

Tesis de Posgrado

4-Tiohexofuranosas y 4-Tioaldopentono-1,4-Lactonas síntesis y reactividad química

Zunszain, Patricia Ana

1993

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:

Zunszain, Patricia Ana. (1993). 4-Tiohexofuranosas y 4-Tioaldopentono-1,4-Lactonas síntesis y reactividad química. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires. http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis_2613_Zunszain.pdf

Cita tipo Chicago:

Zunszain, Patricia Ana. "4-Tiohexofuranosas y 4-Tioaldopentono-1,4-Lactonas síntesis y reactividad química". Tesis de Doctor. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires. 1993. http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis_2613_Zunszain.pdf

EXACTAS UBA

Facultad de Ciencias Exactas y Naturales



UBA

Universidad de Buenos Aires

UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES
FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS Y NATURALES

4-TIOHEXOFURANOSAS Y 4-TIOALDOPENTONO-1,4-LACTONAS
SÍNTESIS Y REACTIVIDAD QUÍMICA

Director de Tesis

Dr. Oscar Varela

Lugar de Trabajo

Departamento de Química Orgánica

Patricia Ana Zunszain

Tesis presentada para optar al título de
Doctor de la Universidad de Buenos Aires

-1993-

Tesis
- 2613
Mj1

**"La ciencia sirve al hombre de fe
para reconocer la realidad temporal;
la fe sirve al hombre de ciencia
para iluminar esa realidad temporal,
orientándola hacia lo eterno"**

A Raúl, por sentir a su lado que el amor todo lo puede.

Dedico también este trabajo al Dr. Oscar Varela, quien con su guía y apoyo constantes supo transmitirme no solo valiosas enseñanzas a nivel científico, sino sobre todo afecto y comprensión, mostrándome con su entusiasmo que con tenacidad y perseverancia todos los inconvenientes de esta ardua carrera pueden superarse.

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, hermanos y abuelos, porque me enseñaron y ayudaron a crecer con afecto, brindándome su apoyo incondicional.

A mis compañeros de laboratorio: Daniel Cicero, por sus valiosas sugerencias y su estímulo al comienzo de este trabajo; Alejandro Nin, por su constante paciencia; Miriana Biondic, por su valiosa amistad; Sergio Bonesi, por haber dado una agradable cuota de humor a este lugar, y Fanny Console, Cristián Di Nardo, Rosa Erra Balsells, Daniel Murgida, Hernán Orgueira, Alberto Postigo, María Andrea Redondo y Amelia Salinas, porque con su cordialidad hicieron más placentero este trabajo.

A Carlos Lima, por su estímulo e interés por los avances de mi trabajo.

A Rosalía Agusti, Alicia Baldessari, Laura Bertelo, Andrea Bruttomesso, Gerardo Caballero, Liliana Casal, Alicia Couto, Alejandro Chiocconi, Griselda De Fina, Lydia Galagovsky, Carola Gallo, Henry Hughes, Leonardo Iglesias, Luis Iglesias, Lucio Jeroncic, Carla Marino, Fabiana Makler, Verónica Nahmad, Alejandra Ponce, Marisa Ramírez, Gustavo Revelli, Juan Bautista Rodríguez, Walter Samaniego, Andrea Schvartzapel, Osvaldo Teme Centurión y María Laura Uhrig, por su amable convivencia

Al Dr. Gerardo Burton, quien puso a mi disposición sus computadoras e impresoras personales, y su valioso tiempo cada vez que lo necesité. A todo su grupo de trabajo: Andrés Ferrara, Alberto Ghini, Cristina Monteserín, Daniel Nicoletti y Adriana Veleiro, quienes me hicieron sentir "como en casa" durante la escritura. Un agradecimiento especial a Eduardo Sproviero, por las charlas compartidas y por su invaluable ayuda para resolver inconvenientes técnicos, siempre con buena predisposición.

Al Dr. Eduardo Gros, por permitirme el uso de su impresora láser.

A las Dras. Marta Maier, Nélica Mazzini, Alicia Seldes e Inge Thiel, por la bibliografía facilitada.

A la Dra. Rosa Lederkremer, por el instrumental de laboratorio brindado.

A los operadores del espectrómetro de RMN (UMYMFOR) por la realización de los espectros: Sr. Gustavo Arabehty, Dr. Gerardo Burton, Dr. Gerardo Caballero, Dr. Daniel Cicero, Dr. Darío Doller, Lic. Gustavo Revelli, Lic. Cristina Tettamanzi y Dr. Oscar Varela.

A las Lic. Marta Marcote y María M. Rivero (UMYMFOR) por la realización de los microanálisis.

Al Sr. Jorge Aznárez (UMYMFOR), por la realización de los espectros de masa.

Al CONICET, por la Beca Doctoral otorgada.

Al personal de la biblioteca de la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales (UBA).

A todo el personal docente y no docente del Departamento de Química Orgánica, por el clima de trabajo cordial.

INTRODUCCIÓN

CAPÍTULO I.

5-Tiopiranosas y 4-tiofuranosas

<i>A) Actividad biológica y presencia en la naturaleza</i>	1
<i>B) Síntesis recientes</i>	4
<i>C) Sustitución nucleofílica en 4-sulfonatos de monosacáridos de distinta configuración: síntesis de 4-tiohexofuranosas</i>	11

CAPÍTULO II.

Uso de aldonolactonas y sus derivados butenólidos en síntesis asimétrica	17
Métodos de síntesis de 2-butén-4-ólidos a partir de hidratos de carbono	28
Síntesis de tioaldonolactonas	35

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

CAPÍTULO III.

Síntesis de 4-tio-L-ramnofuranosa (190)	40
--	----

CAPÍTULO IV.

Síntesis de 4-tio-D-ribono-1,4-lactona (193)	94
---	----

CAPÍTULO V.

Síntesis de 4-tio-L-lixono-1,4-lactona (209)	124
---	-----

CAPÍTULO VI.

Síntesis de 4-tiobutenólidos	144
<i>Síntesis de 4-[(ter-butildifenilsililoxi)metil]-2-butén-4-tiólido (223) a partir de 4-tio-D-ribono-1,4-lactona (193)</i>	146
<i>Síntesis de 4-[(ter-butildifenilsililoxi)metil]-2-butén-4-tiólido (227) a partir de 4-tio-L-lixono-1,4-lactona (209)</i>	159
<i>Síntesis de 4(S)-4[(ter-butildifenilsililoxi)metil]-2-butén-4-ólido (99) a partir de D-ribono-1,4-lactona (60).</i>	170

<i>Síntesis de 4-[(ter-butildifenilsililoxi)metil]-2-butén-4-tiólido (227) a partir de 2,3-di-O-acil derivados de 4-tio-L-lixono-1,4-lactona.</i>	177
---	-----

PARTE EXPERIMENTAL

CAPÍTULO VII

Instrumental y métodos generales	186
Reactivos generales: preparación y purificación	188
Purificación de solventes	189
<i>4-Tio-L-ramnofurano (190)</i>	191
<i>4-Tio-D-ribono-1,4-lactona (193)</i>	202
<i>4-Tio-L-lixono-1,4-lactona (209)</i>	209
<i>4-[(ter-Butildifenilsililoxi)metil]-2-butén-4-tiólido (223) a partir de 4-tio-D-ribono-1,4-lactona (193)</i>	215
<i>4-[(ter-Butildifenilsililoxi)metil]-2-butén-4-tiólido (227) a partir de 4-tio-L-ribono-1,4-lactona (209)</i>	218
<i>4(S)-4[(ter-Butildifenilsililoxi)metil]-2-butén-4-ólido (99) a partir de D-ribono-1,4-lactona (60).</i>	222
<i>4-[(ter-Butildifenilsililoxi)metil]-2-butén-4-tiólido (227) a partir de 2,3-di-O-acil derivados de 4-tio-L-lixono-1,4-lactona.</i>	225

RESUMEN	228
----------------	-----

BIBLIOGRAFIA	234
---------------------	-----

ABREVIATURAS UTILIZADAS

Ac	acetilo
<i>Anal.</i>	análisis
Ar	arilo
Bu ^t	<i>ter</i> -butilo
Bu ^t OH	<i>ter</i> -butanol
Bz	benzoílo
<i>c</i>	concentración
calc.	calculado
ccd	cromatografía en capa delgada (tlc)
CG	cromatografía gaseosa
col.	colaboradores
DIBAH	hidruro de diisobutilaluminio
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
EM	espectrometría de masa
EtOAc	acetato de etilo
EtOH	etanol
fig.	figura
HOAc	ácido acético
HMDS	hexametildisilano
Im	imidazol
IR	infrarrojo
LAH	hidruro de aluminio y litio
lit.	literatura

MeOH	metanol
MOM	metoximetil
Ns	(<i>p</i> -nitrobencén)sulfonilo
PDC	dicromato de piridinio
p.f.	punto de fusión
ppm	partes por millón
RMN	resonancia magnética nuclear
s.s.	solución saturada acuosa
T. amb.	temperatura ambiente
T _c	temperatura de corrida
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
T _i	temperatura inicial
Tf	trifluorometansulfonilo
TMS	trimetilsililo
Tol	tolueno
Ts	<i>p</i> -toluensulfonilo

INTRODUCCIÓN

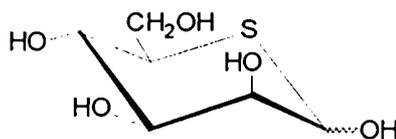
CAPÍTULO I

5-TIOPIRANOSAS Y 4-TIOFURANOSAS

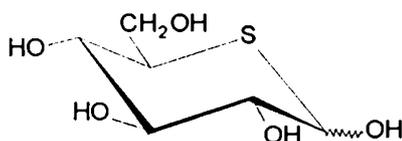
Los hidratos de carbono en los cuales un átomo de azufre reemplaza a un átomo de oxígeno se denominan tioazúcares. Si el reemplazo ocurre en el C-4 o C-5 de una aldosa el azufre puede incorporarse al anillo, obteniéndose entonces 4-tioaldofuranosas o 5-tioaldopiranosas. Estos compuestos resultan interesantes tanto desde el punto de vista químico como biológico, por lo cual se han descrito diversos procedimientos para su síntesis. Particularmente en este laboratorio se trabaja en la obtención de 4-tioaldofuranosas a partir de monosacáridos simples, y dado que uno de los objetivos de esta Tesis ha sido la síntesis de un 4-tioazúcar (la 4-tio-L-ramnofuranosa), se describirá a continuación la actividad biológica de los tioazúcares, y se discutirán antecedentes recientes sobre la síntesis de estos compuestos.

A) Actividad biológica y presencia en la naturaleza.

La única 5-tiopiranososa natural descrita hasta el presente¹ es la 5-tio-D-manosa (1), aislada en 1987 de la esponja marina *Clathria pyramida* (Lendenfeld), la cual se encontró en las cercanías de las isla Durras (New South Wales), a profundidades de entre 4 y 20 m. Se ignora aún la ruta metabólica que da lugar a la formación de 1, no descartándose la posibilidad de su biosíntesis por parte de bacterias simbiotes.

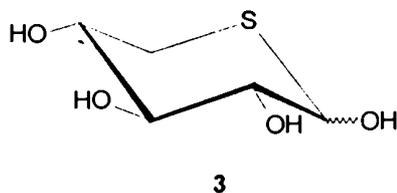


Algunos tioazúcares no naturales, en los cuales el azufre se encuentra formando parte del anillo piranósico (5-tiopiranosas) presentan variadas propiedades biológicas. Así, la 5-tio-D-glucosa (2) posee acción diabetogénica al ser administrada por vía oral o intraperitoneal en ratas.² En estos casos se observó que la mayor parte del tioazúcar se excretaba por orina, indicando un metabolismo lento. En bajas concentraciones, este tioazúcar produjo un marcado descenso en la absorción de D-glucosa en hígado, riñón y diafragma, en ensayos realizados *in vitro*. Administrada también en bajas concentraciones afectaba el desarrollo de *Drosophila melanogaster*.³ Este efecto fue atribuido a la interferencia de sistemas enzimáticos y/o al transporte de D-glucosa a través de las membranas celulares. Se concluyó pues que la 5-tio-D-glucosa era capaz de actuar como antagonista de la D-glucosa. Kim y col.⁴ encontraron que la 5-tio-D-glucosa es un inhibidor selectivo de la glicólisis en ciertas células tumorales. Whistler⁵ informó que dicho tioazúcar era capaz de inhibir en forma reversible la espermatogénesis en ratones. Otros efectos eran la inhibición de la liberación de insulina⁶ y la inhibición de la fosforilación de la D-manosa.⁷

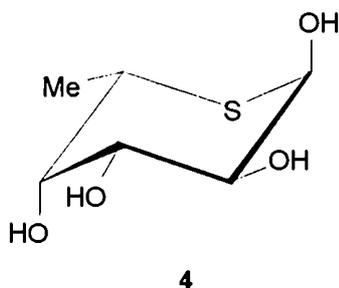


2

Otro tioazúcar con actividad biológica es la 5-tio-D-xilopiranososa (3), la cual es inhibidora selectiva de las enzimas β -D-xilosidasa y xilobiasa.⁸



La 5-tio-L-fucopiranososa (4) mostró un marcado efecto inhibitorio competitivo hacia α -fucosidasas de epidídimo e hígado bovinos.⁹

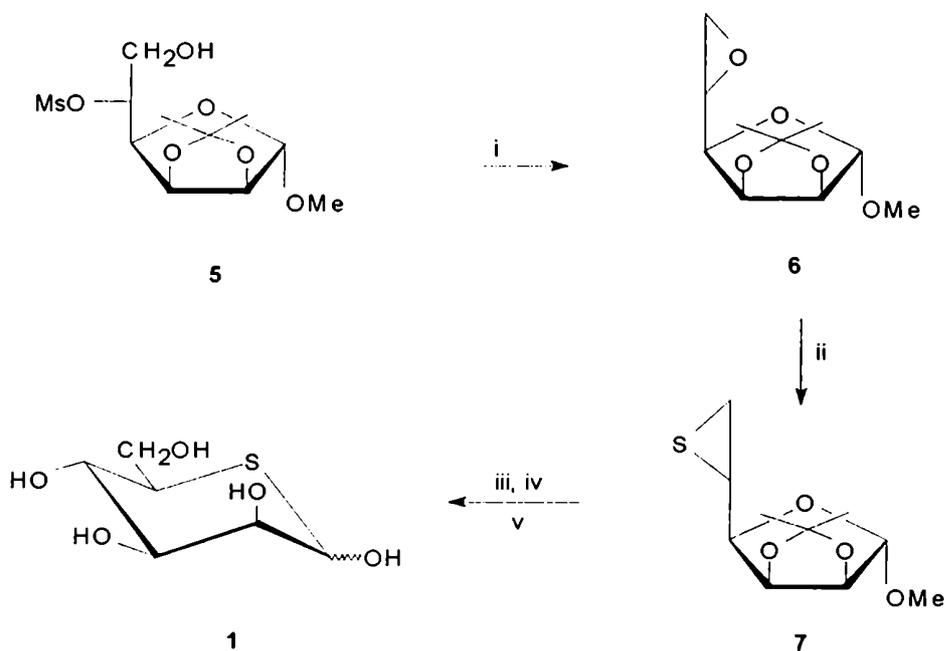


Frost¹⁰ sugirió un probable modo de acción de los tioazúcares que presentan actividad inhibitoria de sistemas enzimáticos. A pesar de que los monosacáridos pueden existir en solución como piranosas, furanosas, compuestos carbonílicos acíclicos, y los hidratos de éstos, en general las enzimas se unen a una sola de las formas disponibles del sustrato. Dado que la velocidad de apertura del anillo para azúcares donde el azufre reemplaza al oxígeno cíclico es particularmente lenta,^{11,12} la proporción de cada una de estas formas es diferente en ambos casos. De este modo, los tioazúcares podrían modificar o aun impedir la catálisis enzimática.

B) Síntesis recientes

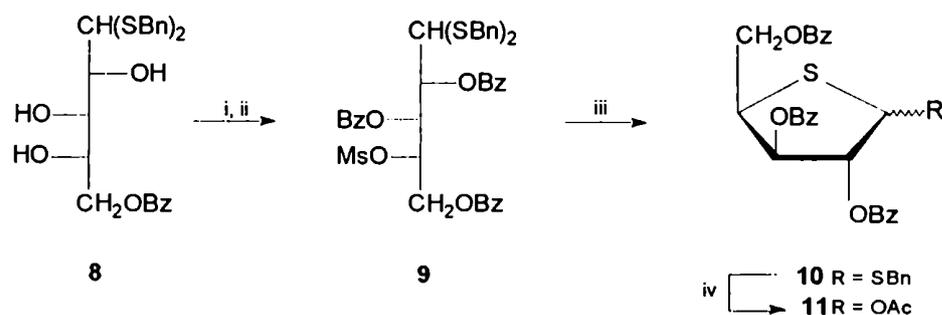
Los métodos generales para la síntesis de tioazúcares fueron citados detalladamente por Cicero¹³ en 1989, por lo cual se describirán a continuación algunas estrategias empleadas para la obtención de otros tioazúcares, posteriores a esa fecha.

En 1989 Yuasa y col.¹⁴ sintetizaron la 5-tio-D-manosa (1) a partir de D-manosa, mediante una estrategia que involucró una doble inversión de la configuración de C-5. Para ello, mediante la derivatización conveniente de la D-manosa se incorporó un grupo mesilo en C-5, obteniéndose 5, el cual condujo al 5,6-epóxido 6, por desplazamiento intramolecular del mesilato. La segunda inversión de C-5 tuvo lugar en la conversión de 6 en el 5,6-epitioderivado 7, el cual finalmente permitió incorporar el azufre en el anillo tiopirranósico.



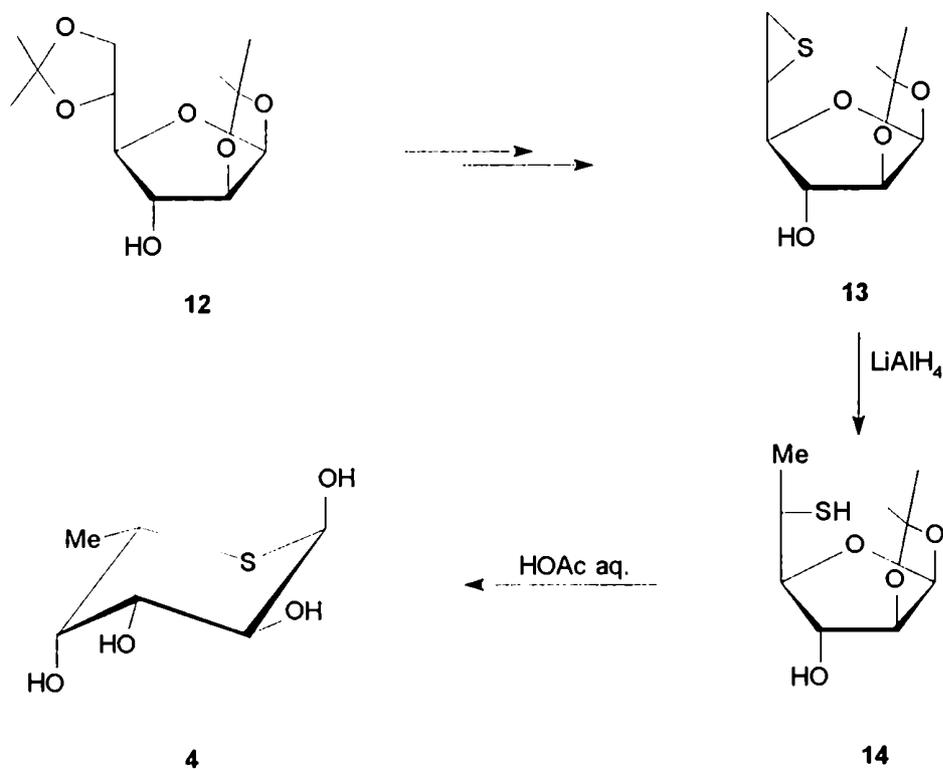
- i) NaH, DMF; ii) (NH₂)₂CS, MeOH; iii) KOAc, HOAc, H₂SO₄; iv) HOAc aq.
v) Et₃N, H₂O, MeOH 1:3:7.

En 1990 se prepararon¹⁵ los derivados de 4-tio-D-xilosa **10** y **11**, a partir del ditioacetal de configuración *L-arabino* (**8**). La transformación del HO-4 de **8** en un buen grupo saliente, seguida por el desplazamiento intramolecular del mismo, condujo al bencil *S*-tiofuranósido **10**. Por tratamiento de **10** con acetato de mercurio (II) se obtuvo el derivado 1-acetilado **11**.

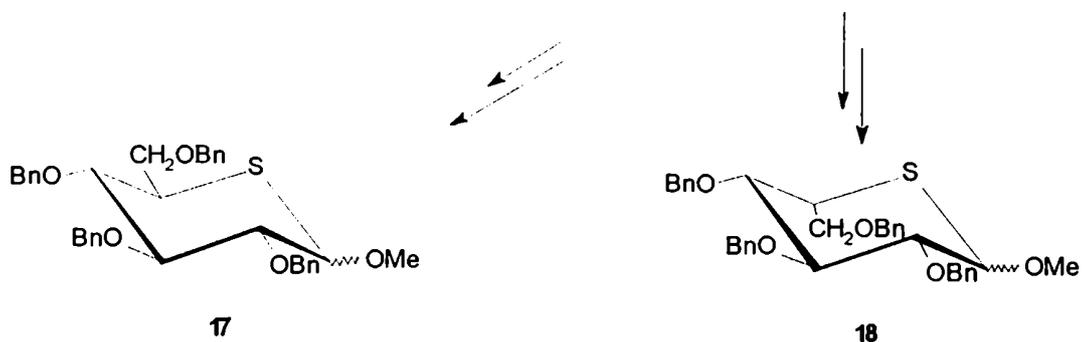


i) Bu_2SnO , $MsCl$; ii) $BzCl$, piridina; iii) Bu_4NI , $BaCO_3$; iv) $Hg(OAc)_2$, $HOAc$.

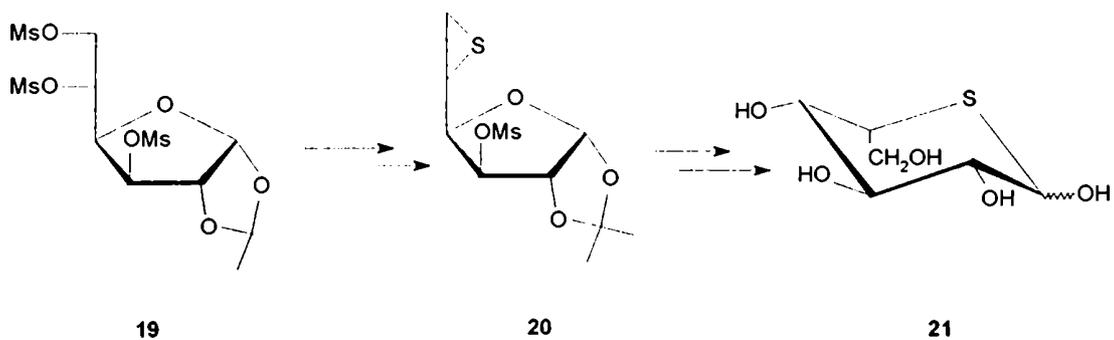
También en 1990, Hashimoto y col.⁹ realizaron la síntesis de la 5-tio-L-fucosa (**4**) a partir del di-*O*-isopropilidén derivado de configuración *D-altro* (**12**), al cual obtuvieron a partir de *D*-glucosa, mediante una ruta de 9 pasos. En este caso se empleó la secuencia de epoxidación y conversión en un epitioderivado, pero a diferencia de otras síntesis anteriores¹³ el episulfuro **13** se redujo con hidruro de aluminio y litio, para lograr la desoxigenación de C-6 y, por hidrólisis de **14** con $HOAc$, la incorporación de azufre en el anillo.



En 1991, este mismo grupo de trabajo describió¹⁶ dos nuevas rutas sintéticas para obtener 5-tiopiranosas, *via* el *S*-acetil-*O*-metil-monotioacetal 16, obtenido a partir del metil 2,3,4,6-tetra-*O*-bencil- β -**D**-glucopiranosido (15). Por modificaciones sintéticas ejecutadas sobre el HO-5 de 16 fue factible obtener los derivados de 5-tiopiranosas con retención (**D**-*gluco*, 17) o inversión (**L**-*ido*, 18) de la configuración de C-5. El mismo procedimiento se empleó también para la obtención de la 5-tio-**D**-galactopiranososa perbenzoilada, a partir de un derivado de configuración **D**-*altro*.

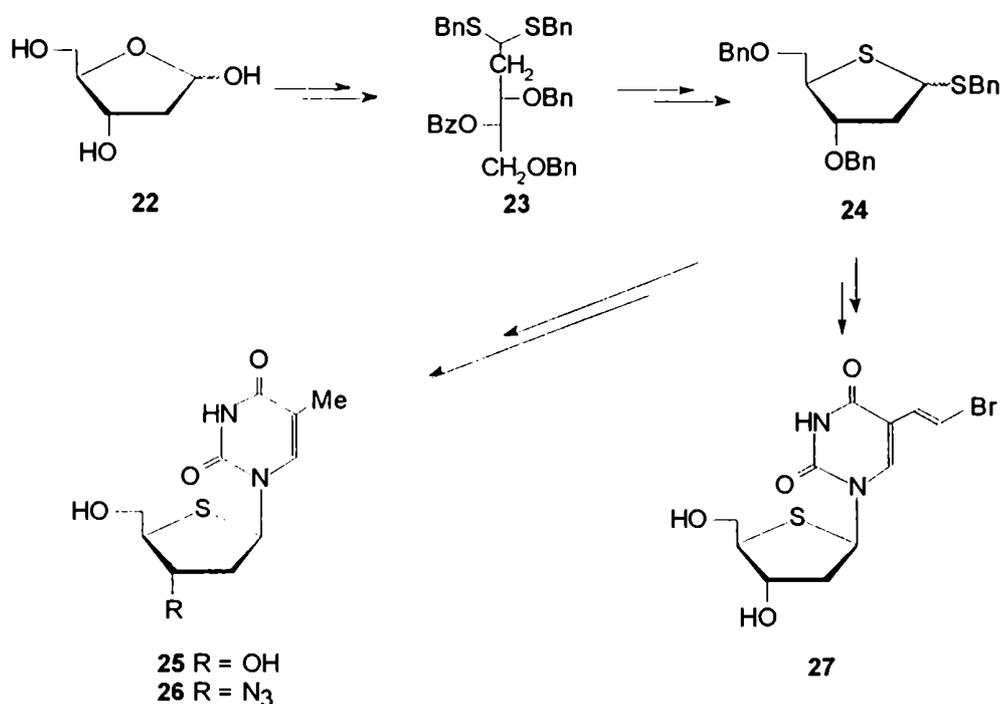


La síntesis de 5-tio-L-idosa (21), descrita por Hughes y col.¹⁷ en 1991, emplea un intermediario tiorano (20), el cual se preparó a partir del trimesilato de configuración *gluco* 19.



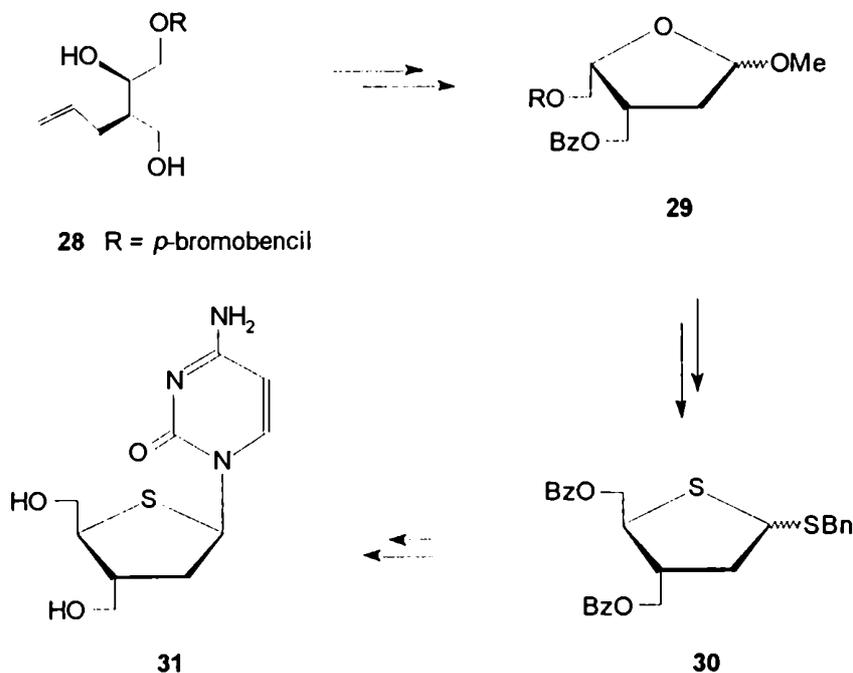
En 1991 se publicó¹⁸ una síntesis conveniente del perbencil derivado de la 4-tio-2-desoxiribosa (24), el cual se empleó luego para la obtención de 4'-tio-análogos de 2'-desoxinucleósidos, algunos de los cuales presentaron actividad antiviral. A partir de la 2-desoxi-D-ribosa (22), se obtuvo 23 mediante una secuencia en la cual

se produjo inversión de la configuración de C-4 por aplicación de la reacción de Mitsunobu. Por tratamiento de **23** con I_2 y $BaCO_3$ en acetona se produjo el cierre del anillo azufrado, reacción que ocurrió con nueva inversión de la configuración de C-4. El ditiofuranósido **24** es precursor, entre otros, de la 4'-tiotimidina (**25**), del 4'-tio-análogo del AZT (**26**) y del 4'-tio-análogo de BVDU (E-5-(2-bromovinil)-4'-tio-2'-desoxiuridina, **27**).

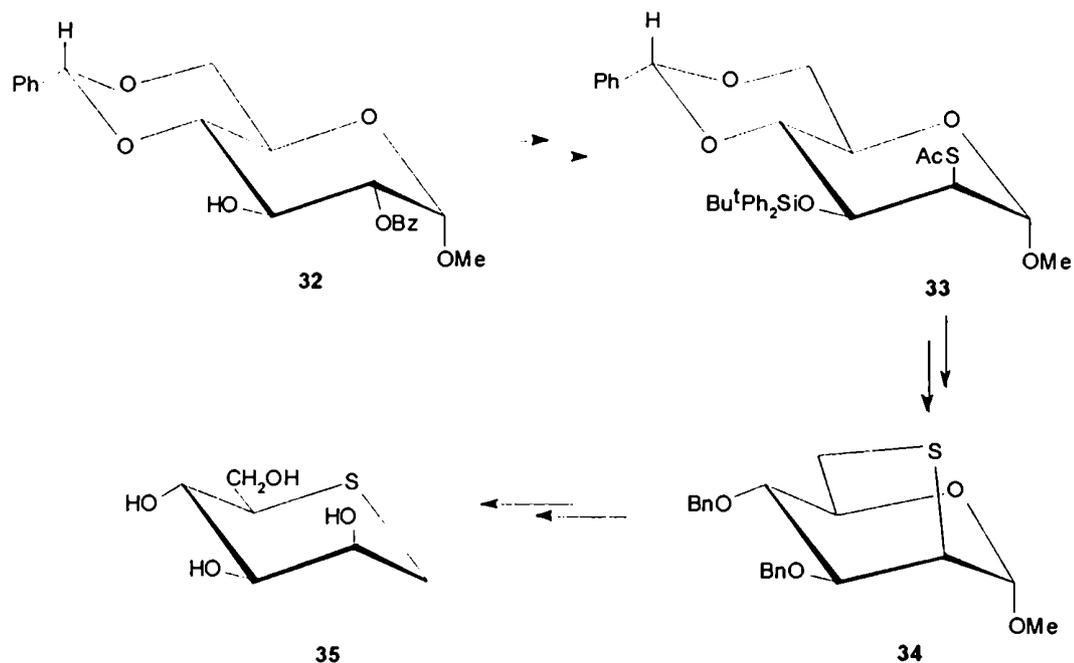


Mediante una metodología similar, Brånalt y col¹⁹ sintetizaron en 1992 el 4'-tio-análogo de 2', 3'-didesoxi-3'-hidroximetilcitidina (**31**), un inhibidor potente del HIV (virus de la inmunodeficiencia humana), causante del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). En este caso se partió del diol **28**, el cual se

transformó en el furanósido **29**, precursor del ditiofuranósido **30**. Por acoplamiento de **30** con un derivado de citidina, seguido de desprotección, se obtuvo el nucleósido **31**.



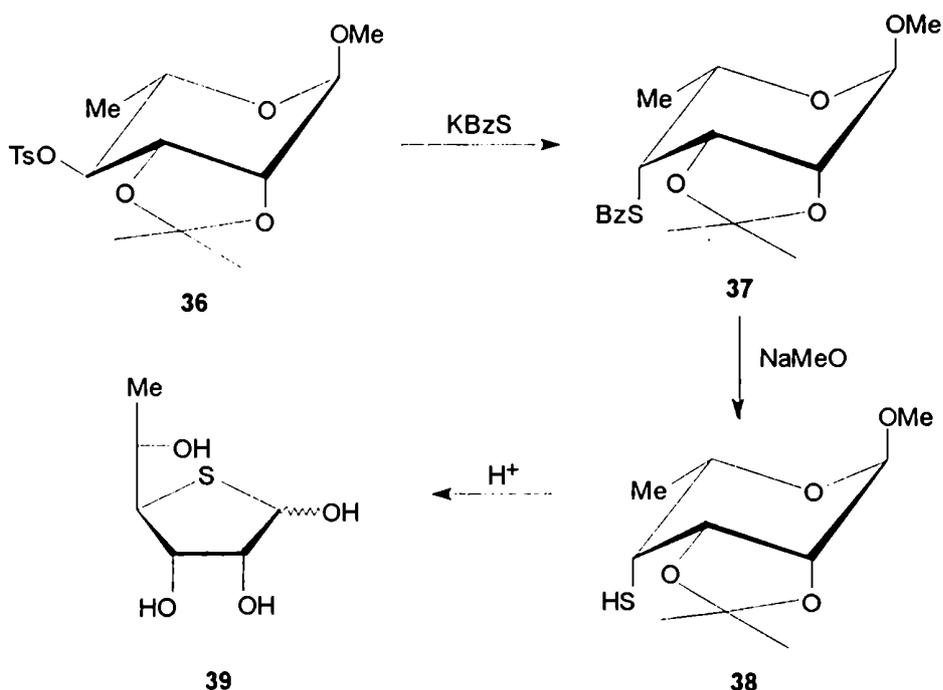
Recientemente (1993) se publicó una síntesis enantioespecífica de 1-desoxitiomanojirimicina (**35**), análogo azufrado del inhibidor de glicosidasas 1-desoximanojirimicina.²⁰ El compuesto de partida fue el metil 2-*O*-benzoil-4,6-*O*-bencilidén- α -D-glucopiranosido (**32**), cuya configuración de C-2 se invirtió al introducir un grupo tioacetilo para dar **33**, precursor del derivado bicíclico **34**. Por hidrólisis de los grupos protectores de **34** con ácido trifluoroacético y posterior reducción con NaBH₄ se obtuvo **35**.



La síntesis de tiozúcares mediante reacciones de desplazamiento con nucleófilos azufrados constituye un método de uso frecuente para incorporar al azufre en cualquier posición de un monosacárido. En el caso de sustitución de HO-4 o HO-5 por un grupo precursor de tior es posible incorporar el átomo de azufre en el anillo del azúcar, como se ejemplificó en algunas de las síntesis arriba reseñadas. La posibilidad de sustitución de un dado hidroxilo por un precursor de tior depende de su posición y estereoquímica, por lo cual cada caso debe considerarse en forma particular. Se discutirán algunos de estos aspectos en el siguiente ítem.

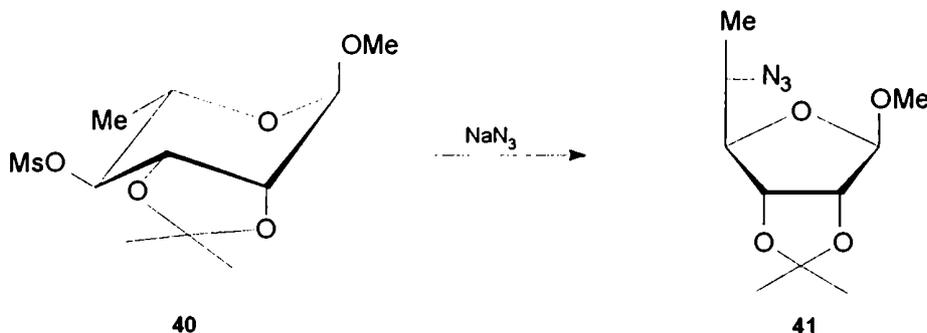
C) Sustitución nucleofílica en 4-sulfonatos de monosacáridos de distinta configuración: síntesis de 4-tiohexofuranosas.

En 1966 Owen y Ragg²¹ intentaron infructuosamente sintetizar la 6-desoxi-4-tio-L-talofuranosa (39), mediante una secuencia que involucraba la sustitución del metil 6-desoxi-2,3-*O*-isopropilidén-4-*O*-(*p*-toluensulfonil)- α -L-manopiranosido (36) con tiobenzoato de potasio. El producto de la reacción, descrito erróneamente como derivado del 4-tiotalopiranosido (37), se trató con NaMeO. El tiol obtenido (38) se hidrolizó en medio ácido, para dar un producto formulado (también erróneamente) como la 6-desoxi-4-tio-L-talofuranosa (39).

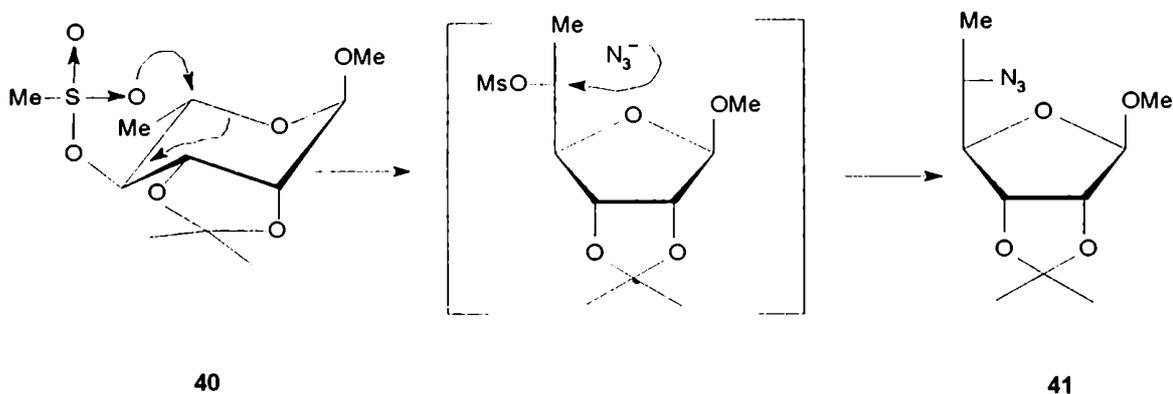


Simultáneamente, Stevens y col.²² y Hanessian²³ encontraron que la sustitución de diferentes 4-sulfonatos de configuración *mano* conducía a productos furanósicos, en los cuales el nucleófilo se incorporaba en C-5. Por ejemplo, el metil 6-desoxi-2,3-*O*-isopropilidén-4-*O*-metansulfonil- α -L-manopiranosido (40) reaccio-

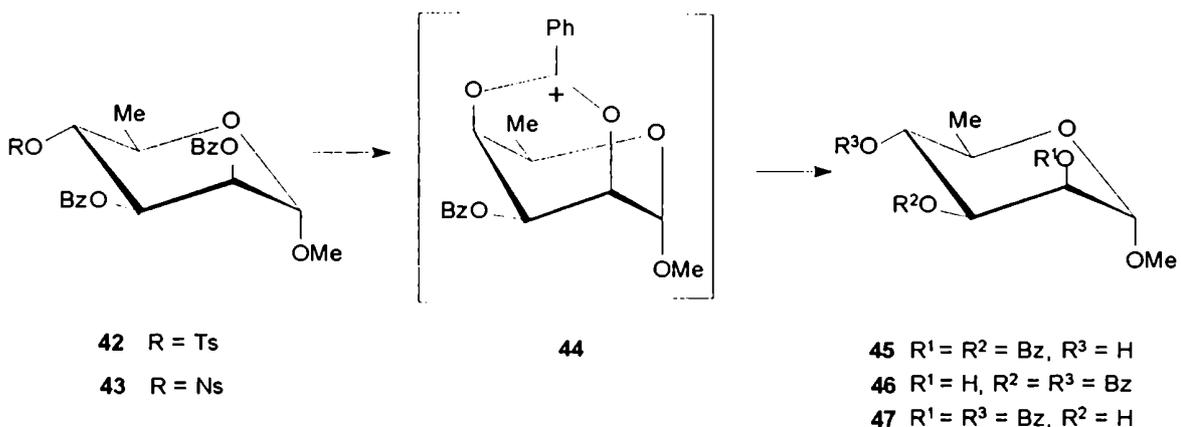
naba²³ con azida de sodio para dar el L-altrofuranósido 41, en el cual el grupo azida se unía al C-5, con retención de la configuración de éste, mientras que en el curso de la reacción se producía inversión de C-4.



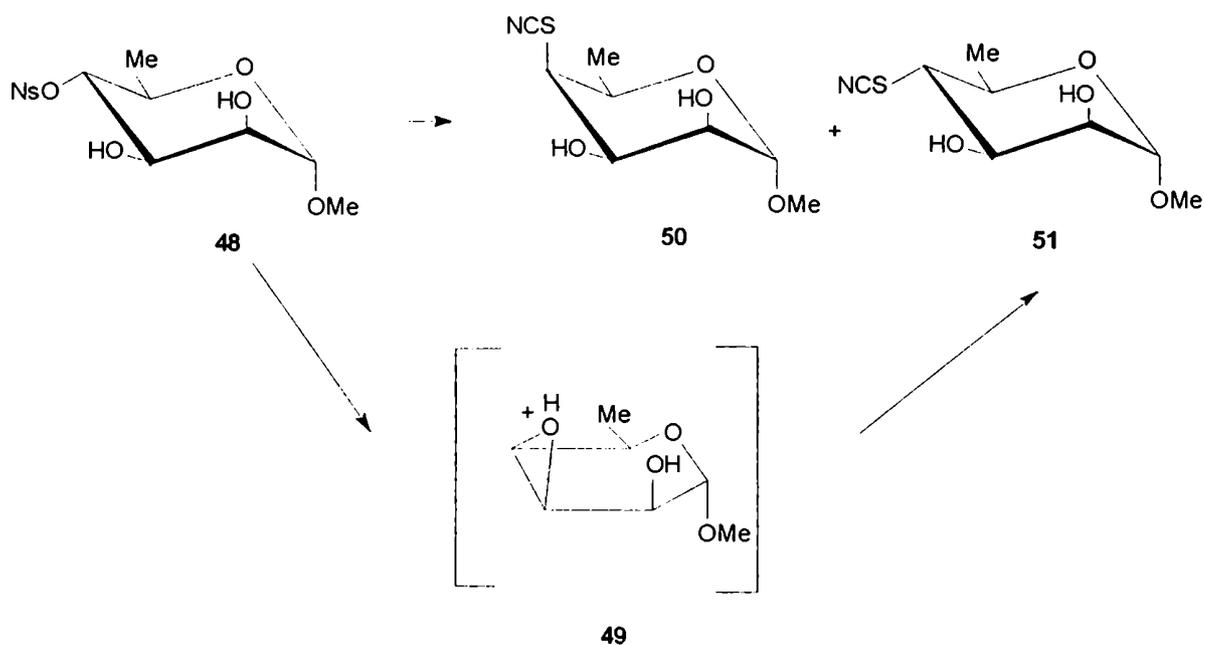
Estos resultados sugerían que la contracción del anillo de la forma piranósica a la furanósica era acompañada por la migración del grupo sulfonato a C-5, y la subsecuente sustitución en esta posición. Hanessian²³ sugirió que dado que 40 se encuentra en la conformación 1C_4 , la unión C-5 - O del anillo es *trans*-antiparalela a la unión C-4 - sulfonato, facilitando el ataque intramolecular, con inversión de la configuración de C-4. Para explicar la retención de la configuración de C-5, Owen²⁴ postuló un proceso en dos pasos: 1) migración concertada del grupo sulfonato de C-4 a C-5, con contracción del anillo e inversión de la configuración de C-4 y C-5, y 2) desplazamiento del sulfonato de C-5 con nueva inversión de la configuración de ese carbono.



Estudios posteriores realizados en nuestro laboratorio²⁵ condujeron a algunas conclusiones generales acerca de las reacciones de sustitución de 4-*O*-sulfonil derivados de configuración *mano*. Se verificó, por ejemplo, que los sustituyentes de C-2 y C-3 influyen en el curso estereoquímico de la misma. Así, por reacción de metil 2,3-di-*O*-benzoíl-6-desoxi-4-*O*-(*p*-toluensulfonil)- y 4-*O*-[(*p*-nitro-bencén)sulfonil]- α -**D**-manopiranosidos (**42** y **43**) con KSCN en DMF se obtuvo una mezcla de productos de solvólisis: metil 2,3-di-*O*-benzoíl-6-desoxi- α -**D**-talopiranosido (**45**), metil 3,4-di-*O*-benzoíl-6-desoxi- α -**D**-talopiranosido (**46**) y metil 2,4-di-*O*-benzoíl-6-desoxi- α -**D**-talopiranosido (**47**). En este caso, el desplazamiento directo se ve impedido por la presencia de un sustituyente β -*trans*-axial al sulfonato saliente.²⁶ Este efecto, denominado β -*trans*-axial, fue atribuido a interacciones estéricas (1,3-diaxiales) y polares, entre el sustituyente electronegativo de C-2 y el nucleófilo cargado, en el estado de transición de la reacción. La formación de los compuestos **45**, **46** y **47** se explicó por un desplazamiento intramolecular del grupo sulfonato de C-4 por ataque del sustituyente benzoiloxi de C-2, seguido de la migración de benzoílo. El ion aciloxonio **44** sería un intermediario de estas reacciones, y su formación involucraría un estado de transición libre de repulsiones estéricas y dipolares.

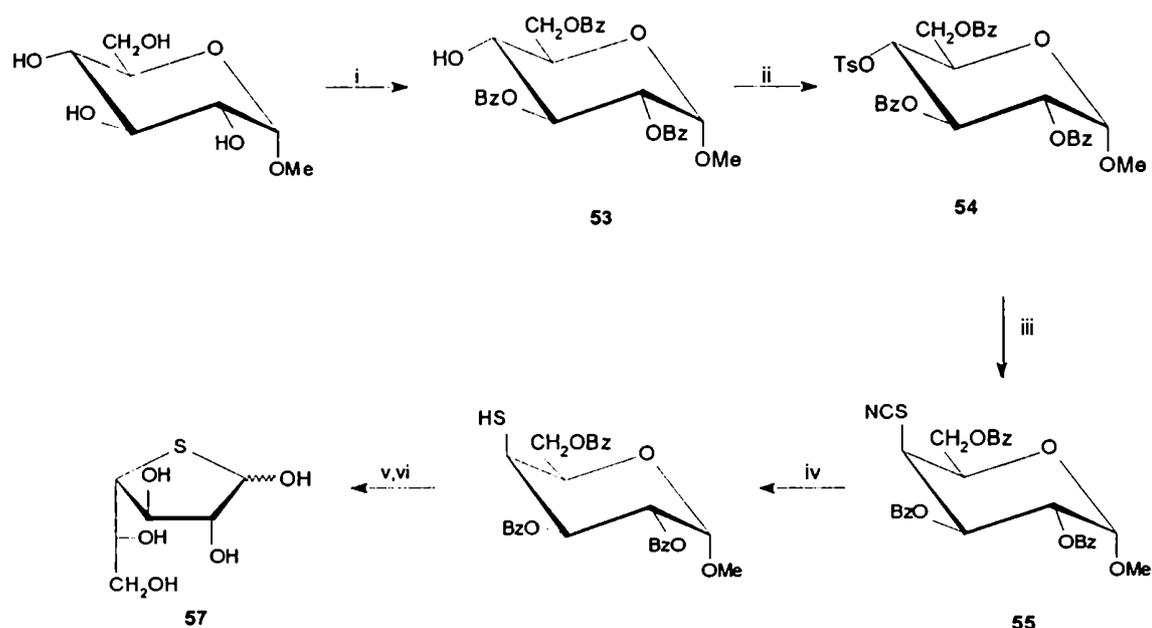


Cuando la misma reacción de sustitución se realizó con el metil 6-desoxi-4-*O*-[(*p*-nitrobencén)sulfonil]- α -D-manopiranosido (**48**), se observó la formación de dos productos de sustitución, con inversión (**50**) y con retención (**51**) de la configuración de C-4. La formación de **51** sugeriría la participación de un ión oxonio **49** como intermediario en la sustitución.



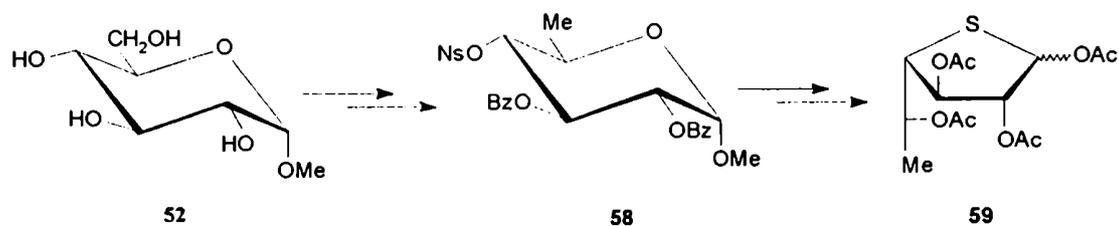
Estos resultados permitieron concluir que las reacciones de sustitución de 4-sulfonatos de configuración *mano* se ven dificultadas estérica y electrónicamente por la presencia de un sustituyente β -*trans*-axial al sulfonato, dando lugar a reordenamientos intramoleculares que conducen generalmente a productos no esperados. Contrariamente, las reacciones de sustitución nucleofílica en 4-*O*-sulfonil derivados de monosacáridos que no poseen un sustituyente β -*trans*-axial a ese grupo saliente dieron resultados satisfactorios. Así, por ejemplo, la reacción de sustitución de 4-sulfonatos de configuración *gluco*, empleada en este laboratorio para las síntesis de la 4-tio-D-galactosa²⁷ (**57**) y los pentaacetatos de la 4-tio-D-fucosa²⁸

(59), transcurrió con muy buenos rendimientos. Para la obtención de 57 se partió del metil α -D-glucopiranosido (52), el cual se benzoiló regioselectivamente para dar el 2,3,6-tribenzoato 53, precursor del tosilato 54. Por reacción de éste con KSCN en DMF a 110°C se obtuvo el 4-tiocianato de configuración *galacto* 55. La reducción del grupo tiocianato (Zn/HOAc), seguida de desbenzoilación (NaMeO) condujo al derivado 56, el cual por acetólisis ($\text{Ac}_2\text{O}/\text{HOAc}/\text{H}_2\text{SO}_4$) y desacetilación (NaMeO), dio la 4-tio-D-galactofuranosa (57).



i) N-benzoilimidazol o $(\text{Bu}_3\text{Sn})_2\text{O}$, BzCl; ii) TsCl, piridina; iii) KSCN, DMF; iv) Zn, HOAc;
v) $\text{Ac}_2\text{O}/\text{HOAc}/\text{H}_2\text{SO}_4$; vi) NaMeO.

Mediante una secuencia similar, también a partir de **52**, y empleando al 6-desoxi nosilato **58** como intermediario clave para la reacción de sustitución, se obtuvo²⁸ la mezcla anomérica de los peracetatos de 4-tio-D-fucofuranosa (**59**).

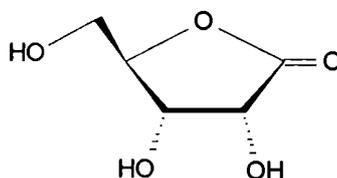


INTRODUCCIÓN

CAPÍTULO II

**USO DE ALDONOLACTONAS Y SUS DERIVADOS BUTENÓLIDOS
EN SÍNTESIS ASIMÉTRICA.**

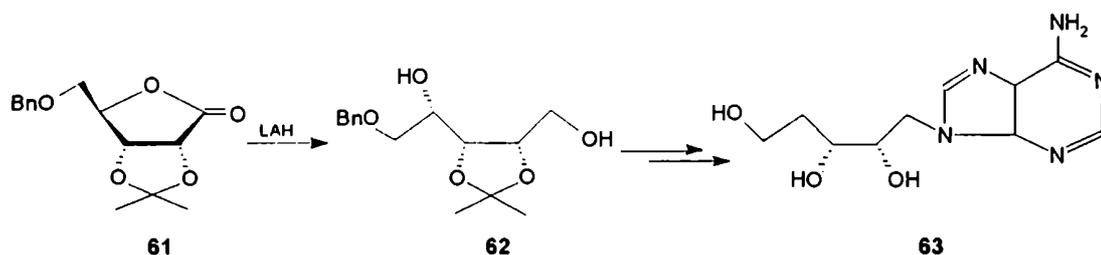
Las aldonolactonas, moléculas quirales simples, han sido ampliamente utilizadas en síntesis asimétrica, tanto para la obtención de derivados de hidratos de carbono como para la síntesis de otros productos naturales²⁹. En particular, la **D**-ribono-1,4-lactona (**60**) se ha empleado intensivamente en los últimos años como compuesto de partida en numerosas síntesis enantioselectivas, y por este motivo se la ha considerado una piedra basal quiral³⁰ ("a chiral cornerstone"). Los usos de la ribonolactona en síntesis asimétrica han sido recopilados por Joullié y col.³¹ en un trabajo de revisión publicado en 1985. Por esta razón, en este capítulo se citarán algunos de los numerosos ejemplos de usos de esta lactona como "molde quiral", posteriores a 1985.



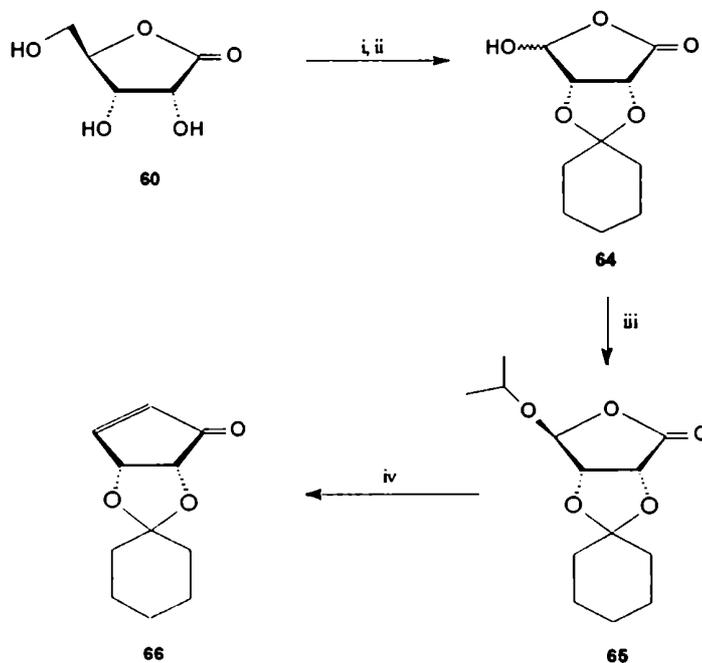
60

La síntesis de nucleósidos carbocíclicos y de cadena abierta constituyen ejemplos de síntesis recientes a partir de ribonolactona (**60**). Así, Wang y col.³² diseñaron una estrategia útil para transferir la quiralidad del *cis*-diol de **60** al nucleósido de adenina **63** de cadena abierta. El intermediario clave de la síntesis

(62) se obtuvo por apertura reductiva del anillo lactónico convenientemente sustituido (61).

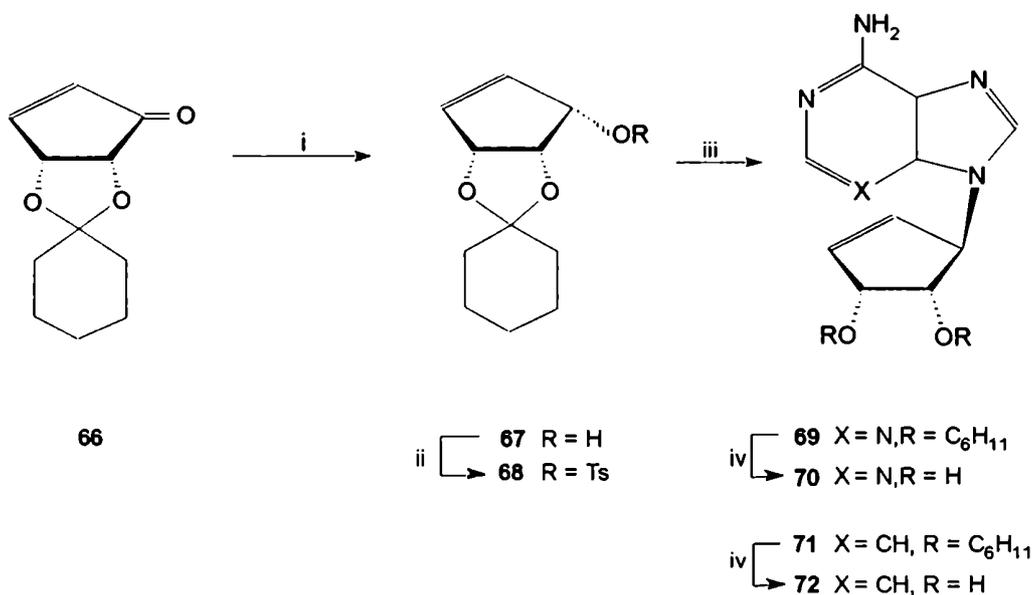


Para la obtención de nucleósidos carbocíclicos se han descrito varias síntesis que involucran la transformación de 60 en la ciclopentenona quiral 66.³³



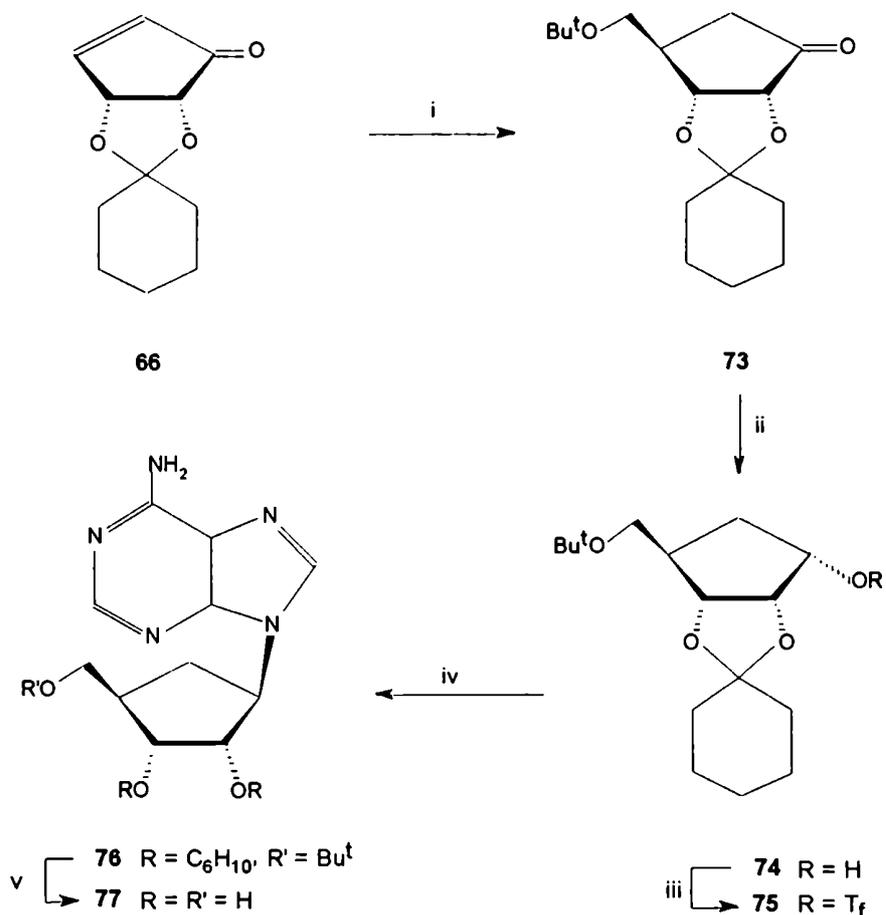
i)ciclohexanona, FeCl₃; ii)NaIO₄, NaOH, H₂O; iii)2-propanol, p-toluensulfonato de piridonio, calor;
iv)MePO(OMe)₂, n-BuLi, THF, -78°C a 20°C.

Los compuestos **70** y **72**, derivados de neplanocina A (NpcA, **70**), un análogo carbocíclico de adenosina con actividad antiviral y antitumoral, se sintetizaron a partir de **60** *via* la ciclopentenona **66** como intermediario común.³³



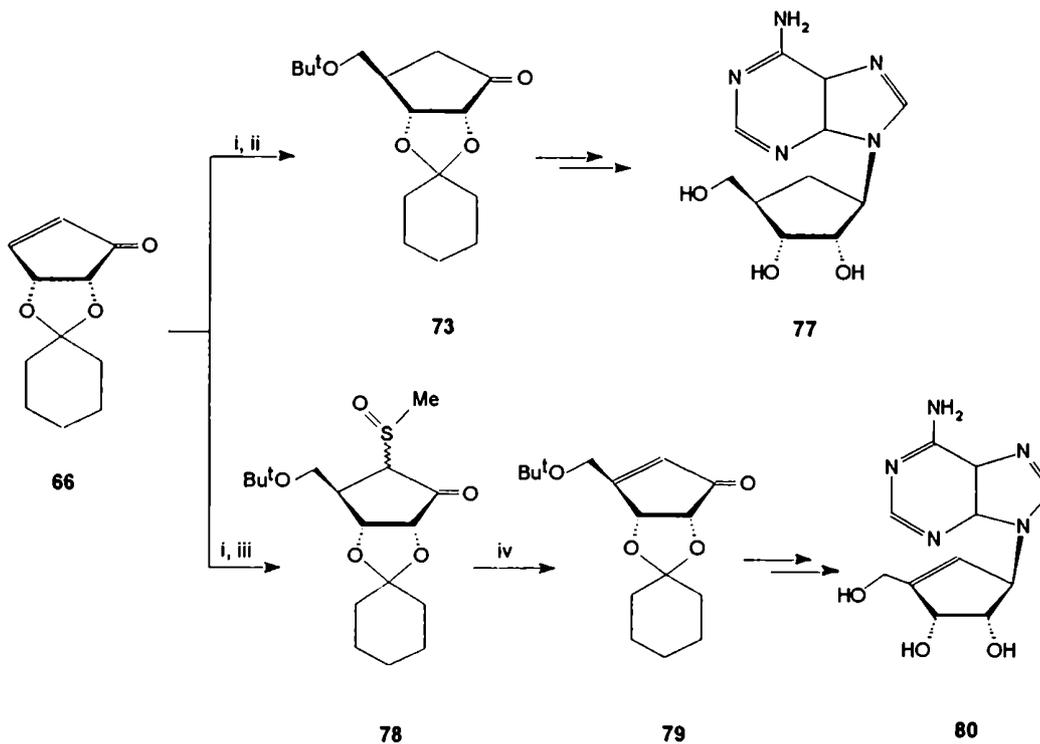
i) NaBH₄ ; ii) TsCl, Et₃N; iii) adenina o 3-diazaadenina, DMF, NaH; iv) HCl aq.

La síntesis de (-)-aristeromicina³⁴ (Ari, **77**), otro nucleósido pentacíclico análogo de adenosina, con actividad antiviral y citotóxica, involucra también a la ciclopentanona quiral **66** como intermediario.



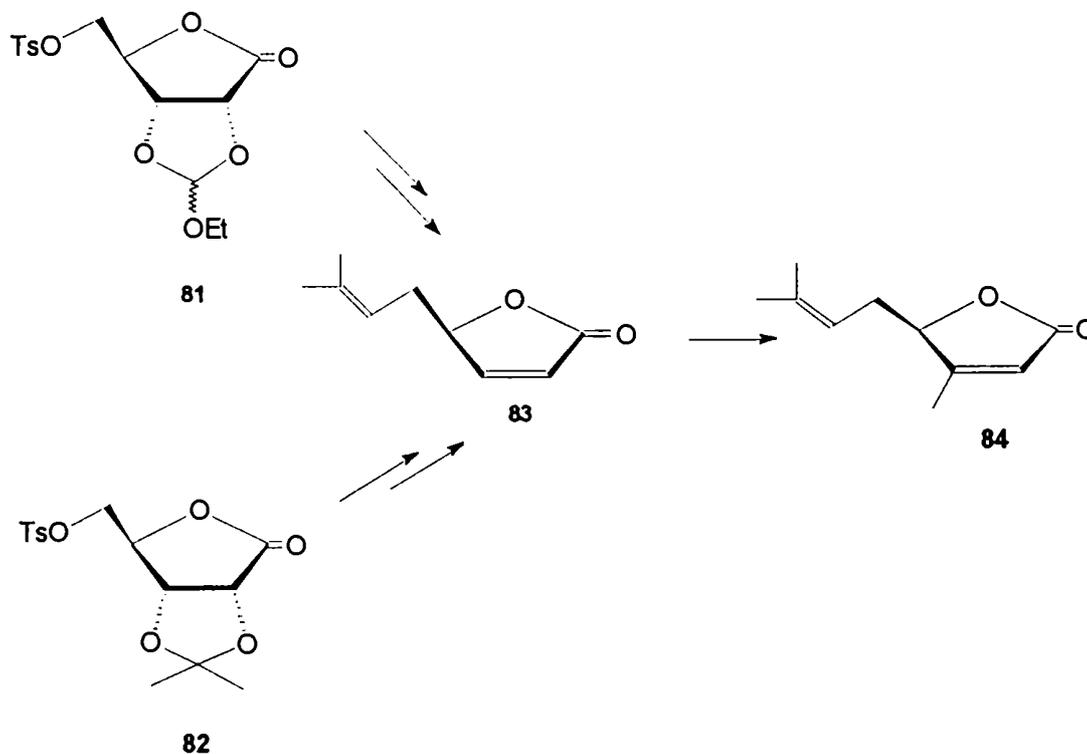
i) (Bu^tOCH₂)₂CuLi, -78°C a -30°C; ii) DIBAH, CH₂Cl₂, 0°C; iii) Tf₂O, piridina, CH₂Cl₂, 0°C;
 iv) NaH, adenina, 18-crown-6, DMF, 0°C; v) TFA-H₂O 2:1, 50°C

Más recientemente, Borchardt y col.³⁵ emplearon una ruta sintética alternativa para la obtención de (-)-Ari (77) y (-)-NpcA (80), con posibilidad de adaptación para la síntesis de análogos de Ari y NpcA 4'-modificados, empleando también a la ciclopentenona 66 como intermediario.

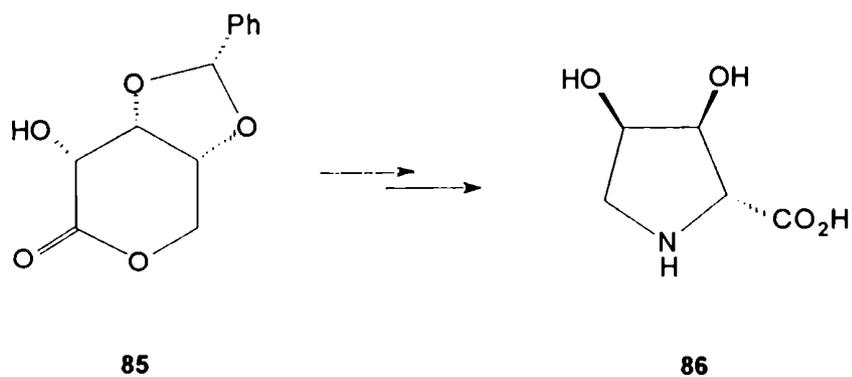


i) $(\text{Bu}^t\text{OCH}_2)_2\text{CuLi}$; ii) H_3O^+ ; iii) $\text{MeS}(\text{O})\text{Cl}$; iv) CaCO_3 , tolueno, calor

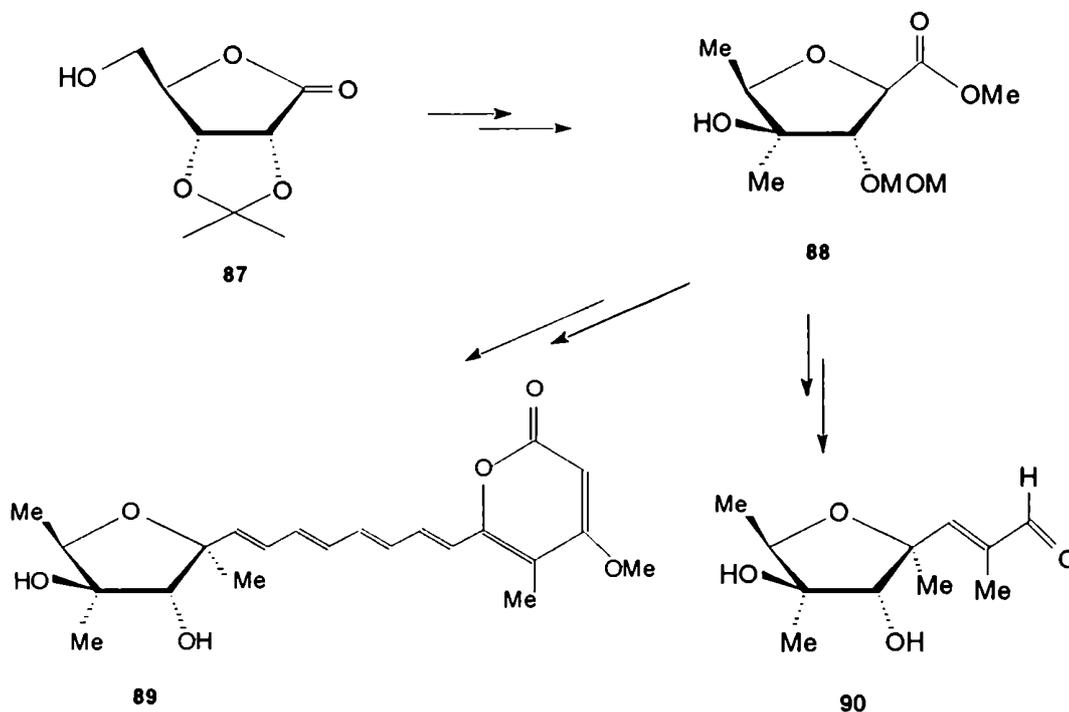
Existe, además, un gran número de compuestos de estructura química diversa, muchos de ellos biológicamente activos, que han sido sintetizados a partir de **60**. Así, Font y col.³⁶ mostraron dos caminos alternativos para obtener, a partir de dos diferentes tosil derivados de **60** (**81** y **82**), el (3S,4R)-(+)-eldanólido (**84**), una feromona de atracción sexual aislada de *Eldana Saccharina* (Wlk), plaga de la caña de azúcar africana.



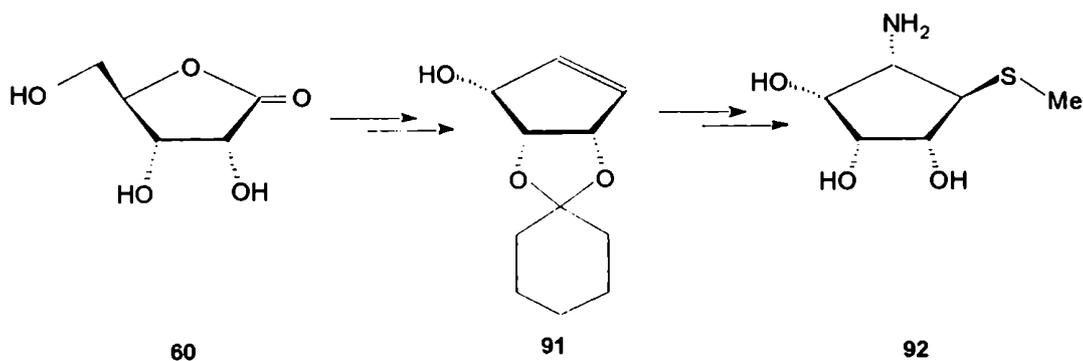
Fleet y col.³⁷ describieron una estrategia general para la obtención de aminoácidos polifuncionalizados a partir de aldonolactonas. Por ejemplo, por transformación de 60 en el bencilén derivado de la correspondiente 1,5-lactona (85), se sintetizó un aminoácido de la serie **D**: la (2R,3S,4R)-3,4-dihidroxiprolina (86).



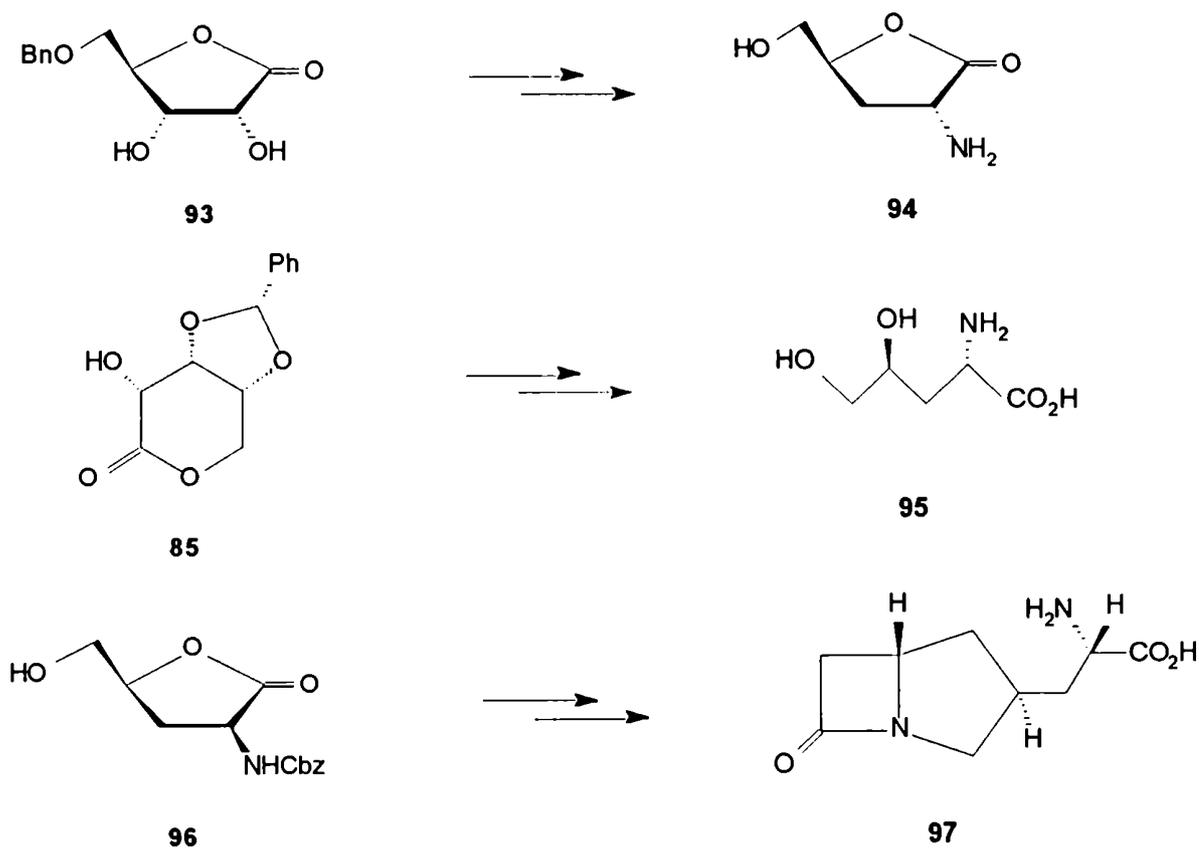
Suh y Wilcox³⁸ sintetizaron la micotoxina (-)-citreoviridina (**89**), y un metabolito de hongos estructuralmente relacionado con ella, el (+)-citreo viral (**90**), transfiriendo la quiralidad de la 2,3-*O*-isopropilidén-**D**-ribono-1,4-lactona (**87**) al intermediario clave **88**.



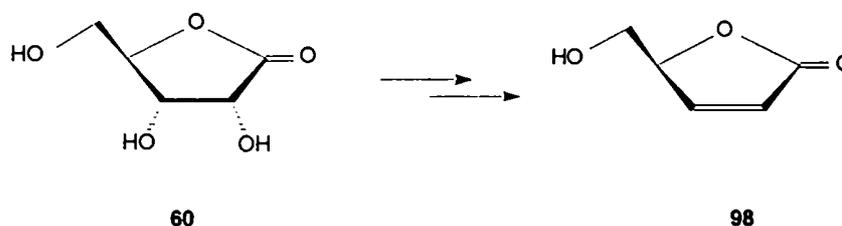
Knapp y Dhar³⁹ describieron una síntesis estereocontrolada, *via* el ciclopentenol **91**, de manostatina A (**92**), un aminociclopentanotriol inhibidor de la manosidasa II, una enzima involucrada en el procesamiento de las glicoproteínas.



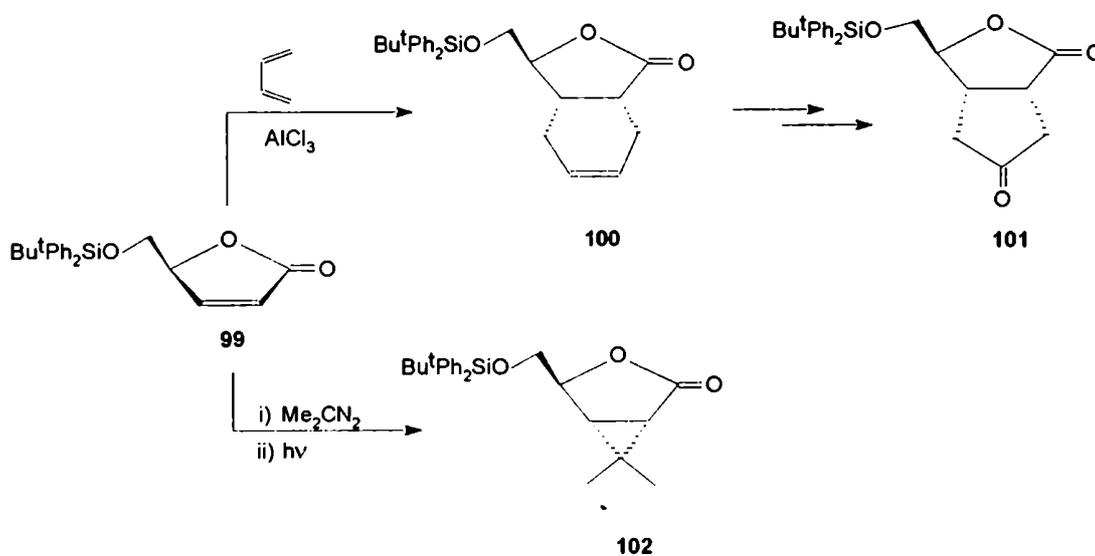
Recientemente (1993), Font y col.⁴⁰ publicaron la síntesis estereoselectiva de un par diastereomérico de dos aminoácidos no naturales. En la misma se incorporó una función nitrogenada en C-2, cuya configuración en el producto final se indujo mediante el centro estereogénico de C-4 de la ribonolactona (60). Así sintetizaron la 4,5-dihidroxi-**D-eritro-L-norvalina** en su forma lactónica (94), y su análogo de cadena abierta de la serie **D-treo** (95). Además, el compuesto 95 es precursor del antibiótico clavalanina (97), el cual se había obtenido previamente⁴¹ a partir de 96, que es la *N*-carbobenzoxilactona derivada de 95.



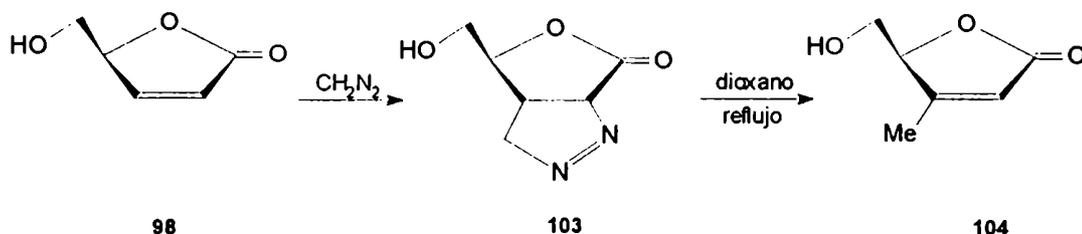
La **D**-ribono-1,4-lactona (**60**) es precursora de la (*S*)-(-)-5-(hidroximetil)-2-(5H)furanona [**98**, (*S*)-4-hidroximetil-2-buten-4-ólido], un sintón quiral de uso frecuente en síntesis de productos naturales. En estas síntesis se emplea al único centro asimétrico de **98** o de sus derivados (el C-4) como elemento de control estereoquímico en reacciones del sistema carbonílico α,β -insaturado (cicloadición, heterocicloadición, adiciones nucleofílicas, etc.).



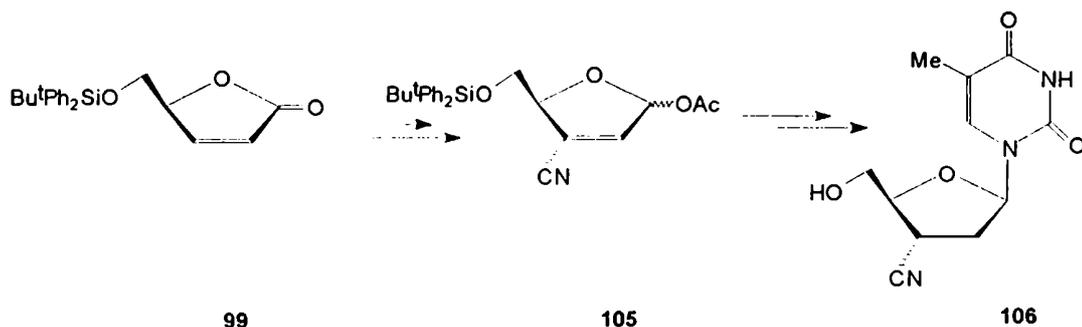
Así, Mann y col.⁴² emplearon al butenólido **99** en reacciones de anulación para generar sistemas oxabíciclicos como **101** y **102**, los cuales son intermediarios potenciales para la síntesis de una variedad de productos naturales y sus análogos.



Font y col.⁴³ sintetizaron la (-)-umbelactona (**104**) a partir del butenólido **98**. El compuesto **104** es enantiómero de un α,β -butenólido natural, aislado de *Memycelon Umbelatum* Burm, planta con actividad antiviral, espasmolítica y antianfetamínica.

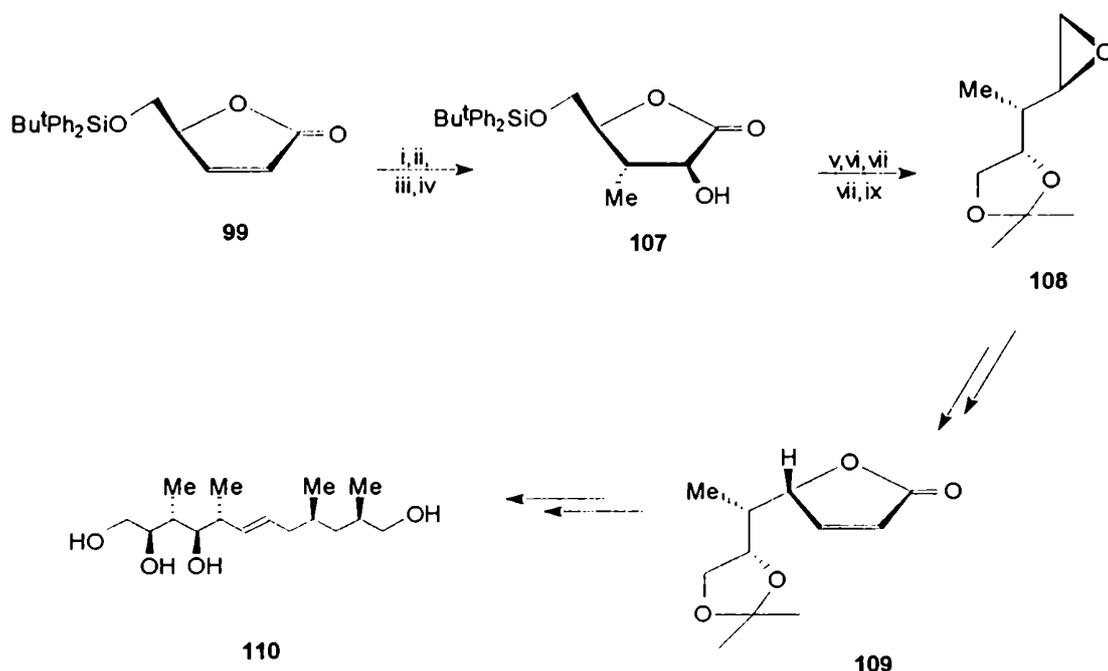


A partir del butenólido **99**, Okabe y col.⁴⁴ prepararon la 3'-desoxi-3'- α -cianotimidina (CNT, **106**) con el objeto de probar su eficacia contra el HIV. Esta clase de drogas son potenciales inhibidores de la transcriptasa reversa viral, aunque en este caso el CNT resultó inactivo.



Un ejemplo interesante del uso de butenólidos en síntesis asimétrica es el denominado "método de replicación de la lactona", desarrollado por Hanessian.^{45,46} Este método permite la construcción estereocontrolada de cadenas acíclicas que presentan sustituyentes alquilo o hidroxilo, en posiciones vecinales o alternadas, y se ha empleado para construir en forma independiente varios fragmentos del antibiótico ionóforo ionomicina. Por ejemplo, para obtener el fragmento **110** se

partió del butenólido **99**, cuyo sustituyente voluminoso en C-4 actúa como elemento de control estereoquímico en el acercamiento de un reactivo nucleofílico, induciendo la entrada de un grupo metilo en *anti*. Por abstracción de H-2 se formó un enolato, el cual atrapó a un electrófilo en C-2 (*anti* al nucleófilo) para dar la lactona **107**. Por reducción de la lactona, acetona de HO-1 y HO-2, sulfonilación de HO-5 y posterior tratamiento alcalino se obtuvo el epóxido **108**. A partir de **108**, la extensión de la cadena en dos carbonos, lactonización y eliminación condujo al butenólido "replicado" **109**. La repetición de esta secuencia, base de este método, es lo que permite seguir elongando la cadena carbonada, con sustituyentes que presentan una disposición *anti*. Si la estrategia procediera *via* formación del epóxido entre C-1 y C-2, sería posible obtener un patrón de sustitución diferente, generándose estructuras diastereoméricas.



- i) $(\text{MeS})_3\text{ClI}$; ii) LiHMDS ; iii) MoOPH ; iv) Ni-Raney ; v) NaBH_4 ; vi) acetona, H^+ ; viii) F^- ;
 viii) ArSO_2Cl ; ix) NaMeO .

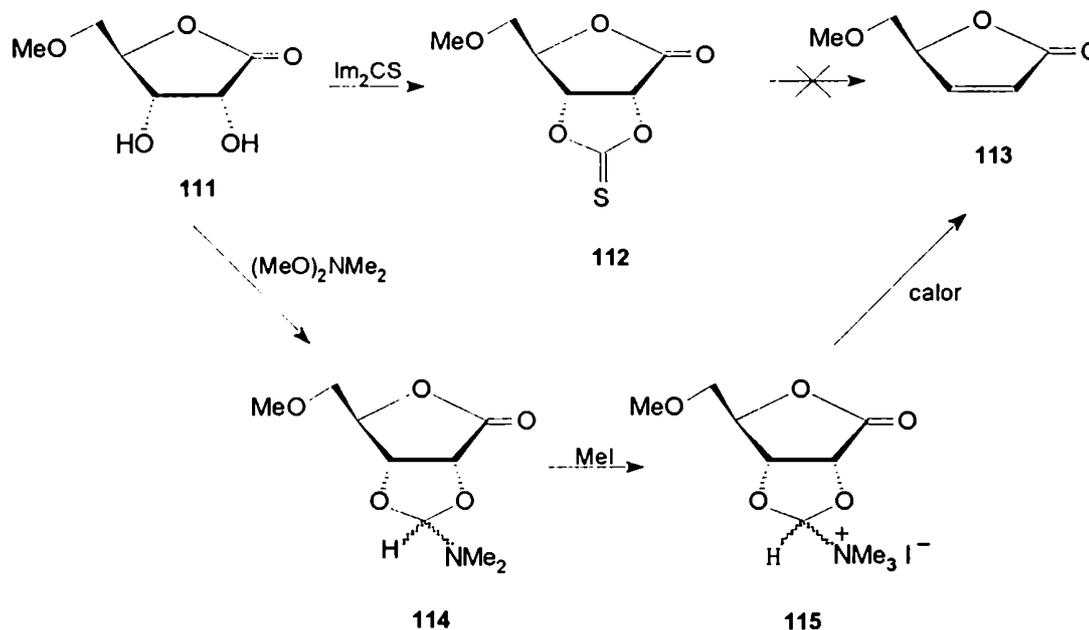
MÉTODOS DE SÍNTESIS DE 2-BUTÉN-4-ÓLIDOS A PARTIR DE HIDRATOS DE CARBONO.

En este trabajo de tesis hemos sintetizado el butenólido análogo de **98**, cuyo oxígeno del anillo ha sido reemplazado por azufre, basándonos en procedimientos generales empleados para la síntesis de 2-butén-4-ólidos, los cuales se describen a continuación.

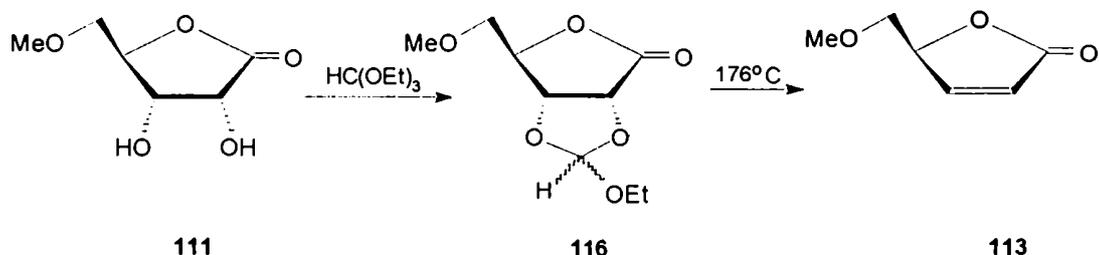
La desoxigenación de un diol vecinal para generar una insaturación puede ejecutarse por diferentes caminos, la mayoría de los cuales se describen en el trabajo de revisión de Block.⁴⁷ Estas metodologías se pueden aplicar para la eliminación del diol de C-2 - C-3 de una aldono-1,4-lactona, generándose el doble enlace C=C entre esas posiciones. En este capítulo se reseñarán cronológicamente los intentos de eliminación del sistema *cis* diol de la ribonolactona (**60**), o de derivados convenientes de la misma, para luego citar algunos métodos de aplicación más general, que también fueron ensayados a partir de las tiolactonas sintetizadas.

En 1982, Font y col.⁴⁸ describieron la preparación de butenólidos 5-*O*-sustituidos a partir de la **D**-ribono-1,4-lactona (**60**). En primera instancia estudiaron la aplicación del método de Corey-Winter,⁴⁹ el cual consiste en la transformación del diol vecinal de **60** en un tionocarbonato cíclico (1,3-dioxolano-2-tiona), capaz de fragmentarse estereoespecíficamente por calentamiento con compuestos de fósforo trivalentes. Aunque por reacción del 5-*O*-metil derivado **111** con 1,1'-tio-carbonildiimidazol se obtuvo el correspondiente tionocarbonato **112**, éste no condujo a ningún producto aislable luego de un reflujo prolongado en fosfito de trimetilo. El método de Hanessian⁵⁰ tampoco resultó conveniente, pues cuando se trató a **111** con *N,N*-dimetilformamida dimetil acetal, y se sometió al producto (**114**) a una cuaternización con yoduro de metilo (MeI) y posterior pirólisis, se obtuvo una

mezcla compleja de la cual se aisló el butenólido 113 con solo 8% de rendimiento.

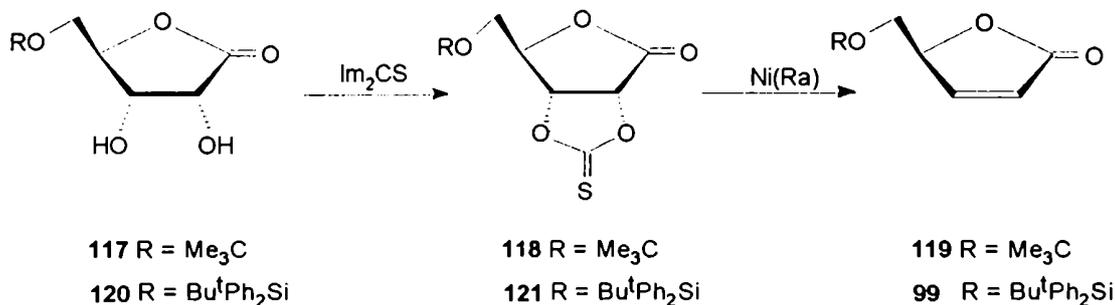


El tercer método examinado por Font y col.,⁴⁸ conocido como desoxigenación de Eastwood,⁵¹ resultó más satisfactorio. Por reacción de 111 con un equivalente molar de ortoformiato de etilo, se obtuvo la 2,3-*O*-etoximetilén-5-*O*-metil-*D*-ribono-1,4-lactona (116), como una mezcla diastereomérica, la cual por pirólisis a 176°C por 14 hs (en ausencia de solventes y catalizador) condujo al butenólido 113 con 67% de rendimiento.



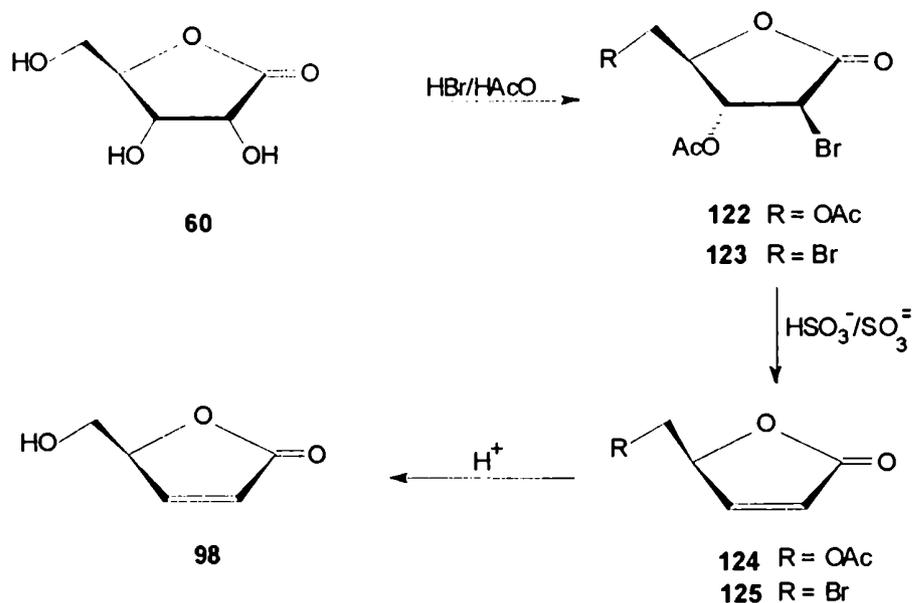
Ireland y col.⁵² describieron un método de obtención de butenólidos que, al igual que el método de Corey-Winter⁴⁹ emplea un tionocarbonato cíclico, aunque a diferencia de éste no requiere una etapa pirolítica. Así, por tratamiento del 5-*O*-tritol éter **117** con 1,1'-ticarbonildiimidazol se obtuvo el correspondiente tionocarbonato cíclico **118**, el cual condujo al butenólido **119** por tratamiento con níquel-Raney en THF a reflujo.

Hanessian y Murray⁴⁵ modificaron ligeramente este procedimiento, empleando soluciones más concentradas y menores tiempos de reacción para la eliminación reductiva del tionocarbonato cíclico con níquel-Raney. Así, a partir de la lactona **120** se obtuvo el butenólido **99**, con buenos rendimientos.

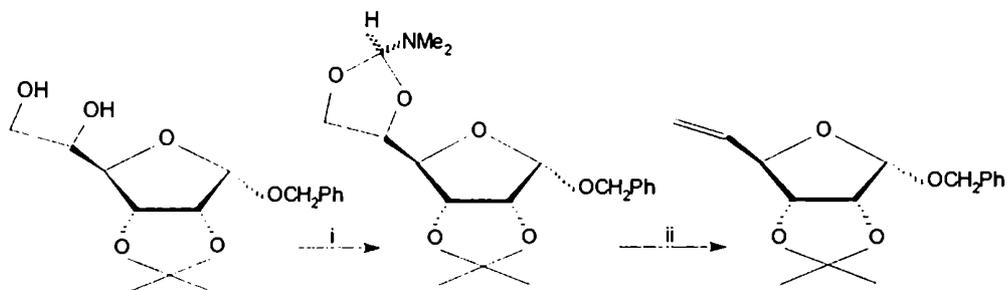


Por tratamiento de la *D*-ribono-1,4-lactona (**60**) con HBr en HOAc y posterior adición *in situ* de Ac_2O , Godefroi y col.⁵³ obtuvieron una mezcla 6:1 del monobromo diacetato **122** y el dibromo monoacetato **123**. Las 2-bromodesoxi-

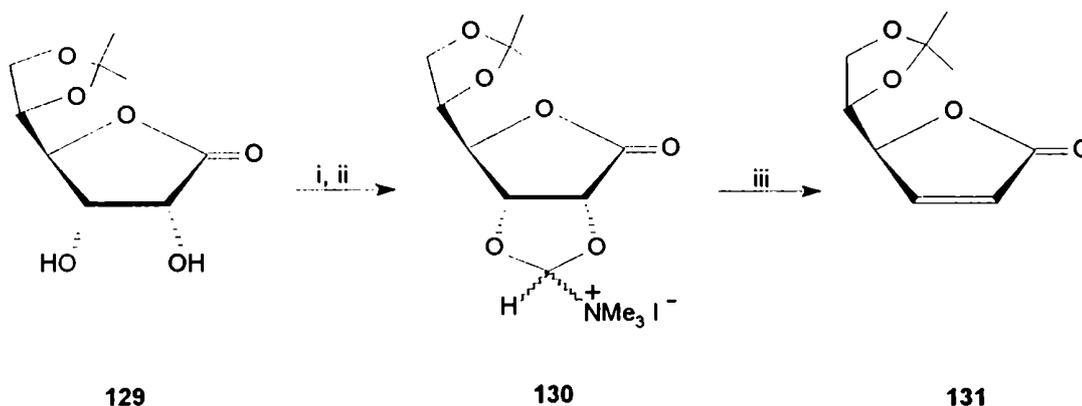
aldono-1,4-lactonas **122** y **123** reaccionaron con $\text{NaHSO}_3\text{-Na}_2\text{SO}_3$ para dar, por eliminación regioespecífica de los sustituyentes *trans* de C-2 y C-3, los respectivos butenólidos **124** y **125**, los cuales condujeron a **98** por hidrólisis ácida.



Entre los métodos para generar insaturaciones de uso general, no ensayados previamente con lactonas de configuración *ribo*, se encuentra la modificación que Ireland y Vevrt⁵⁴ realizaron al método de la descomposición térmica de un anillo 2-trimetilamino-1,3-dioxolano, desarrollado originalmente por Hanessian.⁵⁰ Este procedimiento se aplicó para generar una insaturación en la cadena lateral del manofuranósido **126**. Por reacción de **126** con *N,N*-dimetilformamida dimetil acetal se obtuvo la ortoamida **127**, la cual por pirólisis en Ac_2O a 130°C durante 1 h condujo a la olefina **128**.

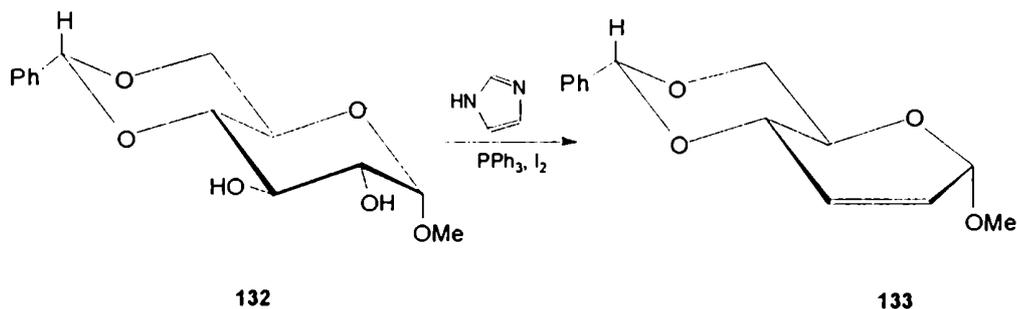


Más recientemente, Godefroi y col.⁵⁵ describieron otra modificación al procedimiento anterior que aplicaron a las lactonas de configuración *gulo* y *mano*. Así, por tratamiento con *N,N*-dimetilformamida dimetil acetal en cloroformo, con remoción azeotrópica del metanol formado, el compuesto **129** se convirtió en el correspondiente derivado 2-(dimetilamino)-1,3-dioxolano. La cuaternización con MeI condujo al intermediario **130**, el cual por descomposición térmica en acetonitrilo a reflujo se transformó en el correspondiente butenóido **131**.

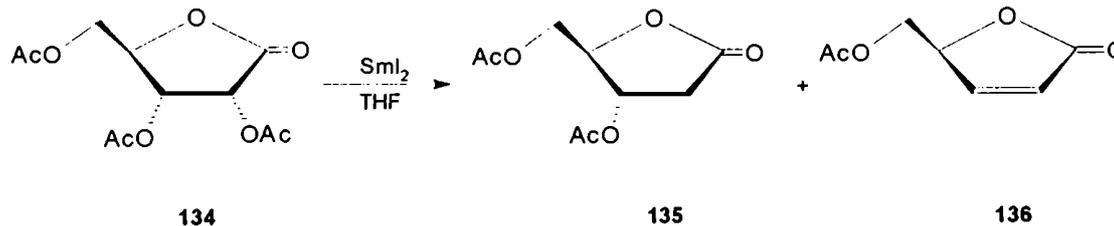


i) $(\text{MeO})_2\text{CHNMe}_2$, CHCl_3 , calor; ii) MeI; iii) CH_3CN , reflujo.

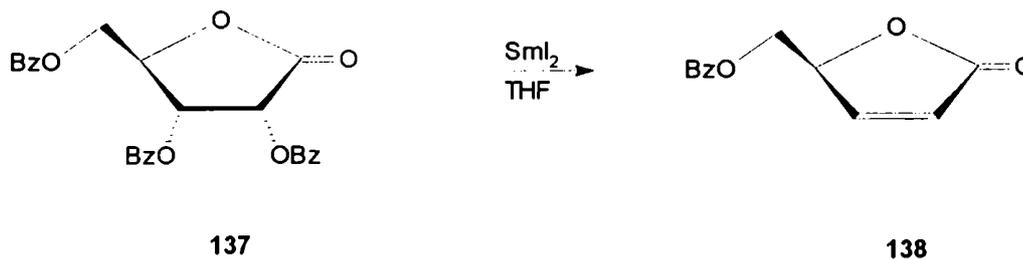
Garegg y Samuelsson⁵⁶ lograron la insaturación del sistema *trans* 2,3-diol de monosacáridos de configuración *gluco* y *altro* en un solo paso, por reflujo en tolueno de los azúcares convenientemente derivatizados con una mezcla de trifenilfosfina, imidazol e iodo. Así, por reacción del 4,6-*O*-bencilidén derivado 132 con los citados reactivos se obtuvo el correspondiente azúcar insaturado 133. En el mismo trabajo se indicó además que el método podía aplicarse satisfactoriamente a dioles *cis* con el agregado de ioduro de tetraetilamonio (Et₄NI) a la mezcla de reacción.



En los últimos años se ha descrito el uso de ioduro de samario (SmI₂) para promover 2,3-di-*O*-acil eliminaciones. Así, Inanaga y col.⁵⁷ trataron diferentes 1,4-lactonas peracetiladas con una solución de SmI₂ en THF y en presencia de una fuente de protón (ácido píválico o acético), obteniéndose las correspondientes lactonas α,β -insaturadas como producto mayoritario, acompañadas de la formación del 2-desoxiderivado en proporciones pequeñas. Para la ribonolactona peracilada (134), se obtuvieron ambos productos (135 y 136) cuando se empleó como donador de protón al ácido píválico, mientras que en presencia de ácido acético sólo se detectó la formación del butenólido 136.

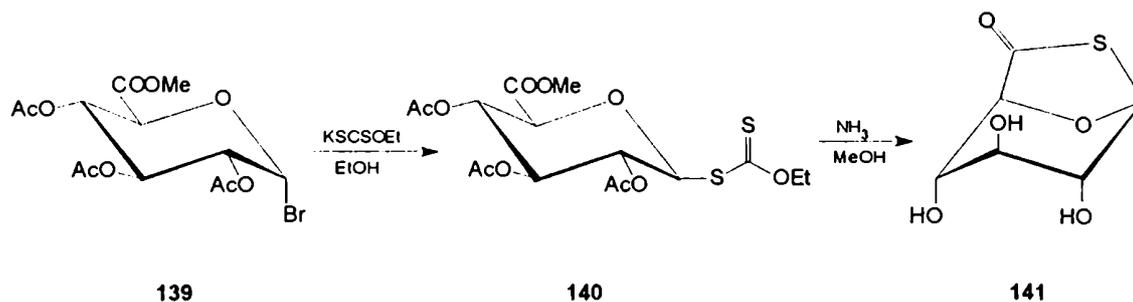


Recientemente, Hanessian y col.⁵⁸ describieron que las aldono-1,4- ó 1,5-lactonas perbenzoiladas conducían a las correspondientes 2-enolactonas por tratamiento con 3 equivalentes de SmI_2 en THF. Así, por ejemplo, la reacción de **137** con SmI_2 condujo en forma instantánea al correspondiente butenóido **138**.

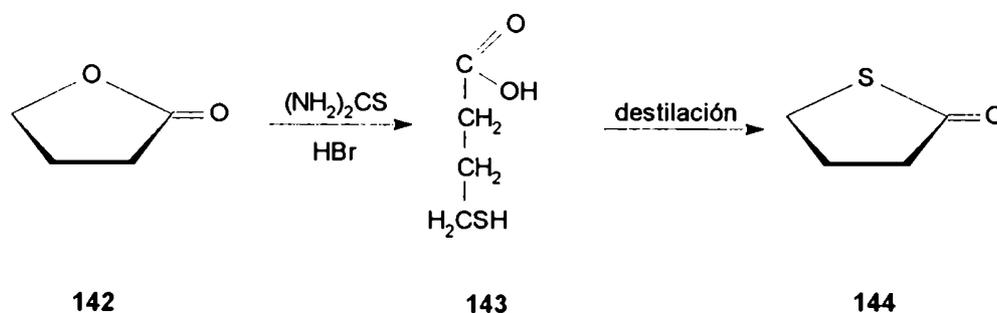


SÍNTESIS DE TIOALDONOLACTONAS

Entre el extraordinario número de derivados descritos para la ribonolactona no figuraba su análogo 4-azufrado, es decir, la 4-tio-D-ribono-1,4-lactona. En realidad, en la literatura se encuentran muy pocos ejemplos de síntesis de anillos tioaldonolactónicos. El primer antecedente de un anillo tiolactónico de un azúcar data de 1960, cuando Akagi y col.⁵⁹ describieron la obtención de la tiolactona del ácido 1-tio-D-glucurónico *via* un intermediario xantato. A partir del 2,3,4-tri-O-acetil-1-bromo-1-desoxi- α -D-glucopiranoato de metilo (139) y por desplazamiento nucleofílico con la sal potásica del xantato de etilo en EtOH anhidro se obtuvo el tionocarbonato 140. Éste se trató con amoníaco metanólico para dar la 1-tio- β -D-glucopirano-1,6-tiolactona (141), la cual se caracterizó por la absorción característica del tiol éster a 1674 cm^{-1} . El compuesto 141 se aisló como un polvo amorfo, sin pf definido.



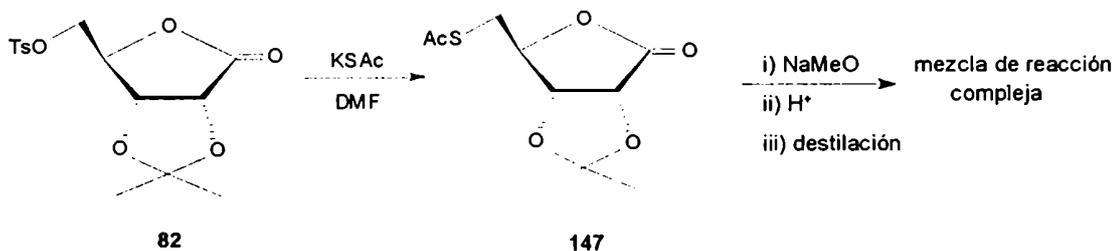
Los intentos de preparación de tioaldonolactonas han sido escasos, y la única ocasión en la que se obtuvo una aldonotiolactona fue en la reacción de la 2,3-O-isopropilidén-D-eritrono-1,4-lactona (145) con tioacetato de potasio en DMF.⁶⁰ Considerando que por ataque de un nucleófilo azufrado (tiourea en HBr) a C-4, la γ -butirolactona (142) se convertía en el ácido 4-mercaptobutírico (143),



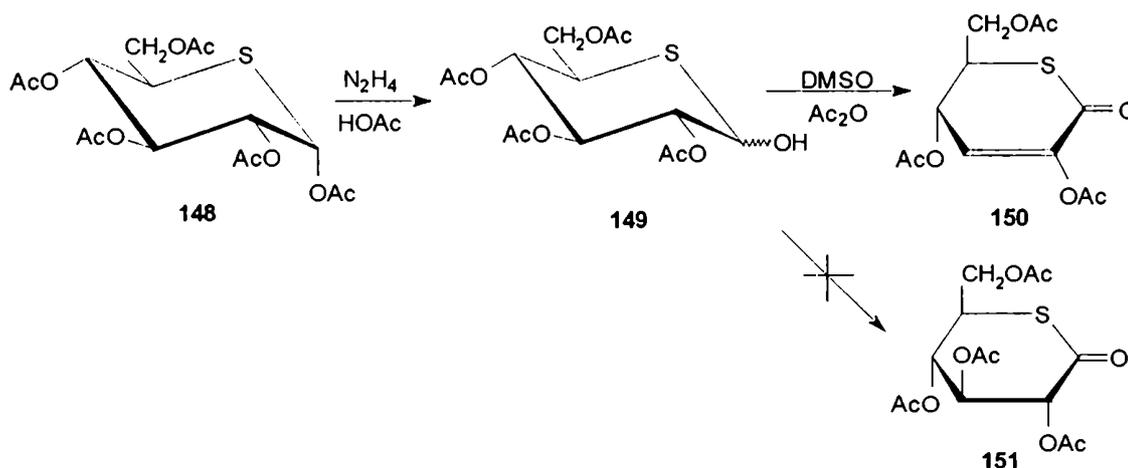
el cual por destilación conduce a la γ -tiobutirilactona (144), Dominguez y Owen⁶⁰ aplicaron la reacción a la 2,3-*O*-isopropilidén-*D*-eritrono-1,4-lactona (145), empleando como nucleófilo al tioacetato de potasio en DMF. Por acidificación de la mezcla de reacción y destilación se aisló la 2,3-*O*-isopropilidén-4-tio-*D*-eritrono-1,4-lactona (146). En este caso, el tionucleófilo ataca a C-4 para dar el ácido 4-mercaptoaldónico, el cual tiolactoniza por destilación. Sin embargo, esta secuencia no resultó conveniente cuando se aplicó a lactonas de mayor número de carbonos, en las cuales el nucleófilo atacaría a un C más sustituido. Por ejemplo, por tratamiento de *D*-glucono-1,5-lactona con tiourea en HBr , seguido de hidrólisis alcalina, se obtuvo una mezcla compleja cuyo espectro de IR mostró, entre otras señales en la región del carbonilo, las absorciones a 1660 y 1700 cm^{-1} , las cuales se atribuyeron a la presencia de δ - y γ -tiolactonas, respectivamente, aunque los productos no fueron aislados ni caracterizados.



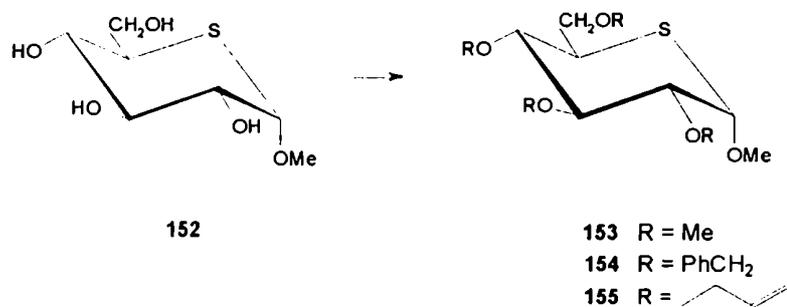
Una estrategia alternativa para la síntesis de tiolactonas consistió en introducir azufre en una aldonolactona en una posición diferente a la involucrada en el anillo lactónico, para luego tiolactonizar en condiciones adecuadas para la contracción o expansión del anillo.⁶⁰ Así, la reacción de 2,3-*O*-isopropilidén-5-*O*-(*p*-toluensulfonil)-**D**-ribono-1,4-lactona (**82**) con tioacetato de potasio en DMF condujo a la 5-*S*-acetil-2,3-*O*-isopropilidén-5-tio-**D**-ribono-1,4-lactona (**147**). Por desacetilación de **147** con NaMeO, seguida de acidificación y destilación, se obtuvo un jarabe cuyo espectro IR mostró máximos de absorción a 1700, 1750 y 1785 cm⁻¹, sugiriendo la presencia de las γ -tiolactona, δ -lactona y γ -lactona; pero no se detectó absorción cerca de 1665 cm⁻¹, característica de una δ -tiolactona. La formación de la γ -tiolactona y la δ -lactona podría ocurrir solamente por migración del grupo azufrado de C-5 a C-4. De la mezcla compleja de reacción no se aisló ninguno de sus posibles componentes. Este procedimiento tampoco resultó satisfactorio en el caso de la 2,3-*O*-isopropilidén-5-*O*-(*p*-toluensulfonil)-**L**-ramnono-1,4-lactona, pues cuando se intentó el desplazamiento del tosilato por KSAc o KSBz, de la mezcla de reacción no fue posible aislar ningún producto reconocible, probablemente porque el desplazamiento selectivo del grupo sulfonilo es menos factible por ser secundario y por lo tanto menos reactivo.



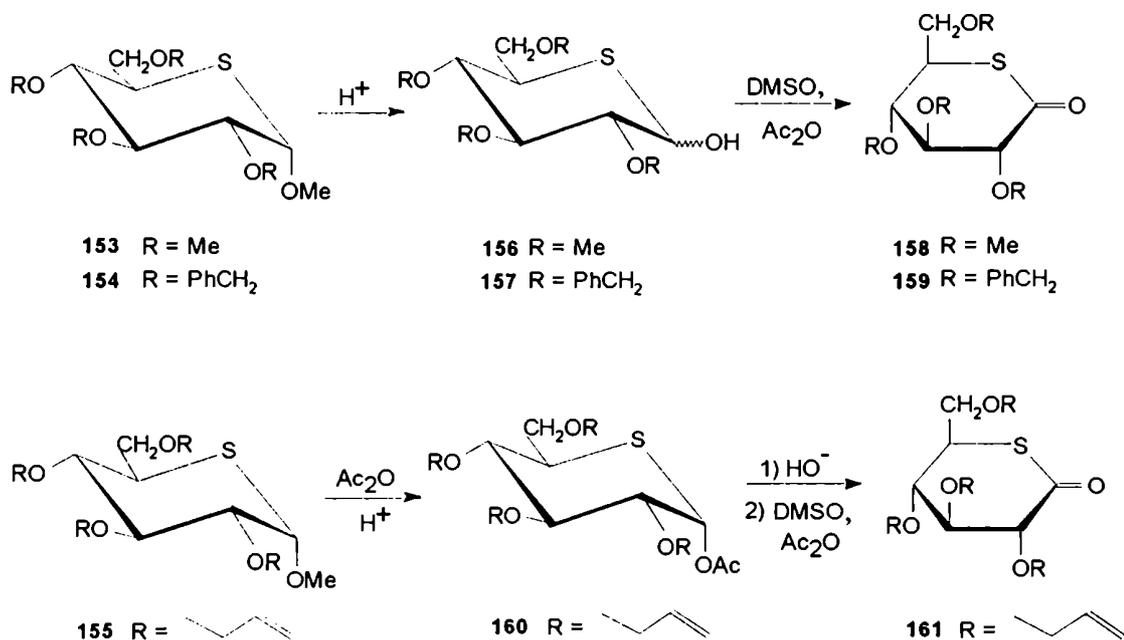
Recientemente, Yuasa y col.⁶¹ describieron la obtención de derivados per-*O*-alquilados de 5-tio-*D*-glucono-1,5-lactona. En una primera instancia se partió de la 1,2,3,4,6-penta-*O*-acetil-5-tio- α -*D*-glucopiranososa (148), la cual por tratamiento con acetato de hidracina condujo al correspondiente tetraacetato (149), con el HO-anomérico libre. Sin embargo, cuando se intentó la oxidación de 149 con DMSO y anhídrido acético, no se observó la formación de 151 sino que se obtuvo la enonolactona 150, por eliminación β del grupo acetoxi, en forma similar a lo observado para la oxidación de la correspondiente lactona análoga oxigenada.⁶²



La obtención de derivados de la 5-tio-*D*-glucono-1,5-lactona fue posible a partir de tres diferentes 2,3,4,6-tetra-*O*-alquil derivados [metil (153), bencil (154) y alil (155)] del metil 5-tio- α -*D*-glucopiranosido (152), obtenidos por reacción con el correspondiente haluro de alquilo e NaH en DMF.



Por hidrólisis de **153** y **154** se obtuvieron las 2,3,4,6-tetra-*O*-alquil-5-tio- α -D-glucopiranosas **156** y **157**, respectivamente. La oxidación de **156** y **157** con DMSO/Ac₂O condujo a 2,3,4,6-tetra-*O*-metil- (**158**) y 2,3,4,6-tetra-*O*-bencil-5-tio-D-glucono-1,5-lactona (**159**). Por acetólisis de **155** con HOAc/Ac₂O/H₂SO₄ se obtuvo el 1-monoacetato **160**, que por desacetilación, seguida de oxidación con DMSO, condujo a la 2,3,4,6-tetra-*O*-alil-5-tio-D-glucono-1,5-lactona (**161**).



RESULTADOS Y DISCUSIÓN

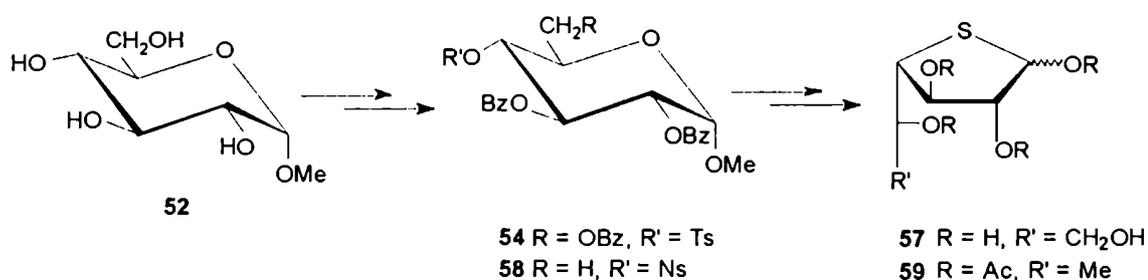
CAPÍTULO III

SÍNTESIS DE 4-TIO-L-RAMNOFURANOSA

SÍNTESIS DE 4-TIO-L-RAMNOFURANOSA (190)

Las interesantes propiedades biológicas, la reactividad química y características conformacionales particulares de los tioazúcares⁶³ han potenciado el desarrollo de procedimientos sintéticos para su preparación. Desde la primera síntesis de una 4-tiopentosa⁶⁴ (4-tio-D y L-ribosa) en 1964, se han descrito hasta el presente numerosas síntesis de 4-tiopentosas y 4-tiohexosas. Entre las primeras, además de las dos ya mencionadas, se han sintetizado la 4-tio-D-xilosa,⁶⁵ la 2-desoxi-4-tio-D-*eritro*-pentosa⁶⁶ y la 4-tio-D-arabinosa.⁶⁷ También se describió una síntesis alternativa de la 4-tio-D-ribosa.⁶⁸ Entre las 4-tiohexosas sintetizadas se encuentran la 6-desoxi-4-tio-D-glucosa,⁶⁹ la 4-tio-D-glucosa,⁷⁰ la 6-desoxi-4-tio-D-idosa,⁷¹ la 4-tio-D-gulosa,⁷² la 4-tio-D-manosa,⁷² la 4-tio-D-talosa,⁷⁴ la 4-tio-D-galactosa,²⁷ y la 6-desoxi-4-tio-D-galactosa²⁸ (4-tio-D-fucosa).

Estas dos últimas tiohexosas se sintetizaron en este laboratorio, con buenos rendimientos, mediante una secuencia (detallada en el capítulo I) cuyo paso clave consistió en la sustitución de un grupo 4-sulfoniloxi de un monosacárido convenientemente protegido (54 ó 58), por un nucleófilo precursor de tiol. En este caso, la 4-tio-D-galactofuranosa²⁷ (57) y los derivados acetilados de la 4-tio-D-fucofuranosa²⁸ (59) se obtuvieron a partir del mismo monosacárido, el metil α -D-glucopiranosido (52).



Con el objeto de verificar la utilidad del método desarrollado para obtener otros tioazúcares, y considerando las dificultades que se encontraron para las reacciones de sustitución nucleofílica en 4-sulfonatos de la serie *mano*²⁵ (las cuales también se detallaron en el capítulo I) resultaba interesante estudiar la reacción de sustitución en sulfonil derivados de monosacáridos de distinta configuración. Por ejemplo, para obtener una 4-tiohexofuranosa de la serie *ramno*, y siguiendo la estrategia empleada para la síntesis de los tioazúcares de configuración *galacto*^{27,28} se requeriría un 4-sulfonato derivado del epímero en C-4 de la L-ramnosa, es decir de la L-talosa. El análisis del curso estereoquímico de la reacción indicaba que, en principio, la sustitución de un 4-sulfonato de configuración *talo* se vería libre del efecto β -*trans*-axial. Como se describió en el capítulo 1, este efecto es el que impide el desplazamiento directo de un sulfonato por un nucleófilo en aquellos monosacáridos que poseen un sustituyente β -*trans*-axial al sulfonato saliente.²⁶ El efecto β -*trans*-axial había sido atribuido a interacciones estéricas (1,3-diaxiales) y polares, entre el sustituyente electronegativo de C-2 y el nucleófilo cargado, en el estado de transición de la reacción. En el caso de un azúcar de configuración *ramno*, en el estado de transición podrían ocurrir interacciones estéricas y polares entre el sustituyente de C-2 y el sulfonato saliente de C-4 (por analogía hemos denominado este efecto como " β -*cis*-axial"). Se decidió pues intentar la síntesis de una 4-tiohexosa de configuración *mano*, y se eligió como "target" la 4-tio-L-ramnosa (6-desoxi-4-tio-L-manosa), pues además de nuestro interés por dilucidar estas cuestiones de índole estereoquímico, este tioazúcar podría ser importante desde el punto de vista biológico.

La L-ramnosa es un constituyente frecuente del lipopolisacárido (LPS) de la pared celular de las bacterias Gram-negativas.⁷⁵ Estas paredes celulares poseen un rígido entramado estructural conocido como peptidoglucano o mureína, al cual se asocian componentes accesorios, como polipéptidos, lipoproteínas y particularmente

el LPS mencionado, el cual contribuye a la especificidad antigénica de estas bacterias. Conocidas las propiedades de los tioazúcares como antimetabolito o inhibidores enzimáticos de rutas biosintéticas,²⁻¹⁰ consideramos que el análogo 4-azufrado de la L-ramnosa (la 4-tio-L-ramnosa) podría actuar como inhibidor de sistemas enzimáticos en estas bacterias, afectando la biosíntesis de la pared celular.

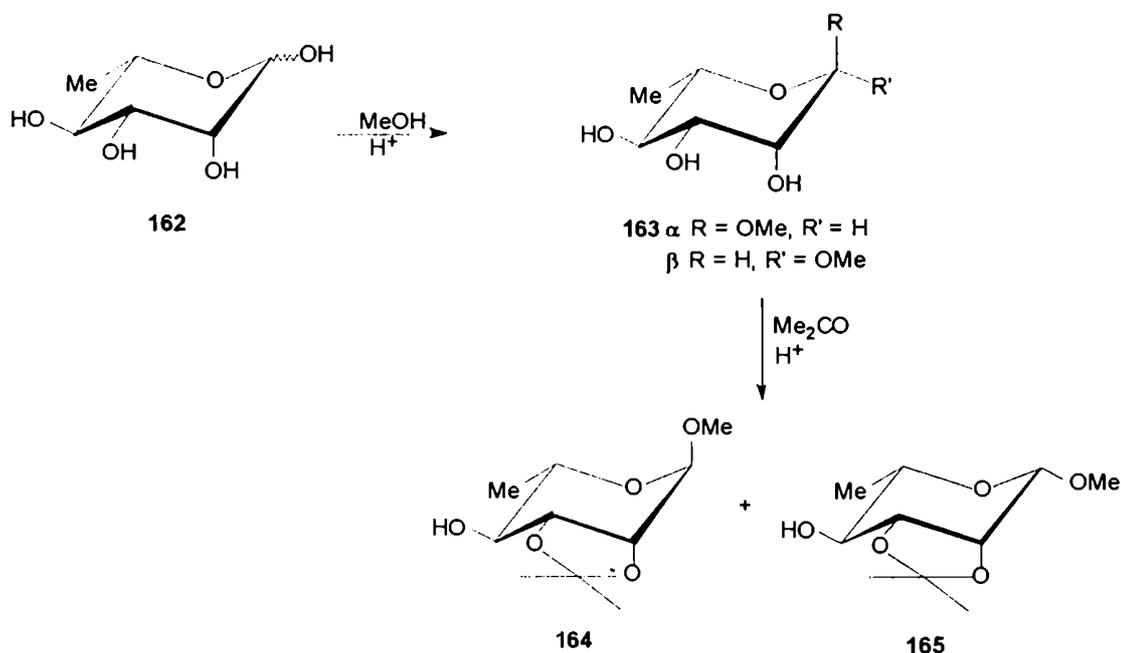
La síntesis de 4-tio-L-ramnofuranosa involucraría los siguientes pasos:

- obtención de un derivado de configuración *taló* convenientemente protegido, y cuyo HO-4 se encontrara libre;
- sulfonilación de HO-4;
- sustitución por un nucleófilo precursor de tiol, obteniendo derivados de la serie *ramno*;
- incorporación del azufre en el anillo.

Para ejecutar el primer paso de la secuencia mencionada era necesario sintetizar un derivado conveniente de la L-talosa, ya que no se disponía de derivados comerciales de dicho azúcar. Se consideró que la L-ramnosa sería un precursor adecuado, por tratarse de un compuesto comercial, por poseer el C-6 desoxigenado (6-desoxihexosa) y además porque de acuerdo a la literatura,^{76,77} el cambio de la estereoquímica de C-4 no implicaría mayores dificultades.

La L-ramnosa (162) se convirtió en el metil L-ramnósido mediante el método de glicosidación de Fischer, modificado por Clode.⁷⁸ Por tratamiento de 162 con metanol anhidro en presencia de una resina ácida (Dowex 50 W o Amberlite IR 120) se obtuvo la mezcla anomérica de metil ramnopiranosidos (163), siendo uno de los anómeros claramente mayoritario, de acuerdo al análisis por ccd. Dada la estereoquímica *cis* de HO-2 y HO-3 se procedió a la acetona de la mezcla 163 cruda con 2,2-dimetoxipropano en acetona y en presencia de ácido *p*-toluen-

sulfónico como catalizador,⁷⁹ obteniéndose los acetónidos correspondientes. El producto mayoritario se aisló por cromatografía en columna con 77% de rendimiento y se caracterizó como metil 2,3-O-isopropilidén- α -L-ramnopiranosido (164), por comparación con las constantes físicas ya descriptas⁸⁰ y en base a los datos espectroscópicos. En el espectro de RMN-¹H de 164 (Tabla I, Fig. 1) se observó el H-anomérico a 4,79 ppm con $J_{1,2} < 1$ Hz, y los singuletes correspondientes a los metilos del grupo protector a 1,46 y 1,29 ppm.. En el espectro de RMN-¹³C (Tabla III, Fig. 2) se confirmó la incorporación del grupo isopropilidén, observándose las señales de los metilos a 28,0 y 26,2 ppm, y la del C-acetálico a 109,5 ppm. El producto minoritario 165 (7,5% de rendimiento) se identificó como el anómero β , pues sus constantes físicas eran idénticas a las informadas⁸⁰ y su espectro de RMN-¹H (Tabla I) presentó la señal anomérica a 4,64 ppm con $J_{1,2} = 3,0$ Hz.



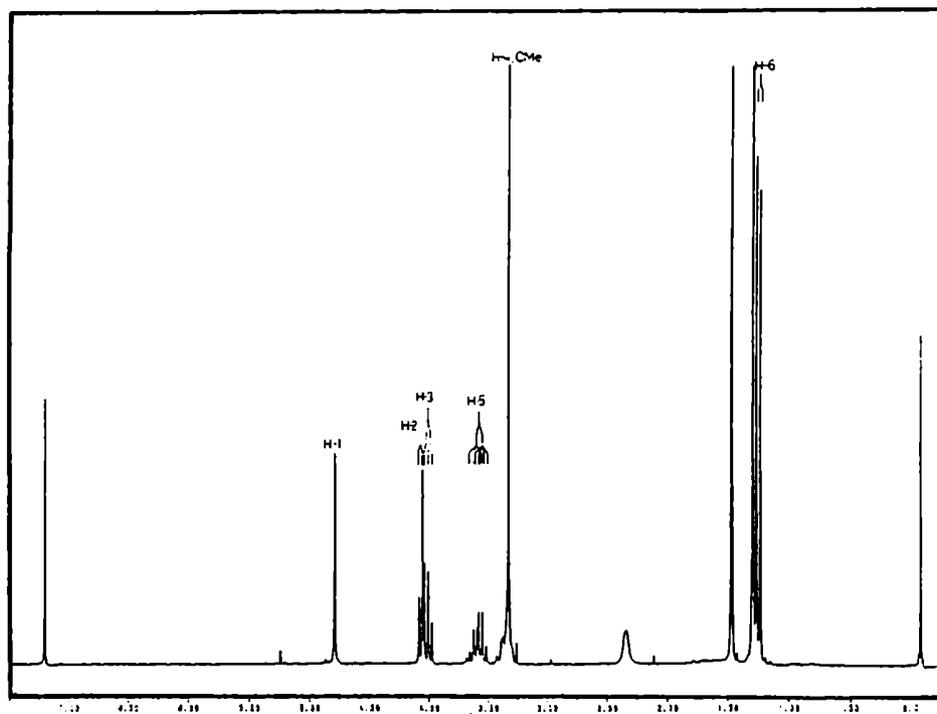


Figura 1. Espectro de RMN-¹H de 164

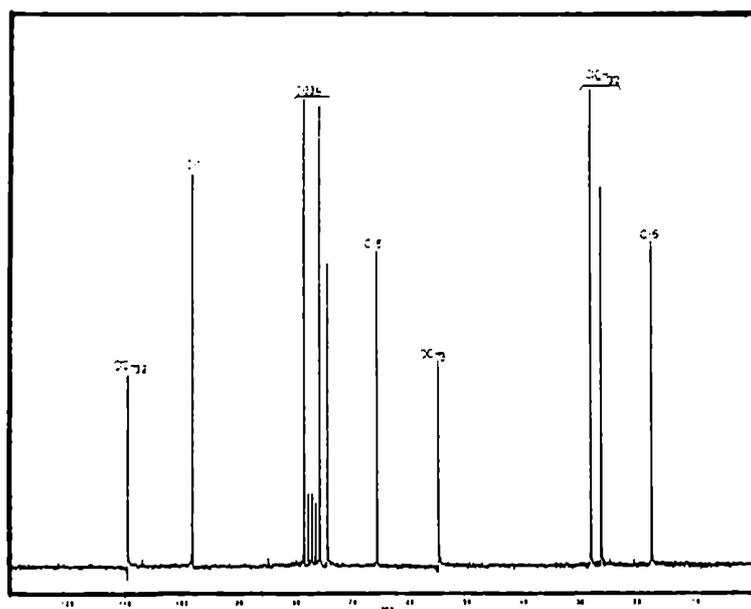
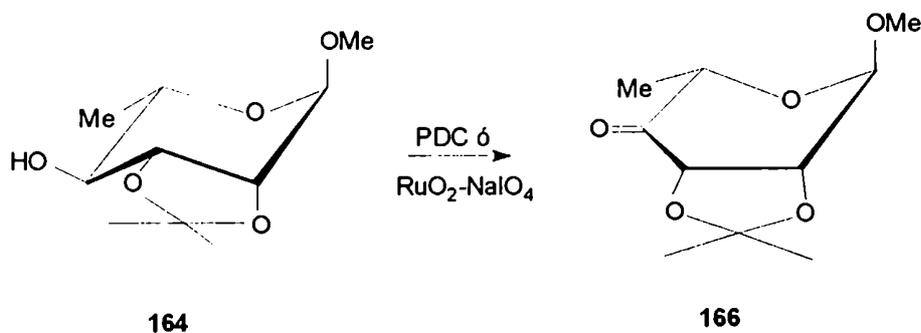


Figura 2. Espectro de RMN-¹³C de 164

Antecedentes en la literatura^{76,77} indicaban que un procedimiento conveniente para convertir **164** en el derivado de configuración *talo* consistía en la oxidación de HO-4 para luego reducir estereoselectivamente el grupo carbonilo generado.

En primera instancia, la oxidación se realizó con dicromato de piridinio⁷⁷ (PDC) obteniéndose, al cabo de 40 hs y luego de una purificación cromatográfica, la metil 6-desoxi-2,3-*O*-isopropilidén- α -L-*lixo*-hexapiranosid-4-ulosa (**166**). El espectro de RMN-¹H de **166** (Tabla I, Fig. 3) mostró la desaparición de la señal correspondiente a H-4, y un desplazamiento a campos bajos para las señales correspondientes a H-2, H-3 y H-5. Aunque la reacción con PDC condujo a **167** con un buen rendimiento (82%), se realizó también la oxidación de **164** con RuO₂-NaIO₄⁸¹ con fines comparativos. Mediante esta técnica se obtuvo la ulosa **167** con un rendimiento mayor (92%), y, además, en este caso el producto crudo pudo emplearse sin purificación cromatográfica para el paso siguiente de reducción.



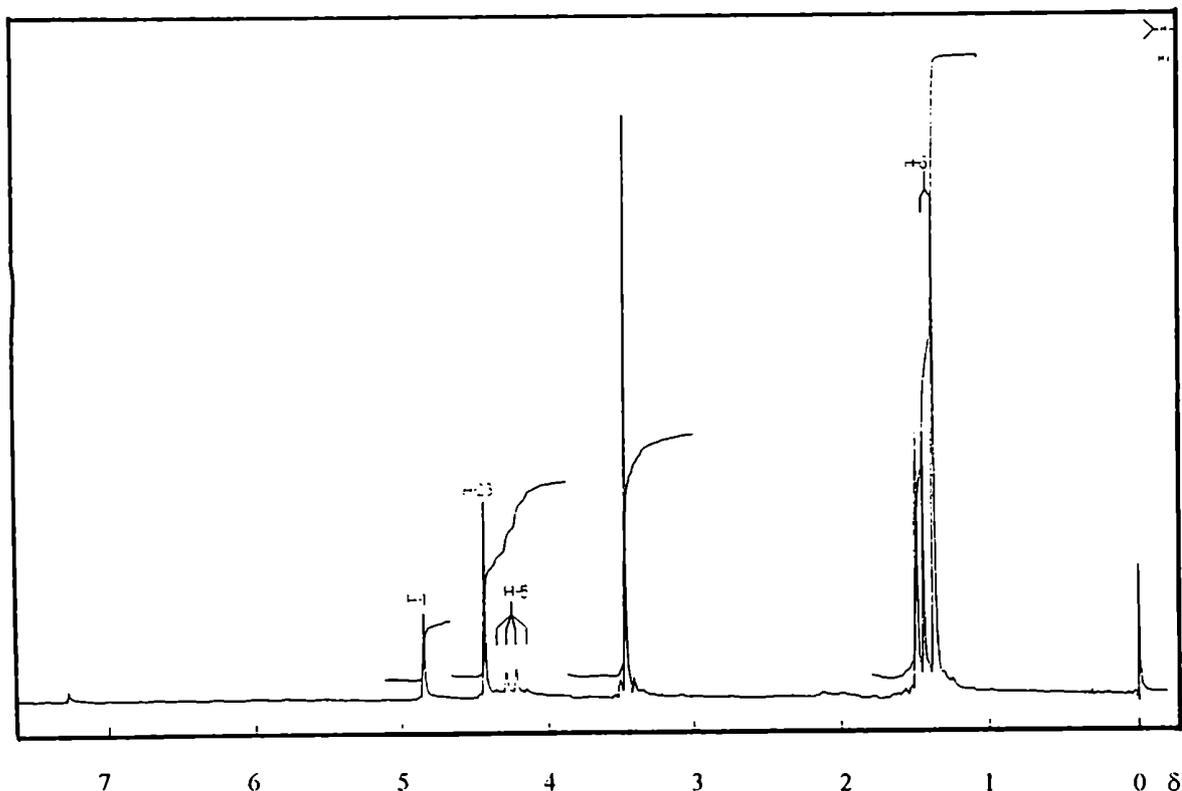


Figura 3. Espectro de RMN-¹H de 166

El tratamiento de la ulosa 166 con NaBH₄ en EtOH condujo con excelente selectividad diastereofacial al metil 6-desoxi-2,3-*O*-isopropilidén- α -L-talopiranosido 167 con rendimiento cuantitativo. La alta estereoselección en la reducción puede justificarse considerando la congestión estérica provocada por los grupos vecinos al carbonilo, ubicados ambos en la cara inferior de la molécula, la cual induce el acercamiento del agente reductor por la cara opuesta menos impedida, generando de este modo un hidroxilo axial.

El cambio de configuración del C-4 respecto del monosacárido de partida (165) se evidenció en el espectro de RMN-¹H de 167 (Tabla I, Fig. 4), dado que las constantes de acoplamiento del H-4 indicaron una relación *cis*⁸² de éste con los

hidrógenos vecinos ($J_{3,4} = 4,5$ Hz; $J_{4,5} < 1$ Hz). Las señales correspondientes a H-3 y H-5 mostraban un corrimiento a campos altos respecto del precursor 166, consistente con la reducción del grupo carbonilo, la cual era también evidente en el espectro de RMN- ^{13}C de 167 (Tabla III, Fig. 5), donde la señal debida a C-4 experimentó un desplazamiento a campos altos (δ 66,6) con respecto a la misma señal de 165.

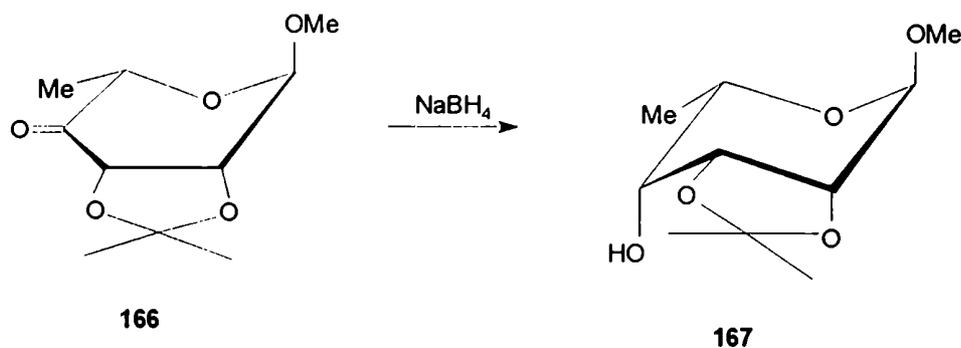


Tabla I. Datos de RMN- ^1H de los compuestos 164-167

Comp.	δ (ppm)								J (Hz)				
	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6	OCH ₃	(CH ₃) ₂ C	J _{1,2}	J _{2,3}	J _{3,4}	J _{4,5}	J _{5,6}
164	4,79	4,06	4,00	3,37	3,58	1,25	3,33	1,29, 1,46	< 1	5,8	5,8	9,3	6,2
165	4,64	4,26	4,02	3,30 - 3,60	1,36	3,58	1,31, 1,54		3,0	5,5	5,5		
166	4,85	← 4,43 →			4,25	1,40	3,46	1,36, 1,45	< 1				6,5
167	4,93	4,06	4,20	3,57	3,83	1,35	3,40	1,38, 1,59	< 1	5,5	4,5	< 1	6,3

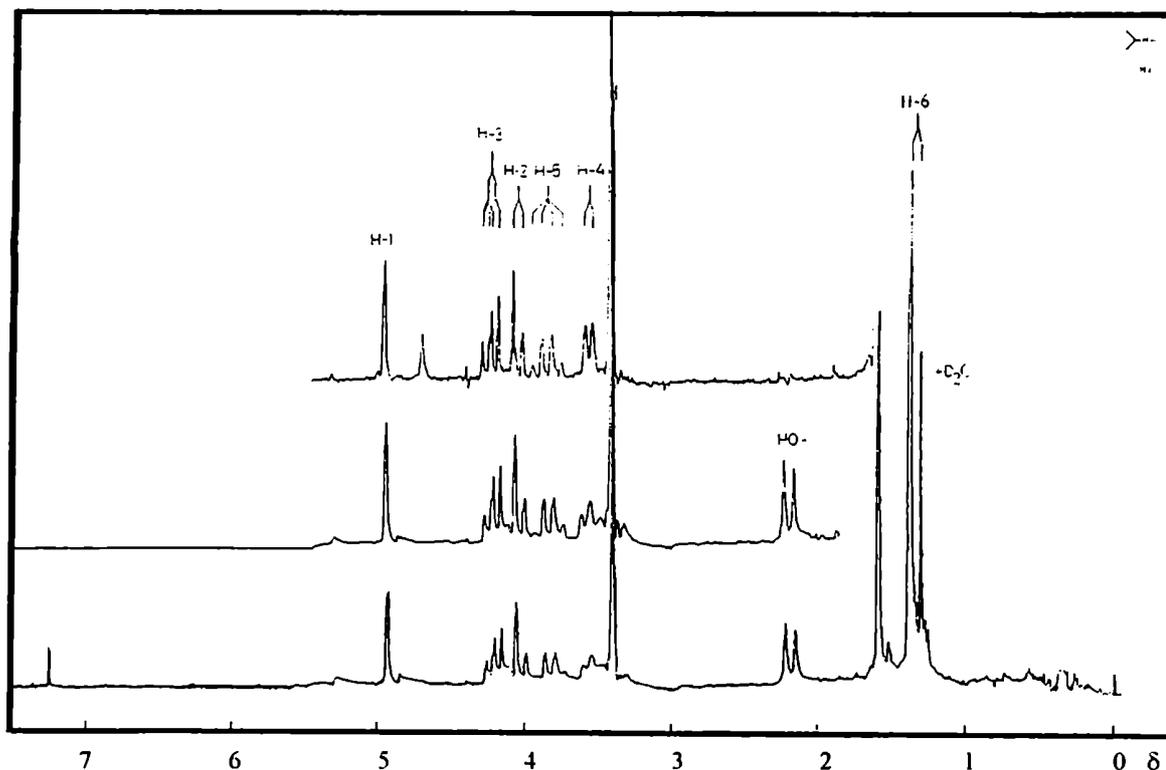


Figura 4. Espectro de RMN-¹H de 167

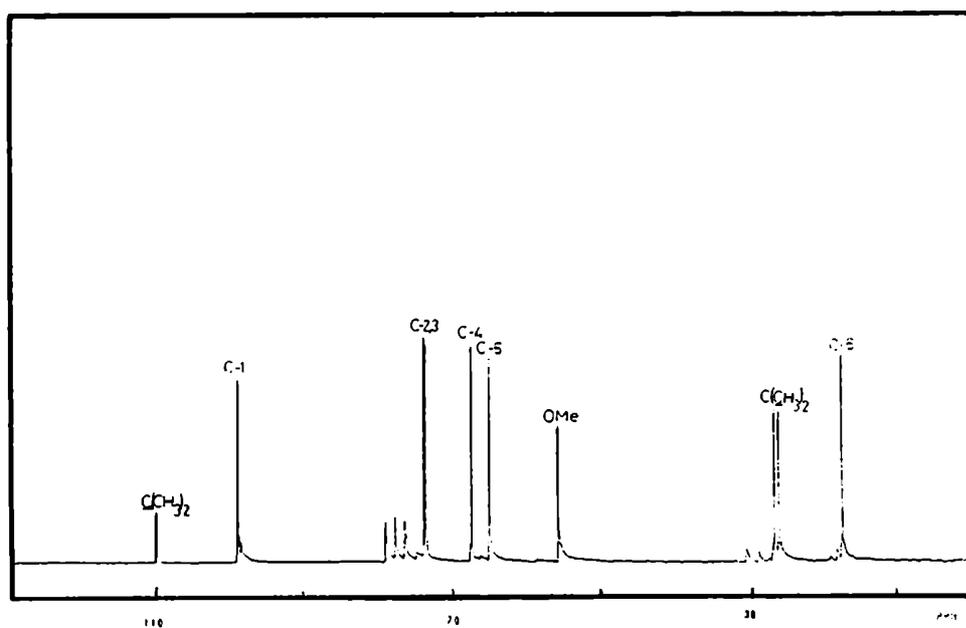
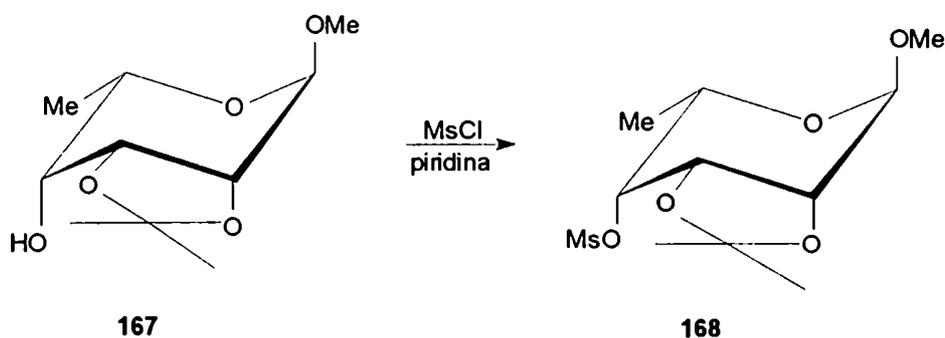


Figura 5. Espectro de RMN-¹³C de 167

La sulfonilación del HO-4 de **167** conduciría al 4-sulfonato de la 6-desoxi-L-talosa, intermediario clave de la ruta sintética propuesta. En primera instancia, se preparó el metil 6-desoxi-2,3-*O*-isopropilidén-4-*O*-(metansulfonil)- α -L-talopiranosido (**168**) por tratamiento de **167** con cloruro de metansulfonilo (cloruro de mesilo) en piridina. El espectro de RMN- ^1H de **168** (Tabla II, Fig. 6) mostró un desplazamiento a campos bajos (1,09 ppm) para la señal correspondiente a H-4 por efecto de la mesilación, y los H-3 y H-5 experimentaron un ligero desplazamiento, en el mismo sentido, del orden de 0,2 ppm, con respecto a las mismas señales de **167**. La incorporación del grupo mesilo también se evidenció por la presencia de la señal correspondiente al metilo del mesilato a 3,11 ppm. En concordancia con lo descrito para otros monosacáridos,^{27,28,83} en el espectro de RMN- ^{13}C de **168** (Tabla III, Fig. 7) se observó un desplazamiento a campos bajos para C-4 (8,6 ppm) y a campos altos para C-3 y C-5 (2,5 y 0,9 ppm, respectivamente), comparado con los mismos carbonos de **167**. La señal del metilo del mesilato apareció a 38,7 ppm.



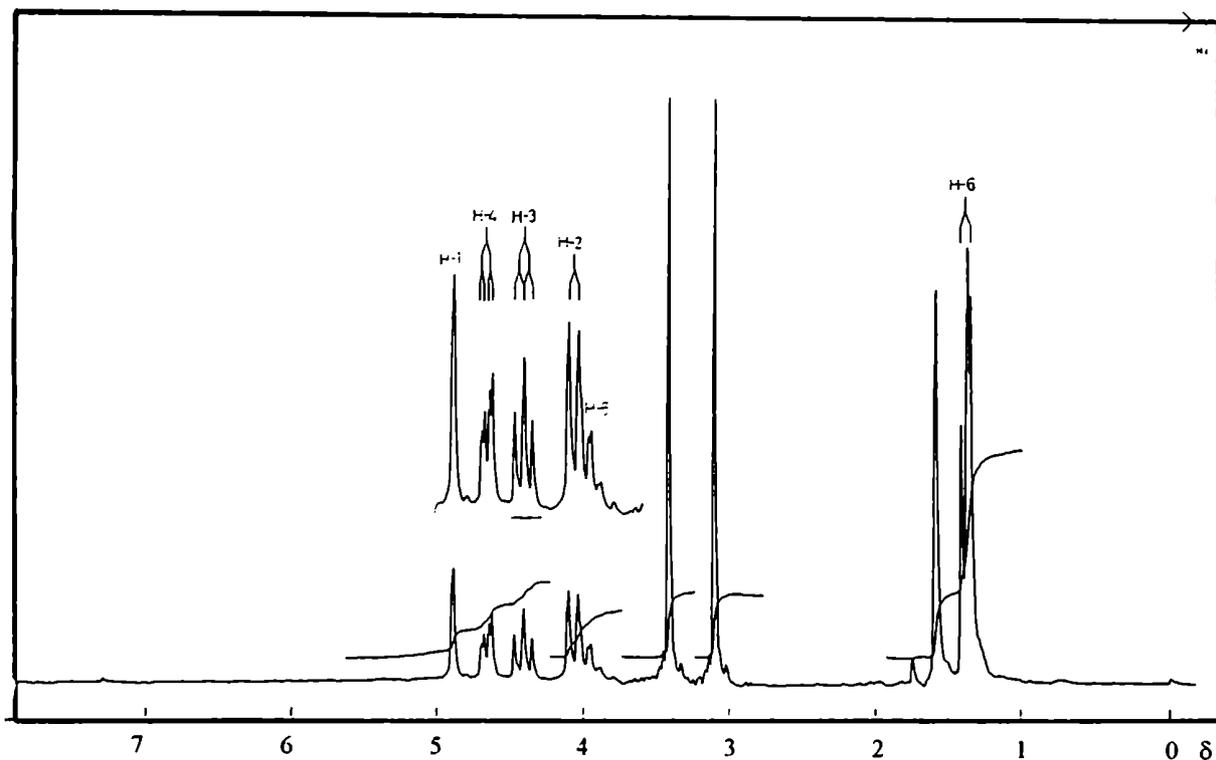


Figura 6. Espectro de RMN- ^1H de 168

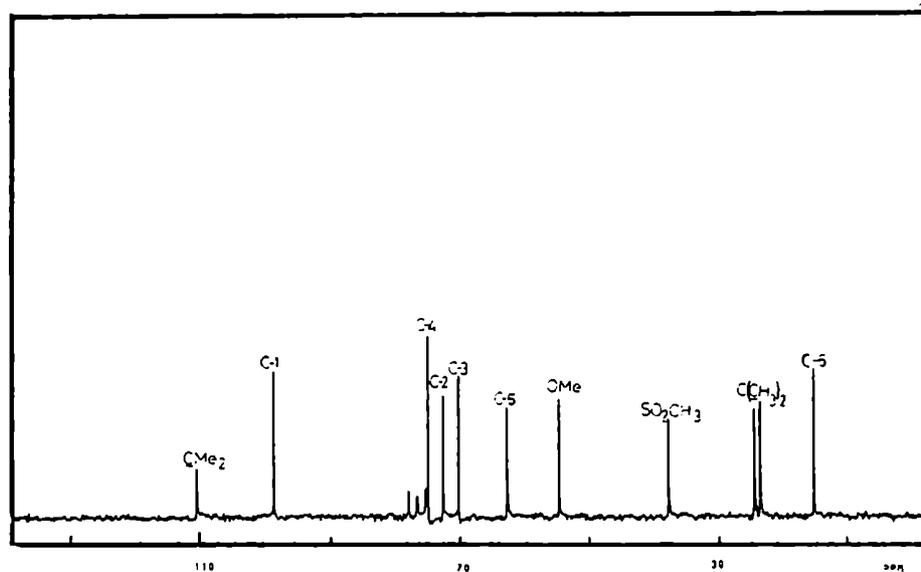


Figura 7. Espectro de RMN- ^{13}C de 168

El paso siguiente de la síntesis consistía en la sustitución del sulfonato de C-4 por un nucleófilo azufrado. Los resultados obtenidos previamente en nuestro laboratorio^{25,27,28} en reacciones de sustitución de sulfonatos por nucleófilos azufrados, indicaban que era conveniente llevar a cabo la reacción a 110°C con exceso de KSCN como agente nucleofílico, y DMF como solvente. Sin embargo, todas las condiciones de reacción ensayadas (diferente relación KSCN/sulfonato, diferentes concentraciones y diferentes temperaturas), condujeron a la descomposición total de **168** y a la formación de productos alquitranosos, que no fueron analizados.

Con la finalidad de facilitar la reacción de sustitución se consideró conveniente incrementar la capacidad nucleófuga del grupo saliente, por lo cual se procedió a preparar el (*p*-nitrobencén)sulfonato (nosilato) de **167**, conocidas sus propiedades de mejor grupo saliente.^{25,28,84} Cuando la reacción se llevó a cabo empleando cloruro de *p*-(nitrobencén)sulfonilo (cloruro de nosilo), no se observó transformación apreciable de **167**, pero cuando la misma reacción se realizó en presencia de 4-dimetilaminopiridina⁸⁵ y trietilamina, el análisis por ccd reveló la transformación de **167** en un único producto de mayor movilidad. Sin embargo, durante el procesamiento y la purificación cromatográfica de la mezcla de reacción se detectó la aparición de un producto adicional de menor movilidad. La fracción menos polar se caracterizó como metil 6-desoxi-2,3-*O*-isopropilidén-4-*O*-[(*p*-nitrobencén)sulfonyl]- α -L-talopiranosido (**169**). El espectro de RMN-¹H de **169** (Tabla II, Fig. 8) mostró la presencia de señales en la zona aromática, y se observó un desplazamiento característico de H-4 a campos bajos (1,32 ppm) con respecto a la señal del mismo hidrógeno en **167**. Las señales correspondientes a H-3 y H-5 también resultaron ligeramente desprotegidas, verificando un desplazamiento de 0,15 y 0,19 ppm, respectivamente. El espectro de RMN-¹³C de **169** (Tabla III, Fig. 9) confirmó la

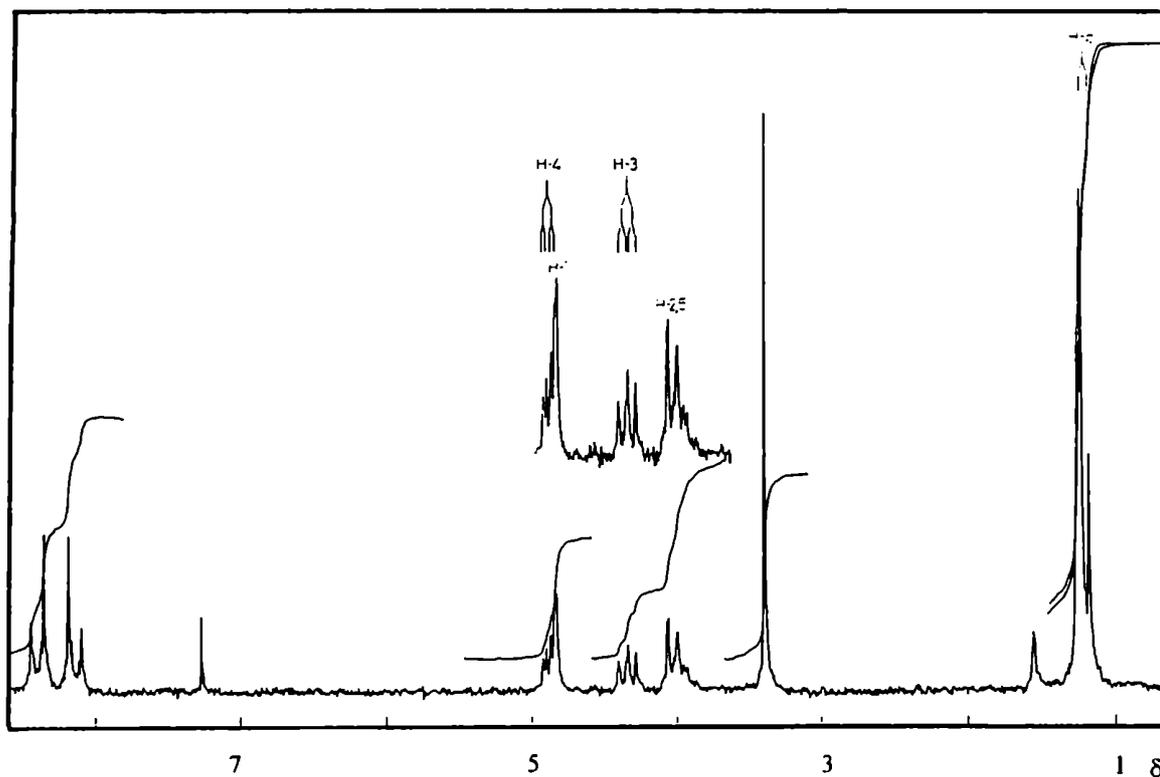


Figura 8. Espectro de RMN-¹H de 169

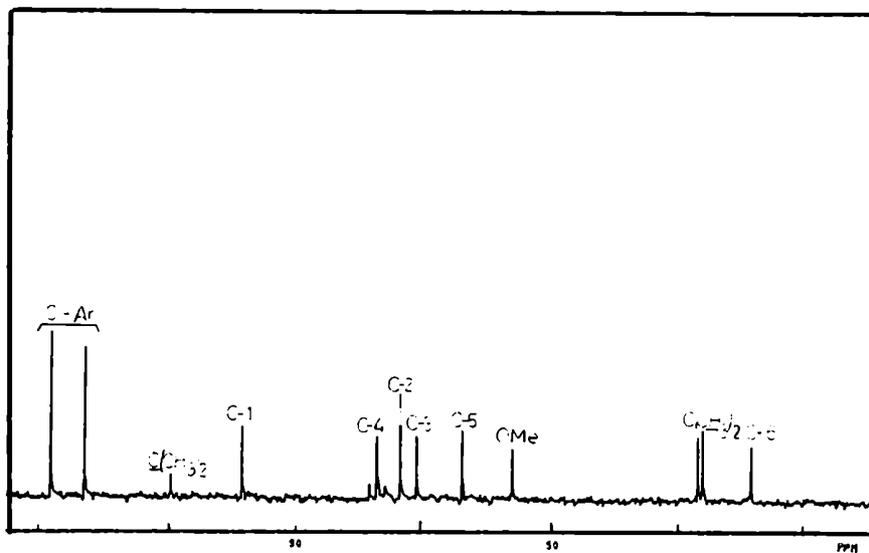
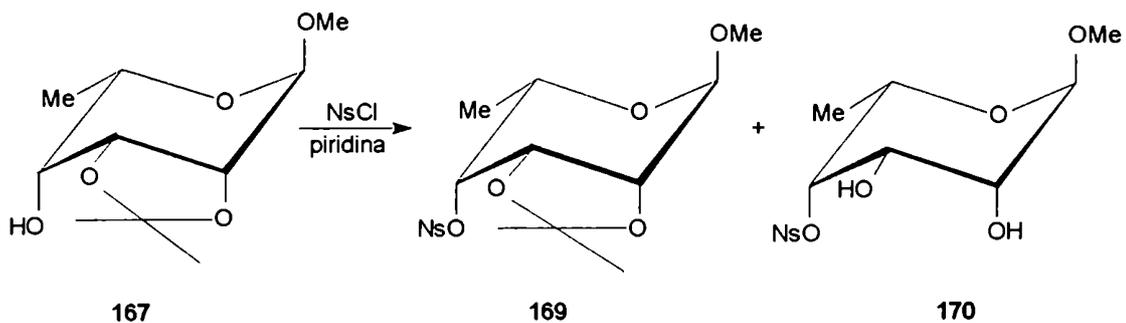


Figura 9. Espectro de RMN-¹³C de 169

estructura propuesta, observándose para la señal de C-4 un corrimiento a campos bajos de 10,3 ppm y un desplazamiento a campos altos para las señales de C-3 y C-5, con respecto a las mismas señales de 167.

El análisis del espectro de RMN-¹H (Tabla II, Fig. 10) del compuesto de menor movilidad mostró la ausencia de las señales correspondientes a los metilos del grupo isopropilidén, observándose también un desplazamiento a campos altos (~ 0,4 ppm) de las señales de H-2 y H-3, con respecto a las mismas señales de 167. Este producto se formuló como metil 6-desoxi-4-*O*-[(*p*-nitrobencén)sulfonil]- α -L-talopiranosido (170). La desacetilación se evidenció también en el espectro de RMN-¹³C de 170 (Tabla III, Fig. 11), por el apantallamiento,⁸⁶ respecto de las mismas señales de 169, de las señales de C-2 y C-3 (4,3 y 5,6 ppm, respectivamente), los cuales ya no forman parte del anillo oxolano, y por la desaparición de las señales de los metilos y del carbono acetálico.



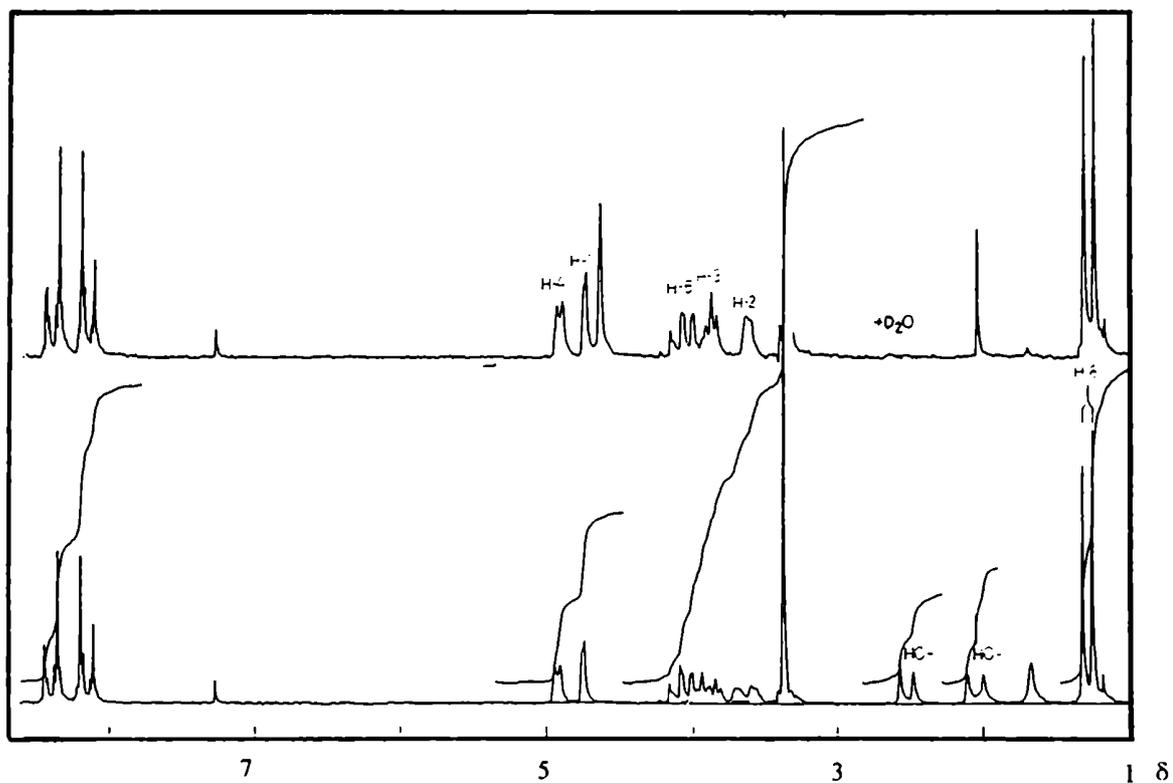


Figura 10. Espectro de RMN-¹H de 170

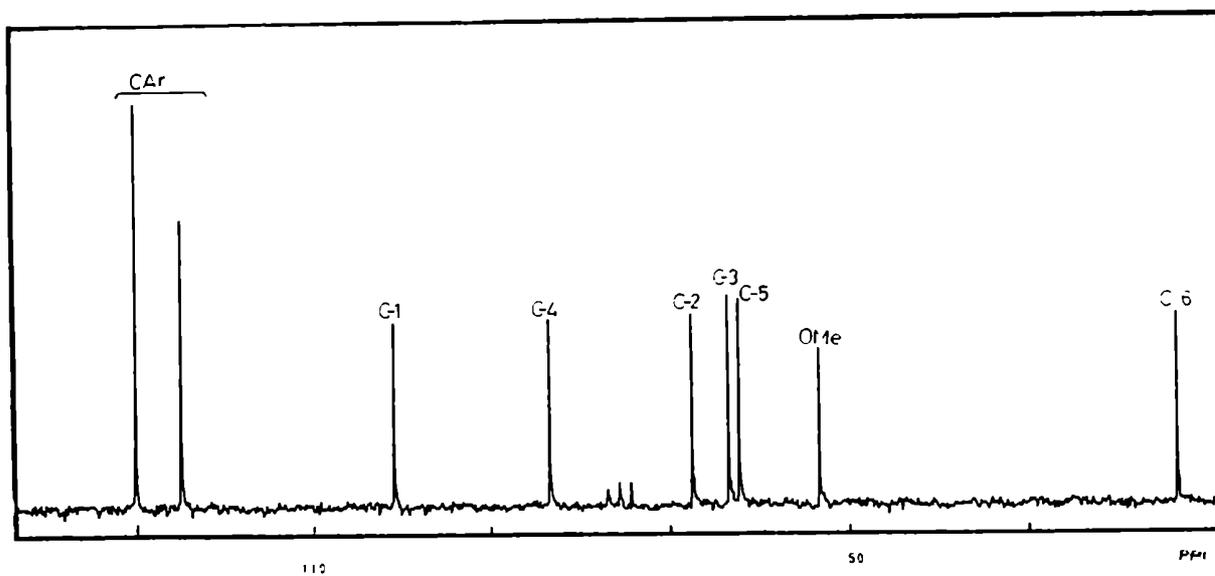


Figura 11. Espectro de RMN-¹³C de 170

Desafortunadamente todos los intentos de sustitución del nosilato de 169 por KSCN resultaron infructuosos. Conocidas las propiedades del trifluorometansulfonato (triflato) como un excelente grupo saliente bajo condiciones de reacción suaves,⁸⁷ se decidió sintetizar el 4-triflato de 167. El curso de la reacción de 167 con anhídrido trifluorometansulfónico, en presencia de 2,6-di-*ter*-butil-4-metilpiridina, se siguió por ccd hasta observar conversión completa de 167 en un único producto de mayor movilidad. Sin embargo, y en forma análoga a lo sucedido con la obtención de los nosilatos 169 y 170, luego de la purificación cromatográfica de la mezcla de reacción se detectaron dos productos. El espectro de RMN-¹H del compuesto menos polar (Tabla II, Fig. 12) resultó similar al de 169, observándose en el espectro de RMN-¹³C (Tabla III, Fig. 13) un desplazamiento mucho mayor a campos bajos para C-4 (15 ppm con respecto a la misma señal en 167). También se detectó la señal del CF₃, centrada a 118 ppm y con un acoplamiento de 318,5 Hz, por lo cual este producto se formuló como metil 6-desoxi-2,3-*O*-isopropilidén-4-*O*-(trifluorometansulfonil)- α -L-talopiranosido (171).

El espectro de RMN-¹H (Tabla II, Fig. 14) del compuesto de menor movilidad no mostró las señales correspondientes a los metilos del acetónido, indicando la hidrólisis del grupo isopropilidén, también responsable del desplazamiento a campos altos de H-2 y H-3. Este apantallamiento se detectó también en el espectro de RMN-¹³C (Tabla III, Fig. 15), en el cual las señales de C-2 y C-3 se desplazaron en 3,9 y 5 ppm, respectivamente, con respecto a las mismas señales en el espectro de 171. La señal de C-4 experimentó un corrimiento en 6,7 ppm a campos bajos y no se observaron las señales de los metilos ni del C acetálico del grupo protector. En base a estos datos, el producto se caracterizó como metil 6-desoxi-4-*O*-(trifluorometansulfonil)- α -L-talopiranosido (172).

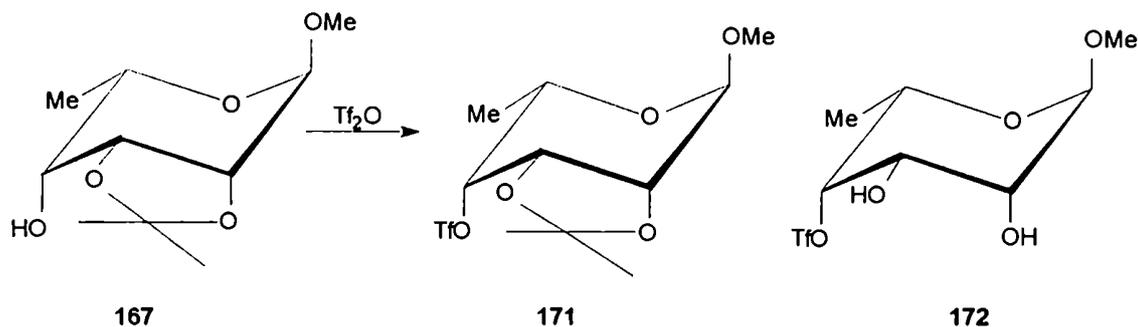


Tabla II. Datos de RMN-¹H de los compuestos 167-172

Comp.	δ (ppm)								J (Hz)				
	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6	OCH ₃	(CH ₃) ₂ C	J _{1,2}	J _{2,3}	J _{3,4}	J _{4,5}	J _{5,6}
168^a	4,90	4,05	4,41	4,66	3,99	1,38	3,42	1,37, 1,59	< 1	6,0	5,4	2,0	6,3
169^b	4,85	4,02*	4,35	4,89	4,02*	1,22	3,40	1,18, 1,24	< 1	5,8	5,0	2,0	6,5
170^b	4,75	3,64	3,89	4,93	4,09	1,29	3,37		1,0	3,5	3,8	1,5	6,3
171	4,89	4,01*	4,40	4,86	4,01*	1,38	3,42	1,36, 1,59	< 1	6,0	5,0		6,5
172	4,84	3,77	3,99	4,97	4,09	1,37	3,41		1,5	3,5	3,8	1,0	6,5

^aLa señal de CH₃SO₂ apareció a 3,11 ppm. ^bLos H-aromáticos aparecieron a 8,14 y 8,40 ppm, con J_{orto} = 8,5 Hz. *La señal corresponde al centro del multiplete.

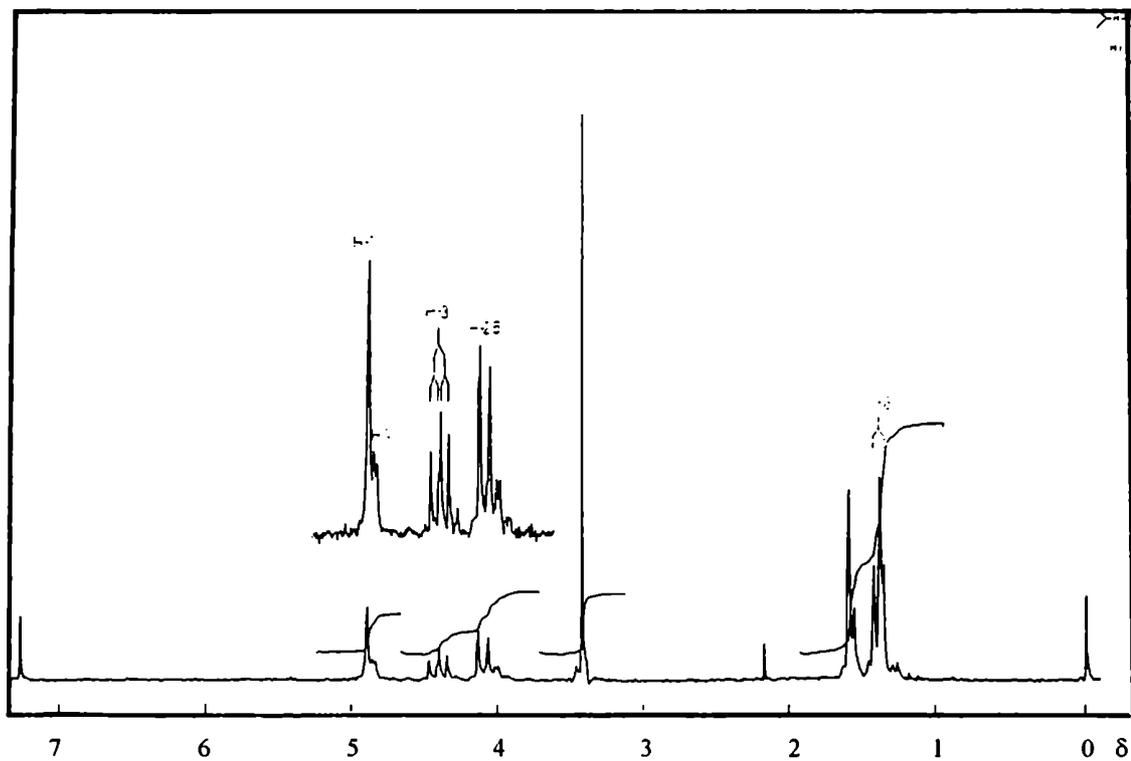
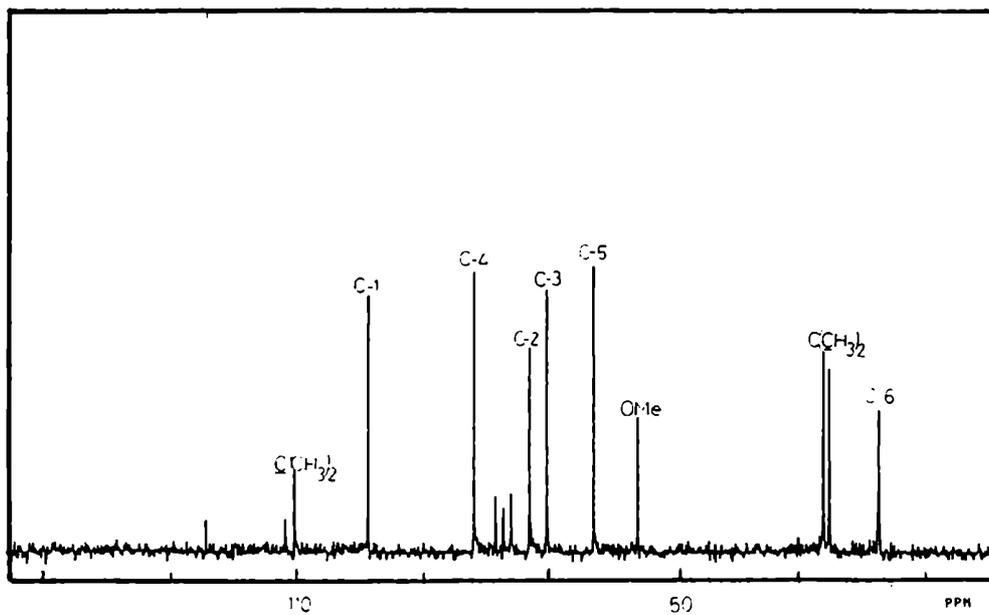
Figura 12. Espectro de RMN- ^1H de 171Figura 13. Espectro de RMN- ^{13}C de 171

Tabla III. Datos de RMN-¹³C de los compuestos 164-172

Comp.	δ (ppm)								
	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	OCH ₃	(CH ₃) ₂ C	(CH ₃) ₂ C
164	98,1	78,5*	75,8*	74,4*	65,7	17,5	54,0	109,5	28,0, 26,2
167	98,3	72,8*	73,1*	66,6	64,2	16,5	54,8	109,0	25,6, 25,0
168 ^a	98,5	73,0	70,6	75,2	63,3	17,1	55,2	110,1	25,9, 25,0
169 ^b	98,7	73,2	70,6	76,9	63,3	17,1	55,4	102,2	25,6, 24,8
170 ^b	101,1	68,9	65,0	84,3	63,8	16,8	55,2		
171 ^c	98,6	72,6	69,8	81,6	62,4	16,7	55,2	110,5	25,5, 24,5
172 ^c	101,1	68,7	64,8	88,3	63,4	16,6	55,2		

*Las asignaciones pueden estar intercambiadas. ^aLa señal de CH₃SO₂ apareció a 38,7 ppm. ^bLos C-aromáticos aparecieron a 129,3 y 123,9 ppm. ^cLa señal de CF₃ se observó centrada a 118 ppm, con J_{C,F} = 318,5 Hz.

El incremento en la polarización del enlace SO₃ - C-4 de los sulfonatos sintetizados se puso de manifiesto al comparar los espectros de RMN-¹³C de 168, 169 y 171. La señal de C-4 se desplazó a campos bajos en 8,6, 10,3 y 15,0 ppm, respectivamente, con respecto a la misma señal de 167. Consecuentemente, el desplazamiento nucleofílico del grupo triflato se encontraría notablemente favorecido. Sin embargo, y a pesar de las variadas condiciones de reacción ensayadas, sólo cuando se realizó la sustitución de 171 con KSCN en relación 8:1, en DMF y a 20°C se logró aislar con 9% de rendimiento un producto que se formuló como el metil 4-desoxi-2,3-O-isopropilidén-4-tiociano-α-L-ramnopiranosido (173) en base a su espectro de RMN-¹H. En el mismo se observó el desplazamiento de la

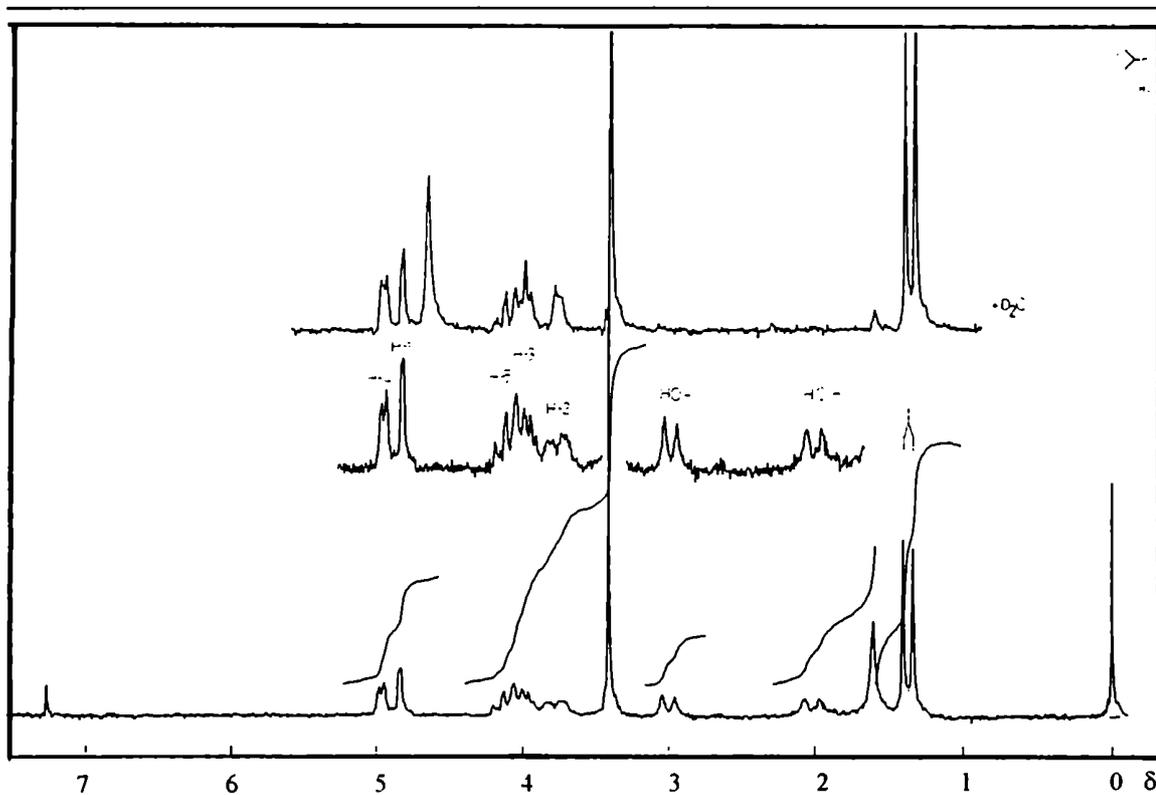


Figura 14. Espectro de RMN-¹H de 172

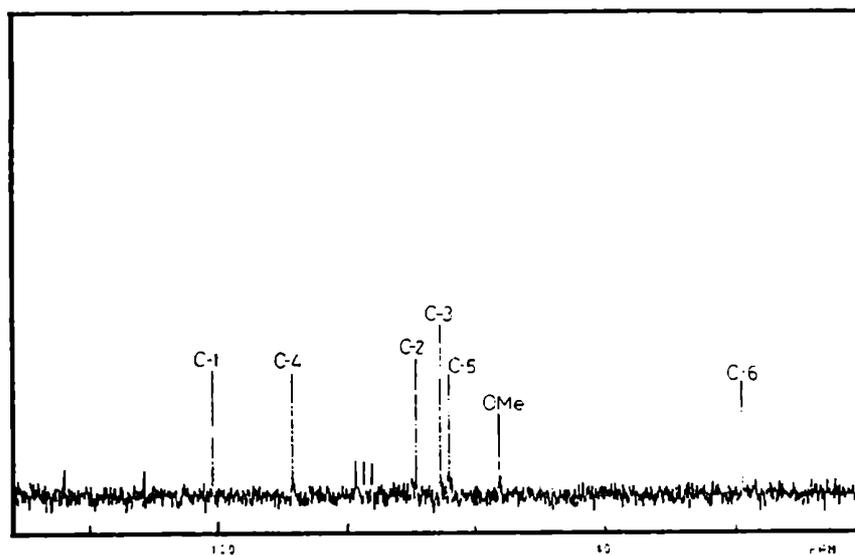
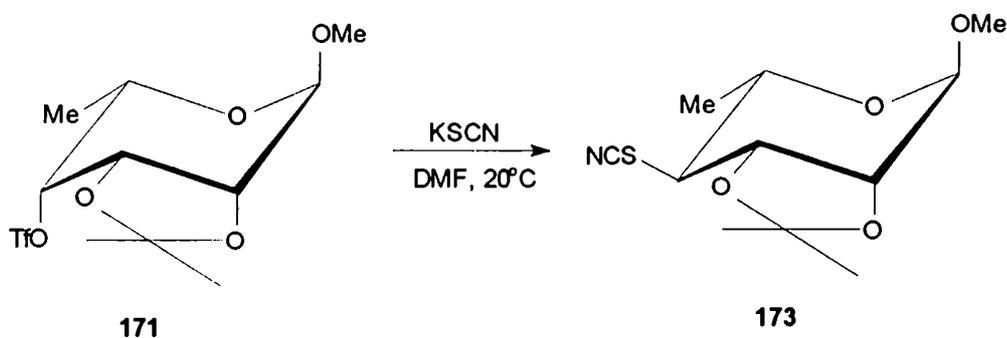


Figura 15. Espectro de RMN-¹³C de 172

señal de C-4 (δ 2,63), debido al efecto protector del azufre,^{88,89} y se confirmó el cambio de configuración por el valor grande (~ 11 Hz) de las constantes de acoplamiento $J_{3,4}$ y $J_{4,5}$.



En vista de estos resultados negativos, se consideró que la remoción del grupo isopropilidén aliviaría las tensiones originadas en el estado de transición de la reacción por la presencia de ese anillo de cinco miembros, fusionado al anillo piranósico. Además, como ya se mencionó, los sustituyentes de C-2 y C-3 influyen en el curso estereoquímico de la reacción de 4-*O*-sulfonil-6-desoxi-*D*-manopiranosidos con KSCN.²⁵

Se eligió al acetilo como grupo protector de HO-2 y HO-3, reemplazante del acetónido, y en consecuencia, se procedió a preparar los derivados acetilados del nosilato 170 y del triflato 172. La sulfonilación de 167 para obtener 169 y 171 y la remoción del grupo isopropilidén se realizó mediante un procedimiento "one-pot". Éste consistió en el agregado de H₂O a la mezcla de reacción de sulfonilación de 167, cuando por ccd se comprobó la conversión total de éste (167) en 169. En estas condiciones se produjo la hidrólisis total del grupo isopropilidén de 169, a expensas del ácido sulfónico generado en el medio de reacción, para dar el nosilato 170. De manera análoga, la adición de H₂O a la mezcla de sulfonilación de 167 con anhídrido triflico condujo a 172. Los derivados sulfonilados 170 y 172, una vez

purificados, se acetilaron de manera convencional con Ac_2O y piridina.

De la mezcla de acetilación de 170 se aislaron dos productos por cromatografía en columna. El de menor movilidad se caracterizó en base a su espectro de RMN- ^1H (Tabla IV, Fig. 16) como el producto de monoacetilación en el HO-3, es decir el metil 3-O-acetil-6-desoxi-4-O-[(p-nitrobencén)sulfonil]- α -L-talopiranosido (174), dado que la señal correspondiente a H-3 se desplazó 1,24 ppm a campos bajos y debido a la presencia de un singlete característico de metilo de acetilo a 2,03 ppm. La diferente reactividad de HO-2 y HO-3, ambos secundarios, puede explicarse en términos estéricos. En este caso, al igual que en numerosos ejemplos descritos en la literatura,⁹⁰ si existe competencia entre un hidroxilo axial y otro ecuatorial, la esterificación ocurre selectivamente en el HO-ecuatorial.

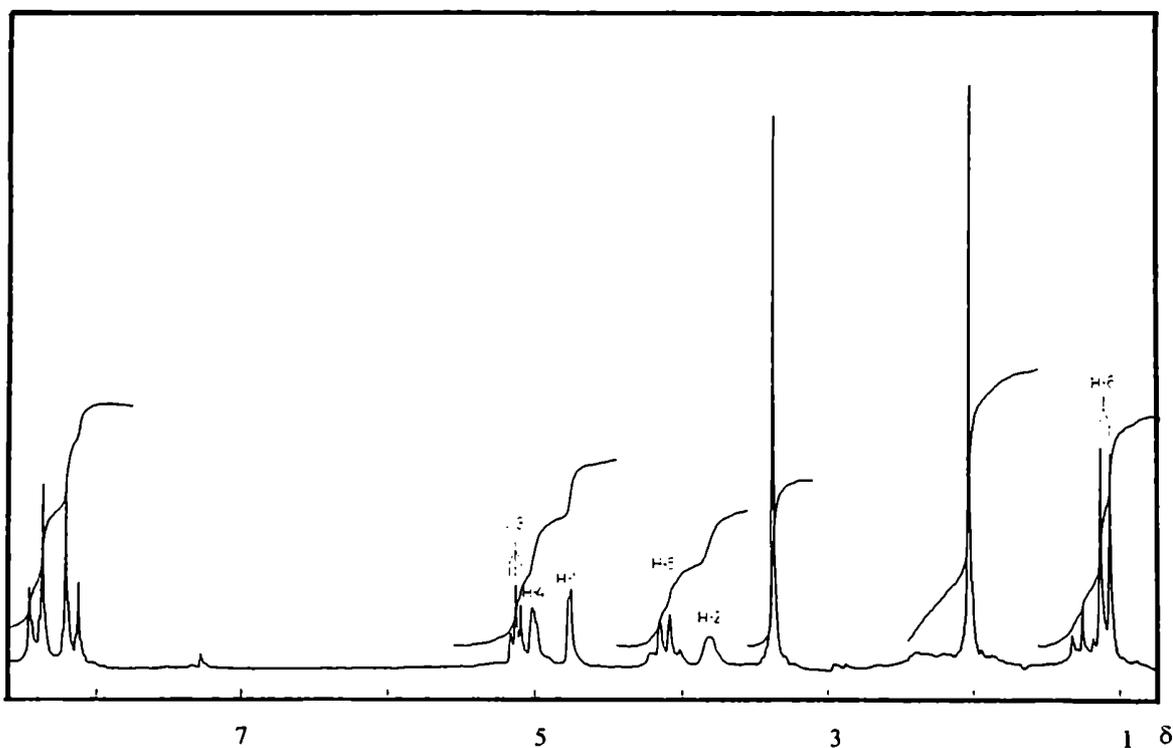


Figura 16. Espectro de RMN- ^1H de 174

El producto de mayor movilidad resultó el metil 2,3-di-*O*-acetil-6-desoxi-4-*O*-[(*p*-nitrobencén)sulfonyl]- α -L-talopiranosido (175). El espectro de RMN-¹H de 175 (Tabla IV, Fig. 17) mostró la presencia de los metilos de los grupos acetilo a 2,02 y 2,06 ppm y las señales de H-2 y H-3 experimentaron un desplazamiento a campos bajos de 1,28 y 1,37 ppm con respecto a las mismas señales de 170. En el espectro de RMN-¹³C (Tabla V, Fig. 18) se observaron las señales correspondientes a los metilos de los grupos acetilo a 20,5 y 20,6 ppm, y la de los carbonilos a 169,3 y 169,6 ppm. El efecto de la *O*-acetilación sobre los desplazamientos químicos de los carbonos α es relativamente pequeño, mientras que sobre los carbonos β resulta generalmente en un desplazamiento a campos altos.^{86,91} Sin embargo, el efecto acumulativo de varios grupos acilo es difícil de predecir. En este caso, la señal de C-3 se desplazó 0,5 ppm a campos bajos con respecto a la misma señal de 170, mientras que C-1, C-2 y C-4 resonaron a campos más altos (2,0, 2,2 y 4,4 ppm, respectivamente).

El producto obtenido por acetilación del triflato 172 resultó el metil 2,3-di-*O*-acetil-6-desoxi-4-*O*-(trifluorometansulfonyl)- α -L-talopiranosido (176). Su espectro de RMN-¹H (Tabla IV, Fig. 19) mostró las señales de los metilos de acetilo a 2,10 y 2,14 ppm, y las señales de H-2 y H-3 se desplazaron por efecto de la acilación a campos bajos (1,37 y 1,32 ppm, respectivamente), en relación a las mismas señales de 172. En el espectro de RMN-¹³C (Tabla V, Fig. 20) las señales de los metilos de los acetilos aparecieron a 20,4 ppm y las de los carbonilos a 169,1 y 169,8 ppm. Las señales de C-1, C-2 y C-3 experimentaron leves desplazamientos, y la señal de C-4, β a un acetilo, se protegió en 4,7 ppm, respecto de las mismas señales de 172.

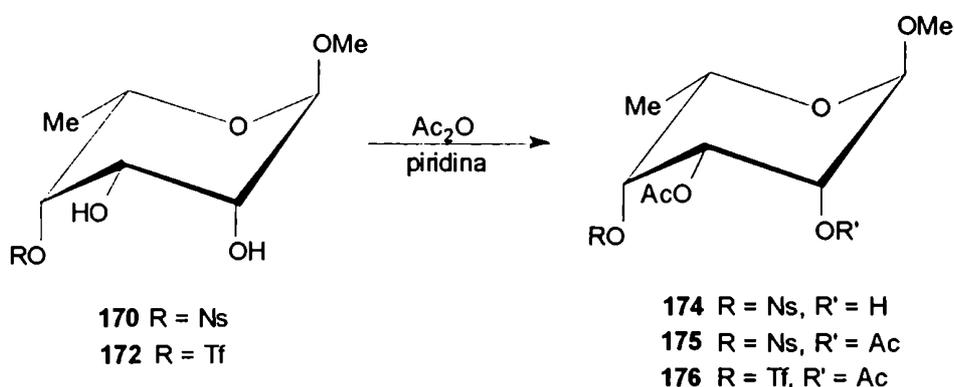


Tabla IV. Datos de RMN-¹H de los compuestos 174-176

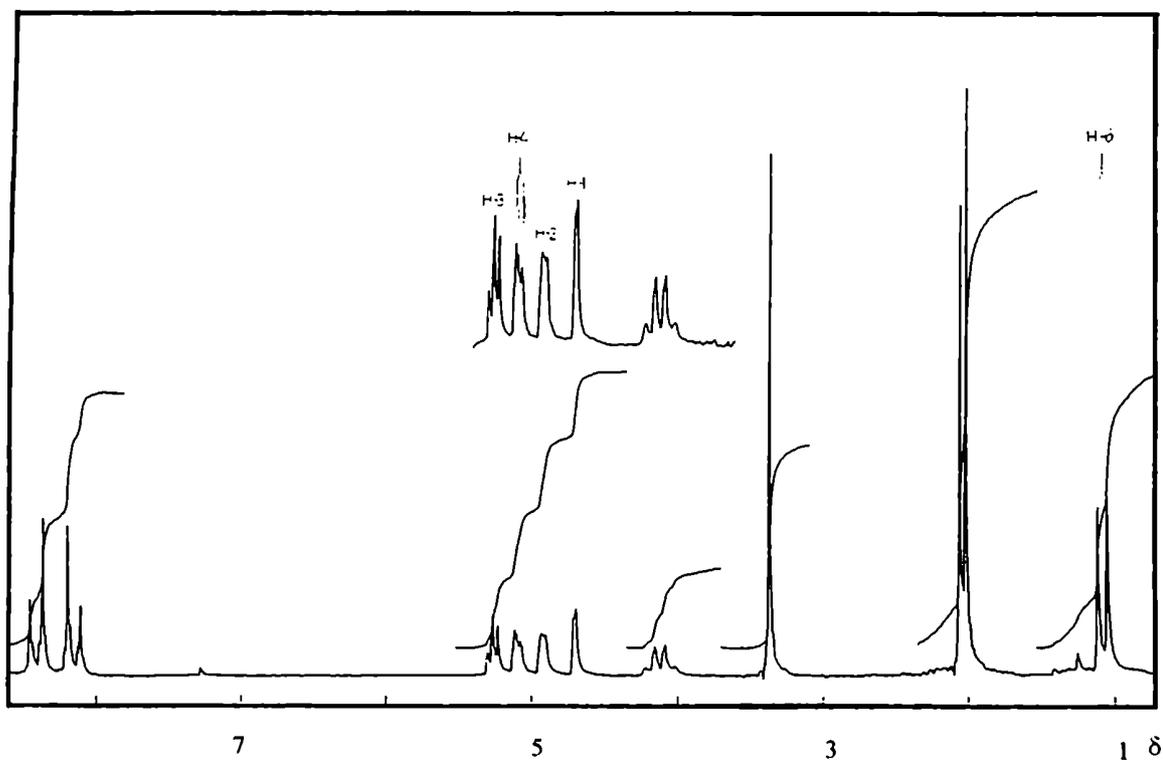
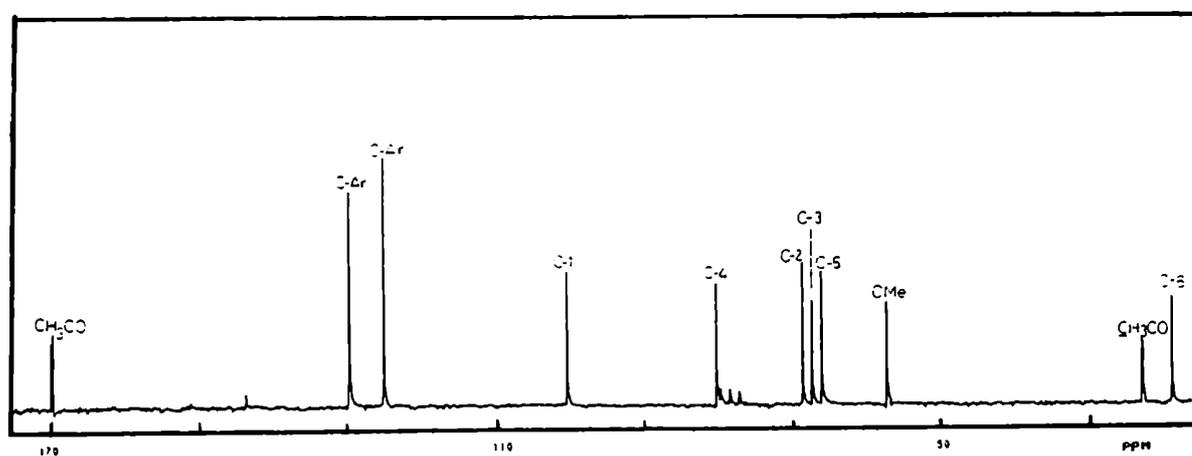
Comp.	δ (ppm)								J (Hz)				
	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6	OCH ₃	CH ₃ CO	J _{1,2}	J _{2,3}	J _{3,4}	J _{4,5}	J _{5,6}
174^a	4,77	3,81	5,13	5,01	4,11	1,10	3,38	2,03	< 1	4,0	4,0	< 1	6,3
175^a	4,70	4,92	5,26	5,09	4,12	1,08	3,38	2,02, 2,06	< 1	3,2	3,6	1,5	6,3
176	4,75	4,91	5,31	5,14	4,19	1,37	3,42	2,10, 2,14	1,6	3,5	3,8	1,0	6,4

^aLos H-aromáticos aparecieron a 8,14 y 8,40 ppm, con $J_{ortho} = 8,5$ Hz.

Tabla V. Datos de RMN-¹³C de los compuestos 175 y 176

Comp.	δ (ppm)									
	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	OCH ₃	CH ₃ CO	CH ₃ CO	CH ₃ CO
175^a	99,1	66,7	65,5	78,7	64,2	16,6	55,2	169,6, 169,3	20,6, 20,5	
176	99,1	66,4	65,1	83,5	63,9	16,3	55,3	169,8, 169,1	20,4	

^aLos C-aromáticos aparecieron a 128,7 y 124,0 ppm.

Figura 17. Espectro de RMN-¹H de 175Figura 18. Espectro de RMN-¹³C de 175

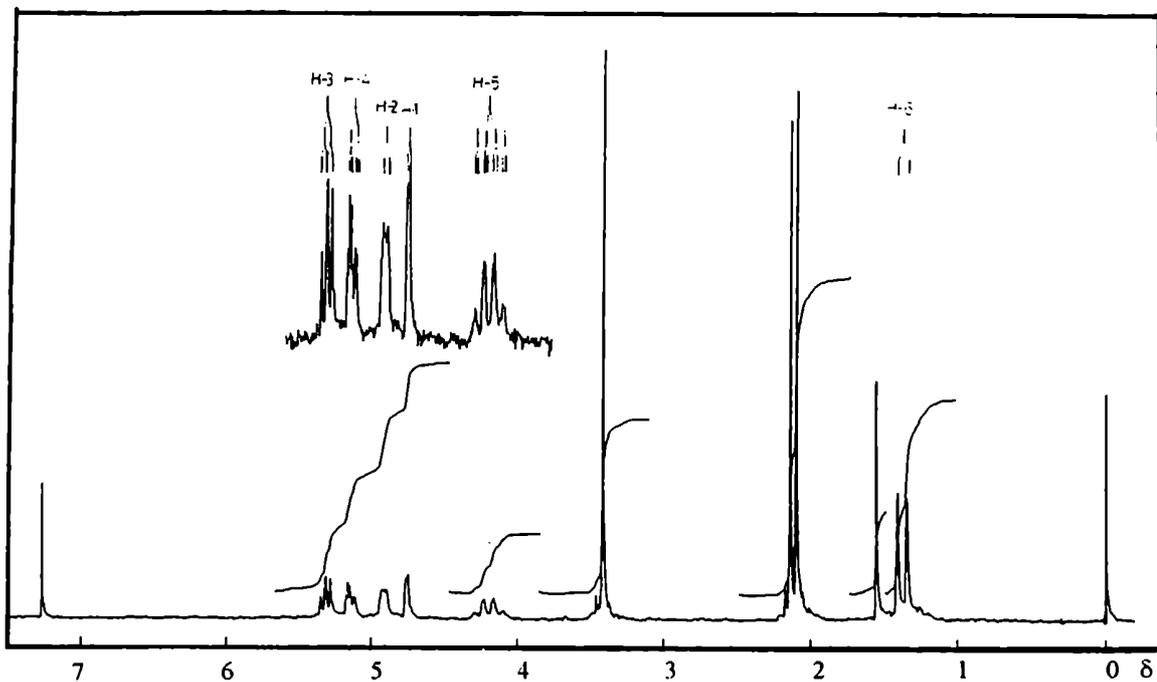


Figura 19. Espectro de RMN-¹H de 176

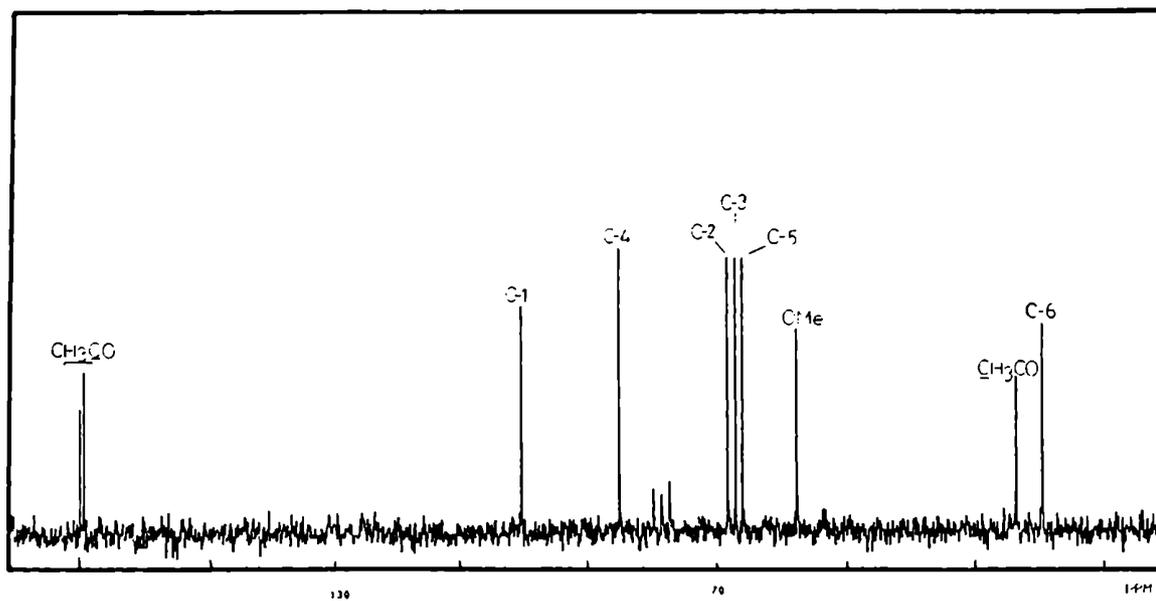
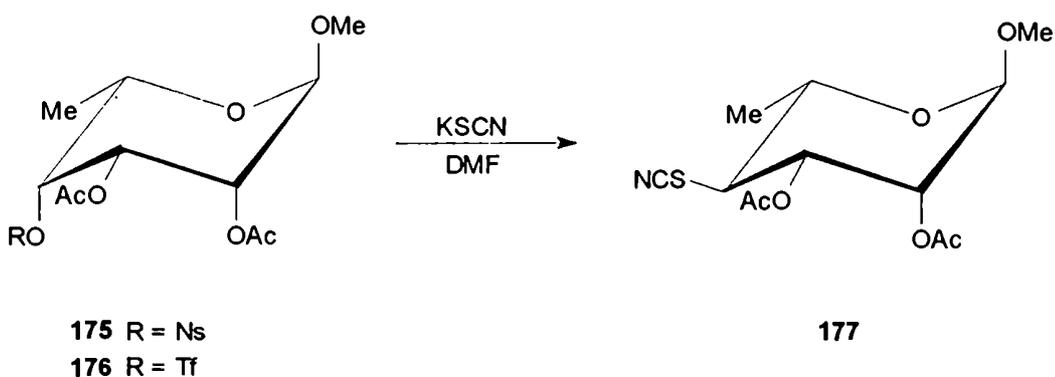
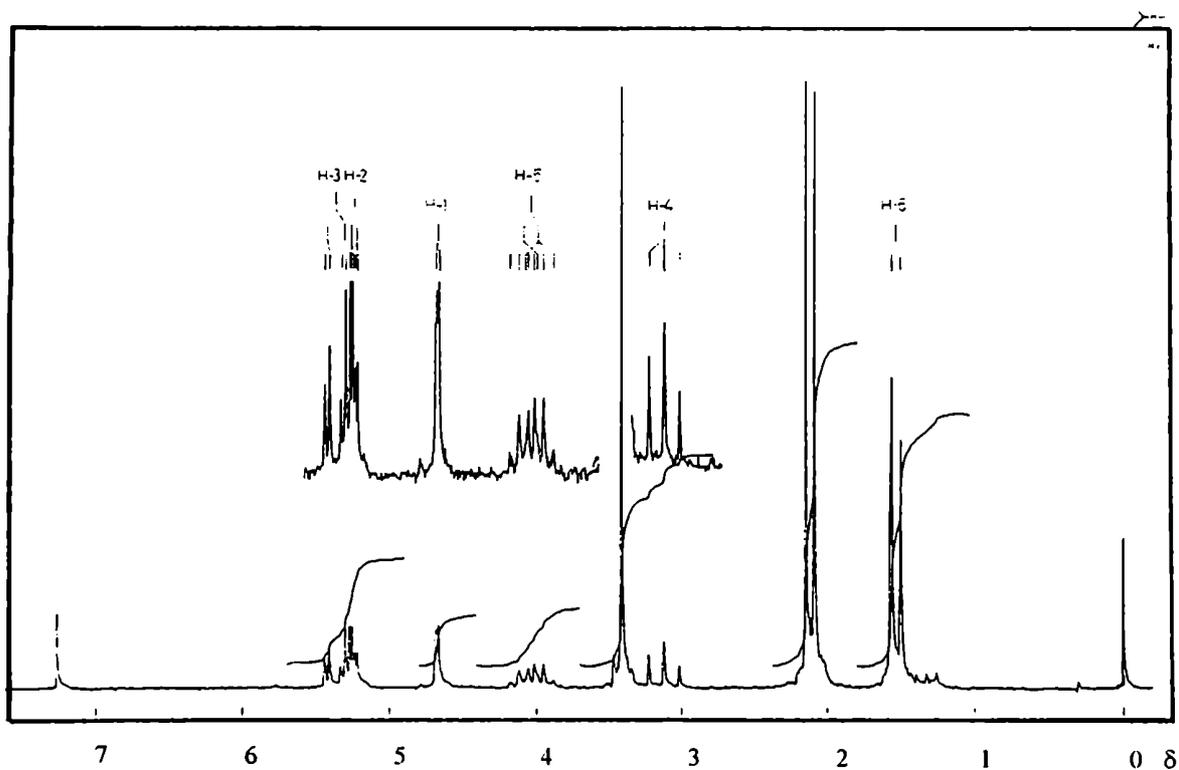
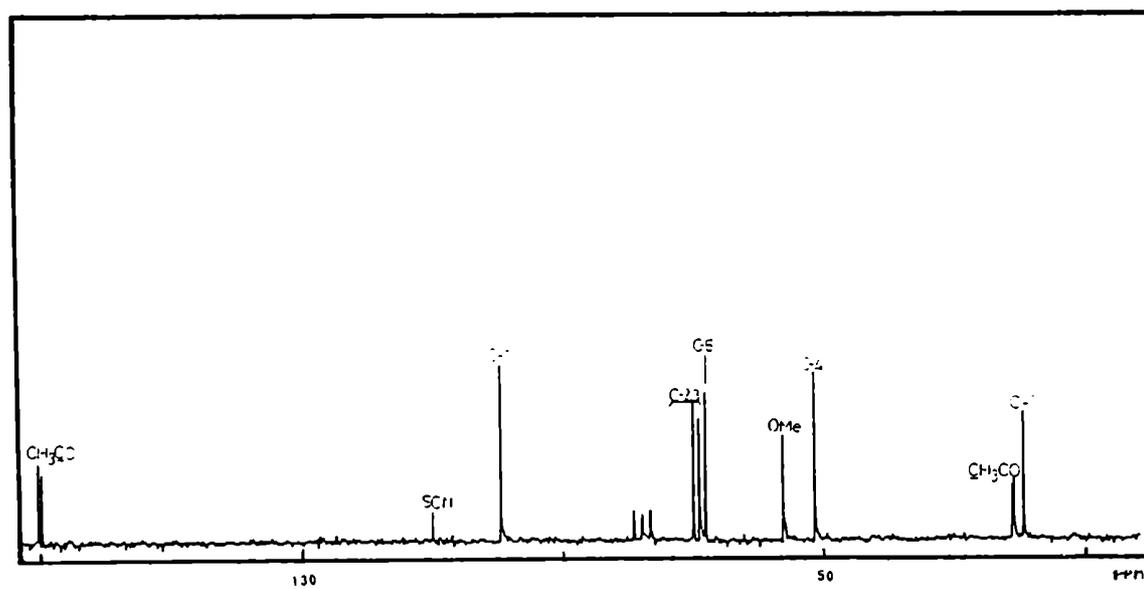


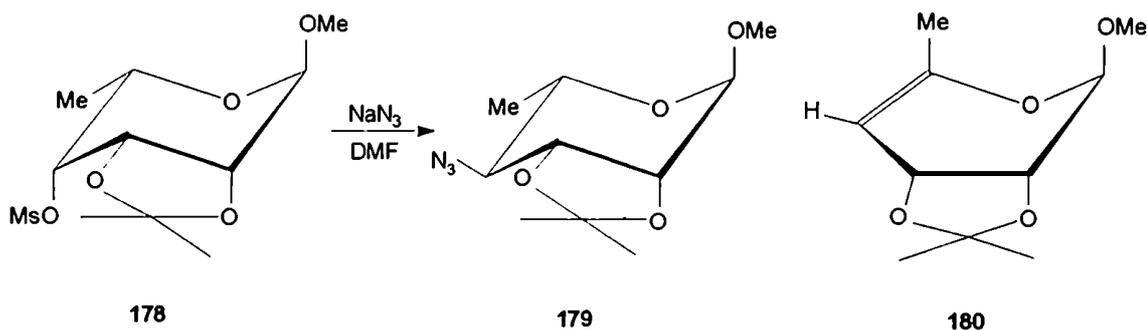
Figura 20. Espectro de RMN-¹³C de 176

El desplazamiento nucleofílico del nosilato de 175 por KSCN (DMF, 110°C, 20 h) condujo al metil 2,3-di-O-acetil-4-desoxi-4-tiociano- α -L-ramnopiranosido, (177), con bajo rendimiento (28%). La inversión de la configuración del C-4 se evidenció por el cambio de la magnitud de las constantes de acoplamiento del H-4 ($J_{3,4} = 11,0$ Hz; $J_{4,5} = 10,3$ Hz), observadas en el espectro de RMN- ^1H de 177 (Tabla VI, Fig. 21), indicando ahora una relación *trans*-diaxial entre H-4 y sus vecinos H-3 y H-5. La presencia del grupo SCN causó un desplazamiento de 1,93 ppm a campos altos para la señal del H-4, respecto de la señal de H-4 de 170. El efecto protector del átomo de azufre^{88,89} se manifestó en el espectro de RMN- ^{13}C de 177 (Tabla VII, Fig. 22), en el apantallamiento de la señal de C-4 en 28,1 ppm, comparado con la misma señal de 170. Las señales de C-2 y C-3 experimentaron un corrimiento cercano a 3 ppm a campos bajos y se observó la señal de SCN a 108,6 ppm.



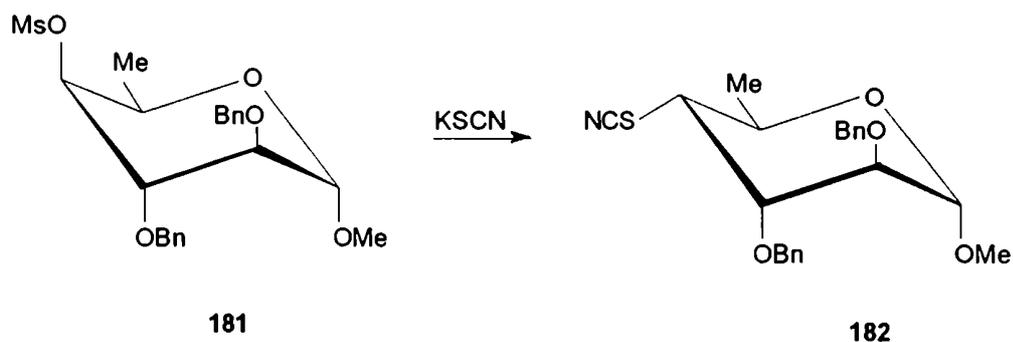
Figura 21. Espectro de RMN-¹H de 177Figura 22. Espectro de RMN-¹³C de 177

Cuando la reacción de sustitución se llevó a cabo a partir del triflato 176 el rendimiento aumentó a un 53%. En la literatura se citan también rendimientos bajos o moderados para la reacción de sustitución en azúcares de configuración *talo*. Así, por tratamiento del metil 6-desoxi-2,3-*O*-isopropilidén-4-*O*-metansulfonil- α -L-talopiranosido (178) con azida de sodio en DMF se obtuvo metil 4-azido-4,6-didesoxi-2,3-*O*-isopropilidén- α -L-manopiranosido (179) y metil 4,6-didesoxi-2,3-*O*-isopropilidén- β -D-*eritro*-hexopirán-4-enósido (180) en una relación 1:3.⁹² Este resultado indicaba que el 4-sulfonato 178 era resistente a la sustitución nucleofílica, experimentando preferentemente una reacción de eliminación.



Este comportamiento se contrapone al de los 4-*O*-sulfonil derivados de la serie *D-galacto*⁹³ que presentan la misma relación estereoquímica entre C-3, C-5 y el grupo saliente de C-4 que los compuestos 175 y 176, pero que dan productos de sustitución con rendimientos mayores. Estos resultados sugieren que el sustituyente axial de C-2 en la serie *talo* influye en la reacción de desplazamiento. Interacciones similares a las que intervienen en el ya mencionado efecto β -*trans*-axial,²⁶ entre el sustituyente axial de C-2 y el sulfonato saliente, que se acercarían en el estado de transición de la reacción de sustitución, podrían explicar la resistencia de los sulfonatos 175 y 176 al desplazamiento.

Este efecto, que hemos denominado " β -*syn*-axial" también operaría en el desplazamiento nucleofílico del mesilato por tiocianato en el metil 2,3-di-*O*-bencil-6-desoxi-4-*O*-metansulfonil- α -D-idopiranosido (**181**) para dar el 4-tiociano derivado **182** de la serie *altro*,⁷¹ con un rendimiento moderado (54%).



El paso siguiente de la ruta propuesta requería la conversión del grupo tiociano de **177** en tiol. La reducción de **177** con Zn-HOAc⁹⁴ condujo al metil 2,3-di-*O*-acetil-4-tio- α -L-ramnopiranosido (**183**), con 65% de rendimiento. El espectro I.R. de **183** mostró la absorción característica del SH a 2550 cm⁻¹. La presencia del grupo SH libre se evidenció también en el espectro de RMN-¹H de **183** (Tabla VI, Fig. 23), en el cual el doblete correspondiente al SH a 1,30 ppm desaparecía por intercambio con ²H₂O, y el multiplete debido al H-4 a 2,90 ppm se simplificaba. El espectro de RMN-¹³C de **183** (Tabla VII, Fig. 24) mostró la desaparición de la señal de SCN, y la señal debida a C-4 experimentó un desplazamiento a campos altos de 7,9 ppm.

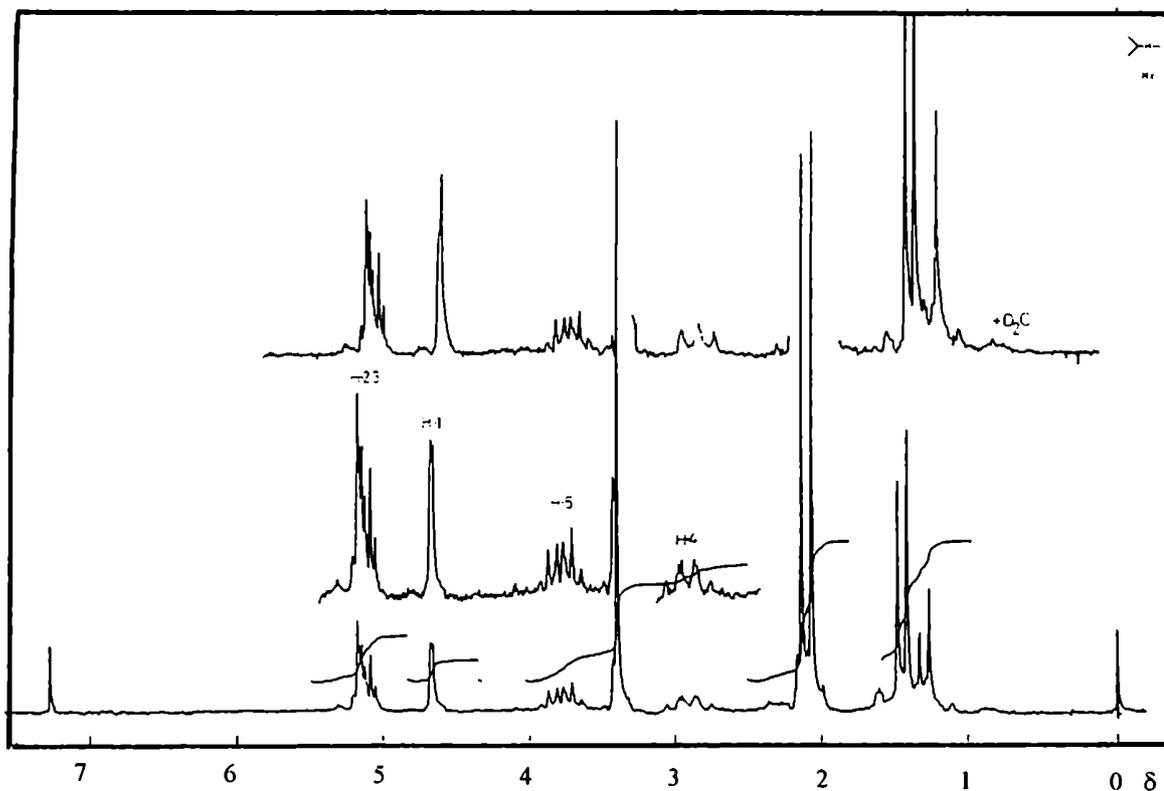


Figura 23. Espectro de RMN-¹H de 183

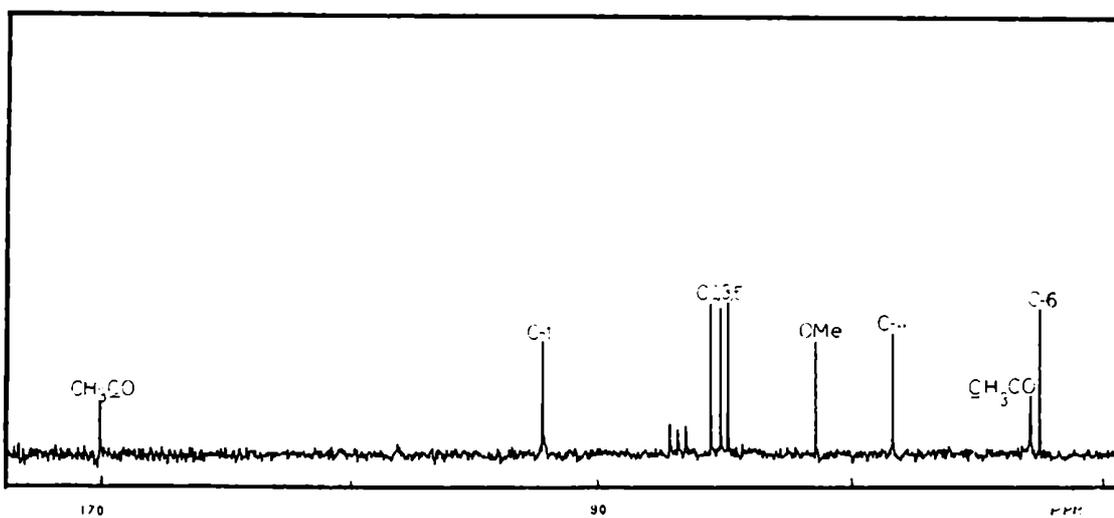


Figura 24. Espectro de RMN-¹³C de 183

Por acetilación de **183** se obtuvo el metil 2,3-di-*O*-acetil-4-*S*-acetil-4-tio- α -L-ramnopiranosido **184**, cuyo espectro de RMN- ^1H (Tabla VI, Fig. 25) presentó la señal debida al metilo del *S*-acetilo a 2,3 ppm y un desplazamiento a campos bajos en 0,83 ppm de la señal de H-4 respecto del tiol libre. En el espectro de RMN- ^{13}C de **184** (Tabla VII, Fig. 26) se observaron las señales de los grupos metilo y carbonilo del tioacetilo a 30,5 y 192,6 ppm, bien diferenciadas de las señales correspondientes a los grupos *O*-acetilo de la molécula.

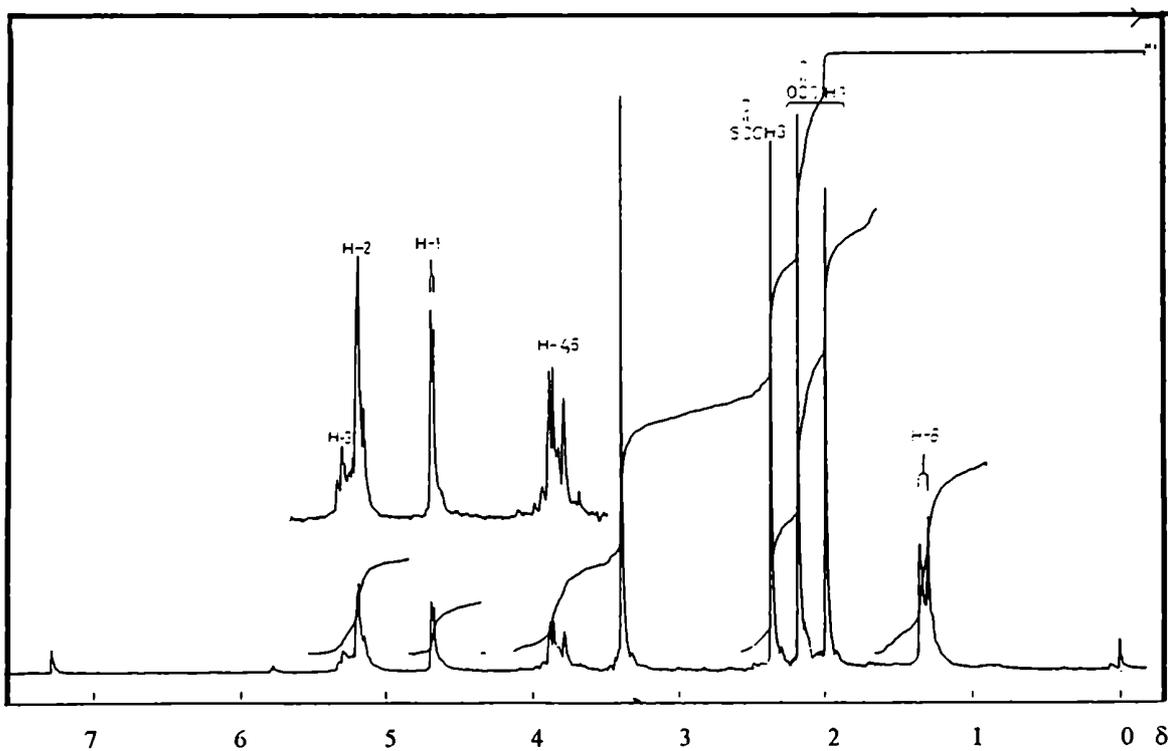
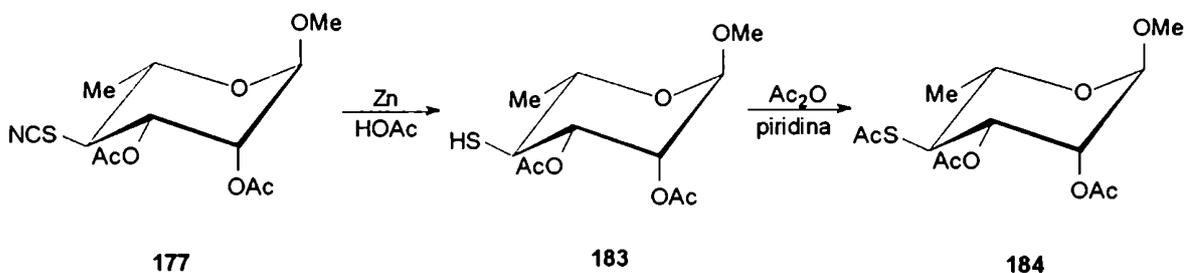


Figura 25. Espectro de RMN- ^1H de **184**

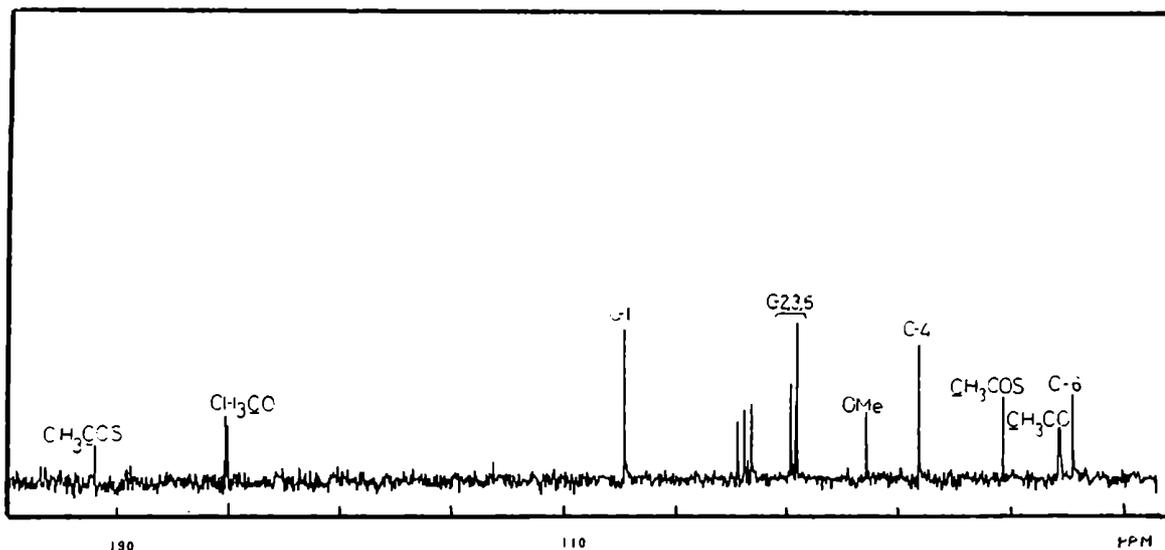


Figura 26. Espectro de RMN-¹³C de 184

Para inducir la contracción del anillo del derivado de la 4-tio-L-ramnopiranososa 183 se requería la desprotección de los hidroxilos y la hidrólisis del metil glicósido. De acuerdo con los resultados obtenidos en la síntesis de 4-tio-D-galactofuranosa²⁷ (57) y 4-tio-D-fucofuranosa²⁸ (59) se probó directamente la reacción de acetólisis, descartándose la hidrólisis ácida. Así, por tratamiento de 183 con una mezcla de HOAc, Ac₂O y H₂SO₄ a 0°C se obtuvo con un 95% de rendimiento un único producto, cuya estructura se estableció en base a sus propiedades espectroscópicas. El espectro de RMN-¹³C de este compuesto (Tabla VII, Fig. 27) presentó las señales correspondientes al metilo (30,5 ppm) y carbonilo (192,6 ppm) del grupo tioacetilo y mostró una señal en la zona anomérica a 90,8 ppm, similar a la de derivados acetilados de compuestos piranósicos relacionados con configuración α -L-*mano*.⁸⁶ El espectro de RMN-¹H (Tabla VI,

Fig. 28) mostró la señal anomérica a 6,07 ppm, considerablemente desplazada hacia campos más bajos con respecto al H-1 de 183, y con una constante de acoplamiento de 1,9 Hz. Se observó también la ausencia de OMe, pero las restantes señales no resultaron mayormente afectadas. En base a estos datos el compuesto se formuló como 1,2,3-tri-*O*-acetil-4-*S*-acetil-4-tio- α -L-ramnopiranosido (185).

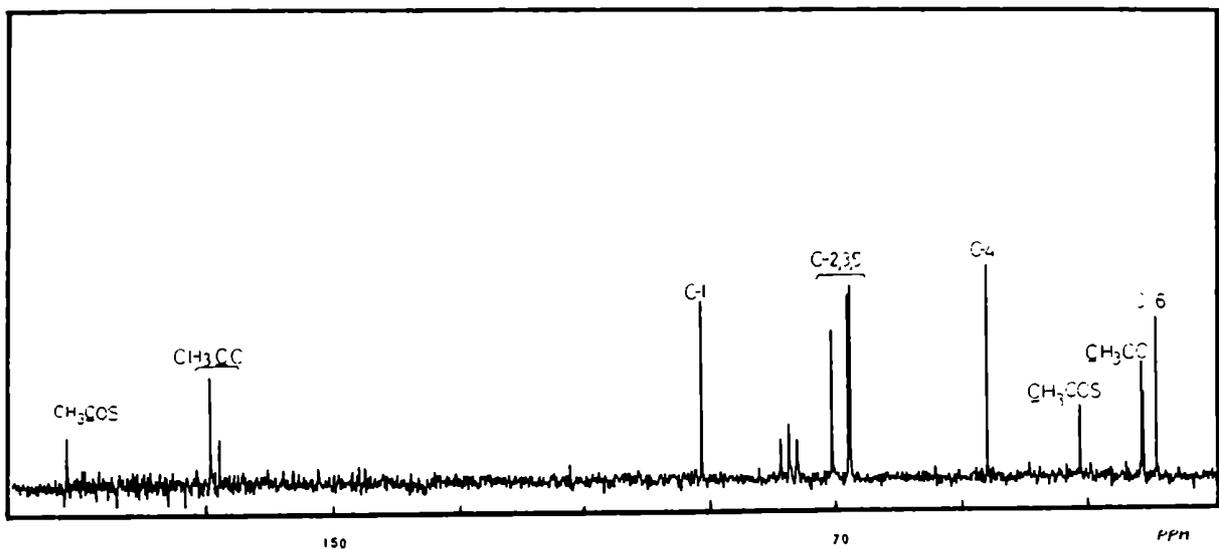
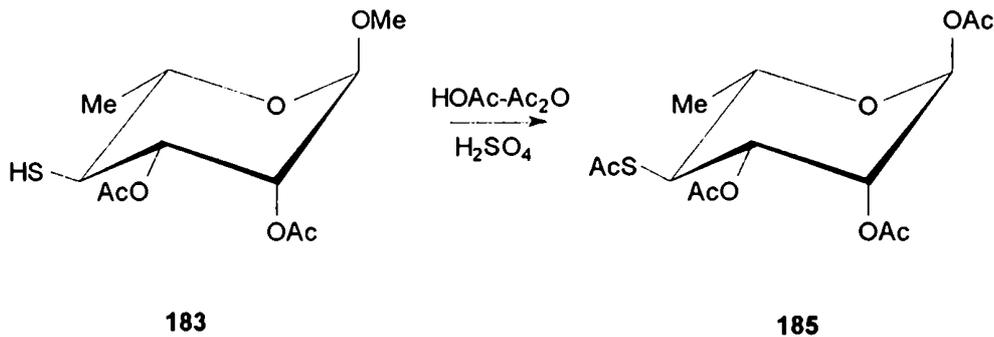


Figura 27. Espectro de RMN- ^{13}C de 185

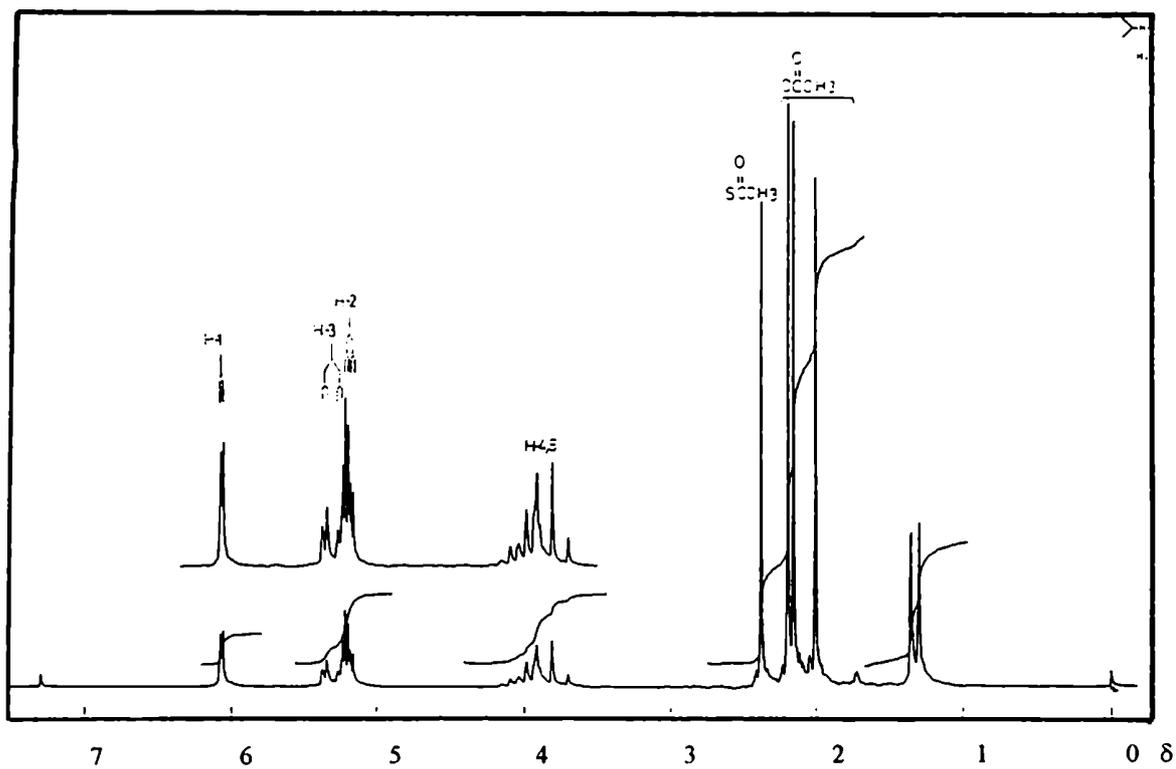


Figura 28. Espectro de RMN- ^1H de 185

Tabla VI. Datos de RMN-¹H de los compuestos 177-185

Comp.	δ (ppm)								J (Hz)				
	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6	OCH ₃	CH ₃ CO	J _{1,2}	J _{2,3}	J _{3,4}	J _{4,5}	J _{5,6}
177	4,66	5,27	5,37	3,12	4,05	1,53	3,45	2,09, 2,15	1,6	3,4	11,0	10,3	6,3
183	4,67	5,03 - 5,22		2,95	3,79	1,44	3,40	2,07, 2,14	1,5		11,0	10,2	6,0
184 ^a	4,69	5,18	5,24	3,78	3,86	1,33	3,40	2,00, 2,19	1,7		10,8	10,6	6,0
185 ^a	6,07	5,19	5,31	3,82	3,96	1,33		2,05, 2,18	1,9	3,4	10,8	10,8	6,0
								2,22					

^aLa señal de CH₃COS apareció a 2,37 ppm.

Tabla VII. Datos de RMN-¹³C de los compuestos 177-185

Comp.	δ (ppm)									
	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	OCH ₃	CH ₃ CO	CH ₃ CO	CH ₃ CO
177 ^a	98,3	69,0*	68,4*	50,6	67,1	19,0	55,4	169,6, 168,9	20,7, 20,5	
183	98,5	71,6*	70,0*	42,7	68,8*	19,1	54,9	169,6, 169,5	20,7, 20,6	
184 ^b	98,5	68,7*	67,8*	45,7	67,6*	18,5	55,2	170,0, 169,9	21,0, 20,7	
185 ^b	90,8	67,5*	70,1	45,4	67,1*	18,4		169,4, 168,0	20,8, 20,7,	20,5

^aLa señal de SCN apareció a 108,6 ppm. ^bLa señal de CH₃COS se observó a 193,3 ppm y la de CH₃COS a 30,8 ppm. *Las asignaciones pueden estar intercambiadas

En forma análoga a lo observado con **183**, la reacción de acetólisis de derivados de 4-tiohexopiranosas de configuración *D-mano*⁷³, 6-desoxi-*D-gulo*⁷² y 6-desoxi-*D-altro*⁷¹ también condujo a los peracetatos piranósicos como productos principales. En contraste, los 6-desoxi-4-tio-*ido*⁷¹ y 4-tio-*galacto*-hexopiranosidos²⁷ experimentaron contracción del anillo durante la acetólisis, para dar 4-tiofuranos per-*O*-acetiladas. Estos resultados se pueden explicar por el mecanismo general propuesto para la acetólisis de 4-tiohexopiranosas, descrito por Varela y col.²⁷ De acuerdo a este modelo, el tamaño del anillo de los productos de acetólisis depende de la estabilidad de los intermediarios iónicos que se postulan para la reacción. Al disolver **183** en la mezcla de HOAc, Ac₂O y H₂SO₄, la acetilación ocurriría rápidamente, y la protonación simultánea del grupo metoxilo anomérico promovería su eliminación, para dar el ion oxonio **186** (Fig. 29). Particularmente, la ausencia de productos furanósicos en la acetólisis de **183** podría explicarse por la inestabilidad del ion sulfonio bicíclico intermediario **189**, precursor de los mismos. El intermediario **189** se formaría por asistencia anquimérica del átomo de azufre al centro anomérico y se encontraría desestabilizado por interacciones eclipsantes entre los sustituyentes acetilo de C-2 y C-3 y 1,3-paralelas entre el AcO de C-3 y el metilo de C-5. Adicionalmente, la presencia de un grupo metilo electrodonor en C-5 favorecería la estabilización de la carga positiva en C-1 en **186** por cesión del par de electrones libres del oxígeno, generando un ion oxonio estable. A partir de **186** se formarían ambos productos piranósicos. El predominio del producto de configuración α puede explicarse postulando la formación del ion aciloxonio **187** por participación anquimérica del sustituyente acetilo de C-2. El ion aciloxonio localizado en la cara β de la molécula induciría el ataque del acetato por la cara α , conduciendo estereoselectivamente a **185**.

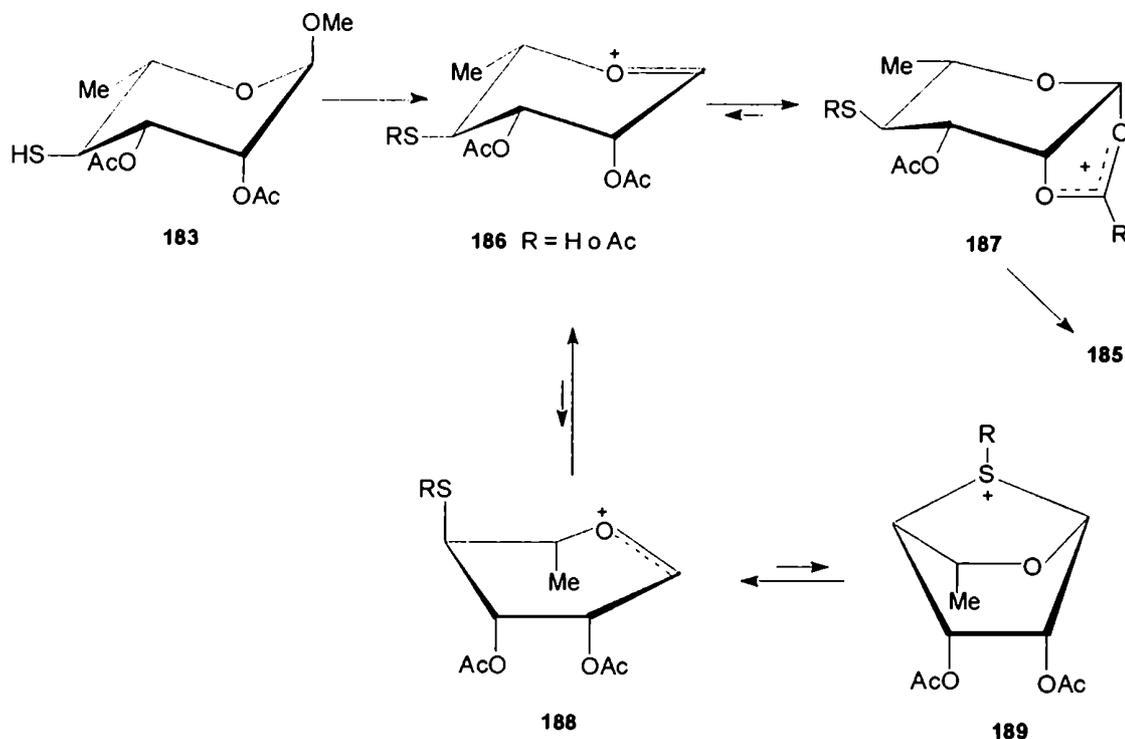


Figura 29. Mecanismo propuesto para la reacción de acetólisis de 183

La 4-tio-L-ramnosa libre debería existir en solución acuosa en la forma furanósica, debido a la mayor nucleofilicidad del azufre con respecto al oxígeno. En efecto, cuando 185 se trató con NaMeO en MeOH se obtuvo una mezcla anomérica de la 4-tio-L-ramnofuranosa (190), no detectándose por RMN- ^{13}C (Fig. 30) ninguna señal para los carbonos anoméricos de las formas piranósicas. El desplazamiento a campos bajos para las señales de C-1 ($\delta \sim 80$) y C-4 ($\delta \sim 54$) con respecto a las mismas señales de la α -D-lixofuranosa,⁸⁶ que presenta la misma relación estereoquímica entre todos los sustituyentes del anillo, ($\delta_{\text{C-1}}$ 101,5 y $\delta_{\text{C-4}}$ 80,7) puso de manifiesto el efecto protector del azufre sobre estos carbonos,^{88,89} y por lo tanto una configuración furanósica para este tioazúcar. El promedio de las intensidades relativas de las señales de C-3, C-4 y C-5 permitió estimar la composición anomérica (relación $\alpha:\beta$ 1,5:1). La persistencia en el valor de poder

rotatorio de 190 en H₂O: -62° (10 min) → -63,7° (24 h) es indicativa de la estabilidad que presenta el anillo azufrado de cinco miembros.

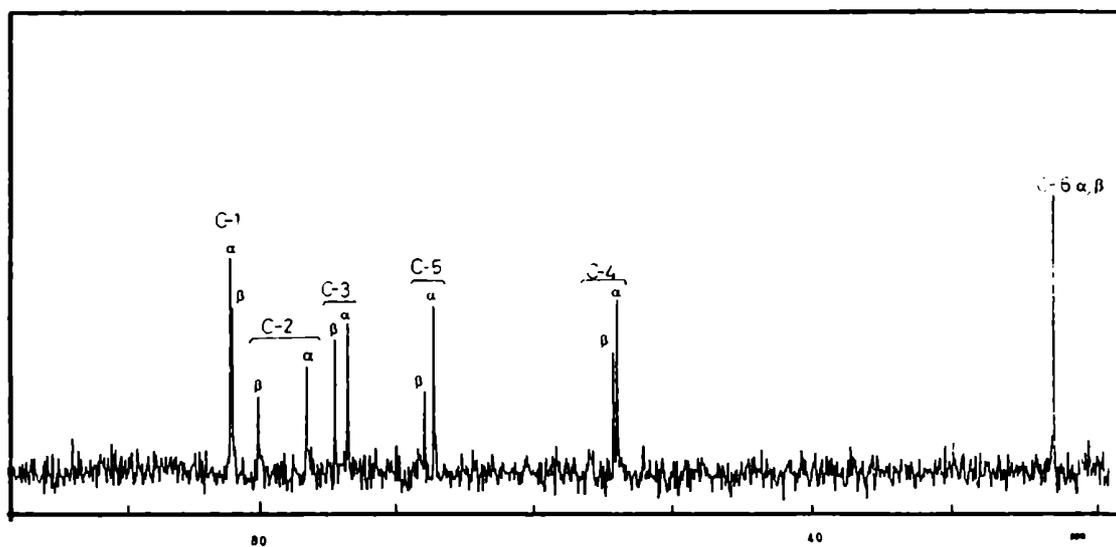
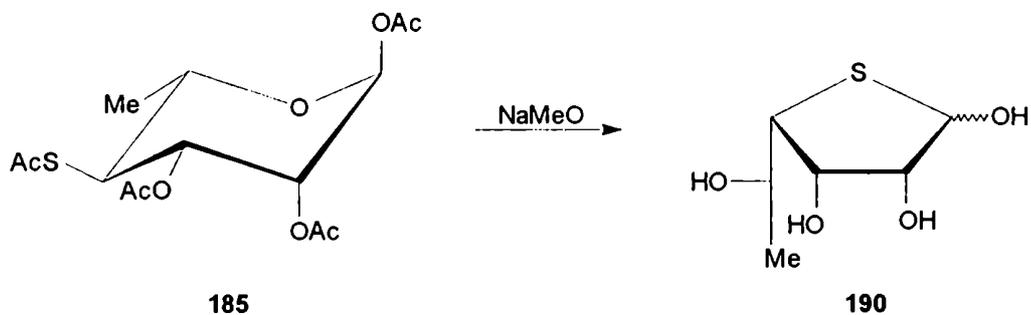
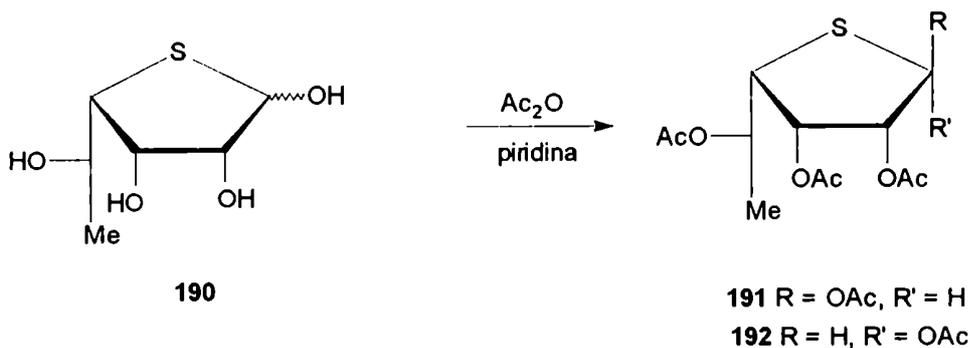
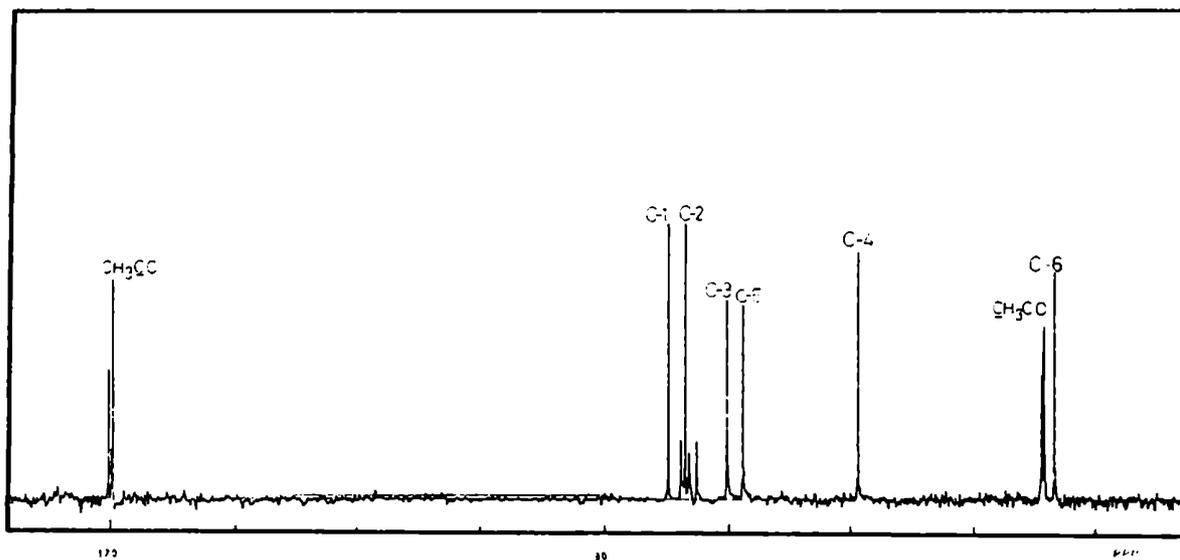
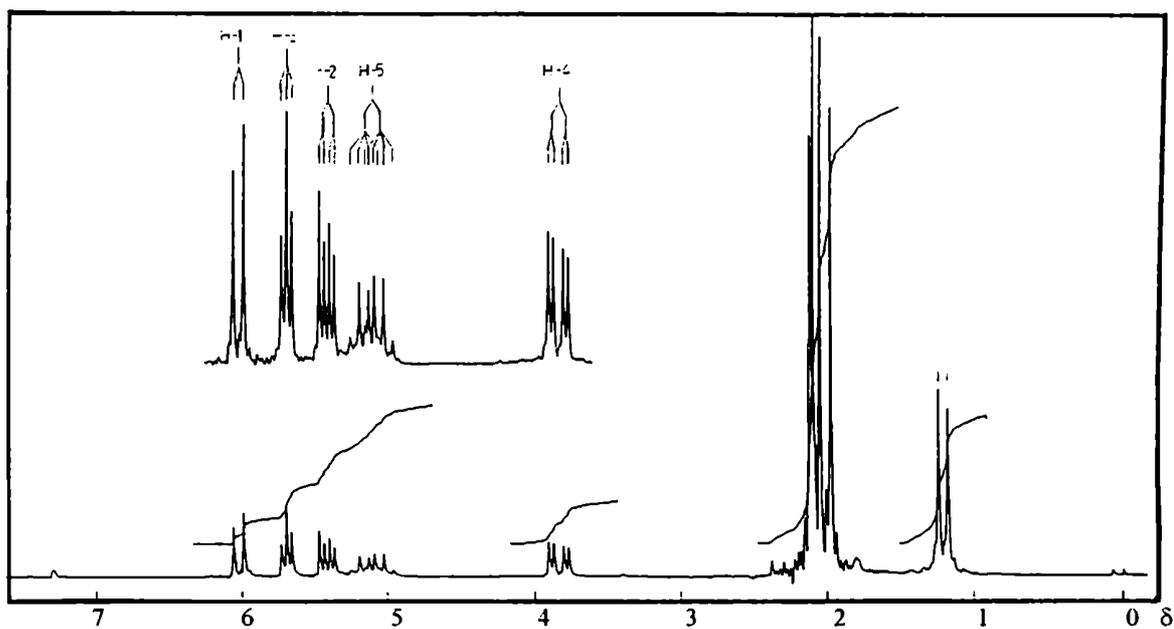


Figura 30. Espectro de RMN-¹³C de 190

Por acetilación convencional de **190** con Ac_2O y piridina se obtuvieron los per-*O*-acetil-4-tio- α,β -L-ramnofuranósidos (**191** y **192**) que se separaron por cromatografía en columna. Para determinar la configuración anómerica del producto mayoritario (**191**), que se asignó como α , se tuvo en cuenta que éste resultó levorotatorio⁹⁵ y que, en su espectro de RMN- ^{13}C (Tabla VIII, Fig. 31), la señal de C-1 apareció desplazada a campos bajos (δ 80,1) con respecto al isómero β (δ 77,2), en concordancia con lo observado⁸⁶ para los metil glicósidos de manofuranosa y para los peracetatos de lixofuranosa que presentan la misma relación estereoquímica para los sustituyentes del anillo que **191** y **192**. El resto del espectro de RMN- ^{13}C de **192** (Tabla VIII, Fig. 34) resultó similar al de **191**. En los espectros de RMN- ^1H de ambos anómeros (Tabla IX, Fig. 32 para **191**, y Tabla IX, Fig. 33 para **192**) se observó que los valores de $J_{1,2}$ (7,1 Hz para el anómero α y 5,1 Hz para el β) eran mayores que el valor límite de 4 Hz empleado como criterio para asignar la configuración anomérica de furanosas,⁹⁶ que considera que un valor de $J_{1,2} < 4,0$ Hz es diagnóstico de una relación *trans* para H-1 y H-2. Con la finalidad de establecer el origen de esta discrepancia se realizó entonces un análisis conformacional de **191** y **192**.



Figura 31. Espectro de RMN- ^{13}C de 191Figura 32. Espectro de RMN- ^1H de 191

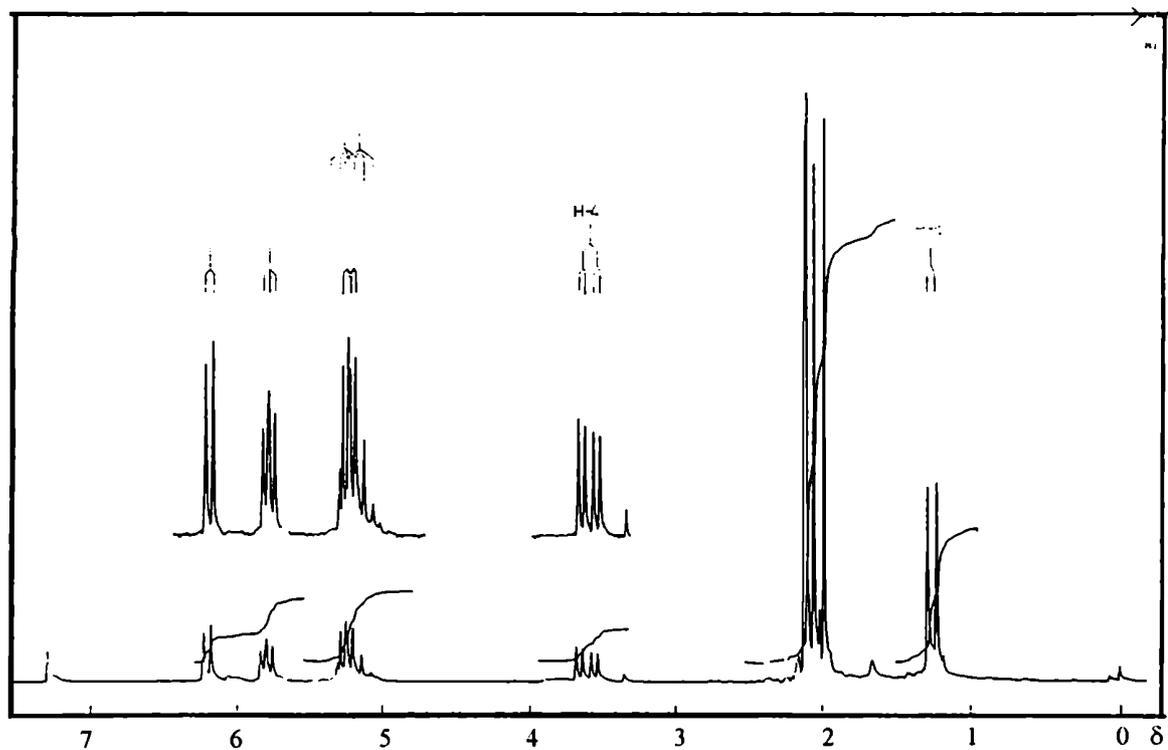
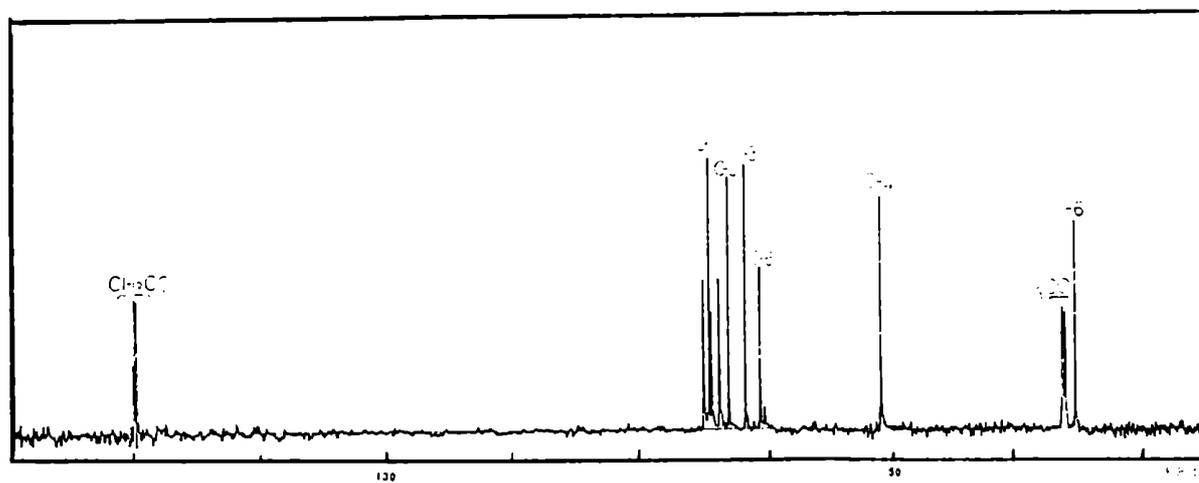
Figura 33. Espectro de RMN- ^1H de 192Figura 34. Espectro de RMN- ^{13}C de 192

Tabla VIII. Datos de RMN-¹³C de los compuestos 191 y 192

Comp.	δ (ppm)							
	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	CH ₃ CO	CH ₃ CO
191	80,2	77,5	70,9	50,0	68,3	18,7	170,1; 169,7; 169,4	20,8; 20,5; 20,4
192	77,2	74,1	71,4	49,8	69,0	18,8	169,7; 169,6; 169,4; 169,1	20,8; 20,4; 20,3

Tabla IX. Datos de RMN-¹H de los compuestos 190 y 192

Comp.	δ (ppm)							J (Hz)				
	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6	CH ₃ CO	J _{1,2}	J _{2,3}	J _{3,4}	J _{4,5}	J _{5,6}
191	6,05	5,42	5,69	3,84	5,11	1,21	1,98; 2,05; 2,10; 2,12	7,1	3,5	3,5	10,2	6,3
192	6,21	5,22	5,80	3,61	5,20	1,26	1,99; 2,06; 2,11; 2,12	5,1	3,8	4,5	10,5	6,0

Para el estudio conformacional se aplicó la metodología desarrollada en este laboratorio,⁹⁷ basada en la dependencia de las constantes de acoplamiento ($J_{H,H}$) de los parámetros pseudorotacionales: P (ángulo de fase de pseudorotación) y ϕ_m (amplitud de plegamiento). Estos parámetros definen cada una de las formas *twist* (T) o sobre (E) del itinerario pseudorotacional de anillos de cinco miembros.⁹⁸ Para los anillos furanósicos existen teóricamente 20 conformeros posibles (diez formas T y diez E), con energías similares y en consecuencia fácilmente interconvertibles por pseudorotación. Esta flexibilidad conformacional complica la interpretación de valores de J , ya que si los tiempos de interconversión entre conformeros están en la escala de tiempo del fenómeno de RMN, los valores observados representarán un promedio ponderado de los estados que contribuyen al equilibrio conformacional.

El método de análisis empleado utiliza la generalización semiempírica de la ecuación de Karplus realizada por Haasnoot-Altona⁹⁹ (ecuación 1).

$${}^3J_{H,H} = P_1 \cdot \cos^2\phi + P_2 \cdot \cos\phi + P_3 + \sum_i \Delta x_i [P_4 + P_5 \cdot \cos^2(\xi \cdot \phi + P_6 \mid \Delta x_i \mid)] \quad (1)$$

$$\Delta x_i = \Delta x^{\text{sustituyente } \alpha} - P_7 \cdot \sum_j \Delta x_j^{\text{sustituyente } \beta}$$

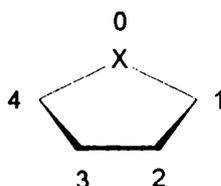
Para expresar ${}^3J_{H,H}$ en función de P y ϕ_m se emplearon la ecuaciones 2 y 3. Los parámetros P y ϕ_m determinan ϕ_j (ángulo de torsión endocíclico) de acuerdo a la ecuación 2, y los ángulos de torsión protón-protón ($\phi_{H,H}$) se relacionan con los ángulos de torsión endocíclicos correspondientes de acuerdo a la ecuación 3.

$$\phi_j = \phi_m \cdot \cos(P + 144j) \quad j = 0, \dots, 4 \quad (2)$$

$$\phi_{H,H} = k \cdot a + b \cdot \phi_j + c \quad (3)$$

Para la determinación de los valores de ϕ_m , a, b, y c se empleó al tetrahidrotiofeno en su conformación de mínima energía como molécula modelo, utilizando cálculos de mecánica molecular. El empleo del programa PCMODEL (versión 2,0) permitió determinar los ángulos de torsión endocíclicos para la conformación de mínima energía. A partir de esos valores se calculó P mediante la ecuación 4, y se determinó que $\phi_m = 48,6^\circ$.

$$\text{tg } P = [(\phi_2 + \phi_4) - (\phi_1 + \phi_3)]/3,0777 \cdot \phi_0 \quad (4)$$



$$\text{con } \phi_0 = 1234$$

$$\phi_1 = 2340, \text{ etc.}$$

Con los datos de los ángulos de torsión $\phi_{H,H}$, y aplicando para cada par de hidrógenos vecinos la ecuación 5, en la cual $\phi_{H,H}$ es función de a, b y c, se calcularon los valores de $a = 119,5^\circ$, $b = 1,095^\circ$ y $c = -0,335^\circ$.

$$\phi_{H,H} = k \cdot a + b \cdot \phi_m \cdot \cos(P + \text{fase}) + c \quad (5)$$

La parametrización de las ecuaciones 6, 7, 8 y 9 con estos valores permitió calcular entonces los ángulos diedros entre los protones de C vecinos para los compuestos 191 y 192, para cada conformación del itinerario pseudorotacional.

$$\phi_{111\alpha,112} = a + b \cdot \phi_m \cdot \cos(P + 576) + c \quad (6)$$

$$\phi_{111\beta,112} = b \cdot \phi_m \cdot \cos(P + 576) + c \quad (7)$$

$$\phi_{112,113} = b \cdot \phi_m \cdot \cos P + c \quad (8)$$

$$\phi_{113,114} = b \cdot \phi_m \cdot \cos(P + 144) + c \quad (9)$$

Luego, para cada ángulo, se aplicó la ecuación 1, empleando un programa computacional para su evaluación.¹⁰⁰ Los valores para los parámetros P_1 - P_7 empleados fueron los correspondientes al set B descrito en el trabajo de Haasnoot-Altona.⁹⁹ Los valores experimentales de las constantes de acoplamiento para 191 y 192 se detallan en la tabla X y los resultados obtenidos mediante la aplicación de este método para 191 se muestran en la tabla XI, y para 192 en la tabla XII. La variación de las constantes de acoplamiento a lo largo del itinerario pseudorotacional para ambos anómeros se observa en la figura 35.

Tabla X. Constantes de acoplamiento observadas para los compuestos 191 y 192.

Comp.	$J_{1,2}$ (Hz)	$J_{2,3}$ (Hz)	$J_{3,4}$ (Hz)
191	7,1	3,5	3,5
192	5,1	3,8	4,5

Tabla XI. Valores de J esperados para las formas twist y sobre de 191.

Conform.	P (°)	$\phi_{H1,H2}$ (°)	$\phi_{H2,H3}$ (°)	$\phi_{H3,H4}$ (°)	$J_{1,2}$ (Hz)	$J_{2,3}$ (Hz)	$J_{3,4}$ (Hz)
3T_2	0	76,1	52,9	-43,4	2,1	3,3	6,4
3E	18	87,9	50,3	-50,9	1,0	3,6	5,1
3T_4	36	102,7	42,7	-53,5	0,6	4,6	4,7
E_4	54	119,1	30,9	-50,9	1,5	6,1	5,1
0T_4	72	135,5	16,1	-43,4	3,5	7,5	6,4
0E	90	150,4	-0,3	-31,6	5,8	8,1	8,1
0T_1	108	162,1	-16,8	-16,8	7,6	7,5	9,5
E_1	126	169,7	-31,6	-0,3	8,6	6,1	9,7
2T_1	144	172,3	-43,4	16,1	8,8	4,6	8,4
2E	162	169,7	-50,9	30,9	8,6	3,6	6,3
2T_3	180	162,1	-53,5	42,7	7,6	3,3	4,3
E_3	198	150,4	-50,9	50,3	5,8	3,6	3,1
4T_3	216	135,5	-43,4	52,9	3,5	4,6	2,7
4E	234	119,1	-31,6	50,3	1,5	6,1	3,1
4T_0	252	120,7	-16,8	42,7	0,6	7,5	4,3
E_0	270	87,9	-0,3	30,9	1,0	8,1	6,3
1T_0	288	76,1	16,1	16,1	2,1	7,5	8,4
1E	306	68,5	30,9	-0,3	3,0	6,1	9,7
1T_2	324	65,9	42,7	-16,8	3,3	4,6	9,5
E_2	342	68,5	50,3	-31,6	3,0	3,6	8,1

Tabla XII. Valores de J esperados para las formas twist y sobre de 192

Conform.	P (°)	$\phi_{H1,H2}$ (°)	$\phi_{H2,H3}$ (°)	$\phi_{H3,H4}$ (°)	$J_{1,2}$ (Hz)	$J_{2,3}$ (Hz)	$J_{3,4}$ (Hz)
3T_2	0	-43,4	52,9	-43,4	4,4	3,3	6,4
3E	18	-31,6	50,3	-50,9	5,9	3,6	5,1
3T_4	36	-16,8	42,7	-53,5	7,4	4,6	4,7
E_4	54	-0,3	30,9	-50,9	8,0	6,1	5,1
0T_4	72	16,1	16,1	-43,4	7,5	7,5	6,4
0E	90	30,9	-0,3	-31,6	6,1	8,1	8,1
0T_1	108	42,7	-16,8	-16,8	4,7	7,5	9,5
E_1	126	50,3	-31,6	-0,3	3,7	6,1	9,7
2T_1	144	52,9	-43,4	16,1	3,4	4,6	8,4
2E	162	50,3	-50,9	30,9	3,7	3,6	6,3
2T_3	180	42,7	-53,5	42,7	4,7	3,3	4,3
E_3	198	30,9	-50,9	50,3	6,1	3,6	3,1
4T_3	216	16,1	-43,4	52,9	7,5	4,6	2,7
4E	234	-0,3	-31,6	50,3	8,0	6,1	3,1
4T_0	252	-16,8	-16,8	42,7	7,4	7,5	4,3
E_0	270	-31,6	-0,3	30,9	5,9	8,1	6,3
1T_0	288	-43,4	16,1	16,1	4,4	7,5	8,4
1E	306	-50,9	30,9	-0,3	3,5	6,1	9,7
1T_2	324	-53,5	42,7	-16,8	3,2	4,6	9,5
E_2	342	-50,9	50,3	-31,6	3,5	3,6	8,1

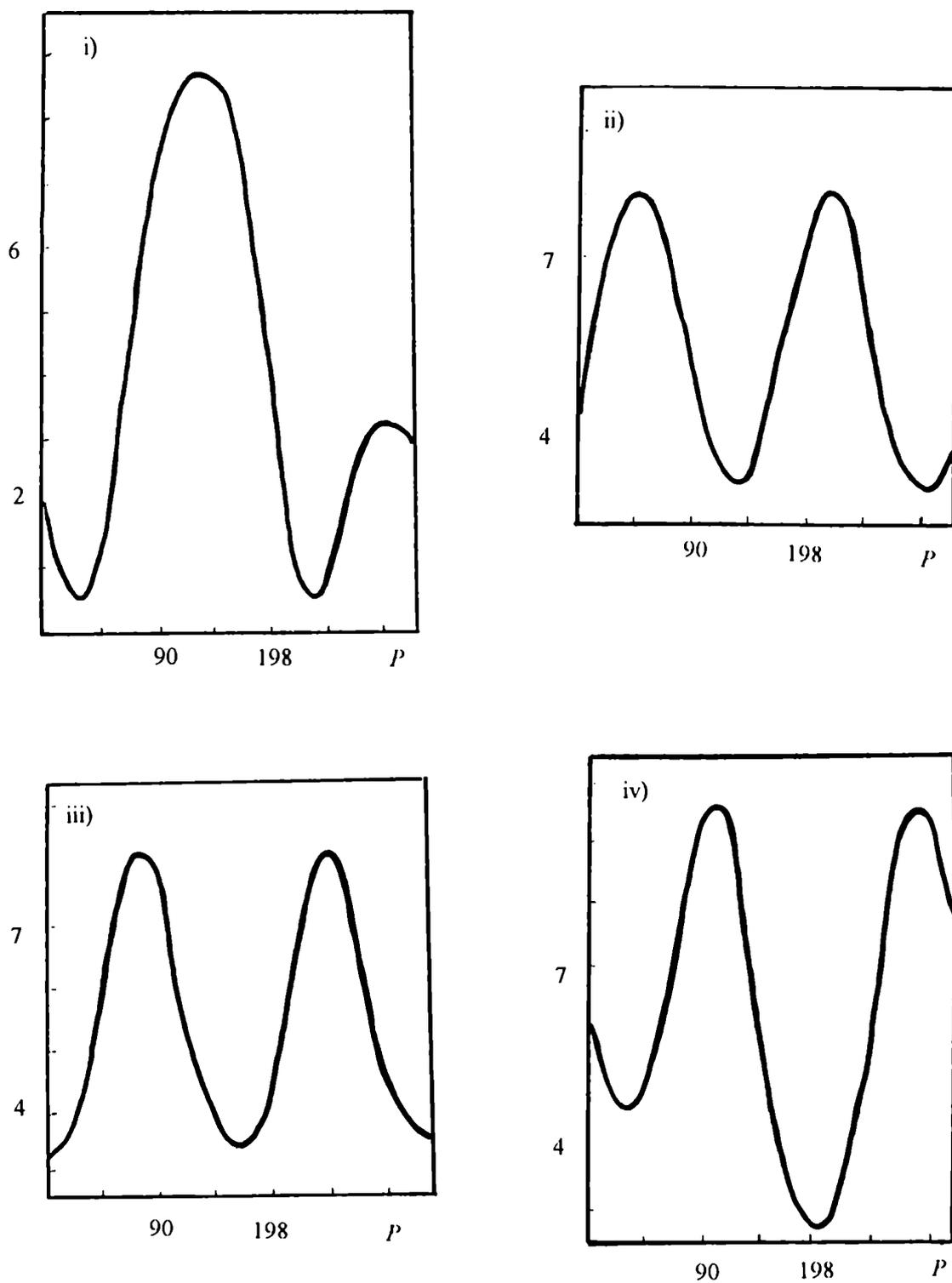
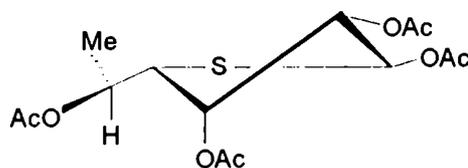


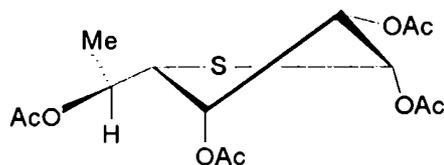
Figura 35. Dependencia de : i) $J_{1\alpha,2}$; ii) $J_{1\beta,2}$; iii) $J_{2,3}$ y iv) $J_{3,4}$ con P .

De acuerdo a estos cálculos, el valor experimental de $J_{1,2}$ para el compuesto 191 (7,1 Hz) indica un ángulo de fase P en la región comprendida entre $P = 90^\circ$ y $P = 198^\circ$. Este rango se puede acotar entre $P = 162^\circ$ y $P = 198^\circ$ considerando el valor observado para $J_{2,3}$ (3,5 Hz). Finalmente, el dato experimental de $J_{3,4}$ (3,5 Hz) indica que el anómero α poblaría entonces el segmento del itinerario pseudorotacional centrado en el conformero 2T_3 (L), dado que las constantes de acoplamiento calculadas para éste presentan máxima concordancia con los valores experimentales (Tabla X).



191

De igual modo, el anómero β (192) también poblaría el segmento centrado en la conformación 2T_3 (L), puesto que los valores calculados para este conformero ($J_{1,2} = 4,7$; $J_{2,3} = 3,3$ y $J_{3,4} = 4,3$ Hz) concuerdan con los datos observados experimentalmente (Tabla X).



192

Tres criterios predominantes determinan la conformación preferencial de derivados furanósicos: el sustituyente de C-1 tiende a adoptar una disposición *quasi*-axial (efecto anomérico), la cadena lateral voluminosa se ubica generalmente en una orientación *quasi*-ecuatorial y los sustituyentes en posición *cis*-1,2 tienden a evitar el eclipsamiento.⁹⁵ Los resultados obtenidos para **191** verifican los dos últimos criterios, mientras que para **192** se cumplen los tres. En efecto, en la conformación 2T_3 (L) de ambos compuestos la cadena lateral voluminosa de C-4 se dispone *quasi*-ecuatorialmente, y aunque los sustituyentes de C-2 y C-3 son *cis*, no se verifica eclipsamiento entre ellos. El único factor de inestabilidad de la conformación 2T_3 (L) de **191** parecería ser entonces la disposición *quasi*-ecuatorial del sustituyente anomérico, contraria al efecto anomérico preponderante en sistemas cíclicos oxigenados.¹⁰¹ Sin embargo, en sistemas cíclicos azufrados la tendencia del sustituyente polar de C-1 de adoptar una disposición axial es menor que en sus análogos oxigenados.¹⁰² Así, el pentaacetato de la 4-tio- α -D-manofuranosa, (que presenta la misma relación estereoquímica para todos los sustituyentes del anillo que **191**) se encontraría^{13,97} en una conformación preferencial 3T_2 (D), equivalente a la 2T_3 en la serie L, y en este caso tampoco se verifica el primer criterio de estabilidad. En contraste, un análogo oxigenado de **191**, la metil 2,3,5,6-tetra-O-acetil- α -L-manofuranosa, adopta,⁹⁵ al menos parcialmente, la conformación 3T_2 (L) probablemente debido al mayor efecto estereoelectrónico del átomo de oxígeno del anillo.

En conclusión, debe tenerse en cuenta que el efecto anómérico, que domina sobre otros factores para determinar la conformación del anillo de furanosas,¹⁰¹ es más débil en el caso de 4-tiofuranosas, por lo cual otros efectos estéricos y electrónicos pueden resultar predominantes en el equilibrio conformacional. Por otra parte, en la conformación 2T_3 (L) de **191**, H-1 y H-2 se orientan *quasi*-axialmente en

relación anti, contrariamente a lo observado en general para sustituyentes de una furanosa en relación 1,2-*trans*.^{95,96} Este hecho justifica porqué la regla del valor límite⁹⁶ ($J_{1,2} < 4$ Hz para relación 1,2-*trans*) no es aplicable en este caso, y probablemente no lo sea tampoco para otras 4-tiofuranosas. Conviene pues destacar que la regla del valor límite debe emplearse con precaución en el caso de anillos azufrados.

Por último se analizaron las fragmentaciones de las 4-tiofuranosas 191 y 192 por espectrometría de masa. El espectro de masa de la 1,2,3,5-tetra-*O*-acetil-4-tio- α -L-ramnofuranosa (191) mostró, como se observa en la figura 36, una secuencia de fragmentaciones similar a la descrita para otros derivados de 4-tiofuranosas.¹⁰³ Si bien no se detectó el pico correspondiente al ión molecular, como así tampoco el pico proveniente de la pérdida de la cadena exocíclica, se observó la eliminación del sustituyente acetoxi de C-1 (m/z 289) o de ácido acético (m/z 288). A partir del ión de m/z 288 y por otra pérdida adicional de ácido acético se generaría el ión 228, el cual puede desintegrar por eliminación de CH_2CO (186) o de HOAc (168). A partir del ión 186 se originaría el pico base (126) por pérdida de HOAc , 144 por pérdida de cetena y 127 por eliminación de un radical acetato. A partir de 289 y por fragmentaciones análogas, puede generarse la secuencia 229 (- HOAc), 187 (- CH_2CO) y 127 (- HOAc). En forma análoga, el espectro de masa de la 1,2,3,5-tetra-*O*-acetil-4-tio- β -L-ramnofuranosa (192) mostró las mismas fragmentaciones (Fig. 36), con algunas variaciones en la proporción de cada pico.

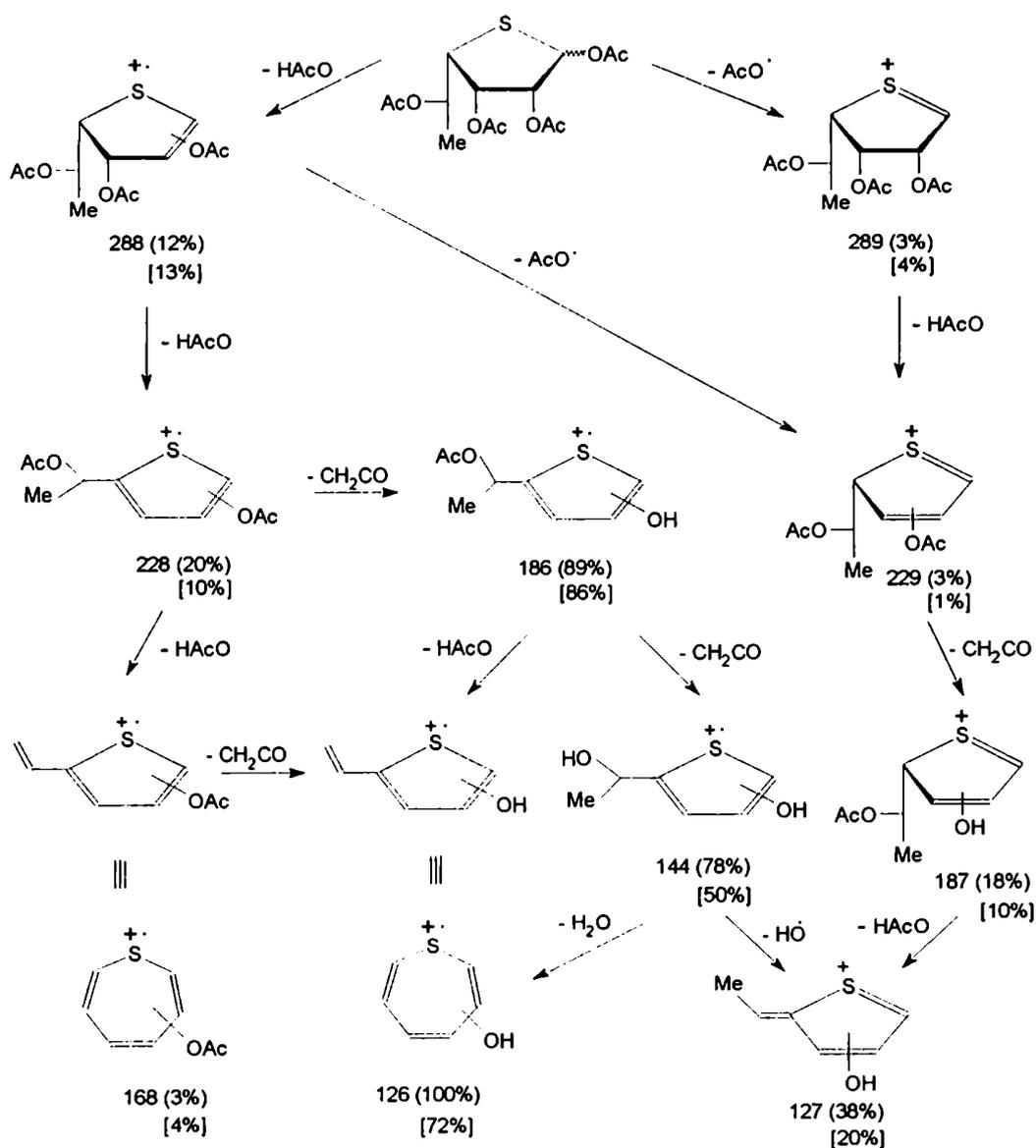


Figura 36. Principales fragmentaciones del EM de 191 (porcentaje entre paréntesis) y de 192 (porcentaje entre corchetes)

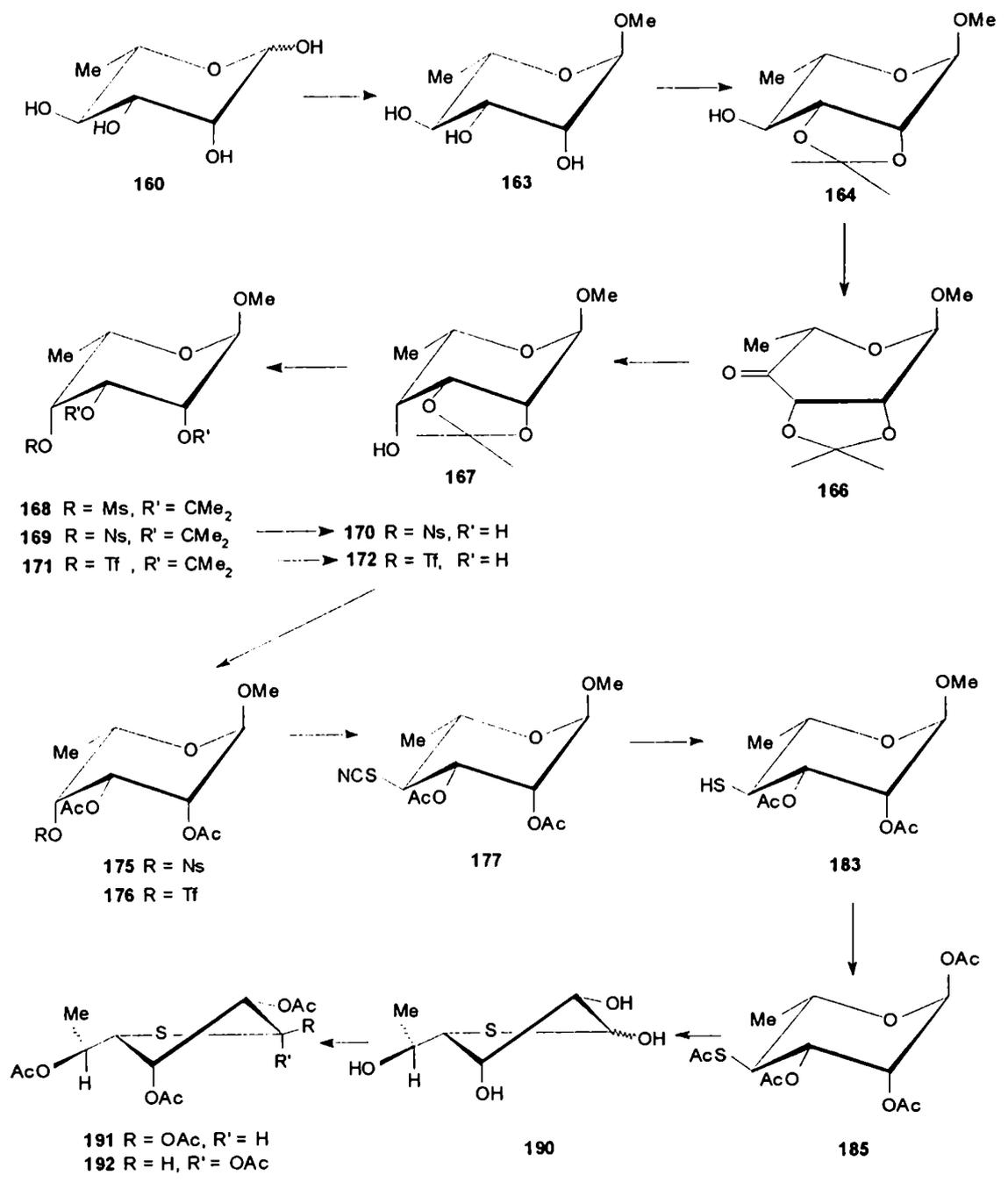


Figura 37. Secuencia total de síntesis de 4-tio-L-ramnofuranosa (190) y derivados

CAPÍTULO IV

SÍNTESIS DE 4-TIO-D-RIBONO-1,4-LACTONA

SÍNTESIS DE 4-TIO-D-RIBONO-1,4-LACTONA (193)

Las aldonolactonas son compuestos de partida de uso frecuente en síntesis asimétrica. Como se señaló en el capítulo II, la **D**-ribono-1,4-lactona (**60**) ha sido particularmente utilizada como precursora en la síntesis de numerosos productos naturales, incluyendo estructuras acíclicas, ciclopentenonas quirales empleadas en la preparación de nucleósidos carbocíclicos y sistemas oxabíclicos relacionados estructuralmente con las prostaciclina.

No existen ejemplos en la literatura de métodos sintéticos para obtener aldono-1,4-tiolactonas de diferente configuración y número de carbonos (los resultados de intentos infructuosos también fueron detallados en el capítulo II). Con la idea de desarrollar una estrategia de aplicación general para la obtención de aldopentono-1,4-tiolactonas, se encaró en primer lugar la síntesis de la 4-tio-**D**-ribono-1,4-lactona (**193**), la cual podría emplearse en la preparación de análogos azufrados de una gran variedad de productos naturales.

Realizando un análisis retrosintético (Fig. 38), el anillo tiolactónico de configuración *ribo* (**193**) sugiere un sintón precursor **194**, con un grupo S⁻ en el C-4. A su vez, **194** podría originarse por desplazamiento nucleofílico del grupo HO-4 convenientemente sustituido del intermediario **195** (epímero de **194** en C-4). El sintón **195** es el equivalente sintético de una 1,4-lactona de configuración *L*-*lixo*. Dado que la *L*-lixono-1,4-lactona no es comercial, un precursor adecuado de la misma resultó ser la **D**-gulono-1,4-lactona (**196**), que presenta la misma relación estereoquímica en todos los carbonos del anillo pero con un átomo de carbono más en la cadena lateral.

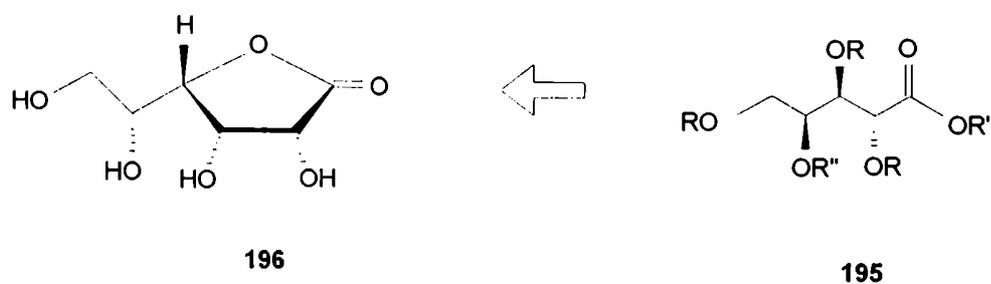
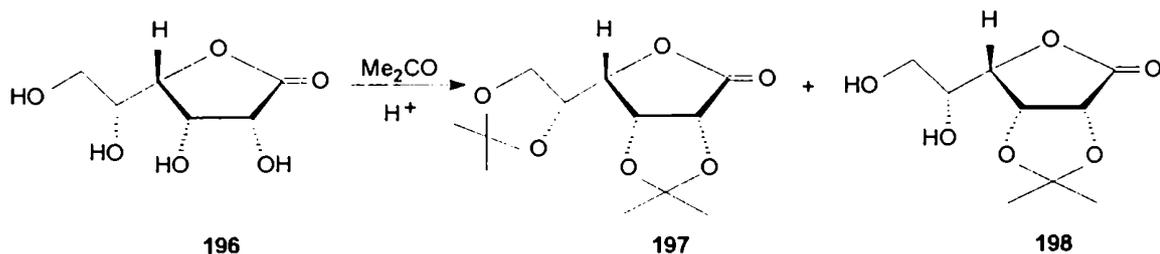


Figura 38. Análisis retrosintético de 193

El camino sintético planteado involucraría:

- degradación de la cadena lateral de 196 para obtener un derivado de configuración *L-lixo*,
- apertura del anillo lactónico y derivatización del HO-4 para obtener el equivalente sintético del sintón 195,
- conversión de 195 en el equivalente sintético de 194, por incorporación de un precursor de tiol en C-4, con inversión de la configuración,
- formación del anillo tiolactónico.

El primer paso de la ruta sintética propuesta consistía en degradar la cadena lateral de 196. Dada la presencia de un diol vecinal exocíclico, que debería reaccionar más rápidamente que el diol endocíclico,¹⁰⁴ se intentó realizar una oxidación selectiva con un equivalente de NaIO₄. Sin embargo, por tratamiento de 196 con NaIO₄ en H₂O se obtuvo una mezcla compleja de productos que no fue analizada. En consecuencia, se decidió proteger en forma selectiva los HO de C-2 y C-3. En la literatura^{105,106} se describía una preparación conveniente de la 2,3-*O*-isopropilidén-D-gulono-1,4-lactona (198) por hidrólisis selectiva del 2,3:5,6-diacetonónido 197. Este último se preparó con 85% de rendimiento por reacción de la lactona 196 con acetona, y empleando H₂SO₄ como catalizador.¹⁰⁷ De esta preparación se aisló también la 2,3-*O*-isopropilidén-D-gulono-1,4-lactona (198), con 4% de rendimiento. Tanto las constantes físicas de 197 como las de 198 coincidían con las ya descritas.¹⁰⁵⁻¹⁰⁷ El espectro de RMN-¹³C de 197 (Tabla XIV, Fig. 39) mostró las señales de los C-acetálicos a 110,5 y 114,7 ppm, y las señales de los metilos de ambos grupos isopropilidén a 25,3, 25,9, 26,7 y 26,8 ppm. En el espectro de RMN-¹H de 197 (Tabla XIII, Fig. 40) se observaron los singuletes de ambos grupos protectores isopropilidén debido a los singuletes a 1,35 (x 2); 1,29 y 1,25 ppm.



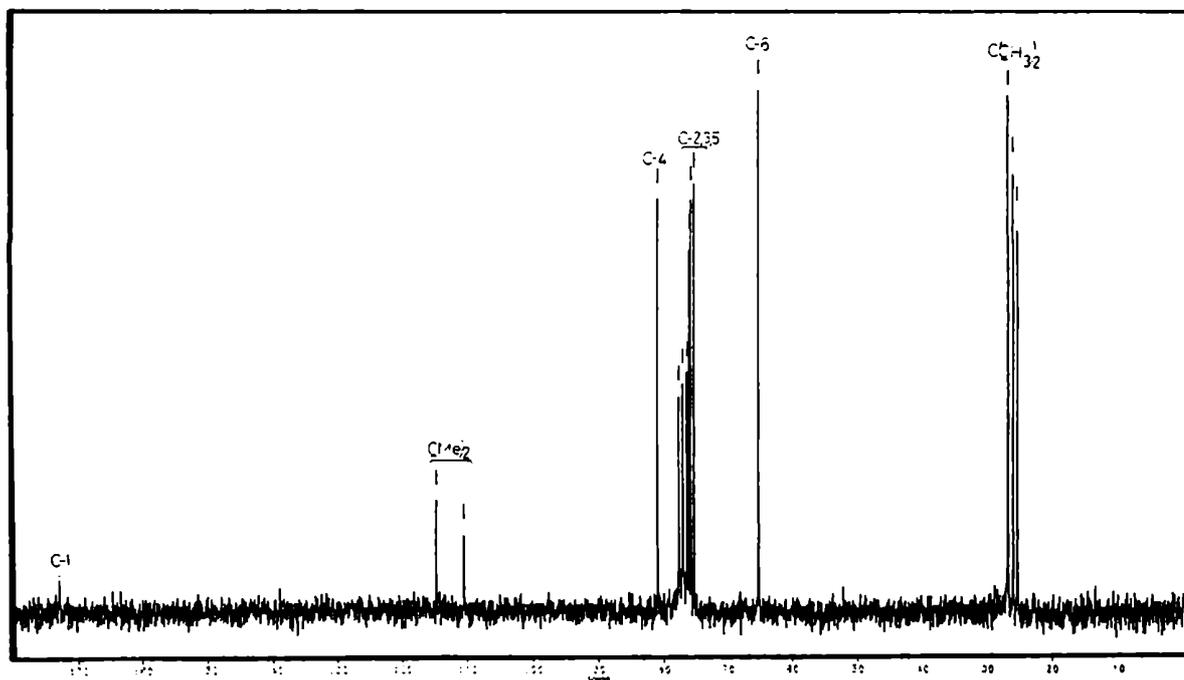


Figura 39. Espectro de RMN-¹³C de 197

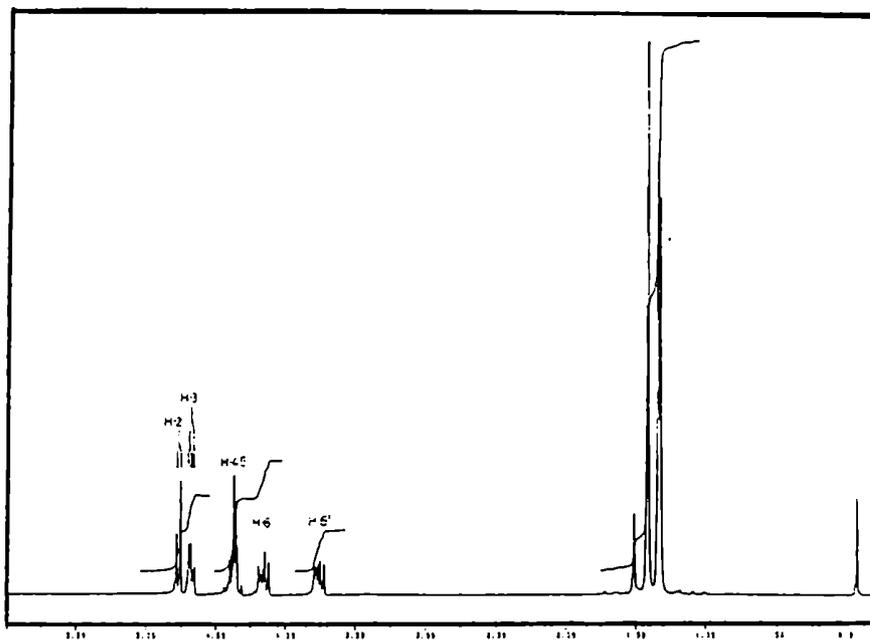
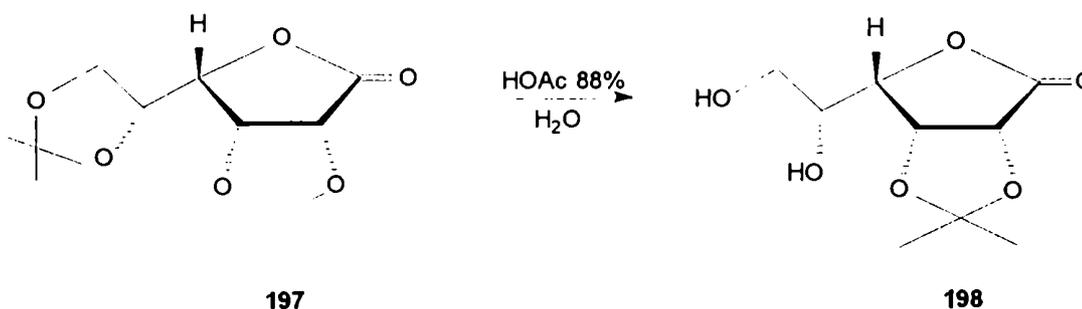


Figura 40. Espectro de RMN-¹H de 197

Con fines comparativos se realizó la reacción de acetona empleando 2,2-dimetoxipropano en acetona y en presencia de ácido *p*-toluensulfónico como catalizador. En este caso la reacción se completó en un tiempo sensiblemente menor (6 hs frente a 20 hs), pero el rendimiento del diacetónido **197** fue ligeramente menor (81%).

La hidrólisis regioselectiva del grupo isopropilidén de HO-5 y HO-6 del diacetónido **197** se logró por tratamiento de éste con una solución acuosa de ácido acético 88%, a 35°C durante 16 hs. De esta forma, y por evaporación del solvente, se obtuvo el 2,3-*O*-isopropilidén derivado **198** en forma cristalina. En el espectro de RMN-¹³C (Tabla XIV, Fig. 41) se observó una sola señal para el C-acetalico (117,3 ppm) y dos señales debidas a los grupos metilo (27,4 y 28,4 ppm). En el espectro de RMN-¹H de **198** (Tabla XIII, Fig. 42) se observaron sólo dos singuletes debidos a los metilos del acetónido a 1,28 y 1,36 ppm. Las resonancias de H-2 y H-3 aparecían superpuestas a 4,75 ppm, lo cual producía efectos de segundo orden en la señal de H-4 (4,46 ppm).



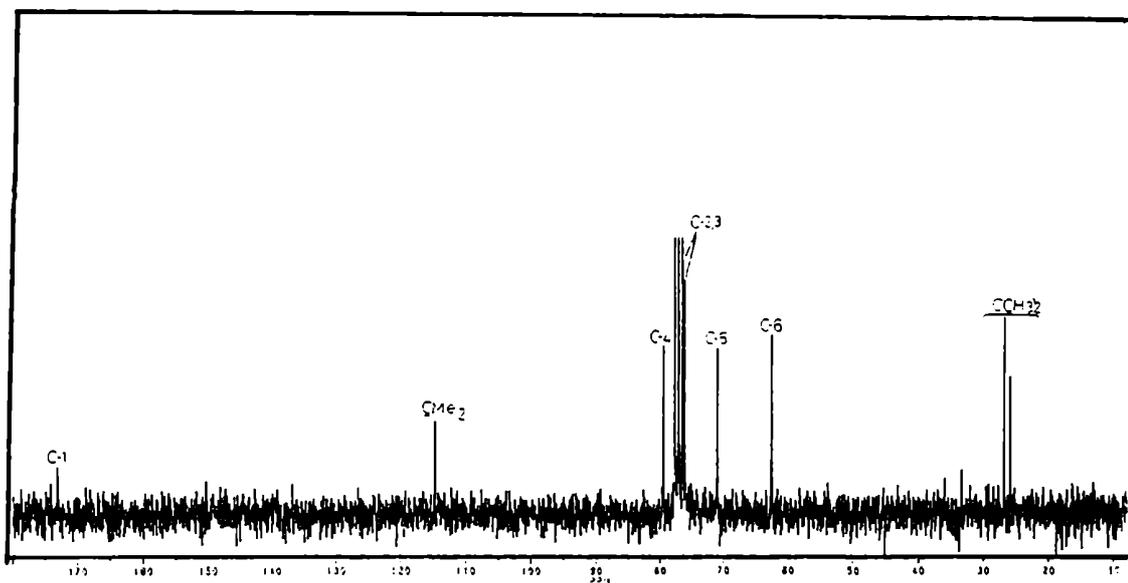


Figura 41. Espectro de RMN-¹³C de 198

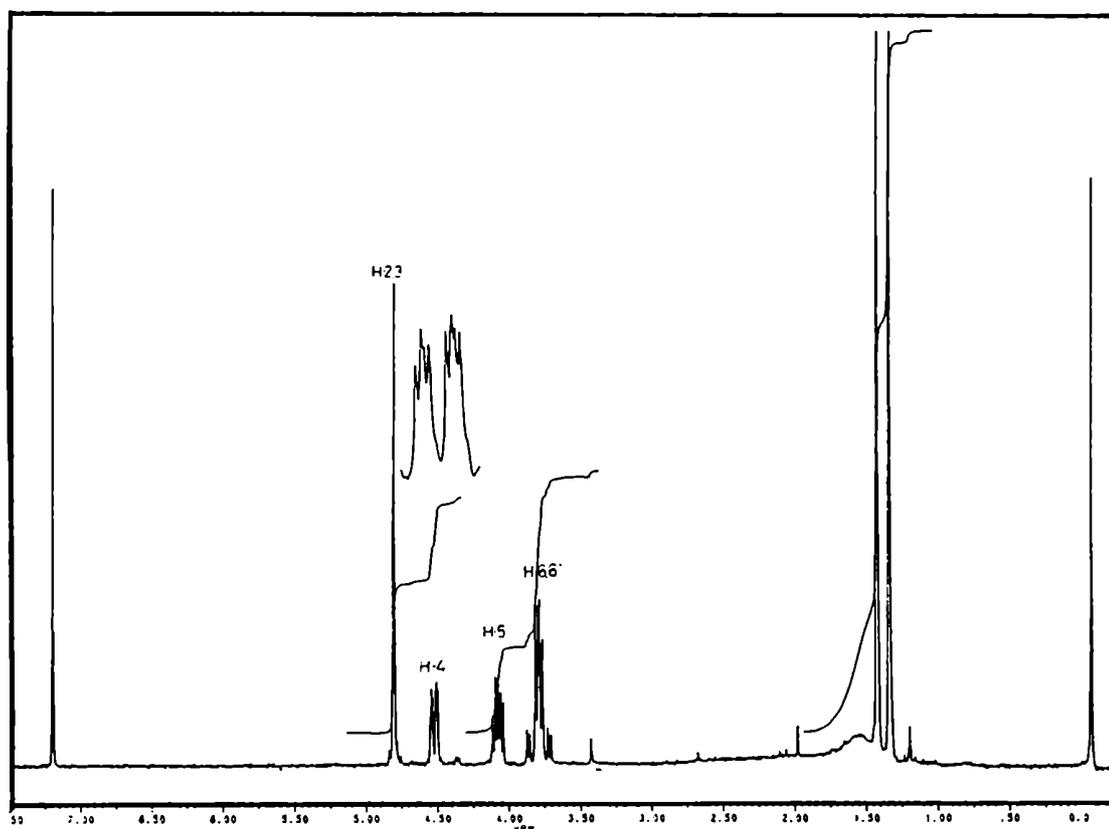


Figura 42. Espectro de RMN-¹H de 198

Tabla XIII. Datos de RMN-¹H de los compuestos 197 y 198

Comp.	δ (ppm)							J (Hz)		
	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6	H-6'	(CH ₃) ₂ C	J _{2,3}	J _{3,4}	J _{4,5}
197	4,72	4,62	← 4,32 →	3,71	4,11	1,25; 1,29; 1,35 (x2)		5,6	3,2	
198 ^a	← 4,75 →	4,46	4,02	3,69	3,78	1,28; 1,36				7,2

^aJ_{5,6} = 3,6 Hz; J_{5,6'} = 4,4 Hz y J_{6,6'} = 11,7 Hz.

Tabla XIV. Datos de RMN-¹³C de los compuestos 197-198

Comp.	δ (ppm)								
	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	(CH ₃) ₂ C	(CH ₃) ₂ C	(CH ₃) ₂ C
197	173,5	76,1*	75,8*	80,9	75,3*	65,3	114,7; 110,5	26,8; 26,7;	25,9; 25,3
198	173,2	76,5*	76,1*	79,4	70,9	62,5	114,7	26,8; 25,9	

*Las asignaciones pueden estar intercambiadas

La cadena lateral de **198** se degradó por tratamiento con un equivalente de NaIO_4 en H_2O . La mezcla de reacción se liofilizó, y la 2,3-*O*-isopropilidén-L-arabinurono-2,5-lactona (**199**) se extrajo con CH_2Cl_2 con rendimientos casi cuantitativos. El espectro de RMN- ^{13}C de **199** (Fig. 43) mostró que el grupo aldehídico estaba parcialmente hidratado, dado que además de la señal del carbonilo a 195,0 ppm, se observó la señal característica¹⁰⁸ del carbonilo hidratado a 88,7 ppm. En el espectro de RMN- ^1H de **199** se observó la señal correspondiente al H aldehídico a 9,65 ppm.

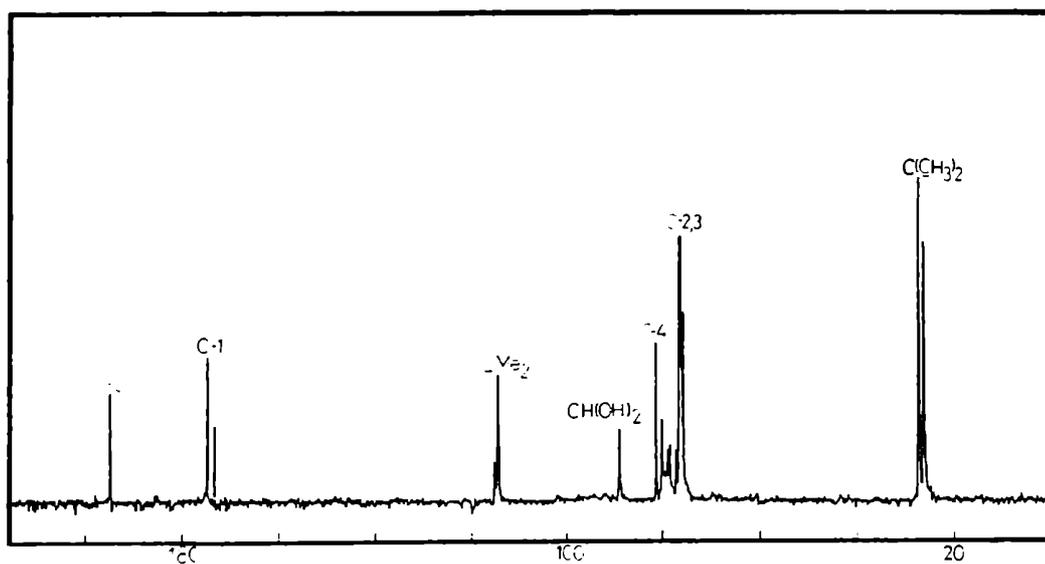
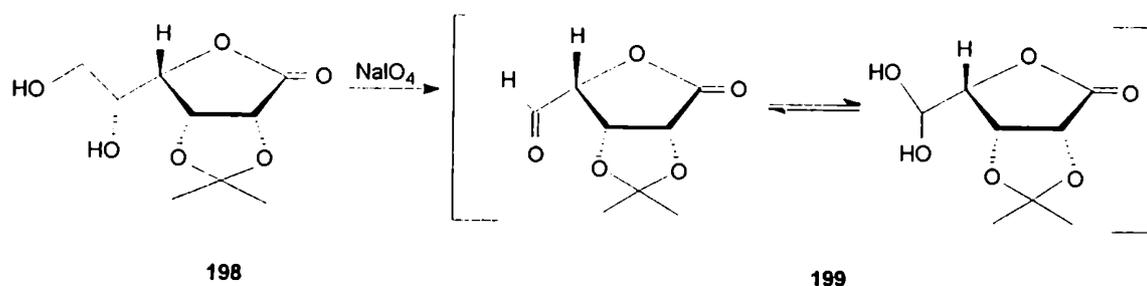
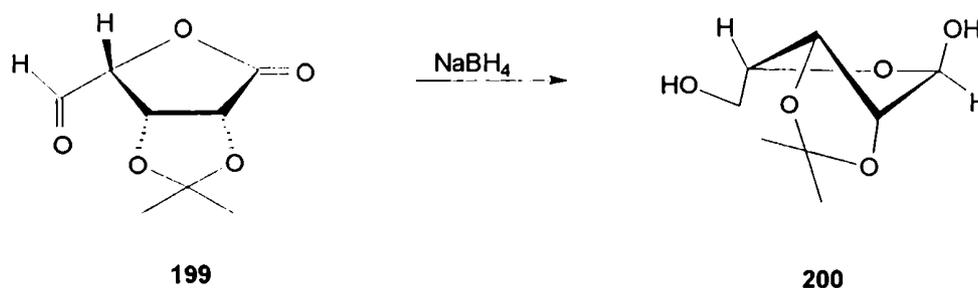


Figura 43. Espectro de RMN- ^{13}C de **199**

Cuando se intentó la reducción quimioselectiva de la función aldehído de **199** con 1 mol de NaBH_4 en EtOH a 0°C , se observó su transformación en un producto cuyo espectro de RMN- ^{13}C (Tabla XVI, Fig. 44) no presentó la señal del carbonilo aldehídico pero tampoco la del lactónico, y se observó una señal en la zona de los carbonos anoméricos a 100,5 ppm. El espectro de RMN- ^1H (Tabla XV, Fig. 45) presentó un único doblete a 5,42 ppm, característico del hidrógeno anomérico de una aldosa, con una constante de acoplamiento menor de 0.5 Hz, lo que indicaba una configuración anomérica pura. En base a estos datos el compuesto se formuló como 2,3-*O*-isopropilidén- α -L-lixofuranosa (**200**). La configuración anomérica α predomina en los derivados furanósicos de la lixosa, como así también en el equilibrio mutarrotacional.¹⁰⁹ Si bien el metil- β -L-lixofuranósido (**201**) en la conformación 2T_3 ⁹⁵ (o en el segmento 2T_1 - 2T_3)¹¹⁰ es capaz de satisfacer los tres criterios de estabilidad que determinan la conformación preferencial de los azúcares furanósicos,^{95,101} en el anómero α el sustituyente anomérico tiene una disposición *trans* con respecto a los sustituyentes de C-2, C-3 y C-4 (ubicados en la cara opuesta del anillo) disminuyendo en consecuencia la congestión en su conformación preferencial, 3T_2 .



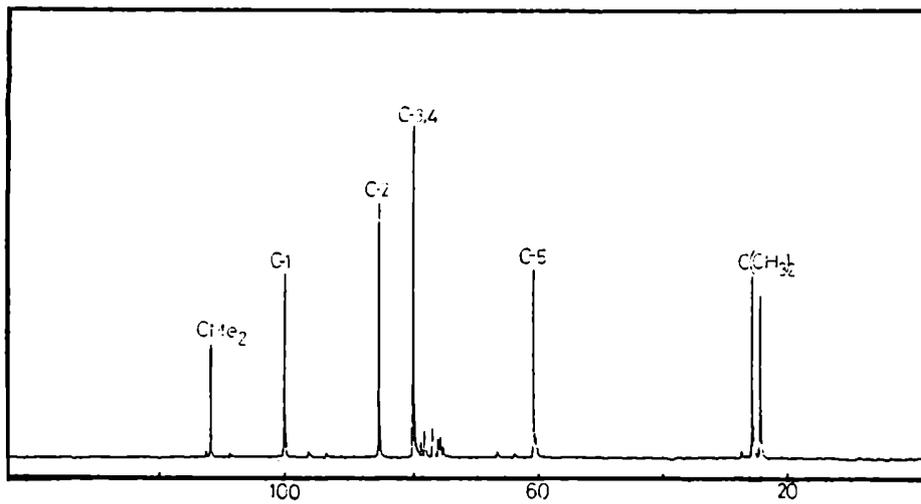


Figura 44. Espectro de RMN-¹³C de 200

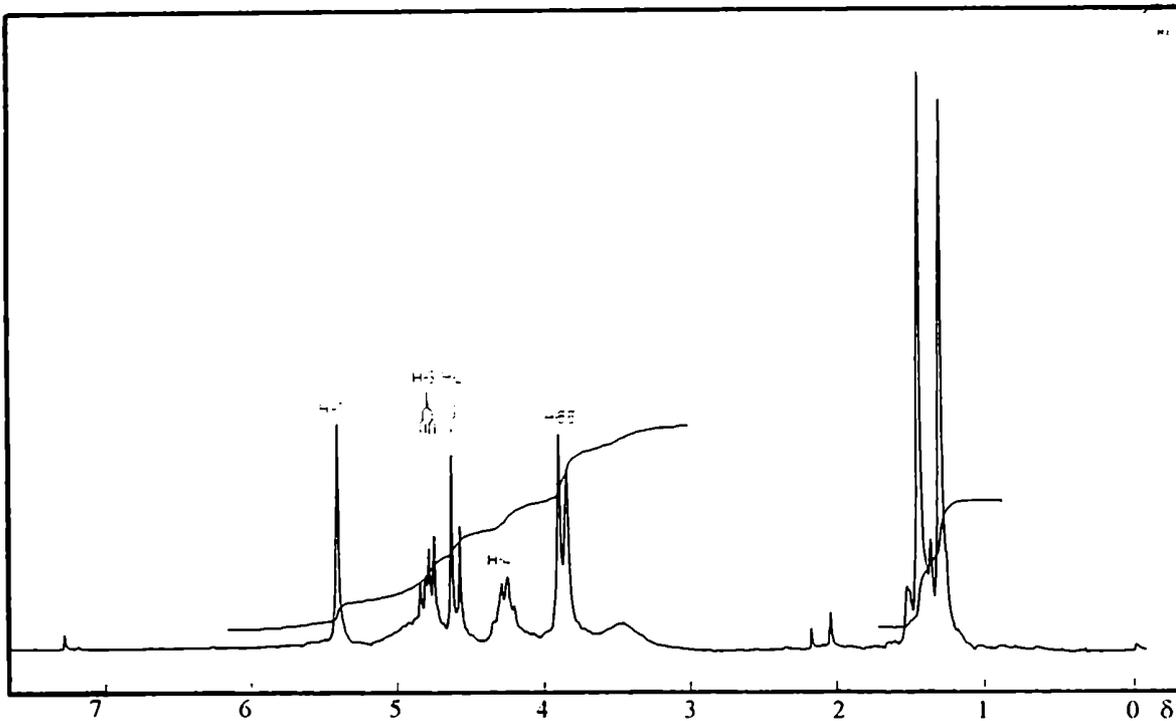
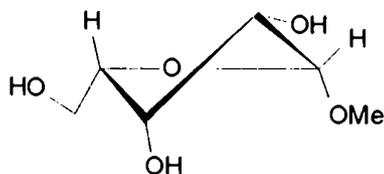
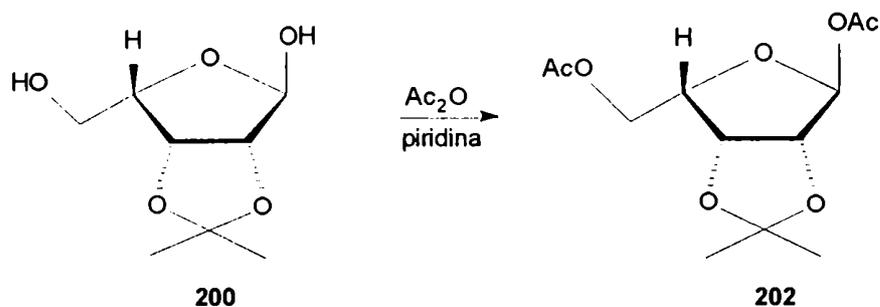


Figura 45. Espectro de RMN-¹H de 200



201

La estructura de **200** fue confirmada por acetilación convencional con Ac_2O y piridina. En estas condiciones se obtuvo la 1,5-di-*O*-acetil-2,3-*O*-isopropilidén- α -L-lixosa (**202**), cuyos p.f. y valor absoluto del poder rotatorio coincidieron con los descritos para su enantiómero.¹¹⁰ El espectro de RMN- ^1H (Tabla XV, Fig. 46) de **202** mostró, por efecto de la acetilación, un desplazamiento a campos bajos de la señal correspondiente al H-anomérico (0,76 ppm) y de las señales debidas a H-5 y H-5' ($\sim 0,6$ ppm), y se observaron dos singuletes correspondientes a los metilos de acetilos (δ 2,02 y 2,05). La presencia de los dos grupos acetilo también fue evidente en el espectro de RMN- ^{13}C de **202** (Tabla XVI, Fig. 47), donde se observaron las señales de los metilos a 20,9 y 21,1 ppm, y la de los carbonilos a 169,1 y 170,6 ppm.



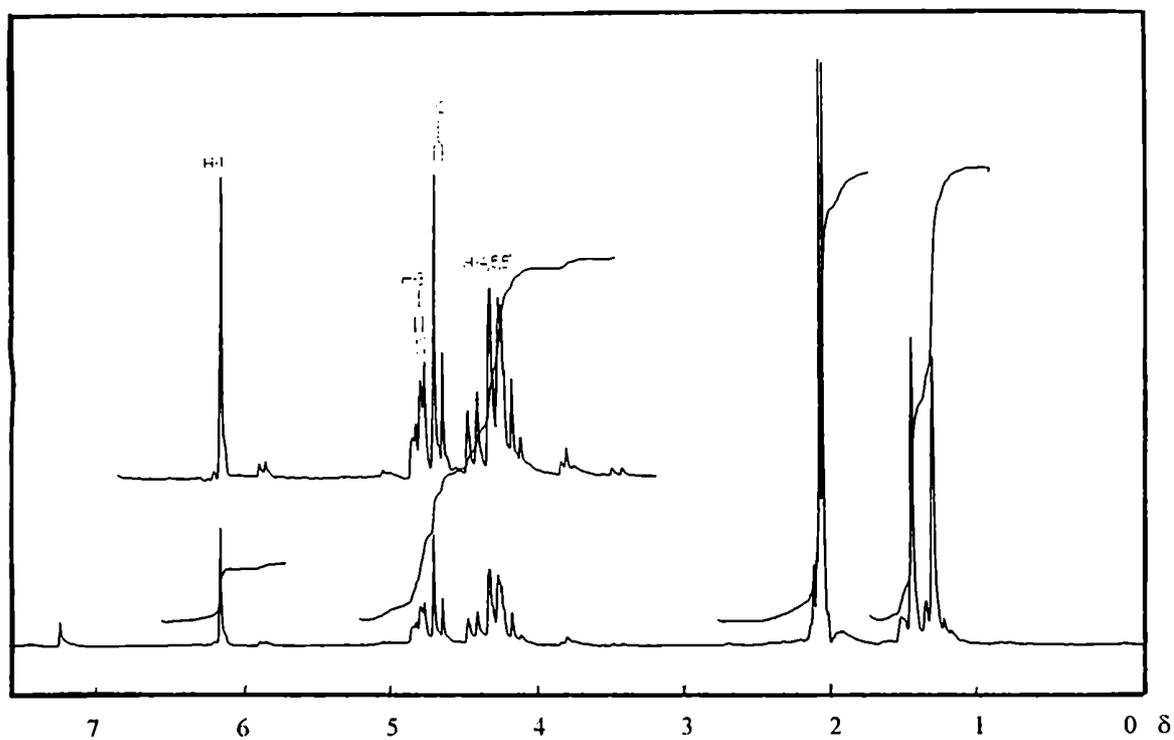


Figura 46. Espectro de RMN-¹H de 202

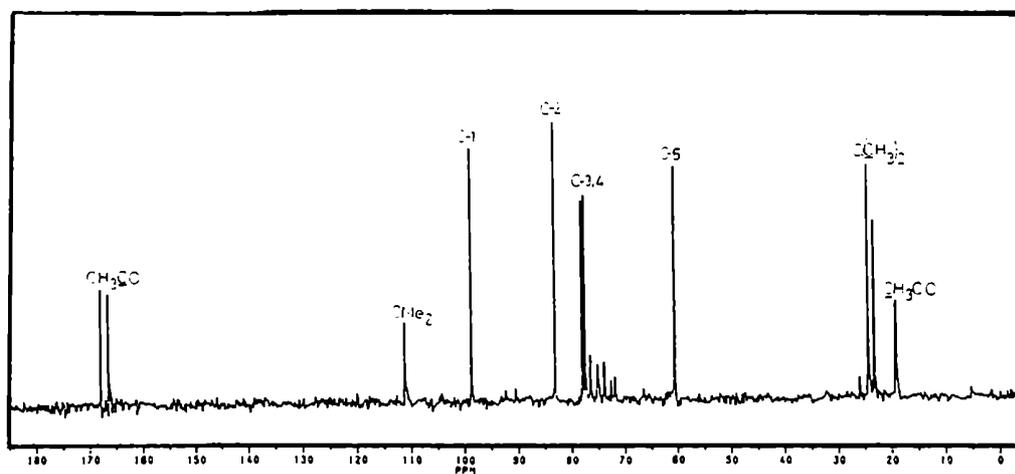


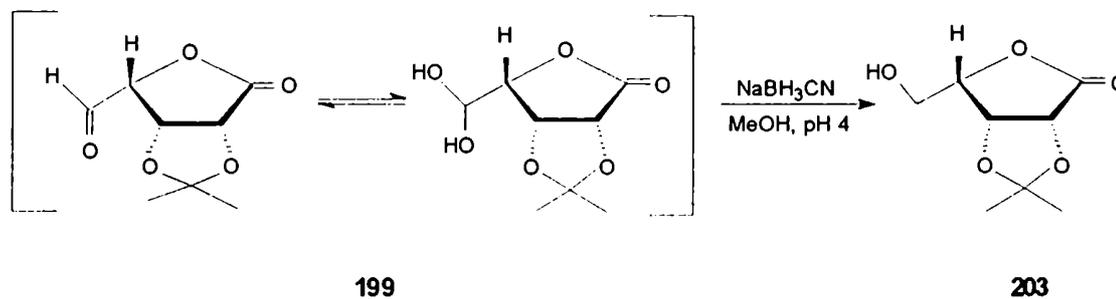
Figura 47. Espectro de RMN-¹³C de 202

Dado que no se dispone comercialmente de derivados furanósicos de la L-lixosa, la secuencia descrita hasta este punto (196 → 202) constituye una síntesis corta y conveniente de dos de dichos derivados (200 y 202). La metodología alternativa de mejor rendimiento (65%) descrita¹⁰⁹ para la obtención del enantiómero de 200 (serie D) involucra la acetona de D-lixosa con 2-metoxipropeno en DMF, en condiciones de control cinético. Sin embargo, para obtener 200 mediante este procedimiento debería partirse de la L-lixosa, un azúcar de muy alto costo.

Como se había empleado un exceso de reductor en la reacción de obtención de 200, ésta se realizó también con solo un equivalente de hidruro para evitar la reducción del carbonilo lactónico. Estas condiciones tampoco resultaron satisfactorias, ya que se detectó por ccd la transformación parcial de 199 en al menos tres productos, indicando una reducción no selectiva.

Con el objeto de reducir al carbonilo aldehídico sin afectar al lactónico, se consideró entonces el uso de un hidruro sustituido. Estos compuestos presentan diferente reactividad de acuerdo a efectos electrónicos y estéricos de los sustituyentes. Así, por ejemplo, dado que el grupo CN es atractor de electrones, el NaBH₃CN resulta un reductor más suave y selectivo que el NaBH₄.¹¹¹ En primera instancia se intentó realizar la reacción de 199 con NaBH₃CN en H₂O a pH 4, puesto que ello permitiría realizar la degradación de 198 al compuesto aldehídico y la posterior reducción de éste sin necesidad de aislarlo. Sin embargo, cuando se partió de la mezcla cruda de oxidación de 198, y a pesar de usar un exceso de reductor considerando la presencia del IO₃⁻ proveniente del IO₄⁻, el compuesto 198 se mantuvo inalterado. Alternativamente, se procedió a aislar a 199, y se llevó a cabo su reducción con NaBH₃CN en solventes orgánicos como THF o MeOH, obteniéndose los mejores resultados con este último. La reducción se condujo a pH 4 (se utilizó verde de bromocresol como indicador) y se reguló el pH por agregado

de HCl a medida que el medio se alcalinizaba. El producto aislado luego de una purificación cromatográfica (71% de rendimiento a partir de **198**) presentó en su espectro de RMN- ^{13}C (Tabla XVI, Fig. 48) la señal correspondiente al carbonilo lactónico a 174,2 ppm pero no se observó la señal del CO aldehídico. Su espectro de RMN- ^1H (Tabla XV, Fig. 49) tampoco mostró la señal del H aldehídico, ni las señales en la zona del H anomérico; el producto se formuló entonces como la 2,3-*O*-isopropilidén-L-lixono-1,4-lactona (**203**). Dado que el valor absoluto del poder rotatorio ($[\alpha]_D +108^\circ$, p.f. 88-93°C)¹¹² y ($[\alpha]_D +106^\circ$, p.f. 99-100°C),¹¹³ se realizó su análisis elemental, el cual fue consistente con la estructura propuesta.



Cabe destacar que la secuencia empleada para obtener **203** aventaja en cuanto a rendimiento a los métodos alternativos descritos en la literatura^{112,113} para la obtención del análogo de **203** de la serie **D**. Además, estos procedimientos no son convenientes para preparar **203**, pues se requeriría emplear como azúcares de partida L-galactosa¹¹² o L-lixosa,¹¹³ ambos de costo excesivo.

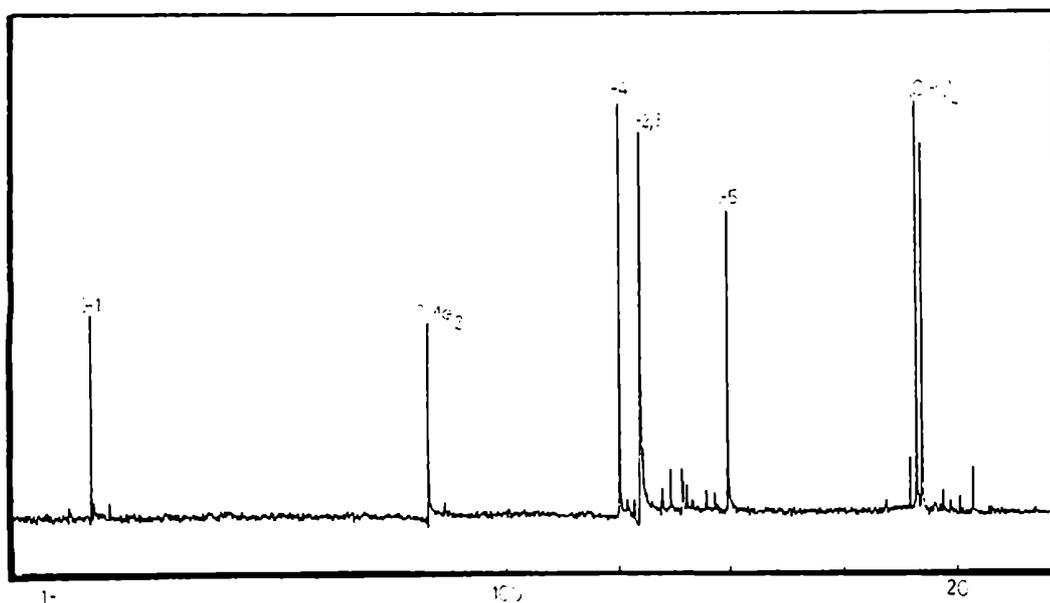


Figura 48. Espectro de RMN-¹³C de 203

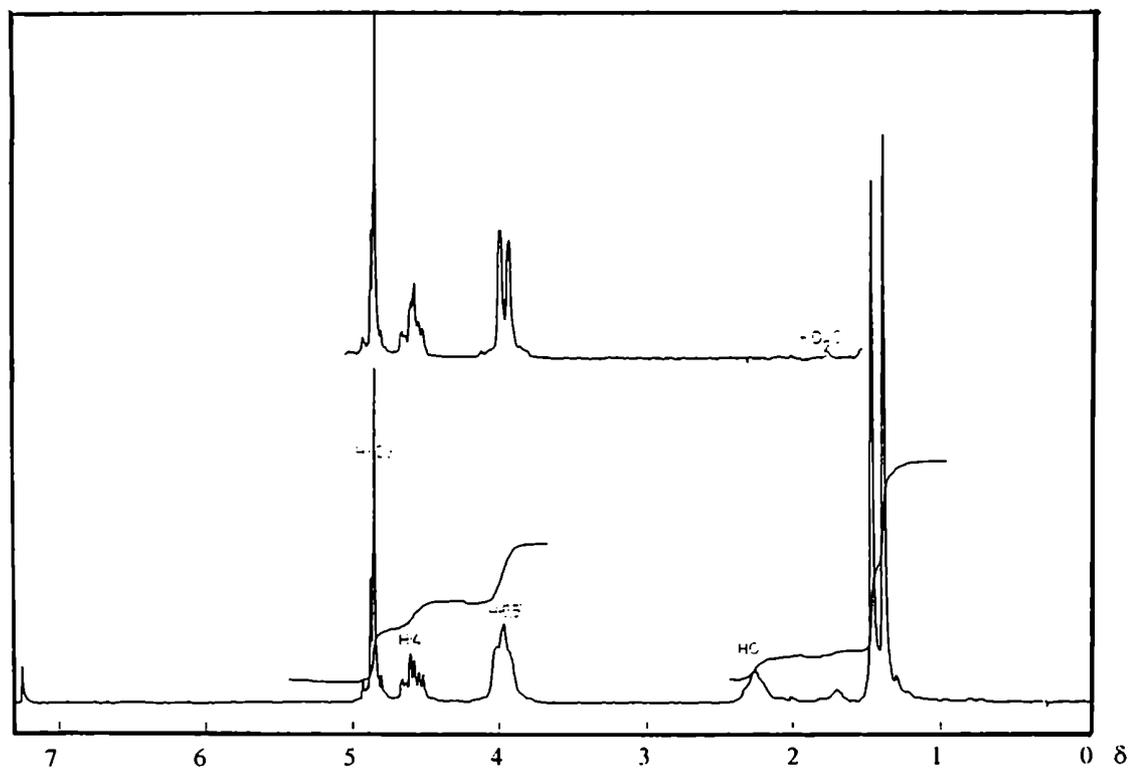
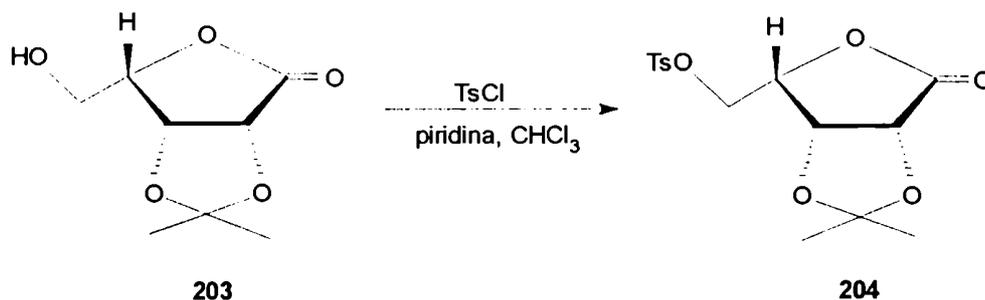


Figura 49. Espectro de RMN-¹H de 203

De acuerdo al esquema retrosintético, disponiendo ahora de la lactona de configuración *L-lixo*, se debía incorporar un precursor de tiol en C-4. Dado que en esta posición hay un HO enmascarado formando parte del anillo lactónico, era posible generar un 4,5-epóxido, el cual es fácilmente convertible en tiirano. Como primer paso para la formación del epóxido se requería convertir al HO-5 en un buen grupo saliente. Dado que el HO-5 es el único hidroxilo libre de **203**, se lo tosiló por tratamiento con cloruro de tosilo en piridina para dar la 2,3-*O*-isopropilidén-5-*O*-(*p*-toluensulfonil)-*L*-lixono-1,4-lactona (**204**) con 60% de rendimiento. El rendimiento mejoró sensiblemente (78%) realizando la tosilación de acuerdo a la técnica descrita por Kabalka y col.,¹¹⁴ en la cual se utiliza cloroformo como solvente, y piridina-cloruro de tosilo en una relación molar 1,3:1. El espectro de RMN-¹³C de **204** (Tabla XVI, Fig. 50) mostró un desplazamiento a campos bajos para la señal de C-5 (6,3 ppm) y un corrimiento a campos altos (4 ppm) del carbono β (C-4), con respecto a las mismas señales en **203**, en concordancia con lo observado para la tosilación de otros derivados de azúcares.^{27,28} También se observaron las señales del tosilo a 21,6 ppm (CH₃Ar) y entre 127,8 y 145,2 ppm (las de los C-aromáticos). En el espectro de RMN-¹H (Tabla XV, Fig. 51) aparecieron también las señales de los H-aromáticos (7,38 y 7,83 ppm) y del metilo (2,47 ppm). Las señales de H-5 y H-5' resultaron desprotegidas en ~0,4 ppm por efecto de la sulfonilación.



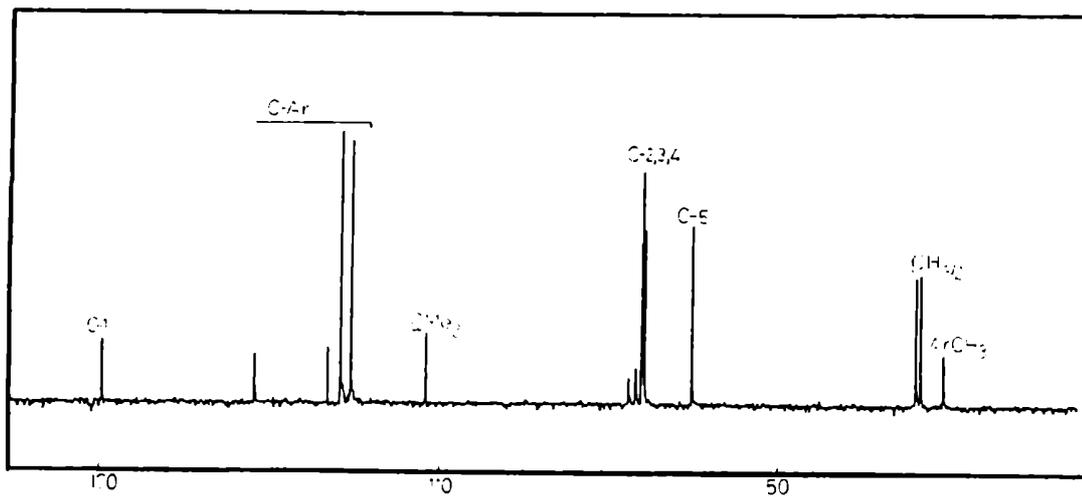


Figura 50. Espectro de RMN-¹³C de 204

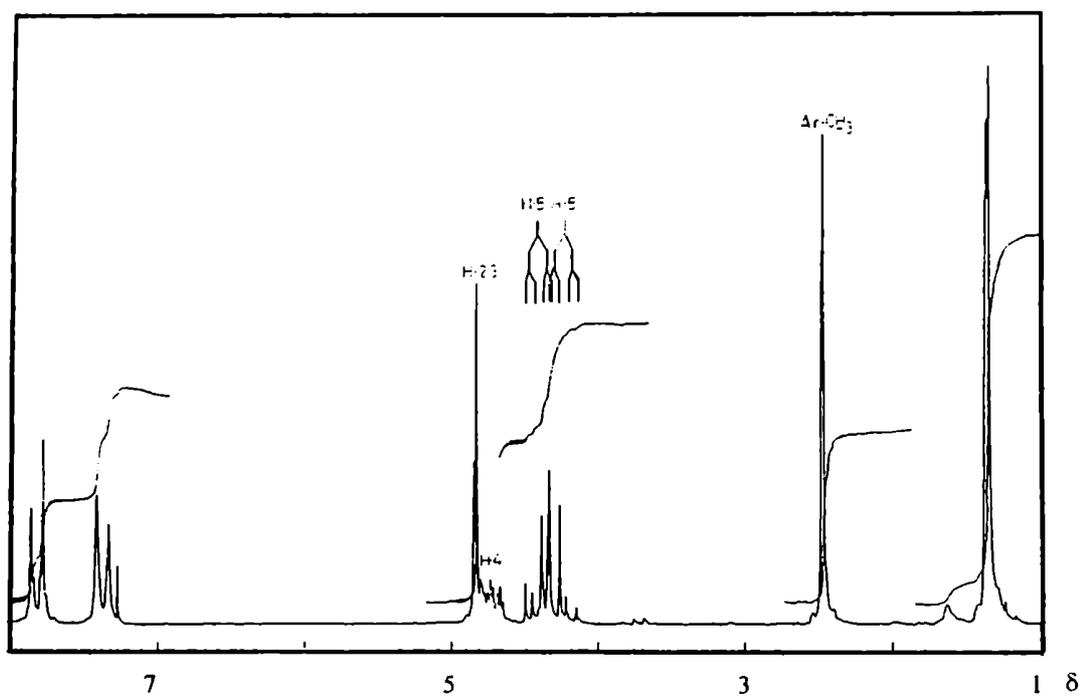


Figura 51. Espectro de RMN-¹H de 204

Tabla XV. Datos de RMN-¹H de los compuestos 200-204

Comp.	δ (ppm)						J (Hz)				
	H-2	H-3	H-4	H-5	H-5'	(CH ₃) ₂ C	J _{2,3}	J _{3,4}	J _{4,5}	J _{4,5'}	J _{5,5'}
200 ^a	4,60	4,79	4,27	← 3,89 →		1,30; 1,44	5,9	3,7			
202 ^b	4,66	4,80	← 4,10 - 4,46 →			1,32; 1,46	5,8	3,2			
203	← 4,87 →		4,59	← 3,97 →		1,38; 1,46					
204 ^c	← 4,82 →		4,70	4,40	4,27	1,36; 1,38		1,9	4,5	7,1	11,2

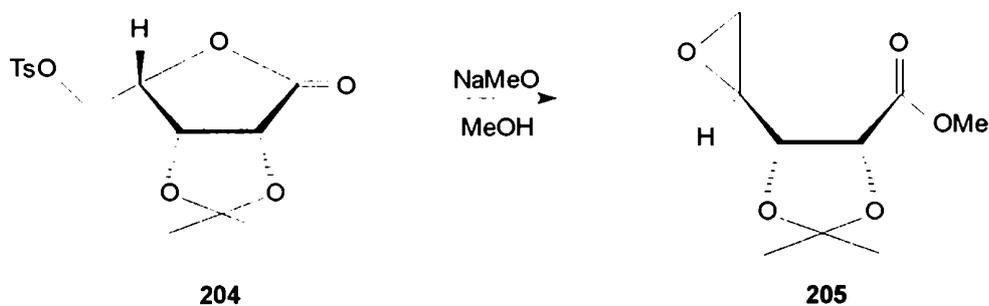
^aLa señal de H-1 apareció a 5,42 ppm, con $J_{1,2} < 0,5$ Hz. ^bLa señal de H-1 se observó a 6,14 ppm, con $J_{1,2} < 0,5$ Hz. ^cLos H-aromáticos aparecieron a 7,38 y 7,83 ppm, con $J_{orto} = 8$ Hz. La señal de Ar-CH₃ se observó a 2,47 ppm.

Tabla XVI. Datos de RMN-¹³C de los compuestos 200-204

Comp.	δ (ppm)						
	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	(CH ₃) ₂ C	(CH ₃) ₂ C
200	100,5	85,4	79,9	79,9	60,8	112,4	25,7; 24,4
202 ^a	100,7	85,0	79,9*	79,4*	62,4	113,4	26,2; 25,0
203	174,2	76,0	76,0	79,7	60,4	113,9	26,5; 25,5
204 ^b	172,4	75,8*	75,6*	75,2*	66,7	114,4	26,5; 25,6

*Las asignaciones pueden estar intercambiadas. ^aLos C-aromáticos se observaron a 145,2; 131,9; 129,7 y 127,8 ppm. La señal de Ar-CH₃ apareció a 21,6 ppm. ^bLas señales de CH₃CO se observaron a 170,6 y 169,1 ppm, y las de CH₃CO a 21,1 y 20,9 ppm.

El desplazamiento del grupo saliente de C-5 de **204** por el HO-4 posibilitaría la generación del 4,5-epóxido. Ho y Davies¹¹⁵ describieron un método de apertura de la (S)- γ -hidroximetil- γ -butirolactona con la simultánea formación del 4,5-epóxido, por tratamiento del correspondiente tosil derivado con 2 equivalentes de metóxido de sodio en metanol, neutralizando posteriormente el exceso de reactivo con HOAc. Empleando esta técnica a partir de **204**, (con 1 equivalente de NaMeO para obviar el paso de neutralización), se produjo la apertura del anillo lactónico por metanólisis, seguida de un ataque nucleofílico del alcóxido generado en C-4 sobre C-5, con desplazamiento del tosilato para dar el 4,5-epoxi-2,3-*O*-isopropilidén-L-lixonato de metilo (**205**). La estructura de **205** fue confirmada espectroscópicamente; en el espectro de RMN-¹H (Tabla XVII, Fig. 52) el sistema de spin ABC debido a H-4, H-5 y H-5' mostró el mismo patrón de desplazamientos químicos (δ 3,01, 2,80 y 2,69, respectivamente) y constantes de acoplamiento ($J_{4,5} = 4,0$, $J_{4,5'} = 2,6$ y $J_{5,5'} = 5,2$ Hz) que el descripto para epóxidos similares de otros derivados de azúcares.⁹ La señal del OMe a 3,80 ppm indicó la formación del éster metílico. En el espectro de RMN-¹³C de **205** (Tabla XVIII, Fig. 53) las resonancias de C-4 y C-5 se desplazaron a campos más altos (25 y 23 ppm, respectivamente) en comparación con las mismas señales de **204** debido a la incorporación de C-4 y C-5 en el anillo oxirano. El metilo y el carbonilo del éster aparecieron a 52,1 y 169,5 ppm, respectivamente.



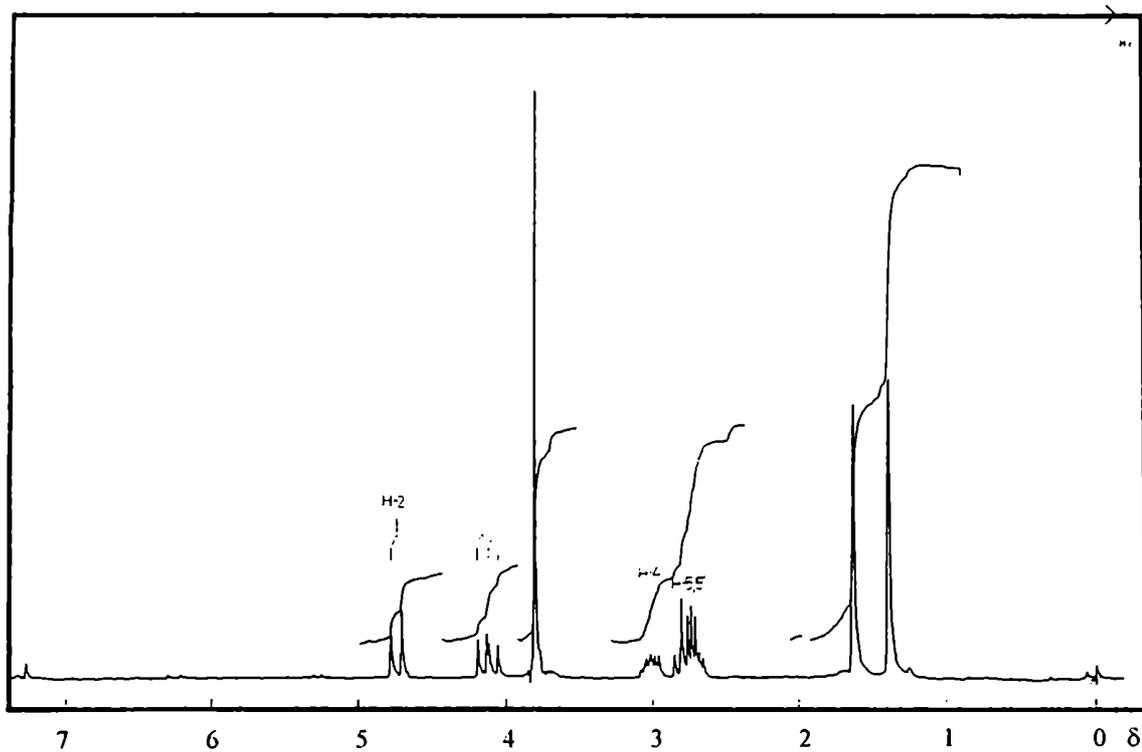


Figura 52. Espectro de RMN-¹H de 205

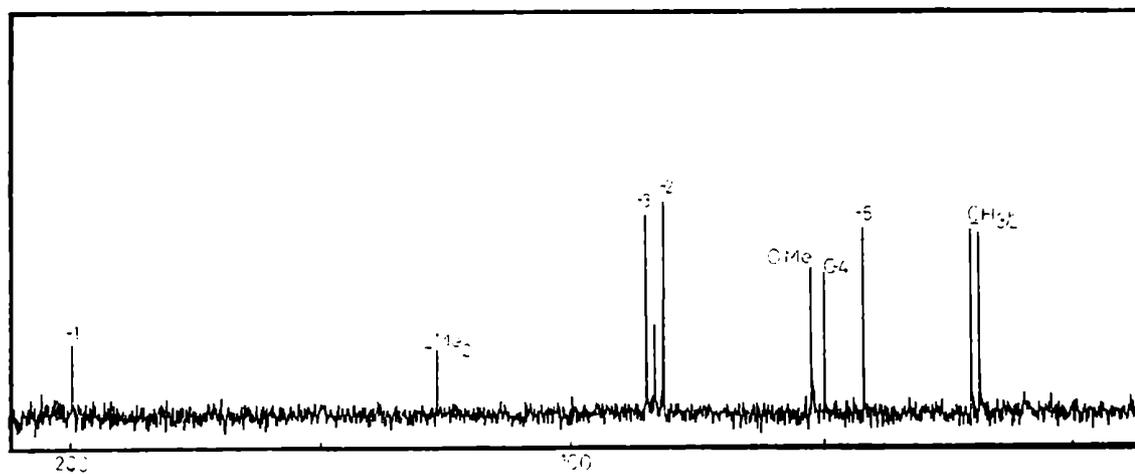
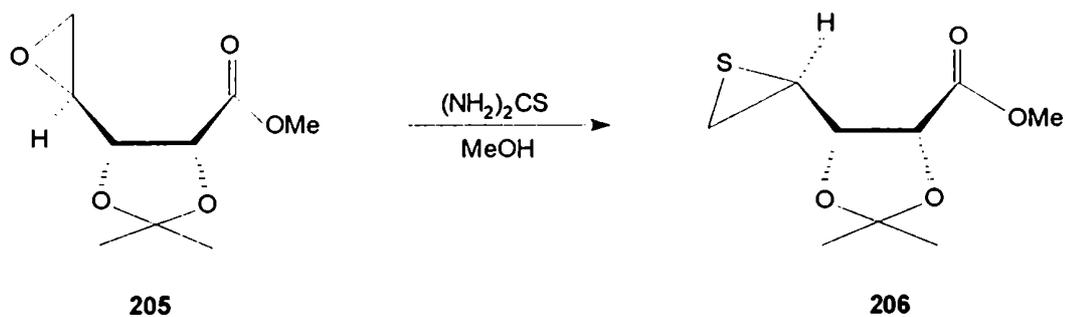


Figura 53. Espectro de RMN-¹³C de 205

La incorporación del azufre en la molécula podría realizarse por transformación del anillo oxirano de **205** en un anillo tiirano. Esta reacción se había empleado en la síntesis de algunos tioazúcares, especialmente cuando se requería inversión del centro que resultaría azufrado.^{63,116} Normalmente el reactivo donador del azufre empleado era la tiourea. Por tratamiento prolongado de **205** con tiourea en MeOH se obtuvo el 4,5-didesoxi-4,5-epitio-2,3-*O*-isopropilidén-D-ribonato de metilo (**206**), con inversión de la configuración de C-4. El reemplazo del átomo de oxígeno del anillo oxirano por azufre resultó evidente en el espectro de RMN-¹³C de **206** (Tabla XVIII, Fig. 54), en el cual se observó un desplazamiento a campos aún más altos de las señales de C-4 y C-5 (~ 20 ppm). En concordancia con lo observado para otros epitioderivados de azúcares,¹⁷ el espectro de RMN-¹H de **206** (Tabla XVII, Fig. 55) mostró que los protones del anillo tiirano resuenan a campos más altos que los análogos en el epóxido, debido al efecto protector del azufre.^{88,89} El valor grande observado para $J_{3,4}$ (8,7 Hz) indica que la conformación más poblada para este compuesto es aquella que presenta una disposición *trans* para H-3 y H-4. En este rotámero no se verifica el efecto de "palos de hockey" debido al azufre del anillo¹¹⁷ ni tampoco se observan interacciones 1,3-dipolares entre sustituyentes, efectos desestabilizantes que operarían en los otros posibles confórmers.



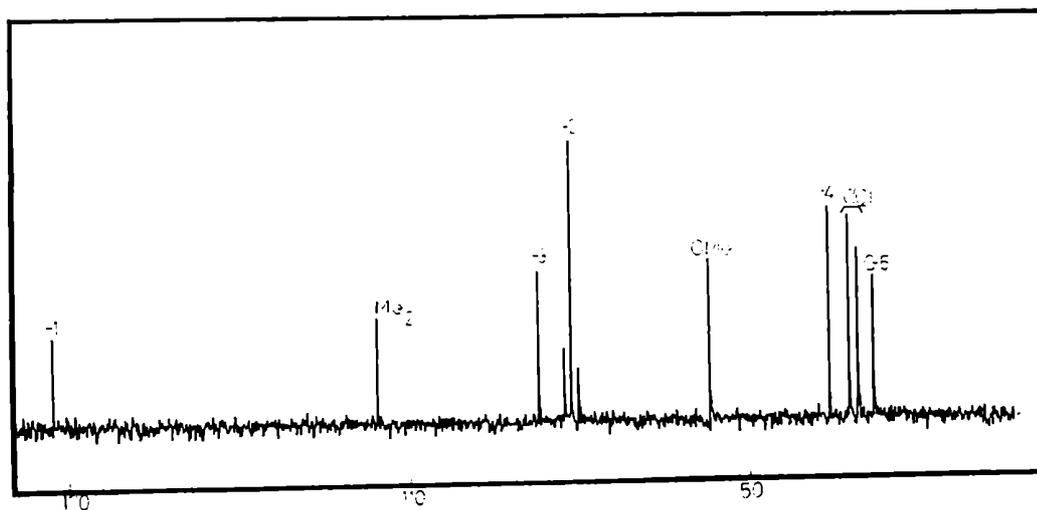


Figura 54. Espectro de RMN-¹³C de 206

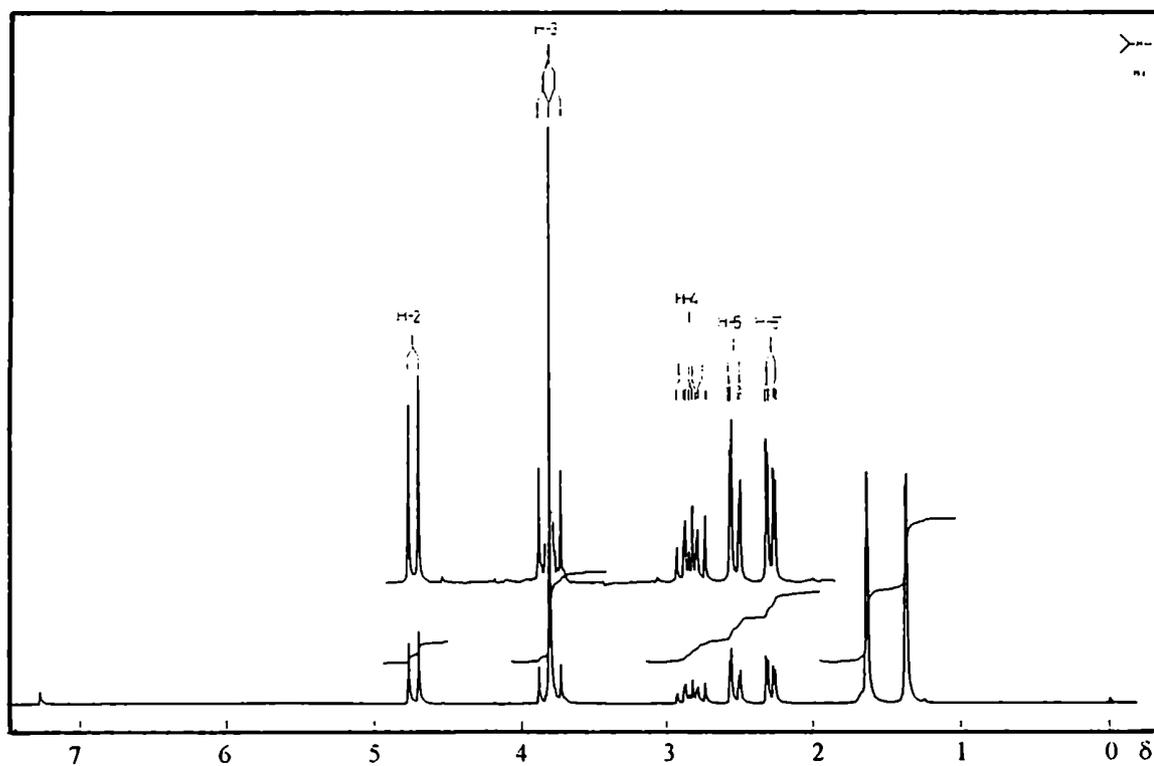
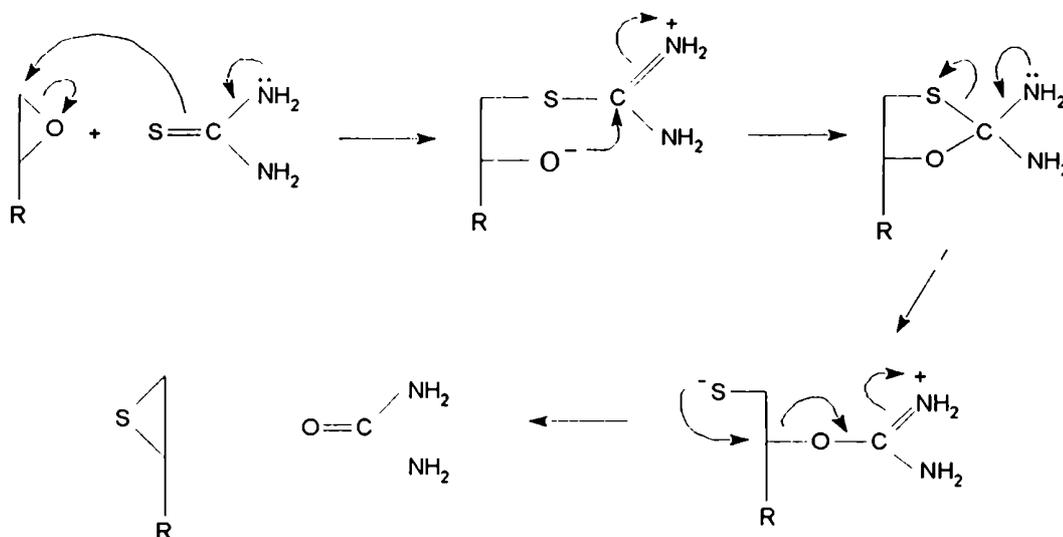


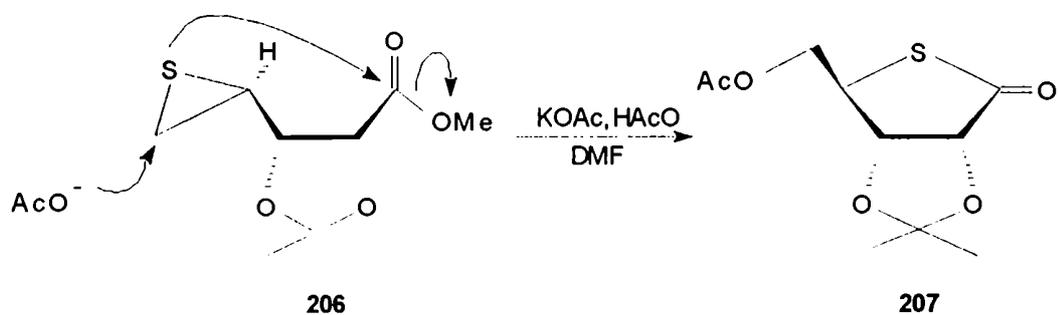
Figura 55. Espectro de RMN-¹H de 206

El mecanismo propuesto⁸⁴ para la transformación epóxido-tiirano, que explica la inversión de la configuración del C-4 de **205**, se indica a continuación.



El paso siguiente de la secuencia sintética consistió en la apertura regioselectiva del anillo tiirano, por acción de un nucleófilo sobre el C-5 de manera que el grupo S⁻ generado promoviera la tiolactonización. Se probaron diversas condiciones, tanto con catálisis ácida (KOAc-HOAc; TFA; TFA-tolueno; TFA-THF) como alcalina (KOAc-DMF; KOH-THF), pero todas resultaron infructuosas, observándose descomposición del epitioderivado **206**. Sin embargo, cuando **206** se trató con KOAc-HOAc glacial 40:4 en DMF a reflujo, al cabo de 16 hs de reacción se detectó por ccd su transformación en un producto mayoritario, el cual se aisló por cromatografía en columna. Este producto mostró en su espectro de RMN-¹H (Tabla XVII, Fig. 56) un desplazamiento a campos bajos de 1,29 ppm para la señal de H-4 y del orden de 2 ppm para las señales de H-5 y H-5', observándose además un singlete a 2,10 ppm correspondiente a un metilo de acetilo. En el espectro de

RMN- ^{13}C de este compuesto (Tabla XVIII, Fig. 57) se observó un desplazamiento a campos bajos de la señal de C-1 (δ 203,5) y un intenso desplazamiento a campos altos de la señal de C-4 (δ 47,5), comparado con las mismas señales de la 2,3-*O*-isopropilidén-D-ribono-1,4-lactona (82, 175,2 y 82,8 ppm, respectivamente), lo cual demostraba la formación del anillo tiolactónico. Se observaron también las señales debidas al carbonilo y metilo de un grupo acetilo a 169,9 y 20,8 ppm, respectivamente. Consecuentemente se estableció la estructura del producto como 5-*O*-acetil-2,3-*O*-isopropilidén-4-tio-D-ribono-1,4-lactona (207). La tiolactona 207 se formaría por ataque del anión acetato sobre C-5, con simultánea adición nucleofílica del tiol de C-4 sobre el éster, y la consecuente eliminación de metanol.



Con el objeto de obtener la tiolactona libre se procedió a hidrolizar los grupos protectores acetilo e isopropilidén. Por tratamiento de **207** en las condiciones más favorables de hidrólisis (HCl al 2% en THF-H₂O a 35°C durante 16 hs) se obtuvo la 4-tio-D-ribono-1,4-lactona (**193**), en forma cristalina (p.f. 112-114°, $[\alpha]_D^{20}$ +60,3°). El espectro de RMN-¹³C de **193** en ²H₂O-H₂O (Tabla XVIII, Fig. 58) presentó la señal característica de carbonilo de tiolactona a 210,1 ppm y la señal de C-4 a 54,6 ppm. En la D-ribono-1,4-lactona (**60**) la señal de carbonilo aparece a 180,0 ppm, y la de C-4 a 88,3 ppm.¹¹⁸ El espectro de RMN-¹H de **193** realizado a 500 MHz (Tabla XVII, Fig. 59) mostró un ligero desplazamiento a campos altos para H-3, H-4, H-5 y H-5', con respecto a las mismas señales en **207**. Comparado con el espectro protónico de la D-ribono-1,4-lactona (**60**),¹¹⁸ la señal de H-4, vecina al azufre, mostró un desplazamiento del orden de 0,6 ppm a campos altos, debido al efecto protector de este átomo.^{88,89} Al final del capítulo V se realiza una discusión sobre la conformación preferencial de esta tiolactona y de su análoga de la serie *L-lixo* (**209**).

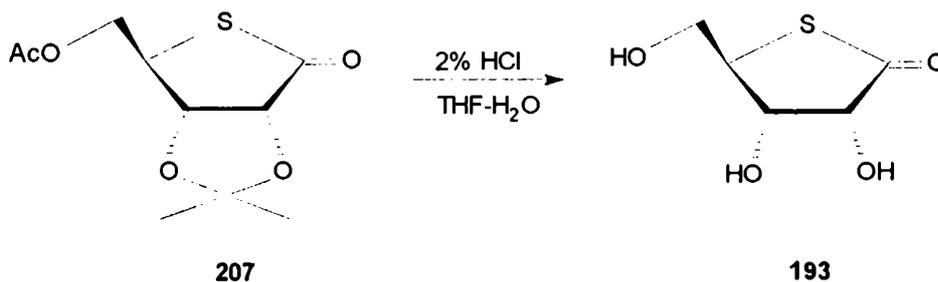




Figura 58. Espectro de RMN- ^{13}C de 193

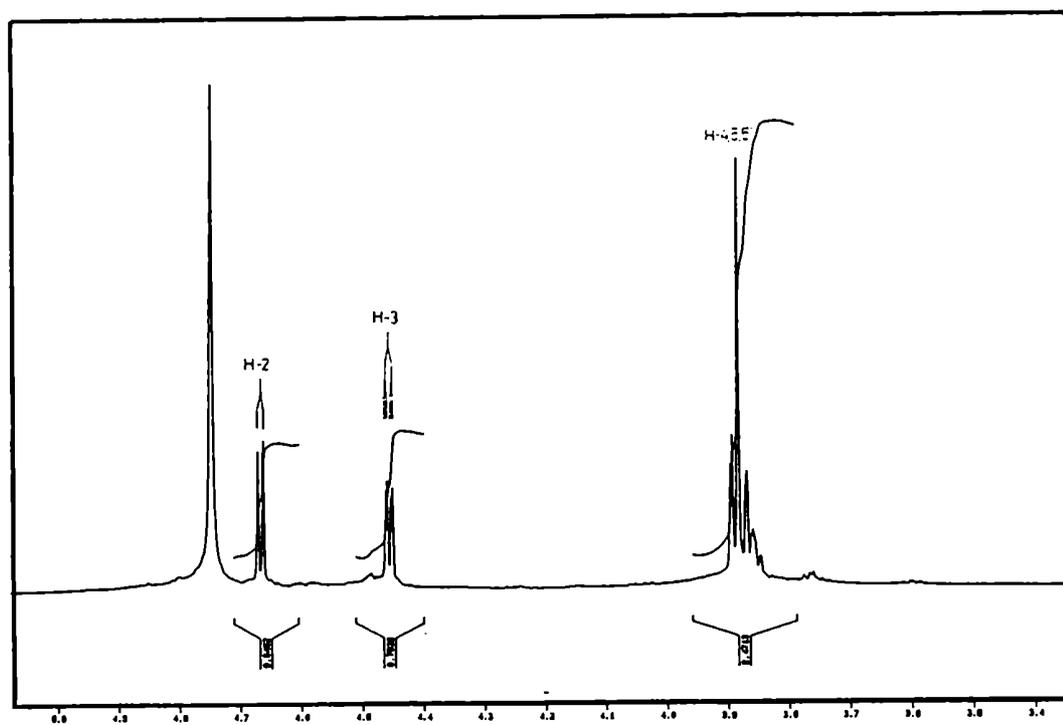


Figura 59. Espectro de RMN- ^1H de 193

Tabla XVII. Datos de RMN-¹H de los compuestos 205-193

Comp.	δ (ppm)						J (Hz)				
	H-2	H-3	H-4	H-5	H-5'	(CH ₃) ₂ C	J _{2,3}	J _{3,4}	J _{4,5}	J _{4,5'}	J _{5,5'}
205	4,73	4,12	3,01	2,80	2,69	1,39; 1,63	7,2	5,8	4,0	2,6	5,1
206	4,72	3,80	2,83	2,52	2,29	1,37; 1,64	6,8	8,7	6,1	5,0	1,5
207 ^a	4,67	4,64	4,12	← 4,35 →		1,40; 1,50	4,9	0,6	4,5		
193 [*]	4,66	4,45	← 3,84 - 3,90 →				4,4	1,2			

*Realizado en ²H₂O. ^aLa señal de CH₃CO apareció a 2,10 ppm.

Tabla XVIII. Datos de RMN-¹³C de los compuestos 205-193

Comp.	δ (ppm)						
	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	(CH ₃) ₂ C	(CH ₃) ₂ C
205 ^a	169,5	75,3	78,2	50,0	43,7	111,5	26,6; 25,3
206 ^b	169,4	76,9	82,7	30,5	22,7	111,4	27,0; 25,5
207 ^c	203,6	83,4	78,6	47,5	65,1	112,6	27,5; 25,9
193 [*]	210,1	78,7	71,7	54,6	63,3		

*Realizado en ²H₂O-H₂O. ^aLa señal de OCH₃ se observó a 52,1 ppm. ^bLa señal de OCH₃ se observó a 52,0 ppm. ^cLa señal de CH₃CO apareció a 169,9 ppm y la de CH₃CO a 20,8 ppm.

Con el fin de analizar por espectrometría de masa las fragmentaciones de un derivado de una aldopentono-1,4-tiolactona se procedió a trimetilsililar a **193** y la mezcla de reacción se analizó por CG-EM. El espectro de masa de la 2,3,5-tri-*O*-trimetilsilil-D-ribono-1,4-lactona (**208**) presentó un patrón de fragmentación similar al del trimetilsilil (TMS) derivado de la D-ribono-1,4-lactona,¹¹⁹ con picos que diferían en 16 unidades de masa (Tabla XIX). Se observó además el pico base a *m/e* 73, correspondiente al ión $(\text{CH}_3)_3\text{Si}$, y el resto de los iones característicos observados en otros derivados trimetilsililados^{120,121} (*m/e* 45, 59, 75, 89 y 103).



Tabla XIX. Fragmentos de mayor *m/e* observados en los EM de los TMS-derivados de **60** y **93**

D-ribono-1,4-lactona-TMS (<i>m/e</i>)	4-tio-D-ribono-1,4-lactona-TMS (<i>m/e</i>)	Asignación
364	380	M^+
349	365	$\text{M}^+ - \text{Me}$
321	337	$\text{M}^+ - \text{Me} - \text{CO}$
259	275	$\text{M}^+ - \text{Me} - \text{TMSiOH}$
217	217	$\text{M}^+ - \text{TMSiOH} - \text{CH}_2\text{CO}$ ó CH_2CS

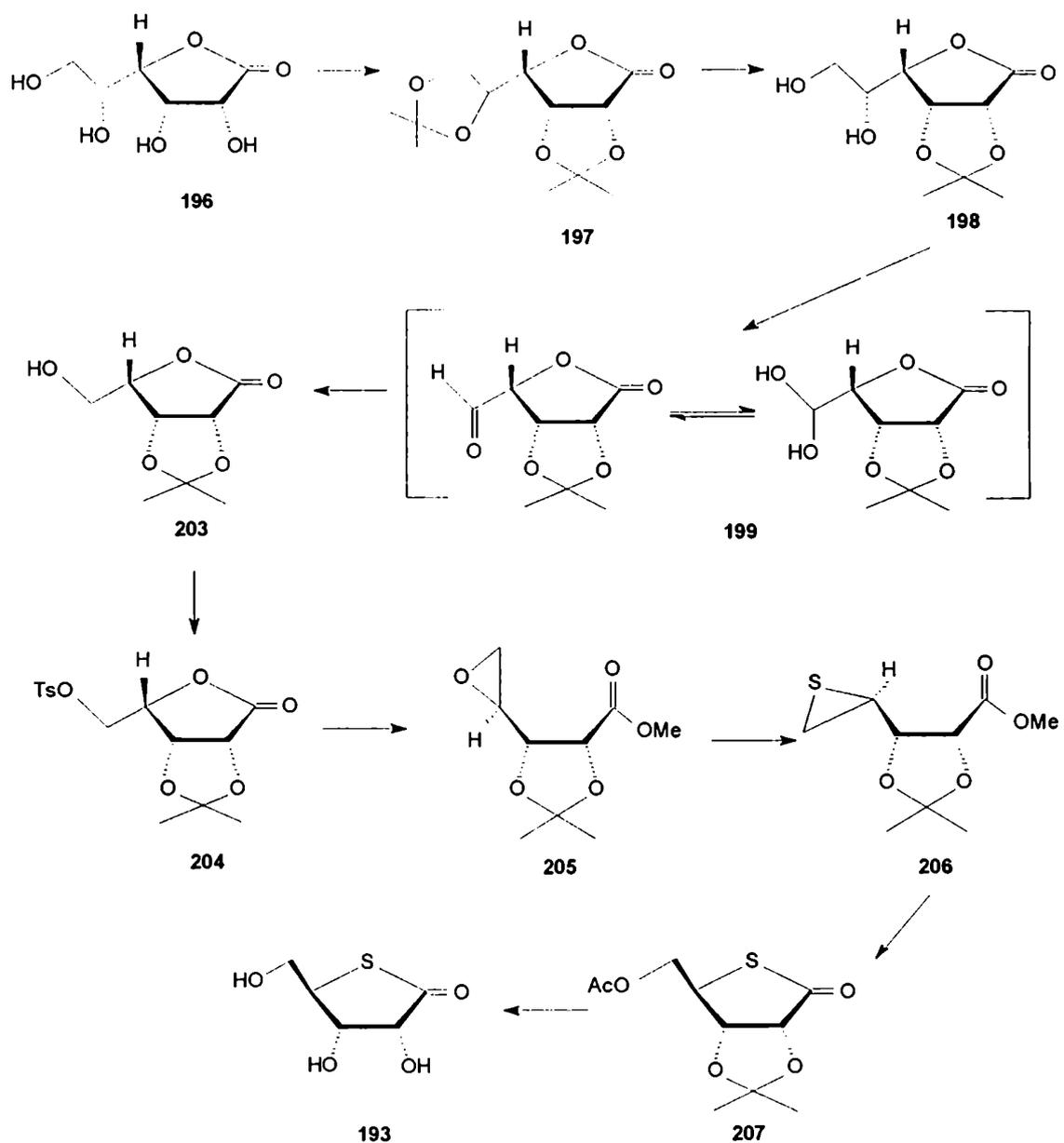


Figura 60. Secuencia general de síntesis de 4-tio-D-ribono-1,4-lactona (207)

CAPÍTULO V

SÍNTESIS DE 4-TIO-L-LIXONO-1,4-LACTONA

SÍNTESIS DE 4-TIO-L-LIXONO-1,4-LACTONA (209)

Con el propósito de determinar si la secuencia sintética desarrollada para la obtención de la 4-tio-D-ribono-1,4-lactona (193) podía extenderse a la síntesis de otras aldopentono-1,4-tiolactonas, se estudió la síntesis de la 4-tio-L-lixono-1,4-lactona (209). Este compuesto difiere de su análogo *D-ribo* en la configuración del C-4, lo cual resulta interesante porque el C-4 es el principal elemento de control estereoquímico en reacciones de aldolactonas (ver capítulo II).

El análisis retrosintético de 209 (Fig. 61), análogo al ya planteado para la síntesis de la ribonotiolactona (193), indica que 209 provendría del sintón 210 (configuración *lixo*), el cual resultaría de la inversión del C-4 del correspondiente intermediario 211 (configuración *D-ribo*).

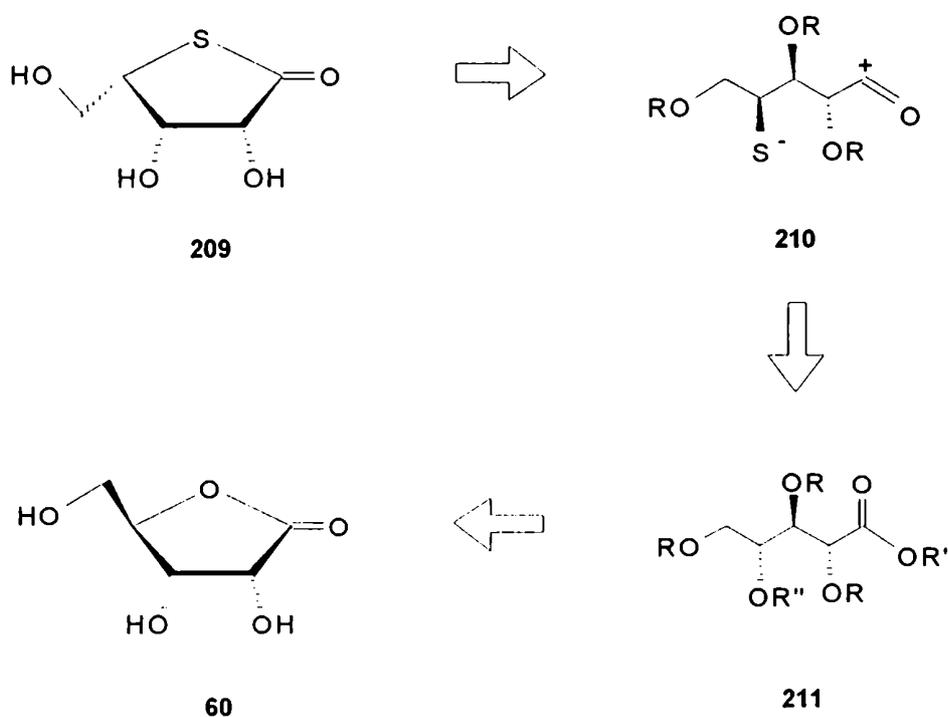
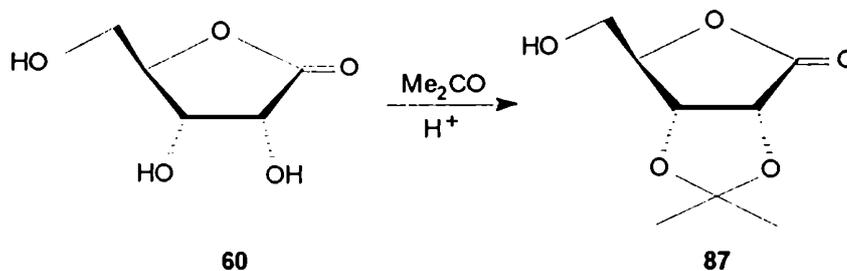


Figura 61. Análisis retrosintético de 209

El equivalente sintético de 211, elegido como compuesto de partida, fue la **D**-ribono-1,4-lactona (**60**) comercial. El primer paso consistió en la protección de los HO de C-2 y C-3. Dada la disposición *cis* de éstos, el isopropilidén resultaba también en este caso un grupo protector adecuado. Por reacción de **60** con acetona, y HCl como catalizador, al cabo de 20 hs de reacción se aisló la 2,3-*O*-isopropilidén-**D**-ribono-1,4-lactona (**87**), con 77% de rendimiento. Las constantes físicas de **87** coincidían con las ya descritas¹²² y la incorporación del acetónido protector se manifestó en el espectro de RMN-¹H (Tabla XX, Fig. 62), por las señales correspondientes a los metilos a 1,39 y 1,49 ppm. El espectro de RMN-¹³C (Tabla XXI) mostró estas señales a 25,2 y 26,5 ppm, observándose además la señal del C-acetálico a 112,9 ppm. Con el fin de mejorar el rendimiento, se realizó la reacción de acetonación empleando CuSO₄ anhidro en acetona.¹²³ En este caso, y a pesar del mayor tiempo de reacción requerido para completar la acetalación (3 días), el acetónido **87** se obtuvo con un rendimiento del 90%, luego de la recristalización. Cuando la misma reacción se realizó con acetona y con H₂SO₄ como catalizador,¹²⁴ el isopropilidén derivado **87** también se obtuvo con un rendimiento del 90%, pero en un tiempo sensiblemente menor (6 hs), por lo cual éste fue el procedimiento empleado en preparaciones posteriores de **87**.



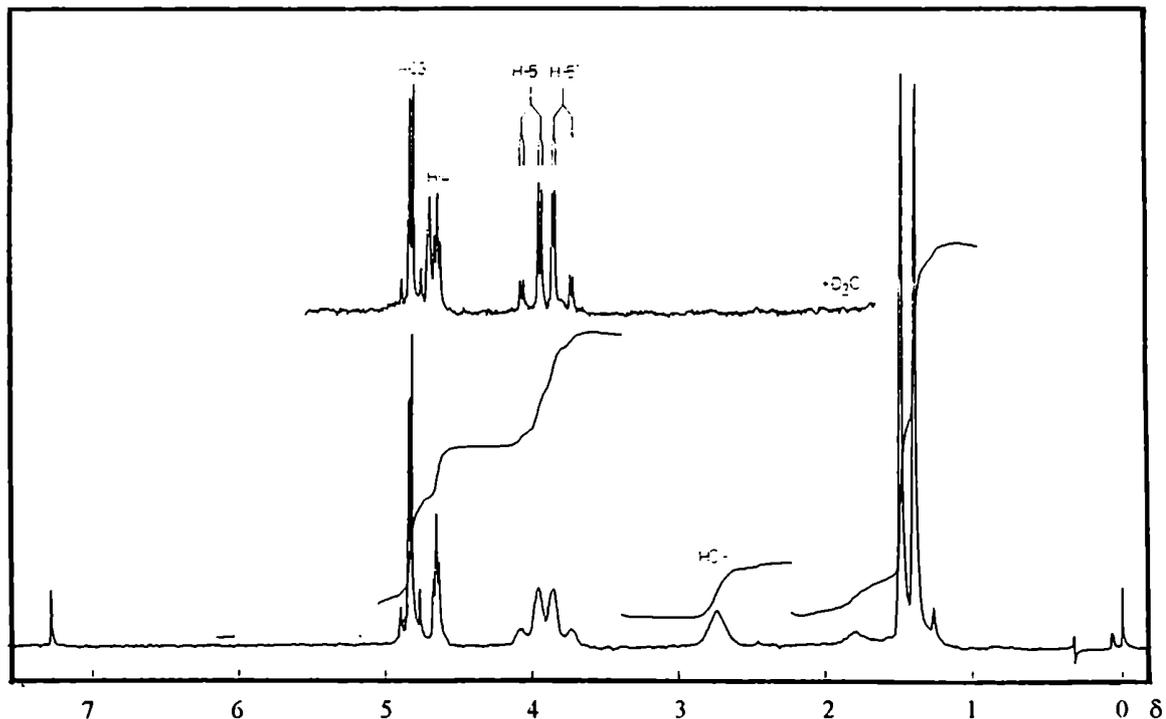


Figura 62. Espectro de RMN-¹H de 87

El paso siguiente de síntesis, es decir, la incorporación de un buen grupo saliente en C-5, se efectuó por tratamiento de **87** con cloruro de tosilo en piridina para dar la 2,3-*O*-isopropilidén-5-*O*-(*p*-toluensulfonyl)-*D*-ribono-1,4-lactona (**82**) con 56% de rendimiento. Las constantes físicas de este compuesto coincidieron con las ya descritas,¹²² y la estructura de **82** se verificó mediante sus datos espectroscópicos. El espectro de RMN-¹H de **82** (Tabla XX, Fig. 63) mostró un desplazamiento a campos bajos para las señales de H-5 y H-5' por efecto de la sulfonilación, observándose el doble doblete de los H-aromáticos (7,38 y 7,76 ppm, $J_{\text{orto}} = 8$ Hz) y la señal del metilo del tosionato (δ 2,48). En el espectro de RMN-¹³C de **82** (Tabla XXI) la señal de C-5 experimentó una desprotección por efecto de

la esterificación, mientras que la señal de C-4 (β al carbono sulfonilado) apareció protegida, al igual que en tosilatos de otros monosacáridos.^{27,28} Cuando la reacción se realizó empleando la técnica descrita por Kabalka y col.,¹¹⁴ usando piridina-cloruro de tosilo y cloroformo como solvente, **82** se obtuvo con mejor rendimiento (88%).

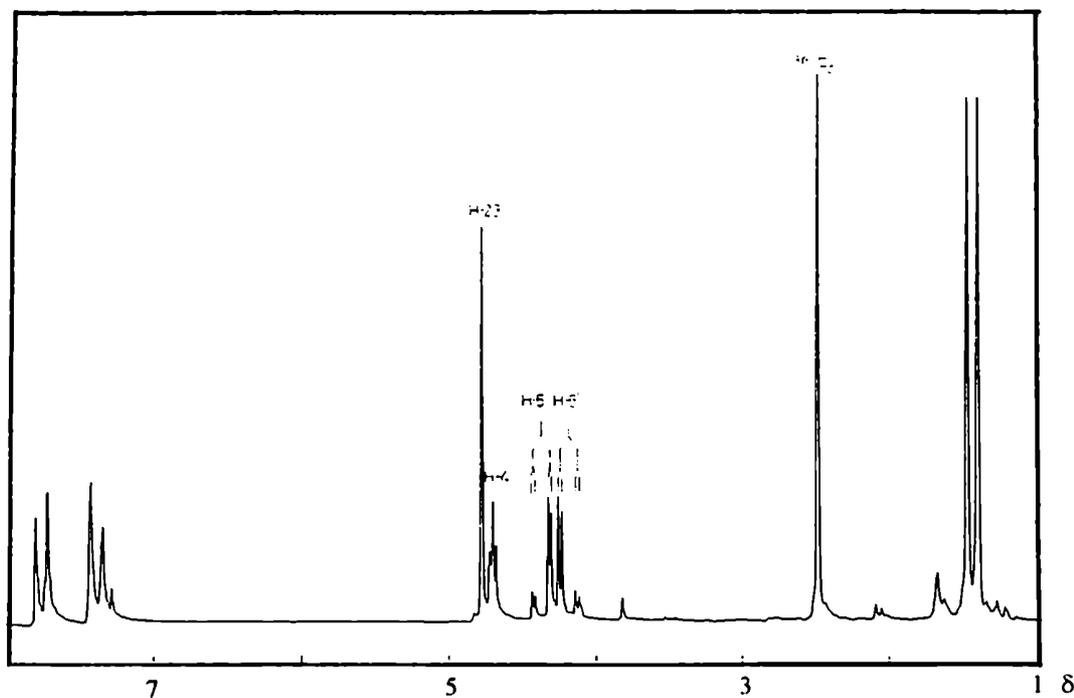
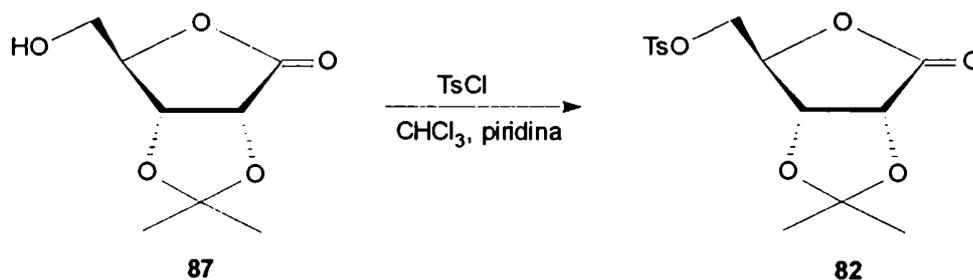
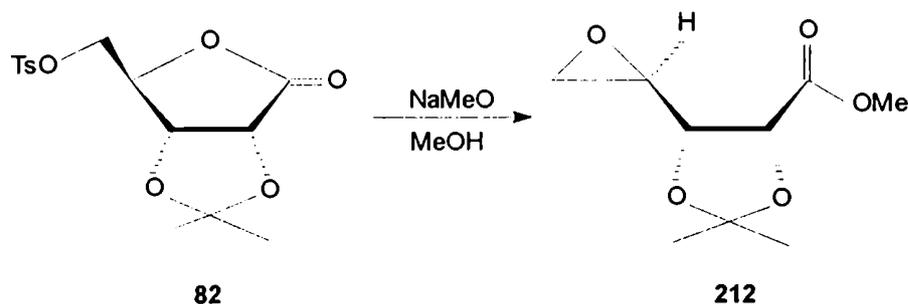


Figura 63. Espectro de RMN-¹H de **82**

Para lograr la apertura del anillo lactónico y la formación de un anillo oxirano entre C-4 y C-5 se trató a **82** con NaMeO en MeOH, reacción que condujo al 4,5-epoxi-2,3-*O*-isopropilidén-D-ribonato de metilo (**212**), cuyas constantes físicas coincidieron con las descriptas.¹²⁵ El espectro de RMN-¹H de **212** (Tabla XX, Fig. 64) mostró para el sistema H-4, H-5 y H-5' un patrón similar de desplazamientos químicos (δ 3,00; 2,81 y 2,72, respectivamente) y constantes de acoplamiento ($J_{4,5} = 3,9$, $J_{4,5'} = 2,5$ y $J_{5,5'} = 5,1$ Hz) que el observado para el epóxido de configuración *lixo* (**205**). La señal debida al OMe del éster metílico se observó a 3,80 ppm. Debido a la incorporación de C-4 y C-5 dentro del anillo oxirano, sus resonancias en el espectro de RMN-¹³C (Tabla XXI, Fig. 65) se desplazaron a campos altos (29,4 y 23,3 ppm, respectivamente), en comparación con las mismas señales de **82**.



Por tratamiento prolongado de **212** con tiourea en MeOH, se obtuvo el 4,5-didesoxi-4,5-epitio-2,3-*O*-isopropilidén-L-lixonato de metilo (**213**), con inversión de la configuración de C-4. En el espectro de RMN-¹H de **213** (Tabla XX, Fig. 66) los hidrógenos del anillo tiirano se encontraron desplazados a campos altos debido al efecto protector del azufre. Las señales debidas a H-4, H-5 y H-5' experimentaron un corrimiento de 0,14, 0,39 y 0,49 ppm, respectivamente, con respecto a las mismas señales de **212**. El reemplazo de oxígeno por azufre en el

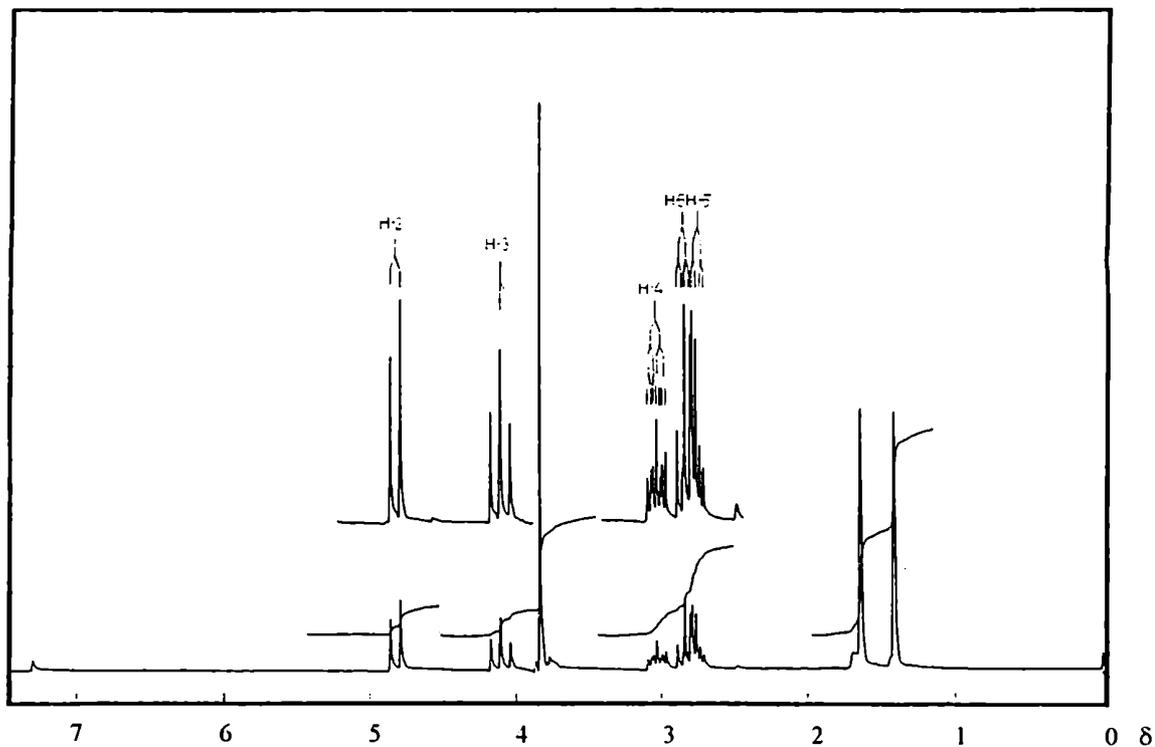


Figura 64. Espectro de RMN-¹H de 212

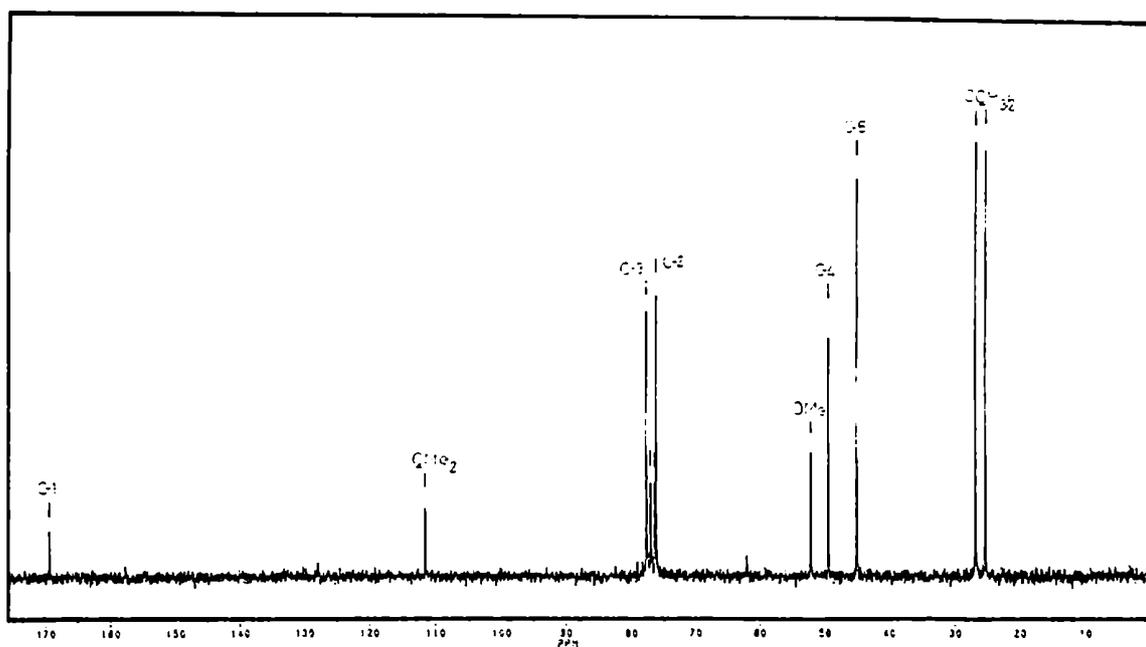


Figura 65. Espectro de RMN-¹³C de 212

anillo de tres miembros también se manifestó en el espectro de RMN-¹³C de **213** (Tabla XXI, Fig. 67), en el cual se observó un desplazamiento adicional a campos altos para las señales de C-4 y C-5 (16,7 y 23,7 ppm), con respecto a esas señales de **212**.

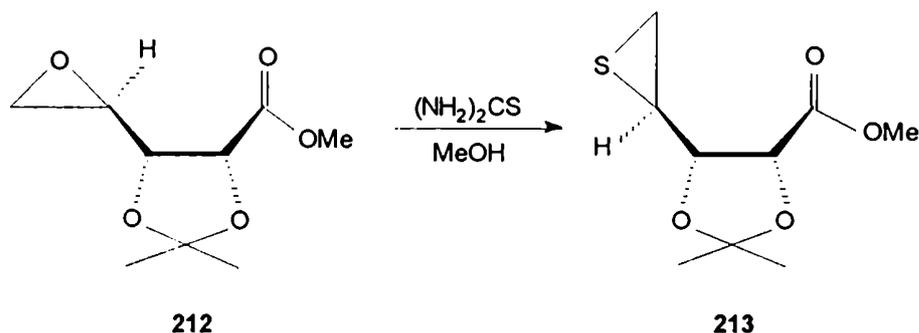


Tabla XX. Datos de RMN-¹H de los compuestos 87-213

Comp.	δ (ppm)						J(Hz)				
	H-2	H-3	H-4	H-5	H-5'	(CH ₃) ₂ C	J _{2,3}	J _{3,4}	J _{4,5}	J _{4,5'}	J _{5,5'}
87	4,83*	4,83*	4,65	3,92	3,80	1,49; 1,40			2,0	2,0	12
82^a	4,78	4,78	4,72	4,37	4,29	1,49; 1,40			2,0	2,0	10,5
212	4,78	4,07	3,00	2,81	2,72	1,62; 1,40	6,9	6,4	3,9	2,5	5,1
213	4,73	3,88	2,86	2,42	2,23	1,64; 1,38	7,1	8,5	6,4	5,3	1,5

*La señal corresponde al centro del multiplete. ^aLos H-aromáticos aparecieron a 7,76 y 7,38 ppm, con J_{orto} = 8 Hz. La señal de ArCH₃ apareció a 2,49 ppm.

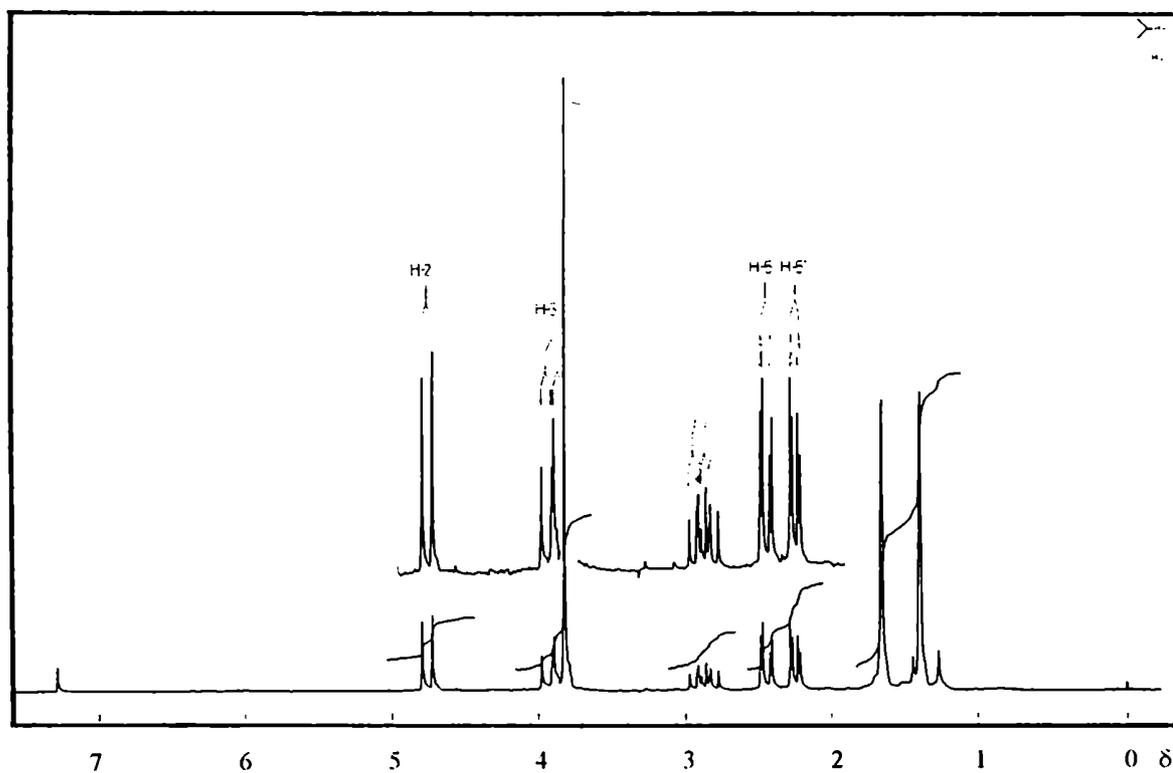


Figura 66. Espectro de RMN-¹H de 213

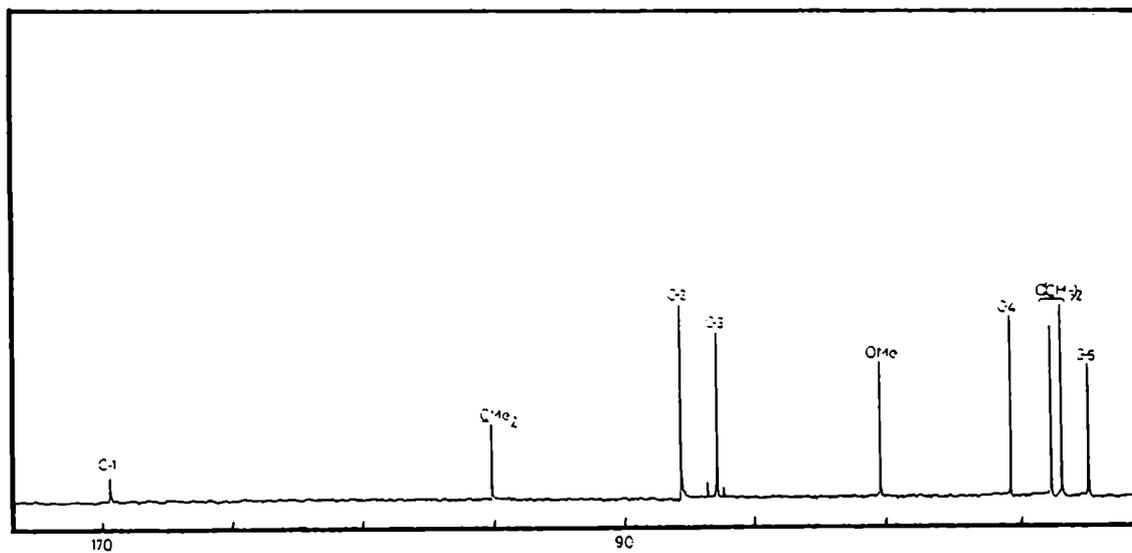


Figura 67. Espectro de RMN-¹³C de 213

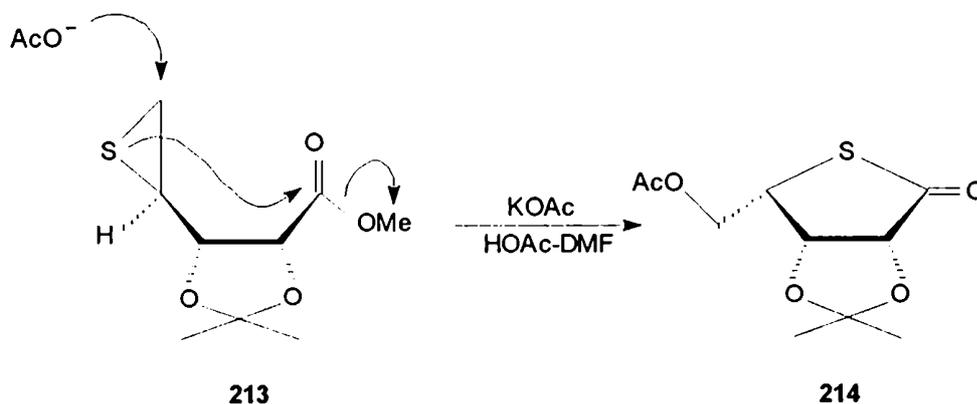
Tabla XXI. Datos de RMN-¹³C de los compuestos 87-213

Comp.	δ (ppm)						
	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	(CH ₃) ₂ C	(CH ₃) ₂ C
87	175,2	75,5*	78,5*	82,8	61,6	112,9	26,5; 25,2
82 ^a	173,0	74,7*	77,2*	78,9	68,3	113,5	26,4; 25,2
212 ^b	169,4	76,2	77,7	49,5	45,0	111,6	26,9; 25,4
213 ^b	169,2	76,8	82,3	32,8	21,3	110,0	26,5; 25,3

^aLas señales de los C-aromáticos se observaron a 145,7; 131,5; 130,0 y 127,7 ppm, y la señal de CH₃Ar apareció a 21,4 ppm. ^bLa señal de OMe apareció a 52,0 ppm. ^cLa señal de CH₃CO apareció a 170,0 ppm y la de CH₃CO a 20,5 ppm. *Las asignaciones pueden estar intercambiadas.

Para lograr la apertura regioselectiva del anillo tiirano, y promover la tiolactonización, en vista de los resultados observados durante la obtención de la tiolactona de serie *ribo*, se trató a 213 con KOAc-HOAc glacial 40:4 en DMF a reflujo, durante 18 hs. El producto obtenido luego de la purificación cromatográfica se caracterizó como la 5-*O*-acetil-2,3-*O*-isopropilidén-4-tio-L-lixono-1,4-lactona (214). La formación del anillo tiolactónico resultó evidente en el espectro de RMN-¹³C (Tabla XXIII, Fig. 68) de este producto, el cual mostró la ausencia de la señal correspondiente al OMe y la aparición de una señal a 203,3 ppm, debida al CO lactónico. Se observó también un notable desplazamiento a campos altos para la señal de C-4 (δ 44,5), con respecto a las mismas señales de la 2,3-*O*-isopropilidén-L-lixono-1,4-lactona (203, δ_{C-1} 174,2; δ_{C-4} 79,7). El espectro de RMN-¹H de 214 (Tabla XXII, Fig. 69) mostró la desaparición de la señal de OMe, y las señales de H-3, H-4, H-5 y H-5' resultaron fuertemente desplazadas a campos bajos. La presencia del grupo acetilo se evidenció a partir del singulete a 2,1 ppm.

En presencia de solventes apróticos altamente polares como DMF, DMSO, hexametilfosforamida (HMPA), *N*-metilpirrolidona o sulfolano, la reactividad de un nucleófilo se encuentra aumentada.¹²⁶ Cada una de estas moléculas posee al menos un enlace altamente polar con alta densidad electrónica sobre un átomo de oxígeno. Estos átomos solvatan eficazmente cationes duros ("hard") como Na^+ o K^+ , mientras que no solvatan fuertemente a los aniones. En consecuencia el KOAc disuelto en estos solventes se disociaría en aniones relativamente no solvatados, los cuales resultarían fuertemente nucleofílicos. Dado que en este caso el rendimiento de la reacción de tiolactonización (57%) resultó algo menor que el obtenido para la serie *ribo* (70%), se decidió realizar la misma reacción variando el solvente con el fin de optimizar los resultados. Sin embargo, cuando esta reacción se llevó a cabo en DMSO, a 150-160°C durante 5 hs, el rendimiento del producto fue del solo 42%. Cuando se usó *N*-metil-2-pirrolidona como solvente, luego de 6 hs de reacción a 160°C la tiolactona **214** se obtuvo con rendimiento comparable (58%) al obtenido con DMF.



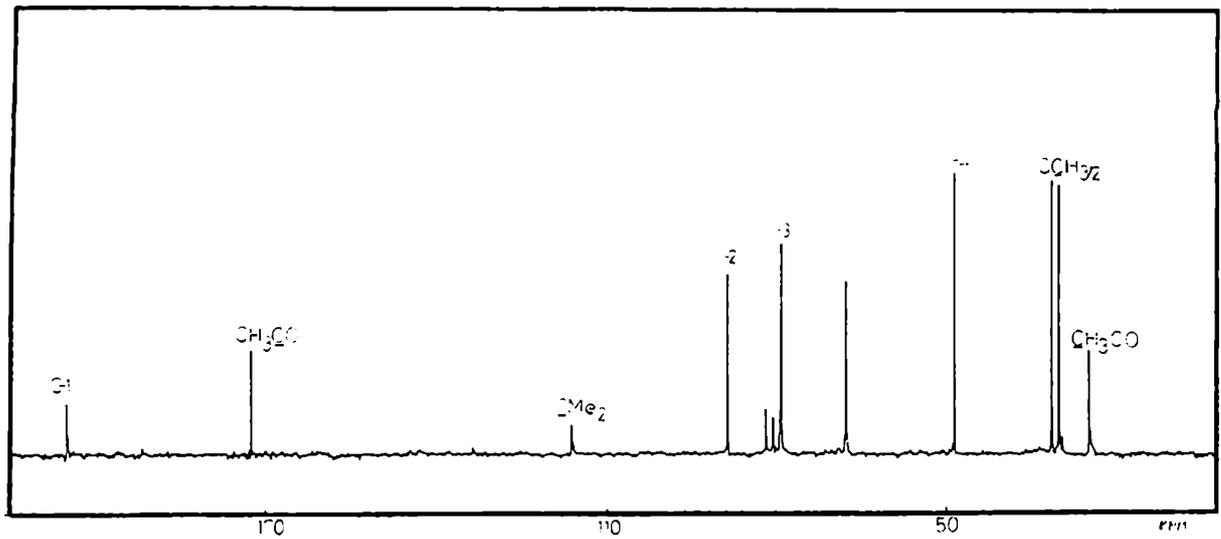


Figura 68. Espectro de RMN-¹³C de 214

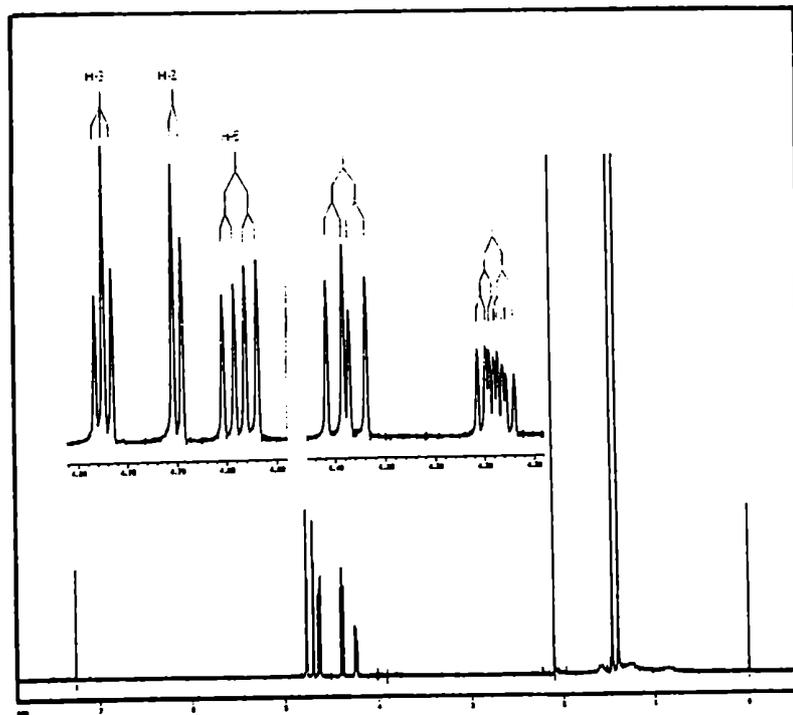
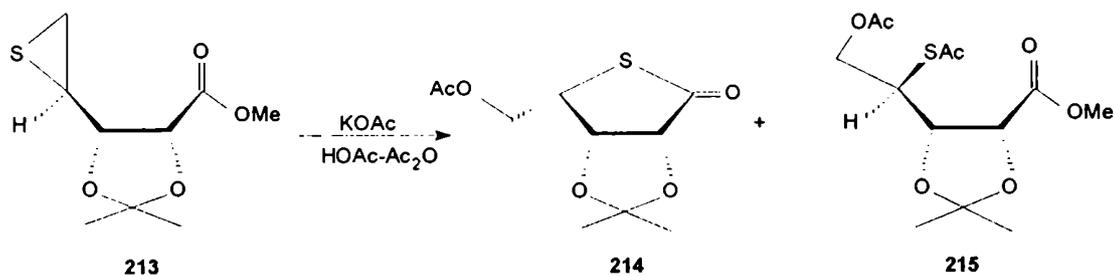


Figura 69. Espectro de RMN-¹H de 214

Por tratamiento del tiirano **213** en condiciones similares a las empleadas anteriormente para la reacción con KOAc-HOAc en DMF, pero con el agregado de Ac₂O, se detectó, al cabo de 18 hs, la formación de dos productos mayoritarios. Luego de su purificación cromatográfica, el análisis espectroscópico del compuesto de mayor movilidad reveló que se trataba de la tiolactona **214**, la que se obtuvo en este caso con un rendimiento del 42%. El espectro de RMN-¹H del compuesto de menor movilidad (Tabla XXII, Fig. 70) presentó la señal característica del grupo OMe a 3,70 ppm, y se observaron además dos singuletes a 2,08 y 2,33 ppm, correspondientes a los metilos de OAc y SAc, respectivamente. La presencia de estos grupos se confirmó en el espectro de RMN-¹³C del producto (Tabla XXIII, Fig. 71), por la señal a 52,1 ppm (CO₂CH₃) y las señales a 20,7 y 30,4 ppm (OCOCH₃ y SCOCH₃), respectivamente; y a 168,6; 170,0 (C-1 y OCOCH₃) y 185,3 ppm (SCOCH₃). En base a estos datos el compuesto se formuló como 5-*O*-acetil-4-desoxi-4-*S*-acetil-2,3-*O*-isopropilidén-L-lixonato de metilo (**215**). Este compuesto se formaría por ataque nucleofílico del acetato sobre el C-5 de **213**, con apertura del anillo tiirano, y posterior acetilación del RS⁻ generado, estableciéndose en presencia de Ac₂O una competencia de la reacción de acetilación de RS⁻ con la reacción de tiolactonización.



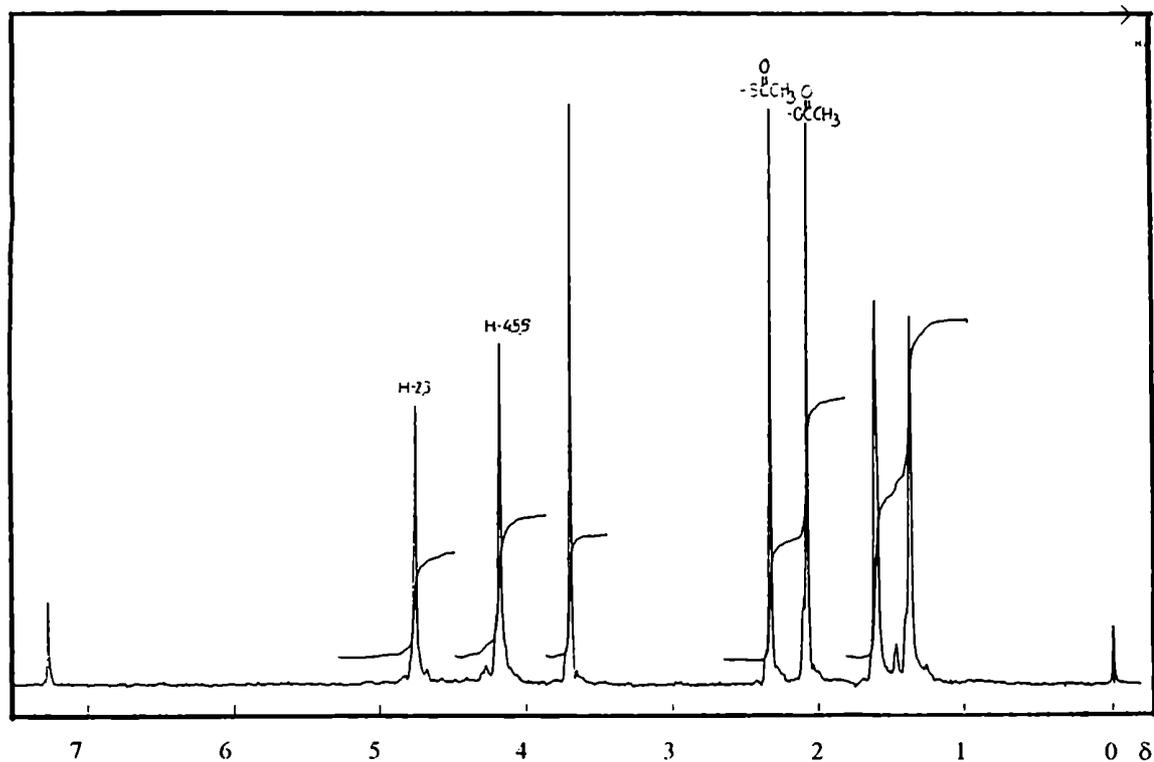


Figura 70. Espectro de RMN- ^1H de 215

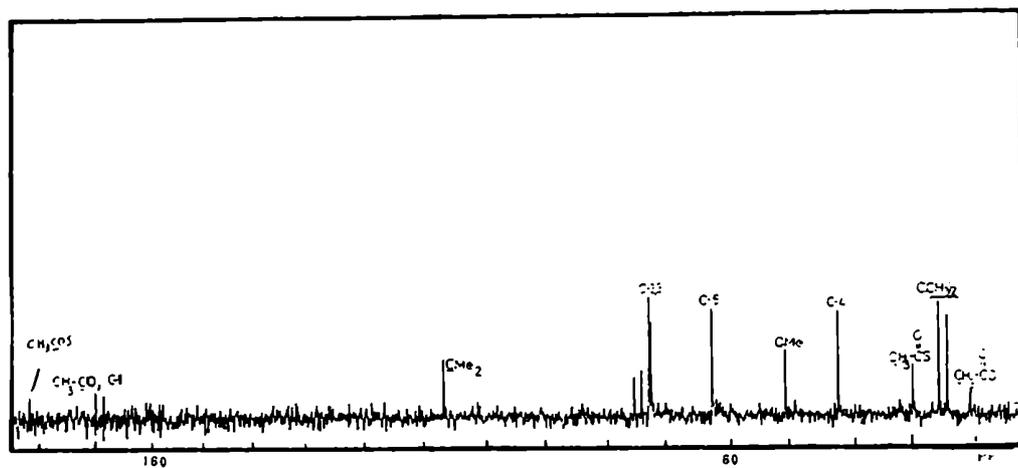
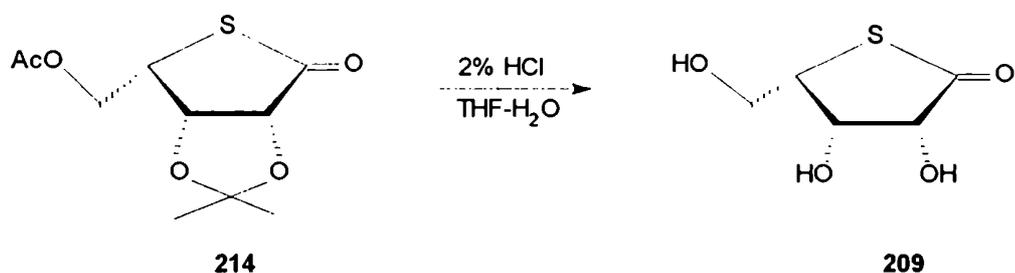


Figura 71. Espectro de RMN- ^{13}C de 215

Con el objeto de obtener la tiolactona libre se hidrolizaron los grupos protectores. Por tratamiento de **214** con HCl al 2% en THF-H₂O se obtuvo la 4-tio-L-lixono-1,4-lactona (**209**), en forma cristalina. El espectro de RMN-¹³C de **209** en ²H₂O-H₂O (Tabla XXIII, Fig. 72) mostró un desplazamiento intenso para las señales correspondientes a los carbonos unidos a azufre (δ_{C-1} 209,5; δ_{C-4} 50,3), comparado con las mismas señales para la L-lixono-1,4-lactona (δ_{C-1} 179,6; δ_{C-4} 83,0).¹¹⁸ El espectro de RMN-¹H de **209** en ²H₂O (Tabla XXII, Fig. 73) presentó un desplazamiento a campos altos para la señal de H-4 (δ 4,15), con respecto a la misma señal en la L-lixono-1,4-lactona¹¹⁸ (δ 4,61), debido al efecto protector del azufre.^{88,89} Por último se preparó el TMS-derivado de **209**, el cual presentó un patrón de fragmentación similar al del TMS derivado de la 4-tio-D-ribono-1,4-lactona (**208**), con pequeñas diferencias en los porcentajes de cada pico.



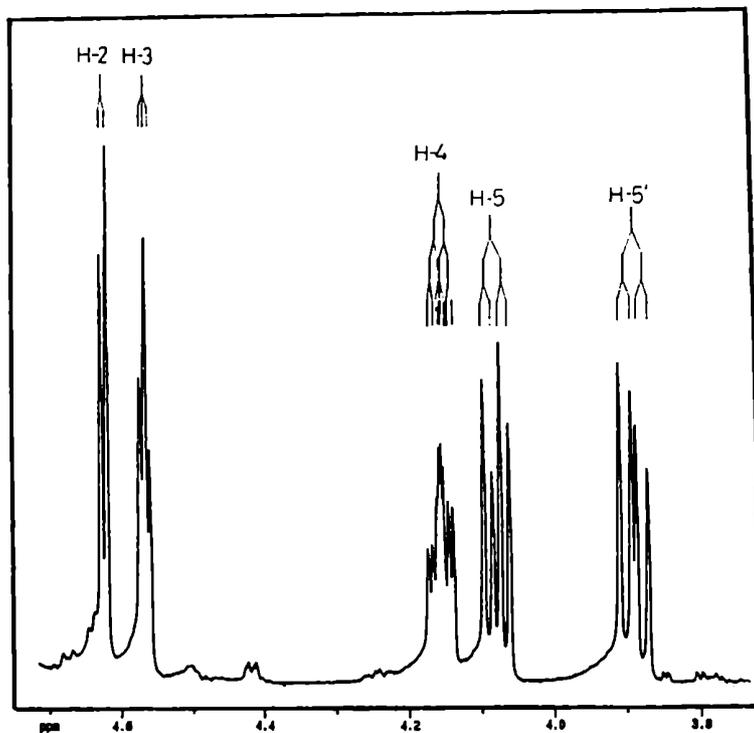


Figura 72. Espectro de RMN-¹H de 209

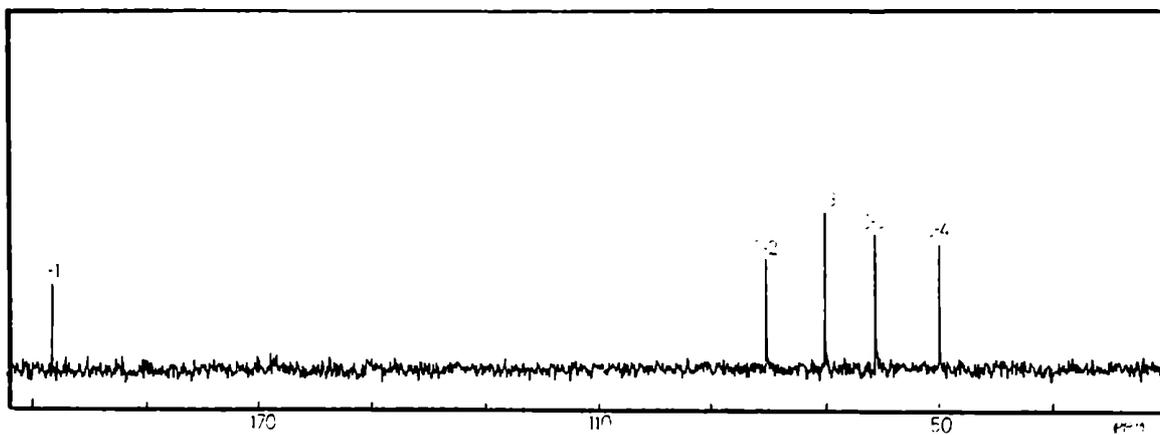


Figura 73. Espectro de RMN-¹³C de 209

Tabla XXII. Datos de RMN-¹H de los compuestos 214-209

Comp.	δ (ppm)						J (Hz)				
	H-2	H-3	H-4	H-5	H-5'	(CH ₃) ₂ C	J _{2,3}	J _{3,4}	J _{4,5}	J _{4,5'}	J _{5,5'}
214 ^a	4,69	4,77	4,24	4,63	4,39	1,46; 1,39	4,6	4,2	6,0	8,3	11,3
215 ^b	4,75	4,75	4,18	4,18	4,18	1,61; 1,37					
209 ^c	4,62	4,57	4,15	4,07	3,89		4,0	3,1	6,3	8,0	11,4

^aLa señal de OMe apareció a 3,80 ppm y la de CH₃CO a 2,1 ppm. ^bLa señal de OMe apareció a 3,70 ppm, la de CH₃CO a 2,08 ppm y la de CH₃SO a 2,30 ppm.

^cRealizado en ²H₂O.

Tabla XXIII. Datos de RMN-¹³C de los compuestos 214-209

Comp.	δ (ppm)						
	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	(CH ₃) ₂ C	(CH ₃) ₂ C
214 ^a	203,3	85,0	75,4	44,5	63,7	113,0	27,2; 25,9
215 ^b	168,6	75,4*	75,1*	43,1	64,5	110,5	26,0; 24,5
209 ^c	209,5	81,3	70,9	50,3	61,8		

^aLa señal de CH₃CO apareció a 170,0 ppm y la de CH₃CO a 20,5 ppm. ^bLa señal de OMe apareció a 52,0 ppm, la de CH₃CO a 170,0 ppm (indistinguible de la correspondiente a C-1), la de CH₃CO a 20,7 ppm; la de CH₃COS a 185,3 ppm y la de CH₃COS a 30,4 ppm. ^cRealizado en ²H₂O. *Las asignaciones pueden estar intercambiadas.

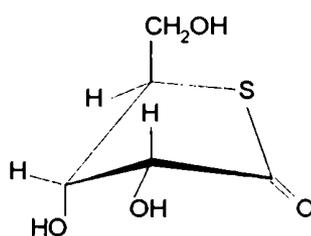
Tal como se mencionó en el capítulo III, los anillos de cinco miembros pueden encontrarse en solución adoptando conformaciones sobre (*E*) o twist (*T*), en las cuales se tratan de minimizar los efectos desestabilizantes producidos por el eclipsamiento de los sustituyentes.^{127,128}

En los anillos 1,4-lactónicos, el reemplazo del C sp^3 anomérico del anillo furanósico por un C sp^2 (carbonílico) induce importantes cambios en la conformación del anillo. Por un lado se verifican las restricciones impuestas por el grupo planar del fragmento O- C(O)- C-2 y por otro influye el carácter parcial de doble enlace que tiene la unión C-1 - O-4.¹²⁹ En consecuencia, el anillo lactónico adopta preferencialmente cuatro conformaciones sobre, E_3 , 3E , E_4 y 4E ; la forma planar *P* y, minoritariamente, las conformaciones 3T_4 y 4T_3 . Para la interconversión entre los conformeros 3E y E_4 , o E_3 - 4E , y de acuerdo al modelo pseudorotacional descrito, se producen rotaciones de enlaces endocíclicos, sin necesidad de pasar por la forma *P*. Para las interconversiones 3E - E_3 , 3E - 4E , E_3 - E_4 y 4E - E_4 se requiere pasar por la forma plana, con inversión del anillo.¹¹⁸ Horton y Walaszek sugirieron¹³⁰ que la interconversión entre las formas 3E y E_3 describiría adecuadamente la dinámica del anillo lactónico, sin poder distinguir entre ambos conformeros. Serianni y col.,¹¹⁸ empleando constantes de acoplamiento 1H - ${}^{13}C$ y ${}^{13}C$ - ${}^{13}C$ lograron discernir entre conformeros ubicados en la zona "norte" (N) del ciclo pseudorotacional (en torno del conformero 3E) y aquellos pertenecientes a la zona "sur" (S), centrada en el conformero E_3 .

Horton y Walaszek¹³⁰ concluyeron que la mayoría de las aldonolactonas prefieren, en solución, conformaciones en las cuales el HO-2 se oriente *quasi*-ecuatorialmente. Similarmente, en el estado cristalino, las aldohexono-1,4-lactonas se encuentran en conformaciones *E*, con el HO-2 *quasi*-ecuatorial.¹³¹⁻¹³⁴ Originalmente se postuló que existiría una tendencia a minimizar el momento

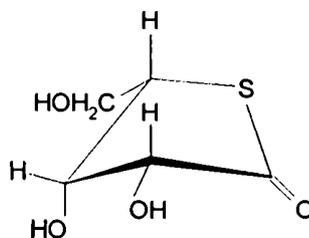
dipolar total de la molécula y que posiblemente contribuyera, como factor adicional, la formación de un puente de hidrógeno entre el HO-2 como dador y el grupo carbonilo del anillo como aceptor del protón. Sin embargo, Serianni y col. concluyeron,¹¹⁸ mediante cálculos *ab initio*, que las uniones por puente de hidrógeno no son un factor preponderante para determinar la conformación preferencial, mientras que tiene una mayor importancia el mayor carácter π de las uniones C-1 - C-2 y C-2 - O.

Para la tiolactona de configuración *ribo* 193 los valores experimentales que se pudieron determinar a partir de su espectro de RMN-¹H realizado a 500 MHz ($J_{2,3} = 4,4$ y $J_{3,4} = 1,2$ Hz) indicarían un equilibrio entre las formas ³*E* y *E*₃, sin poder distinguir entre ambas. Si bien no se determinaron las constantes de acoplamiento ¹H-¹³C para esta tiolactona, la similitud entre sus valores de $J_{H,H}$ con los observados por la ribonolactona ($J_{2,3} = 5,6$ y $J_{3,4} \sim 0,6$ Hz) sugeriría que la conformación se mantiene, poblando los segmentos de la zona S (*E*₃), con $\phi_{H2,H3}$ y $\phi_{H3,H4} \sim 30^\circ$ y 90° , respectivamente. La pequeña diferencia observada entre los valores de las constantes de acoplamiento $J_{2,3}$ y $J_{3,4}$ de ambas lactonas podría deberse a la influencia del cambio de ángulo de torsión que involucra al S, quién además es menos electronegativo que el oxígeno.¹³⁵



*E*₃ (D)

Para la tiolactona de configuración *L-lixo* (**209**) los valores de las constantes de acoplamiento entre H vecinos del anillo ($J_{2,3} = 4,0$ Hz y $J_{3,4} = 3,1$ Hz) resultaron muy cercanos a los descriptos para la *D-lixono-1,4-lactona* ($J_{2,3} = 4,8$ Hz y $J_{3,4} = 2,9$ Hz),¹¹⁸ la cual puebla preferencialmente el estado 3E . Dado que **209** es "enantiomérica" de esta última, los valores de J sugieren que su conformación preferencial sería la E_3 , con $\phi_{112,113}$ y $\phi_{113,114} \sim 40^\circ$.

 E_3 (L)

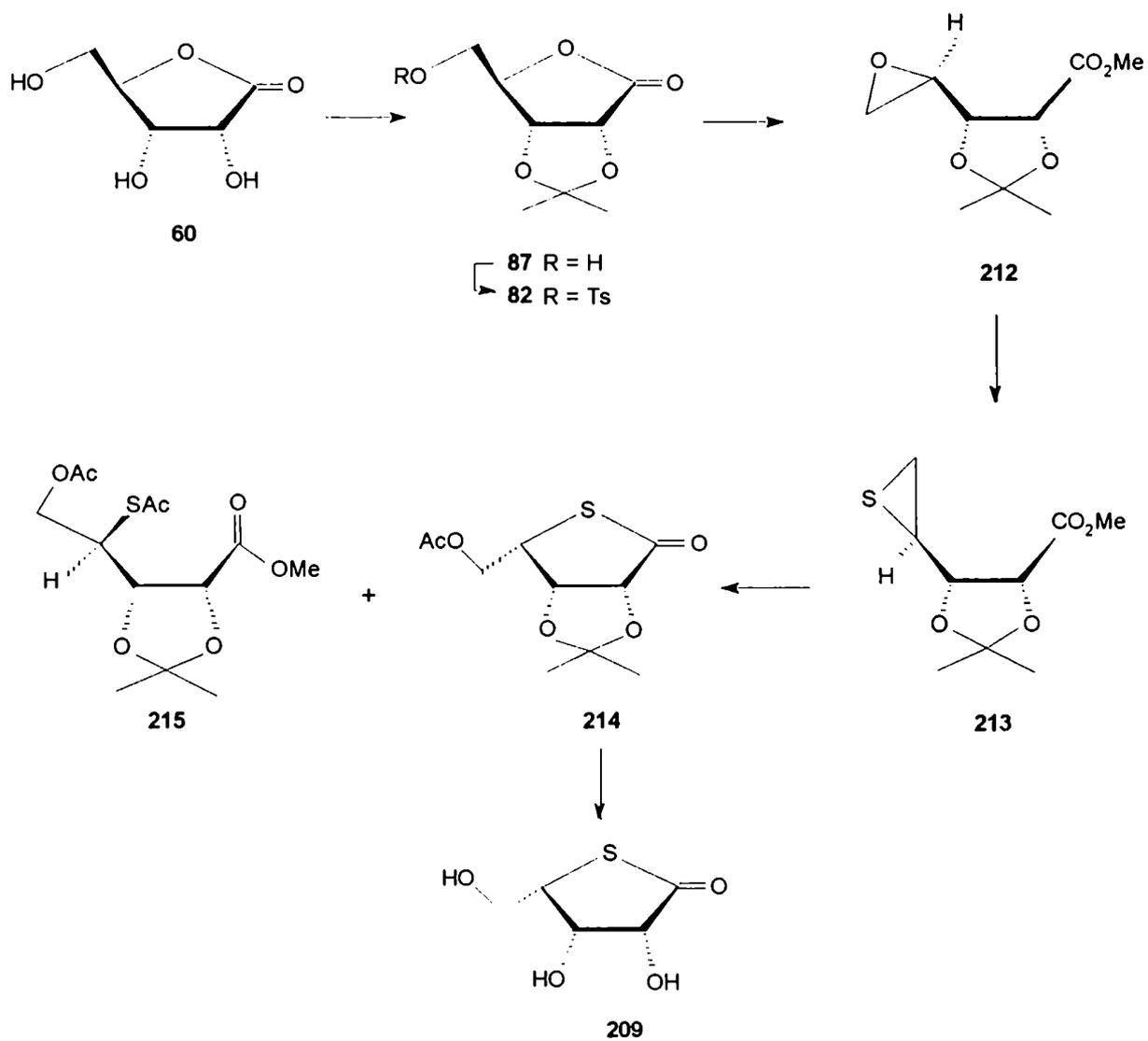


Figura 74. Secuencia general de síntesis de 4-tio-L-lixono-1,4-lactona (209)

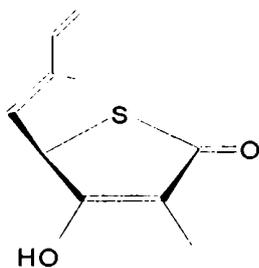
CAPÍTULO VI

SÍNTESIS DE 4-TIOBUTENÓLIDOS

SÍNTESIS DE 4-TIOBUTENÓLIDOS

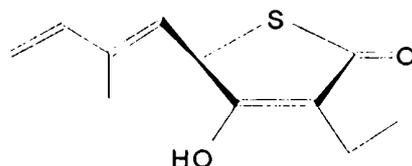
Los derivados α,β -insaturados de las 1,4-lactonas, conocidos como butenólidos, son sintones quirales de uso frecuente en la síntesis de productos naturales. Como se mencionó en el capítulo II, el centro asimétrico de C-4 actúa como elemento de control estereoquímico en reacciones que involucran al sistema carbonílico α,β -insaturado, de las cuales se mostraron variadas aplicaciones para la preparación de productos naturales y compuestos con actividad biológica. Análogamente, el butenólido correspondiente a la 4-tio-D-ribono-1,4-lactona (193) constituiría un sintón quiral útil en la síntesis de análogos azufrados de una gran variedad de moléculas. Por otro lado, la preparación de este butenólido resultaba de interés, dado que en los últimos años se han aislado y caracterizado algunos antibióticos que presentan en su estructura un anillo tiolactónico α,β -insaturado, y que parecen promisorios por su amplio espectro antibacteriano y su baja toxicidad.

En 1982, Sasaki y col.¹³⁶ describieron el aislamiento de tiolactomicina [216, (4S)-(2E,5E)-2,4,6-trimetil-3-hidroxi-2,5,7-octatrién-4-tiólido], un antibiótico producido por *Nocardia sp.* No. 2-200, con débil toxicidad aguda y amplio espectro antibacteriano, especialmente efectivo contra *Salmonella*, *Serratia* y *Bacteroides*.



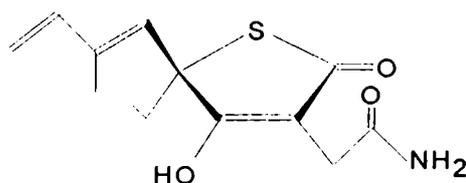
216

Un año más tarde se aisló y caracterizó la tiotetromicina^{137,138} (217) en el cultivo de *Streptomyces sp.* strain OM-674.



217

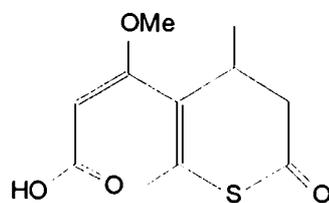
En 1986 Dolak y col.¹³⁹ describieron el aislamiento de la tiotetromicina 10-carboxamida (U-68,204) [218, 5-(2-metil-1,3-butadienil)-5-etil-2,5-dihidro-4-hidroxi-2-oxo-3-tiofenacetamida] producida por un actinomicete proveniente del oeste de los Estados Unidos, identificado como una nueva especie de *Streptomyces thiolactonus* UC8478 (NRRL 15,439).



218

Es interesante notar que en todos estos casos el anillo tiolactónico de 5 miembros de estos antibióticos se asemeja estructuralmente a la penicilina, que también posee un anillo azufrado de 5 miembros.

Se han descrito, también, anillos tiolactónicos naturales insaturados de seis miembros, como la citreotiolactona¹⁴⁰ (219), aislada del micelio de *Penicillium citreo-viride* B.



219

Si bien las tiolactonas sintetizadas en esta Tesis son de 5 miembros, el desarrollo de una estrategia general para generar insaturaciones en un sistema azufrado de este tipo sería potencialmente aplicable para ciclos mayores.

En primera instancia se procedió a preparar el derivado 2-butén-4-tiólido (223), proveniente de la tiolactona de serie *ribo*.

Síntesis de 4-[(ter-butildifenilsililoxi)metil]-2-butén-4-tiólido (223) a partir de 4-tio-D-ribo-1,4-lactona (193)

Dado que la obtención del derivado α,β -insaturado de la 4-tio-D-ribo-1,4-lactona (193) implica la transformación de la función diol vecinal en un doble enlace carbono-carbono, el primer paso para cualquiera de las posibles rutas de síntesis involucraba la protección selectiva de la posición primaria. Se decidió emplear un silil éter como grupo protector, puesto que éste sería compatible con los pasos subsiguientes de síntesis. Por tratamiento de 193 con 1,1 equivalentes de *ter*-butilclorodifenilsilano en DMF, y en presencia de imidazol, se obtuvo la 5-*O*-*ter*-butildifenilsilil-4-tio-D-ribo-1,4-lactona (220). La formación del silil éter se comprobó en el espectro de RMN-¹H (Tabla XXIV, Fig. 75) por la presencia del singulete característico de los metilos de *ter*-butilo a 1,05 ppm y las señales en la

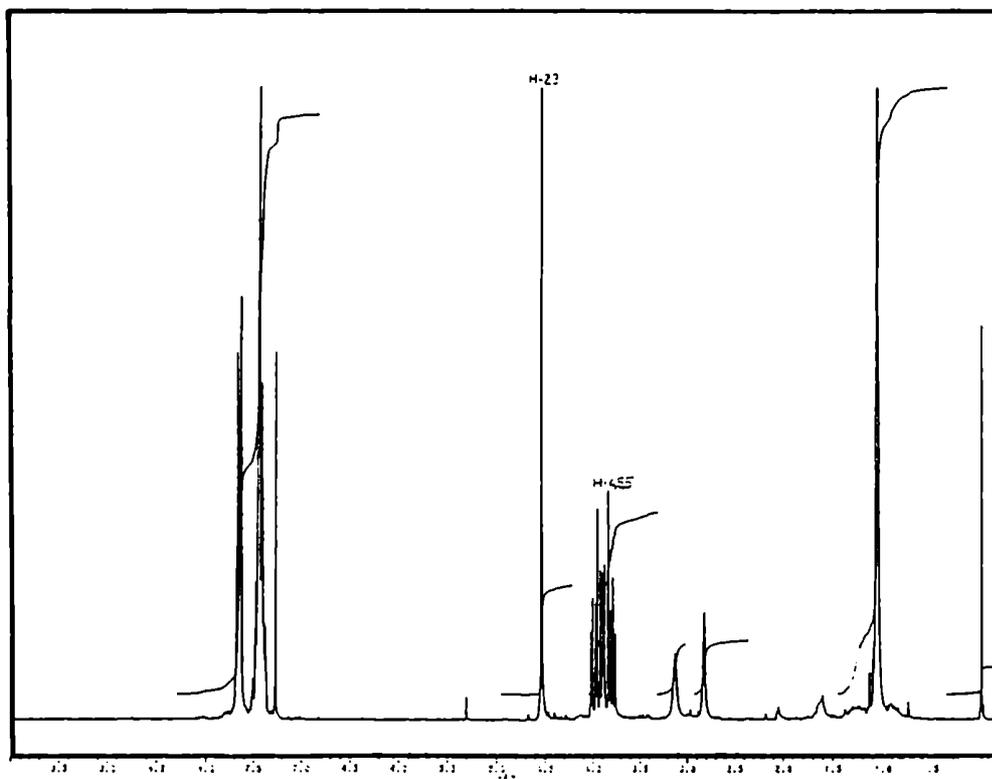


Figura 75. Espectro de RMN- ^1H de 220

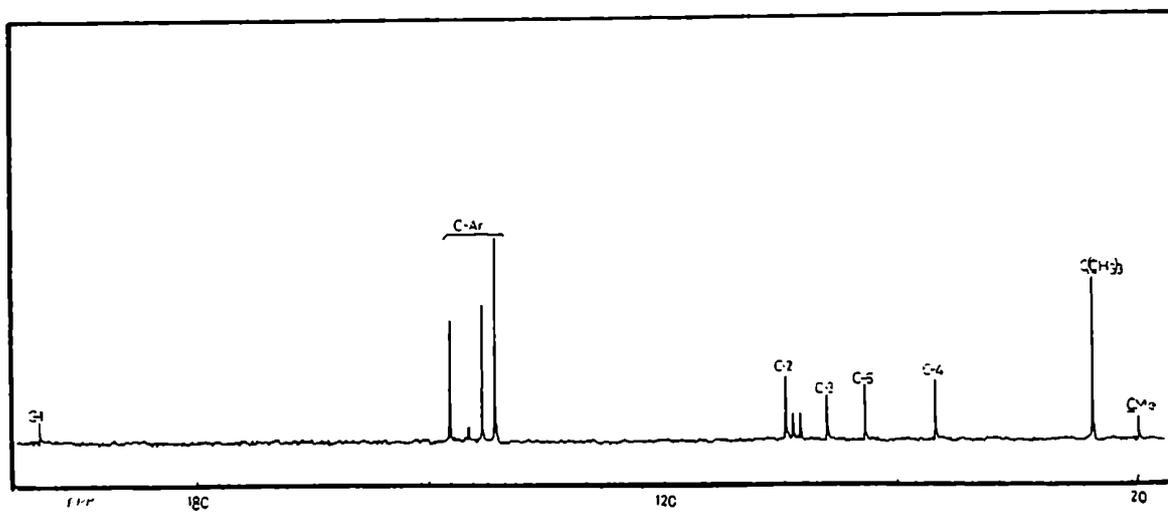
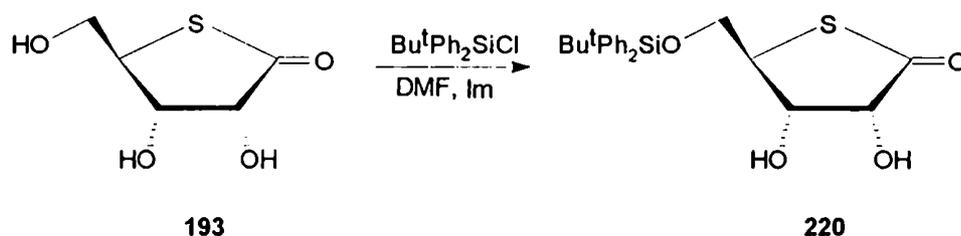


Figura 76. Espectro de RMN- ^{13}C de 220

zona aromática (entre 7,36 y 7,67 ppm) debidas a los grupos fenilo. En el espectro de RMN- ^{13}C de **220** (Tabla XXVI, Fig.76) se detectó la señal del metilo de *ter*-butilo a 26,9 ppm, y la del carbono cuaternario unido a silicio a 19,4 ppm, observándose también las señales en la zona aromática (entre 127,9 y 135,6 ppm).



Entre los métodos descriptos para convertir un glicol en un sistema insaturado (ver Capítulo II), parecía adecuado el que consiste en la descomposición térmica del anillo 2-(dimetilamino)-1,3-dioxolano, desarrollado por Hanessian⁵⁰ y modificado por Godefroi.⁵⁵ Así, por reacción de **220** con *N,N*-dimetilformamida dimetil acetal en cloroformo, con eliminación azeotrópica del metanol gradualmente liberado, se obtuvo la 5-*O*-*ter*-butildifenilsilil-2,3-*O*-[(dimetilamino)metilidén]-4-tio-*D*-ribono-1,4-lactona (**221**), con rendimientos casi cuantitativos. El espectro de RMN- ^1H de **221** (Tabla XXV, Fig. 77) mostró un singlete correspondiente al protón del aminoacetal a δ 5,62, dos señales de los grupos *N*-metilo a δ 2,36 y 2,39, y dos dobletes a 4,82 y 4,61 ppm, ($J_{2,3} = 5,0$ Hz, $J_{3,4} < 1$ Hz) debidos a H-2 y H-3. La simplicidad del espectro sugería que **221** se había obtenido como un solo isómero de los dos (*exo/endo*) teóricamente posibles.

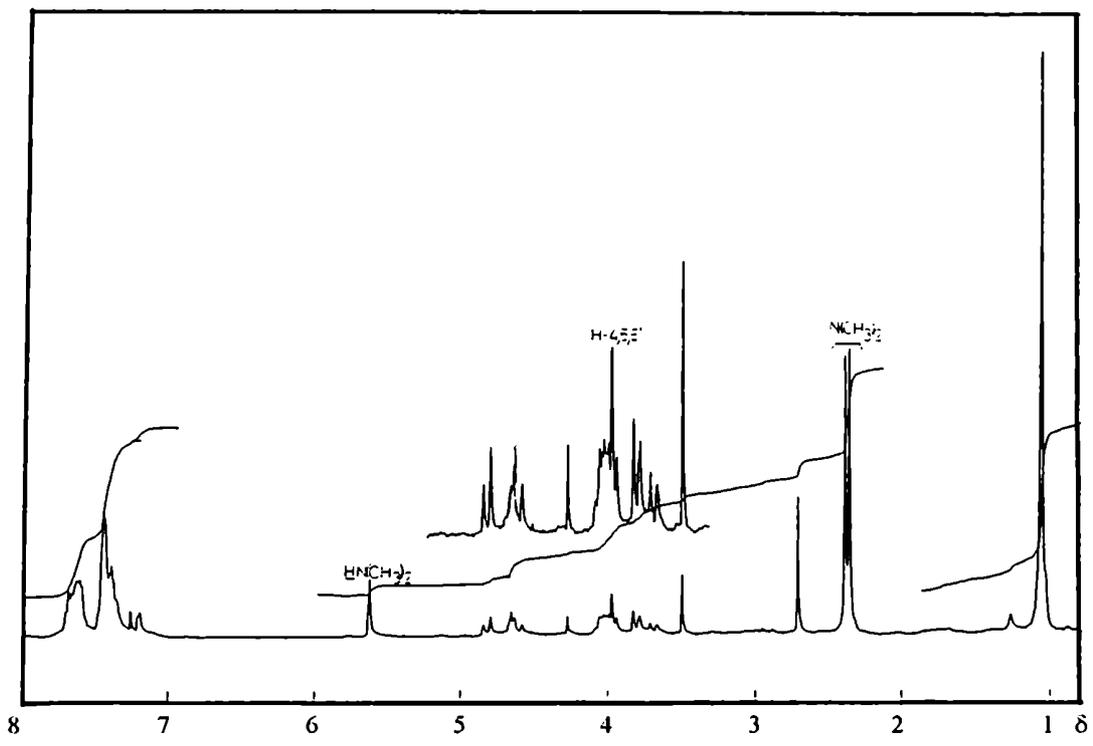
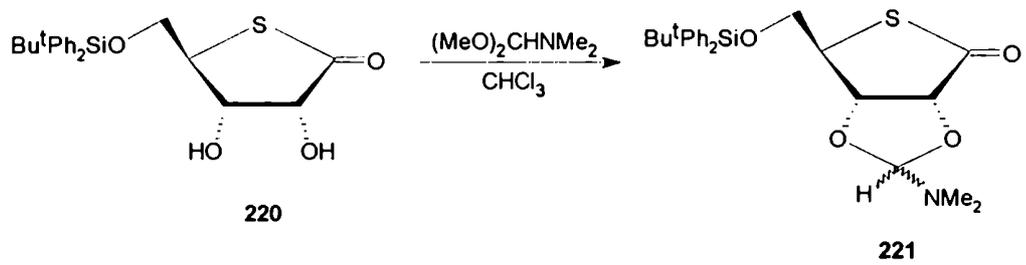


Figura 77. Espectro de RMN- ^1H de 221

El tratamiento de **221** con MeI para formar la sal de trimetilamonio, seguido de reflujo en acetonitrilo, condujo a mezclas intratables, las cuales no fueron analizadas.

Un camino alternativo a partir del anillo ortoamida de **221** era la variante desarrollada por Ireland,⁵⁴ que implica la pirólisis de este compuesto en anhídrido acético. Sin embargo, cuando **221** se calentó a 110°C en este solvente, al cabo de 1 h se observó por ccd la descomposición total de dicho compuesto.

El método de Eastwood,⁵¹ empleado satisfactoriamente por Font y col.⁴⁸ también involucra un paso de desoxigenación térmica, por pirólisis de un ortoformiato, pero en vista de los resultados anteriores (que indicaban una cierta inestabilidad térmica del anillo tiolactónico) no fue estudiado.

El procedimiento basado en la eliminación reductiva de un tionocarbonato cíclico, descrito por Ireland⁵² y modificado luego por Hanessian,⁴⁵ parecía más alentador, ya que no requería una pirólisis. Por reacción de **220** con 1,1'-tiocarbonyldiimidazol en THF se obtuvo la 5-*O*-*ter*-butildifenilsilil-4-tio-2,3-*O*-tionocarbonyl-*D*-ribono-1,4-lactona (**222**). El espectro de RMN-¹H de **222** (Tabla XXIV, Fig. 78) mostró un corrimiento a campos bajos (~ 0,8 ppm) para la señal de H-2 y H-3, debido a la formación del anillo del tionocarbonato. Por la misma razón, las señales de C-2 y C-3 en el espectro de RMN-¹³C de **222** (Tabla XXV, Fig. 79) se desplazaron a campos bajos con respecto a las mismas señales en **220**. Las señales del carbonilo de tiolactona y del tionocarbonilo aparecieron a 195,9 y 187,8 ppm, respectivamente.

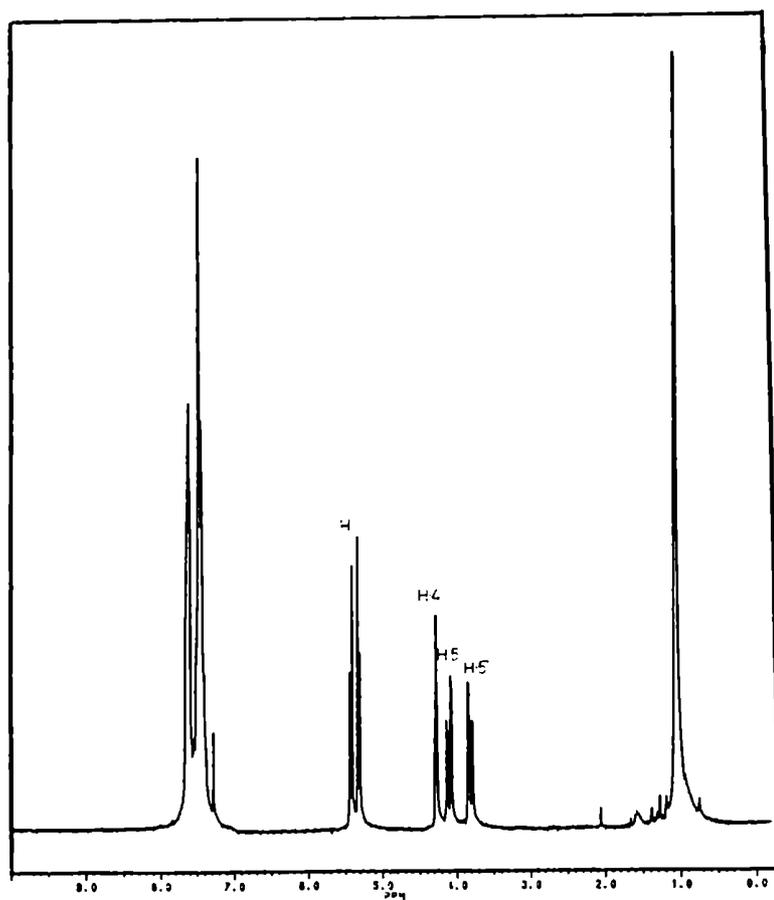


Figura 78. Espectro de RMN- ^1H de **222**

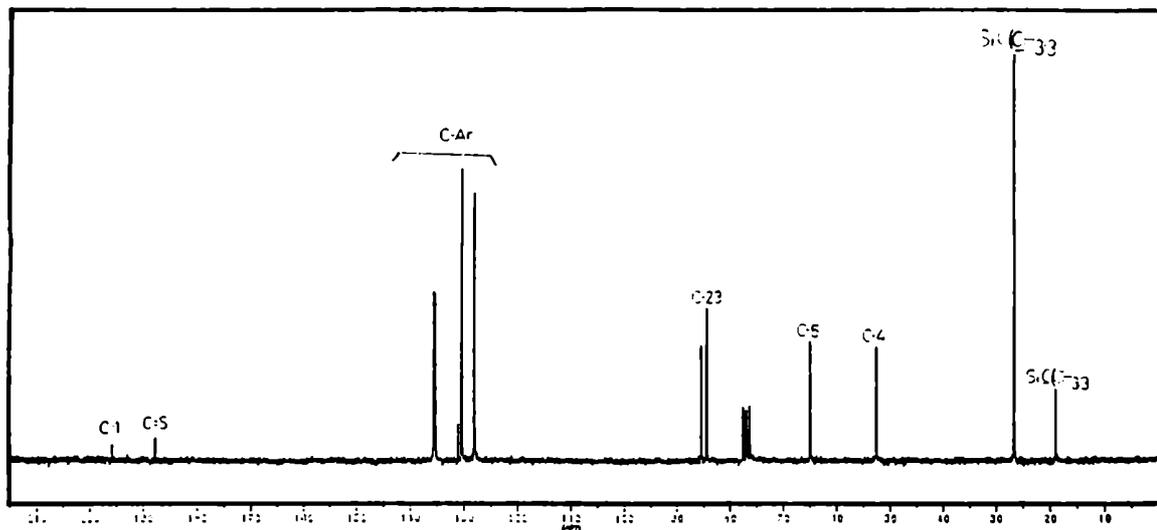
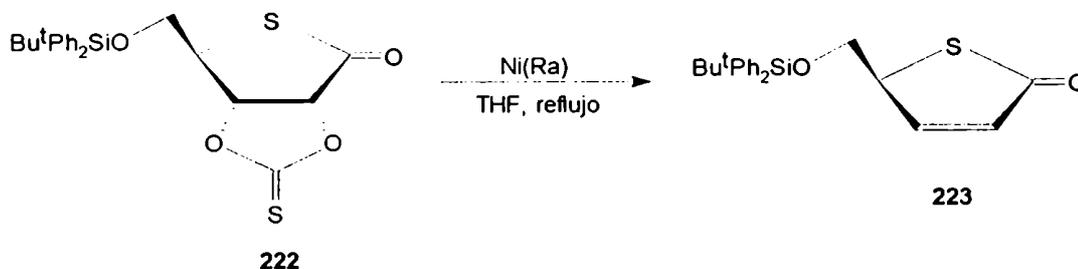


Figura 79. Espectro de RMN- ^{13}C de **222**

Por reflujo de **222** crudo con Nickel Raney (activado en el día y lavado con HOAc, acetona y THF), se obtuvo el 4-[(*ter*-butildifenilsililoxi)metil]-2-butén-4-tiólido (**223**), con 60% de rendimiento a partir de **220**. El espectro de RMN- ^1H de **223** (Tabla XXIV, Fig. 80) mostró dos doble dobletes en la región de los protones vinílicos: δ 7,53 (H-3, $J_{2,3} = 6,1$ Hz, $J_{3,4} = 2,6$ Hz) y 6,32 (H-2, $J_{2,4} = 1,9$ Hz). En el espectro de RMN- ^{13}C (Tabla XXV, Fig. 81), las señales para los carbonos vinílicos se observaron a 155,5 y 133,4 ppm.



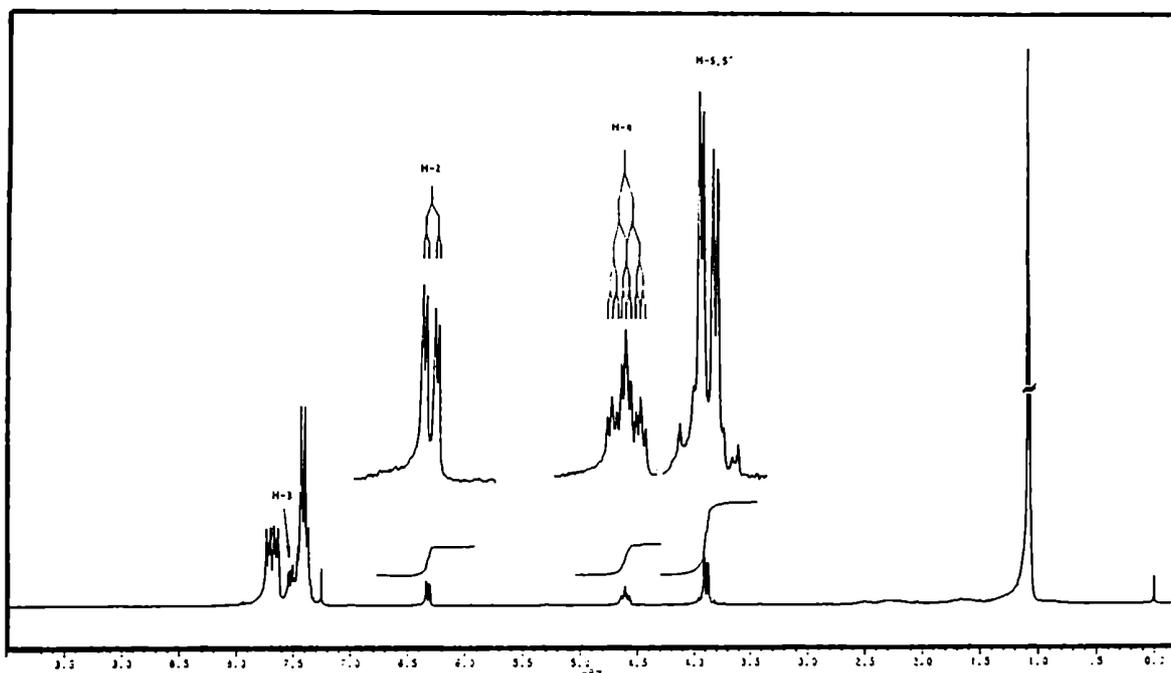


Figura 80. Espectro de RMN-¹H de 223

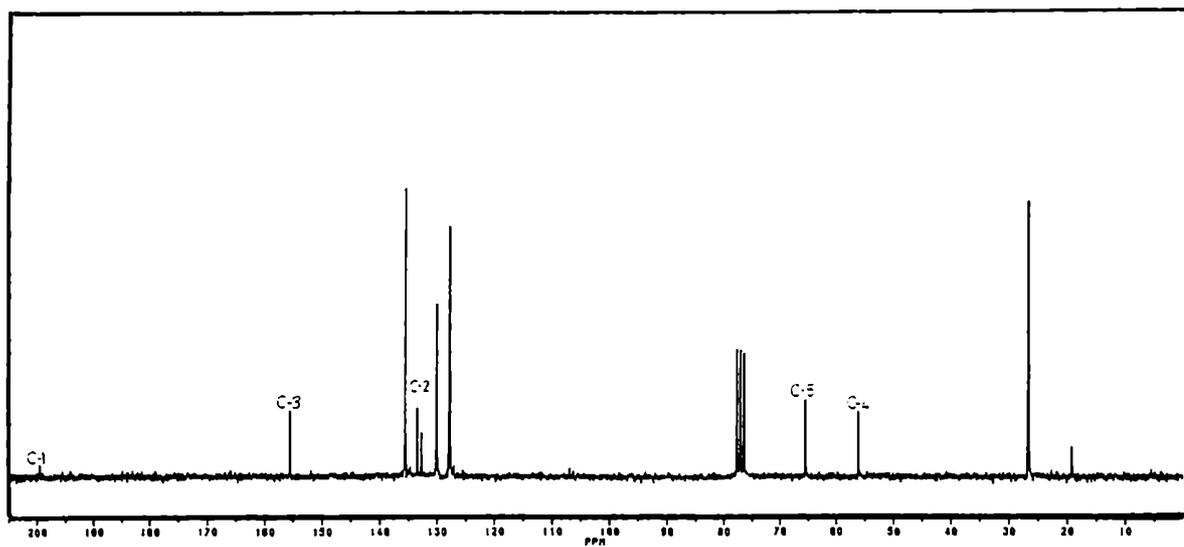


Figura 81. Espectro de RMN-¹³C de 223

Tabla XXIV. Datos de RMN-¹H de los compuestos 220-224.

Comp.	δ (ppm)						J (Hz)				
	H-2	H-3	H-4	H-5	H-5'	C(CH ₃) ₃	J _{2,3}	J _{3,4}	J _{4,5}	J _{4,5'}	J _{5,5'}
220	4,53	4,53	3,98	3,98	3,79	1,05			3,9	5,1	
221 ^a	4,82*	4,61*	←	3,64 -	4,10 →	1,15	4,5	< 1			
222	5,42*	5,31*	4,27	4,09	3,80	1,02	6,4	< 1	2,6	2,6	11,2
223 ^b	6,32	7,53	4,60	3,92	3,86	1,08	6,1	2,6	6,9	7,2	12,4
224	←1,94-2,52→ ^c		3,96	3,82	3,89	1,06					

*Las asignaciones pueden estar intercambiadas. ^aLas señales de NH(CH₃)₂ aparecieron a 2,39 y 2,36 ppm y la de NH(CH₃)₂ a 5,62 ppm. ^bJ_{2,4} = 1,9 Hz ^cLas señales corresponden a H-2, H-2', H-3 y H-3'.

Tabla XXV. Datos de RMN-¹³C de los compuestos 220-223.

Comp.	δ (ppm)						
	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C(CH ₃) ₃	C(CH ₃) ₃
99	a	154,0	122,7	83,3	63,4	19,3	26,7
220	205,7	71,2	78,7	53,1	64,7	19,4	26,9
222 ^b	195,9	84,5*	85,5*	52,6	65,0	19,1	26,6
223	199,5	133,4	155,5	56,1	65,5	19,2	26,7
224	a	40,8	27,5	51,9	66,6	19,3	26,8

^aNo se observó en las condiciones de realización del espectro. ^bLa señal de C=S apareció a 187,8 ppm. *Las asignaciones pueden estar intercambiadas.

El compuesto **223** se obtuvo en alto grado de pureza, como se verificó por sus espectros de RMN y por su análisis elemental cuantitativo de C, H y S. Sin embargo, el poder rotatorio de **223** ($\sim +3^\circ$) obtenido en diversas preparaciones, resultaba llamativamente bajo. Aunque ese valor podría en efecto corresponder al butenólido enantioméricamente puro, no podía descartarse que hubiera ocurrido racemización durante la etapa de eliminación a partir de **222**, o en la purificación cromatográfica. Para verificar la pureza óptica de este producto, se intentó una separación por ccd mediante una placa cubierta con fase reversa e impregnada con un selector quiral (Chiralplate, Macherey-Nagel). A pesar de la diversidad de solventes empleados para el desarrollo, en todos los casos se observó una sola mancha.

Como método alternativo para determinar la pureza enantiomérica mediante espectroscopía de RMN, se empleó un complejo de lantánido como auxiliar quiral. Estos complejos son capaces de interactuar en forma diferencial con sustratos quirales por formación de puentes de hidrógeno, coordinación al complejo, atracción catión-anión o interacción electrón-donor-aceptor, provocando alteraciones en los desplazamientos químicos de las señales, que son dependientes de la configuración absoluta del sustrato.^{141,142,143} El complejo utilizado fue el tris[3-(heptafluoropropilhidroximetilén)-(+)-canforato], europio (III), [Eu(hfc)₃], el cual había resultado efectivo para la resolución de una serie de racematos de arenos e hidrocarburos insaturados.¹⁴⁴ Se obtuvieron así espectros de RMN-¹H para diferente relación reactivo:sustrato. Las variaciones de los desplazamientos químicos para los protones del butenólido **223** aumentaron con la concentración de Eu(hfc)₃ (Tabla XXVI), pero no se observaron desdoblamientos debidos a enantiómeros.

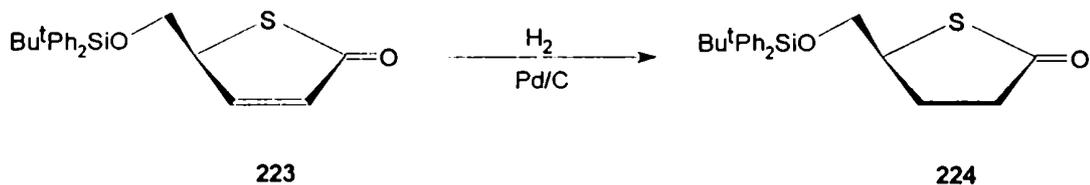
Tabla XXVI. Modificación de los desplazamientos químicos (δ) del espectro de RMN-¹H de **223** por adición de Eu(hfc)₃

Relación molar 223 :Eu(hfc) ₃	$\Delta_H = \delta_{H_i^*} - \delta_{H_i223}$		
	H-2	H-4	H-5,5'
1:0,3	0,20	0,10	0,07
1:0,6	0,30	0,15	0,09
1:0,9	0,38	0,21	0,12

$\delta_{H_i^*} = \delta$ de H_i de **223** en presencia del complejo Eu(hfc)₃.

Todos estos resultados no permitían realizar una determinación concluyente sobre la pureza enantiomérica de **223**. Se decidió entonces obtener la correspondiente lactona saturada a partir de **223**.

Por hidrogenación de **223** a presión atmosférica catalizada por Pd/C se obtuvo la 5-*O-ter*-butildifenilsilil-2,3-didesoxi-4-tiopentono-1,4-lactona (**224**). En el espectro de RMN-¹H de **224** (Tabla XXV, Fig. 83) se observó la ausencia de los H-vinílicos, apareciendo un patrón complejo de señales en la zona de H-alquílicos (entre 1,97 y 2,51 ppm), correspondiente a H-2,2' y H-3,3'. El espectro de RMN-¹³C de **224** (Tabla XXVI, Fig. 83) mostró un intenso desplazamiento a campos altos para las señales de C-2 y C-3 (δ 40,8 y 27,5, respectivamente), por efecto de la hidrogenación del doble enlace. La resonancia de C-4, unido a azufre, apareció a 51,9 ppm.



La determinación del poder rotatorio de **224** reveló muy poca variación con respecto al de su precursor insaturado ($[\alpha]_D +2,1^\circ$). Nuevamente, este resultado podría corresponder al enantiómero puro o a una mezcla racémica.

Dado que a partir de estos datos no era posible confirmar la pureza óptica del butenólido obtenido, ya que ninguno resultaba concluyente, se decidió entonces obtener el butenólido derivado de la 4-tiolactona de configuración *lixo*.

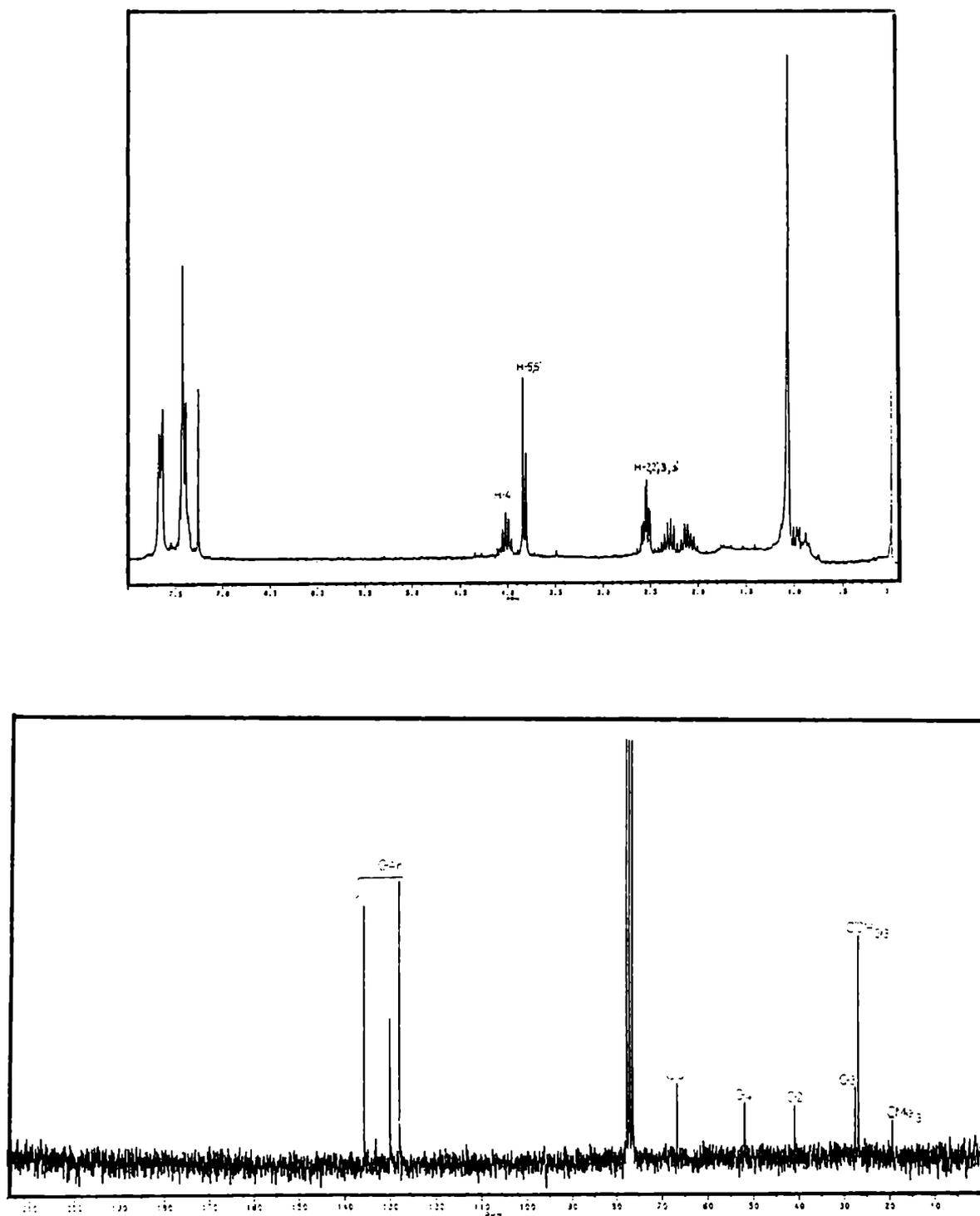
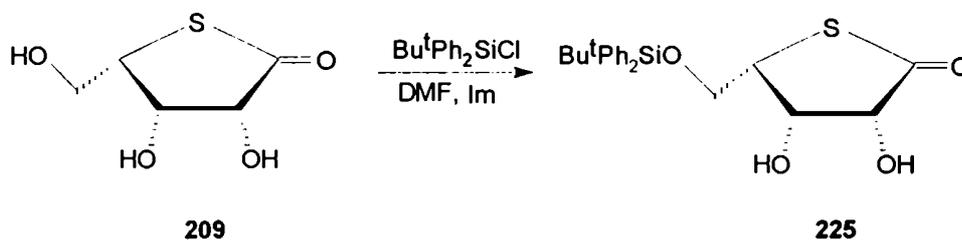


Figura 83. Espectros de RMN- ^1H y ^{13}C de 224

Síntesis de 4-[(*ter*-butildifenilsililoxi)metil]-2-buten-4-tiólido (227) a partir de 4-tio-L-lixono-1,4-lactona (209)

Dado que la obtención del butenólido 223 a partir de la tiolactona de configuración *ribo* (193) por el método del tionocarbonato había resultado satisfactoria, se decidió aplicar este procedimiento en primer lugar. El primer paso consistió en la protección selectiva del hidroxilo primario. En forma análoga a lo realizado a partir de 193, por reacción de 209 con 1,1 equivalentes de *ter*-butilclorodifenilsilano en DMF, y en presencia de imidazol, se obtuvo la 5-*O-ter*-butildifenilsilil-4-tio-L-lixono-1,4-lactona (225). El espectro de RMN-¹H de 225 (Tabla XXVII, Fig. 84) mostró el singlete característico de los metilos de *ter*-butilo a 1,15 ppm y las señales en la zona aromática debidas a los grupos fenilo. En el espectro de RMN-¹³C de 225 (Tabla XXVIII, Fig. 85) se observó la señal del metilo de *ter*-butilo a 26,9 ppm, y la del carbono cuaternario unido a silicio a 19,4 ppm.



Por reacción de 225 con 1,1'-ticarbonildiimidazol en THF se obtuvo la 5-*O-ter*-butildifenilsilil-4-tio-2,3-*O*-tionocarbonil-L-lixono-1,4-lactona (226). El espectro de RMN-¹H de 226 (Tabla XXVII, Fig. 86) mostró un corrimiento a campos bajos para las señales de H-2 y H-3 (0,97 y 0,99, respectivamente), debido a la formación del anillo del tionocarbonato. En el espectro de RMN-¹³C de 226

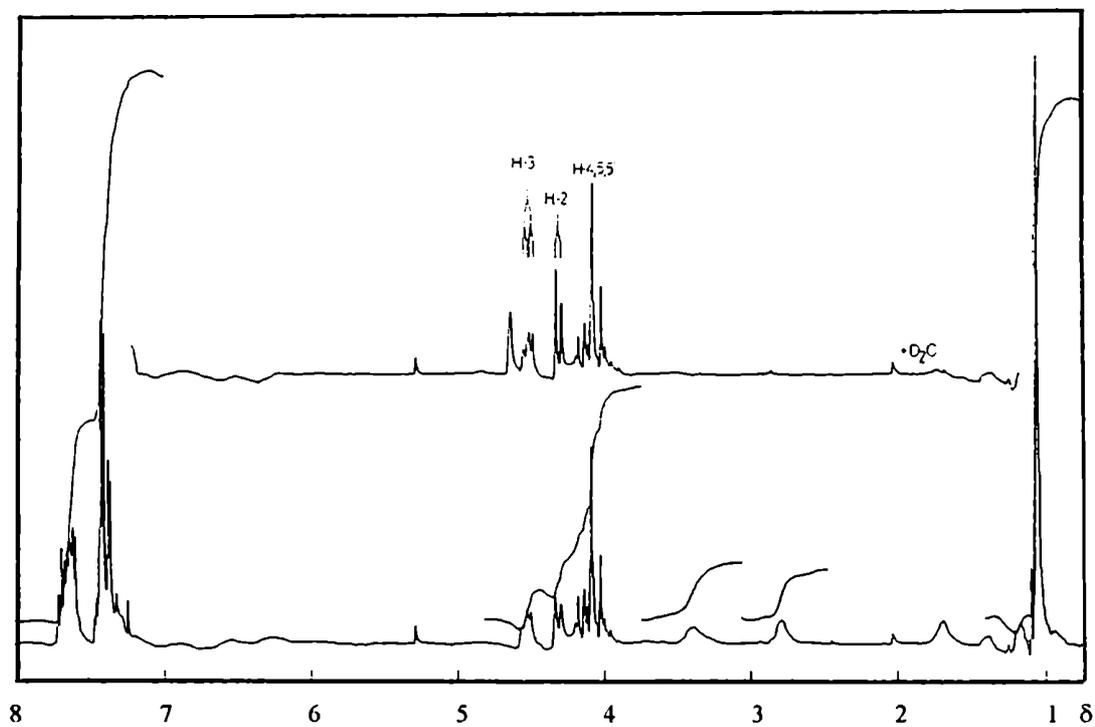


Figura 84. Espectro de RMN- ^1H de 225

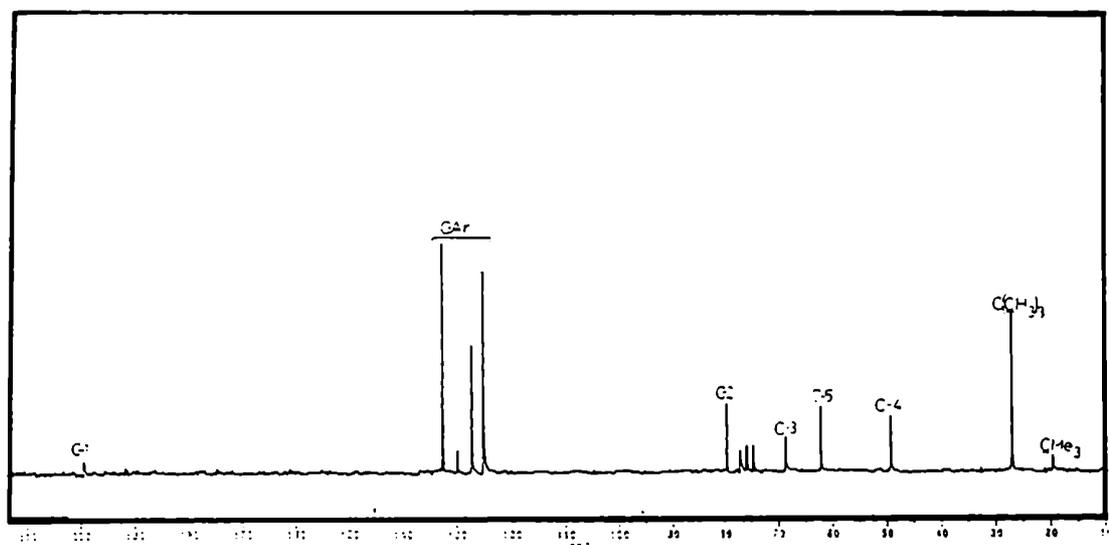


Figura 85. Espectro de RMN- ^{13}C de 225

(Tabla XXVIII, Fig. 87) también se detectó un desplazamiento a campos bajos para las señales de C-2 y C-3 con respecto a las mismas señales en 226. Las señales del carbonilo de tiolactona y del tionocarbonilo se observaron a 196,1 y 187,9 ppm, respectivamente.

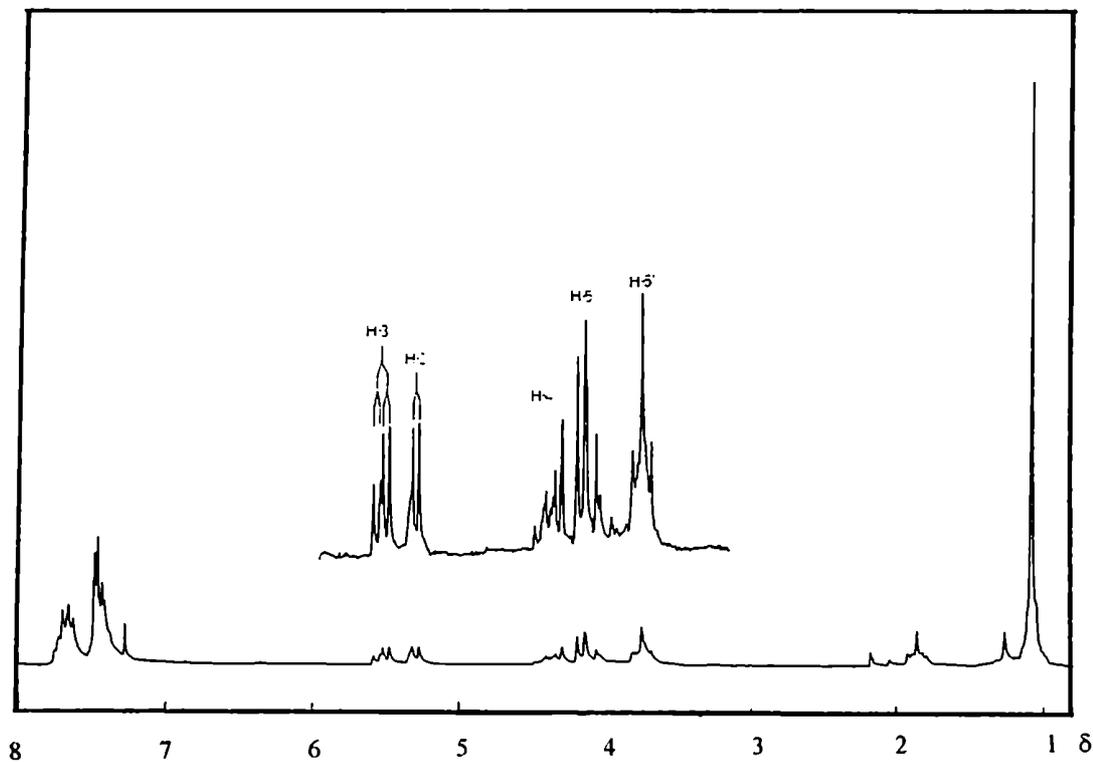
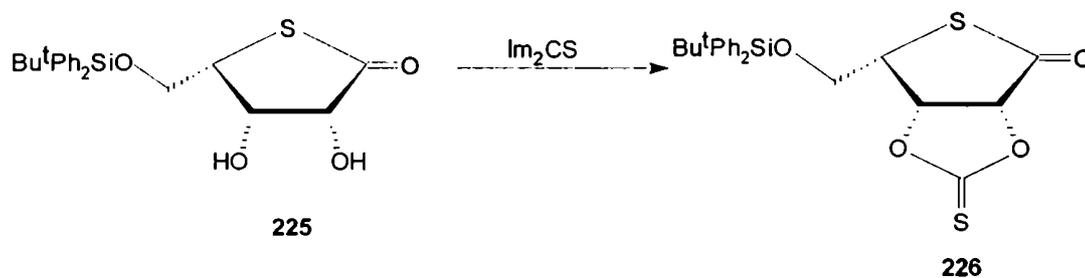


Figura 86. Espectro de RMN-¹H de 226

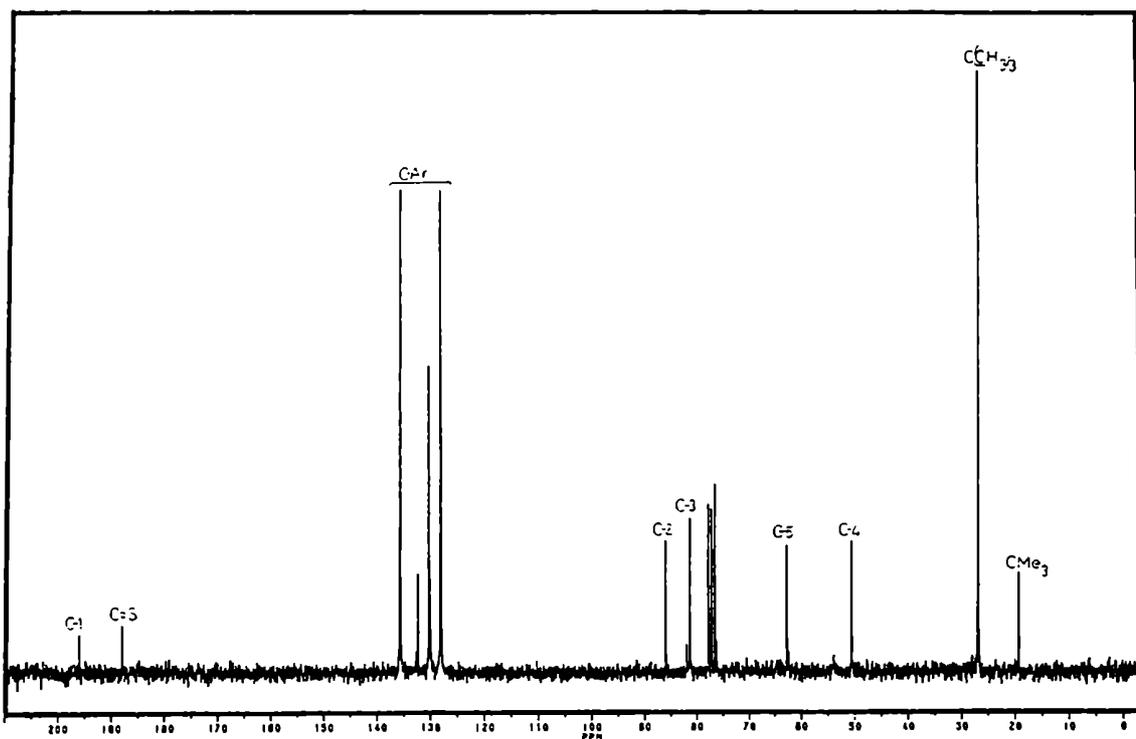
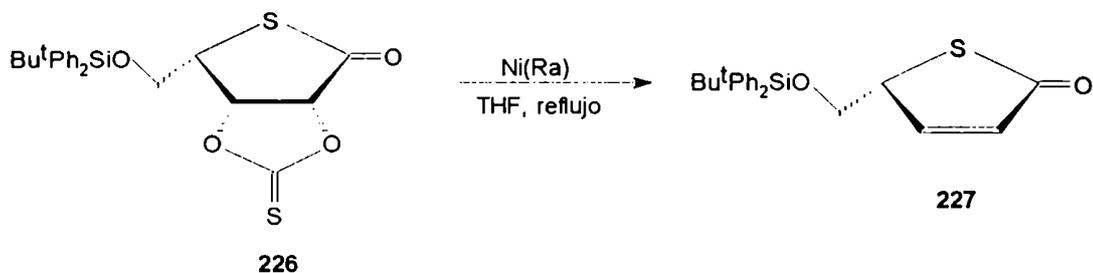


Figura 87. Espectro de RMN- ^{13}C de 226

Por reflujo de 226 crudo con Nickel Raney se obtuvo 4-[(*ter*-butil-difenilsililo)metil]-2-buten-4-tiólido (227), con 70% de rendimiento a partir de 99, y cuyos espectros eran idénticos a los obtenidos para el butenólido 223.



El poder rotatorio del butenólido **227** fue de $-3,2^\circ$, es decir, de igual valor absoluto pero signo contrario a **223**. De todos modos cuando este compuesto (**227**) junto con el butenólido **223**, obtenido a partir de la tiolactona de serie *ribo* **193**, se analizaron cromatográficamente con la placa quiral (Chiralplate, Macherey-Nagel), en todas las corridas efectuadas en distintos solventes se observó una sola mancha. Los espectros de RMN- ^1H en presencia del complejo de lantánido $\text{Eu}(\text{hfc})_3$ obtenidos con diferente relación reactivo-sustrato mostraron variaciones de los desplazamientos químicos para los protones del butenólido, pero tampoco se observaron desdoblamientos debidos a enantiómeros, para **227** puro ni para mezclas equimoleculares de **223** y **227**.

Con el objeto de verificar la pureza enantiomérica del butenólido obtenido por un proceso alternativo, y dado que la 4-tio-L-lixono-1,4-lactona se podía obtener por una ruta más directa y con mayores rendimientos a partir de ribonolactona (**60**), y en consecuencia en cantidades mayores, se intentó la preparación del butenólido **227** por el método de Hanessian⁵⁰ en las variantes descritas por Godefroi⁵⁵ e Ireland⁵⁴. Así, a partir de la 5-*O-ter*-butildifenilsilil-4-tio-L-lixono-1,4-lactona (**225**), y por tratamiento con *N,N*-dimetilformamida dimetilacetal en cloroformo, con eliminación azeotrópica del metanol gradualmente liberado, se obtuvo la 5-*O-ter*-butildifenilsilil-2,3-*O*-[(dimetilamino)metilidén]-4-tio-L-lixono-1,4-lactona (**228**), cuyo espectro de RMN- ^1H (Tabla XXVII, Fig. 88) presentó el singulete correspondiente al protón del aminoacetal a δ 5,58 y las señales de los grupos *N*-metilo a δ 2,31. Debido a su incorporación en el anillo dioxolano, las señales debidas a H-2 y H-3 experimentaron un desplazamiento a campos bajos, observándose dos dobletes atribuidos a H-2 (4,59 y 4,82 ppm) lo cual sugiere que el compuesto **228** se habría obtenido como una mezcla de los dos isómeros (*exo/endo*) teóricamente posibles.

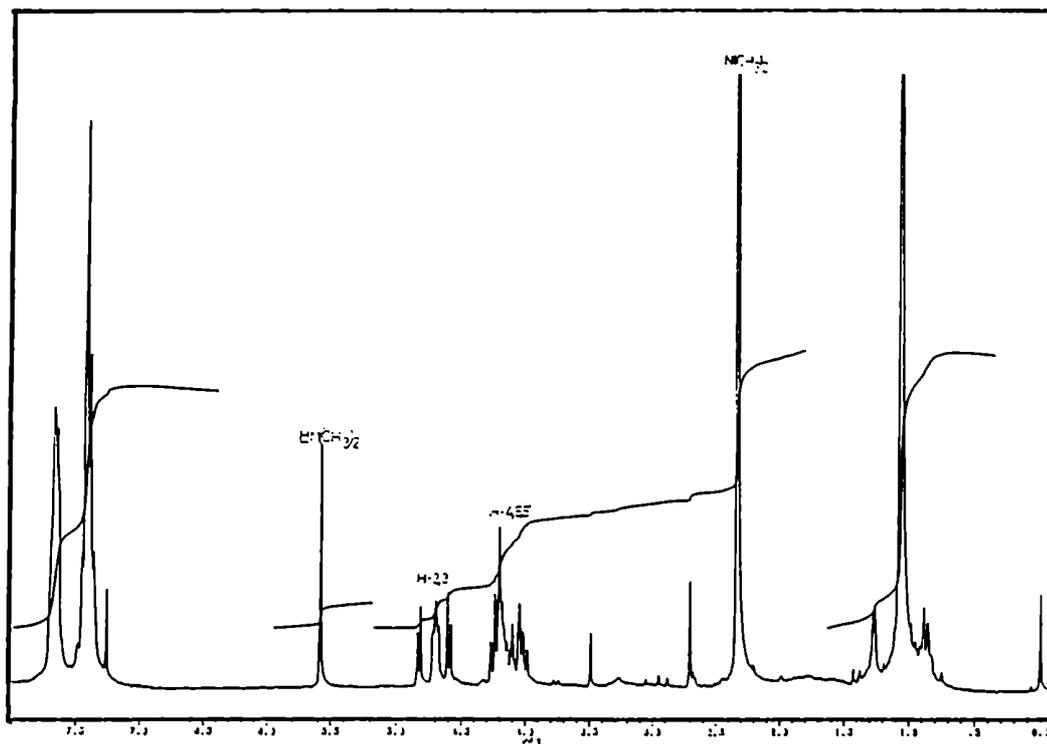
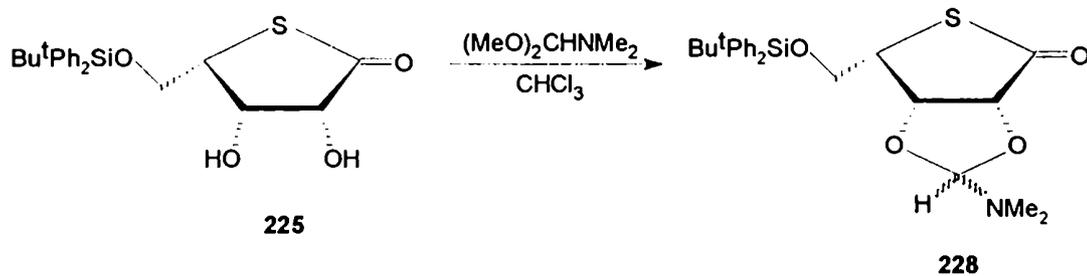
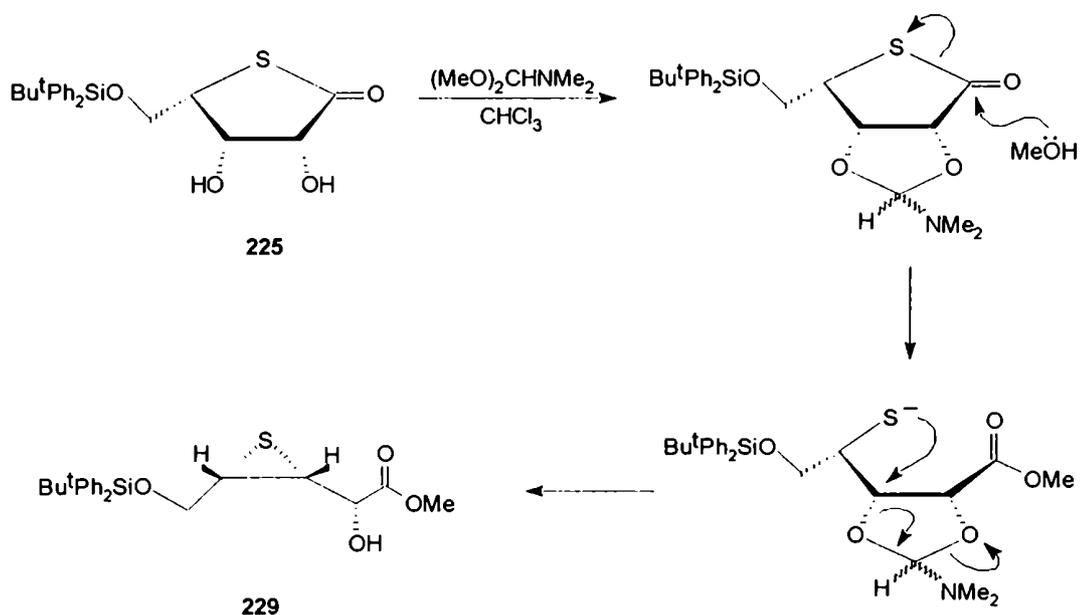


Figura 88. Espectro de RMN- ^1H de **228**

Cuando la protección de **225** con *N,N*-dimetilformamida dimetil acetal se llevó a cabo en cloroformo a reflujo, pero sin eliminación del metanol formado de la mezcla de reacción, se observó la formación de un producto cuyo espectro de RMN-¹H (Tabla XXVII, Fig. 89) mostró un singulete característico de OMe a 3,77 ppm y un doble doblete a 4,34 ppm que se simplificó en un doblete por deutерación. Las señales debidas a H-3 y H-4 resultaron protegidas. El espectro de RMN-¹³C (Tabla XXVIII, Fig. 90) presentó las señales correspondientes a un éster metílico (δ 52,7 y 172,7, debidas al metilo y carbonilo, respectivamente), y se observaron además dos señales a campos altos a 41,5 y 39,2 ppm. En base a estos datos, se asignó a este producto la estructura de 5-*O*-*tert*-butildifenilsilil-3,4-didesoxi-3,4-epitio-*L*-lixonato de metilo (**229**). Este compuesto se formaría por metanólisis del anillo tiolactónico, y ataque del S⁻ generado sobre el C-3 del amino acetal.



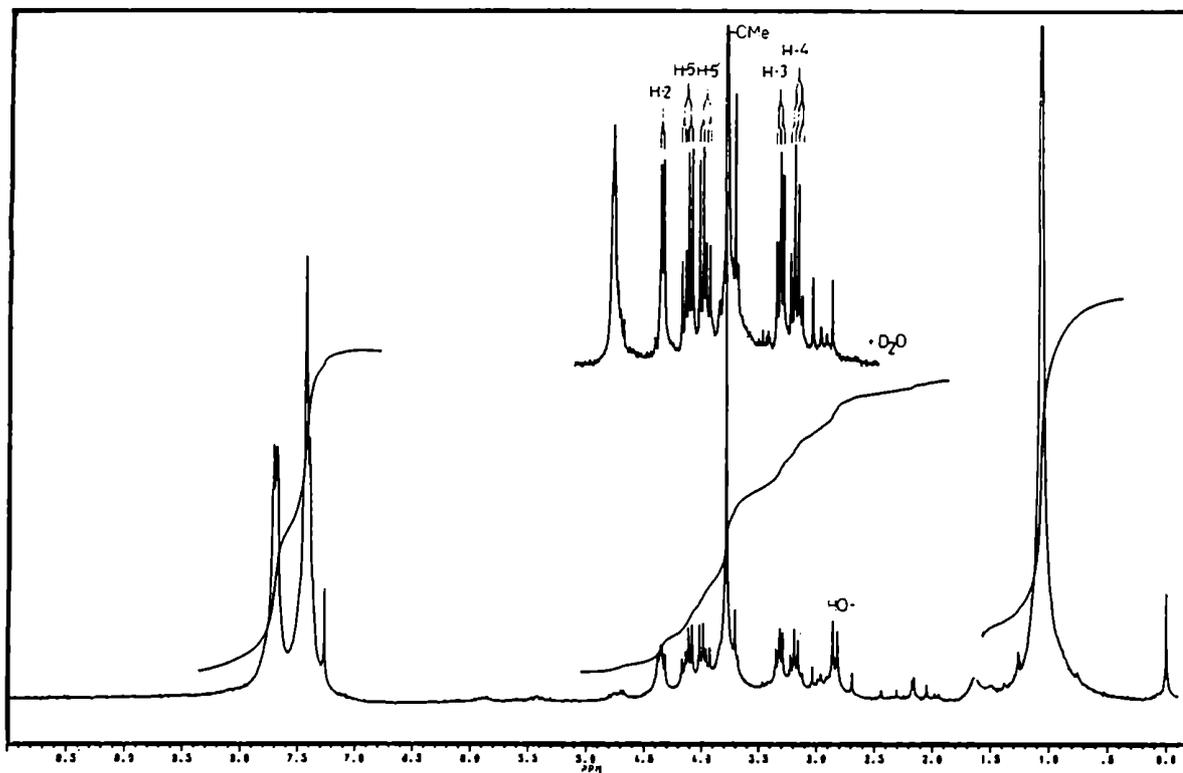


Figura 89. Espectro de RMN-¹H de 229

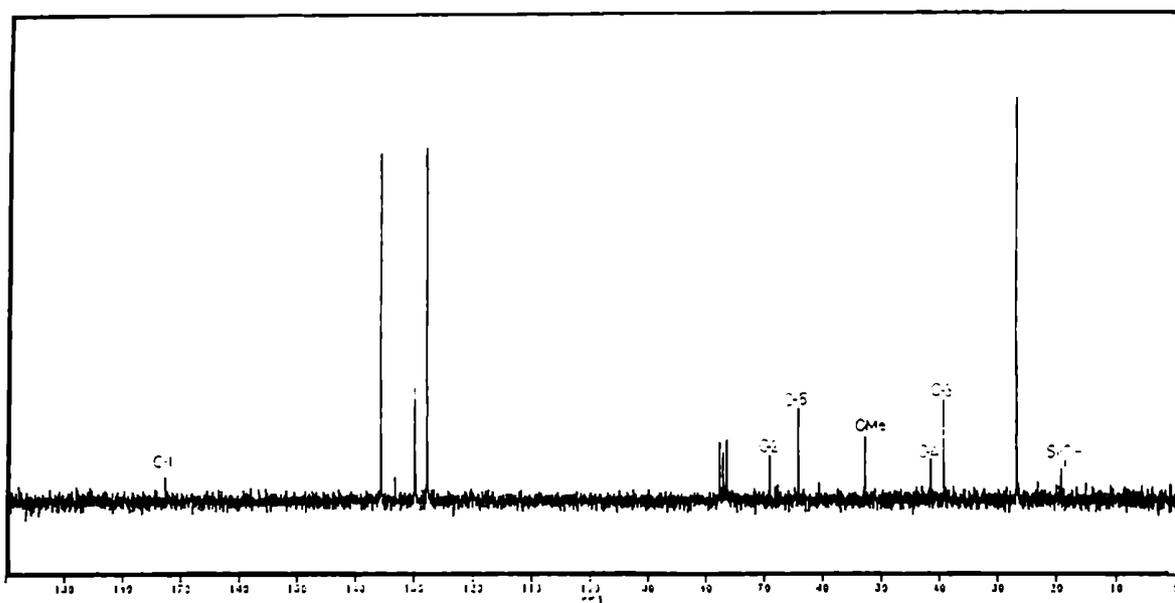
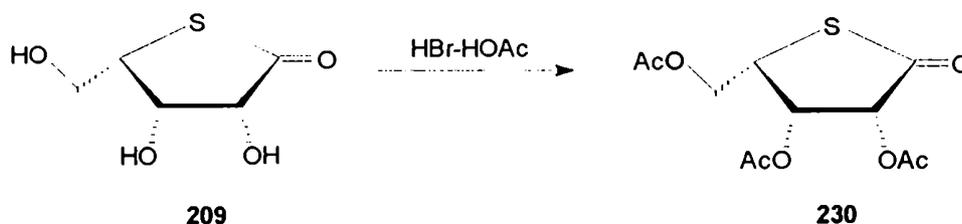


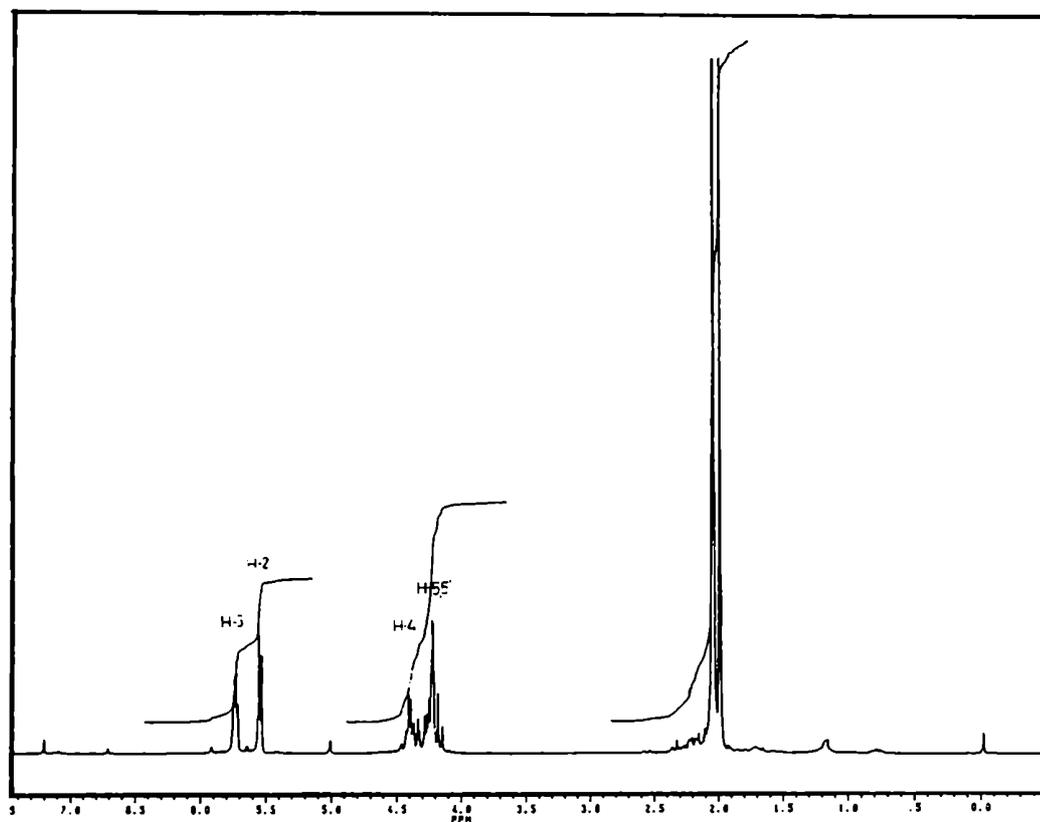
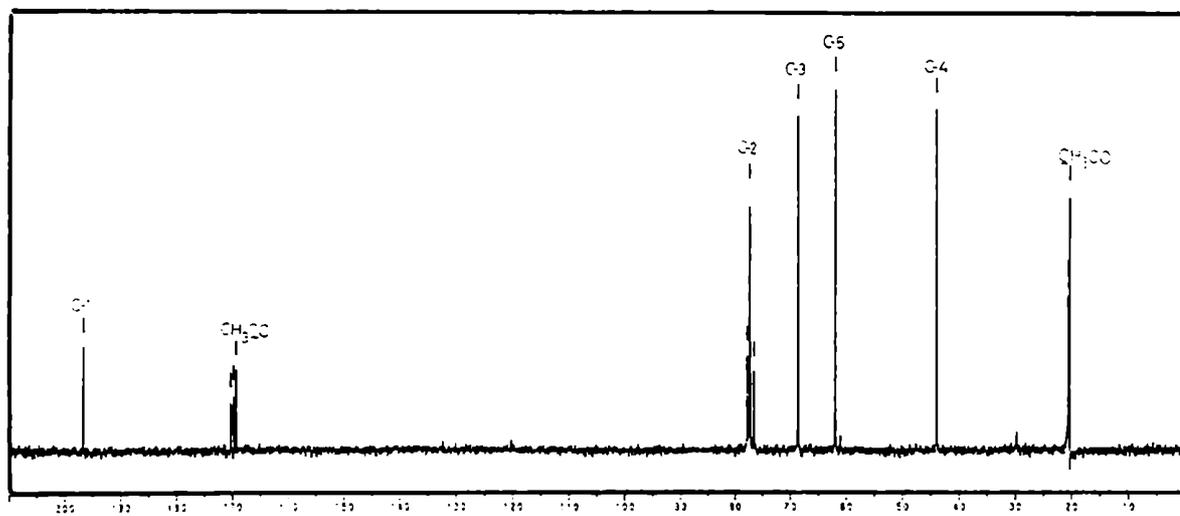
Figura 90. Espectro de RMN-¹³C de 229

Los intentos de descomposición térmica del anillo 2-(dimetilamino)-1,3-dioxolano de **228**, tanto por reacción con MeI para formar la sal de trimetilamonio, seguido de un reflujo en acetonitrilo, como por pirólisis en anhídrido acético, condujeron a la descomposición total de dicho compuesto.

Se decidió preparar el butenólido, o su correspondiente lactona saturada, por algún otro camino sintético. Una variación en el poder rotatorio de los productos obtenidos mediante alguna otra estrategia sintética permitiría al menos explicar si efectivamente había ocurrido racemización en el proceso de eliminación reductiva, o durante la purificación de los butenólidos.

A partir de la tiolactona **209** se ensayó entonces el método descrito por Godefroi,⁵³ que consistía en la eliminación con $\text{HSO}_3/\text{SO}_3^{-2}$ de las correspondientes 3-acetil-2-bromo-2-desoxilactonas. Por tratamiento de **209** con HBr en HOAc, seguido de la adición *in situ* de Ac_2O , se aisló un único compuesto mayoritario, el cual se caracterizó en base a sus datos espectroscópicos como la 2,3,5-tri-*O*-acetil-4-tio-L-lixono-1,4-lactona (**230**). El espectro de RMN- ^1H de **230** (Tabla XXVII, Fig. 91) mostró tres singuletes característicos de acetilos a 1,96, 2,03 y 2,04 ppm, mientras que el resto de las señales experimentó un corrimiento a campos bajos por efecto de la acetilación. En el espectro de RMN- ^{13}C de **230** (Tabla XXVIII, Fig. 92) la presencia de los grupos acetilo se confirmó por las señales debidas a sus metilos (20,3, 20,5 y 20,6 ppm) y carbonilos (170,3; 169,7 y 169,3 ppm).



Figura 91. Espectro de RMN- ^1H de 230Figura 92. Espectro de RMN- ^{13}C de 230

En vista de estos resultados negativos, se decidió aplicar a la D-ribono-1,4-lactona (60) algunos de los procedimientos generales empleados para obtener insaturaciones a partir de dioles, para determinar factibilidad de los métodos y optimizar los resultados, y luego aplicarlos a las tiolactonas sintetizadas.

Tabla XXV. Datos de RMN-¹H de los compuestos 220-224.

Comp.	δ (ppm)						J (Hz)				
	H-2	H-3	H-4	H-5	H-5'	C(CH ₃) ₃	J _{2,3}	J _{3,4}	J _{4,5}	J _{4,5'}	J _{5,5'}
225	4,32	4,53	← 3,94	- 4,21	→	1,03	4,0	3,0			
226	5,29	5,52	4,40	4,13	3,77	1,15	4,0	6,0			
228 ^a	←4,56-4,84	→	← 3,98	- 4,27	→	1,01					
229 ^b	4,34	3,31	3,16	4,12	3,96	1,02	5,2	6,5	6,5	6,5	11,3
230 ^c	5,53	5,72	4,40	←4,14-4,28	→		4,2				

^aLas señales de NH(CH₃)₂ aparecieron a 2,31 ppm (x 2) y la de NH(CH₃)₂ a 5,58 ppm. ^bLa señal de OCH₃ apareció a 3,78 ppm. Las señales de CH₃CO se observaron a 2,04; 2,03 y 1,96 ppm.

Tabla XXVI. Datos de RMN-¹³C de los compuestos 220-223.

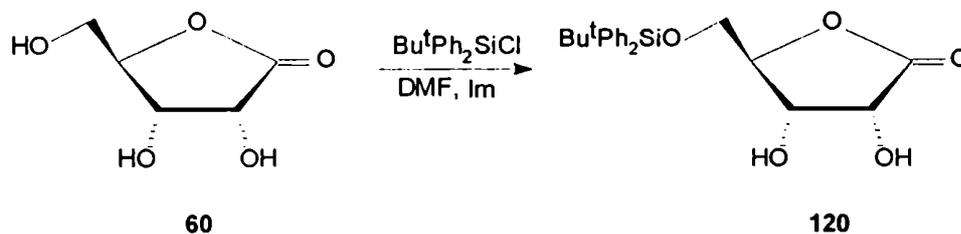
Comp.	δ (ppm)						
	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C(CH ₃) ₃	C(CH ₃) ₃
225	204,8	80,9	78,3	49,7	62,9	19,4	26,9
226 ^a	196,1	83,9	81,3	50,6	62,7	19,2	26,8
229 ^b	172,7	69,0	39,2	41,5	64,1	19,2	26,8
230 ^c	196,6	77,3	66,6	43,9	61,9		

^aLa señal de C=S apareció a 187,9 ppm. ^bLa señal de OMe apareció a 52,7 ppm. ^cLas señales de CH₃CO aparecieron a 170,3; 169,7 y 169,3 ppm y las de CH₃CO a 20,6; 20,5 y 20,3 ppm..

Síntesis de 4(S)-4[(*ter*-butildifenilsililoxi)metil]-2-buten-4-ólido (99) a partir de D-ribono-1,4-lactona (60).

En primer término se decidió ensayar el método de Garegg⁵⁶, consistente en generar la insaturación de un diol vecinal con $\text{PPh}_3\text{-I}_2\text{-Et}_4\text{NI}$ -imidazol. Para ello, se realizó primeramente la protección selectiva del hidroxilo primario de la D-ribono-1,4-lactona (60).

Por tratamiento de 60 con 1,1 equivalentes de *ter*-butilclorodifenilsilano en DMF, y en presencia de imidazol, se obtuvo la 5-*O-ter*-butildifenilsilil-D-ribono-1,4-lactona (120). El espectro de RMN-¹H de 120 (Tabla XXIX, Fig. 92) era similar al de 220 y mostró el singulete característica de los metilos de *ter*-butilo a 1,15 ppm y las señales en la zona aromática debidas a los grupos fenilo. Las constantes físicas de 120 coincidieron con las ya descriptas.⁴⁵



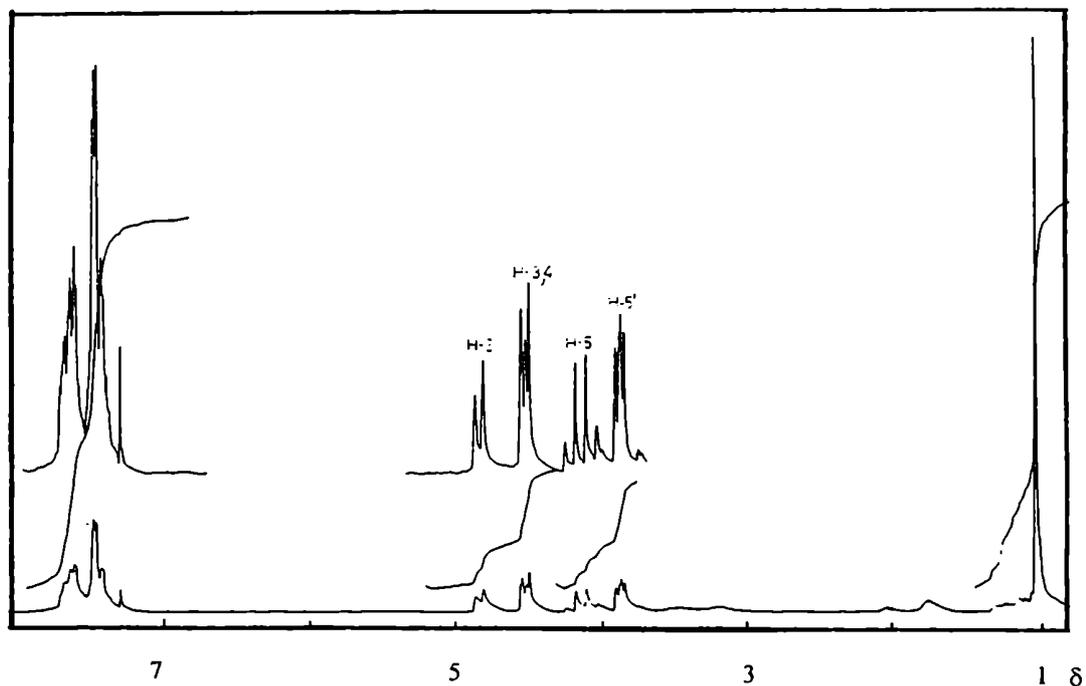


Figura 92. Espectro de RMN-¹H de 120

Por tratamiento de 120 con $\text{PPh}_3/\text{imidazol}/\text{Et}_4\text{NI}/\text{I}_2$ a reflujo se observó la formación de una serie de productos, siendo mayoritario uno de ellos. Este se caracterizó como el 4(S)-4[(*ter*-butildifenilsililoxi)metil]-2-butén-4-ólido (99), pero se lo obtuvo con un rendimiento de tan solo 10%. Las constantes físicas de este producto coincidieron con las ya descritas.⁴⁵ La formación del doble enlace fue evidente a partir de su espectro de RMN-¹H (Tabla XXIX, Fig. 93), debido a la

señal a 6,11 ppm, correspondiente a H-3. En el espectro de RMN- ^{13}C de **99** (Tabla XXXI, Fig. 94) se observaron los C-vinílicos a 154,0 y 132,6 ppm.

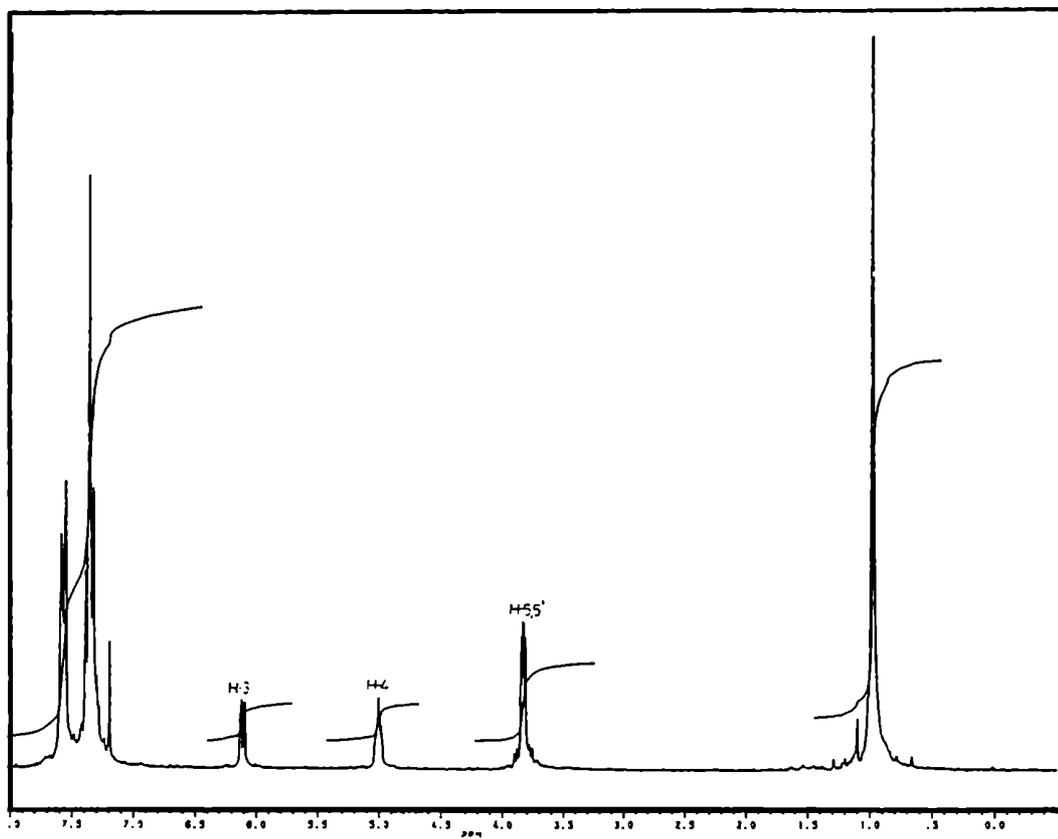
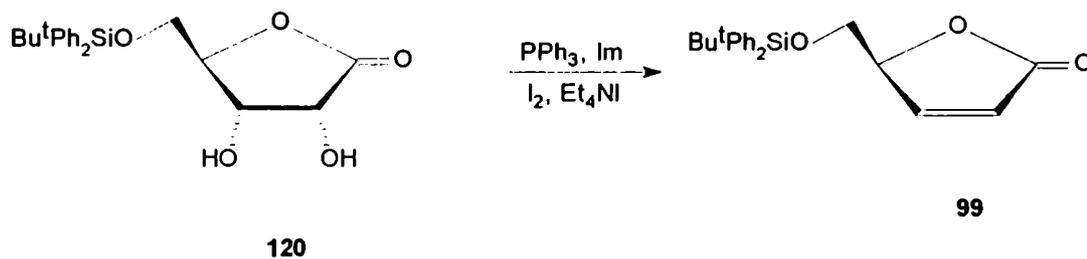


Figura 93. Espectro de RMN- ^1H de **99**

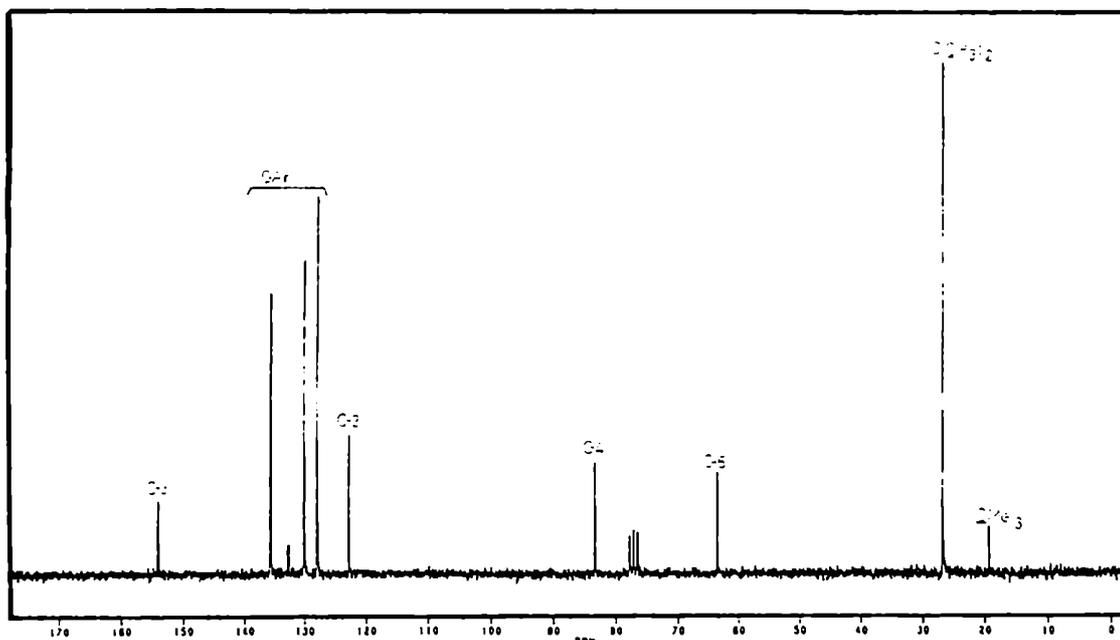


Figura 94. Espectro de RMN- ^{13}C de 99

Dado que el rendimiento de este paso no fue satisfactorio, se decidió aplicar la metodología descrita recientemente por Hanessian,⁵⁸ la cual se basa en la 2,3-di-*O*-acil eliminación de una aldonolactona peracilada, promovida por ioduro de samario (II). Como resultaba de nuestro interés analizar el comportamiento de 2,3-di-*O*-acil-5-*O*-silyl derivados de *D*-ribonolactona frente a la eliminación promovida por SmI_2 , se sintetizaron los correspondientes diacetato y dibenzoato de 120.

Por reacción de 99 con anhídrido acético en piridina se aisló un compuesto cuyo espectro de RMN- ^1H (Tabla XXIX, Fig. 95) mostró la presencia de dos singuletes a 2,06 y 2,12 ppm debidos a grupos acetilo, observándose el desplazamiento de las señales debidas a H-2 y H-3 a campos bajos (δ 6,01 y 5,52, respectivamente), por efecto de la acetilación. El compuesto se formuló como 2,3-di-*O*-acetil-5-*O*-*ter*-butildifenilsilyl-*D*-ribono-1,4-lactona (231).

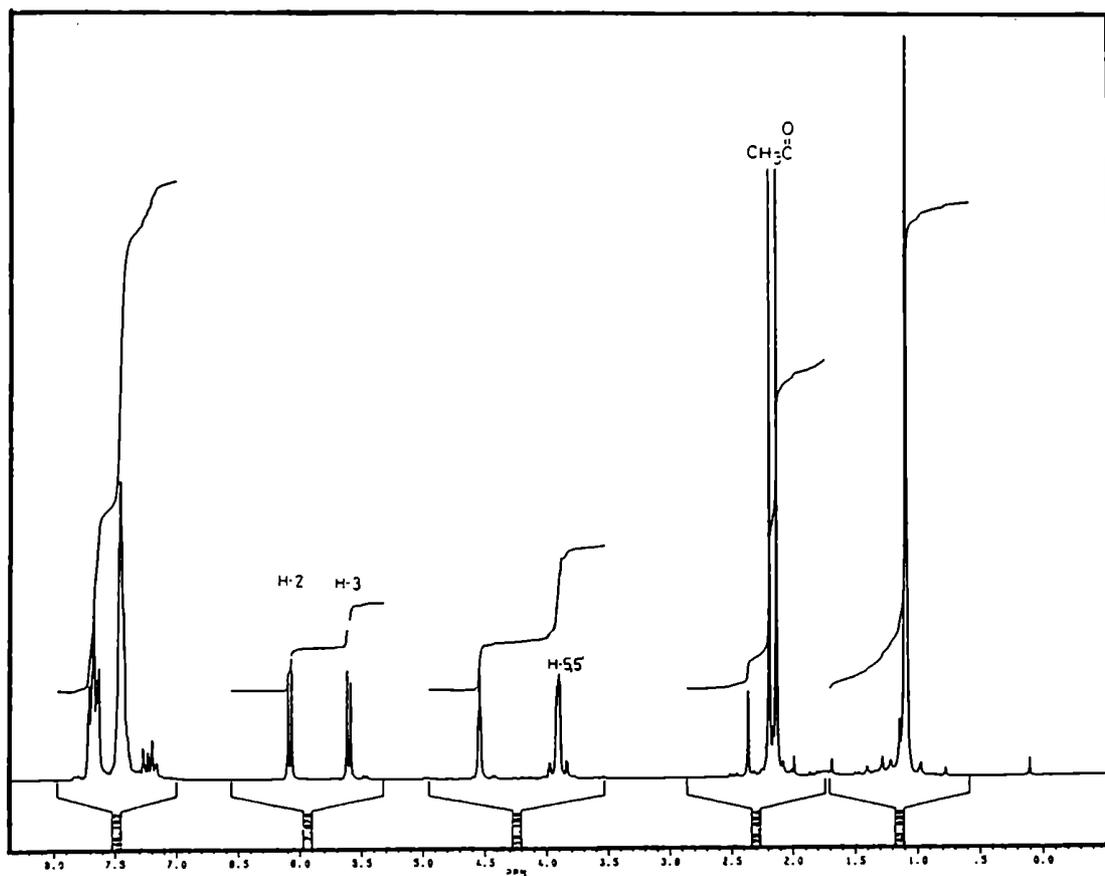
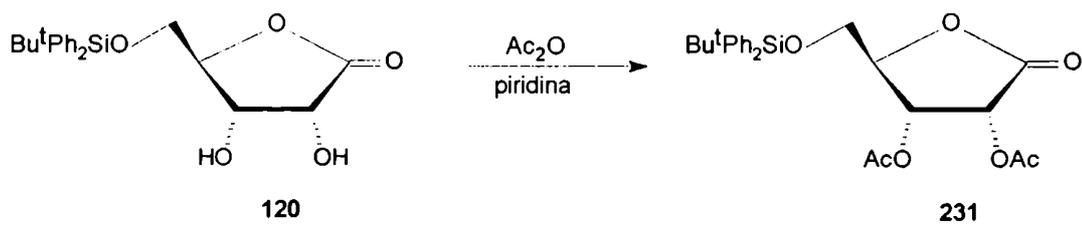


Figura 95. Espectro de RMN- ^1H de 231

La benzoilación de **99** con cloruro de benzoilo en piridina condujo a la 2,3-di-*O*-benzoil-5-*O*-*tert*-butildifenilsilil-*D*-ribono-1,4-lactona (**232**), cuyo espectro de RMN-¹H (Tabla XXIX, Fig. 96) mostró que las señales de H-2 y H-3 se desplazaron a campos bajos por benzoilación (δ 6,29 y 5,90 ppm, respectivamente). La presencia de los grupos benzoilo se manifestó por las señales adicionales en la zona aromática.

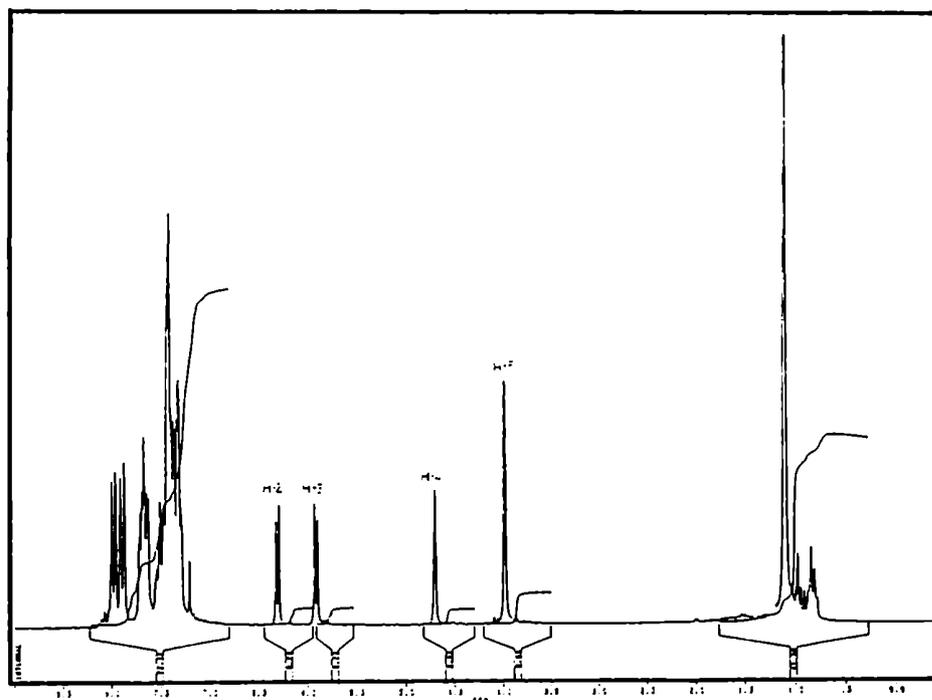
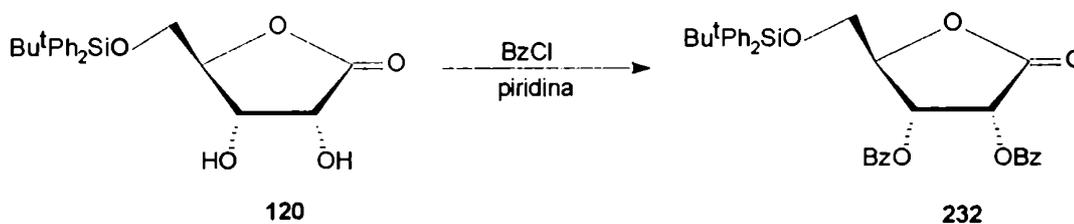


Figura 96. Espectro de RMN-¹H de **232**

El tratamiento de **231** con 3 equivalentes de SmI_2 en THF anhidro, y bajo atmósfera de argón, condujo a la correspondiente lactona α,β -insaturada, 4(S)-4-[(*ter*-butildifenilsililo)metil]-2-buten-4-ólido (**99**), con un rendimiento del 53%. Las constantes físicas de este compuesto resultaron coincidentes con las descriptas para su enantiómero.⁴⁵ Cuando la misma reacción se llevó a cabo a partir de la lactona **232**, el rendimiento del butenólido **99** fue también del 53%.

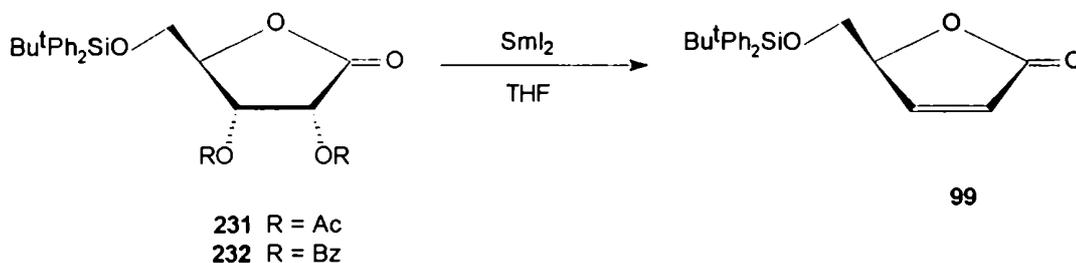


Tabla XXIX. Datos de RMN-¹H de los compuestos 120-232.

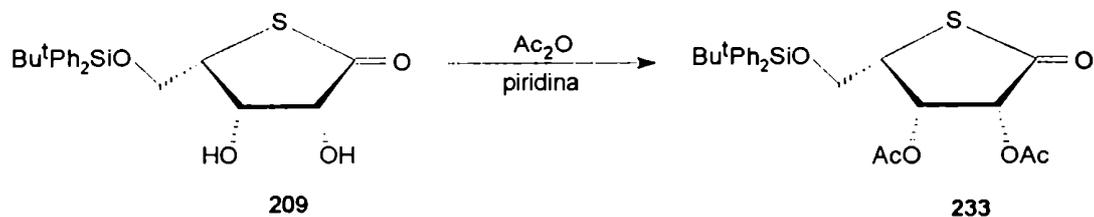
Comp.	δ (ppm)						J (Hz)	
	H-2	H-3	H-4	H-5	H-5'	C(CH ₃) ₃	J _{2,3}	J _{3,4}
120^a	4,82	4,47	4,47	3,94	3,82	1,02	5,0	2,5
99^b	6,11	c	4,99	3,86	3,81	1,02	5,8	1,9
231^c	6,01	5,52	4,47	←3,77-3,91→			6,0	< 1
232^d	6,29	5,90	4,70	3,98	3,98		3,8	< 1

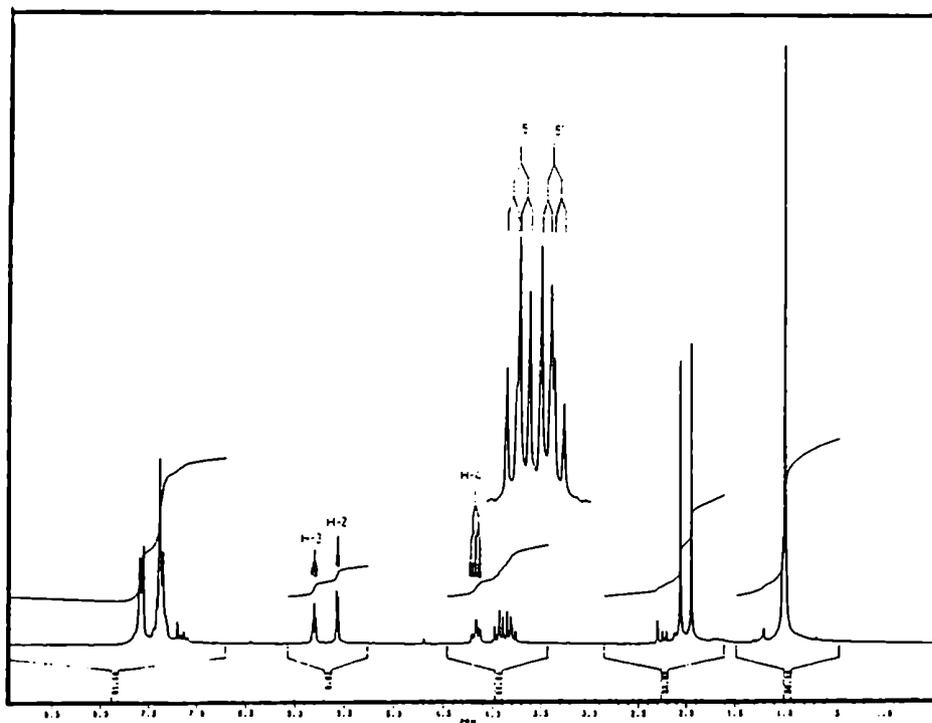
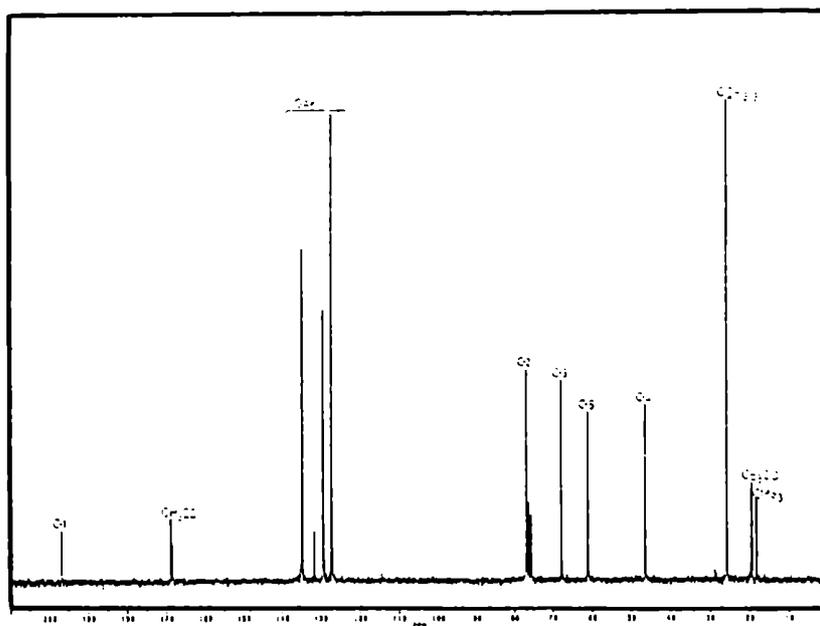
^aLas señales de H-aromáticos aparecieron a 7,30 - 7,68 ppm. ^bLas señales de H-aromáticos se observaron a 7,38-7,64 ppm; $J_{2,4} = 1,9$ Hz. ^cLas señales de CH₃CO aparecieron a 2,06 y 2,12 ppm. ^dLas señales de H-aromáticos se observaron a 7,29-7,99 ppm.

Una vez determinadas las condiciones para generar la insaturación del anillo lactónico a partir de **231** y **232**, se procedió a la preparación de los 2,3-di-*O*-acil derivados de la 5-*O*-*ter*-butildifenilsilil-4-tio-*L*-lixono-1,4-lactona (**225**), para luego estudiar la eliminación con SmI_2 .

Síntesis de 4-[(*ter*-butildifenilsililoxi)metil]-2-buten-4-tiólido (227**) a partir de 2,3-di-*O*-acil derivados de 4-tio-*L*-lixono-1,4-lactona.**

Con el objeto de preparar el derivado acetilado de la 5-*O*-*ter*-butildifenilsilil-4-tio-*L*-lixono-1,4-lactona (**225**), se la acetiló de manera habitual con anhídrido acético en piridina. Por eliminación de los solventes se obtuvo la 2,3-di-*O*-acetil-5-*O*-*ter*-butildifenilsilil-4-tio-*L*-lixono-1,4-lactona (**233**), cuyo espectro de ^1H -RMN (Tabla XXX, Fig. 97) mostró los singuletes característicos de los grupos acetilo a 1,95 y 2,06 ppm, observándose un desplazamiento a campos bajos (1,24 y 1,27 ppm) para las señales debidas a H-2 y H-3. El espectro de RMN- ^{13}C de **233** (Tabla XXXI, Fig. 98) presentó las señales de los metilos de acetilo a 20,4 y 20,5 ppm, observándose las señales de los correspondientes carbonilos a 187,1 y 188,6 ppm.



Figura 97. Espectro de RMN- ^1H de 233Figura 98. Espectro de RMN- ^{13}C de 233

Por otra parte, por benzoilación de **225** con cloruro de benzoilo en piridina se aisló la 2,3-di-*O*-benzoil-5-*O*-*ter*-butildifenilsilil-4-tio-L-lixono-1,4-lactona (**234**). La benzoilación de HO-2 y HO-3 causó en el espectro de RMN-¹H de **234** (Tabla XXX, Fig. 99) un desplazamiento a campos bajos de H-2 y H-3 (δ 5,94 y 6,22 ppm, respectivamente), y la aparición de nuevas señales en la zona aromática debidas a los grupos benzoilo. En el espectro de RMN-¹³C de **234** (Tabla XXXI, Fig. 100) se observaron las señales de los carbonilos de los benzoatos a 165,0 y 165,2 ppm.

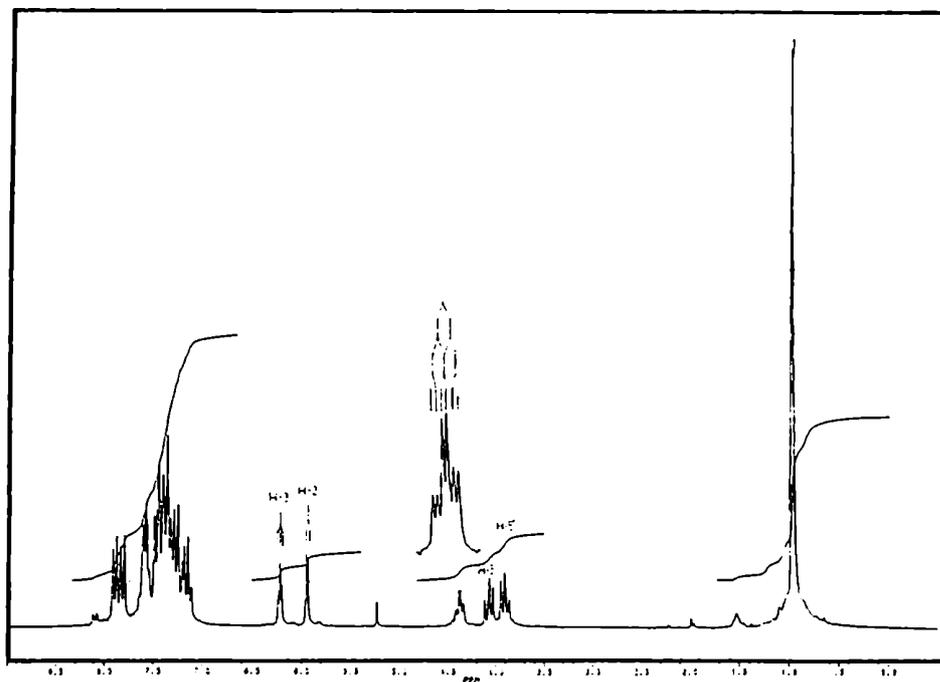
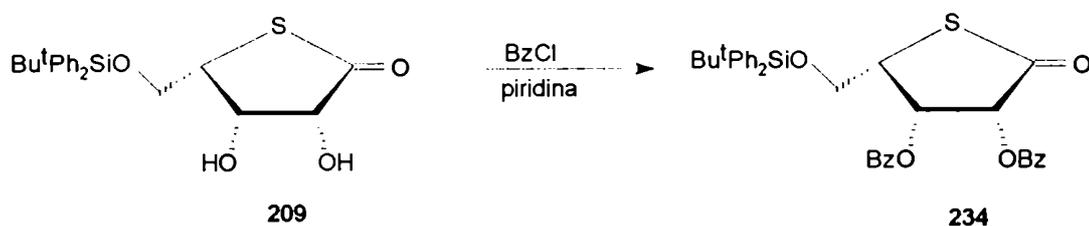


Figura 99. Espectro de RMN-¹H de **234**

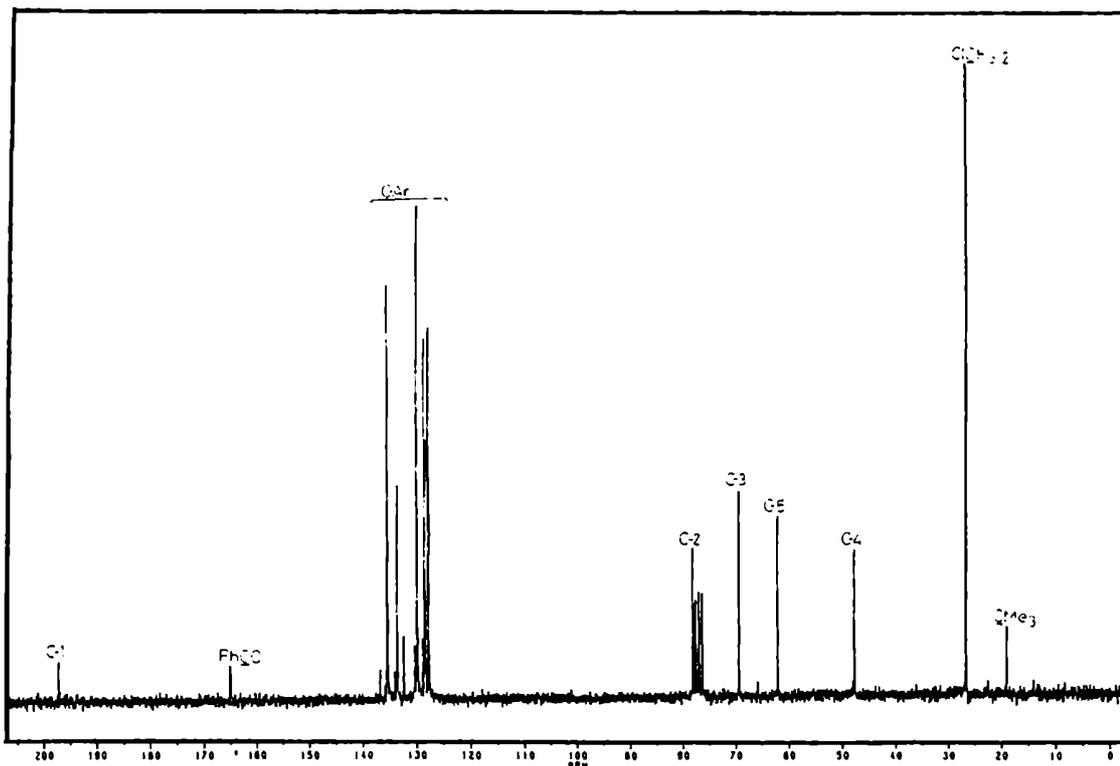


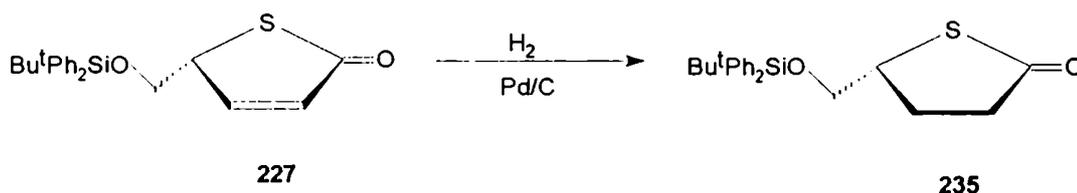
Figura 100. Espectro de RMN- ^{13}C de 234

Tabla XXX. Datos de RMN- ^1H de los compuestos 233 - 235.

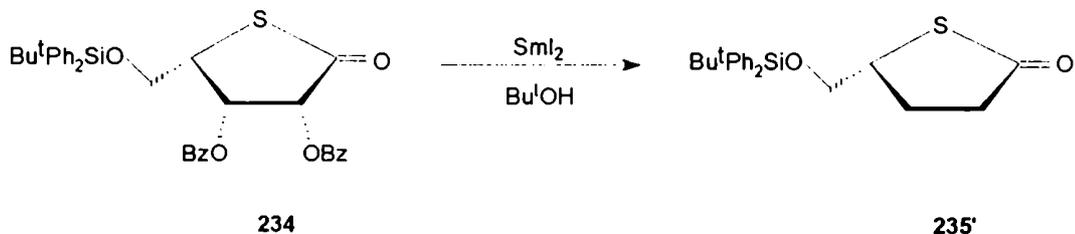
Comp.	δ (ppm)					J (Hz)				
	H-2	H-3	H-4	H-5	H-5'	J2,3	J3,4	J4,5	J4,5'	J5,5'
233 ^a	5,56	5,80	4,16	3,93	3,80	4,0	3,5	7,5	7,5	10,1
234 ^b	5,94	6,22	4,37	4,07	3,88	4,0	3,4	7,5	7,5	10,2

^aLas señales de H-aromáticos aparecieron a 7,28-7,58 ppm, la de $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ a 0,98 ppm y las de CH_3CO a 2,06 y 1,94 ppm. ^bLas señales de H-aromáticos se observaron a 7,12-7,92 ppm y la de $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ a 0,98 ppm

Para verificar si efectivamente el tiobutenólido **227** era un enantiómero puro o si había experimentado racemización parcial se procedió a su hidrogenación catalítica para obtener la correspondiente tiolactona saturada. La 2,3-didesoxi-1,4-tiolactona resultante (**235**) presentó las mismas propiedades espectroscópicas y poder rotatorio de signo contrario ($-4,8^\circ$) que su enantiómera **224**.



Con el objeto de obtener **235** por un camino alternativo se realizó la desoxigenación de C-2 y C-3 de **234** con SmI_2 en presencia de una fuente de hidrógeno. Inanaga y col. habían observado desaciloxilación de derivados acilados de aldonolactonas⁵⁷ y reducción del doble enlace de sistemas carbonílicos α,β -insaturados¹⁴⁵ por reacción de dichos compuestos con SmI_2 y un dador de hidrógeno. Así, por tratamiento de **234** con SmI_2 en THF en presencia de *ter*-butanol se obtuvo un producto cuyo espectro de RMN-¹H era idéntico al de la 2,3-didesoxi-tiolactona **235**. Sin embargo, su poder rotatorio resultó de $-49,6^\circ$, con un valor absoluto notablemente mayor que el medido para la misma didesoxitiolactona de la preparación anterior. Este hecho indicaba que el producto de la reacción de **234** con $\text{SmI}_2/\text{Bu}^t\text{OH}$, al cual denominaremos **235'**, poseía una mayor pureza enantiomérica. En consecuencia se asignó la configuración absoluta *L-glicero* para **235'**.



El hecho que la hidrogenación catalítica del tiobutenólido **227** (proveniente de la reacción de **233** ó **234** con SmI_2) condujo a una 2,3-didesoxitiolactona (**235**) con poder rotatorio bajo respecto de la enantioméricamente más pura (**235'**), indicaba que **227** no era ópticamente puro y sugería que había ocurrido racemización durante el proceso de insaturación. Este fenómeno no se había observado para los butenóidos oxigenados, lo cual indica que el cambio de oxígeno por azufre en el anillo modifica el curso estereoquímico de la reacción. En los mecanismos que suponen transferencia de electrones (por ejemplo eliminación reductiva de un tionocarbonato⁴⁹ o reacción con SmI_2 ¹⁴⁶) es factible la formación de especies radicalarias estables. Así, en un anillo lactónico es posible que se verifique la abstracción de H^\cdot de C-4, en cuyo caso el radical resultante se encontraría estabilizado por resonancia alílica, y además por la presencia del heteroátomo del anillo (X). Un radical con la estructura **236** (Fig. 101) es capaz de presentar dos modos diferentes de estabilización por efecto conjugativo: la conjugación por donación de electrones (A), o por cesión parcial ("sharing") de electrones (B). Se ha propuesto¹⁴⁷ que esta última deslocalización ocurre entre el electrón impar del orbital 2p del C y un orbital 3d del heteroátomo, y en consecuencia no puede darse si $\text{X} = \text{O}$, pero sí si $\text{X} = \text{S}$.

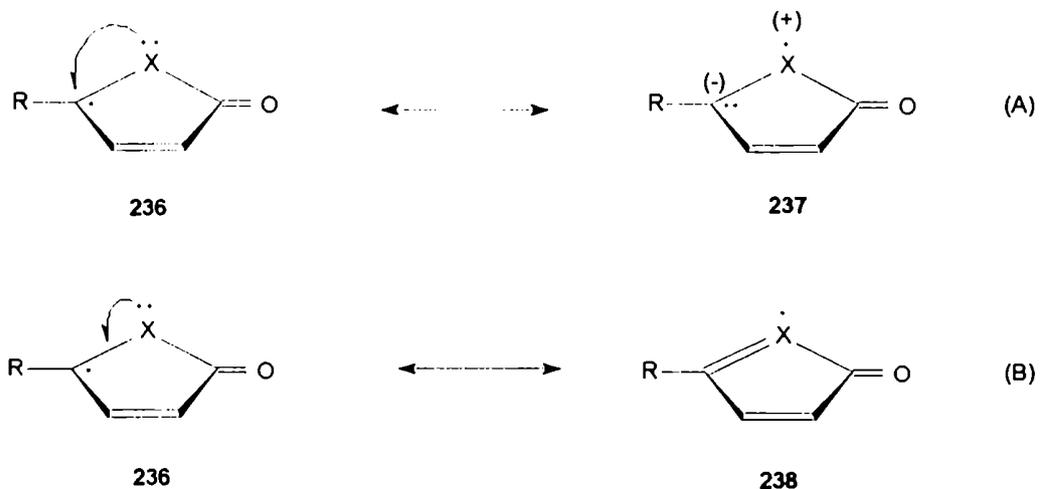
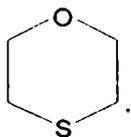


Figura 101. Modos de estabilización de 236 por efecto de X

Coincidentemente se verificó¹⁴⁸ por resonancia de spin electrónico (ESR) que el 1,4-tioxano (1,4-oxatiano) dio origen sólo al α -tio radical 239 cuando se lo trató con $\text{Bu}^{\text{t}}\text{O}^{\cdot}$. Se comprobó, además, que existe una menor desviación de la planaridad en los α -tio radicales comparados con sus homólogos oxigenados.



239

Estos factores diferenciales de estabilización de radicales libres podrían justificar porqué en reacciones de síntesis de tiobutenóridos se observa

racemización. Dado que la reactividad del sistema tiolactónico es diferente al correspondiente sistema oxigenado, deberán establecerse en consecuencia caminos particulares que permitan su insaturación. Afortunadamente, la didesoxilactona **235'** se encontraría en alto grado de pureza enantiomérica y constituiría un precursor adecuado para ulteriores transformaciones sintéticas, incluyendo la obtención de tiobutenólidos quirales.

CAPÍTULO VII
PARTE EXPERIMENTAL

INSTRUMENTAL Y MÉTODOS 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 una lámpara de sodio (λ 589 nm). El solvente y la concentración de cada determinación se indican en cada caso.

Los espectros de absorción en el infrarrojo (IR) se determinaron con un espectrofotómetro Perkin-Elmer 710-B Infracord, en film, utilizando como referencia la absorción a 1602 cm^{-1} del poliestireno.

Los espectros de resonancia magnética nuclear protónica (RMN- ^1H) se realizaron a 100,1 MHz con un espectrómetro Varian XL-100-15; a 200 MHz con un Bruker AC 200 y a 500 MHz con un Bruker 500. 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 a 50,2 MHz en un Bruker AC 200 y se adquirieron empleando desacoplamiento de banda ancha $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$. Para asignar señales del espectro de ^{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 del tetrametilsilano (TMS). Los espectros se realizaron en CDCl_3 a menos que se indique lo contrario.

Los espectros de masa (EM) se realizaron a 70 eV en un espectrómetro de masa Varian MAT CH7 A, acoplado a una computadora Varian MAT Data-System.

Para la cromatografía en capa delgada (ccd) se utilizó la técnica ascendente, en placas de aluminio (Merck) cubiertas con sílica gel 60 F₂₅₄ de 0.25 mm de espesor y 5 cm de longitud. Las manchas se visualizaron por irradiación con luz ultravioleta (λ 254 nm) y luego por inmersión en una solución de H₂SO₄ 5% (v/v) en EtOH conteniendo *p*-anisaldehído 0,5% (V/V), seguido de calentamiento a 140°C. Para la ccd se emplearon los siguientes sistemas de solventes de desarrollo:

1. EtOAc-MeOH 4:1
2. Hexano-EtOAc 3:1
3. EtOAc-hexano 3:1
4. EtOAc-MeOH 10:1
5. EtOAc
6. Tol-EtOAc 3:1
7. Hexano-EtOAc 6:1
8. Hexano-EtOAc 1:1

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

La cromatografía gaseosa - espectrometría de masa (CG-EM) se realizó con un cromatógrafo Varian Aerograph 1400 con inyección directa y con helio como gas portador, acoplado a un espectrómetro de masa Varian MAT CH7 A. Se empleó una columna SP 2330 (120 x 0,2 cm), flujo 28 ml/min, T_i 230 °C, T_c 100-275°C, T_{gradiente} 10°C/min.

Reactivos generales: preparación y purificación

Acetato de potasio: se secó en una estufa de vacío durante 24 hs a 100°C.

Cloruro de *p*-toluénsulfonilo (cloruro de tosilo, TsCl): el TsCl (10 g) se disolvió en cloroformo (25 ml) y se filtró el sólido remanente. A la solución resultante se agregó hexano (125 ml), separándose el precipitado formado por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida hasta un volumen de 10 ml, precipitando el TsCl en alto grado de pureza.

Cloruro de (*p*-nitrobencén)sulfonilo (cloruro de nosilo, NsCl): se purificó por recristalización de hexano.

Imidazol: se purificó por recristalización de benceno.

Níquel Raney:¹⁴⁹ a una solución acuosa de NaOH 10% (100 ml) se agregó en pequeñas porciones una aleación de Ni-Al (1:1, 10 g), durante 20 min. y con agitación. La mezcla se reflujoó luego durante 2 horas, al cabo de las cuales se lavó por decantación con H₂O (5 x 80 ml), HOAc 2%, acetona, THF y THF anhidro.

SmI₂:¹⁵⁰ a una suspensión de Sm metálico (120 mg, 0,8 mmol) en THF anhidro recién destilado (0,8 ml) y en atmósfera de Ar se agregó CH₂I₂ (215 mg, 0,8 mmol). Al cabo de 2 hs de agitación la solución se tornó color azul intenso, característico de Sm⁺².

Tiourea: se purificó por recristalización de EtOH.

Zn activado: se suspendió cinc en polvo en una solución acuosa de HCl 10%. Al cabo de 5 min de agitación se observó abundante desprendimiento gaseoso (H_2) y se volcó el sobrenadante. El residuo se lavó por decantación con H_2O hasta pH neutro y luego con EtOH y acetona. Se filtró y se secó en estufa a $120^\circ C$ durante 4 hs.

Purificación de solventes

Todos los solventes se purificaron por destilación. Las condiciones para obtener solventes anhidros se indican a continuación.

Acetona: se secó con K_2CO_3 , se reflujo con $KMnO_4$ y se destiló.

Acetonitrilo: se secó por reflujo sobre P_2O_5 y se destiló. Se guardó sobre tamices moleculares de 3 Å.

Ácido acético: se purificó según la técnica de Orton y Bradfield.¹⁵¹ Por cada 100 ml de HOAc se agregaron 2 g de CrO_3 . La mezcla se calentó a reflujo durante 1 h y se destiló.

Cloroformo: se pasó a través de una columna de alúmina neutra, se secó por reflujo sobre P_2O_5 y se destiló. Se guardó sobre tamices moleculares de 4 Å.

Diclorometano: se secó por reflujo sobre P_2O_5 y se destiló, guardándose sobre tamices moleculares de 4 Å.

Metanol anhidro: Se preparó de acuerdo a la técnica de Lund y Bjerrum,¹⁵² por reflujo sobre Mg/I₂ y posterior destilación, conservándose el destilado sobre tamices moleculares de 3 Å.

***N,N*-dimetilformamida:** se secó y purificó mediante la técnica de Burfield y Smithers,¹⁵³ por tratamiento con tamices moleculares de 3 Å y destilación a presión reducida, recogién dose sobre tamices moleculares de 3 Å.

Piridina: se reflujo sobre KOH y se destiló, conservándose sobre tamices moleculares de 4 Å.

Tetrahidrofurano: se secó con Na/benzofenona y se destiló. Se almacenó sobre tamices moleculares de 5 Å.

SÍNTESIS DE 4-TIO-L-RAMNOFURANOSA (190)

Metil- α,β -L-ramnopiranosido (163).

Se preparó de acuerdo al procedimiento descrito por Clode *et al.*⁷⁸ A una solución de L-ramnosa (160, 6 g, 36,6 mmol) en MeOH anhidro (90 ml) se agregó resina Dowex 50 (H⁺) (6 g) o, alternativamente, Amberlite IR 120 (6 g), y la mezcla se reflujo empleando un Soxhlet que contenía tamices moleculares de 3 Å. Al cabo de 24 hs la solución se filtró sobre celite y se concentró a presión reducida, obteniéndose un jarabe (6,61 g), el cual se empleó sin purificar para la preparación de los acetónidos correspondientes.

Metil 2,3-O-isopropilidén- α -L- (164) y β -L-ramnopiranosido (165).

A una solución de la mezcla cruda de metil α,β -L-ramnopiranosido (163, 1,5 g, 8,4 mmol) en acetona anhidra (20 ml) se agregó 2,2-dimetoxipropano (7 ml, 56 mmol) y ácido *p*-toluensulfónico (138 mg). Al cabo de 2 hs de agitación a T. amb. se neutralizó con una solución acuosa 1M de NaHCO₃ y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se extrajo con hexano y el extracto se concentró, obteniéndose un jarabe incoloro que se purificó por cromatografía en columna de sílica gel empleando hexano-EtOAc 7:2 como eluyente. El compuesto de mayor movilidad (R_f 0,44, solvente 2) se caracterizó como metil 2,3-O-isopropilidén- α -L-ramnopiranosido (164, 1,42 g, 77% a partir de 160), $[\alpha]_D^{20}$ -14,9° (*c* 1,0, acetona); lit.⁸⁰ $[\alpha]_D^{20}$ -16°. RMN-¹H: Tabla I, Fig. 1. RMN-¹³C: Tabla III, Fig. 2.

El componente de menor movilidad (R_f 0,17, solvente 2) se caracterizó como metil 2,3-O-isopropilidén- β -L-ramnopiranosido (165, 136 mg, 7,4%); $[\alpha]_D^{20}$ +83,1° (*c* 1,5, CHCl₃); lit.⁸⁰ $[\alpha]_D^{20}$ +80°. RMN-¹H: Tabla I.

Metil 6-desoxi-2,3-O-isopropilidén- α -L-lixo-hexopiranosid-4-ulosa (166)

El compuesto 166 se preparó por dos técnicas diferentes:

A) Oxidación de 164 con dicromato de piridinio⁷⁷

A una solución de metil 2,3-O-isopropilidén- α -L-ramnopiranosido (164, 1,05 g, 4,8 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (26 ml), se agregó dicromato de piridinio (PDC, 5,8 g, 15,8 mmol) y tamices moleculares de 4 Å (8,9 g). Luego de 2 días de agitación a T. amb. se filtró y la fase orgánica se lavó con H₂O, HCl 5%, H₂O, NaHCO₃ (s.s.) y H₂O. Se secó (MgSO₄) y el CH₂Cl₂ se evaporó a presión reducida. El jarabe obtenido se cromatografió en columna de sílica gel con hexano-EtOAc 4:1 como eluyente. El producto de R_f 0,53 (solvente 2) se caracterizó como metil 6-desoxi-2,3-O-isopropilidén- α -L-lixo-hexopiranosid-4-ulosa (166, 0,85 g, 82%). El espectro de RMN-¹H de 166 (Tabla I, Fig. 3) era idéntico al descrito en la literatura.⁷⁷

B) Oxidación de 164 con RuO₂/NaIO₄

A una solución de metil 2,3-O-isopropilidén- α -L-ramnopiranosido (164, 1,41 g, 6,47 mmol) en CHCl₃ (9,5 ml) y H₂O (9,5 ml) se agregó con agitación enérgica K₂CO₃ (216 mg, 1,57 mmol), NaIO₄ (1,8 g, 8,26 mmol) y RuO₂ (44 mg, 0,28 mmol). Luego de 40 hs de reacción se agregó isopropanol (1,7 ml), continuándose la agitación durante 15 min. La suspensión se filtró sobre celite y se extrajo con CH₂Cl₂; se secó (MgSO₄) y concentró, obteniéndose la ulosa 166 (1,24 g, 89%). Las propiedades espectroscópicas de este producto eran idénticas a las del producto preparado siguiendo la técnica A).

Metil 6-desoxi-2,3-O-isopropilidén- α -L-talopiranosido (167).

A una solución de metil 6-desoxi-2,3-O-isopropilidén- α -L-lixo-hexopiranosid-4-ulosa (166, 1,23 g, 5,66 mmol) en MeOH (100 ml) en baño de hielo y con agitación se agregó NaBH₄ (0,22 g, 5,7 mmol). Luego de 40 min se observó transformación en un único producto de R_f 0,32 (solvente 2). La solución se neutralizó por agregado de HOAc 10% y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se extrajo con CH₂Cl₂ y el extracto se concentró, obteniéndose el metil 6-desoxi-2,3-O-isopropilidén- α -L-talopiranosido (167, 1,23 g, 99%), [α]_D -39,8° (c 0,75, CHCl₃); lit.⁷⁷ [α]_D -38,3°. RMN-¹H: Tabla I, Fig. 4. RMN-¹³C: Tabla III, Fig. 5.

Metil 6-desoxi-2,3-O-isopropilidén-4-O-(metansulfonil)- α -L-talopiranosido (168).

A una solución enfriada a 0°C de metil 6-desoxi-2,3-O-isopropilidén- α -L-talopiranosido (167, 50 mg, 0,23 mmol) en piridina anhidra (1,3 ml) se agregó cloruro de mesilo (54 μ l, 0,69 mmol). Luego de 24 hs a 4°C se volcó sobre H₂O-hielo y se extrajo con CH₂Cl₂. La fase orgánica se lavó con HCl 5%, H₂O, NaHCO₃ (s.s.); se secó (MgSO₄) y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo cristalizó de EtOAc-hexano (62 mg, 91%) y se caracterizó como metil 6-desoxi-2,3-O-isopropilidén-4-O-(metansulfonil)- α -L-talopiranosido (168); p.f. 117-118°C, [α]_D -18,7° (c 0,6, CHCl₃); lit.⁹⁰ p.f. 116-117°C, [α]_D -19°. RMN-¹H: Tabla II, Fig. 6. RMN-¹³C: Tabla III, Fig. 7.

Metil 6-desoxi-2,3-O-isopropilidén-4-O-[(p-nitrobencén)sulfonil]- α -L-talopiranosido (169) y metil 6-desoxi-4-O-[(p-nitrobencén)sulfonil]- α -L-talopiranosido (170).

A una solución de metil 6-desoxi-2,3-O-isopropilidén- α -L-talopiranosido (167, 456 mg, 2,1 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (15 ml) se agregaron cloruro de (p-nitrobencén)sulfonilo (cloruro de nosilo, 2,81 g, 1,27 mmol), trietilamina (0,86 ml) y 4-N,N-dimetilaminopiridina (8,6 mg). Al cabo de 3 días a T. amb. y en oscuridad la solución se diluyó con CH₂Cl₂ (50 ml), se lavó con H₂O y se secó (MgSO₄). El jarabe obtenido al evaporar el solvente se purificó por cromatografía en columna de sílica gel, con hexano-EtOAc 4:1 como eluyente. El componente de mayor movilidad (R_f 0,30, solvente 2) cristalizó de EtOH y se caracterizó como metil 6-desoxi-2,3-isopropilidén-4-O-[(p-nitrobencén)sulfonil]- α -L-talopiranosido (169, 520 mg, 62%); p.f. 139-140°C (con descomposición), [α]_D -18,2° (c 1,0, CHCl₃). RMN-¹H: Tabla II, Fig. 8. RMN-¹³C: Tabla III, Fig. 9.

Anal. Calc. para C₁₆H₂₁O₉NS: %C, 47.64; %H, 5.25. Encontrado: %C, 47.84; %H, 4.98.

El componente de menor movilidad [R_f 0,05, (solvente 2); R_f 0,43, (solvente 3)] se caracterizó como metil 6-desoxi-4-O-[(p-nitrobencén)sulfonil]- α -L-talopiranosido (170, 184 mg, 25%). Recristalizado de EtOAc-hexano dio p.f. 139-141°C, [α]_D -84,6° (c 1,1, CHCl₃). RMN-¹H: Tabla II, Fig. 10. RMN-¹³C: Tabla III, Fig. 11.

Anal. Calc. para C₁₃H₁₇O₉NS %C, 42.97; %H, 4.72. Encontrado: %C, 42.95; %H, 4.53.

Alternativamente, por agregado de H₂O a la mezcla de reacción, luego de observar por ccd la transformación total de 167 en 169, se verificó la hidrólisis del grupo isopropilidén para dar 170, el cual se aisló y purificó por cromatografía en columna de sílica gel con rendimientos de 85-90%.

Metil 6-desoxi-2,3-*O*-isopropilidén-4-*O*-(trifluorometansulfonil)- α -L-talopiranosido (171) y metil 6-desoxi-4-*O*-(trifluorometansulfonil)- α -L-talopiranosido (172).

A una solución de metil 6-desoxi-2,3-*O*-isopropilidén- α -L-talopiranosido (167, 300 mg, 1,38 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (7 ml), que contenía 2,6-di-*ter*-butil-4-metilpiridina (0,49 g, 2,37 mmol), se agregó, bajo atmósfera de N₂ y enfriando a -30°C, anhídrido trifluorometansulfónico (350 μ l, 2,09 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 4 hs, al cabo de las cuales se filtraron las sales y el filtrado se volcó sobre NaHCO₃ 0,01M. Se extrajo con CH₂Cl₂, se secó (MgSO₄) y concentró, obteniéndose un jarabe que se separó en columna de sílica gel, con hexano-EtOAc 7:1 como eluyente. El componente de mayor movilidad (R_f 0,50, solvente 2) se caracterizó como metil 6-desoxi-2,3-*O*-isopropilidén-4-*O*-(trifluorometansulfonil)- α -L-talopiranosido (171, 0,18 g, 37%) [α]_D -71,7° (*c* 1,0, CHCl₃). RMN-¹H: Tabla II, Fig. 12. RMN-¹³C: Tabla III, Fig. 13.

El componente de menor movilidad (R_f 0,07, solvente 2) se identificó como metil 6-desoxi-4-*O*-(trifluorometansulfonil)- α -L-talopiranosido (172, 113 mg, 27%), el cual se recrystalizó de EtOAc-hexano; p.f. 90-92°C, con descomposición; [α]_D -68,1° (*c* 1,3, CHCl₃). RMN-¹H: Tabla II, Fig. 14. RMN-¹³C: Tabla II, Fig. 15.

Anal. Calc. para C₈H₁₃F₃SO₇ %C, 30.97; %H, 4.22. Encontrado: %C, 30.97; %H, 3.98.

Alternativamente, y en forma análoga a lo realizado para obtener 170, el agregado de H₂O a la mezcla de reacción, luego de observar por ccd la transformación total de 167 en 171, condujo al triflato 172.

Metil 4-desoxi-2,3-O-isopropilidén-4-tiociano- α -L-ramnopiranosido (173).

Se probaron diferentes condiciones de reacción a partir de los sulfonatos 168, 169 y 171, con variadas cantidades de KSCN y a distintas temperaturas, en soluciones de DMF. En todos los casos se observó la formación de varios productos de descomposición al examinar las mezclas de reacción por ccd, y éstas no fueron analizadas. Cuando se trató una solución de metil 6-desoxi-2,3-O-isopropilidén-4-O-trifluorometansulfonil- α -L-talopiranosido (171, 75 mg, 0,21 mmol) en DMF anhidra (0,5 ml) con KSCN (0,16 g, 0,16 mmol) a 20°C durante 4 hs, se observó desaparición del material de partida por ccd y transformación en un producto mayoritario de R_f 0,54 (solvente 2) acompañado de productos de descomposición más polares. Se evaporó la DMF a presión reducida y el residuo se extrajo con CH_2Cl_2 . Se evaporó y el jarabe resultante se purificó por cromatografía en columna de sílica gel empleando hexano-EtOAc 9:1 como eluyente. El compuesto aislado se identificó espectroscópicamente como metil 4-desoxi-2,3-O-isopropilidén-4-tiociano- α -L-ramnopiranosido (173, 5 mg, 9%).

Metil 3-O-acetil-6-desoxi-4-O-[(*p*-nitrobencén)sulfonil]- α -L-talopiranosido (174) y metil 2,3-di-O-acetil-6-desoxi-4-O-[(*p*-nitrobencén)sulfonil]- α -L-talopiranosido (175)

A una solución de metil 6-desoxi-4-O-[(*p*-nitrobencén)sulfonil]- α -L-talopiranosido (170, 89 mg, 0,24 mmol) en piridina (1 ml) se agregó Ac_2O (1 ml), agitando a 0°C durante 30 min. y luego a T. amb. durante 90 min, al cabo de los cuales se observó desaparición del compuesto de partida por ccd. Se agregó MeOH y se evaporó el solvente a presión reducida, obteniéndose un jarabe que se purificó por cromatografía en columna de sílica gel con hexano-EtOAc 4:1 como eluyente. El componente de mayor movilidad (R_f 0,81, solvente 3) se caracterizó como metil

2,3-di-O-acetil-6-desoxi-4-O-[(*p*-nitrobencén)sulfonil]- α -L-talopiranosido (175, 82 mg, 76%), el cual cristalizó de EtOH; p.f. 128-129°C, $[\alpha]_D^{25}$ -93,3° (*c* 0,7, CHCl₃). RMN-¹H: Tabla IV, Fig. 17. RMN-¹³C: Tabla V, Fig. 18.

Anal. Calc. para C₁₇H₂₁NO₁₁S: %C, 45.64; %H, 4.73; %S, 7.17. Encontrado: %C, 45.76; %H, 4.78; %S, 7.30.

El componente de menor movilidad (*R_f* 0,69, solvente 3) se identificó a partir de su espectro de RMN-¹H (Tabla IV, Fig. 16) como metil 3-O-acetil-6-desoxi-4-O-[(*p*-nitrobencén)sulfonil]- α -L-talopiranosido (174, 23 mg, 23%) y por acetilación prolongada condujo al diacetato 175 con rendimiento prácticamente cuantitativo.

Metil 2,3-di-O-acetil-6-desoxi-4-O-(trifluorometansulfonil)- α -L-talopiranosido (176).

Se repitieron las condiciones descritas para la obtención de 171, disolviendo metil 6-desoxi-2,3-O-isopropilidén- α -L-talopiranosido (167, 1,15 g, 5,2 mmol) en CH₂Cl₂ (25 ml) y agregando 2,6-di-*ter*-butil-4-metilpiridina (2,45 g, 11,85 mmol) y anhídrido trifluorometansulfónico (1,1 ml, 6,57 mmol). Al cabo de 6 hs se filtró, y a la solución se le agregó H₂O (2 gotas), dejando a T. amb. Al cabo de 20 min. se observó por ccd la conversión total del compuesto de mayor movilidad (171) en el componente más polar (172). La mezcla de reacción se secó (MgSO₄) y concentró, para dar un jarabe que se acetiló por disolución en piridina anhidra (3,5 ml) y adición de Ac₂O (3,5 ml). Al cabo de 18 hs a 4°C se agregó H₂O (30 ml) y se agitó a 0°C durante 1 h. Se diluyó con CH₂Cl₂ (400 ml) y se extrajo con H₂O, HCl 0,5N, H₂O, NaHCO₃ (s.s.) y H₂O. Se secó (MgSO₄) y el CH₂Cl₂ se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílica gel, empleando hexano-EtOAc 8:1 como eluyente, obteniéndose un único producto (*R_f* 0,42, solvente 2), el cual se caracterizó como metil 2,3-di-O-acetil-6-desoxi-4-O-

(trifluorometansulfonil)- α -L-talopiranosido (176, 1,82 g, 87% para los 2 pasos); $[\alpha]_D^{20}$ -61,2° (*c* 0,9, CHCl₃). RMN-¹H: Tabla IV, Fig. 19. RMN-¹³C: Tabla V, Fig. 20.

Metil 2,3-di-O-acetil-4-desoxi-4-tiociano- α -L-ramnopiranosido (177)

A) A partir de metil 2,3-di-O-acetil-6-desoxi-4-O-[(p-nitrobencén)sulfonil]- α -L-talopiranosido (175):

A una solución de 175 (0,24 g, 0,54 mmol) en DMF anhidra (2 ml), se agregó KSCN (0,42 g, 4,29 mmol). La mezcla se calentó a 110°C, con agitación y bajo atmósfera de N₂. Al cabo de 24 h se volcó sobre H₂O (50 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H₂O, se secaron (MgSO₄) y concentraron. El jarabe obtenido se cromatografió en columna de sílica gel usando hexano-EtOAc 3:1 como eluyente. De las fracciones de R_f 0,26 (solvente 2) se obtuvo un compuesto que se recristalizó de EtOH y se caracterizó como metil 2,3-di-O-acetil-4-desoxi-4-tiociano- α -L-ramnopiranosido (177, 45 mg, 28%); p.f. 144-146°C, $[\alpha]_D^{20}$ +5,7° (*c* 1,4, CHCl₃). RMN-¹H: Tabla VI, Fig. 21. RMN-¹³C: Tabla VII, Fig. 22.

Anal. Calc. para C₁₂H₁₇NO₆S: %C, 47.52; %H, 5.65; %S, 10.57. Encontrado: %C, 47.56; %H, 5.81; %S, 10.89.

B) A partir de metil 2,3-di-O-acetil-6-desoxi-4-O-(trifluorometansulfonil)- α -L-talopiranosido (176):

A una solución de 176 (0,86 g, 2,4 mmol) en DMF anhidra (11 ml) se agregó KSCN (1,71 g, 17 mmol) y se calentó a 75°C durante 90 min, bajo atmósfera de N₂. La mezcla se diluyó con CH₂Cl₂ y se filtró, y el filtrado se lavó con H₂O, se secó (MgSO₄) y se concentró. El jarabe resultante se purificó por cromatografía en

columna de sílica gel, con hexano-EtOAc 3:1 como eluyente. El compuesto de R_f 0,26 (solvente 2) se identificó como 177 (0,35 g, 52%), en base a las propiedades físicas y espectroscópicas que resultaron idénticas a las descritas en A). De la columna se recuperaron 43 mg de 176 que no había reaccionado (rendimiento corregido 55%)

Metil 2,3-di-O-acetil-4-tio- α -L-ramnopiranosido (183) y metil 2,3-di-O-acetil-4-S-acetil-4-tio- α -L-ramnopiranosido (184).

A una solución de metil 2,3-di-O-acetil-4-desoxi-4-tiociano- α -L-ramnopiranosido (177, 0,22 g, 0,72 mmol) en HOAc glacial (10 ml) se agregó Zn activado (0,94 g) y se calentó a reflujo durante 18 hs, al cabo de las cuales se observó transformación en un producto de R_f 0,42 (solvente 2). La mezcla de reacción se filtró y el residuo se lavó con CH_2Cl_2 . La fase orgánica se llevó a seco y el jarabe resultante se purificó cromatográficamente empleando hexano-EtOAc 6:1 como eluyente, obteniéndose metil 2,3-di-O-acetil-4-tio- α -L-ramnopiranosido (183, 0,13 g, 65%); $[\alpha]_D$ -44,2° (c 0,7, CHCl_3); IR (film) 2550 cm^{-1} (SH). RMN- ^1H : Tabla VI, Fig. 23. RMN- ^{13}C : Tabla VII, Fig. 24.

Anal. Calc. para $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_6\text{S}$: %C, 47.47; %H, 6.52; %S, 11.52. Encontrado: %C, 47.81; %H, 6.70; %S, 11.77.

Una muestra de 183 (20 mg) se acetiló de manera convencional con Ac_2O (1 ml) y piridina (1 ml), obteniéndose el triacetato 184. RMN- ^1H : Tabla VI, Fig. 25. RMN- ^{13}C : Tabla VII, Fig. 26.

1,2,3-Tri-O-acetil-4-S-acetil-4-tio- α -L-ramnopiranosido (185).

A una solución de metil 2,3-di-O-acetil-4-tio- α -L-ramnopiranosido (183, 71 mg, 0,25 mmol) en HOAc glacial (5,6 ml) enfriada a 0°C se agregó una solución de H₂SO₄ (0,32 ml) en Ac₂O (5,6 ml). La mezcla se mantuvo a 4°C durante 16 hs, al cabo de las cuales se observó transformación en un producto de R_f 0,29 (solvente 2); se agregó entonces acetato de sodio (3,6 g) y se agitó a T. amb. durante 30 min. La mezcla de reacción se volcó sobre H₂O-hielo y se extrajo con CH₂Cl₂. La fase orgánica se lavó con NaHCO₃ (s.s.) y H₂O, se secó (MgSO₄) y concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílica gel con hexano-EtOAc 4:1 como eluyente, obteniéndose 1,2,3-tri-O-acetil-4-S-acetil-4-tio- α -L-ramnopiranosido (185, 96 mg, 100%), [α]_D -38,2° (c 1,2, CHCl₃). RMN-¹H: Tabla VI, Fig. 27. RMN-¹³C: Tabla VII, Fig. 28.

Anal. Calc. para C₁₄H₂₀O₈S: %C 48,27; %H, 5,79; %S, 9,20. Encontrado: %C, 47,96; %H, 6,06; %S, 9,66.

4-Tio-L-ramnofuranosa (190).

A una solución de 1,2,3-tri-O-acetil-4-S-acetil-4-tio- α -L-ramnopiranosido (185, 89 mg, 0,25 mmol) en MeOH (70 ml) a 0°C se agregó gota a gota una solución obtenida por disolución de Na (33 mg, 70 mmol) en MeOH (15 ml). La mezcla se agitó en atmósfera de N₂ durante 90 min, observándose la formación de un producto de R_f 0,36 (solvente 4). Se neutralizó con resina Dowex 50W (H⁺), se filtró y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílica gel empleando EtOAc-MeOH 20:1 como eluyente, aislándose 4-tio-L-ramnofuranosa (190, 37 mg, 81%); [α]_D -61,9° (c 0,75, H₂O) → -63,7° (24 hs). RMN-¹³C: Fig. 30. En ²H₂O-H₂O 1:1: δ 83,0; 82,8; 80,9 y 77,3 (C-1 α,β y C-2 α,β), 75,2 (C-3 β), 74,2 (C-3 α), 68,5 (C-5 β), 67,8 (C-5 α),

54,4 (C-4 β), 54,1 (C-4 α), y 21,9 (C-6 α , β).

Anal. Calc. para $C_6H_{12}O_4S$: %C, 39,98; %H, 6,71; %S, 17,79. Encontrado: %C, 40,04; %H, 6,69; %S, 18,03.

1,2,3,5-Tetra-O-acetil-4-tio- α -L-ramnofuranosa (191) y 1,2,3,5-tetra-O-acetil-4-tio- β -L-ramnofuranosa (192).

1,2,3-Tri-O-acetil-4-S-acetil-4-tio- α -L-ramnopiranosido (185, 89 mg, 0,25 mmol) se desacetiló según la técnica descrita previamente, y el jarabe obtenido (190) luego de neutralizar, filtrar y evaporar el solvente se acetiló en forma convencional con Ac_2O (1 ml) y piridina (1 ml). Luego de 5 hs de agitación a $0^\circ C$ se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de sílica gel, empleando hexano-EtOAc 5:1 como eluyente. El componente de mayor movilidad (R_f 0,30, solvente 2) se caracterizó como 1,2,3,5-tetra-O-acetil-4-tio- α -L-ramnofuranosa (191, 52 mg, 58% para los 2 pasos), el cual por recristalización de EtOAc-hexano dio p.f. $74-76^\circ C$; $[\alpha]_D -256^\circ$ (c 0,8, $CHCl_3$). RMN- 1H : Tabla IX, Fig. 32. RMN- ^{13}C : Tabla VIII, Fig. 31. EM (Fig. 35): m/z (%) 290 (1), 289 (3,3), 288 (11,8), 228 (20,3), 187 (17,9), 186 (88,6), 168 (2,7), 144 (78,1), 127 (38,0), 126 (100), 116 (10,8), 115 (13,6), 100 (29,2), 43 (88,6).

Anal. Calc. para $C_{14}H_{20}O_8S$: %C, 48,27; %H, 5,79; %S, 9,20. Encontrado: %C, 48,35; %H, 5,78; %S, 9,60.

El componente de menor movilidad (R_f 0,25, solvente 2) se identificó como 1,2,3,5-tetra-O-acetil-4-tio- β -L-ramnofuranosa (192, 23 mg, 26% para los dos pasos); $[\alpha]_D +82,5^\circ$ (c 0,9, $CHCl_3$). RMN- 1H : Tabla IX, Fig. 33. RMN- ^{13}C : Tabla VIII, Fig. 34. EM (Fig. 35): m/z (%) 290 (1,1), 289 (3,7), 288 (12,9), 228 (9,9), 187 (10,4), 186 (85,8), 168 (3,9), 144 (50,5), 127 (19,5), 126 (71,7), 116 (8,9), 115 (11,0), 100 (20,1), 43 (100).

SÍNTESIS DE 4-TIO-D-RIBONO-1,4-LACTONA (193)

2,3:5,6-Di-O-Isopropilidén-D-gulono-1,4-lactona (197).

A) Por isopropilidenación de 196 con 2,2-dimetoxipropano:

A una suspensión de **D**-gulono-1,4-lactona (**196**, 1,15 g, 6,5 mmol) en acetona anhidra (10 ml) se agregaron 2,2-dimetoxipropano (10 ml, 81 mmol) y ácido *p*-toluensulfónico (0,19 g). La mezcla se agitó a T. amb. durante 2 hs al cabo de las cuales se neutralizó con K_2CO_3 sólido, se filtró y evaporó el solvente. La 2,3:5,6-di-O-isopropilidén-D-gulono-1,4-lactona (**197**, 1,08 g) cristalizó de EtOH. Las aguas madres se evaporaron y el residuo se purificó por cromatografía en columna de sílica gel empleando hexano-EtOAc 2:1 como eluyente, recuperándose de las fracciones de R_f 0,83 (solvente 5) 0,27 g adicionales de **197** (81% rendimiento total). Recristalizada de EtOH, **197** dio p.f. 152-153°C; $[\alpha]_D -60,1^\circ$ (*c* 2,7, acetona); lit.¹⁰⁶ p.f. 151-153°C; $[\alpha]_D -64^\circ$. RMN-¹H: Tabla XIII, Fig. 40. RMN-¹³C: Tabla XIV, Fig. 39.

B) Por isopropilidenación de 196 con H₂SO₄:

La **D**-gulono-1,4-lactona (**196**, 1,4 g, 7,8 mmol) se suspendió en acetona anhidra (70 ml) y se agregó H₂SO₄ (0,14 ml). Al cabo de 18 hs de agitación a T. amb. se neutralizó con NH₄OH concentrado, se filtró y concentró. El residuo se tomó con CHCl₃, precipitando la 2,3-O-isopropilidén-D-gulono-1,4-lactona (**198**), que se separó por filtración. Por evaporación parcial del solvente se obtuvo una segunda cosecha de cristales de **198** (masa total 65 mg, 4%). Las aguas madres se concentraron para dar el derivado **197**, el cual recristalizó de EtOH (1,72 g, 85%). Las constantes físicas de **197** coincidieron con las previamente descritas para el producto obtenido por la técnica A).

2,3-O-Isopropilidén-D-gulono-1,4-lactona (198).

A una solución de 2,3:5,6-di-O-isopropilidén-D-gulono-1,4-lactona (197, 1,03 g, 3,9 mmol) en HOAc glacial (65 ml) a 45°C se agregó gota a gota y con agitación H₂O (0,9 ml). La solución se mantuvo a 35°C durante 16 hs, al cabo de las cuales se concentró a presión reducida. El HOAc se eliminó por repetidas evaporaciones con tolueno. El residuo resultante se tomó con EtOAc y se calentó a ebullición, quedando como insoluble la D-gulono-1,4-lactona que se separó por filtración. Por evaporación del filtrado se obtuvo un producto cristalino de R_f 0,32 (solvente 5) que se recrystalizó de EtOAc y se caracterizó como 2,3-O-isopropilidén-D-gulono-1,4-lactona (198, 0,73 g, 84%); p.f. 143-144°C, [α]_D -73,1° (c 2,5, acetona); lit.¹⁰⁶ p.f. 142-143°C, [α]_D -76,5°. RMN-¹H: Tabla XIII, Fig. 42. RMN-¹³C: Tabla XIV, Fig. 41.

3,4-O-Isopropilidén-L-arabinurono-2,5-lactona (199)

A una solución de 2,3-O-isopropilidén-D-gulono-1,4-lactona (198, 2,28 g, 10,4 mmol) en H₂O (28 ml) se agregó una solución de NaIO₄ (2,23 g, 10,4 mmol) en H₂O (12 ml). La mezcla se agitó a T. amb., al abrigo de la luz, durante 20 min, cuando por ccd se observó la transformación total de 198 en un producto de R_f 0,57 (solvente 5). La solución se liofilizó y el residuo se extrajo con CH₂Cl₂ y se evaporó a presión reducida. El producto obtenido se caracterizó espectroscópicamente como 3,4-O-isopropilidén-L-arabinurono-2,5-lactona (199, 1,94 g, 99%), cuya función aldehído se encontraba, a juzgar por su espectro de RMN-¹³C (Fig. 43), parcialmente en su forma hidratada. RMN-¹³C: aldehído δ 195,0 (C-5, CHO); 174,8 (C-1); 114,1 (CMe₂), 81,2 (C-4); 76,4; 76,2 (C-2,3); 26,7, 25,7 (C(CH₃)₂); hidrato δ (*inter alia*) 173,4 (C-1); 114,9 (CMe₂); 88,7 (CH(OH)₂).

2,3-O-Isopropilidén- α -L-lixofuranosa (200).

A una solución de 3,4-O-isopropilidén-L-arabinurono-2,5-lactona cruda (199, 124 mg, 0,57 mmol) en EtOH (5 ml) se agregó NaBH₄ (22 mg, 0,58 mmol). Luego de 40 min de agitación a 0°C se detectó por ccd la formación de un único producto de R_f 0,55 (solvente 5). La solución se neutralizó con HOAc 10% y se concentró. El residuo se purificó mediante una columna corta de sílica gel con hexano-EtOAc 1:1 como eluyente, obteniéndose la 2,3-O-isopropilidén- α -L-lixofuranosa (200, 69 mg, 62% a partir de 198); p.f. 78-80°C; lit.¹¹⁰ (para el enantiómero) p.f. 80-82°C. RMN-¹H: Tabla XV, Fig. 45. RMN-¹³C: Tabla XVI, Fig. 44. El compuesto 200 se caracterizó por conversión en su derivado diacetilado cristalino, como se describe a continuación.

1,5-Di-O-acetil-2,3-O-isopropilidén- α -L-lixofuranosa (202).

La 2,3-O-isopropilidén- α -L-lixofuranosa (200, 35 mg, 0,18 mmol) se acetiló con Ac₂O (0,5 ml) y piridina (0,5 ml), durante 2 hs a 0°C. La reacción se finalizó por adición de MeOH y los solventes se evaporaron por co-distilación con tolueno. El residuo se filtró por una columna de sílica gel, empleando hexano-EtOAc 6:1 como eluyente, para dar 202 (42 mg, 84%) en forma cristalina, p.f. 46-48°C; [α]_D -53,4°; lit.¹¹⁰ (para el enantiómero) p.f. 48-50°C; [α]_D +59,5°. RMN-¹H: Tabla XV, Fig. 46. RMN-¹³C: Tabla XVI, Fig. 47.

2,3-O-Isopropilidén-L-lixono-1,4-lactona (203).

El compuesto 199 crudo (1,94 g) se disolvió en MeOH (16 ml) y se agregaron trazas de verde de bromocresol y NaBH₃CN (1,7 g, 26 mmol). El pH de la solución se mantuvo en ~ 4 (color amarillo del indicador) por agregado de HCl

0.4N en metanol. Luego de 6 hs de agitación a T. amb. la solución se concentró a presión reducida. y el residuo se extrajo con CH₂Cl₂. El extracto se lavó con H₂O y NaCl (s.s.), se secó (MgSO₄) y se concentró. El jarabe resultante se purificó por cromatografía flash empleando hexano-EtOAc 3:1. De las fracciones de R_f 0,51 (solvente 5) se obtuvo **203** (1,46 g, 74% a partir de **198**), que cristalizó de EtOAc-hexano para dar p.f. 96-98°C, [α]_D -84,6° (c 1,1, acetona); lit.¹¹² (para el enantiómero de la serie **D**) p.f. 99-100°C, [α]_D +106° y lit.¹¹³ p.f. 88-93°C; [α]_D +108°. RMN-¹H: Tabla XV, Fig. 49. RMN-¹³C: Tabla XVI, Fig. 48.

Anal. Calc. para C₈H₁₂O₅: %C, 51,06; %H, 6,43. Encontrado: %C, 50,90; %H, 6,27.

Cuando la misma reacción se realizó en THF a pH 3, empleando naranja de metilo como indicador, el rendimiento de **203** a partir de **198** fue del 31%.

2,3-O-Isopropilidén-5-O-(p-toluensulfonil)-L-lixono-1,4-lactona (204).

A) Por tosilación de 203 en piridina:

A una solución de 2,3-O-isopropilidén-L-lixono-1,4-lactona (**203**, 0,7 g, 3,7 mmol) en piridina anhidra (7 ml), enfriada a -20°C se agregó en una sola porción cloruro de *p*-toluensulfonilo (cloruro de tosilo, 1,5 g, 7,9 mmol). Al cabo de 24 hs a 4°C se observó la transformación de **203** en un producto de mayor movilidad (R_f 0,56, solvente 8). La mezcla de reacción se volcó sobre H₂O-hielo, obteniéndose un sólido que se filtró y se recrystalizó de EtOH. El producto cristalino resultante se caracterizó como 2,3-O-isopropilidén-5-O-(*p*-toluensulfonil)-L-lixono-1,4-lactona (**204**, 0,76 g, 60%); p.f. 121-123°C, [α]_D -66,8° (c 0,4, CHCl₃). RMN-¹H: Tabla XV, Fig. 51. RMN-¹³C: Tabla XVI, Fig. 50.

Anal. Calc. para C₁₅H₁₈O₇S: %C, 52,62; %H, 5,29. Encontrado: %C, 52,47; %H, 5,24.

B) Por tosilación de 203 en CHCl₃-piridina:

A una solución de 2,3-*O*-isopropilidén-L-lixono-1,4-lactona (**203**, 0,96 g, 5,1 mmol) en CHCl₃ (5 ml) enfriada a 0°C se agregó piridina (0,82 ml, 10,1 mmol) y, con agitación y en pequeñas porciones, cloruro de tosilo (1,44 g, 7,6 mmol). Al cabo de 4 hs se observó por ccd la transformación total de **203** en el producto de R_f 0,56 (solvente 8). Se agregó H₂O (5 ml) y se continuó la agitación durante 30 min, diluyendo finalmente con CH₂Cl₂. El extracto orgánico se lavó con HCl 2N, NaHCO₃ (s.s.) y H₂O, se secó (MgSO₄) y se concentró. El tosilato **204** cristalizó por agregado de EtOH (1,36 g, 78%), y presentó idénticas constantes físicas a las descritas en *A*).

4,5-Epoxi-2,3-*O*-isopropilidén-L-lixonato de metilo (205).

A una solución de NaMeO, preparada por disolución de Na (41 mg, 1,78 mmol) en MeOH anhidro (6,5 ml), se agregó con agitación el tosilato cristalino **204** (0,60 g, 1,76 mmol). Al cabo de 20 min de agitación a T. amb., se observó la transformación de **204** en un producto de R_f 0,60 (solvente 8). El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se extrajo con éter. La solución etérea se concentró, y el jarabe resultante se extrajo con hexano y filtró. Por evaporación del solvente, se obtuvo el 4,5-epoxi-2,3-*O*-isopropilidén-L-lixonato de metilo (**205**, 0,30 g, 85%); [α]_D -13,1° (c 1,05, CHCl₃). RMN-¹H: Tabla XVII, Fig. 52. RMN-¹³C: Tabla XVIII, Fig. 53.

Anal. Calc. para C₉H₁₄O₅: %C, 53,45; %H, 6,98. Encontrado: %C, 53,22; %H, 6,98.

B) Por tosilación de 203 en CHCl₃-piridina:

A una solución de 2,3-*O*-isopropilidén-*L*-lixono-1,4-lactona (**203**, 0,96 g, 5,1 mmol) en CHCl₃ (5 ml) enfriada a 0°C se agregó piridina (0,82 ml, 10,1 mmol) y, con agitación y en pequeñas porciones, cloruro de tosilo (1,44 g, 7,6 mmol). Al cabo de 4 hs se observó por ccd la transformación total de **203** en el producto de R_f 0,56 (solvente 8). Se agregó H₂O (5 ml) y se continuó la agitación durante 30 min, diluyendo finalmente con CH₂Cl₂. El extracto orgánico se lavó con HCl 2N, NaHCO₃ (s.s.) y H₂O, se secó (MgSO₄) y se concentró. El tosilato **204** cristalizó por agregado de EtOH (1,36 g, 78%), y presentó idénticas constantes físicas a las descritas en A).

4,5-Epoxi-2,3-*O*-isopropilidén-*L*-lixonato de metilo (205).

A una solución de NaMeO, preparada por disolución de Na (41 mg, 1,78 mmol) en MeOH anhidro (6,5 ml), se agregó con agitación el tosilato cristalino **204** (0,60 g, 1,76 mmol). Al cabo de 20 min de agitación a T. amb., se observó la transformación de **204** en un producto de R_f 0,60 (solvente 8). El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se extrajo con éter. La solución etérea se concentró, y el jarabe resultante se extrajo con hexano y filtró. Por evaporación del solvente, se obtuvo el 4,5-epoxi-2,3-*O*-isopropilidén-*L*-lixonato de metilo (**205**, 0,30 g, 85%); $[\alpha]_D$ -13,1° (*c* 1,05, CHCl₃). RMN-¹H: Tabla XVII, Fig. 52. RMN-¹³C: Tabla XVIII, Fig. 53.

Anal. Calc. para C₉H₁₄O₅: %C, 53,45; %H, 6,98. Encontrado: %C, 53,22; %H, 6,98.

4,5-Didesoxi-4,5-epitio-2,3-O-isopropilidén-D-ribonato de metilo (206).

El 4,5-epoxi-2,3-O-isopropilidén-L-lixonato de metilo (**205**, 0,13 g, 0,62 mmol) se disolvió en MeOH anhidro (7,7 ml) y a la solución se agregó tiourea (83 mg, 1,08 mmol). Al cabo de 2 días de agitación a T. amb. se observó por ccd la aparición de un único producto de R_f 0,75 (solvente 8). La solución se concentró y el residuo se trató como se describió para **205**, obteniéndose 4,5-didesoxi-4,5-epitio-2,3-O-isopropilidén-D-ribonato de metilo (**206**, 0,13 g, 93%) como un jarabe cromatográficamente homogéneo; $[\alpha]_D^{25}$ $-84,4^\circ$ (c 1,2, CHCl_3). RMN- ^1H : Tabla XVII, Fig. 55. RMN- ^{13}C : Tabla XVIII, Fig. 54.

Anal. Calc. para $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_4\text{S}$: %C, 49,52; %H, 6,46; %S, 14,69. Encontrado: %C, 49,64; %H, 6,36; %S, 14,82.

5-O-Acetil-2,3-O-isopropilidén-4-tio-D-ribono-1,4-lactona (207).

El 4,5-didesoxi-4,5-epitio-2,3-O-isopropilidén-D-ribonato de metilo (**206**, 0,16 g, 0,73 mmol) se disolvió en una solución de KOAc (0,75 g, 7,6 mmol) en DMF (6 ml) y HOAc glacial (6 ml). La solución se reflujo durante 16 hs bajo atmósfera de nitrógeno, observándose por ccd la aparición de un producto de menor movilidad (R_f 0,50, solvente 6). La mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 y se lavó con solución acuosa de KOAc y luego H_2O ; se secó (MgSO_4) y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílica gel, empleando hexano-EtOAc 5:1 como eluyente. De las primeras fracciones se recuperaron 24 mg de **206** sin reaccionar, y de fracciones posteriores se obtuvo el producto de R_f 0,50, el cual se caracterizó como 5-O-acetil-2,3-O-isopropilidén-4-tio-D-ribono-1,4-lactona (**207**, 0,11 g, 70%, calculado a partir del ribonato **206** que había reaccionado); $[\alpha]_D^{25}$ $+23,5^\circ$ (c 1,1, CHCl_3). RMN- ^1H : Tabla XVII, Fig. 56. RMN- ^{13}C : Tabla XVIII, Fig. 57.

Anal. Calc. para C₁₀H₁₄O₅S: %C, 48,77; %H, 5,73. Encontrado: %C, 48,77; %H, 5,56.

4-Tio-D-ribono-1,4-lactona (193).

A una solución de 5-O-acetil-2,3-O-isopropilidén-4-tio-D-ribono-1,4-lactona (207, 0,165 g, 0,67 mmol) en THF (5 ml) se agregó HCl 6% (2,5 ml) y se agitó a T. amb. durante 16 hs, al cabo de las cuales se observó por ccd la formación de un producto de R_f 0,22 (solvente 5). La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el jarabe resultante se purificó por cromatografía en columna de sílica gel, empleando EtOAc como eluyente. Por evaporación del solvente de las fracciones que contenían el producto de R_f 0,22, cristalizó la 4-tio-D-ribono-1,4-lactona (193, 95 mg, 86%); p.f. 112-114°C, [α]_D +60,3° (c 0,9, MeOH). RMN-¹H: Tabla XVII, Fig. 59. RMN-¹³C: Tabla XVIII, Fig. 58.

Anal. Calc. para C₅H₈O₄S: %C, 36,58; %H, 4,91; %S, 19,53. Encontrado: %C, 37,03; %H, 5,19; %S, 19,51.

2,3,5-Tri-O-trimetilsilil-4-tio-D-ribono-1,4-lactona (208).

La tiolactona 193 se trimetilsililó de manera convencional con Sylon HTP (hexametildisilano + clorotrimetilsilano + piridina 3:1:9), calentando a 90°C durante 30 min. La mezcla de reacción se centrifugó y se analizó por CG-EM. EM de 208: m/z (%) 380 (0,6), 365 (10,9), 290 (5,6), 262 (12,3), 260 (10,7), 220 (3,5), 218 (40,0), 217 (41,4), 204 (7,7), 191 (8,8), 147 (41,5), 146 (13,9), 133 (12,8), 103 (16,0), 75 (12,6), 74 (11,2), 73 (100), 59 (4,3), 45 (8,6).

SÍNTESIS DE 4-TIO-L-LIXONO-1,4-LACTONA (209)

2,3-*O*-Isopropilidén-D-ribono-1,4-lactona (87).

A) Por reacción con acetona/HCl:¹²²

A una solución de **D**-ribono-1,4-lactona (**60**, 3,29 g, 22,2 mmol) en acetona anhidra (132 ml) se agregó HCl (1,32 ml) y se agitó a temp. amb. durante 20 hs, al cabo de las cuales se observó transformación en un único producto de R_f 0,38 (solvente 8). La solución se neutralizó (PbCO_3) y las sales inorgánicas se filtraron. El filtrado se evaporó a presión reducida obteniéndose un producto cristalino que se recrystalizó de EtOAc-hexano y se caracterizó como 2,3-*O*-isopropilidén-**D**-ribono-1,4-lactona (**87**, 3,19 g, 77%); p.f. 139-140°C, $[\alpha]_D$ -59,6° (c 0,7, H_2O); lit.¹²² p.f. 138-139°C, $[\alpha]_D$ -57,5°. RMN-¹H: Tabla XX, Fig. 62. RMN-¹³C: Tabla XXI.

B) Por reacción con acetona/ CuSO_4 :¹²³

A una solución de **D**-ribono-1,4-lactona (**60**, 2,15 g, 14,5 mmol) en acetona anhidra (30 ml) se agregó CuSO_4 (7,3 g) y se agitó a temp. amb. durante 72 hs. La solución se filtró y el filtrado se concentró, para dar un producto cristalino que se recrystalizó de EtOAc-hexano y se caracterizó como **87** (2,46 g, 90%). Las constantes físicas de este producto coincidieron con las descriptas para **87** en A.

C) Por reacción con acetona/ H_2SO_4 :¹²⁴

A una solución de **D**-ribono-1,4-lactona (**60**, 5,3 g, 36 mmol) en acetona anhidra (100 ml) se agregó, a 0°C y con agitación, H_2SO_4 (2,1 ml). Al cabo de 6 hs de agitación a temp. amb. la solución se neutralizó con NH_4OH concentrado, se secó con MgSO_4 , se filtraron las sales y el filtrado se evaporó a presión reducida. El producto obtenido se recrystalizó de EtOAc-hexano y se caracterizó como **87** (6,15 g, 91%).

2,3-O-Isopropilidén-5-O-(p-toluensulfonil)-D-ribono-1,4-lactona (82).*A) Por tosilación de 87 en piridina:*

A una solución de 2,3-O-isopropilidén-D-ribono-1,4-lactona (**87**, 1,13 g, 6 mmol) en piridina anhidra (29 ml), enfriada a -20°C, se agregó en una sola porción cloruro de tosilo (2,4 g, 12,6 mmol). Al cabo de 2 días a 4°C se observó transformación en un producto de mayor movilidad cromatográfica (R_f 0,71, solvente 8). La mezcla de reacción se volcó sobre H₂O-hielo y el sólido formado se filtró y recristalizó de MeOH, obteniéndose la 2,3-O-isopropilidén-5-O-(p-toluensulfonil)-D-ribono-1,4-lactona (**82**, 1,15 g, 56%); p.f. 116-118°C, $[\alpha]_D$ -15,5° (c 2,4, acetona); lit.¹²² p.f. 117,5-118°C, $[\alpha]_D$ -15,8°. RMN-¹H: Tabla XX, Fig. 63. RMN-¹³C: Tabla XXI.

B) Por tosilación de 87 en CHCl₃-piridina:

A una solución de 2,3-O-isopropilidén-D-ribono-1,4-lactona (**87**, 3,10 g, 15,9 mmol) en CHCl₃ (16 ml), enfriada a 0°C, se agregó piridina (2,6 ml, 32 mmol) y, con agitación y en pequeñas porciones, cloruro de tosilo (4,57 g, 24 mmol). Al cabo de 4 hs se observó por ccd la transformación total en un producto de R_f 0,72 (solvente 8), por lo cual la reacción se detuvo por agregado de H₂O, continuándose la agitación durante 30 min. La mezcla se diluyó con CH₂Cl₂ y se extrajo con HCl 2N, NaHCO₃ (s.s.) y H₂O, se secó (MgSO₄) y concentró. El tosilato **82** cristalizó de MeOH (4,81 g, 88%) y presentó idénticas constantes físicas a las descriptas en A).

4,5-Epoxi-2,3-O-isopropilidén-D-ribonato de metilo (212).

El tosilato **82** (0.67 g, 1.9 mmol) se volcó en una solución de NaMeO, la cual se preparó por disolución de Na (44 mg, 1,9 mmol) en MeOH anhidro (7 ml). Al cabo de 20 min de agitación mecánica a T. amb. se observó por ccd la formación de

un producto de R_f 0,35 (solvente 2) y la desaparición del compuesto de partida (**82**), por lo cual el solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se extrajo con éter. La solución etérea se concentró, y el jarabe resultante se extrajo con hexano. El extracto se filtró y se concentró para dar el 4,5-epoxi-2,3-*O*-isopropilidén-**D**-ribonato de metilo (**212**, 0,36 g, 93 %); $[\alpha]_D$ -10,7° (*c* 4,7, CHCl₃); lit.¹²⁵ $[\alpha]_D$ -11,7°. RMN-¹H: Tabla XX, Fig. 64. RMN-¹³C: Tabla XXI, Fig. 65.

4,5-Didesoxi-4,5-epitio-2,3-*O*-isopropilidén-L-lixonato de metilo (**213**).

El 4,5-epoxi-2,3-*O*-isopropilidén-**D**-ribonato de metilo (**212**, 0,12 g, 0,6 mmol) se disolvió en MeOH anhidro (8 ml) y se agregó tiourea (92 mg, 1,2 mmol). Al cabo de 2 días de agitación a T. amb. se observó por ccd la aparición de un producto de R_f 0,42 (solvente 2), R_f 0,65 (solvente 6). La solución se concentró y el jarabe resultante se trató como se describió para la preparación de **212**, obteniéndose 4,5-didesoxi-4,5-epitio-2,3-*O*-isopropilidén-L-lixonato de metilo (**213**, 0,12 g, 88%); $[\alpha]_D$ +33,4° (*c* 1,3, CHCl₃). RMN-¹H: Tabla XX, Fig. 66. RMN-¹³C: Tabla XXI, Fig. 67.

Anal. Calc. para C₉H₁₄O₄S: %C, 49,52; %H, 6,46. Encontrado: %C, 49,45; %H, 6,19.

5-*O*-Acetil-2,3-*O*-isopropilidén-4-tio-L-lixono-1,4-lactona (**214**) y 4-*O*-acetil-5-desoxi-5-*S*-acetil-2,3-*O*-isopropilidén-L-arabinato de metilo (**215**).

A) Por reacción de 4,5-didesoxi-4,5-epitio-2,3-*O*-isopropilidén-L-lixonato de metilo (**213**) con KOAc/HOAc/Ac₂O:

El 4,5-didesoxi-4,5-epitio-2,3-*O*-isopropilidén-L-lixonato de metilo (**213**, 86 mg, 0,9 mmol) se disolvió en una solución de KOAc (621 mg, 6,33 mmol) en Ac₂O

(5 ml) y HOAc (1 ml), y se reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 18 hs, observándose por ccd la aparición de dos productos de menor movilidad (R_f 0,52 y 0,46, solvente 6). La mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 y la fase orgánica se lavó con solución acuosa de NaHCO_3 , se secó (MgSO_4) y concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílica gel, empleando tolueno-EtOAc 12:1 como eluyente.

De las fracciones que contenían el compuesto de R_f 0,52 se obtuvo la 5-*O*-acetil-2,3-*O*-isopropilidén-4-tio-L-lixono-1,4-lactona (**214**, 41 mg, 41%), que cristalizó de EtOH- H_2O ; p.f. 56-58°C, $[\alpha]_D -113,8^\circ$ (c 0,9, CHCl_3). RMN- ^1H : Tabla XXII, Fig. 69. RMN- ^{13}C : Tabla XXIII, Fig. 68.

Anal. Calc. para $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_5\text{S}$: %C, 48,77; %H, 5,73; %S, 13,02. Encontrado: %C, 48,96; %H, 5,63; %S, 13,36.

El producto de R_f 0,46 se caracterizó espectroscópicamente como 4-*O*-acetil-5-desoxi-5-*S*-acetil-2,3-*O*-isopropilidén-L-arabinato de metilo (**215**, 22 mg, 17%); $[\alpha]_D -9,9$ (c 1,3, CHCl_3). RMN- ^1H : Tabla XXII, Fig. 70. RMN- ^{13}C : Tabla XXIII, Fig. 71.

*B) Por reacción de 4,5-didesoxi-4,5-epitio-2,3-*O*-isopropilidén-L-lixonato de metilo (213) con KOAc/HOAc/DMF:*

El compuesto **213** (0,20 g, 0,9 mmol) se disolvió en una solución de KOAc (0,90 g, 9,2 mmol) en DMF (7 ml) y HOAc (7 ml), y la solución se reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 18 hs, observándose por ccd la aparición de un producto de menor movilidad (R_f 0,52, solvente 6). La mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 y se lavó con solución acuosa de KOAc, se secó (MgSO_4) y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílica gel, empleando hexano-EtOAc 5:1 como eluyente. Las fracciones de R_f 0,52 se concentraron para dar 5-*O*-acetil-2,3-*O*-isopropilidén-4-tio-L-lixono-1,4-lactona

(214, 0,14 g, 57%), que presentó propiedades físicas coincidentes con las ya descritas en A).

C) Por reacción de 4,5-didesoxi-4,5-epitio-2,3-O-isopropilidén-L-lixonato de metilo (213) con KOAc/HOAc/DMSO:

El compuesto 213 (0,33 g, 1,5 mmol) se disolvió en una solución de KOAc (1,47 g, 15 mmol) en DMSO (5 ml) y HOAc glacial (5 ml). La mezcla se calentó a 150-160°C en atmósfera de nitrógeno durante 5 hs, observándose por ccd la aparición de un producto de menor movilidad (R_f 0,52, solvente 6). La mezcla se trató como se describió en B). De la columna se recuperó parte del compuesto 213 sin reaccionar (36 mg), y de las fracciones de menor movilidad se obtuvo la tiolactona 214 (0,14 g, 37%, rendimiento corregido 42%), cuyas propiedades físicas coincidieron con las ya descritas en A)

D) Por reacción de 4,5-didesoxi-4,5-epitio-2,3-O-isopropilidén-L-lixonato de metilo (213) con KOAc/HOAc/N-metil-2-pirrolidona:

El compuesto 213 (0,23 g, 1,05 mmol) se disolvió en una solución de KOAc (0,63 g, 6,5 mmol) en N-metil-2-pirrolidona (4,5 ml) y HOAc glacial (4,5 ml). La mezcla se calentó a 160°C en atmósfera de nitrógeno durante 6 hs, observándose por ccd la transformación en un producto de menor movilidad (R_f 0,52, solvente 6). La mezcla se trató como se describió en B), obteniéndose 214 (0,15 g, 58%), cuyas propiedades físicas coincidieron con las ya descritas en A)

4-Tio-L-lixono-1,4-lactona (209).

Una solución de 5-O-acetil-2,3-O-isopropilidén-4-tio-L-lixono-1,4-lactona (214, 0,30 g, 1,2 mmol) en THF (9 ml) y HCl 6% (4,5 ml) se agitó a T. amb. durante

18 hs, al cabo de las cuales se observó por ccd la formación de un producto de R_f 0,26 (solvente 5). La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida y el jarabe resultante se purificó por cromatografía en columna de sílica gel, empleando EtOAc como eluyente. Se obtuvo un producto cristalino, que se caracterizó como 4-tio-L-lixono-1,4-lactona (**209**, 0,17 g, 86%); recristalizado de acetona, **97** dio p.f. 146-148°C, $[\alpha]_D -135,5^\circ$ (c 1,0, MeOH). RMN- ^1H : Tabla XXII, Fig. 73. RMN- ^{13}C : Tabla XXIII, Fig. 72.

Anal. Calc. para $\text{C}_5\text{H}_8\text{O}_4\text{S}$: %C, 36,58; %H, 4,91; %S, 19,53. Encontrado: %C, 36,71 ; %H, 4,71; %S, 19,49.

La tiolactona **209** se trimetilsililó con Sylon HTP (hexametildisilasano + trimetilclorosilano + piridina 3:1:9), a 90°C durante 30 min. Luego de centrifugar se analizó por CG-EM. EM: m/z (%) 380 (3), 365 (33), 290 (11), 262 (26), 219 (18), 218 (68), 217 (100), 204 (16), 191 (11), 147 (41), 146 (14), 133 (11), 103 (7), 75 (4), 73 (47).

**SÍNTESIS DE 4-[(*ter*-BUTILDIFENILSILILOXI)METIL]-
2-BUTÉN-4-TIÓLIDO (223)**

A) A partir de 4-tio-D-ribono-1,4-lactona (193):

5-O-*ter*-Butildifenilsilil-4-tio-D-ribono-1,4-lactona (220):

A una solución de 4-tio-D-ribono-1,4-lactona (193, 94 mg, 0,57 mmol) en DMF anhidra (0,5 ml) se agregó imidazol (86 mg, 1,26 mmol) y *ter*-butilclorodifenilsilano (0,12 ml, 0,63 mmol). La mezcla se agitó a T. amb. durante 5 hs, observándose por ccd la transformación de 193 en un producto de R_f 0,73 (solvente 5). La solución se volcó sobre H₂O y se extrajo con CH₂Cl₂; el extracto se secó (MgSO₄) y se concentró a presión reducida, para dar un jarabe que se cromatografió en columna de sílica gel con hexano-EtOAc 4:1 como eluyente. Por evaporación de las fracciones adecuadas (R_f 0,73), se obtuvo un compuesto cristalino, el cual se identificó como 5-O-*ter*-butildifenilsilil-4-tio-D-ribono-1,4-lactona (220, 0,15 g, 65%); $[\alpha]_D +52,5^\circ$ (*c* 1,2, CHCl₃). RMN-¹H: Tabla XXIV, Fig. 75. RMN-¹³C: Tabla XXV, Fig. 76

Anal. Calc. para C₂₁H₂₆O₄SSi: %C, 62,65; %H, 6,51. Encontrado: %C, 62,64; %H, 6,34.

Preparación y pirólisis de 5-O-*ter*-butildifenilsilil-2,3-O-[(dimetilamino)-metilidén]-4-tio-D-ribono-1,4-lactona (221).

La 5-O-*ter*-butildifenilsilil-4-tio-D-ribono-1,4-lactona (220, 28 mg, 0,069 mmol) se disolvió en CHCl₃ anhidro (5 ml), y la solución se calentó con agitación hasta ebullición. Cuando comenzó a destilar el solvente se agregó *N,N*-dimetilformamida dimetil acetal (14 μ l, 0,105 mmol), manteniéndose el calentamiento de

modo de eliminar por destilación azeotrópica el MeOH liberado. Luego de 2 hs de reacción se detectó por ccd la aparición de una única mancha de R_f 0,38 (solvente 6). Se evaporó el solvente y el residuo obtenido se extrajo con hexano, obteniéndose un jarabe cromatográficamente homogéneo (33 mg, rendimiento cuantitativo). La estructura del producto se determinó en base a su espectro de RMN- 1H (Tabla XXIV, Fig. 77) como 5-*O-ter-butildifenilsilil-2,3-O-[(dimetilamino)metilidén]-4-tio-D-ribo-1,4-lactona* (221). El espectro mostró también que 221 se encontraba esencialmente puro. Sin embargo, 221 resultó inestable a T. amb., y se hidrolizó al compuesto de partida (220) cuando se intentó una purificación cromatográfica.

La pirólisis de 221 se llevó a cabo por dos caminos diferentes:

i) Por tratamiento con CH_3I y calentamiento en CH_3CN :

Una solución de 221 (27 mg, 0,06 mmol) en CH_3I (14 μ l, 0,22 mmol) se mantuvo a 4°C durante 18 hs, al cabo de las cuales el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en CH_3CN (4 ml), y se calentó a reflujo. El análisis por ccd indicó la descomposición del compuesto de partida, para generar una mezcla que no fue tratada.

ii) Por calentamiento en anhídrido acético:

Una solución de 221 (32 mg) en Ac_2O (0,5 ml) se calentó a 120°C durante 1h, al cabo de la cual se observó la desaparición total del compuesto de partida y la aparición de una mezcla de productos que resultó intratable.

5-*O-ter-Butildifenilsilil-4-tio-2,3-O-tionocarbonil-D-ribo-1,4-lactona* (222).

La 5-*O-ter-butildifenilsilil-4-tio-D-ribo-1,4-lactona* (220, 88 mg, 0,2 mmol) se disolvió en THF anhidro (0,6 ml), y a la solución enfriada a 0°C se agregó

con agitación energética 1,1'-tiocarbonildiimidazol (50 mg, 0,27 mmol). Se dejó que la mezcla de reacción alcanzara T. amb. y se continuó la agitación durante 20 min, detectándose por ccd conversión de 112 en un producto menos polar (R_f 0,75, solvente 2). La mezcla se diluyó con CH_2Cl_2 y se lavó con H_2O y NaCl (s.s.), se secó (MgSO_4) y concentró. El jarabe resultante, esencialmente puro, de acuerdo a su espectro de RMN- ^1H (Tabla XXIV, Fig. 78), se purificó por filtración a través de una columna corta de sílica gel con hexano-EtOAc 9:1. La 5-*O-ter*-butildifenilsilil-4-tio-2,3-*O*-tionocarbonil-**D**-ribono-1,4-lactona (**222**, 60 mg, 62%) cristalizó al evaporar el solvente de elución. Recristalizado de EtOH **222** dio p.f. 167-168°C, $[\alpha]_D + 2,6^\circ$ (c 0,7, CHCl_3). RMN- ^1H : Tabla XXIV, Fig. 78. RMN- ^{13}C : Tabla XXV, Fig. 79.

4-[(*ter*-Butildifenilsililoxi)metil]-2-butén-4-tiólido (5-[(*ter*-butildifenilsililoxi)metil]-2(5H)-tiofenona, **223).**

Una preparación cruda del 5-*O-ter*-butildifenilsilil-4-tio-2,3-*O*-tionocarbonil-**D**-ribono-1,4-lactona (**222**) obtenida a partir de **220** (0,1 g, 0,26 mmol) como se describió previamente, se disolvió en THF anhidro (4 ml). La mezcla se calentó con agitación energética hasta lograr un reflujo constante, y se agregaron pequeñas porciones de Ni-Raney, activado inmediatamente antes de usar, con intervalos de 60 min y durante 5 hs. La mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 y se filtró por lecho de celite. El filtrado se evaporó a presión reducida y el jarabe obtenido se purificó por cromatografía en columna de sílica gel empleando hexano-EtOAc 30:1 como eluyente. Las fracciones de R_f 0,57 (solvente 7) se evaporaron para dar 4-[(*ter*-butildifenilsililoxi)metil]-2-butén-4-tiólido (**223**, 55 mg, 60% a partir de **220**); $[\alpha]_D + 3,2^\circ$ (c 0,4, CHCl_3). RMN- ^1H : Tabla XXIV, Fig. 80. RMN- ^{13}C : Tabla XXV, Fig. 81.

Anal. Calculado para $C_{21}H_{24}O_2SSi$: %C, 68,43; %H, 6,56. Encontrado: %C, 68,60; %H, 6,84.

Hidrogenación de 223 : síntesis de 2,3-didesoxi-5-*O-ter*-butildifenilsilil-4-tiopentono-1,4-lactona (224).

A una solución de 223 (16 mg) en EtOAc (1,5 ml) se agregó Pd/C (6 mg) y se hidrogenó a presión atmosférica durante 20 hs. La solución se filtró sobre un lecho de celite, y el filtrado se evaporó a presión reducida. El producto obtenido se caracterizó espectroscópicamente como 2,3-didesoxi-5-*O-ter*-butildifenilsilil-4-tiopentono-1,4-lactona (224, 16 mg, 99%). RMN-¹H: Tabla XXIV, Fig. 83. RMN-¹³C: Tabla XXV, Fig. 83. $[\alpha]_D + 2,1^\circ$ (*c* 1,2; éter etílico)

II) A partir de 4-tio-L-lixono-1,4-lactona (209):

5-*O-ter*-Butildifenilsilil-4-tio-L-lixono-1,4-lactona (225).

A una solución de 4-tio-L-lixono-1,4-lactona (209, 113 mg, 0,69 mmol) en DMF anhidra (0,5 ml) se agregó imidazol (102 mg, 1,48 mmol) y *ter*-butilclorodifenilsilano (199 μ l, 0,76 mmol). La mezcla se agitó a T. amb. durante 5 hs, observándose por ccd la transformación en un producto de R_f 0,90 (solvente 5). La solución se volcó sobre H₂O y se extrajo con CH₂Cl₂. El extracto se secó (MgSO₄) y concentró a presión reducida y el jarabe resultante se cromatografió en una columna de sílica gel con hexano-EtOAc 4:1 como eluyente. Por evaporación del solvente de las fracciones que contenían el producto de R_f 0,90 se obtuvo la 5-*O-ter*-butildifenilsilil-4-tio-L-lixono-1,4-lactona (225, 214 mg, 77%); $[\alpha]_D - 54,0^\circ$ (*c* 1,1, CHCl₃).

RMN-¹H: Tabla XXVII, Fig. 84. RMN-¹³C: Tabla XXVIII, Fig. 85.

Anal. Calc. para C₂₁H₂₆O₄SSi: %C, 62,65; %H, 6,51. Encontrado: %C, 62,52; %H, 6,50.

5-*O-ter*-Butildifenilsilil-4-tio-2,3-*O*-tionocarbonil-L-lixono-1,4-lactona (226).

Se disolvió la 5-*O-ter*-butildifenilsilil-4-tio-L-lixono-1,4-lactona (225, 102 mg, 0,25 mmol) en THF anhidro (0,5 ml), y a la solución enfriada a 0°C se agregó 1,1'-tiocarbonildiimidazol (54 mg, 0,3 mmol), con agitación. Se dejó que la mezcla de reacción alcanzara T. amb. y se continuó la agitación durante 20 min, detectándose por ccd conversión de 225 en un producto menos polar (R_f 0,55, solvente 2). La mezcla se diluyó con CH₂Cl₂ y se lavó con H₂O, NaCl (s.s.), se secó (MgSO₄) y concentró. El residuo obtenido se extrajo con hexano, se filtró y evaporó el solvente para dar la 5-*O-ter*-butildifenilsilil-4-tio-2,3-*O*-tionocarbonil-L-lixono-1,4-lactona (226, 97 mg, 86%), como un jarabe cromatográfica y espectroscópicamente puro. RMN-¹H: Tabla XXVII, Fig. 86. RMN-¹³C: Tabla XXVIII, Fig. 87.

4-|(ter-Butildifenilsililoxi)metil|-2-butén-4-tiólido (5-|(ter-butildifenilsililoxi)metil|-2(5H)-tiofenona, 227).

Una preparación cruda de 5-*O-ter*-butildifenilsilil-4-tio-2,3-*O*-tionocarbonil-L-lixono-1,4-lactona (226, 33 mg), obtenida como se describió previamente a partir de 225 (30 mg, 0,07 mmol), se disolvió en THF anhidro (0,5 ml). La solución se calentó a reflujo, y con agitación energética se agregaron pequeñas porciones de Ni-Raney activado en el día con intervalos de 45 min y durante 6 hs. La mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂ y se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se

concentró a presión reducida y el jarabe obtenido se purificó por cromatografía en columna de sílica gel empleando hexano-EtOAc 30:1 como eluyente. Por evaporación del solvente de las fracciones que contenían el producto de R_f 0,57 (solvente 7) se obtuvo el 4-[(*ter*-butildifenilsililoxi)metil]-2-buten-4-tiólido (**227**, 19 mg, 70% a partir de **99**). $[\alpha]_D^{20}$ -3,2° (c 0,9, CHCl₃).

Estudios espectroscópicos de **223** y **227**. Desplazamiento por complejos de lantánidos con ligandos quirales.

Una solución 0,2 mM de tris [3-(heptafluoropropilhidroximetilén)-(+)-canforato], europio (III) [Eu(hfc)₃] en CDCl₃ se agregó en cantidades crecientes (15, 30 y 45 μ l, equivalentes a una relación Euf:**223** ó **227** de 1:0,3, 1:0,6 y 1:0,9, respectivamente) a tubos de RMN conteniendo los tiobutenóidos **223** ó **227**, y se registraron en cada caso los espectros de RMN-¹H correspondientes. También se registró el espectro protónico de mezclas equimoleculares de **223** y **227** en presencia de [Eu(hfc)₃].

Síntesis y pirólisis de 5-*O-ter*-butildifenilsilil-2,3-*O*-[(dimetilamino)metilidén]-4-tio-*L*-lixono-1,4-lactona (**228**).

Se disolvió 5-*O-ter*-butildifenilsilil-4-tio-*L*-lixono-1,4-lactona (**225**, 22 mg, 0,055 mmol) en CHCl₃ anhidro (5 ml), y la solución se calentó con agitación hasta ebullición. Cuando comenzó a destilar el solvente se agregó *N,N*-dimetilformamida dimetil acetal (10,8 μ l, 0,058 mmol), y se mantuvo el calentamiento de modo de eliminar por destilación azeotrópica el MeOH formado en la reacción. Luego de 3 hs, se detectó por ccd la transformación de **225** en un único producto de R_f 0,39 (solvente 6). La solución se evaporó y el residuo obtenido se extrajo con hexano,

obteniéndose en forma cuantitativa un jarabe cromatográficamente homogéneo, el cual se caracterizó espectroscópicamente como 5-*O-ter*-butildifenilsilil-2,3-*O*-[(dimetilamino)metilidén]-4-tio-*L*-lixono-1,4-lactona (228). RMN-¹H: Tabla XXVII, Fig. 88.

La pirólisis de 228 se llevó a cabo en las condiciones ya descriptas para 221.

5-*O-ter*-Butildifenilsilil-3,4-didesoxi-3,4-epitio-*L*-arabinato de metilo (229).

La 5-*O-ter*-butildifenilsilil-4-tio-*L*-lixono-1,4-lactona (225, 50 mg, 0,12 mmol) se disolvió en CHCl₃ anhidro (5 ml), y se agregó *N,N*-dimetilformamida dimetil acetal (24 µl, 0,18 mmol), dejando la reacción a 40°C y con poco vacío en un rotavapor. Al cabo de 6 hs se observó por ccd la desaparición del compuesto de partida. La solución se evaporó a presión reducida y el residuo se extrajo con hexano. El jarabe resultante se purificó por cromatografía en columna de sílica gel utilizando hexano-EtOAc 8:1 como eluyente. Las fracciones de R_f 0,58 (solvente 6) se evaporaron para dar 5-*O-ter*-butildifenilsilil-3,4-didesoxi-3,4-epitio-*L*-arabinato de metilo (229, 21 mg, 41%). RMN-¹H: Tabla XXVII, Fig. 89. RMN-¹³C: Tabla XXVIII, Fig. 90.

Tratamiento de 4-tio-*L*-lixono-1,4-lactona (209) con HBr/HOAc. Obtención de 2,3,5-tri-*O*-acetil-4-tio-*L*-lixono-1,4-lactona (230).

A una solución de 4-tio-*L*-lixono-1,4-lactona (225, 0,12 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro se agregó HBr en AcOH 30-32% (91 µl) y se agitó a T. amb. durante 30 min, al cabo de los cuales se observó por ccd la desaparición del compuesto de partida. A la mezcla de reacción se agregó Ac₂O (40 µl), y se continuó la agitación durante 1 h. Se diluyó con CH₂Cl₂ y se extrajo con H₂O. La fase orgánica se secó

(MgSO₄) y evaporó, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de sílica gel empleando hexano-EtOAc 4:1 como eluyente. De las fracciones de R_f 0,42 (solvente 6) se aisló 2,3,5-tri-*O*-acetil-4-tio-*L*-lixono-1,4-lactona (**230**, 8 mg, 25%). RMN-¹H: Tabla XXVII, Fig. 91. RMN-¹³C: Tabla XXVIII, Fig. 92.

SÍNTESIS DE 4(S)-4-[(*ter*-BUTILDIFENILSILILOXI)METIL]-2-BUTÉN-4-ÓLIDO (**99**).

A) Por reacción con PPh₃/imidazol/Et₃NI/I₂

5-*O-ter*-butildifenilsilil-*D*-ribono-1,4-lactona (**120**).

A una solución de *D*-ribono-1,4-lactona (**60**, 0,3 g, 2 mmol) en DMF anhidra (1 ml) se agregó imidazol (0,35 g, 5 mmol) y *ter*-butilclorodifenilsilano (0,6 ml, 2,3 mmol). La mezcla se agitó a T. amb. durante 7 hs, observándose por ccd la transformación en un producto de R_f 0,69 (solvente 5). La solución se volcó sobre H₂O y se extrajo con CH₂Cl₂. El extracto se secó (MgSO₄) y concentró a presión reducida, y el jarabe resultante se cromatografió en columna de sílica gel con hexano-EtOAc 2:1 como eluyente. El compuesto cristalino obtenido se caracterizó espectroscópicamente como 5-*O-ter*-butildifenilsilil-*D*-ribono-1,4-lactona (**120**, 0,57 g, 72%); p.f. 70-77°C (ablandamiento), 81-83°C (fusión) [α]_D + 45,2° (c 0,9, CHCl₃); lit.⁴⁵ p.f. 71-76°C (ablandamiento), 83-84°C (fusión) [α]_D +46,5°. RMN-¹H: Tabla XXX, Fig. 92.

4(S)-4[(*ter*-butildifenilsililoxi)metil]-2-butén-4-ólido (**99**).

A una solución de **120** (94 mg, 0,24 mmol) en tolueno (5,5 ml), se agregó PPh₃ (256 mg, 0,97 mmol), imidazol (66 mg, 0,97 mmol), I₂ (185 mg, 0,73 mmol),

Et₄NI (62 mg, 0,24 mmol) y KI (398 mg, 2,4 mmol). Al cabo de 6 hs de reflujo con agitación constante la mezcla se diluyó con CH₂Cl₂ y se volcó sobre NaHCO₃ (s.s). Se lavó con Na₂S₂O₃ y H₂O. Se secó (MgSO₄) y evaporó, y el residuo obtenido se purificó cromatográficamente, empleando hexano-EtOAc 10:1 como eluyente, para dar **99** (9 mg, 10%); p.f. 81-82°C, [α]_D - 80,1° (c 1,1, CHCl₃); lit.⁴⁵ p.f. 83-84°C, [α]_D - 85,2° RMN-¹H: Tabla XXIX, Fig. 93. RMN-¹³C: Tabla XXXI, Fig. 94.

B) Por 2,3-di-O-acil eliminación promovida por Sml₂.

2,3-Di-O-acetil-5-O-ter-butildifenilsilil-D-ribono-1,4-lactona (231).

A una solución de 5-O-ter-butildifenilsilil-D-ribono-1,4-lactona (**120**, 59 mg, 0,15 mmol) en piridina anhidra (1 ml) se agregó a 0°C Ac₂O (1 ml). Luego de 2 hs de agitación se concentró a presión reducida, agregando tolueno para favorecer la eliminación de la piridina. El residuo obtenido se extrajo con hexano, obteniéndose 2,3-di-O-acetil-5-O-ter-butildifenilsilil-D-ribono-1,4-lactona (**231**, 70 mg, 98%), caracterizado en base a su espectro de RMN-¹H: Tabla XXIX, Fig. 95.

2,3-Di-O-benzoíl-5-O-ter-butildifenilsilil-D-ribono-1,4-lactona (232).

A una solución de 5-O-ter-butildifenilsilil-D-ribono-1,4-lactona (**120**, 67 mg, 0,17 mmol) en piridina anhidra (0,8 ml), enfriada externamente a -12°C, se agregó con agitación cloruro de benzoílo (0,2 ml, 1,7 mmol). Al cabo de 60 min la mezcla de reacción se volcó sobre H₂O-hielo, continuándose la agitación durante 5 hs. Se extrajo con CH₂Cl₂, se lavó con HCl 5%, H₂O, NaHCO₃ (s.s.), se secó (MgSO₄) y evaporó el solvente, obteniéndose un jarabe que se cromatografió en columna de sílica gel con hexano-EtOAc 20:1. El producto obtenido se caracterizó en base a sus datos espectroscópicos como 2,3-di-O-benzoíl-5-O-ter-butildifenilsilil-D-ribono-1,4-lactona (**231**, 102 mg, 99%). RMN-¹H: Tabla XXIX, Fig. 96.

4(S)-4-[(*ter*-Butildifenilsililoxi)metil]-2-butén-4-ólido (99)

i) A partir de 2,3-di-O-acetil-5-O-ter-butildifenilsilil-D-ribono-1,4-lactona (231).

A una solución de **231** (27 mg, 0,057 mmol) en THF anhidro recién destilado, se agregó, bajo atmósfera de Ar, y a -12°C, SmI₂ 0,1 M en THF (1,7 ml, 0,17 mmol). Al cabo de 30 min la mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂ y se lavó con HCl 5%, H₂O, NaHCO₃ (s.s.) y H₂O. Se secó (MgSO₄) y concentró. El jarabe resultante se purificó por cromatografía en columna con hexano-EtOAc 10:1 como eluyente, obteniéndose **99** (12 mg, 53 %), cuyas propiedades espectroscópicas eran idénticas a las indicadas anteriormente.

ii) A partir de 2,3-di-O-benzoil-5-O-ter-butildifenilsilil-D-ribono-1,4-lactona (232).

A una solución de **232** (38 mg, 0,06 mmol) en THF anhidro, (destilado en el momento de una solución azul que contenía Na/benzofenona), se agregó, bajo atmósfera de Ar, SmI₂ 0,1 M en THF (1,8 ml, 0,18 mmol). Cuando se observó cambio de color (de azul a amarillo), se diluyó con CH₂Cl₂ y se lavó con HCl 5%, H₂O, NaHCO₃ (s.s.) y H₂O. Se secó (MgSO₄) y concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna con hexano-EtOAc 10:1 como eluyente. El producto obtenido se identificó como **99** (12 mg, 53 %) y sus propiedades coincidieron con las ya descritas.

SÍNTESIS DE 4-[(*ter*-BUTILDIFENILSILILOXI)METIL]-2-BUTÉN-4-TIÓLIDO (227) POR 2,3-DI-*O*-ACIL ELIMINACION PROMOVIDA POR SmI₂.**2,3-Di-*O*-acetil-5-*O-ter*-butildifenilsilil-4-tio-L-lixono-1,4-lactona (233).**

A una solución de 5-*O-ter*-butildifenilsilil-4-tio-L-lixono-1,4-lactona (225, 38 mg, 0,09 mmol) en piridina anhidra (1 ml) enfriada a 0°C se agregó Ac₂O (1 ml). Luego de 90 min de agitación se concentró a presión reducida, con el agregado de tolueno para favorecer la eliminación de la piridina. El residuo obtenido se extrajo con hexano, obteniéndose la 2,3-di-*O*-acetil-5-*O-ter*-butildifenilsilil-4-tio-L-lixono-1,4-lactona (233, 45 mg, 98%), RMN-¹H: Tabla XXX, Fig. 97. RMN-¹³C: Tabla XXXI, Fig. 98.

2,3-Di-*O*-benzoíl-5-*O-ter*-butildifenilsilil-4-tio-L-lixono-1,4-lactona (234).

A una solución de 5-*O-ter*-butildifenilsilil-4-tio-L-lixono-1,4-lactona (225, 39 mg, 0,097 mmol) en piridina anhidra (0,4 ml), a 0°C, se agregó con agitación cloruro de benzoilo (0,2 ml, 1,7 mmol). Al cabo de 60 min la mezcla de reacción se volcó sobre H₂O-hielo, continuándose la agitación durante 12 hs. Se extrajo con CH₂Cl₂, se lavó con HCl 5%, H₂O, NaHCO₃ (s.s.), se secó (MgSO₄) y evaporó el solvente, obteniéndose un jarabe que se cromatógrafió en columna de sílica gel con hexano-EtOAc 30:1. El producto obtenido se caracterizó en base a sus datos espectroscópicos como 2,3-di-*O*-benzoíl-5-*O-ter*-butildifenilsilil-*D*-ribono-1,4-lactona (234, 46 mg, 78%). RMN-¹H: Tabla XXX, Fig. 99. RMN-¹³C: Tabla XXXI, Fig. 100.

4-[(*ter*-Butildifenilsililoxi)metil]-2-butén-4-tiólido (227).

A) A partir de 2,3-di-O-acetil-5-O-ter-butildifenilsilil-4-tio-L-lixono-1,4-lactona (233).

A una solución de **233** (43 mg, 0,088 mmol) en THF anhidro recién destilado (0,8 ml) se agregó, bajo atmósfera de Ar, SmI_2 0,1 M en THF (2,6 ml, 0,26 mmol). Al cabo de 1 h, y cuando se observó cambio de color (de azul a amarillo), se diluyó con CH_2Cl_2 y se lavó con HCl 5%, H_2O , NaHCO_3 (s.s.) y H_2O . Se secó (MgSO_4) y concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna con hexano-EtOAc 30:1 como eluyente. El producto obtenido se identificó como **227** (15 mg, 47 %). $[\alpha]_D -3,5^\circ$ (*c* 0,9; CHCl_3).

B) A partir de 2,3-di-O-benzoil-5-O-ter-butildifenilsilil-4-tio-L-lixono-1,4-lactona (234).

A una solución de **234** (32 mg, 0,054 mmol) en THF anhidro recién destilado (0,5 ml) se agregó, bajo atmósfera de Ar, SmI_2 0,1 M en THF (1,6 ml, 0,16 mmol). Cuando se observó cambio de color (de azul a amarillo), se diluyó con CH_2Cl_2 y se lavó con HCl 5%, H_2O , NaHCO_3 (s.s.) y H_2O . Se secó (MgSO_4) y concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna con hexano-EtOAc 30:1 como eluyente. El producto obtenido se identificó como **227** (10 mg, 42 %). $[\alpha]_D -3,8^\circ$ (*c* 0,8; CHCl_3).

Hydrogenación de 227: síntesis de 2,3-didesoxi-5-O-ter-butildifenilsilil-4-tiopentono-1,4-lactona (235).

A una solución de **227** (20 mg) en EtOAc (2 ml) se agregó Pd/C (7 mg) y se hidrogenó a presión atmosférica durante 20 hs. La solución se filtró sobre un lecho

de celite, y el filtrado se evaporó a presión reducida. El producto obtenido se caracterizó espectroscópicamente como 2,3-didesoxi-5-*O-ter*-butildifenilsilil-4-tiopentono-1,4-lactona (235, 19 mg, 95%). $[\alpha]_D - 4,8$ (*c* 1,2; éter etílico)

Tratamiento de 234 con $\text{SmI}_2\text{-Bu}^t\text{OH}$: síntesis de 2,3-didesoxi-5-*O-ter*-butildifenilsilil-4-tio-*L-glicero*-pentono-1,4-lactona (235').

A una solución de 2,3-di-*O*-benzoil-5-*O-ter*-butildifenilsilil-4-tio-*L*-lixono-1,4-lactona (234, 32 mg, 0,054 mmol) en THF anhidro (0.5 ml) se agregó, bajo atmósfera de Ar, SmI_2 0,1 M en THF (1,6 ml, 0,16 mmol) y *ter*-butanol (8 mg, 0,11 mmol). Al cabo de 5 hs, y cuando se observó cambio de color (de azul a amarillo), se diluyó con CH_2Cl_2 y se lavó con HCl 5%, H_2O , NaHCO_3 (s.s.) y H_2O . Se secó (MgSO_4) y concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna con hexano-EtOAc 30:1 como eluyente. El producto obtenido se identificó como 2,3-didesoxi-5-*O-ter*-butildifenilsilil-4-tio-*L-glicero*-pentono-1,4-lactona (235', 10 mg, 53%). $[\alpha]_D^\circ -49,6^\circ$ (*c* 0,5; éter etílico).

RESUMEN

El objetivo fundamental de este trabajo de Tesis fue el desarrollo de rutas sintéticas para la obtención de tioazúcares cuyo azufre se encuentra incorporado en un anillo de cinco miembros. Estas moléculas podrían resultar biológicamente activas, o podrían emplearse como precursores para la síntesis de productos naturales, o de análogos azufrados de los mismos. El reemplazo del oxígeno del ciclo por azufre induce interesantes cambios en las propiedades y reactividad química. Desde el punto de vista bioquímico, se ha descrito que los tioazúcares actúan como antimetabolitos, inhibidores enzimáticos o inductores de enzimas hidrolíticas de *O*-glicósidos.

Los estudios de síntesis, reactividad y actividad biológica se han realizado principalmente sobre 5-tiopiranosas, mientras que la química y bioquímica de las 4-tiofuranosas y sus derivados es menos conocida. Por ello, se plantearon como objetivos: primeramente la síntesis de la 4-tio-L-ramnosa, y luego la síntesis de aldopentono-1,4-tiolactonas. Cabe destacar que en la literatura no se encontraba descrito ningún procedimiento sintético para obtener estas moléculas.

Dado que la L-ramnosa se encuentra frecuentemente formando parte del lipopolisacárido de bacterias Gram negativas, su análogo azufrado, la 4-tio-L-ramnosa (190), podría resultar un potencial inhibidor de sistemas enzimáticos de dichas bacterias. Esta síntesis resultaba de interés pues complementaría los estudios realizados en nuestro laboratorio sobre la reactividad de 4-sulfonatos derivados de monosacáridos de distinta configuración, y con diferentes grupos protectores en posición 2 y 3, frente a la reacción de sustitución con nucleófilos precursores del grupo tiol. La estrategia sintética empleada para la síntesis de 190, a partir de L-ramnosa, consistió en la obtención del metil α -L-ramnopiranosido, cuyos HO-2 y HO-3 se protegieron por acetona. Con el objeto de invertir la configuración de C-4 se oxidó el hidroxilo libre (HO-4) del metil 2,3-*O*-isopropilidén- α -L-ramnopira-

nósido (164) y el carbonilo generado se redujo estereoselectivamente con NaBH_4 , para obtener el metil 6-desoxi-2,3-*O*-isopropilidén- α -L-talopiranosido (167).

Se prepararon diferentes 4-*O*-sulfonil derivados de 167 [(mesilato (168), nosilato (169) y triflato (171)] para analizar la reactividad en la posterior etapa de sustitución. Los intentos de sustitución del grupo sulfonato de 168, 169 y 171 por KSCN resultaron infructuosos. Se consideró que el anillo dioxolano fusionado con el ciclo piranósico introducía mayor rigidez en el sistema que si HO-2 y HO-3 se derivatizaban, por ejemplo, como acetato. Una molécula más flexible podría adoptar una conformación adecuada para la sustitución nucleófila sobre C-4. Se prepararon pues el metil 2,3-di-*O*-acetil-6-desoxi-4-*O*-[*p*-nitrobencén)sulfonil]- α -L-talopiranosido (175) y el metil 2,3-di-*O*-acetil-6-desoxi-4-*O*-trifluorometan-sulfonil- α -L-talopiranosido (176). El triflato 176 experimentó la sustitución por KSCN, conduciendo al tiociano derivado de configuración *mano* (177) con rendimiento moderado (53%). La resistencia de los diversos derivados sulfonilados de la serie *talo* a la reacción de sustitución del C-4 se justificó considerando un efecto repulsivo β -*cis*-axial, que operaría en el estado de transición entre el grupo saliente (sulfonato) y el sustituyente axial de C-2. Por reducción del 4-tiocianato de configuración *L-mano* (177) se obtuvo el tiol piranósico 183, el cual por acetólisis produjo el tetraacetato piranósico 185 como único producto. La desacetilación de 185 condujo a la 4-tio-*L*-ramnosa (190), en su configuración furanósica, inusual para una hexosa. Por acetilación de 190 se obtuvo la mezcla anomérica de los tetraacetatos furanósicos 191 y 192. En base a las constantes de acoplamiento (*J*) entre los protones del anillo furanósico se realizó su análisis conformacional, mediante el procedimiento previamente desarrollado en este laboratorio, el cual indicó que ambos anómeros (191 y 192) se encuentran poblando la región 2T_3 del itinerario pseudorotacional.

Por otra parte, nuestro interés en la síntesis de tiolactonas surgió de la diversidad de aplicaciones en síntesis asimétrica de los anillos lactónicos de 5 miembros, en particular de la **D**-ribono-1,4-lactona, utilizada como precursora de numerosos productos naturales. Se ha descrito el uso de ésta para la construcción de estructuras cíclicas y acíclicas, de ciclopentenonas quirales empleadas en la preparación de nucleósidos carbocíclicos y de sistemas oxabíclicos relacionados estructuralmente con las prostaciclinas. La 4-tio-**D**-ribono-1,4-lactona (**193**) constituiría un compuesto de partida conveniente para la síntesis de productos naturales, o sus análogos azufrados.

El análisis retrosintético de la 4-tio-**D**-ribono-1,4-lactona (**193**) sugería un precursor con la configuración de C-4 invertida, por lo cual la **L**-lixono-1,4-lactona resultaba un compuesto de partida conveniente. Puesto que ésta no es comercial, se partió de la **L**-gulono-1,4-lactona (**196**), la cual presenta la misma relación estereoquímica en todos los carbonos del anillo pero con un átomo de carbono más en la cadena lateral. Por di-*O*-isopropilidenación de **196** e hidrólisis regioselectiva se obtuvo la 2,3-*O*-isopropilidén-**L**-gulono-1,4-lactona (**198**), la cual se oxidó con IO_4^- para degradar la cadena lateral, con formación de un aldehído en C-5. Por reducción quimioselectiva con NaBH_3CN a pH 4 se obtuvo la 2,3-*O*-isopropilidén-**L**-lixono-1,4-lactona (**203**), cuyo HO-5 se derivatizó como tosilato. La 2,3-*O*-isopropilidén-5-*O*-(*p*-toluensulfonil)-**L**-lixono-1,4-lactona (**204**) reaccionó con NaMeO , el cual indujo la apertura del anillo lactónico por ataque al carbonilo para dar el éster metílico. Simultáneamente el HO-4 desplazó al tosilato de C-5, originando el 4,5-epóxido **205**. Este compuesto se convirtió, por reacción con tiourea, en el 4,5-epitioderivado **206**, con inversión de la configuración del C-4 (serie **D**-ribo). El paso siguiente consistió en la apertura regioselectiva del anillo tiirano por acción de un nucleófilo sobre el C-5 de manera que el grupo S^- generado promoviera la tiolactonización. Así, por reacción con KOAc-HOAc en DMF se obtuvo la 5-*O*-

acetil-2,3-*O*-isopropilidén-4-tio-**D**-ribono-1,4-lactona (207), y por hidrólisis ácida de los grupos protectores, la 4-tio-**D**-ribono-1,4-lactona (193), con un rendimiento total del 20% a partir de 196 (37% a partir de 200).

Con el propósito de verificar si la metodología empleada anteriormente podía extenderse a la síntesis de otras tiolactonas, se procedió a sintetizar la 4-tio-**L**-lixono-1,4-lactona (209) a partir de **D**-ribono-1,4-lactona (60). La tiolactona de configuración *lixo* resultaba además de interés porque difiere de su diastereoisómera 193 en la configuración de C-4, y es este carbono el que actúa como centro estereogénico en numerosas síntesis asimétricas que emplean aldonolactonas como precursores quirales.

Por tratamiento de la 2,3-*O*-isopropilidén-5-*O*-(*p*-toluensulfonil)-**D**-ribono-1,4-lactona (82) con NaMeO se obtuvo el derivado oxirano 212. El epóxido de 212 se convirtió en el tiirano 213 por reacción con tiourea. En este proceso se produjo inversión de C-4, y en el paso siguiente el metil 4,5-didesoxi-4,5-epitio-2,3-*O*-isopropilidén-**L**-lixonato de metilo (213) experimentó apertura del anillo tiirano y tiolactonización por calentamiento con KOAc-DMF, para dar la 5-*O*-acetil-2,3-*O*-isopropilidén-4-tio-**L**-lixono-1,4-lactona (214). Por remoción de los grupos protectores se obtuvo la 4-tio-**L**-lixono-1,4-lactona (209), con un rendimiento del 32% a partir de 60.

Los derivados 2,3-insaturados de aldonolactonas, denominados comúnmente butenólidos (2-buten-4-ólidos) son compuestos versátiles de amplio uso en síntesis. Por ello, se planteó como última meta de este trabajo la obtención de 2-buten-4-tiólidos a partir de las tioaldonolactonas preparadas previamente.

En primera instancia se procedió a proteger selectivamente el hidroxilo primario de las tiolactonas 193 y 209, empleándose al *ter*-butildifenilsilano como grupo protector. Se aplicaron luego las siguientes reacciones a los derivados 5-*O*-

sililados **220** y **225**, con la finalidad de convertir en un doble enlace al sistema diol de C-2, C-3:

- i) tratamiento con *N,N*-dimetilformamida dimetil acetal, seguido de la eliminación del anillo 2-dimetilamino-1,3-dioxolano de **221** y **228** por pirólisis con Ac_2O , o por formación de la sal de amonio cuaternaria (por tratamiento con MeI) y posterior pirólisis.
- ii) preparación de los tionocarbonatos **222** y **226**, y eliminación reductiva con Ni-Raney;
- iii) síntesis de los derivados 2,3-di-*O*-acetilado (**233**) y 2,3-di-*O*-benzoilado (**234**) para realizar una eliminación con Sml_2 .

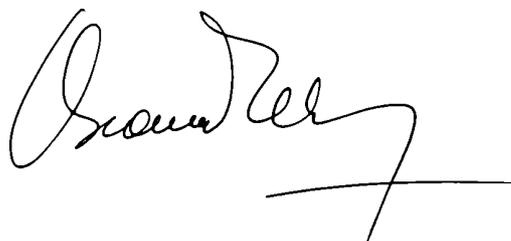
Mediante los procedimientos ii) y iii) se obtuvieron los derivados tiobutenólidos **223** y **227** con rendimientos aceptables. El poder rotatorio de estos productos resultó, como era de esperar, de signo contrario y de aproximadamente el mismo valor. Sin embargo, el valor absoluto del poder rotatorio registrado resultaba llamativamente bajo si se comparaba con el de butenólidos análogos oxigenados, sugiriendo racemización durante la eliminación. Se intentó determinar la pureza óptica de **223** y **227** mediante métodos físicos (ccd con selector quirral y desplazamiento de las señales de RMN- ^1H por complejos de lantánidos con ligandos quirales), pero los resultados no fueron concluyentes. Se recurrió entonces a una transformación química, procediéndose a hidrogenar (Pd/C) los tiobutenólidos **223** y **227**, pero también en este caso el valor absoluto del poder rotatorio de las 2,3-didesoxi-1,4-tiolactonas obtenidas (**224** y **235**) era pequeño. Cuando se realizó el tratamiento del 2,3-di-*O*-benzoil derivado **234** con Sml_2 en presencia de una fuente de hidrógeno (Bu^tOH) se obtuvo la (4R)-didesoxitiolactona **235'**, que presentaba las mismas propiedades espectroscópicas que las didesoxitiolactonas **234** y **235** obtenidas por otros métodos, pero su poder rotatorio era mayor ($-49,6^\circ$). Estos resultados indicaron que los métodos aquí empleados para la síntesis de

tiobutenólidos conducen a productos parcialmente racémicos. La racemización se justificaría si se considera la estabilización adicional del radical resultante de la abstracción de H'-4, por efecto del átomo de S del anillo. Afortunadamente la 2,3-didesoxitiolactona 235' se encontraría en alto grado de pureza enantiomérica y constituiría un precursor adecuado para ulteriores transformaciones sintéticas, incluyendo la preparación de tiobutenólidos quirales a partir de ella.

Parte de este Trabajo de Tesis dio origen a las siguientes publicaciones:

"Synthesis of 4-thio-L-rhamnofuranose", P. A. Zunszain and O. Varela, *Carbohydr. Res.*, **222**, 131 (1991)

"First synthesis of aldopentono-1,4-thiolactones", O. Varela and P. A. Zunszain, *J. Org. Chem.*, en prensa.



BIBLIOGRAFIA

1. Capon, R. J. y MacLeod, J. K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1200 (1987).
2. Hoffman, D. J. y Whistler, R. L. *Biochemistry*, **7**, 4479 (1968).
3. Shankland, D. L., Stark, J. H. y Whistler, R. L. *J. Insect. Physiol.*, **14**, 63 (1968).
4. Kim, J. H., Kim, S. H., Wahn, E. W. y Song, C. W. *Science*, **200**, 206 (1978).
5. Whistler, R. L., U. S. Patent N° 3.998.949 (1973).
6. Hellman, B., Lernmark, A., Sehlin, J., Taljedel, I. B. y Whistler, R. L. *Biochem. Pharmacol.*, **22**, 29 (1973).
7. Paranjpe, S. V. y Jagunathan, V. *Indian J. Biochem. Biophys.*, **8**, 227 (1971); *Chem. Abstr.*, **76**, 109531 (1972).
8. Claeysens, M. y De Bruyne, C. K. *Naturwissenschaften*, **52**, 515 (1965).
9. Hashimoto, H., Fujimori, T. y Yuasa, H. *J. Carbohydr. Chem.*, **9**, 683 (1990).
10. Frost, J. W. *Aldrichimica Acta*, **16**, 39 (1983).
11. Grimshaw, C. E., Whistler, R. L. y Cleland, W. W. *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 1521 (1979).
12. Grimshaw, C. E., Cleland, W. W. y Whistler, R. L. *Carbohydr. Res.*, **82**, 353 (1980).
13. Cicero, D. O. *Tesis Doctoral*, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires (1989).
14. Yuasa, H., Izukawa, Y. y Hashimoto, H. *J. Carbohydr. Chem.*, **8**, 753 (1989).
15. Bredenkamp, M.W., Holgapel, C.W. y Swanepoel, A.D. *Tetrahedron Lett.*, **31**, 2759 (1990).
16. Hashimoto, H., Kawanishi, M. y Yuasa, H. *Tetrahedron Lett.*, **32**, 7087 (1991)
17. Hughes, N.A., Munkombwe, N. M. y Todhunter, N. D., *Carbohydr. Res.*, **216**, 119 (1991).
18. Dyson, M. R., Coe, P. L. y Walker, R. T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 741 (1991)

-
19. Brånalt, J., Classon, B., Kvarnstrom, I., Niklasson, G., Samuelsson, B. y Svensson, S.C.T. Comunicación A010, *XVIIth Intern. Carbohydr. Symposium*, París, Francia (1992).
 20. Izquierdo Cubero, I., Plaza López-Espinosa, M. T., Richardson, A. C. y Suárez Ortega, M. D. *Carbohydr. Res.*, **242**, 109 (1993).
 21. Owen, L. N. y Ragg, P. L. *J. Chem. Soc. (C)*, 1291 (1966).
 22. Stevens, C. L., Glinski, R. P., Taylor, G., Blumberg, P. y Sirokman, F. *J. Am. Chem. Soc.*, **88**, 2073 (1966).
 23. Hanessian, S. *Chem. Commun.*, 796 (1966).
 24. Owen, L.N. *Chem. Commun.*, 526 (1967).
 25. Cicero, D., Varela, O. y Lederkremer, R. M. *Carbohydr. Res.* **211**, 295 (1991)
 26. Richardson, A. C., *Carbohydr. Res.*, **10**, 395 (1969)
 27. Varela, O., Cicero, D. y Lederkremer, R. M. *J. Org. Chem.*, **54**, 1884 (1989).
 28. Cicero, D., Varela, O. y Lederkremer, R. M. *Tetrahedron*, **46**, 1131 (1990).
 29. Varela, O. y Lederkremer, R.M. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **50** (1992) (en prensa)
 30. *Aldrichimica Acta*, **22**, 49 (1989).
 31. Bhat, K. L., Chen, S.-Y. y Joullié, M. M.. *Heterocycles*, **23**, 691 (1985).
 32. Wang, C.-L. J., Stam, S.H. y Salvino, J. M. *Tetrahedron Lett.*, **29**, 1107 (1988).
 33. Borcharding, D.R., Scholtz, S.A. y Borchardt, R. T. *J. Org. Chem.*, **52**, 5457 (1987).
 34. Wolfe, M. S., Borcharding, D. R. y Borchardt, R. T. *Tetrahedron Lett.*, **30**, 1453 (1989).
 35. Wolfe, M. S., Anderson, B. L., Borcharding, D. R. y Borchardt, R. T. *J. Org. Chem.*, **55**, 4712 (1990).
 36. Ortuño, R. M., Mercé, R. y Font, J. *Tetrahedron Lett.*, **27**, 2519 (1986).

-
37. Baird, P. D., Dho, J.C., Fleet, G. W. J., Peach, J. M., Prout, K. y Smith, P.W. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 1785 (1987).
 38. Suh, H. y Wilcox, C. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 470 (1988).
 39. Knapp, S. y Dhar, T. G. M. *J. Org. Chem.*, **56**, 4096 (1991).
 40. Ariza, J., Díaz, M., Font, J. y Ortuño, R.M. *Tetrahedron*, **49**, 1315, (1993).
 41. De Bernardo, S., Tenghi, J. P., Sasso, G., Weigele, M. *J. Org. Chem.*, **50**, 3457 (1985).
 42. Drew, M. G. B., Mann, J. y Thomas, A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, 2279 (1986).
 43. Ortuño, R.M., Bigorra, J. y Font, J. *Tetrahedron*, **43**, 2199 (1987).
 44. Okabe, M., Sun, R.-C., Tam, S.Y.-K., Todaro, L.J. y Coffen, D.L. *J. Org. Chem.*, **53**, 4780 (1988).
 45. Hanessian, S. y Murray, P. J. *Tetrahedron*, **21**, 5055 (1987).
 46. Hanessian, S. *Aldrichimica Acta*, **22**, 3 (1989).
 47. Block, E. *Org. Reactions*, **30**, 457 (1983).
 48. Camps, P., Cardellach, J., Font, J., Ortuño, R.M. y Ponsati, O. *Tetrahedron*, **38**, 2395 (1982).
 49. Corey, E. J. y Winter, R. A. E. *J. Am. Chem. Soc.*, **85**, 2677 (1963).
 50. Hanessian, S., Bargiotti, A. y Larue, M. *Tetrahedron Lett.*, 737 (1978).
 51. Crank, G., Eastwood, F. W. *Aust. J. Chem.* **17**, 1392 (1964).
 52. Ireland, R.E., Anderson, R.C., Badoud, R., Fitzsimmons, B.J., McGarvey, G.J., Thaisrivongs, S. y Wilcox, C.S. *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 1988 (1983).
 53. Vekemans, J.A.J.M., Franken, G.A.M., Dapperens, C.W.M., Godefroi, E.F. y Chittenden, G.J.F., *J. Org. Chem.*, **53**, 627 (1988).
 54. Ireland, R.E. y Vevert, J. P. *Can. J. Chem.* **59**, 572 (1981).
 55. Vekemans, J.A.J.M., Boerekamp, J., Godefroi, E.F. y Chittenden, G.J.F. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **104**, 266 (1985).

-
56. Garegg, P. J. y Samuelsson, B. *Synthesis*, 469 (1979).
 57. Inanaga, J., Katsuki, J. y Yamaguchi, M. *Chem. Lett.*, 1025 (1991).
 58. Hanessian, S., Girard, C. y Chiara, J. L. *Tetrahedron Lett*, **33**, 573 (1992).
 59. Akagi, M., Tejima, S. y Haga, M. *Chem. Pharm. Bull* **8**, 1114 (1960).
 60. Dominguez, J. N. y Owen, L. N. *Carbohydr. Res.*, **75**, 101 (1979).
 61. Yuasa, H., Tamura, J., Hashimoto, H. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, 2763 (1990).
 62. Kuzuhara, H. y Fletcher, H. G. *J. Org. Chem.*, **32**, 2531 (1967).
 63. Horton, D. y Wander, J. D., en Pigman W., Horton, D. y Wander, J. D. (Eds) *"The Carbohydrates: Chemistry and Biochemistry"*, Vol. IB, Academic Press, New York, 799-842 (1980).
 64. Reist, E. J., Gueffroy, D. E. y Goodman, L. *J. Am. Chem. Soc.*, **86**, 5658 (1964).
 65. Reist, E. J., Fisher, L. V. y Goodman, L. *J. Org. Chem.*, **33**, 189 (1968).
 66. Nayak, U. G., y Whistler R. L. *J. Chem. Soc. Chem. Commun*, 434 (1969).
 67. Whistler, R. L. Nayak, U. G. y Perkins Jr., A. W. *J. Org. Chem.*, **35**, 519 (1970).
 68. Bobek, M. y Whistler, R. L. *Methods Carbohydr. Chem.* **6**, 292 (1972).
 69. Owen, L. N. y Ragg, P. L. *J. Chem. Soc (C)*, 1291 (1966).
 70. Vegh, L., Hardegger, E. *Helv. Chim. Acta*, **56**, 2020 (1973).
 71. Gross, B. y Oriez, F. X. *Carbohydr. Res.*, **36**, 385 (1974).
 72. Boigegrain, R. A. y Gross, B. *Carbohydr. Res.*, **41**, 135 (1975).
 73. Shah, R. H., Bose, J. L. y Bahl, O. P. *Carbohydr. Res.*, **77**, 107 (1979).
 74. Classon, B., Garegg, P. J., Samuelsson, B. y Zhengchun, L. *J. Carbohydr. Chem.*, **6**, 593 (1987).
 75. Jann, K. y Westphal, *The Antigens*, Academic Press, New York, Vol. III, 1 (1975).
 76. Collins, P. M. y Overend, W. G. *J. Chem. Soc.*, 1912 (1965).
 77. Defaye, J., Gadelle, A. y Angyal, S. J. *Carbohydr. Res.*, **126**, 165 (1984).

-
78. Clode, D. M., Horton, D. y Weckerle, W. *Carbohydr. Res.*, **49**, 305 (1976).
 79. Evans, M. E. *Carbohydr. Res.*, **21**, 473 (1972).
 80. Lipták, A., Imre, J. y Nánási, P. *Carbohydr. Res.*, **92**, 154 (1981).
 81. Lawton, B. T., Szarek, W. A. y Jones, J. K. N. *Carbohydr. Res.*, **10**, 456 (1969).
 82. Karplus, M. *J. Chem. Phys.*, **30**, 11 (1959).
 83. Lipták, A., Nánási, P., Neszmélyi, A. y Wagner, H., *Carbohydr. Res.*, **86**, 133 (1980).
 84. Horton, D. y Hutson, D. H. *Adv. Carbohydr. Chem.*, **18**, 123 (1963).
 85. Höfle, G., Steglich, W. y Vorbrüggen, H. *Angew. Chem., Int. Ed. Eng.*, **17**, 569 (1978).
 86. Bock, K. y Pedersen, C. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, **41**, 27 (1983).
 87. Stang, P. J., Hanack, M., Subramanian, L. R., *Synthesis*, **85** (1982).
 88. Berman, E., Daman, M. E. y Dill, K. *Carbohydr. Res.*, **116**, 144 (1983).
 89. Breitmaier, E. y Voelter, W. *Carbon-13 NMR Spectroscopy*, 3rd. ed., VCH, Germany, 223 (1987).
 90. Haines, A. H. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, **33**, 11 (1976).
 91. Perlin, A. S. *M.T.P. Intern. Rev. Sci. Org. Chem., Series Two*, **7**, 1 (1976).
 92. Brimacombe, J. S., Ching, O. A., Stacey, M. *Carbohydr. Res.*, **8**, 498 (1968).
 93. Reist, E. J., Spencer, R. R., Calkins, D. F., Baker, B. R. y Goodman, L. *J. Org. Chem.*, **30**, 2312 (1965).
 94. Wticzak, Z. J., *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, **44**, 91 (1986).
 95. Angyal, S. J., *Carbohydr. Res.*, **77**, 37 (1979).
 96. Bundle, D. R. y Lemieux, R. U. *Methods Carbohydr. Chem.*, **7**, 79 (1976).
 97. Cicero, D. y Varela, O. *Tetrahedron*, **46**, 8019 (1990).
 98. Altona, C., Geise, H. J. y Romers, C. *Tetrahedron*, **24**, 13 (1968).
 99. Haasnoot, C.A.G., de Leeuw, F.A.A.M y Altona, C. *Tetrahedron*, **36**, 2783 (1980).

-
100. Sproviero, E.M. y Burton, G. *Comunicación FQ2*, IX Simposio Nacional de Química Orgánica, Huerta Grande, Argentina (1993).
 101. Serianni, A.S. y Barker, R. *J. Org. Chem.*, **49**, 3292 (1984).
 102. Vishveshwara, S. y Rao, V. S. R., *Carbohydr. Res.*, **104**, 21, (1982).
 103. Kovácik, V., Kovác, P. y Whistler, R. L. *Carbohydr. Res.*, **31**, 377 (1973).
 104. Lederkremer, R. M., Casal, O. L., Alves, M. J. M. y Colli, W. *FEBS Lett*, **116**, 25 (1980).
 105. Lerner, L.M. *Carbohydr. Res.*, **9**, I (1969).
 106. Hulyalkar, R.K. y Jones, J.K.N. *Can J. Chem.*, **41**, 1898 (1963).
 107. Lerner, L.M., Kohn, B.D. y Kohn, P. *J. Org. Chem.*, **33**, 1780 (1968).
 108. Wu, J. y Serianni, A. S. *Carbohydr. Res.*, **210**, 51 (1991).
 109. Barbat, J., Gelas, J. y Horton, D. *Carbohydr. Res.*, **219**, 115 (1991).
 110. Varela, O., Marino, C. y Cicero, D. *An. Asoc. Quím. Argent.*, **79**, 107 (1991).
 111. Lane, C. F. *Synthesis*, 135 (1975).
 112. Morgenlie, S. *Acta Chem. Scand. B*, **29**, 367 (1975).
 113. Schaffer, R. *J. Res. Natl. Bureau Standards*, **65A**, 507 (1961).
 114. Kabalka, G. W., Varma, M. y Varma, R.S. *J. Org. Chem.*, **51**, 2386 (1986).
 115. Ho, P.T. y Davies, N. *Synthesis*, 462 (1983).
 116. Whistler, R.L. y Lake, W. C. *Methods Carbohydr. Chem.*, **6**, 286 (1972).
 117. Zefirov, N.S.; Blagoveshchensky, V.S., Kazimirchik, I.V; Surova, N.S. *Tetrahedron*, **27**, 3111 (1971).
 118. Angelotti, T., Krisko, M., O'Connor T. y Serianni, A. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 4464 (1987).
 119. Petersson, G., Samuelson, O., Anjou, K. y von Sydow, E. *Acta Chem. Scand.*, **21**, 1251 (1967).
 120. Sharkey, A. G., Jr., Friedel, R. A. y Langer, S. H. *Anal. Chem.*, **29**, 770 (1957).

-
121. Sweeley, C.C., Elliot, W.H., Fries, I. y Ryhage, R. *Anal. Chem.*, **37**, 1549 (1966).
 122. Hough, L., Jones, J. K. N., Mitchell, D.L. *Can. J. Chem.* **36**, 1720 (1958).
 123. Shah, R.H. *Carbohydr. Res.* **155**, 212 (1986).
 124. Kandil, A.A. y Slessor, K.N. *J. Org. Chem.* **50**, 5649 (1985).
 125. Hoffmann, R.W. y Ladner, W. *Chem. Ber.* **116**, 1631 (1983).
 126. Carey, F.A. y Sundberg, R. J. *Advanced Organic Chemistry, Part A, 3rd. Ed.* New York, 236 (1990).
 127. Poupko, R., Luz, Z. y Zimmermann, H. *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 5307 (1982).
 128. Cremer, D. y Pople, J.A. *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 1358 (1975).
 129. Gress, M.E. y Jeffrey, G.A. *Carbohydr. Res.*, **50**, 159 (1976).
 130. Horton, D. y Walaszek, Z. *Carbohydr. Res.*, **105**, 111 (1982).
 131. Jeffrey, G. A., Rosenstein, R. D. y Vlasse, M. *Acta Crystallogr.*, **22**, 724 (1967)
 132. Berman, H. M., Rosenstein, R. D. y Southwick, J. *Acta Crystallogr. Sect. B*, **27**, 7 (1971).
 133. Kinoshita, Y., Ruble, J.R. y Jeffrey, G.A. *Carbohydr. Res.*, **92**, 1 (1981).
 134. Sheldrick, B. *Acta Crystallogr. Sect. B*, **29**, 2631 (1973).
 135. Glick, R.E y Bothner-By, A.A. *J. Chem. Phys.*, **25**, 362 (1956).
 136. Sasaki, H., Oishi, H., Hayashi, T., Matsuura, I., Ando, K y Sawada, M. *J. Antibiotics*, **35**, 396 (1982).
 137. Omura, S., Iwai, Y., Nakagawa, A., Iwata, R., Takahashi, Y. Shimizu, H. y Tanaka, H. *J. Antibiotics*, **36**, 109 (1983).
 138. Omura, S., Nakagawa, A., Iwata, R. y Hatano, A. *J. Antibiotics*, **36**, 1781 (1983).
 139. Dolak, L.A., Castle, T. M., Truesdell, S.E y Sebek, O.K. *J. Antibiotics*, **39**, 26 (1986).

-
140. Shizuri, Y., Niwa, M., Furukawa, H. y Yamamura, S. *Tetrahedron Lett.*, **24**, 1053 (1983).
 141. Hinckley, C. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **91**, 5169 (1969).
 142. Hinckley, C.C. *J. Org. Chem.*, **35**, 2834 (1970).
 143. Hofer, O. en *Topics in Stereochemistry*, **9**, 111 (1976) Allinger, N.L. y Eliel, E.L., Eds.
 144. Offermann, W. y Mannschreck, A. *Tetrahedron Lett.*, **22**, 3227 (1981).
 145. Inanaga, J., Sakai, S., Handa, Y., Yamaguchi, M. y Yokoyama, Y. *Chem.Lett.* 2117 (1991).
 146. Natale, N.R. *Org. Prep. Proced. Int.*, **15**, 387 (1983).
 147. Uneyama, K., Namba, H. y Oae, S. *Bull. Chem. Soc. Japan* **41**, 1928 (1968).
 148. Biddles, I., Hudson, A., y Wiffen, J.T. *Tetrahedron*, **28**, 867 (1972)
 149. Dominguez, X. A., Lopez, I. C. y Franc, R. *J. Org. Chem.*, **26**, 1625 (1961).
 150. Fukuzawa, S., Nakanishi, A., Fujinami, T., y Sakai, S., *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, 1669 (1988).
 151. Orton, K. J. P. y Bradfield, A. E. *J. Chem. Soc.* , 983 (1927).
 152. Lund, H. y Bjerrum, J. *Ber.* **64**, 210 (1931).
 153. Burfield, D. R. y Smithers, R. H. *J. Org. Chem.* **43**, 3966 (1978).