



Universidad de la República
Facultad de Química
Departamento de Química Orgánica



Síntesis de derivados de iminoazúcares con actividad contra *T. brucei brucei*, iniciando un proceso de hit-to-lead

Bach. Federico Rodriguez
Informe de Licenciatura en Química
Diciembre 2025

Orientadoras: Dra. Daniela Gamenara, Dra. Estefanía Dibello

ÍNDICE

1. Tabla de abreviaturas	3
2. Introducción y antecedentes	4
2.1. Iminoazúcares	4
2.2. Organocatálisis	6
2.3. Tripanosomiasis	10
2.4. Antecedentes del grupo	10
3. Objetivos	11
3.1. Objetivo general:	11
3.2. Objetivos específicos:	11
4. Resultados y discusión	12
5. Conclusiones y perspectivas a futuro	21
6. Experimental	22
6.1. Materiales y equipos	22
6.2. Metodología	22
7. Referencias	28
8. Espectros seleccionados	32

1. Tabla de abreviaturas

AcOEt	Acetato de etilo
Ar	Aromático
Bn	Bencilo
BnBr	Bromuro de bencilo
BTCA	Bencil 2,2,2-tricloroacetimidato
CSA	Ácido canforsulfónico
d	Doblete
dd	Doblete de dobletes
DAB	1,4-Didesoxi-1,4-imino-D-arabinitol
DCM	Diclorometano
DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
DMP	2,2-Dimetoxipropano
Et ₂ O	Dietil éter
Hex	Hexano
<i>i</i> -PrOH	Isopropanol
IR	Infrarrojo
LAB	1,4-Didesoxi-1,4-imino-L-arabinitol
LUMO	Orbital Molecular vacío de menor energía
m	Multiplete
MeCN	Acetonitrilo
MeOH	Metanol
MsCl	Cloruro de mesilo
<i>p</i> -TsOH	Ácido <i>p</i> -toluensulfónico
PMP	<i>p</i> -Metoxifenilo
Py	Piridina
q	Cuarteto
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
s	Singulete
t	Triplete
Tamb.	Temperatura ambiente
td	Triplete de dobletes
TfOH	Ácido triflico
THF	Tetrahidrofurano
TLC	Cromatografía en capa fina
TMSOTf	Trimetilsilil trifluorometansulfonato
TsCl	Cloruro de tosilo

2. Introducción y antecedentes

2.1. Iminoazúcares

Los carbohidratos constituyen un tipo de biomoléculas esenciales que participan en múltiples funciones clave, incluyendo el reconocimiento celular, procesos inflamatorios, soporte estructural y vías metabólicas que permiten a los organismos obtener energía. Los glicomiméticos son análogos estructurales de los carbohidratos que presentan una estabilidad metabólica superior y una mayor selectividad hacia proteínas diana.¹

Los iminoazúcares, también denominados aza-azúcares o iminociclitolos, son aminas secundarias o terciarias polihidroxiladas miméticas de carbohidratos, en los que el oxígeno endocíclico es sustituido por un átomo de nitrógeno. En 1966 se identificó la Nojirimicina, un iminociclitol natural mimético de la D-glucosa con actividad antibiótica (Figura 1).²

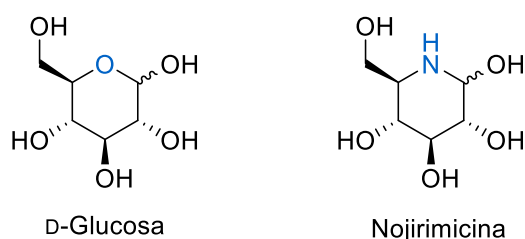


Figura 1. Estructura de D-Glucosa y Nojirimicina.

Este descubrimiento, junto con su capacidad para inhibir enzimas de la familia α y β - glucosidasas,³ motivó el desarrollo de nuevos análogos nitrogenados.

Debido al rol fundamental de los carbohidratos en los mamíferos y en el desarrollo de enfermedades, es claro que los iminoazúcares poseen potencial en terapias basadas en moléculas pequeñas, con aplicaciones en un amplio espectro de enfermedades, además de sus actuales aplicaciones.

Las glicosidasas, así como las glicosiltransferasas, son enzimas involucradas en la síntesis de oligosacáridos, de proteínas y lípidos, participan en procesos biológicos fundamentales como la digestión intestinal, procesamiento post-transduccional de glicoproteínas, catabolismo de glicoconjugados en lisosomas y eventos de reconocimiento celular.⁴⁻⁹ La inhibición de estas enzimas interrumpe la biosíntesis de oligosacáridos, afectando los procesos biológicos que dependen de ellos. Para el diseño de inhibidores potentes es fundamental que estos imiten el estado de transición de las reacciones catalizadas enzimáticamente. Esto se debe a que dicho estado presenta el mayor grado de estabilización enzimática,¹⁰ por lo que los análogos que imiten sus características estructurales y electrónicas poseen una alta afinidad por el sitio activo de la enzima. En el caso de las glicosidasas, el mecanismo fue descrito por Koshland en 1953 (Figura 2).¹¹ La catálisis comienza con la activación de la aglicona a través de la coordinación del oxígeno anomérico con una función ácida del sitio activo (ácido catalítico HA), que lo convierte en un grupo saliente y forma un intermediario ion oxocarbenio que posteriormente reacciona con un segundo residuo ácido (nucleófilo catalítico B⁻) del lado

opuesto del plano del anillo, formando un intermedio ester glicosilado. La posterior entrada de una molécula de agua provoca la ruptura del enlace glicosídico.

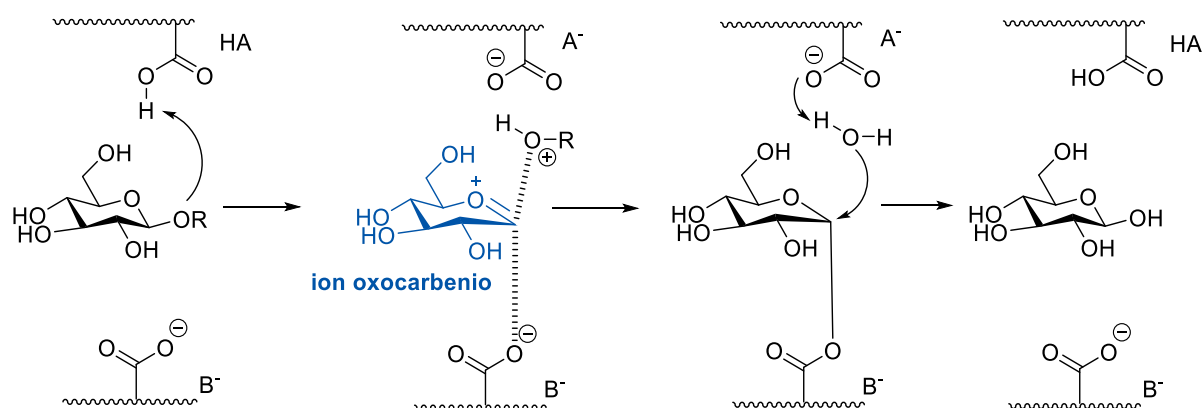


Figura 2. Mecanismo catalítico de glicosidasas.

Los iminoazúcares actúan como inhibidores de glicosidasas al imitar el intermedio ion oxocarbenio (Figura 3). La presencia del nitrógeno endocíclico brinda estabilidad metabólica y mantiene la capacidad de reconocimiento por parte de las enzimas involucradas en el procesamiento de carbohidratos. La posibilidad de protonación de los iminoazúcares en medios biológicos favorece la formación de un catión que interactúa con los grupos aniónicos del sitio activo, lo que explica su alta afinidad por glicosidasas. Debido a que también se cree que las reacciones catalizadas por glicotransferasas proceden por estados de transición análogos a los de glicosidasas, los iminoazúcares se han consolidado como sustitutos de sustrato valiosos para el estudio mecanístico y para el desarrollo de inhibidores de estas enzimas.

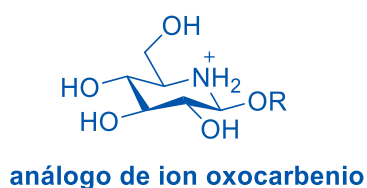


Figura 3. Estructura de análogo de ion oxocarbenio.

Se ha demostrado que los aza-azúcares presentan diversas actividades biológicas, como antitumorales,¹² antiparasitarios¹³ y antivirales.¹⁴ Actualmente, se encuentran disponibles en el mercado iminoazúcares con estructura piperidínica como el Miglustat (Zavesca®), para la enfermedad de Gaucher tipo 1, el Miglitol (Glyset®) para la diabetes mellitus tipo II y el Migalastat (Galafold®) para la enfermedad de Fabry.

Si bien aún no existen iminoazúcares pirrolidínicos disponibles en el mercado, se encuentran documentados análogos con importantes actividades biológicas, como el 1,4-didesoxi-1,4-

imino-D-arabinitol (DAB), aislado de la leguminosa africana *Angylocalyx braunii*. Este es un inhibidor de la glucógeno fosforilasa, aunque probablemente no sea un agente terapéutico ideal debido a su potente inhibición de las α -glucosidasas.¹⁵ Se ha comprobado que DAB presenta una biodisponibilidad oral casi completa en ratas y perros,¹⁶ y que puede reducir tanto la hiperglucemia inducida por glucagón como la hiperglucemia espontánea.

El enantiómero de DAB, LAB, se ha utilizado como plataforma de síntesis para producir inhibidores de β -N-acetilglucosaminidasas. Se encontró que los derivados de LAB son buenos inhibidores no competitivos de β -N-acetilhexosamidasas en comparación con los derivados de DAB, que poseen actividad disminuida (Figura 4).

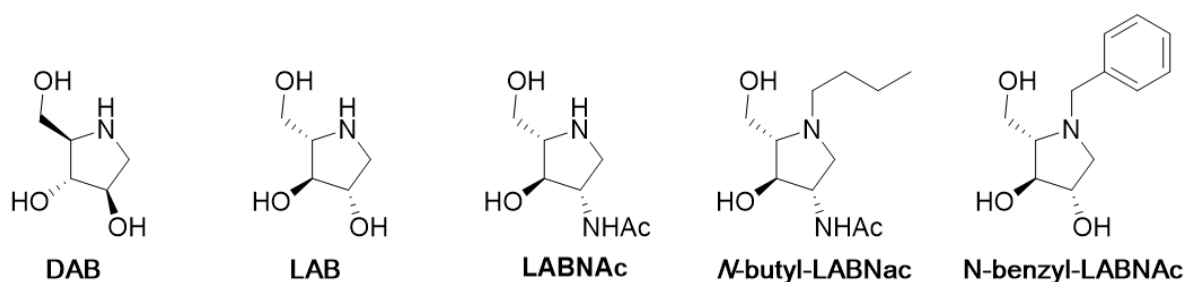


Figura 4. Estructura de DAB, LAB y derivados.

El creciente interés por estos compuestos y su escasa presencia en la naturaleza han llevado a que la síntesis se convierta en la principal estrategia para la obtención de nuevo análogos. Esto se refleja en el desarrollo y la publicación de una amplia variedad de metodologías sintéticas y semisintéticas¹⁷⁻¹⁹.

La síntesis de los iminoazúcares precede el aislamiento de estos análogos de fuentes naturales. Ejemplo de esto, es el trabajo de Jones y Turner (1962),²⁰ quienes sintetizaron 5-acetamido-5-desoxi-L-arabinosa partiendo de L-metil-arabinofuranósido (Figura 5).

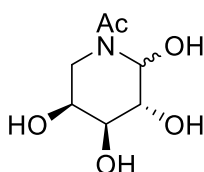


Figura 5. Estructura del iminoazúcar 5-acetamido-5-desoxi-L-arabinosa.

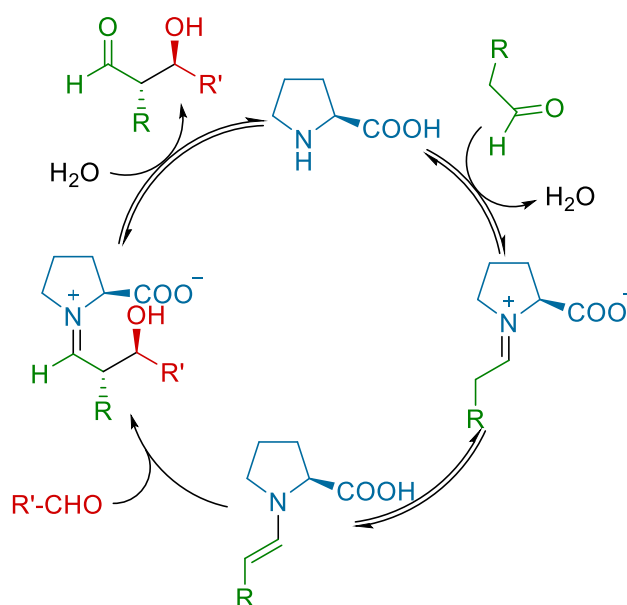
2.2. Organocatálisis

En los últimos 60 años se han desarrollado numerosos métodos sintéticos para obtener iminoazúcares y derivados, con énfasis en la alta densidad funcional y la estereoquímica. Dentro de las estrategias utilizadas, la organocatálisis, que refiere a catálisis mediada por moléculas orgánicas pequeñas, resulta ser una herramienta relevante.

La primera reacción organocatalizada fue llevada a cabo por Liebig (1860),²¹ en la que sintetizó una oxamida utilizando formaldehído como catalizador a partir de cianógeno y agua. Pero no fue hasta el siglo XXI que la organocatálisis cobró relevancia de la mano de List y MacMillan.

En el año 2000 MacMillan publicó una reacción de Diels-Alder enantioselectiva, en la que el catalizador fue una imidazolina quiral,²² mientras que List reportó una reacción aldólica catalizada por L-prolina.²³ De esta forma, los trabajos de ambos revolucionaron la catálisis enantioselectiva, posicionando a las moléculas orgánicas pequeñas como una alternativa a las enzimas y los metales de transición. Los organocatalizadores presentan numerosas ventajas, destacando su amplia disponibilidad, su bajo costo, facilidad de preparación y disposición de ambas enantioseries.

Dentro de la organocatálisis existen distintos modos de activación. Uno de los primeros reportes de organocatálisis asimétrica fue descrito en el área de la aminocatálisis, a través de la formación de enaminas, por Hajos *et al.*²⁴ y Weichert *et al.*²⁵ en 1971. Ambos grupos reportaron una reacción aldólica enantioselectiva intramolecular catalizada por prolina. La catálisis vía enamina utilizando prolina, es una catálisis bifuncional debido a que la amina que contiene el catalizador interactúa con el carbonilo del sustrato, para formar un intermedio enamina, aumentando su nucleofilia y simultáneamente activando el electrófilo, por la interacción entre la función ácida de la prolina y el oxígeno carbonílico. En el esquema 1, se muestra el mecanismo por el cual prolina cataliza una reacción aldólica. Durante esta transformación se forman nuevos centros estereogénicos, los cuales se pueden predecir a través del estado de transición propuesto por Houk y List (Figura 6).²⁶ Este modo de activación se ha utilizado para un amplio espectro de funcionalizaciones enantioselectivas de grupos carbonilo.²⁷



Esquema 1. Mecanismo propuesto para la reacción aldólica catalizada por prolina vía enamina.

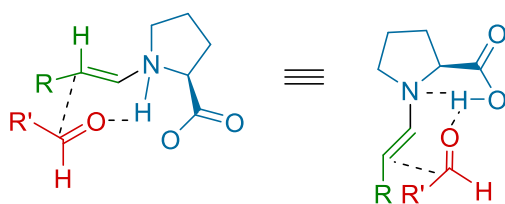
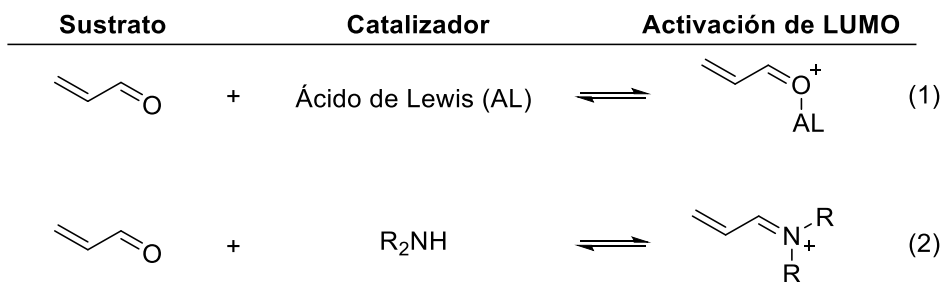


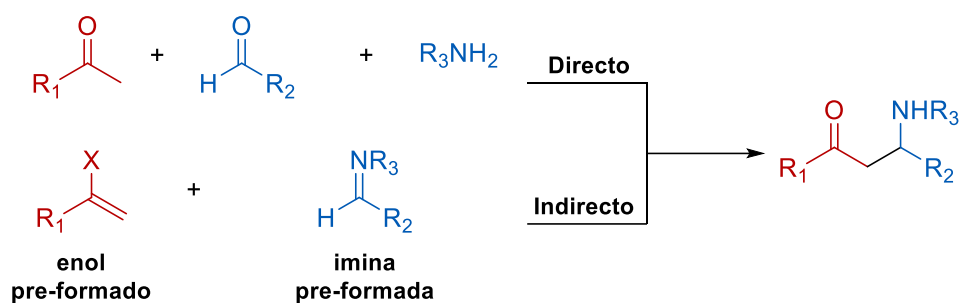
Figura 6. Estado de transición propuesto por Houk y List.

Por otro lado, la catálisis vía ion iminio fue el primer método de activación en ser diseñado como una estrategia general de síntesis orgánica asimétrica. Se basa en la capacidad de aminas quirales para funcionar como catalizadores enantioselectivos, reemplazando a los ácidos de Lewis. La capacidad para disminuir la energía del LUMO y su labilidad cinética respecto a la sustitución de ligandos que permite a los ácidos de Lewis catalizar reacciones (Esquema 2, equilibrio 1), también se encuentra disponible en sistemas carbonados en los que existe un rápido equilibrio entre un estado deficiente y uno rico en electrones. La formación reversible de iones iminio a partir de aldehídos α,β -insaturados y aminas quirales (Esquema 2, equilibrio 2), podría imitar el equilibrio dinámico existente entre los orbitales π inherentes a los ácidos de Lewis. La catálisis vía ion iminio, utilizando imidazolinas como catalizadores, es utilizada en más de 50 síntesis entantioselectivas,²⁸ desarrolladas por MacMillan *et al* y Jørgensen *et al*.



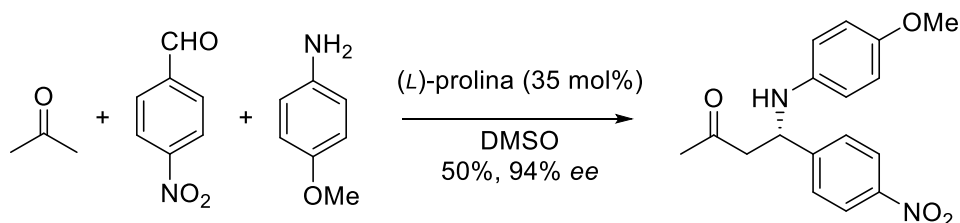
Esquema 2. Activación del LUMO con ácidos de Lewis y aminas.

La reacción de Mannich, clave para el desarrollo de metodologías para la construcción de compuestos nitrogenados, no ha sido ajena a la revolución de la organocatálisis. Originalmente, esta reacción produce β -amino-carbonil compuestos a partir de una amina y dos diferentes especies carbonílicas. El uso de grupos carbonilo sin modificar en reacciones de Mannich directas, causa problemas de selectividad. Estas restricciones se solucionaron parcialmente con el desarrollo de variantes indirectas de la reacción, en la que se le asigna un rol específico a cada compuesto carbonílico (Esquema 3).



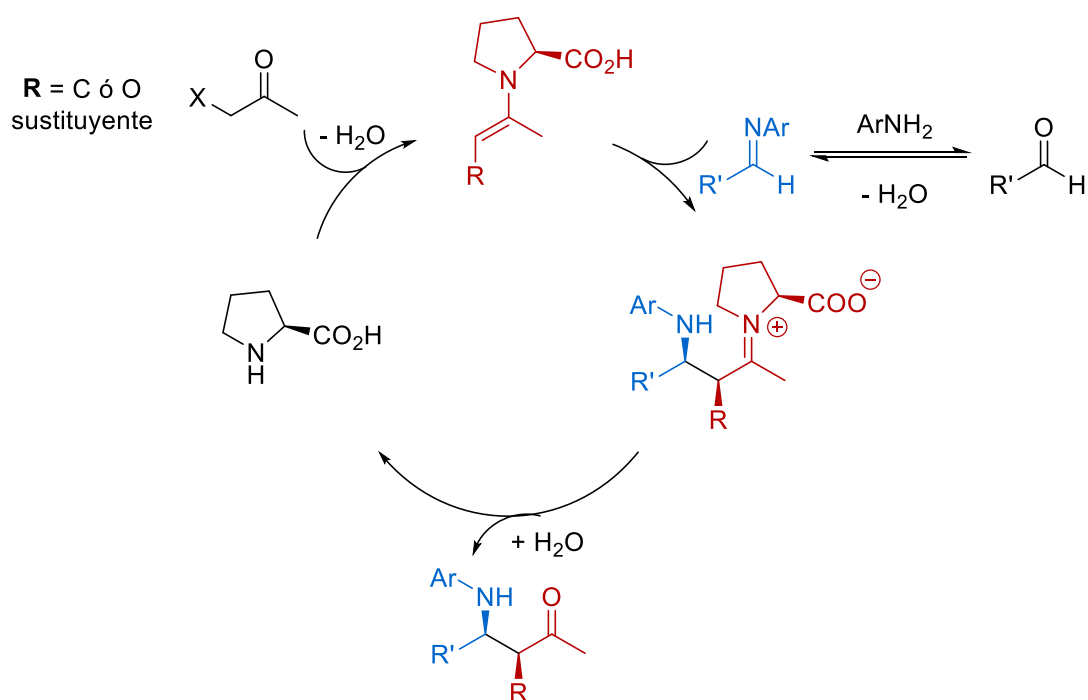
Esquema 3. Reacción de Mannich.

Los primeros ejemplos de reacciones de Mannich asimétricas requieren el uso de iminas y enoles preformados, mientras que el uso de prolina como catalizador puede ocurrir como una reacción multicomponente. Existen pocas reacciones de Mannich asimétricas publicadas,^{29–32} siendo la mayoría indirectas. En el año 2001 List *et al*,³³ reportaron una forma directa de obtener 1,2-amino alcoholes utilizando L-prolina como organocatalizador en una reacción de 3 componentes (Esquema 4).



Esquema 4. Síntesis asimétrica de 1,2-aminoalcohol catalizado por L-prolina.

En el esquema 5 se muestra el mecanismo propuesto por List para la reacción multicomponente de Mannich.³³ La cetona reacciona con la prolina para formar una enamina y simultáneamente ocurre un equilibrio preestablecido entre el aldehído y la amina para formar una imina. La enamina reacciona con la imina, seguido de una hidrólisis, para formar el producto de Mannich.



Esquema 5. Mecanismo propuesto para la reacción de Mannich organocatalizada por prolina.

2.3. Tripanosomiasis

Las tripanosomiasis son enfermedades parasitarias que se incluyen dentro de la lista de enfermedades tropicales desatendidas, por lo que representan un importante problema de salud pública en regiones en desarrollo. Las especies de *Tripanosomas* que provocan patologías en mamíferos (por ejemplo: *T. brucei brucei*, *T. congolense*), causan grandes pérdidas económicas debido a la infección de animales de cría.³⁴ Además de la falta de terapias eficaces, los medicamentos existentes presentan muchos efectos adversos. Debido a que muchas funciones celulares se encuentran ligadas al metabolismo de los carbohidratos, este se convierte en un potencial blanco farmacológico. En particular, estos parásitos presentan una envoltura abundante en glicoproteínas esenciales para su correcto funcionamiento.

La inhibición de las α -glucosidasas I y II del retículo endoplasmático puede interrumpir los procesos de *N*-glicosilación y el adecuado plegamiento de las glicoproteínas. Cuando este efecto ocurre en la superficie de células tumorales puede disminuir la capacidad metastásica, lo que convierte a estas enzimas en un potencial blanco terapéutico y a sus inhibidores en potenciales agentes antitumorales.

2.4. Antecedentes del grupo

En nuestro laboratorio se desarrolló y optimizó una ruta sintética para la obtención de iminoazúcares miméticos de L-pentofuranosas de las series L-*lixo* y L-*xilo*,³⁵ en la que el paso clave fue una reacción de Mannich organocatalizada por D-prolina entre una dihidroxicetona

cíclica protegida y una imina derivada de glioxalato de etilo. Esta reacción de Mannich resulta especialmente útil para la construcción del esqueleto nitrogenado en iminoazúcares.

En este trabajo se sintetizaron una serie de derivados de la serie configuracional *L-xilo*, y un derivado de la serie *L-lixo*, y se llevó a cabo su evaluación biológica frente a *T. brucei brucei* (Figura 7). Entre los compuestos estudiados, sólo el derivado de la serie *L-lixo* presentó actividad comparable al control positivo Nifurtimox, lo que nos hace pensar que la estereoquímica podría ser crucial para su actividad.

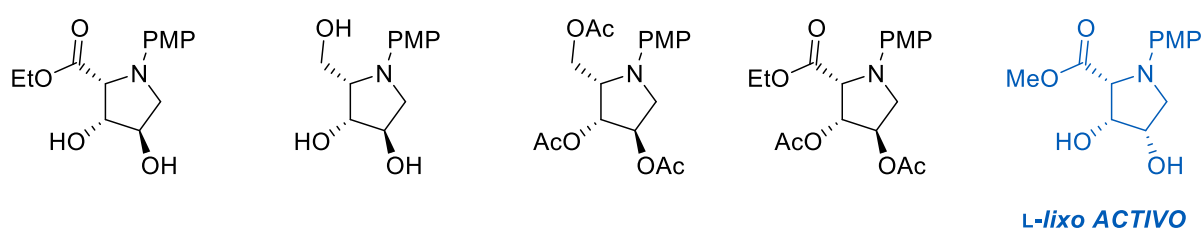


Figura 7. Compuestos evaluados biológicamente e identificación de compuesto hit.

3. Objetivos

3.1. Objetivo general:

Síntesis de derivados del iminoazúcar análogo de L-pentofuranosa de la serie configuracional *L-lixo*.

3.2. Objetivos específicos:

1. Optimización de la síntesis del iminoazúcar mimético de L-pentofuranosa de la serie configuracional *L-lixo*, **1** (Figura 8).
2. Síntesis del derivado peracetilado **2**.
3. Síntesis del derivado reducido **3** y del derivado reducido y peracetilado **4**.

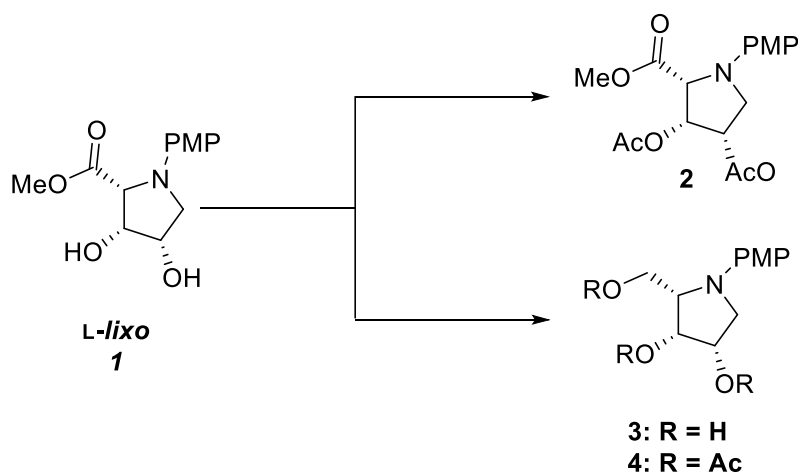
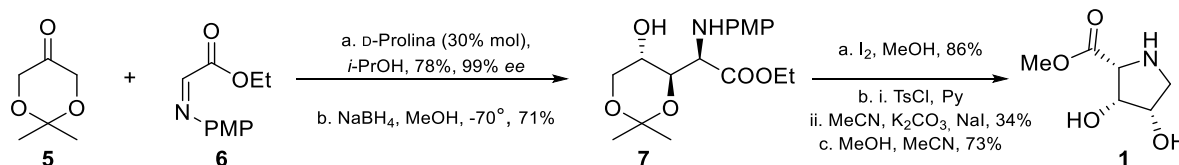


Figura 8. Estructura del iminoazúcar de la serie *L-lixo* y sus derivados.

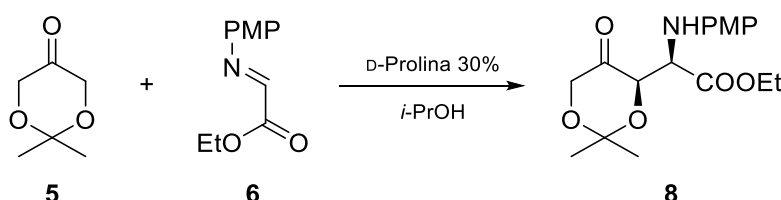
4. Resultados y discusión

La primera etapa de trabajo consistió en la optimización de la síntesis del iminoazúcar mimético de L-pentofuranosa de la serie configuracional L-*lixo*, **1** (Esquema 6). Se focalizó la optimización en las etapas posteriores a la obtención del compuesto **7**.



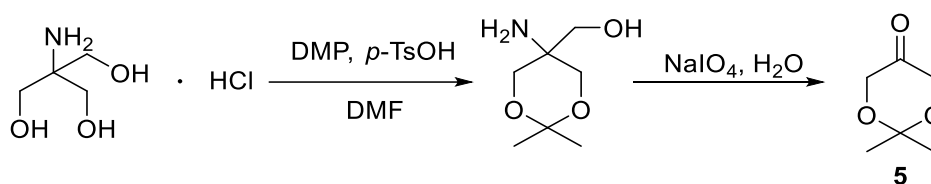
Esquema 6. Ruta sintética para la obtención del compuesto **1**.

La ruta sintética propuesta para la obtención de derivados miméticos de L-pentofuranosas de la serie L-*lixo*, tiene como primer paso la reacción de Mannich organocatalizada que se muestra en el Esquema 7.



Esquema 7. Reacción de Mannich catalizada por D-Prolina.

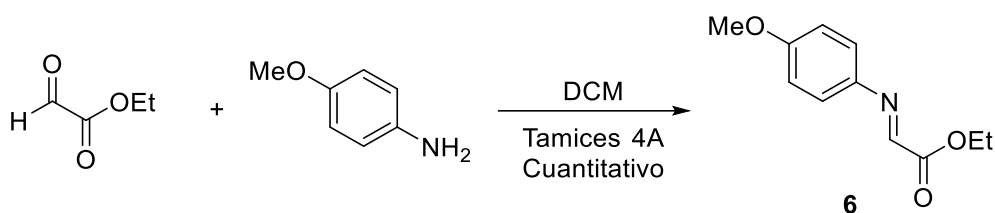
Para ello, primero se debieron sintetizar los materiales de partida **5** y **6**. La síntesis de **5** se llevó a cabo siguiendo la metodología desarrollada por Hoppe *et al*,³⁶ usando clorhidrato de tris(hidroximetil)aminometano como material de partida (Esquema 8).



Esquema 8. Síntesis de 2,2-dimetil-1,3-dioxan-5ona.

Primero se preparó el acetónido, seguido de la ruptura oxidativa con $NaIO_4$, obteniéndose **5** con un rendimiento en los dos pasos de 63%.

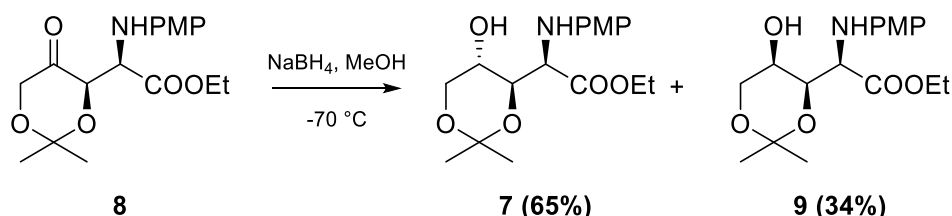
Para la síntesis del compuesto **6** se emplearon glioxalato de etilo y *p*-anisidina como materiales de partida, obteniéndose el producto de forma cuantitativa (Esquema 9). Se utilizó el grupo *p*-metoxifenilo (PMP) como grupo protector de la amina, debido a que puede eliminarse bajo condiciones oxidativas. La protección del nitrógeno resulta fundamental para evitar reacciones no deseadas en etapas posteriores.



Esquema 9. síntesis de imina derivada de glioxalato de etilo.

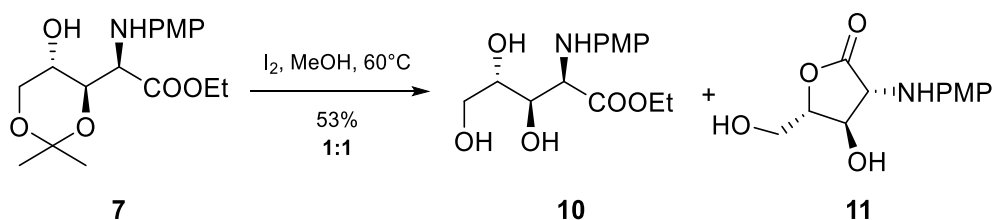
Una vez sintetizados los compuestos **5** y **6**, se dio la reacción de Mannich organocatalizada por D-prolina (Esquema 6), obteniéndose el compuesto **8** con un rendimiento del 60.5% logrando fijar simultáneamente 2 centros quirales.

El siguiente paso en la ruta sintética implicó la reducción diastereoselectiva con borohidruro de sodio (NaBH_4). La reacción se optimizó para obtener los compuestos **7** y **9** con rendimientos de 65 % y 34% respectivamente (Esquema 10).



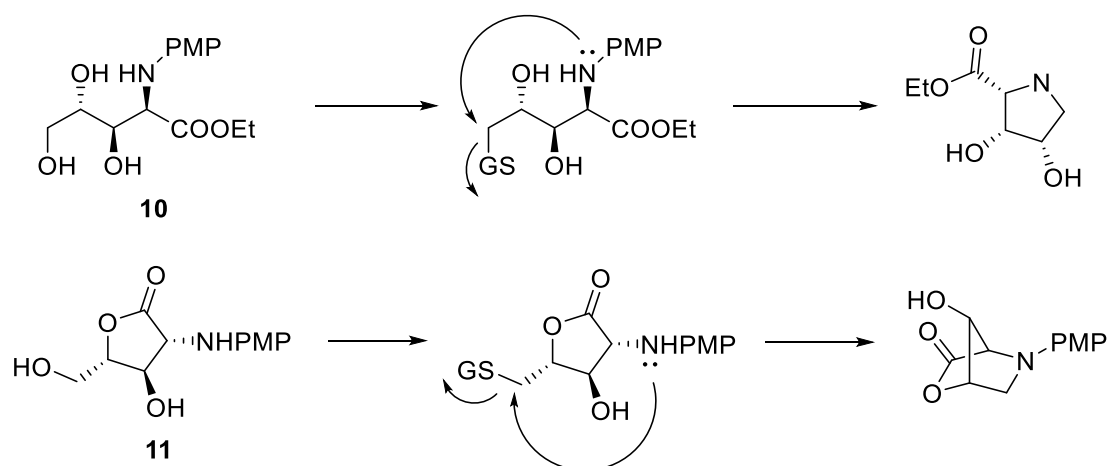
Esquema 10. Reducción diastereoselectiva para obtener los alcoholes 7 y 9.

El diastereoisómero **7** es el que permite obtener la configuración *L-lixo* deseada en los iminoazúcares. Por este motivo, se procedió a desproteger el acetónido de **7** para obtener el triol correspondiente **10**. Junto con el triol, se obtuvo como subproducto la lactona **11** por ciclación intramolecular. Como resultado, se obtuvo una mezcla 1:1 de los compuestos **10** y **11**, con un rendimiento global del 53% (Esquema 11). Esta mezcla resultó difícil de separar por cromatografía en columna, lo que impidió aislar de manera eficiente el compuesto **10**.



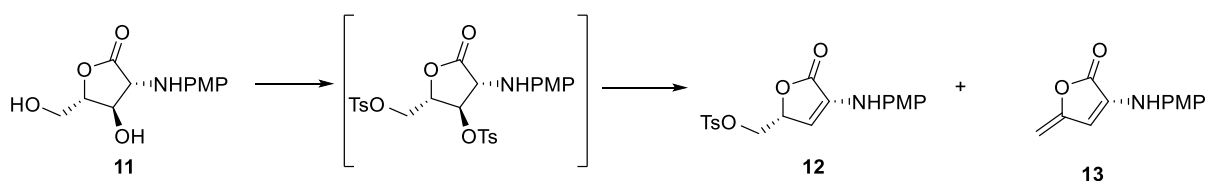
Esquema 11. Desprotección del acetónido del compuesto 7.

Frente a la imposibilidad de separar los compuestos, se continuó trabajando con la mezcla de **10** y **11**. El camino a seguido fue una $\text{S}_{\text{N}}2$, generando un buen grupo saliente sobre los alcoholes primarios, para que luego la amina realice un ataque nucleofílico (Esquema 12).



Esquema 12. Obtención de los productos de ciclación a través de una S_N2 .

En trabajos previos del grupo se había utilizado cloruro de tosilo (TsCl) para generar el buen grupo saliente y que se diera la S_N2 . Esta reacción se dio con bajo rendimiento, por lo tanto, se decidió estudiarla en más profundidad y probar otros grupos salientes. Se ensayaron condiciones de tosilación y mesilación. Al emplear condiciones de tosilación con TsCl y Py a temperatura ambiente, se obtuvieron los productos de eliminación **12** y **13**, Esquema 13. Este comportamiento puede explicarse por el exceso de equivalentes cloruro de tosilo empleado en la reacción, el cual promovió la tosilación tanto del alcohol primario como del secundario.



Esquema 13. Formación del producto **12** y **13**.

Luego de formarse el producto di-tosilado se dio una eliminación de tipo E2 del alcohol secundario tosilado, formándose el producto **12**. (Esquema 13). La obtención de **12** se corroboró mediante el espectro de ^1H RMN (Figura 9), en el cual se observan las señales correspondientes al producto tosilado de **11**. Asimismo, se identificó una señal que integra un protón, con una constante de acoplamiento baja ($J = 2.24$ Hz) y un desplazamiento químico de 5.96 ppm, consistente con la presencia de un protón vinílico. El carbono de este protón (a) se observa en 105.36 ppm, zona correspondiente a carbonos de dobles enlaces.

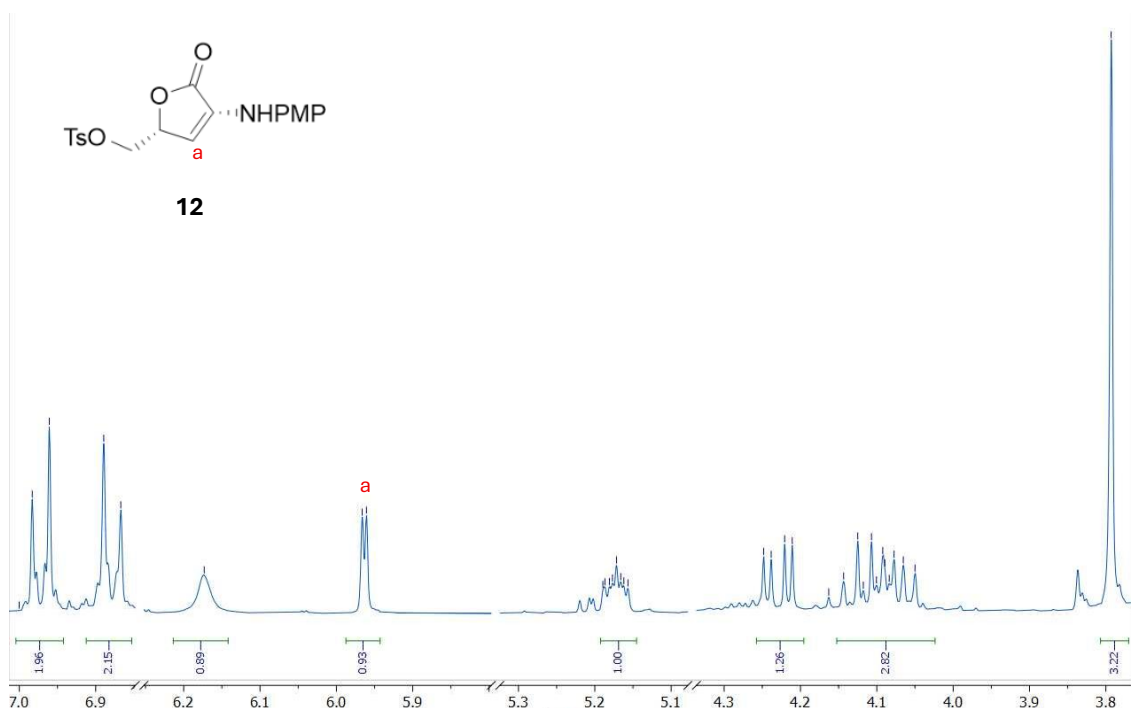


Figura 9. Espectro de ^1H RMN del compuesto **12**.

El producto **13** se obtuvo como consecuencia de una segunda eliminación sobre el producto **12**. Esto se evidencia en el espectro de ^1H RMN, que se observan dos dobletes a 5.07 ppm y 4.80 ppm, ambos con una constante de acoplamiento característica de protones de doble enlace terminal ($J = 2.62$ Hz) (Figura 10).

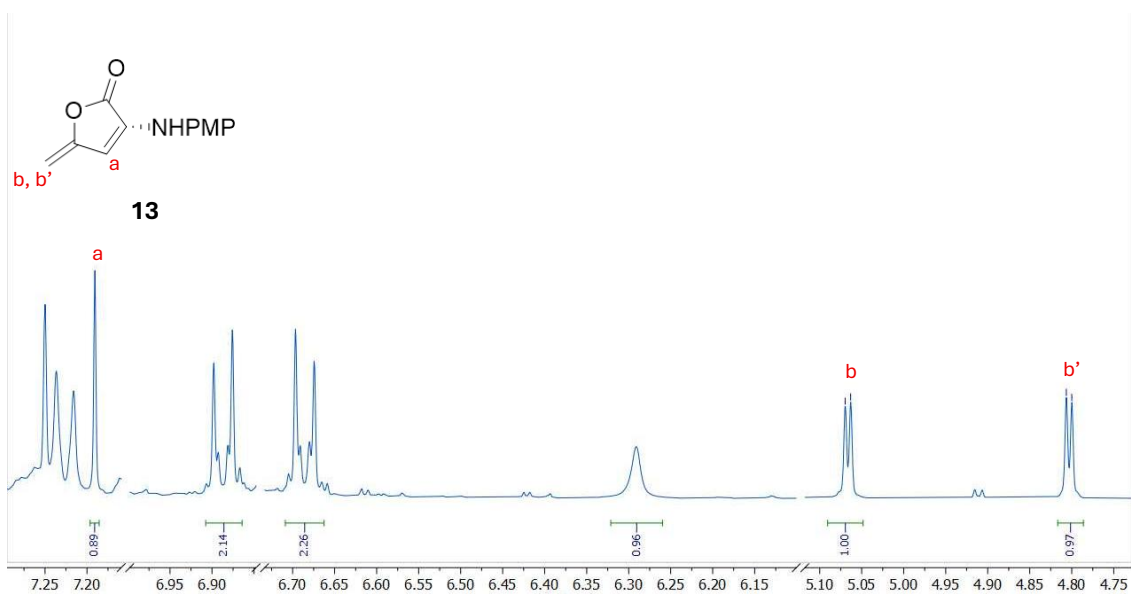


Figura 10. Espectro de ^1H RMN del compuesto **13**.

Al ensayar condiciones de mesilación, con MsCl y TEA a 0°C , se obtuvo mayoritariamente el producto de eliminación **14**. En este caso, el exceso de cloruro de mesilo generó una situación

análoga a la observada con el cloruro de tosilo, promoviendo la mesilación de ambos alcoholes y formando el producto de eliminación **14**. (Figura 11).

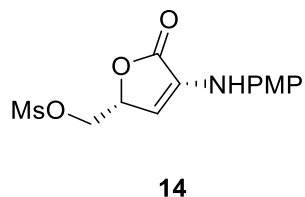
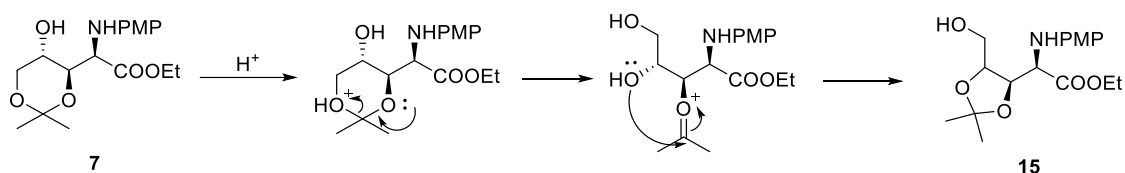


Figura 11. Estructura del producto **14** de eliminación.

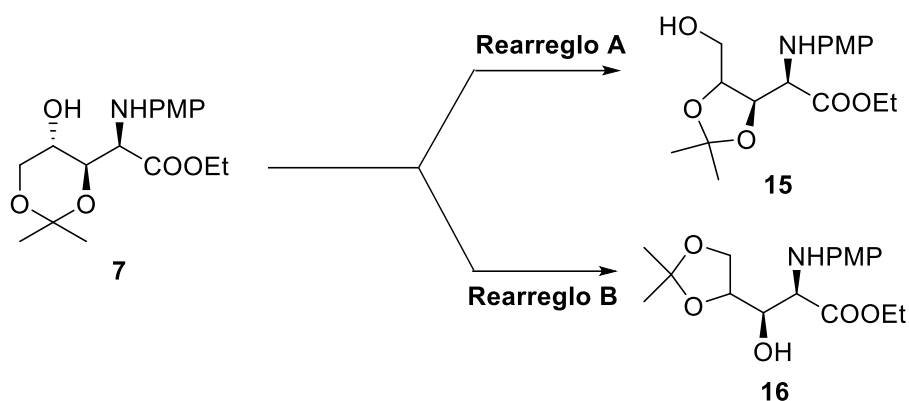
Con el fin de evitar la formación de la lactona **11** y prevenir la generación de una mezcla de subproductos, que complica la síntesis y agrega pasos de reacción, se propuso inducir un rearrreglo del grupo acetónido a partir del alcohol **7**, en medio ácido, para intentar obtener el producto **15**, a través del mecanismo que se muestra en el Esquema 14. A partir de **15** se formaría el grupo saliente en el alcohol primario para luego, por una S_N2 , obtener el iminoazúcar ciclado protegido.



Esquema 14. Mecanismo propuesto para la obtención de **15**.

De la reacción se aisló un producto, pero no fue posible asignar todas las señales del espectro de ^1H RMN. De todas formas, fue posible confirmar la formación de un acetónido de 5 miembros a través del espectro de ^{13}C RMN. Esto último se debe a que los carbonos cuaternarios de los acetónidos poseen desplazamientos característicos en los espectros de ^{13}C RMN: en los anillos de seis miembros aparecen en el entorno de 100 ppm, mientras que en los de cinco miembros lo hacen cerca de 110 ppm. La presencia de una señal 110 ppm nos motivó a creer que el rearrreglo molecular para formar un ciclo de cinco miembros ocurrió con éxito.

En este punto el problema que se planteó fue que el compuesto **7** puede dar lugar a dos rearrreglos diferentes, Rearreglo A y Rearreglo B del Esquema 15, y en ambos casos el producto obtenido tiene un acetónido de cinco miembros, **15** y **16**.



Esquema 15. Posible Formación de **15** ó **16**.

Para confirmar la regioquímica de la reacción y poder establecer si el producto del rearreglo obtenido corresponde a **15** ó **16**, se sometió el producto obtenido a condiciones de tosilación. La introducción de este grupo debería permitirnos diferenciar entre **17** y **18** (Figura 12), ya que se debería observar el desplazamiento químico de los protones adyacentes al grupo OTs hacia ppm mayores. En el caso de que el producto correspondiera al compuesto **17**, en el espectro de ^1H RMN se esperaría observar una señal desblindada que integre dos protones y presente multiplicidad d. Por el contrario, si el producto fuera el compuesto **18**, la señal correspondiente debería integrar un único protón con multiplicidad dd.

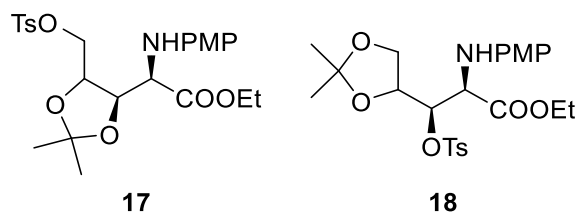


Figura 12. Posibles productos de tosilación

En el espectro de ^1H RMN del compuesto mayoritario (Figura 13) se observa una señal marcadamente desblindada en torno a 5.0 ppm, que integra un protón y presenta multiplicidad *dd*. La presencia de esta señal es consistente con la estructura del compuesto **18**, confirmando que la reacción ocurrió a través del rearreglo molecular que no es funcional al objetivo sintético (rearreglo B).

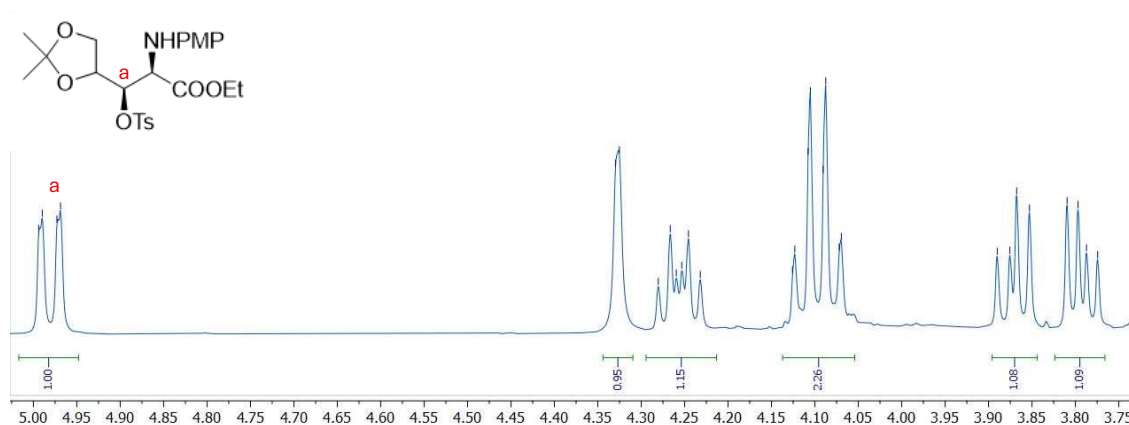


Figura 13. ^1H RMN del compuesto **18**.

Con el objetivo de racionalizar la preferencia del rearrreglo B sobre el A, se realizó una evaluación comparativa de la estabilidad conformacional de los dos posibles productos (**15** y **16**) a través de minimización geométrica utilizando el campo de fuerzas MM2, utilizando Chem3D (PerkinElmer, versión 15.0). Para ello, las estructuras tridimensionales se construyeron a partir de los esqueletos bidimensionales y se optimizaron sin aplicar restricciones adicionales. La minimización se llevó a cabo empleando los parámetros predeterminados del programa, que finaliza automáticamente cuando el programa alcanza su criterio interno de convergencia, es decir, cuando los cambios en la energía y en la geometría se volvieron insignificantes. Las energías totales informadas corresponden a los valores finales obtenidos al concluir la optimización.

El campo de fuerzas MM2³⁷ es un modelo molecular clásico ampliamente utilizado en el estudio de moléculas orgánicas. Este modelo considera que la energía de una molécula se puede describir como la suma de varios términos: estiramiento de enlaces, deformación de ángulos, acoplamiento estiramiento-ángulo, torsiones, interacciones de Van der Waals (incluyendo contactos 1,4) e interacciones dipolares. La optimización geométrica consiste en ajustar la estructura hasta encontrar un mínimo de energía, permitiendo comparar la estabilidad relativa de diferentes isómeros en condiciones estándar. Si bien se trata de un método empírico, es adecuado para obtener tendencias de estabilidad estructural en compuestos orgánicos.

Los resultados muestran que el isómero **16** presenta una energía conformacional menor que el isómero **15** (Tabla 1), lo cual es coherente con los resultados experimentales. La energía total calculada para **15** fue de 32.23 kcal/mol, mientras que para **16** se obtuvo un valor de 28.69 kcal/mol, lo que representa una diferencia aproximada de 3.5 kcal/mol a favor de **16**.

En la figura 14 se muestran las estructuras tridimensionales minimizadas de ambos isómeros. Se observa una reorganización del entorno del acetal que en el caso de **16** reduce el impedimento estérico cercano al grupo protector, lo que es coherente con su menor energía

relativa. Esto podría ser una posible explicación a lo observado experimentalmente, el producto de reacción que se obtiene es **16** y no **15**.

Compuesto	Energía Total (kcal/mol)
15	32.23
16	28.69

Tabla 1. Energías conformacionales mínimas obtenidas por MM2

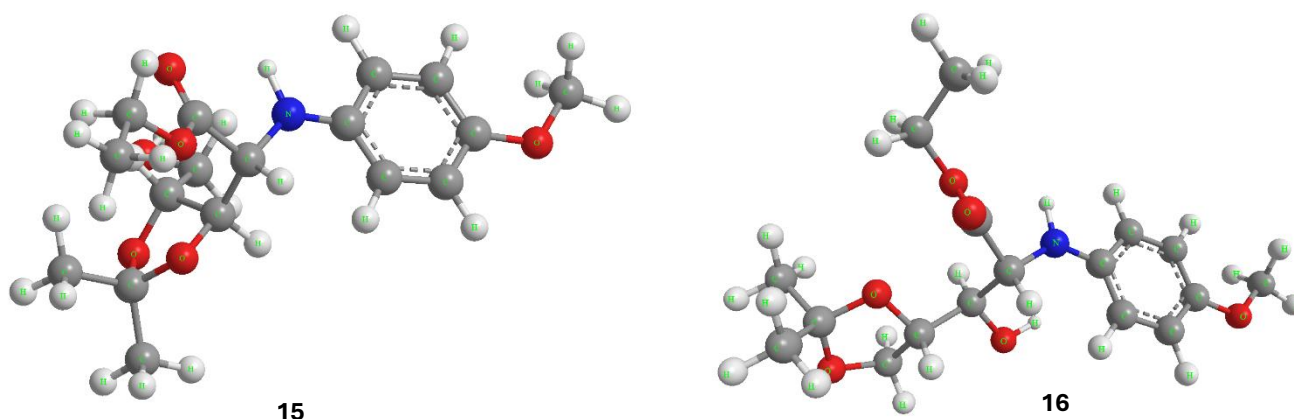
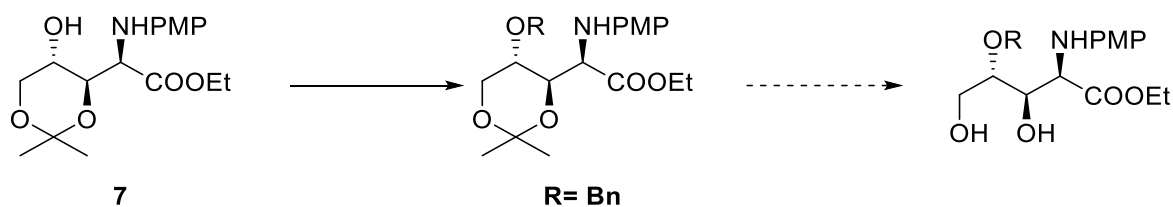


Figura 14. Estructuras optimizadas de los isómeros **15** (izquierda) y **16** (derecha), obtenidas por minimización geométrica con el campo de fuerzas MM2 utilizando Chem3D (PerkinElmer, versión 15.0) Las estructuras fueron construidas manualmente y optimizadas empleando los parámetros predeterminados del programa, sin restricciones adicionales, hasta alcanzar el criterio interno de convergencia.

Frente a la imposibilidad de obtener el producto de interés se continuó el trabajo explorando una estrategia alternativa. Esta nueva aproximación consideró la protección del alcohol secundario en **7**, previo a la desprotección selectiva del acetónido (Esquema 16). Al encontrarse protegido el OH secundario, se evitaría la formación de la lactona durante la etapa de desprotección del grupo acetal protector, lo que reduciría la formación de productos secundarios (lactona) y las dificultades asociadas.

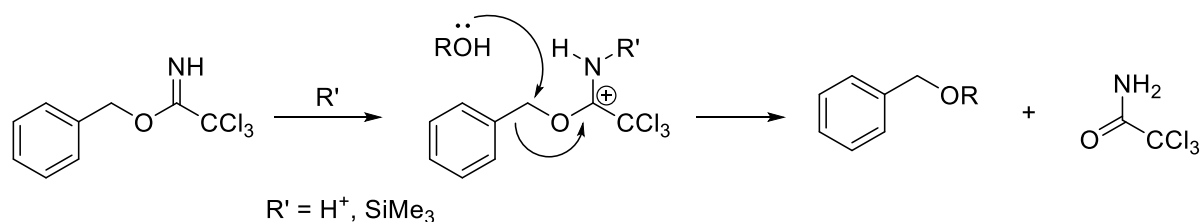


Esquema 16. Alternativa de la ruta sintética para la protección de **7**.

Para la protección del alcohol, se decidió usar una estrategia de bencilación en condiciones neutras, utilizando como dador de grupo bencilo el bencil 2,2,2-tricloroacetimidato (BTCA). Este reactivo se presenta como una alternativa a las condiciones clásicas de bencilación de

tipo Williamson, que utilizan BnBr, ya que, en muchos casos, conducen a reacciones secundarias no deseadas, formación de subproductos o incluso descomposición del material de partida. La reacción se llevó a cabo en medio apolar para evitar el rearrreglo de BTCA en *N*-bencil tricloroacetamida.

El uso de BTCA implica que en el medio de reacción tiene que estar presente un ácido de Lewis que active el nitrógeno del acetimidato, y de esta manera generar una especie electrofílica que reaccione rápidamente con el alcohol para generar el éter bencílico y el tricloroacetamida. (Esquema 17).



Esquema 17. Mecanismo de bencilación con BTCA

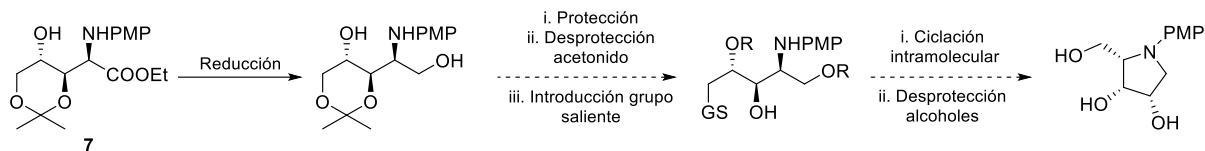
Se ensayaron diferentes condiciones de reacción, los resultados se muestran en la tabla 2.

Entrada	Disolvente	Ácido de Lewis	T(°C)	t (h)	Producto
1	Hex (2) : DCM (1)	TfOH	T.amb.	24	Descomposición
2	Et ₂ O	TfOH	0	4	Descomposición
3	DCM	TfOH	T.amb.	24	MP
4	DCM	TMSOTf	-10	3	MP

Tabla 2. Resultados de bencilación utilizando BTCA

Al utilizar como disolvente una mezcla de Hex (2):DCM (1), se observó descomposición del material de partida. Además, el compuesto **7** por tratarse de un alcohol, resultó insoluble en una mezcla tan apolar. Por eso se probaron otros disolventes con los cuales la literatura describe buenos rendimientos.^{38–40} Asimismo, se realizaron pruebas variando, además del disolvente, la temperatura y el ácido de Lewis empleado. En ninguno de los casos se obtuvo el producto deseado, recuperándose material de partida u observándose descomposición de este.

Dado que la bencilación no resultó efectiva, se propuso una alternativa fundamentada en la menor estabilidad que otorga el grupo éster al compuesto y por lo tanto se podría reducir dicha función en el compuesto **7**, para luego proteger ambos alcoholes libres, y seguir con la ruta sintética para obtener los derivados reducidos (Esquema 18).



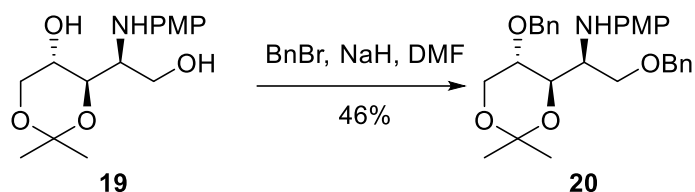
Esquema 18. Reducción del compuesto **7** a nivel del grupo éster y nueva estrategia sintética planteada.

Se redujo el grupo éster en el compuesto **7** utilizando LiAlH_4 como agente reductor, obteniendo el compuesto **19** como un aceite rojizo con un rendimiento del 61% (Esquema 19). La obtención del producto se comprobó por espectroscopía de ^1H RMN y ^{13}C RMN.



Esquema 19. Reducción del éster del compuesto **7**.

La ruta sintética continuó con la protección de ambos alcoholes primarios en **19** con grupos bencilo. En esta ocasión, fue posible emplear condiciones clásicas de bencilación, dado que la ausencia del grupo éster aumenta la estabilidad de la molécula, evitando descomposición del material de partida. Se obtuvo **20** con un rendimiento de 46% (Esquema 20).



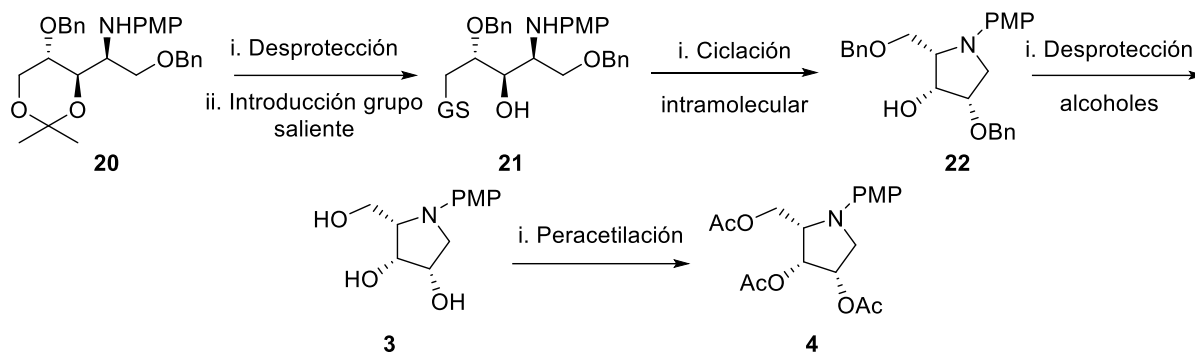
Esquema 20. Protección de los alcoholes primarios de **19** con bencilos.

5. Conclusiones y perspectivas a futuro

Se trabajó en la optimización de la ruta sintética para la obtención del iminoazúcar de la serie configuracional *L-lixo*. De todas las alternativas exploradas se encontraron resultados prometedores para la que implica una reducción temprana del grupo éster en el compuesto **7**. Esta reducción facilita la síntesis de los derivados reducidos y acetilados del compuesto **1**.

Se continuará trabajando sobre los pasos que faltan para obtener los derivados **3** y **4** (Esquema 21). Para la síntesis del derivado **2**, la ruta original se presenta como la alternativa más eficiente, por lo que se utilizará está para obtener el compuesto **1** y finalmente peracetilarlo.

Por último, se realizará el estudio de la actividad contra *T. brucei brucei* de todos los derivados obtenidos (**2**, **3**, **4** y **22**), para evaluar si son más potentes y selectivos que el compuesto HIT de partida.



Esquema 21. Estrategia sintética propuesta para completar la síntesis de los derivados **3** y **4**.

6. Experimental

6.1. Materiales y equipos

Los reactivos comerciales necesarios para el desarrollo del trabajo fueron comprados de Sigma-Aldrich Inc. El avance de las reacciones, así como la pureza de los productos obtenidos, se controló mediante cromatografía en capa fina de silica-gel (TLC Silicagel 60 F₂₅₄) de la firma Sigma-Aldrich Inc. Los métodos de revelado empleados fueron: i) exposición a la luz ultravioleta (254 nm); y ii) asperjado y posterior quemado de la placa con reveladores como *p*-anisaldehído, ácido fosfomolibdico y vainillina. Los disolventes fueron purificados y secados, previo uso por métodos convencionales. Para las cromatografías en columna se utilizó silica flash (tamaño 0.04-0.063 mm) de la marca Sigma-Aldrich acoplado la columna a una bomba de aire. Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear de ¹H y ¹³C fueron realizados en un equipo Bruker Ascend 400 MHz. Los experimentos se realizaron a 30°C, y se utilizó CDCl₃, DMSO d-6 o MeOD como disolventes. Los espectros de IR fueron obtenidos en un equipo Shimadzu IRSpirit con accesorio de ATR.

6.2. Metodología

2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-ona (**5**)

A una suspensión de Trizma[®] (10.0 g, 63.45 mmol) en DMF (20.0 mL) a 0°C se agregó DMP (12.0 mL) y *p*-TsOH (catalítico). Se dejó llegar a temperatura ambiente, y se mantuvo con agitación magnética por 5 días. Luego se agregó TEA (0.5 mL), se agitó por 20 minutos y se agregó AcOEt (160.0 mL) y TEA (10.0 mL). Se continuó agitando por 10 minutos, se filtró el precipitado y se destiló el AcOEt a presión reducida. Al crudo obtenido se agregó H₂O (200.0 mL) y KH₂PO₄ (5.6 g), y se llevó la solución a 0 °C. Luego se agregó, gota a gota, una solución de NaIO₄ (13.6 g, 63.45 mmol) en H₂O (160.0 mL), utilizando un ecualizador. Se dejó llegar a

temperatura ambiente y se continuó agitando durante 4 h. Se agregó $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (10.0 g, 63.45 mmol) y agitó por 15 minutos más. Se agregó solución saturada de NaCl (20.0 mL) y se extrajo con Et_2O (3 x 50 mL). Se destiló el disolvente a presión reducida, y el crudo se purificó mediante filtración por SiO_2 utilizando CH_2Cl_2 como disolvente y eluyente. Se obtuvo **5** como un líquido incoloro (40 mmol, 5.2 g, 63 %).

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 4.12 (s, 4H, CH_2), 1.42 (s, 6H, CH_3).

Etil (*E*)-2-((4-metoxifenil)imino)acetato (6**)**

A una solución de glioxalato de etilo (50% tolueno, 9.79 mmol, 1.0 g) en CH_2Cl_2 (40.0 mL) bajo atmósfera inerte, se agregó *p*-anisidina (9.79 mmol, 1.21 g) con agitación magnética y a temperatura ambiente. Luego de 2hs de reacción se agregaron tamices moleculares 4Å y se mantuvo con agitación durante 3hs, se filtró por Celite[®] y se destiló disolvente a presión reducida. Se obtuvo **6** como un aceite anaranjado (Cuantitativo).

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.83 (s, 1H, $\text{N}=\text{CH}$), 7.25 (d, J = 9.0 Hz, 2H, NHArH), 6.82 (d, J = 9.1 Hz, 2H, NHArH), 4.28 (q, J = 7.1 Hz, 2H, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 3.70 (s, 3H, OCH_3), 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3H, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$).

(2*R*,3*R*)-3,5-isopropilidendioxi-2-((*p*-metoxifenil)-amino)-4-oxopentanoato de etilo (8**)**

A una solución de **5** (20.8 mmol, 2.46 g) en *i*-PrOH (8 mL), se agregó una solución de **6** (10.4 mmol, 2.0 g) y D-prolina (0.35 g, 30 mol%) en *i*-PrOH (8.0 mL). Se mantuvo con agitación magnética a temperatura ambiente durante 20 horas. Se agregó solución saturada de NH_4Cl (10.0 mL), se extrajo con AcOEt (3 x 10.0 mL), y la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. Se destiló el disolvente a presión reducida y el crudo se purificó por cromatografía en columna, con una mezcla de Hex(9): AcOEt (1) como fase móvil. Se obtuvo **8** (6.29 mmol, 2.35g, 60.5%) como un aceite amarillo.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 6.76 – 6.67 (m, 4H, NHArH), 4.72 (t, J = 1.9 Hz, 1H, H-3), 4.57 (d, J = 2.3 Hz, 1H, H-2), 4.28 (dd, J = 16.6, 1.5 Hz, 1H, H-5), 4.24 – 4.17 (m, 1H, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 4.11 (dq, J = 11.8, 7.1 Hz, 1H, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 3.99 (d, J = 16.5 Hz, 1H, H-5), 3.70 (s, 3H, OCH_3), 1.47 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.42 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.23 (t, J = 7.3 Hz, 3H, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$).

(2*R*,3*R*,4*S*)-4-hidroxi-3,5-isopropilidendioxi-2-((*p*-metoxifenil)amino)pentanoato de etilo (7**), (2*R*,3*R*,4*R*)-4-hidroxi-3,5-isopropilidendioxi-2-((*p*-metoxifenil)amino)pentanoato de etilo (**9**)**

A una solución de **7** (1.14 mmol, 0.4g) en MeOH (7 mL) a -70°C y bajo atmósfera de N_2 , se agregó NaBH_4 (1.37 mmol, 0.052 g). Se mantuvo con agitación magnética durante 15 minutos. Se agregó AcOEt (10.0 mL) y NH_4Cl (5.0 mL), se agitó por 20 minutos más y se dejó llegar a temperatura ambiente. La fase acuosa se extrajo con AcOEt (3 x 15.0 mL). Se combinaron las fases orgánicas y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. El disolvente se destiló a presión reducida y el crudo se purificó por cromatografía en columna, con un gradiente Hex(9): AcOEt (1)→

Hex(8):AcOEt(2) como fase móvil. Se obtuvo una mezcla de **7** (0.74 mmol, 0.25 g, 65%) y **9** (0.38, 0.13 g, 34%) como aceites incoloros.

7: ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = δ 6.80 – 6.72 (m, 2H, NHArH), 6.69 – 6.60 (m, 2H, NHArH), 4.36 (d, J = 2.4 Hz, 1H, H-2), 4.23 (dd, J = 10.8, 7.1 Hz, 1H, OCH₂CH₃), 4.19 – 4.15 (m, 1H, H-3), 4.14 (m, 1H, COOCH₂CH₃), 3.98 (td, J = 9.1, 5.5 Hz, 1H, H-4), 3.89 (dd, J = 11.3, 5.5 Hz, 1H, H-5), 3.73 (s, 3H, OCH₃), 3.67 (dd, J = 11.2, 9.0 Hz, 1H, H-5), 1.43 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.38 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.23 (t, J = 7.1 Hz, 3H, COOCH₂CH₃). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) = 172.73 (C=O), 153.14 (ArCH), 141.98 (ArCH), 115.61 (NHAr), 115.30 (NHAr), 99.52 (C(CH₃)₂), 65.15 (C-5), 63.32 (C-4), 61.58 (COOCH₂CH₃), 57.86 (C-2), 56.14 (OCH₃), 28.63 (C(CH₃)₂), 19.70 (C(CH₃)₂), 14.72 (COOCH₂CH₃).

9: ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 6.80 (s, 4H, NHArH), 4.34 (dd, J = 3.0, 1.7 Hz, 1H, H-3), 4.23 (dd, J = 10.8, 7.1 Hz, 1H, COOCH₂CH₃), 4.03 (dd, J = 12.4, 1.8 Hz, 1H, H-5), 3.87 (dd, J = 12.4, 2.1 Hz, 1H, H-5), 3.81 (q, J = 1.9 Hz, 1H, H-4), 3.75 (s, 3H, OCH₃), 1.48 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.43 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.23 (t, J = 7.1 Hz, 3H, COOCH₂CH₃).

(2R,3R,4S)-3,4,5-trihidroxi -2-((p-metoxifenil)amino)pentanoato de etilo (10), (2R,3R,4S)-3-hidroxi-4-(hidroximetil)-2-((p-metoxifenil)amino)- γ -butirolactona (11)

Se disolvió **7** (2.46 mmol, 0.83g) en una solución de I₂ 2% en MeOH (10 mL) a temperatura ambiente y bajo atmósfera de N₂. La reacción se calentó a 60°C y se mantuvo con agitación magnética durante 2 horas. Se dejó enfriar la mezcla a temperatura ambiente, se agregó Na₂S₂O₃·5H₂O (0.470 g, 3.00 mmol) y se agitó durante 20 minutos. El crudo de reacción se adsorbió sobre SiO₂ y se destiló el disolvente a presión reducida. Se purificó por cromatografía en columna, utilizando una mezcla de Hex(4):AcOEt(6) como fase móvil. Se obtuvo una mezcla 1:1 de **10** y **11** (53%) como un sólido amarillo pálido.

10: ¹H-RMN (400 MHz, MeOD): δ (ppm) = 6.76 – 6.65 (m, 4H, NHArH), 4.41 (d, J = 2.1 Hz, 1H, H-2), 4.15 (q, J = 7.1 Hz, 2H, COOCH₂CH₃), 3.99 (dd, J = 8.9, 1.9 Hz, 1H, H-3), 3.81 (dd, J = 11.1, 3.1 Hz, 1H, H-5), 3.74 (dd, J = 5.4, 3.4 Hz, 1H, H-4), 3.70 (s, 3H, OCH₃), 3.65 (dd, J = 11.2, 5.6 Hz, 1H, H-5), 1.22 (t, J = 7.1 Hz, 3H, COOCH₂CH₃).

11: ¹H-RMN (400 MHz, DMSO): δ (ppm) = 6.71 (d, J = 9.0 Hz, 2H, NHArH), 6.65 (d, J = 9.0 Hz, 2H, NHArH), 5.87 (d, J = 5.4 Hz, 1H, OH), 5.62 (d, J = 7.8 Hz, 1H, NH), 5.12 (t, J = 5.5 Hz, 1H, OH), 4.25 (m, 1H, H-2), 4.16 – 4.13 (m, 2H, H-3, H-4), 3.76 (ddd, J = 12.7, 5.3, 1.6 Hz, 1H, H-5), 3.64 (s, 3H, OCH₃), 3.54 (ddd, J = 12.7, 6.1, 3.9 Hz, 1H, H-5).

(2R, 4S)-2-((p-metoxifenil)amino)-4-tosiloximetil-2-furanona (12) y (2R)-4-metilen-2-((p-metoxifenil)amino)-2-furanona (13)

A una solución de **10** y **11** (1.3 mmol, 0.36 g) en piridina previamente destilada (3.5 mL) bajo atmósfera de N₂ y a temperatura ambiente, se agregó TsCl (2.6 mmol, 0.75 g) y se mantuvo con agitación constante durante 24 horas. Se agregó AcOEt (5.0 mL), se lavó sucesivamente con solución saturada de CuSO₄ (2 x 5.0 mL) y NaCl (2 x 5.0 mL). La fase orgánica se secó sobre

Na₂SO₄ anhidro y se destiló el disolvente a presión reducida. El crudo se purificó por columna cromatográfica con Hex(9):AcOEt(1) como fase móvil. Se obtuvo una mezcla de **12** (0.099 mmol, 0.038 g) y **13** (0.083 mmol, 0.018 g).

12: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.38 – 7.30 (m, 4H, CH₃ArH), 6.97 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, NHArH), 6.88 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, NHArH), 6.17 (s, 1H, NH), 5.96 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, H-3), 5.17 (ddt, *J* = 6.0, 3.8, 1.6 Hz, 1H, H-4), 4.23 (dd, *J* = 11.0, 4.0 Hz, 1H, CH₂), 4.17 – 4.03 (m, 1H, CH₂), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 2.43 (s, 3H, CH₃Ar). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ (ppm) 169.93 (C=O), 155.47 (NHArCH), 145.50 (ArCH), 140.86 (ArCH), 133.69 (NHArCH), 130.03 (CH₃Ar), 132.50 (C-2), 127.60 (CH₃Ar), 119.34 (NHAr), 114.95 (NHAr), 105.36 (C-3), 77.94 (C-4), 69.41 (CH₂), 55.62 (OCH₃), 21.43 (CH₃).

13: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.19 (s, 1H, H-3), 6.80 – 6.70 (m, 2H, NHAr), 6.67 (m, 2H, NHAr), 5.07 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H, CH₂), 4.80 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H, CH₂), 3.71 (s, 3H, OCH₃). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ = 164.43 (C=O), 158.14 (ArCH), 151.88 (C-4), 128.97 (C-2), 126.04 (C-3), 124.74 (NHAr), 114.42 (NHAr), 97.50 (CH₂), 55.56 (OMe).

(2*R*, 4*S*)-2-((*p*-metoxifenil)amino)-4-mesiloximetil-2-furanona (14**)**

Se disolvió la mezcla de **10** y **11** (0.16 mmol, 0.045 g) en THF (5.0 mL), se agregó TEA (44 µL) y se enfrió a 0°C. Se agregó MsCl (0.22 mmol, 0.025 g, 17 µL), se dejó llegar a temperatura ambiente y se mantuvo con agitación magnética durante 18 horas. Se destiló el disolvente a presión reducida, se retomó en DCM (5.0 mL) y se lavó con solución saturada de NaHCO₃ (5.0 mL). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Se obtuvo **14** como un aceite naranja (0.031 mmol, 0.0097 g, 19%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ(ppm) = 6.95 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, NHArH), 6.83 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, NHArH), 6.16 (s, 1H, NH), 5.96 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, H-3), 5.21 (ddd, *J* = 6.0, 3.2, 2.2 Hz, 1H, H-4), 4.41 (dd, *J* = 11.6, 3.3 Hz, 1H, CH₂), 4.17 (dd, *J* = 11.6, 6.2 Hz, 1H, CH₂), 3.73 (s, 3H, OCH₃), 3.01 – 2.99 (m, 1H, CH₃). **¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃):** ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 169.83 (C=O), 155.48 (ArCH), 133.48 (ArCH), 131.89 (C-2), 119.37 (NHAr), 114.89 (NHAr), 104.75 (C-3), 78.15 (C-4), 68.91 (CH₂), 55.60 (CH₂), 37.96 (CH₃).

(2*R*, 3*R*, 4*R*)-3-hidroxi-4,5-isopropilendioxi-2-(*p*-metoxifenilamino)pentanoato de etilo (16**)**

A una solución de **7** (0.31 mmol, 0.10 g) en acetona (10.0 mL) a 50°C, se le agregó CSA (0.31 mmol, 0.072 g) y se mantuvo con agitación por 2hs. Se diluyó con AcOEt (5.0 mL) y se agregó una punta de espátula de NaHCO₃. Se destiló el disolvente a presión reducida. Se agregó solución saturada de NaCl (5.0 mL) y se extrajo con AcOEt (2 x 15 mL). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se destiló el disolvente a presión reducida. El crudo se purificó por columna cromatográfica usando un gradiente de Hex:AcOEt (9):(1) → (8):(2) como fase móvil. Se obtuvo **16** (0.20 mmol, 0.067g, 67%) como un aceite marrón.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 6.77 (s, 4H, NHArH), 4.28 – 4.14 (m, 3H, COOCH₂CH₃, H-4) 4.13 – 4.00 (m, 3H, H-5, H-2), 3.95 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H, H-3), 3.74 (s, 3H, OCH₃), 1.47 (s, 3H,

C(CH₃)₂), 1.36 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, COOCH₂CH₃). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 173.19 (C=O), 153.42 (ArCH), 141.38 (ArCH), 116.20 (NHAr), 114.92 (NHAr), 109.64 (C(CH₃)₂), 75.63 (C-2), 73.54 (C-3), 67.16 (CH₂), 61.84 (COOCH₂CH₃), 59.64 (C-4), 55.84 (OCH₃), 27.05 (C(CH₃)₂), 25.50 (C(CH₃)₂), 14.28 (COOCH₂CH₃)

IR: ν (cm⁻¹) = 3388 (OH), 1732 (C=O), 1239 (COOR), 1216 (COR), 1065 (COOR ó COR), 844 (2H contiguos), 746 (NHR₂).

(2*R*,3*R*,4*R*)-4,5-isopropilendioxi-2-(*p*-metoxifenilamino)-3-tosiloximetil-pentanoato de etilo (18)

Se disolvió **16** (0.71 mmol, 0.24 g) en piridina seca (2.0 mL) bajo atmosfera de N₂ y a temperatura ambiente. Se agregó TsCl (1.41 mmol, 0.41 g) y se mantuvo con agitación magnética durante 24 horas. Se agregó AcOEt (10.0 mL), se lavó sucesivamente con solución saturada de CuSO₄ (5.0 mL) y NaCl (5.0 mL). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se destiló el disolvente a presión reducida. El crudo se purificó por columna cromatográfica con gradiente de Hex:AcOEt (95):(5) → (9):(1) → (8):(2) como fase móvil. Se obtuvo **18** (15.3 mg, 2%) como un aceite marrón.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ(ppm) = 7.73 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, ArH), 7.28 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, ArH), 6.68 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, NHArH), 6.62 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, NHArH), 4.98 (dd, *J* = 8.4, 1.7 Hz, 1H, H-3), 4.33 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, H-2), 4.26 (dt, *J* = 8.5, 5.5 Hz, 1H, H-4), 4.10 (qd, *J* = 7.2, 1.0 Hz, 2H, COOCH₂CH₃), 3.87 (dd, *J* = 9.0, 5.9 Hz, 1H, H-5), 3.79 (dd, *J* = 9.0, 5.1 Hz, 1H, H-5), 3.66 (s, 3H, OCH₃), 2.38 (s, 3H, ArCH₃), 1.36 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.26 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.21 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, COOCH₂CH₃). ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 171.25 (C=O), 153.46 (NHArCH), 145.45 (ArCH), 141.15 (NHArCH), 133.49 (ArCH), 129.99 (ArH), 128.15 (ArH), 116.57 (NHArH), 114.87 (NHArH), 110.12 (C(CH₃)₂), 80.86 (C-3), 73.59 (C-2), 66.64 (CH₂), 62.11 (COOCH₂CH₃), 59.53 (C-4), 55.79 (OCH₃), 26.96 (C(CH₃)₂), 25.46 (C(CH₃)₂), 21.82 (ArCH₃), 14.14 (COOCH₂CH₃).

(2*R*,3*R*,4*S*)-4-hidroxi-3,5-isopropilendioxi-2-((*p*-metoxifenil)amino)pentan-1-ol (19)

A una solución de **7** (1.09 mmol, 0.37g) en THF anhidro (20.0 mL) a 0°C y bajo atmosfera de N₂, se agregó gota a gota una solución de LiAlH₄ 1M en THF (3.27 mmol, 3.27 mL). Se dejó llegar a temperatura ambiente y se mantuvo con agitación constante hasta consumición del material de partida. Se diluyó con Et₂O y enfrió a 0°C, se agregó lentamente agua (3.27 mL) y solución acuosa 15% de NaOH (3.27 mL). Se agregó nuevamente agua (9.81 mL) y se dejó alcanzar temperatura ambiente. Se mantuvo con agitación constante durante 15 minutos. Se agregó una punta de espátula de Na₂SO₄ y agitó nuevamente durante 15 minutos. Finalmente se filtró por Celite® para remover las sales formadas. Se destiló el disolvente a presión reducida, y el crudo se purificó por columna cromatográfica, utilizando una mezcla de Hex(1):AcOEt(1) como fase móvil. Se obtuvo **19** como un aceite rojizo (0.66 mmol, 0.19 g, 61%).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ(ppm) = 6.81 – 6.75 (m, 2H, NHArH), 6.73 – 6.67 (m, 2H, NHArH), 3.91 – 3.68 (m, 9H, CH₂, H-2, H-3, H-4, H-5, OCH₃), 3.65 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H, H-5), 1.48 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.41 (s, 3H, C(CH₃)₂).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 152.54 (NHArCH), 142.02 (NHArCH), 115.27 (NHArH), 115.11 (NHArH), 98.93 (C(CH₃)₂), 74.98 (C-3), 64.64 (C-5), 63.16 (CH₂), 62.70 (C-2), 55.80 (C-4), 54.99 (OCH₃), 28.50 (C(CH₃)₂), 19.46 (C(CH₃)₂).

(2R,3R,4S)-1,4-di(benciloxi)-3,5-isopropilidendioxi-2-((*p*-metoxifenil)amino)pentano (20)

A una solución de **19** (0.44 mmol, 0.134 g) en DMF anhidro (11.0) se agregó NaH 60% (1.32 mmol, 0.053 g) a 0°C. Se mantuvo con agitación durante 30 minutos y se agregó BnBr (1.1 mmol, 0.188 g, 0.13 mL). Se dejó llegar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. Se agregó solución saturada de NH₄Cl (2 x 10 mL) y se extrajo con Et₂O (3 x 15 mL). Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ anhidro y se destiló el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna, utilizando una mezcla de Hex(95):AcOEt(5) como fase móvil. Se obtuvo **20** como un sólido incoloro (0.21 mmol, 0.098 g, 46%).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ(ppm) = 7.37 – 7.15 (m, 10 H, ArH), 6.79 – 6.71 (m, 2H, NHArH), 6.61 – 6.52 (m, 2H, NHArH), 4.57 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H, CH₂Ar), 4.46 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H, CH₂Ar), 4.35 (q, *J* = 11.6 Hz, 2H, CH₂Ar), 4.16 – 4.08 (m, 1H, H-3), 3.95 – 3.89 (m, 1H, H-2), 3.88 – 3.82 (m, 1H, H-5), 3.74 (s, 3H, OCH₃), 3.71 – 3.63 (m, 2H, H-5, H-4), 3.58 – 3.40 (m, 2H, CH₂), 1.44 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.38 (s, 3H, C(CH₃)₂).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 151.84 (NHArCH), 141.82 (NHArCH), 138.39 (ArCH), 138.02 (ArCH), 128.38 (Ar), 128.32 (Ar), 127.90 (Ar), 127.78 (Ar), 127.68 (Ar), 127.56 (Ar), 115.04 (NHAr), 114.18 (NHAr), 98.85 (C(CH₃)₂), 73.17 (CH₂Ar), 72.20 (CH₂Ar), 71.14 (C-3), 69.95 (C-4), 68.26 (C-2), 62.82 (C-5), 55.86 (OCH₃), 51.97 (C-2), 28.43 (C(CH₃)₂), 19.55 (C(CH₃)₂).

Condiciones ensayadas para la bencilación de (7) con BCTA, tabla 2

Entrada 1: Hex(2):DCM(1), TfOH, T. amb., 24h

A una solución de **7** (0.39 mmol, 0.13 g) en una mezcla 1:2 de DCM:Hex (2.5 mL) a temperatura ambiente, se agregó BCTA (0.46 mmol, 0.12 g, 85 µL). Se mantuvo con agitación durante 5 minutos y se agregó gota a gota TfOH (29 µL). Se dejó agitando durante 8 horas, se filtró y la mezcla se lavó con hexano. Se destiló el disolvente a presión reducida y se retomó con Et₂O (5.0 mL), se lavó sucesivamente con solución 1N de HCl (2 x 10.0 mL) y solución saturada de NaHCO₃ (2 x 10.0 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro y se destiló el disolvente a presión reducida. Se observó descomposición del material de partida en el crudo de reacción.

Entrada 2: Et₂O, TfOH, 0°C, 4h

A una solución de **7** (0.29 mmol, 0.1 g) en Et₂O (3.0 mL) a 0°C se le agregó BCTA (0.44 mmol, 0.11 g, 80 µL) seguido de TfOH (10 µL), se agitó durante 1 hora y se agregó nuevamente TfOH (20 µL). Se mantuvo con agitación durante 3 horas. La mezcla de reacción se lavó con solución saturada de NaHCO₃ (2 x 5.0 mL) y se extrajo con AcOEt (3 x 5.0 mL). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se destiló el disolvente a presión reducida. Se observó descomposición del material de partida en el crudo de reacción.

Entrada 3: DCM, TfOH, T.amb., 24h

A una solución de **7** (0.29 mmol, 0.1 g) y BCTA (0.44 mmol, 0.11 g, 80 µL) en DCM (1.0 mL) a 0°C se agregó TfOH (10 µL) gota a gota. Se dejó llegar a temperatura ambiente y se mantuvo con agitación durante 24 horas. El crudo se filtró por Celite®, se lavó con DCM (5.0 mL) y con solución saturada de NaHCO₃ (2 x 5.0 mL) y se destiló el solvente a presión reducida. El residuo se retomó en Et₂O (5.0 mL) y se lavó sucesivamente con soluciones saturadas de NaHCO₃ (2 x 5.0 mL), NH₄Cl (2 x 5.0 mL) y NaCl (2 x 5.0 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se purificó por columna cromatográfica utilizando una mezcla de Hex(1):AcOEt(1) como fase móvil. Se recuperó el material de partida.

Entrada 4: DCM, TMSOTf, -10°C, 3h

A una solución de **7** (0.29 mmol, 0.1 g) y BCTA (0.58 mmol, 0.15 g, 110 µL) en DCM anhidro (6.0 mL) a -10°C bajo atmosfera de N₂, se agregó TMSOTf (10 µL) gota a gota. Se mantuvo con agitación durante 3 horas, el crudo se neutralizó con TEA (1.0 mL) y se destiló el disolvente a presión reducida. El crudo se purificó por cromatografía en columna utilizando una mezcla de Hex(1):AcOEt(1) como fase móvil. Se recuperó el material de partida.

7. Referencias

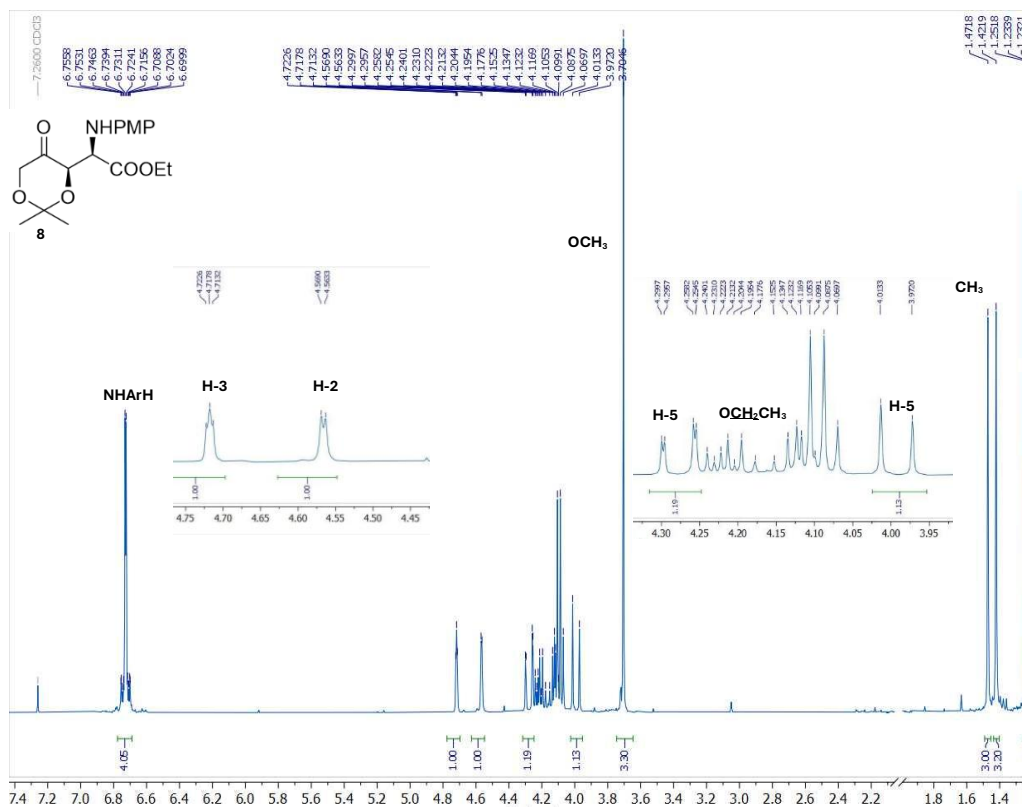
- (1) Tamburrini, A.; Colombo, C.; Bernardi, A. Design and Synthesis of Glycomimetics: Recent Advances. *Med. Res. Rev.* **2020**, *40* (2), 495–531. <https://doi.org/10.1002/med.21625>.
- (2) Inouye, S.; Tsuruoka, T.; Ito, T.; Niida, T. Structure and Synthesis of Nojirimycin. *Tetrahedron* **1968**, *24* (5), 2125–2144. [https://doi.org/10.1016/0040-4020\(68\)88115-3](https://doi.org/10.1016/0040-4020(68)88115-3).
- (3) Cipolla, L.; La Ferla, B.; Gregori, M. Combinatorial Approaches to Iminosugars as Glycosidase and Glycosyltransferase Inhibitors. *Comb. Chem. High Throughput Screen.* **2006**, *9* (8), 571–582. <https://doi.org/10.2174/138620706778249703>.
- (4) Helenius, A.; Aebi, M. Intracellular Functions of N-Linked Glycans. *Science* **2001**, *291* (5512), 2364–2369. <https://doi.org/10.1126/science.291.5512.2364>.
- (5) Yarema, K. J.; Bertozzi, C. R. Chemical Approaches to Glycobiology and Emerging Carbohydrate-Based Therapeutic Agents. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **1998**, *2* (1), 49–61. [https://doi.org/10.1016/S1367-5931\(98\)80035-5](https://doi.org/10.1016/S1367-5931(98)80035-5).
- (5) Bertozzi, C. R.; Kiessling, L.L. *Chemical Glycobiology*. **2001**, *291* (5512), 2357-2364 <https://www.science.org/doi/abs/10.1126/science.1059820> (accessed 2025-11-04).

- (7) Rudd, P. M.; Wormald, M. R.; Dwek, R. A. Sugar-Mediated Ligand–Receptor Interactions in the Immune System. *Trends Biotechnol.* **2004**, 22 (10), 524–530. <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2004.07.012>.
- (8) Ritchie, G. E.; Moffatt, B. E.; Sim, R. B.; Morgan, B. P.; Dwek, R. A.; Rudd, P. M. Glycosylation and the Complement System. *Chem. Rev.* **2002**, 102 (2), 305–320. <https://doi.org/10.1021/cr990294a>.
- (9) Branza-Nichita, N.; Petrescu, A. J.; Negroiu, G.; Dwek, R. A.; Petrescu, S. M. N-Glycosylation Processing and Glycoprotein Folding—Lessons from the Tyrosinase-Related Proteins. *Chem. Rev.* **2000**, 100 (12), 4697–4712. <https://doi.org/10.1021/cr990291y>.
- (10) Lillelund, V. H.; Jensen, H. H.; Liang, X.; Bols, M. Recent Developments of Transition-State Analogue Glycosidase Inhibitors of Non-Natural Product Origin. *Chem. Rev.* **2002**, 102 (2), 515–553. <https://doi.org/10.1021/cr000433k>.
- (11) KOSHLAND Jr., D. E. Stereochemistry and the Mechanism of Enzymatic Reactions. *Biol. Rev.* **1953**, 28 (4), 416–436. <https://doi.org/10.1111/j.1469-185X.1953.tb01386.x>.
- (12) Wrodnigg, T. M.; Steiner, A. J.; Ueberbacher, B. J. Natural and Synthetic Iminosugars as Carbohydrate Processing Enzyme Inhibitors for Cancer Therapy. *Anticancer Agents Med. Chem.* **2008**, 8 (1), 77–85. <https://doi.org/10.2174/187152008783330851>.
- (13) Ruhela, D.; Chatterjee, P.; Vishwakarma, R. A. 1-Oxabicyclic β -Lactams as New Inhibitors of Elongating MPT—a Key Enzyme Responsible for Assembly of Cell-Surface Phosphoglycans of Leishmania Parasite. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3 (6), 1043–1048. <https://doi.org/10.1039/B418247B>.
- (14) Fischer, P. B.; Collin, M.; Karlsson, G. B.; James, W.; Butters, T. D.; Davis, S. J.; Gordon, S.; Dwek, R. A.; Platt, F. M. The Alpha-Glucosidase Inhibitor N-Butyldeoxynojirimycin Inhibits Human Immunodeficiency Virus Entry at the Level of Post-CD4 Binding. *J. Virol.* **1995**, 69 (9), 5791–5797. <https://doi.org/10.1128/JVI.69.9.5791-5797.1995>.
- (15) Fleet, G. W. J.; Nicholas, S. J.; Smith, P. W.; Evans, S. V.; Fellows, L. E.; Nash, R. J. Potent Competitive Inhibition of α -Galactosidase and α -Glucosidase Activity by 1,4-Dideoxy-1,4-Iminopentitols: Syntheses of 1,4-Dideoxy-1,4-Imino-d-Lyxitol and of Both Enantiomers of 1,4-Dideoxy-1,4-Iminoarabinitol. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26 (26), 3127–3130. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)98636-2](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)98636-2).
- (16) Mackay, P.; Ynddal, L.; Andersen, J. V.; McCormack, J. G. Pharmacokinetics and Anti-Hyperglycaemic Efficacy of a Novel Inhibitor of Glycogen Phosphorylase, 1,4-Dideoxy-1,4-Imino-d- Arabinitol, in Glucagon-Challenged Rats and Dogs and in Diabetic Ob/Ob Mice. *Diabetes Obes. Metab.* **2003**, 5 (6), 397–407. <https://doi.org/10.1046/j.1463-1326.2003.00293.x>.
- (17) Ferla, B. L.; Cipolla, L.; Nicotra, F. General Strategies for the Synthesis of Iminosugars and New Approaches Towards Iminosugar Libraries. In *Iminosugars*; John Wiley & Sons, Ltd, 2007; pp 25–61. <https://doi.org/10.1002/9780470517437.ch3>.
- (18) Vogel, P.; Gerber-Lemaire, S.; Juillerat-Jeanneret, L. Imino-C-Disaccharides and Analogues: Synthesis and Biological Activity. In *Iminosugars*; John Wiley & Sons, Ltd, 2007; pp 87–130. <https://doi.org/10.1002/9780470517437.ch5>.

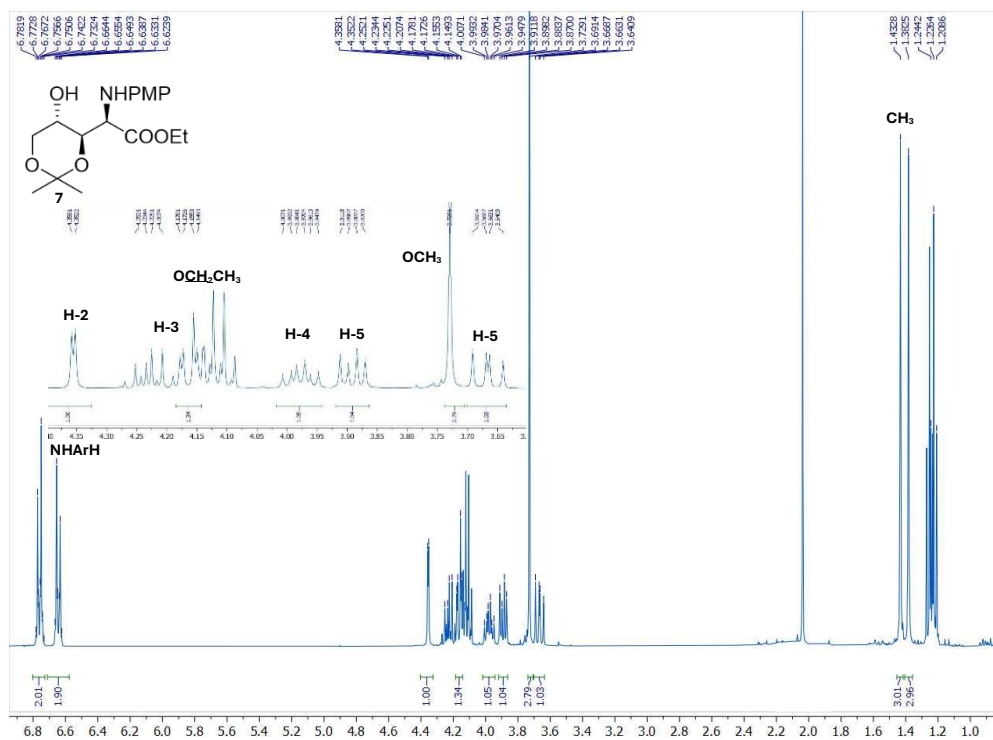
- (18) Compain, P.; Chagnault, V.; Martin, O. R. Tactics and Strategies for the Synthesis of Iminosugar C-Glycosides: A Review. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20* (6), 672–711. <https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2009.03.031>.
- (20) Jones, J. K. N.; Turner, J. C. 906. 5-Acetamido-5-Deoxy-L-Arabinose: A Sugar Derivative Containing Nitrogen as the Hetero-Atom in the Ring. *J. Chem. Soc. Resumed* **1962**, No. 0, 4699–4703. <https://doi.org/10.1039/JR9620004699>.
- (21) von Liebig, J. Ueber Die Bildung Des Oxamids Aus Cyan. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1860**, *113* (2), 246–247. <https://doi.org/10.1002/jlac.18601130213>.
- (22) Ahrendt, K. A.; Borths, C. J.; MacMillan, D. W. C. New Strategies for Organic Catalysis: The First Highly Enantioselective Organocatalytic Diels–Alder Reaction. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122* (17), 4243–4244. <https://doi.org/10.1021/ja000092s>.
- (23) List, B.; Lerner, R. A.; Barbas, C. F. Proline-Catalyzed Direct Asymmetric Aldol Reactions. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122* (10), 2395–2396. <https://doi.org/10.1021/ja994280y>.
- (24) Hajos, Z. G.; Parrish, D. R. Asymmetric Synthesis of Polycyclic Organic Compounds. DE2102623A1.
- (24) Eder, U.; Sauer, G.; Wiechert, R. New Type of Asymmetric Cyclization to Optically Active Steroid CD Partial Structures. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1971**, *10* (7), 496–497. <https://doi.org/10.1002/anie.197104961>.
- (26) Hoang, L.; Bahmanyar, S.; Houk, K. N.; List, B. Kinetic and Stereochemical Evidence for the Involvement of Only One Proline Molecule in the Transition States of Proline-Catalyzed Intra- and Intermolecular Aldol Reactions. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125* (1), 16–17. <https://doi.org/10.1021/ja028634o>.
- (27) Mukherjee, S.; Yang, J. W.; Hoffmann, S.; List, B. Asymmetric Enamine Catalysis. *Chem. Rev.* **2007**, *107* (12), 5471–5569. <https://doi.org/10.1021/cr0684016>.
- (28) Lelais, G.; MacMillan, D. W. C. Modern Strategies in Organic Catalysis: The Advent and Development of Iminium Activation. **2006**, *39* (3).
- (29) Ishitani, H.; Ueno, M.; Kobayashi, S. Catalytic Enantioselective Mannich-Type Reactions Using a Novel Chiral Zirconium Catalyst. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119* (30), 7153–7154. <https://doi.org/10.1021/ja970498d>.
- (30) *Novel binuclear chiral zirconium catalysts used in enantioselective strecker reactions - Kobayashi - 2000 - Chirality - Wiley Online Library.* [https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/\(SICI\)1520-636X\(2000\)12:5/6%3C540::AID-CHIR42%3E3.0.CO;2-P](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/(SICI)1520-636X(2000)12:5/6%3C540::AID-CHIR42%3E3.0.CO;2-P) (accessed 2025-11-03).
- (31) Hagiwara, E.; Fujii, A.; Sodeoka, M. Enantioselective Addition of Enol Silyl Ethers to Imines Catalyzed by Palladium Complexes: A Novel Way to Optically Active Acylalanine Derivatives. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120* (10), 2474–2475. <https://doi.org/10.1021/ja973962n>.
- (32) Ferraris, D.; Young, B.; Dudding, T.; Lectka, T. Catalytic, Enantioselective Alkylation of α -Imino Esters Using Late Transition Metal Phosphine Complexes as Catalysts. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120* (18), 4548–4549. <https://doi.org/10.1021/ja9802450>.

- (33) List, B.; Pojarliev, P.; Biller, W. T.; Martin, H. J. The Proline-Catalyzed Direct Asymmetric Three-Component Mannich Reaction: Scope, Optimization, and Application to the Highly Enantioselective Synthesis of 1,2-Amino Alcohols. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124* (5), 827–833. <https://doi.org/10.1021/ja0174231>.
- (34) Okello, I.; Mafie, E.; Eastwood, G.; Nzalawahe, J.; Mboera, L. E. G.; Onyoyo, S. Prevalence and Associated Risk Factors of African Animal Trypanosomiasis in Cattle in Lambwe, Kenya. *J. Parasitol. Res.* **2022**, *2022*, 5984376. <https://doi.org/10.1155/2022/5984376>.
- (35) Mesa, J. M.; Comini, M. A.; Dibello, E.; Gaménara, D. Organocatalytic Synthesis and Anti-Trypanosomal Activity Evaluation of L-Pentofuranose-Mimetic Iminosugars. *Eur. J. Org. Chem.* **2022**, *2022* (34), e202200636. <https://doi.org/10.1002/ejoc.202200636>.
- (36) Hoppe, D.; Schmincke, H.; Kleemann, H.-W. Studies toward the Total Synthesis of 1-Oxacephalosporins 1: 3-Amino-4-Thio-2-Azetidinones with Protected γ,γ' -Dihydroxyalkenoate Side Chain. *Tetrahedron* **1989**, *45* (3), 687–694. [https://doi.org/10.1016/0040-4020\(89\)80098-5](https://doi.org/10.1016/0040-4020(89)80098-5).
- (37) Allinger, N. L. Conformational Analysis. 130. MM2. A Hydrocarbon Force Field Utilizing V1 and V2 Torsional Terms. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99* (25), 8127–8134. <https://doi.org/10.1021/ja00467a001>.
- (38) Su, Q.; Panek, J. S. Total Synthesis of (–)-Apicularen A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126* (8), 2425–2430. <https://doi.org/10.1021/ja037957x>.
- (39) Mitchell, T. A.; Zhao, C.; Romo, D. Diastereoselective, Three-Component Cascade Synthesis of Tetrahydrofurans and Tetrahydropyrans Employing the Tandem Mukaiyama Aldol–Lactonization Process. *J. Org. Chem.* **2008**, *73* (24), 9544–9551. <https://doi.org/10.1021/jo801604k>.
- (40) Chen, Q.; Du, Y. Synthesis of Sporiolide B from D-Glucal. *Carbohydr. Res.* **2007**, *342* (11), 1405–1411. <https://doi.org/10.1016/j.carres.2007.04.013>.

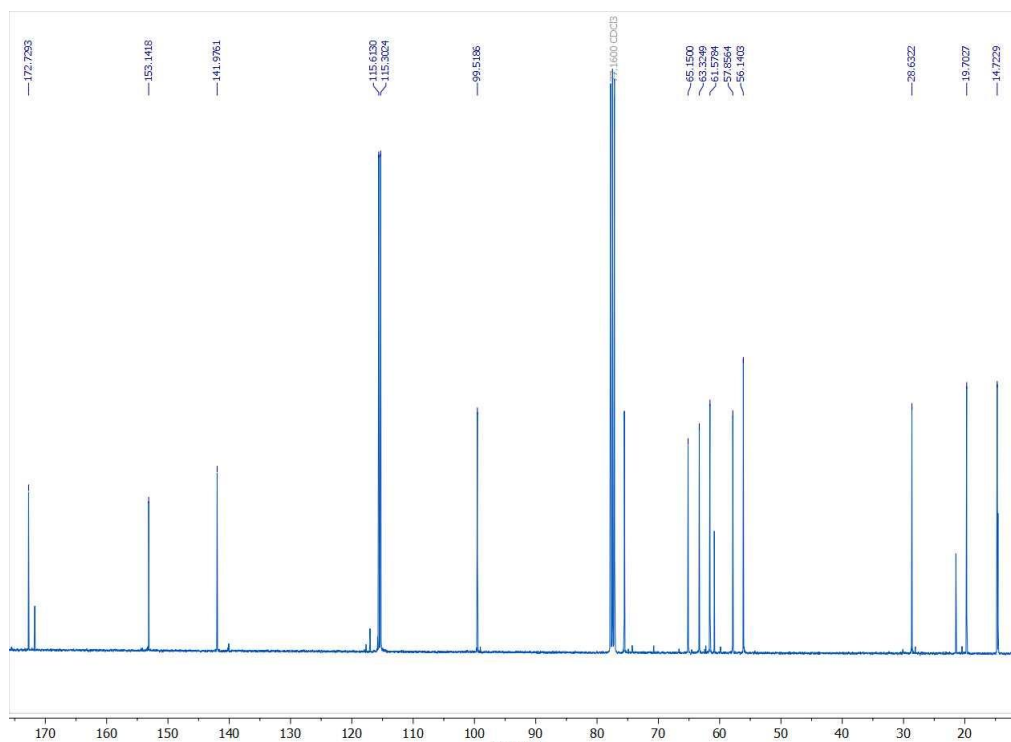
8. Espectros seleccionados



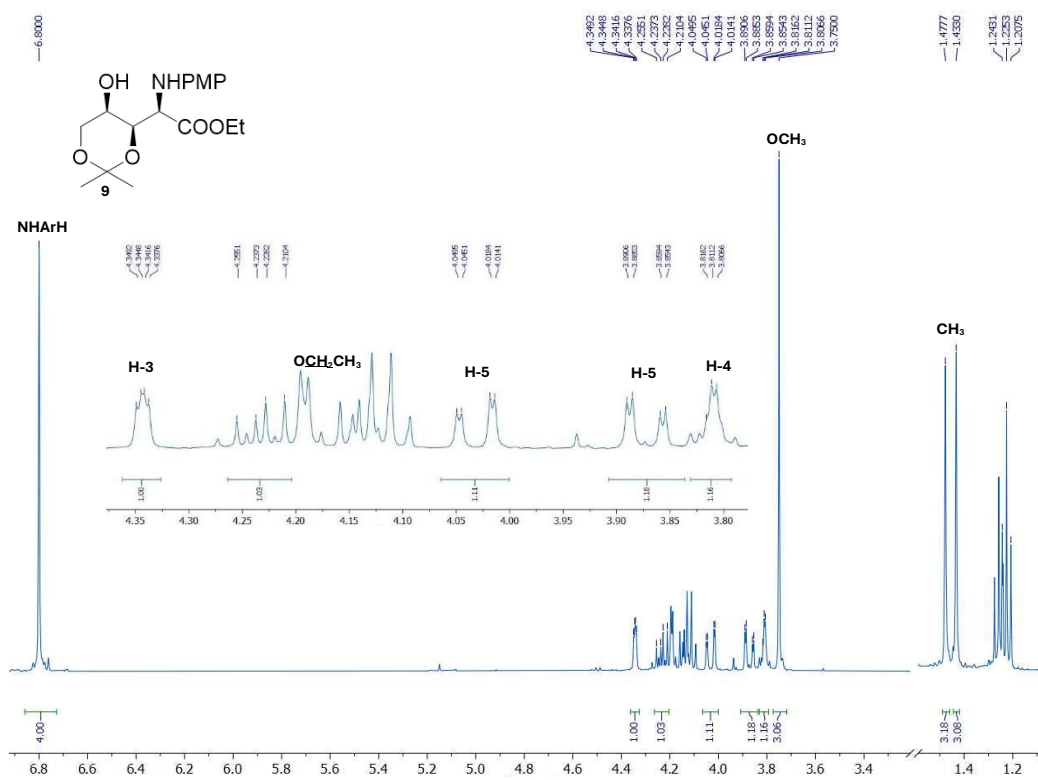
Espectro 1. ^1H RMN de Etil 2-(2,2-dimetil-5-oxo-1,3-dioxan-4-il)-2-((4-metoxifenil)amino)acetato (**8**).



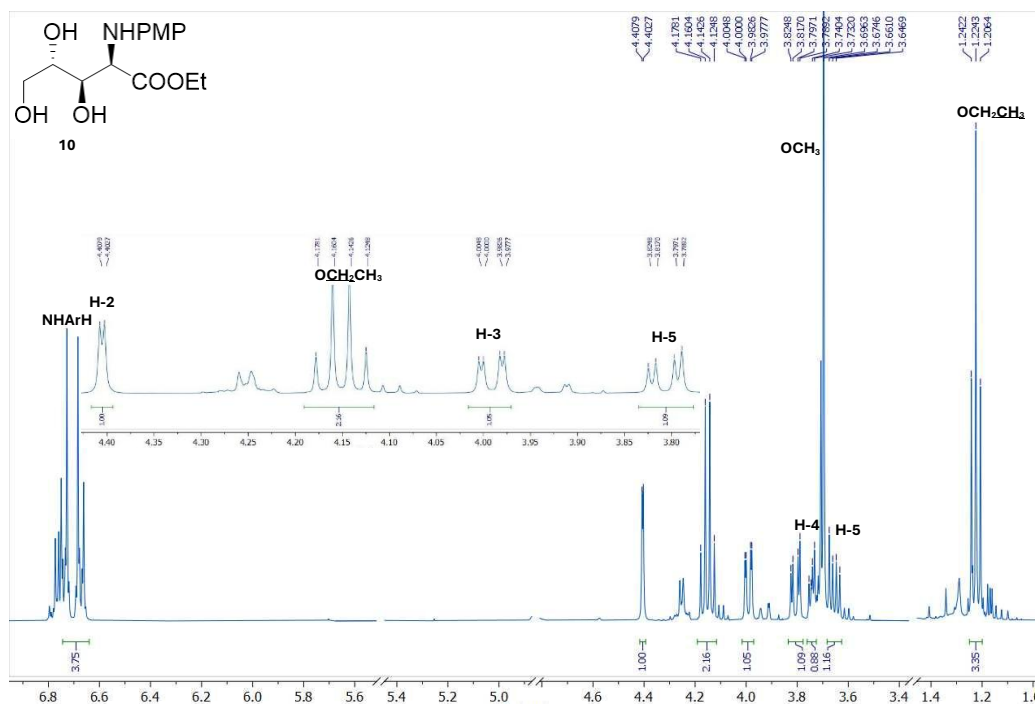
Espectro 2. ^1H RMN de (2*R*,3*R*,4*S*)-4-hidroxi-3,5-isopropilidendioxi-2-((*p*-metoxifenil)amino)pentanoato de etilo (**7**)



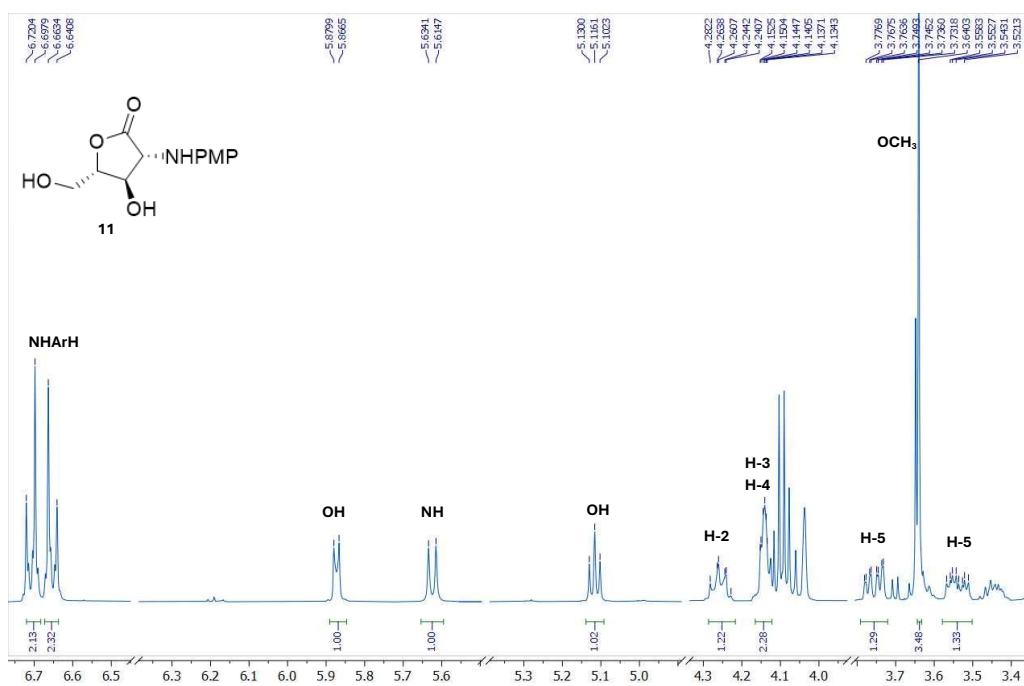
Espectro 3. ^{13}C RMN de (2*R*,3*R*,4*S*)-4-hidroxi-3,5-isopropilidendioxi-2-((*p*-metoxifenil)amino)pentanoato de etilo (**7**).



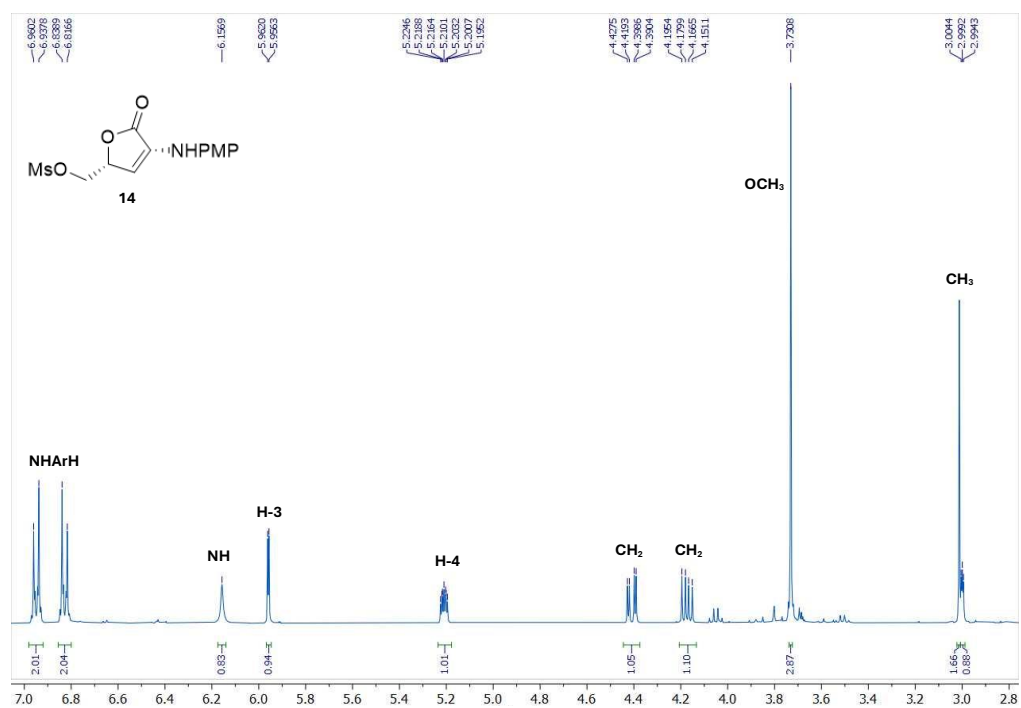
Espectro 4. ^1H RMN de (2*R*,3*R*,4*R*)-4-hidroxi-3,5-isopropilidendioxi-2-((*p*-metoxifenil)amino)pentanoato de etilo (**9**).



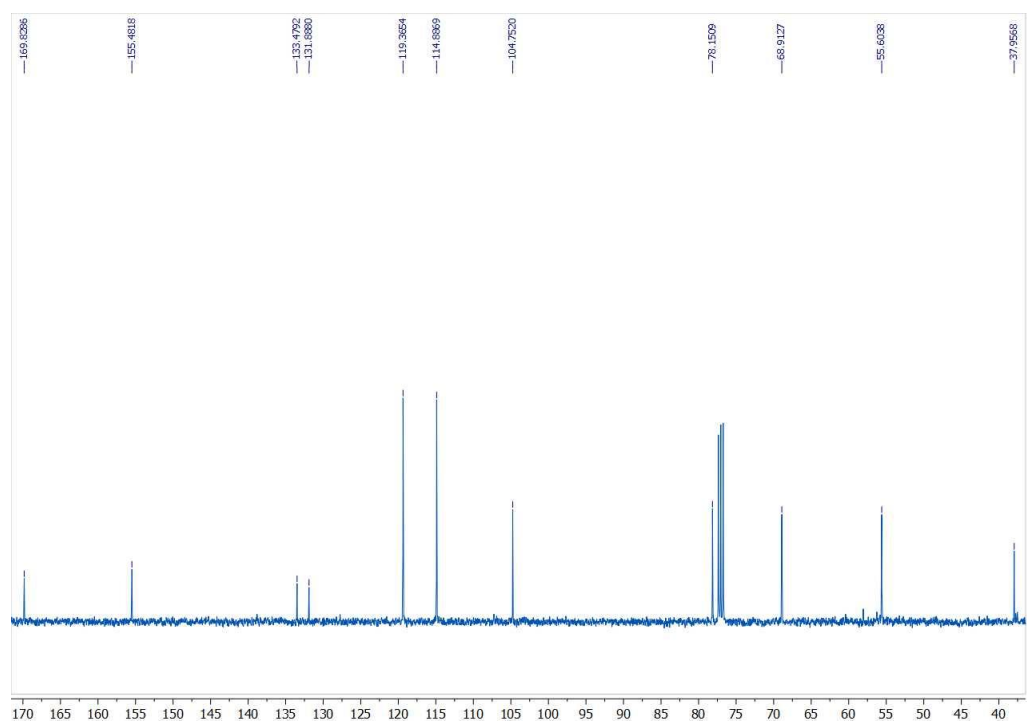
Espectro 5. ¹H RMN de (2*R*,3*R*,4*S*)-3,4,5-trihidroxi-2-((*p*-metoxifenil)amino)pentanoato de etilo (**10**).



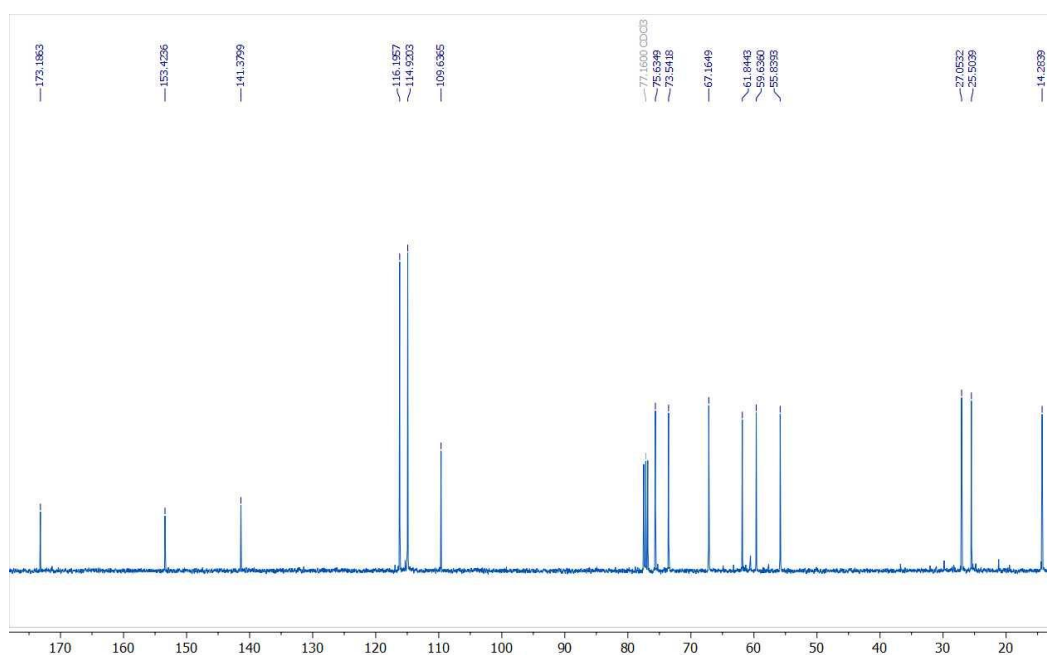
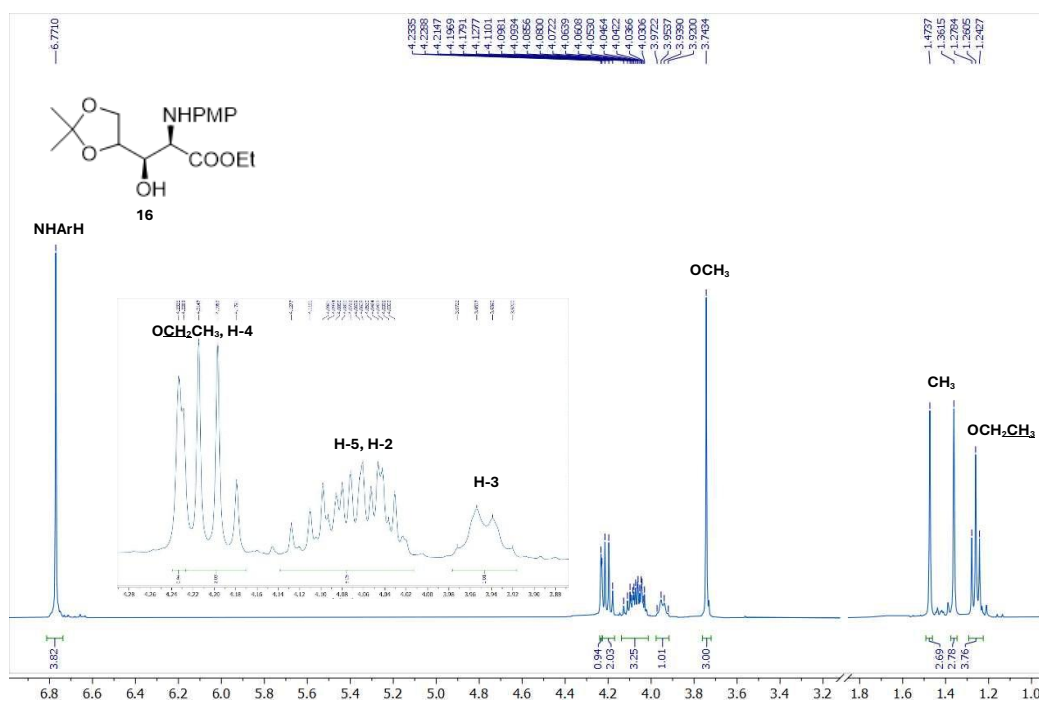
Espectro 6. ¹H RMN de (2*R*,3*R*,4*S*)-3-hidroxi-4-(hidroximetil)-2-((*p*-metoxifenil)amino)-γ-butirolactona (**11**).

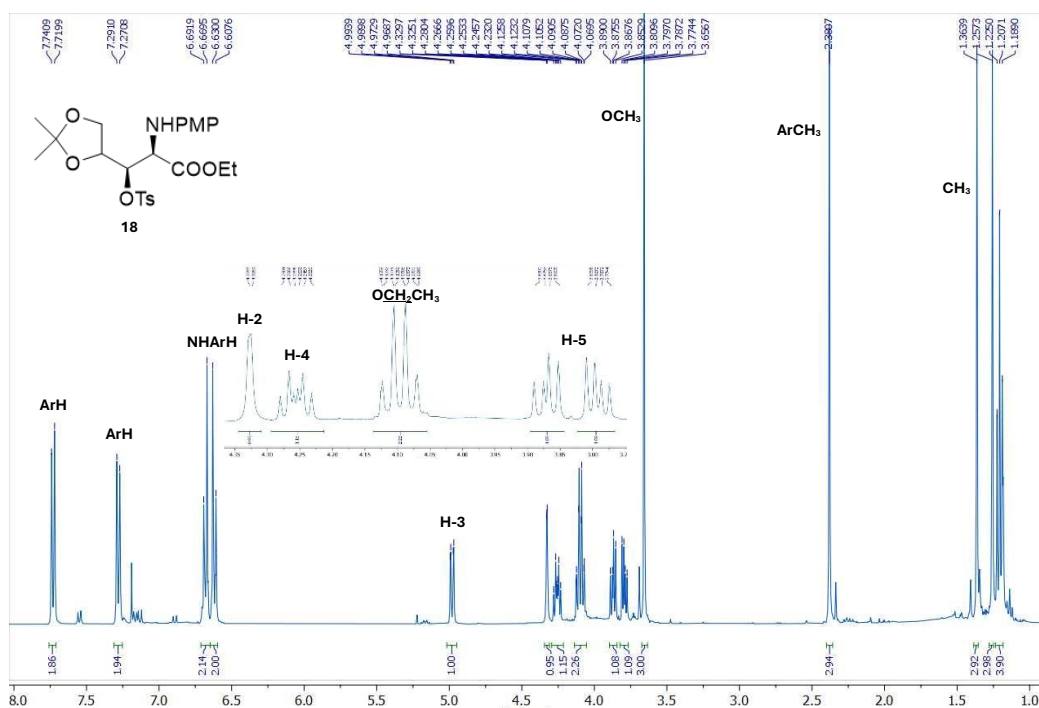


Espectro 7. ¹H RMN de (2*R*, 4*S*)-2-((*p*-metoxifenil)amino)-4-mesiloximetil-2-furanona (**14**).

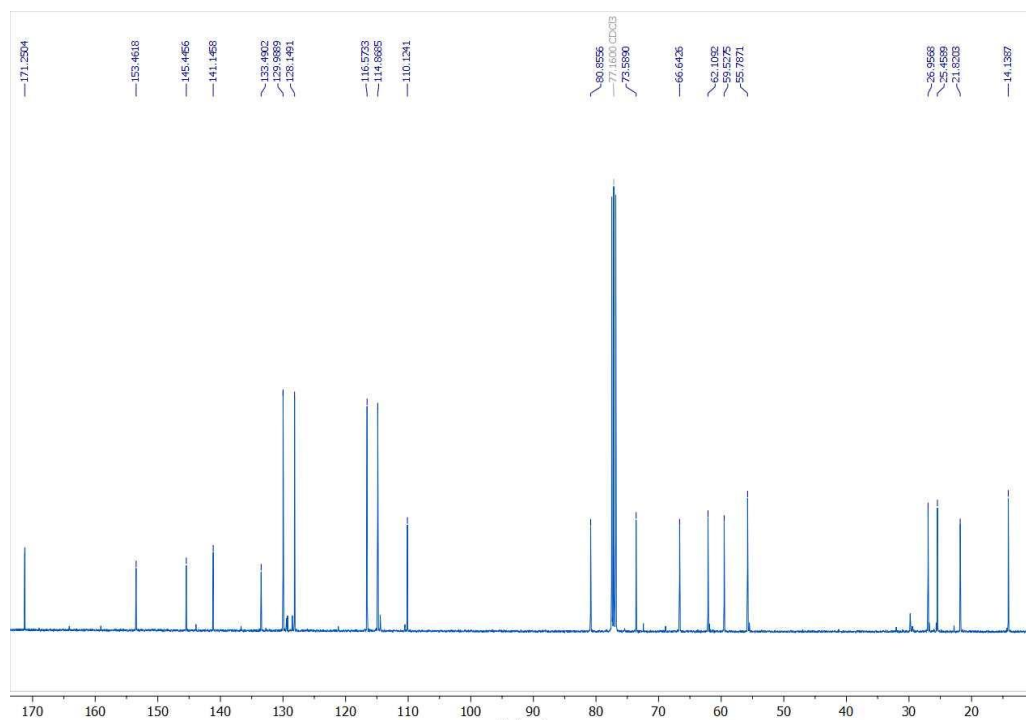


Espectro 8. ¹³C RMN de (2*R*, 4*S*)-2-((*p*-metoxifenil)amino)-4-mesiloximetil-2-furanona (**14**).

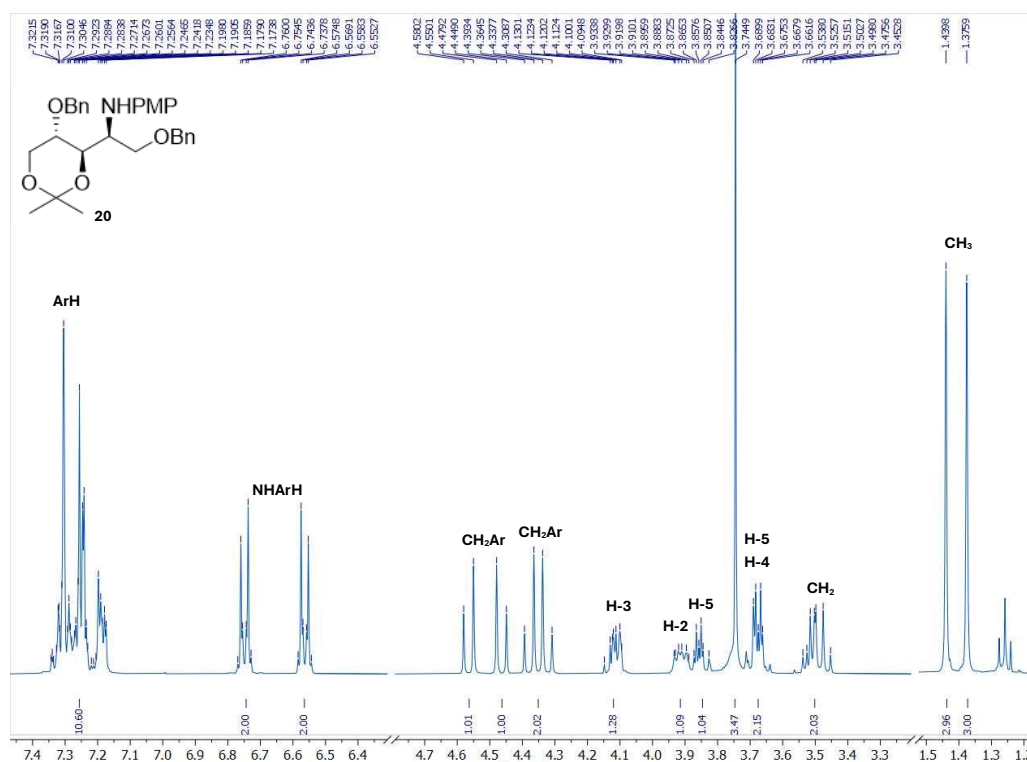




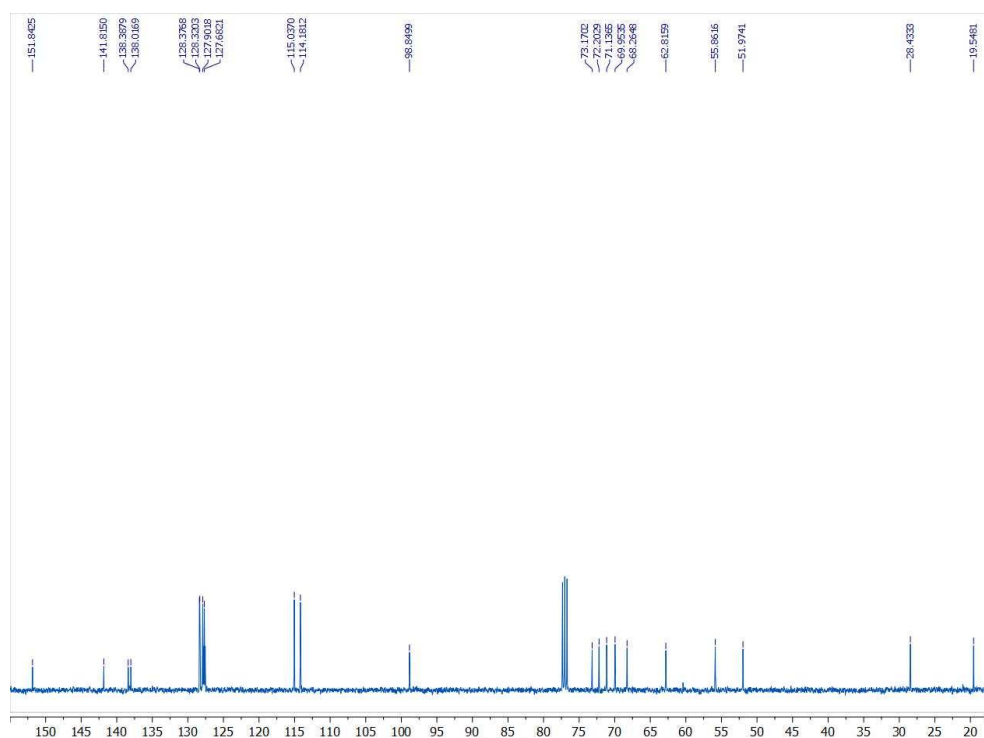
Espectro 11. ¹H RMN (2R,3R,4R) -4,5-isopropilendioxi-2-(p-metoxifenilamino)-3-tosiloximetil-pentanoato de etilo (**18**).



Espectro 12. ¹³C RMN de (2R,3R,4R) -4,5-isopropilendioxi-2-(p-metoxifenilamino)-3-tosiloximetil-pentanoato de etilo (**18**).



Espectro 13. ¹H RMN de (2*R*,3*R*,4*S*)-1,4-di(benciloxi)-3,5-isopropilidendioxi-2-((*p*-metoxifenil)amino)pentano (**20**)



Espectro 14. ¹³C RMN de (2*R*,3*R*,4*S*)-1,4-di(benciloxi)-3,5-isopropilidendioxi-2-((*p*-metoxifenil)amino)pentano (**20**)