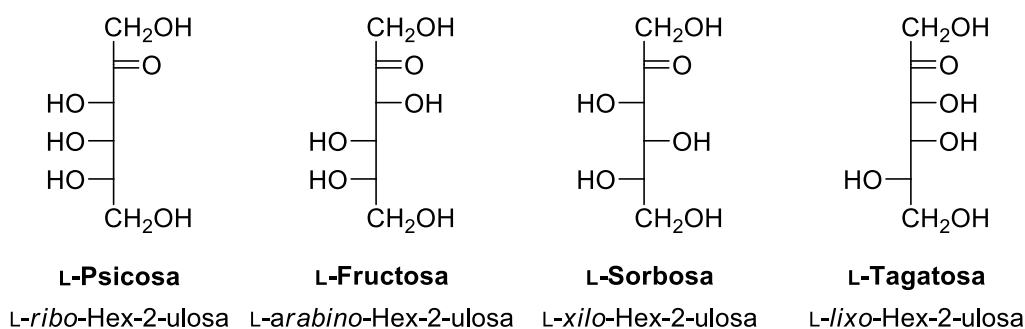


**Figura 2.3.** Estructura de las ocho aldohexosas de la serie L-.

(b) Para la síntesis química se han planteado diversas estrategias. La síntesis de L-aldohexosas (figura 2.3) se puede lograr usando como material de partida D-azúcares ya sea por: i- epimerización del C5 (ataque de un nucleófilo,<sup>33-34</sup> reacción de Mitsunobu,<sup>35</sup> oxidación/reducción,<sup>36</sup> generación y apertura de epóxido en C5-C6,<sup>37-39</sup> entre otros); ii- reacciones sobre azúcares insaturados (a través de dihidroxilación<sup>40</sup> o epoxidación<sup>41</sup>); iii- adición nucleofílica al carbono aldehídico;<sup>42-44</sup> iv- la denominada inversión "head-to-tail";<sup>45-48</sup> v- reacciones sobre L-lactonas;<sup>49-50</sup> vi- rearrreglos de L-hexosas<sup>51</sup> o vii- activación C-H usando 6-desoxi-L-azúcares.<sup>52</sup> En el caso de usar otro tipo de materiales de partida, las ventajas son, una mayor accesibilidad de los mismos, la posibilidad de obtener un producto quiral a partir de un material de partida no quiral y el uso, en la mayoría de los casos, de reactivos en cantidades catalíticas. Las estrategias utilizadas en estos casos implican: i- epoxidación asimétrica de Sharpless,<sup>53</sup> ii-

hetero-Diels-Alder,<sup>54-55</sup> iii- reacciones aldólicas enantioselectivas,<sup>56-61</sup> iv- dihidroxilación de Sharpless.<sup>59, 62-65</sup>

En lo que refiere a las L-2-cetohexosas (figura 2.4), el desarrollo de procesos sintéticos ha sido más limitado. Las tres estrategias que se han descrito para su preparación son: i- isomerización a partir de una aldohexosa (síntesis de L-sorbosa y L-tagatosa),<sup>66-69</sup> ii- inversión de otra cetohexosa (síntesis de L-fructosa, L-tagatosa y L-psicosa)<sup>70-73</sup> y iii- elongación de la cadena (síntesis L-fructosa y L-tagatosa).<sup>74-77</sup> Cabe destacar que la L-sorbosa, intermedio en la síntesis de ácido ascórbico, está disponible comercialmente y a un precio accesible (350 USD/Kg).



**Figura 2.4.** Estructura de las cuatro L-2-cetohexosas.

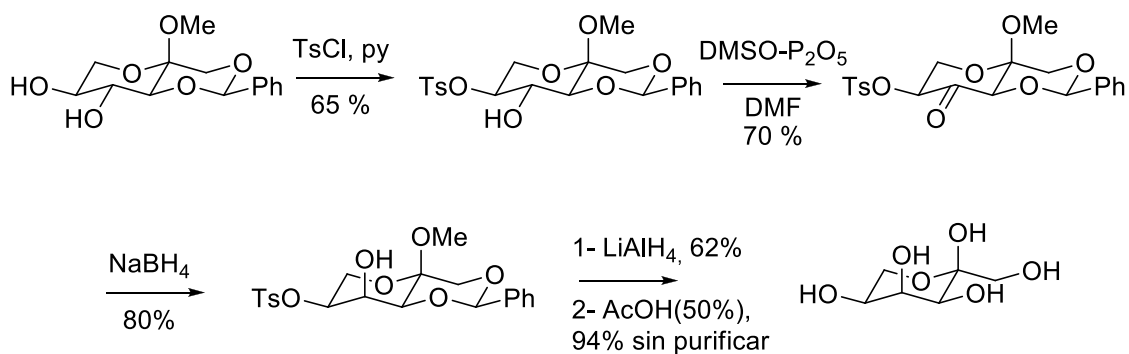
### 2.1.1 L-Psicosa

La psicosa es el epímero en el carbono 3 de fructosa, y puede encontrarse también bajo el nombre de alulosa o *ribo*-hex-2-ulosa. El nombre "psicosa" deriva de su denominación original como *pseudo*-fructosa, donde "*pseudo*" puede sustituirse por el prefijo Ψ (psi). Tanto la D- como la L-psicosa son considerados azúcares raros. A pesar de que hay diversos estudios sobre D-psicosa, en los que se describen sus funciones fisiológicas distintivas (anti-hiperglicemiante, anti-hiperlipídicas, anti-inflamatorias, neuroprotectoras, actividad como neutralizador de especies reactivas del oxígeno, actividad contra la aterosclerosis),<sup>78</sup> poco se sabe aún sobre su enantiómero L-psicosa.

La L-psicosa se ha descrito como material de partida para la síntesis enzimática de L-alosa,<sup>79</sup> L-tagatosa<sup>80</sup> y L-fructosa.<sup>81</sup> También se ha usado como material de partida para la síntesis de pirrolidin-iminoazúcares y para la preparación de derivados fosforados. Los pirrolidin-iminoazúcares han sido estudiados para el tratamiento de la fibrosis quística,<sup>82</sup> mientras que los derivados fosforados se han estudiados para el tratamiento de diversas enfermedades (diabetes, enfermedades cardiovasculares, asma, entre otras).<sup>83</sup> La capacidad endulzante y su baja metabolización (aportando pocas calorías), son características interesantes de la L-psicosa. Estas características son compartidas con otros miembros de la serie L-, como por ejemplo L-talosa. Debido a esto ha sido incluida en estudios para probar su capacidad como edulcorante, para disminuir el punto de congelación de bebidas,<sup>84-85</sup> y para evitar la generación de caries, ya que las bacterias responsables de ellas no pueden metabolizarlos.<sup>86</sup> También se han realizado estudios de actividad en estrategias de control de plagas (junto con L-talosa, L-altritol y otros azúcares). Esto se debe a que su poder endulzante atrae a los insectos, que luego de ingerirlos mueren al no poder metabolizarlos.

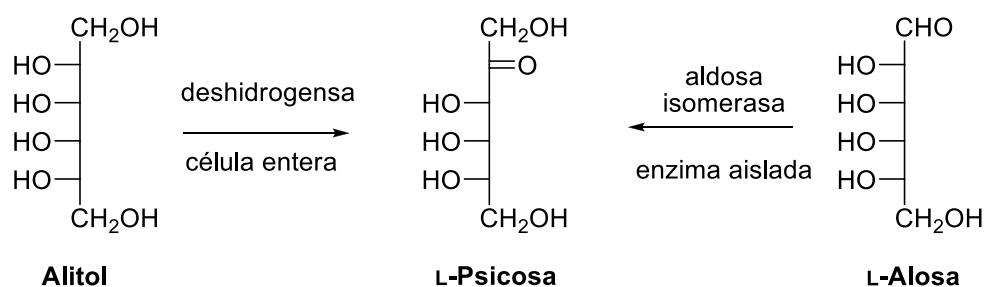
La ventaja del uso de estos azúcares es que no son tóxicos para los mamíferos.<sup>24</sup> Se utilizó también en estudios para la preservación de la madera. La biodegradación de la misma se debe a la acción enzimática de microorganismos, al tratar la madera con azúcares raros, se bloquea esta degradación.<sup>87</sup> Un estudio publicado en 1993, demostró que el uso de L-azúcares aumenta la eficacia de muchas terapias para el tratamiento del cáncer (radioterapia, quimioterapia, cirugía, etc). También disminuyen el potencial metastásico y el crecimiento del tumor. En este estudio se incluyeron L-psicosa y L-talosa.<sup>88</sup> Recientemente se publicó un trabajo en donde se describe la actividad *in vitro* de L-psicosa para bloquear la adsorción del virus del Herpes Simplex (VHS-1) en la superficie celular. También se hicieron estudios *in vivo* en ratones. En este caso se usó L-psicosa para el tratamiento sobre los ojos, los cuales son afectados por este virus, mostrando resultados alentadores.<sup>89</sup> Esta fue la primera vez que se describió la actividad antiviral *in vitro* e *in vivo* de un azúcar simple aislado.

Con respecto a la síntesis de la L-psicosa, sólo hay una ruta no enzimática descrita en la literatura. En este trabajo se muestra la síntesis por inversión de otra 2-cetohexosa, la L-sorbosa, para lo cual se usa una estrategia de oxidación/reducción.<sup>70</sup> Se parte de metil 1,3-benciliden- $\alpha$ -L-sorbopiranosido, que se protegió regioselectivamente en posición 5 con un grupo tosilo. Luego, el grupo hidroxilo libre en C<sub>4</sub> se oxidó a cetona, y el producto se redujo con NaBH<sub>4</sub> para dar L-psicosa protegida como único diastereómero (esquema 2.2).



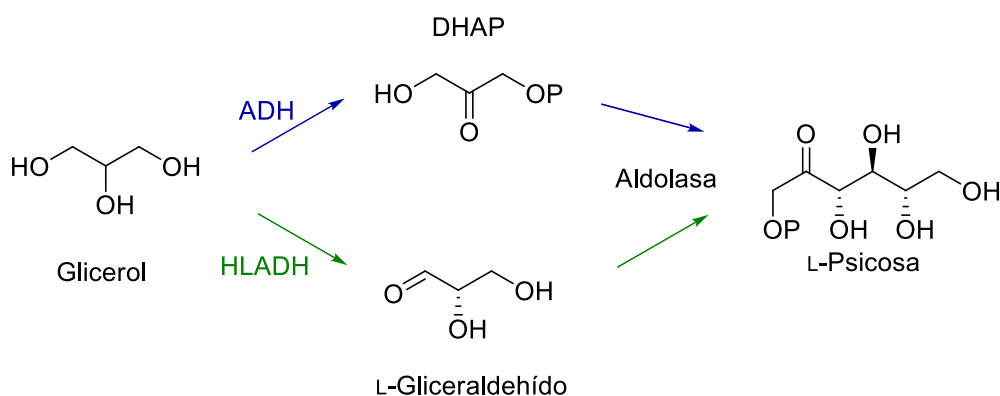
**Esquema 2.2.** Síntesis de L-psicosa a partir de L-sorbosa.

El resto de las síntesis descritas son enzimáticas. Por un lado se encuentran las rutas sintéticas que siguen el esquema de Izumori,<sup>3</sup> mediante las cuales se puede obtener la L-psicosa a partir de alitol usando una deshidrogenasa,<sup>90-91</sup> o usando L-alosa como material de partida y una aldosa isomerasa (esquema 2.3).<sup>92-93</sup> Las estrategias sintéticas que usan alitol como material de partida utilizan deshidrogenasas de *Acetomonas oxydans* o *Gluconobacter frateurii* IFO 3254 como biocatalizadores, en sistemas de célula entera. Dado que las deshidrogenasas son dependientes de cofactores, este sistema tiene la ventaja de que éstos pueden ser regenerados dentro de la célula, por lo que no es necesario su suministro. En cambio, cuando se parte de la L-alosa se usan las enzimas aisladas ya que las isomerasas no tienen requerimientos de cofactores.



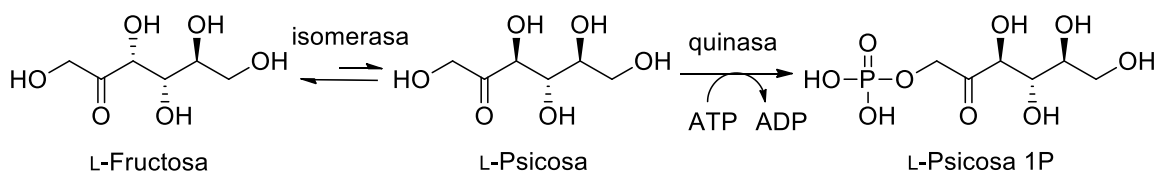
**Esquema 2.3.** Estrategias enzimáticas para la producción de L-psicosa.

Recientemente se ha descrito el uso de aldolasas en sistemas de célula entera, para la síntesis de L-psicosa. En el trabajo de Yang *et al.*<sup>94</sup> se sintetiza este azúcar usando células de *Corynebacterium glutamicum* WT(pXFTY). Como materiales de partida se usan glucosa y L-gliceraldehído. La DHAP se obtiene enzimáticamente a partir de la glucosa por la vía glicolítica, para luego reaccionar con el L-gliceraldehído.<sup>94</sup> Esta estrategia se desarrolló para evitar la degradación de la DHAP, ya que ésta se va generando en la célula a medida que se usa. También se evita la síntesis química de la misma, que no es sencilla. El mismo grupo publicó luego una optimización de esta estrategia al usar como material de partida únicamente glicerol. Este puede ser transformado enzimáticamente en DHAP y L-gliceraldehído (esquema 2.4).<sup>95</sup>



**Esquema 2.4.** Ruta enzimática para la obtención de la L-psicosa a partir de glicerol.

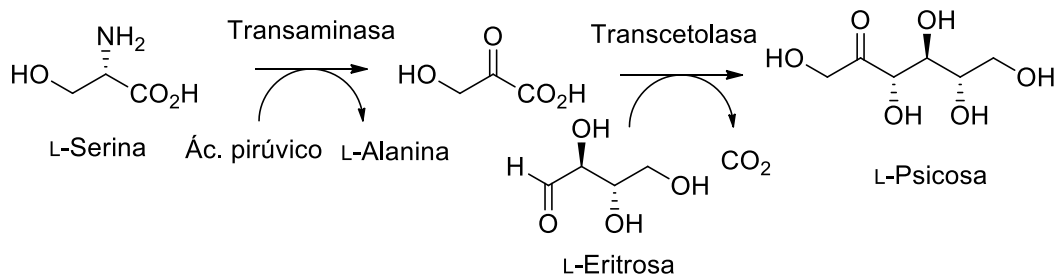
Se han descrito otras dos estrategias enzimáticas para obtener L-psicosa. Una de ellas implica el uso de una isomerasa para establecer el equilibrio entre L-fructosa y L-psicosa. Este sistema se acopla a una quinasa que fosforila selectivamente la cetosa con la configuración 3S. De esta manera se logró desplazar el equilibrio, antes desfavorable, hacia la formación de L-psicosa. Por lo tanto el producto que se obtiene queda determinado por la quinasa usada. La L-fructosa fue obtenida en una reacción catalizada por una aldolasa (esquema 2.5).<sup>96</sup>



**Esquema 2.5.** Proceso multi-enzimático para obtener L-psicosa.



La última estrategia descrita implica dos pasos de reacción en cascada. Primero se transforma la L-serina en hidroxipiruvato por medio de la acción de una transaminasa. Luego éste reacciona con 2-hidroxialdehído usando una transcetolasa para dar los productos buscados. Al usar L-eritrosa como el 2-hidroxialdehído el producto de la reacción es L-psicosa (esquema 2.6).<sup>97</sup>



**Esquema 2.6.** Síntesis enzimática a partir de L-serina y L-eritrosa.

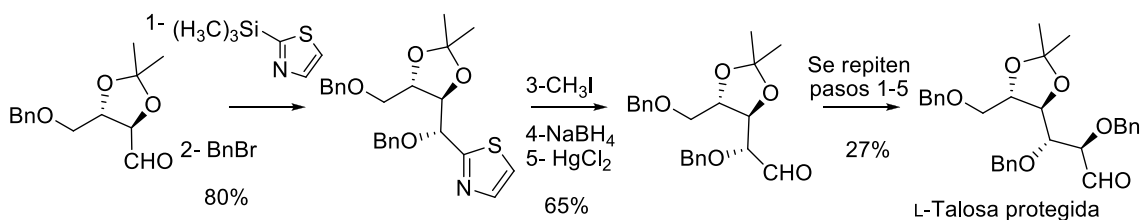
### 2.1.2. L-Talosa

L-Talosa es una L-aldohexosa cuyos derivados se han encontrado formando parte de productos naturales con interesantes actividades biológicas. Por ejemplo, el antibiótico natural Capuramicina, mencionado anteriormente, contiene una unidad L-talofuranosilamida en su estructura nucleosídica.<sup>15</sup> También se encontró la 4-amino-4,6-didesoxi-L-talosa formando parte de la talisomicina. Este compuesto pertenece a la tercera generación de las bleomicinas, con actividad antitumoral, antibiótica y antifúngica.<sup>98</sup>

Este azúcar ha sido utilizado en diversos estudios, que se describieron anteriormente en la discusión sobre L-psicosa.<sup>24, 84-85, 88</sup> Se ha descrito su uso en la síntesis enzimática de L-tagatosa<sup>93, 99-100</sup> y L-galactosa.<sup>100</sup> También se usó como material de partida para la síntesis de precursores de iminoazúcares de 7 miembros.<sup>101</sup>

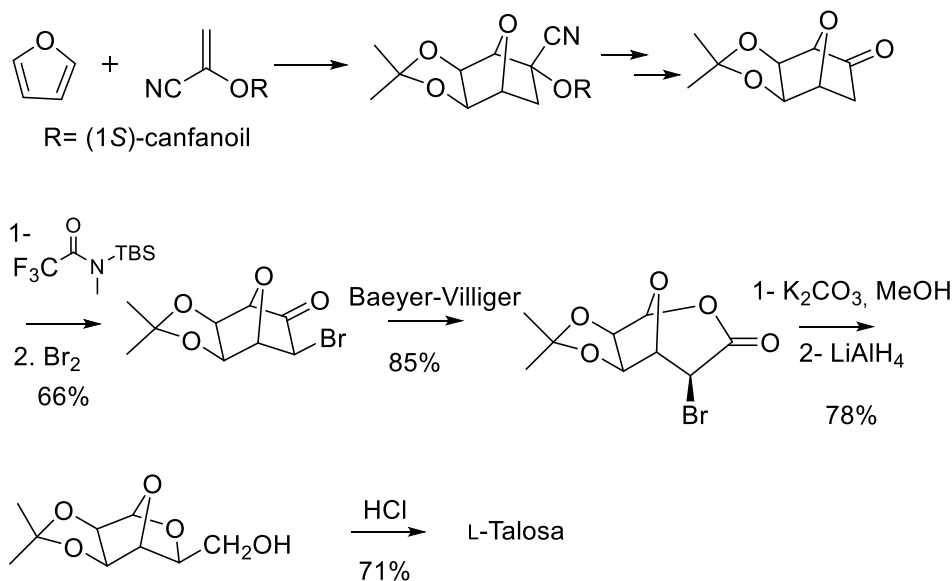
En la literatura hay descritas diversas síntesis químicas de L-talosa. En general involucran muchos pasos de reacción o el uso de materiales de partida que no son accesibles comercialmente, que por lo tanto también deben ser sintetizados.

Las primeras síntesis descritas proponían la obtención de este azúcar por inversión del C<sub>5</sub> de la D-alosa.<sup>102-103</sup> En 1989 se publicaron dos síntesis diferentes. Por un lado Dondoni *et al.*<sup>104</sup> describió su síntesis mediante elongación de la cadena. Esto se realizó por ataque nucleofílico al carbono aldehídico de la L-treosa con 2-(trimetilsilil)tiazol (esquema 2.7). Se obtuvo el derivado protegido en 10 pasos de reacción con 14% de rendimiento global, a partir de un aldehído que también debió ser sintetizado.



**Esquema 2.7.** Síntesis por elongación de la cadena, ataque nucleofílico al carbonilo.

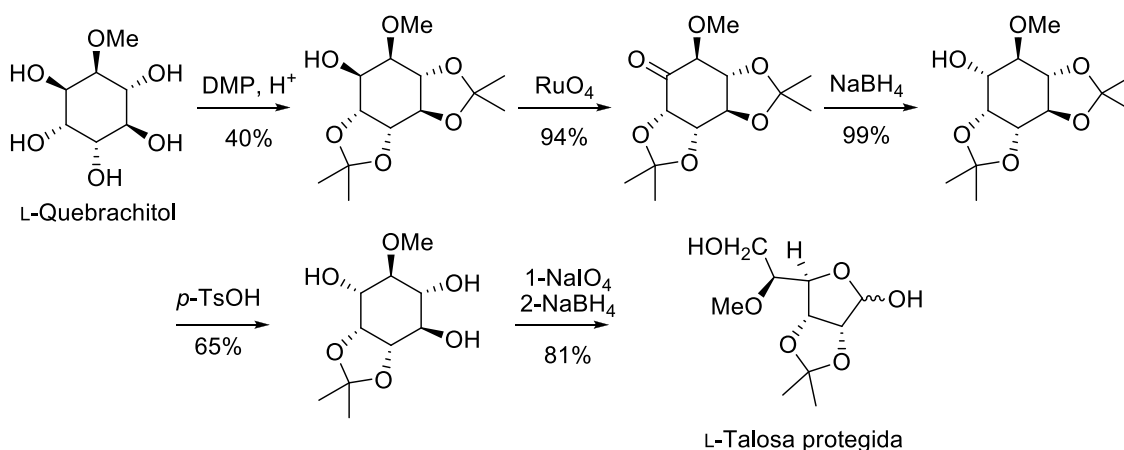
La otra síntesis descrita ese año fue realizada por grupo de Vogel.<sup>55, 105</sup> En este caso se usó como material de partida el producto bicíclico de una reacción hetero Diels-Alder. Se obtuvo la L-talosa en 6 pasos con 31% de rendimiento (esquema 2.8).



**Esquema 2.8.** Síntesis de Vogel de la L-talosa.

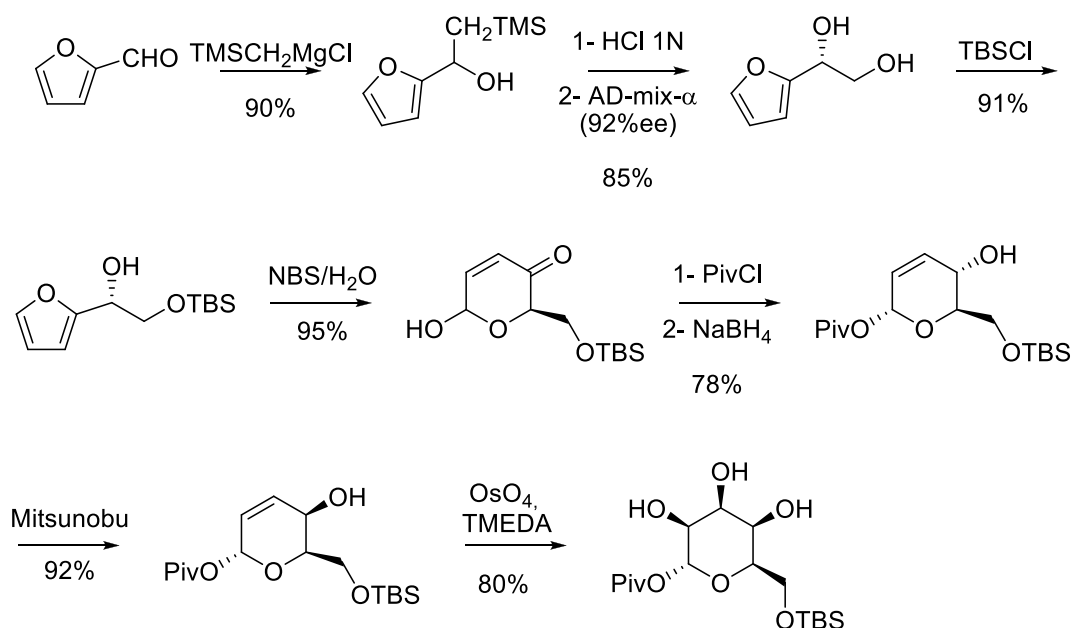
En el año 1983, Sharpless describió la síntesis de todas las L-aldohexosas, utilizando epoxidaciones asimétricas. La estrategia diseñada involucró 9 pasos, obteniendo L-talosa con un rendimiento global de 12%. Se trata de una estrategia iterativa que usa el alcohol alílico *trans* 2-buten-1,4-diol como material de partida. Este se sintetizó a partir del isómero *cis* con un rendimiento de 36%.<sup>106</sup>

Una de las propuestas de síntesis con mejor relación número de pasos/rendimiento global/disponibilidad del material de partida, fue la descrita por Chida *et al.*<sup>107</sup> En este caso se partió del L-quebrachitol, un producto natural disponible comercialmente. La propuesta sintética involucra una inversión de un alcohol mediante una estrategia de oxidación/reducción. De este modo, se obtiene L-talosa protegida con un 20% de rendimiento, en 6 pasos de reacción sencillos (esquema 2.9).



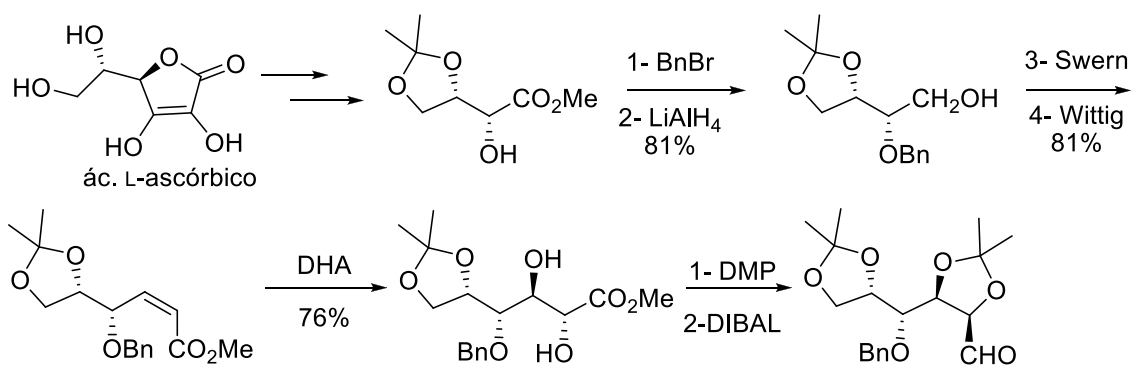
**Esquema 2.9.** Obtención de L-talosa a partir del L-quebrachitol.

Se han planteado diferentes estrategias usando furfural como material de partida, siempre a través de una dihidroxilación asimétrica de Sharpless.<sup>64, 108-109</sup> La ruta sintética más eficiente es la descrita por Harris *et al.* en donde se obtiene D-talosa con un 38% de rendimiento global, en 9 pasos (esquema 2.10).<sup>64</sup> En el trabajo se menciona que es posible obtener también mediante esta estrategia su enantiómero.



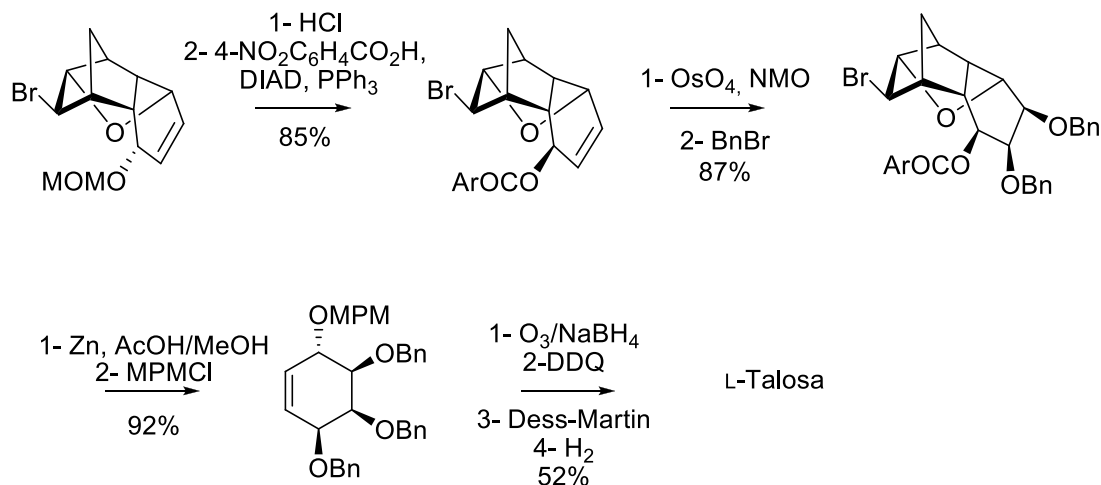
**Esquema 2.10.** Ruta sintética para D-talosa a partir de furfural.

Otra estrategia en la que también se plantea una dihidroxilación asimétrica como paso clave, parte de un derivado del ácido ascórbico. En el trabajo se describe la síntesis de las todas las aldohexosas de la serie L- (esquema 2.11).<sup>62</sup>



**Esquema 2.11.** Uso de un derivado del ácido L-ascórbico como material de partida en la síntesis de L-talosa.

Por último, se describe la estrategia de Honzumi *et al.*, en la que también se sintetizan las ocho L-aldohexosas a partir de un mismo bloque de construcción quiral (esquema 2.12). La L-talosa protegida se obtiene en 9 pasos de síntesis con un rendimiento del 35%.<sup>110</sup>



**Esquema 2.12.** Estrategia de Honzumi *et al.* para la síntesis de L-talosa.

Las síntesis enzimáticas descritas para la L-talosa son pocas, e implican el uso de L-tagatosa como material de partida. Se ha descrito el uso de la Ramnosa isomerasa con este fin.<sup>111-113</sup>

### 2.1.3. Derivados de azúcares

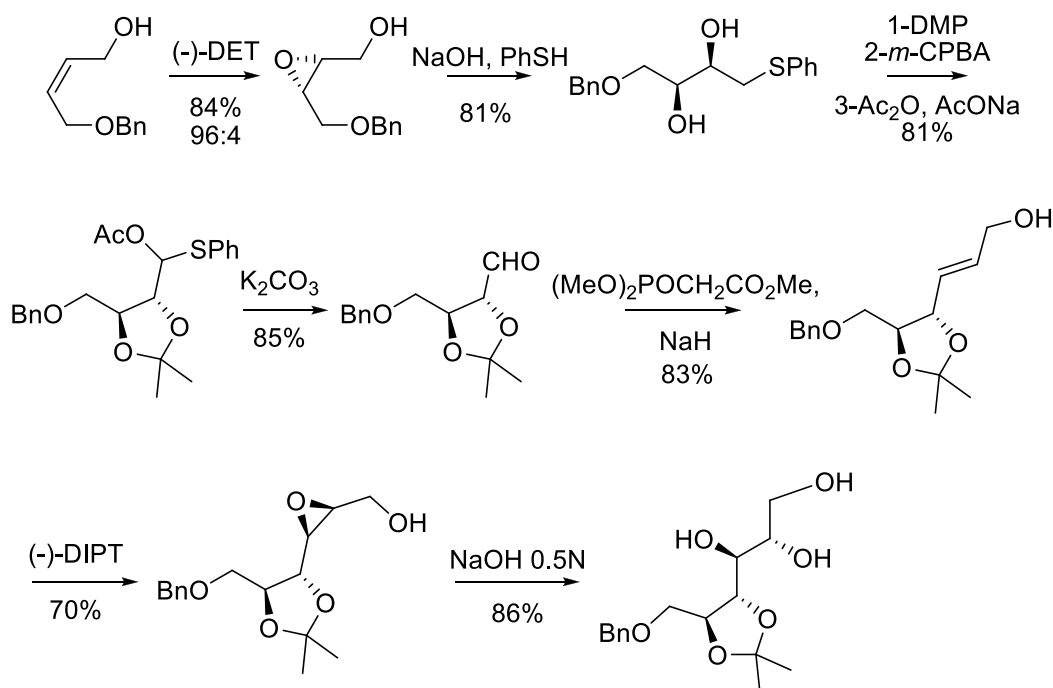
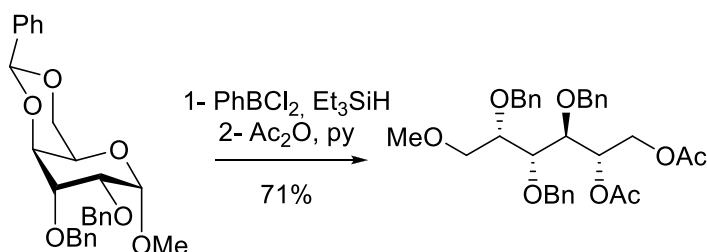
En el marco de esta tesis, se incluyen en este grupo de compuestos los derivados reducidos (L-altritol), oxidados (5-cetoaldosa), azúcares ramificados y carbazúcares.

#### 2.1.3.1 Derivados reducidos o polioles

El uso comercial de los polioles se vio impulsado al resultar una buena alternativa como edulcorantes. Esto se debe a su bajo contenido calórico, a la reducción de la respuesta glicémica y también a que previenen la formación de caries. También se ha estudiado su efecto como laxantes ya que, al tener una metabolización lenta, aumentan la cantidad de material sin digerir en el intestino, incrementando el flujo de líquidos hacia el mismo para mantener un balance osmótico. El sorbitol, el manitol y xilitol son polioles que están disponibles comercialmente para el uso como edulcorantes.<sup>114</sup>

El altritol (o talitol) pertenece al grupo de los polioles, y a diferencia del D-altritol, se conoce poco sobre el L-altritol. Ha sido utilizado en estudios para el control de plagas y el tratamiento de la madera, mencionados anteriormente.<sup>24, 87</sup> Recientemente se describió su uso en la esterificación de  $\gamma$ -lactamas usadas para el tratamiento de enfermedades oculares como el glaucoma, de manera de formar prodrogas esterificadas.<sup>115</sup>

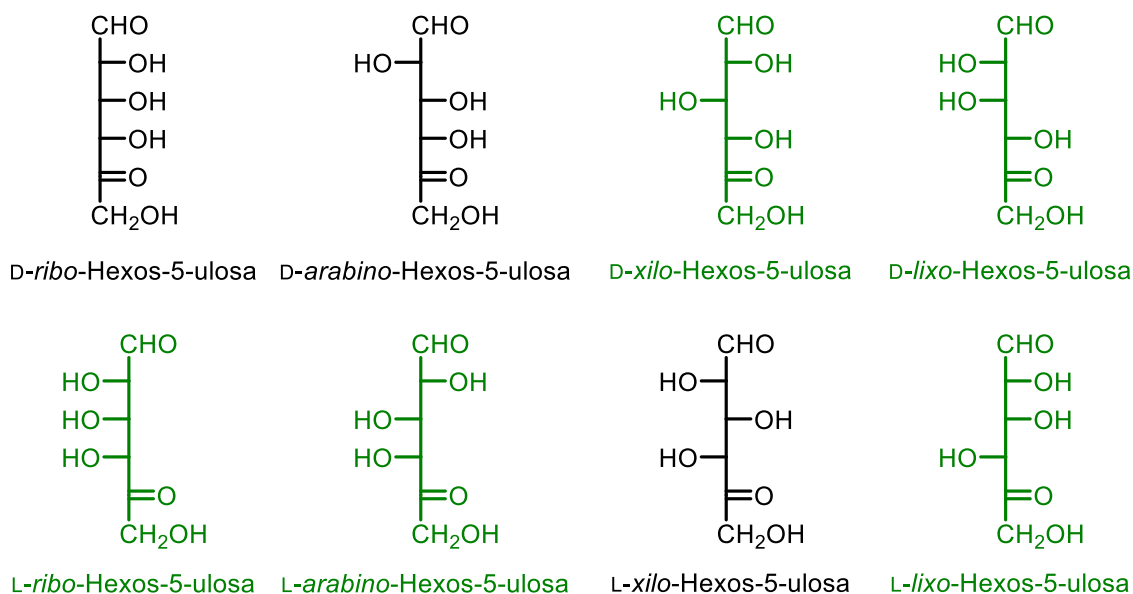
Tampoco hay publicadas muchas síntesis de L-altritol. El grupo de K. Izumori describió la preparación del mismo a partir de una reducción enzimática, usando D-psicosa como material de partida.<sup>116</sup> Para obtenerlo químicamente se describieron dos rutas sintéticas. Por un lado, se utilizó la estrategia de epoxidaciones de Sharpless sucesivas (también mencionadas para la síntesis de la L-talosa),<sup>53, 117</sup> partiendo del *cis* diol. En el otro trabajo muestra la ruptura reductiva del anillo de un derivado de D-glucopiranosas para obtener como producto L-altritol protegido (esquema 2.13).<sup>118</sup>

**Epoxidación de Sharpless****Ruptura reductiva****Esquema 2.13.** Estrategias descritas para la síntesis química de L-altritol.**2.1.3.2 Azúcares oxidados**

La oxidación de carbohidratos es una herramienta importante para obtener compuestos con interesantes propiedades químicas y físicas.<sup>119-120</sup>

Las 5-cetoaldohexosas constituyen una clase de hexosas dicarbonílicas que todavía no ha sido muy estudiada. Estos azúcares oxidados son interesantes ya que se han usado como intermedios sintéticos en la preparación de 1,5-iminociclitolos (aza-azúcares)<sup>121-123</sup> y sus derivados ramificados,<sup>124-128</sup> inositoles,<sup>129-131</sup> polihidroxiciclopentanos,<sup>132</sup> y también fueron usados como intermedios en la síntesis de moléculas más complejas con actividades citostáticas<sup>133</sup> o antibióticas,<sup>134</sup> y han sido sustratos para estudios bioquímicos.<sup>135</sup>

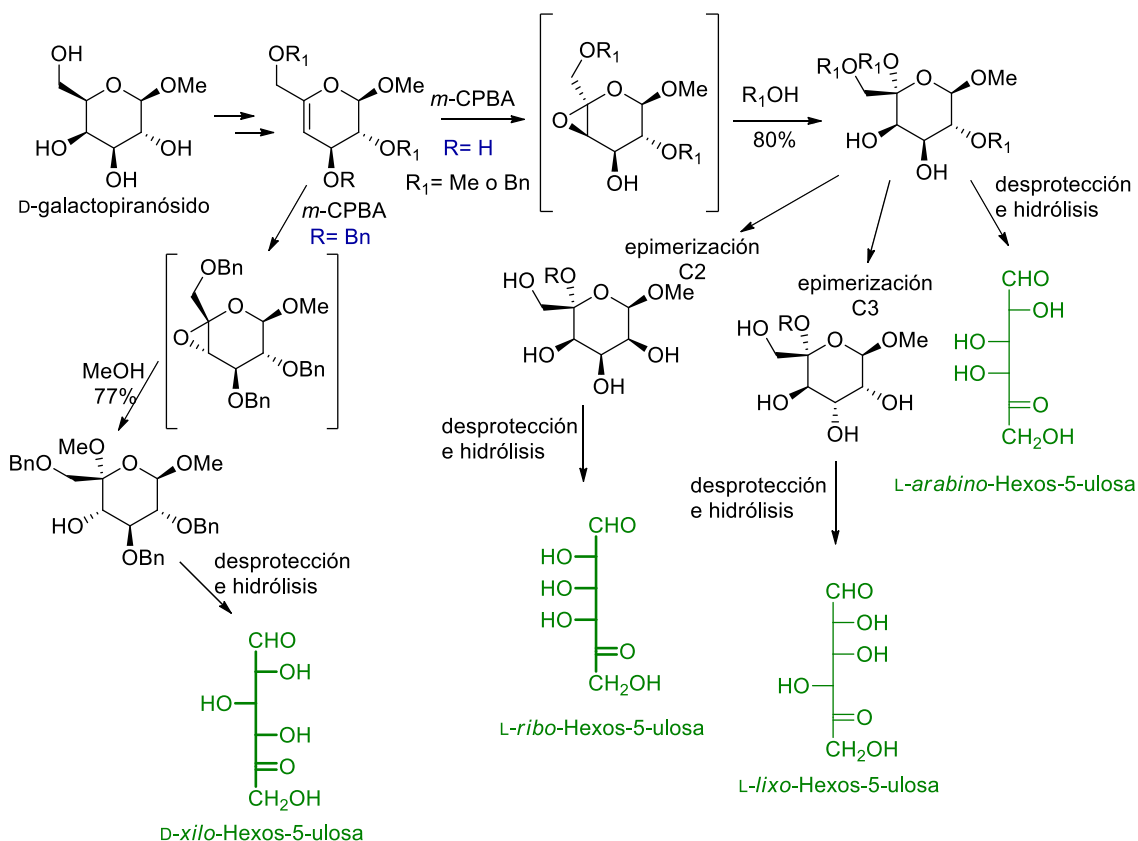
De las ocho 5-cetoaldohexosas posibles, se ha descrito la síntesis de 5 de ellas (figura 2.5).



**Figura 2.5.** Estructuras de las 5-cetoladosas, coloreadas en verde se muestran las que han sido sintetizadas.

Para la síntesis de estos compuestos existen principalmente 3 estrategias. El grupo de Barili desarrolló una estrategia a partir de metil  $\beta$ -D-galactopiranosido, de manera de obtener las 5-cetoaldosas de configuración D-*xilo*,<sup>121</sup> L-*arabino*,<sup>136</sup> L-*lixo*<sup>137</sup> y L-*ribo* (esquema 2.14).<sup>138</sup> La clave de esta estrategia es la formación regioselectiva de un epóxido sobre el intermedio metil L-*treo*-hex-4-enopiranosido y la apertura, también regioselectiva, de este epóxido (esquema 2.14). La formación de uno u otro epóxido define las configuraciones L-*arabino* o L-*xilo*. Para la síntesis de azúcares con configuraciones L-*lixo* y L-*ribo* se usa la ruta de la L-*arabino* agregando la epimerización de C<sub>3</sub> y C<sub>5</sub>, respectivamente. Las epimerizaciones se realizaron mediante la estrategia de oxidación/reducción o por formación de buen grupo saliente y posterior sustitución nucleofílica. Este grupo siguió trabajando en la síntesis de 5-cetoaldohexosas, describiendo la obtención de los derivados D-*xilo*, D-*lixo*, L-*ribo* y L-*lixo* aplicando esta misma estrategia, pero usando lactosa como material de partida.<sup>139-141</sup>

El grupo de Murphy también usó la estrategia de epoxidación y posterior apertura para obtener en este caso las 5-cetoaldosas de configuración D-*xilo*, D-*lixo* y L-*arabino*, usando un 5-enopiranosido como material de partida.<sup>142-144</sup>



**Esquema 2.14.** Estrategia de Barilli para la síntesis de 5-cetoaldosas.

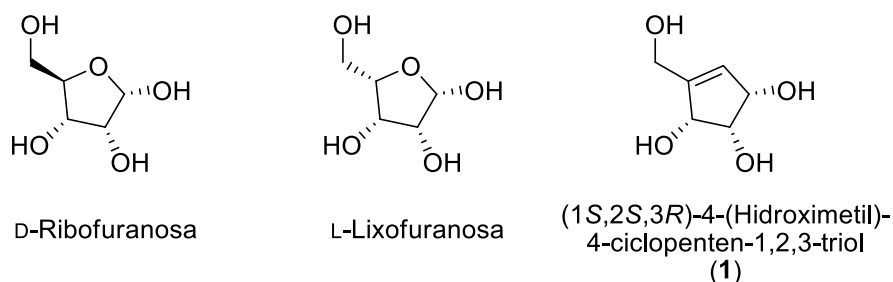
La síntesis de los azúcares oxidados D-*lixo*-Hexos-5-ulosa y D-*xilo*-Hexos-5-ulosa fue descrita por Kiely *et al.* por medio de la oxidación del grupo hidroxilo en posición 5 de derivados de D-manufuranosa<sup>145</sup> y D-glucofuranosa<sup>146</sup> respectivamente.

La última estrategia se lleva a cabo mediante la utilización de procesos fotoquímicos, donde se obtuvieron los derivados D-*xilo*<sup>147</sup> y D-*lixo*.<sup>148</sup>

### 2.1.3.3 Carbazúcares

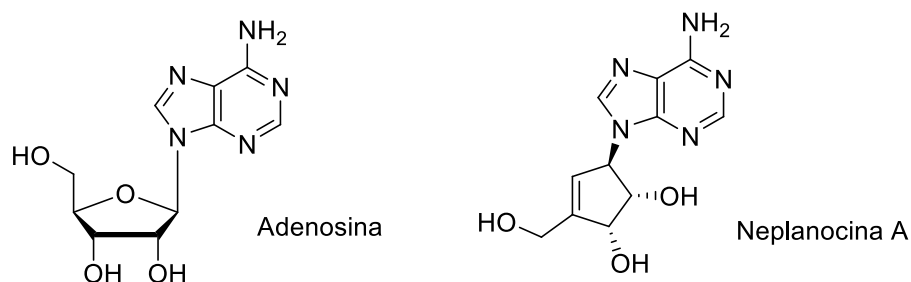
Los carbazúcares son análogos carbocíclicos de los carbohidratos, donde el oxígeno del anillo es suplantado por un átomo de carbono. La ausencia del grupo acetal en la forma furanósica/piranósica del carbohidrato los hace menos lábiles frente a la hidrólisis que a los correspondientes azúcares, lo que les confiere una estabilidad adicional respecto a éstos.<sup>149-151</sup> Estos azúcares modificados, tanto aislados como formando parte de moléculas complejas naturales o sintéticas (Carbagalactosa,<sup>152</sup> Biciclo[4.1.0]heptilamina,<sup>153</sup> Manostatina A,<sup>154</sup> Neplanocina A,<sup>155-158</sup> (+)-Streptol y MK7607 entre otros<sup>159-160</sup>), poseen un amplio espectro de actividades biológicas. Por ejemplo, actúan como inhibidores de glicosidasas, antibióticos, antivirales, o inhibidores de crecimiento vegetal.<sup>161-162</sup>

Un análogo carbocíclico de D-ribofuranosa y L-lixofuranosa es el (1*S*,2*S*,3*R*)-4-hidroximetil-4-ciclopenten-1,2,3-triol (**1**) (figura 2.6).



**Figura 2.6.** Estructuras de D-ribofuranosa, L-lixofuranosa y su análogo carbocíclico (**1**).

Este compuesto fue aislado de la naturaleza formando parte de un análogo carbocíclico de adenosina (neplanocina A).<sup>157</sup> En la estructura de neplanocina A la unidad ribosa es suplantada por el carbazúcar (figura 2.6). Como se puede ver en las figuras 2.6 y 2.7, la estereoquímica en C<sub>1</sub> del carbazúcar en neplanocina A está invertida con respecto a la del (1S, 2S, 3R)-4-hidroximetil-4-ciclopenten-1,2,3-triol (**1**). Esto se debe a que el acople con la base nitrogenada se realiza generalmente por medio de una reacción de Mitsunobu, generando la inversión de la configuración.

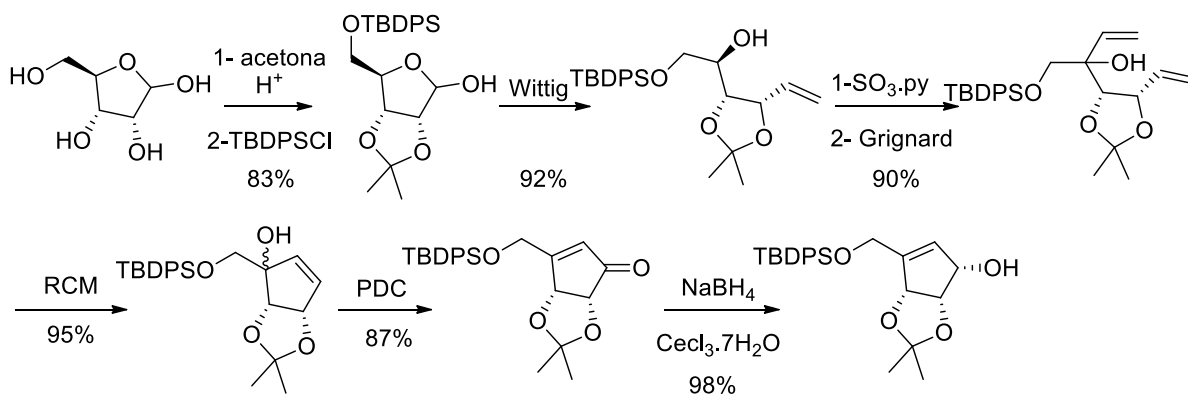


**Figura 2.7.** Estructura de adenosina y neplanocina A.

La neplanocina A ha demostrado tener diversas actividades biológicas. Entre ellas se encuentra la actividad antiviral contra un amplio espectro de virus (vaccinia virus, virus de estomatitis vesicular, virus parainfluenza, reovirus y rotavirus),<sup>155-156, 163</sup> actividad antifúngica, antibiótica y antitumoral.<sup>158</sup> Por otra parte, al mismo tiempo demostró ser muy citotóxica. En la literatura se han descrito diferentes derivados de neplanocina A. Estos pueden presentar modificaciones en el carbazúcar y/o en la base nitrogenada. Entre estos derivados se han descrito compuestos con actividad antiviral,<sup>164-165</sup> antitumoral,<sup>166</sup> antibiótica,<sup>167</sup> entre otras.

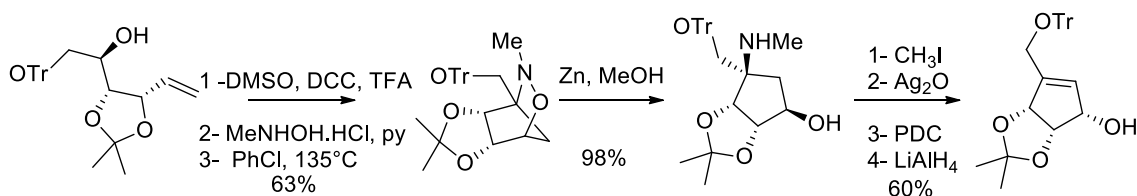
De las síntesis descritas para la obtención de este carbazúcar, la estrategia más utilizada parte de D-ribosa, esquema 2.15.<sup>166-169</sup> Sobre el hemiacetal de la D-ribosa protegida se realiza una reacción de Wittig. Luego el alcohol secundario desprotegido se oxida y la cetona es atacada nucleofílicamente mediante una reacción de Grignard. El producto diolefínico se cicla por RCM, y luego por medio de un rearrreglo oxidativo se obtiene la cetona cíclica  $\alpha,\beta$ -insaturada. Esta cetona fue descrita por primera vez por Choi *et al.*<sup>170</sup> El último paso para obtener el carbazúcar fue la reducción diastereoselectiva de la cetona.





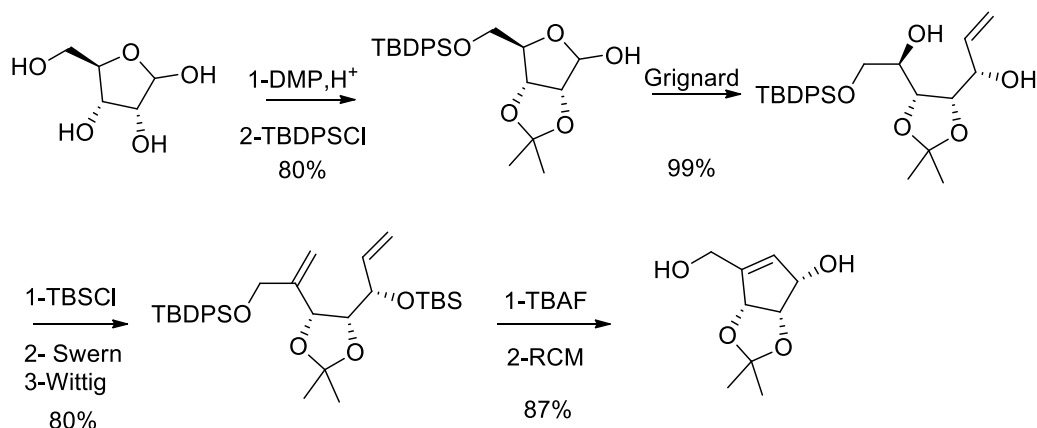
**Esquema 2.15.** Síntesis del carbazúcar **1** a partir de D-ribosa.

El producto de la reacción de Wittig (esquema 2.15), fue también usado por Gallos *et al.*<sup>171</sup> para la síntesis del mismo producto final, pero mediante una estrategia diferente. Este producto se oxidó para obtener la cetona, seguido por la formación de una nitrona por reacción con *N*-metilhidroxilamina. Posteriormente se realizó una cicloadición cuyo producto bicíclico fue reducido. A partir del aminoalcohol se formó la cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada, la cual fue reducida estereoselectivamente por la cara menos impedida para dar el carbazúcar como producto (esquema 2.16).



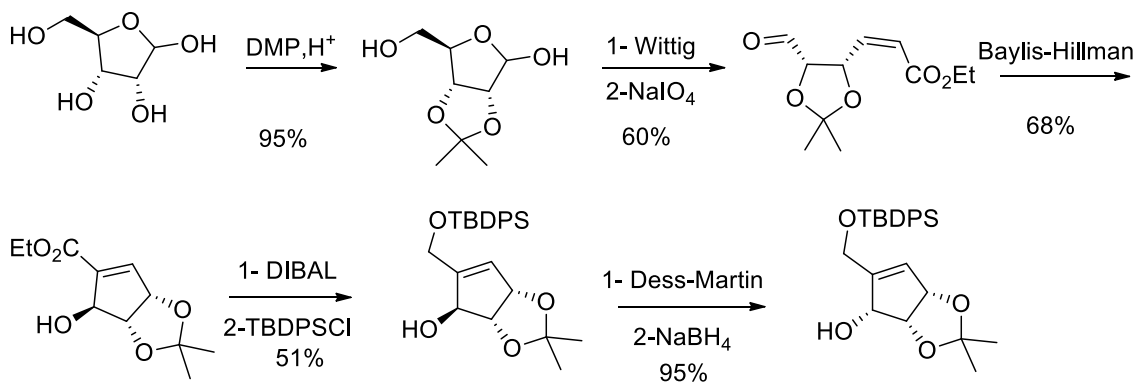
**Esquema 2.16.** Estrategia de cicloadición para la síntesis del carbazúcar **1**.

Otra estrategia similar a la descrita en el esquema 2.15 parte también de la D-ribosa, pero invierte el orden de las reacciones de Wittig y Grignard (esquema 2.17).<sup>172-173</sup>



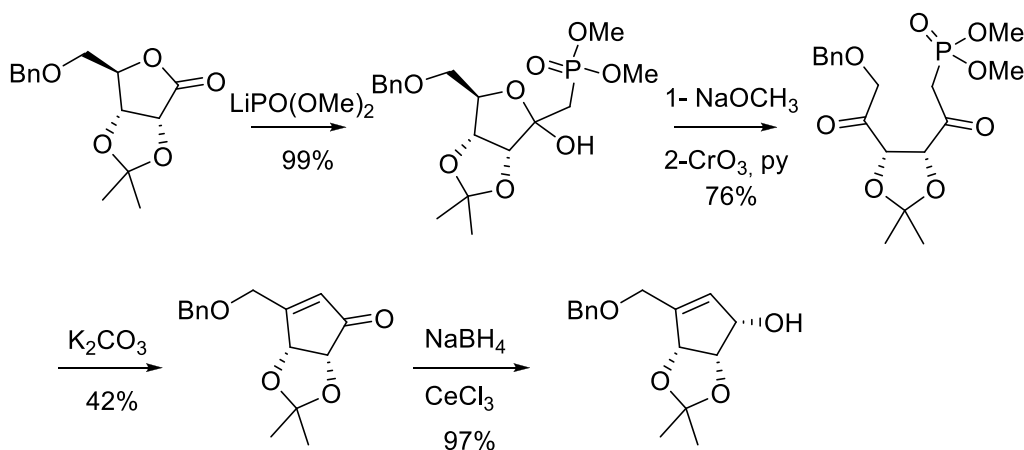
**Esquema 2.17.** Segunda estrategia partiendo de D-ribosa.

La D-ribosa también fue usada por el grupo de Tan, en una ruta sintética en la que el paso clave es una reacción de Baylis–Hillman intramolecular para obtener el carbociclo (esquema 2.18).<sup>174</sup>



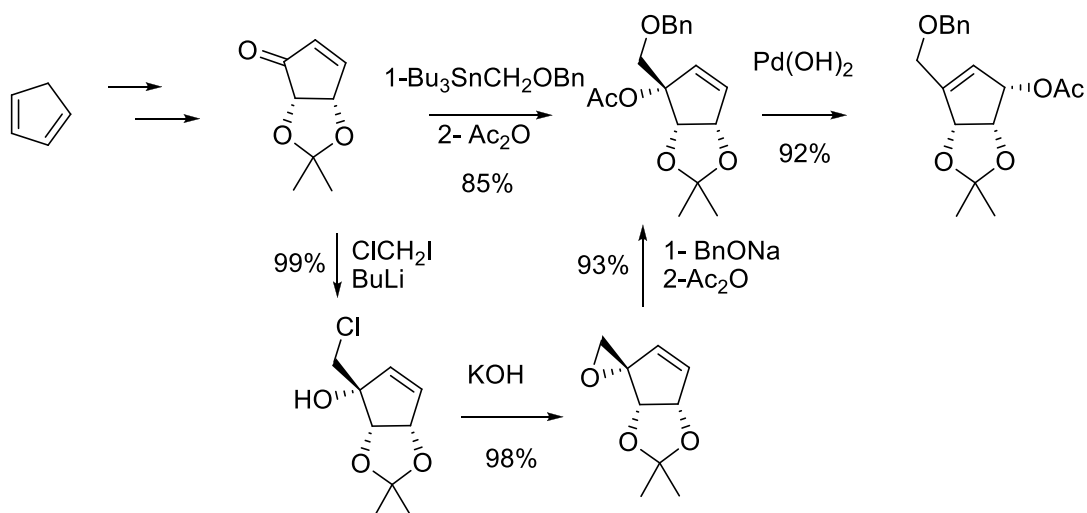
**Esquema 2.18.** Uso de una reacción intramolecular de Baylis-Hillman para la síntesis del carbazúcar **1**.

Otra estrategia interesante es la obtención del carbazúcar por medio de una reacción de Wittig intramolecular (esquema 2.19).<sup>175-177</sup> El inconveniente de esta estrategia es el bajo rendimiento obtenido en la ciclación, y esto se debe a la racemización del compuesto dicarbonílico en medio básico.



**Esquema 2.19.** Síntesis del carbazúcar **1** por ciclación intramolecular.

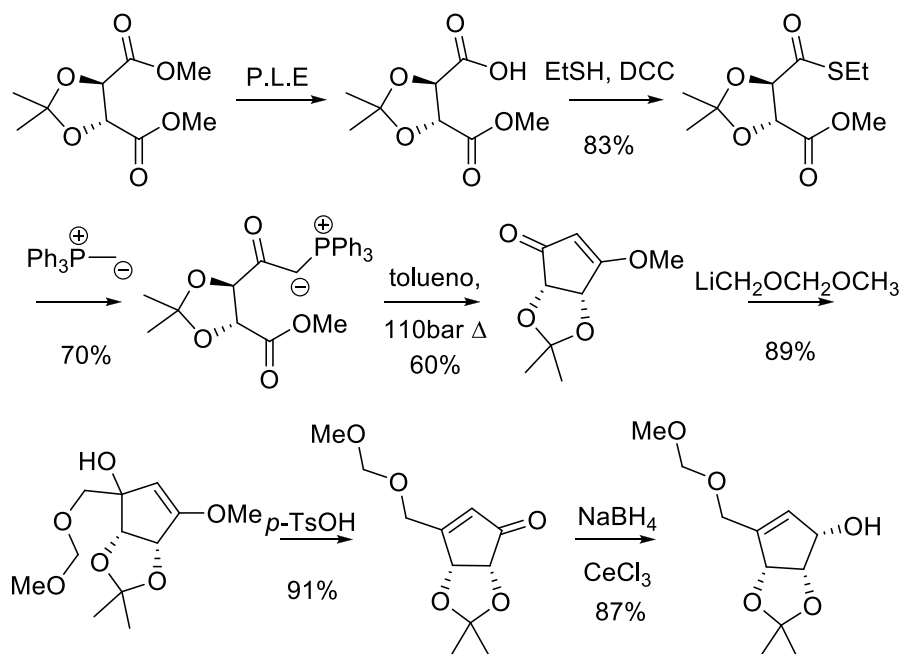
Una estrategia que no usa un carbohidrato como material de partida se muestra en el esquema 2.20.



**Esquema 2.20.** Síntesis del carbazúcar **1**, a partir de ciclopentadieno.

La cetona cíclica puede obtenerse a partir de ciclopentadieno. Medich *et al.* describieron el ataque nucleofílico directo a la cetona con la cadena alquílica  $\text{CH}_2\text{OBn}$ ,<sup>178-179</sup> en cambio Nokami *et al.* hacen el ataque con un halogenuro de alquilo, para formar luego un epóxido que posteriormente sufre una apertura por el bencilóxido.<sup>180</sup>

Bestmann y Roth desarrollaron una estrategia quimioenzimática para la síntesis de este carbazúcar. El paso enzimático implica la desimetrización del éster del (*R,R*)-ácido tartárico utilizando esterasa de hígado de cerdo (PLE, EC 3.1.1.1) como biocatalizador (esquema 2.21).<sup>181</sup>



**Esquema 2.21.** Síntesis quimioenzimática del carbazúcar **1**.

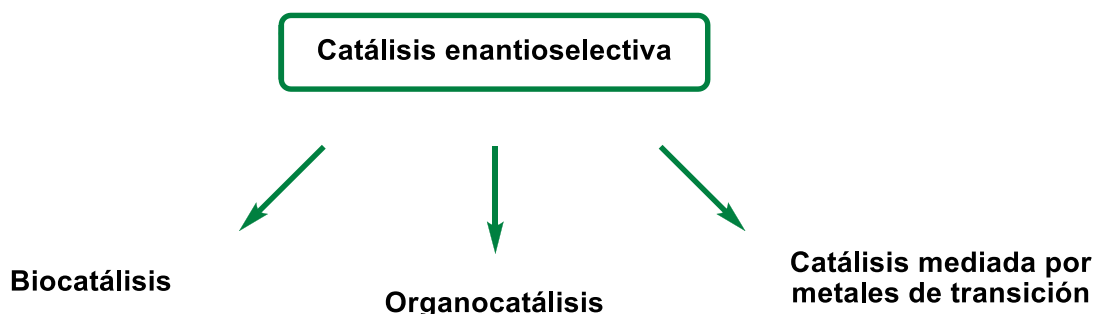
Se han descrito otras alternativas sintéticas, pero en general resultaron con más pasos de reacción y/o menores rendimientos que las descritas en este capítulo.<sup>182-183</sup>

### 2.2.4 2-C-alquilazúcares

Los azúcares ramificados también se encuentran presentes en la naturaleza, y son subunidades importantes de muchos antibióticos, polisacáridos bacterianos, y macrólidos. Una de las aplicaciones más importantes de estos derivados se realiza en la síntesis de nucleósidos modificados. Estos análogos de nucleósidos han demostrado tener actividad antitumoral y antiviral.<sup>184-185</sup> Entre estos derivados los azúcares que presentan ramificaciones en posición  $\text{C}_2$  han resultado ser estructuras desafiantes para los químicos sintéticos. La estrategia más usada para la síntesis de estos derivados de azúcares implica la introducción de la ramificación al final de la ruta sintética. Esto se realiza mediante un ataque nucleofílico a una cetona producida por oxidación del OH sobre  $\text{C}_2$ , generalmente mediante una reacción de Grignard.<sup>186-190</sup> Esta estrategia tiene como inconveniente que no siempre se logran buenas selectividades faciales del ataque del nucleófilo a la cetona. Por eso es interesante plantear una estrategia que aporte mayor selectividad.

## 2.2 Organocatálisis<sup>191-194</sup>

La catálisis enantioselectiva ha sido dominada durante casi toda su historia por el uso de metales de transición y de enzimas. Sin embargo, en los años 2000 el concepto de organocatálisis se instaló como una nueva estrategia que se impuso como el tercer pilar de la catálisis enantioselectiva (figura 2.8). La organocatálisis se define como la catálisis mediada por moléculas orgánicas pequeñas. A pesar de que existe desde hace más de un siglo, no fue hasta el año 2000 que fue denominada como organocatálisis por David MacMillan.<sup>192</sup>

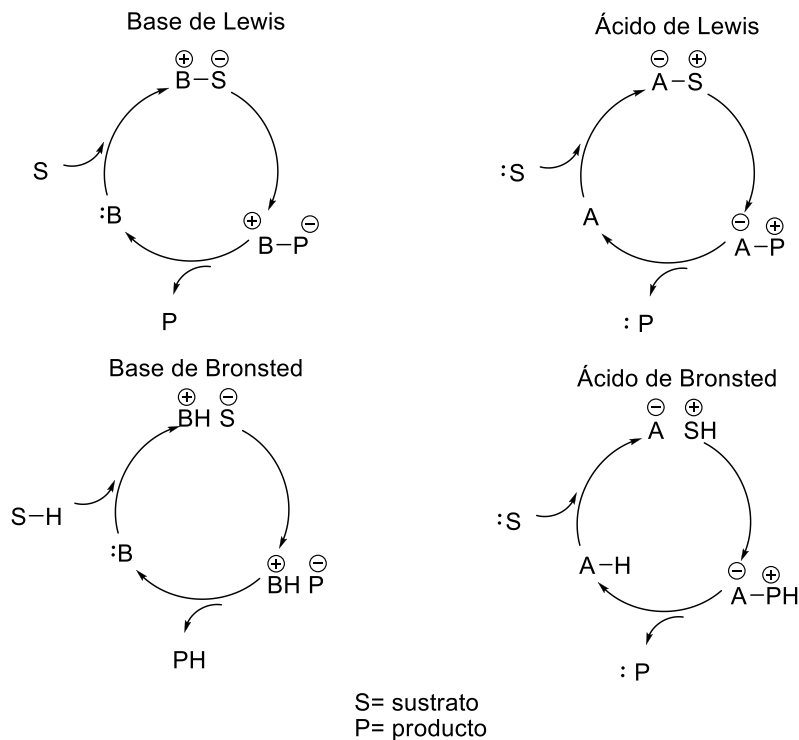


**Figura 2.8.** Los tres pilares de la catálisis asimétrica.

Los primeros antecedentes de la utilización de moléculas orgánicas pequeñas como catalizadores para la preparación enantioselectiva de sintones quirales datan de 1971, con los trabajos de Eder y de Hajos.<sup>195-197</sup> En estos, se describió la catálisis enantioselectiva de una reacción aldólica intramolecular mediante el uso de aminoácidos. Luego, hasta el año 1997 fueron pocos los trabajos descritos sobre la utilización de moléculas orgánicas como catalizadores. En el año 2000, con publicaciones simultáneas de List<sup>198</sup> y de MacMillan,<sup>199</sup> el concepto de organocatálisis quedó definitivamente establecido y desplegó todo su potencial sintético. A partir de ese momento se incrementaron de manera exponencial las publicaciones en el área. Entre los años 1998-2008 se describieron más de 1500 trabajos sobre organocatálisis, aplicada a más de 130 tipos de reacciones diferentes.<sup>192</sup> Se ha descrito su utilización en la síntesis de diversos productos bioactivos,<sup>200-201</sup> así como de productos naturales.<sup>202-203</sup>

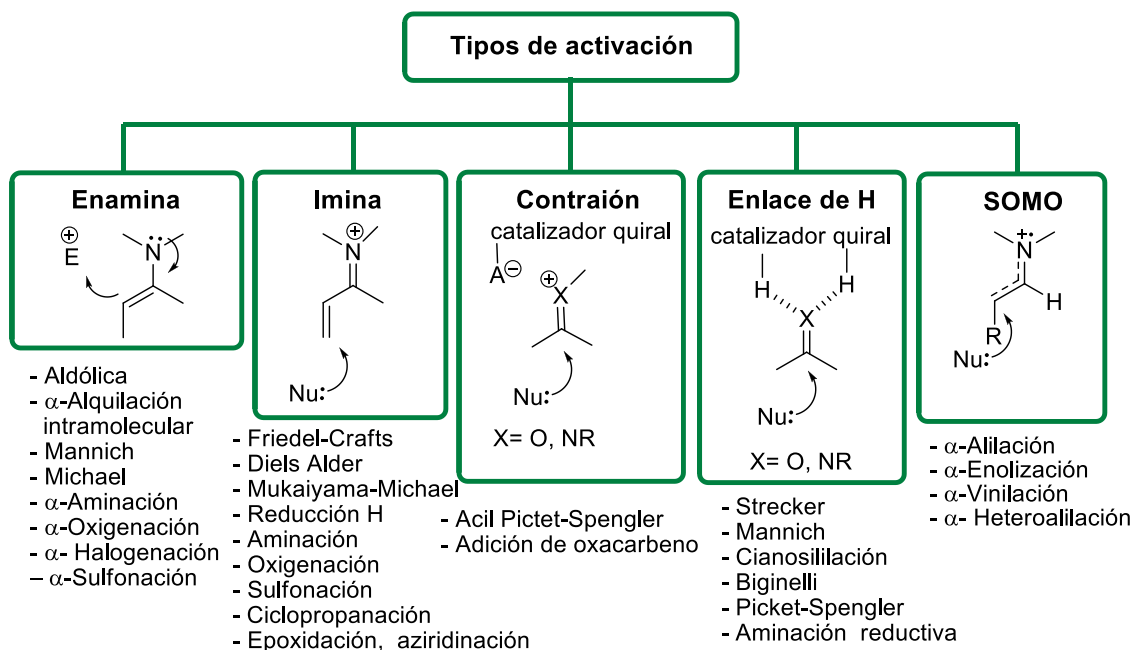
La organocatálisis presenta varias ventajas con respecto al uso de catalizadores metálicos. Estos últimos suelen ser caros, tóxicos y/o sensibles a la humedad y al aire. En cambio, los organocatalizadores (en general aminoácidos, carbohidratos o sus derivados), suelen ser muy estables, y se encuentran disponibles en fuentes naturales como enantiómeros puros, haciéndolos, de este modo, accesibles. Además, estos compuestos generalmente no son tóxicos y son amigables con el medioambiente, lo que convierte a la organocatálisis en una metodología que puede considerarse verde.

Los organocatalizadores pueden ser clasificados como bases o ácidos de Lewis, o como bases o ácidos de Brønsted (esquema 2.22).<sup>194</sup>



**Esquema 2.22.** Ciclos catalíticos para los diferentes tipos de organocatalizadores.

Las bases de Lewis (:B) inician el ciclo catalítico por medio del ataque nucleofílico al sustrato. El complejo sustrato-catalizador reacciona para luego liberar el producto y el catalizador puede entrar en el ciclo nuevamente. Los ácidos de Lewis (A) activan sustratos nucleofílicos de una manera similar. Las bases (:B) y ácidos (AH) de Brønsted inician el ciclo catalítico mediante una desprotonación o protonación del sustrato, respectivamente.



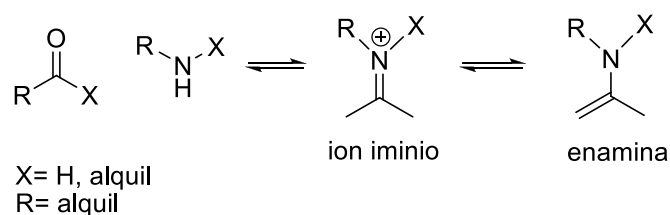
**Figura 2.9.** Tipos de activación implicados en distintas reacciones organocatalizadas.

Las reacciones organocatalizadas pueden llevarse a cabo mediante diferentes tipos de activación: catálisis a través de la formación de una enamina, de una

imina, por formación de enlaces de hidrógeno, de contraiones o catálisis por activación SOMO (por su sigla en inglés, Singly Occupied Molecular Orbital).<sup>192</sup> Las diferentes activaciones y las reacciones implicadas en cada tipo se muestran en la figura 2.9.

### 2.2.1 Catálisis a través de la formación de enaminas

Este tipo de catálisis se refiere al uso de una amina primaria o secundaria para catalizar reacciones de sustitución electrofílica en posición  $\alpha$  a un grupo carbonilo, u otro tipo de reacciones mediante la formación de un intermedio enamina (esquema 2.23). Al observar el mecanismo para la formación de la enamina se puede ver que estos organocatalizadores actúan como bases de Lewis.

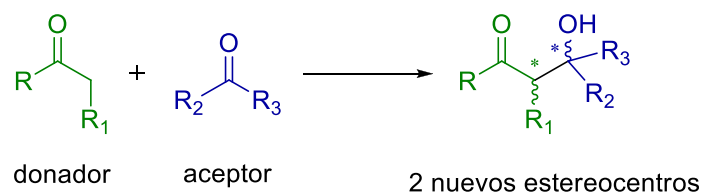


**Esquema 2.23.** Formación del intermedio enamina.

La primera vez que se describió este tipo de catálisis fue en el año 1971, en los trabajos de Eder y de Hajos<sup>195-197</sup> mencionados anteriormente. En ellos se realizó una reacción aldólica intramolecular catalizada por prolina, pero en ese momento el mecanismo de la reacción no estaba completamente elucidado. Treinta años más tarde se retomó el análisis de este tipo de reacciones, empezando a estudiarse los mecanismos involucrados.<sup>198</sup> A partir de ese momento, se han descrito una gran variedad de reacciones usando organocatálisis con enaminas como intermedios (reacciones aldólicas, de Mannich, de Michael,  $\alpha$ -aminaciones,  $\alpha$ -alquilaciones, etc).<sup>204</sup>

### 2.2.2 Reacciones aldólicas organocatalizadas por prolina.<sup>205-209</sup>

Las reacciones aldólicas enantioselectivas son una de las herramientas más poderosas para la formación de enlaces carbono-carbono (esquema 2.24). Este tipo de reacciones permite obtener compuestos carbonílicos  $\beta$ -hidroxilados enantioméricamente puros. Estos compuestos pueden ser encontrados en productos naturales bioactivos y en intermedios avanzados usados en la industria farmacéutica.

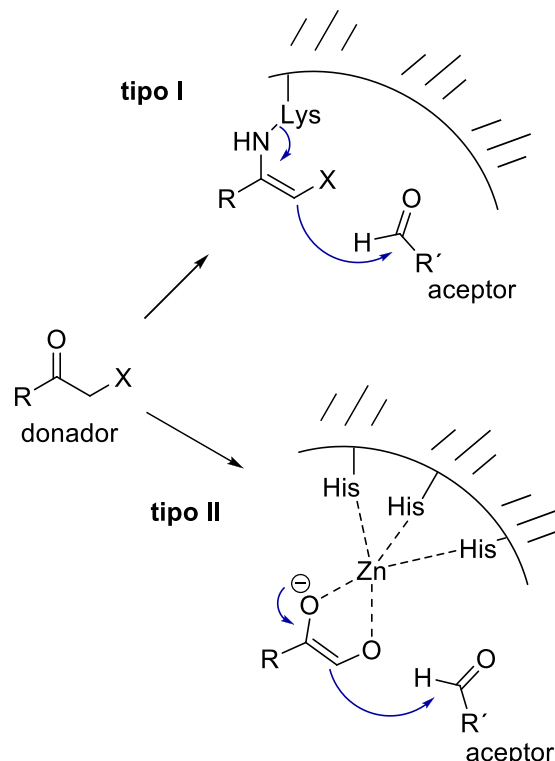


**Esquema 2.24.** Reacción aldólica genérica.

Para definir la estereoquímica de una reacción aldólica se deben considerar tres factores: geometría del enolato (*Z* o *E*, diastereoselectividad), diferenciación facial del aceptor (cuando éste es quiral), y diferenciación facial del enolato (cuando

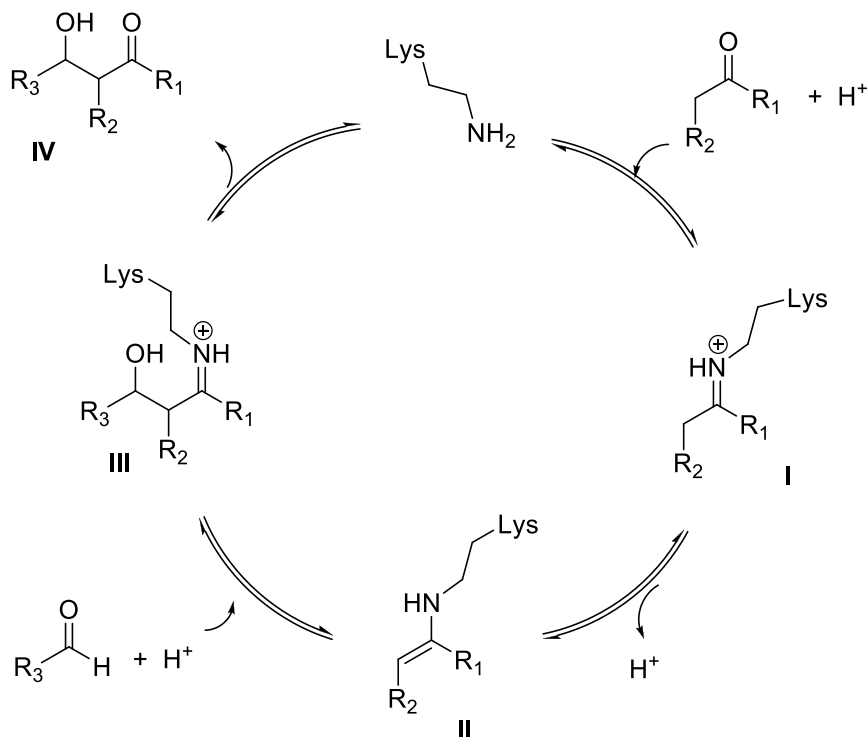
éste es quiral). Es importante considerar cada factor por separado. Los diferentes factores pueden ser cooperadores entre sí o no, siendo en el primer caso una situación "matched" y en el segundo "mismatched".

En los sistemas biológicos estas reacciones son llevadas a cabo mediante dos tipos de aldolasas, usando una combinación de ácidos y bases en el sitio activo. Las adolasas se clasifican como de tipo I o tipo II, dependiendo del mecanismo que usan para la activación del grupo carbonilo donador (figura 2.10).



**Figura 2.10.** Mecanismos de activación de las aldolasas tipo I y II.

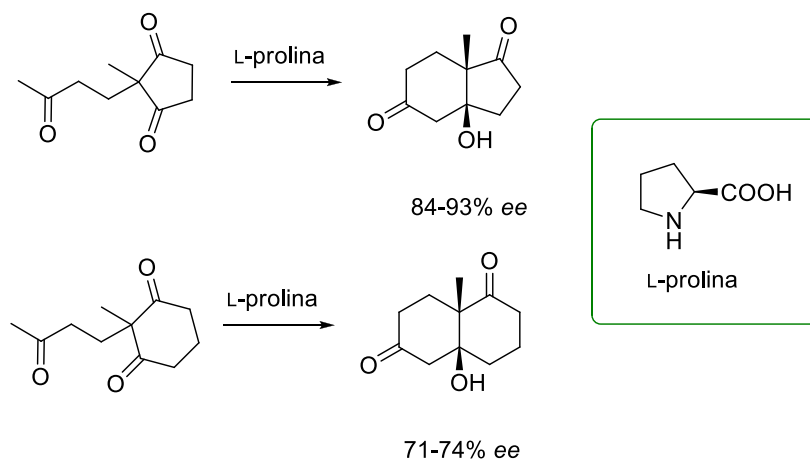
Las aldolasas de tipo I funcionan mediante un mecanismo de formación de una enamina, mientras que las aldolasas tipo II catalizan la reacción a través de la coordinación del sustrato con el ion Zn(II), cofactor presente en el sitio activo de estas enzimas.<sup>210-211</sup> Las aldolasas de tipo I usan un aminoácido primario como base de Lewis para catalizar la enolización del compuesto carbonílico, convirtiéndolo en un ion iminio (I). Una base débil de Brønsted co-cataliza la formación de la especie nucleofílica por desprotonación, formando la enamina (II). Luego se produce la adición nucleofílica sobre el compuesto carbonílico aceptor, dando lugar a la formación de otro ion iminio (III), que al ser hidrolizado regenera el catalizador aminoacídico y libera el producto (IV) (esquema 2.25).



**Esquema 2.25.** Mecanismo de acción de las aldolasas tipo I.<sup>204</sup>

El mecanismo mediante el cual actúan las aldolasas de tipo I ha inspirado a los químicos para tratar de imitar su función. Un ejemplo de esto, es el estudio del uso de aminoácidos como catalizadores.

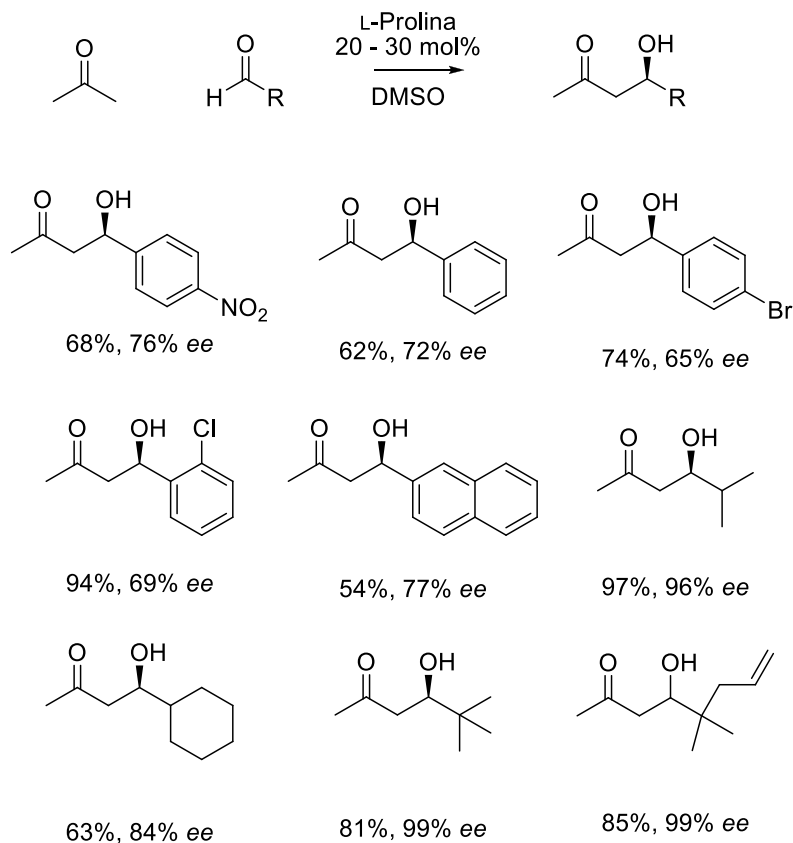
El primer ejemplo de una reacción organocatalizada enantioselectiva utilizó un aminoácido para catalizar una reacción aldólica. En estos trabajos se lograron buenas enantioselectividades en reacciones intramoleculares usando el aminoácido natural L-prolina como catalizador (esquema 2.27).<sup>195-197</sup>



**Esquema 2.27.** Reacción aldólica intramolecular Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert, catalizada por L-prolina.

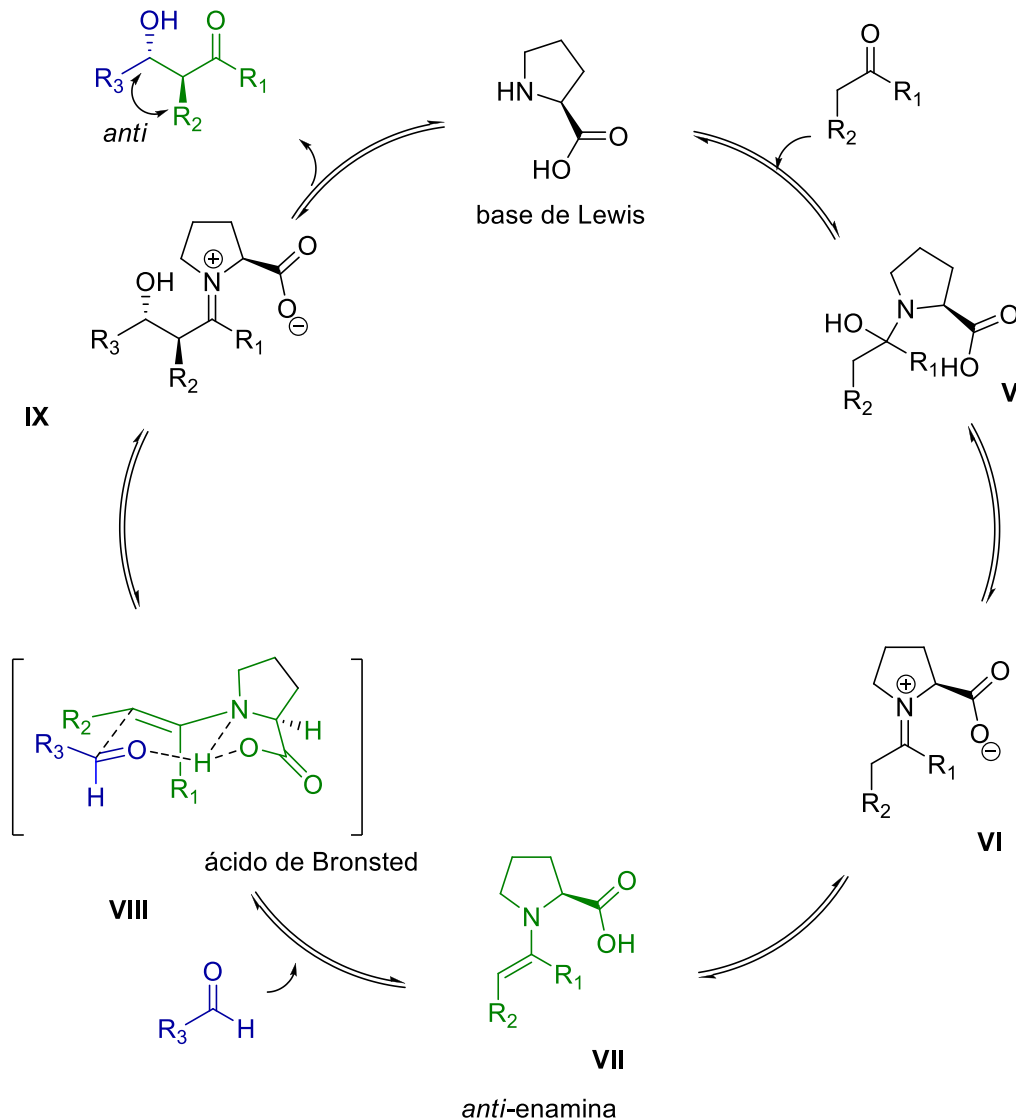
La primera reacción aldólica intermolecular catalizada por prolina fue descrita por el grupo de List.<sup>198</sup> En ella, se hizo reaccionar un exceso de acetona con aldehídos ramificados en posición  $\alpha$  al grupo carbonilo, obteniéndose buenos rendimientos y enantioselectividades. El alcance de esta reacción fue ampliado en trabajos posteriores del grupo (esquema 2.27).<sup>212-215</sup>





**Esquema 2.27.** Primeros estudios de reacciones aldólicas intermoleculares catalizadas por prolina.

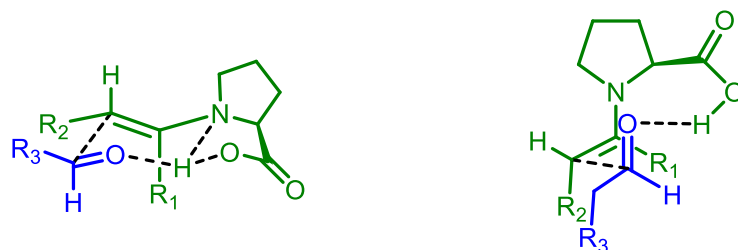
A pesar de que para esos estudios se usaron otros aminoácidos, tanto primarios como secundarios, la prolina resultó ser el catalizador más eficiente y práctico.<sup>198</sup> El mecanismo propuesto en un principio se basó en los resultados experimentales obtenidos al usar otros catalizadores. Por ejemplo, al ver que los aminoácidos primarios no tenían buenas actividades catalíticas, se determinó que era necesario un aminoácido secundario. También se comprobó que los aminoácidos secundarios lineales no tenían actividad catalítica por lo que el estudio se enfocó en el uso de aminoácidos cíclicos. Dentro de los aminoácidos cíclicos, se observó que la prolina tenía muy buena actividad, mientras que aminoácidos cíclicos de 6 miembros eran inactivos. Se estudió la reacción usando *N*-metilprolina, la cual resultó ser completamente inactiva, demostrando la necesidad de una catálisis covalente. Para estudiar la importancia del ácido carboxílico se usó prolinamida, que resultó ser menos activa y tener menor estereoselectividad que la L-prolina. Con estos datos se propuso el mecanismo que se muestra en el esquema 2.28,<sup>216</sup> análogo al aceptado para las aldolasas de tipo I. Se propuso que el ácido carboxílico actuara como un co-catalizador, en forma de ácido de Brønsted. En el estado de transición donde se da la formación del enlace carbono-carbono (**VIII**), el carbonilo aceptor se une mediante un enlace de hidrógeno con el ácido carboxílico, que está *anti* con respecto al doble enlace de la enamina. Por lo tanto, la prolina no sólo actúa como base de Lewis por formar la enamina, sino que también cumple una función de ácido de Brønsted a través del ácido carboxílico. Esto hace que la prolina sea un catalizador dual o bifuncional.



**Esquema 2.28.** Primer mecanismo propuesto para la reacción aldólica catalizada por prolina.

Trabajos posteriores de Houk y colaboradores, en donde se hicieron estudios teóricos para calcular los estados de transición, determinaron que en realidad el enlace de hidrógeno simultáneo al nitrógeno y al oxígeno en el estado de transición **VIII** no contribuye para disminuir la energía de este estado de transición. Por lo tanto el nuevo estado de transición que se propuso fue **X** (esquema 2.29).<sup>217</sup> En este trabajo se usó la reacción entre ciclohexanona y dos aldehídos (benzaldehído e isobutiraldehído) como modelo. Se estudiaron los estados de transición de las enaminas *anti* y *sin* sobre la cara *re* y *si* de los aldehídos. Los resultados teóricos obtenidos se compararon con los experimentales. Estos fueron consistentes con los mismos, y reafirmaron el mecanismo propuesto originalmente, a no ser por el cambio del estado de transición **VIII** al **X**.

Para terminar de confirmar el mecanismo de la reacción, Marquez y Metzger publicaron en 2006 la aplicación de estudios de ESI-MS sobre la reacción aldólica, a través de los cuales pudieron detectar los intermedios amina, enamina e iminio.<sup>218</sup>



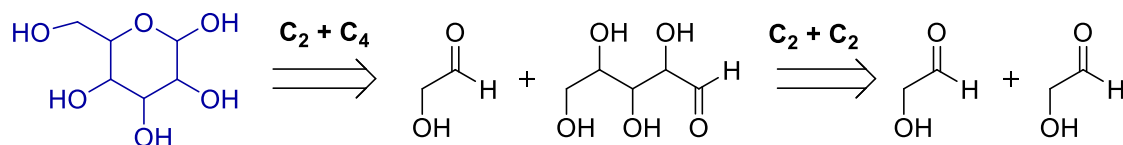
VIII (ET propuesto por List. *et al*)    X (ET propuesto por Houk-List. *et al*)

**Esquema 2.29.** Estado de transición propuesto originalmente por List (VIII), y estado de transición mejorado a través de cálculos teóricos por Houk-List (X).

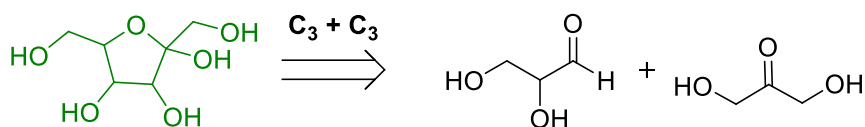
Se han desarrollado nuevos catalizadores teniendo como objetivo mejorar la actividad de la prolina. Sin embargo, ésta sigue siendo uno de los organocatalizadores con mejor performance en reacciones aldólicas entre cetonas y aldehídos ramificados en posiciones  $\alpha$  al grupo carbonilo. Además, presenta la ventaja de ser un catalizador simple y accesible con respecto a derivados más complejos.

### 2.2.3 Reacciones aldólicas organocatalizadas en la síntesis de carbohidratos<sup>61, 219</sup>

Los carbohidratos con estructuras de aldohexosas pueden prepararse usando adiciones aldólicas a través de una estrategia de acoples secuenciales de aldehídos  $C_2 + C_2$ , y luego  $C_4 + C_2$  (esquema 2.30). Paralelamente, para las 2-cetohexosas es usual utilizar una estrategia de acople de una cetona y un aldehído,  $C_3 + C_3$  (esquema 2.30).



#### Aldohexosas

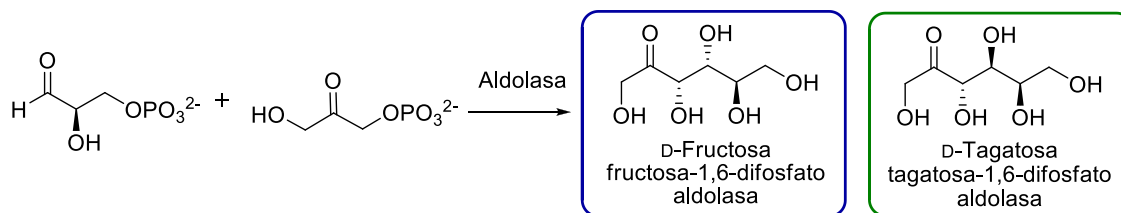


#### 2-Cetohexosas

**Esquema 2.30.** Estrategias para la síntesis de aldohexosas y 2-cetohexosas.

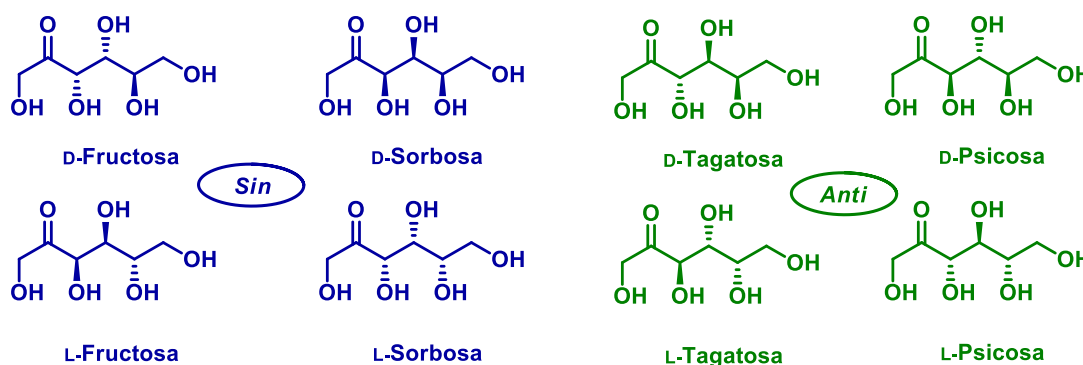
En la naturaleza las reacciones aldólicas son los procesos bioquímicos más importantes para la síntesis de carbohidratos. La síntesis bioquímica de 2-cetohexosas implica la reacción de DHAP como donador con gliceraldehído-3-fosfato como aceptor, catalizada por una aldolasa. En esta reacción se forman dos nuevos centros estereogénicos. En particular, la fructosa-1,6-difosfato aldolasa realiza la catálisis *in vivo* de la adición aldólica entre DHAP y D-gliceraldehído-3-fosfato para dar como producto la D-fructosa-1,6-difosfato. Esta enzima controla la formación del enlace C-C de manera de dar el producto con los nuevos centros estereogénicos en relación *syn*. Por otro lado, la tagatosa-1,6-difosfato aldolasa cataliza la formación del producto *anti* usando

el mismo donador y aceptor, obteniéndose como producto *in vivo* la D-tagatosa-1,6-difosfato (esquema 2.31).<sup>211</sup>



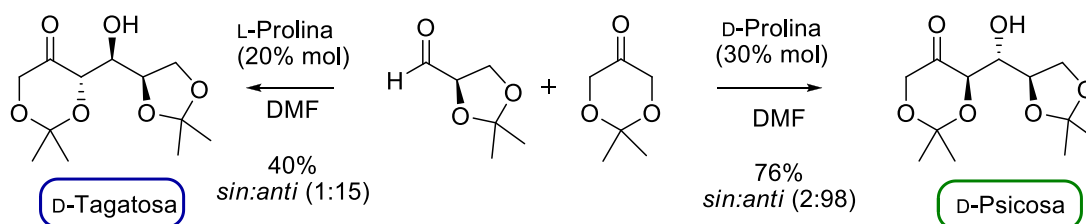
**Esquema 2.31.** Aldolasas en la síntesis de D-2-cetohexosas.

Uno de los objetivos perseguidos en el área de la organocatálisis consiste en lograr la síntesis organocatalizada biomimética, con respecto a las aldolasas tipo I, de 2-cetohexosas, tanto de la serie configuracional D- como de la L- (figura 2.11). Como se puede ver en la figura 2.11, fructosa y sorbosa presentan una relación *sin* entre los dos nuevos centros estereogénicos formados, mientras que tagatosa y psicosa presentan una relación *anti*.



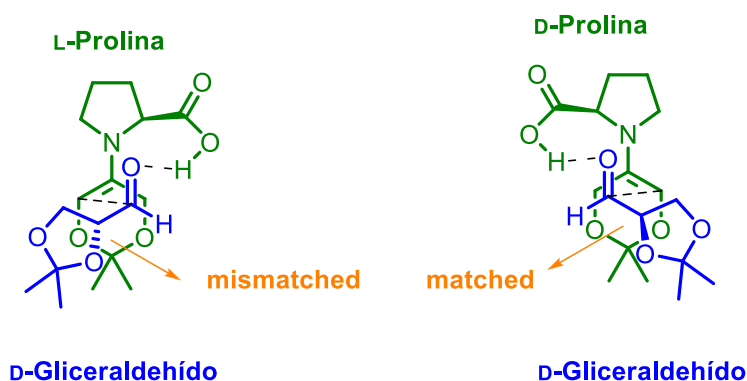
**Figura 2.11.** Estructuras de las D- y L- 2-cetohexosas.

Barbas III describió por primera vez la aplicación de una reacción aldólica organocatalizada entre la DHA y el acetónido del D-gliceraldehído. En este caso no se obtuvieron buenas estereoselectividades ni buenos rendimientos.<sup>220</sup> Posteriormente se comenzaron a realizar estudios usando en lugar de DHA, el equivalente cíclico 2,2-dimetil-1,3-dioxa-5-ona. El uso de este derivado cíclico permitió la obtención de los productos de configuración *anti*, al usar prolina como catalizador. Esta configuración se corresponde con el mecanismo mostrado en el esquema 2.29 (mecanismo de reacción aldólica catalizada por prolina). La síntesis de las dos D-2-cetohexosas *anti* (D-psicosa y D-tagatosa) fue entonces llevada a cabo usando D-gliceraldehído, protegido en forma de acetónido, como aceptor y 2,2-dimetil-1,3-dioxa-5-ona como donador. Al usar D-prolina como organocatalizador se obtuvo D-psicosa como producto<sup>221-222</sup> y al usar L-prolina se obtuvo D-tagatosa<sup>222-223</sup> (esquema 2.33).



**Esquema 2.33.** Síntesis organocatalizada de D-psicosa y D-tagatosa.

Es interesante notar que la D-tagatosa se obtiene con un rendimiento moderado y buena estereoselectividad, mientras que la D-psicosa se obtiene con un buen rendimiento y excelente estereoselectividad, en las condiciones mostradas en el esquema 2.33. Esto está de acuerdo con la interacción "mismatched" que hay entre la enamina formada con la L-prolina y el D-gliceraldehído, como se muestra a continuación (esquema 2.34).



**Esquema 2.34.** Interacciones "mismatched" y "matched" en el estado de transición.

Al utilizar un aldehído quiral, la estereoquímica del mismo puede cooperar para obtener la estereoquímica del producto (caso "matched") o ir en contra de la misma (caso "mismatched"). Como se muestra en el esquema, en el estado de transición entre la enamina formada con L-prolina y D-gliceraldehído, este último dispone su cadena en  $\alpha$  hacia la enamina, generando un impedimento estérico desfavorable. Esta disposición espacial desfavorable estéricamente se llama interacción "mismatched". Esto explica el bajo rendimiento para la síntesis organocatalizada de D-tagatosa.

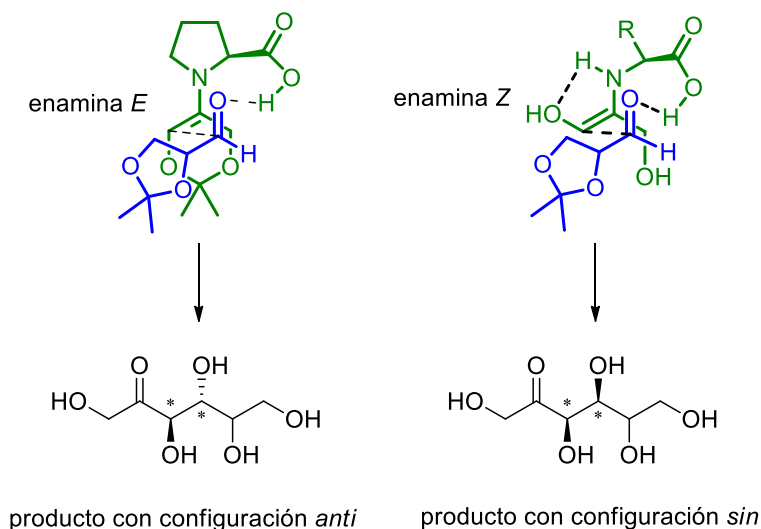
Cabe destacar que en los trabajos del grupo de Córdova no se aprecia la influencia del caso "mismatched", ya que se obtiene la D-tagatosa con 74% de rendimiento. En este caso, la diferencia que hay con respecto al trabajo de Barbas III es que el disolvente usado fue una mezcla de DMSO/H<sub>2</sub>O en lugar de DMF. Se ha descrito que el agua participa suprimiendo reacciones secundarias, generando también cambios en cuanto a la constante dieléctrica del medio, con el aumento de la solubilidad de intermedios cargados o polares, y puede generar enlaces de hidrógeno con los reactivos e intermedios.

También se logró la obtención de D-psicosa y D-tagatosa usando como catalizadores prolinamidas enlazadas a un carbohidrato, lo que hace al catalizador más adecuado cuando se usa agua como disolvente.<sup>224</sup>

La síntesis de los enantiómeros L- de psicosa y tagatosa usando esta metodología no ha sido descrita hasta el momento.

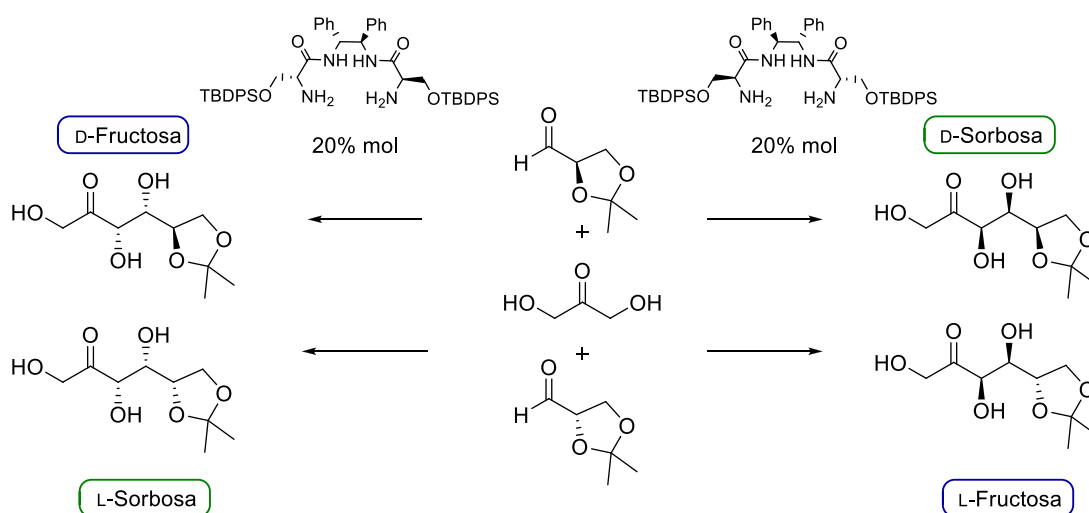
Debido a que al usar prolina como catalizador se obtienen como productos compuestos con relación *anti* (psicosa y tagatosa) entre los nuevos centros estereogénicos formados, para obtener las 2-cetohexosas con relación *sin* (fructosa y sorbosa) se debieron usar otros organocatalizadores. Estos contienen una función amina primaria en lugar de secundaria. Asimismo, se utilizaron derivados no cíclicos de DHA, o simplemente DHA sin proteger. Estos cambios en el catalizador y en el donador hacen que el estado de transición que se forma para la adición aldólica, involucre a la enamina en conformación *Z*

en lugar de la *E*. Esto está favorecido por el enlace de hidrógeno formado entre el H de la amina y un oxígeno de la hidroxiacetona (esquema 2.34).



**Esquema 2.34.** Estados de transición para la formación de productos de configuración *anti* y *sin*.

El primer trabajo que describió esta estrategia para la síntesis de una 2-cetohexosa fue publicado por Barbas III. En el mismo se describió la síntesis de D-sorbosa a partir de la DHA protegida con TBS y el acetónido de D-gliceraldehído. Se usó un derivado de D-treonina como catalizador.<sup>225-226</sup> Posteriormente, el grupo de Mlynarski describió la síntesis de todas las 2-cetohexosas *sin*, usando una bisamida como catalizador (esquema 2.35).<sup>219, 227</sup>



De lo anterior se deduce que 6 de las 8 2-cetohexosas posibles, fueron sintetizadas *de novo* mediante reacciones aldólicas organocatalizadas. Estando abierta la posibilidad de explorar la síntesis organocatalizada de L-psicosa y L-tagatosa, parte de este desafío se abordará en esta tesis.

### 2.3. Referencias bibliográficas

1. de Lederkremer, R. M.; Gallo-Rodriguez, C., Naturally Occurring Monosaccharides: Properties and Synthesis. In *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, Academic Press: 2004; Vol. 59, pp 9-67.
2. Witczak, Z. J., Monosaccharides: Occurrence, Significance, and Properties. In *Glycoscience: Chemistry and Chemical Biology*, Fraser-Reid, B. O.; Tatsuta, K.; Thiem, J., Eds. Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg, 2008; pp 815-840.
3. Granström, T. B.; Takata, G.; Tokuda, M.; Izumori, K., *J. Biosc. Bioeng.* **2004**, *97*, 89-94.
4. <https://sites.google.com/site/raresugars/about-rare-sugars> International Society of Rare Sugars. <https://sites.google.com/site/raresugars/about-rare-sugars>.
5. Beerens, K.; Desmet, T.; Soetaert, W., *J. Ind. Microbiol. Biotechnol.* **2012**, *39*, 823-834.
6. Gumina, G.; Chong, Y.; Chu, C. K., L-Nucleosides as chemotherapeutic agents. In *Deoxynucleoside Analogs In Cancer Therapy*, Peters, G. J., Ed. Humana Press Inc.: Totowa, NJ, 2007; Vol. 202, pp 173-198.
7. Morita, M.; Sawa, E.; Yamaji, K.; Sakai, T.; Natori, T.; Kozuka, Y.; Fukushima, H.; Akimoto, K., *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **1996**, *60*, 288-292.
8. Chattopadhyay, S.; Raychaudhuri, U.; Chakraborty, R., *J. Food Sci. Technol.* **2014**, *51*, 611-621.
9. Espinosa, I.; Fogelfeld, L., *Expert Opin. Invest. Drugs* **2010**, *19*, 285-294.
10. Levin, G. V.; Zehner, L. R., L-Sugars: Lev-O-Cal. In *Alternative Sweeteners*, 2nd ed.; Nabors, L.; Gelardi, R. C., Eds. Marcel Dekker, Inc.: New York, 1991; pp 117-125.
11. Hossain, M. A.; Wakabayashi, H.; Goda, F.; Kobayashi, S.; Maeba, T.; Maeta, H., *Transplant. Proc.* **2000**, *32*, 2021-2023.
12. Draget, K. I.; Taylor, C., *Food Hydrocolloids* **2011**, *25*, 251-256.
13. Yu, Z.; Schmaltz, R. M.; Bozeman, T. C.; Paul, R.; Rishel, M. J.; Tsosie, K. S.; Hecht, S. M., *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 2883-2886.
14. Umezawa, H., *Pure Appl. Chem.* **2009**, *28*, 665-680.
15. Yamaguchi, H.; Sato, S.; Yoshida, S.; Takada, K.; Itoh, M.; Seto, H.; Otake, N., *J. Antibiot.* **1986**, *38*, 1047-1053.
16. Hermansson, K.; Kenne, L.; Lindberg, B.; Arie, B.; Brown, R. G.; Stewart, J. E., *Carbohydr. Res.* **1990**, *208*, 145-152.
17. St. Swierzko, A.; Shashkov, A. S.; Senchenkova, S. y. N.; Toukach, F. V.; Ziolkowski, A.; Cedzynski, M.; Paramonov, N. A.; Kaca, W.; Knirel, Y. A., *FEBS Lett.* **1996**, *398*, 297-302.
18. Yamazaki, M.; Thorne, L.; Mikolajczak, M.; Armentrout, R. W.; Pollock, T. J., *J. Bacteriol.* **1996**, *178*, 2676-2687.
19. Ridley, B. L.; O'Neill, M. A.; Mohnen, D., *Phytochemistry* **2001**, *57*, 929-967.
20. Li, Y.-S.; Matsunaga, K.; Ishibashi, M.; Ohizumi, Y., *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2165-2167.
21. Seeberger, P. H.; Werz, D. B., *Nature* **2007**, *446*, 1046-1051.
22. de Lederkremer, R. M.; Marino, C., Deoxy Sugars: Occurrence and Synthesis. In *Advances in Carbohydrate Chemistry and Biochemistry*, Derek, H., Ed. Academic Press: 2007; Vol. 61, pp 143-216.
23. Seri, K.; Sanai, K.; Matsuo, N.; Kawakubo, K.; Xue, C.; Inoue, S., *Metabolism* **1996**, *45*, 1368-1374.
24. Levin, G. V.; Zehner, L. R. A method for killing pests. 1990.
25. Chen, Z.; Zhang, W.; Zhang, T.; Jiang, B.; Mu, W., *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2016**, *100*, 6971-6979.
26. D'Alonzo, D.; Guaragna, A.; Palumbo, G., *Curr. Org. Chem.* **2009**, *13*, 71-98.
27. Frihed, T. G.; Bols, M.; Pedersen, C. M., *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 3615-3676.

28. Zulueta, M. M. L.; Zhong, Y.-Q.; Hung, S.-C., *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 3275-3287.
29. Reichstein, T.; Grüssner, A.; Oppenauer, R., *Helv. Chim. Acta.* **1933**, *16*, 1019-1033.
30. Sowden, J. C.; Fischer, H. O. L., *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, *69*, 1963-1965.
31. Wong, C.-H.; Halcomb, R. L.; Ichikawa, Y.; Kajimoto, T., *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 412-432.
32. Izumori, K., *J. Biotechnol.* **2006**, *124*, 717-722.
33. Evans, M. E.; Parrish, F. W., *Carbohydr. Res.* **1973**, *28*, 359-364.
34. Ke, W.; Whitfield, D. M.; Gill, M.; Larocque, S.; Yu, S.-H., *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7767-7770.
35. Takahashi, H.; Shida, T.; Hitomi, Y.; Iwai, Y.; Miyama, N.; Nishiyama, K.; Sawada, D.; Ikegami, S., *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5868-5877.
36. Oshitari, T.; Tomita, M.; Kobayashi, S., *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 6493-6494.
37. Chen, C.; Yu, B., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 3875-3879.
38. Herczeg, M.; Lázár, L.; Bereczky, Z.; Kövér, K. E.; Timári, I.; Kappelmayer, J.; Lipták, A.; Antus, S.; Borbás, A., *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 10643-10652.
39. Hughes, N. A.; Munkombwe, N. M., *Carbohydr. Res.* **1982**, *101*, 221-229.
40. Takahashi, H.; Miyama, N.; Mitsuzuka, H.; Ikegami, S., *Synthesis* **2004**, *2004*, 2991-2994.
41. Cheng, G.; Fan, R.; Hernández-Torres, J. M.; Boulineau, F. P.; Wei, A., *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4849-4852.
42. Dondoni, A.; Marra, A.; Massi, A., *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6261-6267.
43. Hansen, S. U.; Baráth, M.; Salameh, B. A. B.; Pritchard, R. G.; Stimpson, W. T.; Gardiner, J. M.; Jayson, G. C., *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4528-4531.
44. Timmer, M. S. M.; Adibekian, A.; Seeberger, P. H., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7605-7607.
45. Katano, K.; Chang, P. I.; Millar, A.; Pozsgay, V.; Minster, D. K.; Ohgi, T.; Hecht, S. M., *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5807-5815.
46. Lay, H.; Lehmann, J.; Ziser, L.; Reutter, W., *Carbohydr. Res.* **1989**, *195*, 145-149.
47. Pizzarello, R. A.; Freudenberg, W., *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, *61*, 611-613.
48. Martínez, R. F.; Liu, Z.; Glawar, A. F. G.; Yoshihara, A.; Izumori, K.; Fleet, G. W. J.; Jenkinson, S. F., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 1160-1162.
49. Binch, H.; Stangier, K.; Thiem, J., *Carbohydr. Res.* **1998**, *306*, 409-419.
50. Dinkelaar, J.; van den Bos, L. J.; Hogendorf, W. F. J.; Lodder, G.; Overkleeft, H. S.; Codée, J. D. C.; van der Marel, G. A., *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 9400-9411.
51. Bílik, V., *Chem. Papers* **1972**, *26*, 187-189.
52. Frihed, T. G.; Heuckendorff, M.; Pedersen, C. M.; Bols, M., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 12285-12288.
53. Ko, S. Y.; Lee, A. W. M.; Masamune, S.; Reed III, L. A.; Sharpless, K. B.; Walker, F. J., *Tetrahedron* **1990**, *46*, 245-264.
54. Osborn, H. M. I.; Coisson, D., *Mini-Rev. Org. Chem.* **2004**, *1*, 41-54.
55. Vogel, P.; Fattori, D.; Gasparini, F.; Le Drian, C., *Synlett* **1990**, *1990*, 173-185.
56. Córdova, A.; Ibrahem, I.; Casas, J.; Sundén, H.; Engqvist, M.; Reyes, E., *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 4772-4784.
57. Limbach, M., *Chem. Biodiversity* **2005**, *2*, 825-836.
58. Northrup, A. B.; Mangion, I. K.; Hettche, F.; MacMillan, D. W. C., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2152-2154.
59. Takeuchi, M.; Taniguchi, T.; Ogasawara, K., *Synthesis* **1999**, *2*, 341-354.
60. Northrup, A. B.; MacMillan, D. W. C., *Science* **2004**, *305*, 1752-1755.
61. Mlynarski, J.; Gut, B., *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 587-596.
62. Ermolenko, L.; Sasaki, N. A., *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 693-703.



63. Guaragna, A.; D'Alonzo, D.; Paoletta, C.; Napolitano, C.; Palumbo, G., *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3558-3568.
64. Harris, J. M.; Keränen, M. D.; Nguyen, H.; Young, V. G.; O'Doherty, G. A., *Carbohydr. Res.* **2000**, *328*, 17-36.
65. Harris, J. M.; Keränen, M. D.; O'Doherty, G. A., *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2982-2983.
66. Ekeberg, D.; Morgenlie, S.; Stenström, Y., *Carbohydr. Res.* **2007**, *342*, 1992-1997.
67. Adinolfi, M.; Barone, G.; Iadonisi, A., *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7405-7406.
68. Casiraghi, G.; Rassa, G.; Cornia, M.; Nicotra, F., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1989**, 1242-1243.
69. Wu, H.-P.; Hsu, N.-Y.; Lu, T.-N.; Chang, C.-C., *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *2015*, 378-382.
70. Armenakian, A.; Mahmood, M.; Murphy, D., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1972**, 63-65.
71. Chen, C.-C.; Whistler, R. L., *Carbohydr. Res.* **1988**, *175*, 265-271.
72. Katsuhara, M.; S., W.; Tokuyama, K., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1968**, *41*, 1208-1220.
73. Zhao, M.-X.; Shi, Y., *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5377-5379.
74. Matsumoto, T.; Enomoto, T.; Kurosaki, T., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 610-611.
75. Morgenlie, S., *Carbohydr. Res.* **1982**, *107*, 137-141.
76. Mukaiyama, T.; Yuki, Y.; Suzuki, K., *Chem. Lett.* **1982**, *11*, 1169-1170.
77. Wolfrom, M. L.; Thompson, A., *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, *68*, 791-793.
78. Zhang, W.; Yu, S.; Zhang, T.; Jiang, B.; Mu, W., *Trends Food Sci. Technol.* **2016**, *54*, 127-137.
79. Terami, Y.; Uechi, K.; Nomura, S.; Okamoto, N.; Morimoto, K.; Takata, G., *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2015**, *79*, 1725-1729.
80. Rao, D.; Gullapalli, P.; Yoshihara, A.; Jenkinson, S. F.; Morimoto, K.; Takata, G.; Akimitsu, K.; Tajima, S.; Fleet, G. W. J.; Izumori, K., *J. Biosci. Bioeng.* **2008**, *106*, 473-480.
81. Itoh, H.; Izumori, K., *J. Ferment. Bioeng.* **1996**, *81*, 351-353.
82. Fleet, G. W. J. Pyrrolidine Iminosugars Used in the Treatment of Cystic Fibrosis 2011.
83. Sirén, M. A pharmaceutical Composition Comprising a Phosphosugar. 1991.
84. Ashokan, B.; Walton, S. K.; Olcese, G.; McKinney, Z.; Frisco, S. Reduced-Calorie Partially-Frozen Beverages. 2015.
85. Levin, G. V. Sweetened Edible Formulations. 1981.
86. Iida, T.; Ichihara, T.; Izumori, K.; Tokuda, M.; Ogawa, T. Noncarious Material and Anticariogenic Agent Containing Rara Sugar. 2013.
87. Chen, S.-W. Wood Preservation. 2014.
88. Bicher, H. Antineoplastic Compositions and Methods of Use. 1994.
89. Muniruzzaman, S.; McIntosh, M.; Hossain, A.; Izumori, K.; Bhattacharjee, P. S., *J. Pharmacol. Sci.* **2016**, *131*, 126-130.
90. Carr, J. G.; Coggins, R. A.; Hough, L.; Stacey, B. E.; Whiting, G. C., *Phytochemistry* **1968**, *7*, 1-4.
91. Takeshita, K.; Shimonishi, T.; Izumori, K., *J. Ferment. Bioeng.* **1996**, *81*, 212-215.
92. Izumori, K.; Tsusaki, K. L-Ribose isomerase, its Preparation and Use. 1997.
93. Yoon, R.-Y.; Yeom, S.-J.; Kim, H.-J.; Oh, D.-K., *J. Biotechnol.* **2009**, *139*, 26-32.
94. Yang, J.; Li, J.; Men, Y.; Zhu, Y.; Zhang, Y.; Y., S.; Ma, Y., *Appl. Environ. Microbiol.* **2015**, *81*, 4284-4294.
95. Yang, J.; Zhu, Y.; Men, Y.; Sun, S.; Zeng, Y.; Zhang, Y.; Sun, Y.; Ma, Y., *J. Agric. Food Chem.* **2016**, *64*, 9497-9505.
96. Wen, L.; Huang, K.; Wei, M.; Meisner, J.; Liu, Y.; Garner, K.; Zang, L.; Wang, X.; Li, X.; Fang, J.; Zhang, H.; Wang, P. G., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 12654-12658.

97. Lorilliere, M.; De Sousa, M.; Bruna, F.; Heuson, E.; Gefflaut, T.; de Berardinis, V.; Saravanan, T.; Yi, D.; Fessner, W.-D.; Charmantray, F.; Hecquet, L., *Green Chem.* **2017**, *19*, 425-435.
98. Kawaguchi, H.; Tsukiura, H.; Tomita, K.; Konishi, M.; Saito, K.-I.; Kobaru, S.; Numata, K.; Fujisawa, K.-I.; Miyaki, T.; Hatori, M.; Koshiyama, H., *J. Antibiot.* **1977**, *30*, 779-788.
99. Yeom, S.-J.; Kim, B.-N.; Park, C.-S.; Oh, D.-K., *Biotechnol. Lett.* **2010**, *32*, 829-835.
100. Yoon, R.-Y.; Yeom, S.-J.; Park, C.-S.; Oh, D.-K., *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2009**, *83*, 295-303.
101. Zhao, W.-B.; Nakagawa, S.; Kato, A.; Adachi, I.; Jia, Y.-M.; Hu, X.-G.; Fleet, G. W. J.; Wilson, F. X.; Horne, G.; Yoshihara, A.; Izumori, K.; Yu, C.-Y., *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 3208-3221.
102. Brimacombe, J. S.; Mofti, A. M., *J. Chem. Soc. D* **1971**, 241-242.
103. Lerner, L. M.; Mennitt, G., *Carbohydr. Res.* **1994**, *259*, 191-200.
104. Dondoni, A.; Fantin, G.; Fogagnolo, M.; Medici, A.; Pedrini, P., *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 693-702.
105. Auberson, Y.; Vogel, P., *Helv. Chim. Acta.* **1989**, *72*, 278-286.
106. Ko, S. Y.; Lee, A. W. M.; Masamune, S.; Reed, L. A.; Sharpless, K. B.; Walker, F. J., *Science* **1983**, *220*, 949-951.
107. Chida, N.; Yamada, K.; Suzuki, M.; Ogawa, S., *J. Carbohydr. Chem.* **1992**, *11*, 137-148.
108. Kadota, K.; Ogasawara, K., *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8661-8664.
109. Takeuchi, M.; Taniguchi, T.; Ogasawara, K., *Chirality* **2000**, *12*, 338-341.
110. Honzumi, M.; Taniguchi, T.; Ogasawara, K., *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1355-1358.
111. Bhuiyan, S. H.; Itami, Y.; Takada, G.; Izumori, K., *J. Biosci. Bioeng.* **1999**, *88*, 567-570.
112. Takata, G.; Uechi, K.; Taniguchi, E.; Kanbara, Y.; Yoshihara, A.; Morimoto, K.; Izumori, K., *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2011**, *75*, 1006-1009.
113. Xu, W.; Zhang, W.; Zhang, T.; Jiang, B.; Mu, W., *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2016**, *100*, 2985-2992.
114. Friedman, R. B., Monosaccharides and Polyols in Foods. In *Glycoscience: Chemistry and Chemical Biology*, Fraser-Reid, B. O.; Tatsuta, K.; Thiem, J., Eds. Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg, 2008; pp 841-856.
115. Burck, R. M.; Im, W. B. Ester Prodrugs of Gama-Lactams and Their Use. 2016.
116. Sasahara, H.; Izumori, K., *J. Biosci. Bioeng.* **2005**, *100*, 335-338.
117. Katsuki, T.; Lee, A. W. M.; Ma, P.; Martin, V. S.; Masamune, S.; Sharpless, K. B.; Tuddenham, D.; Walker, F. J., *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1373-1378.
118. Kojima, M.; Nakamura, Y.; Ito, Y.; Takeuchi, S., *Molecules* **2011**, *16*, 10303-10313.
119. Varela, O., OXIDATIVE REACTIONS AND DEGRADATIONS OF SUGARS AND POLYSACCHARIDES\*. In *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, Academic Press: 2003; Vol. Volume 58, pp 307-369.
120. Lederkremer, R. M. d.; Marino, C., Acids and other products of oxidation of sugars. In *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, Elsevier: 2003; Vol. 58, pp 199-306.
121. Barili, P. L.; Berti, G.; Catelani, G.; D'Andrea, F.; De Rensis, F., *Tetrahedron* **1997**, *53*, 8665-8674.
122. Baxter, E. W.; Reitz, A. B., *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3175-3185.
123. D'Andrea, F.; Catelani, G.; Mariani, M.; Vecchi, B., *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1139-1142.
124. Biela-Banaś, A.; Gallienne, E.; Front, S.; Martin, O. R., *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 838-841.
125. Fröhlich, R. F. G.; Furneaux, R. H.; Mahuran, D. J.; Saf, R.; Stütz, A. E.; Tropak, M. B.; Wicki, J.; Withers, S. G.; Wrodnigg, T. M., *Carbohydr. Res.* **2011**, *346*, 1592-1598.

126. Godin, G.; Compain, P.; Masson, G.; Martin, O. R., *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6960-6970.
127. Guazzelli, L.; Catelani, G.; D'Andrea, F.; Gragnani, T.; Griselli, A., *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *2014*, 6527-6537.
128. Schitter, G.; Steiner, A. J.; Pototschnig, G.; Scheucher, E.; Thonhofer, M.; Tarling, C. A.; Withers, S. G.; Fantur, K.; Paschke, E.; Mahuran, D. J.; Rigat, B. A.; Tropak, M. B.; Illaszewicz, C.; Saf, R.; Stütz, A. E.; Wrodnigg, T. M., *ChemBioChem* **2010**, *11*, 2026-2033.
129. Catelani, G.; Corsaro, A.; D'Andrea, F.; Mariani, M.; Pistarà, V., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 3313-3315.
130. Pistarà, V.; Barili, P. L.; Catelani, G.; Corsaro, A.; D'Andrea, F.; Fisichella, S., *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3253-3256.
131. D'Andrea, F.; Catelani, G.; Guazzelli, L.; Pistarà, V., *Beilstein J. Org. Chem.* **2016**, *12*, 2343-2350.
132. Adinolfi, M.; Barone, G.; Iadonisi, A.; Mangoni, L., *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2021-2024.
133. Rocherolle, V.; Olesker, A.; Lukacs, G., *J. Antibiot.* **1989**, *42*, 1393-1397.
134. Calvo-mateo, A.; Camarasa, M. J.; de las Heras, F. G., *J. Carbohydr. Chem.* **1984**, *3*, 475-486.
135. Samuelsson, B., *Angew. Chem. Int. Ed.* **1983**, *22*, 805-815.
136. Barili, P. L.; Berti, G.; Catelani, G.; D'Andrea, F., *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 959-962.
137. Barili, P. L.; Berti, G.; Catelani, G.; D'Andrea, F.; De Rensis, F.; Goracci, G., *J. Carbohydr. Chem.* **1998**, *17*, 1167-1180.
138. Barili, P. L.; Bergonzi, M. C.; Berti, G.; Catelani, G.; D'Andrea, F.; De Rensis, F., *J. Carbohydr. Chem.* **1999**, *18*, 1037-1049.
139. Catelani, G.; Corsaro, A.; D'Andrea, F.; Mariani, M.; Pistarà, V.; Vittorino, E., *Carbohydr. Res.* **2003**, *338*, 2349-2358.
140. Catelani, G.; D'Andrea, F.; Guazzelli, L.; Pistarà, V., *Carbohydr. Res.* **2009**, *344*, 717-724.
141. Guazzelli, L.; Catelani, G.; D'Andrea, F., *Carbohydr. Res.* **2010**, *345*, 369-376.
142. Enright, P. M.; O'Boyle, K. M.; Murphy, P. V., *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3929-3932.
143. Enright, P. M.; Tosin, M.; Nieuwenhuyzen, M.; Cronin, L.; Murphy, P. V., *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3733-3741.
144. O'Brien, J. L.; Tosin, M.; Murphy, P. V., *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3353-3356.
145. Kiely, D. E.; Harry-O'Kuru, R. E.; Morris, P. E.; Morton, D. W.; Riordan, J. M., *J. Carbohydr. Chem.* **1997**, *16*, 1159-1177.
146. Kiely, D. E.; Fletcher, H. G., *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 3289-3290.
147. Ferrier, R. J.; Tyler, P. C., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1980**, 1528-1534.
148. Den Drijver, L.; Holzapfel, C. W.; van Dyk, M. S.; Kruger, G. J., *Carbohydr. Res.* **1987**, *161*, 65-73.
149. Ogawa, S., Synthetic Studies on Glycosidase Inhibitors Composed of 5a-Carbasugars. In *Carbohydrate Mimics*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: 2005; pp 87-106.
150. Sollogoub, M.; Sinay, P., From sugars to carbasugars. In *The Organic Chemistry of Sugars*, Levy, D. E.; Fugedi, P., Eds. CRC Press: Boca Raton, 2006; pp 349-382.
151. Berecibar, A.; Grandjean, C.; Siriwardena, A., *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 779-844.
152. Paulsen, H.; Vondeyn, W.; Roben, W., *Liebigs Ann. Chem.* **1984**, *1984*, 433-449.
153. Wang, Y.; Bennet, A. J., *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 1731-1738.
154. Aoyagi, T.; Yamamoto, T.; Kojiri, K.; Morishima, H.; Nagai, M.; Hamada, M.; Takeuchi, T.; Umezawa, H., *J. Antibiot.* **1989**, *42*, 883-889.
155. Borchardt, R. T.; Keller, B. T.; Patel Thombre, U., *J. Biol. Chem.* **1984**, *259*, 4353-4358.

156. De Clercq, E., *Antimicrob. Agents Chemother.* **1985**, *28*, 84-89.
157. Hayashi, M.; Yaginuma, S.; Yoshioka, H.; Nakatsu, K., *J. Antibiot.* **1981**, *34*, 675-680.
158. Yaginuma, S.; Muto, N.; Tsujino, M.; Sudate, Y.; Hayashi, M.; Otani, M., *J. Antibiot.* **1981**, *34*, 359-366.
159. De Clercq, E.; Bernaerts, R.; Balzarini, J.; Herdewijn, P.; Verbruggens, A., *J. Biol. Chem.* **1985**, *260*, 10621-10628.
160. Yoshikawa, N.; Chiba, N.; Mikawa, T.; Ueno, S.; Harimaya, K.; Iwata, M. 1994.
161. Enders, D.; Hieronymi, A.; Raabe, G., *Synthesis* **2008**, *2008*, 1545-1558.
162. Kobayashi, Y., Carbasugars: Synthesis and Functions. In *Glycoscience: Chemistry and Chemical Biology*, Fraser-Reid, B. O.; Tatsuta, K.; Thiem, J., Eds. Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg, 2008; pp 1913-1997.
163. Kitaoka, S.; Konno, T.; de Clercq, E., *Antiviral Res.* **1986**, *6*, 57-65.
164. Thiyagarajan, A.; Salim, M. T. A.; Balaraju, T.; Bal, C.; Baba, M.; Sharon, A., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 7742-7747.
165. Thiyagarajan, A.; Toyama, M.; Baba, M.; Sharon, A.; Bal, C., *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids* **2016**, *35*, 305-314.
166. Deng, L.; Zhang, L.; Yao, Y.; Wang, C.; Redell, M. S.; Dong, S.; Song, Y., *MedChemComm* **2013**, *4*, 822-826.
167. Michel, B. Y.; Strazewski, P., *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 6244-6257.
168. Kudoh, T.; Weber, K.; Guse, A. H.; Potter, B. V. L.; Hashii, M.; Higashida, H.; Arisawa, M.; Matsuda, A.; Shuto, S., *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 3976-3979.
169. Michel, B. Y.; Strazewski, P., *Tetrahedron* **2007**, *63*, 9836-9841.
170. Choi, W. J.; Moon, H. R.; Kim, H. O.; Yoo, B. N.; Lee, J. A.; Shin, D. H.; Jeong, L. S., *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2634-2636.
171. Gallos, J. K.; Stathakis, C. I.; Kotoulas, S. S.; Koumbis, A. E., *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6884-6890.
172. Cho, J. H.; Bernard, D. L.; Sidwell, R. W.; Kern, E. R.; Chu, C. K., *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 1140-1148.
173. Liu, C.; Chen, Q.; Schneller, S. W., *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 4931-4933.
174. Tan, Y. X.; Santhanakrishnan, S.; Yang, H. Y.; Chai, C. L. L.; Wai Tam, E. K., *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 8089-8066.
175. Comin, M. J.; Rodriguez, J. B., *Tetrahedron* **2000**, *56*, 4639-4649.
176. Lim, M.; Márquez, V. E., *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5559-5562.
177. Márquez, V. E.; Lim, M.; Tseng, C. K. H.; Markovac, A.; Priest, M. A.; Khan, M. S.; Kaskar, B., *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5709-5714.
178. Medich, J. R.; Kunnen, K. B.; Johnson, C. R., *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4131-4134.
179. Parry, R. J.; Burns, M. R.; Skae, P. N.; Hoyt, J. C.; Pal, B., *Bioorg. Med. Chem.* **1996**, *4*, 1077-1088.
180. Nokami, J.; Matsuura, H.; Takashashi, H.; Yamashita, M., *Synlett* **1994**, *1994*, 491-493.
181. Bestmann, H. J.; Roth, D., *Angew. Chem. Int. Ed.* **1990**, *29*, 99-100.
182. Paquette, L. A.; Tian, Z.; Seekamp, C. K.; Wang, T., *Helv. Chim. Acta.* **2005**, *88*, 1185-1198.
183. Ono, M.; Nishimura, K.; Tsubouchi, H.; Nagaoka, Y.; Tomioka, K., *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8199-8203.
184. Matsuda, A.; Sasaki, T., *Cancer Sci.* **2004**, *95*, 105-111.
185. Jeannot, F.; Gosselin, G.; Mathé, C., *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 2096-2102.
186. Girardet, J.-L.; Gunic, E.; Esler, C.; Cieslak, D.; Pietrzkowski, Z.; Wang, G., *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 3704-3713.
187. Ding, H.; Li, W.; Ruan, Z.; Yang, R.; Mao, Z.; Xiao, Q.; Wu, J., *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 1681-1685.

188. Zeng, D.; Zhang, R.; Nie, Q.; Cao, L.; Shang, L.; Yin, Z., *ACS Med. Chem. Lett.* **2016**, *7*, 1197-1201.
189. Harry-O'kuru, R. E.; Smith, J. M.; Wolfe, M. S., *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1754-1759.
190. Wolfe, M. S.; Harry-O'kuru, R. E., *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7611-7614.
191. Jacobsen, E. N.; MacMillan, D. W. C., *PNAS* **2010**, *107*, 20618-20619.
192. MacMillan, D. W. C., *Nature* **2008**, *455*, 304-308.
193. Pan, S. C.; List, B., New Concepts for Organocatalysis. In *Organocatalysis*, Reetz, M. T.; List, B.; Jaroch, S.; Weinmann, H., Eds. Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg, 2008; pp 259-300.
194. Seayad, J.; List, B., *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 719-724.
195. Eder, U.; Sauer, G.; Wiechert, R., *Angew. Chem. Int. Ed.* **1971**, *10*, 496-497.
196. Hajos, Z. G.; Parrish, D. R. Asymmetric Synthesis of Optically Active Polycyclic Organic Compounds. . 1971.
197. Hajos, Z. G.; Parrish, D. R., *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1615-1621.
198. List, B.; Lerner, R. A.; Barbas III, C. F., *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395-2396.
199. Ahrendt, K. A.; Borths, C. J.; MacMillan, D. W. C., *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243-4244.
200. Ooi, T., *ACS Catal.* **2015**, *5*, 6980-6988.
201. Aleman, J.; Cabrera, S., *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 774-793.
202. Waser, M., *Asymmetric Organocatalysis in Natural Product Syntheses*. 1 ed.; Springer-Verlag Wien: 2012; p 197.
203. Dibello, E.; Gamenara, D.; Seoane, G., *Curr. Organocat.* **2015**, *2*, 124-149.
204. Mukherjee, S.; Yang, J. W.; Hoffmann, S.; List, B., *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5471-5569.
205. Heravi, M. M.; Asadi, S., *Tetrahedron: Asymmetry* **2012**, *23*, 1431-1465.
206. Trost, B. M.; Brindle, C. S., *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1600-1632.
207. Enders, D.; Narine, A. A., *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7857-7870.
208. Mahrwald, R., *Drug Discovery Today: Technologies* **2013**, *10*, e29-e36.
209. Mandal, S.; Mandal, S.; Ghosh, S. K.; Ghosh, A.; Saha, R.; Banerjee, S.; Saha, B., *Synth. Commun.* **2016**, *46*, 1327-1342.
210. Seoane, G., *Curr. Org. Chem.* **2000**, *4*, 283-304.
211. Brovotto, M.; Gamenara, D.; Saenz Méndez, P.; Seoane, G. A., *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 4346-4403.
212. List, B.; Pojarliev, P.; Biller, W. T.; Martin, H. J., *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 827-833.
213. List, B., *Synlett* **2001**, *2001*, 1675-1686.
214. List, B.; Pojarliev, P.; Castello, C., *Org. Lett.* **2001**, *3*, 573-575.
215. Notz, W.; List, B., *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7386-7387.
216. List, B., *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9336-9337.
217. Bahmanyar, S.; Houk, K. N.; Martin, H. J.; List, B., *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2475-2479.
218. Marquez, C.; Metzger, J. O., *Chem. Commun.* **2006**, 1539-1541.
219. Popik, O.; Pasternak-Suder, M.; Leśniak, K.; Jawiczuk, M.; Górecki, M.; Frelek, J.; Mlynarski, J., *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 5728-5739.
220. Córdova, A.; Notz, W.; Barbas III, C. F., *Chem. Commun.* **2002**, *2002*, 3024-3025.
221. Enders, D.; Grondal, C., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1210-1212.
222. Ibrahim, I.; Zou, W.; Xu, Y.; Córdova, A., *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 211-222.
223. Suri, J. T.; Mitsumori, S.; Albertshofer, K.; Tanaka, F.; Barbas III, C. F., *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3822-3828.
224. Miura, D.; Fujimoto, T.; Tsutsui, A.; Machinami, T., *Synlett* **2013**, *24*, 1501-1504.
225. Ramasastry, S. S. V.; Albertshofer, K.; Utsumi, N.; Barbas, C. F., *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1621-1624.

226. Utsumi, N.; Imai, M.; Tanaka, F.; Ramasastry, S. S. V.; Barbas, C. F., *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3445-3448.
227. Popik, O.; Zambroń, B.; Mlynarski, J., *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *2013*, 7484-7487.

### 3. Metodología y objetivos

---

*Síntesis organocatalizada  
de azúcares raros  
y derivados*

### 3. Metodología y objetivos

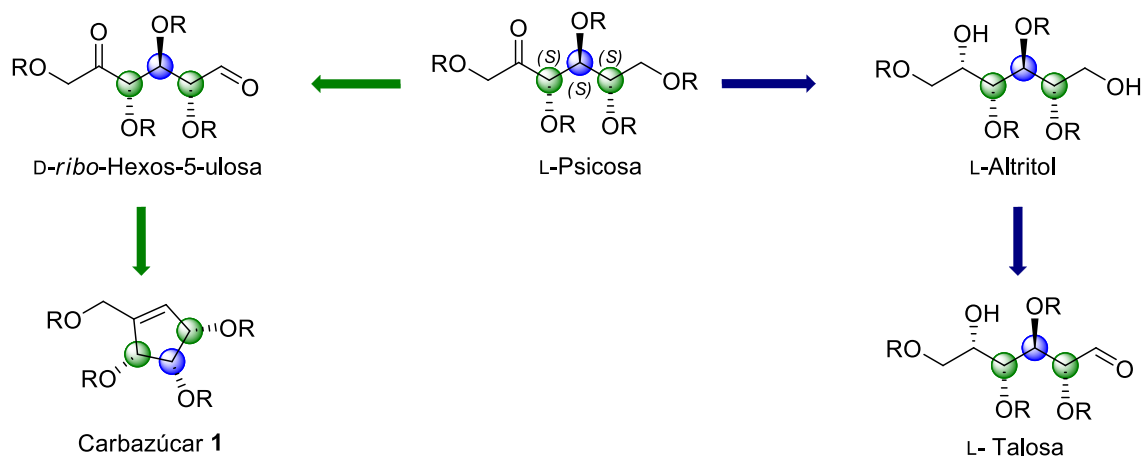
De los antecedentes se desprende que, a pesar de que se han hecho grandes avances en lo que respecta al estudio de los azúcares raros, todavía queda mucho por explorar. Esto refiere tanto a la síntesis de éstos como a sus aplicaciones, ya que han demostrado tener interesantes propiedades y actividades.<sup>1-3</sup>

Los objetivos sintéticos de esta tesis comprenden el estudio de una metodología organocatalítica para la preparación estereoselectiva de azúcares raros y derivados, entre los que se destacan azúcares de la serie configuracional L-, azúcares oxidados, carbazúcares y azúcares ramificados.<sup>4</sup> La generación de metodologías eficientes para la síntesis de estos compuestos es relevante, ya que permitiría mejorar la disponibilidad de manera de avanzar en el estudio de los mismos.

#### 3.1. Diseño sintético

Como se mencionó anteriormente, en esta tesis se propone la síntesis organocatalizada de azúcares raros. Se definió como paso clave la utilización de una reacción aldólica organocatalizada para obtener una 2-cetohexosa. De las ocho 2-cetohexosas posibles, existen dos cuya síntesis organocatalítica no ha sido descrita. Estas son L-tagatosa y L-psicosa. Se propuso entonces una estrategia sintética para la preparación organocatalizada de L-psicosa.

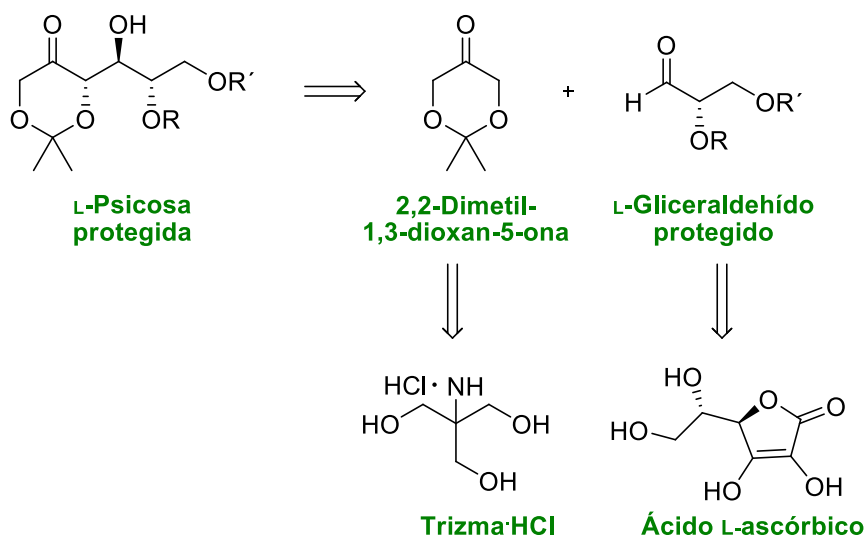
Teniendo en cuenta la configuración de este azúcar (3*S*, 4*S*, 5*S*), se plantea también, la síntesis de otros azúcares raros a partir de L-psicosa (esquema 3.1).



**Esquema 3.1.** Azúcares raros y derivados que comparten la configuración absoluta de los carbonos 3, 4 y 5 de L-psicosa.

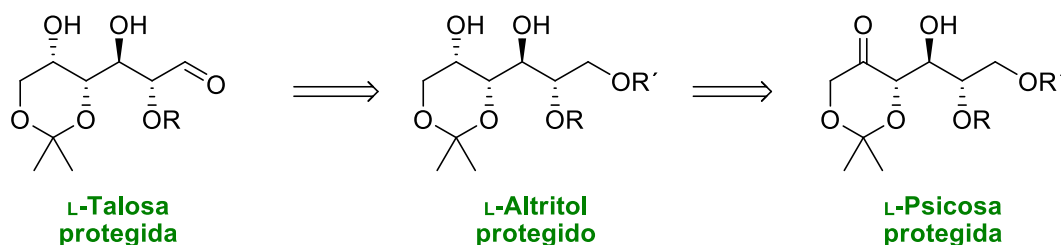
Para la síntesis de L-psicosa se plantea el análisis retrosintético que se muestra en esquema 3.2. La L-psicosa se obtendría a partir de la reacción aldólica organocatalizada entre un derivado protegido de L-gliceraldehído y 2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-ona. El derivado de L-gliceraldehído se plantea obtener a partir de ácido L-ascórbico, realizando la protección de los hidroxilos de la cadena lateral y posterior ruptura oxidativa. La 2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-ona se propone sintetizar usando clorhidrato de tris(hidroximetil)aminometano (trizma.HCl) como material de partida, mediante estrategias ya descritas.<sup>5</sup>





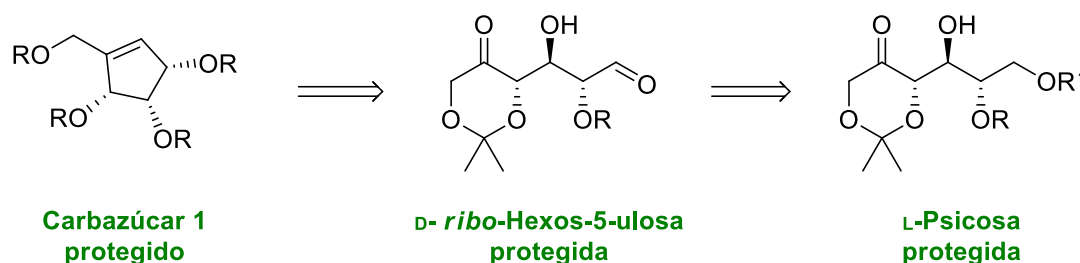
**Esquema 3.2.** Análisis retrosintético para L-psicosa protegida.

El L-altritol puede obtenerse a partir de la reducción estereoselectiva de L-psicosa. Luego, la L-talosa sintetizaría mediante la oxidación selectiva del grupo hidroxilo primario (esquema 3.3).



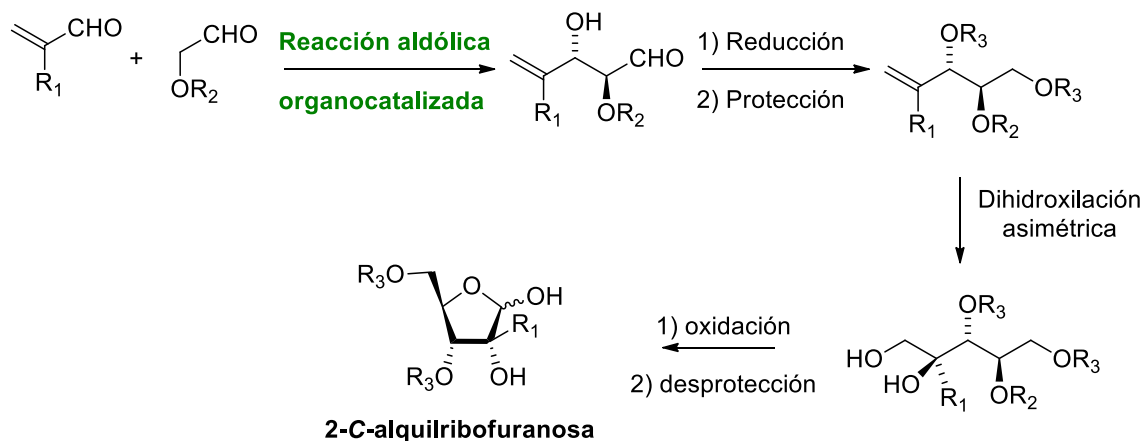
**Esquema 3.3.** Análisis retrosintético para L-altritol y L-talosa.

También a partir de L-psicosa se plantea la obtención de *D-ribo*-hexos-5-ulosa por oxidación del grupo hidroxilo primario (esquema 3.4). A partir de esta cetoaldosa se podría obtener el carbazúcar **1** mediante la olefinación de ambos grupos carbonilo y posterior ciclación por metátesis.



**Esquema 3.4.** Análisis retrosintético para *D-ribo*-hexos-5-ulosa y el carbazúcar **1**.

Por otro lado, se estudia la reacción aldólica entre un  $\alpha$ -oxialdehído y metacroleína, como primer paso de la estrategia sintética diseñada para la preparación de azúcares ramificados (esquema 3.5).



**Esquema 3.5.** Ruta sintética diseñada para la preparación de azúcares ramificados, usando como primer paso una reacción aldólica organocatalizada.

Como se puede ver en el esquema 3.5, al variar el grupo  $R_1$  del aldehído  $\alpha,\beta$ -insaturado, se podrían obtener azúcares con diferentes ramificaciones.

### 3.2. Objetivos específicos

De acuerdo a la sección anterior, para esta tesis se pueden enumerar los siguientes cuatro objetivos específicos:

- 1-Síntesis organocatalizada de un derivado protegido de L-psicosa
- 2-Síntesis de derivados protegidos de L-altritol, L-talosa y D-ribo-hexos-5-ulosa.
- 3-Aproximación a la síntesis del carbazúcar **1**.
- 4-Estudio de la reacción aldólica organocatalizada entre  $\alpha$ -oxialdehídos protegidos y metacroleína, como paso clave para la síntesis de azúcares ramificados.

### 3.3. Referencias bibliográficas

1. de Lederkremer, R. M.; Gallo-Rodriguez, C. "Naturally Occurring Monosaccharides: Properties and Synthesis"; En *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*; Academic Press, 2004; pp. 9-67.
2. Witczak, Z. J. "Monosaccharides: Occurrence, Significance, and Properties"; En *Glycoscience: Chemistry and Chemical Biology*; Fraser-Reid, B. O.; Tatsuta, K.; Thiem, J. Eds.; Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg, 2008; pp. 815-840.
3. Frihed, T. G.; Bols, M.; Pedersen, C. M. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 3615-3676.
4. Mlynarski, J.; Gut, B. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 587-596.
5. Hoppe, D.; Schmincke, H.; Kleemann, H.-W. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 687-694.

## 4. Resultados y discusión

---

*Síntesis organocatalizada  
de azúcares raros  
y derivados*

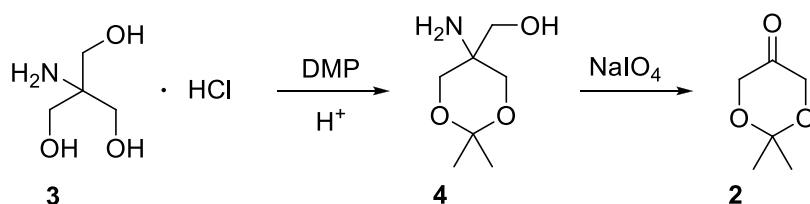
## 4. Resultados y discusión

Este capítulo se desarrollará describiendo inicialmente el trabajo sobre la síntesis de 2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-ona (Sección 4.1.) y L-gliceraldehído protegido (Sección 4.2). Luego se describirá el uso de estos compuestos como materiales de partida en la reacción aldólica organocatalizada (Sección 4.3), y sus usos en la síntesis de derivados de azúcares (Secciones 4.4 y 4.5). Finalmente, se describirá el estudio metodológico de la reacción aldólica aplicada a la síntesis de azúcares ramificados (Sección 4.6), y de la reacción de Mannich usando catalizadores inmovilizados (Sección 4.7).

### 4.1. Síntesis de 2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-ona (2)

La DHAP es usada en la naturaleza como bloque de construcción para la síntesis de carbohidratos, mediante reacciones aldólicas catalizadas enzimáticamente.<sup>1</sup> Debido a su gran utilidad, alta reactividad,<sup>2</sup> y elevado costo, se ha publicado la síntesis de diversos equivalentes sintéticos de la misma.<sup>3</sup> Uno de los derivados más usados es la 2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-ona (**2**), derivado cíclico de la DHA.<sup>4</sup>

La estrategia más utilizada para la síntesis de **2** fue publicada por Hoppe *et al.* e implica usar como material de partida el clorhidrato de tris(hidroximetil)aminometano (**3**). Este se protege como acetónido en condiciones ácidas y luego se somete a condiciones de ruptura oxidativa, utilizando metaperiodato de sodio (NaIO<sub>4</sub>), para obtener **2** (esquema 4.1).<sup>5</sup>



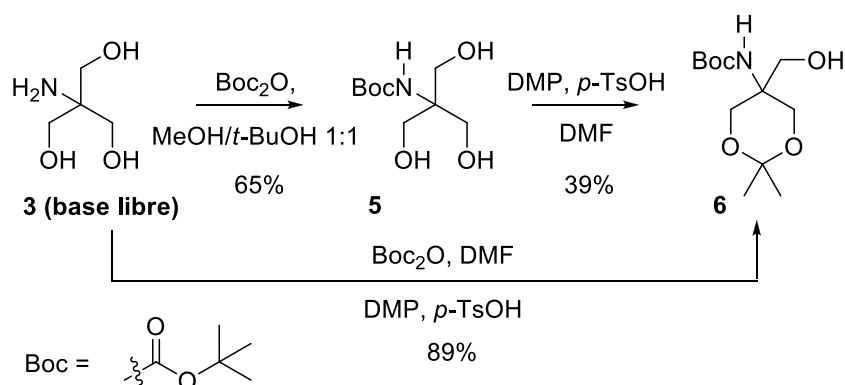
**Esquema 4.1.** Síntesis de Hoppe *et al.* para obtener **2**.

Por lo tanto, para sintetizar **2**, se ensayaron estas condiciones, utilizando el protocolo optimizado por el grupo de Doyle.<sup>6</sup> Se encontraron problemas en el primer paso de la síntesis, ya que solo se logró aislar el compuesto **4** con un 6% de rendimiento. A pesar de no consumirse completamente el material de partida, pudo verse por TLC la formación de un único producto, pero éste no se pudo aislar de manera eficiente. Uno de los inconvenientes de la reacción fue el uso de DMF como disolvente, ya que, al ser el producto polar, fue difícil realizar la separación del disolvente con los tratamientos usuales sin tener pérdidas significativas.

En otro trabajo del grupo de Enders se describe la ruptura oxidativa sin necesidad de purificar el compuesto **4**.<sup>7</sup> A pesar de que los rendimientos descritos son menores que los obtenidos cuando se realiza la purificación, como no fue posible obtener el compuesto **4** puro, se decidió ensayar esta estrategia. De esta manera, se realizó la ruptura oxidativa sin purificación previa de **4**, y se pudo obtener **2** con un 61% de rendimiento a partir de **3**.

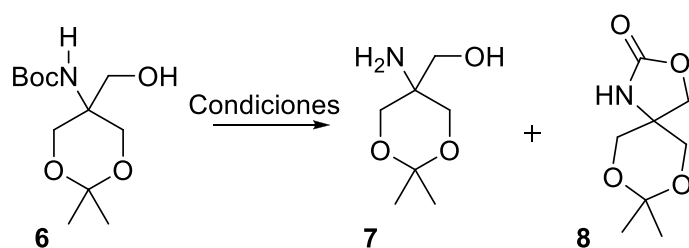
En un intento por optimizar la ruta sintética, se probó proteger el grupo amino antes de formar el acetónido. De esta manera se lograría disminuir la polaridad de **4** y así mejorar su aislamiento. Al mismo tiempo, al proteger el grupo amino

se evitaría que el mismo actúe también como nucleófilo, pudiendo dar lugar a la formación de productos secundarios. En una primera etapa, se protegió la amina usando  $\text{Boc}_2\text{O}$ , en *t*-butanol/agua,<sup>8</sup> obteniéndose el compuesto **5** con un 65% de rendimiento (esquema 4.2). Luego se protegió el diol con DMP y *p*-TsOH en cantidades catalíticas, para dar el compuesto **6** con un 39% de rendimiento. En el trabajo de Ooi *et al.*<sup>9</sup> se describen condiciones para realizar ambas protecciones en un procedimiento "one pot". Utilizando esta estrategia se sintetizó el compuesto **6** con un 89% de rendimiento, en un paso, a partir de **3**.



**Esquema 4.2.** Protección de la amina en **3** y formación del acetónido para obtener **6**.

Para la desprotección del grupo amino se ensayaron las condiciones que se muestran en la tabla 4.1.



Entrada	Condiciones	Tiempo (min)	Resultado
1	TFA (cat.), $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , $0^\circ\text{C}$ , $\text{N}_2$	90	<b>8</b> (84%)
2	$180^\circ\text{C}$ , sin disolvente, $\text{N}_2$	80	<b>7</b> (56%) + <b>8</b> (8%)
3	MW, $185^\circ\text{C}$ , sin disolvente	10	<b>8</b> (75%)
4	MW, $185^\circ\text{C}$ , sin disolvente	5	<b>7</b> (45%) + <b>8</b> (10%)

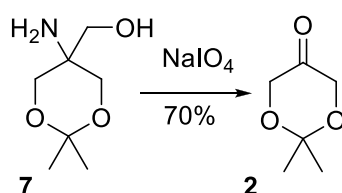
**Tabla 4.1.** Condiciones ensayadas para la desprotección del grupo amino en **6**.

En la primera entrada de la tabla se puede ver que, al usar condiciones ácidas para la desprotección de la amina, el único producto obtenido fue la oxazolidinona **8**. La obtención de este carbamato cíclico es producto del ataque intramolecular del grupo hidroxilo libre sobre el carbonilo del grupo Boc, con eliminación de *t*-butanol. La síntesis de esta misma oxazolidinona fue descrita en 1961 a partir del intermedio **7** con un 45% de rendimiento global.<sup>10</sup> A diferencia de lo descrito, en este caso se pudo obtener **8** en dos pasos a partir de **3** con un 75% de rendimiento. Se han descrito derivados de estas oxazolidinonas con diversas actividades biológicas, como por ejemplo

antimicrobiana,<sup>11</sup> por lo que de interesar, podría explorarse esta alternativa sintética para su preparación, ya que mejora los rendimientos descritos hasta el momento en la literatura.

En las entradas 2-4 se muestran los resultados obtenidos mediante la termólisis del grupo Boc del compuesto **6**, sin uso de disolventes.<sup>12</sup> De la tabla 4.1 se desprende que las mejores condiciones para realizar la desprotección fueron térmicas, usando un baño de arena y bajo atmósfera inerte.

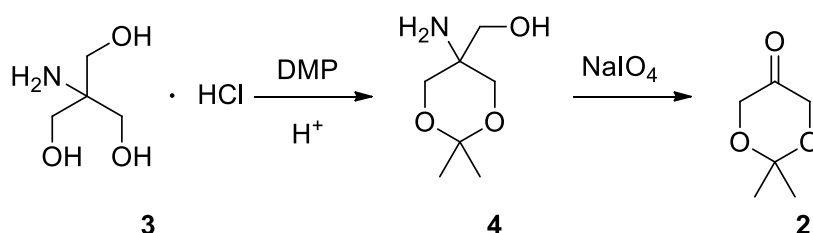
El último paso de la ruta sintética para obtener **2**, fue la ruptura oxidativa de **7** con NaIO<sub>4</sub> (esquema 4.3). En estas condiciones se obtuvo **2** con un 70% de rendimiento.



**Esquema 4.3.** Ruptura oxidativa de **7**.

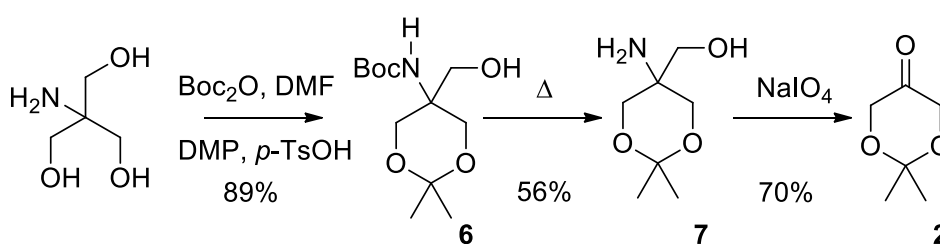
De este modo, usando las condiciones optimizadas, a través de esta estrategia se obtuvo **2** a partir de la base libre de **3**, con un rendimiento global de 35%.

**Estrategia 1:**



**2 pasos, 1 purificación, 61% rendimiento**

**Estrategia 2:**



**3 pasos, 35% rendimiento**

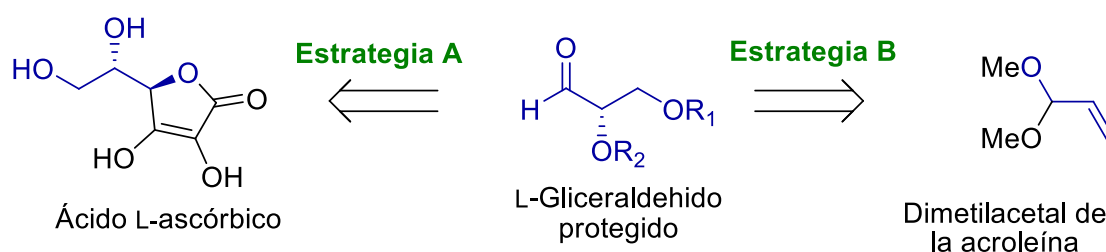
**Esquema 4.4.** Comparación de las estrategias diseñadas para la síntesis de **2**.

Comparando las diferentes estrategias desarrolladas (esquema 4.4) se decidió usar la metodología del grupo de Enders (estrategia 1) para sintetizar la 2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-ona (**2**). Esta estrategia resulta en un mejor rendimiento global y requiere sólo dos pasos de reacción sin purificación intermedia.

## 4.2. Síntesis de L-gliceraldehído ortogonalmente protegido

Los derivados de L- y D-gliceraldehído han sido usados como bloques de construcción en la síntesis de diferentes de compuestos. En la literatura se han descrito varios procedimientos para obtener estos derivados. La mayoría de éstos utilizan el mismo grupo protector en ambos grupos hidroxilos, pero la preparación de derivados con una protección ortogonal es más versátil sintéticamente, sobre todo cuando son usados en secuencias largas. En la literatura hay descritas pocas síntesis de L-gliceraldehído protegido diferencialmente, en las que se usen materiales de partida accesibles y se obtengan buenos rendimientos globales. Es por esto que se propuso explorar la síntesis de este tipo de compuestos.<sup>13</sup>

Para lograr este objetivo se plantearon dos estrategias diferentes: a) usar como material de partida el ácido L-ascórbico (vitamina C) y b) usar el dimetilacetal de la acroleína (esquema 4.5).



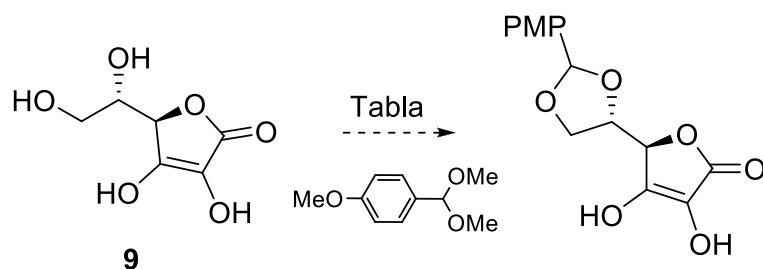
**Esquema 4.5.** Estrategias planteadas para sintetizar L-gliceraldehído protegido.

### Estrategia A:

Se utilizó ácido L-ascórbico como material de partida, tomando como referencia la síntesis de uno de los derivados de gliceraldehído más utilizados, en la que los hidroxilos se protegen en forma de acetónido.<sup>14-16</sup> En estos trabajos se describe la realización de las protecciones directamente sobre el ácido ascórbico,<sup>15</sup> o sobre su derivado reducido la L-gulono- $\gamma$ -lactona.<sup>16</sup>

Inicialmente se probaron algunas protecciones directas sobre los grupos hidroxilo del ácido L-ascórbico. Los trabajos descritos en la literatura muestran las diferencias en las reactividades de estos grupos, siendo el hidroxilo primario el más reactivo, seguido por el hidroxilo en posición 2. El grupo hidroxilo en posición 3 es poco reactivo, debido a la posibilidad de deslocalizar sus electrones, y el hidroxilo en posición 5 reacciona en general cuando los hidroxilos en posición 6 y/o 2 están bloqueados.<sup>17</sup>

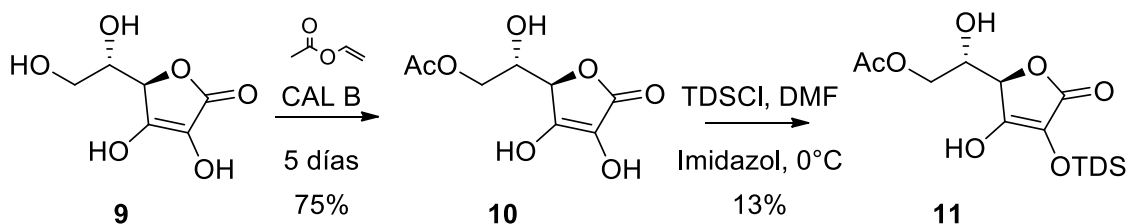
Inicialmente, siguiendo una secuencia sintética análoga a la descrita para la formación del derivado acetónido,<sup>14</sup> se probó la protección del diol en la cadena lateral, de manera de formar un *p*-metoxibencilidén acetal. Está descrito que usando este grupo protector se pueden desproteger selectivamente cada uno de los hidroxilos variando las condiciones de reacción,<sup>18-20</sup> lo que permitiría diferenciarlos. Se probaron diferentes condiciones, pero bajo ninguna se pudo obtener el producto buscado (tabla 4.2). Se variaron los ácidos usados, los disolventes y las temperaturas, pero en todas las condiciones se recuperó el material de partida.



Entrada	Condiciones	Tiempo	Resultado
1	<i>p</i> -TsOH, DMF, 60°C	1,5 h	<b>9</b>
2	TFA, T. amb., tamices 4Å, DMF	1 día	<b>9</b>
3	CSA, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> anhidro	5 h	<b>9</b> + hidrólisis del metilacetal
4	Amberlist 15, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> anhidro	1 día	<b>9</b> + producto no identificado + hidrólisis del metilacetal

**Tabla 4.2.** Condiciones ensayadas para la protección de los grupos hidroxilo en la cadena lateral de ácido L-ascórbico como bencilidén acetal.

Como no se pudo sintetizar el *p*-metoxibencilidén acetal, se probó hacer monoprotecciones sobre la cadena lateral (esquema 4.6).

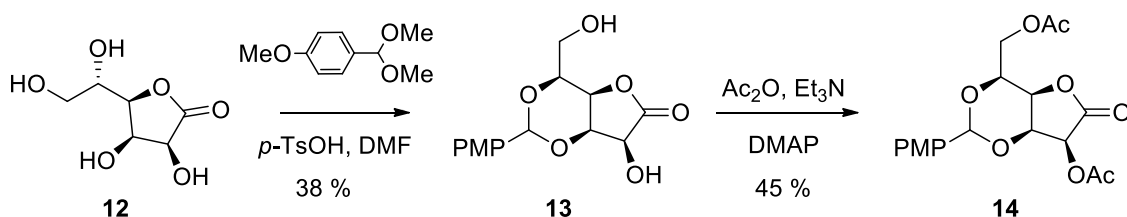


**Esquema 4.6.** Monoprotecciones sobre el compuesto **9**.

El primer paso implicó la protección del grupo hidroxilo primario como acetato. Para aumentar la regioselectividad de esta reacción, se decidió hacer una esterificación enzimática usando la lipasa B de *Candida antarctica*. De esta manera se obtuvo el intermedio **10** como único producto con un 75% de rendimiento. Luego se realizó una monosililación, obteniendo también un único producto, pero con un rendimiento de 13%. Debido a lo discutido acerca de las reactividades de los otros grupos hidroxilos del ácido L-ascórbico, no era fácil prever cuál de estos se protegería primero. A pesar de que el análisis del espectro de <sup>1</sup>H RMN no permitió discernir la posición de sililación, los desplazamientos químicos en el espectro de <sup>13</sup>C RMN permitieron determinar que la protección se produjo en el hidroxilo en posición 2. El desplazamiento químico de este carbono se corrió a campos mayores con respecto al material de partida, mientras que el carbono del hidroxilo en posición 5 mantuvo el mismo desplazamiento. Otras reacciones de protección ensayadas sobre el ácido L-ascórbico (alilación en posición 2 y 3, por ejemplo)<sup>21</sup> tampoco mostraron buenos rendimientos. Por lo tanto, se decidió seguir adelante utilizando como material de partida el derivado reducido del ácido ascórbico, la L-gulono-γ-lactona (**12**). La reactividad de los grupos hidroxilo en posición 5 y 6 en el ácido L-ascórbico es diferente con respecto a la de su producto reducido

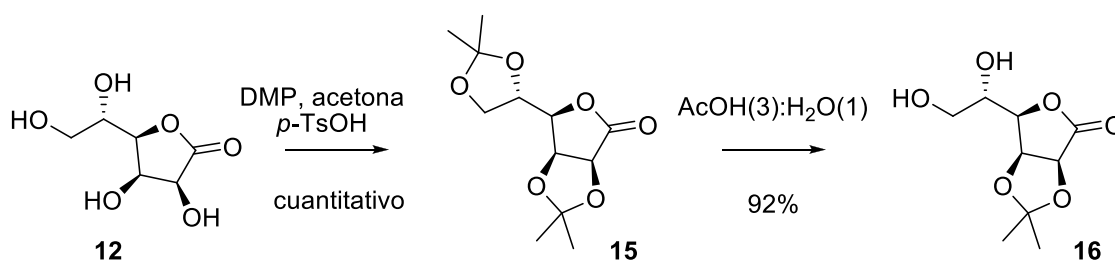


(12). Esto se puede evidenciar al comparar las condiciones necesarias para sintetizar el acetónido en ambos compuestos. Para el ácido L-ascórbico se requiere el uso de AcCl, mientras que para el compuesto **12** pueden utilizarse condiciones más suaves, por ejemplo, usando DMP. El primer intento de protección fue, también en este caso, la formación del *p*-metoxibencilidén acetal en la cadena lateral. Como se muestra en el esquema 4.7, se obtuvo **13** en lugar del producto buscado. Para confirmar la estructura de **13**, se acetilaron los grupos hidroxilo. Al comparar los espectros de  $^1\text{H}$  RMN obtenidos para **13** y **14** se vio que las señales de los protones en posición 2 y 6 tuvieron un desplazamiento a campos menores en el producto **14**, en comparación con sus desplazamientos químicos en **13**. Esto indicó que estas posiciones fueron acetiladas, y por lo tanto eran las que presentaban los hidroxilos libres en **13**.<sup>22-23</sup>



**Esquema 4.7.** Protección de L-gulono- $\gamma$ -lactona como *p*-metoxibencilidén acetal.

La siguiente estrategia que se usó fue la desarrollada por Fleet *et al.*, en la cual se mantienen protegidos los grupos hidroxilo en posiciones 2 y 3, para poder trabajar sobre los de la cadena lateral (esquema 4.8).<sup>24</sup>

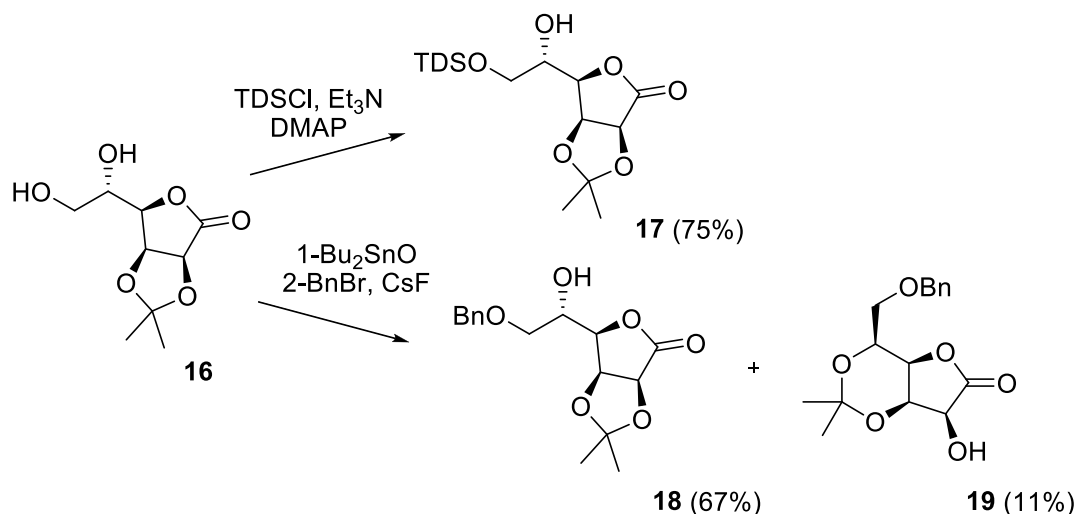


**Esquema 4.8.** Síntesis del intermedio **16** con los hidroxilos de la cadena lateral libres.

El tratamiento de L-gulono- $\gamma$ -lactona (**12**) con DMP, usando *p*-TsOH como catalizador, dio 2,3;5,6-di-*O*-isopropilidén-L-gulono- $\gamma$ -lactona (**15**) de manera cuantitativa. La hidrólisis selectiva de **15** en ácido acético acuoso permitió la obtención de **16** con un 92% de rendimiento.

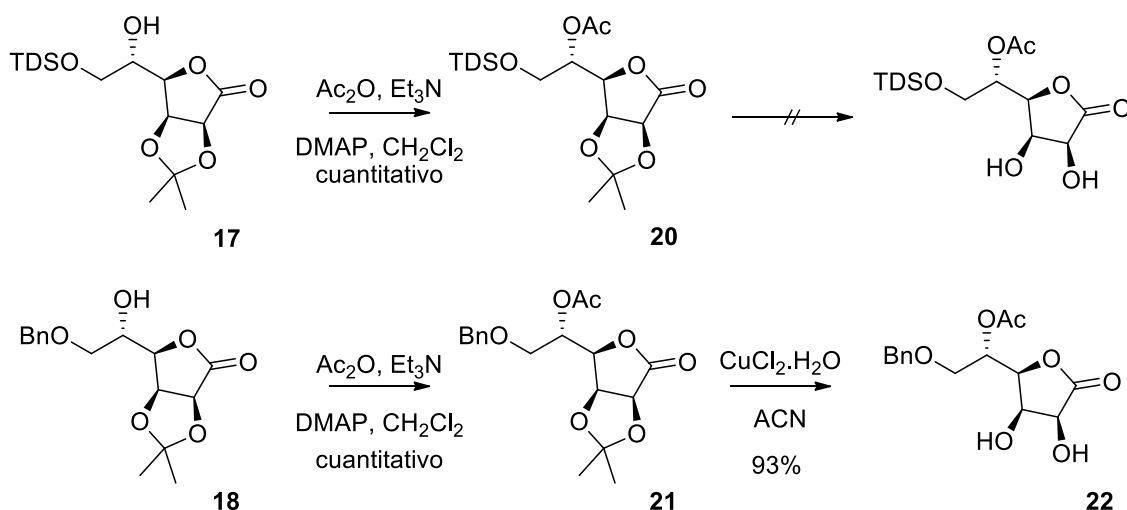
Para la protección del grupo hidroxilo primario se ensayaron dos estrategias diferentes (esquema 4.9). Por un lado, se protegió usando TDSCI, obteniéndose **17** con un 75% de rendimiento. La elección de este grupo sililante se basó en su voluminosidad, ya que es más resistente a la hidrólisis ácida que el *t*-butildimetilsililo. Esto es importante porque luego se debe desproteger el grupo isopropilideno, y el grupo sililante debe ser capaz de soportar los medios ácidos suaves que requieren dicha desprotección. Por otro lado, se sintetizó el derivado bencilado **18**. Para esto fue necesaria la formación previa del dibutylestannano, que luego fue desplazado usando BnBr en presencia de fluoruro de cesio.<sup>25</sup> De esta manera se obtuvo el producto bencilado con un 67% de rendimiento. Como producto secundario se pudo identificar el

correspondiente a la migración del acetónido a la posición 3 y 5 (**19**), que se obtuvo con un 11% de rendimiento (esquema 4.9).



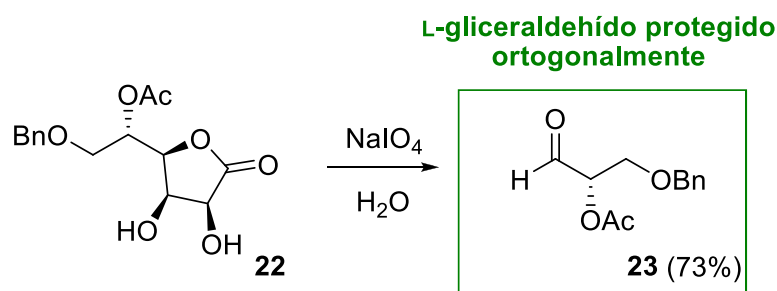
**Esquema 4.9.** Protección del alcohol primario en **16** usando TDSOCl y BnBr.

El grupo hidroxilo secundario se acetiló cuantitativamente en ambos casos dando lugar a la formación de **20** y **21** (esquema 4.10).



**Esquema 4.10.** Acetilación del grupo hidroxilo secundario y desprotección del acetónido.

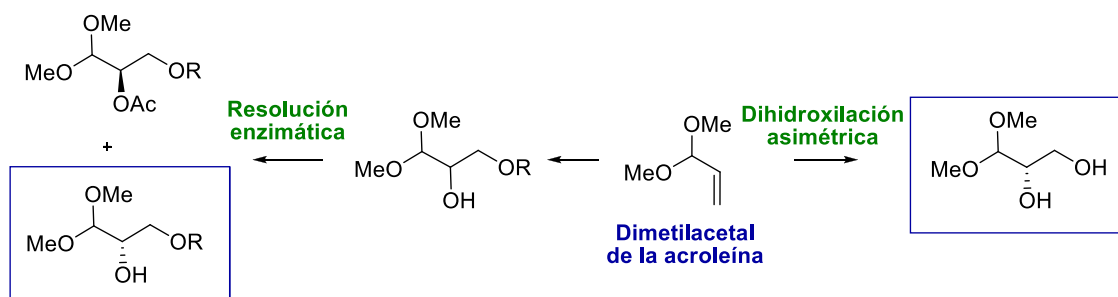
Para la desprotección del acetónido se probaron dos condiciones diferentes. Por un lado, condiciones ácidas usando una mezcla AcOH:H<sub>2</sub>O, y también sales de cobre (II) (CuCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O) en ACN. En el caso del compuesto sililado **20**, bajo ninguna de las condiciones ensayadas se logró la desprotección selectiva del grupo acetónido. En el caso del derivado **21**, en condiciones de AcOH:H<sub>2</sub>O se pudo obtener **22** con un 58% de rendimiento, y utilizando CuCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O en ACN se pudo mejorar el mismo al obtener **22** con un 93% rendimiento (esquema 4.10). Como último paso se realizó la ruptura oxidativa con NaIO<sub>4</sub>, que dio lugar al L-2-O-acetil-3-O-bencilgliceraldehído (**23**) con un rendimiento de 73% (esquema 4.11). De esta manera se obtuvo L-gliceraldehído ortogonalmente protegido con un 42% de rendimiento global a partir de L-gulono-γ-lactona (**12**).<sup>26</sup>



**Esquema 4.11.** Ruptura oxidativa para obtener el L-gliceraldehído protegido **23**.

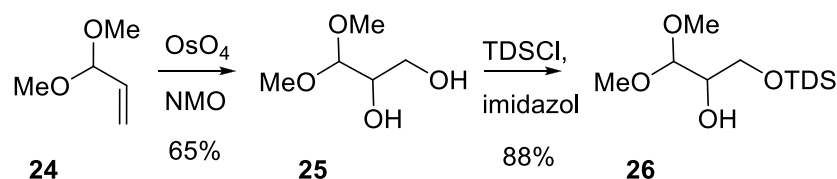
### Estrategia B:

En la segunda estrategia planteada se utilizó como material de partida el dimetilacetal de la acroleína. Se propusieron dos alternativas para obtener la quiralidad buscada. Por un lado, se hizo una resolución cinética enzimática de alcoholes, y por otro se probó la dihidroxilación asimétrica de Sharpless sobre el doble enlace de la acroleína (esquema 4.12).



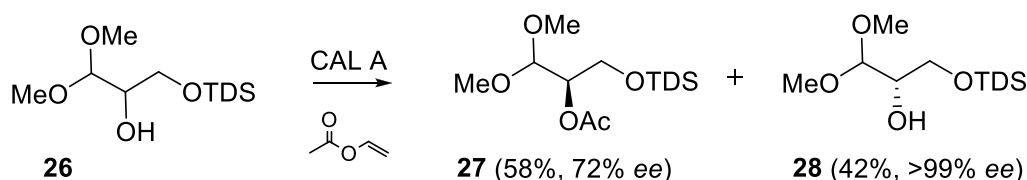
**Esquema 4.12.** Alternativas para la síntesis enantioselectiva del compuesto con configuración *S*.

Inicialmente, se llevó a cabo la dihidroxilación racémica del dimetilacetal de la acroleína (**24**) con tetróxido de osmio ( $\text{OsO}_4$ ). Se obtuvo el diol **25** con un 65% de rendimiento. El paso siguiente fue la protección del alcohol primario con TDSCI, obteniéndose **26** con un 88% de rendimiento (esquema 4.13).

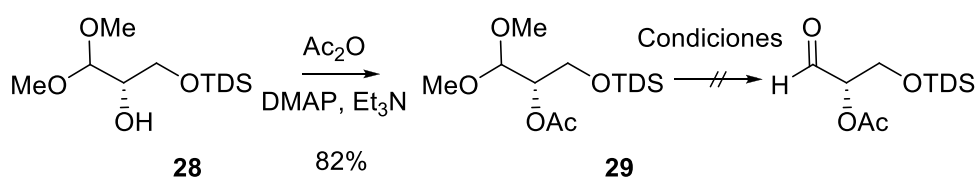


**Esquema 4.13.** Dihidroxilación racémica de **24** y protección del hidroxilo primario.

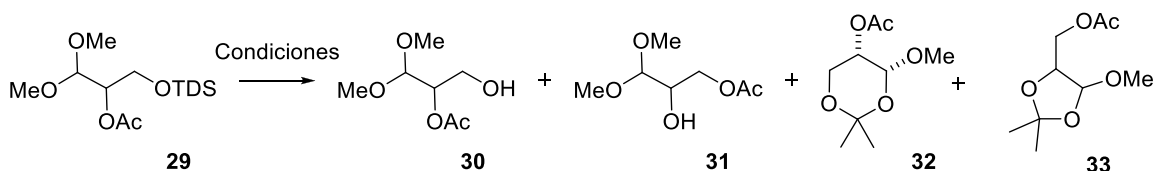
Se propuso entonces resolver la mezcla racémica de los alcoholes **26** por medio de una resolución cinética enzimática, para lo cual se probaron tanto la lipasa A como la B de *C. antarctica*. De acuerdo a la regla de Kazlauskas, se debería acetilar preferentemente el alcohol de configuración *R*, obteniéndose una mezcla del alcohol acetilado *R* (**27**) y el alcohol libre *S* (**28**).<sup>27</sup> La reacción se monitoreó usando GC-FID con columna quiral. La optimización de las condiciones necesarias para separar los enantiómeros del producto acetilado por GC-FID, se realizó usando la mezcla racémica obtenida por medio de la acetilación química de **26**. Al usar la lipasa A se obtuvo el compuesto **28** enantioméricamente puro (esquema 4.14).

**Esquema 4.14.** Resolución cinética enzimática de **26**.

Este compuesto se acetiló químicamente obteniéndose **29** con un 82% de rendimiento (esquema 4.15). El último paso en esta ruta sintética sería la desprotección del carbonilo. Para esto se ensayaron las condiciones que se detallan en la tabla 4.3, donde se muestra que no se pudo obtener el aldehído esperado. Las condiciones de desprotección del carbonilo se ensayaron sobre la mezcla racémica de **29**, para optimizar la reacción previamente al uso del producto quiral.

**Esquema 4.15.** Acetilación y desprotección del carbonilo.

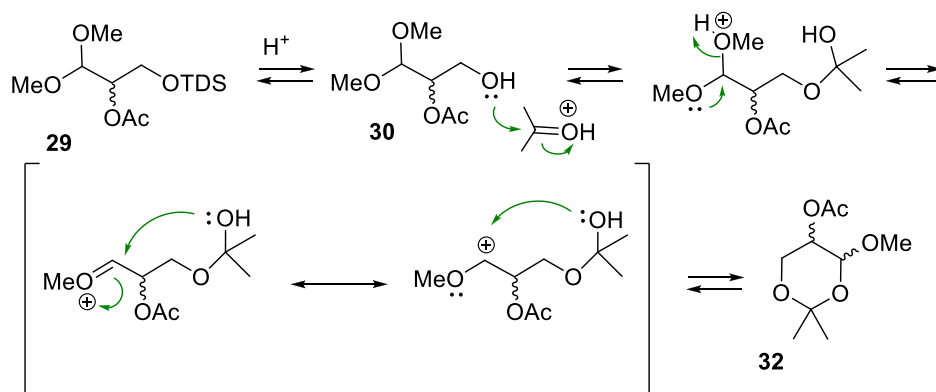
Los productos que se pudieron identificar en esta reacción se corresponden con la desprotección del grupo TDS (con eventual migración del grupo acetilo, **30** y **31**), además de una mezcla del compuesto **32** (enantiómeros *cis*) y el compuesto **33** (tabla 4.3).



Entrada	Condiciones	Tiempo (h)	Resultado
1	CuCl <sub>2</sub> ·2H <sub>2</sub> O, ACN	3	<b>30</b> (20%) + <b>31</b> (30%)
2	Dowex 50WX8-200 (H <sup>+</sup> ) MeOH(1):H <sub>2</sub> O(1)	5.5	<b>30</b> + <b>31</b>
3	Dowex 50WX8-200 (H <sup>+</sup> ) MeOH(99):H <sub>2</sub> O(1)	1	<b>30</b> + <b>31</b> + descomp.
4	Acetona, <i>p</i> -TsOH	24	<b>32</b> (29%) + <b>33</b> (12%)

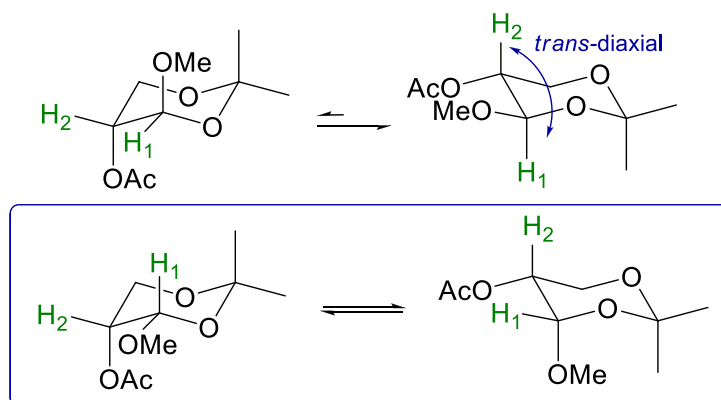
**Tabla 4.3.** Condiciones ensayadas para hidrolizar el dimetilacetal en **29**.

La formación de los productos **32** y **33** se puede explicar a través del mecanismo que se muestra en el esquema 4.16. Debido a que en las condiciones de reacción se desprotege el hidroxilo protegido con TDS, éste puede reaccionar con la acetona y formar un hemiacetal en el C<sub>3</sub>, que evoluciona en medio ácido para dar el diacetal **32**. El compuesto **33** se obtendría análogamente pero a partir de **31** en lugar de **30**, en el cual se dio previamente la migración del acetato.



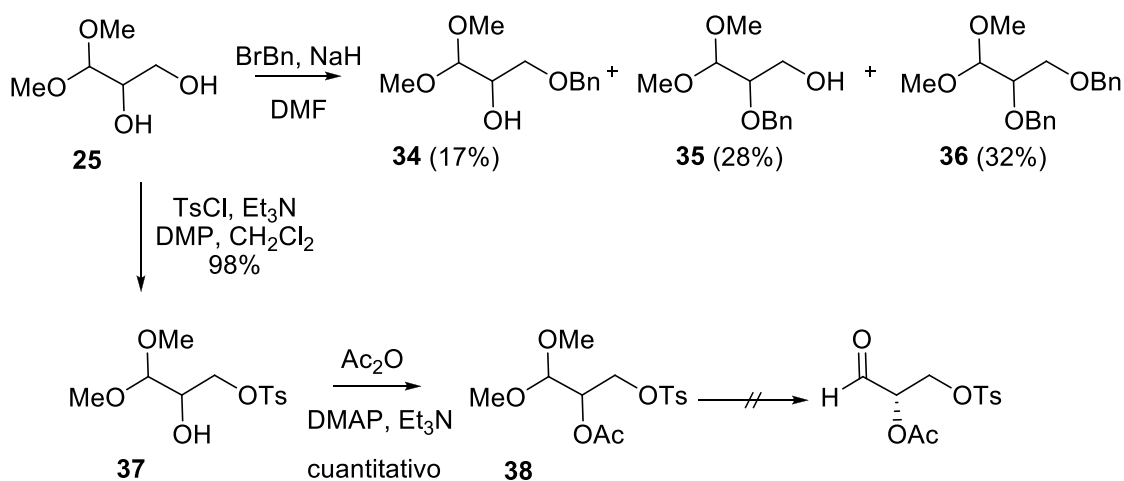
**Esquema 4.16.** Mecanismo propuesto para la formación de **32**.

Al usar una mezcla racémica de **29**, se podrían formar 4 diastereómeros diferentes como producto cíclico, dos *trans* y dos *cis*. Mediante el análisis del espectro de  $^1H$  RMN de **32** se determinó que se obtuvieron los enantiómeros *cis*. Como se ve en la figura 4.1 los enantiómeros *trans* deberían presentar una constante de acoplamiento *trans*-diaxial entre los protones  $H_1$  y  $H_2$ , definiendo como la conformación más estable, la que tiene ambos sustituyentes ecuatoriales. Como la constante de acoplamiento resultó ser 2.3 Hz, el compuesto **32** no tiene los protones en relación *trans*-diaxial, presentando la configuración relativa *cis*.



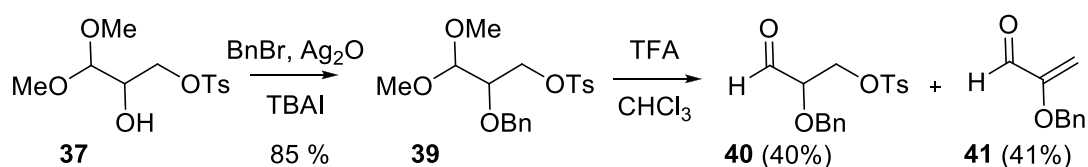
**Figura 4.1.** Conformaciones para el compuesto **32** *trans* (superior) y *cis* (inferior)

Como los grupos protectores de los hidroxilos no fueron compatibles con las condiciones de hidrólisis del acetal, se decidió usar otros grupos más robustos (esquema 4.17). Primero se probó bencilar el grupo hidroxilo primario pero la reacción dio una mezcla de los compuestos monobencilados, en el hidroxilo primario (**34**) y en el secundario (**35**), y del producto dibencilado (**36**). Por lo tanto, la reacción de bencilación demostró ser no regioselectiva. Se cambió entonces el grupo protector por tosilo, ya que al ser más voluminoso podría ser más regioselectivo. En este caso fue posible aislar el producto **37** protegido selectivamente en el alcohol primario con un 98% de rendimiento. Se acetiló el alcohol secundario y se intentó desproteger el carbonilo en **38**. Sin embargo, al ensayar la hidrólisis de **38** con TFA en  $CH_2Cl_2$  se descompuso el material de partida.



**Esquema 4.17.** Cambio de los grupos protectores: bencilación y tosilación.

Con estos resultados a la vista se decidió cambiar el grupo protector acetilo por bencilo, debido a que éste es más robusto (esquema 4.18).



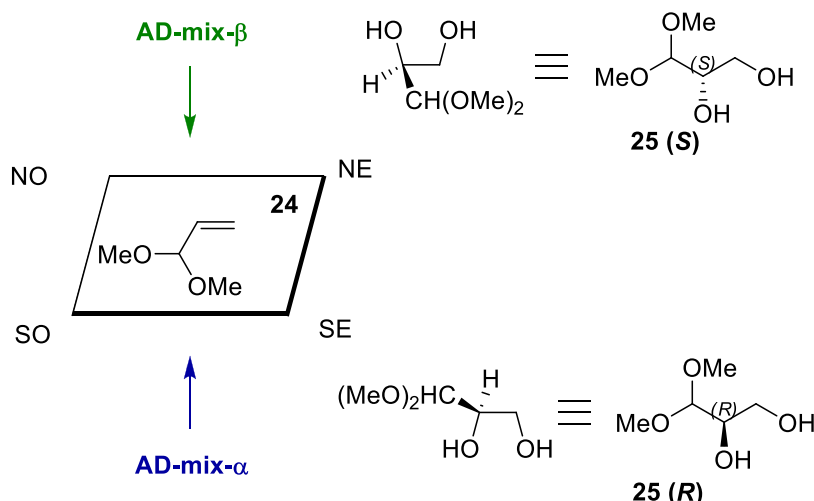
**Esquema 4.18.** Síntesis del derivado protegido del gliceraldehído **40**.

Cuando se probaron condiciones clásicas de bencilación, con BnBr e hidruro de sodio (NaH), sobre el compuesto **37**, se recuperó el material de partida. Por esto, se probó la reacción usando óxido de plata ( $\text{Ag}_2\text{O}$ ), para activar el BnBr, y con estas condiciones se pudo sintetizar **39** con un 85% de rendimiento. Posteriormente, al someterlo a condiciones de TFA en  $\text{CHCl}_3$ , se aisló el gliceraldehído diferencialmente protegido **40** con un 40% de rendimiento. Este bajo rendimiento se debió a la formación del enal **41** por eliminación del grupo tosilo (buen grupo saliente, esquema 4.18).

Se decidió entonces estudiar la posibilidad de hacer la síntesis enantioselectiva de **40**. Para esto se plantearon dos estrategias sobre las cuales trabajar. Por un lado, se probó la resolución cinética enzimática de **37**, al igual que lo realizado anteriormente sobre el compuesto **26**, ya que se debería obtener el alcohol libre en el enantiómero *S* para su bencilación posterior. Usando como biocatalizador la lipasa B de *C. antarctica* no se vio avance de la reacción; y con la lipasa A, después de 3 días de reacción, sólo se pudo ver la formación de un 15% de producto acetilado. Esto demuestra la sensibilidad de las enzimas a los diferentes sustratos: para la lipasa A el compuesto **26** pudo ser usado como buen sustrato, pero no así el compuesto **37**.

La otra estrategia planteada para la síntesis enantioselectiva de **40** implicó realizar la dihidroxilación asimétrica de Sharpless sobre el dimetilacetal de la acroleína (**24**).<sup>28</sup> Esta metodología se usa para obtener *cis*-dioles vecinales en forma enantioselectiva a partir de olefinas proquirales, utilizando como reactivo las mezclas complejas AD-mix- $\alpha$  o AD-mix- $\beta$ . Estas mezclas incluyen la fuente de  $\text{OsO}_4$  y los ligandos quirales (derivados de dihidroquinina y de dihidroquinidina) necesarios para lograr la enantioselectividad. La elección del

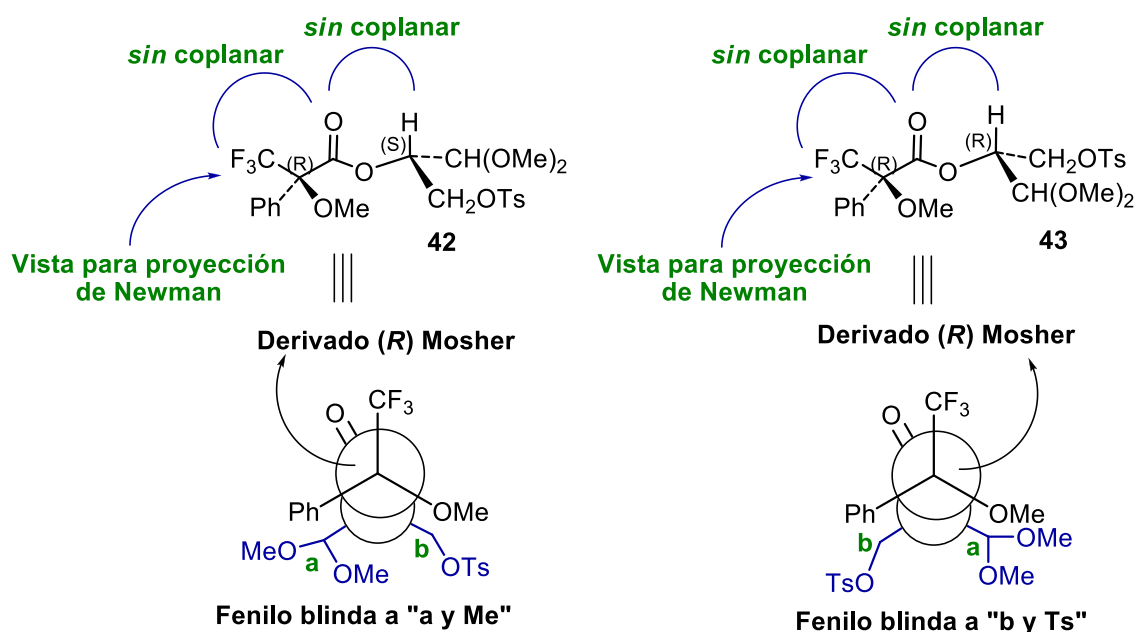
complejo AD-mix- $\alpha$  o  $\beta$ , está determinada por las configuraciones finales requeridas en los carbonos del *cis*-diol. Esto determina la selectividad facial requerida para el ataque al doble enlace. Existe una regla nemotécnica empírica a través de la cual se racionaliza la selectividad enantiofacial del ataque en estas reacciones. La misma permite predecir el diastereómero que se obtendrá predominantemente en la reacción. Para esto, se ubica al doble enlace en un plano y a sus sustituyentes en los cuatro cuadrantes del plano. Los cuadrantes SE y NO presentan barreras estéricas, por lo que en ellos deben ubicarse los sustituyentes pequeños del doble enlace (H, R pequeños). El cuadrante SO es apto para acomodar grupos voluminosos o planos. Entonces, una olefina dispuesta según estas limitaciones será atacada por la cara superior del plano (cara  $\beta$ ) cuando se utiliza AD-mix- $\beta$ , o por la cara inferior del plano (cara  $\alpha$ ) cuando se utiliza AD-mix- $\alpha$ . En el esquema 4.19 se muestra la aplicación de estas reglas sobre el dimetilacetal de la acroleína (**24**). Como se puede ver, para obtener el alcohol con configuración *S*, se debería usar la mezcla AD-mix- $\beta$  según la regla nemotécnica referida. En trabajos del grupo de Sharpless, se describe el uso AD-mix- $\beta$  para obtener el alcohol *S* al utilizar olefinas monosustituidas con sustituyentes oxigenados, reafirmando lo antes dicho.<sup>28</sup>



**Esquema 4.19.** Dihidroxilación asimétrica de Sharpless sobre **24**.

Esta reacción fue monitoreada usando GC-FID con columna quiral. Después de un día de reacción se aisló la mezcla de enantiómeros, y se determinó que éstos se hallaban en una relación 7:3, obteniéndose un 36% de rendimiento. Para determinar la configuración absoluta del enantiómero mayoritario se sintetizaron los ésteres de Mosher de la mezcla obtenida, habiendo realizado previamente la tosilaición del grupo hidroxilo primario (compuesto **37**). En esta ocasión, fue suficiente usar sólo uno de los enantiómeros de los cloruros de ácido de Mosher, en nuestro caso el enantiómero *S*, (tener en cuenta que el éster formado es el *R* ya que cambian las prioridades al pasar de cloruro de ácido a éster). Se ha comprobado empírica y teóricamente que el conformero más estable de los derivados de Mosher y, por lo tanto, el que posee un mayor peso estadístico en las señales observadas en los espectros de RMN, es aquel en el cual el éster adopta el arreglo *s-trans* sobre su enlace O-CO. De esta manera el sustituyente  $\text{CF}_3$  y el H base del alcohol secundario quedan eclipsados con el

grupo carbonilo, estando *sin*-coplanares al mismo (ángulo diedro de 0°), esquema 4.20.<sup>29-30</sup>



**Esquema 4.20.** Representación de los conformeros más estables de los derivados de Mosher, donde se pueden ver las posiciones blindadas por el grupo fenilo.

Cuando se forma el derivado de Mosher con el alcohol *S* (**42**), se puede ver que los protones **a** y los grupos **metilo** del acetal están blindados por el fenilo, en cambio para el derivado con el alcohol *R* (**43**), los protones blindados son los **b** y los del sustituyente **tosilo**.

Al analizar los desplazamientos obtenidos en el espectro de <sup>1</sup>H RMN para estos diastereómeros (tabla 4.4), se observa que el producto mayoritario tiene blindados los protones **a** y los **metilos**. El diastereómero minoritario tiene blindados los protones **b** y los del grupo CH<sub>3</sub> del **tosilo**. Mediante este análisis, quedó determinado que el enantiómero mayoritario obtenido por medio de la dihidroxilación asimétrica de Sharpless es el que tiene configuración *S* (**42**). Este producto se obtuvo con un 40% de *ee*.

Protón	42	43	42-43
a	4.354	4.499	-0.144
b	4.329	4.284	+0.044
b	4.236	4.138	+0.098
Me	3.291	3.403	-0.112
Me	3.266	3.384	-0.118
CH <sub>3</sub> del Ts	2.470	2.459	+0.011

**Tabla 4.4.** Desplazamiento de los protones de los derivados de Mosher **42** y **43** en el espectro de <sup>1</sup>H RMN.

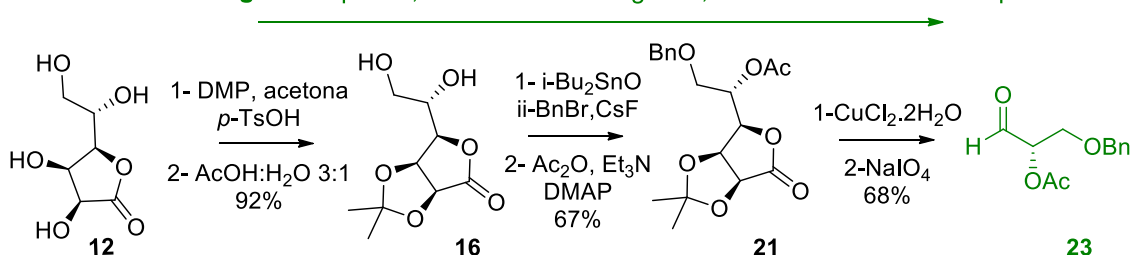
Los resultados preliminares de esta última ruta dejan planteada la posibilidad de obtener en 4 pasos el gliceraldehído ortogonalmente protegido a partir del



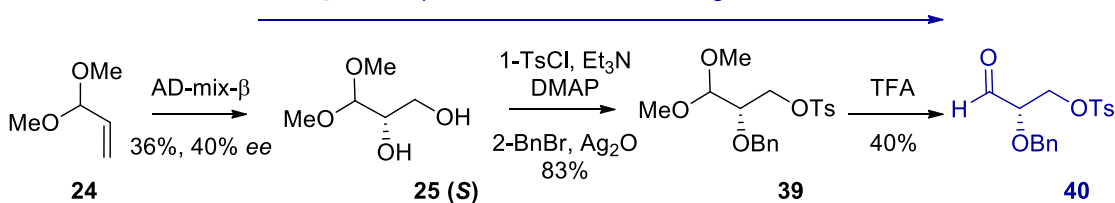
dimetilacetal de la acroleína. Para hacer eficiente esta ruta se deberá optimizar la desprotección del aldehído y continuar estudiando el paso que brinde enantioselectividad a la misma. Algunas posibles rutas para llevarlo a cabo incluyen: probar otras enzimas para la resolución de los alcoholes, intentar optimizar la dihidroxilación asimétrica, o probar otras reacciones enantioselectivas, por ejemplo, epoxidaciones asimétricas (Shi, Jacobsen, Sharpless). El problema en el último caso es que en general las olefinas monosustituidas generan bajos excesos enantioméricos en los productos.

De las dos rutas sintéticas desarrolladas para la preparación del L-gliceraldehído ortogonalmente protegido (esquema 4.21) se eligió la estrategia A para continuar la síntesis de azúcares modificados. Esta ruta permitió obtener el producto enantioméricamente puro y con mejor rendimiento global.

**Estrategia A: 6 pasos, 42% rendimiento global, 23 enantioméricamente puro**



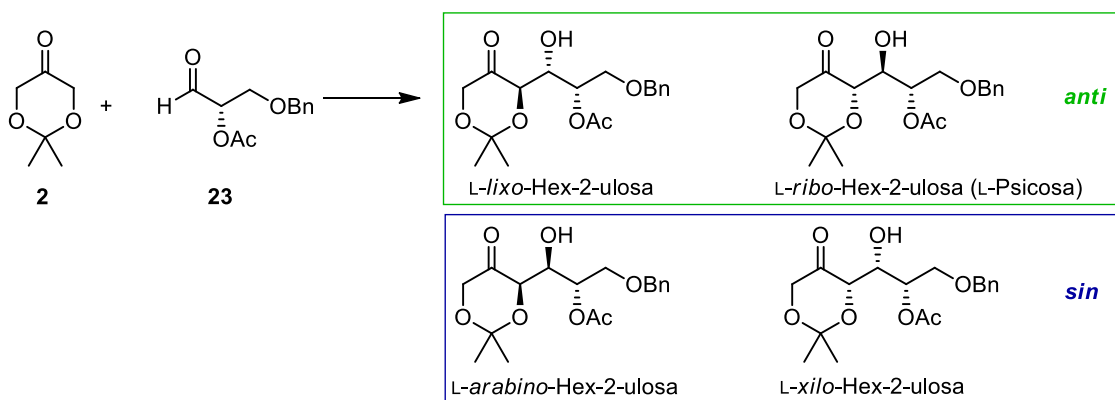
**Estrategia B: 4 pasos, 12% rendimiento global, 40 con 40% ee**



**Esquema 4.21.** Comparación de las estrategias A y B.

### 4.3. Síntesis de L-psicosa (L-ribo-hex-2-ulosa) protegida selectivamente

Luego de haber sintetizado 2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-ona (**2**) y 2-O-acetil-3-O-bencil-L-gliceraldehído (**23**), se continuó con el estudio de la reacción aldólica organocatalizada entre ambos compuestos.

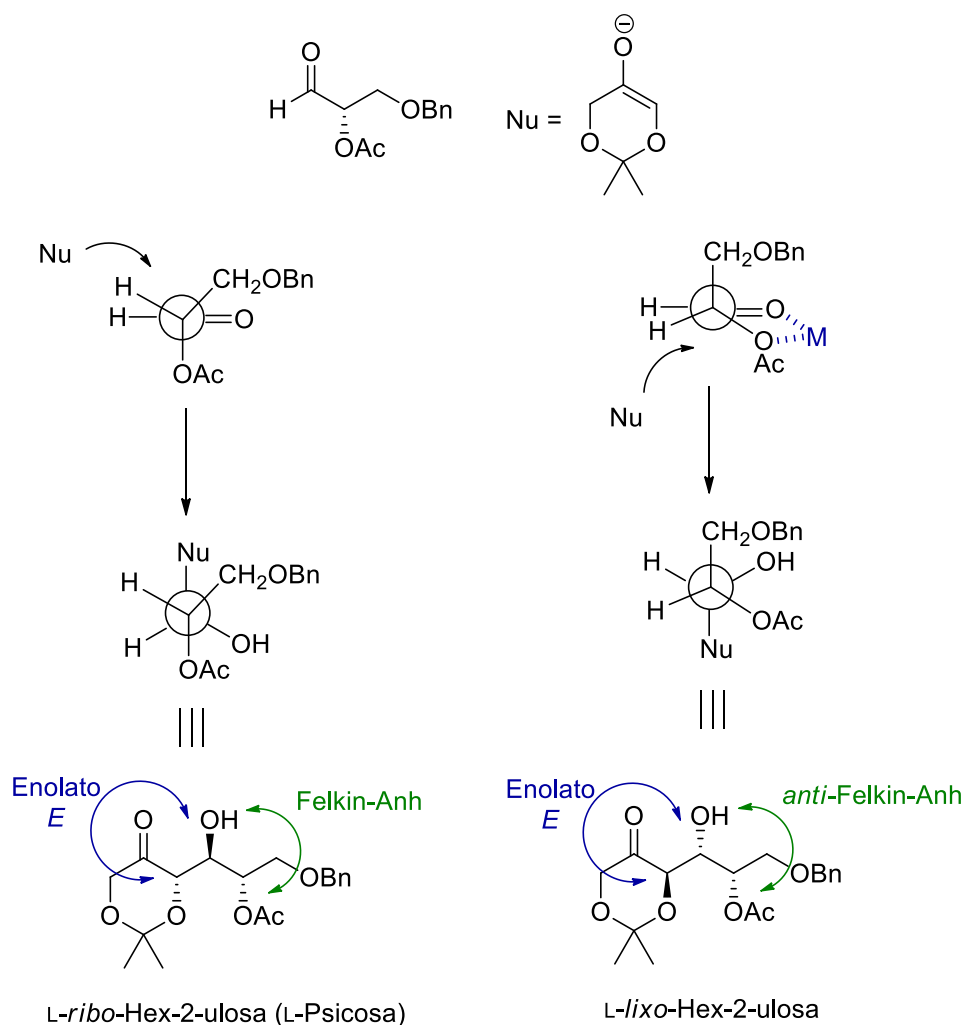


**Esquema 4.22.** Reacción aldólica entre **2** y **23**.

La adición aldólica entre **2** y **23** genera dos nuevos centros estereogénicos, pudiéndose formar cuatro productos diastereoméricos diferentes. Dos de ellos

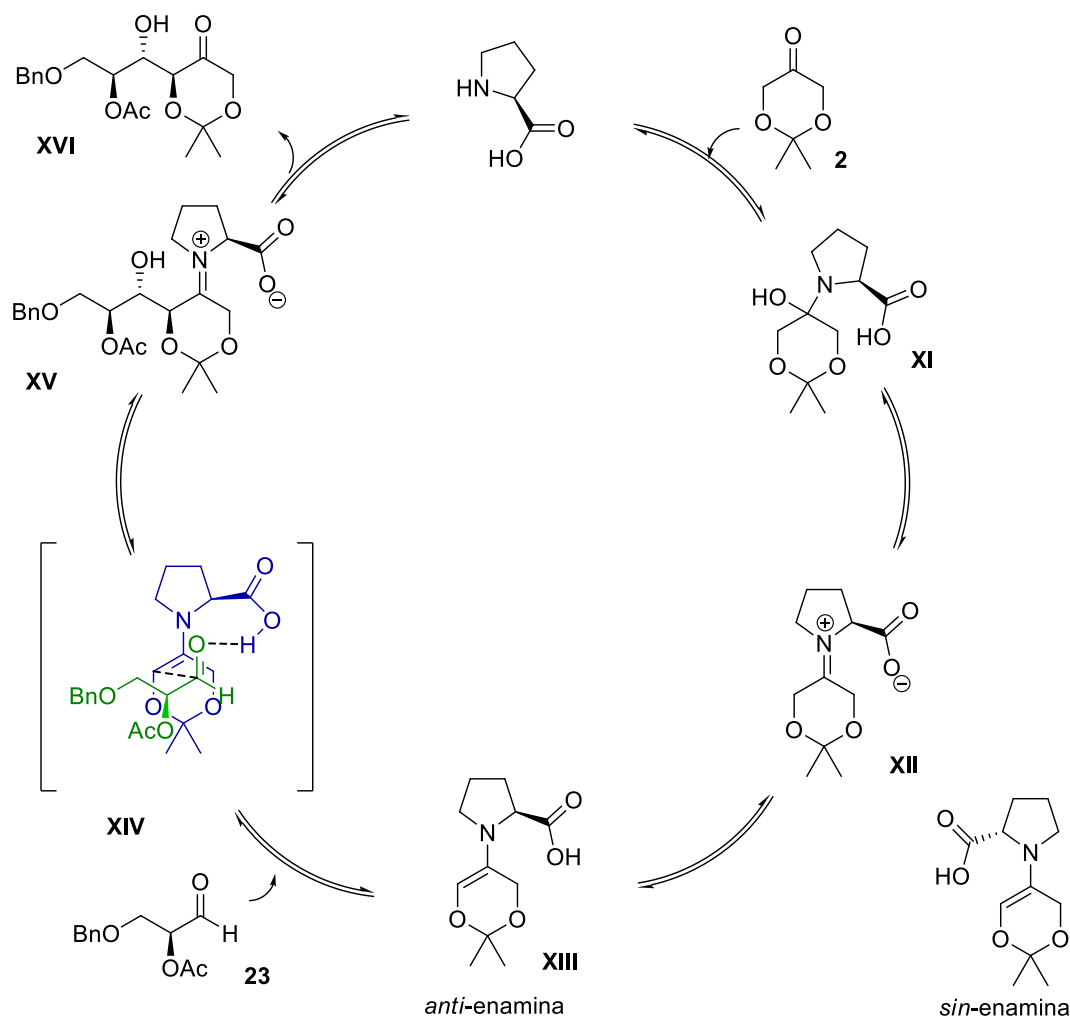
con relación *anti* entre los dos nuevos centros estereogénicos, y dos con relación *sin* (esquema 4.22). Debido a que el nucleófilo de la reacción es una cetona cíclica, solo se puede formar el enolato *E*, por lo que los productos mayoritarios serán aquellos de adición *anti*.<sup>31</sup>

Además, se debe tener en cuenta que el electrófilo de la reacción es un aldehído quiral. Esta quiralidad puede inducir una preferencia espacial en la interacción entre los reactantes, que resulte en la formación mayoritaria de uno de los dos posibles productos *anti*. Debido a que el aldehído quiral 23 tiene un heteroátomo unido en posición  $\alpha$ , para predecir la estereoquímica del producto mayoritario se debe usar el modelo polar de Felkin-Anh.<sup>32-33</sup> Este modelo implica que el grupo conteniendo el heteroátomo se dispone perpendicular al carbonilo, y el nucleófilo ataca por el lado del grupo más pequeño (esquema 4.23, izquierda). Mediante este ataque se obtiene como producto aquel con una relación *anti* entre los dos nuevos centros estereogénicos formados. Esta relación cambia cuando se usa un metal coordinante (M), ya que éste se coordina con el oxígeno del carbonilo y con el heteroátomo, cambiando la dirección del ataque. El producto obtenido en este caso es aquel con relación *sin* (esquema 4.23, derecha), producto *anti*-Felkin-Anh.



**Esquema 4.23.** Adición Felkin-Anh y *anti*-Felkin-Anh, sobre los productos formados a partir del enolato *E*.

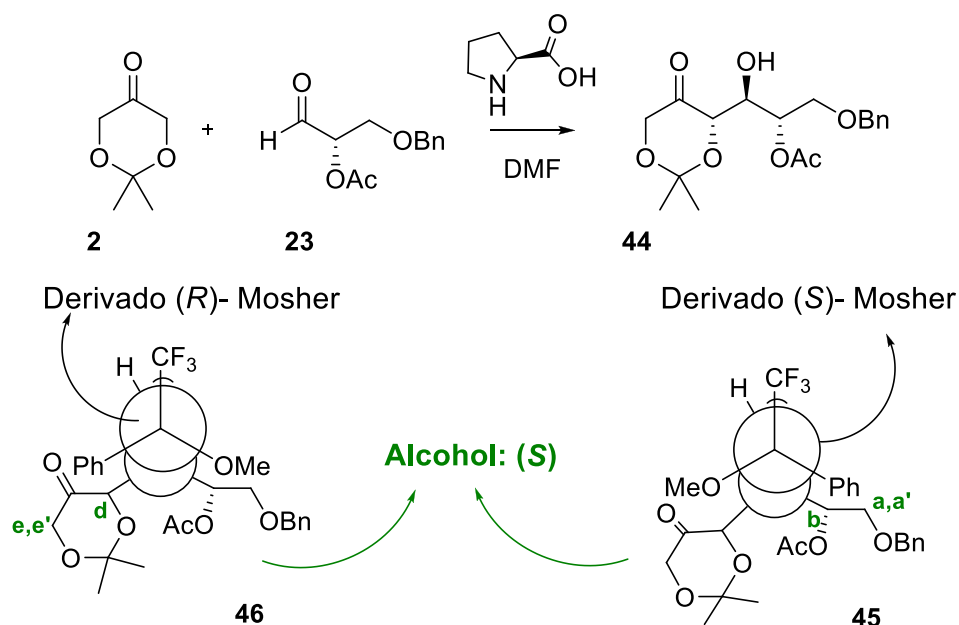
En este trabajo se propuso la síntesis del diastereómero *anti*, Felkin-Anh (*anti-anti*), correspondiente a la L-psicosa protegida. Como se indicó en los capítulos anteriores, hay solo 2 síntesis descritas para L-psicosa y ninguna de ellas plantea una estrategia organocatalítica. Se trabajó sobre una reacción aldólica, usando L-prolina como organocatalizador. La prolina actúa como un catalizador dual, ya que funciona como una base de Lewis a través del nitrógeno y como un ácido de Brønsted a través del ácido carboxílico. Siguiendo los estudios desarrollados por List *et al.* se plantea el mecanismo que se muestra en la esquema 4.24.<sup>34</sup> Los estudios teóricos llevados a cabo por Houk y List determinaron que el estado de transición más estable para el ataque de la enamina al aldehído es aquel en el cual se forma la *anti*-enamina (**XIII**), y el ataque se da por la cara *re* del aldehído **23**, generando el estado de transición **XIV**.<sup>35</sup> Por lo tanto, como se puede ver en el esquema, usando L-prolina como catalizador, deberíamos obtener la estereoquímica buscada en el producto (**XVI**, *anti-anti*).



**Esquema 4.24.** Mecanismo de la reacción aldólica catalizada por L-prolina entre **2** y **23**.

A fin de estudiar esta reacción para dar el producto con la estereoselectividad adecuada, se realizó un ensayo preliminar. Para esto se usó DMF como disolvente y 0.3 eq de L-prolina a 8°C. Estas condiciones se eligieron en función de las descritas por Enders para la reacción del acetónido del D-gliceraldehído y D-prolina.<sup>36</sup> En estas condiciones de reacción se aisló un único producto, **44**, resultante de la adición esperada. Para determinar la configuración absoluta del

producto, el mismo fue tratado con los cloruros de ácido de Mosher. Se obtuvieron los correspondientes ésteres de Mosher *S* (**45**) y *R* (**46**). En la tabla del esquema 4.25 se puede ver que el derivado de Mosher *R* (**46**) presenta los protones **d**, **e** y **e'** apantallados, mientras que el derivado *S* (**45**) presenta apantallados a los protones **a**, **a'** y **b**. Esto es consistente con la estructura en la que el alcohol presenta configuración *S*, como se muestra en la figura del mismo esquema 4.25.

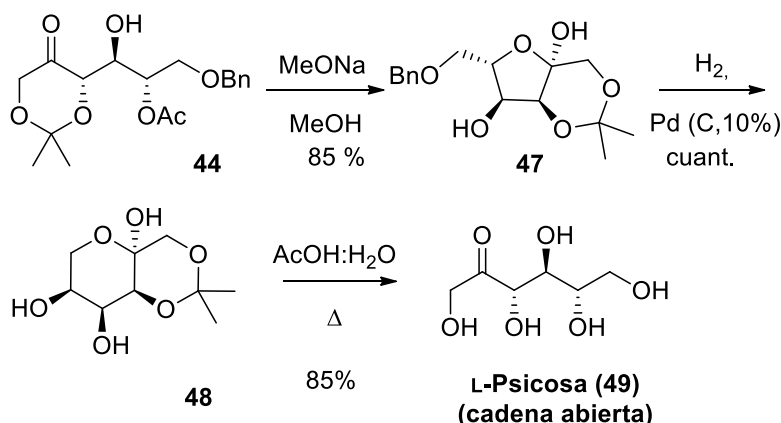


Proton	46 ( $\delta$ , ppm)	45 ( $\delta$ , ppm)	46 - 45	45 - 46
a	3.568	3.362	0.206	-0.206
a'	3.667	3.525	0.142	-0.142
b	5.469	5.447	0.022	-0.022
d	4.481	4.581	-0.100	0.100
e	4.006	4.060	-0.054	0.054
e'	4.174	4.212	-0.038	0.038

**Esquema 4.25.** Reacción aldólica con L-prolina y determinación de la configuración absoluta del producto usando derivados de Mosher.

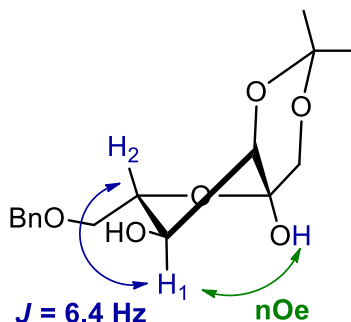
Para terminar de confirmar la estereoquímica de la reacción, se desprotegió completamente el compuesto **44** (esquema 4.26) y se compararon los espectros de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  RMN obtenidos con los publicados para la psicosa.<sup>37-38</sup>

La desprotección comenzó con la metanólisis del grupo acetato en condiciones de Zemplén (MeONa/MeOH) para obtener el biciclo **47** (esquema 4.26).<sup>39</sup>



**Esquema 4.26.** Desprotección completa de **44**, obtención de la L-psicosa desprotegida.

La ciclación para obtener **47** se llevó a cabo de manera completamente estereoselectiva para dar como único producto el anómero  $\beta$ . Esta estereoquímica se determinó por  $^1\text{H}$  RMN usando estudios de constantes de acoplamiento y experimentos de nOe (figura 4.2).



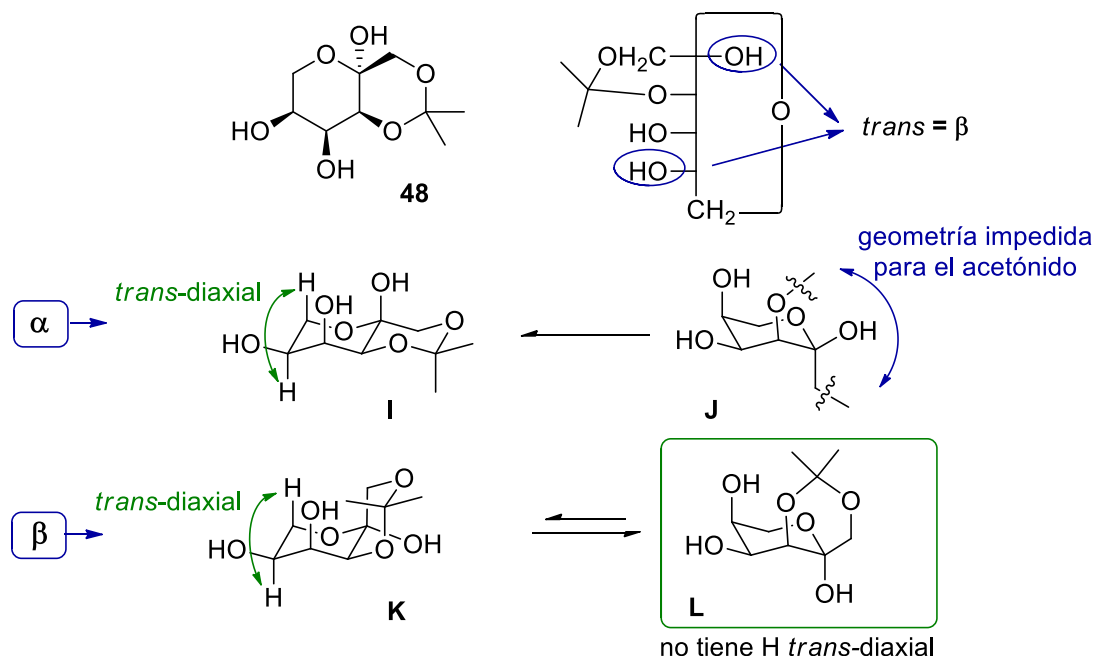
**Figura 4.2.** Experimentos de nOe sobre el compuesto **47**.

Se propuso que la conformación del compuesto **47** está en el sector  $^3\text{T}_4$  del ciclo pseudorrotacional. La constante de acoplamiento entre los protones  $\text{H}_1$  y  $\text{H}_2$  ( $J_{1-2} = 6.4$  Hz) indica que los mismos están en una posición *cuasi-trans*-diaxial, como la que se muestra en la figura 4.2. Esta conformación presenta la ventaja de que tres sustituyentes voluminosos están en posición *cuasi*-ecuatorial y que el grupo hidroxilo anomérico está en posición axial, favorecido por efecto anomérico. Los experimentos de nOe realizados sobre el compuesto **47** indican que el  $\text{H}_1$  está ubicado en la misma cara que el hidroxilo anomérico, determinando la configuración anomérica como  $\beta$ .

Posteriormente se desprotegió el grupo hidroxilo primario, en condiciones de hidrogenación. El producto **48** se obtuvo en forma piranósica, a diferencia de la forma furanósica que presentaba el material de partida. La configuración del carbono anomérico en el compuesto **48** quedó determinada por  $^1\text{H}$  RMN (figura 4.3).

Como se puede ver en la figura 4.3, para el compuesto **48** se pueden proponer 4 conformaciones silla diferentes. Las conformaciones **I** y **J** se corresponden con el anómero  $\alpha$  y las conformaciones **K** y **L** con el anómero  $\beta$ . De estas cuatro posibles, puede descartarse la conformación **J**, debido a que la geometría *trans*-diaxial no admite la formación del ciclo formado por el isopropilideno. De las otras tres conformaciones se descarta la **I** y la **K** porque presentan dos protones

en relación *trans*-diaxial, lo cual debería reflejarse con una constante de acoplamiento grande, que no se vio en el espectro de  $^1\text{H}$  RMN del compuesto **48** ( $J_{5-6} = 3.4$  y  $0.9$  Hz). Por lo tanto, la estructura propuesta para **48** es la conformación **L**, correspondiente al anómero  $\beta$ , en la conformación estabilizada por efecto anomérico.



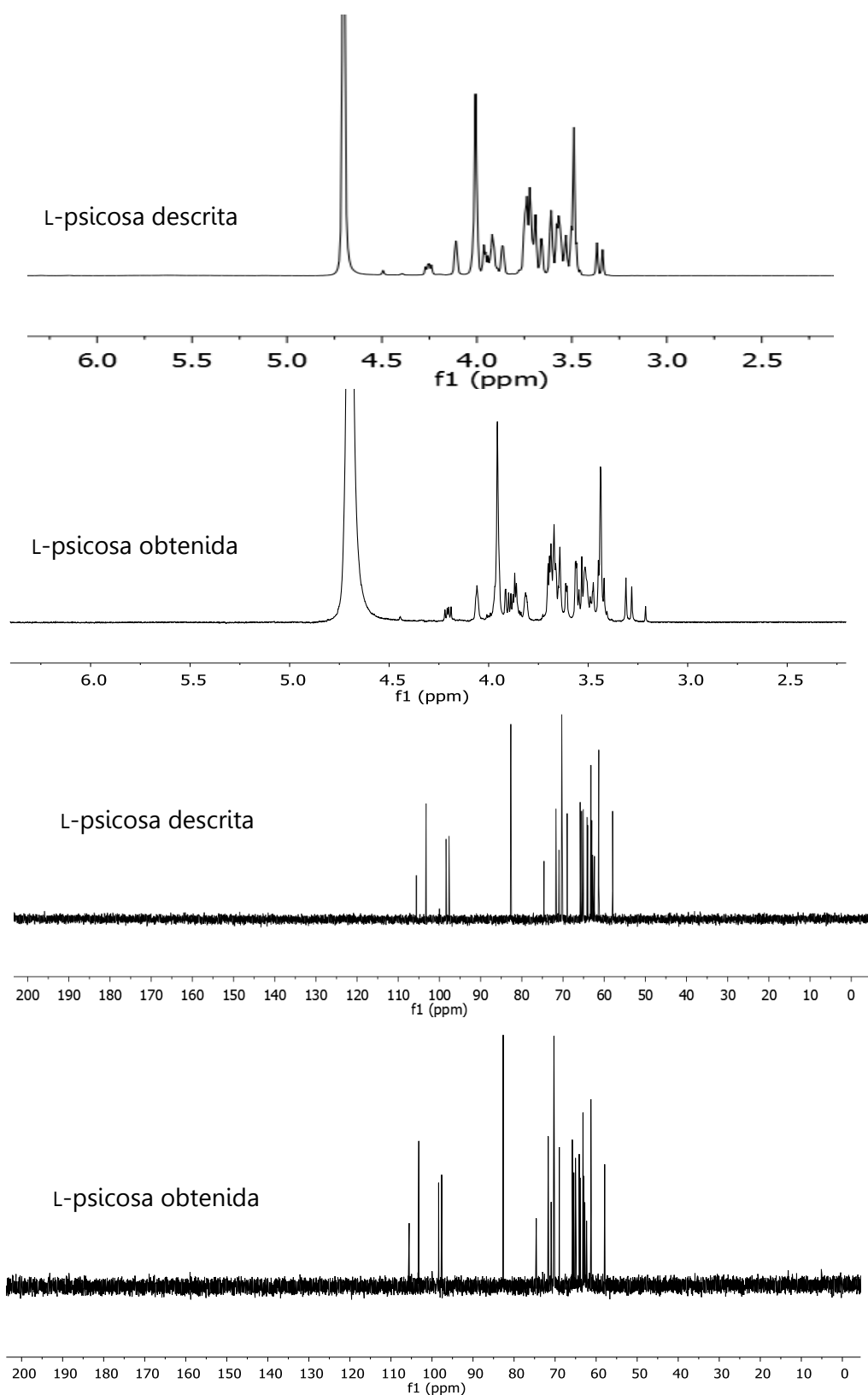
**Figura 4.3.** Análisis de las estructuras posibles para el compuesto **48**.

El último paso para obtener L-psicosa desprotegida fue la hidrólisis del acetónido, en condiciones de  $\text{AcOH}:\text{H}_2\text{O}$ . En el esquema 4.26 se muestra la forma abierta de la L-psicosa, pero hay que tener en cuenta que en solución se encuentra como una mezcla de las formas  $\alpha$ - y  $\beta$ -furanosa y  $\alpha$ - y  $\beta$ -piranosa. En la tabla 4.5 se muestra la comparación de los desplazamientos químicos de las señales de  $^{13}\text{C}$  RMN obtenidos ( $\text{D}_2\text{O}$ , 100 MHz) contra los descritos para la D-psicosa ( $\text{D}_2\text{O}$ , 45 MHz).

$\delta$ descrito	$\delta$ obtenido	$\delta$ descrito	$\delta$ obtenido	$\delta$ descrito	$\delta$ obtenido
58.9	58.9	66.6	66.4	72.7	72.7
62.3	62.3	66.8	66.8	75.7	75.6
63.5 y 63.7	64.0	70.0	70.0	83.6	83.7
64.1 y 64.3	64.2	71.3	71.2	98.5	98.6
65.0	64.9	71.3	71.28	99.3	99.4
65.0	65.1	71.3	71.29	104.1	104.2
66.1	66.0	71.9	72.0	106.5	106.6

**Tabla 4.5.** Comparación de los desplazamientos de  $^{13}\text{C}$  RMN descritos para D-psicosa<sup>38</sup> contra los obtenidos para la L-psicosa, usando  $\text{D}_2\text{O}$  como disolvente.

Los espectros de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  RMN obtenidos para la L-psicosa también fueron comparados con los descritos en la literatura,<sup>40</sup> en la figura 4.4 se puede ver la coincidencia que existe entre estos dos compuestos.



**Figura 4.4.** Comparación de los espectros de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  RMN entre la L-psicosa descrita en literatura y la obtenida, usando  $\text{D}_2\text{O}$  como disolvente.

Luego de haber confirmado la estereoquímica del producto, se optimizaron las condiciones de la reacción variando temperatura, concentración y relación molar entre **2** y **23** (tabla 4.6). Se obtuvo **44** con un 70% de rendimiento.

Entrada	[ ] de 23 (M)	2 : 23	Temp. (°C)	Rendimiento (%)
1	0.8	1 : 1	8	17
2	0.6	1 : 1	8	20
3	0.8	1.5 : 1	8	54
4	0.5	1.5 : 1	8	70
5	0.5	1.5 : 1	4	70

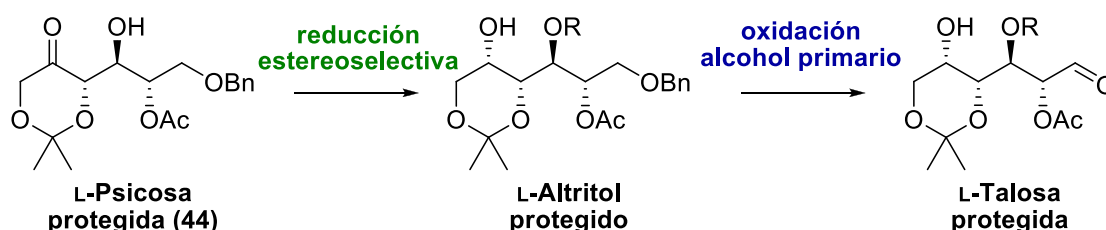
\*En todas las reacciones se usó L-prolina como catalizador (30% molar) y DMF anhidro como disolvente, el tiempo de reacción fue de 6 días para todas las entradas.

**Tabla 4.6.** Optimización de la reacción aldólica.

En la última entrada se muestran los resultados de la reacción a 4°C. Esto se debe a que las cámaras refrigeradas para trabajar a bajas temperaturas (4°C), fueron instaladas luego de comenzar el estudio de la reacción. Al principio se trabajaba refrigerando en heladera. Como se obtuvo el mismo resultado que a 8°C pero resultaba más práctico trabajar en la cámara se decidió seguir haciendo la reacción a esa temperatura.

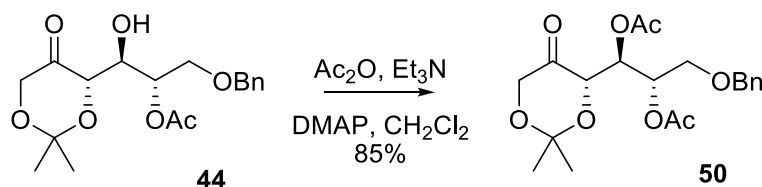
#### 4.4. Síntesis de L-altritol y L-talosa protegidos

Las protecciones ortogonales que presenta la L-psicosa **44** resultaron ventajosas para sintetizar a partir de ella otros azúcares raros. En esta sección se muestra la síntesis de un L-hexitol y una L-aldohexosa mediante la estrategia presentada en el esquema 4.27.



**Esquema 4.27.** Estrategia para la síntesis de L-altritol y L-talosa protegidos, a partir del correspondiente derivado de L-psicosa.

Inicialmente se protegió el grupo hidroxilo libre en **44** como acetato, obteniéndose **50** con un 85% de rendimiento (esquema 4.28).

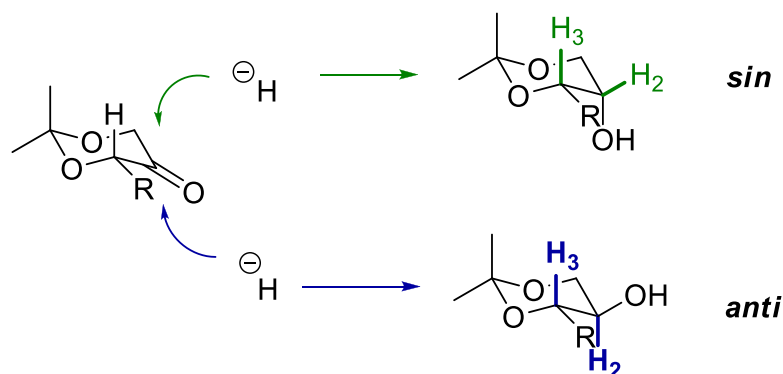


**Esquema 4.28.** Acetilación de **44**.

El siguiente paso en la ruta sintética fue la reducción selectiva de **50** para dar el producto 2,3-*sin*. En general las reducciones de derivados de ciclohexanona con borohidruro de sodio ( $\text{NaBH}_4$ ) dan como producto mayoritario el correspondiente alcohol en posición ecuatorial. Esto se corresponde con el ataque axial del hidruro, resultando el producto *anti* (esquema 4.29).<sup>41</sup> Esta preferencia puede verse modificada dependiendo de los sustituyentes vecinos.

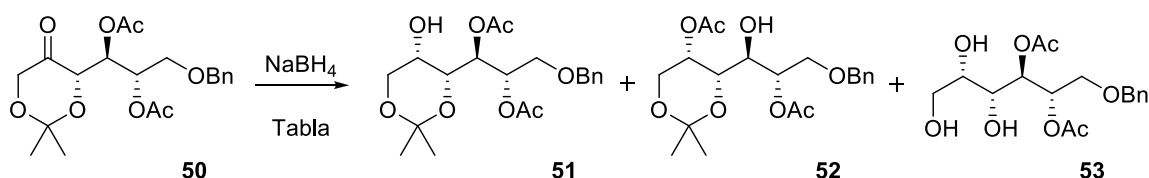


El efecto estérico producido por estos sustituyentes puede hacer que el ataque del hidruro sea ecuatorial, que es lo buscado en este caso.<sup>42-43</sup>



**Esquema 4.29.** Ataque ecuatorial (*sin*) o axial (*anti*) del hidruro.

Como el compuesto **50** tiene un sustituyente voluminoso se decidió probar la reducción con NaBH<sub>4</sub>. En las primeras condiciones ensayadas (entrada 1, tabla 4.7), la reacción resultó ser completamente diastereoselectiva. Los dos productos obtenidos fueron identificados como el producto reducido **51** y el correspondiente a la reducción y posterior migración del acetato **52**.



Entrada	Condiciones	Resultado
1	MeOH, -78°C → T. amb.	<b>51</b> (44%) + <b>52</b> (21%)
2	MeOH, AcOEt, HCl, -78°C → T. amb.	<b>50</b> (11%) + <b>53</b> (32%)
3	THF:H <sub>2</sub> O, 0°C	<b>50</b> (18%) + <b>51</b> (9%) + <b>52</b> (38%)
4	MeOH, -78°C → 0°C	<b>51</b> (57%) + <b>52</b> (trazas)

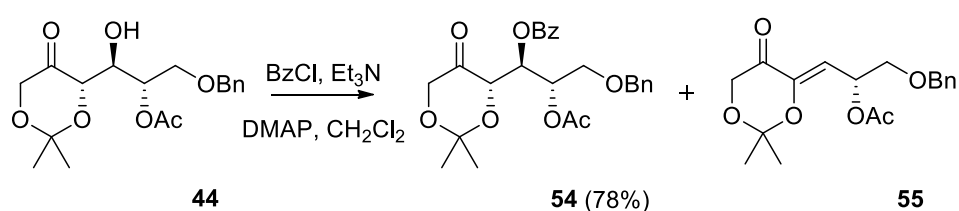
**Tabla 4.7.** Optimización de la reducción diastereoselectiva de **50** usando NaBH<sub>4</sub>.

La estereoquímica de la reacción fue confirmada por los datos obtenidos de los espectros de <sup>1</sup>H RMN. La constante de acoplamiento entre los protones H<sub>2</sub> y H<sub>3</sub> fue de 1.4 Hz, indicativa de una relación *sin*. Como se puede ver en el esquema 4.29 el producto *anti* presenta estos protones en una posición *trans*-diaxial, cuyas constantes de acoplamiento deberían ser mayores a 7 Hz. La formación de este producto resulta del ataque del hidruro por la cara menos impedida del ciclo. La estereoquímica que presentan los productos **51** y **52** se corresponde a la del hexitol L-altritol (también conocido como L-talitol).

A efectos de optimizar la reacción de reducción, para evitar la migración del grupo acetato, se ensayaron diferentes condiciones (tabla 4.7). Como se observó que el porcentaje del producto de migración aumentaba con la temperatura de la reacción, se probó neutralizar la reacción con el agregado de

HCl antes de que la reacción llegara a temperatura ambiente.<sup>42</sup> Esto trajo como resultado la obtención del producto **53** correspondiente a la desprotección del acetónido. También se cambió el disolvente de la reacción por una mezcla de THF:H<sub>2</sub>O, obteniéndose como producto mayoritario el correspondiente a la migración del acetato (**52**).<sup>44</sup> En la entrada 4 se muestran los resultados obtenidos al usar las mismas condiciones que en la entrada 1, pero adsorbiendo el crudo en sílica cuando la reacción llegó a 0°C. De esta manera se logra detener la reacción a baja temperatura disminuyendo la migración del acetato, lo cual permitió un aumento del rendimiento. A pesar de esto, los resultados fueron poco reproducibles, variando con los sucesivos experimentos.

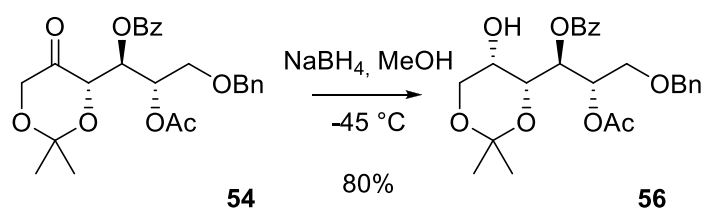
Para mejorar la ruta sintética hacia el azúcar reducido (L-altritol), se decidió cambiar la protección de **44**, con el objetivo de detener la migración en las condiciones de reducción. Para esto se eligió usar el benzoílo como grupo protector (esquema 4.30).



**Esquema 4.30.** Protección de **44** usando BzCl.

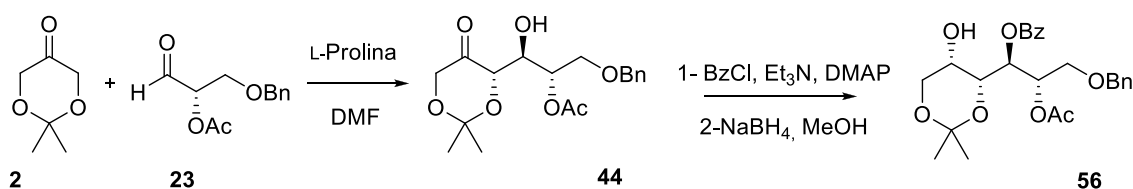
Usando como reactivo el BzCl, en presencia de Et<sub>3</sub>N y cantidades catalíticas de DMAP, se obtuvo la L-psicosa ortogonalmente protegida **54** con un 78% de rendimiento. De la reacción se aisló como producto secundario el correspondiente a la eliminación del grupo benzoato para dar la cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada **55** (único isómero, configuración no determinada).

Luego de obtener el compuesto protegido **54** se redujo la cetona con NaBH<sub>4</sub> (esquema 4.31). Esta reducción también resultó ser diastereoselectiva para el producto *sin*. No se evidenció migración del grupo benzoílo, obteniéndose el compuesto **56** como único diastereómero con un 80% de rendimiento.



**Esquema 4.31.** Reducción diastereoselectiva para la síntesis del compuesto **56**.

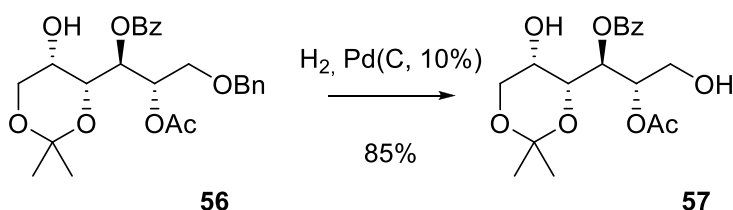
De esta manera se pudo sintetizar el L-altritol protegido **56** (5-*O*-acetil-4-*O*-benzoil-6-*O*-bencil-1,3-*O*-isopropiliden-L-altritol), con un rendimiento global de 44% a partir de la dioxanona **2** y del derivado protegido de L-gliceraldehído **23** (esquema 4.32).<sup>45</sup>



3 pasos de reacción, 44% de rendimiento global

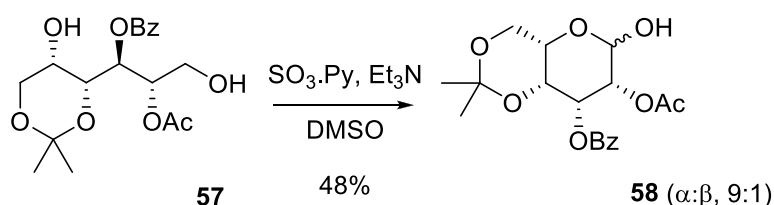
**Esquema 4.32.** Síntesis del 5-*O*-acetil-4-*O*-benzoil-6-*O*-bencil-1,3-*O*-isopropiliden-L-altritol (**56**).

A partir de **56** se planteó la síntesis de la L-talosa protegida. Para esto se desprotegió el alcohol primario en condiciones de hidrogenación, obteniéndose **57** con un 85% de rendimiento (esquema 4.33).



**Esquema 4.33.** Reacción de hidrogenación de **56**.

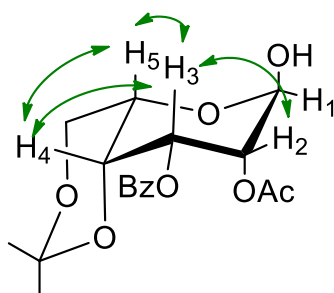
El paso siguiente fue la oxidación selectiva del alcohol primario en presencia del secundario en el diol **57** para obtener **58**. Esta oxidación resultó ser problemática, ya que usando como agentes oxidantes PDC, PCC e IBX, se obtuvo la oxidación del alcohol primario, pero con bajos rendimientos. Como productos secundarios se obtuvieron el producto de oxidación del alcohol secundario y el de sobreoxidación de **58** para formar la correspondiente lactona.<sup>46</sup> Las mejores condiciones para oxidar **57** fueron utilizando el complejo SO<sub>3</sub>·py con Et<sub>3</sub>N y DMSO. En estas condiciones se obtuvo el producto oxidado **58** (2-*O*-acetil-3-*O*-benzoil-4,6-*O*-isopropiliden-L-talopiranososa) con un 48% de rendimiento (esquema 4.34). Como se indica en el esquema, el producto se obtuvo en forma de hemiacetal.



**Esquema 4.34.** Oxidación del grupo hidroxilo primario en **57**.

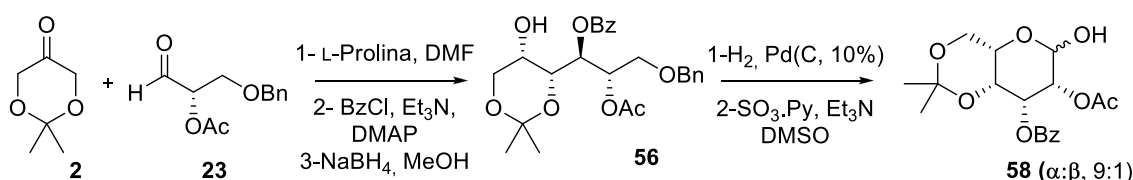
El hemiacetal **58** se obtuvo como una mezcla de anómeros en relación 9:1. Para determinar la configuración del anómero mayoritario se realizaron experimentos de nOe (figura 4.5). Al usar cloroformo deuterado (CDCl<sub>3</sub>) como disolvente para obtener el espectro de <sup>1</sup>H RMN, las señales correspondientes a los protones H<sub>1</sub> y H<sub>3</sub> quedaron superpuestas. Por lo tanto, se repitió el experimento usando metanol deuterado (CD<sub>3</sub>OD), y en este caso, se obtuvieron dos señales diferenciadas: H<sub>1</sub> con un desplazamiento de 5.24 ppm y H<sub>3</sub> con uno de 5.45 ppm.

Como las constantes de acoplamiento entre H<sub>5</sub> y el grupo metileno adyacente fueron de 1.7 y 2.2 Hz, se concluyó que H<sub>5</sub> no estaba en posición axial con respecto a ninguno de estos protones, en el anillo formado por el grupo acetónido. Por lo tanto, H<sub>5</sub> está en posición axial con respecto al anillo hemiacetálico, definiendo la conformación presente en el azúcar como <sup>1</sup>C<sub>4</sub>. Los resultados de los experimentos de nOe realizados están representados en la figura 4.5, donde se indica que el protón H<sub>1</sub> está ubicado en una cara diferente a los protones H<sub>2</sub>-H<sub>5</sub>. Este resultado es consistente con la configuración α-L en el carbono anomérico. Al estar el grupo hidroxilo en posición axial, ésta se encuentra estabilizado por el efecto anomérico, además de tener el grupo éster más voluminoso (OBz) y el CH<sub>2</sub>OR en posiciones ecuatoriales.



**Figura 4.5.** Experimentos de nOe para determinar la configuración α-L- del carbono anomérico de **58**.

Mediante esta estrategia fue posible entonces, sintetizar también 2-*O*-acetil-3-*O*-benzoil-4,6-*O*-isopropiliden-L-talopiranososa (**58**), como una mezcla 9:1 de anómeros α:β, a partir de la dioxanona **2** y del L-gliceraldehído protegido **23** (esquema 4.35).<sup>45</sup>



5 pasos de reacción, 18% de rendimiento global

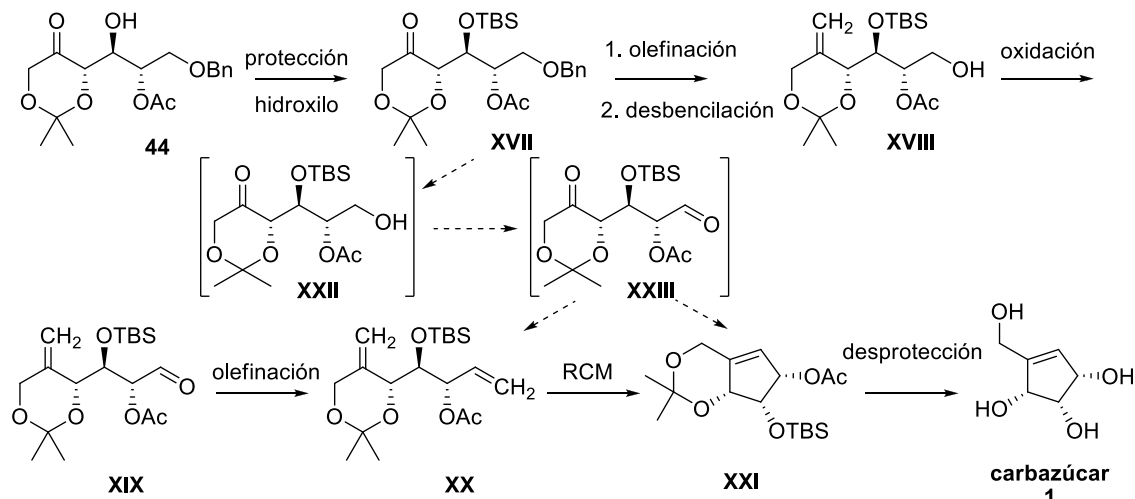
**Esquema 4.35.** Síntesis de la 2-*O*-acetil-3-*O*-benzoil-4,6-*O*-isopropiliden-L-talopiranososa **58**.

#### 4.5. Avances en la síntesis del carbazúcar **1** y síntesis del azúcar oxidado (**5R**)-*D*-ribo-hexos-5-ulo-5,2-furanosa protegido

La primera ruta sintética propuesta para la síntesis del carbazúcar **1**, a partir de la L-psicosa protegida **44**, se muestra en el esquema 4.36.

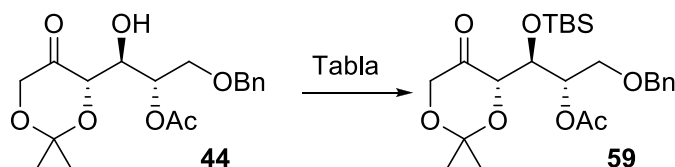
A partir de la L-psicosa protegida **44** se protegería el hidroxilo secundario con un agente sililante (TBSCl). Luego se realizaría la olefinación de la cetona seguida de la desprotección del grupo hidroxilo primario bencilado en condiciones de hidrogenación para dar **XVIII**. Este intermedio sería oxidado para dar el aldehído **XIX**, que sería sometido a condiciones de olefinación. El intermedio **XXI**, que es el carbazúcar **1** protegido, se podría obtener a través de una reacción de ciclación por metátesis. De manera alternativa también se plantea la posibilidad de desbencilar el intermedio **XVII**, y posteriormente

oxidar el producto para obtener el intermedio dicarbonílico **XXIII**. Esto se plantea como alternativa ya que el intermedio **XXII** podría obtenerse en forma hemiacetálica, la cual es más difícil de oxidar. De ser posible la obtención de **XXIII**, a partir de este intermedio podría obtenerse el carbazúcar **XXI** de dos maneras diferentes. Por un lado, realizando la diolefinación (**XX**) y posterior ciclación por metátesis, y por otro mediante una carbociclación reductiva de **XXIII** usando  $\text{SmI}_2$ . La ruta sintética para la preparación del carbazúcar **1**, finalizaría con la remoción total de los grupos protectores.



**Esquema 4.36.** Ruta sintética para la obtención del carbazúcar **1**.

De acuerdo a este planteo, el primer paso que se estudió fue la protección del alcohol secundario en **44**, usando *t*-butildimetilsililo como grupo protector (tabla 4.8).



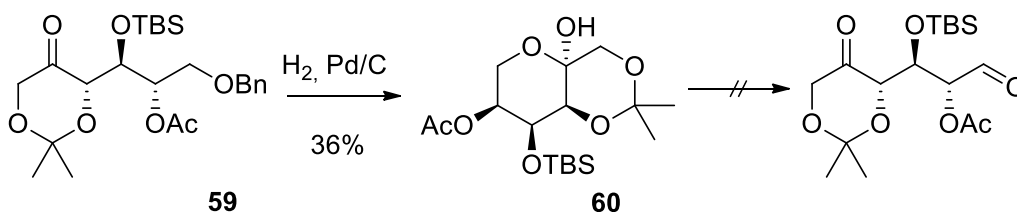
	Reactivo	Base	Eq	Disol.	Tiempo	Temp.	Resultado
1	TBSCl	Imidazol	2,2	DMF	15 h	0 → 100°C	<b>44</b>
2	TBSOTf	Imidazol	1,5	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	1 h	0°C	<b>44</b> + descomp.
3	TBSOTf	Colidina	1,5	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	1 h	0°C	descomp.
4	TBSOTf	Lutidina	2	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	1 h	0°C	<b>59</b> (18%) + <b>44</b> (38%)
5	TBSOTf	Lutidina	1,5	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	1 h	0°C	<b>59</b> (11%) + descomp.
6	TBSOTf	Lutidina	2	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	3 h	T. amb.	<b>59</b> (35%) + <b>44</b> (53%)
7	TBSOTf	DMAP	3	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	1 d	0 °C	<b>59</b> (18%) + <b>44</b> (67%)
8	TBSOTf	TEA	3	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	1,5 h	0 → T.amb.	<b>59</b> (28%) + <b>44</b> (33%)

**Tabla 4.8.** Estudio de la protección con TBS del alcohol secundario en **44**.

Al usar las condiciones clásicas de cloruro de *t*-butildimetilsililo e imidazol, (entrada 1), se recuperó completamente el material de partida. Se cambió el agente sililante por TBSOTf esperando mejores resultados al tener un mejor

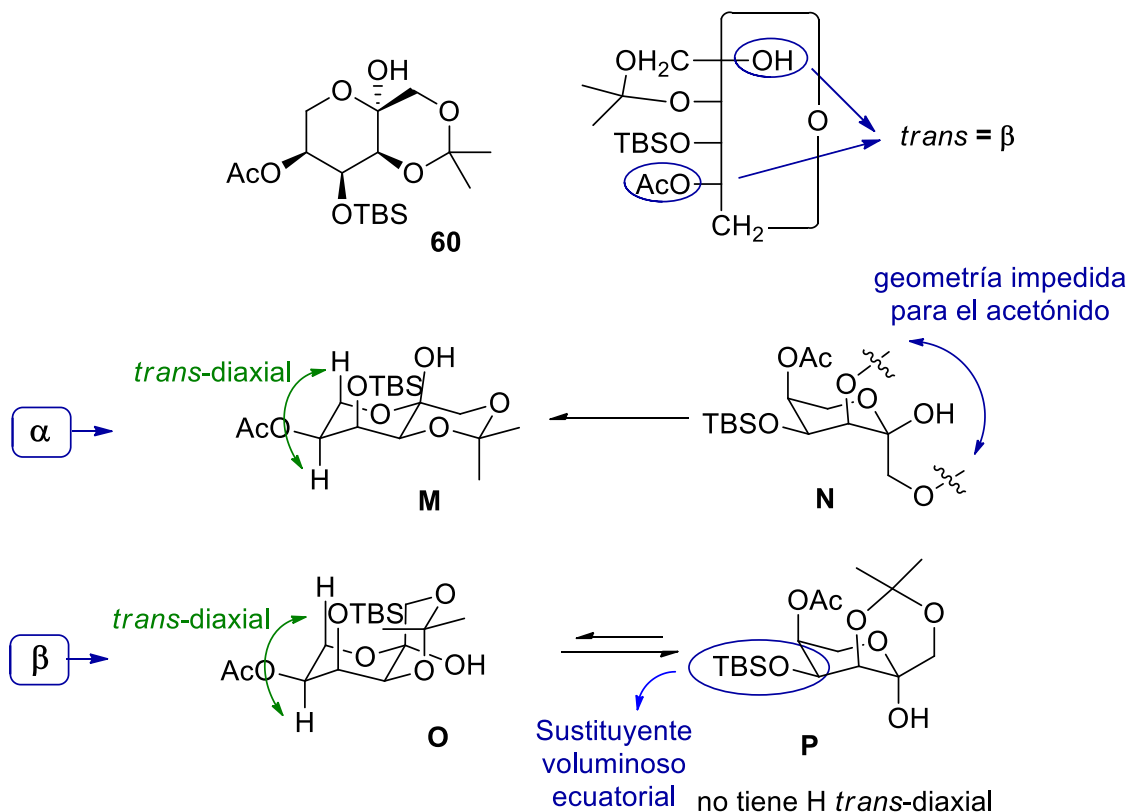
grupo saliente. Se probaron diferentes aminas, variando basicidad y nucleofilia, pero siempre se obtuvieron bajos rendimientos y recuperación parcial de material de partida. Se vio que la reacción se estancaba y, a pesar de hacer agregados de reactivo a lo largo del tiempo, nunca se consumió el material de partida. Las mejores condiciones resultaron al utilizar lutidina como base, entrada 6, obteniéndose **59** con un rendimiento del 35%.

El compuesto **59** se sometió a condiciones de hidrogenación para desproteger el grupo hidroxilo primario. El producto de desprotección no se obtuvo en su forma abierta, sino en forma de hemicetal (**60**) (esquema 4.37). A pesar de que hay descritas en la literatura oxidaciones a partir de hemicetales,<sup>47-48,46</sup> al intentar oxidar **60** (usando PCC, IBX, TPAP) se recuperó el material de partida.<sup>49</sup>



**Esquema 4.37.** Desprotección del grupo bencilo en **59**.

Para analizar la configuración del carbono anomérico del compuesto **60**, se puede aplicar el mismo razonamiento que para el compuesto **48** (figura 4.3, sección 4.3).

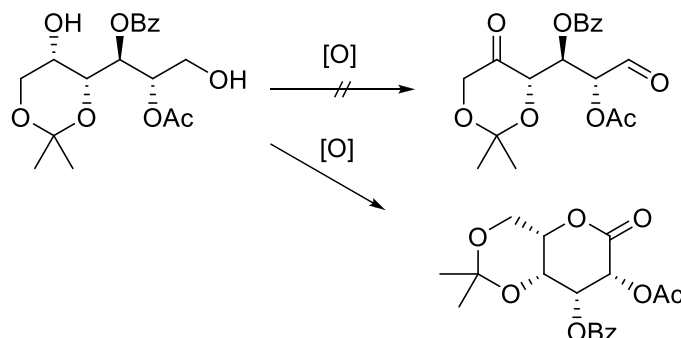


**Figura 4.6.** Análisis de las estructuras del compuesto **60**.

También en este caso, de las tres conformaciones posibles (**M**, **O** y **P**) se propone la estructura **P** ( $\beta$ -L) como la adoptada por **60**. En el espectro de  $^1\text{H}$  RMN no se observa ningún acoplamiento *trans*-diaxial. En este caso, la

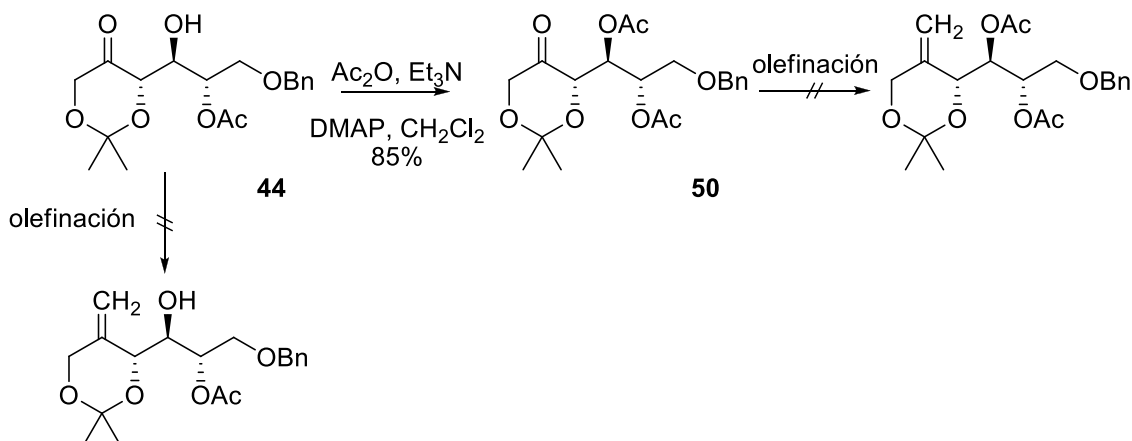
presencia del grupo TBS (voluminoso) en posición ecuatorial, a diferencia de su posición axial en **M** y **O**, también es una razón para considerar la conformación **P** como la más estable.

Otra posibilidad encontrada en la literatura para obtener el compuesto dicarbonílico, implica usar el derivado reducido (diol), en lugar de oxidar la hidroxiketona, y oxidar ambos hidroxilos simultáneamente.<sup>50,49</sup> Pero debido a que en la sección anterior se mostró que al intentar oxidar el grupo hidroxilo primario del L-altritol se obtenía la lactona (producto de sobreoxidación) y no el compuesto dicarbonílico, se decidió no seguir adelante con esta estrategia (esquema 4.38).



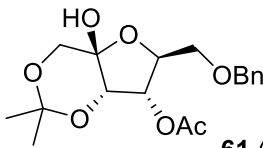
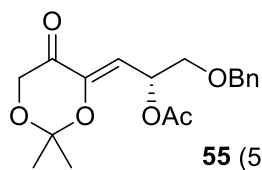
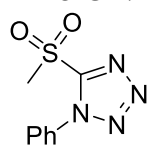
**Esquema 4.38.** Oxidación del L-altritol protegido a lactona en lugar de a cetosa.

Debido a los bajos rendimientos obtenidos en la protección con el grupo TBS y a la obtención del compuesto hemicetálico **60**, se decidió seguir adelante cambiando este grupo protector. Se continuó con la estrategia que planteaba olefinar la cetona antes de desproteger el grupo hidroxilo primario, de esta manera se evita la formación del hemicetal (esquema 4.39).



**Esquema 4.39.** Protección como acetato del hidroxilo libre en **44** y olefinación de la cetona.

Se protegió el hidroxilo en **44** mediante una reacción de acetilación, lo que permitió obtener el compuesto **50** con un 85% de rendimiento (como se había visto en la sección 4.4, esquema 4.28). Sobre este compuesto se probó la olefinación de la cetona. Debido a la baja reactividad presentada por el alcohol en posición  $\beta$  al carbonilo, también se ensayaron reacciones de olefinación sobre el compuesto **44**, donde este hidroxilo está desprotegido. Las condiciones ensayadas para las reacciones de olefinación y los resultados obtenidos se muestran en la tabla 4.9.

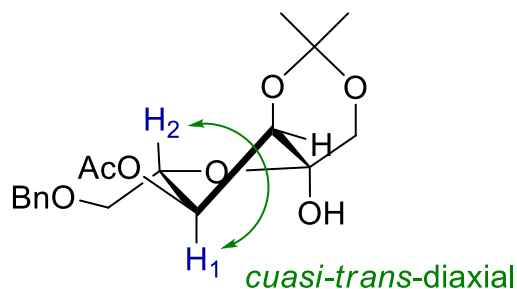
Entrada	Reactivo	Condiciones	Resultado
1	<b>44</b>	CH <sub>3</sub> PPh <sub>3</sub> Br, <i>t</i> -BuOK, -78°C → T. amb., THF	 <b>61</b> (50%)
2	<b>44</b>	CH <sub>3</sub> PPh <sub>3</sub> I, BuLi, -78°C → T. amb.	descomp.
3	<b>50</b>	CH <sub>3</sub> PPh <sub>3</sub> Br, <i>t</i> -BuOK, -78°C → T. amb., THF	 <b>55</b> (53%)
4	<b>50</b>	CH <sub>3</sub> PPh <sub>3</sub> Br, KHDMS, 18-c-6, -78°C → T. amb., THF	<b>55</b> (77%) + <b>50</b> (22%)
5	<b>50</b>	 , KHDMS, THF	<b>55</b>
6	<b>50</b>	TiCl <sub>4</sub> , CH <sub>2</sub> I <sub>2</sub> , Zn, THF	<b>50</b>
7	<b>50</b>	CH <sub>2</sub> Br <sub>2</sub> , Zn, TiCl <sub>4</sub> , THF	<b>50</b>
8	<b>50</b>	Tebbe, THF	<b>50</b>
9	<b>50</b>	Tebbe, py, THF <sup>51</sup>	<b>50</b>

**Tabla 4.9.** Condiciones ensayadas para la reacción de olefinación en **44** y **50**.

Las únicas reacciones que tuvieron lugar en las condiciones de Wittig fueron: la migración del acetato para dar el producto **61**, o la eliminación para formar la cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada **55** (entradas 1-4). Se probó la olefinación de Julia-Kociensky sobre **50** (entrada 5), con la que se obtuvo también el producto de eliminación **55**.<sup>52</sup>

La estructura del compuesto **61** quedó determinada por RMN. La forma hemiacetálica se evidencia claramente en el espectro de <sup>13</sup>C RMN, ya que no hay señal correspondiente al carbonilo cetónico (~210 ppm), y aparece la señal del carbono hemiacetálico (98 ppm). La configuración del carbono anomérico quedó establecida por las constantes de acoplamiento obtenidas a partir del espectro de <sup>1</sup>H RMN (figura 4.7). Los protones H<sub>1</sub> y H<sub>2</sub> tienen una constante de acoplamiento de 7 Hz, consistente con una disposición *cuasi-trans*-diaxial. De esta manera se propone que el compuesto **61** está en el sector <sup>3</sup>T<sub>4</sub> del ciclo pseudorrotacional, como se muestra en la figura 4.7. En esta conformación el OH anomérico debe estar axial, para dejar al grupo hidroximetilo en una posición ecuatorial, de manera de permitir la geometría requerida por el ciclo con el grupo isopropilideno. Esta conformación se ve favorecida por el efecto anomérico del OH axial y por la posición *cuasi*-ecuatorial que presentan 3 sustituyentes voluminosos (CH<sub>2</sub>OBn, OAc, CH<sub>2</sub>OR).

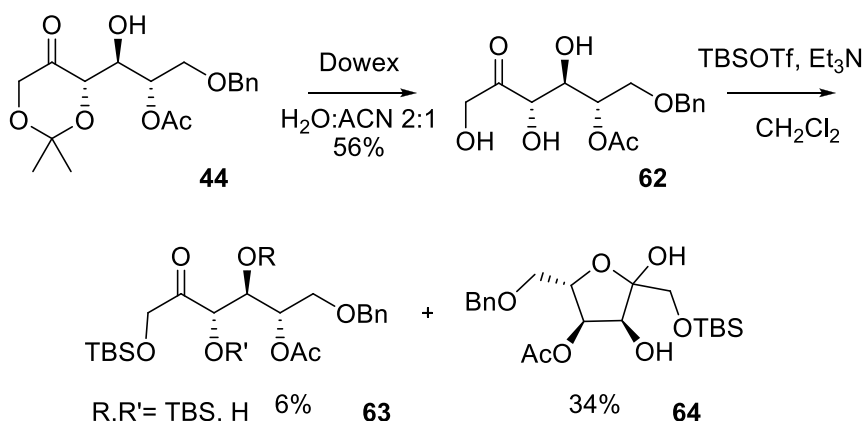




**Figura 4.7.** Estructura propuesta para el compuesto **61**.

Para evitar las condiciones fuertemente básicas que necesitan estas reacciones, que dieron lugar a reacciones de eliminación, se ensayaron olefinaciones en condiciones más suaves usando complejos de titanio. Estas reacciones están descritas como efectivas en casos de cetonas fácilmente enolizables que dan lugar a productos de eliminación. Se probaron las condiciones de Takai,<sup>53</sup> Oshima<sup>54</sup> y Tebbe<sup>55</sup> (entradas 6-9), pero en todos los casos se recuperó el material de partida. Al usarse complejos de titanio voluminosos, el impedimento estérico es una limitante importante y puede ser la razón de la baja reactividad de la cetona en el compuesto **50**.<sup>56-57</sup>

Para tratar de flexibilizar la estructura de **44** se hidrolizó el acetónido, eliminando así la rigidez del ciclo, en el entendido de que así podría incrementarse la reactividad de la cetona (esquema 4.40).

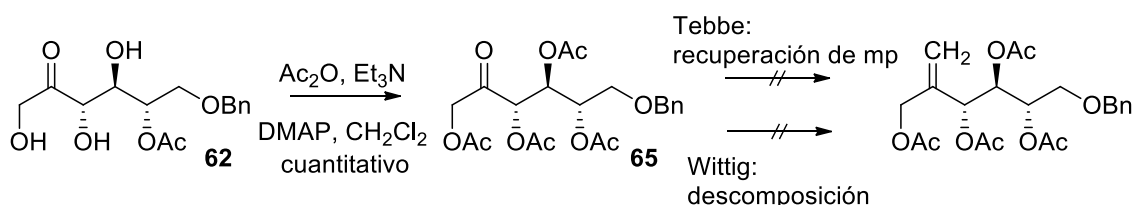


**Esquema 4.40.** Desprotección del acetónido y protección con TBS.

La hidrólisis del acetónido en **44** se realizó usando resina ácida Dowex (50WX8-200 (H<sup>+</sup>)), y se obtuvo **62** con un rendimiento de 56%. A continuación, se intentó la protección exhaustiva de los alcoholes libres con el grupo TBS. Las condiciones usadas (exceso de base y agente sililante) llevaron a una mezcla de productos correspondientes a un compuesto diprotegido con TBS, **63**, y el hemiacetal **64**. El espectro de <sup>1</sup>H RMN de **63** no fue concluyente para determinar en cuál de los grupos hidroxilo secundarios se había dado la protección. El compuesto **64** corresponde al producto de monoprotección del alcohol primario con TBS y migración del grupo acetilo, quedando así el hidroxilo libre en posición 1,4 con respecto a la cetona, para poder ciclar y formar el hemiacetal.

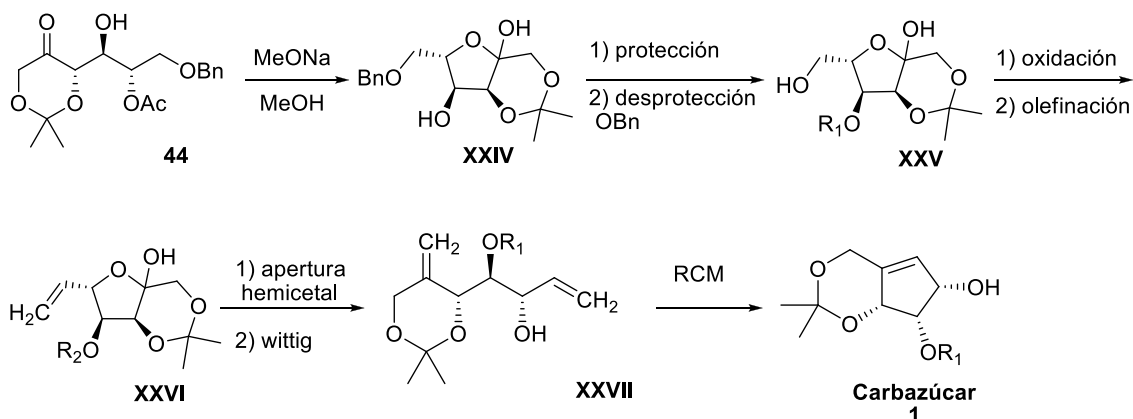
La falta de reactividad en la protección de todos los hidroxilos con el grupo TBS puede deberse a su voluminosidad, por lo tanto se decidió utilizar un grupo protector más pequeño, como el acetilo, y probar la reacción de olefinación de

Tebbe.<sup>55</sup> La peracetilación de **62** fue cuantitativa para dar **65**, pero al someter a este compuesto a condiciones de olefinación de Tebbe solamente se recuperó el material de partida. Se probaron también condiciones de Wittig, que produjeron la descomposición de **65**. Este resultado concuerda con los datos obtenidos anteriormente, ya que la presencia del acetilo en posición  $\beta$  favorece las reacciones de eliminación en medio básico (esquema 4.41).



**Esquema 4.41.** Acetilación de **62** y ensayos de olefinación.

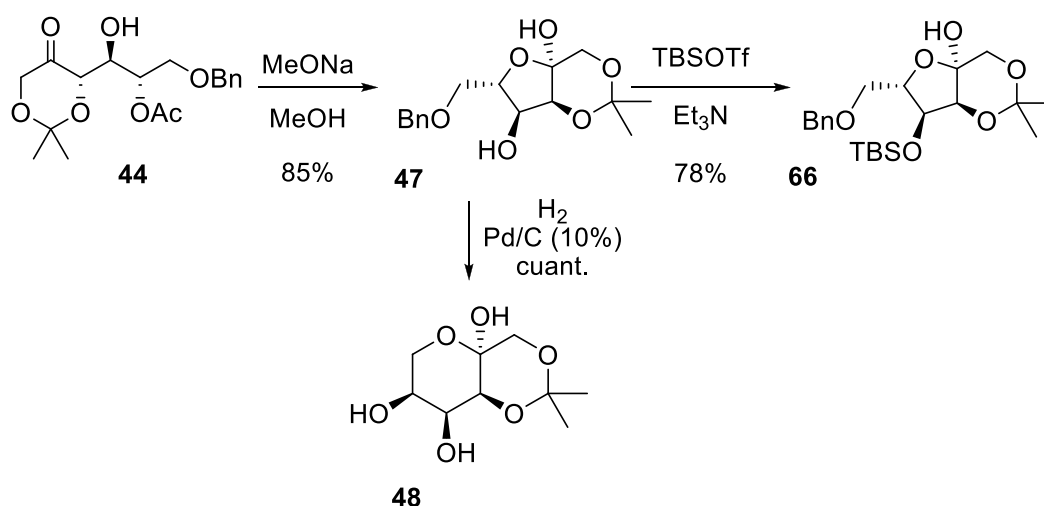
En base a los resultados obtenidos se pudo concluir que la cetona presenta una baja reactividad y que serán necesarias condiciones más drásticas para su olefinación. Para esto, debe contarse con grupos protectores más robustos. Como forma de sacarle provecho a la protección ortogonal en el compuesto **44**, se decidió olefinar primero el otro extremo de la cadena, y luego cambiar los grupos protectores para trabajar sobre la cetona (esquema 4.42).



**Esquema 4.42.** Nueva estrategia diseñada para la síntesis del carbazúcar **1**.

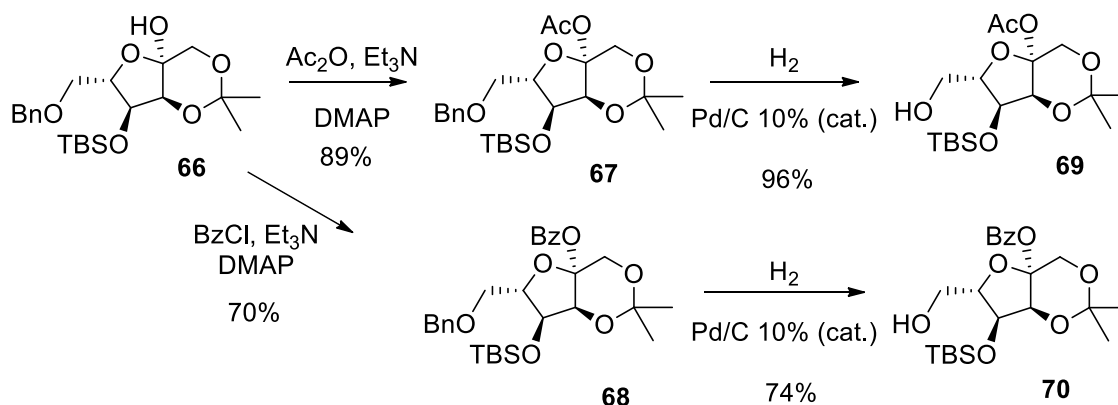
Esta estrategia implica obtener el compuesto bicíclico **XXIV** de manera de poder tener el alcohol primario libre para oxidarlo, teniendo la cetona enmascarada en forma de hemicetal. Luego de obtener la olefina **XXVI** se sustituirán los grupos protectores por otros más robustos, para trabajar posteriormente sobre la función cetona.

La síntesis comenzó con la desprotección del grupo acetato en condiciones de Zemplén (MeONa/MeOH) para obtener el biciclo **45** (esquema 4.43), al igual que se había hecho cuando se desprotegió totalmente la L-psicosa (sección 4.3, esquema 4.26).



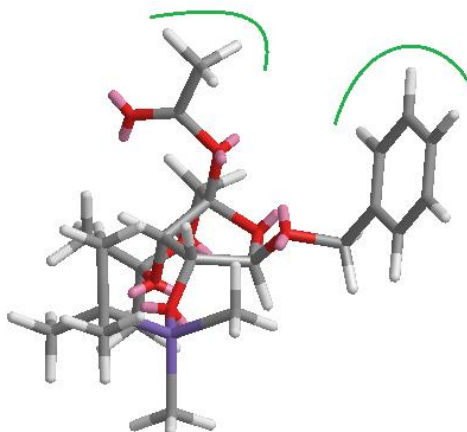
**Esquema 4.43.** Síntesis del hemiacetal **66**.

El siguiente paso en la secuencia sintética fue la protección del alcohol secundario con TBS. Para esto fue necesario usar TBSOTf y Et<sub>3</sub>N, ya que al usar las condiciones clásicas de TBSCl e imidazol se recuperó el material de partida. Luego se tenía que realizar la desprotección del alcohol primario. Teniendo en cuenta que al realizar la desprotección total de la L-psicosa se había visto que a partir de la forma furanósica **47**, en condiciones de hidrogenación, se obtenía la forma piranósica **48** (esquema 4.43), se procedió a proteger el hidroxilo anomérico en **66** antes de desproteger el alcohol primario (esquema 4.44). De esta manera se congeló la conformación del compuesto en la forma furanósica, en la cual el hidroxilo primario no está formando el hemiacetal como en **48**. Para esto se emplearon dos grupos protectores diferentes: acetilo y benzoílo, generando los ésteres **67** y **68**, respectivamente. Al someter a estos compuestos a condiciones de hidrogenación catalítica fue posible obtener los correspondientes productos desbencilados en forma furanósica **69** y **70**.



**Esquema 4.44.** Obtención de los derivados furanósicos **69** y **70**.

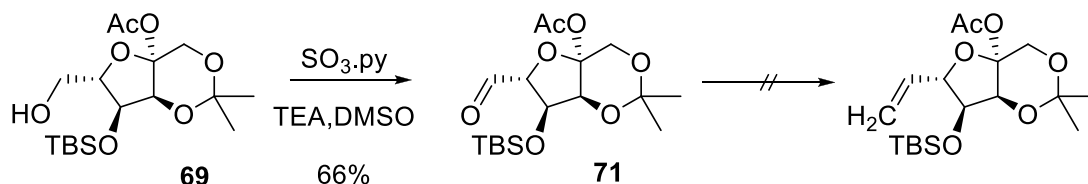
Resulta interesante destacar que en el espectro de <sup>1</sup>H RMN del compuesto **67**, los protones del grupo metilo del acetato presentaron un desplazamiento químico inusual, de 1.8 ppm. Por lo general este tipo de protones resuenan en el entorno de 2.2 ppm. Esto se podría deber a que los protones estén blindados por el anillo aromático del grupo bencilo, por estar los dos del mismo lado del ciclo (figura 4.8).



**Figura 4.8.** Estructura de **67** donde se muestra al metilo del grupo acetato blindado por el efecto anisotrópico del anillo aromático del grupo bencilo, figura obtenida mediante minimización de energía (MM2).

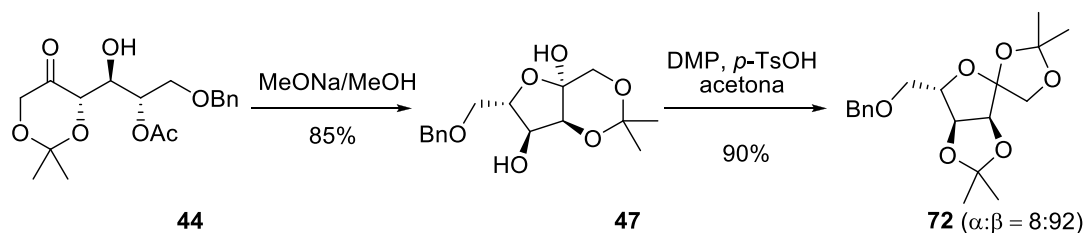
El compuesto **69** se oxidó en condiciones de  $\text{SO}_3\cdot\text{py}$  para obtener el aldehído **71** con un rendimiento de 66% (esquema 4.45). Al ensayar estas mismas condiciones sobre el compuesto benzoilado **70**, se recuperó el material de partida. Se intentó usar también el protocolo de Swern sobre **70**, obteniéndose el mismo resultado.

Sobre el aldehído **71** se probaron diferentes condiciones de olefinación (Wittig y Tebbe). En las condiciones de Wittig se descompuso el material de partida mientras que en las de Tebbe se recuperó el mismo.



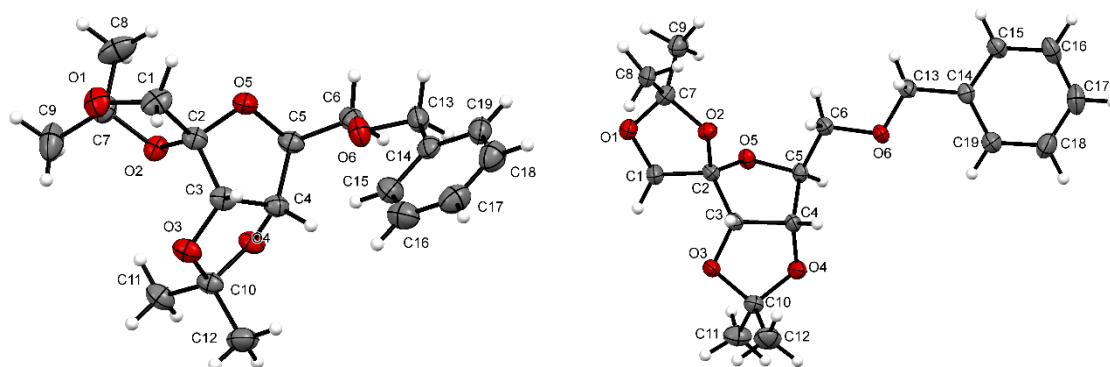
**Esquema 4.45.** Oxidación del grupo hidroxilo primario e intento de olefinación.

Nuevamente se encontraron problemas para realizar la reacción de olefinación en condiciones clásicas. Como al usar esta última estrategia se obtuvo el intermedio oxidado **71**, se decidió seguir adelante usando la misma. Pero, como se vio que algunos grupos protectores no son resistentes a las condiciones básicas necesarias para la olefinación, se decidió cambiar los grupos protectores a otros que resultaran más estables. Por lo tanto, se eligió el acetónido como grupo protector, y se sintetizó el diacetónido **72**, que presenta la estructura furanósica adecuada, dejando el hidroxilo primario libre para ser oxidado (esquema 4.46).



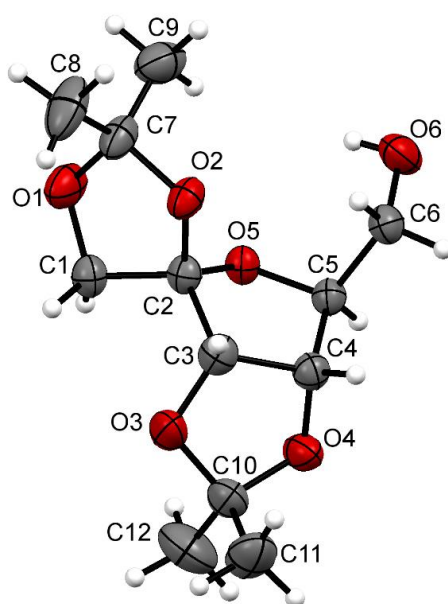
**Esquema 4.46.** Síntesis del diacetónido **72** a partir de **44**.

El diacetónido **72** se obtuvo, con un 90% de rendimiento, al usar una solución de DMP en acetona y *p*-TsOH en cantidades catalíticas. El producto resultó en una mezcla de los anómeros  $\alpha$ : $\beta$ , 8:92. Estos diastereómeros pudieron separarse por cromatografía en columna y se caracterizó cada estereoisómero. Su estereoquímica fue confirmada por experimentos de difracción de rayos X (figura 4.9). La obtención de **72** a partir de **47** se debe a que los isopropilidén acetales que forman ciclos 1,3-dioxolanos de 5 miembros son más estables que los que forman ciclos de 6.



**Figura 4.9.** Representación ORTEP de **72 $\alpha$**  y **72 $\beta$** . Izquierda: 6-*O*-Bencil-1,2:3,4-di-*O*-isopropilidén- $\alpha$ -L-psicofuranosa; derecha: 6-*O*-Bencil-1,2:3,4-di-*O*-isopropilidén- $\beta$ -L-psicofuranosa.

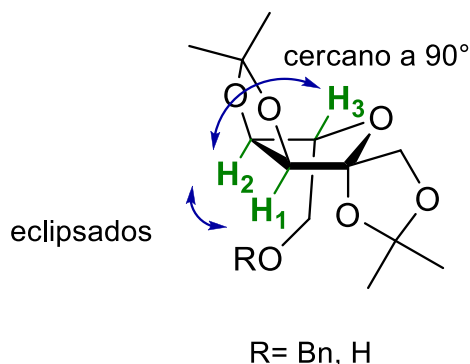
La desprotección del grupo bencilo se llevó a cabo bajo las condiciones de hidrogenación catalítica, usando la mezcla de los anómeros  $\alpha$  y  $\beta$ . Se obtuvo el producto **73** como una mezcla de anómeros que también pudo separarse por cromatografía en columna. El anómero **73 $\alpha$**  se obtuvo como un aceite incoloro que no pudo ser cristalizado. En cambio, el compuesto **73 $\beta$**  resultó ser un producto cristalino con un punto de fusión de 52-53°C, cuya estructura fue confirmada también por difracción de rayos X (figura 4.10).



**Figura 4.10.** Representación ORTEP de **73 $\beta$** . 1,2:3,4- di-*O*-isopropilidén- $\beta$ -L-psicofuranosa.

Los datos cristalográficos y espectroscópicos del compuesto **73 $\beta$**  fueron comparados con los publicados para su enantiómero, siendo consistentes con la estructura **73 $\beta$** .<sup>58-59</sup>

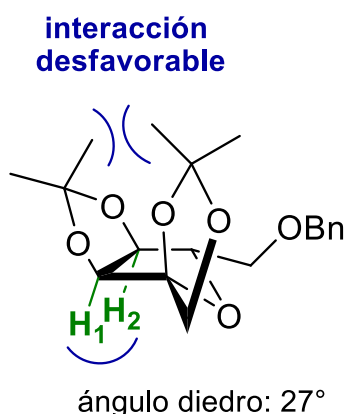
En los estudios de difracción de rayos X de los compuestos **72 $\beta$**  y **73 $\beta$**  se puede apreciar que la conformación adoptada por estos compuestos es de sobre ( $^{\circ}E$ ). Este tipo de conformación puede estar favorecida por la presencia del ciclo 1,3-dioxolano fusionado, ya que al ser un anillo de 5 genera tensión en la estructura. Las constantes de acoplamiento obtenidas en los espectros de  $^1H$  RMN para estos compuestos son consistentes con este tipo de estructuras (figura 4.11).



**Figura 4.11.** Conformación sobre  $^{\circ}E$  de **72 $\beta$**  y **73 $\beta$** .

La constante de acoplamiento entre  $H_1$  y  $H_2$  resultó ser de 6 Hz, mediana-grande, debido a la posición eclipsada que presentan estos protones. Para  $H_2$ - $H_3$ ,  $J_{H_2,H_3} = 2$  Hz debido a que el ángulo diedro está cercano a los  $90^{\circ}$ .

En el caso del anómero  $\alpha$  (**72 $\alpha$** ), la estructura de rayos X muestra que este compuesto adoptó una conformación sobre  $E_o$ , de manera de satisfacer el efecto anomérico (figura 4.12).

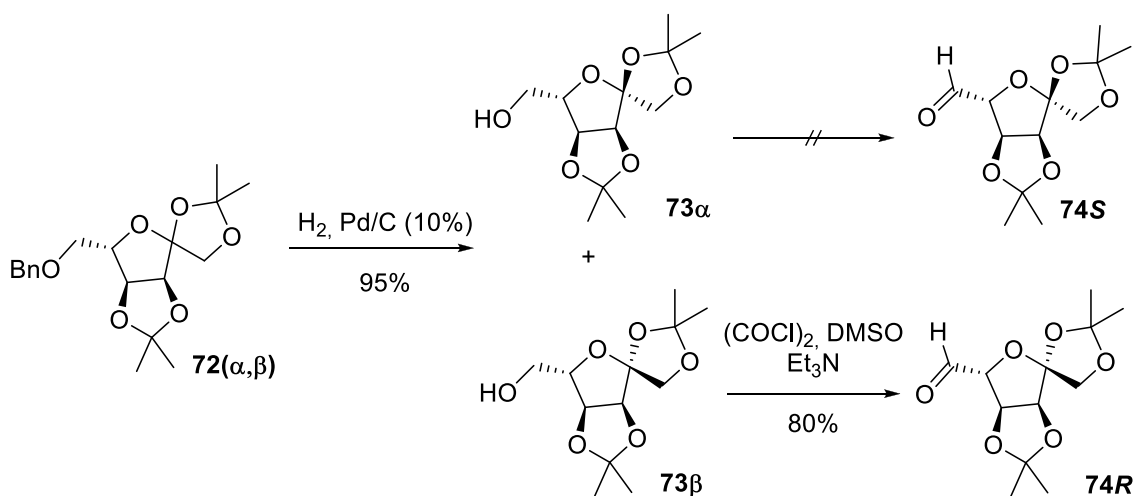


**Figura 4.12.** Conformación  $E_o$  para **72 $\alpha$** .

En el anómero  $\beta$ , se pudo ver una conformación sobre perfecta, pero en el anómero  $\alpha$  se ve que la conformación sobre se encuentra un poco distorsionada hacia la conformación twist  $^2T_o$ . Esto se evidencia al comparar los ángulos diedros entre  $H_1$ -C-C- $H_2$ , ya que para el anómero  $\beta$  este ángulo es próximo a  $0^{\circ}$  ( $2^{\circ}$ ) y en cambio para el anómero  $\alpha$  es de  $27^{\circ}$ . Seguramente esto se deba a la interacción desfavorable ocasionada por los grupos metilo de los

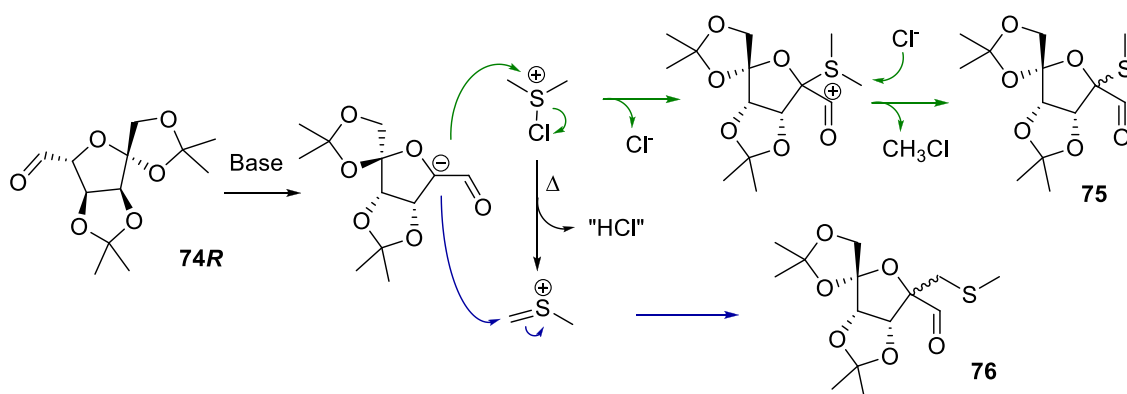
isopropilidenos como se muestra en la figura 4.12. Esto también podría explicar que el anómero  $\alpha$  sea el que se obtiene como producto minoritario.

El siguiente paso fue la oxidación del grupo hidroxilo primario, que no resultó sencilla. Al usar  $\text{SO}_3\cdot\text{py}$  en DMSO y  $\text{Et}_3\text{N}$  se obtuvo el producto, pero en bajo rendimiento. La recuperación del material de partida mostró una variación en la relación entre los anómeros, lo que puede sugerir que éstos presentan una reactividad diferente. Por este motivo, la oxidación se estudió para cada uno de los anómeros por separado. Para el anómero  $\beta$  (**73 $\beta$** ) las mejores condiciones encontradas para oxidar el alcohol a aldehído fueron usando el protocolo de Swern. En estas condiciones se pudo obtener (5*R*)-3,4:5,6-di-*O*-isopropiliden-D-ribohexos-5-ulo-5,2-furanosa (**74*R***) con un rendimiento del 80%. En cambio, el anómero minoritario **73 $\alpha$**  no pudo ser oxidado, obteniéndose la descomposición del mismo en todas las condiciones ensayadas (Swern,  $\text{SO}_3\cdot\text{py}$ , PCC, PDC),<sup>60</sup> (esquema 4.47).



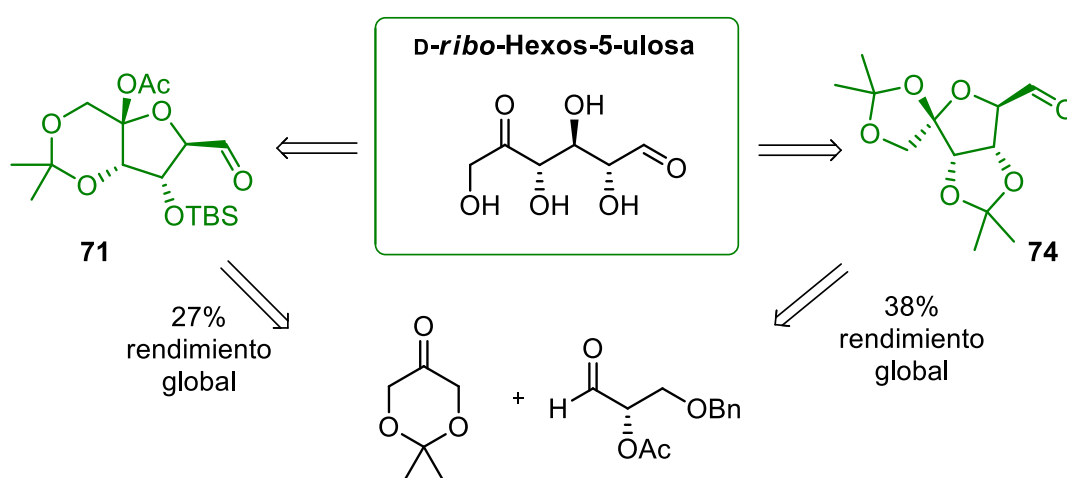
**Esquema 4.47.** Síntesis de (5*R*)-3,4:5,6-di-*O*-isopropiliden-D-ribo-hexos-5-ulo-5,2-furanosa (**74*R***).

En la reacción de Swern con el anómero  $\beta$  también se aislaron dos subproductos azufrados, **75** y **76**. Su formación podría deberse a que en medio básico se promueve la desprotonación en posición  $\alpha$  al carbonilo del aldehído **74*R***, y la nueva especie nucleófila ataca a intermedios azufrados formados durante la reacción (esquema 4.48). La formación de estos productos puede ser una consecuencia de la utilización de exceso de reactivos. En el caso de **75**, el ataque al dimetilclorosulfonio ("DMSO activado") en exceso da como producto un intermedio cargado que puede dar lugar **75** por reacción con el ion cloruro o cualquier nucleófilo del medio.<sup>61</sup> En el caso de **76**, la descomposición (posiblemente térmica) del dimetilclorosulfonio produce una especie catiónica altamente reactiva que puede actuar como agente alquilante frente al derivado del aldehído recientemente formado.<sup>62</sup> Estos productos se correspondieron a un 3-7% del rendimiento de la reacción, en una relación **75:76** de 7:3. Ambos productos se ven por TLC como una sola mancha, su separación por cromatografía en columna no fue posible.



**Esquema 4.48.** Mecanismo propuesto para la formación de **75** y **76**.

Los compuestos **71** y **74** son dos derivados protegidos del azúcar oxidado (5*R*)-*D*-ribo-hexos-5-ulosa (esquema 4.49).



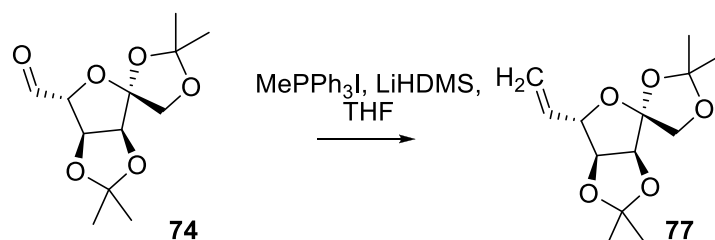
**Esquema 4.49.** Síntesis del azúcar oxidado (5*R*)-*D*-ribo-hexos-5-ulosa protegida **71** y **74**.

El azúcar oxidado (5*R*)-*D*-ribo-hexos-5-ulosa pertenece al grupo de las 5-cetoaldosas (hexos-5-ulosas). Estos compuestos dicarbonílicos han sido poco estudiados, pero tienen un gran potencial.<sup>63</sup> Han sido usados como intermedios sintéticos para la preparación de 1,5-iminociclitolos (aza-azúcares),<sup>64-66</sup> derivados alquilados,<sup>67-71</sup> inositoles,<sup>72-73</sup> polihidroxiciclopentanos,<sup>74</sup> y otros compuestos complejos con actividades citostáticas<sup>75</sup>, antibióticas,<sup>76</sup> y antifúngicas.<sup>50</sup> También se han estudiado como sustratos para estudios bioquímicos.<sup>77</sup> Existen pocas publicaciones referentes a la síntesis de 5-cetoaldosas, y éstas siempre usan como material de partida otras hexosas. Por lo tanto, es la primera vez que se describe una síntesis *de novo* de una 5-cetoladosa, y también es la primera vez que se describe la síntesis de (5*R*)-*D*-ribo-hexos-5-ulosa.<sup>78-79,64,80-93,37,94,50</sup>

Una vez sintetizado el compuesto **74**, se empezó a estudiar la reacción de olefinación sobre el aldehído. Para esto se usó ioduro de metiltrifenilfosfonio ( $\text{CH}_3\text{PPh}_3$ ) y hexametildisilazano de litio ( $\text{LiHDMS}$ ) como base. Los primeros intentos se hicieron usando el crudo obtenido inmediatamente después del *work up* de la reacción de Swern, debido a la conocida inestabilidad de los aldehídos. En la tabla 4.10 se muestran las condiciones ensayadas para optimizar esta reacción. En las entradas 1 y 2 se puede ver que al usar un exceso



de base se obtuvo el mismo rendimiento que al usar 1.3 equivalentes, pero que al aumentar la temperatura en la reacción de Wittig se obtuvo el producto con un rendimiento del 37% en lugar de 24%, entrada 3. Al cambiar la base a *t*-BuOK se produjo la descomposición del aldehído **74**. Se debe tener en cuenta que los rendimientos son calculados siempre para los dos pasos: Swern y Wittig, ya que se trabajó con el crudo de la reacción de Swern.

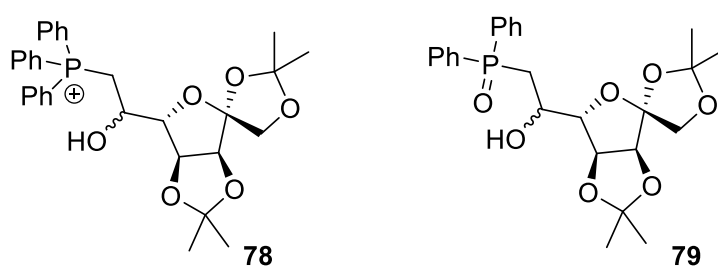


Entrada	74 puro	Eq. Base	Temperatura	Rendimiento*
1	No	2.5 (alcohol)	-78°C → T. amb.	24%
2	No	1.3 (alcohol)	-78°C → T. amb.	23%
3	No	1.3 (alcohol)	-78°C → reflujo 2 h	37%
4	No	<i>t</i> -BuOK	-78°C → T. amb.	descomp.
5	Si	1.1 (aldehído)	-78°C → reflujo 2 h	47%

\* Rendimiento combinado de dos pasos: reacciones de Swern y de Wittig

**Tabla 4.10.** Optimización de la reacción de Wittig.

Se continuó el estudio de la reacción y se aislaron dos derivados fosforados como productos secundarios. Estos productos fueron caracterizados por medio de la obtención de sus espectros de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  y  $^{31}\text{P}$  RMN, y también por medio de su GC-MS, pudiéndose determinar las estructuras **78** y **79** (figura 4.13).

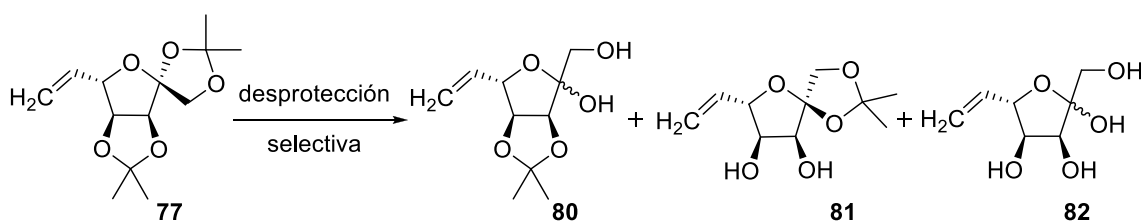


**Figura 4.13.** Estructura de los productos secundarios de la reacción de Wittig.

El compuesto **78** es una sal de  $\beta$ -hidroxifosfonio, que se corresponde con un producto de protonación de una betaína, intermedio en la reacción de Wittig.<sup>95</sup> El hecho de que haya sido posible aislarla, aún después de haber calentado la reacción a reflujo, es indicativo de su gran estabilidad. El compuesto **79** no se corresponde con un intermedio de la reacción de Wittig, sino que es un producto de oxidación.<sup>96</sup> Para la reacción de Swern se utilizó exceso de reactivos, que podrían quedar como impurezas en el crudo de reacción, e interferir en la reacción de Wittig. Teniendo en cuenta estos resultados se decidió hacer una purificación del aldehído mediante una filtración rápida para

evitar pérdidas por descomposición, previo a realizar la reacción de Wittig. Los resultados obtenidos al realizar esta purificación, se muestran en la entrada 5 de la tabla 4.10. Se puede ver una mejora en el rendimiento combinado de las dos reacciones, llegando a 47%. En lo que se refiere a la estereoquímica, sólo se observó un diastereómero de cada uno de los productos **78** y **79**. A pesar de que no pudo determinarse la configuración absoluta del nuevo centro estereogénico formado, se propone para ambos la configuración *S*, generando sendos productos *anti*, de acuerdo al modelo de Felkin-Anh polar.<sup>32-33</sup>

Luego de sintetizar la olefina **77**, el siguiente paso planteado es la olefinación de la cetona. Inicialmente, se estudió la desprotección regioselectiva del acetónido terminal, de manera de poder trabajar luego sobre la cetona. Las diferentes condiciones ensayadas se detallan en la tabla 4.11.



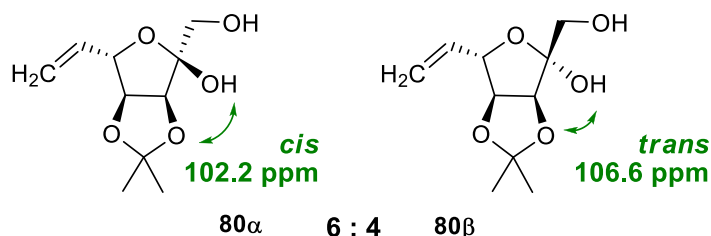
Entrada	Condiciones	Resultados
1	CoCl <sub>2</sub> ·2H <sub>2</sub> O, ACN, T. amb. → Δ	<b>77</b>
2	InCl <sub>3</sub> , MeOH, T. amb. → Δ	<b>77</b>
3	AcOH(3):H <sub>2</sub> O(1), T. amb. → Δ	<b>77</b> (27%) + <b>81</b> (5%) + <b>82</b> (40%)
4	1-Ac <sub>2</sub> O, BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub> , 0°C 2-Zemplén (MeONa/MeOH)	<b>80</b> (α:β, 6:4, 80%)

**Tabla 4.11.** Condiciones ensayadas para la desprotección regioselectiva del acetónido anomérico.

En las dos primeras entradas de la tabla 4.11 se muestran los resultados que se obtuvieron al usar las técnicas descritas por Mahalingam *et al.*<sup>97</sup> Al usar los complejos de cobalto e indio se recuperó el material de partida. Cuando se ensayaron las condiciones usadas previamente para desproteger el acetónido en la L-gulono-γ-lactona **15**, (AcOH:H<sub>2</sub>O), se aisló como producto mayoritario el compuesto **82**, que está completamente desprotegido. Como producto minoritario de esta reacción se aisló el compuesto **81**, en el cual la regioselectividad de la desprotección fue inversa a la buscada. Debido a no poder lograr la selectividad adecuada en las desprotecciones directas del acetónido, se ensayaron las condiciones de acetólisis sobre **77**, usando Ac<sub>2</sub>O y eterato de trifluoruro de boro (BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub>), seguida de una reacción de Zemplén, para hidrolizar los acetatos (entrada 4). En la literatura se encontró descrito que esta era una manera efectiva para obtener una desacetilación selectiva.<sup>98</sup> El rendimiento para los dos pasos (acetólisis/Zemplén) fue de un 80%.

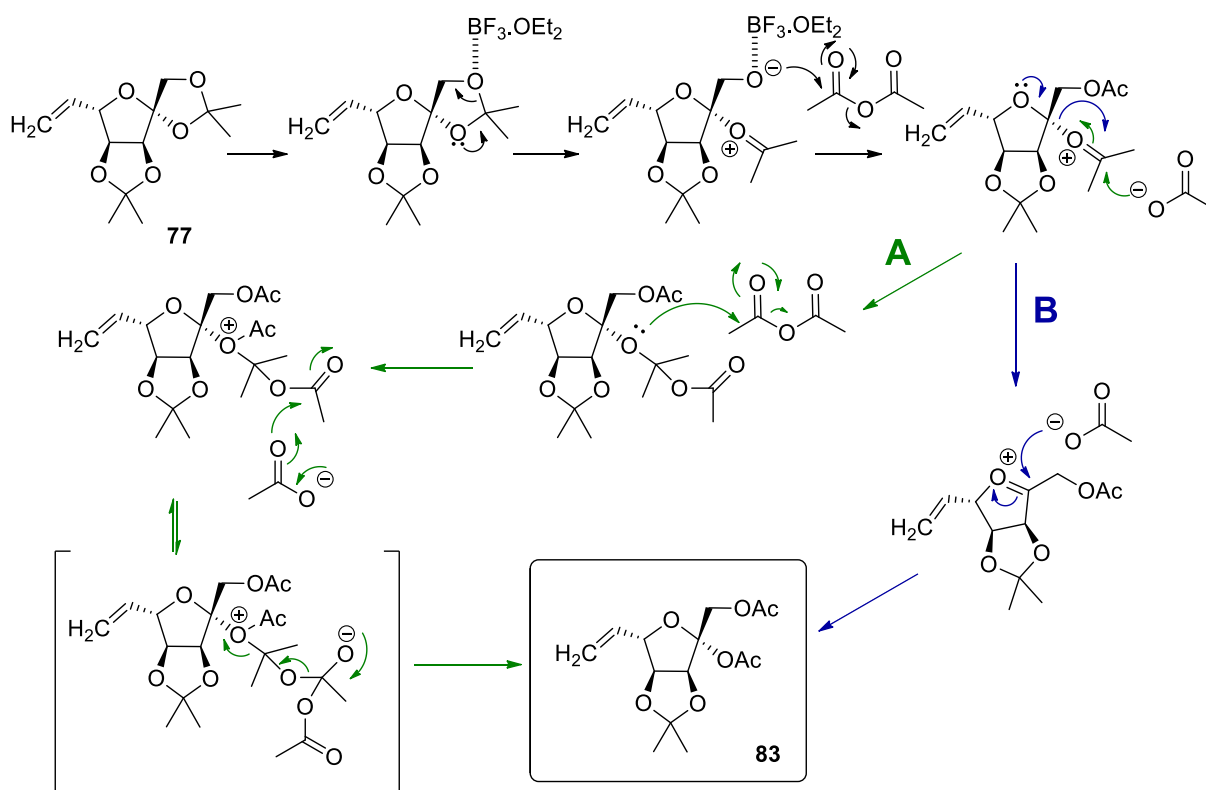
Es interesante destacar que el compuesto **83** (diacetilado) se obtuvo como un único anómero, mientras que el compuesto **80** (desacetilado) se obtuvo como una mezcla de anómeros en proporción 6:4. Está descrito que para determinar cuál es el anómero mayoritario de la mezcla de **80**, se puede realizar la

comparación de las señales correspondientes al carbono anomérico en el espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN.<sup>99</sup> Esto se debe a que cuando la relación entre los sustituyentes de C2 y C3 es *cis*, el C2 está apantallado con respecto a cuando la relación es *trans*. Por lo tanto, al aplicar esta regla sobre la mezcla de anómeros **80**, se puede inferir que el anómero mayoritario es el  $\alpha$  (C2 = 102.2 ppm, C2-C3 *cis*) y el minoritario el  $\beta$  (C2 = 106.6 ppm, C2-C3 *trans*), (figura 4.14).



**Figura 4.14.** Anómeros  $\alpha$ -L- y  $\beta$ -L- del compuesto **80**.

Con respecto a la configuración del carbono anomérico en **83** (diacetilado), ésta no pudo confirmarse sólo con los datos obtenidos en los espectros de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  RMN. Sin embargo, si comparamos las señales de este compuesto con respecto a las de la mezcla de anómeros de **80**, por  $^{13}\text{C}$  RMN se correspondería con el anómero  $\beta$ , ya que los desplazamientos de los carbonos 3, 4 y el cuaternario del acetónido tienen valores con una diferencia máxima de 1.2 ppm para el anómero  $\beta$ , mientras que la diferencia con el anómero  $\alpha$  es de 4.5 ppm. La obtención del anómero **83 $\beta$**  en la reacción de acetólisis implica una retención en la configuración, ya que partimos de **77 $\beta$** .

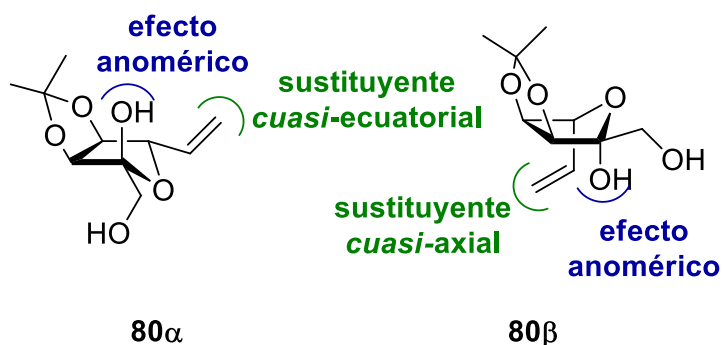


**Esquema 4.50.** Mecanismo propuesto para la reacción de acetólisis con retención de configuración.

Esta retención podría explicarse a través de dos mecanismos diferentes. Uno de ellos, correspondiente a el propuesto por Vidyasagar *et al.*, en el cual no hay ruptura del enlace O-C-O,<sup>100</sup> como se puede ver en la ruta A del esquema 4.50. En el otro mecanismo, correspondiente a la ruta B (esquema 4.50), se da la formación del ion carboxonio, y el posterior ataque del nucleófilo por la cara menos impedida. Esta retención fue descrita también en trabajos donde se usan sustratos similares.<sup>101</sup>

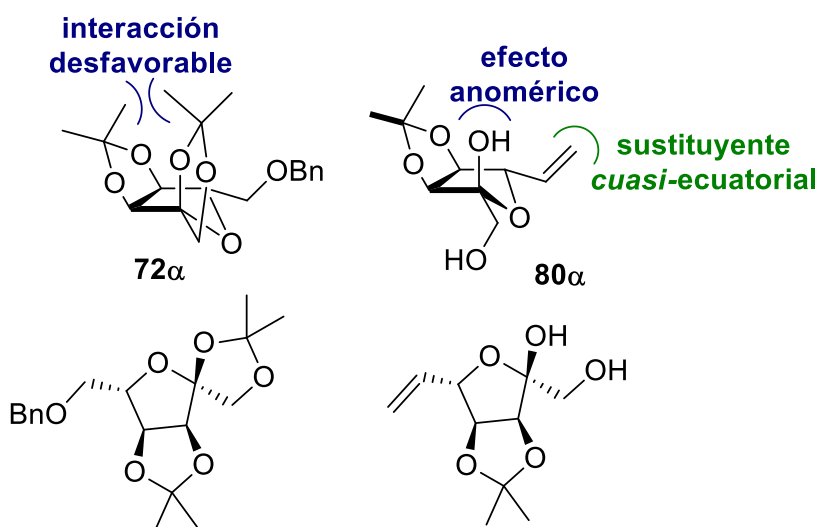
Como se mencionó anteriormente, al desproteger los grupos hidroxilo acetilados, pasamos de tener en el material de partida únicamente el anómero  $\beta$ , a tener en el producto una mezcla de anómeros, donde el anómero  $\alpha$  es el mayoritario.

El estudio de las posibles conformaciones para estos productos, muestra que, debido a la presencia del grupo isopropilideno, la conformación sobre se ve favorecida. En este caso, la conformación adoptada por el anómero  $\alpha$  presenta una ventaja respecto a la del  $\beta$ , y es que el grupo CH=CH<sub>2</sub> en  $\alpha$  se ubica en posición ecuatorial (figura 4.15).



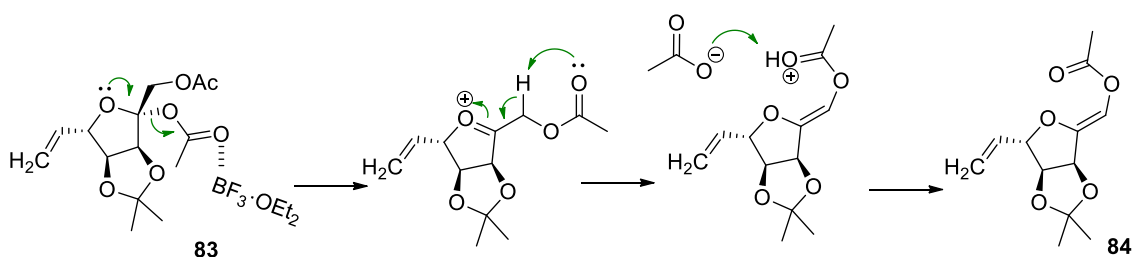
**Figura 4.15.** Conformación sobre para **80 $\alpha$**  y **80 $\beta$** .

Este cambio en la preferencia del anómero mayoritario de  $\beta$  a  $\alpha$  se debe a la hidrólisis del grupo isopropilideno terminal, ya que cuando estaba presente el impedimento estérico generado por la interacción de los metilos de ambos grupos isopropilideno determinó que el conformero  $\alpha$  fuera el minoritario (figura 4.16).



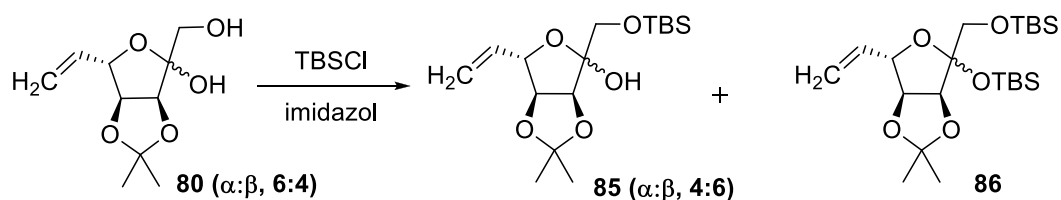
**Figura 4.16.** Comparación de las estructuras de **72 $\alpha$**  y **80 $\alpha$** .

Como producto secundario de la acetólisis se aisló el compuesto **84** con un 6% de rendimiento.<sup>102</sup> Un mecanismo posible para su formación a partir del diacetato **83** se muestra en el esquema 4.51. El acetato anomérico se coordina con el  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ , y es expulsado para formar el intermedio ion carboxonio. Luego se produce una isomerización del doble enlace por pérdida de un protón para dar el doble enlace exocíclico en **84**. El primer paso, de formación del ion carboxonio, podría darse también a partir de cualquiera de los intermedios cargados mostrados en el esquema 4.50. Este tipo de compuestos ha resultado interesante para la síntesis de nucleósidos modificados por sustitución en el doble enlace trisustituído del azúcar.<sup>103-105</sup> La configuración del doble enlace se establece como *Z* por comparación con lo descrito en el trabajo de Cook *et al.*<sup>104</sup>



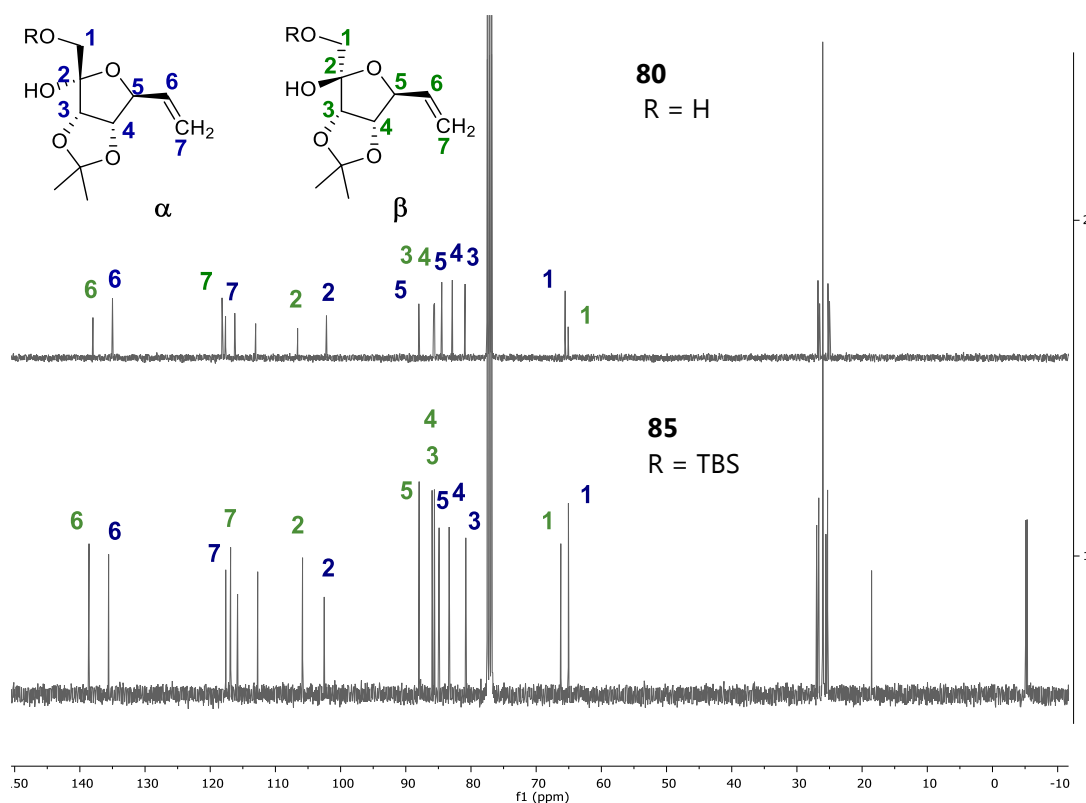
**Esquema 4.51.** Mecanismo posible para la obtención de **84**.

Habiendo sintetizado el compuesto **80**, la ruta sintética planteada exige pasar de la forma hemicetálica a la forma abierta, para poder realizar la olefinación de la cetona. Para obtener la estructura abierta de **80** se probaron condiciones de sililación. Está descrito que al proteger con un grupo voluminoso como el TBS, se protege preferentemente el grupo hidroxilo menos impedido, que es el que está formando el hemicetal, en lugar del terciario anomérico.<sup>106-109</sup> Cabe destacar que en la mayoría de las referencias encontradas para la apertura de hemicetales usando estas condiciones, el alcohol que está formando el hemicetal es primario, y no secundario como en nuestro caso. Se trató **80** en condiciones de exceso de TBSCl e imidazol (hay que tener en cuenta que hay dos grupos hidroxilo para proteger) y se aisló el compuesto monosililado **85** como único producto (esquema 4.52). Cuando se repitió la reacción agregando DMAP en cantidades catalíticas se obtuvo **85**, y como producto minoritario **86**, en el cual se sililó también el hidroxilo anomérico. No fue posible desplazar completamente la reacción hacia el producto **86**, quedando siempre una mayor proporción del producto monosililado.



**Esquema 4.52.** Condiciones para intentar la apertura del hemicetal en **80**.

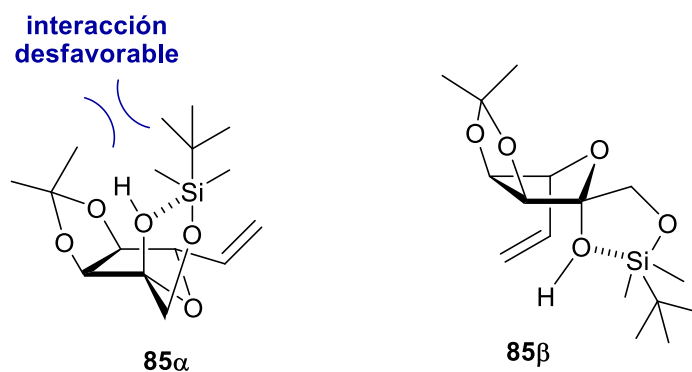
Cabe resaltar que la protección con el grupo TBS se hizo usando la mezcla de anómeros de **80**. Se obtuvo **85** también como una mezcla de anómeros, pero por comparación de los espectros de  $^1\text{H}$  y de  $^{13}\text{C}$  RMN, se puede ver que la relación de anómeros de la mezcla se invirtió (figura 4.17).



**Figura 4.17.** Comparación de los espectros de  $^{13}\text{C}$  RMN de los compuestos **80** y **85**.

A pesar de que la configuración  $\alpha$  parecería ser la más estable por tener ambos sustituyentes de  $\text{C}_2$  y  $\text{C}_5$  ( $\text{CH}_2\text{OTBS}$ ) en posición ecuatorial y el sustituyente sililado en la cara opuesta al isopropilideno, el compuesto **85** adoptó mayoritariamente la configuración  $\beta$ . Esto ya había sido descrito para un compuesto con las mismas características.<sup>101</sup>

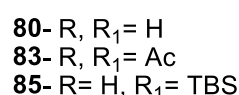
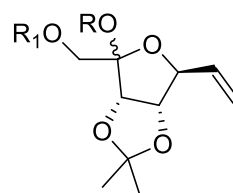
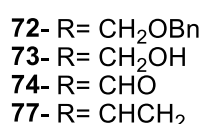
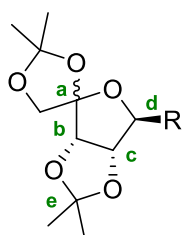
Una posible explicación para esta inversión en la relación entre anómeros puede ser que el silicio del TBS se coordine con el hidroxilo anomérico. En el caso del anómero  $\alpha$  esta coordinación no estaría favorecida, ya que el grupo TBS quedaría interactuando desfavorablemente con el grupo isopropilideno (figura 4.18). Por lo tanto, el anómero  $\beta$  estaría favorecido. Esta es una situación similar al caso en donde se tenían dos grupos isopropilidenos en la misma molécula interactuando desfavorablemente (compuesto **72 $\alpha$** ).



**Figura 4.18.** Estructuras propuestas para el compuesto **85**, con coordinación del silicio con el hidroxilo anomérico.

Una evidencia de esto es el hecho de que en la literatura se encuentre descrita la migración de los grupos sililados en medios básicos suaves (usando imidazol o Et<sub>3</sub>N). En estos casos no se daría la formación del alcóxido para luego atacar al silicio, sino que debería haber una primera coordinación entre el oxígeno del grupo hidroxilo y el silicio.<sup>110-111</sup>

Se analizaron los datos obtenidos a partir de los espectros de <sup>13</sup>C RMN del grupo de compuestos furanósicos, tal como se muestra en la tabla 4.12. Se vio que los carbonos **a**, **b**, **c** y **d** presentan desplazamientos menores (a campos mayores) en los anómeros α que en los β. En el caso del carbono **e**, se da lo contrario observándose en el anómero α un desplazamiento a campos menores que en el β. El desplazamiento del carbono **c** es el que presenta la menor diferencia en los desplazamientos de los dos anómeros, siendo esta entre 0.7-2.8 ppm. En cambio, los carbonos **a**, **b**, **d** y **e** muestran una mayor diferencia en los desplazamientos al comparar anómero α y β, que va de 3.1-4.9 ppm. Los desplazamientos de los carbonos **a** para los compuestos **72**, **73**, **74**, **77** y **83** son mayores que para los compuestos **80** y **85**, esto se debe a que en el primer caso tenemos un carbono acetálico, mientras que en el segundo uno hemiacetálico. Teniendo en cuenta estos datos sería posible diferenciar un anómero u otro usando el espectro de <sup>13</sup>C RMN en casos en donde no se cuente con otra información. Un ejemplo de esto fue la determinación de la configuración del carbono anomérico para el compuesto **73**. De esta manera se propuso la configuración como β.



	<b>a</b>		<b>b</b>		<b>c</b>		<b>d</b>		<b>e</b>	
	α	β	α	β	α	β	α	β	α	β
<b>72</b>	109.8	113.7	81.6	85.3	81.1	82.7	80.4	84.0	115.1	111.6
<b>73</b>	109.5	113.6	81.3	85.8	80.4	81.7	81.9	86.8	115.7	112.5
<b>74</b>	-	113.9	-	84.3	-	81.5	-	88.6	-	112.6
<b>77</b>	-	113.8	-	85.6	-	85.2	-	87.3	-	111.8
<b>80</b>	102.2	106.6	80.9	85.6	82.9	85.7	84.5	88.0	116.2	113.0
<b>83</b>	-	110.6	-	85.4	-	84.4	-	89.2	-	113.7
<b>85</b>	102.5	105.8	80.8	86.0	84.9	85.6	83.3	88.0	115.8	112.7

**Tabla 4.12.** Desplazamientos obtenidos de los espectros de <sup>13</sup>C RMN para los compuestos furanósicos **72**, **73**, **74**, **77**, **80**, **83** y **85**.

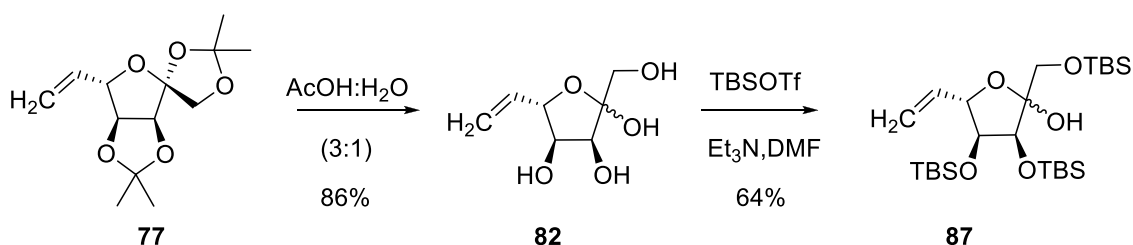
Al obtener el compuesto **85** con todos los hidroxilos protegidos con grupos estables en medio básico, y tener el hidroxilo anomérico libre, se ensayó la reacción de Wittig sobre el mismo. Las condiciones y resultados se muestran en la tabla 4.13.

	Condiciones	Tiempo	Temperatura	Resultado
1	CH <sub>3</sub> PPh <sub>3</sub> I (3 eq), LiHDMS (3 eq), THF	4 h	Reflujo	<b>85</b>
2	CH <sub>3</sub> PPh <sub>3</sub> I (1.1 eq), LiHDMS (1.2 eq), THF, 1 eq de LiHDMS sobre <b>75</b> <sup>112</sup>	9 h	Reflujo	<b>85</b>
3	CH <sub>3</sub> PPh <sub>3</sub> Br (3 eq), <i>t</i> -BuOK (3 eq), tolueno	2 d	Reflujo	<b>85</b>
4	CH <sub>3</sub> PPh <sub>3</sub> Br (5 eq), LiHDMS (5 eq), DMSO <sup>113</sup>		65 °C	descomp.
5	CH <sub>3</sub> PPh <sub>3</sub> I, LiHDMS, tolueno	1 d	Reflujo	<b>85</b>
6	CH <sub>3</sub> PPh <sub>3</sub> I (4 eq), LiHDMS (4 eq), tolueno, tubo sellado	4 h	200 °C	<b>85</b>

**Tabla 4.13.** Condiciones ensayadas para la reacción de Wittig sobre **85**.

En la tabla se muestra como a pesar de variar el disolvente, la base y la sal de fosfonio, en la mayoría de los casos se recuperó el material de partida. La diferencia entre las entradas 1 y 2 es que en la entrada dos, antes de agregar el iluro formado sobre **85**, se agregó al material de partida un equivalente de base para desplazar el equilibrio a la forma abierta. En la entrada 4, cuando la reacción se mantuvo a temperatura ambiente, se pudo identificar el material de partida por TLC, pero al calentar a 65 °C, éste se descompuso. De la tabla anterior se deduce que el hemicetal **85** presenta una gran estabilidad, ya que en la mayoría de las condiciones ensayadas se recuperó el material de partida.

Se ha encontrado descrito que algunas veces los grupos carbonilo adyacentes a un grupo isopropilideno pueden tener su reactividad modificada. Un ejemplo de esto es la reactividad tipo cetona que presentan las  $\gamma$ -lactonas que están fusionadas a un anillo dioxolano.<sup>114</sup> Por este motivo, se decidió cambiar estos grupos protectores (esquema 4.53).

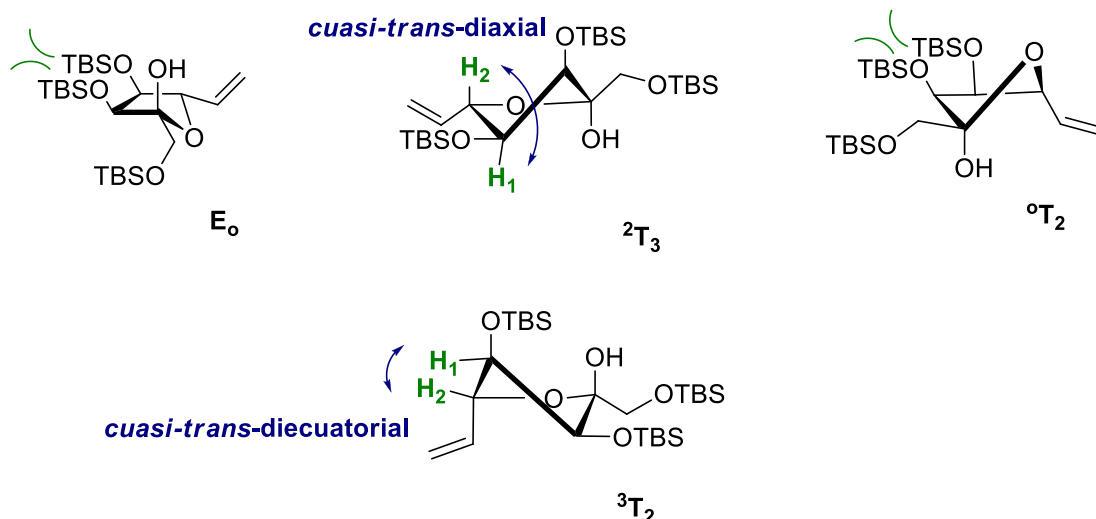


**Esquema 4.53.** Síntesis del compuesto **87**.

Para sintetizar el compuesto **82** se usaron las condiciones de desprotección ensayadas previamente, de AcOH:H<sub>2</sub>O. El compuesto **82** se obtuvo como una mezcla de anómeros en relación 7:3. Este producto en condiciones de TBSOTf y Et<sub>3</sub>N en DMF dio lugar al compuesto **87**. En el caso del compuesto **87** se obtuvo



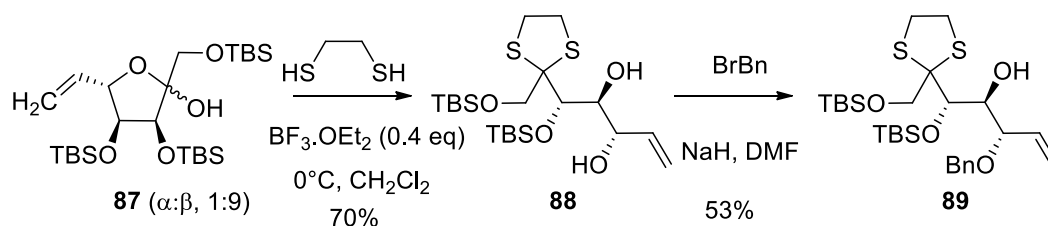
una mezcla de anómeros en una relación 9:1, seguramente por el hecho de tener que acomodar tres grupos voluminosos. No se pudo aplicar la comparación de los espectros de  $^{13}\text{C}$  RMN para determinar cada anómero porque las señales del anómero minoritario se confunden con la línea de base del espectro. Al analizar las conformaciones más comunes que adoptan las furanosas, se puede ver que las conformaciones sobre, tanto  ${}^{\circ}\text{E}$  y  $\text{E}_0$ , dispondrían los sustituyentes OTBS eclipsados (figura 4.19, solo se representa  $\text{E}_0$  como ejemplo). En el caso de las conformaciones  ${}^{\circ}\text{T}_2$  y  ${}^2\text{T}_0$  también tendrían los OTBS eclipsados, figura 4.19 (solo se representa  ${}^{\circ}\text{T}_2$  como ejemplo). Por lo tanto, se determinaron como las conformaciones más convenientes la  ${}^3\text{T}_2$  y  ${}^2\text{T}_3$ . Debido a que la constante de acoplamiento para el anómero mayoritario entre  $\text{H}_1$  y  $\text{H}_2$  es de 3.0 Hz, consistente con una relación entre estos protones *cuasi-trans*-diecuatorial, se propone la conformación  ${}^3\text{T}_2$  para este compuesto. Para la conformación  ${}^2\text{T}_3$  la constante de acoplamiento de estos protones debería ser más grande, ya que estos se encuentran en una relación *cuasi-trans*-diaxial. Para satisfacer el efecto anomérico se definiría la configuración como  $\beta$  para el anómero mayoritario (figura 1.19).



**Figura 4.19.** Estructura propuesta para el anómero mayoritario de **87**.

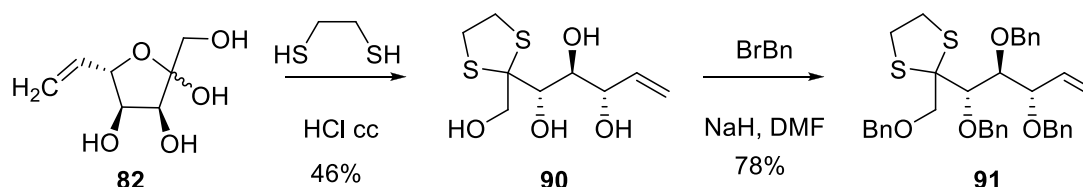
Sobre **87** se ensayaron tanto condiciones de apertura de hemiacetal con exceso de TBSCl e imidazol, como condiciones de Wittig, pero en ambos casos se recuperó el material de partida. Estos resultados siguen afirmando la idea de que el hemiacetal que se forma es muy estable.

Como no se pudo obtener la estructura abierta al trabajar en medio básico, se decidió probar una nueva estrategia en medio ácido. Entonces, se estudió la protección del grupo carbonilo como un ditioacetal en condiciones ácidas, usando 1,2-etanoditiol. Se probaron condiciones de  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  como ácido de Lewis sobre **87**, ya que están descritas para compuestos con grupos sililados (esquema 4.54).<sup>115</sup>



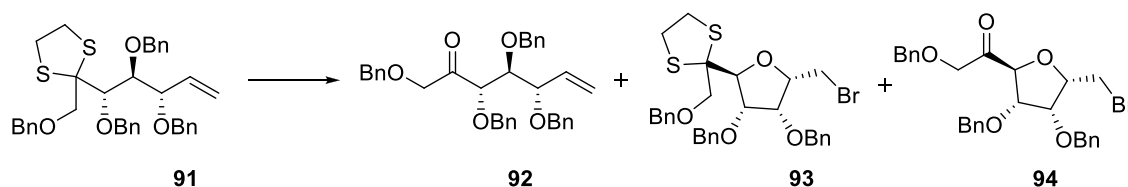
**Esquema 4.54.** Apertura del hemiacetal por formación del ditioacetal.

En estas condiciones se obtuvo el producto **88**, en el que se dio la apertura del hemiacetal y se desprotegió uno de los éteres silylados. En este caso, la desprotección no resultó un inconveniente porque se debía proteger también el grupo hidroxilo libre que formaba originalmente el hemiacetal, antes de realizar la desprotección del grupo carbonilo. Por esto, se sometió **88** a condiciones de bencilación. Se decidió usar este grupo protector por su robustez, considerando también que, dada la experiencia ganada anteriormente, es muy difícil obtener el compuesto protegido con cuatro grupos TBS. Sin embargo, tampoco fue posible obtener el producto con ambos grupos hidroxilos protegidos, ya que nuevamente el hidroxilo en 4 quedó libre. La cetona es poco reactiva y se necesitan condiciones fuertes de reacción para hacer la olefinación, por lo que se decidió no dejar el grupo hidroxilo libre, y tampoco incorporar un grupo lábil. Por este motivo, se optó por utilizar el grupo bencilo para proteger exhaustivamente todos los alcoholes. Para esto se formó el ditioacetal a partir de **82** (esquema 4.55), usando en este caso HCl concentrado.<sup>116</sup> El rendimiento de esta reacción fue de 46%. Este bajo rendimiento se atribuye a que fue difícil aislar el tetraol **90** del medio acuoso de reacción. El producto **90** se benciló usando las condiciones clásicas, para dar **91** con un 66% de rendimiento.



**Esquema 4.55.** Formación del ditioacetal y posterior bencilación.

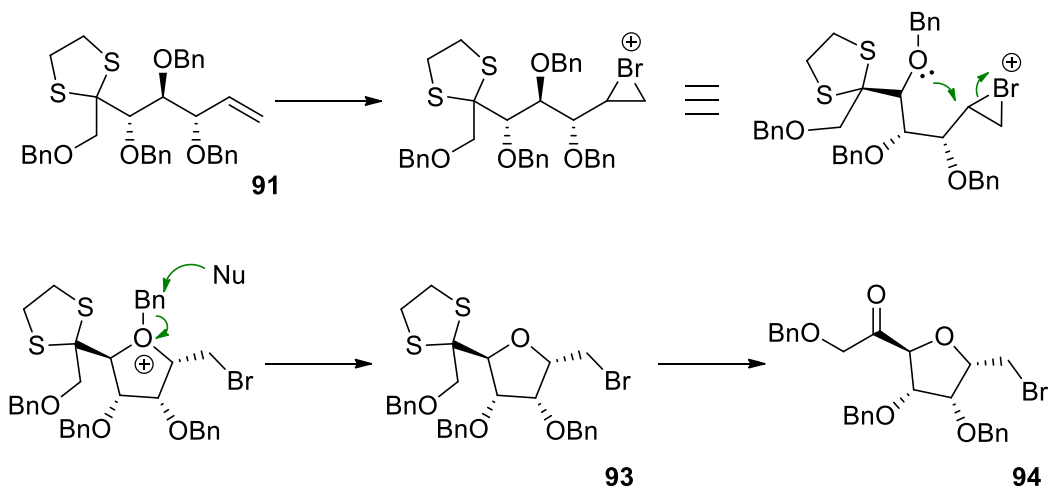
Al tener el compuesto **91** con todos los grupos hidroxilo bencilados, se estudió la reacción de desprotección del ditioacetal. Las condiciones usadas se muestran en la tabla 4.14.



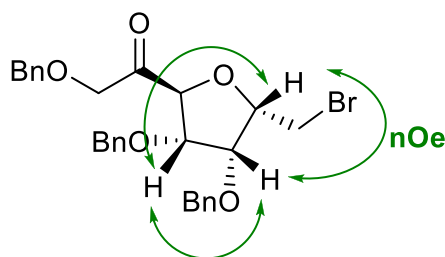
Entrada	Condiciones	Temperatura	Tiempo	Resultado
1	HgCl <sub>2</sub> , CaCO <sub>3</sub> , ACN:H <sub>2</sub> O <sup>117</sup>	T. amb.	6 h	<b>91</b>
2	NBS, acetona: H <sub>2</sub> O <sup>118</sup>	0°C	5 min	<b>94</b> (68%, 66% de)
3	NBS, acetona: H <sub>2</sub> O <sup>119</sup>	-30°C		<b>92:93</b> 2:1

**Tabla 4.14.** Condiciones ensayadas para la desprotección de la cetona.

El orden en que se dan la ciclación y la desprotección del grupo carbonilo no está determinado. En el esquema 4.56 se muestra como ejemplo el caso en que la ciclación se da en primer lugar. La ciclación se produjo de manera diastereoselectiva para formar mayoritariamente el tetrahidrofurano *trans* en una relación 83:17. Esta estereoquímica fue determinada mediante experimentos de nOe, figura 4.20. Desde el punto de vista sintético esta 3,6-anhidro-7-bromo-7-desoxiheptulosa es muy interesante, ya que presenta una estereoquímica definida y diferentes centros que pueden ser funcionalizados (bromo, cetona, hidroxilo, éter). Podría ser útil por ejemplo para la síntesis de C-glicósidos, por ejemplo C-disacáridos.<sup>120</sup>



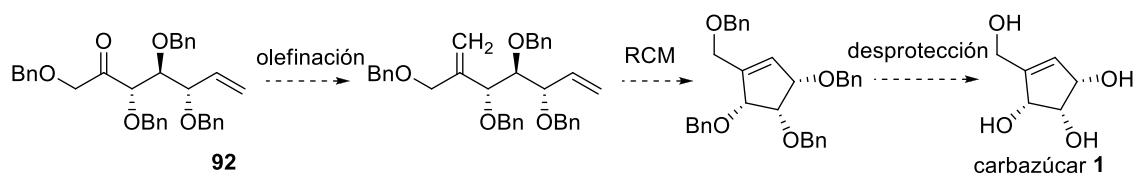
**Esquema 4.56.** Mecanismo propuesto para la formación del compuesto cíclico **94**.



**Figura 4.20.** Experimento de nOe sobre **94**.

Para tratar de evitar el producto de ciclación, se repitió la reacción usando NBS a menor temperatura. La reacción se llevó a cabo a  $-30^{\circ}\text{C}$  y se obtuvo como producto mayoritario el compuesto no ciclado **92**. También se aisló el producto **93**, que corresponde al producto de ciclación, pero con la cetona protegida como ditioacetal. Se debe continuar con la optimización de esta reacción.

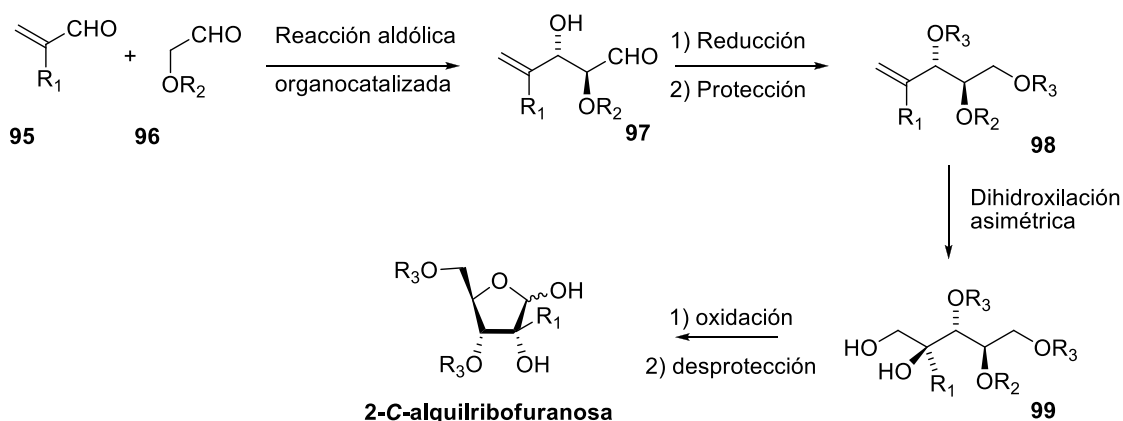
A partir del compuesto **92** se plantea realizar la olefinación de la cetona, mediante una reacción de Wittig, o en condiciones de olefinación de Peterson, las que están descritas para cetonas poco reactivas.<sup>56</sup> Luego, a través de una ciclación por metátesis, se podría obtener el carbazúcar **1** protegido, para terminar la ruta sintética con la remoción de los grupos protectores (esquema 4.57).



**Esquema 4.57.** Últimos pasos propuestos para obtener el carbazúcar **1** a partir de **92**.

#### 4.6. Aproximación a la síntesis organocatalizada de azúcares ramificados, 2-*C*-alquilribofuranosas.

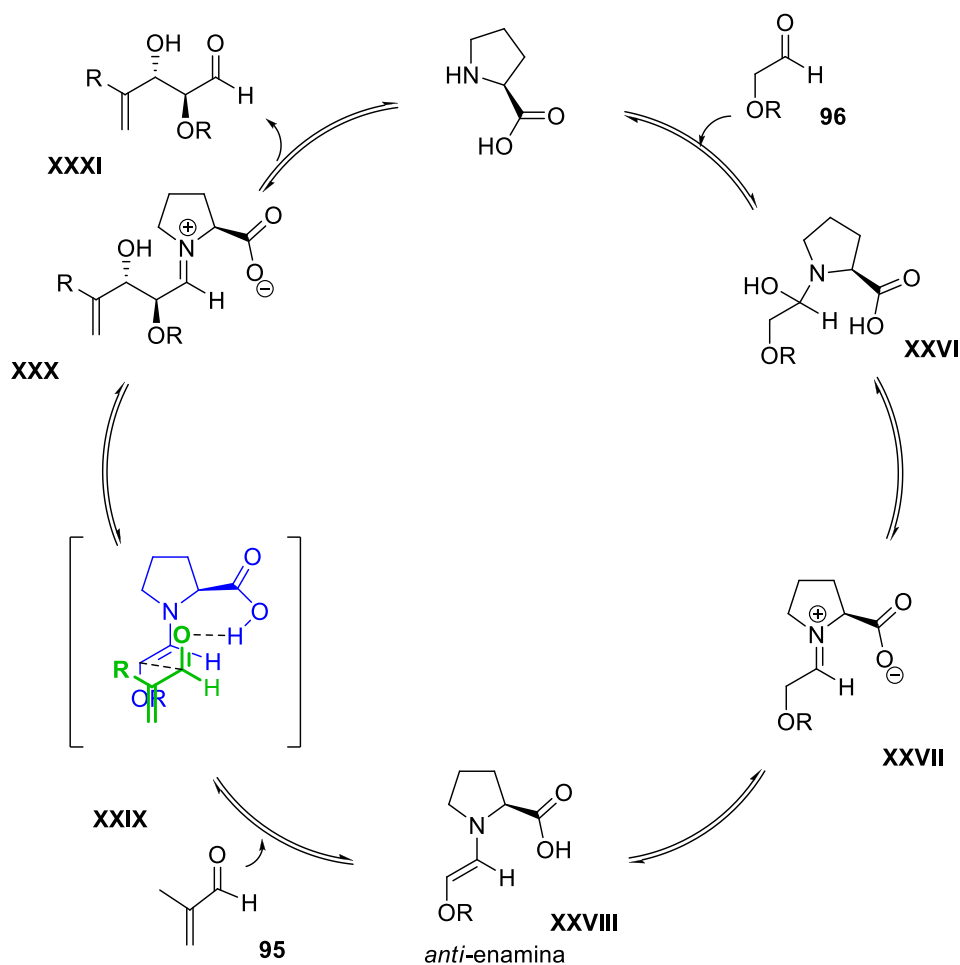
En lo que refiere a la síntesis de 2-*C*-alquilribofuranosas, la secuencia sintética planteada para preparar los azúcares ramificados se muestra en el esquema 4.58.



**Esquema 4.58.** Estrategia sintética para la obtención de 2-*C*-alquilribofuranosas.

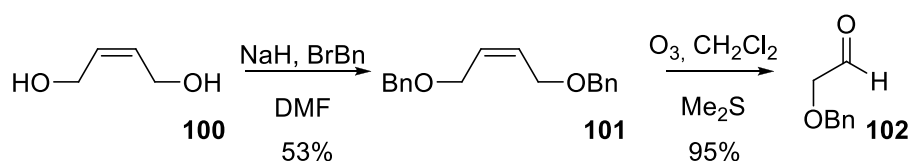
La estrategia diseñada plantea una ruta divergente hacia varias 2-*C*-alquilribofuranosas, ya que al variar el grupo R presente en el compuesto **97** se varía justamente la ramificación resultante en el azúcar.

El paso clave de la ruta propuesta es la reacción aldólica organocatalizada entre **95** y **96**, cuyo mecanismo se muestra en el esquema 4.59. Como se puede ver en el esquema 4.59, si analizamos el mismo mecanismo planteado para la síntesis de la L-psicosa protegida **44** (sección 4.3) en este caso se puede suponer que el diastereómero *anti* **97** se podría obtener al usar L-prolina como organocatalizador. Luego se debe reducir la función aldehído y se protege el alcohol formado, para obtener el intermedio **98**. Este compuesto se somete a condiciones de dihidroxilación asimétrica (segundo paso clave de la ruta) para dar **99**, que es un alditol ramificado. Realizando la oxidación del alcohol primario y la desprotección de todos los grupos hidroxilo se pueden obtener las 2-*C*-alquilribofuranosas.



**Esquema 4.59.** Mecanismo de la reacción aldólica organocatalizada por L-prolina.

Para el estudio de la reacción aldólica, primero se tuvo que sintetizar el derivado protegido del 2-hidroxioxiacetaldehído (**96**). Inicialmente se eligió sintetizar 2-benciloxiacetaldehído. Para preparar este compuesto se partió del *cis*-2-buten-1,4-diol (**100**), y se realizó la bencilación del mismo en condiciones clásicas de NaH y BnBr. La reacción se estancó obteniéndose el producto **101** con un 53% de rendimiento y recuperándose material de partida (esquema 4.60).

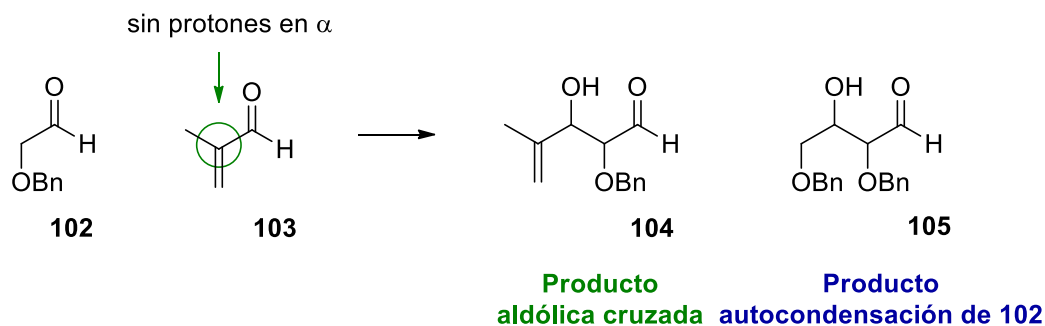


**Esquema 4.60.** Síntesis del 2-benciloxiacetaldehído (**102**).

El compuesto **101** se sometió a condiciones de ozonólisis reductiva, usando sulfuro de dimetilo ( $\text{Me}_2\text{S}$ ), para dar el 2-benciloxiacetaldehído (**102**) con un 95% de rendimiento.

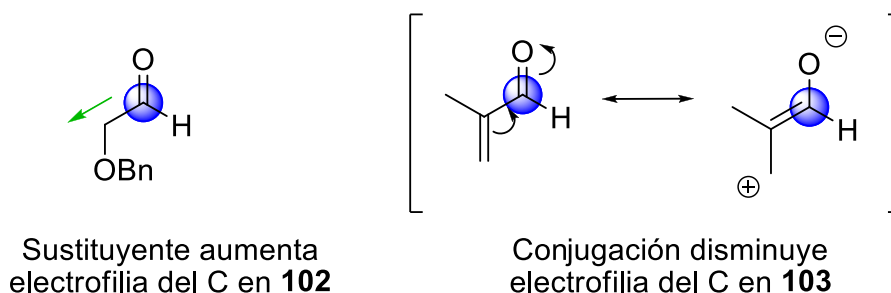
Una vez sintetizado el compuesto **102** se comenzó el estudio de la reacción aldólica. La reacción aldólica entre **102** y **103** pertenece al grupo de reacciones aldólicas cruzadas entre dos aldehídos.<sup>121-122</sup> Esto hace que se pueden obtener productos secundarios de autocondensación. En este caso la metacroleína (**103**)

no tiene protones en posición  $\alpha$ , por lo tanto, no es enolizable, limitando el nucleófilo de la reacción al enolato formado a partir **102** (esquema 4.61).



**Esquema 4.61.** Reacción aldólica cruzada entre **102** y **103**.

Como se muestra en el esquema 4.61, al tener un único nucleófilo posible en la reacción y dos electrófilos (**102** y **103**) se pueden obtener dos productos, el correspondiente a la reacción aldólica cruzada (**104**) y el correspondiente a la autocondensación de **102** (**105**).<sup>123</sup> Al estudiar las características de cada uno de los aldehídos se ve que el compuesto **103** podría resultar menos electrófilo debido a que tiene un enlace conjugado que aporta electrones por resonancia (figura 4.21), y que el sustituyente en **102** podría aumentar su electrofilia al ser atrayente de electrones. Esto dificulta aún más la obtención de **104**.

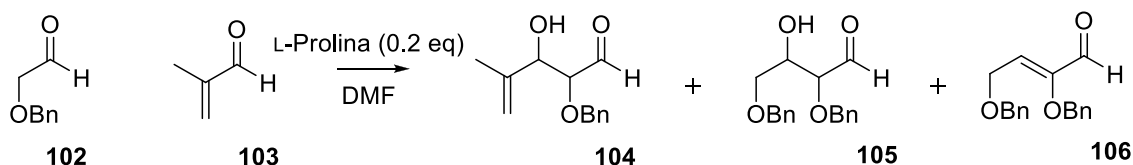


**Figura 4.21.** Análisis de los aldehídos como electrófilos.

Una estrategia útil a la hora de definir el nucleófilo y el electrófilo de la reacción, es formar primero el enolato poniendo exceso de base, de manera de evitar la autocondensación, y luego agregar el electrófilo. En este caso, la síntesis planteada tiene como paso clave una reacción aldólica organocatalizada, para lo cual se pretende usar prolina en cantidades catalíticas, descartando así la formación previa del enolato. Una estrategia posible sería agregar lentamente el aldehído **102** sobre una solución con exceso de metacroleína, donde también esté el catalizador.<sup>121</sup> De esta manera, al agregar el aldehído **102** al balón de reacción y formar el nucleófilo, éste se encontraría con mayor probabilidad moléculas de metacroleína para reaccionar.

En la tabla 4.15 se muestran los resultados obtenidos para la reacción aldólica entre **102** y **103**. En la primera entrada se realizó el agregado de **102** sobre una solución concentrada de **103** (10 eq.) de manera rápida, y el único producto aislado fue **106**, correspondiente a la autocondensación aldólica de **102**. En las entradas 2 y 3 se ensayaron agregados lentos de **102** a **103** (0.1 mL/hora). En la entrada 2 se aisló el producto **104** con un 5% de rendimiento, además de aislarse **105** y **106**. Para tratar de aumentar el rendimiento en **104** se decidió agregar una solución más diluida de **102** sobre una solución más concentrada

de **103**. De esta manera el rendimiento de **104** aumentó resultando ser un 11%. En la entrada 4 se hizo un ensayo con las condiciones descritas por el grupo de Raghavan *et. al.*,<sup>124</sup> en donde se invierte la relación **102:103**, poniendo un exceso de **102**, de manera de que, por más que se diera la autocondensación, también pudiera reaccionar toda la metacroleína (**103**). Sin embargo, con estas condiciones se obtuvo descomposición, y solo pudo identificarse el compuesto **102**.

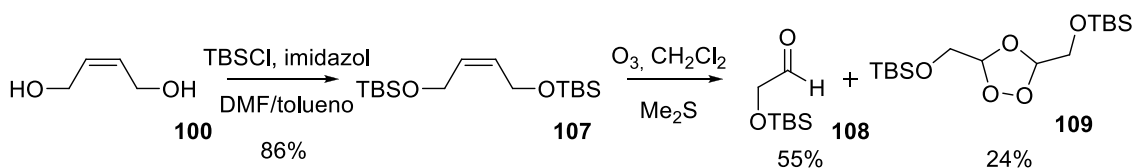


Entrada	102:103	[102] M	[103] M	V agregado (mL/h)	Resultado
1	1:10	0.90	9.0	Rápido	<b>106</b> (trazas) + <b>102</b>
2	1:10	0.20	7.0	0.10	<b>104</b> (5%) + <b>105</b> (14%) + <b>106</b> (7%) + <b>102</b>
3	1:10	0.08	s/d	0.10	<b>104</b> (11%) + <b>105</b> (3%) + <b>102</b>
4	5:1	1.4	0.9	0.06	<b>102</b> + descomp.

**Tabla 4.15.** Estudio de la reacción entre **102** y **103**.

Otro problema que presentó la reacción fue que por TLC el producto **104** corría con el mismo R<sub>f</sub> que el aldehído de partida **102**, lo que hizo difícil el seguimiento de la reacción y no fue posible separarlo de **104** por cromatografía en columna. Por lo tanto, se decidió probar la reacción con el derivado del 2-hidroxiacetaldehído protegido con el grupo TBS.

Para sintetizar el 2-*t*-butildimetilsiloxiacetaldehído se usó la misma estrategia que para sintetizar **104** (esquema 4.62).



**Esquema 4.62.** Síntesis de aldehído **108**.

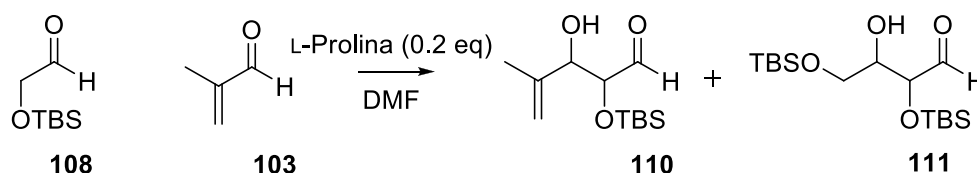
Al someter **100** a condiciones de TBSCl e imidazol, usando una mezcla de disolventes DMF/tolueno, tal como está descrito en la literatura, se obtuvo **107** con un rendimiento de 86%.<sup>125</sup> Al utilizar condiciones clásicas de ozonólisis reductiva (O<sub>3</sub>, Me<sub>2</sub>S) sobre el compuesto **107**, se obtuvo el aldehído **108** y un producto secundario que fue aislado e identificado como una mezcla de diastereómeros *cis* y *trans* del intermedio ozónido secundario **109**. Como forma de aumentar el rendimiento de la reacción, se repitió la misma, pero con un segundo paso que consistió en el agregado de trifenilfosfina (PPh<sub>3</sub>), para reducir **109** y dar solo **108** como producto (entrada 2 tabla 4.16). Se aisló **108** con un 48% de rendimiento.

Entrada	Condiciones	Resultado
1	O <sub>3</sub> , Me <sub>2</sub> S, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	<b>108</b> (55%) + <b>109</b> (24%)
2	1-O <sub>3</sub> , Me <sub>2</sub> S, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> 2- PPh <sub>3</sub>	<b>108</b> (48%)
3	O <sub>3</sub> , py (3 eq.) CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	<b>108</b> (66%)
4	O <sub>3</sub> , py (5 eq.) CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	<b>108</b> (76%)

**Tabla 4.16.** Condiciones ensayadas para la reacción de ozonólisis de **107**.

Para optimizar la reacción de ozonólisis se ensayaron las condiciones descritas por Willand-Charnley *et. al.*,<sup>126</sup> en las que el agregado de piridina en el medio de reacción permite obtener los mismos productos pero sin pasar por el intermedio ozónido secundario. Al usar 3 equivalentes de piridina se aisló **108** con un 66% de rendimiento (entrada 3) que aumentó a 76% cuando se usaron 5 equivalentes de piridina (entrada 4).

Luego de sintetizar **108** se realizó el estudio de la reacción aldólica con **103**. Las condiciones ensayadas se muestran en la tabla 4.17.

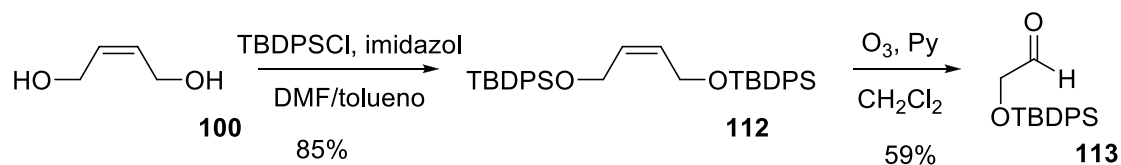


Entrada	108:103	[108] M	[103] M	V agregado (mL/h)	Resultado
1	1:10	0.07	s/d	0.10	<b>110</b> (17%) + <b>111</b> (14%)
2	5:1	1.40	0.9	0.06	<b>111</b> + <b>108</b>

**Tabla 4.17.** Reacción aldólica entre **108** y **103**.

Las primeras condiciones ensayadas fueron las que resultaron en mejores rendimientos al usar el derivado bencilado **102** (entrada 1). En este caso se obtuvo el producto **110** con un 17% de rendimiento. En la entrada 2 se muestra la reacción usando las condiciones en las cuales se invierte la relación de los aldehídos, ya que los compuestos **108** y **110** pudieron separarse por TLC. Sin embargo, sólo pudo observarse la formación del producto de autoadición **111**.

El aumento del rendimiento (entrada 1) con respecto al derivado bencilado **102**, puede deberse a que el aumento en la voluminosidad del grupo protector disminuye el porcentaje de autoadición aldólica. Siguiendo este razonamiento, se decidió cambiar el grupo protector a *t*-butildifenilo para comprobar esta hipótesis (esquema 4.63).

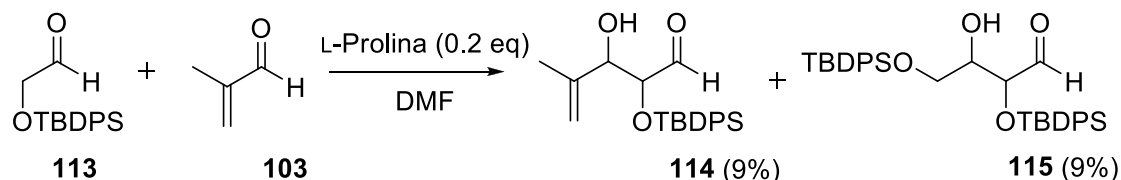


**Esquema 4.63.** Síntesis del aldehído **113**.

La síntesis del aldehído **113** se realizó de la misma manera que la del compuesto **108**. De este modo, se obtuvo **113** a partir de **100**, en dos pasos de



reacción (esquema 4.63). El compuesto **113** se puso entonces en las mismas condiciones de la entrada 1 de la tabla 1.17, pero en este caso el producto **114** se obtuvo con un 9% de rendimiento (esquema 4.64). Esto pudo deberse a que la gran voluminosidad del grupo protector le genera demasiado impedimento estérico como para poder reaccionar, por lo que en este caso pudo recuperarse también **113** de la reacción.



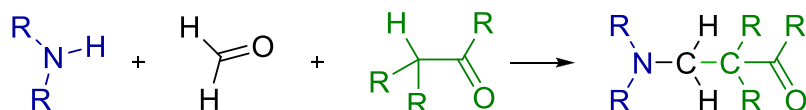
**Esquema 4.64.** Reacción aldólica entre **113** y **103**.

En vista de los resultados obtenidos hasta el momento, se pudo determinar que la reacción aldólica con mejores resultados resultó al usar el derivado protegido con TBS, aldehído **108**.

#### 4.7. Estudio metodológico de reacciones organocatalizadas.

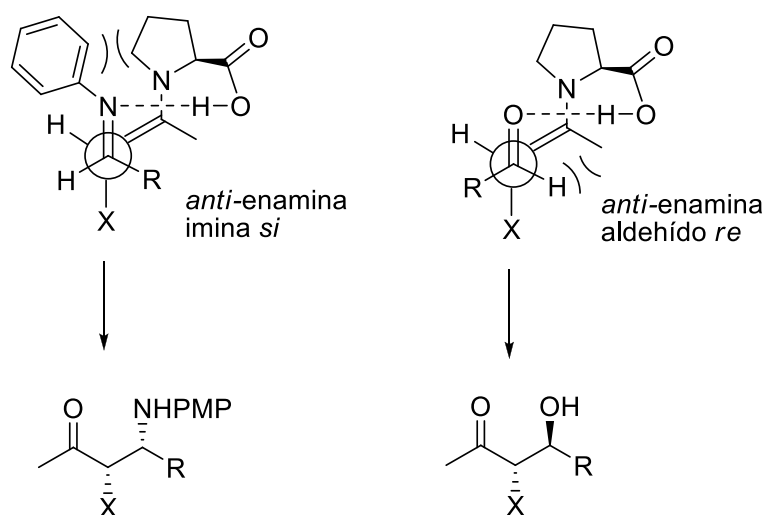
El plan de posgrado incluyó una pasantía de tres meses en el Instituto Catalán de Investigación Química (ICIQ), Tarragona-España. Se trabajó en el grupo del Prof. Miquel Pericàs, que está especializado en el estudio de reacciones organocatalizadas, ya sea en batch o flujo continuo. El objetivo de esta pasantía fue el de adquirir destreza en la aplicación de esta metodología.

El trabajo realizado se enfocó en aplicar metodologías organocatalíticas sobre la reacción de Mannich, que junto con la reacción aldólica es una de las herramientas más poderosas para la formación de enlaces C-C.<sup>127</sup> Se estudiaron reacciones multicomponente (figura 4.22).



**Figura 4.22.** Reacción de Mannich multicomponente.

En el año 2000, List describió el uso de L-prolina como un excelente organocatalizador para las reacciones de Mannich intermoleculares, alcanzando los productos de configuración *sin* con altas estereoselectividades.<sup>128</sup> Sin embargo, la síntesis de los productos de configuración *anti* ha resultado más difícil. En la figura 4.23 se evidencia que el uso de prolina como catalizador favorece la formación de productos *sin* en reacciones de Mannich y de productos *anti* en reacciones aldólicas. En las reacciones aldólicas, el ataque más favorable se da cuando la *anti*-enamina ataca la cara *re* del aldehído, en cambio en la reacción de Mannich el ataque más favorable de la *anti*-enamina es sobre la cara *si* de la imina. Esto se debe a la minimización del impedimento estérico generado por el sustituyente de la imina, que se dispone en *anti* con respecto al sustituyente R, este sustituyente no está presente en el caso de la reacción aldólica (figura 4.23).

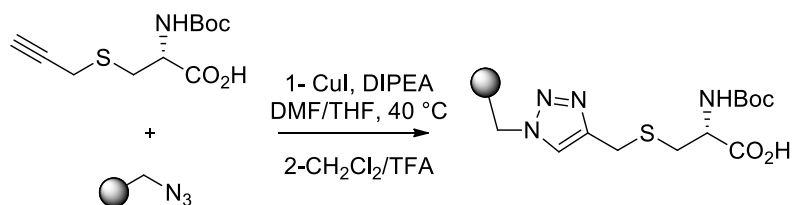


**Figura 4.23.** Estados de transición en la reacción de Mannich (izquierda) y en la reacción aldólica (derecha) cuando la L-prolina es usada como organocatalizador.

Por lo tanto, cuando se usa prolina como catalizador en la reacción de Mannich, los dos nuevos centros estereogénicos se forman en relación *sin*, a diferencia de lo que se describió anteriormente para los productos de las reacciones aldólicas catalizadas por prolina, cuyos centros estereogénicos están en relación *anti*.<sup>129-132</sup> La utilización de aminoácidos primarios y sus derivados como organocatalizadores también demostró ser exitosa sobre diferentes reacciones. Se ha descrito su uso con buenos resultados, como catalizadores en reacciones aldólicas<sup>133-139,131,140,132,141-143</sup> y de Mannich,<sup>144-149,131,150,132,151,143,152</sup> entre otras.

Una de las líneas de investigación desarrolladas en el grupo del Prof. Pericàs es el estudio de reacciones catalizadas por aminoácidos, y sus derivados, inmovilizados en soportes poliméricos. Esta estrategia permite el aislamiento de los catalizadores mediante una simple filtración, y también posibilita el reciclado de los mismos. Como objetivo de la pasantía realizada, se planteó el estudio de reacciones de Mannich con selectividad *anti*, catalizadas por aminoácidos primarios en soportes poliméricos, ya que hasta el momento éstas no habían sido descritas en la literatura.

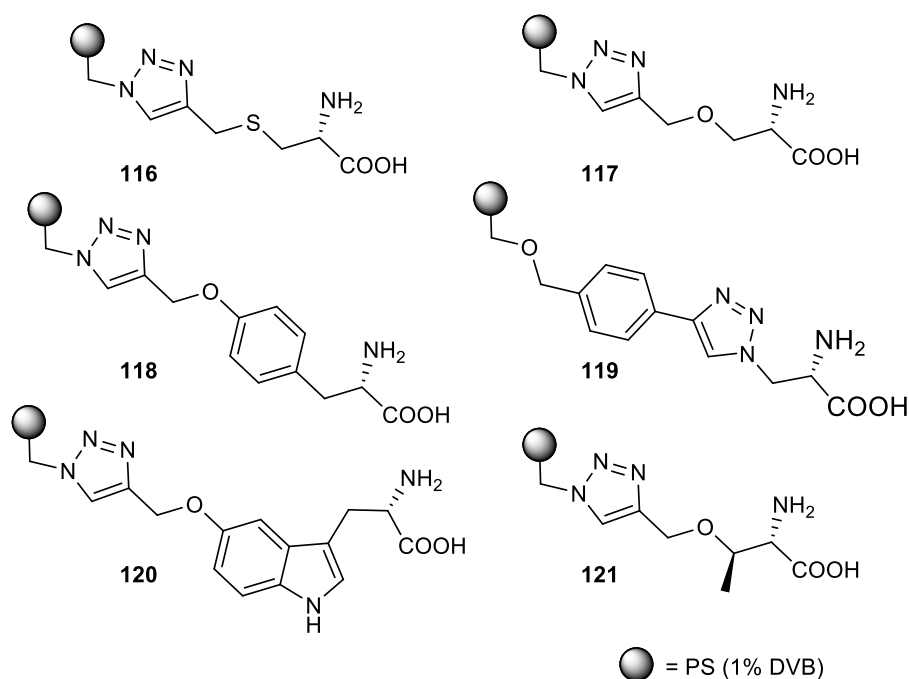
Los organocatalizadores polisoportados que se usaron para el estudio habían sido sintetizados previamente en el grupo. Para esto se utilizó la resina de Merrifield, y se anclaron a ella los aminoácidos usando reacciones tipo "click" (esquema 4.65).



**Esquema 4.65.** Síntesis de la resina usando reacción de "click".

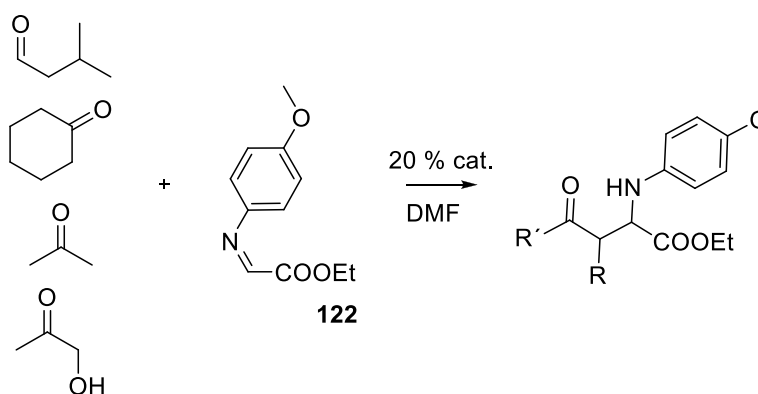
En la figura 4.24 se muestran los seis organocatalizadores, derivados de aminoácidos primarios, que se usaron: cisteína (**116**), serina (**117**), tirosina (**118**), 5-hidroxitriptófano (**120**), treonina (**121**).<sup>135</sup> El catalizador **119** fue

utilizado por tener una gran similitud con la *trans*-4-azidoprolina, la cual ha demostrado tener una óptima actividad en reacciones aldólicas.<sup>153</sup>



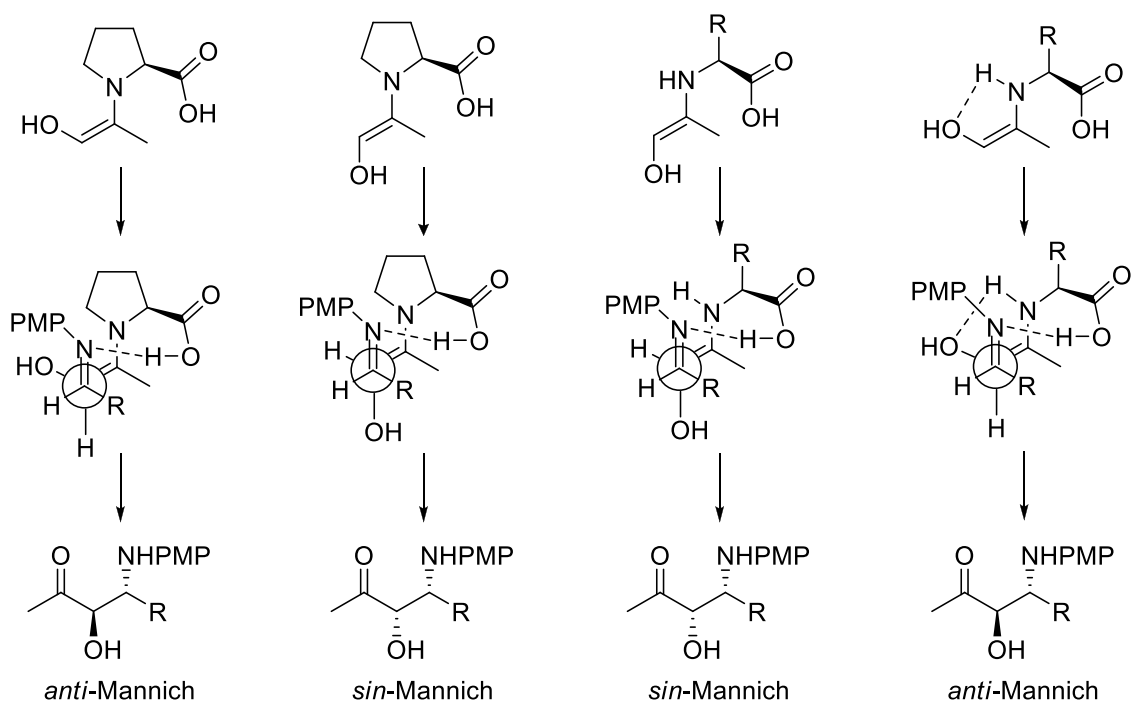
**Figura 4.24.** Organocatalizadores inmovilizados, derivados de aminoácidos primarios.

Inicialmente se evaluó la actividad de los seis catalizadores en condiciones de batch, sobre diferentes cetonas y aldehídos (isovaleraldehído, ciclohexanona, acetona e hidroxiacetona). Para ello se decidió empezar usando la imina preformada de la reacción de glioxilato de etilo con *p*-metoxianilina (**122**) (esquema 4.66). De acuerdo a la experiencia previa del grupo en la utilización de catalizadores soportados poliméricamente, se eligió DMF como disolvente y se usó el catalizador en cantidad 20 %mol.



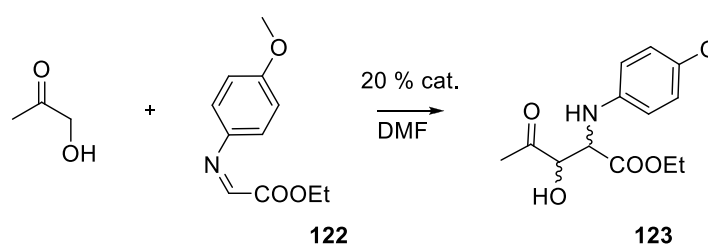
**Esquema 4.66.** Reacción de Mannich con la imina **122**.

Al usar isovaleraldehído, ciclohexanona y acetona, las estereoselectividades obtenidas fueron muy bajas. En cambio, al usar hidroxiacetona, las estereoselectividades fueron buenas, por lo que se decidió seguir trabajando con la hidroxiacetona. Esta diferencia de comportamiento no es trivial. En literatura hay descritos estudios teóricos que explican a qué se debe esta alta enantioselectividad. También se explica su preferencia por los productos *anti*, cuando al usar prolina se obtienen los productos *sin* (figura 4.25).<sup>147,131</sup>



**Figura 4.25.** Estados de transición para la reacción de Mannich usando prolina y un aminoácido primario.

Los cálculos llevados a cabo demostraron que, al usar prolina como catalizador, el grupo hidroxilo en la enamina desestabiliza por impedimento estérico a la enamina *Z*, favoreciendo el producto con la enamina *E*. En cambio, al usar un aminoácido primario como catalizador, la enamina *Z* se ve favorecida por la formación de un enlace de hidrógeno entre el **NH** y el **OH** (figura 4.25). Esto explica las selectividades opuestas entre las reacciones de Mannich catalizadas por prolina y las que usan aminoácidos primarios como catalizadores.



Catalizador	Tiempo(h)	Conversión (%)	<i>dr%</i> ( <i>sin:anti</i> )	<i>ee%</i> <i>anti</i>
<b>116</b>	17	> 99	58:42	43
<b>117</b>	12	> 99	50:50	69
<b>118</b>	6	> 99	55:45	58
<b>119</b>	3	> 99	40:60	36
<b>120</b>	6	> 99	50:50	78
<b>121</b>	6	> 99	35:65	85

**Tabla 4.18.** Resultados obtenidos en la reacción de Mannich para dar **123**.

Se continuó con el estudio de la reacción de Mannich entre la hidroxiacetona y la imina (**122**) (tabla 4.18). Al usar los catalizadores derivados de cisteína, serina y tirosina (**116**, **117** y **118**), se vio formación del producto, pero con bajas diastereo- y enantioselectividades. Incluso al usar el catalizador **116** y **118** el producto mayoritario fue el *sin*. El catalizador **119** mostró un corto tiempo de reacción (3 h) y a pesar de mostrar una diastereoselectividad hacia el producto *anti*, presentó un bajo *ee*%. El catalizador **120**, derivado de 5-hidroxitriptofano, presentó una buena enantioselectividad pero no fue diastereoselectivo, ya que se obtuvo una mezcla 50:50 *sin:anti*. El derivado de treonina **121** en cambio, tuvo la mejor diastereoselectividad hacia los productos *anti*, acompañada de un buen *ee*%. Esto está de acuerdo con los datos de literatura, en que se han descrito derivados de treonina como buenos catalizadores, tanto para reacciones de Mannich como para reacciones aldólicas.<sup>131-132</sup>

En base a estos resultados se eligió el catalizador **121** para realizar la optimización de la reacción. Se estudió la influencia de la cantidad de catalizador, y para esto se usaron cantidades de 10% y 15%. Como se puede ver en la tabla 4.19, en ambos casos se vio un descenso del *ee* y del *dr*.

% mol	Tiempo (h)	Conversión (%)	<i>dr</i> % ( <i>sin:anti</i> )	<i>ee</i> % <i>anti</i>	Rend %
10	8	> 99	40:60	73	31
15	8	> 99	45:55	80	34
20	6	> 99	35:65	85	35

**Tabla 4.19.** Estudio de la cantidad de catalizador.

Luego de haber optimizado las condiciones en cuanto al catalizador a usar, se estudió el efecto del disolvente (tabla 4.20).

Cuando se utilizan catalizadores sobre soportes poliméricos, hay que prestar especial atención a la naturaleza del disolvente, ya que es muy importante la capacidad de hinchado de la resina que presenta este disolvente. Al usar DMF no se encontró diferencia en cuanto si el disolvente era anhidro o no (entradas 1 y 2), en ambos casos las reacciones fueron lentas, pero presentaron buenas estereoselectividades. El uso de THF disminuyó los tiempos de reacción, pero también la diastereoselectividad (entrada 3). A pesar de que el uso de *N*-metil-2-pirrolidona (NMP) como disolvente se ha descrito como una buena alternativa para estas reacciones,<sup>145,131,150,153</sup> en este caso mostró una inversión en la diastereoselectividad y una baja enantioselectividad (entrada 4). Al usar tolueno o diclorometano como disolventes, o al no utilizar disolvente (entradas 5, 6 y 7) las reacciones fueron rápidas y se mejoraron los rendimientos, pero la diastereoselectividad se invirtió, y no se obtuvieron buenos *ee*%. La presencia de agua en el medio de reacción, llevó a la descomposición de la imina **122** (entrada 8). Debido a los resultados obtenidos se decidió probar el uso de mezclas DMF:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, ya que con DMF se obtuvieron las mejores estereoselectividades y con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> los mejores tiempos demostrando tener la mejor capacidad de hinchado de la resina. De las tres opciones estudiadas (relación DMF/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 8:2, 1:1 y 2:8, entradas 9, 10 y 11), con la que obtuvo el mejor desempeño, fue la que tiene igual proporción de DMF y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, aumentando la diastereoselectividad y enantioselectividad con respecto a los

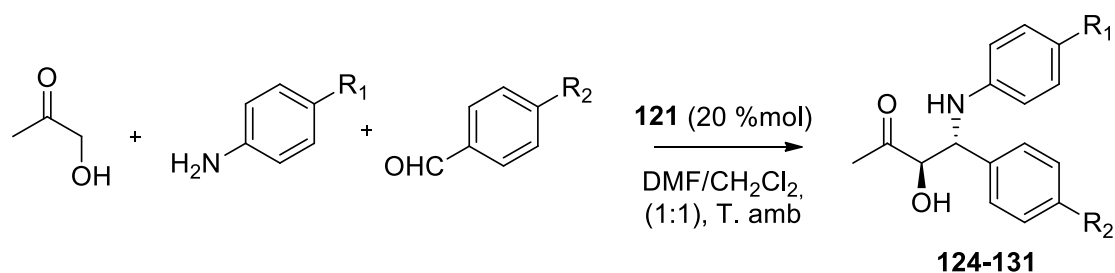
resultados obtenidos usando solo DMF. Como consecuencia de la inestabilidad de la imina **122** frente a condiciones hidrolíticas, la optimización de las condiciones de reacción implicó realizar la misma en atmósfera anhidra (en una caja de guantes –glovebox-) y agregando además tamices moleculares (entradas 12 y 13). Por lo tanto, la optimización de esta reacción permitió obtener **122** con buena diastereoselectividad (*sin/anti* = 21:79) y excelente enantioselectividad (96% *ee*), en un tiempo de reacción corto (1 h).

	Disolvente	T(h)	Conversión(%)	<i>dr</i> % ( <i>sin:anti</i> )	<i>ee</i> % <i>anti</i>	Rend. %
1	DMF	6	> 99	35:65	85	35
2	DMF anhidro	5	> 99	37:63	84	35
3	THF anhidro	3	> 99	50:50	74	37
4	NMP	6	> 99	59:41	33	16
5	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> anhidro	1,5	> 99	64:36	66	53
6	Tolueno anhidro	1	> 99	63:37	60	51
7	Sin disolvente	0,5	> 99	65:35	0	46
8	DMF:H <sub>2</sub> O (8:2)	7	-	-	-	-
9	DMF:CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (8:2)	3	> 85	36:64	85	42
10	DMF:CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (1:1)	2	> 99	26:74	93	52
11	DMF:CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (2:8)	2	> 90	41:59	88	45
12	DMF:CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (1:1) glovebox	1,5	> 99	26:74	94	56
13	DMF:CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (1:1) Glovebox + tamices 4Å	1	> 99	21:79	96	58

**Tabla 4.20.** Estudio del efecto del disolvente en la reacción de Mannich.

Luego de optimizar las condiciones de la reacción se estudió el alcance de la misma, variando la amina y el aldehído (tabla 4.21). Para evitar la inestabilidad del intermedio imina se probó realizar la reacción en "one pot" multicomponente, agregando la amina y el aldehído para formar la imina espontáneamente en el medio de reacción. Esta reacción multicomponente se llevó a cabo sin que fuera necesaria una nueva optimización.

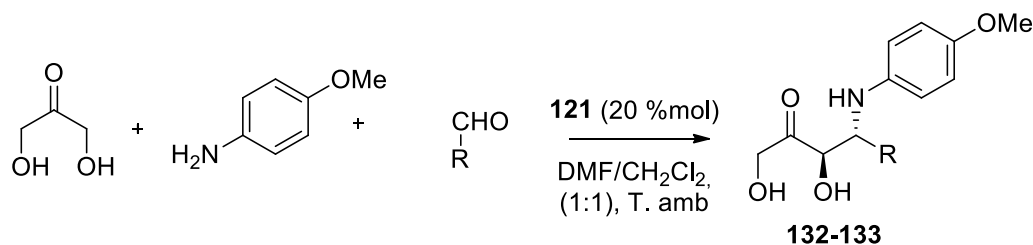
Los resultados de la tabla 4.21 muestran que las reacciones de Mannich catalizadas por **121**, dan lugar a productos con entre moderadas y buenas diastereo- y enantioselectividades, ya sea usando aminas no sustituidas (entrada 1 y 2) o aminas *p*-sustituidas (R<sub>1</sub> = OMe y Me, entrada 3-8). La entrada 5 es la única que muestra una baja estereoselectividad. Este fue el único caso en el que se usó un aldehído sustituido con un grupo dador de electrones, cuyo comportamiento ya ha sido descrito.<sup>131</sup> Cabe destacar que estas reacciones se obtuvieron con buenos rendimientos, en cortos tiempos de reacción (4-8 horas) y a temperatura ambiente. La mayoría de los trabajos descritos anteriormente de reacciones Mannich con selectividad *anti* usando amino ácidos primarios como catalizadores requirieron largos tiempos de reacción y/o bajas temperaturas.<sup>146,131,151,118</sup>



	<b>R1</b>	<b>R2</b>	<b>Producto</b>	<b>T(h)</b>	<b>Rend %</b>	<b>dr% (sin:anti)</b>	<b>ee% anti</b>
1	H	H	<b>124</b>	6	96	8:92	93
2	H	<i>p</i> -NO <sub>2</sub>	<b>125</b>	5	88	9:91	92
3	<i>p</i> -CH <sub>3</sub> O	H	<b>126</b>	7	90	28:72	82
4	<i>p</i> -CH <sub>3</sub> O	<i>p</i> -NO <sub>2</sub>	<b>127</b>	4	89	13:87	84
5	<i>p</i> -CH <sub>3</sub> O	<i>p</i> -CH <sub>3</sub> O	<b>128</b>	8	62	52:48	49
6	<i>p</i> -CH <sub>3</sub> O	<i>p</i> -Br	<b>129</b>	4	84	22:78	81
7	<i>p</i> -CH <sub>3</sub> O	<i>p</i> -CN	<b>130</b>	5	86	19:81	83
8	<i>p</i> -CH <sub>3</sub>	<i>p</i> -NO <sub>2</sub>	<b>131</b>	5	87	11:89	87

**Tabla 4.21.** Alcance de la reacción de Mannich multicomponente.

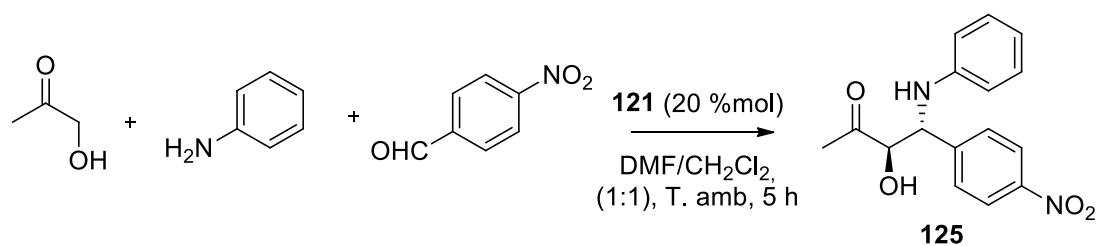
También se extendió el alcance de la reacción usando dihidroxiacetona con un aldehído aromático y un aldehído alifático (tabla 4.22), pero como se puede ver, en ambos casos las estereoselectividades disminuyeron.



<b>R</b>	<b>Producto</b>	<b>Tiempo (h)</b>	<b>Rend %</b>	<b>dr% (sin:anti)</b>	<b>ee% anti</b>
<i>p</i> -Br-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<b>132</b>	8	74	1:2	67
C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	<b>133</b>	4	43	2:1	60

**Tabla 4.22.** Estudio de la reacción usando dihidroxiacetona.

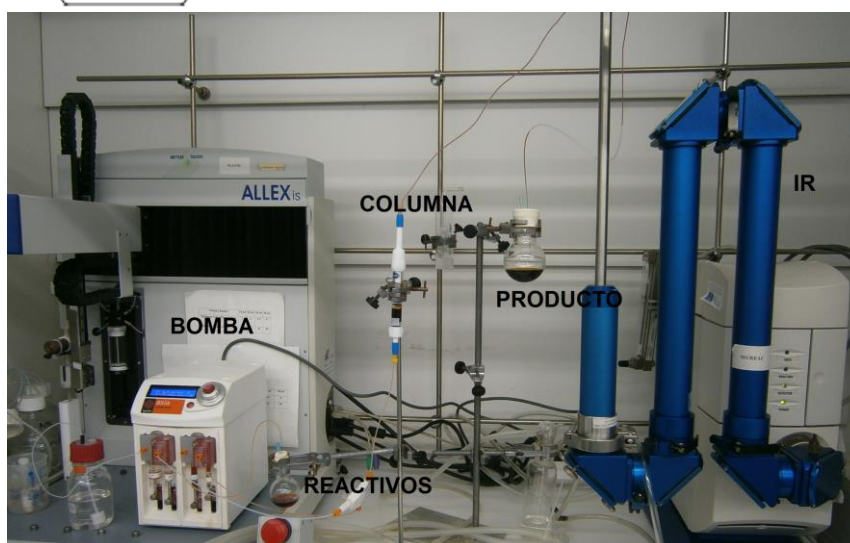
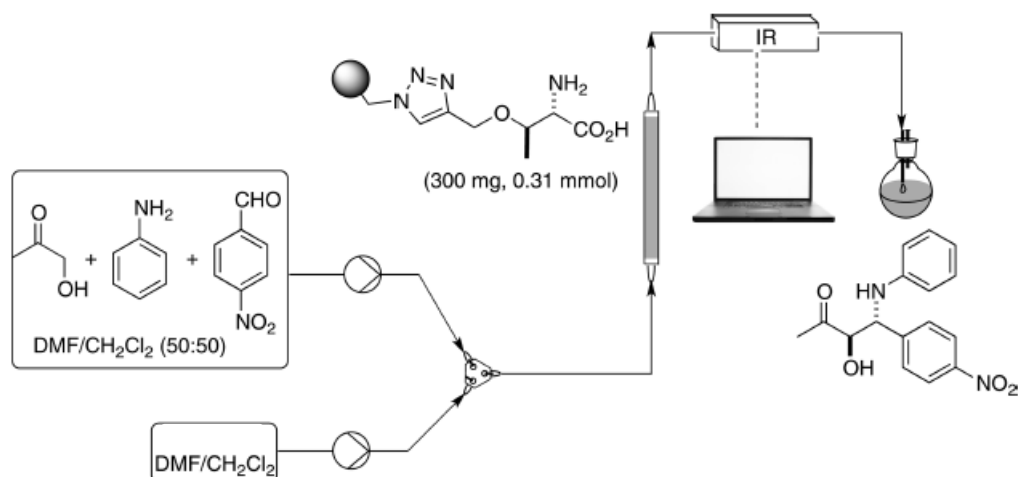
Como se mencionó antes, entre las ventajas de utilizar catalizadores inmovilizados, se destacan su fácil recuperación y la posibilidad de reciclarlos. Por lo tanto, se decidió explorar el reciclaje de catalizador en la reacción entre la hidroxiacetona, *p*-anilina y *p*-nitrobenzaldehído (tabla 4.23). Luego de cada reacción, el catalizador fue recuperado mediante una simple filtración y reusado en otro ciclo. La resina fue reciclada tres veces, obteniéndose el producto con porcentajes constantes de conversión, y una moderada pérdida de la estereoselectividad en los mismos tiempos de reacción.



Reacción	Conversión (%)	<i>dr</i> % ( <i>sim.anti</i> )	<i>ee</i> % <i>anti</i>
1	>99	9:91	92
2	>99	10:90	90
3	>99	10:90	88

**Tabla 4.23.** Experimentos de reciclaje para la reacción entre hidroxiacetona, *p*-anisidina y *p*-nitrobenzaldehído.

En vista de los cortos tiempos de reacción para este sistema, se estudió la posibilidad de realizar la misma en flujo continuo. Para esto se armó el equipo que se muestra en la figura 4.26.

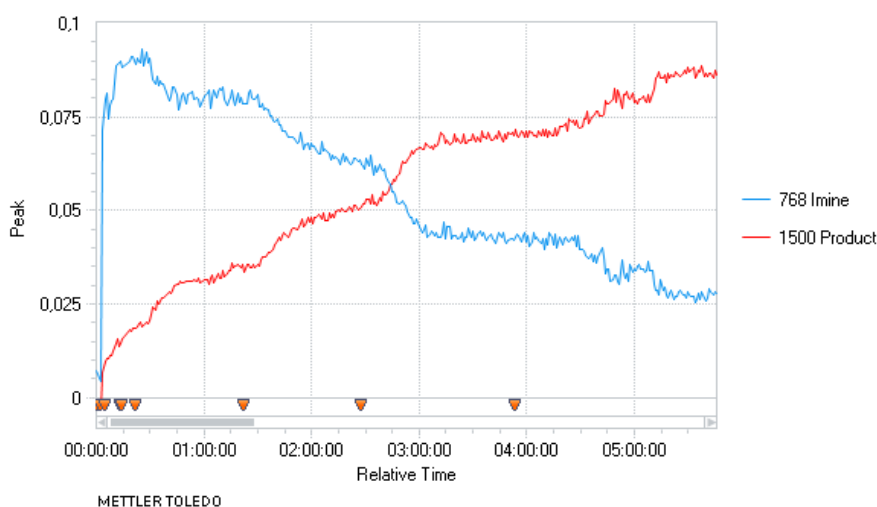


**Figura 4.26.** Esquema y fotografía del equipo usado para flujo continuo.

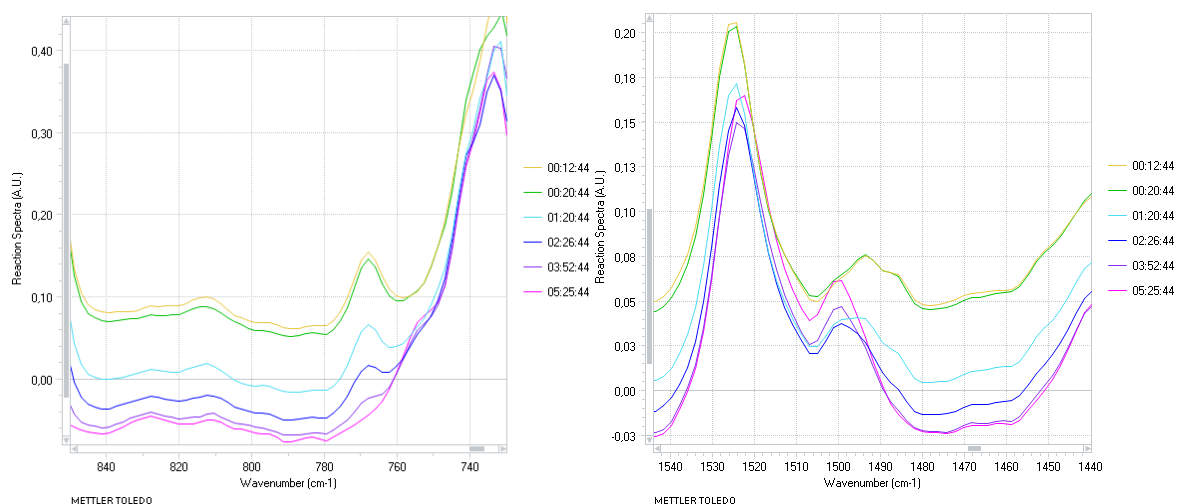


El reactor consiste en una columna cromatográfica Omnit (de volumen ajustable) empacada con la resina de catalizador **121** hinchada (300 mg,  $\approx$  20 mm altura del lecho). La entrada al reactor se conectó a un adaptador en forma de T, permitiendo la conexión a dos bombas de jeringa, habilitando el cambio entre un canal y otro de modo sencillo. Un canal está conectado a una solución de los tres reactivos en una mezcla DMF/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:1) y el otro canal a un recipiente que contiene solo la mezcla de disolventes. La reacción fue monitoreada por medio de un detector FTIR en línea.

Se determinó la velocidad de flujo necesaria para obtener una conversión completa, figura 4.27 y 4.28. Se realizó el ensayo de los primeros experimentos, que determinaron que trabajando a temperatura ambiente, con una cantidad de catalizador de 300mg, se llega a una conversión óptima con una velocidad de flujo de 25  $\mu$ L/min, para la reacción entre hidroxiacetona, *p*-anilina y *p*-nitrobenzaldehído en DMF/ CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:1).

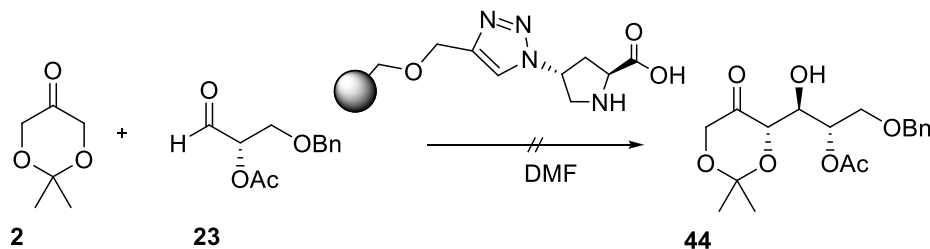


**Figura 4.27.** Optimización del flujo para el experimento en flujo continuo.



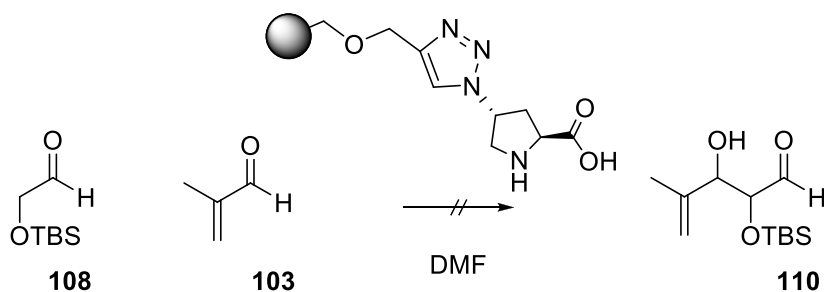
**Figura 4.28.** Espectros IR donde se puede visualizar, a la izquierda la desaparición de la imina de partida (760-780  $\text{cm}^{-1}$ ), y a la derecha la aparición del producto (1490-1510  $\text{cm}^{-1}$ ).

Como en el laboratorio del Prof. Pericàs se contaba con L-prolina en soporte polimérico, se ensayó la reacción aldólica para obtener L-psicosa (esquema 4.67) pero luego de una semana de reacción se recuperó material de partida.



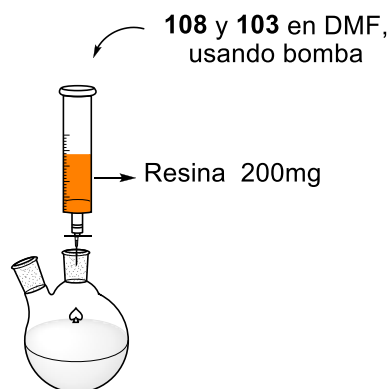
**Esquema 4.67.** Reacción aldólica entre **2** y **23** usando L-prolina soportada poliméricamente.

También se ensayó usar la L-prolina inmovilizada en la reacción aldólica para sintetizar los azúcares ramificados (esquema 4.68).



**Esquema 4.68.** Reacción aldólica entre **108** y **103** usando L-prolina soportada poliméricamente.

En este caso se llevó a cabo la reacción usando este catalizador, en un sistema en flujo continuo. Una de las ventajas de estos sistemas en flujo continuo es que se logra disminuir la formación de productos secundarios, lo que, en este caso, podría ser muy útil. Se instaló un equipo como el que se muestra en la figura 4.29. La resina conteniendo la L-prolina inmovilizada se puso a hinchar con DMF en una jeringa conectada a una vía que permitía controlar el flujo de elución. La jeringa se conectó a través de un septo a un balón con una salida de nitrógeno. Una vez hinchada la resina con DMF se le paso una solución de **108** (0.6 M) y **103** (10 eq.) en DMF a una velocidad de 16  $\mu\text{L}/\text{min}$  con ayuda de una bomba. Se hicieron pasar 2 mL de solución, pero al analizar lo obtenido en el balón se pudo ver que no había producto.



**Figura 4.29.** Equipo instalado para la reacción en flujo continuo.

Como trabajo futuro, se plantea continuar con la optimización de esta reacción, y realizar el análisis de la configuración absoluta del producto obtenido. Se plantea seguir trabajando en esta optimización, ya que no hay descritas reacciones de adición aldólicas organocatalizadas con  $\alpha$ -oxialdehídos como dadores, que tengan buenos rendimientos.<sup>123</sup>

En el laboratorio del Prof. Miquel Pericàs se continuó con el estudio de la reacción de Mannich en flujo continuo y también se exploró el alcance de la reacción en batch. El trabajo completo se publicó en la revista *ACS Catalysis* en el año 2014.<sup>154</sup>

#### 4.8. Referencias bibliográficas

1. Calvin, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1962**, *1*, 65-75.
2. Markert, M.; Mahrwald, R. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 40-48.
3. Enders, D.; Voith, M.; Lenzen, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1304-1325.
4. Enders, D.; Breukers, S.; Reichenbach, L. F. "2,2-Dimethyl-1,3-dioxan-5-one"; En *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Ltd, 2001.
5. Hoppe, D.; Schmincke, H.; Kleemann, H.-W. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 687-694.
6. Forbes, D. C.; Ene, D. G.; Doyle, M. P. *Synthesis* **1998**, 879-882.
7. Enders, D.; Voith, M.; Ince, S. J. *Synthesis* **2002**, *2002*, 1775-1779.
8. Segura, M.; Sansone, F.; Casnati, A.; Ungaro, R. *Synthesis* **2001**, *2001*, 2105-2112.
9. Ooi, H.; Ishibashi, N.; Iwabuchi, Y.; Ishihara, J.; Hatakeyama, S. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7765-7768.
10. Schipper, E.; Chinery, E.; Nichols, J. *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 4145-4148.
11. Shiau, T. K.; Francavilla, C.; Low, E.; Turtle, E. D.; O'Mahony Donogh, J. R.; Jain, R. K. In *United State Patent*; NovaBay Pharmaceuticals, I. Ed.; US2014094495 (A1): US, 2014.
12. Rawal, V. H.; Cava, M. P. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 6141-6142.
13. Dibello, E.; Gamemara, D.; Seoane, G. *Org. Prep. Proced. Int.* **2015**, *47*, 415-442.
14. Jurczak, J.; Pikul, S.; Bauer, S. *Tetrahedron* **1986**, *42*.
15. Jung, M. E.; Shaw, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 6304-6311.
16. Hubscherlen, C. *Synth. Commun.* **1986**, 962-964.
17. Tolbert, B. M.; Downing, R.; Carlson, R. W.; Knight, M. K.; Baker, E. M. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1975**, *258*, 48-69.
18. Evans, D. A.; Ng, H. P. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2229-2232.
19. Gustafsson, T.; Schou, M.; Almqvist, F.; Kihlberg, J. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8694-8701.
20. Zheng, B. Z.; Yamauchi, M.; Dei, H.; Kusaka, S. I.; Matsui, K.; Yonemitsu, O. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6441-6445.
21. Lahmann, M.; Thiem, J. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 1654-1664.
22. Crowdord, T.; US4111958 A: Ascorbic acid synthesis 1978.
23. Nash, R. J.; Fleet, G. W. J.; Van Ameijde, J.; Horne, G. In *PCT*; WO 2006/008493 A1, 2006.
24. Fleet, G. W. J.; Ramsden, N. G.; Witty, D. R. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2871-2874.
25. Berges, D. A.; Fan, J.; Liu, N.; Kent Dalley, N. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9915-9924.
26. Dibello, E.; Brovetto, M.; Seoane, G.; Gamemara, D. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 5895-5897.
27. Kazlauskas, R. J.; Weissfloch, A.; Rappaport, A. T.; Cuccia, L. A. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*.
28. Kolb, H. C.; VanNieuwenhze, M. S.; Sharpless, K. B. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483-2547.
29. Seco, J. M.; Quiñoá, E.; Riguera, R. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 17-117.
30. Dale, J. A.; Mosher, H. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 512-519.
31. Clayden, J.; Warren, S. G.; Greeves, N. "Reactions of Enolates with Carbonyl Compounds: The Aldol and Claisen Reactions"; En *Organic Chemistry*, Oxford University Press, 2012.
32. Anh, N. T.; Eisenstein, O.; Lefour, J. M.; Dau, M. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 6146-6147.
33. Evans, D. A.; Nelson, J. V.; Taber, T. R. "Stereoselective Aldol Condensations"; En *Topics in Stereochemistry*, John Wiley & Sons, Inc., 1982; pp. 1-115.
34. Pan, S. C.; List, B. "New Concepts for Organocatalysis"; En *Organocatalysis*; Reetz, M. T.; List, B.; Jaroch, S.; Weinmann, H. Eds.; Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg, 2008; pp. 259-300.

35. Bahmanyar, S.; Houk, K. N.; Martin, H. J.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2475-2479.
36. Enders, D.; Grondal, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1210-1212.
37. Takeshita, K.; Shimonishi, T.; Izumori, K. *J. Ferment. Bioeng.* **1996**, *81*, 212-215.
38. Valentine, K. M.; Doner, L. W.; Pfeffer, P. E. *Carbohydr. Res.* **1981**, *96*, 293-298.
39. Wang, Z. "Zemplén Deacetylation"; En *Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents*, John Wiley & Sons, Inc., 2010.
40. Wen, L.; Huang, K.; Wei, M.; Meisner, J.; Liu, Y.; Garner, K.; Zang, L.; Wang, X.; Li, X.; Fang, J.; Zhang, H.; Wang, P. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 12654-12658.
41. Wipke, W. T.; Gund, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 8107-8118.
42. Ibrahim, I.; Zou, W.; Xu, Y.; Córdova, A. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 211-222.
43. Yu, S.-H.; Chung, S.-K. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 2729-2747.
44. Ulven, T.; Carlsen, P. H. J. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, *2001*, 3367-3374.
45. Dibello, E.; Gamemara, D.; Seoane, G. A. *Synthesis* **2017**, *49*, 1087-1092.
46. Wang, C.-C.; Tang, Y.; Yang, K.; Li, X.-Y.; Wu, Y.-B.; Hsung, R. P. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 8284-8290.
47. Beaulieu, M.-A.; Guérard, K. C.; Maertens, G.; Sabot, C.; Canesi, S. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 9460-9471.
48. Beshore, D. C.; Smith, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4148-4149.
49. Varseev, G. N.; Maier, M. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 3685-3688.
50. Storch de Gracia, I.; Dietrich, H.; Bobo, S.; Chiara, J. L. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5883-5889.
51. Godage, H. Y.; Fairbanks, A. J. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7589-7593.
52. Blakemore, P. R.; Cole, W. J.; Kocieński, P. J.; Morley, A. *Synlett* **1998**, *1998*, 26-28.
53. Hibino, J.; Okazoe, T.; Takai, K.; Nozaki, H. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5579-5580.
54. Takai, K.; Hotta, Y.; Oshima, K.; Nozaki, H. *Tetrahedron Letters* **1978**, *19*, 2417-2420.
55. Clawson, L.; Buchwald, S. L.; Grubbs, R. H. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5733-5736.
56. Gómez, A. M.; Uriel, C.; Company, M. D.; López, J. C. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *2011*, 7116-7132.
57. Grondal, C.; Enders, D. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 694-702.
58. Gullapalli, P.; Yoshihara, A.; Morimoto, K.; Rao, D.; Akimitsu, K.; Jenkinson, S. F.; Fleet, G. W. J.; Izumori, K. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 895-898.
59. Watkin, D. J.; Glawar, A. F. G.; Soengas, R.; Izumori, K.; Wormald, M. R.; Dwek, R. A.; Fleet, G. W. J. *Acta Crystallogr. Sect. E: Struct. Rep. Online* **2005**, *61*, o2949-o2951.
60. Dibello, E.; Suescun, L.; Seoane, G. A.; Gamemara, D. *Tetrahedron: Asymmetry* **2017**, *28*, 344-348.
61. Armani, E.; Dossena, A.; Marchelli, R.; Casnati, G. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 2035-2039.
62. Tojo, G.; Fernandez, M. I. "Activated Dimethyl Sulfoxide"; En *Oxidation of Alcohols to Aldehydes and Ketones*, Springer, 2006; pp. 97-170.
63. de Lederkremer, R. M.; Marino, C. "Acids and Other Products of Oxidation of sugars"; En *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*; Academic Press, 2003; pp. 199-306.
64. Barilli, P. L.; Berti, G.; Catelani, G.; D'Andrea, F.; De Rensis, F. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 8665-8674.
65. Baxter, E. W.; Reitz, A. B. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3175-3185.
66. D'Andrea, F.; Catelani, G.; Mariani, M.; Vecchi, B. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1139-1142.

67. Biela-Banaś, A.; Gallienne, E.; Front, S.; Martin, O. R. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 838-841.
68. Fröhlich, R. F. G.; Furneaux, R. H.; Mahuran, D. J.; Saf, R.; Stütz, A. E.; Tropak, M. B.; Wicki, J.; Withers, S. G.; Wrodnigg, T. M. *Carbohydr. Res.* **2011**, *346*, 1592-1598.
69. Godin, G.; Compain, P.; Masson, G.; Martin, O. R. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6960-6970.
70. Guazzelli, L.; Catelani, G.; D'Andrea, F.; Gragnani, T.; Griselli, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *2014*, 6527-6537.
71. Schitter, G.; Steiner, A. J.; Pototschnig, G.; Scheucher, E.; Thonhofer, M.; Tarling, C. A.; Withers, S. G.; Fantur, K.; Paschke, E.; Mahuran, D. J.; Rigat, B. A.; Tropak, M. B.; Illaszewicz, C.; Saf, R.; Stütz, A. E.; Wrodnigg, T. M. *ChemBioChem* **2010**, *11*, 2026-2033.
72. Catelani, G.; Corsaro, A.; D'Andrea, F.; Mariani, M.; Pistarà, V. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 3313-3315.
73. Pistarà, V.; Barilli, P. L.; Catelani, G.; Corsaro, A.; D'Andrea, F.; Fisichella, S. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3253-3256.
74. Adinolfi, M.; Barone, G.; Iadonisi, A.; Mangoni, L. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2021-2024.
75. Rocherolle, V.; Olesker, A.; Lukacs, G. *J. Antibiot.* **1989**, *42*, 1393-1397.
76. Calvo-mateo, A.; Camarasa, M. J.; de las Heras, F. G. *J. Carbohydr. Chem.* **1984**, *3*, 475-486.
77. Samuelsson, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1983**, *22*, 805-815.
78. Barilli, P. L.; Bergonzi, M. C.; Berti, G.; Catelani, G.; D'Andrea, F.; De Rensis, F. *J. Carbohydr. Chem.* **1999**, *18*, 1037-1049.
79. Barilli, P. L.; Berti, G.; Catelani, G.; D'Andrea, F. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 959-962.
80. Barilli, P. L.; Berti, G.; Catelani, G.; D'Andrea, F.; Rensis, F. D.; Goracci, G. *J. Carbohydr. Chem.* **1998**, *17*, 1167-1180.
81. Batey, J. F.; Bullock, C.; Hall, J.; Williams, J. M. *Carbohydr. Res.* **1975**, *40*, 275-283.
82. Blattner, R.; Ferrier, R. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1980**, 1523-1527.
83. Brimacombe, J. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1969**, *8*, 401-409.
84. Enright, P. M.; O'Boyle, K. M.; Murphy, P. V. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3929-3932.
85. Enright, P. M.; Tosin, M.; Nieuwenhuyzen, M.; Cronin, L.; Murphy, P. V. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3733-3741.
86. Ferrier, R. J.; Tyler, P. C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1980**, 1528-1534.
87. Guazzelli, L.; Catelani, G.; D'Andrea, F. *Carbohydr. Res.* **2010**, *345*, 369-376.
88. Heusinger, H. *Carbohydr. Res.* **1988**, *181*, 67-75.
89. Humphries, H. P.; Theander, O. *Carbohydr. Res.* **1971**, *16*, 317-325.
90. Izumori, K.; Tsusaki, K. In *United State Patent*; Kabushiki Kaisha Hayashibara, S. K. K., Okayama, Japan Ed.; US Patent 5811271 US, 1998.
91. Kiely, D. E.; Fletcher, H. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 3289-3290.
92. Kiely, D. E.; Harry-O'Kuru, R. E.; Morris, P. E.; Morton, D. W.; Riordan, J. M. *J. Carbohydr. Chem.* **1997**, *16*, 1159-1177.
93. Moradei, O.; du Mortier, C.; Cirelli, A. F.; Thiem, J. *J. Carbohydr. Chem.* **1995**, *14*, 525-532.
94. Varela, O. "OXIDATIVE REACTIONS AND DEGRADATIONS OF SUGARS AND POLYSACCHARIDES\*"; En *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*; Academic Press, 2003; pp. 307-369.
95. Vedejs, E.; Meier, G. P.; Snoble, K. A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2823-2831.
96. Goryunov, E. I.; Matveeva, A. G.; Safiulina, A. M.; Goryunova, I. B.; Bodrin, G. V.; Breĭ, V. K. *Russ. J. Gen. Chem.* **2016**, *86*, 629-638.
97. Mahalingam, S. M.; Aidhen, I. S. *Z. Naturforsch., B: Chem. Sci.* **2005**, *60b*.
98. Furneaux, R. H.; Tyler, P. C.; Whitehouse, L. A. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3609-3612.

99. Ritchie, R. G. S.; Cyr, N.; Korsch, B.; Koch, H. J.; Perlin, A. S. *Can. J. Chem.* **1975**, *53*, 1424-1433.
100. Vidyasagar, A.; Pathigoolla, A.; Sureshan, K. M. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 5443-5453.
101. Joseph, C. C.; Regeling, H.; Zwanenburg, B.; Chittenden, G. J. F. *Carbohydr. Res.* **2002**, *337*, 1083-1087.
102. Lenz, G. R.; Dorn, C. R. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2696-2704.
103. Cook, S. L.; Secrist, J. A. *Carbohydr. Res.* **1976**, *52*, c3-c6.
104. Cook, S. L.; Secrist, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 1554-1564.
105. Petrová, M.; Páv, O.; Buděšínský, M.; Zborníková, E.; Novák, P.; Rosenbergová, Š.; Pačes, O.; Liboska, R.; Dvořáková, I.; Šimák, O.; Rosenberg, I. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3426-3429.
106. Kato, K.; Sasaki, T.; Takayama, H.; Akita, H. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 2679-2685.
107. Kato, M.; Kido, F.; Watanabe, M.; Masuda, Y.; Awen, B. Z. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1993**, 2831-2836.
108. Stiasny, H. C. *Synthesis* **1996**, *1996*, 259-264.
109. Takeuchi, T.; Kuramochi, K.; Kobayashi, S.; Sugawara, F. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5307-5310.
110. Arias-Pérez, M.; Santos, M. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 10785-10798.
111. Arias-Perez, M. S.; Lopez, M. S.; Santos, M. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **2002**, 1549-1552.
112. Oshitari, T.; Shibasaki, M.; Yoshizawa, T.; Tomita, M.; Takao, K.-i.; Kobayashi, S. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 10993-11006.
113. Ferraz, H. M. C.; Souza, A. J. C.; Tenius, B. S. M.; Bianco, G. G. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 9232-9236.
114. Taillefumier, C.; Chapleur, Y. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 263-292.
115. Jia, Y. X.; Li, X.; Wu, B.; Zhao, X. Z.; Tu, Y. Q. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 1697-1708.
116. Pinto, R. C.; Andrade, M. M.; Barros, M. T. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 6633-6636.
117. Yadav, J. S.; Satheesh Babu, R.; Sabitha, G. *ARKIVOK* **2003**, *iii*, 125-139.
118. Wu, Y.; Shen, X.; Yang, Y.-Q.; Hu, Q.; Huang, J.-H. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3857-3865.
119. Abad, J.-L.; Serra, M.; Camps, F.; Fabriàs, G. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 760-764.
120. Dondoni, A.; Zuurmond, H. M.; Boscarato, A. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8114-8124.
121. Northrup, A. B.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6798-6799.
122. Guillena, G.; Nájera, C.; Ramón, D. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 2249-2293.
123. Northrup, A. B.; Mangion, I. K.; Hettche, F.; MacMillan, D. W. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2152-2154.
124. Raghavan, S.; Samanta, P. K. *Indian J. Chem., Sect B* **2014**, *53B*, 1075-1085.
125. Enders, D.; Schüßeler, T. *Synthesis* **2002**, *2002*, 2280-2288.
126. Willand-Charnley, R.; Fisher, T. J.; Johnson, B. M.; Dussault, P. H. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2242-2245.
127. Mannich, C.; Krösche, W. *Arch. Pharm.* **1912**, *250*, 647-667.
128. List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9336-9337.
129. List, B.; Pojarliev, P.; Biller, W. T.; Martin, H. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 827-833.
130. Pojarliev, P.; Biller, W. T.; Martin, H. J.; List, B. *Synlett* **2003**, *2003*, 1903-1905.
131. Ramasastry, S. S. V.; Zhang, H.; Tanaka, F.; Barbas, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 288-289.
132. Wu, C.; Fu, X.; Li, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 1063-1073.
133. Bassan, A.; Zou, W.; Reyes, E.; Himó, F.; Córdova, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7028-7032.
134. Cordova, A.; Zou, W.; Ibrahim, I.; Reyes, E.; Engqvist, M.; Liao, W.-W. *Chem. Commun.* **2005**, 3586-3588.

135. Henseler, A. H.; Ayats, C.; Pericàs, M. A. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 1795-1802.
136. Jiang, Z.; Liang, Z.; Wu, X.; Lu, Y. *Chem. Commun.* **2006**, 2801-2803.
137. Jiang, Z.; Yang, H.; Han, X.; Luo, J.; Wong, M. W.; Lu, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 1368-1377.
138. Khan, S. S.; Shah, J.; Liebscher, J. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 5082-5088.
139. Ramasastry, S. S. V.; Albertshofer, K.; Utsumi, N.; Tanaka, F.; Barbas, C. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5572-5575.
140. Utsumi, N.; Imai, M.; Tanaka, F.; Ramasastry, S. S. V.; Barbas, C. F. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3445-3448.
141. Wu, C.; Fu, X.; Li, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *2011*, 1291-1299.
142. Wu, C.; Long, X.; Li, S.; Fu, X. *Tetrahedron: Asymmetry* **2012**, *23*, 315-328.
143. Xu, L.-W.; Lu, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 2047-2053.
144. Cheng, L.; Han, X.; Huang, H.; Wong, M. W.; Lu, Y. *Chem. Commun.* **2007**, 4143-4145.
145. Dziedzic, P.; Córdova, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 1033-1037.
146. Dziedzic, P.; Ibrahem, I.; Córdova, A. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 803-807.
147. Fu, A.; Li, H.; Si, H.; Yuan, S.; Duan, Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 2285-2292.
148. Ibrahem, I.; Zou, W.; Engqvist, M.; Xu, Y.; Córdova, A. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 7024-7029.
149. Nugent, T. C.; Sadiq, A.; Bibi, A.; Heine, T.; Zeonjuk, L. L.; Vankova, N.; Bassil, B. S. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 4088-4098.
150. Teo, Y.-C.; Lau, J.-J.; Wu, M.-C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 186-190.
151. Wu, C.; Fu, X.; Ma, X.; Li, S.; Li, C. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 5775-5777.
152. Yong, F.-F.; Teo, Y.-C. *Synth. Commun.* **2011**, *41*, 1293-1300.
153. Font, D.; Sayalero, S.; Bastero, A.; Jimeno, C.; Pericàs, M. A. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 337-340.
154. Ayats, C.; Henseler, A. H.; Dibello, E.; Pericàs, M. A. *ACS Catal.* **2014**, *4*, 3027-3033.



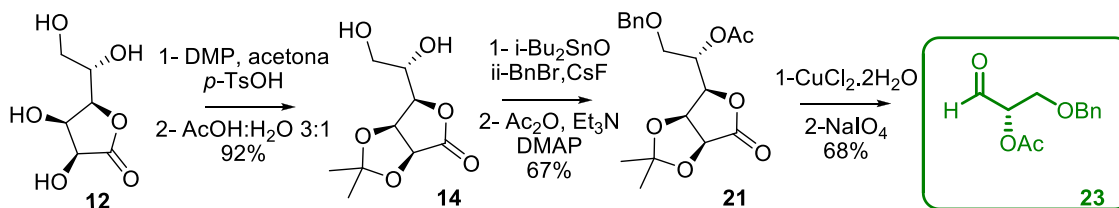
## 5. Conclusiones y perspectivas

---

*Síntesis organocatalizada  
de azúcares raros  
y derivados*

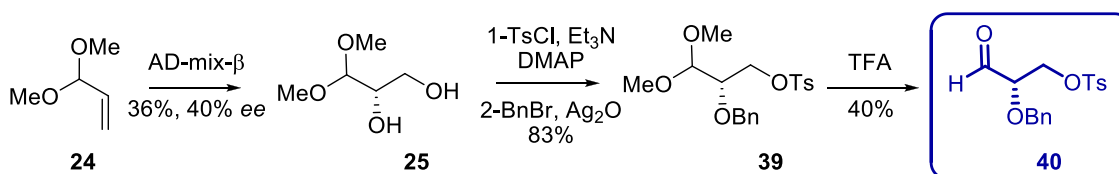
## 5. Conclusiones y perspectivas

- Se sintetizó un derivado de L-gliceraldehído protegido ortogonalmente, partiendo de L-gulono- $\gamma$ -lactona, en seis pasos y con un rendimiento global de 42% (esquema 5.1).<sup>1</sup>



**Esquema 5.1.** Síntesis de 2-*O*-acetil-3-*O*-bencil-L-gliceraldehído (23).

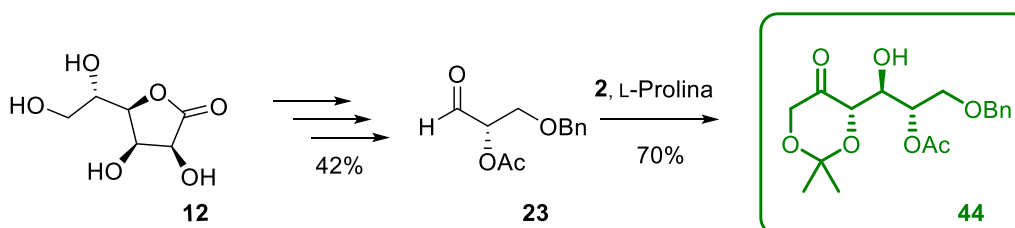
Se exploraron otras estrategias para la síntesis de derivados de L-gliceraldehído con diferentes grupos protectores. Los mejores resultados se obtuvieron en la preparación de 2-*O*-bencil-3-*O*-tosil-L-gliceraldehído, pero el rendimiento global no superó el 12%, y el producto se obtuvo con un 40% de *ee*. Para esto, se partió del dimetilacetal de la acroleína, y se obtuvo **40** en 4 pasos (esquema 5.2).



**Esquema 5.2.** Síntesis de 2-*O*-bencil-3-*O*-tosil-L-gliceraldehído (40).

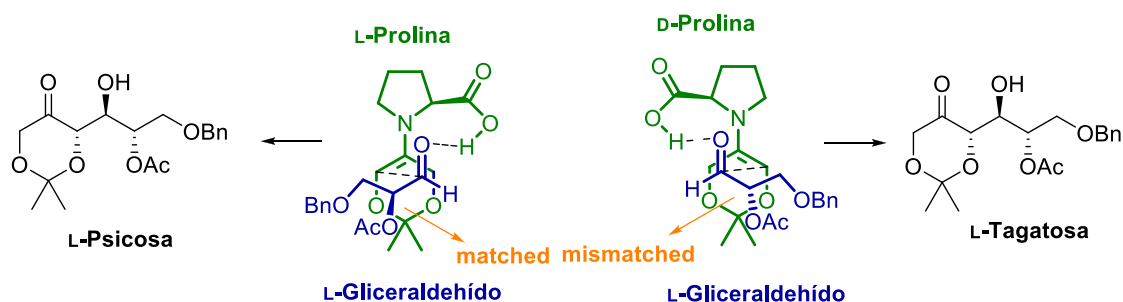
Para mejorar la eficiencia de esta ruta sintética, se propone optimizar la reacción de desprotección del aldehído y hacer un estudio metodológico profundo del paso que aporta la enantioselectividad a la misma. Para esto, como trabajo futuro, se propone, por un lado, probar otras enzimas para la resolución de los alcoholes. Por otro lado, optimizar la dihidroxilación asimétrica, o probar otras reacciones enantioselectivas, por ejemplo, las epoxidaciones asimétricas (Shi, Jacobsen, Sharpless). El problema en el último caso es que en general las olefinas monosustituidas conllevan a bajos excesos enantioméricos en los productos.

- Se realizó la primera síntesis química *de novo* de L-psicosa protegida, usando como paso clave una reacción aldólica organocatalizada por L-prolina entre **2** y **23**. Para ello, se utilizó L-gulono- $\gamma$ -lactona como material de partida, y se obtuvo **44** en 7 pasos con un rendimiento global de 29% (esquema 5.3).



**Esquema 5.3.** Síntesis de 5-*O*-acetil-6-*O*-bencil-1,3-*O*-isopropiliden-L-psicosa (44).

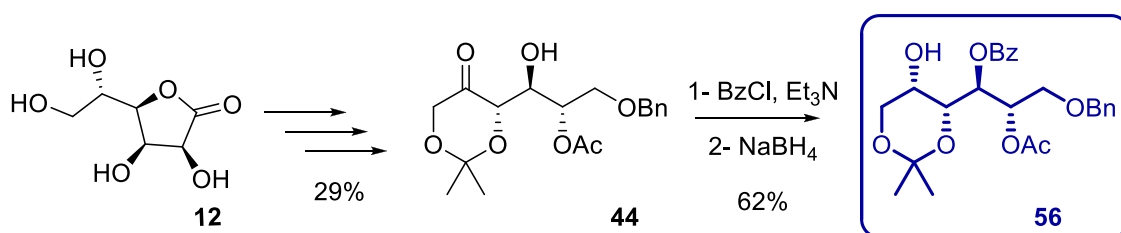
Se hicieron estudios preliminares sobre la reacción aldólica entre **2** y **23** usando como organocatalizador D-prolina, de manera de obtener L-tagatosa como producto. Los primeros resultados derivaron en un producto que se obtuvo con bajos rendimientos, seguramente debido a que la reacción de adición aldólica de D-prolina y el derivado de L-gliceraldehído resulta en una interacción mismatched (esquema 5.4).



**Esquema 5.4.** Interacción matched y mismatched entre el derivado de L-gliceraldehído **23** y L- o D-prolina.

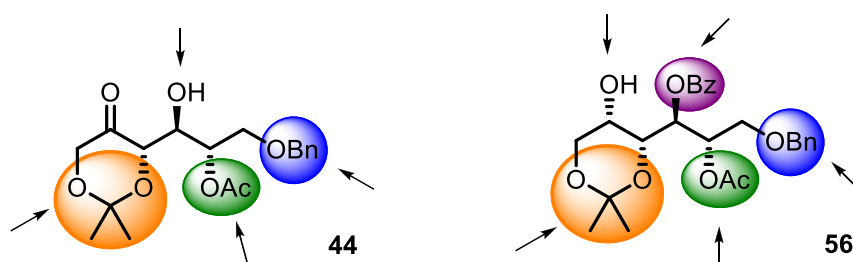
Se propone seguir trabajando sobre la optimización de esta síntesis, ya que aún no está descrita en la literatura la síntesis organocatalizada de L-tagatosa.

- Se sintetizó el hexitol protegido L-altritol **56**, partiendo de L-psicosa **44**. Se llevó a cabo una reducción diastereoselectiva del grupo carbonilo en **44**, usando  $\text{NaBH}_4$ , obteniendo **56** como único diastereómero. Esta es la segunda síntesis *de novo* descrita para este compuesto (esquema 5.5), ya que la primera fue descrita por Sharpless en 1982.<sup>2</sup> La síntesis se llevó a cabo con un rendimiento global de 18% en 9 pasos de reacción.<sup>3</sup>



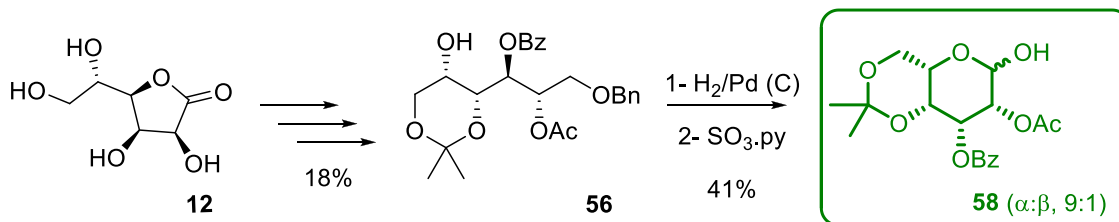
**Esquema 5.5.** Síntesis de 5-O-acetil-6-O-bencil-4-O-benzoil-1,3-O-isopropiliden-L-altritol (**56**).

Una vez obtenidos los compuestos **44** y **56** con protecciones ortogonales, éstos pueden usarse para la síntesis de diversos azúcares raros, realizando, por ejemplo, oxidaciones selectivas. Las protecciones diferenciales también resultan convenientes para usarlos en acoples con otros compuestos (esquema 5.6).



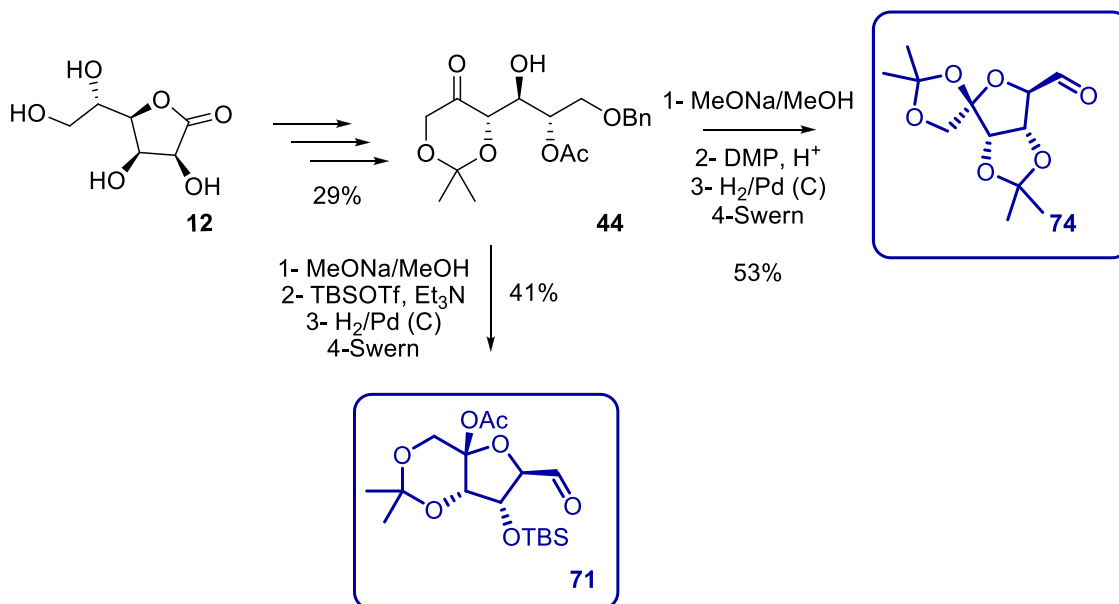
**Esquema 5.6.** Protecciones ortogonales de los compuestos **44** y **56**. Convenientes para realizar posteriores modificaciones de manera selectiva.

- Se sintetizó L-talosa mediante una desprotección selectiva del grupo hidroxilo primario en **56**, y su posterior oxidación. De este modo, se obtuvo el derivado protegido de L-talosa **58** en 11 pasos a partir de L-gulono- $\gamma$ -lactona, con un rendimiento global de 7% (esquema 5.7).



**Esquema 5.7.** Síntesis de 2-*O*-acetil-3-*O*-benzoil-4,6-*O*-isopropiliden-L-talopiranosas (**58**).

- Se realizó la primera síntesis del azúcar oxidado (5*R*)-*D*-ribo-hexos-5-ulosa. Para esto también se utilizó la L-psicosa **44** como material de partida. Se obtuvieron dos derivados protegidos diferentes de (5*R*)-*D*-ribo-hexos-5-ulosa, **71** y **74** (esquema 5.8), ambos en forma hemiacetálica.<sup>4</sup>

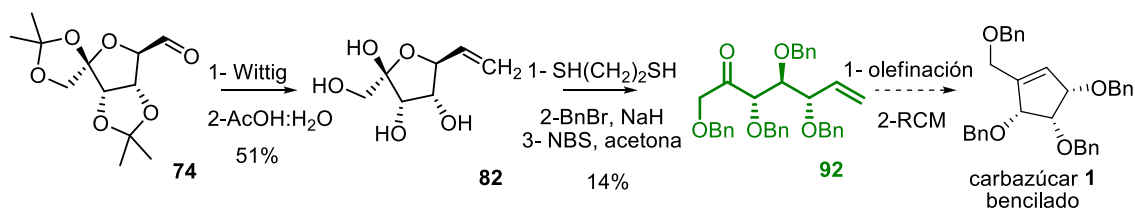


**Esquema 5.8.** Síntesis de (5*R*)-*D*-ribo-hexos-5-ulosa protegida **71** y **74**.

- Se avanzó en la síntesis del carbazúcar **1**, obteniendo el intermedio **92** (esquema 5.9) en 5 pasos a partir de **74** con un rendimiento global de 7%. Los pasos siguientes en la preparación del carbazúcar **1**, son la olefinación de la cetona, y finalmente una ciclación por metátesis.

Esta síntesis presentó muchas dificultades. En un principio se planteó la olefinación de la cetona en la L-psicosa **44**, pero ésta no reaccionó en condiciones suaves, y se descompuso en condiciones más drásticas. Se pudo determinar que los grupos protectores de los hidroxilos jugaban un papel muy importante en la reactividad de estos compuestos. Las protecciones de los grupos hidroxilo por esterificación no fueron adecuadas para realizar reacciones en medio básico y dieron lugar a la formación de productos de eliminación. Al mismo tiempo, el grupo hidroxilo en posición 4 presentó una baja reactividad, y

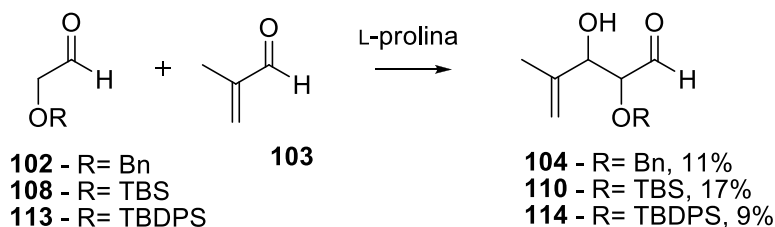
por lo tanto, sólo fue posible protegerlo como acetato para lograr buenos rendimientos. Por estos motivos, se decidió cambiar la estrategia y olefinar primero en el otro extremo de la cadena, de manera de aprovechar los grupos protectores ortogonales. y luego cambiarlos por otros más robustos.



**Esquema 5.9.** Síntesis del intermediario **92** y propuesta para la síntesis del carbazúcar **1**.

A pesar de que está descrito que se pueden olefinar cetonas en forma de hemicetales, en todas las condiciones ensayadas se recuperó material de partida, demostrando su gran estabilidad. Se prosiguió con el estudio de métodos de apertura del hemicetal, lo que se logró sólo protegiendo la cetona como un etilendioacetato.

- En cuanto a la síntesis de azúcares ramificados, se comenzó a estudiar la reacción aldólica entre  $\alpha$ -oxialdehídos y metacroleína (esquema 5.10). Se vieron mejores rendimientos cuando el grupo protector del  $\alpha$ -oxialdehído fue más voluminoso. Esto podría deberse a la disminución en la autoadición del  $\alpha$ -oxialdehído. A pesar de esto, cuando el grupo protector utilizado fue demasiado voluminoso (TBDPS), también disminuyó la reactividad.



**Esquema 5.10.** Reacción aldólica entre  $\alpha$ -oxialdehídos y metacroleína **103**.

Como trabajo futuro, se plantea seguir trabajando en la optimización de esta reacción, ya que no hay descritas reacciones de adición aldólica organocatalizada con  $\alpha$ -oxialdehídos como donadores, en las que se hayan conseguido buenos rendimientos. Se propone realizar un estudio completo de esta reacción aldólica, cambiando los grupos protectores del  $\alpha$ -oxialdehído (volumen y carácter electrónico) y el aldehído aceptor, por ejemplo, que no sean  $\alpha,\beta$ -insaturados. En ese sentido, se podría hacer reaccionar el doble enlace por epoxidación de Sharpless o por dihidroxilación asimétrica, cambiando el orden de la secuencia sintética, sin aumentar el número de pasos. Se continuará con el estudio de la influencia del efecto electrónico aportado por el grupo protector del  $\alpha$ -oxialdehído. Para esto se plantea, además, sintetizar aldehídos en los que el grupo protector sea un grupo dador de electrones, de manera de disminuir la electrofilia del carbonilo.

## Publicaciones

Como resultado del trabajo presentado, se publicaron los siguientes artículos científicos y revisiones bibliográficas:

\*Dibello, E.; Brovotto, M.; Seoane, G.; Gamenara, D., "Concise Synthesis of Orthogonally Diprotected L-Glyceraldehyde", *Tetrahedron Lett.*, 54 (44), 5895-5897, **2013**.

\*Ayats, C.; Henseler, A. H.; Dibello, E.; Pericàs, M. A., "Continuous Flow Enantioselective Three-Component *anti*-Mannich Reactions Catalyzed by a Polymer-Supported Threonine Derivative", *ACS Catalysis*, 4 (9), 3027-3033, **2014**.

\*Dibello, E.; Gamenara, D.; Seoane, G., "Preparation of *O*-Protected Glyceraldehydes as Building Blocks in Organic Synthesis", *Org. Prep. Proced. Int.*, 47 (6), 415-442, **2015**.

\*Dibello, E.; Gamenara, D.; Seoane, G., "Organocatalysis in the Synthesis of Natural Products: Recent Developments in Aldol and Mannich Reactions, and 1,4-Conjugated Additions", *Curr. Organocat*, 2(2), 124-149, **2015**.

\*Dibello, E.; Gamenara, D.; Seoane, G., "Efficient Synthesis of Orthogonally Protected Rare L-Hexoses and Derivatives", *Synthesis*, 49 (5), 1087-1092, **2017**.

\* Dibello, E.; Suescun, L.; Seoane, G. A.; Gamenara, D. "Stereoselective *de novo* Synthesis of (5*R*)-3,4:5,6-Di-*O*-isopropylidene-D-ribo-hexos-5-ulo-5,2-furanose", *Tetrahedron: Asymmetry*, 28 (2), 344-348, **2017**.

## Referencias bibliográficas

1. Dibello, E.; Brovotto, M.; Seoane, G.; Gamenara, D. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 5895-5897.
2. Katsuki, T.; Lee, A. W. M.; Ma, P.; Martin, V. S.; Masamune, S.; Sharpless, K. B.; Tuddenham, D.; Walker, F. J. *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 1373-1378.
3. Dibello, E.; Gamenara, D.; Seoane, G. A. *Synthesis* **2017**, 49, 1087-1092.
4. Dibello, E.; Suescun, L.; Seoane, G. A.; Gamenara, D. *Tetrahedron: Asymmetry* **2017**, 28, 344-348.

## 6. Parte experimental

---

*Síntesis organocatalizada  
de azúcares raros  
y derivados*

## 6. Parte experimental

### 6.1. Materiales y métodos

Los reactivos utilizados tienen procedencia comercial (Aldrich, Fluka, Across y Baker). La Lipasa Novozym 435 (lipasa B de *C. antarctica*, CAL B) se obtuvo de Novozymes y la lipasa A de *C. antarctica*, CAL A de BioCatalytics.

Todos los disolventes utilizados fueron destilados en forma previa a su uso. El tetrahidrofurano, dietiléter y tolueno anhidros fueron destilados sobre sodio en presencia de benzofenona. El diclorometano anhidro fue destilado sobre pentóxido de fósforo. Otros disolventes anhidros fueron secados y purificados según bibliografía.<sup>1</sup>

Todas las reacciones que requerían de condiciones anhidras se llevaron a cabo bajo atmósfera de nitrógeno o argón utilizando las técnicas estándar de eliminación de aire y humedad.

El avance de las reacciones se examinó por cromatografía en capa fina analítica (TLC), utilizando como fase estacionaria Sílica-gel 60, Merck o Fluka, con indicador fluorescente (254nm) en placas comerciales de 0.20 mm de espesor (Kieselgel HF254). Algunos de los métodos de revelado empleados fueron: i) exposición a la luz ultravioleta (254nm); ii) exposición a vapores de yodo; iii) asperjado y posterior quemado de la placa con reveladores como anisaldehído, ninhidrina, permanganato de potasio y vainillina.

La purificación de los productos se realizó por cromatografía en columna utilizando como fase estacionaria Sílica Gel para cromatografía "flash" (Merck, grado 60, 230-400 mesh; Fluka, grado 60, 220-240 mesh).

Los espectros de resonancia magnética nuclear de protón y de carbono 13 de los compuestos se realizaron en un equipo Bruker Avance DPX-400 (a 400 y 100 MHz, respectivamente) o un Bruker AVANCE III (a 500 y 125 MHz, respectivamente). Los desplazamientos químicos de <sup>1</sup>H ( $\delta$ ) se expresaron en ppm utilizando tetrametilsilano como referencia interna (0.00 ppm), y las constantes de acoplamiento ( $J$ ) en Hertz. Los desplazamientos químicos de <sup>13</sup>C ( $\delta$ ) se expresaron en ppm y son referidos a la línea central del triplete correspondiente al CDCl<sub>3</sub> (77.00 ppm).

Los experimentos de 1D-NOESY se llevaron a cabo en un equipo Bruker AVANCE III a 25 °C, usando una secuencia de pulsos DPGSE-NOE de Stott *et al.* y una mezcla de tiempos de 300 ms.<sup>7</sup> La excitación específica de los protones se llevó a cabo con pulsos de forma Gaussiana.

Los espectros de infrarrojo (IR) se realizaron en un equipo Perkin-Elmer 1310 y en un espectrofotómetro Shimadzu FT-IR 8101A, en film sobre pastillas de clouro de sodio comerciales con el disolvente indicado. Las frecuencias de absorción se indicaron en cm<sup>-1</sup>.

Los espectros de masa (EM) se realizaron en un espectrómetro de masas Shimadzu GC-MS QP 1100 EX y en un cromatógrafo de gases Hewlett Packard 5980II acoplado a un espectrómetro de masas Hewlett Packard 5971. La ionización de las muestras se realizó por impacto electrónico (20eV o 70eV) o ionización química utilizando metano, según el caso.



Los espectros de masa de alta resolución (HRMS) se realizaron en un espectrómetro Bruker Daltonics Q-TOF (Instituto Polo Tecnológico de Pando, Facultad de Química).

La separación en cromatógrafo de gases se realizó en un equipo Shimadzu 2010 con detector FID y con una columna quiral Megadex DET-TBS (25m x 0.25mm x 0.25  $\mu$ m).

Los espectros de HPLC se obtuvieron en un cromatógrafo Agilent Technologies (1100 Series), usando las columnas Chiralcel OJ y OJ-H, y las columnas Chiralpak AD-H, ASH, IA y IB.

Las medidas de rotación óptica se realizaron en un polarímetro automático Zuzi modelo 412 en celdas de 5mL o en un polarímetro Kruss Optronic GmbH P8000 en celdas de 0.5 mL (concentración  $c$  expresada en g/100mL y rotación específica expresada como  $^{\circ}$ .cm<sup>2</sup>.g<sup>-1</sup>).

Las medidas de difracción de rayos-X se obtuvieron en un difractorómetro Bruker D8 Venture utilizando radiación MoK $\alpha$ /CuK $\alpha$  según disponibilidad y según el cristal.

## 6.2. Procedimientos de síntesis y caracterización de los compuestos

### ***N*-(*t*-Butiloxicarbonil)tris(hidroximetil)aminometano (5)<sup>2</sup>**

A una solución de Boc<sub>2</sub>O (703.4 mg, 3.2 mmol) en *t*-butanol (3 mL) se agregó una suspensión de **3** (300.0 mg, 2.5 mmol) en una mezcla de metanol(1):*t*-butanol(1) (4.5 mL). La mezcla se dejó con agitación magnética y a temperatura ambiente por 20 h. Se evaporó el disolvente a presión reducida y el residuo se purificó por precipitación utilizando AcOEt frío. El precipitado se filtró a vacío obteniéndose **5** (360.0 mg, 1.6 mmol, 65%) como un sólido blanco.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> (gota de CD<sub>3</sub>OD)),  $\delta$  (ppm) = 3.97 (s, 4H, OH y NH), 3.48 (s, 6H, CH<sub>2</sub>), 1.29 (s, 9H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub> (gota de CD<sub>3</sub>OD)),  $\delta$  (ppm): 157.1 (C=O), 80.2 (C-O-(C=O)), 62.1 (CH<sub>2</sub>), 59.8 (C), 28.0 (CH<sub>3</sub>).

### ***t*-Butil-5-(hidroximetil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-ilcarbamato (6)<sup>3</sup>**

#### **Método 1: a partir de 5**

A una solución de **5** (300.0 mg, 1.36 mmol) en DMF (1 mL) se agregó DMP (138 mg, 1.8 mmol, 0.22 mL) y una cantidad catalítica de *p*-TsOH. La mezcla se agitó por 20.5 h y luego se retomó en Et<sub>2</sub>O (10 mL) y se lavó con H<sub>2</sub>O (5 mL). La fase orgánica se lavó con solución saturada de NaCl (10 mL), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y el disolvente se destiló a presión reducida. El crudo se purificó por cromatografía en columna, Hex(1):AcOEt(1), para dar **6** (140 mg, 0.5 mmol, 39%) como un sólido blanco.

#### **Método 2: a partir de 3 (base libre)**

A una suspensión de **3** (800 mg, 6.6 mmol) en DMF (6 mL), se agregó Boc<sub>2</sub>O (1.6 g, 7.3 mmol, 1.7 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 2 h. Se agregó DMP (820 mg, 7.9 mmol, 0.97 mL) y ácido *p*-toluensulfónico en cantidades catalíticas y se continuó agitando por 22 h. La mezcla se retomó en Et<sub>2</sub>O (30 mL) y se lavó sucesivamente con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (20 mL) y de NaCl (30 mL). Se evaporó el disolvente a presión reducida y el crudo se

purificó por cromatografía en columna, Hex(1):AcOEt(1). Se obtuvo el compuesto **6** como un sólido blanco (1.5 g, 5.7 mmol, 86%)

**<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm)** = 5.34 (s ancho, 1H, NH), 4.30 (s ancho, 1H, OH), 3.85 (d, *J* = 11.4 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.81 (d, *J* = 11.4 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.73 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 1.46 (s, 12H, CH<sub>3</sub>), 1.44 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm)** = 156.6 (C=O), 98.9 (C-O), 80.6 (C-O-(C=O)), 64.9 (CH<sub>2</sub>), 64.6 (CH<sub>2</sub>), 53.5 (C-N), 28.5 (CH<sub>3</sub>), 27.1 (CH<sub>3</sub>), 20.3 (CH<sub>3</sub>). **IR (NaCl, cm<sup>-1</sup>):** 3424, 3346, 2980, 2940, 1715, 1693, 1502, 1369, 1251, 1202, 1053, 831.

### Condiciones ensayadas para la desprotección de la amina en **6**, tabla 4.1 (capítulo 4.1)

#### Entrada 1: TFA

Se disolvió el compuesto **6** (100 mg, 0.38 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) bajo atmósfera de N<sub>2</sub>, y se llevó a 0°C. Se agregó TFA (1 gota) y se continuó agitando por 1.5 h. Cuando se vio el consumo del material de partida por TLC se agregó K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> para neutralizar y se purificó por cromatografía en columna, Hex(1):AcOEt(9). Se obtuvo **8** (60 mg, 0.32 mmol, 84%) como un sólido blanco.

#### Entrada 2: termólisis

El compuesto **6** (1.9 g, 7.4 mmol) se calentó a 180°C, bajo atmósfera inerte. La reacción se dejó hasta que no se vio más desprendimiento de CO<sub>2</sub>. El crudo se purificó por cromatografía en columna (AcOEt) para obtener **7** (0.7 g, 4.2 mmol, 56%) como un sólido blanco.

#### Entrada 3: MW 10 minutos

El compuesto **6** (260 mg, 1.0 mmol) se calentó a 185°C utilizando MW por 10 minutos. El crudo se purificó por cromatografía en columna (AcOEt) para obtener **8** (140 mg, 0.75 mmol, 75%).

#### Entrada 4: MW 5 minutos

El compuesto **6** (180 mg, 0.69 mg) se calentó a 185°C utilizando MW por 5 minutos. El crudo se purificó por cromatografía en columna (AcOEt) para obtener **7** (50.4 mg, 0.31 mmol, 45%) y **8** (13 mg, 0.70 mmol, 10%).

**5-Amino-5-hidroxitetil-2,2-dimetil-1,3-dioxano (7).**<sup>4</sup> **<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD), δ (ppm)** = 3.80 (d, *J* = 11.7 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.55 (d, *J* = 11.7 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.52 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.42 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.38 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD), δ (ppm)** = 99.4 (O-C-O), 67.1 (CH<sub>2</sub>-O), 65.0 (CH<sub>2</sub>-OH), 50.9 (C-N), 24.0 (CH<sub>3</sub>), 23.9 (CH<sub>3</sub>). **MS: *m/z*** = 146 (M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>), 130 (M<sup>+</sup>-CH<sub>2</sub>OH), 73 (M<sup>+</sup>-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>COOCH<sub>2</sub>).

**8,8-Dimetil-3,7,9-trioxa-1-aza-spiro[4.5]decan-2-ona (8).**<sup>5</sup> **<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD), δ (ppm)** = 3.76 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.56 (d, *J* = 11.1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.53 (d, *J* = 11.1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.37 (s, 6H, CH<sub>3</sub>). **MS: *m/z*** = 187 (M<sup>+</sup>), 129 (M<sup>+</sup>-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO), 113 (M<sup>+</sup>-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO-O).

### 2,2-Dimetil-1,3-dioxan-5-ona (2)<sup>6</sup>

#### Método 1: a partir de **3**

A una suspensión de **3** (2 g, 12.7 mmol) en DMF (4 mL) a 0°C se agregó DMP (2.4 mL) y CSA (cantidad cat.). Se dejó llegar a temperatura ambiente, y se mantuvo con agitación magnética por 4 días. Luego se agregó Et<sub>3</sub>N (0.1 mL), se

agitó por 20 minutos y se agregó AcOEt (32 mL), y Et<sub>3</sub>N (2 mL). Se continuó agitando por 10 minutos, se filtró el precipitado y se destiló el AcOEt a presión reducida. Al crudo obtenido se agregó H<sub>2</sub>O (40 mL) y KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (1.7 g), y se llevó la solución a 0 °C. Luego se agregó gota a gota una solución de NaIO<sub>4</sub> (2.7g, 12.7 mmol) en H<sub>2</sub>O (36 mL), utilizando un ecualizador. Se dejó llegar a temperatura ambiente y se continuó agitando durante 4 h. Se agregó Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>·5H<sub>2</sub>O (3.2 g, 12.9 mmol) y agitó por 15 minutos más. Se saturó la solución con NaCl y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 ×10 mL). Se destiló el disolvente a presión reducida, y el crudo se purificó por cromatografía en columna, Hex(8):AcOEt(2), obteniéndose **2** como un líquido incoloro (1.0 g, 7.7 mmol, 61%).

### Método 2: a partir de 7

A una solución de **7** (50 mg, 0.3 mmol) y KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (42 mg, 0.30 mmol) en agua (1 mL) a 0°C se agregó por goteo una solución de NaIO<sub>4</sub> (66 mg, 0.30 mmol) en agua (0.9 mL). Luego de completarse el agregado se dejó agitando la mezcla por 2.5 h a temperatura ambiente. Se agregó Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>·5H<sub>2</sub>O (108 mg, 0.31 mmol) y se continuó agitando por 15 minutos. Se saturó la solución con NaCl y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 ×10 mL). Se destiló el disolvente a presión reducida, y el crudo se purificó por cromatografía en columna, Hex(8):AcOEt(2), obteniéndose **2** como un líquido incoloro (28.2 mg, 0.22 mmol, 70%).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm) = 4.16 (s, 4H, CH<sub>2</sub>), 1.46 (s, 6H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm) = 208.2 (C=O), 100.2 (C-O), 66.9 (CH<sub>2</sub>), 23.6 (CH<sub>3</sub>).

### Condiciones ensayadas para la protección de 8 como *p*-metoxibencilidén acetal, tabla 4.2 (capítulo 4.2)

#### Entrada 1: *p*-TsOH

Se disolvió ácido L-ascórbico (0.25g, 1.4 mmol) en DMF anhidra (14 mL), bajo agitación magnética y atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Se adicionó *p*-metoxibenciliden dimetil acetal (0.39 g, 2.1 mmol) y *p*-TsOH (catalítico). El balón de reacción se dispuso en un evaporador rotatorio a presión reducida y a 60°C. A los 90 minutos la mezcla se diluyó con Et<sub>2</sub>O (20 mL). Se lavó con agua (20 mL), solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (15 mL) y solución saturada de CuSO<sub>4</sub> (15 mL). Se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se evaporó el disolvente a presión reducida y el crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna, Hex(2):AcOEt(8). Se recuperó el material de partida.

#### Entrada 2: TFA

A una solución de L-ácido ascórbico (0.25 g, 1.4 mmol) en DMF (1 mL) a 0°C, se agregó *p*-metoxibenciliden dimetil acetal (0.30 g, 1.6 mmol) y de TFA (8 μL, 0.1 mmol). Se dejó llegar la mezcla a temperatura ambiente. y se mantuvo con agitación durante 24 h. No se vio consumo del material de partida.

#### Entrada 3: CSA

A una solución de L-ácido ascórbico (0.2 g, 1.1 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.1 mL) a 0°C, se agregó CSA (catalítico) y *p*-metoxibenciliden dimetil acetal (0.3 g, 1.7 mmol). Se dejó llegar la mezcla a temperatura ambiente y se mantuvo con agitación durante 5 h. No se vio consumo del material de partida.

**Entrada 4: Amberlist 15**

A una solución de L-ácido ascórbico (80 mg, 0.45 mmol) en DMF (1.6 mL) a temperatura ambiente, se agregó *p*-metoxibenciliden dimetil acetal (79 mg, 0.52 mmol) y Amberlist 15 (20 mg). Se mantuvo con agitación durante 24 h a esa temperatura. No se vio consumo del material de partida.

**Ácido 6-*O*-acetil-L-ascórbico (10)**

A una solución de ácido L-ascórbico (50 mg, 0.28 mmol) en AcOEt, se agregó 50 mg de lipasa B de *C. antarctica* (CaL B, Novozym 435) y acetato de vinilo (27 mg, 0.31 mmol, 0.03 mL). Se mantuvo con agitación en Shaker orbital a 30°C, 150 rpm, por 5 días. Se filtró, destiló el disolvente a presión reducida y el crudo se purificó por cromatografía en columna MeOH(1):AcOEt(9). Se obtuvo **10** (93 mg, 0.43 mmol, 75%) como un sólido blanco.

**P.F.:** 147-150°C. **<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD), δ (ppm)** = 4.75 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, CH), 4.25 (dd, *J* = 11.1, 7.2 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OAc), 4.19 (dd, *J* = 11.1, 5.6 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OAc), 4.14-4.08 (m, 1H, CHOH), 2.08 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD), δ (ppm)** = 175.2 (C=O), 172.5 (C=O), 154.0 (C=C), 120.1 (C=C), 77.2 (CH), 68.0 (CHOH), 66.0 (CH<sub>2</sub>OAc), 20.7 (CH<sub>3</sub>).

**Ácido 6-*O*-acetil-2-*O*-dimetiltexilsilil-L-ascórbico (11)**

Se disolvió el compuesto **7** (90 mg, 0.41 mmol) en DMF (2 mL), bajo atmosfera inerte y se llevó a 0°C. Se agregó una solución de TDSCl (89 mg, 0.49 mmol, 0.1 mL) e imidazol (61 mg, 0.90 mmol) en DMF (1 mL). Se mantuvo con agitación magnética por 4 h. Luego la solución se diluyó con AcOEt (5 mL) y se lavó con solución saturada de CuSO<sub>4</sub> (5 mL) y con solución saturada de NaCl (5 mL). La fase orgánica se secó con NaSO<sub>4</sub> anhidro, y el crudo se purificó por cromatografía en columna, Hex(6):AcOEt(4). Se obtuvo **11** (18.9 mg, 0.05 mmol, 13%) como un aceite incoloro.

**<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>), δ (ppm)** = 4.75 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H, CH), 4.25-4.22 (m, 1H, CH<sub>2</sub>OAc), 4.19-4.13 (m, 2H, CH<sub>2</sub>OAc + CHOTDS), 2.90 (s ancho, 2H, OH), 2.03 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.72 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H, CH), 0.95 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.95 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.93 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H, CH<sub>3</sub>), 0.39 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.38 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>), δ (ppm)** = 170.8 (C=O), 170.6 (C=O), 147.7 (C=C), 122.6 (C=C), 77.3 (CH), 67.2 (CHOTDS), 65.7 (CH<sub>2</sub>OAc), 34.8 (CH<sub>3</sub>), 25.7 (CH<sub>3</sub>), 20.4 (CH<sub>3</sub>), 20.3 (CH<sub>3</sub>), 18.8 (CH<sub>3</sub>), -2.0 (SiCH<sub>3</sub>), -2.1 (SiCH<sub>3</sub>).

**3,5-*O*-*p*-Metoxibenciliden-L-gulono-γ-lactona (13)**

A una solución de **11** (100 mg, 0.56 mmol) en DMF (5 mL), se agregó *p*-metoxibencil dimetilacetal (153 mg, 0.84 mmol, 0.14 mL) y *p*-TsOH (cat.) a 0°C bajo atmósfera inerte. Se mantuvo con agitación magnética durante 5 h. Se destiló el disolvente a presión reducida, y el crudo se purificó por cromatografía en columna (Hex(1):AcOEt(9)). Se obtuvo **13** (63 mg, 0.21mmol, 38%) como un aceite incoloro.

**<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>), δ (ppm)** = 7.43-7.40 (m, 2H, Ar), 6.92-6.89 (m, 2H, Ar), 5.70 (s, 1H, CH), 4.80 (dd, *J* = 4.0, 2.0 Hz, 1H, CH), 4.72 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H, CH), 4.49 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H, CH), 4.25 (dt, *J* = 6.6, 1.7 Hz, 1H, CH), 3.83-3.73 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.78 (s, 3H, OMe). **<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>), δ (ppm)** = 178.0 (C=O), 161.0 (C, Ar), 131.2 (C, Ar), 128.6 (CH, Ar), 114.0 (CH, Ar), 99.5 (CH), 77.5

(CH), 75.6 (CHOH), 72.2 (CHOH), 70.2 (CH), 61.3 (CH<sub>2</sub>), 55.5 (CH<sub>3</sub>). **IR (NaCl, cm<sup>-1</sup>)** = 3318, 2936, 1782, 1252, 1153, 1036, 818.

### 2,6-Di-*O*-acetil-3,5-*O*-*p*-metoxibenciliden-L-gulono- $\gamma$ -lactona (**14**)

A una solución de **12** (50 mg, 0.17 mmol) en Ac<sub>2</sub>O (0.4 mL) se agregó Et<sub>3</sub>N (17.1 mg, 0.17 mmol, 24  $\mu$ L) bajo atmósfera inerte y DMAP en cantidades catalíticas. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1.5 h, se diluyó con Et<sub>2</sub>O (5 mL) y se lavó primero con solución saturada de CuSO<sub>4</sub> (5 mL) y luego con solución saturada de NaCl (5 mL). La fase orgánica se secó con NaSO<sub>4</sub>. El crudo se purificó por cromatografía en columna Hex(1)/AcOEt(1). Se obtuvo **14** (25.6 mg, 0.08 mmol, 45%) como un aceite incoloro.

**<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm)** = 7.42-7.36 (m, 2H, Ar), 6.96-6.91 (m, 2H, Ar), 5.81 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H, CH), 5.76 (s, 1H, CH), 5.10 (dd, *J* = 4.1, 2.1 Hz, 1H), 4.73 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H, CH), 4.57 (ddd, *J* = 6.9, 5.8, 1.9 Hz, 1H, CH), 4.35 (dd, *J* = 6.9, 11.4 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 4.32 (dd, *J* = 5.9, 11.4 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.80 (s, 3H, OMe), 2.11 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.03 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm)** = 171.6 (C=O), 170.7 (C=O), 170.1 (C=O), 161.2 (C, Ar), 130.7 (C, Ar), 128.6 (CH, Ar), 114.2 (CH, Ar), 99.5 (CH), 74.1 (CHOR), 71.6 (CHOR), 70.8 (CHOAc), 63.2 (CH), 55.6 (CH<sub>2</sub>), 20.6 (CH<sub>3</sub>), 20.3 (CH<sub>3</sub>). **IR (NaCl, cm<sup>-1</sup>)** = 3318, 2936, 1782, 1252, 1153, 1036, 818.

### 2,3:5,6-Di-*O*-isopropiliden-L-gulono- $\gamma$ -lactona (**15**)<sup>7</sup>

A una solución de L-gulono- $\gamma$ -lactona (349 mg, 1.96 mmol) en acetona:DMP (8.5:1.7 mL) se agregó ácido *p*-TsOH en cantidades catalíticas. Se mantuvo con agitación magnética a temperatura ambiente por 18 h y se agregó una punta de espátula de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Se evaporó el disolvente a presión reducida, se retomó el residuo en AcOEt, se lavó con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (2 x 5 mL), por último, con una solución saturada de NaCl (2 x 5 mL). La fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y luego se destiló el disolvente a presión reducida. Se obtuvo un sólido blanco (500 mg, 1.94 mmol) que fue usado en la siguiente reacción sin purificar.

### 2,3-*O*-Isopropiliden-L-gulono- $\gamma$ -lactona (**16**)

El sólido obtenido en la reacción anterior, **15** (500 mg, 1.94 mmol), se disolvió en una mezcla de AcOH(3):H<sub>2</sub>O(1) (9 mL). Se mantuvo con agitación magnética a temperatura ambiente por 2 días. Se destiló el disolvente a presión reducida y el crudo se purificó por cromatografía en columna Hex(1):AcOEt(9). Se obtuvo **16** (394 mg, 1.81 mmol, 92% en los dos pasos) como un sólido blanco.

**PF:** 139-141°C. **[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup>:** +79.9° (*c* = 2.23, MeOH). **<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD),  $\delta$  (ppm)** = 4.96 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H, CHC=O), 4.90 (dd, *J* = 3.4, 5.2 Hz, 1H, CHOR), 4.57 (dd, *J* = 3.4, 8.5 Hz, 1H, CH), 3.94 (ddd, *J* = 3.2, 4.7, 8.1 Hz, 1H, CHOH), 3.74 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.41 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.38 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD),  $\delta$  (ppm)** = 175.1 (C=O), 113.5 (OCO), 80.7 (CH), 76.7 (CHC=O), 76.3 (CHOR), 68.4 (CHOH), 62.3 (CH<sub>2</sub>OH), 25.9 (CH<sub>3</sub>), 24.6 (CH<sub>3</sub>). **HRMS:** Calculado para C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>O<sub>6</sub>+H<sup>+</sup>: 219.0863, obtenido: 219.0883.

**2,3-*O*-Isopropiliden-6-*O*-dimetiltexilsiloxi-L-gulono- $\gamma$ -lactona (17)**

A una solución de **16** (338 mg, 1.55 mmol) en DMF (4.8 mL) a 0°C y bajo atmósfera inerte se agregó una solución de TDSCl (333 mg, 1.86 mmol) e imidazol (153 mg, 2.25 mmol) en DMF (3.8 mL). La mezcla se mantuvo con agitación magnética por 3.5 h, y se diluyó con Et<sub>2</sub>O (15 mL). Se lavó con agua (2 x 5 mL) y se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Se destiló el disolvente a presión reducida y el crudo se purificó por cromatografía en columna Hex(8):AcOEt(2). Se obtuvo **17** (420 mg, 1.16 mmol, 75%) como un aceite incoloro.

**<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm)** = 4.87 (d,  $J$  = 5.4 Hz, 1H, CHC=O), 4.82 (dd,  $J$  = 3.5, 5.3 Hz, 1H, CHOR), 4.57 (dd,  $J$  = 3.5, 6.4 Hz, 1H, CH), 4.06 (dc,  $J$  = 6.4, 4.6 Hz, 1H, CHOH), 3.83 (d,  $J$  = 10.4 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OTDS), 3.80 (d,  $J$  = 10.4 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OTDS), 2.71 (d,  $J$  = 4.6 Hz, 1H, OH) 1.61 (q,  $J$  = 6.9 Hz, 1H, CH), 1.49 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.40 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.89 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 6H, CH<sub>3</sub>), 0.86 (s, 6H, SiCH<sub>3</sub>), 0.14 (s, 6H, SiCH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm)** = 173.4 (C=O), 114.6 (OCO), 79.3 (CH), 76.7 (CHOR), 76.6 (CHC=O), 71.1 (CHOH), 63.0 (CH<sub>2</sub>OTDS), 34.3 (CH), 26.9 (CH<sub>3</sub>), 26.0 (CH<sub>3</sub>), 20.4 (CH<sub>3</sub>), 18.6 (CH<sub>3</sub>), -3.4 (SiCH<sub>3</sub>), -3.5 (SiCH<sub>3</sub>). **IR (NaCl, cm<sup>-1</sup>)** = 3497, 2959, 1790, 1377, 1089, 831.

**6-*O*-Bencil-2,3-*O*-isopropiliden-L-gulono- $\gamma$ -lactona (18)**

A una suspensión de **15** (300 mg, 1.38 mmol) en tolueno seco (45 mL) se agregó Bu<sub>2</sub>SnO (343 mg, 1.38 mmol) y la mezcla se mantuvo con agitación magnética y calentando a reflujo por 13 h. Se destiló el disolvente a presión reducida, y se obtuvo un sólido blanco. Este sólido se disolvió en DMF (15 mL) y se agregó BnBr (472 mg, 2.76 mmol, 0.33 mL) y CsF (724 mg, 4.83 mmol). La reacción se calentó a 90°C durante 10 h, y luego se concentró a presión reducida. El crudo se purificó por cromatografía en columna, Hex(3):AcOEt(7), obteniéndose una mezcla de **18** (284 mg, 0.92 mmol, 67%) y **19** (47 mg, 0.15 mmol, 11%) ambos como aceites incoloros.

**18: [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup>: +25.4° (c = 1.6, MeOH).** **<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm)** = 7.38-7.30 (m, 5H, Ar), 4.81 (d,  $J$  = 5.3 Hz, 1H, CHC=O), 4.68 (dd,  $J$  = 5.2, 3.4 Hz, 1H, CHOR), 4.65 (d,  $J$  = 11.9 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.61 (dd,  $J$  = 6.8, 3.5 Hz, 1H, CH), 4.53 (d,  $J$  = 11.8 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.18 (dt,  $J$  = 6.8, 4.2 Hz, 1H, CHOH), 3.75 (dd,  $J$  = 10.2, 4.2 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OBn), 3.71 (dd,  $J$  = 10.2, 4.2 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OBn), 1.45 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.33 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm)** = 173.4 (C=O), 137.7 (C, Ar), 128.6 (CH, Ar), 128.1 (CH, Ar), 128.0 (CH, Ar), 114.6 (OCO), 79.4 (CH), 76.5 (CHC=O), 76.4 (CHOR), 73.8 (CH<sub>2</sub>Ph), 70.0 (CHOH), 69.8 (CH<sub>2</sub>OBn), 26.9 (CH<sub>3</sub>), 25.9 (CH<sub>3</sub>). **IR (NaCl, cm<sup>-1</sup>)** = 3437, 2990, 2936, 2870, 1786, 1454, 1377, 1192, 1119, 1084, 1011, 976, 918, 868, 802, 744, 698. **MS: m/z** = 308 (M<sup>+</sup>, 0.05%), 293 (M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>, 0.2%), 250 (M<sup>+</sup>-AcCH<sub>3</sub>, 2.4%), 201 (M<sup>+</sup>-OBn, 0.2%), 107 (OBn, 19.6%), 91 (tropilio, 100%). **HRMS:** calculado para C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>O<sub>6</sub> +Na<sup>+</sup>: 331.1152, obtenido: 331.1175.

**6-*O*-Bencil-3,5-*O*-isopropiliden-L-gulono- $\gamma$ -lactona, (19): <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm)** = 7.38-7.30 (m, 5H, Ar), 4.69 (d,  $J$  = 11.5 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.68 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 1H, CH), 4.62 (t,  $J$  = 2.6 Hz, 1H, CHOR), 4.55 (d,  $J$  = 11.7 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.43 (dd,  $J$  = 7.1, 2.8 Hz, 1H, CHOR), 4.11 (d,  $J$  = 2.8 Hz, 1H, CHOH), 3.99 (dd,  $J$  = 11.2, 2.6 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OBn), 3.91 (s, 1H, OH), 3.88 (dd,  $J$  = 11.2, 2.6 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OBn), 1.49 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.36 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm)** = 167.4 (C=O), 136.7 (C, Ar), 128.8 (CH, Ar), 128.4 (CH, Ar),

128.0 (CH, Ar), 111.3 (OCO), 75.5 (CHOR), 74.4 (CH<sub>2</sub>Ph), 73.8 (CHOR), 72.8 (CH), 71.5 (CH<sub>2</sub>OBn), 69.0 (CHOH), 26.0 (CH<sub>3</sub>), 23.7 (CH<sub>3</sub>). **IR (NaCl, cm<sup>-1</sup>)** = 3456, 2936, 1747, 1381, 1061.

### 5-*O*-Acetil-2,3-*O*-isopropiliden-6-*O*-dimetiltexilsililoxi-L-gulono-γ-lactona (20)

A una solución de **17** (410 mg, 1.13 mmol) en anhídrido acético (3 mL) se agregó Et<sub>3</sub>N (115 mg, 1.13 mmol, 0.16 mL) y DMAP en cantidades catalíticas a 0°C y bajo atmósfera inerte. La mezcla se dejó llegar a temperatura ambiente, y se agitó por 7 h. Una vez finalizada la reacción, se diluyó con Et<sub>2</sub>O (10 mL) y se lavó primero con solución saturada de CuSO<sub>4</sub> (2 x 5 mL) y luego con solución saturada de NaCl (5 mL). La fase orgánica se secó con NaSO<sub>4</sub> anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El crudo se purificó por cromatografía en columna Hex(7):AcOEt(3). Se obtuvo **20** (456 mg, 1.13 mmol, cuantitativo) como un aceite incoloro.

**<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm)** = 5.18 (dt, *J* = 2.6, 8.4 Hz, 1H, CHOAc), 4.86 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H, CHC=O), 4.82 (dd, *J* = 3.4, 5.3 Hz, 1H, CHOR), 4.76 (dd, *J* = 3.4, 8.4 Hz, 1H, CH), 3.99 (dd, *J* = 2.7, 12.1 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OTDS), 3.88 (dd, *J* = 2.5, 12.1 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OTDS), 2.11 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) 1.60 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H, CH), 1.47 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.40 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.89 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.89 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.85 (s, 6H, CH<sub>3</sub>), 0.10 (s, 3H, SiCH<sub>3</sub>), 0.09 (s, 3H, SiCH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm)** = 173.5 (C=O), 170.4 (C=O), 114.6 (OCO), 78.0 (CH), 76.4 (CHC=O), 75.9 (CHOR), 73.4 (CHOAc), 61.9 (CH<sub>2</sub>OTDS), 34.3 (CH), 27.0 (CH<sub>3</sub>), 26.2 (CH<sub>3</sub>), 21.2 (CH<sub>3</sub>), 20.3 (CH<sub>3</sub>), 18.6 (CH<sub>3</sub>), -3.5 (SiCH<sub>3</sub>), -3.6 (SiCH<sub>3</sub>). **IR (NaCl, cm<sup>-1</sup>)** = 2959, 1794, 1744, 1377, 1119, 831.

### 5-*O*-Acetil-6-*O*-bencil-2,3-*O*-isopropiliden-L-gulono-γ-lactona (21)

A una solución de **18** (213 mg, 0.69 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (15 mL) se agregó Ac<sub>2</sub>O (141 mg, 1.38 mmol, 0.13 mL), Et<sub>3</sub>N (70 mg, 0.69 mmol, 0.10 mL) y una cantidad catalítica de DMAP a 0°C. La mezcla de reacción se mantuvo con agitación magnética a temperatura ambiente durante 6.5 h. Se diluyó con Et<sub>2</sub>O a la mitad, se lavó sucesivamente con solución saturada de CuSO<sub>4</sub> (5 x 5 mL), y con solución saturada de NaCl (2 x 5 mL). La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se destiló el disolvente a presión reducida, y el crudo se purificó por cromatografía en columna, Hex(7):AcOEt(3), obteniéndose **21** (244 mg, 0.69 mmol, cuantitativo) como un sólido blanco.

**PF:** 80.5 - 81.5 °C. **[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>:** +61.6° (c = 1.4, MeOH). **<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm)** = 7.39-7.30 (m, 5H, Ar), 5.28 (dt, *J* = 8.7, 2.8 Hz, 1H, CHOAc), 4.79 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H, CHC=O), 4.78 (dd, *J* = 8.7, 3.4 Hz, 1H, CH), 4.63 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.62 (dd, *J* = 5.2, 3.4 Hz, 1H, CHOR), 4.46 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Ph), 3.87 (dd, *J* = 11.4, 3.0 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OBn), 3.73 (dd, *J* = 11.4, 2.6 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OBn), 2.12 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.44 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.30 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm)** = 173.3 (C=O), 170.2 (C=O), 137.4 (C, Ar), 128.6 (CH, Ar), 128.1 (CH, Ar), 128.0 (CH, Ar), 114.4 (OCO), 77.6 (CH), 76.2 (CHC=O), 75.6 (CHOR), 73.6 (CH<sub>2</sub>Ph), 71.9 (CHOAc), 68.1 (CH<sub>2</sub>OBn), 26.8 (CH<sub>3</sub>), 25.9 (CH<sub>3</sub>), 21.1 (CH<sub>3</sub>). **IR (NaCl, cm<sup>-1</sup>)** = 3032, 2990, 2940, 2870, 1794, 1740, 1454, 1373, 1323, 1234, 1188, 1157, 1115, 1069, 1022, 976, 953, 910, 872, 799, 744, 698, 602, 509, 459, 417. **MS: m/z** = 350 (M<sup>+</sup>, 0.01%), 335 (M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>, 0.65%), 243 (M<sup>+</sup>-OBn, 1.5%), 201 (M<sup>+</sup>-OBn-AcCH<sub>3</sub>,

2.8%), 186 ( $M^+$ -CH<sub>2</sub>OBn-Ac, 6.9%), 157 ( $M^+$ -CHOAc-CH<sub>2</sub>OBn, 6.8%), 116 (CHOAc-CH<sub>2</sub>OBn, 4%), 91 (tropilio, 100%), 59 (OAc, 15.5%). **HRMS:** Calculado para C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>O<sub>7</sub>+H<sup>+</sup>: 351.1445, obtenido: 351.1438.

### 5-*O*-Acetil-6-*O*-bencil-L-gulono- $\gamma$ -lactona (**22**)

#### Método 1: AcOH:H<sub>2</sub>O

Una solución de **21** (192 mg, 0.55 mmol) en AcOH acuoso (80%, 2.7 mL) se agitó a 90°C por 17 h. Se destiló el disolvente a presión reducida, y el crudo se purificó por cromatografía en columna Hex(4):AcOEt(6). Se obtuvo **22** (100 mg, 0.32 mmol, 58%) como un sólido blanco.

#### Método 2: CuCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O

A una solución de **21** (87 mg, 0.25 mmol) en ACN (7 mL) se agregó CuCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O (169 mg, 0.99 mmol) y la suspensión se agitó en condiciones de reflujo por 2 h. El disolvente se destiló a presión reducida y el residuo se tomó en AcOEt (10 mL). Se lavó con solución saturada de NaCl (2 × 5 mL), y la fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Se destiló el disolvente a presión reducida y se purificó el crudo por cromatografía en columna Hex(4):AcOEt(6). Se obtuvo **22** (72 mg, 0.23 mmol, 93%) como un sólido blanco.

**PF:** 131 -134 °C.  $[\alpha]_D^{20}$  +16.5° (c = 1.0, MeOH). **<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD),  $\delta$  (ppm)** = 7.35-7.34 (m, 5H, ArH), 5.41 (ddd, *J* = 9.0, 4.2, 2.6 Hz, 1H, CHOAc), 4.64 (dd, *J* = 9.0, 2.9 Hz, 1H, CH), 4.59 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.53 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H, CHC=O), 4.50 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.31 (dd, *J* = 4.6, 2.9 Hz, 1H, CHOH), 3.83 (dd, *J* = 11.2, 4.3 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OBn), 3.73 (dd, *J* = 11.3, 2.7 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OBn), 2.08 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD),  $\delta$  (ppm)** = 176.0 (C=O), 170.6 (C=O), 137.8 (C, Ar), 128.1 (CH, Ar), 127.6 (CH, Ar), 127.5 (CH, Ar), 78.6 (CH), 73.0 (CH<sub>2</sub>Ph), 71.6 (CHOAc), 70.8 (CHC=O), 69.2 (CHOH), 67.8 (CH<sub>2</sub>OBn), 19.6 (CH<sub>3</sub>). **IR (NaCl, cm<sup>-1</sup>)** = 3414, 1786, 1740, 1369, 1238, 1196, 1146, 1057, 1002, 775, 744, 698, 633, 606, 528. **MS: m/z** = 310 ( $M^+$ , 0.06%), 203 ( $M^+$ -OBn, 3.0%), 107 (OBn, 27.3%), 91 (tropilio, 100%).

### 2-*O*-Acetil-3-*O*-bencil-L-gliceraldehído (**23**)

A una suspensión de **22** (92 mg, 0.3 mmol) en agua (15 mL) a 0°C, se agregó NaIO<sub>4</sub> (127 mg, 0.6 mmol) en porciones. El pH de la solución se mantuvo a 5.5 mediante el agregado de NaHCO<sub>3</sub>. La reacción se agitó durante 4 h y luego se saturó por agregado de NaCl. Se extrajo con AcOEt (6 × 5 mL) y la fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Se destiló el disolvente a presión reducida y el crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna Hex(4):AcOEt(6). Se obtuvo **23** (48 mg, 0.22 mmol, 73%) como un aceite incoloro.

$[\alpha]_D^{20}$ : - 21.8° (c = 1.12, MeOH). **<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm)** = 9.58 (s, 1H, CHO), 7.37-7.29 (m, 5H, ArH), 5.18 (dd, *J* = 4.8, 3.4 Hz, 1H, CHOAc), 4.59 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.52 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Ph), 3.93 (dd, *J* = 10.9, 4.8 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OBn), 3.81 (dd, *J* = 10.9, 3.4 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OBn), 2.21 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm)** = 197.1 (CHO), 170.5 (C=O), 137.1 (C, Ar), 128.6 (CH, Ar), 128.3 (CH, Ar), 128.0 (CH, Ar), 77.7 (CHOAc), 73.6 (CH<sub>2</sub>Ph), 67.5 (CH<sub>2</sub>OBn), 20.7 (CH<sub>3</sub>). **IR (NaCl, cm<sup>-1</sup>)** = 2926, 2870, 1740, 1454, 1373, 1238, 1091, 1062, 740, 700. **MS: m/z (%)** = 222 ( $M^+$ , 0.13%), 121 ( $M^+$ -CH<sub>2</sub>OBn, 1.2%),



107 (OBn, 36.5%), 91 (tropilio, 100%), 77 (Ph, 4.4%), 29 (CHO). **HRMS:** Calculado para  $C_{12}H_{14}O_4 + Na^+$ : 245.0784, obtenido: 245.0808.

### Gliceraldehído dimetilacetal (25)<sup>8</sup>

Una solución de **24** (1.0 g, 9.8 mmol) en acetona (10 mL) se llevó a 0°C en un balón recubierto con papel de aluminio. Se agregó una solución de NMO (1.1 g, 9.8 mmol) en agua (2 mL). Por último, se agregó una solución al 1% de  $OsO_4$  (0.1 mL) y se agitó por 5.5 h. Se retomó la solución en AcOEt, y la fase orgánica se secó con  $NaSO_4$  anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida y el crudo se purificó por cromatografía en columna (AcOEt). Se obtuvo **25** como un aceite incoloro (866 mg, 6.4 mmol, 65%).

**<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD), δ (ppm)** = 4.28 (d,  $J$  = 5.7 Hz, 1H, CH(OMe)<sub>2</sub>), 3.66 (dd,  $J$  = 3.2, 11.0 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OH), 3.62-3.58 (m, 1H, CHOH), 3.53 (dd,  $J$  = 5.9, 10.9 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OH), 3.43 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.41 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD), δ (ppm)** = 106.3 (CH(OMe)<sub>2</sub>), 73.0 (CHOH), 63.7 (CH<sub>2</sub>OH), 55.8 (CH<sub>3</sub>), 55.0 (CH<sub>3</sub>). **IR (NaCl, cm<sup>-1</sup>)** = 3393, 2941, 2839, 1134, 1194.

### 3-*O*-Dimetiltexilsilil-gliceraldehído dimetilacetal (26)

A una solución de **25** (50 mg, 0.37 mmol) en DMF (1 mL), a 0°C y bajo atmosfera inerte, se agregó una solución de TDSCl (79 mg, 0.44 mmol, 0.09 mL) e imidazol (55 mg, 0.80 mmol) en DMF (1 mL). Se mantuvo con agitación por 1 h. Luego la solución se diluyó con Et<sub>2</sub>O (5 mL) y se lavó con agua (5 mL). La fase orgánica se lavó con solución saturada de  $CuSO_4$  (5 mL) y con solución saturada de NaCl (5 mL), y se secó con  $NaSO_4$  anhidro. El crudo se purificó por cromatografía en columna Hex(7):AcOEt(3). Se obtuvo **26** (92 mg, 0.33 mmol, 89%) como un aceite incoloro.

**<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm)** = 4.33 (d,  $J$  = 5.8 Hz, 1H, CH(OMe)<sub>2</sub>), 3.76-3.61 (m, 3H, CHOH + CH<sub>2</sub>OTDS), 3.45 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.42 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.46 (d,  $J$  = 4.6 Hz, 1H, OH), 1.63 (q,  $J$  = 6.9 Hz, 1H, CH), 0.89 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 6H, CH<sub>3</sub>), 0.86 (s, 6H, CH<sub>3</sub>), 0.12 (s, 6H, SiCH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm)** = 104.2 (CH(OMe)<sub>2</sub>), 71.4 (CHOH), 63.1 (CH<sub>2</sub>OTDS), 55.4 (OCH<sub>3</sub>), 54.3 (OCH<sub>3</sub>), 34.3 (CH), 25.3 (CH<sub>3</sub>), 20.4 (CH<sub>3</sub>), 18.6 (CH<sub>3</sub>), -3.4 (SiCH<sub>3</sub>), -3.4 (SiCH<sub>3</sub>). **IR (NaCl, cm<sup>-1</sup>)** = 3487, 2957, 2876, 1119, 1080.

### Resolución enzimática de 3-*O*-dimetiltexilsilil-gliceraldehído dimetilacetal (26)

A una solución de **26** (250 mg, 0.9 mmol) en acetato de vinilo, se agregaron 90 mg de lipasa A de *C. antarctica* (CaL A, inmovilizada, *Biocatalytics*). Se agitó en Shaker orbital a 30°C y 150 rpm. La reacción se monitoreó por GC quiral. Una vez consumido todo el isómero *R* del material de partida se filtró, destiló el disolvente a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna Hex(9):AcOEt(1). Se obtuvo por GC 58% del compuesto acetilado y 42% del alcohol con 99 % *ee*.

### 2-*O*-Acetil-3-*O*-dimetiltexilsilil-gliceraldehído dimetilacetal (29)

A una solución de **28** (230 mg, 0.82 mmol) en  $Ac_2O$  (0.5 mL) se le agregó  $Et_3N$  (83.5 mg, 0.82 mmol, 0.11 mL) y DMAP en cantidades catalíticas bajo atmósfera

inerte. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 3 h. Se diluyó con Et<sub>2</sub>O (10 mL) y se lavó primero con solución saturada de CuSO<sub>4</sub> (5 mL) y luego con solución saturada de NaCl (5 mL). La fase orgánica se secó con NaSO<sub>4</sub> anhidro. El crudo se purificó por cromatografía en columna Hex(7):AcOEt(3). Se obtuvo **29** (212 mg, 0.66 mmo, 82%) como un aceite incoloro.

**<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm)** = 4.99-4.93 (m, 1H, CHOAc), 4.46 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H, CH(OMe)<sub>2</sub>), 3.76 (dd, *J* = 3.8, 11.3 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OTDS), 3.72 (dd, *J* = 5.2, 11.2 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OTDS), 3.40 (d, *J* = 0.5 Hz, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.36 (d, *J* = 0.5 Hz, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.07 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.58 (h, *J* = 6.9 Hz, 1H, CH), 0.85 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H, CH<sub>3</sub>), 0.81 (s, 6H, CH<sub>3</sub>), 0.06 (s, 6H, SiCH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm)** = 170.4 (C=O), 102.5 (CH(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 72.9 (CHOAc), 61.2 (CH<sub>2</sub>OTDS), 55.7 (OCH<sub>3</sub>), 54.2 (OCH<sub>3</sub>), 34.3 (CH), 25.2 (CH<sub>3</sub>), 21.2 (CH<sub>3</sub>), 20.3 (CH<sub>3</sub>), 18.6 (CH<sub>3</sub>), -3.5 (SiCH<sub>3</sub>), -3.5 (SiCH<sub>3</sub>). **IR (NaCl, cm<sup>-1</sup>)** = 2959, 2870, 1747, 1371, 1109, 1080.

### Condiciones ensayadas para la desprotección del aldehído en **29**, tabla 4.3 (capítulo 4.2)

#### Entrada 1: CuCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O

Se disolvió **29** (50 mg, 0.16 mmol) en ACN (5 mL) y se agregó CuCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O (40 mg, 0.22 mol). Se mantuvo con agitación magnética a temperatura ambiente durante 4 h. Se destiló el disolvente a presión reducida, el crudo se tomó en AcOEt (5 mL) y se lavó con solución saturada de NaCl (5 mL). La fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, y se destiló el disolvente a presión reducida. El crudo se purificó por cromatografía en columna Hex(1):AcOEt(1). Se obtuvo **30** (4 mg, 0.02 mmol, 14%) como un aceite y **31** (6 mg, 0.04 mmol, 22%) como un aceite.

#### Entrada 2: Dowex 50WX8-200 (H<sup>+</sup>), MeOH(1):H<sub>2</sub>O(1)

A una solución de **29** (100 mg, 0.31 mmol) en una mezcla MeOH (1):H<sub>2</sub>O(1) (5 mL) se agregó una punta de espátula de resina Dowex 50WX8-200 (H<sup>+</sup>). Se mantuvo con agitación magnética a temperatura ambiente durante 4 h. Por TLC se vio la formación de los productos correspondientes a la desprotección del hidroxilo sililado (**30** y **31**). Se cortó la reacción por filtración de la resina.

#### Entrada 3: Dowex 50WX8-200 (H<sup>+</sup>), MeOH(99):H<sub>2</sub>O (1)

Idem al anterior pero usando una mezcla MeOH(99):H<sub>2</sub>O(1). Se vio la formación de los productos correspondientes a la desprotección del hidroxilo sililado (**30** y **31**).

#### Entrada 4: Acetona, *p*-TsOH

Se disolvió **29** (100 mg, 0.31 mmol) en acetona (5 mL) y se agregó *p*-TsOH (cat.) a 0°C. Se dejó llegar a temperatura ambiente y se mantuvo con agitación magnética por 10 h. Se agregó una punta de espátula de NaHCO<sub>3</sub> y se destiló el disolvente a presión reducida. Se retomó en AcOEt (5 mL) y se lavó con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (5 mL) y de NaCl (5 mL). El crudo se purificó por cromatografía en columna, Hex(8):AcOEt(2). Se obtuvo **32** y **33** (25 mg, 0.12 mmol, 41%), como una mezcla inseparable en relación 1:2.5.

**2-O-Acetil-gliceraldehído dimetilacetal (30): <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm)** = 4.97 (dt, *J* = 5.4, 4.4 Hz, 1H, CHOAc), 4.50 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H, CH(OMe)<sub>2</sub>), 3.84-3.80 (m, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 3.46 (s, 2H, CH<sub>3</sub>), 3.42 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.22-2.17 (m, 1H, OH), 2.14 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**3-*O*-Acetil-gliceraldehído dimetilacetal (31):**  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm) = 4.32 (d,  $J$  = 6.2 Hz, 1H,  $\text{CH}(\text{OMe})_2$ ), 4.31 (dd,  $J$  = 11.8, 3.0 Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{Oac}$ ), 4.12 (dd,  $J$  = 11.8, 6.4 Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{Oac}$ ), 3.87 (tt,  $J$  = 6.5, 3.4 Hz, 1H,  $\text{CHOH}$ ), 3.47 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.45 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.42 (d,  $J$  = 3.9 Hz, 1H,  $\text{OH}$ ), 2.11 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

**(4*S*, 5*S*) y (4*R*, 5*R*)-Acetato de 4-metoxi-2,2,-dimetil-1,3-dioxan-5-ilo (32):**  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm) = 4.88 (d,  $J$  = 2.3 Hz, 1H,  $\text{CHOMe}$ ), 4.22 (ddd,  $J$  = 4.8, 2.2, 0.3 Hz, 1H,  $\text{CHOAc}$ ), 4.20 (d,  $J$  = 10.7 Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 4.10 (dd,  $J$  = 10.8, 4.9 Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 3.40 (d,  $J$  = 0.4 Hz, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.09 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.48 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.45 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm) = 170.9 (C=O), 111.8 (OCO), 104.6 (OCHOMe), 80.3 (CHOAc), 63.9 ( $\text{CH}_2$ ), 54.4 ( $\text{OCH}_3$ ), 27.8 ( $\text{CH}_3$ ), 27.0 ( $\text{CH}_3$ ), 21.0 ( $\text{CH}_3$ ).

**Acetato de (5-metoxi-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-5-il)metilo(33), mezcla inseparable con 32:**  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm) = 5.01 (d,  $J$  = 3.9 Hz, 1H,  $\text{CHOMe}$ ), 4.40 (dd,  $J$  = 11.8, 3.2 Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{OAc}$ ), 4.24-4.21 (m,  $\text{CH}_2\text{OAc}$ ), 4.15-4.08 (m, 1H,  $\text{CHOR}$ ), 3.35 (d,  $J$  = 0.4 Hz, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.09 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.50 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.39 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm) = 171.1 (C=O), 111.2 (OCO), 101.6 (OCHOMe), 77.7 (CHOAc), 63.5 ( $\text{CH}_2$ ), 54.9 ( $\text{OCH}_3$ ), 28.7 ( $\text{CH}_3$ ), 26.9 ( $\text{CH}_3$ ), 21.1 ( $\text{CH}_3$ ).

**3-*O*-Bencilgliceraldehído dimetilacetal (34), 2-*O*-bencil-2-gliceraldehído dimetilacetal (35) y 2,3-di-*O*-bencil-3-gliceraldehído dimetilacetal (36)**

Una solución de **25** (86 mg, 0.63 mmol) en DMF (0.5 mL) se llevó a 0°C bajo atmósfera inerte. Se agregó NaH (15 mg, 0.63 mmol, en suspensión oleosa al 55%) y BrBn (130 mg, 0.76, 0.09 mL). Se mantuvo con agitación magnética 2 h a 0°C y luego se dejó por 5 h a temperatura ambiente. Se diluyó con  $\text{Et}_2\text{O}$  (5 mL) y se lavó primero con agua (5 mL), luego con solución saturada de  $\text{CuSO}_4$  (5 mL) y por último con solución saturada de NaCl (5 mL). Se secó con  $\text{NaSO}_4$  anhidro. El crudo se purificó por cromatografía en columna Hexano(4):AcOEt(6). Se obtuvo una mezcla de **34**(2.0):**35**(3.4):**36**(4.5) con un 71% de rendimiento, como aceites incoloros.

**34:**  $^1\text{H}$  RMN (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm) = 7.34-7.27 (m, 5H, Ar), 4.59 (d,  $J$  = 12.0 Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4.55 (d,  $J$  = 12.0 Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4.36 (d,  $J$  = 6.2 Hz, 1H,  $\text{CH}(\text{OMe})_2$ ), 3.82 (ddd,  $J$  = 9.7, 6.1, 3.6 Hz, 1H,  $\text{CHOH}$ ), 3.65 (dd,  $J$  = 9.9, 3.3 Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{OBn}$ ), 3.55 (dd,  $J$  = 9.9, 6.0 Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{OBn}$ ), 3.45 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.41 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.46 (d,  $J$  = 3.9 Hz, 1H,  $\text{OH}$ ).  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm) =  $\delta$ : 138.1 (C, Ar), 128.5 (CH, Ar), 128.0 (CH, Ar), 127.9 (CH, Ar), 104.5 ( $\text{CH}(\text{OMe})_2$ ), 73.6 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 70.8 ( $\text{CHOH}$ ), 70.3 ( $\text{CH}_2\text{OBn}$ ), 55.6 ( $\text{OCH}_3$ ), 54.9 ( $\text{OCH}_3$ ).

**35:**  $^1\text{H}$  RMN (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm) = 7.37-7.34 (m, 5H, Ar), 4.76 (d,  $J$  = 11.6 Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4.65 (d,  $J$  = 11.6 Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4.39 (d,  $J$  = 5.9 Hz, 1H,  $\text{CH}(\text{OMe})_2$ ), 3.76 (ddd,  $J$  = 10.9, 6.0, 4.8 Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 3.68 (ddd,  $J$  = 10.9, 6.0, 4.8 Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 3.52 (dt,  $J$  = 5.8, 4.8 Hz, 1H,  $\text{CHOBn}$ ), 3.45 (s, 3H,  $\text{OMe}$ ), 3.45 (s, 3H,  $\text{OMe}$ ), 2.24 (t,  $J$  = 6.4 Hz, 1H,  $\text{OH}$ ).  $^{13}\text{C}$  RMN (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm) = 138.3 (C, Ar), 128.6 (CH, Ar), 128.0 (CH, Ar), 127.9 (CH, Ar), 106.1 ( $\text{CH}(\text{OMe})_2$ ), 79.0 ( $\text{CHOBn}$ ), 73.1 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 61.5 ( $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 55.9 ( $\text{OMe}$ ), 55.6 ( $\text{OMe}$ ).

**36:**  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm) = 7.38-7.30 (m, 5H, Ar), 4.74 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4.54 (d,  $J$  = 2.8 Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4.39 (d,  $J$  = 5.3 Hz, 1H,  $\text{CH}(\text{OMe})_2$ ), 3.73-3.66 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{OBn}$ ), 3.66-3.59 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{OBn}$  +  $\text{CHOBn}$ ), 3.43 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.43 (s, 3H,

OCH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm)** = 138.8 (C, Ar), 138.5 (C, Ar), 128.4 (CH, Ar), 128.3 (CH, Ar), 128.0 (CH, Ar), 127.7 (CH, Ar), 127.6 (CH, Ar), 127.6 (CH, Ar), 105.2 (CH(OMe)<sub>2</sub>), 78.9 (CHOBn), 73.5 (CH<sub>2</sub>Ph), 73.2 (CH<sub>2</sub>Ph), 70.2 (CH<sub>2</sub>OBn), 55.7 (OCH<sub>3</sub>), 55.7 (OCH<sub>3</sub>).

### 3-*O*-Tosilgliceraldehído dimetilacetal (**37**)

A una solución de **25** (140 mg, 0.64 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (7 mL) a 0°C bajo atmósfera inerte se agregó Et<sub>3</sub>N (0.1 mL), una solución de TsCl (188 mg, 0.96 mmol) y DMAP en cantidades catalíticas. Se mantuvo la agitación por 5 h a 0°C y 24 h más a temperatura ambiente. Se lavó la mezcla con agua (5 mL), solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (5 mL), y por último con una solución saturada de NaCl (5 mL). La fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. El crudo se purificó por cromatografía en columna Hex(1):AcOEt(1). Se obtuvo **37** (182 mg, 0.63 mmol, 98%) como un aceite incoloro.

**<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm)** = 7.81 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, Ar), 7.35 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, Ar), 4.31 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H, CH(OMe)<sub>2</sub>), 4.19 (dd, *J* = 3.2, 10.4 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OTs), 4.08 (dd, *J* = 5.8, 10.4 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OTs), 3.80 (m, 1H, CHOH), 3.43 (s, 3H, O CH<sub>3</sub>), 3.40 (s, 3H, O CH<sub>3</sub>), 2.45 (s, 3H, CH<sub>3</sub>Ph). **<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm)** = 145.1 (C, Ar), 132.7 (C, Ar), 130.0 (CH, Ar), 128.1 (CH, Ar), 103.9 (CH(OMe)<sub>2</sub>), 70.3 (CH<sub>2</sub>OTs), 69.8 (CHOH), 56.1 (O CH<sub>3</sub>), 55.3 (O CH<sub>3</sub>), 21.8 (CH<sub>3</sub>Ph). **IR (NaCl, cm<sup>-1</sup>)** = 3476, 2943, 2839, 1358, 1177, 1069, 814.

### 2-*O*-Acetil-3-*O*-tosilgliceraldehído dimetilacetal (**38**)

A una solución de **37** (25 mg, 0.09 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (1 mL) se agregó Ac<sub>2</sub>O (17.6 mg, 0.17 mmol, 16 μL), Et<sub>3</sub>N (8.7 mg, 0.09 mmol, 12 μL) y DMAP en cantidades catalíticas, bajo atmósfera inerte. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 3 h. Se diluyó la mezcla con Et<sub>2</sub>O (5 mL) y se lavó primero con solución saturada de CuSO<sub>4</sub> (5 mL) y luego con solución saturada de NaCl (5 mL). La fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. El crudo se purificó por cromatografía en columna Hex(7):AcOEt(3). Se obtuvo **38** (29 mg, 0.09 mmol, cuantitativo) como un aceite incoloro.

**<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm)** = 7.81-7.76 (m, 2H, Ar), 7.37-7.33 (m, 2H, Ar), 5.02 (dt, *J* = 5.6, 2.9 Hz, 1H, CHOAc), 4.43 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H, CH(OMe)<sub>2</sub>), 4.24 (dd, *J* = 11.1, 3.0 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OTs), 4.20 (dd, *J* = 10.8, 5.0 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OTs), 3.36 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.35 (s, 3H, O CH<sub>3</sub>), 2.45 (s, 3H, O CH<sub>3</sub>), 2.04 (s, 3H, CH<sub>3</sub>Ph).

### 2-*O*-Bencil-3-*O*-tosilgliceraldehído dimetilacetal (**39**)

A una solución de **37** (180 mg, 0.62 mmol) en BrBn (0.25 mL) se agregó Ag<sub>2</sub>O recién preparado (575 mg, 2.5 mmol) y TBAI en cantidades catalíticas. Se mantuvo con agitación magnética por 24 h. Una vez finalizada la reacción, se filtró por papel y se purificó por cromatografía en columna (Hex(9):AcOEt (1)). Se obtuvo **39** (199.4 mg, 0.52 mmol, 85%) como un aceite incoloro.

**<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm)** = 7.79-7.75 (m, 2H, Ar), 7.34-7.26 (m, 7H, Ar), 4.62 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.27 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H, CH(OMe)<sub>2</sub>), 4.25 (dd, *J* = 2.7, 10.6 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OTs), 4.09 (dd, *J* = 6.4, 10.6 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OTs), 3.64 (ddd, *J* = 2.7, 5.4, 6.4 Hz, 1H, CHOBn), 3.40 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.34 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.43 (s, 3H, CH<sub>3</sub>Ar). **<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm)** = 144.9 (SAr), 137.9(Ar), 133.0 (ArMe), 130.0 (Ar), 128.5 (Ar), 128.1 (Ar), 128.0 (Ar), 127.9 (Ar), 104.6 (CH(OMe)<sub>2</sub>), 77.4

(CHO<sub>Bn</sub>), 73.5 (CH<sub>2</sub>Ph), 70.0 (CH<sub>2</sub>OTs), 56.1 (OCH<sub>3</sub>), 56.0 (OCH<sub>3</sub>), 21.8 (CH<sub>3</sub>Ar). **IR (NaCl, cm<sup>-1</sup>)** = 2930, 2833, 1360, 1177, 1072, 814.

### 2-*O*-Bencil-3-*O*-tosil-gliceraldehído (**40**)

A una solución de **39** (30 mg, 0.08 mmol) en CHCl<sub>3</sub> (0.3 mL) se agregó TFA (53 mg, 0.47 mmol, 0.034 mL) y se mantuvo con agitación magnética por 2 días a temperatura ambiente. La mezcla se lavó con solución saturada NaHCO<sub>3</sub> (5 mL). La fase orgánica se secó con NaSO<sub>4</sub> anhidro. Se obtuvo **40** (13 mg, 0.04 mmol, 46 %) y **41** (5.4 mg, 0.03 mmol, 41%) ambos como aceites incoloros.

**<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm)** = 9.58 (s, 1H, CHO), 7.79-7.75 (m, 2H, Ar), 7.39-7.29 (m, 7H, Ar), 4.72 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.66 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.36 (dd, *J* = 3.4, 11.0 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OTs), 4.20 (dd, *J* = 5.8, 11.0 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OTs), 4.01 (dd, *J* = 3.44, 5.6 Hz, 1H, CHO<sub>Bn</sub>), 2.44 (s, 3H, CH<sub>3</sub>Ar).

**2-Benciloxiprop-2-enal (**41**).**<sup>10</sup> **<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm)** = 9.32 (s, 1H, CHO), 7.41-7.35 (m, 5H, Ar), 5.25 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>=C), 5.15 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>=C), 4.94 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Ph).

### Gliceraldehído dimetilacetal (**25**). Dihidroxilación asimétrica de Sharpless

Una solución de **24** (102.5 mg, 1 mmol) en una mezcla 1:1 *t*-butanol:agua (3.4 mL) se llevó a 0°C y se agregó el complejo AD-mix-β (1.4 g). Se mantuvo con agitación magnética durante 24 h. Se monitoreó la reacción por GC quiral. Se agregó Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (1.5 eq). Se evaporó el disolvente a presión reducida, se retomó en AcOEt. Se filtró por sílica-gel y se eluyó con AcOEt. Se obtuvo el producto **25S** con 36% en una mezcla con 40% *ee*.

### Preparación de los ésteres de Mosher para determinar la configuración absoluta de los compuestos obtenidos mediante la dihidroxilación asimétrica de Sharpless **42** y **43**

La mezcla de los alcoholes obtenidos por dihidroxilación asimétrica (30 mg, 0.10 mmol) se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.7 mL). Se llevó a 0°C y se agregó DMAP (31 mg, 0.25 mmol) y el cloruro del ácido (*S*)-α-metoxi-α-(trifluorometil)fenilacético (39 mg, 0.15 mmol, 29 μL). Se mantuvo con agitación magnética por 20 minutos hasta que se consumió el material de partida. Se destiló el CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a presión reducida. El residuo se retomó en AcOEt (5 mL) y se lavó con agua (5 mL), solución saturada de CuSO<sub>4</sub> (5 mL) y solución saturada de NaCl (5 mL). La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se destiló el disolvente a presión reducida. El crudo que se purificó por cromatografía en columna, Hex(9):AcOEt(1). Se obtuvo la mezcla de **42** y **43** (34 mg, 0.07 mmol, 74%)

**42:** **<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm)** = 7.79-7.71 (m, 2H, Ar), 7.58-7.50 (m, 2H, Ar), 7.44-7.36 (m, 3H, Ar), 7.37-7.30 (m, 2H, Ar), 5.29 (ddd, *J* = 6.9, 5.8, 2.5 Hz, 1H, CHOR), 4.33 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H, CH(OMe)<sub>2</sub>), 4.30 (dd, *J* = 11.1, 2.5 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OTs), 4.21 (dd, *J* = 11.1, 7.0 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OTs), 3.54 (c, *J* = 1.2 Hz, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.27 (s, 1H, OCH<sub>3</sub>), 3.24 (s, 1H, OCH<sub>3</sub>), 2.44 (s, 1H, CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm)** = 165.9 (C=O), 145.3 (C, Ar), 132.5 (C, Ar), 132.0 (C, Ar), 130.1 (CH, Ar), 129.8 (CH, Ar), 128.5 (CH, Ar), 128.0 (CH, Ar), 127.5 (CH, Ar), 102.1 (CH(OMe)<sub>2</sub>), 72.4 (CHOR), 67.4 (CH<sub>2</sub>OTs), 56.0 (OCH<sub>3</sub>), 55.8 (OCH<sub>3</sub>), 55.3 (OCH<sub>3</sub>), 21.8 (OCH<sub>3</sub>).

**43:**  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm) = 7.70-7.63 (m, 2H, Ar), 7.58-7.50 (m, 2H, Ar), 7.44-7.36 (m, 3H, Ar), 7.33-7.26 (m, 2H, Ar), 5.35 (ddd,  $J$  = 6.8, 6.2, 2.5 Hz, 1H, CHOR), 4.48 (d,  $J$  = 6.2 Hz, 1H,  $\text{CH}(\text{OMe})_2$ ), 4.26 (dd,  $J$  = 11.0, 2.5 Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{OTs}$ ), 4.11 (dd,  $J$  = 10.9, 6.9 Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{OTs}$ ), 3.51 (c,  $J$  = 1.2 Hz, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.38 (s, 1H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.36 (s, 1H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.43 (s, 1H,  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm) = 165.9 (C=O), 145.2 (C, Ar), 132.4 (C, Ar), 131.7 (C, Ar), 130.0 (CH, Ar), 129.8 (CH, Ar), 128.6 (CH, Ar), 128.0 (CH, Ar), 127.6 (CH, Ar), 101.6 ( $\text{CH}(\text{OMe})_2$ ), 71.8 (CHOR), 67.4 ( $\text{CH}_2\text{OTs}$ ), 55.9 ( $\text{OCH}_3$ ), 55.8 ( $\text{OCH}_3$ ), 54.5 ( $\text{OCH}_3$ ), 21.8 ( $\text{OCH}_3$ ).

#### 5-*O*-Acetil-6-*O*-bencil-1,3-*O*-isopropiliden-L-psicosa (44)

A una solución de 2.2-dimetil-1,3-dioxan-5-ona (**2**) (65 mg, 0.50 mmol) en DMF (0.5 mL) se agregó L-prolina (30 mol%) a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno. La suspensión se mantuvo con agitación magnética durante 30 minutos. Luego se agregó una solución de **23** (73 mg, 0.33 mmol) en DMF (0.5 mL), la reacción se mantuvo a 8°C durante 6 días. Se agregó solución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (5 mL) y se extrajo con  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 5 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron usando  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y el disolvente se destiló a presión reducida. El crudo se purificó por columna cromatográfica (Hex(7):AcoEt(3)) para dar **44** (81 mg, 0.23 mmol, 70%) como un aceite incoloro.

$[\alpha]_{\text{D}}^{21} = -83.3$  ( $c$  = 0.06, MeOH).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm) = 7.35-7.26 (m, 5H, ArH), 5.32-5.30 (m, 1H,  $\text{CHOAc}$ ), 4.58 (d,  $J$  = 12.1 Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4.52 (d,  $J$  = 12.1 Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4.37 (dd,  $J$  = 6.2, 1.4 Hz, 1H,  $\text{CHCO}$ ), 4.27-4.21 (m, 1H,  $\text{CHOH}$ ), 4.22 (dd,  $J$  = 17.3, 1.4 Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{CO}$ ), 4.03 (d,  $J$  = 17.3 Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{CO}$ ), 3.73 (dd,  $J$  = 5.2, 1.4 Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{OBn}$ ), 3.27 (d,  $J$  = 4.3 Hz, 1H, OH), 2.08 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.41 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.39 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm) = 209.2 (C=O), 169.9 (C=O), 137.6 (C, Ar), 128.5 (CH, Ar), 127.9 (CH, Ar), 127.8 (CH, Ar), 101.0 (OCO), 74.4 (CHOR), 73.4 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 71.3 ( $\text{CHOAc}$ ), 70.5 ( $\text{CHOH}$ ), 68.3 ( $\text{CH}_2\text{OBn}$ ), 66.9 ( $\text{CH}_2\text{CO}$ ), 24.0 ( $\text{CH}_3$ ), 23.2 ( $\text{CH}_3$ ), 21.1 ( $\text{CH}_3$ ). IR (NaCl,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3483, 2991, 2938, 2925, 2873, 1746, 1454, 1375, 1227, 1159, 1094, 1075, 831, 741, 699, 606, 523. MS:  $m/z$  = 116 ( $\text{CHOAcCH}_2\text{OCH}_2$ , 3.6%), 10 (OBn, 17.8%), 91 (tropilium, 100%), 77 (Ph, 4.6%), 43 (Ac, 40.9%). HRMS:  $m/z$  = calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_7 + \text{Na}^+$ : 375.1414, obtenido: 375.1419.

#### Preparación de los ésteres de Mosher 45 y 46 para determinar la configuración absoluta de 44

A una solución de **44** (8.0 mg, 0.02 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.2 mL) a 0°C se agregó DMAP (7.0 mg, 0.06 mmol) y el cloruro del ácido (*S*)- $\alpha$ -metoxi- $\alpha$ -(trifluorometil)fenilacético (8.6 mg, 0.03 mmol, 6.4  $\mu\text{L}$ ). Se mantuvo con agitación magnética por 30 minutos hasta que se consumió el material de partida. Se destiló el  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a presión reducida. El residuo se tomó en AcOEt (5 mL) y se lavó con agua (3 mL), solución saturada de  $\text{CuSO}_4$  (3 mL) y solución saturada de NaCl (3 mL). La fase orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida. El crudo se purificó por cromatografía en columna, Hex(7):AcOEt(3). Se obtuvo **46** (7 mg, 0.01 mmol, 62%) como un aceite incoloro.

**46:**  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm) = 7.57-7.53 (m, 2H, Ar), 7.41-7.28 (m, 8H, Ar), 5.88 (dd,  $J$  = 6.3, 4.6 Hz, 1H, CHOR), 5.45 (dt,  $J$  = 5.9, 3.2 Hz, 1H,  $\text{CHOAc}$ ),

4.46 (dd,  $J = 4.6, 1.5$  Hz, 1H, CHOR), 4.34 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.15 (dd,  $J = 17.1, 1.5$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OR), 3.99 (d,  $J = 17.1$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OR), 3.64 (dd,  $J = 11.0, 3.1$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OBn), 3.55 (dd,  $J = 11.1, 5.8$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OBn), 3.50-3.47 (m, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.03 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.35 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.28 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm) = 204.6 (C=O), 169.5 (C=O), 165.6 (C=O), 137.7 (C, Ar), 132.0 (C, Ar), 129.9 (CH, Ar), 128.6 (CH, Ar), 128.5 (CH, Ar), 128.0 (CH, Ar), 127.9 (CH, Ar), 127.6 (CH, Ar), 112.4 (CF<sub>3</sub>), 101.4 (OCO), 73.3 (CHOR), 71.5 (CHOR), 70.0 (CHOAc), 67.6 (CH<sub>2</sub>OBn), 67.4 (CH<sub>2</sub>Ph), 66.7 (CH<sub>2</sub>OR), 55.6 (OCH<sub>3</sub>), 23.8 (CH<sub>3</sub>), 23.3 (CH<sub>3</sub>), 21.0 (CH<sub>3</sub>).**

A una solución de **44** (8.0 mg, 0.02 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.2 mL) a 0°C se agregó DMAP (7.0 mg, 0.06 mmol) y el cloruro del ácido (*R*)- $\alpha$ -metoxi- $\alpha$ -(trifluorometil)fenilacético (9.3 mg, 0.04 mmol, 6.8  $\mu$ L). La reacción se mantuvo con agitación magnética por 1 h hasta que se consumió del material de partida. Se destiló el CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a presión reducida. El residuo se retomó en AcOEt (5 mL) y se lavó con agua (3 mL), solución saturada de CuSO<sub>4</sub> (3 mL) y solución saturada de NaCl (3 mL). La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida. El crudo se purificó por cromatografía en columna, Hex(7):AcOEt(3). Se obtuvo **45** (4 mg, 0.007 mmol, 35%) como un aceite incoloro.

**45: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm) = 7.59-7.53 (m, 2H, Ar), 7.43-7.27 (m, 8H, Ar), 5.87 (dd,  $J = 6.7, 4.3$  Hz, 1H, CHOR), 5.43 (ddd,  $J = 6.7, 5.5, 3.0$  Hz, 1H, CHOAc), 4.56 (dd,  $J = 4.4, 1.4$  Hz, 1H, CHOR), 4.39 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.19 (dd,  $J = 17.2, 1.5$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OR), 4.04 (d,  $J = 17.2$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OR), 3.54 (c,  $J = 1.2$  Hz, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.50 (dd,  $J = 11.1, 3.1$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OBn), 3.34 (dd,  $J = 11.1, 5.5$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OBn), 2.04 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.40 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.38 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm) = 204.4 (C=O), 169.5 (C=O), 165.4 (C=O), 137.8 (C, Ar), 132.1 (C, Ar), 129.8 (CH, Ar), 128.5 (CH, Ar), 128.5 (CH, Ar), 127.9 (CH, Ar), 127.8 (CH, Ar), 127.5 (CH, Ar), 112.4 (CF<sub>3</sub>), 101.3 (OCO), 73.4 (CHOR), 73.2 (CHOR), 70.8 (CHOAc), 70.0 (CH<sub>2</sub>OBn), 67.4 (CH<sub>2</sub>Ph), 66.7 (CH<sub>2</sub>OR), 55.7 (OCH<sub>3</sub>), 24.2 (CH<sub>3</sub>), 23.3 (CH<sub>3</sub>), 21.1 (CH<sub>3</sub>).****

### 6-*O*-Bencil-1,3-*O*-isopropiliden- $\beta$ -L-psicofuranosa (**47**)

A una solución de **44** (54.1 mg, 0.154 mmol) en MeOH (3 mL) a 0°C se agregó una gota de solución 25% de MeONa en MeOH. Se dejó llegar a temperatura ambiente y se mantuvo con agitación durante 1 hora. Luego se agregó sílica gel (~150 mg) y se evaporó el disolvente a presión reducida. El crudo, adsorbido en sílica, se purificó mediante cromatografía en columna (Hex(6):AcOEt(4)) obteniéndose **47** (40.5 mg, 0.131 mmol, 85%) como un aceite incoloro.

**$[\alpha]_D^{21} = +29.3^\circ$  ( $c = 0.1$ , MeOH). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm) = 7.39-7.31 (m, 5H, Ar), 4.68 (ddd,  $J = 11.4, 6.4, 4.8$  Hz, 1H, CHOH), 4.67 (d,  $J = 11.8$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.59 (d,  $J = 11.6$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.15 (dt,  $J = 6.4, 1.9$  Hz, 1H, CHOR), 4.04 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H, CHOR), 4.01 (s, 1H, OH anomérico), 3.88 (d,  $J = 12.6$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OR), 3.76 (d,  $J = 12.7$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OR), 3.73 (dd,  $J = 3.8, 2.0$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>OBn), 2.61 (d,  $J = 11.4$  Hz, 1H, OH), 1.51 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.47 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm) = 136.9 (C, Ar), 128.8 (CH, Ar), 128.4 (CH, Ar), 128.1 (CH, Ar), 98.7 (OCO), 97.3 (OCOH), 84.5 (CHOR), 74.5 (CHOR), 74.0 (CH<sub>2</sub>Ph), 71.7 (OCOH), 69.0 (CH<sub>2</sub>OBn), 63.7 (CH<sub>2</sub>COH), 28.7 (CH<sub>3</sub>), 19.1 (CH<sub>3</sub>). IR (NaCl, cm<sup>-1</sup>): 3400, 2939, 1375, 1202, 1082, 1055, 739, 700. MS:  $m/z$  (%) = 295 (M<sup>+</sup>-****

CH<sub>3</sub>, 1.8%), 203 (M<sup>+</sup>-OBn, 0.9%), 107 (OBn, 9.5%), 91 (tropilium, 100.0%). **HRMS:** calculado para C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>O<sub>6</sub>+Na<sup>+</sup>: 333.1309, obtenido: 333.131.

### 1,3-*O*-Isopropiliden-*L*-psicofuranosa (48)

Se burbujeó gas hidrógeno sobre una suspensión de **47** (21.2 mg, 0.07 mmol) y 10% Pd(C) (6 mg), en AcOEt (10 mL). La reacción se mantuvo durante 1 hora a 1 atm con agitación magnética y a temperatura ambiente. Se filtró el catalizador y el disolvente se evaporó a presión reducida. El crudo se purificó por cromatografía en columna, Hex(1):AcOEt(9), obteniéndose **48** (15.1 mg, 0.07 mmol, cuantitativo) como un aceite incoloro.

**<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm)** = 4.12 (dd, *J* = 3.4, 0.9 Hz, 1H, CHOH), 4.07 (dd, *J* = 12.3, 1.2 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.94-3.99 (m, 2H, CH<sub>2</sub>+CHOR), 3.82 (d, *J* = 12 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.77 (dd, *J* = 3.6, 1.5 Hz, 1H, CHOH), 3.68 (d, *J* = 12 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.6 (s ancho, 3H, OH), 1.49 (s, 6H, CH<sub>3</sub>).

### *L*-Psicosa (49)

Una solución de **48** (20 mg, 0.09 mmol) en una mezcla AcOH(3):H<sub>2</sub>O(1) (0.8 mL) se calentó a reflujo durante 4 horas. Se destiló el disolvente a presión reducida y el crudo se purificó mediante cromatografía en columna AcOEt(9):MeOH(1). Se obtuvo *L*-psicosa (16.0 mg, 0.09 mmol, cuantitativo) como una mezcla de anómeros α y β en las formas furanósica y piranósica.

**<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, D<sub>2</sub>O), δ (ppm)** = 4.30 (dd, *J* = 7.7, 4.7 Hz), 4.15 (m), 4.04 (m), 3.88-4.02 (m), 3.50-3.80 (m), 3.39 (d, *J* = 11.7 Hz). **<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, D<sub>2</sub>O), δ (ppm)** = 106.6 (C2-βf), 104.2 (C2-αf), 99.4 (C2-βp), 98.6 (C2-αp), 83.7 (C5-αf+C5-βf), 75.6 (C3-βf), 72.7(C4-αp), 72.0(C4-βf), 71.29 (C4-αf), 71.28 (C3-αf), 71.2 (C3-βf), 70.0 (C5-βp), 66.8 (C5-αp), 66.4 (C3-αp), 66.0 (C4-βp), 65.1 (C6-βp), 64.9 (C1-βp), 64.2 (C1-αf+C1-αp), 64.0 (C1-βf+C6-βf), 62.3 (C6-αf), 58.9 (C6-αp).

### 4,5-Di-*O*-acetil-6-*O*-bencil-1,3-*O*-isopropiliden-*L*-psicosa (50)

A una solución de **44** (130 mg, 0.37 mmol) en anhídrido acético (1 mL) se agregó bajo atmósfera inerte Et<sub>3</sub>N (37.4 mg, 0.37 mmol, 0.05 mL) y DMAP en cantidades catalíticas. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 h. Se diluyó la mezcla con Et<sub>2</sub>O (7 mL) y se lavó primero con solución saturada de CuSO<sub>4</sub> (2 x 5 mL) y luego con solución saturada de NaCl (5 mL). La fase orgánica se secó con NaSO<sub>4</sub> anhidro. El crudo se purificó por cromatografía en columna Hex(7):AcOEt(3). Se obtuvo **41** (124 mg, 0.31 mmol, 85%) como un aceite incoloro.

**<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm)** = 7.37-7.28 (m, 5H, Ar), 5.64 (dd, *J* = 6.8, 4.3 Hz, 1H, CHOAc), 5.39 (ddd, *J* = 6.8, 5.5, 3.4 Hz, 1H, CHOAc), 4.57 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.48 (dd, *J* = 4.4, 1.5 Hz, 1H, CHOR), 4.44 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.20 (dd, *J* = 17.2, 1.5 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OR), 4.05 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OR), 3.63 (dd, *J* = 11.0, 3.4 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OBn), 3.57 (dd, *J* = 11.0, 5.5 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OBn), 2.05 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.01 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.41 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.40 (s, 1H, CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm)** = 204.6 (C=O), 169.7 (C=O), 169.7 (C=O), 137.9 (C, Ar), 128.5 (CH, Ar), 128.0 (CH, Ar), 127.9 (CH, Ar), 100.8 (OCO), 74.3 (CHOR), 73.2 (CH<sub>2</sub>Ph), 70.0 (CHOAc), 69.9 (CHOAc), 67.9 (CH<sub>2</sub>OBn), 66.9 (CH<sub>2</sub>OR), 24.6 (CH<sub>3</sub>), 22.9 (CH<sub>3</sub>), 21.1 (CH<sub>3</sub>), 21.0 (CH<sub>3</sub>).



**Condiciones ensayadas por la reducción de 50, tabla 4.7 (capítulo 4.4)****Entrada 1: NaBH<sub>4</sub>, MeOH, -78°C → T. amb.**

A una solución de **50** (18.7 mg, 0.047 mmol) en MeOH (0.5 mL) a -78°C, se agregó NaBH<sub>4</sub> (3.6 mg, 0.094 mmol). Se mantuvo con agitación durante 1 h, y luego se dejó llegar a temperatura ambiente. Se destiló el disolvente a presión reducida y el residuo se tomó en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL). Se lavó con buffer fosfato pH 7.6 (5 mL). La fase acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 x 5 mL). Las fases orgánicas combinadas se destilaron a presión reducida. El crudo se purificó por cromatografía en columna, Hex(7):AcOEt(3). Se obtuvo **51** (8.2 mg, 0.022, 46%) y **52** (3.9 mg, 0.010 mmol, 22%) ambos como aceites incoloros.

**Entrada 2: NaBH<sub>4</sub>, MeOH, AcOEt, HCl, -78°C → T. amb.**

A una solución de **50** (17.7 mg, 0.045 mmol) en MeOH (1 mL) a -78°C, se agregó NaBH<sub>4</sub> (2.6 mg, 0.067 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo con agitación durante 15 minutos, y se agregó una solución de HCl (2N, 0.2 mL) en AcOEt (1.5 mL). Se agitó por 1 h y se dejó llegar a temperatura ambiente. Se agregó Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a la mezcla de reacción, se filtró, y se destiló el disolvente a presión reducida. El crudo se purificó por cromatografía en columna, Hex(7):AcOEt(3). Se obtuvo **53** (5.2 mg, 0.015, 34%) como un aceite incoloro.

**Entrada 3: NaBH<sub>4</sub>, THF:H<sub>2</sub>O, 0°C**

A una solución de **50** (12.4 mg, 0.031 mmol) en una mezcla THF(2):H<sub>2</sub>O(8) (1.1 mL) a 0°C, se agregó NaBH<sub>4</sub> (1.8 mg, 0.047 mmol). Se mantuvo con agitación durante 15 minutos. Luego se saturó la mezcla de reacción con NaCl, y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 x 5 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida. El crudo se purificó por cromatografía en columna, Hex(7):AcOEt(3). Se obtuvo **51** (1.1 mg, 0.003, 9%) y **52** (4.8 mg, 0.013 mmol, 41%) ambos como aceites.

**Entrada 4: NaBH<sub>4</sub>, MeOH, -78°C → T. amb.**

A una solución de **50** (15.1 mg, 0.038 mmol) en MeOH (0.5 mL) a -78°C, se agregó NaBH<sub>4</sub> (1.4 mg, 0.038 mmol). Se mantuvo con agitación durante 3 h. Se dejó llegar a 0°C, se agregó sílica gel y se evaporó el disolvente a presión reducida. El crudo adsorbido sobre sílica se purificó por cromatografía en columna, Hex(7):AcOEt(3). Se obtuvo **51** (9.0 mg, 0.024, 62%) y **52** (trazas), ambos como aceites incoloros.

**4,5-Di-O-acetil-6-O-bencil-1,3-O-isopropiliden-L-altritol (51):** <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm) = 7.40-7.28 (m, 5H, Ar), 5.50 (ddd, J = 7.4, 5.4, 2.3 Hz, 1H, CHOAc), 5.24 (dd, J = 9.3, 2.3 Hz, 1H, CHOAc), 4.56 (d, J = 12.0 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.50 (d, J = 12.1 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.07 (dd, J = 9.3, 1.4 Hz, 1H, CHOR), 4.01 (dd, J = 12.3, 1.3 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OR), 3.84 (dd, J = 12.4, 2.1 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OR), 3.67-3.61 (m, 2H, CH<sub>2</sub>OBn), 3.36 (dt, J = 10.5, 1.5 Hz, 1H, CHOH), 2.73 (d, J = 10.6 Hz, 1H, OH), 2.07 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.06 (s, 2H, CH<sub>3</sub>), 1.37 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.33 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm) = 170.3 (C=O), 169.8 (C=O), 138.0 (C, Ar), 128.5 (CH, Ar), 127.9 (CH, Ar), 127.9 (CH, Ar), 99.2 (OCO), 73.0 (CH<sub>2</sub>Ph), 71.3 (CHOAc), 70.2 (CHOAc), 70.2 (CHOR), 68.1 (CHOH), 65.7 (CH<sub>2</sub>OR), 62.5 (CH<sub>2</sub>OBn), 29.4 (CH<sub>3</sub>), 21.2 (CH<sub>3</sub>), 20.9 (CH<sub>3</sub>), 18.2 (CH<sub>3</sub>).

**2,5-Di-O-acetil-6-O-bencil-1,3-O-isopropiliden-L-altritol (52):** <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm) = 7.40-7.29 (m, 5H, Ar), 5.20 (c, J = 3.8 Hz, 1H, CHOAc), 4.84 (c, J = 1.8 Hz, 1H, CHOAc), 4.64 (d, J = 12.1 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.43 (d,

$J = 12.1$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Ph), 3.98 (dd,  $J = 13.3, 1.9$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OBn), 3.93 (dd,  $J = 13.3, 1.8$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OBn), 3.86 (dd,  $J = 9.6, 2.5$  Hz, 1H, CHOR), 3.79 (dd,  $J = 9.4, 1.7$  Hz, 1H, CHOH), 3.77-3.73 (m, 2H, CH<sub>2</sub>OR), 2.16 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.13 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.36 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.21 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm) = 171.6(C=O), 170.7 (C=O), 137.3 (C, Ar), 128.7 (CH, Ar), 128.3 (CH, Ar), 128.0 (CH, Ar), 98.8 (OCO), 73.7 (CH<sub>2</sub>Ph), 71.9 (CHOAc), 71.0 (CHOAc), 70.0 (CHOR), 68.7 (CHOH), 64.9 (CH<sub>2</sub>OR), 63.2 (CH<sub>2</sub>OBn), 29.1 (CH<sub>3</sub>), 21.4 (CH<sub>3</sub>), 21.3 (CH<sub>3</sub>), 18.4 (CH<sub>3</sub>).**

**4,5-Di-*O*-acetil-6-*O*-bencil-L-altritol (53):** **<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm) = 7.38-7.30 (m, 5H), 5.51 (dd,  $J = 8.5, 2.7$  Hz, 1H, CHOAc), 5.24 (dt,  $J = 8.5, 3.2$  Hz, 1H, CHOAc), 4.67-4.44 (m, 4H, CH<sub>2</sub>OH+CHOH+CHOH), 4.58 (d,  $J = 12.3$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.42 (d,  $J = 12.3$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Ph), 3.65 (dd,  $J = 11.0, 3.1$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OBn), 3.56 (dd,  $J = 11.0, 3.2$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OBn), 2.02 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.96 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).**

#### **5-*O*-Acetil-6-*O*-bencil-4-*O*-benzoil-1,3-*O*-isopropiliden-L-psicosa (54)**

A una solución de **44** (0.106 g, 0.30 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (5 mL) a 0°C, se agregó, Et<sub>3</sub>N (0.06 mL, 0.45 mmol), BzCl (0.05 mL, 0.45 mmol) y DMAP en cantidades catalíticas. Se mantuvo con agitación y bajo atmósfera de nitrógeno por 1 hora a temperatura ambiente. Se diluyó con AcOEt (10 mL) y se lavó con solución saturada de CuSO<sub>4</sub> (3 × 5 mL) y luego con solución saturada de NaCl (3 × 5 mL). La fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El crudo de la reacción se purificó mediante cromatografía en columna, Hex (8):AcOEt(2), para dar **45** (0.106 g, 0.23 mmol, 78%) como un aceite incoloro.

**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = + 42.9 ( $c = 0.6$ , MeOH, 21.5 °C). **<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm) = 8.13-8.11 (m, 2H, Ar), 7.99-7.96 (m, 2H, Ar), 7.64-7.56 (m, 2H, Ar), 7.50-7.41 (m, 4H, Ar), 5.93 (dd,  $J = 7.4, 3.5$  Hz, 1H, CHOBz), 5.56 (ddd,  $J = 7.8, 5.2, 3.2$  Hz, 1H, CHOAc), 4.65 (dd,  $J = 3.5, 1.4$  Hz, 1H, CHOR), 4.55 (d,  $J = 12.2$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.43 (d,  $J = 12.1$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.23 (dd,  $J = 17.1, 1.5$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>C=O), 4.07 (d,  $J = 17.2$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>C=O), 3.72 (dd,  $J = 11.0, 3.2$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OBn), 3.64 (dd,  $J = 11.0, 5.2$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OBn), 2.07 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.41 (s, 6H, CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm) = 204.4 (C=O), 165.1 (C=O), 133.8 (C, Ar), 133.3 (C, Ar), 130.2 (CH, Ar), 129.8 (CH, Ar), 128.5 (CH, Ar), 128.3 (CH, Ar), 127.7 (CH, Ar), 100.7 (OCO), 74.6 (CHOR), 73.1 (CH<sub>2</sub>Ph), 70.5 (CHOBz), 70.0 (CHOAc), 67.9 (CH<sub>2</sub>OBn), 66.8 (CH<sub>2</sub>C=O), 24.5 (CH<sub>3</sub>), 22.8 (CH<sub>3</sub>), 21.0 (CH<sub>3</sub>). **IR (NaCl, cm<sup>-1</sup>): 3073, 2992, 2876, 2849, 1728, 1688, 1425, 1109, 1072, 708. **MS:  $m/z$  = 351 (M<sup>+</sup>-Bz, 0.3%), 335 (M<sup>+</sup>-OBz, 0.5%), 307 (M<sup>+</sup>-OBn-AcCH<sub>3</sub>, 0.6%), 276 (M<sup>+</sup>-OBz-OAc, 1.5%), 107 (OBn, 2.4%), 105 (Bz, 100%), 91 (Bn, 39.6%), 77 (Ph, 17.2%). **HRMS: calculado para C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>O<sub>8</sub>+Na<sup>+</sup>: 479.1676, obtenido:479.1690.************

#### **5-*O*-Acetil-6-*O*-bencil-1,3-*O*-isopropiliden-L-glicero-hex-3-en-2-ulosa**

**(55):** **<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm) = 7.38-7.27 (m, 5H, Ar), 5.89 -5.78 (m, 2H, CH=C+CHOAc), 4.60 (d,  $J = 12.2$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.54 (d,  $J = 12.2$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.34 (s, 2H, CH<sub>2</sub>OR), 3.65-3.53 (m, 2H, CH<sub>2</sub>OBn), 2.08 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.56 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.50 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm) = 190.4 (C=O), 170.3 (C=O), 147.1 (C=CH), 137.9 (C, Ar), 128.5 (CH, Ar), 127.9 (CH, Ar), 127.8 (CH, Ar), 112.4 (CH=C), 101.3 (OCO), 73.2 (CH<sub>2</sub>Ph), 70.3 (CH<sub>2</sub>OBn), 67.9 (CHOAc), 67.3 (CH<sub>2</sub>OR), 25.5 (CH<sub>3</sub>), 24.9 (CH<sub>3</sub>), 21.2 (CH<sub>3</sub>).****

**5-O-Acetil-6-O-bencil-4-O-benzoil-1,3-O-isopropiliden-L-altritol (56)**

A una solución de **54** (0.199 g, 0.44 mmol) en MeOH (7 mL) a  $-45^{\circ}\text{C}$ , se agregó  $\text{NaBH}_4$  (0.033 g, 0.88 mmol). Se mantuvo con agitación magnética hasta consumisión del material de partida (5-15 minutos). Se agregó sílica gel y se destiló el disolvente a presión reducida. El crudo se purificó por cromatografía en columna, Hex(4):AcOEt(6), obteniendo **56** (0.161 g, 0.35 mmol, 80%) como un aceite incoloro.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -19.9$  ( $c = 1.7$ , MeOH,  $21.5^{\circ}\text{C}$ ).  **$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm) =** 8.00-7.97 (m, 2H, ArH), 7.58-7.56 (m, 1H, ArH), 7.45-7.41 (m, 2H, ArH), 7.35-7.29 (m, 5H, ArH), 5.61-5.55 (m, 1H, CHOAc), 5.56 (dd,  $J = 9.2, 2.6$  Hz, 1H, CHOBz), 4.56 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4.54 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4.20 (dd,  $J = 9.0, 0.9$  Hz, 1H, CHOR), 4.01 (dd,  $J = 12.4, 1.7$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{OR}$ ), 3.84 (dd,  $J = 3.2, 2.1$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{OR}$ ), 3.78-3.72 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{OBn}$ ), 3.39 (dd,  $J = 3.2, 1.6$  Hz, 1H, CHOH), 2.06 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.42 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.35 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).  **$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm) =** 170.1 (C=O), 165.5 (C=O), 137.8 (C, Ar), 133.4 (C, Ar), 129.8 (CH, Ar), 129.5 (CH, Ar), 128.5 (CH, Ar), 128.4 (CH, Ar), 127.8 (CH, Ar), 127.8 (CH, Ar), 99.2 (OCO), 73.0 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 71.0 (CHOAc), 70.6 (CHOBz), 70.5 (CHOR), 67.8 ( $\text{CH}_2\text{OBn}$ ), 65.5 ( $\text{CH}_2\text{OR}$ ), 62.3 (CHOH), 29.3 ( $\text{CH}_3$ ), 21.1 ( $\text{CH}_3$ ), 18.1 ( $\text{CH}_3$ ). **IR (NaCl,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 3474, 2992, 2941, 2920, 2874, 1728, 1452, 1373, 1109, 1098, 1071, 739, 714, 700. **MS:  $m/z$  =** 458 ( $\text{M}^+$ , 0.05%), 443 ( $\text{M}^+ - \text{CH}_3$ , 3.1%), 400 ( $\text{M}^+ - \text{AcCH}_3$ , 1.4%), 351 ( $\text{M}^+ - \text{OBn}$ , 1.6%), 309 ( $\text{M}^+ - \text{AcCH}_3 - \text{Bn}$ , 1.2%), 131 (1,3-isopropilidenglicerol, 0.7%), 105 (Bz, 100%), 91 (Bn, 97,1%), 77 (Ph, 17,2%), 59 (OAc, 16.4%), 43 (Ac, 27.8%). **HRMS:** calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{O}_8 + \text{Na}^+$ : 481.1833, obtenido: 481.1847.

**5-O-Acetil-4-O-benzoil-1,3-O-isopropiliden-L-altritol (57)**

Se burbujeó gas hidrógeno sobre una suspensión de **47** (0.161 g, 0.35 mmol) y 10% Pd(C) (0.029 g) en AcOEt (10 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente, y luego se filtró el catalizador. Se evaporó el disolvente a presión reducida, y el crudo se purificó por cromatografía en columna. Se obtuvo **48** (0.110 g, 0.30 mmol, 85%) como un aceite incoloro.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -4.6$  ( $c = 0.9$ , MeOH,  $21.5^{\circ}\text{C}$ ).  **$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm) =** 8.02-8.00 (m, 2H, ArH), 7.61-7.57 (m, 1H, ArH), 7.48-7.43 (m, 2H, ArH), 5.56 (dd,  $J = 9.0, 2.8$  Hz, 1H, CHOBz), 5.39 (ddd,  $J = 6.0, 4.5, 2.9$  Hz, 1H, CHOAc), 4.28 (dd,  $J = 9.1, 1.4$  Hz, 1H, CHOR), 4.09 (dd,  $J = 12.5, 1.6$  Hz, 1H  $\text{CH}_2\text{OR}$ ), 3.92-3.89 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 3.87 (dd,  $J = 12.7, 2.4$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{OR}$ ), 3.46 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H, CHOH), 2.93 (d,  $J = 9.9$  Hz, 1H, OH), 2.42 (t,  $J = 6.4$  Hz, 1H, OH), 2.10 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.52 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.47 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).  **$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm) =** 170.7 (C=O), 165.5 (C=O), 133.5 (C, Ar), 129.8 (CH, Ar), 129.3 (CH, Ar), 128.6 (CH, Ar), 99.4 (OCO), 74.0 (CHOAc), 70.7 (CHOBz), 70.6 (CHOR), 65.5 ( $\text{CH}_2\text{OR}$ ), 62.4 (CHOH), 61.5 ( $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 29.3 ( $\text{CH}_3$ ), 21.1 ( $\text{CH}_3$ ), 18.3 ( $\text{CH}_3$ ). **IR (NaCl):** 3460, 2992, 2941, 2887, 1728, 1452, 1375, 1115, 1971, 716, 687  $\text{cm}^{-1}$ . **MS:  $m/z$  =** 353 ( $\text{M}^+ - \text{CH}_3$ , 3.2%), 293 ( $\text{M}^+ - \text{AcCH}_3 - \text{OH}$ , 1.7%), 189 ( $\text{M}^+ - \text{AcCH}_3 - \text{OBz}$ , 2.5%), 131 ( $\text{M}^+ - \text{CHOBzCHOAcCH}_2\text{OBn}$ , 3.3%), 105 (Bz, 100%), 77 (Ph, 16.4%). **HRMS:** calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_7 + \text{Na}^+$ : 391.1363, obtenido: 391.1368.

**2-O-Acetil-3-O-benzoil-4,6-O-isopropiliden-L-talopiranososa (58)**

A una solución de **48** (0.023 g, 0.06 mmol) y Et<sub>3</sub>N (0.09 mL, 0.67 mmol), en una mezcla de DMSO/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3:1, 0.7 mL) se agregó el complejo SO<sub>3</sub>·py (0.078 g, 0.49 mmol) a 0°C y con agitación magnética. Luego de 30 minutos se diluyó la mezcla de reacción con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL). Se lavó con H<sub>2</sub>O (5 mL), y la fase acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 5 mL). Se juntaron las fases orgánicas y se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. El disolvente se destiló a presión reducida y el crudo se purificó por cromatografía en columna, Hex(7):AcOEt(3), para dar **49** (0.011 g, 0.03 mmol, 48%) como un aceite incoloro.

**Anómero α.**  $[\alpha]_D^{20} = -57.4$  ( $c = 0.5$ , MeOH, 21.5°C). **<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD), δ (ppm) =** 7.99-7.96 (m, 2H, ArH), 7.63-7.59 (m, 1H, ArH), 7.49-7.46 (m, 2H, ArH), 5.45 (t,  $J = 3.7$  Hz, 1H, CHOBz), 5.24 (t,  $J = 1.7$  Hz, 1H, CHOH), 5.18 (ddd,  $J = 3.5, 1.7, 0.8$  Hz, 1H, CHOAc), 4.46 (d,  $J = 3.7$  Hz, 1H, CHOR), 4.24 (dd,  $J = 13.0, 2.2$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OR), 3.96 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H, OH), 3.83 (dd,  $J = 13.0, 1.7$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OR), 2.10 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.45 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.44 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C RMN (125 MHz, CD<sub>3</sub>OD), δ (ppm) =** 172.3 (C=O), 167.0 (C=O), 134.4 (C, Ar), 131.2 (CH, Ar), 130.7 (CH, Ar), 129.5 (CH Ar), 99.7 (OCO), 94.2 (OCOH), 69.5 (CHOAc), 69.0 (CHOBz), 66.8 (CHOR), 64.1 (CH<sub>2</sub>OR), 63.1 (CHOR), 29.8 (CH<sub>3</sub>), 21.0 (CH<sub>3</sub>), 18.7 (CH<sub>3</sub>). **IR (NaCl, cm<sup>-1</sup>):** 3455, 2992, 2941, 1722, 1452, 1099, 1071, 1030, 716. **MS:  $m/z$  (%) =** 351 (M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>, 4.9%), 349 (M<sup>+</sup>-OH, 0.2%), 291 (M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>Ac-OH, 0.4%), 249 (M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>Ac-OAc, 0.9%), 186 (M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>Ac-Bz-OH, 0.6%), 143 (M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>Ac-Bz-OH-Ac, 5.5%), 127 (M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>Ac-Bz-OH-OAc, 2.1%) 105 (Bz, 100%), 77 (Ph, 16.8%). **HRMS:** calculado para C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>O<sub>8</sub>+Na<sup>+</sup>: 389.1207, obtenido: 389.1208.

**Condiciones ensayadas para la protección de 44 con TBS, tabla 4.8 (capítulo 4.5)****Entrada 1: TBSCl**

Se disolvió **44** (28.5 mg, 0.081 mmol) en DMF (0.3 mL) a 0°C con agitación magnética y bajo atmósfera inerte. Se agregó imidazol (12 mg, 0.176 mmol) y TBSCl (14.6 mg, 0.097 mmol). Se mantuvo con agitación durante 12 h a temperatura ambiente y luego se calentó a 100°C durante 2 h. Se recuperó el material de partida.

**Entrada 2-8: TBSOTf**

A una solución de **44** en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.2-0.3 M) bajo atmósfera inerte y a 0°C se agregó la base (tabla 4.8) y de TBSOTf (cantidad tabla 8). Se mantuvo con agitación durante el tiempo y bajo la temperatura que se muestra en la tabla 4.8.

**5-O-Acetil-6-O-bencil-4-O-(*t*-butildimetilsilil)-1,3-O-isopropiliden-L-**

**psicosa (59): <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm) =** 7.35-7.28 (m, 5H), 4.93 (dt,  $J = 7.4, 3.7$  Hz, 1H, CHOAc), 4.84 (d,  $J = 6.6$  Hz, 1H, CHOR), 4.76 (dd,  $J = 7.6, 6.6$  Hz, 1H, CHOTBS), 4.52 (s, 2H, CH<sub>2</sub>OR), 4.45 (d,  $J = 18.5$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.36 (d,  $J = 18.3$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Ph), 3.70 (d,  $J = 3.7$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>OBn), 2.01 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.54 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.37 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.92 (s, 9H, CH<sub>3</sub>), 0.10 (s, 3H, SiCH<sub>3</sub>), 0.09 (s, 3H, SiCH<sub>3</sub>).

### 5-*O*-Acetil-4-*O*-(*t*-butildimetilsilil)-1,3-*O*-isopropiliden- $\beta$ -L-psicopiranosas (60)

Se burbujeó gas hidrógeno sobre una suspensión de **59** (27.5 mg, 0.059 mmol) y 10% Pd(C) (4.6 mg) en AcOEt (3 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 4 h a temperatura ambiente, y se filtró el catalizador. Se destiló el disolvente a presión reducida, y el crudo se purificó por cromatografía en columna, Hex(8):AcOEt(2). Se obtuvo **60** (7.8 mg, 0.021 mmol, 36%) como un aceite incoloro.

**<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm)** = 5.06 (ddt,  $J$  = 3.8, 1.8, 0.9 Hz, 1H, CHOAc), 4.17 (t,  $J$  = 3.8 Hz, 1H, CHOTBS), 4.10 (dd,  $J$  = 13.0, 1.8 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OR), 3.92 (dd,  $J$  = 11.2, 1.9 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OR), 3.90 (d,  $J$  = 4.0 Hz, 1H, CHOR), 3.79 (d,  $J$  = 11.8 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OR), 3.69 (d,  $J$  = 11.8 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OR), 2.10 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.99 (s, 1H, OH), 1.49 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.45 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.88 (s, 9H, CH<sub>3</sub>), 0.10 (s, 3H, SiCH<sub>3</sub>), 0.08 (s, 3H, SiCH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm)** = 171.3 (C=O), 99.4 (OCOH), 91.7 (OCO), 69.7 (CHOR), 68.8 (CHOAc), 68.2 (CH<sub>2</sub>OR), 62.4 (CHOTBS), 62.9 (CH<sub>2</sub>OR), 28.7 (CH<sub>3</sub>), 25.7 (CH<sub>3</sub>), 21.3 (CH<sub>3</sub>), 18.6 (CH<sub>3</sub>), 18.3 (SiC), -4.5 (SiCH<sub>3</sub>), -4.6 (SiCH<sub>3</sub>).

### Condiciones ensayadas en la tabla 4.9 (capítulo 4.5) para olefinación

#### Entrada 1: Wittig con *t*-BuOK

A una suspensión de PPh<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>Br (67.0 mg, 0.19 mmol) en THF (1.2 mL) se agregó *t*-BuOK (19 mg, 0.17 mmol) a 0°C. Luego de 90 minutos se llevó la reacción a -78°C y se agregó, gota a gota, una solución de **44** (20 mg, 0.06 mmol) en THF (0.2 mL). Se dejó llegar la mezcla a temperatura ambiente y se dejó agitando durante toda la noche. Se agregó H<sub>2</sub>O (5 mL) y se extrajo con Et<sub>2</sub>O (4 x 5 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de NaCl (5 mL) y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Se destiló el disolvente a presión reducida, y el crudo se purificó por cromatografía en columna, Hex(6):AcOEt(4), obteniendo **61** (9.5 mg, 0.03 mmol, 50%) como un aceite incoloro.

#### Entrada 2: Wittig con BuLi

A una suspensión de PPh<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>I (192 mg, 0.47 mmol) en THF (1 mL) se le agregó, BuLi (0.42 mmol, solución 2M en Hex) gota a gota y a 0°C. La suspensión quedó amarilla, y luego de 30 minutos se agregó a una solución de **44** (25 mg, 0.07 mmol) en THF (1 mL) a -78°C. Se dejó llegar la mezcla a temperatura ambiente. La reacción se monitoreó por TLC, comprobando la descomposición del material de partida.

#### Entrada 3: Wittig con *t*-BuOK

Se utilizó el mismo procedimiento que en la entrada 1, usando como material de partida **50** (38 mg, 0.096 mmol) y se obtuvo como producto el compuesto **55** (17 mg, 0.051 mmol, 53%) como un aceite incoloro.

#### Entrada 4: Wittig con KHDMS

A una suspensión de PPh<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>Br (27 mg, 0.07 mmol) y 18-c-6 (23.3 mg, 0.09 mmol) en THF (0.4 mL) se agregó KHDMS (15 mg, 0.07 mmol, solución 0.5M en tolueno) a 0°C. Se llevó la mezcla a temperatura ambiente y se mantuvo con agitación a durante 1 h. Luego se llevó a -78°C y se agregó, gota a gota, una solución de **50** (19.3 mg, 0.05 mmol) en THF (0.2 mL). Se dejó llegar la mezcla a

temperatura ambiente y se dejó agitando durante toda la noche. Se agregó  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (3 mL) y se extrajo con AcOEt (4 x 5 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de NaCl (5 mL) y se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro. Se destiló el disolvente a presión reducida, y el crudo se purificó por cromatografía en columna, Hex(6):AcOEt(4), obteniendo **55** (12.9 mg, 0.038 mmol, 77%) como un aceite incoloro.

#### **Entrada 5: Julia Kocienski**

A una solución de 1-fenil-1*H*-tetrazol-5-metil sulfona (42.6 mg, 0.19 mmol) en THF (0.6 mL) a  $-78^\circ\text{C}$ , bajo atmósfera de nitrógeno y con agitación, se agregó KHMDS (30 mg, 0.15 mmol, 0.5 M en tolueno). La mezcla se agitó a  $-78^\circ\text{C}$  durante 30 minutos y se adicionó **50** (21 mg, 0.05 mmol) disuelto en la mínima cantidad de THF (0.2 mL). La reacción se dejó agitando toda la noche a temperatura ambiente. Luego se agregó solución saturada de NaCl (5 mL) y se extrajo con AcOEt (3 x 5 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se evaporó el disolvente a presión reducida. El crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna, Hex(8):AcOEt(2). Se obtuvo **55** (3.2mg, 0.01 mmol, 19%) como un aceite incoloro.

*Preparación de 1-fenil-1H-tetrazol-5-metil sulfona.* Paso 1: A una solución 0.19M de 1-fenil-1*H*-tetrazol-5-tiol en DMF anhidra se le adicionaron 1.1 eq. de NaH (dispersión en aceite mineral previamente lavada con hexanos), bajo atmósfera de nitrógeno y a  $-5^\circ\text{C}$ . Luego de diez minutos se agregó 1.1 eq. de ioduro de metilo y la mezcla se dejó a temperatura ambiente por dos horas. Luego de consumido el material de partida se adicionó solución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Se extrajo con AcOEt y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y solución saturada de NaCl. Se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se evaporó el disolvente a presión reducida para obtener un crudo que se purificó por cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , AcOEt(6):Hex(4)). Se obtuvo 1-fenil-1*H*-tetrazol-5-metil mercaptano puro (92%). Paso 2: A una solución 0.06 M de 1-fenil-1*H*-tetrazol-5-metilmercaptano en diclorometano se adicionaron 6 eq. de  $\text{NaHCO}_3$  y 3.5 eq. de ácido *m*-cloroperbenzoico con agitación. Luego de 24 h de reacción se consumió el material de partida, se adicionó solución saturada de  $\text{NaHSO}_3$  y se diluyó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La fase orgánica se lavó con agua y solución saturada de NaCl, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida. El crudo se purificó por cromatografía en columna, Hex(8):AcOEt(2). para obtener 1-fenil-1*H*-tetrazol-5-metil sulfona pura.

#### **Entrada 6: Takai**

A una suspensión de Zn (30 mg, 0.46 mmol) en THF (0.5 mL) se agregó  $\text{CH}_2\text{I}_2$  (68 mg, 0.25 mmol, 21  $\mu\text{L}$ ) a temperatura ambiente bajo atmósfera de  $\text{N}_2$ . Se mantuvo con agitación durante 30 minutos y se agregó una solución de  $\text{TiCl}_4$  (10 mg, 0.05 mmol, solución 1M  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.9 mL). Se agitó 30 minutos y se agregó, gota a gota, una solución de **50** (20 mg, 0.05 mmol) en THF (0.5 mL). Se dejó agitando durante toda la noche. No se vio consumo del material de partida.

#### **Entrada 7: Oshima**

A una suspensión de Zn (12.3 mg, 0.19 mmol) en THF (0.5 mL) se agregó  $\text{CH}_2\text{Br}_2$  (10.9 mg, 0.06 mmol, 4.4  $\mu\text{L}$ ) a temperatura ambiente bajo atmósfera de  $\text{N}_2$ . Se mantuvo con agitación durante 30 minutos y se agregó una solución de  $\text{TiCl}_4$  (8.8 mg, 0.05 mmol, solución 1M  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) en THF (0.5 mL). Se mantuvo otros 30

minutos a esa temperatura y se llevó a 0°C. Se agregó, gota a gota, una solución de **50** (16.5 mg, 0.04 mmol) en THF (0.5 mL). Se dejó agitando durante toda la noche. No se vio consumo del material de partida.

#### Entrada 8: Tebbe

A una solución de **50** (20.6 mg, 0.05 mmol) en THF (0.3 mL) bajo atmósfera inerte, se le agregó el reactivo de Tebbe (16 µL, solución 0.5 M) a 0°C. Se dejó llegar a temperatura ambiente. y se mantuvo con agitación durante 24 h. No se vio consumo del material de partida.

#### Entrada 9: Tebbe con py

A una solución de **50** (19 mg, 0.05 mmol) en THF (0.5 mL) bajo atmósfera inerte, se agregó el reactivo de Tebbe (70 µL, solución 0.5 M) y de py (4 mg, 0.05 mmol, 4 µL) -40°C. Una vez finalizado el agregado de los reactivos, se dejó llegar a temperatura ambiente y se mantuvo con agitación durante 24 h. No se vio consumo del material de partida.

**4-O-Acetil-6-O-bencil-β-L-psicofuranosa (61):** <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm) = 7.37-7.30 (m, 5H, Ar), 5.48 (dd, *J* = 7.0, 4.5 Hz, 1H, CHOAc), 4.67 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.62 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.44 (dt, *J* = 7.0, 2.0 Hz, 1H, CHCH<sub>2</sub>), 4.33 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H, CHOR), 4.05 (s, 1H, OH), 3.88 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OR), 3.77 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OR), 3.75 (dd, *J* = 10.2, 0.8 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OBn), 3.62 (dd, *J* = 10.2, 1.6 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OBn), 2.11 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.46 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.43 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm) = 170.7 (C=O), 136.8 (C, Ar), 128.8 (CH, Ar), 128.4 (CH, Ar), 128.1 (CH, Ar), 98.4 (OCO), 97.8 (COH), 80.4 (CHCH<sub>2</sub>), 74.1 (CHOR), 73.9 (CH<sub>2</sub>Ph), 72.8 (CHOAc), 68.7 (CH<sub>2</sub>OBn), 63.8 (CH<sub>2</sub>OR), 28.6 (CH<sub>3</sub>), 20.9 (CH<sub>3</sub>), 18.9 (CH<sub>3</sub>).

#### 5-O-Acetil-6-O-bencil-L-psicosa (62)

A una solución de **44** (31.2 mg, 0.089 mmol) en H<sub>2</sub>O(1):ACN(1) (1 mL) se agregó resina ácida Dowex (50WX8-200 (H<sup>+</sup>)) (25 mg) y se mantuvo con agitación magnética durante 24 h a temperatura ambiente. Se filtró la resina y se lavó con AcOEt (5 mL) y MeOH (10 mL). Se destiló el disolvente a presión reducida y el crudo se purificó por cromatografía en columna, AcOEt(9):Hex(1). Se obtuvo **62** (15.6 mg, 0.050 mmol, 56%) como un aceite incoloro.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm) = 7.40-7.28 (m, 5H, Ar), 5.08 (dt, *J* = 6.6, 3.9 Hz, 1H, CHOAc), 4.60-4.54 (m, 1H, CH<sub>2</sub>OH), 4.58 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.53 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.43-4.33 (m, 2H, CHOH+CH<sub>2</sub>OH), 4.18 (dt, *J* = 6.7, 5.5 Hz, 2H, CHOH), 3.84 (dd, *J* = 10.7, 3.7 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OBn), 3.75 (dd, *J* = 10.7, 4.1 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OBn), 3.60 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H, OH), 3.43 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H, OH), 3.08 (t, *J* = 4.7 Hz, 1H, OH), 2.01 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm) = 209.9 (C=O), 170.1 (C=O), 137.2 (C, Ar), 128.8 (CH, Ar), 128.3 (CH, Ar), 128.0 (CH, Ar), 76.2 (CHOH), 73.8 (CH<sub>2</sub>Ph), 72.4 (CHOH), 71.0 (CHOAc), 68.7 (CH<sub>2</sub>OBn), 66.9 (CH<sub>2</sub>OH), 21.0 (CH<sub>3</sub>).

#### 4-O-Acetil-6-O-bencil-1-O-*t*-butildimetilsili-L-psicofuranosa (64)

A una solución de **62** (9 mg, 0.03 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.5 mL) a -40°C se agregó Et<sub>3</sub>N (20.2 mg, 0.20 mmol, 28 µL) y TBSOTf (26.4 mg, 0.10 mmol, 28 µL). Se dejó llegar a temperatura ambiente, y luego se mantuvo con agitación durante 21 h.

La mezcla de reacción se diluyó con AcOEt (5 mL) y se lavó con NH<sub>4</sub>Cl (5 mL). El disolvente se destiló a presión reducida y el crudo se purificó por cromatografía en columna, Hex(9):AcOEt(1). Se obtuvo como producto **64** (4.2 mg, 0.01 mmol, 33%), como un aceite incoloro.

**<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm)** = 7.35-7.29 (m, 5H, Ar), 5.18 (dd, *J* = 6.5, 2.9 Hz, 1H, CHOAc), 4.54 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.25 (c, *J* = 3.1 Hz, 1H, CHCH<sub>2</sub>), 4.05 (s, 1H, OH), 4.04 (dd, *J* = 9.5, 6.6 Hz, 1H, CHOH), 3.71 (s, 2H, CH<sub>2</sub>OTBS), 3.65 (dd, *J* = 10.4, 3.5 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OBn), 3.59 (dd, *J* = 10.4, 3.1 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OBn), 2.62 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H, OH), 2.14 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.91 (s, 8H, CH<sub>3</sub>), 0.10 (s, 3H, SiCH<sub>3</sub>), 0.09 (s, 3H, SiCH<sub>3</sub>). **RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm)** = 170.5 (C=O), 138.0 (C, Ar), 128.4 (CH, Ar), 127.7 (CH, Ar), 127.5 (CH, Ar), 102.1 (OCOH), 81.2 (CHCH<sub>2</sub>), 73.5 (CH<sub>2</sub>Ph), 73.2 (CHOAc), 71.6 (CHOH), 70.2 (CH<sub>2</sub>OBn), 66.2 (CH<sub>2</sub>OTBS), 25.9 (CH<sub>3</sub>), 21.0 (CH<sub>3</sub>), -5.3 (SiCH<sub>3</sub>), -5.5 (SiCH<sub>3</sub>).

### 1,3,4,5-Tetra-*O*-acetil-6-*O*-bencil-*L*-psicosa (**65**)

A una solución de **62** (31.0 mg, 0.1 mmol) en Ac<sub>2</sub>O (0.5 mL) se agregó DMAP (36.4 mg, 0.30 mmol) bajo atmósfera inerte y a 0°C. La mezcla se agitó durante 15 minutos. Se diluyó la mezcla con AcOEt (5 mL) y se lavó primero con solución saturada de CuSO<sub>4</sub> (5 mL) y luego con solución saturada de NaCl (5 mL). La fase orgánica se secó con NaSO<sub>4</sub> anhidro, y el crudo se purificó por cromatografía en columna Hex(6):AcOEt(4). Se obtuvo **65** (43.5 mg, 0.1 mmol, cuantitativo) como un aceite incoloro.

**<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm)** = 7.37-7.28 (m, 5H, Ar), 5.70 (dd, *J* = 8.4, 3.1 Hz, 1H, CHOAc), 5.57 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H, CHOAc), 5.23 (ddd, *J* = 8.4, 3.8, 2.9 Hz, 1H, CHAc), 4.92 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.84 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.58 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OAc), 4.41 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OAc), 3.63 (dd, *J* = 11.1, 3.0 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OBn), 3.54 (dd, *J* = 11.0, 3.9 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OBn), 2.19 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.13 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.00 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.98 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm)** = 196.5 (C=O), 170.1 (C=O), 169.8 (C=O), 169.6 (C=O), 169.5 (C=O), 137.6 (C, Ar), 128.6 (CH, Ar), 128.0 (CH, Ar), 128.0 (CH, Ar), 75.2 (CHOAc), 73.4 (CH<sub>2</sub>OAc), 69.5 (CHOAc), 68.9 (CHOAc), 67.3 (CHOAc), 67.3 (CH<sub>2</sub>OBn), 66.6 (CH<sub>2</sub>Ph), 20.9 (CH<sub>3</sub>), 20.8 (CH<sub>3</sub>), 20.5 (CH<sub>3</sub>).

### Condiciones ensayadas para la olefinación de **65**

Para olefinar el compuesto **65** se ensayaron las condiciones descritas anteriormente, y detalladas en la tabla 4.9 del capítulo 4.5. En este caso se probaron las condiciones de las entradas 1, 2 y 9. Bajo las condiciones de las entradas 1 y 2 se obtuvo la descomposición de **65**. En las condiciones de Tebbe (entrada 9) se recuperó el material de partida.

### 6-*O*-Bencil-4-*O*-(*t*-butildimetilsilil)-1,3-*O*-isopropiliden-β-*L*- psicofuranosa (**66**)

A una solución de **47** (66.5 mg, 0.21 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL) a 0°C bajo atmósfera inerte se agregó 2,6-lutidina (90 mg, 0.84, 97 μL), y TBSOTf (221.0 mg, 0.84 mmol, 193 μL). Se mantuvo con agitación magnética por 15 minutos. Se destiló el disolvente hasta reducir el volumen a la mitad y se purificó el crudo por cromatografía en columna, Hex(8):AcOEt(2). Se obtuvo **66** (69.1 mg, 0.16 mmol, 78%) como un aceite incoloro.



**<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm)** = 7.39-7.28 (m, 5H, Ar), 4.69 (dd, *J* = 7.0, 4.4 Hz, CHOTBS), 4.69 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.55 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.23 (dt, *J* = 7.2, 1.9 Hz, 1H, CHCH<sub>2</sub>OBn), 3.94 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H, CHOR), 3.84 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OR), 3.75 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OR), 3.71 (dd, *J* = 10.3, 2.4 Hz, CH<sub>2</sub>OBn), 3.63 (s, 1H, OH), 3.57 (dd, *J* = 10.3, 1.5 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OBn), 1.47 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.44 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.87 (s, 9H, CH<sub>3</sub>), 0.07 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.04 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm)** = 137.2 (C, Ar), 128.8 (CH, Ar), 128.2 (CH, Ar), 128.0 (CH, Ar), 98.1 (OCO), 97.8 (OCOH), 83.1 (CHCH<sub>2</sub>OBn), 75.2 (CHOR), 73.8 (CH<sub>2</sub>Ph), 71.6 (CHOTBS), 68.2 (CH<sub>2</sub>OBn), 64.1 (CH<sub>2</sub>OR), 28.6 (CH<sub>3</sub>), 25.85 (CH<sub>3</sub>), 19.00 (CH<sub>3</sub>), 18.35 (SiC), -4.55 (SiCH<sub>3</sub>), -4.72 (SiCH<sub>3</sub>).

**Acetil 6-*O*-bencil-4-*O*-(*t*-butildimetilsilil)-1,3-*O*-isopropiliden-β-L-*psicofuranósido* (67)**

A una solución de **66** (47 mg, 0.11 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (1 mL) se agregó a 0°C, Et<sub>3</sub>N (15 μL, 0.11 mmol), Ac<sub>2</sub>O (21 μL, 0.22 mmol) y DMAP en cantidades catalíticas. Se mantuvo con agitación y bajo atmósfera de nitrógeno por 2 h a temperatura ambiente. Se diluyó con AcOEt (5 mL) y se lavó con solución saturada de CuSO<sub>4</sub> (5 mL) y luego con solución saturada de NaCl (5 mL). La fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, y el disolvente se destiló a presión reducida. El crudo de la reacción se purificó mediante cromatografía en columna, Hex (9):AcOEt(1), para dar **67** (45.5 mg, 0.098 mmol, 89%) como un aceite incoloro.

**<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm)** = 7.36-7.25 (m, 5H, Ar), 4.62 (dd, *J* = 8.5, 4.6 Hz, 1H, CHOTBS), 4.57 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.53 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.29 (ddd, *J* = 8.6, 3.8, 2.3 Hz, 1H, CHCH<sub>2</sub>OBn), 4.24 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OR), 4.13 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H, CH), 4.12 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OR), 3.76 (dd, *J* = 11.2, 2.4 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.58 (dd, *J* = 11.1, 3.8 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 1.81 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.47 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.42 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.89 (s, 9H, CH<sub>3</sub>), 0.10 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.08 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm)** = 169.5 (C=O), 138.4 (C, Ar), 128.4 (CH, Ar), 127.8 (CH, Ar), 127.7 (CH, Ar), 104.8 (OCOAc), 99.0 (OCO), 84.3 (CHCH<sub>2</sub>OBn), 73.6 (CHOR), 73.5 (CH<sub>2</sub>Ph), 70.6 (CHOTBS), 68.7 (CH<sub>2</sub>OBn), 64.1 (CH<sub>2</sub>OR), 26.9 (CH<sub>3</sub>), 25.8 (CH<sub>3</sub>), 21.8 (CH<sub>3</sub>), 20.9 (CH<sub>3</sub>), 18.3 (SiC), -4.6 (SiCH<sub>3</sub>), -4.7 (SiCH<sub>3</sub>).

**Benzoil 6-*O*-bencil-4-*O*-(*t*-butildimetilsilil)-1,3-*O*-isopropiliden-β-L-*psicofuranósido* (68)**

A una solución de **66** (17 mg, 0.040 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (0.5 mL) se agregó, a 0°C, Et<sub>3</sub>N (11 μL, 0.08 mmol), BzCl (28 μL, 0.24 mmol) y DMAP en cantidades catalíticas. Se dejó llegar a temperatura ambiente, y se mantuvo con agitación y bajo atmósfera de nitrógeno por 1 hora. Se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) y se lavó con solución saturada de CuSO<sub>4</sub> (5 mL) y a fase acusa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 5 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron usando Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, y se destiló el disolvente a presión reducida. El crudo de la reacción se purificó mediante cromatografía en columna, Hex (9):AcOEt(1), para dar **68** (14.6 mg, 0.028 mmol, 70%) como un aceite incoloro.

**<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm)** = 7.94-7.92 (m, 2H, Ar), 7.55-7.51 (m, 1H, Ar), 7.39-7.35 (m, 2H, Ar), 7.19-7.15 (m, 5H, Ar), 4.73 (dd, *J* = 8.5, 4.5 Hz, 1H, CHOTBS), 4.42-4.32 (m, 6H, CH+CH+CH<sub>2</sub>Ph+CH<sub>2</sub>OR), 3.73 (dd, *J* = 11.0, 2.5 Hz,

1H, CH<sub>2</sub>OBn), 3.56 (dd,  $J = 11.2, 3.9$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OBn), 1.54 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.47 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.89 (s, 9H, CH<sub>3</sub>), 0.10 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.07 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm) = 162.4 (C=O), 138.2 (C, Ar), 133.3 (C, Ar), 130.4 (CH, Ar), 129.9 (CH, Ar), 128.5 (CH, Ar), 128.3 (CH, Ar), 127.6 (CH, Ar), 127.5 (CH, Ar), 105.1 (OCOBz), 99.0 (OCO), 84.3 (CHCH<sub>2</sub>OBn), 73.5 (CHOR), 73.3 (CH<sub>2</sub>Ph), 71.1 (CHOTBS), 68.6 (CH<sub>2</sub>OBn), 64.0 (CH<sub>2</sub>OR), 27.3 (CH<sub>3</sub>), 25.8 (CH<sub>3</sub>), 20.6 (CH<sub>3</sub>), 18.4 (SiC), -4.5 (SiCH<sub>3</sub>), -4.7 (SiCH<sub>3</sub>).**

**Acetil 4-*O*-(*t*-butildimetilsilil)-1,3-*O*-isopropiliden- $\beta$ -L- psicofuranósido (69)**

Se burbujeó gas hidrógeno sobre una suspensión de **67** (21.8 mg, 0.047 mmol) y 10% Pd(C) (6 mg) en AcOEt (10 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, y se filtró el catalizador. Se destiló el disolvente a presión reducida, y el crudo se purificó por cromatografía en columna, Hex(7):AcOEt(3). Se obtuvo **69** (16.9 mg, 0.045 mmol, 96%) como un aceite incoloro.

**<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm) = 4.57 (dd,  $J = 8.6, 4.7$  Hz, 1H, CHOTBS), 4.24 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H, CHOR), 4.22 (dt,  $J = 8.5, 2.8$  Hz, 1H, CHCH<sub>2</sub>OH), 4.15 (d,  $J = 12.5$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OR), 4.07 (d,  $J = 12.5$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Ph), 3.92 (dt,  $J = 12.4, 3.0$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OH), 3.63 (ddd,  $J = 12.2, 8.6, 3.2$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OH), 2.06 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.87 (dd,  $J = 8.7, 4.2$  Hz, 1H, OH), 1.49 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.43 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.90 (s, 9H, CH<sub>3</sub>), 0.11 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.11 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm) = 169.7 (C=O), 105.4 (OCOAc), 99.2 (OCO), 85.2 (CHCH<sub>2</sub>OH), 73.6 (CHOR), 69.8 (CHOTBS), 63.6 (CH<sub>2</sub>OR), 60.97 (CH<sub>2</sub>OH), 26.8 (CH<sub>3</sub>), 25.81 (CH<sub>3</sub>), 22.05 (CH<sub>3</sub>), 21.04 (CH<sub>3</sub>), 18.33 (SiC), -4.55 (SiCH<sub>3</sub>), -4.69 (SiCH<sub>3</sub>).****

**Benzoil 4-*O*-(*t*-butildimetilsilil)-1,3-*O*-isopropiliden- $\beta$ -L- psicofuranósido (70)**

Se burbujeó gas hidrógeno sobre una suspensión de **68** (19.4 mg, 0.037 mmol) y 10% Pd(C) (3 mg) en AcOEt (10 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente, y se filtró el catalizador. Se evaporó el disolvente a presión reducida, y el crudo se purificó por cromatografía en columna, Hex(8):AcOEt(2). Se obtuvo **70** (12.0 mg, 0.027 mmol, 74%) como un aceite incoloro.

**<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD),  $\delta$  (ppm) = 8.01-7.92 (m, 2H, Ar), 7.63-7.53 (m, 1H, Ar), 7.45 (m, 1H, Ar), 4.71 (dd,  $J = 8.6, 4.6$  Hz, 1H, CHOTBS), 4.44 (d,  $J = 4.7$  Hz, 1H, CHOR), 4.32 (d,  $J = 12.3$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OR), 4.30 (dt,  $J = 8.1, 2.8$  Hz, 1H, CHCH<sub>2</sub>OH), 4.23 (d,  $J = 12.5$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OR), 3.94 (dd,  $J = 12.5, 2.6$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OH), 3.65 (dd,  $J = 12.5, 3.2$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OH), 1.54 (s, 2H, CH<sub>3</sub>), 1.47 (s, 2H, CH<sub>3</sub>), 0.91 (s, 9H, CH<sub>3</sub>), 0.13 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.12 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).**

**Acetil (5*R*)-3-*O*-(*t*-butildimetilsilil)-4,6-*O*-isopropiliden-D-ribo-hexos-5-ulo-5,2-furanósido (71)**

A una solución de **69** (44 mg, 0.12 mmol) y Et<sub>3</sub>N (0.12 mL, 0.84 mmol), en DMSO (1 mL) se le agregó con agitación el complejo SO<sub>3</sub>·py (95 mg, 0.60 mmol) a temperatura ambiente. Luego de 30 minutos se diluyó la mezcla de reacción con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL), se lavó con H<sub>2</sub>O (5 mL), y la fase acuosa se extrajo con AcOEt

(3 x 5 mL). Se juntaron las fases orgánicas y se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. El disolvente se destiló a presión reducida y el crudo se purificó por cromatografía en columna, Hex(7):AcOEt(3), para dar **71** (29.4 mg, 0.079 mmol, 66%) como un aceite incoloro.

**<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm)** = 9.68 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H, CHO), 4.66 (dd, *J* = 7.6, 5.1 Hz, 1H, CHOTBS), 4.51 (dd, *J* = 7.5, 1.1 Hz, 1H, CHC=O), 4.21 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OR), 4.21 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H, CHOR), 4.15 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OR), 2.06 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.48 (s, 5H, CH<sub>3</sub>), 1.44 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.91 (s, 9H, CH<sub>3</sub>), 0.11 (s, 6H, CH<sub>3</sub>).

### 6-*O*-Bencil-1,2:3,4-di-*O*-isopropiliden-L-psicofuranosa (**72**)

A una solución de **47** (435.9 mg, 1.41 mmol) en acetona (6 mL) se le agregó DMP (3 mL) y *p*-TsOH en cantidades catalíticas a 0°C. La reacción se mantuvo con agitación por 1-2 h, hasta que se consumió el material de partida. Se agregó una punta de espátula de NaHCO<sub>3</sub>, y se evaporó la acetona a presión reducida. El crudo se tomó con AcOEt (5 mL) y se lavó con solución saturada de NaCl (1 x 3 mL). La fase acuosa se extrajo con AcOEt (3 x 3 mL), y se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Se destiló el disolvente a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna Hex(9):AcOEt(1). Se obtuvieron **72α** (34.8 mg, 0.10 mmol, 7%) y **72β** (408.6 mg, 1.17 mmol, 83%), ambos como sólidos blancos.

**Anómero α: PF:** 55-57°C.  $[\alpha]_D^{21} = -19.3^\circ$  (*c* = 0.5, MeOH). **<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm)** = 7.35-7.29 (m, 5H, Ar), 4.65 (dd, *J* = 6.5, 2.3 Hz, 1H, CHOR), 4.57 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.53 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.50 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H, CHOR), 4.31 (c, *J* = 3.5 Hz, 1H, CHOR), 4.09 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OR), 3.99 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OR), 3.60 (d, *J* = 3.5 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>OBn), 1.60 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.53 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.42 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.36 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm)** = 137.9 (C, Ar), 128.6 (CH, Ar), 1278.0 (CH, Ar), 127.9 (CH, Ar), 115.1 (OCO), 111.8 (OCO), 109.8 (OCOano), 81.6 (CHOR), 81.1 (CHOR), 80.5 (CHOR), 73.8 (CH<sub>2</sub>Ph), 72.5 (CH<sub>2</sub>OR), 70.4 (CH<sub>2</sub>OBn), 26.9 (CH<sub>3</sub>), 26.2 (CH<sub>3</sub>), 26.1 (CH<sub>3</sub>), 26.0 (CH<sub>3</sub>). **IR (NaCl, cm<sup>-1</sup>):** 2985.8, 2935.7, 2866.2, 1456.3, 1371.4, 1271.1, 1095.6, 1066.6, 738.7, 698.2. **MS: *m/z* (%)** = 350 (M<sup>+</sup>, 0.3%), 335 (M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>, 6.7%), 229 (M<sup>+</sup>-Bn-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>, 2.2%), 107 (OBn, 10.2%), 91 (tropilium, 100.0%). **HRMS: *m/z*** calculado para C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>O<sub>6</sub>+Na<sup>+</sup>: 373.1622, obtenido: 373.1621.

**Anómero β:<sup>11</sup> PF:** 29-31 °C.  $[\alpha]_D^{21} = +52.4^\circ$  (*c* = 1.6, MeOH). **<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm)** = 7.35-7.28 (m, 5H, Ar), 4.75 (dd, *J* = 5.9, 0.9 Hz, 1H, CHOR), 4.60 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H, CHOR), 4.58 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.54 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.32-4.28 (m, 1H, CHOR), 4.28 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OR), 4.05 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OR), 3.58 (dd, *J* = 9.7, 6.3 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OBn), 3.52 (dd, *J* = 9.7, 8.3 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OBn), 1.45 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.43 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.37 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.32 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm)** = 138.2 (C, Ar), 128.5 (CH, Ar), 127.8 (CH, Ar), 127.7 (CH, Ar), 113.7 (OCO), 112.7 (OCO), 111.6 (OCO), 85.3 (CHOR), 84.0 (CHOR), 82.7 (CHOR), 73.5 (CH<sub>2</sub>Ph), 71.0 (CH<sub>2</sub>OBn), 70.0 (CH<sub>2</sub>OR), 26.6 (CH<sub>3</sub>), 26.6 (CH<sub>3</sub>), 26.5 (CH<sub>3</sub>), 25.3 (CH<sub>3</sub>). **IR (NaCl, cm<sup>-1</sup>):** 3030.2, 2987.7, 2939.5, 2866.2, 1454.3, 1373.3, 1211.3, 1068.6, 1028. **MS: *m/z* (%)** = 350 (M<sup>+</sup>, 0.9%), 335 (M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>, 7.2 %), 229 (M<sup>+</sup>-Bn-CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>, 11.2%), 107 (OBn, 9.6%),

91 (tropilio, 100.0%). **HRMS:** calculado para  $C_{19}H_{26}O_6+Na^+$ : 373.1622, obtenido: 373.1621.

\*Ambos anómeros fueron caracterizados por cristalografía de rayos-X, los datos experimentales se encuentran descritos en el trabajo publicado en la revista *Tetrahedron: Asymmetry*.<sup>12</sup>

### 1,2:3,4-Di-*O*-isopropiliden-L-psicofuranosa (73)

Se burbujeó gas hidrógeno sobre una suspensión de **72** (265 mg, 0.76 mmol) y 10% Pd(C) (0.063 g) en AcOEt (15 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente, y se filtró el catalizador. Se evaporó el disolvente a presión reducida. El crudo se purificó por cromatografía en columna Hex(8):AcOEt(2). Se obtuvieron **73 $\alpha$**  (16 mg, 0.06 mmol, 8%, aceite incoloro) y **73** (172 mg, 0.66 mmol, 87%, sólido blanco).

**Anómero  $\alpha$ :** aceite incoloro.  $[\alpha]_D^{21} = -20.0$  ( $c = 0.6$ , MeOH).  **$^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$  (ppm)** = 4.69 (dd,  $J = 6.9, 2.9$  Hz, 1H, CHOR), 4.47 (d,  $J = 6.9$  Hz, 1H, CHOR), 4.23 (c,  $J = 3.2$  Hz, 1H, CHOR), 4.09 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H,  $CH_2OR$ ), 4.05 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H,  $CH_2OR$ ), 3.85 (d,  $J = 11.5$  Hz, 1H,  $CH_2OH$ ), 1.76 (s, 1H, OH), 3.72 (d,  $J = 11.3$  Hz, 1H,  $CH_2OH$ ), 1.61 (s, 3H,  $CH_3$ ), 1.53 (s, 3H,  $CH_3$ ), 1.43 (s, 3H,  $CH_3$ ), 1.37 (s, 3H,  $CH_3$ ).  **$^{13}C$  RMN (100 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$  (ppm)** = 115.8 (OCO), 112.2 (OCO), 109.5 (OCO), 81.9 (CHOR), 81.3 (CHOR), 80.4 (CHOR), 71.7 ( $CH_2OR$ ), 62.9 ( $CH_2OH$ ), 27.1 ( $CH_3$ ), 26.2 ( $CH_3$ ), 26.1 ( $CH_3$ ). **IR (NaCl,  $cm^{-1}$ ):** 3508.5, 2987.7, 2937.6, 1383.0, 1217.1, 1099.4, 1058.9. **MS:  $m/z$  (%)** = 245 ( $M^+-CH_3$ , 61.3%), 229 ( $M^+-CH_2OH$ , 6.7%), 187 ( $M^+-O_2C_3H_6$ , 9.2%), 144 ( $M^+-2\times(CH_3)_2CO$  42.0%), 117 ( $M^+$ , 100%), 97 ( $M^+-CH_2OH-2\times(CH_3)_2CO-O$  45.3%), 85 (45.2%), 68 (66.7%). **HRMS:  $m/z$**  calculado para  $C_{12}H_{20}O_6+Na^+$ : 283.1152, obtenido: 283.1198.

**Anómero  $\beta$ :** sólido blanco **PF:** 52-53 °C.  $[\alpha]_D^{21} = +52.1^\circ$  ( $c = 0.7$ , MeOH).  **$^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$  (ppm)** = 4.92 (dd,  $J = 5.9, 0.9$  Hz, 1H, CHOR), 4.66 (d,  $J = 5.9$  Hz, 1H, CHOR), 4.34 (d,  $J = 9.8$  Hz, 1H,  $CH_2OR$ ), 4.30 (t,  $J = 2.9$  Hz, 1H, CHOR), 4.07 (d,  $J = 9.8$  Hz, 1H,  $CH_2OR$ ), 3.77 (dt,  $J = 12.6, 2.7$  Hz, 1H,  $CH_2OH$ ), 3.65 (ddd,  $J = 12.6, 10.6, 3.6$  Hz, 1H,  $CH_2OH$ ), 3.19 (dd,  $J = 10.6, 3.0$  Hz, 1H, OH), 1.51 (s, 3H,  $CH_3$ ), 1.45 (s, 3H,  $CH_3$ ), 1.41 (s, 3H,  $CH_3$ ), 1.33 (s, 3H,  $CH_3$ ).  **$^{13}C$  RMN (100 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$  (ppm)** = 113.6 (OCO), 112.5 (OCO), 111.9 (OCO), 87.0 (CHOR), 86.0 (CHOR), 81.8 (CHOR), 70.1 ( $CH_2OR$ ), 64.1 ( $CH_2OH$ ), 26.7 ( $CH_3$ ), 26.5 ( $CH_3$ ), 26.3 ( $CH_3$ ), 25.0 ( $CH_3$ ). **IR (NaCl,  $cm^{-1}$ ):** 3487.3, 2989.7, 2941.4, 1373.3, 1211.3, 1068.6, 1020.3. **MS:  $m/z$  (%)** = 245 ( $M^+-CH_3$ , 47.2%), 229 ( $M^+-CH_2OH$ , 19.2%), 187 ( $M^+-O_2C_3H_6$ , 5.8%), 149 (100%), 113 ( $M^+-CH_2OH-2\times(CH_3)_2CO$ , 81.6%). **HRMS:** calculado para  $C_{12}H_{20}O_6+Na^+$ : 283.1152, obtenido: 283.1152.

\*El anómero  $\beta$  fue caracterizado por cristalografía de rayos-X, los datos experimentales se encuentran descritos en el trabajo publicado en la revista *Tetrahedron: Asymmetry*.<sup>12</sup>

### (5*R*)-3,4:5,6-Di-*O*-isopropiliden-D-ribo-hexos-5-ulo-5,2-furanosa (74*R*)

En un equipo previamente flambeado y bajo atmósfera inerte, se preparó una solución de cloruro de oxalilo (0.74 mmol, 0.37 mL, solución 2 M en  $CH_2Cl_2$ ) en  $CH_2Cl_2$  (1.1 mL). Se llevó a -78°C y se agregó DMSO (0.10 mL, 1.48 mmol), manteniendo la agitación durante 30 minutos. Se disolvió el compuesto **73 $\beta$**  (39.0 mg, 0.15 mmol) en  $CH_2Cl_2$  (0.75 mL), y se agregó gota a gota a la mezcla de reacción durante 5 minutos. Luego de 2 h se agregó  $Et_3N$  (0.20 mL, 1.48 mmol) y se dejó llegar la reacción a temperatura ambiente, manteniendo la agitación. Se diluyó con  $CH_2Cl_2$  (5 mL), se lavó con  $H_2O$  (1  $\times$  5 mL) y con

solución saturada de NaCl (1 × 5 mL). La fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se destiló el disolvente a presión reducida y el crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna, Hex(9):AcOEt(1). Se obtuvo **74R** (30.9 mg, 0.12 mmol, 80%) como un aceite incoloro.

**[α]<sub>D</sub><sup>21</sup>** = +15.1° (*c* = 1.0, MeOH). **<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm)** = 9.68 (s, 1H, CHO), 5.12 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H, CHOR), 4.50 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H, CHOR), 4.39 (s, 1H, CHC=O), 4.34 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OR), 4.19 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OR), 1.53 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.45 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.38 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.332 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm)** = 201.4 (C=O), 113.9 (OCO), 113.1 (OCO), 112.6 (OCO), 88.6 (CHC=O), 84.3 (CHOR), 81.5 (CHOR), 69.3 (CH<sub>2</sub>OR), 26.5 (CH<sub>3</sub>), 26.4 (CH<sub>3</sub>), 26.4 (CH<sub>3</sub>), 25.2 (CH<sub>3</sub>). **IR (NaCl, cm<sup>-1</sup>):** 2989.7, 2939.5, 1734.9, 1373.3, 1211.3, 1074.3, 1016.5. **MS: *m/z* (%)** = 243 (M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>, 24.9%), 229 (M<sup>+</sup>-CHO, 36.9%), 113 (M<sup>+</sup>-CHO-2×(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO, 96.0%), 43 (100%). **HRMS:** calculado para C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>O<sub>6</sub>+Na<sup>+</sup>: 281.0996, obtenido: 281.1022.

**(5R)3,4:5,6-Di-*O*-isopropiliden-2-metiltio-D-*arabino*-hexos-5-ulo-5,2-**

**furanosa (75): <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm)** = 9.29 (s, 1H, CHO), 5.17 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H, CHOR), 4.57 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H, CHOR), 4.34 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OR), 4.19 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OR), 2.09 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.54 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.52 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.37 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.36 (s, 3H, SiCH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm)** = 191.8 (C=O), 114.0 (OCO), 113.0 (OCO), 112.9 (OCO), 93.6 (CC=O), 84.6 (CHOR), 80.5 (CHOR), 69.5 (CH<sub>2</sub>OR), 26.4 (CH<sub>3</sub>), 26.4 (CH<sub>3</sub>), 26.2 (CH<sub>3</sub>), 25.5(CH<sub>3</sub>), 11.0 (SCH<sub>3</sub>). **MS: *m/z* (%)** = 289 (M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>, 9.6%), 275 (M<sup>+</sup>-CHO, 58.3%), 257 (M<sup>+</sup>-SCH<sub>3</sub>, 29.7%), 217 (M<sup>+</sup>-CHO-AcCH<sub>3</sub>, 55.9%), 199 (M<sup>+</sup>-AcCH<sub>3</sub>-SCH<sub>3</sub>, 9.3%), 159 (M<sup>+</sup>-CHO-2x(AcCH<sub>3</sub>), 13.4%), 141 (M<sup>+</sup>-SCH<sub>3</sub>-2x(AcCH<sub>3</sub>), 32.9%), 43 (CH<sub>3</sub>OC, 100%).

\*Estereoquímica en C<sub>2</sub> no confirmada

**(5R)3,4:5,6-Di-*O*-isopropiliden-2-metiltiometil-D-*arabino*-hexos-5-ulo-**

**5,2-furanosa (76): <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm)** = 9.73 (s, 1H, CHO), 5.09 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H, CHOR), 4.53 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H, CHOR), 4.29 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OR), 4.13 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OR), 2.93 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>S), 2.17 (s, 3H, SCH<sub>3</sub>), 1.54 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.45 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.36 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.32 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm)** = 203.1 (C=O), 113.0 (OCO), 112.7 (OCO), 112.5 (OCO), 90.9 (CC=O), 85.0 (CHOR), 81.3 (CHOR), 69.6 (CH<sub>2</sub>OR), 35.3 (CH<sub>2</sub>S), 26.6 (CH<sub>3</sub>), 26.5 (CH<sub>3</sub>), 26.2 (CH<sub>3</sub>), 24.9(CH<sub>3</sub>), 17.6 (SCH<sub>3</sub>). **MS: *m/z* (%)** = 318 (M<sup>+</sup>, 4.4%), 303 (M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>, 15.6%), 289 (M<sup>+</sup>-CHO, 27.1%), 271 (M<sup>+</sup>-SCH<sub>3</sub>, 3.0%), 257 (M<sup>+</sup>-CH<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>, 19.5%), 231 (M<sup>+</sup>-CHO-AcCH<sub>3</sub>, 40.1%), 213 (M<sup>+</sup>-AcCH<sub>3</sub>-SCH<sub>3</sub>, 3.1%), 199 (M<sup>+</sup>-AcCH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>, 10.6%), 173 (M<sup>+</sup>-CHO-2x(AcCH<sub>3</sub>), 15.6%), 155 (M<sup>+</sup>-SCH<sub>3</sub>-2x(AcCH<sub>3</sub>), 10.1%), 141 (M<sup>+</sup>-CH<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>-2x(AcCH<sub>3</sub>), 42.6%), 43 (CH<sub>3</sub>OC, 100%).

\*Estereoquímica en C<sub>2</sub> no confirmada

**6,7-Didesoxi-1,2:3,4-di-*O*-isopropiliden-β-L-*ribo*-hept-6-en-2-ulofuranosa (77)**

En un equipo previamente flambeado se disolvió CH<sub>3</sub>PPh<sub>3</sub>I (0.092 g, 0.228 mmol) en THF (1.1 mL), y la solución se llevó a -78°C. Se agregó, gota a gota, una solución 1M en THF de LiHDMS (0.167 mL), y se mantuvo con agitación durante 30 minutos a 0°C, la solución tomó color amarillo y se disolvió todo el sólido. Se llevó la solución a -78°C nuevamente y se agregó una solución del compuesto **74R** (0.039 g, 0.152 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (0.55 mL). Se dejó

llegar la reacción a temperatura ambiente, y luego se calentó a reflujo durante 2 h. Se mantuvo con agitación a temperatura ambiente durante toda la noche. Se agregó una solución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (5 mL) y se extrajo con  $\text{AcOEt}$  (5 mL x 3). La fase orgánica se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se destiló el disolvente a presión reducida. El crudo se purificó por cromatografía en columna, Hex(99): $\text{AcOEt}$ (1)→Hex(98): $\text{AcOEt}$ (2), y se obtuvo el compuesto **77** (0.022 mg, 0.087 mmol, 57%), como un aceite incoloro.

$[\alpha]_{\text{D}}^{21} = +35.9^\circ$  ( $c = 0.95$ , MeOH).  **$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm)** = 6.00 (ddd,  $J = 17.3, 10.5, 7.6$  Hz, 1H, CH=C), 5.29 (dt,  $J = 17.3, 1.4$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2=\text{C}$ ), 5.17 (dt,  $J = 10.5, 1.3$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2=\text{C}$ ), 4.68 (dd,  $J = 5.8, 1.2$  Hz, 1H, CHOR), 4.64 (d,  $J = 5.8$  Hz, 1H, CHOR), 4.57 (dd,  $J = 7.6, 1.3$  Hz, 1H, CHC=), 4.30 (d,  $J = 9.7$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 4.05 (d,  $J = 9.7$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 1.48 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.46 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.40 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.32 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).  **$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm)** = 137.7 (CH=C), 117.1 ( $\text{CH}_2=\text{C}$ ), 113.8 (OCO), 112.8 (OCO), 111.7 (OCO), 87.3 (CHC=C), 85.6 (CHOR), 85.3 (CHOR), 70.0 ( $\text{CH}_2\text{OR}$ ), 26.6 ( $\text{CH}_3$ ), 26.5 ( $\text{CH}_3$ ), 25.3 ( $\text{CH}_3$ ). **IR (NaCl,  $\text{cm}^{-1}$ ):** 2989.7, 2939.5, 1383.0, 1211.3, 1074.3, 858.3. **MS:  $m/z$  (%)** = 256 ( $\text{M}^+$ , 6.6%), 229 ( $\text{M}^+-\text{CH}=\text{CH}_2$ , 3.9%), 199 ( $\text{M}^+-\text{CH}=\text{CH}_2-2\times(\text{CH}_3)$ , 6.8%), 183 ( $\text{M}^+-\text{AcCH}_3-\text{CH}_3$ , 13.6%), 171 ( $\text{M}^+-\text{CH}=\text{CH}_2-\text{CH}_3-\text{AcCH}_3$ , 9%), 113 ( $\text{M}^+-\text{CH}=\text{CH}_2-2\times(\text{AcCH}_3)$ , 34.2%). **HRMS:** calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_5+\text{Na}^+$ : 279.1208, obtenido: 279.1206.

**Sal de trifenilfosfonio sobre C7 de 7-Desoxi-1,2:3,4-di-*O*-isopropiliden- $\alpha$ -L-*alo*-hept-2-ulofuranosa (78)\*:**  **$^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm)** = 7.90-7.51 (m, 15H, Ar), 4.86 (abajo de señal del  $\text{CD}_3\text{OD}$ , CH), 4.55 (d,  $J = 5.8$  Hz, 1H, CH), 4.32 (d,  $J = 10.0$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 4.04 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H, CH), 3.98 (d,  $J = 10.0$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 3.92-3.78 (m, 2H, CH +  $\text{CH}_2\text{P}$ ), 3.53-3.45 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{P}$ ), 1.40 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.30 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.23 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.16 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).  **$^{13}\text{C}$  RMN (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm)** = 136.1 (d,  $J = 3.2$  Hz, Ar), 135.0 (d,  $J = 10.1$  Hz, Ar), 133.4 (d,  $J = 2.7$  Hz, Ar), 120.5 (d,  $J = 87.4$  Hz, Ar), 89.9 (d,  $J = 13.4$  Hz, CHCOH), 86.5 (CHOR), 82.8 (CHOR), 70.2 ( $\text{CH}_2\text{OR}$ ), 67.5 (d,  $J = 5.8$  Hz, CHOH), 28.9 (d,  $J = 55.7$  Hz, CHP), 26.6 ( $\text{CH}_3$ ), 26.3 ( $\text{CH}_3$ ), 25.0 ( $\text{CH}_3$ ).  **$^{31}\text{P}$  RMN (162 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm)** = 23.65. **MS:  $m/z$  (%)** = 518 ( $\text{M}^+-\text{OH}$ , 0.01 %), 259 ( $\text{M}^+-\text{CH}_2\text{PPh}_3$ , 17.4 %), 201 ( $\text{M}^+-\text{CH}_2\text{PPh}_3-(\text{CH}_3)_2\text{CO}$ , 12.2%), 199 ( $\text{CH}_2\text{PPh}_2$ , 25.0%), 143 ( $\text{M}^+-\text{CH}_2\text{PPh}_3-((\text{CH}_3)_2\text{CO})\times 2$ , 28.2%).

\* Estereoquímica sobre C6 no confirmada.

**7-Desoxi-7-difenilfosforil-1,2:3,4-di-*O*-isopropiliden- $\alpha$ -L-*alo*-hept-2-ulofuranosa (79)\*:**  **$^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm)** = 7.82-7.68 (m, 4H, Ar), 7.58-7.43 (m, 6H, Ar), 5.01 (dd,  $J = 5.9, 1.1$  Hz, 1H, CHOR), 4.81 (s ancho, 1H, OH), 4.53 (d,  $J = 5.9$  Hz, 1H, CHOR), 4.31 (d,  $J = 9.9$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{OR}$ ), 4.20-4.11 (m, 1H, CHOH), 3.97 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H, CHOR), 3.96 (d,  $J = 9.9$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{OR}$ ), 2.67 (ddd,  $J = 14.9, 8.8, 2.5$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{P}$ ), 2.45 (ddd,  $J = 14.9, 11.6, 10.1$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{P}$ ), 1.41 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.31 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.23 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.13 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).  **$^{13}\text{C}$  RMN (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm)** = 133.0 (d,  $^1J = 100.7$  Hz, C, Ar), 132.5 (d,  $^1J = 99.2$  Hz, C, Ar), 132.3 (d,  $^4J = 2.9$  Hz, CH, Ar), 132.16 (d,  $^4J = 3.1$  Hz, CH, Ar), 131.12 (d,  $^2J = 9.6$  Hz, CH, Ar), 130.72 (d,  $^2J = 9.7$  Hz, CH, Ar), 128.92 (d,  $^3J = 11.9$  Hz, CH, Ar), 128.87 (d,  $^3J = 11.9$  Hz, CH, Ar), 113.8 (OCO), 112.6 (OCO), 111.5 (OCO), 89.5 (d,  $^3J = 12.7$  Hz, CHOR), 85.4 (CHOR), 81.4 (CHOR), 69.7 ( $\text{CH}_2\text{OR}$ ), 67.4 (d,  $^2J = 4.8$  Hz, CHOH), 33.5 (d,  $^1J = 71.9$  Hz, CP), 26.6 ( $\text{CH}_3$ ), 26.1 ( $\text{CH}_3$ ), 26.1 ( $\text{CH}_3$ ), 25.2 ( $\text{CH}_3$ ).  **$^{31}\text{P}$  RMN (162 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm)** = 34.35. **MS:  $m/z$  (%)** = 459 (M-

CH<sub>3</sub>, 3.6 %), 245 (M-CH<sub>3</sub>-CHOHCH<sub>2</sub>POPh<sub>2</sub>, 100 %), 201 (M- CH<sub>2</sub>POPh<sub>2</sub> - (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO, 45.6%). \*Estereoquímica sobre C6 no confirmada.

### Condiciones ensayadas para la desprotección isopropilideno terminal en **77**, tabla 4.11 (capítulo 4.5)

#### Entrada 1: CoCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O

A una solución de **77** (0.017 g, 0.065 mmol) en ACN (0.5 mL) se agregó CoCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O (0.1 eq) a temperatura ambiente. La reacción se agitó por 1 h, y se llevó a 50°C por 1 hora más. Luego se llevó a reflujo y se mantuvo a esa temperatura por una hora. Se dejó con agitación magnética a temperatura ambiente durante toda la noche. Se recuperó el material de partida.

#### Entrada 2: InCl<sub>3</sub>

Se repitió el mismo procedimiento que con CoCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O pero usando MeOH en lugar de ACN. Se recuperó el material de partida.

#### Entrada 3: AcOH

Se disolvió **77** (11 mg, 0.043 mmol) en una solución de AcOH:H<sub>2</sub>O (3:1, 0.8 mL), y se mantuvo con agitación a temperatura ambiente. durante toda la noche. Luego se calentó la reacción a 65°C durante 3h, y se destiló el disolvente a presión reducida. El crudo se adsorbió sobre sílica gel, y se purificó por cromatografía en columna (Hex:AcOEt, 9:1→1:1→1:9). Se obtuvieron **81** (0.5 mg, 0.002mmol, 5%) y **82** (3mg, 0.017 mmol, 40%), como aceties incoloros.

#### Entrada 4: acetólisis/Zemplén

A una solución de **77** (23.6 mg, 0.092 mmol) en Ac<sub>2</sub>O (0.5 mL) a 0°C se agregó BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> (2.6 mg, 2.3 μL). Se mantuvo la mezcla con agitación por 3.5 h, y se agregó una solución fría de NaHCO<sub>3</sub> con agitación, gota a gota hasta que cesó la evolución de CO<sub>2</sub>. Se dejó llegar a temperatura ambiente y se extrajo con AcOEt (3 x 5 mL). Se secó la fase orgánica con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró, y se evaporó el disolvente a presión reducida. El crudo se purificó por cromatografía en columna para obtener **83** (23.3 mg, 0.078 mmol, 84%) y **84** (1.3 mg, 0.005 mmol, 6%), ambos como aceites incoloros.

El compuesto **83** (23.3 mg, 0.077 mmol) se disolvió en MeOH anhidro (1 mL) y se llevó a 0°C. Se agregó una gota de una solución de MeO<sup>-</sup>Na<sup>+</sup> en MeOH (25% p/v) y se mantuvo con agitación 30 minutos. Se agregó sílica gel a la mezcla de reacción y se destiló el disolvente a presión reducida. El crudo se purificó por cromatografía en columna, Hex(1):AcOEt(1), y se obtuvo **80** (16.5 mg, 0.076 mmol, 99%) como una mezcla de anómeros α:β (6:4), como un aceite incoloro.

#### **6,7-Didesoxi-3,4-O-isopropiliden-L-ribo-hept-6-en-2-ulofuranosa (80):**

**HRMS:** calculado para C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>O<sub>5</sub>+Na: 239.0890, obtenido: 239.0889. **Anómero α:** <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm) = 5.87 (dddd, J = 17.2, 10.4, 4.2, 1.6 Hz, 1H, CH=C), 5.40 (dt, J = 17.2, 1.3 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>=C), 5.26 (dt, J = 10.4, 1.2 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>=C), 4.77-4.72 (m, 1H, CHOR), 4.55-4.50 (m, 2H, CHOR+CHC=), 4.35 (s, 1H, OH), 3.66 (dd, J = 11.8, 6.9 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.57 (dd, J = 11.9, 7.1 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.10 (t, J = 7.0 Hz, 1H, OH), 1.63 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.41 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm) = 135.0 (CH=), 118.2 (CH<sub>2</sub>=), 116.2 (OCO), 102.2 (OCOH), 84.5 (CHC=), 82.9 (CHOR), 80.9 (CHOR), 65.6 (CH<sub>2</sub>), 26.8 (CH<sub>3</sub>), 25.2 (CH<sub>3</sub>). **Anómero β:** <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm) = 6.07 (ddd, J = 17.2, 10.3, 8.1 Hz, 1H, CH=C), 5.28 (dt, J = 17.3, 1.3 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>=C), 5.19 (dt, J = 10.4, 1.2 Hz, 1H,

CH<sub>2</sub>=C), 4.76 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H, CHOR), 4.66 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H, CHOR), 4.61 (dc, *J* = 8.2, 1.5 Hz, 1H, CHC=), 3.82 (dd, *J* = 11.8, 5.1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.77 (dd, *J* = 11.8, 8.5 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.60 (s, 1H, OH), 2.44 (dd, *J* = 8.6, 5.0 Hz, 1H, OH), 1.51 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.33 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm)** = 138.0 (CH=), 117.7 (CH<sub>2</sub>=), 113.0 (OCO), 106.6 (OCOH), 88.0 (CHC=), 85.7 (CHOR), 85.6 (CHOR), 65.1 (CH<sub>2</sub>), 26.5 (CH<sub>3</sub>), 25.0 (CH<sub>3</sub>).

**6,7-Didesoxi-1,2-*O*-isopropiliden-β-L-ribo-hept-6-en-2-ulofuranosa (81):**

**<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm)** = 5.93 (ddd, *J* = 17.1, 10.3, 6.7 Hz, 1H, CH=C), 5.38 (dt, *J* = 17.1, 1.3 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>=C), 5.23 (dt, *J* = 10.3, 1.2 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>=C), 4.35 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 4.28 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H, CHC=), 4.22 (dt, *J* = 6.2, 4.2 Hz, 1H, CHOH), 4.04 (t, *J* = 4.0 Hz, 1H, CHOH), 4.03 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.60 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H, OH), 2.27 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H, OH), 1.49 (s, 4H, CH<sub>3</sub>), 1.38 (s, 4H, CH<sub>3</sub>).

**6,7-Didesoxi-L-ribo-hept-6-en-2-ulofuranosa (82). Anómero mayoritario:**

**<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD), δ (ppm)** = 5.87 (ddd, *J* = 17.2, 10.4, 6.8 Hz, 1H, CH=C), 5.35 (dc, *J* = 17.2, 1.4 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>=C), 5.17 (dc, *J* = 10.5, 1.4 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>=C), 4.30 (dt, *J* = 6.6, 1.2 Hz, 1H, CHC=), 4.02 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H, CHOH), 3.80 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H, CHOH), 3.51 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OH), 3.47 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OH). **Anómero minoritario: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD), δ (ppm)** = 5.94 (ddd, *J* = 17.3, 10.4, 7.0 Hz, CH=C), 5.31 (dc, *J* = 17.3, 1.2 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>=C), 5.15 (dc, *J* = 10.4, 1.1 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>=C), 4.30 (dt, *J* = 7.1, 1.4 Hz, 1H, CHC=), 4.02 (dd, *J* = 7.3, 4.5 Hz, 1H, CHOH), 3.93 (t, *J* = 4.5 Hz, 1H, CHOH), 3.75 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OH), 3.56 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OH).

**1,2-Di-*O*-acetil-6,7-didesoxi-3,4-*O*-isopropiliden-β-L-ribo-hept-6-en-2-**

**ulofuranosa (83). [α]<sub>D</sub><sup>21</sup> = + 6.5 (c=0.3, 25.5 °C, MeOH). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm)** = 5.90 (ddd, *J* = 17.5, 10.5, 7.1 Hz, 1H, CH=C), 5.33 (dt, *J* = 17.3, 1.2 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>=C), 5.22 (dt, *J* = 10.5, 1.3 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>=C), 4.88 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H, CHOR), 4.79 (dd, *J* = 6.0, 2.0 Hz, 1H, CHOR), 4.74-4.71 (m, 1H, CHC=), 4.71 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 4.61 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.10 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.03 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.51 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.34 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm)** = 170.3 (C=O), 169.4 (C=O), 136.0 (CH=), 118.2 (CH<sub>2</sub>=), 113.8 (OCO), 110.6 (OCO), 89.3 (CHC=), 85.4 (CHOR), 84.4 (CHOR), 62.4 (CH<sub>2</sub>), 26.6 (CH<sub>3</sub>), 25.3 (CH<sub>3</sub>), 22.2 (CH<sub>3</sub>), 21.0 (CH<sub>3</sub>). **HRMS:** calculado para C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>O<sub>7</sub>+Na<sup>+</sup>: 323.1101, obtenido: 323.1109.

**Acetato de (1*Z*, 3*S*, 4*S*, 5*S*)-3,4-(diisopropilidendioxi)-2,5-oxi-hept-1,6-**

**dienilo (84): <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm)** = 6.86 (s, 1H, AcOCH=), 5.78 (ddd, *J* = 17.1, 10.6, 5.6 Hz, 1H, CH=C), 5.37 (dt, *J* = 17.2, 1.4 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>=C), 5.24 (dt, *J* = 10.6, 1.3 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 5.10 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H, CHOR), 4.88 (dc, *J* = 5.1, 1.5 Hz, 1H, CHC=), 4.58 (dd, *J* = 5.9, 2.0 Hz, 1H, CHOR), 2.20 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.52 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.37 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm)** = 167.7 (C=O), 143.0 (C=COAc), 133.9 (CH=CH<sub>2</sub>), 117.7 (CH<sub>2</sub>=C), 115.8 (CH=C), 87.3 (CHC=), 82.9 (CHOR), 78.7 (CHOR), 27.2 (CH<sub>3</sub>), 26.0 (CH<sub>3</sub>), 20.8 (CH<sub>3</sub>).

**1-*O*-*t*-Butildimetilsilil-6,7-didesoxi-3,4-*O*-isopropiliden-L-ribo-hept-6-en-2-ulofuranosa (85)**

A una solución de **80** (14.9 mg, 0.07 mmol) en DMF anhidro (0.5 mL) se agregó a 0°C TBSCl (35 mg, 0.23 mmol) e imidazol (30.6 mg, 0.45 mmol). Se dejó llegar a temperatura ambiente y se mantuvo con agitación hasta que se consumió el



material de partida (5 h). Se agregó H<sub>2</sub>O (4 mL) y se extrajo con AcOEt (5 mL x 3). La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se destiló el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna Hex(98):AcOEt(2) → Hex(95):AcOEt(5) y se obtuvo **75** (22.7 mg, 0.069 mmo, 98%) como una mezcla inseparable de anómeros α:β (4:6), como un aceite incoloro.

**Anómero α: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm) = 5.87 (ddd, *J* = 17.1, 10.5, 6.4 Hz, 1H, CH=C), 5.37 (dt, *J* = 17.2, 1.3 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>=C), 5.20 (dt, *J* = 10.5, 1.1 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>=C), 4.71 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H, CHOR), 4.50 (ddt, *J* = 6.2, 5.0, 1.1 Hz, 1H, CHC=), 4.45 (dd, *J* = 7.0, 5.0 Hz, 1H, CHOR), 4.10 (s, 1H, OH), 3.67 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.64 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 1.61 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.39 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.89 (s, 6H, CH<sub>3</sub>), 0.07 (s, 3H, SiCH<sub>3</sub>), 0.07 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm) = 135.6 (CH=), 117.6 (CH<sub>2</sub>=), 115.8 (OCO), 102.5 (OCOH), 84.9 (CHOR), 83.3 (CHC=), 80.8 (CHOR), 66.2 (CH<sub>2</sub>), 27.0 (CH<sub>3</sub>), 26.0 (CH<sub>3</sub>), 25.6 (CH<sub>3</sub>), 18.4 (CH<sub>3</sub>), -5.1 (SiCH<sub>3</sub>), -5.3 (SiCH<sub>3</sub>).**

**Anómero β: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm) = 6.07 (ddd, *J* = 17.8, 10.4, 7.9 Hz, 1H, CH=C), 5.25 (dt, *J* = 17.5, 1.3 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>=C), 5.14 (dt, *J* = 10.5, 1.2 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>=C), 4.72 (dd, *J* = 5.7, 1.3 Hz, 1H, CHOR), 4.59 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H, CHOR), 4.57 (dd, *J* = 7.0, 1.0 Hz, 1H, CH=C), 3.84 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.79 (s, 1H, OH), 3.75 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 1.48 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.31 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.91 (s, 6H, CH<sub>3</sub>), 0.11 (s, 6H, SiCH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm) = 138.6 (CH=), 116.9 (CH<sub>2</sub>=), 112.7 (OCO), 105.8 (OCOH), 88.0 (CHC=), 86.0 (CHOR), 85.6 (CHOR), 65.1 (CH<sub>2</sub>), 26.6 (CH<sub>3</sub>), 26.0 (CH<sub>3</sub>), 25.3 (CH<sub>3</sub>), 18.5 (CH<sub>3</sub>), -5.1 (SiCH<sub>3</sub>), -5.3 (SiCH<sub>3</sub>).**

***†*-Butildimetilsilil 1-*O*-*†*-butildimetilsilil-6,7-didesoxi-3,4-*O*-isopropiliden-L-ribo-hept-6-en-2-ulofuranósido (86) Anómero α: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm) = 5.86 (ddd, *J* = 17.2, 10.4, 6.8 Hz, 1H, CH=C), 5.33 (dt, *J* = 17.3, 1.3 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>=C), 5.16 (dt, *J* = 10.4, 1.3 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>=C), 4.65 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H, CHOR), 4.48-4.43 (m, 1H, CHC=), 4.38 (dd, *J* = 6.5, 5.4 Hz, 1H, CHOR), 3.57 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.50 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 1.59 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.34 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.90 (s, 9H, CH<sub>3</sub>), 0.89 (s, 9H, CH<sub>3</sub>), 0.18 (s, 3H, SiCH<sub>3</sub>), 0.16 (s, 3H, SiCH<sub>3</sub>), 0.63 (s, 3H, SiCH<sub>3</sub>), 0.53 (s, 3H, SiCH<sub>3</sub>). Anómero β: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm) = 6.00 (ddd, *J* = 17.2, 10.4, 8.0 Hz, 1H, CH=C), 5.23 (dt, *J* = 17.3, 1.1 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>=C), 5.3 (dt, *J* = 10.4, 1.1 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>=C), 4.62 (dd, *J* = 5.6, 3.0 Hz, 1H, CHOR), 4.46 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H, CHC=), 4.48-4.43 (m, 1H, CHOR), 3.91 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.67 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 1.50 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.31 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.90 (s, 9H, CH<sub>3</sub>), 0.87 (s, 9H, CH<sub>3</sub>), 0.14 (s, 6H, SiCH<sub>3</sub>), 0.08 (s, 3H, SiCH<sub>3</sub>), 0.07 (s, 3H, SiCH<sub>3</sub>).**

### 6,7-Didesoxi-L-ribo-hept-6-en-2-ulofuranosa (82)

Se disolvió **87** (33.4 mg, 0.13 mmol) en una solución de AcOH(2):H<sub>2</sub>O(1) (1 mL), y se mantuvo con agitación a temperatura ambiente durante 1 h. Luego se calentó la reacción a 65°C durante 3h. Se destiló el disolvente a presión reducida, se adsorbió el crudo sobre sílica, y se purificó por cromatografía en columna (AcOEt→AcOEt(9):MeOH(1)). Se obtuvo **82** (19.7 mg, 0.11 mmol, 86%) en una mezcla inseparable de anómeros α:β (7:3), como un aceite incoloro.

**Anómero α: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, D<sub>2</sub>O), δ (ppm) = 5.87 (ddd, *J* = 17.2, 10.4, 6.8 Hz, 1H, CH=C), 5.35 (dc, *J* = 17.2, 1.4 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>=C), 5.17 (dc, *J* = 10.5, 1.4 Hz,**

2H, CH<sub>2</sub>=C), 4.30 (dt,  $J = 6.8, 1.3$  Hz, 1H, CHC=), 4.02 (d,  $J = 5.7$  Hz, 1H, CHOH), 3.79 (dd,  $J = 5.8, 6.3$  Hz, 1H, CHOH), 3.51 (d,  $J = 11.8$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.47 (d,  $J = 11.8$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>). **Anómero β: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, D<sub>2</sub>O), δ (ppm) =** 5.94 (ddd,  $J = 17.3, 10.4, 6.9$  Hz, 1H, CH=C), 5.35 (dc,  $J = 17.3, 1.2$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>=C), 5.17 (dc,  $J = 10.4, 1.2$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>=C), 4.25 (ddt,  $J = 8.3, 7.0, 1.0$  Hz, 1H, CHC=), 4.13 (dd,  $J = 7.9, 4.4$  Hz, 1H, CHOH), 3.93 (d,  $J = 4.5$  Hz, 1H, CHOH), 3.75 (d,  $J = 11.4$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.56 (d,  $J = 11.4$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>).

### **1,3,4-Tri-*O*-(*t*-butildimetilsilil)-6,7-didesoxi-L-ribo-hept-6-en-2-ulofuranosa (87)**

A una solución de **82** (13.5 mg, 0.077 mmol) en DMF anhidra (0.5 mL) se agregó, Et<sub>3</sub>N (77.5 mg, 0.77 mmol) y TBSOTf (163 mg, 0.62 mmol) a 0°C. La mezcla se mantuvo con agitación magnética durante 30 minutos, se agregó H<sub>2</sub>O (3 mL) y se extrajo con Et<sub>2</sub>O (3 x 5 mL). Las fases orgánicas se juntaron y se lavaron con una solución saturada de CuSO<sub>4</sub> (5 mL). Se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se destiló el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna, Hex(98):AcOEt(2). Se obtuvo el compuesto **87** (25.5 mg, 0.049 mmol, 64%) como una mezcla inseparable de anómeros α:β (1:9), como un aceite incoloro.

**Anómero α. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm) =:** 5.73 (ddd,  $J = 17.3, 10.3, 7.1$  Hz, 1H, CH=C), 5.35 (dt,  $J = 17.1, 1.4$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>=C), 5.15 (dt,  $J = 10.3, 1.3$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>=C), 4.50 (s, 1H, OH), 4.41 (dd,  $J = 7.0, 2.9$  Hz, 1H, CHC=), 4.15 (d,  $J = 4.3$  Hz, 1H, CHOTBS), 3.90 (dd,  $J = 4.4, 3.0$  Hz, 1H, CHOTBS), 3.59 (c,  $J = 10.9$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 0.93 (s, 9H, CH<sub>3</sub>), 0.91 (s, 9H, CH<sub>3</sub>), 0.90 (s, 9H, CH<sub>3</sub>), 0.13 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.12 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.10 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.09 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.07 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.07 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm) =** 136.5 (CH=), 117.3 (CH<sub>2</sub>=C), 103.5 (OCOH), 83.9 (CHC=), 77.8 (CHOTBS), 70.7 (CHOTBS), 63.4 (CH<sub>2</sub>), 26.1 (CH<sub>3</sub>), 26.0 (CH<sub>3</sub>), 18.5 (CH<sub>3</sub>), 18.3 (CH<sub>3</sub>), 18.0 (CH<sub>3</sub>), -4.1 (SiCH<sub>3</sub>), -4.2 (SiCH<sub>3</sub>), -4.3 (SiCH<sub>3</sub>), -4.8 (SiCH<sub>3</sub>), -5.0 (SiCH<sub>3</sub>), -5.4 (SiCH<sub>3</sub>).

**Anómero β. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm) =:** 5.85 (ddd,  $J = 17.3, 10.4, 7.3$  Hz, 1H, CH=C), 5.37-5.30 (m, 1H, CH<sub>2</sub>=C), 5.21-5.19 (m, 1H, CH<sub>2</sub>=C), 4.26 (t,  $J = 6.3$  Hz, 1H, CHC=), 4.10-4.08 (m, 2H, CHOTBS+OH), 4.00 (d,  $J = 3.8$  Hz, 1H, CHOTBS), 3.83 (d,  $J = 10.3$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.79 (d,  $J = 10.2$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 0.93-0.90 (m, 27H, 9xCH<sub>3</sub>), 0.13-0.07 (m, 18H, 6xCH<sub>3</sub>). El <sup>13</sup>C RMN de este anómero no se distingue de la línea de base.

### **1,3-Di-*O*-(*t*-butildimetilsilil)-6,7-didesoxi-L-ribo-hept-6-en-2-ulosa etilenditioacetil (88)**

A una solución de **87** (8 mg, 0.0154 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.5 mL) se agregó 1,2-etanoditiol (5.6 mg, 0.060 mmol, 5 μL) y BF<sub>3</sub>.OEt<sub>2</sub> (1 μL), a 0°C. Se mantuvo la reacción con agitación por 5 h, se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) y se lavó con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (5 mL). La fase acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 5 mL). Se juntaron las fases orgánicas y se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Se destiló el disolvente a presión reducida y el crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna, Hex(98):AcOEt(2). Se obtuvo **88** (5.2 mg, 0.011, 70%), como un aceite incoloro.

**<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm) =** 5.87 (ddd,  $J = 17.1, 10.5, 6.6$  Hz, 1H, CH=C), 5.40 (dt,  $J = 17.2, 1.5$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>=C), 5.19 (dt,  $J = 10.5, 1.3$  Hz, 1H,

CH<sub>2</sub>=C), 4.54 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, CHOTBS), 4.47-4.44 (m, 1H, CHOH), 3.80 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OTBS), 3.76 (ddd, *J* = 9.5, 7.0, 4.1 Hz, 1H, CHOH), 3.72 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OTBS), 3.23 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H, OH), 2.94-2.73 (m, 4H, SCH<sub>2</sub>), 0.94 (s, 9H, CH<sub>3</sub>), 0.89 (s, 9H, CH<sub>3</sub>), 0.14 (s, 6H, CH<sub>3</sub>), 0.08 (s, 3H, SiCH<sub>3</sub>), 0.07 (s, 3H, SiCH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C-RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm)** = 135.7 (CH=), 117.1 (CH<sub>2</sub>=), 96.5 (SCS), 86.9 (CHOH), 75.7 (CHOH), 71.8 (CHOTBS), 65.6 (CH<sub>2</sub>OTBS), 31.7 (SCH<sub>2</sub>), 31.4 (CH<sub>3</sub>), 26.0 (CH<sub>3</sub>), 25.8 (CH<sub>3</sub>), 22.8 (CH<sub>3</sub>), 18.4 (CH<sub>3</sub>), 18.3 (CH<sub>3</sub>), 14.3 (CH<sub>3</sub>), -4.7 (SiCH<sub>3</sub>), -4.9 (SiCH<sub>3</sub>), -5.0 (SiCH<sub>3</sub>), -5.4 (SiCH<sub>3</sub>).

### 6,7-Didesoxi-L-ribo-hept-6-en-2-ulosa etilenditioacetal (90)

A una solución de **82** (19.4 mg, 0.11 mmol) en HCl cc (0.5 mL) a 0°C se agregó 1,2-etanoditiol (0.16 mmol, 14 µL). Se mantuvo con agitación a esa temperatura por 20 minutos. Luego se agregó una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> fría, gota a gota, hasta que no se vio más desprendimiento de gases. Se extrajo con AcOEt (10 x 3 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron usando Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, y se destiló el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna, AcOEt(7):Hex(3). Se obtuvo **80** (13.4mg, 0.053, 48%), como un aceite incoloro.

**<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm)** = 6.04 (ddd, *J* = 17.2, 10.5, 6.4 Hz, 1H, CH=C), 5.43 (dd, *J* = 17.4, 1.4 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>=C), 5.34 (dd, *J* = 10.6, 1.4 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>=C), 4.49-4.45 (m, 1H, CHOH), 4.01 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.94 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.90-3.80 (m, 2H, CHOH + CHOH), 3.47 (s, 1H, OH), 3.40-3.15 (m, 6H, 2CH<sub>2</sub>S + 2OH), 2.89 (s, 1H, OH). **<sup>13</sup>C RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm)** = 136.1 (CH=), 118.5 (CH<sub>2</sub>=), 78.0 (SCS), 74.9 (CHOH), 74.5 (CHOH), 69.0 (CHOH), 60.6 (CH<sub>2</sub>), 39.4 (SCH<sub>2</sub>), 39.0 (SCH<sub>2</sub>).

### 1,3,4,5-Tetra-*O*-bencil-6,7-didesoxi-L-ribo-hept-6-en-2-ulosa etilenditioacetal (91)

A una solución de **90** (5.1 mg, 0.02 mmol) en DMF anhidro (0.5 mL) se agregó NaH (7 mg, suspensión 55%) a 0°C. Se mantuvo con agitación por 30 minutos. y se agregó BnBr (34.6 mg, 0.20 mmol, 24 µL). Se dejó llegar a temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. Se agregó solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl (3 mL) y se extrajo con Et<sub>2</sub>O (4 x 5 mL). Se secó la fase orgánica con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se evaporó el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna, Hex(99):AcOEt(1)→ Hex(95):AcOEt(5). Se obtuvo **91** (9.6 mg, 0.016, 78%), como un aceite incoloro.

**<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm)** = 7.36-7.25 (m, 20H, Ar), 6.03 (ddd, *J* = 17.3, 10.4, 7.8 Hz, 1H, CH=C), 5.33 (ddd, *J* = 10.4, 2.0, 0.6 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>=C), 5.26 (ddd, *J* = 17.3, 2.0, 0.8 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>=C), 4.88 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.86 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.68 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.66 (d, *J* = 11.3, 1H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.59 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.48 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.35 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.32 (d, *J* = 8.4 Hz, CHOBn), 4.14-4.10 (m, 2H, CHOBn+CHOBn), 3.87 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OBn), 3.76 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OBn), 3.22-3.09 (m, 4H, SCH<sub>2</sub>). **<sup>13</sup>C RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm)** = 139.0 (C, Ar), 139.0 (C, Ar), 138.6 (C, Ar), 138.4 (C, Ar), 135.1 (CH=C), 128.4 (CH, Ar), 128.3 (CH, Ar), 128.2 (CH, Ar), 128.1 (CH, Ar), 127.8(CH, Ar), 127.8 (CH, Ar), 127.7 (CH, Ar), 127.6 (CH, Ar), 127.5 (CH, Ar), 127.4 (CH, Ar), 127.4 (CH, Ar), 119.4 (CH<sub>2</sub>=C), 84.1 (CHOBn), 83.0

(CHOBn), 82.4 (CHOBn), 77.4 (CH<sub>2</sub>OBn), 75.1 (CH<sub>2</sub>Ph), 74.1 (SCS), 73.5 (CH<sub>2</sub>Ph), 73.4 (CH<sub>2</sub>Ph), 70.3 (CH<sub>2</sub>Ph), 39.3 (SCH<sub>2</sub>), 39.0 (SCH<sub>2</sub>).

### Condiciones ensayadas para la desprotección de la cetona en **91**, tabla 4.14 (capítulo 4.5)

#### Entrada 1: HgCl<sub>2</sub>

A una solución de **91** (15 mg, 0.024 mmol) en una mezcla de ACN(4):H<sub>2</sub>O(1) (0.6 mL), se agregó HgCl<sub>2</sub> (10 mg, 0.037 mmol) y CaCO<sub>3</sub> (6.1 mg, 0.061 mmol). Se mantuvo con agitación a temperatura ambiente por 6 h. No se vio formación de producto, se recuperó el material de partida.

#### Entrada 2: NBS 0°C

A una solución de **91** (10.5 mg, 0.017 mmol) en acetona (0.5 mL) a 0°C se agregó, gota a gota, una solución de NBS (13.7 mg, 0.076 mmol). A los 5 minutos se consumió el material de partida, se diluyó la mezcla de reacción con AcOEt (2.5 mL) y se destiló la acetona a presión reducida. Se lavó con H<sub>2</sub>O (3 mL), y la fase acuosa se extrajo con AcOEt (3 x 5 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron usando Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Se destiló el disolvente a presión reducida y el crudo se purificó por cromatografía en columna, Hex(9):AcOEt(1). Se obtuvo **94** (6.1 mg, 0.012 mmol, 68%), como un aceite incoloro.

#### Entrada 3: NBS -30°C

A una solución de **91** (9.3 mg, 0.015 mmol) en acetona (10):H<sub>2</sub>O(1) (1.1 mL) a -30°C se agregó, gota a gota, una solución de NBS (11.0 mg, 0.061 mmol). A los 20 minutos se agregó una solución acuosa 10% Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> hasta la desaparición del color naranja. Se destiló la acetona presión reducida. Se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 3 mL) y con AcOEt (3 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron usando Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Se destiló el disolvente a presión reducida y el crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna, Hex(95):AcOEt(5). Se obtuvieron **92** (3.2 mg, 0.006 mmol, 39%) y **93** (1.7mg, 0.003, 19%), ambos como aceites incoloros.

**1,3,4,5-Tetra-O-bencil-6,7-didesoxi-L-ribo-hept-6-en-2-ulosa (92).** <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm) = 7.33 -7.19 (m, 20H, Ar), 5.82 (ddd, *J* = 17.2, 10.3, 7.7 Hz, 1H, CH=C), 5.33 (ddd, *J* = 10.4, 1.8, 0.7 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>=C), 5.28 (ddd, *J* = 17.3, 2.0, 1.0 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>=C), 4.63-4.52 (m, 5H, 4 x CH<sub>2</sub>Ph, CH<sub>2</sub>OBn), 4.36 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.35 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OBn), 4.28 (d, *J* = 17.9 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.21 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H, CHOBn), 4.19 (d, *J* = 17.9 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.17 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.07 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, CHOBn), 3.97 (dd, *J* = 7.1, 3.7 Hz, 1H, CHOBn). <sup>13</sup>C RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm) = 206.7 (C=O), 138.2 (C, Ar), 137.9 (C, Ar), 137.7 (C, Ar), 137.5 (C, Ar), 135.6 (CH=C), 128.6 (CH, Ar), 128.5 (CH, Ar), 128.4 (CH, Ar), 128.4 (CH, Ar), 128.2 (CH, Ar), 128.2 (CH, Ar), 128.1 (CH, Ar), 128.0 (CH, Ar), 128.0 (CH, Ar), 127.9 (CH, Ar), 127.8 (CH, Ar), 127.6 (CH, Ar), 119.9 (CH<sub>2</sub>=C), 82.8 (CHOBn), 82.1 (CHOBn), 79.7 (CHBn), 74.2 (CH<sub>2</sub>Ph), 73.7 (CH<sub>2</sub>Ph), 73.3 (CH<sub>2</sub>Ph), 73.2 (CH<sub>2</sub>Ph), 70.6 (CH<sub>2</sub>OBn).

#### **3,6-Anhidro-1,3,4-tri-O-bencil-7-bromo-7-desoxi-D-talosa**

**etilenditioacetal (93).** <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm) = 7.39-7.27 (m, 15H, Ar), 4.69 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.66 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.63 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.63 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H, CHOR), 4.60 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Ph),

4.52 (d,  $J = 11.4$  Hz, 1H), 4.36 (dt,  $J = 7.8, 5.5$  Hz, 1H, CHOR), 4.24 (t,  $J = 5.1$  Hz, 1H, CHOBn), 4.17 (t,  $J = 4.8$  Hz, 1H, CHOBn), 3.83 (d,  $J = 9.7$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OBn), 3.67 (d,  $J = 9.7$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OBn), 3.65 (dd,  $J = 10.6, 5.8$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Br), 3.63 (dd,  $J = 10.6, 7.9$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Br), 3.25-3.11 (m, 4H, SCH<sub>2</sub>). **<sup>13</sup>C RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm) = 138.3 (C, Ar), 138.2 (C, Ar), 138.1 (C, Ar), 128.5 (CH, Ar), 128.5 (CH, Ar), 128.4 (CH, Ar), 128.1 (CH, Ar), 127.9 (CH, Ar), 127.8 (CH, Ar), 127.7 (CH, Ar), 127.6 (CH, Ar), 85.5 (CHOR), 81.1 (CHOR), 80.2 (CHOBn), 78.9 (CHOBn), 77.4 (SCS), 75.8 (CH<sub>2</sub>OBn), 73.6 (CH<sub>2</sub>Ph), 73.5 (CH<sub>2</sub>Ph), 72.5 (CH<sub>2</sub>Ph), 39.0 (SCH<sub>2</sub>), 38.8 (SCH<sub>2</sub>), 31.4 (CH<sub>2</sub>Br).**

**3,6-Anhidro-1,3,4-tri-*O*-bencil-7-bromo-7-desoxi-D-talosa (94).** **<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm) = 7.37-7.28 (m, 15H, Ar), 4.76 (d,  $J = 11.2$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.64 (d,  $J = 5.8$  Hz, 1H, CHC=O), 4.61 (d,  $J = 3.7$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.57 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.55 (d,  $J = 11.2$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.33 (dt,  $J = 6.9, 4.5$  Hz, 1H, CHOR), 4.30 (s, 2H, CH<sub>2</sub>OBn), 4.17 (dd,  $J = 5.8, 4.3$  Hz, 1H, CHOBn), 4.08 (t,  $J = 4.5$  Hz, 1H, CHOBn), 3.61 (dd,  $J = 10.3, 6.6$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Br), 3.53 (dd,  $J = 10.3, 7.2$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Br). **<sup>13</sup>C RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm) = 206.3 (C=O), 137.6 (C, Ar), 137.2 (C, Ar), 137.1 (C, Ar), 128.7 (CH, Ar), 128.6 (CH, Ar), 128.3 (CH, Ar), 128.2 (CH, Ar), 128.2 (CH, Ar), 128.2 (CH, Ar), 128.1 (CH, Ar), 128.1 (CH, Ar), 84.1 (CHC=O), 81.2 (CHOR), 80.6 (CHOBn), 77.4 (CHOBn), 74.0 (CH<sub>2</sub>Ph), 73.6 (CH<sub>2</sub>Ph), 73.2 (CH<sub>2</sub>Ph), 72.9 (CH<sub>2</sub>OBn), 30.2 (CH<sub>2</sub>Br).****

### **(*Z*)-1,4-Bis(benciloxi)but-2-eno (101)<sup>13</sup>**

A una suspensión de NaH (0.69 g, 15.8 mmol) en DMF (15 mL) 55%, se agregó una solución de **100** (0.54 g, 6.1 mmol) en DMF (3 mL) a 0°C. La mezcla de reacción se mantuvo con agitación a temperatura ambiente durante 24 h. Se diluyó con Et<sub>2</sub>O (20 mL) y se lavó primero con solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl (15 mL) y luego con solución saturada de NaCl (15 mL). La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se destiló el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna, Hex(98):AcOEt(2). Se obtuvo **101** (0.82g, 3.1 mmol, 51%) como un aceite incoloro.

**<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm) = 7.37-7.24 (m, 10H, Ar), 5.80-5.78 (m, 2H, CH=C), 4.48 (s, 4H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.05 (d,  $J = 4.9$  Hz, 4H, CH<sub>2</sub>).**

### **Benciloxiacetaldehído (102)<sup>13</sup>**

En una solución de **101** (0.1 g, 0.37 mmol) en una mezcla CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3):MeOH(1) (12 mL) se burbujeó ozono a -78°C hasta que se consumió el material de partida. Luego se agregó Me<sub>2</sub>S (0.22 mL, 3 mmol). se dejó llegar a temperatura ambiente, y se mantuvo a esa temperatura con agitación durante 12 h. Se destiló el disolvente a presión reducida y el crudo se purificó por cromatografía en columna, Hex(7):AcOEt(3). Se obtuvo **102** (0.1 g, 0.70 mmol, 95%) como un aceite incoloro.

**<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm) = 9.72 (t,  $J = 0.8$  Hz, 1H, CHO), 7.38-7.33 (m, 5H, Ar), 4.63 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.11 (d,  $J = 0.8$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OBn).**

### Condiciones ensayadas para la reacción aldólica entre **102** y **103**, tabla 4.15 (capítulo 4.6)

#### Entrada 1

A una solución de **103** (0.61 g, 8.7 mmol, 0.72 mL) en DMF (1 mL) se agregó L-prolina (0.2 mol%), se llevó a 4°C y se agregó una solución de **102** (0.13 g, 0.9 mmol) en DMF (1 mL). Se mantuvo con agitación a esa temperatura durante 20 h. Se agregó H<sub>2</sub>O (10 mL) y se extrajo con AcOEt (3 x 10 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y el disolvente se destiló a presión reducida. El crudo se purificó por cromatografía en columna, Hex(9):AcOEt(1) → Hex(7):AcOEt(3). Se obtuvieron trazas del compuesto **106** y se recuperó el material de partida.

#### Entrada 2

A una solución de **103** (237 mg, 3.4 mmol, 0.28 mL) en DMF (0.5 mL) se agregó L-prolina (0.2 mol%) y se llevó a 4°C. Se agregó una solución de **102** (51 mg, 0.34 mmol) en DMF (2 mL) con una velocidad de agregado de 0.1 mL/h. Se mantuvo con agitación a esa temperatura durante 2 días. Se agregó H<sub>2</sub>O (10 mL) y se extrajo con AcOEt (3 x 10 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y el disolvente se destiló a presión reducida. El crudo se purificó por cromatografía en columna, Hex(8):AcOEt(2). Se obtuvieron **104** (3.7 mg, 0.02 mmol, 5%), **105** (14.3 mg, 0.05 mmol, 14%), **106** (6.7 mg, 0.02 mmol, 7%), como aceites incoloros.

#### Entrada 3

Se agregó a **103** (225 mg, 3.2 mmol, 0.26 mL) L-prolina (0.2 mol%) y se llevó a 4°C. Se agregó una solución de **102** (48 mg, 0.32 mmol) en DMF (4 mL) con una velocidad de agregado de 0.1 mL/h. Se mantuvo con agitación a esa temperatura durante 2 días. Se agregó H<sub>2</sub>O (10 mL) y se extrajo con AcOEt (3 x 10 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se destiló el disolvente a presión reducida. El crudo se purificó por cromatografía en columna, Hex(8):AcOEt(2). Se obtuvieron **104** (7.7 mg, 0.035 mmol, 11%) y **105** (2.9 mg, 0.01 mmol, 3%), como aceites incoloros.

#### Entrada 4

A una solución de **103** (30 mg, 0.4 mmol, 35 μL) en DMF (0.5 mL) se agregó L-prolina (0.2 mol%) y se llevó a 4°C. Se agregó una solución de **102** (320 mg, 2.1 mmol) en DMF (1.5 mL) con una velocidad de agregado de 0.06 mL/h. Se mantuvo con agitación a esa temperatura durante 30 h. Se agregó H<sub>2</sub>O (10 mL) y se extrajo con AcOEt (3 X 10 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y el disolvente se destiló a presión reducida. El crudo se purificó por cromatografía en columna, Hex(8):AcOEt(2). Se obtuvo la descomposición de **102** y se recuperó **103**.

**2-(Benciloxi)-3-hidroxi-4-metilpent-4-enal (104).** <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm) = 9.71 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, CHO), 7.37-7.31 (m, 5H, Ar), 5.14 (c, *J* = 1.3 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>=C), 5.04 (c, *J* = 1.4 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>=C), 4.76 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.61 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.48-4.41 (m, 1H, CHOH), 3.91 (dd, *J* = 5.0, 2.1 Hz, 1H, CHOBn), 2.53 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H, OH), 1.78 (s, 2H, CH<sub>3</sub>).

**2,4-Bis(benciloxi)-3-hidroxibutanal (105)**<sup>14</sup> <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm) = 9.71 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, CHO), 7.36-7.24 (m, 10H, Ar), 4.73 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.56 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.51 (d, *J* = 5.0 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>Bn),

4.16 – 4.11 (m, 1H, CHOH), 3.92 (dd,  $J = 5.7, 1.9$  Hz, 1H, CHOBn), 3.62 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>OBn).

**(Z)-2,4-Bis(benziloxi)but-2-enal (106)**<sup>15</sup> <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm) = 9.28 (s, 1H, CHO), 7.39-7.28 (m, 5H, Ar), 6.09 (t,  $J = 6.0$  Hz, 1H, CH=C), 5.09 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.43 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.24 (d,  $J = 6.0$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>OBn).

**(Z)-1,4-Bis(*t*-butildimetilsililoxi)but-2-eno (107)**<sup>16</sup>

A una solución de imidazol (2.45 g, 36 mmol) en DMF (5 mL) a 0°C, se agregó **100** (1.07 g, 12 mmol). Posteriormente se agregó una solución de TBSCl (4.04 g, 27 mmol) en tolueno (8 mL). Se dejó llegar la solución a temperatura ambiente y se mantuvo con agitación por 7 h. Se agregó H<sub>2</sub>O (10 mL) y se extrajo con Et<sub>2</sub>O (2 x 10 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Se destiló el disolvente a presión reducida y el crudo se purificó por cromatografía en columna, Hex(98):AcOEt(2) → Hex(95):AcOEt(5). Se obtuvo **107** (3.28 g, 10.4 mmo, 86%) como un aceite incoloro.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm) = 5.55 (t,  $J = 3.2$  Hz, 2H, CH=C), 4.23 (d,  $J = 3.3$  Hz, 4H, CH<sub>2</sub>OTBS), 0.90 (s, 18H, CH<sub>3</sub>), 0.07 (s, 12H, SiCH<sub>3</sub>).

**Condiciones ensayadas para la ozonólisis de 107, tabla 4.16 (capítulo 4.6)**

**Entrada 1: O<sub>3</sub>/Me<sub>2</sub>S**

A una solución de **107** (0.37 g, 1.2 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 mL) se burbujeó ozono a -78°C hasta que se consumió el material de partida. Se agregó Me<sub>2</sub>S (0.69 mL, 9.5 mmol). se dejó llegar a temperatura ambiente, y se mantuvo con agitación durante 12 h. Se destiló el disolvente a presión reducida y el crudo se purificó por cromatografía en columna, Hex(95):AcOEt(5). Se obtuvo **108** (0.23 g, 1.3 mmol, 55%) y **109** (0.1 g, 0.3 mmo, 24%) como aceites incoloros. El compuesto **109** se obtuvo como una mezcla de los diastereómeros *cis-trans*.

**Entrada 4: O<sub>3</sub>/py**

A una solución de **107** (0.10 g, 0.32 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 mL) se agregó py (0.13 mL, 1.60 mmol), y se burbujeó ozono a -78°C hasta que se consumió del material de partida. Se dejó llegar a temperatura ambiente, y se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL). La solución se lavó con solución saturada de CuSO<sub>4</sub>, y la fase acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 X 10 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se destiló el disolvente a presión reducida. El crudo se purificó por cromatografía en columna, Hex(6):AcOEt(4). Se obtuvo **108** (0.09 g, 0.49 mmol, 76%) como un aceite incoloro.

***t*-Butildimetilsililoxiacetaldehído (108)**.<sup>17</sup> <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm) = 9.71 (s, 1H, CHO), 4.22 (s, 2H, CH<sub>2</sub>OTBS), 0.93 (s, 9H, CH<sub>3</sub>), 0.11 (s, 6H, SiCH<sub>3</sub>).

**3,5-Bis((*t*-butildimetilsililoxi)metil)-1,2,4-trioxolano (109) Diastereómero mayoritario**, 73%: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm) = 5.28 (t,  $J = 4.5$  Hz, 1H, CH), 3.67 (d,  $J = 4.5$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 0.89 (s, 18H, CH<sub>3</sub>), 0.08 (s, 6H, SiCH<sub>3</sub>).

**Diastereómero minoritario**, 27%. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm) = 5.23 (dd,  $J = 5.3, 3.1$  Hz, 1H, CH), 3.70 (d,  $J = 3.1$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 0.89 (s, 18H, CH<sub>3</sub>), 0.08 (s, 6H, SiCH<sub>3</sub>).

**2-(*t*-Butildimetilsililoxi)-3-hidroxi-4-metilpent-4-enal (110)**

Se utilizó el método 3 y 4 descrito para la síntesis de **94**. Con el método 3 se obtuvieron **110** (17%) y **111** (14%) y con el método 4 se obtuvo **111** (2%) y se recuperó el material de partida.

**<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm)** = 9.62 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, CHO), 5.10-5.07 (m, 1H, CH<sub>2</sub>=C), 5.1 (h, *J* = 0.8 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>=C), 4.29 (t, *J* = 4.0 Hz, 1H, CHOH), 4.09 (dd, *J* = 5.0, 1.9 Hz, 1H, CHOTBS), 2.60 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H, OH), 1.79 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.93 (s, 9H, CH<sub>3</sub>), 0.11 (s, 3H, SiCH<sub>3</sub>), 0.09 (s, 3H, SiCH<sub>3</sub>).

**2,4-Bis(*t*-butildimetilsililoxi)-3-hidroxi-4-metilpent-4-enal (111)<sup>14</sup> <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm)** = 9.65 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H, CHO), 4.09 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H, CHOTBS), 3.96-3.86 (m, 1H, CHOH), 3.71 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>OTBS), 2.36 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H, OH), 0.93 (s, 9H, CH<sub>3</sub>), 0.89 (s, 9H, CH<sub>3</sub>), 0.11 (s, 3H, SiCH<sub>3</sub>), 0.09 (s, 3H, SiCH<sub>3</sub>), 0.07 (s, 6H, SiCH<sub>3</sub>).

**(*Z*)-1,4-Bis(*t*-butildifenilsililoxi)but-2-eno (112)**

A una solución de imidazol (0.5 g, 7.2 mmol) en DMF (1 mL) a 0°C, se agregó **100** (0.2 g, 2.4 mmol), y una solución de TBDPSCl (1.5 g, 5.3 mmol) en tolueno (1.6 mL). Se dejó llegar la solución a temperatura ambiente y se mantuvo con agitación por 7 h. Se agregó H<sub>2</sub>O (5 mL) y se extrajo con Et<sub>2</sub>O (2 x 5 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Se concentraron a presión reducida y el crudo se purificó por cromatografía en columna, Hex(9):AcOEt(1). Se obtuvo **112** (1.2 g, 2.0 mmol, 85%), como un acetite incoloro.

**<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm)** = 7.61 (dd, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 8H, Ar), 7.41-7.28 (m, 12H, Ar), 5.61 (t, *J* = 3.4 Hz, 2H, CH=C), 4.10 (d, *J* = 4.0 Hz, 4H, CH<sub>2</sub>), 0.99 (s, 18H, CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm)** = 135.7 (CH, Ar), 133.7 (C, Ar), 130.0 (CH=C), 129.7 (CH, Ar), 127.8 (CH, Ar), 60.6 (CH<sub>2</sub>), 26.9 (CH<sub>3</sub>).

***t*-Butildifenilsililoxiacetaldehído (113)<sup>18</sup>**

A una solución de **112** (0.10 g, 0.18 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 mL) se agregó py (0.07 mL, 0.89 mmol), y se burbujeó con ozono a -78°C hasta que se consumió el material de partida. Se dejó llegar a temperatura ambiente, y se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL). La solución se lavó con solución saturada de CuSO<sub>4</sub>, y la fase acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 X 10 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se destiló el disolvente a presión reducida. El crudo se purificó por cromatografía en columna, Hex(6):AcOEt(4). Se obtuvo **113** (0.07 g, 0.21 mmol, 58%) como un aceite incoloro.

**<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm)** = 9.76 (t, *J* = 0.9 Hz, 1H, CHO), 7.74-7.67 (m, 4H, Ar), 7.51-7.41 (m, 6H, Ar), 4.26 (d, *J* = 0.8 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.15 (s, 9H, CH<sub>3</sub>).

**2-(*t*-Butildifenilsililoxi)-3-hidroxi-4-metilpent-4-enal (114)**

Se utilizó el método 3 descrito para la síntesis de **94**, mediante el cual se obtuvieron **114** (9%) y **115** (9%), como aceties incoloros.

**<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm)** = 9.58 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H, CHO), 7.73-7.65 (m, 4H, Ar), 7.52-7.31 (m, 6H, Ar), 5.06-5.04 (m, 1H, CH<sub>2</sub>=C), 4.89 (c, *J* = 1.5 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>=C), 4.33 (t, *J* = 4.6 Hz, 1H, CHOH), 4.16 (dd, *J* = 4.3, 1.8 Hz, 1H, CHOTBDPS), 1.54 (d, *J* = 0.8 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.12 (s, 9H, CH<sub>3</sub>).



**2,4-Bis(*t*-butildifenilsililoxi)-3-hidroxiбутanal (115)<sup>14</sup> <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm) = 9.65 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H, CHO), 7.77- 7.70 (m, 8H), 7.49-7.38 (m, 12H), 4.46 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H, CHOTBDPS), 4.22 (ddt, *J* = 8.3, 5.3, 2.6 Hz, 1H, CHOH), 4.01 (dd, *J* = 9.7, 8.5 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.63 (dd, *J* = 9.7, 5.6 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 1.15 (s, 9H, CH<sub>3</sub>), 0.99 (s, 9H, CH<sub>3</sub>).**

**Procedimiento general para el ensayo de los catalizadores 116-121 en la reacción de Mannich entre hidroxiacetona y la imina 112, tabla 4.18 (capítulo 4.7)**

Se realizó el hinchado de los aminoácidos soportados poliméricamente (**116-121**, 20 mol%) en un vial durante 20 minutos usando DMF (0.25 mL). Se agregaron a la reacción a temperatura ambiente la imina **112**<sup>19</sup> (25 mg, 0.125 mmol) y la hidroxiacetona (6 eq.) y se mantuvo con agitación. Luego de transcurrido el tiempo indicado en la tabla 5 se filtró la resina, se lavó con AcOEt (3 x 2 mL) y se destiló el disolvente a presión reducida. El crudo se purificó por columna cromatográfica (ciclohex:AcOEt) para obtener el producto **113**. La conversión y la relación entre diastereómeros se calculó por <sup>1</sup>H RMN del crudo de la reacción. El exceso enantiomérico se determinó usando HPLC quiral, luego de ser purificado por columna cromatográfica.

**Procedimiento general para el estudio del efecto del disolvente en la reacción de Mannich entre la hidroxiacetona y la imina 112 catalizada por 121, tabla 4.20 (capítulo 4.7)**

Se realizó el hinchado del catalizador polisoportado **121** (20 mol%) en un vial durante 20 minutos usando el solvente correspondiente (tabla 7, 0.25 mL). Se agregaron a la reacción a temperatura ambiente la imina **122**<sup>19</sup> (0.125 mmol) y la hidroxiacetona (6 eq.) y se mantuvo con agitación. Luego de transcurrido el tiempo indicado en la tabla 5 se filtró la resina, se lavó con AcOEt (3 x 2 mL) y se destiló el disolvente a presión reducida. Se purificó el crudo por columna cromatográfica (ciclohex:AcOEt) para obtener el producto **123**. La conversión y la relación entre diastereómeros se calculó por <sup>1</sup>H RMN del crudo de la reacción. El exceso enantiomérico se determinó usando HPLC quiral, luego de ser purificado por columna cromatográfica.

**Procedimiento general para la reacción de Mannich multicomponente bajo las condiciones optimizadas, tabla 4.21 y 4.22 (capítulo 4.7).**

Se realizó el hinchado del catalizador polisoportado **121** (20 mol%) en un vial durante 20 minutos usando una mezcla DMF/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50:50) (0.4 mL). Se agregaron a la reacción a temperatura ambiente la amina (0.2 mmol), el aldehído (1.1 eq) y la cetona (6 eq.). Se mantuvo con agitación y luego de transcurrido el tiempo indicado en las tablas 8 y 9 se filtró la resina, se lavó con AcOEt (3 x 2 mL) y se destiló el disolvente a presión reducida. Se purificó el crudo por columna cromatográfica (ciclohex:AcOEt) para obtener los productos **123-132**. La conversión y la relación entre diastereómeros se calculó por <sup>1</sup>H RMN del crudo de la reacción. El exceso enantiomérico se determinó usando HPLC quiral, luego de ser purificado por columna cromatográfica.

### Experimentos de $^1\text{H}$ RMN, $^{13}\text{C}$ RMN y HPLC para los productos Mannich 123-133:

**(2*S*,3*R*)-2-(*p*-Metoxifenilamino)-3-hidroxi-4-oxo-pentanoato de etilo (123).**<sup>20</sup>  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm) = 1.20 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 3H), 2.38 (s, 3H), 3.67 (s ancho, 1H), 3.75 (s, 3H), 4.07 (br s, 1H), 4.11-4.19 (m, 2H), 4.49-4.50 (m, 2H), 6.70 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 2H), 6.80 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 2H).  $^{13}\text{C}$  RMN (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm) = 14.0, 26.0, 55.7, 60.7, 61.8, 77.7, 115.0, 116.0, 139.9, 153.4, 169.7, 206.3. HPLC (Daicel Chiralpak IA, Hex/*i*-PrOH = 95:5, flujo 1.0 mL/min,  $\lambda$  = 254 nm):  $t_R$  (enantiómero *anti* mayoritario) = 35.3 min,  $t_R$  (enantiómero *anti* minoritario) = 40.0 min,  $t_R$  (enantiómero *sin* mayoritario) = 29.7 min,  $t_R$  (enantiómero *sin* minoritario) = 27.3 min.

**(3*R*,4*R*)-3-Hidroxi-4-fenilamino-4-fenilbutan-2-ona (124).**<sup>21</sup>  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm) = 2.17 (s, 3 H), 3.43 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1 H), 4.69 (dd,  $J$  = 6.0 and 3.5 Hz, 1 H), 4.76 (s ancho, 1 H), 4.87 (s ancho, 1 H), 6.59-6.61 (m, 2 H), 6.67-6.71 (m, 1 H), 7.10-7.13 (m, 2 H), 7.29-7.31 (m, 5 H).  $^{13}\text{C}$  RMN (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm) = 26.8, 59.5, 79.8, 113.9, 118.2, 127.3, 128.1, 128.6, 129.2, 137.1, 146.2, 207.1. HPLC (Daicel Chiralpak AD-H, Hex/*i*-PrOH = 90:10, flujo 0.8 mL/min,  $\lambda$  = 254 nm):  $t_R$  (enantiómero *anti* mayoritario) = 15.3 min,  $t_R$  (enantiómero *anti* minoritario) = 14.7 min,  $t_R$  (enantiómero *sin* mayoritario) = 19.8 min,  $t_R$  (enantiómero *sin* minoritario) = 11.8 min.

**(3*R*,4*R*)-3-Hidroxi-4-anilino-4-(*p*-nitrofenil)butan-2-ona (125).**<sup>22</sup>  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm) = 2.29 (s, 3 H), 3.55 (s ancho, 1 H), 4.76 (d,  $J$  = 3.2 Hz, 1 H), 4.87 (s ancho, 1 H), 4.99 (d,  $J$  = 3.2 Hz, 1 H), 6.58 (dd,  $J$  = 8.8 and 1.2 Hz, 2 H), 6.72- 6.76 (m, 1 H), 7.11-7.16 (m, 2 H), 7.51 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2 H), 8.17 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2 H).  $^{13}\text{C}$  RMN (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm) = 26.6, 59.0, 79.5, 113.9, 118.8, 123.7, 128.5, 129.4, 144.9, 145.4, 147.7, 206.1. HPLC (Daicel Chiralpak AD-H, Hex/*i*-PrOH = 85:15, flujo 0.8 mL/min,  $\lambda$  = 254 nm):  $t_R$  (enantiómero *anti* mayoritario) = 22.6 min,  $t_R$  (enantiómero *anti* minoritario) = 16.0 min,  $t_R$  (enantiómero *sin* mayoritario) = 27.2 min,  $t_R$  (enantiómero *sin* minoritario) = 24.4 min.

**(3*R*,4*R*)-3-Hidroxi-4-(*p*-metoxifenilamino)-4-fenilbutan-2-ona (126)**<sup>20</sup>  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm) = 2.14 (s, 3 H), 3.45 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1 H), 3.70 (s, 3 H), 4.43 (s ancho, 1 H), 4.67 (dd,  $J$  = 6.0 and 3.5 Hz, 1 H), 4.78 (d,  $J$  = 3.5 Hz, 1 H), 6.58 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 2 H), 6.70 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 2 H), 7.23-7.29 (m, 5 H).  $^{13}\text{C}$  RMN (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm) = 26.8, 55.6, 60.5, 79.8, 114.8, 115.6, 127.4, 128.1, 128.6, 137.3, 140.3, 152.6, 207.4. HPLC (Daicel Chiralpak AD-H, Hex/*i*-PrOH = 95:5, flow rate 0.8 mL/min,  $\lambda$  = 254 nm):  $t_R$  (enantiómero *anti* mayoritario) = 51.8 min,  $t_R$  (enantiómero *anti* minoritario) = 44.9 min,  $t_R$  (enantiómero *sin* mayoritario) = 62.4 min,  $t_R$  (enantiómero *sin* minoritario) = 38.6 min.

**(3*R*,4*R*)-3-Hidroxi-4-(*p*-metoxifenilamino)-4-(*p*-nitrofenil)butan-2-ona (127).**<sup>20</sup>  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm) = 2.24 (s, 3 H), 3.51 (s ancho, 1 H), 3.69 (s, 3 H), 4.72 (d,  $J$  = 3.4 Hz, 1 H), 4.88 (d,  $J$  = 3.4 Hz, 1 H), 6.54 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 2 H), 6.70 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 2 H), 7.47 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2 H), 8.15 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2 H).  $^{13}\text{C}$  RMN (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm) = 26.6, 55.6, 60.1, 79.5, 114.9, 115.7, 123.7, 128.5, 139.4, 145.1, 147.7, 153.0, 206.3. HPLC (Daicel Chiralpak AD-H, Hex/*i*-PrOH = 90:10, flujo 1.0 mL/min,  $\lambda$  = 254 nm):  $t_R$  (enantiómero *anti*

mayoritario) = 53.4 min,  $t_R$  (enantiómero *anti* minoritario) = 43.0 min,  $t_R$  (enantiómero *sin* mayoritario) = 71.4 min,  $t_R$  (enantiómero *sin* minoritario) = 77.1 min.

**(3*R*,4*R*)-3-Hidroxi-4-(*p*-metoxifenilamino)-4-(*p*-metoxifenil)butan-2-ona (128).**<sup>20</sup> <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm) = 2.15 (s, 3 H), 3.43 (d,  $J$  = 5.7 Hz, 1 H), 3.70 (s, 3 H), 3.76 (s, 3 H), 4.30 (s ancho, 1 H), 4.64 (dd,  $J$  = 5.7, 3.4 Hz, 1 H), 4.74 (d,  $J$  = 3.4 Hz, 1 H), 6.58 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 2 H), 6.71 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 2 H), 6.81 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2 H), 7.20 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2 H). <sup>13</sup>C RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm) = 26.7, 55.1, 55.6, 59.9, 79.8, 114.0, 114.8, 115.7, 128.5, 129.2, 140.3, 152.6, 159.2, 207.5. HPLC (Daicel Chiralpak IB, Hex/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH = 85:14:1, flujo 1.0 mL/min,  $\lambda$  = 254 nm):  $t_R$  (enantiómero *anti* mayoritario) = 17.6 min,  $t_R$  (enantiómero *anti* minoritario) = 19.6 min,  $t_R$  (enantiómero *sin* mayoritario) = 16.2 min,  $t_R$  (enantiómero *sin* minoritario) = 13.7 min.

**(3*R*,4*R*)-3-Hidroxi-4-(*p*-methxifenilamino)-4-(*p*-bromofenil)butan-2-ona (129)** <sup>20</sup><sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm) = 2.16 (s, 3 H), 3.70 (s, 3 H), 4.65 (d,  $J$  = 3.6 Hz, 1 H), 4.74 (d,  $J$  = 3.6 Hz, 1 H), 6.55 (d,  $J$  = 9.2 Hz, 2 H), 6.71 (d,  $J$  = 9.2 Hz, 2 H), 7.16 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2 H), 7.41 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2 H). <sup>13</sup>C RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm) = 26.7, 55.6, 60.0, 79.6, 114.8, 115.6, 122.0, 129.1, 131.7, 136.4, 139.8, 152.7, 207.0. HPLC (Daicel Chiralpak AD-H, Hex/*i*-PrOH = 90:10, flow rate 0.8 mL/min,  $\lambda$  = 254 nm):  $t_R$  (enantiómero *anti* mayoritario) = 31.1 min,  $t_R$  (enantiómero *anti* minoritario) = 22.7 min,  $t_R$  (enantiómero *sin* mayoritario) = 27.2 min,  $t_R$  (enantiómero *sin* minoritario) = 33.1 min.

**(3*R*,4*R*)-3-Hidroxi-4-(*p*-metoxifenilamino)-4-(*p*-cianofenil)butan-2-ona (130)** <sup>20</sup> <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm) = 2.20 (s, 3 H), 3.69 (s, 3 H), 4.68 (d,  $J$  = 3.2 Hz, 1 H), 4.82 (d,  $J$  = 3.2 Hz, 1 H), 6.52 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2 H), 6.70 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2 H), 7.40 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2 H), 7.57 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2 H). <sup>13</sup>C RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm) = 26.7, 55.6, 60.3, 79.5, 112.0, 114.9, 115.6, 118.4, 128.4, 132.3, 139.5, 143.2, 153.0, 206.7. HPLC (Daicel Chiralcel OJ, Hex/*i*-PrOH = 70:30, flujo 1.0 mL/min,  $\lambda$  = 254 nm):  $t_R$  (enantiómero *anti* mayoritario) = 35.4 min,  $t_R$  (enantiómero *anti* minoritario) = 79.5 min,  $t_R$  (enantiómero *sin* mayoritario) = 23.8 min,  $t_R$  (enantiómero *sin* minoritario) = 30.7 min.

**(3*R*,4*R*)-3-Hidroxi-4-(*p*-metilfenilamino)-4-(*p*-nitrofenil)butan-2-ona (131).**<sup>22</sup> <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm) = 2.19 (s, 3 H), 2.25 (s, 3 H), 3.51 (s ancho, 1 H), 4.73 (m, 2 H), 4.93 (d,  $J$  = 3.2 Hz, 1 H), 6.48 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2 H), 6.93 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2 H), 7.47 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2 H), 8.14 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2 H). <sup>13</sup>C RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm) = 20.3, 26.6, 59.4, 79.5, 114.2, 123.7, 128.2, 128.5, 129.9, 143.1, 145.1, 147.7, 206.3. HPLC (Daicel Chiralpak AD-H, Hex/*i*-PrOH = 85:15, flujo 1.0 mL/min,  $\lambda$  = 254 nm):  $t_R$  (enantiómero *anti* mayoritario) = 22.6 min,  $t_R$  (enantiómero *anti* minoritario) = 16.2 min,  $t_R$  (enantiómero *sin* mayoritario) = 31.5 min,  $t_R$  (enantiómero *sin* minoritario) = 21.7 min.

**(3*R*,4*R*)-4-(*p*-Bromofenil)-1,3-dihidroxi-4-(*p*-metoxifenilamino)butan-2-ona (132).**<sup>23</sup> <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm) = 3.10 (s ancho, 2 H), 3.71 (s, 3 H), 4.09 (d,  $J$  = 20.0 Hz, 1 H), 4.37 (d,  $J$  = 20.0 Hz, 1 H), 4.52 (s ancho, 1 H), 4.73 (m, 2 H), 6.58 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 2 H), 6.73 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 2 H), 7.18 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 2 H), 7.45 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 2 H). <sup>13</sup>C RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm) = 55.6, 60.7, 67.1, 77.1, 114.9, 116.0, 122.3, 129.2, 131.9, 136.2, 139.4, 153.1, 210.3. HPLC

(Daicel Chiralpak AD-H, Hex/i-PrOH = 95:5, flujo 0.5 mL/min,  $\lambda$  = 254 nm):  $t_R$  (enantiómero *anti* mayoritario) = 175.2 min,  $t_R$  (enantiómero *anti* minoritario) = 164.0 min,  $t_R$  (enantiómero *sin* mayoritario) = 170.0 min,  $t_R$  (enantiómero *sin* minoritario) = 132.2 min.

**(3*R*,4*R*)-4-Ciclohexil-1,3-dihidroxi-4-(*p*-metoxifenilamino)butan-2-ona**

**(133).**<sup>23</sup> <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm) = 6.71 (2H,  $J$  = 11.6 Hz), 6.50 (d, 2H,  $J$  = 12.0 Hz), 4.47 (d, 1H,  $J$  = 2.8 Hz), 4.44 (d, 1H,  $J$  = 4.0 Hz), 4.36 (d, 2H,  $J$  = 22.8 Hz), 3.72 (s, 3H), 3.50 (dd, 1H,  $J$  = 10.0 Hz, 2.8 Hz), 3.41 (t, 1H,  $J$  = 7.6 Hz), 3.20-3.50 (s ancho, 2H), 1.50-1.90 (m, 6H), 0.99-1.30 (m, 5H). <sup>13</sup>C RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm) = 211.9, 152.2, 141.5, 114.9, 114.7, 75.2, 66.0, 61.1, 55.6, 41.2, 30.3, 26.2, 26.2, 26.2, 26.1. HPLC (Daicel Chiralpak OJ, Hex/i-PrOH = 95:5, flujo 1.0 mL/min,  $\lambda$  = 254 nm):  $t_R$  (enantiómero *anti* mayoritario) = 103.92,  $t_R$  (enantiómero *anti* minoritario) = 74.87,  $t_R$  (enantiómero *syn* mayoritario) = 45.74 min,  $t_R$  (enantiómero *syn* minoritario) = 52.46 min.

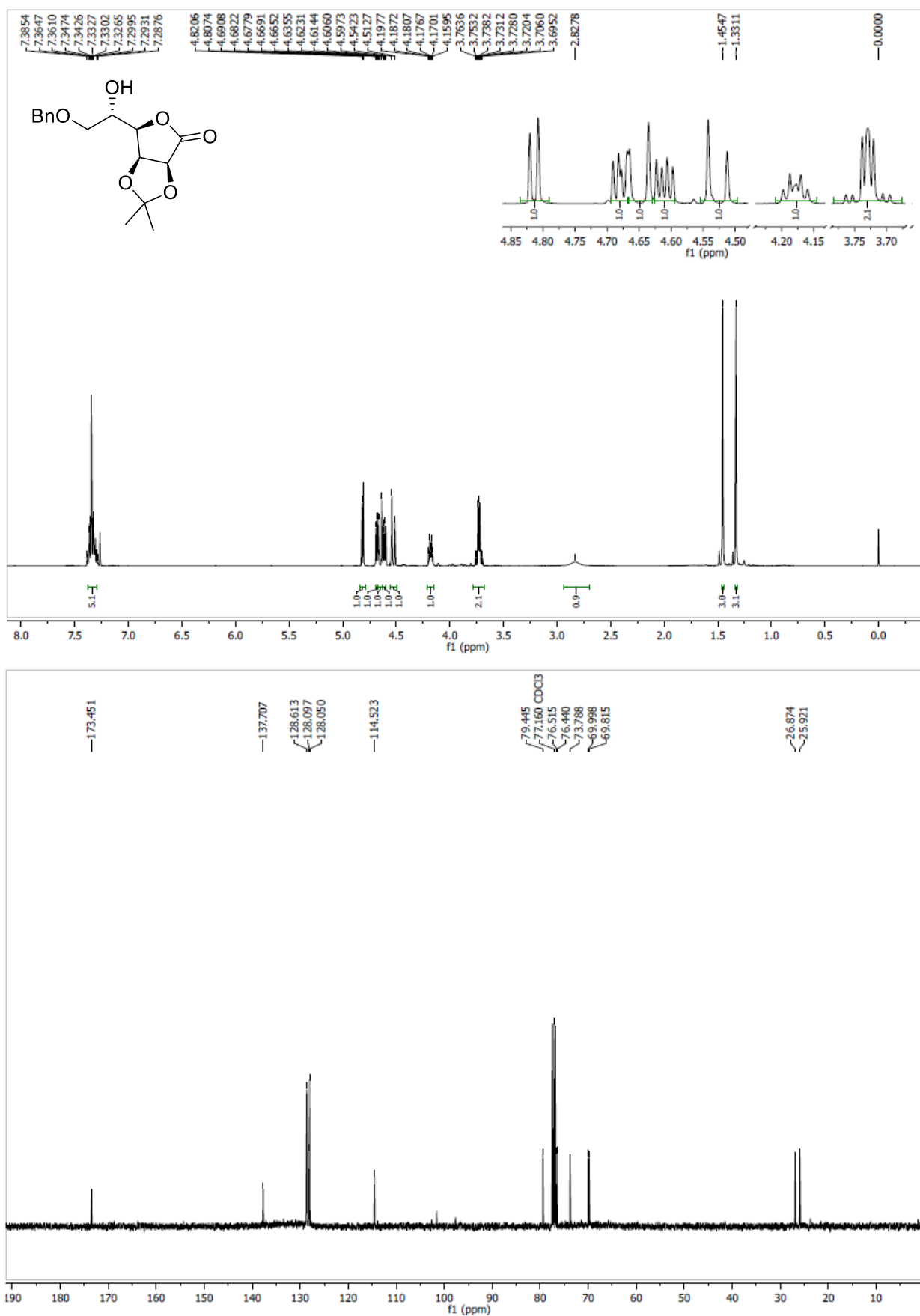
### 6.3. Referencias bibliográficas

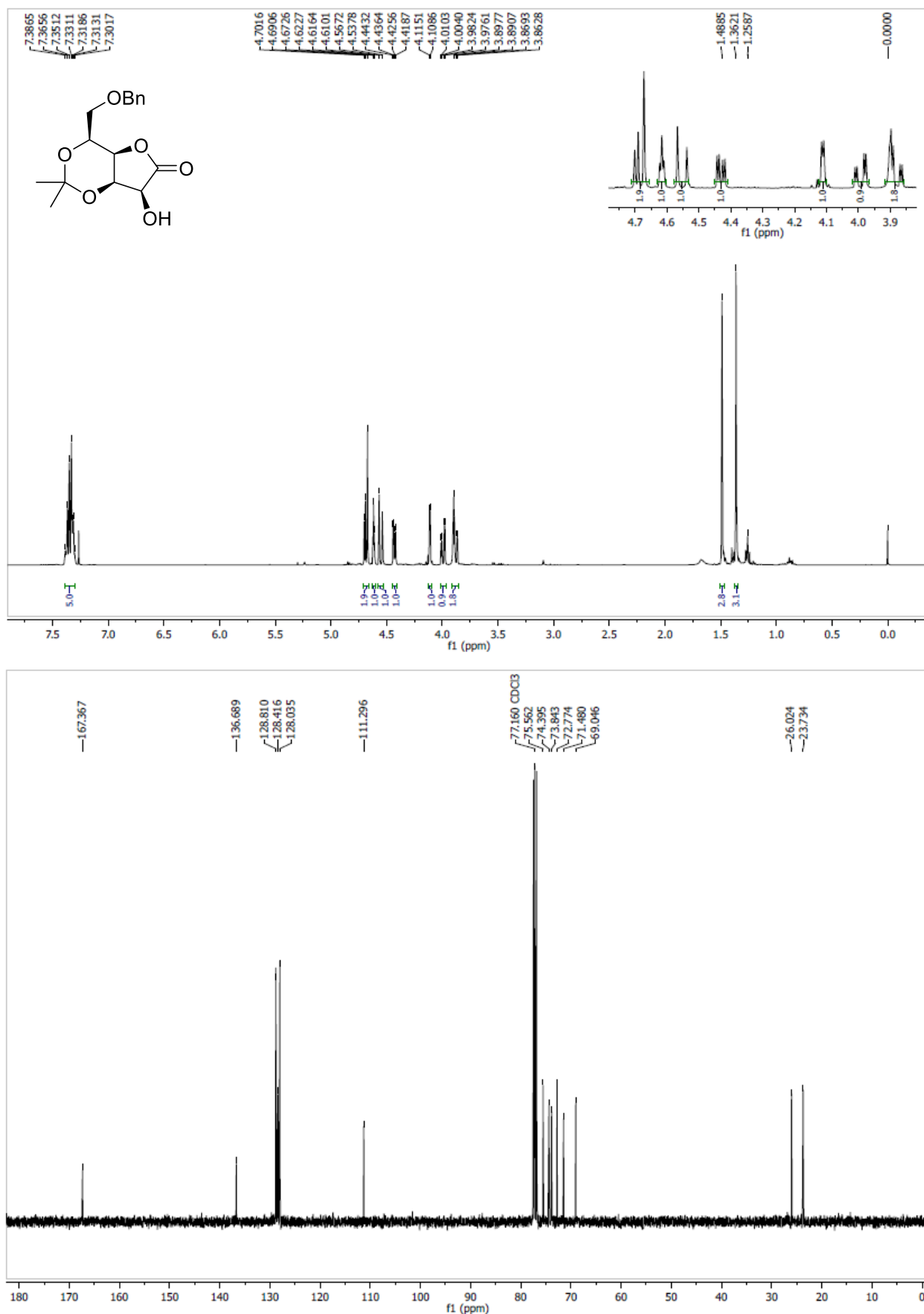
- Perrin, D. D. *Purification of Laboratory Chemicals 3° ed.*; Pergamon Press Ltd, Headington Hill Hall: Oxford, 1988.
- Seto, C. T.; Mathias, J. P.; Whitesides, G. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 1321-1329.
- Ooi, H.; Ishibashi, N.; Iwabuchi, Y.; Ishihara, J.; Hatakeyama, S. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7765-7768.
- Forbes, D. C.; Ene, D. G.; Doyle, M. P. *Synthesis* **1998**, 879-882.
- Schipper, E.; Chinery, E.; Nichols, J. *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 4145-4148.
- Enders, D.; Voith, M.; Ince, S. J. *Synthesis* **2002**, *2002*, 1775-1779.
- Fleet, G. W. J.; Ramsden, N. G.; Witty, D. R. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 319-326.
- Crans, D. C.; Whitesides, G. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 7008-7018.
- Diethelm, S.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 6084-6096.
- Hon, Y.-S.; Chang, F.-J.; Lu, L.; Lin, W.-C. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 5233-5246.
- Mio, S.; Kumagawa, Y.; Sugai, S. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 2133-2144.
- Dibello, E.; Suescun, L.; Seoane, G. A.; Gamemara, D. *Tetrahedron: Asymmetry* **2017**, *28*, 344-348.
- Nishizono, N.; Akama, Y.; Agata, M.; Sugo, M.; Yamaguchi, Y.; Oda, K. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 358-363.
- Northrup, A. B.; Mangion, I. K.; Hettche, F.; MacMillan, D. W. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2152-2154.
- Erkkilä, A.; Pihko, P. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, *2007*, 4205-4216.
- Jones, K.; Storey, J. M. D. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 4901-4906.
- Bendiabdellah, Y.; Villanueva-Margalef, I.; Misale, A.; Nahar, K. S.; Haque, M. R.; Thurston, D. E.; Zinzalla, G. *Synthesis* **2011**, *2011*, 2321-2333.
- Giuffredi, G.; Bobbio, C.; Gouverneur, V. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5361-5364.
- Zhang, H.; Mifsud, M.; Tanaka, F.; Barbas, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9630-9631.
- Ramasastri, S. S. V.; Zhang, H.; Tanaka, F.; Barbas, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 288-289.
- An, Y.; Qin, Q.; Wang, C.; Tao, J. *Chin. J. Chem.* **2011**, *29*, 1511-1517.
- Gu, Q.; Gong, J.-J.; Feng, J.; Wu, X.-Y.; Zhou, Q.-L. *Chin. J. Chem.* **2008**, *26*, 1902-1906.
- Zhang, H.; Ramasastri, S. S. V.; Tanaka, F.; Barbas, C. F. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 791-796.

## 7. Espectros seleccionados

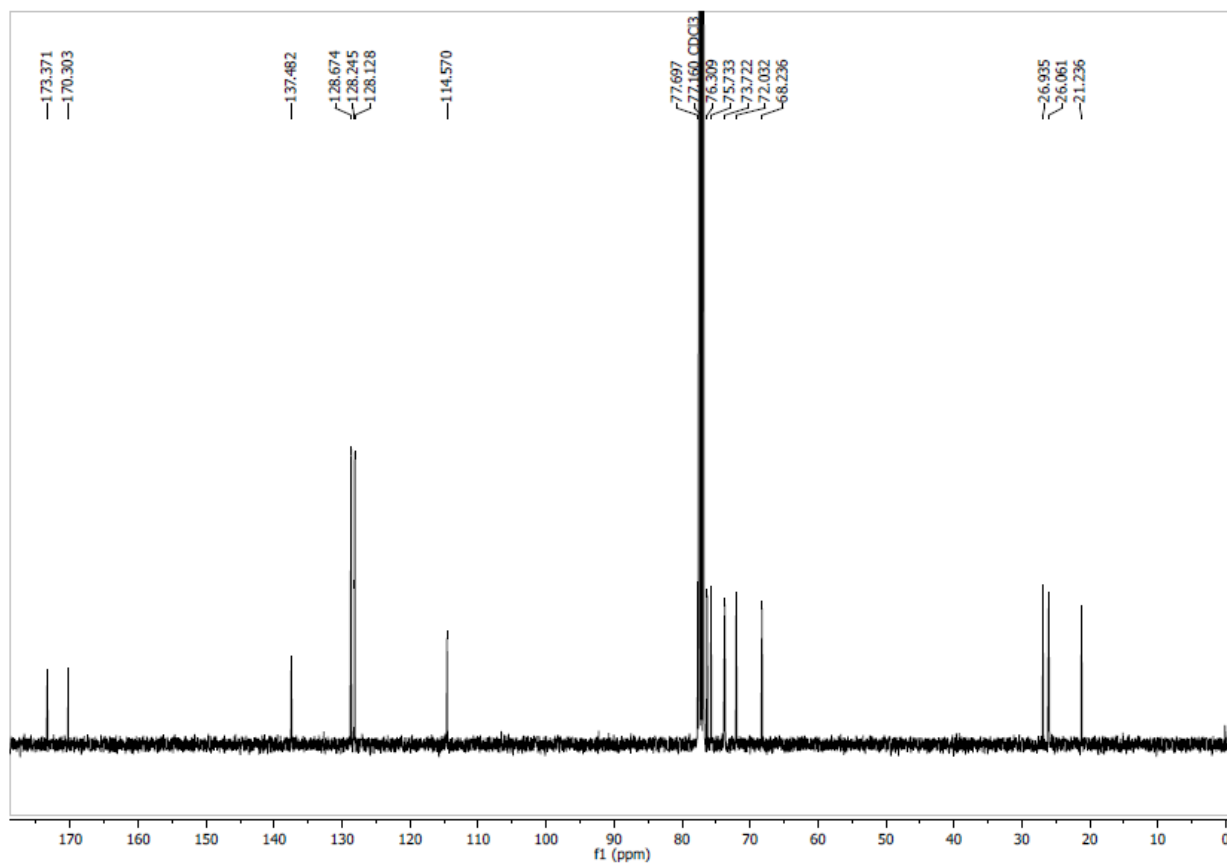
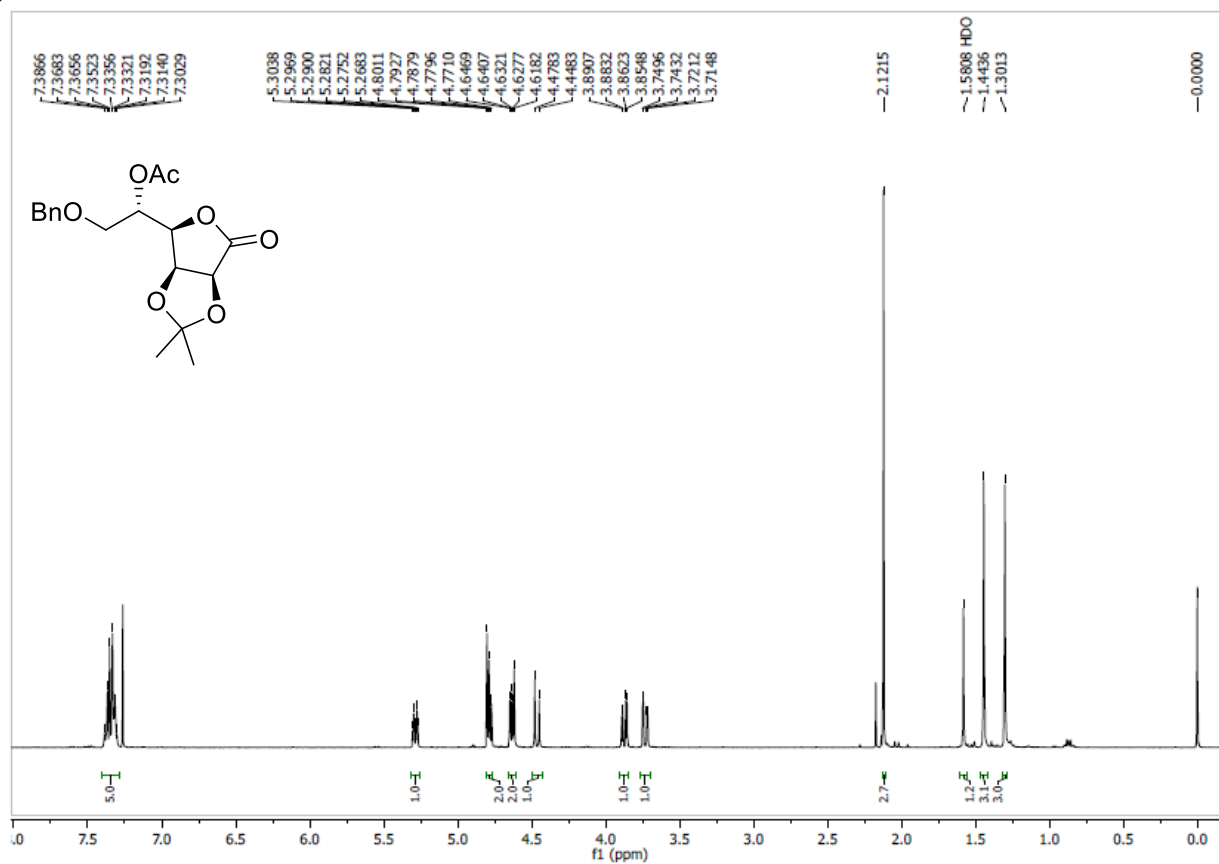
---

*Síntesis organocatalizada  
de azúcares raros  
y derivados*

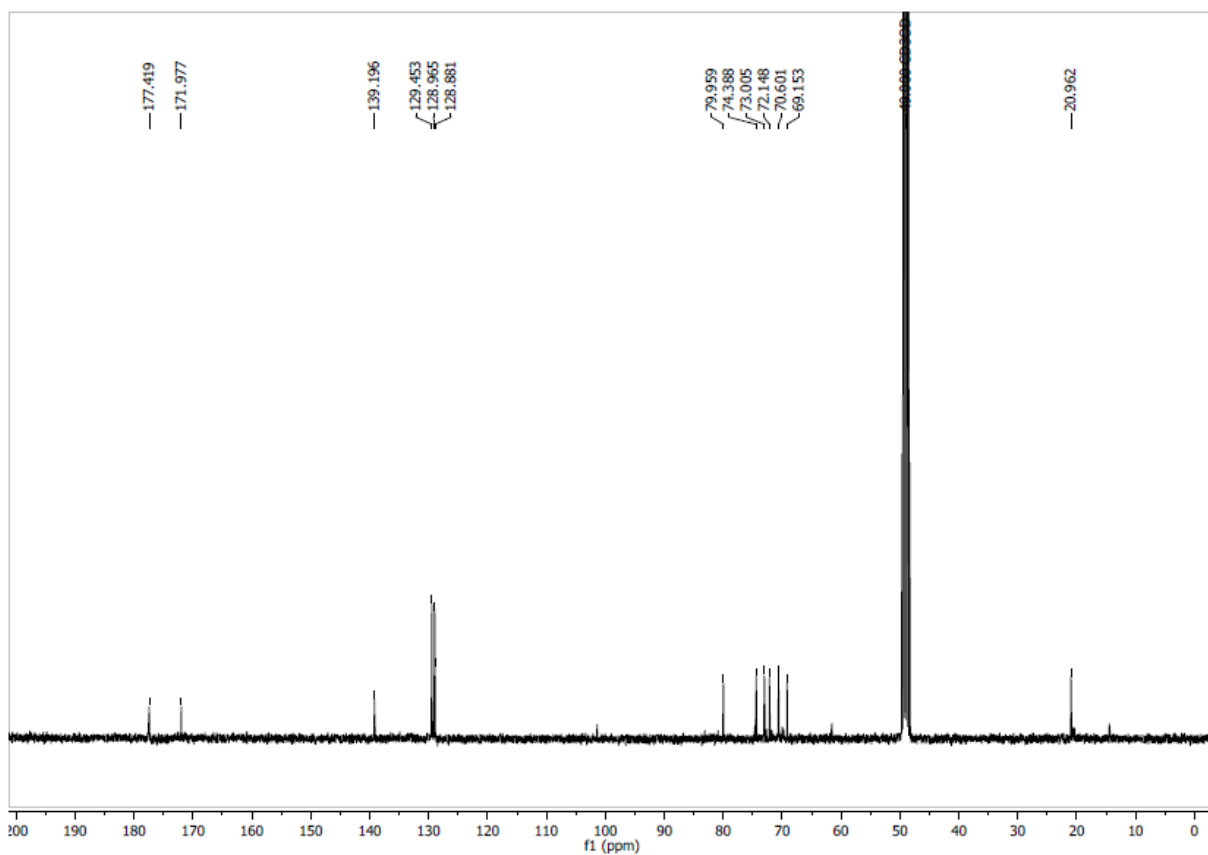
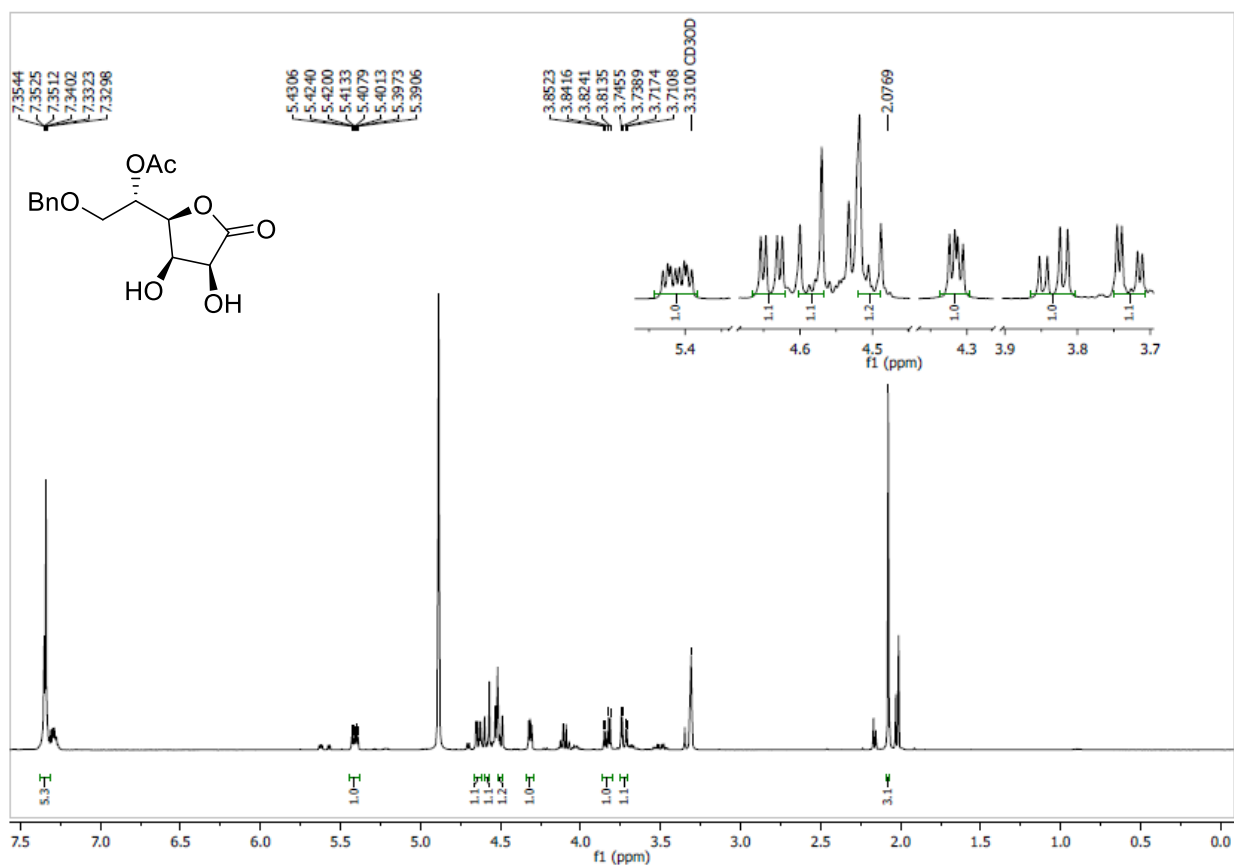
Espectros de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  RMN: 6-*O*-Bencil-2,3-*O*-isopropiliden-L-gulonolactona (18)

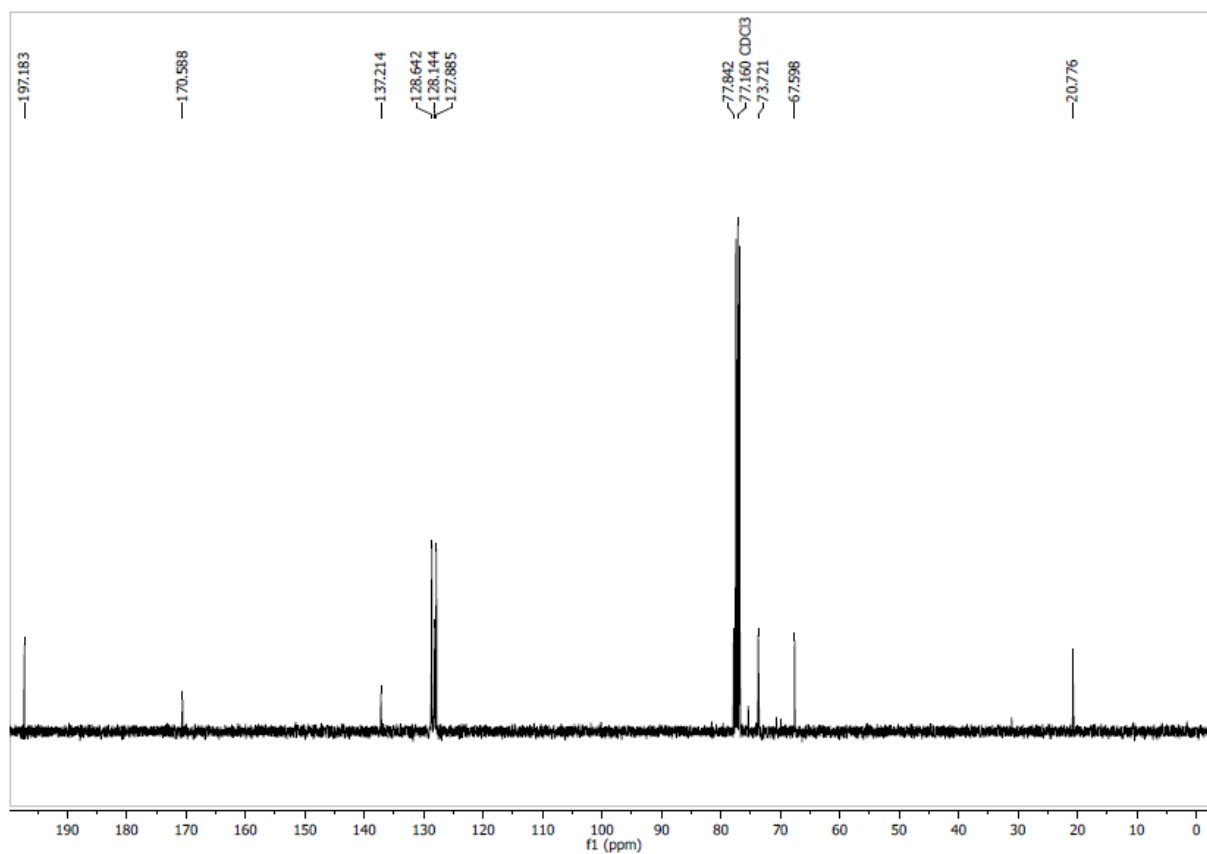
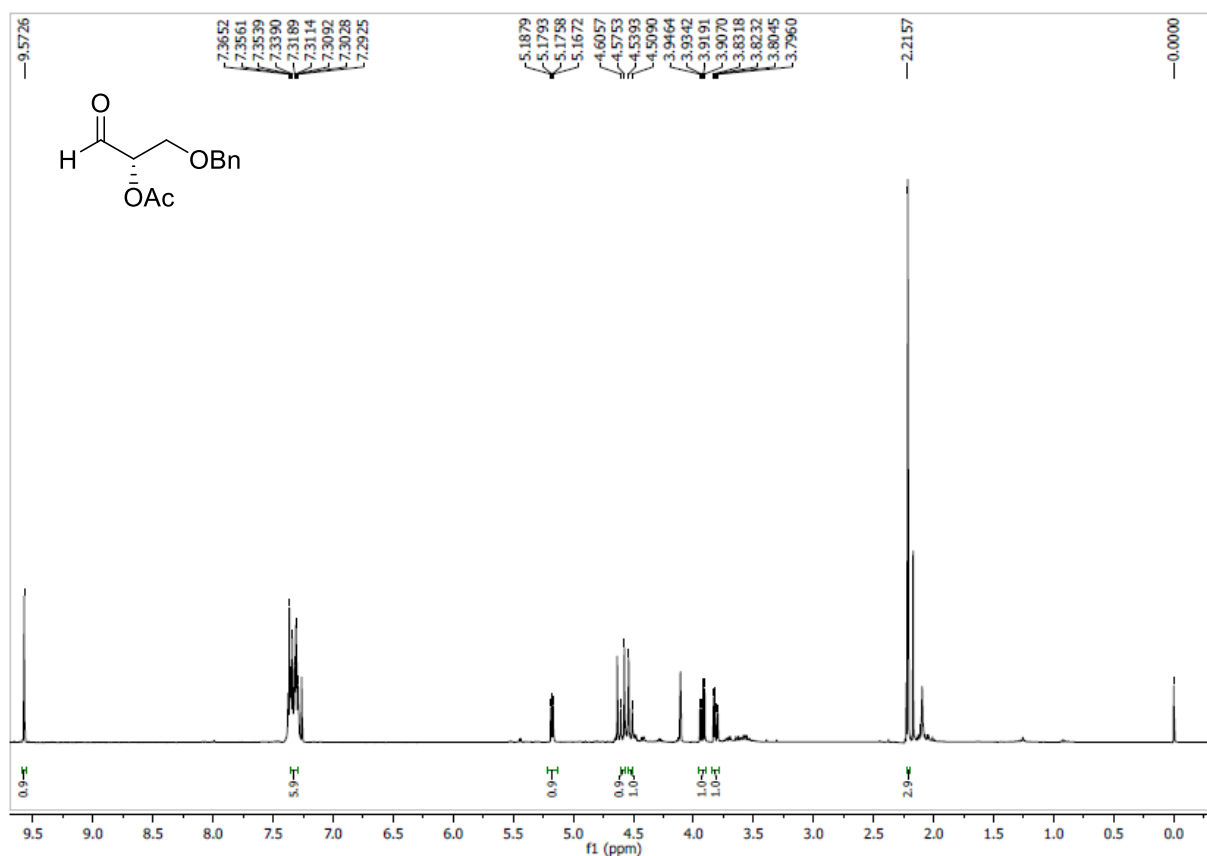
Espectros de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  RMN: 6-*O*-Bencil-3,5-*O*-isopropiliden-L-gulonolactona (19)

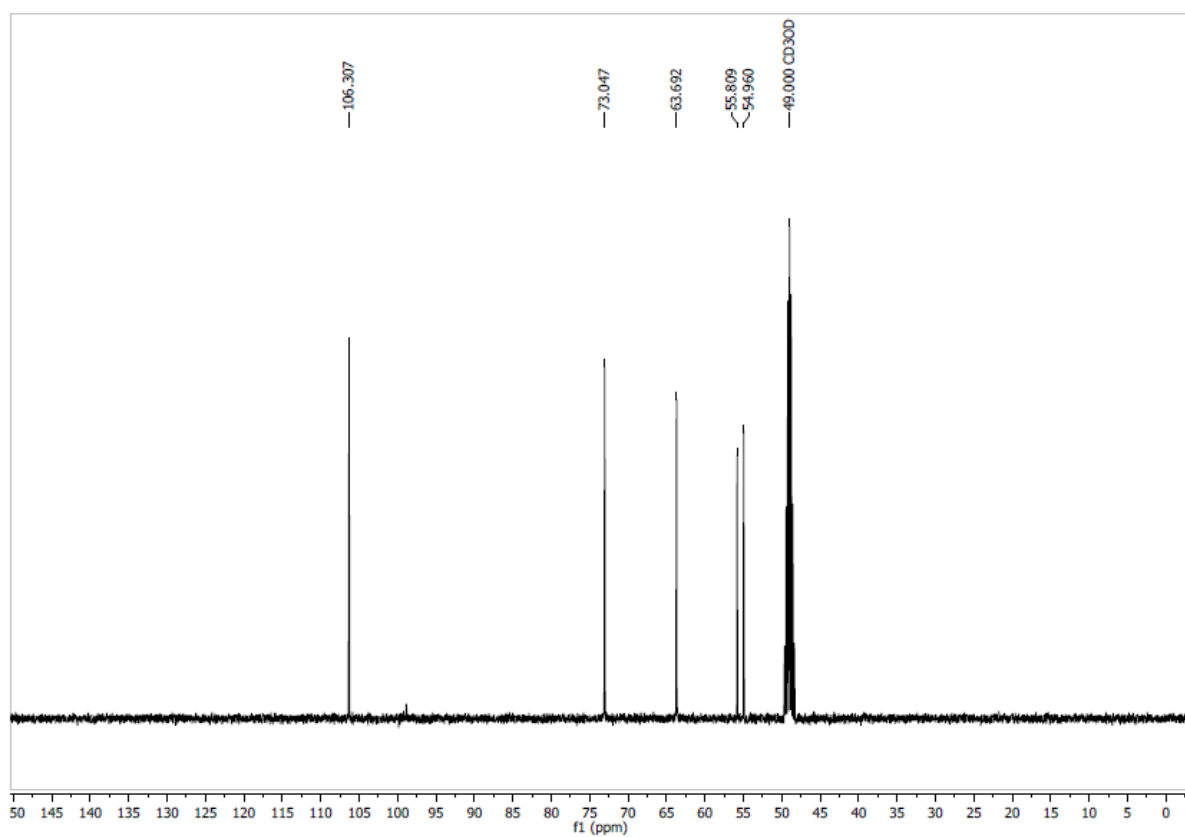
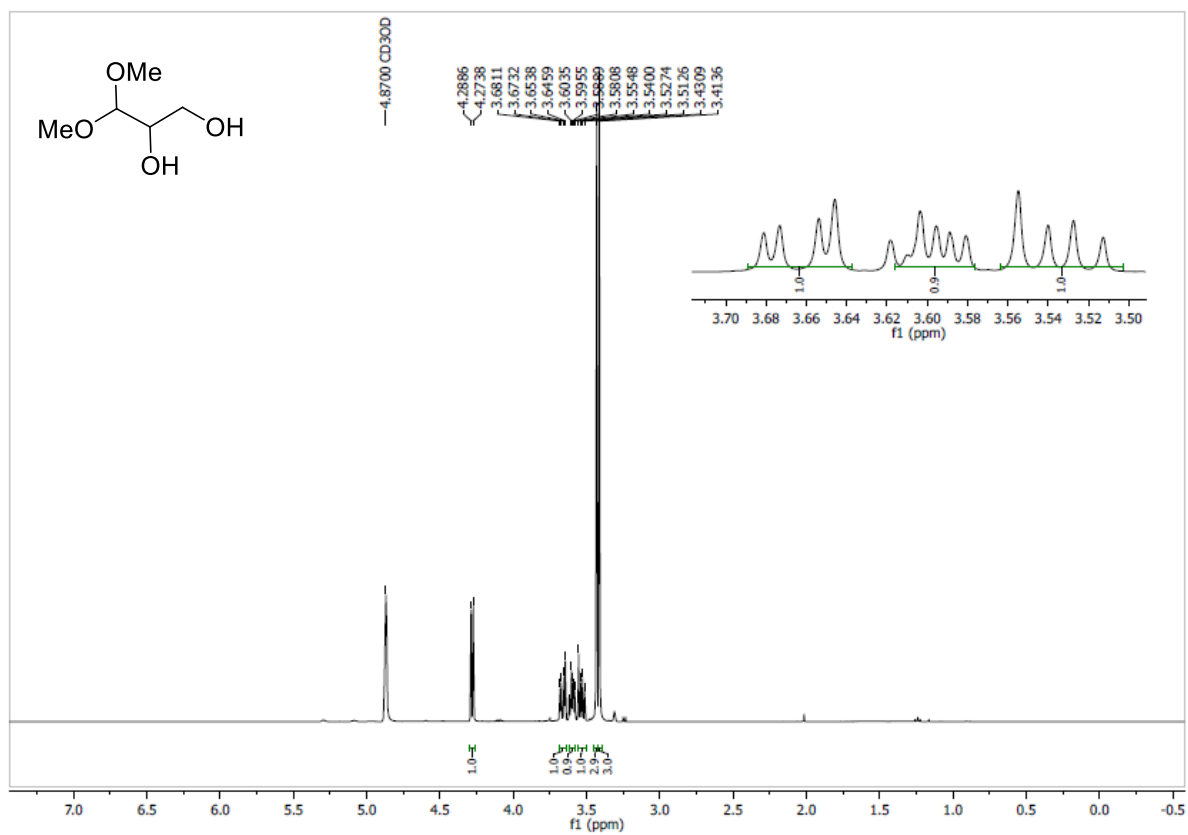
### Espectros de $^1\text{H}$ y $^{13}\text{C}$ RMN: 5-*O*-Acetil-6-*O*-bencil-2,3-*O*-isopropiliden-L-gulonolactona (21)

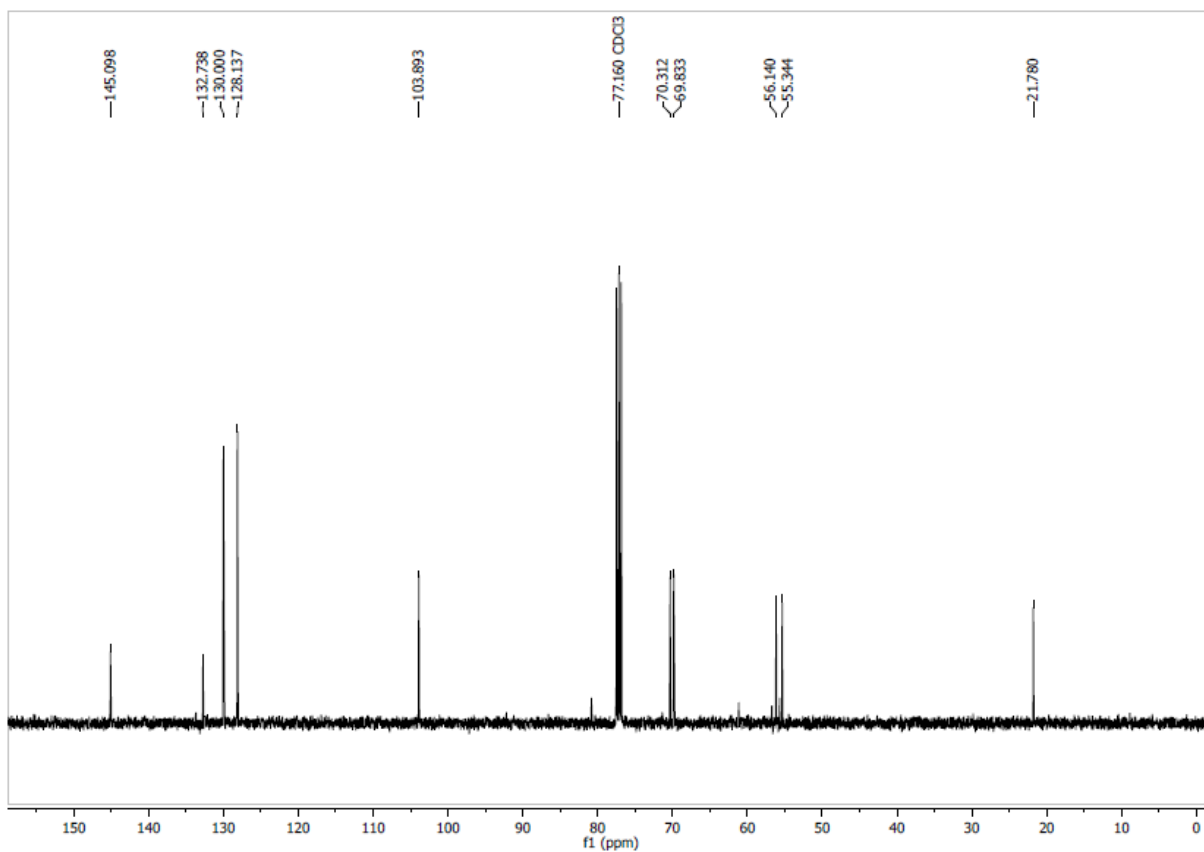
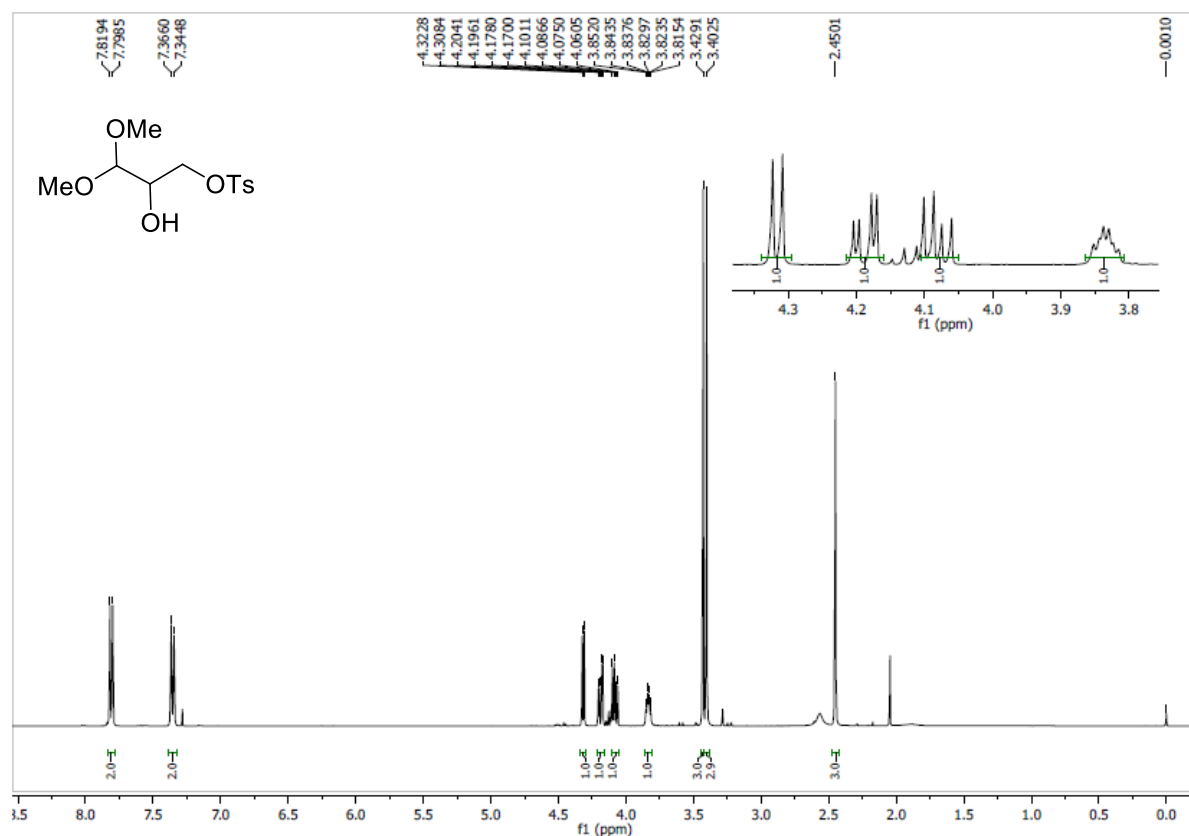


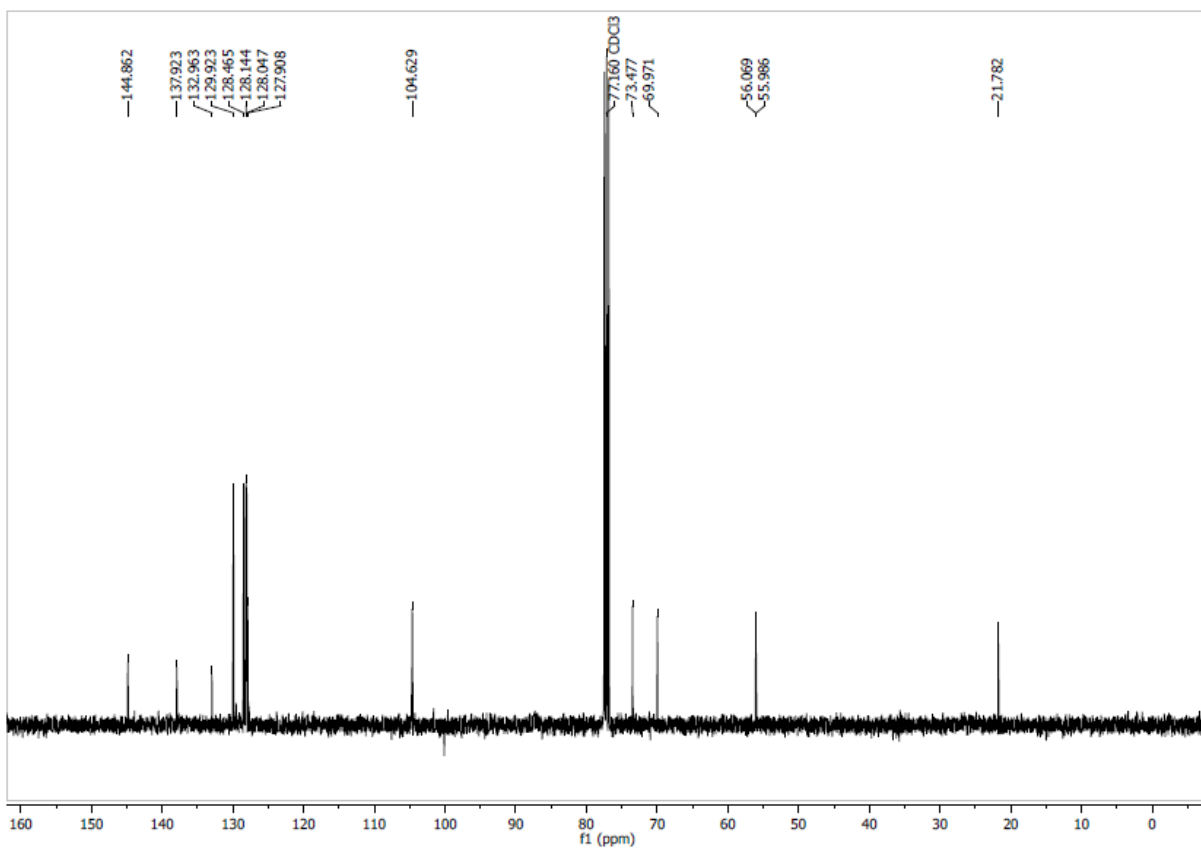
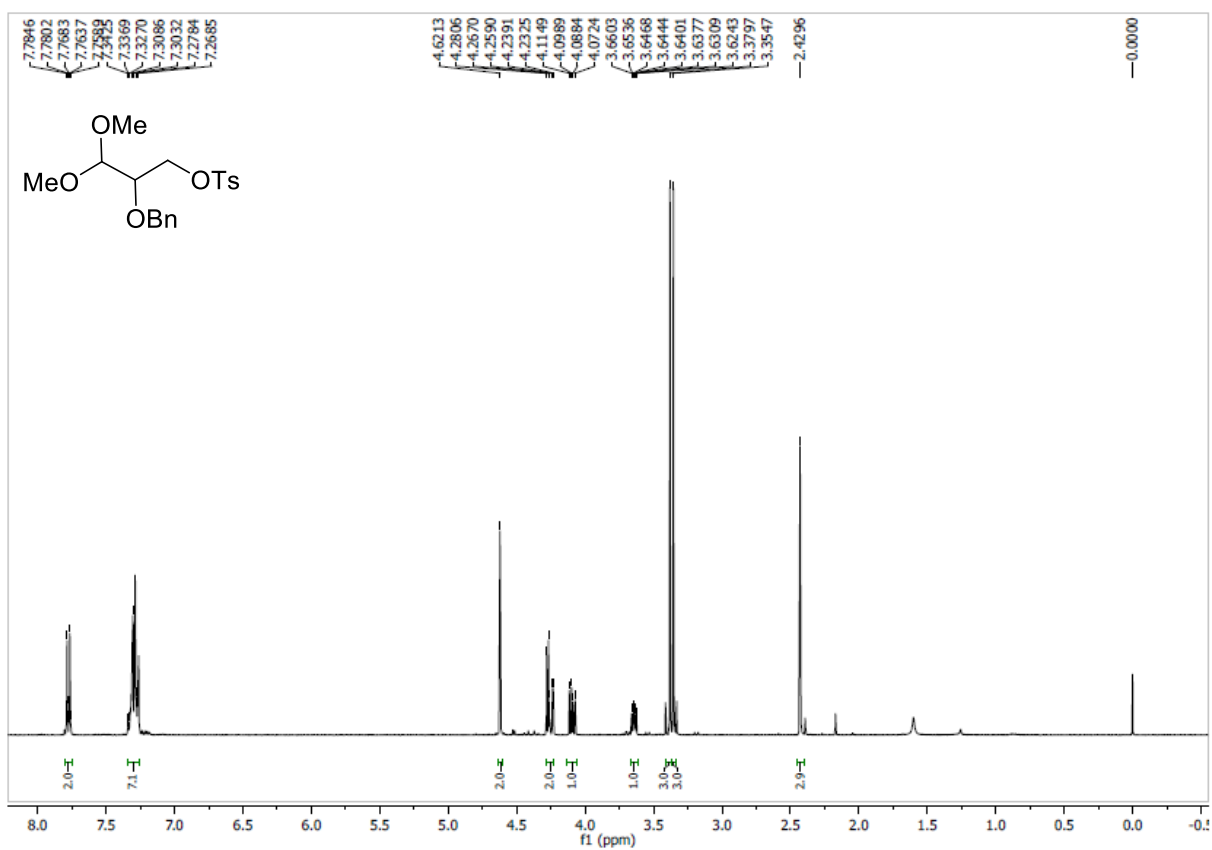


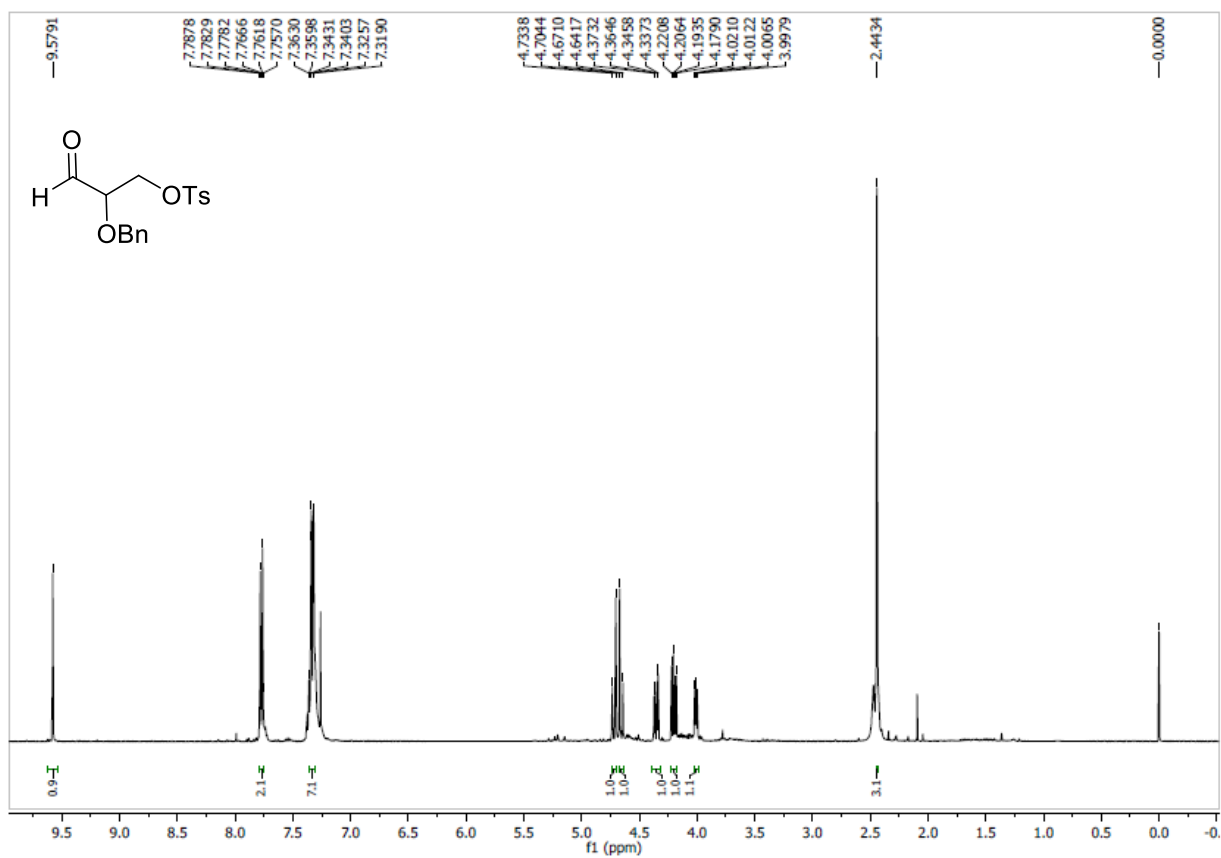
Espectros de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  RMN: 5-*O*-Acetil-6-*O*-bencil-L-gulonolactona (22)

Espectros de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  RMN: 2-*O*-Acetil-3-*O*-bencil-L-gliceraldehído (23)

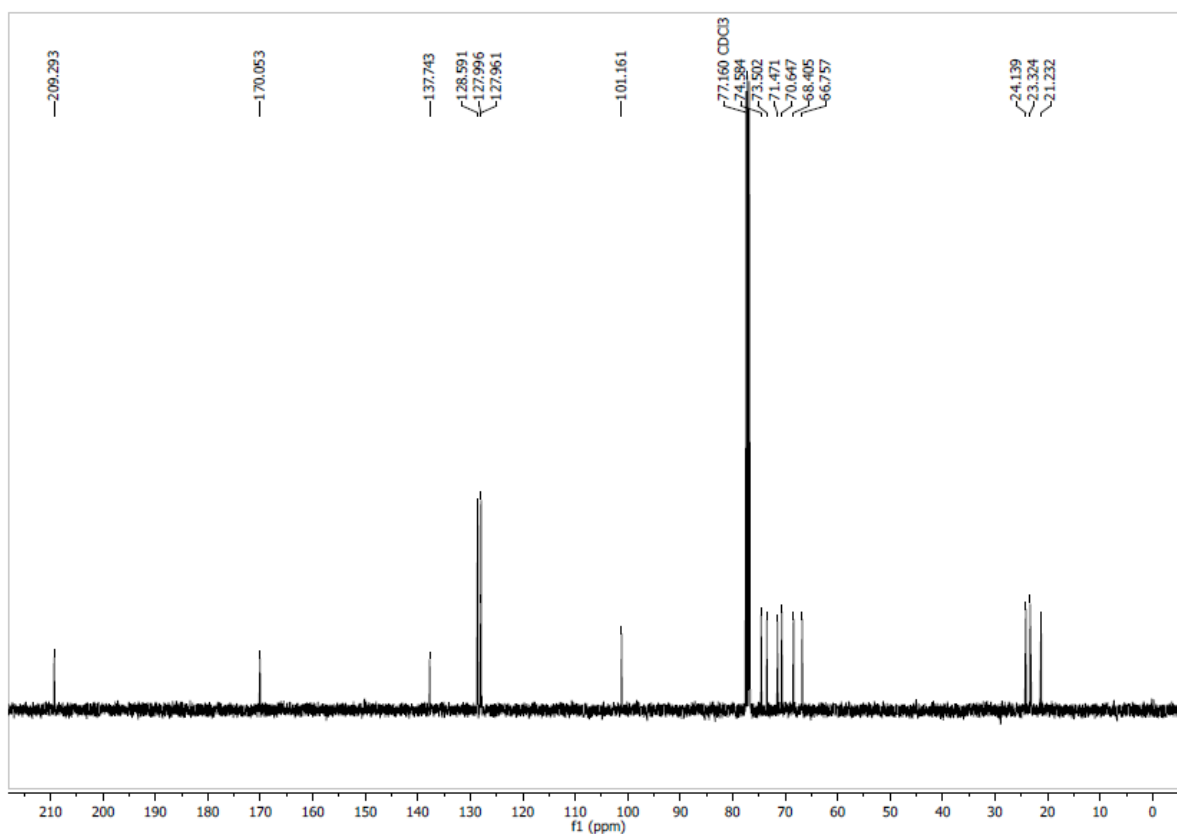
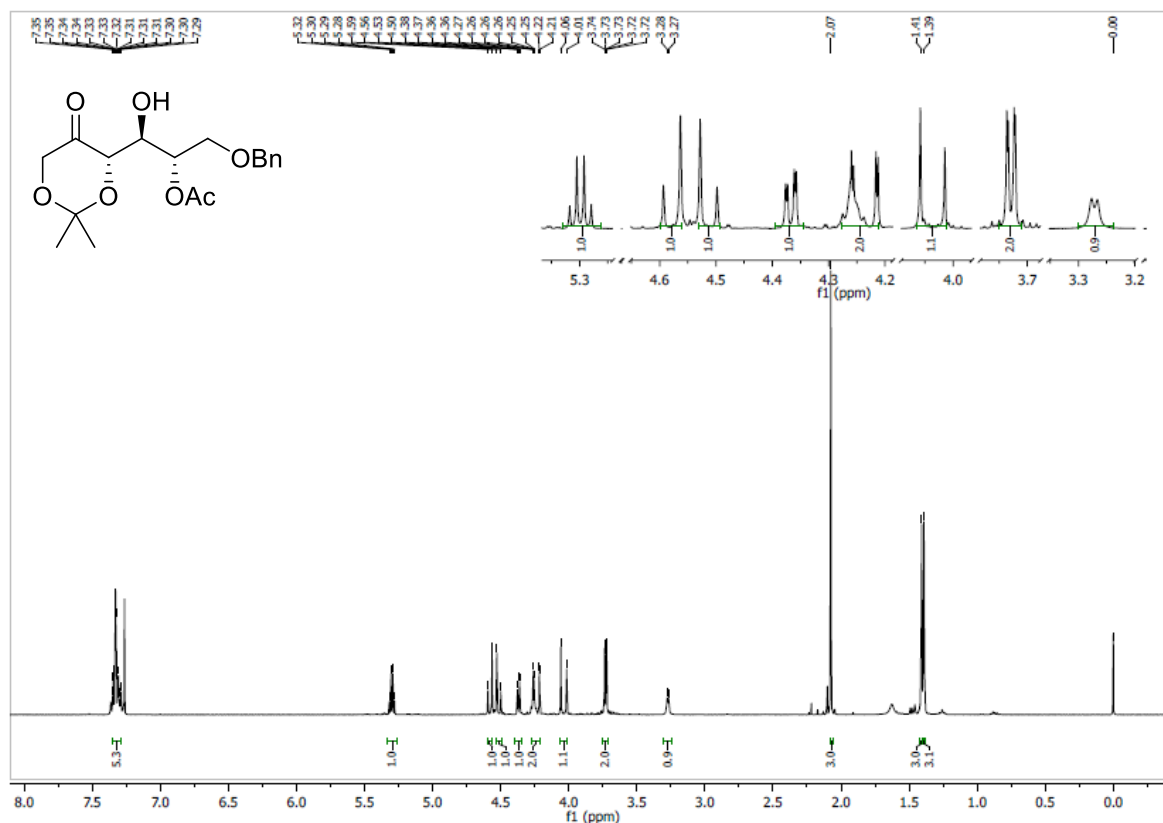
Espectros de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  RMN: Gliceraldehído dimetilacetal (25)

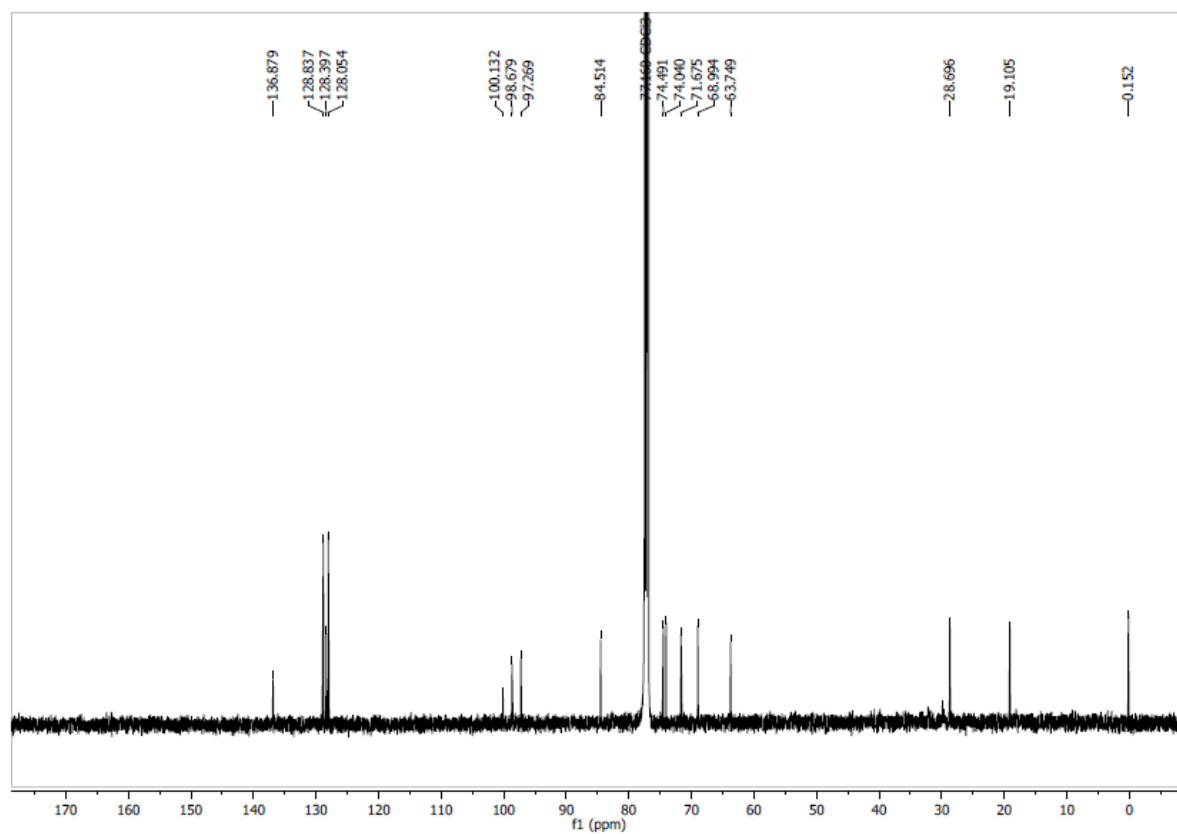
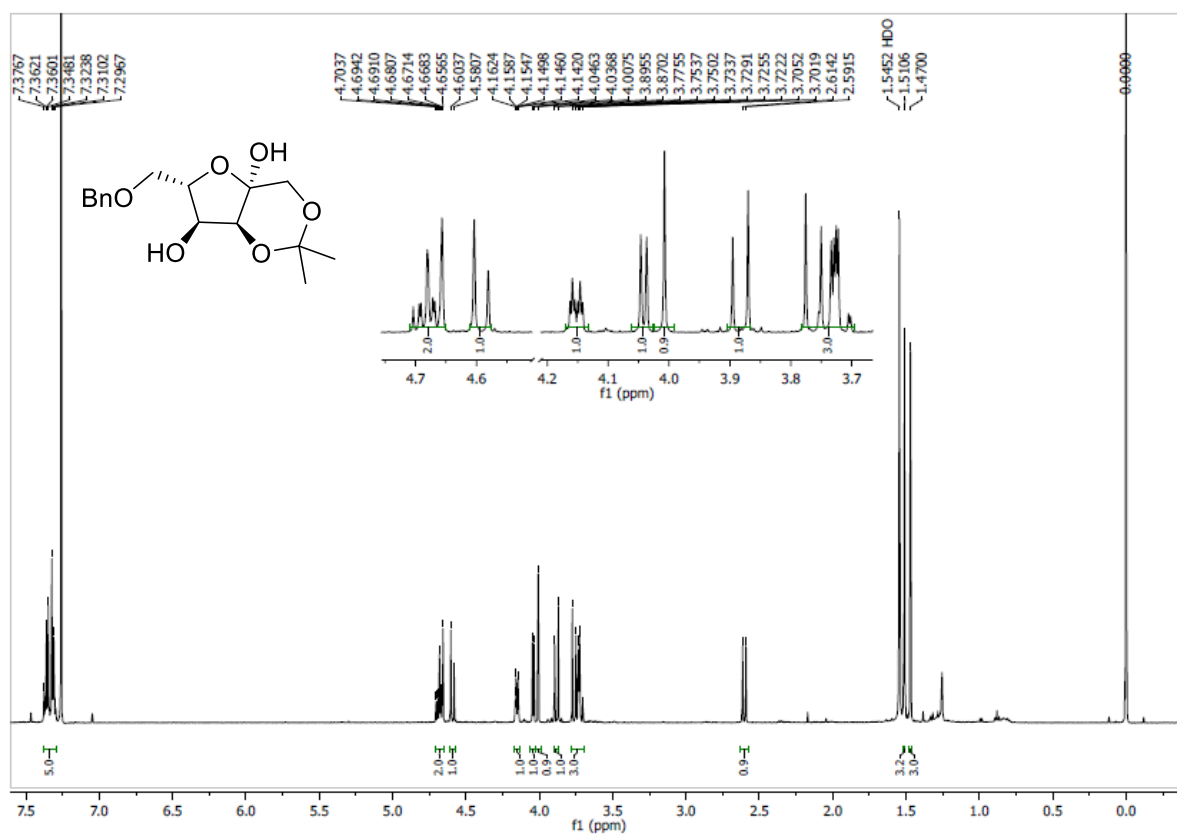
Espectros de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  RMN: 3-*O*-Tosilgliceraldehído dimetilacetal (37)

Espectros de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  RMN: 2-*O*-Bencil-3-*O*-tosilgliceraldehído dimetilacetal (39)

Espectro de  $^1\text{H}$  RMN: 2-*O*-Bencil-3-*O*-tosilgliceraldehído (40)

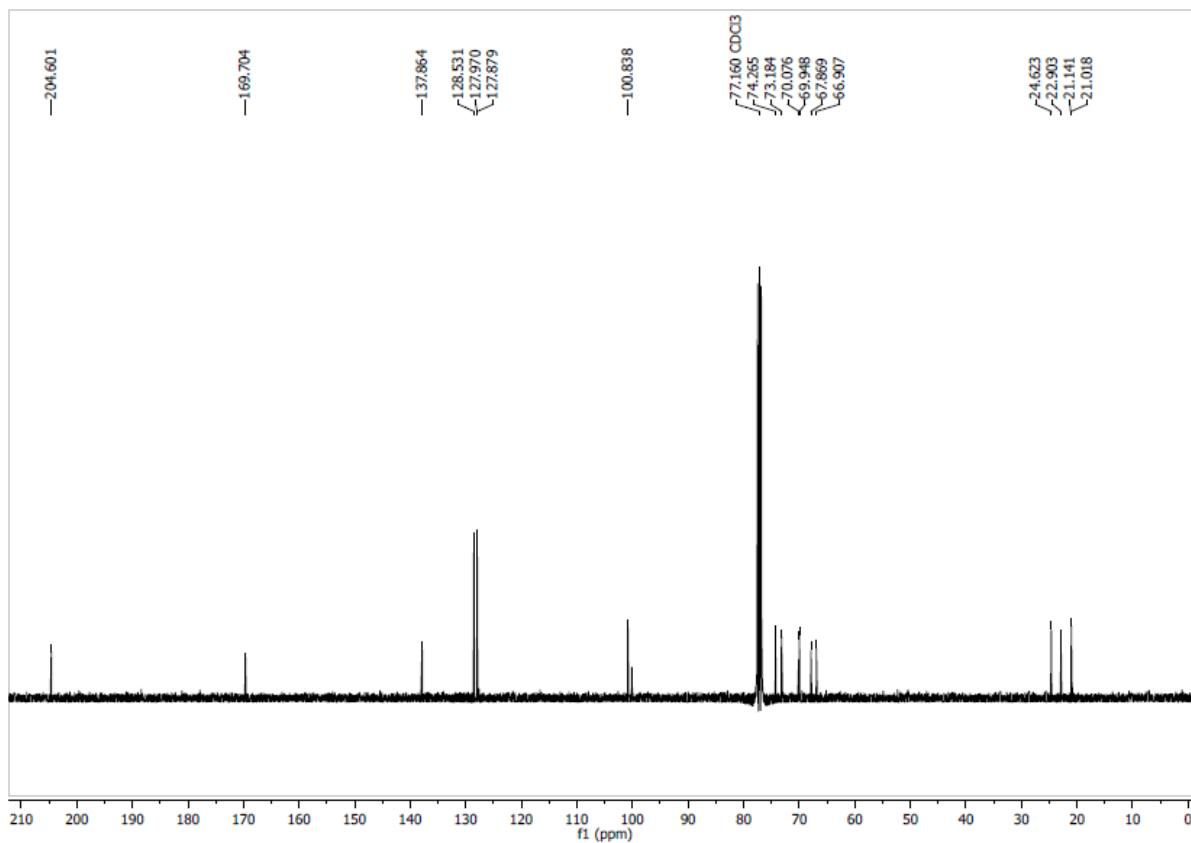
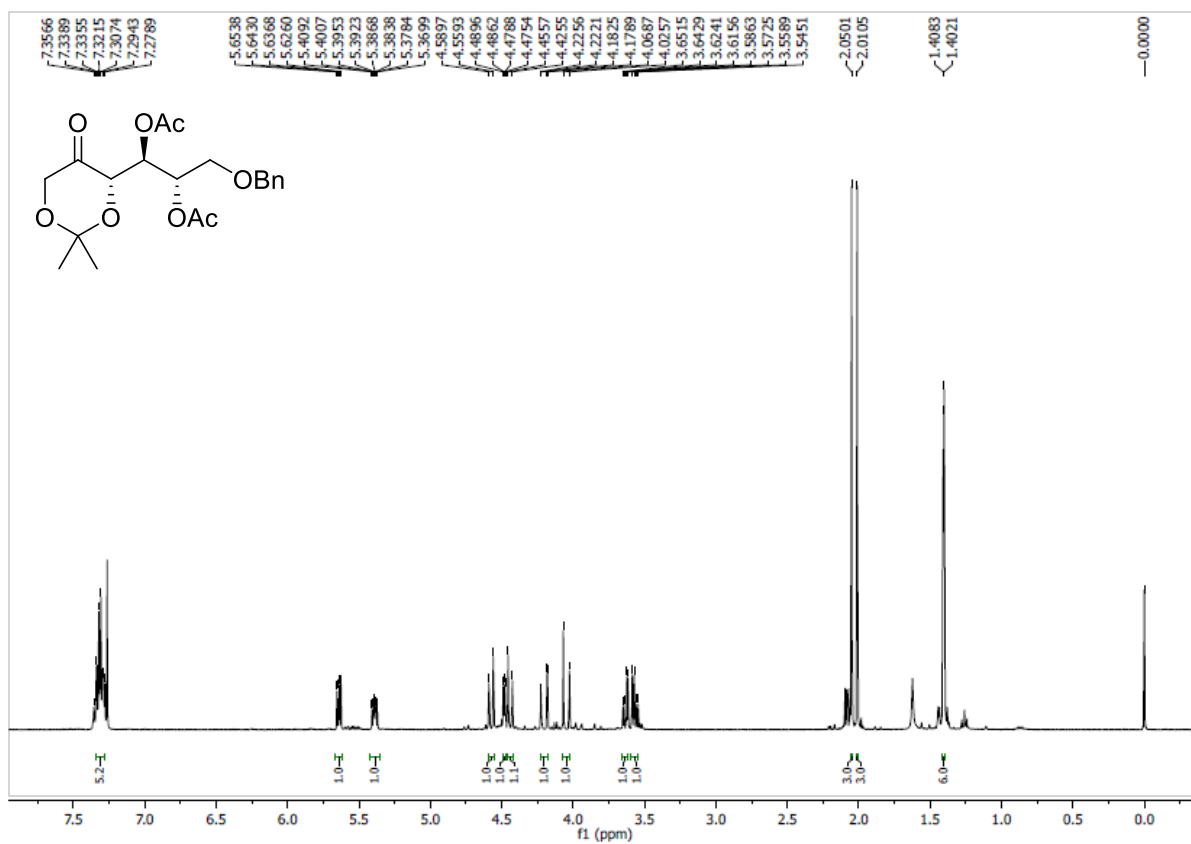
### Espectros de $^1\text{H}$ y $^{13}\text{C}$ RMN: 5-*O*-Acetil-6-*O*-bencil-1,3-*O*-isopropiliden-L-psicosa (44)



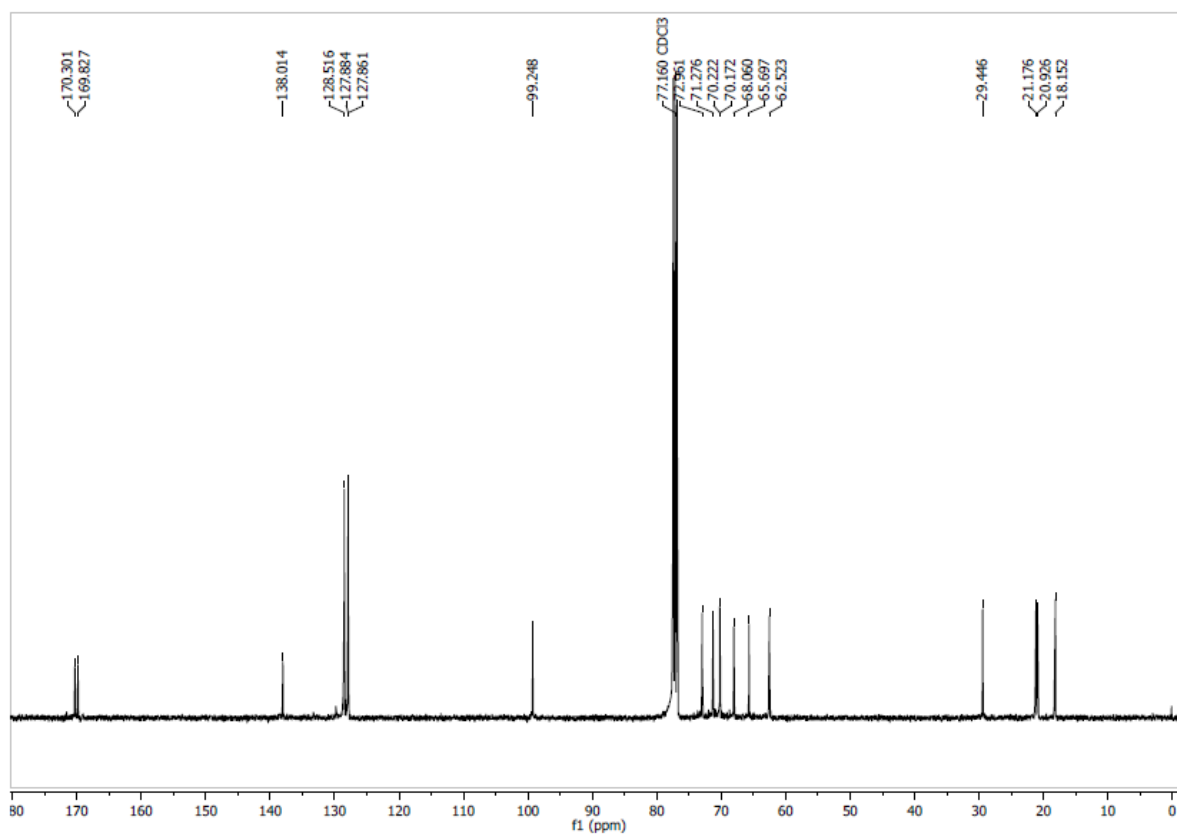
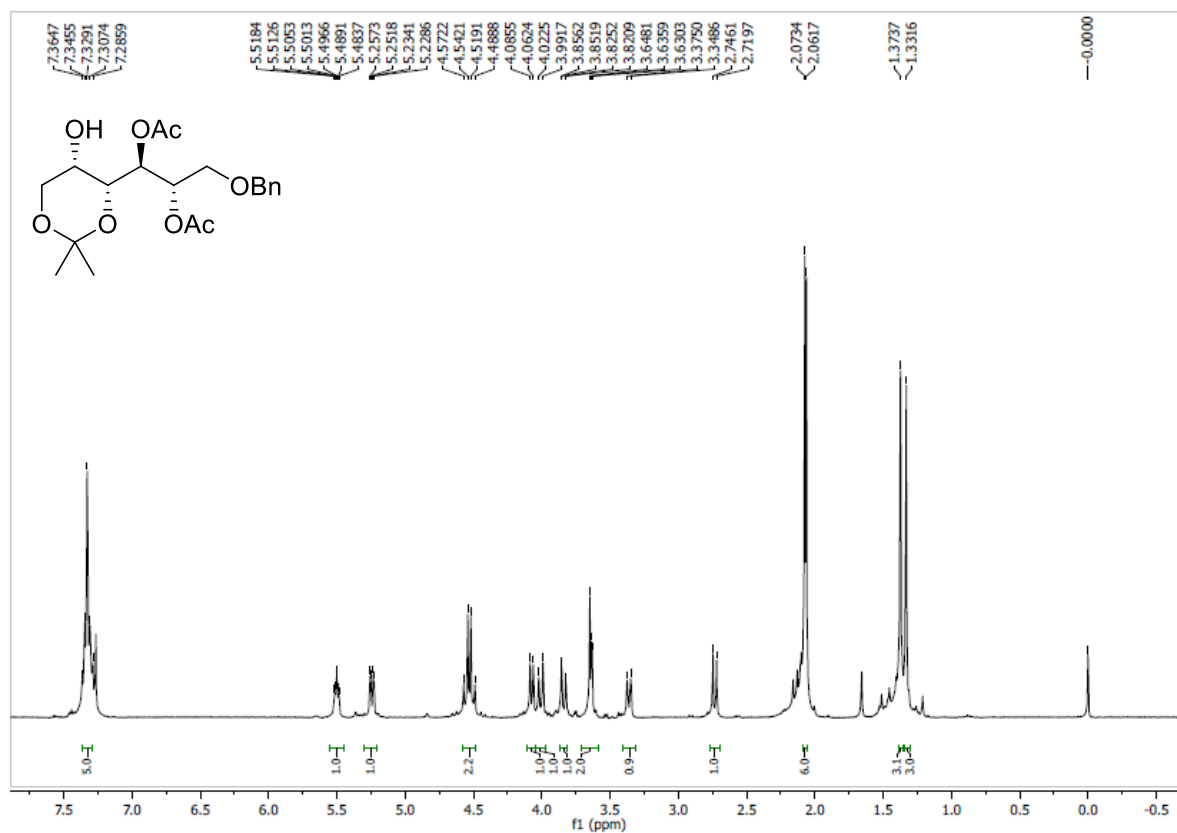
Espectros de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  RMN: 6-*O*-Bencil-1,3-*O*-isopropiliden- $\beta$ -L- psicofuranosa (47)



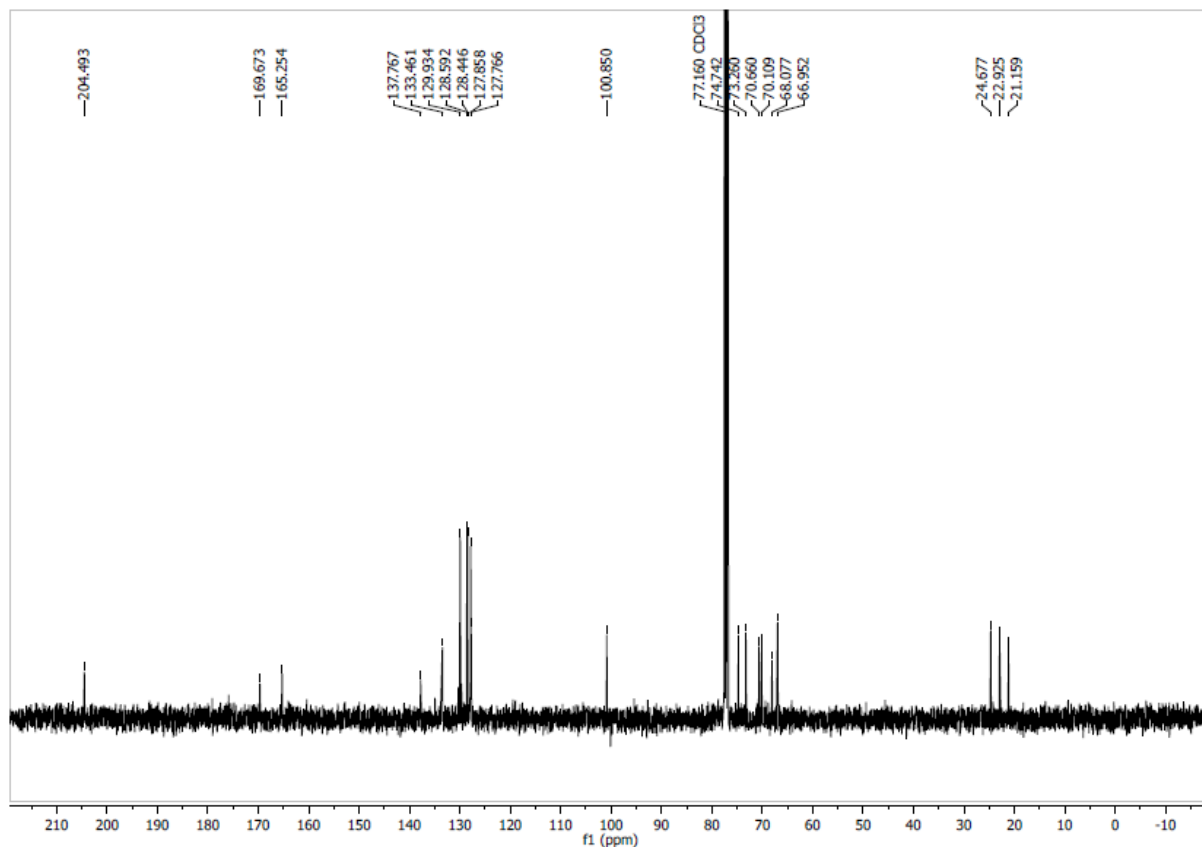
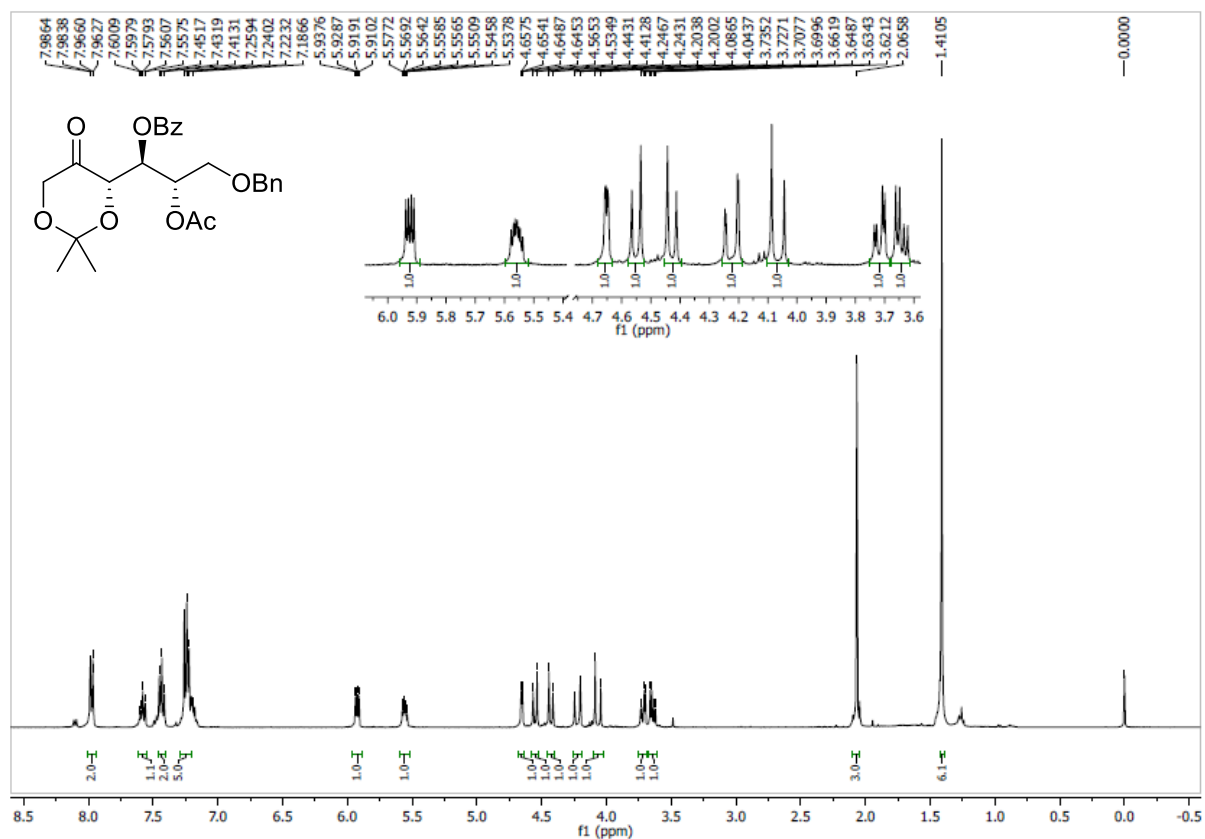
### Espectros de $^1\text{H}$ y $^{13}\text{C}$ RMN: 4,5-Di-*O*-acetil-6-*O*-bencil-1,3-*O*-isopropiliden-L-psicosa (50)



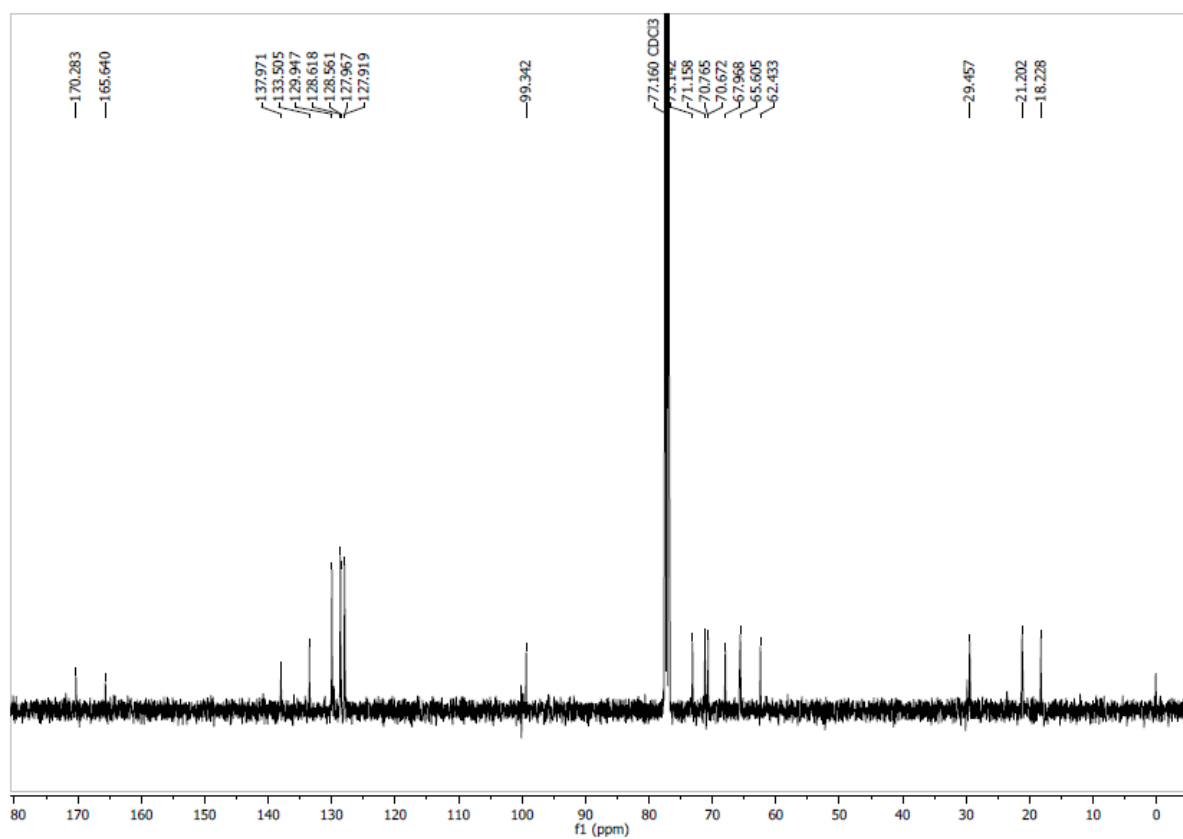
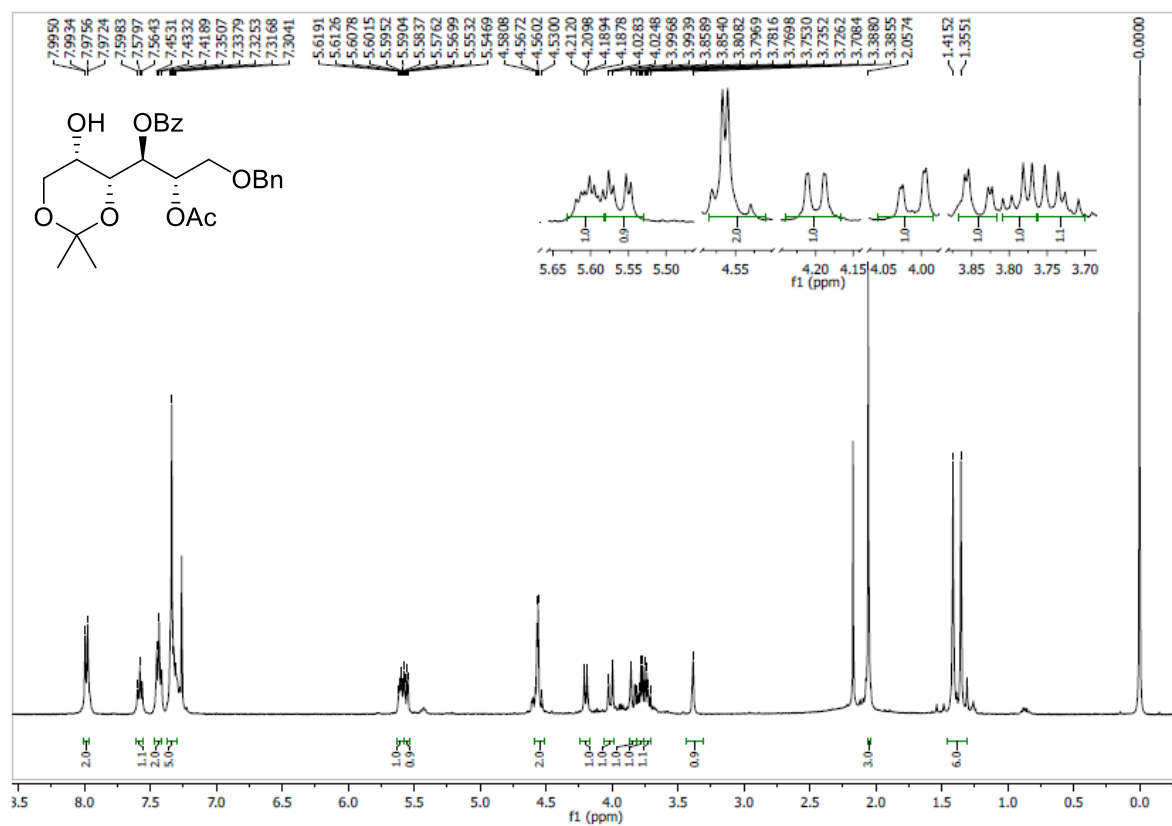
### Espectros de $^1\text{H}$ y $^{13}\text{C}$ RMN: 4,5-Di-*O*-acetil-6-*O*-bencil-1,3-*O*-isopropiliden-L-altritol (51)



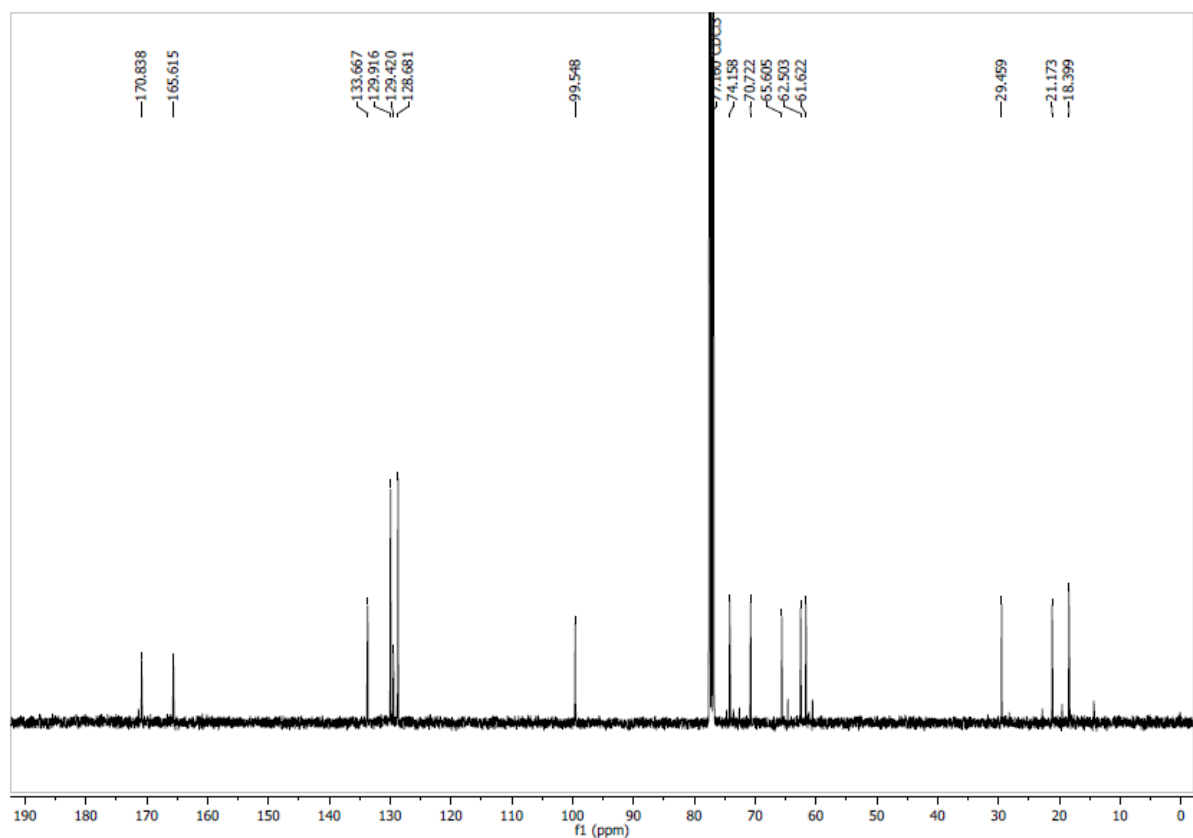
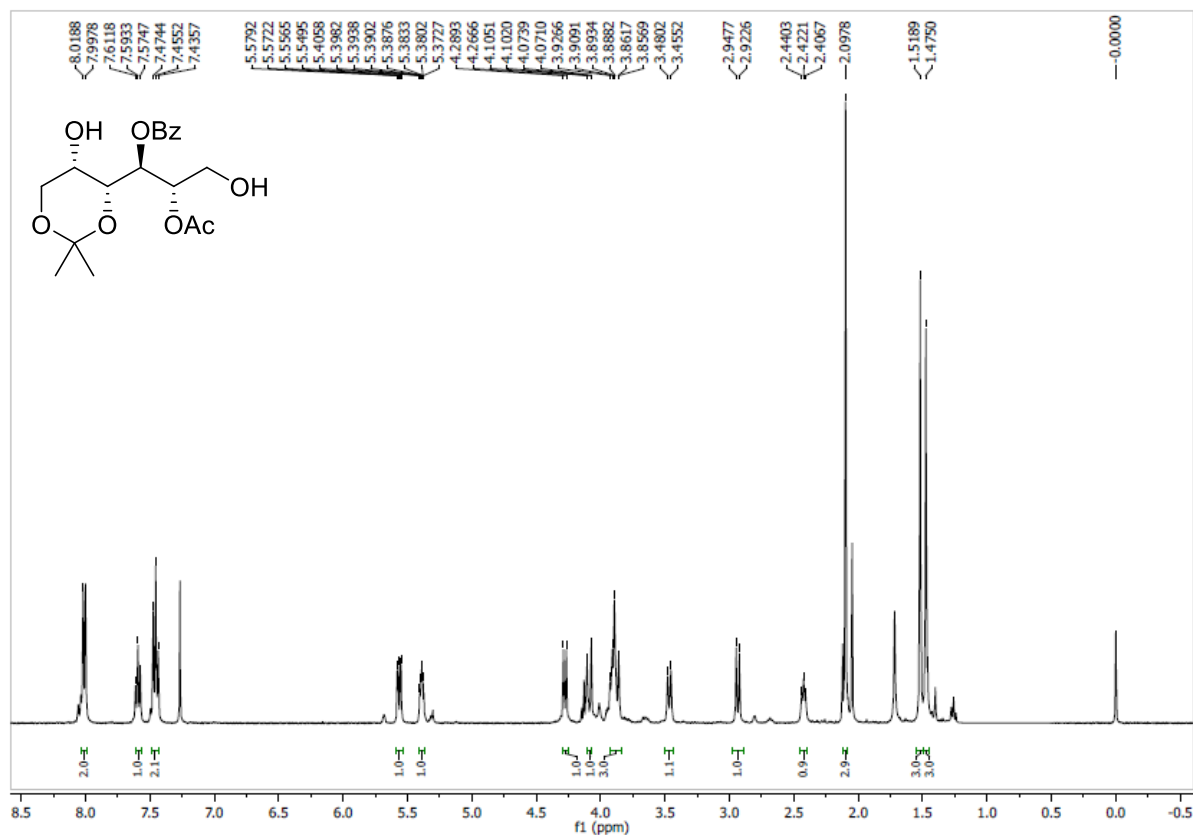
**Espectros de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  RMN: 5-*O*-Acetil-6-*O*-bencil-4-*O*-benzoil-1,3-*O*-isopropiliden-L-psicosa (54).**



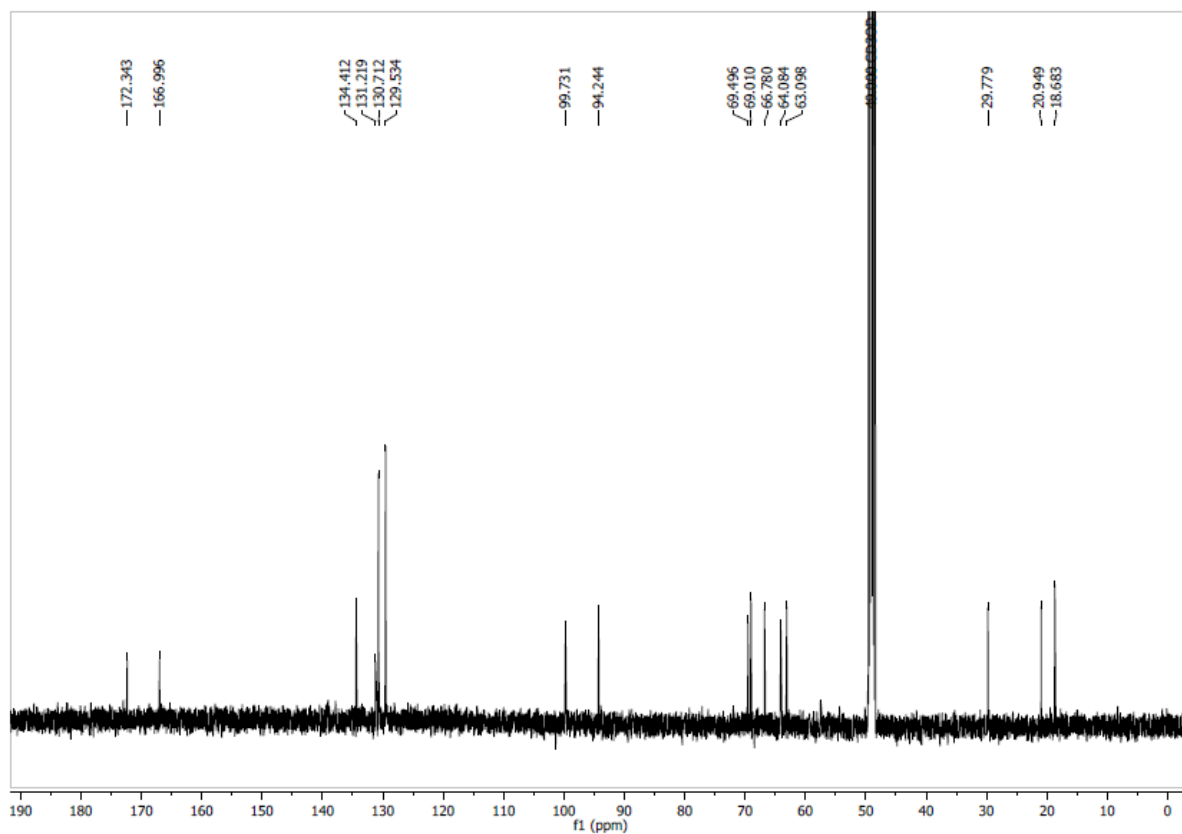
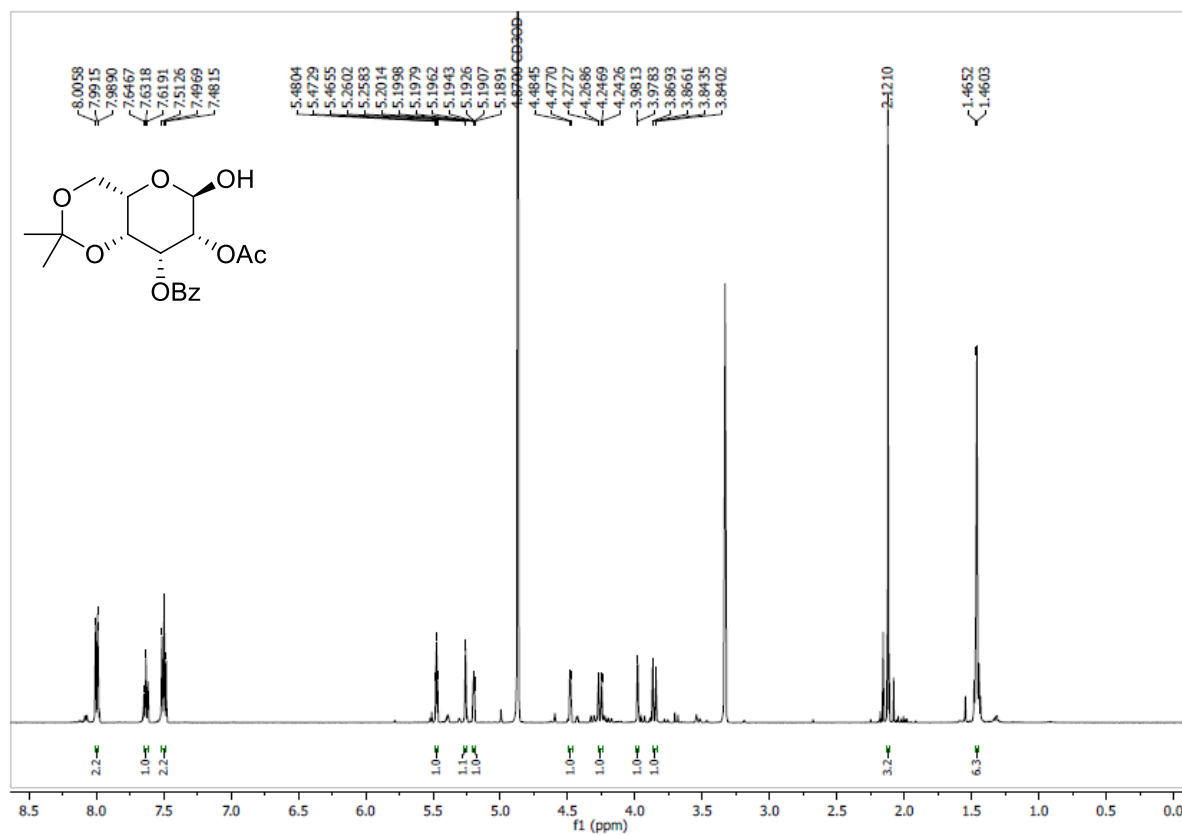
### Espectros de $^1\text{H}$ y $^{13}\text{C}$ RMN: 5-*O*-Acetil-6-*O*-bencil-4-*O*-benzoil-1,3-*O*-isopropiliden-L-altritol (56)

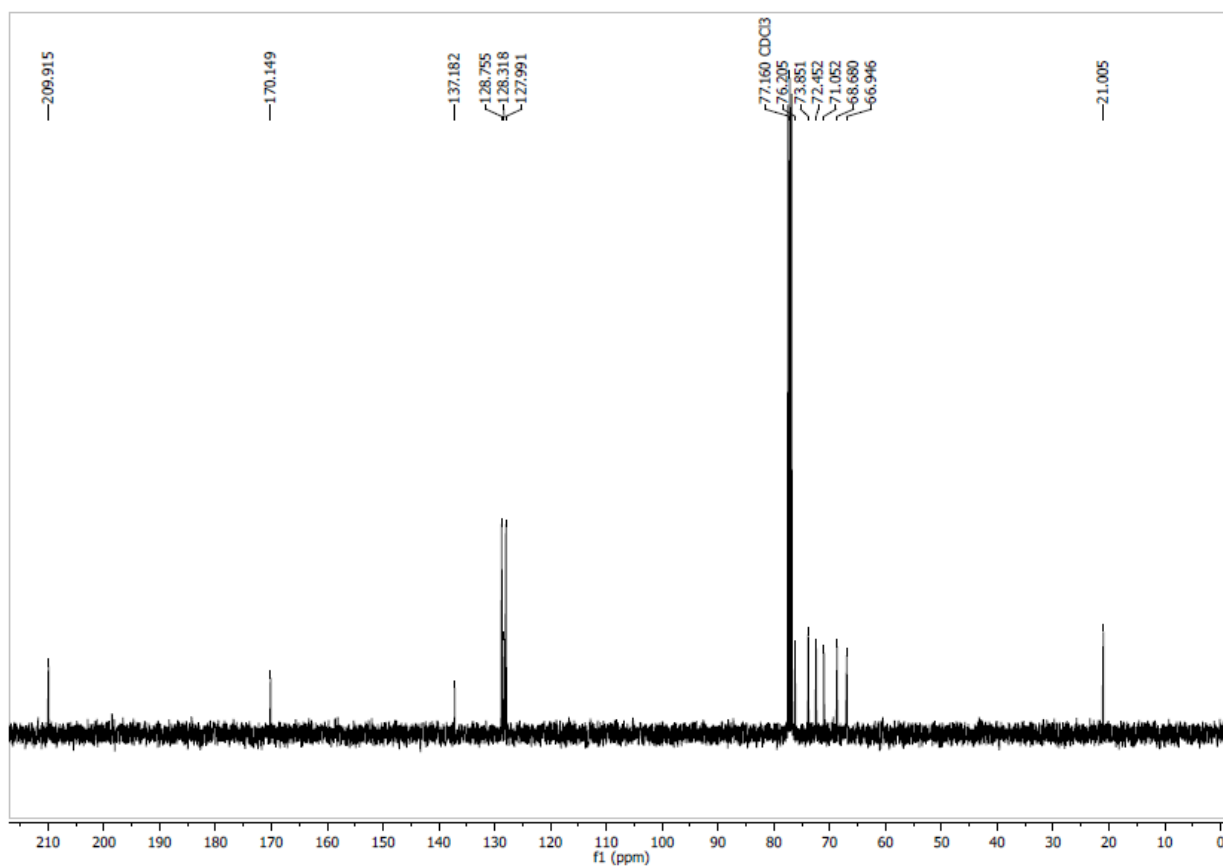
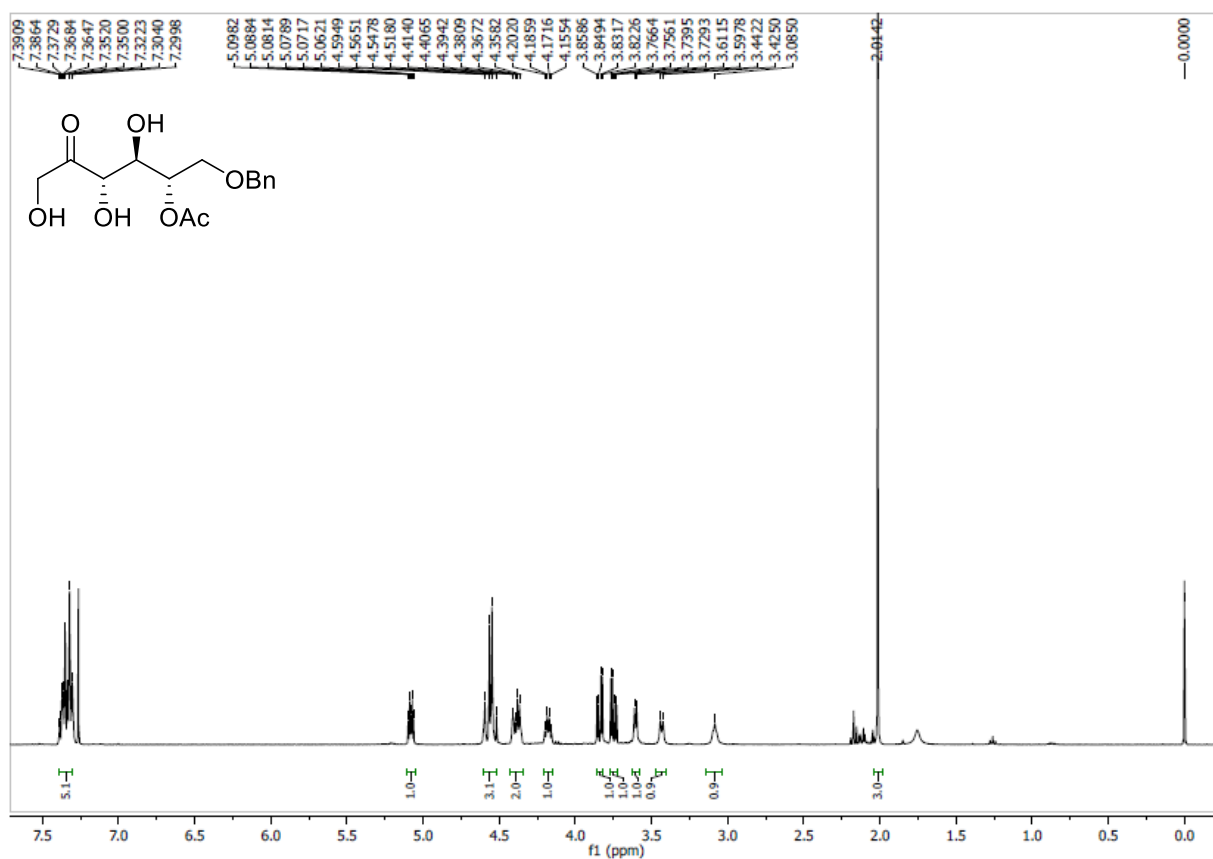


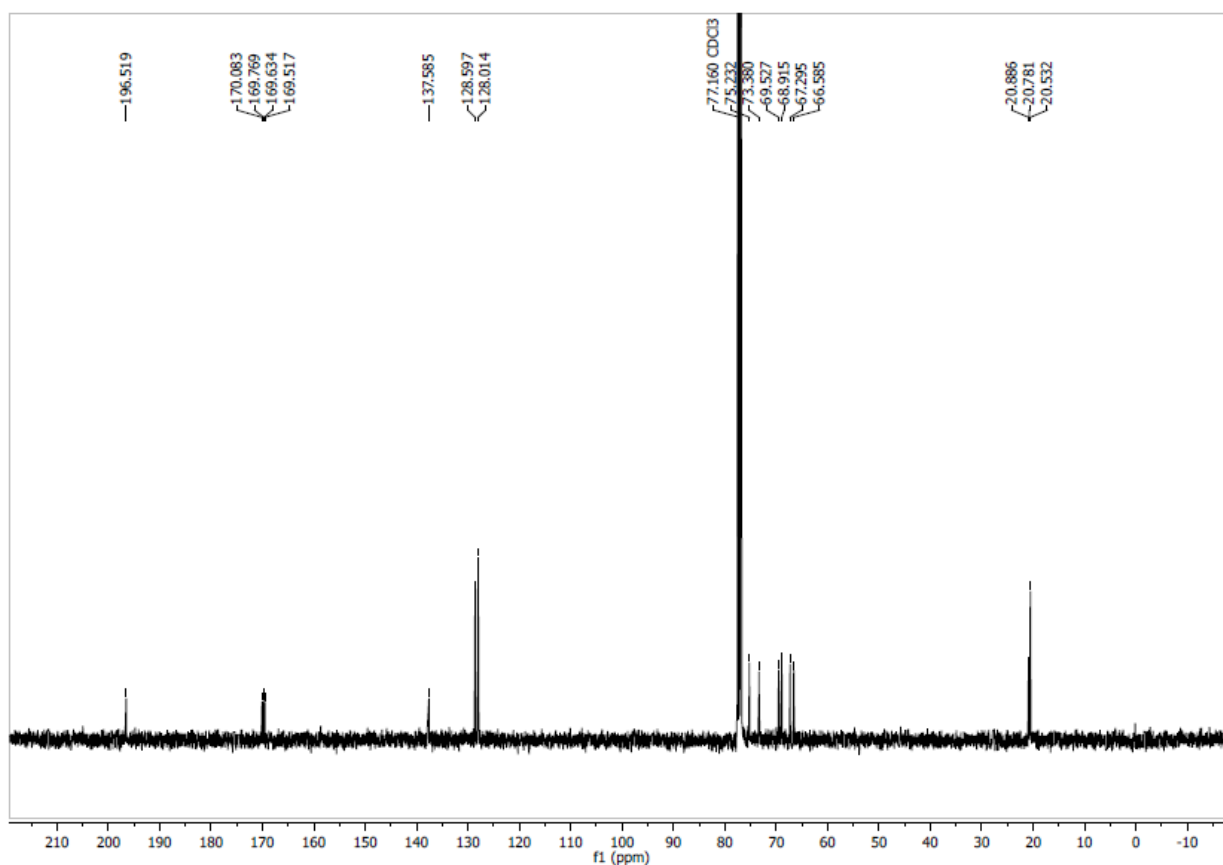
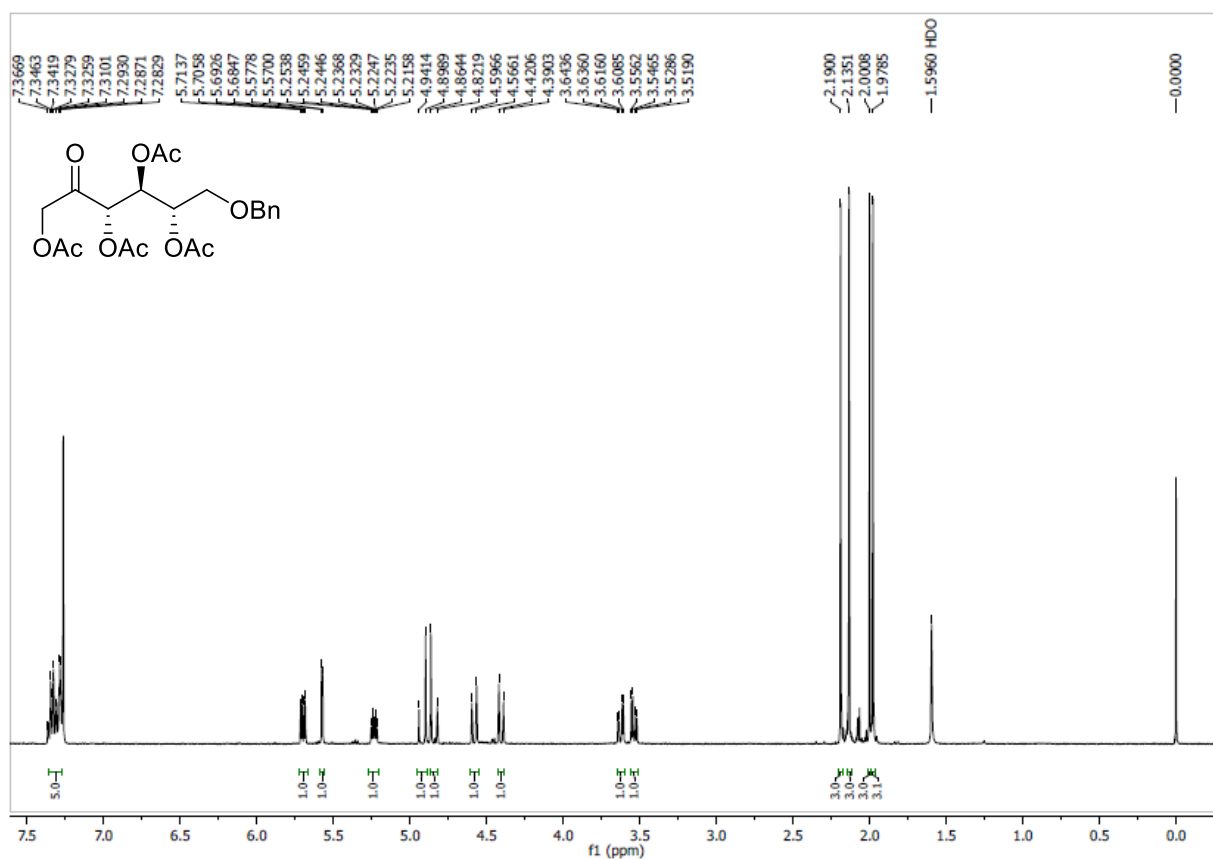
### Espectros de $^1\text{H}$ y $^{13}\text{C}$ RMN: 5-*O*-Acetil-4-*O*-benzoil-1,3-*O*-isopropiliden-L-altritol (57)



**Espectros de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  RMN: 2-*O*-Acetil-3-*O*-benzoil-4,6-*O*-isopropiliden-L-talopiranososa (58)**

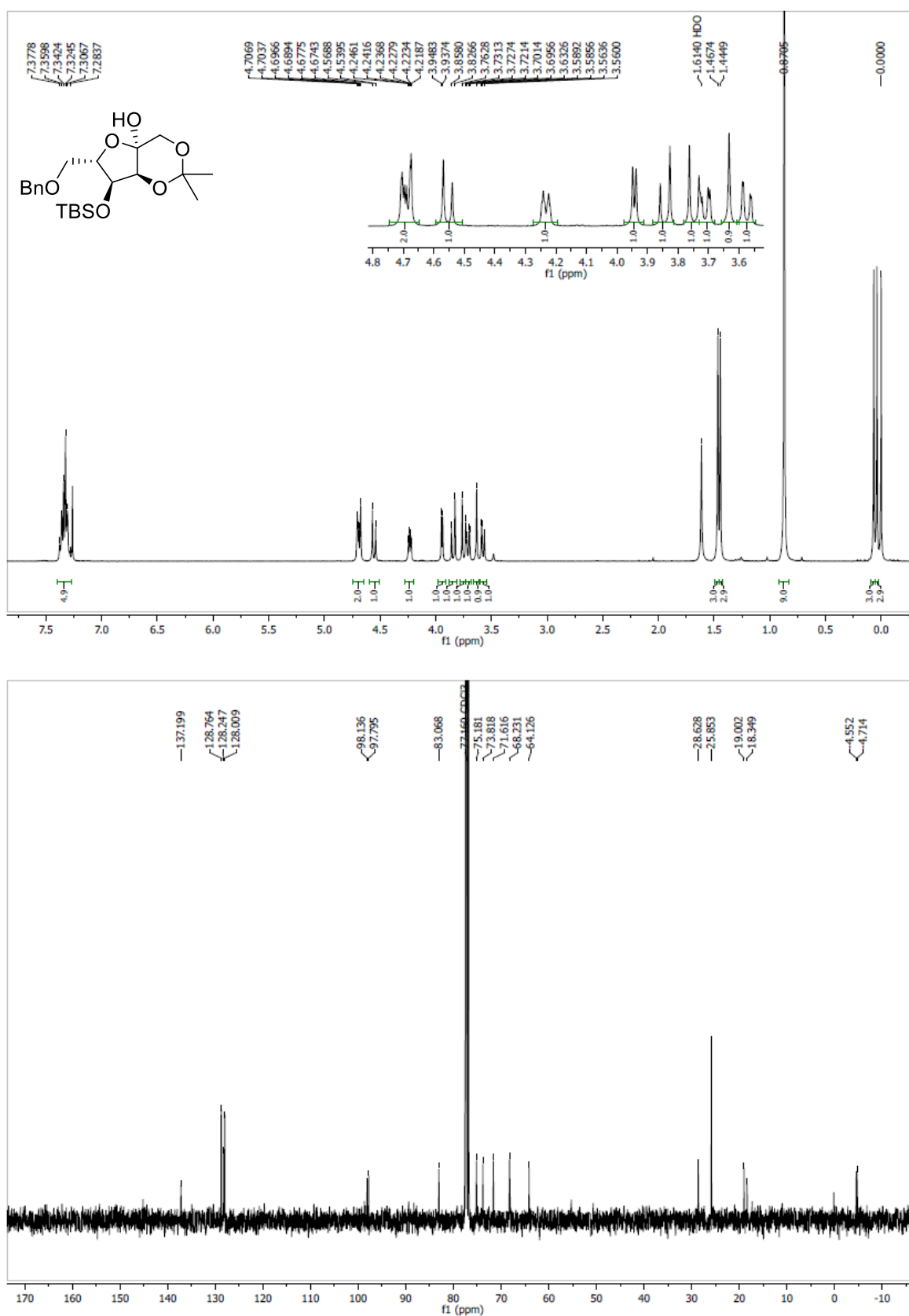


Espectros de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  RMN: 5-*O*-Acetil-6-*O*-bencil-L-psicosa (62)

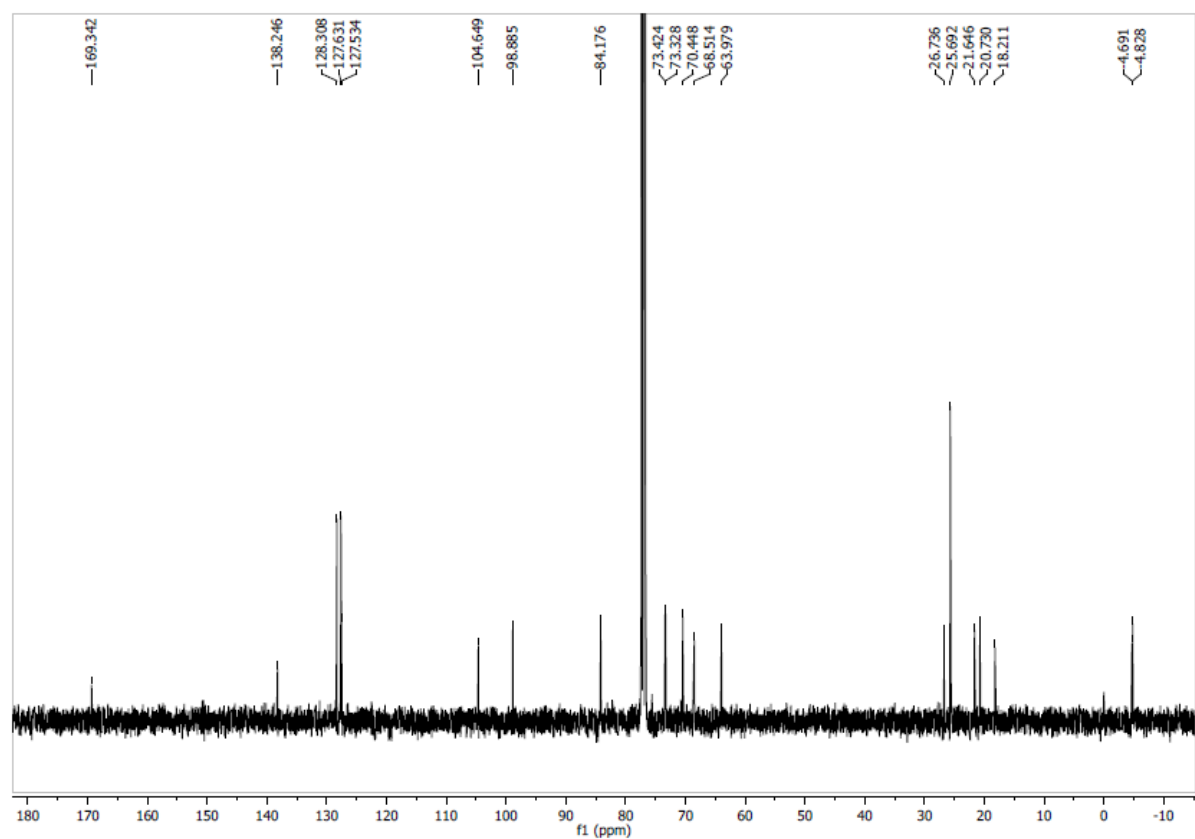
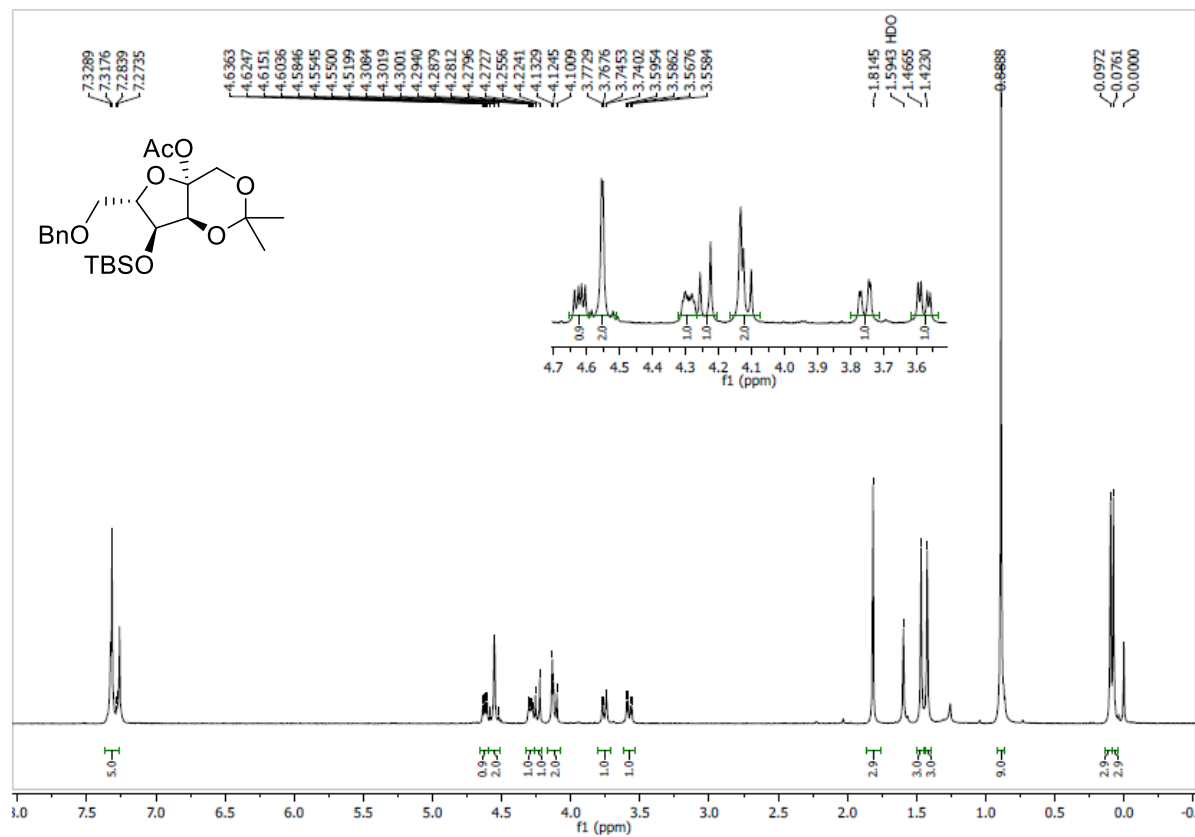
Espectros de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  RMN: 1,3,4,5-Tetra *O*-acetil-6-*O*-bencil-L-psicosa (65)



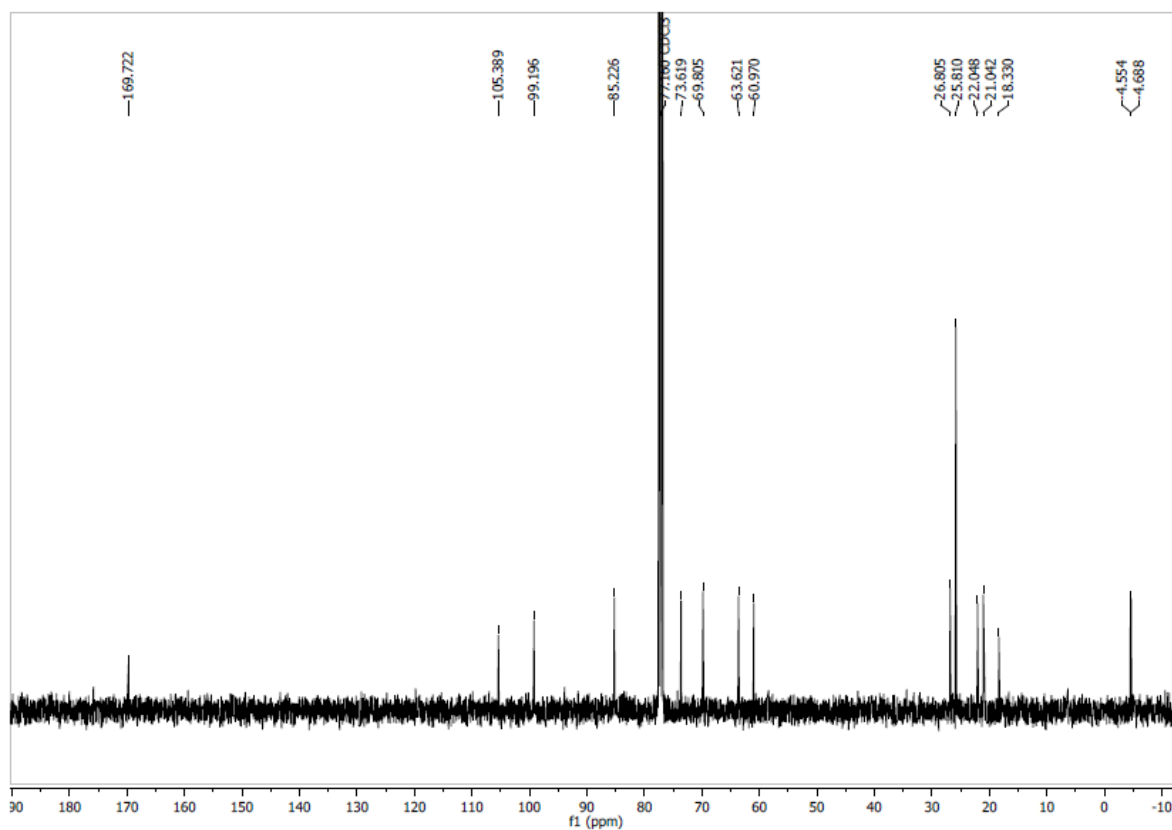
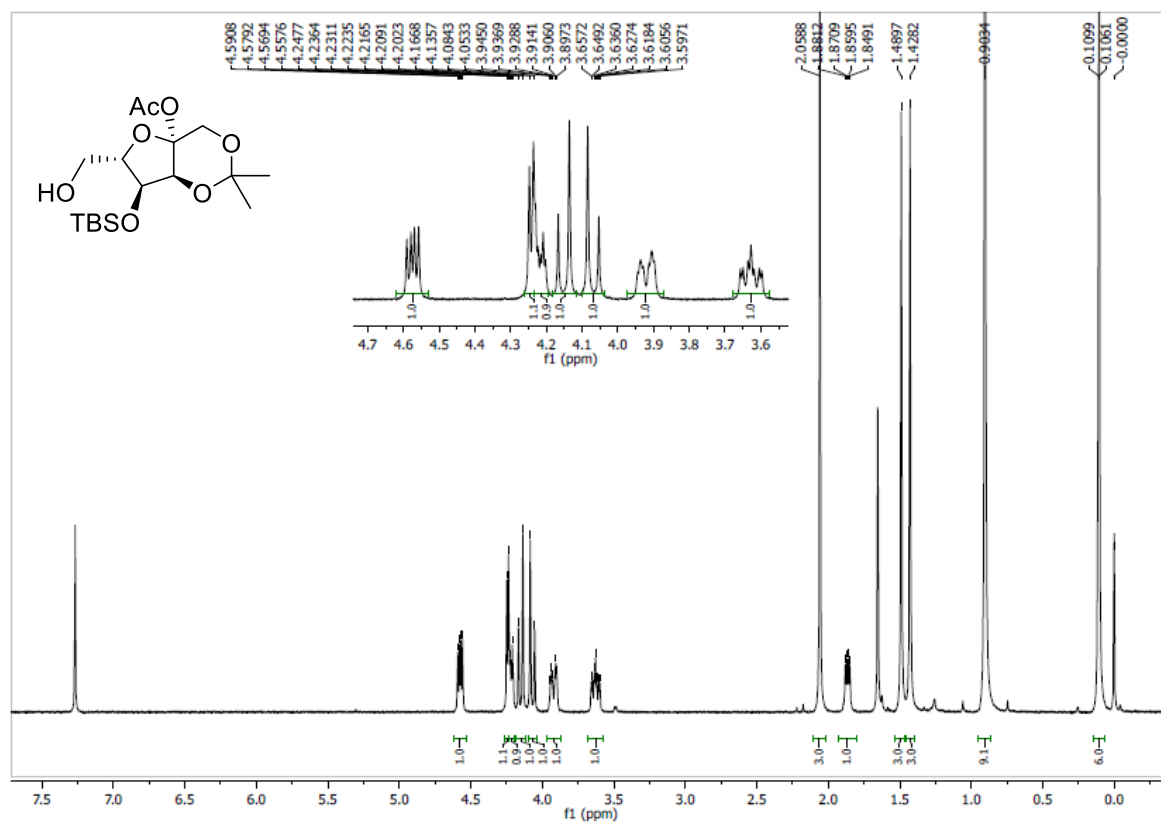
**Espectros de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  RMN: 6-*O*-Bencil-4-*O*-(*t*-butildimetilsilil)-1,3-*O*-isopropiliden- $\beta$ -L- psicofuranosa (66)**

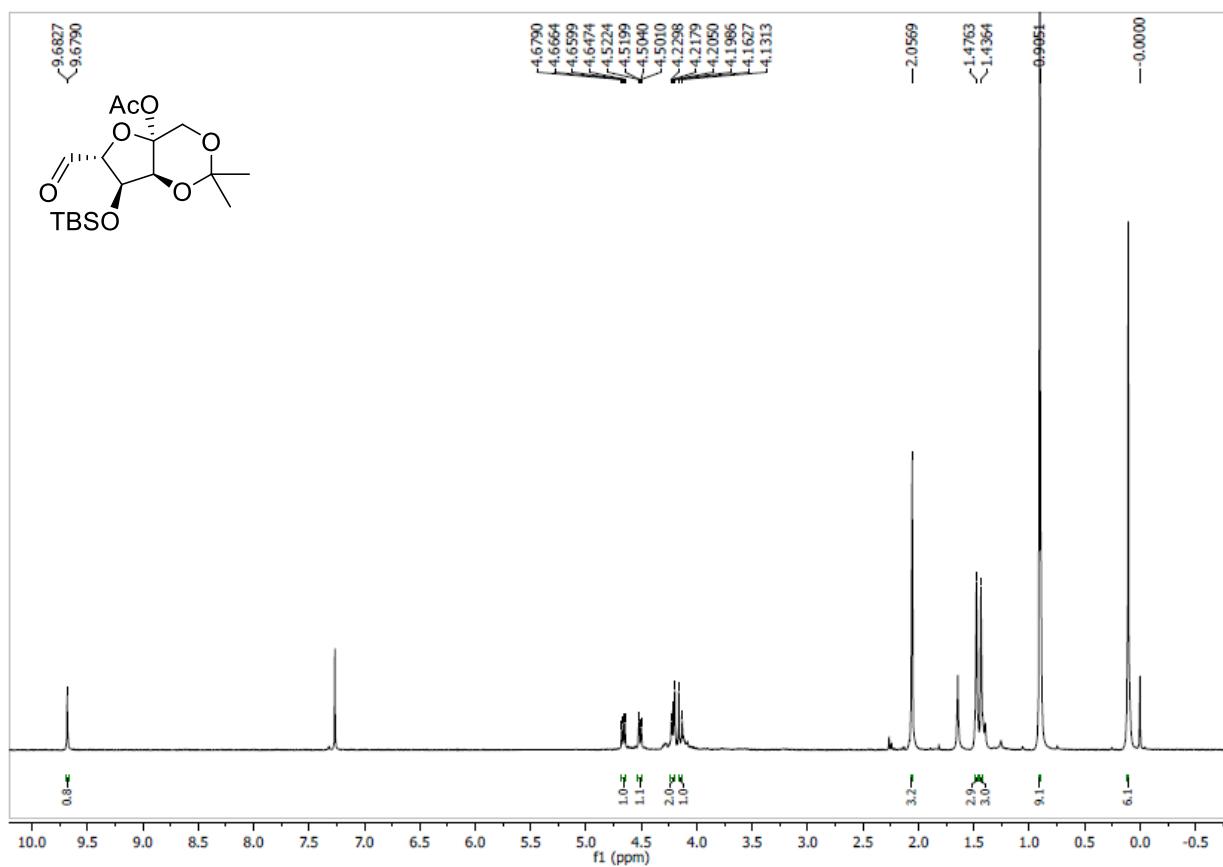


**Espectros de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  RMN: Acetil 6-*O*-bencil-4-*O*-(*t*-butildimetilsilil)-1,3-*O*-isopropiliden- $\beta$ -L- psicofuranósido (67)**

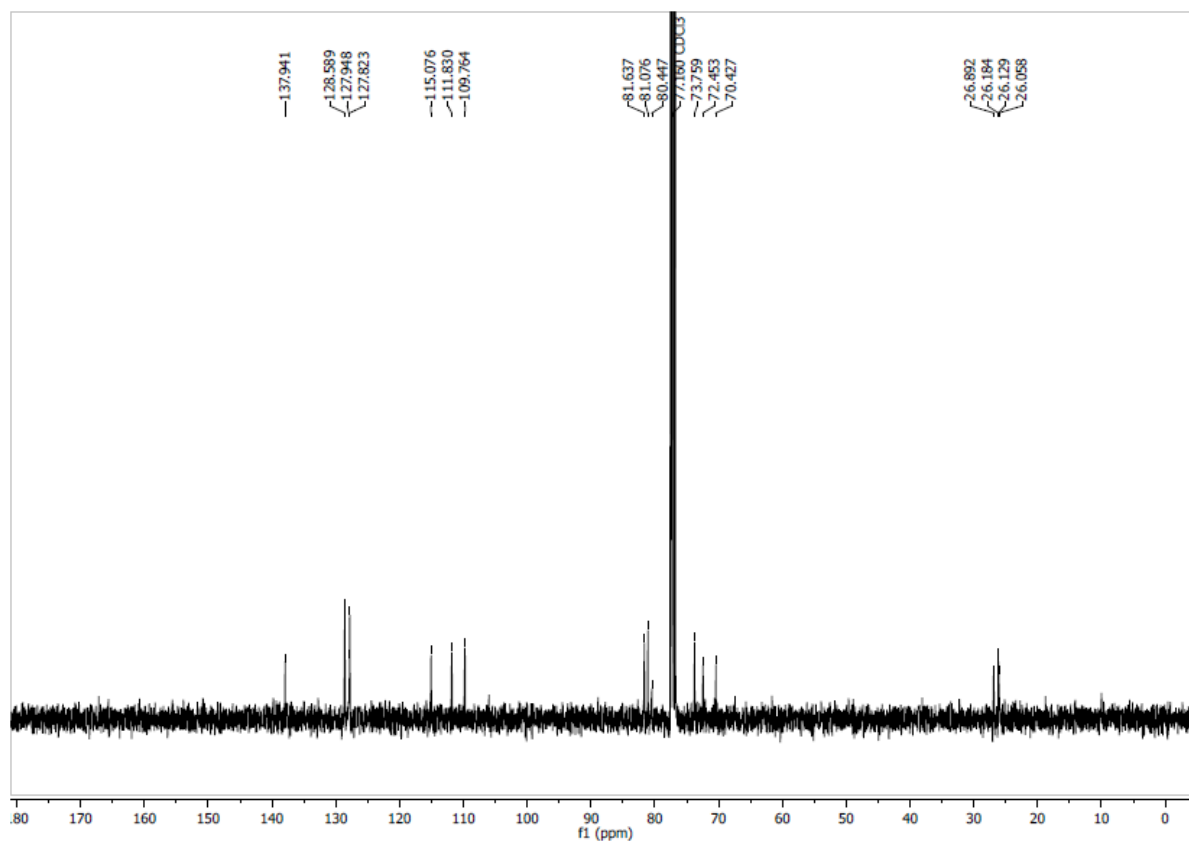
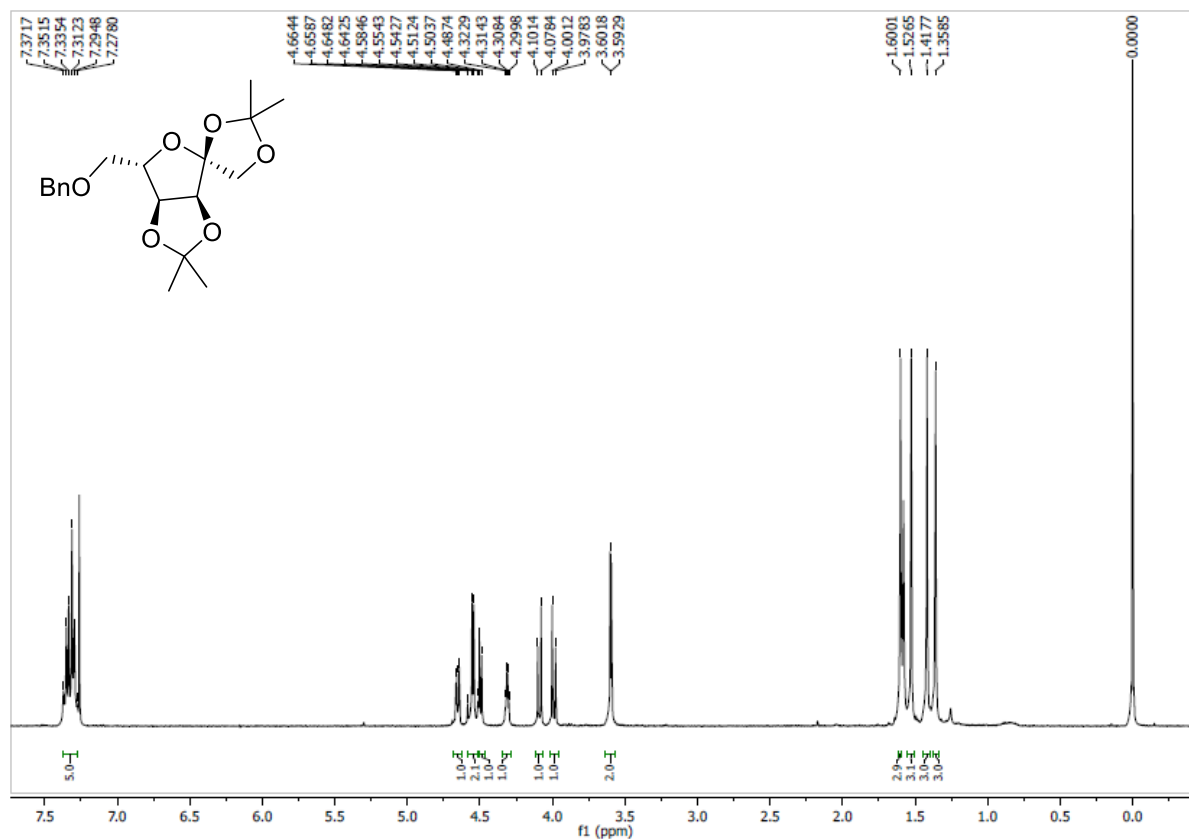


**Espectros de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  RMN: Acetil 4-*O*-(*t*-butildimetilsilil)-1,3-*O*-isopropiliden- $\beta$ -L-psicofuranósido (69)**

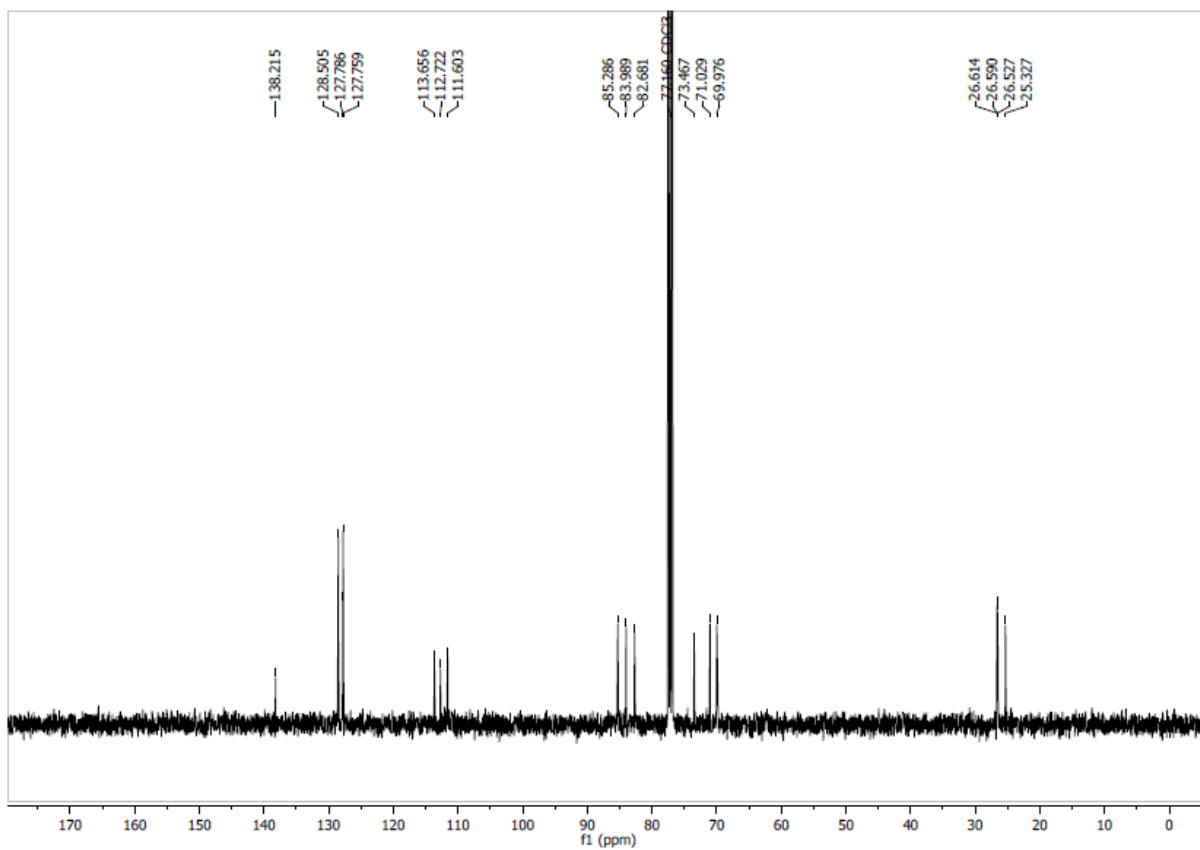
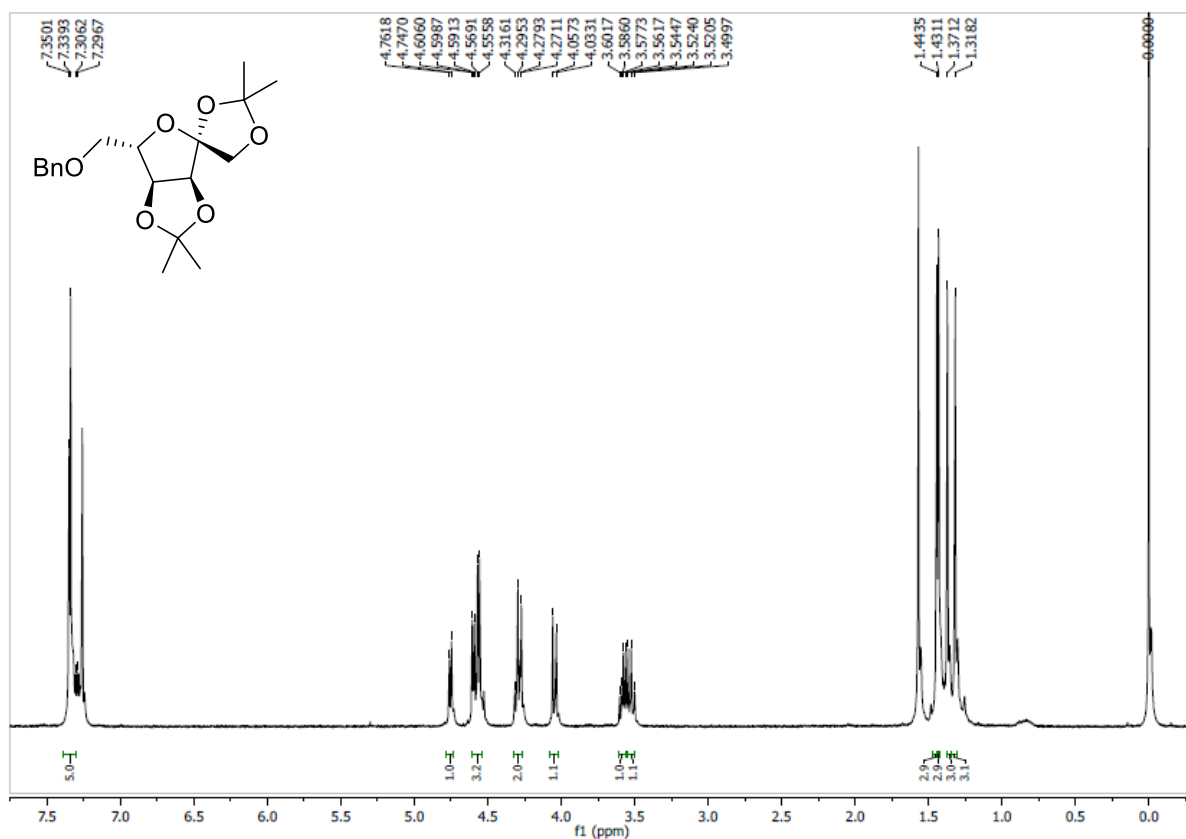


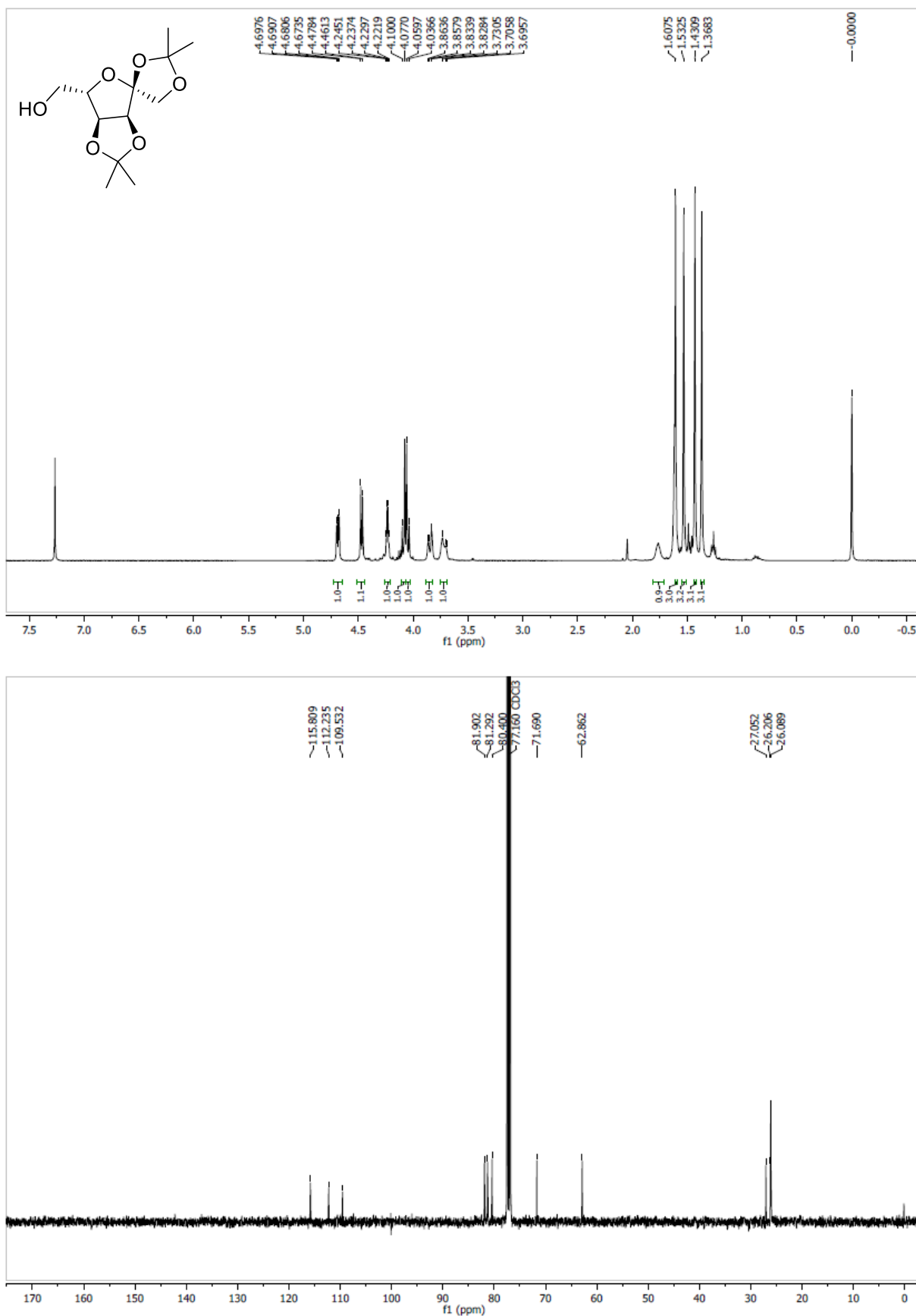
**Espectro de  $^1\text{H}$  RMN: Acetil (5*R*)-3-*O*-(*t*-butildimetilsilil)-4,6-*O*-isopropiliden-D-*ribo*-hexos-5-ulo-5,2-furanósido (71)**

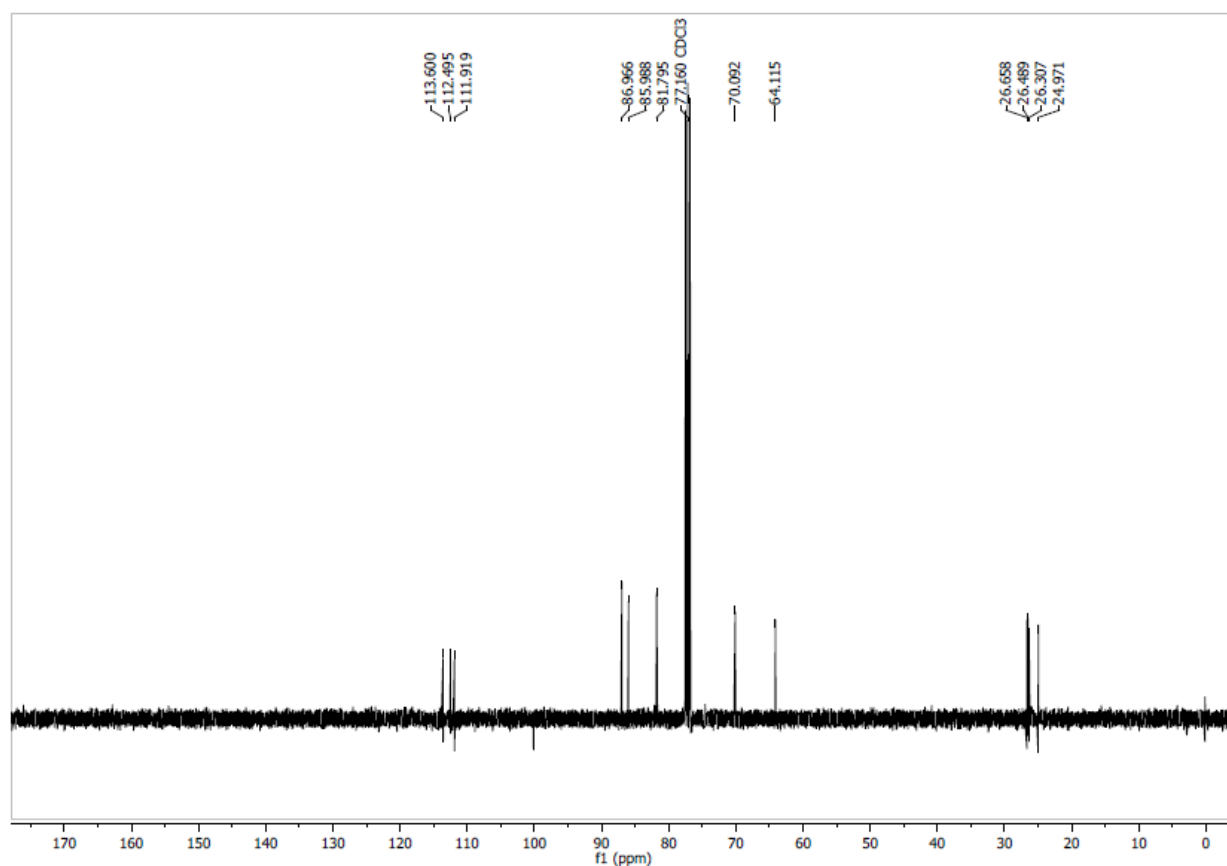
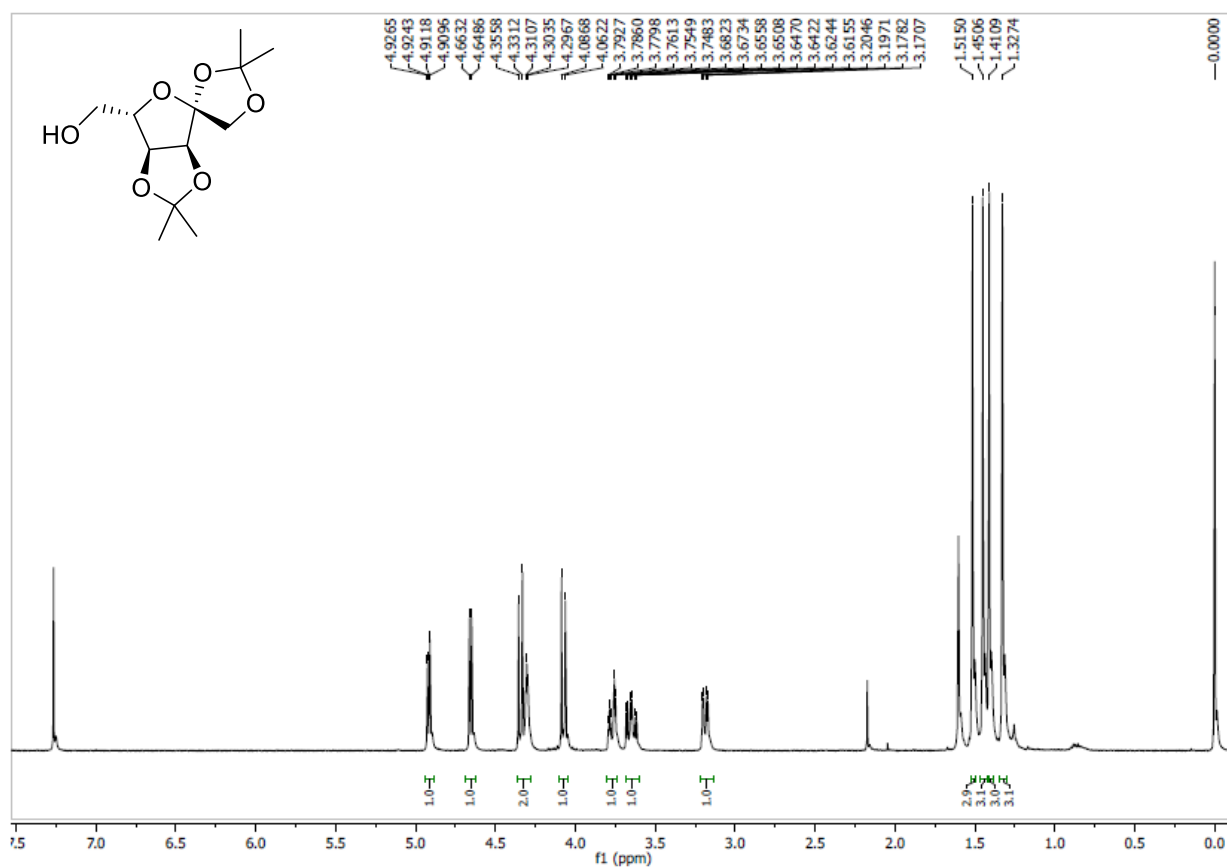
**Espectros de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  RMN: 6-*O*-Bencil-1,2:3,4-di-*O*-isopropiliden- $\alpha$ -L- psicofuranosa (72 $\alpha$ )**



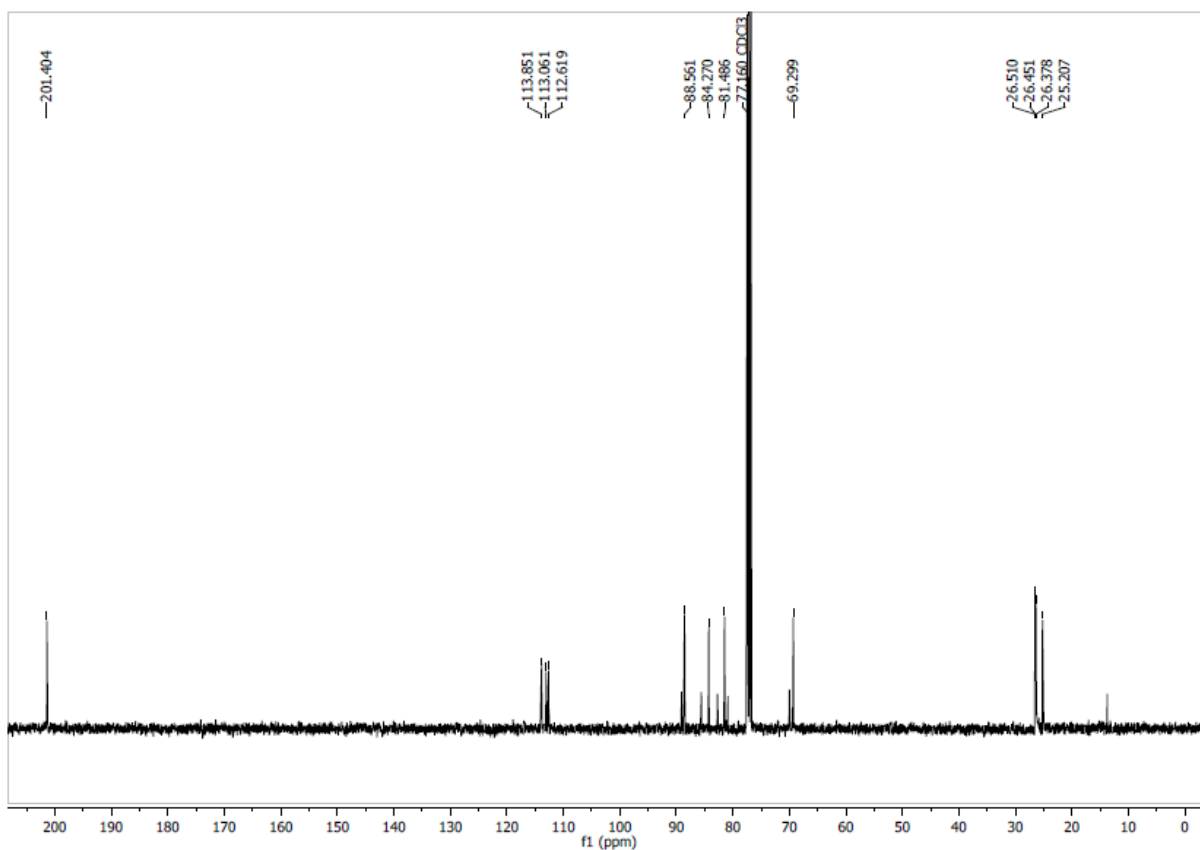
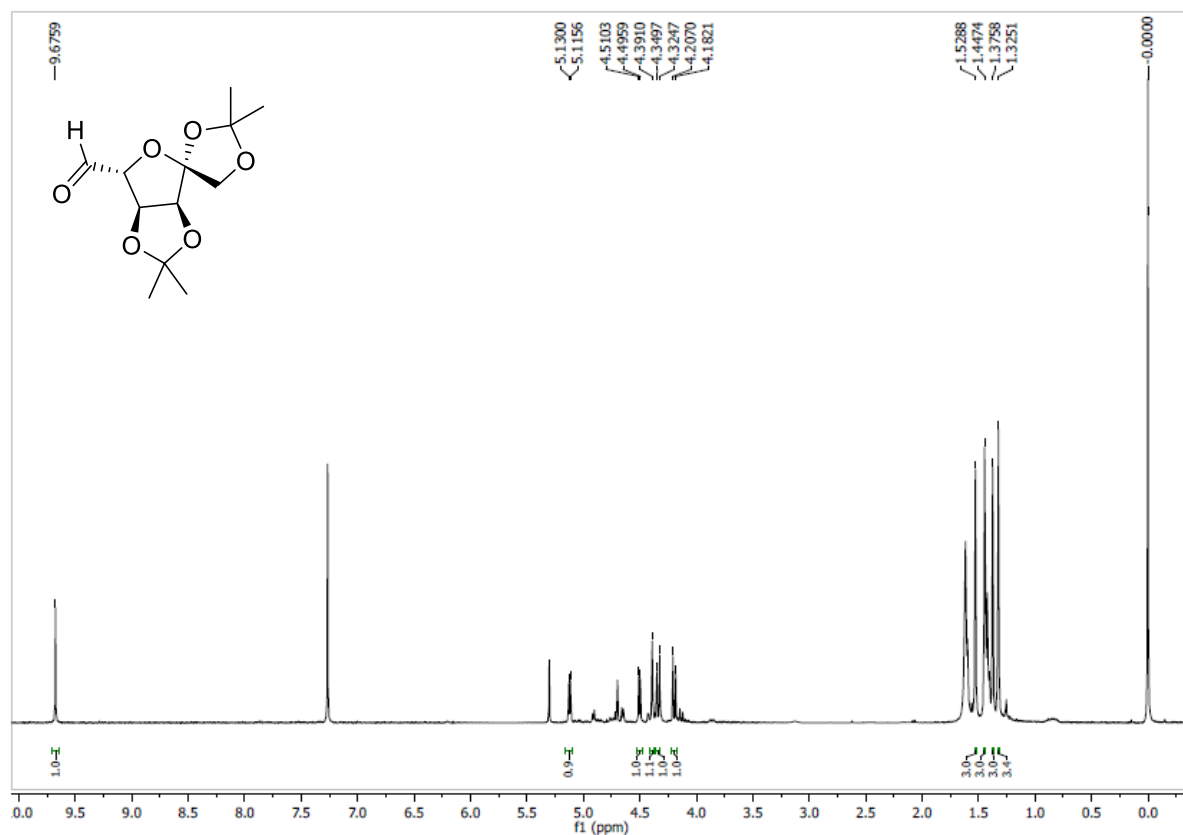
### Espectros de $^1\text{H}$ y $^{13}\text{C}$ RMN: 6-*O*-Bencil-1,2:3,4-di-*O*-isopropiliden- $\beta$ -L-psicofuranosa (72 $\beta$ )



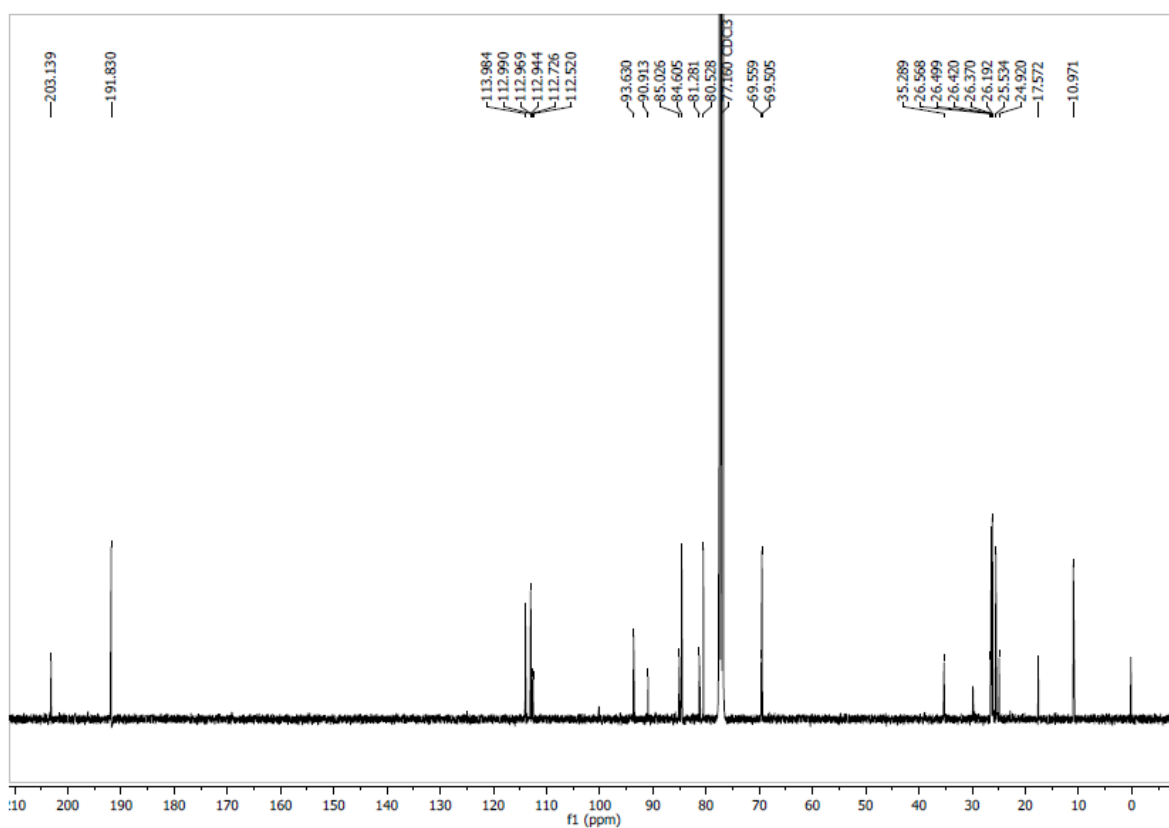
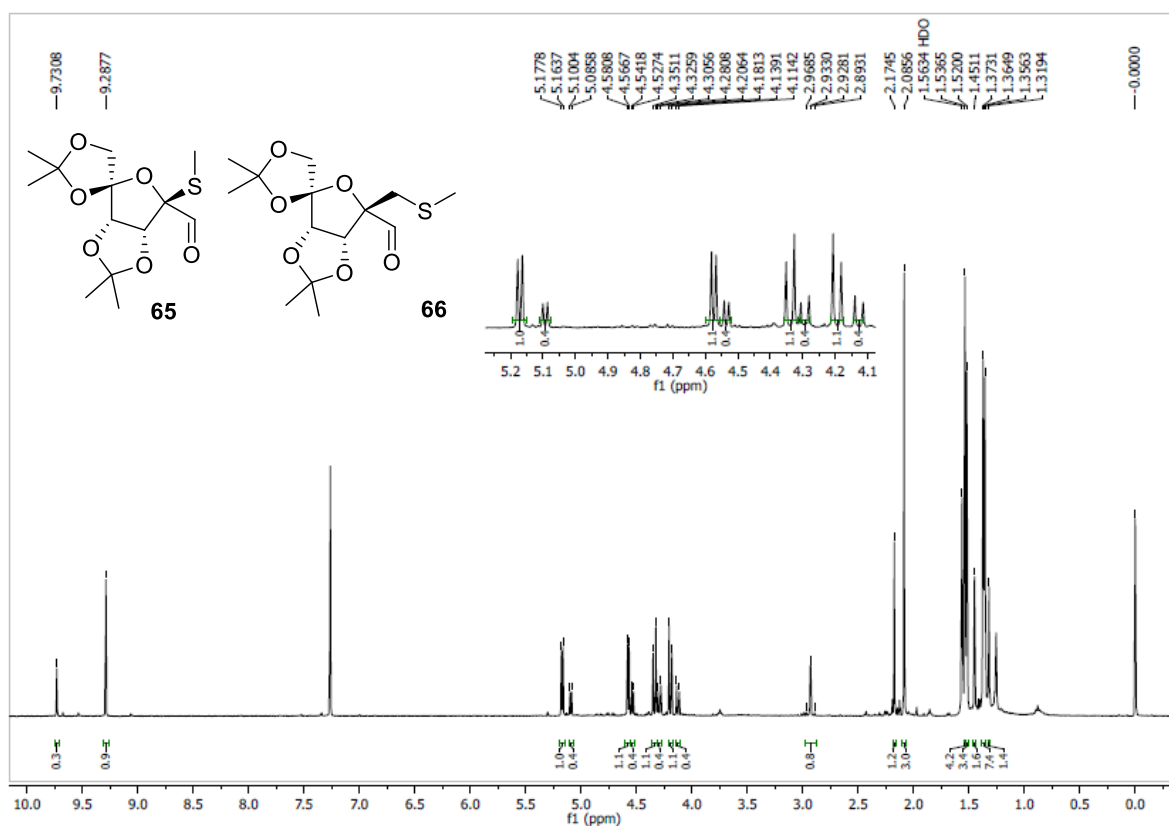
Espectros de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  RMN: 1,2:3,4-Di-*O*-isopropiliden- $\alpha$ -L- psicofuranosa (73 $\alpha$ )

Espectros de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  RMN: 1,2:3,4-Di-*O*-isopropiliden- $\beta$ -L- psicofuranosa (73 $\beta$ )

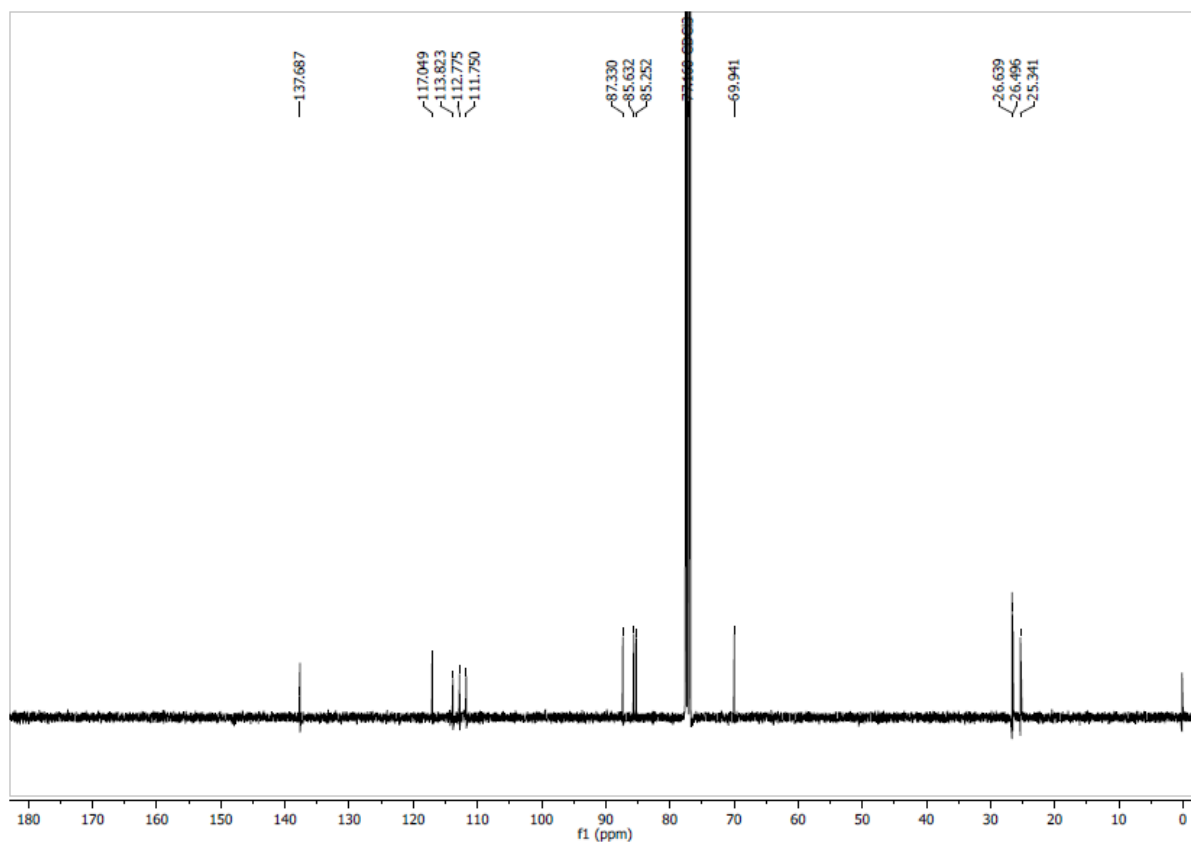
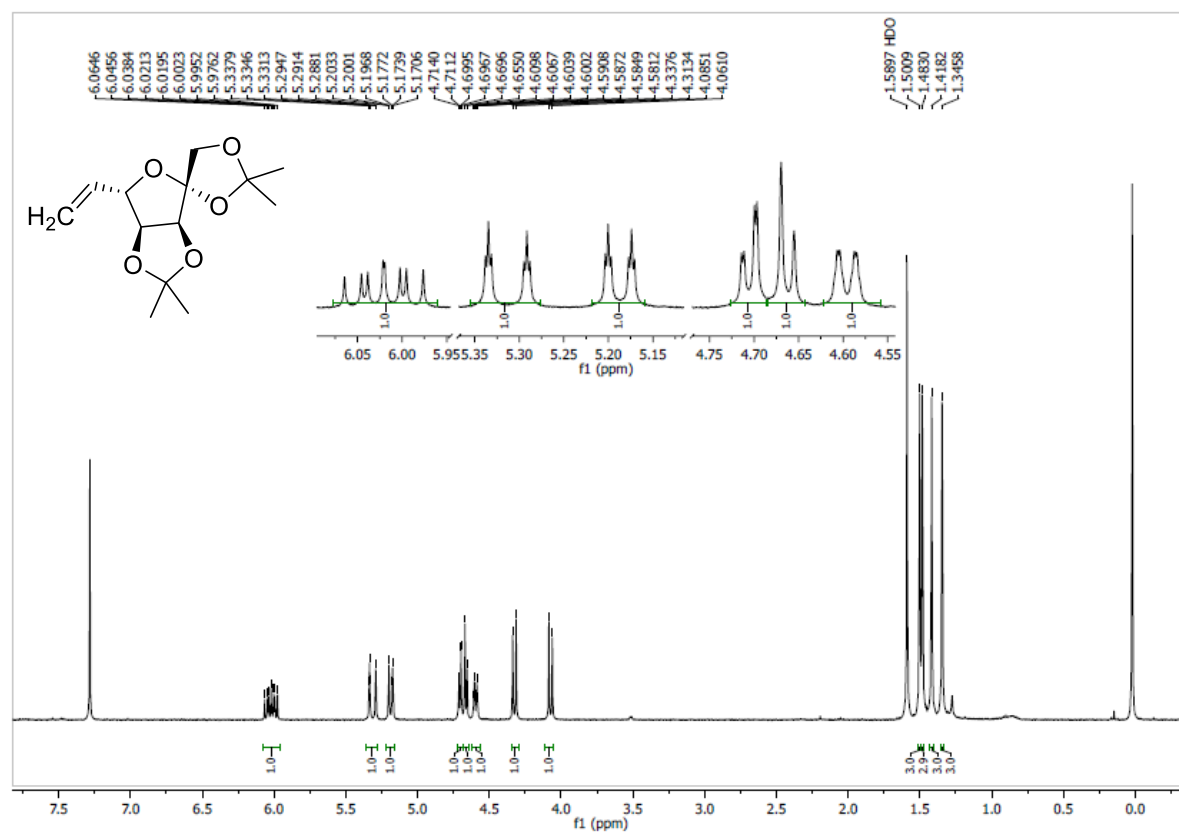


**Espectros de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  RMN: (5*R*) 3,4:5,6-Di-*O*-isopropiliden-D-*ribo*-hexos-5-ulo-5,2-furanosa (74*R*)**

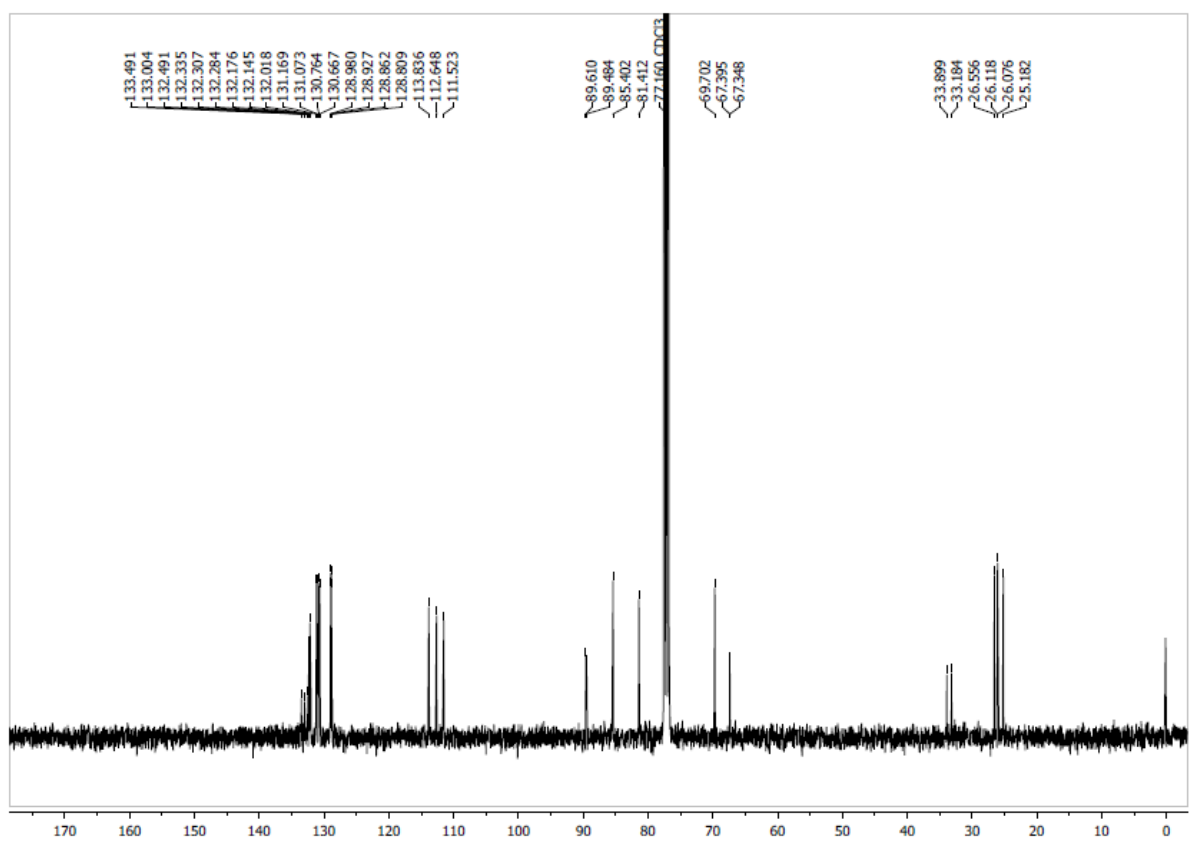
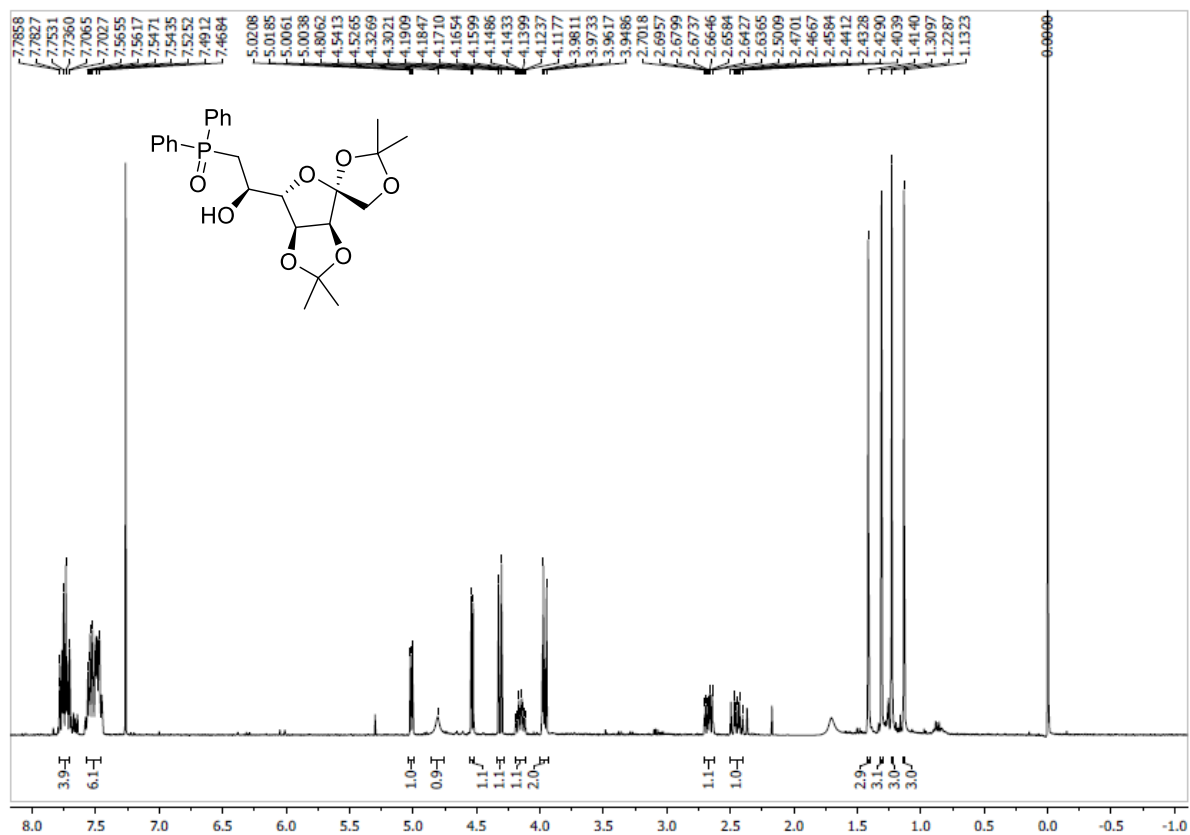
**Espectros de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  RMN: (5*R*) 3,4:5,6-Di-*O*-isopropiliden-2-metil-D-*arabino*-hexos-5-ulo-5,2-furanosa (75) y (5*R*) 3,4:5,6-di-*O*-isopropiliden-2-metil-D-*arabino*-hexos-5-ulo-5,2-furanosa (76)**



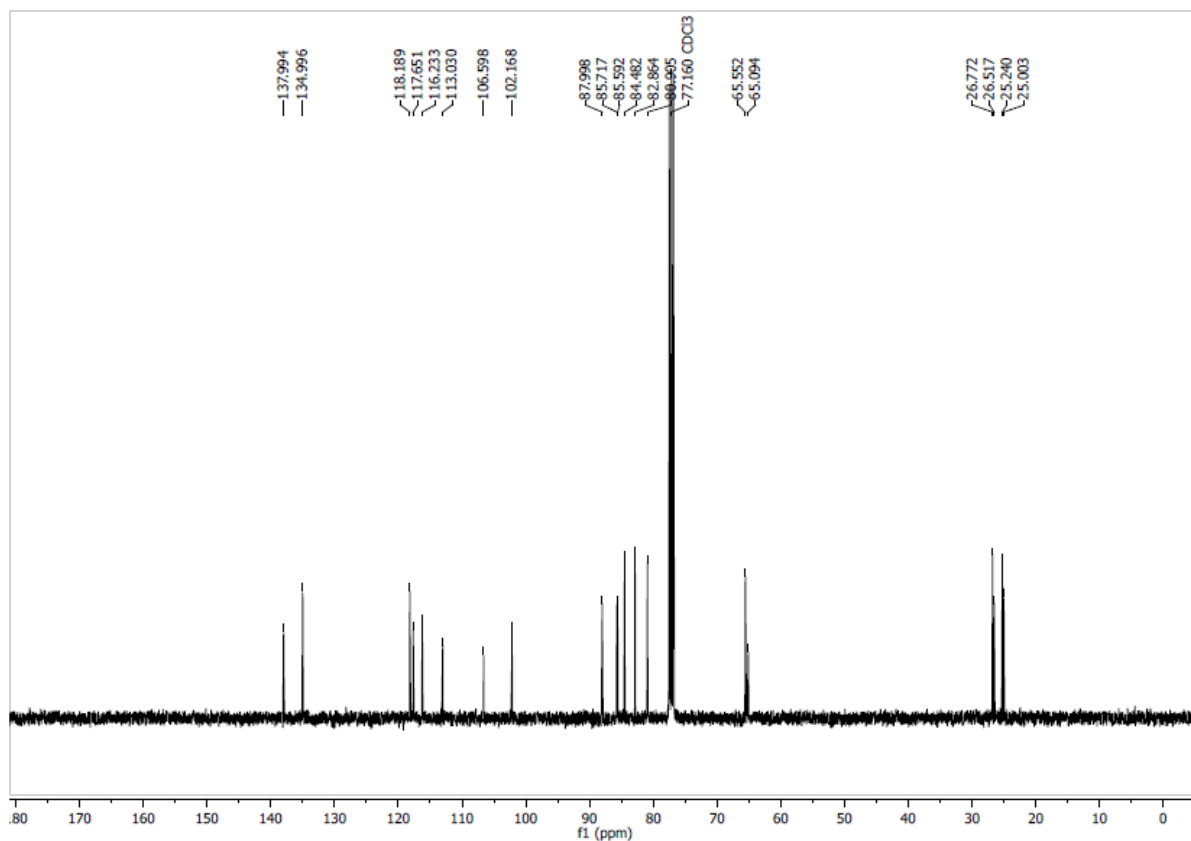
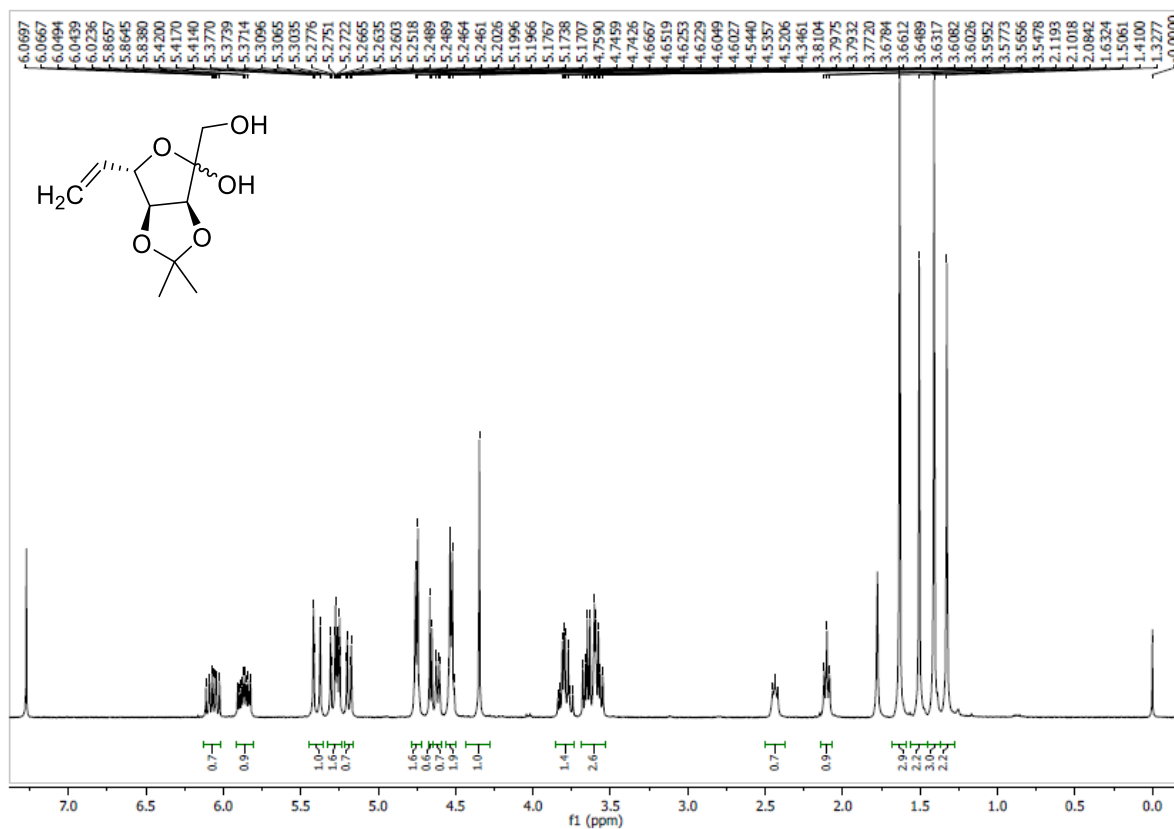
**Espectros de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  RMN: 6,7-Didesoxi-1,2:3,4-di-*O*-isopropiliden- $\beta$ -L-ribo-hept-6-enofuranosa (77)**



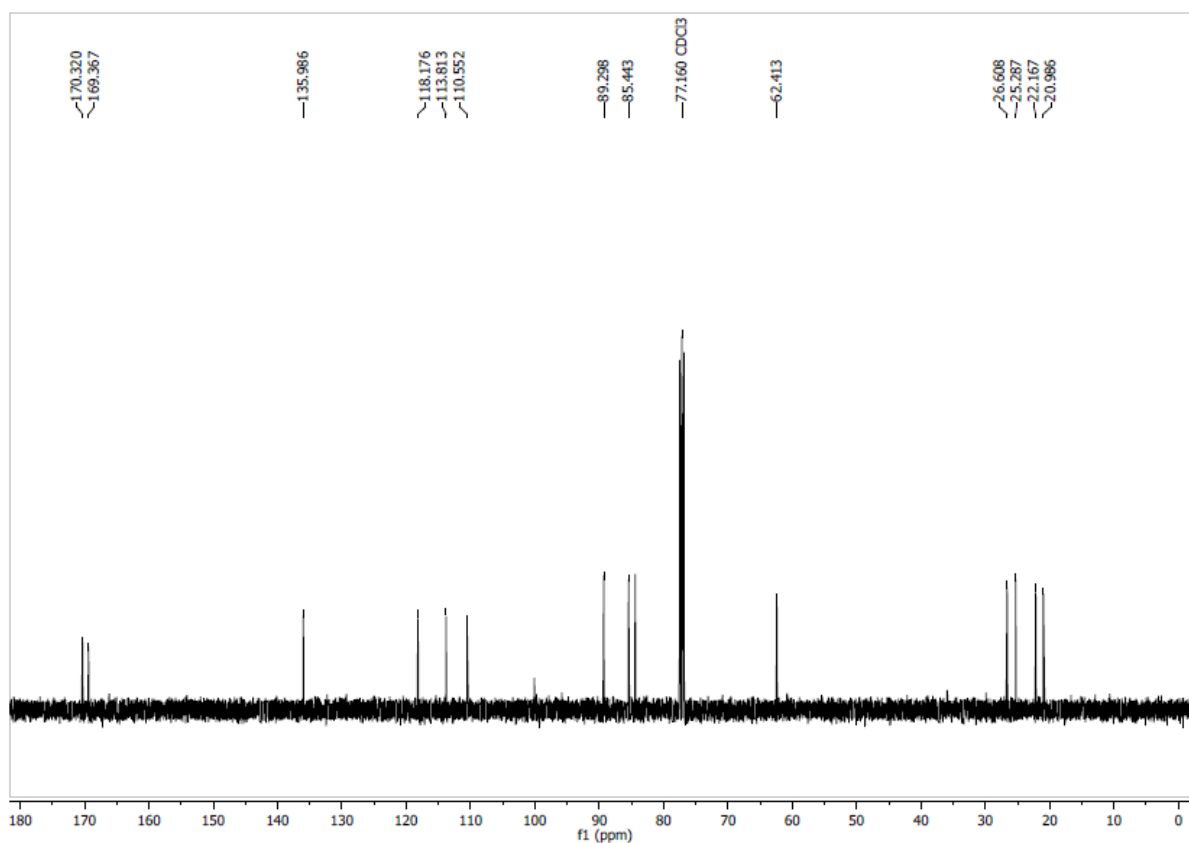
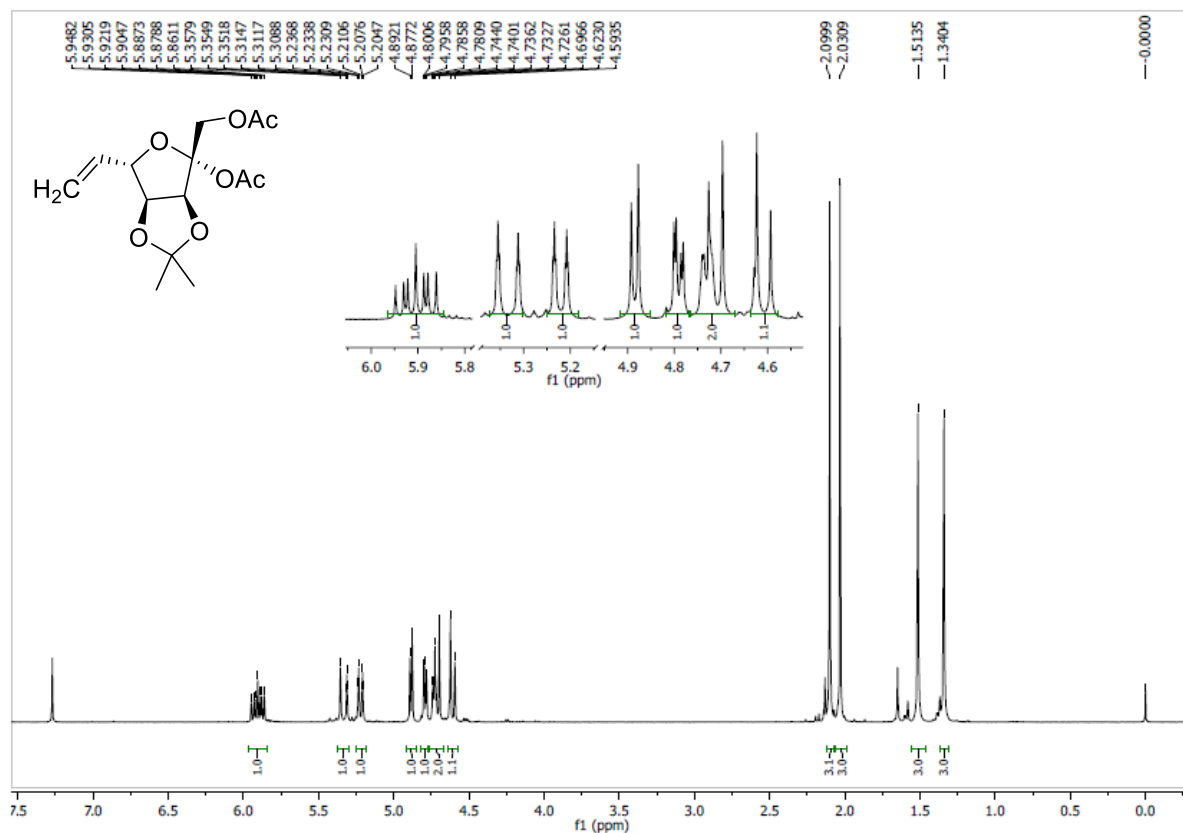
### Espectros de $^1\text{H}$ y $^{13}\text{C}$ RMN: 7-Desoxi-7-difenilfosforil-1,2:3,4-di-*O*-isopropiliden- $\alpha$ -L-*alo*-hept-2-ulofuranosa (79)



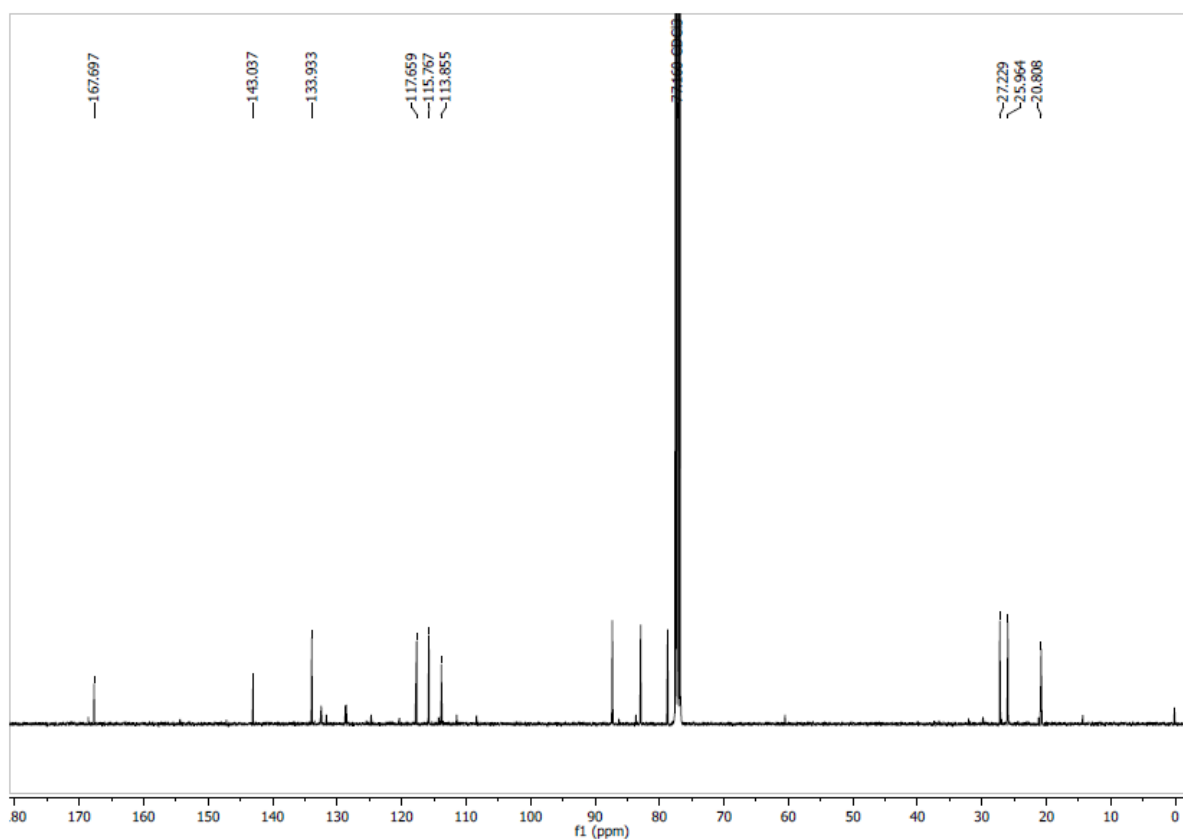
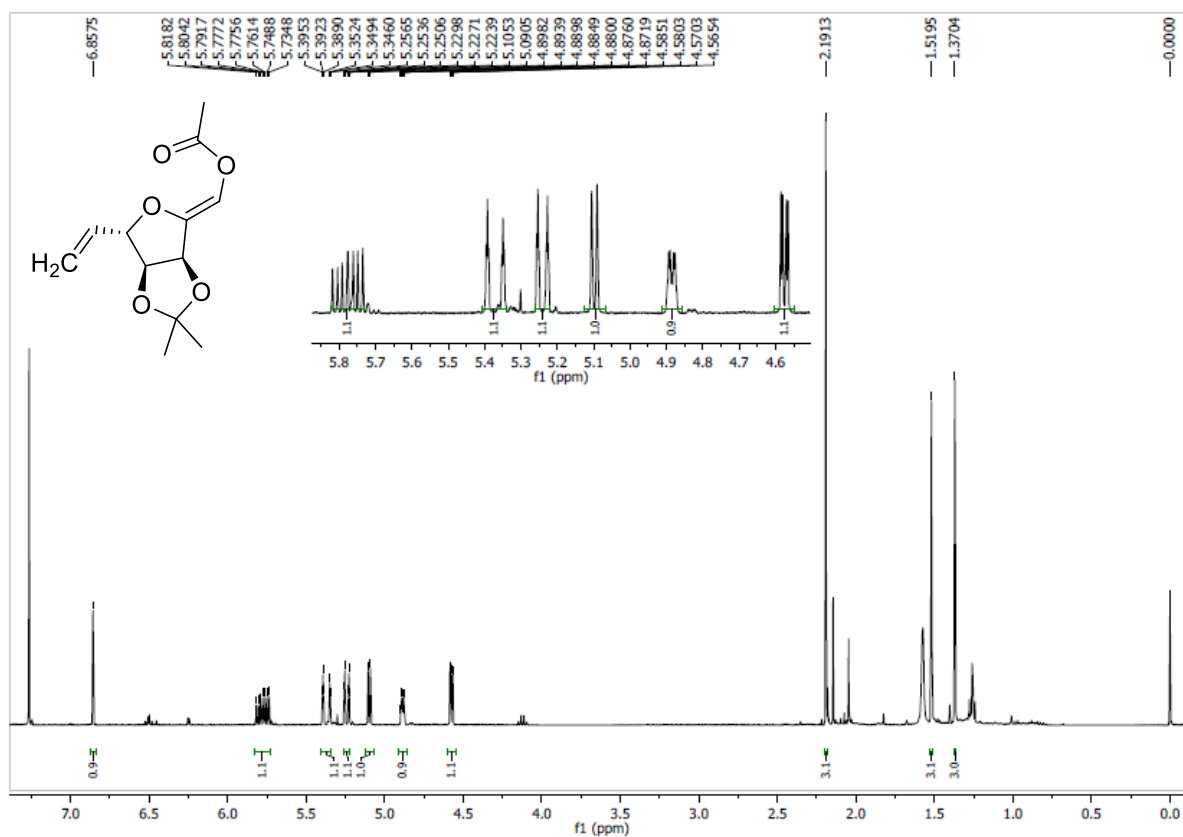
### Espectros de $^1\text{H}$ y $^{13}\text{C}$ RMN: 6,7-Didesoxi-3,4-*O*-isopropiliden-L-ribo-hept-6-en-2-ulofuranosa (80)



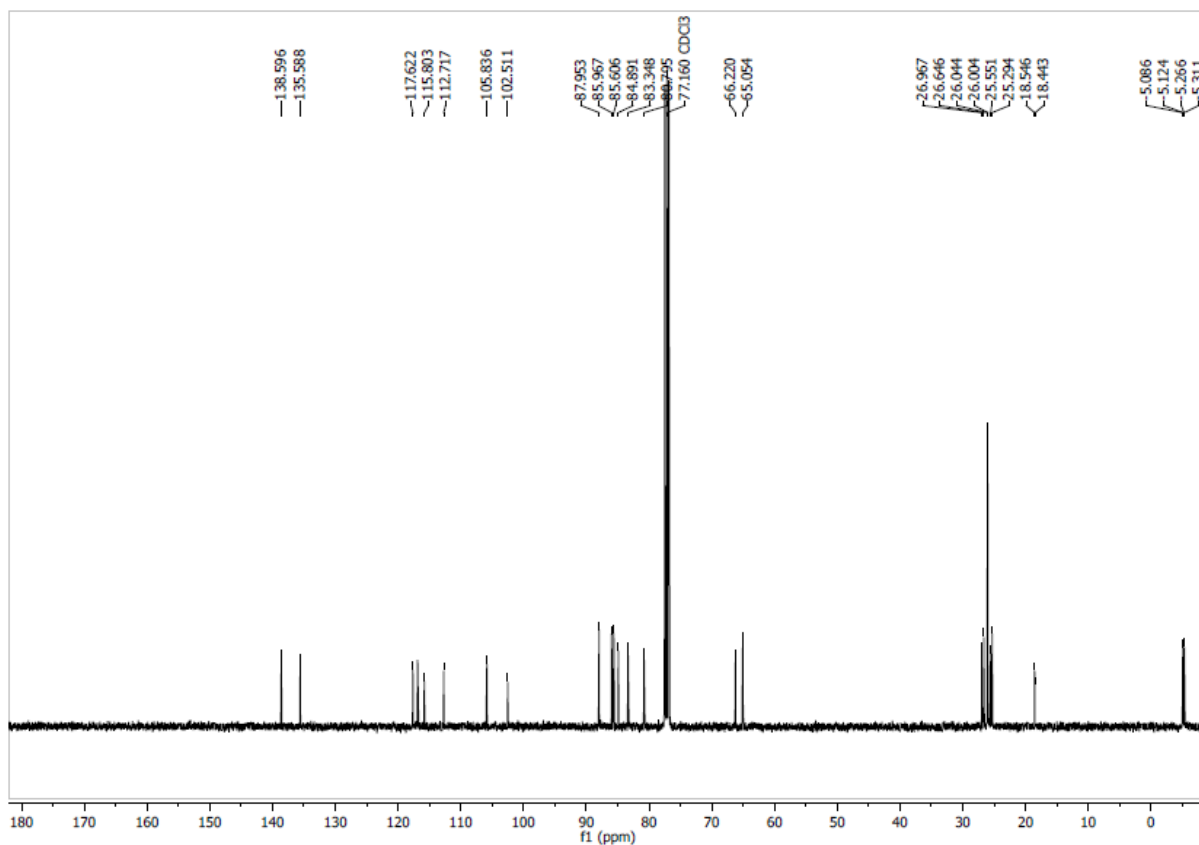
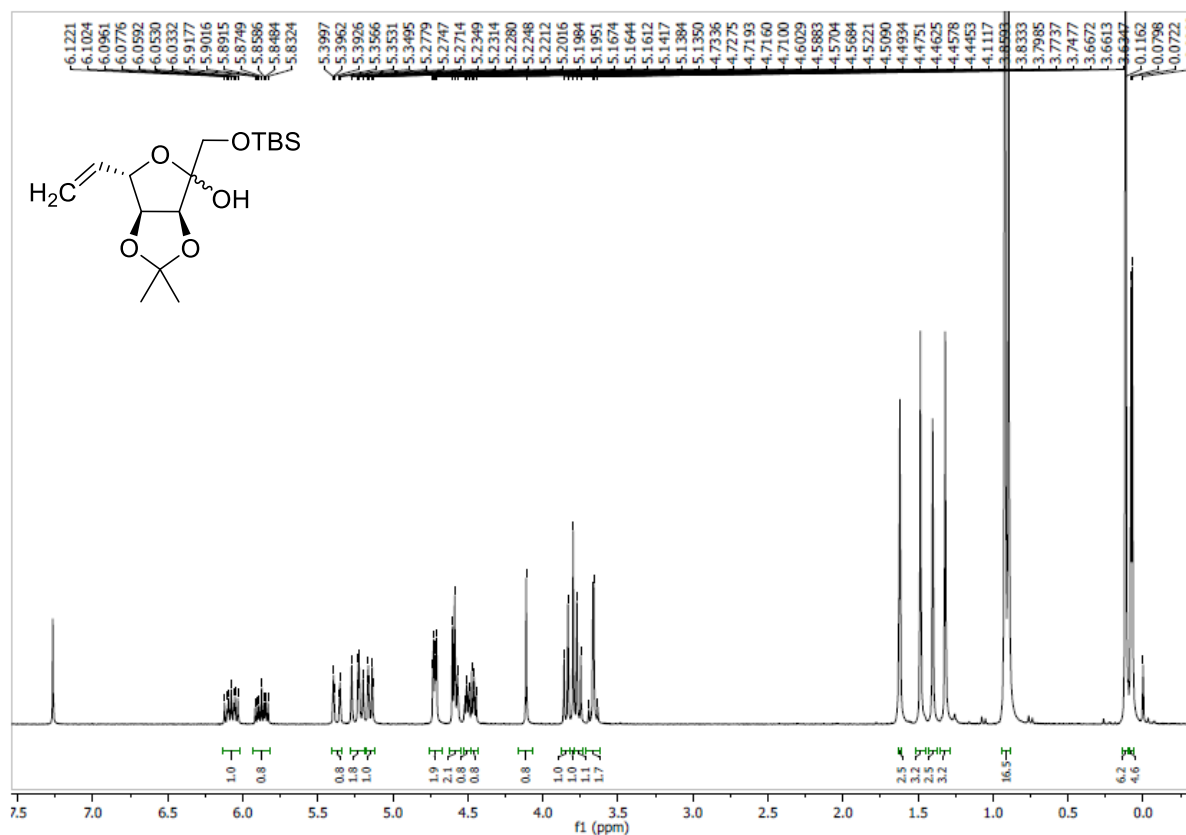
**Espectros de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  RMN: Acetil 1-*O*-acetil-6,7-dideoxi-3,4-*O*-isopropiliden- $\beta$ -L-ribo-hept-6-en-2-uloofuranósido (83)**



### Espectros de $^1\text{H}$ y $^{13}\text{C}$ RMN: Acetato de (1*Z*, 3*S*, 4*S*, 5*S*)-3,4-(diisopropilidendioxi)-2,5-oxi-hept-1,6-dienilo (84)

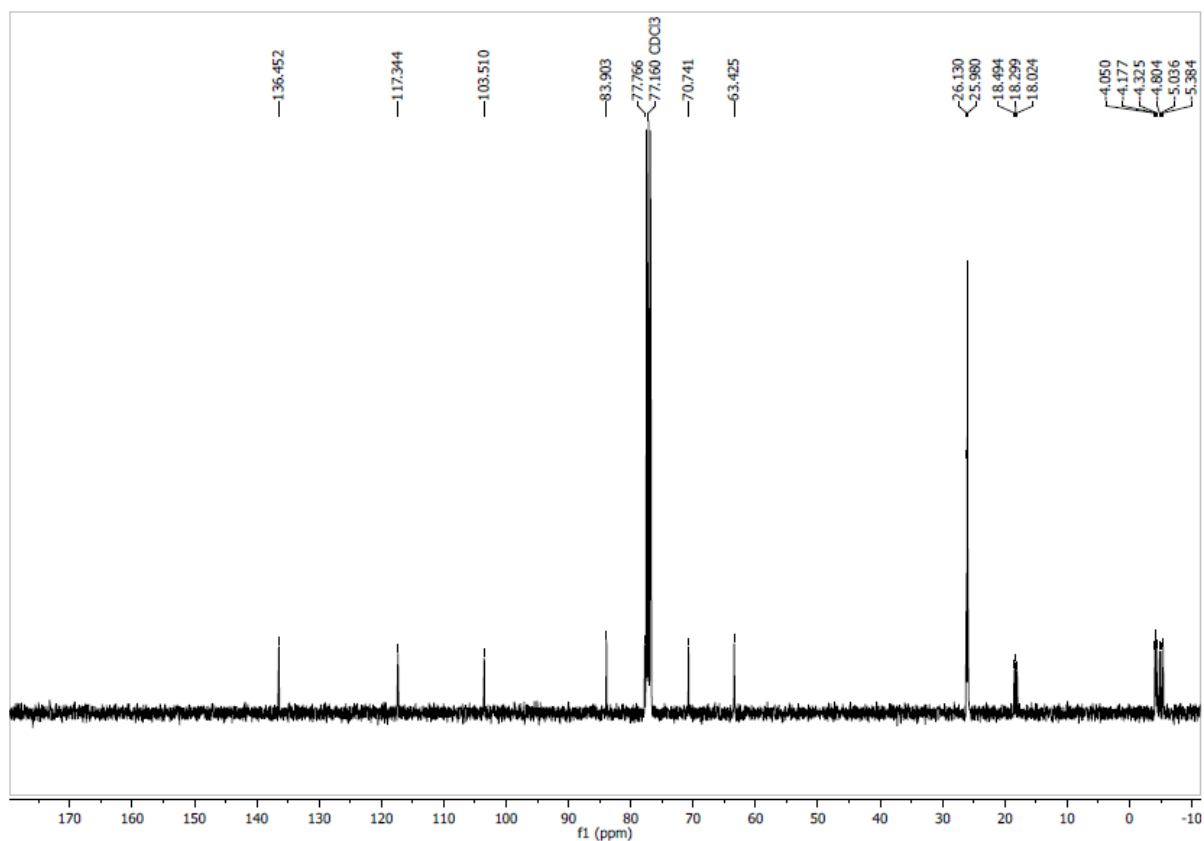
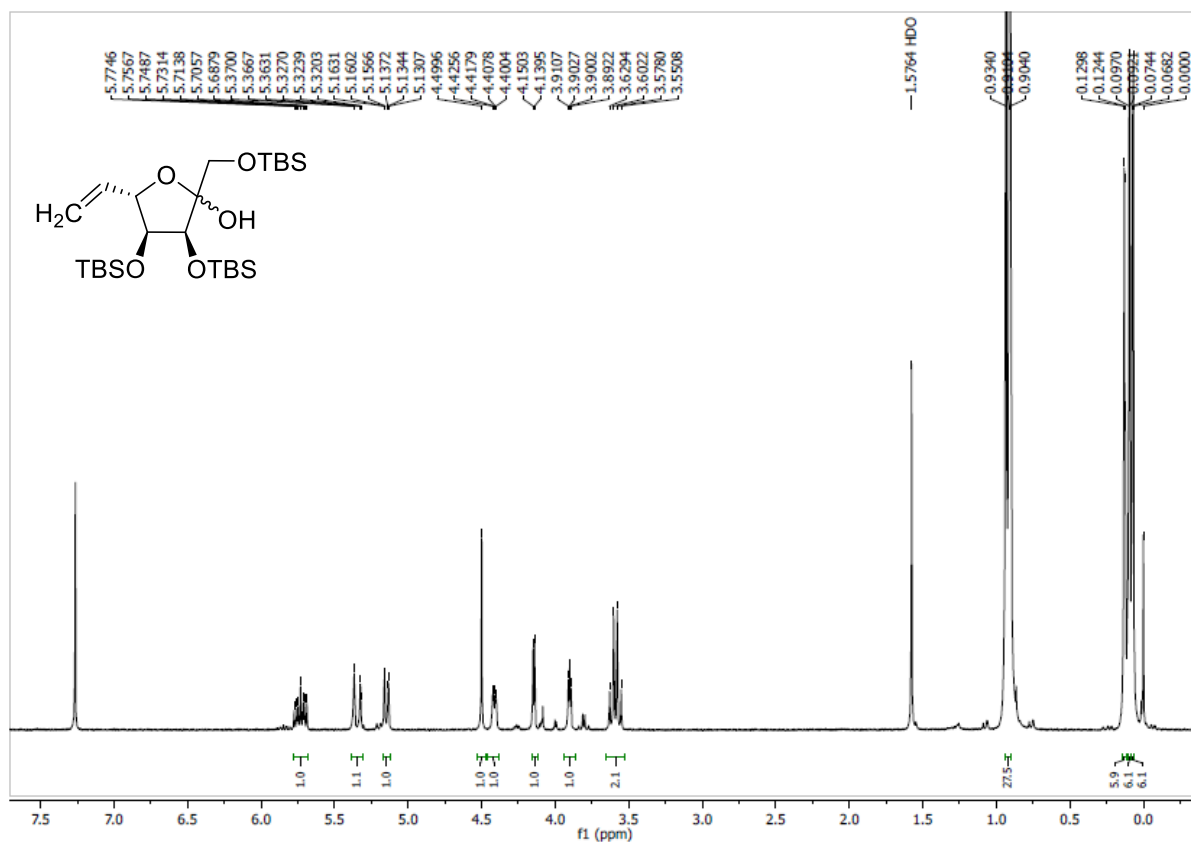


**Espectros de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  RMN: 1-*O*-(*t*-Butildimetilsilil)-6,7-dideoxi-3,4-*O*-isopropiliden-L-ribo-hept-6-en-2-ulofuranosa (85).**

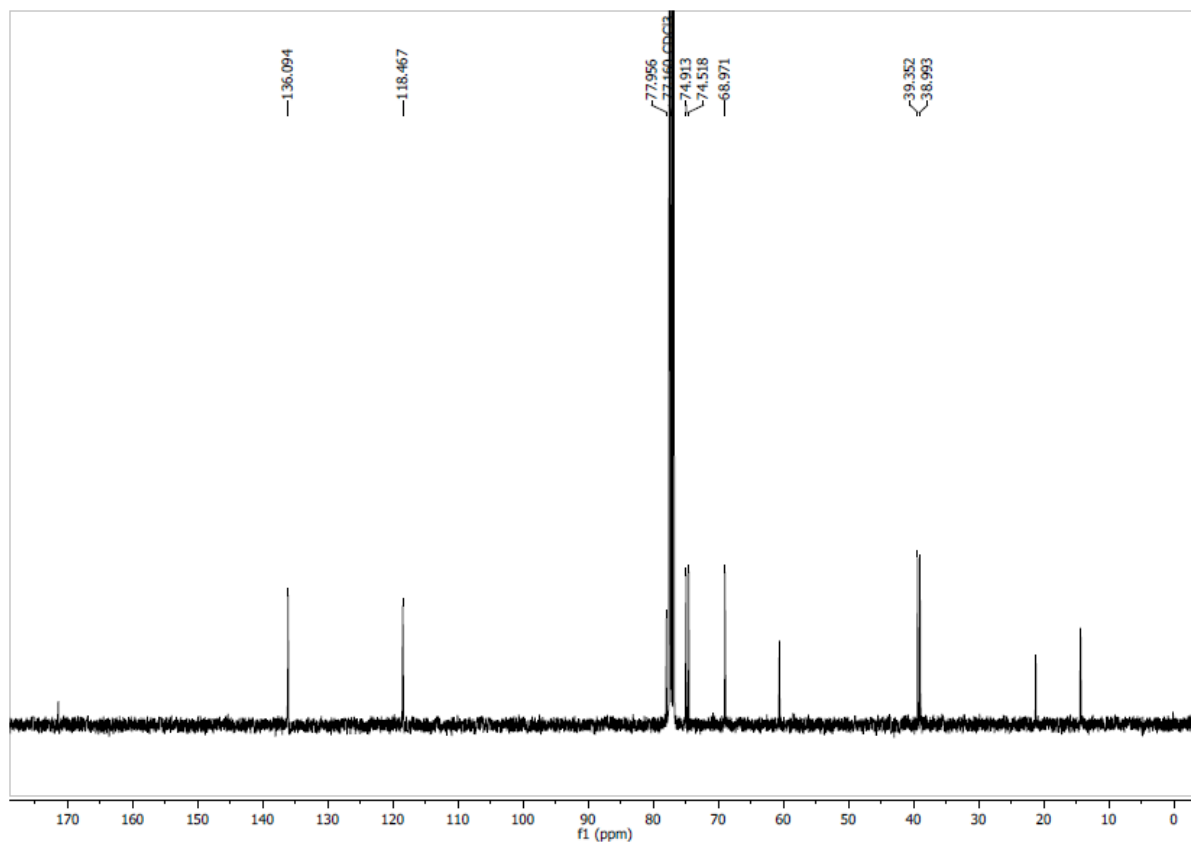
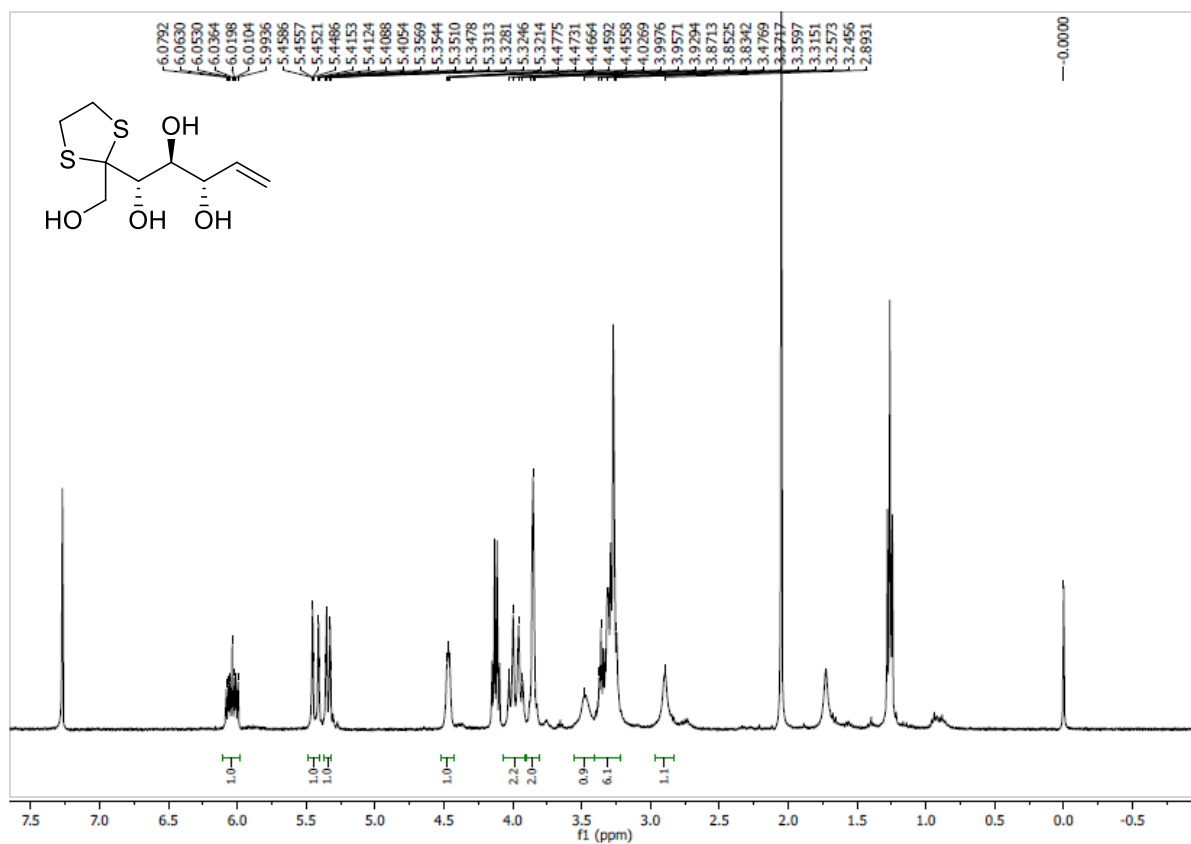




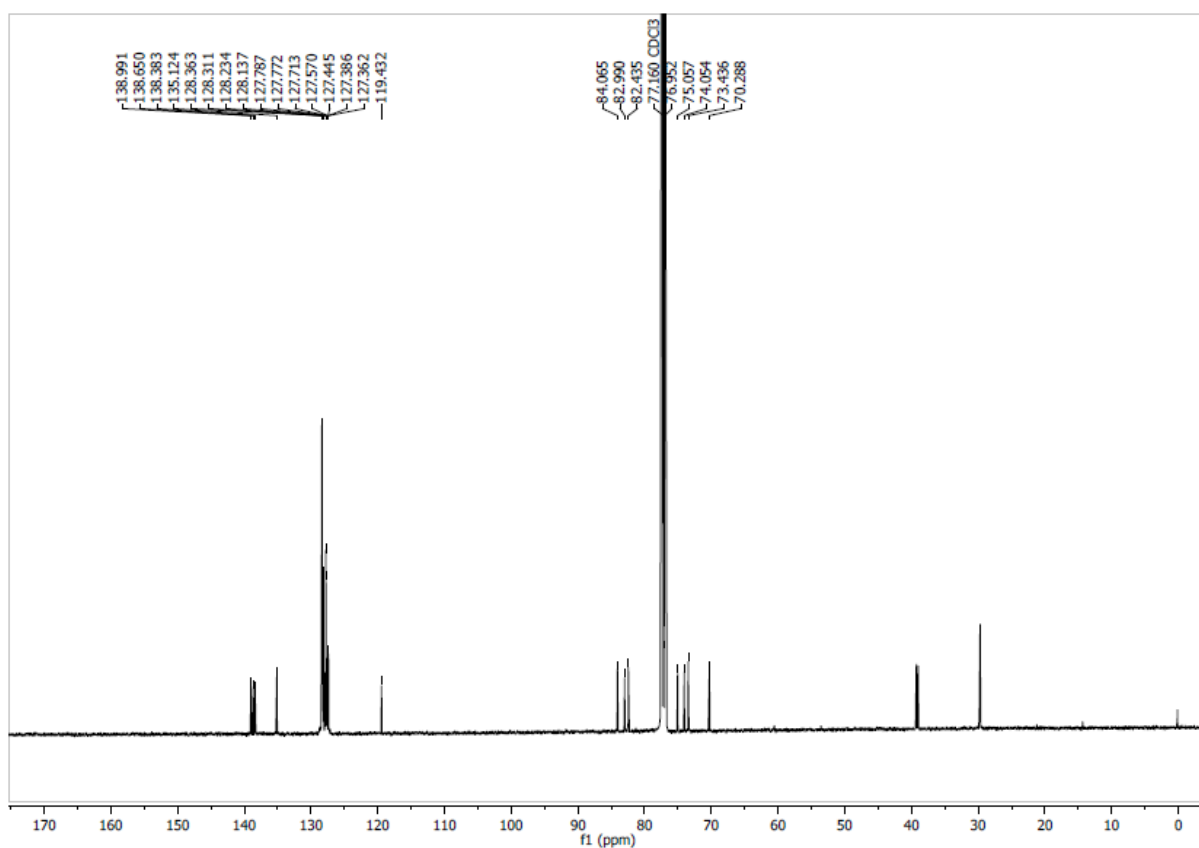
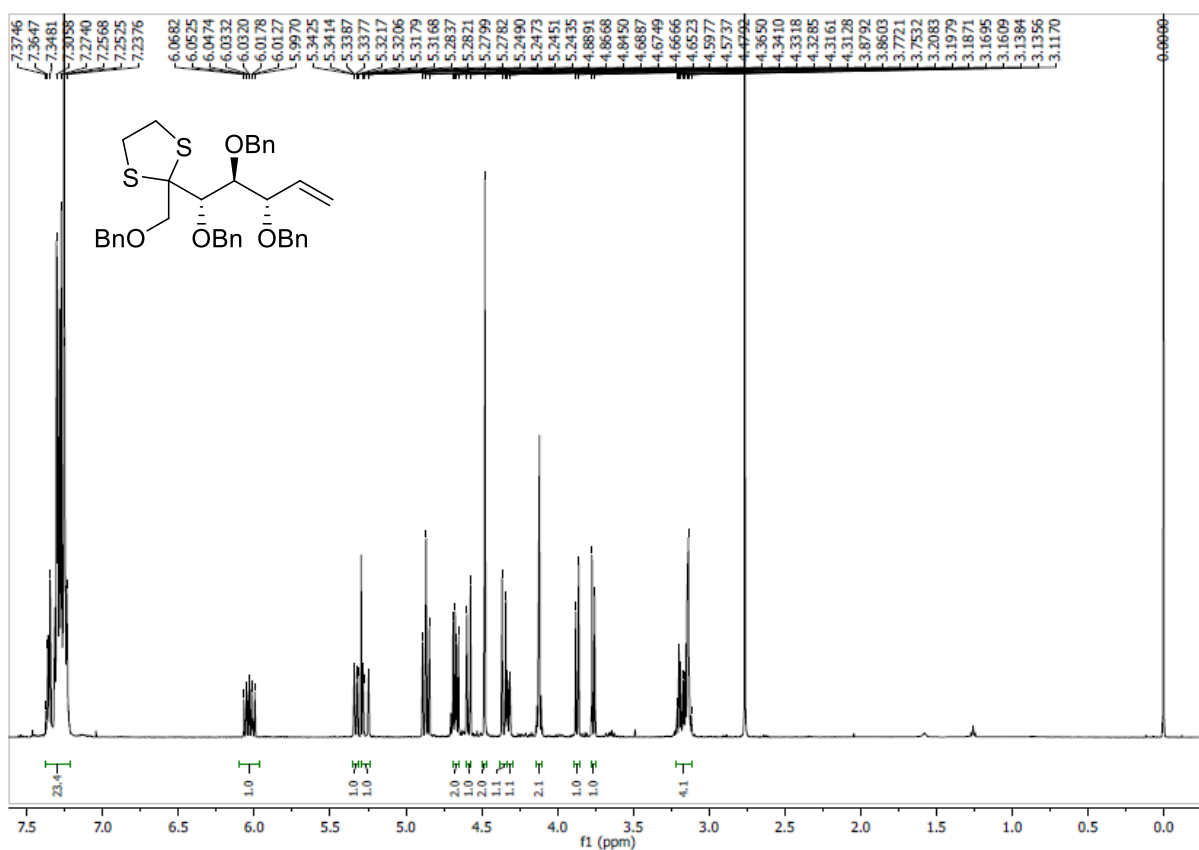
**Espectros de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  RMN: 1,3,4- Tri-*O*-(*t*-butildimetilsilil)-6,7-dideoxi-L-ribo-hept-6-en-2-ulofuranosa (87)**



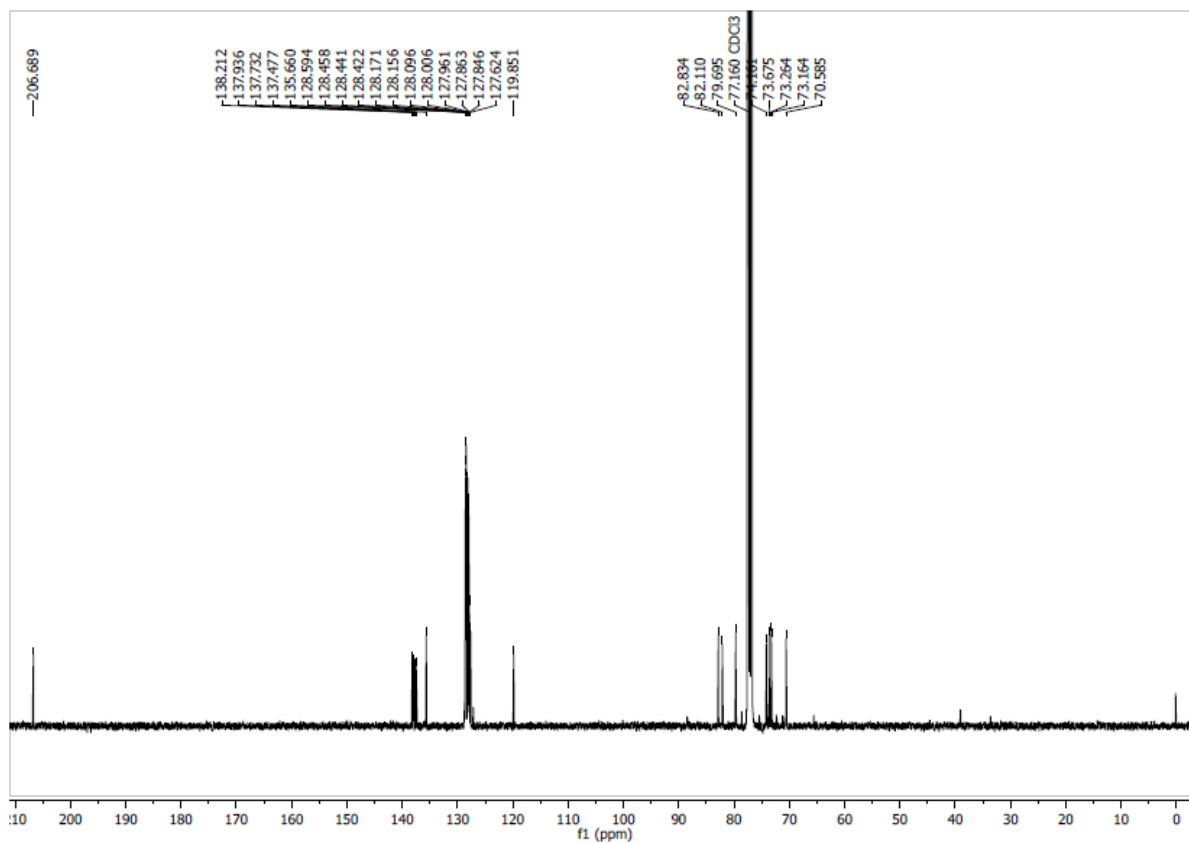
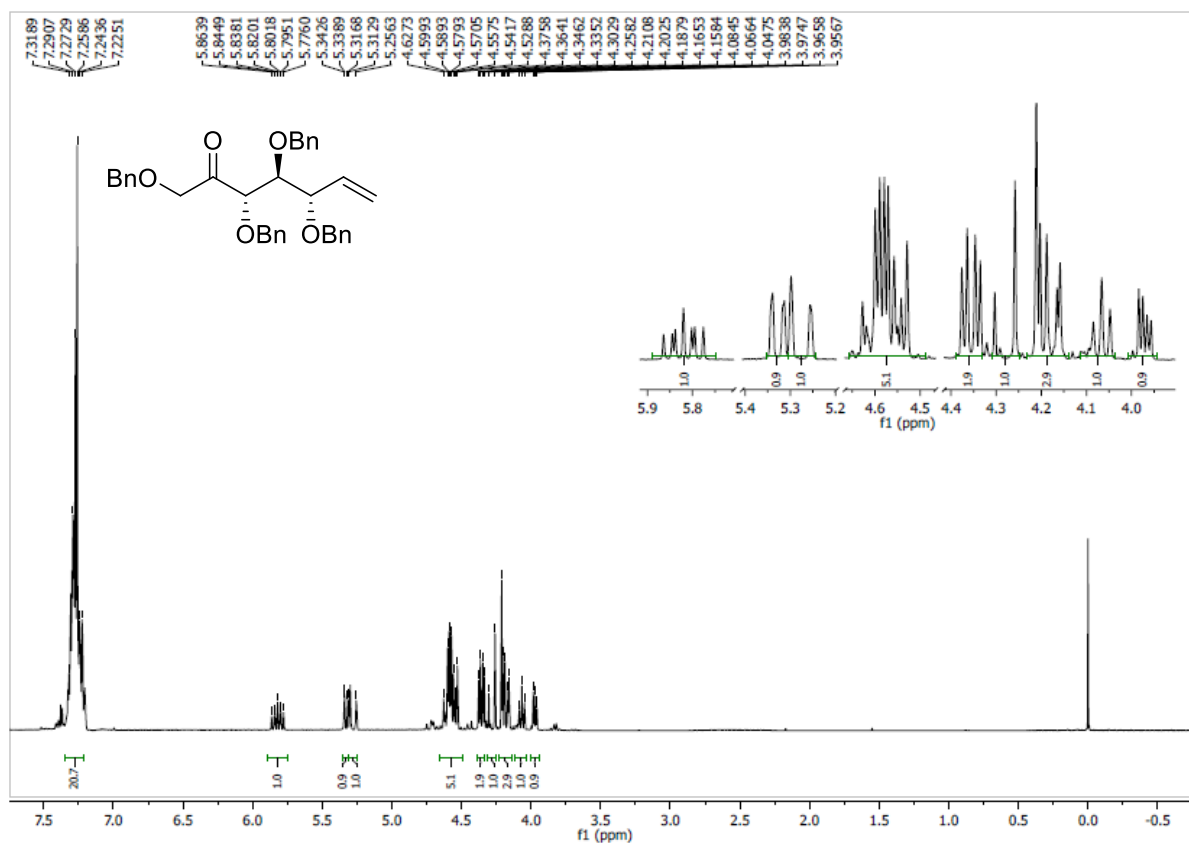
**Espectros de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  RMN: 6,7-Didesoxi-L-ribo-hept-6-en-2-ulosacetal (90)**



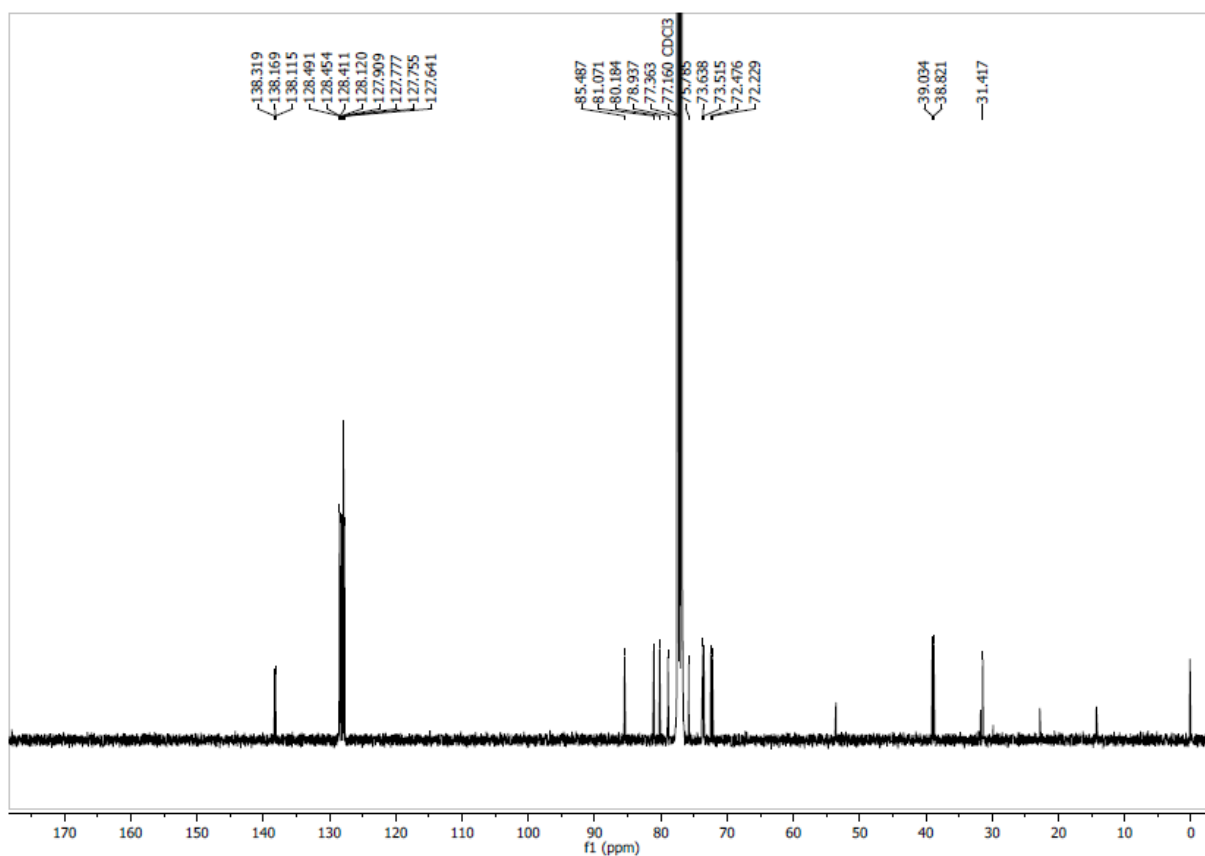
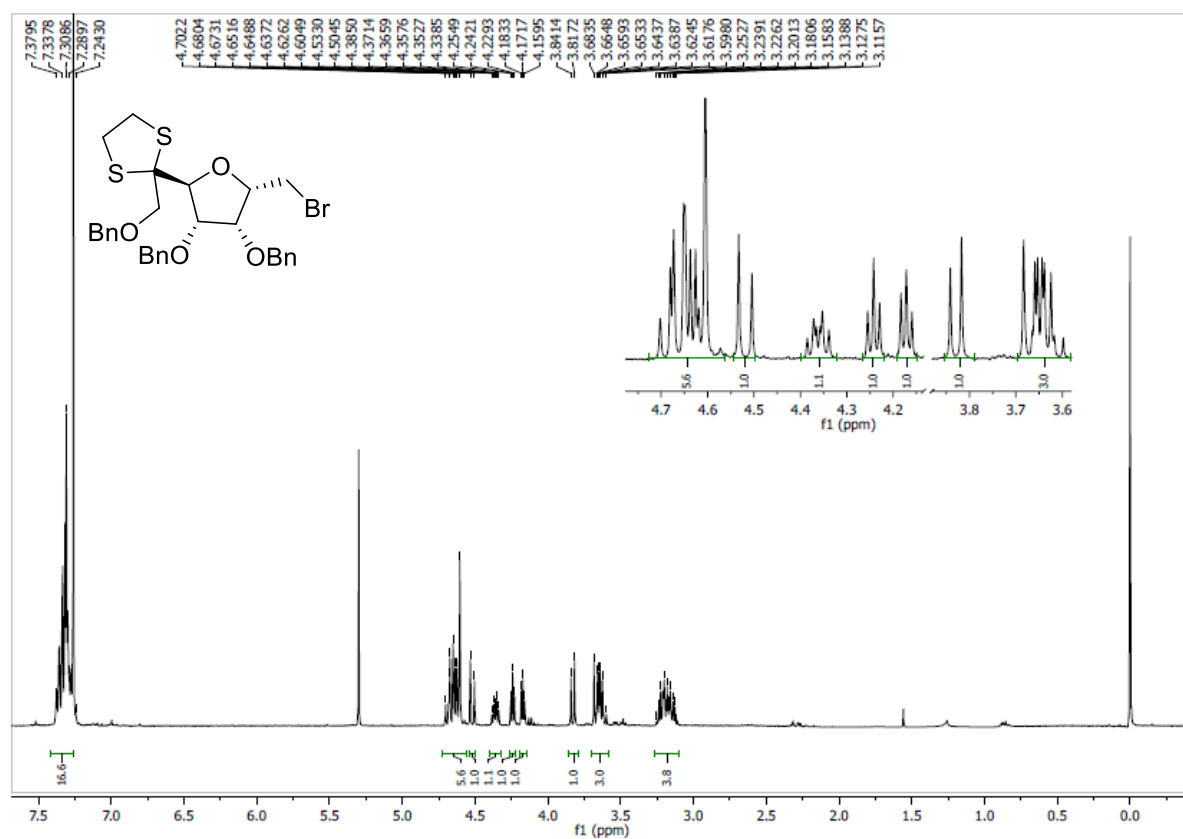
**Espectros de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  RMN: 1,3,4,5-Tetra-*O*-bencil-6,7-didesoxi-*L*-ribo-hept-6-en-2-uloa etilenditioacetal (91)**



**Espectros de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  RMN: 1,3,4,5-Tetra-*O*-bencil-6,7-didesoxi-*L*-ribo-hept-6-en-2-ulosu (92)**



### Espectros de $^1\text{H}$ y $^{13}\text{C}$ RMN: 3,6-Anhidro-1,4,5-tri-*O*-bencil-7-bromo-7-desoxi-D-talosa etilenditioacetal (93)



### Espectros de $^1\text{H}$ y $^{13}\text{C}$ RMN: 3,6-Anhidro-1,4,5-tri-*O*-bencil-7-bromo-7-desoxi-D-talosa (94)

