

Tesis de Posgrado

Reacciones de aldonolactonas : Su uso para la síntesis de 3-desoxihexosas y disacáridos

Du Mortier Podestá, Cecile Marie

1989

Tesis presentada para obtener el grado de Doctor en Ciencias Químicas de la Universidad de Buenos Aires

Este documento forma parte de la colección de tesis doctorales y de maestría de la Biblioteca Central Dr. Luis Federico Leloir, disponible en digital.bl.fcen.uba.ar. Su utilización debe ser acompañada por la cita bibliográfica con reconocimiento de la fuente.

This document is part of the doctoral theses collection of the Central Library Dr. Luis Federico Leloir, available in digital.bl.fcen.uba.ar. It should be used accompanied by the corresponding citation acknowledging the source.

Cita tipo APA:

Du Mortier Podestá, Cecile Marie. (1989). Reacciones de aldonolactonas : Su uso para la síntesis de 3-desoxihexosas y disacáridos. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires.

http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis_2201_DuMortierPodesta.pdf

Cita tipo Chicago:

Du Mortier Podestá, Cecile Marie. "Reacciones de aldonolactonas : Su uso para la síntesis de 3-desoxihexosas y disacáridos". Tesis de Doctor. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires. 1989.

http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis_2201_DuMortierPodesta.pdf

EXACTAS UBA

Facultad de Ciencias Exactas y Naturales



UBA

Universidad de Buenos Aires

UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES
FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS Y NATURALES

REACCIONES DE ALDONOLACTONAS.
SU USO PARA LA SINTESIS DE 3-DESOXIHEXOSAS Y DISACARIDOS.

Director de Tesis

Dra. Rosa M. de Lederkremer

Lugar de Trabajo

Departamento de Química Orgánica

Cecile Marie du Mortier Podestá

Tesis presentada para optar al título de
Doctor en Ciencias Químicas

-1989-

2201.
Ej: 2

A Omar
A Laura y a Lucía

Mi más sincero agradecimiento
a la Dra. Rosa Muchnik de Lederkremer,
quien sugiriera el tema de este trabajo
y dirigiera su desarrollo, por iniciarme
en la investigación, por su dedicación
y su interés en mi formación científica.

Agradezco también:

Al Dr. D. Horton del Departamento de Química, Universidad del Estado de Ohio, Columbus, Ohio, U.S.A. por la realización de espectros de R.M.N.

Al Dr. V. Bílik del Instituto de Química, Bratislava, Checoslovaquia, por el envío de una muestra de 3-desoxi-D-arabino-hexosa.

A UMYMFOR (CONICET-FCEN) por el equipo técnico suministrado.

A las Lic. M. Rivero y M.M. de Moglia por la realización de las cromatografías gas-líquido.

Al Sr. J.A. Aznárez por la realización de los espectros de masa.

Al Sr. G. Arabehety y a los Doctores O.J. Varela, D. Doller y L. Jeroncic por los espectros de R.M.N. realizados.

A la Dra. B de Deferrari, a la Lic. Z.M. Marcote y a la Srta. A. Arenaza por los microanálisis realizados.

Al Dr. Oscar Varela por la experiencia transmitida, por su inapreciable ayuda y su constante optimismo.

Al Dr. Luis F. Sala por sus valiosas enseñanzas en el comienzo de este trabajo.

A Darío Doller por ser mi amigo.

A mis compañeros de laboratorio: Alicia Couto, Liliana Casal, José Groisman, Elisa Oliva, Claudio Wolfenson, Noemí Waksman, Adriana Confalonieri, Lucio Jeroncic, Griselda De Fina, María Carla Marino, Daniel Cicero, Marisa Ramírez, María Laura Uhrig y Alejandro Nin por su amistad y por compartir tantas horas buenas y malas y muy especialmente a Carlos Lima y a Oscar Moradei por su apoyo incondicional, su amistad y su calidad humana.

A Rosa Erra-Balsells, Alicia Fernández Cirelli, Edith Monteagudo, Silvia Cerdeira y Norma D'Accorso porque generosamente me han ofrecido amistad, consejos y ayuda.

A María Cristina Matulewicz y María Nélica Mazzini por su calidez y compañerismo.

A todos los integrantes del Departamento de Química Orgánica por su apoyo y cordialidad.

Y especialmente a mi familia, por su cariño, su apoyo y su paciencia.

INTRODUCCION

ABREVIATURAS

Ac	acetilo
Bn	bencilo
Bz	benzoílo
c	concentración
c.c.d.	cromatografía en capa delgada
c.g.l.	cromatografía gas líquido
col.	colaboradores
d	doblete
2D	bidimensional
dd	doble doblete
E.M.	espectrometría de masa
eV	electrón Volt
Fig.	figura
g	gramo
h	hora
Hz	Hertz
I.R.	infrarrojo
Lit.	literatura
m	multiplete
M	molar
MHz	megaHertz
Pág.	página
p.f.	punto de fusión
Ph	fenilo
p.p.m.	partes por millón
R.M.N.- ¹ H	resonancia magnética nuclear de protón
R.M.N.- ¹³ C	resonancia magnética nuclear de carbono-13
s	singulete
t	triplete
THF	oxolano (tetrahidrofurano)
Tr	trifenilmetilo (tritilo)

Este trabajo de Tesis tuvo como objetivos:

- a) La síntesis de 3-desoxi y 3,6-didesoxiazúcares; estos últimos constituyen unidades inmunodominantes de lipopolisacáridos de bacterias, la mayoría de ellas patógenas. Se logró sintetizar 3,6-didesoxi-D-xilo-hexosa (abecuesa) por un método simple y de buen rendimiento. Este azúcar puede ser utilizado para la síntesis de antígenos artificiales en estudios inmunológicos relacionados con Salmonellas. El método de obtención se basa en la reacción de β -eliminación que tiene lugar en aldono-1,4-lactonas y en la estereoselectividad de la hidrogenación catalítica de la enolactona que puede hacerse en el mismo medio de la eliminación con lo cual se evitan reacciones de eliminación múltiple.

- b) La síntesis de glicosil-aldono-1,4-lactonas que son precursoras de disacáridos con el extremo reductor en forma furanósica, difíciles de obtener por otros métodos. Dado que no se encontraron ejemplos en la literatura del uso de aldono-lactonas sustituidas como agentes glicosilantes y de su reducción selectiva al azúcar, la reacción se realizó con un derivado accesible de glucopiranososa. El método resultó eficiente y se obtuvo un derivado acilado de β -D-glucopiranosil (1 \rightarrow 6) β -D-galactofuranosa que por desacilación dio β -D-glucopiranosil (1 \rightarrow 6) D-galactosa, unidad componente de polisacáridos naturales.

CAPITULO I

DESOXIAZUCARES

Ocurrencia en la naturaleza.

Los desoxiazúcares se encuentran en una amplia variedad de organismos vivos como plantas, hongos y bacterias. Los desoxiazúcares naturales más distribuidos son las 6-desoxialdosas, con o sin otra posición desoxi en la cadena carbonada. La excepción más importante a esto es la 2-desoxi-D-eritro-pentosa (2-desoxi-D-ribosa) que se encuentra presente en el ácido desoxirribonucleico. La mayoría de las 2,6-didesoxihexosas se encuentran en glicósidos cardíacos¹, aunque también se encuentran algunas en compuestos con actividad antibiótica producidos por microorganismos. Como ejemplo se pueden citar: la 2,6-didesoxi-D-arabino-hexopiranososa (D-cromosa c) (1) que forma parte de un antibiótico con propiedades cancerostáticas llamado cromomicina A₃ aislado de Streptomyces griseus N°7² y también del antibiótico olivomicina aislado de Streptomyces olivoreticuli³ y la 2,6-didesoxi- D-lixo-hexosa que también forma parte de los antibióticos mencionados anteriormente (Fig. 1).

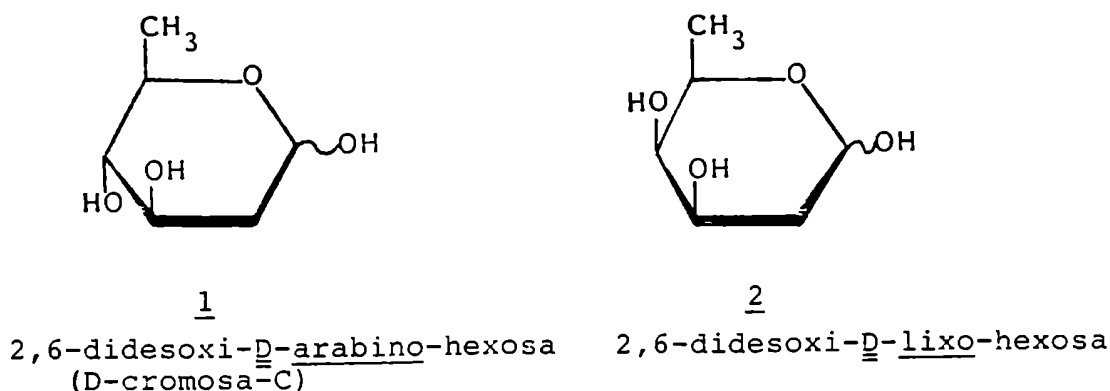
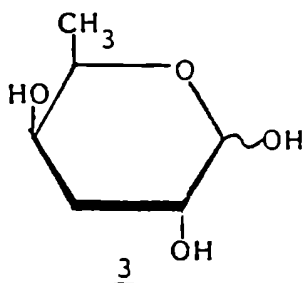


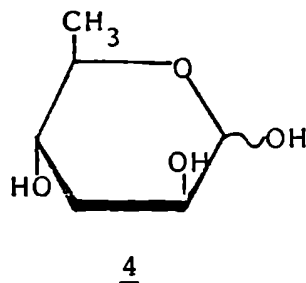
Figura 1: 2,6-dideoxihexosas naturales.

Las 3,6-dideoxihexosas se encuentran en los lipopolisacáridos de paredes celulares de bacterias gram-negativas. Las primeras en ser aisladas fueron la 3,6-dideoxi-D-xilo-hexosa (abecucosa) (3)⁴, y la 3,6-dideoxi-D-arabino-hexosa (tivelosa) (4)⁵.

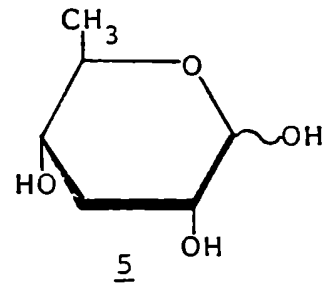
Luego se caracterizaron la 3,6-didesoxi-D-ribo-hexosa (paratosa) (5) en un polisacárido extraído de Salmonella paratyphi A⁶ y la 3,6-didesoxi-L-xilo-hexosa (colitosa) (6) aislada de un hidrolizado del antígeno-O de Escherichia coli⁷. Otra 3,6-didesoxi-hexosa, la 3,6-didesoxi-L-arabino-hexosa (ascarilosa) (7) fue aislada de un glicolípido encontrado en la membrana de los huevos de Parascaris equorum⁸. Las estructuras de las 3,6-didesoxi-hexosas naturales se muestran en la figura 2. Las otras 3,6-didesoxihexosas isómeras (D y L-lixo y L-ribo) no se han encontrado en fuentes naturales.



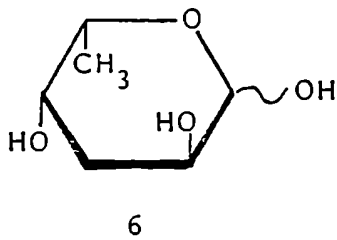
3
3,6-dideoxy-D-xilo-hexosa (abecucosa)



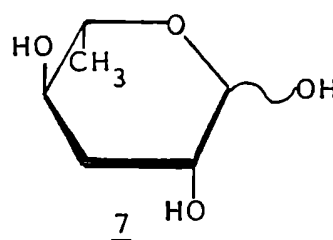
4
3,6-dideoxy-D-arabino-hexosa (tivelosa)



5
3,6-dideoxy-D-ribo-hexosa (paratosa)



6
3,6-dideoxy-L-xilo-hexosa (colitosa)



7
3,6-dideoxy-L-arabino-hexosa (ascarilosa)

Figura 2: 3,6-dideoxihexosas naturales.

También se han encontrado en la naturaleza 4,6-didesoxiazúcares, como componentes de sustancias antibióticas. Como ejemplo podemos citar a la 4,6-didesoxi-D-xilo-hexosa que se encuentra como su 3-O-metil-éter (chalcosa) en el antibiótico chalconicina⁹.

Además, se han descrito tridesoxihexosas naturales como la 2,3,6-tridesoxi-D-eritro-hexosa (amicetosa)¹⁰ y la 2,3,6-tridesoxi-L-treo-hexosa (rodinosa)^{10,11}.

Importancia biológica de las 3,6-didesoxihexosas.

Las 3,6-didesoxihexosas forman parte de los lipopolisacáridos de bacterias gram-negativas, como por ejemplo las Salmonellas. Estos compuestos son verdaderas endotoxinas y forman parte de la pared celular. Las 3,6-didesoxihexosas determinan la especificidad de los mismos, o sea, son determinantes antigénicos.

El conocimiento de sus propiedades despertó el interés por la síntesis de antígenos artificiales. Estos antígenos artificiales se obtienen sintetizando el determinante antigénico y uniéndolo a una proteína no antigénica, como por ejemplo, albúmina. Para producir la unión del azúcar a la proteína se han usado diversos métodos. Uno de los más antiguos es la diazotación de p-aminofenilglicósidos y copulación del compuesto obtenido con los residuos tirosina de la proteína¹². Otras técnicas involucran la preparación de glicósidos de serina, que luego son unidos a proteína¹³, o la generación de un ácido aldónico como grupo terminal que puede ser unido a proteínas por una reacción de anhídrido mixto¹⁴. Más recientemente se han usado los alil glicósidos de los azúcares, los que son sometidos a ozonólisis reductiva para dar un aldehído, el cual se acopla a una proteína como seroalbúmina bovina por medio de una reacción de aminación reductiva^{15,16} (Figura 3).

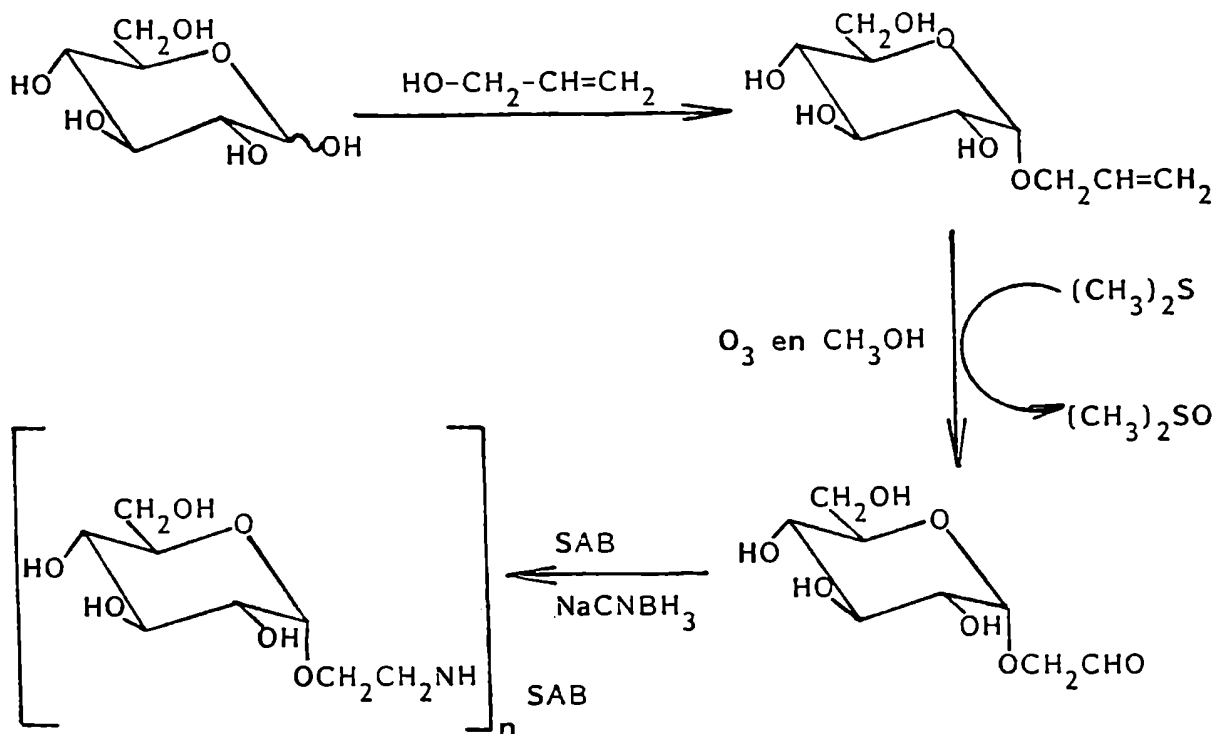


Figura 3: Ejemplo de acoplamiento de hidratos de carbono a proteínas (Seroalbúmina bovina, SAB) usando los alil glicósidos como intermediarios clave^{15,16}.

Otro método se basa en la preparación de los 8-metoxicar-boniloctil glicósidos que pueden acoplarse a proteínas por métodos sencillos^{17,18}.

Los antígenos preparados con una 3,6-didesoxihexosa como abecucosa, tivelosa o paratosa, unida (1 → 3) a manosa tienen valor desde el punto de vista inmunológico pues permiten el diagnóstico de los tipos de salmonelosis más graves.

Síntesis de desoxiazúcares.

Solamente se tratarán las síntesis de 3-desoxi, 6-desoxi y 3,6-didesoxihexosas que son las relacionadas directamente con este trabajo de tesis.

6-desoxihexosas.

El método más corriente para convertir el grupo terminal de una cadena de azúcar en un grupo metilo ha sido la reducción del metanosulfonato o p-toluensulfonato del alcohol primario. Esto se lleva a cabo con hidruro de aluminio y litio; en los casos en que el rendimiento es pobre, se reemplaza el grupo éster por yoduro el que puede ser sometido a hidrogenación catalítica (Fig. 4). Este último método da buenos rendimientos y es particularmente útil para compuestos que poseen grupos que son afectados por otros agentes reductores. Por este método se han sintetizado, por ejemplo, los 6-desoxi derivados de D-galactosa¹⁹, D-glucosa²⁰, D-manosa²¹ y D-altrosa²².

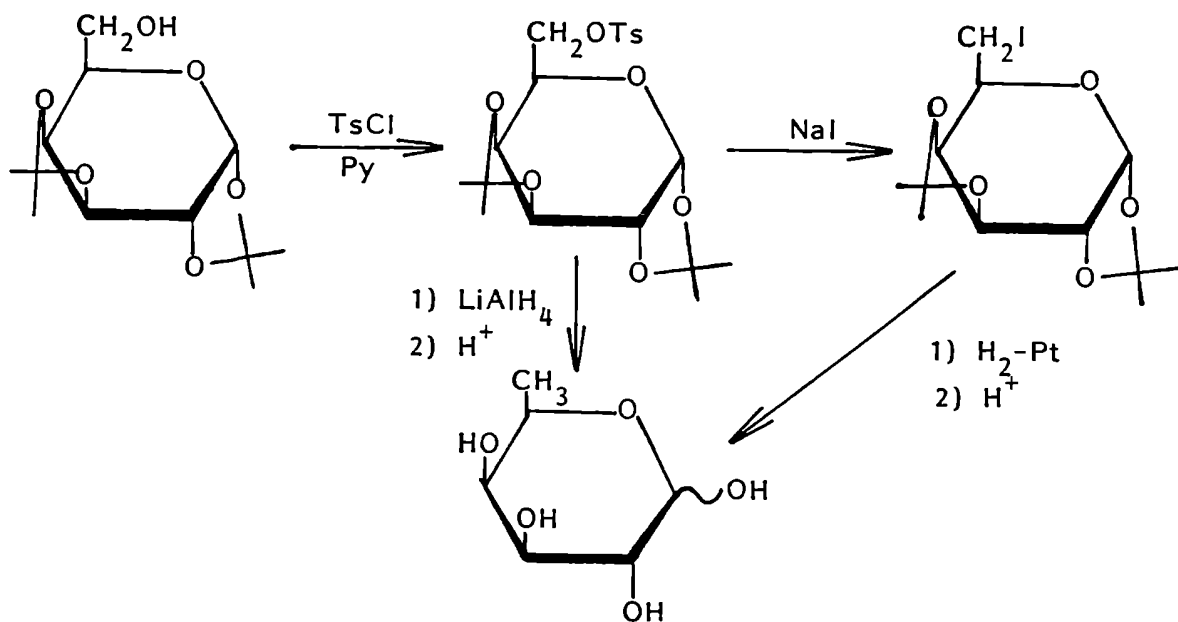


Figura 4: Obtención de 6-desoxihexosas

Una alternativa interesante es convertir el alcohol directamente en el ioduro usando el complejo fosfito de trifenilo: ioduro de metilo²³. El ioduro obtenido se reduce catalíticamente al desoxiazúcar. A diferencia del método del éster sulfónico, este método no es específico para alcoholes primarios.

Cuando son accesibles los bencilidén acetales que involucran al hidroxilo terminal, el desoxiazúcar se prepara de forma muy conveniente tratando el derivado con N-bromosuccinimida (NBS)²⁴ o N,N-dibromobencenosulfonamida²⁵ y luego reducción del bromodesoxiazúcar resultante (Fig. 5).

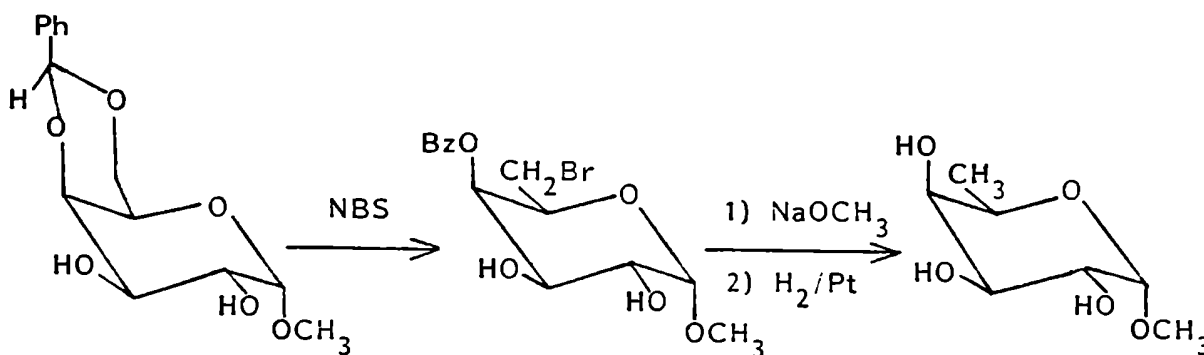


Figura 5: Ejemplo del empleo de la apertura de bencilidén acetales con N-bromosuccinimida (NBS) en la síntesis de desoxiazúcares terminales²⁴.

3-desoxihexosas.

Las 3-desoxihexosas no se han encontrado en la naturaleza.

Uno de los métodos generalmente usado para su síntesis es la reducción, directa o indirecta, de derivados de anhidro azúcares. Se prefiere la reducción directa con hidruro de aluminio y litio o por hidrogenación catalizada por níquel Raney. Todas las 3-desoxihexosas se pueden obtener por este método, por ejemplo, la 3-desoxi-

D-arabino-hexosa (9) se obtuvo a partir del 2,3-anhidro-D-manó-sido (8) usando hidruro de litio y aluminio²⁶ (Fig. 6).

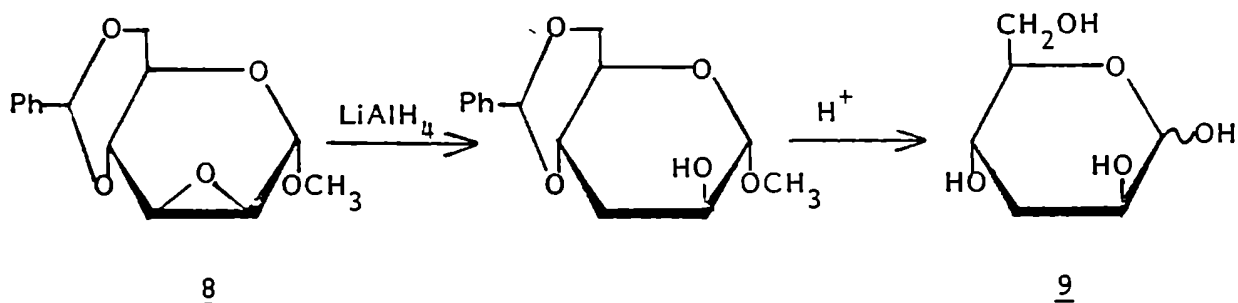
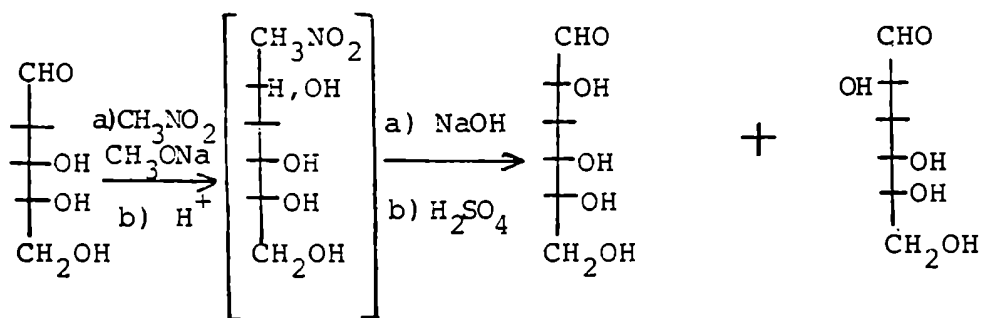


Figura 6.

Cuando se dispone de la 2-desoxipentosa adecuada, se pueden preparar 3-desoxihexosas por extensión de cadena. Esto se puede lograr mediante la síntesis de Kiliani por la cual se han obtenido, por ejemplo, una mezcla de 3-desoxi-D-ribo- y 3-desoxi-D-arabino-hexosas por adición de ácido cianhídrico a la 2-desoxi-D-ribosa y posterior reducción con borohidruro de sodio²⁷. Mejor resultado ha dado, para la misma reacción, el alargamiento de la cadena con nitrometano (método Sowden-Fischer) y posterior hidrólisis ácida²⁸ (Fig. 7).

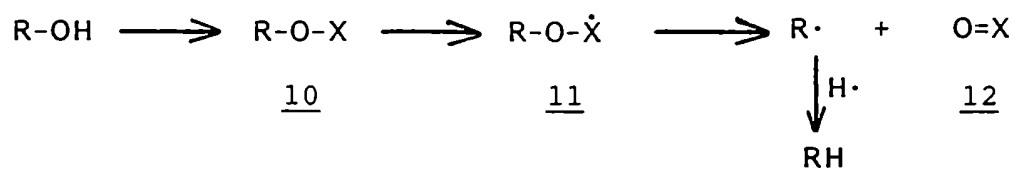


Rendimiento combinado: 65%

Figura 7: Ejemplo del empleo del método de Sowden-Fischer en la síntesis de 3-desoxihexosas²⁸.

Más recientemente, se ha descrito una modificación a la síntesis de Kiliani en la que se emplea hidrogenación catalítica para la reducción del aldonitrilo²⁹. Este método ha sido usado en la síntesis de 3-desoxi-D-ribo- y D-arabino-hexosas³⁰. Si bien estos procedimientos son muy útiles si se desea sintetizar hexosas marcadas en C-1, tienen el inconveniente de producir mezclas de epímeros.

Otro método usado en la preparación de desoxiazúcares es la desoxigenación radicalaria de alcoholes. Estas reacciones son ventajosas frente a las reacciones de sustitución nucleofílica usadas tradicionalmente. Las reacciones de sustitución nucleofílica dan bajos rendimientos debido al impedimento estérico que se presenta cuando se usan moléculas polifuncionales en las que el hidroxilo a reemplazar está impedido estéricamente. Además, cuando se forman carbocationes como intermediarios, los reordenamientos y las eliminaciones dan habitualmente productos laterales. En cambio, las reacciones por radicales tienen lugar en condiciones neutras y son menos susceptibles a factores estéricos, lo que las hace muy adecuadas para aplicar a compuestos polifuncionales, sensibles a condiciones más drásticas. La desoxigenación por radicales, o sea la ruptura homolítica de una unión C-O, se realiza transformando un alcohol adecuadamente derivatizado (10) en un radical intermedio (11) el que se fragmenta por ruptura β en un radical alquilo R· y un compuesto carbonílico (12). El radical alquilo R· reacciona con un dador de hidrógeno para dar el correspondiente compuesto desoxi (Esq. 1).



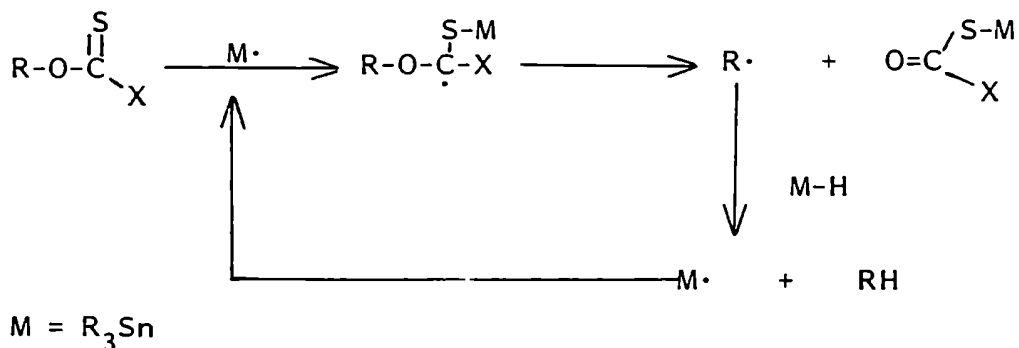
Esquema 1

En principio, el radical intermediario 11 se puede producir de tres formas:

- Por adición de un radical sobre un grupo carbonilo o heterocarbonilo.
- Por transferencia de un electrón a un doble enlace activado con formación de un ión radical.
- Por excitación fotolítica de un sistema π , formando el estado triplete.

Caso a).

El método de desoxigenación radicalaria más aplicado al campo de los hidratos de carbono es la llamada "Reacción de Barton-Mc Combie". Esta reacción transcurre a través de O-alquil (o S-alquil) tiocarbonilderivados. Barton y Mc Combie³¹ diseñaron este proceso basándose en el mecanismo de fotoeliminación de O-alquiltiobenzoatos³². En esta reacción, un radical M., capaz de formar una unión estable con el azufre, debería reaccionar con un compuesto tiocarbonílico para formar un radical intermedio tipo 11, el que se fragmenta para dar un radical alquilo y un compuesto carbonílico. La fuerza impulsora de esta reacción sería la energía ganada en la transición de una doble ligadura C=S a una C=O (Esq. 2).



Esquema 2.

Los radicales trialquilestaño, formados a partir de los correspondientes hidruros, resultaron ser particularmente apropiados ya que la unión Sn-S es muy estable y los hidruros de trialquilestaño son dadores de hidrógeno excepcionalmente buenos.

Este procedimiento fue aplicado en hidratos de carbono con resultados exitosos. La 1,2:5,6-di-O-isopropilidén- α -D-glucofuranosa fue convertida en el 3-desoxiazúcar correspondiente por tratamiento del 3-ditiocarbonil derivado con hidruro de tributilestaño. La desoxigenación en C-3 del metil 4,6-O-bencilidén- α -D-glucopiranósido a través de su tiobenzoil derivado fue igualmente exitosa sin siquiera haber sido necesaria la protección previa del HO-2³³. El método ha sido usado en la síntesis de 3-desoxifuranosas a través de los ditiocarbonatos. Así, se han sintetizado los ditiocarbonil derivados de α -D-galactofuranósido 13, alofuranósido 14 y gulofuranósido 15^{34,35} los que dieron, por reducción con hidruro de tributilestaño, los desoxiazúcares 16 en el caso de 13 y 15 y 17 en el caso de 14 (Fig. 8).

Además de los tiobenzoatos y los tiocarbonatos se han usado con éxito los N,N'-tiocarbonildiimidazol derivados en las reacciones de desoxigenación por hidruro de tributilestaño³⁶.

Este procedimiento puede emplearse en presencia de grupos funcionales tales como ésteres y cetonas, dobles y triples enlaces, epóxidos, tosilatos, y mesilatos, etc. En cambio, los grupos halógeno³⁷ e isocianuro³⁸ son reducidos por el hidruro de tributilestaño. Este proceso tampoco puede aplicarse a grupos hidroxilo que tengan un grupo vecino fácilmente eliminable por reacciones radicalarias ya que el tratamiento con hidruro de tributilestaño de los tiocarbonil derivados de tales alcoholes lleva a olefinas.

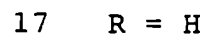
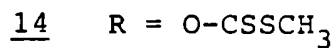
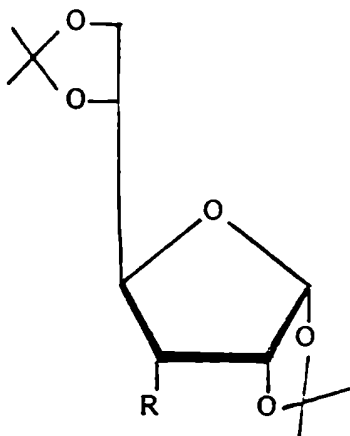
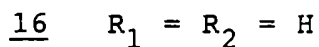
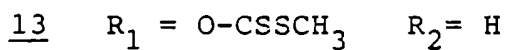
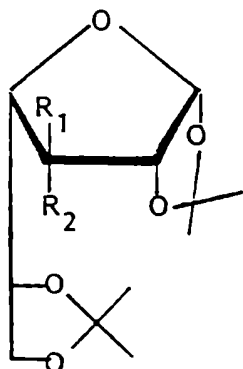


Figura 8.

Casos b) y c)

Los casos b) (transferencia de un electrón) y c) (fotólisis) no se han aplicado al campo de los hidratos de carbono por lo cual no se los incluirá en esta discusión.

Cabe mencionar además, la síntesis de 3-desoxialdonolactonas, que son precursores directos de las 3-desoxihexosas. Las aldono-1,5-lactonas aciladas sufren rápidamente reacciones de

β -eliminación para dar lactonas 2,3-insaturadas con alto rendimiento. Estas lactonas conducen a las 3-desoxilactonas por hidrogenación catalítica³⁹. Esta reacción no puede aplicarse a aldono-1,4-lactonas aciladas ya que estas lactonas experimentan eliminación múltiple en condiciones de β -eliminación⁴⁰. Por este motivo surgió una modificación del método, en el cual una 1,4-lactona acilada es sometida a hidrogenación catalítica en presencia de trietilamina. Esto permite aislar la 3-desoxi-1,4-lactona con buen rendimiento⁴¹.

3,6-didesoxihexosas.

La mayoría de los métodos empleados para sintetizar didesoxihexosas son combinaciones de los métodos desarrollados para la síntesis de monodesoxiazúcares. La elección del grupo desoxi que se introduce primero es una cuestión particular en cada caso, que depende de la posible disponibilidad de un monodesoxiazúcar como compuesto de partida.

Como ejemplo se puede citar la síntesis de abecuesa (3,6-didesoxi-D-xilo-hexosa, 3) a partir del metil 3-desoxi-D-galactósido por tosilación de la posición 6, tratamiento con NaI en acetona y posterior hidrogenación catalítica⁴². Otra forma de preparación es la reducción con hidruro de litio y aluminio del metil 3,4-anhidro-6-O-tosil- α -D-galactopiranosido (18) que da el metil 3,6-didesoxi- α -D-xilohexopiranosido (19), el cual, a su vez, da abecuesa (3) por hidrólisis⁴³ (Fig. 9).

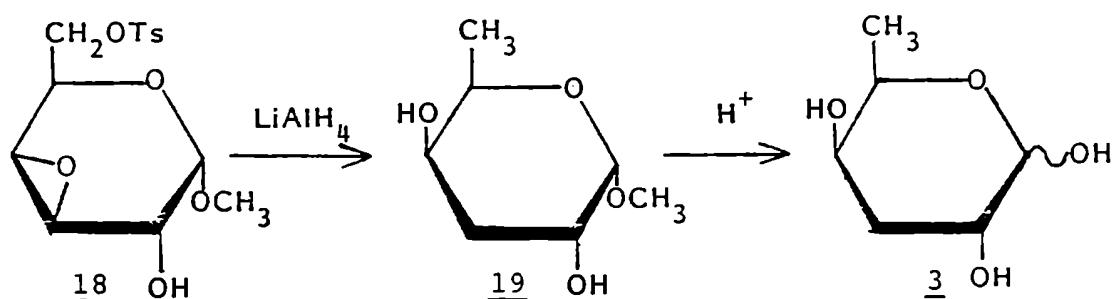


Figura 9

Recientemente, estas combinaciones de reacciones se han empleado en la síntesis de hidratos de carbono marcados en forma estereoespecífica. Como ejemplo se puede mencionar la síntesis de abecuesa marcada con deuterio en la posición 3⁴⁴ (Fig. 10).

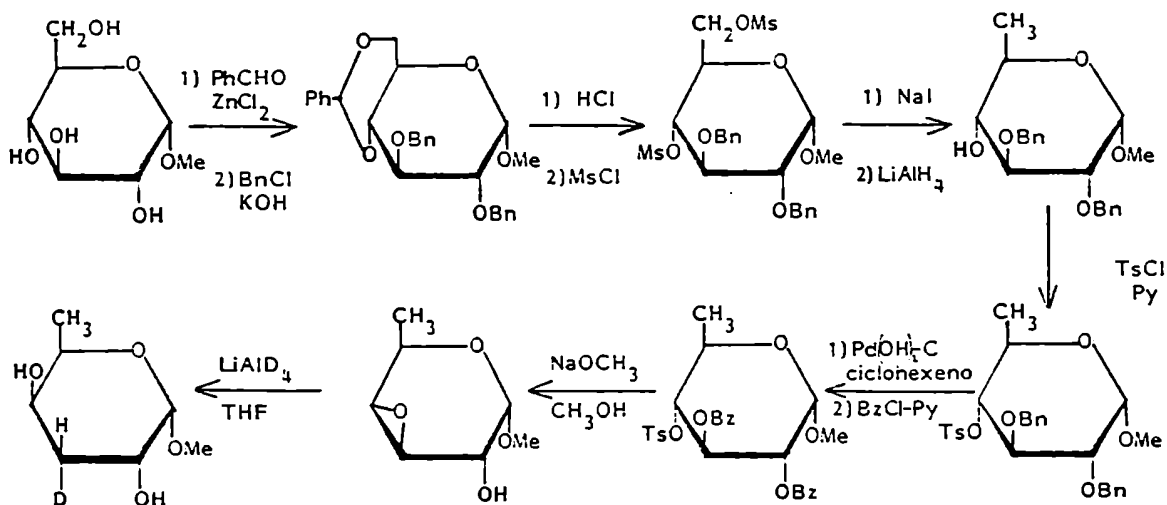


Figura 10: Ejemplo del empleo de los métodos combinados de síntesis de desoxiazúcares en la síntesis de una didesoxihexosa marcada estereoespecíficamente en la posición 3.

También se aplicó para la síntesis de abecucosa el método que tiene como etapa clave la desoxigenación radicalaria³⁴ (Fig. 11).

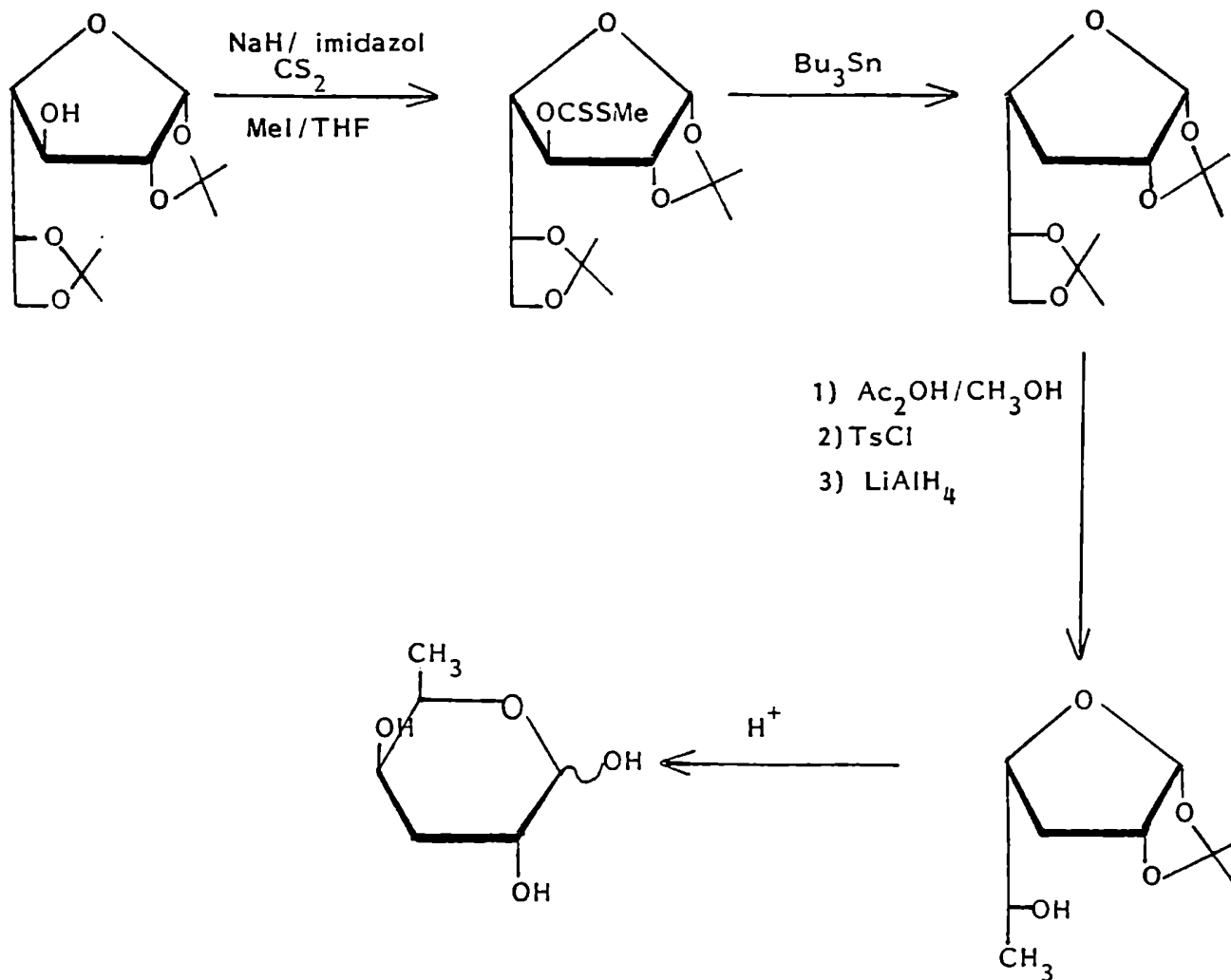


Figura 11

El compuesto 16 también puede prepararse a partir de la 1,2:5,6-di-O-isopropilidén- α -D-gulofuranosa aunque esta reacción no es tan conveniente debido al mayor impedimento estérico sobre el ditiocarbonato correspondiente.

Por este mismo método también se pudo preparar la paratosa (3,6-didesoxi-D-ribo-hexosa, 5)³⁵.

La colitosa (3,6-didesoxi-L-xilo-hexosa, 6) se preparó a partir del metil-6-desoxi- α -L-galactopiranoósido (metil- α -L-fucopiranoósido) en cuatro etapas⁴⁵ (Fig. 12)

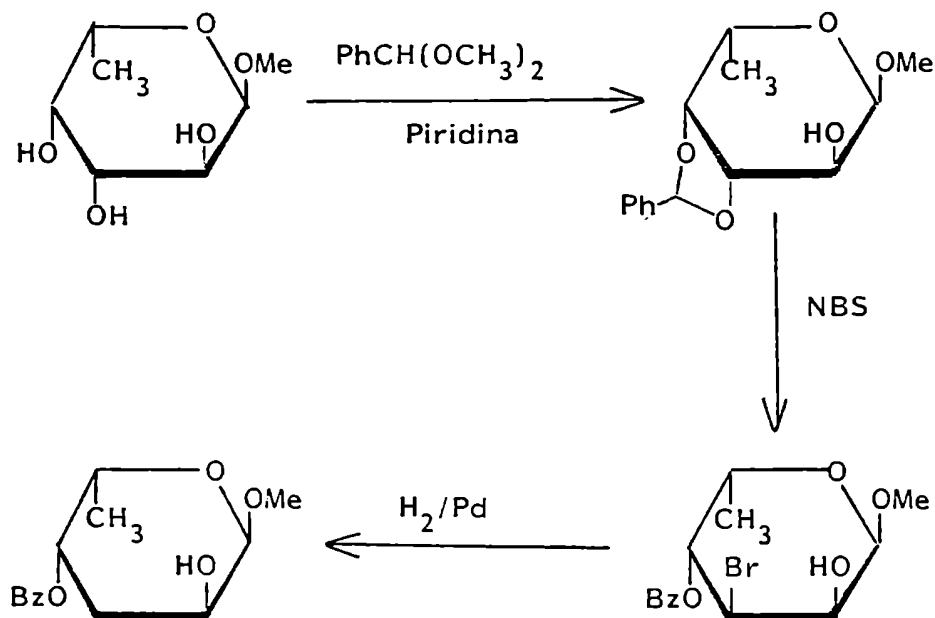


Figura 12

Como ejemplo de la aplicación de las reacciones de β -eliminación en aldono-lactonas, se muestra la síntesis de ascarilosa (3,6-didesoxi-L-arabino-hexosa, 7) a partir de L-ramnono-1,5-lactona⁴⁶ (Fig. 13).

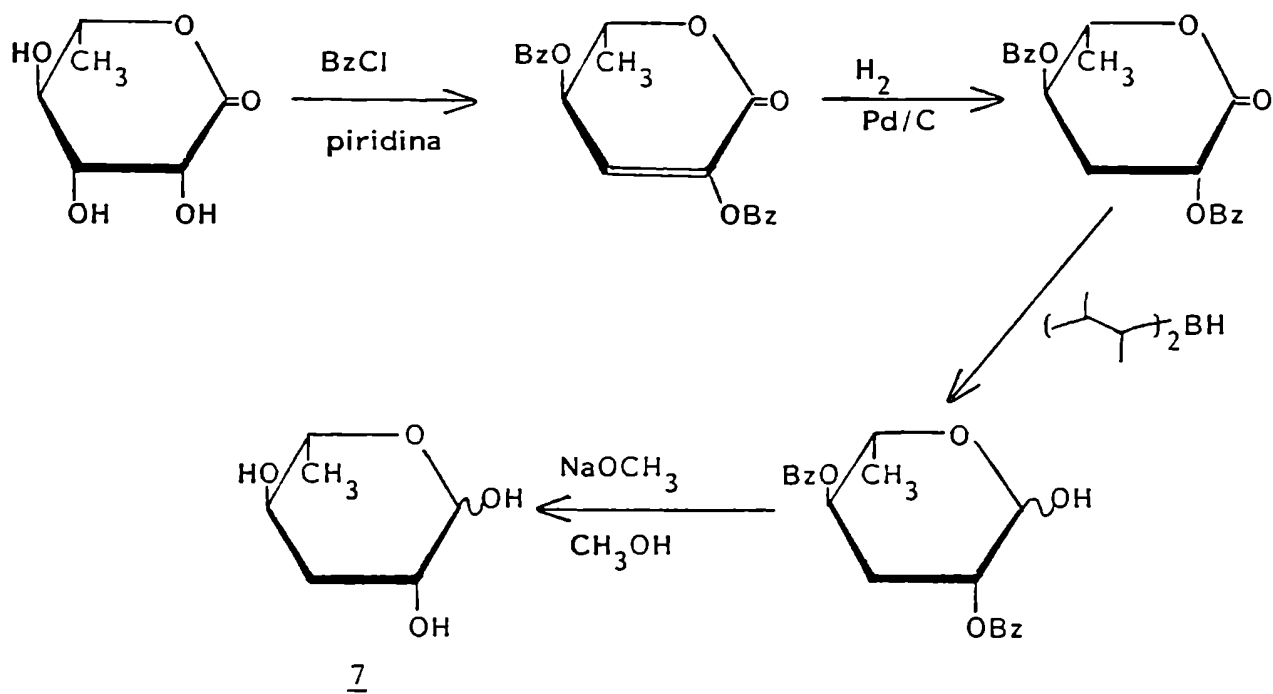


Figura 13

CAPITULO II

RESEÑA DE LOS PRINCIPALES METODOS DE GLICOSILACION

La construcción de un oligosacárido significa un desafío ya que debido a la compleja funcionalidad de las moléculas involucradas, no existen métodos generales para la síntesis química de estas sustancias.

En la síntesis de un disacárido se deben unir dos componentes polifuncionales. La regioselectividad se logra cuando el componente glicosilante (dador de glicosilo) posee los grupos hidroxilo selectivamente protegidos y un grupo activante en el carbono anomérico, y cuando el componente que tiene el hidroxilo libre (aceptor de glicosilo) posee grupos protectores en todas las demás funciones hidroxilo. Esto hace que se requieran complicadas estrategias de protección y métodos apropiados para la activación en el carbono anomérico. Además, es deseable que el paso de acoplamiento se de en forma diásteroselectiva hacia la formación de una unión α o β .

Se han usado una amplia variedad de reactivos y catalizadores en la construcción de disacáridos y oligosacáridos, desde el método clásico de Koenigs-Knorr⁴⁷, hasta novedosos procedimientos recientemente desarrollados⁴⁸.

Glicosilaciones por el método de Koenigs-Knorr.

En este método se sustituye el hidroxilo anomérico del glicosilante por un mejor grupo saliente, como por ejemplo bromo o cloro. Como coactivante se usan sales metálicas halofílicas⁴⁹. Los compuestos iodados, más reactivos, no han ganado importancia para estas síntesis debido a su relativa inestabilidad^{50,51}. Las sales de plata y de mercurio han demostrado ser las más eficientes en estos casos. Además, suelen agregarse agentes desecantes con el objeto de capturar el agua formada

durante la reacción, la que reacciona con el haluro de glicosilo para dar productos laterales indeseables. La eficiencia y el alcance de este método han sido mejorados considerablemente mediante la reciente introducción por Hanessian y Banoub de trifluorometanosulfonato de plata (triflato de plata) como un catalizador homogéneo⁵², y de silicatos de plata⁵³ y zeolitas de plata⁵⁴ como catalizadores heterogéneos.

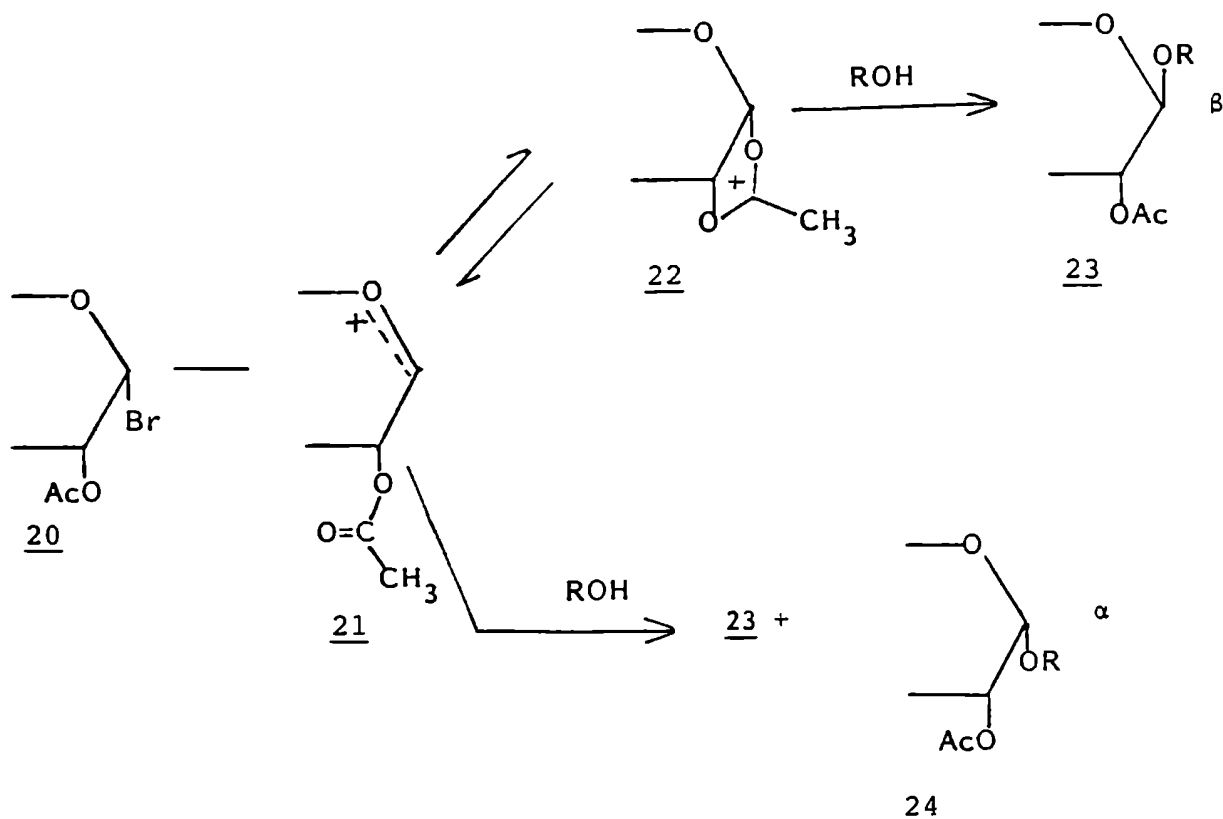
La estereoquímica del enlace glicosídico merece una consideración aparte. Dado que los métodos para condensar dos residuos de azúcar mediante enlaces 1,2-cis o 1,2-trans glicosídicos son completamente diferentes, los vamos a considerar por separado.

a) Formación de enlaces 1,2-trans.

a.1. Series gluco- y galacto. (Formación de β -glicopiranosidos).

Este tipo de reacción representa el ejemplo más antiguo de reacción de Koenigs-Knorr⁵⁵. En este caso se usa un halogenuro de α -D-glicopiranosilo con un grupo participante, tal como acetilo o benzoílo, en el carbono 2. Las etapas de esta reacción se muestran en el esquema 3.

En presencia de sales solubles de plata o mercurio se forma primero el ion oxocarbenio 21, el que se transforma en el ión acetoxonio cíclico 22, que es más estable. La apertura nucleofílica del anillo en C-1, solamente puede conducir a una estereoquímica trans, obteniéndose así el glicósido β 23. Debe mencionarse que el catión 22 no se encuentra presente en la forma libre sino que está formando un par iónico.



Esquema 3.

En principio, también es posible formar un β-glicósido sin la participación de un grupo vecino. En este caso deberían ser usados catalizadores heterogéneos del tipo del silicato de plata, lo que favorece que la reacción transcurra por un mecanismo SN₂. En ese caso, la reacción tendrá buenos resultados con un agente glicosilante (ROH) muy reactivo y dará mezclas anoméricas cuando el ROH tenga menor reactividad.

Los catalizadores de plata insolubles, tales como Ag₂O y Ag₂CO₃, que promueven un mecanismo tipo SN₂, tienen la desventaja de producir la formación de agua durante el transcurso de la reacción. Esto hace necesario agregar agentes desecantes tales como el Drierite.

El $\text{Hg}(\text{CN})_2$, llamado catalizador de Helferich, ha demostrado gran efectividad⁵⁶. El cianuro de hidrógeno producido durante la reacción no interfiere con el proceso principal. Dado que la reacción transcurre a través del ión acetoxonio 22 se aconseja usar un solvente de moderada polaridad, como por ejemplo, una mezcla de benceno y nitrometano, para favorecer la ionización. El benceno tiende a ser reemplazado por tolueno por su menor toxicidad. Se ha demostrado que las reacciones transcurren de la misma manera en tolueno/nitrometano. El $\text{Hg}(\text{CN})_2$ puede ser activado por adición de HgBr_2 en cuyo caso la relación entre los dos catalizadores debe ser cuidadosamente controlada.

Un buen ejemplo de una reacción catalizada por $\text{Hg}(\text{CN})_2$ es la reacción del bromuro de galactosilo 25 con el derivado de glucosamina 26 para dar el disacárido 27 (Fig. 14), el cual se obtuvo , con 80% de rendimiento, usando benceno/nitrometano (1:1) como solvente a 60°C ^{57,58}.

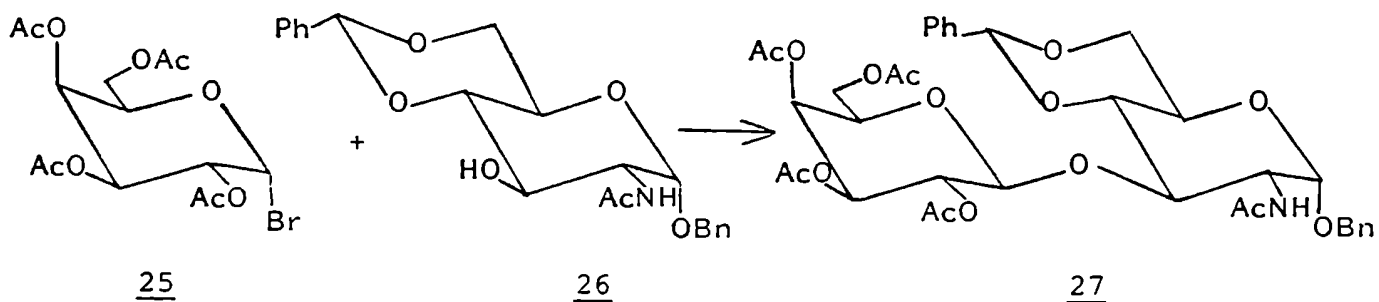


Figura 14

Este disacárido es constituyente de un determinante antigénico de grupos sanguíneos.

Estas reacciones también son posibles en diclorometano, en cuyo caso se agrega HgBr_2 como cocatalizador, y tamiz molecular de 4 Å pulverizado. Los rendimientos son comparables a los obtenidos cuando se usa nitrometano/benceno⁵⁹.

Otro reactivo muy apropiado para la síntesis de β -glicósidos es el triflato de plata⁵². La reacción se lleva a cabo en diclorometano a bajas temperaturas (-30° a 0°C) usando además un aceptor de protones como tetrametilurea. Un ejemplo del uso de este catalizador es la síntesis de derivados de celotriosa. En este caso el grupo HO en 4' de un derivado acetilado de celobiosa, que es muy poco reactivo, reacciona con acetobromoglucosa en presencia de triflato de plata para formar el derivado acetilado de celotriosa con 53% de rendimiento⁶⁰.

a.2. Serie mano-. (Formación de α -D-manopiranosidos).

Este caso es similar al tratado anteriormente, solo que la configuración en C-2 está invertida. Se forma un ion acetoxonio similar a 22 el cual lleva al glicósido α por apertura trans del anillo. Los métodos y catalizadores usados son los mismos que los expuestos en el caso anterior.

Como ejemplo se puede mencionar la condensación catalizada por $\text{Hg}(\text{CN})_2$ del bromuro de tetra-O-acetil- α -D-manopiranosilo (28) con bencil 2-acetamido-2-desoxi-4,6-O-bencilidén- α -D-glucopiranosido (26) en una mezcla de benceno/nitrometano⁶¹ (Fig. 15).

También se encuentran ejemplos del uso de cantidades equimoleculares de $\text{Hg}(\text{CN})_2/\text{HgBr}_2$ ⁶² y de triflato de plata⁶³ como catalizadores.

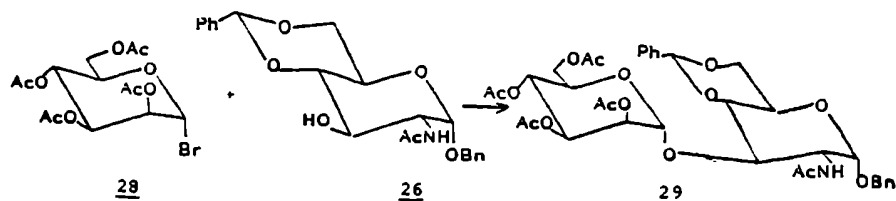


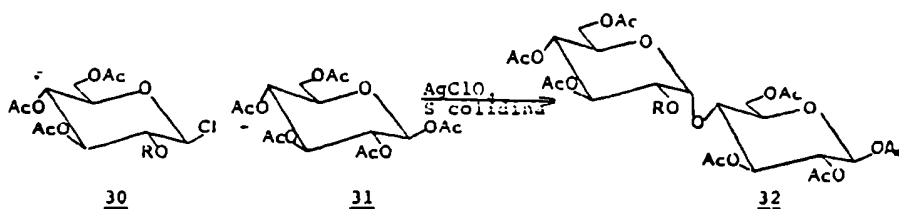
Figura 15

b) Formación de enlaces 1,2-cis.

b.1. Series gluco- y galacto-. (Formación de α -glicopiranósidos).

La existencia de un grupo vecino participante en el reactivo glicosilante induce, según lo expuesto anteriormente, la formación de una unión 1,2-trans. Por ello, en la síntesis de un α -glicósido se busca que el H del HO en C-2 esté sustituido por un grupo que no participe en la reacción. Se han probado varios sustituyentes para este propósito, resultando el grupo bencilo el más conveniente y por lo tanto el más ampliamente usado.

Para lograr la síntesis de un α -glicósido (Fig. 16) se puede partir del halogenuro 30, y la sustitución nucleofílica por el alcohol debe realizarse de forma tal que transcurra con inversión de configuración o sea por una reacción SN2.



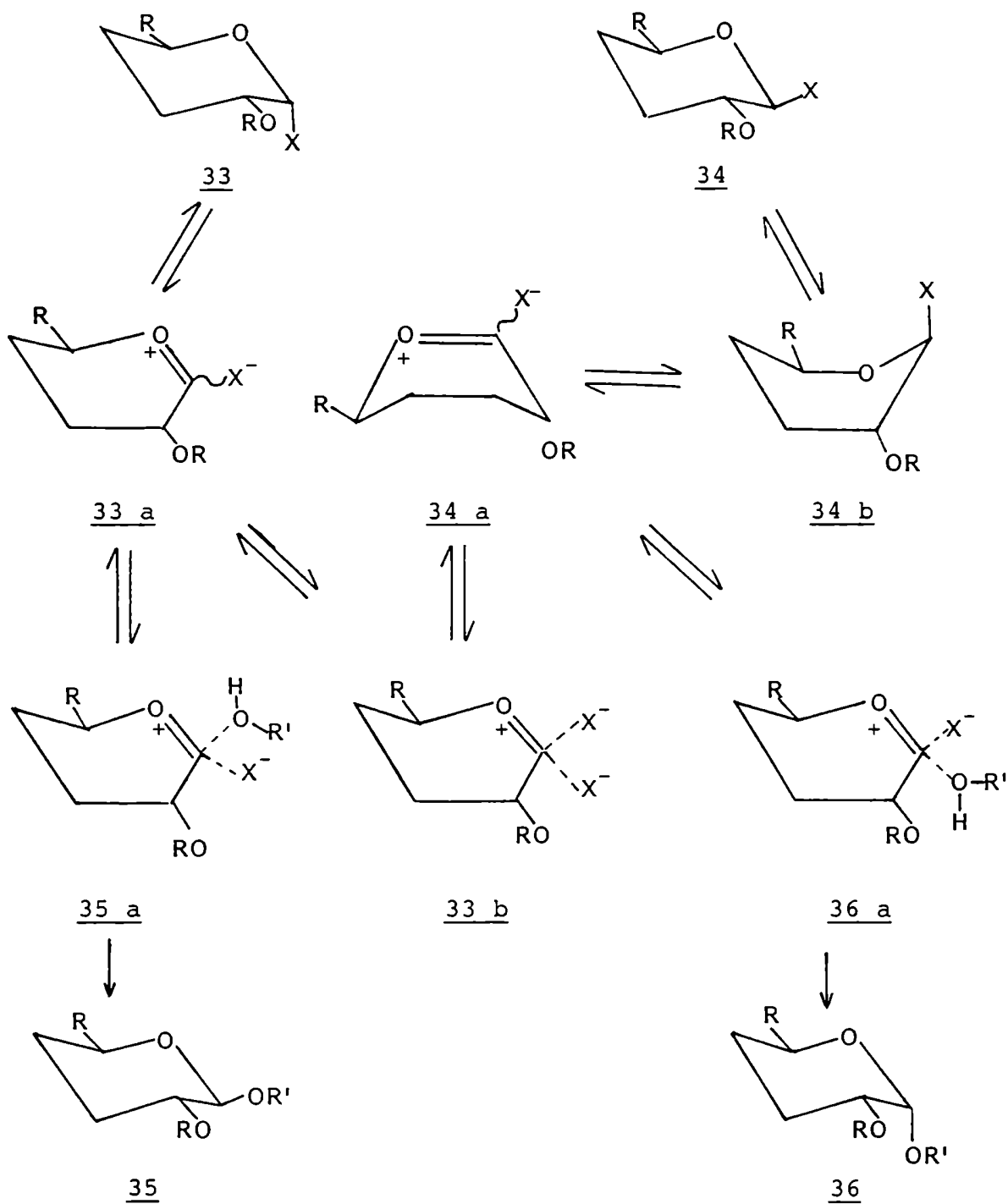
R = Bn, CCl₃CO, NO₂

Figura 16

La reacción se puede llevar a cabo en solventes de baja polaridad como diclorometano o éter en presencia de un catalizador activo como AgClO_4 o $\text{AgClO}_4/\text{Ag}_2\text{CO}_3$. Así, 30 ($\text{R} = \text{Bn}$) reacciona con el HO-4 (muy poco reactivo) de 31 para dar el derivado de maltosa 32⁶⁴. De la misma manera la reacción se puede llevar a cabo con 30 ($\text{R} = \text{CCl}_3\text{CO}$)⁶⁵, en cuyo caso el halogenuro es más estable pero posee la desventaja de una reactividad algo menor.

En general los halogenuros β son difíciles de manipular por su labilidad. Para evitar esta dificultad, la síntesis del α -glicósido se puede realizar directamente a partir del halogenuro de glicosilo α (33) que es más fácil de obtener y más estable. De acuerdo con Lemieux y col.⁶⁶ el halogenuro 33 (Esq. 4) existe en equilibrio con el halogenuro β (34) que es más inestable. Cuando se usa un solvente de baja polaridad como el diclorometano se puede formar un par iónico (33 a) a partir del haluro α 33 y otro par iónico diferente (34 a) a partir del haluro β 34 en la conformación 34 b. Los dos pares iónicos están en equilibrio a través de la forma 33 b⁶⁷. La desestabilización del halogenuro β 34 es un resultado del efecto anomérico, el que es particularmente importante en el caso de los halogenuros.

La barrera de energía para una reacción nucleofílica de los halogenuros de glicosilo 33 y 34 con un alcohol $\text{R}'\text{OH}$ con inversión según 34 \rightarrow 34 a \rightarrow 36 a \rightarrow 36 es más baja que la barrera de energía para la reacción correspondiente 33 \rightarrow 33 a 35 a \rightarrow 35 por lo que la formación del α -glicósido 36 es más rápida que la del β -glicósido 35. Aprovechando estas diferencias en las velocidades de reacción se puede lograr controlar la reacción de forma tal de lograr la síntesis selectiva del glicósido α , aunque la concentración de 34 sea baja. Sin



Esquema 4

embargo, el equilibrio 33 \rightarrow 34 debe establecerse lo suficientemente rápido como para que la forma 34 se produzca constantemente a expensas de 33.

En esta reacción, llamada por Lemieux "glicosidación catalizada por halogenuro"⁶⁷, se usaron como catalizadores halogenuros de tetraalquilamonio. Se informan buenos resultados para estas reacciones pero se requieren tiempos largos y halogenuros de piranosilo muy reactivos.

La alta selectividad observada indica que la reacción transcurre a través del par iónico 34 a, que tiene una estructura tipo β y es muy reactivo. La formación preferencial del glicósido α no puede atribuirse al efecto anomérico ya que si se usa un solvente polar en la reacción se producen pares iónicos más separados y se obtienen mezclas de anómeros⁶⁷.

Esta reacción también se puede llevar a cabo en diclorometano en presencia de catalizadores solubles como cianuro mercurico, bromuro mercurico, perclorato de plata y triflato de plata con alta selectividad⁶⁸. Estos catalizadores son mucho más activos que los halogenuros de tetraetilamonio por lo que incluso los halogenuros de glicosilo menos reactivos dan el correspondiente glicósido en condiciones suaves^{68,69}.

Se puede influir en el curso de la síntesis de un disacárido tomando en cuenta las reactividades del halogenuro, del catalizador y del alcohol⁶⁹. Las reacciones se llevan a cabo en solventes de baja polaridad como diclorometano y sus mezclas con tolueno.

La reactividad del halogenuro se ve modificada por el sustituyente de los grupos hidroxilo. En general, los halogenuros bencilados son más reactivos que los acetilados o benzoilados. Los grupos tricloroacetilo disminuyen la reactividad y los grupos

desoxi la aumentan, siendo el efecto considerable en ambos casos. Los bromuros siempre son más reactivos que los cloruros pero , a la vez, son menos estables.

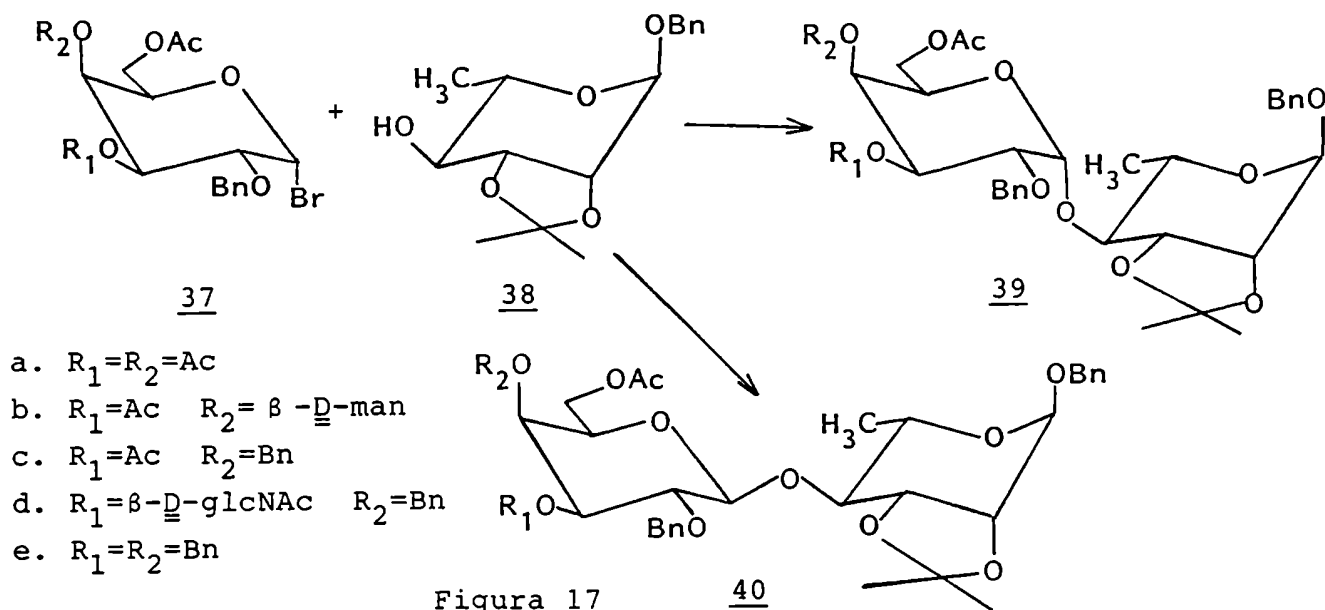
El catalizador debe considerarse como el factor más importante al planear la reacción. Un halogenuro de tetraetilamonio es el catalizador más suave y demanda mucha reactividad de parte de ambos reactivos. Los catalizadores más activos son el perchlorato de plata y el triflato de plata. En el caso del triflato debe tenerse en cuenta que también cataliza la reacción de α -halogenuro a β -glicósido por lo que la selectividad puede verse disminuída.

La reactividad del alcohol no puede ser cambiada ya que la estructura de esta parte de la molécula está determinada de antemano. Se sabe que los grupos hidroxilo secundarios de las piranosas tienen reactividad moderada, por lo tanto, en glicosidaciones en que intervienen hidroxilos secundarios se pueden usar catalizadores activos como los mencionados anteriormente. Los hidroxilos primarios, como los HO-6 de una hexosa son considerablemente más reactivos. En estos casos las diferencias en las velocidades de las reacciones que llevan a los glicósidos α o β son menores, lo cual produce una disminución en la selectividad. Debe usarse un catalizador más suave o, de ser posible, el halogenuro β puro.

En todas las síntesis de glicósidos es de primordial importancia la exclusión de humedad y todas las operaciones deben llevarse a cabo en atmósfera de gases inertes, del mismo modo en que se procede con compuestos organometálicos.

La influencia que ejercen las reactividades del halogenuro y del compuesto con hidroxilo libre fue estudiada por

Paulsen y col.⁷⁰ usando como modelo una reacción entre bromuros de galactosilo con diversos sustituyentes (37) y el ramnósido 38 (Fig. 17).



Las reacciones se llevaron a cabo en iguales condiciones (HgBr₂/CH₂Cl₂) y se determinó la selectividad. El grupo hidroxilo del derivado de ramnosa 38 es casi tan reactivo como los hidroxilos primarios de C-6. En compuestos con hidroxilos tan activos la selectividad puede verse considerablemente disminuída ya que las reacciones 33 + 35 se ven parcialmente reemplazadas por las reacciones 34 + 36. En este caso es necesario mejorar la selectividad, ya sea mediante la reducción de la reactividad del halogenuro o por el uso de un catalizador más suave.

La reactividad de los bromuros 37 a a e varía considerablemente; los grupos bencilo la aumentan y los acetilo la disminuyen. Un residuo glicosilo adicional tiene un efecto activante ligeramente más suave que un grupo bencilo.

El bromuro menos reactivo 37 a reaccionó con 38 para dar el disacárido α 39 a. El bromuro 37 e, el más reactivo, dio una mezcla de los anómeros 39 e y 40 e en relación 19:81. En este último caso, el anómero β es el preponderante. La reacción del halogenuro de disacárido 37 b con 38 b da casi exclusivamente el trisacárido α 39 b. La misma reacción con 37 c da una mezcla de productos con relación α / β (39 c/40 c) de 88:12 y 37 d da la reacción con una relación α / β (39 d/40 d) de 16:84. Estos ejemplos muestran claramente cómo puede controlarse la selectividad variando la reactividad del halogenuro empleado⁷⁰.

Para mejorar la selectividad, podría haberse variado el catalizador, usando bromuro de tetraetilamonio en lugar de HgBr_2 . El uso de un catalizador más suave favorece la obtención del α -glicósido, pero el rendimiento de la reacción puede verse disminuído. Con halogenuros inestables no se puede usar bromuro de tetraetilamonio ya que se requiere mucho tiempo y temperaturas elevadas.

Los HO-6, muy reactivos, se pueden convertir en α -glicósidos con éxito usando catalizadores suaves. Como ejemplo se pueden mencionar las síntesis de 6-O-(α -D-glucopiranosil)-D-galactosa⁷¹ y de 6-O-(α -D-galactopiranosil)-D-galactosa⁷² en las que se usó como catalizador cloruro de tetraetilamonio.

b.2. Serie mano. (Formación de β -D-manopiranosídeos).

La formación de una unión β -D-manopiranosídica es la más difícil de realizar. En presencia de un grupo vecino participante, solamente se obtienen α -glicósidos, pero incluso con otros sustituyentes en C-2, la formación de glicósidos α es la preferida.

Hasta hace poco tiempo, solamente se conocían rutas complicadas para formar este tipo de uniones, como por ejemplo, producir epimerizaciones en β -D-glucopiranosidos.

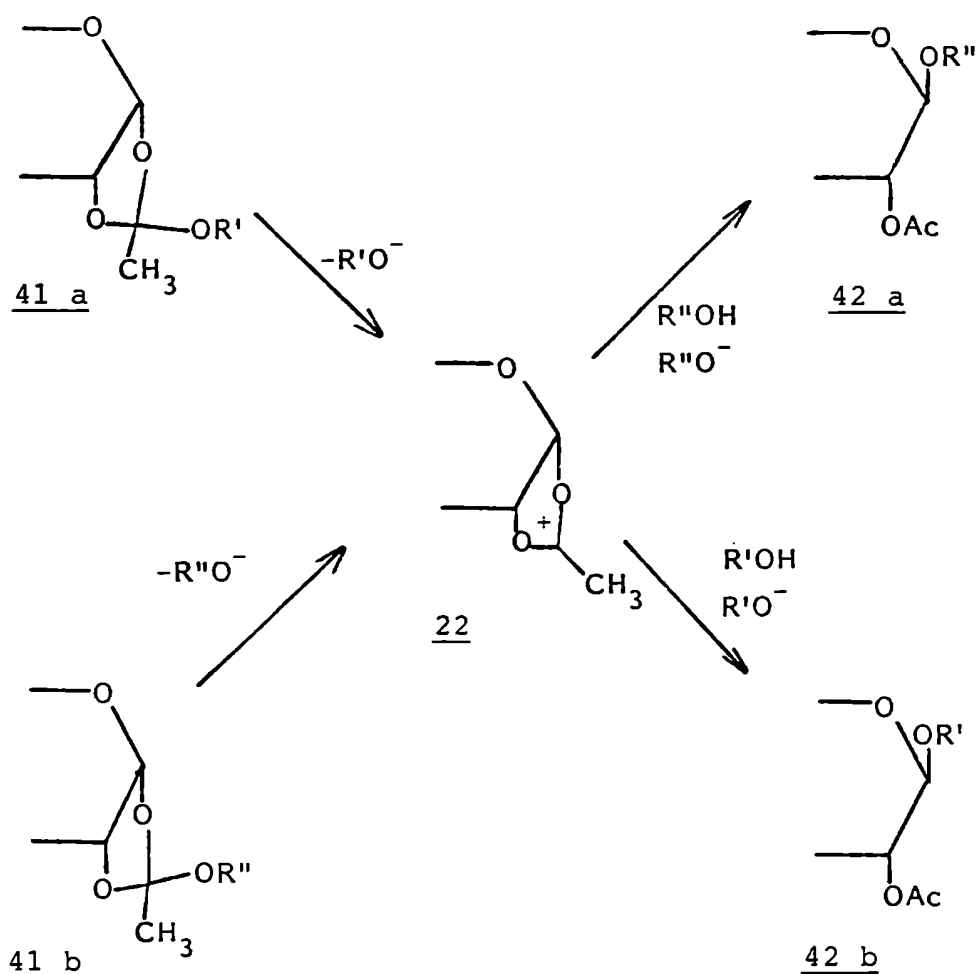
Solamente un catalizador de plata insoluble puede promover la formación de un β -manósido a partir de un halogenuro α ya que, cuando la reacción se lleva a cabo en forma heterogénea la formación del halogenuro β por isomerización del α está severamente restringida. En estos casos predomina la sustitución del halogenuro en α con inversión de la configuración. Debe tenerse en cuenta que la reactividad del halogenuro y del grupo hidroxilo sean las mayores posibles para asegurar la selectividad. Se considera que los mejores catalizadores son el óxido de plata y el silicato de plata que se usa sobre un soporte inerte, tal como la alúmina.

Métodos alternativos

Método del ortoéster

El ion acetoxonio cíclico 22, que es un intermediario en la síntesis de β -glicósidos no necesariamente debe ser generado a partir de un halogenuro. También puede producirse a partir de ortoésteres por abstracción de un anión alcóxido, para lo cual puede usarse HgBr_2 (Esq. 5)

Los ortoésteres se preparan a partir del halogenuro convenientemente sustituido en C-2. Cuando se usa este método pueden surgir dos complicaciones. La primera es la formación del glicósido 42 b por reacción del intermediario 22 con el alcohol $\text{R}'\text{OH}$. formado por ruptura del ortoéster de partida. La otra complicación es la formación del ortoéster 41 b mediante un proceso de transesterificación.



Esquema 5

Estos procesos secundarios pueden minimizarse eligiendo el catalizador y eliminando el alcohol R'OH del medio de reacción, por ejemplo, por destilación. Este método ha sido usado ampliamente por Kochetkov y col.⁷³,

El método del ortoéster se puede modificar usando un cianoetilidén derivado^{74,75} o un tioortoéster^{76,77}. En estos casos el componente alcohólico se usa como trifenilmetil éter y como catalizador se usa perclorato de trifenilcarbonio.

El método clásico de Koenigs-Knorr, así como el método del ortoéster tienen dos inconvenientes: los productos de partida no siempre son fáciles de preparar y son inestables, y además las sales de metales pesados que se usan como catalizadores son caras y sumamente tóxicas. Esto hizo que se buscaran alternativas para la elección de catalizadores y de los productos de partida.

Glicosilación de azúcares 1-O-acilados

Hace ya tiempo que se encuentran en la literatura ejemplos de la transformación de azúcares O-acilados en O-glicósidos simples usando ácidos de Lewis (especialmente ZnCl_2) como catalizadores⁷⁸. Basados en esta reacción, Hanessian y Banoub describieron un método sencillo y eficiente para preparar glicósidos usando tetracloruro de estaño como catalizador⁷⁹. Se usan cantidades equimoleculares del azúcar peracilado, del catalizador y del alcohol, y como solvente se suele usar diclorometano. La formación del glicósido se completa en un período corto de tiempo, a temperatura ambiente y los productos son de alta pureza anomérica. En este método, la presencia de un grupo participante en C-2 lleva a la formación estereoselectiva de un glicósido 1,2-trans (Fig. 18).

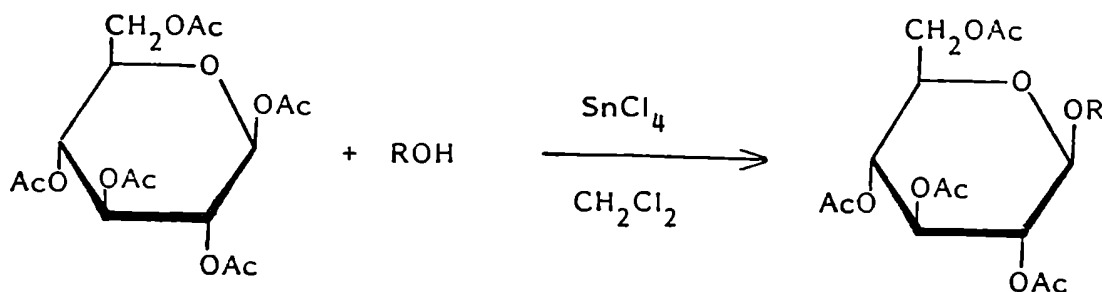
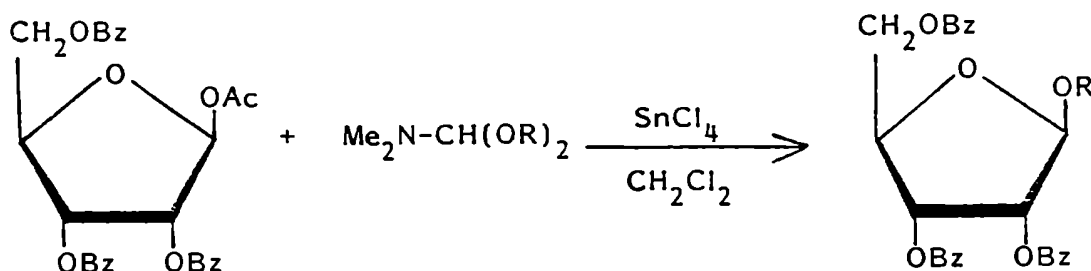


Figura 18 Ejemplo de glicosilaciones usando SnCl_4 ⁷⁹

Una variante usada por Hanessian y Banoub es la reacción de azúcares 1-O-acilados, que posean un grupo participante en C-2, con acetales de amidas como aceptores de glicosilo y tetracloruro de estaño como catalizador⁸⁰ (Fig. 19).



R = metil, 2-propil, bencil, ciclohexil, 2,2-dimetilpropil
Figura 19: Ejemplo del empleo de los acetales de dimetilformamida como agentes glicosilantes⁸⁰.

El trifluoruro de boro eterato ha sido usado en forma similar al tetracloruro de estaño⁸¹.

En los últimos años, se ha usado con muy buenos resultados el trifluorometanosulfonato de trimetilsililo como catalizador para la glicosidación de hidroxilos primarios⁸² y también de secundarios⁸³.

La función del ácido de Lewis es promover la formación del ión aciloxonio 22 a partir del compuesto 1,2 diacilado. No se descarta en este caso la formación de un ortoéster intermedio, el cual, en presencia del ácido de Lewis, se reordena al glicósido 1,2-trans. Esto es lógico de suponer, ya que se ha observado que los ortoésteres se reordenan a los glicósidos 1,2-trans en presencia de ácidos de Lewis⁸⁴.

Uso de tioglicósidos como agentes glicosilantes

Se han descrito varios métodos que emplean los tioglicósidos como agentes glicosilantes⁸⁵. La base de esta reacción es la nucleofilicidad del átomo de azufre bivalente hacia reactivos electrofílicos tales como la N-bromosuccinimida⁸⁶, el trifluorometanosulfonato de metilo⁸⁷ y el trifluorometanosulfonato de dimetil (metiltio) sulfonio (DMTST)⁸⁸ (Fig. 20).

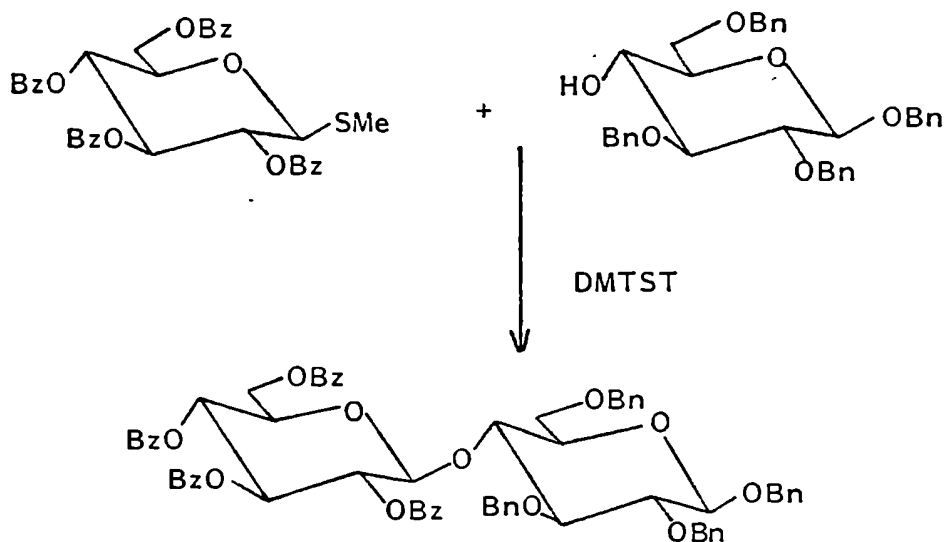


Figura 20: Ejemplo del empleo de tioglicósidos como dadores de glicosilo usando triflorometanosulfonato de dimetil (metiltio) sulfonio como promotor de glicosidación⁸⁸

Estas sustancias generan iones sulfonio a partir de los S-glicósidos. Estos iones sulfonio son inestables y reaccionan con el compuesto con el hidroxilo libre, que actúa como nucleófilo, para dar los correspondientes glicósidos.

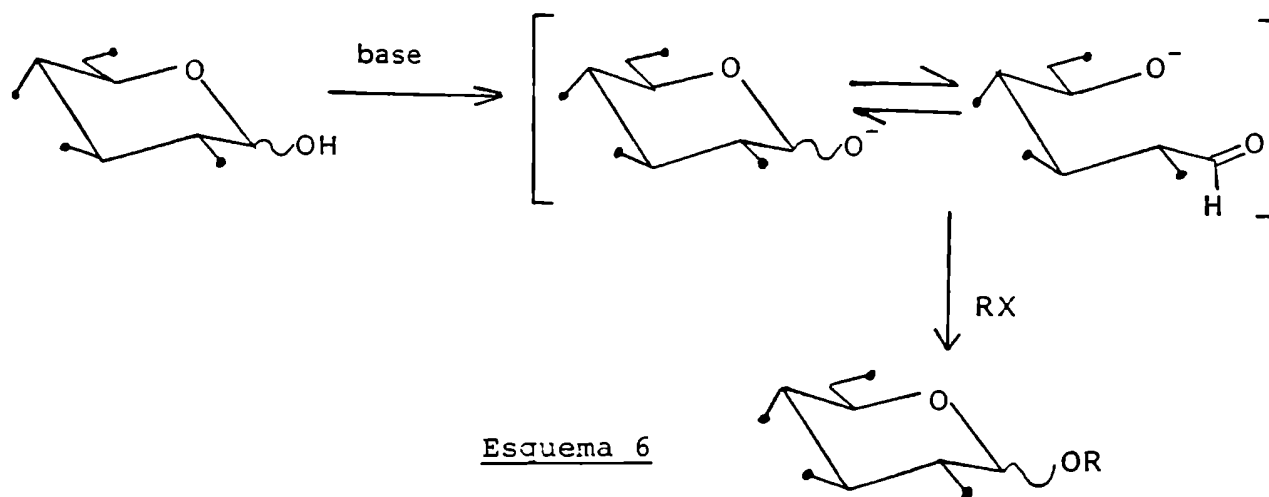
También se probó la activación de metil y fenil tioglicósidos con tetrafluoroborato de nitrosilo con resultados promisorios⁸⁹.

La estereoquímica de estas glicosilaciones depende principalmente de las propiedades del grupo en C-2; un grupo participante, tal como acetoxi, induce la formación exclusiva del isómero 1,2-trans.

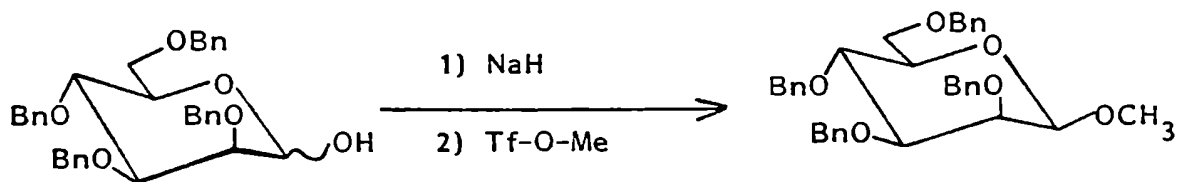
1-O-alkilación

En este caso se produce la activación del centro anomérico por una base, la cual genera un 1-alcóxido del azúcar. El tratamiento con un agente alquilante adecuado conduce al glicósido.

Cuando todos los grupos hidroxilo menos el anomérico están bloqueados por grupos protectores, la tautomería entre los dos anómeros posibles y la cadena abierta da tres posibles sitios de ataque para el agente alquilante (Esq. 6). Esto hace que el rendimiento, la estereo y regiselectividad de la reacción estén gobernadas por la estabilidad y las reactividades relativas de las especies desprotonadas y por el equilibrio tautomérico de la sustancia de partida.



Si bien este método no tiene amplia aplicabilidad, se ha utilizado para la síntesis de, por ejemplo, β -D-manopiranosidos⁹⁰, cuya síntesis por otros métodos presenta grandes dificultades (Fig. 21).



Tf = trifluorometanosulfonyl

Figura 21: Ejemplo del empleo de las reacciones de O-alkilación en la preparación de β -D-manopiranosidos.

DESCRIPCION Y DISCUSION DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS

CAPITULO III

SINTESIS DE DESOXIAZUCARES A PARTIR DE ALDONOLACTONAS

Introducción.

Las aldonolactonas han sido usadas en nuestro laboratorio como material de partida en la síntesis de desoxi^{91,92}, didesoxi^{46,93} y tridesoxiazúcares^{94,95} mediante reacciones de β -eliminación seguidas de hidrogenación catalítica. Por este camino pudo obtenerse, en dos etapas, a partir de D-glucono-1,5-lactona (43), la 2,4,6-tri-O-benzoíl-3-desoxi-D-arabino-hexono-1,5-lactona (45)³⁹ (Fig. 22).

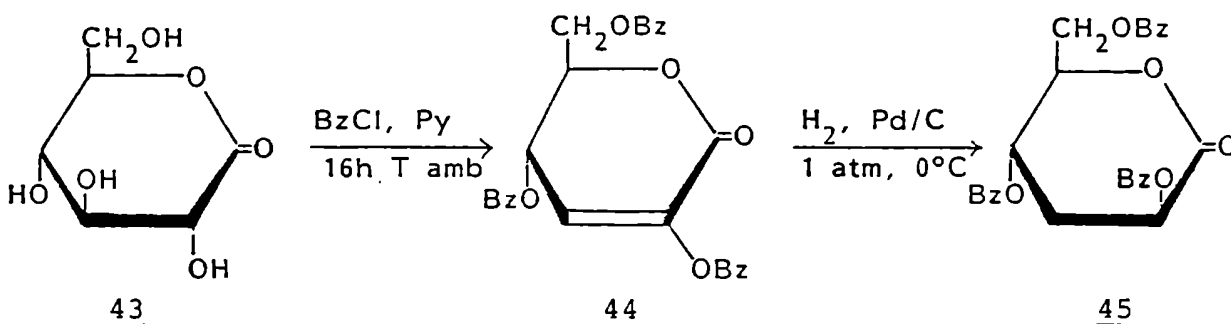


Figura 22

La simplicidad en la obtención de 45, así como el alto rendimiento de la reacción (>90%), sugirieron la idea del empleo de esta sustancia como material de partida en la síntesis de 3-desoxi-D-arabino-hexosa y derivados furanósicos de este azúcar.

a) Síntesis de 3-desoxi-D-arabino-hexosa (9)

La 3-desoxi-D-arabino-hexosa (9) se obtuvo a partir de la 2,4,6-tri-O-benzoíl-3-desoxi-D-arabino-hexono-1,5-lactona (45) por reducción con disiamilborano seguida de desbenzoilación (Fig. 23).

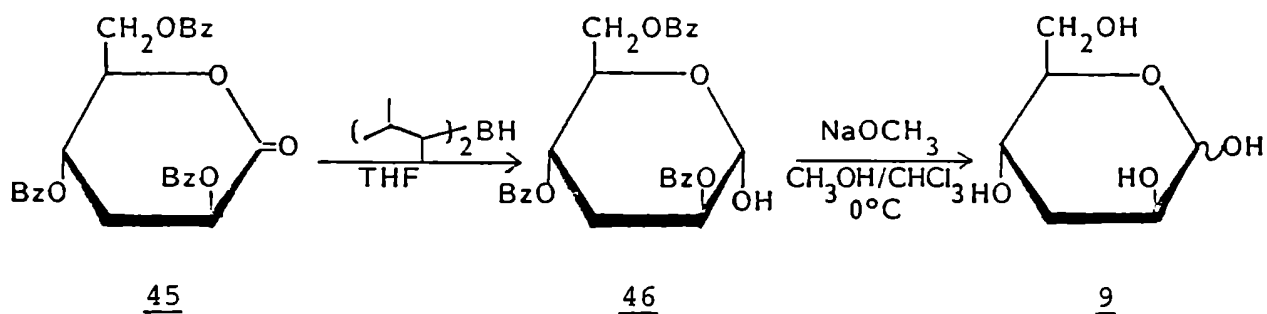


Figura 23

El compuesto 45 fue preparado de acuerdo al método mencionado anteriormente³⁹ y se analizó su espectro de R.M.N.-¹³C que no había sido descripto previamente (Fig. 24 y Tabla I). Las señales se asignaron por comparación con los datos de R.M.N.-¹³C de la 2,4-di-O-benzoil-3,6-didesoxi-L-arabino-hexono-1,5-lactona (47) asignados por estudios de desacople a frecuencia única (D.F.U.)⁹⁶.

Como era de esperar, los desplazamientos químicos de los carbonos 1,2 y 3 son muy similares para estas desoxilactonas. El C-4 en 45 se encuentra desplazado en 3,49 p.p.m. a campos más altos que el C-4 en 47. Esto se atribuye al congestionamiento estérico que produce el grupo benzoiloxi en C-6 en 45 lo que haría que este compuesto adopte una conformación de bote distorsionado³⁹ (Fig. 25).

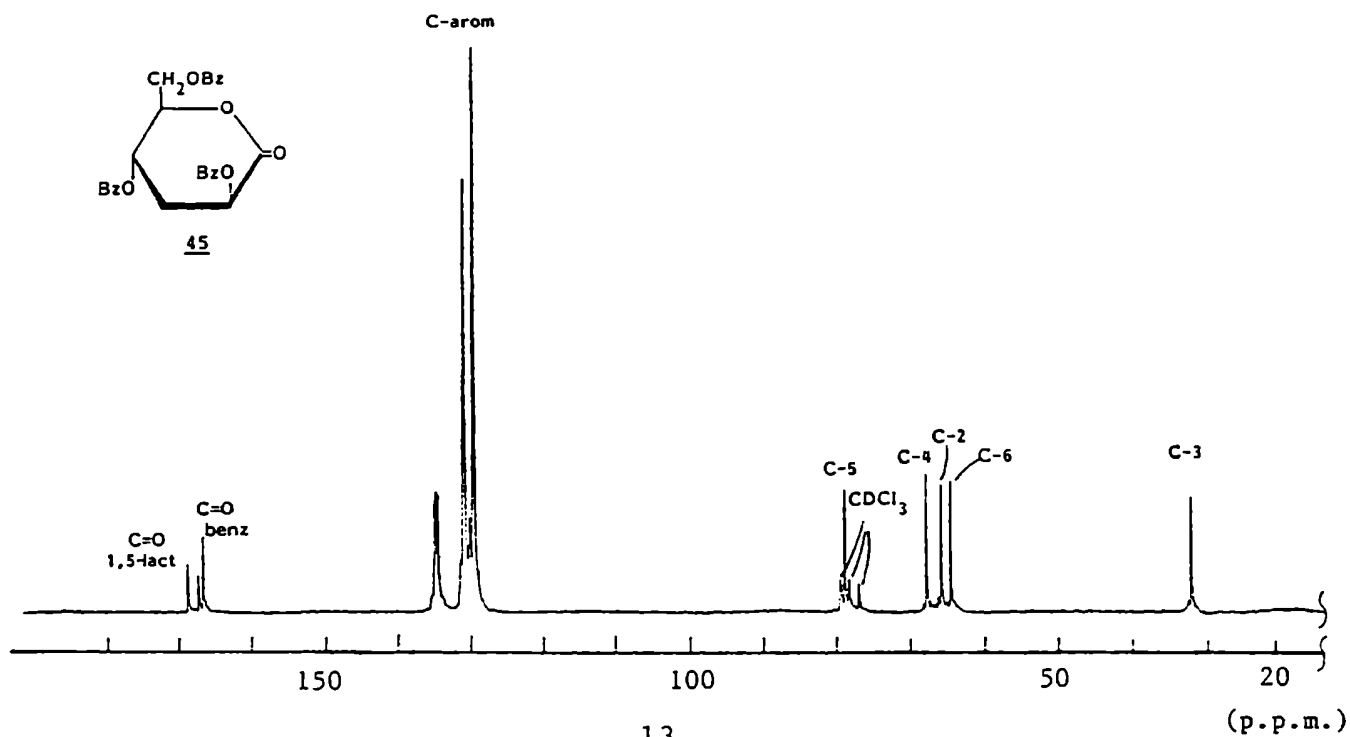


Figura 24. Espectro de R.M.N.- ^{13}C del compuesto 45

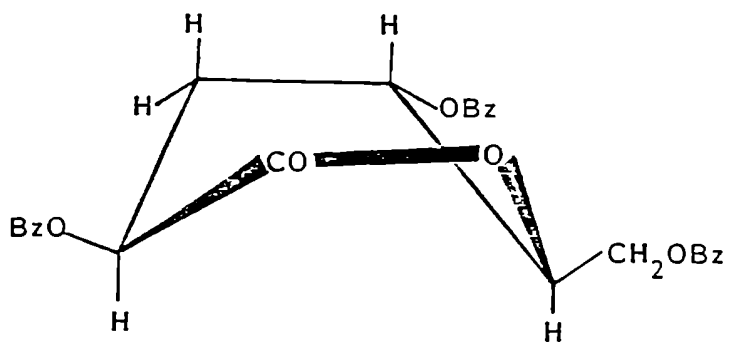


Figura 25. Conformación de bote distorsionado del compuesto 45.

2,4,6-tri-O-benzoíl-3-desoxi-D-arabino-hexopiranososa (46)

Para reducir el compuesto 45 se aplicó el método desarrollado por Kohn y col.⁹⁷ que permite reducir grupos lactónicos en presencia de ésteres. Este método consiste en el empleo de disiamilborano en tetrahidrofurano a temperatura ambiente y durante aproximadamente 20 h. En nuestro laboratorio se ha usado con éxito esta técnica para obtener diversas aldosas a partir de lactonas como intermediarios sintéticos^{46,93-95,98}.

La 2,4,6-tri-O-benzoíl-3-desoxi-D-arabino-hexono-1,5-lactona (45) se redujo con disiamilborano para dar 2,4,6-tri-O-benzoíl-3-desoxi-D-arabino-hexopiranososa (46) como un jarabe que presentaba, por cromatografía en capa delgada, una mancha de menor movilidad que la lactona de partida. El rendimiento de la reacción fue del 81% determinado por el método de la antrona⁹⁹ luego de desbenzoilar una alícuota del derivado.

El espectro I.R. confirmó el resultado de la reducción ya que mostró la desaparición de la banda de carbonilo de 1,5-lactona (1750 cm^{-1}) y la aparición de una nueva señal a 3.300 cm^{-1} .

El espectro de R.M.N.-¹H mostró en la zona anomérica solamente una señal a 5,3 p.p.m. con un $J_{1,2}$ 1Hz, que corresponde al anómero α . La sola observación del anómero α se justifica en virtud del efecto anomérico que inestabilizaría el anómero β con el grupo hidroxilo en posición ecuatorial¹⁰⁰.

También se observa un solo anómero en el espectro de R.M.N.-¹³C (Fig. 26 y Tabla I) donde el C-1 aparece a 90.9 p.p.m. señal que corresponde al anómero α de un azúcar piranósico no glicosidado.

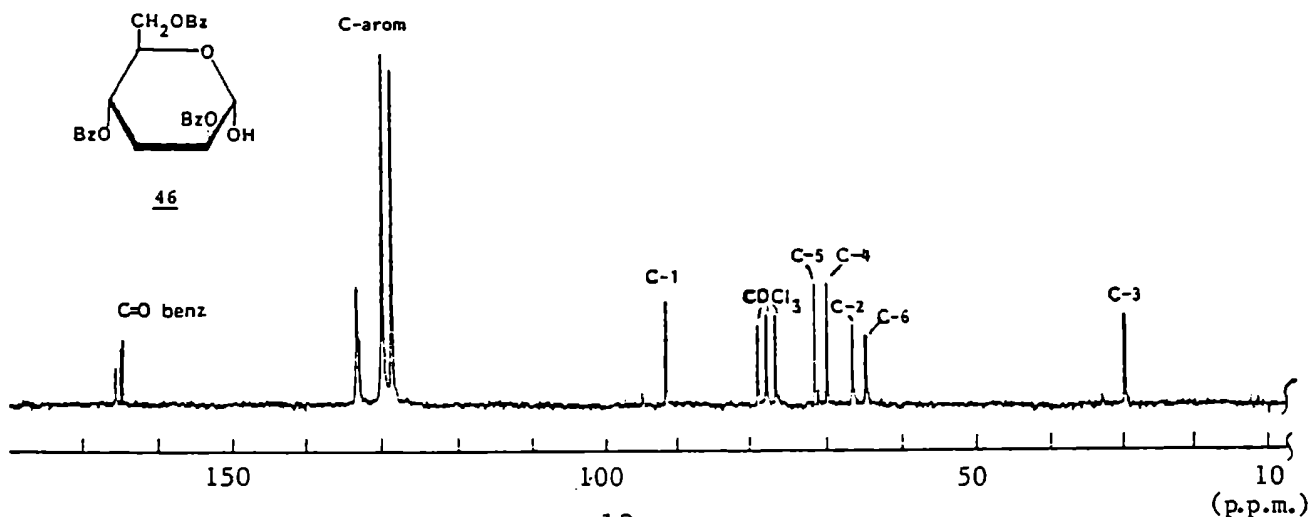


Figura 26. Espectro de R.M.N.-¹³C del compuesto 46.

3-Desoxi-D-arabino-hexosa (9)

La 2,4,6-tri-O-benzoíl-3-desoxi-D-arabino-hexopiranososa (46) fue tratada con una solución 0,5 N de metóxido de sodio en metanol/cloroformo a 0°C. La desbenzoilación fue muy rápida y al cabo de media hora se obtuvo el azúcar libre que cristalizó de isopropanol.

El punto de fusión y poder rotatorio de la 3-desoxi-D-arabino-hexosa (9) coincidieron con los descritos en literatura^{101,28}.

El rendimiento en esta etapa fue del 76,5%.

En el espectro de R.M.N.- ^1H se observaron tres señales correspondientes a protones anoméricos (Fig. 27), una señal a 5,27 p.p.m. con un $J_{1,2} < 1\text{Hz}$ que corresponde a la α -furanosa, una señal a 5,00 p.p.m. con un $J_{1,2} < 1\text{Hz}$ que corresponde a la α -piranosa, y una señal a 4,88 p.p.m. con un $J_{1,2} 1,2\text{Hz}$ que corresponde a la β -piranosa.

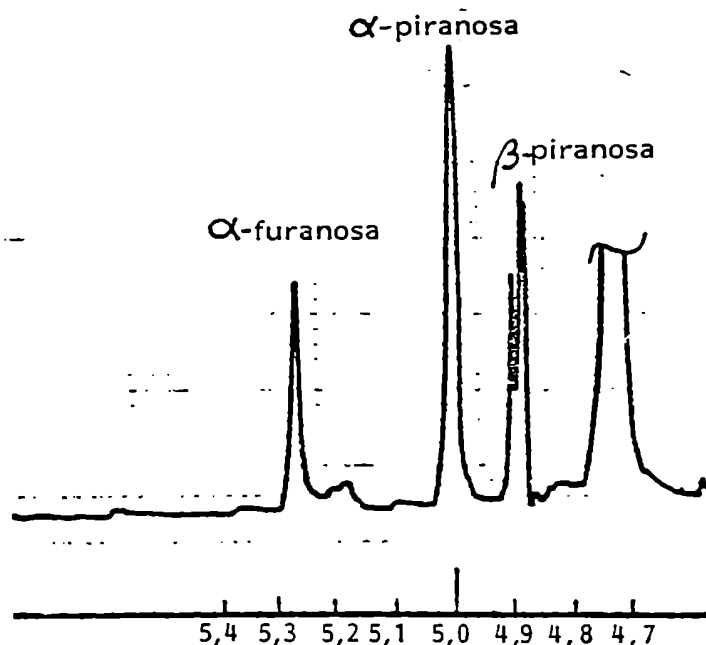


Figura 27: Ampliación zona anomérica del espectro de R.M.N.- ^1H de la 3-desoxi-D-arabino-hexosa (9).

También se observaron tres señales para el carbono anomérico en el espectro de R.M.N.- ^{13}C (Fig. 28, Tabla I); una señal a 93,54 p.p.m. que se asignó al C-1 de la α -piranosa, una a 95,50 p.p.m. que se asignó al C-1 de la β -piranosa y una a 102,89 p.p.m. que corresponde al C-1 de la α -furanosa. También son evidentes tres señales para cada uno de los C-3 del desoxiazúcar. Las asignaciones de los demás carbonos se hicieron por comparación con las señales asignadas previamente para las formas piranosas y furanosas de la 3-desoxi-D-ribo-hexosa (48)¹⁰² (Tabla I).

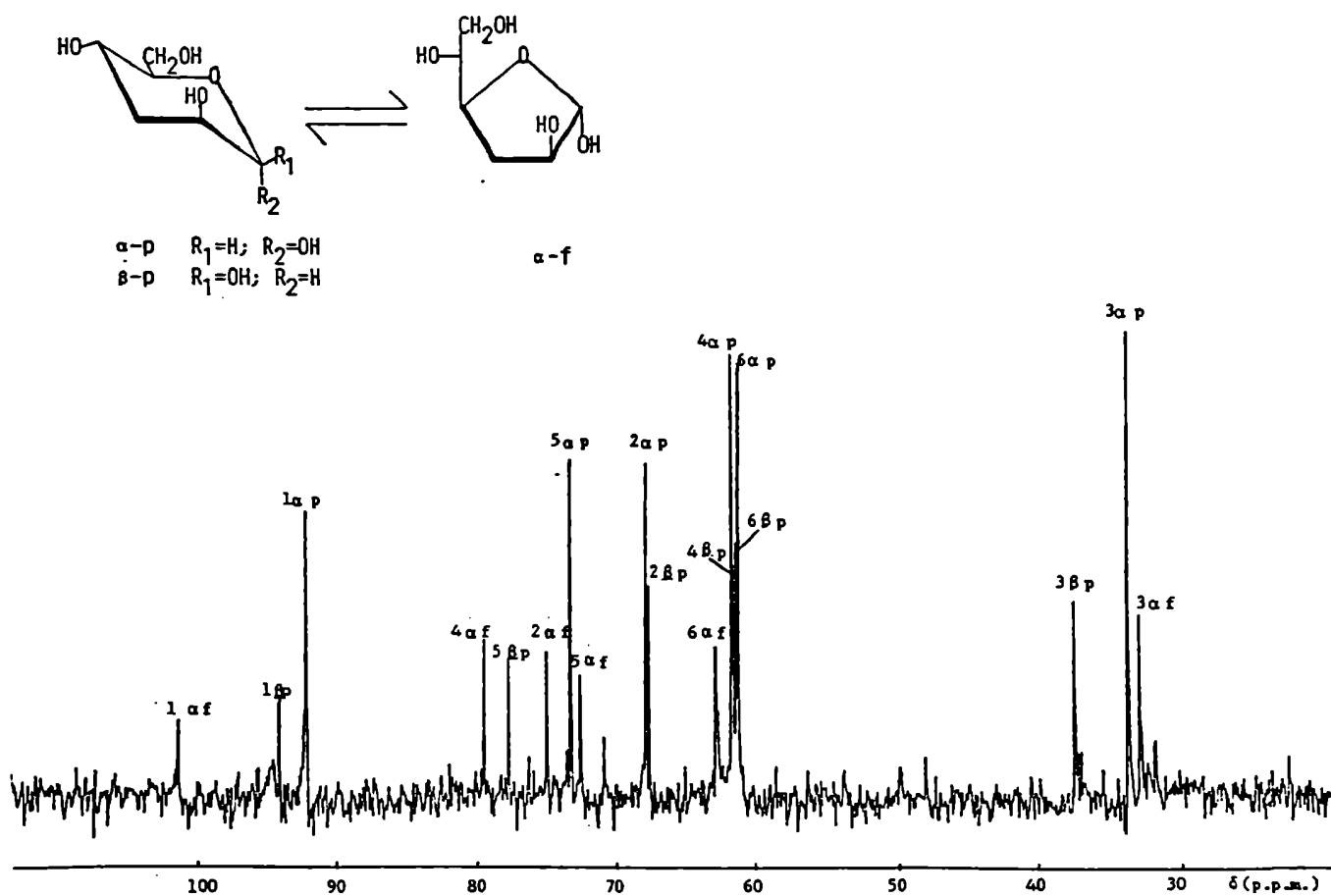


Figura 28. Espectro de R.M.N.- ^{13}C del compuesto 9.

La diferencia más significativa observada en los espectros de los dos azúcares epiméricos (9 y 48) se encuentra en los desplazamientos químicos de las señales de C-4 en las formas α y β piranosas. En ambas formas anoméricas, en el compuesto 9, la mencionada señal se encuentra desplazada alrededor de 3 p.p.m. a campos más altos que la correspondiente al compuesto 48. Este efecto de protección se debe a la interacción diaxial que existe entre el H-4 y el HO-2. Es bien conocido el efecto de protección que sufre el carbono que lleva un hidrógeno que queda en relación cis-1,3-diaxial al pasar un HO de ecuatorial a axial¹⁰³. También se encontró

Tabla I. Desplazamientos químicos en los espectros de R.M.N.-¹³C para los compuestos 9, 45-48.

Compuesto	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	C-arom	C=O benz.
<u>45</u>	167,20	64,73	30,95	66,78	77,70	63,46	134,27- 127,91	165,72 165,09
<u>47^a</u>	167,58	64,79	30,09	70,27	76,62	19,14	133,50- 128,30	165,12
<u>46</u>	90,93	68,75	28,72	65,39	70,44	63,57	133,19- 128,35	166,32 165,53 165,27
<u>9</u> α-p	93,54	68,82	33,95	62,55	74,36	62,02		
β-p	95,50	68,62	37,76	62,44	80,73	62,26		
α-f	102,89	76,14	33,12	79,00	73,70	63,70		
<u>48^b</u> α-p	91,79	67,44	34,69	65,18	73,05	61,63		
β-p	98,78	69,68	39,27	65,32	82,83	61,87		
α-f	97,35	73,85	31,92	77,57	71,59	63,45		
β-f	102,61	76,53	33,65	79,96	73,94	63,81		

a. Referencia 96

b. Referencia 102

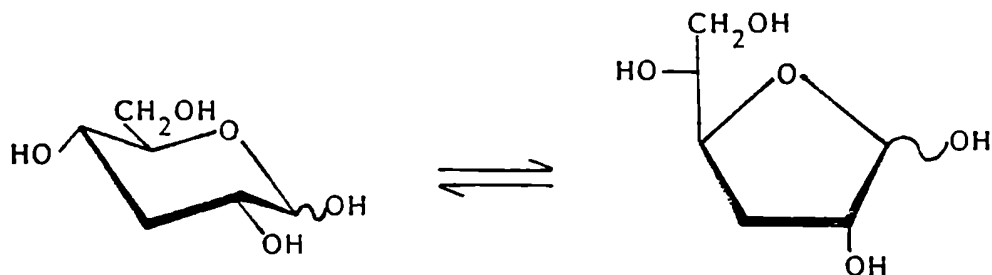
45: 2,4,6-tri-O-benzofl-3-desoxi-D-arabino-hexono-1,5-lactona
46: 2,4,6-tri-O-benzofl-3-desoxi-D-arabino-hexopiranos
47: 2,4-di-O-benzofl-3,6-didesoxi-L-arabino-hexono-1,5-lactona
48: 3-desoxi-D-ribo-hexosa
9: 3-desoxi-D-arabino-hexosa

analogía en los valores para la forma α -furanosa de 9 y los de la β -furanosa de 48 que tienen la misma relación entre los sustituyentes de los carbonos 1 y 2.

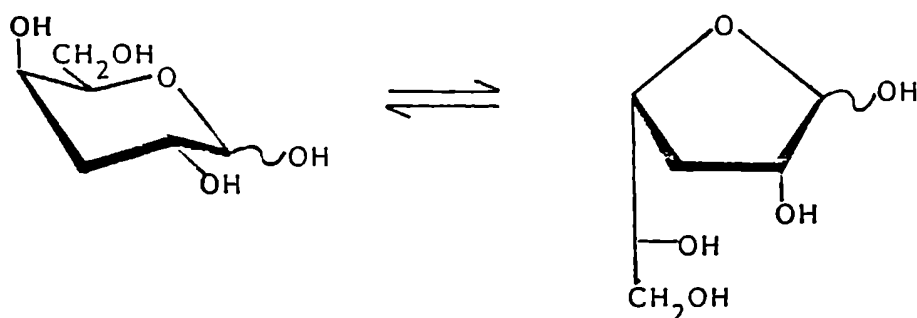
Resulta de interés el estudio del equilibrio tautomérico de la 3-desoxi-D-arabino-hexosa (9), con el objeto de confirmar la observación previa de que la falta de un hidroxilo en el C-3 de una aldosa aumenta notablemente la proporción de formas furanosas en el equilibrio¹⁰⁴. Se eligió la comparación de la intensidad de las señales en el espectro de R.M.N.-¹³C debido a que, según Allerhand y col.¹⁰⁵, para moléculas del tipo de los azúcares, se pueden obtener valores comparativos de estos espectros, ya que la mayoría de los átomos de carbono en estas moléculas tienen el mismo efecto nuclear de Overhauser, y, por lo tanto, las mismas intensidades integradas. Horton y Walaszek¹⁰⁶ demostraron que los datos de R.M.N.-¹³C pueden usarse para determinar la composición tautomérica en el equilibrio.

Por lo tanto, las proporciones de las formas tautoméricas del compuesto 9 fueron estimadas promediando las intensidades de las resonancias de C-1 y C-3 correspondientes a cada anómero ya que estas señales están bien separadas de las demás y son fácilmente asignables. Se encontró buena concordancia entre estos datos y los que pudieron observarse en el espectro de R.M.N.-¹H, relacionando las intensidades de las señales de los protones anoméricos.

En la tabla II se presentan los resultados obtenidos, comparados con los descriptos para la 3-desoxi-D-ribo-hexosa (48) obtenidos por R.M.N.-¹H¹⁰⁴ y por R.M.N.-¹³C¹⁰² y con los obtenidos por R.M.N.-¹H para la 3-desoxi-D-xilo-hexosa¹⁰⁴ (49) (Fig. 29).



Compuesto 48. 3-desoxi-D-ribo-hexosa



Compuesto 49. 3-desoxi-D-xilo-hexosa

Figura 29

Puede observarse que en 9 la proporción de la forma α -furanosa es relativamente alta, comparada con la manosa, configuracionalmente relacionada, en la cual la proporción de formas furanosas es menor que el 1%¹⁰⁷.

También se observa que la proporción de la forma α -furanosa en la 3-desoxi-D-arabino-hexosa (9) es similar a la de la forma β -furanosa, que presentan la misma relación 1,2-trans, en los isómeros D-ribo y D-xilo.

Tabla II. Comparación de las composiciones tautoméricas en el equilibrio de la 3-desoxi-D-arabino-hexosa (9), 3-desoxi-D-ribo-hexosa (48) y 3-desoxi-D-xilo-hexosa (49).

<u>Tautómero</u>	<u>Composición de la mezcla</u> ^a	
	R.M.N.- ¹³ C	R.M.N.- ¹ H
3-desoxi-D-arabino-hexosa (9)		
α-piranososa	56,6	53,4
β-piranososa	25,7	30,0
α-furanosa	17,6	16,6
3-desoxi-D-ribo-hexosa (48)		
α-piranososa	26 ^b	24,5 ^c
β-piranososa	51 ^b	55 ^c
α-furanosa	6 ^b	5 ^c
β-furanosa	17 ^b	15,5 ^c
3-desoxi-D-xilo-hexosa (49)		
α-piranososa		27 ^c
β-piranososa		53,5 ^c
β-furanosa		19,5 ^c

- a. Porcentajes (± 2%)
b. Referencia 102
c. Referencia 104

Conclusiones

En la síntesis descrita se obtiene la 3-desoxi-D-arabino-hexosa (9) en cuatro pasos a partir de D-glucono-1,5-lactona, compuesto comercial de bajo costo.

El método elegido se compara favorablemente con los descritos previamente en la literatura. En uno de ellos²⁸, se usa como material de partida la 2-desoxi-D-eritro-pentosa (2-desoxi-D-ribosa) y, por el método de alargamiento de cadena con nitrometano, se obtiene la mezcla epimérica de 3-desoxi-D-arabino-hexosa y 3-desoxi-D-ribo-hexosa (Fig. 7, Cap. I) con un rendimiento combinado del 65%. Este método tiene la desventaja de partir de una sustancia cara y de dar una mezcla epimérica que es de complicada purificación.

Otro método¹⁰¹ involucra la apertura reductiva del metil 2,3-anhidro-4,6-O-bencilidén- α -D-manopiranosido. La hidrólisis subsiguiente da la 3-desoxi-D-arabino-hexosa con un rendimiento total del 3% a partir de la D-glucosa. En este caso, si bien el material de partida es barato, el rendimiento es muy bajo.

El método aquí descrito combina la obtención de un solo producto, por procedimientos sencillos a partir de sustancias accesibles (D-glucono-1,5-lactona) con un rendimiento global (\sim 70%) muy conveniente.

El paso clave es la estereoselectividad en la hidrogenación catalítica del derivado insaturado 44 obtenido por β -eliminación.

b) Síntesis de derivados furanósicos de la 3-desoxi-D-arabino-hexosa.

Para la síntesis de derivados furanósicos de la 3-desoxi-D-arabino-hexosa se decidió emplear una ruta indirecta, utilizando como sustancia de partida la D-glucono-1,5-lactona. Estudios previos indicaban que las reacciones de β -eliminación en aldono-1,4-lactonas benzoiladas dan productos de eliminación múltiple^{40,95} por lo cual la ruta simple de β -eliminación-hidrogenación catalítica no proveería un derivado de 3-desoxi-lactona a partir de D-glucono-1,4-lactona, para la síntesis de derivados furanósicos. Por esta razón se decidió tomar como material de partida la 2,4,6-tri-O-benzoíl-3-desoxi-D-arabino-hexono-1,5-lactona (45), la que, por desbenzoilación seguida por calentamiento al vacío y posterior rebenzoilación dio 2,5,6-tri-O-benzoíl-3-desoxi-D-arabino-hexono-1,4-lactona (50). Por reducción con disiamilborano de 50 se obtuvo la 2,5,6-tri-O-benzoíl-3-desoxi-D-arabino-hexofuranosa (51). Este derivado fue convertido en el metil 3-desoxi- α -D-arabino-hexofuranósido (54) por acetilación seguida de tratamiento con bromotrimetilsilano y luego metanol anhidro y posterior desbenzoilación (Fig.30).

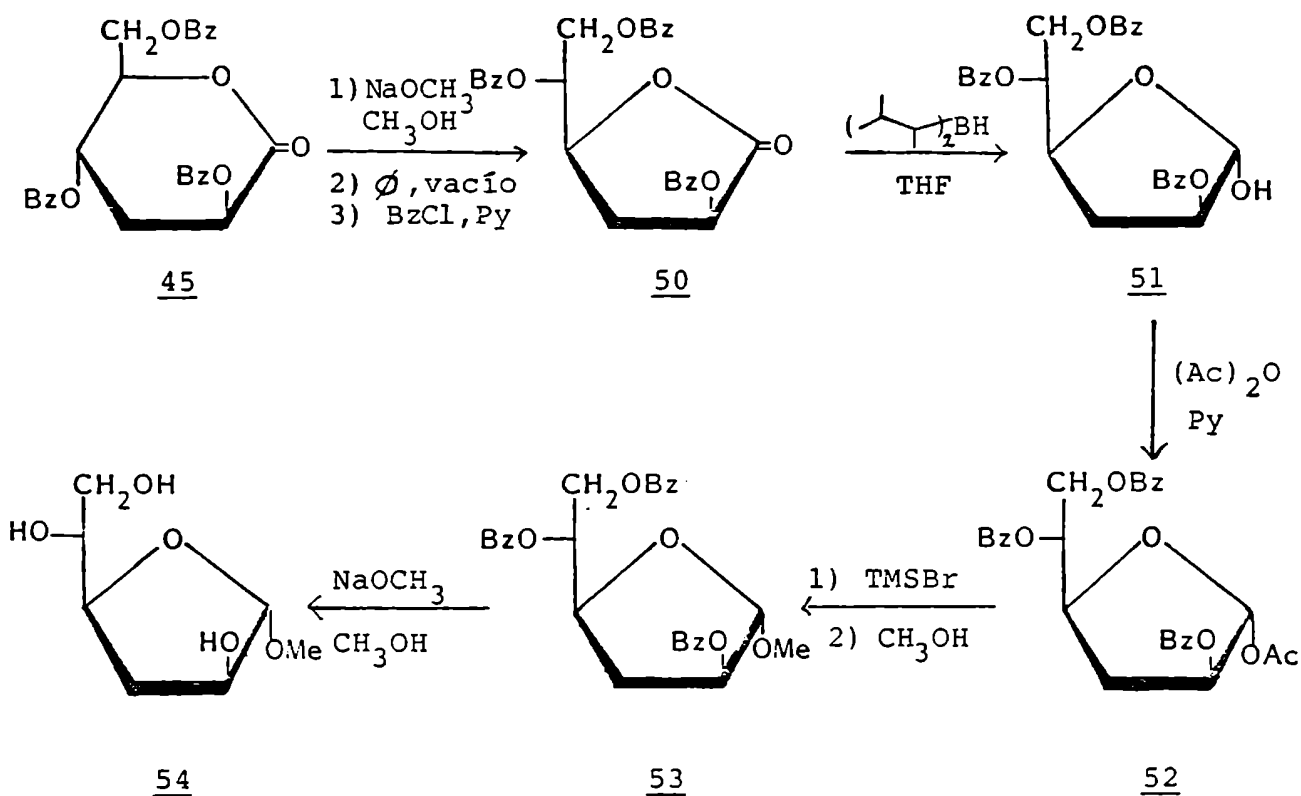


Figura 30

2,5,6-Tri-O-benzoil-3-desoxi-D-arabino-hexono-1,4-lactona (50)

Cuando la 2,4,6-tri-O-benzoil-3-desoxi-D-arabino-hexono-1,5-lactona (45) se desbenzoiló con metóxido de sodio y luego se calentó a 100°C en evaporador rotatorio al vacío, se obtuvo, como un jarabe, la 1,4-lactona que es más estable. El producto fue rebenzoilado para dar 2,5,6-tri-O-benzoil-3-desoxi-D-arabino-hexono-1,4-lactona (50) que se obtuvo cristalina con un rendimiento del 82,5% a partir de 45.

La estructura de lactona 1,4 fue confirmada por la presencia en el espectro de I.R. de una absorción a 1.800 cm⁻¹, característica de estas lactonas.

En el espectro de R.M.N.- ^{13}C (Fig. 31) se observó el C-1 a 171,05 p.p.m. mientras que en el compuesto 45 la señal para C-1 aparece a 167,2 p.p.m. (Tabla III). Ya se había observado anteriormente⁹⁶ que el C-1 en las aldono-1,4-lactonas benzoiladas resuena a campos más bajos que el C-1 en las correspondientes aldono-1,5-lactonas benzoiladas isoméricas.

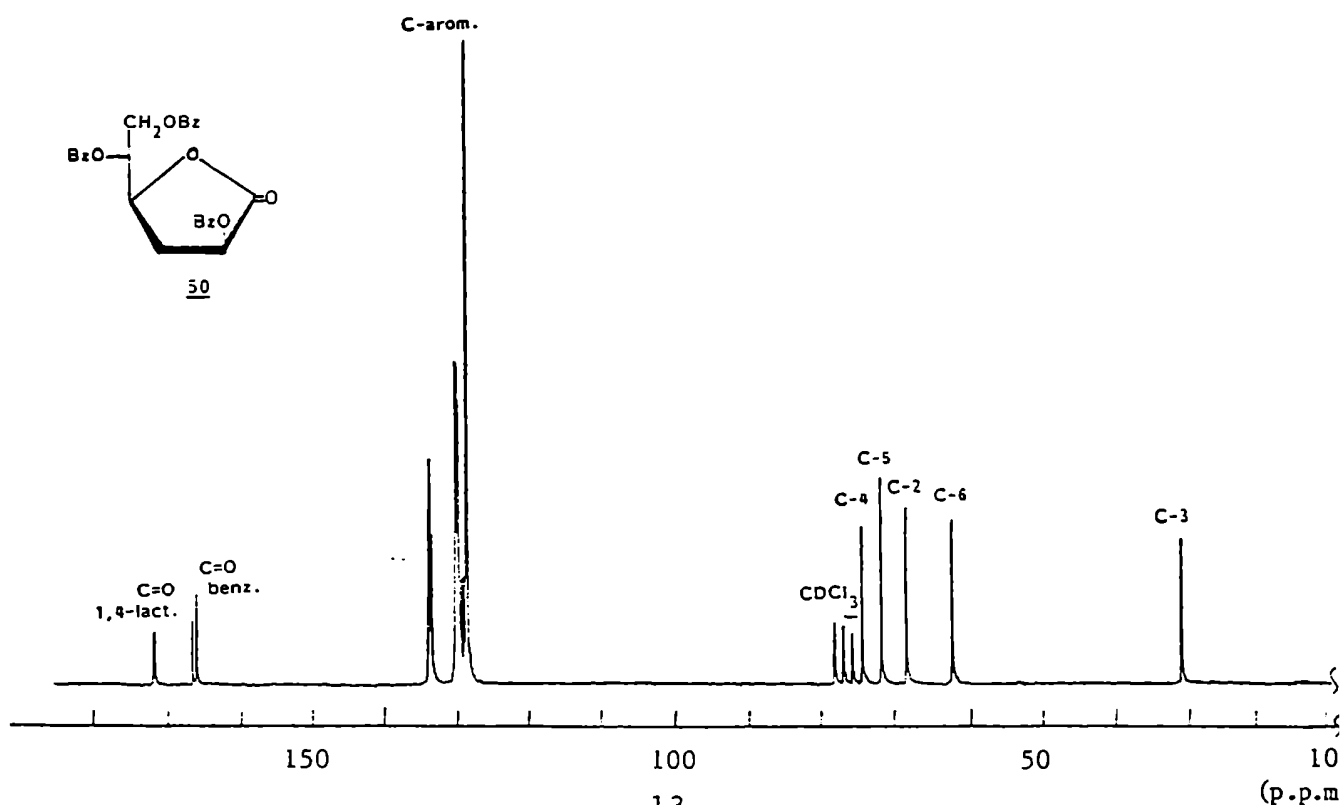
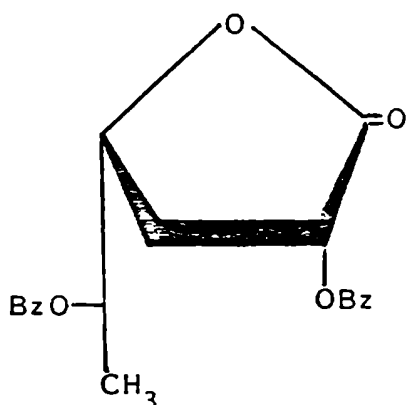


Figura 31. Espectro de R.M.N.- ^{13}C del compuesto 50.

También, de acuerdo a las observaciones mencionadas se ve que el C-6 en 50 resuena a campos más altos que el C-6 en 45. La señal a campos más bajos (74,46 p.p.m.) fue asignada al C-4. La señal correspondiente al C-2 (68,41 p.p.m.) se asignó por comparación con el espectro de la 2,5-di-O-benzoíl-

3,6-didesoxi-L-arabino-hexono-1,4-lactona (55) el que había sido interpretado en base a experiencias de desacople a frecuencia única⁹⁶.



2,5-di-O-benzoyl-3,6-dideoxy-L-arabino-hexono-1,4-lactona (55)

El espectro de masa (Fig. 32) mostró una señal a m/z 205 ($M - 269$, 8% del pico base); esta señal corresponde a la ruptura entre C-4 y C-5, característica de estructuras con un anillo 1,4. Este dato proporciona una confirmación adicional de la estructura de 1,4-lactona.

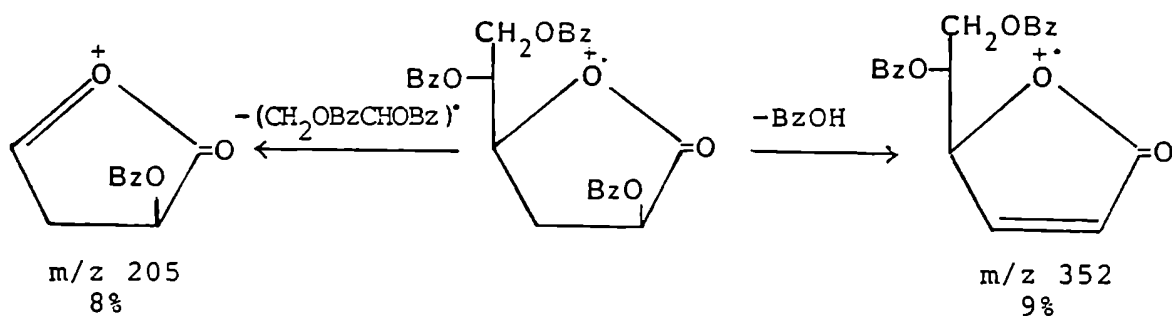


Figura 32. Rupturas principales en el espectro de masa del compuesto 50.

Tabla III. Comparación de los desplazamientos químicos en los espectros de R.M.N.-¹³C para los compuestos 45, 50 y 55.

Compuesto	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	C-arom	C=O benz.
<u>45</u>	167,20	64,73	30,95	66,78	77,70	63,46	134,27- 127,91	165,72 165,09
<u>50</u>	171,05	68,41	31,28	74,46	71,79	62,31	133,74 128,06	165,83 161,21
<u>55^a</u>	171,50	68,57	30,81	77,62	70,62	15,33	135,30 128,55	165,80 165,60

a. L s datos para el compuesto 55 fueron tomados de la referencia 96.

45: 2,4,6-tri-O-benzoí1-3-desoxi-D-arabino-hexono-1,5-lactona

50: 2,5,6-tri-O-benzoí1-3-desoxi-D-arabino-hexono-1,4-lactona

55: 2,5-tri-O-benzoí1-3,6-didesoxi-L-arabino-hexono-1,4-lactona

El ión molecular no se observó en el espectro de masa y el ión de masa más alta del espectro (m/z 352) corresponde a la pérdida de ácido benzoico (122 u.m.). El pico base corresponde al ión benzoílo (m/z 105) y los picos de mayor abundancia a los de la serie aromática $105 \rightarrow 77 \rightarrow 51$.

El espectro de R.M.N.- ^1H (Tabla IV), fuertemente acoplado, no aportó información adicional.

2,5,6-Tri-O-benzoíl-3-desoxi-D-arabino-hexofuranosa (51)

La reducción de la lactona 50 con disiamilborano según el procedimiento mencionado anteriormente⁹⁷ dio como único producto la 2,5,6-tri-O-benzoíl-3-desoxi-D-arabino-hexofuranosa (51). Esta sustancia se obtuvo cristalina con un rendimiento del 90%.

El espectro de I.R. confirmó la reducción total ya que en la zona carbonílica solamente se observó la señal que corresponde a los benzoatos (1.720 cm^{-1}) y desapareció totalmente la señal correspondiente al carbonilo de 1,4-lactona (1.800 cm^{-1}). En cambio, apareció una banda de HO a 3.300 cm^{-1} debida al hidroxilo anomérico.

En el espectro de R.M.N.- ^1H (Tabla IV, Fig.33) se observó un doblete a 2,98 p.p.m. (J 3 Hz) que desapareció por deuteración. Esta señal se asignó al hidroxilo anomérico y la asignación fue confirmada por irradiación a la frecuencia del protón anomérico, lo que causó que el doblete colapsara en un singulete. Solamente se observó una señal de protón anomérico a 5,55 p.p.m. ($J_{1,\text{HO}}$ 3Hz). Esta señal se simplificó en un singulete cuando se irradió a la frecuencia del HO.

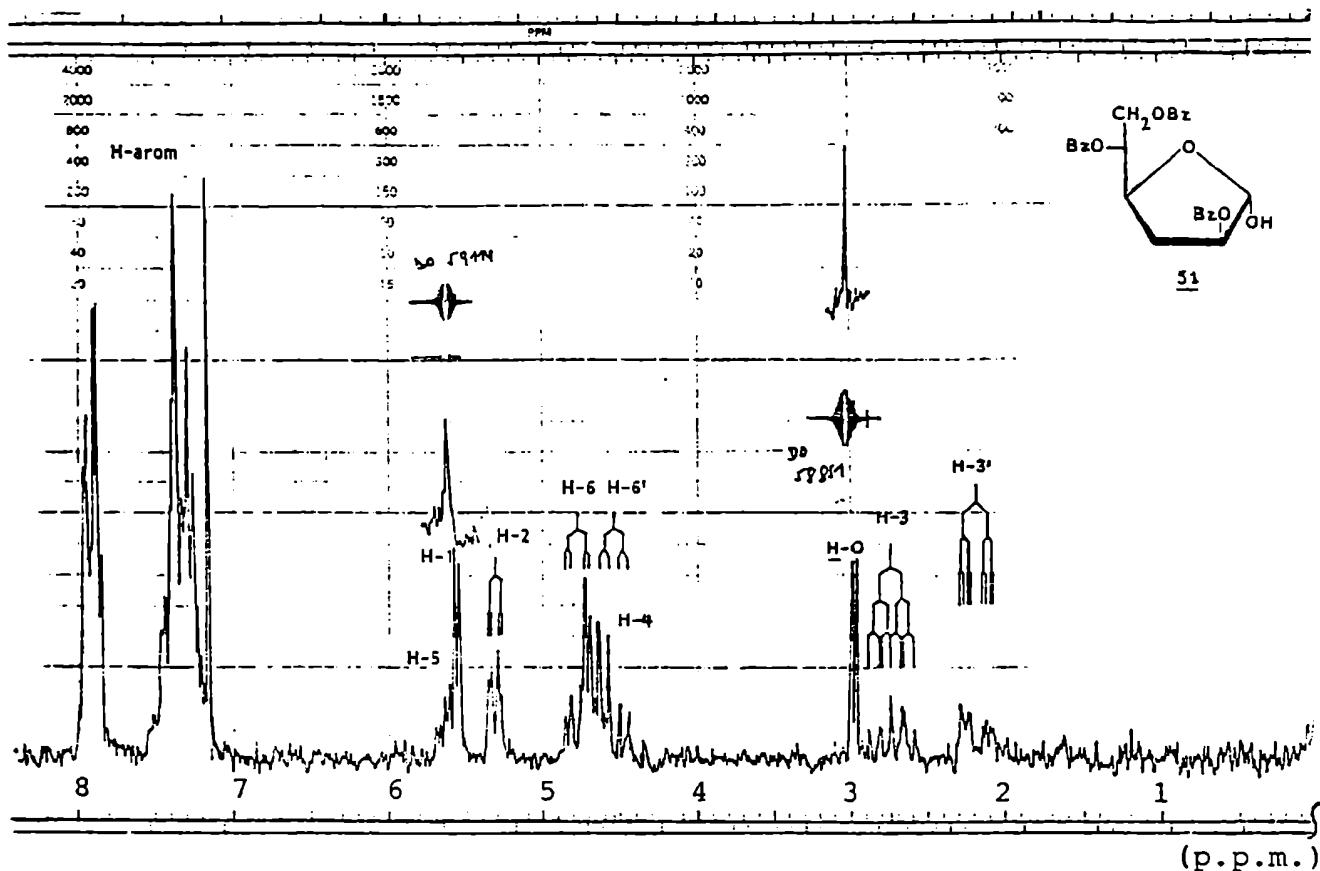


Figura 33. Espectro de R.M.N.-¹H del compuesto 51.

No se observó acoplamiento con el H-2 lo que indica que estamos en presencia del anómero α . Stevens y Fletcher¹⁰⁸ informaron un $J_{1,2} < 0,5$ Hz para derivados benzoilados de α -D-arabinofuranosa donde H-1 y H-2 tienen la misma relación 1,2-trans que en el compuesto 51.

El espectro de R.M.N.-¹³C (Tabla V, Fig. 34) mostró la señal correspondiente al carbono α -anomérico a 101,1 p.p.m. que corresponde a una furanosa con una relación 1,2-trans¹⁰⁹ y que, como era de esperar, aparece a campos más bajos que el C-1 del derivado piranósico 46 (90,9 p.p.m., Tabla I). En este caso se pudo observar una pequeña señal a 95,1 p.p.m. que corresponde al C-1 del anómero β . Si tomamos en cuenta las intensidades de ambas señales puede estimarse una relación

α -furanosa/ β -furanosa de 8:1 para el compuesto 51.

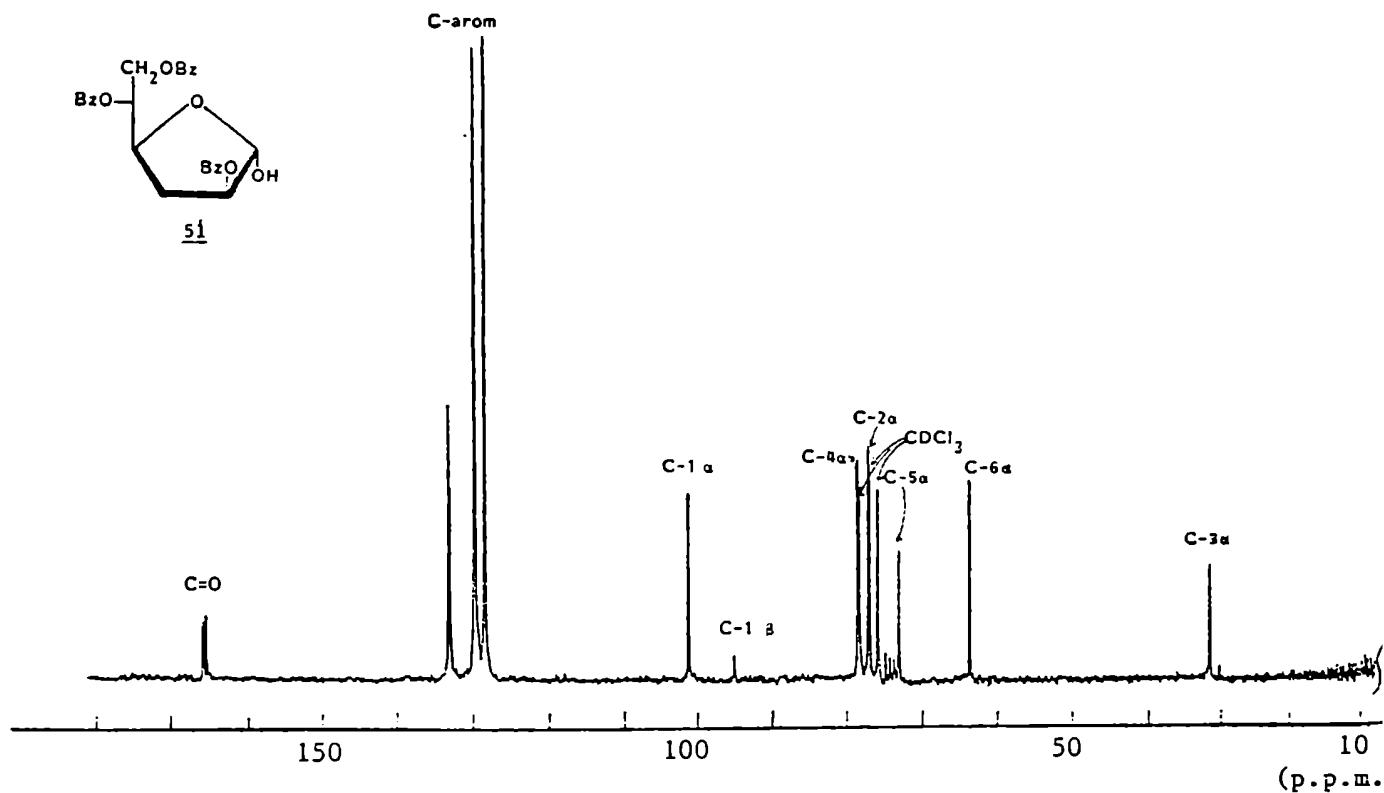
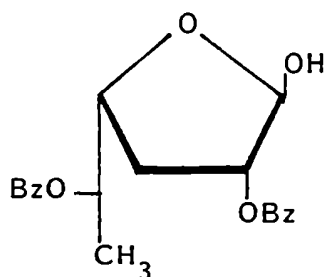


Figura 34. Espectro de ^{13}C -R.M.N. del compuesto 51.

De las demás señales, la que aparecía a campos más bajos (78,4 p.p.m.) se asignó al C-4 ya que es general que el C-4 en anillos furanósicos (así como el C-5 en anillos piranósicos) sufre un efecto de desprotección similar al que experimenta un carbono hidroxilado cuando es sometido a metilación¹⁰⁹. Las restantes señales se asignaron por comparación con el espectro de la 2,5-di-O-benzoíl-3,6-didesoxi- α -L-arabino-hexofuranosa (56)^{110,111}, configuracionalmente relacionada con 51, y con las señales del espectro de 9 correspondientes a la forma α -furanosa.



2,5-di-O-benzoíl-3,6-didesoxi-
α-L-arabino-hexofuranosa (56)

Con el objeto de confirmar la configuración del compuesto obtenido se desbenzoiló una alícuota del producto 51 con metóxido de sodio en metanol, en las mismas condiciones usadas anteriormente para desbenzoilar 46. Se obtuvo la 3-desoxi-D-arabino-hexosa con las mismas propiedades físicas y cromatográficas que una muestra auténtica del azúcar.

1-O-Acetil-2,5,6-tri-O-benzoíl-3-desoxi-α-D-arabino-hexofuranosa (52)

El compuesto 51 fue acetilado con anhídrido acético en piridina y se obtuvo así la 1-O-acetil-2,5,6-tri-O-benzoíl-3-desoxi-α-D-arabino-hexofuranosa (52) cristalina con 85% de rendimiento.

El espectro de R.M.N.-¹H (Tabla IV) mostró un singulete a 6,3 p.p.m. en la zona anomérica lo que indica que no hubo anomerización durante la reacción de acetilación. El resto de las señales del espectro no modificaron sustancialmente su desplazamiento químico respecto de la aldosa de partida 51.

El espectro de R.M.N.-¹³C (Tabla V) mostró la señal de C-1 a 99,9 p.p.m. lo que implica un desplazamiento de 1,2 p.p.m. a campos más altos con respecto al C-1 del compuesto con el HO-1 libre 51. Esto concuerda con datos de literatura que informan el efecto de α-acetilación anomérica en furanosas^{110,111}.

El valor del desplazamiento químico de este carbono provee una confirmación adicional a la configuración anomérica propuesta (α) que implica una relación H-1,H-2 trans ya que los valores de desplazamientos químicos encontrados en furanosas para relaciones H-1,H-2 trans oscilan entre 98 y 103 p.p.m. mientras que para relaciones cis estos valores oscilan entre 92 y 97 p.p.m.¹⁰⁹. Las demás señales experimentaron sólo ligeras modificaciones.

El espectro de masa de este compuesto (Fig. 35) no mostró el ión molecular. El ión de masa más alta aparece a m/z 475 y corresponde a la pérdida de acetilo. El pico base corresponde al benzoílo (m/z 105) y los picos a m/z 249 y 127 se originan por la ruptura entre C-4 y C-5 que es característica de este tipo de anillos. Además, se observan los picos de la serie aromática 105 \rightarrow 77 \rightarrow 51 entre los más abundantes del espectro.

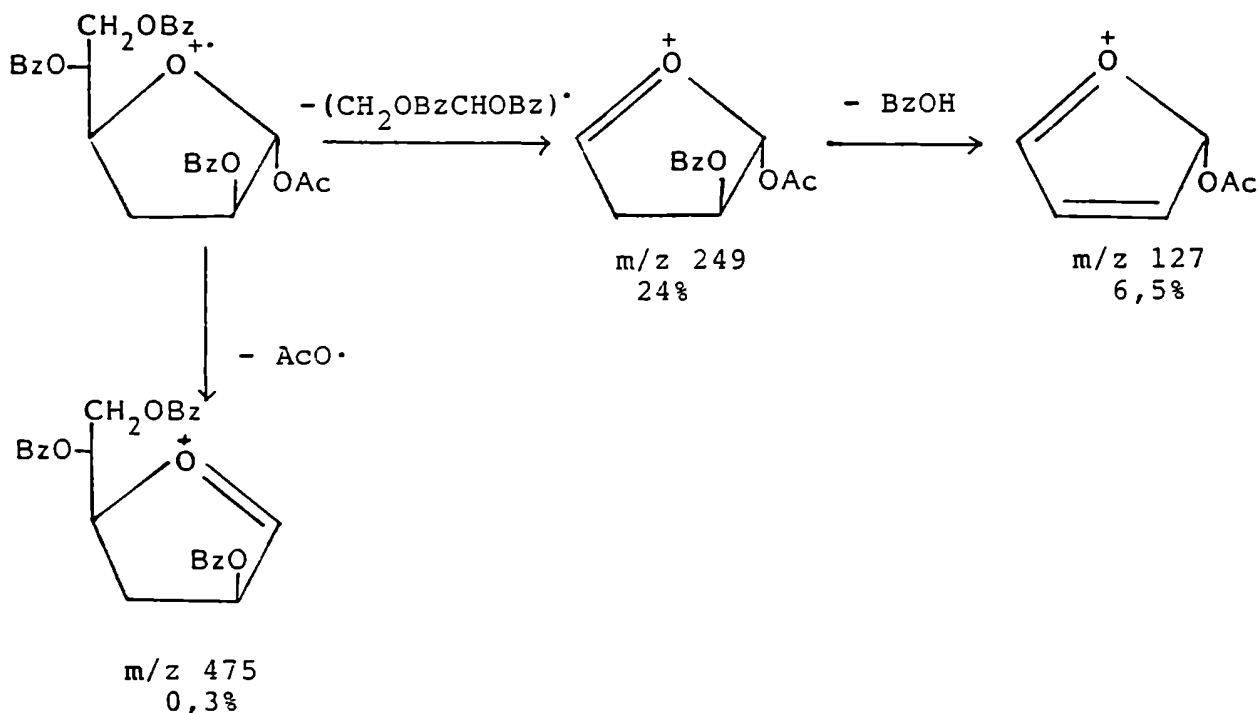


Figura 35. Rupturas principales en el espectro de masa del compuesto 52.

Metil 2,5,6-tri-O-benzoil-3-desoxi- α -D-arabino-
hexofuranósido (53)

A partir del compuesto 52 se obtuvo el metil glicósido a través del bromuro correspondiente. No pudo prepararse el bromuro por el método convencional, que usa ácido bromhídrico en ácido acético glacial ya que el halogenuro resultó ser muy lábil y se descomponía durante el tratamiento posterior. Además, por la imposibilidad de someterlo a tratamientos convencionales de purificación debido a su gran inestabilidad, quedaba contaminado con impurezas que interferían en la glicosilación. Por esta razón se utilizó el bromotrimetilsilano como agente para la bromación anomérica¹¹² (Fig. 36). Este reactivo es muy adecuado ya que reacciona selectivamente con los ésteres que se encuentran sobre el centro anomérico, además, tanto el reactivo como el único producto lateral que es el acetato de trimetilsililo son muy volátiles por lo cual son fácilmente eliminables del medio de reacción.

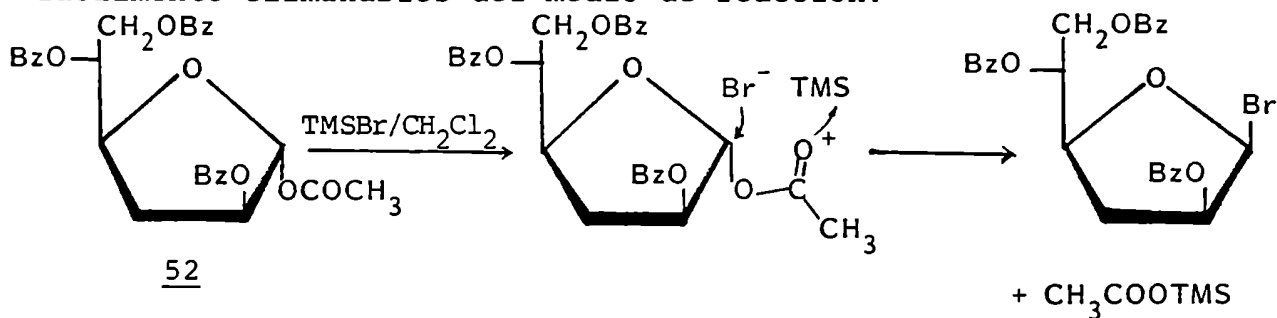


Figura 36

Otra ventaja de este método es que la reacción se lleva a cabo en un solvente inerte y volátil como es el diclorometano.

De acuerdo a Gillard e Israel¹¹² el seguimiento de la reacción por R.M.N. indicaba inversión en el centro anomérico. Sin embargo, la predisposición para la anomerización subsiguiente

hace que en muchos casos se obtenga el producto bromado termodinámicamente más estable. En nuestro caso no puede emitirse juicio sobre la estereoquímica del centro anomérico en el bromuro pues no se aisló el mismo. De todas maneras, esto no tendría una influencia importante sobre la estereoquímica del producto final debido a la presencia del grupo benzoílo vecino. Este participa en la reacción de glicosilación a través de un grupo aciloxonio intermedio lo que conduce preferentemente a una estereoquímica 1,2-trans (ver Cap. II, sección a).

El bromuro obtenido por tratamiento del acetato 52 con bromotrimetilsilano fue tratado con metanol anhidro luego de evaporar el solvente y los reactivos. De esta manera se obtuvo el metil 2,5,6-tri-O-benzoíl-3-desoxi- α -D-arabino-hexofuranósido (53) cristalino, con 85% de rendimiento.

El espectro de R.M.N.-¹H (Tabla IV) mostró una sola señal en la zona anomérica (5,13 p.p.m.). Esta señal aparece como un singulete, lo que nos indica que nos encontramos en presencia del anómero α .

La señal para el C-1 en el espectro de R.M.N.-¹³C se observó a 107,2 p.p.m. El corrimiento a campos más bajos causado por la metil glicosidación (6,09 p.p.m.) es similar a los informados para otros monosacáridos¹¹³. Las resonancias para los demás carbonos no sufrieron modificaciones importantes debidas a la glicosilación (Tabla V).

En el espectro de masa no se observa el ión molecular. Como pico de mayor masa aparece el producido por pérdida de OCH₃ a partir del ión molecular (m/z 459, 6% del pico base). Además se observa la ruptura característica entre C-4 y C-5 que

da origen a los iones de m/z 221 (99%) y el de m/z 99 (98%) por subsiguiente pérdida de ácido benzoico (Fig. 37). También se encuentran el benzofilo, como pico base, y los correspondientes a la serie aromática $105 \rightarrow 77 \rightarrow 51$.

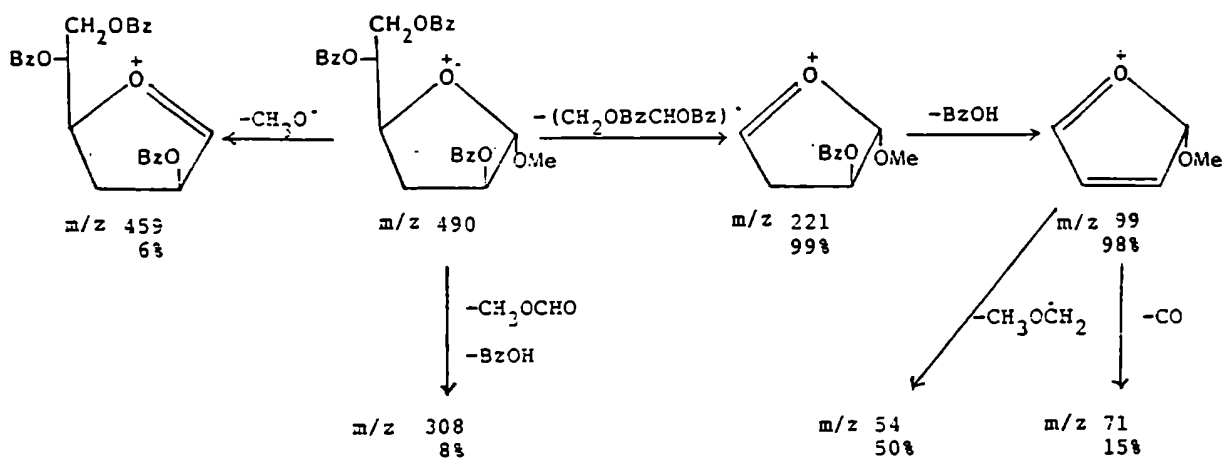


Figura 37. Rupturas principales en el espectro de masa del compuesto 53

Metil 3-desoxi- α -D-arabino-hexofuranósido (54)

El metil 2,5,6-tri-O-benzoil-3-desoxi- α -D-arabino-hexofuranósido (53) fue tratado con metóxido de sodio en metanol y se obtuvo el metil 3-desoxi- α -D-arabino-hexofuranósido (54) el que cristalizó de acetona-éter etílico con un rendimiento de 74%.

El espectro de R.M.N.- ^1H (Fig. 38, Tabla IV) mostró, como se esperaba, un singulete para el hidrógeno anomérico (4,94 p.p.m.) que confirma la presencia del anómero α . Las

señales de los demás hidrógenos se ven desplazadas a campos más altos con respecto a las señales correspondientes en el compuesto 53. Este desplazamiento se debe a la ausencia de los grupos benzóilo.

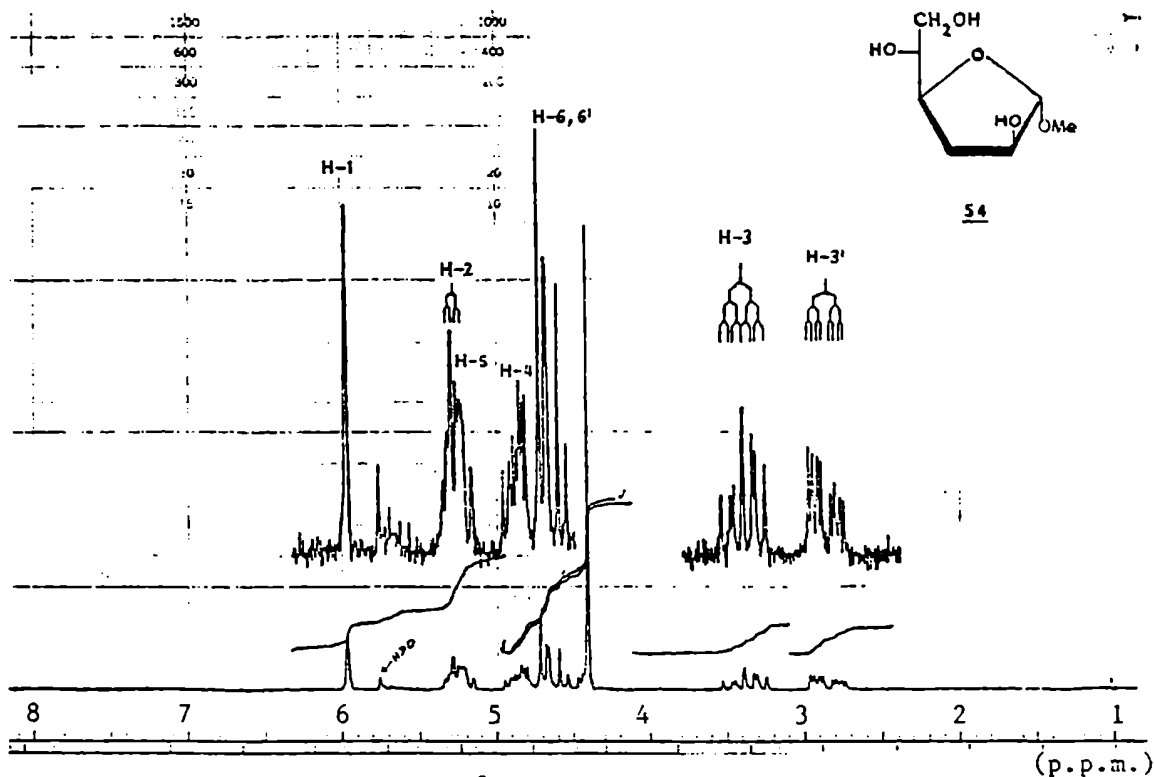


Figura 38. Espectro de ^1H -R.M.N. del compuesto 54.

La señal para C-1 en el espectro de R.M.N.- ^{13}C (Fig. 39, Tabla V) aparece a 109,7 p.p.m. Estos valores concuerdan con los informados para los desplazamientos químicos de los carbonos anoméricos de metil glicósidos furanósicos donde existe una relación 1,2-trans¹¹⁴. Por ejemplo, el C-1 del metil α -D-arabinofuranósido aparece a 109,3 p.p.m., el del metil α -D-lixofuranósido a 109,1 p.p.m. y el del metil β -D-xilofuranósido a 109,6 p.p.m.

El desplazamiento hacia campos bajos de las señales de los carbonos en el compuesto 54 con respecto a las señales

Tabla IV. Datos de R.M.N. ^1H para los compuestos 50-54.

Compuesto	Desplazamientos químicos en p.p.m.										Constantes de acoplamiento en Hz									
	H-1	H-2	H-3	H-3'	H-4	H-5	H-6	H-6'	arom	CH ₃	J _{2,3}	J _{2,3'}	J _{3,3'}	J _{3,4}	J _{3',4}	J _{4,5}	J _{5,6}	J _{5,6'}	J _{6,6'}	
<u>50</u>	-	5,80 m	3,54 m	3,06 m	4,92 m	5,80 m	4,88 dd	4,64 dd	7,5m 8,1m	-	a	a	13	a	a	a	4	6	12	
<u>51</u>	5,56 s	5,32 dd	2,74 m	2,09 m	4,68 m	5,62 m	4,78 dd	4,54 dd	7,35m 7,90m	-	2	6	15	4	8	a	3	5	12	
<u>52</u>	6,38 s	5,42 dd	2,75 m	2,30 m	4,68 m	5,76 m	4,82 dd	4,54 dd	7,35m 7,90m	2,10 s	2	6	14	6	7	10	3	6	12	
<u>53</u>	5,13 s	5,35 dd	2,70 m	2,19 m	4,60 m	5,72 m	4,85 dd	4,62 dd	7,42m 8,20m	3,40 s	3	6	13	6	8	10	3	4	11	
<u>54</u>	4,94 s	4,28 dd	1,88 m	2,40 m	3,72 m	4,26 m	3,86 m	3,60 m	-	3,34 s	2	6	13	5	7	a	a	a	a	

a. Mal resuelto

- 50: 2,5,6-tri-O-benzil-3-desoxi-D-arabino-hexono-1,4-lactona
51: 2,4,6-tri-O-benzil-3-deoxi-D-arabino-hexofuranosa
52: 1-O-acetil-2,5,6-tri-O-benzil-3-desoxi- α -D-arabino-hexofuranosa
53: metil 2,5,6-tri-O-benzil-3-desoxi- α -D-arabino-hexofuranósido
54: metil 3-desoxi- α -D-arabino-hexofuranósido

Tabla V. Desplazamientos químicos (p.p.m.) en los espectros de R.M.N.-¹³C de los compuestos 51-54. Comparación con los datos para 9 (α-f) y 56.

Compuesto	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	C-arom	C=O benz	C=O acet	CH ₃
<u>51</u>	101,11	76,78	31,78	78,38	72,82	63,45	133,45- 127,84	166,01 165,80 165,40		
<u>56^a</u>	101,10	78,8	31,5	80,1	71,5	16,6	133,3- 128,2	166,01 165,80		
<u>9</u> (α-f)	102,89	76,14	33,12	79,00	73,70	63,70				
<u>52</u>	99,94	77,32	32,08	78,41	72,56	63,34	133,38- 128,32	165,57	169,04	21,17
<u>53</u>	107,20	76,42	32,24	77,70	72,85	63,63	133,27 128,26	165,47 165,68		54,78
<u>54</u>	109,73	75,04	33,43	79,31	73,51	63,68				55,45

a. Los datos para el compuesto 56 están tomados de la referencia 110.

- 51: 2,5,6-tri-O-benzofl-3-desoxi-D-arabino-hexofuranosa
- 52: 1-O-acetil-2,5,6-tri-O-benzofl-3-desoxi-α-D-arabino-hexofuranosa
- 53: metil 2,5,6-tri-O-benzofl-3-desoxi-α-D-arabino-hexofuranósido
- 54: metil 3-desoxi-α-D-arabino-hexofuranósido
- 56: 2,5-di-O-benzofl-3,6-didesoxi-α-L-arabino-hexofuranosa
- 9: 3-desoxi-D-arabino-hexosa

correspondientes en 53 puede atribuirse a la disminución de las interacciones estéricas que produce la desbenzoilación.

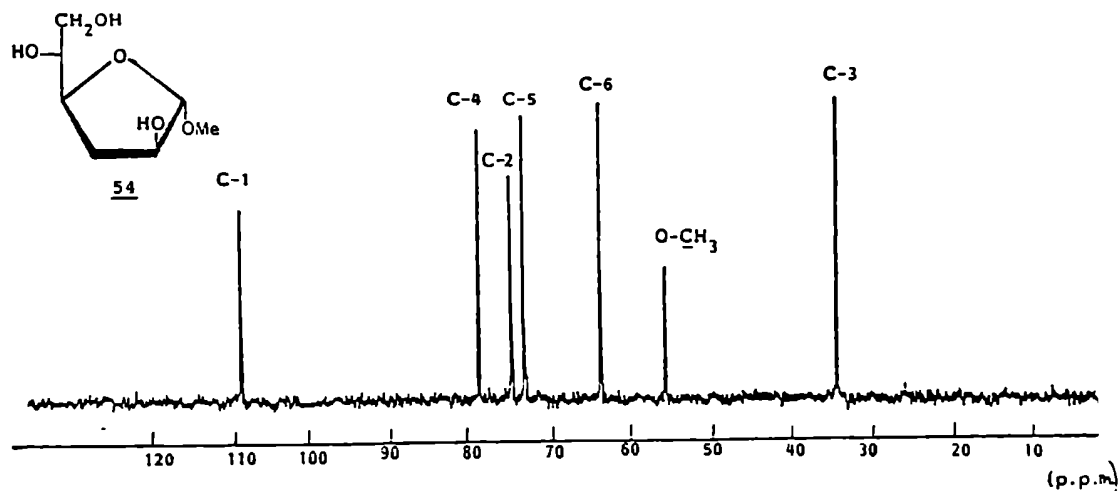


Figura 39. Espectro de R.M.N.-¹³C del compuesto 54

Conclusiones

La facilidad con que las etapas de este camino sintético se llevan a cabo, así como los altos rendimientos hacen que sea una posibilidad atractiva para la síntesis de diversos derivados furanósicos de la 3-desoxi-D-arabino-hexosa. Hasta el momento se conocen muy pocos trabajos que describan derivados furanósicos de esta aldosa¹¹⁵. Los rendimientos informados son bajos, y los derivados obtenidos no están adecuadamente protegidos para la posterior síntesis de glicósidos.

En cambio, aquí se describe un método que proporciona derivados furanósicos con una protección conveniente como para efectuar reacciones sobre el carbono anomérico y con un rendimiento superior al 70% en cada una de sus etapas.

La etapa clave fue la reducción con disiamilborano de la lactona benzoilada 50 que transcurrió con un rendimiento de 90%.

El mayor inconveniente, que es la inestabilidad del bromuro de glicosilo intermediario, fue salvado gracias al empleo de bromotrimetilsilano como agente de bromación anomérica.

El éxito de esta propuesta nos confirma la utilidad de las aldonolactonas como precursores sintéticos, en este caso en particular, para la síntesis de glicósidos, y, por extensión, de disacáridos de azúcares furanósicos.

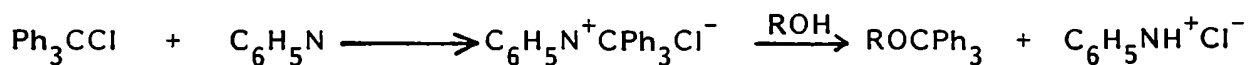
CAPITULO IV

SINTESIS Y USO DE DERIVADOS SELECTIVAMENTE PROTEGIDOS DE ALDONO-1,4-LACTONAS

Introducción.

Uso del grupo tritilo en síntesis orgánica.

El grupo tritilo (trifenilmetilo) se usa desde fines del siglo pasado como protector selectivo de alcoholes primarios^{116,117}. El método de tritilación más usado es el que emplea cloruro de tritilo y piridina. El cloruro de tritilo forma un compuesto de adición con la piridina, el cual reacciona con el grupo hidroxilo para dar el tritiléter y clorhidrato de piridonio.



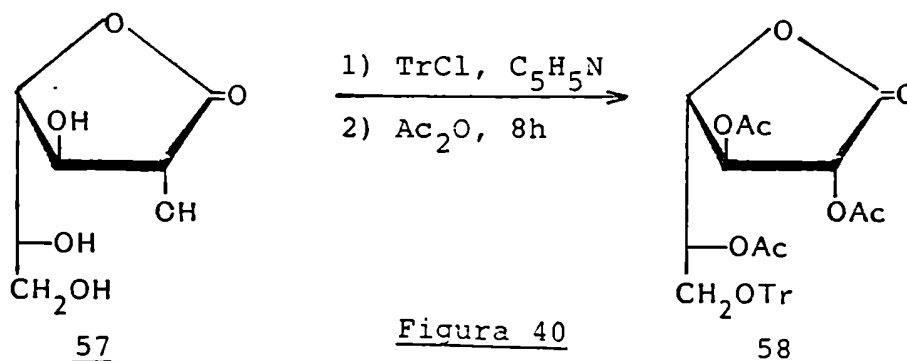
Este método fue desarrollado en 1923 por Helferich¹¹⁸ y fue aplicado por primera vez a monosacáridos en 1925¹¹⁹.

La presencia conjunta de hidroxilos primarios y secundarios en las moléculas de hidratos de carbono hace que este tipo de protección sea muy utilizada. Como ejemplo podemos citar el uso de azúcares tritilados en la síntesis de derivados fosforilados¹²⁰ y disacáridos⁴⁷. También se usó el grupo tritilo como protector selectivo en la síntesis de 5-O-metil-D-galactofuranosa¹²¹ a partir de D-galactono-1,4-lactona. Otro ejemplo de la protección selectiva con tritilo es la síntesis de 6-desoxi-6-fluoro derivados de monosacáridos con el objeto de preparar 6'-desoxi-6'-fluoroderivados de oligosacáridos que se emplean en estudios biológicos¹²².

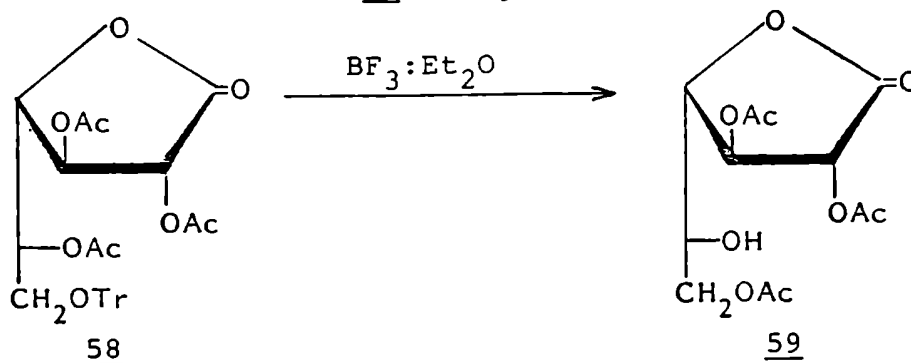
Protección selectiva en D-galactono-1,4-lactona.

La secuencia sintética de tritilación y acilación ha tenido un amplio uso en la química de los hidratos de carbono debido a la alta selectividad del grupo tritilo para reaccionar con los hidroxilos primarios.

Hasta el momento el único ejemplo de aplicación de esta secuencia a aldonolactonas es la síntesis de la 2,3,5-tri-O-acetil-6-O-tritil-D-galactono-1,4-lactona (58) a partir de D-galactono-1,4-lactona (57) que se sintetizó con el objeto de preparar 5-O-metil-D-galactofuranosa¹²¹ (Fig. 40).



El tratamiento en medio ácido del compuesto 58 con el objeto de efectuar la destritilación conducía siempre a la migración de grupos acetilo para dar 2,3,6-tri-O-acetil-D-galactono-1,4-lactona (59) (Fig. 41).



En este trabajo se encaró la secuencia alternativa de tritilación-benzoilación ya que se sabe que los grupos benzoílo no migran con tanta facilidad como los acetilo¹²³ al ser sometidos a tratamiento ácido. Una vez obtenido el derivado se efectuaron los siguientes estudios:

1. Reacciones de β -eliminación con el objeto de introducir grupos desoxi.
2. Hidrogenación catalítica en presencia de trietilamina con el objeto de controlar la reacción de eliminación y obtener sólo un grupo desoxi en la molécula.
3. Sustitución del grupo tritiloxi por bromo para dar derivados bromados precursores de 6-desoxiazúcares.
4. Uso del derivado tritilado como agente glicosilante en la síntesis de glicosilaldonolactonas.

2,3,5,tri-O-benzoíl-6-O-tritil-D-galactono-1,4-lactona (60)

Cuando se trató la D-galactono-1,4-lactona (57) con cloruro de tritilo en piridina durante 48 h a temperatura ambiente y luego con cloruro de benzoílo durante 3 h a la misma temperatura se obtuvo la 2,3,5-tri-O-benzoíl-6-O-tritil-D-galactono-1,4-lactona (60), cristalina, con 90% de rendimiento a partir de 57 (Fig. 42).

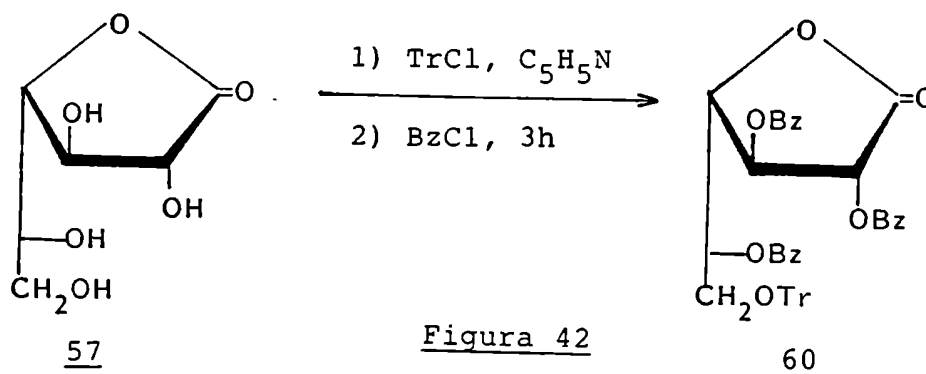


Figura 42

Su espectro de I.R. mostró la absorción del carbonilo de 1,4-lactona a 1790 cm^{-1} y las absorciones correspondientes a los carbonilos de benzoato a 1720 cm^{-1} .

El espectro de R.M.N.- ^1H del compuesto 60 y del derivado acetilado análogo 58¹²¹ (Tabla VI) resultaron similares. Sin embargo, a causa del efecto de los benzoatos, las señales de los H-2,3,4 y 5 se encuentran a campos más bajos en el derivado benzoilado que en el acetilado. El espectro de R.M.N.- ^1H de la 2,3,5,6-tetra-O-benzoil-D-galactono-1,4-lactona (61) resultó ser muy similar al de 60 excepto por el desplazamiento químico de los H-5,6 y 6', los que se encuentran a campos más bajos en 61 con respecto a los mismos protones en el compuesto 60 debido al cambio de un grupo tritilo por un benzoílo. La similitud de las constantes de acoplamiento $J_{2,3}$ y $J_{3,4}$ (ver Tabla VI) en los tres compuestos sugiere conformaciones similares para los mismos.

El espectro de R.M.N.- ^{13}C (Fig. 43) fue asignado por comparación con los espectros de R.M.N.- ^{13}C de 58 y de 61; este último fue asignado por irradiación selectiva¹²⁴ (Tabla VII). El cambio de un grupo benzoílo en 61 por un tritilo en 60 produce un corrimiento de la señal de C-5 a campos más bajos en el compuesto tritilado. Esta observación coincide con los resultados obtenidos para el análogo acetilado 58¹²¹. En los compuestos tritilados 58 y 60 las señales correspondientes a C-6 aparecen a desplazamientos químicos similares. Además, se observan dos señales características del grupo tritilo que son: la señal de los carbonos aromáticos que se encuentran unidos directamente al carbono metínico (C-1 Ph) que aparece a 143,1 p.p.m. y la señal del carbono metínico ($\text{Ph}_3\text{C-O}$) que en este caso se observa a 87,2 p.p.m.

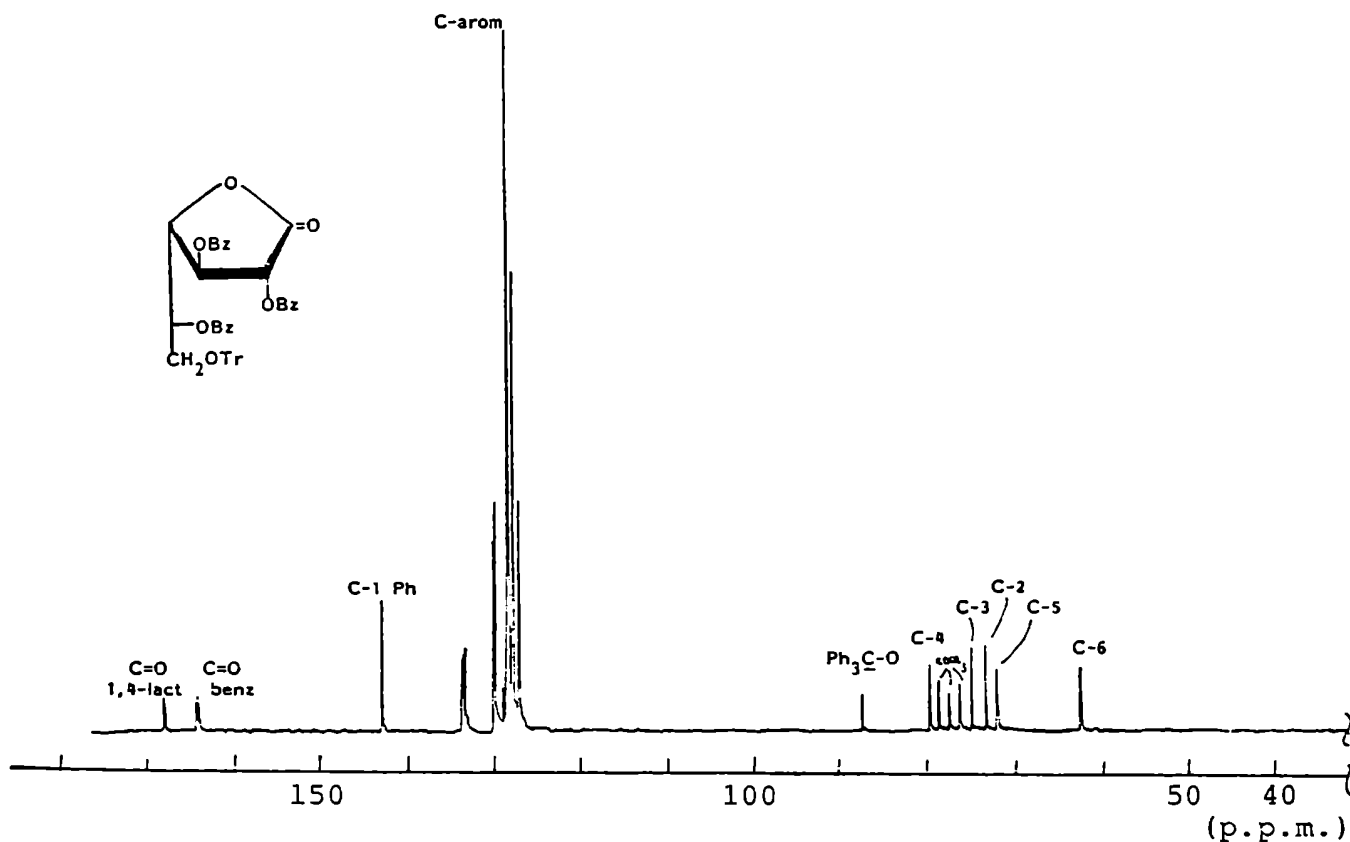


Figura 43. Espectro de R.M.N.- ^{13}C del compuesto 60.

2,3,5-tri-O-benzoíl-D-galactono 1,4-lactona (62)

Cuando se trató la 2,3,5-tri-O-benzoíl-6-O-tritil-D-galactono-1,4-lactona (60) con trifluoruro de boro-etil eterato se produjo la destritilación de la misma. Se obtuvo, con 83% de rendimiento a partir de 60 la 2,3,5-tri-O-benzoíl-D-galactono-1,4-lactona (62) en forma de jarabe (Fig. 44). El compuesto 62 mostraba menor movilidad por c.c.d. que la lactona de partida debido a la presencia de un hidroxilo libre.

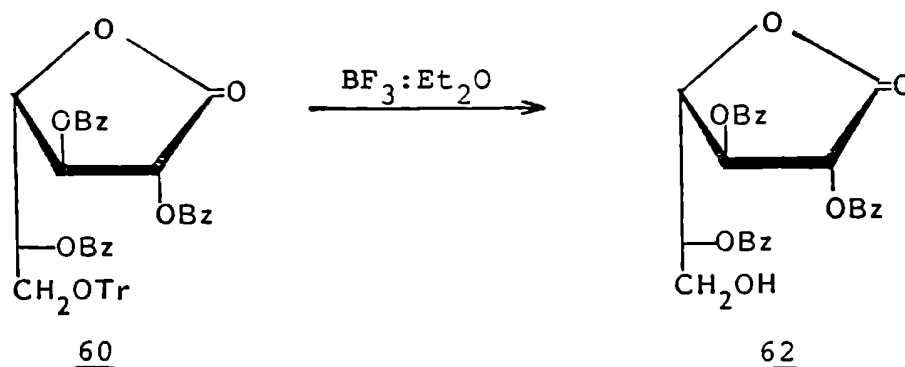


Figura 44

Su espectro I.R. mostró la aparición de una banda ancha a 3500 cm^{-1} que corresponde al hidroxilo libre, lo cual confirma que hubo destritilación.

El espectro de R.M.N.- ^1H de este compuesto (Tabla VI) mostró a 2,15 p.p.m. una banda ancha que desapareció por deuteración y se observó además un desplazamiento a campos más bajos para los hidrógenos 6 y 6' de 0,46 p.p.m. y para el H-5 un desplazamiento de 0,12 p.p.m. a campos más altos con respecto a las señales correspondientes en el derivado tritilado 60. Comparando este espectro con el del análogo totalmente benzoilado 61 se observa, como es de esperar, que los H-6,6' en 61 aparecen a campos más bajos que los H-6,6' en 62. Como ya se mencionó, la destritilación del compuesto 58, análogo acetilado de 60, transcurre con migración de acetoilo para dar un compuesto con el HO-5 libre y la posición-6 acetilada¹²¹ (59). Si comparamos los espectros de R.M.N.- ^1H de 59 y de 62, vemos que en el espectro de 59 el H-5 aparece a 3,80 p.p.m. mientras que en 62 aparece a 5,65 p.p.m. (ver Tabla VI) lo que demuestra que en el primer compuesto está libre mientras que en el segundo se halla acilado. Por lo tanto se puede concluir que en este caso la destritilación transcurre sin migración de benzoílo. Estos resultados

concuerdan con el hecho ya conocido de que los grupos benzoílo no migran con tanta facilidad como los grupos acetilo¹²³.

El espectro de R.M.N.-¹³C de 62 (Fig. 45) fue asignado por comparación con los espectros del compuesto totalmente benzoilado 61 y con el del compuesto tritilado de partida 60 (Tabla VII).

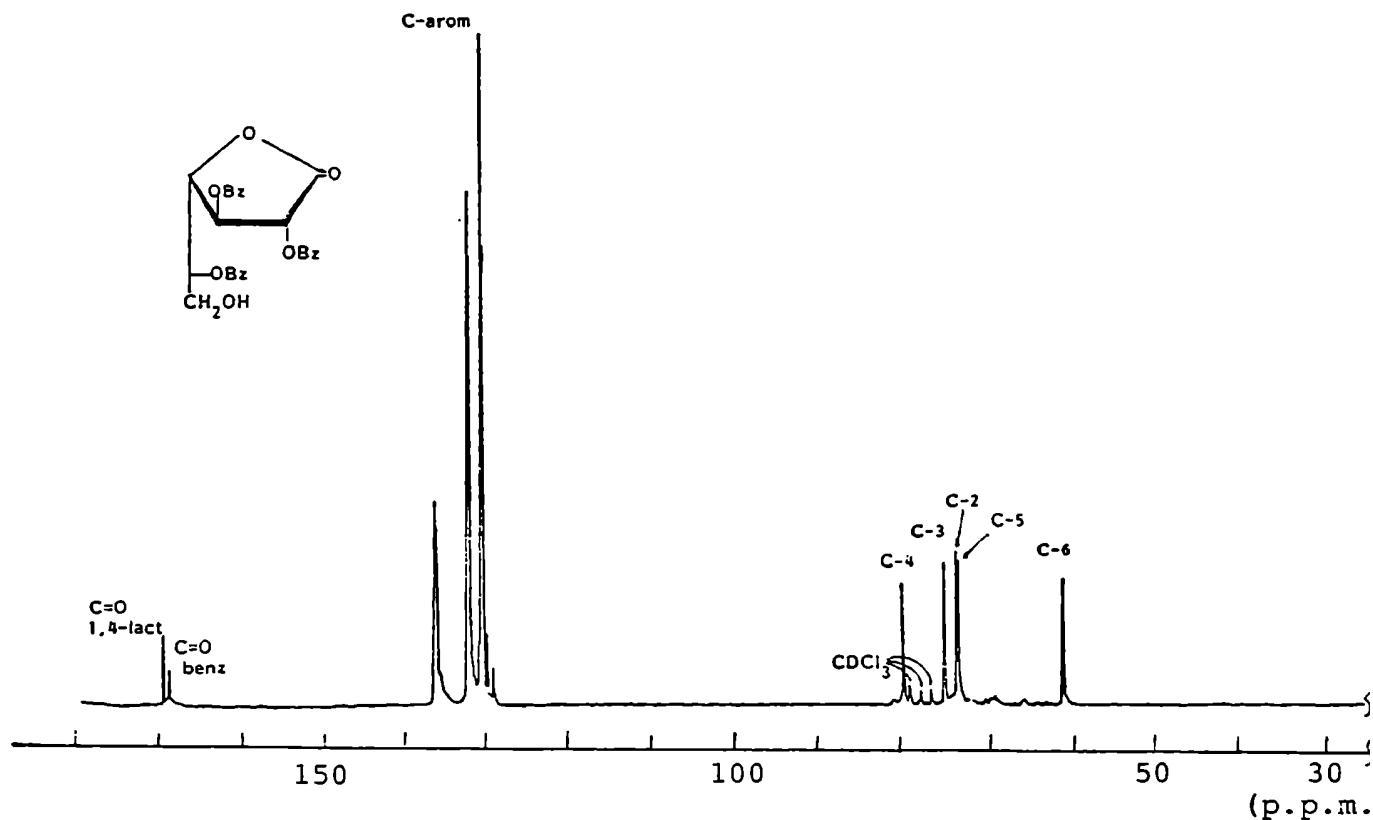


Figura 45. Espectro de R.M.N.-¹³C del compuesto 62.

Comparando las señales de C-5 en 62 y en el compuesto totalmente benzoilado 61 se ve un corrimiento a campos más bajos de 2,6 p.p.m. de esa señal en el compuesto desbenzoilado. Esto concuerda con observaciones previas que indican una diferencia de entre 1,7 y 3 p.p.m. hacia campos más altos en la señal correspondiente a un carbono β a un hidroxilo

Tabla VI. Desplazamientos químicos (p.p.m.) y constantes de acoplamiento (Hz) en los espectros de R.M.N.-¹H de los compuestos 58-62.

Compuesto	H-2 (J _{2,3})	H-3 (J _{3,4})	H-4 (J _{4,5})	H-5	H-6,6'	H-arom
<u>58^a</u>	5,57d (6,5)	5,37t (6,5)	4,67dd (2,5)	5,14m	3,37m	7,5- 7,2m
<u>60</u>	6,04d (6,0)	5,84t (6,0)	5,08dd (4,0)	5,77m	3,58m	8,2- 7,2m
<u>61</u>	6,09d (5,8)	5,88t (5,5)	5,07dd (5,5)	6,07m	4,75m	8,1m 7,4m
<u>62</u>	6,08d (5,6)	5,88t (5,3)	5,10dd (2,5)	5,65m	4,04m	8,1m 7,3m
<u>59^a</u>	5,68d (5,0)	5,38t (5,0)	4,40m -	3,80m	4,20m	

a. Los datos de los compuestos 58 y 59 están tomados de la referencia 110.

58: 2,3,5-tri-O-acetil-6-O-tritil-D-galactono-1,4-lactona

59: 2,3,6-tri-O-acetil-D-galactono-1,4-lactona

60: 2,3,5-tri-O-benzofl-6-O-tritil-D-galactono-1,4-lactona

61: 2,3,5,6-tetra-O-benzofl-D-galactono-1,4-lactona

62: 2,3,5-tri-O-benzofl-D-galactono-i,4-lactona

Tabla VII. Desplazamientos químicos (p.p.m.) en los espectros de R.M.N.- ^{13}C de los compuestos 58 a 62.

Compuesto	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	O-C Ph_3	C-arom	C=O acilos
<u>58</u> ^a	168,0	72,1	72,1	77,3	69,4	61,2	87,2	143,1 128,3- 127,1	169,4 169,3 169,0
<u>60</u>	168,8	72,5	74,2	79,2	71,3	61,7	87,2	143,1 133,6- 127,0	165,0 164,9 164,7
<u>61</u> ^b	168,5	72,3	74,1	79,3	70,0	62,4	-	133,7- 128,0	165,6 165,2 165,0 164,7
<u>62</u>	169,1	72,8	74,3	79,1	72,6	60,3	-	133,8- 127,1	165,6 164,9
<u>59</u> ^a	168,6	72,1	72,4	79,2	67,6	64,3	-	-	171,0 170,1 169,6

a. Los datos están tomados de la referencia 110. b. Referencia 124

58: 2,3,5-tri-O-acetil-6-O-tritil-D-galactono-1,4-lactona
59: 2,3,6-tri-O-acetil-D-galactono-1,4-lactona
60: 2,3,5-tri-O-benzofil-6-O-tritil-D-galactono-1,4-lactona
61: 2,3,5,6-tetra-O-benzofil-D-galactono-1,4-lactona
62: 2,3,5-tri-O-acetil-D-galactono-1,4-lactona

acilado con respecto al mismo desacilado¹²⁵. También se observa un desplazamiento a campos más altos de la señal del C-6 con el hidroxilo libre con respecto al compuesto totalmente benzoilado. Se han observado efectos similares sobre el carbono α durante la desacilación cuando ese carbono es primario¹²⁶.

Una vez conocido el comportamiento del derivado en medio ácido se pueden estudiar todos los caminos sintéticos planteados anteriormente.

1. Estudios de reacciones de β -eliminación.

Antecedentes

Por benzoilación de aldonolactonas con cloruro de benzoílo y piridina a temperatura ambiente se obtienen lactonas no saturadas^{40,127,128,129}. Se encontró que la configuración trans no es un requisito imprescindible para que ocurra la eliminación, además, como la reacción no tenía lugar en medio ácido se postuló para la misma un mecanismo E1cB. En la figura 46 se muestra el mecanismo propuesto para el caso de la benzoilación de la D-galactono-1,4-lactona en piridina¹²⁷. Por medio de esta reacción se obtiene el 2,6-dibenzoiloxi-2,4-hexadien-4-ólido (63). No se aislaron como productos de estas reacciones los que provendrían de la monoeliminación debido a la rapidez de la segunda eliminación, la que da un compuesto muy estabilizado por la conjugación de los dos dobles enlaces.

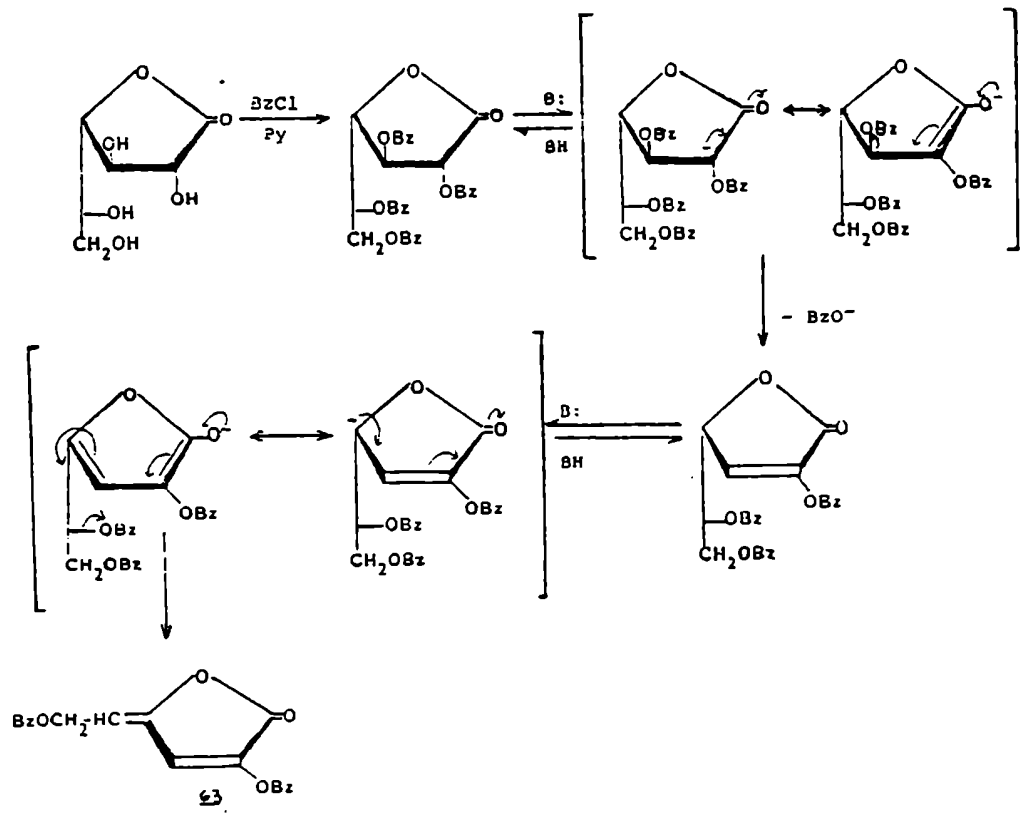


Figura 46

El mismo tipo de eliminación se encuentra tratando los perbenzoatos correspondientes con piridina anhidra.

En el caso de la 2,3,5-tri-O-benzoil-L-ramnono-1,4-lactona se lograron mejores resultados usando trietilamina como base para promover la eliminación^{95,130}.

Aplicación de las reacciones de β -eliminación-hidrogenación catalítica a la 2,3,5-tri-O-benzoil-6-O tritil-D-galactono-1,4-lactona (60)

En vista de los resultados mencionados se consideró de interés estudiar los productos que se obtendrían por tratamiento con trietilamina de la 2,3,5-tri-O-benzoil-6-O-tritil-D-galactono 1,4-lactona (60). Los productos obtenidos

son precursores de desoxiazúcares con los hidroxilos protegidos selectivamente. Además, por esa misma protección podrían resultar sintones de utilidad en el planeamiento sintético de productos naturales. También podría considerarse su posible actividad biológica ya que se describieron diversas actividades de los dienóidos¹³¹.

El tratamiento con trietilamina de la 2,3,5,6-tetra-O-benzoíl-D-galactono 1,4-lactona (61) no había sido efectuado anteriormente, tampoco el estudio de los espectros de R.M.N.-¹³C de los productos de eliminación, ni de los derivados hidrogenados de los mismos. Estos resultaban importantes a los efectos de compararlos con los espectros de los derivados tritilados correspondientes.

2,6-dibenzoiloxi-2,4-hexadien-4-ólido (63)

Cuando se trató la 2,3,5,6-tetra-O-benzoíl-D-galactono-1,4-lactona (61) con una solución de trietilamina en cloroformo (20%) se obtuvo el 2,6-dibenzoiloxi-2,4-hexadien-4-ólido (63) cristalino con 71% de rendimiento (Fig. 47).

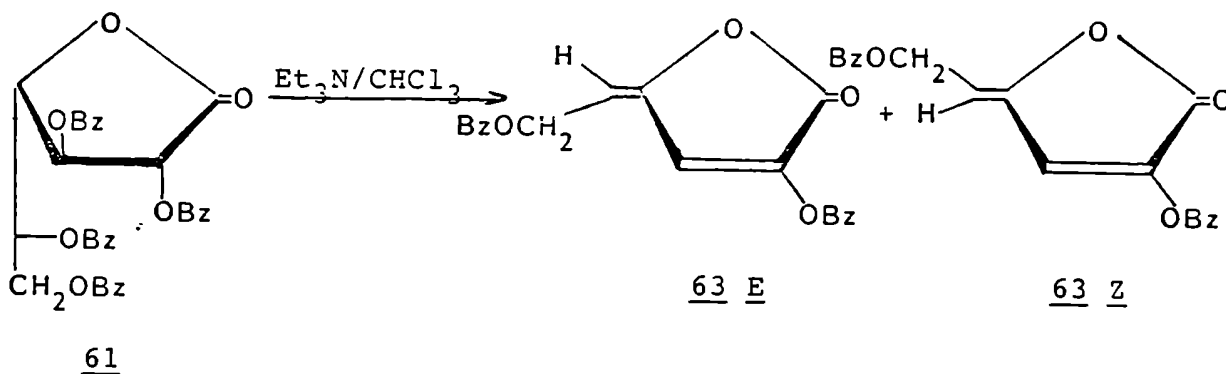
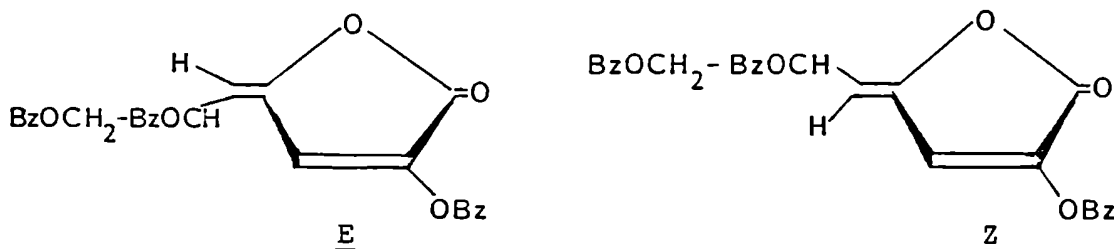


Figura 47

Las propiedades físicas y cromatográficas del producto obtenido coincidieron con las del que se obtiene por benzoilación en piridina durante un tiempo prolongado⁴⁰. El rendimiento mejoró sustancialmente ya que en este caso se había informado un rendimiento de 36%. El compuesto resultó ser ópticamente inactivo.

Su espectro de R.M.N.-¹³C (Fig. 48) fue asignado por comparación con el del (S) 2,6,7-tribenzoiloxi-2,4-heptadien-4-ólido (64) (Tabla VIII) del cual los isómeros E y Z fueron separados por cromatografía líquida de alta resolución y los respectivos espectros de R.M.N.-¹³C asignados por experiencias de desacople a frecuencia única¹²⁴.



Compuesto 64. (S) 2,6,7-tribenzoiloxi-2,4-heptadien-4-ólido

Para cada carbono del compuesto 63 (excepto para C-1) se pueden asignar dos señales de intensidad similar lo cual indicaría que nos encontramos en presencia de una mezcla de isómeros E y Z en una relación aproximada de 1:1.

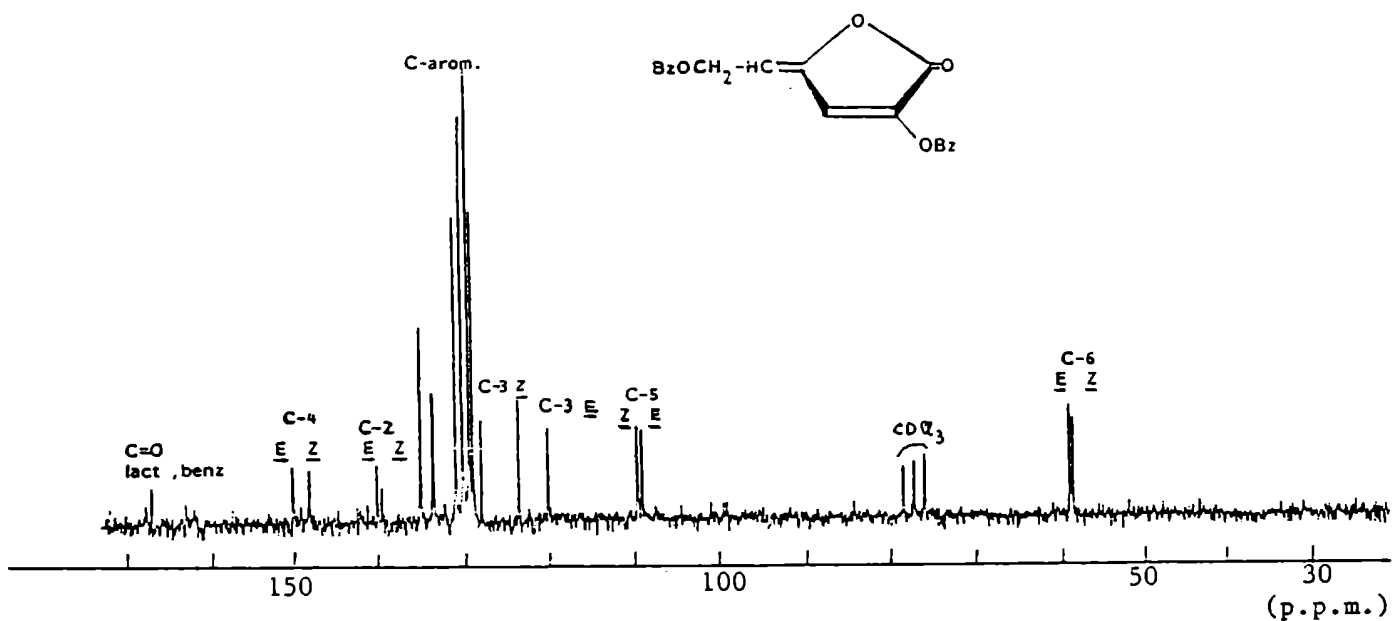


Figura 48. Espectro de R.M.N.- ^{13}C del compuesto 63.

2-Benzoiloxi-6-tritiloxi-2,4-hexadien-4-ólido (65)

Por tratamiento de la 2,3,5-tri-O-benzoíl-6-O-tritil-D-galactono-1,4-lactona (60) con trietilamina en cloroformo (20%) se obtuvo el 2-benzoiloxi-6-tritiloxi-2,4-hexadien-4-ólido (65) cristalino con 78% de rendimiento (Fig. 49). El producto no presentaba actividad óptica.

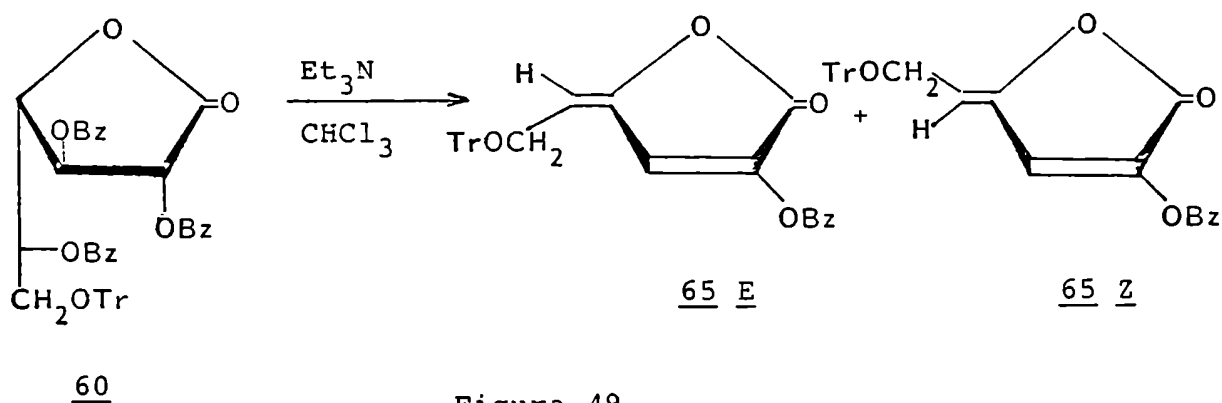


Figura 49

En el espectro de I.R. la conjugación produjo un corrimiento en la banda correspondiente al carbonilo de lactona, que aquí se encuentra superpuesto a las absorciones de los benzoatos dando una banda ancha centrada alrededor de 1750 cm^{-1} .

El espectro de R.M.N.- ^1H de este compuesto (Fig. 50) mostró las señales del protón vinílico sobre el doble enlace exocíclico (H-5) a 5,4 p.p.m. y los alílicos (H-6 y 6') a 4,1 p.p.m. Estos aparecen a campos más altos que en el análogo benzoilado 63 que tiene un sustituyente más electronegativo.

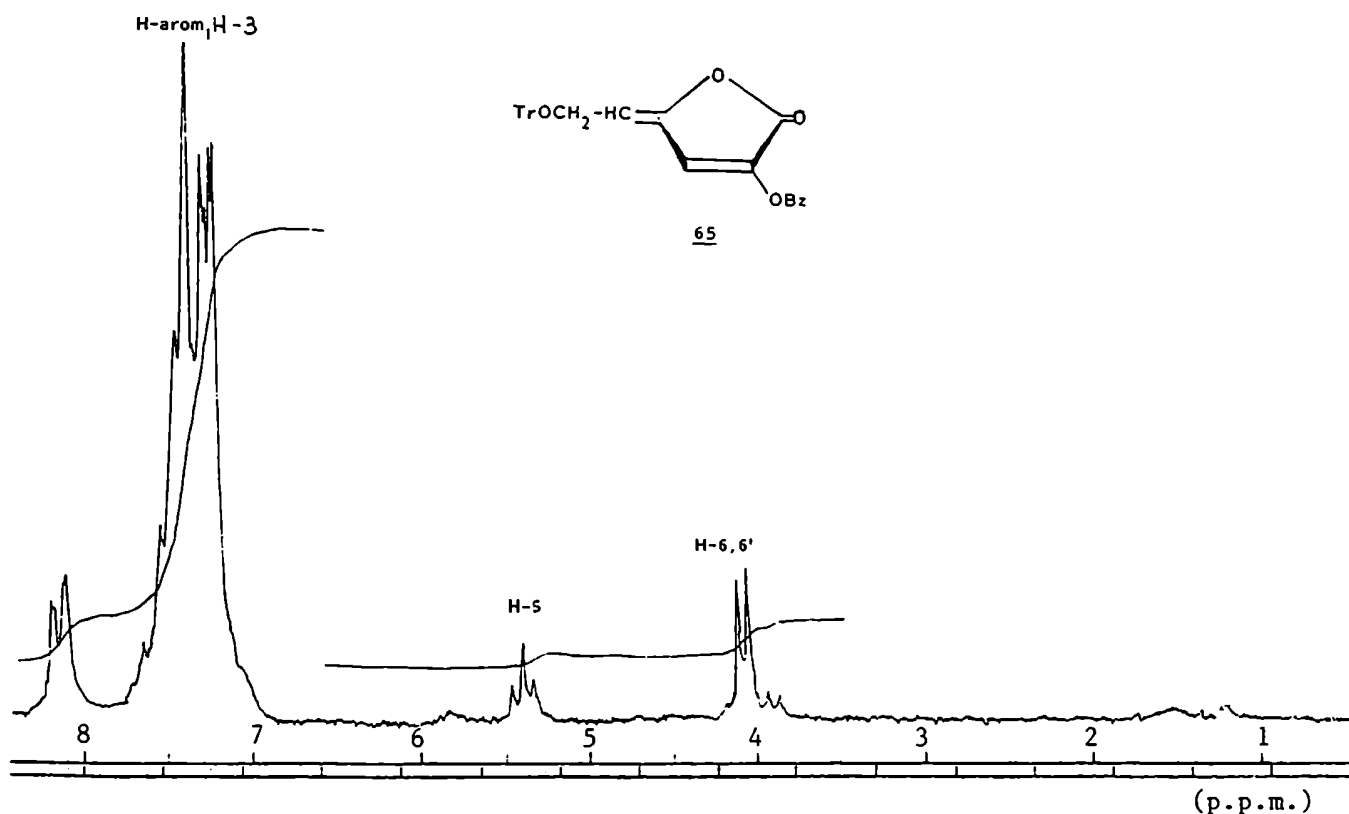


Figura 50. Espectro de R.M.N.- ^1H del compuesto 65.

El protón vinílico de C-3 se encuentra superpuesto con el multiplete de los protones aromáticos. La fuerte desprotección observada se debe a que la conjugación del doble enlace con el carbono carbonílico de la lactona disminuye en forma considerable la densidad electrónica sobre C-3¹³².

El espectro de R.M.N.-¹³C de este compuesto mostró la presencia de los isómeros Z y E en relación aproximada de 9:1 (Fig.51). Esta relación resulta de comparar las intensidades promediadas para las señales correspondientes a C-3, C-5 y C-6 en cada isómero. Estos espectros se asignaron por comparación con los espectros de los compuestos 63 y 64. Para atribuir las señales a los isómeros E o Z se tomó como primera asignación la señal de C-3 que es la que presenta más variación en el desplazamiento químico al pasar de un isómero a otro.

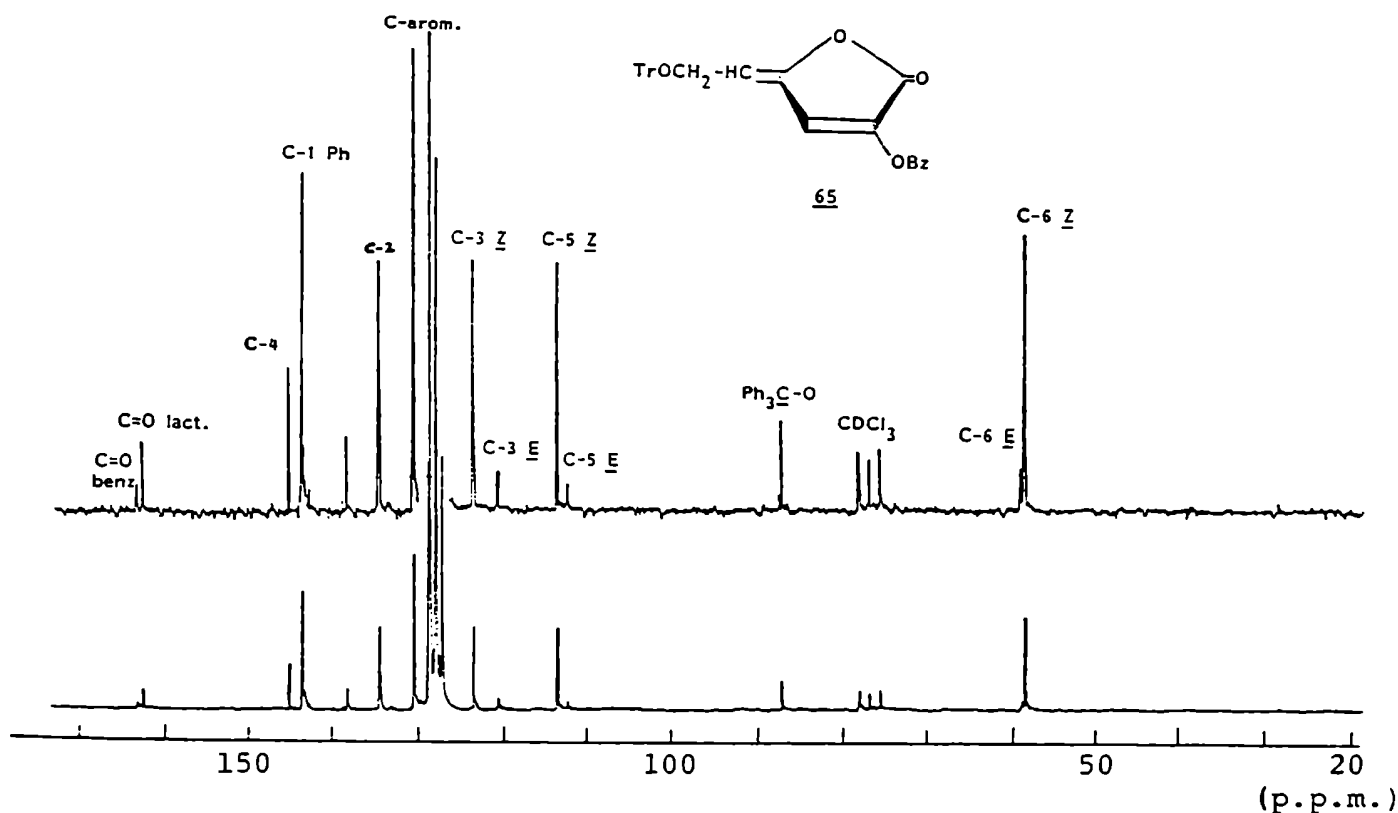


Figura 51. Espectro de R.M.N.-¹³C del compuesto 65.

Como ya se mencionó, se ha propuesto un mecanismo del tipo ElcB para las reacciones de β -eliminación en aldono-1,4-lactonas aciladas^{128,133}. También operaría un mecanismo ElcB en el caso de la eliminación de ácido benzoico en el compuesto 60. El hecho de que el isómero Z sea el producto principal del tratamiento con trietilamina del compuesto tritilado 60 sugiere la existencia de una conformación preferencial durante el transcurso de la eliminación (Fig. 52). Esto no sucedería en el caso del análogo benzoilado 61 a partir del cual se obtienen los isómeros E y Z en proporciones casi iguales.

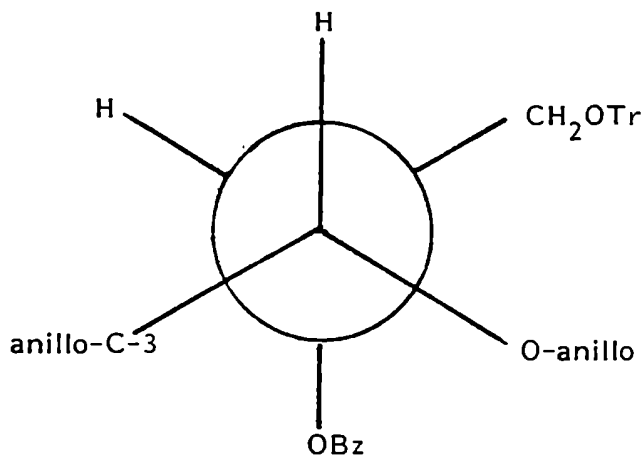


Figura 52: Conformación preferida por el compuesto 60 durante la eliminación.

Se encuentran en la literatura ejemplos de reacciones que transcurren por mecanismos ElcB en las que la estereoquímica del producto final está determinada por un control conformacional durante el proceso de eliminación¹³⁴.

La conformación propuesta es coherente con los datos de R.M.N.-¹H de la lactona de partida 60. En este compuesto se observa un $J_{4,5}$ de aproximadamente 4Hz (Tabla VI) como correspondería a la conformación sesgada propuesta.

Una confirmación adicional la proporciona el hecho de observarse un $J_{4,5}$ de 3 Hz en el caso del 2,5-diacetoxi-6-tritiloxi-2-hexeno-4-óido (66). Este compuesto se aisló como producto minoritario (9%) a partir de D-galactono-1,4-lactona por tritilación y posterior acetilación (Fig. 53) en piridina durante un tiempo prolongado (48 h)¹¹⁰. El enóido 66 es análogo del compuesto intermediario en la obtención del dienóido 65. Puede suponerse que la conformación de la cadena lateral en ambos compuestos sería parecida, y el $J_{4,5}$ observado en el caso de 66 confirma una relación sesgada entre los hidrógenos 4 y 5.

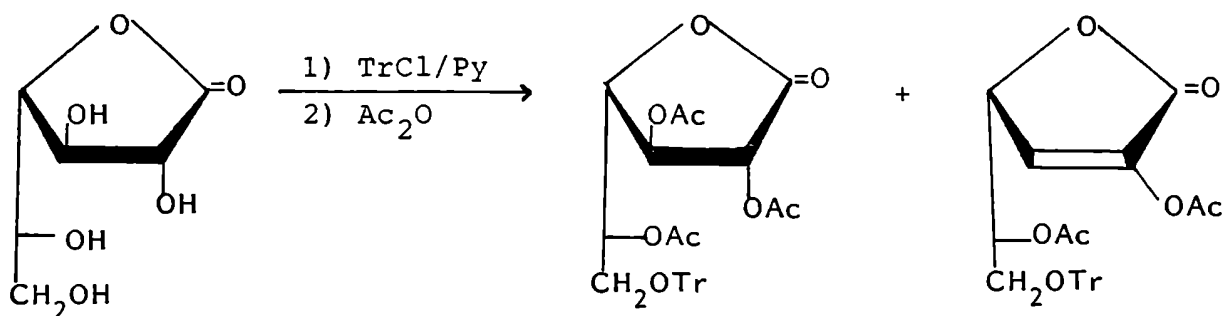


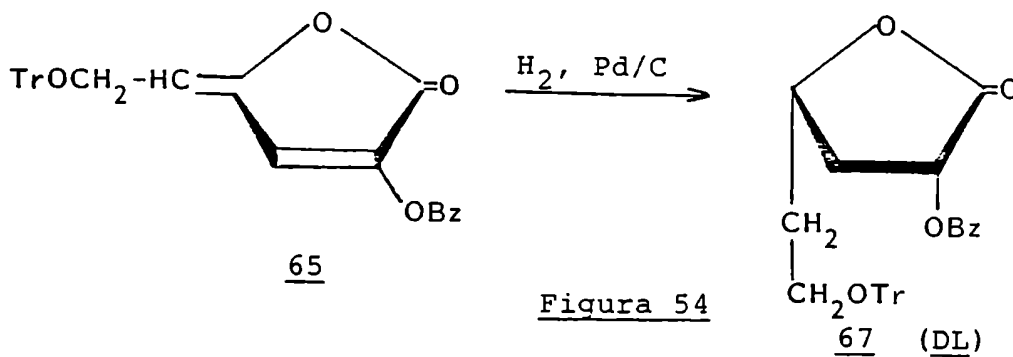
Figura 53

La ausencia de control conformacional en el caso de la reacción efectuada sobre el compuesto totalmente benzoiado 61 puede deberse al menor volumen del benzoato en C-6 en 61 con respecto al tritiloxi sobre el mismo carbono en 60.

2-O-Benzoíl-3,5-didesoxi-6-O-tritil-DL-treo-hexono-1,4-lactona (67)

La hidrogenación catalítica del compuesto 65 dio la 2-O-benzoíl-3,5-didesoxi-6-O-tritil-DL-treo-hexono-1,4-

lactona (67) cristalina con 77% de rendimiento (Fig. 54).



El compuesto 67, que resultó ser ópticamente inactivo, tenía un punto de fusión definido y era cromatográficamente homogéneo cuando se analizó en diferentes condiciones. Esto indica que de los dos pares posibles de enantiómeros, se obtuvo solamente uno. La alta estereoselectividad en la hidrogenación de los derivados diinsaturados de aldono-1,4-lactonas ya se había observado anteriormente⁹⁵. La hidrogenación del doble enlace exocíclico ocurriría en primer lugar para dar una furanona racémica. La orientación de la cadena lateral en esta furanona induciría la adición de hidrógeno al doble enlace endocíclico, para dar un solo par de enantiómeros de configuración treo.

Los datos de R.M.N.-¹H (Fig 55) confirman los resultados. La relación treo propuesta para los hidroxilos de C-2 y C-4 es coherente con los valores de las constantes de acoplamiento $J_{2,3}$; $J_{2,3'}$; $J_{3,4}$ y $J_{3',4}$ ya que si la configuración fuera eritro el H-2 (o el H-4) caería fuera del ángulo diedro determinado por los H-3 y 3' y el H-4 (o el H-2) lo bisectaría por lo cual se deberían obtener constantes de acoplamiento menores. Estos resultados están de acuerdo con estudios anteriores de β -eliminación en los cuales se ha demostrado estereoselectividad durante la hidrogenación de compuestos de este tipo^{95,133}.

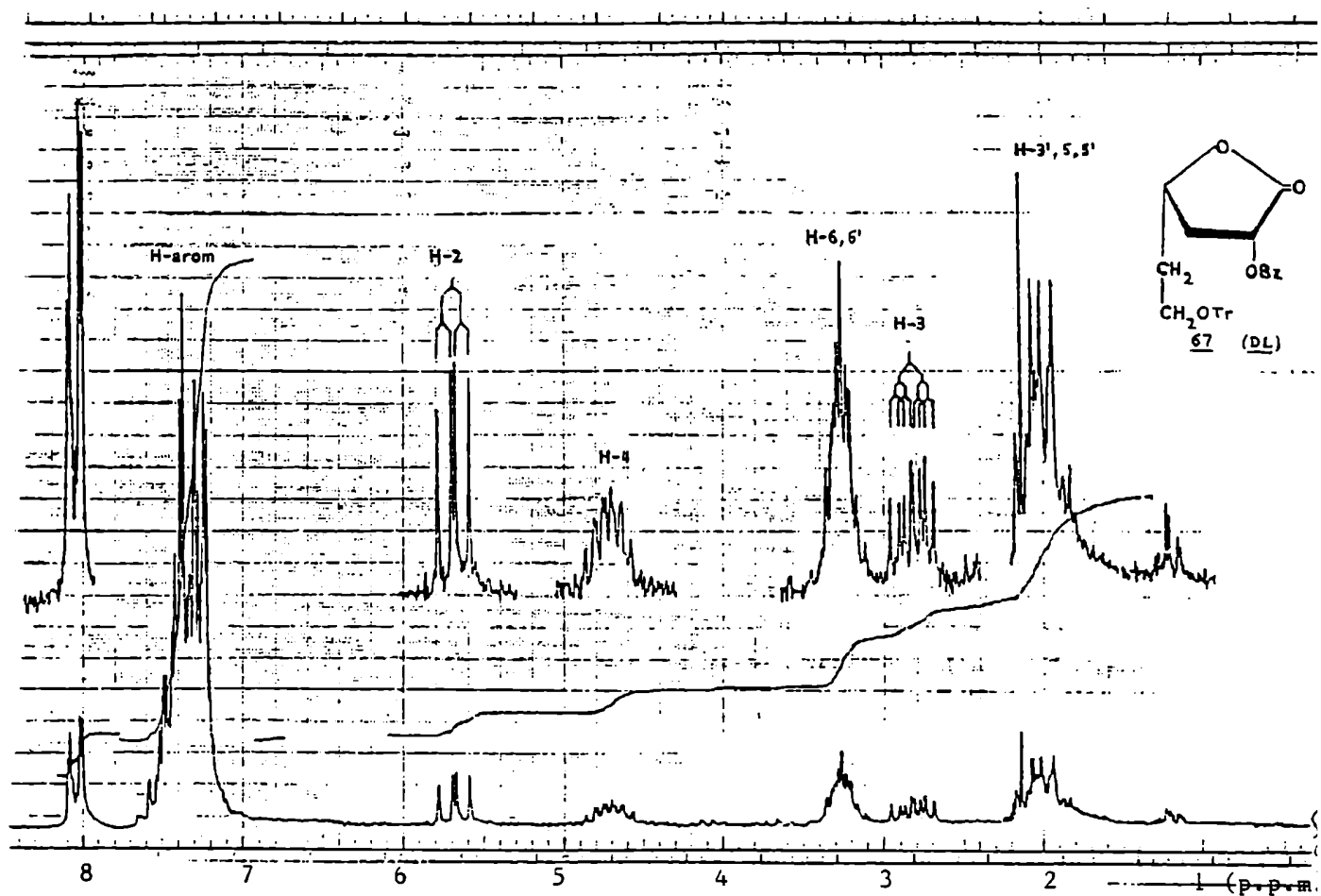


Figura 55. Espectro R.M.N.- ^1H del compuesto 67.

El espectro de R.M.N.- ^{13}C (Fig. 56, Tabla VIII) de este compuesto confirmó la presencia de un solo par de enantiómeros ya que sólo se observa una señal para cada carbono de la molécula. Con el objeto de comparar los espectros de R.M.N.- ^{13}C se realizó el de la 2,6-di-O-benzoíl-3,5-didesoxi-DL-treo hexono-1,4-lactona⁴⁰ (68) (Fig. 57, Tabla VIII) proveniente de la hidrogenación catalítica del compuesto 63 (Fig. 58). Los espectros de ambos compuestos resultaron ser muy similares, la diferencia más destacable se encuentra en la señal que corresponde al C-6, que en el compuesto tritilado aparece 1,7 p.p.m. a campos más altos que en el totalmente benzoilado debido a la diferencia en la electronegatividad de los sustituyentes.

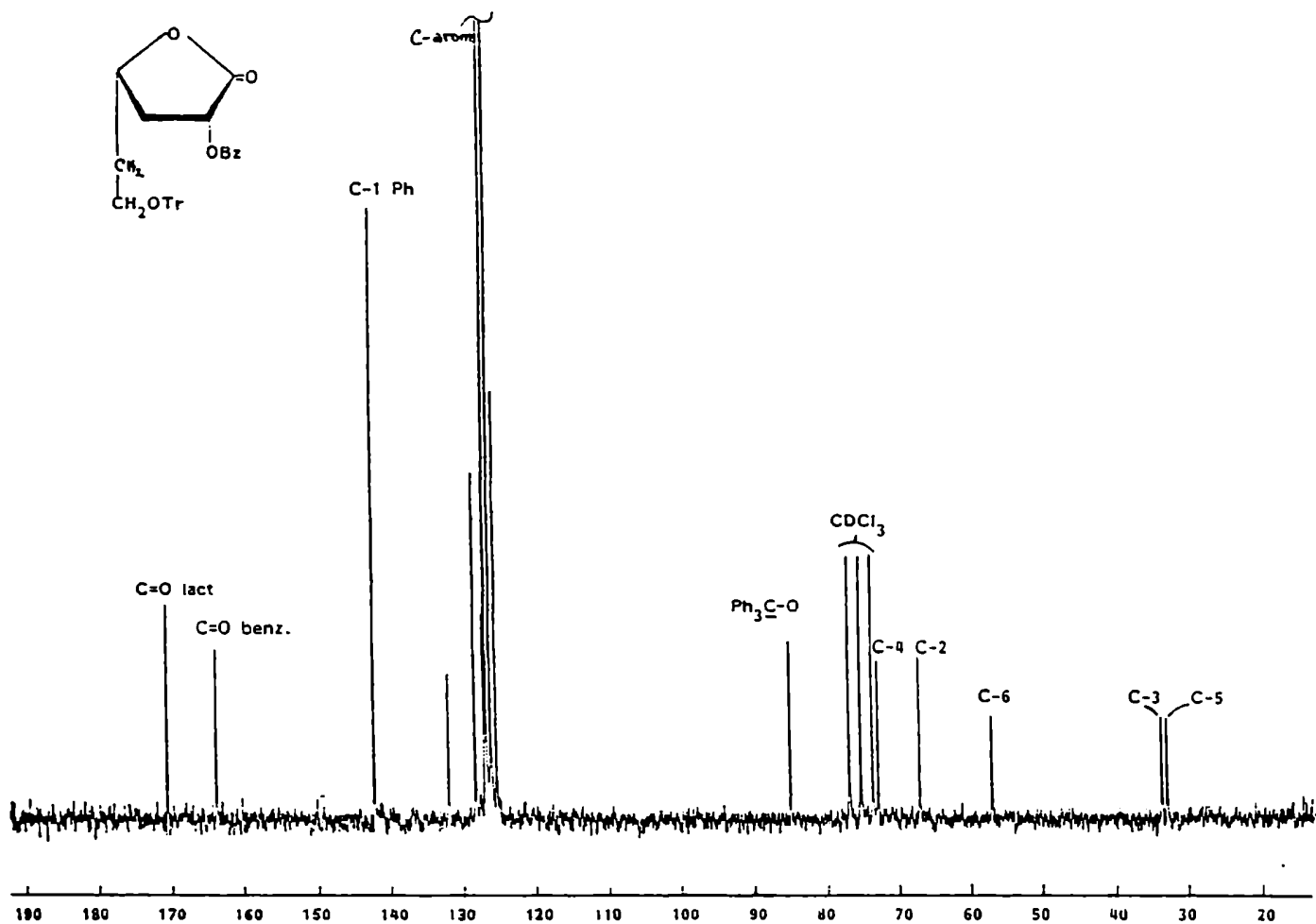


Figura 56. Espectro de R.M.N.-¹³C del compuesto 67.

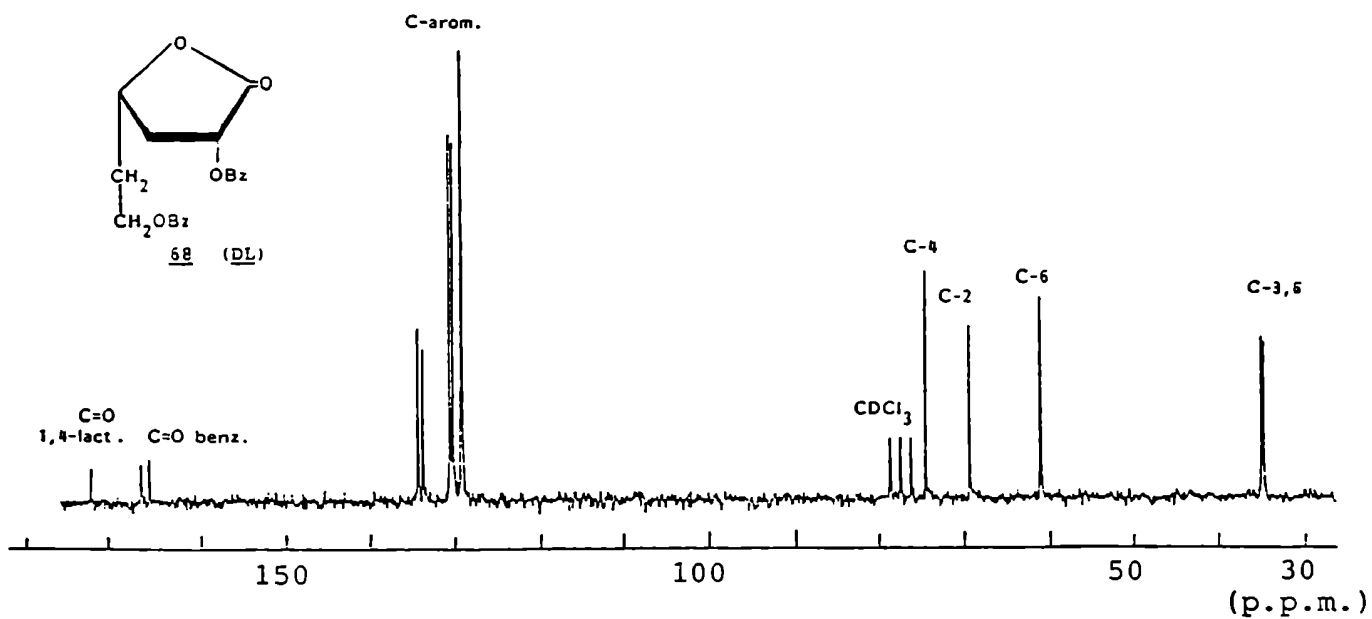


Figura 57. Espectro de R.M.N.-¹³C del compuesto 68.

Tabla VIII. Desplazamientos químicos (p.p.m.) en los espectros de R.M.N.-¹³C de los compuestos 63, 64, 65, 67 y 68.

Compuesto	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	C-7	C-arom.	C=O benz.	Ph ₃ C-O
<u>64-E</u> ^a	161,9	139,8	119,9	150,1	108,3	67,5	65,0	134,4- 128,2	165,6 165,2	-
<u>64-Z</u> ^a	162,1	139,1	122,5	147,5	109,1	67,5	64,7	134,5- 128,3	165,8 165,1	-
<u>63-E</u>	162,1	139,7	119,5	149,6	108,7	58,9	-	134,6 127,4	166,05	-
<u>63-Z</u>	162,2	139,1	122,9	147,7	109,2	58,5	-	134,6 127,4	166,05	-
<u>65-E</u>	162,2	138,2	120,5	145,1	112,5	59,3	-	143,5 134,4- 127,1	162,9	87,3
<u>65-Z</u>	162,2	138,2	123,3	145,1	113,74	58,9	-	143,5 134,4- 127,1	162,9	87,3
<u>67</u>	171,9	68,9	35,7	74,5	34,9	59,0	-	143,6 133,4- 126,8	165,0	86,6
<u>68</u>	171,7	69,0	35,2	74,1	34,9	60,7	-	133,7 128,5	166,1 165,1	-

124 comp. 63: 2,6-dibenzoiloxi-2,4-hexadien-4-ólido
64: (S) 2,6,7-tribenzoiloxi-2,4-heptadien-4-ólido
65: 2-benzoiloxi-6-tritiloxi-2,4-hexadien-4-ólido
67: 2-O-benzofl-3,5-didesoxi-6-O-tritil-DL-treo-hexono-1,4-lactona
68: 2,6-di-O-benzofl-3,5-didesoxi-DL-treo-hexono-1,4-lactona

a. Los datos para el compuesto 64 se tomaron de la referencia 124.

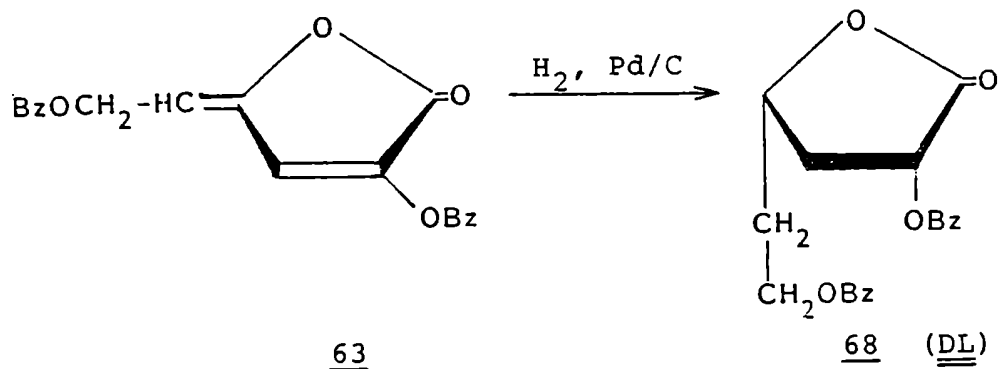


Figura 58

Conclusiones.

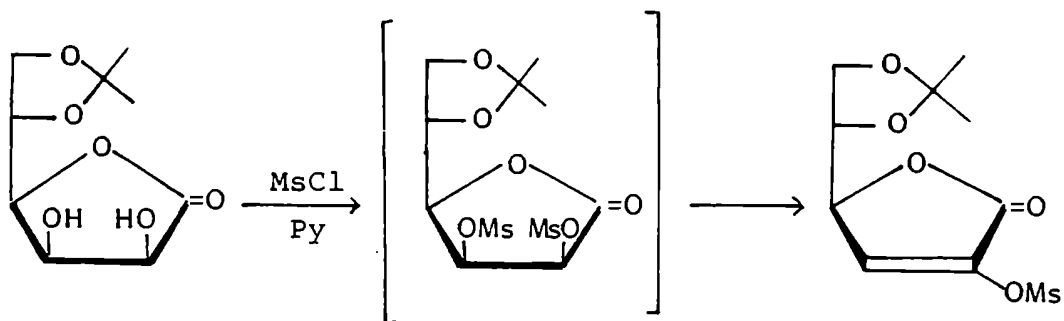
Puede notarse que el uso de trietilamina como base en lugar de la piridina produce una sustancial mejora en el rendimiento en las reacciones de β -eliminación.

La presencia de un grupo tritilo en la molécula lleva a obtener, en forma casi exclusiva, uno de los dos isómeros posibles en el producto eliminado, lo cual no ocurre en los compuestos benzoilados. Además, la hidrogenación catalítica de la enonolactona nos da una 3,5-dideoxilactona que, si bien no es quiral, tiene la posición 6 selectivamente protegida con un grupo tritilo. Esto permitiría la resolución del racemato mediante el reemplazo de ese grupo por un sustituyente quiral.

2. Hidrogenación catalítica en presencia de trietilamina de derivados acilados de aldono-lactonas.

Antecedentes

Como se ha visto hasta este momento, la eliminación en derivados peracilados de aldono-1,4-lactonas es difícil de controlar para la obtención de los productos monoinsaturados con buen rendimiento. Sin embargo, cuando en O-5 hay presente un grupo que no es eliminado en las condiciones básicas de la reacción, es posible obtener el derivado monoinsaturado. Por ejemplo, Chittenden y col¹³⁵, por mesilación en presencia de piridina de 5,6-O-isopropilidén-aldono-1,4-lactonas obtuvieron 2-enonolactonas con rendimientos apreciables



El mismo grupo de trabajo pudo obtener 6-bromo-aldono-1,4-lactonas monoinsaturadas (Fig. 59) por reacciones de trans- β -bromo-acetoxi-eliminación inducidas por bisulfito de sodio¹³⁶.

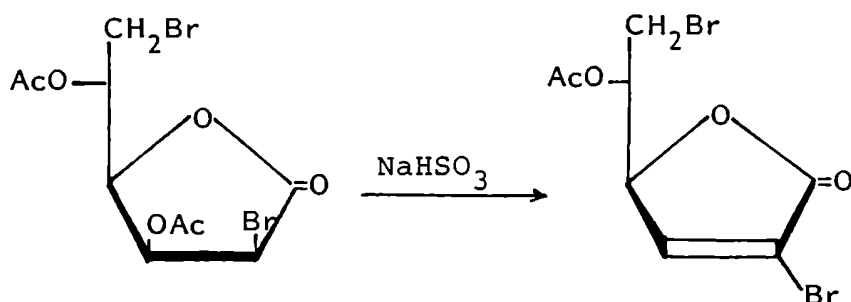


Figura 59

La dificultad que presenta la obtención de 1,4-lactonas α,β monoinsaturadas limita su empleo como intermediarios en la síntesis de 3-desoxiazúcares, en particular, de sus derivados furanósicos. Una técnica alternativa fue descrita por Bock y col.⁴¹ quienes realizaron la reacción de eliminación sobre aldonolactonas peracetiladas con trietilamina en solución de acetato de etilo y en presencia de paladio sobre carbón con hidrogenación simultánea a 3 atm. de presión. La velocidad de hidrogenación del doble enlace formado entre C-2 y C-3 resultó mucho mayor que la velocidad de eliminación del grupo 5-acetiloxi, lo que les permitió obtener la 3-desoxilactona con rendimientos apreciables. El grupo de trabajo mencionado aplicó esta reacción a los derivados acilados de varias aldopentono- y aldohexono-1,4-lactonas con éxito en todos los casos (Fig. 60).

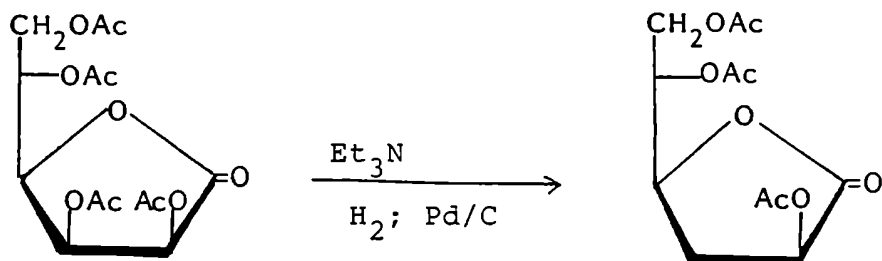
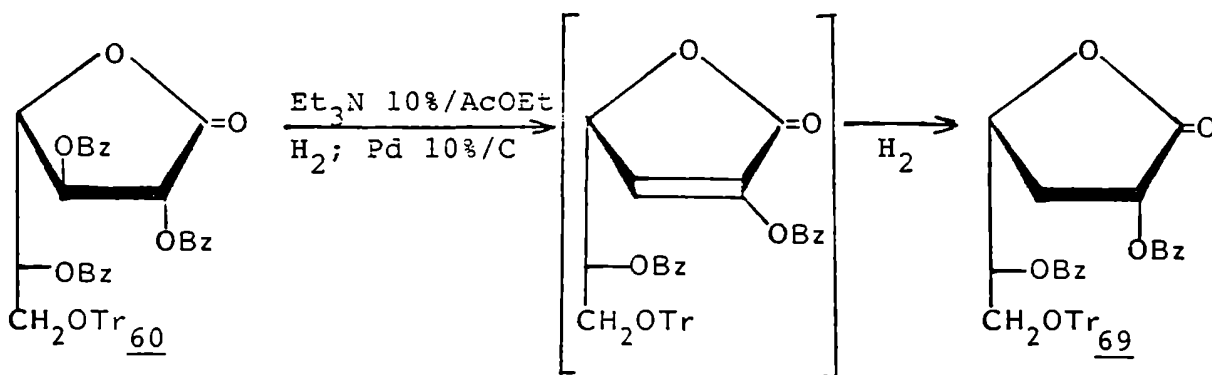


Figura 60

Hidrogenación catalítica en presencia de trietilamina de
2,3,5-tri-O-benzoíl-6-O-trítíl-D-galactono-1,4-lactona (60)
Síntesis de 2,5-di-O-benzoíl-3-desoxi-6-O-trítíl-D-xilo-
hexono-1,4-lactona (69).

La sencillez del método mencionado anteriormente⁴¹ sugirió su aplicación a la 2,3,5-tri-O-benzoíl-6-O-trítíl-D-galactono-1,4-lactona (60), lo que nos llevaría a obtener una 3-desoxilactona precursora de una 3-desoxialdosa furanósica protegida selectivamente en C-6.

Cuando se hidrogenó la lactona 60, usando como catalizador Pd/C y en presencia de trietilamina se obtuvo la 2,5-di-O-benzoíl-3-desoxi-6-O-trítíl-D-xilo-hexono-1,4-lactona (69) como un sólido amorfo con 94% de rendimiento



El espectro de I.R. mostró las absorciones de los carbonilos de lactona y benzoatos a 1790 y 1740 cm⁻¹ respectivamente.

La configuración de C-2 fue establecida sobre la base de los datos de su espectro de R.M.N.-¹H (Fig. 61). Los desplazamientos químicos y las constantes de acoplamiento se compararon con los datos de R.M.N.-¹H de la 2-O-benzoíl-

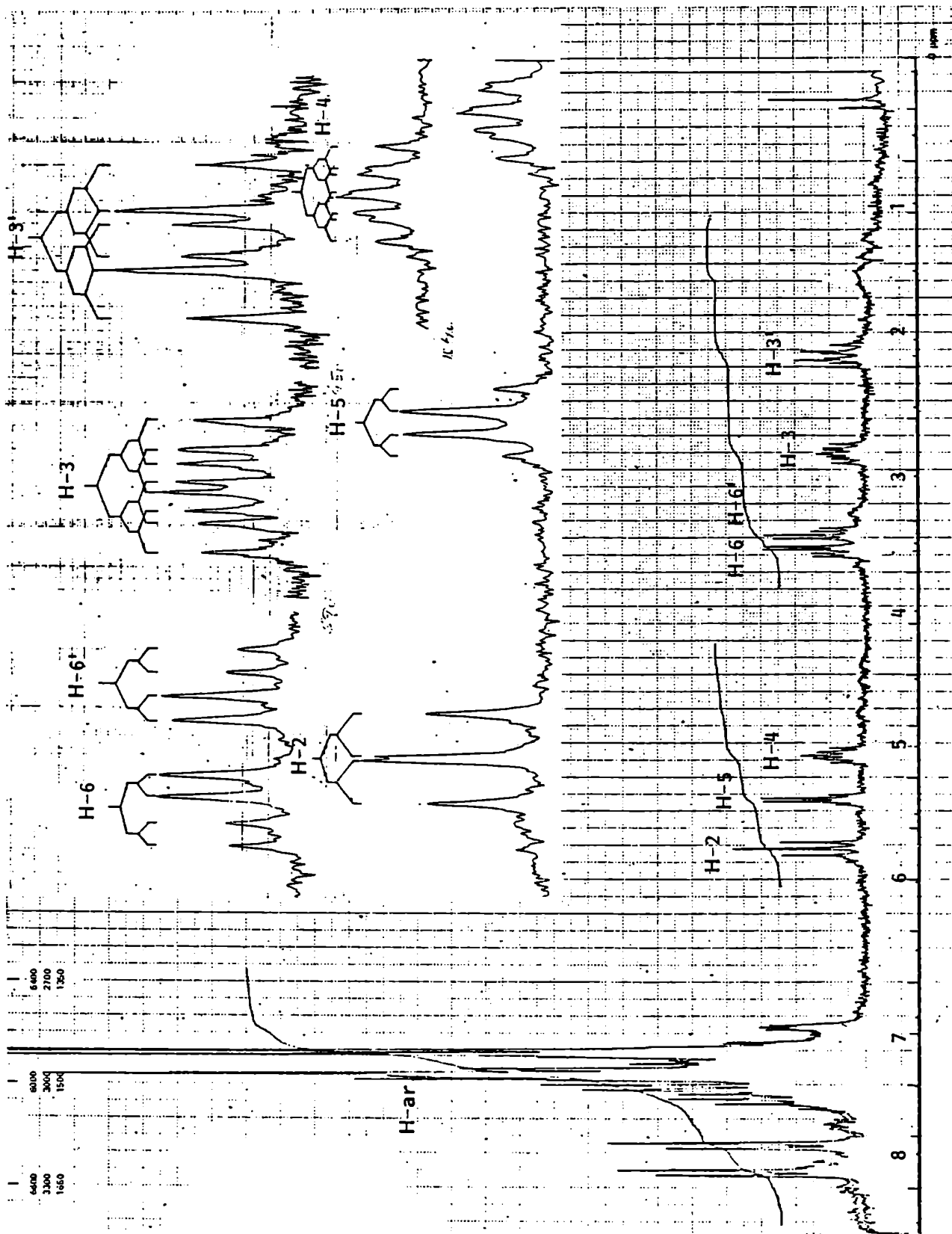


Figura 61: Espectro de R.M.N.-¹H (200 MHz) del compuesto 69.

Tabla IX. Comparación de los datos de R.M.N.-¹H de la 2,5-di-O-benzoíl-3 - desoxi-6-O-tritil-D-xilo-hexono-1,4-lactona (69) con los de la 2-O-benzoíl-3,5-didesoxi-6-O-tritil-DL-treo-hexono-1,4-lactona (67).

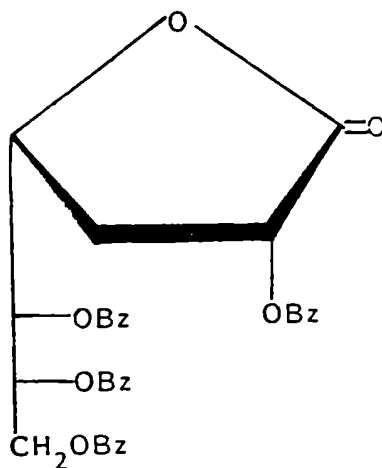
Compuesto	H-2 (J _{2,3}) (J _{2,3})	H-3 (J _{3,3})	H-3' (J _{3,3})	H-4 (J _{3,4}) (J _{3,4})	H-5,5' (J _{4,5})	H-6,6'
<u>67</u>	5,68 dd (9,0) (10,5)	2,84 m (13,0)	2,5m	4,70 m (6,5) (10,0)	2,50 m	3,27 m
<u>69</u>	5,75 dd (9,1) (10,0)	2,83 m (13,0)	2,12m	5,05 m (6,2) (9,4)	5,39 m (4,6)	3,42dd

Los desplazamientos químicos están dados en p.p.m. y las contantes de acoplamiento en Hz.

3,5-didesoxi-6-O-tritol-D-xilo-hexono-1,4-lactona (67) y confirman una relación treo entre C-2 y C-4 (Tabla IX).

La alta estereoselectividad observada durante el proceso de eliminación-hidrogenación se puede atribuir a que, en el compuesto 2,3-insaturado, la cadena formada por C-5 y C-6 evitaría el ataque de hidrógeno desde abajo del plano del ciclo. La adición por la cara opuesta lleva a una relación treo entre los centros quirales C-2 y C-4. La misma configuración fue determinada por Bock y col.⁴¹ para las 3-desoxilactonas obtenidas a partir de aldohexono- y aldopentono-1,4-lactonas acetiladas.

Las señales del espectro de R.M.N.-¹³C (Tabla X, Fig. 62) del compuestos 69 se asignaron por comparación con los datos obtenidos para la 2,5,6,7-tetra-O-benzoíl-3-desoxi-D-gluco-heptono-1,4-lactona⁹⁸(70) relacionada configuracionalmente con 69 y para otros derivados de lactonas⁹⁶.



2,5,6,7-tetra-O-benzoíl=3-desoxi-D-gluco-heptono-1,4-lactona (70)

Si comparamos las señales en el espectro de R.M.N.- ^{13}C de 69 con las del espectro de R.M.N.- ^{13}C de su precursor inmediato 60 podemos observar que la señal de C-4 se encuentra desplazada en 4 p.p.m. a campos más altos en el compuesto 3-desoxigenado. Un comportamiento análogo se había observado en el caso del compuesto 70. Además, la señal correspondiente a C-5 se desplaza a campos más bajos debido a la desaparición de las interacciones estéricas producidas con el grupo aciloxi sustituyente en C-3. (ver Tabla X).

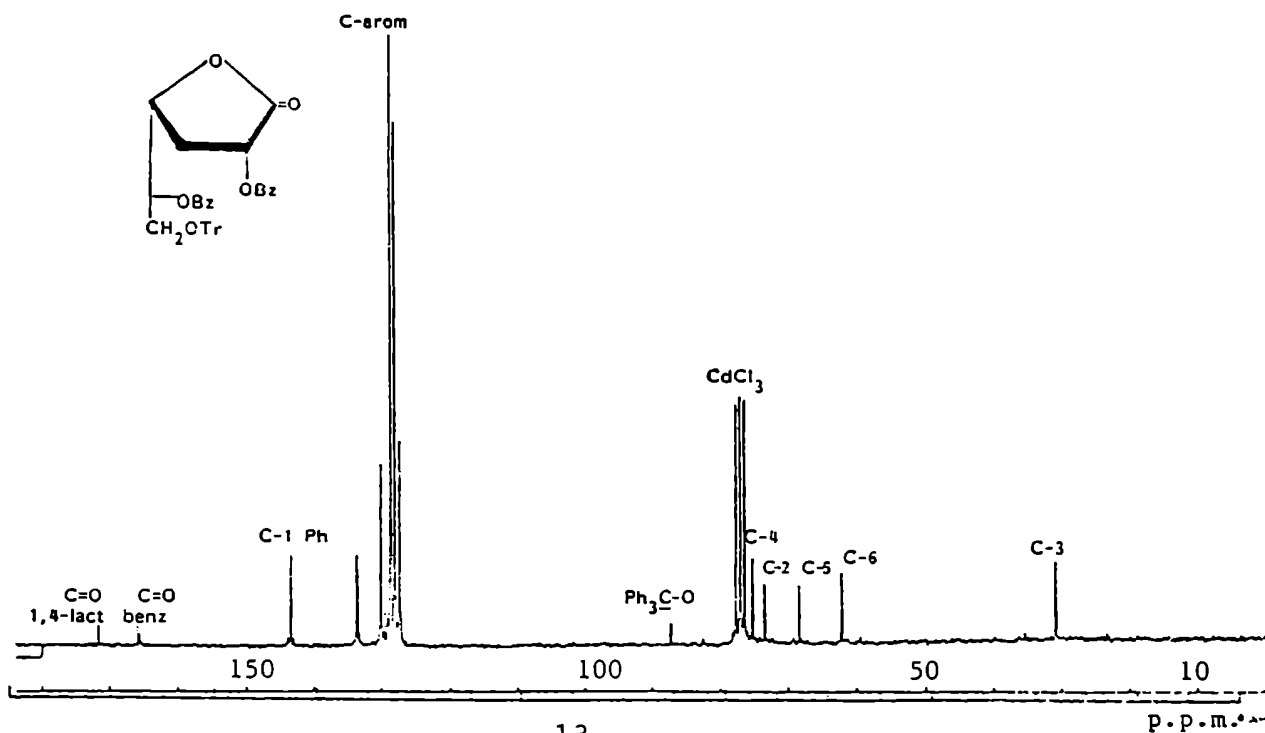


Figura 62: Espectro de R.M.N.- ^{13}C del compuesto 69.

Tabla X. Comparación de los desplazamientos químicos (p.p.m.) en los espectros de R.M.N.-¹³C de los compuestos 60, 69, 70, 71 y 72.

Compuesto	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	C-7
<u>60</u>	168,8	72,5	74,2	79,2	71,3	61,7	-
<u>69</u>	171,5	68,3	30,8	75,2	73,4	62,1	
<u>70^a</u>	171,0	70,4	30,8	74,4	71,0	68,1	62,4
<u>71</u>	101,0	78,6	31,8	77,1	74,6	63,2	-
<u>72^a</u>	101,1	78,8	31,2	76,6	72,5	71,7	63,0

comp. 60: 2,3,5-tri-O-benzoí1-6-O-tritil-D-galactono-1,4-lactona
69: 2,5-di-O-benzoí1-3-desoxi-6-O-tritil-D-xilo-hexono-1,4-lactona
70: 2,5,6,7-tetra-O-benzoí1-3-desoxi-D-gluco-heptono-1,4-lactona
71: 2,5-di-O-benzoí1-3-desoxi-6-O-tritil-D-xilo-hexofuranosa
72: 2,5,6,7-tetra-O-benzoí1-3-desoxi-D-gluco-heptofuranosa

a. Los datos para estos compuestos fueron tomados de la referencia 98.

Reducción de 2,5-di-O-benzoíl-3-desoxi-6-O-trítíl-D-xilo-
hexono-1,4-lactona (69). Obtención de 2,5-di-O-benzoíl-
3-desoxi-6-O-trítíl-β-D-xilo-hexofuranosa (71)

Como se mencionó anteriormente, la reducción de la lactona 69 nos daría un derivado furanósico de la 3-desoxi-galactosa (3-desoxi-D-xilo-hexosa). Además, proporcionaría una prueba adicional de la integridad estereoquímica de la lactona obtenida por la reacción de hidrogenación catalítica en presencia de trietilamina. Por lo tanto, el compuesto 69 se redujo con disiamilborano en condiciones similares a las empleadas para la obtención de la 2,5,6-tri-O-benzoíl-3-desoxi-D-arabino-hexofuranosa (51). Se obtuvo, con 83% de rendimiento la 2,5-di-O-benzoíl-3-desoxi-6-O-trítíl-D-xilo-hexofuranosa como un jarabe homogéneo por cromatografía (Fig. 63).

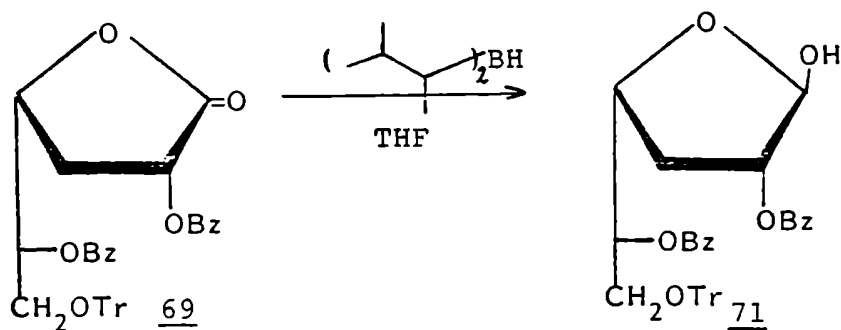


Figura 63

Su espectro de R.M.N.-¹H (Fig. 64) sugiere configuración β para C-1 ya que muestra la señal del H-1 como un singulete que aparece a 5,2 p.p.m.

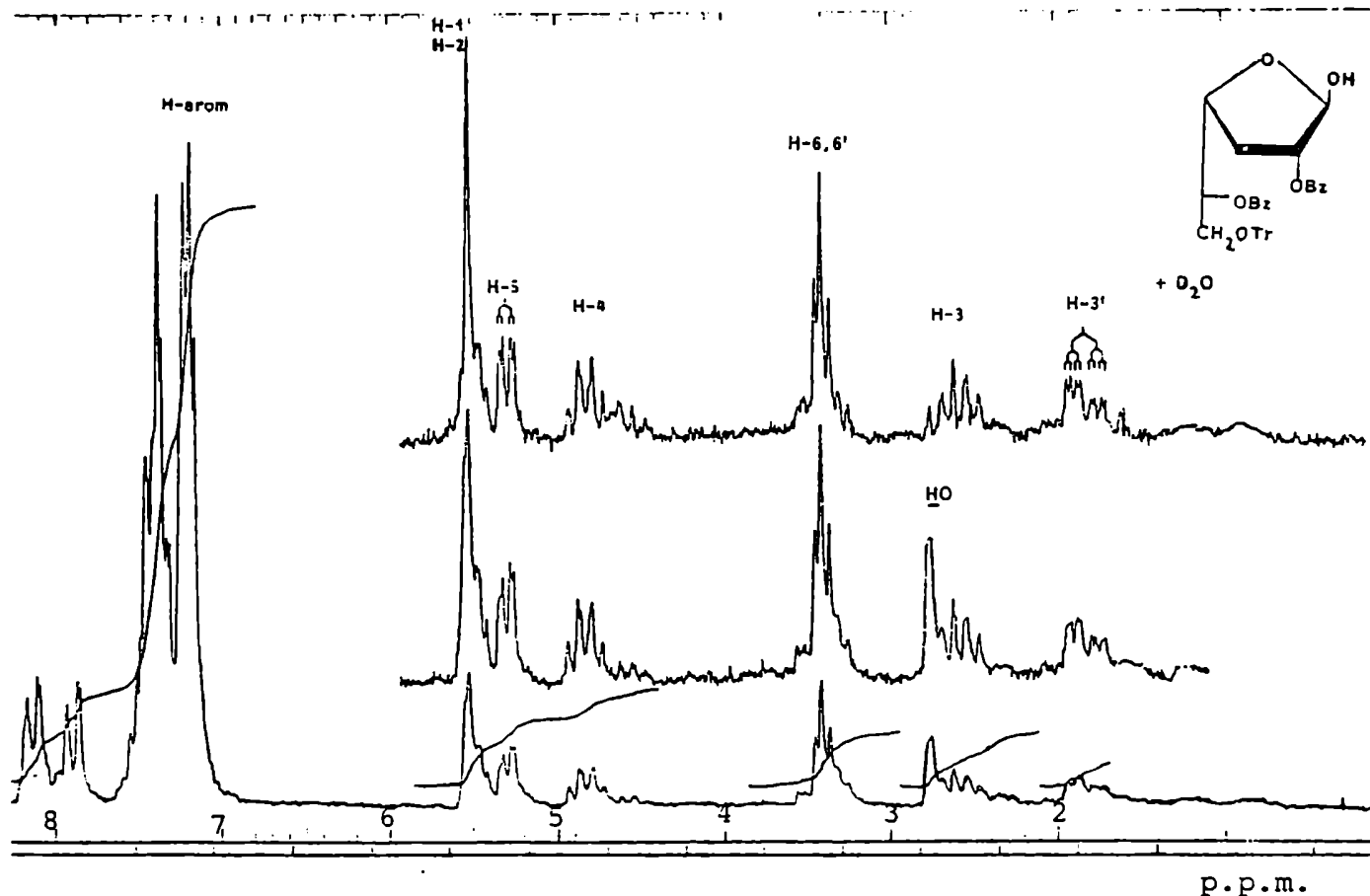


Figura 64: Espectro de R.M.N.-¹ del compuesto 71.

Su espectro de R.M.N.-¹³C (Fig. 65) se asignó por comparación con el de la 2,5,6,7-tetra-O-benzoil-3-desoxi-D-gluco-heptofuranosa (72), relacionada configuracionalmente, y cuyo espectro de R.M.N.-¹³C fue asignado por experiencias de irradiación selectiva⁹⁸ (ver tabla X). Se observa que la señal correspondiente a C-1 aparece a 101,0 p.p.m., frecuencia característica de furanosas con relación 1,2-trans¹⁰⁹. La señal que aparece a 86,5 p.p.m. (O-C-(Ph)₃) demuestra que el grupo tritiloxi (trifenilmetoxi) permaneció luego de la reducción.

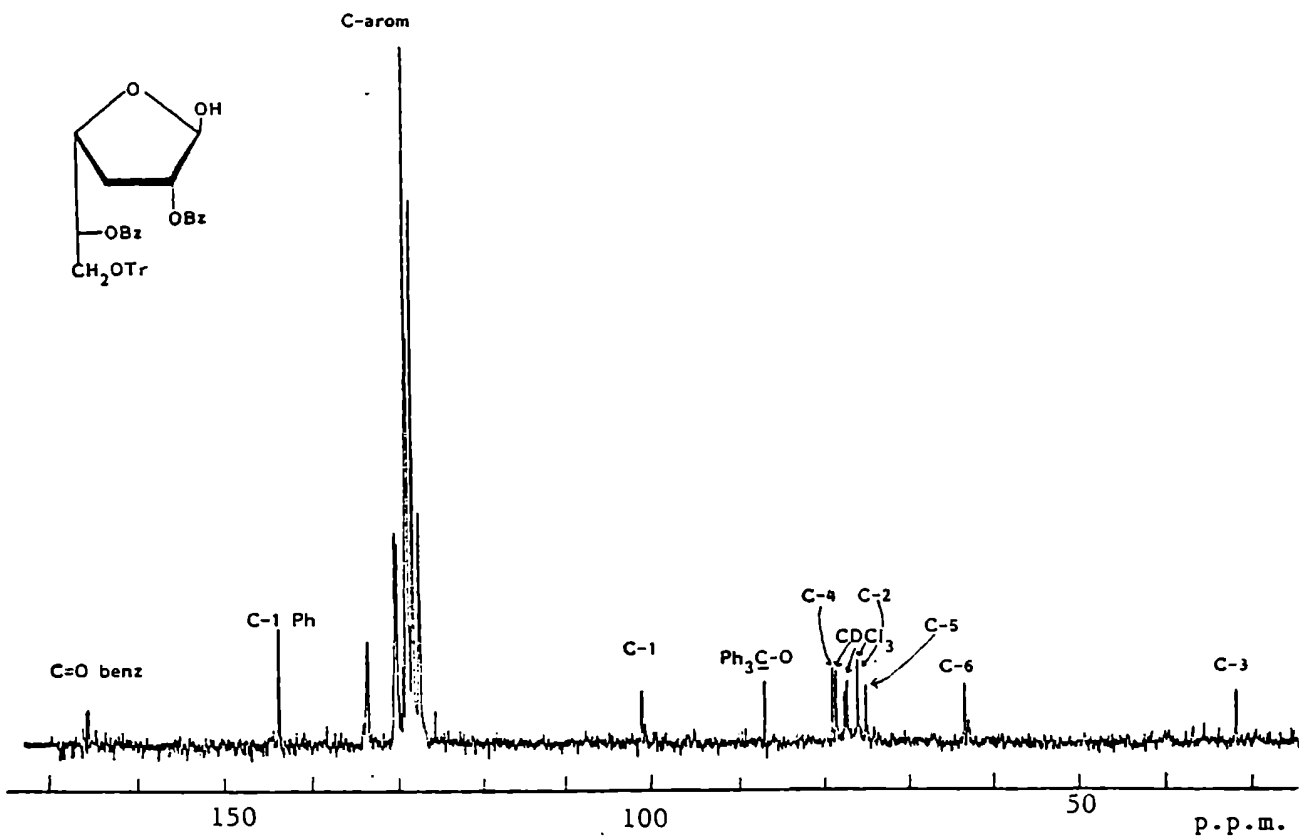
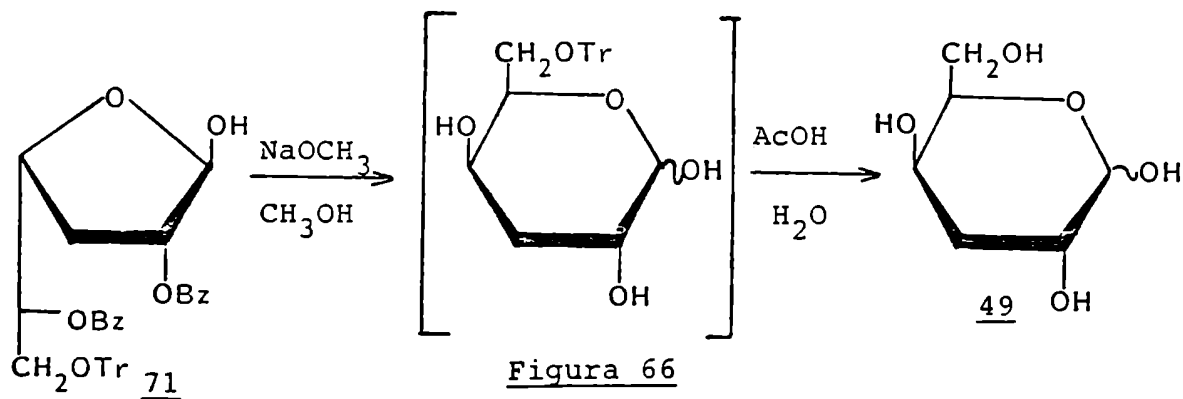


Figura 65: Espectro de R.M.N.- ^{13}C del compuesto 71

Obtención de 3-desoxi-D-xilo-hexosa (3-desoxi-D-galactosa) (49)

Se optó por la secuencia desbenzoilación-destritilación sin aislar el producto tritilado intermedio (Fig. 66).



Se obtuvo la 3-desoxi-D-xilo-hexosa (49), en forma de jarabe homogéneo con 58% de rendimiento. Su poder rotatorio resultó similar al informado en la literatura¹³⁸.

El haber obtenido, la 3-desoxi-D-xilo-hexosa como producto final en esta secuencia de reacciones demuestra que la etapa de hidrogenación catalítica en presencia de trietilamina transcurrió en forma estereoespecífica.

3. Sustitución del grupo tritiloxi por bromo.

Antecedentes

Los derivados halogenados de monosacáridos son intermedios sintéticos muy útiles para la preparación de, por ejemplo, aminoazúcares o desoxiazúcares. Por lo tanto, se encuentran en la literatura numerosos ejemplos de síntesis de derivados halogenados de hidratos de carbono^{139,140,141}.

Para el caso de aldonolactonas, se pueden citar las síntesis de 2-bromo-2-desoxi- y mezclas de 6-bromo-6-desoxi- y 2,6-dibromo-2,6-didesoxialdohexono-1,4-lactonas que fueron realizadas por Bock y col.^{142,143,144} tratando las lactonas libres con una solución saturada de ácido bromhídrico en ácido acético glacial.

En nuestro caso, se pensó que el tratamiento de la 2,5-di-O-benzoíl-3-desoxi-6-O-tritil-D-xilo-hexono-1,4-lactona (69), o de la 2,3,5-tri-O-benzoíl-6-O-tritil-D-galactono-1,4-lactona (60) con ácido bromhídrico conduciría en una sola etapa al reemplazo del grupo tritiloxi por bromo. Los productos obtenidos en ambos casos darían lugar por hidrogenación a una didesoxilactona que es precursora directa de un derivado furanósico de abecucosa (3,6-didesoxi-D-xilo-hexosa, 3) (Fig. 67).

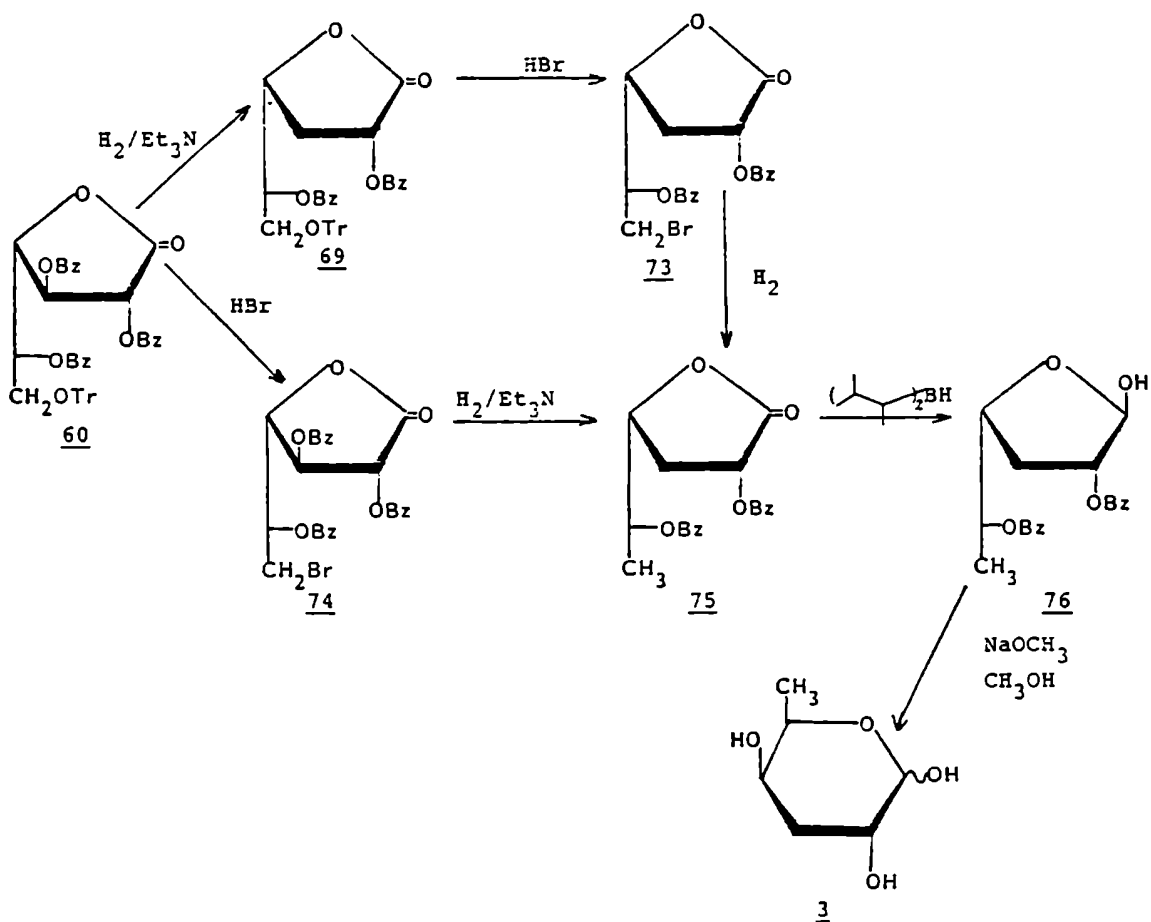


Figura 67

Síntesis de 2,5-di-O-benzoíl-6-bromo-3,6-didesoxi-D-xilo-hexono-1,4-lactona (73).

El compuesto 73 fue preparado por tratamiento de la 2,5-di-O-benzoíl-3-desoxi-6-O-tritil-D-xilo-hexono-1,4-lactona (69) con una solución de ácido bromhídrico al 30% en ácido acético glacial. La 2,5-di-O-benzoíl-6-bromo-3,6-didesoxi-D-xilo-hexono-1,4-lactona (73) se obtuvo cristalina con 89% de rendimiento.

Su espectro de I.R. mostró una banda intensa a 1810 cm^{-1} correspondiente al carbonilo de 1,4-lactona y a 1740 cm^{-1} la banda de los carbonilos de benzoato.

Su espectro de R.M.N.- ^1H (Fig. 68, Tabla XI) se asemeja mucho al de la lactona de partida 69, tanto en desplazamientos químicos como en constantes de acoplamiento, por lo cual no aportó datos significativos sobre la estructura del compuesto.

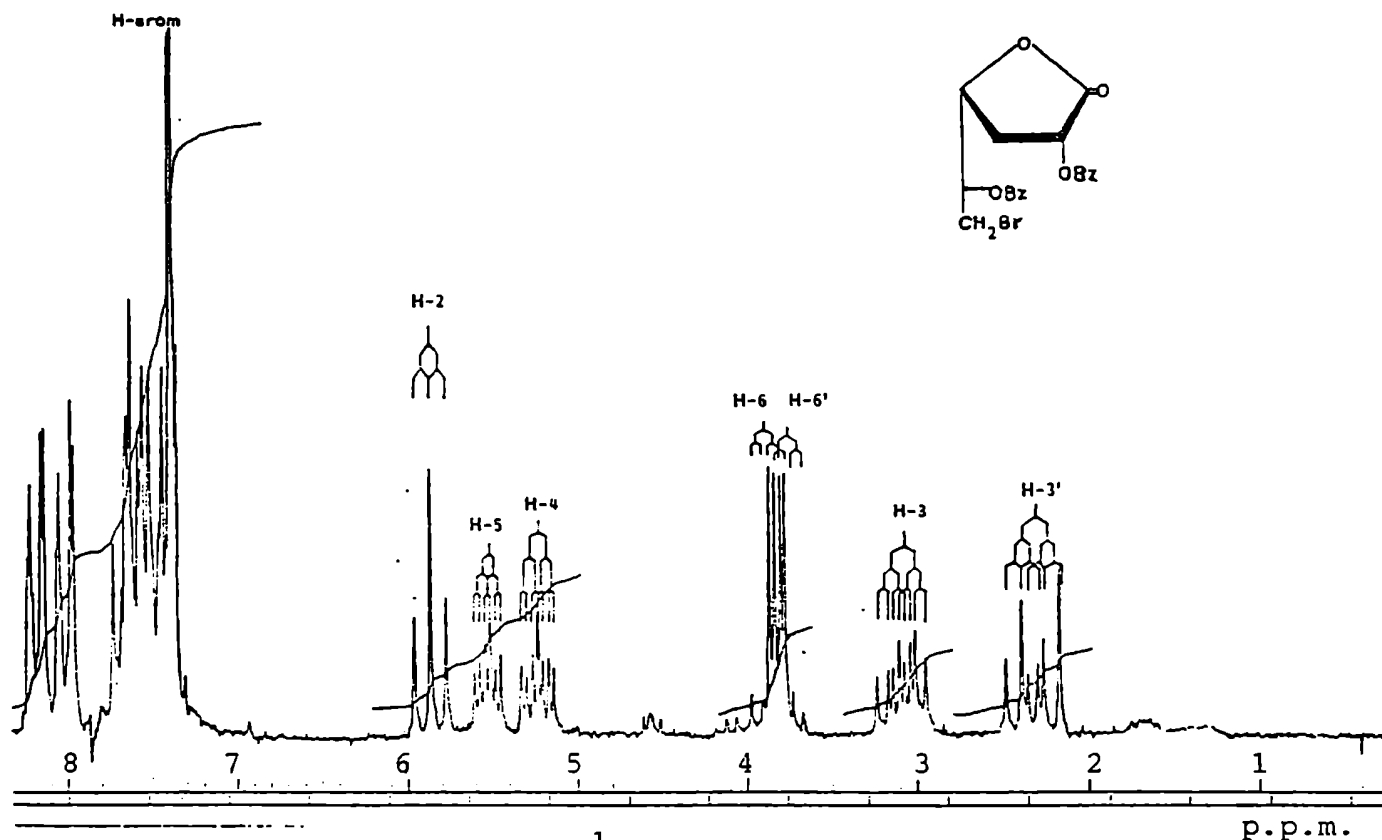


Figura 68: Espectro de R.M.N.- ^1H del compuesto 73.

Su espectro de masa mostró dos picos de igual intensidad que corresponden al ion molecular (m/z 432 y 434) lo que es característico de sustancias bromadas. Además, mostró el pico que corresponde a la pérdida de bromo (m/z 353, 82%). Los picos más abundantes del espectro corresponden a la serie aromática ($105 \rightarrow 77 \rightarrow 51$), el pico a m/z 205 (75%) a la pérdida de la cadena lateral característica de estructuras con anillos 1,4.

El pico que se observa a m/z 231 (95%) corresponde a la pérdida sucesiva de bromo y de ácido benzoico. El pico base (m/z 109) se origina por sucesivas pérdidas de bromo y de dos moléculas de ácido benzoico (Fig. 69).

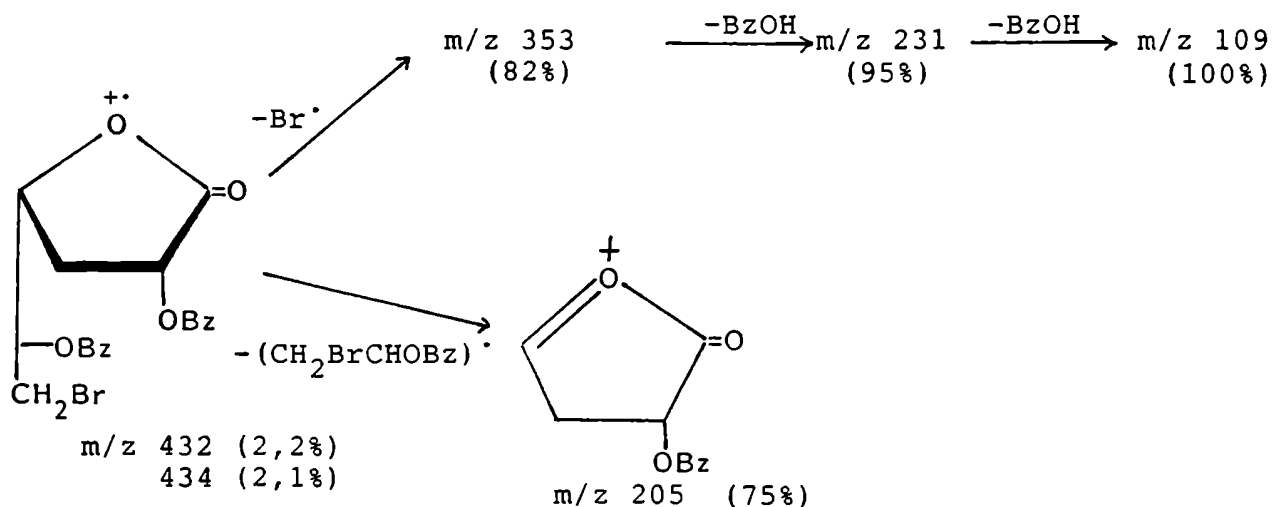


Figura 69: rupturas principales en el espectro de masa del compuesto 73.

El espectro de R.M.N.- ^{13}C del compuesto 73 (Fig. 70, Tabla XII) muestra poca variación en las señales con respecto a la sustancia de partida excepto por la señal de C-6. Esta señal se encontraba a 62,1 p.p.m. en la lactona de partida 69 y en el compuesto 73 se encuentra a 28,3 p.p.m. debido al reemplazo del grupo tritiloxi por bromo.

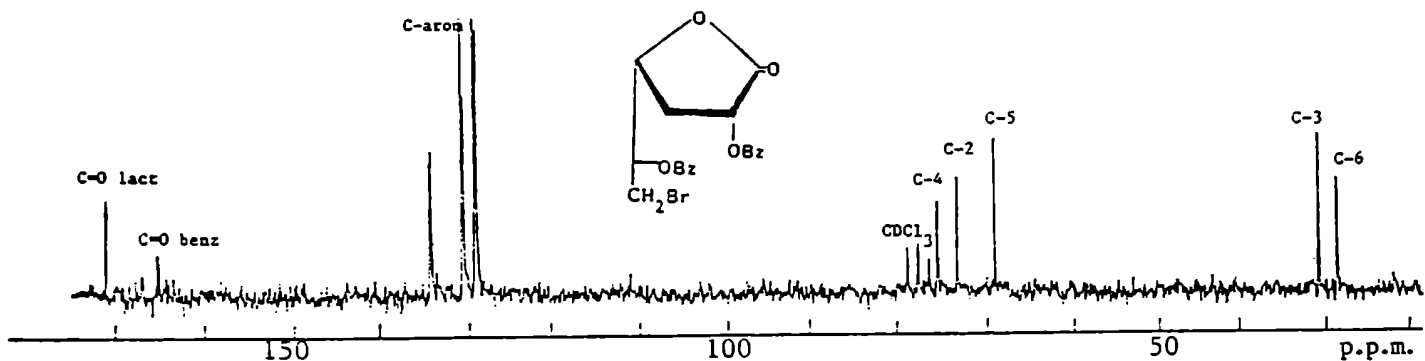


Figura 70: Espectro de R.M.N.- ^{13}C del compuesto 73.

2,3,5-tri-O-benzoíl-6-bromo-6-desoxi-D-galactono-1,4-lactona (74)

El compuesto 74 se obtuvo a partir de la 2,3,5-tri-O-benzoíl-6-O-tritil-D-galactono-1,4-lactona (60) por dos métodos diferentes:

a) Por tratamiento con HBr al 30% en ácido acético glacial:

La 2,3,5-tri-O-benzoíl-6-bromo-6-desoxi-D-galactono-1,4-lactona (74) se obtuvo, con 67% de rendimiento a partir de 60, en forma de jarabe homogéneo por cromatografía (c.c.d.).

Su espectro de I.R. mostró una banda intensa de carbonilo

de 1,4-lactona a 1800 cm^{-1} y además, la banda correspondiente a los carbonilos de benzoato a 1750 cm^{-1} .

Los datos de R.M.N.- ^1H se muestran en la tabla XI. Como en el caso del compuesto 73, estos datos no aportaron información significativa sobre la estructura del compuesto.

También como en el caso del compuesto 73 en el espectro de masa aparecen picos dobles de igual intensidad que son característicos de la presencia de bromo en la molécula. Entre otros se pueden observar: el ión molecular (m/z 552 y 554), la pérdida de bromo (m/z 473, 75%), la pérdida sucesiva de bromo y ácido benzoico (m/z 351, 89%) y de bromo y dos moléculas de ácido benzoico (m/z 229, 92%). En este caso el pico base es m/z 105 (benzoílo) y se observan también la serie aromática ($105 \rightarrow 77 \rightarrow 51$) y el pico que corresponde a la pérdida de la cadena lateral (m/z 325, 70%) (Fig. 71).

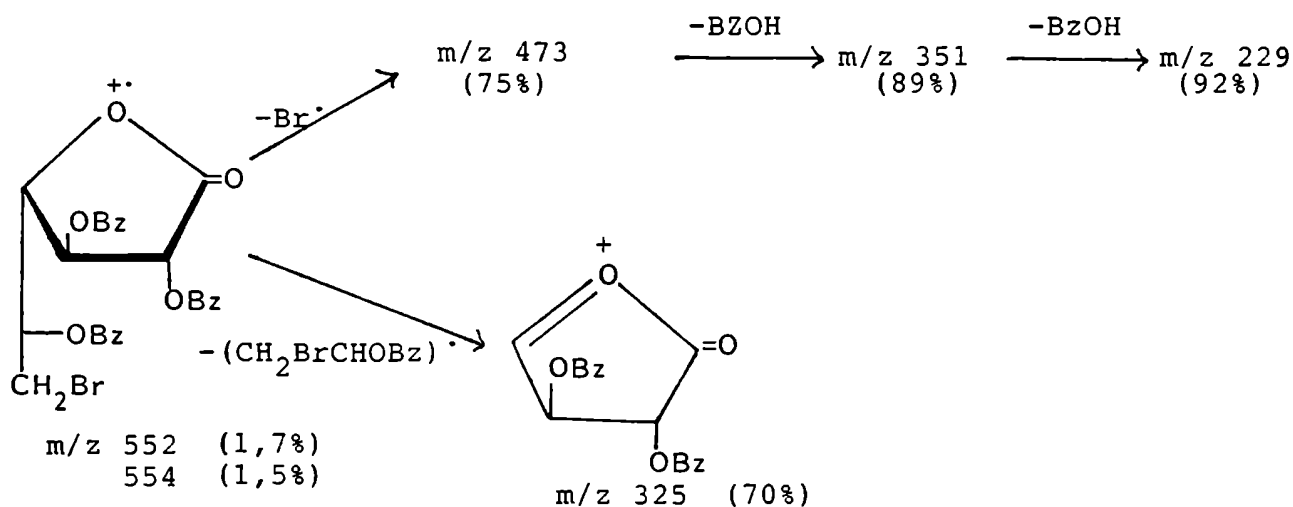


Figura 71: Rupturas principales en el espectro de masa del compuesto 74.

Su espectro de R.M.N.- ^{13}C (Fig. 72, Tabla XII) muestra, como característica más importante el desplazamiento de la señal de C-6 que en el compuesto de partida 60 se hallaba a

61,7 p.p.m. y en el compuesto 74 se encuentra a 27,7 p.p.m. debido a la sustitución del grupo tritiloxi por bromo. El resto de las señales aparecen en el compuesto bromado a desplazamientos químicos muy similares a los de la sustancia tritilada de partida 60.

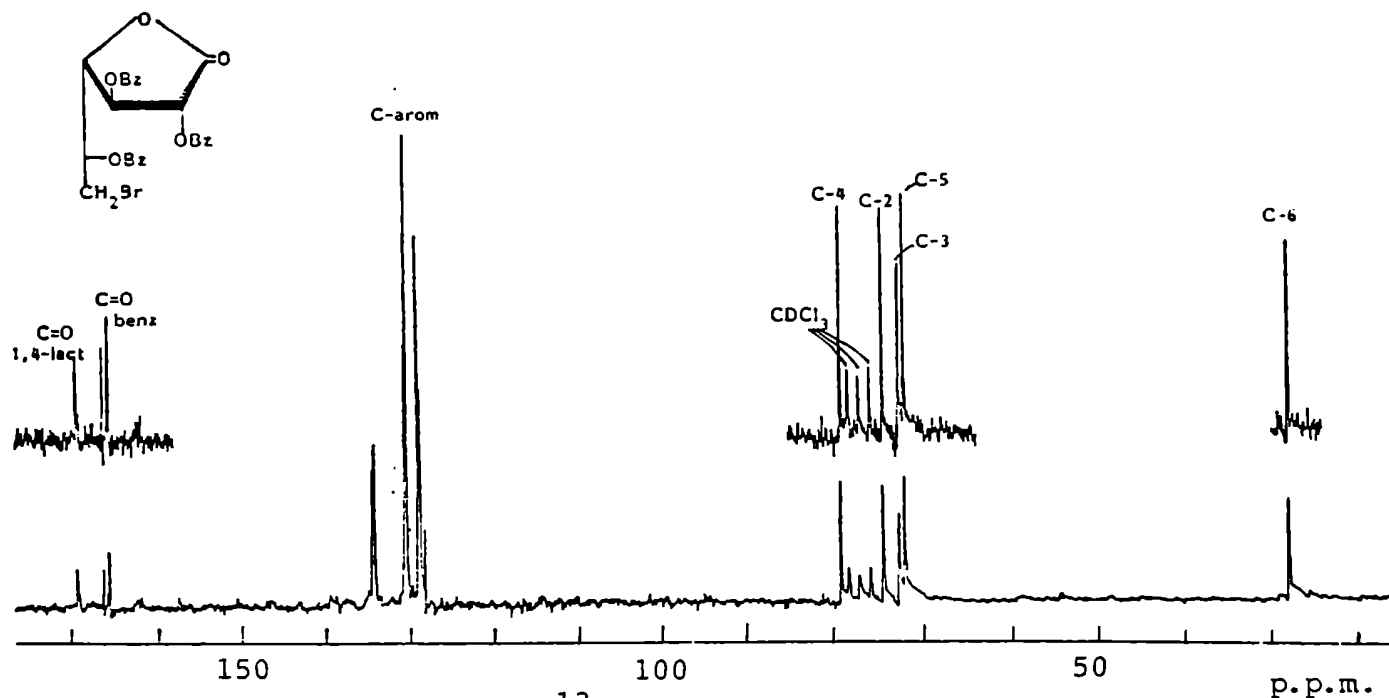


Figura 72: Espectro de R.M.N.- ^{13}C del compuesto 74.

b) El compuesto 74 se obtuvo por burbujeo de HBr (g) (generado a partir de NaBr y H_2SO_4 (c)) en una solución de 60 en diclorometano seco. La bromolactona 74 se obtuvo con 95% de rendimiento a partir de 60 en forma de un jarabe cromatográficamente homogéneo que presentaba las mismas características físicas y espectroscópicas que el obtenido por el método a). Este último método fue el elegido para las posteriores preparaciones debido a su sencillez y al mejor rendimiento.

Obtención de 2,5-di-O-benzoíl-3,6-didesoxi-D-xilo-hexono-
1,4-lactona (75)

Método A: A partir de la 2,5-di-O-benzoíl-6-bromo-3,6-dide-
soxi-D-xilo-hexono-1,4-lactona (73).

Se eligió la hidrogenólisis catalítica en presencia de un aceptor de ácido (triethylamina) que ya había sido descrita por Pedersen y col. ^{143,144,145} para obtener 2-desoxi- y 2,6-didesoxialdonolactonas a partir de lactonas 2,6-dibromadas.

Cuando el compuesto 73 se hidrogenó en presencia de triethylamina a presión atmosférica se obtuvo la 2,5-di-O-benzoíl-3,6-didesoxi-D-xilo-hexono-1,4-lactona (75) cristalina con 74% de rendimiento.

Su espectro I.R. mostró la banda correspondiente al carbonilo de 1,4-lactona a 1795 cm^{-1} y la banda de los carbonilos de los benzoatos a 1735 cm^{-1} .

El espectro de R.M.N.-¹H de 75 (Fig. 73, Tabla XI) estaba de acuerdo con la estructura de 3,6-didesoxilactona benzoilada propuesta ya que se observó, además de las señales correspondientes a los H-3 y 3', un doblete a 1,5 p.p.m. que integra para 3H que corresponde al grupo desoxi de C-6.

Las señales correspondientes al espectro de R.M.N.-¹³C de 75 se muestran en la Tabla XII. Se observa la señal del C-6 a 16,04 p.p.m. lo cual también confirma la estructura propuesta (Fig. 74).

En la Tabla XII puede observarse que el C-1 aparece alrededor de 2 p.p.m. a campos más bajos en los derivados 3-desoxigenados con respecto a los análogos oxigenados, mientras que el C-4 lo hace a campos más altos (alrededor de 2 p.p.m.).

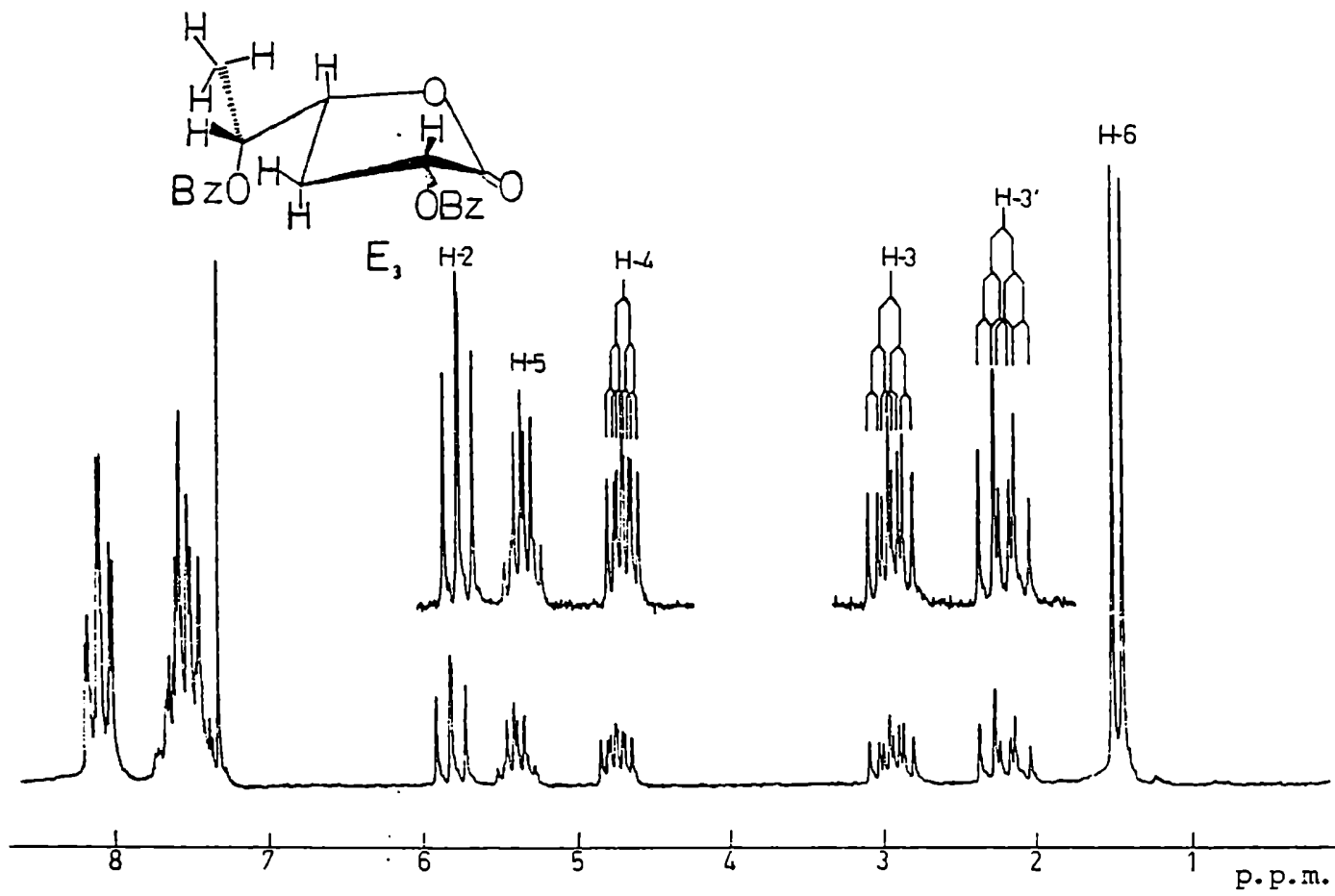


Figura 73: Espectro de R.M.N.-¹H del compuesto 75.

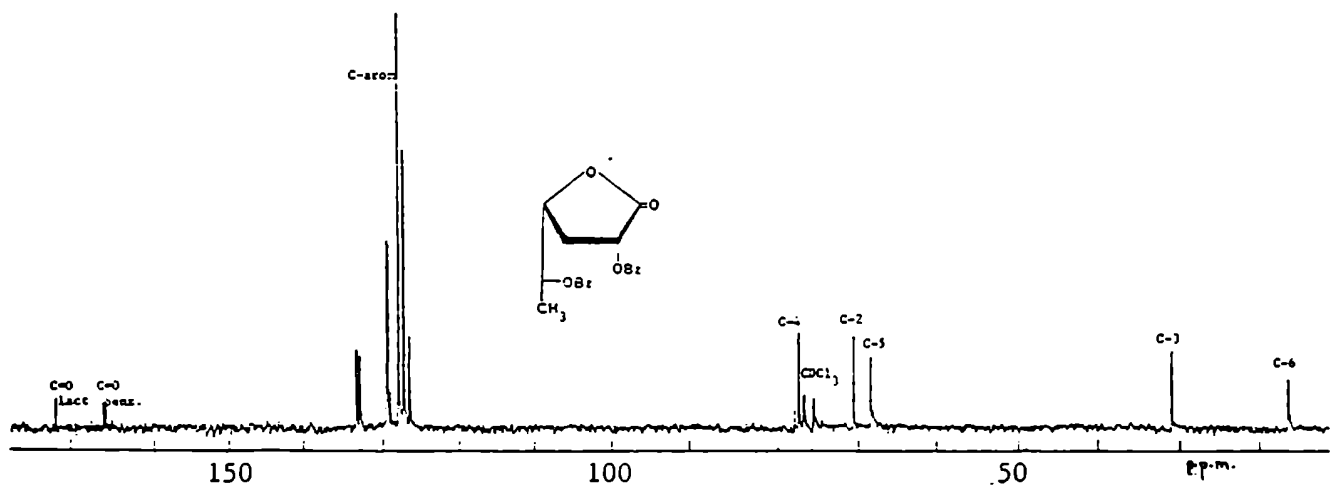


Figura 74: Espectro de R.M.N.-¹³C del compuesto 75.

Método B: A partir de la 2,3,5-tri-O-benzoíl-6-bromo-6-desoxi-D-galactono-1,4-lactona (74).

Dado que las condiciones de reacción para la introducción de grupos desoxi en las posiciones 3 y 6 eran parecidas, se planeó la obtención de la 3,6-didesoxilactona 74 en dos etapas en lugar de tres a partir de 60. Para ello se hidrogenó catalíticamente el compuesto 74 en presencia de trietilamina, y se obtuvo, con 74% de rendimiento, el compuesto 75 con las mismas características físicas y espectroscópicas que el obtenido por el método A.

Si comparamos ambos métodos, vemos que por el método A se obtiene un rendimiento global de 65% a partir de 60, mientras que por el B se obtiene un rendimiento total de 70%. En general se prefirió este último método dado que el rendimiento es ligeramente superior e implica menos pasos de síntesis.

Obtención de 2,5-di-O-benzoíl-3,6-didesoxi-D-xilo-hexofuranosa (76).

La reducción con disiamilborano de la 2,5-di-O-benzoíl-3,6-didesoxi-D-xilo-hexono-1,4-lactona (75) dio como resultado la 2,5-di-O-benzoíl-3,6-didesoxi-D-xilo-hexofuranosa (76) como un jarabe, homogéneo por cromatografía, con 81% de rendimiento a partir de 74.

El espectro de I.R. de 76 confirmó la reducción total, ya que apareció una banda ancha a alrededor de 3500 cm^{-1} y en la zona de los carbonilos solamente se observó una señal a 1720 cm^{-1} correspondiente a los benzoatos.

El espectro de R.M.N.- ^1H (Fig. 75, Tabla XI) mostró una señal a 3,6 p.p.m. que fue asignada al hidroxilo ya que desaparecía por deuteración. En este espectro sólo se observó un protón anomérico como un singulete a 5,62 p.p.m. El hecho de no observarse acoplamiento con el H-2 indica una configuración

β -anomérica.

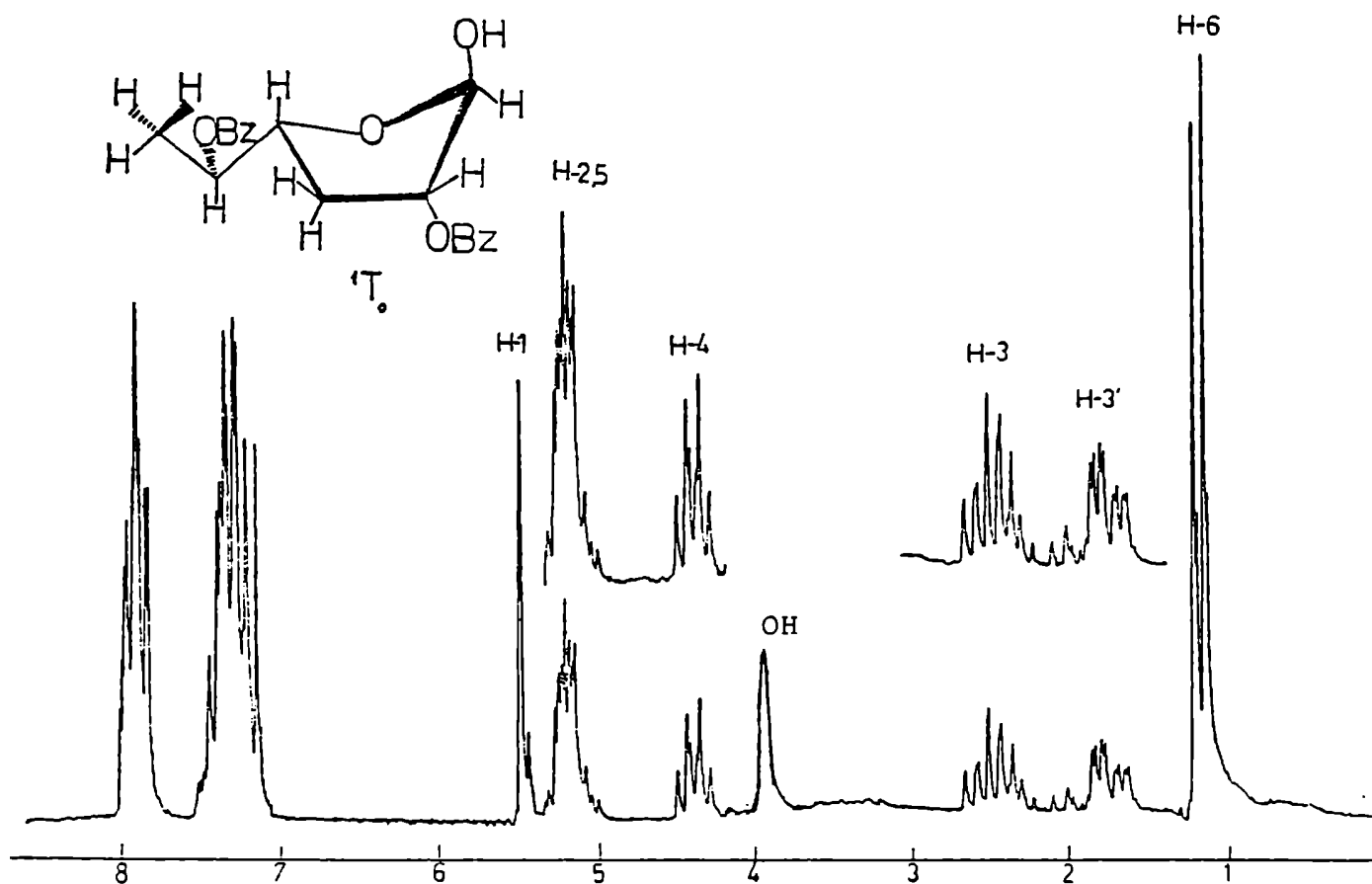


Figura 75: Espectro de R.M.N.- ^1H del compuesto 76.

En el espectro de R.M.N.- ^{13}C (Fig. 76, Tabla XII) se hace evidente la presencia de una pequeña proporción del anómero α ($\sim 15\%$) ya que en la zona anomérica se observó, además de la

señal a 100,9 p.p.m., correspondiente al anómero 3, una señal a 94,9 p.p.m. característica de furanosas con relación 1,2' cis.

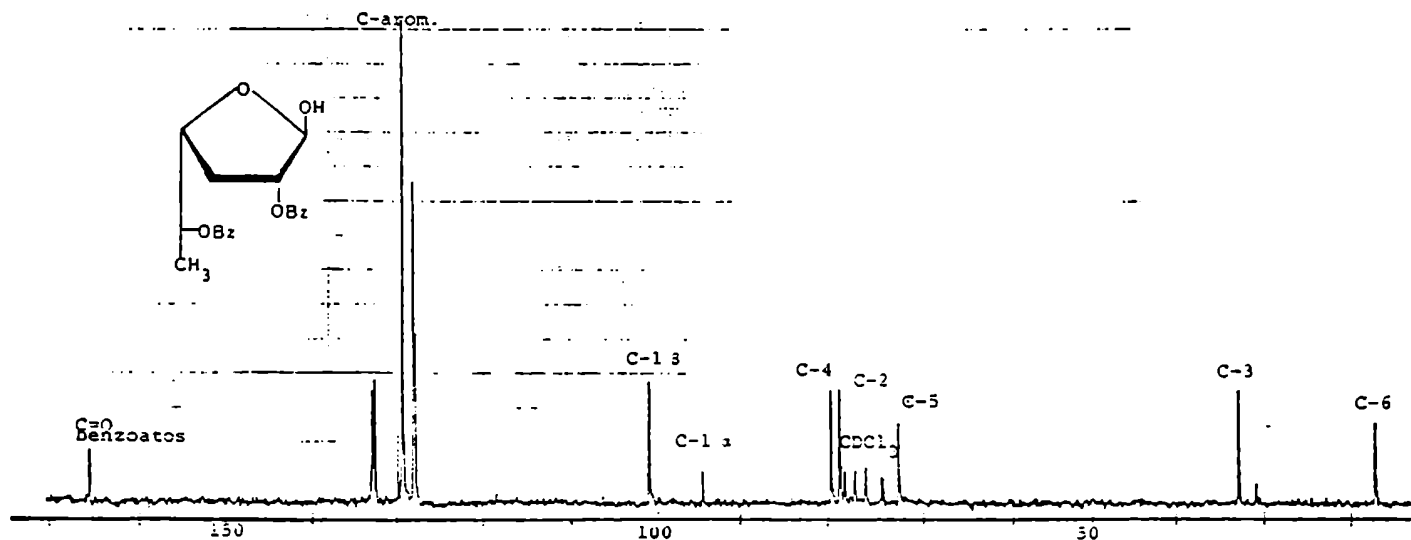


Figura 76: Espectro de R.M.N.- ^{13}C del compuesto 76.

El resto de las señales se asignó suponiendo que la reducción de lactona a aldosa no alteró el orden de aparición de las señales en el espectro de R.M.N.- ^{13}C .

Tabla XI: Desplazamientos químicos (p.p.m.) y constantes de acoplamiento (Hz) en los espectros de R.M.N.-¹H de los compuestos 73, 74, 75 y 76, comparación con los datos informados para 60.

Compuesto	H-1 (J _{1,2})	H-2 (J _{2,3})	H-3 (J _{3,3'})	H-3' (J _{3,4})	H-4 (J _{4,5})	H-5 (J _{5,6})	H-6 (J _{5,6'})	H-6' (J _{5,6'})	H-arom.
<u>60</u>	-	6,04 d (6,0)	5,84 t (6,0)	-	5,08dd (4,0)	5,77m	3,58 m		8,2- 7,2 m
<u>73</u>	-	5,87 t (9,4)(9,4)	3,10m (13,1)(6,5)	2,34m (9,4)	5,26m (3)	5,54m (6)	3,92dd (6)	3,76dd (6)	8,1- 7,2 m
<u>74</u>	-	6,12d (5)	5,8m	-	5,22m	5,8m	3,76d		8,2- 7,3
<u>75</u>	-	5,77t (9,5)(10)	2,93m (13)(6,4)	2,22m (9,5)	4,70m (4,5)	5,36m (6,6)	1,5 (3H)d		8,1- 7,2
<u>76</u>	5,62s (<0,5)	5,34m (8,0)	2,69m (14,3)(6,7)	1,94m (6,0)	4,54m (6,2)	5,34m (6,0)	1,35 (3H)d		8,0- 7,2

Compuesto: 60; 2,3,5-tri-O-benzofl-6-O-tritil-D-galactono 1,4-lactona
73; 2,5-di-O-benzofl-6-bromo-3,6-didesoxi-D-xilo-hexono-1,4-lactona
74; 2,3,5-tri-O-benzofl-6-bromo-6-desoxi-D-galactono-1,4-lactona
75; 2,5-di-O-benzofl-3,6-didesoxi-D-xilo-hexono-1,4-lactona
76; 2,5-di-O-benzofl-3,6-didesoxi-β-D-xilo-hexofuranosa

Tabla XII: Desplazamientos químicos en los espectros de R.M.N.-¹³C de los compuestos 73, 74, 75 y 76. Comparación con los datos informados para 60 y 69 (p.p.m.).

Compuesto	C-1	C-2*	C-3	C-4	C-5*	C-6	C-arom	C=O benz.
<u>60</u>	168,8	74,2	72,5*	79,2	71,3	61,7		
<u>69</u>	171,5	73,4	30,8	75,2	68,3	62,1		
<u>73</u>	170,1	72,3	30,4	74,6	68,0	28,3	133,5- 128,1	165,1 164,9
<u>74</u>	168,6	74,1	71,7*	79,1	72,4	27,7	133,9- 127,7	165,4 164,8 164,7
<u>75</u>	171,5	70,5	30,9	77,4	68,4	16,04	133,6- 127,1	165,4 165,1
<u>76</u>	100,9 β f 94,9 α f	78,7	32,0	79,7	71,7	16,4	133,1- 128,1	165,9

* las señales pueden estar intercambiadas

- 60: 2,3,5-tri-0-benzofl-6-0-tritil-D-galactono-1,4-lactona
69: 2,5-di-0-benzofl-3-desoxi-6-0-tritil-D-xilo-hexono-1,4-lactona
73: 2,5-di-0-benzofl-6-bromo-3,6-didesoxi-D-xilo-hexono-1,4-lactona
74: 2,3,5-tri-0-benzofl-6-bromo-6-desoxi-D-galactono-1,4-lactona
75: 2,5-di-0-benzofl-3,6-didesoxi-D-xilo-hexono-1,4-lactona
76: 2,5-di-0-benzofl-3,6-didesoxi-β-D-xilo-hexofuranosa

Obtención de 3,6-didesoxi-D-xilo-hexosa (abecucosa, 3)

La 2,5-di-O-benzoil-3,6-didesoxi-D-xilo-hexosa (76) se desbenzoiló por tratamiento con metóxido de sodio en metanol-cloroformo a 0°C. Se obtuvo la 3,6-didesoxi-D-xilo-hexosa (abecucosa, 3), como un jarabe homogéneo por cromatografía en papel, con 97% de rendimiento. Su poder rotatorio estaba de acuerdo con el que se informa en literatura¹⁴⁶. El rendimiento global a partir de D-galactono-1,4-lactona fue de aproximadamente 50%.

Se realizó el espectro de R.M.N.-¹³C de 3 con el fin de estudiar el equilibrio tautomérico (Fig. 77, Tabla XIII)

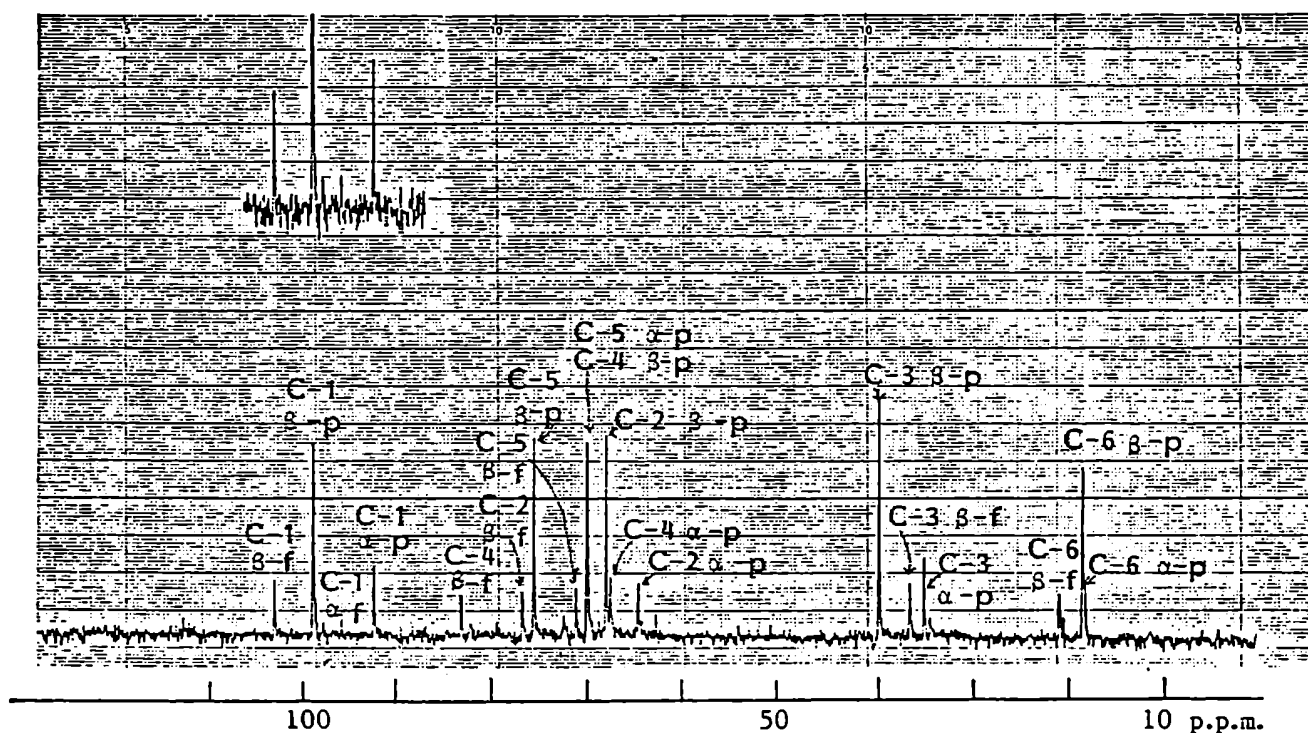


Figura 77: Espectro de R.M.N.-¹³C (D₂O) del compuesto 3 (3,6-didesoxi-D-xilo-hexosa) en equilibrio

Tabla XIII: Asignación de las señales de R.M.N.-¹³C para la 3,6-didesoxi-D-xilohexosa en el equilibrio (solvente: H₂O).

Tautómero	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6
β-piranososa	90,0	67,3	38,0	69,3	75,0	16,7
α-piranososa	92,1	64,0	33,1	66,9	69,3	16,5
β-furanosa	103,1	76,3	34,7	83,1	70,5	19,3
α-furanosa	96,0					

Solamente se asignaron las señales de las formas β y α piranosas y β furanosa. Las señales correspondientes a la forma α furanosa no pudieron asignarse inequívocamente debido a su baja proporción. Sin embargo, en la zona anomérica se observó una señal a 96,0 p.p.m. que corresponde al C-1 de la forma α furanosa. Las señales de los C-1 resultaron fáciles de distinguir, así como las de los C-3. Si se promedian las intensidades¹⁰⁶ de las señales de C-1 y C-3 de cada forma resulta una relación de intensidades β -piranosa: α -piranosa: β -furanosa de 4,0:1,4:1 lo que correspondería a 62,5%, 22% y 15,5% de las formas respectivas. Si se quisiera tomar en cuenta la proporción de la forma α -furanosa se deben considerar solamente las intensidades de las señales de C-1. De esta manera resulta una relación β -piranosa: α -piranosa: β -furanosa: α -furanosa de 12,2:5,7:3,4:1, lo que correspondería respectivamente a 55%, 25%, 15% y 5% de cada forma. Las proporciones de las distintas formas en el equilibrio son similares, como era de esperar a las de la 3-desoxi-D-xilo-hexosa (ver Cap. III) cuyo equilibrio tautomérico fue estudiado por Angyal y Pickles¹⁰⁴ en base a experiencias de R.M.N.-¹H.

El resto de las señales fue asignado por comparación con las de la 3-desoxi-D-arabino-hexosa (ver Cap. III) y de la 3-desoxi-D-ribo-hexosa¹⁰² y comparando con datos informados para este azúcar⁴¹.

Conclusiones.

La sustitución selectiva en C-6 por un tritilo permitió la introducción de un solo bromo en posición 6 en la molécula. Bock y col¹⁴²⁻¹⁴⁵ obtienen mezclas de lactonas bromadas en posición 6 y en 2,6 en la mayoría de los casos, por tratamiento de aldonolactonas con ácido bromhídrico en ácido acético glacial.

La obtención de abecuesa por este método, simple y eficiente es un ejemplo de la utilidad sintética de la 6-O-tritolaldonolactona 60.

La abecuesa es el azúcar inmunodominante en lipopolisacáridos de especies de Salmonella⁴ y se han publicado varias síntesis para la misma, las cuales involucran varios pasos^{34,42}. El método descrito en esta tesis se compara favorablemente con los de literatura. Un método que también parte de D-galactono-1,4-lactona fue descrito por Bock y col.⁴¹.

CAPITULO V

SINTESIS DE GLICOSILALDONO-1,4-LACTONAS. SU USO EN LA
PREPARACION DE DERIVADOS DE DISACARIDOS CON EL
EXTREMO REDUCTOR EN FORMA FURANOSICA

Uso de la 2,3,5-tri-O-benzoíl-6-O-tritil-D-galactono-1,4-lactona (60) como agente glicosilante.

Las glicosilaldono-1,4-lactonas resultarían precursoras adecuadas de disacáridos con el extremo reductor en una configuración furanósica. Por ejemplo, una glicosilgalactono-1,4-lactona sería un buen precursor en la síntesis de un disacárido que tuviera una galactofuranosa como extremo reductor. La galactosa furanósica ha sido identificada en glicoconjugados antigénicos, por ejemplo, en un glicopéptido de Penicillium charlesii¹⁴⁷ y también en un lipofosfoglicano de Trypanosoma cruzi¹⁴⁸. El derivado lactónico selectivamente protegido 60, de ser usado como agente glicosilante, daría una glicosilaldonolactona, precursora directa del disacárido con galactofuranosa como extremo reductor.

En la literatura no se encuentran ejemplos de aldonolactonas sustituidas selectivamente que hayan sido usadas como agentes glicosilantes, por eso se decidió comenzar los estudios por un caso sencillo, como es el de la condensación del bromuro de 2,3,4,6-tetra-O-acetil- α -D-glucopiranosilo (acetobromoglucosa, 77), fácil de preparar, o de la 1,2,3,4,6-penta-O-acetil- β -D-glucopiranososa (pentaacetilglucosa, 78), que es comercial, con el HO-6 de los derivados de D-galactono-1,4-lactona 62 y 60. Se decidió probar distintos catalizadores para comparar la estructura de los productos obtenidos y los rendimientos en cada caso.

1. Uso de sales de mercurio como catalizador. Obtención de 3,4,6-tri-O-acetil-1,2-O-[1(S)-(2,3,5-tri-O-benzoíl-D-galactono-1,4-lacton-6-iloxi)etilidén]- α -D-glucopiranososa (79).

Como primer paso, se utilizó la mezcla de óxido mercúrico y bromuro mercúrico como catalizadores. Con este fin, se hizo

reaccionar la 2,3,5-tri-O-benzoíl-D-galactono-1,4-lactona (62) con bromuro de 2,3,4,6-tetra-O-acetil- α -D-glucopiranosilo (acetobromoglucosa, 77) en diclorometano seco, en presencia de la mezcla de catalizadores mencionada.

El producto principal de esta reacción se aisló por cromatografía en columna de sílicagel como un jarabe homogéneo con 50% de rendimiento. Su espectro de I.R. mostraba la banda de lactona a 1800 cm^{-1} . El análisis elemental de este compuesto estaba de acuerdo con una estructura con una unidad de tetraacetilglucopiranososa y una porción lactónica que podría derivar del compuesto 62.

Por otra parte, el espectro de R.M.N.- ^1H de 100 MHz del producto obtenido resultó ser muy complejo mostrando, los 15 H aromáticos que corresponden a los 3 grupos benzoílo (multiplete entre 8,2 y 7,2 p.p.m.), 9 H asignados a metilos de acetato que aparecen como singuletes a 2,09; 2,08 y 2,07 p.p.m., otro singulete a 1,74 correspondiente a otro metilo y un triplete muy claro a 5,15 p.p.m. con una constante de acoplamiento de 2,9 Hz. Si la estructura del compuesto obtenido fuera la de un disacárido, ya sea α o β , esta señal no podría asignarse a la parte de glucopiranososa ni a la parte lactónica de la molécula.

Con el objeto de establecer la estructura de la sustancia se llevó a cabo un experimento R.M.N.-2D-COSY^{149,150} (Fig. 78). En un espectro 2D-COSY (espectro bidimensional de correlación homonuclear) las resonancias correspondientes a cada protón dan una serie de picos a lo largo de la diagonal principal. Cada par de protones acoplados da un par de señales que se encuentran ubicadas simétricamente con respecto a los desplazamientos químicos de los protones. Las proyecciones de estas señales sobre los ejes f_1 y f_2 son espectros R.M.N.- ^1H normales. La información sobre la conectividad entre protones se obtiene simplemente por observación del espectro.

Los protones correspondientes a la parte lactónica fueron asignados fácilmente por comparación con los espectros de R.M.N.-¹H de los compuestos 60 y 62. Además, las asignaciones de las señales fueron confirmadas por sus conectividades, partiendo de la señal correspondiente al H-2.

Las conectividades para los protones en la parte del anillo de glucopiranososa fueron establecidas comenzando por la señal correspondiente al protón anomérico. Esta señal apareció como un doblete a 5,72 p.p.m. La señal a 5,15 p.p.m. se asignó al H-3', y el doblete que se observa a 4,34 p.p.m. se asignó al H-2'. El valor inusual para la constante de acoplamiento entre H-1' e H-2' ($J_{1',2'}$ 5,2 Hz) y los valores pequeños para las constantes de acoplamiento entre H-2' e H-3' ($J_{2',3'}$ 3,1 Hz) y entre H-3' e H-4' ($J_{3',4'}$ 2,6 Hz) sugieren una distorsión en la conformación 4C_1 que adoptan siempre los anillos de glucopiranososa. Esta distorsión es común en sistemas bicíclicos fusionados en cis¹⁵¹, como por ejemplo, los 1,2-isopropilidén acetales de piranosas cuyas conformaciones se describen como conformaciones "skew" o sillas aplanadas. Esta distorsión, conjuntamente con el desplazamiento químico observado para el protón anomérico (5,72 p.p.m.), que es anormalmente alto si lo comparamos con los valores encontrados usualmente para los glucósidos, sugirió una estructura de ortoéster para el producto de la condensación de Koenigs-Knorr. Así, la sustancia obtenida fue caracterizada como 3,4,6-tri-O-acetil-1,2-O-[1-(S)-(2,3,5-tri-O-benzoíl-D-galactono-1,4-lacton-6-iloxi)etilidén]-α-D-glucopiranososa (79) (Fig. 79).

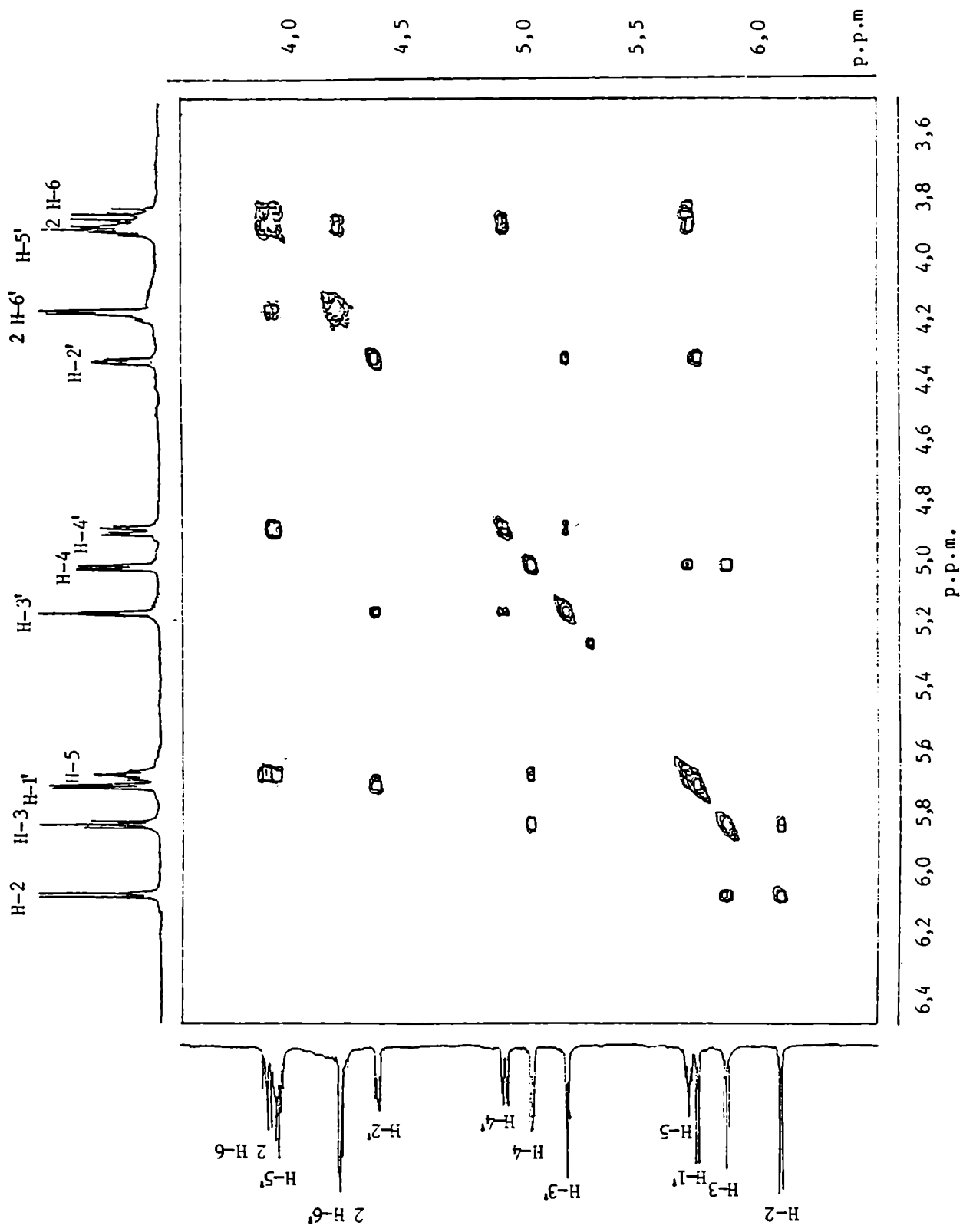


Figura 78: Espectro de R.M.N.- ^1H 2D COSY del compuesto 79.

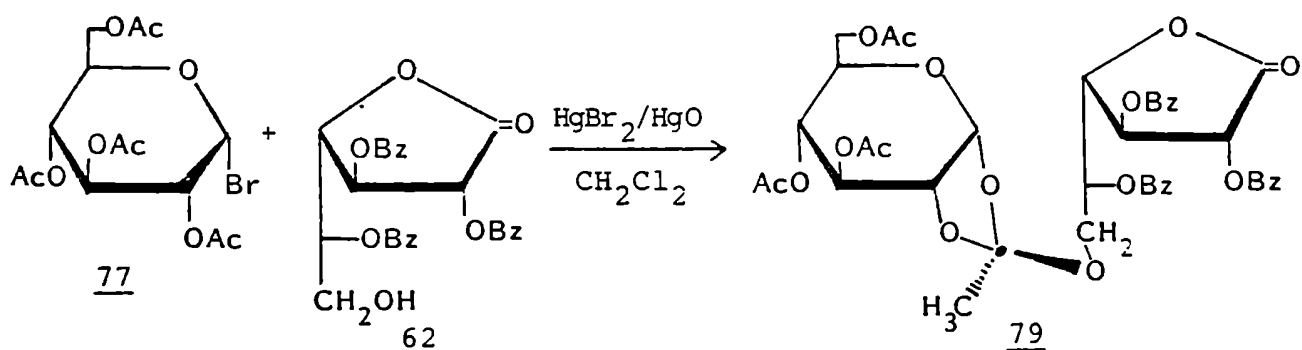


Figura 79

Por lo tanto, el compuesto 79 consistiría en un anillo piranósico, probablemente en una conformación de silla "skew", fusionado en cis a un anillo etilidén-ortoacetato que tiene cinco miembros (Fig. 80). La señal observada para un metilo a 1,74 p.p.m. en el espectro de R.M.N.-¹H correspondería al metilo unido al grupo etilidén.

Comparando los datos de R.M.N.-¹H del compuesto 79 con los desplazamientos químicos y las constantes de acoplamiento descritos en la literatura para 1,2-ortoésteres de glicopiranosas¹⁵²⁻¹⁵⁴ se puede proponer una configuración S-(exo) para el carbono del ortoéster. En la literatura^{152,154} se observa que la señal del metilo correspondiente al ortoacetato aparece siempre a campos más bajos (1,7-1,8 p.p.m.) para el isómero exo que la señal correspondiente al isómero endo (~ 1,5 p.p.m.). En el caso del compuesto 79 la señal cae dentro del rango esperado para los isómeros exo.

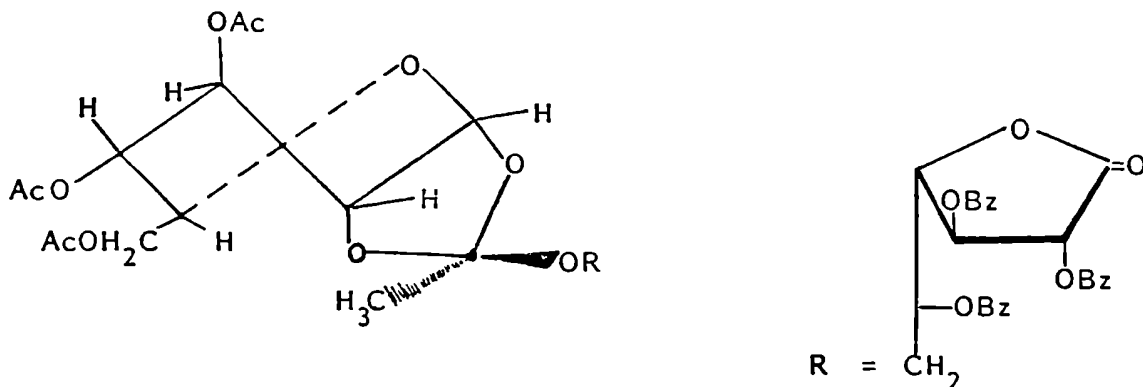
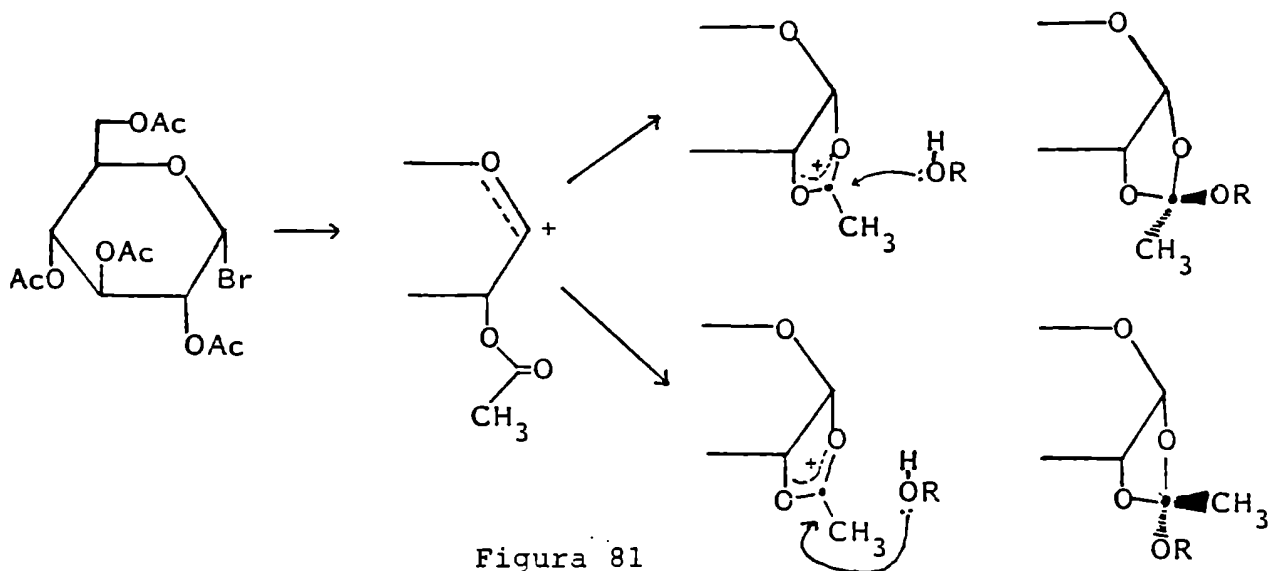


Figura 80

La preferencia por la formación del diastereoisómero exo puede justificarse en base al mecanismo descrito para la formación de ortoésteres¹⁵³ (Fig. 81).



Es evidente que siendo el derivado lactónico 62 una estructura voluminosa, es mucho más fácil su aproximación al ión 1,2-acetoxonio, que es intermediario en esta reacción, por la cara menos impedida. En este caso, la cara menos impedida del ión mencionado es la opuesta al anillo glucopirancsilo y la aproximación de 62 por esa cara conduce al isómero exo.

La formación de ortoésteres compite frecuentemente con la de glicósidos en las condensaciones de Koenigs-Knorr de halogenuros de glicosilo acetilados con alcoholes^{64,155}. Se pueden encontrar en la literatura estudios sobre la formación competitiva de piranósidos acetilados y 1,2-ortoacetatos¹⁵². También se encuentran descritos los sistemas solvente-catalizador que llevan a la formación preferencial de

estos compuestos^{154,156} como ser sales de plata y tetrahydrofurano; y la influencia de diferentes aceptores de protones como la N,N,N',N'-tetrametilurea y la colidina en la formación de glicósidos o de ortoésteres⁸⁴.

El espectro de R.M.N.-¹³C del compuesto 79 (Fig. 82), presenta siete señales para carbonos carbonílicos, que corresponden a la lactona y a los tres grupos acetilo las que están a campos más bajos y a los tres benzoatos las restantes. Luego de las señales correspondientes a carbonos aromáticos, que aparecen entre 133,7 y 127,9 p.p.m. se observó una señal a 121,2 p.p.m. que corresponde al carbono cuaternario del ortoacetato. El carbono anomérico (C-1') se encuentra a 97,0 p.p.m.

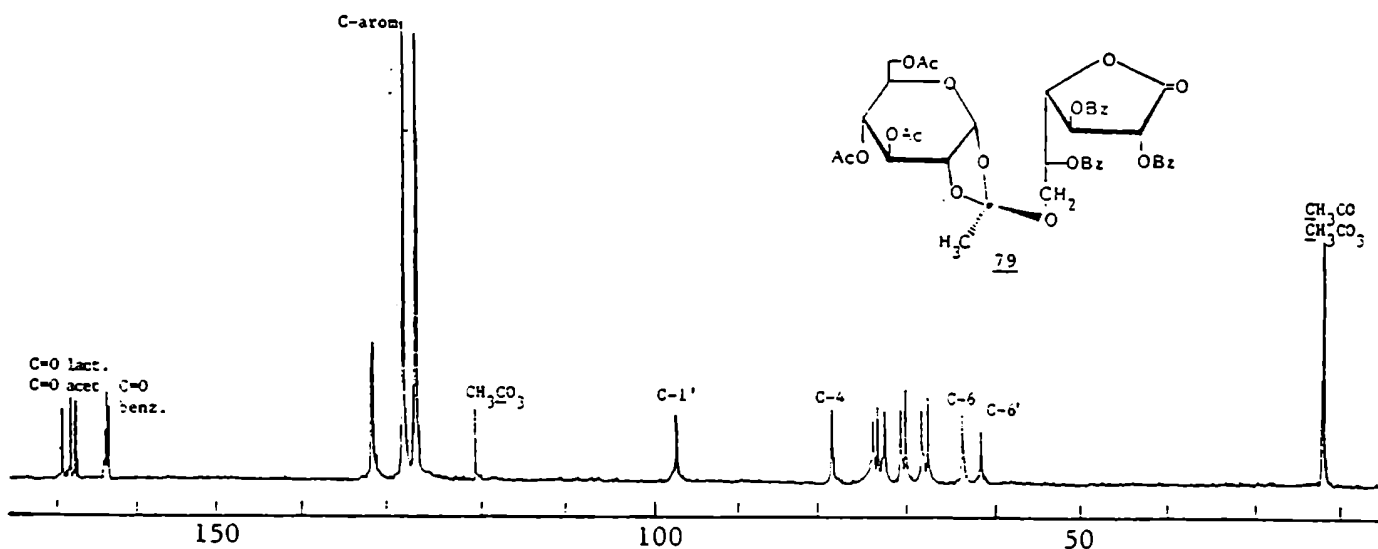


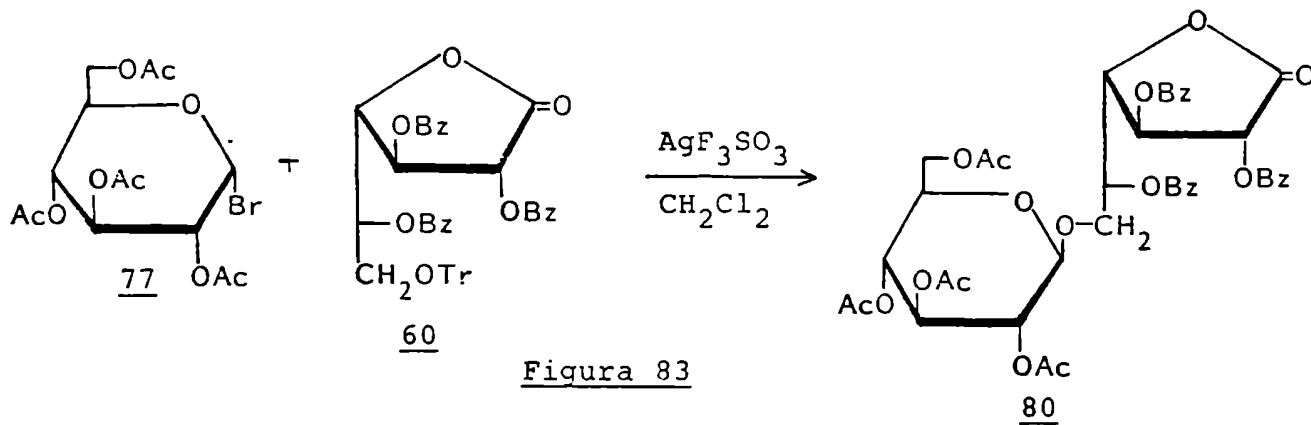
Figura 82: Espectro de R.M.N.-¹³C del compuesto 79.

2. Síntesis de 2,3,5-tri-O-benzoíl-6-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glucopiranosil)-D-galactono-1,4-lactona (80)

a) Uso de trifluorometanosulfonato de plata como catalizador.

El trifluorometanosulfonato (triflato) de plata se usa, como se describió en el capítulo II, para sintetizar glicósidos con estereoquímica 1,2-trans. Con este catalizador se usan halogenuros de glicosilo acilados como dadores de glicosilo. Como agente glicosilante se decidió usar la lactona 6-O-tritilada 60. En la literatura existen varios antecedentes sobre el uso de tritil-éteres como agentes glicosilantes. Se ha informado que estos reaccionan, por ejemplo, con los intermediarios aciloxonio generados a partir de halogenuros de glicosilo y perclorato de plata¹⁵⁷, con 1,2-O-(1-cianoetilidén) derivados^{74,158} y también con 1,2-tioortoacetatos¹⁵⁹ para dar glicósidos 1,2-trans.

De esta manera, la condensación de la acetobromoglucosa 77 con la 2,3,5-tri-O-benzoíl-6-O-tritil-D-galactono-1,4-lactona (60) en diclorometano seco y usando triflato de plata como catalizador, dio la 2,3,5-tri-O-benzoíl-6-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glucopiranosil)-D-galactono-1,4-lactona (80) que se obtuvo cristalina con 50% de rendimiento (Fig.83).



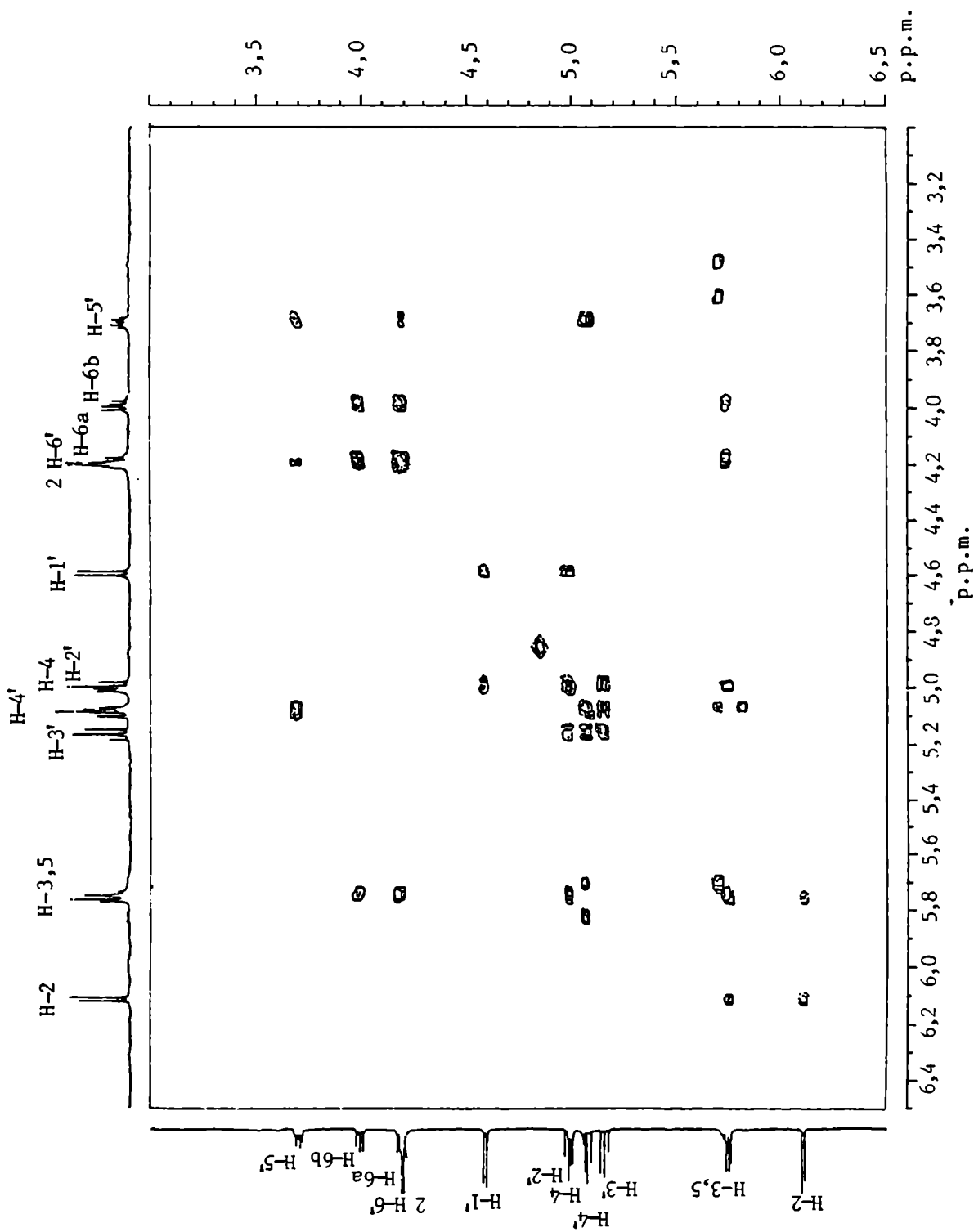


Figura 84: Espectro de R.M.N.-¹H 2D COSY del compuesto 80.

En el espectro de I.R. del compuesto 80 se observó la banda de carbonilo de 1,4-lactona a 1800 cm^{-1} .

El espectro de R.M.N.- ^1H de 80 pudo asignarse completamente debido a que pudieron establecerse las conectividades entre los protones mediante un experimento 2D-COSY (Fig. 84). En este caso, las constantes de acoplamiento observadas ($J_{1',2'}$ 8Hz; $J_{2',3'}$ 9,4Hz; $J_{3',4'}$ 9,6Hz) confirman la conformación $^4\text{C}_1$ de la silla de glucopiranososa. Además, se observa claramente un doblete a 4,59 p.p.m. (J 8Hz) característico del H-1' de 1,2-trans glicopiranosidos. En efecto, para diferentes glucósidos acetilados, la señal correspondiente al H-1' aparece alrededor de 4,5 p.p.m. en el caso de glucósidos β y a más de 5 p.p.m. en glucósidos α ¹⁶⁰.

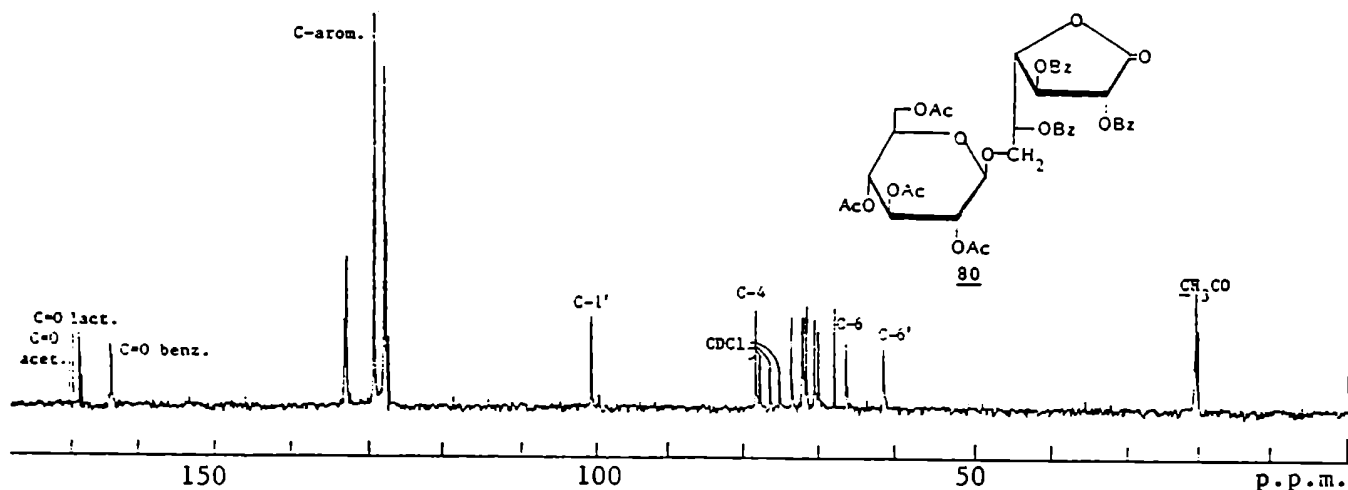


Figura 85: Espectro de R.M.N.- ^{13}C del compuesto 80.

Tabla XIV: Comparación del espectro de R.M.N.-¹³C del compuesto 80 con los datos informados para los compuestos 60 y 81.

Compuesto	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	C-1'	C-2'	C-3'	C-4'	C-5'	C-6'	C-arom	C=O (acet, benz)	CH ₂ acetatos
<u>60</u>	168,8	72,5	74,2	79,2	71,3	61,7									
<u>81</u>							101,7	71,4	73,0	68,6	71,9	62,0			
<u>80</u>	168,8*	72,4	74,1	78,9	70,4	66,6	100,8	70,9	72,6	68,2	72,0	61,6	133,8- 127,8	170,4*, 169,9*, 169,2*, 169,0*	20,7 20,6 (x 2) 20,3

* las asignaciones pueden estar intercambiadas .

60: 2,3,5-tri-O-benzoil-6-O-tritil-D-galactono-1,4-lactona

80: 2,3,5-tri-O-benzoil-6-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosil)-D-galactono-1,4-lactona

81: metil 2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosido.

El espectro R.M.N.- ^{13}C de 80 (Fig. 85) mostró una sola señal en la zona anomérica a 100,8 p.p.m. que está de acuerdo con una configuración β para C-1'. El resto del espectro se asignó por comparación con los espectros de R.M.N.- ^{13}C del compuesto 60 y del metil 2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glucopiranosido (81)¹⁶⁰ (Tabla XIV).

b) Uso de tetracloruro de estaño como catalizador.

Como se mencionó en el capítulo II, el tetracloruro de estaño se ha usado exitosamente como catalizador en la síntesis de glicósidos 1,2-trans. Este método tiene la ventaja de que en él puede usarse como sustancia de partida un azúcar peracetilado, no siendo, por lo tanto, necesaria la síntesis del halogenuro de glicosilo.

Así, la 1,2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glucopiranosa (78) se trató con tetracloruro de estaño con el fin de activar el centro anomérico y luego se agregó la lactona 60 a la solución. Se supone que el grupo tritilo ataca al intermediario aciloxonio formado, para dar un disacárido (Fig. 86). Por este método se obtuvo el compuesto 80 con 77% de rendimiento, con las mismas características físicas y espectroscópicas que el obtenido en a).

2,3,5-tri-O-benzoíl-6-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-gluco-
piranosil)- β -D-galactofuranosa (82)

La glicosil-lactona 80 fue reducida con disiamilborano usando el método descrito en el capítulo III. Se obtuvo la 2,3,5-tri-O-benzoíl-6-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-gluco-piranosil)- β -D-galactofuranosa (82) con 73% de rendimiento (Fig.87).

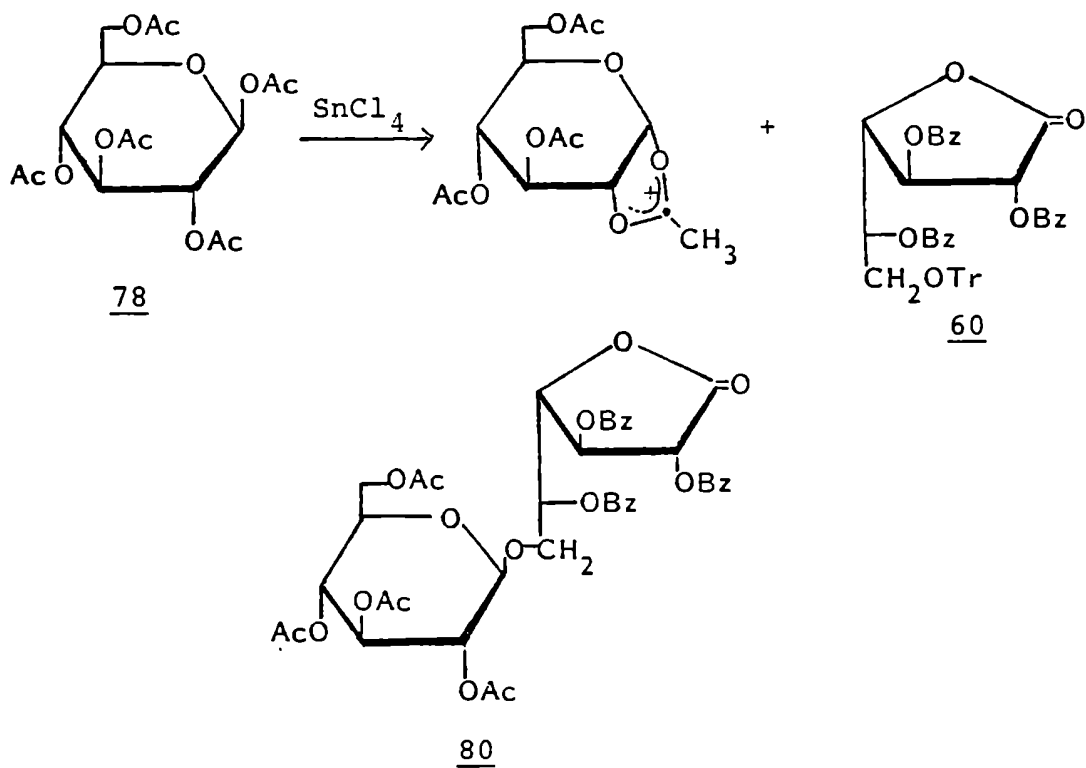


Figura 86: Obtención de 2,3,5-tri-O-benzoíl-6-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glucopiranosil)-D-galactono-1,4-lactona (80) utilizando tetracloruro de estaño como catalizador.

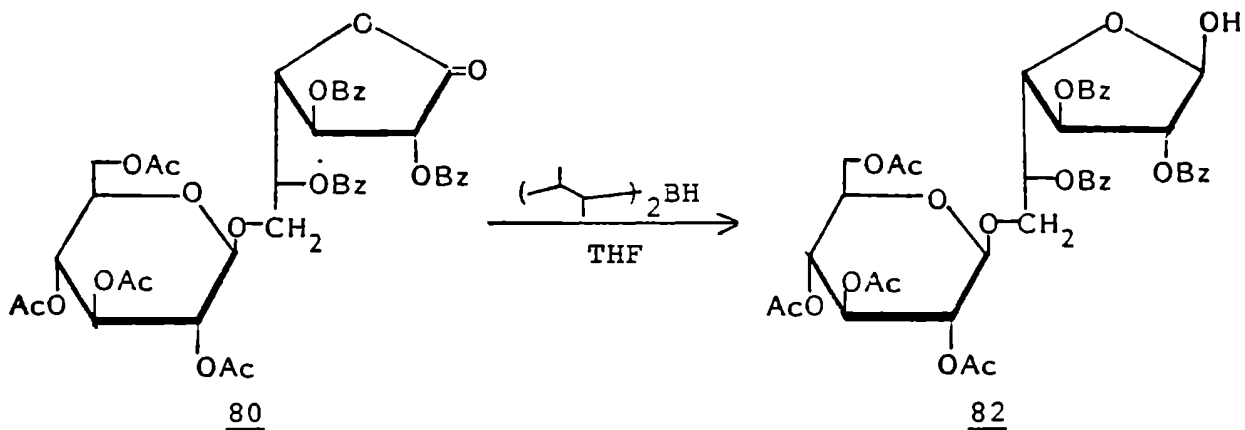


Figura 87

El espectro de I.R. del compuesto 82 mostró la desaparición de la banda de lactona a 1800 cm^{-1} y la aparición de una banda a 3300 cm^{-1} correspondiente al grupo HO.

El espectro de R.M.N.- ^1H de 82 resultó muy complejo. Sin embargo se pudo asignar la señal correspondiente al H-1' a 4,7 p.p.m. ($J_{1',2'}$ 8Hz) y dos singuletes anchos a 5,69 y 5,50 p.p.m. debidos al H-1 y al H-2 con un $J_{1,2} < 1\text{Hz}$. El valor pequeño observado para la constante de acoplamiento entre H-1 y H-2 está de acuerdo con la configuración 3 asignada al anillo furanósico¹⁶¹. Las furanosas con una relación 1,2-trans muestran constantes de acoplamiento entre H-1 y H-2 que son siempre menores que 4Hz. En cambio, las furanosas con relación 1,2-cis muestran $J_{1,2}$ mayores.

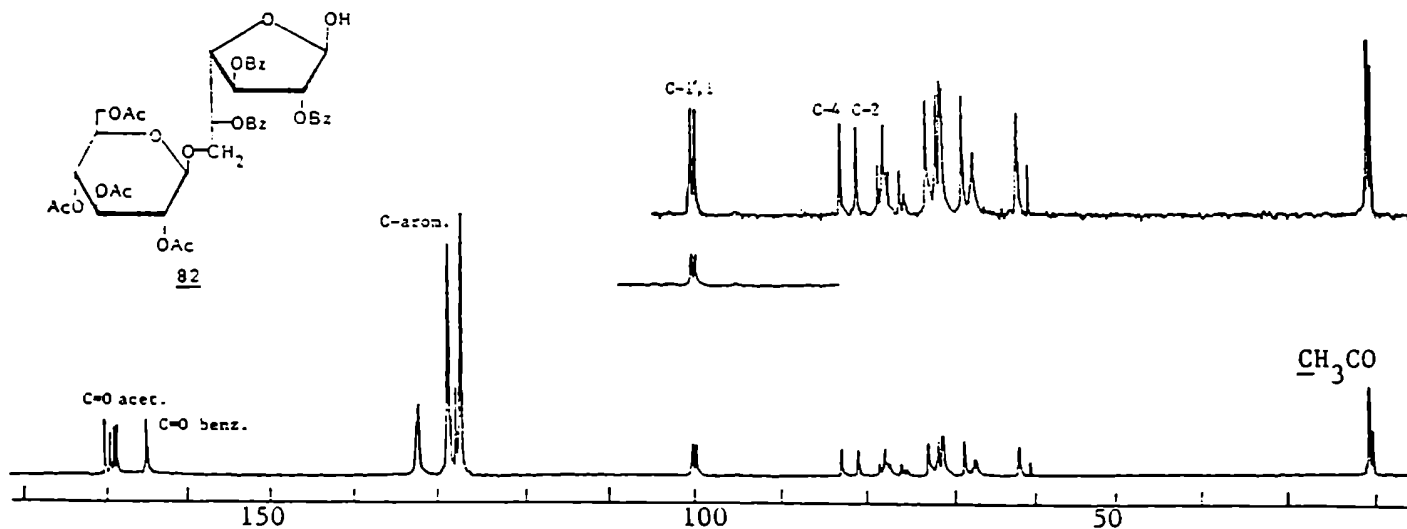


Figura 88: Espectro de R.M.N.- ^{13}C del compuesto 82.

El espectro de R.M.N.- ^{13}C de 82 (Fig. 88) mostró, en la zona anomérica, una señal a 100,5 p.p.m. que se asignó al C-1' y está de acuerdo con una estructura de β -glucopiranosido; y otra señal a 99,9 p.p.m. que se asignó al C-1 y que está de acuerdo con la estructura de β -galactofuranosa^{109,162}. La reducción de lactona a lactol produjo un corrimiento de las señales de C-2 y C-4 (80,9 y 82,8 p.p.m respectivamente) a campos más bajos con respecto a la lactona de partida.

6-O-(β -D-glucopiranosil)-D-galactosa (83)

Por desacilación de 2,3,5-tri-O-benzoil-6-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glucopiranosil)- β -D-galactofuranosa (82) con metóxido de sodio en metanol se obtuvo 6-O-(β -D-glucopiranosil)-D-galactosa (83) con 70% de rendimiento (Fig. 89).

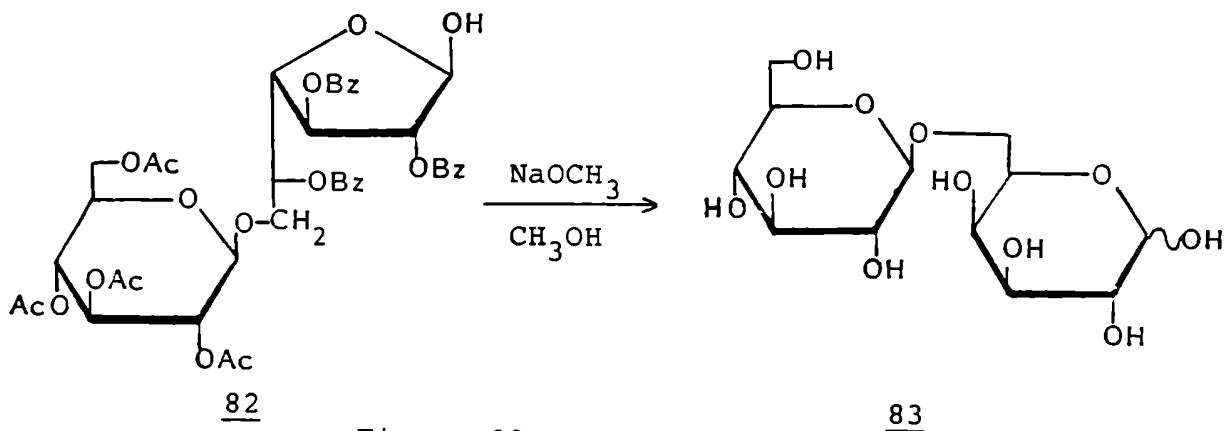


Figura 89

Este disacárido se ha aislado de hidrolizados de un polisacárido proveniente de Xanthomonas stewartii¹⁶³ y de arabinogalactanos de plantas¹⁶⁴.

El poder rotatorio en el equilibrio del disacárido 82 estaba en concordancia con el informado para el producto natural.

Además, el disacárido fue sintetizado anteriormente por condensación de la 3,4,6-tri-O-acetil-1,2-O-(etilortoacetil)- α -D-glucopiranososa con 1,2:3,4-di-O-isopropilidén- α -D-galactopiranososa¹⁶⁵ y más recientemente por glicosilación de tio-ortoésteres de glucosa con 1,2:3,4-di-O-isopropilidén-6-O-tritil- α -D-galactopiranososa¹⁵⁹. El espectro de R.M.N.-¹³C de 83 (Fig. 90), que no había sido descrito, mostró tres señales en la zona anomérica. El C-1' apareció a 103,5 p.p.m. La intensidad de esta señal era igual a la suma de las intensidades de las otras dos que se hallaban a 97,3 y 93,2 p.p.m. Y que se asignaron al C-1 β y al C-1 α respectivamente. Otras señales fueron asignadas por comparación con datos informados para disacáridos de glucosa¹⁶².

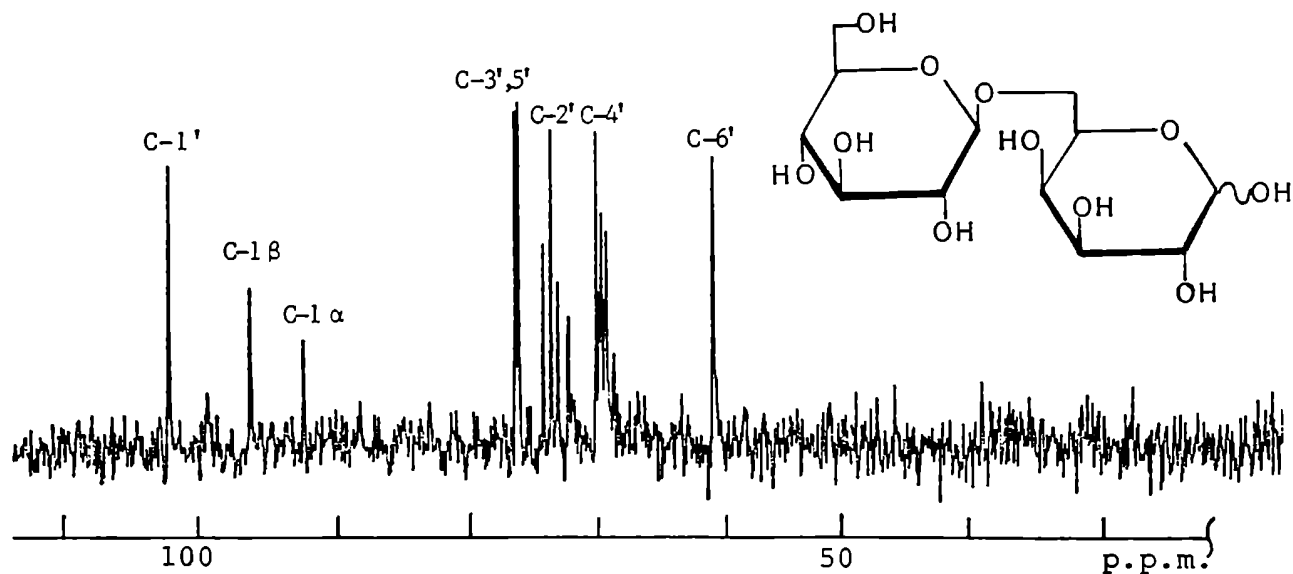


Figura 90: Espectro de R.M.N.-¹³C del compuesto 83.

Conclusiones

Los procedimientos descriptos aquí constituyen un nuevo camino para la obtención de glicosil-aldonolactonas.

Los disacáridos lactónicos pueden ser obtenidos a partir del disacárido de partida por oxidación, pero esta síntesis presenta el inconveniente de incluir una etapa de lactonización que suele ser difícil¹⁶⁶.

Las glicosil-lactonas son derivados adecuados para la preparación de conjugados hidrato de carbono-proteína que se usan para estudios inmunológicos¹⁶⁷.

Además, las glicosil-aldono-1,4-lactonas son precursoras de disacáridos que poseen un azúcar en la forma furanósica como extremo reductor.

CAPITULO VI

ANALISIS CONFORMACIONAL DE DERIVADOS DE 3-DESOXIHEXOFURANOSAS
Y 3-DESOXIALDONO-1,4-LACTONAS POR EL METODO DAERM

Conformación en anillos de cinco miembros

Las características conformacionales de los anillos de cinco miembros han sido objeto de análisis durante décadas. En 1947 se determinó que la molécula de ciclopentano no existe en solución en forma plana sino que se encuentra en conformaciones "plegadas" que se denominan formas "sobre" (E) y "twist" (T)¹⁶⁸ (Fig. 91). Estas conformaciones minimizan las interacciones entre los sustituyentes que se encuentran en relación 1,2-cis ya que, si la molécula fuera plana, los sustituyentes estarían eclipsados. El ciclopentano es flexible y los cálculos muestran que ambas conformaciones tienen aproximadamente la misma energía^{169,170,171}.

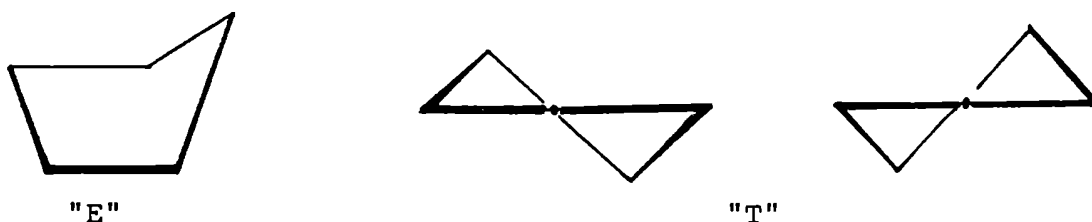


Figura 91: Formas "E" y "T" del ciclopentano.

La molécula de ciclopentano se encuentra alternativamente en conformaciones "E" o "T", las cuales se interconvierten por variación de la posición del átomo con respecto al cual la molécula se encuentra deformada. Este fenómeno es conocido como pseudorotación. Esto significa que el anillo de cinco miembros puede, a través del ciclo pseudorrotacional, invertir su conformación sin remontar la barrera de energía que significaría pasar por una forma plana, sino, en su lugar, pasando por distintos estados deformados de igual energía¹⁷².

Cuando alguno de los átomos de carbono o de hidrógeno del ciclo es reemplazado por un heteroátomo o por otros grupos,

se agregan nuevas fuerzas moleculares que influyen en la adopción de una geometría definida.

Conformación en anillos de azúcares furanósicos

Los anillos furanósicos pueden adoptar 20 conformaciones (10 formas E y 10 formas T). Estos conformeros tienen energías similares y su interconversión espontánea ocurre por pseudorrotación^{174,175} ya que las barreras energéticas para la pseudorrotación son más bajas que para la inversión (interconversión a través del estado planar)^{176,177}.

El fenómeno de pseudorrotación se describe usualmente en función de dos parámetros angulares que son: la amplitud de deformación ϕ_m y el ángulo de fase P. Como estado de referencia se adopta la conformación T donde C-2 se encuentra por debajo del plano definido por C-1-O-C-4 y C-3 se encuentra por encima de ese plano (3T_2). Para ese estado de referencia $P=0\pi$. P se incrementa en $0,1\pi$ por vez, correspondiendo los valores impares a formas E y los valores pares a formas T (Fig. 92).

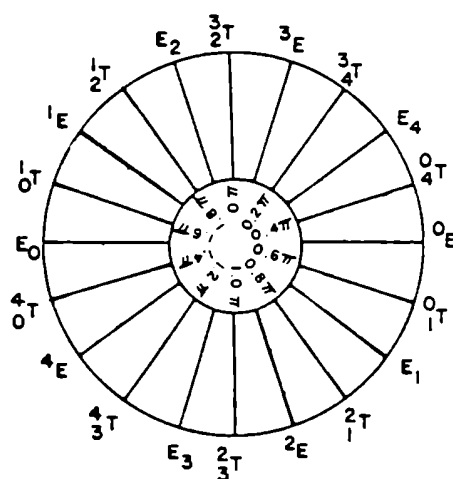


Figura 92: Ciclo pseudorrotacional en anillos furanósicos.

Conformación en anillos de aldono-1,4-lactonas

Cuando se reemplaza un carbono sp^3 en una furanosa por un carbono sp^2 como es el de una aldono-1,4-lactona se producen cambios considerables en la conformación del anillo¹⁷⁸. La casi planaridad del segmento OC(O)C restringe a los anillos de 1,4-lactonas a dos segmentos relativamente pequeños del itinerario pseudorrotacional. Se considera que, debido a la restricción mencionada anteriormente, las lactonas pueden asumir solamente cuatro formas sobre (E_3 , 3E , E_4 y 4E) y además la forma planar (P). Si aplicamos en este caso el modelo pseudorrotacional propuesto para furanosas se puede decir que la interconversión entre los conformeros 3E y E_4 no requiere un estado planar intermedio sino que ocurre por rotación de uniones endocíclicas. Sin embargo, las interconversiones 3E - E_3 ; 4E - E_4 ; 3E - 4E y E_3 - E_4 sí requieren a P como intermediario (Fig. 93).

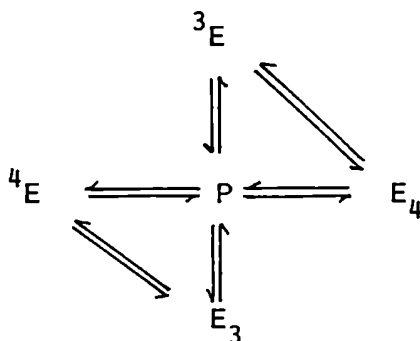


Figura 93

Horton y Walaszek, basándose en un estudio conformacional realizado en cuatro aldopentono- y cuatro aldohexono-1,4-lactonas, sugieren que las formas 3E y E_3 son más estables que las formas 4E y E_4 por lo que el equilibrio conformacional para estos compuestos estaría adecuadamente descrito por una interconversión 3E - E_3 . De estos estados el más favorecido sería el que tiene el sustituyente en C-2 orientado cuasi ecuatorialmente^{179,180}.

Análisis conformacional de los 3-desoxiderivados obtenidos

Cada vez recibe más interés el estudio de las características conformacionales de anillos de cinco miembros, en especial de los derivados de hidratos de carbono, debido a la influencia de la conformación en la estructura y función de moléculas con reconocida actividad biológica. El fenómeno de pseudorrotación, mencionado anteriormente, complica bastante el uso de los métodos espectroscópicos en el cálculo de conformaciones en este tipo de estructuras. Se han usado diversos métodos que incluyen, por ejemplo, análisis de las constantes de acoplamiento protón-protón¹⁸¹ y también estudios combinados de acoplamientos ^1H - ^1H ; ^{13}C - ^1H y ^{13}C - ^{13}C ^{173,178}. En el caso de un 3-desoxiderivado, se pueden estimar los ángulos diedros entre H-2 y H-3 y 3' y entre H-3 y 3' y H-4 usando el método DAERM (Estimación del Angulo Diedro por el Método de las Relaciones)¹⁸². El requerimiento básico de este método es un grupo metileno acoplado vecinalmente a uno o más hidrógenos para los cuales se puedan determinar las constante de acoplamiento. El método permite establecer las preferencias conformacionales sin necesidad de conocer el valor de las constante de Karplus y, en algunos sistemas, sin asignar previamente la identidad de los protones.

Los ángulos diedros mencionados se calculan a partir de una ecuación de Karplus modificada (Ec. 2, 3 o 4). Las variaciones en las constantes de Karplus se obvian asumiendo que la relación entre las constantes de Karplus k_1/k_2 es una constante. De acuerdo a los parámetros teóricos calculados por Karplus¹⁸³ la relación k_1/k_2 es igual a 0,9.

La figura 94 muestra las cuatro distribuciones espaciales posibles en que puede encontrarse un hidrógeno adyacente a un metileno. De estas cuatro distribuciones sólo se consi-

derarán las tres primeras ya que el último caso (D) no puede darse en ciclos.

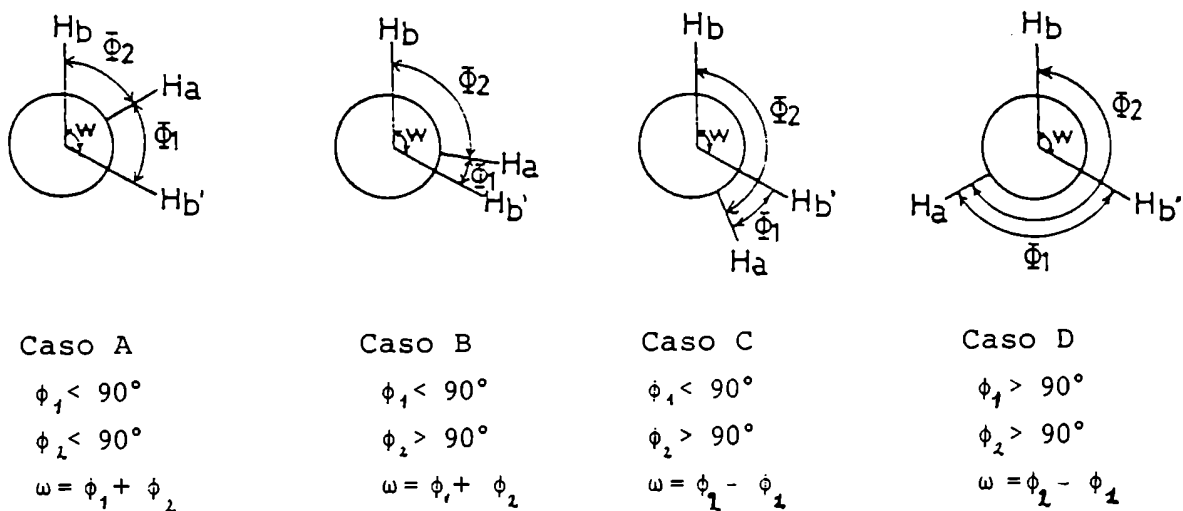


Figura 94: Distribuciones espaciales posibles de los átomos de hidrógeno en un sistema $\begin{matrix} \text{C}-\text{C}-\text{Hb}' \\ \text{Ha} \quad \text{Hb} \end{matrix}$

La ecuación usada es la ecuación original de Karplus (1a y b).

$$(1a) \quad J_1 = k_1 \cos^2 \phi_1 - c \quad 0^\circ \leq \phi_1 \leq 90^\circ$$

$$(1b) \quad J_2 = k_2 \cos^2 \phi_2 - c \quad 90^\circ \leq \phi_2 \leq 180^\circ$$

J es la constante de acoplamiento vecinal, k es la constante de Karplus, ϕ es el ángulo diedro subtendido por los protones acoplados y c es una constante.

ω es la proyección en el plano del ángulo determinado por los protones metilénicos. Si suponemos una geometría tetraédrica regular $\omega=120^\circ$. En anillos del tipo tetrahydrofurano la geometría no es exactamente tetraédrica ya que los ángulos entre áto-

mos de carbono son menores que el valor de $109,5^\circ$, lo que implica que el ángulo entre los hidrógenos metilénicos es mayor que este valor¹⁶⁹. En estos casos se considera que $\omega = 124^\circ$.

En el caso A tanto ϕ_1 como ϕ_2 son menores que 90° por lo que resulta $k_1 = k_2$. Si dividimos miembro a miembro las ecuaciones de Karplus planteadas para J_1 y J_2 obtenemos la siguiente relación:

$$(2) \quad \frac{J_1 + c}{J_2 + c} = \frac{\cos^2 \phi_1}{\cos^2 (\omega - \phi_1)}$$

De la misma manera obtenemos la ecuación (3) en el caso B y la (4) en el caso C.

$$(3) \quad \frac{J_1 + c}{J_2 + c} = \frac{k_1 \cos^2 \phi_1}{k_2 \cos^2 (\omega - \phi_1)}$$

$$(4) \quad \frac{J_1 + c}{J_2 + c} = \frac{k_1 \cos^2 \phi_1}{k_2 \cos^2 (\omega + \phi_1)}$$

Si consideramos $k_1/k_2 = 0,9$, estamos en condiciones de calcular los ángulos diedros ϕ_1 y ϕ_2 por medio de estas ecuaciones si disponemos de los valores de las constantes de acoplamiento.

Además, por medio de este método pueden estimarse también las constantes de Karplus para el sistema.

El método DAERM fue usado en un principio para 3-desoxifuranos^{184,185} y más recientemente se ha aplicado en el análisis conformacional de 3-desoxialdono-1,4-lactonas^{93,95}.

Para cada par J_1 y J_2 (cis y trans) de constantes de acoplamiento se obtiene una solución para el caso A (ambos ángulos diedros menores que 90°) y otra solución que corresponde a los casos B o C (un ángulo menor que 90° y otro mayor que 90°). Además, si no conocemos previamente la identidad de los protones de los metilenos, se deben suponer las constantes de acoplamiento alternativamente como cis y trans. Esto nos dará más de una solución a la ecuación. Tomando en cuenta los valores calculados para las constantes de Karplus, pueden descartarse aquellas soluciones que nos den valores demasiado grandes para la constante, obteniéndose finalmente la solución correcta.

Uso del método DAERM para establecer las preferencias conformacionales de los derivados de 3-desoxihexofuranos (51, 52, 53, 54 y 76) y de 3-desoxialdonolactonas (69, 73 y 75)

a) Derivados furanósicos

El método se aplicó a los siguientes derivados furanósicos: 2,5,6-tri-O-benzoíl-3-desoxi- α -D-arabino-hexofuranosa (51); 1-O-acetil-2,5,6-tri-O-benzoíl-3-desoxi- α -D-arabino-hexofuranosa (52); metil 2,5,6-tri-O-benzoíl-3-desoxi- α -D-arabino-hexofuranósido (53); metil 3-desoxi- α -D-arabino-hexofuranósido (54) y 2,5-di-O-benzoíl-3,6-didesoxi- β -D-xilo-hexofuranosa (76). En la Tabla XV se muestran las posibles soluciones en cada caso. Debe destacarse que, por convención, se denomina H-3' al protón metilénico que aparece a campos más altos pero que no se conoce a priori la identidad absoluta de los protones metilénicos, por lo que se muestran los dos juegos de soluciones razonables (a/c y b/d). En todos los

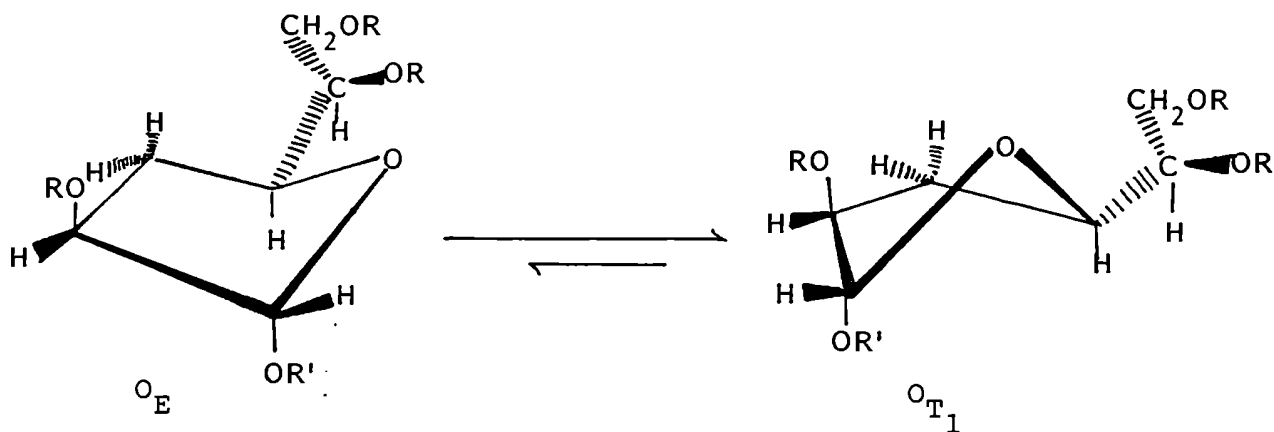
casos se toma J_1 como la constante de acoplamiento para protones cis y ϕ_1 como el ángulo diedro correspondiente. Para los compuestos 51, 52, 53 y 54 (configuración D-arabino) tomamos como soluciones más probables al par a/c. Esto significa que los compuestos mencionados se ubican en el ciclo pseudorrotacional en el segmento ${}^0E \rightleftharpoons {}^0T_1$ con una preferencia hacia la forma 0T_1 (Fig. 95) sobre todo en los dos primeros casos. En esta conformación, como se encuentra descrito para derivados análogos¹⁸⁶, la cadena exocíclica (C-5,C-6), que es el sustituyente más voluminoso, se ubica en posición cuasi-ecuatorial mientras que el sustituyente del C-1 se ubica en posición cuasi-axial, lo que satisface los requerimientos estereoelectrónicos del oxígeno del anillo (efecto anomérico). Además, en esta conformación, el ángulo diedro entre H-1 y H-2 sería más cercano a 90° lo cual concuerda con el hecho de no haberse observado acoplamientos para el protón anomérico. Stevens y Fletcher¹⁰⁸ habían informado una conformación 0T_1 para derivados benzoilados de α -D-arabinofuranosas.

Si consideráramos el otro grupo de soluciones (b/d), obtendríamos como conformación preferida una del tipo 3E en la cual el H-1 y el H-2 se encuentran en una relación anti por lo que debería observarse acoplamiento apreciable entre ellos. Además, el sustituyente de C-1 se orientaría cuasi-ecuatorialmente lo que sería desfavorable. Esto nos lleva a descartar ese par de soluciones.

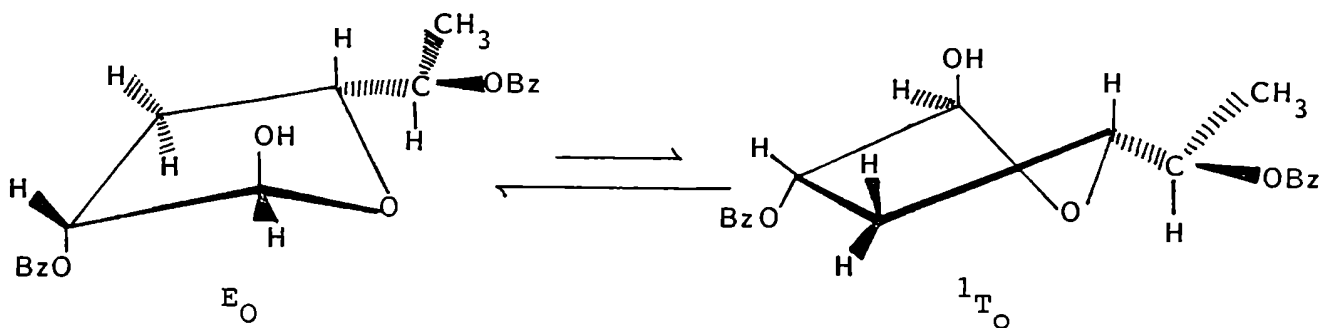
En el caso del compuesto 76 (configuración D-xilo) también se seleccionó el par de soluciones a/c. Esto nos ubica en el segmento $E_0 \rightleftharpoons {}^1T_0$ del ciclo pseudorrotacional (Fig. 95). En este caso la cadena exocíclica se vuelve a ubicar cuasi-ecuatorialmente y también encontramos al sustituyente de C-1 en posición cuasi-axial por lo que valen las conside-

raciones realizadas en los casos anteriores. En este caso parece observarse una preferencia por la forma E_0 sobre la 1T_0 .

El otro par de soluciones nos mostraría una conformación del tipo 2T_3 , lo que nos llevaría nuevamente a una relación anti entre los hidrógenos 1 y 2. En este caso debería observarse acoplamiento entre ellos por lo que puede descartarse esta solución.



Conformación preferida por los compuestos 51 (R=Bz, R'=H), 52 (R=Bz, R'=Ac), 53 (R=Bz, R'=OMe) y 54 (R=H, R'=OMe).



Conformación preferida por el compuesto 76.

Figura 95

Tabla XV: Análisis DAERM para los derivados de 3-desoxifuranas 51, 52, 53, 54 y 76*.

Compuesto	Protones acoplados	Caso	J_1	J_2	ϕ_1	ϕ_2	k_1	k_2
<u>51</u> (Tabla IV, Fig. 33)	H-2,H-3,3'	a	6	2	1	125	6,3	6,9
		b	2	6	51	175	5,7	6,3
	H-4,H-3,3'	c	8	4	8	132	8,9	9,9
		d	4	8	44	168	8,3	9,2
<u>52</u> (Tabla IV)	H-2,H-3,3'	a	6	2	1	125	6,3	6,9
		b	2	6	51	175	5,7	6,3
	H-4,H-3,3'	c	7	3	4	130	7,3	8,2
		d	3	7	46	170	6,8	7,5
<u>53</u> (Tabla IV)	H-2,H-3,3'	a	6	3	7	131	6,5	7,2
		b	3	6	44	168	6,0	6,7
	H-4,H-3,3'	c	8	6	17	141	9,3	10,3
		d	6	8	35	159	8,9	9,9
<u>54</u> (Tabla IV, Fig. 38)	H-2,H-3,3'	a	6	2	1	125	6,3	6,9
		b	2	6	51	175	5,7	6,3
		c	7	5	17	141	7,9	8,8
		d	5	7	35	159	7,6	8,5
<u>76</u> (Tabla XI, Fig. 75)	H-2,H-3,3'	a	8	2	4	120	8,3	9,2
		b	2	8	56	180	7,4	8,3
		c	6,7	6	23	147	8,1	9,1
		d	6	6,7	28	152	8,0	8,9

* Sólo se muestran los valores posibles.

Tabla XVI: Análisis DAERM para los derivados de 3-desoxialdo-
nolactonas 69, 73 y 75*.

Compuesto	Protones acoplados	Caso	J_1	J_2	ϕ_1	ϕ_2	k_1	k_2
<u>69</u> (Fig. 61)	H-2,H-3,3'	a	9	10	28	152	11,9	13,2
		b	10	9	23	146	12,0	13,4
	H-4,H-3,3'	c	6,5	10	37	161	10,4	11,6
		d	10	6,5	15	139	10,9	12,1
<u>73</u> (Tabla XI, Fig. 70)	H-2,H-3,3'	a	9,4	9,4	26	150	11,8	13,1
		b	9,4	9,4	26	150	11,8	13,1
	H-4,H-3,3'	c	6,5	9,4	35	159	10,0	11,1
		d	9,4	6,5	16	140	10,5	11,6
<u>75</u> (Tabla XI, Fig. 73)	H-2,H-3,3'	a	9,5	10	27	151	12,2	13,6
		b	10	9,5	24	148	12,2	13,6
	H-4,H-3,3'	c	6,4	9,5	36	160	10,0	11,1
		d	9,5	6,4	16	140	10,5	11,6

* Sólo se muestran los valores posibles.

b) Aldono-1,4-lactonas

Se analizaron por DAERM las siguientes 3-desoxi-aldono-1,4-lactonas: 2,5-di-O-benzoíl-3-desoxi-6-O-tritil-D-xilo-hexono-1,4-lactona (69); 2,5-di-O-benzoíl-6-bromo-3,6-didesoxi-D-xilo-hexono-1,4-lactona (73) y 2,5-di-O-benzoíl-3,6-didesoxi-D-xilo-hexono-1,4-lactona (75). Los resultados del análisis se muestran en la Tabla XVI. En estos casos se usaron las mismas convenciones que en el análisis de los derivados furanósicos (H-3' es el que aparece a campos más altos y J_1 y ϕ_1 corresponden al acoplamiento cis).

En este caso se observa que resulta muy difícil descartar un par de soluciones por los valores de la tabla ya que las diferencias entre los ángulos calculados no es mayor que 10° lo que llevaría en ambos casos a predecir conformaciones del tipo 3E o E_3 . Esto concuerda con lo informado previamente por Horton y Walaszek^{179,180}. Sin embargo, el par de soluciones b/d indicaría una conformación más planar que el par a/c lo cual nos llevaría a preferir este último. Además, en el caso de la lactona 75 se puede suponer que si la reducción con disiamilborano no invirtió el orden de aparición de las señales para H-3 y H-3' en la aldosa 76 con respecto a la lactona de partida, las mismas mantendrá la misma relación en 76 que en 75 por lo que la solución aceptable sería la a/c. Esta suposición podría hacerse extensiva a las lactonas 69 y 73.

En este caso, la presencia de un carbono con hibridación sp^2 restringe el número de conformaciones posibles debido a que una parte de la molécula está obligada a adoptar una forma planar. La forma favorecida es la E_3 con una pequeña contribución de la 4T_3 en todos los casos. Esto nos indica la preponderancia del conformero en el cual el O del anillo,

junto con C-1 y C-2, determinan un plano por debajo del cual se ubica C-3, mientras C-4 se encuentra ligeramente por encima de ese plano. Esta distribución espacial es compatible con la planaridad del grupo lactónico y además en ella los sustituyentes de C-2 y C-4 se ubican en posición cuasi-ecuatorial (Fig. 96).

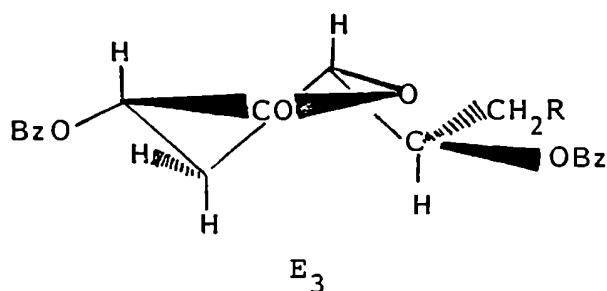


Figura 96: Conformación preferida por las lactonas 69 (R=OTr), 73 (R=Br) y 75 (R=H).

Estos resultados están de acuerdo con los obtenidos anteriormente en el caso de 3-desoxialdono-1,4-lactonas^{93,95} y con las preferencias conformacionales determinadas por otros métodos ya mencionados¹⁷⁸.

Conclusiones

Todas las aldonolactonas estudiadas tienen la misma preferencia conformacional a pesar de las diferencias en la sustitución de C-6 e incluso de la presencia en él de un grupo desoxi. Estas observaciones están de acuerdo con las conclusiones de Serianni y col.¹⁷⁸ quienes establecieron que las preferencias conformacionales de los anillos en cuestión están

determinadas por su configuración y que la sustitución y/o configuración de la cadena lateral tienen muy poca influencia.

Además, las observaciones concuerdan con las de Horton y Walaszek^{179,180} en lo referente a la preferencia del 0-2 de las aldono-1,4-lactonas de adoptar una disposición cuasi-ecuatorial.

CAPITULO VII

PARTE EXPERIMENTAL

INSTRUMENTAL Y METODOS GENERALES

1. Puntos de fusión:

Los puntos de fusión (p.f.) se determinaron con un aparato Kofler y no han sido corregidos.

2. Poder rotatorio:

Los poderes rotatorios fueron medidos en un polarímetro Perkin-Elmer, modelo 141 en microceldas de 1 dm de longitud y a temperatura ambiente. El solvente y la concentración utilizados se indican en cada caso.

3. Espectros de I.R.:

Los espectros de absorción en el infrarrojo fueron determinados en un espectrofotómetro Perkin-Elmer 137-B Infracord o en un espectrofotómetro Perkin-Elmer 710-B Infracord. Los espectros se realizaron en emulsión de Nujol en todos los casos.

4. Espectros de R.M.N.-¹H y R.M.N.-¹³C:

Los espectros de resonancia magnética nuclear protónica (R.M.N.-¹H) se realizaron a 100,1 MHz con un espectrómetro Varian XL-100-15 salvo en los casos en que se indica expresamente.

Los espectros de resonancia magnética nuclear de carbono-13 (R.M.N.-¹³C) se realizaron a 25,2 MHz en un espectrómetro Varian XL-100-15 y se adquirieron empleando desacoplamiento de banda ancha ¹³C(¹H) en todos los casos.

Los espectros se corrieron usando tubos de 5 mm y trabajando en el modo FT. Se usó tetrametilsilano (T.M.S.) como referencia interna y cloroformo deuterado como solvente salvo en los casos en que se indica expresamente.

Los desplazamientos químicos se expresan en partes por millón (p.p.m.) respecto del T.M.S. y las constantes de acoplamiento se expresan en Hz. Las abreviaturas usadas en la descripción de los espectros son: s (singulete); d(doblete); dd (doble doblete); t (triplete) y m (multiplete).

Los espectros de resonancia magnética nuclear bidimensionales de correlación homonuclear (R.M.N.-2D-COSY)¹⁸⁷ fueron realizados a 500 MHz empleando el software standard del equipo.

5. Espectros de masa:

Los espectros de masa (E.M.) se realizaron a 70 eV en un espectrómetro de masa Varian MAT CH-7A provisto de introductor directo de muestras, acoplado a una computadora Varian MAT Data-System 166.

6. Solventes:

Todos los solventes fueron purificados por destilación y evaporados de los extractos a presión reducida a temperaturas inferiores a 50°C, salvo en los casos específicamente indicados.

Los solventes anhidros se prepararon de la siguiente manera^{188,189}: el diclorometano se secó por reflujo sobre P₂O₅, se destiló y se guardó sobre tamices moleculares de 4 Å; el bis-(2-metoxietil)éter (diglima) y el oxolano (tetrahydrofurano, THF) fueron secados y liberados del oxígeno disuelto en el momento de usar por reflujo sobre sodio-benzofenona y purificados por destilación; el metanol se reflujo sobre torneaduras de magnesio y se purificó por destilación.

7. Métodos cromatográficos:

a. Cromatografía en capa delgada (c.c.d.):

Se utilizó la técnica ascendente en placas de aluminio (Merck) cubiertas con Silica-

gel 60 PF 254; 0,2 mm de espesor. Los R_f se obtuvieron de cromatografías realizadas sobre placas de vidrio cubiertas con silicagel 60 PF 254 (Merck) de 0,25 mm de espesor. La detección se efectuó por iluminación con luz ultravioleta (254 nm) y luego por introducción en una cuba saturada con vapores de yodo o por inmersión o pulverización con una solución de H_2SO_4 5% en etanol conteniendo 0,5% de anisaldehído y posterior calentamiento a 140° .

b. Cromatografía en columna:

Se utilizaron los siguientes rellenos: sílica gel grado 923 malla 100-200 (Davison Chemical) o sílica gel 60 malla 230-400 (Merck). Los solventes de elución se indican en cada caso.

c. Cromatografía en papel:

Las cromatografías sobre papel se realizaron en papel Whatman N° 1 por el método descendente.

Como reactivos de revelado se utilizaron:

- i) Nitrato de plata-hidróxido de sodio: se preparó según la técnica descrita por Trevelyan y col.¹⁹⁰. Una solución acuosa saturada de nitrato de plata (0,1 ml) se agregó a 20 ml de acetona. El precipitado de nitrato de plata obtenido se redisolvió por agregado de la mínima cantidad de agua. Los cromatogramas se sumergieron en la solución anterior y se secaron a temperatura ambiente. Luego de 3 o 4 minutos se pulverizaron con una solución de hidróxido de sodio 0,5 N en etanol 50%. Las aldosas y aldonolactonas se revelaron como manchas de color marrón oscuro, que se fijaron por inmersión en una solución acuosa de tiosulfato de sodio 5%. La cantidad mínima detectada de azúcares reductores es de 2 a 20 microgramos.

ii) Clorhidrato de p-anisidina: Fue preparado según la técnica de Hough y col.¹⁹¹. Se pulverizaron los cromatogramas con una solución de clorhidrato de p-anisidina 3-4% en n-butanol-etanol-agua (4:1:1, en volumen) que contenía trazas de cloruro estannoso. Se secaron a temperatura ambiente y se revelaron calentando en estufa a 100-120°C durante 10 minutos. Las aldopentosas dan color rosado mientras que los disacáridos reductores y las aldohexosas dan color marrón. Los azúcares no reductores no se observan en el cromatograma. Se detectan 1-5 microgramos de azúcar reductor.

iii) Reactivo para lactonas (Hidroxilamina-cloruro férrico): Se preparó según la técnica descrita por Abdel-Akher y Smith¹⁹². Los cromatogramas se pulverizaron con una solución recién preparada con volúmenes iguales de clorhidrato de hidroxilamina 1N e hidróxido de potasio 1N ambas en metanol. Se secaron a temperatura ambiente y se pulverizaron con una solución de cloruro férrico 1-2% en ácido clorhídrico 1%. Las lactonas dan manchas de color violeta.

d) Cromatografía gas-líquido:

Las cromatografías gas-líquido (c.g. l.) se realizaron con un cromatógrafo gaseoso Hewlett-Packard 5830 A con detector de ionización de llama e inyección directa usando nitrógeno como gas portador. Se utilizó una columna de vidrio (180 x 0,2 cm) con 3% ECNSS-M sobre Gas-chrom Q, malla 100-200, como fase fija. Se indica en cada caso la temperatura de inyección (Ti), la temperatura del detector (Td) y la temperatura de la columna (Tc) como así también los tiempos de retención (tr) de los picos.

e) Solventes:

Se usaron las siguientes mezclas:

1.- Benceno-acetato de etilo 9:1

- 2.-n-butanol-piridina-agua, 6:4:3
- 3.-Benceno-acetato de etilo, 19:1
- 4.-Hexano-acetato de etilo, 3:1
- 5.-Tolueno-acetato de etilo, 9:1
- 6.-Tolueno-acetato de etilo 8:2
- 7.-Hexano-acetato de etilo, 1:2
- 8.-Hexano-acetato de etilo, 1:1

8. Reacciones generales:

a) Preparación de diborano:

Se usó la técnica descrita por Lerner¹⁹³. A 6,5 ml de trifluoruro de boro-eterato (45,6 mmol) contenidos en un balón de tres bocas se agregan lentamente, desde una ampolla de decantación, 22,8 ml de una solución 1M de NaBH_4 en diglima (bis-(2-metoxietil) éter (22,8 mol) con agitación y a temperatura ambiente. El agregado se realizó bajo corriente de nitrógeno, purificado previamente por pasaje a través de H_2SO_4 (c) y luego por una columna de NaOH sólido. El diborano generado, arrastrado por el nitrógeno, se burbujeó a través de una solución diluída de NaBH_4 en diglima para eliminar el trifluoruro de boro contaminante, y se recogió en 12 ml de THF mantenido a 0°C por enfriamiento externo. Una vez finalizado el agregado de NaBH_4 , se calentó el generador a 70°C para que se desprendiera el diborano residual. Para determinar la concentración de la solución de diborano se vertió una alícuota de 1 ml de la misma sobre 10 ml de acetona y se agregaron 10 ml de agua y 0,7g de manitol. La solución se tituló con NaOH valorado 0,1M usando fenolftaleína como indicador. Las concentraciones de las soluciones de borano varían entre 1,6 y 2,5 M.

b) Preparación de disiamilborano (bis-3-metil-2-butil) borano:

En un balón de dos bocas provisto de un

tubo capilar para burbujeo de nitrógeno, una barra magnética y una ampolla de decantación, se colocaron 5 ml (0,05 mol) de 2-metil-2-buteno. El recipiente se enfrió exteriormente con un baño de hielo-sal a -5°C y se agregaron, lentamente y con agitación, 12,5 ml de una solución 2M de borano en THF. Una vez finalizado el agregado, la mezcla se agitó durante 6 h en atmósfera estática de nitrógeno. Se llevó el volumen a 20 ml por agregado de THF obteniéndose una solución 1,25 M en disiamilborano.

c) Reducciones con disiamilborano:

Se siguió la técnica descrita por Kohn y col.⁹⁷.

9. Purificación de reactivos:

Triflururo de boro-etil eterato: Se le agregó éter etílico y se lo destiló a presión reducida sobre hidruro de calcio.

Trietilamina: Se reflujo sobre KOH durante 6 h y luego se bidestiló sobre KOH. Finalmente se destiló en atmósfera de nitrógeno luego de agregarle 2% de fenil-isocianato. El destilado se guardó en atmósfera de nitrógeno sobre KOH en lentes.

Cloruro de estaño (IV): Se destiló a presión reducida sobre granallas de estaño en atmósfera de nitrógeno. Se guardó en atmósfera de nitrógeno protegido de la luz.

SINTESIS DE DESOXIAZUCARES A PARTIR DE ALDONOLACTONAS BENZOILADAS

2,4,6-tri-O-benzoíl-3-desoxi-D-arabino-hexopiranososa (46)

La 2,4,6-tri-O-benzoíl-3-desoxi-D-arabino-hexono-1,5-lactona (45) se preparó, con 90% de rendimiento a partir de D-glucono-1,5-lactona, según la técnica desarrollada previamente en este laboratorio³⁹. y se redujo con disiamilborano según la técnica descripta por Kohn y col.⁹⁷.

A una solución conteniendo 5,2 mmol de disiamilborano recién preparado, en THF bajo nitrógeno se agregó 0,5 g (1,05 mmol) de 45 disuelta en 3 ml de THF. Se agitó durante 20 h a temperatura ambiente y se detuvo la reacción mediante el agregado lento de 5 ml de agua. La mezcla se agitó durante 30 min., se enfrió a 0°C y se agregaron lentamente 3 ml de H₂O₂ acuoso (30%) mientras se mantenía el pH de la solución entre 7 y 8 con NaOH 3 M. Luego de agitar durante 1 h se extrajo con diclorometano (3 x 30 ml), se lavó con 20 ml de agua y se concentró en evaporador rotatorio.

Una alícuota se desbenzoiló tratándola con metóxido de sodio 0,1 N en metanol durante 2 h a temperatura ambiente y se dosó azúcar reductor por el método de la antrona⁹⁹ (rendimiento 81%).

El producto crudo se purificó pasándolo por una columna seca de silicagel (Davison) (2 x 20 cm) usando como eluyente benceno con cantidades crecientes de acetato de etilo. Se obtuvo 2,4,6-tri-O-benzoíl-3-desoxi-D-arabino-hexopiranososa como un jarabe cromatográficamente homogéneo de R_f 0,38 (solvente 1) (365 mg, 73%); $[\alpha]_D^{20} = +4,7^\circ$ (c 4,5 CHCl₃).

I.R.: $\nu_{\text{máx}}^{\text{nujol}}$ (cm⁻¹): 3300 (OH); 1700 cm⁻¹ (C=O benzoato)

R.M.N.-¹H (p.p.m.): 8,0-7,2 (m, 15 H, 3 PhCOO⁻); 5,6 (m, 1H, H-4); 5,3 (d, 1H, J_{1,2} 1 Hz, H-1); 5,25 (m, 1 H, H-2); 4,60-4,44 (m, 3H, H-5,6,6'); 3,84 (ancho, 1H, desaparece al intercambiar con D₂O, OH); 2,5-2,25 (m, 2 H, H-3a, H-3e).

R.M.N.-¹³C: Los datos se encuentran en la Tabla I (Fig. 26).

<u>Análisis:</u> Calculado para	C ₂₇ H ₂₄ O ₈ :	%C:	68,06	%H:	5,04
Encontrado	:	%C:	68,08	%H:	5,32

Obtención de 3-desoxi-D-arabino-hexosa (9)

El compuesto 46 (0,187 g, 0,39 mmol) se disolvió en 5 ml de CHCl₃ y se agregaron 5 ml de NaOCH₃ 0,5 M en CH₃OH. Luego de 30 min. a 0°C la solución se extrajo con agua, se descationizó con resina Amberlite IR 120 (H⁺) y se llevó a seco. Se obtuvo la 3-desoxi-D-arabino-hexosa (9) como un jarabe homogéneo por cromatografía en papel (R_g 1,45, solvente 2) que cristalizó por agregado de isopropanol (0,049 g, 76,5%); pf y pf mezcla con un testigo auténtico: 14-142°C, [α]_D²⁰ = +51,8° (c 0,5, H₂O). Lit.²⁸ pf: 143-144°C, [α]_D²⁰ = +52° (H₂O); lit¹⁰¹ pf: 141-142°C, [α]_D²⁰ = +53,1° (H₂O).

Por reducción de 9 con NaBH₄ acuoso¹⁹⁴ y posterior acetilación se obtuvo un producto que por c.g.l. (Ti 210°C, Td 210°C, Tc 170°C) dio un único pico de t_r (0,57 relativo al hexaacetato de glucitol) idéntico al de un testigo auténtico de 3-desoxi-D-arabino-hexosa que recibió el mismo tratamiento.

R.M.N.-¹H (en D₂O luego de mutarrotación; por la complejidad del espectro se asignaron solamente las señales anoméricas) p.p.m.: 5,27 (H-1 α -f); 5,00 (H-1 α -p); 4,88 (d, J_{1,2} 1,2 Hz H-1 β -p) (Fig 27).

R.M.N.-¹³C (en H₂O-D₂O 1:1, con dioxano como referencia externa (67,4 p.p.m. con respecto al TMS)): Los datos se encuentran en la Tabla I (Fig. 28).

b) Síntesis de derivados furanósicos de la 3-desoxi-D-arabino-hexosa.

2,5,6-tri-O-benzoíl-3-desoxi-D-arabino-hexono-1,4-lactona (50)

Se desbenzoilaron 2g (4,2 mmol) de 2,4,6-tri-O-benzoíl-3-desoxi-D-arabino-hexono-1,5-lactona³⁹ (45) por tratamiento con 20 ml de NaOCH₃ 0,2 M en CH₃OH durante 2 h a temperatura ambiente. La solución se trató con resina Amberlite IR 120 (H⁺) hasta neutralidad, se filtró y se evaporó a presión reducida. El jarabe resultante se tomó con agua y se extrajo con benceno para eliminar el benzoato de metilo. La fase acuosa se llevó a seco y se calentó a presión reducida (evaporador rotatorio) durante 4 h a 100°C para favorecer la lactonización. La lactona se disolvió en piridina (5 ml) y se agregaron 5 ml de cloruro de benzoílo manteniendo la mezcla en un baño de hielo-agua durante el agregado. Después de agitar durante 2 h a temperatura ambiente, la mezcla se volcó en un baño de hielo-agua. El jarabe resultante se separó por decantación y cristalizó por tratamiento con etanol (1,65 g, 82,5%). Por recristalización del mismo solvente se obtuvo la 2,5,6-tri-O-benzoíl-3-desoxi-D-arabino-hexono-1,4-lactona (50) de pf 113-115°C, $[\alpha]_D^{20} = -26,2^\circ$ (c 1, CHCl₃), Rf= 0,46 (solvente 3).

I.R. $\nu_{\text{máx}}^{\text{nujol}}$ (cm⁻¹): 1800 (C=O 1,4-lactona), 1720 (C=O benzoato)

E.M. m/z (%): 352 (9%), 268 (9%), 229 (21%), 205 (8%), 135 (6%), 122 (6%), 105 (100%), 96 (6%), 77 (45%), 71 (7%), 54 (13%), 51 (5%), 43 (14%).

R.M.N.-¹H: Los datos se encuentran en la Tabla IV.

R.M.N.-¹³C: Los datos se encuentran en la Tabla III. (Fig. 31)

<u>Análisis</u> : Calculado para	C ₂₇ H ₂₂ O ₈ :	%C:	68,36	%H:	4,64
Encontrado	:	%C:	68,39	%H:	4,81

2,5,6-tri-O-benzoíl-3-desoxi-D-arabino-hexofuranosa (51)

A una solución recién preparada conteniendo 5,2 mmol de disiamilborano en THF bajo nitrógeno se agregaron 0,500 g (1,05 mmol) de 50 disuelta en 3 ml de THF anhidro. Luego de agitar durante 20 h a temperatura ambiente, la reacción se detuvo mediante el agregado gota a gota de 5 ml de agua y la agitación se continuó durante 30 min. Se enfrió el recipiente en baño de hielo y se agregaron 3 ml de H₂O₂ 30%. Durante el agregado el pH se mantuvo entre 7 y 8 con NaOH 3 M. Al cabo de 1 h se extrajo con diclorometano (3 x 30 ml), la fase orgánica se lavó una vez con 20 ml de agua, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó. La 2,5,6-tri-O-benzoíl-3-desoxi-D-arabino-hexofuranosa (51) cristalizó espontáneamente (0,45 g, 89%). Luego de recristalizarla de etanol-agua dio pf 132-134°C, [α]_D²⁰ = -53,25° (c 0,5, CHCl₃), Rf=0,3 (solvente 3).

I.R. ν_{máx}^{nujol} (cm⁻¹) : 3300 (OH), 1700 (C=O benzoato).

R.M.N.-¹H: Los datos se encuentran en la Tabla IV (Fig. 33).

R.M.N.-¹³C: Los datos se encuentran en la Tabla V (Fig. 34). Para la estimación de la relación $\alpha f / \beta f$ se usó una solución 2,5% de 51 en CDCl_3 , N° de pulsos: 15000; tiempo de adquisición: 0,8 s; tiempo de espera: 1,3 s; se usaron pulsos de 31 μ s.

Análisis: Calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{O}_8$: %C: 68,05 %H: 5,09
Encontrado : %C: 67,84 %H: 5,01

Una alícuota de 51 disuelta en CHCl_3 se desbenzoiló con NaOCH_3 0,5 M en CH_3OH durante 30 min. a 0°C , la solución se extrajo con agua y se descationizó con resina Amberlite IR 120 (H^+). El producto obtenido mostró las mismas propiedades cromatográficas (papel y c.g.l.) que la 3-desoxi-D-arabino-hexosa (9) obtenida a partir de 46; pf y pf mezcla con una muestra auténtica de 3-desoxi-D-arabino-hexosa: $140-142^\circ\text{C}$.

1-O-Acetil-2,5,6-tri-O-benzoil-3-desoxi- α -D-arabino-hexofuranosa (52)

El compuesto 51 se acetiló de acuerdo a la técnica descrita por Wolfrom y Wood¹⁹⁵. A una solución de 0,120 g de 2,5,6-tri-O-benzoil-3-desoxi-D-arabino-hexofuranosa (51) en piridina (1,5 ml) se agregó anhídrido acético (1,5 ml) y se dejó durante una noche a 4°C . Se agregó CH_3OH (5ml) y se evaporó. Esta operación se repitió dos veces y se evaporó tres veces con 5 ml de tolueno cada vez con el objeto de eliminar la piridina. Se obtuvo 1-O-acetil-2,5,6-tri-O-benzoil-3-desoxi- α -D-arabino-hexofuranosa (52) que cristalizó espontáneamente (0,098 g, 75%). Por recristalización de etanol-agua dio pf $74-76^\circ\text{C}$, $[\alpha]_D^{20} = -14,7$ (c 0,5 CHCl_3), Rf= 0,5 (solvente 3).

I.R. $\nu_{\text{máx}}^{\text{nujol}}$ (cm^{-1}): 1740 (C=O acetato), 1720 (C=O benzoato).

E.M. m/z (%): 475 (0,3%), 249 (24%), 127 (6,5%), 105 (100%), 77 (16%), 43 (18%)

R.M.N.- ^1H : Los datos se encuentran en la Tabla IV.

R.M.N.- ^{13}C : Los datos se encuentran en la Tabla V.

<u>Análisis</u> : Calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{O}_9$:	%C: 67,18	%H: 5,02
Encontrado	: %C: 67,46	%H: 5,27

Metil 2,5,6-tri-O-benzoíl-3-desoxi- α -D-arabino-hexofuranósido (53)

A una solución de 0,185 g (0,3 mmol) de 1-O-acetil-2,5,6-tri-O-benzoíl-3-desoxi- α -D-arabino-hexofuranosa (52) en diclorometano seco (1,5 ml), enfriada en baño de hielo-agua se agregaron 0,3 ml de bromotrimetilsilano. La reacción se siguió por c.c.d. hasta desaparición del compuesto de partida (1h). En ese momento solamente se observó una mancha de Rf 0,35 (solvente 3). Luego de secar en evaporador rotatorio, el bromuro se trató con exceso de metanol anhidro durante 24 h a temperatura ambiente. La solución se evaporó y el residuo cristalizó mediante el agregado de isopropanol (0,160 g, 85%). Por recristalización del mismo solvente se obtuvo metil 2,5,6-tri-O-benzoíl-3-desoxi- α -D-arabino-hexofuranósido (53) de pf: 69-71°C, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -29,1^\circ$ (c 0,8 CHCl_3), Rf 0,62 (solvente 3).

E.M. m/z (%): 459 (6%), 308 (7%), 221 (99%), 205 (18%), 106 (48%), 105 (100%), 99 (98%), 81 (15%), 77 (85%), 71 (15%), 54 (50%), 51 (10%).

R.M.N.-¹H: Los datos se encuentran en la Tabla IV.

R.M.N.-¹³C: Los datos se encuentran en la Tabla V.

<u>Análisis</u> : Calculado para	C ₂₈ H ₂₆ O ₈	%C:	68,57	%H:	5,33
Encontrado		:	%C: 68,28	%H:	5,61

Metil 3-desoxi- α -D-arabino-hexofuranósido (54)

El benzoato 53 (0,150 g, 0,3 mmol) fue desbenzoilado por tratamiento con 10 ml de NaOCH₃ 0,1 M en CH₃OH. Luego de 2h a temperatura ambiente la solución se neutralizó con resina Amberlite IR 120 (H⁺), se diluyó con agua (2 ml), y se evaporó. El jarabe obtenido fue cristalizado de acetona-éter etílico (1:1). Por recristalización del mismo solvente se obtuvo metil-3-desoxi- α -D-arabino-hexofuranósido (54) (0,042 g, 74%) de pf: 81-83°C y $[\alpha]_D^{20} = +42,8^\circ$ (c 0,3, H₂O).

R.M.N.-¹H: Los datos se encuentran en la Tabla IV (Fig. 38).

R.M.N.-¹³C: Los datos se encuentran en la Tabla V (Fig. 39).

<u>Análisis</u> : Calculado para	C ₇ H ₁₄ O ₅	:	%C:	47,19	%H:	7,87
Encontrado		:	%C:	47,38	%H:	7,96

SINTESIS Y USO DE DERIVADOS SELECTIVAMENTE PROTEGIDOS DE
ALDONO-1,4-LACTONAS

2,3,5-tri-O-benzoíl-6-O-tritil-D-galactono-1,4-lactona (60).

A una solución de D-galactono-1,4-lactona (1,78 g, 10 mmol) en piridina (15 ml) se agregó clorotrifetilmetano (3,0 g, 10 mmol). Luego de 48 h a temperatura ambiente, en la oscuridad, se agregaron 12 ml de cloruro de benzoílo, refrigerando la mezcla durante el agregado por inmersión del recipiente de reacción en un baño de agua-hielo. La solución se agitó durante 3 h a temperatura ambiente y se volcó sobre agua-hielo (300 ml). Al cabo de 2 h el producto se extrajo con diclorometano (2 x 150 ml), el extracto se lavó sucesivamente con solución saturada de NaHCO₃ y agua hasta neutralidad, se secó (MgSO₄) y evaporó. El jarabe resultante cristalizó por agregado de etanol (6,6 g, 90%). Por recristalización del mismo solvente se obtuvo 2,3,5-tri-O-benzoíl-6-O-tritil-D-galactono-1,4-lactona (60) de pf: 145-146°C, $[\alpha]_D^{20} = + 8$ (c 2, CHCl₃), Rf = 0,45 (solvente 4), 0,7 (solvente 7).

I.R. $\nu_{\text{máx}}^{\text{nujol}}$ (cm⁻¹): 1790 (C=O lactona), 1720 (C=O benzoato).

R.M.N.-¹H: Los datos se encuentran en la Tabla VI.

R.M.N.-¹³C: Los datos se encuentran en la Tabla VII (Fig. 43).

Análisis: Calculado para C₄₆H₃₆O₉: %C: 75,41 %H: 4,92
Encontrado : %C: 75,71 %H: 4,88

Destritilación de 2,3,5-tri-O-benzoíl-6-O-tritil-D-galactono-
1,4-lactona. Obtención de 2,3,5-tri-O-benzoíl-D-galactono-
1,4-lactona (62)

A una solución de 2,3,5-tri-O-benzoíl-6-O-tritil-D-galactono-1,4-lactona (60) (1,56 g, 2 mmol) en diclorometano (80 ml), se agregaron 0,25 ml de trifluro de boro eterato y 0,8 ml de CH₃OH. La solución se agitó a temperatura ambiente hasta que la c.c.d. mostró la desaparición completa del producto de partida (1 h). La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (40 ml) y se lavó sucesivamente con agua, solución saturada de NaHCO₃ y nuevamente con agua hasta neutralidad, se secó (MgSO₄) y se evaporó. El jarabe mostró por c.c.d. una mancha principal (Rf 0,6, solvente 7) y otra con la misma movilidad que el trifenilmetanol. El producto de Rf menor fue purificado por disolución en éter etílico y precipitación con hexano. Este procedimiento se repitió dos veces y se obtuvo 2,3,5-tri-O-benzoíl-D-galactono-1,4-lactona (62) como un jarabe cromatográficamente homogéneo que no pudo ser cristalizado (0,86 g, 83%).
[α]_D²⁹ = +6° (c 1 CHCl₃).

I.R. $\nu_{\text{máx}}^{\text{nujol}}$ (cm⁻¹): 3500 (OH), 1720 (C=O benzoato)

R.M.N.-¹H : Los datos se encuentran en la Tabla VI.

R.M.N.-¹³C. Los datos se encuentran en la Tabla VII (Fig. 45).

<u>Análisis:</u>	Calculado para	C ₂₇ H ₂₂ O ₉ :	%C:	66,12	%H:	4,49
	Encontrado	:	%C:	66,44	%H:	4,74

1. Estudios de reacciones de β -eliminación.

Tratamiento de 2,3,5,6-tetra-O-benzoíl-D-galactono-1,4-lactona con trietilamina. Obtención de 2,6-dibenzoiloxi-2,4-hexadien-4-ólido (63)

1g (1,7 mmol) de 2,3,5,6-tetra-O-benzoíl-D-galactono-1,4-lactona (61), obtenida por benzoilación de la D-galactono-1,4-lactona⁴⁰ se trató con 20 ml de trietilamina en CHCl_3 (20%) durante 2 h a temperatura ambiente y en la oscuridad. Al cabo de ese tiempo se extrajo con solución de HCl 5% (2 x 30 ml) y el extracto se lavó con agua hasta neutralidad. La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 . La c.c.d. (solvente 4) mostró una sola mancha de Rf 0,59. Se llevó a seco y se obtuvo un jarabe que se disolvió en etanol caliente. Al enfriar cristalizó el 2,6-dibenzoiloxi-2,4-hexadien-4-ólido (63) que no presentó actividad óptica y que por recristalización del mismo solvente dio pf: 127-128°C. Lit⁴⁰ pf: 127-127,5°C.

R.M.N.-¹³C: Los datos se encuentran en la Tabla VIII.

Tratamiento de 2,3,5-tri-O-benzoíl-6-O-tritil-D-galactono-1,4-lactona con trietilamina. Obtención de 2-benxoiloxi-6-tritiloxi-2,4-hexadien-4-ólido (65)

1 g (1,4 mmol) de 2,3,5-tri-O-benzoíl-6-O-tritil-D-galactono-1,4-lactona (60) se trató con 100 ml de trietilamina en cloroformo (20%) a temperatura ambiente y en la oscuridad. Al cabo de 2 h no se detectó la sustancia de partida por c.c.d

y se observó un compuesto de mayor movilidad (R_f 0,64, solvente 4). La solución se lavó con HCl 5% (2 x 30 ml), agua y solución saturada de NaHCO_3 , se secó (MgSO_4) y se llevó a seco. El residuo sólido cristalizó de etanol (0,52 g, 78%). Por recristalización del mismo solvente se obtuvo 2-benzoiloxi-6-tritiloxi-2,4-hexadien-4-ólido (65) de pf: 139-141°C que no presentaba actividad óptica.

I.R. $\nu_{\text{máx}}^{\text{nujol}}$ (cm^{-1}): banda ancha a 1750 (C=O benzoatos y lactona conjugado)

R.M.N.- ^1H (p.p.m.): 8,2 (m, H-aromáticos); 7,6-7,1 (m, H-aromáticos, H-3); 5,4 (t, H-5); 4,1 (d, H-6,6') (Fig. 50).

R.M.N.- ^{13}C : Los datos se encuentran en la Tabla VIII (Fig. 51).

<u>Análisis:</u>	Calculado para $\text{C}_{32}\text{H}_{24}\text{O}_5$:	%C:	78,69	%H:	4,92
	Encontrado	:	%C 78,39	%H:	5,21

Hidrogenación de 2-benzoiloxi-6-tritiloxi-2,4-hexadien-4-ólido.
Obtención de 2-O-benzoíl-3,5-didesoxi-6-O-tritil-DL-treo-hexono-1,4-lactona (67).

0,35 mg de 2-benzoiloxi-6-tritiloxi-2,4-hexadien-4-ólido (65) disueltos en acetato de etilo (10 ml) se hidrogenaron a presión atmosférica durante 16 h a 0°C usando Pd/C 10% como catalizador. La solución, una vez filtrada por lecho de celite, mostró por c.c.d. una única mancha de R_f 0,52 (solvente 4). Se evaporó y la disolución del producto en etanol caliente seguida de enfriamiento dio un precipitado cristalino de 2-O-

benzoíl-3,5-didesoxi-6-O-tritol-DL-treo-hexono-1,4-lactona
(67) (0,27 g, 76,5%), ópticamente inactivo, de pf: 156-158°C.

I.R. $\nu_{\text{máx}}^{\text{nujol}}$ (cm⁻¹): 1800 (C=O lactona), 1720 (C=O benzoato)

R.M.N.-¹H (p.p.m.): 5,68 dd ($J_{2,3}$ 9,0 Hz; $J_{2,3'}$ 10,5 Hz; H-2),
2,84 m ($J_{3,3'}$ 13,0 Hz; H-3), 2,50 m (H-3'), 4,70 m ($J_{3,4}$ 6,5 Hz;
 $J_{3',4}$ 10 Hz; H-4), 2,50 m (H-5), 3,27 m (H-6,6') (Fig. 55).

R.M.N.-¹³C: Los datos se encuentran en la Tabla VIII (Fig. 56).

<u>Análisis:</u>	Calculado para	C ₃₂ H ₂₈ O ₅ :	%C: 78,05	%H: 5,69
	Encontrado	:	%C: 77,78	%H: 5,81

2. Hidrogenación catalítica en presencia de trietilamina de derivados acilados de aldonolactonas.

2,5-di-O-benzoíl-3-desoxi-6-O-tritil-D-xilo-hexono-1,4-lactona (69)

1,46 g de 2,3,5-tri-O-benzoíl-6-O-tritil-D-galactono-1,4 lactona (60) (2,0 mmol) se disolvieron en 15 ml de acetato de etilo, se agregó Pd/C 10% y 1,5 ml de trietilamina y se hidrogenó a 3 atmósferas durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se filtró por lecho de celite para eliminar el catalizador. El filtrado se lavó con solución de HCl 5%, agua, solución saturada de NaHCO₃ y luego agua hasta neutralidad. La solución se secó (MgSO₄), se evaporó y al tratar el jarabe con etanol se obtuvo la 2,5-di-O-benzoíl-3-desoxi-6-O-tritil-D-xilo-hexono-1,4-lactona (69) como un jarabe cromatográficamente homogéneo que no pudo ser cristalizado (1,15 g, 94%) de R_f 0,40 (solvente 4) y $[\alpha]_D^{20} = -46$ (c 0,8 CHCl₃).

I.R. $\nu_{\text{máx}}^{\text{nujol}}$ (cm⁻¹): 1790 (C=O lactona) y 1740 (C=O benzoato)

R.M.N.-¹H (p.p.m.): 8,0 y 7,4 2 m (25 H, H-aromáticos), 5,75 dd (1 H; J_{2,3} 9,1 Hz; J_{2,3'} 10,0 Hz; H-2), 5,39 m (1 H; J_{4,5} 4,6 Hz; H-5), 5,05 m (1H; J_{3,4} 6,2 Hz ; J_{3',4} 9,4 Hz; H-4), 3,55 dd (1 H; J_{5,6} 5 Hz; J_{6,6'} 12 Hz; H-6); 3,42 dd (1 H; J_{5,6'} 7 Hz; H-6'), 2,83 m (1 H; J_{3,3'} 13 Hz; H-3); 3,42 m (1 H; H-3'). Este espectro fue realizado a 200 Mz en un espectrómetro Bruker WP-200 SY (Fig. 61).

R.M.N.-¹³C (p.p.m.): 171,5 (C-1), 165,9; 165,7 (C=O benzoatos), 143,5; 132,9-126,5 (C-aromáticos), 86,8 (C-O-Ph), 75,2 (C-4), 73,4 (C-5), 68,3 (C-2), 62,1 (C-6), 30,8 (C-3) (Fig. 62)

Análisis: Calculado para $C_{39}H_{32}O_8$: %C: 76,47 %H: 5,27
 Encontrado : %C: 76,24 %H: 5,52

2,5-di-O-benzoíl-3-desoxi-6-O-tritil-D-xilo-hexofuranosa (71)

A una solución conteniendo 6,4 mmol de disiamilborano en THF bajo nitrógeno se agregó 0,380 g (0,6 mmol) de 2,5-di-O-benzoíl-3-desoxi-6-O-tritil-D-xilo-hexono-1,4-lactona (69) disuelta en 4 ml de THF y se agitó durante 20 h a temperatura ambiente. La reacción se detuvo agregando gota a gota 6 ml de agua. Se enfrió a 0°C en baño de hielo y se agregaron 3 ml de H₂O₂ 30%. Durante el agregado el pH de la solución se mantuvo entre 7 y 8 con NaOH 3 M. Luego de 1 h con agitación la solución se extrajo con diclorometano (3 x 30 ml), la capa orgánica se lavó con agua y se secó (MgSO₄). La c.c.d. de este extracto (solvente 4) no mostró trazas del producto de partida y se observó una mancha de Rf menor (0,57). El extracto se concentró y se purificó pasándolo por una columna de sílica-gel 60 (malla 230-400) usando como eluyente tolueno-acetato de etilo 9:1. Se aisló la 2,5-di-O-benzoíl-3-desoxi-6-O-tritil-D-xilo-hexofuranosa (71) como un jarabe homogéneo que no pudo ser cristalizado (0,32 g, 83%) de $[\alpha]_D^{20} = -26,9^\circ$ (c 1, CHCl₃).

I.R. $\nu_{\text{máx}}^{\text{nujol}}$ (cm⁻¹): 3300 (OH), 1710 (C=O benzoato)

R.M.N.-¹H (p.p.m.): 8,0 m y 7,3 m (15 H, H-aromáticos), 5,5 s (1H, H-1), 5,45 m (1H, H-2), 5,3 m (1H, H-5), 4,8 m (1H, H-4), 3,4 m (2 H, H-6,6'), 2,8 ancho, desaparece por deuteración (1H, HO), 2,65 m (1H, H-3), 1,85 m (1H, H-3').

R.M.N.-¹³C (p.p.m.): 165,8,165,5 (C=O benzoatos), 143,6, 132,7-127,4 (C-aromáticos), 101,0 (C-1), 83,9 (C-O-Ph), 78,6 (C-2), 77,1 (C-4), 74,6 (C-5), 63,2 (C-6), 31,8 (C-3). (Fig. 65).

<u>Análisis:</u>	Calculado para	C ₃₉ H ₃₄ O ₇ :	%C:	76,21	%H:	5,58
	Encontrado	:	%C:	76,49	%H:	5,50

Obtención de 3-desoxi-D-xilo-hexosa (49)

0,100 mg de 2,5-di-O-benzoil-3-desoxi-6-O-tritil-D-xilo-hexofuranosa (71) (0,16 mmol) disueltos en 10 ml de diclorometano se agregaron sobre 10 ml de una solución de NaOCH₃ 0,5 M en CH₃OH. Se mantuvo 2 h a 0°C y se neutralizó con resina Dowex 50-W (H⁺), se filtró, se agregó agua (15 ml) y se evaporó para eliminar el metanol. Se llevó el volumen a 15 ml con agua y se agregaron 50 ml de ácido acético 50%. Se mantuvo 1 h a 70°C y luego se extrajo con benceno (3 x 50 ml). La fase acuosa se evaporó y se obtuvieron 0,018 g de 3-desoxi-D-xilo-hexosa (49) en forma de jarabe (rendimiento 67%) que presentó $[\alpha]_D^{20} = +6,7$ (c 0,5, H₂O) Lit¹³⁸ +6,9 (H₂O).

3. Sustitución del grupo tritiloxi por bromo. Síntesis de derivados furanósicos de 3-desoxi-D-xilo-hexosa (abecuesa).

Síntesis de 2,5-di-O-benzoíl-6-bromo-3,6-didesoxi-D-xilo-hexono-1,4-lactona (73)

1g (1,8 mmol) de 2,5-di-O-benzoíl-3-desoxi-6-O-tritil-D-xilo-hexono-1,4-lactona (69) se trató con 10 ml de HBr en ácido acético glacial (30%) durante 10 min. a temperatura ambiente y con agitación. Al cabo de ese tiempo, se diluyó con diclorometano (100 ml), se extrajo con NaHCO_3 (2x 50 ml) y luego se lavó con agua hasta neutralidad. Se secó (Mg SO_4) y se llevó a seco. El jarabe resultante se tomó con etanol caliente y al enfriar cristalizó un producto que fue caracterizado como 2,5-di-O-benzoíl-6-bromo-3,6-didesoxi-D-xilo-hexono-1,4-lactona (630 mg, 89%). Este producto, recristalizado de etanol dio pf: 141-143°C, Rf 0,37 (solvente 4), $[\alpha]_D^{20} = -67,5$ (c 0,5, CHCl_3).

I.R. $\nu_{\text{máx}}^{\text{nujol}}$ (cm^{-1}): 1810 (C=O 1,4-lactona), 1740 (C=O benzoato)

R.M.N.- ^1H : Los datos se encuentran en la Tabla XI (Fig. 68).

R.M.N.- ^{13}C : Los datos se encuentran en la Tabla XII (Fig. 70).

E.M. m/z (%) : 434 (2,1%), 432 (2,2%), 353 (82%), 231 (95%), 205 (75%), 109 (100%), 105 (79%), 77 (86%), 51 (86%).

Análisis: Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{O}_6\text{Br}$: %C:55,44 %H:3,96 %Br:18,44
Encontrado : %C:55,73 %H:4,25 %Br:18,25

Síntesis de 2,3,5-tri-O-benzoíl-6-bromo-6-desoxi-D-galactono-1,4-lactona (74)

Método A: 1,5 g (2,05 mmol) de 2,3,5-tri-O-benzoíl-6-O-tritil-D-galactono-1,4-lactona (60) se trataron con 5 ml de HBr en ácido acético glacial (30%) durante 10 minutos con agitación y a temperatura ambiente. Al cabo de este tiempo se diluyó con diclorometano (100 ml), se extrajo con agua (2 x 50 ml), solución saturada de NaHCO₃ (2 x 50 ml) y luego se lavó con agua hasta neutralidad. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄. La c.c.d. (solvente 4) del extracto mostró dos manchas: una de Rf 0,55 y trifenilmetanol (Rf 0,94). El extracto se concentró y se purificó pasándolo a través de una columna de sílica-gel 60 (malla 230-400), eluyendo con hexano-acetato de etilo 3:1. La primera fracción fue el trifenilmetanol, luego se obtuvo la sustancia de Rf 0,55 que resultó ser la 2,3,5-tri-O-benzoíl-6-bromo-6-desoxi-D-galactono-1,4-lactona (74) en forma de jarabe homogéneo que no pudo ser cristalizado (0,75 g, 67%) de $[\alpha]_D^{20} = 45,08$ (c 1 CHCl₃).

I.R. $\nu_{\text{máx}}^{\text{nujol}}$ (cm⁻¹): 1800 (C=O 1,4-lactona), 1750 (C=O benzoato)

E.M. m/z (%): 554 (1,5%), 552 (1,7%), 473 (75%), 325 (70%), 351 (89%), 229 (92%), 105 (100%), 77 (61%), 51 (32%)

R.M.N.-¹H: Los datos se encuentran en la Tabla XI.

R.M.N.-¹³C: Los datos se encuentran en la Tabla XII (Fig. 72).

Análisis: Calculado para C₂₇H₂₁O₈Br: %C:58,60 %H:3,82 %Br:14,44

Encontrado : %C:58,88 %H:3,63 %Br:14,42

Método B: Se hizo burbujear HBr gaseoso (generado a partir de Na Br y H₂SO₄ (c)) dentro de una solución de 3 g (4,1 mmol) de 2,3,5-tri-O-benzoíl-6-O-tritil-D-galactono-1,4-lactona (60) en 75 ml de diclorometano seco por espacio de 1 h. Durante ese tiempo la solución se mantuvo refrigerada en baño de hielo-agua con agitación constante. Al cabo de ese tiempo la solución se diluyó con diclorometano (100 ml) y se lavó con agua, solución saturada de NaHCO₃ y nuevamente con agua hasta neutralidad. La c.c.d. de este extracto mostró solamente una mancha de Rf 0,55 (solvente 4) y trifenilmetanol (Rf 0,94). El jarabe se purificó pasándolo por una columna de silicagel 60 (malla 230-400) eluyendo con hexano-acetato de etilo 3:1. Las fracciones que contenían la sustancia de Rf 0,55 se reunieron y se llevaron a seco. Se obtuvieron 2,18 g (95%) de un jarabe cromatográficamente homogéneo cuyas propiedades físicas y espectroscópicas coincidieron con las de la 2,3,5-tri-O-benzoíl-6-bromo-6-desoxi-D-galactono-1,4-lactona (74) obtenida por el método anterior.

Obtención de 2,5-di-O-benzoíl-3,6-didesoxi-D-xilo-hexono-1,4-lactona (75)

Método A: A partir de la 2,5-di-O-benzoíl-6-bromo-3,6-didesoxi-D-xilo-hexono-1,4-lactona (73).

El compuesto 73 (0,5 g, 1,2 mmol) se disolvió en acetato de etilo (10 ml), se agregó trietilamina (0,2 ml) y se hidrogenó sobre Pd /C 10% durante 4 h a temperatura ambiente y presión atmosférica. Al cabo de es tiempo, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 ml), se filtró por lecho de celite para eliminar el catalizador y luego se lavó con agua, HCl 5% acuoso, agua, solución saturada de NaHCO₃ y luego con agua hasta neutralidad. La fase orgánica se evaporó

y se obtuvo un jarabe que dio, luego de disolución en etanol caliente y enfriamiento posterior la 2,5-di-O-benzoíl-3,6-didesoxi-D-xilo-hexono-1,4-lactona (75) como un precipitado cristalino (0,32 g , 78%) de pf: 114-116°C, Rf 0,30 (solvente 5), $[\alpha]_D^{20} = -78,1$ (c 1, CHCl₃)

I.R. $\nu_{\text{máx}}^{\text{nujol}}$ (cm⁻¹): 1795 (C=O 1,4-lactona), 1735 (C=O benzoato)

R.M.N.-¹H: Los datos se encuentran en la Tabla XI (Fig. 73).

R.M.N.-¹³C: Los datos se encuentran en la tabla XII (Fig. 74)

<u>Análisis</u> : Calculado para C ₂₀ H ₁₈ O ₆ :	%C: 67,42	%H: 5,62
Encontrado	: %C: 67,56	%H: 5,48

Método B: A partir de la 2,3,5-tri-O-benzoíl-6,bromo-6-desoxi-D-galactono-1,4-lactona (74).

El compuesto 74 (0,380 mg, 0,7 mmol) se disolvió en una mezcla de acetato de etilo (10 ml) y trietilamina (0,5 ml) y se hidrogenó sobre Pd/C 10% a temperatura ambiente y 3 atmósferas de presión durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se filtró el catalizador. El filtrado se lavó con HCl 5%, agua, solución saturada de NaHCO₃ y luego agua hasta neutralidad. La fase orgánica se secó (MgSO₄) y la evaporación, seguida de la disolución del jarabe y posterior enfriamiento dio un precipitado cristalino (0,18 g, 74%) cuyas constantes físicas y características espectroscópicas coincidieron con las de la 2,5-di-O-benzoíl-3,6-didesoxi-D-xilo-hexono-1,4-lactona (75) obtenida por el método A.

Obtención de 2,5-di-O-benzoíl-3,6-didesoxi-β-D-xilo-
hexofuranosa (76)

A una solución conteniendo 12mmol de disiamilborano en THF bajo nitrógeno se agregaron 0,990 g (2,8 mmol) de 2,5-di-O-benzoíl-3,6-didesoxi-β-D-xilo-hexono-1,4-lactona (75) disuelta en 2 ml de THF seco. Se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La reacción se detuvo agregando gota a gota 2 ml de agua. Se enfrió a 0°C en baño de hielo y se agregaron gota a gota 1,5 ml de H₂O₂ 30% acuoso. Durante esta etapa el pH se mantuvo entre 7 y 8 con solución de NaOH 3M. Luego de 1 h de agitación la solución se extrajo con diclorometano (3 x 30 ml), la fase orgánica se lavó con 20 ml de agua y se secó sobre MgSO₄. La c.c.d. de este extracto mostró trazas de la sustancia de partida y una mancha de Rf 0,12 (solvente 5) Rf 0,30 (solvente 6). El extracto se evaporó y el jarabe resultante se purificó pasándolo a través de una columna de sílicagel 60 (malla 230-400) eluyendo con tolueno-acetato de etilo 8:2. Se reunieron las fracciones de Rf 0,3 y se obtuvieron 0,808 g (81 %) de 2,5-di-O-benzoíl-3,6-didesoxi-β-D-xilo-hexofuranosa (76) como un jarabe cromatográficamente homogéneo que no pudo ser cristalizado de $[\alpha]_D^{20} = -59,4^\circ$ (c 1, CHCl₃).

I.R. $\nu_{\text{máx}}^{\text{nujol}}$ (cm⁻¹): 3500 (OH), 1720 (C=O benzoatos).

R.M.N.-¹H: Los datos se encuentran en la Tabla XI (Fig. 75)

R.M.N.-¹³C: Los datos se encuentran en la Tabla XII (Fig. 76).

Análisis: Calculado para C₂₀H₂₀O₆: %C: 67,41 %H: 5,66

Encontrado : %C: 67,67 %H: 5,79

Obtención de 3,6-didesoxi-D-xilo-hexosa (abecuesa, 3).

Una solución conteniendo 0,146 g (0,41 mmol) de 2,5-di-O-benzoíl-3,6-didesoxi-D-xilo-hexofuranosa en 5 ml de diclorometano se agregó sobre una solución de NaOCH₃ 0,5 M en CH₃OH. Se mantuvo a 0°C con agitación durante 30 min. Al cabo de ese tiempo se neutralizó usando resina Dowex 50-W (H⁺), se filtró y se extrajo con agua (4 x 25 ml) y la fase acuosa se evaporó. Se obtuvo la 3-desoxi-D-xilo-hexosa (abecuesa, 3) como un jarabe que dió una única mancha por cromatografía en papel (sv.2) R_f= 2,2 y R_(ramnosa)=1,2 (0,060 g, 97%). Presentó $[\alpha]_D^{20} = -11,8$ (c 0,5, H₂O) lit¹⁴⁶ - 12,2 (H₂O).

R.M.N.-¹³C: Los datos se encuentran en la Tabla XIII.

Este espectro se realizó en D₂O/H₂O 1:1

SINTESIS DE GLICOSILALDONO-1,4-LACTONAS. SU USO EN LA PREPARACION DE DERIVADOS DE DISACARIDOS CON EL EXTREMO REDUCTOR EN FORMA FURANOSICA.

4. Uso de la 2,3,5-tri-O-benzoil-6-O-tritil-D-galactono-1,4-lactona (60) como agente glicosilante.

Uso de sales de mercurio como catalizador. Obtención de 3,4,6-tri-O-acetil-1,2-O-[1-(S)-(2,3,5-tri-O-benzoil-D-galactono-1,4-lacton-6-iloxi)etilidén]- α -D-glucopiranososa (79).

Una mezcla de 2,3,5-tri-O-benzoil-D-galactono-1,4-lactona (62) (1 g, 2 mmol), HgBr₂ (0,4 g), HgO (2,5 g) y tamiz molecular (4 Å, 15 g) en diclorometano (70 ml) se agitó enérgicamente durante 15 min. Se agregó 1 g (2,2 mmol) de bromuro de 2,3,4,6-tetra-O-acetil- α -D-glucopiranosilo (acetobromoglucosa, 77)¹⁹⁶ y se continuó la agitación durante 16 h. La mezcla se filtró y el filtrado se diluyó con diclorometano y se lavó con solución saturada de NaHCO₃, solución 5% de KI acuoso y luego con agua, se secó (MgSO₄) y se evaporó. El jarabe resultante se disolvió en etanol caliente y al enfriar se obtuvo 3,4,6-tri-O-acetil-1,2-O-[1-(S)-(2,3,5-tri-O-benzoil-D-galactono-1,4-lacton-6-iloxi)etilidén]- α -D-glucopiranososa (79) como un sólido amorfo (0,9 g 50%). El compuesto 79 se purificó por disolución en etanol caliente y reprecipitación y se obtuvo un producto cromatográficamente puro de R_f 0,8 (solvente 8); $[\alpha]_D^{20} = +13$ (c 1, CHCl₃).

I.R. $\nu_{\text{máx}}^{\text{nujol}}$ (cm⁻¹): 1800 (C=O 1,4-lactona), 1750 (C=O acetato) 1710 (C=O benzoato).

R.M.N.-¹H 2D-COSY (p.p.m.): 8,2-7,2 (m, 15H, aromáticos), 6,08 (d, J_{2,3} 5,8 Hz, H-2), 5,85 (t, J_{3,4} 5,6 Hz, H-3), 5,72 (d, J_{1,2} 5,2 Hz, H-1'), 5,68 (m, H-5), 5,16 (t, J_{3',4'} 2,6 Hz, H-3'), 5,00 (dd, J_{4,5} 2,4 Hz, H-4), 4,89 (dd, J_{4',5'} 9,5 Hz, H-4'), 4,34 (d, J_{2',3'} 3,1 Hz, H-2'), 4,21-4,15 (m, 2 H-6'), 3,96-3,85

(m, H-5', 2 H-6), 2,09, 2,08, 2,07 (s, 3 $\underline{\text{CH}}_3\text{CO}$), 1,74 (s, $\underline{\text{CH}}_3\text{CO}_3$).

R.M.N.- ^{13}C (p.p.m.): 170,2; 169,3; 168,8; 168,7 (C-1, 3 $\underline{\text{CH}}_3\text{CO}$), 165,2; 164,9; 164,7 (3 PhCO), 133,7-127,9 (C-aromáticos), 121,2 ($\underline{\text{CH}}_3\text{CO}_3$), 97,0 (C-1'), 78,6 (C-4), 74,0; 73,4; 72,5; 70,6; 70,0; 68,0; 67,2 (C-2,3,5,2',3',4',5') 63,0; 60,7 (C-6,6') 20,7; 20,6 ($\underline{\text{CH}}_3\text{CO}$ y $\underline{\text{CH}}_3\text{CO}_3$).

<u>Análisis</u> : Calculado para $\text{C}_{41}\text{H}_{40}\text{O}_{18}$:	%C:	60,00	%H:	4,88	
Encontrado	:	%C:	60,08	%H:	4,83

4.2 Síntesis de 2,3,5-tri-O-benzoíl-6-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glucopiranosil)-D-galactono-1,4-lactona (80).

a) Uso de trifluorometanosulfonato de plata como catalizador.

A una solución de 0,80 g de 2,3,5-tri-O-benzoíl-6-O-tritil-D-galactono-1,4-lactona (60) en 40 ml de diclorometano seco se agregó 0,32 g (1,2 mmol) de trifluorometanosulfonato (triflato) de plata manteniendo el recipiente protegido de la luz. Se agitó hasta disolución y se agregó acetobromoglucosa (77) 196 (0,60 g 1,2 mmol) observándose que la solución se tornaba amarilla. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Al cabo de ese tiempo se filtró, se diluyó con diclorometano (100 ml) y se lavó con solución saturada de NaHCO_3 (2 x 30 ml) y luego con agua hasta neutralidad. La c.c.d. de este extracto mostró (solvente 3) trifenilmetanol, una mancha de R_f 0,7 (lactona de partida), una mancha de R_f 0,6 y tetraacetilglucosa (R_f 0,4). El extracto se secó sobre MgSO_4 se filtró y se evaporó. El jarabe se cromatografió en columna de silicagel H a presión (aire comprimido) la que se eluyó con hexano-acetato de etilo 3:2. Las fracciones que contenían el producto de R_f 0,6 se reunieron y evaporaron y por tratamiento con etanol cristalizó la 2,3,5-tri-O-benzoíl-6-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glucopiranosil)-D-galactono-1,4-lactona (80) (0,410 g, 47%).

Por recristalización de etanol se obtuvo pf: 134-136°C,
[α]_D²⁰ = -13,1 (c 1, CHCl₃).

I.R. $\nu_{\text{máx}}$ (cm⁻¹): 1800 (C=O 1,4-lactona), 1740 (C=O acetato),
1710 (C=O benzoato).

R.M.N.-¹H 2D-COSY (p.p.m.): 8,2-7,2 (m, 15H-aromáticos), 6,10
(d, J_{2,3} 5,8 Hz, H-2), 5,77-5,70 (m, H-3,5), 5,19 (t, J_{3',4'}
9,6 Hz, H-3'), 5,05 (dd, J_{4',5'} 9,7 Hz H-4'), 4,99 (dd, J_{3,4}
5,6 Hz, J_{4,5} 2,4 Hz, H-4), 4,98 (dd, J_{2',3'} 9,4 Hz, H-2'),
4,59 (d, J_{1',2'} 8,0 Hz, H-1'), 4,19 (m, 2 H-6'), 4,18 (dd, H-6a),
3,99 (dd, H-6b), 3,69 (m, H-5'), 2,08;2,02;1,97;1,81 (4 CH₃CO).

R.M.N.-¹³C: Los datos se encuentran en la Tabla XIV.

Análisis: Calculado para C₄₁H₄₀O₁₈: %C: 60,00 %H: 4,88
Encontrado : %C: 60,02 %H: 4,80

b) Uso de tetracloruro de estaño como catalizador.

Una solución de 1,2,3,4,6-penta-O-acetil- β -D-glucopiranososa (78) (0,2 g, 0,51 mmol) en acetonitrilo (6 ml) se enfrió a 0°C en baño de hielo-agua y se agregó 0,06 ml (0,5 mmol) de SnCl₄. La solución se agitó durante 10 min a 0°C y se agregó la lactona 60 (0,37 g, 0,5 mmol). Luego de 24 h no se detectó material de partida por c.c.d. La mezcla de reacción se disolvió en diclorometano (50 ml) y se lavó con solución saturada de NaHCO₃ (2 x 30 ml) y luego con agua hasta neutralidad. La fase orgánica se secó (MgSO₄) y se evaporó. El jarabe resultante se disolvió en éter etílico y precipitó mediante la adición de hexano, con lo cual se eliminó el trifenilmetanol. Por re-

cristalización de etanol se obtuvo 2,3,5-tri-O-benzoíl-6-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosil)-D-galactono-1,4-lactona (80) (0,32 g, 77%) que exhibió las mismas características físicas y espectroscópicas que el compuesto obtenido por el método a).

2,3,5-tri-O-benzoíl-6-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosil)-β-D-galactofuranosa (82).

A una solución de 4,8 mmol de disiamilborano en THF bajo nitrógeno se agregó 0,5 g (0,6 mmol) de 2,3,5-tri-O-benzoíl-6-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosil)-D-galactono-1,4-lactona (80) disuelta en 3 ml de THF anhidro y se agitó la solución durante 20 h a temperatura ambiente. La reacción se detuvo agregando gota a gota 3 ml de agua. Se enfrió a 0°C en baño de hielo y se agregó gota a gota 1,5 ml de H₂O₂ 30%. Durante esta etapa el pH se mantuvo alrededor de 7 con solución saturada de NaHCO₃. Luego de 30 min de agitación, la solución se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml), la capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se filtró. La c.c.d. de este extracto dio como producto principal una mancha de Rf 0,47 (solvente 8). El extracto se evaporó y se purificó por cromatografía en columna de silicagel 60 (malla 230-400) (1,5 x 15 cm) eluyendo con hexano-acetato de etilo 1:1. Se reunieron las fracciones que contenían el producto de Rf 0,47. Al evaporar se obtuvo 2,3,5-tri-O-benzoíl-6-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosil)-β-D-galactofuranosa (82) (0,37 g, 73%) en forma de jarabe homogéneo que no se logró cristalizar. Presentó $[\alpha]_D^{20} = -16,7$ (c 1, CHCl₃).

I.R. $\nu_{\text{máx}}^{\text{nujol}}$ (cm⁻¹) : 3300 (OH), 1740 (C=O acetato), 1710 (C=O benzoato).

R.M.N.-¹H (p.p.m.): 8,2-7,2 (m, 15 H-aromáticos), 5,81 (m, H-5), 5,69-5,50 (singulete ancho, $J_{1,2} < 1,0$ Hz, H-1,2), 5,52 (d $J_{3,4}$ 3,0 Hz, H-3), 5,30-4,90 (m, H-2',3',4'), 4,77 (dd H-4), 4,67 (d, $J_{1',2'}$ 8,0 Hz, H-1'), 4,35-3,60 (H-5',2H-6, 2H-6'), 2,10-1,90 (4 $\underline{\text{CH}_3\text{CO}}$).

R.M.N.-¹³C (p.p.m.): 170,6;169,9;169,4;169,0 (4 $\underline{\text{CH}_3\text{CO}}$), 165,5; 165,4;165,3 (3 $\underline{\text{PhCO}}$), 133,3-128,2 (C-aromáticos), 100,5;99,9 (C-1,1'), 82,8 (C-4), 80,9 (C-2), 77,7;72,7;71,5;71,0;70,8;68,3 (C-3,5,2',3',4',5'), 67,0;60,7 (C-6,6'), 20,6;20,5 (4 $\underline{\text{CH}_3\text{CO}}$).

Análisis: Calculado para $\text{C}_{41}\text{H}_{42}\text{O}_{18}$: % C: 59,85 % H: 5,11
 Encontrado : % C: 59,55 % H: 5,16

Obtención de 6-O-(β-D-glucopiranosil)-D-galactosa (83).

A una solución de 0,060 g de 2,3,5-tri-O-benzoíl-6-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosil)-β-D-galactofuranosa (82) en 1 ml de CHCl_3 a 0°C se agregó 1 ml de NaOCH_3 0,2 N en CH_3OH . Al cabo de 30 min. se extrajo con agua y se neutralizó con resina Dowex 50 W (H^+). La solución se filtró y se llevó a seco en evaporador rotatorio. Se obtuvo la 6-O-β-D-glucopiranosil-D-galactosa (83) (0,017 g, 68%) como jarabe homogéneo por cromatografía en papel (Rg 0,47, solvente 2); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +14,5$ (c 1, H_2O) lit¹⁶³ +10 (H_2O); lit¹⁹⁷ +13,9 (H_2O); lit¹⁹⁸ +14,2 (H_2O).

R.M.N.-¹³C (D_2O) (p.p.m.): 103,5 (C-1'), 97,3 (C-1 anómero β), 93,2 (C-1 anómero α), 76,8;76,6 (C-3',5'), 74,0 (C-2'), 70,6 (C-4'), 61,7 (C-6'), 74,6;73,6;72,7;70,4;70,1;69,9;69,8;69,2 (C-2,3,4,5,6 anómeros α y β).

RESUMEN

RESUMEN

El presente trabajo tuvo como objetivos: a) la síntesis de 3-desoxi y 3,6-didesoxiazúcares, en especial de sus derivados furanósicos, a partir de aldonolactonas; b) el uso de aldono-1,4-lactonas selectivamente protegidas como dadores de glicosilo en la preparación de glicosilaldono-1,4-lactonas intermediarias en la síntesis de derivados de disacáridos con el extremo reductor en forma furanósica.

En él se presentan:

- I. Un resumen de la existencia en la naturaleza de las 3,6-didesoxialdosas y de los principales métodos de síntesis de 3-desoxi y 3,6-didesoxiazúcares.
- II. Una reseña de los principales métodos de glicosilación.

Una descripción de los resultados obtenidos durante este trabajo de investigación y una discusión de los mismos. Esta parte fue dividida de la siguiente forma:

- III. Síntesis de desoxiazúcares a partir de aldonolactonas benzoiladas.

Se disponía de un método sencillo para obtener, con alto rendimiento, la 2,4,6-tri-O-benzoíl-D-arabino-hexono-1,5-lactona (45) a partir de la D-glucono-1,5-lactona que es comercial. Utilizando a 45 como precursor se preparó la 3-desoxi-D-arabino-hexosa (9) en dos etapas; por reducción de 45 con disiamilborano, que dio 2,4,6-tri-O-benzoíl-3-desoxi-D-arabino-hexopiranososa (46) seguida de desbenzoilación para dar 9.

Para preparar derivados furanósicos de 3-desoxi-D-arabino-hexosa se eligió una ruta indirecta a partir de 45. Esta lactona fue desbenzoilada y por calentamiento al vacío se isomerizó a la 1,4-lactona que es más estable. Por rebenzoilación se obtuvo la 2,5,6-tri-O-benzoíl-3-desoxi-D-arabino-hexono-1,4-lactona (50) cristalina. Por reducción de 50 con disiamilborano se obtuvo la 2,5,6-tri-O-benzoíl-3-desoxi-D-arabino-hexofuranosa (51) la cual se acetiló para dar 1-O-acetil-2,5,6-tri-O-benzoíl-3-desoxi-D-arabino-hexofuranosa (52). El compuesto 52 fue tratado con bromotrimetilsilano y luego metanol anhidro para dar metil 2,5,6-tri-O-benzoíl-3-desoxi- α -D-arabino-hexofuranósido (53) el cual, luego de desbenzoilación dio metil 3-desoxi- α -D-arabino-hexofuranósido 54. Los compuestos 51-54 se obtuvieron cristalinos.

Todas las estructuras propuestas fueron asignadas mediante datos espectroscópicos (I.R., E.M., R.M.N.- ^1H y R.M.N.- ^{13}C) y, en los casos en que fue posible, por transformación en una sustancia conocida (3-desoxi-D-arabino-hexosa, 9).

En base a los espectros de R.M.N.- ^1H y R.M.N.- ^{13}C de la 3-desoxi-D-arabino-hexosa (9) en D_2O pudo estudiarse su equilibrio tautomérico.

Los derivados furanósicos descritos están convenientemente protegidos para la síntesis de glicósidos y eventualmente de disacáridos de azúcares furanósicos.

IV. Uso de derivados selectivamente protegidos de aldono-1,4-lactonas como precursores de desoxiazúcares y disacáridos.

Por tritilación y posterior benzoilación en piridina de la D-galactono-1,4-lactona se obtuvo la 2,3,5-tri-O-

benzoíl-6-O-tritol -D-galactono-1,4-lactona (60) cristalina y con alto rendimiento. La destritolación de 60 con trifluoruro de boro-éter no produjo migración de benzoato, a diferencia de lo que sucede con el análogo acetilado 61, y se obtuvo la 2,3,5-tri-O-benzoíl-D-galactono-1,4-lactona (62). Se estudiaron las siguientes transformaciones de estos derivados protegidos selectivamente:

1. Reacciones de eliminación promovidas por trietilamina.

Por tratamiento de la 2,3,5-tri-O-benzoíl-6-O-tritol-D-galactono-1,4-lactona (60) con solución de trietilamina en cloroformo se obtuvo 2-benzoiloxi-6-tritiloxi-2,4-hexadien-4-ólido (65) el que por hidrogenación catalítica dio 2-O-benzoíl-6-O-tritol-DL-treo-hexono-1,4-lactona (67). A efectos de comparar sus espectros de R.M.N.-¹³C se aplicó la reacción de eliminación a la 2,3,5,6-tetra-O-benzoíl-D-galactono-1,4-lactona y se obtuvo 2,6-dibenzoiloxi-2,4-hexadien-4-ólido (63). Los datos de R.M.N.-¹³C indicaron una proporción E:Z de 1:1 aproximadamente en el compuesto 63. En cambio, para el compuesto 65 se encuentra una proporción E:Z de 1:9. Esto indicaría la existencia de un control conformacional durante el proceso de eliminación en el caso del derivado tritolado 60.

Las estructuras de los compuestos fueron probadas en base a sus datos espectroscópicos.

2. Hidrogenación catalítica en presencia de trietilamina.

El derivado selectivamente protegido 60 se hidrogenó en presencia de trietilamina con el objeto de controlar la reacción de eliminación y obtener un monodesoxidado. Como se esperaba, se obtuvo 2,5-di-O-benzoíl-3-desoxi-6-O-tritol-D-xilo-hexono-1,4-lactona (69). El proceso de elimi-

nación resultó ser altamente estereoselectivo. Una prueba de la integridad estereoquímica del compuesto 69 se obtuvo por reducción con disiamilborano, que dio 2,5-di-O-benzoíl-3-desoxi-6-O-tritil-D-xilo-hexofuranosa (71), la cual por desbenzoilación seguida de destritilación condujo a la 3-desoxi-D-xilo-hexosa (49).

3. Sustitución del grupo tritiloxi por bromo. Obtención de abecuesa (3,6-didesoxi-D-xilo-hexosa, 3)

Con el objeto de introducir un grupo desoxi en C-6, los compuestos tritilados 69 y 60 se trataron con ácido bromhídrico obteniéndose en el primer caso 2,5-di-O-benzoíl-6-bromo-3,6-didesoxi-D-xilo-hexono-1,4-lactona (73) y en el segundo caso 2,3,5-tri-O-benzoíl-6-bromo-6-desoxi-D-galactono-1,4-lactona (74). Por hidrogenólisis de 73 en presencia de un aceptor de ácido (triethylamina) se obtuvo 2,5-di-O-benzoíl-3,6-didesoxi-D-xilo-hexono-1,4-lactona (75). El compuesto 75 también se obtuvo a partir del bromuro 74 por hidrogenación catalítica en presencia de triethylamina a 3 atmósferas de presión.

Por reducción de la lactona 75 con disiamilborano se obtuvo 2,5-di-O-benzoíl-3,6-didesoxi- β -D-xilo-hexofuranosa (76) y por desbenzoilación de ésta la 3,6-didesoxi-D-xilo-hexosa (abecuesa, 3) que es determinante antigénico en Salmonellas.

4. Uso de los derivados protegidos selectivamente como agentes glicosilantes.

La reacción de 62 con acetobromoglucosa (77), usando HgBr_2/HgO como promotores de la reacción, no dio el disacárido esperado sino un producto que se caracterizó como el

ortoéster 3,4,6-tri-O-acetil-1,2-O-[1 (S)-(2,3,5-tri-O-benzoíl-D-galactono-1,4-lacton-6-iloxi)etilidén]-α -D-glucopiranososa por R.M.N.-¹H 2D COSY. La 2,3,5-tri-O-benzoíl-6-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β -D-glucopiranosil)-D-galactono-1,4-lactona (80) se pudo obtener por reacción del derivado tritilado 60 con la acetobromoglucosa 77 en presencia de triflato de plata, o, con mejor rendimiento, por reacción de 60 con pentaacetilglucosa (78) y tetracloruro de estaño.

Por reducción de la glicosil-lactona 80 con disiamilborano se obtuvo 2,3,5-tri-O-benzoíl-6-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β -D-glucopiranosil)-β -D-galactofuranosa (82) la cual por tratamiento con metóxido de sodio en metanol dio 6-O-(β -D-glucopiranosil)-D-galactosa (83).

Las estructuras fueron determinadas en base a los datos espectroscópicos y, en los casos en que fue posible, por conversión en un compuesto conocido (83).

V. Estudios conformacionales por el método DAERM.

Se efectuó un estudio conformacional de las 3-desoxihexofuranosas 51, 52, 53, 54 y 76 y de las 3-desoxialdonolactonas 69, 72 y 74 por el método DAERM.

En el caso de los derivados de furanosas de configuración D-arabino- (51, 52, 53 y 54) se encontró que se ubican en el segmento ${}^0E \rightleftharpoons {}^0T_1$ del ciclo pseudorrotacional con preferencia hacia la forma 0T_1 . En el caso del compuesto 76, que tiene configuración D-xilo se encontró que su conformación se encuentra en el segmento $E_0 \rightleftharpoons {}^1T_0$ con preferencia por la forma E_0 .

En el caso de las lactonas 69, 73 y 75, que tienen configuración D-xilo, se encontró que todas ellas muestran una clara preferencia por la forma E₃.

Los compuestos 46, 50, 51, 52, 53, 54, 60, 62, 65, 67, 69, 71, 73, 74, 75, 76, 79, 80 y 82 no habían sido descritos en literatura.

VI. Se describe la parte experimental de la labor realizada.

Parte de este trabajo dio lugar a las siguientes publicaciones:

- "A new synthesis of 3-deoxy-D-arabino-hexose and its tautomeric equilibrium". C. du Mortier and R.M. de Lederkremer. J. Carbohydr. Chem. 3, 219 (1984).
- "Crystalline furanose derivatives of 3-deoxy-D-arabino-hexose. Conformational studies by N.M.R. spectroscopy". C. du Mortier and R.M. de Lederkremer, Carbohydr. Res., 139, 47 (1985).
- "β-elimination in aldonolactones. Synthesis of conveniently substituted deoxylactones", R.M. de Lederkremer, C. du Mortier and O. Varela, Rev. Latinoam. Quím. 16, 16 (1985).
- "A new approach to the synthesis of disaccharide derivatives having a furanose as the reducing unit". C. du Mortier, O. Varela and R.M. de Lederkremer, Carbohydr. Res., 188 (1989).



Dra. ROSA M. de LEDERKREMER



Lic. Cecile M. du Mortier,

BIBLIOGRAFIA

1. T.Reichstein y E.Weiss, Adv. Carbohydr. Chem., 17, 65 (1962).
2. M. Miyamoto, Y. Kawamatsu, M.Shinohara, K.Nakanishi, Y. Nakadaira y N.S.Bhacca, Tetrahedron Lett., 2371 (1964).
3. Y.A. Berlin, S.E. Esipov, M.N. Kolosov, M.M. Shemyakin y M.G. Brazhnikova, Tetrahedron Lett. 3513 (1964).
4. O. Westphal, O. Lüderitz, I. Fromme y N. Joseph, Angew. Chem. 65, 555 (1953); A.M. Staub y R. Tinelli, Bull. Soc. Chim. Biol. 39 (Suppl.), 65 (1957); I. Fromme, O. Lüderitz, A. Nowotony y O. Westphal, Pharm. Acta Helv. 33, 391 (1958).
5. O. Westphal, Angew. Chem., 64, 314 (1952); G. Pon y M. Staub, Bull. Soc. Chim. Biol., 34, 1132 (1952).
6. D.A.L. Davies, A.M. Staub, I. Fromme, O. Lüderitz y O.Westphal, Nature 181, 822 (1958).
7. O. Lüderitz, A.M. Staub, S. Stirm y O. Westphal, Biochem. Z. 330, 193 (1958).
8. C. Fouquey, J. Polonsky y E. Lederer., Bull. Soc. Chim. Biol., 39, 101, (1957).
9. P.K.W. Woo, H.W. Dion y Q.R. Bartz, J. Amer. Chem. Soc., 83, 3352 (1961).
10. C.L. Stevens, K. Nagarajan y T.H. Haskell, J. Org. Chem., 27, 2991 (1962).
11. H. Brockmann y H. Greve, Tetrahedron Lett., 831 (1975).
12. O. Lüderitz, O. Westphal, A.M. Staub y L. Le Minor, Nature, 188, 556 (1960).
13. E. Rüde, M. Meyer-Delius y M.L. Gundelach, Eur. J. Immunol., 1, 113 (1971).
14. Y. Arakatsu, G. Ashwell y E.A. Kabat, J. Immunol., 97, 858 (1966).
15. M.A. Bernstein y L.D. Hall, Carbohydr. Res. 78, C1 (1980).
16. J. Gigg, R. Gigg, S. Payne y R. Conant, J. Chem. Soc., Perkin Trans. I , 1165 (1987).
17. R.U. Lemieux, D.R. Bundle y D.A. Baker, J. Amer. Chem. Soc., 97, 4076 (1975).
18. D.S. Tsui y P.A.J. Gorin, Carbohydr. Res. 156, 1 (1986).

19. K. Freudenberg y K. Raschig, Ber., 60, 1633 (1927).
20. E. Vischer y T. Reichstein, Helv. Chim. Acta, 27, 1332 (1944).
21. W.T. Haskins, R.M. Hann y C.S. Hudson, J. Am. Chem. Soc., 68, 628 (1946).
22. D.A. Rosenfeld, N.K. Richtmeyer y C.S. Hudson, J. Am. Chem. Soc., 70, 2201 (1948).
23. N.K. Kochetkov y A. Usov, Tetrahedron, 19, 973 (1963).
24. S. Hanessian, Carbohydr. Res. 2, 86 (1966).
25. Y. Kamisha y S. Takemura, Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), 22, 201 (1974).
26. D.A. Prins, J. Am. Chem. Soc., 70, 3955 (1948).
27. H.B. Wood y H.G. Fletcher, Jr., J. Org. Chem. 26, 1969 (1961).
28. D.H. Murray y J. Prokop, J. Pharm. Sci. 54, 1637 (1965).
29. A.S. Serianni, H.A. Nuñez y R. Barker, Carbohydr. Res. 72, 71 (1979).
30. P.M. Scensny, S.G. Hirschorn y J.R. Rasmussen, Carbohydr. Res. 112, 307 (1983).
31. D.H.R. Barton y S.W. Mc Combie, J. Chem Soc., Perkin Trans. I, 1574 (1975).
32. D.H.R. Barton, P.D. Magnus, G. Porter y J. Wirz, J. Chem. Soc., Chem. Comm., 632 (1972).
33. P. di Cesare y B. Gross, Synthesis, 714 (1980).
34. C. Copeland y R.V. Stick, Aust. J. Chem., 30, 1269 (1977).
35. J.J. Patroni y R.V. Stick, Aust. J. Chem. 31, 445 (1978).
36. R.E. Carney, J.B. Mc Alpine, M. Jackson, R.S. Stanaszek, W.A. Washburn, M. Cirovic y S.L. Mueller, J. Antibiot., 31, 441 (1978).
37. M. Funabashi, N. Hong, H. Kodoma y J. Yoshimura, Carbohydr. Res. 67, 139 (1978).
38. T. Saegusa, S. Kobayashi, Y. Ito y N. Yasuda, J. Am. Chem. Soc., 90, 4182 (1968).

39. R.M. de Lederkremer, M.I. Litter y L.F. Sala, Carbohydr. Res. 36, 185 (1974).
40. R.M. de Lederkremer y M.I. Litter, Carbohydr. Res., 20, 442 (1971).
41. K. Bock, I. Lundt y C. Pedersen, Acta Chem. Scand. B 35, 155 (1981), K.Bock y M.Medal, Acta Chem. Scand.B 37, 629 (1983).
42. O. Westphal y S. Stirm, Liebigs Ann. Chem. 620, 8 (1959).
43. G. Siewert y O. Westphal, Liebigs Ann. Chem. 720, 171 (1968).
44. T.M. Weigel y H.W. Liu, Tetrahedron Lett. 29, 4221 (1988).
45. D.R. Bundle y S. Josephson, Can. J. Chem. 56, 2686 (1978).
46. O.J. Varela, A. Fernández Cirelli y R.M. de lederkremer, Carbohydr. Res. 70, 27 (1979).
47. K. Igarashi, Adv. Carbohydr. Chem. Biochem. 34, 243 (1977).
48. R.R. Schmidt, Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 25, 212 (1986).
49. H. Paulsen, Angew. Chem., 94, 184 (1982).
50. R. Eby y C. Schuerch, Carbohydr. Res., 34, 79 (1974).
51. J.F. Kronzer y C. Schuerch, Carbohydr. Res. 34, 71 (1974).
52. S. Hanessian y J. Banoub, Carbohydr. Res. 53, C13 (1977).
53. H. Paulsen y O. Lockoff, Chem. Ber. 114, 3102 (1981).
54. P.J. Garegg y P. Ossowski, Acta Chem. Scand., B37, 249 (1983).
55. W. Koenigs y E. Knorr, Ber. Dtsch. Chem Ges. 34, 957 (1901).
56. B. Helferich y K. Weiss, Chem. Ber. 89, 314 (1956).
57. H.M. Flowers y R.W. Jeanloz, J. Org. Chem. 28, 1377 (1963).
58. H. Paulsen, Č. Kolář y W. Stenzel, Chem. Ber., 111, 2370 (1978).
59. J.C. Jacquinet, D. Duchet, M.L. Milat y P. Sinaÿ, J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 326 (1981).
60. K. Takeo, T. Yasato y T. Kuge, Carbohydr. Res., 93, 148 (1981).

61. K.L. Matta, R.H. Shah y O.P. Bahl, Carbohydr. Res., 77, 255 (1979).
62. J. Arnarp y J. Lönnngren, Acta Chem Scand. B 32, 696 (1978).
63. T. Ogawa y K. Sasajima, Carb. Res. 93, 53 (1981).
64. K. Igarashi, J. Irisawa y T. Homma, Carbohydr. Res., 39, 341 (1975).
65. B. Helferich, W.M. Müller y S. Karbach, Justus Liebigs Ann. Chem., 1514 (1974).
66. R.U. Lemieux y J.I. Haymi, Can. J. Chem. 43, 2162 (1965).
67. R.U. Lemieux, K.B. Hendricks, R.V. Stick y K. James, J. Am. Chem. Soc. 97, 4056 (1975).
68. H. Paulsen y O. Lockhoff, Tetrahedron Lett., 4027 (1978).
69. H. Paulsen y Č. Kolář, Chem. Ber., 114, 306 (1981).
70. H. Paulsen y O. Lockhoff, Chem. Ber., 114, 3079 (1981).
71. P.A. Gent y R. Gigg, J. Chem. Soc., Perkin Trans. I, 1835 (1974).
72. P.A. Gent y R. Gigg, J. Chem. Soc., Perkin Trans. I, 1521 (1975).
73. N.K. Kochetkov, A.F. Bochkov, T.A. Sokolovskaja y V.J. Snyatkova, Carbohydr. Res. 16, 17 (1971).
74. A.F. Bochkov y N.K. Kochetkov, Carbohydr. Res., 39, 355 (1975).
75. Y.V. Wozney, L.V. Backinovskiy y N.K. Kochetkov, Carbohydr. Res., 73, 282 (1979).
76. N.K. Kochetkov, L.V. Backinovskiy y Y.E. Tsvetkov, Tetrahedron Lett., 3681 (1977).
77. L.V. Backinovskiy, Y.E. Tsvetkov, N.F. Balan, N.E. Byramova y N.K. Kochetkov, Carbohydr. Res., 85, 209 (1980).
78. R.U. Lemieux, Adv. Carbohydr. Chem., 9, 1 (1954).
79. S. Hanessian y J. Banoub, Carbohydr. Res., 59, 261 (1977).
80. S. Hanessian y J. Banoub, Tetrahedron Lett., 657 (1976).

81. J. Dalmén, T. Frejd, G. Magnusson y G.Noori, Carbohydr. Res., 114, 328 (1983).
82. T. Ogawa, K. Beppu y S. Nabayashi, Carbohydr. Res., 93, C6 (1981).
83. H. Paulsen y M. Paal, Carbohydr. Res., 135, 53 (1984).
84. J. Banoub y D.R. Bundle, Can. J. Chem., 57, 2091 (1979).
85. P.Fügedi, P.J. Garegg, H. Lönn y T. Norberg, Glycoconjugate J., 4, 97 (1987).
86. K.C. Nicolaou, S.P. Seitz y D.P. Papahatjis, J. Am. Chem. Soc., 105, 2430 (1983).
87. H. Lönn, J. Carbohydr. Chem., 6, 301 (1987).
88. P. Fügedi y P.J. Garegg, Carbohydr. Res., 149, C9 (1986).
89. V. Poszgay y H.J. Jennings, J. Org. Chem., 52, 4635 (1987).
90. R.R. Schmidt, M. Reichrath y U. Moering, J. Carbohydr. Chem., 3, 67 (1984).
91. R.M. de Lederkremer y L.F. Sala, Carbohydr. Res., 40, 381 (1970).
92. L.F. Sala, A. Fernández Cirelli y R.M. de Lederkremer, Carbohydr. Res., 78, 61 (1980).
93. O.J. Varela, A. Fernández Cirelli y R.M. de Lederkremer, Carbohydr. Res., 85, 130 (1980).
94. M. Sznajdman, A. Fernández Cirelli y R.M. de Lederkremer, Anales Asoc. Quím. Argentina, 70, 341 (1982).
95. O.J. Varela, A. Fernández Cirelli y R.M. de Lederkremer, Carbohydr. Res., 100, 424 (1982).
96. A. Fernández Cirelli, M. Sznajdman, O.J. Varela y R.M. de Lederkremer, Tetrahedron 39, 313 (1983).
97. P. Kohn, R.H. Samaritano y L.M. Lerner, J. Am. Chem. Soc., 87, 5475 (1965).
98. L.O. Jeroncic, A. Fernández Cirelli y R.M. de Lederkremer, Carbohydr. Res., 167, 175 (1987).
99. L.C. Mokrasch, J. Biol. Chem., 208, 55 (1954).

100. J.F. Stoddart, "Stereochemistry of Carbohydrates", Wiley-Interscience (1971).
101. G. Rembarz, Chem. Ber., 93, 622 (1960).
102. P.E. Pfeffer, F.W. Parrish y J. Unruh, Carbohydr. Res., 84, 13 (1980).
103. W. Voelter, C. Bürvenich y E. Breitmaier, Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 11, 539 (1972).
104. S.J. Angyal y V.A. Pickles, Aust. J. Chem., 25, 1711 (1972).
105. A. Allerhand, D. Doddrell y R. Komowski, J. Chem. Phys., 55, 189 (1971).
106. D. Horton y Z. Walaszek, Carbohydr. Res., 105, 145 (1982).
107. D.J. Willbur, C. Williams y A. Allerhand, J. Am. Chem. Soc., 99, 5450 (1977).
108. J.D. Stevens y H.G. Fletcher, Jr., J. Org. Chem., 33, 1799 (1968).
109. K. Bock y C. Pedersen, Adv. Carbohydr. Chem. Biochem., 41, 27 (1983).
110. Marcos L. Sznajdman, Tesis Doctoral, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, U.B.A. (1984).
111. M.L. Sznajdman, A. Fernández Cirelli y R.M. de Lederkremer, J. Carbohydr. Chem., 5, 249 (1986).
112. J.W. Gillard y M. Israel, Tetrahedron Lett., 22, 513 (1981).
113. P.A.J. Gorin y M. Mazurek, Can. J. Chem., 53, 1212 (1975).
114. P.A.J. Gorin y M. Mazurek, Carbohydr. Res., 48, 171 (1976).
115. T.S. Fuller y R.V. Stick, Aust. J. Chem., 33, 2509 (1980).
116. C. Friedel y J.M. Crafts, Ann. Chim. Phys., (6) 1, 503 (1884).
117. A. Baeyer, Ber., 42, 2624 (1909).
118. B. Helferich, P.E. Speidel y W. Toeldte, Ber., 56, 766 (1923).
119. B. Helferich, L. Moog y A. Junger, Ber., 58, 872 (1925).

120. D.R. Strobach y L.Szabó, J. Chem. Soc., 3970 (1973).
121. M.L.Sznaidman, A. Fernández Cirelli y R.M. de Lederkremer, Carbohydr. Res., 146, 233 (1986).
122. P. Kováč y C.P.J. Glaudemans, J. Carbohydr. Chem., 7, 313 (1988).
123. M.L. Wolfrom y W.A. Szarek, "The Carbohydr. Chem. Biochem.", W. Pigman y D. Horton, Ed., Academic Press, Vol IA, 228 (1972).
124. Lucio O. Jeroncic, Tesis Doctoral, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, U.B.A. (1988).
125. V. Poszgay y A. Neszmélyi, Carbohydr. Res., 80, 196 (1980).
126. H. Komura, A. Matsuno, Y. Ishido, K. Kushida y K. Aoki, Carbohydr. Res., 65, 271 (1978).
127. Marta I. Litter, Tesis Doctoral, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, U.B.A. (1973).
128. M.I. Litter y R.M. de Lederkremer, Carbohydr. Res., 26, 431 (1971).
129. M.I. Litter y R.M. de Lederkremer, Anales Asoc. Quím. Argentina, 62, 147 (1974).
130. Oscar J. Varela, Tesis Doctoral, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, U.B.A. (1979).
131. G. Pattenden, Fortschritte Chem. Organ. Naturstoffe, 35, 133 (1978).
132. H. Günter, "N.M.R. Spectroscopy. An Introduction", J. Wiley and Sons. New York. (1980).
133. L.O.Jeroncic, O.J. Varela, A. Fernández Cirelli y R.M. de Lederkremer, Tetrahedron, 40, 1425 (1984).
134. R.P. Redman, P.J. Thomas y C.J.M. Stirling, J. Chem. Soc., Chem. Commun., 43 (1978).
135. J.A.J.M. Vekemans, R.G.M. de Bruyn, R.C.H.M. Cairns, A.J.P.M. Kokx, J.J.H.G. Konings, E.F. Godefroi y G.J.F. Chittenden, J. Org. Chem., 52, 1093 (1987).
136. J.A.J.M. Vekemans, G.A.M. Franken, C.W.M. Dapperens, E.F. Godefroi y G.J.F. Chittenden, J. Org. Chem., 53, 627 (1988).

137. A. Fernández Cirelli, M. Sznajdman, L.O. Jeroncic y R.M. de Lederkremer, *J. Carbohydr. Chem.*, 2, 167 (1983).
138. H. Huber y T. Reichstein, *Helv. Chim. Acta*, 31, 1645 (1948).
139. J.E.G. Barnet, *Adv. Carbohydr. Chem.*, 22, 177 (1967).
140. G.E. Mc Casland, *Adv. Carbohydr. Chem.*, 20, 37 (1965).
141. S. Hanessian, *Adv. Chem. Series*, 74, 159 (1968).
142. K. Bock, I. Lundt y C. Pedersen, *Carbohydr. Res.*, 68, 313 (1979).
143. K. Bock, I. Lundt y C. Pedersen, *Carbohydr. Res.*, 90, 7 (1981).
144. K. Bock, I. Lundt y C. Pedersen, *Acta Chem. Scand., Ser. B*, 38, 555 (1984).
145. K. Bock, I. Lundt y C. Pedersen, *Carbohydr. Res.*, 90, 17 (1981).
146. K. Čapek, J. Němec y J. Jarý, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, 33, 1758 (1962).
147. M. Rietschel-Berst, N.H. Jenthoff, P.D. Rick, C. Pletcher, F. Fang y J.E. Gauder, *J. Biol. Chem.*, 252, 3219 (1977).
148. R.M. de Lederkremer, O.L. Casal, M.J.M. Alves y W. Colli, *FEBS Lett.*, 116, 25 (1980).
149. A. Bax y R. Freeman, *J. Magn. Reson.*, 45, 177 (1981).
150. B. Coxon, *J. Carbohydr. Chem.*, 3, 525 (1984).
151. P.L. Durette y D. Horton, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, 26, 49 (1971).
152. V. Magnus, D. Vikič-Topič, S. Iscrič y S. Kveder, *Carbohydr. Res.*, 114, 209 (1983).
153. R.U. Lemieux y A.R. Morgan, *Can. J. Chem.*, 43, 2199 (1965).
154. G. Wulff y W. Schmidt, *Carbohydr. Res.*, 53, 33 (1977).
155. G. Wulff y G. Röhle, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 13, 157 (1974).

156. G. Wulff, V. Schröder y J. Wichelhaus, *Carb. Res.*, 72, 280 (1979).
157. H. Bredereck, A. Wagner, H. Kuhn y H. Ott, *Chem. Ber.*, 93, 1201 (1960).
158. V.I. Betaneli, M.M. Litvak, L.V. Backinowsky y N.K. Kochetkov, *Carbohydr. Res.*, 94, C-1 (1981).
159. Y.E. Tsvetkov, L.V. Backinowsky y N.K. Kochetkov, *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser Khim* 439 (1983), (*Chem. Abstr.* 99 88496 (1983)).
160. D.Y. Gagnaire, F.R. Travel y M.R. Vignon, *Carbohydr. Res.* 51, 157 (1976).
161. D.R. Bundle y R.U. Lemieux, *Methods Carbohydr. Chem.* 7, 79 (1976).
162. K. Bock, C. Pedersen y H. Pedersen, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, 42, 193 (1984).
163. P.A.J. Gorin y J.F.T. Spencer, *Can. J. Chem.*, 39, 2282 (1961).
164. J.K.N. Jones y P.E. Reid, *J. Polymer Sci., Part C*, 2, 63 (1963).
165. N.K. Kochetkov, A.J. Khorlin y A.F. Bochkov, *Tetrahedron Lett.*, 289 (1964).
166. O. Theander, *The Carbohydrates. Chemistry-Biochemistry*. D. Horton y W. Pigman Ed. Vol I B, Academic Press, 1018 (1980).
167. J. Lönngren, I.J. Goldstein y J.E. Niederhuber, *Arch. Biochem. Biophys.*, 175, 661 (1976).
168. J. Kilpatrick, K. Pitzer y K. Spitzer, *J. Am. Chem. Soc.*, 69, 2485 (1947).
169. J.B. Hendrickson, *J. Am. Chem. Soc.*, 83, 4537 (1961).
170. K.S. Pitzer y W.E. Donath, *J. Am. Chem. Soc.*, 81, 3213 (1959).
171. J.B. Hendrickson, *J. Am. Chem. Soc.*, 85, 4059 (1963).
172. A.C. Legon, *Chem. Rev.* 80, 231 (1980).
173. A.S. Serianni y R. Barker, *J. Org. Chem.*, 49, 3292 (1984).
174. L.D. Hall, P.R. Steiner y C. Pedersen, *Can. J. Chem.*, 48, 1155 (1970).

175. C. Altona y M. Sundaralingam, J. Am. Chem. Soc., 94, 8205 (1972).
176. D.L.F. De Tar y N.P. Luthra, J. Am. Chem. Soc., 99, 1232 (1977).
177. M. Levitt y A. Warshel, J. Am. Chem. Soc., 100, 2067 (1978).
178. T. Angelotti, M. Krisko, T. O'Connor y A.S. Serianni, J. Am. Chem. Soc., 109, 4464 (1987).
179. D. Horton y Z. Walaszek, Carbohydr. Res., 105, 111 (1982).
180. Z. Walaszek y D. Horton, Carbohydr. Res., 105, 131 (1982).
181. F.A.A.M. de Leeuw y C. Altona, J. Chem. Soc. Perkin Trans. II, 375 (1982).
182. K.N. Slessor y A.S. Tracey, Can. J. Chem. 49, 2874 (1971).
183. M. Karplus, J. Chem. Phys., 30, 11 (1959).
184. L.D. Hall, S.A. Black, K.N. Slessor y A.S. Tracey, Can. J. Chem., 50, 1912 (1972).
185. K.N. Slessor y A.S. Tracey, Carbohydr. Res., 27, 407 (1973).
186. S.J. Angyal, Carbohydr. Res., 77, 37 (1979).
187. W.E. Hull. "Aspect 2000, Two-Dimensional NMR". Bruker Application Brochure.
188. A.I. Vogel, "A text book of practical organic Chemistry". 4th Ed. Longman, London. 1978.
189. H.C. Brown, "Organic Synthesis via Boranes", Wiley-Interscience, N. York, 1974.
190. W.E. Trevelyan, D.P. Procter y J.S. Harrison, Nature, 166, 444 (1950).
191. L. Hough, J.K.N. Jones y W.H. Wadman, J. Chem. Soc., 1702 (1950).
192. M. Abdel-Akher y F. Smith, J. Am. Chem. Soc., 73, 5859 (1951).
193. L.M. Lerner, Methods in Carbohydr. Chem., 6, 131 (1972).

194. M.L. Wolfrom y A. Thompson, Methods in Carbohydr. Chem. 2, 65, (1963).
195. M.L. Wolfrom y H.B. Wood, Jr., J. Am. Chem. Soc., 71, 3175 (1949).
196. R.U. Lemieux, Methods Carbohydr. Chem., 2, 221 (1963).
197. K. Freudenberg, A. Wolf, E. Knopf y S.H. Zahen, Chem. Ber. 61, 1743 (1928).
198. P.A. Levene y R.S. Tipson, J. Biol. Chem., 125, 345 (1938).

INDICE

INDICE

	PAG.
<u>INTRODUCCION</u>	
<u>CAPITULO I</u>	
<u>Desoxiazúcares</u>	1
<u>CAPITULO II</u>	
<u>Reseña de los principales métodos de glicosilación</u>	17
<u>DESCRIPCION Y DISCUSION DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS</u>	
<u>CAPITULO III</u>	
<u>Síntesis de desoxiazúcares a partir de aldonolactonas</u>	36
a) Síntesis de 3-desoxi- <u>D</u> -arabino-hexosa	36
b) Síntesis de derivados furanósicos de 3-desoxi- <u>D</u> -arabino-hexosa	48
<u>CAPITULO IV</u>	
<u>Síntesis y uso de derivados selectivamente protegidos de aldono-1,4-lactonas</u>	66
Protección selectiva en <u>D</u> -galactono-1,4-lactona	67
1. Estudios de reacciones de β -eliminación	75
2. Hidrogenación catalítica en presencia de trietilamina de derivados acilados de aldonolactonas	89
3. Sustitución del grupo tritiloxi por bromo	101

CAPITULO V

<u>Síntesis de glicosilaldono-1,4-lactonas. Su uso en la preparación de derivados de disacáridos con el extremo reductor en forma furanósica.</u>	119
---	-----

CAPITULO VI

<u>Análisis conformacional de derivados de 3-desoxi-hexofuranos y 3-desoxialdono-1,4-lactonas por el método DAERM.</u>	136
--	-----

Derivados furanósicos	142
-----------------------	-----

Aldono-1,4-lactonas	147
---------------------	-----

CAPITULO VII

<u>Parte experimental</u>	150
---------------------------	-----

Instrumental y métodos generales	150
----------------------------------	-----

Síntesis de desoxiazúcares a partir de aldono-lactonas benzoiladas	156
--	-----

Síntesis y uso de derivados selectivamente protegidos de aldono-1,4-lactonas	163
--	-----

Síntesis de glicosilaldono-1,4-lactonas. Su uso en la preparación de derivados de disacáridos con el extremo reductor en forma furanósica.	177
--	-----

<u>RESUMEN</u>	182
----------------	-----

<u>BIBLIOGRAFIA</u>	188
---------------------	-----