

Tesis de Posgrado

Glicosidación estereoselectiva de 2-hidroxicarbohidratos peracilados : síntesis de cetos nucleosidos insaturados

De Fina, Griselda Mercedes

1990

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:

De Fina, Griselda Mercedes. (1990). Glicosidación estereoselectiva de 2-hidroxicarbohidratos peracilados : síntesis de cetos nucleosidos insaturados. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires.

http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis_2326_DeFina.pdf

Cita tipo Chicago:

De Fina, Griselda Mercedes. "Glicosidación estereoselectiva de 2-hidroxicarbohidratos peracilados : síntesis de cetos nucleosidos insaturados". Tesis de Doctor. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires. 1990.

http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis_2326_DeFina.pdf

EXACTAS UBA

Facultad de Ciencias Exactas y Naturales



UBA

Universidad de Buenos Aires

UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES
FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS Y NATURALES

GLICOSIDACION ESTEREOSELECTIVA DE 2-HIDROXIGLICALES PERACILADOS
SINTESIS DE CETOISONUCLEOSIDOS INSATURADOS

Director de Tesis

Dra. Rosa M. de Lederkremer

Lugar de Trabajo

Departamento de Química Orgánica

Griselda Mercedes De Fina

*Tesis presentada para optar al título de
Doctor en Ciencias Químicas*

-1990-

2326
ef. 2

A Fabio, mi compañero y mi gran
amigo, por su amor y permanente
estímulo.

A mi madre y Adriano, por su cariño,
su apoyo y comprensión.

A la memoria de mi padre.

Agradezco a la Dra. Rosa M. de
Lederkremer, quien me brindó su
experiencia, su ejemplo y su afecto.

Agradezco especialmente al Dr. Oscar Varela, quien sugirió el tema de esta Tesis y guió mi trabajo brindándome sus enseñanzas, consejos y entusiasmo.

Agradezco también:

A mis compañeros de laboratorio Lilitiana Casal, Daniel Cicero, Alicia Couto, Adriana Confalonieri, Cecile Du-Mortier, Lucio Jeroncic, Carlos Lima, Carla Marino, Alejandro Nin, Marisa Ramirez, Laura Uhrig y Patricia Zunzain por promover un clima de trabajo cordial y por los gratos momentos compartidos a lo largo de estos años.

A Marisa Ramirez, Adriana Brachet-Cota, Daniel Cicero, Elizabeth Jares y Carlos Lima por haberme brindado su amistad y su estímulo.

A Carla Marino, por su comprensión y leal amistad.

A los Dres. Oscar Varela, Lucio Jeroncic y Darío Doller por la realización de los espectros de RMN.

A la Dra. I. M. E. Thiel por facilitarme bibliografía y la máquina de escribir para el mecanografiado de esta Tesis.

Al Dr. E. Gros por los elementos de mecanografía prestados.

A la Lic. Marta Marcote por los microanálisis realizados.

Al CONICET por las Beca de Iniciación y Perfeccionamiento otorgadas.

Al Departamento de Química Orgánica (FCEN-UBA) por haberme concedido e de trabajo.

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

Al personal de Biblioteca y Publicaciones por su colaboración.

A todo el personal del Departamento de Química Orgánica, profesores, docentes auxiliares y no docentes, por su cordialidad permanente.

Abreviaturas utilizadas

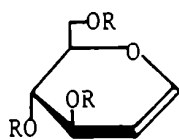
Ac	acetilo
<i>Anal.</i>	análisis
Bz	benzoílo
<i>c</i>	concentración
calc.	calculado
ccd	cromatografía en capa delgada
CLAR	cromatografía líquida de alta resolución
col.	colaboradores
fig.	figura
lit.	literatura
p. f.	punto de fusión
ppm	partes por millón
py	piridina
RMN	resonancia magnética nuclear
R_F	relación de frente
sa	seudoaxial
se	seudoecuatorial
TMS	trimetilsililo
t_R	tiempo de retención

CAPITULO I. REACCIONES DE GLICALES Y 2-ACILOXIGLICALES ACILADOS...	1
Reacciones de adición al doble enlace de glicales acilados	2
Reacciones de reordenamiento de glicales acilados	6
Reacciones de adición al doble enlace de 2-aciloxiglicales acilados	13
Reacciones de reordenamiento de 2-aciloxiglicales acilados	15
CAPITULO II, SINTESIS DE CETONUCLEOSIDOS.....	22
CAPITULO III, GLICOSIDACION DE 2-ACILOXIGLICALES ACILADOS.....	32
Síntesis de 2-aciloxiglicales acilados	33
Reacciones de glicosidación de 2-aciloxiglicales acilados con alcoholes en presencia de N-iodosuccinimida(NIS)	39
Reacciones de glicosidación de 2-aciloxiglicales acilados con alcoholes en presencia de cloruro de estaño(IV) (SnCl ₄)	58
Síntesis de desoxiazúcares, 2-ulosas y azúcares halogenados	73
CAPITULO IV, SINTESIS DE NUCLEOSIDOS INSATURADOS	94
Síntesis de cetoisonucleósidos insaturados	94
Síntesis de nucleósidos insaturados	125
CAPITULO V, PARTE EXPERIMENTAL.....	133
Instrumental y métodos generales	133
<i>Reactivos generales: preparación y/o purificación.....</i>	134
<i>Purificación de solventes</i>	134
Síntesis de 2-aciloxiglicales acilados	135
Reacciones de glicosidación de 2-aciloxiglicales acilados con alcoholes en presencia de N-iodosuccinimida(NIS)	139
Reacciones de glicosidación de 2-aciloxiglicales acilados con alcoholes en presencia de cloruro de estaño(IV) (SnCl ₄)	146
Síntesis de desoxiazúcares, 2-ulosas y azúcares halogenados	153
Síntesis de cetoisonucleósidos insaturados	157
Síntesis de nucleósidos insaturados	163
RESUMEN	166
BIBLIOGRAFIA	173

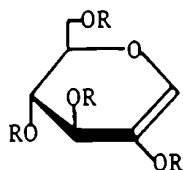
INTRODUCCION

CAPITULO I
REACCIONES DE GLICALES Y
2-ACILOXIGLICALES ACILADOS

La química de los éteres vinílicos derivados de azúcares, conocidos como glicales (1) y 2-hidroxiglicales (2), ha encontrado en los últimos años importantes aplicaciones en la química orgánica de síntesis.



1a R= H D-glucal



2a R= H 2-hidroxi-D-glucal

1b R= Ac tri-O-acetil-D-glucal

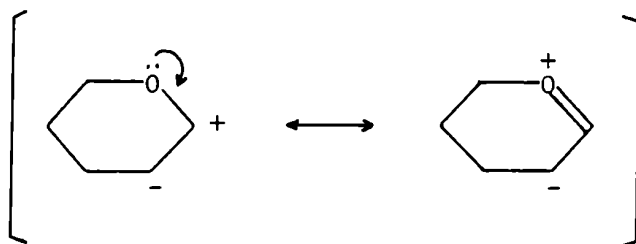
2b R= Ac 3,4,6-tri-O-acetil-2-acetoxi-D-glucal

En muchos casos estos compuestos se obtenían como productos secundarios acompañando a compuestos saturados, y recién en la década del 70' comenzó a estudiarse en profundidad sus propiedades químicas. Desde entonces y debido a que el doble enlace C=C permite una gran variedad de modificaciones estructurales, se los emplea frecuentemente en la síntesis de azúcares modificados ("azúcares raros") componentes de productos naturales con actividad biológica. Como estos productos presentan además varios centros quirales se los emplea como fuentes de sintones ópticamente activos, en muchos casos enantioméricamente puros, en la síntesis de productos naturales que no son hidratos de carbono.

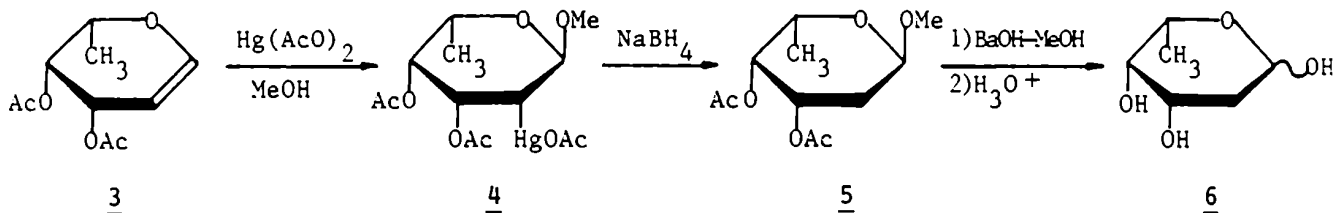
Respecto a la reactividad química, el doble enlace de los glicales experimenta dos tipos de reacciones principales: las reacciones de adición y las de reordenamiento.

REACCIONES DE ADICIÓN AL DOBLE ENLACE DE GLICALES ACILADOS

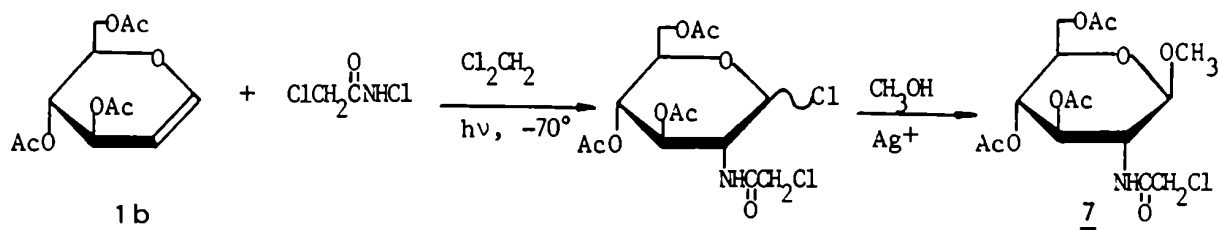
Las reacciones de adición al doble enlace siguen el mecanismo general de las reacciones de adición electrofílica a oleofinas, aunque en el sistema enol-éter de los glicales, el par de electrones de no unión del oxígeno estabiliza por resonancia la carga positiva generada en el C-1 formándose un ión oxonio cíclico, el cual dirige el ataque del electrófilo al C-2. Las reacciones de adición son pues, electroespecíficas.



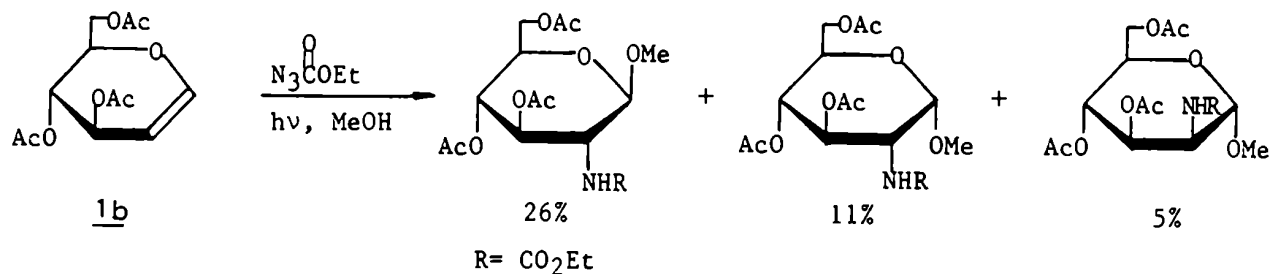
Una reacción bien estudiada es la adición de agua catalizada por ácidos, a cual conduce a 2-desoxialdosas, aunque con rendimientos variables debido a la competencia con reacciones de eliminación¹. La secuencia metoximercurización-demercurización permite obtener 2-desoxialdosas por un método mas específico; así por ejemplo, por tratamiento de 3 con acetato de mercurio en metanol, se obtuvo un intermediario mercuriado (4) debido al ataque electrofílico del catión mercuríco al C-2, seguido de la adición trans del metanol. La desmercurización con borohidruro de sodio condujo al 2-desoxiglicósido 5 el cual por saponificación de los grupos acetilo e hidrólisis del metil glicósido, dió la 2-desoxi-L-fucosa² (6). Cabe señalar que cuando se usa un agente reductor deuterado, la reducción transcurre con retención de la configuración obteniéndose derivados específicamente marcados en C-2, los cuales pueden emplearse en estudios biológicos.



La adición fotoquímica de *N*-haloamidas ó de azidas a glicales, permitió sintetizar diversos aminoazúcares. Así por ejemplo, el tri-*O*-acetil-D-glucal (1b) reacciona con *N*-clorocloroacetamida (NCCA) para dar un cloruro de glicosilo, el cual condensa con metanol en las condiciones de Koenigs-Knorr, formándose el α -amino- β -glicósido 7 con 88% de rendimiento³:

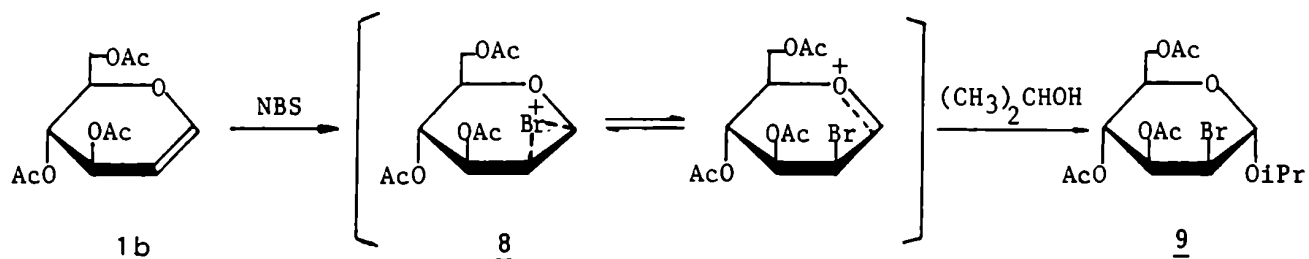


También, cuando los glicales se irradian en presencia de azidoformiato de etilo, se forman intermediarios cíclicos, los cuales adicionan alcoholes regioespecíficamente para formar aminoazúcares estereoisómeros. Como ejemplo se puede citar la reacción del tri-*O*-acetil-D-glucal (1b) para dar los derivados β -D-gluco, α -D-gluco y α -D-mano en una relación 5:2:1⁴.

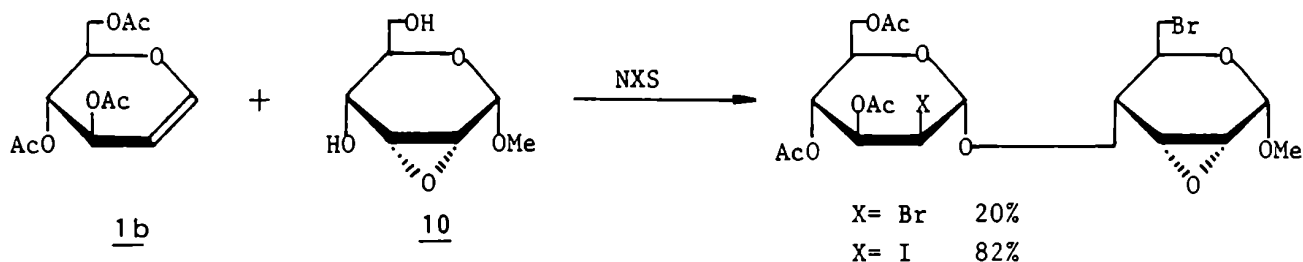


Debido al interés biológico que presentan los 2-desoxiglicósidos, se desarrollaron diversos métodos para su preparación, pero la mayoría de ellos presentaban la desventaja de formar mezclas anoméricas. Sin embargo, el uso de *N*-halogenosuccinimida (NXS; X= I, Br) como agente de condensación de alcoholes con glicales presentó numerosas ventajas. Los rendimientos son generalmente buenos, y la reacción resultó altamente estereo y regioselectiva; además, la baja acidez del medio evita que ocurra el reordenamiento alílico como reacción lateral. Así, por tratamiento del tri-*O*-acetil-D-glucal (1b) con alcohol isopropílico y un pequeño exceso de NBS, se obtuvo el isopropil tri-*O*-acetil-2-bromo-2-desoxi- α -D-manopiranosido (9)⁵. La reacción se extendió a otros glicales y otros alcoholes

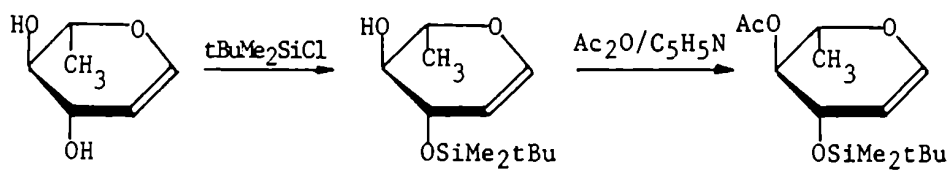
comprobando en todos los casos que la adición del alcohol era anti respecto al halógeno. Este hecho sugirió que el mecanismo de adición involucraría un ión bromonio cíclico estabilizado por resonancia del par de electrones de no unión del O del anillo. El ión bromonio de configuración β (8) sería preferencial en virtud del efecto anomérico reverso y, además, porque el ataque del alcohol a 8 estaría gobernado por el efecto anomérico, promoviendo una apertura diaxial del ión bromonio.



Con la finalidad de sintetizar disacáridos, se estudió la reacción de glicales con monosacáridos protegidos selectivamente, en presencia de NBS ó NIS. En el caso particular del monosacárido metil 2,3-anhidro-6-bromo-6-desoxi- α -D-alopiranosido (10) y el tri-O-acetil-D-glucal (1b), se llevó a cabo la condensación con NBS ó NIS comprobándose que los rendimientos eran mejores en el último caso (20% vs. 82%)⁶.

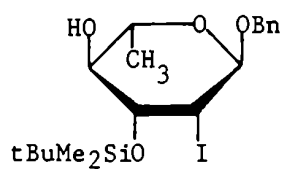


Recientemente⁷ la glicosidación catalizada por NIS se aplicó a la síntesis del trisacárido 14, que se obtuvo con un rendimiento total de 30%. El compuesto de partida fue el L-ramnal, el cual se protegió selectivamente en OH-3 y OH-4 y se condensó sucesivamente usando NIS.

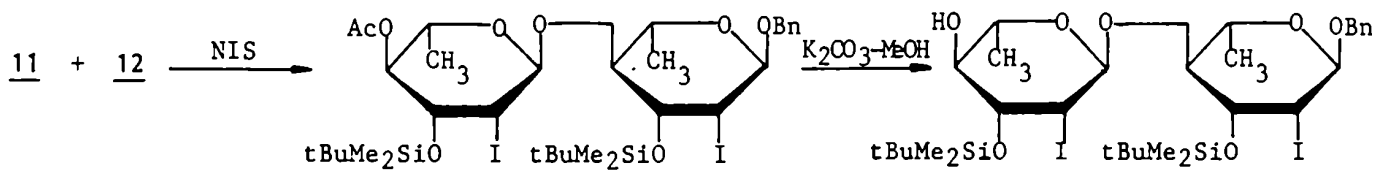


11

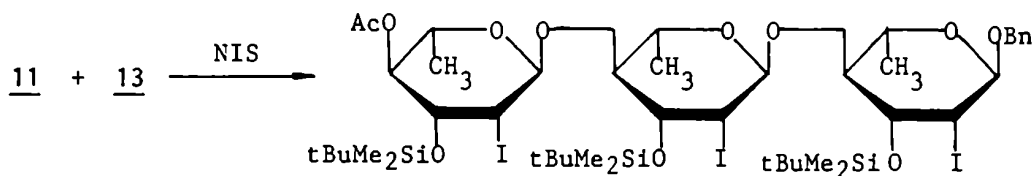
NIS,
PhCH₂OH



12



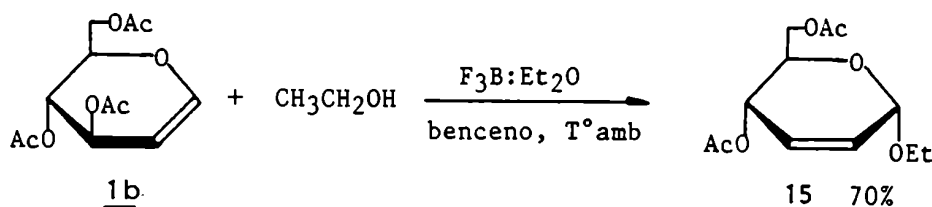
13



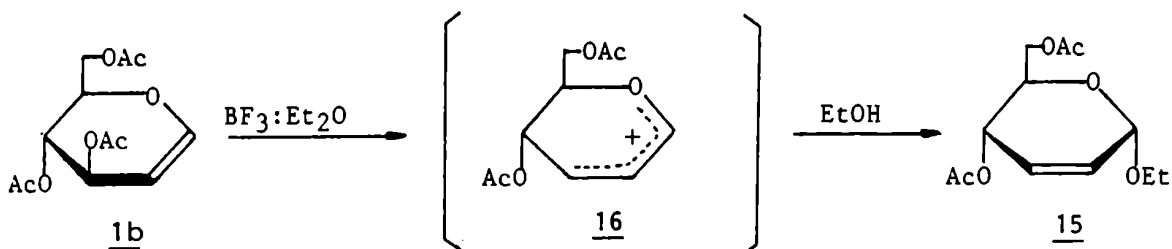
14

REACCIONES DE REORDENAMIENTO DE GLICALES ACILADOS

Una de las reacciones más interesantes de los glicales acilados es el reordenamiento alílico que experimentan en presencia de nucleófilos para formar glicopiranosidos 2,3-insaturados. Ferrier y col.⁸ comprobaron que por tratamiento de glicales acilados con alcoholes en presencia de cantidades catalíticas de un ácido de Lewis (BF_3), se obtenían α -glicósidos 2,3-insaturados (15) con buenos rendimientos y alta estereoselectividad en favor del anómero α .

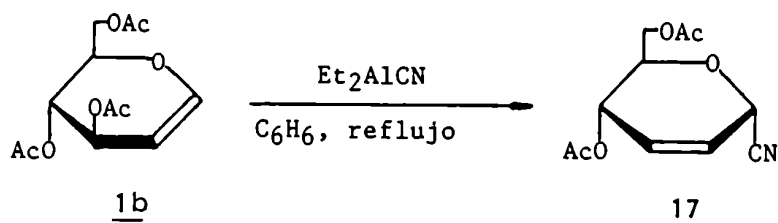


Ferrier postuló un mecanismo de reacción a través de un ión aliloxocarbenio (16), el cual se alcoxila en el C-1:

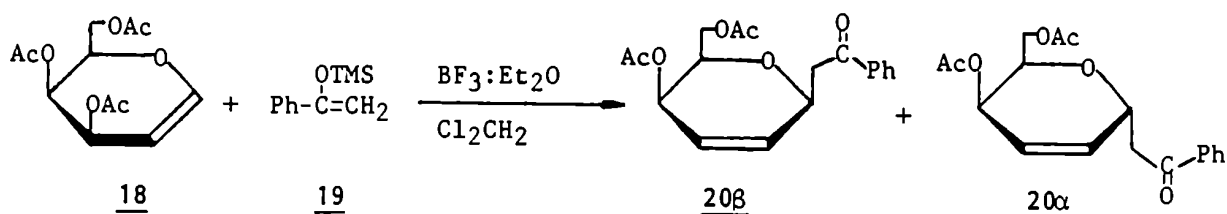


La estereoselectividad de la reacción se explicó considerando que el efecto anomérico y el alílico operarían conjuntamente, favoreciendo la formación del anómero α .

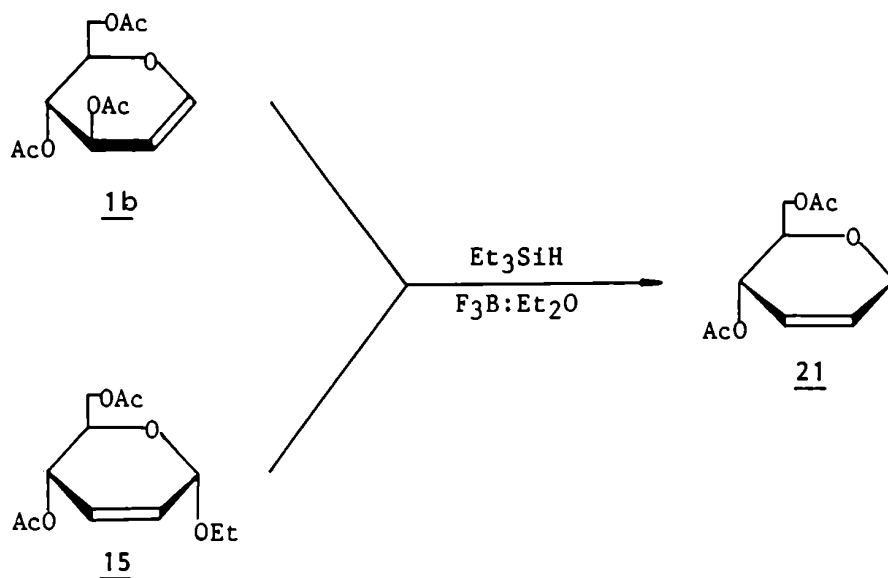
La reacción de Ferrier ha sido frecuentemente empleada para la síntesis de *O*-glicósidos 2,3-insaturados, y recientemente se han encontrado otras aplicaciones. Por ejemplo, Fraser-Reid y col.⁹ comprobaron la ventaja de usar el cianuro de dietil aluminio como catalizador, pues no solo actúa como ácido de Lewis, sino también como nucleófilo generando un *C*-glicósido. Así, por tratamiento de 1b con este reactivo, se obtuvo el α -nitrilo 17 con 90% de rendimiento.



Otros C-glicopiranosidos funcionalizados, se prepararon de manera análoga¹⁰. Por ejemplo, el tri-O-acetil-D-galactal (18) reaccionó con (trimetilsililoxi)estireno (19) en presencia de cantidades catalíticas de $\text{BF}_3:\text{Et}_2\text{O}$ para dar la mezcla anomérica de C-glicósidos 20 β y 20 α con 95% de rendimiento total.

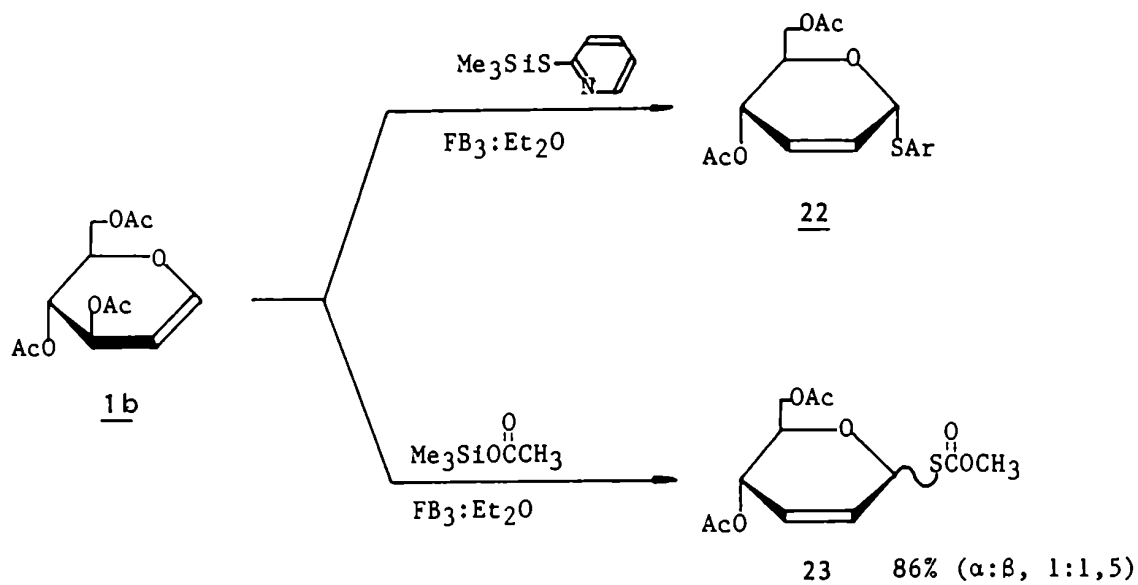


Por otra parte, los glicales experimentan reordenamiento alílico con trietilsilano/ BF_3 ¹¹ para dar derivados quirales de dihidropirano. El método resulta conveniente pues no es necesario preparar haluros de glicosilo ó tioglicósidos como intermediarios. El trietilsilano produce hidrogenación iónica de carbocationes formados en presencia de un ácido de Lewis, por lo cual es de esperar que los glicales se hidrogenen en C-1. Efectivamente, el tri-O-acetil-D-glucal (1b) y el etil 4,6-di-O-acetil-2,3-dedesoxi- α -D-eritro-hex-2-enopiranosido (15) se convirtieron, en presencia de cantidades equivalentes de $\text{BF}_3:\text{Et}_2\text{O}$ y de un leve exceso de trietilsilano, en el compuesto 21 con rendimientos del orden del 95%.

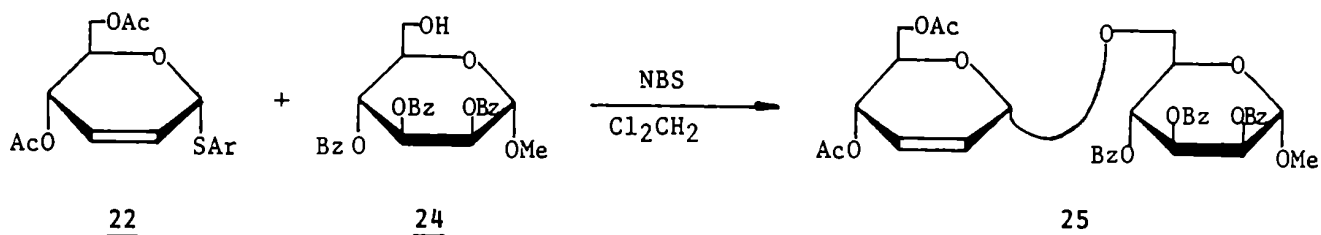


La reacción es regioespecífica y no se observó sustitución en C-3, lo cual constituye una ventaja adicional.

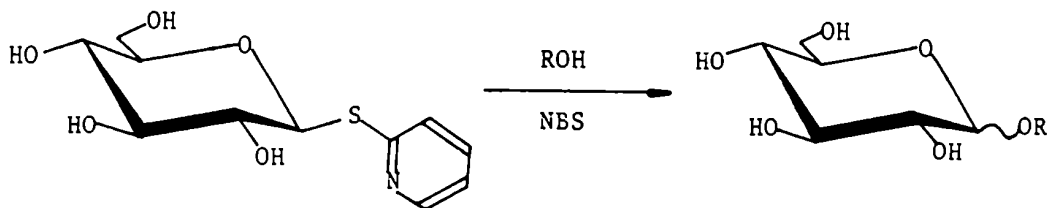
Recientemente se optimizaron las condiciones de la reacción de Ferrier para aumentar la regio y estereoselectividad de la tioglicosidación de glicales para preparar tioglicósidos 2,3-insaturados, evitando la adición del nucleófilo en C-3 descrita previamente¹². Se observó que los glicales acilados reaccionaban con tioles trimetilsililados en presencia de $\text{BF}_3:\text{Et}_2\text{O}$ formándose regioselectivamente 1-tiohex-2-enopiranosidos sin que se produzca el ataque al C-3¹³. La alta estereoselectividad depende del tiol y del grupo saliente en C-3 del glicial. Cuando se usa 2-(trimetilsilil)tiopiridina se obtiene el anómero α (**22**) como único producto, mientras que con (tionoacetoxi)trimetilsilano ($\text{Me}_3\text{SiOCOCH}_3$) el anómero β de **23** es el más abundante. La proporción del anómero β es mayor cuando se parte de 3-O-metil glicales en vez de 3-O-acetilglicales. La selectividad del $\text{Me}_3\text{SiOCOCH}_3$ para dar los anómeros β sería debido a que se coordinaría con el grupo saliente en C-3 durante el ataque nucleofílico, siendo aún más importante esta coordinación con malos grupos salientes (ej.: $-\text{OCH}_3$). Con otros nucleófilos, con los que no exista posibilidad de coordinación, la reacción estaría controlada por efectos estereoelectrónicos.



Los tioglicósidos insaturados constituyen compuestos de partida versátiles. Por ejemplo, a partir de ellos se pueden preparar *O*-glicósidos con rendimientos muy altos¹⁴. En particular, cuando se trata 22 con metil 2,3,4-tri-*O*-benzoil- α -D-manopiranoósido (24) en presencia de *N*-bromosuccinimida (NBS), se obtiene con 92% de rendimiento el disacárido 25, formándose el enlace glicosídico de configuración α exclusivamente.



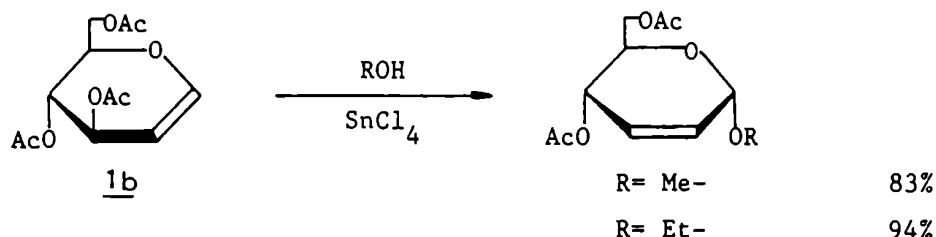
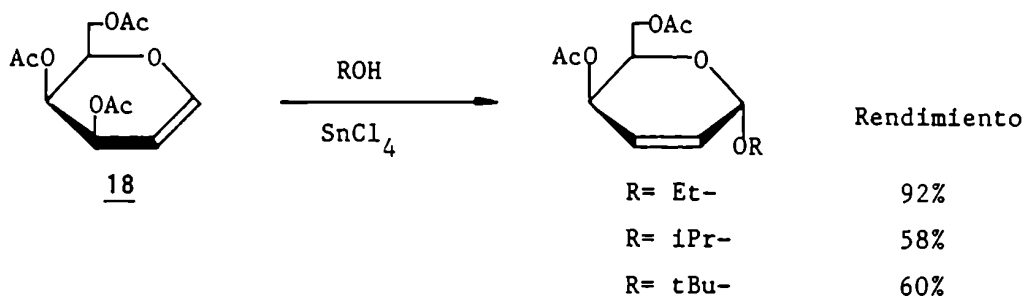
Estos resultados tienen como antecedente los trabajos de Hanessian¹⁵, en los cuales describen la formación de uniones *O*-glicosídicas a partir de 2-tio-piridinilglicósidos y alcoholes en presencia de NBS.



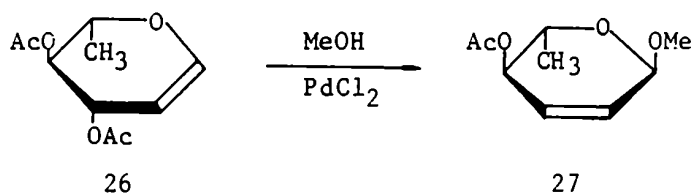
Aparentemente, la presencia en la aglicona de una base blanda como el átomo de *S* y una base dura como el átomo de *N* convertirían al 2-tiopiridinilo en un muy buen grupo saliente frente al alcohol en la reacción en presencia de NBS.

En los últimos años, se han estudiado una gran variedad de ácidos de Lewis como catalizadores de la reacción de Ferrier. El uso de $\text{BF}_3:\text{Et}_2\text{O}$ ^{16,17} como catalizador presenta el inconveniente de que si bien da muy buenos rendimientos con el tri-*O*-acetil-D-glucal (1b), se obtienen mezclas anoméricas donde los ánomeros α son mayoritarios. Por otra parte, cuando se lo usa con el tri-*O*-acetil-D-galactal (18), los rendimientos obtenidos son muy bajos. Para explicar esta diferencia de reactividad, Ferrier sugirió que el grupo acetilo unido a C-4 asistiría anquiméricamente al grupo saliente en C-3, por lo tanto los mejores resultados se obtendrían cuando ambos grupos se encuentren en una relación trans (1b).

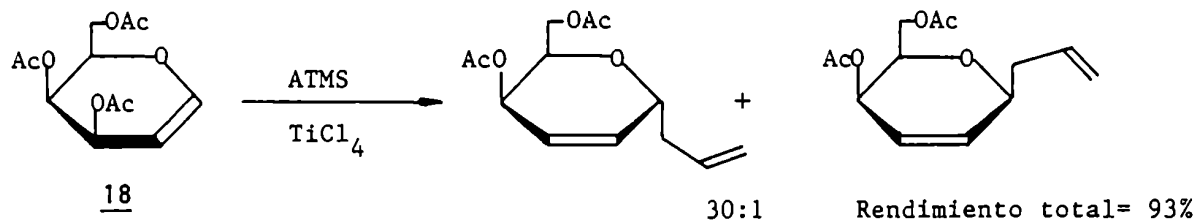
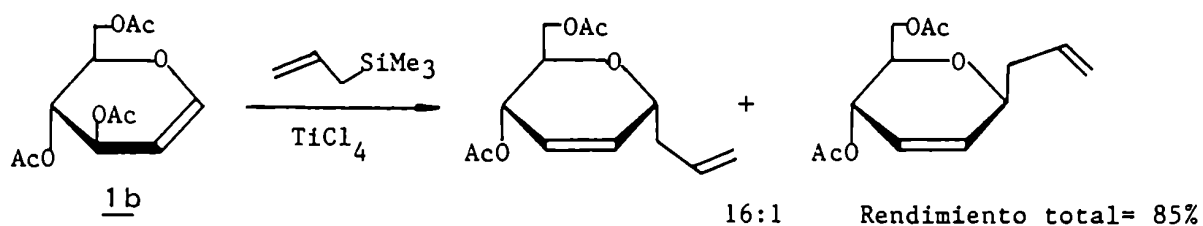
Años mas tarde, Gryniewicz y col.¹⁸ encontraron que la asistencia anquimérica no siempre era un requisito indispensable, y que usando cloruro de estaño(IV) (SnCl_4) como catalizador, se podía obtener alquil α -hex-2-enopiránosidos con buenos rendimientos a partir de tri-*O*-acetil-D-galactal (18). Las condiciones experimentales eran suaves, y cuando la reacción se aplicó al tri-*O*-acetil-D-glucal (1b) no se detectó la presencia de anómeros β .



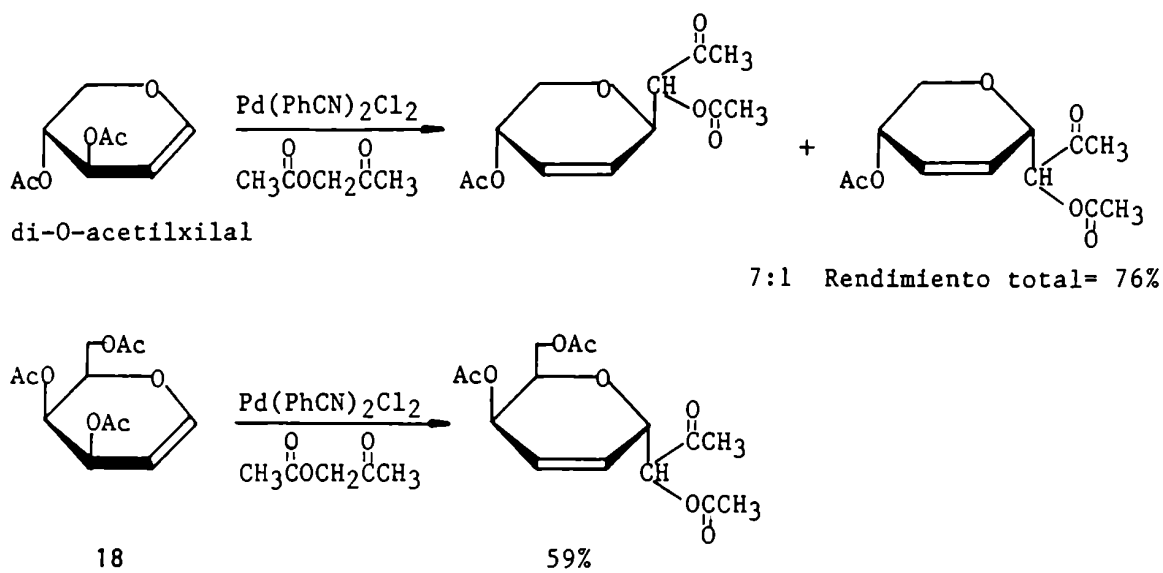
Dunkerton y col.¹⁹ utilizaron complejos de Pd(II) como catalizadores de la glicosidación. Así, cuando una solución de 3,4-di-*O*-acetil-L-ramnal (26) en metanol, se trataba con PdCl₂, se obtenía el metil 2,3-didesoxi- α -hex-2-enopiranosido (27) con 98% de rendimiento.



En la síntesis de *C*-glicósidos se emplearon distintos ácidos de Lewis para promover el reordenamiento alílico. Danishefsky y col.²⁰ desarrollaron nuevos métodos de preparación de *C*-glicósidos usando como sustratos glicales, como nucleófilo aliltrimetilsilano (ATMS) y como catalizador TiCl₄. Las reacciones se llevaron a cabo en solución de diclorometano a -78°C con un exceso de nucleófilo y con cantidades equimoleculares de catalizador. Los rendimientos obtenidos fueron excelentes y la alta estereoselectividad del proceso, en condiciones tan suaves, permite variadas aplicaciones.



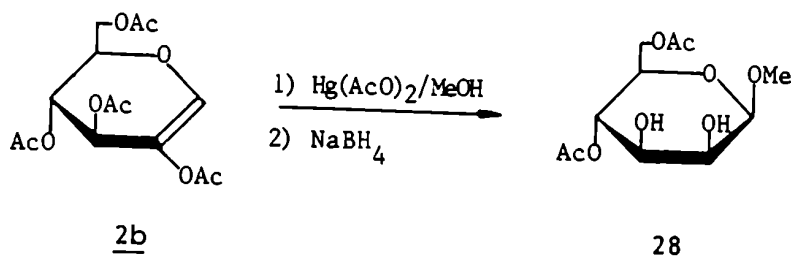
Paralelamente, un grupo japonés²¹ estudió las propiedades del bis(benzonitrilo)dicloropaldio como catalizador de reacciones de C-glicosidación de glicales acilados, usando como nucleófilos compuestos β-dicarbonílicos. Las condiciones de reacción fueron extremadamente suaves. A una solución del glicial en acetilacetona se le agregaba una pequeña cantidad del complejo de Pd en una relación glicial:catalizador de 1:0,004 a temperatura ambiente. Los rendimientos obtenidos fueron buenos y la estereoselectividad dependía del derivado de glicial usado, como se muestra en el siguiente esquema:



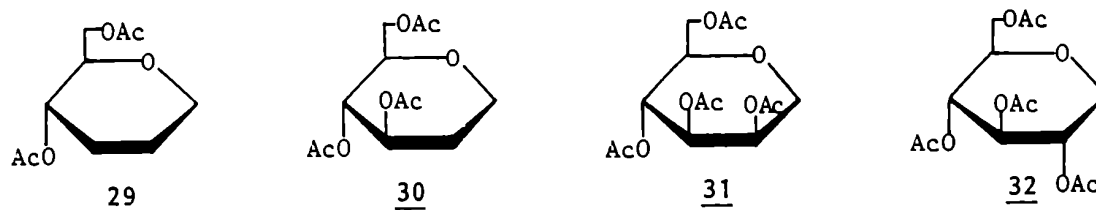
Los 2-hidroxiglicales han sido menos estudiados que los glicales, pero al igual que para estos, sus reacciones más importantes son las de adición y de reordenamiento.

REACCIONES DE ADICION AL DOBLE ENLACE DE 2-ACILOXIGLICALS ACILADOS

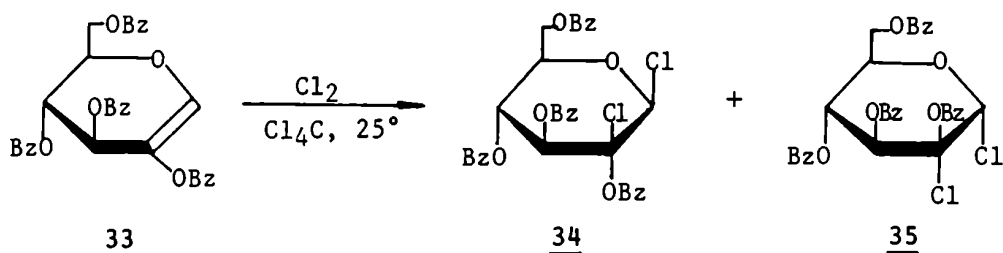
En la literatura se encuentran pocas referencias de reacciones de adición a 2-hidroxiglucos y la mayoría de ellas datan de la década del 60'. Leftin y col.²² estudiaron la metoximercurización del tri-*O*-acetil-2-acetoxi-D-glucal (2b) y aislaron con 18% de rendimiento un glicósido cristalino, que luego de la desmercurización reductiva dio un producto levorotatorio, motivo por el cual le asignaron una configuración anomérica β -D. La configuración del C-2 no pudo establecerse, pero teniendo en cuenta que en la metoximercurización generalmente se obtienen productos de adición trans, sería de esperar un compuesto del tipo D-*mano* (28).



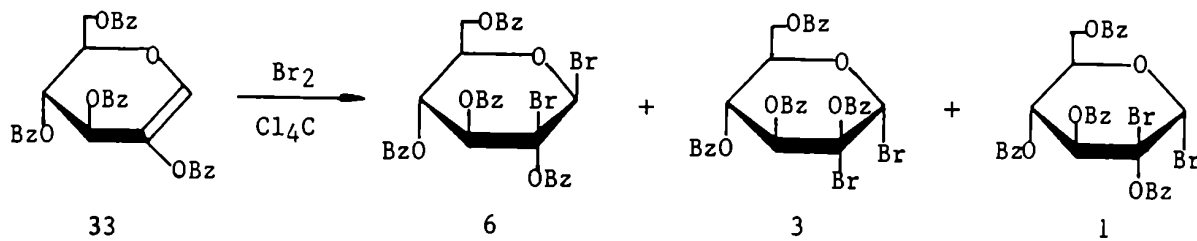
La hidrogenación del tri-*O*-acetil-2-acetoxi-D-glucal (2b) era particularmente interesante pues podría brindar valiosa información sobre la estereoquímica de la adición, como así también de la proporción en que ocurrían reacciones competitivas como la hidrogenólisis del grupo alílico²³. La hidrogenación de 2b catalizada por platino usando como solvente metanol, ácido acético o acetato de etilo, produjo en todos los casos hidrogenólisis formándose los compuestos 29 y 30 en proporciones que variaban de 2:1 a 1:0, alcanzándose esta última cuando se agregaba al medio trietilamina. Por otra parte, cuando se usó paladio como catalizador, disminuyó el porcentaje de hidrogenólisis formándose, a partir de 2b, los derivados 1,5-anhidro-D-manitol (31) y D-glucitol (32), con mayor proporción del primero.



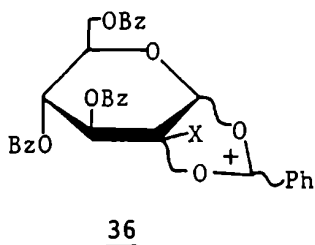
En los últimos años se ha estudiado también la halogenación de 2-hidroxi-glicales. Así por ejemplo, cuando se trató el tri-*O*-benzoil-2-benzoiloxi-D-glucal (33) con cloro en tetracloruro de carbono, se formaron productos de adición cis con configuración β -D-glucó (34) y α -D-manó (35) en una relación 2:1 aproximadamente²⁴.



Se observó que la relación de los productos obtenidos variaba con el solvente y por ejemplo, en benceno o tolueno el compuesto 34 era mayoritario en una relación 4:1. Posteriormente, cuando se estudió la bromación de 33 en las mismas condiciones descriptas para la cloración, se observó la formación en $\sim 10\%$ del producto de adición trans, siendo el compuesto mayoritario el de configuración β -D-glucó²⁵.

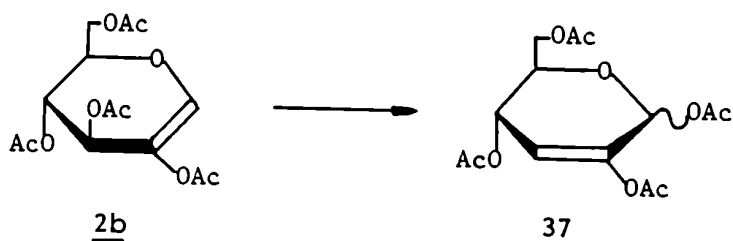


Los autores atribuyen la formación casi exclusiva de productos de adición cis, a un posible intermediario de reacción del tipo 2-halobenzoxonio (36)



REACCIONES DE REORDENAMIENTO DE 2-ACILOXIGLICALS ACILADOS.

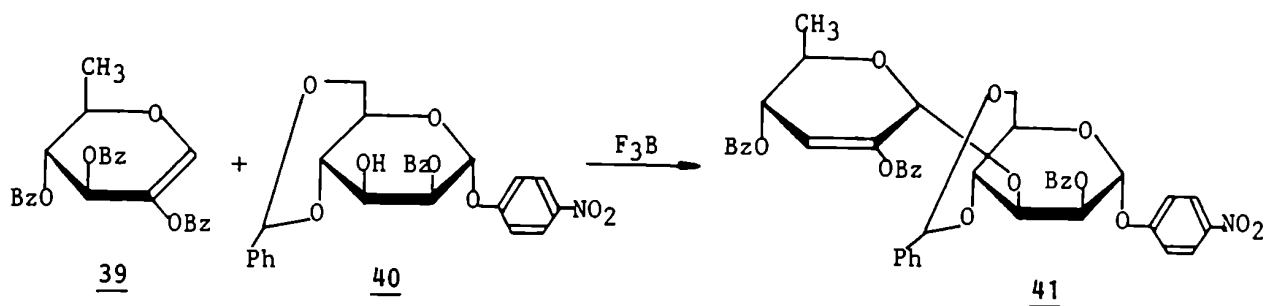
Como los glicales acilados, los 2-aciloxiglicales acilados también experimentan reacciones de reordenamiento para dar productos 2,3-insaturados. Ferrier y col.²⁶ comprobaron que cuando calentaban tri-*O*-acetil-2-acetoxi-D-glucal (2b) en una solución de ácido acético se producía un reordenamiento alílico para dar la mezcla de acetatos anómeros α y β (37), en una relación 5:1. El mismo reordenamiento ocurría a temperatura ambiente en solución de anhídrido acético y en presencia de cloruro de zinc.



Estudios cinéticos permitieron concluir que en medio ácido, como ácido acético, *p*-toluensulfónico o sulfúrico, el equilibrio anomérico se alcanza antes que ocurra el reordenamiento alílico, por lo tanto el anómero α sería el más abundante por estar estabilizado por el efecto anomérico del átomo de *O* del anillo²⁷. Posteriormente, se verificó que cuando los 2-aciloxiglicales acilados se calentaban en una solución de algún solvente inerte (por ejemplo, nitrobenzono), experimentaban el mismo reordenamiento y daban compuestos 2,3-insaturados, pero en particular con la configuración del C-1 igual a la del C-3 presente en el compuesto de partida²⁸; lo cual presentaba la ventaja de permitir obtener anómeros β termodinámicamente más inestables. Además, se observó que en la serie D-*gluco* el derivado benzoilado isomerizaba más rápidamente y con mejores rendimientos que el derivado acetilado, mientras que el triacetato de 2-acetoxi-D-galactal (49) era estable en las mismas condiciones. Estos resultados sugerían una asistencia anquimérica del grupo aciloxi de C-4 anti para la ruptura del enlace C(3)-O, situación que no se presenta en la serie D-*galacto*. Como la configuración de C-1 dependía de la de C-3, se postuló que la isomerización ocurriría a través de un intermediario del tipo 38.

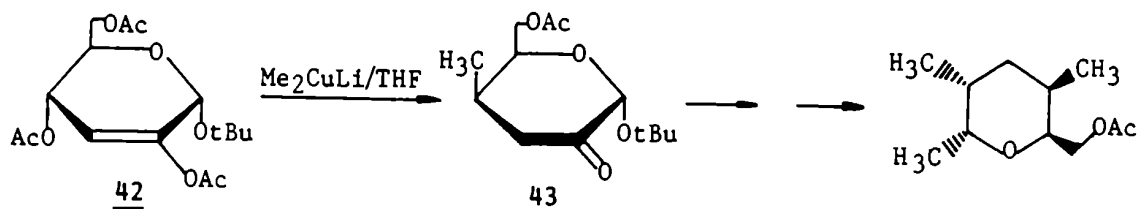
Resultados similares se encontraron cuando una solución de 2-aciloxiglicales acilados en solventes inertes (por ejemplo, benceno) se trataba con pequeñas cantidades de BF_3 , pero como éste actúa también como catalizador de la anomerización, se obtuvo principalmente el anómero α de 37 más estable. En estas condiciones el tri-*O*-acetil-2-acetoxi-D-galactal (49) también reacciona, aunque más lentamente que su análogo de configuración D-gluco. Mas tarde, Ferrier y col.²⁹ encontraron que el BF_3 en solución bencénica, catalizaba la condensación de 2-aciloxiglicales acilados con alcoholes para dar glicósidos 2,3-insaturados, aunque en la mayoría de los casos se formaba la mezcla de anómeros α y β .

La reacción de glicosidación de Ferrier se utilizó posteriormente para la síntesis de disacáridos cuyo extremo no-reductor era un azúcar 2,3-insaturado, el cual por hidrogenación daba un desoxiazúcar³⁰. Por ejemplo, por condensación del 3,4-di-*O*-benzoil-2-benzoiloxi-6-desoxi-D-glucal (39) con un derivado de α -D-manopiranosido convenientemente protegido 40, en presencia de BF_3 , se obtuvo el disacárido 41 con 80% de rendimiento.

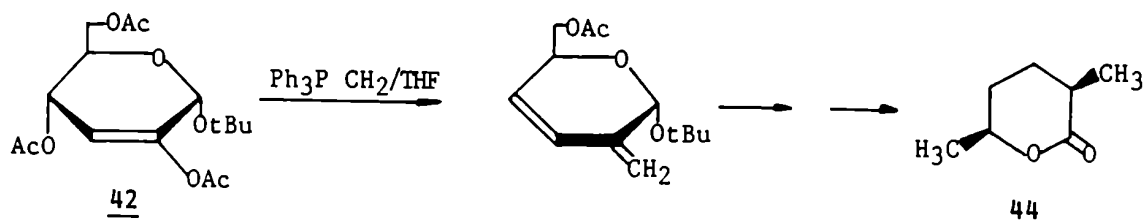


Los glicósidos 2,3-insaturados son compuestos particularmente interesantes debido a su versatilidad para subsiguientes transformaciones sintéticas y además, como contienen varios centros asimétricos, resultan óptimos precursores de sintones quirales para la síntesis de sustancias naturales. En tal sentido, Hanessian y col.³¹ aplicaron el método de Ferrier para la preparación del tert-butil α -D-

glicósido (42), precursor inmediato de la ulosa 43, la cual puede transformarse en pocos pasos en un segmento del esqueleto del antibiótico A-23187 (calcimicina).

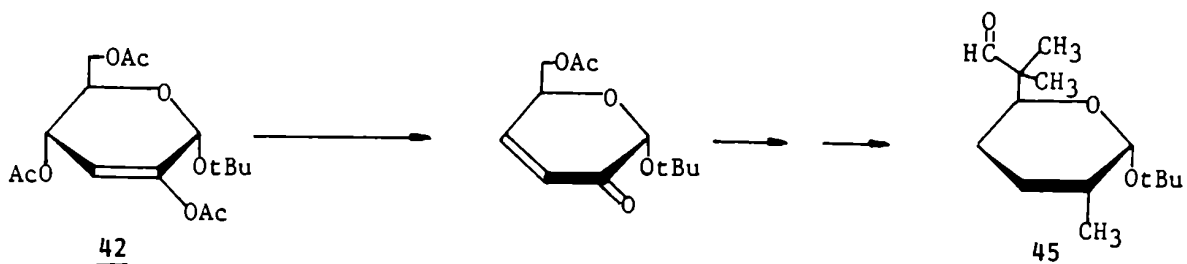


El mismo grupo de investigación empleó el enósido 42 como precursor en la síntesis de una feromona sexual de la abeja carpintera³².



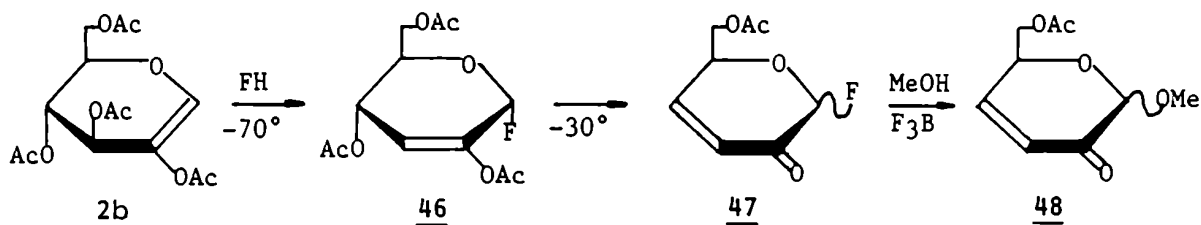
En realidad, como el enósido de partida pertenece a la serie D-gluco, obtuvieron el enantiómero 44 del producto natural, pero resulta evidente que éste se podría preparar de manera análoga a partir de la L-glucosa.

El enósido 42 se usó también como sustrato en la síntesis de uno de los precursores (45) de la boromicina³³, el único antibiótico que contiene boro.

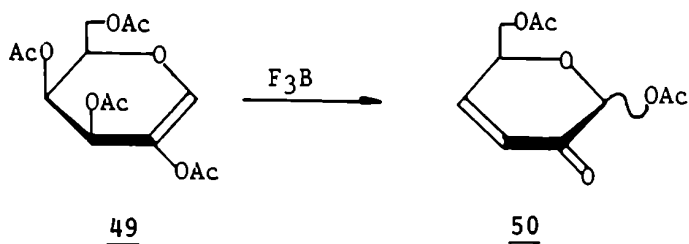


Con el propósito de obtener glicósidos 2,3-insaturados a partir de 2-aciloxiglicales acilados, se prepararon fluoruros de enósidos, los cuales por tratamiento con alcoholes daban los glicósidos correspondientes³⁴. Por ejemplo,

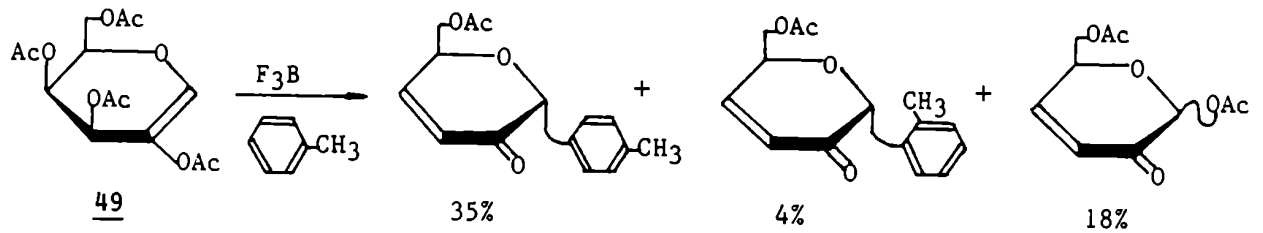
cuando se trató el tri-*O*-acetil-2-acetoxi-D-glucal (2b) con HF anhidro a -70°C , se obtenía con rendimiento cuantitativo el anómero α del fluoruro 2,3-insaturado 46. Sin embargo, cuando se aumentaba la temperatura (-30°C), se obtenía una mezcla de anómeros de la enona 47 en una relación $\alpha:\beta$ 10:1. Por tratamiento de 47 con metanol en presencia de cantidades catalíticas de BF_3 , se formaba la mezcla anomérica (relación $\alpha:\beta$ 3:1) del metil hex-3-enopiranosid-2-ulosido 48, con 70% de rendimiento.



Se observó también que un tratamiento prolongado de 2b con metanol y BF_3 permitía obtener el compuesto 48, aunque con rendimientos bastante menores respecto a la reacción del derivado fluorado 47 con el alcohol³⁴. Recientemente se obtuvieron los derivados peracilados de hex-3-enopiranosid-2-ulosas en un solo paso a partir de 2-hidroxiglicales acetilados³⁵. Por ejemplo, por tratamiento prolongado del tri-*O*-acetil-2-acetoxi-D-galactal (49) con BF_3 , se aislaron con buenos rendimientos, los anómeros α (71%) y β (12%) de la enona 50.

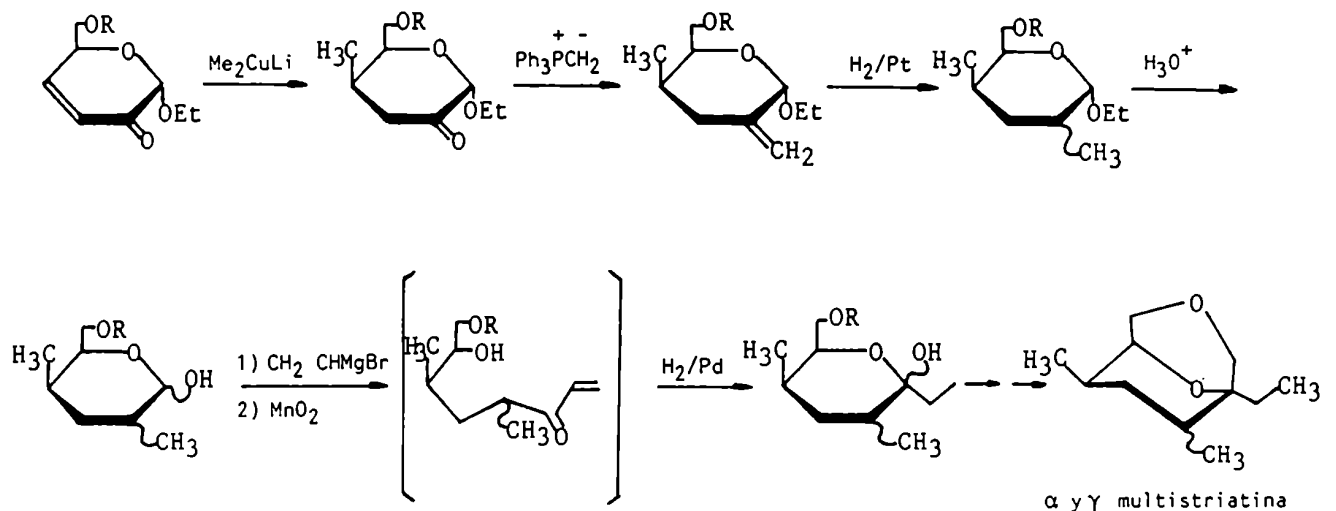


Cuando la reacción se llevaba a cabo en un solvente aromático, por ejemplo tolueno, se aislaron también compuestos de *C*-alquilación con bajos rendimientos.



Estos resultados son importantes, pues constituyen las primeras referencias de preparación de enonas por reacciones sencillas a partir de 2-aciloxiglicales acilados. Las desventajas del método son el inconveniente que presenta trabajar con HF y que los productos de reacción se obtienen con rendimientos totales moderados o bajos, y como mezclas anoméricas.

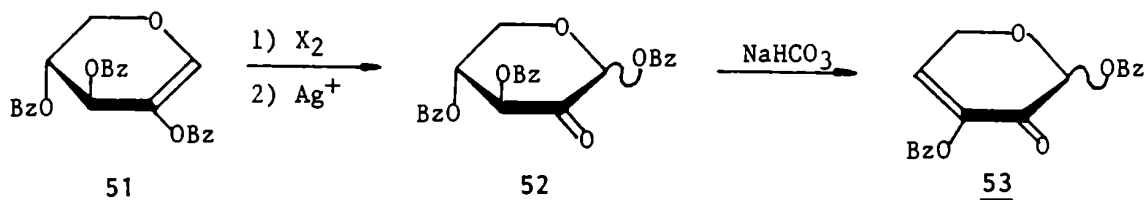
Las enonas (hexenulosas) son moléculas versátiles que pueden usarse como compuestos de partida para la síntesis de azúcares raros, azúcares antibióticos ó azúcares ramificados. Así por ejemplo el grupo de Fraser-Reid³⁶ ha sintetizado diastereoisómeros de multistriatinas a partir de α -enonas. Las multistriatinas pertenecen a una clase de cetales bicíclicos producidos por escarabajos que anidan en la corteza de olmos europeos causándoles graves daños. La secuencia sintética utilizada se resume en el siguiente esquema,



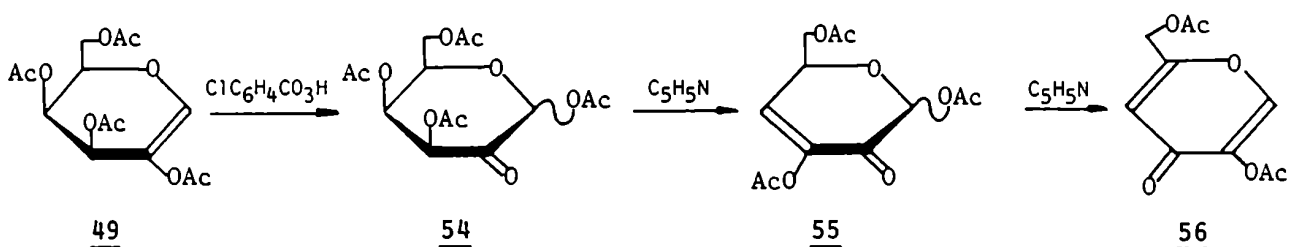
Otros métodos de síntesis de hexenulosas, se basan principalmente en la oxidación de alcoholes alílicos, pero estas síntesis involucran numerosos pasos.

Los derivados 3-aciloxi sustituidos de las 3-hex-2-onas, se denominan 3,2-

3,2-enolonas, compuestos que se han preparado también a partir de 2-hidroxiglicales³⁷. Por ejemplo, por halogenación del tri-*O*-benzoil-D-xilal (51) se obtenía una mezcla de productos debido a la adición *cis* del halógeno por la cara α ó β del glicial, la hidrólisis de dichos productos con sales de plata en acetona-agua, conducía a una mezcla anomérica de 2-hexulosas (52). Por posterior tratamiento con una base se obtenía la mezcla anomérica de la 3,2-enolona 53, en la cual predomina el anómero α .

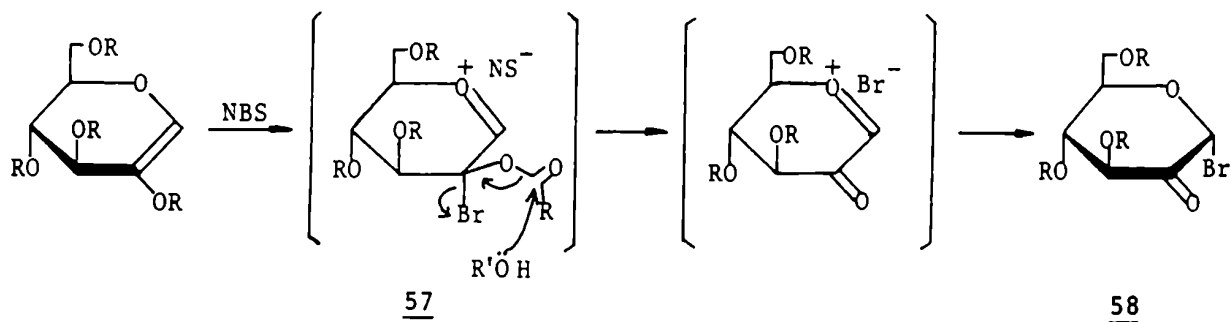


Las 2-ulosas pueden obtenerse alternativamente por acción de perácidos sobre 2-aciloxiglicales acilados³⁸. Así, por tratamiento del tri-*O*-acetil-2-acetoxi-D-galactal (49) con ácido 3-cloroperbenzoico, se formaba una mezcla anomérica de glicosil-2-ulosa (54), en la cual el anómero β era el mayoritario (relación β : α , 2:1). La mezcla 54 se convertía en condiciones debilmente alcalinas en las 3,2-enolonas α y β (55), las cuales por tratamiento mas prolongado en las mismas condiciones se transformaban en el ácido di-*O*-acetil-kójico (56).

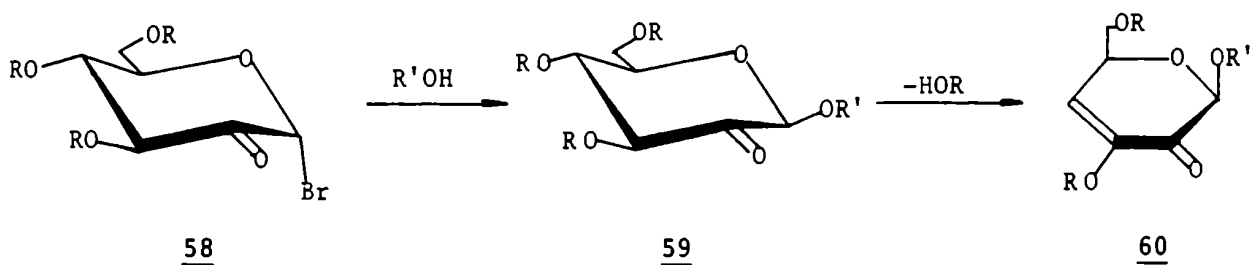


El análogo 1-bromado de 54, es decir el bromuro de glic-2-ulósilo 58 era el producto principal de la reacción de 2-aciloxiglicales acilados con alcoholes en presencia de *N*-bromosuccinimida (NBS)³⁹. Sin embargo, el producto esperado sería un 2-aciloxi-2-bromoglicósido, por analogía con la reacción de los glicales ordinarios con NBS en las mismas condiciones. Este resultado se explicó postulando un catión intermediario del tipo 57, donde el ataque nucleofílico del alcohol ocurre

preferencialmente sobre el grupo 2-aciloxi y no sobre el C-anomérico.



Por alcoholisis del bromuro 58, se obtienen glicósidos de β -glucosilulosas (59), los cuales, por eliminación con NaHCO_3 en acetona, se transforman en β -D-enonas peraciladas (60).

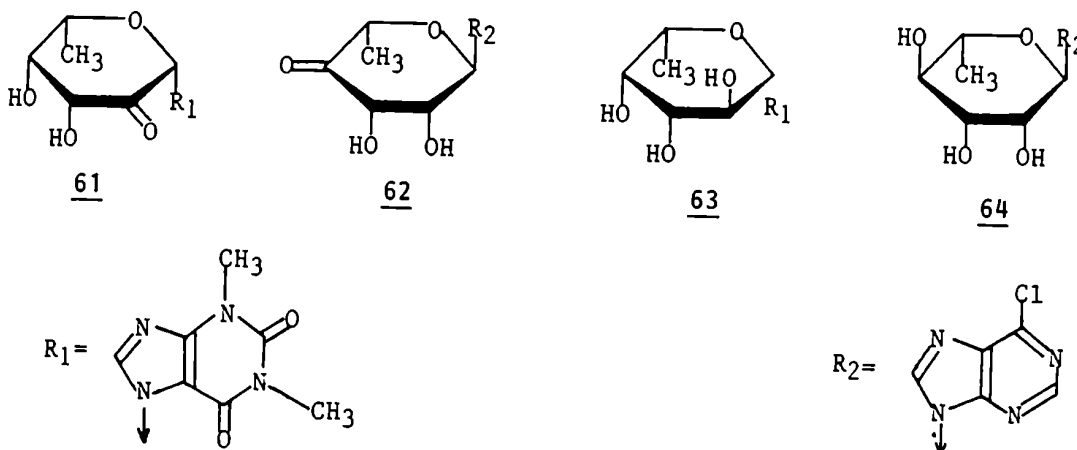


CAPITULO II
SINTESIS DE CETONUCLEOSIDOS

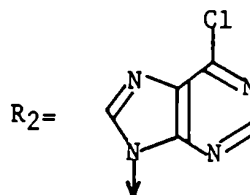
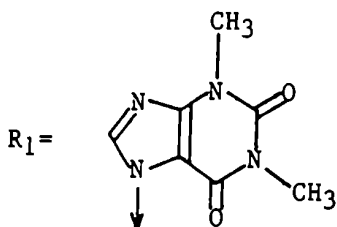
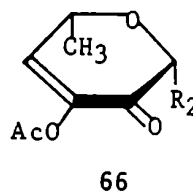
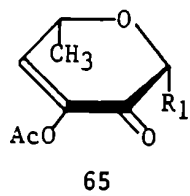
Los cetonucleósidos constituyen una clase de nucleósidos que contienen un grupo carbonilo en la aglicona, el cual generalmente se genera por oxidación selectiva de algún hidroxilo del azúcar.

Recientemente, dos aspectos de la bioquímica de los cetonucleósidos de hexosas han resultado particularmente interesantes. Por un lado, se demostró que ejercen la inhibición del crecimiento de células cancerosas, aunque a dosis mayores presentan acción citotóxica. Por otra parte, se estableció una relación entre su estructura y su actividad biológica, por lo cual en los últimos años se han publicado numerosos trabajos sintéticos donde se describen diversos cetonucleósidos complejos de interés biológico. En particular se pueden obtener a partir de ellos, nucleósidos de azúcares de cadena ramificada y de aminoazúcares como también cetonucleósidos insaturados.

El análisis de la relación estructura química-actividad biológica condujo a resultados interesantes. Por ejemplo, estudios comparativos entre 2'-cetonucleósidos y sus análogos reducidos⁴⁰ sobre el crecimiento *in vitro* de células cancerosas KB, indicaron que la presencia del grupo carbonilo es indispensable para la acción biológica. Así, los compuestos 61 y 62 inhiben el crecimiento celular, mientras que los nucleósidos relacionados 63 y 64 no tienen acción.



Por otro lado, no se observó diferencia significativa entre los anómeros β de la serie L-fucosa (ej. 61) y los α de la serie L-ramnosa (ej. 62); además los 2'-cetonucleósidos presentan una actividad biológica similar a los 4'-cetonucleósidos. De todos los compuestos estudiados, los que presentaban mayor actividad inhibitoria eran los cetonucleósidos insaturados 65 y 66.



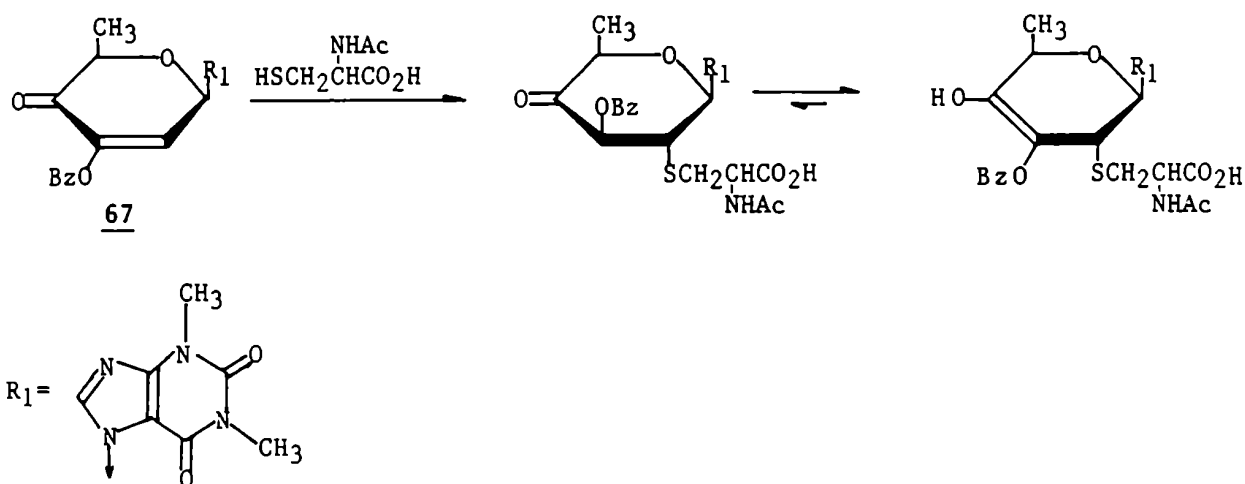
Resultados posteriores de experiencias *in vitro*⁴¹, indicaron que los 2'-cetonucleósidos inhiben también el crecimiento de células de leucemia L1210 inyectadas en ratones, observándose que los animales tratados con estos compuestos aumentaron su supervivencia respecto a los no tratados.

Aujard y col.⁴² también estudiaron la acción biológica de los 2'-cetonucleósidos insaturados sobre cultivos celulares KB; así el compuesto 65 suministrado en dosis de 10 µg/ml inhibía completamente el crecimiento celular en las primeras 24 hs de tratamiento y en esta concentración no se observaba efecto citotóxico. A concentraciones mayores se observaba una marcada citotoxicidad disminuyendo considerablemente el número de células en un período de 24 hs. Si se continuaba la incubación, las células volvían a multiplicarse, probablemente debido a que el cetonucleósido se inactivaba en el medio de cultivo.

Con el objeto de estudiar el modo de acción de estos compuestos sobre el metabolismo celular, se centralizaron las investigaciones sobre los tres procesos responsables de la síntesis de macromoléculas⁴²: la replicación, transcripción y translación. Se estableció que el primer proceso inhibido a bajas concentraciones del cetonucleósido 65 era la replicación del DNA, mientras que a dosis de 10 µg/ml se inhibe también la transcripción del RNA y síntesis de proteínas. A concentraciones citotóxicas el metabolismo celular se encuentra completamente bloqueado. Experiencias sobre la selectividad de 65 sobre células cancerosas, indicaron que *in vitro*, no solo se afectaban células enfermas sino también células normales.

Aunque el mecanismo de acción de estos compuestos no se conoce con exactitud, existe evidencia de que la presencia del grupo carbonilo, ó del sistema cetona

α,β -insaturada juega un papel crucial en la actividad biológica de los mismos. Para aclarar este aspecto, se realizaron algunas experiencias de reactividad de cetónucleósidos insaturados con nucleófilos fisiológicos presentes en el metabolismo celular, y se observó que los más reactivos eran el glutatión y la cisteína o sea aminoácidos con grupos $-SH$ reactivos. Se verificó que el sistema carbonílico α,β -insaturado de 67 experimenta una adición nucleofílica 1,4 de *N*-acetil-L-cisteína. Se midió la velocidad de dicha reacción y se aislaron y caracterizaron los productos de la misma ⁴³.



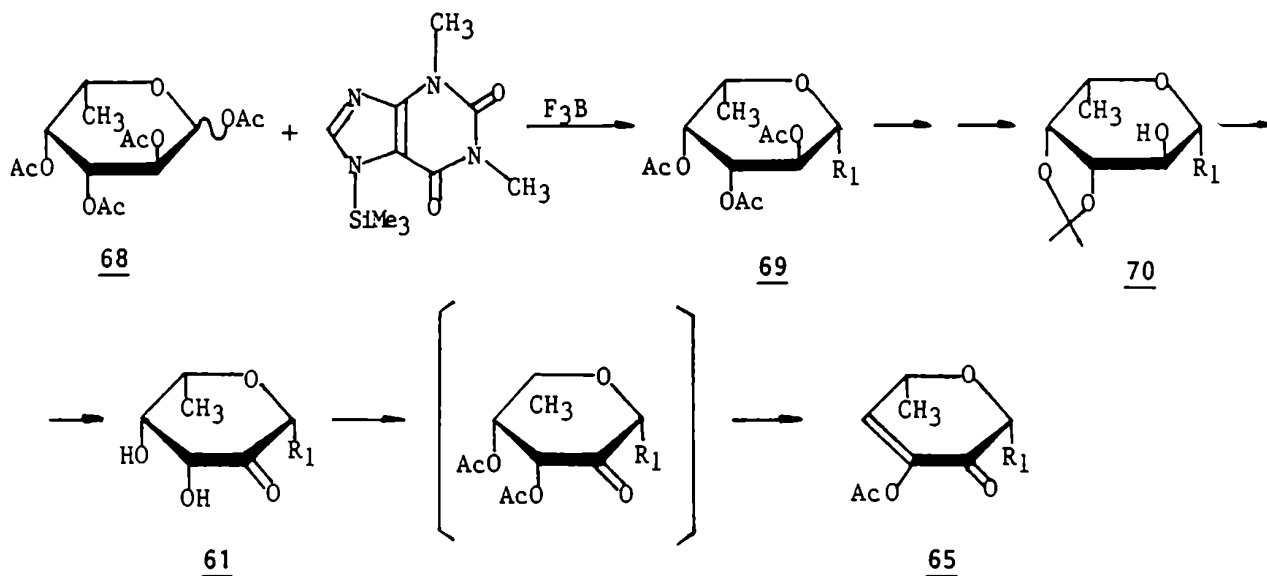
Estos resultados se confirmaron al comprobarse que la acción inhibitoria de cetónucleósidos insaturados sobre la lactodehidrogenasa de músculo cardíaco de vaca se debía a que los sitios clave para la actividad, como el glutatión y los grupos tioles reactivos de las proteínas, reaccionaban con los cetónucleósidos.

En la literatura, figuran numerosas publicaciones sobre la síntesis de cetónucleósidos, y en todas ellas se sigue prácticamente una metodología en común, a la cual se introducen leves modificaciones, según la funcionalidad que se desee conseguir.

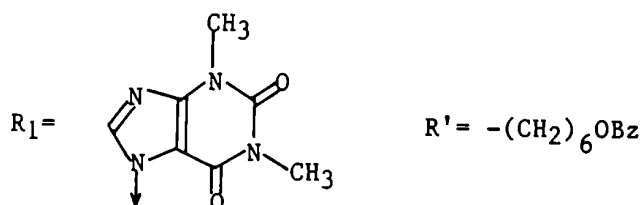
El acoplamiento entre el azúcar y la base heterocíclica se efectúa por la reacción de Hilbert-Johnson ⁴⁴, donde el azúcar peracilado se condensa con la base trimetilsililada en presencia de un catalizador ácido (ej.: BF_3 , SnCl_4 , etc.). Luego, mediante reacciones de desacilación y protección selectiva de hidroxilos del azúcar, se logra aislar compuestos con el hidroxilo requerido libre, para oxidarlo posteriormente a carbonilo y obtener el correspondiente cetónucleósido.

El primer cetónucleósido insaturado sintetizado fue el compuesto 65 ^{45, 46},

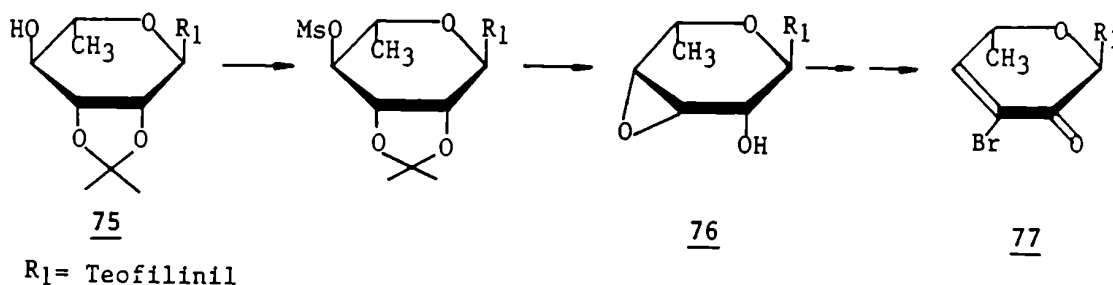
el cual se obtuvo por fusión catalítica de la 1,2,3,4-tetra-*O*-acetil-L-fucopiranos (68) con el derivado de la teofilina en presencia de BF_3 . Después de la desacetilación y tratamiento con acetona en medio ácido, se obtuvo el nucleósido parcialmente protegido 70, el cual por oxidación con el sistema dimetilsulfóxido-diciclohexilcarbodiimida (DMSO-DCC) y posterior hidrólisis dió el cetónucleósido 61. Por acetilación de 61, durante la cual ocurría un proceso de eliminación beta, se obtuvo directamente el cetónucleósido insaturado 65.



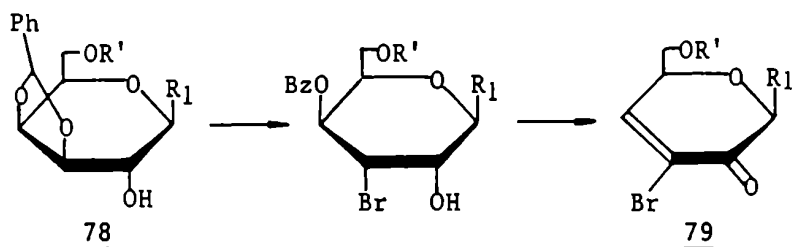
El sistema oxidante DMSO-DCC presentaba el inconveniente que solo podía usarse en pequeña escala debido a que daba lugar a reacciones secundarias. Posteriormente, el mismo grupo de trabajo encontró que el uso del sistema dicromato de piridonio-tamices moleculares (PDC-MS) era mas adecuado para la oxidación de nucleósidos ^{4,7}, y lo aplicó para la síntesis del compuesto 74. La metodología utilizada fue similar a la mencionada anteriormente, y una vez obtenido el nucleósido debidamente protegido 71, se hidrolizó el acetónido y por tratamiento del diol 72 con $\text{I}_3\text{CH}-\text{Ph}_3\text{P}$ -imidazol a 100°C en una solución de tolueno-dimetilformamida, se obtuvo el compuesto insaturado 73 precursor del alcohol alílico cuya oxidación con PDC-MS dió el cetónucleósido insaturado 74 con 17% de rendimiento total ^{4,8}.



También se han preparado cetónucleósidos insaturados halogenados en el C-3'. En un principio, se utilizó como precursor un 2-hidroxi-epoxinucleósido⁴⁹ (76), el cual se obtuvo por mesilación del OH-4' del isopropiliden derivado de la α -L-ramnopiranosil teofilina 75, hidrólisis y posterior tratamiento con una base fuerte. La oxidación del OH-2' de 76 con el reativo de Moffat (DMSO-DCC) condujo a un compuesto inestable, que al tratarlo con LiX (X= Cl ó Br) dió directamente el cetónucleósido halogenado 77.



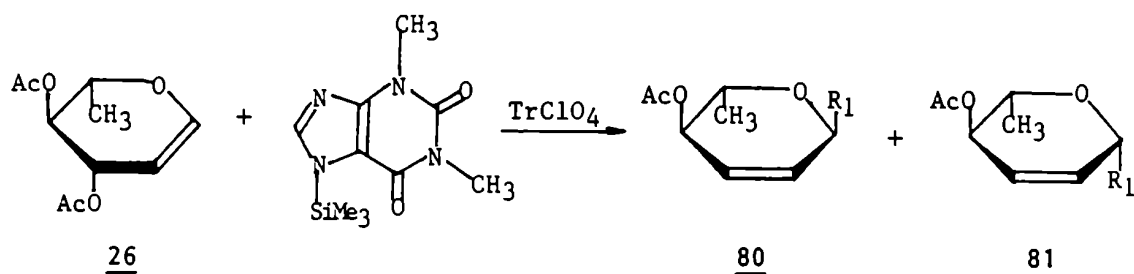
Posteriormente se encontró que el mismo tipo de derivado se podía obtener por apertura regioespecífica del anillo acetálico de 7-|3',4'-O-benciliden-6'-O-(2-trifenilmetoxietil)- β -D-galactopiranosil|teofilina (78) con NBS, seguido por tratamiento con un oxidante como PDC-MS⁵⁰. Durante la oxidación ocurría una eliminación beta del grupo acilo en C-4', para dar directamente el cetónucleósido insaturado bromado en C-3' 79.



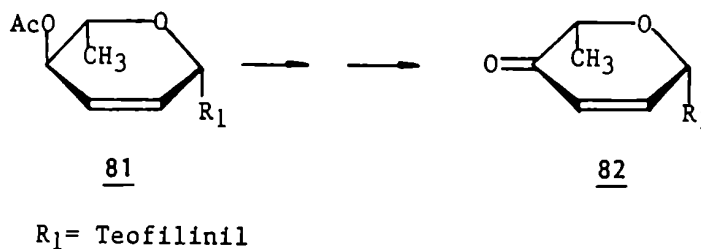
$R_1 = \text{Teofilinil}$

$R' = -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OTr}$

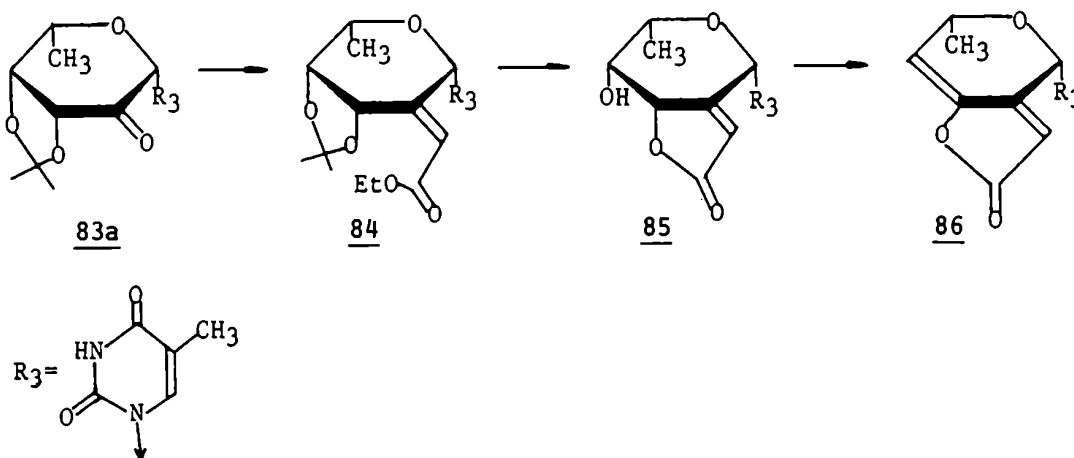
Se han sintetizado también cetonucleósidos insaturados en los cuales la función ceto de la glicona se encuentra en C-4'. Así por ejemplo, por condensación de glicales acilados con heterociclos nitrogenados⁵¹, en presencia de un ácido como catalizador se forman nucleósidos 2',3'-insaturados, los cuales por posterior desacilación del HO-4' y oxidación con PDC-MS conducen a 4'-cetonucleósidos insaturados. Una limitación de esta secuencia es que en general se forman también 2'-desoxinucleósidos o nucleósidos 1',2'-insaturados. El uso de perclorato de tritilo como catalizador, mejora los rendimientos de la reacción; así por ejemplo por reacción del 3,4-di-O-acetil-L-ramnal (26) con trimetilsilil-teofilina en presencia de perclorato de tritilo, se obtiene la mezcla anomérica de los hex-2'-enopiranosid nucleósidos (80 y 81) en una relación $\alpha:\beta$ de 54:46 y con 78% de rendimiento total.



Por tratamiento de 81 con metóxido de sodio y luego con PDC-MS se obtuvo el 4'-cetonucleósido insaturado 82.

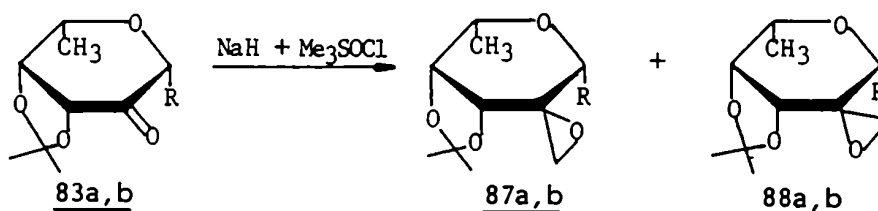


Como se mencionó anteriormente, los cetonucleósidos presentan la particularidad de ser intermediarios útiles para la síntesis de nuevas estructuras nucleosídicas. Debido a sus características estructurales se pueden introducir nuevos grupos funcionales responsables de la actividad biológica de moléculas citotóxicas. Por ejemplo, dado que la función lactona ó ester α,β -insaturado es la parte activa de ciertos sesquiterpenos con actividad antitumoral, se sintetizaron nucleósidos fusionados con lactonas via la reacción de Wittig sobre el grupo carbonilo de la glicona⁵². El intermediario clave de la síntesis (84) se obtiene por reacción de un iluro de fósforo, generado por el procedimiento de Buddrus (PPh_3 , $\text{BrCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ y óxido de propileno), con el carbonilo de 83a. El tratamiento de 84 con alcohol en medio ácido condujo a la lactona insaturada 85, que por deshidratación se transformó en la enol-lactona 86.



Posteriormente el mismo grupo de trabajo sintetizó espiroepoxinucleósidos con el propósito de inducir propiedades antineoplásticas en los nucleósidos, pues dicho grupo funcional constituye la unidad crítica en la estructura de ciertos compuestos antitumorales⁵³. Para construir un anillo exocíclico a partir de un

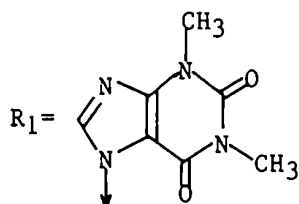
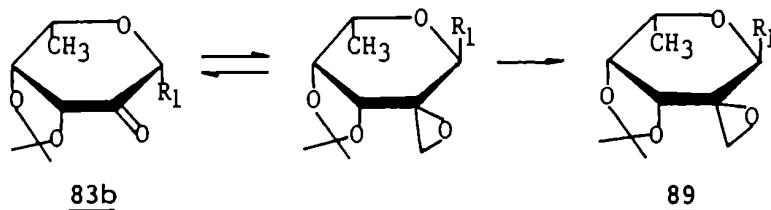
cetonucleósido, se realizó la adición directa del metileno sobre el carbonilo usando como nucleófilo el metiluro de dimetilsulfóxonio ($\text{Me}_2\text{S}^+\text{OCH}_2^-$). Por tratamiento del compuesto 83a con el nucleófilo generado a partir de NaH y Me_3SOCl , se aislaron los compuestos 87a y 88a en una relación 1:1 con 80% de rendimiento total. Cuando se aplicó la misma secuencia de reacciones al cetonucleósido 83b, se obtuvo resultados similares con 70% de rendimiento total.



a, R= Timidinil
b, R= Teofilinil

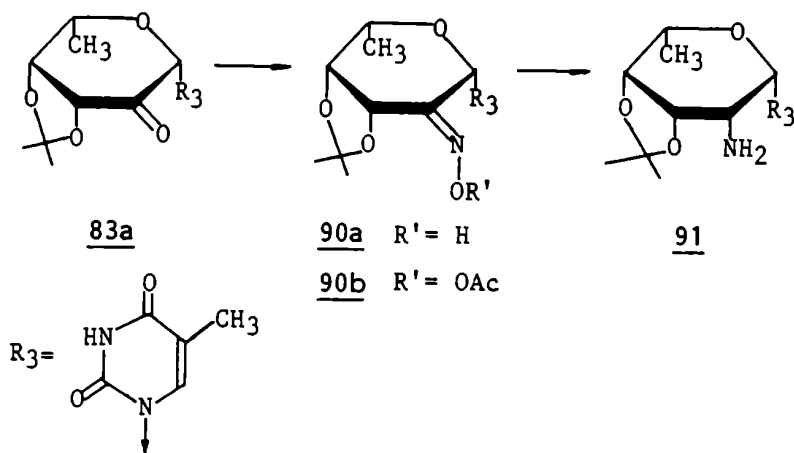
Se observó que al disminuir el tiempo de reacción en la epoxidación de 83b variaba la distribución de productos favoreciendo la formación de 88b, lo cual estaba de acuerdo con los trabajos de Corey y col.⁵⁴, quienes observaron que el metiluro de dimetilsulfoxonio formaba preferentemente epóxidos con la unión C-C orientada ecuatorialmente.

Cuando se cambió la base con la que se generaba el nucleófilo, y en lugar de NaH se utilizó *n*-BuLi, el efecto sobre el curso de la reacción fue aún mayor, observándose inversión de la configuración del C-1' y formación del compuesto 89 como único producto. Los autores sugieren que en el medio de reacción se establece un equilibrio entre los anómeros α y β del cetonucleósido 83b y que la adición del iluro ocurre preferencialmente sobre el anómero α desplazando, entonces, el equilibrio.



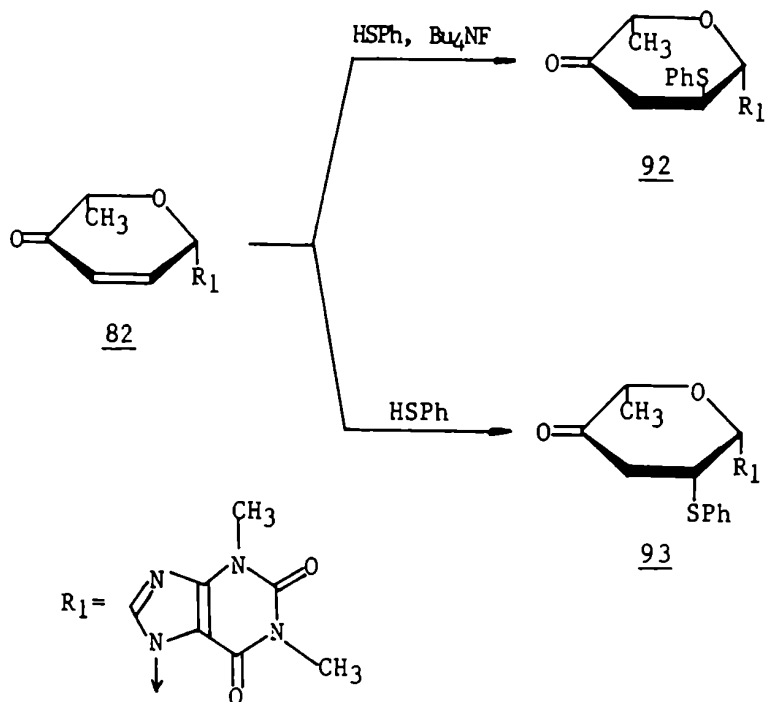
Hasta el momento, no se cuenta con información sobre la actividad biológica de estos compuestos.

Los cetónucleósidos insaturados son también precursores de aminonucleósidos lo cuales están presentes en numerosos productos naturales biológicamente activos. Antonakis y col.⁵⁵ han sintetizado 6'-desoxi-2'-L-amino nucleósidos a partir de 6'-desoxi-L-hexopiranosil cetónucleósidos insaturados. La estrategia sintética consiste en transformar el grupo carbonilo de la glicona en oxima y luego reducirlo. Los mejores resultados se obtuvieron cuando trataron al compuesto 83a con clorhidrato de hidroxilamina; aislaron la oxima 90a (predominantemente como el isómero Z) y luego de acetilar (90b), redujeron con NaBH₄ en presencia de Ni₂Cl formándose como único producto el compuesto 91, lo cual indicaba que la adición de hidruro ocurría en forma estereoselectiva del lado menos impedido de la molécula.



El mismo procedimiento se aplicó a 4'-cetónucleósidos, obteniéndose 4'-aminonucleósidos. En todos los casos las reacciones fueron estereoselectivas y la metodología desarrollada podría aplicarse en la síntesis de una gran variedad de nucleósidos presentes en la naturaleza.

Por otra parte, los cetónucleósidos insaturados presentan la posibilidad de adiciones nucleofílicas al sistema cetona α,β-insaturado, lo cual es útil para la síntesis de nucleósidos de azúcares ramificados⁵⁶. Así, por ejemplo la adición de tiofenol al compuesto 82 en presencia de cantidades catalíticas de Bu₄NF conduce a 92 (isómero 1',2'-trans) como único producto, mientras que en ausencia de catalizador solo se aísla el isómero 1',2'-cis 93.



Aparentemente, en ausencia de catalizador se aislaría el producto cinético 93 mientras que en presencia del mismo se obtendría el producto termodinámico 92. En efecto, en solución de tetrahidrofurano con pequeñas cantidades de Bu_4NF el compuesto 93 se transforma en 92.

RESULTADOS Y DISCUSION

CAPITULO III
GLICOSIDACIÓN DE
2-ACILOXIGLICALES ACILADOS

Los derivados de azúcares 1,2-insaturados, denominados glicales ó 1,2-enitoles, se han empleado frecuentemente en los últimos años como compuestos de partida o intermediarios en la síntesis de azúcares modificados ("azúcares raros"), como así también en la síntesis de otros productos naturales que no son hidratos de carbono. En este caso en general, el glical se emplea como un sintón quirál (quirón) o bien para inducir asimetría en la construcción de la molécula "target".

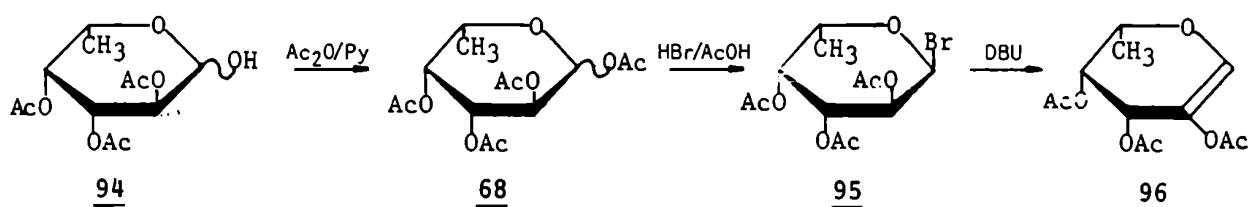
La presencia del sistema reactivo enol-éter permite gran variedad de modificaciones estructurales mediante reacciones de adición o reordenamiento (cap. I). Así, por ejemplo, el reordenamiento alílico⁸ (reacción de Ferrier) de glicales promovido por un ácido de Lewis en presencia de un alcohol, conduce a alquil 3-desoxihex-2-enopiranosidos con buenos rendimientos. Ferrier había empleado el BF_3 como ácido de Lewis, pero posteriormente se utilizaron otros catalizadores que resultaron mas efectivos en lo referente al reordenamiento y estereoselectividad; entre ellos el cloruro de estaño(IV)¹⁸ (SnCl_4), cloruro de paladio (II)¹⁹ (PdCl_2), cloruro de titanio(IV)²⁰ (TiCl_4), etc.. También las *N*-halogenosuccinimidas resultaron útiles para glicosidar glicales. En este caso, en lugar de un reordenamiento, ocurre la adición de halógeno al doble enlace y el ataque anti (apertura diaxial) del alcohol al carbono anomérico, para dar principalmente anómeros α de 2-desoxi-2-halógeno glicósidos, precursores de los 2-desoxiazúcares correspondientes^{5,6}. Estas reacciones se han aplicado en la síntesis de antibióticos antraciclínicos con actividad antitumoral^{57,58}.

Cuando la reacción de Ferrier se aplica a derivados acilados de 2-aciloxiglicales con $\text{BF}_3:\text{Et}_2\text{O}$ como catalizador²⁹, se obtienen mezclas anoméricas de alquil 2-aciloxi-hex-2-enopiranosidos con mayor proporción del anómero α , lo cual indica un comportamiento similar al de los glicales análogos. En cambio, en la reacción con *N*-halogenosuccinimida se observó un comportamiento diferente de los 2-aciloxiglicales acilados^{38,59,60}, los cuales en presencia de NBS, se transformaban en bromuros de glicosil-2-ulosas en lugar de formarse los 2-aciloxi-2-bromo glicósidos esperados por analogía con la reacción de los glicales ordinarios (cap. I).

La reactividad química de los 2-aciloxiglicales no se había estudiado en la misma proporción que la de los glicales análogos, por tal motivo, uno de los objetivos del presente trabajo de Tesis consistió en el estudio de reacciones de glicosidación de 2-hidroxiglicales acilados promovidas por distintos catalizadores, en particular NIS y SnCl_4 . Nuestra intención fué también desarrollar una ruta sintética sencilla para la obtención de azúcares insaturados, los cuales han demostrado ser excelentes precursores de carbohidratos complejos presentes en la naturaleza^{61,62} como ya se mencionó en el capítulo I.

SINTESIS DE 2-ACILOXIGLICALS ACILADOS

Los 2-aciloxiglicales acilados pueden prepararse a partir de los haluros de glicosilo acilados por eliminación de halogenuro de hidrógeno. Esta ruta se ejemplifica con la preparación del 3,4-di-*O*-acetil-2-acetoxi-L-fucal (96), que no había sido descrito, a partir de L-fucosa (94). Por acetilación de 94, se obtuvo la mezcla anomérica del derivado peracetilado 68, el cual reaccionó con HBr en ácido acético para dar el bromuro de 2,3,4-tri-*O*-acetil-L-fucopiranosilo (95)⁶³. El compuesto 95 se extrajo de la mezcla de reacción y se empleó sin recrystalizar en la siguiente etapa, esto es la eliminación de bromuro de hidrógeno con 1,8-diazobicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), la cual condujo al 3,4-di-*O*-acetil-2-acetoxi-L-fucal (96).



La reacción del bromuro 95 con DBU se llevó a cabo durante 30' a temperatura ambiente usando 1,2-dicloroetano como solvente. Este solvente aventaja a la dimetilformamida (DMF) empleada por Rao y col.⁶⁴, pues la reacción es más limpia, y resulta más fácil aislar y cristalizar el producto de la misma. Así, el 3,4-di-*O*-acetil-L-fucal (96) se obtuvo cristalino (p.f. 133-134°C) con 85% de rendimiento total. El análisis elemental de C e H estaba de acuerdo con la estructura propuesta, y su espectro de RMN-¹H (Tabla I; Fig. 1) presentaba entre otras señales, un doblete a δ 6,61 correspondiente al H-1 (J_{1,3} 1,5 Hz), un multiplete a δ 5,85 del H-3 (J_{3,4} 5,0 Hz y J_{3,5} 0,9 Hz) y un doblete a 5,33 ppm debido al H-4 (J_{4,5} 1,2 Hz). El H-5 mostraba un multiplete a δ 4,31. Las señales se asignaron por comparación con los datos obtenidos para el triacetato de 2-acetoxi-D-glucal (2b)⁶⁵.

El espectro de RMN-¹³C de 96 (Tabla II, Fig. 1) presentaba entre otras, las siguientes señales: a 139,0 y 126,7 ppm las señales de los carbonos vinílicos, C-1 y C-2 respectivamente; a 72,0 ppm la señal del C-5; a 66,3 y 64,3 ppm las señales de los C-3 y C-4; y a 15,9 ppm la señal de C-6. Las asignaciones se establecieron por comparación con los espectros de RMN-¹³C de glicales ordinarios⁶⁶. Aunque no se contaba con referencias previas de RMN-¹³C de 2-aciloxiglicales acilados, las

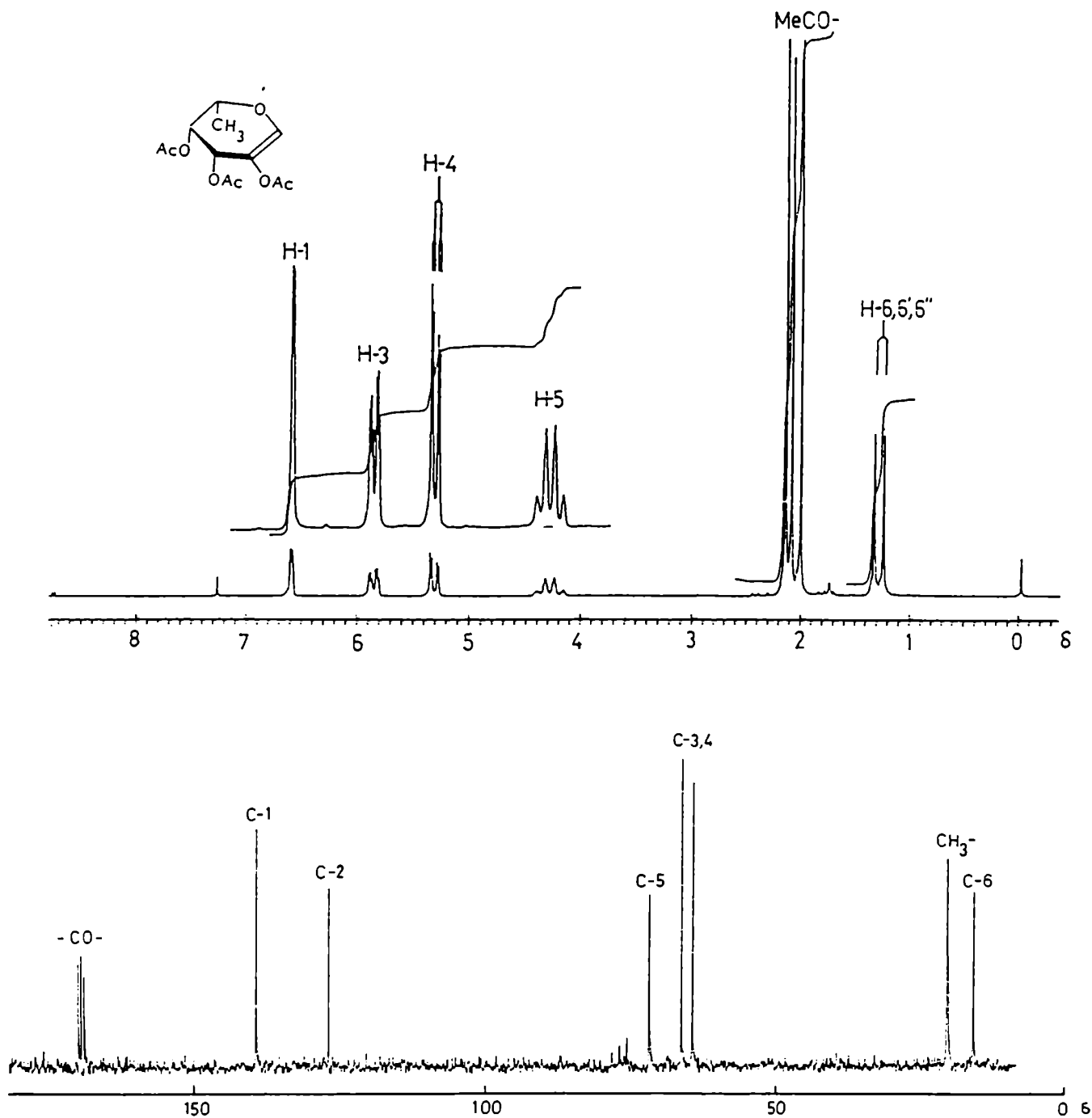
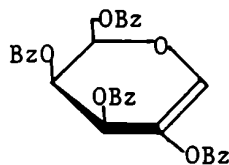


Figura 1. Espectros de RMN- ^1H y RMN- ^{13}C del 3,4-di-O-acetil-2-acetoxi-L-fucal (96)

señales de los carbonos vinílicos (C-1 y C-2), se asignaron teniendo en cuenta que el C-2 no se encuentra unido a H y por lo tanto no experimenta el efecto Nuclear de Overhauser (NOE) dando una señal de menor intensidad.

Empleando la misma secuencia sintética descrita para el compuesto 96, se sintetizaron además el 3,4,6-tri-*O*-acetil-2-acetoxi-D-glucal (2b, 83%) y D-galactal (49, 89%), y los benzoil derivados análogos de D-glucal (33, 93%) y D-galactal (97, 38%). Las estructuras se confirmaron por sus constantes físicas y datos espectroscópicos^{65,67}. El 3,4-di-*O*-acetil-L-fucal (96) y el 3,4,6-tri-*O*-benzoil-2-benzoiloxi-D-galactal (97) se describen por primera vez. El compuesto 97 se obtuvo como un sólido amorfo ópticamente activo, $[\alpha]_D +28^\circ$ y su análisis elemental de C e H estaba de acuerdo con la estructura propuesta. Los espectros de RMN-¹H y -¹³C se pueden ver en la Figura 2.



97

En las Tablas I y II figuran los datos de RMN-¹H y -¹³C de los 2-aciloxi-glicales acilados preparados.

Tabla I: Datos de RMN-¹H de los compuestos 2b, 33, 49, 96, 97.

Compuesto	δ , ppm. <i>J</i> , Hz								
	H-1	H-3	H-4	H-5	H-6,6'	<i>J</i> _{1,3}	<i>J</i> _{3,4}	<i>J</i> _{3,5}	<i>J</i> _{4,5}
<u>2b</u>	6,64	5,60	5,25	←-4,50-4,20→		<1	4,0		6,0
<u>33</u>	6,94	6,08	5,80	←-4,98-4,64→		<1	4,0		4,0
<u>49</u>	6,62	5,84	5,48	←-4,38-4,22→		1,4	4,7		1,8
<u>96</u>	6,61	5,85	5,33	4,31	1,30	1,5	5,0	0,9	1,2
<u>97</u>	6,97	6,39	6,04	←-5,10-4,57→		<1	4,0	<1	2,0

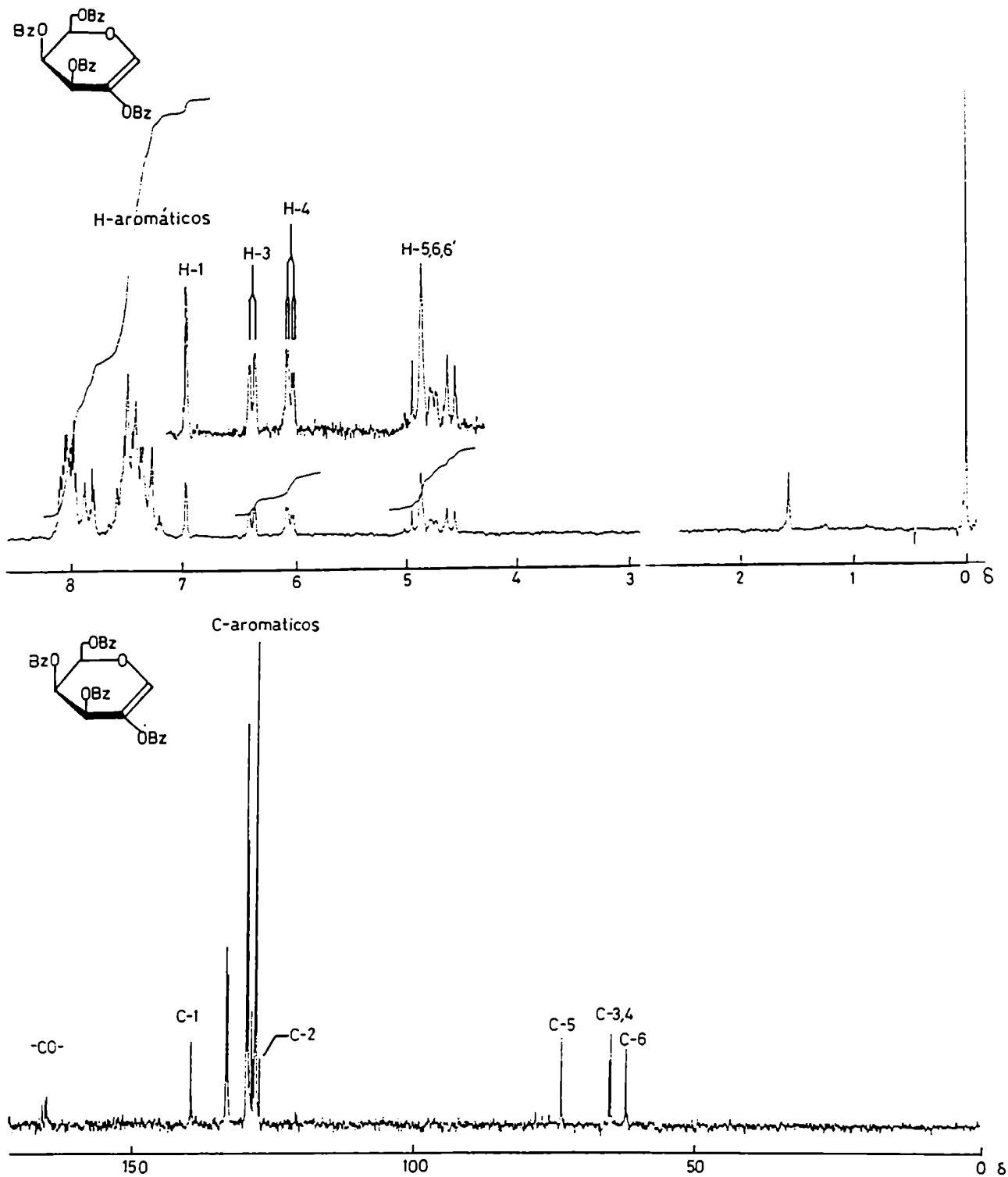


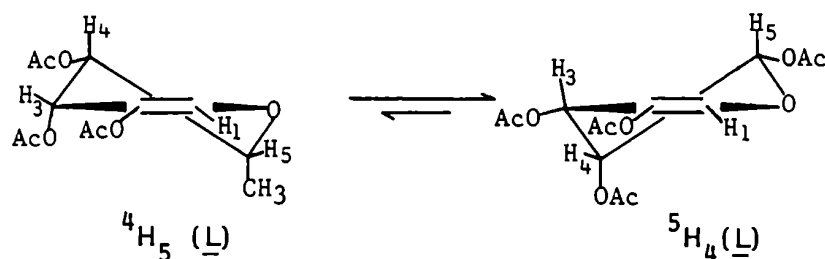
Figura 2. Espectros de RMN- ^1H y RMN- ^{13}C del 3,4,6-tri-*O*-benzoil-2-benzoiloxi-D-galactal (97).

Tabla II: Datos de RMN-¹³C de los compuestos 1b⁶⁶, 2b, 33, 49, 96, 97.

Compuesto	δ , ppm					
	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6
<u>1b</u> ⁶⁶	145,5	99,3	67,5	67,3	74,0	61,3
<u>2b</u>	139,0	127,1	67,5*	66,3*	74,0	60,9
<u>33</u>	139,7	127,5	68,3*	66,7*	73,9	61,6
<u>49</u>	138,6	127,1	63,8	63,8	73,2	61,3
<u>96</u>	139,0	126,7	66,3*	64,3*	72,0	15,9
<u>97</u>	139,4	127,6	65,1*	64,8*	73,6	62,1

*Las asignaciones pueden estar intercambiadas

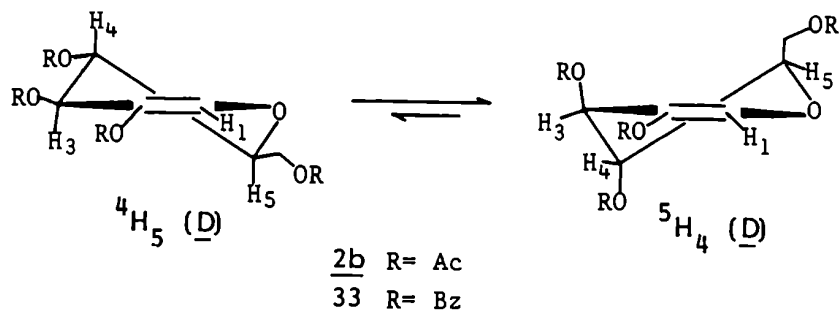
Los 2-aciloxiglicales acilados se encuentran en un equilibrio conformacional entre las semisillas ${}^4H_5 \rightleftharpoons {}^5H_4$, y como la diferencia de energías entre ambos conformeros es baja, la interconversión ocurre muy rápidamente, pero en general predomina un conformero en el equilibrio⁶⁵. Por ejemplo, para el diacetato de 2-acetoxi-L-fucal 96, el valor de $J_{1,3}$ 1,5 Hz indicaría que el equilibrio se encuentra desplazado hacia la conformación 5H_4 (L).



Esta conclusión surge de considerar los valores absolutos para los acoplamientos alílicos entre el H-1 y el H-3 pseudoecuatorial y el H-1 y el H-3 pseudoaxial para cada conformero, los cuales fueron determinados⁶⁵ para glicales acilados y 2-acetoxi-D-glucal (2b) mediante la aplicación de un programa de computación adecuado para el estudio conformacional de estos compuestos. Se encontraron valores de 2,10 Hz para $J_{1,3sa}$ y de 0,48 Hz para $J_{1,3se}$, o sea que a medida que el ángulo

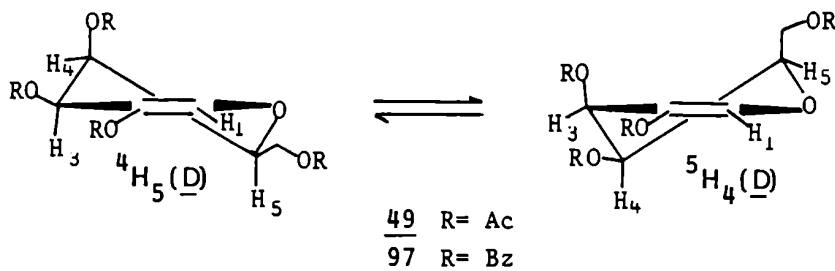
entre los hidrógenos H-1 y H-3 se acerca a 90° , la $J_{1,3}$ aumenta, por lo tanto el valor de $J_{1,3}$ (1,5 Hz) para el compuesto 96 indicaría que la conformación 5H_4 (L) sería la preferencial.

Para los derivados acilados del 2-aciloxi-D-glucal (2b y 33), el equilibrio conformacional ${}^4H_5 \rightleftharpoons {}^5H_4$ se encuentra desplazado hacia el conformero 5H_4 (D), o sea que la preferencia conformacional es distinta en 96 y en 2b y 33. Esta conclusión surgió por observación de los acoplamientos entre los H-4 y H-5, y los H-1 y H-3.



En la conformación 4H_5 (D) el ángulo diedro entre los H-4 y H-5 es de aproximadamente 180° , mientras que en la conformación 5H_4 (D) disminuye y por lo tanto, según la ecuación de Karplus⁶⁸ el valor de $J_{4,5}$ indicaría la conformación que predomina. Además Rico y Santoro⁶⁵ establecieron valores optimizados de 11,63 Hz para la $J_{4a,5a}$ y 2,0 Hz para la $J_{4e,5e}$, por lo tanto un $J_{4,5}$ experimental de 4,0 Hz para el 2-benzoiloxi-D-glucal (33) indicaría que el conformero 5H_4 (D) sería el preferencial. Para el derivado acetilado (2b) se obtuvo un valor experimental de $J_{4,5}$ 6,0 Hz, el cual concuerda con referencias de literatura ($J_{4,5}$ 5,5 Hz⁶⁵) y también indicaría una mayor abundancia del conformero 5H_4 (D). Por otra parte, ambos compuestos presentaron un valor de $J_{1,3} < 1$ Hz, el cual considerando los valores teóricos absolutos calculados para las $J_{1,3sa}$ y $J_{1,3se}$ ⁶⁵ estaría de acuerdo con una conformación mayoritaria 5H_4 (D).

Para el estudio conformacional de los derivados acilados del 2-aciloxi-D-galactal (49 y 97), se consideraron las constantes de acoplamiento alílico $J_{1,3}$ debido a que la $J_{4,5}$ no presentaría una variación notable entre ambas conformaciones.

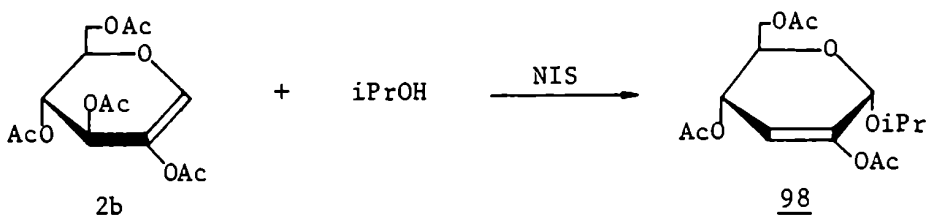


El valor experimental de $J_{1,3}$ 1,4 Hz para el derivado acetilado 49, indicaría un leve predominio del conformero 4H_5 (D), en cambio para el derivado benzoilado 97 la $J_{1,3}$ experimental es <1 Hz, o sea que el conformero 5H_4 (D) sería el preferencial considerando los valores absolutos de $J_{1,3sa}$ y $J_{1,3se}$, calculados teóricamente⁶⁵.

Aparentemente, los derivados benzoilados de 2-hidroxi-D-glucal 33 y D-galactal 97 presentan mayor proporción del conformero 5H_4 (D) (donde el grupo acilo alílico se encuentra pseudoaxial), que los derivados acetilados análogos 2b y 49, lo cual podría atribuirse al mayor efecto alílico de un grupo benzoato respecto del acetato, como se ha descrito en la literatura⁶⁹.

REACCIONES DE GLICOSIDACION DE 2-ACILOXIGLICALES ACILADOS CON ALCOHOLES EN PRESENCIA DE N-IODOSUCCINIMIDA (NIS)

Se estudiaron distintas condiciones de reacción de 2-aciloxiglicales acilados con alcoholes, en presencia de NIS. Por ejemplo, cuando el 2-acetoxi-D-glucal 2b se trató con alcoholes en las condiciones descritas por Lichtenthaler³⁸, usando diclorometano como solvente y NIS en lugar de NBS, no se observó reacción. Se pensó que la polaridad del solvente sería un factor adicional para determinar el curso de la reacción, por lo tanto se repitió el ensayo con acetonitrilo, y efectivamente en esas nuevas condiciones, el 2-hidroxiglicol 2b se transformó rápidamente en un compuesto de mayor movilidad cromatográfica, y se observó que también ocurría la transformación usando otros alcoholes primarios, secundarios ó terciarios. Así, por ejemplo, cuando se trató el compuesto 2b con 1,5 equivalentes molares de NIS y 2-propanol se aisló un único producto (91% de rendimiento) que se caracterizó como 2-propil 2,4,6-tri-*O*-acetil-3-desoxi- α -D-*eritro*-hex-2-enopiranosido (98). El compuesto 98 era un jarabe ópticamente activo ($[\alpha]_D + 57^\circ$), cuyo análisis elemental de C e H estaba de acuerdo con la fórmula propuesta y su estructura se estableció en base a los datos espectroscópicos.

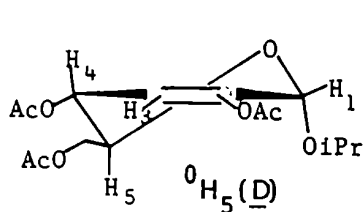


El espectro de RMN- ^1H de 98 (Tabla III, Fig. 3), presentaba las señales características del grupo isopropilo, a δ 3,91 el H del metino y a δ 1,25 y 1,16 los dos metilos; a δ 5,12 se observaba el singulete ancho del H-anomérico; a δ 5,65 el doblete del H-3 ($J_{3,4}$ 2,3 Hz); a δ 5,40 un multiplete complejo de H-4 ($J_{4,5}$ 8,0 Hz) y entre 4,35 y 4,00 ppm el multiplete de los protones H-5, 6 y 6'.

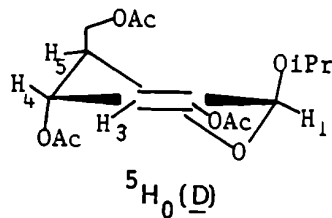
El espectro de RMN- ^{13}C de 98 (Tabla IV, Fig. 3), mostraba entre otra las siguientes señales: a δ 146,7 y 114,5 las señales de los carbonos vinílicos C-2 y C-3 respectivamente; el carbono anomérico a 92,4 ppm y los C-4, C-5 y C-6 a δ 65,5; 67,1 y 62,6. Estos datos espectroscópicos eran comparables con los descriptos por Koll y col.⁷⁰ para los anómeros α y β de 1,2,4,6-tetra-*O*-acetil-3-desoxi-D-hex-2-enopiranosidos con distintas configuraciones en C-4.

La constante de acoplamiento entre los H-4 y H-5 ($J_{4,5}$ 8,0 Hz) indicaría una orientación cuasi-diaxial para estos dos protones. Además, el valor de $J_{3,4}$ 2,3 Hz confirmaría que el H-4 se encuentre orientado cuasi-axialmente, pues de acuerdo a la ecuación de Garbisch⁷¹, la cual relaciona ángulos diedros con constantes de acoplamientos entre protones alílicos y vinílicos, una $J_{3,4}$ 2,3 Hz correspondería a un ángulo diedro de cerca de 90° entre el H-4 y el H-3. Por otra parte, si bien la constante de acoplamiento alílico $J_{1,3}$ no permitía establecer la configuración anomérica de 98, el hecho de que en base a sus datos espectroscópicos se estableció una conformación preferencial $^0\text{H}_5$ (D), estabilizada por los efectos anomérico y alílico, avalaría una asignación de la configuración α para el carbono anomérico de 98. Debido a los mencionados efectos, el anómero β se encontraría preferencialmente en una conformación $^5\text{H}_0$ (D).

La reacción tuvo lugar estereoespecíficamente, pues en los espectros de RMN- ^1H y ^{13}C del producto crudo sólo se observó una señal anomérica.



98 α



98 β

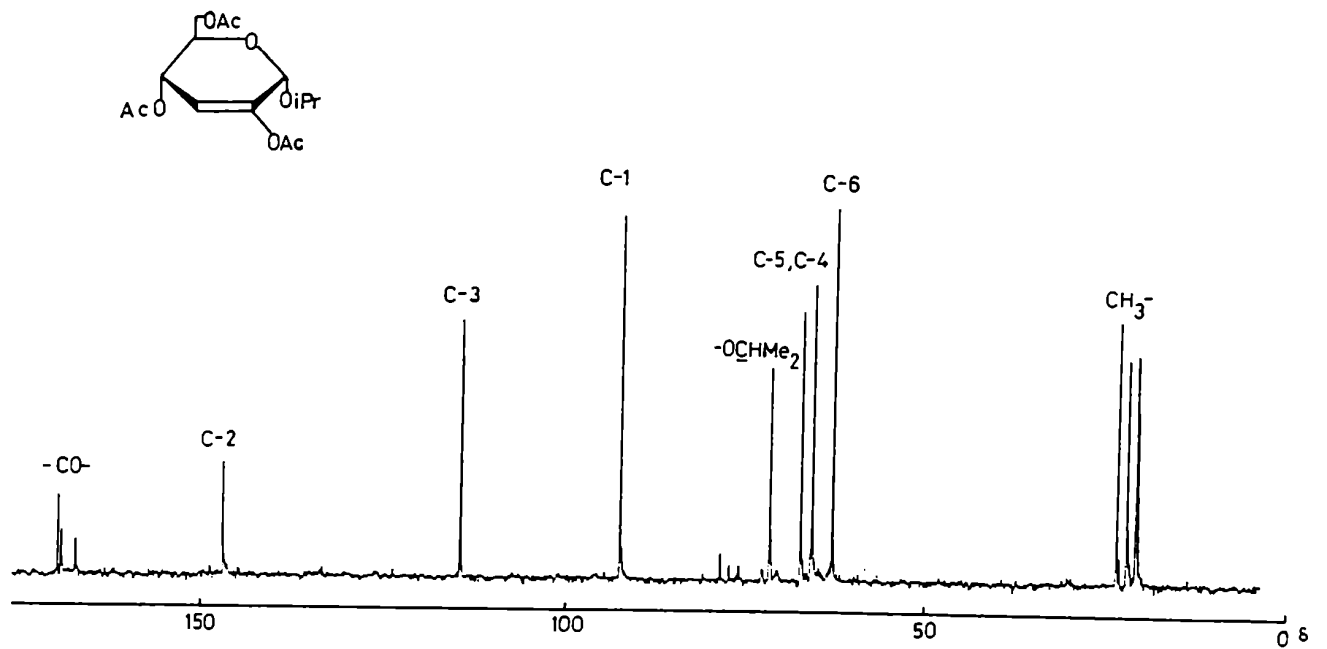
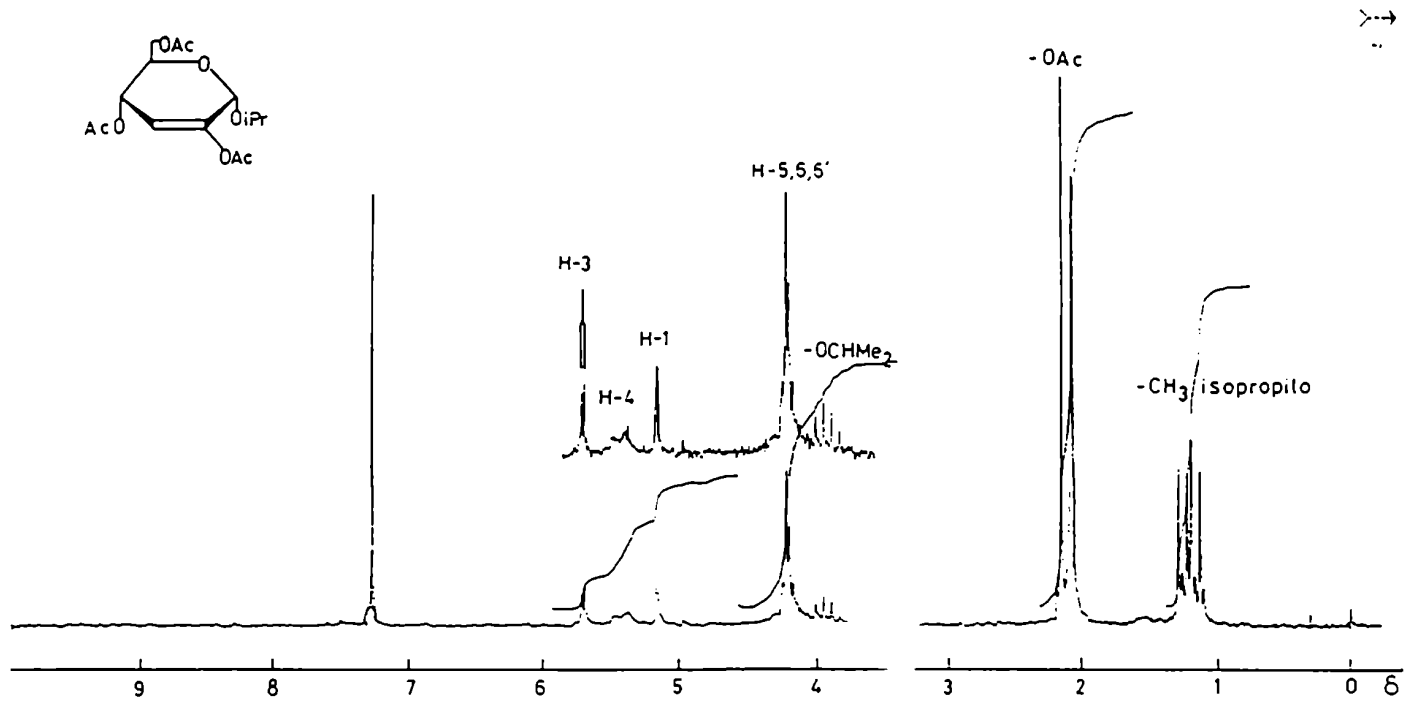
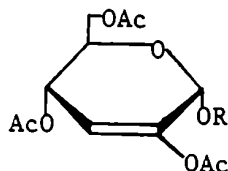


Figura 3. Espectros de RMN- ^1H y RMN- ^{13}C del 2-propil 2,4,6-tri-O-acetil-3-desoxy-D-eritro-hex-2-enopiranosido (98).

Para confirmar la configuración α del centro anomérico se prepararon por este método dos derivados cristalinos de 2-enopiranosidos de configuración conocida: el ter-butil glicósido³² y el colesteril glicósido²⁹.



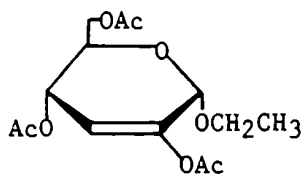
42 R= ter-butil

99 R= colesteril

Así, cuando se trató el triacetato de 2-acetoxi-D-glucal (2b) con NIS y un exceso de ter-butanol en acetonitrilo como solvente, se obtuvo el ter-butil 2,4,6-tri-O-acetil-3-desoxi- α -D-*eritro*-hex-2-enopiranosido (42) cristalino (p.f. 58-60°, $|\alpha|_D +78^\circ$; Lit.³² p.f. 63-64°, $|\alpha|_D +84^\circ$), con 66% de rendimiento.

Del mismo modo cuando se repitió la reacción usando colesterol como alcohol se aisló el colesteril 2,4,6-tri-O-acetil-3-desoxi- α -D-*eritro*-hex-2-enopiranosido (99), como un sólido, el cual recristalizado de etanol dió p.f. 125-126°, $|\alpha|_D +69^\circ$ (Lit.²⁹ p.f. 127-128°, $|\alpha|_D +76^\circ$), con 73% de rendimiento. En las Tablas III y IV figuran los datos espectroscópicos de RMN-¹H y -¹³C de estos compuestos.

Con la finalidad de comprobar si el método era aplicable a cualquier tipo de alcohol, se realizó la reacción con un alcohol primario. Por tratamiento del glical 2b con 1,0 equivalente molar de NIS y 1,5 equivalentes de etanol, se obtuvo luego de 2,5 hs de reacción, el etil 2,4,6-tri-O-acetil-3-desoxi- α -D-*eritro*-hex-2-enopiranosido (100) con 92% de rendimiento. El producto se aisló como un jarabe incoloro, opticamente activo ($|\alpha|_D +81^\circ$), cuyo análisis elemental de C e H estaban de acuerdo con la estructura propuesta. Sus datos espectroscópicos se detallan en las Tablas III y IV.



100

Tabla III: Datos de RMN-¹H de los compuestos 42, 98, 99, 100, 103, 105.

Compuesto	δ , ppm. J , Hz						
	H-1	H-3	H-4	H-5	H-6,6'	$J_{3,4}$	$J_{4,5}$
42	5,33	5,69	5,40	4,23	4,20	2,3	8,2
98	5,12	5,65	5,40	$\leftarrow-4,35-4,00\rightarrow$		2,3	8,0
99	5,20	5,70	5,40	$\leftarrow-4,34-4,04\rightarrow$		2,2	8,0
100	5,08	5,73	5,46	4,22	4,25	2,2	8,0
103	5,25	5,92	5,29	4,38	4,22	6,0	a
105	5,42	6,04	5,90	$\leftarrow-4,72-4,46\rightarrow$		2,0	8,0

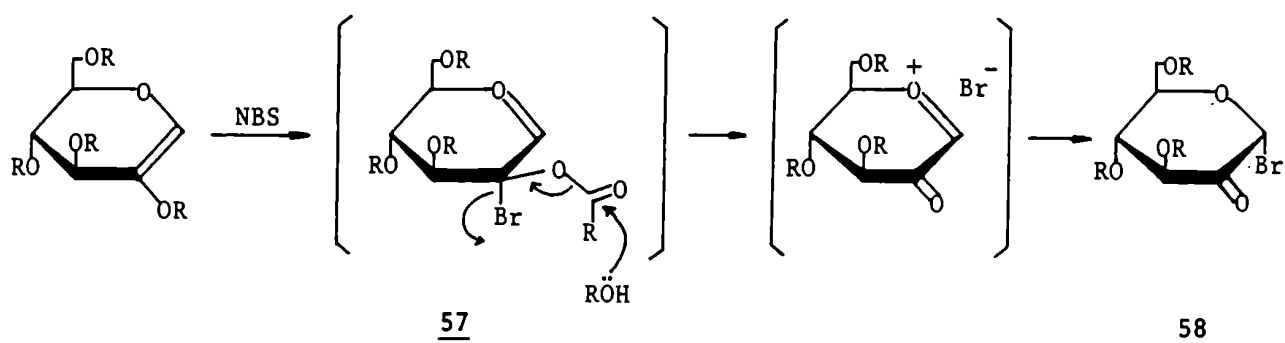
a Valor incierto

Tabla IV: Datos de RMN-¹³C de los compuestos 42, 98, 99, 100, 103, 105.

Compuesto	δ , ppm						
	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	O-C del sust. anomérico
42	88,4	147,4	114,5	65,4	66,7	62,8	75,7
98	92,4	146,7	114,5	65,5	67,1	62,6	71,5
99	92,5	146,8	114,8	65,4	67,1	62,7	78,9
100	93,6	146,4	114,9	65,3	67,0	62,5	64,6
103	92,3	149,6	111,6	64,6	66,7	62,6	78,7
105	92,7	147,3	115,2	66,6	67,5	63,8	71,8

Anteriormente, ya se mencionó la alta estereoselectividad de todas estas reacciones en favor del anómero α , no detectándose en ningún caso la presencia del anómero β . Este método de glicosidación representa una ventaja importante respecto a la reacción de Ferrier²⁹, la cual conduce a mezclas anoméricas de glicósidos.

Si se comparan nuestros resultados con los informados por Lichtenthaler y col.³⁸, quienes describen que los 2-aciloxiglicales acilados en presencia de alcoholes y *N*-bromosuccinimida (NBS) se transforman en bromuros de 2-ulosas (58), surge que la *N*-halogenosuccinimida sería responsable del curso de la reacción y que el mecanismo de reacción de la NIS con los derivados acilados de los 2-hidroxiglicales sería diferente del mecanismo de reacción de la NBS.

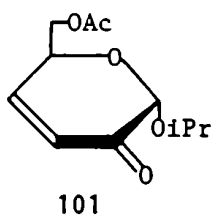


Con el objeto de encontrar una explicación del modo de acción de la NIS, se modificaron las condiciones de reacción, como ser la concentración de NIS y de alcohol, y se emplearon derivados acilados de 2-hidroxiglicales con diferentes sustituyentes (acetilados o benzoilados) y con distinta configuración (D-glucal, D-galactal y L-fucal).

Así por ejemplo, cuando se repitió la reacción para la obtención del compuesto 98 con menores proporciones de NIS (0,1; 0,3 y 0,5 moles por mol de 2-acetoxi-D-glucal 2b), si bien la reacción era mas lenta, los rendimientos de 98 seguían siendo muy buenos y se conservaba la alta estereoselectividad. Estas observaciones indicaban que la NIS actuaría como un catalizador de la glicosidación.

Cuando se estudió la influencia de la concentración del alcohol en el curso de la reacción, se observó la formación de otro producto además del 2-enósido. Por ejemplo, en la reacción del glicol 2b con un exceso de isopropanol, si bien el compuesto 98 era el producto principal, al aumentar la concentración del alcohol se formaba cantidades apreciables de un producto secundario de mayor movilidad cromatográfica. Cuando se repitió la reacción a mayor escala y se trató el tri-*O*-acetil-2-acetoxi-D-glucal (2b) con 1,0 equivalente de NIS y 2,5 equivalentes de 2-propanol, se obtuvo una mezcla formada por dos productos principales, los cuales se separaron por cromatografía en columna. De las primeras fracciones de la columna se aisló un

compuesto minoritario (24% de rendimiento) que se identificó como 2-propil 6-O-acetil-3,4-didesoxi- α -D-glicero-hex-3-enopiranosid-2-ulosa (101). El compuesto 101 era un jarabe cromatográficamente homogéneo, ópticamente activo ($[\alpha]_D +3^\circ$), cuyo análisis elemental de C e H concordaba con la fórmula propuesta. Su estructura se estableció en base a sus datos espectroscópicos.



El espectro de RMN- ^1H de 101 (Tabla V, Fig. 4) mostraba entre otras señales un singulete ancho a δ 4,98 atribuido al protón anomérico, y los hidrógenos vinílicos H-3 y H-4 aparecían como dos doble dobles a δ 6,16 y 6,97 respectivamente, con constantes de acoplamiento $J_{3,4}$ 10,8 Hz y $J_{4,5}$ 1,8 Hz; el H-3 presentaba un acoplamiento a larga distancia con H-5 ($J_{3,5}$ 2,7 Hz). Las asignaciones se lograron en base a los datos publicados por Anet⁷² en su estudio conformacional de anómeros α y β de metil 3-hexen-2-ulosidos. Las constantes de acoplamiento $J_{3,5}$ y $J_{4,5}$ halladas en 101 estarían de acuerdo con una configuración α para el C-1 (Tabla V).

El espectro de RMN- ^{13}C de 101 (Tabla VI, Fig. 4) mostraba entre otras, la señal del carbonilo C-2 a δ 188,7. En la zona de los carbonos vinílicos aparecían dos señales a 147,1 y 126,1 ppm correspondientes a los C-4 y C-3 respectivamente los que se asignaron por la técnica de DFU. Cuando se irradió selectivamente el H-4 de 101 (6,97 ppm), la señal a 147,1 ppm aparecía como un singulete de mayor intensidad mientras que el resto de las señales aparecían como dobletes o tripletes, por consiguiente se asignó la señal a 147,1 ppm al C-4, y la de 126,1 ppm al C-3, lo cual estaría de acuerdo con las asignaciones de cetonas α,β -insaturadas realizadas por Marr y col.⁷³, donde el C- β resuena a campos mas bajos que el C- α . Por otra parte, Koll y col.⁷⁰ asignan erroneamente las señales de C-3 y C-4 de 1,6-di-O-acetil-3,4-dideoxy- β -D-glicero-hex-3-enopiranosid-2-ulosa.

De las últimas fracciones de la columna cromatográfica se aisló el compuesto 98, descripto anteriormente, con 69% de rendimiento.

Resultados similares se obtuvieron cuando se trató el tri-O-acetil-2-acetoxi-D-galactal (49) con 1,2 equivalentes de NIS y colesterol. Luego de 24 hs de reacción se detectaron por c.c.d. dos productos principales, los cuales se aislaron

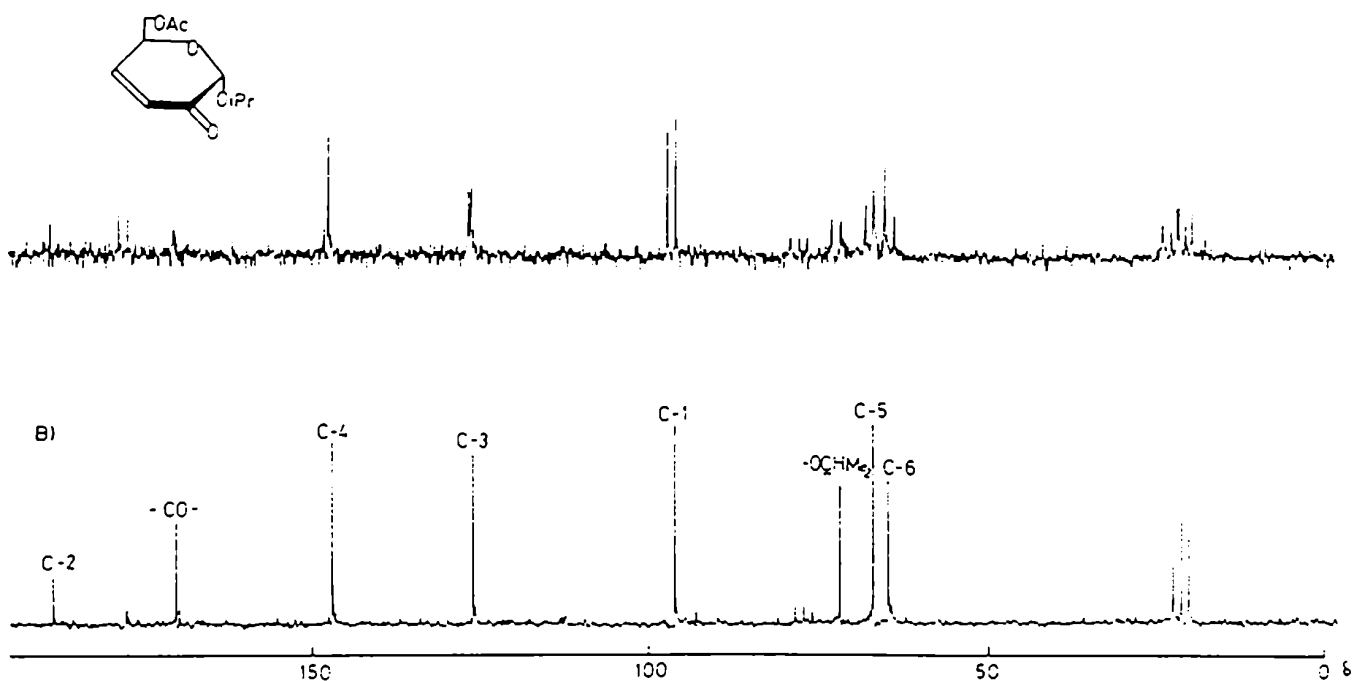
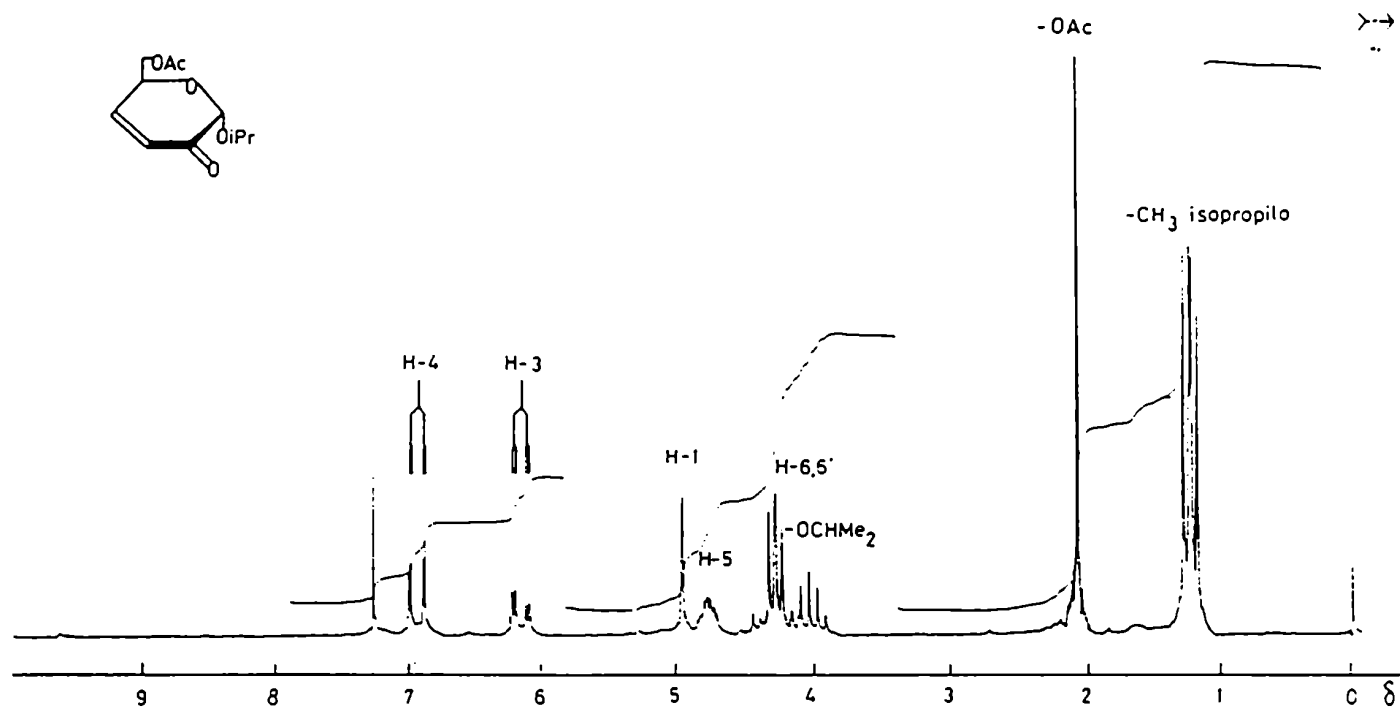
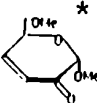
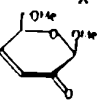


Figura 4. Espectros de RMN- ^1H y A) RMN- ^{13}C DFU a 6,95 ppm (H-4) B) RMN- ^{13}C totalmente desacoplado de la 2-propil 6-O-acetil-3,4-didesoxi- α -D-glicero-hex-3-enopiranosid-2-ulosas (101)

Tabla V: Datos de RMN-¹H de los compuestos 101, 102, 104 y compuestos de referencia.

Compuesto	δ , ppm. J, Hz							
	H-1	H-3	H-4	H-5	H-6,6'	J _{3,4}	J _{4,5}	J _{3,5}
101	4,98	6,16	6,97	4,78	4,37;4,20	10,8	1,8	2,7
102	5,01	6,17	6,95	4,80	4,36;4,22	10,5	1,3	2,5
104	4,96	6,06	6,92	4,70	1,37	10,3	1,2	2,4
	4,92	6,28	7,28	4,80	3,77	10,7	1,7	2,7
	5,07	6,28	7,27	4,80	3,73	10,7	2,3	2,6

* Ver Referencia 72.

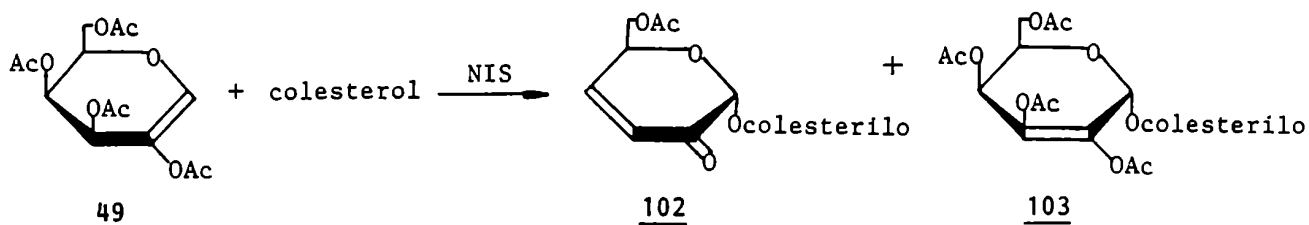
Tabla VI : Datos de RMN-¹³C de los compuestos 101, 102, 104

Compuesto	δ , ppm						
	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	O-C del sust. anomérico
101	96,1	188,7	126,1	147,1	66,8	64,6	71,8
102	96,3	188,3	126,3	146,8	66,9	64,6	79,2
104	96,1	189,0	124,1	152,1	64,3	20,2	78,5

por cromatografía en columna de silicagel. De las primeras fracciones se obtuvo un producto cristalino (24% de rendimiento) que en base a sus características espectroscópicas se identificó como colesteril 6-*O*-acetil-3,4-didesoxi- α -D-glicero-hex-3-enopiranosid-2-ulosa (102). Recristalizado de etanol dió p.f. 111-112° y $|\alpha|_D +7^\circ$; su análisis elemental de C e H estaba de acuerdo con la estructura propuesta.

De las últimas fracciones de la columna se obtuvo otro producto cristalino con 23% de rendimiento, que se caracterizó como colesteril 2,4,6-tri-*O*-acetil-3-desoxi- α -D-treo-hex-2-enopiranosido (103) que por recristalización de etanol dió p.f. 171-173° y $|\alpha|_D -46^\circ$, y su análisis elemental de C e H confirmaba la estructura propuesta. Los espectros de RMN- 1H y ^{13}C de los compuestos 102 y 103 (Fig. 5 y 6) eran similares respectivamente a los de 2-ulosas y 2-enósidos relacionados, como puede verse en las Tablas III, IV y V, VI.

Cuando la reacción se repitió con un exceso de colesterol (2:1 respecto al glicol 49) en las mismas condiciones, se aisló únicamente el compuesto 102, luego de una purificación cromatográfica, con 60% de rendimiento.



El tri-*O*-acetil-2-acetoxi-D-galactal (49) se hizo reaccionar también con un exceso de 2-propanol, obteniéndose con 61% de rendimiento la 2-propil 6-*O*-acetil-3,4-didesoxi- α -D-glicero-hex-3-enopiranosid-2-ulosa (101) descrita anteriormente. No se detectaron otros productos de reacción.

Un comportamiento similar se encontró cuando el 3,4-di-*O*-acetil-2-acetoxi-L-fucal (96) se trató con 1,0 equivalente de NIS y 2,0 equivalentes de colesterol. Luego de 20 hs de reacción, la mezcla se purificó por columna cromatográfica y de las primeras fracciones se aisló un producto cristalino que se identificó como acetato de colesterol. Sus constantes físicas eran coincidentes con los datos de la literatura⁷⁴. De fracciones posteriores de la columna, se aisló otro producto cristalino (55% de rendimiento) que en base a sus espectros de RMN- 1H y ^{13}C (Fig. 7) se caracterizó como colesteril 3,4,6-tridesoxi- α -L-glicero-hex-3-enopiranosid-2-ulosa (104), el cual recristalizado de etanol dió p.f. 152-153°, $|\alpha|_D -60^\circ$. El análisis elemental de C e H estaban de acuerdo con la fórmula propuesta. Los datos

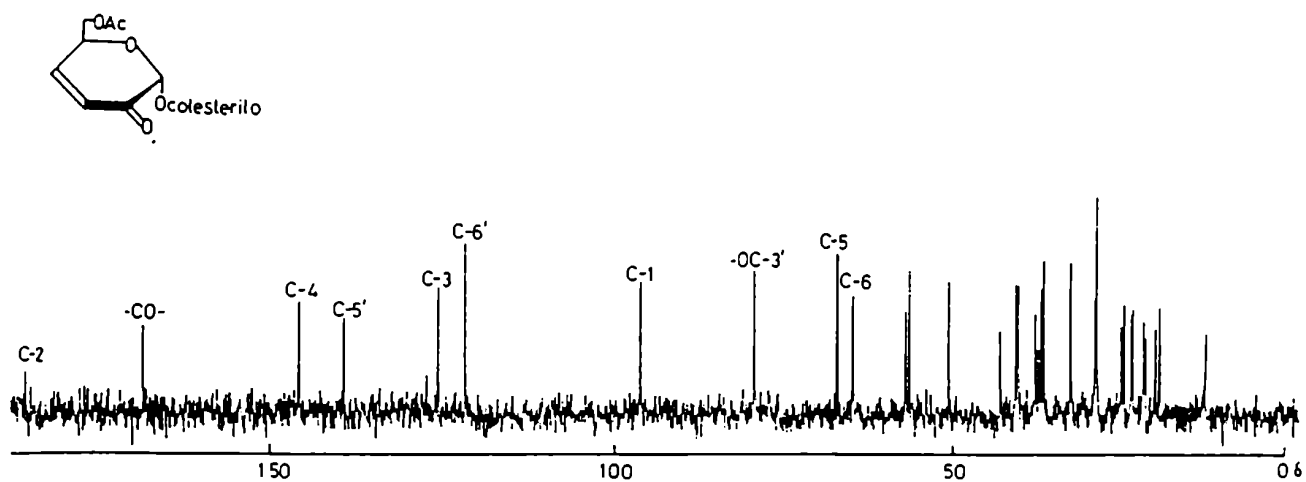
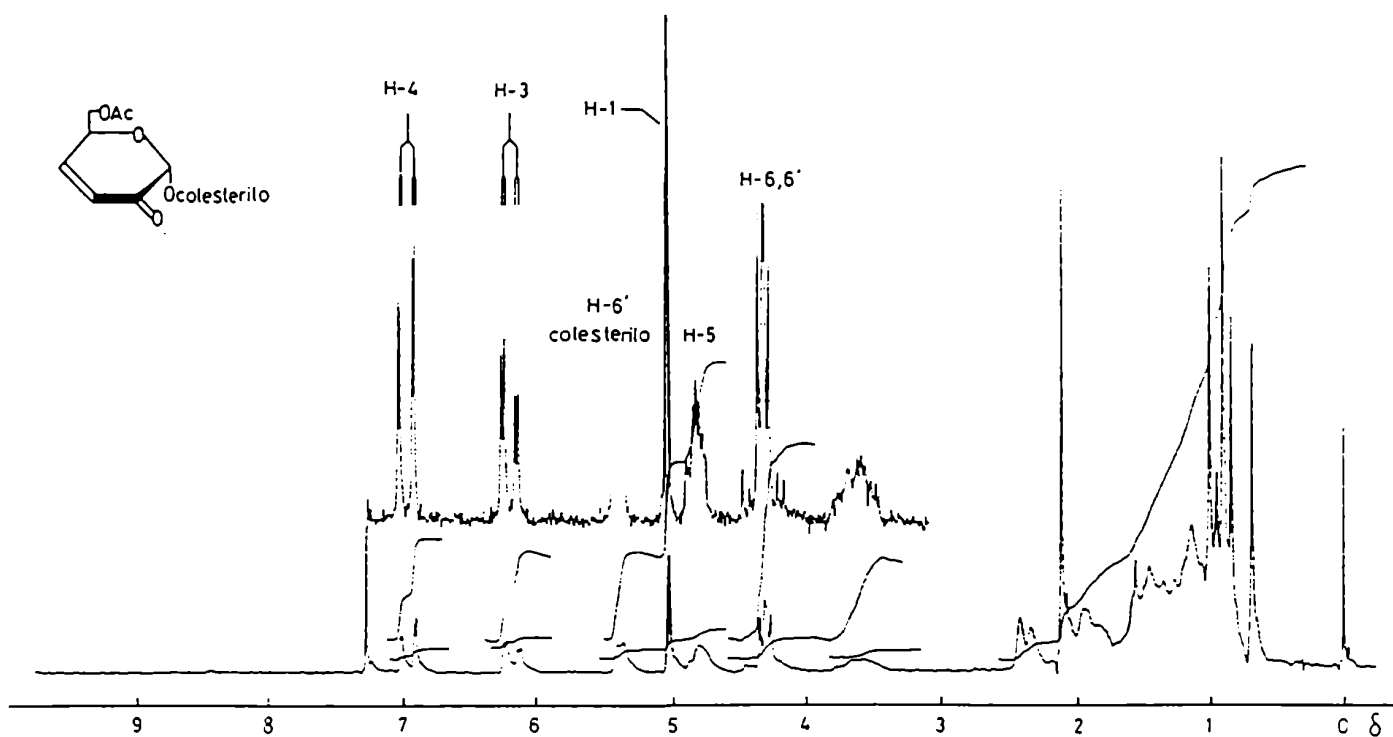


Figura 5. Espectros de RMN-¹H y RMN-¹³C de la coolesteril 6-O-acetil-3,4-didesoxi-α-D-glicero-hex-3-enopiranosid-2-ulos (102)

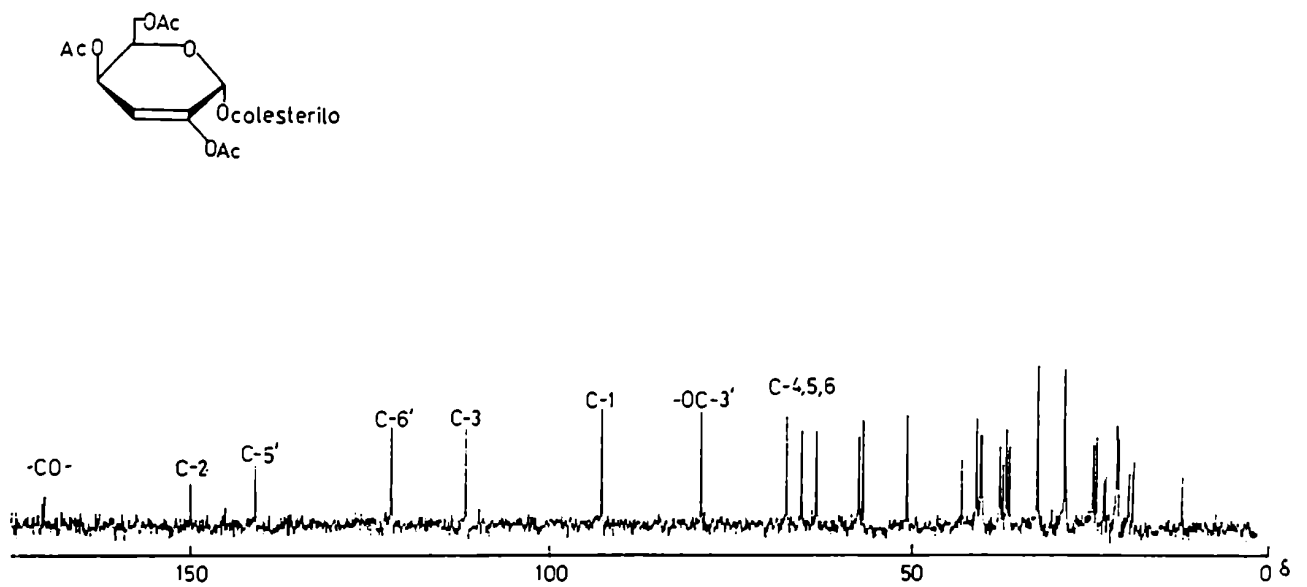
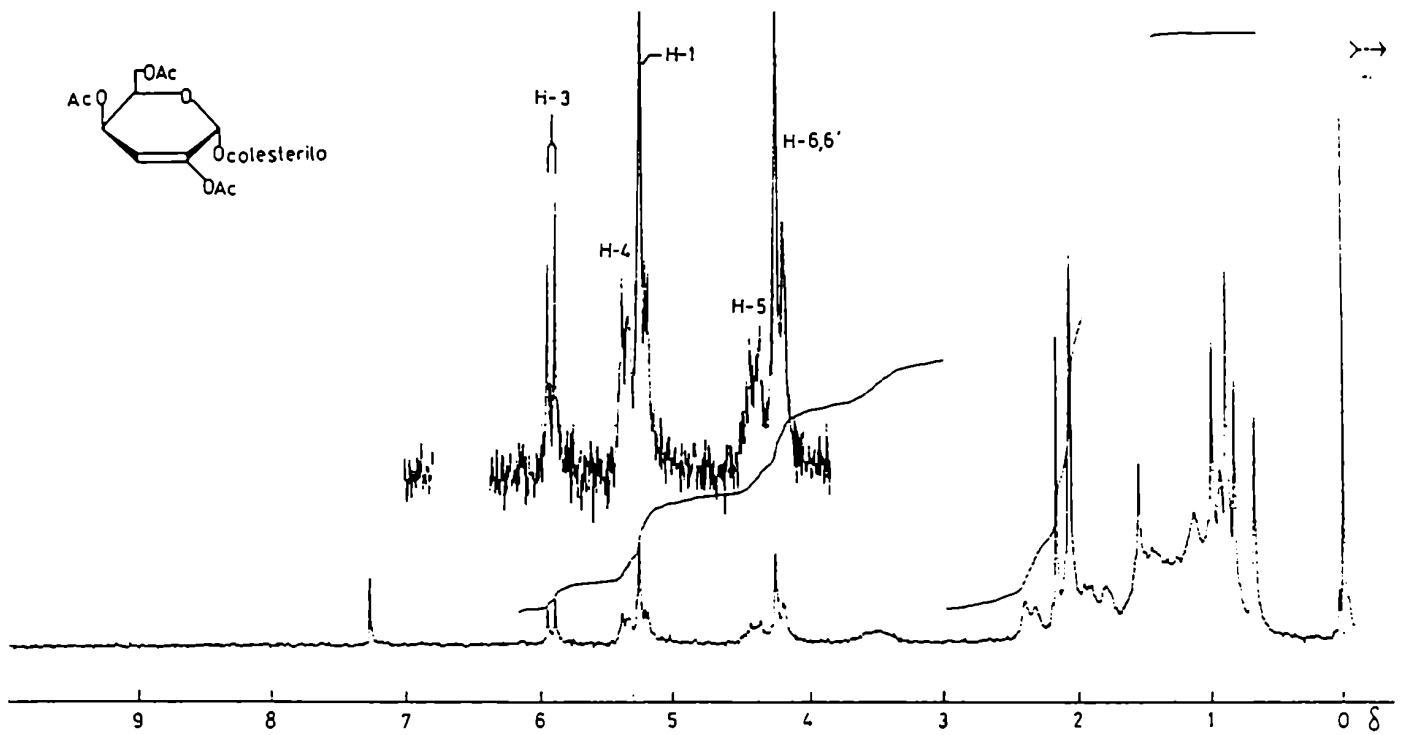
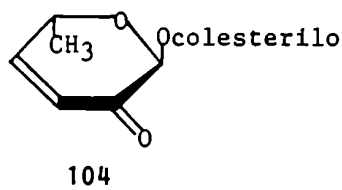
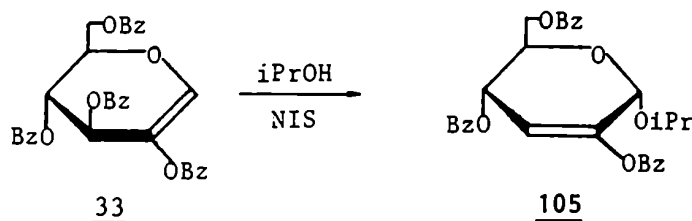


Figura 6. Espectros de RMN- ^1H y RMN- ^{13}C del colesteryl 2,4,6-tri-O-acetil-3-desoxi- α -D-threo-hex-2-enopiranosido (103)

espectroscópicos de 104, concordantes con los de 102, figuran en las Tablas V y VI.



Los derivados benzoilados de 2-aciloxiglicales, reaccionaban mas lentamente con alcoholes en presencia de NIS, y aún despues de 20 h de reacción se recuperaba parte del compuesto de partida inalterado. Por ejemplo, cuando se trató el tri-*O*-benzoil-2-benzoiloxi-D-glucal (33) con 1,0 equivalente de NIS y 1,5 equivalentes de 2-propanol, se obtuvo el 2-propil 2,4,6-tri-*O*-benzoil-3-desoxi- α -D-*eritro*-hex-2-enopiranosido (105) con 49% de rendimiento. El compuesto se aisló como un jarabe que cristalizó después de varias semanas. Por recristalización de etanol dió p.f. 91-93°, $[\alpha]_D +73^\circ$. El análisis elemental de C e H de 105 estaba de acuerdo con la fórmula propuesta. La estructura se confirmó mediante sus características espectroscópicas.



El espectro de RMN-¹H de 105 (Tabla III, Fig. 8) presentaba, entre otras señales, un singulete ancho a δ 5,42 debido al protón anomérico, a δ 6,04 el doblete del protón vinílico H-3 ($J_{3,4}$ 2,0 Hz) y a δ 5,90 un multiplete atribuído al H-4 ($J_{4,5}$ 8,0 Hz).

En el espectro de RMN-¹³C de 105 (Tabla IV, Fig. 8) se observaba el carbono anomérico a δ 92,7 y los carbonos vinílicos C-2 y C-3 a δ 147,3 y 115,2 respectivamente.

Como se mencionó anteriormente, los glicósidos de 2-enopiranosilo eran los productos del reordenamiento alílico catalizado por ácidos, de glicales acilados.^{2,9,3} La reacción ocurriría mediante un mecanismo que involucra la formación de un carbo-

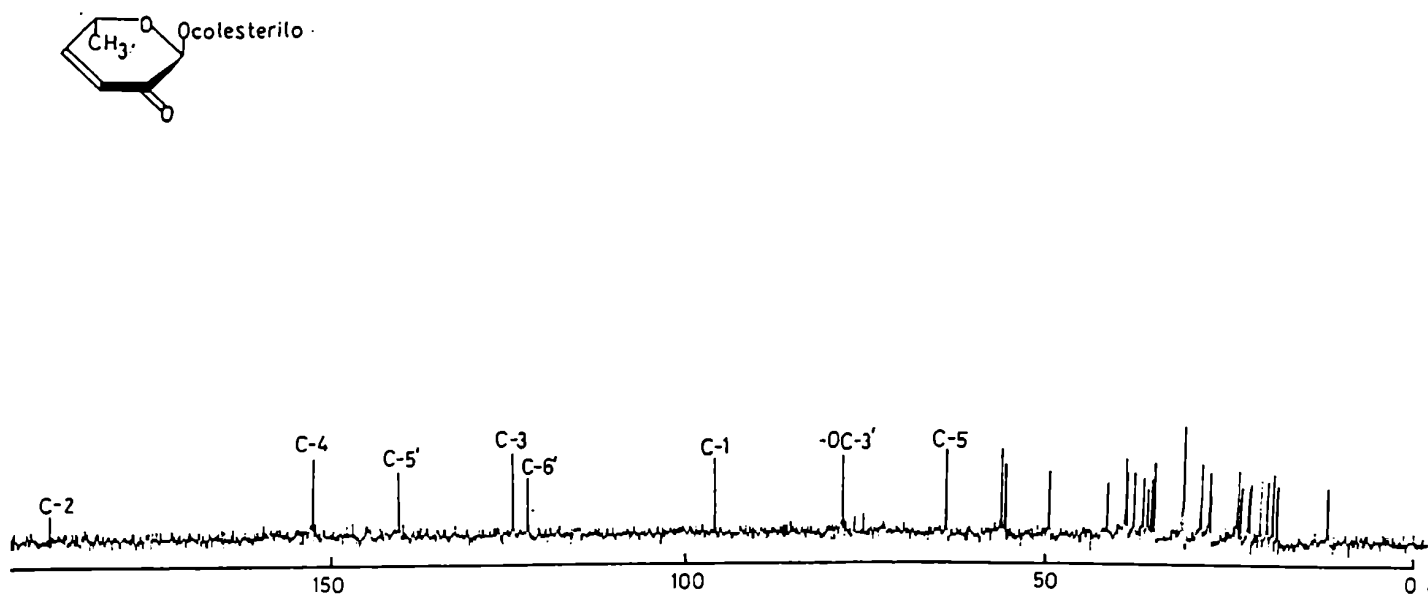
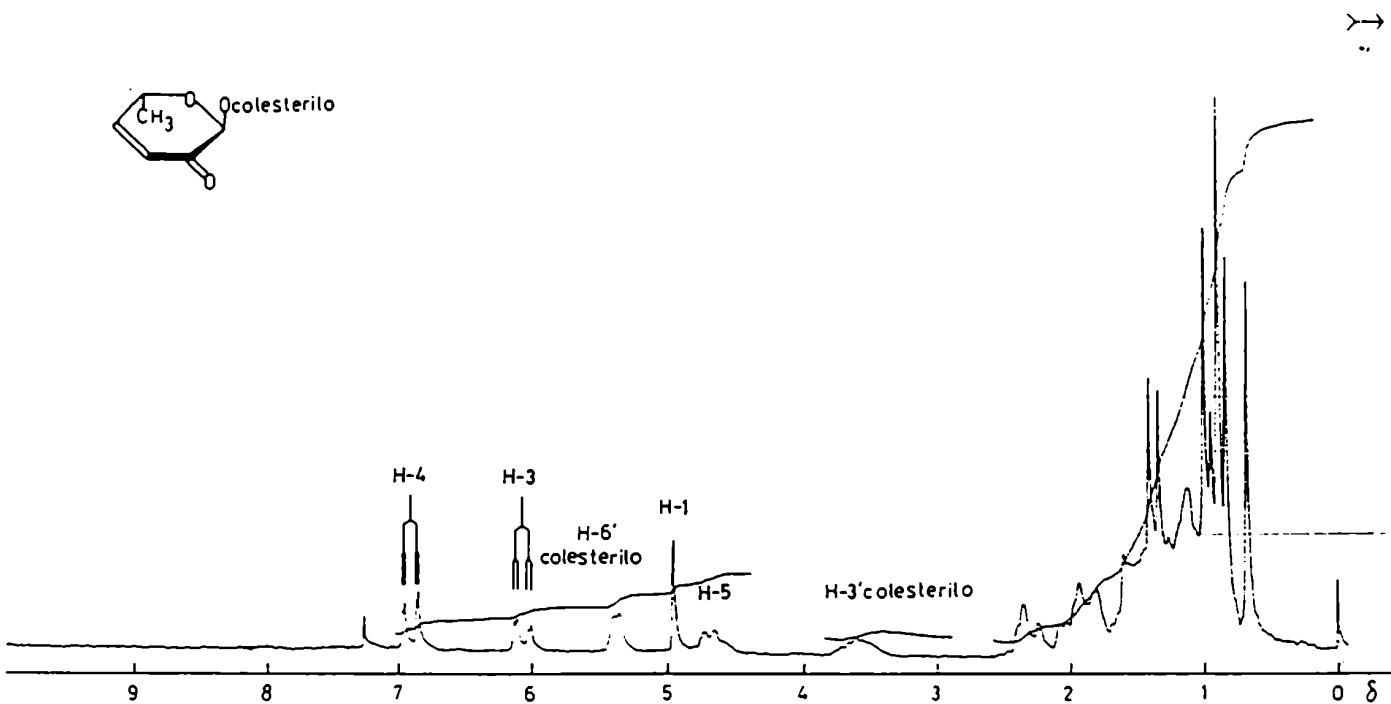


Figura 7. Espectros de RMN- ^1H y RMN- ^{13}C de la coolesteril 3,4,6-tridesoxi- α -L-glicero-hex-3-enopiranosid-2-ulososa (104)

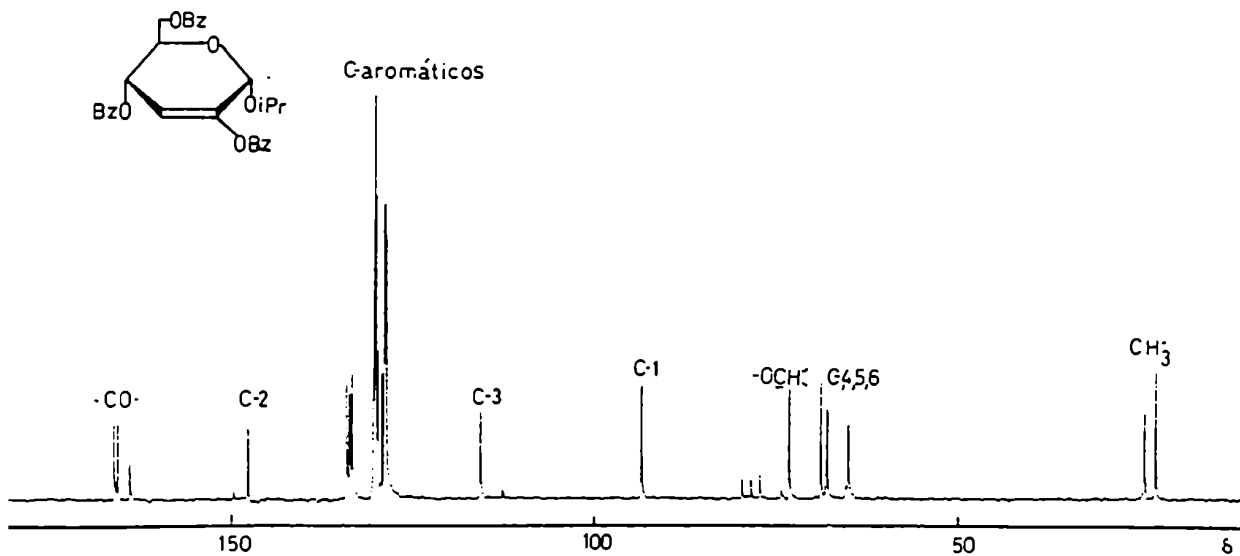
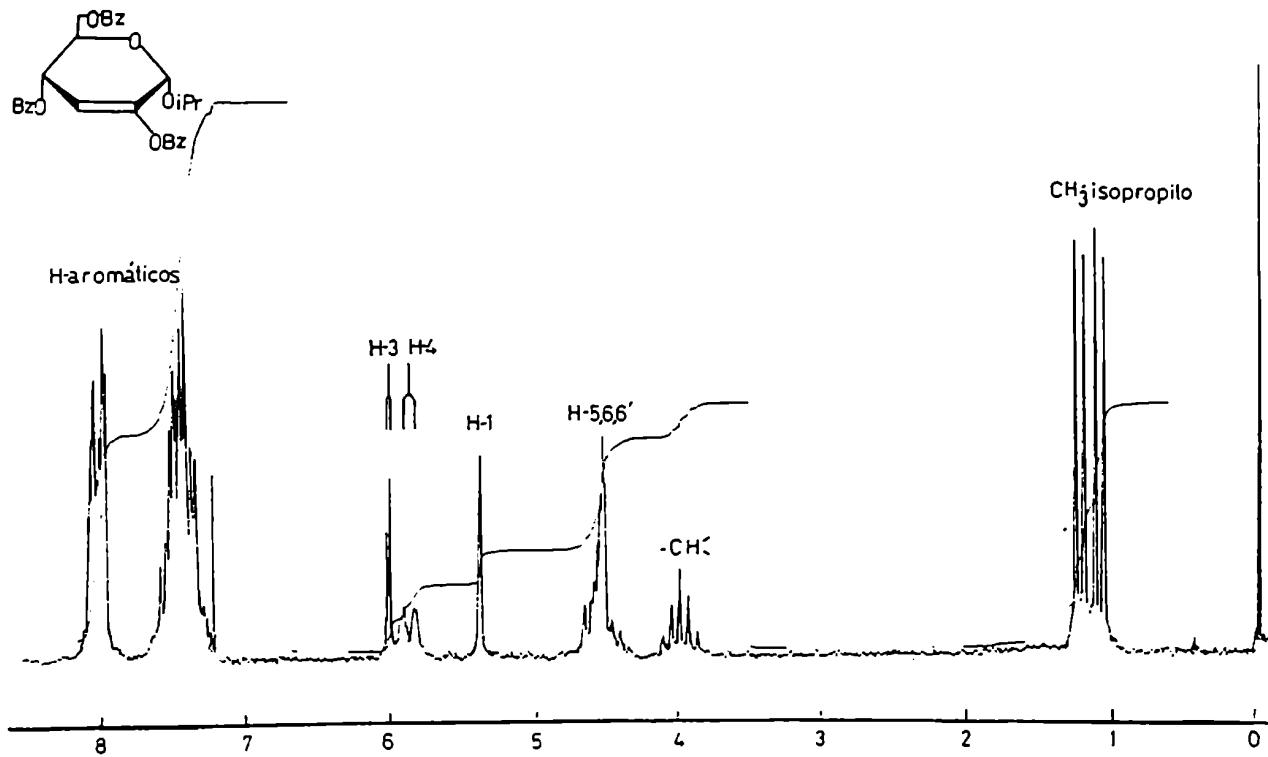
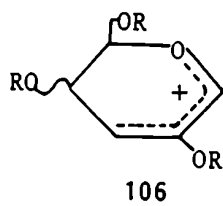


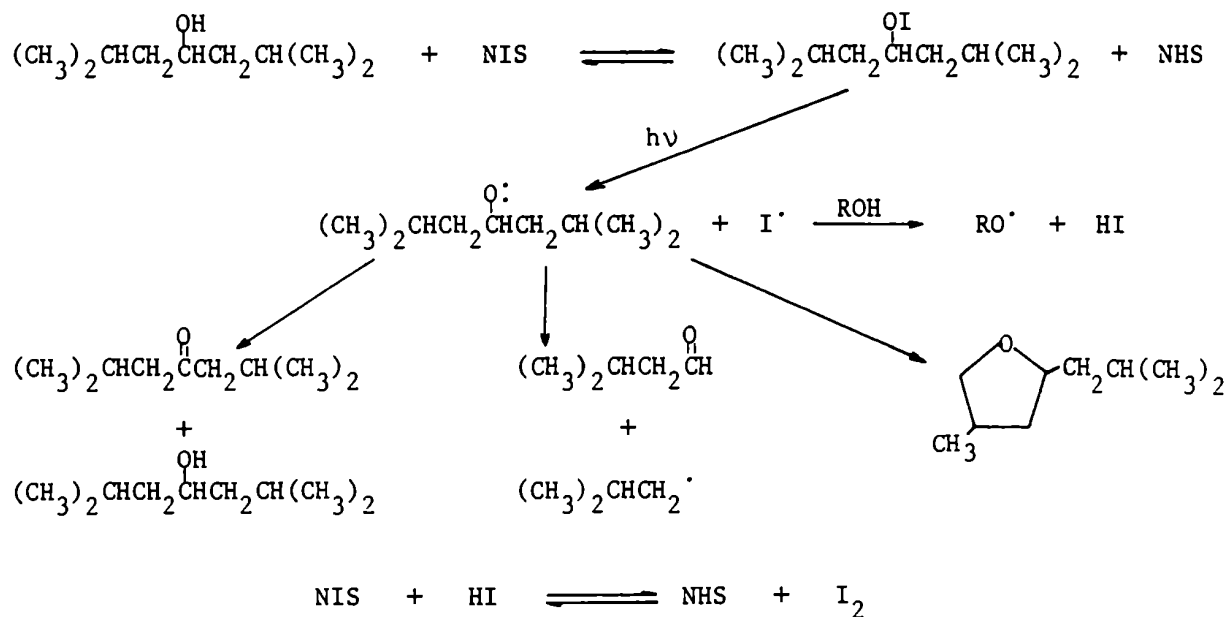
Figura 8. Espectros de RMN-¹H y RMN-¹³C del 2-propil 2,4,6-tri-O-benzoil- α -D-eritro-hex-2-enopiranosido (105)

cación intermediario, por eliminación del grupo aciloxi en C-3 (106)



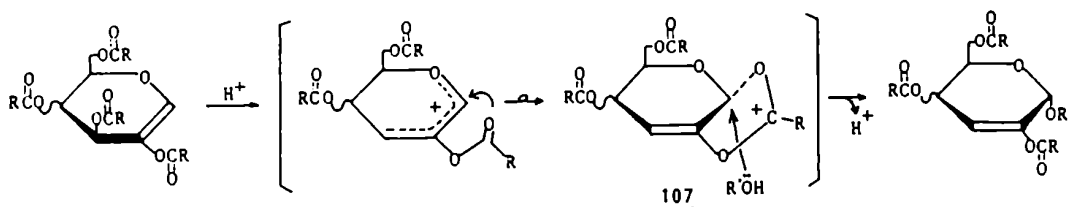
La analogía con nuestros resultados sugería que en la reacción de los ésteres de 2-aciloxiglicales con alcoholes y NIS, la presencia de cantidades catalíticas de ácidos podría inducir la formación de alquil 2-enopiranosidos.

Para descartar la posibilidad de que la NIS interviniera directamente en el reordenamiento, se trató el 2-acetoxi-D-glucal (2b) con NIS en ausencia de alcohol, observándose que no había reacción, pues se recuperó inalterado. Sin embargo, en la literatura se describe que los alcoholes secundarios⁷⁶, terciarios⁷⁷ ó dioles vecinales⁷⁸ se transforman en aldehídos, cetonas ó éteres cíclicos por acción de la *N*-iodosuccinimida, liberándose ácido iohídrico (HI). El mecanismo involucraría un hipiodito de alquilo que por acción de la luz se descompone en un radical alcóxido, y luego por ciclación, ruptura de una unión C-C ó por una reacción de desproporción radicalaria, conduce a diversos productos de reacción. La proporción de cada uno de ellos depende del alcohol utilizado. Como ejemplo, puede citarse la oxidación del 2,6-dimetil-4-heptanol⁷⁶.

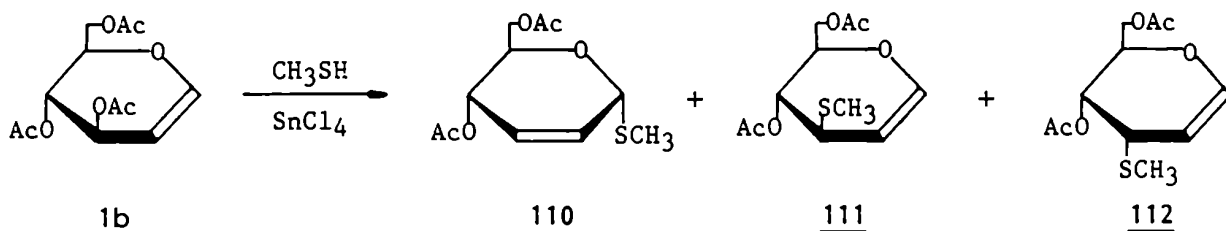
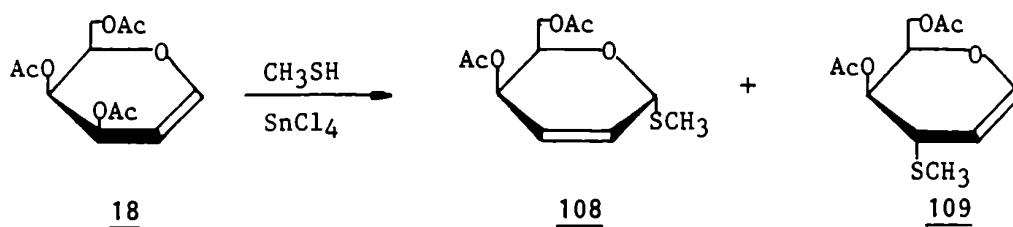


Como se puede observar, durante la reacción se produce el HI que catalizaría la glicosidación. Por otra parte, el HI reaccionaría con la NIS presente para liberar I_2 y succinimida⁷⁹, lo cual explicaría el origen del yodo que se forma en el medio de reacción durante la glicosidación de los 2-aciloxiglicales acilados con alcoholes y NIS. Una catálisis ácida para esta reacción se sustenta también en el hecho de que al agregar una base (trietilamina) al medio, la glicosidación no tenía lugar. Además, una catálisis ácida explicaría porqué el 2-propil 2,4,6-tri-*O*-benzoil-3-desoxi- α -D-eritro-hex-2-enopiranosido (105) se obtuvo con menores rendimientos que su análogo acetilado 98, aún a tiempos de reacción más prolongados. Ferrier había descrito en sus primeros trabajos de reordenamiento de 2-aciloxiglicales acilados²⁸, que los derivados benzoilados isomerizaban más lentamente que los acetilados por catálisis ácida, probablemente debido a que el átomo de oxígeno alílico es menos básico cuando se encuentra unido a un benzoato que a un acetato y, por lo tanto, se coordina en menor proporción con el ácido de Lewis y la ruptura de la unión C(3)-O resulta más lenta.

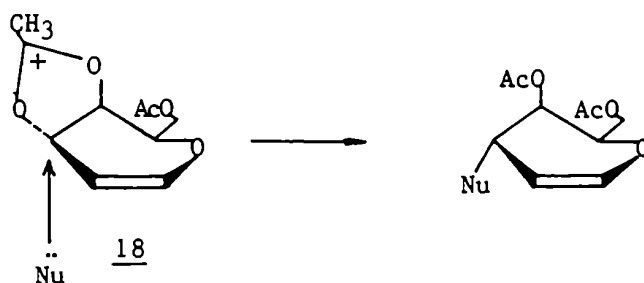
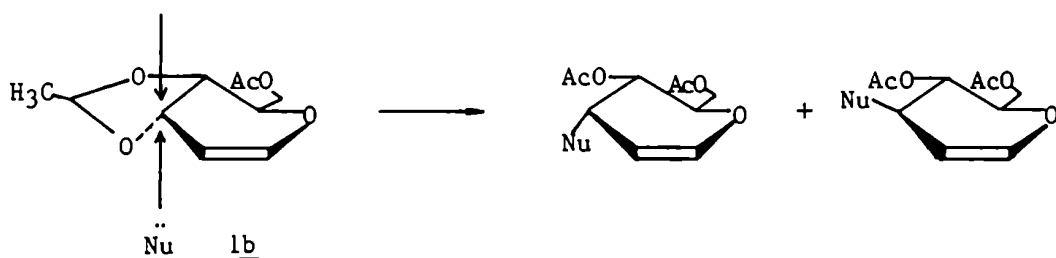
Como se mencionó anteriormente, la glicosidación de 2-aciloxiglicales acilados en presencia de NIS, presenta la gran ventaja de ser estereoselectiva, formándose exclusivamente el anómero α de alquil hex-2-enopiranosidos. Estos resultados se podrían explicar considerando que una vez formado el catión alílico por eliminación del grupo aciloxi protonado unido a C-3, la estereoselectividad estaría regulada por los efectos estereoelectrónicos anomérico y alílico, los cuales favorecerían el ataque axial del nucleófilo al C-1. Sin embargo, también sería factible la participación anquimérica del sustituyente de C-2 para neutralizar la carga positiva de C-1, con formación de un catión aciloxonio (107). Aunque éste podría ocupar la cara α ó β de la molécula, en virtud del efecto anomérico reverso, la configuración β para 107 sería preferencial, induciendo el ataque del alcohol por la cara opuesta, es decir la α . El siguiente esquema resumiría el mecanismo propuesto.



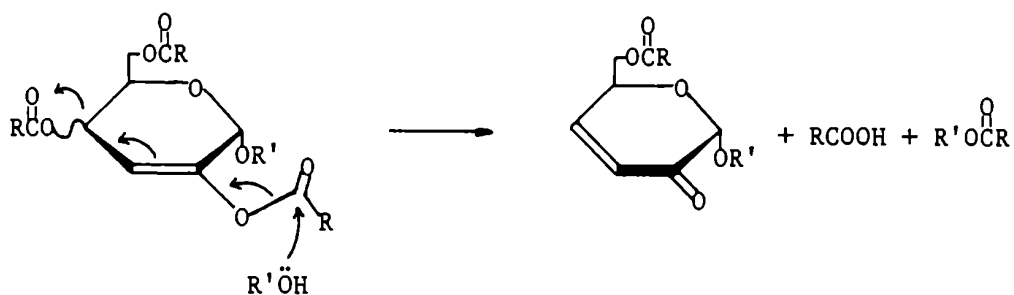
Por otra parte, se encuentran también ejemplos de participación anquimérica de grupos vecinos en reacciones de glicales comunes¹². Así, cuando se trata el tri-*O*-acetil-D-galactal (18) con metanotiol y SnCl₄ se obtiene el anómero α del 1-*S*-metil-hex-2-enopiranosido 108 y el 3-*S*-metil-3-tioglicol de configuración D-*xilo* 109. En cambio, la misma reacción aplicada al tri-*O*-acetil-D-glucal (1b), conduce al anómero α del tioglicósido 110 y a los 3-*S*-metil-3-tioglicales de configuración D-*arabino* 111 y D-*ribo* 112.



La diferente estereoselectividad respecto al glicol de partida 18 y 1b, se explicó considerando, que si bien el acercamiento axial se encuentra favorecido por efectos estereoelectrónicos, en el caso particular del galactal (18), el grupo acetoxi en C-4 tendría una orientación adecuada para asistir anquimericamente el ataque axial del nucleófilo; en cambio, como para el glucal (1b) la asistencia del 4-OAc no es posible, se perdería estereoselectividad.



Como ya se mencionó, en las reacciones de glicosidación catalizadas por NIS, cuando se empleaba un exceso de alcohol, aumentaba la proporción de alquil 3-hexen-2-ulosidos 101, 102 y 104. La formación de estos productos se podría explicar a través de un reordenamiento alílico de los 2-enopiranosidos 98 ó 103 intermediarios, por ataque del alcohol al éster enólico. Este reordenamiento generaría el carbonilo de C-2 e induciría la eliminación del grupo aciloxilo en C-4.



Una evidencia de este mecanismo es la formación de acetato de colesterol, aislado de la mezcla de reacción del glicol 96 con exceso de colesterol. El acetato de colesterol sería el producto del ataque del alcohol al grupo acetoxilo de C-2. El mecanismo postulado justifica los mejores rendimientos de alquil hex-3-enopiranosid-2-ulosas obtenidos a partir de tri-*O*-acetil-2-acetoxi-D-galactal (49) y del di-*O*-acetil-2-acetoxi-L-fucal (96) en los cuales el grupo acetoxilo de C-4 que se elimina durante el reordenamiento, se encuentra orientado axialmente, presentando mejores características de grupo saliente en reordenamientos análogos³⁵.

El método aquí descrito de glicosidación de ésteres de 2-aciloxiglicales

en presencia de NIS aventaja a otros procedimientos^{29,31,34} para la preparación de glicósidos insaturados por la alta estereoselectividad de la reacción y por los buenos rendimientos obtenidos. Las enulosas en particular, resultan precursores adecuados de productos naturales biologicamente activos, debido a la versatilidad que les confiere el sistema carbonílico α,β -insaturado. En el capítulo I se ha ejemplificado el empleo de enósidos y enulósidos como sustratos para la síntesis de antibióticos, feromonas y otros compuestos. En el campo de los hidratos de carbono, las enonas han sido usadas con frecuencia para la síntesis de una gran variedad de moléculas asimétricas, como azúcares ramificados y aminoazúcares. Debido a las aplicaciones que presentan las enonas, se han desarrollado varios métodos de síntesis pero la mayoría de ellos involucran varios pasos⁸⁰ o tienen bajos rendimientos⁷².

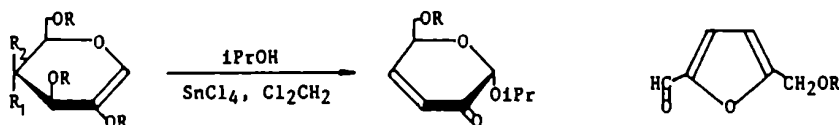
REACCIONES DE GLICOSIDACION DE 2-ACILOXIGLICALES ACILADOS CON ALCOHOLES EN PRESENCIA DE CLORURO DE ESTAÑO(IV) (SnCl_4).

Dado que la glicosidación estereoselectiva de 2-aciloxiglicales acilados en presencia de NIS ocurría por un reordenamiento alílico promovido por el HI liberado gradualmente en el medio de reacción, y que sería también el ácido iohídrico que induciría bajo determinadas condiciones la conversión de los 3-desoxi-2-enopiranosidos en alquil hex-3-enopiranosid-2-ulosas, se consideró que un ácido de Lewis podría producir simultaneamente la adición del alcohol a los 2-aciloxiglicales y promover el reordenamiento de los enósidos para obtener los alquil 3-hexen-2-ulósidos. Por consiguiente, se decidió estudiar la reacción de glicosidación de 2-aciloxiglicales con alcoholes en presencia de cloruro de estaño(IV) (SnCl_4). Así, por ejemplo, cuando una solución de tri-*O*-acetil-2-acetoxi-D-glucal (2b) y 2-propanol en diclorometano se trató con SnCl_4 , se formaron dos productos que pudieron aislarse por columna cromatográfica. Los espectros de RMN-¹H y -¹³C del producto de mayor movilidad coincidían con los del 2-propil 6-*O*-acetil-3,4-didesoxi- α -D-glicero-hex-3-enopiranosid-2-ulosa (101) anteriormente descrito. De las últimas fracciones de la columna se aisló un producto secundario que, en base a sus características espectroscópicas, se identificó como 5-(acetoximetil)-2-furaldehído (113).

Los derivados del furfural son productos de descomposición de hidratos de carbono que se forman por tratamiento drástico con ácidos o bases; por lo tanto se ensayaron distintas condiciones de reacción para optimizar la formación de alquil 3-hexen-2-ulósidos. En particular, se estudió la reacción de 2-aciloxi-D-glucal

acetilado (2b) y benzoilado (33), y de 2-aciloxi-D-galactal acetilado (49) y benzoilado (97) con un exceso de 2-propanol y SnCl₄ en diclorometano como solvente, variando la relación molar glicol:SnCl₄ y la temperatura en un rango de -20° a 0°C. En todos los casos, la reacción se detuvo luego de 1 h. La distribución de productos obtenidos se determinó por integración de los espectros de RMN-¹H y los resultados se resumen en la Tabla VII.

Tabla VII : Estudio de las condiciones de reacción para optimizar la formación de alquil 3-hexen-2-ulosidos 101, 114



2b R= Ac, R₁= OAc, R₂= H

101 R= Ac

113 R= Ac

33 R= Bz, R₁= OBz, R₂= H

114 R= Bz

115 R= Bz

49 R= Ac, R₁= H, R₂= OAc

97 R= Bz, R₁= H, R₂= OBz

Glicol	Relación molar Glicol:SnCl ₄	Temp. (°C)	Distribución de productos (%)
<u>2b</u>	1:1	-5 a 0°	101 (60), 113 (40)
	1:2	-5 a 0°	101 (55), 113 (45)
	2:1	0°	no hubo reacción
	1:1	-18 ± 2°	no hubo reacción
<u>33</u>	1:1	-5 a 0°	114 (60) 115 (40)
	1:1	-18 ± 2°	no hubo reacción
<u>49</u>		0°	101 (80), 113 (20)
		-18 ± 2°	101 (>95)
<u>97</u>	1:1	0°	114 (70), 115 (30)
	1:1	-18 ± 2°	114 (>95)

En general, se observó que el curso de la reacción dependía de la concentración de SnCl_4 , de la configuración del glicol de partida y fundamentalmente de la temperatura. Así por ejemplo, a partir de 2-aciloxiglicales con configuración D-arabino (2b y 33) se obtenían dos productos, la isopropil hex-3-enopiranosid-2-ulosa (101 y 114) y el derivado acilado de 5-hidroximetil-2-furaldehído (113 y 115). La concentración de estos últimos productos disminuía cuando se trabajaba en un intervalo de temperatura entre -5° - 0°C . Cuando la reacción se llevaba a cabo a menores temperaturas o con concentraciones de SnCl_4 menores que las estequiométricas, se recuperaba inalterado el glicol de partida.

En el caso de 2-aciloxiglicales de configuración D-lixo (49 y 97) la formación de los derivados acilados de 5-aciloximetil-2-furaldehído (113 y 115) era influenciada por la temperatura de la reacción, que si bien a $\sim 0^\circ\text{C}$ se obtenían cantidades apreciables de dichos productos, trabajando a -20°C la conversión a los alquil 3-hexen-2-ulosidos era casi cuantitativa y no se detectaba por $\text{RMN-}^1\text{H}$ la presencia de productos secundarios. El di-O-acetil-2-acetoxi-L-fucal (96) con configuración L-lixo, presentó un comportamiento similar, y a la temperatura óptima de reacción (-20°C) se forma casi exclusivamente la enona 116. Una vez establecidas las condiciones adecuadas de reacción para cada caso, se extendió a mayor escala utilizando además otros alcoholes.

Por tratamiento del tri-O-benzoil-2-benzoiloxi-D-galactal (97) con 1,5 equivalentes de 2-propanol y 1,2 equivalentes de SnCl_4 , en diclorometano como solvente a $-18^\circ \pm 2^\circ\text{C}$, se formó un producto principal el cual se aisló por columna cromatográfica como un jarabe con 75% de rendimiento. Este compuesto se identificó como 2-propil 6-O-benzoil-3,4-didesoxi- α -D-glicero-hex-3-enopiranosid-2-ulosa (114). Su análisis elemental de C e H concordaba con la fórmula propuesta y su estructura se determinó en base a sus características espectroscópicas. En el espectro de $\text{RMN-}^1\text{H}$ de 114 (Tabla VIII, Fig. 9) aparecían, entre otras, las siguientes señales: a 7,06 y 6,22 ppm dos doble dobles correspondientes a los H-4 y H-3 respectivamente ($J_{3,4}$ 11,0 Hz; $J_{4,5}$ 1,8 Hz y $J_{3,5}$ 2,8 Hz); y a 5,00 ppm un singlete ancho debido al H-1. Los valores de $J_{4,5}$ y $J_{3,5}$ indicaban la configuración α para C-1, por comparación con los datos espectroscópicos de α y β metil 3-hexen-2-ulosidos⁷² (Tabla V). En el espectro de $\text{RMN-}^{13}\text{C}$ de 114 (Tabla IX, Fig. 9), se observaba la presencia del sistema carbonílico α,β -insaturado: a 188,5 ppm aparece la señal del carbonilo (C-2) y a 147,0 y 126,2 ppm las de los carbonos vinílicos C-4 y C-3 respectivamente; el carbono anomérico resuena a 96,3 ppm.

El compuesto 114 se obtuvo también en la condensación promovida por SnCl_4

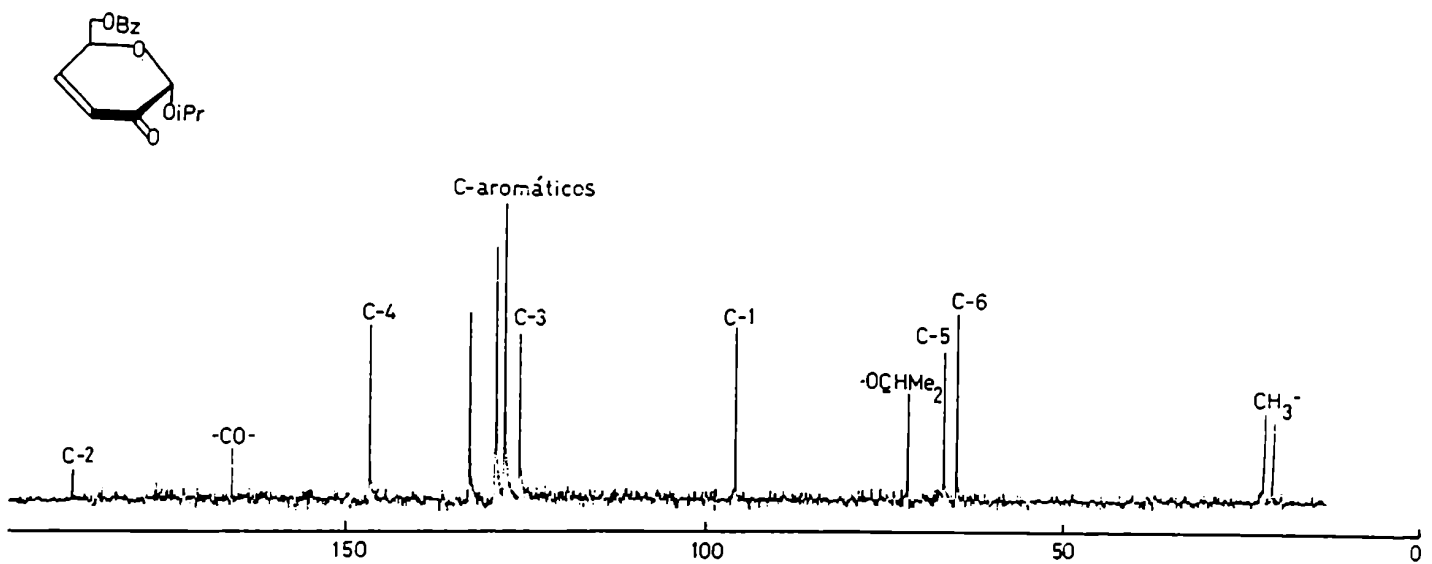
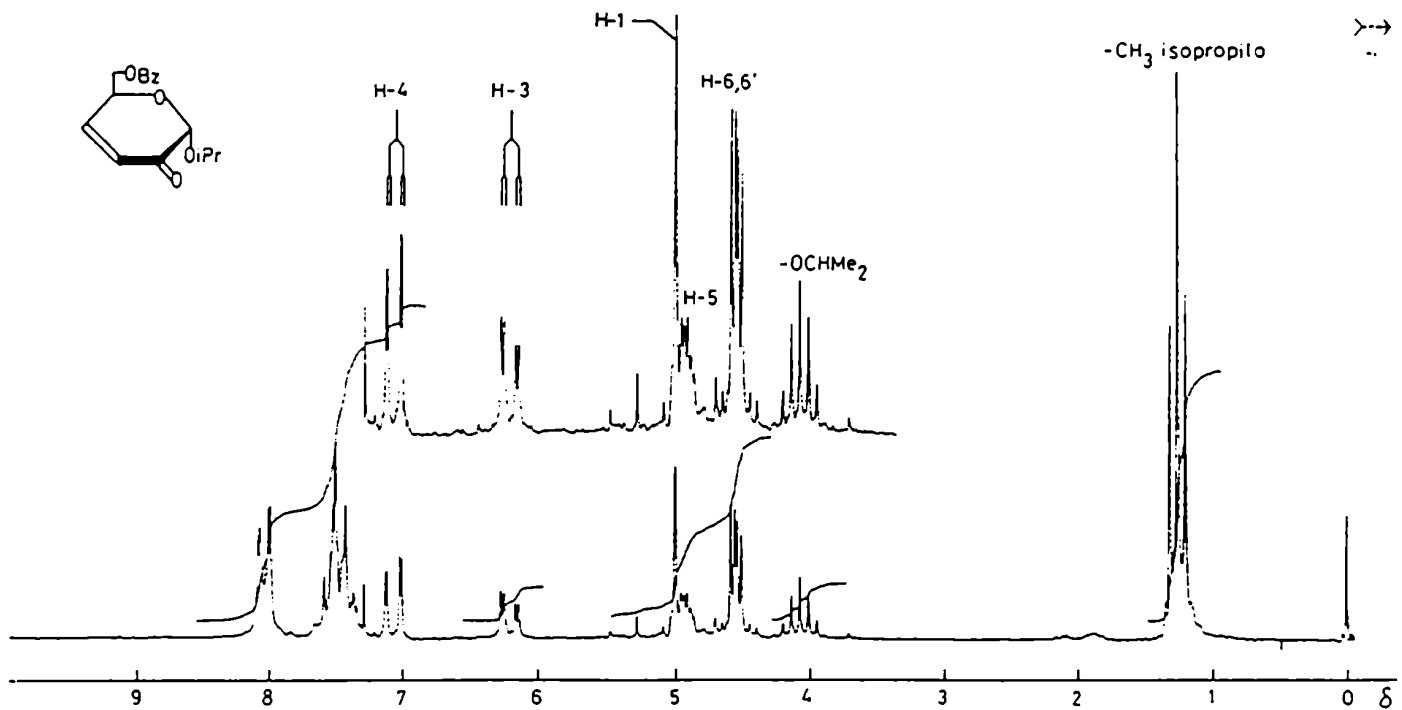
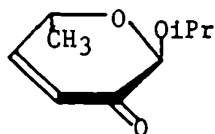


Figura 9. Espectros de RMN- ^1H y RMN- ^{13}C de la 2-propil 6-O-benzoil-3,4-didesoxi- α -D-glicero-hex-3-enopiranosid-2-ulos (114)

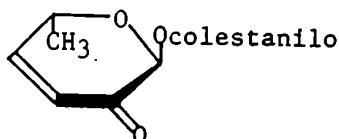
del 2-benzoiloxi-D-glucal tribenzoato 33 con 2-propanol, pero en este caso el rendimiento fue menor (42%), observándose la formación de cantidades apreciables de 5-(benzoiloximetil)-2-furaldehído (115), aislado con 12% de rendimiento. La estructura del compuesto 115 se determinó en base a los datos de sus espectros de RMN-¹H y ¹³C coincidentes con los descritos en la literatura⁸¹.

Para demostrar los alcances de la reacción se prepararon también otros alquil enulósidos. Así, se obtuvo la 2-propil 3,4,6-tridesoxi- α -L-glicero-hex-3-enopiranosid-2-ulososa (116) a partir del di-O-acetil-2-acetoxi-L-fucal (96) y 2-propanol con 62% de rendimiento. El compuesto 116 se aisló por cromatografía en columna como un jarabe homogéneo ópticamente activo ($[\alpha]_D -66^\circ$), y el análisis elemental de C e H estaba de acuerdo con la fórmula propuesta. La estructura de 116 se estableció en base a las características espectroscópicas análogas a las del compuesto 104, y se encuentran descriptas en las Tablas VIII y IX, y en la Fig. 10.



116

Dado que los alquil enulósidos previamente sintetizados (114 y 116) eran jarabes no cristalizables, se realizó la condensación empleando colestanol como alcohol con la finalidad de obtener un producto probablemente cristalino. Por reacción de 3,4-di-O-acetil-2-acetoxi-L-fucal (96) con colestanol en presencia de SnCl₄ (relación 1:1,2:1), durante 1 h a $-18^\circ \pm 2^\circ\text{C}$, seguida de cromatografía en columna, se aisló con 54% de rendimiento la colestanil 3,4,6-tridesoxi- α -L-glicero-hex-3-enopiranosid-2-ulososa (117), que cristalizó de metanol. Por recristalización del mismo solvente dió p.f. $130-131^\circ\text{C}$ y $[\alpha]_D -14^\circ$. El análisis elemental de C e H concordaba con la estructura propuesta.



117

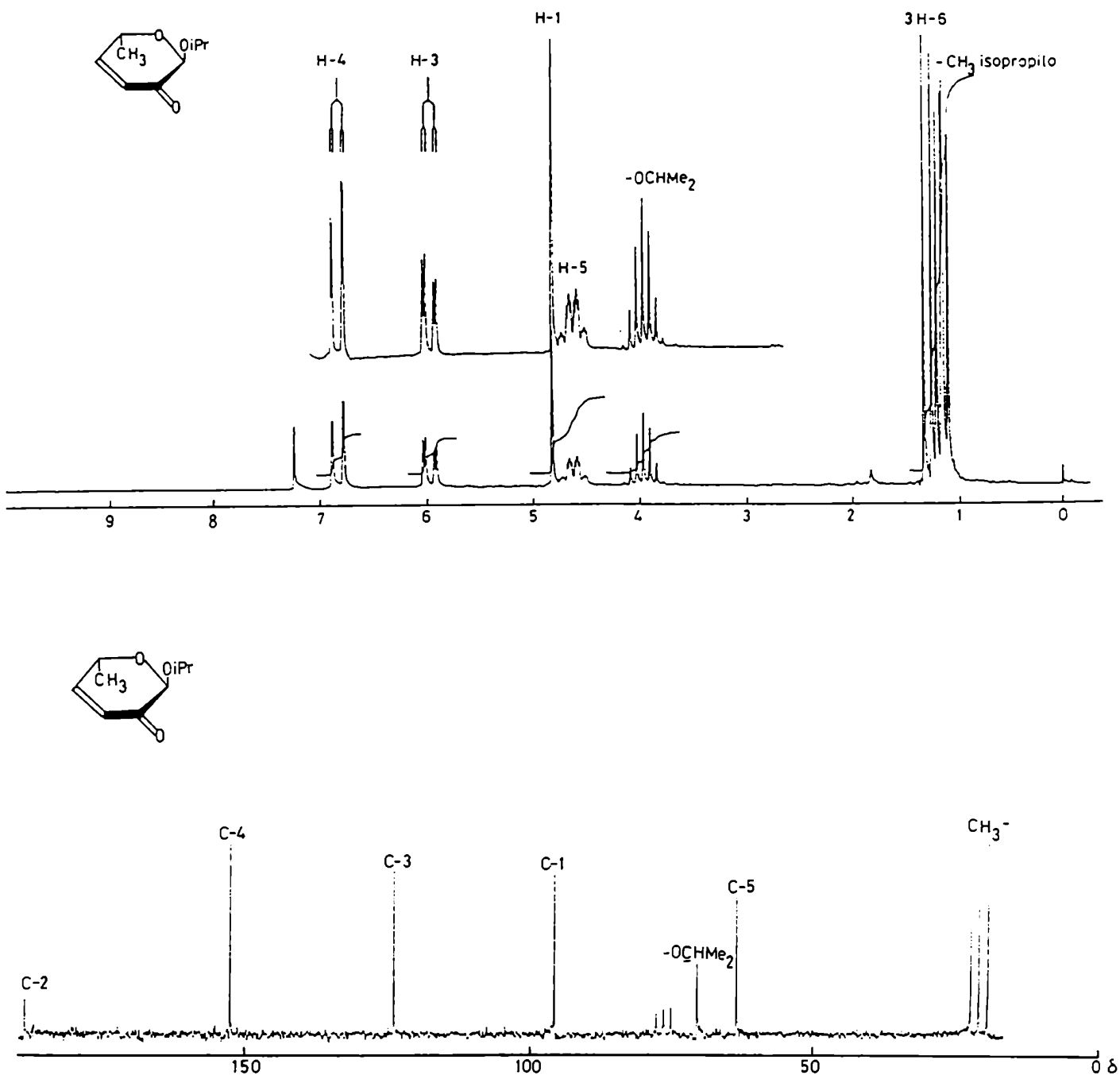


Figura 10. Espectros de RMN- ^1H y RMN- ^{13}C de la 2-propil 3,4,6-trideoxi- α -L-glicero-hex-3-enopiranosid-2-ulososa (116).

Tabla VIII: Datos de RMN-¹H de los compuestos 114, 116, 117, 118, 119 α , β

Compuesto	δ , ppm. J, Hz							
	H-1	H-3	H-4	H-5	H-6,6'	J _{3,4}	J _{3,5}	J _{4,5}
114	5,00	6,22	7,06	4,94	4,49;4,63	11,0	2,8	1,8
116	4,88	6,04	6,91	4,69	1,38	10,5	2,6	1,5
117	4,95	6,05	6,90	4,69	1,37	10,5	2,5	1,8
118	5,02	6,18	6,95	4,81	4,23;4,38	11,0	2,6	1,8
119 α	4,81	6,20	7,05	4,85	4,47;4,63	10,8	2,6	1,6
119 β	4,86	6,23	7,10	4,84	4,57;4,65	10,7	2,0	2,9

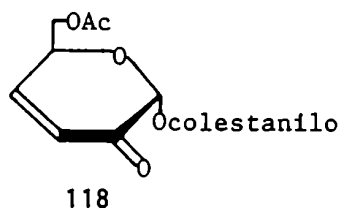
Tabla IX: Datos de RMN-¹³C de los compuestos 114, 116, 117, 118, 119 α , β

Compuesto	δ , ppm					
	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6
114	96,3	188,5	126,2	147,0	66,9	65,1
116	95,9	189,1	124,0	152,2	64,1	20,0
117	96,0	189,2	124,2	152,1	64,3	20,2
118	96,4	188,5	126,3	146,9	66,9	64,7
119 α	98,6	188,8	126,0	147,0	66,9	64,6
119 β	98,8	188,1	126,0	146,5	70,8	65,8

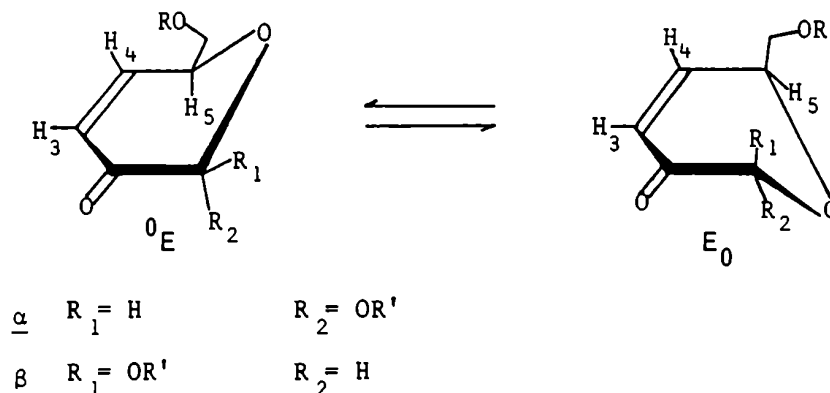
En el espectro de RMN-¹H de 117 (Tabla VIII, Fig. 11) se detectaron las señales de los protones vinílicos a 6,90 y 6,05 ppm correspondientes a los H-4 y H-3 respectivamente, como dos doble dobles con $J_{3,4}$ 10,5 Hz, $J_{3,5}$ 2,5 Hz y $J_{4,5}$ 1,8 Hz; a δ 4,95 aparecía un singulete ancho debido al H-1 y la señal de H-3' del colestanol se observaba a 3,60 ppm.

En el espectro de RMN-¹³C de 117 (Tabla IX, Fig. 11) la señal de C-2 aparecía a 189,2 ppm; las de C-4 y C-3 a 152,1 y 124,2 ppm respectivamente y a 96,0 ppm la del C-1.

Otro 3-hexen-2-ulóside cristalino se obtuvo por reacción del tri-*O*-acetil-2-acetoxi-D-galactal (49) con colestanol en presencia de SnCl₄. Luego de la purificación habitual se obtenía colestanil 6-*O*-acetil-3,4-didesoxi- α -D-glicero-hex-3-enopiranosid-2-ulosa (118) con 70% de rendimiento, que luego de recrystalizar de etanol dió p.f. 83-84°C, $[\alpha]_D +33^\circ$. El análisis elemental de C e H confirmó la fórmula propuesta y su estructura se estableció en base a las señales de los espectros de RMN-¹H y -¹³C (Tablas VIII y IX, Fig. 12).



El análisis por espectroscopía de RMN-¹H permite asignar la configuración anomérica de los alquil 3-hexen-2-ulóside. Un estudio conformacional de estos compuestos indica que debido a la rigidez del sistema carbonílico α,β -insaturado, solo es posible un equilibrio entre dos formas sobre ⁰E y E₀.



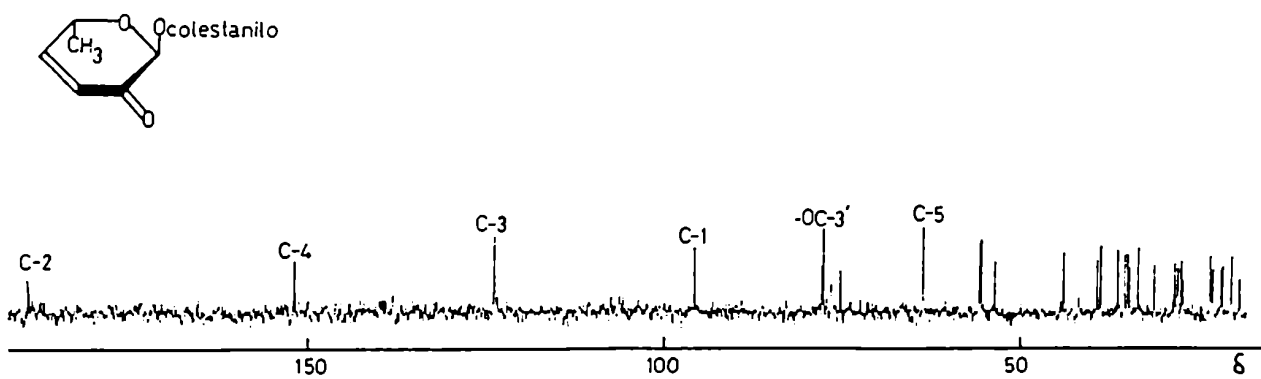
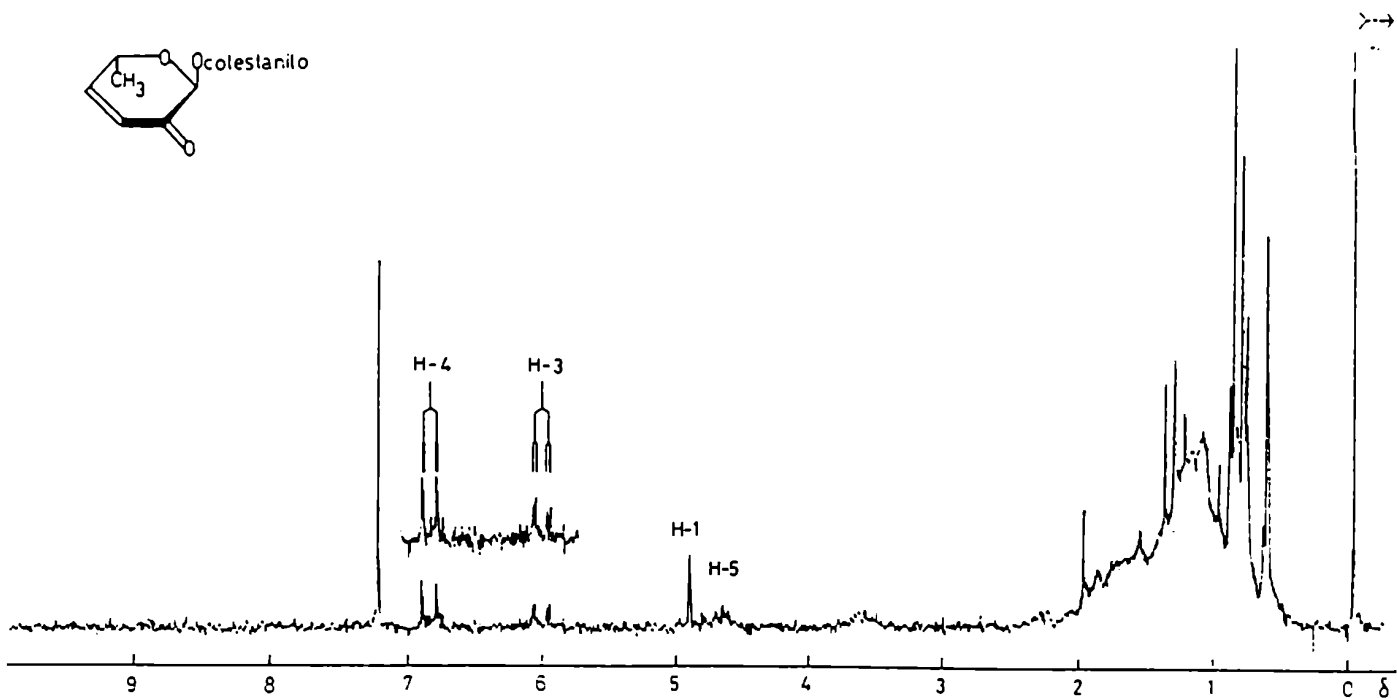


Figura 11. Espectros de RMN-¹H y RMN-¹³C de la colestanil 3,4,6-tridesoxi- α -L-glicero-hex-3-enopiranosid-2-ulosid (117).

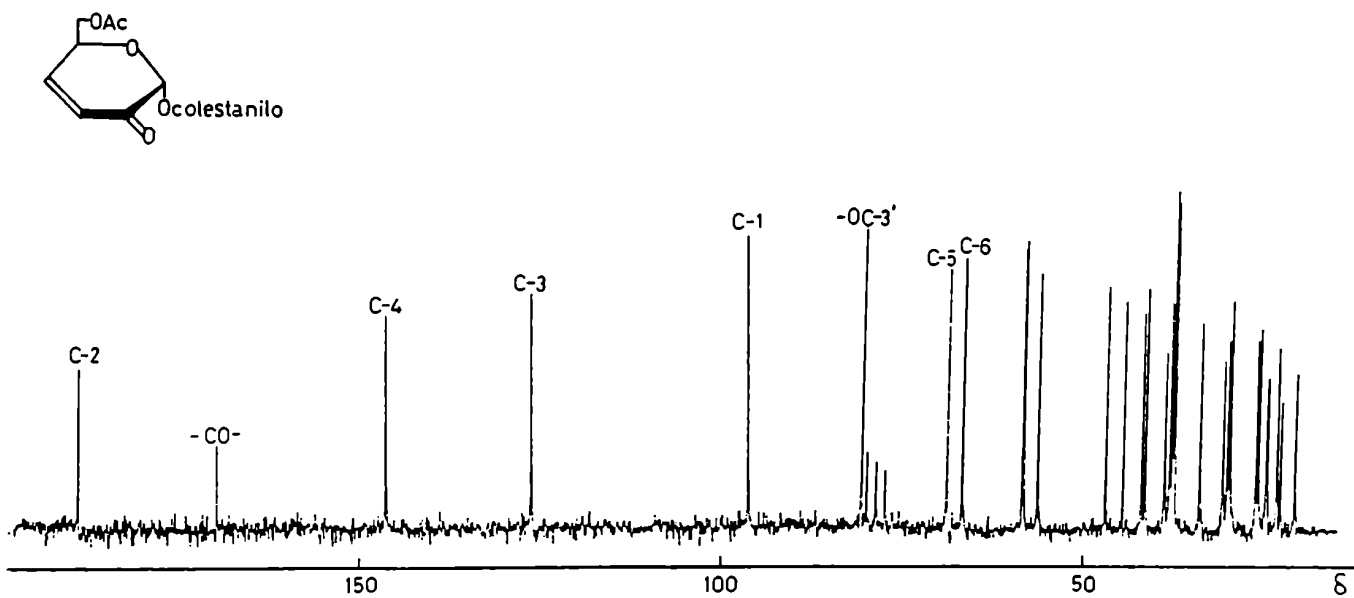
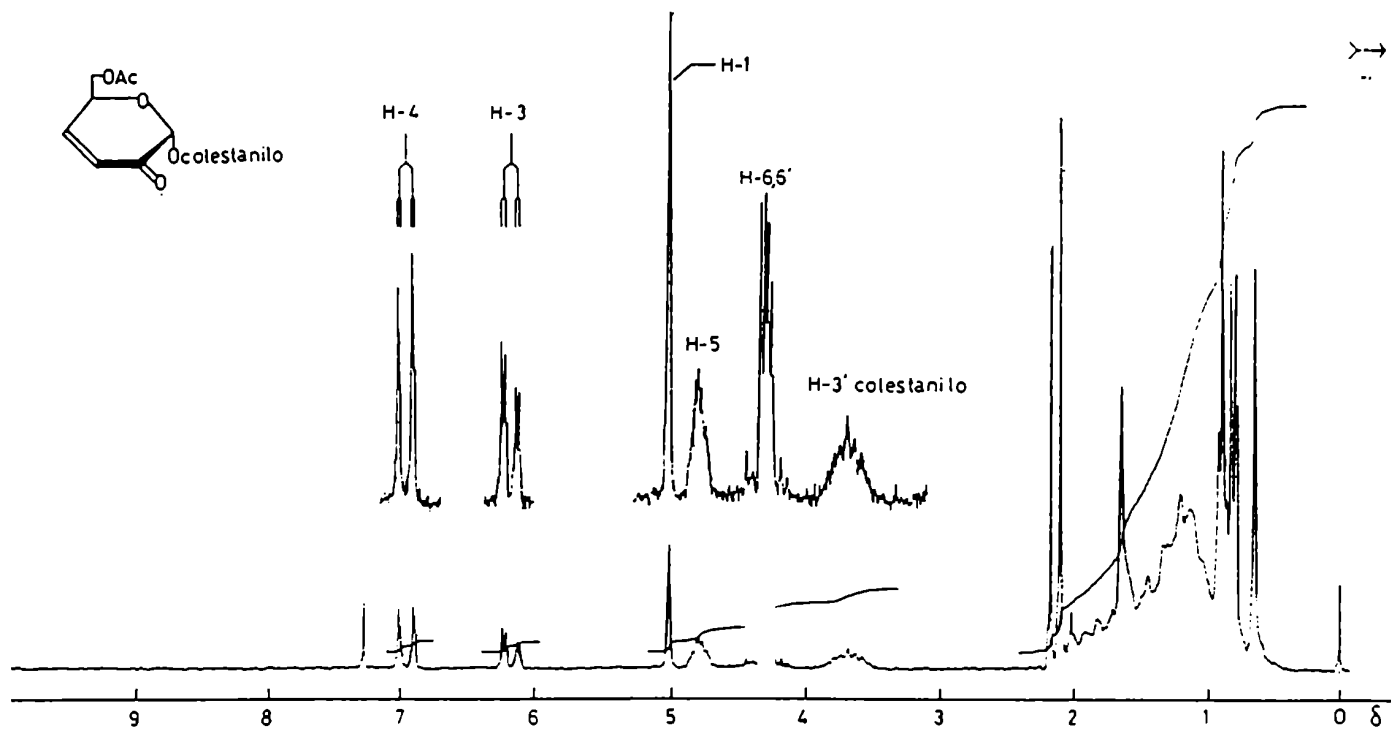
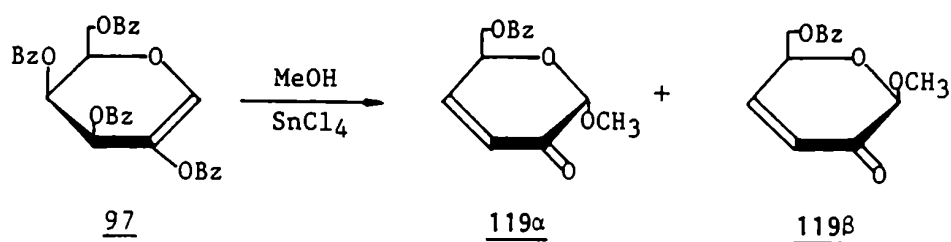


Figura 12. Espectros de RMN- ^1H y RMN- ^{13}C de la colestanoil 6-O-acetil-3,4-didesoxi- α -D-glicero-hex-3-enopiranosid-2-ulosa (118).

Para los anómeros α la conformación 0E sería preferencial por encontrarse estabilizada por el efecto anomérico y por la disposición pseudo-ecuatorial del sustituyente voluminoso de C-5. En esta conformación los H-3 y H-4, que se encuentran en un mismo plano, forman un ángulo diedro de cerca de 90° con el H-5, y para este sistema las ecuaciones de Garbisch⁷¹ predicen un valor grande de la constante de acoplamiento a larga distancia $J_{3,5}$ y un valor pequeño para $J_{4,5}$. En efecto, para todos los enulósidos estudiados (101, 104, 114, 116, 117 y 118) $J_{3,5} > J_{4,5}$, y además, sus valores (Tabla VIII) están de acuerdo con los determinados por Anet⁷² para el anómero α de la metil 3,4-didesoxi-6-O-metil-D-glicero-hex-3-enopiranosid-2-ulosa (Tabla V).

Por otra parte, para los anómeros β el análisis conformacional es más complicado porque si bien la conformación E_0 estaría estabilizada por efectos estereoelectrónicos, existe una interacción estérica cuasi-diaxial de baja energía entre los sustituyentes en C-1 y C-5, por lo tanto como la barrera de inversión conformacional ${}^0E \rightleftharpoons E_0$ es baja, es probable que ambos conformeros se encuentren presentes en el equilibrio. De este modo, las constantes $J_{3,5}$ y $J_{4,5}$ tendrían un valor promedio y la asignación de la configuración anomérica podría no ser tan evidente. En particular, Anet⁷² observó para el anómero β de la metil 3,4-didesoxi-6-O-metil-D-glicero-hex-3-enopiranosid-2-ulosa, valores de $J_{3,5}$ 2,6 Hz y $J_{4,5}$ 2,3 Hz (Tabla V).

Para una confirmación química adicional de la configuración de C-1 de los enulósidos obtenidos en este trabajo de Tesis, se prepararon por el procedimiento aquí descrito alquil enulósidos de configuración conocida, cuyas características espectroscópicas figuren en la literatura. Dado que las metil hex-3-enopiranosid-2-ulosas benzoiladas en C-6 de configuración α y β se encontraban descriptas detalladamente³⁴, se procedió a glicosidar el 2-benzoiloxi-D-galactal (97) con metanol en presencia de SnCl_4 (relación 1:1,5:1,2). Luego de 2 h de reacción a $-18^\circ \pm 2^\circ\text{C}$ se observó la formación de dos productos principales que se purificaron por cromatografía en columna. Por evaporación del solvente de la fracción que contenía el producto de mayor movilidad cromatográfica, se obtuvo con 35% de rendimiento la metil 6-O-benzoil-3,4-didesoxi- α -D-glicero-hex-3-enopiranosid-2-ulosa (119 α) cristalina, que por recristalización de etanol dió p.f. $86^\circ\text{--}86,5^\circ\text{C}$ y $[\alpha]_D -40^\circ$ (Lit.³⁴ p.f. $85\text{--}86^\circ\text{C}$, $[\alpha]_D -39,6^\circ$).



El espectro de RMN-¹H de 119α (Tabla VIII, Fig. 13) mostraba dos doble dobles a 7,05 y 6,20 ppm correspondientes a H-4 y H-3 respectivamente, con constantes de acoplamiento $J_{3,4}$ 10,8 Hz, $J_{3,5}$ 2,6 Hz y $J_{4,5}$ 1,6 Hz; y a δ 4,81 un singulete ancho debido al H-1.

En el espectro de RMN-¹³C de 119α (Tabla VIII, Fig. 13) se observaban las señales del carbono carbonílico C-2 a 188,8 ppm; las de los carbonos vinílicos C-4 y C-3 a 147,0 y 126,0 ppm respectivamente; y la del carbono anomérico C-1 a 98,6 ppm.

Una segunda fracción de la columna contenía una mezcla de los dos productos en cantidades equivalentes. De fracciones posteriores se aisló el compuesto de menor movilidad cromatográfica como un jarabe homogéneo, con 30% de rendimiento, el cual se identificó como metil 6-O-benzoil-3,4-didesoxi-β-D-glicero-hex-3-enopiranosid-2-ulosa (119β), con $[\alpha]_D -105^\circ$ (Lit.³⁴ $[\alpha]_D -118^\circ$)

En el espectro de RMN-¹H de 119β (Tabla VIII, Fig. 14) se observaban los dos doble dobles de H-4 y H-3 a 7,10 ppm y 6,23 ppm respectivamente; con constantes de acoplamiento $J_{3,4}$ 10,7 Hz, $J_{3,5}$ 2,0 Hz y $J_{4,5}$ 2,9 Hz. La señal anomérica aparecía como un singulete ancho a δ 4,86. La disminución de la constante de acoplamiento a larga distancia $J_{3,5}$ y el aumento de $J_{4,5}$ respecto al anómero α, indicaría una población importante del conformero E_0 en el equilibrio conformacional de 119β.

En el espectro de RMN-¹³C de 119β (Tabla IX, Fig. 14) se observaban las señales del carbono carbonílico C-2 a 188,1 ppm; la de los carbonos vinílicos C-4 y C-3 a 146,5 y 126,0 ppm respectivamente y la del carbono anomérico C-1 a 98,8 ppm.

La similitud de los desplazamientos químicos de H-1 y C-1 en los respectivos espectros de RMN-¹H y -¹³C de 119α y 119β, indicaría una orientación equivalente para el sustituyente anomérico de ambos compuestos, lo cual confirmaría que la conformación E_0 es predominante para 119β.

El procedimiento desarrollado para la preparación de glicósidos de 3-hexen-2-ulosas a partir de 2-aciloxiglicales acilados y alcoholes en presencia de SnCl₄

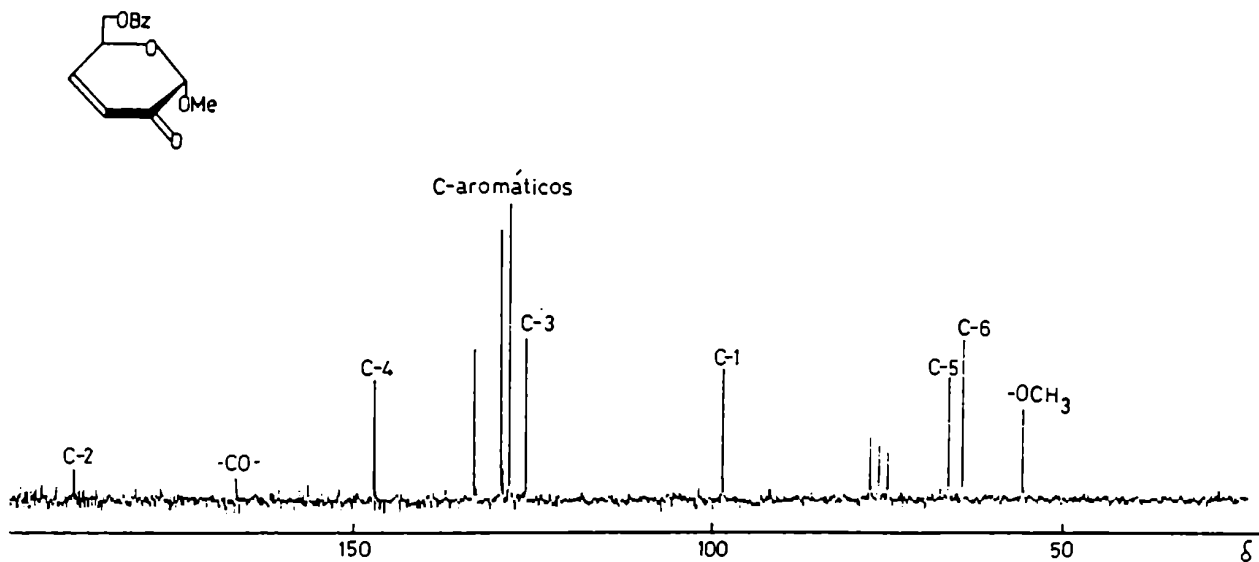
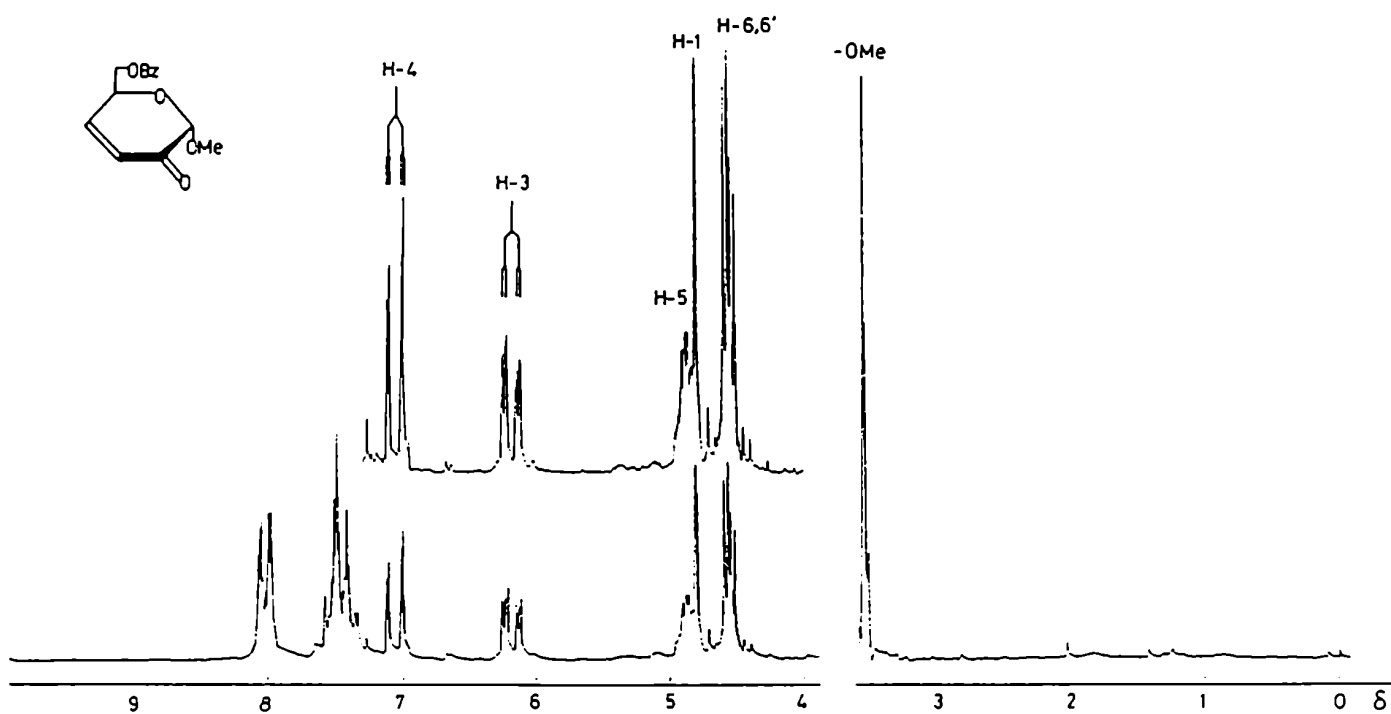


Figura 13. Espectro de RMN-¹H y RMN-¹³C de la metil 6-O-benzoil-3,4-didesoxi- α -D-*glicero*-hex-3-enopiranosid-2-ulosu (119 α)

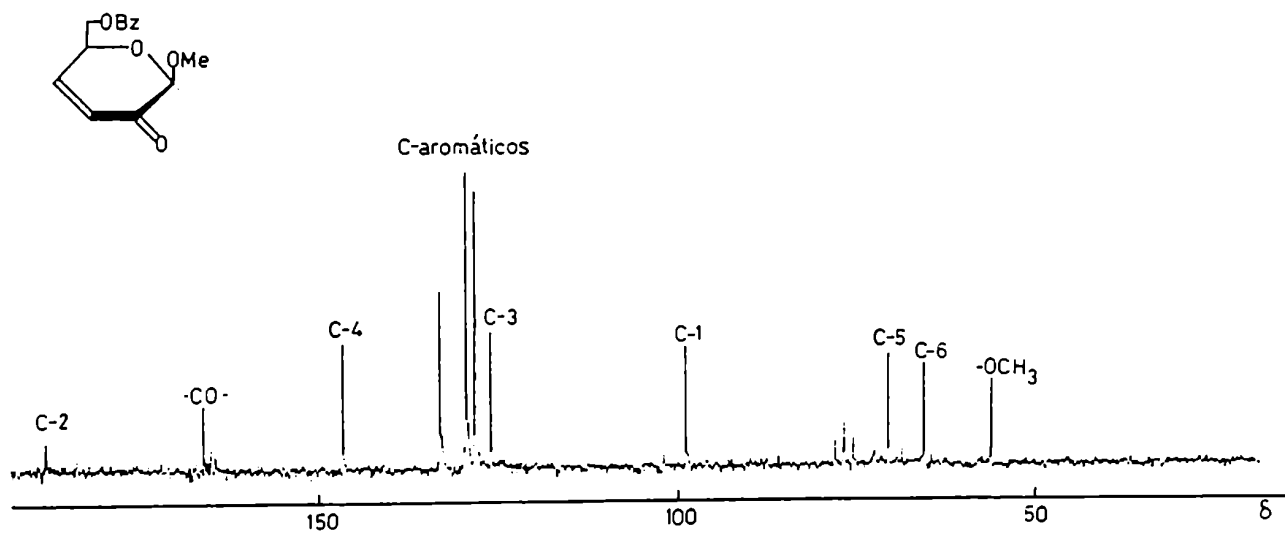
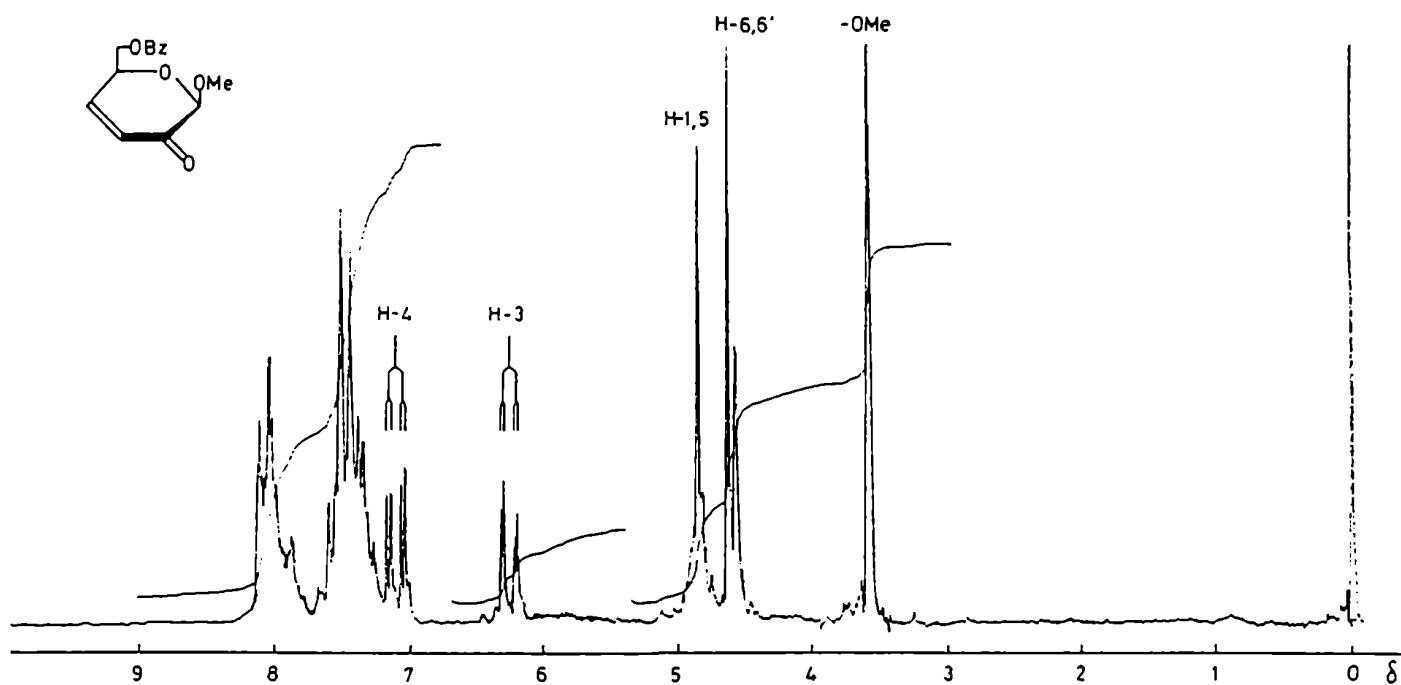
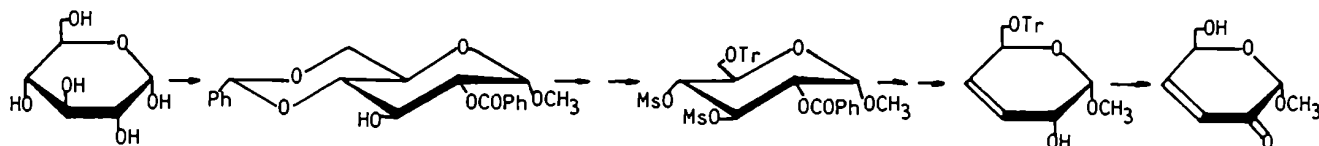


Figura 14. Espectros de RMN-¹H y RMN-¹³C de la metil 6-O-benzoil-3,4-didesoxi-β-D-glicero-hex-3-enopiranosid-2-ulosa (1193)

presenta ventajas respecto a métodos anteriores^{72,80} como se resume a continuación:

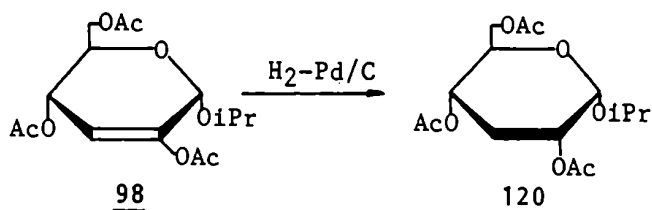
- A) el método es estereoselectivo, formándose casi exclusivamente el anómero α . Como excepción se observó la formación del anómero β en la reacción del tri-*O*-benzoil-2-benzoiloxi-D-galactal (97) con metanol. Probablemente este resultado se deba al pequeño tamaño del alcohol.
- B) este método permite preparar 3-hexen-2-ulosidos, en un solo paso y con muy buenos rendimientos. Así por ejemplo, la 2-propil 6-*O*-acetil-3,4-didesoxi- α -D-glicero-hex-3-enopiranosid-2-ulososa (101) se obtuvo con 84% de rendimiento a partir de 2-acetoxi-D-galactal triacetato (49), mientras que en presencia de NIS bajo las condiciones más favorables, el compuesto 101 se obtuvo con 61% de rendimiento a partir de 49. Ambos rendimientos superan a los obtenidos por rutas alternativas para la preparación de 3-hexen-2-ulosidos. Así, Holde y col.⁸⁰ describen un camino sintético de siete pasos para la obtención de un análogo de 101 (con diferentes sustituyentes en C-1 y C-6) a partir de metil α -D-glicopiranosido, con un rendimiento total de 37%.



- C) por último, los derivados benzoilados de 2-aciloxiglicales (33 y 97) se reordenan fácilmente con SnCl_4 a las correspondientes enonas, mientras que, como se discutió anteriormente, en presencia de NIS no era posible esta transformación.

SINTESIS DE DESOXIAZUCARES, 2-ULOSAS Y AZUCARES HALOGENADOS.

Los enósidos y enonas preparados en el curso de este trabajo de Tesis pueden transformarse, mediante reacciones sencillas, en azúcares modificados tales como desoxiazúcares, desoxihexulósidos, azúcares halogenados, etc. En el caso particular de los enósidos, el doble enlace C=C se puede saturar fácilmente por hidrogenación catalítica para dar el correspondiente glicósido de una 3-desoxi-hexosa. Así por ejemplo, por hidrogenación del enósid 98 sobre Pd/C, a presión atmosférica y temperatura ambiente, se obtuvo como único producto luego de 24 h de reacción, el 2-propil 2,3,6-tri-O-acetil-3-desoxi- α -D-ribo-hexopiranosido (120) con 85% de rendimiento. La configuración del C-2 se determinó por el análisis de las constantes de acoplamiento del espectro de RMN- 1 H. El compuesto 120 era un jarabe ópticamente activo, $[\alpha]_D^{+132}$, cuyo análisis elemental de C e H estaba de acuerdo con la fórmula propuesta y su estructura se estableció en base a sus datos espectroscópicos.



En el espectro de RMN- 1 H de 120 (Fig. 15) se observaban, entre otras señales la del H-anomérico a 5,05 ppm como un doblete con $J_{1,2}$ 3,6 Hz; la del H-2 como un multiplete no resuelto por encontrarse superpuesto con la señal del H-4 a 4,88-4,72 ppm; a 2,30 ppm aparecía la señal del H-3 ecuatorial como un multiplete con $J_{2,3}$ 5,5 Hz, $J_{3,4}$ 5,5 Hz y $J_{3,3'}$ 11,0 Hz; y a 1,95 ppm se observaba el multiplete del H-3' axial, con $J_{2,3'}$ 11,0 Hz y $J_{3,4'}$ 11,0 Hz.

En el espectro de RMN- 13 C de 120 (Tabla X, Fig. 15), las señales se asignaron por comparación con el espectro de RMN- 13 C del metil 3-desoxi- α -D-ribo-hexopiranosido⁸¹ (compuesto I, Tabla X) configuracionalmente relacionado, teniendo en cuenta el efecto que ocasiona en el desplazamiento químico de carbono la acilación de un grupo HO. En general, el carbono α a un grupo hidroxilo sufre un leve desplazamiento a campos bajos por acilación (efecto α); en cambio los carbonos β a un grupo acilo resuena a campos mas altos que los carbonos β a un hidroxilo (efecto β). De este modo, el carbono anomérico se asignó a la señal a 93,2 ppm, desplazada a campos altos respecto al glicósido I por el efecto β . Los C-3 y C-5 se encontraban afectados

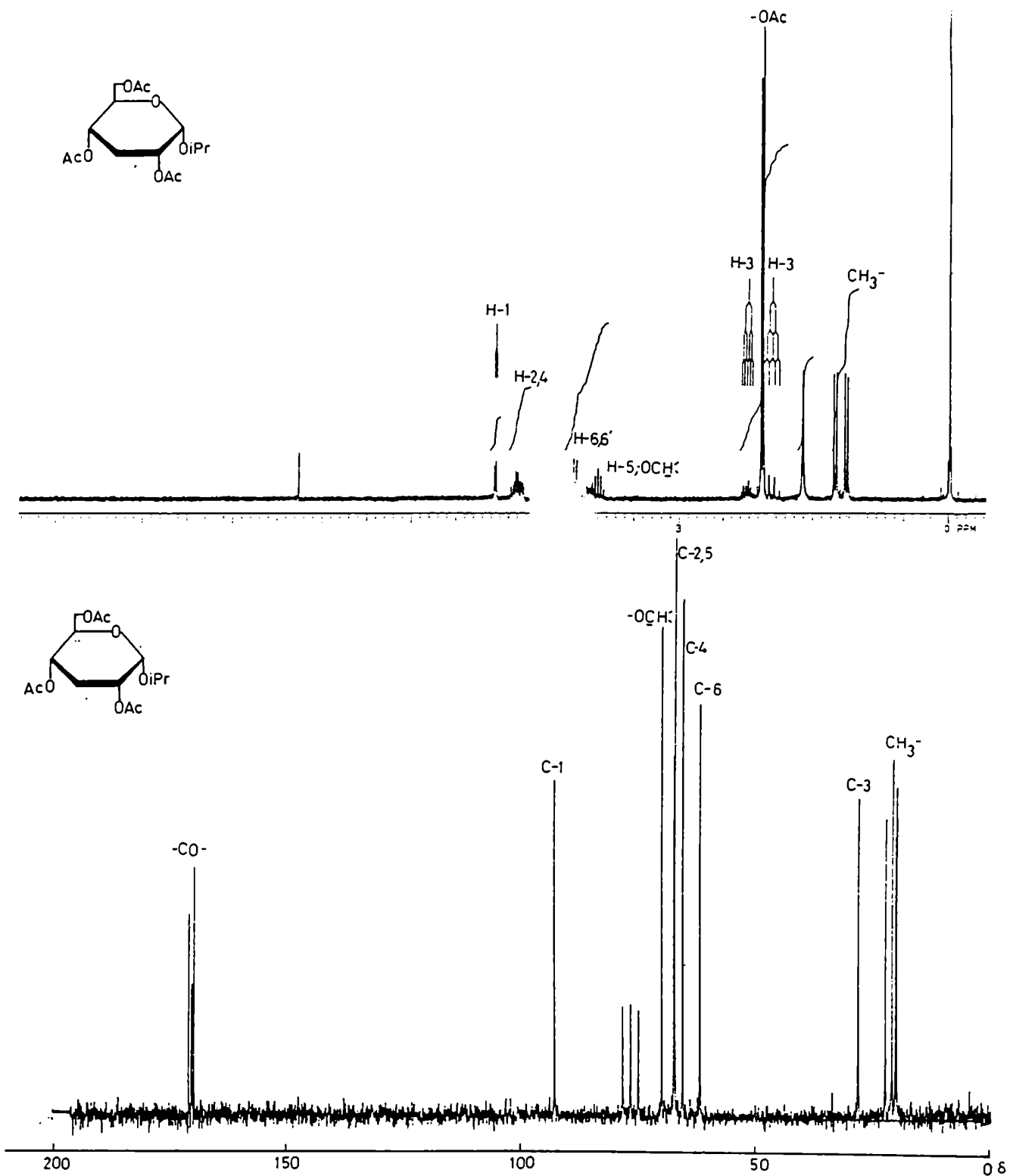


Figura 15. Espectros de RMN- ^1H y RMN- ^{13}C del 2- propil 2,4,6-tri-O-acetil-3-desoxi- α -D-ribo-hexopiranosido (120)

anillos piranósicos de azúcares conformacionalmente homogéneos e indeformables, considerando los efectos de la electronegatividad del sustituyente y de su orientación relativa sobre el acoplamiento. La ecuación utilizada es la siguiente:

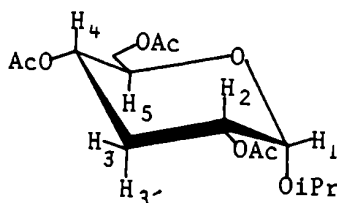
$$J = J^{\circ} + \sum_1^4 \Delta J(x)$$

donde J° es un valor de referencia que toma los valores de $J_{ae}^{\circ} = 4,4$ Hz, $J_{ee}^{\circ} = 2,6$ Hz y $J_{aa}^{\circ} = 12,2$ Hz para sistemas tetrasustituídos (CH-CH) y $J_{aa}^{\circ} = 12,9$ Hz para sistemas trisustituídos (CH₂-CH). El término $\Delta J(x)$ corresponde a las constantes de aditividad las cuales se determinaron por recopilación de valores experimentales de anillos piranósicos sustituidos con distintos grupos X. En la siguiente tabla se puede ver algunos de estos valores.

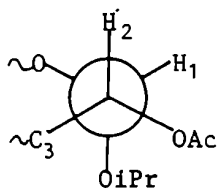
CONSTANTES DE ADITIVIDAD $\Delta J(x)$ PARA UN SUSTITUYENTE X

X	$\Delta J(ae)$	δ	$\Delta J(ee)(X)$	$\Delta J(aa)(X)$
	X anti		X gauche	
H,C	0,0		0,0	0,0
Cl	-1,2		+0,4	-1,0
O	-1,8		+0,5	-1,4
F	-2,5		+0,7	-2,0

Como ejemplo, se aplica la ecuación al isómero D-ribo 120 en la conformación ⁴C₁, mas estable. Los resultados son los siguientes:



Cálculo de $J_{1,2}$:



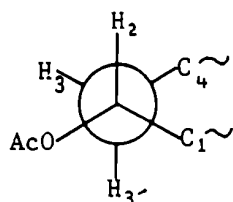
$$J_{1,2}^{\text{calc}} = J_{ae}^{\circ} + 2\Delta J(\text{gauche})(O) + \Delta J(\text{anti})(O)$$

$$= 4,4 + 2 \times 0,5 - 1,8 = 3,6$$

$$J_{1,2}^{\text{obs}} = 3,6 \text{ Hz}$$

$$\Delta J_{1,2} = |J_{1,2}^{\text{calc}} - J_{1,2}^{\text{obs}}| = 0$$

Cálculo de $J_{2,3}$ y $J_{2,3'}$:



$$J_{2,3}^{\text{calc}} = J_{ae}^{\circ} + \Delta J(\text{gauche})(0)$$

$$= 4,4 + 0,5 = 4,9 \text{ Hz}$$

$$J_{2,3}^{\text{obs}} = 5,5 \text{ Hz}$$

$$\Delta J_{2,3} = 0,6$$

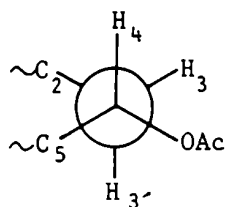
$$J_{2,3'}^{\text{calc}} = J_{aa}^{\circ} + \Delta J(\text{gauche})(0)$$

$$= 12,9 - 1,4 = 11,5 \text{ Hz}$$

$$J_{2,3'}^{\text{obs}} = 11,0 \text{ Hz}$$

$$\Delta J_{2,3'} = 0,5$$

Cálculo de $J_{3,4}$ y $J_{3',4}$:



$$J_{3,4}^{\text{calc}} = J_{ae}^{\circ} + \Delta J(\text{gauche})(0)$$

$$= 4,4 + 0,5 = 4,9 \text{ Hz}$$

$$J_{3,4}^{\text{obs}} = 5,5 \text{ Hz}$$

$$\Delta J_{3,4} = 0,6$$

$$J_{3',4}^{\text{calc}} = J_{aa}^{\circ} + \Delta J(\text{gauche})(0)$$

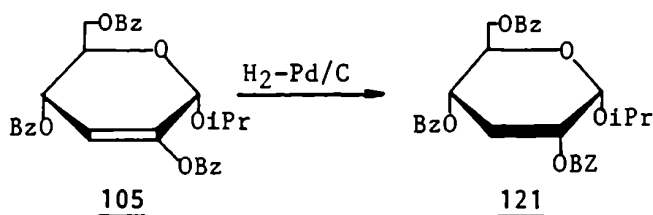
$$= 12,9 - 1,4 = 11,5 \text{ Hz}$$

$$J_{3',4}^{\text{obs}} = 11,0 \text{ Hz}$$

$$\Delta J_{3',4} = 0,5$$

Como se puede observar, los valores de las constantes de acoplamiento calculados se ajustan con bastante precisión a los valores experimentales, lo cual constituye una confirmación de la configuración propuesta para el C-2 de 120.

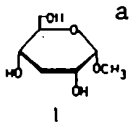
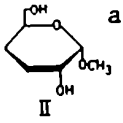
La hidrogenación catalítica del doble enlace C=C de otros enósidos resultó también estereoselectiva. Así por hidrogenación de 105 se obtuvo con 90% de rendimiento el 2-propil 2,4,6-tri-O-benzoil-3-desoxi- α -D-ribo-hexopiranoósido (121) como un jarabe ópticamente activo, $[\alpha]_D +64^{\circ}$.



En el espectro de RMN-¹H de 121 (Fig. 16) se observaba un multiplete complejo entre 5,42 y 5,06 ppm debido a la superposición de H-1, H-2 y H-4; en cambio los H-3 ecuatorial y H-3' axial aparecían como multipletes bien resueltos a 2,60 y 2,32 ppm respectivamente, por lo cual pudieron medirse las $J_{2,3}$ 5,0 Hz, $J_{2,3'}$ 11,0 Hz, $J_{3,4}$ 5,0 Hz, $J_{3,4'}$ 11,0 Hz y $J_{3,3'}$ 12,0 Hz. Como se discutió anteriormente para el compuesto 120, estos valores indican que nuevamente la reacción fue altamente estereoselectiva formándose solo el isómero de configuración D-ribo.

El espectro de RMN-¹³C de 121 (Tabla X, Fig. 16) se asemejaba al de 120, observándose también los efectos α y β causados por la benzoilación.

Tabla X: Datos de RMN-¹³C de alquil desoxi-D-hexopiranosidos

Compuesto	δ , ppm						
	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	OC-1'
	98,9	67,1	35,3	65,0	73,2	61,5	55,6
120	93,2	67,8*	28,7	65,9	67,6*	62,3	70,4
121	94,0	68,5*	29,4	67,3	68,1*	63,6	71,3
	100,0	69,8	26,0	26,3	68,5	64,8	55,6
126	94,4	70,1	superpuestas colestanilo		66,2*	66,0*	77,4
127	96,3	68,7*	26,0#	27,0#	67,7	65,3	69,6*
128	94,3	70,1	23,2#	26,6#	66,3*	66,0*	70,1

* y # Las asignaciones pueden ser intercambiadas

^a Ver referencia 81.

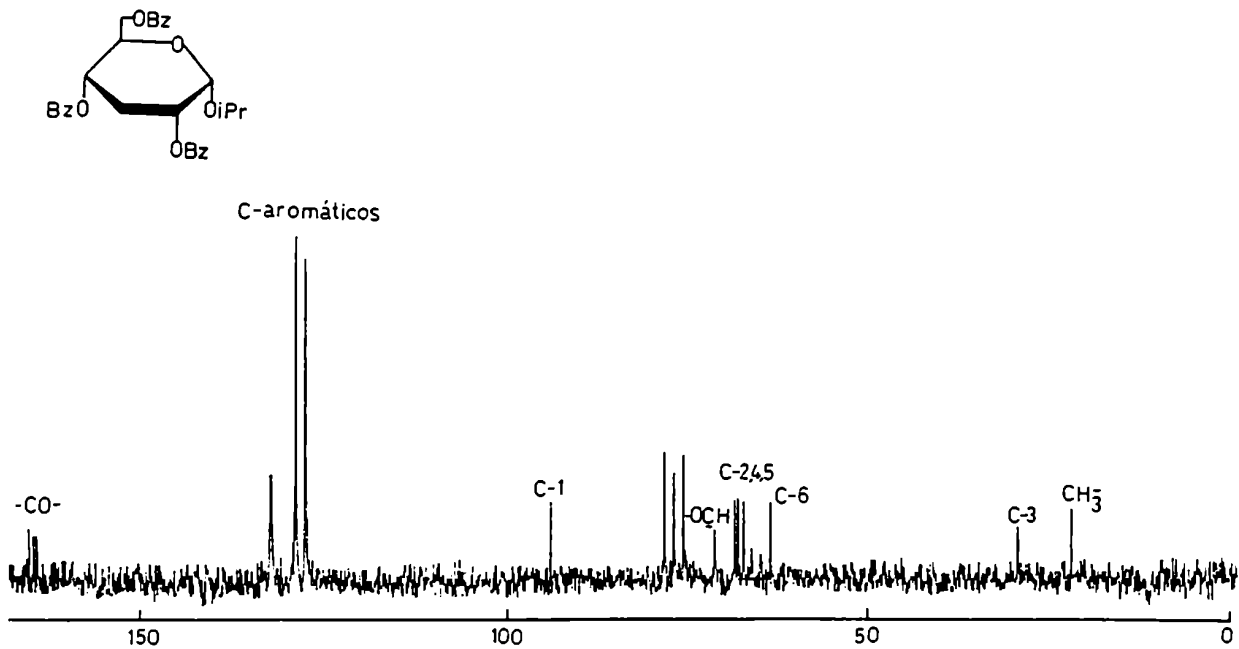
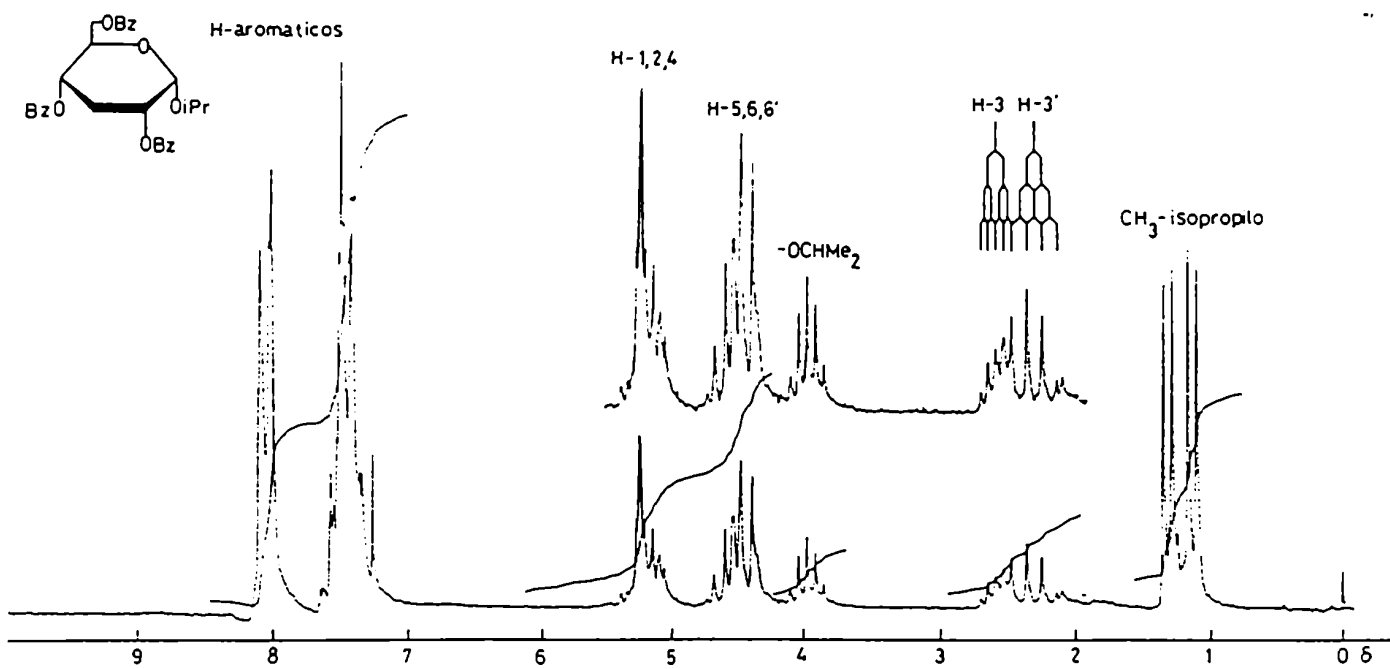
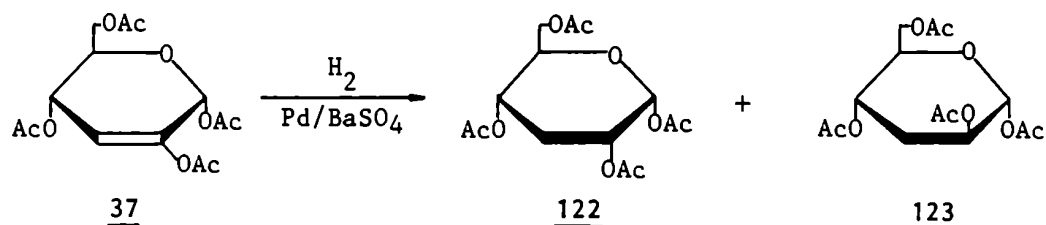
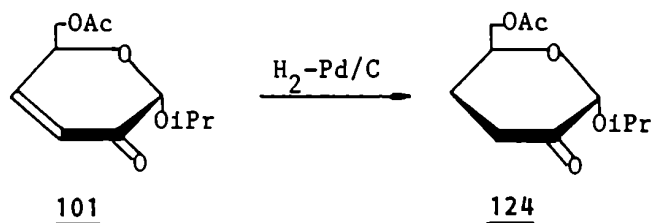


Figura 16. Espectro de RMN-¹H y RMN-¹³C del 2-propil 2,4,6-tri-O-benzoil-3-desoxi- α -D-ribo-hexopiranosido (121).

Ferrier y col.²⁶ habían estudiado la hidrogenación de azúcares insaturados peracetilados, observando la formación de ambos isómeros en C-2. Así, por hidrogenación del compuesto 37 usando como catalizador Pd 5%/BaSO₄, obtuvieron una mezcla de isómeros de configuración D-ribo (122) y D-arabino (123) en relación 63:37. Estos resultados contrastan con los obtenidos en el presente trabajo, en el cual las reacciones resultaron altamente estereoselectivas, conduciendo únicamente a 3-desoxiazúcares de configuración D-ribo. Esta discrepancia podría estar relacionada con la naturaleza del catalizador, o el cambio del sustituyente anomérico.



Por otra parte, hemos estudiado también la hidrogenación del doble enlace C=C de alquil 3-hexen-2-ulosidos con el objeto de preparar 3,4-didesoxi-2-ulosas. Así, por hidrogenación de la 2-propil 6-O-acetil-3,4-didesoxi- α -D-glicero-hex-3-enopiranosid-2-ulosa (101) sobre Pd 10%/C a presión atmosférica, se obtuvo luego de 24 h de reacción y con 87% de rendimiento, la 2-propil 6-O-acetil-3,4-didesoxi- α -D-glicero-2-ulosa (124) como un jarabe ópticamente activo, $[\alpha]_D +102^\circ$. Su análisis elemental de C e H estaba de acuerdo con la fórmula propuesta.



En el espectro de RMN-¹H de 124 (Fig. 17) se observó la desaparición de los doble dobletes de los H-vínicos H-4 y H-3; mientras que a 2,70 y 2,34 ppm aparecían los dos multipletes de H-3 y H-3'; y entre 2,14 y 1,78 ppm otro multiplete correspondiente a H-4 y H-4'. La señal del H-anomérico aparecía a 4,70 ppm, levemente desplazado a campos altos respecto del mismo hidrógeno del compuesto 101. El análisis de primer orden de las señales de H-3 y H-3' arrojó los siguientes

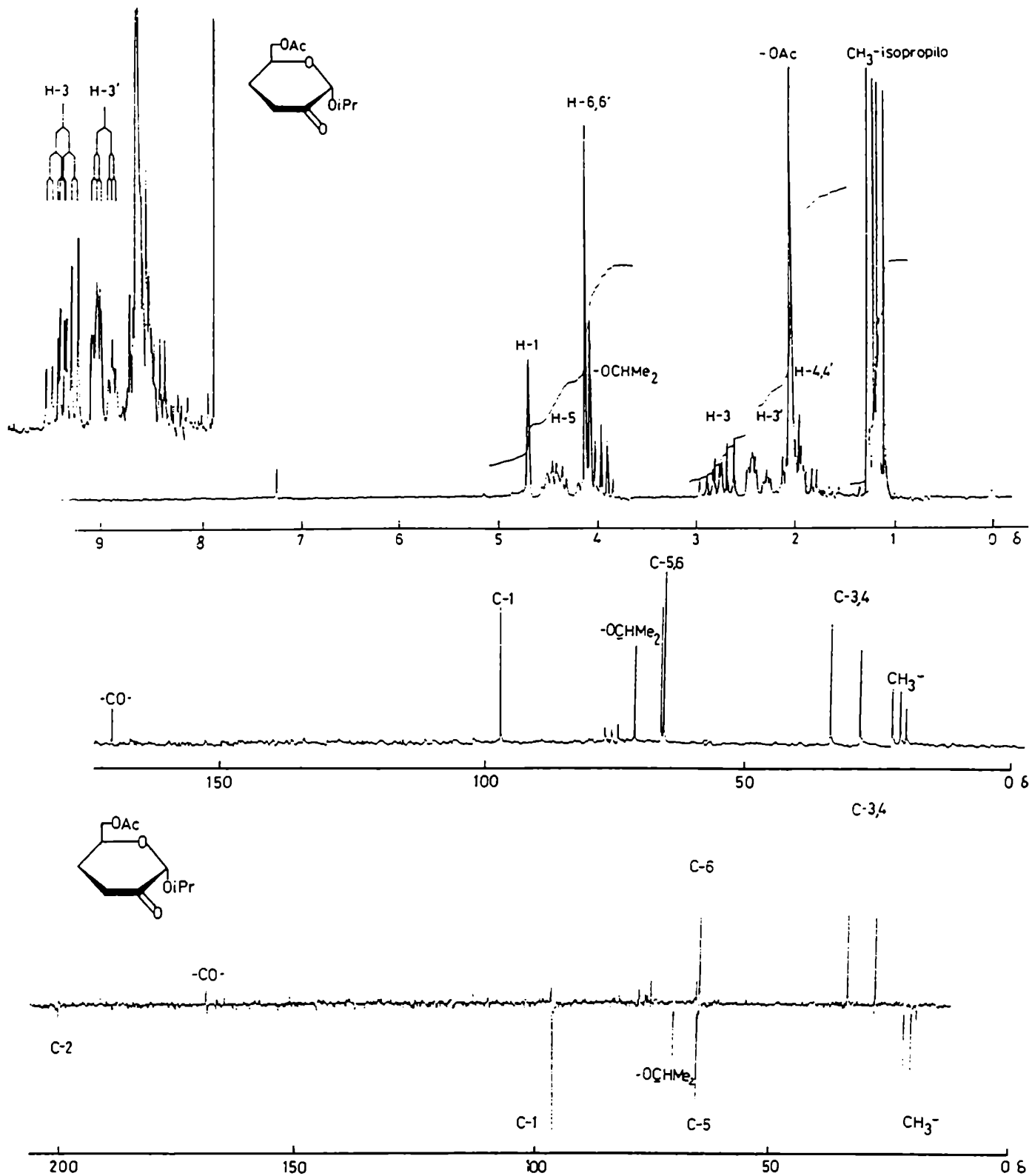
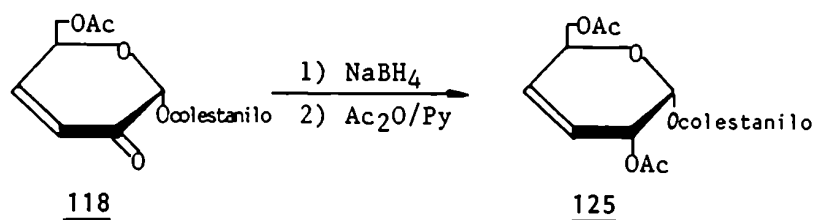


Figura 17. Espectros de RMN- ^1H y RMN- ^{13}C APT de la 2-propil 6-O-acetil-3,4-dideoxi- α -D-glicero-2-ulosa (124).

valores para las constantes de acoplamiento: $J_{3,4}$ 11,0 Hz, $J_{3,4}$ 7,0 Hz, $J_{3,3}$ 14,0 Hz, $J_{3,4}$ 3,0 Hz y $J_{3,4}$ 3,0 Hz.

En el espectro de RMN- ^{13}C (APT) de 124 (Fig. 17) se observó el corrimiento de las señales de los C-3 y C-4, con respecto al compuesto de partida, de la zona de los C-vinílicos hacia la región de los carbonos metilénicos (34,7 y 29,2 ppm), el C-anomérico a 98,0 ppm; y los C-5 y C-6 resonaban a 66,2 y 65,7 ppm respectivamente.

Se estudió también la reducción del grupo carbonilo de las alquil 3-hexen-2-ulosas (101 y 118) con NaBH_4 en solución metanólica, obteniéndose los correspondientes alcoholes alílicos. Así por ejemplo, por tratamiento del colestanil 6-O-acetil-3,4-didesoxi- α -D-glicero-hex-3-enopiranosid-2-ulosa (118) con exceso de NaBH_4 , se observó que luego de 4 h de reacción a temperatura ambiente, se formó un único producto, de menor movilidad cromatográfica. Después de neutralizar, la mezcla se acetiló con anhídrido acético-piridina, obteniéndose el colestanil 2,6-di-O-acetil-3,4-didesoxi- α -D-eritro-hex-3-enopiranosido (125, 77%), cuyo análisis elemental de C e H coincidía con la fórmula propuesta. La configuración α -eritro se confirmó por análisis de las constantes de acoplamiento $J_{\text{H,H}}$.



En el espectro de RMN- ^1H de 125 (Fig. 18) aparecían las señales de los H-vinílicos H-3 y H-4 a 5,86 y 5,72 ppm con $J_{3,4}$ 11,0 Hz, mientras que sus constantes de acoplamiento con los H-2 y H-5 eran menores de 1 Hz y por lo tanto no pudieron medirse. El H-anomérico aparecía a 5,38 ppm como un doblete con $J_{1,2}$ 4,0 Hz; y el H-2 como un multiplete complejo a 5,26 ppm.

El valor de $J_{1,2}$ 4,0 Hz característico de un acoplamiento axial-ecuatorial, indicaría que se obtuvo el compuesto α -eritro, lo cual se debería al stereocontrol que ejerce el carbono anomérico sobre la adición al grupo insaturado vecino⁸². Por otra parte, según las ecuaciones de Garbish⁷¹ para acoplamientos alílicos y vinílicos; los valores pequeños de las constantes de acoplamiento $J_{4,5}$ y $J_{2,3}$ sugieren ángulos diedros de aproximadamente 90° entre el H-4 y H-5 y entre el H-2 y el H-3, lo cual implicaría una conformación preferencial $^0\text{H}_1$ para el compuesto 125.

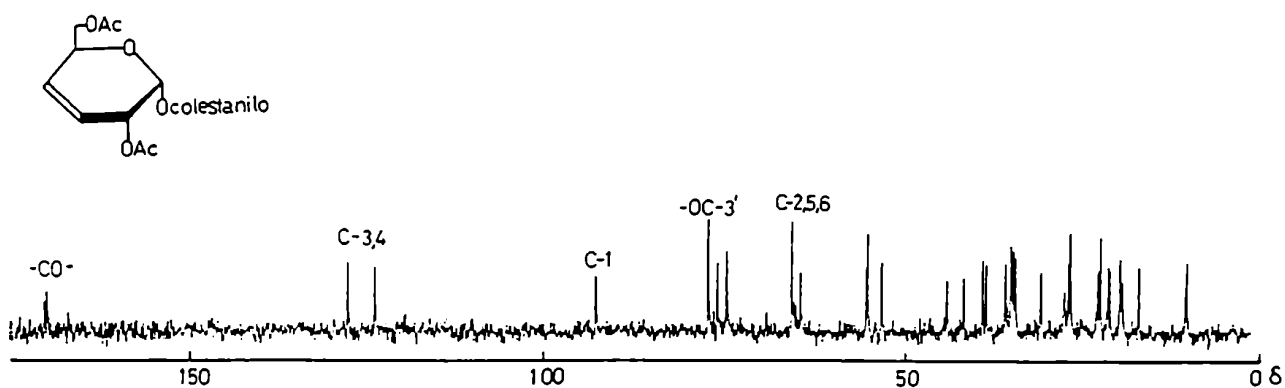
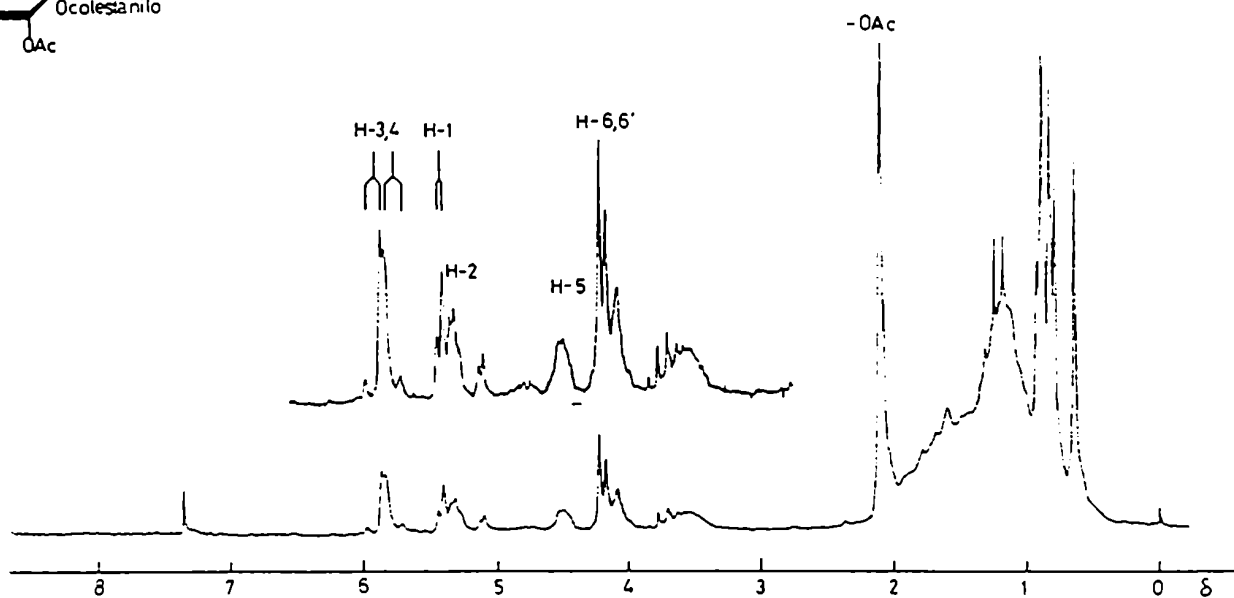
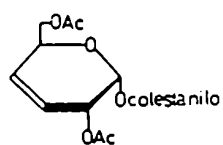
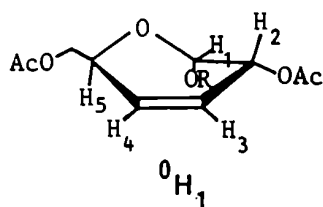


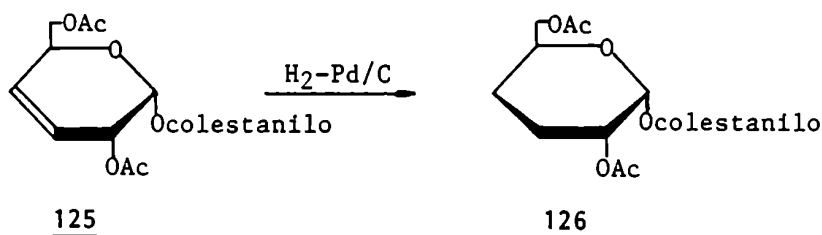
Figura 18. Espectros de RMN- ^1H y RMN- ^{13}C del colestaniol 2,6-di-O-acetil-3,4-didesoxi- α -D-eritro-hex-3-enopiranosido (125).



Esta conformación no solo estaría favorecida por el efecto anomérico de la aglicona orientada axialmente, sino también por los efectos alílicos de los sustituyentes polares acetoximetilo en C-5 y acetilo en C-2 orientados seudoequatorialmente⁸⁴.

En el espectro de RMN-¹³C de 125 (Fig. 18) se observó la desaparición de la señal del carbono carbonílico de C-2 del compuesto de partida, el cual aparece ahora a campos altos, junto a las señales de C-5 y C-6 (66,6; 65,4 ppm); los carbonos vínilicos C-3 y C-4 se encuentran a 128,0 y 124,2 ppm, desplazados también a campos más altos respecto a la enona original. El carbono anomérico aparece a 93,5 ppm.

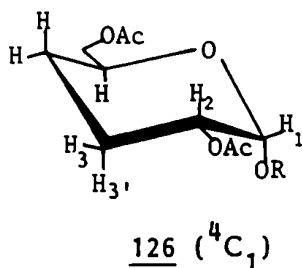
La hidrogenación de 125 conduciría a una 3,4-didesoxihexosa, cuya configuración en el C-2 sería idéntica a la de 125 confirmando la configuración tentativamente asignada al C-2 de este último. Por lo tanto se procedió a hidrogenar catalíticamente sobre Pd 10%/C el doble enlace C=C de 125, obteniéndose el colestanil 2,6-di-O-acetil-3,4-didesoxi- α -D-eritro-hexopiranosido (126) cristalino. El análisis elemental de C e H de 126 estaba de acuerdo con la estructura propuesta.



En el espectro de RMN-¹H de 126 (Fig. 19) se observaban las señales desplazadas a campos más altos: el H-anomérico aparecía como un doblete a δ 5,08 ($J_{1,2}$ 3,0 Hz) y el H-2 como un multiplete a δ 4,76 ($J_{2,3}$ 5,0 Hz y $J_{2,3'}$ 11,0 Hz). Las señales de H-3,3' y H-4,4' se superponían con las del colestanilo.

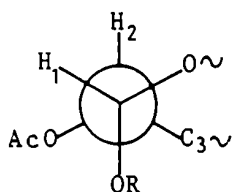
Dado que la conformación más estable de las 3,4-didesoxi- α -D-hexopiranosas sería la ⁴C₁, en la cual la aglicona se encuentra orientada axialmente y el grupo acetoximetilo de C-5 ecuatorialmente, los valores experimentales de $J_{1,2}$; $J_{2,3}$ y

$J_{2,3}$ indican claramente una configuración D-eritro para 126. En la misma el H-2 se encuentra orientado axialmente, lo cual explicaría el valor de $J_{2,3}$ (11,0 Hz), por tratarse de un acoplamiento trans-diaxial entre H-2 y H-3'; mientras que $J_{2,3}$ (5,0 Hz) y $J_{1,2}$ (3,0 Hz) presentan valores intermedios y característicos de un acoplamiento axial-ecuatorial.



Una confirmación adicional de estos resultados, provendría de calcular teóricamente el valor de las constantes de acoplamiento por el método de Altona-Haasnoot⁸³ anteriormente aplicado, y luego compararlos con los valores observados.

Cálculo de $J_{1,2}$:

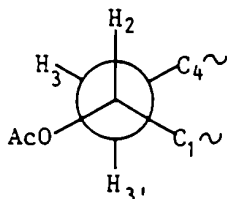


$$J_{1,2}^{\text{calc}} = J_{ae}^{\circ} + 2\Delta J(\text{gauche})(0) + \Delta J(\text{anti})(0) \quad J_{1,2}^{\text{obs}} = 3,0 \text{ Hz}$$

$$= 4,4 + 2 \times 0,5 - 1,8 = 3,6 \text{ Hz}$$

$$\Delta J_{1,2} = |J_{1,2}^{\text{calc}} - J_{1,2}^{\text{obs}}| = 0,6$$

Cálculo de $J_{2,3}$ y $J_{2,3'}$:



$$J_{2,3}^{\text{calc}} = J_{ae}^{\circ} + \Delta J(\text{gauche})(0) \quad J_{2,3}^{\text{obs}} = 5,0 \text{ Hz}$$

$$= 4,4 + 0,5 = 4,9 \text{ Hz}$$

$$\Delta J_{2,3} = 0,1$$

$$J_{2,3'}^{\text{calc}} = J_{aa}^{\circ} + \Delta J(\text{gauche})(0) \quad J_{2,3'}^{\text{obs}} = 11,0 \text{ Hz}$$

$$= 12,9 - 1,4 = 11,5 \text{ Hz}$$

$$\Delta J_{2,3'} = 0,5$$

Como se puede verificar los valores de las constantes de acoplamiento calcu-

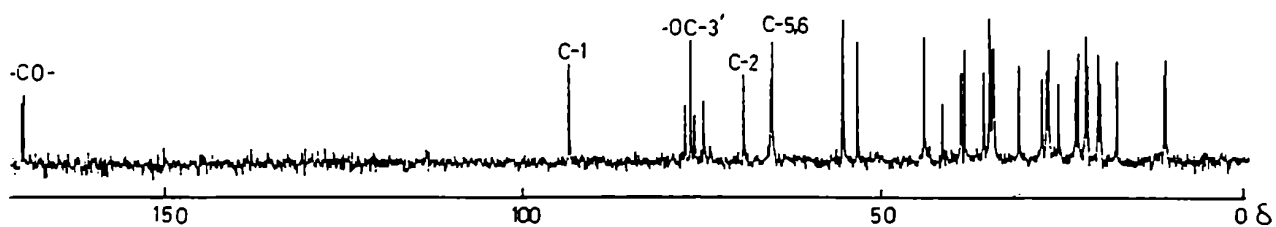
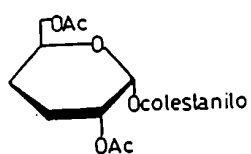
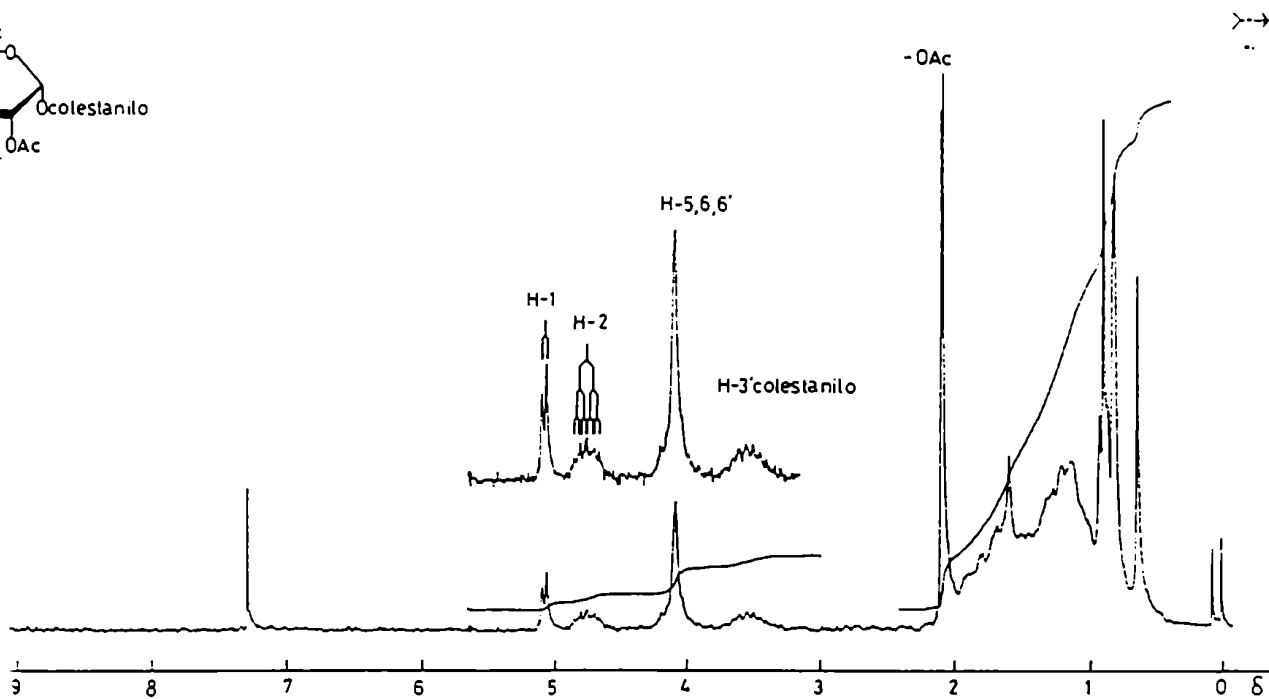
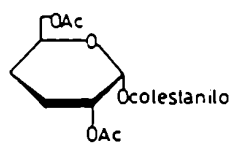
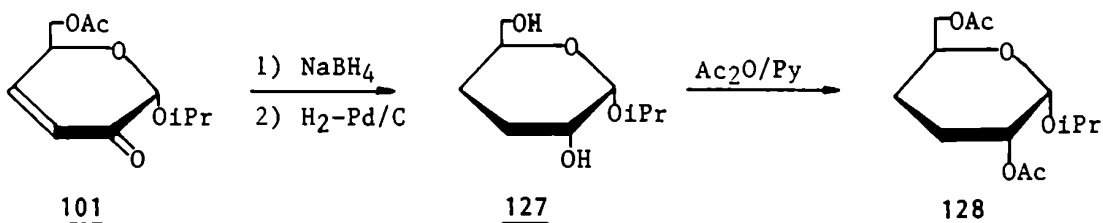


Figura 19. Espectros de RMN- ^1H y RMN- ^{13}C del colestanil 2,6-di-O-acetil-3,4-didesoxi- α -D-eritro-hexopiranosido (126).

lados para la estructura propuesta, están de acuerdo con los observados experimentalmente.

En el espectro de RMN-¹³C de 126 (Tabla X, Fig. 19) las señales se asignaron por comparación con el espectro de RMN-¹³C del metil 3,4-didesoxi- α -D-eritro-hexopiranosido⁸¹ (compuesto II, Tabla X) configuracionalmente relacionado, considerando los efectos α y β causados por la acetilación de los grupos HO. De este modo, el carbono anomérico a 94,4 ppm se encuentra desplazado a campos altos respecto al glicósido II, por el efecto β de la acilación. El C-5 se encuentra también desplazado a campos altos debido al mismo efecto (acetilación del HO-6). Por el contrario, los C-2 y C-6 se encuentran levemente desplazados a campos mas bajos respecto al glicósido II, por el efecto α de la acetilación de los HO-2 y HO-6.

La reducción del carbonilo con NaBH₄ seguida de hidrogenación catalítica del doble enlace C=C de la 2-propil 3-hexen-2-ulososa 101 condujo al isopropil glicósido de una 3,4-didesoxihexosa 127, que por acetilación dió el derivado 2,6-diacetado 128. El 2-propil 3,4-didesoxi- α -D-eritro-hexopiranosido 127 se obtuvo con rendimiento casi cuantitativo, como un jarabe opticamente activo, cuyo análisis elemental de C e H coincidía con la fórmula propuesta.



En el espectro de RMN-¹H de 127 (Fig. 20) se observaba la ausencia de señales vinílicas. El H-anomérico aparecía a 4,88 ppm como un doblete con J_{1,2} 3,6 Hz. Entre 3,90-3,50 ppm se veía un grupo de señales complejas correspondientes a los H-2, H-5, H-6,6' y a un HO- que desaparecía por intercambio con D₂O. Entre 2,10-1,40 ppm aparecía otro grupo de señales correspondientes a los H-3,3'; H-4,4' y el HO restante que también intercambiaba con D₂O.

En el espectro de RMN-¹³C de 127 (Tabla X, Fig. 20) se asignaron las señales por comparación con el espectro de RMN-¹³C del compuesto II⁸¹(Tabla X). Así el carbono anomérico se observaba a 96,3 ppm; los C-5 y C-6 resonaban a 67,7 y 65,3 ppm respectivamente, mientras que las señales de C-2 y C-1' de la aglicona aparecían a 69,6 y 68,7 ppm, no pudiendo diferenciarse entre sí.

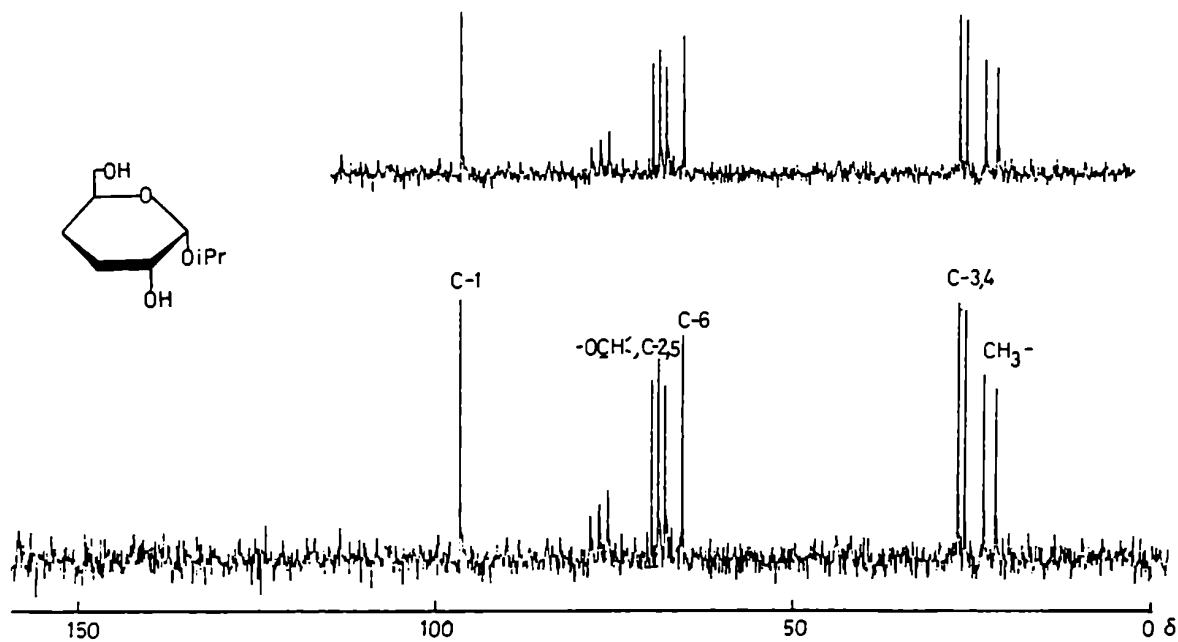
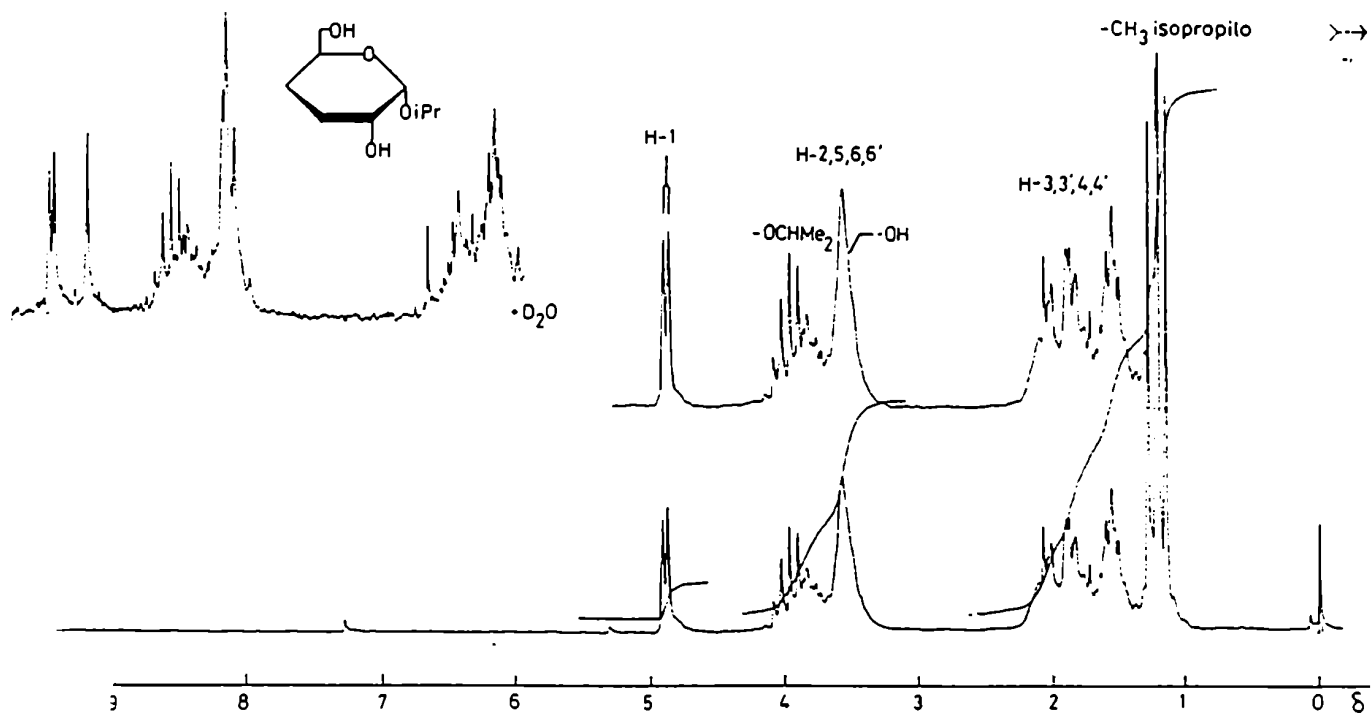


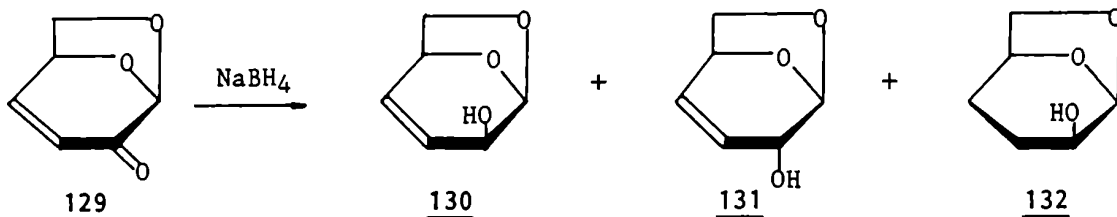
Figura 20. Espectros de RMN-¹H y RMN-¹³C del 2-propil 3,4-didesoxi- α -D-eritro-hexopiranosido (127).

Por acetilación con anhídrido acético-piridina del compuesto 127 se obtuvo el 2-propil 2,6-di-O-acetil-3,4-didesoxi- α -D-eritro-hexopiranosido 128 como un jarabe ópticamente activo, $[\alpha]_D +133^\circ$, cuyo análisis elemental estaba de acuerdo con la estructura propuesta.

El espectro de RMN- ^1H de 128 (Fig. 21) resultó mas resuelto que el de 127, observándose el doblete del H-1 a 5,00 ppm ($J_{1,2}$ 3,5 Hz); y el multiplete del H-2 a 4,70 ppm ($J_{2,3}$ 5,8 Hz y $J_{2,3'}$ 10,6 Hz). Los H-3,3',4,4' aparecían muy superpuestos entre 2,00 y 1,50 ppm.

El espectro de RMN- ^{13}C de 128 (Tabla X, Fig. 21) era semejante al de 126, observándose también los efectos α y β causados por la acetilación de 127. En particular, el carbono anomérico (94,3 ppm) sufrió un corrimiento de 2 ppm a campos altos respecto a 127 causado por la acetilación de HO-2 (efecto β).

Los valores de $J_{1,2}$, $J_{2,3}$ y $J_{2,3'}$ obtenidos eran similares a los del compuesto 126 confirmando nuevamente la configuración y la estereoselectividad de la reducción del carbonilo con NaBH_4 . Sin embargo, en la literatura⁸⁵ se describe que la reducción de la levoglucosenona 129 con NaBH_4 en solución acuosa y/o etanólica no era estereoselectiva obteniéndose productos de reducción del carbonilo de configuración D-treo 130 y D-eritro 131, y de reducción del sistema carbonílico α,β -insaturado con configuración D-treo 132.



Si bien la composición de la mezcla variaba con el solvente de reacción, los productos de configuración D-treo eran los más abundantes, lo cual indicaría un acercamiento preferencial del reactivo por la cara α menos impedida.

Continuando los estudios sobre la utilidad que presentan las alquil 3-hexen-2-ulosas como intermediarios sintéticos, se preparó un derivado bromado en C-3 de estos compuesto conservando el sistema carbonilo α,β -insaturado. Así, por ejemplo, cuando a una solución de 2-propil 6-O-acetil-3,4-didesoxi- α -D-glicero-hex-3-enopiranosid-2-ulosa (101) en cloroformo anhidro a 0°C y al reparo de la luz, se le agregó gota a gota una solución de bromo en cloroformo hasta persistencia de la

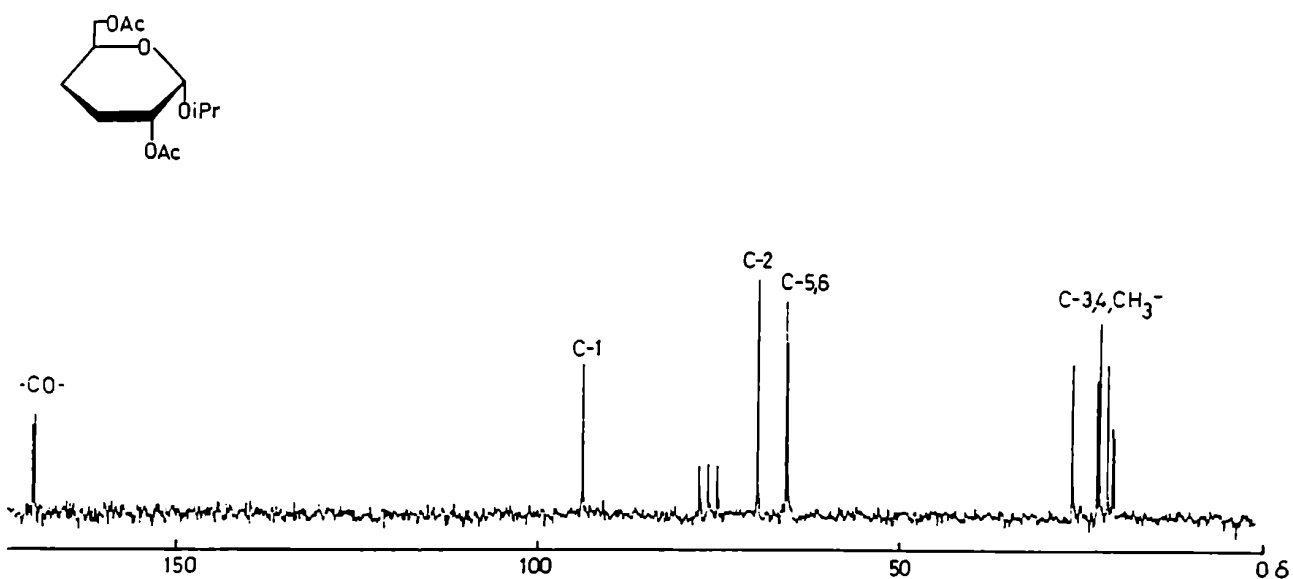
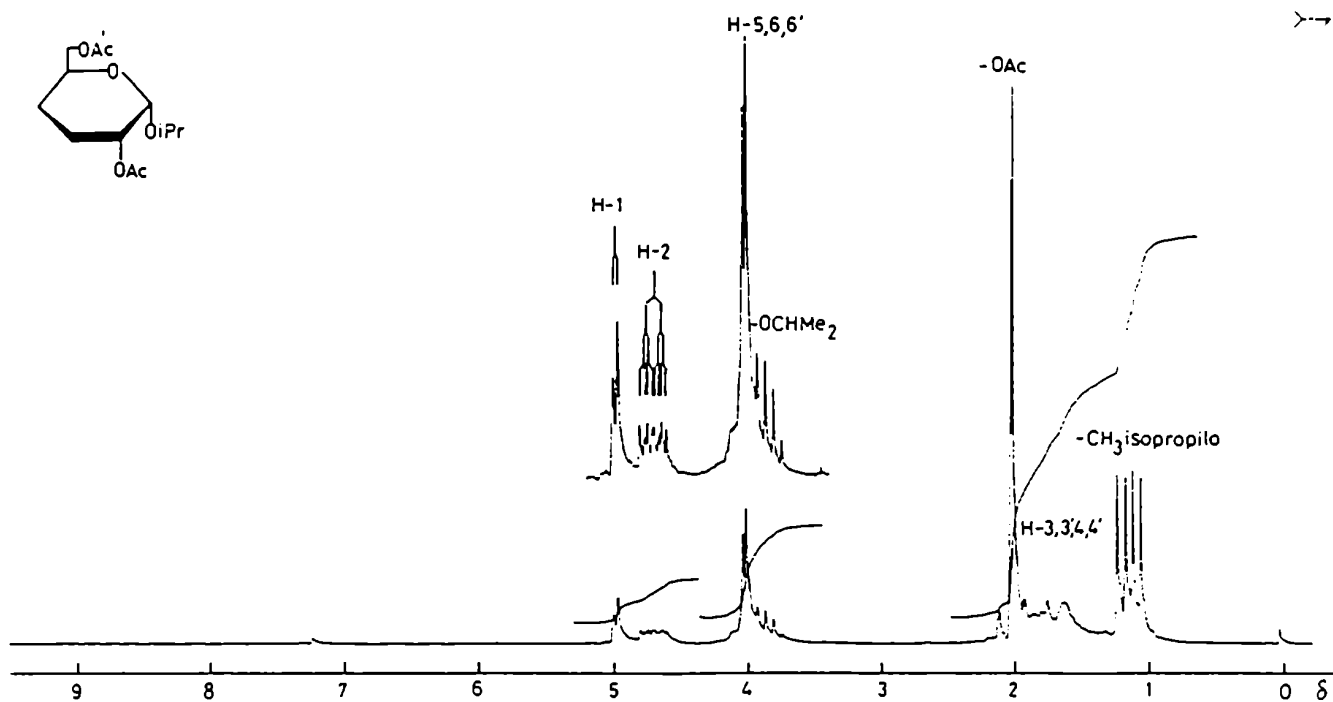
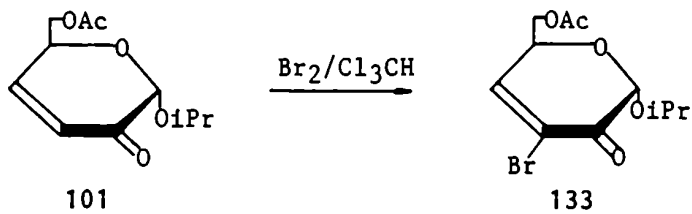


Figura 21. Espectros de RMN- ^1H y RMN- ^{13}C del 2-propil 2,6-di-O-acetil-3,4-dideoxi- α -D-eritro-hexopiranosido (128).

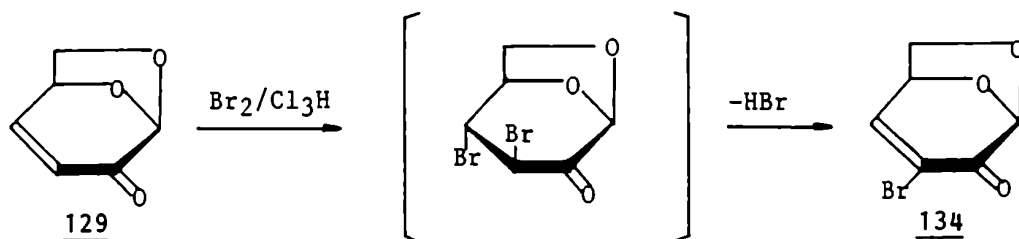
coloración, se observó la formación de un producto principal que luego de su purificación por cromatografía en columna se aisló con 65% de rendimiento, como un jarabe ópticamente activo, $[\alpha]_D +80^\circ$, y que en base a sus datos espectroscópicos se caracterizó como 2-propil 6-O-acetil-3-bromo-3,4-didesoxi- α -D-glicero-hex-3-enopiranosid-2-ulosa (133). El análisis elemental de C, H y Br coincidía con la fórmula propuesta.



El espectro de RMN- ^1H del producto 133 (Fig. 22) mostraba un único doblete de un H-vínilico a 7,33 ppm ($J_{4,5} = 1,9$ Hz). La señal del H-anomérico se desplazaba a campos más bajos (δ 5,15 ppm) que en el compuesto 101 (δ 4,98). Estos hechos sugerían que el H-3 había sido reemplazado por un átomo de bromo lo cual justificaría los desplazamientos a campos bajos de H-4 y H-1.

En el espectro de RMN- ^{13}C (APT) de 133 (Fig. 22) se observó la señal del C-1 a 97,0 ppm y C-4 a 120,7 ppm; y las señales de C-2 a 184,7 ppm y C-3 a 149,5 ppm lo cual confirmaba la sustitución en C-3 por un átomo de bromo.

El mecanismo de bromación de este tipo de enonas involucraría la adición de bromo al doble enlace y posterior eliminación de HBr. El mismo comportamiento fue propuesto por Shafizadeh y col.⁸⁶ para la bromación de la levoglucosenona 129 con $\text{Br}_2/\text{Cl}_3\text{CH}$ y obtención del derivado monobromado 134 correspondiente.



Los resultados expuestos a lo largo del presente capítulo demostraron que la reacción de reordenamiento alílico de 2-aciloxiglicales acilados en presencia de ácidos, resulta muy eficiente para la síntesis de alquil 2-enopiranosósidos y 3-hexen-2-ulósidos debido a los buenos rendimientos obtenidos como también a la estereo-

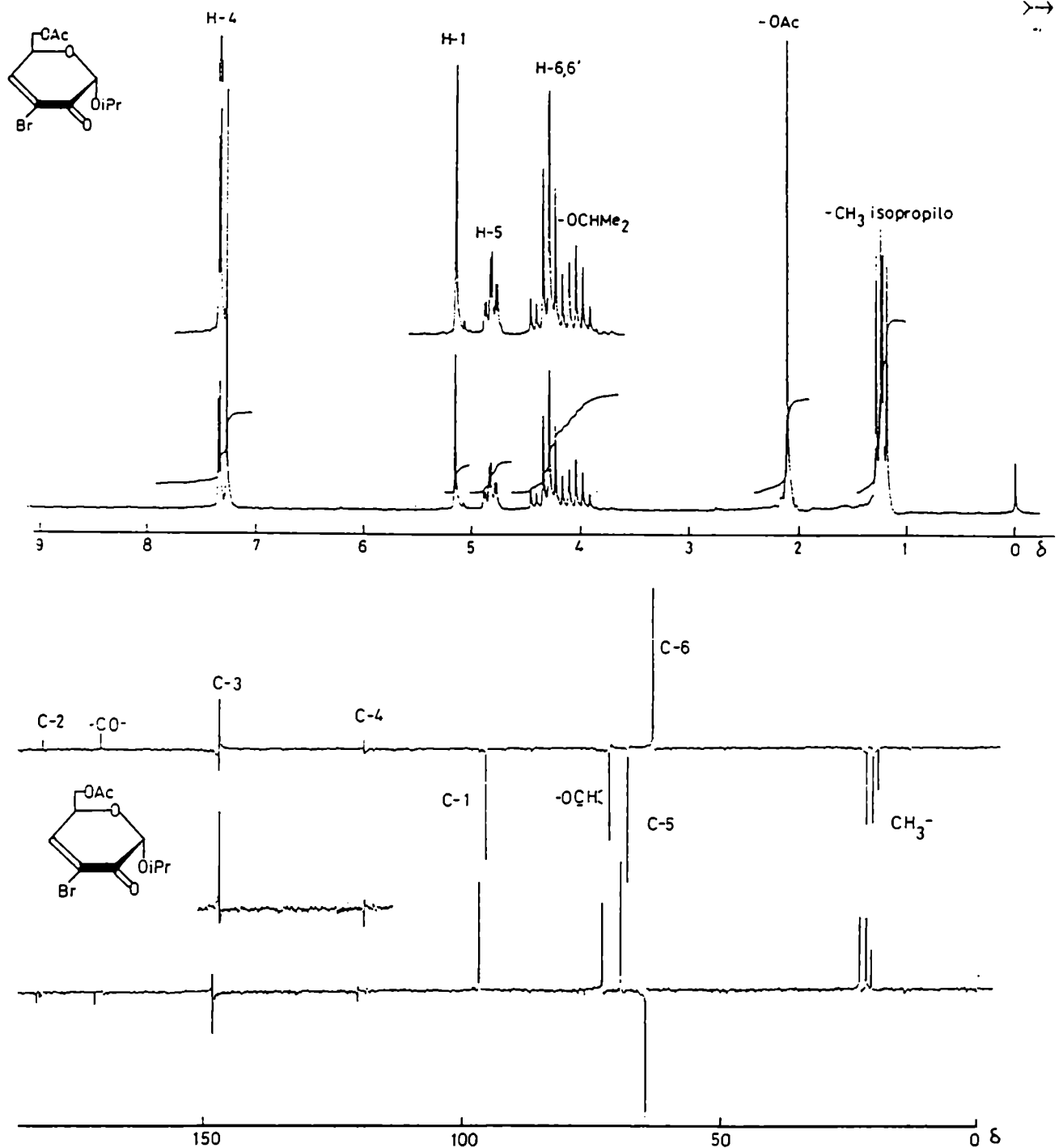


Figura 22. Espectros de RMN- ^1H y RMN- ^{13}C APT de la 2-propil 6-O-acetil-3-bromo-3,4-didesoxi- α -D-glicero-hex-3-enopiranosid-2-ulosid (133).

selectividad desarrollada. Además, como ya se mencionó anteriormente en el capítulo I, dichos compuestos fueron utilizados por varios grupos de trabajo para la síntesis de productos naturales, por ejemplo feromonas como la multistriatina³⁶, ó intermediarios quirales de antibióticos (calcimicina³¹ ó boromicina³³).

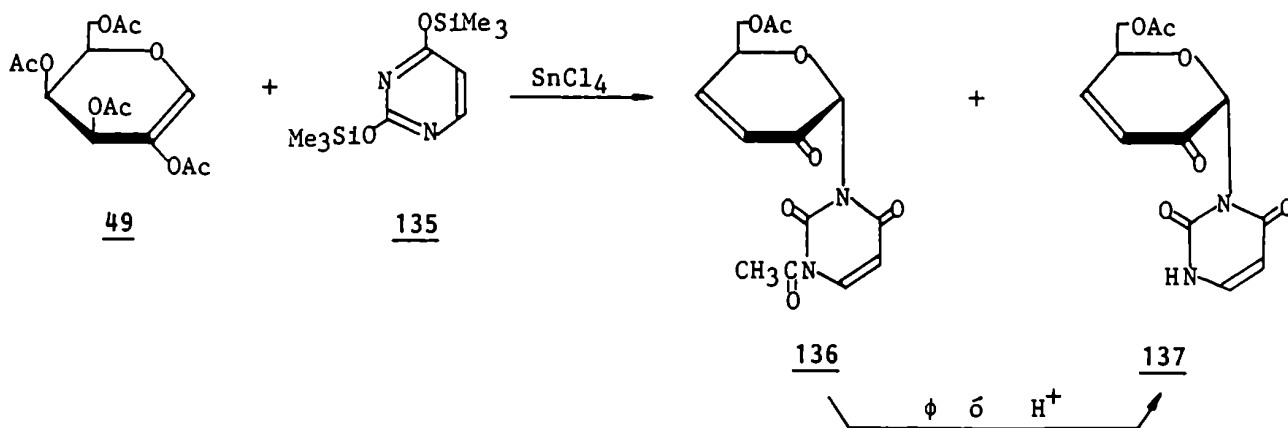
Por otra parte, la funcionalización de los enósidios y enonas permite variadas transformaciones sintéticas, como ser reducción del doble enlace C=C de los enósidios para obtener 3-desoxihexosas; reducciones parciales o totales del sistema carbonilo α,β -insaturado de las enonas para dar lugar a 3,4-didesoxiazúcares; ó reacciones de adición-eliminación sobre el doble enlace C=C de las enonas, lo cual permite introducir un nuevo grupo funcional, por ejemplo un átomo de Br, sobre el sistema α,β -insaturado. En particular, resulta de gran interés la síntesis de desoxiazúcares debido a las propiedades biológicas únicas que les confieren a las sustancias de las cuales son componentes, y por lo cual han sido objeto de continuos estudios en el campo de los hidratos de carbono.

CAPITULO IV
SINTESIS DE NUCLEOSIDOS
INSATURADOS.

SINTESIS DE CETOISONUCLEOSIDOS INSATURADOS

Los resultados satisfactorios en cuanto a selectividad y rendimientos de la glicosidación de 2-aciloxiglicales acilados con alcoholes catalizada por SnCl_4 , nos llevaron a considerar la posibilidad de reemplazar a los alcoholes por derivados nitrogenados como agentes nucleofílicos, con la finalidad de obtener *N*-glicósidos de enulosas. En particular usando una base purínica ó pirimidínica, se podría sintetizar por este método cetónucleósidos insaturados en un solo paso.

Como ya se mencionó en el capítulo II, los cetónucleósidos son moléculas de interés en bioquímica y en medicina, pues serían intermediarios de numerosas rutas biosintéticas y porque algunos cetónucleósidos, en particular los α,β -insaturados, han mostrado una poderosa actividad inhibidora de células cancerosas como así también actividad antiviral^{42, 40}. El uso de cetónucleósidos insaturados como agentes antitumorales potenció el desarrollo de métodos sintéticos, los cuales, en general, involucran numerosos pasos⁴³ (cap. II). En el presente trabajo se estudió la reacción de 2-aciloxiglicales acilados con bases pirimidínicas trimetilsililadas en presencia de SnCl_4 , la cual permitió preparar en un solo paso, cetónucleósidos con buenos rendimientos; estos compuestos resultaban particularmente interesantes pues no se encontraron ejemplos de los mismos en la literatura. Por lo tanto, tampoco se encontraron antecedentes de síntesis, ni de su actividad biológica. Primeramente, se estudió la reacción del 2-acetoxi- \underline{D} -galactal triacetilado (49) con 2,4-bis(trimetilsililoxi)uracilo (135) en presencia de SnCl_4 a 0°. Al cabo de 6 h se observó por tlc que el glicial de partida se había consumido, y que se formaron dos productos principales de distinta movilidad cromatográfica. Después de neutralizar, se intentó aislar los productos por cromatografía en columna. Sin embargo, el producto de mayor movilidad (R_F 0,57 solvente 5) no pudo obtenerse puro, observándose que en la columna cromatográfica, o manteniéndolo en solución, se convertía gradualmente en el producto de menor movilidad (R_F 0,14). A una fracción enriquecida en el compuesto de R_F 0,57 se le realizaron los espectros de RMN-¹H y ¹³C, que indicaron su estructura como 1-acetil-3(6'-*O*-acetil-3',4'-didesoxi- α - \underline{D} -glicero-hex-3'-enopiranosid-2'-ulosa)uracilo (136).



En el espectro de RMN-¹H de 136 (Fig. 23, Tabla XIII) se observaron, entre otras, las señales de los H-vinílicos del uracil, H-5 y H-6 a 5,94 y 8,20 ppm respectivamente, como dobletes con $J_{5,6} = 8,0$ Hz; 7,07 y 6,42 ppm se encontraban los dos dobletes correspondientes a los H-vinílicos de la enona, H-4' y H-3' respectivamente con $J_{3,4} = 10,0$ Hz, $J_{3,5} = 2,2$ y $J_{4,5} = 2,7$ Hz; el H-anomérico aparecía como un singlete ancho a 6,57 ppm, desplazado a campos bajos respecto a los O-glicósidos de hex-3-enopiranosid-2-ulosas, lo cual indicaría la formación de una unión N-glicosídica. El hecho de que no se observaba la señal del -NH- libre de la base, y que a 2,74 ppm aparecía un singlete correspondiente al grupo CH₃- de un acetato desplazado a campos mas bajos que el resto de los acetatos presentes en la molécula, indicaba que el compuesto se encontraría N-acetilado.

En el RMN-¹³C de 136 (Fig. 23, Tabla XIV) quedaba confirmada la unión N-glicosídica, pues el C-1' aparecía a 77,2 ppm muy desplazado a campos altos respecto a los O-glicósidos de enulosas descritas en el capítulo III, y característico de los nucleósidos. Se podían observar también los efectos de la N-acetilación pues las señales del carbonilo y el metilo del grupo acetamida aparecían a 169,2 y 27,1 ppm, desplazadas a campos altos y bajos respectivamente en comparación con el grupo acetato, donde el carbonilo resuena a 170,3 ppm y el metilo a 20,7 ppm. En particular, la señal del carbonilo de la acetamida era mas ancha que la del éster debido al efecto del átomo de N (nucleo cuadrupolar) sobre el tiempo de relajación del átomo de C al cual se une directamente⁸⁷. El mismo efecto se observó sobre los C-carbonílicos del uracilo, C-4 y C-2, los cuales resonaban a 161,4 y 151,2 ppm respectivamente⁸⁸. Los C-vinílicos de la base se asignaron a 104,0 ppm (C-5) y 136,2 ppm (C-6) según los valores informados para la uridina⁸⁸. Las señales de la porción enulosa, excepto el C-anomérico, practicamente no sufrieron alteraciones por la N-glicosidación respecto a los O-glicósidos de 3-hexen-2-ulosas, así los C-

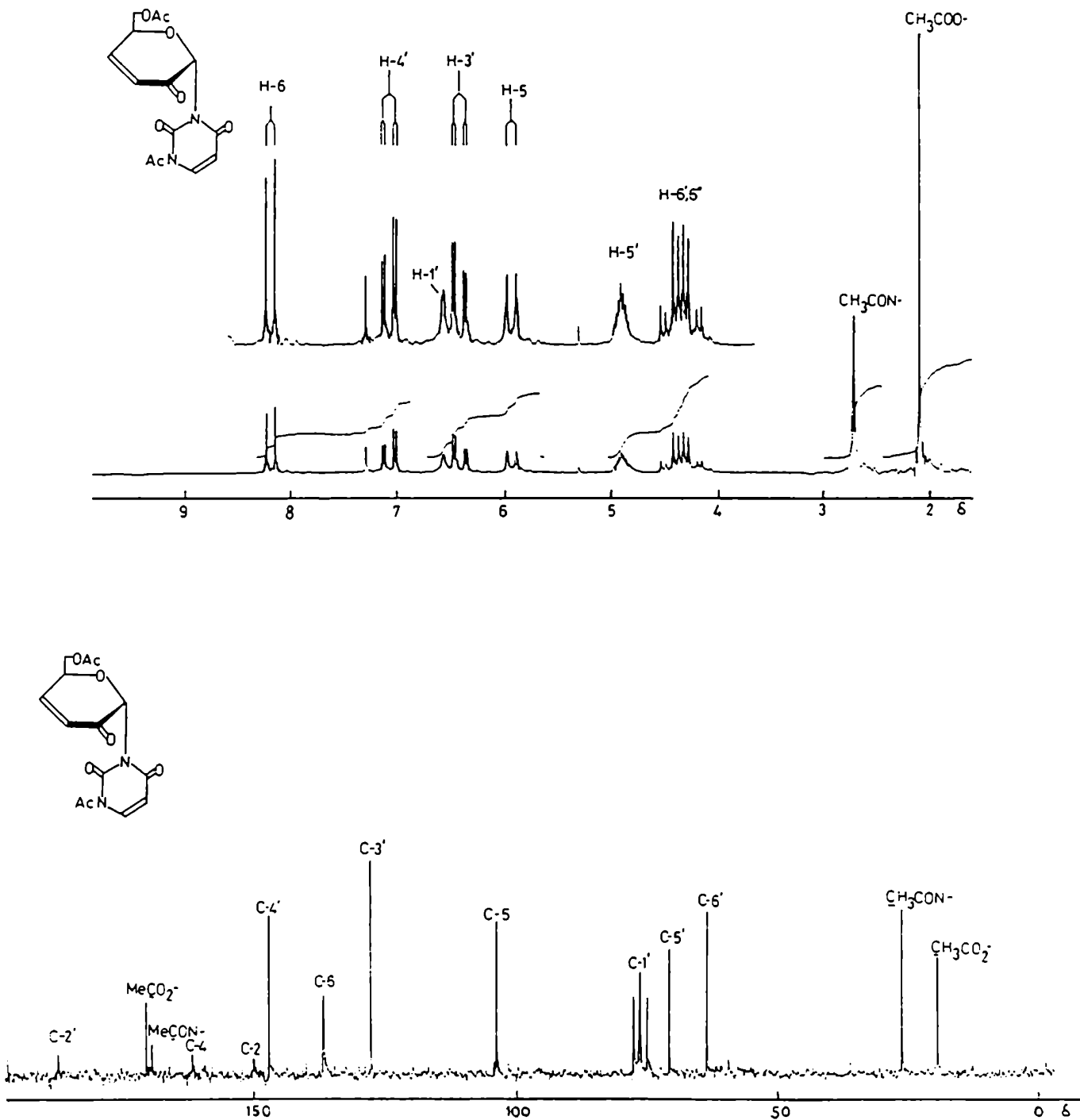


Figura 23. Espectros de RMN- ^1H y RMN- ^{13}C de 1-acetil-3-(6'-O-acetil-3',4'-dideoxi- α -D-glicero-hex-3'-enopiranosid-2'-ulosa)uracilo (136).

vinílicos C-4' y C-3' aparecieron a 146,8 y 127,4 ppm respectivamente; y el C-carbonílico C-2' se observó a 186,9 ppm.

El átomo de *N* involucrado en la unión *N*-glicosídica (*N*-1 ó *N*-3) se determinó por el análisis de RMN-¹H del compuesto de menor movilidad cromatográfica (R_F 0,14 sv. 5), que se caracterizó como 3-(6'-*O*-acetil-3'.4'-didesoxi- α -D-glicero-hex-3'-enopiranosid-2'-ulosa)uracilo (137).

En el espectro de RMN-¹H de este compuesto (137, Fig. 24, Tabla XIII) se observó la señal del -NH- a 9,80 ppm; este protón se encontraba acoplado con el H-6 de la base, el cual aparecía como un doble doblete a 7,20 ppm, con $J_{5,6}$ 8,0 Hz y $J_{6,NH}$ 5,0 Hz. Por deuteración desaparecía la señal del -NH- y la del H-6 colapsaba a un doblete ($J_{5,6}$ 8,0 Hz). La deuteración simplificaba también la señal del H-5 del uracilo, que se observaba como un doblete a 5,75 ppm. Estos resultados indicaban que los H-6 y H-5 se acoplaban con el -NH- del *N*-1 más cercano y por lo tanto la unión glicosídica involucraba al *N*-3 del uracilo. En la literatura, se describe un comportamiento similar para otros nucleósidos unidos por el *N*-3 de la base pirimidínica⁸⁹, los cuales se denominan isonucleósidos. El resto de las señales corresponden a la porción enulosa, observándose los H-vinílicos H-3' y H-4' a 6,40 y 7,08 ppm respectivamente como dos doble dobletes con $J_{3,4}$ 10,0 Hz, $J_{3,5}$ 2,3 Hz y $J_{4,5}$ 2,5 Hz. El H-anomérico apareció como un singulete ancho a 6,49 ppm.

En el RMN-¹³C de 137 (Fig. 24, Tabla XIV) aparecían entre otras las señales de los C-carbonílicos del uracilo C-2 y C-4 a 152,0 y 162,9 ppm respectivamente, los C-vinílicos C-5 y C-6 a 101,6 y 139,9 ppm; y las señales del doble enlace de la enulosa, C-3' y C-4' a 127,3 y 147,1 ppm respectivamente. El C-anomérico (C-1') resonaba a 77,2 ppm.

La configuración α del centro anomérico se determinó en base a los espectros de RMN-¹H de 137 realizados en distintos solventes. Como se había mencionado en el capítulo III, debido a la rigidez del sistema carbonilo α,β -insaturado, solo es posible para las enulosas, un equilibrio conformacional entre dos formas sobre ${}^0E \rightleftharpoons E_0$. En particular, para la 2-propil 6-*O*-acetil-3,4-didesoxi- α -D-glicero-hex-3-enopiranosid-2-ulosa (101), los valores de las constantes de acoplamiento $J_{3,5}$ 2,7 Hz y $J_{4,5}$ 1,8 Hz en Cl₃CD, indicaban una conformación preferencial ${}^0E(\underline{D})$, donde la aglicona se encuentra orientada cuasi-axialmente, estabilizada entonces por los efectos estereoelectrónicos anomérico y alílico.

Por otra parte, en la serie de los *N*-glicósidos las preferencias conformacionales son otras debido a las distintas propiedades electrónicas del átomo de *N* respecto al átomo de *O*. Así, por ejemplo, el análisis conformacional de β -L-2'-cetonucleósidos⁹⁰, indicó que la conformación preferencial para estos compuestos era

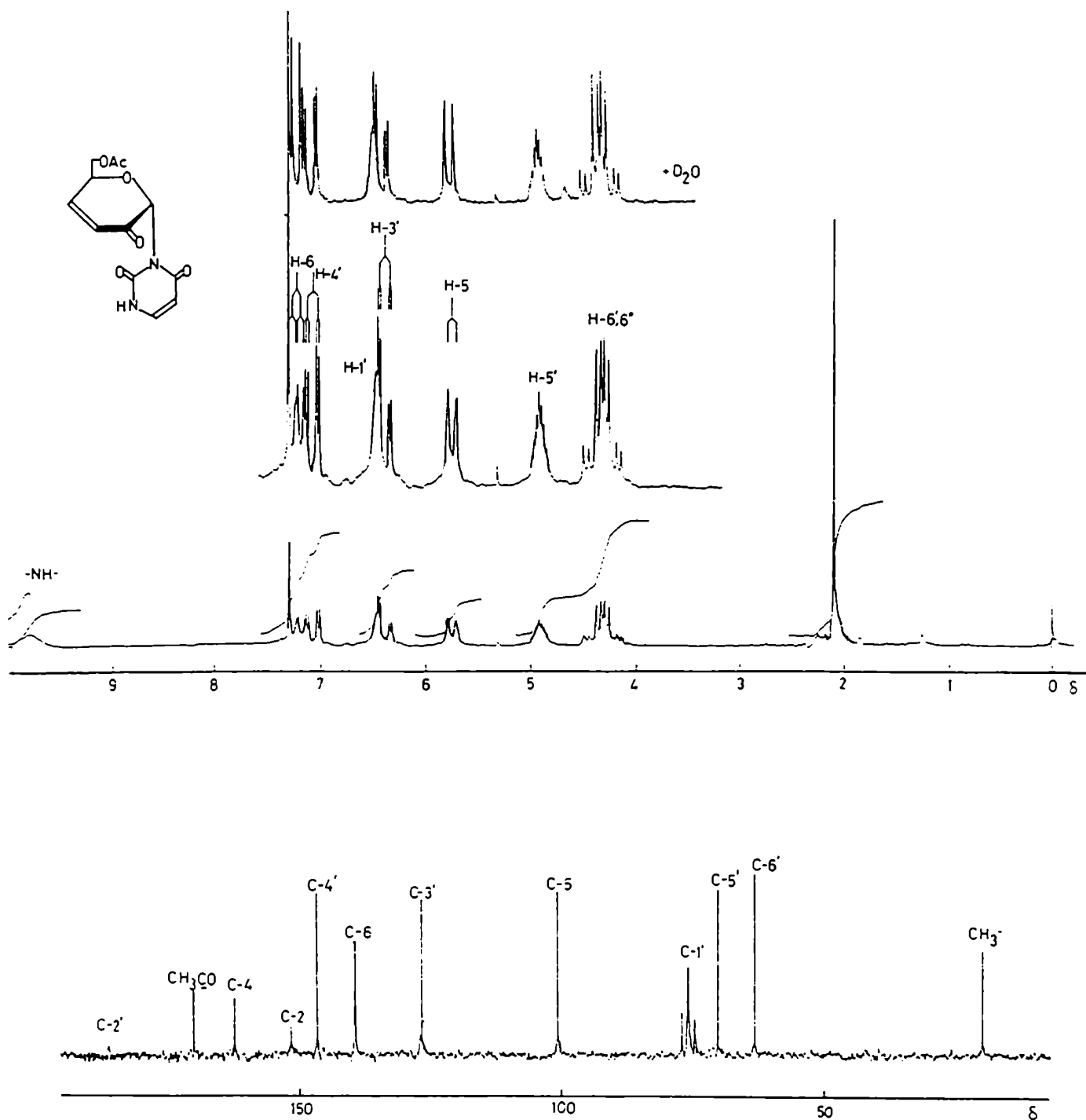
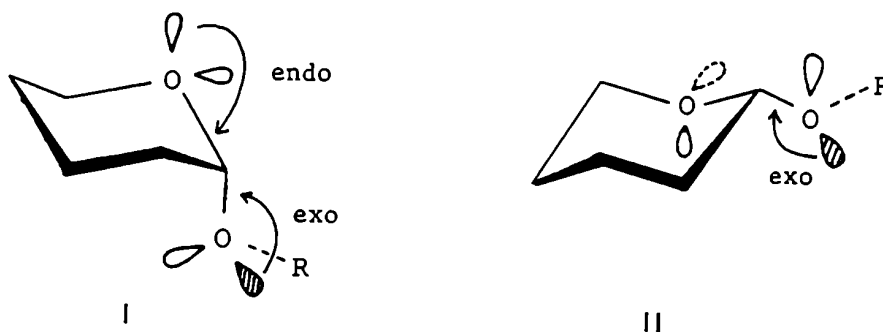


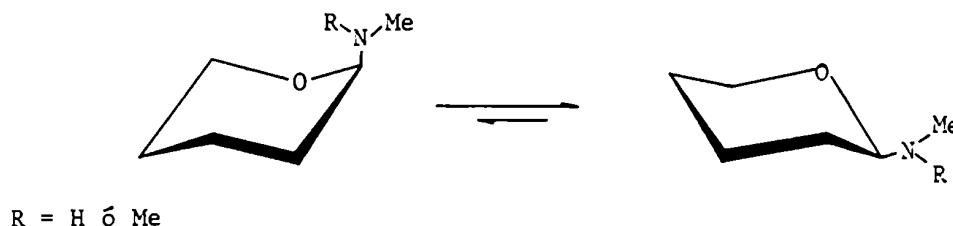
Figura 24. Espectros de RMN- ^1H y RMN- ^{13}C de 3-(6'-O-acetil-3',4'-didesoxi- α -D-glicero-hex-3'-enopiranosid-2'-ulosa)uracilo (137).

aquella donde la base nitrogenada y el sustituyente en C-5' se encuentran orientados cuasi-ecuatorialmente, o sea una conformación E_0 en la serie \underline{L} , ó su equivalente 0E en la serie \underline{D} , para el anómero β .

Estos resultados serían los esperados, si se considera un trabajo reciente de Lemieux sobre la influencia del solvente sobre el efecto anomérico⁹¹. En el mismo, el autor considera al efecto anomérico como la suma de dos efectos estereoelectrónicos: el efecto *endo*-anomérico y el efecto *exo*-anomérico. En el primero, el heteroátomo del anillo estabilizaría por deslocalización de carga el carbono anomérico deficiente en electrones; y en el segundo, la estabilización se lograría por deslocalización desde el heteroátomo del sustituyente exocíclico. Cuando predomina el efecto *endo*, la conformación preferencial sería aquella donde el sustituyente en C-1 se encuentra orientado axialmente (I); mientras que si prevalece el efecto *exo*, la conformación más abundante será la II, donde no existe competencia con el efecto *endo*.



La magnitud con contribuye cada efecto al equilibrio conformacional depende de la basicidad de los heteroátomos presentes en la molécula y de la polaridad del solvente en el cual se realiza el análisis. Así por ejemplo, cuando el heteroátomo del sustituyente en C-1 es un *N*, debido a la basicidad del mismo, el efecto *exo* superaría al *endo*, siendo entonces preferencial la conformación del tipo II. En efecto, Booth y col.⁹² han observado que para el 2-metilaminotetrahidropirano, el equilibrio conformacional se desplaza hacia el conformero ecuatorial.



Resultados similares fueron encontrados por De Hoog⁹³ para el 2-dimetilamino-tetrahidropirano. Estas evidencias experimentales se sumarían a las observaciones de Antonakis y col.⁹⁰ en el análisis conformacional de β -L-2'-cetonucleósidos, anteriormente mencionado, pudiendo entonces concluir que en general sustituyentes exocíclicos unidos a través de un átomo de N al C-1 de un anillo tetrahidropirano, o bien a anillos hexopiránicos, presentan una marcada tendencia a orientarse ecuatorialmente. Por el contrario, como quedó demostrado a través de varios ejemplos mencionados en el curso de este trabajo de Tesis, cuando la unión al anillo se efectúa por medio de un átomo de O, el sustituyente se orienta axialmente en forma preferencial.

Por otra parte, el análisis realizado por Lemieux y col.⁹¹ sobre la influencia del solvente en el equilibrio conformacional, indica que en solventes polares el conformero II sería más estable por ser electrónicamente más polar que el conformero I, y además, solventes próticos capaces de formar puente de hidrógeno con los heteroátomos de la molécula favorecerían también al conformero II, pues la solvatación aumentaría el volumen del sustituyente, y por lo tanto, una orientación ecuatorial del sustituyente exocíclico disminuiría las repulsiones estéricas.

Retomando la discusión sobre la configuración del centro anomérico del cetoinucleósido insaturado 137, si se compara las constantes de acoplamiento de 137 $J_{3',5'} 2,3$ Hz y $J_{4',5'} 2,5$ Hz en Cl_3CD , con las del isopropilhexenulósido 101, $J_{3,5} 2,7$ Hz y $J_{4,5} 1,8$ Hz en el mismo solvente, surge según las ecuaciones de Garbisch⁷¹ que aumenta la población del conformero $E_0(\underline{D})$ en el equilibrio, pues de este modo disminuiría el ángulo diedro entre el H-5' y los H-3' y H-4' que se encuentran en un mismo plano, lo que causaría un aumento en la $J_{4',5'}$ y una disminución de la $J_{3',5'}$ (Fig. 25).

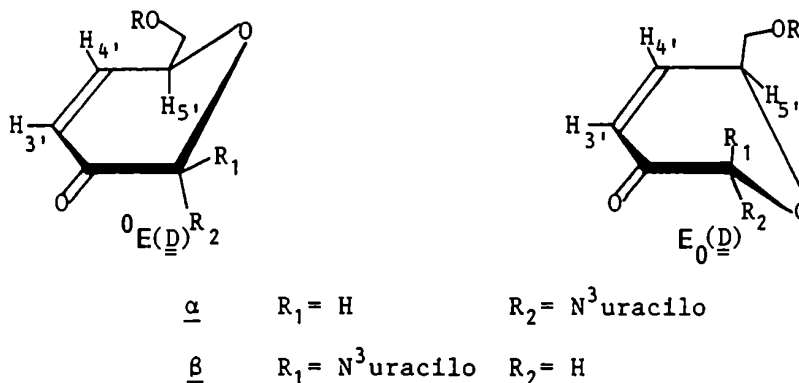


Figura 25. Equilibrio conformacional ${}^0E \rightleftharpoons E_0$ para las enulosas

La evidencia experimental del aumento del conformero $E_0(\underline{D})$ en el equilibrio de 137 respecto a 101, y los antecedentes que figuran en la literatura que indican una orientación preferencial ecuatorial de la aglicona cuando el heteroátomo unido al C-1 del anillo es N , sugieren que el cetoisounucleósido 137 tendría una configuración α en el C-anomérico.

Una comprobación experimental de esta conclusión surge del análisis de las constantes de acoplamiento $J_{3,5}$ y $J_{4,5}$ del compuesto 137 en distintos solventes. Como se puede observar en la Tabla XI, el cambio de solvente de Cl_3CD a CD_3CN , no causó un cambio significativo en la posición del equilibrio conformacional de 137. Este hecho encuentra explicación si se considera que si bien existe una marcada diferencia de polaridad entre los dos solventes, el cloroformo en particular presenta la capacidad de formar puente de hidrógeno⁹⁴, por lo cual se comportaría como un solvente no polar-prótico, causando efectos semejantes al CD_3CN sobre el equilibrio.

Lemieux y col.⁹⁰ encontraron resultados similares en el estudio sobre la influencia del solvente en el equilibrio conformacional de diversos anillos de tetrahidropiranos sustituidos en C-1.

Sin embargo, en D_2O , se observa una notable variación de las constantes de acoplamiento del cetoisounucleósido 137. La disminución de la $J_{3,5}$ (1,9 Hz) y el aumento de la $J_{4,5}$ (2,8 Hz) indicaría un desplazamiento del equilibrio aún más marcado hacia el conformero $E_0(\underline{D})$, lo cual sería de esperar considerando las propiedades del D_2O como solvente polar y prótico. Este resultado confirmaría la configuración α del centro anomérico de 137, pues en D_2O , la orientación ecuatorial de la aglicona en la conformación $E_0(\underline{D})$ disminuiría las interacciones estéricas causadas por la solvatación.

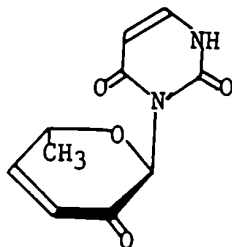
Tabla XI: Efecto del solvente sobre las constantes de acoplamiento alílico $J_{3,5}$ y vinil-alílico $J_{4,5}$ del compuesto 137.

<i>solvente</i>	<i>cte. dieléctrica</i>	$J_{3,5}$ (Hz)	$J_{4,5}$ (Hz)
Cl_3CD	4,8	2,3	2,5
CD_3CN	38	2,2	2,5
D_2O	78	1,9	2,8

Para facilitar la obtención de 137, la reacción de condensación se repitió en las condiciones ya descritas, pero antes de purificar, la mezcla se calentó a reflujo en solución metanólica por 0,5-1,5 h para lograr la total desacetilación del derivado *N*-acetilado. Después de la purificación cromatográfica, se obtuvo el cetosionucleósido insaturado 137 con 70% de rendimiento, como un sólido amorfo, ópticamente activo, y cuyo análisis elemental de C, H y N coincidía con la estructura propuesta.

El compuesto 137 se preparó también a partir de 2-hidroxi-D-glucal tetraacetato (2b), en las mismas condiciones descritas para el acetato de 2-acetoxi-D-galactal (49), obteniéndose el cetosionucleósido insaturado 137 con un rendimiento menor (44%).

La reacción de *N*-glicosidación se extendió a otros glicales y a otras bases pirimidínicas. Así por ejemplo, el 2-hidroxi-L-fucal triacetato (96) y el derivado trimetilsililado de uracilo (135), condensaron en presencia de SnCl₄ para dar el 3-(3',4',6'-tridesoxi-α-L-*glicero*-hex-3'-enopiranosid-2'-ulosa)uracilo (138) con ~ 40% de rendimiento, como un sólido amorfo ópticamente activo, y cuyo análisis elemental de C, H y N estaba de acuerdo con la fórmula propuesta. La estructura de 138 se determinó en base a los espectros de RMN-¹H y ¹³C.



138

En el espectro de RMN-¹H (Cl₃CD) de 138 (Fig. 26, Tabla XIII), se observaron entre otras, las señales del -NH- a 9,80 ppm (que desaparecía por deutерación); las de los H-vinílicos de la base, H-6 y H-5, a 7,20 y 5,74 ppm como dos dobletes con J_{5,6} 8,0 Hz, J_{6,NH} 5,0 Hz y J_{5,NH} < 1 Hz, los cuales se convertían por deutерación en dobletes con J_{5,6} 8,0 Hz. Este hecho ponía de manifiesto nuevamente que se formaba una unión *N*-glicosídica a través del *N*-3 del uracilo. El H-anomérico aparecía a 6,40 ppm; mientras que los H-vinílicos del sistema carbonilo α,β -insaturado de la glicona, H-4' y H-3', se encontraban como dos dobletes a 7,04 y 6,27 ppm con J_{2,3} 10,0 Hz, J_{3,5} 2,0 Hz y J_{4,5} 2,0 Hz.

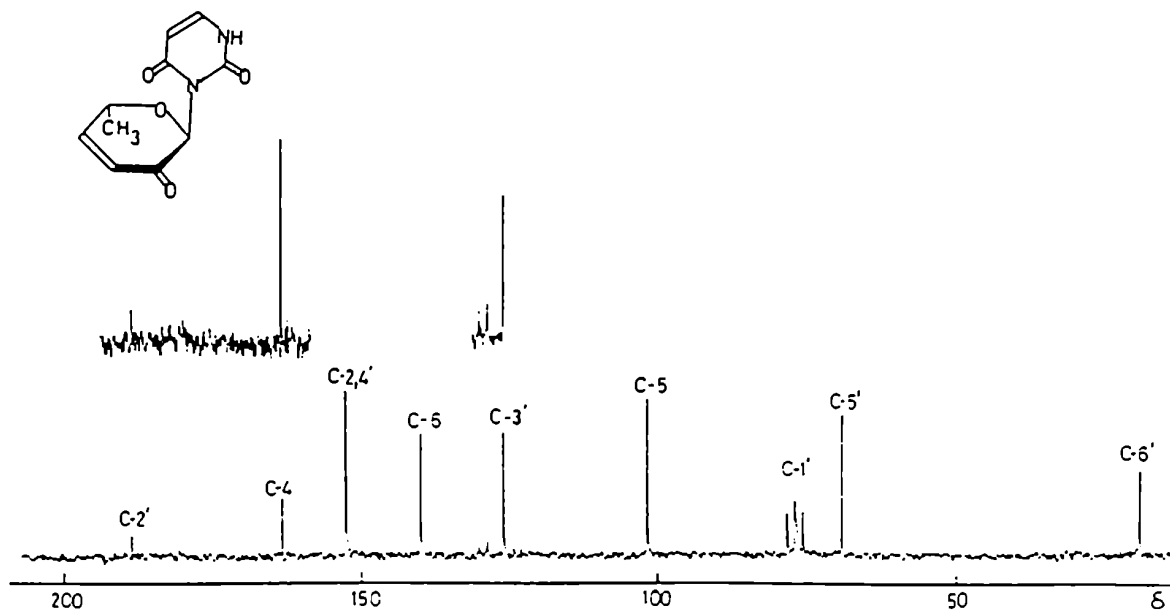
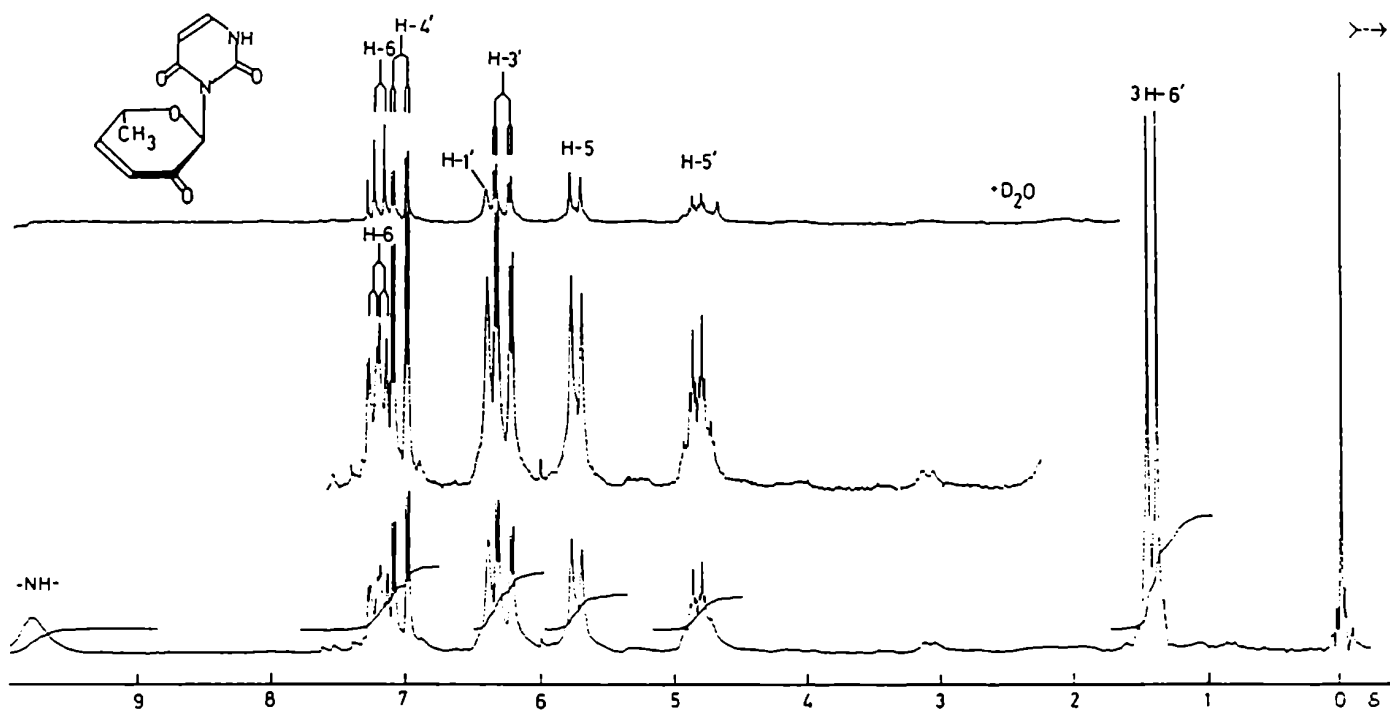


Figura 26. Espectros de RMN-¹H y RMN-¹³C de 3-(3',4',6'-tridesoxi- α -L-glicero-hex-3'-enopiranosid-2'-ulosa)uracilo (138).

Cuando los espectros de RMN-¹H se realizaron en otros solventes de distinta polaridad, se observó un comportamiento similar al del cetoisenucleósido 137. Un aumento de la $J_{4',5'}$ (2,0 Hz) y una disminución de la $J_{3',5'}$ (2,0 Hz) en Cl₃CD de 138 respecto al isopropil hexenuclósido 101 en el mismo solvente, indicaba nuevamente un aumento de la población del conformero ⁰E(L) en el equilibrio. El desplazamiento se hace más notable en D₂O, donde debido a las características del mismo, polar y prótico, aumenta la población del conformero ⁰E(L) por los efectos de la solvatación. Nuevamente, como para el cetoisenucleósido 137, el comportamiento del compuesto 138 en solventes polares y próticos indicaría una configuración α para el centro anomérico (Tabla XII).

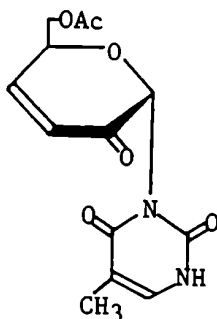


Tabla XII: Efecto del solvente sobre las constantes de acoplamiento alílico $J_{3',5'}$ y vinil-alílico $J_{4',5'}$ del compuesto 138

<i>solvente</i>	<i>cte. dieléctrica</i>	$J_{3',5'}$ (Hz)	$J_{4',5'}$ (Hz)
Cl ₃ CD	4,8	2,0	2,0
DMSO- <i>d</i> ₆	36	2,0	2,5
D ₂ O	78	1,9	2,8

En el espectro de RMN-¹³C del compuesto 138 (Fig. 26, Tabla XIV) se observaba la señal del C-4 del uracilo a 162,9 ppm; la del C-2 a 152,6 ppm superpuesta con la del C-4' de la enulosa; y las de los C-vinílicos de la base C-6 y C-5 a 139,7 y 101,7 ppm respectivamente. Las señales restantes de la porción enulosa aparecían a 187,8 ppm para el carbonilo (C-2'); a 125,6 ppm (C-3') y el C-anomérico a 76,7 ppm.

La reacción de *N*-glicosidación también resultó satisfactoria con otras bases pirimidínicas, como por ejemplo la timina. Así, la condensación catalizada por SnCl₄ del tri-*O*-acetil-2-acetoxi-D-galactal (49) y la 2,4-bis(trimetilsililoxi) timina (139), condujo al 3-(6'-*O*-acetil-3',4'-didesoxi-α-D-*glicero*-hex-3'-enopiranosid-2'-ulosa)timina (140) con 40% de rendimiento. El compuesto 140 se aisló como un sólido amorfo ópticamente activo, y su análisis elemental de C, H y N coincidía con la fórmula propuesta. La estructura de 140 se determinó en base a sus características espectroscópicas.



140

En el espectro de RMN-¹H de 140 (Fig. 27, Tabla XIII) se observaba la señal del H-6 de la timina como un doble doblete con $J_{6,NH}$ 5,0 Hz y J_{6,CH_3} 1,0 Hz, que se convierte en un doblete por intercambio con D₂O, lo cual indica que también en este caso ocurrió la *N*-glicosidación a través del *N*-3 de la base. Esta señal se superpone con el doble doblete del H-4' de la enulosa a 7,09 ppm, con $J_{3',4'}$ 10,5 Hz y $J_{4',5'}$ 2,3 Hz. El H-anomérico aparecía a 6,48 ppm superpuesto con el doble doblete del H-3' a 6,41 ppm con $J_{3',5'}$ 2,0 Hz.

En el espectro de RMN-¹³C del compuesto 140 (Fig. 27, Tabla XIV), la señal del carbonilo de la enulosa (C-2') aparecía a 186,7 ppm; mientras que los carbonilos de la timina, C-4 y C-2, resonaban a 165,6 y 152,3 ppm respectivamente. A 135,5 ppm y 110,0 ppm se veían los C-6 y C-5 de la base; y a 146,9 y 127,5 ppm los C-vinílicos de la enulosa C-4' y C-3' respectivamente. El C-anomérico aparecía a 77,4 ppm.

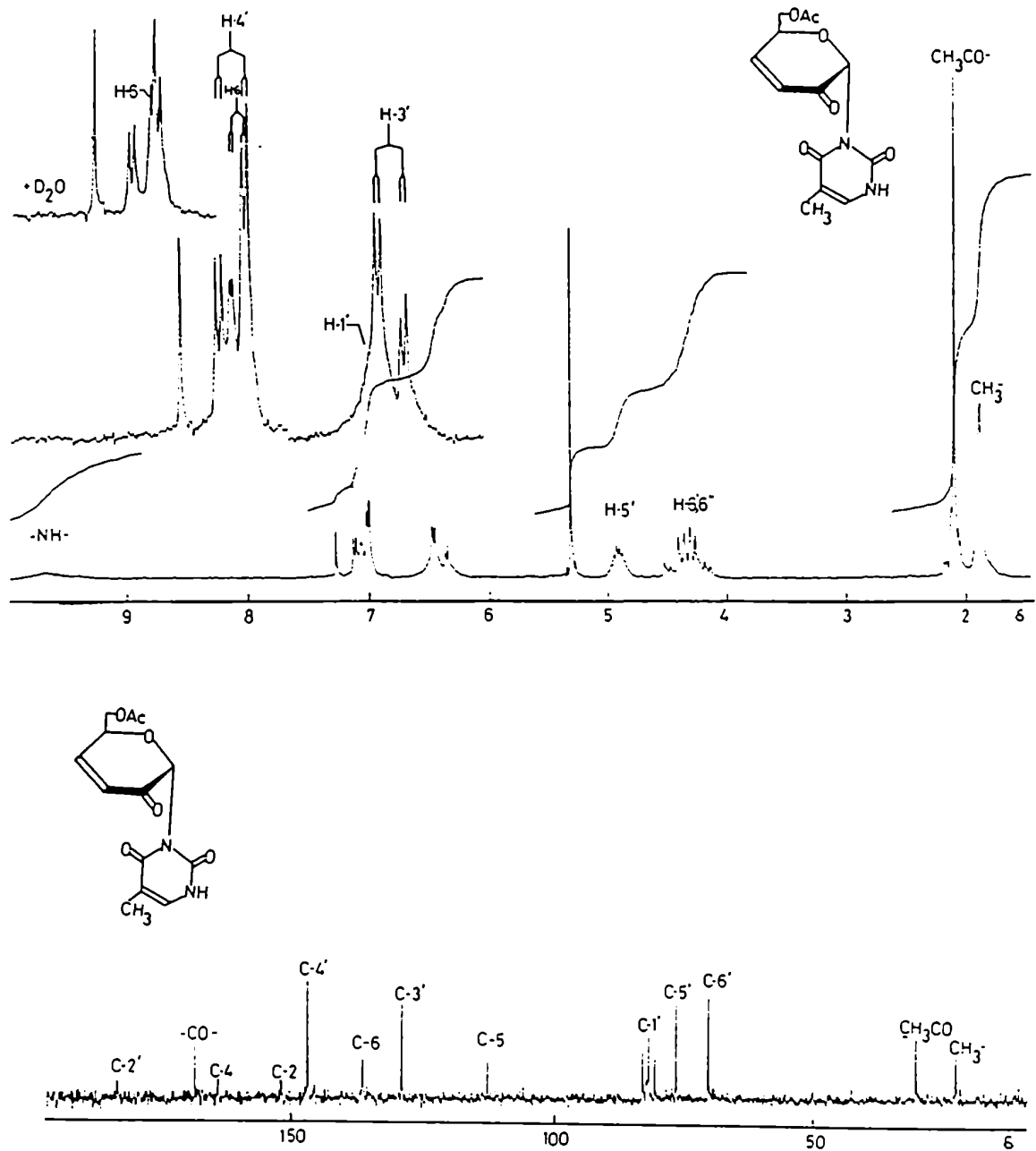


Figura 27. Espectros de RMN- ^1H y RMN- ^{13}C de 3-(6'-O-acetil-3',4'-didesoxi- α -D-glicero-hex-3'-enopiranosid-2'-ulosa)timina (140)

Tabla XIII: Datos de RMN-¹H de los compuestos 136, 137, 138, 140, 144 y 145.

Compuesto	δ , ppm. J, Hz.								
	H-1' (J _{1',2'})	H-2' (J _{2',3'} ; J _{2',3''})	H-3' (J _{3',4'})	H-4' (J _{4',5'})	H-5' (J _{3',5'})	H-6',6''	H-5 (J _{5,6})	H-6 (J _{6,NH})	CH ₃ C=O
136 ^a	6,57		6,42 (10,0)	7,07 (2,7)	4,91 (2,2)	4,43;4,24	5,94 (8,0)	8,20 (---)	2,10
137	6,49		6,40 (10,0)	7,08 (2,5)	4,92 (2,3)	4,43;4,24	5,75 (8,0)	7,20 (5,0)	2,10
138	6,40		6,27 (10,0)	7,04 (2,0)	4,84 (2,0)	1,42	5,74 (8,0)	7,20 (5,0)	
140 ^b	6,48		6,41 (10,5)	7,09 (2,3)	4,92 (2,0)	4,12;4,50		7,08 (5,0)	2,10
144 ^c	6,19 (2,7)	4,19-3,27	←2,05-1,15→		←4,19-327→		5,63 (7,6)	7,47	
145	6,60 (6,0)	5,30 (4,0; 10,0)	←2,42-1,24→		4,68	4,12	5,71 (8,0)	7,15 (5,0)	2,08;1,98

^aLa señal de CH₃CON apareció a 2,74 ppm.

^bLa señal del CH₃- de la timina apareció a 1,91 ppm; J_{6,CH₃} 1,0 Hz.

^cRealizado en acetona-d₆.

Tabla XIV: Datos de RMN-¹³C de los compuestos 136, 137, 138, 140, 144 y 145.

Comp.	δ , ppm											
	C-1'	C-2'	C-3'	C-4'	C-5'	C-6'	C-2	C-4	C-5	C-6	CH ₃ C=O	CH ₃ C=O
136 ^a	77,2	186,9	127,4	146,8	71,4	64,3	151,2	161,4	104,0	136,2	170,3	20,7
137	77,2	187,2	127,3	147,1	71,3	64,5	152,0	162,9	101,6	139,9	170,6	20,8
138	76,7	187,8	125,6	152,6	69,1	19,6	152,6	162,9	101,7	139,7		
140 ^b	77,4	186,7	127,5	146,9	71,2	64,4	152,3	165,6	110,0	135,5	170,4	20,7
144 ^c	79,8	67,2	27,5*	21,2*	76,4	62,2			102,0	142,7		
145	77,9	67,4	24,0*	23,7*	71,0	66,2	152,9	163,4	102,1	138,9	170,9; 170,2	20,9

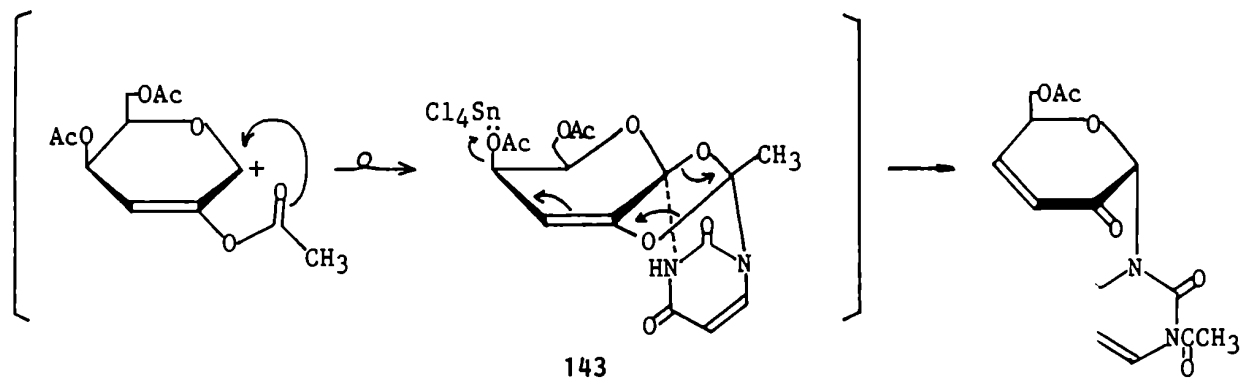
^aLa señal del CH₃CON aparecía a 27,1 ppm y la del CH₃CON a 169,2 ppm.

^bLa señal del H₃-C(5) de la timina aparecía a 12,6 ppm

* Las asignaciones pueden ser intercambiadas.

^cRealizado en D₂O.

N-3 podría aproximarse al C-1, por la cara α , cuando el reordenamiento de la ortoamida comienza, formándose el enlace C(1)-N(3). El reordenamiento, como indica la figura, justificaría también la formación del derivado acetilado en *N*-1.



La reducción del sistema carbonílico α,β -insaturado de los cetoi onucleósidos preparados en el curso del presente trabajo, no solo permitiría obtener fácilmente desoxihexosil pirimidinas, sino que también permitiría confirmar por un método químico la configuración del compuesto de partida. Por tratamiento de una solución metanólica de 137, con exceso de NaBH_4 , se obtuvo luego de 24 h de reacción, una mezcla formada por productos de reducción parcialmente acetilados, los cuales se trataron con NaMeO 0,5 M en MeOH para completar la desacetilación. Luego de neutralizar con resina Dowex 50-W(H^+), y purificar por cromatografía en columna, se aisló el 3-(3',4'-didesoxi- α -D-*eritro*-hexopiranosil)uracilo (144) con 61% de rendimiento, como un jarabe ópticamente activo, cuyo análisis elemental de C e H estaba de acuerdo con la estructura propuesta, la cual se asignó en base a sus datos espectroscópicos.

En el espectro de RMN- ^{13}C de 144 en D_2O (Fig. 28), se observaron las señales de los C-6 y C-5 del uracilo a 142,7 y 102,0 ppm respectivamente; el C-1' aparecía a 79,8 ppm; el C-2' a 67,2 ppm y el C-5' a 76,4 ppm. Los C-metilénicos C-3' y C-4' resonaban a 27,5 y 21,2 ppm. El resto de las señales figuran en la Tabla XIII.

En el espectro de RMN- ^1H de 144 en acetona- d_6 (Fig. 28, Tabla XIV), los H-vinílicos del uracilo aparecían como dos dobletes a 7,47 y 5,63 ppm respectivamente, con $J_{5,6}$ 7,6 Hz; y el H-anomérico como un doblete a 6,19 ppm con $J_{1,2}$ 2,7 Hz. En base al valor de $J_{1,2}$, se le asignó tentativamente al compuesto 144 una configuración α -D-*eritro*. Sin embargo, como la señal del H-2' no aparecía bien resuelta, la relación estereoquímica entre los sustituyentes del C-1' y C-2' no era evidente, por lo tanto, se preparó el derivado acetilado de 144 para facilitar el análisis espectroscópico.

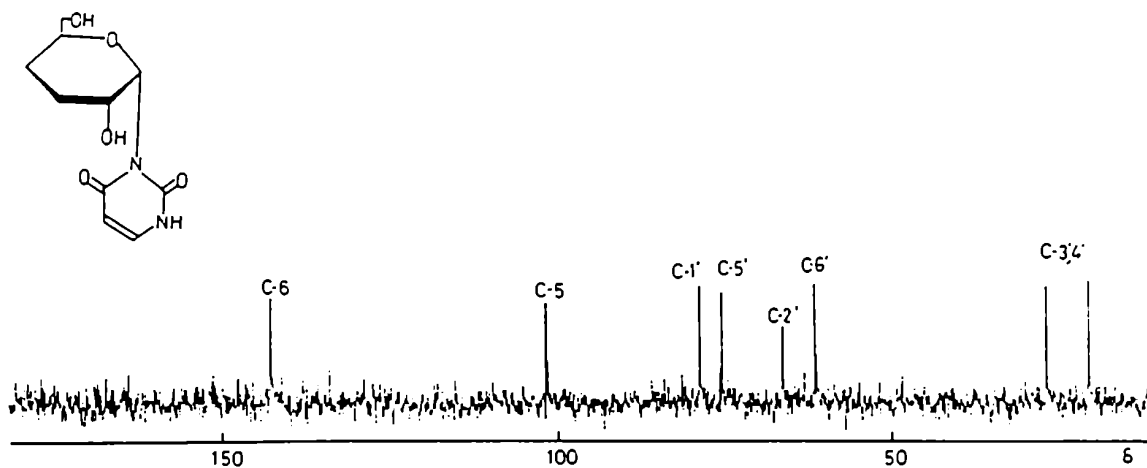
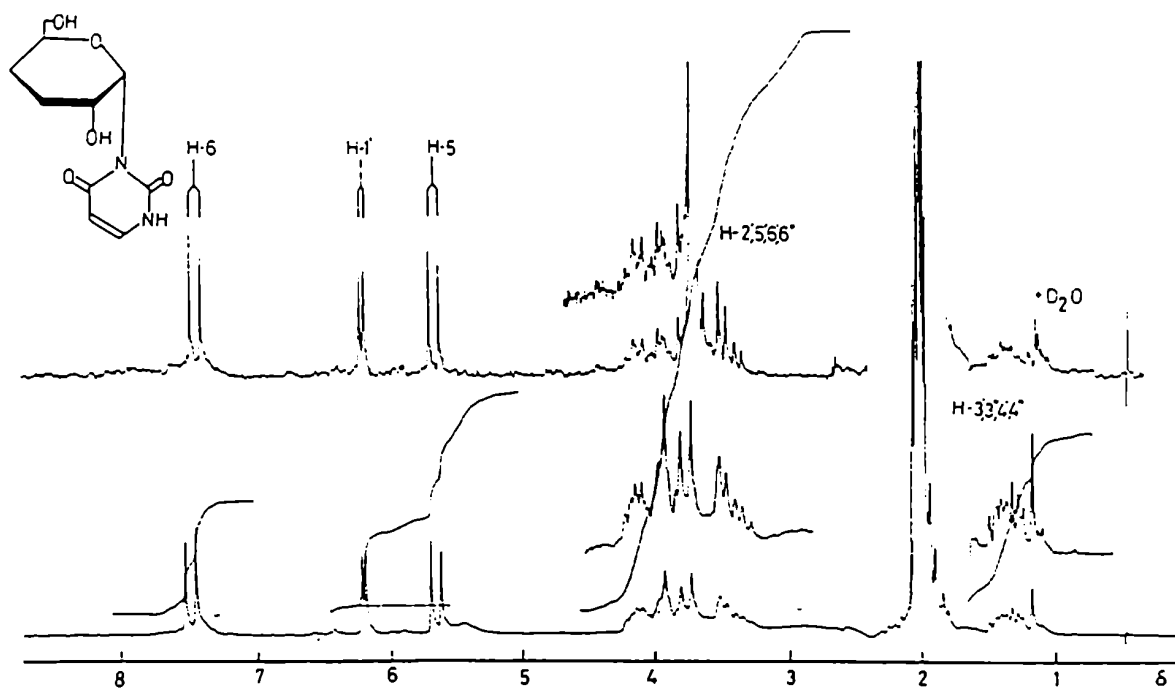
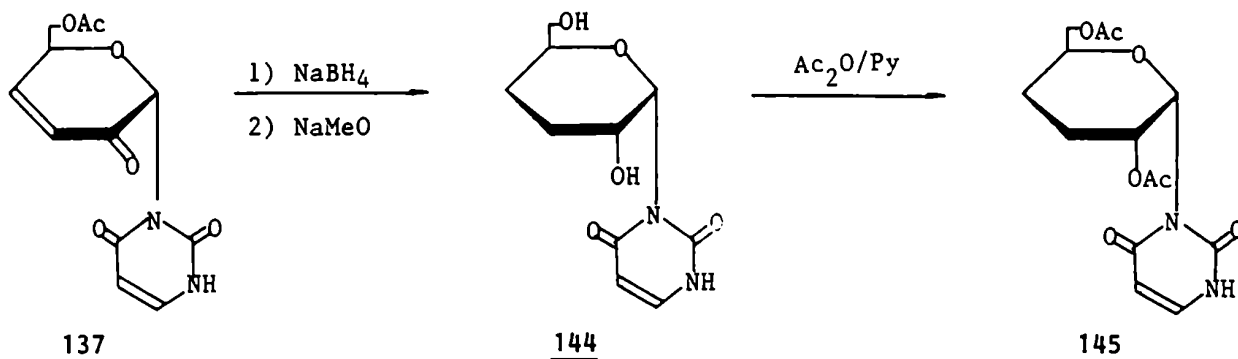


Figura 28. Espectros de RMN- ^1H (acetona- d_6) y RMN- ^{13}C (D_2O) de 3-(3',4'-dideoxi- α -D-eritro-hexopiranosil)uracilo (144).



La mezcla de productos de reducción de 137 con NaBH_4 se acetiló de manera convencional, y la mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna aislándose con 54% de rendimiento el 3-(2',6'-di-O-acetil-3'.4'-didesoxi- α -D-eritro-hexopiranosil)uracilo (145), como un jarabe ópticamente activo. El análisis elemental de C, H y N estaba de acuerdo con la fórmula propuesta, y por métodos espectroscópicos se confirmó la configuración D-eritro de la desoxihexosa.

En el espectro de RMN- ^1H de 145 (Fig. 29, Tabla XIII) se observaban los H-vinílicos del uracilo H-6 y H-5 a 7,15 y 5,71 ppm respectivamente como dos dobletes con $J_{5,6}$ 8,0 Hz, $J_{6,\text{NH}}$ 5,0 Hz y $J_{5,\text{NH}}$ 1 Hz, que por intercambio con D_2O se convertían en dos dobletes con $J_{5,6}$ 8,0 Hz. El H-anomérico aparecía a 6,60 ppm como un doblete con $J_{1,2}$ 6,0 Hz; el H-2' como un multiplete centrado a 5,30 ppm con $J_{2,3''}$ 10,0 Hz y $J_{1,2'}$ 4,0 Hz; el H-5' a 4,68 ppm y los H-3',3'',4',4'' aparecían como multipletes complejos en la zona comprendida entre 2,42 y 1,24 ppm.

En el espectro de RMN- ^{13}C de 145 (Fig. 29, Tabla XIV) se observaron las señales de los carbonos carbonílicos C-2 y C-4 del uracilo a 152,9 y 163,4 ppm respectivamente; las de los carbonos vinílicos C-5 y C-6 a 102,1 y 138,9 ppm; mientras que el carbono anomérico resonaba a 77,9 ppm. Los C-2', C-5' y C-6' se asignaron unívocamente por la técnica de DFU, irradiando sobre el H-2' (5,30 ppm) y luego sobre el H-5' (4,68 ppm). Así, la señal a 71,0 ppm correspondía al C-5', la de 67,4 ppm al C-2' y la de 66,2 ppm al C-6'. Estos resultados eran los esperados considerando el efecto que causa la acetilación de 144 sobre los desplazamientos químicos de los átomos de carbono⁸¹.

En la reducción del α -cetoisonucleósido insaturado 137 con NaBH_4 , la adición de hidruro al carbonilo puede ocurrir por la cara anti a la base para dar lugar al isómero D-eritro, o bien por la cara syn para formar el isómero D-treo. Además, cada isómero puede existir en un equilibrio conformacional ${}^4\text{C}_1 \rightleftharpoons {}^1\text{C}_4$:

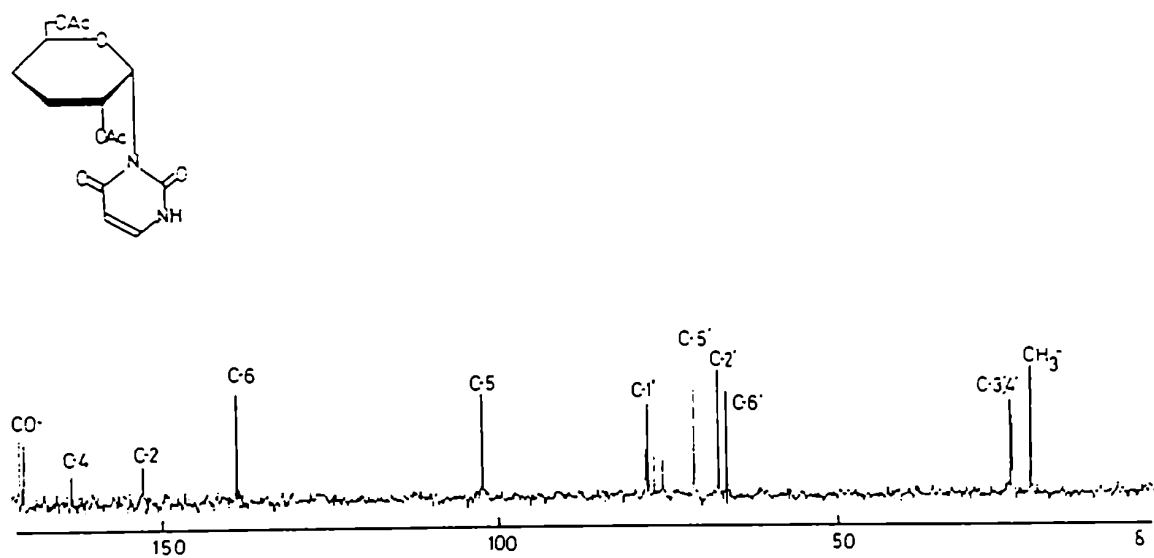
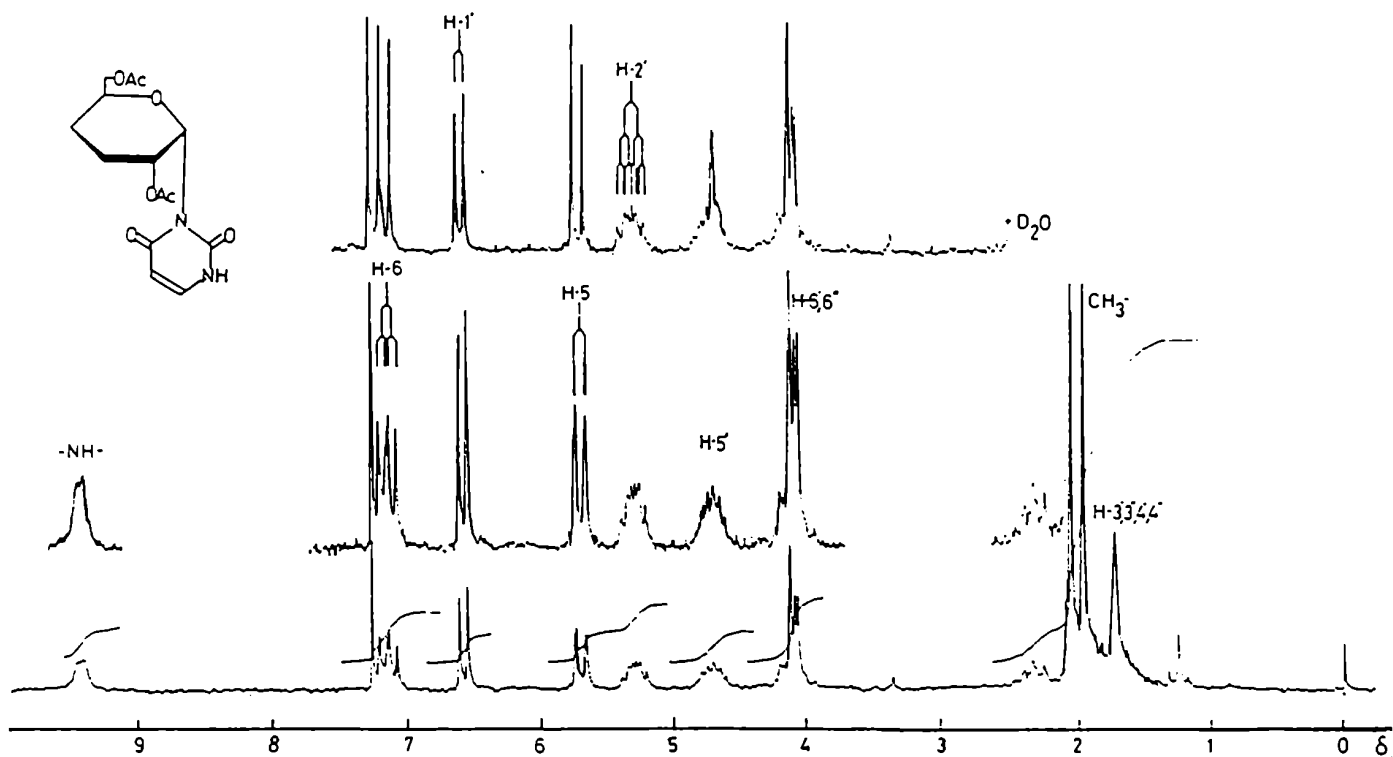
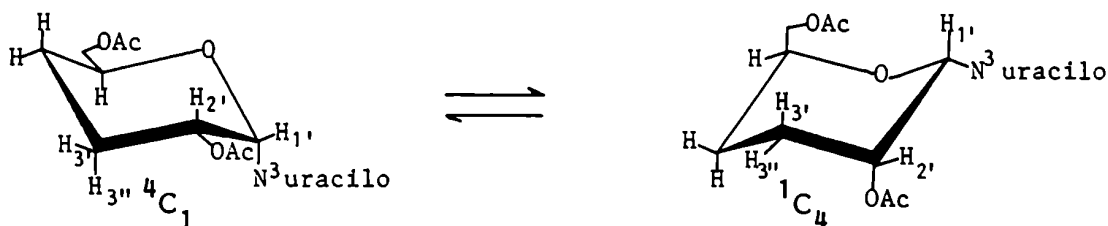
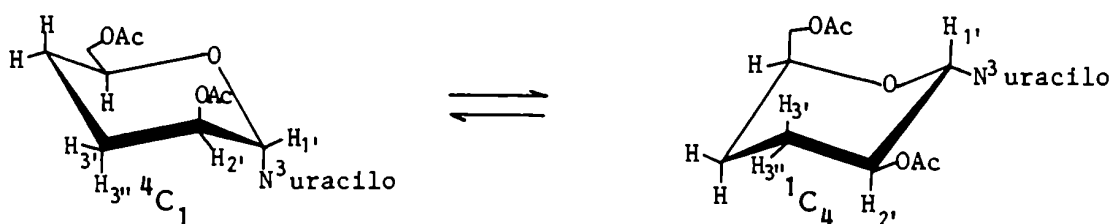


Figura 29. Espectros de RMN- ^1H y RMN- ^{13}C de 3-(2',6'-di-O-acetil-3',4'-didesoxi- α -D-eritro-hexopiranosil)uracilo (145).

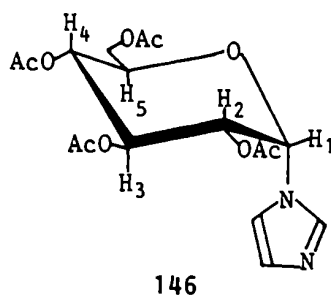
A) D-eritro



B) D-treo



Los valores obtenidos de las constantes de acoplamiento $J_{2',3'}$ y $J_{2',3''}$ (4,0 y 10,0 Hz) indicarían que el H-2' se encuentra orientado axialmente, lo cual descartaría las conformaciones 1C_4 para el isómero D-eritro y 4C_1 para el D-treo. Además el valor de $J_{1,2}$ observado para el compuesto 145 (6,0 Hz), es similar al encontrado por Lemieux⁹⁴ para el *N*-(tetra-*O*-acetil- α -D-glucopiranosil)imidazol (146, $J_{1,2}$ 5,3 Hz y $J_{2,3}$ 10,4 Hz), lo cual permitiría entonces, asignar la configuración D-eritro para el compuesto 145.

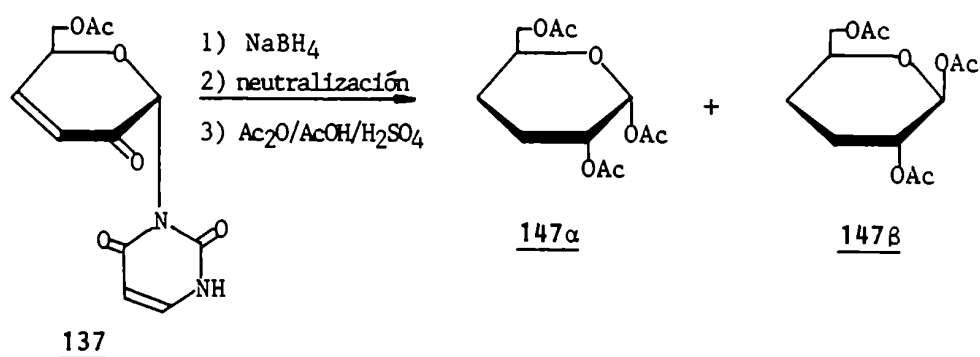


Esta conclusión se encontraría también avalada por el comportamiento general observado en la reducción de los alquil hexenulósidos 101 y 118 con NaBH_4 (cap. III), donde la adición de hidruro ocurrió por la cara opuesta a la aglicona.

Por otra parte, si bien el valor de $J_{1',2'}$ 6,0 Hz es un tanto grande para un acoplamiento ecuatorial-axial entre los H-1' y H-2', los valores encontrados para

$J_{2,3}$, y $J_{2',3'}$, excluirían una participación importante del conformero 1C_4 de configuración α -D-eritro, siendo entonces posible una distorsión de la silla en la región anomérica la que cause el aumento de $J_{1,2}$.

Una comprobación adicional de la estructura del compuesto 145 y por lo tanto, del cetoisounucleósido insaturado 137, surge de acetolizar los productos resultantes de la reducción del sistema carbonílico α,β -insaturado de 137, con la finalidad de obtener el derivado peracetilado de una 3,4-didesoxihexosa y comparar con compuestos de referencia, como se describirá posteriormente. Para ello, el compuesto obtenido luego de la reducción del cetoisounucleósido 137 con NaBH_4 y posterior neutralización, se disolvió a 0°C en ácido acético y agregó lentamente una mezcla de anhídrido acético y ácido sulfúrico. Luego de 72 h a 4°C , se detuvo la reacción por agregado de acetato de sodio. Después de la extracción y purificación cromatográfica se obtuvo un jarabe (85% de rendimiento), cuyo espectro de RMN- ${}^1\text{H}$ indicaba que se trataba de una mezcla anomérica de peracetatos de una 3,4-didesoxihexosa. El análisis elemental de C y H concordaba con la estructura propuesta. La mezcla se separó parcialmente por CLAR con una columna de fase reversa usando como solvente una mezcla de acetona-agua. El compuesto de mayor tiempo de retención (t_R 14,4 min) se aisló con 53% de rendimiento y se identificó, en base a sus características espectroscópicas, como 1,2,6-tri-O-acetil-3,4-didesoxi- α -D-eritro-hexopiranososa (147 α).



En el espectro de RMN- ${}^1\text{H}$ de 147 α (Fig. 30) se observaba el doblete del H-anomérico a 6,22 ppm ($J_{1,2}$ 3,3 Hz); el octeto del H-2 a 4,93 ppm ($J_{2,3}$ 6,5 Hz, $J_{2,3'}$ 10,0 Hz); mientras que los H-3,3',4,4' aparecían como multipletes no resueltos entre 2,12-1,60 ppm. Los tres metilos de los acetatos se observaban claramente a 2,16; 2,08 y 2,02 ppm.

El análisis del espectro de RMN- ${}^{13}\text{C}$ de la mezcla anomérica (Fig. 30), permitió determinar una relación 147 α : 147 β de 3:1. Se observaban las señales del

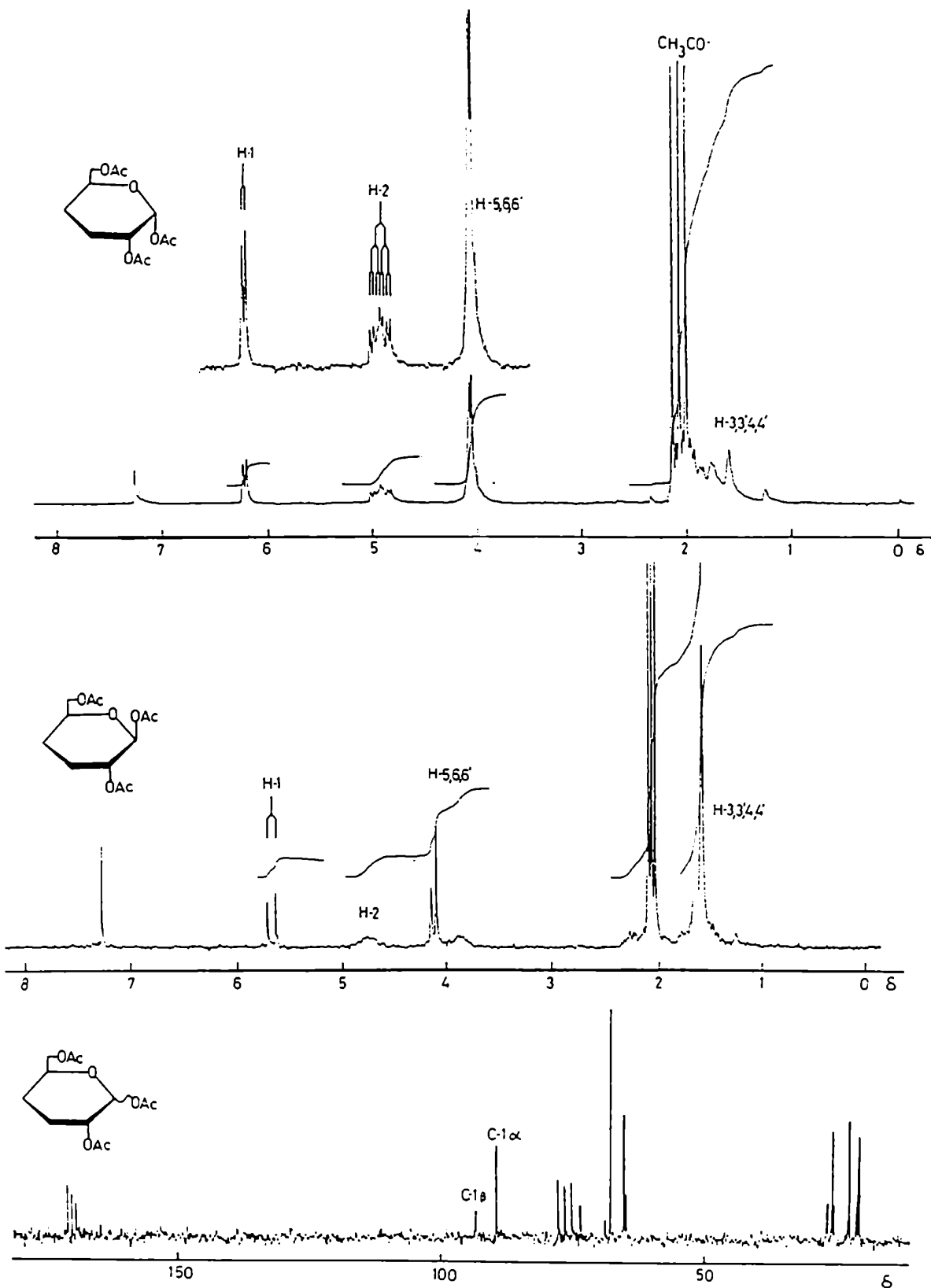
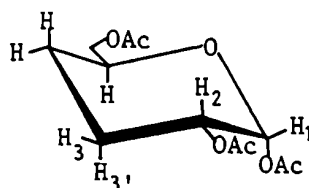


Figura 30. Espectros de RMN- ^1H de 1,2,6-tri-O-acetil-3,4-dideoxi- α -D-eritrohexopiranososa (**147 α**) y de 1,2,6-tri-O-acetil-3,4-dideoxi- β -D-eritrohexopiranososa (**147 β**), y espectro de RMN- ^{13}C de la mezcla anomérica **147 α** y **147 β**

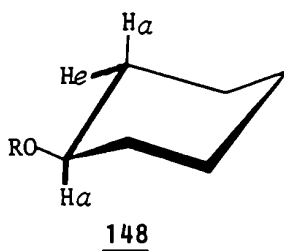
C-1 β a 93,4 ppm y la del C-1 α a 89,4 ppm; el C-5 β se asignó a la señal de 74,0 ppm, mientras que a 68,3 ppm aparecía una señal muy intensa correspondiente al C-5 α superpuesta con los C-2 de ambos anómeros. Esta asignación estaría de acuerdo con referencias de la literatura⁸¹ donde el C-5 de anómeros β resuenan a campos más bajos que los C-5 α de la misma serie. A 26,0 y 22,7 ppm aparecían los C-3 y C-4 de 147 α , de mayor intensidad respecto a los correspondientes de 147 β (27,0 y 25,6 ppm).

En el análisis del espectro de RMN⁻¹ de 147 α aplicando como primera aproximación la ecuación de Karplus⁶⁷, los valores de $J_{1,2}$, $J_{2,3}$ y $J_{2,3'}$, indicarían que el H-2 se encuentra orientado trans-diaxial con el H-3' y syn-axial-ecuatorial con el H-3 y el H-1, lo cual revela una configuración α -D-eritro para el compuesto 147 α , considerando una conformación 4C_1 predominante, como en la mayoría de las hexosas peraciladas de la serie D.

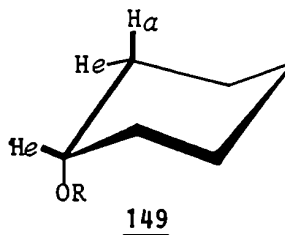


4C_1 147 α

Si bien el valor de la constante de acoplamiento axial-ecuatorial $J_{2,3}$ 6,5 Hz es un tanto grande, Williams y Bhacca⁹⁶ en su estudio de las constantes de acoplamiento axial-ecuatorial del anillo A de varios esteroides con sustituyentes aceto ó hidroxilo, y cuya conformación sea una silla normal, encontraron que cuando el grupo HO ó AcO se encuentra orientado ecuatorialmente, el valor observado para J_{ae} es aproximadamente de $5,5 \pm 1,0$ Hz (148); mientras que si el sustituyente se orienta axialmente, la J_{ae} disminuye a valores de 2,5-3,2 Hz (149). En el compuesto 147 α , la relación entre H-2, los H-3 y el grupo AcO se correspondería con la forma 148, para la cual los valores de J_{ae} son mayores.



148



149

R= H ó Ac

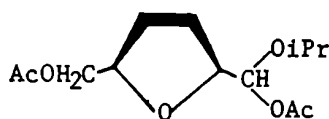
El compuesto de menor tiempo de retención (t_R 13,7 min) se aisló como un jarabe ópticamente activo con 8% de rendimiento, el cual se caracterizó como 1,2,6-tri-*O*-acetil-3,4-didesoxi- β -D-*eritro*-hexopiranososa (147 β).

En el espectro de RMN- 1H de 147 β (Fig. 30) se observaba el doblete de H-1 a 5,68 ppm con $J_{1,2}$ 8,0 Hz, valor correspondiente a una relación trans entre H-1 y H-2 (β -D-*eritro*); el H-2 aparecía como un multiplete no resuelto; mientras que los tres metilos de los acetatos se veían claramente a 2,12; 2,08 y 2,06 ppm.

Como se describió en el capítulo III, durante el presente trabajo de Tesis se prepararon *O*-glicósidos de 3,4-didesoxihexosas de configuración conocida (D-*eritro*). Por lo tanto, con el objeto de preparar compuestos de referencia y compararlos con los derivados peracilados de 3,4-didesoxihexosas obtenidos a partir del cetoisounucleósido insaturado 137, se realizó la acetólisis de dichos *O*-glicósidos. A una solución de 2-propil 3,4-didesoxi- α -D-*eritro*-hexopiranosido 127 en ácido acético a 0°C, se agregó lentamente una mezcla de anhídrido acético y ácido sulfúrico. Luego de 72 h a 4°C, se detuvo la reacción y trató del modo descrito anteriormente. En el jarabe obtenido se observaban por ccd tres manchas de R_F 0,31, 0,26 y 0,17, las cuales se intentaron separar por cromatografía en columna. Se aislaron dos fracciones; la primera contenía la mezcla de productos de R_F 0,31 y 0,26; mientras que la última el producto de menor movilidad (R_F 0,17). La fracción mezcla se repurificó por CLAR en columna de fase reversa eluyendo con acetona-agua, aislándose tres fracciones de tiempos de retención 9,51; 12,23 y 12,81 min respectivamente. De este modo se obtuvo en total cuatro fracciones homogéneas a las cuales se les realizaron los espectros de RMN- 1H y ^{13}C .

Los datos espectroscópicos de los compuestos de t_R 12,23 y 12,81 min, que además tenían la misma movilidad cromatográfica en placa (R_F 0,26), coincidían con los anómeros α y β respectivamente de la 1,2,6-tri-*O*-acetil-3,4-didesoxi-D-*eritro*-hexopiranososa (147) descritos anteriormente.

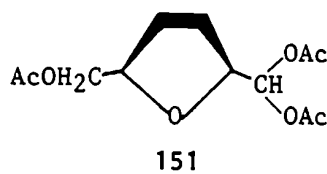
Respecto a los compuestos de R_F 0,31 (t_R 9,51 min) y R_F 0,17, se tratarían de productos de descomposición, derivados de 5-acetoximetil-tetrahidro-2-furaldehído, formados a partir 127. El compuesto de mayor movilidad se caracterizó en base a sus datos de RMN- 1H y ^{13}C , como 1-acetoxi-1-isopropiloxi-5-(acetoximetil)-tetrahidro-2-furaldehído (150).



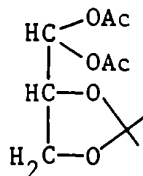
En el espectro de RMN-¹H de 150 (Fig. 31) se observaba la señal del H-1 a 5,82 ppm como un doblete con $J_{1,2}$ 4,0 Hz; los H-2 y H-5 aparecían superpuestos como un multiplete entre 5,02 y 4,76 ppm; mientras que los H-metilénicos H-3,3',4,4' resonaban entre 1,72 y 1,52 ppm. La presencia del grupo isopropilo se pudo detectar por la señal del H-metínico ($\underline{\text{CH}}(\text{CH}_3)_2$) a 3,74 ppm superpuesta con los H-6,6', y por la de los H-metílicos a 1,06 ppm como un doblete con J 6 Hz. Los metilos de los grupos acetatos se observaban a 2,00 ppm.

En el espectro de RMN-¹³C (Fig. 31) aparecía la señal del C-1 a 94,0 ppm; a 72,1 y 71,1 ppm se veían las señales de C-2; C-5 y $\underline{\text{CH}}(\text{CH}_3)_2$, no pudiéndose asignar con precisión debido a la proximidad de las mismas; los C-3 y C-4 resonaban a 26,6 y 23,6 ppm y entre 22,9 y 20,6 ppm se observaba un grupo de señales correspondientes a los C-metílicos del grupo isopropilo y de los acetatos. La complejidad del espectro indicaba la presencia de diastereoisómeros debido probablemente a un cambio en la configuración del C-1.

El compuesto de R_F 0,17 se identificó en base a sus datos espectroscópicos como 1,1-di-O-acetil-5-(acetoximetil)-tetrahidro-2-furaldehído (151).



En el espectro de RMN-¹H de 151 (Fig. 32) se observaba la señal del H-1 a 6,76 ppm como un doblete con $J_{1,2}$ 3,8 Hz; entre 5,03 y 4,96 ppm aparecía el multiplete correspondiente a los H-2 y H-5, mientras que los H-metilénicos H-3,3',4,4' se veían en la zona comprendida entre 1,66 y 1,54 ppm. Los H-metílicos de los grupos acetatos resonaban a 2,04 ppm y no se observaban la señales características del grupo isopropilo. En la literatura se encontró la descripción del espectro de RMN-¹H del siguiente compuesto⁹⁷:



donde el H-acetálico resuena a 6,80 ppm con $J_{1,2}$ 4,7 Hz. Las características quí-

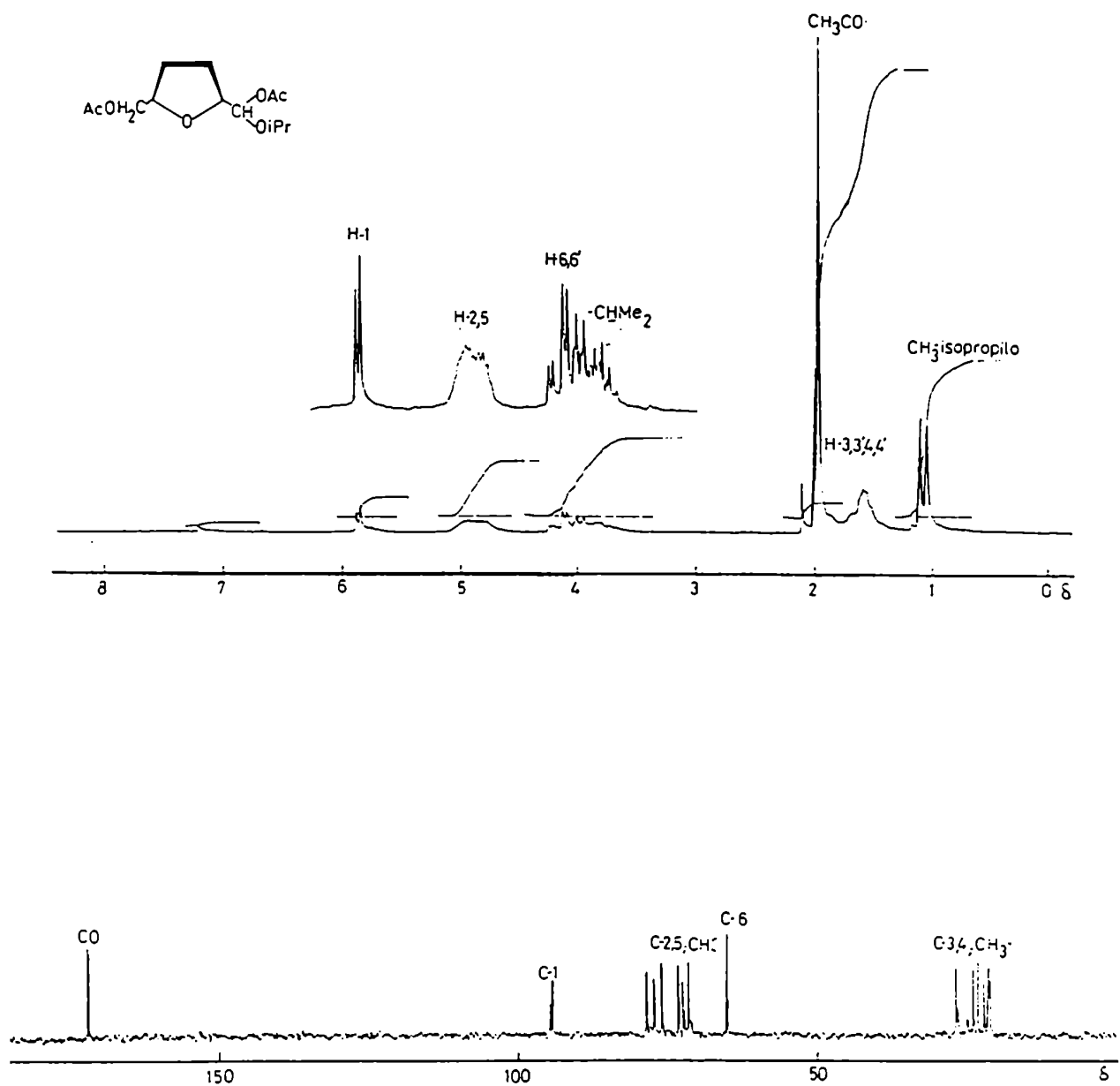


Figura 31. Espectros de RMN- ^1H y RMN- ^{13}C de 1-acetoxy-1-isopropiloxi-5-(acetoximetil)-tetrahidro-2-furaldehído (150)

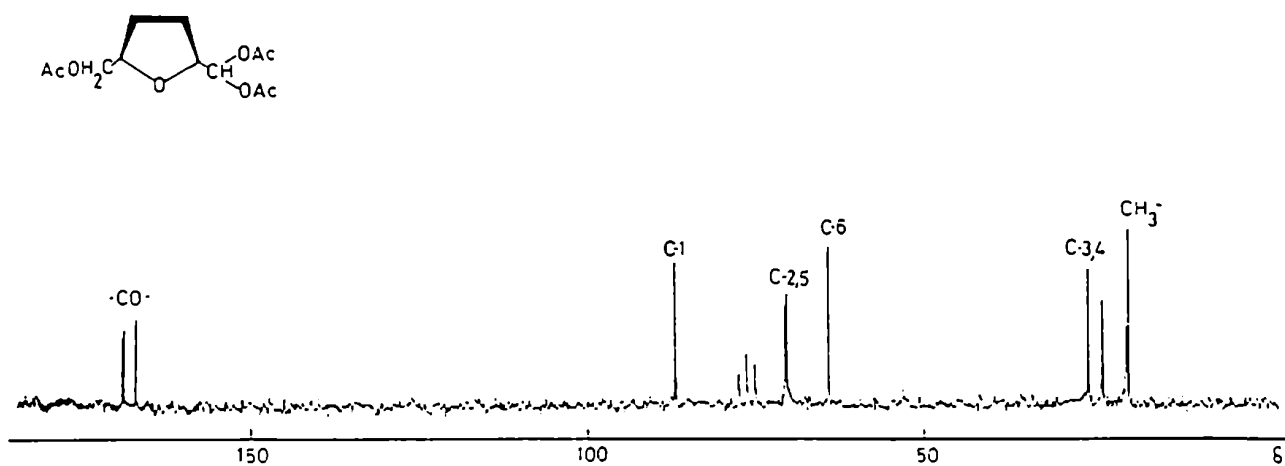
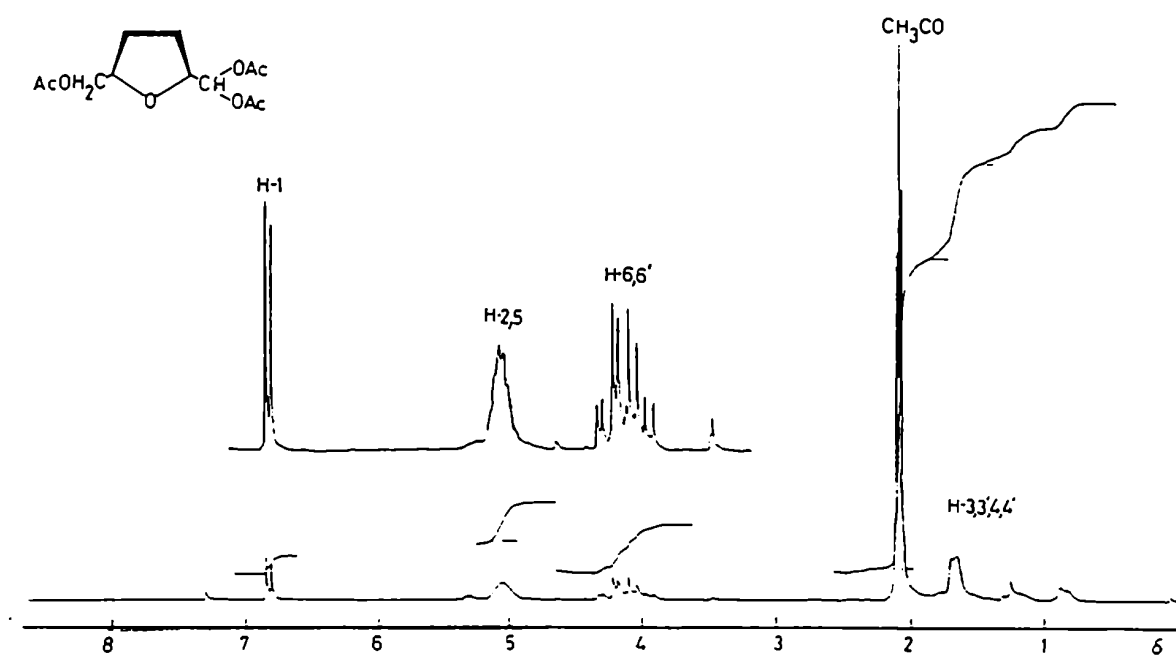
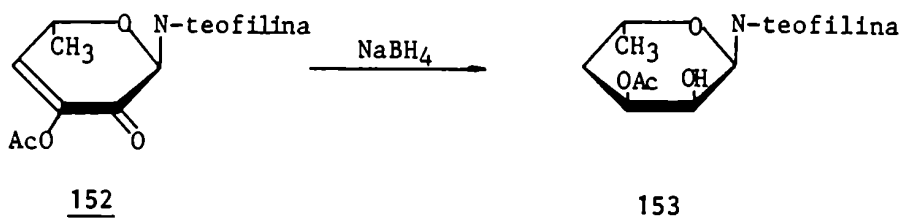


Figura 32. Espectros de RMN- ^1H y RMN- ^{13}C del di-*O*-acetil-5-(acetoximetil)-tetrahidro-2-furaldehído (151)

micas de este H-acetálico son semejantes al H-1 del compuesto 151, el cual presenta un desplazamiento químico similar (δ 6,76 ppm), avalando de este modo la estructura propuesta para 151.

En el espectro de RMN- ^{13}C de 151 (Fig. 32) se observó la señal del C-1 a 87,5 ppm; los C-2 y C-5 a 71,3 y 71,0 ppm; el C-6 a 64,6 ppm; los C-3 y C-4 a 26,4 y 24,3 ppm; y los C-metílicos de los grupos acetatos a 21,0 y 20,6 ppm, esta última de doble intensidad respecto a la primera.

La conclusión de estos dos trabajos paralelos es que tanto el didesoxinucleósido 144, como el O-glicósido análogo 127 presentan la misma configuración α -D-*eritro*, lo cual indica que en la reducción del sistema carbonílico α,β -insaturado precursor con NaBH_4 , la entrada del ión hidruro ocurrió en ambos casos por la cara β de la molécula, o sea la opuesta al sustituyente anomérico. Lichtenthaler y col.⁸² encontraron la misma estereoselectividad en la reducción de enolonas y atribuyeron al sustituyente anomérico el stereocontrol ejercido en la reacción. Por otra parte, Herscovici y col.⁹⁸ observaron que también la reducción de nucleósidos insaturados con NaBH_4 conduce estereoselectivamente a desoxinucleósidos saturados. Así, el tratamiento de la 7-(3'-O-acetil-4',6'-didesoxi- α -L-glicero-hex-3'-enopiranosid-2-ulosateofilina (152) con NaBH_4 condujo a la 7-(3'-O-acetil-4',6'-didesoxi- α -L-ribo-hexopiranosil)teofilina (153) como único producto, o sea que nuevamente la adición de hidruro ocurrió por la cara menos impedida de la molécula, *anti* a la base.



Debido a las características de las constantes de acoplamiento encontradas para el isonucleósido 145, resultaba interesante compararlos con valores teóricos para una silla ideal calculados mediante la ecuación de Altona⁹⁹. Los resultados obtenidos permitirían extraer conclusiones respecto a la conformación del compuesto 145. La ecuación constituye una generalización semiempírica de la ecuación de Karplus⁶⁷, que relaciona las constantes de acoplamiento de H-vecinos con los ángulos de torsión ($\phi_{\text{H,H}}$) entre dichos protones, pero además incluye correcciones debidas a la electronegatividad y orientación de los sustituyentes del fragmento H-C-C-H:

$${}^3J_{\text{HH}} = P_1 \cos^2 \phi + P_2 \cos \phi + P_3 + \sum_i \Delta X_i \{P_4 + P_5 \cos^2(\xi_i \phi + P_6 |\Delta X_i|)\}$$

$$\Delta X_i = \Delta X^{\text{sust } \alpha} - P_7 \sum_j \Delta X_j^{\text{sust } \beta}$$

$$\Delta X_j = \Delta X_x - \Delta X_H$$

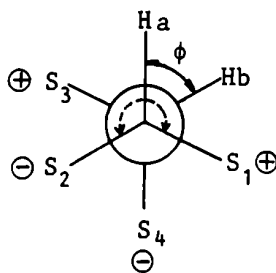
donde:

ΔX_j = representa la diferencia de electronegatividad entre el átomo sustituyente y el hidrógeno según la escala de Huggins¹⁰⁰.

ΔX_i = representa la electronegatividad del sustituyente α , considerando la influencia de la electronegatividad del sustituyente β .

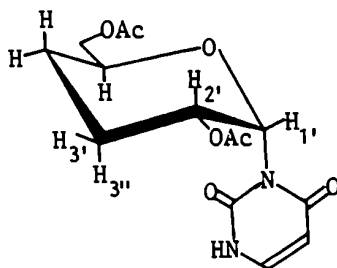
ϕ = es el ángulo de torsión protón-protón definido en un rango $0^\circ \leq \phi \leq 360^\circ$

ξ_i = es un término de corrección que toma valores de +1 ó -1, según la orientación del sustituyente. Por ejemplo, si se proyecta el fragmento Ha-C₁-C₂-Hb a lo largo del vector C₁-C₂, se define la orientación del sustituyente S₁ sobre el C₁ como positivo si el ángulo de valencia entre el Ha y S₁ se barre según el sentido de las agujas del reloj; si el sentido de barrido es contrario, la orientación del sustituyente será negativa:



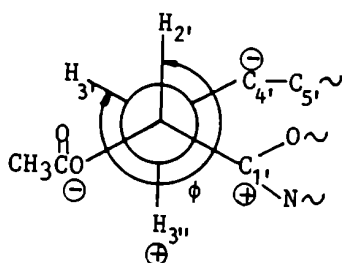
P_1 - P_7 = son parámetros determinados empíricamente a partir de 315 valores de constantes de acoplamiento experimentales, los cuales fueron optimizados para tres casos particulares, según el sistema H-C-C-H tenga 2, 3 ó 4 sustituyentes distintos de hidrógeno respectivamente. Además, se cuenta con otro conjunto de valores P_1 - P_7 que representa casos generales e incluye la influencia del sustituyente en β (set B).

La ecuación se aplicó al 3-(2',6'-di-O-acetil-3',4'-didesoxi- α -D-eritro-hexopiranosil)uracilo (145) en la conformación 4C_1 , utilizando el set B de parámetros P_1 - P_7 ⁹⁹. Los resultados obtenidos fueron los siguientes:



Set B: $P_1 = 13,70$, $P_2 = -0,73$, $P_3 = 0$, $P_4 = 0,56$, $P_5 = -2,47$, $P_6 = 16,9$, $P_7 = 0,14$

Cálculo de $J_{2',3'}$:



$$\phi_{2',3'} = 300^\circ$$

$$\Delta X_{C_4',C_5'} = \Delta X_{C_4'} - P_7 \Delta X_{C_5'} = (X_C - X_H) - P_7 (X_C - X_H) = 0,4 - 0,14 \times 0,4 = \underline{0,344}$$

$$\Delta X_{C_1',O,N} = (X_C - X_H) - P_7 \{ (X_O - X_H) + (X_N - X_H) \} = 0,4 - 0,14 (1,30 + 0,85) = \underline{0,099}$$

$$\Delta X_{OAc} = (X_O - X_H) - P_7 (X_C - X_H) = 1,30 - 0,14 \times 0,4 = \underline{1,244}$$

$$J_{2',3'} = P_1 \cos^2 \phi + P_2 \cos \phi + \text{correc } C_4',^- + \text{correc } C_1',^+ + \text{correc } OAc^-$$

$$P_1 \cos^2 \phi + P_2 \cos \phi = 13,70 \cos^2 300^\circ - 0,73 \cos 300^\circ = \underline{3,06}$$

$$\begin{aligned} \text{correc } C_4',^- &= \Delta X_{C_4',C_5'} \{ P_4 + P_5 \cos^2(-\phi) + P_6 |\Delta X_{C_4',C_5'}| \} \\ &= 0,344 \{ 0,56 - 2,47 \cos^2(-300^\circ) + 16,9 \times 0,344 \} = \underline{0,05} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{correc } C_1',^+ &= \Delta X_{C_1',O,N} \{ P_4 + P_5 \cos^2(\phi) + P_6 |\Delta X_{C_1',O,N}| \} \\ &= 0,099 \{ 0,56 - 2,47 \cos^2(300^\circ) + 16,9 \times 0,099 \} = \underline{-0,01} \end{aligned}$$

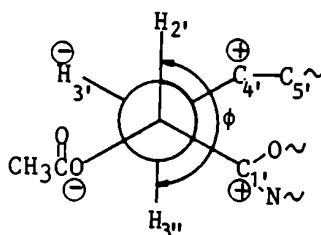
$$\begin{aligned} \text{correc } OAc^- &= \Delta X_{OAc} \{ P_4 + P_5 \cos^2(-\phi) + P_6 |\Delta X_{OAc}| \} \\ &= 1,244 \{ 0,56 - 2,47 \cos^2(-300^\circ) + 16,9 \times 1,244 \} = \underline{0,62} \end{aligned}$$

$${}^3J_{2',3'} = 3,06 + 0,05 - 0,01 + 0,62 = \underline{3,72 \text{ Hz}}$$

$$J_{2',3'}^{\text{exp}} = 4,0 \text{ Hz}$$

$$\Delta J = |J^{\text{exp}} - J^{\text{calc}}| = 0,28$$

Cálculo de $J_{2',3''}$:



$$\phi_{2',3''} = 180^\circ$$

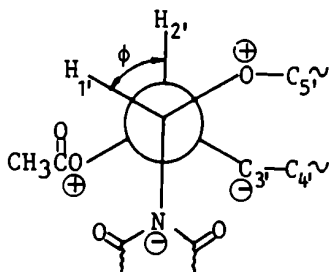
Se procedió de manera análoga al cálculo anterior.

$${}^3J_{2',3''} = 11,61 \text{ Hz}$$

$$J_{2',3''}^{\text{exp}} = 10,0 \text{ Hz}$$

$$\Delta J = 1,6$$

Cálculo de $J_{1',2'}$:



$$\phi_{1',2'} = 60^\circ$$

Se procedió de manera análoga.

$${}^3J_{1',2'} = 3,78 \text{ Hz}$$

$$J_{1',2'}^{\text{exp}} = 6,0 \text{ Hz}$$

$$\Delta J = 2,22$$

Las discrepancias observadas entre los valores calculados y los experimentales podría deberse a que el anillo piranosico se encuentre distorsionado en la región anomérica, ya sea por las propiedades electrónicas particulares del átomo de nitrógeno y/o debido al tamaño del sustituyente anomérico. En la literatura se encuentran

ejemplos de conformaciones bote propuestas para nucleósidos en solución y observadas en estado sólido¹⁰¹. De todos modos deben tenerse en cuenta algunas limitaciones de la ecuación de Altona; por ejemplo, no existe ningún factor de corrección que considere la influencia del átomo de oxígeno del anillo sobre el acoplamiento del H-anomérico con protones vecinos, por lo tanto el cálculo de $J_{1',2'}$ sería el afectado de mayor error. También, como refieren los autores⁹⁹, los compuestos modelo utilizados se encontraban en su mayoría sustituidos con átomos de C u O, y en muchos menos casos con N, por lo tanto es posible que la ecuación no se encuentre adecuadamente parametrizada para derivados nitrogenados.

SINTESIS DE NUCLEOSIDOS INSATURADOS

Con el propósito de estudiar la influencia de la sustitución por un grupo aciloxi en el C-2 de los glicales sobre la reacción de condensación de bases pirimidínicas en presencia de SnCl_4 , se extendió el estudio de la reacción a glicales cilados comunes, en particular, el 3,4-di-O-acetil-L-ramnal (26). En primer instancia, se estudió la reacción de 26 con el derivado trimetilsililado de la timina 139 en presencia de SnCl_4 . La mezcla de reacción mostraba por ccd dos productos principales los cuales se aislaron por cromatografía en columna. De las primeras fracciones se obtuvo con 16% de rendimiento un compuesto que, en base a sus datos espectroscópicos y constantes físicas, se identificó como 1-(4'-O-acetil-2',3',6'-tridesoxi- β -L-eritro-hex-2'-enopiranosil)timina (154), y que luego de cristalizar de acetato de etilo-hexano presentaba p.f. 202°-203°C y $[\alpha]_D^{20} -114^\circ$; de acuerdo con los descriptos en la literatura⁵¹. El espectro de $\text{RMN-}^1\text{H}$ de 154 era coincidente con el informado por los autores; mientras que el espectro de $\text{RMN-}^{13}\text{C}$ (Fig. 33) no se encontraba descripto: los C-carbonílicos de la timina C-4 y C-2 aparecían a 163,5 y 150,5 ppm respectivamente; y los C-vinílicos a 135,6 ppm (C-6) y 111,7 ppm (C-5). El C-anomérico resonaba a 78,2 ppm; mientras que los C-2' y C-3' se observaban a 127,4 ppm y 132,6 ppm respectivamente; el C-5' a 73,1 ppm y el C-4' a 69,5 ppm. Las asignaciones unívocas de la porción glicosídica de la molécula se lograron por comparación con el espectro correspondiente del análogo de uracilo (156) el cual se describe posteriormente.

De las últimas fracciones de la columna se aisló con 29% de rendimiento el compuesto que en base a sus datos espectroscópicos y constantes físicas, se caracterizó como 1-(4'-O-acetil-2',3',6'-tridesoxi- α -L-eritro-hex-2'-enopiranosil)timina (155). El espectro de $\text{RMN-}^1\text{H}$ de 155 era idéntico al descripto en la literatura⁵¹,

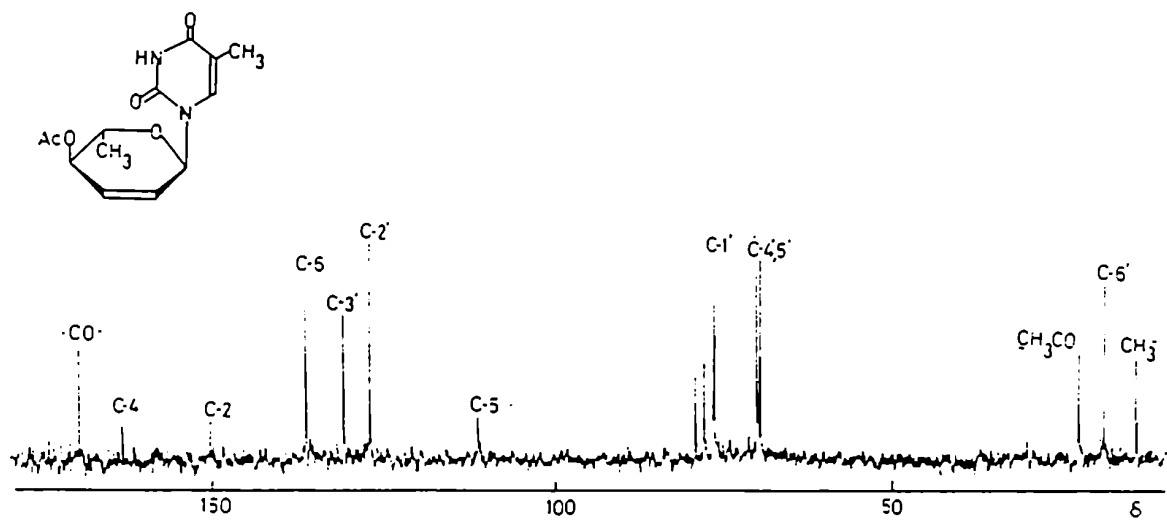
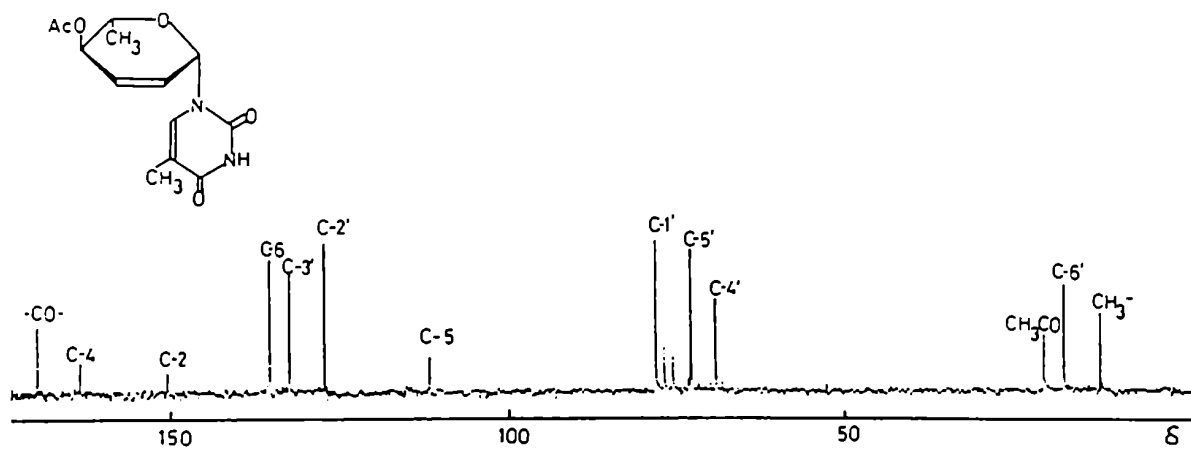
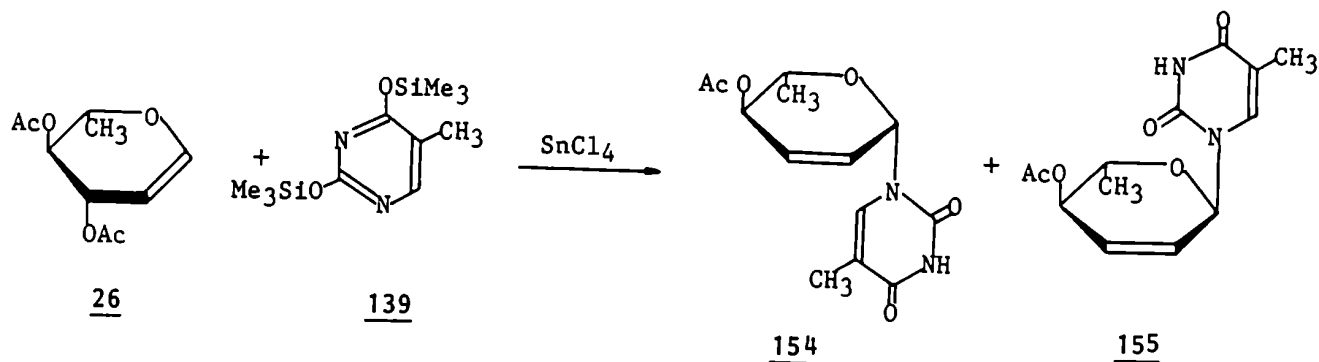


Figura 33. Espectros de RMN-¹³C de 1-(4'-O-acetil-2',3',6'-tridesoxi-β-L-eritro-hex-2'-enopiranosil)timina (154) y 1-(4'-O-acetil-2',3',6'-tridesoxi-α-L-eritro-hex-2'-enopiranosil)timina (155).

y en su espectro de RMN-¹³C (Fig. 33) se observaban las señales de los C-carbonílicos de la timina C-4 y C-2 a 163,6 y 150,6 ppm respectivamente, y los C-vinílicos C-6 a 136,3 ppm y C-5 a 110,6 ppm. El C-anomérico aparecía a 75,3 ppm y los C-vinílicos C-2' y C-3' a 126,7 y 130,7 ppm respectivamente.



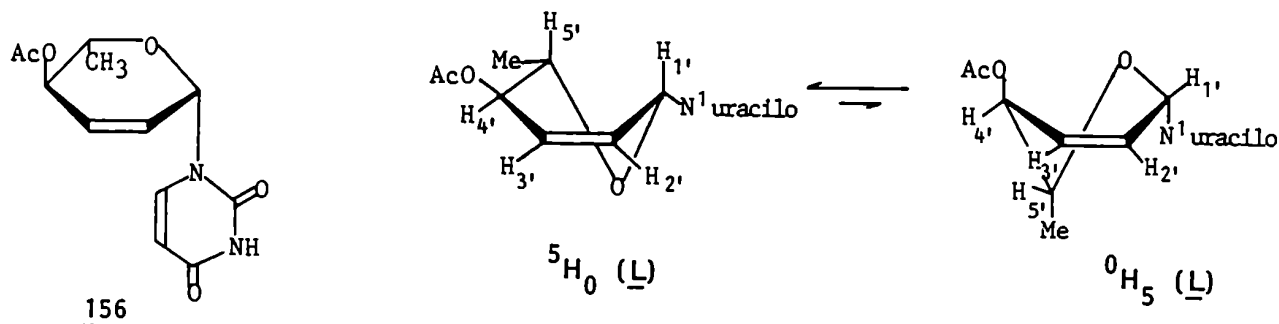
La reacción se extendió al derivado trimetilsililado del uracilo 135, el cual condensó con 3,4-di-O-acetil-L-ramnal (26), en presencia de SnCl₄ para dar dos productos, los cuales se aislaron por cromatografía en columna.

El compuesto de mayor movilidad se recuperó con 32% de rendimiento, y se identificó en base a sus datos espectroscópicos como 1-(4'-O-acetil-2',3',6'-tri-desoxi-β-L-eritro-hex-2'-enopiranosil)uracilo (156). Luego de cristalizar de éter etílico presentaba p.f. 147°-148°C; $[\alpha]_D -116^\circ$ y su análisis elemental de C, H y N estaba de acuerdo con la fórmula propuesta.

En el espectro de RMN-¹H de 156 (Fig. 34) se observaban las señales del H-6 y H-5 del uracilo como dobletes a 7,22 y 5,78 ppm respectivamente con $J_{5,6} = 8,2$ Hz. Los H-1'; H-3' y H-4' aparecían como multipletes a 6,52; 6,15 y 5,16 ppm respectivamente con $J_{1,3'} = 2,4$ Hz; $J_{2,3} = 10,5$ Hz; $J_{3,4'} = 1,8$ Hz; $J_{2,4'} = 2,0$ Hz; $J_{1,4'} = 2,8$ Hz y $J_{4,5'} = 8,7$ Hz. El multiplete de H-2' ($J_{1,2'} = 1,5$ Hz) se encontraba superpuesto con el H-5 del uracilo.

Del análisis del espectro de RMN-¹H de 156 surge que el átomo de N involucrado en la unión glicosídica es el N-1, pues los H-vinílicos H-6 y H-5 del uracilo aparecen como dobletes con $J_{5,6} = 8,2$ Hz, no encontrándose acoplados con -NH- vecinos como sucedía en los isonucleósidos descriptos anteriormente. La configuración β del compuesto 156 pudo asignarse por comparación del desplazamiento químico del H-1' (6,52 ppm para 156) con el anómero β del nucleósido insaturado de timina (154, δ H-1' = 6,50 ppm) descripto en la literatura⁵¹. Por otra parte, el valor de la $J_{4,5'} = 8,7$ Hz

observado para el compuesto 156, indicaría una relación trans-diaxial para los H-4' y H-5', y por lo tanto una conformación preferencial ${}^5H_0(L)$, la cual sería la más estable por estar todos los sustituyentes, incluso el de C-1', orientados ecuatorialmente.



En el espectro de RMN- ${}^{13}C$ de 156 (Fig. 34) se observaban las señales de los C-carbónicos del uracilo C-4 y C-2 a 163,1 ppm y 150,4 ppm respectivamente y los C-vinílicos C-6 a 140,0 ppm y C-5 a 103,2 ppm. El C-anomérico aparecía a 78,3 ppm. Mediante experimentos de desacople heteronuclear selectivo irradiando sobre el H-2' a 5,78 ppm pudo asignarse unívocamente los C-vinílicos C-2' a 127,0 ppm y C-3' a 132,8 ppm. Del mismo modo, por irradiación a 3,89 ppm sobre el H-5' se diferenciaron los C-5' a 73,1 ppm y C-4' a 69,3 ppm.

Nuevamente, se notó una correspondencia entre los desplazamientos químicos del C-1' β del compuesto 156 (78,3 ppm) y del C-1' β del compuesto 154 (78,2 ppm).

De las últimas fracciones de la columna se aisló con 23% de rendimiento el compuesto que se identificó como 1-(4'-O-acetil-2',3',6'-trideoxi-α-L-eritro-hex-2'-enopiranosil)uracilo (157). Luego de cristalizarlo de éter etílico presentaba p.f. 191-192°C; $[\alpha]_D -131^\circ$. El análisis elemental de C, H y N concordaba con la fórmula propuesta.

En el espectro de RMN- 1H de 157 (Fig. 35) se observaban las señales de los H-vinílicos del uracilo H-6 y H-5 a 7,50 ppm y 5,77 ppm respectivamente, como dobletes con $J_{5,6}$ 8,2 Hz. Los H-1', H-2' y H-4' aparecían como multipletes a 6,42 ppm, 5,88 ppm y 5,02 ppm respectivamente con $J_{1',2'}$ 2,5 Hz, $J_{1',4'}$ 2,0 Hz y $J_{2',4'}$ 1,5 Hz; mientras que en el multiplete del H-3' a 6,30 ppm pudo medirse las $J_{1',3'}$ 2,0 Hz; $J_{2',3'}$ 10,5 Hz y $J_{3',4'}$ 3,5 Hz. El H-5' se veía como un multiplete a 3,94 ppm con $J_{4',5'}$ 6,3 Hz.

La formación de la unión glicosídica a través del N-1 del uracilo, se comprobó nuevamente porque los H-vinílicos H-5 y H-6 se veían como dobletes con $J_{5,6}$ 8,2 Hz y no se modificaban por intercambio con D_2O . Por otra parte, el desplazamiento químico del H-1' de 157 (6,42 ppm) era comparable con el del anómérico α del nucleó-

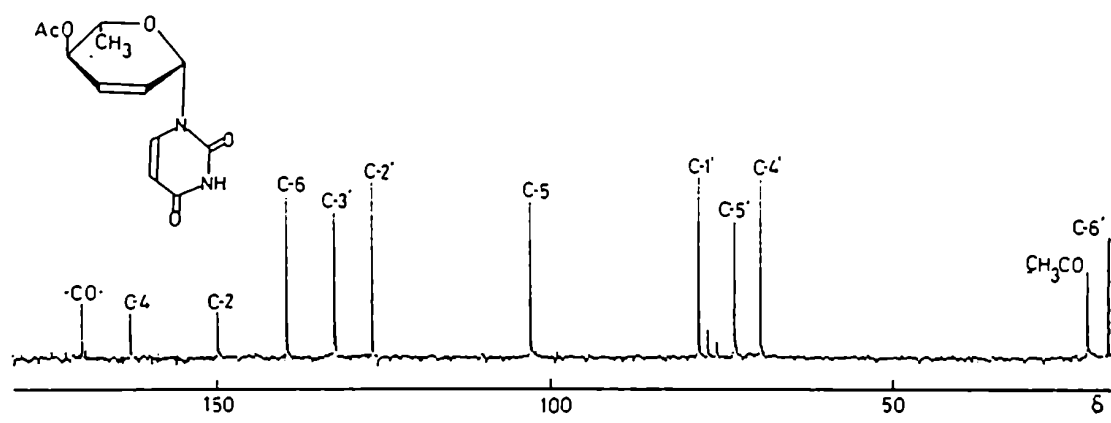
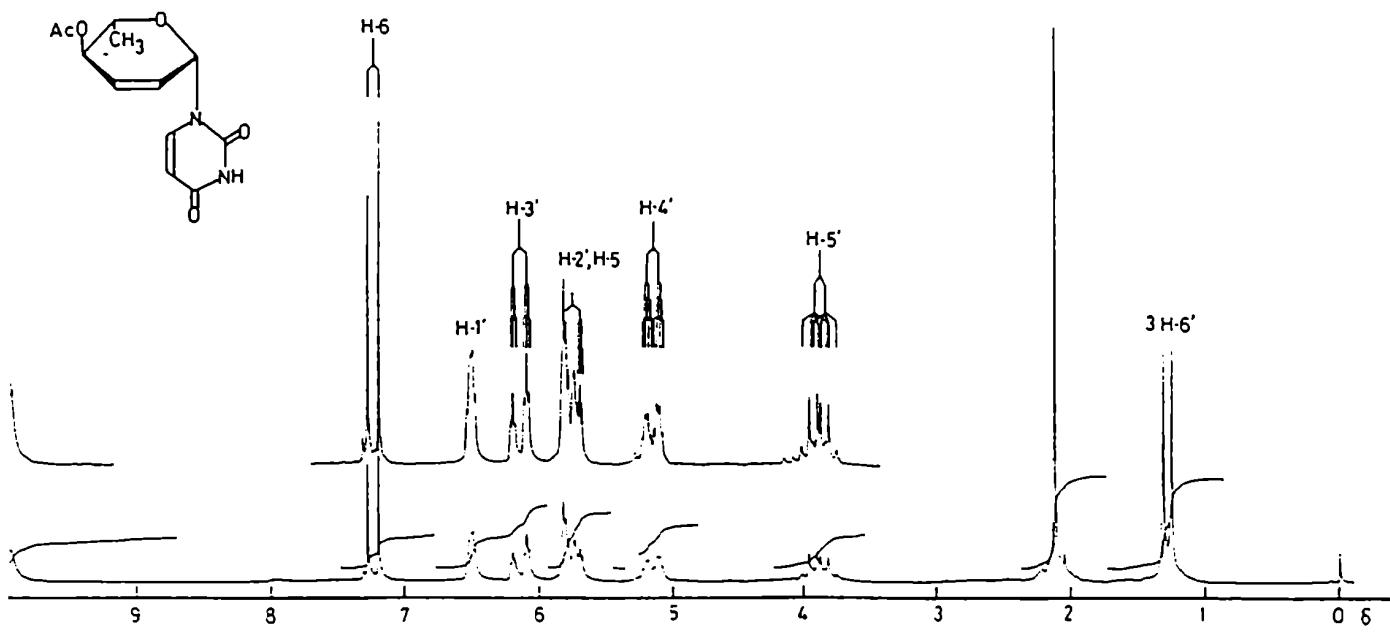
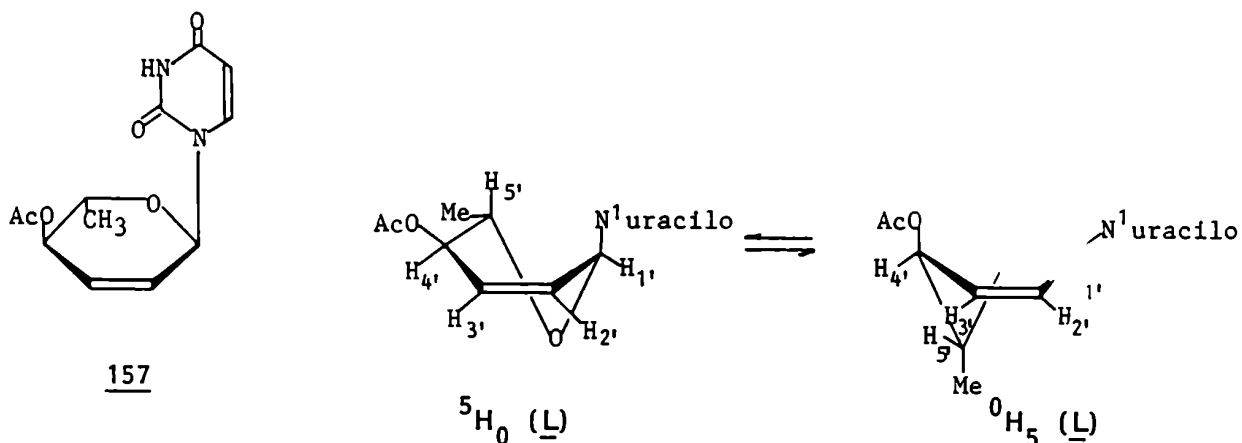


Figura 34. Espectros de RMN-¹H y RMN-¹³C de 1-(4'-O-acetil-2',3',6'-trideoxi-β-L-eritro-hex-2'-enopiranosil)uracilo (156)

sido de la timina 155 (δ H-1' 6,42 ppm) sintetizado anteriormente y además descrito en la literatura⁵¹, lo cual indicaba también una configuración α para el C-1' de 157. Además, el valor intermedio observado para $J_{4,5}$, 6,3 Hz reflejaría que el compuesto 157 se encuentra en un equilibrio conformacional ${}^5H_0(\underline{L}) \rightleftharpoons {}^0H_5(\underline{L})$ con población apreciable de ambos conformeros, donde en cada uno de ellos los efectos estéricos y estereoelectrónicos actúan en sentido opuesto.



En el espectro de RMN-¹³C de 157 (Fig. 35) se observaba las señales de los C-carbónicos C-4 y C-2 del uracilo a 163,3 ppm y 150,2 ppm respectivamente, el C-6 a 140,6 ppm y el C-5 a 102,1 ppm. El C-anomérico aparecía a 75,7 ppm, o sea a un valor muy cercano al del C-1' del compuesto 155 (75,3 ppm), lo cual está de acuerdo con la configuración α para 157. Los C-3' y C-2' se asignaron a 131,2 ppm y 126,1 ppm respectivamente por comparación con el espectro de 156.

Como se puede observar, los productos finales de la reacción de *N*-glicosidación de glicales comunes acilados en presencia de SnCl₄, fueron mezclas anoméricas de hexen-2'-enósidos, donde la unión *N*-glicosídica involucró únicamente al *N*-1 de la base pirimidínica.

Conclusiones:

Estos resultados que difieren respecto a los obtenidos por *N*-glicosidación de 2-aciloxiglicales acilados, serían los esperados según el mecanismo de glicosidación de glicales propuesto por Ferrier⁷⁵, que puede formularse del siguiente modo:

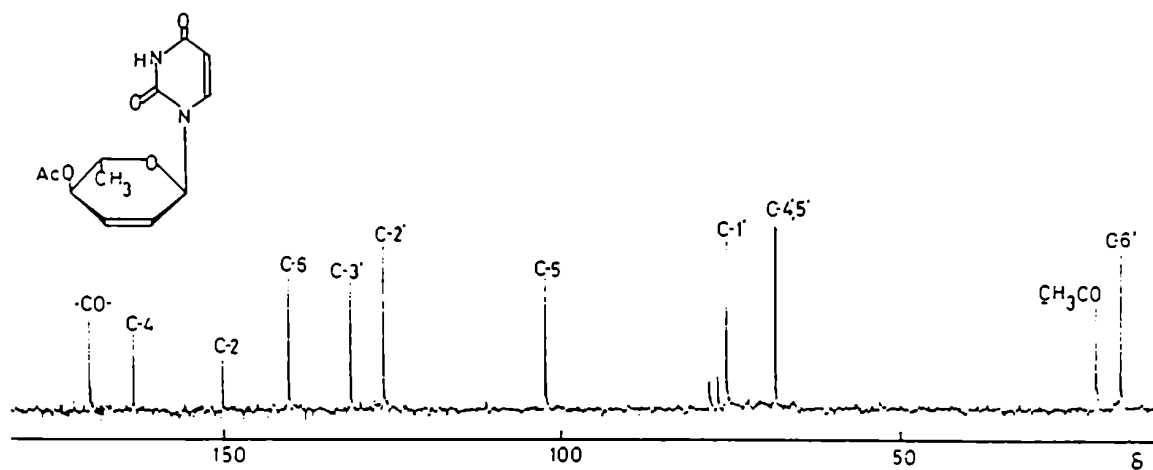
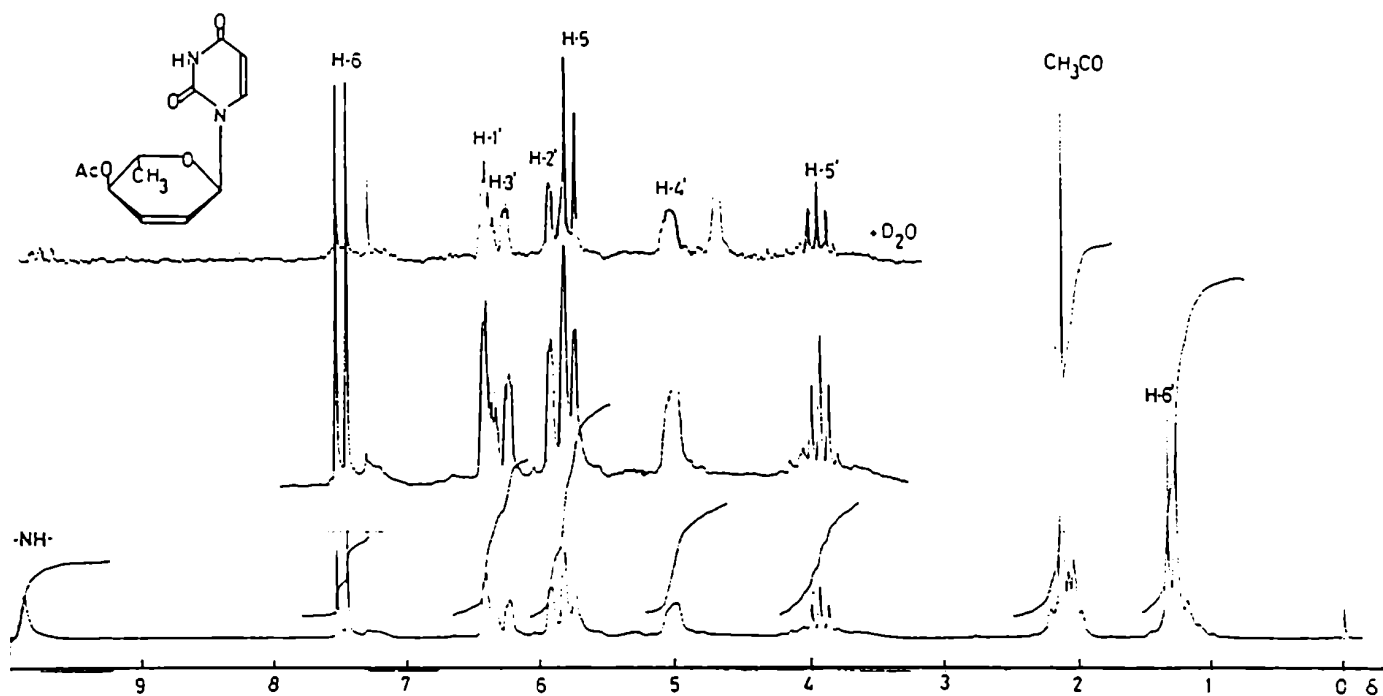
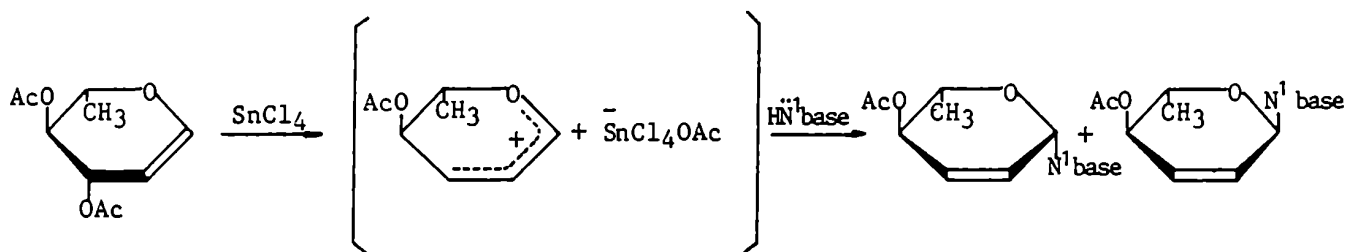


Figura 35. Espectros de RMN- ^1H y RMN- ^{13}C de 1-(4'-O-acetil-2',3',6'-trideoxi- α -L-eritro-hex-2'-enopiranosil)uracilo (157).



Una vez formado el ión alílico estabilizado por resonancia con participación del par de electrones del átomo de oxígeno del anillo, la base pirimidínica se puede acercar por la cara α o por la β para formar la unión *N*-glicosídica con el *N*-1 mas nucleófilo.

Las diferencias observadas respecto a la reacción de los 2-aciloxiglicales acilados indicarían una posible influencia del sustituyente en C-2 del glicial sobre la estereo y regioquímica de la reacción. Como se discutió previamente, el grupo acilo de C-2 participaría anquiméricamente en la estabilización del carbocación de C-1, controlando la estereoquímica de la reacción.

CAPITULO V
PARTE EXPERIMENTAL

INSTRUMENTAL Y METODOS GENERALES

Los puntos de fusión (p.f.) se determinaron en un aparato Thomas-Hoover y no están corregidos.

Los poderes rotatorios se midieron en un polarímetro Perkin-Elmer, modelo 141, en microceldas de 1 dm de longitud a temperatura ambiente, utilizando el solvente y la concentración que se indican en cada caso.

Los espectros de resonancia magnética nuclear protónica (RMN- ^1H) se efectuaron a: 100,1 MHz con un espectrómetro Varian XL-100-15 y a 200 MHz. Las constantes de acoplamiento aparentes (expresadas en Hz) se obtuvieron por medición directa de la separación de las líneas en el espectro de RMN- ^1H . Los espectros de resonancia magnética nuclear de carbono-13 (RMN- ^{13}C) se realizaron a 25,2 MHz en un Varian XL-100-15 y se adquirieron empleando desacoplamiento a banda ancha $^{13}\text{C}(^1\text{H})$. En algunos casos, para asignar señales del espectro de RMN- ^{13}C se realizaron experimentos de desacople heteronuclear selectivo, por irradiación de una dada señal de ^1H con una frecuencia única de baja potencia. Los desplazamientos químicos (δ) se expresan en partes por millón (ppm) respecto al tetrametilsilano (TMS). Los espectros se realizaron en CDCl_3 , a menos que se indique lo contrario.

En la cromatografía en capa delgada (ccd) se utilizó la técnica ascendente en placas de aluminio (Merck) cubiertas con silicagel 60 PF254; de 0,2 mm de espesor y 5 cm de longitud. Las manchas se visualizaron por iluminación con luz ultravioleta de λ 254 nm y luego por inmersión en una solución de H_2SO_4 5% (v/v) en etanol y calentamiento a 140°C. Se emplearon los siguientes sistemas de solventes:

- 1- Hexano-acetato de etilo 1:1
- 2- Hexano-acetato de etilo 2:1
- 3- Hexano-acetato de etilo 3:1
- 4- Acetato de etilo
- 5- Acetato de etilo-hexano 2:1
- 6- Acetato de etilo-metanol 5:1
- 7- Tolueno-acetato de etilo 4:1
- 8- Tolueno-acetato de etilo 19:1
- 9- Tolueno

Para la cromatografía en columna se utilizó como relleno silicagel 60, malla 230-400 (Merck) o silicagel H (Merck). Las columnas de silicagel H se eluyeron con presión utilizando aire comprimido. Los solventes de elución se indican en cada caso.

La cromatografía líquida de alta resolución (CLAR) se realizó con un cromatógrafo líquido Micromeritics 750 equipado con un inyector Micromeritics 730 y un detector de índice de refracción Micromeritics 771. Las condiciones en que se realizaron los cromatogramas se indican en cada caso en particular.

Reactivos generales: preparación y/o purificación.

*N-iodosuccinimida (NIS)*¹⁰²: La *N*-iodosuccinimida se cristalizó de dioxano-tetracloruro de carbono, y se guardó a 5°C al abrigo de la luz.

Colesterol: El colesterol se recrystalizó de etanol, y se guardó en frascos caramelo al abrigo de la luz.

Colestanol: El colestanol se recrystalizó de etanol y se guardó al abrigo de la luz.

Cloruro de estaño (IV): Se destiló a presión reducida sobre granallas de estaño, bajo atmósfera de nitrógeno.

*2,4-bis(trimetilsililoxi)uracilo (135)*¹⁰³: A una suspensión de uracilo (1,3 g, 12 mmol) en tetrametildisilazano (HMDS, 8 ml), se le agregó trimetilclorosilano (Me₃SiCl; 0,2 ml) y la mezcla se reflujo en baño de arena bajo atmósfera de nitrógeno. Luego de 2 hs de reacción a 140°C, el sólido se disolvió totalmente, lo cual indicaba que la reacción se había completado. El exceso de HMDS se eliminó por evaporación a presión reducida y el residuo se destiló a 115 ± 2°C (≈0,1 mm de Hg). El destilado se guardó bajo atmósfera de nitrógeno a -18°C hasta el momento de su uso.

2,4-bis(trimetilsililoxi)timina (139): Se procedió del mismo modo descrito para la preparación del 2,4-bis(trimetilsililoxi)uracilo (135). El destilado se guardó bajo atmósfera de nitrógeno a -18°C hasta el momento de su uso.

Purificación de solventes.

Todos los solventes se purificaron por destilación. En algunos casos requirieron una purificación especial para poder emplearlos en reacciones determinadas:

diclorometano (CH_2Cl_2): Se secó por reflujo sobre P_2O_5 y destilación. Se guardó sobre tamices moleculares de 4 Å.

1,2-dicloroetano ($ClCH_2CH_2Cl$): Se secó por reflujo sobre P_2O_5 , se destiló y antes de ser usado se pasó por una columna de alúmina básica (Woelm, grado 1).

acetonitrilo (CH_3CN): Se secó por reflujo sobre P_2O_5 y destilación. Se guardó sobre tamices moleculares de 3 Å.

piridina (C_5H_5N): Se reflujo sobre KOH y se destiló, conservándola sobre tamices moleculares de 4 Å.

metanol (CH_3OH): Se secó por reflujo sobre torneaduras de magnesio, se destiló y se guardó sobre tamices moleculares de 4 Å.

SINTESIS DE 2-ACILOXIGLICALES ACILADOS

3,4-Di-O-acetil-2-acetoxi-L-fucal (96).--Se acetiló la L-fucopiranososa según la técnica de Leaback, Health y Roseman¹⁰⁴. A una solución de 54 ml de piridina anhidra y 42 ml de anhídrido acético enfriada a 0°C en baño de hielo-agua, se le agregaron 5 g (30 mmol) de L-fucosa anhidra (94). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 h, al cabo de las cuales se agregó lentamente metanol para destruir el exceso de anhídrido acético, manteniendo la temperatura por debajo de 25°C por enfriamiento externo. La solución se concentró y evaporó varias veces con tolueno, obteniéndose un jarabe ligeramente amarillo que se utilizó en el siguiente paso de la síntesis, es decir la preparación de la 1-bromo-2,3,4-tri-O-acetil-L-fucopiranososa (95) la cual se realizó según el procedimiento descrito por J-H. Tsai y E. J. Behrman⁶³.

A una solución de la tetra-O-acetil- α -L-fucopiranososa (68) cruda, preparada previamente, en 17 ml de 1,2-dicloroetano anhidro se agregaron lentamente 15 ml

Los compuestos se describen en el mismo orden seguido en los capítulos de Resultados y Discusión.

de HBr/AcOH 30-32% (p/p). Luego de 2 h de agitación a 0°C en baño de hielo-agua y al resguardo de la luz, se observó por ccd (solvente 2) la desaparición del compuesto de partida (R_F 0,38) y la presencia de un producto principal de R_F 0,46; por lo que se agregó a la solución 200 ml de tolueno y se concentró. La operación se repitió dos veces más y finalmente se evaporó varias veces con éter etílico para remover restos de tolueno hasta obtener un jarabe amarillento, cromatográficamente homogéneo. La 1-bromo-2,3,4-tri-*O*-acetil- α -L-fucopiranososa (95) así obtenida se disolvió en 15 ml de 1,2-dicloroetano y la solución se enfrió a $-18 \pm 2^\circ$ en baño de hielo-cloruro de sodio, agregándose lentamente y al abrigo de la luz, 5 g (33 mmol) de 1,5-diazobicyclo[5.4.0]-undec-7-eno (DBU). Luego de 30 min de agitación a temperatura ambiente, la mezcla mostró por ccd (solvente 2) la desaparición del compuesto de partida (R_F 0,46) y la presencia de una única mancha de R_F 0,42. La mezcla de reacción se diluyó con 150 ml de diclorometano y se lavó sucesivamente con HCl 10%, solución saturada de NaCl, solución saturada de NaHCO_3 y nuevamente con solución saturada de NaCl. Se secó (MgSO_4) y concentró hasta obtener 7,0 g (85%) de un sólido cristalino cromatográficamente puro, que se caracterizó como 3,4-di-*O*-acetil-2-acetoxi- β -fucal (96). Por recristalización de etanol dió p.f. 133-134°, $[\alpha]_D^{20} -8^\circ$ (*c* 1, cloroformo).

Anal. Calc. para $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_7$: %C, 52,94; %H, 5,92. Encontrado: %C, 53,19; %H, 5,76.

RMN- ^1H (80,1 MHz); δ : 6,61 (d; $J_{1,3}$ 1,5 Hz; H-1); 5,85 (m; $J_{3,5}$ 0,9 Hz; $J_{3,4}$ 5,0 Hz; H-3); 5,33 (dd; $J_{4,5}$ 1,2 Hz; H-4); 4,31 (m; H-5); 2,16; 2,11; 2,02 (s, CH_3 -acetatos); 1,30 (d; $J_{5,6}$ 6,0 Hz, H-6,6',6'').

RMN- ^{13}C ; δ : 170,0; 169,5; 167,0 (C=O acetatos); 139,0 (C-1); 126,7 (C-2); 72,0 (C-5); 66,3* (C-3); 64,3* (C-4); 20,4; 20,2 (CH_3 -acetatos); 15,9 (C-6).

* Las asignaciones pueden ser intercambiadas.

*3,4,6-Tri-*O*-acetil-2-acetoxi- β -glucal (2b).*.-Se preparó la 1-bromo-2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- α -D-glucopiranososa según el método descrito por H. G. Fletcher Jr.¹⁰⁵. A una solución de penta-*O*-acetil-D-glucopiranososa comercial (5,6 g, 15 mmol) en 1,2-dicloroetano anhidro (6 ml) se agregaron lentamente 5,8 ml de HBr/AcOH 30-32% (p/p). Luego de 2 h de agitación en la oscuridad, se diluyó con 200 ml de tolueno y concentró. La operación se repitió dos veces más y finalmente se evaporó varias veces con éter etílico. El residuo cristalizó de éter etílico-hexano, para dar 3,9 g (63%) de 1-bromo-2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- α -D-glucopiranososa, p.f. 88-89°C. Lit.¹⁰⁶ 88-89°C.

Una solución de acetobromoglucosa (3,9 g, 10 mmol) en 10 ml de 1,2-dicloro-

etano, protegida de la luz, se enfrió a 0°C en baño de hielo-agua y se agregó lentamente DBU (1,6 g, 11 mmol). Se procedió de manera análoga a la descrita para la preparación de 3,4-di-*O*-acetil-2-acetoxi-L-fucal (96). El jarabe obtenido cristalizó de etanol-agua, obteniéndose 2,7 g (83%, R_F 0,26 solvente 2) de un producto que se identificó como 3,4,6-tri-*O*-acetil-2-acetoxi-D-glucal (2b); p.f. 61-62°C. Lit.⁶⁷ 61-62°C.

RMN-¹H; δ : 6,64 (sa, H-1); 5,60 (d, $J_{3,4}$ 4,0 Hz, H-3); 5,25 (dd, $J_{4,5}$ 6,0 Hz, H-4); 4,50-4,20 (m, H-5,6,6'): 2,12; 2,10; 2,08 (CH₃- acetatos).

RMN-¹³C; δ : 170,0; 169,7; 169,1 (C=O acetatos); 139,0 (C-1); 127,1 (C-2); 74,0 (C-5); 67,5* (C-4); 66,3* (C-3); 60,9 (C-6).

* Las asignaciones pueden ser intercambiadas.

3,4,6-Tri-O-acetil-2-acetoxi-D-galactal (49).-A una solución de 25 ml de piridina anhidra y 20 ml de anhídrido acético enfriada a 0°C en baño de hielo-agua, se le agregaron 6,0 g (33 mmol) de D-galactosa anhidra. Se procedió de la manera descrita en la preparación de 1,2,3,4-tetra-*O*-acetil- α -D-fucopiranososa (68). El jarabe obtenido cristalizó de etanol aislándose 9,0 g (70%) de 1,2,3,4,6-penta-*O*-acetil- α -D-galactopiranososa que tenía un p.f. 91-92°C (lit.¹⁰⁷ p.f. _{α} 96°C).

A una solución de penta-*O*-acetil-galactopiranososa (5,7 g, 15 mmol) en 6 ml de 1,2-dicloroetano, protegida de la luz y enfriada a 0°C en baño de hielo-agua, se agregaron lentamente 5,8 ml de HBr/AcOH 30-32% (p/p) en ácido acético. Se procedió de manera análoga a la descrita para la preparación de la 1-bromo-2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- α -D-glucopiranososa, obteniéndose un jarabe homogéneo (R_F 0,66, solvente 2), el cual se empleó crudo en la siguiente preparación.

La 1-bromo-2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- α -D-galactopiranososa cruda (10,5 g), se disolvió en 1,2-dicloroetano (10 ml), se enfrió a 0°C en baño de hielo-agua y, protegiéndola de la luz, se le agregó lentamente DBU (3,0 g, 20 mmol). Se siguió la técnica aplicada en la preparación de 3,4-di-*O*-acetil-2-acetoxi-L-fucal (96). El jarabe obtenido (R_F 0,28, solvente 2) cristalizó de isopropanol, obteniéndose 2,9 g (89%) de 3,4,6-tri-*O*-acetil-2-acetoxi-D-galactal (49); p.f. 109-110°C; lit.⁶⁷ 110-111°C.

RMN-¹H; δ : 6,62 (d, $J_{1,3}$ 1,4 Hz, H-1); 5,84 (dd, $J_{3,4}$ 4,7 Hz, H-3); 5,48 (dd, $J_{4,5}$ 1,8 Hz, H-4); 4,38-4,22 (m, H-5,6,6'); 2,13; 2,11; 2,08; 2,04 (CH₃- acetatos).

RMN-¹³C; δ : 170,1; 169,6; 169,0 (C=O acetatos); 138,6 (C-1); 127,1 (C-2); 73,2 (C-5); 63,8 (C-3, C-4); 61,3 (C-6); 20,6; 20,4; 20,3 (CH₃- acetatos).

3,4,6-Tri-O-benzoil-2-benzoiloxi-D-glucal (33). - Se benzoiló la D-glucosa siguiendo la técnica de J. O. Deferrari y V. Deulofeu¹⁰⁸. A una solución de cloruro de benzoilo (64 ml) y piridina anhidra (70 ml) enfriada a 0°C en baño de hielo-agua, se le agregaron 18,0 g (100 mmol) de D-glucosa anhidra. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 h, al cabo de las cuales se volcó sobre hielo y se dejó en reposo durante una noche. El sólido amorfo obtenido se tomó en etanol caliente luego de volcar el agua. El precipitado se recristalizó de acetona-metanol obteniéndose 24,0 g (38%) de 1,2,3,4,6-penta-O-benzoil- α -D-glucopiranososa que dió p.f. 186-187°C; (lit.¹⁰⁹ p.f. 187°C).

A una solución de penta-O-benzoil-D-glucopiranososa (17,0 g, 24 mmol) en 18 ml de 1,2-dicloroetano, protegida de la luz y enfriada a 0°C en baño de hielo-agua, se agregaron lentamente 17 ml de HBr/AcOH 30-32% (p/p). Se siguió el mismo procedimiento descrito para la preparación de la 1-bromo-2,3,4,6-tetra-O-acetil- α -D-glucopiranososa, obteniéndose un jarabe cromatográficamente homogéneo (R_F 0,5, solvente 2), el cual se empleo en la siguiente preparación.

Una solución de 1-bromo-2,3,4,6-tetra-O-benzoil- α -D-glucopiranososa cruda (10,0 g, 15 mmol) en 10 ml de 1,2-dicloroetano se enfrió en baño de hielo-agua y, protegiéndola de la luz, se le agregó lentamente DBU (2,4 g, 16 mmol). Se siguió la misma técnica aplicada en la preparación del glicial 96. El jarabe obtenido (R_F 0,65, solvente 2), cristalizó de etanol, obteniéndose 8,5 g (93%) de 3,4,6-tri-O-benzoil-2-benzoiloxi-D-glucal (33); p.f. 121-123°C, $[\alpha]_D -80^\circ$ (c 1, cloroformo); lit.⁶⁷ p.f. 123°C, $[\alpha]_D -77^\circ$.

RMN-¹H; δ : 8,14-7,22 (H-aromáticos); 6,94 (sa, H-1); 6,08 (d, $J_{3,4}$ 4,0 Hz, H-3); 5,80 (t, $J_{4,5}$ 4,0 Hz, H-4); 4,98-4,64 (m, H-5,6,6').

RMN-¹³C; δ : 165,9-164,9 (C=O benzoatos); 139,7 (C-2); 133,5-128,5 (C-aromáticos); 127,5 (C-1); 73,9 (C-5); 68,3* (C-3); 66,7* (C-4); 61,6 (C-6).

* Las asignaciones pueden intercambiarse.

3,4,6-Tri-O-benzoil-2-benzoiloxi-D-galactal (97). - A una solución de cloruro de benzoilo (7 ml) y piridina anhidra (8 ml) enfriada a 0°C en baño de hielo-agua, se le agregaron 3,0 g (17 mmol) de D-galactosa anhidra. Se procedió de la manera descrita para la preparación de 1,2,3,4,6-penta-O-benzoil- α -D-glucopiranososa. El jarabe obtenido cristalizó de etanol obteniéndose 2,8 g (25%) de 1,2,3,4,6-penta-O-benzoil- α -D-galactopiranososa; p.f. 158-159°C; lit.¹⁰⁸ 158-159°C.

A una solución de penta-O-benzoil-D-galactopiranososa (2,5 g, 3,6 mmol) en 3 ml de 1,2-dicloroetano, protegida de la luz y enfriada a 0°C en baño de hielo-agua,

se agregaron lentamente 2,5 ml de HBr/AcOH 30-32% (p/p). Se continuó con la misma técnica descrita para la preparación de 1-bromo-2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- α -D-glucopiranososa, obteniéndose un jarabe homogéneo (R_F 0,52, solvente 2) el cual se empleo crudo en la siguiente preparación.

La 1-bromo-2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil- α -D-galactopiranososa cruda (2,5 g) se disolvió en 1,2-dicloroetano (3 ml), se enfrió a 0°C en baño de hielo-agua y, protegiéndolo de la luz, se agregó lentamente DBU (0,6 g, 4 mmol). Se siguió la técnica aplicada en la preparación de 3,4-di-*O*-acetil-2-acetoxi-L-fucal (96). El jarabe obtenido se cromatografió en columna de silicagel eluyendo con hexano-acetato de etilo 4:1. Se aislaron 0,8 g (38%) de un jarabe cromatográficamente homogéneo (R_F 0,34, solvente 3) que no pudo cristalizarse y que se identificó como 3,4,6-tri-*O*-benzoil-2-benzoiloxi-D-galactal (97); $[\alpha]_D^{+28}$ (c 1, cloroformo).

Anal. Calc. para $C_{34}H_{26}O_9$: %C, 70,58; %H, 4,53. Encontrado: %C, 70,29; %H, 4,74.

RMN-¹H; δ : 8,12-7,20 (H-aromáticos); 6,97 (d, $J_{1,3} < 1$ Hz, H-1); 6,39 (dd, $J_{3,5} < 1$ Hz, $J_{3,4}$ 4,0 Hz, H-3); 6,04 (dd, $J_{4,5}$ 2,0 Hz, H-4); 5,10-4,57 (m, H-5,6,6').

RMN-¹³C; δ : 165,9; 165,4; 165,1 (C=O benzoatos); 139,4 (C-1); 133,3-128,2 (C-aromáticos); 127,6 (C-2); 73,6 (C-5); 65,1* (C-3); 64,8* (C-4); 62,1 (C-6).

* Las señales pueden intercambiarse.

REACCIONES DE GLICOSIDACION DE 2-ACILOXIGLICALES ACILADOS CON ALCOHOLES EN PRESENCIA DE N-IODOSUCCINIMIDA (NIS),

2-Propil 2,4,6-tri-O-acetil-3-desoxi- α -D-eritro-hex-2-enopiranosido (98) y 2-propil 6-O-acetil-3,4-didesoxi- α -D-glicero-hex-3-enopiranosid-2-ulosa (101). Una solución de tri-*O*-acetil-2-acetoxi-D-glucal (2b, 0,66 g, 2 mmol) y 2-propanol (0,23 ml, 3 mmol) en acetonitrilo anhidro (2 ml), se enfrió a 0°C en baño de hielo-agua y se agregó 0,45 g (2,0 mmol) de NIS. La solución se agitó durante 30 min a 0°C y luego de 3 h a temperatura ambiente no se detectó por ccd (solvente 2) glicol de partida (2b). La mezcla de reacción se diluyó en diclorometano (150 ml) y se lavó con solución de $Na_2S_2O_3$ (10%), solución saturada de $NaHCO_3$ y luego solución saturada de NaCl hasta neutralidad. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se evaporó a sequedad obteniéndose 0,6 g (91%) de un jarabe cromatográficamente homogéneo que

no pudo cristalizarse. El producto se caracterizó como 2-propil 2,4,6-tri-*O*-acetil-3-desoxi- α -D-*eritro*-hex-2-enopiranosido (98); R_F 0,50 (solvente 7); R_F 0,42 (solvente 2); $[\alpha]_D^{+57}$ (c 1, cloroformo).

Anal. Calc. para $C_{15}H_{22}O_8$: %C, 54,55; %H, 6,67. Encontrado: %C, 54,75 %H, 6,88.

RMN- 1H ; δ : 5,65 (d, 1H, $J_{3,4}$ 2,3 Hz, H-3); 5,40 (dd, 1H, $J_{4,5}$ 8,0 Hz, H-4); 5,12 (sa, 1H, H-1); 4,35-4,00 (m, 3H, H-5,6,6'); 3,95 (m, 1H, $OCHMe_2$); 2,14-2,06 (s, 9H, CH_3 -acetatos); 1,26 (d, 3H, J 6 Hz, CH_3 -isopropilo); 1,16 (d, 3H, CH_3 -isopropilo).

RMN- ^{13}C ; δ : 170,1 (C=O acetato); 146,7 (C-2); 114,5 (C-3); 92,4 (C-1); 71,5 ($OCHMe_2$); 67,1 (C-5); 65,5 (C-4); 62,6 (C-6); 23,1; 21,8 (CH_3 -isopropilo); 20,9; 20,7 (CH_3 -acetatos).

La reacción se repitió aumentando las concentraciones de alcohol. A una solución de tetra-*O*-acetil-2-hidroxi-D-glucal (2b, 0,61 g, 1,85 mmol) y 2-propanol (0,35 ml, 4,63 mmol) en 2,0 ml de acetonitrilo anhidro, se agregó a 0°C y al resguardo de la luz NIS (0,42 g, 1,85 mmol). A las 20 h se observó por ccd (solvente 7) la total desaparición del material de partida y la presencia de un producto mayoritario de R_F 0,50 y otro minoritario de R_F 0,52. La mezcla de reacción se diluyó en diclorometano (150 ml) y se lavó con solución de $Na_2S_2O_3$ (10%), solución saturada de $NaHCO_3$ y luego solución saturada de $NaCl$ hasta neutralidad. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se evaporó a sequedad. El jarabe obtenido se cromatografió en columna de silicagel eluyendo con benceno-acetato de etilo 97:3, aislándose 0,10 g (24%) del componente de mayor movilidad que se caracterizó como 2-propil 6-*O*-acetil-3,4-didesoxi- α -D-*glicero*-hex-3-enopiranosid-2-ulosa (101); $[\alpha]_D^{+3}$ (c 1, cloroformo).

Anal. Calc. para $C_{11}H_{16}O_5$: %C, 57,89; %H, 7,06. Encontrado: %C, 58,35; %H, 7,12.

RMN- 1H ; δ : 6,97 (dd, 1H, $J_{3,4}$ 10,8 Hz, $J_{4,5}$ 1,8 Hz, H-4); 6,16 (dd, 1H, $J_{3,5}$ 2,7 Hz, H-3); 4,98 (sa, 1H, H-1); 4,78 (m, 1H, H-5); 4,37; 4,20 (dd, 2H, H-6,6'); 4,20 (m, 1H, $OCHMe_2$); 2,10 (s, 3H, CH_3 -acetato); 1,26; 1,20 (d, 6H, J 6Hz, CH_3 -isopropilo).

RMN- ^{13}C ; δ : 188,7 (C-2); 170,6 (C=O acetato); 147,1 (C-4); 126,1 (C-3); 96,1 (C-1); 71,8 ($OCHMe_2$); 66,8 (C-5); 64,6 (C-6); 23,0; 21,7 (CH_3 -isopropilo); 20,7 (CH_3 -acetato).

De las últimas fracciones de la columna cromatográfica se aisló el compuesto 98 (0,42 g, 69%) anteriormente descripto.

ter-Butil 2,4,6-tri-O-acetil-3-desoxi- α -D-eritro-hex-2-enopiranosido (42).-

A una solución de tri-O-acetil-2-acetoxi-D-glucal (2b, 0,33 g, 1 mmol) y terbutanol (0,15 ml, 1,5 mmol) en acetonitrilo anhidro (2 ml) se agregó NIS (0,023 g, 0,1 mmol). Luego de 60 h de agitación al resguardo de la luz y a temperatura ambiente, no se detectó por ccd (solvente 7) glicial de partida. La mezcla de reacción se diluyó en diclorometano (150 ml) y se lavó con solución de Na₂S₂O₃ (10%), solución saturada de NaHCO₃ y por último, solución saturada de NaCl hasta neutralidad. La fase orgánica se secó (MgSO₄) y se evaporó a sequedad. El jarabe obtenido se cromatografió en columna de silicagel eluyendo con tolueno-acetato de etilo 6:1 aislándose 0,23 g (66%) de un jarabe cromatográficamente homogéneo que cristalizó de aguay que se caracterizó como ter-butil 2,4,6-tri-O-acetil-3-desoxi- α -D-eritro-hex-2-enopiranosido (42); R_F 0,59 (solvente 7); p.f. 58-60°C; $[\alpha]_D^{+78}$ ° (c 0,5 cloroformo); lit.³² p.f. 63-64°C, $[\alpha]_D^{+84}$ °.

RMN-¹H; δ : 5,69 (d, 1H, J_{3,4} 2,3 Hz, H-3); 5,40 (m, 1H, J_{4,5} 8,2 Hz, H-4); 5,33 (sa, 1H, H-1); 4,23 (m, 1H, H-5); 4,20 (m, 2H, H-6,6'); 2,17; 2,06; 2,04 (s, 9H, CH₃-acetatos); 1,24 (s, 9H, CH₃-terbutilo).

RMN-¹³C; δ : 170,0; 169,5 (C=O acetatos); 147,4 (C-2); 114,5 (C-3); 88,4 (C-1); 75,7 (OCMe₃); 66,7 (C-5); 65,4 (C-4); 62,8 (C-6); 28,6 (CH₃-terbutilo); 20,9; 20,8 (CH₃-acetatos).

Colesteril 2,4,6-tri-O-acetil-3-desoxi- α -D-eritro-hex-2-enopiranosido (99).-

A una solución de tri-O-acetil-2-acetoxi-D-glucal (2b, 0,33 g, 1 mmol) y colesterol (0,46 g, 1,2 mmol) en benceno-acetonitrilo (4 ml. 1:1), se agregó NIS (0,023 g, 0,1 mmol). Luego de 20 h de agitación al abrigo de la luz y a temperatura ambiente, no se detectó material de partida por ccd (solvente 2). La mezcla de reacción se diluyó en diclorometano (150 ml) y se lavó con solución de Na₂S₂O₃ (10%), solución saturada de NaHCO₃ y por último, solución saturada de NaCl hasta neutralidad. La fase orgánica se secó (MgSO₄) y evaporó a sequedad. Por recristalización de etanol se obtuvieron 0,33 g de producto puro y un segundo lote de cristales se obtuvo de las aguas madres (0,15 g, rendimiento total 73%). El compuesto se caracterizó como colesteril 2,4,6-tri-O-acetil-3-desoxi- α -D-eritro-hex-2-enopiranosido (99), que luego de recristalizarlo de etanol presentó las siguientes constantes físicas: R_F 0,65 (solvente 2); p.f. 125-126°C; $[\alpha]_D^{+69}$ ° (c 0,6, cloroformo); lit.²⁹ p.f. 127-128°C; $[\alpha]_D^{+76}$ °.

RMN-¹H; δ : 5,70 (d, 1H, J_{3,4} 2,2 Hz, H-3); 5,40 (dd, 1H, J_{4,5} 8,0 Hz, H-4); 5,20 (sa, 1H, H-1); 4,34-4,04 (m. 3H, H-5,6,6'); 2,40-0,68 (m, CH₃-acetatos, H-colesterilo).

RMN-¹³C; δ : 170,4; 169,9 (C=O acetatos); 146,8 (C-2); 114,8 (C-3); 92,5 (C-1); 67,1 (C-5); 65,4 (C-4); 62,7 (C-6); 56,7-11,9 (CH₃-acetatos, C-colesterilo).

Etil 2,4,6-tri-O-acetil-3-desoxi- α -D-eritro-hex-2-enopiranosido (100).-

A una solución de tri-O-acetil-2-acetoxi-D-glucal (2b, 0,66 g, 2 mmol) y etanol (0,18 ml, 3 mmol) en acetonitrilo anhidro (2 ml) se enfrió a 0°C en baño de hielo-agua y se agregó al resguardo de la luz NIS (0,45 g, 2 mmol). La solución se agitó durante 30 min a 0°C y luego de 3 hs a temperatura ambiente no se detectó material de partida por ccd (solvente 7). La mezcla de reacción se diluyó en diclorometano (150 ml) y se lavó con solución de Na₂S₂O₃ (10%), solución saturada de NaHCO₃, y por último solución saturada de NaCl hasta neutralidad. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y evaporó a sequedad obteniéndose 0.58 g (92%) de un jarabe cromatográficamente homogéneo que no pudo cristalizarse. El producto se caracterizó como etil 2,4,6-tri-O-acetil-3-desoxi- α -D-eritro-hex-2-enopiranosido (100); R_F 0,45 (solvente 7); $|\alpha|_D^{+81}$ (c 1, cloroformo).

Anal. Calc. para C₁₄H₂₀O₈: %C, 53,16; %H, 6,37. Encontrado: %C, 53,37; %H, 6,66.

RMN-¹H; δ : 5,73 (d, 1H, J_{3,4} 2,2 Hz, H-3); 5,46 (dd, 1H, J_{4,5} 8,0 Hz, H-4); 5,08 (sa, 1H, H-1); 4,22 (m, 1H, H-5); 3,68 (c, 2H, J 6 Hz, OCH₂-etilo); 2,14; 2,06 (s, 9H, CH₃-acetatos); 1,20 (t, 3H, CH₃-etilo).

RMN-¹³C; δ : 170,3; 170,1 (C=O acetatos); 146,4 (C-2); 114,9 (C-3); 93,6 (C-1); 67,0 (C-5); 65,3 (C-4); 64,6 (OCH₂-etilo); 62,5 (C-6); 20,9; 20,7 (CH₃-acetatos); 15,2 (CH₃-etilo).

Colesteril 6-O-acetil-3,4-didesoxi- α -D-glicero-hex-3-enopiranosid-2-ulosa (102) y coles- teril 2,4,6-tri-O-acetil-3-desoxi- α -D-treo-hex-2-enopiranosido (103).-

A una solución de tri-O-acetil-2-acetoxi-D-galactal (49, 0,33 g, 1 mmol) y coles- terol (0,46 g, 1,2 mmol) en una mezcla de acetonitrilo-benceno (4 ml, 1:1), se agregó NIS (0,23 g, 1 mmol). Luego de 24 h de agitación al resguardo de la luz y temperatura ambiente, la mezcla mostró por ccd (solvente 7) la desaparición del compuesto de partida y la presencia de dos manchas principales de R_F 0,73 y R_F 0,65. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (150 ml) y se lavó sucesivamente

con solución de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (10%), solución saturada de NaHCO_3 y por último solución saturada de NaCl hasta neutralidad. La fase orgánica se secó (MgSO_4) y concentró obteniéndose un sólido que se cromatografió en columna de silicagel eluyendo con tolueno-acetato de etilo 97:3. De las primeras fracciones de la columna se aislaron 0,13 g (24%) del compuesto que se caracterizó como colesteril 6-O-acetil-3,4-didesoxi- α -D-glicero-hex-3-enopiranosid-2-ulosa (102), que luego de recrystalizarse de etanol dió p.f. 111-112°C y $[\alpha]_D^{25} +7^\circ$ (c 1, cloroformo).

Anal. Calc. para $\text{C}_{35}\text{H}_{54}\text{O}_5$: %C, 75,77; %H, 9,81. Encontrado: %C, 75,66, %H, 10,05.

RMN- ^1H ; δ : 6,95 (dd, $J_{3,4}$ 10,5 Hz, $J_{4,5}$ 1,3 Hz, H-4); 6,17 (dd, $J_{3,5}$ 2,5 Hz, H-3); 5,42 (dd, H-6' colesterilo); 5,01 (sa, H-1); 4,80 (m, H-5); 4,41; 4,24 (dd, H-6,6'); 2,40-0,68 (m, CH_3 -acetato, H-colesterilo).

RMN- ^{13}C ; δ : 188,3 (C-2); 170,3 (C=O acetato); 146,8 (C-4); 140,2 (C-5' colesterilo); 126,3 (C-3); 122,1 (C-6' colesterilo); 96,3 (C-1); 79,2 (C-3' colesterilo); 66,9 (C-5); 64,6 (C-6); 56,7-11,9 (CH_3 -acetato, C-colesterilo).

Por posterior elución de la columna con el mismo solvente se aislaron 0,15 g (23%) del compuesto de R_f 0,65 cristalino, el que se caracterizó como colesteril 2,4,6-tri-O-acetil-3-desoxi- α -D-treo-hex-2-enopiranosido (103), que luego de recrystalizarlo de etanol presentaba un p.f. 171-173°C y $[\alpha]_D^{25} -46^\circ$ (c 1, cloroformo).

Anal. Calc. para $\text{C}_{39}\text{H}_{60}\text{O}_8$: %C, 71,25; %H, 9,21. Encontrado: %C, 71,34, %H, 9,03.

RMN- ^1H ; δ : 5,92 (d, $J_{3,4}$ 6,0 Hz, H-3); 5,29 (m, H-4, H-6' colesterilo); 5,25 (sa, H-1); 4,38 (m, H-5); 4,22 (m, H-6,6'); 2,42-0,78 (CH_3 -acetatos, H-colesterilo).

RMN- ^{13}C ; δ : 170,0 (C=O acetatos); 149,6 (C-2); 140,4 (C-5' colesterilo); 121,8 (C-6' colesterilo); 111,6 (C-3); 92,3 (C-1); 78,7 (C-3' colesterilo); 66,7 (C-5); 64,6 (C-4); 62,6 (C-6); 56,7-11,9 (CH_3 -acetatos, C-colesterilo).

La reacción se repitió con un exceso de colesterol (alcohol:glicol; 2:1) en las mismas condiciones anteriormente descriptas. Luego de la cromatografía en columna de silicagel se aisló como único producto el compuesto 102 con 60% de rendimiento.

2-Propil 6-O-acetil-3,4-didesoxi- α -D-glicero-hex-3-enopiranosid-2-ulosa (101) a partir de tri-O-acetil-2-acetoxi-D-galactal (49).-A una solución de 3,4,6-tri-O-acetil-2-acetoxi-D-galactal (49, 0,33 g, 1 mmol) y 2-propanol (0,12 ml, 1,6

mmol) en acetonitrilo anhidro se le agregó 0,023 g (0,1 mmol) de NIS. Después de 48 h de agitación a temperatura ambiente y en la oscuridad, el compuesto de partida (49) se había consumido, detectándose por ccd (solvente 7) una mancha principal de R_F 0,52. La mezcla de reacción se diluyó con 150 ml de diclorometano y se lavó con solución de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (10%), solución saturada de NaHCO_3 y luego solución saturada de NaCl hasta neutralidad. La fase orgánica se secó (MgSO_4) y concentró obteniéndose un jarabe que se cromatografio en columna de silicagel eluyendo con benceno:acetato de etilo 97:3. Se aislaron 0,14 g (61%) de 2-propil 6-O-acetil-3,4,-didesoxi- α -D-glicero-hex-3-enopiranosid-2-ulososa (101), cuyas constantes físicas y datos espectroscópicos fueron descriptos anteriormente.

Colesteril 3,4,6-tridesoxi- α -L-glicero-hex-3-enopiranosid-2-ulososa (104).- A una solución de 3,4-di-O-acetil-2-acetoxi-L-fucal (96, 0,12 g, 0,66 mmol) y colesterol (0,46 g, 1,2 mmol) en una mezcla de benceno-acetonitrilo (4 ml, 1:1), se le agregó 0,16 g (0,7 mmol) de NIS. Después de 20 h de agitación a temperatura ambiente y en la oscuridad, se observó por ccd (solvente 9) la total desaparición del compuesto de partida (96). La mezcla de reacción se diluyó con 150 ml de diclorometano y se lavó con solución de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (10%), solución saturada de NaHCO_3 y solución saturada de NaCl hasta neutralidad. Se secó (MgSO_4) y evaporó a sequedad hasta obtener un jarabe que mostraba por ccd dos manchas principales de R_F 0,55 y 0,49 (solvente 9). La mezcla se separó por cromatografía en columna de sílica gel utilizando como eluyente tolueno. El componente de mayor movilidad (R_F 0,55) se caracterizó como acetato de colesterol (0,17 g), que al recrystalizar de etanol presentaba un p.f. 111-112°; $|\alpha|_D$ -42° (c 0,7, cloroformo); lit.⁷⁴ p.f. 115-116° (acetona), $|\alpha|_D$ -47,4 (c 2, cloroformo).

El componente de menor movilidad (R_F 0,49) se caracterizó como colesteril 3,4,6-tridesoxi- α -L-glicero-hex-3-enopiranosid-2-ulososa (104, 0,27 g, 55%), el cual luego de recrystalizarlo de etanol presentaba p.f. 152-153°C, $|\alpha|_D$ -60° (c 1, cloroformo).

Anal. Calc. para $\text{C}_{33}\text{H}_{52}\text{O}_3$: %C, 79,79; %H, 10,55. Encontrado: %C, 79,65; %H, 10,43.

RMN-¹H; δ : 6,92 (dd, $J_{3,4}$ 10,3 Hz, $J_{4,5}$ 1,2 Hz, H-4); 6,06 (dd, $J_{3,5}$ 2,4 Hz, H-3); 5,36 (m, H-6' colesterilo); 4,96 (sa, H-1); 4,70 (m, H-5); 3,60 (m, H-3' colesterilo) 2,40-0,70 (H-6,6'; H-colesterilo).

RMN-¹³C; δ : 189,0 (C-2); 152,1 (C-4); 140,0 (C-5' colesterilo); 124,1 (C-3); 122,0 (C-6' colesterilo); 96,1 (C-1); 78,5 (C-3' colesterilo); 64,3 (C-5);

56,7-11,9 (C-6, C-colesterilo).

2-Propil 2,4,6-tri-O-benzoil-3-desoxi- α -D-eritro-hex-2-enopiranosido (105).-
A una solución de tetra-O-benzoil-2-hidroxi-D-glucal (33, 1,16 g, 2 mmol) y 2-propanol (0,24 ml, 3,0 mmol) en acetonitrilo anhidro (4 ml) se agregó 0,45 g (2 mmol) de NIS. Luego de 20 h de agitación al reparo de la luz y a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (150 ml), y se lavó con solución de Na₂S₃O₃ (10%), solución saturada de NaHCO₃, y solución saturada de NaCl hasta neutralidad. La fase orgánica se secó (MgSO₄), y concentró a un jarabe que mostraba por ccd una mancha principal de R_F 0,72 y otra de menor intensidad de R_F 0,65 (solvente 2) que correspondía al glicial de partida 33. La mezcla se separó por cromatografía en columna eluyendo con hexano-acetato de etilo 4:1.

El componente de mayor movilidad (R_F 0,72) se caracterizó como 2-propil 2,4,6-tri-O-benzoil-3-desoxi- α -D-eritro-hex-2-enopiranosido (105, 0,51 g, 49%) y luego de varias semanas cristalizó. Por recristalización de etanol dió: p.f. 91-93°C, $[\alpha]_D^{25} +73^\circ$ (c 1, cloroformo).

Anal. Calc. para C₃₀H₂₈O₈: %C, 69,70; %H, 5,46. Encontrado: %C, 69,91; %H, 5,54.

RMN-¹H; δ : 8,12-7,34 (m, H-aromáticos); 6,04 (d, J_{3,4} 2,0 Hz, H-3); 5,90 (m, J_{4,5} 8,0 Hz, H-4); 5,42 (sa, H-1); 4,72-4,46 (m, H-5,6,6'); 3,96 (m, -OCHMe₂); 1,30; 1,12 (d, J 6,0 Hz, CH₃-isopropilo).

RMN-¹³C; δ : 166,0; 165,6; 165,4 (C=O benzoatos); 147,3 (C-2); 133,1-128,2 (C-aromáticos); 115,2 (C-3); 92,7 (C-1); 71,3 (-OCHMe₂); 67,5 (C-5); 66,6 (C-4); 63,8 (C-6); 23,0; 21,7 (CH₃-isopropilo).

De las últimas fracciones de la columna se recuperó tri-O-benzoil-2-benzoiloxi-D-glucal (33, 0.3 g,) sin reaccionar.

ENSAYOS QUE APORTARON INFORMACION RESPECTO DEL MECANISMO DE GLICOSIDACION DE 2-ACILOGLICALES ACILADOS EN PRESENCIA DE NIS.

A) INFLUENCIA DEL SOLVENTE

A una solución de tri-O-acetil-2-acetoxi-D-glucal (2b, 0,033 g, 0,1 mmol) y 2-propanol (0,01 ml, 0,12 mmol) en diclorometano (1 ml) se agregó NIS (0,025 g, 0,11 mmol). Luego de 20 h de agitación, al reparo de la luz y a temperatura ambiente, se observó por ccd (solvente 2) que no hubo reacción permaneciendo el glicial 2b inalterado.

B) PRESENCIA DE UNA BASE (triethylamina) EN EL MEDIO DE REACCION

A una solución del glicol 2b (0,033 g, 0,1 mmol), 2-propanol (0,01 ml, 0,12 mmol) y NIS (0,023 g, 0,1 mmol) en acetonitrilo como solvente (0,5 ml), se agregó triethylamina (0,015 ml, 0,1 mmol). Luego de 20 h, por ccd (solvente 2) solo se detectaba el glicol de partida 2b.

C) AUSENCIA DEL ALCOHOL

Una solución de glicol 2b (0,033 g, 0,1 mmol) y NIS (0,025 g, 0,11 mmol) en acetonitrilo (0,5 ml) se agitó al resguardo de la luz a temperatura ambiente. Luego de 20 h no se observó reacción.

REACCIONES DE GLICOSIDACION DE 2-ACILOXIGLICOS ACILADOS CON ALCOHOLES EN PRESENCIA DE CLORURO DE ESTAÑO(IV), (SnCl_4).

ESTUDIO DE LAS CONDICIONES DE REACCION PARA OPTIMIZAR LA FORMACION DE ALQUIL 3-HEXEN-2-ULOSIDOS.

A) *A partir de tri-O-acetil-2-acetoxi-D-glucoal (2b)*

i.-Una solución del glicol 2b (0,033 g, 0,1 mmol) y 2-propanol (0,015 ml, 0,2 mmol) en diclorometano (1 ml) enfriada a -5°C en baño de hielo-cloruro de sodio, se trató con SnCl_4 (0,012 ml, 0,1 mmol). Se dejó ascender la temperatura hasta 0°C y luego de 1 h de reacción, se diluyó con diclorometano y lavó con solución saturada de NaHCO_3 y posteriormente de NaCl hasta neutralidad. La fase orgánica se secó (MgSO_4) y concentró hasta obtener un jarabe que luego se analizó por RMN- ^1H . Por integración del espectro protónico se observó que la reacción se había completado y que la distribución de productos era 60% del hexenulósido 101 y 40% del derivado acetilado del 5-hidroximetil-2-furaldehído 113.

ii.-La reacción se repitió en las mismas condiciones pero aumentando la proporción de SnCl_4 (0,024 ml, 0,2 mmol; relación glicol: SnCl_4 , 1:2). En este caso, se observó por RMN- ^1H que la mezcla de reacción estaba formada por 55% de la enona 101 y 45% del derivado del furaldehído 113.

iii.-Al incrementar la concentración del glicol 2b (0,066 g, 0,2 mmol) y trabajar con una relación glicol: SnCl_4 2:1, a 0°C , el análisis del espectro de RMN- ^1H indicaba que no había ocurrido reacción.

iv.-Se repitió la reacción en las condiciones del ítem A-i, pero disminuyendo la temperatura a $-18^{\circ}\pm 2^{\circ}\text{C}$ en un baño de hielo-cloruro de sodio. Luego de 1 h, la mezcla se neutralizó del modo habitual y el espectro de RMN- ^1H reveló que no hubo reacción.

B) *A partir de tri-O-benzoil-2-benzoiloxi-D-glucal (33)*

i.-Una solución del glicial 33 (0,058 g, 0.1 mmol) y 2-propanol (0,015 ml, 0,2 mmol) en 1 ml de diclorometano enfriada a -5°C en baño de hielo-cloruro de sodio, se trató con SnCl_4 (0,012 ml, 0,1 mmol). Se dejó ascender la temperatura a 0°C y luego de 1 h de reacción se neutralizó. El espectro de RMN- ^1H de la mezcla indicaba la presencia del 2-propil 3-hexen-2-ulósido 114 y el derivado benzoilado del 5-hidroximetil-2-furaldehído 115 en una relación 3:2 respectivamente.

ii.-Se repitió la reacción en las mismas condiciones que el ítem B-i, pero disminuyendo la temperatura a $-18^{\circ}\pm 2^{\circ}\text{C}$ en un baño de hielo-cloruro de sodio. Luego de 1 h la mezcla se neutralizó y el espectro de RMN- ^1H reveló que no hubo reacción.

C) *A partir de tri-O-acetil-2-acetoxi-D-galactal (49)*

i.-Una solución del glicial 49 (0,033g, 0,1 mmol) y 2-propanol (0,012 ml, 0,15 mmol) en diclorometano (1 ml) enfriada a 0°C , se trató con 0,012 ml (0,1 mmol) de SnCl_4 . Luego de 1 h, la reacción se neutralizó según se describió en el ítem A-i y por integración del RMN- ^1H de la mezcla se observó que el glicial de partida se había consumido y la distribución de productos era 80% del 2-propil 3-hexen-2-ulósido 101 y 20% del derivado acetilado del 2-furaldehído 113.

ii.-Cuando la reacción se repitió en las mismas condiciones que en el ítem C-i pero a una temperatura de $-18^{\circ}\pm 2^{\circ}\text{C}$, se observó que la enona 101 era el producto principal, no detectándose la presencia del glicial de partida o del derivado de furaldehído.

D) *A partir de tri-O-benzoil-2-benzoiloxi-D-galactal (97)*

i.-Una solución del glicial 97 (0,058 g, 0.1 mmol) y 2-propanol (0,012 ml, 0,15 mmol) en diclorometano (1 ml) enfriada a 0°C , se trató con SnCl_4 (0,012 ml, 0,1 mmol) Luego de 1 h, la mezcla de reacción se trató del modo habitual y el RMN- ^1H indicaba la presencia del 2-propil 3-hexen-2-ulósido 114 y el derivado benzoilado del 2-furaldehído 115 en una relación 7:3.

ii.-Cuando la reacción se repitió a $-18^{\circ}\pm 2^{\circ}\text{C}$ en las mismas condiciones que en el ítem D-i, el RMN- ^1H indicaba la formación de la enona 114 como producto principal observándose pequeña cantidad del glicol 97 presente.

2-Propil 6-O-acetil-3,4-didesoxi- α -D-glicero-hex-3-enopiranosid-2-ulosa (101)

A) *A partir de 3,4,6-tri-O-acetil-2-acetoxi-D-glucal.*- A una solución de tri-O-acetil-2-acetoxi-D-glucal (2b, 0,36 g, 1,1 mmol) y 2-propanol (0,12 ml, 1,5 mmol) en diclorometano anhidro (20 ml) a 0°C , se agregó SnCl_4 (0,15 ml, 1,2 mmol). Luego de 5 h, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (150 ml) y lavó con solución saturada de NaHCO_3 , (2x30 ml) y luego solución saturada de NaCl (2x30 ml) hasta neutralidad. La fase orgánica se secó (MgSO_4) y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo mostró por ccd dos productos mayoritarios de R_F 0,32 y 0,23 (solvente 3), los cuales se separaron por cromatografía en columna de sílica gel, utilizando como eluyente hexano-acetato de etilo 5:1.

El producto de mayor movilidad se identificó como 2-propil 6-O-acetil-3,4-didesoxi- α -D-glicero-hex-3-enopiranosid-2-ulosa (101, 0,125 g, 51%) anteriormente descrito; y el producto de menor movilidad se caracterizó como 5-(acetoximetil)-2-furaldehído (113) que presentaba las siguientes características espectroscópicas:
RMN- ^1H ; δ : 9,62 (s, $\text{HC}=\text{O}$); 7,20 (d, $J_{3,4}$ 3,6 Hz, H-3); 6,64 (d, H-4); 5,14 (s, CH_2)
2,12 (s, CH_3 -acetato).

RMN- ^{13}C ; δ : 177,7 ($\text{HC}=\text{O}$); 169,5 (C=O acetato); 155,5 (C-5); 153,0 (C-2); 121,5 (C-3); 112,5 (C-4); 57,8 (CH_2); 20,7 (CH_3 -acetato).

B) *A partir de 3,4,6-tri-O-acetil-2-acetoxi-D-galactal (49).*-A una solución de tri-O-acetil-2-acetoxi-D-galactal (49, 0,33 g, 1 mmol) y 2-propanol (0,16 ml, 2 mmol) en diclorometano anhidro (20 ml) enfriada a $-18^{\circ}\pm 2^{\circ}\text{C}$ en baño de hielo-cloruro de sodio, se agregó SnCl_4 (0,15 ml, 1,2 mmol). Luego de 1 h a la misma temperatura, la mezcla se diluyó con diclorometano (150 ml) y lavó con solución saturada de NaHCO_3 (2x30 ml) y solución saturada de NaCl hasta neutralidad. La fase orgánica se secó (MgSO_4) y concentró. El residuo mostró por ccd un producto principal de R_F 0,32 (solvente 3) y luego de purificar por columna cromatográfica de sílica gel eluyendo con hexano-acetato de etilo 5:1, se aisló el 2-propil 6-O-acetil-3,4-didesoxi- α -D-glicero-hex-3-enopiranosid-2-ulosa (101, 0,19 g, 83%) cuyas constantes físicas y datos espectroscópicos fueron anteriormente descritos.

2-Propil 6-O-benzoil-3,4-didesoxi- α -D-glicero-hex-3-enopiranosid-2-ulosa (114)

A) *A partir de 3,4,6-tri-O-benzoil-2-benzoiloxi-D-galactal (97).*- A una solución de 3,4,6-tri-O-benzoil-2-benzoiloxi-D-galactal (97, 0,58 g, 1 mmol) y 2-propanol (0,12 ml, 1,5 mmol) en diclorometano anhidro (20 ml) enfriada a $-18^{\circ}\pm 2^{\circ}\text{C}$ en baño de hielo-cloruro de sodio, se agregó SnCl_4 (0,15 ml, 1,2 mmol). Luego de 2 h a la misma temperatura, la mezcla se diluyó en diclorometano (150 ml) y lavó con solución saturada de NaHCO_3 y solución saturada de NaCl hasta neutralidad. La fase orgánica se secó (MgSO_4) y concentró obteniéndose un jarabe que se purificó por columna cromatográfica de sílica gel eluyendo con hexano-acetato de etilo 5:1. El compuesto así obtenido se caracterizó como 2-propil 6-O-benzoil-3,4-didesoxi- α -D-glicero-hex-3-enopiranosid-2-ulosa (114; 0,22 g, 75%); $[\alpha]_D^{-7^{\circ}}$ (c 1, cloroformo), R_F 0,38 (solvente 3).

RMN- ^1H ; δ : 8,08-7,28 (m, H-aromáticos); 7,06 (dd, $J_{4,5}$ 1,8 Hz, $J_{3,4}$ 11,0 Hz, H-4); 6,22 (dd, $J_{3,5}$ 2,8 Hz, H-3); 5,00 (sa, H-1); 4,94 (m, H-5); 4,52; 4,47 (dd, H-6,6'); 4,08 (m, OCHMe_2), 1,26; 1,22 (d, CH_3 -isopropilo).

RMN- ^{13}C ; δ : 188,5 (C-2); 165,9 (C=O benzoato); 147,0 (C-4); 133,1; 129,5; 128,3 (C-aromáticos); 126,2 (C-3); 96,3 (C-1); 71,9 (OCHMe_2); 66,9 (C-5); 65,1 (C-6); 23,1; 21,8 (CH_3 -isopropilo).

Anal. Calc. para $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_5$: %C, 66,19; %H, 6,25. Encontrado: %C, 66,30; %H, 6,05.

B) *A partir de 3,4,6-tri-O-benzoil-2-benzoiloxi-D-glucal(33).*-A una solución de tri-O-benzoil-2-benzoiloxi-D-glucal (33, 0,28 g, 0,5 mmol) y 2-propanol (0,08 ml, 1 mmol) en diclorometano anhidro (20 ml) enfriada a 0°C , se agregó SnCl_4 (0,08 ml, 0,6 mmol). Luego de 5 h a la misma temperatura la mezcla se diluyó en diclorometano (150 ml) y lavó con solución saturada de NaHCO_3 , y solución saturada de NaCl hasta neutralidad. La fase orgánica se secó (MgSO_4) y evaporó hasta obtener un jarabe que por ccd mostraba un producto mayoritario de R_F 0,38 y uno minoritario de R_F 0,34 (solvente 3). La mezcla se separó por cromatografía en columna de sílica gel eluyendo con hexano-acetato de etilo 5:1.

El producto de mayor movilidad se identificó como 2-propil 6-O-benzoil-3,4-didesoxi- α -D-glicero-hex-3-enopiranosid-2-ulosa (114, 0,06 g, 42%) que mostró idénticas constantes físicas que las señaladas en A).

El componente de menor movilidad (R_F 0,34) se caracterizó como 5-(benzoiloximetil)-2-furaldehído (115, 0,014 g, 12%). Los datos espectroscópicos de RMN- ^1H y ^{13}C concordaban con los que figuran en la literatura⁸¹.

RMN-¹H; δ : 9,62 (s, 1H, HC=O); 8,10-7,20 (H-aromáticos); 7,20 (d, 1H, $J_{3,4}$ 3,6 Hz H-3); 6,64 (d, 1H, H-4); 5,40 (s, 2H, CH₂).

RMN-¹³C; δ : 177,6 (HC=O); 165,7 (C=O benzoato); 155,4 (C-5); 153,0 (C-2); 121,5 (C-3); 112,6 (C-4); 58,3 (CH₂).

2-Propil 3,4,6-tridesoxi- α -L-glicero-hex-3-enopiranosid-2-ulosa (116).-Una solución de 3,4-di-O-acetil-2-acetoxi-L-fucal (96, 0,27 g, 1,0 mmol) y 2-propanol (0,16 ml, 2 mmol) en diclorometano anhidro (20 ml) se enfrió a $-18^{\circ}\pm 2^{\circ}\text{C}$ en baño de hielo-cloruro de sodio y se agregó SnCl₄ (0,15 ml, 1,2 mmol). Luego de 1 h a la misma temperatura, se diluyó en diclorometano (150 ml) y lavó sucesivamente con solución saturada de NaHCO₃ y solución saturada de NaCl hasta neutralidad, se secó (MgSO₄) y concentró, obteniéndose un jarabe que mostraba por ccd un producto principal de R_F 0,75 (solvente 2). Luego de la purificación por cromatografía en columna eluyendo con hexano-acetato de etilo 5:1, se aisló el compuesto que se identificó como 2-propil 3,4,6-tridesoxi- α -L-glicero-hex-3-enopiranosid-2-ulosa (116, 0,11 g, 62%); $[\alpha]_D^{25}$ -66° (c 1, cloroformo).

Anal. Calc. para C₉H₁₄O₃: %C, 63,51; %H, 8,29. Encontrado: %C, 63,22; %H, 8,07.

RMN-¹H; δ : 6,91 (dd, $J_{4,5}$ 1,5 Hz, $J_{3,4}$ 10,5 Hz, H-4); 6,04 (dd, $J_{3,5}$ 2,6 Hz, H-3); 4,88 (sa, H-1); 4,69 (m, H-5); 3,96 (m, OCHMe₂); 1,38 (d, H-6,6',6''); 1,18; 1,15 (CH₃-isopropilo).

RMN-¹³C; δ : 189,1 (C-2); 152,2 (C-4); 123,9 (C-3); 95,9 (C-1); 71,1 (OCHMe₂); 64,1 (C-5); 23,0; 21,6 (CH₃-isopropilo); 20,0 (C-6).

Colestanil 3,4,6-tridesoxi- α -L-glicero-hex-3-enopiranosid-2-ulosa (117).-Una solución de 3,4-di-O-acetil-2-acetoxi-L-fucal (96, 0,17 g, 0,6 mmol) y colestanol (0,3 g, 0,8 mmol) en diclorometano anhidro (20 ml) se enfrió a $-18^{\circ}\pm 2^{\circ}\text{C}$ y agregó SnCl₄ (0,08 ml, 0,6 mmol). Luego de 1 h a la misma temperatura, la mezcla se diluyó con diclorometano (150 ml) y lavó sucesivamente con solución saturada de NaHCO₃, y solución saturada de NaCl hasta neutralidad. La fase orgánica se secó (MgSO₄) y evaporó a sequedad obteniéndose un jarabe que por ccd mostró un producto principal de R_F 0,68 (solvente 3), el cual se purificó por cromatografía en columna de sílica gel eluyendo con hexano-acetato de etilo 8:1. El compuesto aislado se identificó como colestanol 3,4,6-tridesoxi- α -L-glicero-hex-3-enopiranosid-2-ulosa (117, 0,27 g, 54%), que luego de recrystalizar de metanol dió p.f. 130-131°C; $[\alpha]_D^{25}$ -14° (c 1, cloroformo).

Anal. Calc. para $C_{33}H_{54}O_3$: %C, 79,46; %H, 10,91. Encontrado: %C, 79,18; %H, 10,61.

RMN- 1H ; δ : 6,90 (dd, $J_{4,5}$ 1,8 Hz, $J_{3,4}$ 10,5 Hz, H-4); 6,05 (dd, $J_{3,5}$ 2,5 Hz, H-3); 4,95 (sa, H-1); 4,68 (m, H-5); 3,60 (m, H-3' colestaniilo); 2,0-0,6 (H-6,6',6'', H-colestaniilo).

RMN- ^{13}C ; δ : 189,2 (C-2); 152,1 (C-4); 124,2 (C-3); 96,0 (C-1); 78,3 (C-3' colestaniilo); 64,3 (C-5); 56,5-12,2 (C-6; C-colestaniilo).

Colestaniil 6-O-acetil-3,4-didesoxi- α -D-glicero-hex-3-enopiranosid-2-ulosa (118).- Una solución de 3,4,6-tri-O-acetil-2-acetoxi-D-galactal (49, 0,33 g; 1,0 mmol) y colestanol (0,4 g, 1,0 mmol), en diclorometano (20 ml), se enfrió a 0°C y agregó $SnCl_4$ (0,15 ml, 1,2 mmol). Luego de 3 h a la misma temperatura se diluyó con CH_2Cl_2 (150 ml) y se lavó con solución saturada de $NaHCO_3$ y solución saturada de NaCl hasta neutralidad, se secó ($MgSO_4$) y concentró, obteniéndose un jarabe que mostraba por ccd un producto principal de R_F 0,63 (solvente 2). Por purificación por cromatografía en columna eluyendo con hexano-acetato de etilo 8:1 se aisló el compuesto que se caracterizó como colestaniil 6-O-acetil-3,4-didesoxi- α -D-glicero-hex-3-enopiranosid-2-ulosa (118, 0,39 g, 70%), que por recristalización de etanol dió p.f. 83-84°C; $[\alpha]_D^{+33}$ (c 0,7, cloroformo).

Anal. Calc. para $C_{35}H_{56}O_5$: %C, 75,50; %H, 10,14. Encontrado: %C, 75,37; %H, 10,35.

RMN- 1H ; δ : 6,95 (dd, $J_{4,5}$ 1,8 Hz, $J_{3,4}$ 11,0 Hz, H-4); 6,18 (dd, $J_{3,5}$ 2,6 Hz, H-3); 5,05 (sa, H-1); 4,80 (m, H-5); 4,38; 4,23 (dd, H-6,6'); 3,64 (m, H-3' colestaniilo); 2,10-0,64 (CH_3 -acetato, H-colestaniilo).

RMN- ^{13}C ; δ : 188,5 (C-2); 170,4 (C=O acetato); 146,8 (C-4); 126,3 (C-3); 96,4 (C-1); 79,0 (C-3' colestaniilo); 66,9 (C-5); 64,7 (C-6); 56,5-12,1 (C-colestaniilo); 20,8 (CH_3 - acetato).

Metil 6-O-benzoil-3,4-didesoxi- α , β -D-glicero-hex-3-enopiranosid-2-ulosa (119 α , 119 β).-Una solución de 3,4,6-tri-O-benzoil-2-benzoiloxi-D-galactal (97, 0,58 g 1 mmol) y metanol anhidro (0,06 ml, 1,5 mmol) en diclorometano anhidro (20 ml) se enfrió a 18 \pm 2°C en baño de hielo-NaCl y se agregó $SnCl_4$ (0,15 ml, 1,2 mmol). Luego de 2 h a la misma temperatura se diluyó con Cl_2CH_2 (150 ml), y lavó sucesivamente con solución saturada de $NaHCO_3$ y solución saturada de NaCl hasta neutralidad, se secó ($MgSO_4$) y concentró, obteniéndose un jarabe que por ccd mostraba la presencia de

dos manchas principales de R_F 0,33 y 0,26 (solvente 3). La mezcla se separó por cromatografía en columna de sílica gel utilizando como eluyente hexano-acetato de etilo 6:1.

De las primeras fracciones de la columna se aisló el componente de mayor movilidad que se identificó como metil 6-*O*-benzoil-3,4-didesoxi- α - \underline{D} -*glicero*-hex-3-enopiranosid-2-ulosa (119 α , 0,088 g, 35%) el cual cristalizó de etanol; p.f. 86-86,5°C; $[\alpha]_D^{20} -40^\circ$ (*c* 1, cloroformo); lit.³⁴ p.f. 85,5-86°C; $[\alpha]_D^{20} -39,6^\circ$.

RMN-¹H; δ : 8,08-7,34 (m, H-aromáticos); 7,05 (dd, $J_{3,4}$ 10,8 Hz, $J_{4,5}$ 1,6 Hz, H-4); 6,20 (dd, $J_{3,5}$ 2,6 Hz, H-3); 4,85 (m, H-5); 4,81 (sa, H-1); 4,63; 4,47 (dd, H-6,6'); 3,56 (s, OCH₃).

RMN-¹³C; δ : 188,8 (C-2); 165,9 (C=O benzoato); 147,0 (C-4); 133,2 129,5; 128,3 (C-aromáticos); 126,0 (C-3); 98,6 (C-1); 66,9 (C-5); 64,9 (C-6); 56,7 (OCH₃).

La columna se continuó eluyendo aislando una fracción mezcla (0,074 g, 30%) formada por los compuestos de R_F 0,33 y 0,26 prácticamente en la misma proporción.

El componente de menor movilidad se aisló de las últimas fracciones de la columna y se caracterizó como metil 6-*O*-benzoil-3,4-didesoxi- β - \underline{D} -*glicero*-hex-3-enopiranosid-2-ulosa (119 β , 0,073 g, 30%); $[\alpha]_D^{20} -105^\circ$ (*c* 1, cloroformo); lit.³⁴ $[\alpha]_D^{20} -111,8^\circ$.

RMN-¹H; δ : 8,14-7,26 (H-aromáticos); 7,10 (dd, $J_{4,5}$ 2,9 Hz, $J_{3,4}$ 10,7 Hz, H-4); 6,23 (dd, $J_{3,5}$ 2,0 Hz, H-3); 4,86 (sa, H-1); 4,84 (m, H-5); 4,65-4,57 (m, H-6,6'); 3,60 (s, OCH₃).

RMN-¹³C; δ : 188,1 (C-2); 165,8 (C=O benzoato); 146,5 (C-4); 133,2; 129,4; 128,5 (C-aromáticos); 126,0 (C-3); 98,8 (C-1); 70,8 (C-5); 65,8 (C-6); 56,4 (OCH₃).

Colesteril 6-O-acetil-3,4-didesoxi- α - \underline{D} -glicero-hex-3-enopiranosid-2-ulosa (102).-Una solución de 3,4,6-tri-*O*-acetil-2-acetoxi- \underline{D} -galactal (49, 0,33g, 1,0 mmol) y colesterol (0,39 g, 1,0 mmol) en diclorometano anhidro (20 ml) se enfrió a 0°C y agregó SnCl₄ (0,12 ml, 1,0 mmol). Luego de 5 h a la misma temperatura la mezcla se diluyó en Cl₂CH₂ (150 ml) y lavó sucesivamente con solución saturada de NaHCO₃ y solución saturada de NaCl hasta neutralidad. La fase orgánica se secó (MgSO₄), y evaporó a sequedad hasta la obtención de un jarabe que se purificó por cromatografía en columna de sílica gel eluyendo con hexano-acetato de etilo 8:1. El compuesto así obtenido se caracterizó como colesteril 6-*O*-acetil-3,4-didesoxi- α - \underline{D} -*glicero*-hex-3-enopiranosid-2-ulosa (102, 0,24 g, 42%) cuyas constantes físicas y datos espectroscópicos fueron anteriormente descriptos.

SINTESIS DE DESOXIAZUCARES, 2-ULOSAS Y AZUCARES HALOGENADOS.

2-Propil 2,4,6-tri-O-acetil-3-desoxi- α -D-ribo-hexopiranosido (120)..-Una solución del compuesto 98 (0,33 g, 1 mmol) en metanol (10 ml), se hidrogenó en presencia de 0,05 g de Pd 10%/C a presión atmosférica y temperatura ambiente. El curso de la reacción se siguió por ccd hasta desaparición del producto de partida de R_F 0,39 (solvente 2). Luego de 24 h, se filtró el catalizador y la solución se evaporó a presión reducida. Se obtuvo el 2-propil 2,4,6-tri-O-acetil-3-desoxi- α -D-ribo-hexopiranosido (120, 0,28 g, 85%) no cristalino; $[\alpha]_D +132^\circ$ (c 1, cloroformo); R_F 0,37 (solvente 2).

Anal. Calc. para $C_{15}H_{22}O_8$: %C, 54,22; %H, 7,23. Encontrado: %C, 54,48; %H, 7,39.

RMN- 1H ; 200 MHz; δ : 5,05 (d, 1H, $J_{1,2}$ 3,6 Hz, H-1); 4,88-4,72 (m, 2H, H-2,4); 4,20 (m, 2H, H-6,6'); 4,00 (m, 1H, H-5); 3,90 (m, 1H, OCHMe₂); 2,20 (m, 1H, $J_{2,3}$ 5,5 Hz, $J_{3,4}$ 5,5 Hz, $J_{3,3}$ 11,0 Hz, H-3); 2,06; 2,04 (s, 9H, CH₃-acetato); 1,95 (m, 1H, $J_{2,3}$ 11,0 Hz, $J_{3,4}$ 11,0 Hz, H-3'); 1,25; 1,14 (d, 6H, J 6 Hz, CH₃-isopropilo).

RMN- ^{13}C ; δ : 170,4; 169,7; 169,3 (C=O acetatos); 93,2 (C-1); 70,4 (OCHMe₂); 67,8 (C-2)*; 67,6 (C-5)*; 65,9 (C-4); 62,3 (C-6); 28,7 (C-3); 22,8; 21,4 (CH₃-isopropilo); 20,6; 20,5; 20,4 (CH₃-acetatos).

*Las asignaciones pueden ser intercambiadas

2-Propil 2,4,6-tri-O-benzoil-3-desoxi- α -D-ribo-hexopiranosido (121)..-Una solución del compuesto 105 (0,95 g, 0,1 mmol) en metanol-acetato de etilo (10 ml, 9:1), se hidrogenó en presencia de 0,01 g de Pd 10%/C a presión atmosférica y temperatura ambiente. El curso de la reacción se siguió por ccd hasta la desaparición del producto de partida de R_F 0,72 (solvente 2). Luego de 24 h, se filtró el catalizador y la solución se evaporó a presión reducida. Se obtuvo el 2-propil 2,4,6-tri-O-benzoil-3-desoxi- α -D-ribo-hexopiranosido (121, 0,047 g, 90%) no cristalino; $[\alpha]_D +64$ (c 1, cloroformo); R_F 0,74 (solvente 2).

RMN- 1H ; 200 MHz; δ : 8,12-7,34 (m, 15 H-aromáticos); 5,42-5,06 (m, 3H, H-1,2,4); 4,60 (m, 1H, H-5); 4,40 (m, 2H, H-6,6'); 3,96 (m, 1H, OCHMe₂); 2,60 (m, 1H, $J_{3,3}$ 12,0 Hz, $J_{3,4}$ 5,0 Hz, $J_{2,3}$ 5,0 Hz, H-3); 2,32 (m, 1H, $J_{3,4}$ 11,0 Hz, $J_{2,3}$ 11,0 Hz, H-3'); 1,32; 1,14 (d, 6H, J 6 Hz, CH₃-isopropilo).

RMN- ^{13}C ; δ : 166,0; 165,6; 165,4 (C=O benzoatos); 133,1-128,2 (C-aromáticos); 94,0 (C-1); 71,3 (OCHMe₂); 68,5 (C-2)*; 68,1 (C-5)*; 67,3 (C-4); 63,6 (C-6); 29,4 (C-3)

22,0 (CH₃-isopropilo).

* Las asignaciones pueden ser intercambiadas.

2-Propil 6-O-acetil-3,4-didesoxi- α -D-glicero-2-ulosa (124).-Una solución del compuesto 101 (0,08 g, 0,35 mmol) en metanol (10 ml) se hidrogenó en presencia de 0,015 g de Pd 10%/C, a presión atmosférica y temperatura ambiente. El curso de la reacción se siguió por ccd hasta la desaparición del producto de partida de R_F 0,40 (solvente 2). Luego de 24 h de reacción, se filtró el catalizador y la solución se evaporó a presión reducida. Se obtuvo la *2-propil 6-O-acetil-3,4-didesoxi- α -D-glicero-2-ulosa* (124, 0,07 g, 87%) no cristalino; $[\alpha]_D^{+103}$ (c 1, cloroformo); R_F 0,47 (solvente 2).

Anal. Calc. para C₁₁H₁₈O₅: %C, 57,38; %H, 7,88. Encontrado: %C, 57,33; %H, 7,70.

RMN-¹H; δ : 4,70 (sa, 1H, H-1); 4,58 (m, 1H, H-5); 4,10 (m, 2H, H-6,6'); 3,96 (c, 1H, OCHMe₂); 2,70 (m, 1H, J_{3,4} 11,0 Hz, J_{3,4'} 7,0 Hz, J_{3,3'} 14,0 Hz, H-3); 2,34 (m, 1H, J_{3,4} 3,0 Hz, J_{3,4'} 3,0 Hz, H-3'); 2,14-1,78 (m, 2H, H-4,4'); 2,04 (s, 3H, CH₃-acetato); 1,24; 1,12 (d, 6H, J 6 Hz, CH₃-isopropilo).

RMN-¹³C (APT); δ : 201,9 (C-2); 170,5 (C=O acetato); 98,0 (C-1); 71,2 (OCHMe₂); 66,2 (C-5); 65,7 (C-6); 34,7 (C-3)*; 29,2 (C-4)*; 20,7 (CH₃-acetato); 21,8; 23,3 (CH₃-isopropilo).

* Las asignaciones pueden ser intercambiadas.

Colestanil 2,6-di-O-acetil-3,4-didesoxi- α -D-eritro-hex-3-enopiranosido (125).-Una solución del compuesto 118 (0,08 g, 0,14 mmol) en metanol (5 ml), se trató con NaBH₄ (0,03 g, 0,8 mmol). Luego de 4 h de agitación a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se neutralizó con resina Dowex 50-W(H+), se filtró y la solución se evaporó arrastrando el ácido bórico con metanol. El jarabe obtenido se disolvió a 0°C en una mezcla de anhídrido acético-piridina (2 ml, 1:1). Luego de una noche en el refrigerador (4°C), se agregó metanol (5 ml) y evaporó. Esta operación se repitió dos veces y luego se evaporó tres veces con tolueno (5 ml) con el objeto de eliminar la piridina. El residuo mostró por ccd un producto principal de R_F 0,27 (solvente 8) el cual se purificó por columna cromatográfica de sílica gel eluyendo con hexano-acetato de etilo 8:1. El jarabe obtenido, que no pudo cristalizarse, se identificó como *colestonil 2,6-di-O-acetil-3,4-didesoxi- α -D-eritro-hex-3-enopiranosido* (125, 0,065 g, 77%); $[\alpha]_D^{+63}$ (c 0,4, cloroformo).

Anal. Calc. para $C_{37}H_{60}O_6$: %C, 73,96; %H, 10,16. Encontrado: %C, 73,70, %H, 10,13.

RMN- 1H ; δ : 5,86; 5,72 (d, $J_{3,4}$ 11,0 Hz, H-3, H-4); 5,38 (d, $J_{1,2}$ 4,0 Hz, H-1); 5,26 (m, H-2); 4,46 (m, H-5); 4,17 (m, H-6.6'); 3,54 (m, H-3' colestanilo); 2,10; 2,08 (s, CH_3 -acetatos); 1,98-0,66 (H-colestanilo).

RMN- ^{13}C ; δ : 170,6; 170,2 (C=O acetatos); 128,0 (C-3)*; 124,2 (C-4)*, 93,5 (C-1); 78,2 (C-3' colestanilo); 66,6; 65,4 (C-2, C-5, C-6); 56,2-12,0 (CH_3 -acetato, C-colestanilo).

* Las asignaciones pueden ser intercambiadas.

Colestanil 2,6-di-O-acetil-3,4-didesoxi- α -D-eritro-hexopiranosido (126).-

Una solución del compuesto 125 (0,06 g, 0,1 mmol) en acetato de etilo (10 ml), se hidrogenó en presencia de 0,03 g de Pd 10%/C a presión atmosférica y temperatura ambiente. Luego de 24 h de reacción, se filtró el catalizador y la solución se evaporó a presión reducida. Se obtuvo un jarabe cromatográficamente homogéneo (R_F 0,24, solvente 8) que cristalizó de metanol y se identificó como colestanil 2,6-O-acetil-3,4-didesoxi- α -D-eritro-hexopiranosido (126, 0,055 g, 87%); p.f. 91-92,5°C; $[\alpha]_D^{25} +94^\circ$ (c 0,7 cloroformo).

Anal. Calc. para $C_{37}H_{62}O_6$: %C, 73,71; %H, 10,37. Encontrado: %C, 73,37; %H, 10,12.

RMN- 1H ; δ : 5,08 (d, $J_{1,2}$ 3,0 Hz, H-1); 4,76 (m, $J_{2,3}$ 11,0 Hz, $J_{2,3'}$ 5,0 Hz, H-2); 4,10 (m, H-5,6,6'); 3,50 (m, H-3' colestanilo); 2,10; 2,08 (CH_3 -acetatos); 1,90-0,66 (H-3,3',4,4', H-colestanilo).

RMN- ^{13}C ; δ : 170,6; 170,2 (C=O acetatos); 94,4 (C-1); 77,4 (C-3' colestanilo); 70,1 (C-2); 66,2; 66,0 (C-5, C-6); 56,3-12,0 (C-3, C-4, CH_3 -acetatos, C-colestanilo).

2-Propil 3,4-didesoxi- α -D-eritro-hexopiranosido (127).-A una solución del compuesto 101 (0,145 g, 0,63 mmol) en metanol (10 ml) se agregaron 0,14 g (3,7 mmol) de $NaBH_4$. Después de 24 h de agitación a temperatura ambiente se observó por ccd (solvente 2) la total desaparición del compuesto de partida (101). La mezcla de reacción se neutralizó con resina Dowex 50-W(H+), se filtró y el filtrado se evaporó tres veces con metanol para eliminar el ácido bórico, obteniéndose 0,12 g de un jarabe incoloro, que examinado por ccd (solvente 4) mostró un producto mayoritario de R_F 0,55. El espectro de RMN- 1H de éste mostraba la presencia de H-vinílicos, por lo cual indicaba que el doble enlace no se había reducido. Por ello el jarabe

obtenido (0,12 g) disuelto en 10 ml de acetato de etilo, se hidrogenó en presencia de 0,03 g de Pd 10%/C a presión atmosférica y a 0°C. Luego de 3 h se filtró el catalizador y la solución se evaporó a presión reducida, obteniéndose un jarabe cromatográficamente homogéneo (R_F 0,50 solvente 4), que no pudo cristalizarse y que se caracterizó como 2-propil 3,4-dideoxi- α -D-eritro-hexopiranosido (127, 0,11 g, 94%); $|\alpha|_D +128$ (c 0,8 cloroformo).

Anal. Calc. para $C_9H_{18}O_4$: %C, 56,82; %H, 9,54. Encontrado: %C, 56,68; %H, 9,81.

RMN- 1H ; δ : 4,88 (d, $J_{1,2}$ 3,6 Hz, H-1); 3,98 (m, OCHMe $_2$); 3,90-3,60 (m, H-2,5,6,6'); 3,56 (sa, -OH, intercambia con D $_2$ O); 2,10 (sa, -OH, intercambia con D $_2$ O); 2,10-1,40 (m, H-3,3',4,4'); 1,27; 1,18 (d, J 6 Hz, CH $_3$ -isopropilo).

RMN- ^{13}C ; δ : 96,3 (C-1); 69,6 (OCHMe $_2$)*; 68,7 (C-2)*; 67,7 (C-5); 65,3 (C-6); 27,0; 26,0 (C-3,4); 21,8; 21,7 (CH $_3$ -isopropilo).

* Las asignaciones pueden ser intercambiadas.

2-Propil 2,6-di-O-acetil-3,4-didesoxi- α -D-eritro-hexopiranosido (128).-Una solución del compuesto 127 (0,09 g, 0,47 mmol) en piridina (2 ml) y anhídrido acético (2 ml) se dejó una noche en el refrigerador a 4°C, luego de la cual se agregó metanol (10 ml) y evaporó. Esta operación se repitió dos veces más, y por último se evaporó con tolueno (3x10 ml) hasta eliminar la piridina obteniéndose un jarabe cromatográficamente homogéneo (R_F 0,51 solvente 2), que se caracterizó como 2-propil 2,6-di-O-acetil-3,4-dideoxi- α -D-eritro-hexopiranosido (128, 0,10 g, 80%); $|\alpha|_D +133$ (c 1,6 cloroformo).

Anal. Calc. para $C_{13}H_{22}O_5$: %C, 60,45; %H, 8,58. Encontrado: %C, 60,05; %H, 8,86.

RMN- 1H ; δ : 5,00 (d, $J_{1,2}$ 3,5 Hz, H-1); 4,70 (m, $J_{2,3}$ 5,8 Hz, $J_{2,3'}$ 10,6 Hz, H-2); 4,08-3,90 (m, H-5,6,6'); 4,00-3,70 (m, OCHMe $_2$); 2,04; 2,02 (s, CH $_3$ -acetatos); 2,00-1,50 (m, H-3,3',4,4'); 1,23; 1,10 (d, J 6 Hz, CH $_3$ -isopropilo).

RMN- ^{13}C ; δ : 94,3 (C-1); 70,1 (C-2, OCHMe $_2$); 66,3; 66,0 (C-5, C-6); 26,6; 23,2 (C-3, C-4); 22,8; 21,7 (CH $_3$ -isopropilo); 21,0; 20,8 (CH $_3$ -acetatos).

2-Propil 6-O-acetil-3-bromo-3,4-dideoxi- α -D-glicero-hex-3-enopiranosid-2-ulosa (133).-A una solución de 2-propil 6-O-acetil-3,4-dideoxi- α -D-glicero-hex-3-enopiranosid-2-ulosa (101, 0,08 g, 0,3 mmol) en cloroformo anhidro (2 ml), se agregó lentamente una solución de Br $_2$ en cloroformo hasta persistencia de la

coloración. Se dejó agitando a 0°C y al reparo de la luz, mientras se seguía la reacción por ccd (solvente 2). A la 0,5 h de reacción el compuesto de partida se había consumido y se observó la presencia de un producto principal de R_F 0,53. La mezcla se diluyó con 150 ml de Cl_2CH_2 y lavó sucesivamente con solución de $Na_2S_2O_3$ 10% y solución saturada de NaCl. Se secó ($MgSO_4$) y concentró obteniéndose un jarabe que se cromatografió en columna de sílicagel eluyendo con hexano-acetato de etilo 4:1. Se aisló un jarabe cromatográficamente homogéneo no cristalino que se caracterizó como 2-propil 6-O-acetil-3-bromo-3,4-didesoxi- α -D-glicero-hex-3-enopiranosid-2-ulosa (133, 0,07 g, 65%); $[\alpha]_D^{+80}$ (c 1, cloroformo).

Anal. Calc. para $C_{11}H_{15}O_5Br$: %C, 43,02; %H, 4,92; %Br, 26,02. Encontrado: %C, 42,88; %H, 4,69; %Br, 25,85.

RMN- 1H ; δ : 7,33 (d, $J_{4,5}$ 1,9 Hz, H-4); 5,15 (a, H-1); 4,83 (m, $J_{5,6} = J_{5,6'}$ 5,3 Hz, H-5); 4,28 (dd, H-6,6'); 4,04 (m, OCHMe $_2$); 1,28; 1,22 (CH $_3$ -isopropilo).

RMN- ^{13}C (APT); δ : 185,4 (C-2); 173,5 (C=O acetato); 150,2 (C-3); 121,4 (C-4); 97,7 (C-1); 74,0 (OCHMe $_2$); 70,5 (C-5); 66,7 (C-6); 24,4; 24,2 (CH $_3$ -isopropilo); 21,4 (CH $_3$ -acetato).

SINTESIS DE CETOISONUCLEOSIDOS INSATURADOS.

3-(6'-O-acetil-3',4'-didesoxi- α -D-glicero-hex-3'-enopiranosid-2'-ulosa) uracilo (137).

- A) *A partir de 3,4,6-tri-O-acetil-2-acetoxi-D-galactal(49).*-Una suspensión del derivado trimetilsililado de uracilo (135, 0,38 g, 1,5 mmol) y 2-acetoxi-D-galactal (49, 0,33 g, 1 mmol) en diclorometano anhidro (20 ml) se enfrió a 0°C, y se le agregó 0,24 ml (2 mmol) de cloruro de estaño(IV), observándose disolución inmediata. Luego de 6 h de agitación a la misma temperatura, la mezcla de reacción se diluyó con Cl_2CH_2 (150 ml) y lavó sucesivamente con solución saturada de $NaHCO_3$ (2x30 ml) y solución saturada de NaCl hasta neutralidad. La fase orgánica se secó ($MgSO_4$) y evaporó, obteniéndose un residuo que mostraba por ccd dos manchas de R_F 0,57 y 0,14 (solvente 5). La mezcla se intentó separar por cromatografía en columna de sílica gel. Sin embargo, el producto de R_F 0,57 no pudo obtenerse puro, observándose que en la columna, o manteniéndolo en solución, se convertía gradualmente en el producto de menor movilidad (R_F 0,14). A una fracción enriquecida en el compuesto de R_F 0,57 se le realizaron los espectros de RMN- 1H y ^{13}C , identificándose dicho producto como 1-acetil-3-(6'-O-acetil-3',4'-didesoxi- α -D-glicero-hex-3'-enopiranosid-2'-

ul(sa)uracilo (136).

RMN-¹H; δ : 8,20 (d, J_{5,6} 8,0 Hz, H-6); 7,07 (dd, J_{3,4} 10,0 Hz, J_{4,5} 2,7 Hz, H-4'); 6,57 (sa, H-1'); 6,42 (dd, J_{3,5} 2,2 Hz, H-3'); 5,94 (d, H-5); 4,91 (m, H-5'); 4,43 (dd, J_{5,6} 4,8 Hz, J_{6,6} 11,0 Hz, H-6'); 4,24 (dd, J_{5,6} 4,2 Hz, H-6''); 2,74 (s, CH₃-amida); 2,10 (CH₃-acetato).

RMN-¹³C; δ : 186,9 (C-2'); 170,3 (C=O acetato); 169,2 (C=O amida); 161,4 (C-4); 151,2 (C-2); 146,8 (C-4'); 136,2 (C-6); 127,4 (C-3'); 104,0 (C-5); 77,2 (C-1'); 71,4 (C-5'); 64,3 (C-6'); 27,1 (CH₃ amida); 20,7 (CH₃ acetato).

El compuesto 136 se transformaba por calentamiento a reflujo en el de menor movilidad cromatográfica (R_F 0,14), luego identificado como 3-(6'-O-acetil-3',4'-didesoxi- α -D-glicero-3-enopiranosid-2'-ulosa)uracilo (137).

Se repitió la preparación del isocetonucleósido insaturado 137 a partir del glicial 49 en las condiciones anteriormente descritas, pero antes de proceder a la purificación, el jarabe obtenido se reflujo en metanol durante 0,5 h. Luego de evaporar el solvente a presión reducida, el residuo se cromatografio en columna de silica H a presión (aire comprimido) obteniéndose el producto de menor movilidad cromatográfica (137, 0,20 g, 70 %), como un sólido amorfo que no pudo cristalizarse; $|\alpha|_D -182^\circ$ (c 1, cloroformo).

RMN-¹H; δ : 9,80 (m, NH, desaparece por deuteración); 7,20 (dd, J_{5,6} 8,0 Hz, J_{6,NH} 5,0 Hz, por deuteración se simplifica en un doblete de J 8,0 Hz, H-6); 7,08 (dd, J_{3,4} 10,0 Hz, J_{4,5} 2,5 Hz, H-4'); 6,49 (sa, H-1'); 6,40 (dd, J_{3,5} 2,3 Hz, H-3'); 5,75 (d, H-5); 4,92 (m, H-5'); 4,43 (dd, J_{6,6} 11,0 Hz, J_{5,6} 4,8 Hz, H-6'); 4,24 (dd, J_{5,6} 4,2 Hz, H-6''); 2,10 (CH₃ acetato).

RMN-¹H (D₂O); δ : 7,54 (d, J_{5,6} 7,8 Hz, H-6); 7,29 (dd, J_{3,4} 10,7 Hz, J_{4,5} 2,8 Hz, H-4'); 6,60 (sa, H-1'); 6,44 (dd, J_{3,5} 1,9 Hz, H-3'); 5,84 (d, H-5); 5,06-4,90 (m, H-5'); 4,80-4,50 (mm, H-6',6'', señal superpuesta con el solvente); 2,10 (CH₃ acetato).

RMN-¹H (CD₃CN); δ : 9,60-9,20 (m, NH); 7,55 (d, J_{5,6} 7,8 Hz, H-6); 7,40 (dd, J_{4,5} 2,5 Hz, J_{3,4} 10,0 Hz, H-4'); 6,71 (sa, H-1'); 6,61 (dd, J_{3,5} 2,2 Hz, H-3'); 5,92 (d, H-5); 5,18 (m, H-5'); 4,58 (m, H-6',6'').

RMN-¹³C; δ : 187,2 (C-2'); 170,6 (C=O acetato); 162,9 (C-4); 152,0 (C-2); 147,1 (C-4'); 139,9 (C-6); 127,3 (C-3'); 101,6 (C-5); 77,2 (C-1'); 71,3 (C-5'); 64,5 (C-6'); 20,8 (CH₃ acetato).

B) *A partir de 3,4,6-tri-O-acetil-2-acetoxi-D-glucal (2b).*.-Una suspensión del derivado trimetilsililado del uracilo (135, 0,38 g, 1,5 mmol) y tri-O-acetil-2-acetoxi-D-glucal (2b, 0,33 g, 1 mmol) en diclorometano anhidro (20 ml) se enfrió a 0°C y se agregó SnCl₄ (0,24 ml, 2 mmol), lo cual produjo disolución total. Luego de 6 h a la misma temperatura, la mezcla de reacción se diluyó en diclorometano (150 ml) y trató de la manera descripta en el ítem A).

Por reflujo de la solución metanólica del jarabe obtenido y posterior purificación cromatográfica, se obtuvo el 3-(6'-O-acetil-3',4'-didesoxi-α-D-glicero-hex-3'-enopiranosid-2'-ulosa)uracilo (137, 0,12 g, 44%).

3-(3',4',6'-tridesoxi-α-L-glicero-hex-3'-enopiranosid-2'-ulosa)uracilo (138)..- Una suspensión del derivado trimetilsililado del uracilo (135, 0,27 g, 1 mmol) en diclorometano anhidro (20 ml) se enfrió a -15°±2°C en baño de hielo-cloruro de sodio y se agregó SnCl₄ (0,16 ml, 1,4 mmol). Inmediatamente todo el sólido se disolvió, y luego de 5 h la mezcla de reacción se neutralizó agregando 5 ml de solución de NaHCO₃ 1,2 M, y se evaporó a sequedad. El residuo se extrajo con varias porciones de acetato de etilo. Los extractos orgánicos se reunieron y evaporaron dando un jarabe (0,20 g) que se cromatografió en columna de sílica H a presión (aire comprimido) eluyendo con acetato de etilo-hexano 1:1. El jarabe obtenido, cromatográficamente homogéneo (R_F 0,19 solvente 5), se identificó como 3-(3',4',6'-tridesoxi-α-L-glicero-hex-3'-enopiranosid-2'-ulosa)uracilo (138, 0,08 g, 39%); |α|_D +160° (c 0,8 cloroformo).

Anal. Calc. para C₁₀H₁₀O₄N₂: %C, 54,05; %H, 4,54; %N, 12,61. Encontrado: %C, 54,23; %H, 4,63; %N, 12,94.

RMN-¹H; δ: 9,80 (m, -NH-, desaparece por deuteração); 7,20 (dd, J_{5,6} 8,0 Hz, J_{6,NH} 5,0 Hz, H-6, por deuteração se simplifica en un doblete); 7,04 (dd, J_{3,4} 10,0 Hz, J_{4,5} 2,0 Hz, H-4'); 6,40 (sa, H-1'); 6,27 (dd, J_{3,5} 2,0 Hz, H-3'); 5,74 (dd, J_{5,NH} < 1 Hz, por deuteração se simplifica a un doblete, H-5); 4,84 (m, H-5'); 1,42 (d, J_{5,6} 6,0 Hz, 3 H-6').

RMN-¹H (D₂O); δ: 7,56 (d, J_{5,6} 7,9 Hz, H-6); 7,34 (dd, J_{3,4} 10,7 Hz, J_{4,5} 2,8 Hz, H-4'); 6,55 (sa, H-1'); 6,31 (dd, J_{3,5} 1,9 Hz, H-3'); 5,88 (d, H-5); 4,95-4,78 (m, H-5', señal superpuesta con el solvente); 1,49 (d, J_{5,6} 6,0 Hz, 3 H-6').

RMN-¹H (CD₃CN); δ: 9,35 (m, -NH-); 7,29 (d, J_{5,6} 7,6 Hz, H-6); 7,10 (dd, J_{3,4} 10,5 Hz, J_{4,5} 2,3 Hz, H-4'); 6,30 (sa, H-1'); 6,17 (dd, J_{3,5} 2,2 Hz, H-3'); 5,62 (d, H-5), 4,76 (m, H-5'); 1,38 (d, J_{5,6} 6,0 Hz, 3 H-6').

RMN-¹H (DMSO-*d*₆); δ: 7,44 (d, J_{5,6} 7,6 Hz, H-6); 7,11 (dd, J_{3,4} 10,5 Hz, J_{4,5} 2,5 Hz, H-4'); 6,27 (sa, H-1'); 6,14 (dd, J_{3,5} 2,0 Hz, H-3'); 5,59 (d, H-5); 4,69 (m, H-5').

RMN-¹³C; δ: 187,8 (C-2'); 162,9 (C-4); 152,6 (C-2, C-4'); 139,7 (C-6); 125,6 (C-3'); 101,7 (C-5); 76,7 (C-1'); 69,1 (C-5'); 19,6 (C-6).

3-(6'-O-acetil-3',4'-didesoxi-α-D-glicero-hex-3'-enopiranosid-2'-ulosa)timina (140).—Una suspensión del derivado trimetilsililado de la timina (139, 0,20 g, 0,75 mmol) y tri-*O*-acetil-2-acetoxi-D-galactal (49, 0,165 g, 0,5 mmol) en diclorometano anhidro (10 ml) se enfrió a 0°C y se agregó SnCl₄ (0,18 ml, 1,5 mmol). Luego de 6 h se procesó la mezcla de reacción como se indicó para la preparación del compuesto 138. El jarabe obtenido después de la matanólisis, se cromatografió en columna de sílica gel a presión (aire comprimido) usando hexano-acetato de etilo 4:3 como eluyente. El jarabe obtenido se caracterizó como *3-(6'-O-acetil-3',4'-didesoxi-α-D-glicero-hex-3'-enopiranosid-2'-ulosa)timina* (140, 0,06 g, 40%); R_F 0,16 (solvente 5); |α|_D -138° (c 0,6 cloroformo).

Anal. Calc. para C₁₃H₁₄O₆N₂: %C, 53,06; %H, 4,79; %N, 9,52. Encontrado: %C, 52,73; %H, 4,39; %N, 9,37.

RMN-¹H; δ: 9,70 (m, -NH-, desaparece por deutерación); 7,08 (dd, J_{6,NH} 5,0 Hz, J_{6,CH} 1,0 Hz, H-6); 7,09 (dd, J_{3,4} 10,5 Hz, J_{4,5} 2,3 Hz, H-4'); 6,48 (s, H-1'); 6,41 (dd, J_{3,5} 2,0 Hz, H-3'); 4,92 (m, H-5'); 4,12-4,50 (m, H-6',6''); 2,10 (s, CH₃-acetato); 1,91 (d, CH₃-timina).

RMN-¹³C; δ: 186,7 (C-2'); 170,4 (C=O acetato); 165,6 (C-4); 152,3 (C-2); 146,9 (C-4'); 135,5 (C-6); 127,5 (C-3'); 110,0 (C-5); 77,4 (C-1'); 71,2 (C-5'); 64,4 (C-6'); 20,7 (CH₃ acetato); 12,6 (CH₃ timina).

3-(3',4'-didesoxi-α-D-eritro-hexopiranosil)uracilo (144).—A una solución del compuesto 137 (0,17 g, 0,6 mmol) en metanol (10 ml) se agregó NaBH₄ (0,15 g). Luego de 24 h de reacción a temperatura ambiente, se observó por ccd (solvente 6) que el compuesto de partida se había consumido y aparecían dos manchas de R_F 0,42 y 0,52. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se agregó NaMeO 0,5 M en MeOH (1,3 ml). Después de 2 h de agitación a la misma temperatura se neutralizó con resina Dowex 50-W(H⁺) previamente lavada con metanol. Luego de filtrar, se evaporó el solvente a presión reducida, se agregó metanol y se llevó nuevamente a sequedad; esta operación se repitió dos veces más, obteniéndose, por último, un jarabe que se cromatografió

en columna de sílica gel, usando como eluyente acetato de etilo 100%. Se obtuvo así 3-(3',4'-didesoxi- α -D-eritro-hexopiranosil)uracilo (144, 0,09 g, 61% a partir de 137); $[\alpha]_D^{+52}$ (c 1,5, metanol); R_F 0,42 (solvente 6).

Anal. Calc. para $C_{10}H_{14}O_5N_2$: %C, 49,58; %H, 5,82. Encontrado: %C, 49,73; %H, 6,04.

RMN- 1H (acetona- d_6); δ : 7,47 (d, $J_{5,6}$ 7,6 Hz, H-6); 6,19 (d, $J_{1,2}$ 2,7 Hz, H-1'); 5,63 (d, H-5); 4,19-3,27 (m, H-2',5',6',6''); 2,05-1,15 (m, H-3',3'',4',4''); por agregado de D_2O no se observaron cambios en la complejidad de las señales.

RMN- 1H (DMSO- d_6); δ : 7,41 (d, $J_{5,6}$ 7,5 Hz, H-6); 6,31 (d, $J_{1,2}$ 2,6 Hz, H-1'); 5,88 (d, H-5); 4,35-3,38 (m, H-2',5',6',6''); 2,15-1,11 (m, H-3',3'',4',4'').

RMN- 1H (D_2O); δ : 7,46 (d, $J_{5,6}$ 8,0 Hz, H-6); 6,46 (d, $J_{1,2}$ 4,0 Hz, H-1'); 5,78 (d, H-5); 4,94 (señal del solvente); 4,66-3,38 (m, H-2',5',6',6''); 2,24-1,32 (m, H-3',3'',4',4'').

RMN- ^{13}C (D_2O); δ : 142,7 (C-6); 102,0 (C-5); 79,8 (C-1'); 76,4 (C-5'); 67,2 (C-2'); 62,2 (C-6'); 27,5; 21,1 (C-3', C-4'); no se detectaron los C-2 y C-4.

3-(2',6'-di-O-acetil-3',4'-didesoxi- α -D-eritro-hexopiranosil)uracilo (145).-

A una solución del compuesto 137 (0,14 g, 0,5 mmol) en metanol (10 ml), se agregó $NaBH_4$ (0,10 g). Luego de 24 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se neutralizó con resina Dowex 50-W(H^+), se filtró y evaporó varias veces con metanol. El jarabe obtenido (0,12 g) se disolvió en piridina anhidra (1 ml) enfriada a 0°C y se agregó lentamente anhídrido acético (1 ml). Después de 3 h a temperatura ambiente, se enfrió a 0°C y agregó metanol para destruir el exceso de anhídrido acético; y se llevó a sequedad. Esta operación se repitió una vez más, y por último se evaporó dos veces con tolueno para eliminar la piridina. El jarabe obtenido se cromatografió en columna de sílica H a presión (aire comprimido) eluyendo con acetato de etilo-hexano 2:1. El 3-(2',6'-di-O-acetil-3',4'-didesoxi- α -D-eritro-hexopiranosil)uracilo (145, 0,085 g, 54% a partir de 137) se aisló como un jarabe cromatográficamente homogéneo (R_F 0,46 solvente 4); $[\alpha]_D^{+58}$ (c 0,8 cloroformo).

Anal. Calc. para $C_{14}H_{18}O_7N_2$: %C, 51,53; %H, 5,56; %N, 8,58. Encontrado: %C, 51,14; %H, 5,65; %N, 7,96.

RMN- 1H ; δ : 9,44 (m, -NH-, desaparece por intercambio con D_2O); 7,15 (dd, $J_{5,6}$ 8,0 Hz, $J_{6,NH}$ 5,0 Hz, por intercambio con D_2O se simplifica a un doblete); 6,60 (d, $J_{1,2}$ 6,0 Hz, H-1'); 5,71 (dd, $J_{5,NH}$ <1 Hz, H-5, por intercambio con D_2O se simplifica a un doblete); 5,30 (m, $J_{2,3}$ 10,0 Hz, $J_{2,3}$ 4,0 Hz, H-2'); 4,68 (m, H-5');

4,12 (m, H-6',6''); 2,42-1,24 (m, H-3',3'',4',4''); 2,08; 1,98 (s, CH₃-acetatos).
RMN-¹³C; δ: 170,9; 170,2 (C=O acetatos); 163,4 (C-4); 152,9 (C-2); 138,9 (C-6); 102,1 (C-5); 77,9 (C-1'); 71,0 (C-5'); 67,4 (C-2'); 66,2 (C-6'); 24,0; 23,7 (C-3', C-4'); 20,9 (CH₃ acetatos).

1,2,6-tri-O-acetil-3,4-didesoxi-α,β-D-eritro-hexopiranososa (147α,β).

A) A partir de 3-(6'-O-acetil-3',4'-didesoxi-α-D-glicero-hex-3'-enopiranosid-2'-ulosa)uracilo (137).-A una solución del compuesto 137 (0,087 g, 0,3 mmol) en metanol (10 ml) se agregó NaBH₄ (0,06 g). Luego de 24 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se neutralizó por agregado de ácido acético hasta neutralidad al tornasol, y evaporó a sequedad. El residuo obtenido se disolvió en ácido acético (c) (6,5 ml) enfriado a 0°C y se agregó lentamente una solución de anhídrido acético (6,5 ml) y ácido sulfúrico (c) (0,4 ml). La mezcla se mantuvo a 4°C durante 72 h, al cabo de las cuales se agregó acetato de sodio (1,5 g). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 min, la solución se concentró y extrajo las sales con CH₂Cl₂ (3 x 50 ml). El residuo sólido se disolvió en agua y extrajo nuevamente con cloruro de metileno. Los extractos orgánicos se combinaron y lavaron con solución saturada de NaHCO₃ (2 x 50 ml) y solución saturada de NaCl hasta neutralidad, se secó (MgSO₄) y evaporó el solvente a presión reducida hasta obtener un jarabe cromatográficamente homogéneo (R_F 0,56 solvente 1; 0,075 g; 87%). El espectro de RMN-¹H indicaba que se trataba de una mezcla de los anómeros α y β de 1,2,6-tri-O-acetil-3,4-didesoxi-D-eritro-hexopiranososa (147), la cual se separó por CLAR en fase reversa |columna Altech R-Sil C-18 (10μ), 50 x 1 cm a un flujo 1,2 ml/min| con acetona:agua. El componente mayoritario (t_R 14,4 min) se identificó como el anómero α (147α, 0,04 g, 53%); |α|_D +72 (c 0,6 cloroformo). De la fracción de t_R 13,7 min, se obtuvo el anómero β (147β, 0,006 g, 8%); |α|_D -13° (c 0,3 cloroformo).

Anal. Calc. para C₁₂H₁₈O₇: %C, 52,55; %H, 6,61. Encontrado: %C, 52,87 %H, 6,84.

RMN-¹H (147α); δ: 6,22 (d, J_{1,2} 3,3 Hz, H-1); 4,93 (m, J_{2,3'} 10,0 Hz, J_{2,3} 6,5 Hz, H-2); 4,07 (m, H-5,6,6'); 2,02; 2,08; 2,16 (s, CH₃-acetatos); 2,12-1,60 (m, H-3,3', 4,4').

RMN-¹H (147β); δ: 5,68 (d, J_{1,2} 8,0 Hz, H-1); 4,76 (m, H-2); 4,13 (m, H-5,6,6'); 2,12; 2,08; 2,06 (s, CH₃-acetatos); 1,80-1,40 (m, H-3,3',4,4').

RMN-¹³C (mezcla anomérica, relación 147α: 147β, 3:1); δ: 170,5; 169,7; 169,0 (C=O acetatos); 93,4 (C-1β); 89,4 (C-1α); 74,0 (C-5β); 68,3 (C-5α, C-2α y β); 65,4 (C-6β);

27,0; 26,0; 25,6; 22,7 (C-3 y ; C-4 y); 20,9; 20,8 (CH₃-acetatos).

SINTESIS DE NUCLEOSIDOS INSATURADOS

1-(4'-O-acetil-2',3'6'-tridesoxi- α , β -L-eritro-hex-2'-enopiranosil)timina (154 y 155).-Una suspensión del derivado trimetilsililado de la timina (139, 0,4 g 1,5 mmol) y 3,4-di-O-acetil-L-ramnal (26, 0,21 g, 1 mmol) en diclorometano anhidro (20 ml) se enfrió a -5°C y se agregó, bajo atmósfera de nitrógeno, SnCl₄ (0,18 ml, 1,5 mmol). Inmediatamente todo el sólido se disolvió, y luego de 3 h de agitación a la misma temperatura, la mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂ (150 ml) y lavó con solución saturada de NaHCO₃ (2 x 50 ml) y solución saturada de NaCl hasta neutralidad. La fase orgánica se secó (MgSO₄) y concentró obteniéndose un jarabe (0,28 g) que mostraba por ccd (solvente 5) dos manchas principales de R_F 0,44 y 0,32. La mezcla se separó por cromatografía en columna de sílica gel a presión (aire comprimido), utilizando hexano-acetato de etilo 7:3 como eluyente.

El componente menos polar (R_F 0,44) se caracterizó como *1-(4'-O-acetil-2',3',6'-tridesoxi- β -L-eritro-hex-2'-enopiranosil)timina* (154, 0,045 g, 16%); p.f. 202-203°C; (acetato de etilo-hexano); $[\alpha]_D^{25} -115^\circ$ (c 0,8 metanol); lit.⁵¹ p.f. 205°C (acetato de etilo); $[\alpha]_D^{25} -115^\circ$ (c 0,1 metanol).

RMN-¹H; δ : 9,34 (m, -NH-); 7,01 (d, J_{6,CH₃} <2,0 Hz, H-6); 6,50 (m, H-1'); 6,14 (m, J_{1',3'} 2,0 Hz, J_{3',4'} 2,0 Hz, J_{2',3'} 11,0 Hz, H-3'); 5,73 (m, J_{1',2'} 2,0 Hz, J_{2',4'} 2,0 Hz, H-2'); 5,18 (m, J_{1',4'} 1,5 Hz, J_{4',5'} 9,0 Hz, H-4'); 3,88 (m, H-5'); 2,12 (CH₃ acetato); 1,91 (d, CH₃-timina); 1,27 (d, J_{5',6'} 6,0 Hz, 3 H-6').

RMN-¹³C; δ : 170,2 (C=O acetato); 163,5 (C-4); 150,5 (C-2); 135,6 (C-6); 132,6 (C-3'); 127,4 (C-2'); 111,7 (C-5); 78,2 (C-1'); 73,1 (C-5'); 69,5 (C-4'); 20,9 (CH₃-acetato); 17,9 (C-6'); 12,4 (CH₃-timina).

El compuesto de R_F 0,32 se identificó como *1-(4'-O-acetil-2',3'6'-tridesoxi- α -L-eritro-hex-2-enopiranosil)timina* (155, 0,08 g, 29%); p.f. 115°C (acetato de etilo) $[\alpha]_D^{25} -84,5^\circ$ (c 1, metanol); lit.⁵¹ p.f. 87°C (acetato de etilo); $[\alpha]_D^{25} -82,5$ (c 0,1, metanol).

RMN-¹H; δ : 9,22 (m, -NH-); 7,26 (d, J_{6,CH₃} <2,0 Hz, H-6); 6,42 (m, H-1'); 6,29 (m, J_{1',3'} 2,0 Hz, J_{3',4'} 4,0 Hz, H-3'); 5,86 (m, J_{1',2'} 2,0 Hz, J_{2',4'} 1,0 Hz, J_{2',3'} 11,0 Hz, H-2'); 5,00 (m, J_{1',4'} 2,0 Hz, H-4'); 3,94 (m, J_{4',5'} 6,0 Hz, H-5'); 2,14 (CH₃-acetato); 1,94 (d, CH₃ timina); 1,29 (d, J_{5',6'} 6,0 Hz, 3 H-6').

RMN-¹³C; δ : 170,0 (C=O acetato); 163,6 (C-4); 150,6 (C-2); 136,3 (C-6); 130,7 (C-3'); 126,7 (C-2'); 110,6 (C-5); 75,3 (C-1'); 69,0 (C-4')*; 68,5 (C-5')*; 20,9 (CH₃ acetato); 17,2 (C-6'); 12,5 (CH₃-timina).

*Las asignaciones pueden ser intercambiadas.

1-(4'-O-acetil-2',3',6'-tridesoxi- α,β -L-eritro-hex-2'-enopiranosil)uracilo (156 y 157).-Una suspensión del derivado trimetilsililado del uracilo (135, 0,38 g, 1,5 mmol) y 3,4-di-O-acetil-L-ramnal (26, 0,21 g, 1 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (20 ml) se enfrió a -15 \pm 2 $^{\circ}$ C y agregó, bajo atmósfera de nitrógeno, SnCl₄ (0,18 ml, 1,5 mmol). Inmediatamente todo el sólido se disolvió y luego de 2 h a la misma temperatura, la mezcla de reacción se diluyó en cloruro de metileno (150 ml) y lavó con solución saturada de NaHCO₃ (2 x 50 ml) y solución saturada de NaCl hasta neutralidad. La fase orgánica se secó (MgSO₄) y concentró, obteniéndose un jarabe (0,26 g), el cual mostraba dos manchas principales por ccd de R_F 0,28 y 0,18 (solvente 5). La mezcla se separó por cromatografía en columna de sílica gel a presión (aire comprimido), utilizando como eluyente hexano-acetato de etilo 3:2.

El componente menos polar (R_F 0,28) se caracterizó como 1-(4'-O-acetil-2',3',6'-tridesoxi- β -L-eritro-hex-2'-enopiranosil)uracilo (156, 0,085 g, 32%); p.f. 147-148 $^{\circ}$ C (acetato de etilo); $[\alpha]_D^{25}$ -116 $^{\circ}$ (c 1 cloroformo).

RMN-¹H; δ : 9,97 (m, -NH-); 7,22 (d, J_{5,6} 8,2 Hz, H-6); 6,51 (m, H-1'); 6,15 (m, J_{1,3} 2,4 Hz, J_{2,3} 10,5 Hz, J_{3,4} 1,8 Hz, H-3'); 5,78 (m, J_{1,2} 1,5 Hz, H-2', H-5); 5,16 (m, J_{1,4} 2,8 Hz, J_{2,4} 2,0 Hz, J_{4,5} 8,7 Hz, H-4'); 3,89 (m, J_{5,6} 6,2 Hz, H-5'); 2,12 (s, CH₃ acetato); 1,29 (d, 3 H-6').

RMN-¹³C; δ : 170,1 (C=O acetato); 163,1 (C-4); 150,4 (C-2); 140,0 (C-6); 132,8 (C-3'); 127,0 (C-2'); 103,2 (C-5); 78,3 (C-1'); 73,1 (C-5'); 69,3 (C-4'); 20,9 (CH₃ acetato); 17,9 (C-6').

Anal. Calc. para C₁₂H₁₄O₅N₂: %C, 54,13; %H, 5,30; %N, 10,52. Encontrado: %C, 54,41; %H, 5,54; %N, 10,50.

El componente de R_F 0,18 se identificó como 1-(4'-O-acetil-2',3',6'-tridesoxi- α -L-eritro-hex-2'-enopiranosil)uracilo (157, 0,06 g, 23%); p.f. 191-192 $^{\circ}$ C (éter etílico); $[\alpha]_D^{25}$ -131 $^{\circ}$ (c 1 cloroformo).

Anal. Calc. para C₁₂H₁₄O₅N₂: %C, 54,13; %H, 5,30; %N, 10,52. Encontrado: %C, 54,27; %H, 5,57; %N, 10,48.

RMN-¹H; δ : 9,90 (m, -NH-); 7,50 (d, J_{5,6} 8,2 Hz, H-6); 6,42 (m, H-1'); 6,30 (m, J_{1,3} 2,0 Hz, J_{2,3} 10,5 Hz, J_{3,4} 3,5 Hz, H-3'); 5,88 (m, J_{1,2} 2,5 Hz, J_{2,4} 1,5 Hz, H-2');

5,77 (d, H-5); 5,02 (m, $J_{1,4}$, 2,0 Hz, H-4'); 3,94 (t, $J_{4,5}$, 6,3 Hz; $J_{5,6}$, 6,0 Hz, H-5')
2,14 (s, CH₃ acetato); 1,31 (d, 3 H-6').

RMN-¹³C; δ : 170,0 (C=O acetato); 163,3 (C-4); 150,5 (C-2); 140,6 (C-6); 131,2 (C-3');
126,1 (C-2'); 102,1 (C-5); 75,7 (C-1'); 68,7; 68,5 (C-5', C-4'); 21,0 (CH₃ acetato);
17,3 (C-6').

RESUMEN

Los glicales, éteres vinílicos polihidroxiados, se han empleado frecuentemente en la síntesis de azúcares modificados y de una gran variedad de otros productos naturales, debido a la versatilidad que les confiere la función enol-éter y por tratarse además de moléculas con varios centros quirales. En el presente trabajo de Tesis se han estudiado reacciones de glicosidación con nucleófilos oxigenados (alcoholes) o nitrogenados (bases pirimidínicas) de derivados acilados de un tipo particular de glicales sustituidos en C-2: 2-aciloxiglicales acilados. La presencia del sustituyente aciloxi en C-2 modifica la reactividad respecto de los análogos no sustituidos.

Los derivados acilados de 2-aciloxiglicales se prepararon modificando el procedimiento descrito en la literatura. Por tratamiento de los bromuros de glicosilo peracilados con 1,8-diazobicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) en 1,2-dicloroetano se obtuvieron los derivados de 2-aciloxiglicales de configuración D-arabino | 3,4,6-tri-*O*-acetil-2-acetoxi-D-glucal (2b) y 3,4,6-tri-*O*-benzoil-2-benzoiloxi-D-glucal (33), D-lixo | 3,4,6-tri-*O*-acetil-2-acetoxi-D-galactal (49) y 3,4,6-tri-*O*-benzoil-2-benzoiloxi-D-galactal (97) y 6-desoxi-L-lixo | 2,4-di-*O*-acetil-2-acetoxi-L-fucal (96) con excelentes rendimientos. Los glicales 96 y 97 no habían sido descritos en la literatura.

Se estudió primeramente la reacción de los 2-aciloxiglicales acetilados con alcoholes en presencia de *N*-iodosuccinimida (NIS). Así, a partir de 2b y un alcohol primario, en acetonitrilo y en presencia de NIS, se observaba por cromatografía en capa delgada, la formación rápida de un producto de mayor movilidad. Se optimizaron las condiciones de reacción (solvente, concentración de NIS, concentración de alcohol configuración del glicol, etc.). Se observó que los alcoholes secundarios y terciarios también reaccionaban, aunque estos últimos más lentamente.

Al extender la reacción a escala preparativa, usando cantidades equimolares de NIS y del glicol 2b, y un ligero exceso de 2-propanol se obtuvo un único producto con 91% de rendimiento que se identificó como 2-propil 2,4,6-tri-*O*-acetil-3-desoxi- α -D-eritro-hex-2-enopiranosido (98) en base a sus datos espectroscópicos. La configuración del centro anomérico fue confirmada preparando dos derivados cristalinos de hex-2-enopiranosidos descritos en la literatura (el *ter*-butil glicósido 42 y el colesteril glicósido 99) y comparando sus propiedades físicas. Se encontró que la reacción es altamente estereoselectiva y no se detectaron trazas de anomero β . En este aspecto, esta ruta sintética aventaja al método clásico de Ferrier, que conduce a una mezcla anomérica de glicósidos y con menores rendimientos.

Al disminuir las cantidades de NIS respecto al glicol 2b, la reacción era

má lenta pero el compuesto 98 se obtenía siempre con buenos rendimientos, lo cual indicaría que la NIS actúa en forma catalítica en la glicosidación.

Cuando se trabajó con exceso de 2-propanol, el compuesto 98 fue el producto principal independientemente de la concentración de NIS usada y se formaba también un producto secundario en cantidades apreciables que se identificó posteriormente como 2-propil 6-O-acetil-3,4-didesoxi- α -D-*glicero*-hex-3-enopiranosid-2-ulososa (101).

También se estudió la reacción con derivados acetilados de glicales con configuración D-*lixo* (49) y L-*lixo* (96), observándose que con éstos las alquil hex-3-enopiranosid-2-ulosas (101, 102 y 104) se obtenían con mejores rendimientos que cuando se partía del glicial de configuración D-*arabino* (2b).

El derivado benzoilado del 2-aciloxi-D-glucal (33) reaccionaba más lentamente con alcoholes en presencia de NIS, y aún luego de 20 h la reacción no se completaba. El 2-propil 2,4,6-tri-O-benzoil-3-desoxi- α -D-*eritro*-hex-2-enopiranosido (105) se obtuvo con 49% de rendimiento luego de su purificación cromatográfica.

Los alquil hex-2-enopiranosidos se formaban por un reordenamiento alílico del 2-aciloxi-glicial catalizado por ácidos, mediante un mecanismo que involucra la formación de un carbonio intermedio producido por eliminación del sustituyente del C-3. El hecho que la NIS no reacciona con los 2-hidroxiglicales en ausencia de un alcohol, sugeriría que el reordenamiento alílico es promovido por el ácido iodhídrico producido por oxidación del alcohol por la NIS. La estereoselectividad de la reacción estaría regulada por factores estereoelectrónicos (anomérico y alílico) los cuales favorecerían el ataque axial del nucleófilo al C-1 del catión alílico formado. También sería factible la participación anquimérica del sustituyente de C-2 en la estabilización de la carga positiva de C-1. Aunque la formación del catión aciloxonio podría ocurrir por la cara α o β de la molécula, en virtud del efecto anomérico reverso el de configuración β sería preferencial, induciendo el ataque del alcohol por la cara opuesta, es decir la α .

La formación de las alquil 3-hexen-2-ulosas involucraría el reordenamiento alílico de los 2-enopiranosidos (98 y 103) intermediarios, por ataque del alcohol al éster enólico. Este reordenamiento generaría el carbonilo de C-2 e induciría la eliminación del grupo aciloxi en C-4.

Cuando en lugar de NIS se empleó como catalizador de la reacción tetracloruro de estaño(IV) (SnCl_4) se favorecían las condiciones para la obtención de alquil 3-enopiranosid-2-ulosas. Así por ejemplo, la reacción de derivados acilados de 2-aciloxi-glicales con alcoholes, en presencia de SnCl_4 y usando cloruro de metileno como solvente, condujo a alquil 3-enopiranosid-2-ulosidos (101, 102, 114, 116, 117,

118 y 119) como productos principales, junto con cantidades variables de un subproducto, identificado como 5-aciloximetil-2-furaldehído (113 ó 115). Se observó que la composición de la mezcla de reacción dependía de la concentración de SnCl_4 , de la configuración del glicial de partida y fundamentalmente de la temperatura. Así por ejemplo, a partir de 2-aciloxiglicales con configuración D-arabino (2b y 33) se minimizaba la concentración de los subproductos 113 y 115 cuando se trabajaba en un intervalo de temperatura entre -5° - 0°C . Cuando se disminuía aún más la temperatura o se usaban cantidades de SnCl_4 menores que las estequiométricas, no ocurría la reacción. En el caso de 2-aciloxiglicales de configuración lixo (49 y 97) la formación de los derivados acilados de 5-aciloximetil-2-furaldehído se encontraba muy afectada por la temperatura y a -20°C no se detectaba su formación. El di-*O*-acetil-2-acetoxi-L-fucal (96) con configuración L-lixo presentó un comportamiento similar obteniéndose a -20°C la enona 116 con rendimientos casi cuantitativos.

El procedimiento desarrollado para la preparación de glicósidos de 3-hexen-2-ulosas a partir de 2-aciloxiglicales acilados y alcoholes en presencia de SnCl_4 presenta importantes ventajas respecto a otros métodos, como por ejemplo:

- a) Permite preparar 3-hexen-2-ulosas en un solo paso y con muy buenos rendimientos.
- b) El método es estereoselectivo, formándose el anómero α . La única excepción se encontró en la reacción del tri-*O*-benzoil-2-benzoiloxi-D-galactal (97) con metanol, la cual condujo a una mezcla anomérica de enulosas.
- c) Los derivados benzoilados de 2-aciloxiglicales (33 y 97) se reordenan fácilmente con SnCl_4 a las correspondientes enonas, mientras que en presencia de NIS no era posible esta transformación.

Los glicósidos de hex-2-enopiranosilo o de hex-3-enopiranosid-2-ulosas son intermediarios útiles en síntesis debido a los variados grupos funcionales presentes en la molécula. En este trabajo hemos obtenido a partir de dichos compuestos y mediante reacciones sencillas, derivados de desoxiazúcares, azúcares halogenados y 2-ulosas. Así por ejemplo, la hidrogenación del doble enlace de los alquil 2-enósidos 98 y 105 condujo estereoselectivamente a los glicósidos de la 3-desoxiglucosa 120 y 121. Por otra parte, por reducción catalítica del doble enlace $\text{C}=\text{C}$ de la enulosa 101 se obtuvo el 2-ulósido 124. Se estudió también la reducción del grupo carbonilo de las enulosas 101 y 118 con NaBH_4 en solución metanólica, obteniéndose los alcoholes alílicos correspondientes. En el caso particular de la glicosilulosa del colestano (118) el alcohol obtenido por reducción se caracterizó por preparación del derivado acetilado 125. Por posterior hidrogenación de estos intermediarios

insaturados se obtuvieron los alquil 3,4-didesoxi-hexopiranosidos (127) y sus derivados acetilados (126 y 128). El análisis de los espectros de RMN-¹H de estos compuestos mostraban valores de constantes de acoplamiento que definían claramente una configuración D-eritro, lo cual indicaba que la reducción del carbonilo con NaBH₄ había ocurrido estereoselectivamente.

Por último, por tratamiento de 101 con Br₂/Cl₃CH se obtuvo la 3-bromo-enulosa 133. Aparentemente, la halogenación de 101 ocurriría mediante una reacción de adición de Br₂, seguida por eliminación de bromuro de hidrógeno, para reestablecer la conjugación.

Los resultados de la reacción de glicosidación de 2-aciloxiglicales con alcoholes catalizada por SnCl₄ nos llevaron a considerar la posibilidad de reemplazar los alcoholes por derivados nitrogenados como agentes nucleofílicos con la finalidad de obtener *N*-glicósidos de enulosas. Empleando como compuesto nitrogenado una base purínica o pirimidínica, esta reacción permitiría sintetizar cetónucleósidos α,β-insaturados en un solo paso.

Los cetónucleósidos son moléculas de interés en bioquímica y en medicina, y particularmente los α,β-insaturados han mostrado actividad antitumoral. El uso de cetónucleósidos insaturados como agentes antitumorales ha potenciado el desarrollo de métodos sintéticos, que en general involucran numerosos pasos.

Por tratamiento del tri-*O*-acetil-2-acetoxi-D-galactal (49) con el 2,4-bis(trimetilsililoxi)uracilo (135), en presencia de SnCl₄, se obtuvieron dos compuestos principales de distinta movilidad cromatográfica. El de menor movilidad (137) se aisló puro por cromatografía en columna con 63% de rendimiento y se identificó como 3-(6'-*O*-acetil-3',4'-didesoxi-α-D-*glicero*-hex-3'-enopiranosid-2'-ulosa)uracilo. El producto de mayor movilidad (136) se caracterizó como el derivado *N*-acetilado de 137. El compuesto 136 se convertía en 137 por calentamiento en solución metanólica. La glicosidación había ocurrido a través del *N*-3 por lo cual los compuestos 136 y 137 son en realidad cetoisónucleósidos, de los cuales no se encontró ejemplos en la literatura.

El compuesto 137 se preparó también a partir de 2-aciloxi-D-glucal acetilado (2b), en las mismas condiciones descritas para el acetato de 2-acetoxi-D-galactal (49), obteniéndose el cetosisónucleósido insaturado 137 con un rendimiento menor (44%).

La reacción de *N*-glicosidación se extendió a otros glicales y a otras bases pirimidínicas. Así por ejemplo, el di-*O*-acetil-2-acetoxi-L-fucal (96) reaccionó con el derivado trimetilsililado del uracilo (135) para dar el 3-(3',4',6'-tridesoxi-α-L-*glicero*-hex-3'-enopiranosid-2'-ulosa)uracilo (138) con ~40% de rendimiento. Se

efectuó también la *N*-glicosidación del derivado trimetilsililado de la timina (139) con tri-*O*-acetil-2-acetoxi-D-galactal (49), en presencia de SnCl₄, reacción que condujo a 3-(6'-*O*-acetil-3',4'-didesoxi-α-D-*glicero*-hex-3'-enopiranosid-2'-ulosa) timina (140) con 40% de rendimiento.

Por reducción del sistema carbonílico α,β -insaturado de los cetoisounucleósidos se confirmó la estructura de los mismos mediante un método químico. Por tratamiento del compuesto 137 con exceso de NaBH₄ en solución metanólica se obtuvo el 3-(3',4'-didesoxi-α-D-*eritro*-hexopiranosil)uracilo (144), y por posterior acetilación con Ac₂O/Py el derivado diacetilado 145. La configuración D-*eritro* de la porción didesoxihexosa se asignó por análisis de los espectros de RMN-¹H y -¹³C de 145.

Por otra parte, para demostrar las configuraciones de C-1 y C-2 de 144 por un método químico, se realizó la acetólisis de 144 con la finalidad de obtener el derivado peracetilado de una 3,4-didesoxihexosa. Por tratamiento de 144 con una mezcla anhídrido acético-ácido sulfúrico-ácido acético (72 h, 4°C) se obtuvo la mezcla anomérica de la 1,2,6-tri-*O*-acetil-3,4-didesoxi-D-*eritro*-hexopiranososa (147). Los anómeros 147α y 147β se separaron por CLAR.

El mismo tratamiento aplicado al 2-propil 3,4-didesoxi-α-D-*eritro*-hexopiranosido (127), condujo a una mezcla de productos, de la cual luego de separaciones por columna cromatográfica y CLAR, se aislaron entre otros, los anómeros α y β de la triacetil didesoxihexosa (147α y 147β).

Estas secuencias de reacciones permiten concluir que tanto el didesoxisonucleósido 144, como el *O*-glicósido análogo 127, tienen la misma configuración en C-2. Además, con este dato se pudo reconfirmar, indirectamente, la configuración anomérica de 144 y 137. En ambos casos, la reducción del sistema carbonílico α,β -insaturado de 137 y 101 resultó estereoselectiva, con ataque del ión hidruro por la cara β de la molécula, opuesta al sustituyente anomérico.

Con el propósito de estudiar la influencia de la sustitución por un grupo aciloxi en el C-2 de los glicales sobre la reacción de condensación con bases pirimidínicas en presencia de SnCl₄, se extendió el estudio de la reacción a glicales acilados comunes, en particular el 3,4-di-*O*-acetil-L-ramnal (26). Así, por tratamiento del glicol 26 con el derivado trimetilsililado de la timina 139 en presencia de SnCl₄, se aislaron, luego de la cromatografía en columna, los anómeros α y β de la 1-(4'-*O*-acetil-2',3',6'-tridesoxi-L-*eritro*-hex-2'-enopiranosil)timina, 155 y 154 respectivamente. Las estructuras se determinaron en base a sus datos espectroscópicos y constantes físicas que coincidían con las descritas en la literatura.

La misma reacción, con el derivado trimetilsililado del uracilo (135) condujo

a resultados similares, aislándose los anómeros α y β de 1-(4'-O-acetil-2',3',6'-tridesoxi-L-*eritro*-hex-2'-enopiranosil)uracilo (157 y 156 respectivamente).

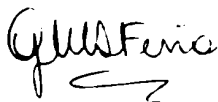
Las reacciones de *N*-glicosidación del derivado acetilado del L-ramnal (26) en presencia de SnCl_4 , condujeron pues a mezclas anoméricas de *N*-1 nucleósidos de hexen-2'-enósidos. La diferencia observada en cuanto a estereo y regioselectividad en las reacciones de los 2-aciloxiglicales acilados respecto a los glicales normales, ponen de manifiesto la influencia del sustituyente del C-2 del glical, el cual afectaría el curso estereoquímico de la reacción de *N*-glicosidación.

Los compuestos 96, 97, 98, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 114, 116, 117, 118, 120, 121, 124, 125, 126, 127, 128, 133, 136, 137, 138, 140, 144, 145, 147 α , 147 β , 156 y 157, no se encontraban descritos en la literatura.

Parte de este trabajo de Tesis dió lugar a las siguientes publicaciones:

'The reaction of 2-hydroxyglycal esters with alcohols in the presence of *N*-iodo-succinimide. Stereoselective synthesis of α anomers of alkyl 3-deoxyhex-2-enopyranosides and 3,4-dideoxyhex-3-enopyranosid-2-uloses", O. Varela, G. De Fina and R. M. de Lederkremer, *Carbohydr. Res.*, 167, 187 (1987).

"Convenient synthesis of chiral pyranones from carbohydrates", G. De Fina, O. Varela and R. M. de Lederkremer, *Synthesis*, 11, 891 (1988).



BIBLIOGRAFIA

1. Ferrier, R. J., *Adv. Carbohydr. Chem.*, 20, 67 (1965).
2. Koryk, W., Sufrin, J. R. y Bernacki, R. J., *Carbohydr. Res.*, 103, 170 (1982).
3. Lessard, J., Mondon, M. y Touchard, D., *Can. J. Chem.*, 59, 431 (1981).
4. Kozłowska-Gramsza, E. y Descotes, G., *Tetrahedron Lett.*, 22, 563 (1981).
5. Tatsuta, K., Fujimoto, K. y Kinoshita, M., *Carbohydr. Res.*, 54, 85 (1974).
6. Thiem, J., Karl, H. y Schwentner, J., *Synthesis*, 696 (1978).
7. Thiem, J., Klaffke, W. y Springer, D., *Carbohydr. Res.*, 174, 201 (1988).
8. Ferrier, R. J. y Prasad, N., *J. Chem. Soc. (C)*, 570 (1969).
9. Bhandu Tulshian, D. y Fraser-Reid, B., *J. Org. Chem.*, 49, 518 (1984).
10. Dawe, R. D. y Fraser-Reid, B., *J. Org. Chem.*, 49, 522 (1984).
11. Grynkiewicz, G., *Carbohydr. Res.*, 128, C 9 (1984).
12. Priebe, W. y Zamojski, A., *Tetrahedron*, 36, 287 (1980).
13. Dunkerton, L. V., Adair, N., Euske, J., Brady, K. y Robinson, P., *J. Org. Chem.*, 53, 845 (1988).
14. Gurjar, M. y Murali Ohar, T. G., *J. Carbohydr. Chem.*, 6, 313 (1987).
15. Hanessian, S., Bacquet, C. y Le Hong, N., *Carbohydr. Res.*, 80, C17 (1980).
16. Ferrier, R. J. y Prasad, N., *J. Chem. Soc. (C)*, 581 (1969).
17. Ferrier, R. J. y Prasad, N., *J. Chem. Soc. (C)*, 441 (1969).
18. Grynkiewicz, G., Priebe, W. y Zamojski, A., *Carbohydr. Res.*, 68, 33 (1979).
19. Dunkerton, L. U., Brady, K. T. y Mohamed, F., *Tetrahedron Lett.*, 23, 599 (1982).
20. Danishefsky, S. y Kerwin Jr., J. F., *J. Org. Chem.*, 3803 (1982).
21. Yougai, S. y Miwa, T., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 68 (1983).
22. Lichtin, J. H. y Lichtin, N. N., *Israel J. Chem.*, 3, 107 (1965).
23. Gray, G. R. y Barker, R., *J. Org. Chem.*, 32, 2764 (1967).
24. Lundt, I. y Pedersen, C., *Acta Chem. Scand.*, (B), 29, 70 (1975).
25. Lichtenthaler, F. W., Sakakibara, T. y Oeser, E., *Carbohydr. Res.*, 59, 47 (1977).
26. Ferrier, R. J., Overend, W. G. y Sankey, G. H., *J. Chem. Soc.*, 2830 (1965).
27. Lemieux, R. U. y Bose, R. J., *Can. J. Chem.*, 44, 1855 (1966).
28. Ferrier, R. J., Prasad, N. y Sankey, G. H., *J. Chem. Soc. (C)*, 974 (1968).
29. Ferrier, R. J., Prasad, N. y Sankey, G. H., *J. Chem. Soc. (C)*, 587 (1969).
30. Ekborg, G., Garegg, P. J. y Josephson, S., *Carbohydr. Res.*, 65, 301 (1978).
31. Hanessian, S., Tyler, P. C. y Chapleur, Y., *Tetrahedron Lett.*, 22, 4583 (1981).
32. Hanessian, S., Demailly, G., Chapleur, Y. y Leger, S., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1125 (1981).
33. Hanessian, S., "Total Synthesis of Natural Products: The Chiron Approach", Pergamon Press, 1983, pag. 104.

34. Bock, K. y Pedersen, C., *Tetrahedron Lett.*, 35, 2983 (1969).
35. Koll, P., Klenke, K. y Eiserman, D., *J. Carbohydr. Chem.*, 3, 403 (1984).
36. Fitzsimmons, B. J., Plaumann, D. E. y Fraser-Reid, B., *Tetrahedron Lett.*, 3925 (1979).
37. Lichtenthaler, F. W., Sakakibara, T. y Egert, E., *Chem. Ber.*, 113, 471 (1980).
38. Lichtenthaler, F. W. y Jarglis, P., *Chem. Ber.*, 113, 489 (1980).
39. Lichtenthaler, F. W., Cuny, E. y Weprek, S., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 22, 891 (1983).
40. Antonakis, K y Chouroulinkov, I., *Biochem. Pharmacol.*, 23, 2095 (1974).
41. Chouroulinkov, I. y Antonakis, K., *C. R. Acad. Sci., Serie D*, 285, 1021 (1977).
42. Aujard, C., Moulé, Y., Chany-Morel, E. y Antonakis, K., *Biochem. Pharmacol.*, 27, 1037 (1978).
43. Antonakis, K., *Adv. Carbohydr. Chem. and Biochem.*, 42, 227 (1984).
44. Birkhofer, L., Her A. R. R. y Kuhlthau, H. P., *Angew. Chem.*, 75, 209 (1963).
45. Antonakis, K., *Carbohydr. Res.*, 24, 229 (1972).
46. Antonakis, K. y Arvor-Egron. M. J., *Carbohydr. Res.*, 27, 468 (1973).
47. Herscovici, J., Egron, M. J. y Antonakis, K., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 1967 (1982).
48. Halmos, T., Komiotis, D. y Antonakis, K., *Carbohydr. Res.*, 156, 256 (1986).
49. Herscovici, J. y Antonakis, K., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 2682 (1979).
50. Halmos, T., Komiotis, D. y Antonakis, K., *Carbohydr. Res.*, 145, 163 (1985).
51. Herscovici, J., Montserret, R. y Antonakis, K., *Carbohydr. Res.*, 176, 219 (1988).
52. Herscovici, J., Egron, M. J. y Antonakis, K., *Carbohydr. Res.*, 142, 324 (1985).
53. Herscovici, J., Egron, M. J. y Antonakis, K., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I.*, 1297 (1986).
54. Corey, E. J. y Chaykovsky, M., *J. Am. Chem. Soc.*, 87, 1353 (1965).
55. Herscovici, J., Egron. M. J. y Antonakis, K., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 1219 (1988).
56. Herscovici, J., Argoullon, J. M., Egron, M. J. y Antonakis, K., *Carbohydr. Res.*, 112, 301 (1983).
57. Horton, D., Priebe, W. y Varela, O., *Carbohydr. Res.*, 130, C1 (1984).
58. Horton, D. y Priebe, W., *Carbohydr. Res.*, 136, 391 (1985).
59. Lichtenthaler, F. W., Lohe, A. y Cuny, E., *Justus Liebigs Ann. Chem.*, 1039 (1982).
60. Lichtenthaler, F. W., Kaji, E. y Wepreck, S., *J. Org. Chem.*, 50, 3505 (1985).
61. Fraser-Reid, B., *Acc. Chem. Res.*, 18, 347 (1985).
62. Lichtenthaler, F. W., *Nat. Prod. Chem.*, 227 (1986).

63. Tsai, J. H. y Behrman, E. J., *Carbohydr. Res.*, 64, 297 (1978).
64. Rao, D. R. y Lerner, L. M., *Carbohydr. Res.*, 19, 133 (1971).
65. Rico, M. y Santoro, J., *Org. Magn. Reson.*, 8, 49 (1976).
66. Guthiere, R. D. y Irvine, R. W., *Carbohydr. Res.*, 82, 207 (1980).
67. Blair, M. G., *Advan. Carbohydr. Chem.*, 9, 97 (1954).
68. Karplus, M., *J. Chem. Phys.*, 30, 11 (1959).
69. Jensen, F. R., *Adv. Alicyclic. Chem.*, 3, 139 (1971).
70. Koll, P., Steinweg, E., Meyer, B. y Metzger, J., *Justus Liebigs Ann. Chem.*, 1039 (1982).
71. Garbisch, E. W., *J. Am. Chem. Soc.*, 86, 5561 (1964).
72. Anet, E. F. L. J., *Carbohydr. Res.*, 1, 348 (1966).
73. Marr, D. H. y Stothers, J. B., *Can. J. Chem.*, 43, 596 (1965).
74. Windholz, M. (Ed.) "The Merck Index", 10th Edn., Merck & Co., Inc., Rahway, N. Y., 2181 (1983).
75. Ferrier, R. J., *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, 24, 199 (1969).
76. Beebe, T. R., Lin, A. L. y Miller, R. D., *J. Org. Chem.*, 39, 722 (1974).
77. Beebe, T. R., Adkins, M., Kwork, P. y Roehm, R., *J. Org. Chem.*, 37, 4220 (1972).
78. Beebe, T. R., Hii, P y Retnking, P., *J. Org. Chem.*, 46, 1927 (1981).
79. Beebe, T. R. y Howard, F., *J. Am. Chem. Soc.*, 91, 3379 (1969).
80. Holder, N. L. y Fraser-Reid, B., *Can. J. Chem.*, 51, 3357 (1973).
81. Bock, K. y Pedersen, C., *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, 41, 27 (1983).
82. Lichtenthaler, F. W., Nishiyama, S., Kohle, P. y Linder, H., *Carbohydr. Res.*, 136, 13 (1985).
83. Altona, C. y Haasnoot, C. A. G., *Org. Magn. Reson.*, 13, 417 (1980).
84. Holder, N. L., *Chem. Rev.*, 82, 287 (1982).
85. Shafizadeh, F., Furneaux, R. H. y Stevenson, T. T., *Carbohydr. Res.*, 71, 169 (1979).
86. Ward, D. D. y Shafizadeh, F., *Carbohydr. Res.*, 93, 284 (1981).
87. Farrar, T. C. y Becker, E. D., "Pulse and Fourier Transform NMR", Acd. Press Ed. 1971, p. 62.
88. Minamoto, K., Azuma, K., Tanaka, T., Iwasaki, H., Eguchi, S., Kadoya, S. y Moroi, R., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 2955 (1988).
89. Rao, K. V. B., Marquez, V. E. Kelley, J. A. y Corcoran, M. T., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 127 (1983).
90. Leclercq, F. y Antonakis, K., *Carbohydr. Res.*, 181, 217 (1988).
91. Praly, J. P. y Lemieux, R. U., *Can. J. Chem.*, 65, 213 (1987).

92. Booth, H. y Khedhairi, K. A., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 467 (1985).
93. De Hoog, A. J., *Org. Magn. Reson.*, 6, 233 (1974).
94. Lemieux, R. U., *Pure Appl. Chem.*, 27, 527 (1971).
95. Hanessian, S. y Banoub, J., *Carbohydr. Res.*, 59, 261 (1977).
96. Williams, D. H. y Bhacca, N. S., *J. Am. Chem. Soc.*, 86, 2742 (1964).
97. Horton, D., Hughes, J. B. y Thomson, J. K., *J. Org. Chem.*, 33, 728 (1968).
98. Herscovici, J., Bessades, M. y Antonakis, K., *J. Org. Chem.*, 3827 (1976).
99. Haasnoot, C. A. G., Leeuw, F. A. A. M. y Altona, C., *Tetrahedron*, 36, 2783 (1980)
100. Huggins, M. L., *J. Am. Chem. Soc.*, 75, 4123 (1953).
101. Lemieux, R. U., Hendriks, K. B., Stick, R. U. y James, K., *J. Am. Chem. Soc.*, 97, 4056 (1975).
102. Fieser, M. y Fieser, F. L., "Reagents for Organic Synthesis", Vol. 1, pg. 510.
103. Niedballa, V. y Vorbruggen, H., *J. Org. Chem.*, 39, 3654 (1974).
104. Leaback, D. H., Health, E. C. y Roseman, S., *Biochemistry*, 4, 1351 (1969).
105. Fletcher, H. G. Jr., *Methods in Carbohydrate Chemistry*, Vol. II, 226 (1963).
106. Lemieux, R. U., *Methods Carbohydr. Chem.*, Vol. II, 221 (1963).
107. Wolfrom, M. L. y Thompson, A., *Methods Carbohydr. Chem.*, Vol. II, 211 (1963).
108. Deferrari, J. O. y Deulofeu, V., *J. Org. Chem.*, 17, 1097 (1952).
109. Levene, P. A. y Meyer, G. M., *J. Biol. Chem.*, 76, 513 (1928).