

Tesis de Posgrado

Precusores sintéticos del tromboxano A2 y análogos estructuralmente relacionados

Moradei, Oscar Miguel

1996

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:

Moradei, Oscar Miguel. (1996). Precusores sintéticos del tromboxano A2 y análogos estructuralmente relacionados. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires. http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis_2863_Moradei.pdf

Cita tipo Chicago:

Moradei, Oscar Miguel. "Precusores sintéticos del tromboxano A2 y análogos estructuralmente relacionados". Tesis de Doctor. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires. 1996. http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis_2863_Moradei.pdf

EXACTAS UBA

Facultad de Ciencias Exactas y Naturales



UBA

Universidad de Buenos Aires

UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES

FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS Y NATURALES

**“PRECURSORES SINTETICOS DE
TROMBOXANO A₂ Y ANALOGOS
ESTRUCTURALMENTE RELACIONADOS”**

Director de Tesis
Dra. Alicia Fernández Cirelli

Lugar de trabajo
Departamento de Química Orgánica

Oscar Miguel Moradei

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

-1996-

2863

42

Dedicada a Silvana Leit, mi *compañera en la vida*, quien compartió los logros y las penurias de este trabajo de tesis durante toda su realización, y que por su incondicional apoyo, comprensión y ayuda es parte inseparable del mismo; y a Julieta, nuestra hija, que además del enorme estímulo y alegría que me brindó resignó muchas horas extras de mi compañía para que esta tesis fuera realizada.

Destaco mi agradecimiento a la Dra. Alicia Fernández Cirelli, quien además de sugerir el tema que originó el presente trabajo, me brindó la libertad, la confianza y los medios necesarios que posibilitaron mi crecimiento en la investigación científica, y por transmitir su experiencia y su tesón.

Agradezco también:

A la Universidad de Buenos Aires y a la CIC por las becas que me han otorgado y que facilitaron el desarrollo de éste trabajo.

Al Departamento de Química Orgánica (FCEN-UBA) el haberme concedido el lugar de trabajo.

A la UMYMFOR (CONICET-FCEN) por el equipo técnico suministrado y en particular a la Lic. M. Marcote por los microanálisis realizados.

A la Dra. C. du Mortier por su amistad y colaboración permanente.

Al Dr. E. Gros por sus valiosas y enriquecedoras opiniones.

Al Dr. A. Vitale por la colaboración en el montaje de los equipos e inestimables enseñanzas en el campo de la CLAP.

Al Dr. O. Varela por sus comentarios certeros y su guía siempre espontánea.

Al Dr. J. Sproviero por sus expertas sugerencias.

A la Dra. Rosa M. de Lederkremer, por guiar mis primeros pasos en la investigación científica

A los Dres. J. B. Rodríguez, S. Giacobello y J. Covián y a la Lic. C. Tettamanzi por los espectros de RMN realizados.

Al Dr. J. Montserrat (Universidad de Oviedo, España) por los espectros de RMN-³¹P.

Al Dr. J. Thiem de la Universidad de Hamburgo (Alemania) por los espectros de 2D-RMN.

Al Sr. G. Arabehty por su dedicación durante mi aprendizaje en la operación de los equipos de RMN.

A Javier Montserrat, Mariano Castro, Alberto Ghini, Víctor Conzonno, Juan B. Rodríguez, Alejandro Nin, Gerardo Caballero, Jorge Aznáres, María Laura Uhrig, Sergio Giacobello, Darío Doller, Osvaldo Teme Centurión, Carlos Lima, Daniel Cicero, Leonardo Iglesias, José Kovensky y Javier Covián por su amistad.

A todo el personal del Departamento de Química Orgánica por la cordial relación mantenida.

...pero cuando crea una geometría, sin preocuparse de deducirla hasta el fin de consecuencia en consecuencia, pues ese trabajo sobrepasa su tiempo y sus fuerzas, suscita el ejército de 10.000 comentadores que pulen los teoremas, exploran los caminos fértiles y recogen los frutos del árbol.

Antoine de Saint Exupéry

Abstract

“Synthetic Precursors of Thromboxane A₂ and Structurally Related Compounds”

Carbohydrates are readily accessible and suitable as starting materials for the synthesis of chiral compounds of biological significance. In this work, the synthesis of thromboxane A₂ (TXA₂) from monosaccharides is described. The biological activity as well as the instability of TXA₂ are due to the presence of a dioxabicyclo[3.1.1]heptane system.

A simple and efficient synthetic route was developed starting with D-galactose since the axial disposition of the 4-hydroxyl group allows its regioselective oxidation to give a 4-ulose, precursor of the heterocyclic nucleus present in thromboxanes. Horner-Wadsworth-Emmons olefination yielded anomalous products, which involved phosphorylation of enolic oxygen at C-3 with unusual stereospecificity. A mechanism involving a phosphonate - phosphate like rearrangement through a five-membered intermediate followed by benzoate elimination is proposed. Evidence is presented for conjugate addition. A detailed study of heterogeneous hydrogenation of the synthesised dienopyranosides allowed the obtention of compounds with the functionality and stereochemistry present in the heterocyclic portion of thromboxanes.

Key words: Thromboxanes / HWE olefination / Phosphonate-phosphate rearrangement / Hydrogenation of dienopyranosides / 4-uloses / 3,4-enuloses.

Sumario

“Precusores Sintéticos de Tromboxano A₂ y Análogos Estructuralmente Relacionados”

Los hidratos de carbono son compuestos fácilmente accesibles y apropiados para la síntesis de sustancias quirales de interés biológico. En este trabajo se describe la síntesis de precursores de tromboxano A₂ (TXA₂) a partir de monosacáridos. El TXA₂ presenta propiedades vasoconstrictoras y su actividad, así como su inestabilidad, se deben al núcleo dioxabicyclo[3.1.1]heptano presente en la molécula.

Se desarrolló una eficiente y rápida secuencia de síntesis que emplea D-galactosa como material de partida, ya que la disposición axial del grupo hidroxilo en C-4 facilita su oxidación regioselectiva para generar una 4-ulosa precursora del núcleo heterocíclico presente en tromboxanos. La olefinación de Horner-Wadsworth-Emmons condujo a productos de reacción no esperados. Se observó fosforilación del oxígeno enólico en C-3 y una estereoespecificidad poco común en este tipo de reacciones. Se propone un mecanismo que involucra un reordenamiento tipo fosfonato-fosfato a través de un intermediario de cinco miembros seguido de eliminación de benzoato. Se presentan evidencias de adición conjugada en este tipo de reacciones. Un estudio minucioso de la hidrogenación en medio heterogéneo y en medio homogéneo de los dienopiranósidos obtenidos permitió la obtención de compuestos con la funcionalidad y estereoquímica presentes en la porción heterocíclica de tromboxanos.

Palabras claves: Tromboxanos / Olefinación de HWE / Reordenamiento fosfonato-fosfato / Hidrogenación de dienopiranósidos / 4-ulosas / 3,4-enulosas.

Abreviaturas y acrónimos

Abreviaturas y acrónimos

| | |
|----------------|---|
| Ac | acetilo |
| Å | angström |
| Ar | arilo |
| anh. | anhidro(s) |
| atm | atmósfera(s) |
| Bn | bencilo |
| Bz | benzoilo |
| nBu ó Bu | n-butilo |
| tBu | <i>ter</i> -butilo |
| tBuDPS | (<i>ter</i> -butildifenil)sililo |
| tBuDMS | (<i>ter</i> -butildimetil)sililo |
| c | concentración |
| °C | grados centígrados |
| ccd | cromatografía en capa delgada |
| CLAR | cromatografía líquida de alta resolución |
| <i>m</i> -CPBA | ácido <i>meta</i> -cloroperoxibenzoico |
| COD | (<i>Z,Z</i>)-cicloocta-1,5-dieno |
| col. | colaboradores |
| COSY | espectroscopía de correlación homonuclear |
| d | doblete |
| 2D | bidimensional |
| DBU | 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno |
| dd | doble doblete |
| DEPT | espectroscopía de transferencia de polarización de ¹ H a ¹³ C |
| (DIPHOS-4) | 1,4-bis(difenilfosfino)butano |
| DMAP | 4-dimetilaminopiridina |
| DME | 1,2-dimetoxietano |
| DMF | <i>N,N</i> -dimetilformamida |
| DMSO | dimetilsulfóxido |
| dt | doble triplete |

| | |
|---------|---|
| EDAC | etil(dimetilaminoetil)carbodiimida.HCl |
| e.n.O | efecto nuclear de Overhauser |
| eq | equivalente molar |
| Et | etilo |
| Fig. | figura |
| g | gramo |
| h | hora |
| HETCOSY | espectroscopía de correlación heteronuclear |
| HMPA | hexametilfosforamida |
| Hz | Hertz |
| IR | infrarrojo |
| Im | imidazol |
| K | kilobytes |
| kPa | kiloPascal |
| LAH | hidruro de aluminio y litio |
| LDA | diisopropilamiduro de litio |
| LHMDS | Li(Me ₃ Si) ₂ N |
| Lit. | literatura |
| 2,6-Lut | 2,6-lutidina |
| m | multiplete |
| M | molar |
| Me | metilo |
| MHz | MegaHertz |
| µg | microgramos |
| µl | microlitros |
| µm | micrometros |
| mg | miligramo |
| ml | mililitro |
| mm | milímetro |
| min | minuto |
| Ms | metanosulfonilo (mesilo) |
| NBD | biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno (2,5-norbornadieno) |

| | |
|-------------------|---|
| Ni(Ra) | níquel de Raney |
| nm | nanometro |
| NMP | <i>N</i> -metilpirrolidina |
| NOESY | espectroscopia de correlación dipolar <i>via</i> e.n.O. |
| o | octeto |
| ODS | octadecilsilano |
| pág. | página |
| p.eb. | punto de ebullición |
| p.f. ó pto.fusión | punto de fusión |
| Ph | fenilo |
| ppm | partes por millón |
| iPr | <i>iso</i> -propilo |
| Py | piridina |
| RMN | resonancia magnética nuclear |
| s | singulete |
| ss | solución saturada |
| solv. | solvente |
| t | triplete |
| t.a. | temperatura ambiente |
| TBA | tributilamina |
| TBAF | fluoruro de tetrabutilamonio |
| TEA | triethylamina |
| Tf | trifluormetanosulfonato |
| TFA | ácido trifluoracético |
| THF | tetrahidrofurano |
| TMS | tetrametilsilano |
| Tr | trifenilmetilo (tritilo) |
| Ts | p-toluensulfonilo (tosilo) |
| UV | ultravioleta |

Introducción

El objetivo central del presente trabajo de tesis fue la síntesis de precursores útiles en la ruta sintética del tromboxano A₂ (TXA₂) ó análogos estructuralmente relacionados, usando como materia prima hidratos de carbono abundantes en la naturaleza.

Las alternativas sintéticas de tromboxanos y análogos descritos en la literatura parten de D-glucosa. Sin embargo la oxidación regioselectiva del grupo hidroxilo en C-4 para generar una 4-ulosa precursora del núcleo heterocíclico presente en tromboxanos, puede lograrse más eficientemente a partir de D-galactosa ya que la disposición axial de dicho grupo permite proteger el resto de los grupos hidroxilos más reactivos.

En el curso del trabajo sintético que condujo a la obtención de intermediarios clave, se han estudiado principalmente cuatro reacciones:

- a. Desacilación por transesterificación de derivados de hidratos de carbono, catalizada por aminas terciarias volátiles.
- b. Acetilación parcial de metil 6-O-(*t*-butildifenil)silil- α -D-galactopiranosido.
- c. Olefinación de Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) en 3,4-enulosas: mecanismo y quimioselectividad.
- d. Hidrogenación de dienopiranosidos ramificados empleando catálisis heterogénea y homogénea.

La desacilación de derivados de hidratos de carbono ha sido ampliamente estudiada. Sin embargo, los métodos descritos en literatura basados en reacciones de hidrólisis o alcoholisis en presencia de bases tienen inconvenientes tales como: uso de agua como reactivo, neutralización por agregado de ácidos, eliminación de sales del medio de reacción y tiempos prolongados que pueden favorecer reacciones laterales.

Las aminas terciarias poco impedidas y de bajo peso molecular pueden catalizar la reacción sin el empleo de agua, y por su volatilidad son eliminadas fácilmente del medio. La *N*-metilpirrolidina en metanol anhidro resultó eficaz para la desacetilación y desbenzoilación de una amplia variedad de derivados acilados de hidratos de carbono. Como ejemplo de su empleo en presencia de grupos lábiles,

se puede mencionar la desacetilación de la 3,4,6-tri-O-acetil-1,2-O-(1-metoxietilidén)- α -D-glucopiranososa, que se completó en 14 h con rendimiento cuantitativo y con aceptable grado de pureza.

Se encontró una importante selectividad en la acetilación controlada de metil 6-O-(*t*-butildifenil)silil α -D-galactopiranosido, aislándose el compuesto con el grupo hidroxilo de C-4 sin esterificar. A partir del metil 2,3-di-O-acetil-6-O-(*t*-butildifenil)silil- α -D-galactopiranosido se sintetizó la metil 3-O-acetil-6-O-(*t*-butildifenil)silil-2-desoxi- α -D-*eritro*-hexopiranosid-4-ulosa en dos pasos. Este azúcar es un importante precursor en la ruta sintética de tromboxanos.

Por otra parte, se llevaron a cabo benzoilaciones parciales sobre metil α -D-galactopiranosidos. Los compuestos obtenidos fueron precursores útiles en la preparación de metil 3-O-benzoil-2-desoxi- α -D-*glicero*-hex-2-enopiranosid-4-ulosas, compuestos clave en nuestra ruta sintética de tromboxanos.

La característica más destacable de la reacción de HWE sobre 3,4-enulosas fue la ausencia de productos “normales” de olefinación. Se observó fosforilación del oxígeno enólico en C-3 y una estereoespecificidad poco común en este tipo de reacciones. Se postuló un mecanismo que da cuenta de los productos formados y permitió explicar otros resultados anómalos de reacciones de olefinación descritos en la literatura. Por otra parte, se observó adición conjugada de reactivos de HWE y se analizaron las condiciones experimentales en las cuales este hecho poco usual podía producirse.

La hidrogenación con catálisis heterogénea de los sistemas diénicos sintetizados condujo a productos parcialmente hidrogenados por migración del doble enlace olefínico. La hidrogenación con catálisis homogénea fue completa pero condujo a la formación mayoritaria del producto en el que la adición de hidrógeno en el doble enlace endocíclico había tenido lugar por la cara opuesta a la esperada.

Un estudio minucioso de la reacción en ambas condiciones permitió obtener el metil 3-O-dictoxifosforil-4-C-[(metoxicarbonil) metil]-2,4-didesoxi- α -D-*ribo*-hexopiranosido (**50**) con 88 % de rendimiento. Este compuesto posee la funcionalidad y estereoquímica presentes en la porción heterocíclica de tromboxanos.

Capítulo 1

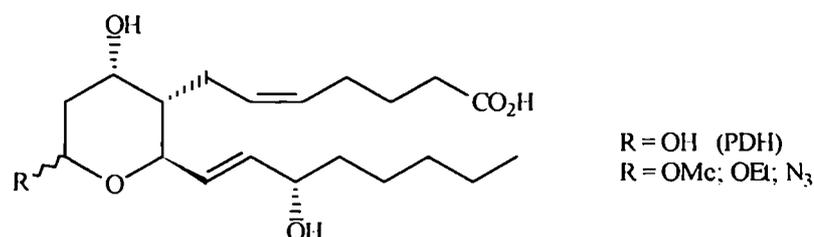
Estructura; Propiedades Fisiológicas y Alternativas Sintéticas de Tromboxano A2

Los primeros antecedentes de la existencia del tromboxano A₂ se remontan al trabajo de Piper y Vane¹ que observaron la contracción de una porción de aorta torácica de conejo inducida por una sustancia presente en efluentes perfundidos de pulmón de cobayo durante anafilaxis; en base a esta propiedad los autores denominaron a esa sustancia RCS (*rabbit aorta contracting substance*). Más tarde Vane² sugirió que la sustancia RCS sería un endoperóxido intermediario de la biosíntesis de prostaglandinas.

Los efectos biológicos de estos endoperóxidos concitaron especial interés cuando se comprobó que el ácido araquidónico causaba la agregación de plaquetas sanguíneas humanas^{3,4}.

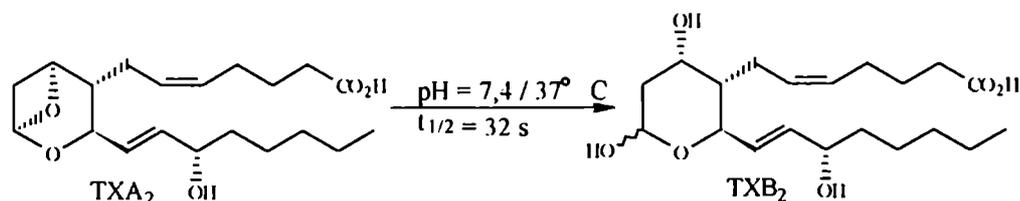
Hamberg y Samuelsson⁵ observaron la formación de una sustancia de propiedades biológicas similares a las presentada por la sustancia RCS cuando agregaban ácido araquidónico a plaquetas humanas y además comprobaron que tanto la sustancia RCS proveniente de pulmón de cobayo como la proveniente de plaquetas humanas consistía en un componente mayoritario muy inestable de $t_{1/2} = 32$ s (37 °C; pH = 7,4), además de otro componente minoritario (endoperóxido PGG₂ o PGH₂) y de un tercer componente que se identificó como el hemiacetal del ácido (9*R*,12*S*)-8-[(1*S*)-(1-hidroxi-3-oxopropil)-9,12-dihidroxi-5*Z*,10*E*-heptadecadienoico], que se llamó con el acrónimo PHD (oxopropil-heptadecadienoico) y era inactivo biológicamente.

Posteriores trabajos con ¹⁸O mostraban que el PHD se formaba por reordenamiento de PGG₂ y posterior adición de una molécula de agua⁶. Estos ensayos sugerían la existencia de algún intermediario muy inestable, que podía adicionar nucleófilos⁷. De esta manera se incubaron plaquetas con ácido araquidónico y por agregado de metanol se obtuvieron los derivados epiméricos metilados en el hidroxilo hemiacetalico del PHD. En forma análoga reaccionó el etanol y la azida sódica.



Fue así como se propuso que el componente mayoritario de la sustancia RCS de $t_{1/2} = 32$ s se correspondía con una estructura que posee un oxetano bicíclico en el núcleo acetálico, altamente tensionado y reactivo, que adicionaba fácilmente nucleófilos y explicaba su elevada labilidad en medio acuoso. Por su actividad biológica y por el anillo oxetano se llamó a este compuesto

tromboxano A₂ (TXA₂) y su producto de hidrólisis era el tromboxano B₂ (TXB₂), antes llamado PDH.

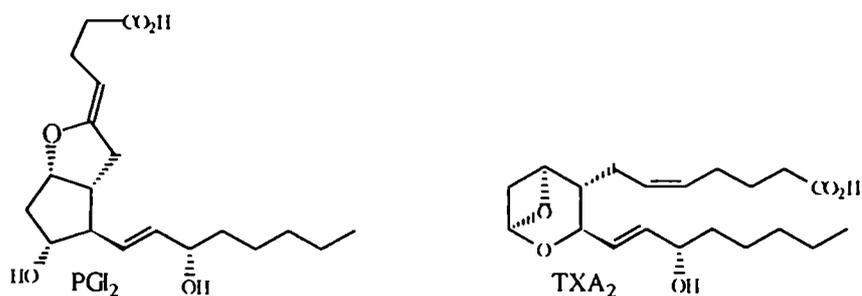


Más tarde se demostró que la sensibilidad hidrolítica le confiere al TXA₂ su propiedad vasoconstrictora^{7,8}.

1.1 Estructura y Actividad Biológica del ácido {2R-[2α(1E, 3S), 3β(Z), 4β, 6β]}-7-[tetrahydro-4,6-anhidro-2-(3-hidroxi-1-octenil)-2H-piran-3-il]-5-heptenoico (Tromboxano A₂).

Los eicosanoides son compuestos fisiológica y farmacológicamente activos que se derivan del metabolismo animal de ácidos eicosanoicos poliénicos. Se conocen tres series de eicosanoides según provengan de los ácidos *todocis*-8,11,14-eicosatrienoico; *todocis*-5,8,11,14-eicosatetraenoico; y *todocis*-5,8,11,14,17-eicosapentaenoico. Cada serie comprende el grupo de los prostanoideos (formado por prostaglandinas y tromboxanos) y el grupo de los leucotrienos. Estos grupos provienen de vías metabólicas que divergen y compiten entre sí y que se conocen, respectivamente, como la vía de la ciclooxigenasa y la vía de la lipooxigenasa.

Prostaglandinas (ej. PGI₂) y tromboxanos (ej. TXA₂) son hormonas locales sintetizadas con rapidez en el momento que se necesitan y actúan cerca de sus sitios de síntesis.



El ácido araquidónico (ácido *todocis*-5,8,11,14-eicosatetraenoico) es el sustrato en la biosíntesis de la segunda serie de eicosanoides. En particular, la biosíntesis de los prostanoideos correspondientes comienza con la oxidación catalizada por la enzima prostaglandín-endoperóxido

El producto de la ciclooxigenasa es el endoperóxido PGG₂, que por acción de la peroxidasa se transforma en el endoperóxido PGH₂, que es convertido en las prostaglandinas PGE₂ ó PGD₂ por acción de la enzima isomerasa específica, pero además puede ser transformado en la prostaciclina PGI₂ por acción de la prostaciclina sintetasa o en el tromboxano A₂ (TXA₂) por acción de la tromboxano sintetasa; este último se descompone para dar el tromboxano B₂ (TXB₂), fisiológicamente inactivo (figura 1.1)¹. Tanto el TXA₂ como la PGI₂ están fuertemente vinculados a los procesos de hemostasia. Cuando se produce la interrupción abrupta de la integridad vascular la trombina transforma al fibrinógeno en fibrina, que actúa como base de fijación de plaquetas sanguíneas. Esta interacción produce en las plaquetas unidas un cambio en su organización estructural y liberan TXA₂; esta sustancia induce la agregación de otras plaquetas contribuyendo a la formación del tapón laxo y además produce la vasoconstricción del vaso dañado a fin de disminuir el flujo sanguíneo. En contraste, el endotelio vascular sano produce PGI₂ que es un potente inhibidor del agregado plaquetario; por lo tanto, TXA₂ y PGI₂ son antagónicos y los factores que favorezcan la actividad de la PGI₂ (ó que inhiban la producción ó actividad del TXA₂) disminuirán la tendencia a la agregación plaquetaria, y si bien se prolongan los tiempos de coagulación de la sangre, se disminuyen los riesgos de aterosclerosis e infarto de miocardio además de otras patologías como la trombosis.

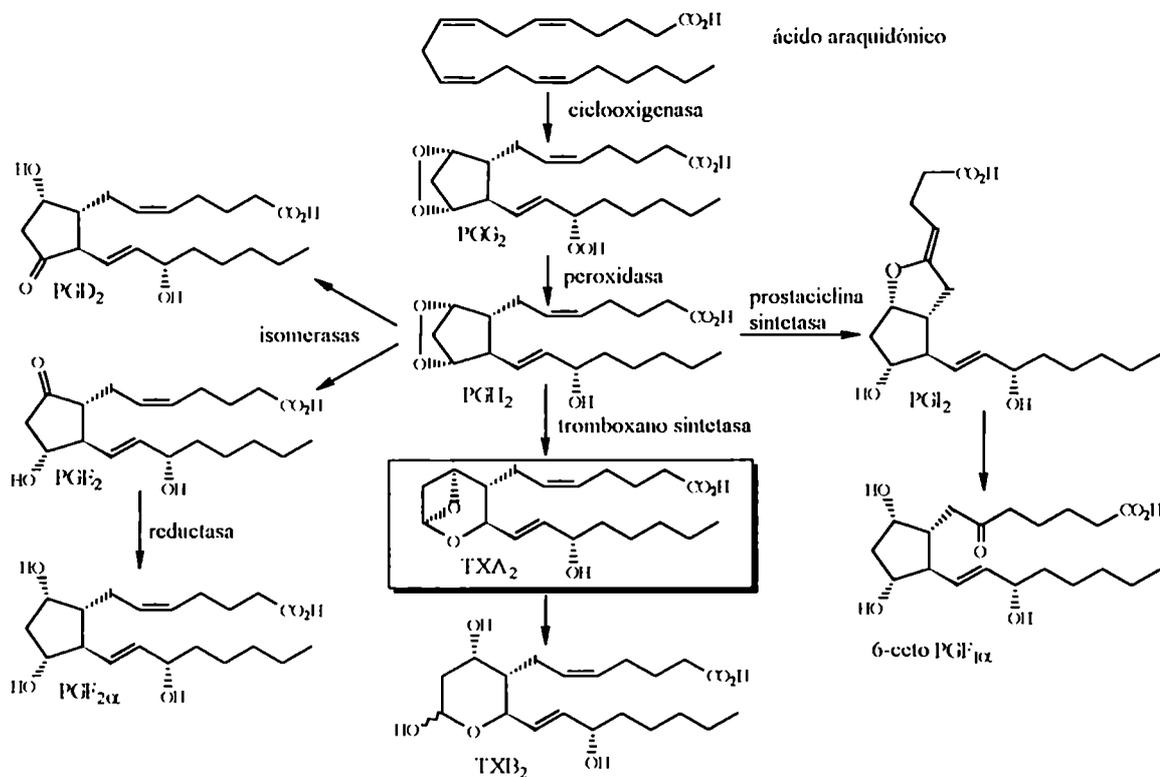
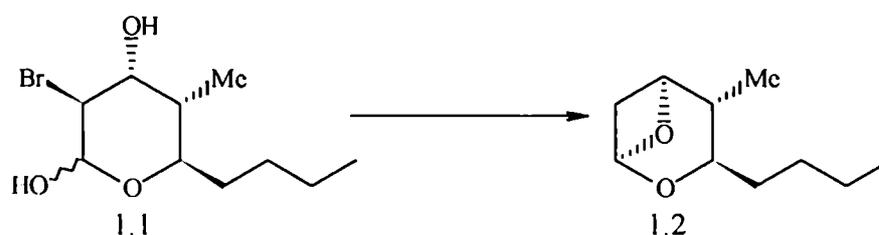
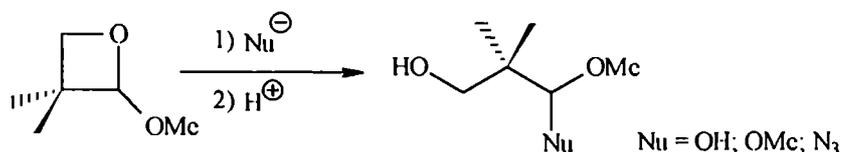


Figura 1.1

Como producto natural, el tromboxano A_2 no pudo ser aislado ni caracterizado como un compuesto puro, sin embargo Still y colaboradores⁹ lograron sintetizar, a partir del TXB_2 , un compuesto cuya estructura es la asignada para el TXA_2 y cuyas propiedades fisiológicas resultaron idénticas a las presentadas por el TXA_2 de origen biológico¹⁰. Por otra parte, se obtuvo una prueba experimental de la presencia del sistema 2,6-dioxabicyclo[3.1.1]heptano en esta sustancia cuando Still y colaboradores¹¹ sintetizaron modelos estructurales de TXA_2 empleando la eterificación de Mitsunobu¹² ($(MeO)_3P / EtO_2CN=NCO_2Et / CH_2Cl_2$). Cuando aplicaron la reacción sobre el compuesto 1.1, seguido de reducción radicalaria con $nBu_3SnH / C_6D_6 / hv$ se obtuvo el compuesto 1.2, que auspiciosamente se hidrolizó en buffer fosfato (pH = 7,4) a una velocidad comparable a la del TXA_2 .



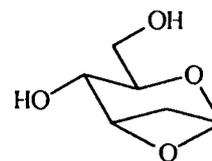
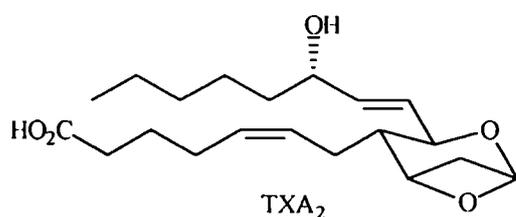
Además, Fried y colaboradores¹³, demostraron la fácil adición de nucleófilos al 3,3-dimetil-2-metoxioxetano cuando lo trataron con H_2O , CH_3OH ó NaN_3 , en una química muy relacionada con la de los oxiranos.



Este comportamiento coincide con el encontrado por Hamberg para el TXA_2 .

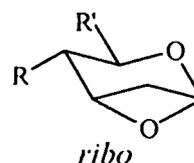
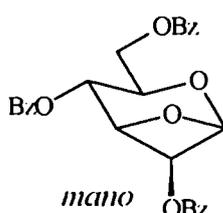
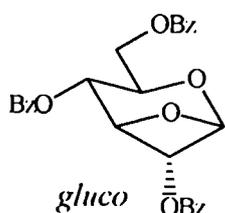
1.1.1 Propiedades estructurales del sistema bicíclico 2,6-dioxabicyclo[3.1.1]heptano

El sistema 2,6-dioxabicyclo[3.1.1]heptano presente en TXA_2 puede ser visto, desde el punto de vista de los hidratos de carbono, como un derivado de 1,3-anhidro-2-desoxi-*ribo*-hexopiranosas:



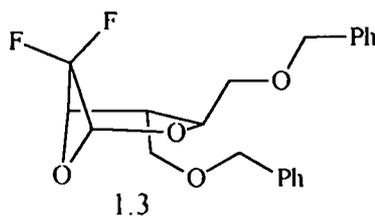
1,3-anhidro-2-desoxi- α -D-ribo-hexopiranosas

El estudio del TXA₂ es complicado debido a su corta vida media. Esta es una propiedad intrínseca del sistema oxetano acetálico¹⁴ y es una severa restricción en el diseño de antagonistas potenciales. Sin embargo, el sistema 2,6-dioxabicyclo[3.1.1]heptano con configuración *gluco* o *mano* había sido sintetizado por Schuerch^{15, 16} empleando 1,3-*trans*-clorhidrinas (cloruros de 3-hidroxi-glicosilo) de piranosas:



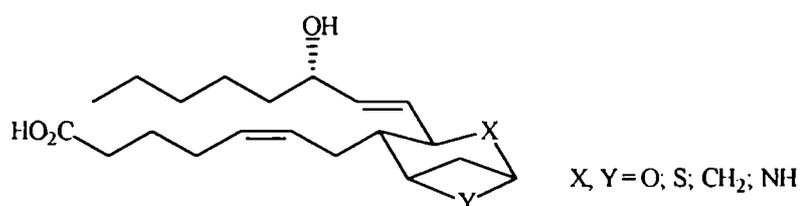
Los compuestos sintetizados por Schuerch presentaban una muy diferente estabilidad frente a la hidrólisis ya que podían ser cromatografiados en silicagel y aún calentados a 100 °C. Esta estabilidad no permitía la síntesis de antagonistas, pero no invalidaba la metodología desarrollada por Schuerch en la obtención del sistema bicíclico presente en TXA₂.

La presencia de sustituyentes electronegativos en el C- α del C-acetálico desestabilizan inductivamente la formación del oxocarbocatión involucrado en el clivaje del acetal¹⁷ y por lo tanto estabilizan el sistema acetálico vecino. Así se ha demostrado la inusual estabilidad de α -fluor acetales y cetales¹⁸, y esta propiedad fue explotada por Fried¹⁹ en la síntesis de modelos de TXA₂, que ha sintetizado el 7,7-difluor-2,6-dioxa[3.1.1]heptano 1.3, el cual en la hidrólisis (pH = 1,27; 23 °C) presentó un $t_{1/2} = 86 \pm 5$ min ($k = 2,4 \cdot 10^{-3} \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$), que comparado con el $t_{1/2} = 32$ s (37 °C pH = 7,4; $k = 5,5 \cdot 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$) del TXA₂, es 10⁸ veces más lenta.



Sin embargo, el método de síntesis planteado no es enantioselectivo. En esa síntesis se partió de compuestos simétricos y durante la preparación no se han hecho resoluciones de mezclas racémicas. No mencionan este hecho en el artículo, pero no informan valores de rotación óptica.

Debido a la facilidad de hidrólisis del sistema 2,6-dioxabicyclo[3.1.1]heptano, el estudio de las propiedades fisiológicas y especialmente farmacológicas del TXA₂ se vio severamente dificultado; es por este motivo que se sintetizaron un número de análogos en los que se ha reemplazado uno ó los dos átomos de oxígeno por CH₂, S ó N, resultando respectivamente en carba, tia ó aza derivados del TXA₂.

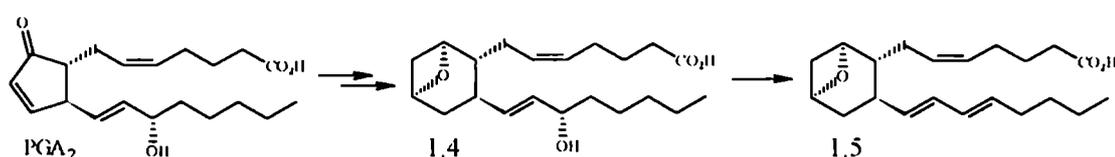


Esta sustitución conduce (como puede demostrarse experimentalmente y por cálculos de entalpía de reacción) a moléculas más estables. Por ejemplo, la diferencia de ΔH de reacción para la hidrólisis de 2,6-dioxa y el 2,6-ditiabicyclo[3.1.1]heptano derivado es del orden de 50 Kcal / mol²⁰.

Investigaciones de la actividad fisiológica de estos análogos estables han indicado que no presentan propiedades idénticas a las del TXA₂²¹. Sin embargo la mayor estabilidad relativa hace que se los pueda emplear para bloquear receptores de TXA₂-sintetasa^{22, 23}.

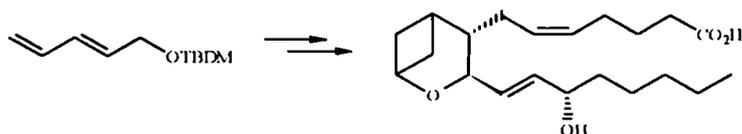
A modo de ejemplo se pueden mencionar los siguientes casos:

1. La compañía Upjohn sintetizó el carba-análogo 1.4 a partir de prostaglandina PGA₂²⁴:

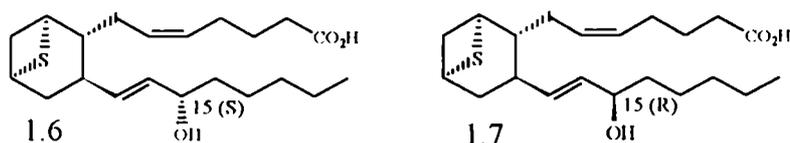


El problema más serio de la síntesis era la deshidratación para generar el compuesto 1.5, aunque ambos compuestos inhiben la agregación plaquetaria.

2. Corey y col.²⁵ sintetizaron el isómero piranósico del compuesto 1.4, obtenido como producto racémico, que mostró poderosa actividad agonista de receptores de TXA₂:

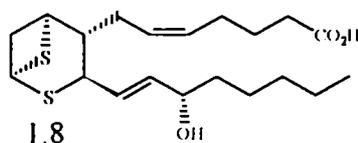


3. Hamanaka y Hayashi prepararon una serie de tioderivados estables, los que fueron sometidos a ensayos de actividad biológica. En el primero²⁶ de una serie de trabajos, describen la preparación del 6-tiabiclo[3.1.1]heptano (1.6) y su epímero en C-15 (1.7):



Ambos compuestos presentaron una potente actividad vasoconstrictora, pero sólo el isómero 15 (S) indujo la agregación de plaquetas humanas.

En otro extenso trabajo²⁷, los mismos autores logran la síntesis del ditiatromboxano A₂ (1.8), que presentó una poderosa actividad agonista.

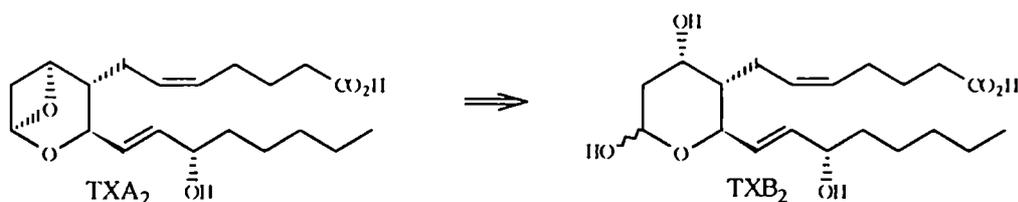


1.2 Análisis retrosintético del TXA₂ y diferentes alternativas sintéticas

La síntesis de moléculas inestables o sensibles requiere de precauciones para asegurar que los pasos sintéticos no sean inconsistentes con los productos de reacción; de este modo, los grupos funcionales lábiles suelen ser introducidos en la última etapa sintética.

A partir de la conocida inestabilidad del sistema 2,6-dioxabiclo[3.1.1]heptano, es razonable plantear su formación como última etapa en una síntesis de TXA₂. Por otra parte la preparación de sistemas heterocíclicos tales como acetales y cetales cíclicos, lactonas y lactamas a través de reacciones de funcionalización es un método muy exitoso, particularmente si los grupos funcionales correspondientes están incluidos en el esqueleto principal de la molécula a sintetizar. Estos elementos son indicativos que el TXB₂ es un precursor adecuado del TXA₂, de hecho, en la única síntesis de TXA₂ publicada en la bibliografía por Still y col.⁹ se parte de TXB₂.

De esta manera, la primer desconexión es la siguiente:



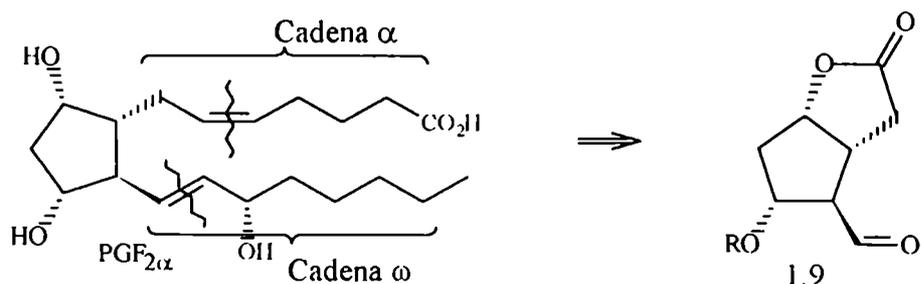
La estrategia retrosintética topológica se basa en la identificación de ciertos enlaces ó ciertos anillos en la estructura que se preservan durante el análisis retrosintético. Estos incluyen “bloques de construcción” con una conectividad y estereoquímica que se desea conservar y que sirven de guía para seleccionar otros enlaces que serán desconectados retrosintéticamente.

Por otra parte, el análisis de los grupos funcionales presentes en una molécula a sintetizar permite organizar una gran cantidad de información acerca de la reactividad de la misma, pero además, son importantes elementos que permiten delinear una estrategia sintética. De esta manera, un limitado número de grupos funcionales como alqueno, carbonilo, carbinol, amino, nitro y ciano son centrales en el análisis retrosintético debido al número e importancia de las interconversiones donde ellos están involucrados.

En general, la estrategia topológica combinada con el análisis de grupos funcionales conduce a una simplificación retrosintética que resulta en las desconexiones más efectivas. Los beneficios que se obtienen derivan en el empleo de rutas sintéticas especialmente cortas y convergentes, con reducción del esfuerzo y tiempo requeridos para alcanzar el objetivo sintético. Estas síntesis se caracterizan por ciertas “etapas claves” que transcurren con control efectivo de la estereoquímica y en forma regio y quimioselectiva.

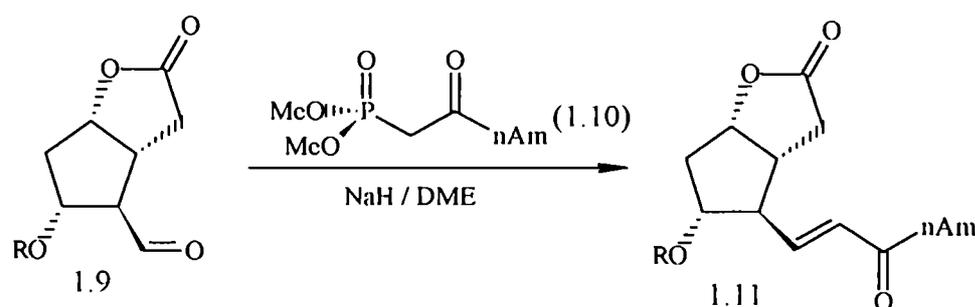
1.2.1 Análisis retrosintético de Prostaglandinas.

Los principios sintéticos mencionados fueron aplicados con gran éxito en la síntesis de prostaglandinas por el grupo de investigación dirigido por Corey²⁸ que desarrolló una estrategia sintética en la cual todos los miembros de una larga familia de prostaglandinas podían obtenerse a partir de la lactona intermediaria en común 1.9 (usualmente denominada “la lactona de Corey”), como muestra el siguiente ejemplo:

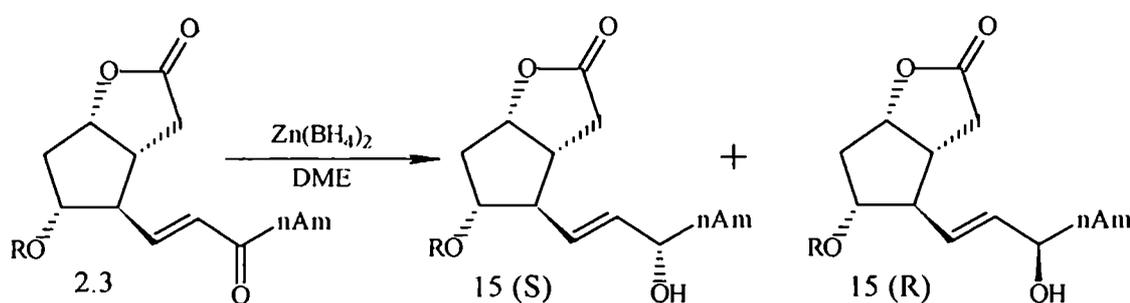


Una vez optimizada la obtención de la lactona 1.9^{28, 30}, la versatilidad de tal proceso sintético jugó un rol decisivo en la preparación a escala de una serie de agentes terapéuticos estructuralmente relacionados con prostaglandinas y prostaciclina³¹.

En la anterior desconexión es inmediata la aplicación de la estrategia topológica que conserva el ciclopentano con los sustituyentes y estereoquímica correspondientes, combinada con la elongación de los apéndices catenarios carbonílicos vía reacciones de olefinación de Wittig ó relacionadas. Así, la metodología clásica en la introducción de la cadena ω en prostaglandinas es a través de una reacción de Wadsworth-Horner-Emmons, que emplea al fosfonato 1.10, que en la actualidad es comercial.

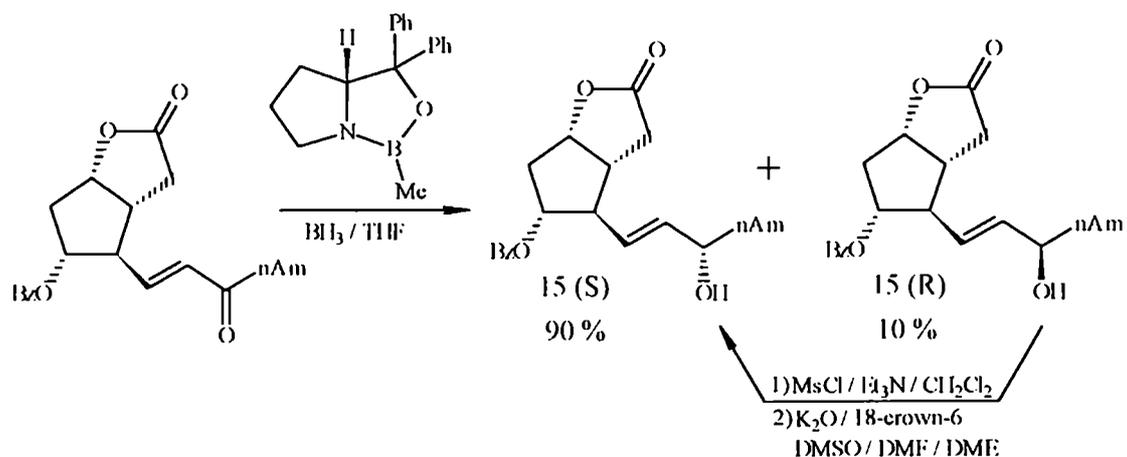


Un inconveniente de esta estrategia fue la reducción quimio y estereoselectiva de la cetona formada al alcohol alílico con configuración 15 (S). En los primeros trabajos de síntesis de prostaglandinas se empleó el $Zn(BH_4)_2$, que si bien actuaba quimioselectivamente (poca o nula reducción del doble enlace olefinico conjugado), daba una mezcla 1 : 1 de los alcoholes epiméricos 15 (S) y 15 (R).

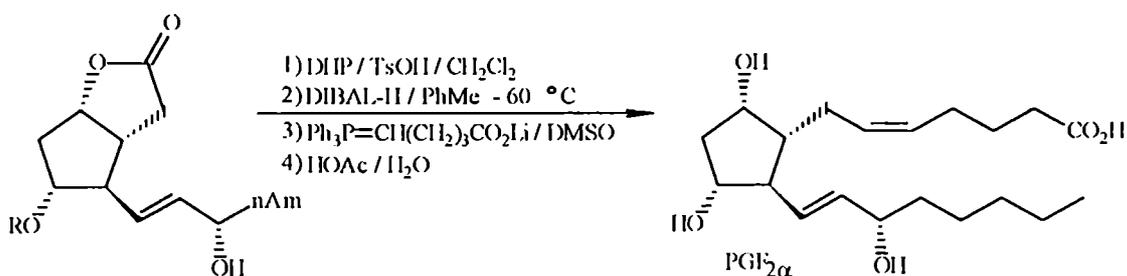


Luego, Corey y colaboradores^{32, 33, 34} ensayaron hidruros quirales de boro que aumentaron considerablemente la quimio y estereoselectividad hacia la obtención del alcohol 15 (S) y desarrollaron un método de epimerización del alcohol 15 (R), basado en la mesilación en condiciones suaves seguido de tratamiento con superóxido de potasio sin que se produzca la eliminación del mesilato alílico³⁴.

Se solucionó de esta forma una de las mayores dificultades que presentaba la síntesis de prostaglandinas y compuestos estructuralmente relacionados. A modo de ejemplo se puede mostrar el siguiente caso³⁵:



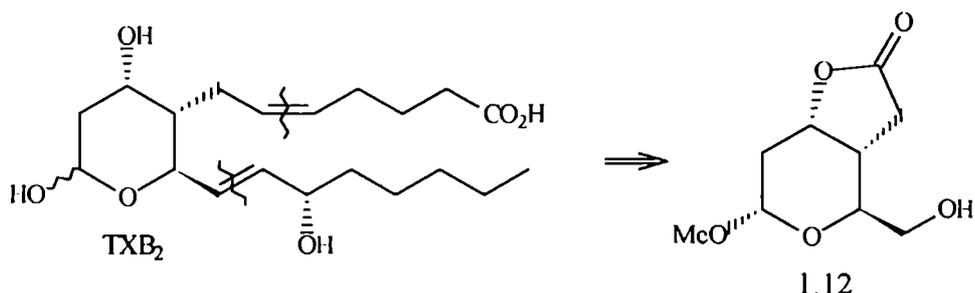
Por último se reducía la lactona al lactol y se acoplaba la cadena α por reacción con un fosforano de Wittig, preparado a partir del ácido 5-iodopentanoico, que es comercial:



1.2.2 Análisis retrosintético de Tromboxanos.

Una misma estrategia empleada con éxito en la síntesis de una gran diversidad de sustancias estructuralmente relacionadas ofrece una química ampliamente explorada y conocida con mucho detalle que puede ser capitalizada y extendida a nuevos casos.

La experiencia adquirida en la preparación de prostaglandinas fue aplicada en la síntesis del tromboxano B₂, para el cual se empleó la misma estrategia sintética. La diferencia en este caso es el empleo de la lactona 1.12 como intermediario común en la mayoría de la rutas conocidas, ya que la elongación de los apéndices catenarios se resolvió igual que en prostaglandinas:



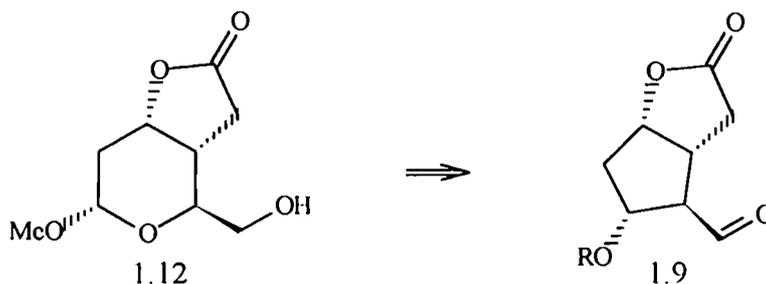
De esta manera el mayor desafío consistió en la síntesis del núcleo heterocíclico presente en tromboxanos, con la funcionalidad y estereoquímica adecuadas.

Las síntesis de TXB₂ ó de la lactona precursora 1.12 que aparecen publicadas en la bibliografía emplean, en la mayoría de los casos, compuestos quirales como material de partida, que pueden provenir o no de hidratos de carbono.

En lo que sigue se presentarán diferentes estrategias sintéticas que conducen a la obtención del TXB₂.

1.2.3 Síntesis de TXB₂ a partir de precursores quirales no provenientes de hidratos de carbono.

Los investigadores de la Compañía Upjohn^{36, 37}, que habían adquirido experiencia en la síntesis de prostaglandinas, fueron los primeros en lograr la preparación de la lactona 1.12, empleando como material de partida la lactona de Corey (1.9); es decir, el mismo intermediario clave en la síntesis de prostaglandinas era empleado en la síntesis de tromboxano B₂. Los esfuerzos sintéticos estaban entonces dirigidos a la transformación de un ciclopentano en un tetrahidropirano:



La primer secuencia sintética³⁶ procedía a través de diez pasos, con muy bajo rendimiento global, a través de intermediarios muy inestables y obteniéndose como producto una mezcla de diastereómeros. Esta síntesis no aportó metodologías útiles para posteriores preparaciones.

Otra secuencia publicada por el mismo grupo³⁷, si bien comprende el mismo número de pasos sintéticos que la anterior, presenta el interés de una estrategia mimética de la acción de la enzima tromboxano sintetasa que expande el ciclopentano del endoperóxido PGI₂ para transformarlo en el tetrahidropirano presente en el TXA₂ (ver figura 1.1). Se basa en una oxidación de Baeyer-Villiger, aparentemente quimio y estereoselectiva. Los autores no dieron detalles experimentales ni rendimientos obtenidos.

Otra transformación interesante de la misma ruta es la protección de la lactona de cinco miembros, que llevaron a cabo transformándola transitoriamente en un ácido $\gamma\delta$ -insaturado y que luego regeneraron a través de una iodolactonización, con conservación de la stereoquímica. Esta misma iodolactona fue el objetivo sintético de otras rutas sintéticas publicadas posteriormente.

La secuencia sintética se expone en la figura 1.2:

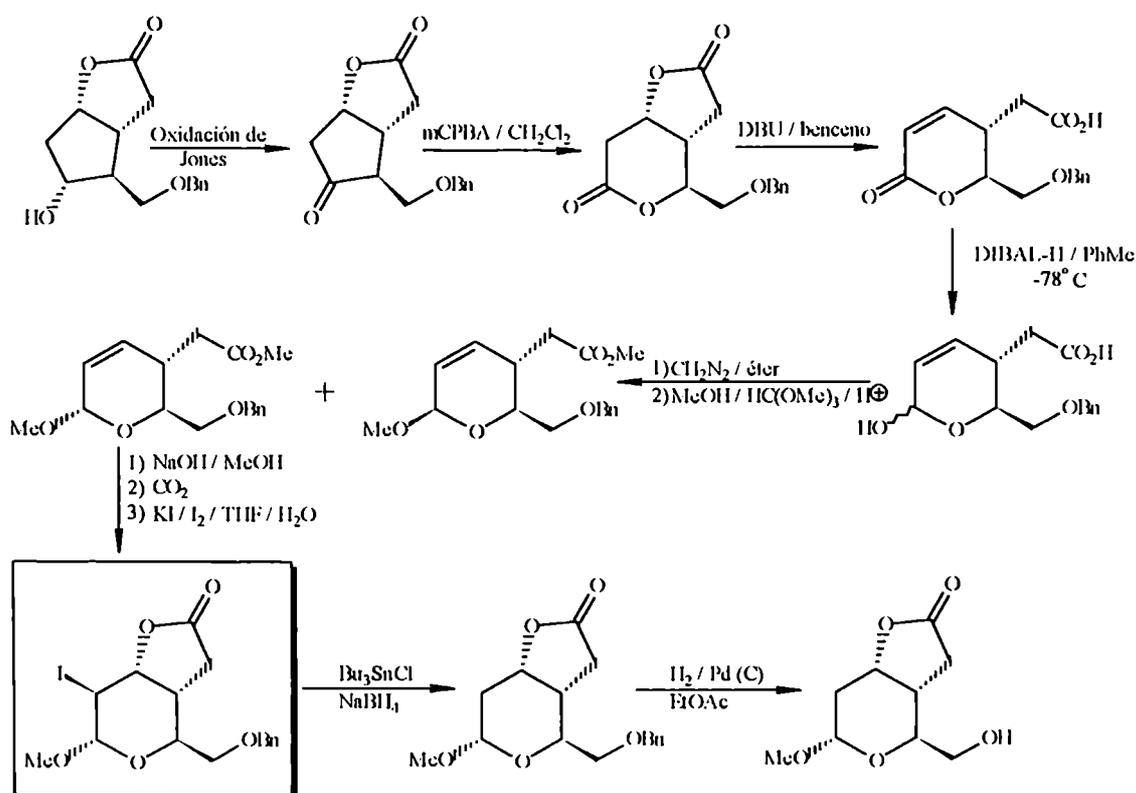
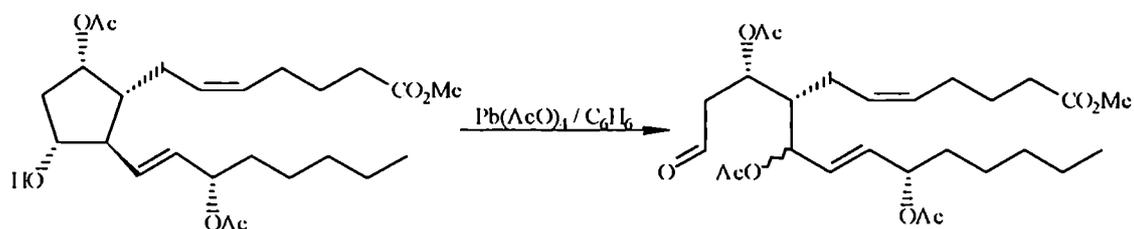


Figura 1.2

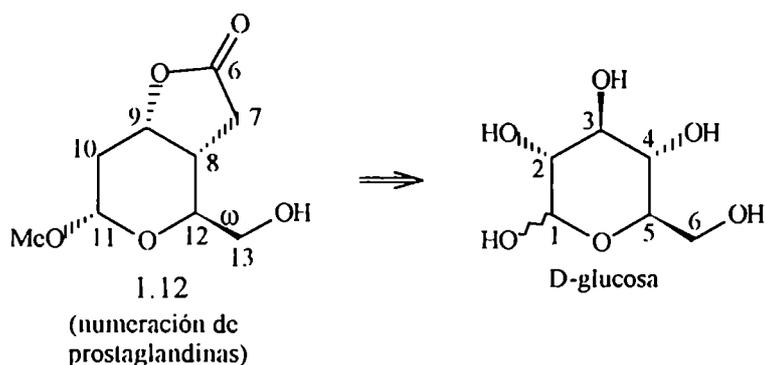
Finalmente, el mismo grupo de investigadores logró la síntesis del TXB₂ con 25 % de rendimiento global empleando como material de partida el éster metílico de la 9,11-diacetiloxi-PGF_{2 α} ³⁸. El paso clave es la ruptura del ciclopentano del derivado de la prostaglandina por tratamiento con acetato de plomo (IV):



La obtención de la lactona de Corey, precursora de estas síntesis, ya involucra varios pasos *sintéticos*, por lo que estas rutas de obtención de tromboxano B₂ resultaban excesivamente extensas y poco prácticas. En poco tiempo fueron superadas por otras que emplearon piranosas como compuestos de partida, que ya poseían el anillo tetrahidropirano.

1.2.4 Síntesis de TXB₂ a partir de hidratos de carbono.

La lactona 1.12, precursora sintética de TXB₂, fue preparada a partir de D-glucosa, siguiendo diferentes estrategias basadas en el reconocimiento topológico del anillo piranósico acetalico y la configuración del carbono que soporta al apéndice catenario ω, (C-12 en la numeración de prostaglandinas) que se corresponde con el C-5 de una D-aldohexopiranososa, de manera que estos dos elementos estructurales eran conservados durante la toda la síntesis.



Es inmediato que la transformación de D-glucosa en la lactona 1.12 debía incluir la protección del C-anomérico, desoxigenación del C-2, inversión en C-3 y unión de una cadena acética en C-4, dispuesta *anti* al grupo hidroximetilo unido al C-5.

Las síntesis de TXB₂ a partir de hidratos de carbono datan del año 1977, cuando Hanessian y Lavalley³⁹ publicaron una secuencia en la que emplearon el metil α-D-glucopiranosido como material de partida para obtener un derivado de la lactona 1.12, al que luego le acoplaron la cadenas laterales y transformaron en TXB₂⁴⁰, siguiendo la metodología vista en la síntesis de prostaglandinas.

El esquema sintético que siguieron estos investigadores fue el siguiente:

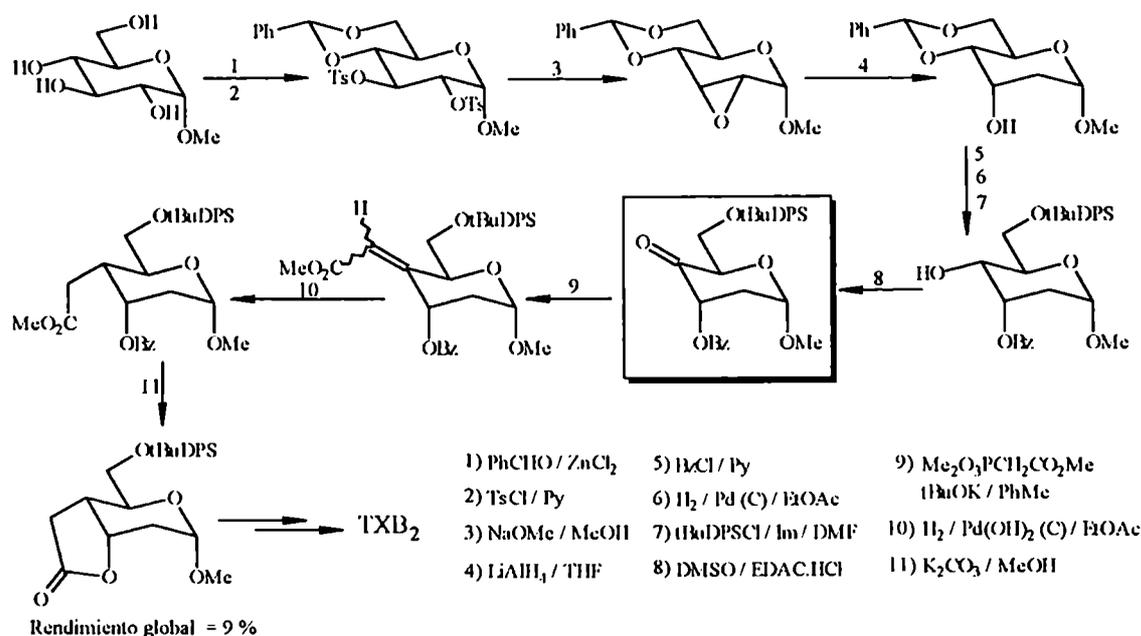


Figura 1.3

Como puede apreciarse, la apertura del epóxido con LiAlH₄ no sólo generó la función desoxi en C-2 (C-10 en prostaglandinas) sino que se produjo en forma estereoespecífica por la cara β del anillo piranósico, cumpliendo la regla de adición *trans*-diaxial propuesta por Fürst y Plattner⁴¹ para oxiranos y generó el (*S*)-alcohol en C-3 (C-9 en prostaglandinas). El apéndice catenario en C-4 fue introducido a través de una reacción de Wadsworth-Horner-Emmons que rindió la mezcla de olefinas exocíclicas *Z* / *E* = 1 / 1, las que posteriormente adicionaron H₂ en forma *syn* y estereoespecíficamente por la cara β, curso dirigido fundamentalmente por el impedimento estérico que el grupo benzoiloxi alílico de C-3 (axial en una conformación ⁴C₁) genera en la cara α. Finalmente la lactonización se logró espontáneamente durante la metanólisis del éster benzoico.

Poco tiempo después de aparecido el primer trabajo de Hanessian, Corey⁴² publicó una corta comunicación en la que se comentaba la estrategia seguida en la síntesis de la lactona precursora 1.12 a partir de metil α-D-glucopiranosido, que incluía los siguientes pasos: a) 4,6-di-O-bencilidenación, b) benzoilación selectiva en HO C-2, c) hidrogenólisis del acetal bencilidénico, d) benzoilación del HO C-6, e) 3,4-di-O-mesilación de los grupos hidroxilo remanentes, f) eliminación de Tipson-Cohen seguida de desbenzoilación, g) reordenamiento de Claisen-Meerwein-Eschenmoser y finalmente e) iodolactonización seguida de reducción con hidruro de tributilestaño.

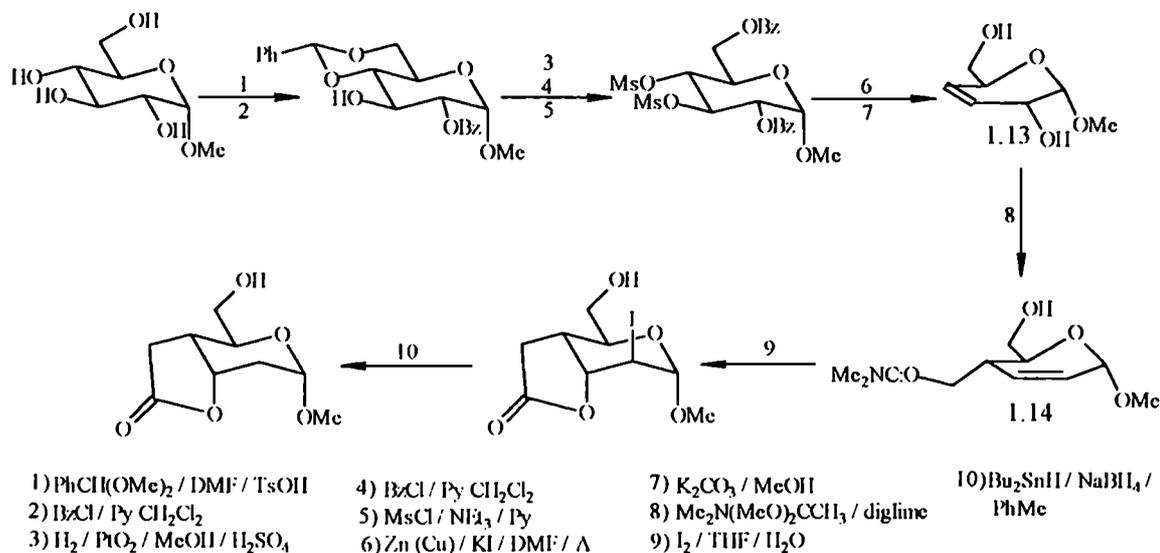


Figura 1.4

La estrategia se basa en la síntesis del enopiránosido 1.13 resultante de la eliminación de los *vic*-mesilatos (un procedimiento bien conocido en la química de los monosacáridos⁴³). El alcohol alílico resultante posee la estereoquímica adecuada para rendir, en forma estereoespecífica, la dimetilamida 1.14 a través del reordenamiento de Claisen; en esta reacción se transfirió la quiralidad preexistente en el C-2 del material de partida y se logró introducir el apéndice catenario en C-4 (C-8 en numeración de prostaglandinas). El compuesto 1.14 es análogo al preparado por los investigadores de la compañía Upjohn en la síntesis de TXB_2 a partir de la lactona de Corey, tal como se presentó en la sección 1.2.3 (figura 1.2); luego se siguió la misma secuencia, es decir, formación de la iodolactona que genera la funcionalización con la estereoquímica adecuada en el C-3 (C-9 en prostaglandinas) seguido de la remoción del yoduro con hidruro de tributilestano y formación de la función desoxi.

En esa comunicación, Corey no da detalles experimentales, en particular del reordenamiento de Claisen, que normalmente está sujeto a condiciones de reacción muy controladas que deben cumplirse rigurosamente.

Un año más tarde, Hernández⁴⁴ publicó en otra comunicación una secuencia muy parecida a la anterior que se diferenciaba en un paso inicial de tritilación quimioselectiva en el HO C-6 del metil α -D-glucopiránosido ($\text{TrCl} / \text{DMF} / \text{DMAP}$) y un paso final de destritilación empleando $\text{HCl} / \text{H}_2\text{O} / \text{CH}_2\text{Cl}_2$, por lo que evitaba el uso del bencilidén acetal. El rendimiento global informado era del 20 % en los nueve pasos de síntesis.

Durante los comienzos de la actual década, Thiem y colaboradores^{45, 46} siguieron distintas variantes sintética de la lactona 1.12 empleando la misma secuencia de transformaciones mostrada en

la figura 1.4. Emplearon diferentes alquil α -D-glucopiranosido, diferentes grupos protectores (por ej. tBuDPSi en el HO C-6) o la formación de bromolactona en lugar de iodolactona. Es destacable en estos trabajos la descripción de la reacción de Claisen que permite su reproducibilidad, así como la descripción de la asignación espectral (RMN- ^1H y ^{13}C) de los productos de síntesis.

Kelly y Roberts⁴⁷ idearon una interesante ruta sintética que emplea 1,2,3,4,6-penta-O-acetil β -D-glucopiranososa como material de partida y rinde la mezcla de epímeros acetálicos de la lactona precursora 1.12, a través de nueve pasos y con un rendimiento global del 9 %.

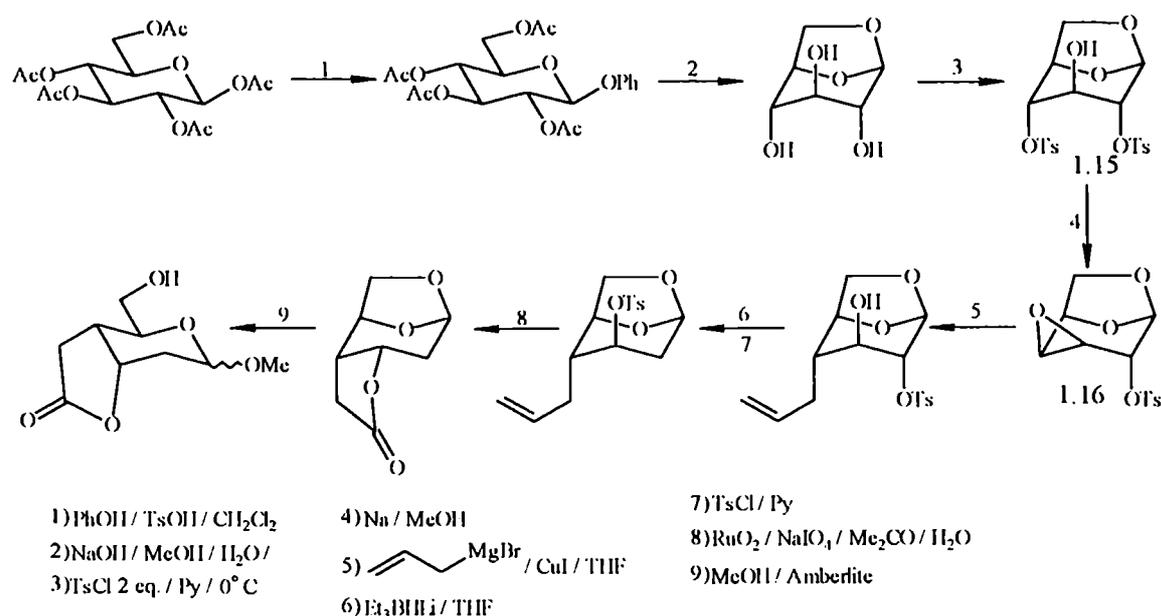


Figura 1.5

En esta secuencia la estrategia sintética se basó en la preparación de la 1,6-anhidro- β -D-glucopiranososa que posee un esqueleto muy rígido y tres grupos hidroxilos axiales que pueden ser modificados selectivamente, por ejemplo, permitiendo la preparación del intermediario 1.15, que posee dos grupos nucleófilos orientados axialmente y altamente susceptibles de reaccionar a través de reacciones de sustitución nucleofílica. Así, la primer reacción de sustitución fue un desplazamiento intramolecular y regioselectivo del 4-O-tosilato que permitió la obtención del compuesto 1.16⁴⁸.

En uno de los pasos clave, se introdujo el apéndice catenario por apertura del epóxido con un organocuprato conveniente, mostrando la adición un curso completamente regio y estereoselectivo, que se explica satisfactoriamente aplicando la regla de Fürst y Plattner; además; el alcohol resultante de la apertura poseía la stereoquímica y orientación adecuadas para introducir la función oxigenada en C-3 *vía* desplazamiento nucleofílico sobre un derivado adecuado. Retrosintéticamente, la conservación de la configuración en C-4 podía interpretarse como un proceso de doble inversión.

En el otro paso clave se produjo la ruptura oxidativa del doble enlace de la cadena alílica, generando un ácido carboxílico que espontáneamente desplazó al tosilato de C-3 para dar lugar a una lactona tricíclica precursora de la mezcla final de productos. Al igual que en la ruta anterior diseñada por Corey, la oxi-funcionalización (y lactonización) en el C-3 del anillo piranósico se produjo por ataque nucleofílico intramolecular.

La más reciente de las rutas sintéticas de la lactona precursora 1.12 a partir de derivados de glucosa fue publicada durante el año 1995 por Holzapfel⁴⁹ Previamente⁵⁰ el mismo autor publicó una comunicación que mostraba un esquema idéntico aunque con metodologías preparativas menos eficientes. El esquema seguido se muestra en la figura 1.6:

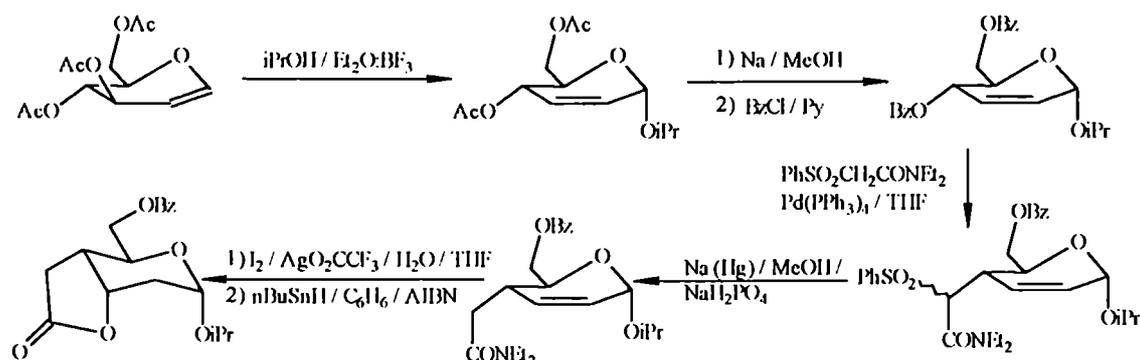


Figura 1.6

La estrategia sintética empleó un 2,3-enopiranosido obtenido a partir del tri-O-acetil-D-glucal a través del reordenamiento de Ferrier⁵¹. Los 2,3-enopiranosidos que poseen un aciloxi sustituyente alílico forman rápidamente complejos η^3 con especies de Pd (0), los que luego reaccionan con carbaniones estabilizados⁵², que son incorporados regio y estereoespecíficamente en el sitio que ocupaba el radical aciloxi. Nuevamente la funcionalización y configuración necesaria en el C-3 del anillo piranósico era introducida vía iodolactonización. El rendimiento global a partir del D-glucal y luego de siete pasos sintéticos fue del 10 %.

La secuencia sintética elaborada recientemente por Mulzer y colaboradores⁵³, permite obtener la mezcla anomérica de la lactona precursora 1.12 a partir de D-manitol. Se diferencia de las anteriores ya que en ella tiene lugar la formación del anillo lactónico antes que el piranósico (figura 1.7).

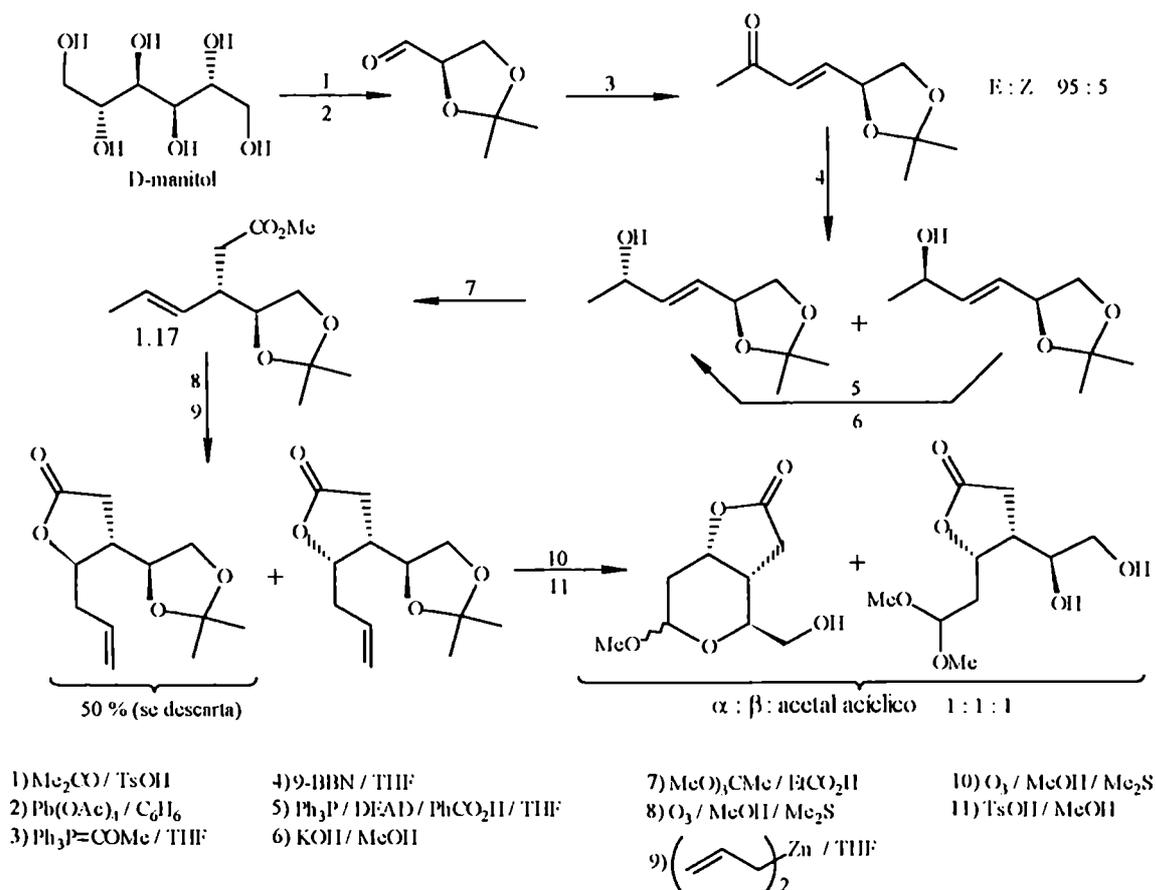


Figura 1.7

Nuevamente la configuración del C-5 del anillo piranósico (C-12 en prostaglandinas) proviene del material de partida mientras que la configuración del C-4 queda determinada por transferencia de quiralidad en un reordenamiento de Claisen que da lugar al intermediario 1.17; sin embargo no se informa el rendimiento alcanzado en esta reacción. La transformación más objetable de la estrategia es la adición de dialcilzinc que genera la mezcla equimolar de lactonas diastereoméricas; en ese paso se introduce la funcionalidad y quiralidad en el C-9 (numeración de prostaglandinas) en forma estéricamente aleatoria, hecho que reviste mayor gravedad si se considera que es la penúltima transformación de la secuencia. En este sentido, en las anteriores secuencias sintéticas se lograba un mejor control del curso estereoquímico de las reacciones ya que se empleaban compuestos cíclicos, conformacionalmente mucho más rígidos.

En el último paso, no sólo se forma la mezcla de acetales piranósicos, sino que se pierde un 33 % adicional del producto final en forma de metilacetal acíclico.

1.2.5 Síntesis de TXA₂

La única síntesis publicada de TXA₂ fue desarrollada por Still⁹ y colaboradores y emplea TXB₂ como molécula precursora. Luego de seis pasos de reacción se obtuvo la sal sódica del TXA₂ con 6 % de rendimiento. La secuencia diseñada se muestra en la figura 1.8:

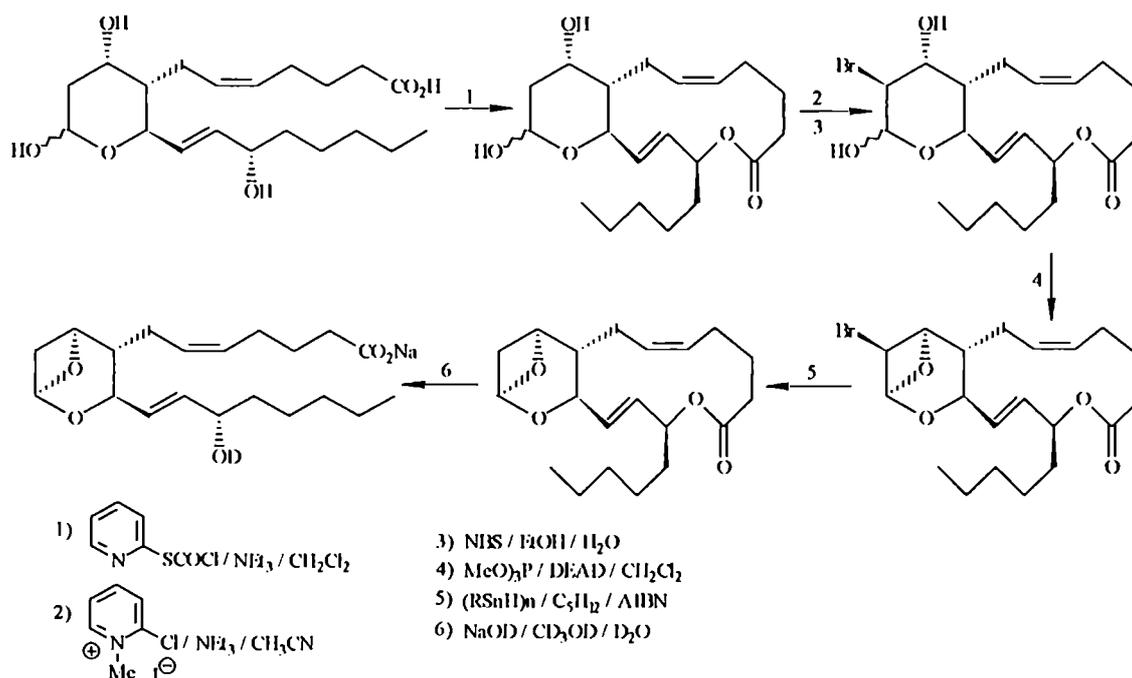


Figura 1.8

Cuando los autores siguieron una ruta similar donde no sintetizaban la macrolactona, al remover radicalariamente el bromuro de C-10, el radical resultante se adicionaba al doble enlace olefinico en C-13. La macrolactonización del material de partida impartió rigidez a su estructura y evitó esa adición radicalaria. La introducción del bromuro en C-10 era necesaria ya que la presencia de un grupo electronegativo estabiliza al sistema 2,6-dioxabicyclo[3.1.1]heptano que se pretendía formar.

La estrategia de formación del sistema bicyclico se basó en una acetalación intramolecular empleando la reacción de Mitsunobu¹² la que procedió con tan sólo el 21 % de rendimiento. Esta transformación no era adecuada si se tiene en cuenta que el TXB₂ no es accesible en grandes cantidades (10 mg tienen un precio de u\$s 755). Seguidamente se removió el bromuro por tratamiento con un hidruro polimérico de estaño y finalmente se saponificó la macrolactona en tubo de RMN. El producto de reacción se analizó *in situ*; los autores encontraron que dicho compuesto

presentaba las mismas propiedades fisiológicas que el TXA₂ y que era estable por más de siete días a -20 °C en estado sólido o en solución de MeOH o THF.

1.2.6 Síntesis de sustancias modelo.

Debido al bajo rendimiento que obtuvo Still en la reacción de Mitsunobu para obtener el sistema 2,6-dioxabicyclo[3.1.1]heptano, Thiem y colaboradores⁵⁴, con el fin de optimizar el método, ensayaron la reacción de Mitsunobu sobre un modelo del núcleo tetrahidropirano del TXB₂.

El metil 2,3-anhidro-6-desoxi-4-O-metil- α -D-allopiranosido 1.18, preparado a partir de metil 4,6-O-bencilidén-2,3-di-O-metanosulfonil- α -D-glucopiranosido, dió las halohidrinas de configuración *altro* (1.19) y *gluco* (1.20) con rendimientos del 42 y 36 % respectivamente (figura 1.9). La unión glicosídica de las halohidrinas obtenidas fueron hidrolizadas con mucha dificultad (1 mmol de halohidrina se disolvió en agua y se trató con 2 g de resina ácida sulfónica durante cuatro días manteniendo la temperatura en 80 °C) y con rendimientos que no superaban el 50 %. Los productos obtenidos se sometieron a condiciones de acetilación intramolecular.

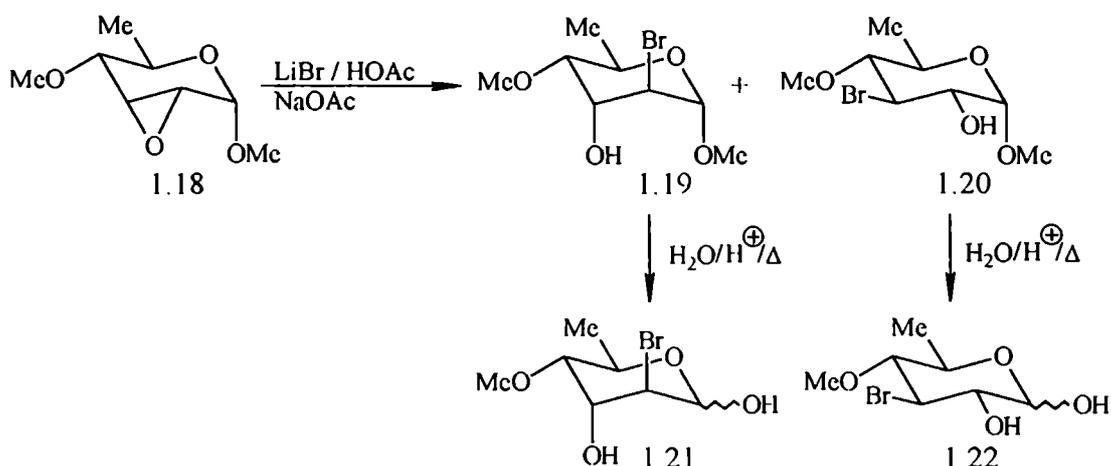
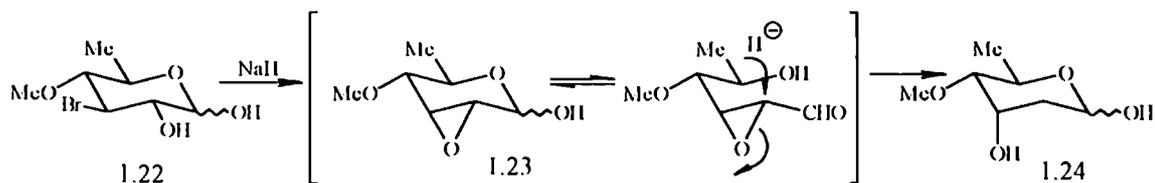
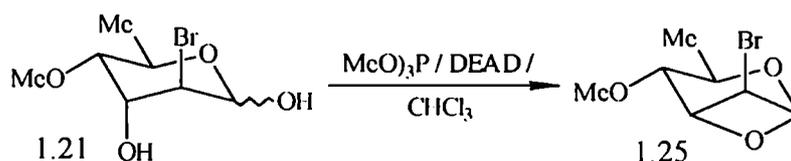


Figura 1.9

Cuando el compuesto 1.22 se trató con NaH en C₆D₆ a 0 °C durante 20 minutos, no se obtuvo el dioxabicycloheptano y en cambio se obtuvo un único compuesto caracterizado espectroscópicamente como el *ribo* derivado 1.24. Los autores explican la formación de este producto por apertura nucleofílica del NaI sobre el epóxido intermediario 1.23.

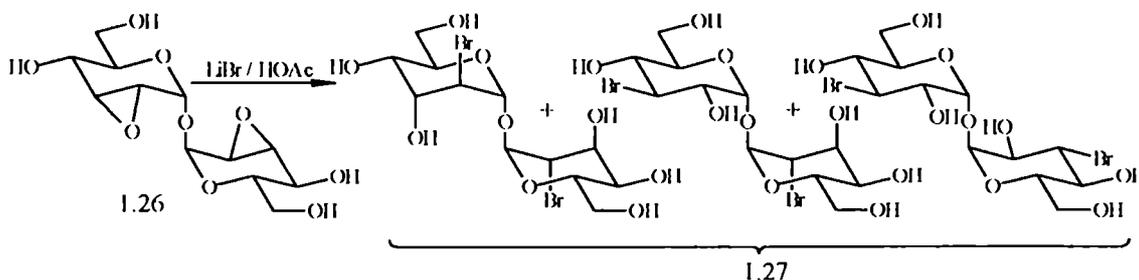


En cambio, la halohidrina 1.21 bajo condiciones de Mitsunobu dio el 1,3-anhidro-altro derivado 1.25 con 80 % de rendimiento.



Debido a los bajos rendimientos obtenidos durante la hidrólisis de los compuestos 1.19 y 1.20, los autores siguieron una metodología sintética similar que empleaba D-trehalosa como material de partida, en un intento por salvar las dificultades que presentaba la desprotección del centro anomérico.

Obtuvieron de este modo el anhidro derivado 1.26, que por reacción con LiBr rindió la mezcla de halohidrinas 1.27. Sin embargo, el tratamiento hidrolítico de estos bromo-derivados procedió con un rendimiento muy pobre, cercano al 4 %.

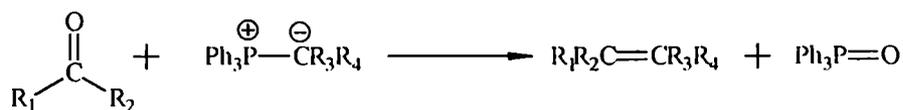


Capítulo 2

Uso de Fosforanos y Fosfonatos en Reacciones de Olefinación en Hidratos de Carbono

El descubrimiento de la reacción de Wittig se transformó en uno de los sucesos sintéticos más importantes de la química orgánica^{55, 56, 57}

En su forma más simple involucra la interacción de un compuesto carbonílico (aldehído ó cetona) con un iluro de fósforo para dar un alqueno y óxido de fosfina:



Las condiciones relativamente suaves de la reacción, los rendimientos de elevados a cuantitativos y la elevada regioselectividad de la olefinación que transcurre sin migración del doble enlace alquénico, son algunas de las características más notables de la transformación.

La primer aplicación del método en la química de los hidratos de carbono data del año 1962 con la reacción del gliceraldehído con carboetoximetiléntrifenilfosforano⁵⁸ Sin embargo, las investigaciones sistemáticas fueron iniciadas hacia fines del año 1963 por los grupos de Zhdanov⁵⁹ y Kochetkov⁶⁰ y desde entonces, la aplicación del método en este campo se expandió en varias direcciones, transformándose en una herramienta casi insustituible cuando se desea insertar un fragmento insaturado (simple ó funcionalizado) en alguna posición de la molécula.

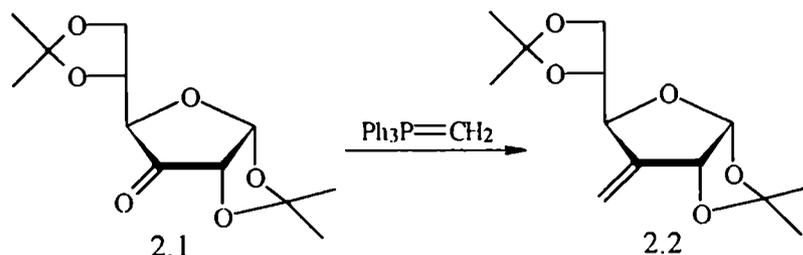
2.1 Reacciones de olefinación de Wittig. Aplicaciones en el campo de los hidratos de carbono.

El desarrollo de una diversidad de reactivos “de Wittig” permitió la obtención de azúcares modificados aptos para posteriores transformaciones. A modo de ejemplos, y como breve reseña, pueden citarse las siguientes transformaciones (clasificadas según la naturaleza del sustituyente R en el metiléntrifenilfosforano $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHR}$):

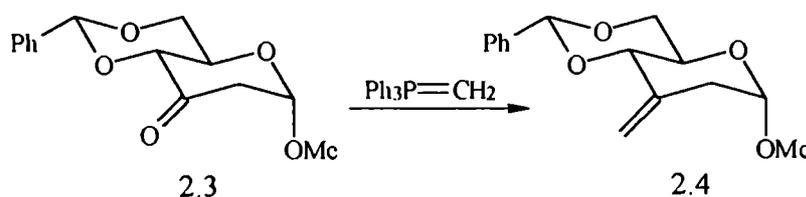
| | |
|----------------------------------|--|
| | R : H, alquilo (caso A) |
| Clasificación para | R : =C-COR' con R' = H, alquilo, arilo (caso B) |
| $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHR}$ | R : =C-CO ₂ R' (caso C) |
| | R : -OR'; -SR'; -NR' ₂ (caso D) |

A. C-alquilidén azúcares: Cuando R= H, alquilo y que fueron empleados en la síntesis de azúcares ramificados, en particular en nucleósidos.

Rosenthal y Spinzl⁶¹ obtuvieron la 3-desoxi-1,2:5,6-di-O-isopropilidén-3-C-metileno- α -D-*ribo*-hexofuranosa 2.2 a partir de 1,2:5,6-di-O-isopropilidén-3-C-metileno- α -D-*ribo*-hexofuranos-3-ulosa 2.1 con 60 % de rendimiento:

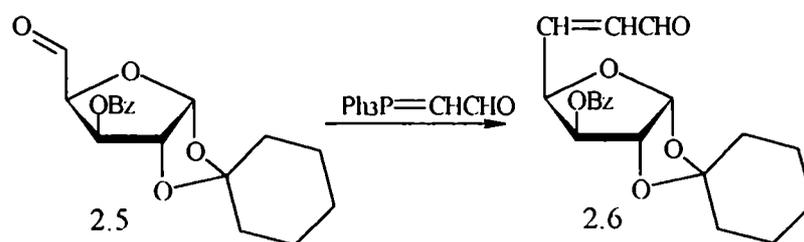


El metil 4,6-O-bencilidén-2,3-didesoxi-3-C-metileno- α -L-*eritro*-hexopiranosido 2.4 se obtuvo a partir del 3-ulósido 2.3 respectivo y fue usado en la síntesis de olivomícica⁶².

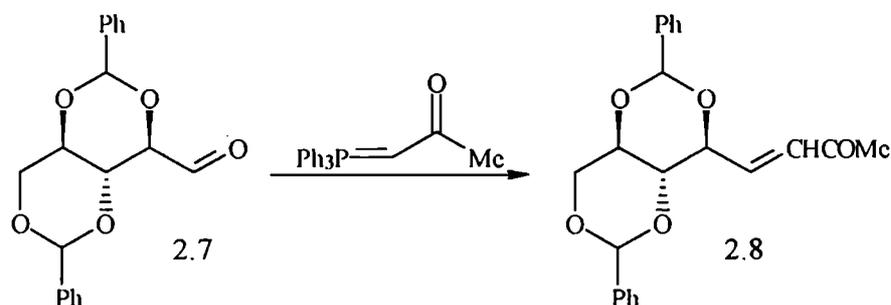


B. C-(formil)metilén ó C-(acil)metilén azúcares: Cuando la cadena de un aldehído-azúcar acilado ó acetalado se elonga por inserción del fragmento $=\text{C}-\text{COR}'$ con $\text{R}' = \text{H}$ ó alquilo, arilo respectivamente.

La preparación de formilmetiléntrifenilfosforano descrita por Trippet⁶³ ha hecho posible la síntesis de aldehído-azúcares $\alpha\beta$ -insaturados: 3-O-benzoil-1,2-ciclohexilidén-5,6-didesoxi- α -D-*xilo*-hept-5-eno-dialdo-1,4-furanosa 2.6 se preparó a partir del aldehído azúcar 2.5⁶⁴:

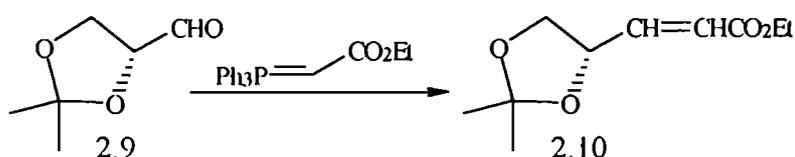


En forma similar, la interacción de acetilmetiléntrifenilfosforano con ciertos aldehído-azúcares, lleva a la obtención de las correspondientes cetosas $\alpha\beta$ -insaturadas, como por ejemplo la 5,7:6,8-di-O-bencilidén-1,3,4-tridesoxi-D-*ribo*-oct-3-enulosa 2.8 obtenida por Gupta y colaboradores⁶⁵ a partir de la 2,4:3,5-di-O-bencilidén-aldehído-D-*ribo*sa 2.7:

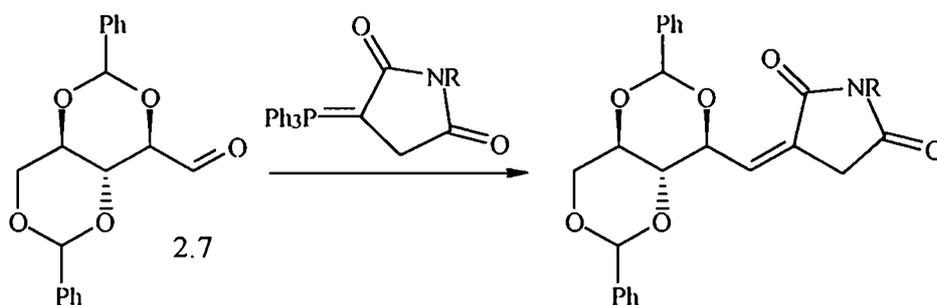


En general las cetonas no reaccionan con estos fosforanos. En el caso de las cetosas sólo se conoce un ejemplo de reacción, aunque incompleta, del peracetato de la L-sorbosa con acetilmetiltrifenilfosforano⁶⁶.

C. C-(alquilocarbonil)metilén-azúcares: La inserción simultánea de un enlace olefinico y una función carboxilica (R: =C—CO₂R' en el fosforano) en la estructura de un carbohidrato, resulta muy atractiva en virtud de sus potenciales derivatizaciones posteriores. Justamente la primer aplicación de la reacción de Wittig en el campo de los azúcares fue la obtención del éster 2.10 por reacción del 1,2-O-isopropilidén-D-gliceraldehído (2.9) y etoxicarbonilmetiléntrifenilfosforano⁵⁸.



Gupta y colaboradores⁶⁵ han sintetizado interesantes derivados haciendo reaccionar fosforanos que poseen el grupo maleimido con la 2,4:3,5-di O-bencilidén-aldehído-D-ribosa (2.7):

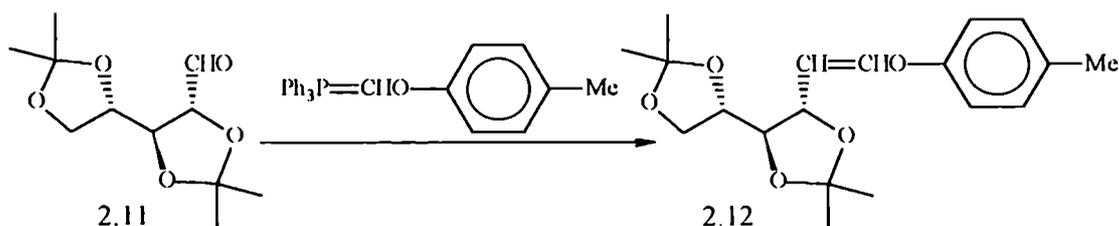


Estos derivados fueron empleados en la síntesis del antibiótico showdomicina.

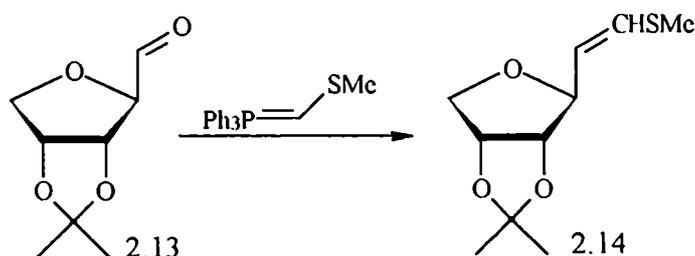
Los mismos autores prepararon fosforanos conteniendo las funciones amido y nitrilo (R: =C—CONH₂ y =C—CN en el fosforano) y los emplearon exitosamente en el mismo azúcar 2.7.

D. Enol, Tioenol y Enamino-azúcares: En estos casos el grupo R del fosforano es : -OR'; -SR' ó -NR'₂. Los derivados obtenidos son precursores de compuestos carbonílicos y el método representa una alternativa en la homologación de aldehídos:

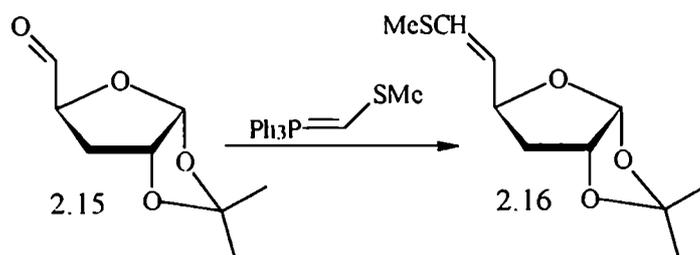
El p-toluiloximetiléntrifenilfosforano reaccionó con 2,3:4,5-di-O-isopropilidén-aldehído-L-arabinosa 2.11 para dar el correspondiente vinil-éter 2.12 con 67 % de rendimiento⁶⁷.



Tronchet y colaboradores han obtenido una serie de precursores de 2-desoxiazúcares por tratamiento de aldopentosas con (metiltio)metiléntrifenilfosforano. Por ejemplo el metiltioderivado 2.14 se preparó con 87 % de rendimiento a partir de 2.13 como una mezcla de *cis* y *trans* isómeros⁶⁸:



El derivado análogo 2.16, que contiene un grupo formilo enmascarado, se preparó a partir de la 1,2-O-isopropilidén-3-O-metil- α -D-xilo-pentodialdo-1,4-furanosa 2.15:

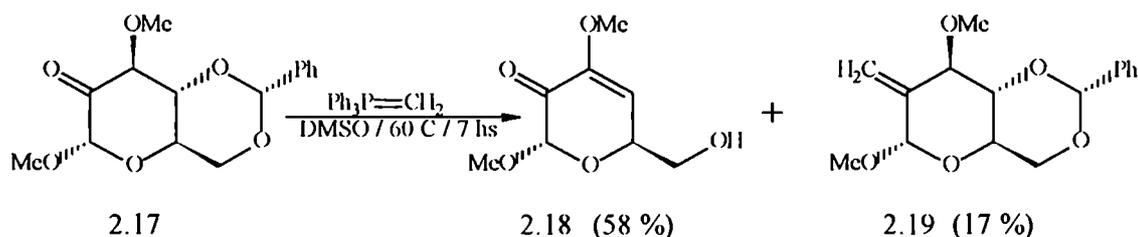


Como se desprende de todos estos ejemplos, la reacción de Wittig en el campo de los azúcares es un método muy versátil, aunque no exento de dificultades. El elevado carácter básico del fosforano hace incompatible la presencia de ciertos grupos funcionales, propios de los carbohidratos, pudiéndose obtener productos de reacciones laterales, por lo tanto los primeros intentos hacían uso de azúcares protegidos y fosforanos estabilizados (relativamente ácidos) que se generan fácilmente a

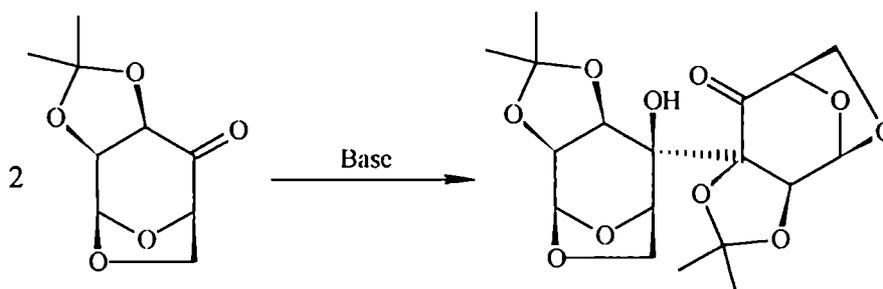
partir de la sal de fosfonio por deshidrohalogenación con una base relativamente débil como NaOMe / MeOH y se aíslan antes de ser usados⁶⁹

Las reacciones laterales indeseadas más comunes son manifestaciones propias de la acidez de los II- α del sustrato carbonílico, y como ejemplo pueden citarse:

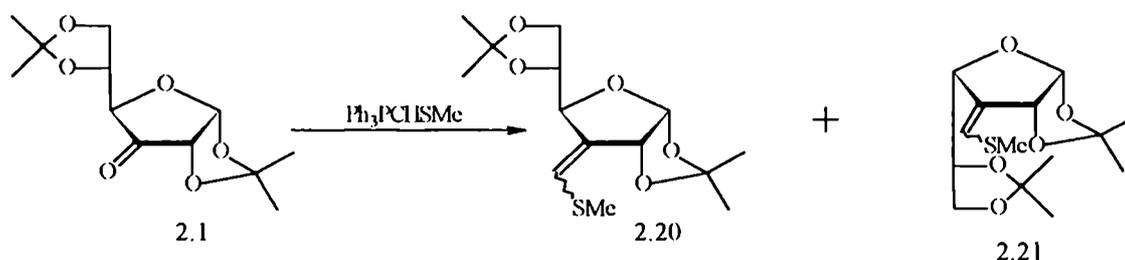
1. β -eliminación catalizada por base, principalmente con cinética unimolecular (E1cB): Cuando el metil 4,6-O-bencilidén-3-O-metil- α -D-arabino-hexopiranosid-2-ulosa 2.17 se trató con un equivalente de $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}_2$ en DMSO, se obtuvo la enulosa 2.18 con 58 % de rendimiento y sólo con el 17 % el producto deseado 2.19, sin que se recupere material de partida⁷⁰:



2. Autocondensaciones de tipo “aldólica”⁷¹, con formación de productos poliméricos.



3. Epimerizaciones por enolización: El acoplamiento del $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHSMc}$ con 1,2:5,6-di O-isopropilidén- α -ribo-hexofuranos-3-ulosa, rinde los productos esperados *cis/trans* 2.20 junto a sus respectivos C-4 epimeros 2.21⁷²:



El segundo inconveniente que presenta la reacción de Wittig es la liberación de óxido de trifenilfosfina, que engloba al producto y disminuye los rendimientos: en general, tratamientos con solventes (extracciones ó recristalizaciones) sólo permiten una purificación parcial del azúcar insaturado. La completa purificación es posible a través de cromatografía en columna ó por

precipitación del $\text{Ph}_3\text{P}=\text{O}$ por agregado de LiBr anhidro en éter absoluto⁷³, donde tiene lugar la formación de un complejo insoluble.

2.2 Olefinación de Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) en hidratos de carbono.

Las limitaciones mencionadas han llevado al desarrollo de varias modificaciones del método, principalmente en lo que respecta al empleo de reactivos que contienen al grupo fosforilo ($\text{P}=\text{O}$). Horner y colaboradores fueron los primeros en ensayar la reacción de aldehídos y cetonas con carbaniones derivados de óxido de difenilfosfina ($\text{Ph}_2\text{P}(\text{O})-\bar{\text{C}}\text{HR}$) ó de dietilbencilfosfonato ($(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})-\bar{\text{C}}\text{HPh}$)^{74, 75}.

Sin embargo las ventajas de estos fosfonatos en la síntesis de alquenos no fue demostrada hasta 1961 que es cuando Wadsworth y Emmons publicaron sus ensayos⁷⁶. Desde ese entonces el método fue ampliamente usado, no sin confusión acerca de la autoría, y así se hacía referencia a la reacción de “Horner”, “Wittig-Horner”, “Horner-Emmons”, “Wittig modificadas”, “Wadsworth” ó “Wadsworth-Emmons”. Horner fue el primero en ensayar óxidos de fosfina y sólo examinó fosfonatos simples, mientras que Wadsworth y Emmons fueron quienes realmente desarrollaron fosfonatos eficientes en la síntesis de olefinas.

Actualmente la reacción con fosfonatos se describe en la bibliografía con el nombre de “Horner- Wadsworth-Emmons” o más simplemente con el acrónimo “HWE”.

Este grupo de reacciones posee las siguientes ventajas sobre la reacción de Wittig convencional:

1. Los carbaniones de los fosfonatos son mucho más nucleofílicos que los iluros de fósforo y permiten la condensación con compuestos carbonílicos relativamente no reactivos, por ejemplo, el $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}-\text{COPh}$ reaccionó completamente con benzaldehído en reflujo de THF al cabo de 30 h⁷⁷ mientras que la reacción análoga con $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})-\bar{\text{C}}\text{H}-\text{COPh}$ es exotérmica a temperatura ambiente, instantánea y da rendimientos comparables⁷⁶.

2. El ion fosfato liberado es soluble en agua y se simplifica su separación de la mezcla de olefinas de la reacción.

3. Los fosfonatos son menos sensibles a la naturaleza de la base usada para generar el carbanión correspondiente y éstos son menos sensibles al O_2 ó agua atmosféricos, permitiendo una amplia diversidad de condiciones experimentales.

4. Es posible obtener mezclas de olefinas enriquecidas en el isómero *E* ó el *Z*.

5. La alcalinidad del medio es considerablemente menor cuando se emplean estos reactivos y como resultado las reacciones laterales inducidas por la acidez de los H- α al grupo carbonilo raramente se observan.

Por la misma razón son compatibles muchos grupos funcionales aún muy sensibles al medio básico como por ejemplo el formiloxi, como muestra el ejemplo del aldehído 2.22⁷⁸ (figura 2.1):

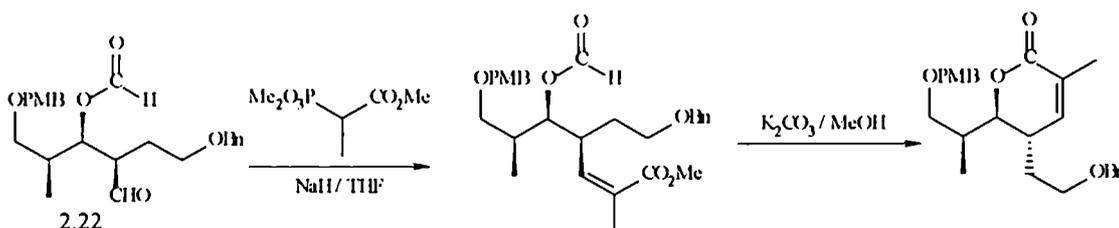
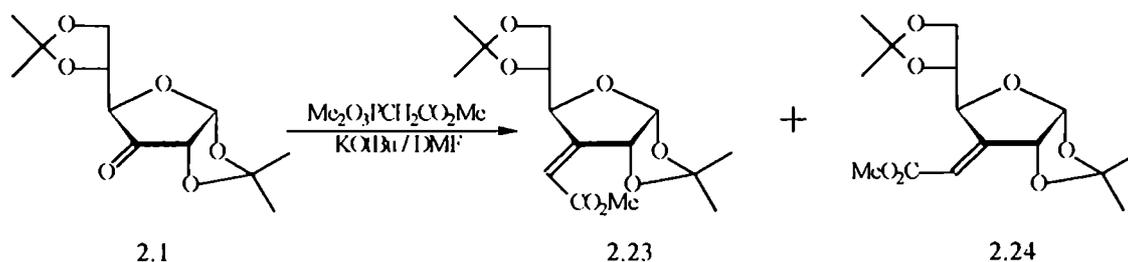
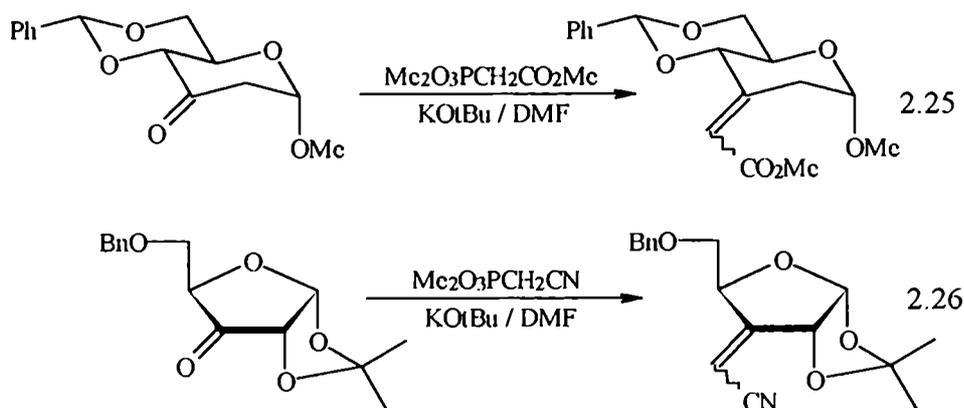


Figura 2.1

Hacia mediados de la década de 1960, Rosenthal y Nguyen⁷⁹ iniciaron una serie de publicaciones de aplicación del método en la química de los hidratos de carbono; por ejemplo, obtuvieron la mezcla de azúcares ramificados 2.23 y 2.24 (en relación 1:3) con 62 % de rendimiento cuando trataron 2.1 con $\text{MeO}_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$ en presencia de KOtBu ⁸⁰:



En forma similar prepararon los derivados 2.25⁸¹ y 2.26⁸²:



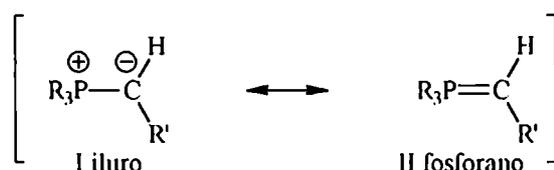
2.3 Consideraciones Mecánicas.

2.3.1 Reacciones con fosforanos.

El mecanismo de la reacción de Wittig ha sido extensamente estudiado, sin embargo no es posible postular un único mecanismo simple para todas las reacciones de Wittig⁸³.

La estereoquímica de la reacción induce consideraciones mecánicas. El tipo de iluro y las condiciones de reacción juegan roles claves en el curso estereoquímico de la olefinación⁵⁷. Por ejemplo, iluros de fósforo no estabilizados reaccionan con aldehídos para dar predominantemente alquenos *Z*, salvo bajo circunstancias muy especiales^{84, 85}, mientras que iluros estabilizados dan mayoritariamente alquenos *E*, pero iluros semiestabilizados generalmente dan la mezcla 1:1 de *E*:*Z* olefinas.

Un iluro de fosfonio es una estructura en la cual un C-anión está unido a una especie de fósforo tetravalente con carga positiva (I) en resonancia con la estructura II, conocida con el nombre de fosforano.



Si el carácter electroatractor de R' es elevado (ej: -CO₂Me; -CN; -SO₂Ph; -NO₂; etc.) el iluro es "estabilizado", en cambio si R' es un sustituyente que enaltece la carga negativa (ej: alquilo), se considera al iluro no estabilizado (energéticamente); casos intermedios (R= vinilo, fenilo) constituyen iluros semiestabilizados.

Todos los mecanismos propuestos para las reacciones de Wittig procuran dar cuenta de dos tópicos esenciales:

- 1) Cuáles son los intermediarios que gobiernan el pasaje de reactivos a productos.
- 2) Cuales son los factores que controlan la estereoquímica resultante.

En una formulación clásica de la reacción de Wittig, un iluro de fósforo se combina con un aldehído ó una cetona para dar dos pares de betáinas diastereoméricas intermediarias que colapsan al alqueno *Z* ó *E*, vía oxafosfetanos como especies transientes^{86, 87}, tal como se muestra en figura 2.2:

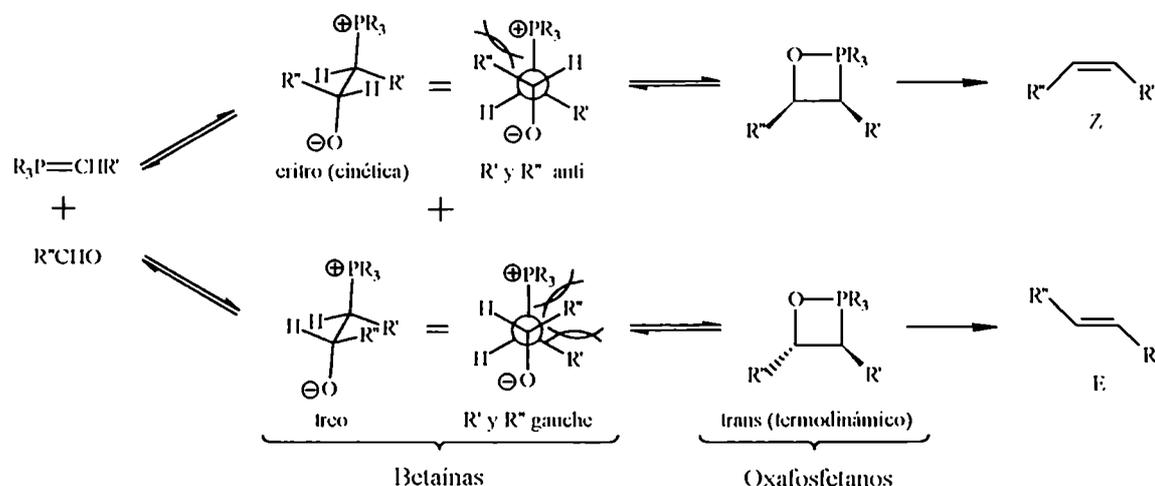


Figura 2.2

Sin embargo, los estudios pioneros de RMN- ^{31}P hechos por Vedejs en 1970 no evidenciaban la existencia de betainas (al menos en la escala de tiempo del experimento) e indicaban una elevada estabilidad para los 1,2-oxafosfetanos, los que debían ser los intermediarios más importantes^{88, 89}.

Los primeros estudios sistemáticos que explican la estereoselectividad de las reacciones de Wittig ponen énfasis en el carácter reversible del paso que rinde las betainas *eritro* y *treo*^{57, 84} (figura 2.2) y, al momento, se acepta ampliamente que la relación estereoquímica de los aductos no necesita corresponderse en todos los casos con la relación *Z/E* de las olefinas formadas.

El curso estereoquímico de la reacción está gobernado por la influencia de efectos estéricos en las velocidades de formación y descomposición de los aductos: La formación de las betainas transcurre a través de un estado de transición temprano (con carácter de reactivos) por lo que se favorece cuando los reactantes se aproximan con sus sustituyentes dispuestos alternadamente en una proyección de Newman hecha a lo largo de la coordenada de reacción y donde las repulsiones *gauche* son minimizadas, de esta manera la *eritro* betaína (precursora del alqueno *Z*) se forma más rápidamente que la *treo*, ya que dispone *anti* a los grupos sustituyentes R y R' (ver figura 2.2). Sin embargo, la estructura cíclica del *cis* oxafosfetano resultante dispone a los sustituyentes en forma eclipsada, por lo que el *trans* oxafosfetano es el más estable y es el que se forma bajo control termodinámico: la menor energía de un iluro estabilizado presupone una mayor extensión del equilibrio hacia los reactivos, lo que sujeta a la selectividad "*I*:" a un control termodinámico.

Contrariamente, un iluro no estabilizado involucra una rápida descomposición de los intermediarios hacia los productos, que muestran selectividad "*Z*" cinéticamente controlada.

Esta descripción no se corresponde con el mecanismo de cicloadición propuesto por Staudinger y Meyer⁹⁰ para la reacción de Wittig. La cinética del proceso de cicloadición fue

estudiada para la reacción de iluros estabilizados con aldehídos⁹¹ y más recientemente investigada por Vedejs, que en base a observaciones de los intermediarios por RMN-³¹P, propuso una cicloadición sincrónica en la reacción de aldehídos con iluros no estabilizados, con formación directa del *cis*-oxafosfetano a través de un estado de transición plano de 4 miembros y rehibridización simultánea de los átomos de C y P^{92,93}.

La falta de detección de betaínas por RMN-³¹P, aún a temperaturas tan bajas como -50°C, condujo a Vedejs a descartar su formación y a restarle importancia a los procesos de equilibrio entre reactivos y los productos.

Aún con iluros estabilizados, Vedejs atribuye la selectividad “*i*” a un fenómeno cinético y no a un equilibrio entre betaínas y oxafosfetanos⁹⁴. En este caso propone una cicloadición asincrónica a través de un estado de transición no planar, donde el átomo de carbono se rehibridiza mucho más tempranamente que el átomo de P (aunque en esta oportunidad, Vedejs no pudo detectar oxafosfetano por RMN-³¹P a temperaturas por debajo de -80 °C).

Estos análisis asumen que la relación original *cis/trans* oxafosfetanos es predominantemente conservada en la descomposición a olefinas, esto es, no hay cambio estereoquímico generado por reversibilidad y las especies son formadas bajo control cinético.

Contrariamente, la reversibilidad en la formación de intermediarios ha sido demostrada por Maryanoff⁹⁵ en experimentos de “entrecruzamiento” en los cuales un aducto formado a partir de un aldehído con un iluro, se trata con otro aducto, proveniente de un aldehído e iluro diferentes, para formar los alquenos resultantes de la descomposición directa de dichos aductos junto con los productos provenientes de una disociación reversible de los aductos originales y una recombinación intercambiada de los reactantes.

Es claro a partir de los resultados de Maryanoff, que el oxafosfetano una vez formado se puede descomponer en dos direcciones: hacia los reactivos (iluro + compuesto carbonílico) o hacia los productos (alqueno + óxido de fosfina). Ambos procesos han sido discutidos y determinados en ocasiones previas^{96,97,98}. Estos pasos de reacción representan un estado dinámico, balanceado por las velocidades relativas de cada paso. Las fallas en detectar la reversibilidad no es medida de su no existencia.

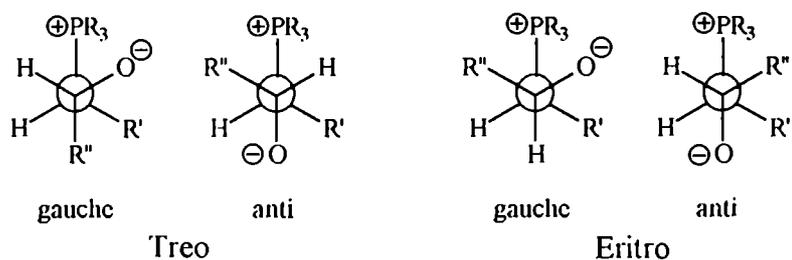
En cuanto a la importancia relativa de oxafosfetanos vs. betaínas como intermediarios no existe un acuerdo generalizado: varios estudios de RMN a baja temperatura han mostrado una sustancial concentración de oxafosfetanos pero, contrariamente, las evidencias directas para betaínas

son muy escasas, sin embargo aún se las considera intermediarios de gran importancia aunque de vida media muy corta.

Desafortunadamente hay poca evidencia experimental que permita concluir si los oxafosfetanos se forman a partir de un iluro de fósforo en una reacción de cicloadición más o menos sincrónica o bien si las betainas son intermediarios en ruta al oxafosfetano.

Giese⁹⁸ y Schlosser⁹⁹ han discutido extensamente este problema: Giese hizo referencia a un grado diferencial de enlace en un estado de transición de cuatro miembros conteniendo átomos parcialmente cargados, cuál de los enlaces P—O ó C—C están más avanzados depende fundamentalmente de factores electrónicos generados por los sustituyentes. Así, resulta todo un espectro de estructuras transientes, con betainas convencionales en un extremo y oxafosfetanos verdaderos en el centro (el mismo grado de formación en ambos enlaces).

Schlosser hizo la misma hipótesis pero no atribuye tanta importancia al efecto electrónico de los sustituyentes y en cambio le dio mayor peso a la conformación *gauche* ó *anti* de las betainas inicialmente formadas:



Encuentra al conformero *gauche* como el más estable (basado en consideraciones electrostáticas) y postula que su formación está más favorecida que la del oxafosfetano, pero con un estado de transición muy próximo a este último, de manera que se establece un equilibrio dinámico entre la betaina *gauche* y el oxafosfetano.

En conclusión, la amplitud de evidencias experimentales y de mecanismos propuestos hacen muy complejo el panorama y disminuyen la factibilidad de encontrar un mecanismo en común para este tipo de reacciones. Algunos ejemplos que confirman esta afirmación son los estudios de Mc Ewen y colaboradores, que adoptan el modelo de Vedejs pero sugieren un mecanismo que involucra intermediarios birradicalarios con espines apareados^{100, 101}, mientras que Olah y Krishnamurty propusieron un mecanismo de transferencia simple de electrones para la reacción de cetonas impedidas estéricamente¹⁰², como se muestra en la figura 2.3:

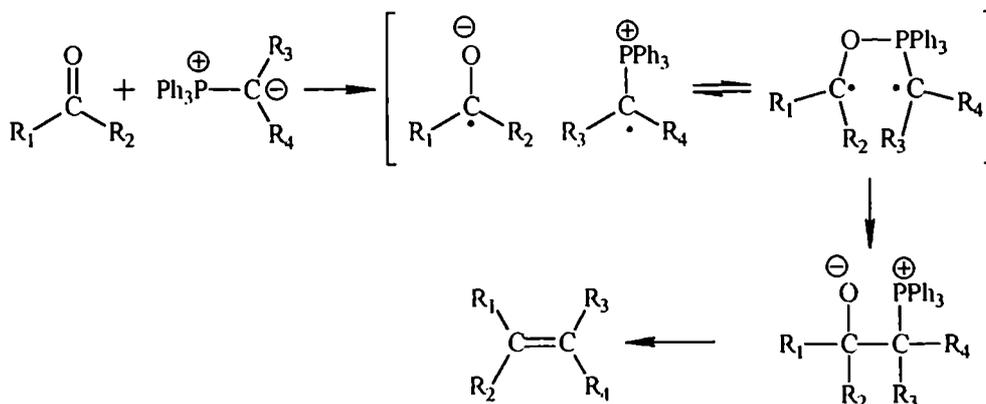


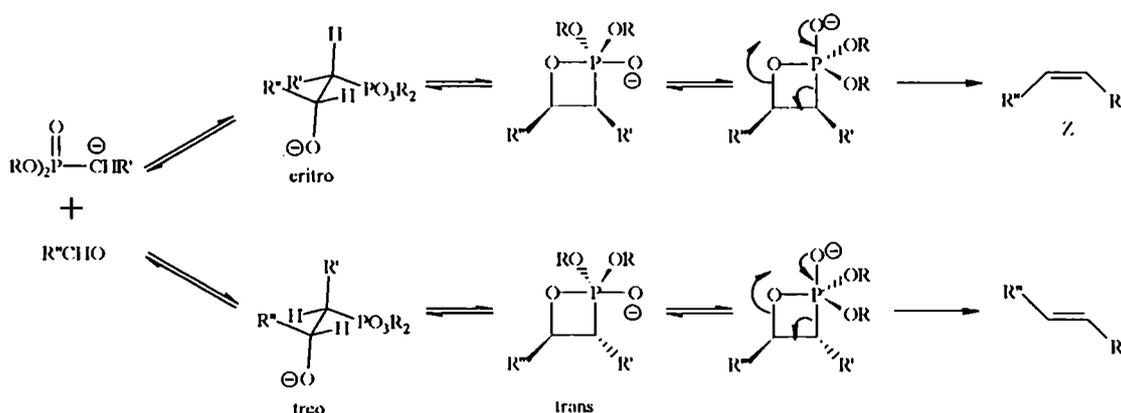
Figura 2.3

2.3.2 Reacciones con fosfonatos.

Es posible trazar un paralelismo entre las observaciones mecanísticas observadas en las reacciones de Wittig usando fosforanos y las de HWE empleando fosfonatos: se postula que la adición a compuestos carbonílicos del carbanión de un fosfonato es similar a la adición de un iluro de fosfonio, sin embargo existen algunas características particulares que distinguen la reacción de HWE de la Wittig clásica.

El C-anión del fosfonato ataca al carbonilo de manera análoga para formar dos pares de β-alcoholoxi fosfonatos *treo* y *eritro* diastereoméricos, los que luego se descomponen vía un transiente cíclico de cuatro miembros para rendir las olefinas *E* y *Z* respectivas.

La estereoquímica está determinada por una combinación de la estereoselectividad en el paso inicial de formación del enlace C—C y, quizás, por la reversibilidad de los intermediarios



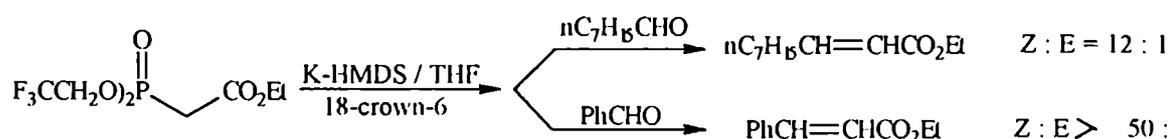
La formación del alqueno está restringida a fosfonatos que tengan un sustituyente en C-α capaz de estabilizar cargas negativas (R' = -OR; -NR₂; -CO₂Me; -CN; -SO₂R; -SR; arilo y vinilo): la

acumulación de carga negativa en el C- α al P en el estado de transición hace desfavorable el paso de *syn* eliminación¹⁰³, por esta razón cuando R' = H o alquilo, es posible aislar los β -hidroxifosfonatos con buenos rendimientos.

Al igual que con fosforanos estabilizados por el grupo éster, la observación directa de intermediarios de la reacción con fosfonatos, en general, no ha sido posible¹⁰⁴ y sólo se publicó un único caso de detección por RMN-³¹P de una especie de fósforo pentacoordinado en la reacción de HWE¹⁰⁵. Lamentablemente no se suministraron datos complementarios que justifiquen la estructura ó descarten un subproducto.

Por otra parte, Larsen y Aksnes^{106,107} han hecho cuidadosos estudios cinéticos de la reacción de fosfonatos con benzaldehídos *para* y *meta*-sustituídos en presencia de NaOEt monitoreando los niveles de aldehído y alqueno por espectroscopia ultravioleta: encontraron que la reacción es de primer orden en aldehído, en fosfonato y en NaOEt y de tercer orden global, y no existían evidencias de la acumulación de intermediarios.

No existe un estudio profundo y comparativo acerca del grado de reversibilidad de la reacción de HWE empleando diferentes fosfonatos; Still y Gennari¹⁰⁸ descubrieron que los bis (2,2,2-trifluoretil) fosfonatos rinden principalmente alquenos Z cuando reaccionan con aldehídos, como muestra el siguiente ejemplo:



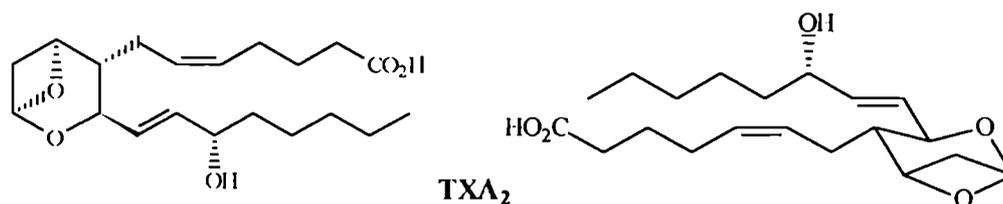
y atribuyen la elevada selectividad "Z" a un incremento en la velocidad de eliminación de los aductos originalmente formados relativo a su equilibración con intermediarios, sin embargo no queda claro si el equilibrio es suprimido o si operan factores electrónicos que conlleven a una selectividad puramente cinética. El control de estas reacciones es aún tema de debate.

En conclusión, los experimentos para evaluar la reacción de fosfonatos con compuestos carbonílicos no proveyeron de información definitiva ya que los aductos intermediarios no pudieron ser observados (salvo para fosfonatos del tipo EtO)₂P(O)CH₂CN^{109, 110}). La dificultad para medir estos intermediarios dificulta las conclusiones mecanísticas. Debido a que la estereoquímica de la reacción generalmente favorece la olefina *E*, se ha supuesto un control termodinámico en la formación de aductos, pero esto es una mera especulación hasta que dichos aductos puedan ser vistos ó atrapados.

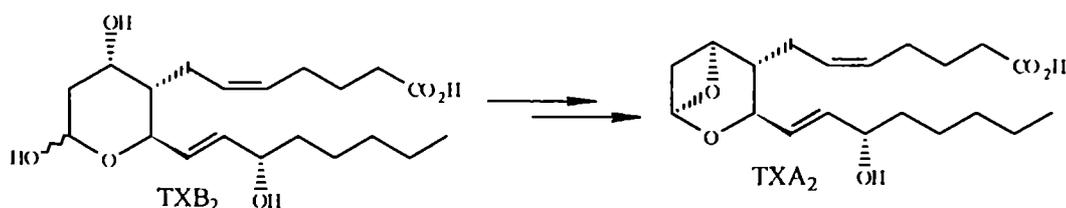
Capítulo 3

Descripción y discusión de los resultados obtenidos

El sistema 2,6-dioxabicyclo[3.1.1]heptano presente en tromboxano Λ_2 (TXA_2) y responsable de su actividad biológica, puede visualizarse desde la óptica de los hidratos de carbono, como un derivado de 1,3-anhidro-2-desoxi-*ribo*-hexopiranosas:



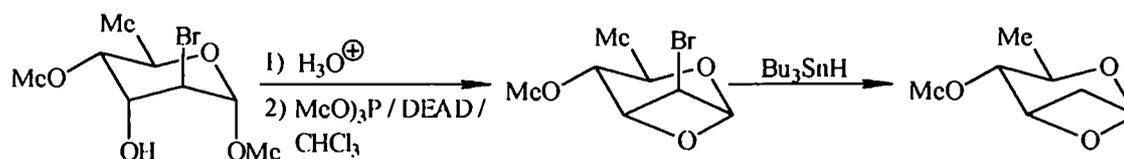
Los trabajos de Still y colaboradores⁹ demostraron que la conversión de TXB_2 en TXA_2 a través de una reacción de Mitsunobu era posible, constituyendo la primera demostración experimental de la estructura postulada para TXA_2 .



El desafío sintético quedaba entonces focalizado en la síntesis del TXB_2 y en particular de su núcleo heterocíclico debidamente funcionalizado, que permitiera la introducción de las cadenas laterales por reacciones de olefinación tipo Wittig.

Las alternativas sintéticas descritas en literatura (capítulo 1) demostraron la conveniencia de utilizar hidratos de carbono como material de partida, no sólo por su fácil accesibilidad sino también por partir de sustancias que poseyeran el ciclo tetrahidropirano.

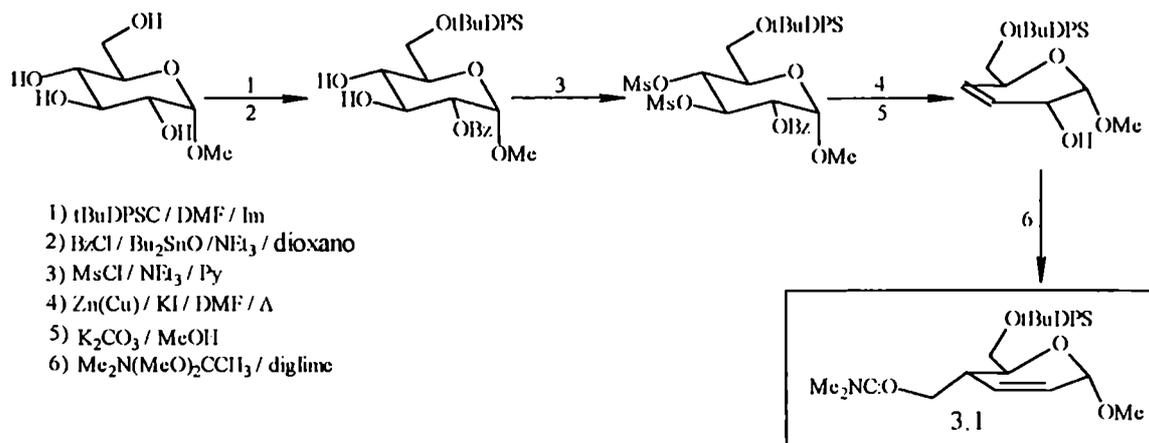
Los trabajos realizados por Thiem^{45, 54} permitieron la síntesis de sustancias modelo para analizar la efectividad de la reacción de Mitsunobu. En estos modelos un sustituyente electronegativo en la posición C-2 de la piranosas permitía estabilizar el sistema bicyclico y era removido al final de la síntesis.



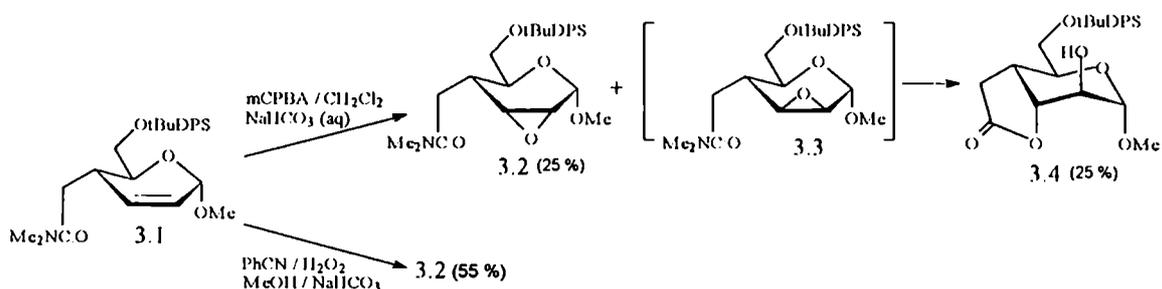
El modelo planteado presentaba inconvenientes estructurales para poder transformarlo en tromboxano. Las posiciones C-4 y C-5 del anillo piranósico no estaban convenientemente funcionalizadas para la introducción de las cadenas laterales. Por otra parte, la hidrólisis del metil

glicósido era muy dificultosa y se lograba con bajos rendimientos debido a la presencia del bromuro en C-2, necesaria para estabilizar el biciclo, pero que, y por las mismas razones, estabilizaba el glicósido.

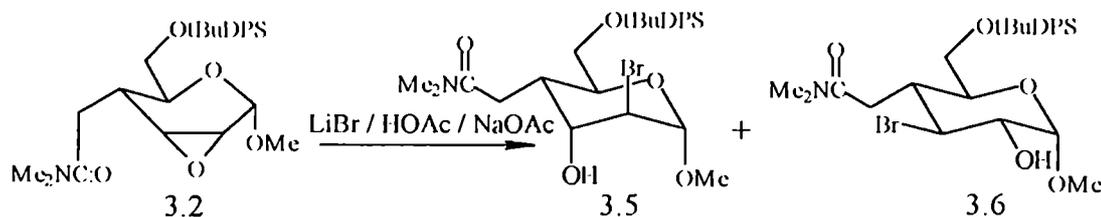
En nuestro laboratorio se obtuvo el 6-O-(*t*-butildifenil)silil derivado del enopiranosido 1.14 (compuesto 3.1) siguiendo una secuencia previamente publicada⁴⁵.



Este derivado fue empleado en reacciones de epoxidación por acción de distintos reactivos con el objeto de sintetizar la halohidrina de configuración *altro*, hidrolizar el metilglicósido y finalmente tratar al compuesto resultante bajo las condiciones de la reacción de Mitsunobu. Cuando se aplicó la epoxidación de Anderson¹¹¹ (mCPBA / NaHCO₃ / CH₂Cl₂) no se observó diastereoselectividad y sólo se obtuvo con 50 % de rendimiento la mezcla del *D-allo* epóxido 3.2 y de la *D-altro* lactona 3.4, probablemente formada a partir del *D-mano* epóxido 3.3. Sin embargo la epoxidación por el método de Payne¹¹² rindió estereoespecíficamente el *D-allo* epóxido con 55 % de rendimiento¹¹³.



La apertura del epóxido 3.2 con LiBr rindió la mezcla 3 : 2 (relacion molar) de las halohidrinas 3.5 (*D-altro*): 3.6 (*D-gluco*).



Estos modelos estaban debidamente funcionalizados en C-4 y C-5, ya que podían introducir fácilmente las cadenas laterales, y presentaban además la configuración adecuada. Sin embargo persistía la dificultad para hidrolizar el metil glicósido 3.5, transformación que se logró con bajos rendimientos mediante acetólisis (HOAc / Ac₂O / ZnI₂) y posterior desacetilación en condiciones suaves (MeOH / *N*-metilpirrolidina).

Estos antecedentes dieron lugar al diseño de una estrategia sintética que preveía la incorporación de un glicósido que pudiera ser fácilmente removido en el paso previo a la ciclización de la halohidrina.

3.1 Síntesis de Precursores de Tromboxanos a partir de D-glucosa.

En la primer etapa de esta tesis se intentó sintetizar un análogo de la *D-mano* bromohidrina 3.5 que poseyera un grupo aglicónico fácilmente removible, a fin de evitar las dificultades que se observaban en la remoción del metil glicósido.

El curso sintético planteado respondía a la misma estrategia presentada previamente, es decir, obtención de la bromohidrina por apertura nucleofílica de un 2,3-anhidro-*D*-alopiranosido ramificado en C-4, proveniente de la epoxidación de un 2,3-enopiranosido conveniente (figura 3.1):

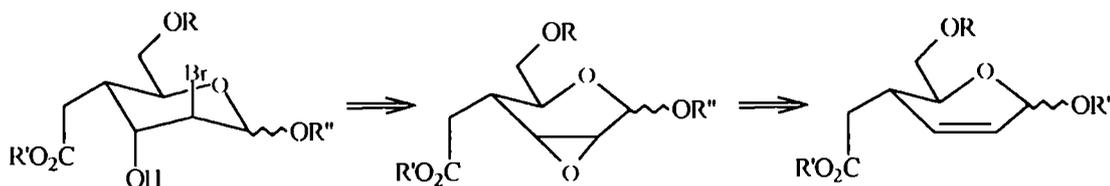
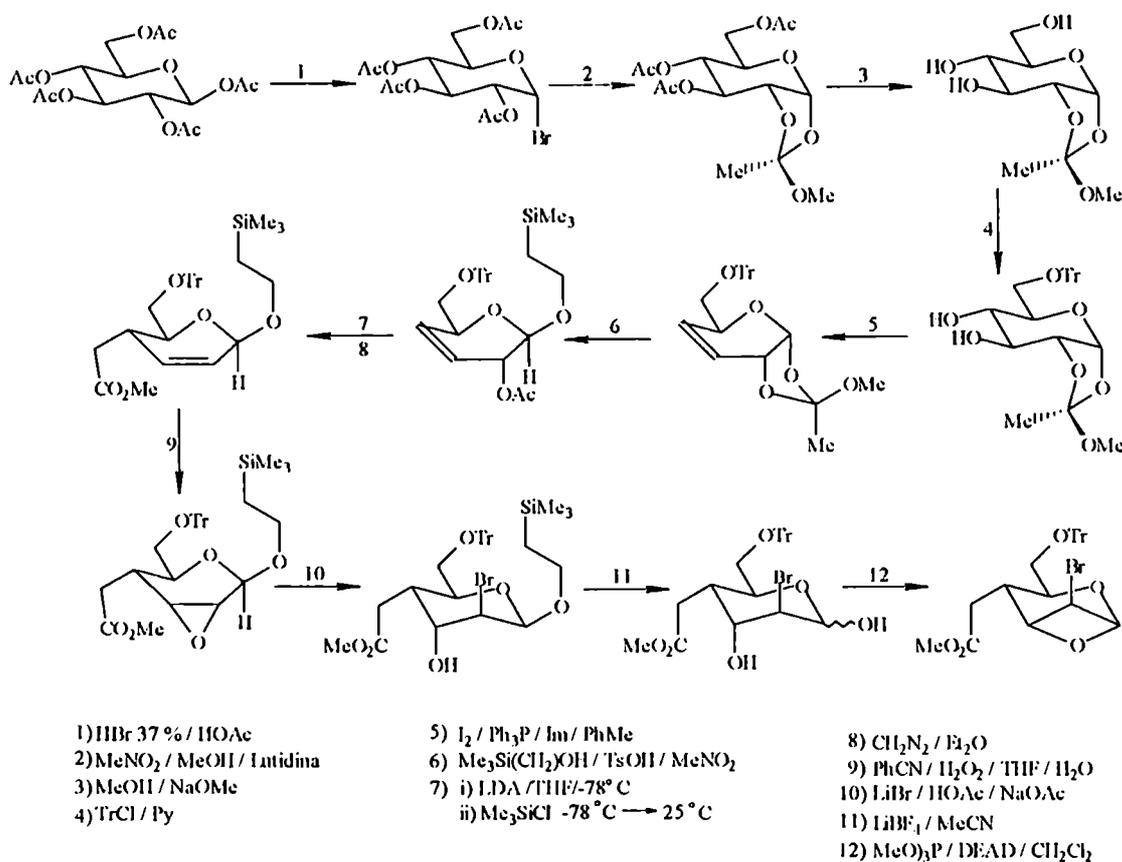


Figura 3.1

El problema sintético se reducía a la preparación del *D-eritro*-hex-2-enopiranosido ramificado en C-4, para lo cual podía aplicarse la estrategia basada en el reordenamiento de Claisen-Ireland¹¹⁴.

El esquema sintético que se diseñó es el siguiente:



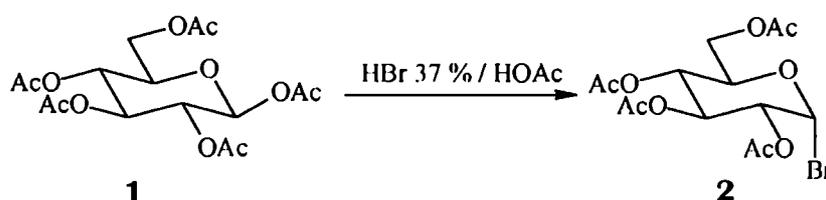
Esta preparación requería un paso de protección del C-anomérico con un grupo fácilmente removible, lo que llevó a plantear el uso de 2-(trimetilsilil)etil glicósidos como dador de aglicona en una reacción de glicosidación. Se requería por lo tanto la síntesis de un intermediario que fuera buen dador de glicosilo, de éstos los 1,2-O-alquilortoésteres derivados de piranosas parecían muy adecuados ya que reaccionan con facilidad con alcoholes para generar en un mismo paso un 1,2-trans glicósido y un 2-O-acil sustituyente. Por otro lado, el grupo 1,2-O-alquilortoéster protege simultáneamente los grupos HO de C-2 y hemiacetalico de C-1 y como es estable en medio básico podrían realizarse transformaciones en otros grupos funcionales de la molécula, por ejemplo, desacilación de otros grupos hidroxilos esterificados. Además el grupo 1,2-O-alquilortoéster puede introducirse fácilmente y es más estable que otros grupos dadores de glicosilo, como por ejemplo un halogenuro anomérico.

De los posibles ortoésteres que podían ser empleados se eligió el correspondiente al grupo acetilo ya que la preparación es particularmente simple (emplea acetobromoglucosa) y se disponía de extensa bibliografía, pero además presentaba la ventaja adicional que el 2-O-acetato proveniente del reordenamiento ortoacetato-glicósido podía ser transformado en el apéndice catenario de C-4 a través de la reacción de Claisen-Ireland¹¹⁴. Una posible desventaja del grupo ortoéster es su

acentuada labilidad en condiciones drásticas, así puede sufrir termólisis aún en medio neutro, por lo que el paso de eliminación del 3,4-diol planteado podía representar una dificultad. Sin embargo el orden de la secuencia podía en principio ser permutado haciendo la glicosidación con 2-trimetisililetanol inmediatamente después de la protección selectiva del grupo HO primario en C-6, aunque se debía tener en cuenta el agregado de exceso de reactivo a fin de evitar la autocondensación; luego la eliminación del 3,4-diol se hacía sobre el sustrato glicosídico resultante.

3.1.1 Síntesis de bromuro de 2,3,4,6-tetra-O-acetil- α -D-glucopiranosilo (2).

Los halogenuros de glicosilo pueden ser obtenidos fácilmente por acción de agentes halogenantes clásicos (generalmente HCl ó HBr) sobre derivados de azúcares convenientemente sustituidos. En piranosas, el producto que se forma es el que posee el átomo de halógeno en posición axial, fuertemente favorecida por efecto endoanomérico¹¹⁵



La síntesis del bromuro de 2,3,4,6-tetra-O-acetil- α -D-glucopiranosilo (acetobromoglucosa, 2) se llevó a cabo siguiendo la metodología empleada por Hudson y colaboradores¹¹⁶ con ligeras modificaciones.

El producto cristalino obtenido se caracterizó como acetobromoglucosa (2). Se obtuvo con 66 % de rendimiento y sus propiedades físicas medidas (punto de fusión y poder rotatorio) se correspondieron con las publicadas en la bibliografía para dicho compuesto¹¹⁷.

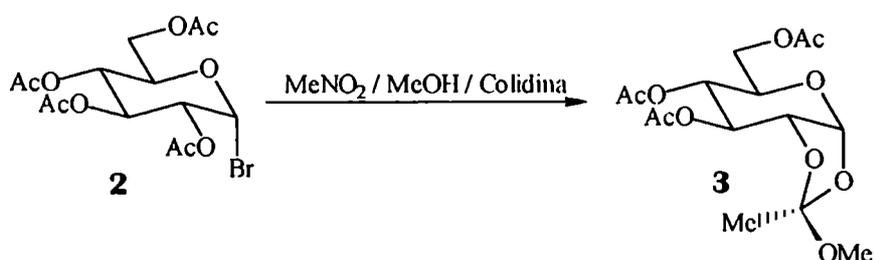
En la tabla 3.1 se muestran las asignaciones espectrales obtenidas de los espectros de RMN-¹H y ¹³C, en este último caso se compara con la asignación correspondiente a la 1,2,3,4,6-penta-O-acetil- α -D-glucopiranososa¹¹⁸ (1.1).

Tabla 3.1 Asignación de los espectros de RMN-¹H y ¹³C (ppm) del compuesto 2

| H-1 | H-2 | H-3 | H-4 | H-5 | H-6,6' | MeCO |
|-------------|--------------|-------------|-------------|--------------------|--------------------|----------------------|
| 6,62 (d) | 4,85 (dd) | 5,58 (t) | 5,17 (t) | 4,06 - 4,42 (m) | 4,06 - 4,42 (m) | 2,04; 2,06 y 2,10 |

| Compuesto | C-1 | C-2 | C-3 | C-4 | C-5 | C-6 | MeCO | MeCO |
|-----------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-----------------|-------|
| 2 | 86,48 | 72,13 | 70,59 | 67,22 | 70,18 | 60,96 | 170,16 y 169,49 | 20,54 |
| 1.1 | 89,2 | 69,3 | 69,9 | 68,0 | 69,9 | 61,6 | | |

3.1.2 Síntesis de 3,4,6-tri-O-acetil-1,2-O-(1-metoxietilidén)- α -D-glucopiranososa. (3)



La preparación se realizó por tratamiento de la acetobromoglucosa (2) con una mezcla compuesta por nitrometano, metanol y 2,6-lutidina, acorde con la condiciones empleadas por Kochetkov¹¹⁹ en la síntesis de diversas alquil-1,2-ortoacetil-glicopiranosas.

El producto bruto de la reacción era un sirup que por ccd mostraba la formación de un único compuesto mayoritario junto con trazas de contaminantes no identificados. Luego de una rápida purificación por columna cromatográfica se obtuvo con 96 % de rendimiento un sirup cromatográficamente homogéneo y ópticamente activo, cuyo valor de $[\alpha]_D$ coincidió con el publicado en la bibliografía¹¹⁹ para la 3,4,6-tri-O-acetil-1,2-O-(1-metoxietilidén)- α -D-glucopiranososa (3).

El espectro de RMN-¹H mostraba hacia campos altos una señal intensa centrada en 2,12 ppm que integraba nueve hidrógenos, correspondientes a la presencia de tres grupos acetiloxi y desplazado en 1,72 ppm aparecía un singulete que integraba tres hidrógenos y que se asignó como el grupo metilo C-2 correspondiente al etilideno del ortoacetato. La caracterización espectroscópica del grupo funcional ortoéster se completaba con los singuletes desplazados en 3,29 y 3,45 ppm, que en conjunto integraban tres protones, y que correspondían al grupo metoxilo de los ortoacetatos diasterómeros *exo* y *endo* respectivamente, presentes en relación *exo* : *endo* \cong 91 : 9 en base a la relación de áreas halladas en la integración de las señales del espectro. Esta relación es similar a la observada por Lemieux y Morgan¹²⁰, que para las señales del grupo metoxilo de los diasterómeros *exo* y *endo* de 3 asignaron desplazamientos de 3,29 y 3,45 ppm respectivamente, en una relación de áreas de *exo* : *endo* \cong 89 : 11. Los mismos autores asignaron las señales desplazadas en 5,74 ppm; 5,19 ppm y 4,91 ppm correspondientes a los protones H-1; H-3 y H-4 respectivamente.

El espectro de RMN-¹³C mostró a campos bajos tres señales de C-carbonílico de los grupos acetiloxi; el grupo acetato remanente estaba involucrado en la formación del 1,2-ortoacetato que presentaba las siguientes señales: corrida en 121,44 ppm aparecía la señal del C-1 del grupo etilideno, el metilo C-2 del mismo grupo etilideno se desplazaba en 21,78 ppm y sólo se observó una única señal (posiblemente no resuelta) para los grupos metoxilos, desplazada en 50,90 ppm. Kveder y colaboradores¹²¹ midieron los espectros de RMN-¹³C en una variedad de 1,2- alquilortoacetil-β-D-arabinopiranosas y encontraron que las señales de los C-1 y C-2 (Me) del grupo etilideno poseían desplazamientos comprendidos en los intervalos 122,7-123,6 ppm y 23,6-25,7 ppm respectivamente.

Las asignaciones espectrales completas pueden observarse en la tabla 3.2

Tabla 3.2 Asignación de los espectros de RMN-¹H y ¹³C (ppm) del compuesto 3

| H-1 | H-2 | H-3 | H-4 | H-5 | H-6 | MeO | Me (etilideno) | MeCO (acetatos) |
|-------------|---------------|-------------|---------------|--------------|-------------|---------------------------|-------------------|--------------------|
| 5,73 (d) | 4,32 (ddd) | 5,21 (l) | 4,92 (ddd) | 3,96 (dd) | 4,20 (d) | 3,45 (exo) 3,29 (endo) | 1,72 (s) | 2,12 |

| C-1 | C-2 | C-3 | C-4 | C-5 | C-6 | MeO | C-1 (etilideno) | Me (etilideno) | MeCO (acetatos) |
|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--------------------|-------------------|-------------------------------|
| 96,84 | 73,18 | 70,20 | 67,03 | 68,21 | 63,06 | 50,90 | 121,44 | 21,78 | 170,35; 169,37 y 168,87 |

3.1.3 Desacetilación de derivados de hidratos de carbono en medio anhidro.

Los ésteres de acilo (especialmente acetilo y benzoilo) son usados habitualmente en la protección de grupos hidroxilos en general y de hidratos de carbono en particular.

Los métodos comunes de remoción de los mismos se basan en reacciones de hidrólisis ó alcoholólisis (transesterificación) en presencia de catalizadores ácidos ó básicos^{122, 123}. En particular, las reacciones de transesterificación suelen llevarse a cabo disolviendo el sustrato acilado en un alcohol (comúnmente metanol) y tratando la solución con un catalizador básico ó nucleofílico; si bien la reacción es reversible, el empleo del alcohol como solvente asegura la completa conversión hacia el sustrato desacilado¹²⁴.

Otros métodos de clivaje transcurren en condiciones neutras, pero se basan en el uso de reactivos electrofílicos, como por ejemplo el iodotrimetilsilano¹²⁵.

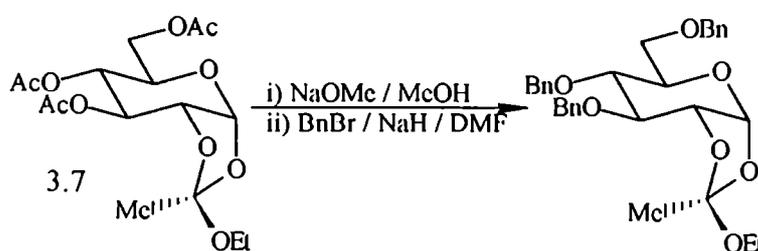
En contraste con los ésteres de acilo, los ortoésteres de acilo son raramente usados como grupos protectores debido a su elevada inestabilidad ante especies ácidas. Sin embargo, a diferencia

de los ésteres, son estables en medio fuertemente básico ó nucleofílico, por lo que en ocasiones se los emplea en la protección de 1,2-dioles^{126, 127} ó de ácidos carboxílicos¹²⁸.

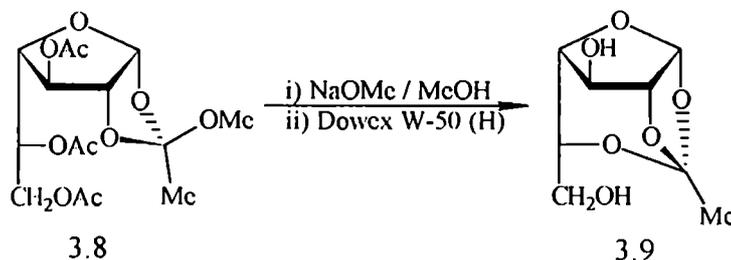
Los ortoésteres cíclicos de 1,2-dioles se hidrolizan en presencia de ácido más rápidamente que los acetales y cetónidos¹²⁹ (por ejemplo, en buffer fosfato de pH = 4,5 - 6,5 ó bien en presencia de p-toluénsulfonato de piridonio acuoso)^{130, 131} para generar un monoéster derivado¹³², por lo que su remoción completa requiere de un posterior paso de desacilación en medio básico.

La preparación y el aislamiento de 1,2-O-alkilortoacil-glicopiranosas (ó furanasas) libres o parcialmente protegidas son operaciones que requieren de condiciones que no promuevan la autocondensación debido a la elevada actividad del ortoéster como dador de glicosilo; de hecho Kochetkov y colaboradores¹¹⁹ lograron la síntesis diastereoselectiva de oligómeros cuando hicieron reaccionar 1,2-O-alkilortoésteres piranósicos con azúcares parcialmente protegidos.

A modo de ejemplo de las metodologías empleadas en la desacilación de compuestos que poseen el grupo 1,2-O-(1-alkiloxietilideno) y en la manipulación posterior a la obtención, se puede citar un trabajo de síntesis de derivados de alil α -D-glucopiranosido¹³³, donde en una etapa clave se desacetiló el 3,4,6-tri-O-acetil-1,2-O-etilortoacetil- α -D-glucopiranososa (3.7) empleando Na / MeOH; sin embargo al completarse la reacción no se neutralizó el NaOMe por agregado de ácido ni se aisló el producto obtenido; en cambio se removió el metanol y el residuo fue disuelto en DMF y tratado con NaH / BnBr.



En otro antecedente, Bertolini y Glaudemans¹³⁴ intentaron desacetilar la 3,5,6-tri-O-acetil-1,2-O-(1-metoxietilidén)- α -D-galactofuranosa (3.8) con NaOMe / MeOH seguido de neutralización con resina ácida; como resultado obtuvieron mayoritariamente el ortoéster tricíclico 1,2,5-O-ortoacetil- α -D-galactofuranosa (3.9)

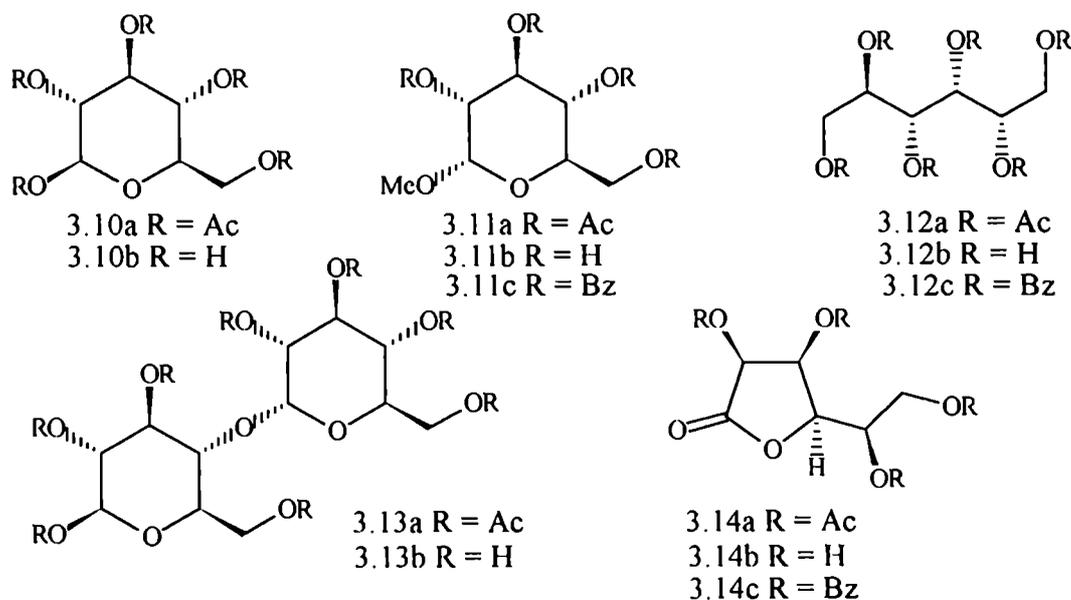


3.1.4 Desacilación de derivados de hidratos de carbono inducida por aminas terciarias.

Los anteriores ejemplos eran fuertes evidencias de los inconvenientes que podrían presentarse si se trataba la 1,2-O-(1-metoxietilidén)- α -D-glucopiranososa con algún agente ácido, razón por la cual para su obtención por desacetilación de **3**, se descartó el uso de métodos que en el tratamiento del producto de reacción requiriesen el uso de ácidos para neutralizar el catalizador básico. Era conveniente que este pudiera ser fácilmente removido por evaporación conjuntamente con el solvente (metanol) y el MeOAc liberado en la transesterificación. Un reactivo que cumplía estos requisitos era la mezcla MeOH : H₂O : NEt₃¹³⁵, pero el agua residual que podía quedar coordinada con los grupos hidroxilos del producto de desacetilación lo hacía poco atractivo debido a que la labilidad del producto dificultaba la realización de algún tratamiento deshidratante, que por otra parte era necesario en virtud del próximo paso sintético planificado de protección selectiva del grupo HO C-6 con un reactivo sensible a la humedad. Una alternativa era usar una modificación de esa mezcla que no incluyera el agua entre sus componentes.

De este modo iniciamos el estudio de desacetilaciones (y desbenzoilaciones) en medio anhidro. En diversos ensayos de prueba realizados sobre derivados acetilados de hidratos de carbono observamos que la metanólisis a temperatura ambiente (y en ausencia de agua) de los grupos éster era catalizada en forma igualmente efectiva por diferentes aminas terciarias volátiles, tales como trietilamina (pK_b = 3,36); *N*-metilpirrolidina (pK_b = 3,83) y tributilamina (pK_b = 4,07). Los compuestos ensayados fueron: 1,2,3,4,6-penta-O-acetil- β -D-glucopiranososa (3.10a); metil 2,3,4,6-tetra-O-acetil- α -D-glucopiranosido (3.11a) y el análogo benzoilado (3.11c); hexa-O-acetil-D-sorbitol (3.12a) y el análogo benzoilado (3.12c); 1,2,3,6-tetra-O-acetil-4-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- α -D-glucopiranosil)- β -D-glucopiranososa (3.13a, octaacetil maltosa) y por último la 2,3,5,6-tetra-O-acetil-D-manono-1,4-lactona (3.14a) y el análogo benzoilado (3.14c). Los productos de reacción se identificaron a partir de la medición de sus propiedades físicas (punto de fusión y poder rotatorio).

Las condiciones experimentales y los rendimientos obtenidos en cada caso pueden observarse en la tabla 3.3.



Para los respectivos derivados benzoylados, en cambio, el uso de *N*-metilpirrolidina (NMP) resultó más eficiente ya que los tiempos de reacción eran menores que los observados con las otras bases; sin embargo, la reacción demandaba por lo menos siete días dependiendo del sustrato, por lo que para fines sintéticos era necesario refluja la mezcla de reacción. Con estos derivados se presentaban problemas de solubilidad ya que no se disolvían (a temperatura ambiente) en metanol y requerían del agregado de un cosolvente (THF o cloroformo, 20 a 50 % v/v); en particular con la octabenzoyl maltosa los derivados parcialmente esterificados resultantes precipitaban en esos medios, hecho que contribuía a la lentitud del proceso.

Tabla 3.3: Condiciones experimentales usadas para la desacetilación de los compuestos 3.10a; 3.11a; 3.12a; 3.13a y 3.14a.

| Compuesto | NMP (% v / v) | tiempo (h) | Producto | Rendimiento (%) |
|-----------|---------------|------------|----------|-----------------|
| 3.10a | 0,16 | 8 | 3.10b | 93 |
| 3.11a | 0,12 | 11 | 3.11b | 98 |
| 3.12a | 0,24 | 12 | 3.12b | 92 |
| 3.13a | 4,90 | 19 | 3.13b | 96 |
| 3.14a | 5,10 | 15 | 3.14b | 82 |

En todos los casos una relación molar *N*-metilpirrolidina (NMP): acetilo = 2 : 1 resultó conveniente ya que mayores cantidades de base no acortaban significativamente los tiempos de reacción (figura 3.2). Asimismo se observó una relación inversamente proporcional entre los tiempos

de reacción y la concentración inicial de sustrato, encontrándose óptima una concentración de 0,02 a 0,04 mmol / ml (figura 3.3).

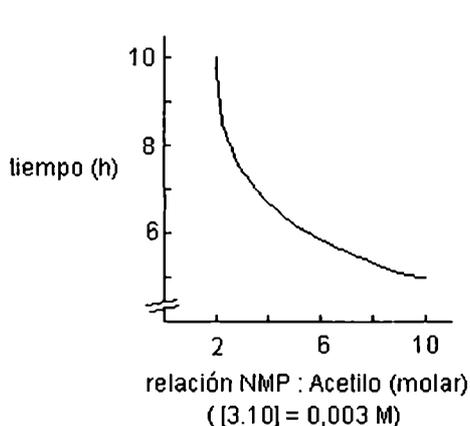


Figura 3.2

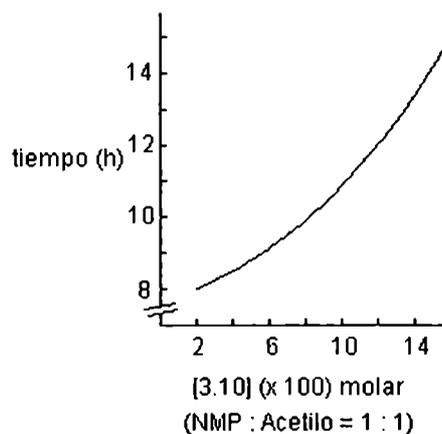


Figura 3.3

La mayor actividad catalítica de la *N*-metilpirrolidina no podía ser explicada por diferencias de basicidad; sin embargo el menor impedimento estérico de esta base probablemente le permita actuar como catalizador nucleofílico¹²⁴, además de básico.

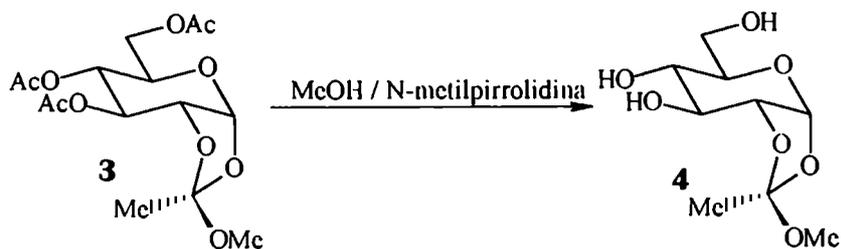
3.1.5 Síntesis de 1,2-O-(1-metoxietilidén)- α -D-glucopiranososa (4).

Los métodos de transesterificación en medio básico publicados en la bibliografía no resultaron útiles para la obtención de la 1,2-O-(1-metoxietilidén)- α -D-glucopiranososa (4). Se observó que si se trataba con *N*-metilpirrolidina una solución del compuesto acetilado en metanol absoluto, la desacetilación se completaba en aproximadamente 14 h a temperatura ambiente. Empleando esta técnica la mezcla bruta de reacción mostraba por ccd la formación mayoritaria de un único compuesto junto con otras manchas de menor intensidad y movilidad cromatográfica, probablemente debidas a la descomposición parcial del producto obtenido. Cuando una alícuota de la solución reactante se trató con H₂SO₄ 0,01 N en Me₂CO : H₂O = 9 : 1 a 20 °C durante 15 min (ensayo de ortoésteres¹¹⁹) se observó por ccd la desaparición del producto mayoritario y la acumulación de compuestos de baja movilidad.

La solución metanólica se concentró en evaporador rotatorio y el residuo se purificó por columna cromatográfica de silicagel desarrollada con solvente que contenía 0,5 % v/v de trietilamina.

Se obtuvo con 73 % de rendimiento un producto siruposo, que mostró actividad óptica

($[\alpha]_D = + 52,0^\circ$) y que se caracterizó espectroscópicamente como 1,2-O-(1-metoxietilidén)- α -D-glucopiranososa (**4**).



El espectro de RMN- ^{13}C , que se asignó por comparación con el correspondiente al del precursor acetilado **3**, se caracterizaba por la ausencia de señales de éster acético y la aparición de las siguientes señales del grupo 1-metoxietilideno: 121,9 ppm (C-1 etilideno); 23,3 ppm (C-2 etilideno, *exo*) y 49,8 ppm para el grupo metoxilo. La asignación completa y comparación con el espectro de **3** están dadas en la tabla 3.4:

Tabla 3.4 Asignación del espectro de RMN- ^{13}C (ppm) del compuesto **4**

| | C-1 | C-2 | C-3 | C-4 | C-5 | C-6 | McO | C-1 (etilideno) | Mc (etilideno) |
|----------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--------------------|-------------------|
| 4 | 98,6 | 79,6 | 74,9 | 70,4 | 74,7 | 63,0 | 49,8 | 121,9 | 23,3 |
| 3 | 96,84 | 73,18 | 70,20 | 67,03 | 68,21 | 63,06 | 50,90 | 121,44 | 21,78 |

Cuando la desacetilación de **3** se llevó a cabo empleando MeOH : H₂O : NEt₃ (5:1:1)¹³⁵ no se detectó por ccd material de partida al cabo de 6 h, sin embargo, además de la mancha correspondiente al producto **4** se observaban manchas intensas de menor R_f, probablemente debidas a productos de descomposición. Cuando la mezcla de reacción se concentró en evaporador rotatorio la descomposición del ortoacetato **4** se hacía más extensa, aún cuando se codestilaba el agua por agregado de alícuotas de tolueno seco o etanol absoluto, de manera que los rendimientos obtenidos en el producto desacetilado eran muy bajos. Este resultado mostró la conveniencia del empleo de un medio anhidro para la reacción.

El uso de una solución de K₂CO₃ en metanol anhidro⁴⁰ para desacetilar **3** fue un método muy eficaz y limpio en la etapa de la transformación en sí, sin embargo, la etapa de aislamiento del producto se dificultó ya que los intentos por remover la sal del medio de reacción conllevaron a la pérdida prácticamente total del ortoéster **4**, ya sea por descomposición (observada por ccd luego de neutralizar el carbonato potásico por agregado de resina ácida, probablemente debido al agua liberada) o por solubilidad (cuando se floculó el K₂CO₃ por agregado de hexano, probablemente coprecipitó parte del azúcar desprotegido). Asimismo, cuando se concentró la mezcla bruta de

reacción en rotavapor hasta casi sequedad y el residuo se tomó con pequeñas porciones de metanol y se sembró en columna cromatográfica, el máximo rendimiento alcanzado fue del 42 %.

El empleo de una solución de trietilamina o de *N*-metilpirrolidina en metanol anhidro no sólo evitaba el uso de agua y la necesidad de eliminar sales sino que, además, luego de concentrar la mezcla de reacción se eliminaban el resto de los componentes volátiles de la mezcla y se obtenía un residuo enriquecido en el producto **4** muy poco contaminado, que para fines sintéticos no requería purificación cromatográfica. Por otra parte, el producto así obtenido, no poseía agua de coordinación, por lo que se pudo usar sin inconvenientes en la próxima etapa de sililación selectiva del grupo hidroxilo primario sin el riesgo de destruir el reactivo.

3.1.6 Protección selectiva de 1,2-O-(1-metoxietilidén)- α -D-glucopiranososa (**4**).

El grupo hidroxilo primario de compuestos polihidroxilados es en general el más reactivo, debido fundamentalmente a su menor impedimento estérico^{136, 137}, de manera que es posible la protección quimioselectiva de dicho grupo bajo control cinético. Esta selectividad es substancialmente aumentada si el reactivo protector está estéricamente impedido.

El trifenilmetiléter (tritol éter) es uno de los grupos más usados en la protección de alcoholes primarios ya que la reacción con el grupo hidroxilo secundario es muy lenta¹³⁸. La introducción se lleva a cabo por reacción con cloruro de trifenilmetilo¹³⁸ ó perclorato de trifenilmetilcarbonio¹³⁹, en presencia de una base que capture el HCl ó el HClO₄ liberados, de modo que en general se emplea piridina como solvente.

Análogamente, el (*t*-butildifenil)sililéter es otro grupo conveniente que se introduce fácilmente por tratamiento del alcohol con cloruro de (*t*-butildifenil)sililo en presencia de imidazol empleando DMF como solvente¹⁴⁰.

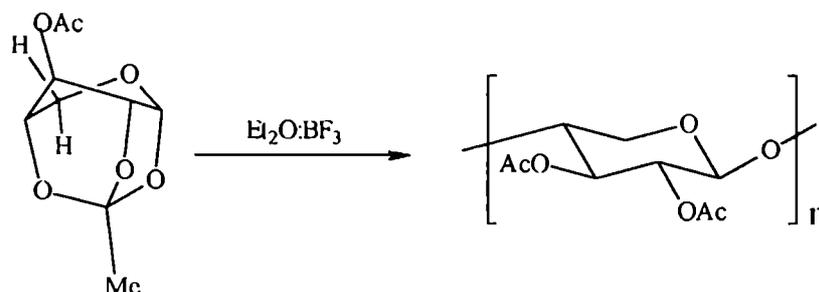
En ambos casos la remoción de los éteres puede lograrse bajo condiciones suaves por tratamiento con ácidos, aunque pueden emplearse condiciones más específicas como por ejemplo CuSO₄ (anhidro) en benceno¹⁴¹ para el primer caso o tratamiento con resina Amberlite 26, forma fluoruro¹⁴² en la desililación.

3.1.6.1 Tritilación de 1,2-O-(1-metoxietilidén)- α -D-glucopiranososa.

Cuando una solución del ortoacetato **4** se disolvió en piridina anhidra y se trató con cloruro de trifenilmtilo, se observó luego de tres días de reacción a temperatura ambiente la formación de un precipitado de consistencia viscosa, que se separó y se analizó por espectroscopía de RMN- ^{13}C .

El espectro medido (sólo se logró disolver la muestra en DMSO- d_6) era muy complejo; podían asignarse las señales de C-arílico correspondientes al grupo protector que se había incorporado; las señales características de éster acético (C-carbónico en una proximidad de 169,5 ppm y grupo metilo en un entorno de 20,5 ppm) además de señales de C-anomérico conteniendo el enlace β -glicosídico (señales en una proximidad de 102,9 ppm). No se observaron señales correspondientes al grupo ortoéster.

La presencia de los grupos funcionales responsables de dichas señales, junto al hecho de la baja solubilidad del producto en todos los solventes polares empleados para disolverlo, llevaron a plantear la posibilidad de una polimerización del material de partida, que hubiese tenido lugar por catálisis ácida (clorhidrato de piridonio formado). Un antecedente al respecto fue publicado por Bochkov y Kochetkov¹⁴³, que obtuvieron un polisacárido lineal de D-xilosa conteniendo principalmente uniones β -(1 \rightarrow 4) cuando trataron la 1,2,4-O-ortoacetil- α -D-xilopiranososa con $\text{F}_3\text{B}:\text{OEt}_2$



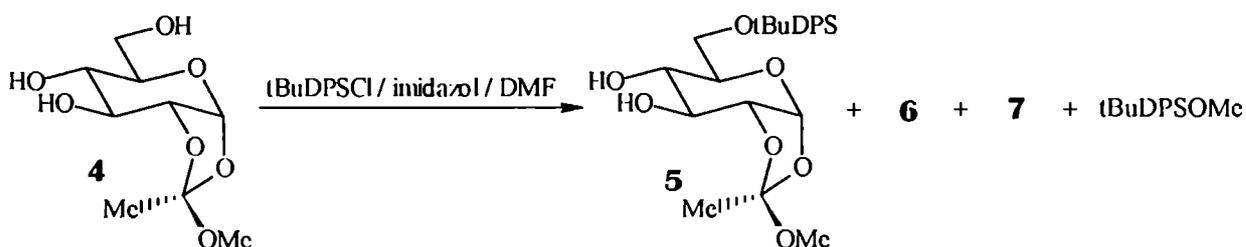
Debido a que la reacción de tritilación es lenta, era muy probable que las reacciones laterales que daban lugar a la sustancia sólida formada fueran suprimidas si se recurría al uso de una reacción de protección más rápida. Se decidió entonces el empleo de cloruro de (*t*-butildifenil)sililo en el paso de protección selectiva de **4**.

3.1.6.2 Sililación de 1,2-O-(1-metoxietilidén)- α -D-glucopiranososa.

a) Obtención de 6-O-(*t*-butildifenil)silil-1,2-O-(1-metoxietilidén)- α -D-glucopiranososa (5):

Una solución de 1,2-O-(1-metoxietilidén)- α -D-glucopiranososa (**4**) en DMF seca se trató con 1,1 equivalentes de cloruro de (*t*-butildifenil)sililo en presencia de imidazol. Luego de seis horas de reacción a temperatura ambiente no se detectó material de partida por ccd y se observaban cuatro manchas nítidas correspondientes a los productos de la reacción. La mezcla de reacción se trató con resina de intercambio catiónico Bio-Rex 70 (forma sodio), se filtró y se concentró. Este procedimiento permitió la eliminación del clorhidrato de imidazonio (ácido), cuya presencia probablemente hubiese degradado al grupo ortoéster al concentrar al sistema. El residuo resultante mostró por ccd el mismo perfil de señales que la mezcla bruta de reacción, indicativo de que no se habían producido modificaciones posteriores. Luego de purificar a través de columna cromatográfica se aislaron y caracterizaron cuatro productos de reacción.

Con tan sólo el 21 % de rendimiento se obtuvo un sirup que presentó actividad óptica ($[\alpha]_D^{20} = +13,7^\circ$) y que se caracterizó como 6-O-(*t*-butildifenil)silil-1,2-O-(1-metoxietilidén)- α -D-glucopiranososa (**5**).



El espectro de RMN-¹H mostró las señales características de los grupos *t*-butilo y fenilo pertenecientes al grupo protector sililado además de las señales del grupo ortoéster, indicando la incorporación del silil-éter y la conservación del anillo dioxolano del ortoacetato. La asignación espectral completa está dada en la tabla 3.5.

El espectro de RMN-¹³C se asignó por simple comparación con el correspondiente al del compuesto precursor **4**. La estrecha correspondencia entre ambos espectros confirmaba la estructura propuesta para **5** y la única diferencia significativa entre ambos espectros, además de la aparición de las señales correspondientes al grupo protector sililado, era el desplazamiento en 2 ppm hacia campos bajos de la señal del C-6 en el espectro del producto **5** respecto del sustrato **4**. Este corrimiento permitió conocer la posición que el grupo (*t*-butildifenil)sililoxi ocupaba en la molécula en virtud del efecto de desprotección que genera en el metileno al que se encuentra unido, acorde

con resultados similares hallados en la bibliografía⁴⁰. La asignación espectral completa y comparación con la correspondiente al precursor 4 está dada en la tabla 3.5.

Tabla 3.5 Asignación de los espectros de RMN-¹H y ¹³C (ppm) del compuesto 5

| H-1 | H-2 | H-3 | H-4 | H-5 | H-6,6' | MeO | Me (etilideno) | tBuDPS (tBu) |
|-------------|--------------|-------------|---------------|-------------|---------------------|---------------------|-------------------|-----------------|
| 5,81 (d) | 4,27 (dt) | 3,72 (m) | 3,85 (ddd) | 3,71 (m) | 3,33 y 3,44 (dd) | 3,22 (<i>exo</i>) | 1,61 (s) | 1,06 |

| | C-1 | C-2 | C-3 | C-4 | C-5 | C-6 | MeO | C-1 (etilideno) | Me (etilideno) | t-Bu (t-BuDPS) |
|---|------|------|------|------|------|------|------|--------------------|-------------------|-------------------|
| 5 | 98,7 | 80,1 | 75,1 | 69,7 | 75,1 | 65,0 | 49,9 | 122,1 | 23,6 | 19,9 y 27,3 |
| 4 | 98,6 | 79,6 | 74,9 | 70,2 | 74,7 | 63,0 | 49,8 | 121,9 | 23,3 | ---- |

b) Formación de 6-O-(*t*-butildifenil)silil-1,2,4-O-ortoacetil- α -D-glucopiranososa (6):

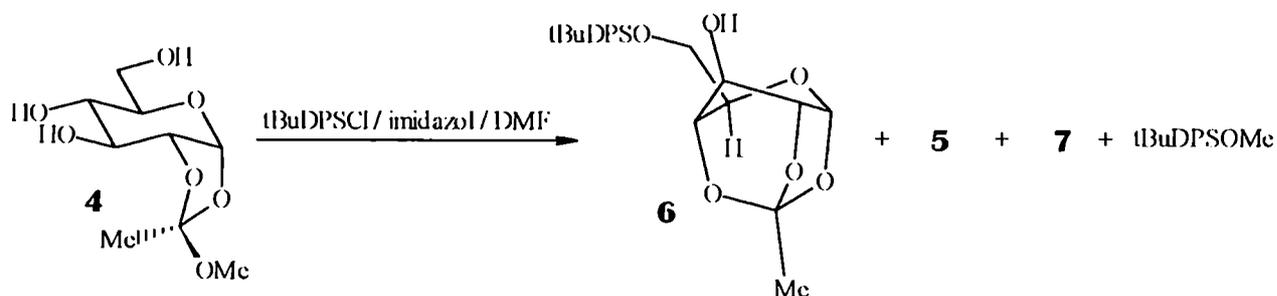
El producto principal de la reacción tenía mayor movilidad cromatográfica que el anterior, poseía un grupo cromóforo (se detectaba una mancha intensa por irradiación con luz UV), dio positivo el ensayo para ortoésteres (degradación con H₂SO₄ 0,01 N en Me₂CO 90 % (aq.) a 20 °C durante 15 min¹¹⁹) y era ópticamente activo ($[\alpha]_D = +23,6^\circ$).

El espectro de RMN-¹H mostró las señales que por desplazamiento e integración de áreas correspondían a la presencia de un grupo (*t*-butildifenil)sililo; pero respecto del grupo 1,2-O-(1-metoxietilidén) era notoria la ausencia de la señal correspondiente al grupo metoxilo y sólo aparecía un singulete desplazado en 1,58 ppm, asignado como la señal para el metilo C-2 del etilideno, en correspondencia con la prueba positiva para el grupo ortoéster y con el hecho que el grupo metilo de un éster acético aparece desplazado hacia campos más bajos (aproximadamente 2,00 a 2,20 ppm).

El resto de las señales se asignaron conectivamente por comparación de sus constantes de acoplamiento y partiendo de la señal desplazada en 5,79 ppm correspondiente al H-1 y de los dobletes centrados en 3,96 y 4,00 ppm ($J_{\text{geminal}} = 10,0$ Hz) asignados como las señales de los H-6 y H-6' respectivamente. La asignación completa está dada en la tabla 3.6.

El espectro de RMN-¹³C aportó una evidencia adicional de la presencia del grupo ortoacetato debido a la señal característica del C-1 del etilideno, desplazada en 119,25 ppm además de la señal correspondiente a su grupo metilo C-2 que aparecía corrida en 20,84 ppm. No se observó señal de carbonilo de éster acético ni del grupo metoxilo del 1,2-O-(1-metoxietilideno), acorde con las observaciones hechas en el espectro de RMN-¹H.

En base a estas evidencias espectrales se propuso la estructura de ortoéster tricclico **6**, caracterizado como 6-O-(*t*-butildifenil)silil-1,2,4-O-ortoacetil- α -D-glucopiranososa.



Una estructura proveniente del sustrato **4** y coherente con estos hechos experimentales debía contemplar la conservación del grupo ortoéster y la pérdida de metanol además de la incorporación del grupo (*t*-butildifenil)sililo; tal estructura provendría del reemplazo de metanol por algún hidroxilo de la propia molécula *via* una reacción de transesterificación intramolecular en el grupo 1,2-O-(1-metoxietilideno). Quedaba por establecer cuál de los grupos hidroxilos era el que se había incorporado al ortoacetato.

Una comparación del espectro de RMN- ^{13}C de este compuesto con el correspondiente al del producto buscado **5** mostró estrecha semejanza en todos los desplazamientos salvo para la señal del C-4 que aparecía desplazada 4,4 ppm hacia campos más altos, como puede verificarse en la tabla 3.6.

Podía concluirse que en ambos derivados la sililación tuvo lugar en el HO C-6 y que el compuesto mayoritario era el ortoéster tricclico **6**, que se obtuvo con el 44 % de rendimiento y el análisis elemental de combustión se correspondía con la estructura propuesta.

Tabla 3.6 Asignación de los espectros de RMN- ^1H y ^{13}C (ppm) del compuesto **6**

| H-1 | H-2 | H-3 | H-4 | H-5 | H-6,6' | HO | Me (etilideno) | tBuDPS (tBu) |
|-------------|--------------|-------------|--------------|------------------|---------------------|-------------|-------------------|-----------------|
| 5,79 (d) | 4,50 (dd) | 5,50 (s) | 4,37 (dd) | 4,24-4,11 (m) | 3,96 y 4,00 (dd) | 4,41 (s) | 1,58 (s) | 1,07 (s) |

| | C-1 | C-2 | C-3 | C-4 | C-5 | C-6 | MeO | C-1 (etilideno) | Me (etilideno) | <i>t</i> -Bu (t-BuDPS) |
|----------|------|------|------|------|------|------|------|--------------------|-------------------|---------------------------|
| 6 | 98,8 | 78,6 | 75,3 | 65,3 | 74,0 | 65,1 | ---- | 119,2 | 20,8 | 19,7 y 27,2 |
| 5 | 98,7 | 80,1 | 75,1 | 69,7 | 75,1 | 65,0 | 49,9 | 122,1 | 23,6 | 19,9 y 27,3 |

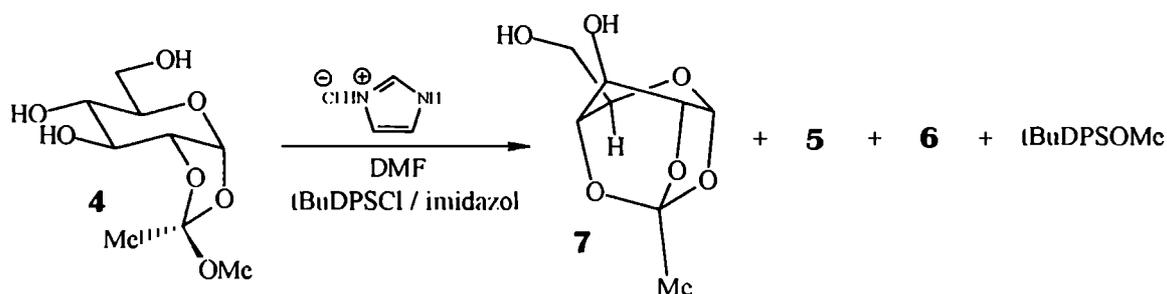
c) Formación de 1,2,4-O-ortoacetil- α -D-glucopiranososa (**7**):

La fracción de mayor tiempo de retención cromatográfica estaba enriquecida en un compuesto que dio positivo el ensayo para ortoésteres y que se obtuvo como un sirup ópticamente activo ($[\alpha]_D = +49,1^\circ$).

El espectro de RMN- ^1H no presentó señales correspondientes al grupo (*t*-butildifenil)sililo y al igual que en el caso anterior no se observó la señal del grupo metoxilo del 1,2-O-(1-metoxietilideno) pero sí la señal del metilo C-2 del grupo etilideno que aparecía desplazada en 1,54 ppm, indicativo de la presencia de un ortoéster. El patrón de las señales era prácticamente el mismo que el observado para el espectro del ortoéster tricíclico **6**, como puede observarse en la tabla 3.7

El espectro de RMN- ^{13}C era muy similar al medido para el compuesto **6** y sólo difería en la ausencia de señales características del grupo protector sililado y en el desplazamiento en 2,5 ppm hacia campos altos de la señal del C-6, que denotaba la ausencia del efecto desprotector del grupo (*t*-butildifenil)sililo. En la tabla 3.7 se da la asignación espectral completa y la comparación con la correspondiente al derivado **6**.

Estos resultados condujeron a proponer para el este compuesto la estructura de la 1,2,4-O-ortoacetil- α -D-glucopiranososa (**7**), aislado con 12 % de rendimiento.



En un ensayo posterior se comprobó que la formación de **7** fue catalizada por el clorhidrato de imidazonio liberado (sección 3.1.6.3)

Tabla 3.7 Asignación de los espectros de RMN- ^1H y ^{13}C (ppm) del compuesto **7**

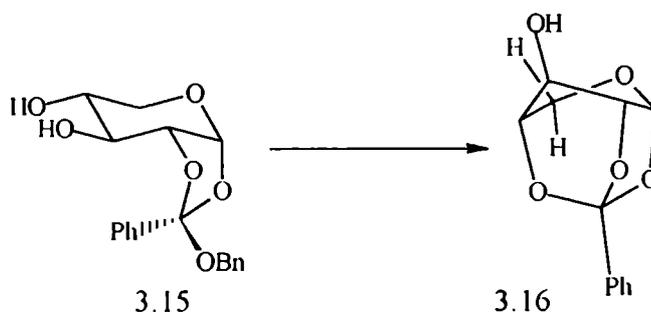
| H-1 | H-2 | H-3 | H-4 | H-5 | H-6,6' | HO | Me (etilideno) |
|-------------|-------------|-------------|--------------|-------------|---------------------|-------------|----------------|
| 5,78 (d) | 5,16 (d) | 4,53 (m) | 4,06 (dd) | 4,28 (t) | 4,35 y 4,37 (dd) | 3,87 (s) | 1,54 (s) |

| | C-1 | C-2 | C-3 | C-4 | C-5 | C-6 | C-1 (etilideno) | Me (etilideno) | <i>t</i> -Bu (t-BuDPS) |
|----------|------|------|------|------|------|------|-----------------|----------------|------------------------|
| 7 | 98,7 | 78,6 | 75,3 | 65,0 | 75,0 | 62,6 | 120,6 | 20,7 | ---- |
| 6 | 98,8 | 78,6 | 75,3 | 65,3 | 75,0 | 65,1 | 119,2 | 20,8 | 19,7 y 27,2 |

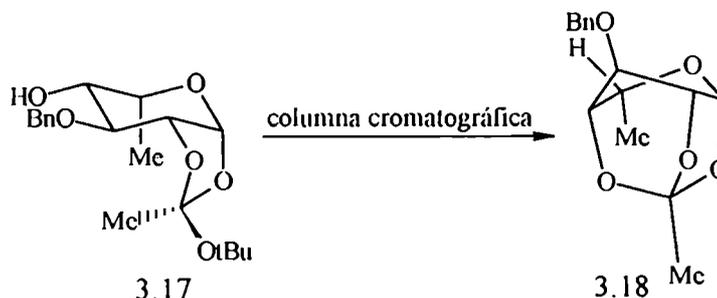
El cuarto producto formado era el componente menos polar, caracterizado espectroscópicamente como el (*t*-butildifenil)silil-metil éter formado a partir del metanol proveniente de la transesterificación intramolecular.

En la bibliografía se describen numerosas síntesis de ortoésteres bicíclicos y su ciclización a ortoésteres tricíclicos; en particular se pueden encontrar varios ejemplos que muestran la formación de 1,2,4-ortoésteres derivados de furanosas y piranosas obtenidos a partir de 1,2-ortoésteres por transesterificación intramolecular catalizada por ácidos ó por bases en solventes apróticos y que muestran la facilidad con la que tiene lugar dicha transformación.

Por ejemplo, Fletcher y Ness¹⁴³ observaron la formación espontánea a temperatura ambiente del ortobenzoato tricíclico 3.16 luego de almacenar al compuesto 3.15 durante tres meses en desecador.



En forma similar, Sinaý y colaboradores¹⁴⁴ encontraron la formación indeseada del ortoacetato 3.18 durante la purificación en columna cromatográfica (silicagel / hexano EtOAc : NEt_3) del compuesto 3.17; el mismo resultado obtenían cuando intentaron la purificación por cristalización en éter : hexano:



Bochkov y colaboradores¹⁴⁵ estudiaron la formación de 1,2,4-ortoésteres tricíclicos derivados de piranosas o furanosas y describen la formación de la 1,2,4-O-ortoacetil- α -D-glucopiranososa (7) por tratamiento de 1,2-O-(1-metoxietilidén)- α -D-glucopiranososa (4) con ácidos en presencia de tamices moleculares y con un rendimiento del 48 %. No publicaron las características espectroscópicas de

este compuesto; no obstante este antecedente bibliográfico representó un importante soporte de las estructuras propuestas para los compuestos 6 y 7 obtenidos en este trabajo de tesis.

d) Formación de los ortoésteres tricíclicos 6 y 7:

Los estudios de iones aciloxonio en general¹⁴⁶ y sobre todo de las reacciones que involucran aciloxonios provenientes de alquil-1,2-ortoacil azúcares¹¹⁹, han revelado que éstos cationes ambidentados pueden reaccionar de dos formas con un alcohol:

1) En medio neutro o alcalino prevalece el producto cinético donde el alcohol se une al carbocatión del aciloxonio (paso **a** en figura 3.4). En particular el uso de aminas terciarias no nucleofílica favorece la formación de ortoésteres ya que no compiten en la formación de glicósidos de amonio; por ejemplo, Mazurek y Perlin encontraron que la 2,6-lutidina era una base muy adecuada para tal fin¹²⁰. En la reacción siempre se observa la formación de los diastereómeros, siendo el *exo* el mayoritario; según Lemieux y Ciperá¹⁴⁷, el origen de la asimetría se debe a la aproximación del alcohol por la cara del dioxolano opuesta a la que contiene al anillo piranósico.

2) Si la carga positiva del aciloxonio es bloqueada por el anión de una sal presente en el medio de reacción, tales como perclorato de plata o de lutidonio o bien sales de mercurio, entonces prevalece el ataque termodinámico al C-1 anomérico y se forma un 1,2-*trans* glicósido en forma estereoselectiva (paso **b** en figura 3.4).

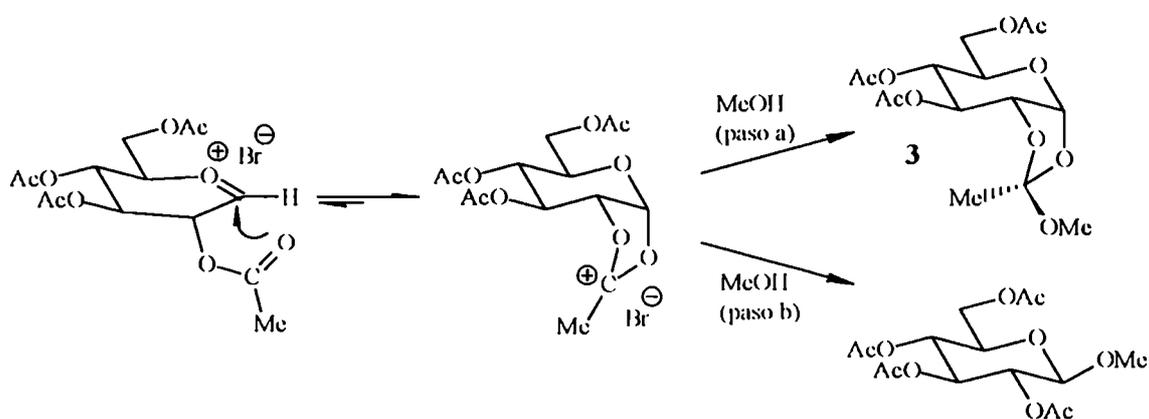
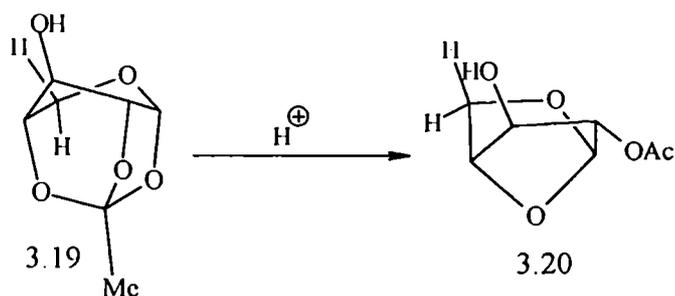


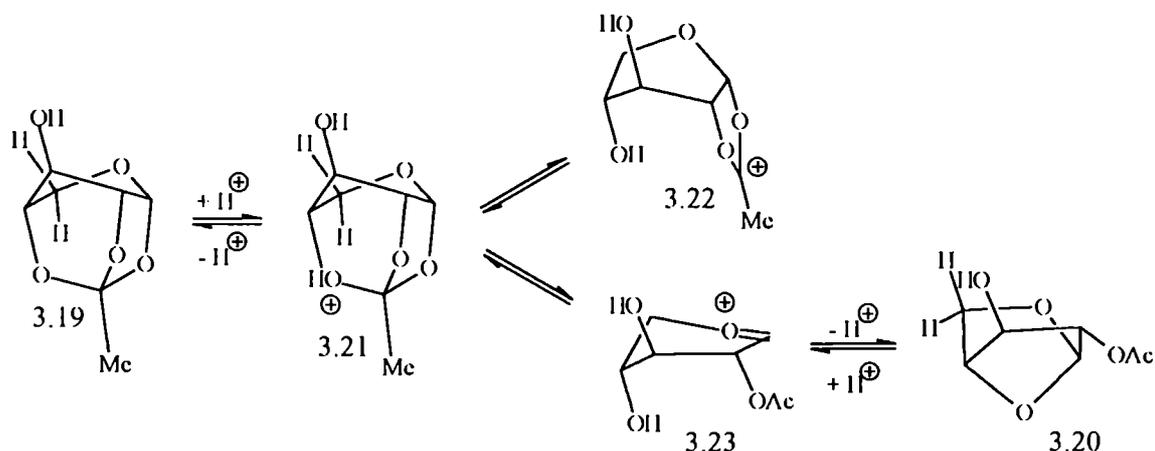
Figura 3.4

Burshtein y Bochkov¹⁴⁸ dedujeron un posible mecanismo de isomerización catalizada por ácido de 1,2,4-ortoacetil- α -D-xilopiranososa (3.19) en 2-O-acetil-1,4-anhidro- α -D-xilopiranososa (3.20):

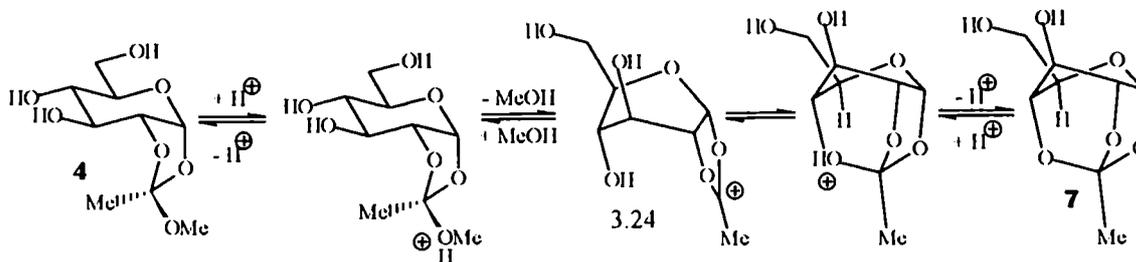


Debido a las dificultades experimentales para determinar la cinética de la isomerización, los autores llevaron a cabo su estudio simulando estructuras válidas para intermediarios catiónicos de la reacción, de los que midieron parámetros geométricos y energéticos empleando cálculos semiempírico de mecánica cuántica (método MINDO-2).

Los resultados de esos estudios mostraron que el mecanismo más probable de isomerización involucraba la protonación del ortoéster 3.19 para dar el intermediario 3.21, que por ruptura del enlace C-1 (etilideno)-O-4 (protonado) forma al ion acetiloxonio 3.22 o al catión glicosilo 3.23, este último responsable de la formación del anhidrido *via* ataque nucleofílico intramolecular del HO C-4.



Debido al carácter reversible de todos estos pasos y por principio de reversibilidad microscópica, podía postularse que la formación del ortoacetato tricíclico 7 a partir de 1,2-O-(1-metoxietilidén)- α -D-glucopiranososa (4) involucraba al ion acetiloxonio 3.24 que formaría al 1,2,4-ortoacetato por ataque nucleofílico intramolecular del HO C-4, en una conformación próxima a un bote ^{3.0}B:



e) Conformación de 1,2,4-O-ortoacetil- α -D-glucopiranososa (7)

Bochkov y colaboradores¹⁴⁹ sintetizaron una serie de ortoésteres tricíclicos de α -D-xilopiranososa, investigaron sus espectros de RMN-¹H con el fin de establecer las constantes de acoplamiento entre protones vecinales y luego calcularon el valor de los ángulos diedros correspondientes por aplicación de una ecuación cosenoidal (tipo Karplus; ecuación 3.1) aplicada previamente por Coxon¹⁵⁰ en hidratos de carbono.

$$\phi = \arccos\left[\frac{0,5 \pm \sqrt{0,25 + 36(J + 0,28)}}{18}\right] \quad \text{Ecuación 3.1}$$

El estudio (basado sobre siete compuestos) mostró que los valores de las constantes de acoplamiento estaban comprendidos en intervalos muy restringidos (tabla 3.8) por lo que los ángulos diedros respectivos, calculados para los diferentes compuestos, diferían en menos de 5°. Los autores concluyeron que la conformación preferencial de los 1,2,4-ortoésteres analizados era una *skew* ³T₂ muy rígida y con geometría bien definida, que sirve como modelo conformacional en el estudio de sistemas piranósicos cuyas conformaciones se apartan de la silla.

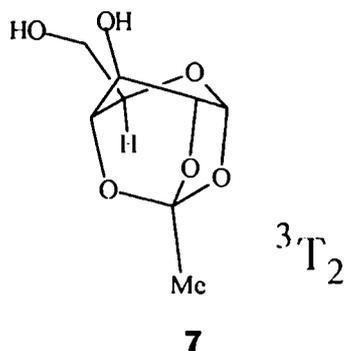


Tabla 3.8 Valores de constantes de acoplamiento H-H (en Hz) en 1,2,4-ortoésteres tricíclicos de α -D-xilopiranososa, y comparación con el compuesto 7.

| Acoplamientos | ³ J _{1,2} | ³ J _{2,3} | ³ J _{3,4} | ³ J _{4,5} | ⁴ J _{2,4} |
|----------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| α -D-xilopiranososa | 4,5 - 4,8 | 2,0 - 2,4 | 4,4 - 5,0 | 0,5 - 1,0 | 2,0 - 2,4 |
| compuesto 7 | 4,5 | 2,2 | 4,5 | 0 | 2,0 |

Como puede verificarse de la tabla 3.8, los valores de constantes de acoplamiento medidos para el compuesto 7 están en total coincidencia con los observados en la bibliografía para los ortoésteres tricíclicos modelo, por lo que podía concluirse que la 1,2,4-O-ortoacetil- α -D-glucopiranososa (7) presentaba una conformación 3T_2 . La misma conformación se observó en la estructura simulada para 7 por cálculo semiempírico de optimización geométrica empleando el programa AM1.

3.1.6.3 Conclusiones

Estos ensayos mostraron que la protección selectiva del grupo hidroxilo de C-6 era difícil de lograr con buenos rendimientos debido a la transesterificación intramolecular. La inestabilidad propia del 1,2-O-(1-metoxietilideno) acotaba el número de condiciones o reactivos que podían ensayarse en el paso de protección selectiva que, en general, son métodos que se basan en la eterificación, acetalación ó esterificación con agentes que liberan ácido o requieren catálisis ácida para su introducción, de manera que promoverían la formación del 1,2,4-ortoacetato.

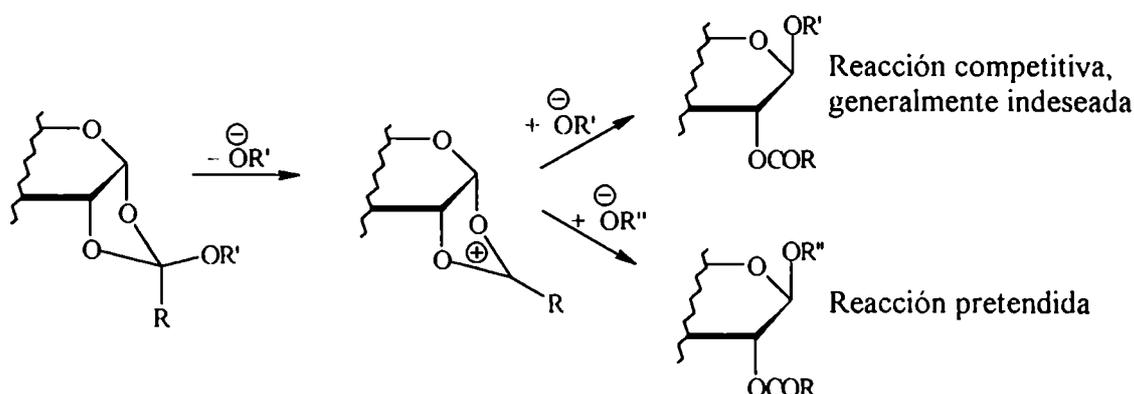
En un experimento tendiente a comprobar que el clorhidrato de imidazonio catalizaba la ciclización de 4 durante la reacción de sililación, se disolvió el compuesto 4 en DMF anhidra y se agitó durante una hora a temperatura ambiente. No se observaron variaciones por ccd. Sin embargo, cuando se agregó una solución de clorhidrato de imidazonio (anhidro) en DMF se observó, por ccd, al cabo de una hora de agitación a temperatura ambiente, la aparición de una mancha muy intensa con el mismo Rf que el testigo 1,2,4-ortoacetato 7, además de detectarse material de partida.

Este resultado implicaba, que aún cuando se emplease una reacción de protección rápida, la competencia con la transesterificación hubiera resultado difícil de eliminar. La proporción de productos tricíclicos (6 + 7) respecto del producto bicíclico 5 obtenida era de 2,7 : 1. Si bien esta relación sólo tiene carácter cualitativo, ya que parte del reactivo sililante se destruyó por el metanol liberado en la transesterificación (tal como lo evidenció el componente menos polar aislado de la mezcla de reacción que se caracterizó por RMN- 1H como el metil-(*t*-butildifenil)silil éter), indica la importancia de la reacción de transesterificación.

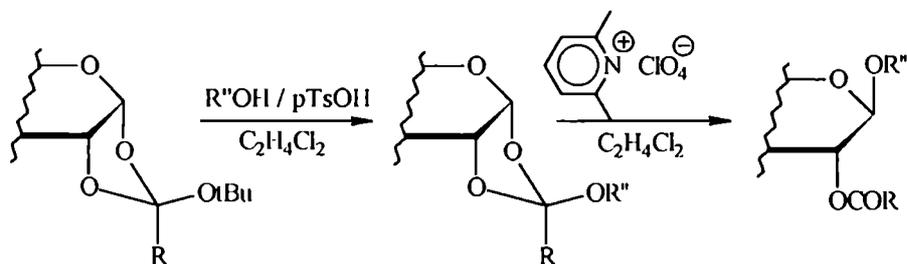
3.1.7 Reacción de 3,4,6-tri-O-acetil-1,2-O-(1-metoxietilidén)- α -D-glucopiranososa (3) con 2-trimetilsililetanol.

El inconveniente sintético que representaba la ciclización al ortoéster tricíclico podría evitarse si, previo al paso de protección selectiva del grupo hidroxilo primario del compuesto 4, se glicosidaba la molécula por tratamiento con 2-trimetilsililetanol permutando el orden de la secuencia sintética preestablecida (ver sección 3.1). Kochetkov y colaboradores^{119, 151} desarrollaron la síntesis diastereoselectiva de 1,2-*trans*-glicósidos a través de la condensación de 1,2-ortoésteres (dadores de glicosilo) con alcoholes (dadores de aglicona). Desde entonces, el método fue ampliamente usado con éxito, aún en la síntesis de oligo y polisacáridos formados por 10 a 30 unidades monosacáridicas condensadas a partir de compuestos que contienen un grupo ortoéster y un hidroxilo en la misma molécula^{152, 153}.

En su forma original, el método empleaba nitrometano como solvente y HgBr_2 como catalizador; sin embargo, con agliconas de baja reactividad los rendimientos eran pobres debido a la competencia del alcohol liberado por el ortoéster durante la glicosidación, tal como muestra el siguiente esquema:



Estas dificultades pueden evitarse si se emplean *t*-butilortoésteres como dadores de glicosilo y perclorato de 2,6-lutidonio como catalizador, además de solventes no nucleofílicos como 1,2-dicloroetano, o bien clorobenceno si se requieren temperaturas más elevadas¹⁵⁴. Esta metodología permite los mejores resultados cuando se realiza en dos etapas de reacción consecutivas. En la primera etapa (catalizada con ácido *p*-toluénsulfónico) se transesterifica el *t*-butilortoéster y se reemplaza el *t*-butanol por el alcohol dador de aglicona para formar un nuevo ortoéster. En la segunda etapa (catalizada por el perclorato de 2,6-lutidonio) el ortoéster se isomeriza al *trans*-glicósido.



Es deseable que los glicósidos empleados para proteger el C-anomérico sean estables ante una amplia variedad de reactivos y capaces de una remoción selectiva que no destruya, por ejemplo, otros enlaces glicosídicos intersacarídicos eventualmente presentes. Los grupos protectores del C-anomérico más usuales son alquil, aril, bencil, alilil y tioglicósidos, además de azúcares 1-O-acilados y ortoésteres; sin embargo ninguno de ellos cumple el requisito de ser, en forma simultánea, altamente estable y selectivamente removido sin afectar otro enlace glicosídico.

El grupo 2-(trimetilsilil)etil glicósido^{155, 156} es compatible con la mayoría de las condiciones de reacciones sintéticas comunes en los carbohidratos¹⁵⁷ y es removido selectivamente bajo condiciones muy suaves, por ejemplo, por tratamiento con LiBF₄ en acetonitrilo¹⁵⁵.

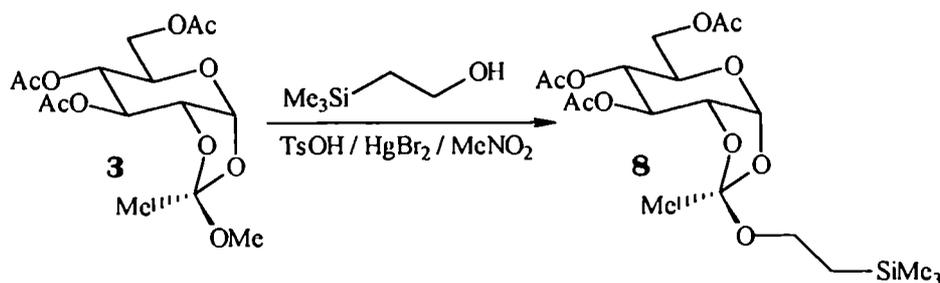
Los métodos comunes de síntesis de glicósidos del 2-(trimetilsilil)etanol emplean reacciones de Koenigs-Knorr o bien glicosidaciones de Fischer, pero no se encontró en la bibliografía la introducción del grupo 2-(trimetilsilil)etil glicósido a través del método del ortoéster descrito precedentemente.

Por otra parte, como se comentó en sección 3.1.6.1, los compuestos que contienen un grupo ortoéster y un hidroxilo en la misma molécula pueden polimerizar en una autocondensación que redunde en oligo y polisacáridos, por lo que previo al empleo de la 1,2-O-(1-metoxietilidén)- α -D-glucopiranososa (4) en la reacción de glicosidación, se hicieron ensayos de prueba con su 3,4,6-tri-O-acetil derivado 3.

3.1.7.1 Obtención de 3,4,6-tri-O-acetil-1,2-O-[1-(2-trimetilsililetoxi)etilidén]- α -D-glucopiranososa (8)

Cuando una solución del compuesto 3 y de 2-(trimetilsilil)etanol en MeNO₂ se trató con HgBr₂ / TsOH en presencia de tamices moleculares, se observó por ccd, luego de 18 h de reacción a 60 °C, la formación de un componente mayoritario junto con una serie de manchas de baja movilidad de componentes no identificados.

Luego de purificación por columna cromatográfica se obtuvo un sirup ópticamente activo ($[\alpha]_D = + 27,3^\circ$) que se caracterizó espectroscópicamente como 3,4,6-tri-O-acetil-1,2-O-[1-(2-trimetilsililetoxi)etilidén]- α -D-glucopiranososa (**8**), obtenida con 62 % de rendimiento.



El espectro de RMN- ^{13}C mostró las señales características del grupo etilideno del 1,2-O-(1-metoxietilideno) desplazadas en 20,92 ppm para el C-2 y en 121,02 para el C-1 cuaternario. Hacia campos altos se veían tres señales correspondientes a los grupos carbonilo de los ésteres acéticos y hacia campos altos aparecían señales muy protegidas debidas a la presencia del grupo 2(trimetilsilil)etoxilo. Las señales fueron asignadas por simple comparación con el espectro para la 3,4,6-tri-O-acetil-1,2-O-((1-metoxietilidén)- α -D-glucopiranososa (**3**), la estrecha correspondencia de los espectros era una importante prueba para la estructura propuesta. En la tabla 3.9 se muestra la asignación espectral (ppm) de **8** y la comparación con el espectro de **3**.

Tabla 3.9 Asignación del espectro de RMN- ^{13}C (ppm) del compuesto **8**

| | C-1 | C-2 | C-3 | C-4 | C-5 | C-6 | MeO | C-1 (etilideno) | Me (etilideno) | $\text{Me}_3\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ |
|----------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--------------------|-------------------|--|
| 8 | 96,77 | 73,05 | 70,08 | 66,91 | 68,10 | 62,99 | ---- | 121,02 | 20,92 | - 1,42 (Me_3Si); 18,15 (CH_2Si); 60,90 (CH_2O) |
| 3 | 96,84 | 73,18 | 70,20 | 67,03 | 68,21 | 63,06 | 50,90 | 121,44 | 21,78 | ----- |

En la segunda etapa, el compuesto **8** se disolvió en 1,2-dicloroetano anhidro y se trató con dos equivalentes de 2-(trimetilsilil)etanol en presencia de TsOH / perclorato de lutidonio. Luego de 12 h de reacción manteniendo reflujo de solvente no se observaron cambios por ccd, y luego de aislar el compuesto se midió su espectro de RMN- ^{13}C que resultó idéntico al asignado para **8**, indicando que no había tenido lugar la glicosidación.

La misma inercia se observó cuando se llevó a cabo el tratamiento en reflujo de clorobenceno (p. eb. = 132 °C).

En otra serie de ensayos, se intentó la glicosidación de **8** empleando el sistema $\text{MeNO}_2 / \text{TsOH}$ en presencia de diversos catalizadores metálicos como HgBr_2 ; $\text{Hg}(\text{CN})_2$; y $\text{Tl}(\text{AcO})_3$, pero en todos los casos se recuperaba el ortoéster de partida.

Estos resultados adversos predecían una baja probabilidad de lograr la glicosidación del ortoacetato desprotegido **4**, que además (como se vió en sección 3.1.6.2 c) presentaba una elevada tendencia a la formación del ortoéster tricíclico **7**.

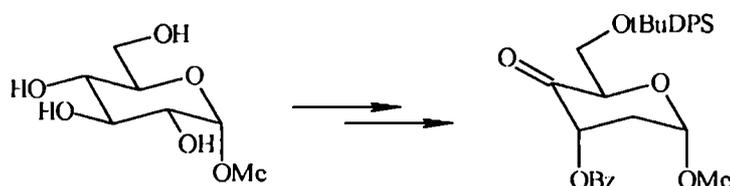
Las dificultades que se presentaron en el desarrollo de este esquema lo hicieron poco viable, máxime si se considera que son los primeros pasos de la secuencia, por lo que llevaron a la necesidad de plantear otras alternativas sintéticas.

3.2 Síntesis de Análogos de Tromboxano a partir de D-galactosa.

Las rutas sintéticas conocidas de precursores de TXA_2 a partir de hidratos de carbono utilizan D-glucosa como material de partida.

En las metodologías descritas por Corey⁴², Hernández⁴⁴ y Thiem⁴⁵ la introducción del apéndice catenario en el C-4 de la piranosa se realiza por un reordenamiento de Claisen. Esta reacción no siempre transcurre de manera satisfactoria porque requiere un control estricto de temperaturas y tiempos de reacción. Además no permite elevar la escala de trabajo a más de 0,7 mmoles de sustrato, ya que en esos casos directamente no se produce.

Hanessian⁴⁰ en su secuencia sintética obtiene una 4-ulosa a partir de metil α -D-glucopiranosido a través de varios pasos de reacción.



En esa secuencia el apéndice catenario en C-4 se introduce por una reacción de HWE sobre la 4-ulosa seguido de hidrogenación catalítica diastereoselectiva, de acuerdo a procedimientos conocidos en la síntesis de azúcares de cadena ramificada.

La oxidación regioselectiva del grupo hidroxilo en C-4 para generar la 4-ulosa podía lograrse más eficientemente a partir de D-galactosa teniendo en cuenta la disposición axial del grupo hidroxilo en C-4, que permite proteger el resto de los grupos hidroxilos secundarios más reactivos.

Sobre esta base diseñamos la secuencia sintética que se muestra en la figura 3.5 a partir de metil α -D-galactopiranosido, que no había sido utilizado previamente como material de partida en la síntesis de prostaglandinas y tromboxanos.

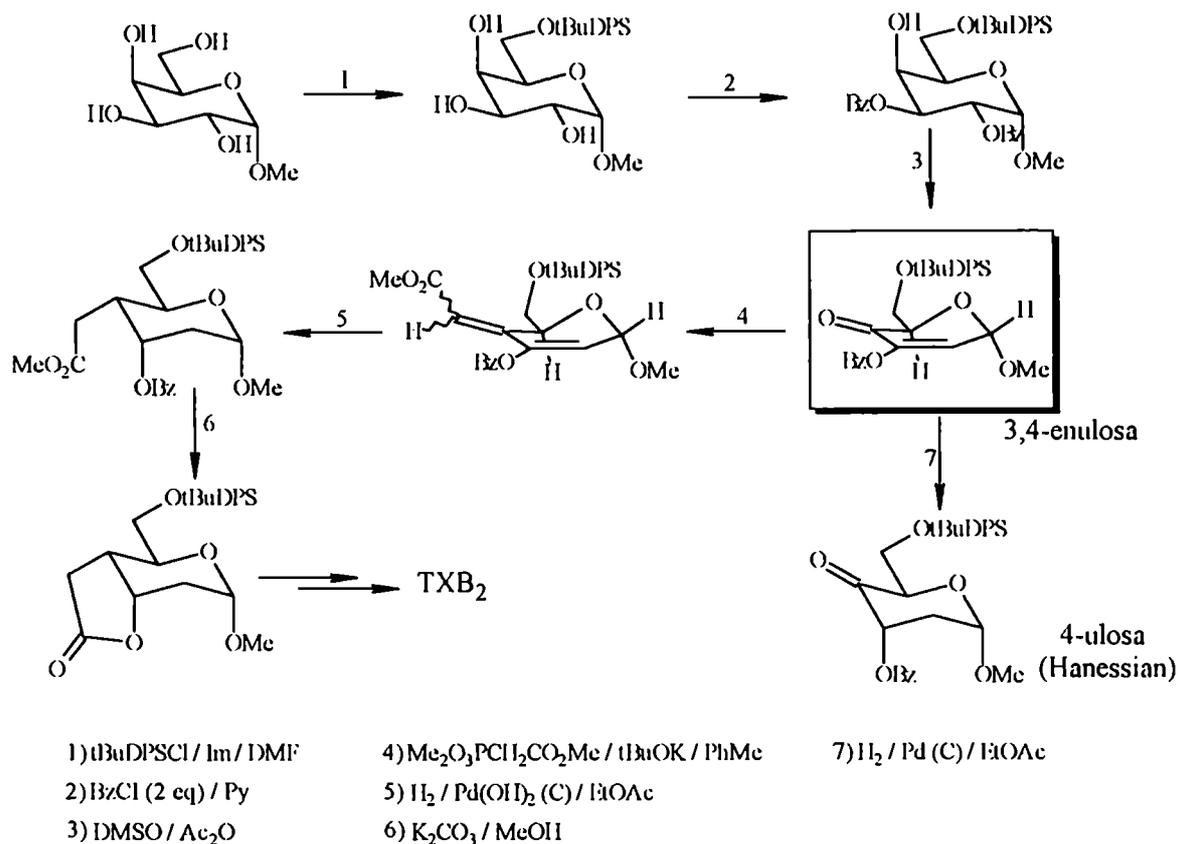


Figura 3.5

En el esquema planteado, el intermediario clave es la 3,4-enulosa, análoga de la correspondiente 6-O-benzoilada sintetizada por Lichtenthaler¹⁵⁸. La hidrogenación estereocontrolada de la 3,4-enulosa permitía alcanzar más eficientemente la 4-ulosana descrita por Hanessian. Además, este intermediario clave posee el grupo oxo electrofílico adecuado en C-4 para acoplar el apéndice catenario *via* reacción de Horner-Wadsworth-Emmons, y posee en C-2 la función desoxi necesaria.

La hidrogenación catalítica diastereoselectiva del producto de reacción de HWE sobre la 3,4-enulosa, permitiría introducir en forma simultánea los centros quirales en los C-3 y C-4 del anillo piranosico (correspondientes a los C-9 y C-8 en la numeración de prostaglandinas). La adición *syn* de hidrógeno por la cara β de la molécula se favorecería por inducción asimétrica generada por el grupo metoxilo anomérico pseudoaxial que desfavorece la adsorción de la cara α del sustrato a la superficie del catalizador, en este paso clave se introducirían dos centros quirales contiguos en forma simultánea. Esta fue la razón por la cual se eligió el anómero α para la estrategia sintética.

En caso de no observar diastereoselección facial durante la hidrogenación, el esquema sintético contemplaba la posibilidad de remover el grupo protector (*t*-butildifenil)sililo en HO C-6 (empleando $n\text{Bu}_4\text{NF} / \text{THF}$) y mejorar el estereocontrol debido a la inducción asimétrica ejercida por el grupo HO de C-6, que como se conoce, es uno de los grupos que mejor se coordina con un catalizador metálico (homogéneo u heterogéneo) y permite la hidrogenación estereoselectiva por la cara que posee dicho grupo; en este caso, además, el efecto estérico del metoxilo axial es aditivo y reforzaría tal inducción asimétrica. Por esta razón no se planteó directamente la 2,3,6-tri-O-benzoilación del metil α -D-galactopiranosido que hubiera significado el ahorro de un paso de protección en el HO C-6.

Una secuencia análoga podía plantearse para los correspondientes derivados acetilados.

3.2.1 Reacciones de acilación quimioselectiva en metil 6-O-(*t*-butildifenil)silil- α -D-galactopiranosido (11) y en metil α -D-galactopiranosido (10).

Las diferencias de reactividad de los grupos hidroxilo en los hidratos de carbono han sido objeto de numerosos estudios^{136,137}, en especial en reacciones de acilación de derivados piranosicos.

Las propiedades que determinan la reactividad de un grupo hidroxilo son la acidez y la nucleofilicidad; ambas dependen, a su vez, de factores electrónicos (proximidad al centro anomérico; tipo de sustituyentes vecinales y posibilidad de formación de uniones puente hidrógeno) y de factores estéricos (si es primario secundario ó terciario; si es axial ó ecuatorial, su relación espacial *cis* ó *trans* con sustituyentes vecinos).

Estos factores dependen, además, de la estructura (constitución, configuración y conformación) del azúcar en cuestión por lo que no existe un orden de reactividad común a todos los azúcares, sino que se hace necesario un análisis detallado de cada factor para cada grupo hidroxilo de cada compuesto en particular. Un procedimiento particularmente útil que permite la predicción de reactividades relativas de grupos hidroxilo de un compuesto determinado es por comparación del comportamiento mostrado por otro compuesto de estructura estrechamente relacionada.

Para el metil α -D-galactopiranosido se determinó la selectividad de la acilación controlada cinéticamente mediante ensayos de benzoilación usando cloruro de benzoilo en piridina. La benzoilación trimolar rinde principalmente el 2,3,6-tri-O-benzoil derivado con un 57 % de rendimiento¹³⁹, mientras que el tratamiento con dos equivalentes condujo a la formación de una

mezcla del 2,3,6-tri-O-benzoil derivado (mayoritario) junto al 3,6-di-O-benzoato y otro dos productos no identificados¹⁶⁰; los autores sugirieron que el orden de reactividad para los hidroxilos secundarios es HO C-2 \cong HO C-3 > HO C-4; el orden de reactividad entre los HO C-2 y C-3 es incierto debido a la baja selectividad generalmente observada. En las reacciones de acilación de ciclohexanoles es conocida la menor reactividad de un grupo hidroxilo secundario axial respecto de uno secundario ecuatorial¹⁶¹, debido principalmente al mayor impedimento estérico que sufren los primeros¹³⁶; de modo que la baja reactividad del grupo HO C-4 del metil α -D-galactopiranosido es comprensible en virtud de su orientación axial en la conformación 4C_1 , preferencial para este compuesto.

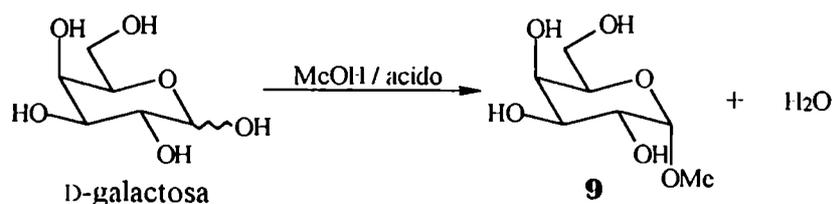
3.2.1.1 Preparación de metil 6-O-(*t*-butildifenil)silil α -D-galactopiranosido (11).

a) Síntesis de metil α -D-galactopiranosido.

Si bien la preparación de este compuesto es un procedimiento bien conocido, ciertos detalles experimentales observados durante el desarrollo de su síntesis y aislamiento merecían ser descriptos.

i) Obtención de metil α -D-galactopiranosido hemihidrato (9).

Se obtuvo por tratamiento de D-galactosa con metanol en presencia de un catalizador ácido, acorde con el método descrito por Fischer¹⁶². Si bien la glicosidación de Fischer alcanza el equilibrio originando una mezcla de metil galactósidos de composición¹⁶³ α -furanósido β -furanósido α -piranosido : β -piranosido lo que dificulta la obtención con buenos rendimientos del α -piranosido, la fácil asequibilidad de los reactivos y la simplicidad del método justifican su aplicación, más aún considerando que se trata de la preparación del material de partida de la síntesis planificada.



Con el objeto de optimizar rendimientos se hicieron algunos ensayos variando la naturaleza del catalizador ácido y su concentración; como resultado, en todos los casos se observó el mismo patrón de manchas por ccd de alta resolución. Aunque cromatográficamente no parecía haber diferencias importantes en la distribución de los componentes de la mezcla de reacción, los rendimientos obtenidos con el empleo de cada técnica eran marcadamente diferentes ya que el tratamiento requerido para el aislamiento del metil α -D-galactopiranosido del bruto de reacción dependía fuertemente de las condiciones de su síntesis.

Cuando se empleó como catalizador HCl (c)¹⁶⁴, los rendimientos nunca fueron superiores al 29 % para el metil α -D-galactopiranosido. Esta técnica presentaba como inconveniente que el sirup bruto de reacción era un sólido amorfo que cristalizaba lentamente y con dificultad. La neutralización del ácido clorhídrico, previa a la concentración de la mezcla de reacción, se realizaba con Ag₂CO₃, hecho que encarecía al método sintético y dificultaba la manipulación.

El reemplazo de HCl (c) por H₂SO₄ (c) permitió una ligera mejora en los rendimientos aunque al igual que en el caso anterior, el sirup bruto de reacción resultó de difícil cristalización. En este caso el ácido se neutralizó con BaCO₃, y aunque más económico y de más fácil manipulación que el Ag₂CO₃, presentaba la desventaja de la lenta separación del BaSO₄ formado de la viscosa mezcla de reacción. La filtración de la suspensión a través de un lecho de celite demandaba algunas horas de succión con bomba de vacío.

Cuando se empleó catálisis ácida heterogénea, el aislamiento del metil α -D-galactopiranosido dependió del tipo y cantidad de resina ácida usada (forma protón, tipo sulfónico). Sólo cuando se catalizó con resina Amberlite IR-120 se logró la formación de un sirup bruto que cristalizaba fácilmente por tratamiento con isopropanol caliente y de donde se pudo aislar el metil α -D-galactopiranosido con los mejores rendimientos (hasta el 40 %). En presencia de resina Dowex W-50, no fue posible lograr la precipitación de sólidos cristalinos.

De la concentración de la mezcla de reacción y posterior tratamiento del residuo con isopropanol se obtuvo un sólido cristalino cromatográficamente puro que mostró actividad óptica ($[\alpha]_D = +187,1^\circ$); fundió en el rango de 109 - 114 °C y se caracterizó como el hemihidrato del metil α -D-galactopiranosido **9** a partir de las siguientes evidencias experimentales:

- 1) El espectro de RMN-¹³C coincidía con el publicado para el metil α -D-galactopiranosido¹¹⁸.
- 2) El poder rotatorio registrado en bibliografía¹⁶⁵ para el metil α -D-galactopiranosido puro es de +196,0°, lo que implicaba que un gramo de muestra hidratada que presentase un valor de +187,1° debía contener 187,1/196,0 g (aproximadamente 4,9 mmoles) de galactósido y (1 - 187.1/196)g

(aproximadamente 2,5 mmoles) de agua, con una relación correspondiente de galactósido : agua \cong 2 : 1.

3) Por espectroscopia de RMN- ^1H (DMSO-*d*6) la relación de áreas entre la suma de áreas de todas las señales del espectro respecto del área para la señal del metoxilo anomérico ($\delta = 3,47$ ppm) fue de 12,3 : 3 en lugar del valor 11 : 3 esperado para el metil α -D-galactopiranosido puro.

ii) Obtención de metil α -D-galactopiranosido anhidro (10).

La estrategia sintética elaborada planteaba la necesidad de disponer de metil α -D-galactopiranosido anhidro ya que el primer paso consistía en la protección selectiva del grupo hidroxilo primario en C-6 por reacción con cloruro de *t*-butildifenilsililo¹⁴⁰, reactivo que debía ser usado en cantidad equimolar con el galactósido y era altamente sensible a la humedad.

El producto **9** podía ser deshidratado a través de dos recristalizaciones de etanol absoluto (se verificaba por medición del poder rotatorio); sin embargo el rendimiento global del 53 % hacía poco atractiva esta metodología.

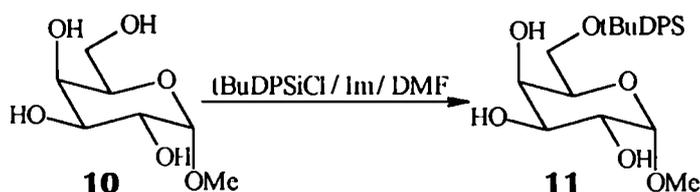
Una forma más eficiente de deshidratación, aunque más laboriosa, fue la aplicación de la secuencia de secado químico por acetilación-desacetilación en medio anhidro. Luego de acetilar el hemihidrato **9** (tratamiento con anhídrido acético-piridina) se obtuvo un producto cristalino caracterizado como metil 2,3,4,6-tetra-O-acetil- α -D-galactopiranosido, cuyos grupos acetilo se removieron por tratamiento con metanol seco en presencia de *N*-metilpirrolidina, a través del procedimiento desarrollado en nuestro laboratorio. Luego de eliminar el reactivo en rotavapor y recristalizar el residuo de isopropanol se obtuvo el metil α -D-galactopiranosido **10** anhidro, que mostró un poder rotatorio y punto de fusión coincidentes con los valores registrados en la bibliografía. El rendimiento global alcanzado para esta secuencia de secado fue del 70 %, comparativamente mejor que la deshidratación directa por tratamiento con etanol absoluto.

b) Protección selectiva en el grupo HO primario de metil α -D-glucopiranosido. Síntesis de metil 6-O-(*t*-butildifenil)silil α -D-galactopiranosido (11).

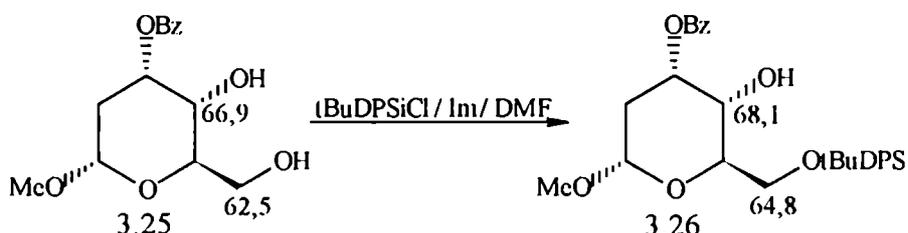
Cuando el metil α -D-galactopiranosido disuelto en DMF se trató con *t*BuDPSiCl en presencia de imidazol acorde con la técnica descrita por Hanessian¹⁴⁰, se obtuvo, luego de concentrar la

mezcla de reacción, un sirup bruto de reacción que por ccd de sílicagel mostró la formación de un único producto y no se detectaba material de partida. Este sirup no pudo ser cristalizado. Luego de purificación por columna cromatográfica mostró un $[\alpha]_D = + 61,2^\circ$ y el análisis elemental se correspondía con la fórmula molecular del derivado monosililado.

A través de evidencias espectrales se caracterizó al producto como el derivado metil 6-O-(*t*-butildifenil)silil α -D-galactopiranosido **11**:



La posición que el grupo protector ocupaba en la molécula podía establecerse si se tenían en cuenta los corrimientos producidos en las señales del espectro de RMN- ^{13}C del derivado protegido respecto de las correspondientes en el espectro de su precursor desililado. Por ejemplo, para el metil 3-O-benzoil-2-desoxi- α -D-ribo-hexopiranosido 3.25 y para su derivado 6-O-sililado 3.26 las frecuencias de resonancia de los átomos de carbono pertenecientes al anillo piranósicos son prácticamente iguales salvo para los C-6 y C-4⁴⁰:



Como puede verse en la figura anterior, el efecto de la introducción del grupo sililado en el compuesto 3.25 fue la desprotección de los C-4 y C-6 que aparecían desplazados en 1,2 y 2,3 ppm respectivamente hacia campos más bajos en el derivado 3.26.

Estos resultados fueron aplicados al metil α -D-galactopiranosido que mostró en el espectro de RMN- ^{13}C las señales para C-4 y C-6 desplazadas en 70,21 y 62,21 ppm respectivamente, por lo que era posible predecir, teniendo en cuenta el efecto desprotector del grupo silano, que dichos núcleos den señal en 71,41 y 64,51 ppm en el derivado 6-O-sililado, en muy buena concordancia con los valores 71,406 y 64,446 ppm encontrados experimentalmente. En la siguiente tabla se muestran y comparan las asignaciones hechas para el compuesto **11** en base al espectro del precursor **10**:

| | C-1 | C-2 | C-3 | C-4 | C-5 | C-6 | OMe |
|-----------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 10 | 100,1 | 69,20 | 70,50 | 70,20 | 71,60 | 62,20 | 56,00 |
| 11 | 101,1 | 70,02 | 70,24 | 71,41 | 71,87 | 64,45 | 55,27 |

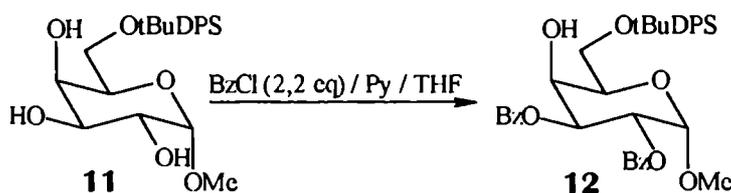
El espectro de RMN-¹H era muy similar al del metil α -D-galactopiranosido y la mayor diferencia era la aparición de señales de H-arílico y el singulete correspondiente al grupo *t*-butilo.

Las señales para H-1, H-5 y H-4 fueron asignadas con $\delta = 4,69$; 4,00 y 3,91 ppm respectivamente por comparación con el espectro de RMN-¹H del compuesto análogo alil 6-O-(*t*-butildifenil)silil α -D-galactopiranosido⁴⁵ para el cual se registró δ (ppm): 4,71 (H-1); 3,85 (H-5); 3,8 (H-4) y 3,55-3,70 (H-2, 3, 6 y 6').

3.2.1.2 Benzoilaciones selectivas.

a) Síntesis de metil 2,3-di-O-benzoil-6-O-(*t*-butildifenil)silil- α -D-galactopiranosido (**12**)

La benzoilación de **11** se llevó a cabo siguiendo la técnica empleada por Reist⁵⁹ (cloruro de benzoilo en piridina) para la dibenzoilación del metil 6-O-benzoil- α -D-galactopiranosido. La mezcla bruta de reacción mostró, por ccd, la formación mayoritaria de un único compuesto y trazas de otros tres. Luego de purificación cromatográfica se obtuvo un único compuesto que se caracterizó como metil 2,3-di-O-benzoil-6-O-(*t*-butildifenil)silil- α -D-galactopiranosido **12**



El análisis elemental de carbono e hidrógeno estaba de acuerdo con la estructura propuesta. El compuesto presentó actividad óptica ($[\alpha]_D = +101,20^\circ$) y por tratamiento con acetona-agua se obtuvo un sólido blanco que fundió en el rango 60-62 °C.

El espectro IR mostraba absorciones a 3545 cm^{-1} correspondientes al grupo hidroxilo y a 1720 cm^{-1} correspondiente al carbonilo de grupos benzoatos. La banda de hidroxilo indicaba que el compuesto estaba parcialmente acilado.

El espectro de RMN-¹H presentó las siguientes señales: entre 7,20 - 8,14 ppm un multiplete que integraba para 20 protones correspondientes a cuatro grupos fenilo, indicando la incorporación de dos benzoatos. Centrada en 5,73 ppm se observó una superposición de señales que integraban

para dos protones y que se asignó correspondiente a los núcleos H-2 y H-3; a campos más altos aparecían un doblete centrado en 5,21 ppm con $J_{H1,H2} = 1,7$ Hz correspondiente al H-1 y un singulete desplazado en 4,50 ppm, asignado como H-4.

La señal de un H-alicíclico unido al mismo átomo de carbono que el grupo benzoiloxi aparece a campos más bajos que en el correspondiente carbinol debido al efecto de desprotección del grupo éster¹⁶⁶.

En la tabla 3.10 donde se comparan los desplazamientos observados en RMN-¹H para los compuestos **11** y **12**, puede verse que los H-2 y H-3 sufren un corrimiento de 2,06 ppm hacia campos más bajos cuando se benzoiló el grupo hidroxilo; esta desprotección fue menos pronunciada para los hidrógenos unidos a los C-β vecinales, de manera que los corrimientos observados para H-1 y H-4 en el derivado benzoilado fueron de 0,52 y 0,59 ppm respectivamente.

Los H-6,6' aparecían como un doblete centrado en 4,26 ppm, mientras que en 4,10 se observó una señal ancha que integraba para dos núcleos y que se asignó como una superposición de señales de los protones H-5 y HO. Al intercambiar la muestra con D₂O, las señales desplazadas en 4,26 ppm y en 4,10 ppm colapsaban en un multiplete centrado en 4,04 ppm que integraba para tres protones correspondientes a los H-5, 6 y 6'. El resto de las señales se muestran en la tabla 3.10. Los desplazamientos observados en el RMN-¹H están de acuerdo con los descriptos en la literatura para casos análogos¹⁶⁷ y confirman que el grupo hidroxilo de C-4 no se había benzoilado.

Tabla 3.10 Asignaciones hechas en los espectros de RMN-¹H de los compuestos **11** y **12**

| | H-1 | H-2 | H-3 | H-4 | H-5 | H-6,6' | MeO | tBu | Ph |
|-----------|-------------|---------------|---------------|-------------|-------------|---------------|-------------|-------------|---------------|
| 11 | 4,69 (d) | 3,65- 3,85 | 3,65- 3,85 | 3,91 (d) | 4,00 (m) | 3,65- 3,85 | 3,37 (s) | 1,08 (s) | 7,36- 7,86 |
| 12 | 5,21 (d) | 5,73 (m) | 5,73 (m) | 4,50 (s) | 4,10 (m) | 4,24 (d) | 3,36 (s) | 1,09 (s) | 7,20- 8,14 |

El espectro de RMN-¹³C se asignó tomando como espectro de referencia el de **11** y teniendo en cuenta los efectos que produce la acilación del grupo hidroxilo. Cuando se introduce un grupo acilo en uno de los hidroxilos secundarios de un carbohidrato se observa, al igual que para compuestos monohidroxilados¹⁶⁸, un corrimiento de las resonancias de los carbonos β de 1,7 a 3,0 ppm hacia campos más altos. Sin embargo, a diferencia de lo que ocurre en monoalcoholes alifáticos, el carbono α sólo sufre una pequeña (o ninguna) variación en su desplazamiento químico, probablemente debido a interacciones estéricas con grupos sustituyentes vecinos que cancelan el corrimiento a campos bajos¹⁶⁸. Existen numerosos ejemplos en la literatura donde se observa este efecto^{169, 170}.

El espectro de **12** presentaba las señales características de carbonilo de benzoato desplazadas en 166,1 y 165,9 ppm y entre 127,8 y 135,7 ppm las señales correspondientes a los carbonos arílicos; el resto de las asignaciones están dadas en la tabla 3.11, donde además se compara con las asignaciones correspondientes al precursor **11**. Puede verse que los desplazamientos atribuidos a las señales para C-2 y C-3 son muy similares en ambos espectros, mientras que las correspondientes a los C-1 y C-4 (ambos en posición β respecto de un grupo benzoiloxi vecino) sufrían un corrimiento de 4,0 y 3,7 ppm respectivamente hacia campos altos, de acuerdo con observaciones de la bibliografía¹⁷¹.

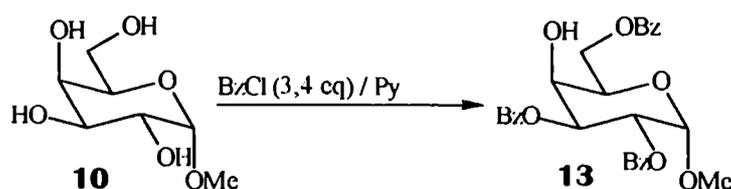
Tabla 3.11 Asignaciones hechas en los espectros de RMN-¹³C de los compuestos **11** y **12**

| | C-1 | C-2 | C-3 | C-4 | C-5 | C-6 | OMe | tBu |
|-----------|-------|--------|--------|-------|-------|-------|-------|---------------|
| 11 | 101,1 | 70,02 | 70,24 | 71,41 | 71,87 | 64,45 | 55,27 | 19,59 y 27,21 |
| 12 | 97,60 | 69,61* | 69,45* | 68,22 | 71,43 | 63,92 | 55,35 | 19,37 y 27,00 |

b) Síntesis de metil 2,3,6-tri-O-benzoil- α -D-galactopiranosido (**13**).

Este derivado no se corresponde estrictamente con la secuencia sintética planificada, sin embargo será de extrema importancia en la síntesis desarrollada experimentalmente, ya que como se verá más adelante, resultó ser un compuesto más adecuado que el análogo sililado **12**. La técnica que se empleó para su obtención fue una adaptación de la publicada por Reist¹⁵⁹ para la síntesis de este compuesto.

Cuando una solución de **10** en piridina seca se trató con 3,4 equivalentes molares de BzCl bajo atmósfera de N₂ seco y con refrigeración del sistema de reacción, se obtuvieron (luego de procesar la mezcla bruta) 6,74 g (52 %) de un sólido cristalino cuyas propiedades físicas coincidían con las publicadas para el metil 2,3,6-tri-O-benzoil- α -D-galactopiranosido. El residuo de evaporación de las aguas madres se purificó por columna cromatográfica y permitió la obtención adicional de 1,55 g (12 %) del mismo derivado tribenzoilado.



Cuando se ensayó la tribenzoilación selectiva del hemihidrato **9** por tratamiento con 4,0 equivalentes de BzCl en piridina, se obtuvo **13** con 52 % de rendimiento¹⁶⁰. Esta técnica parecía más atractiva ya que se evitaba el secado necesario para disponer de **10** seca. Sin embargo, el producto bruto de reacción sólo permitía la obtención directa (por tratamiento con etanol absoluto ebuliente) de un 23 % de la masa teórica esperada para **13**, y el 29 % restante se consiguió luego de purificación cromatográfica.

3.2.1.3 Acetilaciones selectivas.

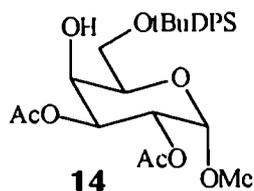
Es importante destacar que para los fines sintéticos que se buscaban, el esquema que involucra la benzoilación selectiva de los grupos hidroxilos resultó altamente eficaz. No obstante, durante el desarrollo del trabajo, se hicieron ensayos de acetilación parcial del galactopiranosido **11**.

La eficiencia y selectividad observada en la acetilación parcial distó mucho de ser la correspondiente a la benzoilación, motivo por el cual la ruta que emplea compuestos acetilados no ocupa un sitio significativo en el trabajo desarrollado. Sin embargo, los resultados obtenidos con la metodología desarrollada en nuestro laboratorio para la acetilación parcial del compuesto **11**, se comparan favorablemente con los métodos descritos en la literatura para la acetilación quimioselectiva de piranosidos.

Son muy escasos los estudios sistemáticos de acilaciones selectivas de alquil α -D-galactopiranosidos registrados en la bibliografía. En particular, no se hallaron referencias previas de acetilaciones parciales de metil α -D-galactopiranosido.

a) Síntesis de metil 2,3-di-O-acetil-6-O-(*t*-butildifenil)silil- α -D-galactopiranosido (**14**).

La acetilación parcial de **11** se optimizó mediante una técnica elaborada en nuestro laboratorio. Cuando **11** fue tratada con 3,6 equivalentes molares de Ac₂O en MeCN y en presencia de NEt₃, se obtuvo una distribución de productos donde el mayoritario (47 %) era el derivado 2,3-di-O-acetilado **14** que, en estado puro, se presentaba siruposo y mostraba actividad óptica ($[\alpha]_D = +91,41^\circ$).



En el espectro IR se distinguían las bandas a 1740 cm^{-1} de carbonilo de éster carboxílico y la señal ancha a 3490 cm^{-1} que indicaba la presencia del grupo hidroxilo.

Los efectos que la benzoilación produce en los espectros de RMN- ^1H y ^{13}C de un mono o polialcohol son similares a los originados por la acetilación^{171, 172}, de manera que la similitud estructural que **14** guarda respecto del análogo 2,3-di-O-benzoilado **12**, permitió su asignación espectral por simple comparación con los espectros de este último compuesto.

El espectro de RMN- ^{13}C de **14** mostraba buena coincidencia con el del derivado 2,3-di-O-benzoilado **12** como puede verse en la tabla 3.12 donde se comparan las asignaciones hechas para ambos compuestos. También en este caso se observó el efecto protector que produce la presencia de un grupo acilo: la acetilación en los C-carbinólicos C-2 y C-3 produjo un corrimiento medio de los C- β (C-1 y C-4) de 3,4 ppm hacia campos altos, en concordancia con los valores observados en ciclohexanoles acetilados¹⁷².

Tabla 3.12 Asignaciones de los espectros de RMN- ^{13}C de los compuestos **12** y **14** (ppm)

| | C-1 | C-2 | C-3 | C-4 | C-5 | C-6 | OMe | Mc (Ac) | tBu |
|-----------|-------|--------|--------|-------|-------|-------|-------|---------------|---------------|
| 14 | 97,18 | 68,96* | 68,87* | 68,52 | 70,37 | 64,00 | 55,16 | 20,98 y 20,86 | 19,18 y 26,81 |
| 12 | 97,60 | 69,61* | 69,45* | 68,22 | 71,43 | 63,92 | 55,35 | ----- | 19,37 y 27,00 |

* Las asignaciones pueden intercambiarse.

b) Estudio de las señales de los grupos acetiloxi en el espectro de RMN- ^1H del compuesto **14**.

También el espectro de RMN- ^1H de **14** mostraba el mismo patrón de señales que el de su análogo 2,3-di-O-benzoilado **12** como puede verse en la tabla comparativa 3.13; en la misma se puede verificar que el orden de aparición de señales es casi el mismo en ambos espectros (salvo para el grupo HO) y que el grupo acetiloxi desprotege menos que el benzoiloxi a los hidrógenos de posiciones α y β en 0,44 y 0,20 ppm respectivamente.

Tabla 3.13 Asignaciones de los espectros de RMN- ^1H de los compuestos **12** y **14** (ppm)

| | H-1 | H-2 | H-3 | H-4 | H-5 | H-6, 6' | MeO | tBu | HO |
|-----------|----------|------|------|----------|------|----------|----------|------|------|
| 14 | 5,00 (d) | 5,29 | 5,29 | 4,31 | 3,90 | 3,90 | 3,34 (s) | 1,07 | 3,05 |
| 12 | 5,21 (d) | 5,73 | 5,73 | 4,50 (s) | 4,10 | 4,24 (d) | 3,36 (s) | 1,09 | 4,10 |

En espectroscopia de RMN-¹H los hidrógenos de un grupo acetiloxi axial de un ciclo de seis miembros resuenan a campos más bajos que los de uno ecuatorial¹⁷³. Existen antecedentes que indican que podría estimarse si dos grupos acetilo están dispuestos en relación ecuatorial-ecuatorial ó ecuatorial-axial simplemente conociendo el valor de la diferencia entre los desplazamientos químico de las señales correspondientes en los espectros de RMN-¹H de derivados acetilados de **11**. En este sentido, Lichtenthaler¹⁷³ encontró para inositoles acetilados que los grupos acetilos axiales y ecuatoriales resonaban respectivamente en los rangos 2,21-2,27 ppm y 1,98-2,08 ppm, es decir, con una diferencia promedio de $0,2 \pm 0,1$ ppm. Por otro lado, en un trabajo de Horton¹⁷⁴ puede verse que diversos derivados acetilados de β-D-glucopiranososa presentan en sus espectros de RMN-¹H un valor medio de $2,04 \pm 0,02$ ppm para las señales de los grupos acetilos, con una diferencia media de $0,03 \pm 0,01$ ppm entre los desplazamientos de grupos acetilos vecinales en relación espacial *trans*-diecuatorial. Barker y colaboradores¹⁷⁵ midieron el espectro de RMN-¹H del para metil 2,3,4,6 tetra-O-acetil-α-D-galactopiranosido y asignaron los siguientes valores de desplazamientos químicos para las señales de los grupos acetiloxi (en ppm): 1,82 (3-O-acetilo); 1,90 (2-O y 6-O acetilo) y 2,02 (4-O-acetilo); también en este caso podía verificarse que los grupos acetilos vecinos en relación *trans*-diecuatorial resonaban a frecuencias más aproximadas mientras que para el acetiloxi axial (C-4) la absorción se desplazaba hacia campos más bajos.

El espectro de RMN-¹H del derivado **14** mostraba a campos altos dos singuletes que integraban para tres protones cada uno, correspondientes a los grupos acetiloxi y que aparecían parcialmente superpuestos y separados por tan sólo 0,03 ppm; estas señales no sólo indicaban la diacetilación de **11** sino que la diferencia de desplazamiento correspondía a la de dos grupos acetiloxi en relación ecuatorial-ecuatorial, en forma consistente con el hecho de que **14** era el derivado 2,3-di-O-acetilado.

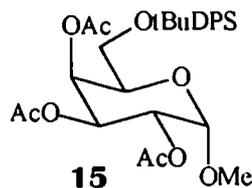
c) Otros componentes presentes en la mezcla de derivados acetilados:

Los otros componentes de la mezcla de reacción fueron:

c1) metil 2,3,4-tri-O-acetil-6-O-(*t*-butildifenil)silil-α-D-galactopiranosido (**15**).

Se obtuvieron 115 mg (16 %) de un sirup ópticamente activo ($[\alpha]_D = +61,6^\circ$).

La mayor movilidad cromatográfica y la ausencia de bandas de grupo hidroxilo en el espectro IR eran indicios que se trataba del derivado totalmente acetilado.



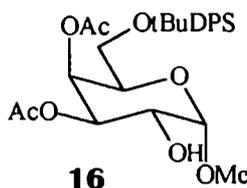
Una confirmación de la estructura era la observación de las señales de grupos acetilo en el espectro de RMN-¹H que mostraba tres singuletes a campos altos (en un entorno de 2,00 ppm) que integraban tres protones cada uno, dos de estas señales se superponían parcialmente y sólo se distanciaban en 0,03 ppm (relación diecuatorial) mientras que la restante se diferenciaba de las anteriores en 0,08 ppm (en promedio) corrida hacia campos más bajos, por lo que se asignó como la señal del grupo aciloxi unido al C-4.

Las señales para los hidrógenos unidos al anillo piranósico mostraban buena coincidencia con los valores publicados para el derivado 2,3,4,6-tetra-O-acetilado. La asignación completa puede verse en tabla 3.14.

El espectro de RMN-¹³C mostraba las seis señales de los tres grupos acetiloxi y la diferencia más notoria respecto del espectro del derivado 2,3-di-O-acetilado era el desplazamiento hacia campos altos de los C-3 y C-5 en 0,89 y 2,06 ppm respectivamente debido al efecto protector del acetato en C-4. La asignación completa puede encontrarse en la tabla 3.15.

c2) metil 3,4-di-O-acetil-6-O-(*t*-butildifenil)silil- α -D-galactopiranosido (16).

Se obtuvieron 114 mg (16 %) de un sirup que no cristalizó por tratamiento con solventes y presentó actividad óptica ($[\alpha]_D^{20} = +82,7^\circ$).



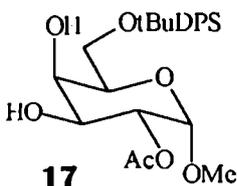
El espectro IR mostraba una señal ancha en 3500 cm⁻¹ que indicaba la presencia del grupo hidroxilo y otra muy intensa en 1740 cm⁻¹ correspondiente al carbonilo del éster acético.

El espectro de RMN-¹H presentaba en 2,05 y 2,14 ppm dos singuletes bien diferenciados separados en 0,09 ppm que integraban para tres protones cada uno y que se asignaron como las señales de los grupos acetiloxi; el desplazamiento hacia campos bajos de uno de ellos era indicativo de su orientación axial y por ende de su ubicación en el C-4 del anillo piranósico, además, en el espectro de RMN-¹³C la señal del C-5 aparecía desplazada en 68,3 ppm, esto es, corrida 3,7 ppm hacia campos altos respecto de la señal para el C-5 del espectro del sustrato **11**, debido al efecto de protección del acetiloxi vecino.

La posición del grupo acetiloxi restante se determinó fácilmente por el desplazamiento hacia campos bajos que sufría el C-1 en el espectro de RMN-¹³C: el C-anomérico resonaba desplazado en 99,49 ppm debido a la ausencia del efecto de protección que hubiera producido un grupo acetato en HO C-2 (comparar con los dos casos anteriores donde la presencia de un grupo acetiloxi en el C-2 hacía que los C-1 absorbieran en 97,18 ppm). Estas pruebas espectrales eran consistentes con la esterificación de los grupos hidroxilos de C-3 y C-4 del sustrato **11**. Las asignaciones completas de los espectros de RMN-¹H y ¹³C están dadas en las tablas 3.14 y 3.15 respectivamente.

c3) metil 2-O-acetil-6-O-(*t*-butildifenil)silil- α -D-galactopiranosido (**17**).

Con 7 % de rendimiento se obtuvo un sirup ópticamente activo ($[\alpha]_D = +36,5^\circ$) que se caracterizó como el derivado monoacetilado **17**.



El espectro IR mostraba una señal ancha e intensa en 3475 cm⁻¹ correspondiente a los grupos hidroxilo y en 1720 cm⁻¹ una banda aguda debida a la vibración del grupo carbonilo del éster acético.

El espectro UV presentaba un máximo de absorción en 260 nm ($\epsilon = 218$ l/mol cm) y para 236 nm la absorptividad molar era de 66 l/mol cm.

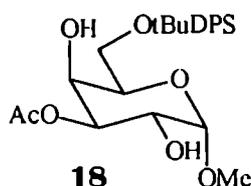
El espectro de RMN-¹H presentaba una única señal de grupo acetiloxi desplazada en 2,19 ppm que integraba para tres hidrógenos además de una señal ensanchada, centrada en 2,57 ppm, que integraba para dos núcleos y que se asignó como la señal de protones hidroxílicos. Estas señales eran prueba que se trataba de un derivado monoacetilado; la posición del grupo acetiloxi se determinó por métodos espectroscópicos y químicos. Una primer prueba de la estructura fue la formación del 3,4-

di-O-isopropilidén derivado por tratamiento de **17** con acetona a temperatura ambiente en presencia de 0,5 equivalentes de CuSO_4 (anhidro)¹⁷⁶. Luego de ocho días de reacción se observó por ccd la formación de un compuesto mayoritario de alta movilidad aunque también se detectaba una mancha que coincidía en R_f con la del testigo de **17** y otras dos manchas tenues de baja movilidad, probablemente correspondientes a productos de migración intramolecular del grupo acetilo.

En el espectro de RMN-¹³C, la señal para el C-1 resonaba a 97,37 ppm, valor desplazado a campos altos por la posible presencia del grupo acetilo en HO C-2 (efecto protector en el C-β).

c4) metil 3-O-acetil-6-O-(*t*-butildifenil)silil-α-D-galactopiranosido (**18**).

El último subproducto se obtuvo con 7 % de rendimiento, resultó siruposo y ópticamente activo ($[\alpha]_D = +86,5^\circ$).



El espectro IR mostraba una banda ancha en 3430 cm^{-1} correspondiente al estiramiento del enlace H—O hidroxílico y otra aguda en 1740 cm^{-1} debida a la vibración del enlace carbonilo del grupo acetilo.

El espectro electrónico mostró una absorción máxima para $\lambda = 260\text{ nm}$ ($\epsilon = 241\text{ l / mol cm}$) y para $\lambda = 236\text{ nm}$ la absorptividad molar era de 73 l / mol cm .

Al igual que en el caso anterior la cuantificación de áreas en el espectro de RMN-¹H de las señales correspondientes a los hidrógenos de los grupos acetiloxi e hidroxilos, mostraba la monoacetilación de **11**.

Por otro lado, la señal del C-1 se desplazaba 99,69 ppm hacia campos bajos en el espectro de RMN-¹³C, valor que indicaba que el grupo hidroxilo de C-2 no estaba esterificado.

Por tratamiento con Me_2CO (anh) en presencia de CuSO_4 (anh) y seguimiento de la reacción por ccd, no se observaron cambios luego de ocho días de reacción, y después de una semana de haber agregado H_2SO_4 (c) (0,1 % de concentración final aproximada)¹⁷⁷ al sistema anterior, el componente mayoritario (por análisis en ccd) era el compuesto **18**. La inercia a la acetilación del producto de acetilación parcial era consistente con la ausencia de dioles vecinales en su estructura.

La asignación espectral completa de los espectros de RMN-¹H y ¹³C, que puede verse en las tablas 3.14 y 3.15, se hizo por comparación con la asignación hecha para el sustrato **11** teniendo en cuenta los efectos producidos por el grupo acetilo.

Tabla 3.14 Asignaciones de los espectros de RMN-¹H de los compuestos **15**, **16**, **17** y **18** (ppm)

| | H-1 | H-2 | H-3 | H-4 | H-5 | H-6, 6' | MeO | tBu | HO |
|-----------|-------------|--------------|--------------|--------------|--------------------|-------------|-------------|------|-------------------|
| 15 | 4,95 (d) | 5,13 (dd) | 5,38 (dd) | 5,58 (dd) | 4,06 (dd) | 3,68 (m) | 3,37 (s) | 1,07 | ---- |
| 16 | 4,93 (d) | 4,15 (d) | 5,48 (m) | 5,48 (m) | 3,98 (m) | 3,70 (m) | 3,35 (s) | 1,05 | 2,48 (s) |
| 17 | 4,87 (d) | 5,06 (dd) | 3,96 (dd) | 4,15 (d) | 3,89 - 3,76 (m) | | 3,32 (s) | 1,07 | 2,57 (s) |
| 18 | 4,85 (d) | 4,08 (dd) | 5,06 (dd) | 4,22 (d) | 3,98 - 3,74 (m) | | 3,40 (s) | 1,07 | 2,96; 1,66 (s) |

Tabla 3.15 Asignaciones de los espectros de RMN-¹³C de los compuestos **15**, **16**, **17** y **18** (ppm)

| | C-1 | C-2 | C-3 | C-4 | C-5 | C-6 | OMe | Me (Ac) | tBu |
|-----------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------------------------|---------------|
| 15 | 97,18 | 68,80 | 68,98 | 68,57 | 68,31 | 61,76 | 55,36 | 20,64; 20,74 y 20,86 | 19,46 y 26,77 |
| 16 | 99,49 | 67,41 | 67,13 | 68,14 | 68,29 | 61,93 | 55,31 | 20,98 y 20,74 | 19,19 y 26,77 |
| 17 | 97,37 | 71,85 | 68,58 | 69,21 | 70,18 | 63,73 | 55,16 | 21,09 | 19,25 y 26,87 |
| 18 | 99,69 | 67,34 | 73,48 | 69,08 | 69,36 | 63,91 | 55,32 | 21,20 | 19,19 y 26,82 |

d) Confirmación de la estructura asignada para los derivados monoacetilados **17 y **18** mediante degradación con metaperyodato sódico.**

Como prueba química de la presencia de dos grupos hidroxilos vecinales se ensayó la oxidación con NaIO₄ en medio neutro por aplicación del método de Dixon y Lipkin¹⁷⁸ pero usando el sistema de solventes empleado por Hudson¹⁷⁹.

En una celda espectrofotométrica de cuarzo se mezclaron dos soluciones de concentraciones conocidas, una del compuesto (**17**) en 1,4-dioxano y la otra de NaIO₄ en 1,4-dioxano : H₂O = 3 : 2 y se siguió el curso de la oxidación midiendo el decaimiento en la absorbancia de la mezcla irradiando a $\lambda = 236$ nm debido al consumo de peryodato; al cabo de setenta minutos se había llegado a constancia en el valor de la absorbancia que indicaba la reacción de 0,91 equivalentes de peryodato.

El método empleado es muy sensible y permite el uso de concentraciones de compuesto del orden de 10⁻⁶ - 10⁻⁸ M y fue aplicado con éxito en la cuantificación de ribonucleósidos purínicos y pirimidínicos sin que la absorbancia de las bases interfiera en el ensayo¹⁷⁸. La cinética de la reacción

también brinda información estructural ya que para dioles cíclicos vecinales con disposición *trans* la formación del diéster periódico intermediario es muy lenta¹⁸⁰, por ejemplo, la degradación del metil α -D-glucopiranosido puede llevar días si se usa una concentración de peryodato 10^{-4} M, en tal caso se deben usar concentraciones $2 \cdot 10^{-3}$ M en peryodato¹⁷⁸, que fue la concentración con la que se hicieron los ensayos en el trabajo de tesis. Bajo estas condiciones la muestra control empleada (metil 4,6-di-O-bencilidén α -D-glucopiranosido) reaccionó 23 veces más lentamente (aproximadamente en 27 horas) que el compuesto **17**, lo que era una prueba que en este último la relación estereoquímica entre los grupos hidroxilos debería ser *cis*; se confirmaba la estructura propuesta y se descartaba la posibilidad de que el aciloxi estuviese en C-4.

El valor de la absorbancia de la solución del compuesto **18** en cambio no presentó variaciones significativas bajo las condiciones previamente descritas luego de 24 h y sólo se había consumido el 12,5 % del peryodato agregado (correspondiente al 18 % del compuesto) luego de siete días. Si se comparaba con la velocidad de reacción del control (0,94 equivalentes de oxidante consumidos en 27 horas), la oxidación del compuesto **18** era demasiado lenta para que se tratase del derivado 4-O-acetilado, el cual debería mostrar, en primer aproximación, un comportamiento similar al del control.

Se concluyó que la muestra era el derivado 3-O-acetilado y que el lento consumo del peryodato se debía, probablemente, a la oxidación de derivados adecuados formados por transposición intramolecular del grupo acetilo (o por su remoción hidrolítica), aunque no podían descartarse otras reacciones laterales favorecidas por el extenso período de tiempo, como por ejemplo la descomposición del peryodato.

e) Reactividades relativas de los hidroxilos en C-2 y C-3 en metil 6-O-(*t*-butildifenil)silil α -D-galactopiranosido (11**).**

Con el propósito de analizar la reactividad relativa de los hidroxilos en C-2 y C-3 en metil 6-O-(*t*-butildifenil)silil α -D-galactopiranosido (**11**), se realizaron ensayos bajo diferentes condiciones experimentales.

Cuando se usaron 2,2 equivalentes de Ac_2O (recién destilado) disueltos en solvente 1,4-dioxano : piridina = 9 : 7 sólo se obtuvo con el 5 % de rendimiento el derivado 2,3-di-O-acetilado (**14**) y los productos principales eran los derivados monoacetilados **17** y **18** obtenidos con 14 y 21 % de rendimiento respectivamente; el resto (45 %) era producto de partida.

Cuando se usaron 2,2 equivalentes de Ac_2O disueltos en MeCN en presencia de 2,2 equivalente de NEt_3 se obtuvo la siguiente distribución de productos:

| | | |
|------------------------|-------------------|-----------|
| 2,3-di-O-acetil (22 %) | 3-O-acetil (38 %) | 11 (13 %) |
| 3,4-di-O-acetil (5 %) | 2-O-acetil (9 %) | |

El segundo sistema base /solvente parecía ser más eficiente que el primero, sin embargo se recuperaba mucho material de partida inalterado y la proporción de los derivados monoacetilados era elevada, motivo por el cual debería emplearse mayor cantidad de anhídrido acético.

Un análisis de las reactividades relativas de los grupos hidroxilos muestra que en el primer caso la relación hallada era $\text{HO C-3} / \text{HO C-2} = 1,4 / 1,0$ mientras que cuando se empleó $\text{NEt}_3 / \text{MeCN}$ la relación fue $\text{HO C-3} / \text{HO C-2} = 2,1 / 1,0$. Aunque con diferencias, ambos ensayos indicaban una mayor reactividad para el HO C-3.

Cuando se emplearon 3,62 equivalentes de Ac_2O la distribución de productos, como ya se vio al comienzo de esta sección, fue:

| | | |
|---------------------------|------------------------|------------------|
| 2,3,4-tri-O-acetil (16 %) | 2,3-di-O-acetil (47 %) | 2-O-acetil (7 %) |
| | 3,4-di-O-acetil (17 %) | 3-O-acetil (7 %) |

lo que implicaba que la relación de reactividades relativas de grupos hidroxilo para el compuesto **11** era $\text{HO C-3} : \text{HO C-2} = 1,2 : 1,0$.

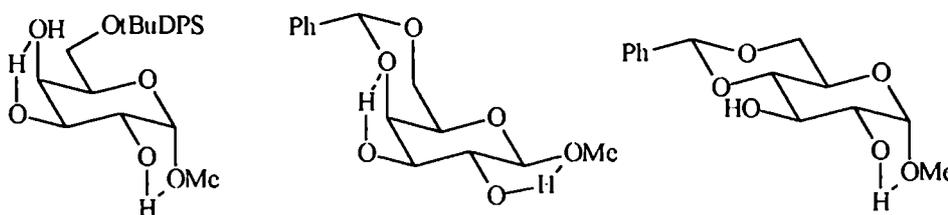
La comparación de las reactividades relativas de grupos hidroxilo a partir de la distribución de productos formados sólo tiene validez si los mismos fueron obtenidos bajo condiciones de control cinético.

Las condiciones que se emplearon en este trabajo son de control cinético, aunque debe tenerse en cuenta que la cuantificación de las reactividades relativas requiere un conocimiento de las constantes de velocidad de la reacción de un determinado grupo hidroxilo para cada patrón de sustitución particular existente previamente en la molécula. Por ejemplo, una reinvestigación de las reactividades de los grupos hidroxilo en metil 4,6-O-bencilidén- α -D-glucopiranosido frente al anhídrido acético en piridina¹⁸¹ mostró que la conclusión basada en la distribución de productos¹⁸² (según la cual el HO C-3 era más reactivo que el HO C-2 en los estadios iniciales de la reacción) era incorrecta. Un análisis cinético condujo a la conclusión que la acumulación del 3-O-acetato se debía a una marcada disminución de la reactividad del HO C-2 en el metil 3-O-acetil-4,6-O-bencilidén- α -D-glucopiranosido comparada con la reactividad del HO C-3 en el correspondiente 2-O-acetato, pero en el diol las reactividades de los hidroxilos eran similares.

A partir de ensayos de esterificación selectiva sobre α y β glicósidos de 4,6-O-bencilidén-D-galactopiranososa se ha encontrado una mayor reactividad para el HO C-3. Así, el metil 4,6-O-bencilidén- α -D-galactopiranosido tratado con cloruro de benzoílo¹⁸³, cloruro de p-toluénsulfonilo¹⁸⁴ ó cloruro de etoxicarbonilo¹⁸⁵ en piridina rindió principalmente los 3-ésteres con rendimientos del 46, 40 y 59 % respectivamente.

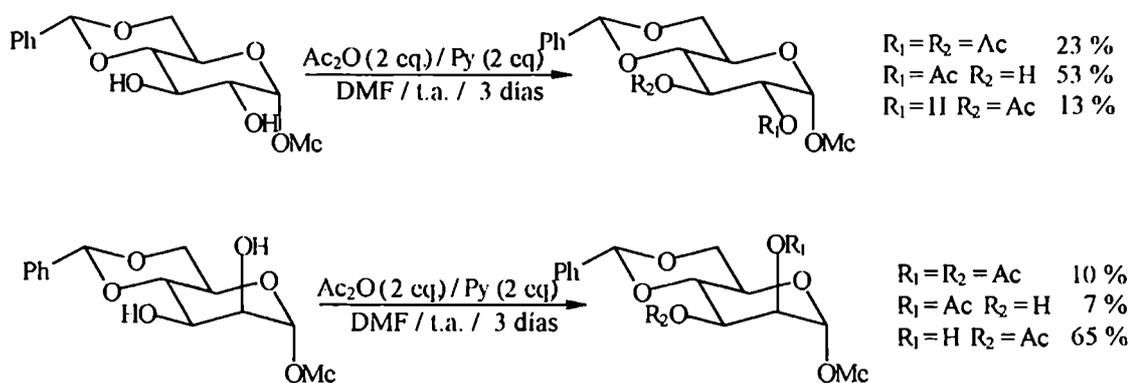
La regioselectividad de la esterificación en el HO C-3 parece ser mayor en los anómeros β que en los α de D-galactopiranosidos. Por ejemplo, la esterificación parcial de metil 4,6-O-bencilidén- β -D-galactopiranosido con cloruro de etoxicarbonilo¹⁸⁶ ó cloruro de p-toluénsulfonilo¹⁸¹ dió los 3-ésteres con rendimientos del 65 y 58 % respectivamente.

Se ha sugerido que la mayor reactividad del HO C-3 en los β -galactósidos se debe a la formación de un enlace de hidrógeno intramolecular con el oxígeno axial en C-4 y aunque similar unión puede darse entre el HO C-2 y el oxígeno del metoxilo ecuatorial en C-1, la disposición *trans* de éstos dos grupos hace menos favorable la unión puente hidrógeno¹⁸⁷. Para los anómeros- α en cambio la relación *cis* entre el HO C-2 y el OMe axial en C-1 daría lugar a un puente hidrógeno análogo al encontrado en metil 4,6-O-bencilidén- α -D-glucopiranosido y que es el responsable de la mayor reactividad del HO C-2 en este último compuesto¹⁸⁸.



Si bien éstos ejemplos (en los que se emplean cloruros de ácidos) están de acuerdo con la selectividad observada en la acetilación parcial de **11**, hay que tener presentes las diferencias que pueden presentarse en la selectividad de la acilación cuando se emplean cloruros ó anhídridos de ácidos, por ejemplo la benzoilación unimolecular de bencil β -D-galactopiranosido con cloruro de benzoílo en piridina-diclorometano rindió un 64 - 78 % (basado sobre derivados dibenzoilados) del 3-benzoato¹⁸⁹; en cambio la benzoilación unimolar de bencil 4,6-O-bencilidén- β -D-galactopiranosido con anhídrido benzoico dio una mezcla de 2-O-benzoil; 3-O-benzoil y 2,3-di-O-benzoil derivados¹⁸⁹.

Hanessian y Kagotani¹⁹⁰ han desarrollado un método de acetilación selectiva para metil α -D-*gluco* y *mano* piranosidos que emplea Ac_2O / DMF / Py en presencia de un equivalente de ZnCl_2 . El metal forma complejos octaédricos coordinándose a un grupo metoxilo ó hidroxilo axial y activa a otro grupo hidroxilo ecuatorial vecino. Los siguientes ejemplos ilustran la aplicación del método:



Ambos grupos hidroxilos C-2 y C-3 de **11** son ecuatoriales y poseen un sustituyente axial vecino que puede actuar como ligando del Zn. Aunque este método parecía promisorio para mejorar la diacetilación 2,3-quimioselectiva, llamativamente aún no se habían publicado aplicaciones del mismo en la síntesis de 2,3-di-O-acetil- α -D-galactopiranosidos.

3.2.2 Oxidación de los metil α -D-galactopiranosidos 2,3,6-tri-O-acil sustituidos. Obtención de 3,4-enulosas.

La oxidación de carbinoles con DMSO es promovida por una variedad de reactivos electrofílicos tales como *N,N*-diciclohexilcarbodiimida¹⁹¹; anhídrido acético¹⁹²; trióxido de azufre-trietilamina¹⁹³ y cloruro de oxalilo¹⁹⁴.

Numerosos ejemplos de la bibliografía¹⁹⁵ muestran que el empleo de estos métodos sobre derivados de azúcares parcialmente O-acilados permitió, con algunas excepciones, la oxidación de compuestos que poseían algún grupo hidroxilo primario, secundario ó anomérico libre; y cuando un grupo aciloxi (pero no benciloxi¹⁹⁶) está convenientemente situado, puede ocurrir una β -eliminación¹⁹⁷ permitiendo la síntesis de compuestos carbonílicos $\alpha\beta$ -insaturados, en particular de dihidropiranas derivadas de hexosas como por ejemplo las del tipo 3.27 (3,2-enulosas) ó del tipo 3.28 (3,4-enulosas) (figura 3.6), que representan bloques sintéticos altamente funcionalizados que poseen dos centros quirales y que pueden ser incorporados como tal en la molécula a sintetizar (como en la síntesis de ciertos cetónucleósidos insaturados¹⁹⁸) ó pueden ser usados para dirigir el curso estereoquímico en reacciones de adición al grupo carbonilo ó enol éster^{199, 200}.

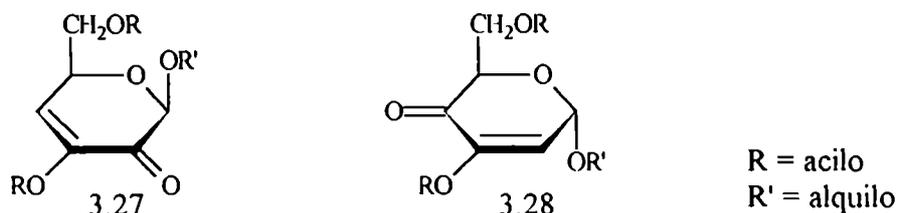
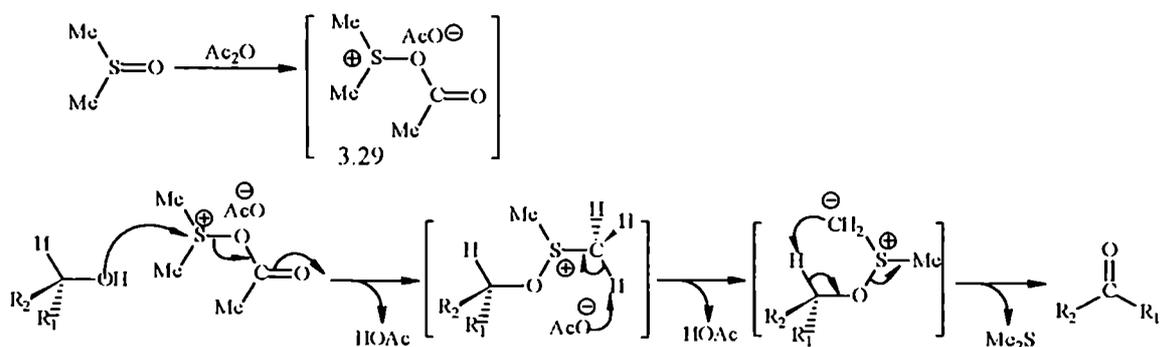


Figura 3.6

De éstos métodos, el que emplea Ac_2O es particularmente ventajoso no sólo por la fácil disponibilidad y purificación del reactivo, sino por que el mezclado con el DMSO puede realizarse a temperatura ambiente sin riesgos y es el que más ampliamente se usa en la oxidación de carbohidratos²⁰¹, aunque no con la misma eficacia en todos los casos: por ejemplo, los intentos por oxidar el grupo hidroxilo primario de 1:2-3:4-di-O-isopropilidén- α -D-galactopiranososa con DMSO / Ac_2O , condujeron principalmente a la obtención del 6-O-(metilitio)metil derivado correspondiente²⁰² *via* reordenamiento de Pummerer^{203, 204}, muy común cuando se emplea este reactivo sobre carbinoles libres de impedimento estérico; además, otra reacción lateral que pueden sufrir los alcoholes expuestos es la acetilación²⁰⁴. Sin embargo el método es altamente quimioselectivo para alcoholes secundarios impedidos estéricamente, como por ejemplo un grupo hidroxilo axial de un anillo piranósico.

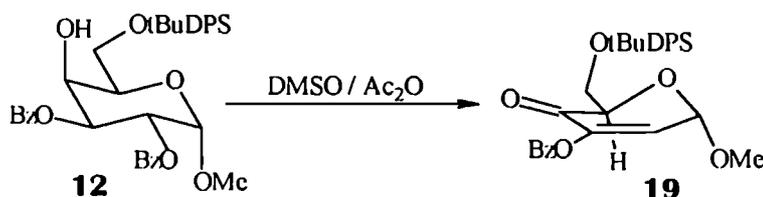
Con este reactivo el agente oxidante es el acetato de acetoxidimetilsulfonio 3.29 (formado por la acetilación del DMSO) que en la primer etapa de reacción esterifica al grupo hidroxilo de alcoholes primarios ó secundarios para formar un aducto que espontáneamente β -elimina H^+ y Me_2S en forma oxidativa²⁰⁵:



3.2.2.1 Síntesis de metil 3-O-benzoil-6-O-(*t*-butildifenil)silil-2-desoxi- α -D-glicero-hex-2-enopiranosid-4-ulososa (**19**).

Se preparó por oxidación de metil 2,3-di-O-benzoil-6-O-(*t*-butildifenil)silil- α -D-galactopiranosido (**12**) con DMSO / Ac₂O siguiendo la técnica descrita por Lichtenthaler¹⁵⁸ con algunas modificaciones. Luego de procesar la mezcla de reacción y percolar el producto bruto a través de una corta columna cromatográfica se obtuvo un sirup que no pudo ser cristalizado por tratamiento con solventes y mostró actividad óptica ($[\alpha]_D = +25,4^\circ$).

Las características espectroscópicas se correspondían con las de la estructura esperada y el resultado del análisis elemental fue satisfactorio. El producto obtenido con 97 % de rendimiento se caracterizó como la 3,4-enulosa **19**:



El espectro IR presentaba bandas características de carbonilo cetónico conjugado en 1708 cm⁻¹ y carbonilo de benzoato en 1750 cm⁻¹, mientras que el espectro UV mostraba un máximo de absorción para $\lambda = 319$ nm correspondiente a la banda R, típica de enonas.

El espectro de RMN-¹H era muy simple y mostraba, además de las señales pertenecientes a los protones de los grupos fenilo, metoxilo y *t*-butilo, dos sistemas de spin de primer orden: uno correspondiente a los H-1 y H-2 que incluía un doblete centrado en 6,70 ppm asignado como la señal del H-vinílico acoplado al H-anomérico que resonaba desplazado en 5,43 ppm. El otro sistema de spin comprendía al H-5 (desplazado en 4,69 ppm) y a los H-6,6' que aparecían desplazados en 4,12 ppm.

El espectro de RMN-¹³C mostró las señales típicas de enonas correspondientes a los desplazamientos en 188,15 ppm; 144,03 ppm y 129,89 ppm, asignados respectivamente como C-4 (C=O); C-3 y C-2.

En compuestos carbonílicos $\alpha\beta$ -insaturados el C-carbonílico está desplazado aproximadamente 10 ppm hacia campos más altos respecto al de compuestos carbonílicos saturados debido a la electrodonación del enlace olefinico que atenúa la fuerte desprotección generada por el oxígeno carbonílico^{206, 207}; a la vez, esta polarización desprotege en forma distintiva al C- β vinílico respecto del C- α . Este efecto explica la protección observada para el C-4 carbonílico, sin embargo,

los desplazamientos observados para los C-alquénlicos no coinciden con la anterior descripción debido a la presencia en el C-3 del grupo benzoiloxi. Por efecto α -inductivo, la desprotección que este sustituyente genera en el C-3 se puede correlacionar con su electronegatividad²⁰⁸; por otra parte, el efecto β -mesomérico resultante de la electrodonación de pares de electrones n del átomo de oxígeno en C-3 produce un aumento significativo de la densidad electrónica en C-2 que compensa la desprotección generada por el grupo carbonílico cetónico²⁰⁹.

A campos bajos se observaban las señales del grupo C=O benzoico (163,55 ppm) y los grupos fenilos (entre 127,6 y 135,6 ppm). A campos más altos aparecían las señales del C-1 anomérico (95,06 ppm); C-5 (76,58 ppm); C-6 (63,07 ppm); el metoxilo aglicónico resonaba desplazado a 56,37 ppm y el grupo *t*-butilo presentaba dos señales, una intensa a 26,68 ppm y la restante a 19,22 ppm.

El espectro de RMN-¹³C adquirido empleando la secuencia DEPT 135²¹⁰ (*"Distortionless Enhancement by Polarization Transfer"*) permitió la asignación inequívoca para las señales de los C-3; C-5 y C-6.

En este espectro no se observaron señales para C-carbonílicos (cetónico ó benzoato), desapareció la señal de C-alquénlico en 144,3 ppm (correspondiente al C-3) y tampoco se observó la señal de C-cuaternario del grupo *t*-butilo (en 19,43 ppm). El único pico con intensidad negativa aparecía en 63,26 ppm y correspondía al C-6. Las señales restantes tenían fases normales y coincidían con las descriptas para el RMN-¹³C normal.

Tres factores resultaron de importancia para la obtención de buenos rendimientos:

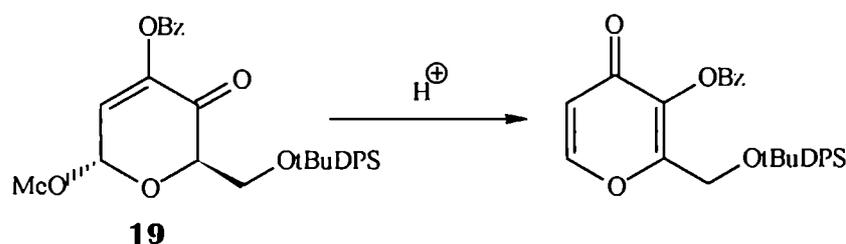
1) Dado que el anhídrido acético reacciona lentamente con el DMSO para dar el acetato de acetoxidimetilsulfonio, puede competir la acetilación del sustrato si este estuviera presente al preparar la mezcla oxidativa. Los mejores resultados se consiguieron cuando **12** se disolvió en una mezcla de DMSO y Ac₂O preparada con una hora de anticipación.

2) Aunque por ccd (en una variedad de solventes) de una alicuta extraída de la mezcla bruta de reacción se observó la desaparición total del sustrato al cabo de 8 h de reacción y sólo se detectaba la formación de un único producto, fue útil tener presente que la formación de la 3,4-enulosa tenía lugar en dos etapas consecutivas que incluyen la oxidación a 4-ulosa y posterior β -eliminación de ácido benzoico, donde esta segunda etapa era la determinante de la velocidad total¹⁵⁸.

Probablemente la presencia de DMSO, Ac₂O y HOAc distorsiona la resolución de la cromatografía e impedía visualizar más de un componente de la mezcla bruta de reacción. Estudios

hechos sobre el análogo 6-O-benzoilado de **12** mostraron que la relación 4-ulosa : 3,4-enulosa fue 3:1; 1:1; 1:2; 1:4 y 1:5 cuando habían transcurrido 8, 14, 19, 40 y 48 h respectivamente. Estos periodos de tiempo se supusieron extensibles para la reacción de **12**, que se obtuvo casi libre de subproductos cuando se dejaba reaccionar durante cuatro días.

3) Cuando se cortó la reacción volcando la mezcla bruta sobre hielo seguido de extracción con cloroformo (acorde a la técnica original), se observaba la descomposición parcial de la 3,4-enulosa obtenida luego de concentrar los extractos del producto en evaporador rotatorio. El tratamiento prolongado de la mezcla bruta de reacción disuelta en diclorometano con solución saturada de NaHCO_3 hasta eliminación total del exceso Ac_2O y de los ácidos acético y benzoicos liberados permitió suprimir la formación (probablemente catalizada por trazas de ácido) de subproductos no identificados. Por ejemplo, en medio ácido puede tener lugar la formación de γ -pironas¹⁵⁸:



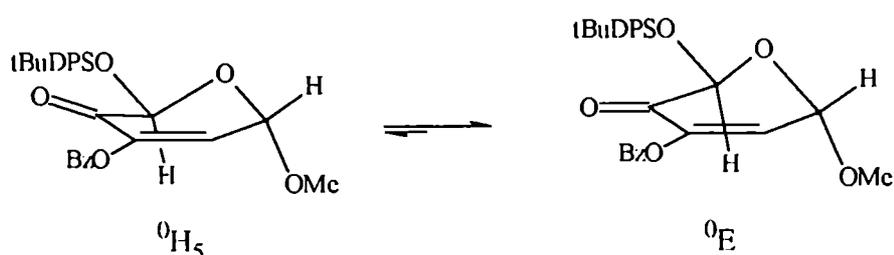
Luego del tratamiento anterior y posterior eliminación del exceso de DMSO bajo presión reducida arrastrando con sucesivas porciones de tolueno se obtuvo un sirup cromatográficamente homogéneo. Por CLAR se detectaba un componente mayoritario cuya señal comprendía el 86 % del área total del cromatograma. Sin embargo el producto aún presentaba un aroma intenso y desagradable, probablemente debido a la presencia de contaminantes azufrados, que fue eliminado después de agitar una solución clorofórmica del sirup en presencia de CuSO_4 adsorbido en sílicagel²¹¹. Un intento previo para desodorizar la muestra fue el tratamiento con $\text{Al}(\text{Hg})$ ²¹² en $\text{THF}:\text{H}_2\text{O} = 9:1$, pero se producía descomposición del compuesto **19**.

La importancia del tratamiento con CuSO_4 se vio reflejada en la etapa sintética posterior de hidrogenación catalizada por Pd de la enulosa **19**. Como es conocido, los compuestos con azufre divalente actúan como venenos catalíticos del Pd, aún cuando estén presentes en muy bajas proporciones²¹³.

3.2.2.2 Análisis Conformacional de la enulosa 19.

El análisis de las conformaciones que el compuesto **19** podía adoptar era de importancia para predecir la diastereoselectividad facial que presentaría en la hidrogenación catalítica heterogénea del doble enlace olefínico.

En el espectro de RMN- ^1H , la señal del H-1 alílico aparecía como un doblete acoplado con el H-2 vinílico con $^3J_{\text{H1-H2}} = 3,76$ ppm. La ecuación de Garbisch²¹⁴ relaciona la constante de acoplamiento en RMN- ^1H a tres enlaces para el fragmento $\text{H-C}_{\text{sp}2}\text{-C}_{\text{sp}3}\text{-H}$ con el ángulo diedro entre dichos núcleos a través de la relación $J = 6,6 \cos^2\phi + 2,6 \sin^2\phi$ con un error de $\pm 15^\circ$; según esta dependencia, a una $^3J_{\text{H1-H2}} = 3,76$ ppm le corresponde un $\phi = 57^\circ$ que es el ángulo con el cual el H-1 se aparta del plano del sistema π de la enona que contiene al H-2. Una conformación que cumple este requisito debe ubicarse en el segmento $[^0\text{H}_5\text{-}^0\text{E}]$ del ciclo pseudorrotacional²¹⁵.



Acorde con las observaciones hechas por Anet²¹⁶ para metil α -D-hex-2-enopiranosidos, estas conformaciones estarían estabilizadas principalmente por orientar en forma cuasiecuatorial al sustituyente voluminoso en C-5 debido a su importante influencia estérica; pero además, la orientación cuasi axial del grupo metoxilo anomérico da lugar a dos efectos estereoelectrónicos que contribuyen a la disminución de la energía conformacional. Así, la disposición ortogonal del metoxilo respecto del plano nodal del enlace olefínico no sólo se favorece por “efecto alílico” (orientación axial de un sustituyente electronegativo en posición alílica²¹⁷) sino también por cumplimiento del “efecto endoanomérico” por el cual un sustituyente electronegativo de un piranosa ocupa preferencialmente una orientación axial^{218, 219, 220}.

La conformación para **19** se confirmó a través de la búsqueda de mínimos energéticos en cálculos de optimización de geometría empleando el programa PM3^{221, 222} de cálculo semiempírico. PM3 es una versión reparametrizada del método MNDO^{223, 224} que se basa en la teoría del campo autoconsistente de Hartree-Fock y en el cual se incluyen algunos términos no diagonales en la matriz de Fock que se corresponden con interacciones repulsivas entre electrones. De este modo se computan ciertas integrales que dan cuenta de la interacción entre la densidad de solapamiento de

dos orbitales centrados en un mismo átomo con la densidad de solapamiento de otros dos orbitales centrados en el mismo u otro átomo. Los métodos MNDO constituyen un importante avance en el cálculo de los efectos generados por las repulsiones interelectrónicas y permiten cálculos cuantitativos con estrecho margen de error.

La estructura de partida para el cálculo semiempírico fue obtenida previamente por un cálculo de mecánica molecular empleando el programa MM+, que es una extensión del campo de fuerza MM2 desarrollado por Allinger²²⁵ que utiliza parámetros genéricos para computar vibraciones no parametrizadas en MM2.

Los métodos de mecánica molecular no resuelven la ecuación de Schrödinger y calculan la energía potencial clásica dependiente de los grados de libertad internos a través de funciones analíticas de potencial armónico que dan cuenta de los modos vibracionales de extensión, torsión y flexión. Estas funciones analíticas están parametrizadas para satisfacer resultados experimentales de una determinada familia de compuestos, de manera que un campo de fuerza general no tendrá parámetros optimizados para cualquier tipo de estructura, por lo que los resultados estarán sujetos a mayores desviaciones respecto de los datos experimentales.

Sucesivos cálculos, partiendo de estructuras iniciales de la enulosa **19** ligeramente modificadas, condujeron en todos los casos a una conformación muy próxima a la sobre ⁰E para la porción heterocíclica, que presentó ligeras distorsiones en el plano nodal del sistema carbonílico $\alpha\beta$ -insaturado que denotaban un ligero desplazamiento hacia la conformación semisilla ⁰H₅ (figura 3.7).

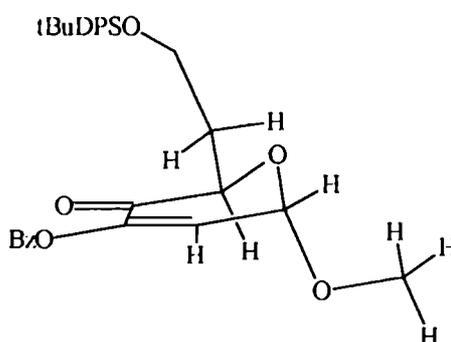


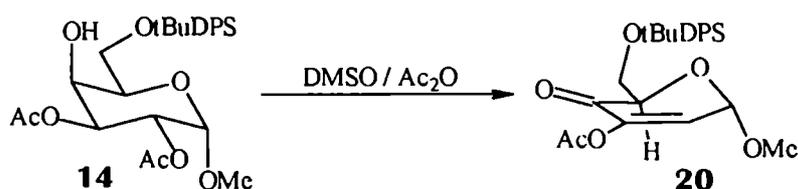
Figura 3.7

Numerosos intentos para encontrar un mínimo energético en las conformaciones ⁰H₅ ó ⁰H₁ fueron fallidos y aún cuando las conformaciones iniciales para el cálculo se plantearon deliberadamente como ⁰H₅ ó ⁰H₁, la conformación optimizada finalizaba en un sobre ⁰E. La misma conformación se observó para 6-O-benzoil-3-enol-2-onas análogas con diversos sustituyentes en C-anomérico y con configuración α ó β ^{226, 227}.

3.2.2.3 Síntesis de metil 3-O-acetil-6-O-(*t*-butildifenil)silil-2-desoxi- α -D-glicero-hex-2-enopiranosid-4-ulosa (20).

Se obtuvo por oxidación de **14** usando el mismo método que condujo a la formación del análogo 3-O-benzoilado.

Luego de aislar cromatográficamente al componente mayoritario de la mezcla de reacción, se lo caracterizó como la enulosa metil 3-O-acetil-6-O-(*t*-butildifenil)silil-2-desoxi- α -D-glicero-hex-2-enopiranosid-4-ulosa (**20**).



El producto era ópticamente activo ($[\alpha]_D = +24,9^\circ$) y la composición elemental encontrada en el análisis de combustión coincidió con la calculada para la estructura propuesta.

El espectro infrarrojo no presentaba bandas de grupo HO y se distinguían las señales de carbonilos a 1740 y 1715 cm^{-1} (acetato y cetona respectivamente).

El espectro UV mostraba la banda R (transición $n \rightarrow \pi^*$) de enona con $\lambda_{\text{max}} = 323\text{ nm}$.

La asignación de los espectros de RMN- ^1H y ^{13}C se hizo por simple comparación con los correspondientes a **19**. La similitud estructural entre ambos compuestos se reflejaba fielmente en estos espectros como puede verificarse en la siguiente tabla comparativa:

Asignación espectral RMN- ^1H y ^{13}C para los compuestos **20** y **19** (ppm)

| | H-1 | H-2 | H-5 | H-6,6' | OMe | <u>MeCO</u> | tBu | H-arílico |
|-----------|-------------|-------------|--------------|-------------|-------------|-------------|-------------|------------------|
| 20 | 5,38 (d) | 6,55 (d) | 4,62 (t) | 4,09 (d) | 3,53 (s) | 2,23 (s) | 1,04 (s) | 7,24-7,78 (m) |
| 19 | 5,43 (d) | 6,70 (d) | 4,69 (dd) | 4,12 (m) | 3,55 (s) | ----- | 1,07 (s) | 7,30-8,16 (m) |

| | C-1 | C-2 | C-3 | C-4 | C-5 | C-6 | OMe | <u>MeCO</u> | <u>MeCO</u> | <u>PhCO</u> |
|-----------|-------|--------|--------|--------|-------|-------|-------|-------------|-------------|-------------|
| 20 | 94,99 | 127,80 | 144,02 | 188,06 | 76,48 | 63,01 | 56,38 | 20,36 | 167,52 | |
| 19 | 95,06 | 129,89 | 144,30 | 188,15 | 76,58 | 63,07 | 56,37 | ----- | ----- | 163,55 |

Una conclusión inmediata era que el entorno electrónico y estérico de los núcleos de átomos correspondientes al anillo piranósico resultaba muy similar en ambas estructuras por lo que no

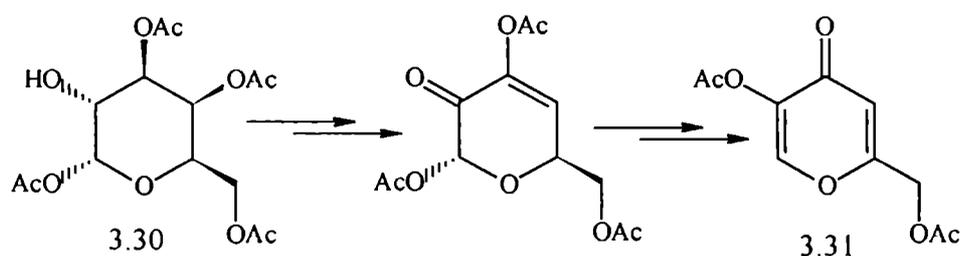
sorprendió que la conformación más estable encontrada para **20** era un sobre 0E , análoga a la hallada para **19**. El acoplamiento entre el H-anomérico y el H-2 presentaba una constante de 4 Hz que se correspondía (por aplicación de la ecuación de Garbisch antes vista) con un ángulo diedro $\phi = (54 \pm 15)^\circ$, en coincidencia con la orientación pseudoecuatorial del H-1. Por cálculo semiempírico de optimización de geometría aplicando el programa PM3, se encontró que la conformación 0E era la menos energética, y al igual que en el caso de **19** no pudo encontrarse una conformación semisilla.

Sin embargo, a diferencia de **19**, la enulosa **20** no pudo obtenerse con un rendimiento superior al 46 %. El producto bruto de reacción mostraba por ccd la formación de subproductos, algunos sólo ligeramente perceptibles pero otro dos de $R_f = 0,18$ y $0,59$ revelaban en forma intensa cuando se pulverizaba con solución de 2,4-dinitrofenilhidracina sobre la placa cromatográfica y siempre acompañaban al componente mayoritario **20** ($R_f = 0,25$).

Estos dos subproductos no fueron aislados ni identificados, pero se caracterizaron como cetonas que provendrían de la descomposición de **20**. En un ensayo cualitativo se trató una muestra pura de **20** con NaOAc 20 % en HOAc a $90^\circ C$ durante una hora; al cabo de ese tiempo por ccd pudo apreciarse la desaparición del compuesto **20** y la formación de dos compuestos que revelaban con 2,4-dinitrofenilhidracina y que daban manchas que coincidían en movilidad, forma y color con las correspondientes a las observadas para los subproductos antes mencionados. La formación de éstos coincide con la elevada tendencia que tienen éstas enulosas en dar γ -pironas.

La mayor inestabilidad de **20** relativa a la de **19** podía explicarse si se consideraba el comportamiento de 3,2-enulosas análogas.

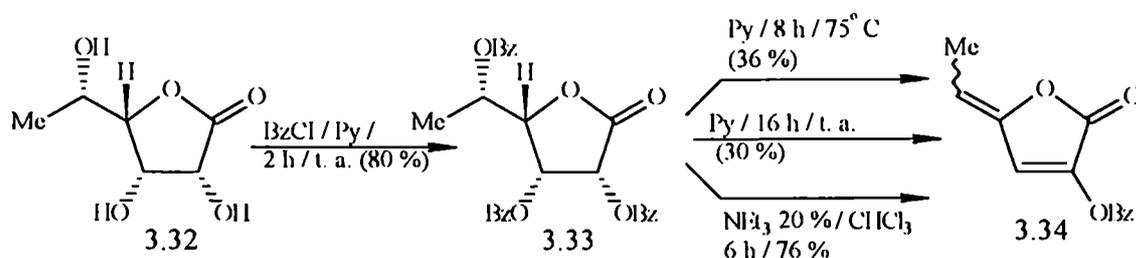
Chittenden¹⁹⁷ encontró que por oxidación de 1,3,4,6-tetra-O-acetil- α -D-galactopiranosas (3.30) con DMSO / Ac_2O (48 h a temperatura ambiente), se obtenía el derivado acetilado del ácido kójico (3.31) con elevados rendimientos.



El autor atribuye al ion acetato (proveniente del ácido acético liberado durante la reacción) la promoción de las eliminaciones.

Este tipo de eliminaciones consecutivas en compuestos carbonílicos había sido previamente observada en nuestro laboratorio durante la benzoilación de furanonas. Por ejemplo, cuando se

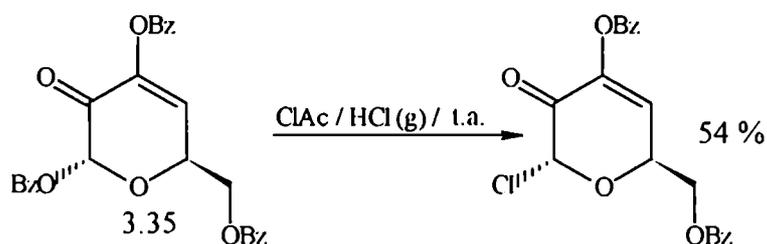
trataba la 1-ramnono-1,4-lactona (3.32) con exceso de cloruro de benzoilo en piridina durante 16 h se obtenía el compuesto 3.34 con rendimientos menores del 30 % como único isómero de configuración no determinada²²⁸.



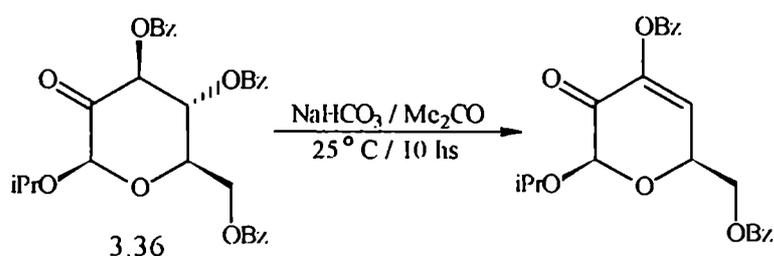
Además, el tratamiento de 2,3,5-tri-O-benzoil-1-ramnono-1,4-lactona (3.33) con piridina en caliente dio 36 % del compuesto 3.34, mientras que por tratamiento con trietilamina 20 % en solución clorofórmica dio, luego de 6 h, 76 % de 3.34.

El mecanismo propuesto²²⁹ para la eliminación beta durante la benzoilación de aldonolactonas con cloruro de benzoilo en piridina era la reacción E1cB.

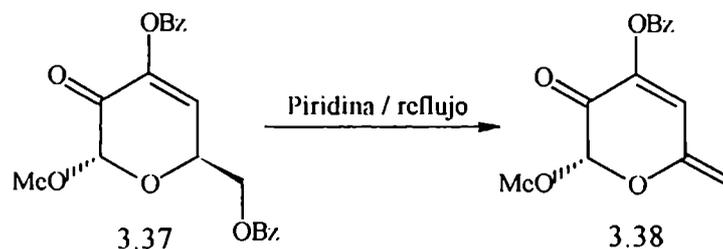
Sin embargo, la 3,2-enulosa benzoilada 3.35 fue altamente resistente a los ácidos y así se pudo desbenzoilar el C-1 por tratamiento con ácido trifluoroacético a 70 °C, para dar el derivado con el centro anomérico libre²²⁶. Similarmente, el benzoiloxi de C-1 en 3.35 pudo ser reemplazado por cloruro ó bromuro por tratamiento con ClAc / HCl ó HBr / HOAc respectivamente²²⁶.



Asimismo, estas 3,2-enulosas benzoiladas son relativamente estables al medio alcalino suave y resisten la formación de γ -pironas; por ejemplo, del tratamiento de 3.36 con NaHCO₃ / Me₂CO no se obtuvo benzoilalcojico²³⁰:

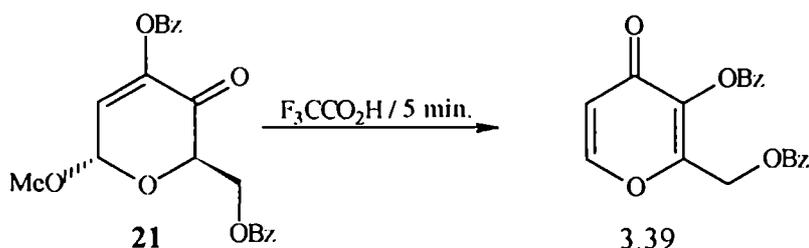


Otro comportamiento interesante era la formación de la dienona 3.38, que se obtenía por tratamiento de la 3,2-enulosa 3.37 con piridina, sin que se forme la γ -pirona²³¹.



La mayor tendencia de las 3,2-enulosas acetiladas en formar γ -pironas probablemente se debía a la mayor facilidad con la que el grupo acetilo migra comparado con un benzoato (figura 3.8).

En contraste, las benzoil 3,4-enulosas isoméricas exhiben una marcada tendencia a formar γ -pironas; por ejemplo la enulosa **21** pierde completamente su actividad óptica luego de cinco minutos de tratamiento con ácido trifluoroacético, y rinde 89 % de benzoiloximaltol (3.39):



Lichtenthaler¹⁵⁸ obtuvo el mismo producto cuantitativamente cuando trató **21** con un equivalente de piperidina en CHCl_3 ó etanol a temperatura ambiente durante tres horas, aunque el tratamiento con piridina era menos eficaz ya que el benzoiloximaltol 3.39 sólo se formó con 50 % de rendimiento luego de 24 h a temperatura ambiente.

La diferencia de reactividad entre las 3,4 y la 3,2-enulosas se atribuye a la mayor facilidad de enolización de las primeras, en las cuales se remueve el H- α al carbonilo más ácido que el H- γ vinílico axial que se abstrae en las 3,2-enulosas (figura 3.8). Un segundo factor que contribuye a esas diferencias de reactividad es la facilidad de eliminación (probablemente E1cB) del sustituyente anomérico en el paso final de formación de las γ -pironas: nuevamente la abstracción de protón está más favorecida en el intermediario 3.40 que en el 3.41 (en este último, el grupo benzoiloxi en C-2 ocupa una orientación pseudoaxial dejando al H-2 en situación desfavorecida para ser abstraído):

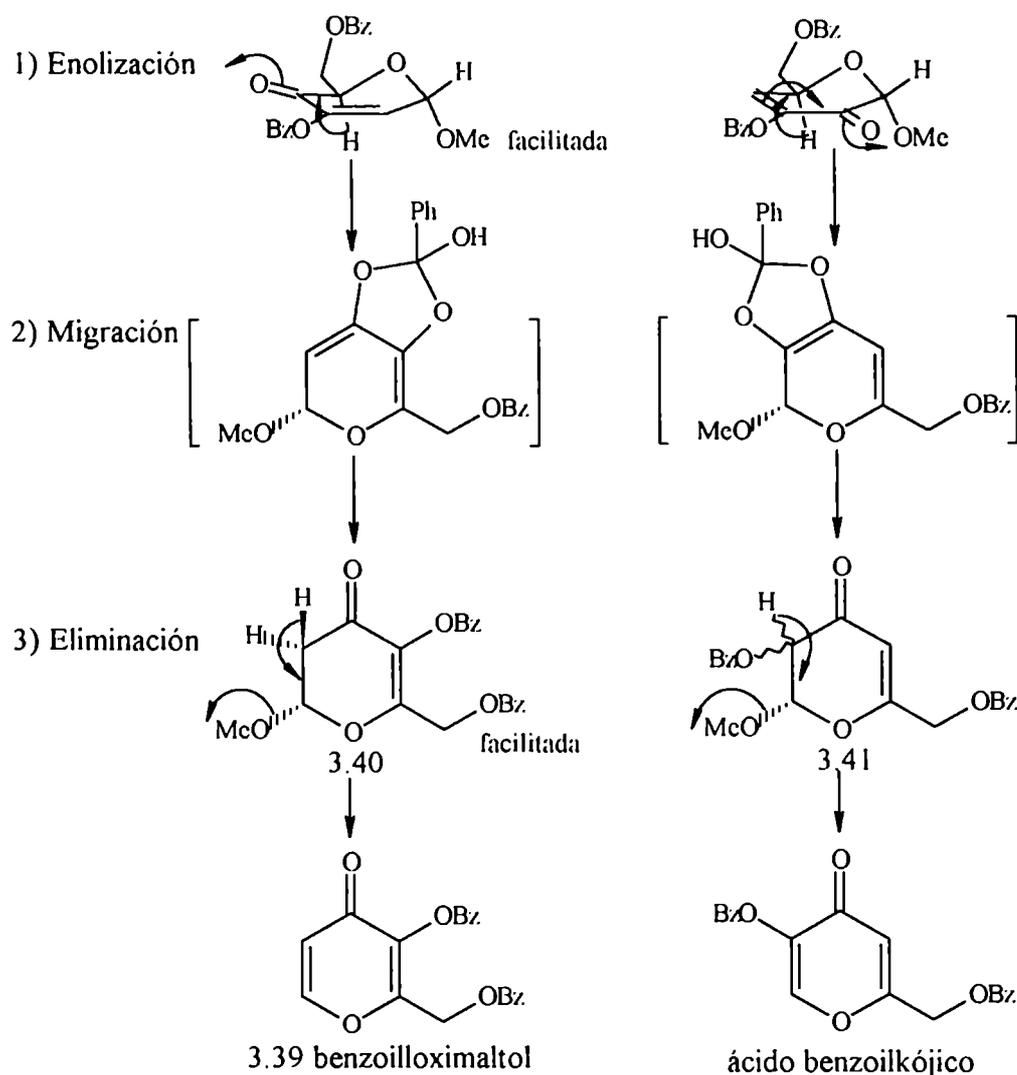
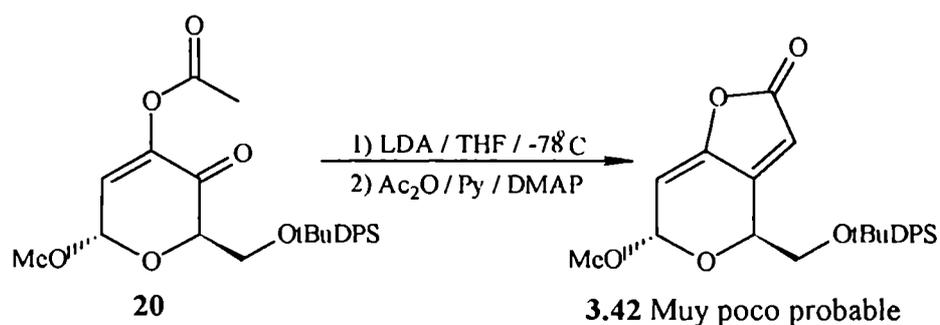


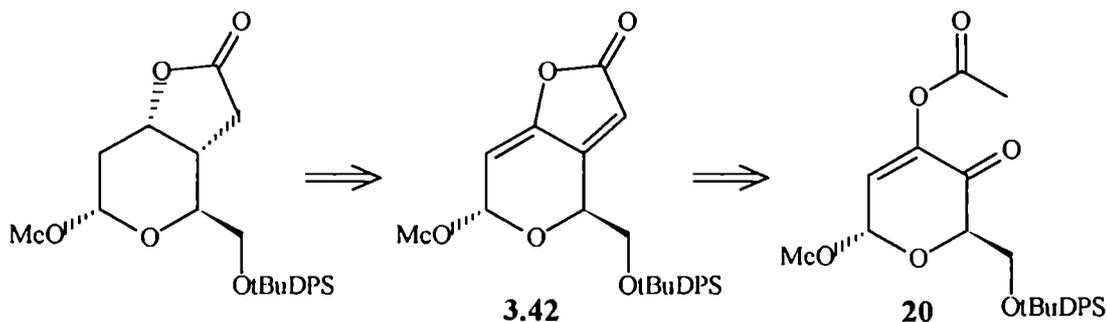
Figura 3.8

Si en adición a este comportamiento se le agregaba el hecho que la migración del grupo acetilo es más rápida, era razonable esperar que las acetil 3,4-enulosas formen γ -pironas con mayor extensión que las benzoil análogas.

Como consecuencia de la labilidad de la 3-O-acetil-3,4-enulosa **20** en medio básico, se descartó el ensayo tendiente a la formación de la lactona insaturada **3.42**:

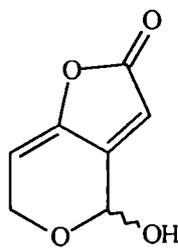


Esta lactona 3.42 podría ser precursor de un intermediario clave en la síntesis de TXB₂ planteadas por Hanessian⁴⁰, Corey⁴², Hernández⁴⁴ y Thiem⁴⁵. Una desconexión sencilla permite visualizar que podría provenir de una reacción de condensación intramolecular *vía* la formación del enolato cinético del éster acético de una 3-O-acetil-3,4-enulosa, seguida de eliminación del β-hidroxiéster resultante.



El grupo acetato se emplearía como protector y como reactivo en la introducción del apéndice catenario, permitiendo simplificar la secuencia sintética.

Por otra parte, el sistema bicíclico presente en la lactona 3.42 es estable ya que está presente en el antibiótico patulina²³².



Patulina

La facilidad de las acetil 3,4-enulosas para formar γ-pironas llevó a descartar esta posible ruta sintética que resultaba atractiva, pero se hacía poco probable en uno de los primeros pasos de la secuencia.

3.2.2.4 Síntesis de metil 3,6-di-O-benzoil-2-desoxi-α-D-glicero-hex-2-enopiranosid-4-ulosa (21)

Se preparó por oxidación de 13 con DMSO activado por Ac₂O. Luego de procesar la mezcla de reacción se obtuvo un producto bruto cristalino que por recristalización de MeOH rindió un sólido blanco (65 %) identificado por sus constantes físicas como la enulosa 21, en comparación con datos de literatura¹⁵⁸.



Los espectros de RMN- ^1H y ^{13}C eran consistentes con la estructura enolónica y mostraban estrecha semejanza con los correspondientes al compuesto **19** y **20**.

Llamativamente, a diferencia de los observado en las oxidaciones de **12** y **14**, en este caso los mejores rendimientos se alcanzaban cuando el Ac_2O se agregaba puro a la solución del sustrato. Además el intervalo de tiempo en el cual se completaba la reacción era substancialmente menor que en los anteriores casos; esta observación permitía inferir que el reemplazo del grupo *t*-butildifenilsililo por el benzoilo en HO C-6 dejaba al HO C-4 más expuesto y por lo tanto más reactivo frente al ion acetoxidimetilsulfonio.

3.2.3 Hidrogenación catalítica heterogénea de las 3,4-enulosas sintetizadas.

En la secuencia sintética planeada la 3-O-benzoil-3,4-enulosa **19** era el sustrato en una reacción de Horner-Wadsworth-Emmons, de manera que estratégicamente convenía mantener el doble enlace olefinico hasta dicha etapa. Su hidrogenación, sin embargo, era importante en dos aspectos:

1) Servía como modelo de estudio de la diastereoselectividad facial de la hidrogenación catalítica heterogénea en estos sistemas insaturados, antecedente de importancia para el paso clave de la secuencia sintética (hidrogenación del sistema diénico resultante de la reacción de Horner-Wadsworth-Emmons mencionada)

2) Se llegaba a la 4-ulosa sintetizada por Hanessian en su ruta preparativa de TXB_2 , y por lo tanto, a una síntesis formal de este compuesto.

En cambio para la 3-O-acetil-3,4-enulosa **20**, la hidrogenación del doble enlace olefinico era una alternativa sintética atractiva para continuar con la ruta de los compuestos acetilados. De esa manera se resolvería el problema de la elevada tendencia del compuesto **20** a formar γ -pironas. Podía presentarse entonces la condensación sobre la 4-ulosa derivada de la hidrogenación (figura 3.9).

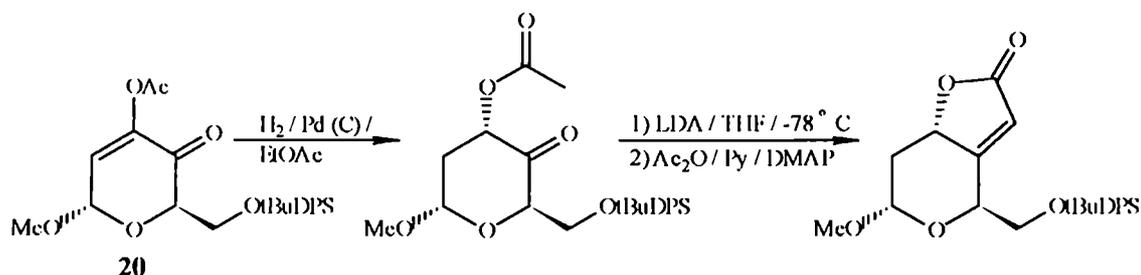
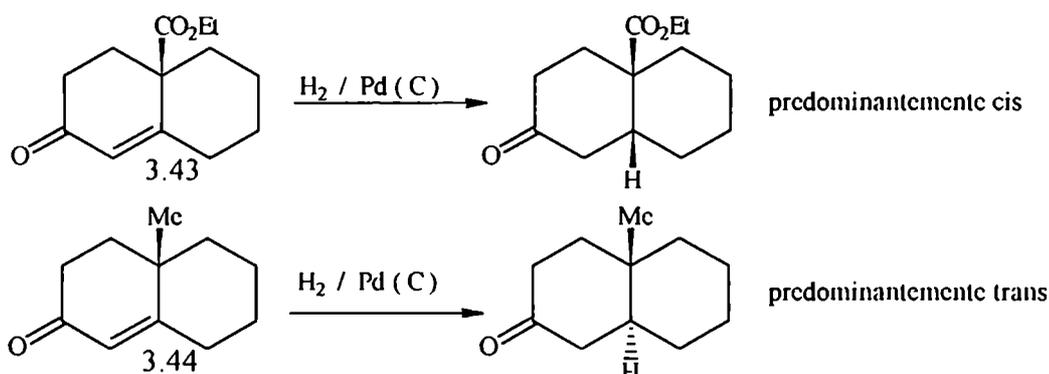


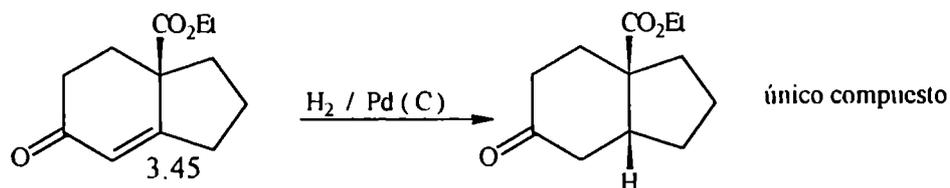
Figura 3.9

La hidrogenación sobre catalizadores metálicos clásicos de compuestos que poseen caras diastereotópicas es un procedimiento bien establecido que involucra la adición *syn* de H₂ preferencialmente por la cara menos impedida del sustrato²³³.

Sin embargo, como puntualiza Stork, no siempre es fácil predecir cuál es la cara más expuesta para la adsorción²³⁴, incrementándose las chances de una predicción correcta si el sustrato tiene alto grado de rigidez conformacional²³⁵. Aún con sustratos rígidos, el curso estereoquímico de la adición de H₂ depende fuertemente de la naturaleza del sustrato, solvente empleado y tipo y cantidad de catalizador²³⁶.

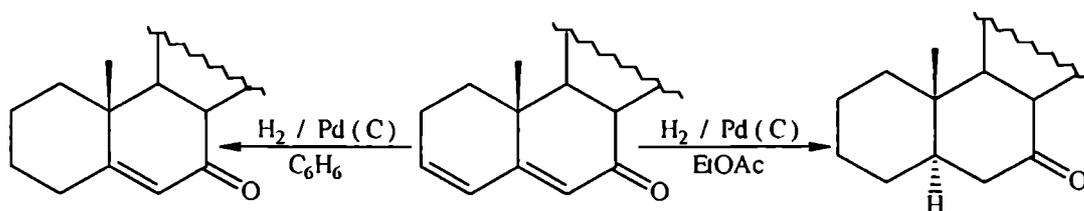
Así, por ejemplo, mientras que la hidrogenación catalizada por Pd / C de 10-etoxicarbonil- $\Delta^{1,9}$ -octalona-2 (3.43) rinde principalmente la *trans*-decalona²³⁷, la 10-metil octalona análoga (3.44) redonda mayoritariamente en la decalona *cis* fusionada²³⁸; este último curso estereoquímico es el que sigue la hidrogenación (Pd / C) de cetonas $\alpha\beta$ -insaturadas en la serie de hexahidroindanos (por ejemplo el compuesto 3.45), que siempre rinde en forma predominante la fusión *cis* de los anillos, independientemente de la posición de la insaturación, tipo de sustituyente angular ó pH del medio de reducción²³⁹.



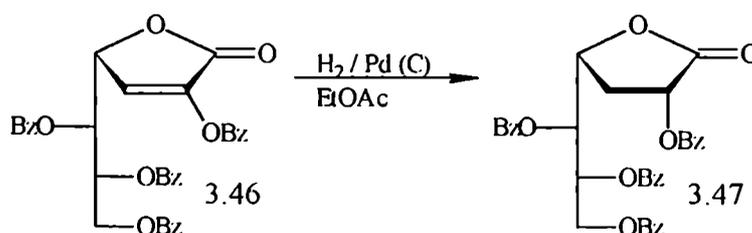


De los metales del grupo del platino (Pt, Pd, Ir, Ru, Rh, Os) comúnmente usados como catalizadores de hidrogenación, el Pd es el que mayor quimioselectividad presenta en la saturación de enlaces olefinicos de moléculas que poseen otros grupos insaturados (válido bajo condiciones suaves, esto es bajas presiones y temperatura ambiente) y aunque puede producir la hidrogenólisis del enlace O—C_{sp2} en éteres (o ésteres) vinílicos, el Pd favorece más que el Pt la hidrogenación del doble enlace enólico con la consiguiente obtención del éter (o éster) alquílico²⁴⁰.

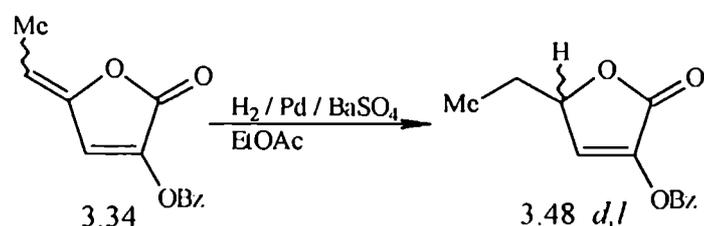
Asimismo, la actividad (y selectividad) del Pd puede ser marcadamente afectada por la polaridad del solvente. Se ha observado que en ciertas dienonas conjugadas sólo se hidrogena el doble enlace olefinico $\gamma\delta$ -conjugado cuando se emplea un solvente no polar (C₆H₆), pero en presencia de EtOAc o EtOH también se reduce el enlace olefinico $\alpha\beta$ -conjugado^{241, 242}.



Por otra parte, en nuestro laboratorio existían antecedentes de la eficacia del Pd en la hidrogenación catalítica heterogénea de derivados mono y diinsaturados de aldonolactonas. Por ejemplo²⁴³ la hidrogenación de 2,5,6,7-tetra-O-benzoil-3-desoxi-D-xilo-hept-2-enono-1,4-lactona (3.46) con Pd 10 % / C en EtOAc dio diastereoselectivamente y con 95 % de rendimiento la 2,5,6,7-tetra-O-benzoil-3-desoxi-D-galacto-heptono-1,4-lactona (3.47):



Asimismo, un ejemplo de la quimioselectividad de la hidrogenación se observó en la reducción selectiva del doble enlace exocíclico de la lactona 3.34 en presencia de Pd 10 % / BaSO₄²⁴⁴ para rendir la mezcla racémica 3.48.

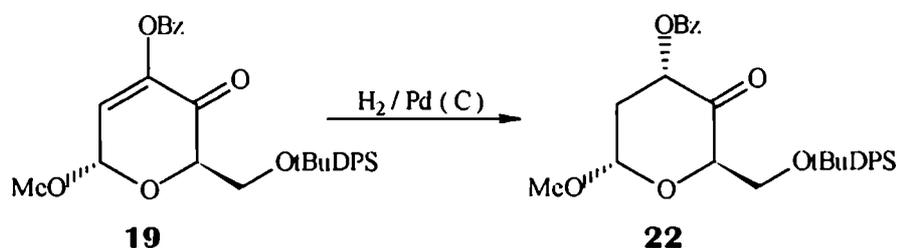


Considerando estos antecedentes, se eligió como catalizador metálico Pd y como solvente EtOAc para la hidrogenación catalítica de las enulosas 19 y 20.

3.2.3.1 Hidrogenación catalítica de metil 3-O-benzoil-6-O-(*t*-butildifenil)silil-2-desoxi- α -D-glicero-hex-2-enopiranosid-4-ulosa (19). Síntesis de metil 3-O-benzoil-6-O-(*t*-butildifenil)silil-2-desoxi- α -D-eritro-hexopiranosid-4-ulosa (22)

Cuando se trató una solución de 19 en EtOAc con H₂ (304 kPa) en presencia de Pd 10 % (C) (3,6 % en peso del metal relativo a la masa del sustrato), se obtuvo un producto bruto que mostraba por ccd una única mancha alargada y difusa, con mayor intensidad y área en su frente y sin que se hayan detectado dos productos diferentes. Por CLAR en columna de fase reversa (octadecilsilano) no se logró resolver un único pico que presentaba un hombro, pero cuando se usó una columna de fase normal (nitrilo) el cromatograma presentó tres picos, de los cuales el de mayor área integraba el 95 % del total y mostraba un hombro de menor tiempo de retención. Por otra parte se confirmó la ausencia de producto de partida en la mezcla de hidrogenación.

Las primeras fracciones obtenidas luego de purificar por columna cromatográfica mostraban por ccd un comportamiento similar al producto bruto de reacción (mancha alargada y difusa); sin embargo, las últimas fracciones mostraban en ccd una mancha nítida de menor movilidad que la anterior. Por concentración de las fracciones de mayor movilidad y tratamiento con éter-hexano del residuo, se obtuvo un sólido cristalino que se identificó como el derivado metil 3-O-benzoil-6-O-(*t*-butildifenil)silil-2-desoxi- α -D-eritro-hexopiranosid-4-ulosa (22), ya que sus constantes físicas ($[\alpha]_D = +143,2^\circ$; p.f.: 84-85 °C) coincidían con las publicadas para ese compuesto obtenido en una síntesis realizada por Hanessian⁴⁰.



El espectro vibracional mostró las absorciones típicas para carbonilos de éster carboxílico y de cetona, mientras que el espectro electrónico mostraba la banda R para $\lambda = 288$ nm, correspondiente a la transición $n \rightarrow \pi^*$ de cetona no conjugada.

El espectro de RMN- ^{13}C coincidió con el publicado⁴⁰ para este compuesto como puede verse en la tabla comparativa 3.16

Tabla 3.16. Comparación de los espectros de RMN- ^{13}C medidos para 22.

| | C-1 | C-2 | C-3 | C-4 | C-5 | C-6 | OMe | CO (Bz) | Me_3C | Me_3C |
|--------------|-------|-------|-------|--------|-------|-------|-------|---------|-----------------------|-----------------------|
| Experimental | 97,42 | 34,00 | 71,64 | 204,72 | 77,13 | 63,44 | 55,12 | 165,14 | 26,69 | 19,21 |
| Bibliografía | 97,5 | 34,1 | 71,7 | 204,7 | 77,2 | 63,5 | 55,1 | 165,1 | --- | 19,2 |

El espectro de RMN- ^1H (no descrito previamente en la literatura) no mostraba señal de H-olefínico, presentó dos señales más respecto del espectro de 19 e incluía a campos altos señales típicas del grupo CH_2 correspondientes al anillo de un desoxihexopiranosido, lo que estaba de acuerdo con la hidrogenación del enlace olefínico del enol benzoato presente en el substrato.

La asignación de los desplazamientos observados en el espectro sólo presentó dificultad para distinguir entre las señal del H-1 y la correspondiente al H-3, como así también entre el H-2 en la cara α del anillo piranósico y el H-2' en la cara β .

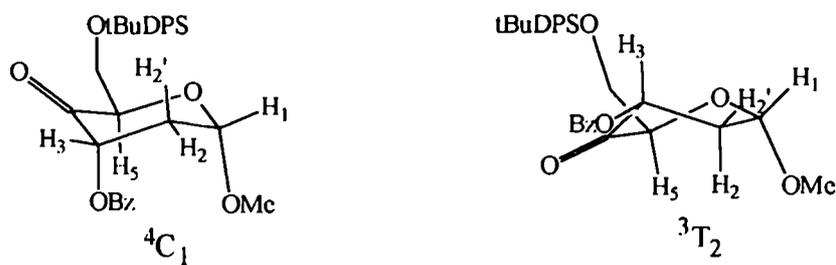
Las señales para H-1 e H-3 aparecían a campos bajos: un doble doblete centrado en 5,86 ppm con constantes de partición de 13,7; 7,6 y 1,0 Hz y otro doble doblete desplazado en 5,20 ppm con particiones de 7,1; 5,3 y 1,0 Hz. A campos altos aparecían dos doble doblete-centrados en 2,94 ppm (con particiones de 13,9; 7,6 y 7,1 Hz) y en 2,11 ppm (con particiones de 13,9; 13,7 y 5,3 Hz) que pertenecían a los protones unidos al C-2.

La asignación completa de las señales se hizo con ayuda del análisis conformacional de la molécula y teniendo en cuenta que la configuración del C-3 era conocida, ya que las constantes físicas del producto coincidían con las publicadas en la bibliografía para el isómero *eritro*.

a) **Análisis Conformacional de metil 3-O-benzoil-6-O-(*t*-butildifenil)silil-2-desoxi- α -D-eritrohexopiranosid-4-ulosa (22)**

Una conformación silla 4C_1 (en principio favorecida por orientar en forma ecuatorial al sustituyente voluminoso en C-5 y axial al metoxilo en C-1), dispondría ecuatorial a los H-1 y H-3 y en relación *gauche* con los H-2,2' y mostrarían con estos últimos núcleos acoplamientos vecinales del tipo ecuatorial-ecuatorial o ecuatorial-axial, que por cálculos estadísticos (válidos para acoplamientos entre H-vecinales de anillos piranósicos²⁴⁵) presentarían valores de $2,2 \pm 0,9$ Hz y $2,9 \pm 0,3$ Hz respectivamente. Estos valores estaban lejos de los experimentales, en particular del acoplamiento de 13,7 Hz que presentaba la señal en 5,86 ppm y que denotaba una orientación *anti* (acoplamiento diaxial) de este protón con uno de los protones del C-2 lo que indicaba que la conformación no podía ser una silla 4C_1 .

El cumplimiento del efecto endoanomérico exigía una orientación cuasiaxial del grupo OMe aglicónico con la consiguiente orientación cuasiecuatorial del H-1, por lo tanto era el H-3 el que presentaba una disposición cuasiaxial y *anti* respecto de uno de los protones del C-2 en la conformación adoptada por 22. Estudios hechos para la ciclohexanona²⁴⁶ y ciclohexanonas sustituidas^{247, 248} revelan que los conformeros se apartan de la silla ideal y pueblan substancialmente conformaciones flexibles del tipo skew. Una conformación skew 3T_2 dispone al (*t*-butildifenil)sililoximetil del C-5 con orientación pseudoecuatorial, al metoxilo aglicónico pseudoaxialmente y satisface la orientación *anti* diaxial del H-3 con el H-2 de la cara α de la molécula.



La búsqueda de conformaciones de mínima energía por cálculo semiempírico de optimización de geometría empleando el programa PM3 mostró que, de las conformaciones halladas, la de menor energía era la skew 3T_2 , libre de interacciones repulsivas 1,3-diaxiales entre el OMe y el OBz. La conformación silla 4C_1 no pudo ser optimizada, ni aún cuando se inició el cálculo partiendo de una conformación silla 4C_1 perfecta, en cambio el sistema encontró un pozo de energía potencial para la conformación sobre E_1 .

En la estructura simulada de menor energía (skew 3T_2) se midieron los ángulos diedros entre los protones unidos a los C-1, C-2 y C-3 y por aplicación de la ecuación de Altona²¹⁹ se calcularon las constantes de acoplamiento protón-protón correspondientes.

La ecuación de Altona relaciona la constante de acoplamiento a tres enlaces entre dos protones vecinales (${}^3J_{H,H}$) con el ángulo de torsión entre dichos núcleos e incluye términos de corrección que dependen de la electronegatividad y orientación (relativa a los protones acoplados) de los sustituyentes unidos al fragmento H-C-C-H de sistemas alicíclicos. El uso de la ecuación contempla la posibilidad de emplear diferentes conjuntos de coeficientes dependiendo del número de sustituyentes diferentes de hidrógeno del fragmento de interés. Para los cálculos se emplearon los conjuntos de coeficientes D, correspondiente a fragmentos trisustituídos (H-CH-C-H) que está parametrizado en base a una estadística de 100 casos y no considera el efecto de sustituyentes en posición β al fragmento; y el conjunto de coeficientes B, cuya estadística toma 315 casos de fragmentos di, tri y tetrasustituídos, considera efectos de sustituyentes en posición β y es el recomendado por los autores.

En la siguiente tabla se comparan los valores de las constantes de acoplamiento experimentales (Hz) con las calculadas usando la ecuación de Altona (Hz).

| | $J_{H1-H2'(\beta)}$ | $J_{H1-H2(\alpha)}$ | $J_{H3-H2'(\beta)}$ | $J_{H3-H2(\alpha)}$ |
|-------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| Experimental | 7,1 | 5,3 | 7,6 | 13,7 |
| Calculado (set B) | $8,4 \pm 0,5$ | $4,4 \pm 0,5$ | $4,5 \pm 0,5$ | $12,4 \pm 0,5$ |
| Calculado (set D) | $8,4 \pm 0,5$ | $5,2 \pm 0,5$ | $4,8 \pm 0,5$ | $11,6 \pm 0,5$ |

La buena correlación de los valores de acoplamientos experimentales con los calculados permitió concluir que la señal desplazada en 5,86 ppm (particiones de 13,7 y 7,6 Hz) podía asignarse al H-3 mientras que la señal centrada en 5,20 ppm (particiones de 7,1 y 5,3 Hz) correspondía al H-1. Además, H-1 y H-3 se acoplaban débilmente entre sí con una constante de 1,0 Hz.

La señal a 2,11 ppm correspondía al H-2 (plano α) con orientación pseudoaxial, consistente con el hecho de estar más protegido que el H-2' (plano β) y fuertemente acoplada con el H-3. Finalmente la señal a 2,94 ppm se asignó como H-2' que mostró un acoplamiento geminal ${}^2J_{H2-H2'}$ de 13,9 Hz.

El resto de las señales se incluyen en la tabla 3.17.

Tabla 3.17. Asignación del espectro de RMN- 1H para el compuesto 22.

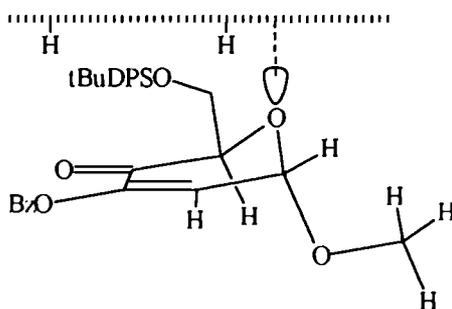
| H-1 | H-2 | H-2' | H-3 | H-5 | H-6 | H-6' | OMe | tBu | H-arilico |
|---------------|--------------|--------------|---------------|-------------|--------------|--------------|-------------|-------------|-----------|
| 5,20 (ddd) | 2,11 (dd) | 2,94 (dd) | 5,85 (ddd) | 4,40 (m) | 3,98 (dd) | 4,10 (dd) | 3,44 (s) | 1,07 (s) | 8,12-7,26 |

De esta manera quedó establecida la asignación del espectro de RMN- ^1H de **22** y confirmada su conformación $^3\text{T}_2$.

b) Formación de metil 4-O-benzoil-6-O-(*t*-butildifenil)silil-2-desoxi- α -D-*eritro*-hexopiranosid-3-ulosa (23**).**

El espectro de RMN- ^1H medido sobre el producto bruto de la hidrogenación de **19** mostró, además de las señales correspondientes a **22**, la presencia de un compuesto con un patrón similar de señales, en proporción 3 : 1 (calculada en base al promedio de áreas de las señales correspondientes a los H-1 y OMe).

Según se discutió previamente, la conformación del sustrato **19** era predominantemente ^0E . La adición *syn* de H_2 preferentemente por la cara β de la molécula podía ser explicada por factores estéricos debido al impedimento estérico que genera el grupo OMe axial de C-1 en la cara α ; además, el par de electrones π del O-anular (situado en la cara β) podía interaccionar con el Pd y reforzar la adsorción por el plano β de **19**.



De manera que era probable que el producto minoritario de la hidrogenación correspondiera al isómero *treo* proveniente de la adición de H_2 por la cara α de **19**.

Sin embargo resultaba llamativo que el comportamiento cromatográfico en ccd (silicagel) de muestras cristalinas de **22** era similar al observado para el bruto de reacción, es decir, manchas difusas y alargadas. Esta observación, junto con el hecho de no poder aislar **22** puro por columna cromatográfica, sugería que podía tener lugar un reordenamiento en **22** catalizado por los grupos ácidos de la silicagel.

Esta suposición fue confirmado cuando una porción de la mezcla de menor movilidad cromatográfica se disolvió en THF : H_2O = 3 : 2 y se trató con ácido trifluoroacético; luego de 24 h de agitación a 40 °C el producto, sin purificación, no mostró señales correspondientes a **22** por

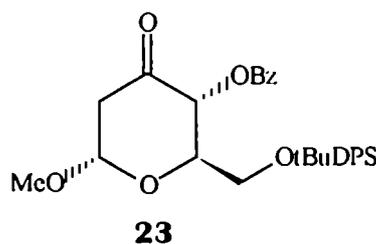
espectroscopía de RMN-¹H y ¹³C. Además este último espectro coincidía con el anteriormente medido para la fracción enriquecida en el producto de menor movilidad.

Luego de purificación en placa cromatográfica preparativa, se obtuvo un sirup cromatográficamente homogéneo y ópticamente activo ($[\alpha]_D = +109,6^\circ$).

El espectro vibracional mostró una banda en 1718 cm⁻¹ correspondiente al grupo carbonilo de cetona y otra a 1739 cm⁻¹ asignada al carbonilo benzoico.

El espectro UV aportó una evidencia adicional de la presencia de una cetona, debido a la banda con máximo en $\lambda = 291$ nm correspondiente a la transición $n \rightarrow \pi^*$, el corrimiento hipsocrómico respecto de **19** eran indicios que se trataba de un grupo carbonílico cetónico no conjugado.

Se propuso para este compuesto la estructura correspondiente al metil 4-O-benzoil-6-O-(*t*-butildifenil)silil-2-desoxi- α -D-*eritro*-hexopiranosid-3-ulosa (**23**).



El espectro de RMN-¹H presentaba un grupo de señales entre 7,4 y 8,1 ppm que integraban para los quince protones arílicos. No se observaron protones olefinicos y la presencia del grupo OMe anomérico en 3,40 ppm indicaba la conservación del centro anomérico.

Las asignaciones se realizaron mediante un espectro bidimensional de correlación homonuclear²⁵⁰⁻²⁵³ RMN-2D-COSY. El punto de partida en la asignación fue el doblete en 5,19 ppm que se asignó inequívocamente como H-1, ya que se correlacionaba con la señal característica del C-anomérico en un espectro de RMN-2D-H,C-COSY como se verá más adelante. El resto de las señales, que se asignaron por simple conectividad²⁵⁴, pueden verse en tabla 3.18:

Tabla 3.18: Asignación del espectro de RMN-¹H del compuesto **23**

| H-1 | H-2 | H-2' | H-4 | H-5 | H-6 | H-6' |
|------|------|------|------|-------|------|------|
| 5,19 | 2,70 | 2,90 | 5,47 | 4,34 | 4,30 | 4,29 |
| (d) | (d) | (dd) | (d) | (ddd) | (dd) | (dd) |

Las conectividades halladas entre hidrógenos mostraron que la única posición en la cual podía hallarse el grupo oxo era en C-3. Por otro lado, la señal del H-4 presentaba una partición de

10,5 Hz debida al acoplamiento con el H-5, lo que denotaba una relación *trans* diaxial entre éstos protones.

El espectro de RMN-¹³C se asignó en base a un experimento bidimensional de correlación heteronuclear de desplazamientos químicos²⁵⁵⁻²⁵⁷ (C, H- COSY). Del mapa de correlación se pudieron asignar las señales mostradas en tabla 3.19.

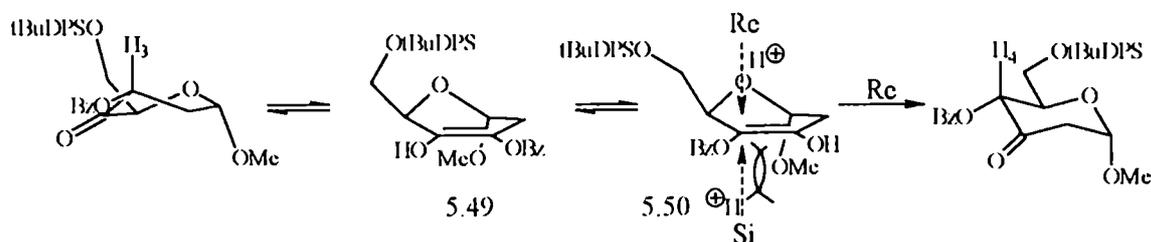
Tabla 3.19 Asignación parcial del espectro de RMN-¹³C del compuesto 23.

| C-1 | C-2 | C-4 | C-5 | C-6 | OMe | Me ₃ C |
|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------------------|
| 99,11 | 45,48 | 73,11 | 69,65 | 65,50 | 54,60 | 26,71 |

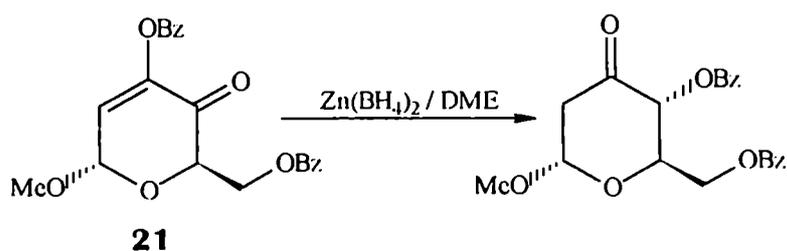
La asignación de los carbonos remanentes fue inmediata a partir del espectro de RMN-¹³C monodimensional. Desplazado en 199,04 ppm resonaba el C-3; en 163,45 ppm se veía la señal para el carbonilo del grupo benzoilo; y finalmente a 19,24 ppm se registraba la señal del C-cuaternario del grupo *t*-butilo.

Quedaba así probada la isomerización que 22 sufría para formar 23. La conversión de 22 en 23 podía explicarse en base a una enolización facilitada por la disposición del H-3 axial en la conformación ³T₂. La formación de enoles ó enolatos involucra la abstracción de un H-α ortogonal al plano del carbonilo ya que se produce un solapamiento máximo de orbitales p con el enlace parcial C---H durante su ruptura^{258, 259}. Por la misma razón el protón se adiciona en dirección perpendicular²⁶⁰ al plano del enol y por su cara menos impedida²⁶¹ durante la subsiguiente etapa de recetonización.

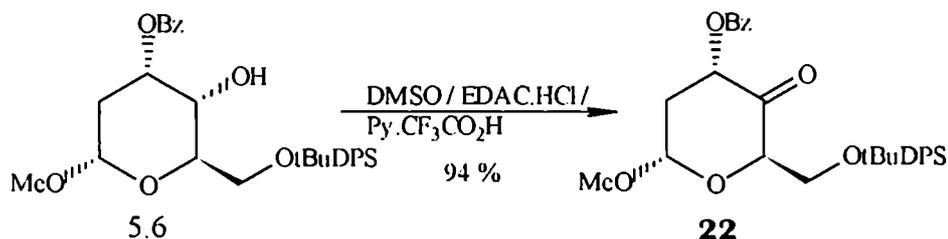
Si se considera una conformación ⁰H₁ para el enol intermediario 3.49 (estabilizada por efecto anomérico y por la tendencia del sustituyente carbonado en C-5 a adoptar una orientación ecuatorial²⁶²) el grupo HO enólico y el benzoiloxi quedan dispuestos en forma *vic*-coplanar favoreciendo la migración O3→O4 del grupo acilo *via* un ortoácido intermediario, en forma análoga a lo observado en otros sistemas parecidos^{158, 264}; luego, en el enol 3.50, la adición de protón por la cara *Re* (plano β) está estéricamente más favorecida que por la cara *Si* (plano α) debido a que en este último caso la trayectoria sufre una repulsión 1,3-diaxial con el grupo metoxilo aglicónico, pero además la orientación ecuatorial del grupo benzoiloxi es más favorable energéticamente en el producto, ya que evita repulsiones 1,3-diaxiales²⁶⁵.



En la literatura se encuentra un ejemplo en el cual se observaron los mismos cambios cuando se buscó reducir el carbonilo de la enulosa análoga **21** con $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ ²⁶³.



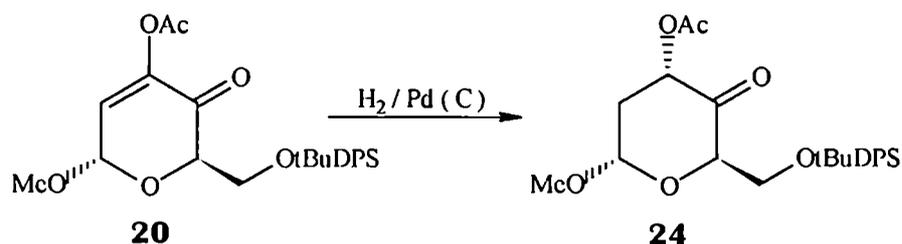
Llamativamente Hanessian obtuvo la 4-ulosa **22** por oxidación del compuesto 5.6 con DMSO activado por el clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDAC.HCl) en presencia de trifluoracetato de piridonio. El rendimiento alcanzado fue del 94 % y no menciona problemas de formación del compuesto **23**. En nuestro caso, como se comentó previamente, la 4-ulosa **22** se isomerizaba aún cuando se cromatografiaba en placa delgada; esta tendencia impedía su obtención con rendimientos elevados.



3.2.3.2 Hidrogenación catalítica de metil 3-O-acetil-6-O-(*t*-butildifenil)silil-2-desoxi- α -D-glicero-hex-2-enopiranosid-4-ulosa (**20**). Síntesis de metil 3-O-acetil-6-O-(*t*-butildifenil)silil-2-desoxi- α -D-*eritro*-hexopiranosid-4-ulosa (**24**).

Por tratamiento de una solución de **20** en EtOAc bajo una presión inicial de H_2 de 304 kPa en presencia de Pd 10 % / C se obtuvo, luego de separar el catalizador por filtración y concentración del filtrado bajo presión reducida, un sirup cromatográficamente homogéneo que mostraba por ccd una única mancha nítida (además de otras presentes como trazas) y no se detectaba producto de

partida. Luego de purificar a través de una corta columna cromatográfica se obtuvo con 92 % de rendimiento un producto siruposo que no cristalizó por tratamiento con *i*PrOH, *i*Pr₂O y éter-hexano; presentó actividad óptica ($[\alpha]_D^{20} = +125,8^\circ$) y el análisis elemental dió porcentajes de C y H coincidentes con los calculados para la estructura **24**.



El espectro vibracional presentó las señales características de grupos carbonilo a 1748 cm^{-1} y 1760 cm^{-1} para la cetona y el éster acético respectivamente.

El espectro UV presentó la banda R a $\lambda = 292 \text{ nm}$, correspondiente a una cetona saturada.

El espectro de RMN-¹H no presentó señales de H-olefínico y a campos altos se veían señales de protones metilénicos, coincidente con la formación de un desoxi-azúcar.

El perfil de las señales, los desplazamientos químicos y las constantes de acoplamiento encontradas eran prácticamente idénticas a las observadas en el espectro de **22**, por lo que la asignación espectral por simple comparación fue inmediata.

Lo mismo ocurría en el espectro de RMN-¹³C, donde la única diferencia significativa respecto del correspondiente a **22** eran las señales del grupo acetilo.

En la tabla 3.20 se dan las asignaciones de cada espectro.

Tabla 3.20 Asignación de los espectros de RMN-¹H y ¹³C del compuesto **24**.

| H-1 | H-2 | H-2' | H-3 | H-5 | H-6 | H-6' | OMe | MeCO | tBu | H-arílico |
|--------------|---------------|---------------|--------------|--------------|--------------|--------------|-------------|-------------|-------------|---------------|
| 5,15 (dd) | 1,98 (ddd) | 2,80 (ddd) | 5,63 (dd) | 4,32 (dd) | 3,94 (dd) | 4,06 (dd) | 3,41 (s) | 2,18 (s) | 1,07 (s) | 8,12- 7,26 |

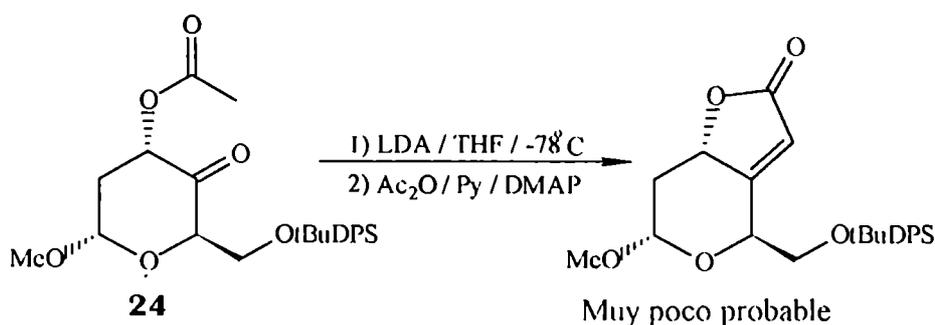
| C-1 | C-2 | C-3 | C-4 | C-5 | C-6 | OMe | CO(Ac) | MeCO | Me ₃ C | Me ₃ C |
|-------|-------|-------|--------|-------|-------|-------|--------|-------|-------------------|-------------------|
| 97,31 | 33,90 | 71,26 | 204,77 | 77,04 | 63,41 | 55,10 | 167,62 | 20,69 | 26,72 | 19,27 |

Las evidencias espectrales mostraban que, necesariamente, **24** adoptaba la misma conformación ³T₂ encontrada para **22** en virtud de la dependencia de las constantes de acoplamiento protónico con los ángulos torsionales. Esta tendencia fue confirmada por cálculo semiempírico de optimización de geometría empleando el programa PM3. Al igual que con **22**, la conformación de menor energía hallada era la ³T₂, pero se diferenciaba en que también se encontraron otros conformeros bien definidos en pozos de energía potencial. De esta manera se encontró una

conformación sobre E_1 , y una conformación silla 4C_1 (ligeramente deformada y de energía similar a la 3T_2) y aunque las barreras energéticas de interconversión ${}^3T_2 \rightarrow {}^4C_1$ ó ${}^3T_2 \rightarrow E_1$ no fueron determinadas, se las podía estimar lo suficientemente elevadas como para ser responsables de la homogeneidad conformacional 3T_2 observada en los espectros de RMN- 1H y ${}^{13}C$.

La búsqueda de conformaciones de mínima energía permitió reconocer que **24** era una molécula más flexible que **22** y que podría alcanzar la conformación silla 4C_1 más fácilmente, probablemente por que la repulsiones 1,3-diaxiales del grupo metoxilo aglicónico son menores con el grupo acetiloxi comparadas con las que genera el benzoiloxi. Esta mayor flexibilidad, que permitiría un cambio conformacional hacia la forma 4C_1 , podría explicar el hecho que el compuesto acetilado **24** no sufre isomerización durante la cromatografía como fuera observado para el análogo 3-O-benzoilado **22**.

Cabe mencionar que si bien la isomerización de **24** no se observó bajo condiciones tan suaves como es la adsorción temporaria durante una cromatografía en columna, no se ensayaron condiciones de isomerización en medio ácido acuoso, análogas a las realizadas para **22**. Sin embargo la fácil isomerización observada para su análogo 3-O-benzoilado **22** desalentó la realización de ensayos tendientes a la formación del enolato acético y autocondensación de la 4-ulososa **24**.



3.3 Introducción del apéndice catenario a través de reacciones de Horner-Wadsworth-Emmons sobre las 3,4-enulosas **19** y **21**.

3.3.1 Síntesis de metil 6-O-(*t*-butildifenil)silil-2,4-didesoxi-4-C-[*E*-(metoxicarbonil)metileno] - 3-O-dimetoxifosforil- α -D-glicero-hex-2-enopiranosido (**25**).

Cuando una solución toluénica de la enulosa **19** fue tratada con 1,24 equivalentes del enolato del dimetil-(metoxicarbonil)metilfosfonato (generado por tratamiento del reactivo con KO t Bu,

acorde al procedimiento descrito por Rosenthal⁸⁰) se observó por ccd, al cabo de 30 minutos de reacción, la formación mayoritaria de un producto de baja movilidad junto a otras sustancias minoritarias de polaridad diversa. No se detectó material de partida. Luego de procesar la mezcla de reacción y de purificar por cromatografía en columna el producto bruto obtenido, se aisló el componente mayoritario, que era cromatográficamente homogéneo en una variedad de solventes y mostró actividad óptica ($[\alpha]_D = + 14,8^\circ$). La homogeneidad cromatográfica y la reproducibilidad de la medición del poder rotatorio tras sucesivas preparaciones, eran características que se correspondían más estrechamente con las de una sustancia pura que con las de una mezcla de olefinas, tal como se hubiese esperado obtener como producto de reacción; sin embargo el compuesto era siruposo y no cristalizó por tratamiento con éter isopropílico, isopropanol, benceno ó éter-hexano.

El espectro de RMN-¹H era muy simple, y en un primer análisis, el bajo número de señales que aparecían era indicativo de la presencia de un único compuesto.

La estructura de los compuestos esperados (olefinas *E* y *Z*, 3.51 y 3.52 respectivamente en figura 3.10) debía corresponderse con espectros de RMN-¹H similares al medido para la enulosa 19, y que sólo se diferenciarían en la incorporación de señales correspondientes al H-olefínico (H-7) y al metoxilo unido al carbonilo (C-8).

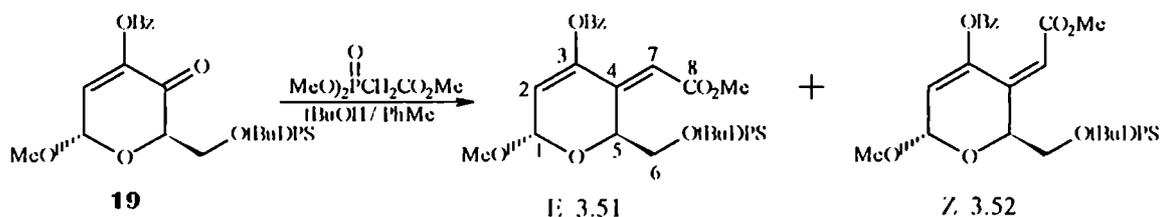


Figura 3.10

Tres observaciones fueron claves para la elucidación de la estructura:

1. La olefinación había tenido lugar, como lo indicaba la aparición de la señal centrada en 6,27 ppm (valor medio de singuletes solapados no resueltos), que integraba para dos protones, asignados como H-1 y H-7 (alílico y alquenílico respectivamente) y del singulete desplazado en 3,88 ppm correspondiente al grupo metoxilo, evidencia de la incorporación del grupo carboximetilo.

Además, desplazado en 6,12 ppm, aparecía el H-2 olefínico completando las señales del sistema diénico. Era llamativo que, de estar presente la mezcla diastereomérica de olefinas exocíclicas *E* y *Z*, se observasen los mismos desplazamientos químicos para los protones unidos a los C-alquenílicos, en particular que los H-7 de los isómeros *E* y *Z* resonaran a la misma frecuencia. Este comportamiento se ajustaba al esperado para una sustancia pura.

2. A campos bajos aparecía el multiplete característico de los H-arílicos, pero sólo integraba para 10 protones que pertenecían a los dos radicales fénilo del grupo protector sililoxi en C-6, cuya presencia quedaba determinada por el intenso singulete del radical *t*-butilo asociado: el grupo benzoílo que se encontraba esterificando el enol de la enulosa sustrato **19** había sido removido.

3. El hecho más llamativo era la aparición de dos dobletes intensos, centrados en 3,76 y 3,78 ppm, que integraban para tres protones cada uno y que presentaban una partición de 1,4 Hz.

Claramente estas señales se correspondían con dos grupos metoxilos de un éster fosfórico, cuyos protones se acoplaban con el núcleo de ^{31}P a través de tres enlaces con constante $^3J_{\text{H-C-O-P}} = 1,4$ Hz, de acuerdo con datos de la bibliografía^{266, 267}.

El resto de las señales estaban de acuerdo con la estructura esperada: a 4,58 ppm resonaba el H-5 que se acoplaba con las señales de los H-6 y 6' centradas en 3,70 y 3,82 ppm y por último el metoxilo aglicónico daba señal en 3,54 ppm.

Es importante mencionar que la asignación para los H-1, 2 y 7 se hizo por comparación con la correspondiente al análogo metil 6-O-benzoil-2,4-didesoxi-4-C-[*E*-(metoxicarbonil)metileno]-3-O-dimetoxifosforil- α -D-*glicero*-hex-2-enopiranosido (**28**) cuya asignación se realizó mediante espectros de RMN de correlación bidimensional homo y heteronuclear y se tomó como modelo en las asignaciones espectrales (RMN- ^1H y ^{13}C) de todos los productos obtenidos en reacciones de HWE practicadas sobre las enulosas **19** y **21** que, como se verá, producen en todos los casos el mismo esqueleto carbonado.

El espectro de RMN- ^1H guardaba estrecha relación con el esperado para una de las olefinas exocíclicas *E* ó *Z* y la única diferencia parecía ser el reemplazo de un grupo benzoato por un fosfato.

Sin embargo, si este planteo era correcto, la remoción del grupo benzoílo tuvo que generar el enolato transiente 3.53 (figura 3.11), que de ser “capturado” en el producto final hubiese tautomerizado hacia la forma cetónica 3.54 más estable: la ausencia del grupo metileno en C-2 junto con la aparición de dos protones olefinicos; la fuerte desprotección del H-anomérico (típica del H-1 alílico en 2-enopiranosidos²¹⁷) y la presencia del éster fosfórico descartaban la estructura 3.54 y permitía plantear la posibilidad de formación del enol fosfato **25** (ó su isómero *Z*):

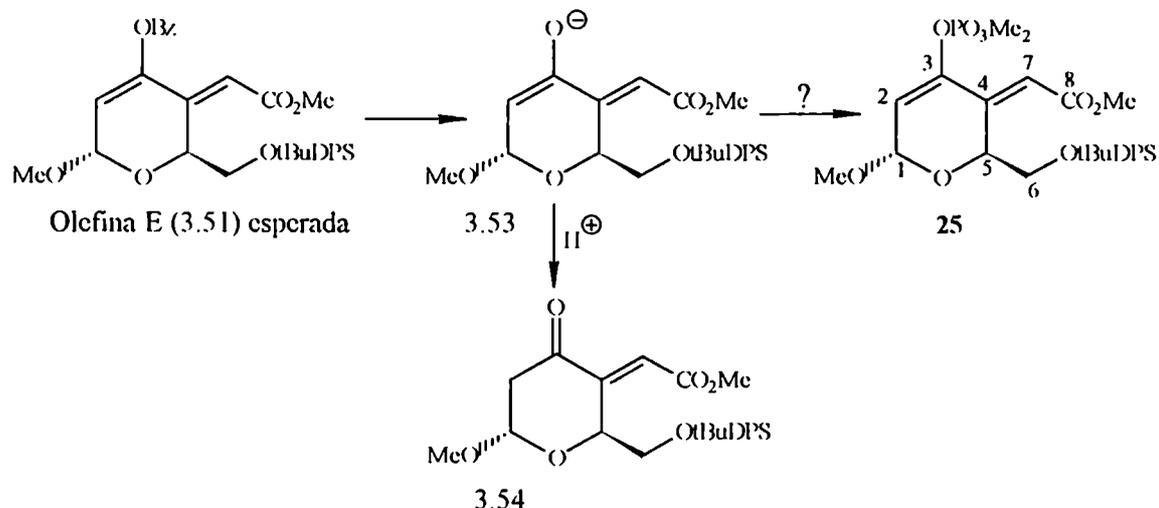


Figura 3.11

El espectro de RMN-¹³C mostraba el número mínimo de señales para una única sustancia y era consistente con el esqueleto carbonado propuesto para **25**: a campos bajos (desplazada en 165,46 ppm) aparecía una única señal de C-carbónico, que se asignó al grupo carboximetilo incorporado.

No se observaban señales de carbonilo cetónico lo que indicaba la olefinación, ni de carbonilo benzoico lo que indicaba su eliminación. El grupo carbonilo formaba parte de un sistema extensamente conjugado, integrado por las olefinas de C-2 (endocíclica) y de C-4 (exocíclica); estos cuatro C-alquenílicos aparecían en el espectro desplazados en: 113,12 ppm (C-2); 118,45 ppm (C-7); 141,02 ppm y 141,29 ppm (C-3 y C-4, pudiendo intercambiarse los valores).

En la olefina exocíclica (conjugada con el carboximetilo), se observa la desprotección distintiva del C-4 (141 ppm) respecto del C-7 (118,45 ppm) por efecto mesomérico desprotector generado por la polarización del enlace C=O^{266, 267}.

Al igual que en el espectro de RMN-¹³C de la enulosa **19** precursora, los desplazamientos para los C-alquenílicos endocíclicos C-2 y C-3 muestran el efecto α-inductivo de desprotección que el O-sustituyente genera en C-3 y el efecto β-mesomérico de protección por el cual el mismo sustituyente dona pares de electrones aumentando la densidad electrónica en C-2 y compensa el efecto mesomérico de desprotección que genera el grupo carbonilo del éster, aunque en el presente caso dicha desprotección está mucho más atenuada ya que no sólo el C-2 ocupa la posición δ (relativa al carbonilo) del sistema insaturado, sino también por el menor poder electroattractor del grupo carbonilo del éster respecto del cetónico²⁶⁸.

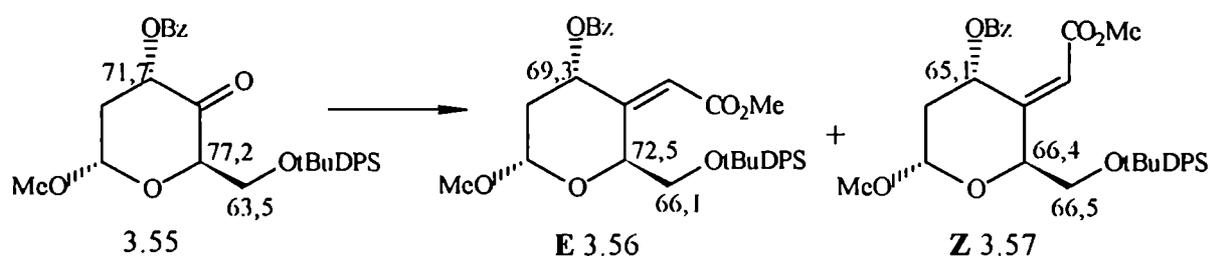
Como puede verse en la tabla 3.21, el C-2 se desplazó 11,5 ppm campo arriba cuando se extendió la conjugación y pasó de posición β (en **19**) a δ en el sistema carbonílico insaturado de **25**.

Tabla 3.21: Comparación de espectros de RMN-¹³C para los compuestos **19** y **25**

| | C-1 | C-2 | C-3 | C-4 | C-5 | C-6 | C-7 | C-8 | OMe agl |
|-----------|-------|--------|--------|--------|-------|-------|--------|--------|---------|
| 19 | 95,06 | 129,89 | 144,30 | 188,15 | 76,58 | 63,07 | --- | --- | 56,37 |
| 25 | 95,10 | 113,12 | 141,02 | 141,29 | 68,30 | 65,64 | 118,45 | 165,46 | 55,99 |

Una evidencia de la unión covalente del éster fosfórico al enol del sistema diénico era la partición en 3,8 Hz de la señal para el C-2 debida al acoplamiento vecinal (a tres enlaces) con el átomo de fósforo, acorde con valores de la bibliografía²⁶⁹ para el acoplamiento vecinal ¹³C-C-O-³¹P observado en fosfatos.

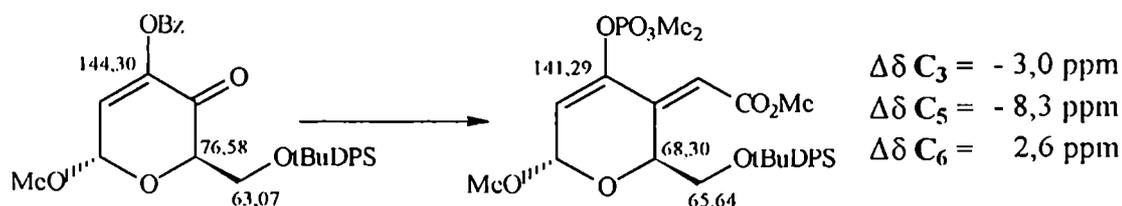
Una aproximación a la determinación de la geometría del doble enlace exocíclico podía obtenerse si se comparaban los efectos que producía la olefinación *E* ó la *Z* en los espectros de RMN-¹³C. Con este fin se analizaron los espectros de los isómeros *E* (3.56) y *Z* (3.57), (estructuralmente relacionados con **25**) obtenidos por Hanessian y Lavalée a partir de la ulosa 3.55 en una ruta sintética de tromboxano B₂⁴⁰:



En la siguiente tabla se muestran los corrimientos producidos en las señales de los C-3, C-5 y C-6 de cada olefina respecto de las mismas señales correspondientes al sustrato 3.55: $\Delta\delta C_i = \delta C_i$ (olefina) - δC_i (ulosa 3.55) (en ppm)

| | $\Delta\delta C_3$ | $\Delta\delta C_5$ | $\Delta\delta C_6$ |
|-----------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| <i>E</i> (3.56) | -2,4 | -4,7 | 2,6 |
| <i>Z</i> (3.57) | -6,6 | -10,8 | 0,0 |

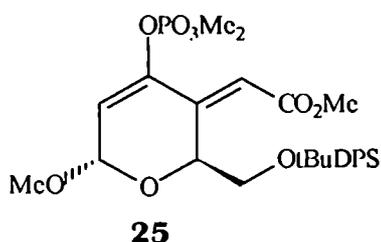
Cuando se aplicó el mismo procedimiento entre la enulosa **19** y la olefina **25**, se encontraron las siguientes diferencias:



Como puede verse, estos valores se correlacionan mejor con los hallados por Hanessian para el isómero *E*: 3.56.

El espectro de RMN-¹³C se completaba con la aparición de la señal a 95,10 (C-anomérico); las señales del grupo sililoxi (127,6 - 135,5 Carílico; 26,82 y 19,30 Ccuat. *t*-butilo) y las señales de los grupos metoxilos: 55,99 (anomérico), 51,65 (carboximetilo) y en 55,16 y 54,94 (metoxifosforilo) que aparecían como señales ensanchadas y poco intensas.

Estas evidencias espectrales eran consistentes con la estructura **25** propuesta para el producto mayoritario de reacción. Por otra parte, el análisis elemental correspondía a C₂₈H₃₇O₉PSi.



El espectro de absorción electrónica mostró un desplazamiento batocrómico de la transición $\pi \rightarrow \pi^*$ (banda K) respecto de la enulosa sustrato, que pudo interpretarse por la extensión de la conjugación debida a la aparición del cromóforo adicional. El valor de λ de absorción máxima encontrado (295 nm, CHCl₃), se correspondía bien con el calculado para la estructura RHC=C(OMe)-C(R)=CHCO₂R (λ calc = 292 nm, en CHCl₃), según las reglas empíricas de Fieser²⁷⁰).

El espectro de absorción infrarroja mostraba una única señal carbonílica en 1735 cm⁻¹, correspondiente al grupo carboximetilo y en 1290 cm⁻¹ se detectaba una intensa absorción debida al enlace P=O²⁷¹.

La aplicación de la técnica original descrita por Wadsworth y Emmons⁷⁶ (enolato sódico del dimetil(metoxicarbonil)-metilfosfonato generado por reacción con NaH en DME) sobre la enulosa **19** condujo al mismo compuesto **25** pero en forma menos eficiente (32 % de rendimiento) con una recuperación del material de partida del 29 %.

La característica más remarcable era la ausencia de productos “normales” de olefinación. Las anomalías se manifestaban en dos aspectos:

- 1) La fosforilación del oxígeno enólico en C-3
- 2) La estereoespecificidad observada en la reacción.

Es conocido que bajo condiciones de Horner-Wadsworth-Emmons el enolato de un fosfonato es más reactivo que un fosforano, y por ende, mucho más efectivo frente a cetonas impedidas que en general no reaccionan con iluros clásicos de Wittig⁷⁶. Sin embargo la estereoselectividad de la reacción con cetonas (particularmente con cetonas cíclicas) no es tan buena como la observada con aldehídos²⁷². En bibliografía aparecen muchos ejemplos a este respecto¹⁰³; y aún más, se han desarrollado fosfonatos que incorporan sustituyentes quirales que permiten mejorar substancialmente la estereoselectividad de la olefinación de HWE^{273, 274}.

No obstante, ciertas ciclohexanonas reaccionan con fosfonatos con pronunciada estereoselectividad dependiendo de los sustituyentes del anillo: la presencia de oxi-sustituyentes en posiciones α ó β al grupo carbonilo frecuentemente dirigen estereoselectividad-*cis* en reacciones con fosforanos estabilizados^{275, 276}, pero tales substratos en general dan el isómero-*trans* en reacciones con fosfonatos y sólo existen contados ejemplos de alta estereoselectividad-*Z* con compuestos carbonílicos α -oxigenados²⁷⁷. En la enulosa reactante ambas posiciones α -carbonílicas poseen sustituyentes oxigenados de modo que es muy poco probable que el efecto estereodirector de uno de ellos predomine en forma absoluta sobre el correspondiente al otro sustituyente.

Estas circunstancias condujeron a plantear dos alternativas acerca del origen del producto “anormal”:

- 1) Era el resultado de una transformación posterior del producto normal de reacción.
- 2) Era el resultado de un mecanismo independiente que se aparta del habitual en el estado de formación del β -alcóxifosfonato.

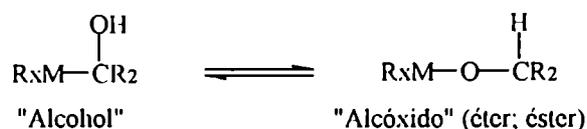
La primera no parecía probable, ya que cuando la reacción se llevó a cabo a -78 °C durante 50 minutos, tiempo en el cual la mezcla tomó un color púrpura intenso, se obtuvo **25** con 9 % de rendimiento. La enulosa sustrato **19** se recuperó inalterada con 83 % de rendimiento. Este ensayo mostró, cuanto menos, que la estereoespecificidad-*E* del producto improbablemente se debiera a una isomerización $Z \rightarrow E$ de la mezcla hipotética inicial de olefinas diastereoméricas *Z* y *E* (provenientes del curso normal de la reacción), ya que tal isomerización requiere de condiciones básicas mucho más drásticas²⁷⁸.

La segunda hipótesis parecía más acorde con los resultados observados. Antes de plantear una posible secuencia de intermediarios que dan cuenta de la formación de **25** se hará una breve introducción al reordenamiento “fosfonato-fosfato”, adoptado como modelo para el mecanismo que se expondrá más adelante.

3.3.2 Mecanismo propuesto para la formación de metil 6-O-(*t*-butildifenil)silil-2,4-didesoxi-4-C-[*E*-(metoxicarbonil)metileno]-3-O-dimetoxifosforil- α -D-glicero-hex-2-enopiranosido (**25**)

a) Reordenamiento “Fosfonato-Fosfato”.

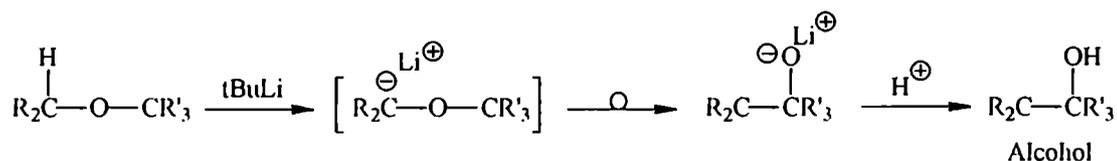
El reordenamiento fosfonato-fosfato puede ser considerado en forma genérica como un reordenamiento “alcohol-alcóxido”. En éstos tiene lugar la transformación de un alcohol en un éter isomérico y son de amplio uso en la síntesis orgánica:



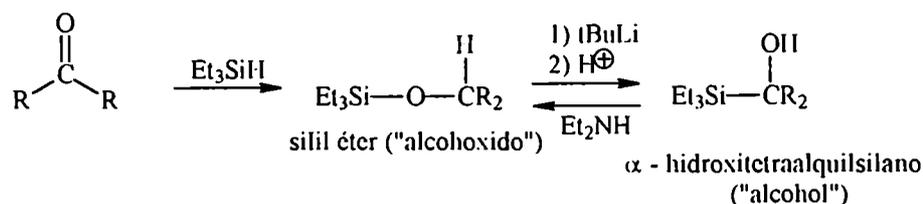
Dependiendo del elemento M se puede favorecer el curso de la reacción hacia la obtención de uno u otro compuesto.

Si se considera el ejemplo de la adición del enlace metaloide-hidrógeno ($\text{R}_x\text{M}-\text{H}$) a compuestos carbonílicos, es bien conocido que los enlaces $\text{B}-\text{H}^{279}$, $\text{Si}-\text{H}^{280}$, $\text{Ge}-\text{H}$ y $\text{Sn}-\text{H}^{281}$, reaccionan con cetonas para dar alcóxidos (reducción del carbonilo por adición de hidruros), mientras que los enlaces $\text{C}-\text{H}$, $\text{N}-\text{H}$, $\text{P}-\text{H}$ y $\text{As}-\text{H}^{282}$ reaccionan con cetonas para dar alcoholes (el nucleófilo que ataca al C-carbonílico es, en estos casos, el metaloide).

Se han publicado trabajos muy significativos en el área reordenamiento alcohol-alcóxido, quizás el más conocido sea el reordenamiento de Wittig (donde $\text{M} = \text{C}$), que involucra la conversión de un éter (“alcóxido”) a un alcohol en presencia de una base tan fuerte como un alquil-litio²⁸³.



El reordenamiento de Brook (M = Si) involucra la conversión de un α -hidroxitetraalquilsilano ("alcohol") en un silil éter ("alcóxido") en presencia de dietilamina^{284, 285}, mientras que el reordenamiento reverso tiene lugar por tratamiento del silil éter con LitBu²⁸⁶.



Peddle y Ward publicaron el reordenamiento alcohol-alcóxido para M= Ge²⁸⁷.

Varios autores estudiaron el reordenamiento alcohol-alcóxido involucrado en ciertos compuestos fosforados²⁸⁸, transformación conocida más ampliamente como reordenamiento "fosfonato-fosfato" y que fue extensamente investigada por Pudovik²⁸⁹.

Básicamente Pudovik y colaboradores estudiaron la adición de ésteres parciales de fósforo (III) a compuestos carbonílicos: la adición de dialquilsfosfonitos a aldehídos ó cetonas es reversible y el desplazamiento hacia el α -alcóxifosfonato I se favorece con cantidades estequiométricas de base, luego el α -alcóxifosfonato puede descomponerse según dos direcciones (figura 3.12):

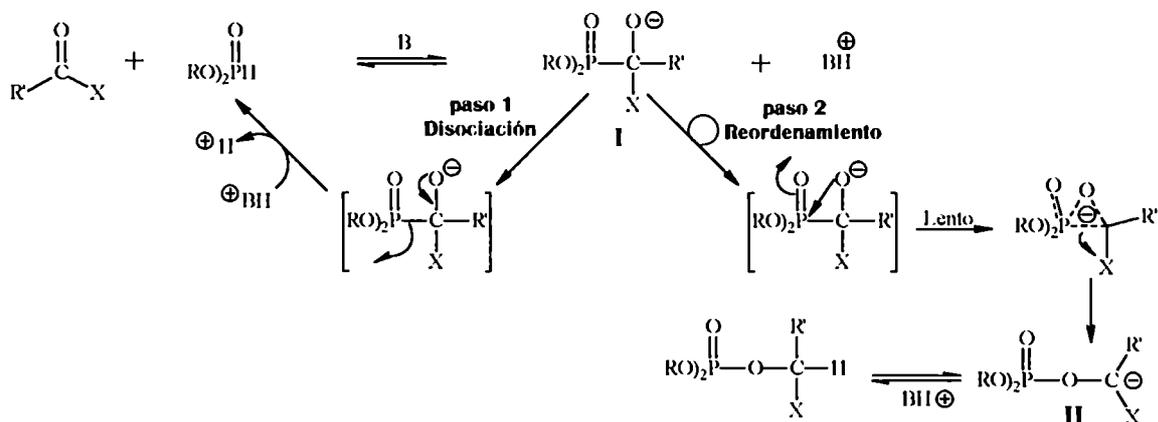
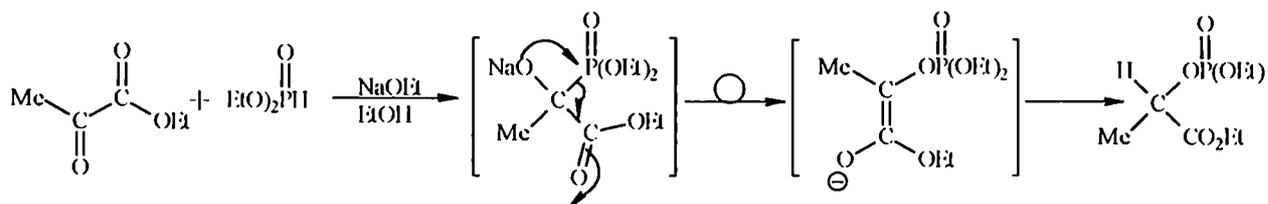


Figura 3.12

El curso de la reacción depende, principalmente, de la naturaleza del sustituyente X: si es electroattractor se estabiliza el carbanión intermediario II y tiene lugar el reordenamiento (paso 2), en cambio si X es electrodonor prevalece la disociación (paso 1) ya que desestabiliza al intermediario carbaniónico II.

La formación del éster fosfórico es característica de una gran variedad de fosfonatos α -oxisustituídos, para los cuales el sustituyente X es: acetilo²⁹⁰⁻²⁹⁵; benzoilo^{293, 296, 297}; hidroxicarbonilo^{292-294, 298}; trifluorometilo²⁹⁹; nitrilo³⁰⁰⁻³⁰² y fenilo^{298, 303-305}.

Como ejemplo se puede citar el reordenamiento fosfonato-fosfato observado en la reacción con piruvato de etilo²⁹⁸.



Una característica de los α -hidroxifosfonato es su acentuada acidez y exacerbada nucleofilicidad: un electrófilo adecuado puede ser atacado por un α -hidroxifosfonato antes que se produzca el reordenamiento fosfonato-fosfato, aún cuando esta última sea una reacción intramolecular. De esta manera es posible evitar el reordenamiento en presencia de halogenuros ó anhídridos de ácidos carboxílicos por formación de ésteres³⁰⁶⁻³¹⁰ (figura 3.13).

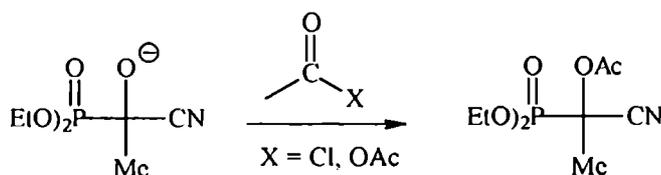


Figura 3.13

Asimismo los α -hidroxifosfonatos dan adición conjugada en compuestos carbonílicos $\alpha\beta$ -insaturados³¹¹ ó adición 1,2 en compuestos carbonílicos simples con mayor velocidad que el reordenamiento fosfonato-fosfato; por ejemplo, se ha observado la formación de hidroxitetrahydrofuranos fosforilados (3.59) y dihydrofuranos fosforilados (3.60) a partir de 2-dialquilfosfonil-2-oxihexan-4-ona (3.58), proveniente de la reacción de acetoni-acetona con una variedad de dialquilfosfonitos³¹² (figura 3.14):

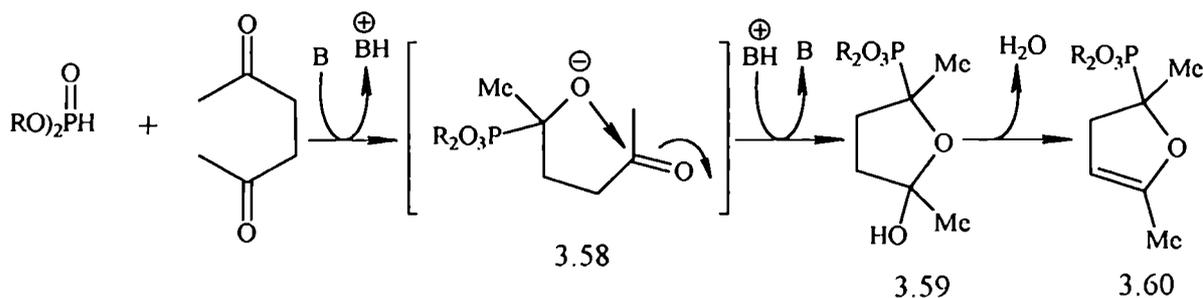


Figura 3.14

Estas reacciones del grupo α -alcoxi con otros electrófilos diferentes al $(RO)_2P=O$ geminal se atribuyen a la lentitud del paso que da lugar a la formación del carbanión II²⁸⁹ (figura 3.12).

De estos últimos ejemplos podían extraerse dos conclusiones que son de gran importancia en la discusión del mecanismo que proponemos para la formación de **25**:

1) Ante el α -oxianión de un α -hidroxifosfonatos, el C-carbónico, como electrófilo, compite favorablemente respecto del grupo $\text{RO})_2\text{P}=\text{O}$; en otras palabras, el C-carbónico es mejor electrófilo que el P-dialcoxifosforílico frente a un α -hidroxifosfonato aniónico.

2) En un α -hidroxifosfonato la formación de un ciclo de cinco miembros por ataque del α -oxianión sobre un C-carbónico presente en la misma molécula está más favorecida que la de uno de tres por ataque del mismo anión al átomo de fósforo del grupo dialcoxifosforilo.

Esta observación puede hacerse extensiva, inclusive, a β -hidroxifosfonatos y en tal caso una analogía con el último ejemplo mostraría que la velocidad de formación del hemiacetal cíclico de cinco miembros sería mayor que la velocidad de formación del aducto cíclico de cuatro miembros que posee al átomo de fósforo y que conduce, como se vio al presentar el mecanismo de la reacción de HWE, a la formación de una olefina (figura 3.15):

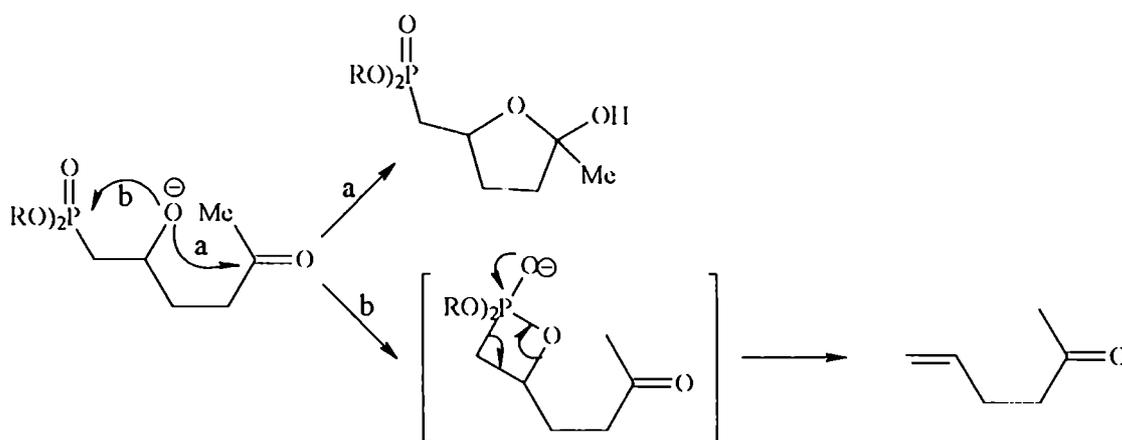


Figura 3.15

Es posible establecer una correlación entre la velocidad de ciclización y el tamaño del anillo que se forma. El siguiente orden decreciente de velocidad relativa de ciclización (en número de miembros del anillo formado) $5 > 6 > 3 > 7 > 4 > 8-10$ es una buena guía^{313, 314} aunque hay que tener en cuenta que para tipos de reacciones diferentes se observan grandes diferencias cuantitativas en las velocidades de ciclización, por lo que el orden previo puede estar sujeto a modificaciones.

La diferencia de entalpía libre de activación ($\Delta G^\ddagger = \Delta H^\ddagger - T\Delta S^\ddagger$) para reacciones de anelación muestran características consistentes con el orden observado³¹⁵: la diferencia de entalpía de activación (ΔH^\ddagger) es una medida de la tensión desarrollada en la ciclización, mientras que la diferencia de entropía de activación (ΔS^\ddagger) refleja la probabilidad relativa de ciclización, asociada a la

orientación y distancia media de separación de los centros reactantes. Así la formación de ciclos de 3 y 4 miembros muestran una ΔH^\ddagger comparable y mayor que los de 5 y 6 miembros, mientras que la ΔS^\ddagger es máxima para ciclos de 3; menor y del mismo orden para ciclos de 4,5 y 6 y se hace más negativa (más improbable) para ciclos de 8 y mayores: Estas consideraciones sustentan que el reordenamiento fosfonato-fosfato se produzca más rápidamente en un α -hidroxifosfonato que en un β -hidroxifosfonato y hacen más razonable al camino **a** que al **b** en la transformación mostrada en la figura 3.16.

b) Esquema mecanístico propuesto:

Las consideraciones previamente discutidas permitieron plantear el siguiente esquema que justifica la formación de **25** (figura 3.16):

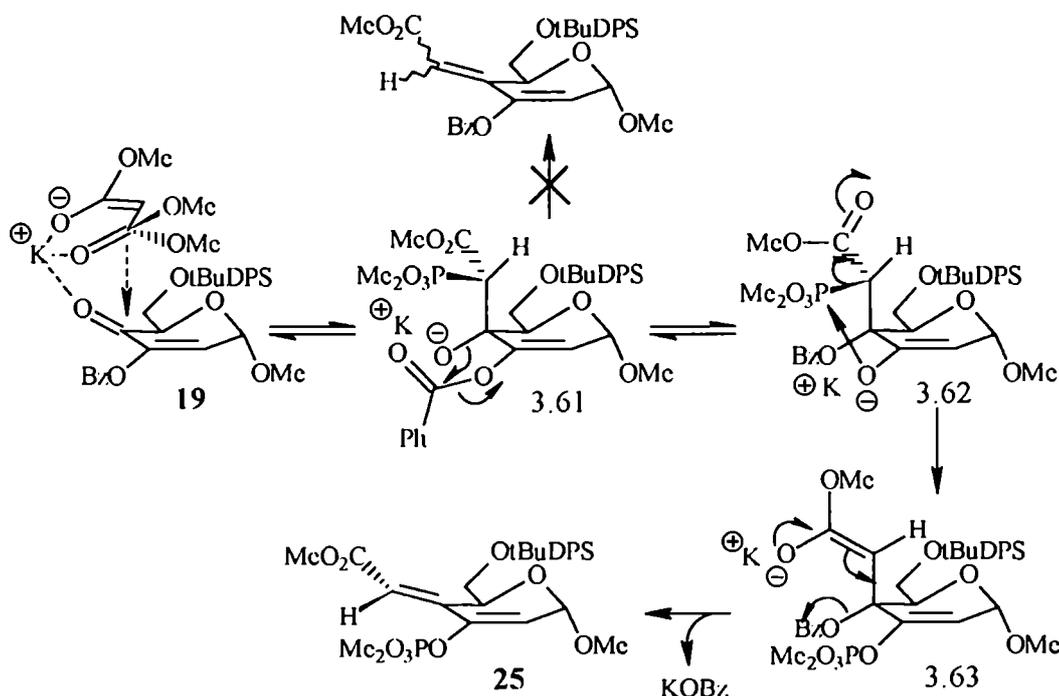


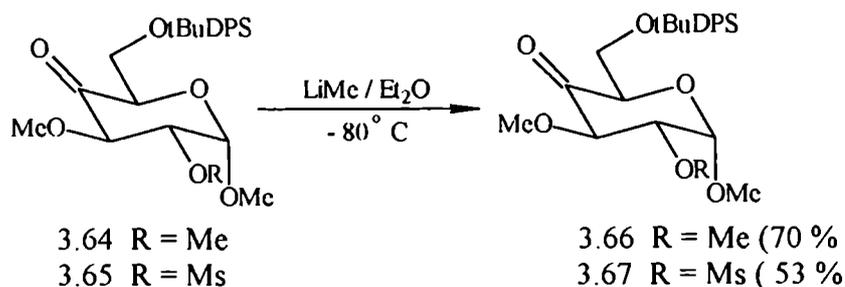
Figura 3.16

El primer paso de la reacción es análogo a la adición de enolatos proquirales a compuestos carbonílicos quirales. De todas las posibles formas de aproximación de los reactantes sólo se consideró aquella que está más favorecida por efectos estéricos y estereoelectrónicos. Podrían plantearse cursos estereoquímicos alternativos que no alteran el esquema propuesto.

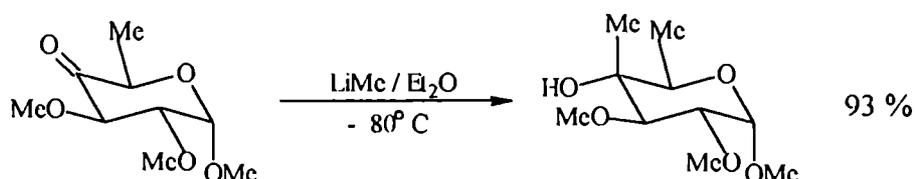
El ataque de nucleófilos sobre derivados de α -D-hexopiranosidos tiene lugar, preferentemente, por la cara β (menos impedida) de la molécula como consecuencia de la disposición axial del sustituyente en posición anomérica^{316, 317}. Este comportamiento es general y se ha observado

en reacciones de desplazamiento nucleofílico; en adiciones a compuestos carbonílicos y aún en reducciones de sistemas insaturados (ej: hidrogenación catalítica de enopiranos). En la bibliografía aparecen numerosos ejemplos ilustrativos³¹⁷.

Miljkovick y colaboradores³¹⁸ encontraron que la adición de LiMe sobre las 4-ulosas 3.64 y 3.65 era estereoespecífica y rendía únicamente los azúcares ramificados 3.66 y 3.67:



Resultados similares fueron obtenidos por Yoshimura y colaboradores, que describieron la adición β -estereoespecífica de LiMe en diferentes 4-ulosas³¹⁹⁻³²¹:



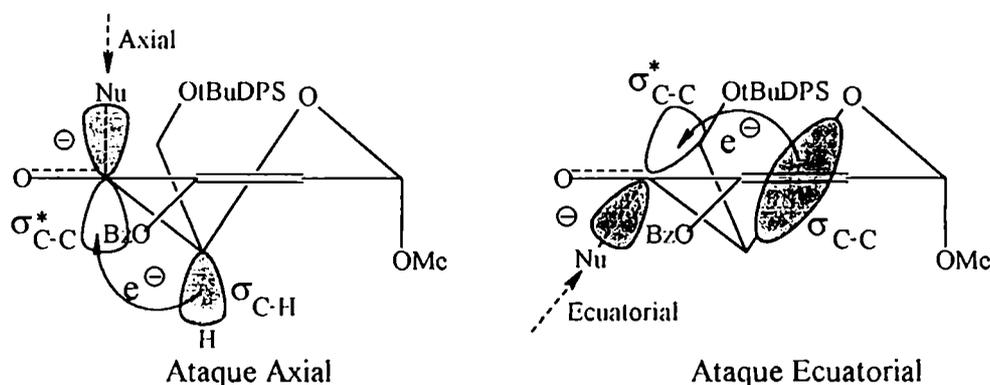
Sin embargo otros sistemas descritos en la literatura no muestran el mismo comportamiento³²², lo que hace que el curso estereoquímico de la adición de nucleófilos a oxoazúcares no pueda ser inequívocamente predecido³²³.

Un antecedente que mostraba que en la enulosa **19** se cumplía el estereocontrol anomérico observado en reacciones de adición sobre derivados de α -D-hexopiranosidos es la hidrogenación catalítica del doble enlace discutida previamente. La diastereoselectividad β -facial observada en la hidrogenación podría explicarse en función de la conformación ⁰E preferente para el compuesto **19**.

Los mismos factores harían más probable una trayectoria axial (cara- β) del nucleófilo en la adición 1,2 al grupo carbonilo, ataque que, además, posee un estado de transición estabilizado por interacciones entre orbitales frontera. El estado de transición de la adición nucleofílica al grupo carbonilo puede ser altamente estabilizado por transferencia de carga desde un orbital formado ("HOMO") hacia el orbital vacante en formación ("LUMO")³²⁴. Esta interacción HOMO-LUMO se da entre orbitales vecinales y es máxima cuando se disponen *anti* entre sí^{324, 325}.

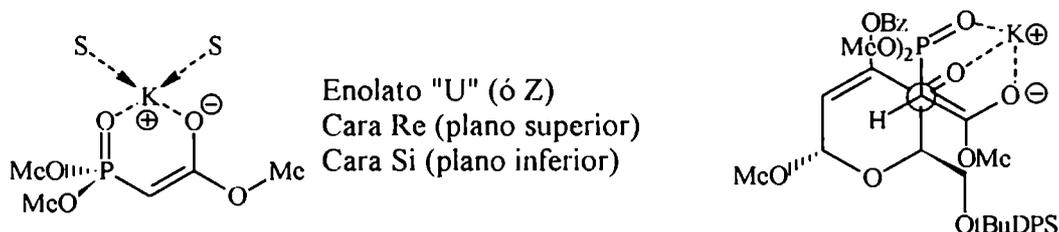
Teniendo en cuenta que el orbital σ C-H es mejor electrodonor que el σ C-O³²⁵, es inmediato predecir que el orbital $[\sigma^* \text{ C-C}]^f$ (LUMO) en formación estará más estabilizado por electrodonación

del orbital σ C5-H5 en el ataque axial que por el σ C5-O5 en el ataque ecuatorial; acorde a lo observado en la adición a ciclohexanonas³²⁴.

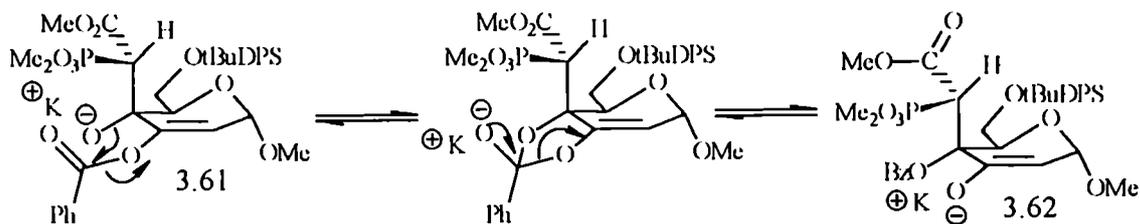


Por otro lado, en el ataque axial, los orbitales $(\sigma^* \text{C-C})'$ y $(\sigma \text{C-C})'$ en formación se disponen perpendiculares al plano del doble enlace olefinico, por lo que el solapamiento (y la deslocalización) se maximizan respecto de la disposición oblicua que adoptan en el ataque ecuatorial.

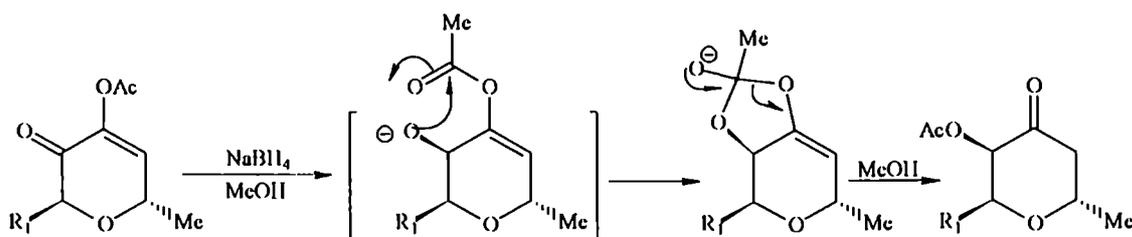
Respecto de la preferencia facial del enolato, si se considera su geometría "U" junto con una proyección de Newman alternada hecha a lo largo de la coordenada de reacción, es posible predecir que el ataque por la cara *Si* estaría favorecido estéricamente, ya que dispondría *anti* a los sustituyentes más voluminosos ($\text{Me}_2\text{O}_3\text{P-}$ y $t\text{BuDPSiOCH}_2\text{-}$) y permitiría la coordinación de **19** con el ion K^+ , dando lugar a un estado de transición cíclico, relacionado con los propuestos por Zimmerman y Traxler para las reacciones aldólicas asimétricas³²⁶ y análogo al propuesto por Evans y colaboradores para explicar la olefinación *Z* cinética en una reacción de HWE³²⁷.



Pero la consecuencia estereoquímica más relevante del ataque axial nucleofílico sería que el oxi-anión del β -alcóxifosfonato **3.61** resultante adopta una orientación ecuatorial en una conformación próxima a una semisilla $^0\text{H}_5$ y se dispone cuasi-coplanar con el grupo benzoiloxi vecino en C-3 favoreciendo la migración $\text{O}_3 \rightarrow \text{O}_4$ del grupo benzoílo vía un intermediario cíclico de cinco miembros y formación del ceto-enolato **3.62**:



La migración del grupo acilo durante la adición nucleofílica 1,2 ó 1,4 en α -acil enulosas es un proceso bien conocido que fue descrito, entre otros, por Antonakis²⁰⁰ y Lichtenthaler³²⁸. Por ejemplo, en la síntesis de desoxi nucleósidos, Antonakis observó la siguiente transformación²⁰⁰:

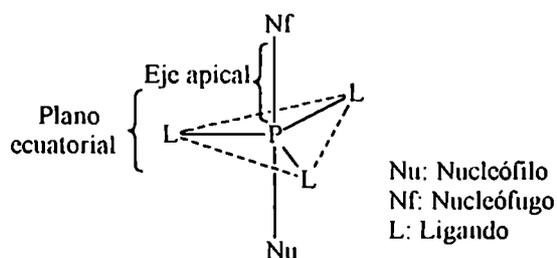


La transformación de 3.61 en 3.62 está favorecida por factores termodinámicos (la carga negativa se dispersa en la estructura enólica) y cinéticos. La preferencia en el ataque del oxianión por el grupo benzoílo en lugar del dimetoxifosfonilo en el intermediario 3.61 se correlaciona con las conclusiones elaboradas a partir de los ejemplos mostrados en figuras 14; 15 y 16.

Sin embargo, el proceso de migración de benzoílo es reversible y no explica *per se* la ausencia completa de producto “normal” de reacción, de modo que era necesario plantear la existencia de algún paso irreversible. Es importante considerar ciertos aspectos de la química del fósforo.

La sustitución nucleofílica al átomo de fósforo procede *via* un estado híbrido en forma de bipirámide trigonal (configuración TBP) con el nucleófilo y el nucleófilo ubicados en los extremos del eje apical (posiciones apicales) y el resto de los ligandos distribuidos espaciadamente en el plano ecuatorial^{329, 330}.

De esta manera la simetría de la sustitución es lineal y el eje apical es la coordenada de reacción:



Los ligandos pueden permutar sus posiciones en un proceso llamado pseudorrotación³²⁹ que está gobernado por la tendencia de una cierta especie a ocupar preferentemente una posición apical (“apicofilidad”)³³¹. Se han elaborado escalas empíricas de apicofilidades³³², que permiten predecir cuál será el pseudorrotámero más favorecido: por ejemplo, un oxi-anión apical produce una gran disminución de la energía en la TBP³³³, mientras que un C-ligando es altamente apicofílico cuando su electronegatividad es incrementada por la presencia de un sustituyente electroattractor (como el $-\text{CO}_2\text{Me}$)^{329, 334, 335}.

Estas observaciones se resumen en las reglas empíricas de Westheimer^{329, 330} para la sustitución nucleofílica al átomo de fósforo:

- 1) El ataque nucleofílico al P-tetraédrico da un estado de TBP
- 2) Los ligandos pueden ocupar diferentes posiciones, pero en la TBP pueden permutarse por pseudorrotación.
- 3) Si existen ligandos bidentados que forman ciclos de cinco miembros con el átomo de fósforo, un sitio de unión ocupa una posición apical y el otro una ecuatorial.
- 4) Los ligandos reactantes (nucleófilo y nucleófilo) deben ocupar las posiciones apicales.

Si se aplican estos elementos a los estados TBP provenientes del β -alcóxilfosfonato 3.61 y del ceto-enolato 3.62, se pueden plantear los intermediarios que se muestran en la figura 3.17:

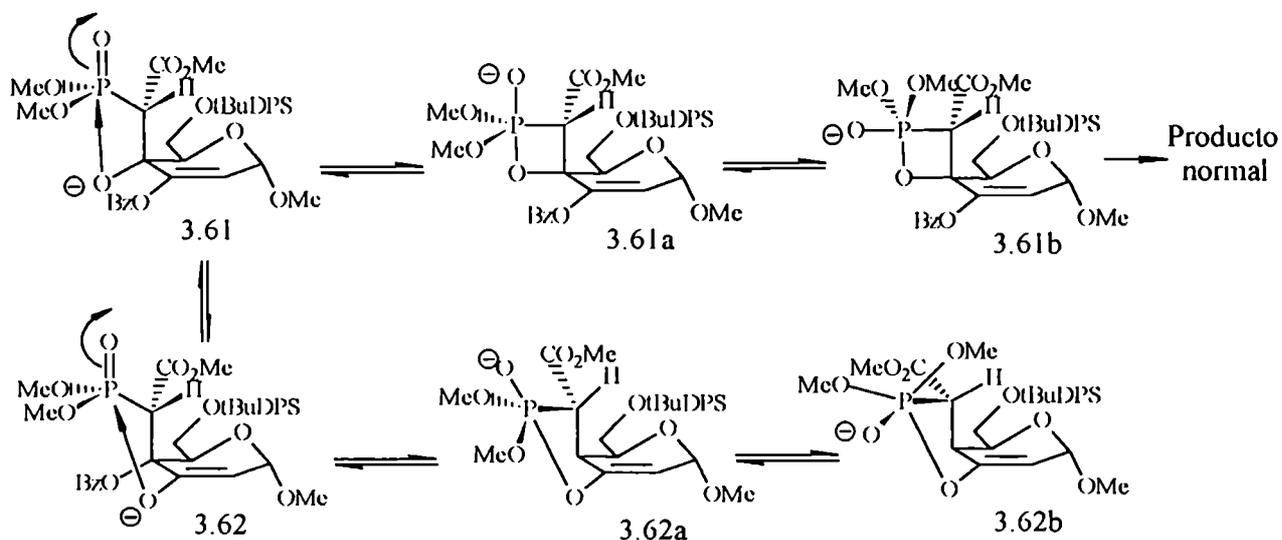
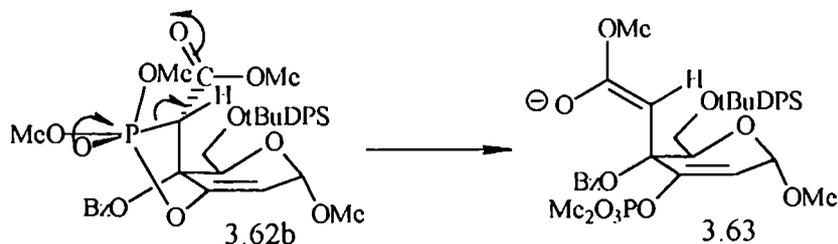


Figura 3.17

La rehibridización del átomo de fósforo al estado tetraédrico en la especie 3.61b conduciría al producto normal de la reacción, que es justamente lo que no se observa. En cambio, si se plantea la rehibridización tetraédrica del fósforo en el intermediario 3.62b tiene lugar una transformación

estrechamente relacionada con el reordenamiento fosfonato-fosfato discutido previamente y daría cuenta de la fosforilación del grupo oxi en C-3:



Para comprender qué factores hacen que la especie 3.62 sea la que dirija el curso de la reacción es necesario comparar las velocidades relativas de formación y descomposición de los intermediarios 3.61a, 3.61b, 3.62a y 3.62b. Un estudio cuantitativo de las mismas escapa de los objetivos de este trabajo de tesis, sin embargo pueden hacerse algunas racionalizaciones cualitativas.

Ya se discutió la mayor factibilidad de formación de ciclos de cinco miembros comparada con la de cuatro, pero en particular, es conocida la elevada reactividad del fósforo cuando se encuentra en estado bpirámide trigonal y posee un ligando bidentado que forma un ciclo de cinco miembros^{329, 330, 333}. Ese hecho explica la rápida hidrólisis que sufren las molécula de ácido ribonucleico^{336, 337} (figura 3.18).

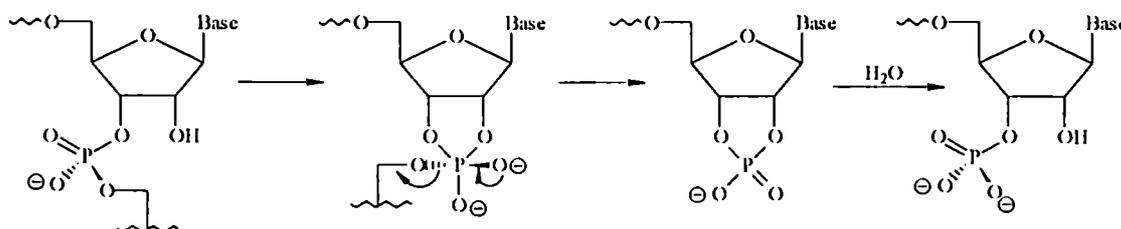
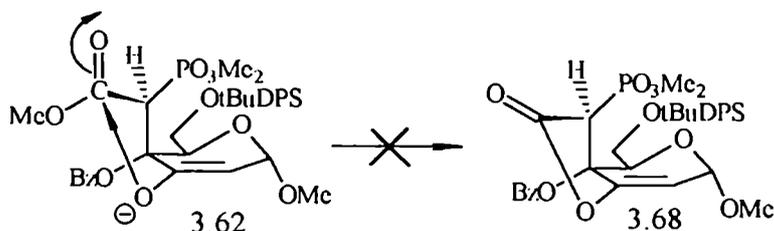


Figura 3.18

La elevada reactividad del fósforo cuando se encuentra en estado TBP y posee un ligando bidentado, explicaría también que el ataque al carbonilo esté desfavorecido y no se forme la lactona 3.68:

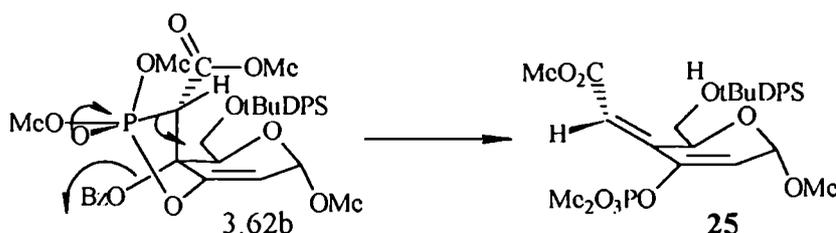


Por otra parte, la tensión anular propia de los intermediarios cíclicos 3.61a y 3.61b es incrementada por su situación de espiro-ciclos y por la mayor congestión estérica generada por el

grupo (*t*-butildifenil)siloxi vecinal, factores que dificultan (o aún impiden) la formación de dicho intermediarios.

c) Estereoquímica *E* del doble enlace exocíclico.

Una eliminación concertada de benzoato durante la rehibridización al estado tetraédrico del fósforo en 3.62b hubiera conducido directamente a la olefina-*E* obtenida (25):



Sin embargo tal hipótesis es incorrecta ya que la β -eliminación concertada requiere que los cuatro átomos involucrados sean coplanares³³⁸, y en el intermediario 3.62b, el átomo de fósforo y el benzoiloxi se disponen en forma clinal.

Si se plantea la formación del intermediario 3.63, el origen de la estereoespecificidad-*E* resulta independiente de la estereoquímica de los intermediarios y se transforma en una consecuencia de las velocidades relativas de formación de las olefinas *E* o *Z* (y el modelo mecanístico propuesto se hace más seguro).

Los intermediarios carbaniónicos 3.63a y 3.63b conducirían a las olefinas *E* y *Z* respectivamente a través de los estados de transición 3.63a[‡] y 3.63b[‡] (figura 3.19):

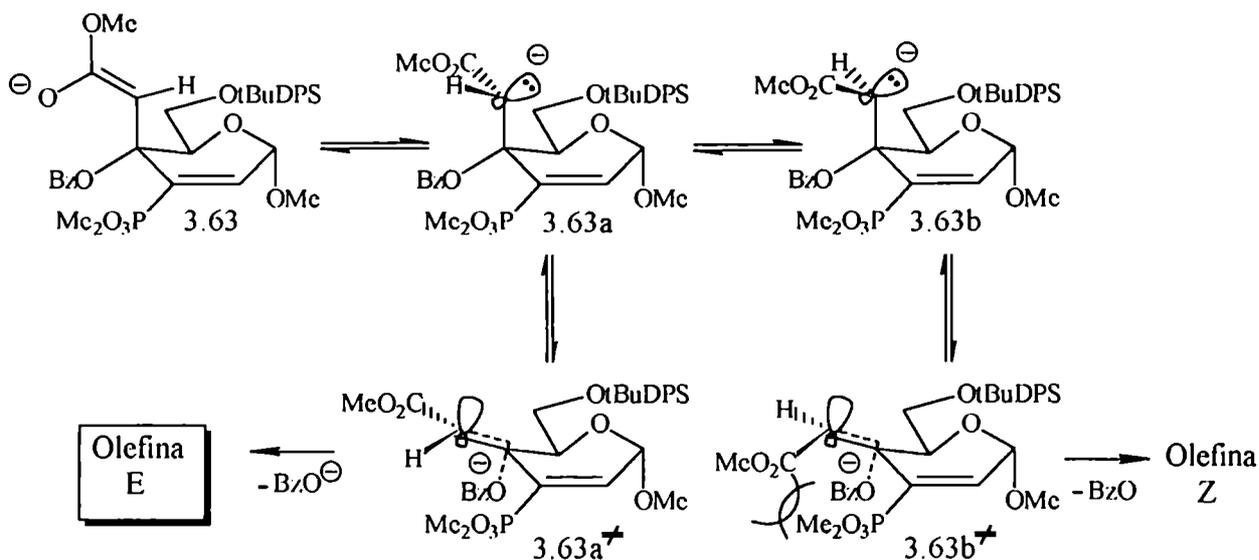
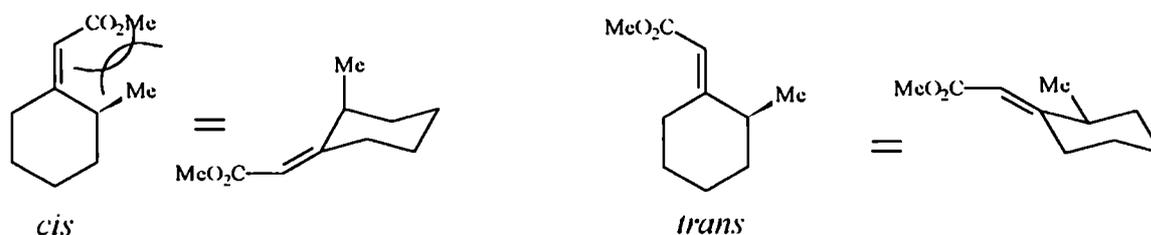
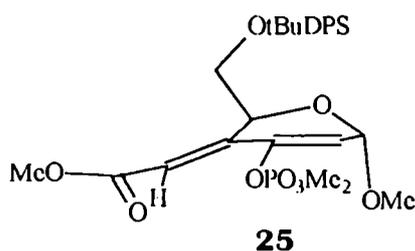


Figura 3.19

El estado de transición 3.63a^f es más flexible ya que una pseudorrotación del anillo piranósico permitiría el alejamiento de los grupos responsables de la repulsión 1,3-alílica y el alivio de esta tensión, en forma semejante a lo observado entre los isómeros geométricos del ácido (2-metilciclohexilidén)acético; para este se encontró, por estudios de RMN-¹H, que el isómero *cis* dispone axial al grupo metilo, mientras que el *trans*-alqueno se orienta en forma ecuatorial³³⁹ en una conformación silla:



Una buena aproximación al estudio de los efectos que la repulsión 1,3-alílica genera en los estados de transición 3.63a^f y 3.63b^f se pudo obtener por cálculo semiempírico (programa PM3) de optimización geométrica de las olefinas resultantes *E* y *Z*. La conformación de menor energía del isómero *E* presentaba al anillo piranósico en forma de bote retorcido TB₁₄ con el sustituyente en C-5 dispuesto pseudoaxialmente y alejándose del plano del doble enlace exocíclico; en cambio en el isómero *Z* presentó una conformación semisilla ⁰H₅ bien definida con el sustituyente en C-5 pseudoecuatorialmente orientado. Una proyección de Newman a lo largo del enlace C4-C5 mostraba un ángulo diedro C7-C4-C5-C6 de 69° (sesgado) para el isómero *E* y de 16° (cuasieclipsado) para el isómero *Z*, confirmando la hipótesis antes mencionada acerca de la geometría de los estados de transición 3.63a^f y 3.63b^f.



(En la figura 3.19 sólo se plantearon los conformeros *anti* para los carbaniones 3.63a y 3.63b por ser los energéticamente más favorecidos, sin embargo se obtiene el mismo resultado a partir de los conformeros *syn* eclipsados).

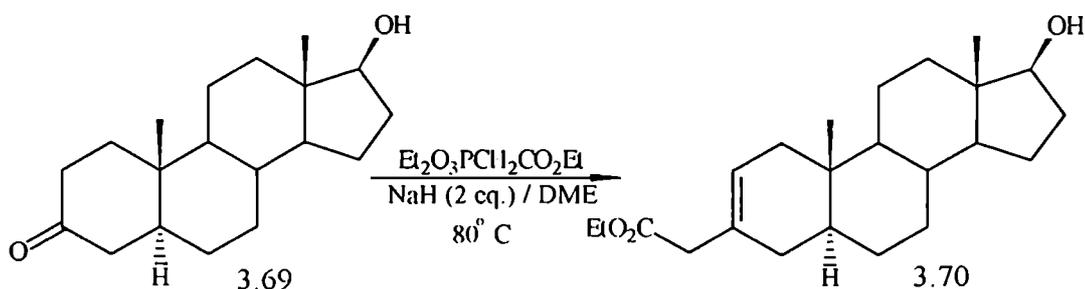
Finalmente, es interesante destacar dos aspectos del mecanismo propuesto. En primer lugar, los procesos en tandem involucrados se explicaron a partir de la formación del β-alcóxifosfonato 3.61, de manera que el producto **25** obtenido es una evidencia indirecta de la formación de dicho

aducto, conclusión que adquiere mayor relevancia si se considera que la observación directa (ó indirecta) de intermediarios de la reacción de HWE, en general no ha sido posible (salvo con fosfonatos del tipo $R_2O_3PCH_2CN$, sección 2.3.2). En consecuencia la obtención de **25** muestra que, al menos en este caso, el β -alcóxifosfonato es necesariamente un intermediario importante, aunque su origen preciso (si proviene de una adición al carbonilo, tal como se planteó en el esquema de la figura 16 ó si proviene de la descomposición de un aducto cíclico de cuatro miembros formado en una cicloadición 2 + 2) es incierto.

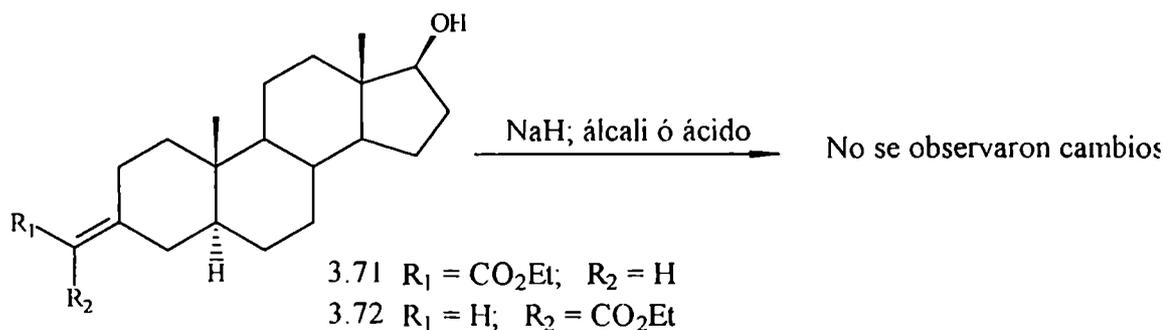
En segundo término, la propuesta para la formación de **25**, puede ser aplicada para explicar satisfactoriamente ciertos comportamientos anómalos observados en reacciones de HWE publicados en la bibliografía, lo que le da mayor relevancia a la propuesta formulada.

d) Ejemplos anómalos de reacciones de HWE

Kaneko y Okazaki³⁴⁰ encontraron que la reacción entre el dietil etoxicarbonilmetilfosfonato y la dihidrotestosterona (**3.69**) en presencia de 2 equivalentes de NaH en DME a 80°C rendía exclusivamente la olefina **3.70**:

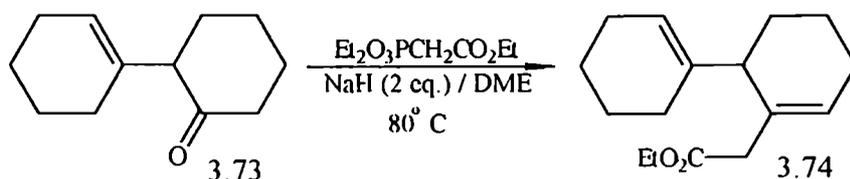


Los autores mostraron que **3.70** no podía provenir del producto esperado de la reacción, ya que cuando trataron las olefinas exocíclicas **3.71** o **3.72** con NaH, álcali ó ácido no tenía lugar la migración del doble enlace:

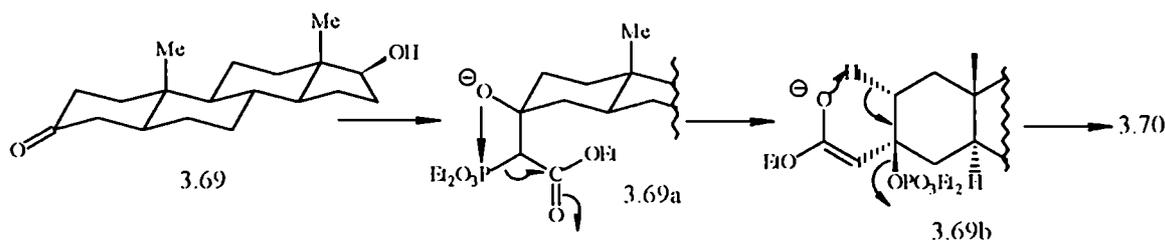


Concluyen atribuyendo a un “mecanismo desconocido” la formación del producto 3.70

Un resultado similar obtuvo Gupta y colaboradores³⁴¹ cuando emplearon las mismas condiciones ($\text{Et}_2\text{O}_3\text{PCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ / NaH / DME) en la reacción de HWE sobre la 2-(ciclohexen-1-il) ciclohexanona 3.73 y obtuvieron la olefina endocíclica desconjugada 3.74:

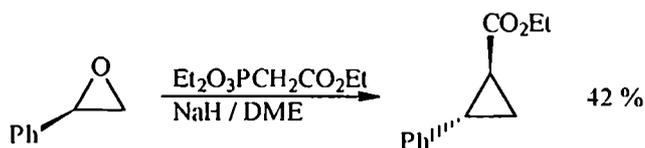


Si se toma el primer caso (formación del compuesto 3.70), el curso de reacción más probable es un ataque axial del enolato reactivo por la cara α del 3-oxo esteroide, estereodirigido por la presencia del metilo angular en C-10, para dar el β -alcóxifosfonato 3.69a; luego, por fosforilación intramolecular (*via* un reordenamiento análogo al fosfonato-fosfato) se forma el aducto 3.69b que elimina intramolecularmente fosfato de dietilo y genera el producto 3.70:

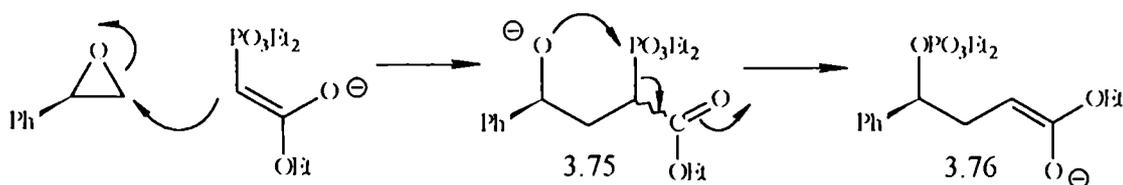


Las mismas consideraciones son extensibles al caso de la ciclohexanona 3.73.

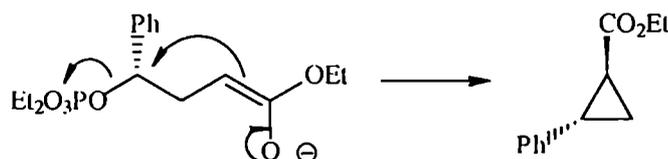
La secuencia “fosforilación-eliminación” también da cuenta de la formación de ciclopropanos por reacción de enolatos fosfónicos con epóxidos: Burger y Yost³⁴² encontraron que por reacción del enolato del dietil etoxicarbonilmetilfosfonato con óxido de estireno se obtiene el 1-carbetoxi-2-fenilciclopropano con un rendimiento de 42 %; más tarde Denny y Boskin³⁴³ describieron la *trans*-diastereoselectividad para la misma reacción:



La apertura nucleofílica del oxirano conduce al γ -alcóxifosfonato 3.75 que por fosforilación intramolecular, *via* intermediario cíclico de cinco miembros, da origen a la estructura 3.76:



El desplazamiento intramolecular nucleofílico del fosfato, que se puede considerar una γ -eliminación³⁴, rinde el *trans* 1-carboxi-2-fenilciclopropano:



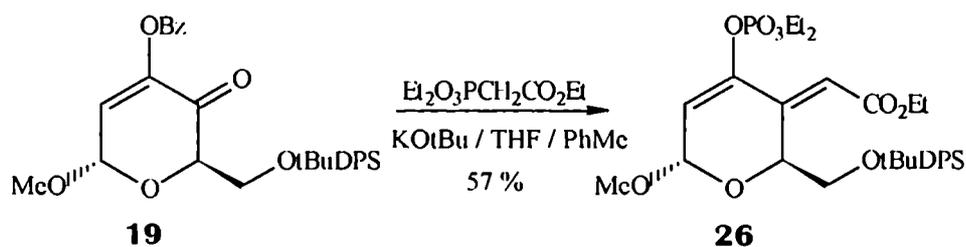
Esta serie de ejemplos avalan el mecanismo propuesto.

3.3.3 Síntesis de metil 6-O-(*t*-butildifenil)silil-2,4-didesoxi-4-C-[*E*-(etoxicarbonil)metileno]-3-O-dietoxifosforil- α -D-glicero-hex-2-enopiranosido (**26**).

Cuando una solución de la enulosa **19** se trató con el enolato potásico del dietil (etoxicarbonil)metilfosfonato a -78°C durante 45 minutos y a temperatura ambiente durante 2,25 horas adicionales, se obtuvo, luego de procesar la mezcla de reacción y aislar por columna cromatográfica, un compuesto siruposo mayoritario de baja movilidad cromatográfica junto a otros componentes no identificados.

Las características espectroscópicas (RMN- ^1H y ^{13}C) del componente mayoritario eran muy similares a las observadas para **25**, destacándose la presencia del grupo dietoxifosforilo y del apéndice carboetoximetileno conjugado al doble enlace endocíclico, además de la ausencia de un benzoato y del bajo número de señales, correspondientes a la presencia de una única olefina exocíclica. Nuevamente la reacción había seguido el curso “anormal”.

Se propuso, entonces, la estructura **26** para el compuesto mayoritario:



El compuesto **26** presentó actividad óptica ($[\alpha]_D = +12,6^\circ$), y el análisis de composición elemental coincidía con el calculado para $C_{31}H_{43}O_9SiP$.

El espectro de RMN- 1H mostraba dos señales de H-olefínico desplazadas en 6,12 y 6,26 ppm. La primera aparecía como un doblete con $J = 0,7$ Hz y se asignó como la señal del H-2 acoplada al doblete centrado en 6,28 ppm que correspondía al H-1. El resto de señales pueden ser observadas en tabla 3.22.

Los efectos estructurales expuestos en la descripción del espectro de RMN- ^{13}C de **25** también operaban en este caso y así las señales de los cuatro C-sp 2 olefínicos se asignaron según: a δ (ppm) = 118,05 y 113,74 aparecían C-7 y C-2, respectivamente, mientras que las señales a 141,47 y 141,28 correspondían a los C-3 y C-4 (asignación intercambiable). Esta última señal aparecía como un doblete débilmente partido por el átomo de fósforo ($J = 1,8$ Hz), pero lamentablemente el dato no era útil para diagnosticar si se trataba de un acoplamiento a 2 ó 3 enlaces: si se tiene en cuenta que el $^2J_{P-O-C}$ es de $5,0 \pm 0,6$ Hz en nucleótidos acíclicos 315 y que el $^3J_{P-O-C-C}$ depende fuertemente del ángulo diedro 315 , el valor de $J = 1,8$ se correspondía más bien con esta último caso. Es decir, se trataba de un acoplamiento $^{31}P-^{13}C$ a tres enlaces y el doblete se podía asignar al C-4. Sin embargo, en el espectro de RMN- ^{13}C de **25** no se observaron particiones para las señales de los C-3 y C-4, situación que restaba importancia al valor de J_{C-P} para la asignación inequívoca de éstas señales en éstos dienopiranosidos.

La asignación completa de señales puede verse en tabla 3.22

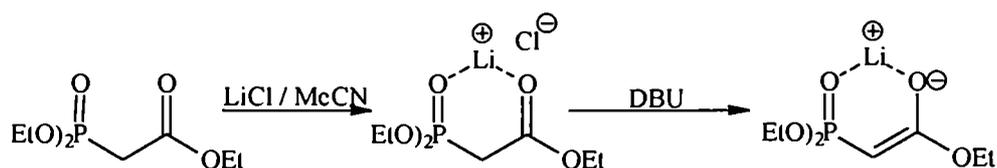
Tabla 3.22: Asignación de los espectros de RMN- ^{13}C y 1H para el compuesto **26**

| H-1 | H-2 | H-5 | H-6 | H-6' | H-7 | OMe (aglic.) | OCH ₂ (EtO) | CH ₃ (EtO) | Me ₃ C (tBDPS) |
|-------------|-------------|-------------|--------------|--------------|-------------|---------------|------------------------|-----------------------|---------------------------|
| 6,28 (d) | 6,12 (d) | 4,58 (m) | 3,71 (dd) | 3,85 (dd) | 6,26 (s) | 3,53 (OMe) | 4,19 (m) | 1,33 (m) | 1,08 (s) |

| C-1 | C-2 | C-3 | C-4 | C-5 | C-6 | C-7 | C-8 | OMe | Etoxilos | tBDPS |
|-------|-------|-------|--------------|-------|-------|-------|-------|-------|---|---|
| 95,14 | 113,7 | 141,5 | 141,4 (d) | 68,23 | 65,69 | 118,1 | 165,3 | 55,89 | 64,68; 64,80 y 60,53 (OCH ₂); 16,00; 16,13 y 14,19 (CH ₃) | 26,74 (CH ₃) y 19,2 (C $^{4'}$) |

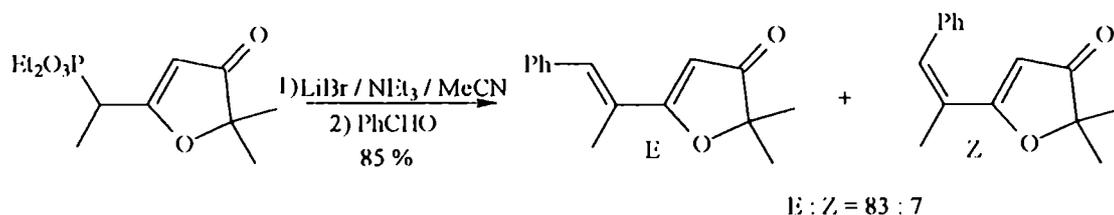
3.3.4 Reacción de metil 3-O-benzoil-6-O-(*t*-butildifenil)silil-2-desoxi- α -D-glicero-hex-2-enopiranosid-4-ulosa (**19**) con dimetil (metoxicarbonil)metilfosfonato en presencia de LiBr / DBU. Reacción de HWE bajo condiciones de "Rousch-Masamune".

Rousch y Masamune encontraron que la adición de LiCl a un fosfonato da lugar a un complejo que puede ser fácilmente deprotonado por una base relativamente débil como DBU ó iPr_2EtN ³⁴⁶:



Luego el anión podía emplearse con éxito para la reacción de HWE en substratos sensibles a procesos de racemización ó β -eliminación.

Pero la característica distintiva del método es que se enaltece la estereoselectividad *E*, atribuida a la menor estabilidad del aducto *eritro* inicial que se transforma en el aducto *treo* termodinámico, acorde con la reversibilidad de la adición de fosfonatos a compuestos carbonílicos, como se discutió al presentar el mecanismo de la reacción de HWE (sección 2.3.2). Como ejemplo puede citarse el publicado por Suga y colaboradores³⁴⁷, que encontraron elevada estereoselectividad *E* en la formación de las siguientes dihidrofuranonas:



Estas condiciones se ensayaron con el compuesto metil 3-O-benzoil-6-O-(*t*-butildifenil)silil-2-desoxi- α -D-*glicero*-hex-2-enopiranosid-4-ulososa (**19**) para ver cuál era el curso de la reacción en esas condiciones.

Cuando una solución de **19** en acetonitrilo fue tratada con el enolato del dimetil (metoxicarbonil)metilfosfonato (formado por reacción con LiBr y DBU) durante dos horas a $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ y a temperatura ambiente durante la noche, se obtuvo una mezcla compleja de reacción que mostró al menos nueve componentes por ccd. Se analizó sólo el compuesto mayoritario ($R_f = 0,25$).

Luego de purificación cromatográfica se aislaron 4,57 g de ese componente, que resultó cristalino y ópticamente inactivo.

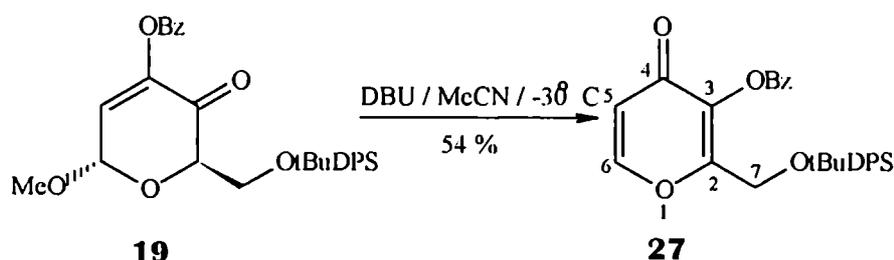
El espectro infrarrojo mostraba dos bandas intensas de carbonilo: en 1710 cm^{-1} de benzoato y en 1620 cm^{-1} de cetona conjugada. No se detectaba señal del grupo P=O.

El desplazamiento batocrómico de la banda K a $\lambda = 315$ nm en el espectro de absorción electrónica, indicaba alta conjugación del cromóforo carbonilo.

El espectro de RMN- ^1H era al extremo simple. A campos bajos aparecían las señales típicas de H-arílico con un área correspondiente a quince protones: diez pertenecían al grupo protector sililado y los restantes al grupo benzoilo presente en la enulosa sustrato; además del singulete a 1,10 ppm del grupo *t*-butilo, aparecían dos señales de H-olefínico: a $\delta = 7,74$ ppm un doblete con $J_{65} = 5,5$ Hz que se acoplaba a la señal de $\delta = 6,42$ ppm. Por último se veía un singulete a $\delta = 4,78$ ppm que integraba para dos protones que se asignaron como H-7,7'.

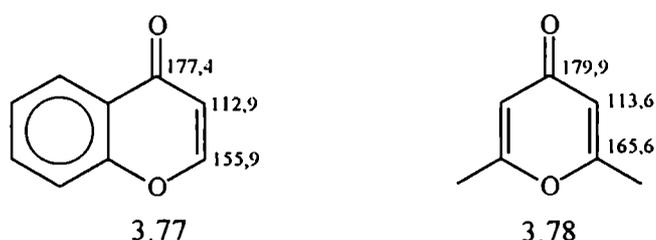
Teniendo en cuenta el comportamiento visto para las 3,4-enolonas en medio básico podía plantearse la descomposición a γ -pirona catalizada por DBU, lo que explicaba la ausencia de rotación del plano de luz polarizada por falta de centros quirales.

La estructura propuesta para el producto mayoritario era la 3-benzoiloxi-2-(*t*-butildifenil)sililoximetil-4-H-piran-4-ona (**27**):



Lichtenthaler encontró para el análogo 2-benzoiloximetil la siguiente asignación espectral¹⁵⁸: RMN- ^1H ; δ (ppm; DMSO-*d*6): 8,16 (d; 1H; $J_{56} = 5,5$ Hz; H-6); 6,44 (d; 1H; H-5); 5,37 (s; 2H; H-7,7'), en buen acuerdo con la asignación hecha para **27**.

El espectro de RMN- ^{13}C se asignó en base a la comparación con algunos compuestos modelo²⁰⁹:



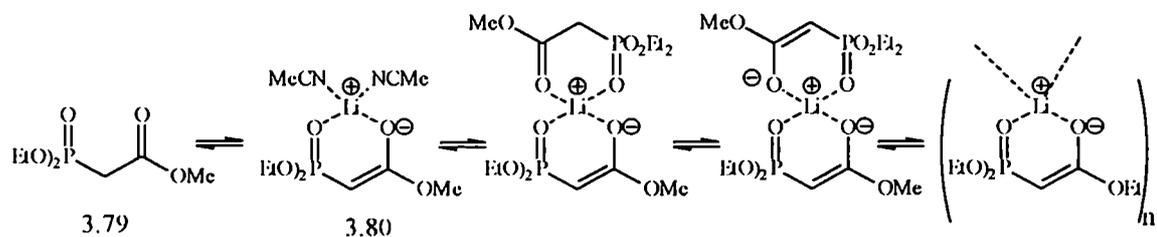
Por simple comparación con las estructuras 3.77 y 3.78, la asignación era inmediata para los C-4, 5 y 6 del pirano: así, con $\delta = 173,62$ ppm se asignó al C-4 cetónico, mientras que con $\delta = 112,90$ y $154,69$ se asignaron los C-5 y C-6 respectivamente.

Desplazado en 164,66 ppm se asignó el carbonilo del éster benzoico, entre 127,70 y 135,54 ppm aparecían los C-arílicos y los C-alquílicos se distinguían fácilmente: $\delta = 58,12$ ppm para el C-7; $\delta = 26,70$ ppm para los metilos del grupo *t*-butilo y $\delta = 19,27$ para el C-cuaternario de dicho grupo.

Restaba distinguir a los C-2 y C-3 entre las señales desplazadas en $\delta = 142,90$ y $148,11$ ppm: ambos C-olefínicos gozan la protección del efecto mesomérico electrodonor de un O-sustituyente en posición β y tienen el mismo grado de C-sustitución, pero el C-2 sufre la desprotección mesomérica generada por el grupo carbonilo cetónico que lo desplaza hacia campos más bajos, en consecuencia se asignó para este C-olefínico la señal desplazada en $148,11$ ppm.

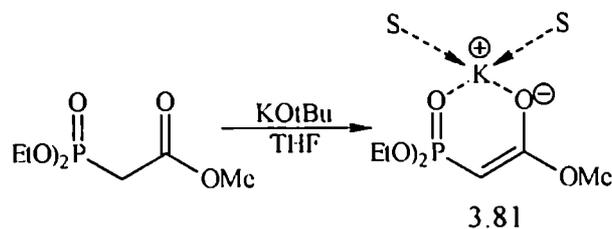
A pesar del exceso de fosfonato empleado respecto de la cantidad de DBU (fosfonato : DBU = 2,67 : 1), la base remanente del equilibrio compitió eficazmente con el enolato reactivo por el sustrato **19** y dio lugar a la formación de la γ -pirona **27** e hizo inútiles los intentos por lograr el producto normal de la reacción HWE sobre la enulosa **19**. Sin embargo podían extraerse algunas conclusiones interesantes: como se mencionó antes, la DBU, aún en defecto y a baja temperatura competía con el enolato (en exceso) más eficientemente como lo evidenciaba la casi inmediata coloración rojiza de la solución luego de mezclar los reactivos. Este comportamiento pudo deberse a la acentuada tendencia de la enulosa a sufrir el reordenamiento, pero también a una manifiesta menor reactividad del enolato de litio comparada con el correspondiente de potasio.

La menor reactividad del enolato de litio se puede comprender si se conoce su estructura. Seyden-Penne y colaboradores³⁴⁸ estudiaron mediante métodos espectroscópicos las especies que coexistían en equilibrio en una solución equimolar en dietil(metoxicarbonil)metilfosfonato (**3.79**) y en LiCl disueltos en acetonitrilo: para un sistema con concentraciones similares al empleado en el tratamiento de **19**, las especies más importantes en equilibrio eran:



donde la mayoritaria era la especie neutra **3.79**.

Análogamente, el enolato potásico también forma el mismo tipo de quelatos: Corset³⁴⁹ y Seyden-Penne³⁵⁰ encontraron que la reacción del fosfonato **3.79** con KOtBu en THF producía un único compuesto (**3.81**) de estructura similar al litiado **3.80**:



Además, el complejo 3.81 formaba agregados moleculares más extensos que 3.80, aún cuando este también se forme por reacción con LiOtBu / THF.

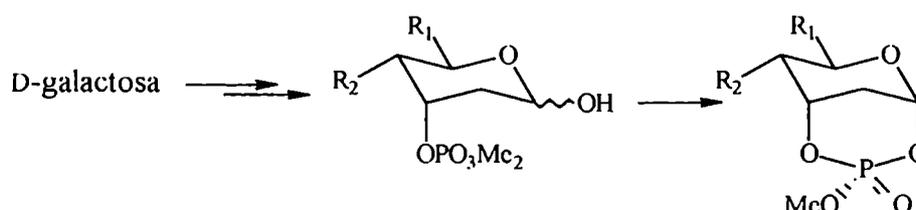
Sólo la relación estabilidad-reactividad podía dar cuenta de las diferencias observadas en el comportamiento de estos enolatos: Shatenstein y Kabachnick³⁵¹ estudiaron la influencia del solvente y la base empleada en el equilibrio ácido-base del fosfonato 3.79: en DME, con Li⁺ como contraión, el pKa era de 12,2 mientras que en DMSO, con K⁺ presente, el pKa era de 19,2 es decir, el enolato era 10⁷ veces menos ácido: estos valores reflejan la mayor estabilidad del complejo litiado, atribuida a la fuerte asociación Li⁺—O⁻ comparada con la débil interacción K⁺—O⁻

3.3.5 Síntesis de metil 6-O-benzoil-2,4-didesoxi-4-C-[E-(metoxicarbonil)metileno]-3-O-dimetoxifosforil- α -D-glicero-hex-2-enopiranosido (28).

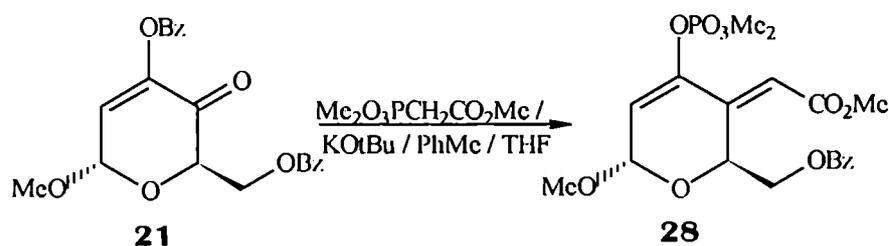
La reacción de HWE sobre la 3,4-enolona **19** seguía un curso “anormal”. Sin embargo, la topología de los productos **25** ó **26** obtenidos se correspondía con la del producto esperado en cuanto a funcionalidad, estereoquímica y conectividad del esqueleto carbonado. Por lo tanto, a los fines del objetivo sintético que se pretendía alcanzar, los productos “anormales” eran igualmente útiles y la única diferencia inmediata residía en el reemplazo de un éster benzoico por otro fosfórico en el grupo enólico endocíclico. Este reemplazo conferiría propiedades químicas diferentes a la molécula, y una primer manifestación de estas propiedades permitía variar ventajosamente el esquema sintético propuesto. Debido a que el éster fosfórico resiste la mayoría de las condiciones de remoción del grupo benzoilo se hacía innecesaria la protección del hidroxilo primario con el grupo (*t*-butildifenil)sililo. Podía usarse como sustrato de la reacción de HWE la enolona metil 3,6-di-O-benzoil-2-desoxi- α -D-glicero-hex-2-enopiranosid-4-ulosa (**21**).

Este cambio era favorable ya que implicaba:

- Un paso menos de protección selectiva empleando un reactivo costoso.
- Los precursores sintéticos del producto de la reacción de HWE (**10**, **13** y **21**), eran cristalinos y fáciles de obtener.
- Por otra parte, el éster fosfórico podía ser removido en un intermediario más avanzado de la ruta sintética tendiente a la obtención de tromboxanos ó bien podía ser conservado si el objetivo era la preparación de análogos:



Cuando una solución de **21** fue tratada con el enolato potásico del dimetil(metoxicarbonil)metilfosfonato (preparado previamente por reacción del reactivo con KOtBu) se obtuvo, con 67 % de rendimiento, un compuesto mayoritario ópticamente activo ($[\alpha]_D = +38,6$ ($c = 0,56$; CHCl_3)) y cuyo análisis de combustión se correspondía con la fórmula esperada $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{O}_{10}\text{P}$, evidenciando la incorporación del grupo éster fosfórico y del apéndice catenario en C-4.



El espectro de RMN- ^1H , si bien era similar a los medidos para los compuestos **25** y **26**, presentaba como peculiaridad de importancia la resolución de las señales para los protones desplazados hacia campos bajos, esto es H-1, H-2 y H-7. El hecho que estas señales no se superponían permitió la asignación inequívoca de las señales en los espectros de RMN ^1H y ^{13}C a través de experimentos de correlación bidimensional homo y heteronuclear. Por esta razón la asignación espectral hecha para el compuesto aquí descrito fue tomada como modelo para todos los productos obtenidos en las reacciones de HWE.

El espectro bidimensional de correlación heteronuclear ^{13}C - ^1H mostraba que la señal característica correspondiente al C-1 (anomérico), desplazada en 95,28 ppm, se correlacionaba con

la señal desplazada en 6,24 ppm en la proyección correspondiente a los protones: el H-1 anomérico era el núcleo más desprotegido en estos sistemas diénicos.

Por otra parte, el espectro bidimensional de correlación homonuclear ^1H - ^1H , mostraba que la señal del H-1 se correlacionaba únicamente con la desplazada en 6,06 ppm, asignada, por lo tanto, como la señal para el H-2 (aunque en el espectro monodimensional ambas señales aparecen como singuletes ensanchados). La señal restante, desplazada en 6,10 ppm, correspondía al H-7 y mostraba una correlación intensa con el H-5 alílico (acoplamiento a cuatro enlaces “vinílico-alílico”) y otra débil con el H-2 (acoplamiento a cinco enlaces “vinílico-vinílico” en el sistema diénico). El resto de las asignaciones puede verse en la tabla 3.23.

A partir de los espectros de RMN- ^{13}C (DEPT 135) y bidimensional de correlación heteronuclear ^{13}C - ^1H , se logró la asignación inequívoca de las señales del espectro de RMN- ^{13}C monodimensional, salvo la distinción entre las señales de los C-3 y C-4 cuaternarios (ver tabla 3.23).

Tabla 3.23: Asignación de los espectros de RMN- ^1H y ^{13}C correspondientes a **28**:

| H-1 | H-2 | H-5 | H-6,6' | H-7 | OMe (aglic) | OMe (C-8) | OMe (fosforilo) | H-arílico |
|-------------|-------------|-------------|------------------|-------------|-------------|-------------|-------------------|-----------|
| 6,24 (s) | 6,06 (s) | 4,76 (m) | 4,38-4,48 (m) | 6,10 (s) | 3,48 (s) | 3,65 (s) | 3,67; 3,73 (d) | 7,16-7,97 |

| C-1 | C-2 | C-3 | C-4 | C-5 | C-6 | C-7 | C-8 | OMe (aglic) | OMe (C-8) | OMe (fosf.) | CO (Bz) |
|-------|---------------|---------------|---------------|-------|-------|--------|--------|-------------|-----------|--------------|---------|
| 95,28 | 113,95 (d) | 141,97 (d) | 140,83 (d) | 66,14 | 65,63 | 116,96 | 166,18 | 56,20 | 51,65 | 55,10 (m) | 165,44 |

Las señales entre los C-3 y C-4 y entre los C-8 y CO (Bz), pueden ser intercambiadas:

El espectro bidimensional de correlación dipolar homonuclear (NOESY), que correlaciona protones que exhiben efecto nuclear Overhauser (e.n.O.), mostró que de los núcleos de interés, sólo presentaban e.n.O. el H-1 con los hidrogenos del metoxilo anomérico, núcleos separados entre sí por una distancia de 2,45 Å (medida en los confórmeros de menor energía encontrados para **28** y su isómero *Z* por cálculo de optimización geométrica, programa PM3). Este resultado confirma la estereoquímica *E* asignada para el doble enlace exocíclico de estos compuestos: la falta de e.n.O. entre el H-7 y los H-6,6' (ó el H-5) se debe a la orientación opuesta que tiene el H-7, dispuesto hacia el C-3 de la molécula.

Si se tiene en cuenta que dos protones separados por una distancia de 2,45 Å muestran e.n.O. intenso; un análisis de las distancias interprotónicas existentes en los isómeros *E* y *Z* (medidas a partir de las estructuras de mínima energía halladas por cálculo) permitiría predecir la existencia de e.n.O. solamente tomando esa distancia como referencia. De este modo, mientras que el isómero *Z*

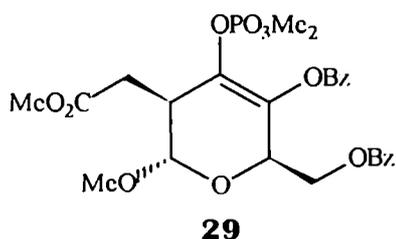
presentaba una separación entre el H-7 y el H-6 de sólo 2,35 Å (y mostraría e.n.O. intenso), para el isómero *l*; **28** la distancia entre los mismos núcleos era de 3,82 Å, lo que coincide con la ausencia de correlación e.n.O. en el espectro bidimensional.

3.3.6 Formación de metil 4,6-di-O-benzoil-2-desoxi-2-C-[(metoxicarbonil)metil]-3-O-dimetoxifosforil - α -D-treo-hex-3-enopiranosido (**29**).

Cuando la enulosa **21** fue tratada con el enolato sódico del dimetil (metoxicarbonil) metilfosfonato en DMF a temperatura ambiente, se obtuvo un producto bruto que mostraba principalmente dos manchas en ccd con Rf muy próximo: la de mayor movilidad correspondía al producto esperado **28** obtenido con el 56 % de rendimiento (2,68 g) luego de purificación cromatográfica, mientras que el componente restante estaba en menor proporción (se aislaron 420 mg), era cromatográficamente homogéneo en una variedad de solventes y ópticamente activo ($[\alpha]_D = + 52,4^\circ$ ($c = 1,95$; CHCl_3)).

El espectro infrarrojo mostraba tres bandas de grupo carbonilo de éster y presentaba la absorción del grupo fosforilo en 1295 cm^{-1} . El espectro de absorción ultravioleta (CHCl_3) mostraba una $\lambda = 275 \text{ nm}$, correspondiente a la banda K, desplazada hipsocrómicamente unos 20 nm respecto de los espectros de los compuestos altamente conjugados **25** y **26**.

A partir de datos espectroscópicos (fundamentalmente RMN- ^1H y ^{13}C) se encontró que una posible estructura del componente minoritario era el enopiranosido **29**, proveniente de una adición conjugada del reactivo de HWE al sistema carbonílico insaturado:



El espectro de RMN protónica mostraba a campos bajos la señal característica del grupo benzoilo que integraba para diez protones e indicaba la conservación de los dos grupos inicialmente presentes en la enulosa sustrato **21**. Inesperadamente no se observaban señales de hidrogeno olefinico. Los dobletes desplazados en 3,70 y 3,65 ppm, integraban para tres protones cada uno y mostraban la partición característica con el núcleo de ^{31}P , evidenciando las señales de los metoxilos

unido a fosforilo. Hacia campos altos aparecían dos doble-dobletes que integraban 1 H cada uno, acoplados entre sí, con una ${}^2J_{gem} = 16,8$ Hz y que por desplazamiento químico (centrados en 2,93 y 2,61 ppm) se correspondían con los protones de un grupo metileno sustituido por el grupo alcóxicarbonilo, por lo que se asignaron como las señales de los H-7' y H-7 respectivamente. El singulete a 3,65 ppm, asignado como el grupo metoxicarbonilo, terminaba de confirmar la incorporación del fragmento $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$ en la molécula. Además, la señal desplazada en 2,93 ppm se acoplaba con ${}^3J = 3,1$ Hz con un núcleo vecino mientras que la desplazada en 2,61 ppm se acoplaba más fuertemente (${}^3J = 10,6$ Hz) con el mismo grupo: necesariamente estaba presente el arreglo $-\text{CHCH}_2\text{CO}_2\text{Me}$, cuya caracterización se completaba con la única señal que presentaba particiones de 3,1 y 10,6 Hz y que era el doble-doblete desplazado en 3,17 ppm. El reconocimiento de este arreglo permitía tener una primer evidencia de la adición conjugada 1,4 del enolato al sistema carbonílico de la enulosa **21**, de manera que la señal desplazada en 3,17 ppm podía asignarse, *a priori*, como el H-2; (como se vio precedentemente, el producto de adición 1,2 era **28**). Unidos al C-anomérico se presentaba el H-1 (singulete desplazado en 4,86 ppm) y el grupo metoxilo, que resonaba a 3,54 ppm. La asignación se completaba con los dos doble-dobletes centrados en 4,61 ppm y en 4,49 ppm que correspondían a los H-6' y H-6 respectivamente y que se acoplaban con el H-5 (multiplete centrado en 4,89 ppm).

El espectro de RMN- ${}^{13}\text{C}$ mostraba a campos bajos tres señales correspondientes a carbono carboxílico: la más desplazada (171,70 ppm) se asignó como el C-8 del apéndice catenario (metoxicarbonilmetil), mientras que la señales desplazadas en 166,13 y 163,25 ppm pertenecían a los carbonilos de los ésteres benzoicos; no se observó carbonilo cetónico. La asignación del apéndice catenario se completaba con la señal desplazada en 34,59 ppm (C-7) y con la señal del metoxilo unido al C-8, desplazada en 51,83 ppm. Las señales centradas en 55,0 ppm correspondían al grupo dimetoxifosforilo, mientras que el metoxilo anomérico aparecía corrido en 55,95 ppm. Respecto de los carbonos correspondientes del esqueleto hexopiranosido se asignaron (según su desplazamiento químico característico) las siguientes señales: 100,25 ppm, C-anomérico; 66,64 para C-5; 63,27 para C-6 y 40,32 para C-2.

Faltaban asignar aún las señales para C-3 y C-4: estos átomos deberían soportar al grupo $\text{Me}_2\text{OPO}-$ y a uno de los benzoílos (el otro estaba benzoilando al HO C-6).

A campos bajos, además de las señales de C-arílico, se veían dos dobletes centrados en 135,07 ppm ($J_{PC} = 9$ Hz) y en 131,92 ppm ($J_{PC} = 7$ Hz), característicos de C-olefínico y que

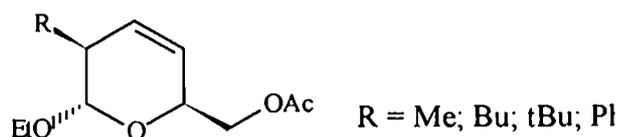
necesariamente se correspondían con las señales para C-3 y C-4 por asignar; además los acoplamientos observados indicaban la presencia del grupo $\text{Me}_2\text{OPO-}$ sin embargo estos valores de J_{PC} a 2 y 3 enlaces eran muy próximos entre sí como para permitir diferenciar la señal del C-3 de la correspondiente al C-4.

Un espectro de RMN- ^{13}C (secuencia DEPT 135) confirmó la asignación ya que las señales corridas en 34,56 y 63,27 ppm aparecían con fase invertida (grupos metileno C-7 y C-6 respectivamente) y desaparecían las señales de C-carbónico y C-olefínico. El resto de las señales coincidían con las observadas en el RMN- ^{13}C normal.

a) Evidencias experimentales de la configuración *S* asignada al C-2 del compuesto 29

La configuración *S* asignada para el C-2 se correspondía con resultados experimentales. El acoplamiento nulo entre los H-1 y H-2 en el espectro de RMN- ^1H era una evidencia de la relación diecuatorial entre dichos núcleos^{352, 353}. Por cálculo semiempírico de optimización geométrica empleando el programa PM3 se encontró que la conformación menos energética era una semisilla $^0\text{H}_1$ que disponía pseudoaxilamente al C-sustituyente de C-2 y mostraba un ángulo diedro H1-C2-C3-H2 de $89,22^\circ$ que se correspondía con un valor de $^3J_{\text{H1-H2}} = (0,7 \pm 0,5)$ Hz calculado en base a la ecuación de Altona (*set B*) para acoplamientos entre ^1H vecinales y que es consistente con el hecho de haber observado un singulete como señal del H-anomérico. La conformación menos energética encontrada por cálculo (PM3) para el epímero de 29 en C-2 también era una semisilla $^0\text{H}_1$ pero ahora el ángulo diedro H1-C2-C3-H2 era de $45,75^\circ$, correspondiente a una partición con $^3J_{\text{H1-H2}} = (4,3 \pm 0,5)$ Hz calculada en base a la ecuación de Altona (*set B*) para acoplamientos entre ^1H vecinales y que se alejaba del valor nulo de $^3J_{\text{H1-H2}}$ observado experimentalmente.

Como ejemplo de compuestos modelos puede ser citado el trabajo de Chapleur y Grapsas³⁵⁴ que sintetizaron estructuras del tipo:

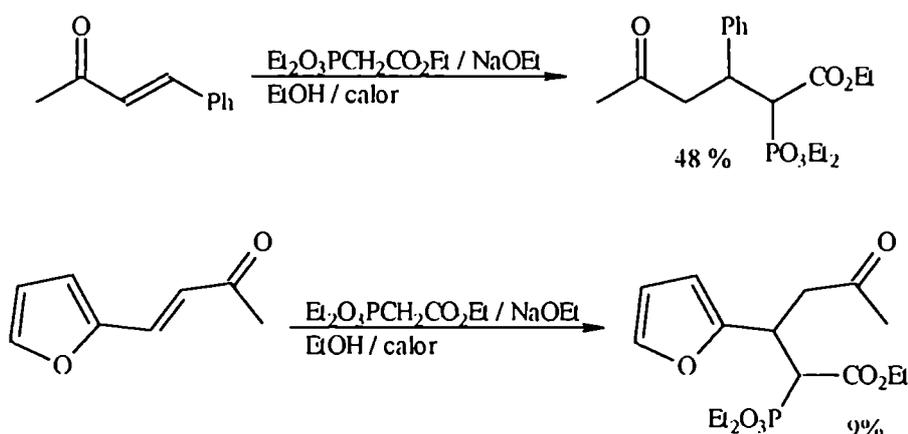


en todos los casos encontraron $^3J_{\text{H1-H2}} = 0$ Hz, con valores de δ H-1 = 4,67 - 5,00 ppm.

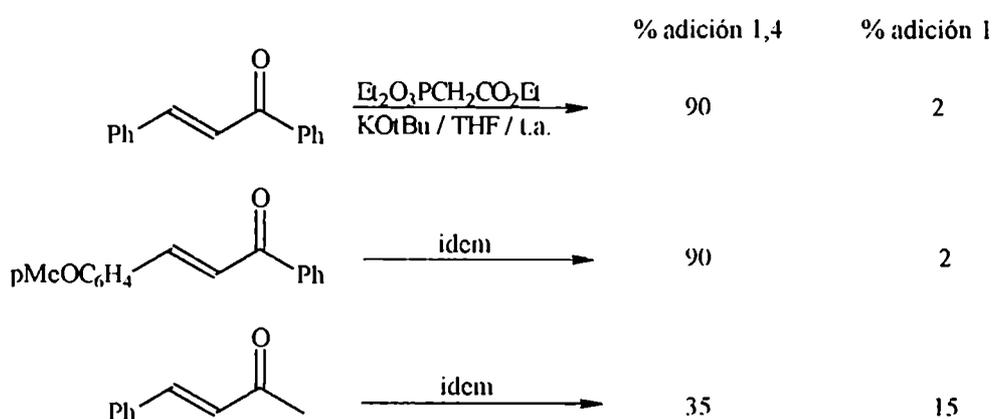
b) Mecanismo propuesto para la formación del compuesto 29

Son muy escasos los antecedentes bibliográficos que muestren la adición conjugada de reactivos de HWE a aldehídos ó cetonas $\alpha\beta$ insaturados ya que el ataque 1,2 compite, por lo general, favorablemente; sin embargo es más común el empleo de estos fosfonatos como dadores de Michael sobre ésteres ó nitrilos $\alpha\beta$ no saturados³⁵⁵.

Pudovik y Levedeba³⁵⁶ encontraron que ciertas cetonas altamente conjugadas reaccionaban con el enolato sódico del dietil(etoxicarbonilmetil)fosfonato en medio prótico con rendimientos de regulares a malos:



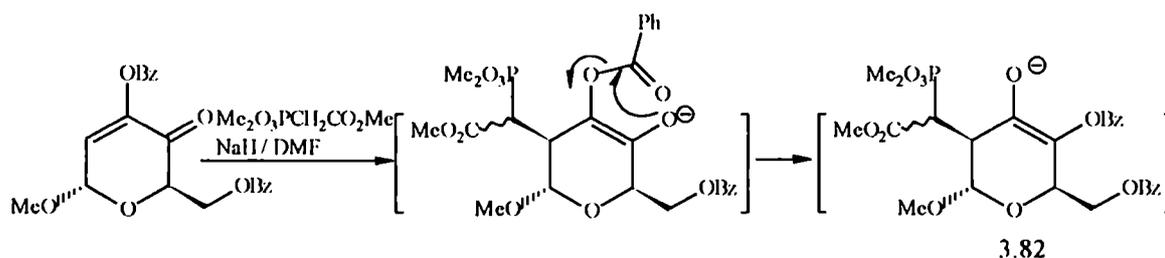
Más tarde Seyden-Penne y colaboradores emplearon el mismo reactivo bajo condiciones diferentes (KOtBu / THF / t.a.) sobre una variedad de enonas y encontraron que en compuestos altamente conjugados prevalecía la adición 1,4³⁵⁷:



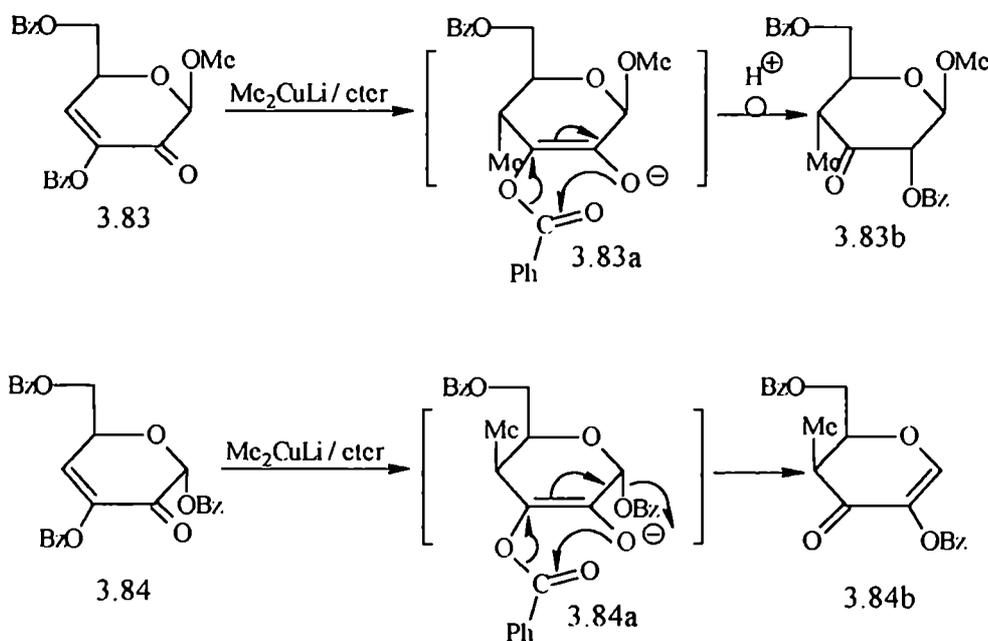
sin embargo con β -alquilenonas los resultados eran dispares aunque en ciertos casos sólo se observó adición conjugada³⁵⁸ y con ciclohexenona se obtenía una mezcla compleja de productos, pero en todos los casos se había observado adición 1,4.

En la química de los hidratos de carbono no se encontraron antecedentes de adición conjugada de reactivos de HWE a enonas ó enonas piranósicas pero sí de adición conjugada de cupratos a enonas^{359a} ó enonas^{359b} piranósicas, y que fueron tomados como modelo para explicar la formación del compuesto **29**.

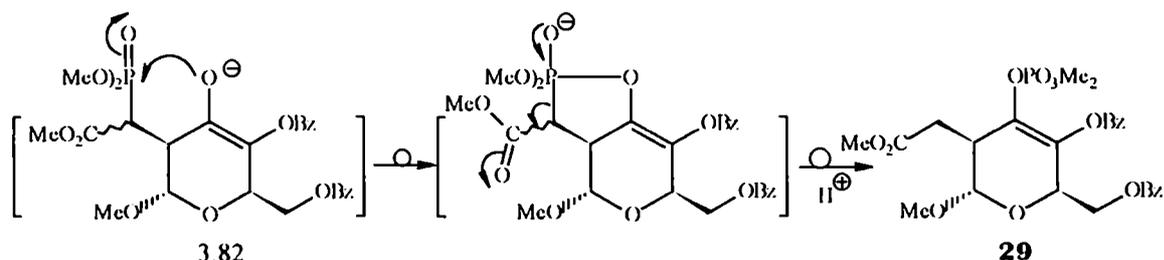
La adición conjugada del fosfonato enólico sobre la enulosa **21** por la cara opuesta al grupo metoxilo anomérico, seguida de migración O3→O4 del grupo benzoilo explican la formación del intermediario **3.82**:



Ejemplos de este tipo de comportamiento presentan las α -enonas piranósicas benzoiladas, donde los aductos primarios de la adición normalmente muestran migración del grupo benzoilo: por ejemplo^{359a}, el tratamiento de las enonas **3.83** y **3.84** con dimetilcuprato de litio rinde exclusivamente los intermediarios de adición conjugada **3.83a** y **3.84a** con elevada estereoselectividad, los que se transforman en los productos **3.83b** y **3.84b** luego de una migración O3→O2 del grupo benzoilo, acompañada de eliminación de ácido benzoico en el segundo caso:



El enolato 3.82 puede ser fosforilado intramolecularmente *via* el reordenamiento fosfonato-fosfato con formación de una especie intermediaria de cinco miembros, en forma totalmente análoga a la discutida previamente en la formación del compuesto 25:

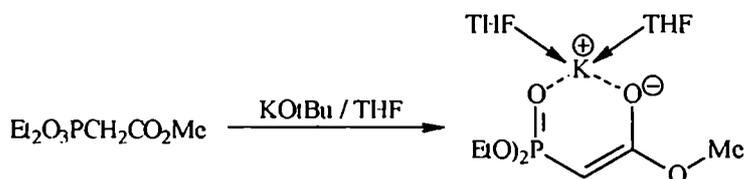


Este esquema explica la formación del producto de adición 1,4 (29) pero no justifica la tendencia a la adición 1,4.

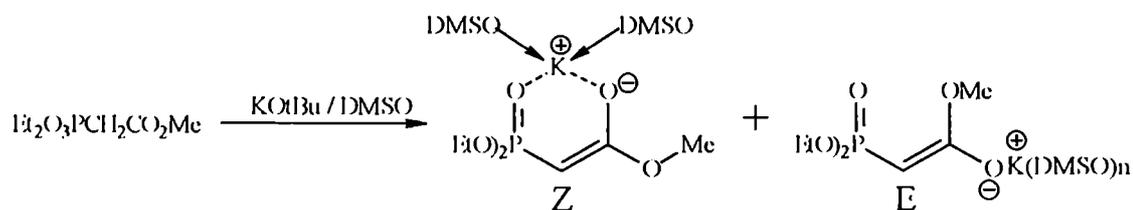
Un primer análisis inmediato se ajustaba a la muy conocida regla empírica de regioselectividad de adición de compuestos organometálicos a sistemas carbonílicos $\alpha\beta$ insaturados, esto es, los compuestos de K^+ y Ca^{++} son los más reactivos y siempre dan adición 1,2³⁶⁰ en cambio los derivados de Li^+ y Na^+ se comportan en forma muy similar a los reactivos de Grignard y pueden dar adición 1,2 ó 1,4^{361, 362}, mientras que los menos reactivos son los compuestos de Cu^{+363} ó de Cd^{+364} que siempre dan adición 1,4.

Sin embargo estos efectos no podían correlacionarse con la reactividad del enolato sódico ya que este es un oxianión donde tiene poca influencia el carácter iónico de la unión C—Metal.

Una visión más profunda podía adquirirse si se consideraba la estructura del enolato en DMF. Seyden-Penne y colaboradores³⁵⁰ encontraron, a través de estudios espectrales, que cuando se trataba al dietil [(carbometoxi)metil] fosfonato con $nBuLi$ en THF; $LiOtBu$ en THF (ó en DMSO) ó con $KOtBu$ en THF (ó en piridina) se obtenía una única especie caracterizada como el enolato Z solvatado:



pero cuando empleaban $KOtBu$ en DMSO aparecían, además, un segundo juego de señales en el espectro de RMN protónica que correspondían al enolato *E* en relación $Z : E = 9 : 1$.



Los autores atribuyen al mayor poder solvatante de cationes del DMSO la disociación parcial del quelato *Z* que da origen al enolato *E*, hipótesis que comprueban cuando realizaron el mismo ensayo en presencia de un secuestrante del ion K^+ , donde la relación *Z* : *E* había disminuido a 3 : 1.

Teniendo en cuenta que los iones Na^+ y K^+ se solvatan en forma muy similar tanto en DMSO como en DMF³⁶⁵ se podían extrapolar las observaciones de Seyden-Penne a la formación del enolato sódico del trimetilfosfonoacetato y suponer que el uso de NaH / DMF conduciría a la mezcla de enolatos *E* y *Z*. Cuando el reactivo se trató con NaH (en la misma relación molar empleada en la reacción) en un tubo de RMN usando $DMF-d_7$ como solvente e inmediatamente se midió el espectro de $RMN-^1H$, se podían distinguir y aproximadamente cuantificar tres dobletes correspondientes a los protones unidos al C-1, caracterizados por un acoplamiento geminal muy intenso con el átomo de fósforo: a $\delta = 3,17$ ppm y con $^2J_{P-H} = 21,4$ Hz aparecía los H-1,1' del reactivo libre agregado en exceso; desplazado en $\delta = 2,28$ ppm y con $^2J_{P-H} = 14,2$ Hz aparecía el H-1 del enolato *Z*, mientras que la débil señal corrida en $\delta = 1,91$ ppm ($^2J_{P-H} = 15,1$ Hz) correspondía al H-1 del enolato *E*.

La asignación se realizó en base a la previamente descrita por Seyden-Penne y col.³⁵⁰ para el dietil [(carbometoxi)metil] fosfonato y sus enolatos potásicos derivados. En la siguiente tabla se puede ver la asignación parcial hecha por esos investigadores:

| | $Et_2O_3PCH_2CO_2Me$ | Enolato <i>Z</i> | enolato <i>E</i> |
|--------------------|----------------------|------------------|------------------|
| δ (ppm) H-1 | 3,11 | 2,11 | 1,82 |
| $^2J_{P-H}$ | 21,3 | 15,8 | 15,3 |

La relación de áreas de las señales de los H-1 para los enolatos *Z* : *E* resultó aproximadamente igual a 10,8 : 1,0 relación que se correlacionaba muy bien con la relación molar obtenida para los productos de adición 1,2 y adición 1,4 (relación molar **28** : **29** = 8,2 : 1,0) hallada gravimétricamente.

Resultaba inmediato, entonces, atribuir al enolato *E* menos reactividad que la correspondiente al enolato *Z* y ser la especie responsable de la adición conjugada. Se puede racionalizar esta idea si se tiene en cuenta el estado de transición “tipo aldólico” propuesto en la sección 3.3.2 (b) para explicar la adición 1,2 del enolato. En esa oportunidad se mostró una proyección de Newman que disponía *anti* a los sustituyentes más voluminosos de los reactantes:

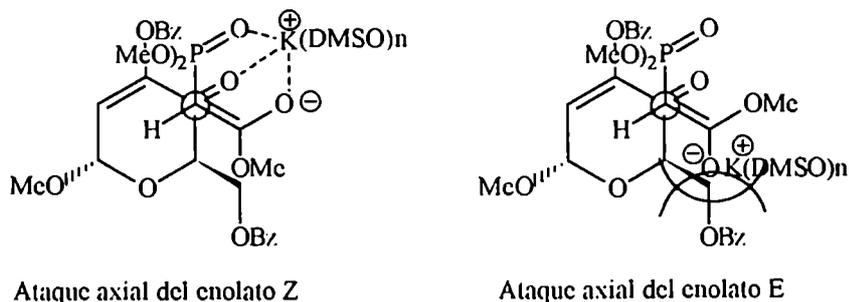


Figura 3.20

En el caso del enolato *E*, la misma aproximación produciría un acercamiento del catión Na^+ solvatado al sustituyente más voluminoso de la enulosa, o sea el C-5 (el ion Na^+ en DMF es solvatado para dar una unidad solvolítica dinámica cuyo tamaño es similar al del ion nPr_4N^+)^{366, 367}, tal como se muestra en figura 3.20. En consecuencia, el enolato *E* atacaría al doble enlace olefinico endocíclico preferentemente.

Como es sabido, las reacciones de Michael son reversibles³⁵⁵ por lo que, *a priori*, sería discutible afirmar que la relación de productos 1,2 vs. 1,4 se correlaciona con la relación de enolatos *Z* : *E*. Por tal motivo se plantea que la fosforilación intramolecular es el paso que le da carácter irreversible a la transformación.

3.3.7 Síntesis de metil 6-O-benzoil-2,4-didesoxi-4-C-[*E*-(etoxicarbonil)metileno]-3-O-dietoxifosforil- α -D-glicero-hex-2-enopiranosido (30).

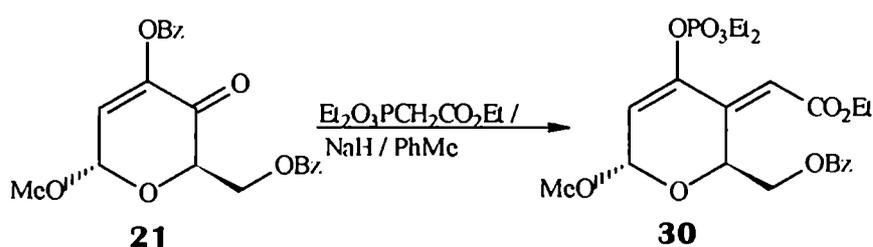
Si bien el uso de DMF como solvente era adecuado, la purificación del producto mayoritario **28** era dificultosa debido a que el comportamiento cromatográfico del subproducto **29** era muy similar. Se intentó entonces la búsqueda de condiciones que favorecieran, en principio, la formación del enolato *Z*, de modo de reprimir la adición 1,4. En primer lugar, se hacía razonable el uso de un solvente poco polar, con bajo poder complejante de cationes de manera que no disociase al enolato *Z*; en segundo lugar era deseable el empleo de un fosfonato con alcóxi sustituyentes más voluminosos que el metoxilo, ya que entonces ese reactivo poseería mayor tendencia a formar el enolato *Z* menos congestionado estéricamente que el *E* correspondiente tal como ocurre (al extremo) con los enolatos del dibenzoilmetano y del dipivaloilmetano que sólo forman los enolatos *Z* aún en DMSO^{368, 369}.

El sistema elegido fue el uso de NaH / PhMe / dietil [(carboetoxi)metil] fosfonato.

Por tratamiento de la enulosa **21** con el enolato sódico del dietil [(etoxicarbonil)metil] fosfonato (formado por reacción con NaH) en tolueno seco y a temperatura ambiente, se obtuvo una mezcla bruta de reacción que mostraba por ccd dos componentes mayoritarios de $R_f = 0,42$ y $0,64$ en orden decreciente de intensidad de revelado.

Los componentes se aislaron por cromatografía en columna y se caracterizó el de mayor movilidad como la olefina *l*: **30**. Una vez más la reacción siguió el curso “anormal”, pero esta vez los rendimientos eran bajos, ya que el compuesto **30** sólo se había obtenido con el 30 % de rendimiento.

Este producto presentó actividad óptica ($[\alpha] = + 34,1^\circ$) y el análisis elemental por combustión coincidió con el calculado.



El espectro UV mostraba la banda K característica del sistema carbonílico conjugado con una $\lambda_{\text{máx}} = 298 \text{ nm}$ (CHCl_3).

El espectro IR presentaba las señales de carbonilo de ésteres a 1725 cm^{-1} (carboxietilo) y a 1717 cm^{-1} (benzoilo) y la absorción del grupo fosforilo a 1265 cm^{-1} .

Los espectro de RMN- ^1H (300,13 MHz) y ^{13}C (75,47 MHz) mostraban el mismo patrón de señales que los correspondientes a **28** y se detallan en 3.24:

3.24: Asignación de los espectros de RMN- ^1H y ^{13}C correspondientes a **30**:

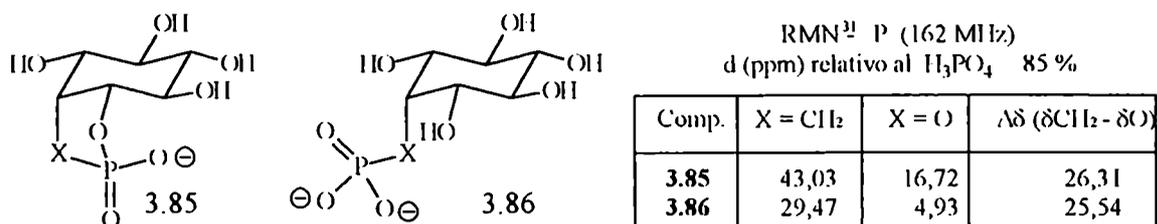
| H-1 | H-2 | H-5 | H-6,6' | H-7 | OMe (aglic) | OCH ₂ (etoxilos) | CH ₃ (etoxilos) | H-arílico |
|----------|----------|----------|------------------|----------|-------------|-----------------------------|----------------------------|-----------|
| 6,34 (s) | 6,16 (s) | 4,87 (m) | 4,47 y 4,53 (dd) | 6,21 (s) | 3,58 (s) | 4,18 (m) | 1,33 (m) | 7,42-8,07 |

| C-1 | C-2 | C-3 | C-4 | C-5 | C-6 | C-7 | C-8 | OMe (aglic) | OCH ₂ (etoxi) | CH ₃ (etoxi) | CO (Bz) |
|-------|--------|------------|------------|-------|-------|------------|--------|-------------|--------------------------|-------------------------|---------|
| 95,30 | 114,50 | 142,07 (d) | 140,52 (d) | 65,98 | 65,69 | 116,36 (d) | 166,19 | 56,09 | 64,94; 64,82; 60,61 | 16,07; 15,95; 14,15 | 166,19 |

(Las señales entre los C-3 y C-4 y entre los C-8 y C-carbónicos (benzoatos), pueden ser intercambiadas.

El espectro de RMN- ^{31}P (121,5 MHz; CDCl_3) mostraba una única señal desplazada en $-6,02$ ppm respecto del H_3PO_4 85 % usado como referencia. El desplazamiento hacia campos altos de la

frecuencia de resonancia del núcleo de ^{31}P se debía al cambio en el estado de oxidación durante el reordenamiento fosfonato-fosfato como lo ejemplifican los siguientes casos¹⁷⁰:



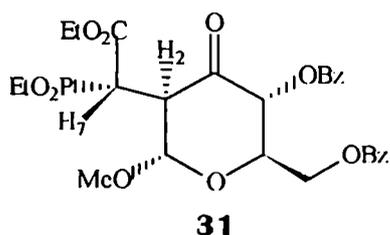
Como puede verse, el reemplazo de $-\text{CH}_2-$ por $-\text{O}-$ protege al núcleo de ^{31}P y desplaza la señal unas 25,42 ppm (promedio) hacia campos altos: si se tiene en cuenta que para el $\text{Et}_2\text{O}_3\text{PCH}_2\text{CO}_2\text{Me}$ la señal de ^{31}P aparece a $\delta = 19,29$ ppm³⁵⁰, para la especie Et_2RPO_4 es de esperar un valor de $\delta = (19,29 - 25,42) = -6,22$ ppm, corrimiento que coincide con el observado para la señal del ^{31}P de **30** (-6,02 ppm).

3.3.8 Formación de metil 4,6-di-O-benzoil-2-desoxi-2-C-[(1-etoxicarbonil-1-dietoxifosforil)metil]- α -D-arabino-hexopiranosid-3-ulosa (**31**).

a) Caracterización.

El componente mayoritario tenía consistencia viscosa; era cromatográficamente homogéneo y presentó actividad óptica ($[\alpha]_D = +77,3^\circ$).

Los datos espectroscópicos de resonancia magnética (^1H y ^{13}C) eran compatibles con los correspondientes al producto de adición conjugada al sistema carbonílico de la enolona **21**, de manera que una estructura posible para este compuesto mayoritario se correspondía con la del piranosido **31**.



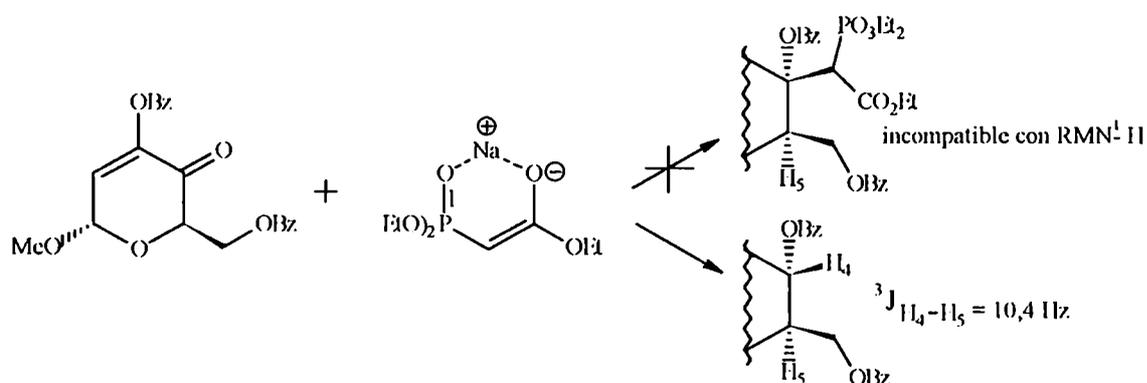
El análisis elemental coincidió con el calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{O}_{12}\text{P}$.

El espectro de RMN- ^1H (200,13 MHz) mostró a campos bajos la señal característica del grupo benzoato que integraba para 10 protones. No se observaron H-olefinicos y la incorporación del fosfonato reactante era fácilmente evidenciada por la presencia de los tres grupos etoxilos: centrados en 4,18 ppm y en 1,33 ppm aparecían dos multipletes que integraban para 6 y 9 hidrógenos respectivamente que se asignaron como los grupos metileno y metilo correspondientes.

Pero la señal que más información brindaba era el doblete desplazado en 3,45 ppm (asignado como H-7) que integraba para un único protón y presentaba una partición de 21,2 Hz, valor característico del acoplamiento geminal con el núcleo de ^{31}P ($^2J_{\text{P-C-H}}$) en fosfonoacetatos³⁵⁰; en consecuencia la estructura de este compuesto debía incluir al fragmento $\text{Et}_2\text{O}_3\text{P}^-\text{CHCO}_2\text{Et}$, implicando que el reordenamiento fosfonato-fosfato no se había producido.

La complejidad de las señales restantes no permitía una asignación inmediata, la que sólo fue posible a través de una serie de espectros con algunas señales desacopladas por irradiación selectiva a una determinada frecuencia.

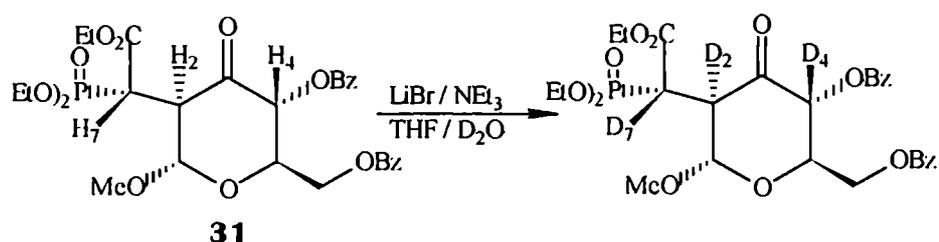
De esta forma se individualizaron los protones unidos al C-6 que aparecían como dos dobletes centrados en 4,74 y en 4,56 ppm, acoplados entre sí con una $^2J_{\text{gem}} = 14,3$ Hz y con el H-5 con $^3J = 4,7$ y 5,0 Hz respectivamente; esta última señal era un doblete centrado en 4,50 ppm que mostraba, además de los acoplamientos anteriores, una partición de 10,4 Hz que colapsaba al irradiar la señal corrida en 5,68 ppm: este comportamiento permitía concluir que el acoplamiento de 10,4 Hz no era producido por el núcleo de ^{31}P presente en la molécula, con lo que se descartaba entonces que se tratase del aducto de adición 1,2. Luego, en C-4 necesariamente había un protón (desplazado en 5,68 ppm) dispuesto antiperiplanar con respecto al H-5 dado la intensidad de la partición.



Al irradiar la señal del H-5 podía verse el doblete correspondiente al H-1 que aparecía centrado en 5,63 ppm (parcialmente solapado con el H-4) y que presentaba un $J_{12} = 3,7$ Hz. La señal

que faltaba analizar aparecía como un multiplete centrado en 3,78 ppm e integraba para un protón: un análisis detallado mostraba la presencia del $J_{12} = 3,7$ Hz (por consiguiente del H-2) y de un acoplamiento intenso de 11,3 Hz que sólo podía deberse al núcleo de ^{31}P dado que ya no había otras señales de protones ($^3J_{\text{PH}} = 11,3$ Hz acorde con datos bibliográficos³⁷¹). El espectro se completaba con la señal a 3,47 ppm correspondiente al OMe anomérico.

Cuando una porción de la muestra se trató con 5 equivalentes molares de LiBr y 3 equivalentes de NEt_3 en $\text{THF} : \text{D}_2\text{O} = 3 : 2$ a 40°C durante 24 h se obtuvo, luego de purificar por ccd preparativa un compuesto que presentó el mismo poder rotatorio y similares características espectroscópicas pero el RMN- ^1H mostraba la ausencia de las señales asignadas para H-2 y H-7 además de la reducción del área para la señal solapada de los H-1 e H-4, que ahora integraba para 1,2 protones: los H-2 y H-7 habían sido totalmente intercambiados por ^2H mientras que el H-4 lo fue en un 80 %, pero en los tres casos se hacía evidente la acentuada acidez de los mismos. El espectro se completaba con la señal desplazada en 3,47 ppm correspondiente al OMe anomérico.



El espectro de RMN- ^{13}C mostraba a campos bajos un doblete desplazado en 197,16 ppm correspondiente a carbonilo de cetona que se asignó como la señal para C-3; esta señal estaba partida por un acoplamiento a tres enlaces con el átomo de ^{31}P de 17,6 Hz, valor correspondiente con una relación espacial *anti* entre dichos núcleos³⁷².

En 167,69 ppm se centraba otro doblete con $^2J_{\text{PC}} = 6,5$ Hz característico de la partición a dos enlaces $\text{P-C-CO}_2\text{R}$ de fosfonoacetatos³⁵⁰, y se asignó como la señal para $-\text{CO}_2\text{Et}$ (C-8). En 166,16 y 164,67 ppm aparecían los carbonos carbonílicos de los grupos benzoatos.

Por valores de desplazamientos químicos era inmediato distinguir las señales corridas en 100,80; 73,64; 70,45 y 63,52 ppm como C-1; C-4; C-5 y C-6 respectivamente mientras que los grupos etoxilos mostraban señales en el intervalo 61,77 - 63,29 ppm para los CH_2 y entre 13,92 - 16,41 ppm para los CH_3 .

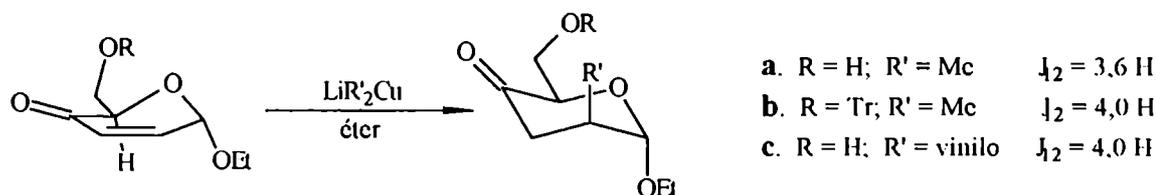
Desplazado en 42,16 ppm resonaba el C-7 caracterizado por el intenso acoplamiento $^1J_{\text{PC}} = 128,9$ Hz y en 53,28 ppm se veía la señal del C-2 como doblete con $^2J_{\text{PC}} = 3,3$ Hz. Para el análogo deuterado (producto del tratamiento con $\text{NEt}_3 / \text{LiBr} / \text{D}_2\text{O}$) estas últimas dos señales no se

observaban en el espectro de RMN- ^{13}C debido (al menos en parte) a que a la partición producida por el átomo de fósforo se agregaba la producida por el ^2H , que por generar una multiplicidad igual a tres⁷⁹ dio origen a un doble triplete cuya intensidad (como máximo un sexto del valor de intensidad de un singlete), no escapaba del ruido de la línea de base.

La estructura propuesta (31) daba cuenta de los desplazamientos y particiones observadas en las señales de los espectros de RMN- ^1H y ^{13}C como así también de la acidez de los H-2; H-4 y H-7.

La simplicidad de los espectros indicaba la presencia de sólo uno de los ocho posibles diastereómeros provenientes de dicha adición, situación más que llamativa si se considera que en la reacción se generan tres centros quirales (C-2; C-4 y C-7).

Al igual que en el caso anterior (formación de 29), la adición conjugada procedió en forma estereoselectiva por la cara opuesta al metoxilo anomérico axial. Sin embargo el valor de $J_{12} = 3,7$ Hz medido en el espectro de RMN- ^1H se correspondía con una relación ecuatorial-axial entre dichos protones y por lo tanto no permitía asignar la orientación del apéndice catenario en C-2 en forma inambigua. Un fenómeno similar fue observado por Fraser-Reid y colaboradores^{359b} en la adición conjugada de cupratos a distintas etil α -D-*treo*-hex-2-enopiranosid-4-ulosas, donde la adición en todos los casos se produjo con elevados niveles de diastereoselección por la cara β y las constantes de acoplamiento J_{12} de los productos resultantes tenían valores de 3,6-4,0 Hz. Los autores atribuyen a la proximidad del grupo carbonilo en C-4 los valores elevados de las constantes J_{12} medidas:



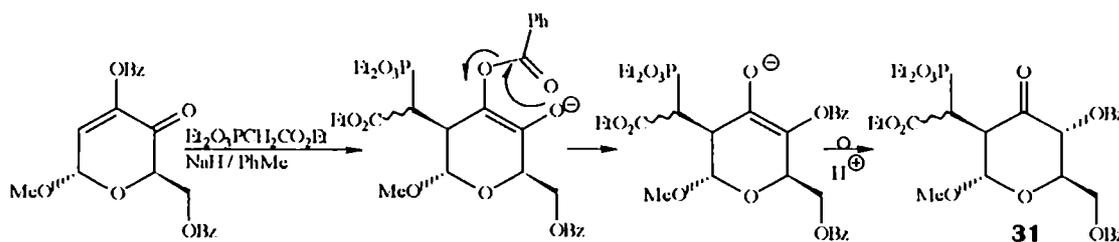
En el caso de la configuración del C-7 podría plantearse la formación termodinámica del centro quiral que menor repulsiones estéricas originaba. La facilidad de enolización del fosfonato sustituyente en el medio básico de reacción aseguraría la epimerización hacia el compuesto más estable. Por cálculo semiempírico de optimización de geometría (programa PM3), se encontró que la conformación de mínima energía del diastereómero con configuración *S* en el C-7 era menos energética que la correspondiente a su epímero de configuración *R*. En esas estructuras simuladas, el rotámero del isómero *S* mostraba al grupo fosforilo dispuesto *anti* al C-3 con un ángulo diedro de $172,25^\circ$ y *gauche* con el C-1 (ángulo diedro de $68,18^\circ$): orientaciones que se correspondían con los valores de acoplamiento $^3J_{\text{P-C-C}}$ experimentales observados en el espectro de RMN- ^{13}C ($^3J_{\text{P-C-C}3} = 6,9$ Hz y $^3J_{\text{P-C-C}1} = 0$ Hz) si se tenía en cuenta que una disposición *transoide* entre núcleos de ^{31}P y

^{13}C produce un acoplamiento a tres enlaces más intenso que cuando se disponen *gauche*^{372,209}. En la estructura del diastereómero *R* el grupo fosforilo se disponía *anti* al C-1 (y *gauche* respecto del C-3), sin embargo la señal del C-anomérico aparecía como un singulete. A pesar de la correspondencia observada entre los parámetros geométricos correspondientes al isómero de configuración *S* y el acoplamiento $^3\text{J}_{\text{P-C-C}}$ observado, no puede perderse de vista que estos resultados eran cualitativos.

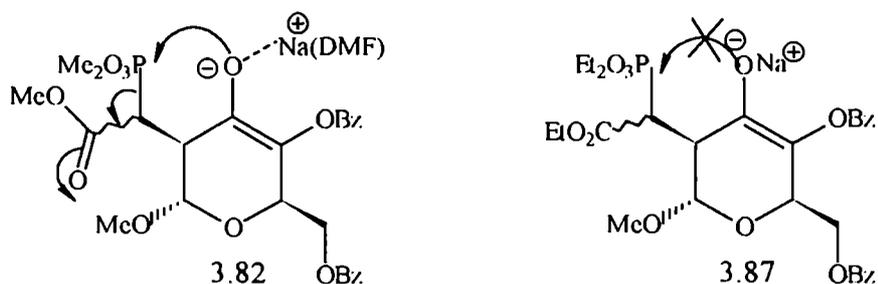
La configuración que adopta C-4 dispone ecuatorial al grupo benzoiloxi por las mismas razones comentadas en la formación del compuesto **23** (sección 3.2.3.1 (b), pag. 102)

b) Mecanismo propuesto para la formación del compuesto **31**.

Por las razones discutidas en la descripción del compuesto **29**, la adición 1,4 era favorecida por la cara β de la enulosa **21** y durante su desarrollo tenía lugar la migración $\text{O}3 \rightarrow \text{O}4$ del grupo benzoilo. En forma completamente análoga a la discutida en la formación del producto **29** (sección 3.3.6 (b)) se produciría:

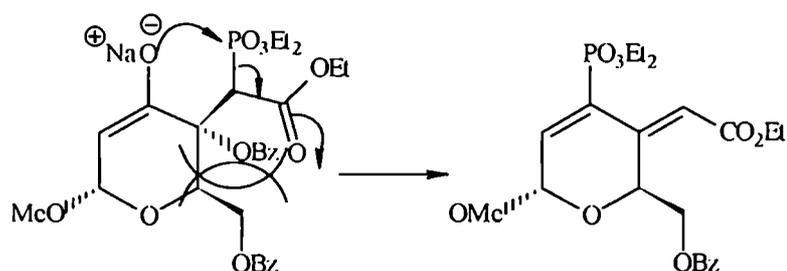


La diferencia más notoria con el caso anterior (**29**) era la ausencia de fosforilación del enolato intermediario, hecho que sin embargo podía explicarse si se comparaban los aductos de adición conjugada en cada caso:



en el intermediario **3.82** el grupo $\text{Me}_2\text{O}_3\text{P}$ es más electrofílico que el $\text{Et}_2\text{O}_3\text{P}$ ³⁷³ pero además el oxianión no está bloqueado por el átomo de sodio que es fuertemente solvatado por la DMF a diferencia del caso **3.87** donde la interacción $\text{O}-\text{Na}$ es más fuerte debido a la baja capacidad

solvente del PhMe. Sin embargo en el aducto de adición 1,2 (isómero de 3.87) se da el reordenamiento fosfonato-fosfato y bajo idénticas condiciones experimentales:



Es muy probable que en este intermediario opere una repulsión importante entre los dos *cis* sustituyentes carbonados en C-4 y C-5. Esa tensión estérica se aliviaría al producirse la transposición del fosforilo ya que disminuye el volumen del apéndice catenario en C-4; además, con la eliminación del benzoato, los C-sustituyentes vecinales pueden orientarse en planos diferentes.

Es importante considerar este efecto ya que puede ser la fuerza impulsora que explica el “curso anormal” observado en los ensayos de HWE hechos en este trabajo de tesis.

Al no producirse la fosforilación intramolecular en el intermediario 3.87 el enolato no es atrapado y por un proceso de recetonización se forma el producto **31** con el grupo benzoiloxi ecuatorialmente orientado en C-4 y el grupo oxo en C-3. Este comportamiento también merece una consideración especial ya que la migración de benzoilo de O3 hacia O4 parece ser un comportamiento muy espontáneo en 3-O-benzoil-hexopiranosid-4-ulosas como se vio en la formación de los compuestos **23** (metil 4-O-benzoil-6-O-(*t*-butildifenil)silil-2-desoxi- α -D-*eritro*-hexopiranosid-3-ulosa); **29** (metil 4,6-di-O-benzoil-2-desoxi-2-C-[(metoxicarbonil)metil]-3-O-dimetoxifosforil- α -D-*treo*-hex-3-enopiranosido) y en **31** (metil 4,6-di-O-benzoil-2-desoxi-2-C-[(1-etoxicarbonil-1-dietoxifosforil)metil]- α -D-*arabino*-hexopiranosid-3-ulosa).

La adición 1,4 era la más favorecida en estas condiciones, pero a diferencia del caso anterior (formación de **29**), no podía atribuirse al ataque del enolato *h'*; ya que sus señales características no pudieron detectarse en los espectros de RMN- ^1H y ^{13}C de la mezcla bruta de reacción equimolar entre dietil [(etoxicarbonil)metil] fosfonato y NaH llevada a cabo en C_6D_6 como solvente. Cuando el tolueno se reemplazó por DME recién destilado, el cambio de regioselectividad de la reacción de **21** con dietil[(etoxicarbonil)metil]fosfonato / NaH fue abrupto. Únicamente se observaba adición 1,2 al carbonilo con la consiguiente formación de **30** con rendimientos muy buenos en todos los casos (cercaos al 80 %) aún cuando se ampliara la escala de trabajo hasta aproximadamente 10 mmoles de sustrato.

3.3.9 Adición 1,2 vs. adición 1,4 en reacciones de HWE sobre 3,4-enulosas

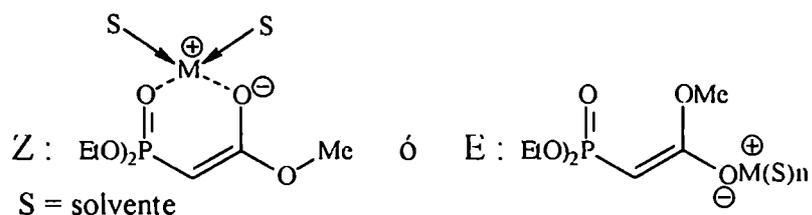
El comportamiento mostrado por los fosfonoacetatos en las reacciones de HWE sobre las enulosas **19** y **21** dependía del sistema base-solvente utilizado, como puede observarse en la tabla 3.25, y que resume los resultados obtenidos en cada caso:

Tabla 3.25. Resultados obtenidos en las diferentes reacciones bajo condiciones de HWE.

| <i>n</i> ^o | Sustrato | Fosfonato * | Base | Solvente | % Adición 1,2 | % Adición 1,4 |
|-----------------------|-----------|-------------|-------------------|----------|------------------|------------------|
| 1 | 19 | I | LiBr / DBU | MeCN | ---- | ---- |
| 2 | 21 | II | NaH | PhMe | 30 | 61 |
| 3 | 21 | I | NaH | DMF | 56 | 6,8 |
| 4 | 21 | II | NaH | DME | 84 | ---- |
| 5 | 21 | I | KOtBu / 1M en THF | PhMe | 67 | ---- |
| 6 | 19 | I | KOtBu / 1M en THF | PhMe | 65 | ---- |
| 7 | 19 | II | KOtBu / 1M en THF | PhMe | 57 | ---- |

* **Notación de tabla 3.25:** **I** = dimetil [(metoxicarbonil)metil] fosfonato; **II** = dietil [(etoxicarbonil)metil] fosfonato

Como se analizó previamente, los enolatos pueden presentar estructuras *Z* ó *E*:



siendo el quelato *Z* el más representativo (aún cuando el solvente es DMF).

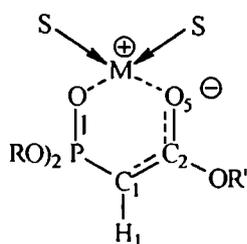
Además estos enolatos *Z* pueden formar agregados moleculares más o menos extensos dependiendo del solvente. La tendencia a la agregación puede ser un factor importante en la disminución de la velocidad de reacción. La adición de pequeñas cantidades de solventes con buena capacidad quelante de cationes (DMF y HMPT) cataliza la reacción, porque dificulta la agregación³⁷⁴. Sin embargo, y a pesar que la tendencia a la formación de agregados no puede ser muy diferente para los fosfonil enolatos de Na⁺ ó de K⁺ en PhMe, los resultados obtenidos son diferentes (entradas 2 y 5 de tabla 3.25). La agregación tampoco puede ser el origen de la diferencia de regioselectividad observada para el enolato sódico cuando se reemplazó tolueno por DME, ya que ambos solventes tienen bajos valores de constantes dieléctricas ($\epsilon = 2,4$ y $7,2$ respectivamente) y, por lo tanto, pobre capacidad disgregante (comparar entradas 2 y 4 de tabla 3.25). Aún más, Seyden-Penne y colaboradores³⁵⁰ encontraron por espectroscopía infrarroja que en el enolato *Z* del dietil [(metoxicarbonil)metil] fosfonato (disuelto en THF), la agregación era más importante cuando el metal era K⁺ que cuando era Li⁺. Sin embargo frente a la enulosa **19**, el enolato *Z* del dimetil

[(metoxicarbonil)metil] fosfonato fue inerte cuando el complejo era de Li^+ pero suficientemente reactivo cuando era de K^+ (comparar entradas 1 y 6 de tabla 3.25).

Por lo tanto, la reactividad de estos enolatos era fuertemente dependiente del metal y solvente asociados.

Si los enolatos *Z* eran observados desde la óptica de los complejos de coordinación podía inferirse que aquellos factores que afectaban la estabilidad de dichos complejos necesariamente se reflejarían en la reactividad de los mismos.

Una medida de la estabilidad de estos quelatos son las frecuencias de absorción infrarroja de los enlaces C2—O5 y C1—C2 del enolato:



Seyden-Penne y colaboradores³⁵⁰ midieron los espectros infrarrojos para los derivados donde $\text{R} = \text{Et}$ y $\text{R}' = \text{Me}$ en presencia de Li^+ o K^+ usando THF como solvente y asignaron:

| | Li^+ | K^+ | $\Delta\nu = \nu_{\text{Li}} - \nu_{\text{K}}$ |
|----------------------------|---------------|--------------|--|
| $\nu \text{C2—O5 cm}^{-1}$ | 1596 | 1612 | -16 |
| $\nu \text{C1—C2 cm}^{-1}$ | 1377 | 1368 | 9 |

La interpretación de estos resultados condujo a sus autores a argumentar que en la especie litiada el carácter de enlace doble para la unión C1—C2 es mayor que en la especie potásica, mientras que en esta última la unión C2—C5 tiene mayor carácter carbonílico. Con Li^+ el enolato alcanza un mayor grado de formación debido a que la asociación $\text{Li}^+—\text{O5}$ es más fuerte que la asociación $\text{K}^+—\text{O5}$ ³⁵⁰. Resultados similares fueron obtenidos cuando usaron DMSO como solvente.

Una consecuencia inmediata de este factor estructural era la diferente distribución de carga en uno y otro caso: en forma comparativa, la densidad de carga negativa era mayor para el C-1 del enolato de K^+ (mayor carácter carbaniónico) y recíprocamente era mayor para el O5 del enolato de Li^+ (mayor carácter oxianiónico). Esta asimetría en la localización de carga se manifestaba en los espectros de RMN-¹³C, donde podía verse que el C-1 del enolato resonaba 2,1 ppm desplazado hacia campos altos respecto del correspondiente a la especie litiada debido al efecto protector de la mayor densidad electrónica: $\delta \text{C-1}$ (especie litiada) = 41,1 ppm; $\delta \text{C-1}$ (especie potásica) = 39 ppm³⁵⁰.

Si se toman estos resultados y se considera que el ataque de estos enolatos sobre el carbonilo de cetonas $\alpha\beta$ -insaturadas es conducido por interacciones electrostáticas^{357, 375} resultaba inmediato

correlacionarlos con la mayor reactividad del enolato de K^+ (entrada 5 a 7 de tabla 3.25) comparada con el enolato de Li^+ (entrada 1 de tabla 3.25) que forma un quelato más estable.

Un análisis completo también exige tener en cuenta los factores que determinan la reactividad de las enonas **19** y **21** empleadas como sustrato. El ataque de un nucleófilo sobre el C-4 carbonílico encuentra un centro electrofílico impedido estéricamente y cuya densidad de carga positiva es dispersada por conjugación con el doble enlace endocíclico, ambos factores disminuyen su reactividad. Por otra parte, el C-2 alquénico (en posición β respecto del carbonilo cetónico) posee su electrofilicidad atenuada por efecto mesomérico electrodonor del grupo benzoiloxi en C-3, que desactiva la adición conjugada.

Quedaba así correlacionada la diferencia de estabilidad de los quelatos (dada por la fuerza del enlace Metal—O5) con la reactividad mostrada frente a las enonas **19** y **21**. Pero esta correlación sólo comprendía los extremos de un comportamiento que, hasta el momento, no admitía situaciones intermedias ya que el enolato era inerte (Li^+ presente) ó sólo daba adición 1,2 (K^+ presente). No contemplaba bajo qué circunstancias podría darse una adición 1,4.

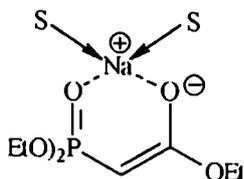
Teniendo en cuenta que el poder quelante de los metales alcalinos decrece con el aumento del radio iónico³⁷⁶ era de esperar que la unión Na—O5 del quelato reactivo tenga una estabilidad intermedia entre las correspondientes a los cationes Li^+ y K^+ , y por lo tanto el enolato correspondiente debía mostrar una reactividad también intermedia.

No se hallaron en la bibliografía datos espectroscópicos para enolatos de sodio. Sin embargo una evidencia estructural era el desplazamiento del C-1 a 40,68 ppm medido en el espectro de RMN-¹³C (C_6D_6) para el enolato sódico del dietil (etoxicarbonil)fosfonato, valor intermedio entre los desplazamientos de 41,1 y 39 ppm observados para los compuestos de Li^+ y K^+ respectivamente en presencia de THF³⁵⁰.

El menor carácter carbaniónico del enolato de sodio en PhMe comparado con el de potasio en THF / PhMe implicaba una mayor deslocalización de la carga negativa; como resultado se hacían más importantes las interacciones entre orbitales frontera en la reacción con la enona **21** que las interacciones electrostáticas y se favorecía la adición conjugada³⁷⁷, acorde con las conclusiones elaboradas por Anh y colaboradores^{357, 375} para la regioselectividad de la adición del dietil (etoxicarbonil)fosfonato en 3-aril- α -enonas.

De esta manera se explicaba el comportamiento del enolato sódico disuelto en PhMe (entrada 2 de tabla 3.25); sin embargo, como se mencionó antes, en presencia de DME sólo se observó

adición 1,2. Los mismos argumentos podían aplicarse a este caso únicamente considerando que el DME posee mayor capacidad quelante que el tolueno, lo que hace que en la estructura:



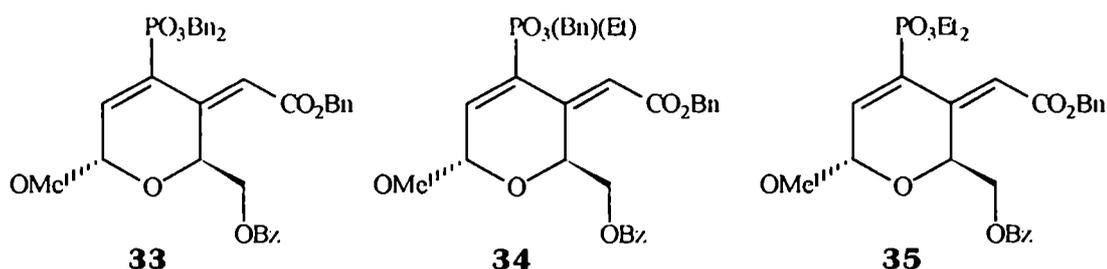
con $S = DME$ el enlace $Na-O5$, resulte más débil que cuando $S = PhMe$, en consecuencia en DME el enolato sódico posee una reactividad (y estructura) semejante al enolato potásico en THF / PhMe.

Una medida del poder secuestrante que tiene el DME sobre el Na^+ es el calor de solvatación de la especie $NaBPh_4$ en este solvente:

$\Delta H_{\text{solv.}} (25\text{ }^\circ\text{C}) = -0.45 \pm 0,02 \text{ Kcal / mol}$, unas seis veces menor que el correspondiente en THF ($\Delta H_{\text{solv.}} (25\text{ }^\circ\text{C}) = -0,080 \pm 0,007 \text{ Kcal / mol}$)^{37R}.

3.3.10 Síntesis de metil 4-C-[*E*-(benciloxycarbonil)metileno]-3-O-(*P*-benciloxi-*P*-etoxifosforil)-6-O-benzoil-2,4-didesoxi- α -D-glicero-hex-2-enopiranosido (34) y sus análogos 3-O-(dibenciloxifosforil) (33) y 3-O-(dietoxifosforil) (35):

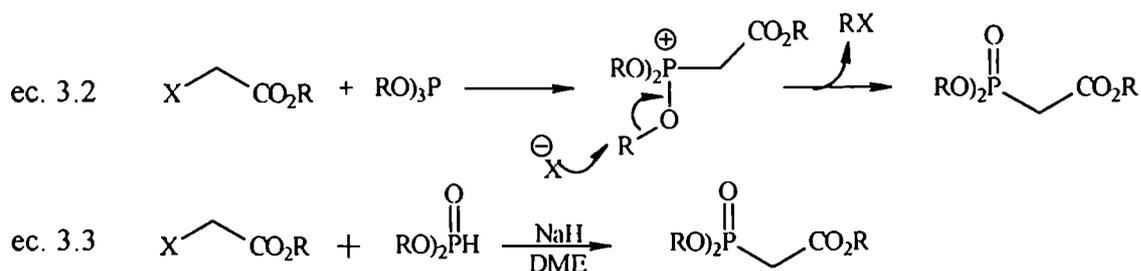
El interés particular que concitó la preparación de estos derivados era la posibilidad de estudiar los efectos que causaría la remoción (*in situ*) de los grupos bencilos en la hidrogenación catalítica heterogénea de los dobles enlaces olefinicos que se discutirá posteriormente.



La obtención de estos compuestos se logró por reacción de la enulosa **21** con el fosfonoacetato correspondiente portador de los grupos bencilos.

Dado que las condiciones óptimas para la reacción de HWE sobre el compuesto **21** eran conocidas (fosfonoacetato / NaH / DME) sólo restaba encontrar un método de preparación de los fosfonoacetatos convenientemente sustituidos.

Los métodos convencionales empleados en la preparación de fosfonatos se basan en la reacción de α -haloacetatos con trialquilfosfito *via* reordenamiento de Arbuzov³⁷⁹ (ecuación 3.2) o por tratamiento con dialquilfosfonito en presencia de NaH³⁸⁰ (ecuación 3.3):



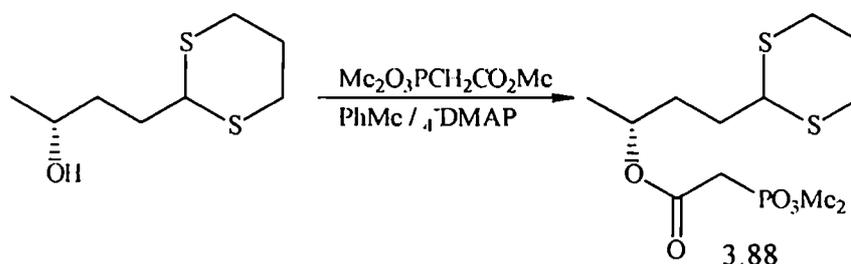
Sin embargo, estos métodos transcurren, en general, con rendimientos regulares.

Una vía más rápida fue la transesterificación del dietil (etoxicarbonil)fosfonato por tratamiento con alcohol bencílico en presencia de NaH seguido de neutralización con resina ácida, remoción del exceso de BnOH por destilación bajo presión reducida y purificación cromatográfica.

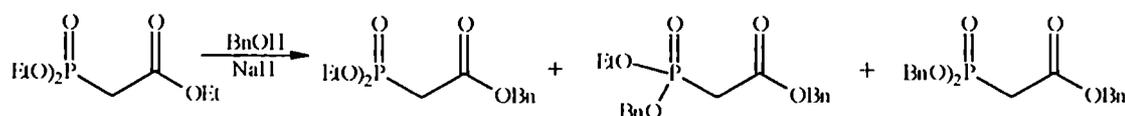
Con este procedimiento se obtuvo un líquido (**32**) de consistencia viscosa y de $\delta = 1,10 \pm 0,01$ g / ml que mostraba un espectro de RMN-¹H consistente con el de una mezcla de derivados bencilados del fosfonato reactante. La relación de áreas de las señales correspondientes a los grupos CH₂O de los residuos benciloxi ($\delta = 5,02 - 5,19$ ppm) y etiloxi ($\delta = 4,05 - 4,21$ ppm) resultó igual a Bn : Et = 1,30 : 1,00 por lo que pudo determinarse la composición media de la mezcla acorde a la fórmula (Et)_n(Bn)_mC₂H₂O₃P: si $n + m = 3$ y $m / n = 1,3$ entonces $n = 1,3$ y $m = 1,7$; en consecuencia el reactivo (**32**) tenía un peso molecular medio de 329,7 g / mol y los 2,78 g obtenidos en la preparación representaban un 77 % de rendimiento. Debido a la muy baja volatilidad de estos fosfonatos, el aislamiento de los componentes de la mezcla por destilación fraccionada es un procedimiento muy dificultoso, por lo que se decidió el uso de la mezcla obtenida y el aislamiento de los diversos productos resultantes de la reacción de HWE sobre la enulosa **21**.

Algunos aspectos que merecen destacarse acerca de la obtención de la mezcla de bencilfosfonatos por transesterificación son los siguientes:

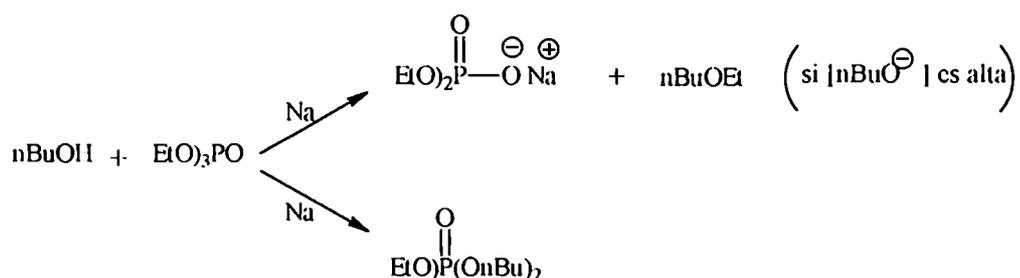
En primer término, la mayor reactividad del grupo éster carboxílico respecto del fosfónico permite transesterificaciones regioselectivas en fosfonoacetatos cuando se emplea 4-dimetilaminopiridina como catalizador; de esta manera Takano y colaboradores³⁸¹ lograron sintetizar el fosfonato **3.88** con 95 % de rendimiento:



Esta mayor reactividad diferencial permitía suponer que en la mezcla de fosfonatos obtenida el grupo carboxilo debía estar bencilado en todos los casos, distribuyéndose los grupos etilos remanentes únicamente entre los ésteres fosfónicos, es decir, probablemente la mezcla (32) estaba formada por los siguientes componentes:



En segundo lugar, la naturaleza y cantidad de catalizador de reacción eran dos factores de suma importancia: el uso de alcohol bencilico impedía el empleo de catálisis ácida dado la facilidad con la que transcurren reacciones del tipo de Friedel y Crafts. Por otra parte, una concentración muy elevada de base puede promover la ruptura de la unión C—OP en lugar del enlace CO—P del éster fosfónico, en forma análoga al comportamiento observado en la alcoholólisis (nBuOH) del fosfato de etilo (Et₃PO₄) en presencia de Na³⁸²:



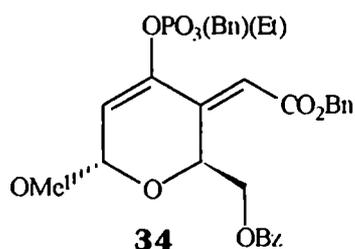
En esa síntesis de nBu₂EtPO₄ se encontró que la mejor relación de reactantes era nBuOH : Et₃PO₄ Na = 23 : 4 : 1, estequiometría que fue adoptada en la preparación de la mezcla de bencilfosfonatos.

Cuando la enulosa 21 disuelta en DME se trató con una solución preparada a partir de 0,75 ml (2,50 mmoles) de la mezcla 32 de bencilfosfonatos y NaH en DME se obtuvo un producto bruto de reacción que por ccd mostró la formación de tres compuestos principales de Rf = 0,73; 0,57 y 0,82 en orden decreciente de intensidad de revelado. Luego de aislar estos componentes a través de columna cromatográfica se midieron los espectros de RMN-¹H y ¹³C que mostraron estrecha

similitud entre sí y con los correspondientes al producto **30** (diferenciándose en la aparición de señales correspondientes a los radicales benciloxi incorporados).

Los tres compuestos se caracterizaron respectivamente como :

1. metil 4-C-[*E*-(benciloxicarbonil)metileno]-3-O-(*P*-benciloxi-*P*-etoxifosforil)-6-O-benzoil-2,4-didesoxi- α -D-*glicero*-hex-2-enopiranosido (**34**): Obtenido con 39 % de rendimiento, mostró actividad óptica ($[\alpha]_D = +28,8^\circ$) y el análisis de combustión coincidió con el calculado.

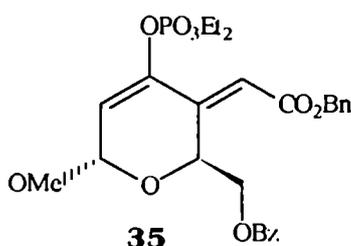


El espectro de RMN-¹H mostraba a campos bajos el multiplete correspondiente a los H-arílicos que integraba para 15 H y centrado en 5,11 ppm aparecía un multiplete correspondiente al grupo metileno de los radicales benciloxi que integraba para 4 H: ambas señales indicaban la incorporación de dos grupos bencilos en la molécula.

Estos grupos se diferenciaban claramente entre sí por las señales de sus metilenos en el espectro de RMN-¹³C: la señal corrida en 70,21 ppm aparecía como un doblete debido a la partición con el núcleo de fósforo (³J_{P-O-C} = 5,9 Hz) que indicaba la unión al éster fosfórico, mientras que la señal desplazada en 66,6 ppm aparecía como un singulete correspondiente al metileno del grupo benciloxicarbonilo unido al C-7.

El resto de la asignación espectral de RMN-¹H y ¹³C puede verse en la tabla 3.26.

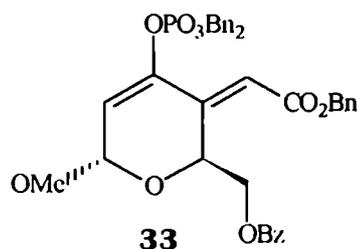
2. metil 4-C-[*E*-(benciloxicarbonil)metileno]-6-O-benzoil-2,4-dideoxi-3-O-(dietoxifosforil)- α -D-*glicero*-hex-2-enopiranosido (**35**): El segundo componente en importancia era el derivado monobencilado, obtenido con 27 % de rendimiento; era ópticamente activo ($[\alpha]_D = +33,6^\circ$) y el análisis de combustión coincidió con el calculado.



El espectro de RMN-¹H presentaba la señal de los H-arílicos con un área correspondiente a 10 H y un singulete desplazado en 5,12 ppm que integró para 2 H y se asignó como el grupo metileno del único radical benciloxi incorporado. Este mismo grupo metileno aparecía como un singulete desplazado en 66,59 ppm en el espectro de RMN-¹³C, confirmando la presencia del grupo benciloxicarbonilo.

La asignación espectral completa (RMN-¹H y ¹³C) puede verse en la tabla 3.26.

3. metil 4-C-[*E*-(benciloxicarbonil)metileno]-3-O-(dibenciloxifosforil)-6-O-benzoil-2,4-didesoxi- α -D-glicero-hex-2-enopiranosido (**33**): El componente minoritario y de mayor movilidad cromatográfica fue el derivado tribencilado, obtenido con 7 % de rendimiento. Era ópticamente activo ($[\alpha]_D = +29,9^\circ$) y el microanálisis estaba de acuerdo con el calculado para este derivado.



El espectro de RMN-¹H mostraba la señal de los H-arílicos con un área correspondiente a 20 H, mientras que el multiplete centrado en $\delta = 5,10$ ppm, correspondiente al grupo CH₂O de los radicales benciloxi integraba para 6 H. Estas dos señales, conjuntamente con la ausencia de señales para el grupo etoxilo, indicaban la presencia del derivado tribencilado. La asignación espectral completa (RMN-¹H y ¹³C) puede verse en la tabla 3.26.

Tabla 3.26: Asignación de los espectros de RMN-¹³C y ¹H para los compuesto **33**, **34** y **35**:

| | H-1 | H-2 | H-5 | H-6,6' | H-7 | MeO | EtO | PhCH ₂ O- | H-aril |
|-----------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|--|----------------------|--------------------|
| 33 | 6,06 (s) | 6,28 (s) | 4,90 (m) | 4,37 (m) | 6,09 (s) | 3,51 (s) | ----- | 5,04 - 5,17 (m) | 7,20 - 8,05 (m) |
| 34 | 6,13 (d) | 6,30 (d) | 4,82 (m) | 4,43 (m) | 6,15 (s) | 3,51 (s) | 1,27 (dt) CH ₃ 4,12 (dc) CH ₂ | 5,04 - 5,18 (m) | 7,20 - 8,06 (m) |
| 35 | 6,15 (s) | 6,26 (s) | 4,79 (m) | 4,42 (m) | 6,16 (s) | 3,46 (s) | 1,25 (dt) CH ₃ 4,09 (dc) CH ₂ | 5,12 (s) | 7,20 - 8,01 (m) |

| | C-1 | C-2 | C-3 | C-4 | C-5 | C-6 | C-7 | C-8 | MeO | EtO |
|-----------|-------|---------------|----------------|----------------|-------|-------|--------|--------|-------|--|
| 33 | 95,35 | 116,98 (d) | 144,49 (d)* | 142,07 (d)* | 66,03 | 65,73 | 114,30 | 166,32 | 56,16 | ----- |
| 34 | 95,38 | 116,91 (d) | 142,21 (d)* | 141,02 (d)* | 66,08 | 65,75 | 114,25 | 166,26 | 56,16 | 16,07 (d) CH ₃ 65,08 (d) CH ₂ |
| 35 | 95,38 | 116,71 (d) | 142,15 (d)* | 141,18 (d)* | 66,11 | 65,76 | 114,17 | 166,24 | 56,14 | 16,10 (d) CH ₃ 64,93 (d) CH ₂ |

* Las asignaciones pueden ser intercambiadas

3.3.11 Conclusiones

Los resultados presentados indican un camino alternativo para la reacción de HWE y constituyen la primera evidencia de reordenamiento fosfonato-fosfato a través de anillos de cinco miembros en este tipo de reacciones.

Las características más destacables son:

- a) La fosforilación del oxígeno enólico en C-3
- b) La estereoespecificidad observada.

Aún cuando los fosfonatos son mucho más reactivos que los fosforanos, lo que los hace más eficientes en las reacciones con cetonas impedidas, la reacción con cetonas cíclicas no son tan estereoselectivas como con aldehídos. En el caso de las 3,4-enulosas utilizadas en las reacciones de HWE, la estereoselectividad observada no puede atribuirse a los sustituyentes presentes en el anillo ni tampoco a una isomerización $Z \rightarrow E$ catalizada por base.

El mecanismo propuesto para el curso anómalo de la reacción está basado en antecedentes de reordenamientos fosfonato-fosfato y de la química del fósforo. Luego de producida la adición del enolato fosfonoacético al carbonilo cetónico tendría lugar la migración O3→O4 del grupo benzoilo seguida de O-fosforilación intramolecular del 3-cetoenolato liberado; finalmente, a través de una eliminación estereocontrolada de benzoato, se forma el doble enlace alquénico exocíclico de geometría E . Esta secuencia de transformaciones permite explicar los productos obtenidos en diferentes condiciones experimentales y también otros resultados anómalos descritos en la literatura.

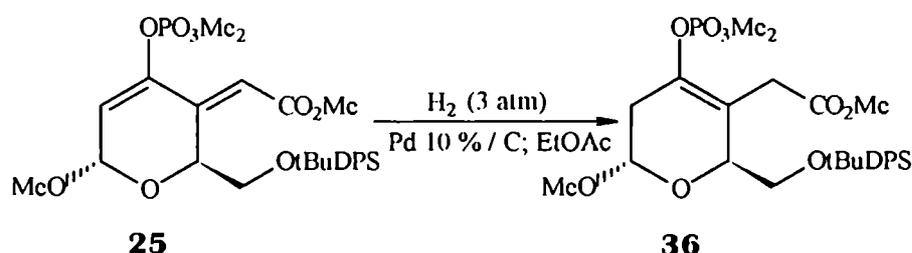
3.4 Hidrogenación de los Dienopiranosídeos Sintetizados.

En general los azúcares insaturados preparados por reacciones de Wittig (ó relacionadas), son intermediarios sintéticos de gran importancia en la preparación de una gran variedad de azúcares ramificados ó de cadena larga. Por lo general, el doble enlace olefínico introducido es posteriormente transformado *via* reacciones de adición, principalmente hidratación, hidroxilación ó hidrogenación.

3.4.1 Hidrogenaciones Empleando Catalizadores Heterogéneos

3.4.1.1 Hidrogenación catalítica de metil 6-O-(*t*-butildifenil)silil-2,4-didesoxi-4-C-[*E*-(metoxicarbonil)metileno]-3-O-dimetoxifosforil- α -D-glicero-hex-2-enopiranosido (25) en presencia de Pd 10 % / C ó Ni (Ra). Obtención de metil 6-O-(*t*-butildifenil)silil-2,4-didesoxi-4-C-[(metoxicarbonil)metil]-3-O-(dimetoxifosforil)- α -D-glicero-hex-3-enopiranosido (36) y de metil 6-O-(*t*-butildifenil)silil-2,4-didesoxi-4-C-[(metoxicarbonil)metil]-3-O-(dimetoxifosforil)- α -D-*lixo*-hexopiranosido (37):

Una solución de 25 en EtOAc : MeOH = 5 : 2 se trató con H₂ bajo una presión inicial de 350 kPa (medida a temperatura ambiente), en presencia de Pd 10 % / C y con agitación enérgica en equipo Parr para baja presiones. Al cabo de tres horas no se detectó por ccd material de partida. El producto mayoritario presentaba baja movilidad (R_f = 0,34). Luego de una rápida purificación por columna cromatográfica se obtuvo, con 77 % de rendimiento, un producto siruposo con bajo poder rotatorio ($[\alpha]_D^{20}$ = + 5,49 °), que fue caracterizado como el derivado de hidrogenación parcial 36:



El análisis elemental coincidió con el calculado para esa estructura.

El espectro de RMN-¹H era muy simple y no mostraba señales de H-olefínico. Los protones pertenecientes al esqueleto piranosico se agrupaban en tres sistemas de spin fácilmente identificables:

El primer sistema incluía a campos bajos un doblete centrado en 5,08 ppm que integraba para un protón con ³J_{H11,H12} = 3,0 Hz y que se asignó como la señal para el H-1. Respecto del espectro de RMN-¹H del sustrato 25, donde el H-alílico aparece desplazado en 6,12 ppm, en el derivado hidrogenado el H-1 goza una protección que se manifiesta en un desplazamiento de 1,04 ppm hacia campos altos, comparación que permitía suponer que en el producto hidrogenado el H-1 no ocupaba una posición alílica y, por lo tanto, el C-2 era un grupo metileno. Esta situación se confirmaba con la aparición a campos altos de dos dobletes que integraban para un hidrógeno cada uno y que se asignaron como las señales para los H-2 y H-2': centrado en 2,31 ppm se asignó al H-2 con J_{H11,H12} = 3,0 Hz y J_{H12,H12'} = 15,8 Hz, mientras que desplazado en 2,42 ppm se asignó al H-2' que presentaba J_{H12,H12'} = 15,8 Hz y otra partición de 9,2 Hz que se asignó como una constante de acoplamiento de

largo alcance (4 enlaces) con el núcleo de fósforo unido al oxígeno en C-3, como se verá más adelante. Se completaba así el primer sistema de spin.

El segundo sistema de spin se ubicaba en forma inmediata a partir del multiplete centrado en 3,71 ppm que integraba para 2H y que corresponden a los H-6,6'; acoplado a estos aparecía la señal del H-5 como un doble doblete centrado en 4,19 ppm con constantes de partición $J_{115,116} = 6,1$ y $J_{115,116} = 8,9$ Hz.

El tercer y último sistema de spin incluía sólo dos protones desplazados hacia campos altos, que se centraban como dobletes en 3,09 y 3,38 ppm y presentaban una constante de acoplamiento de 16,2 Hz, valor típico de una partición geminal, por lo que se asignaron como H-7 y H-7' respectivamente.

El resto de las señales correspondían a grupos funcionales adyacentes y se asignaron como: H-arílico, multiplete centrado en 7,54 ppm con área correspondiente para 10 protones (grupo *t*-butildifenilsilano); grupos metoxilos unidos al fosforilo, que aparecían como dos dobletes centrados en 3,78 y 3,83 ppm que integraban para 3 protones cada uno y que se distinguían por las particiones $^3J_{PH}$ con el núcleo de ^{31}P ; grupo metoxilo aglicónico, singulete desplazado en 3,41 ppm y grupo metoxicarbonilo, también singulete corrido en 3,69 ppm; ambas señales integraban para tres protones cada una; por último se registraba un intenso singulete desplazado en 1,06 ppm que integraba para 9 hidrógenos y correspondía al grupo *t*-butilo del grupo protector sililado en HO-C6.

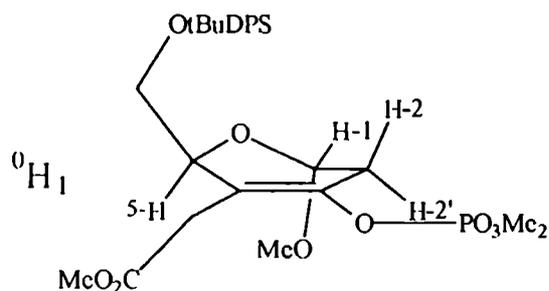
La ausencia de señales de H unido a C-3 y C-4, conjuntamente con la falta de particiones vecinales de los H-7, 7', hacían suponer la presencia de un doble enlace olefinico uniendo los C-3 y C-4.

El espectro de RMN- ^{13}C confirmaba esta hipótesis ya que aparecían dos dobletes desplazados hacia campos bajos y que se correspondían con señales de C-alquenilico: centrado en 114,85 ppm y con $^3J_{P-C4} = 11,2$ Hz, resonaba el C-4, mientras que en 145,46 ppm y con $^2J_{P-C3} = 6,6$ Hz lo hacía el C-3. En 170,67 ppm aparecía el C-8 carboxílico, entre 127,5 y 136,6 ppm daban señales los C-arílicos; en 97,98 ppm aparecía el C-1 (anomérico), mientras que el único metino O-sustituido resonaba en 68,02 ppm y se asignó como C-5.

La molécula presentaba tres metilenos (identificados por RMN- ^{13}C secuencia DEPT 135) que se asignaron según: 65,96 ppm (C-6); 31,22 (C-2) y 29,98 ppm (C-7) además de cinco grupos metilos de diferente entorno electrónico: 26,82 ppm (grupo *t*-butilo); 54,93 y 54,66 (metoxifosforilo); 51,87 (metoxicarbonilo) y 55,49 (metoxilo aglicónico). El espectro se completaba con la señal desplazada en 19,29 ppm correspondiente al C-cuaternario del grupo *t*-butilo.

Estas evidencias espectrales coincidían con la estructura para el derivado parcialmente hidrogenado **36** donde la posición del doble enlace olefinico necesariamente proviene de un proceso de migración.

El análisis conformacional mostró que el conformero 0H_1 era el más estable en virtud de la estabilización generada por la disposición axial del metoxilo anomérico (efecto anomérico) y la orientación pseudoecuatorial del sustituyente en C-5.



Por cálculo semiempírico de optimización geométrica de **36** empleando el programa PM3, se obtuvo una estructura de mínima energía con conformación de semisilla 0H_1 que disponía al grupo dimetoxifosforilo antiperiplanar al C-4, con un ángulo diedro $\theta_{P-O3-C3-C4} = -178,62^\circ$, orientación que da cuenta del elevado valor de ${}^3J_{P-C4} = 11,2$ Hz medido en el espectro de RMN- ${}^{13}C$ y que se correlacionaba bien con el ${}^3J_{P-C4}$ calculado a partir de la ecuación de Davies y Sadikot³⁸³:

$${}^3J_{P-C} = 6,4 \cos^2\theta - 1,3 \cos\theta + 1,2$$

que aplicada al $\theta_{P-O3-C3-C4} = -178,62^\circ$, arroja un valor de ${}^3J_{P-C4} = (8,9 \pm 0,2)$ Hz.

Sin embargo, la aplicación de la misma ecuación para el cálculo de la partición del C-2 con el ${}^{31}P$ (ángulo diedro $\theta_{P-O3-C3-C2} = +3,06^\circ$ (PM3) predijo un valor de ${}^3J_{P-C2} = 6,3$ Hz: el hecho de haber observado un singulete para el C-2 coincide con la mayor aptitud del doble enlace olefinico en transmitir acoplamiento escalares P—C1'a.

La ubicación del núcleo de ${}^{31}P$, muy próxima al plano ecuatorial de la molécula puede ser, además, la responsable del acoplamiento de largo rango ${}^4J_{P-H2'} = 9,2$ Hz, ya que como es sabido, los acoplamiento a cuatro enlaces son muy sensibles a la orientación de los núcleos y son máximos cuando los cinco núcleos (en este caso P-O3-C3-C2-H2') son coplanares³⁸⁴.

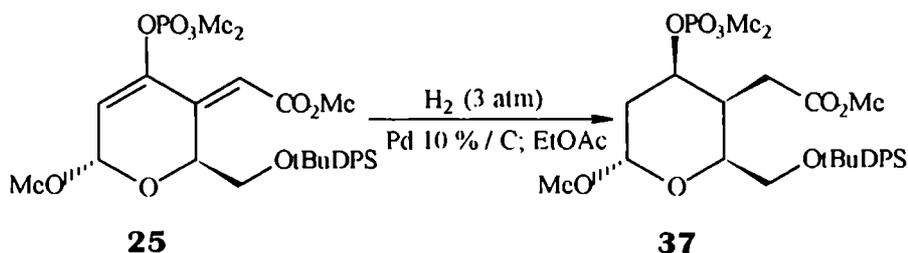
En el espectro de RMN- 1H , la disposición pseudoecuatorial del H-2' es también confirmada por el mayor desplazamiento químico mostrado respecto del H-2 pseudoaxial.

El mismo compuesto **36** se obtuvo por hidrogenación catalítica de **25** bajo 3 atm. de hidrógeno en presencia del catalizador de Pearlman³⁸⁵ ($Pd(OH)_2$ 20 % / C) ó de Ni de Raney (grado de actividad W-7)³⁸⁶ en metanol.

En este último caso, se usó una relación de 2,64 g de Ni(Ra) por mmol de sustrato **25**.

Sin embargo, cuando la cantidad de Ni(Ra) W-7 empleada se elevó a 9,3 g (3,5 veces la relación anterior) por mmol de sustrato **25**, se detectaba por ccd la formación de dos productos junto a trazas de otros compuestos no identificados.

Los compuestos mayoritarios fueron aislados por CLAR empleando una columna cromatográfica de sílica modificada (fase nucleosil NH₂) e identificados. El de mayor movilidad cromatográfica resultó ser **36** (44 % de rendimiento). La otra fracción significativa contenía 91 mg (25 % de rendimiento) de un producto caracterizado como el derivado tetrahidrogenado de configuración *lixo* **37**. Este compuesto era ópticamente activo ($[\alpha]_D = + 67,38^\circ$) y el análisis elemental coincidió con el calculado para esa estructura.



El espectro de RMN-¹H era substancialmente más complejo que el medido para el dihidroderivado **36** y, respecto de este, se observaban dos señales más que integraban para un protón cada una, indicando la perhidrogenación del sistema diénico del sustrato. Desplazado en 4,85 ppm aparecía un singulete asignado como H-1 y centrado en 4,62 ppm se veía un doble triplete con particiones pequeñas, que se asignó como el H-3. En ésta señal se medían constantes de acoplamiento $J_{H4,H3}$ y $J_{H2',H3}$ de 2,2 Hz y una partición con el átomo de fósforo $^3J_{P-H3} = 4,2$ Hz. De particular interés es el valor pequeño del acoplamiento con el H-4 que corresponde a una partición entre H-vecinales del tipo ecuatorial-axial (ó *trans*-diecuatorial) en anillos piranósicos²⁴⁵ y que permitió confirmar la estereoquímica del producto según se verá más adelante.

Entre 3,74 y 3,85 ppm se situaba un multiplete que integraba para 3H y que se asignó como la superposición de señales para H-5, 6 y 6'; mientras que en 3,14 ppm se centraba un multiplete correspondiente a un hidrógeno que se asignó como la señal del H-4.

La complejidad de estas señales no permitió medir el valor de la partición $^3J_{H4-H5}$ que hubiera sido de importancia para determinar la configuración del centro quiral formado en C-4.

Las señales correspondientes al anillo piranósico se completaban con los hidrógenos unidos al C-2: en 1,77 ppm se veía un doble-doblete correspondiente al H-2' ecuatorial, partido en 2,2 Hz con el H-3 y en 10,7 Hz con el H-2 axial, este a su vez era un doblete centrado en 1,27 ppm.

Los hidrógenos pertenecientes a la ramificación del hexopiranosido aparecían como doble dobletes centrados en 2,90 ppm y 2,64 ppm que mostraban la partición geminal característica de 16,9 Hz, además de las particiones con el H-4 vecinal.

La configuración *lixo* para el derivado 37 fue inequívocamente asignada por los resultados observados en un espectro bidimensional de correlación dipolar homonuclear³⁴⁷. En este se obtiene una matriz simétrica de señales, donde los picos que están fuera de la diagonal correlacionan spines que presentan acoplamiento dipolar ó efecto nuclear Overhauser (e. n. O.)³⁴⁸ entre dos ó más núcleos (en este caso protones) que se encuentran suficientemente cercanos en el espacio.

Este experimento mostró que los únicos núcleos pertenecientes al anillo piranósico que se correlacionaban eran el H-3 con el H-5 (este último unido al C-5 de configuración conocida) en disposición 1,3-diaxial y el H-2 (axial, en cara β) con el H-7 del apéndice catenario en C-4. En particular esta última correlación sólo era posible si dicho apéndice catenario se dispone axialmente dejando al H-4 en disposición ecuatorial y alejado de otros protones distantes, razón por la cual no muestra e. n. O. Además, el H-7 presenta un acoplamiento vecinal con el H-4 de 10,7 Hz, consistente con una disposición *anti* que ubica al H-7 por encima del anillo piranósico (cara β) y próximo al H-2 axial (ver proyección de Newman en figura 3.21).

Por otro lado, la disposición axial del H-3 (deducida por el e. n. O.) conjuntamente con el pequeño valor del acoplamiento vecinal con H-4, confirma la relación axial-ecuatorial entre éstos núcleos. De esta manera quedó determinada la configuración y la conformación ⁴C₁ del derivado 37.

El resto de las señales pueden encontrarse en tabla 3.27

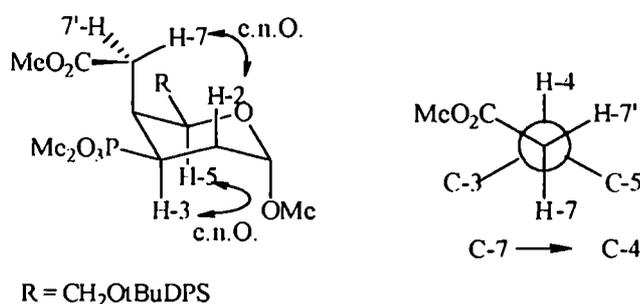


Figura 3.21

El espectro de RMN-¹³C no presentó señales de C-olefinico y las diferencias más notables respecto del espectro del derivado dihidrogenado 36 eran la aparición de las señales desplazadas en 69,32 y 40,27 ppm correspondientes a los C-3 y C-4 respectivamente. La asignación completa puede verse en tabla 3.27

Tabla 3.27: Asignación espectral de RMN-¹H y ¹³C del compuesto **37** (δ, ppm)

| H-1 | H-2 | H-2' | H-3 | H-4 | H-5, 6, 6' | H-7 | H-7' | MeO (aglic) | MeO (fosf) | MeO (C-8) | Me ₃ C |
|-------------|-------------|--------------|--------------|-------------|-------------------|--------------|--------------|----------------|--------------------|--------------|-------------------|
| 4,85 (s) | 1,27 (d) | 1,77 (dd) | 4,62 (dt) | 3,14 (m) | 3,74 -3,85 (m) | 2,64 (dd) | 2,90 (dd) | 3,50 (s) | 3,67 y 3,65 (d) | 3,72 (d) | 1,05 (s) |

| C-1 | C-2 | C-3 | C-4 | C-5 | C-6 | C-7 | C-8 | MeO (aglic) | MeO (fosf) | MeO (C-8) | <i>t</i> -Bu |
|--------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|----------------|------------------|--------------|------------------|
| 100,09 | 34,70 | 69,32 | 40,27 | 65,91 | 63,38 | 29,67 | 172,03 | 55,79 | 54,95 y 55,06 | 51,81 | 26,65 y 19,16 |

Esta serie de resultados revelaban que la hidrogenación catalítica heterogénea de **25** no conduce al producto tetrahidrogenado con configuración *ribo* esperado. En particular, el último ensayo descrito mostró que la adición *syn* completa de H₂ se producía por la cara α de la molécula, *a priori* la de mayor impedimento estérico para generar el derivado de configuración *lixo*.

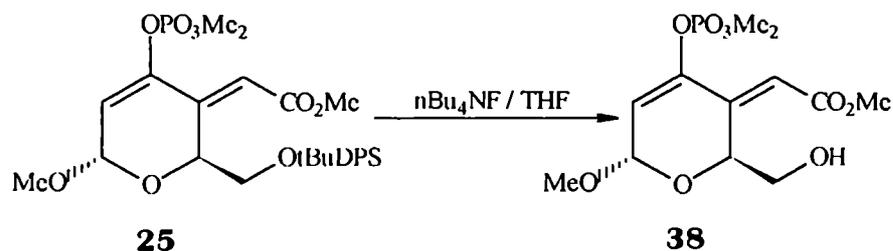
3.4.1.2 Desililación de metil 6-O-(*t*-butildifenil)silil-2,4-didesoxi-4-C-[*E*-(metoxicarbonil)metileno]-3-O-dimetoxifosforil-α-D-*glicero*-hex-2-enopiranosido (**25**). Síntesis de metil 2,4-didesoxi-4-C-[*E*-(metoxicarbonil)metileno]-3-O-dimetoxifosforil-α-D-*glicero*-hex-2-enopiranosido (**38**).

Es conocido que un grupo hidroxilo próximo a un doble enlace puede dirigir el curso estereoquímico de la adición de H₂, aún cuando esté ubicado en la cara de la molécula que presenta mayor impedimento estérico para adsorberse a la superficie del catalizador³⁸⁹. Este fenómeno ha sido notado por Dart y Hensbest³⁹⁰, quienes lo han llamado “efecto ancla” y fue verificado por Nishimura y Mori en la hidrogenación de olefinas esteroidales³⁹¹. Se ha encontrado que un grupo hidroxilo situado en el carbono alílico de un anillo de 5 ó 6 miembros puede exhibir un efecto “anclaje” importante sobre catalizadores de Ni, pero con otros metales el efecto estérico es el factor dominante de la estereoselectividad³⁸⁹.

Si se consideraban estos antecedentes era lógico probar la hidrogenación catalítica heterogénea del derivado desililado en el H₁O C-6 de **25** en presencia de Ni(Ra) W-7. El efecto ancla de ese grupo hidroxilo facilitaría la adsorción de **25** al catalizador por su cara β y por consiguiente la obtención del *ribo* derivado.

El reactivo más ampliamente usado en la remoción de silil-éteres¹⁹²; es el $n\text{Bu}_4\text{NF}$ 1,0 M en THF seco, cuyo funcionamiento está basado en la facilidad de formación del enlace Si—F en condiciones suaves.

Cuando una solución de metil 6-O-(*t*-butildifenil)silil-2,4-didesoxi-4-C-[*l*-(metoxicarbonil)metileno]-3-O-dimetoxifosforil- α -D-*glicero*-hex-2-enopiranosido (**25**) disuelto en THF seco se trató con 2,5 equivalentes de $n\text{Bu}_4\text{NF}$ en THF, se obtuvo luego de una hora de agitación a temperatura ambiente una mezcla bruta de reacción que por ccd presentó una mezcla compleja de productos. Sin embargo, luego de procesar el bruto de reacción y purificarlo por ccd preparativa se obtuvo, con 16 % de rendimiento, una fracción enriquecida en un compuesto ópticamente activo ($[\alpha]_D = +51,7^\circ$) que se caracterizó espectroscópicamente como el derivado desililado **38**



El espectro infrarrojo mostraba una señal ancha e intensa entre 3250 y 3620 cm^{-1} correspondiente al HO C-6 además de las señales de C=O a 1730 cm^{-1} (éster carboxílico en C-8) y de fosforilo (P=O) a 1295 cm^{-1} .

El espectro de RMN-¹H era muy similar al medido para **25** y la única diferencia notoria era la ausencia de señales de H-arílico y el singulete del grupo *t*-butilo, ambas pertenecientes al grupo protector que había sido removido; además se observaba una señal ensanchada que integraba para un protón y que se asignó como el H-hidroxílico.

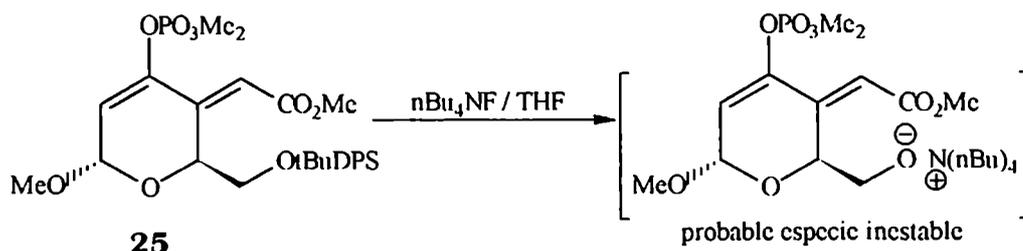
El espectro de RMN-¹³C también coincidía con el correspondiente a la estructura propuesta. La asignación completa de los espectros de RMN-¹H y ¹³C se detalla en tabla 3.28

Tabla 3.28: Asignación espectral de RMN-¹H y ¹³C del compuesto **38** (δ , ppm)

| H-1 | H-2 | H-5 | H-6, 6' | H-7 | MeO (aglic) | MeO (fosf) | MeO (C-8) | HO |
|------|------|------|-------------|------|-------------|-------------|-----------|------|
| 6,11 | 6,26 | 4,56 | 3,59 - 3,81 | 6,27 | 3,53 | 3,78 y 3,75 | 3,85 | 1,65 |

| C-1 | C-2 | C-3 | C-4 | C-5 | C-6 | C-7 | C-8 | MeO (aglic) | MeO (fosf) | MeO (C-8) |
|-------|--------|--------|--------|-------|-------|--------|--------|-------------|---------------|-----------|
| 95,24 | 117,98 | 141,25 | 141,83 | 68,35 | 64,38 | 113,49 | 166,13 | 56,14 | 54,24 y 54,22 | 52,68 |

La elevada proporción de subproductos formados probablemente se deba a la sensibilidad del sustrato al medio fuertemente básico que se genera durante la reacción como así también al carácter fuertemente nucleofílico del ion fluoruro en medio aprótico.



Se han publicado algunos ejemplos de sistemas que se degradan por el uso de este reactivo³⁹³.

A los fines del rendimiento, es útil tener presente que las propiedades que tiene el catión nBu_4N^+ como agente de transferencia de fase pueda contribuir a la pérdida parcial de producto durante los lavados posteriores a la interrupción de la reacción.

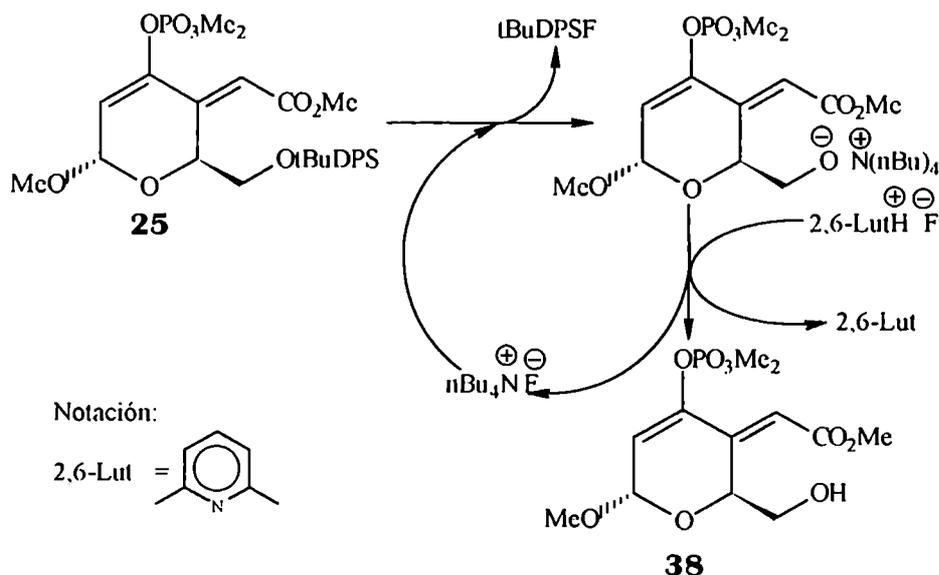
De esta manera se hacía necesario el empleo de un reactivo prótico que neutralice la alcalinidad que se generaba y la nucleofilicidad del anión fluoruro. Por otra parte, no podía ser excesivamente ácido ya que el sustrato **25** poseía grupos funcionales lábiles a dicho medio. En un primer intento se preparó una solución de fluoruro de 2,6-lutidonio en MeNO_2 (por agregado de HF 50 % p/p a una solución de 2,6-lutidina en MeNO_2) y se disolvió $\text{nBu}_4\text{NF} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$. Cuando el compuesto **25** se hizo reaccionar con este reactivo, se recuperó casi cuantitativamente de la mezcla de reacción luego de varios días de agitación a temperatura ambiente. Era muy probable que la baja reactividad del ion F^- se debía a la fuerte solvatación con las moléculas de agua presentes en el medio (energía de unión $\text{F}-\text{H} = 27 \text{ Kcal} / \text{mol}$). El reactivo exigía como condición adicional ser anhidro. Se trató la solución antes preparada con exceso de tamices moleculares (3 Å) durante una semana previa al uso. Como resultado se obtuvo una solución que daba negativo el ensayo de Boer para ion fluoruro (*S*-alizarina / ZrO^{++}) debido a que los silicatos que constituyen la trama cristalina del deshidratante³⁹⁴ usado habían consumido al reactivo.

Se volvió a preparar una solución con los mismos componentes que la anterior, pero esta vez en medio anhidro: el fluoruro de 2,6-lutidonio se obtuvo por burbujeo de HF (g) en una solución de 2,6-lutidina en MeNO_2 y el $\text{nBu}_4\text{NF} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ se deshidrató por destilación azeotrópica siguiendo el método descrito por Kraus y colaboradores³⁹⁵.

Cuando se ensayó el reactivo sobre una solución de **25** en MeNO_2 seco bajo atmósfera de N_2 no se detectó por ccd sustrato luego de tres horas de reacción (temperatura ambiente) y se observaba la formación de al menos ocho componentes de los cuales el de $R_f = 0,13$ revelaba en forma más

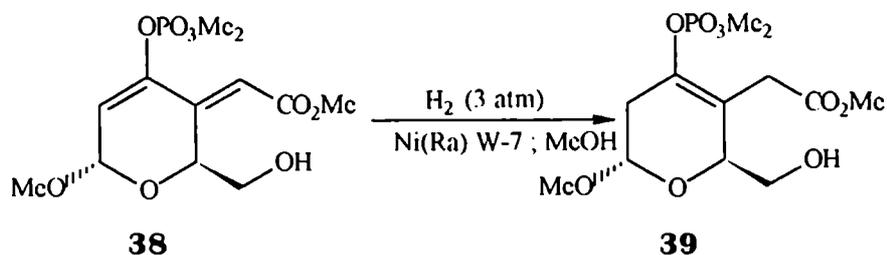
intensa. Luego de purificar por columna cromatográfica se obtuvo el producto deseado con 38 % de rendimiento.

Probablemente el siguiente esquema represente las transformaciones que tienen lugar durante la desililación. Se propone al ion tetrabutilamonio como portador del ion F^- reactivo debido a la mayor alcalinidad del catión y por lo tanto, mayor disociación con el ion fluoruro:



3.4.1.3 Hidrogenación catalítica de metil 2,4-didesoxi-4-C-[*E*-(metoxicarbonil)metileno]-3-O-dimetoxifosforil-- α -D-*glicero*-hex-2-enopiranosido (38). en presencia de Ni (Ra). Obtención de metil 2,4-didesoxi-4-C-[(metoxicarbonil)metil]-3-O-(dimetoxifosforil)- α -D-*glicero*-hex-3-enopiranosido (39) :

Cuando una solución metanólica de metil 2,4-didesoxi-4-C-[*L*-(metoxicarbonil)metileno]-3-O-dimetoxifosforil-- α -D-*glicero*-hex-2-enopiranosido (38) se trató con Ni(Ra) W-7 (2,63 g / mmol de sustrato) bajo una presión de H_2 de 415 kPa se obtuvo un único compuesto que luego de ser aislado cromatográficamente se caracterizó espectroscópicamente como el derivado parcialmente hidrogenado 39. Este compuesto resultó ligeramente dextrorrotatorio ($[\alpha]_D = +2,91^\circ$) y el rendimiento de la preparación alcanzó el 72 %.



Al igual que en el caso del análogo sililado **36**, el espectro de RMN-¹H medido para **39** resultó muy simple, con tres sistemas de spin fácilmente identificables: el formado por los H-1, H-2' (cara α) y H-2 (cara β), de estas últimas dos señales, el H-2' se caracterizaba por ser el más desplazado y presentar la partición de largo rango con el núcleo de fósforo; el multiplete que incluye los H-5, H-6 y H-6' y por último el que comprende a los H-7 y H-7', éstos últimos aparecen como dobletes característicos con $J_{gem} = 16,3$ Hz. La asignación completa está dada en la tabla 3.29:

Tabla 3.29: Asignación espectral de RMN-¹H del compuesto **39** (δ, ppm)

| H-1 | H-2 | H-2' | H-5, 6, 6' | H-7 | H-7' | MeO (aglic) | MeO (fosf) | MeO (C-8) | HO |
|------|------|------|-------------|------|------|-------------|-------------|-----------|------|
| 5,12 | 2,63 | 2,67 | 4,39 - 4,48 | 3,12 | 3,40 | 3,44 | 3,87 y 3,84 | 3,72 | 1,63 |

3.4.1.4 Migración del doble enlace olefínico durante la hidrogenación catalítica heterogénea.

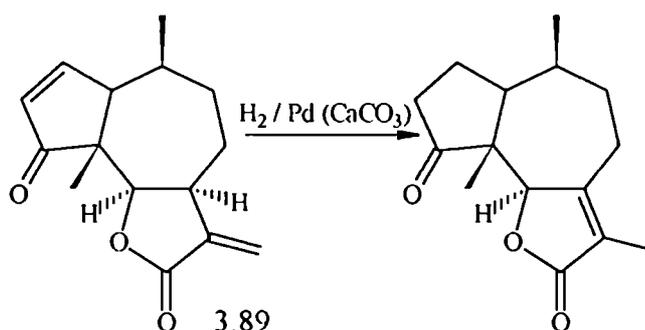
Un primer examen de las propiedades químicas que mostró el sistema diénico presente en **25** ó en **38** frente a la hidrogenación catalítica heterogénea permitía concluir que el comportamiento más favorecido era la hidrogenación parcial con migración del doble enlace para generar una olefina tetrasustituída resistente a una posterior hidrogenación. Este comportamiento se observó en todos los casos en los que se emplearon catalizadores de Pd.

Estos resultados coinciden con algunas propiedades conocidas del paladio. En general, el Pd es más selectivo que el Pt en la hidrogenación parcial de diolefinas (conjugadas o no). Así, se encontró que el Pd era el metal más selectivo en la reducción de dobles enlaces olefínicos no conjugados de ácidos grasos en presencia de ácidos grasos con dobles enlaces olefínicos conjugados³⁹⁶, mientras que fue completamente selectivo para pasar 1,3-butadieno a buteno³⁹⁷.

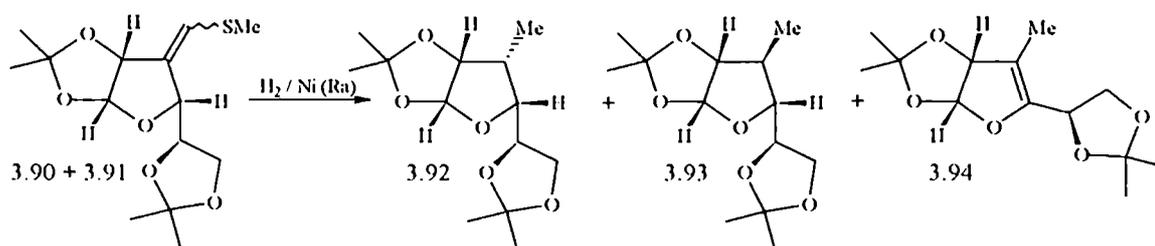
Por otra parte, es reconocido que la migración del doble enlace alquénico durante la hidrogenación son procesos probablemente muy comunes y habituales, pero a menos que se usen trazadores³⁹⁸ ó se observe una pérdida de quiralidad en el producto ó simplemente que el isómero formado sea apreciablemente menos reactivo y resista las condiciones de reacción, no hay evidencias de esa migración si la hidrogenación es completa³⁹⁹. Nishimura y colaboradores⁴⁰⁰ encontraron que de

los metales del grupo del platino (no soportados) la actividad para promover la migración decrece en el orden $\text{Pd} \gg \text{Ru} > \text{Rh} > \text{Pt} > \text{Os} > \text{Ir}$. Asimismo las formas más activas de Ni(Ra) exhiben mayor tendencia que el Rh en catalizar la isomerización, pero el Ni(Ra) envejecido es mucho menos activo a este respecto⁴⁰¹. Por ejemplo, se encontró que la reducción del (-)-3,7-dimetil-1-octeno sobre PtO_2 resultó con un 3 % de racemización, pero sobre cantidades variables de Pd / C, el producto era un 43 a 52 % racémico⁴⁰².

Una consecuencia muy frecuente de la migración del enlace olefínico es la formación de una olefina tetrasustituída, la cual sólo puede ser hidrogenada con dificultad; a modo de ejemplo pueden citarse las hidrogenaciones hechas sobre algunas lactonas sesquiterpénicas como histerina⁴⁰³ (3.89), ambrosina⁴⁰⁴, helenalina⁴⁰⁵, mexicana⁴⁰⁵, etc.

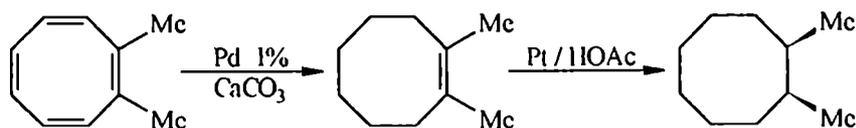


Asimismo, la desulfuración de los derivados tiovinílicos furanósicos 3.90 y 3.91 con Ni(Ra) no sólo rindió el producto esperado 3-desoxi-1,2:5,6-di-O-isopropilidén-3-C-metil- α -D-gulofuranosa 3.92 y su D-galacto epímero 3.93 en relación 11 : 4, sino que también se formó (en bajo porcentaje) la olefina tetrasustituída 3.94⁷²:

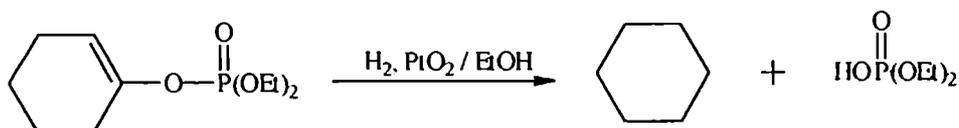


Corson ha establecido una correlación entre la estructura de la olefina y la velocidad de hidrogenación⁴⁰⁶: la regla más general es que la velocidad de hidrogenación decrece con el aumento del número y volumen de los sustituyentes adyacentes al doble enlace, lo que da cuenta de la inercia de las olefinas tetrasustituídas en ser hidrogenadas.

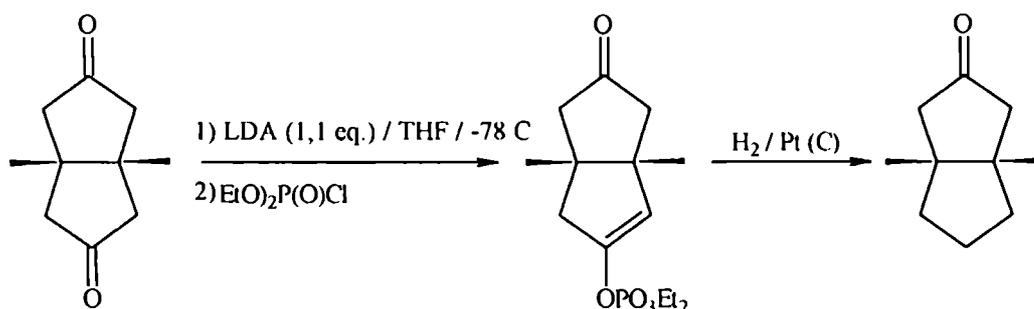
Es conocida la mayor capacidad que tiene el Pt respecto del Pd para reducir dobles enlaces tetrasustituídos; por ejemplo, el 1,2-dimetilciclooctatetraeno sólo absorbió tres equivalentes molares de H₂ con Pd 1 % / CaCO₃, pero la reducción se completó en presencia de Pt / HOAc⁴⁰⁷:



En nuestro caso no podía usarse Pt para hidrogenar los derivados **36** ó **39** ya que el Pt cataliza efectivamente la hidrogenólisis de vinil fosfatos para liberar alcanos⁴⁰⁸:



De hecho, la hidrogenación de vinilfosfatos es un método suave empleado en la reducción de cetonas a alcanos⁴⁰⁹:



Los resultados experimentales encontrados en los ensayos de hidrogenación catalítica heterogénea realizados sobre **25** y **38** pueden racionalizarse si se tienen en cuenta algunos elementos del mecanismo propuesto para este tipo de reacciones.

El rápido desarrollo de catalizadores metálicos solubles y los resultados obtenidos del estudio de reacciones sobre superficies sólidas ha permitido avanzar en el mecanismo de la catálisis heterogénea^{410, 411, 412}. Las propiedades espectroscópicas de reactantes (e intermediarios) adsorbidos en una superficie sugieren similitudes estructurales a las presentadas en un complejo organometálico soluble, por lo que se supone que las reacciones son análogas^{413, 414}.

Un modelo simple de la topografía de una superficie metálica es el que la asemeja con terrazas planas, discontinuadas por escalones que a su vez pueden sufrir cortes (esquinas)⁴¹⁵ (ver figura 3.22).

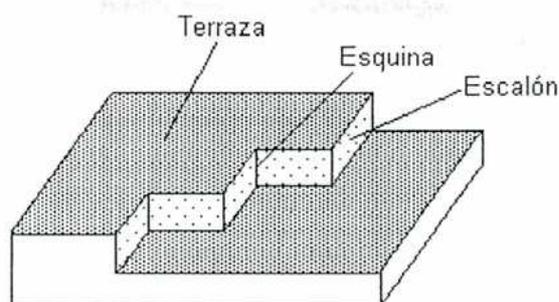
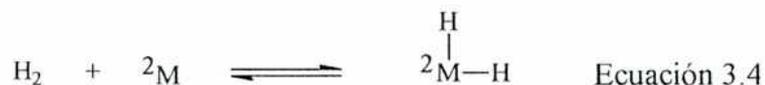


Figura 3.22

Como consecuencia, la superficie de una partícula metálica presenta un arreglo de átomos que difieren en el número de coordinación según sea la localización de éstos en los diferentes defectos superficiales⁴¹³. Si se considera un número de coordinación máximo igual a seis (arreglo octaédrico), un átomo en la superficie de un metal puede tener de uno a tres sitios de coordinación vacantes en los que puede unirse un ligando monodentado⁴¹⁶.

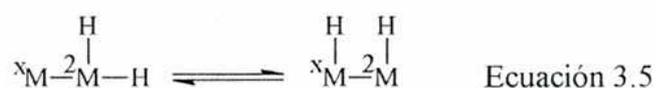
La hipótesis mecanística es que las reacciones elementales que tienen lugar sobre esos sitios metálicos se suponen iguales a las que ocurren en complejos organometálicos solubles que poseen análoga unidad estructural⁴¹⁴.

Por ejemplo, la disociación de H_2 sobre una superficie metálica puede involucrar un único átomo que tenga al menos dos sitios de coordinación (ecuación 3.4)



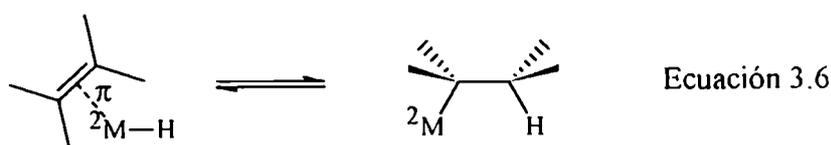
Notación : xM simboliza al átomo de metal con número de coordinación x

Sin embargo, en la zona de escalones y esquinas aumenta la probabilidad de que un ligando interactúe con varios átomos metálicos y se hace más eficiente la adsorción. Por ejemplo, el H_2 se disocia mucho más rápidamente sobre una superficie muy escalonada como la presentada por el Pt que en superficies con terrazas extensas⁴¹³. En las zonas discontinuas, además, la migración de átomos de hidrógeno es más eficiente y el proceso puede representarse como muestra la ecuación 3.5:

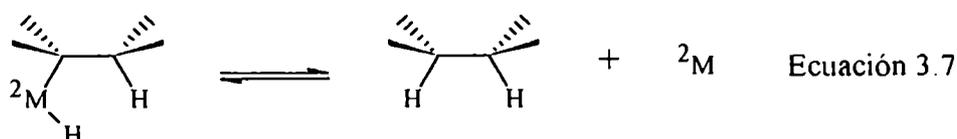


Luego un sitio de coordinación vacante puede ser ocupado por un alqueno (vía formación de un π -complejo), y si el metal contiene átomos de hidrógeno, puede tener lugar la inserción con

formación de los enlaces C—H y M—C (radical alquilo unido al metal), tal como muestra la ecuación 3.6:



Si al mismo átomo metálico se unen un radical alquilo y un átomo de hidrógeno, puede tener lugar la eliminación reductiva y liberación del alcano (ecuación 3.7):



Sin embargo, si el radical es alílico y está unido a un átomo metálico con tres sitios de coordinación (3M) (ó a un sitio biatómico del tipo $^xM-^2M$) tal que se favorece la π -coordinación del enlace olefínico (actuando el sustrato como ligando bidentado), la incorporación de un átomo de hidrógeno puede dar lugar a la migración del doble enlace, como muestra la figura 3.23.

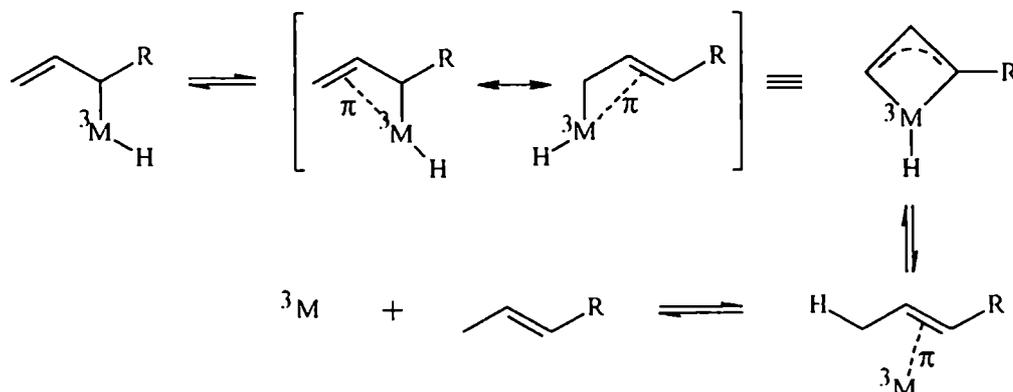


Figura 3.23

Este esquema forma parte del mecanismo “disociativo” de migración del doble enlace olefínico catalizado por superficies metálicas propuesto por Farkas y colaboradores¹¹⁷; el formalismo empleado en las representaciones del esquema es ilustrativo de los requisitos estructurales de importancia que debe reunir la superficie metálica para catalizar la migración del doble enlace¹¹⁶.

Todas las ecuaciones planteadas también pueden involucrar átomos superficiales vecinos que formen complejos di ó polinucleares, y pueden ser representadas como una extensión del anterior simbolismo.

Una comparación de los mecanismos de adición de hidrógeno y de isomerización muestra que esta última puede ser sustancialmente disminuída si se limita el número de sitios vacantes del

átomo metálico de manera que el intermediario alílico adsorbido no pueda actuar como ligando bidentado (no forma complejo π) y sufra más rápidamente la eliminación reductiva.

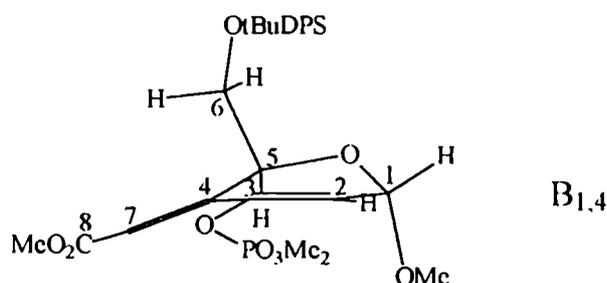
En la práctica se consigue disminuir el número de sitios vacantes de un átomo metálico bloqueando dichos sitios por agregado de un ligando que compite reversiblemente con el sustrato: así un aumento de la presión de H_2 , el agregado de ciertos reactivos nucleofílicos (entre los más eficientes: aminas terciarias, trifenilfosfina y monóxido de carbono) ó el uso de catalizadores parcialmente inhibidos (como por ejemplo el de Lindlar) produce un incremento en la velocidad de hidrogenación comparada con la de migración¹⁹⁹.

3.4.1.5 Justificación de los resultados observados a partir de consideraciones mecánicas.

Acorde con los elementos presentados en la sección anterior, fue posible elaborar un esquema que da cuenta de los resultados obtenidos en la hidrogenación catalítica heterogénea de metil 6-O-(*t*-butildifenil)silil-2,4-didesoxi-4-C-[*i*-(metoxicarbonil)metileno]-3-O-dimetoxifosforil- α -D-*glicero*-hex-2-enopiranosido (**25**) y de metil 2,4-didesoxi-4-C-[*i*-(metoxicarbonil) metileno]-3-O-dimetoxifosforil- α -D-*glicero*-hex-2-enopiranosido (**38**).

Por cálculo de optimización geométrica (PM3) se encontró que el conformero más estable del sustrato **25** era una forma bote $B_{1,4}$ ligeramente retorcido, con la cara α estéricamente impedida por la presencia del grupo metoxilo axial en C-anomérico y por la concavidad del anillo piranósico.

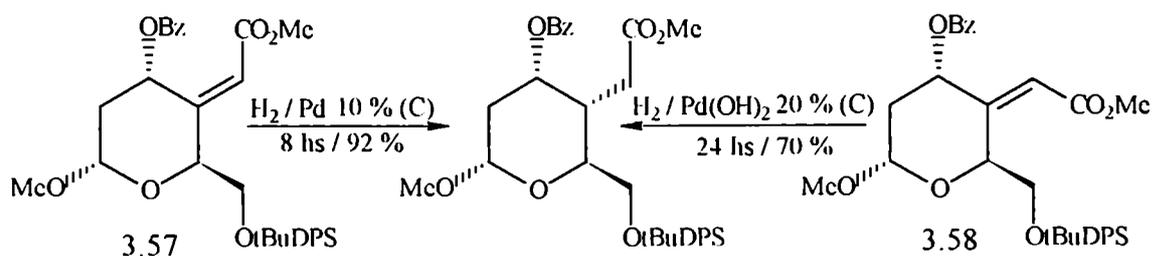
Esta conformación estaba estabilizada por el cumplimiento de los efectos anomérico y alílico y permitía predecir que la adsorción de **25** a la superficie del catalizador se produciría preferentemente por el plano β .



Aceptando entonces la adsorción por la cara β se planteaba el interrogante de cuál de los dos posibles enlaces olefínicos (endocíclico de C-2 ó exocíclico ó de C-4) sería atacado en primer lugar.

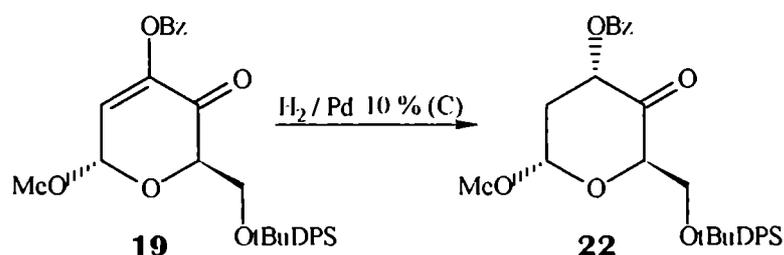
Algunos antecedentes permitieron establecer una propuesta consistente con los resultados experimentados:

1) En primer lugar, resultó de suma utilidad una observación hecha por Hanessian y Lavallee⁴⁰: ellos encontraron que la hidrogenación catalítica de las olefinas exocíclicas *Z* (3.57) y *E* (3.58) procedían a velocidades muy diferentes:

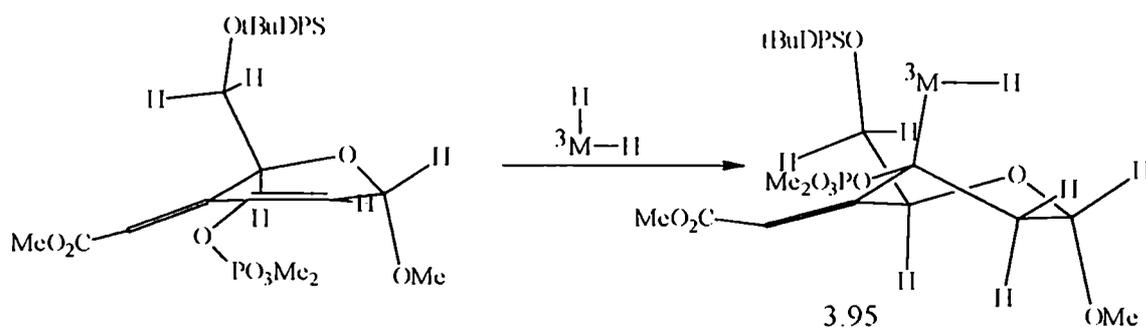


Mientras que el isómero *Z* 3.57 se hidrogenó completamente en 8 h en presencia de Pd 10 % / C con 92 % de rendimiento, el isómero *E* 3.58 resultó inerte bajo estas condiciones, pero pudo ser hidrogenado después de 24 h de exposición en presencia de Pd(OH)₂ 20 % / C para rendir el mismo producto con 70 % de rendimiento. Los autores atribuyeron la menor reactividad del isómero *E* a una interacción repulsiva entre el metoxicarbonilo y el *t*-butildifenilsililo que hace a la cara β menos accesible frente a un catalizador suave. Además la estereoespecificidad de la reacción fue atribuida a la disposición axial del grupo benzoiloxi que dirige el ataque por la cara β.

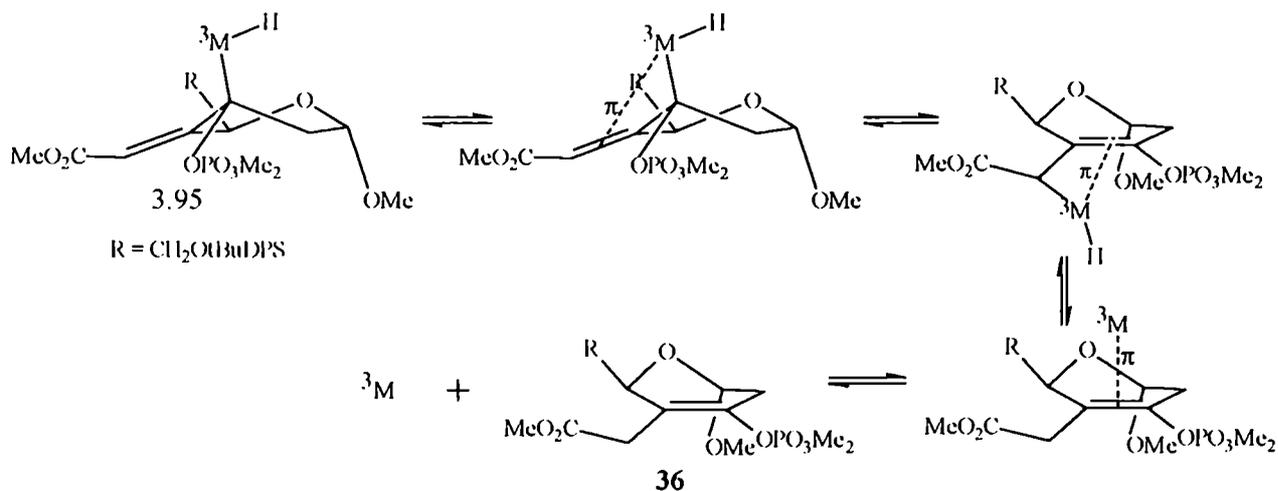
2) La hidrogenación catalítica del doble enlace endocíclico de C-2 de la enulosa **19** procedió en forma completa y estereoespecífica en presencia de Pd 10 % / C, como se describió previamente.



La conjunción de estos antecedentes llevaron a plantear el ataque al doble enlace endocíclico de C-2 por la cara β con formación del alil intermediario 3.95, favorecida por adición 1,6 regiodirigida por el grupo carbonilo⁴¹⁸.



Si ahora se considera que el comportamiento más favorecido en todos los casos fue la formación del dihidroderivado **36** era lógico plantear la migración del doble enlace exocíclico acorde al mecanismo “disociativo” analizado previamente.



Una primera aproximación permitía argumentar que la elevada tendencia a la formación de la olefina tetrasustituída en **36** era el origen de la migración del doble enlace exocíclico, y si bien pudo ser un factor importante, probablemente no era el único: de hecho, es condición necesaria para la migración la formación previa de un radical alílico, y que como se comentó, su formación estaba favorecida por adición 1,6 de hidrógeno, asistida por el grupo carbonilo. Se podía concluir que la asimetría en el ataque del hidrógeno era causa primaria de la formación del radical alílico **3.95** y por lo tanto de la migración del doble enlace.

Mediante estudios cinéticos de hidrogenación de alquenos sobre Pt, Hussey y colaboradores⁴¹⁹ interpretaron que la velocidad de hidrogenación respecto de la de migración depende de la velocidad con la cual tiene lugar la eliminación reductiva del alcano: si es lenta, la isomerización es un proceso que compite seriamente.

Gonzo y Boudart encontraron que en la hidrogenación del ciclohexeno catalizada por Pd / silicagel, el paso controlante de la velocidad era la eliminación reductiva del ciclohexano⁴²⁰, hecho que hace coincidir la observación de Hussey con la conocida tendencia a la isomerización del sustrato cuando se usa Pd como catalizador. Pero aún pueden mencionarse dos factores más que dan cuenta de la facilidad de isomerización: uno es inmediato si se tiene en cuenta que la interacción repulsiva del doble enlace exocíclico con el C-6 podía ser aliviada en el producto **36** que ya no dispone rígidamente al metoxycarbonilo sobre el C-6.

El otro factor era menos evidente pero de suma importancia: la coordinación del doble enlace exocíclico (y la formación del ligando bidentado que permite la isomerización) está favorecida por el

efecto electrodonor del metal al orbital π^* de la olefina (retrodonación), estabilizado por el grupo -CO₂Me atractor de electrones.

Las mismas consideraciones pueden ser aplicadas a la formación del compuesto **39** por hidrogenación del dieno **38**.

Restaba justificar bajo qué circunstancias pudo haber tenido lugar la formación del derivado tetrahidrogenado de configuración *lixo* **37**.

En primer término debe destacarse que **37** se obtuvo como producto secundario y sólo cuando se usó un fuerte exceso de Ni(Ra) W-7. La actividad del catalizador depende fuertemente de la forma en que fue activado, de los lavados posteriores a su activación³⁹⁹ (o al porcentaje de aluminato sódico presente en la partícula metálica) y también del envejecimiento⁴⁰¹. Estas variables hacen que muchas veces los resultados obtenidos no sean fácilmente reproducibles. Pero además, el fuerte exceso de catalizador usado probablemente haya permitido que una fracción sustancial de sus sitios activos sean ocupados por el sustrato adsorbido por su cara α (menos favorecida) y sin que sufra desplazamiento por una molécula que se adsorbe por su cara β .

Cuando la cantidad de catalizador es incrementada el paso determinante de la velocidad es la difusión de hidrógeno ya que debe distribuirse sobre una gran superficie y como resultado se obtiene un catalizador pobre en hidrógeno²³⁶. Esta "dilución" disminuye la probabilidad de interacción del hidrógeno viable con las moléculas de sustrato adsorbidas y permite que se establezca un equilibrio entre especies que se adsorben por diferentes planos, en consecuencia se produce una disminución en la estereoselectividad de la reacción. Por el contrario, para bajas cantidades de catalizador la difusión de hidrógeno no es un factor limitante y es posible que la aglomeración de molécula de sustrato sobre la superficie del catalizador, combinado con una rápida hidrogenación, no dé lugar a la desorción del sustrato antes que se produzca la adición de hidrógeno²³⁶. Estos conceptos fueron usados por Augustine²³⁶ para explicar el incremento de la selectividad de hidrogenación de la $\Delta^{1,9}$ -2-octalona con la disminución en la cantidad de catalizador.

Asumiendo que la adsorción de **25** ocurrió por el plano α , era plausible suponer que en este caso el doble enlace exocíclico estaba más expuesto que el endocíclico ya que este último posee al grupo metoxilo axial en su posición alílica: la adición 1,4 de hidrógeno (asistida por el grupo carbonilo) por la cara α daría lugar al alquil intermediario **3.96**, que por eliminación reductiva libera la olefina endocíclica **3.97** (figura 3.24)

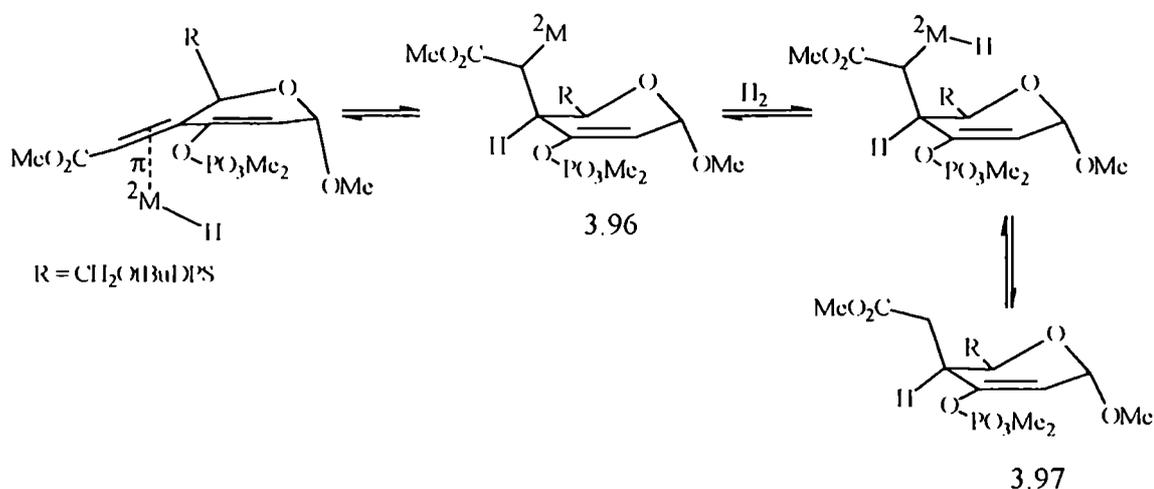
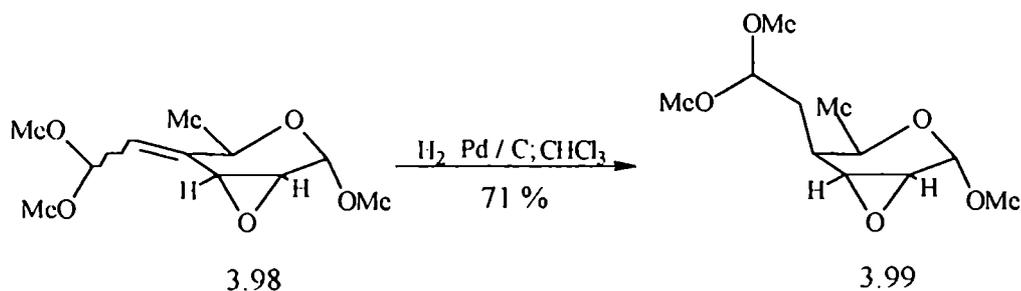


Figura 3.24

Respecto del esquema de la figura 3.24 es pertinente hacer dos comentarios.

En primer lugar, un antecedente del curso estereoquímico mostrado lo constituye la hidrogenación de la mezcla de los anhidroazúcares ramificados 3.98, que en presencia de Pd 10 % / C bajo 101,13 kPa de H₂ rindió el derivado 3.99⁵⁴.



En segundo lugar, es importante destacar que el alquil intermediario 3.96 que se formaría es un radical homoalílico en el que no puede tener lugar la migración del doble enlace endocíclico de C-2 acorde al mecanismo presentado en la formación de 36. Esta vez la asimetría en la adición de hidrógeno condujo a un intermediario imposibilitado para la migración del doble enlace y subsecuente formación de una olefina tetrasustituida.

La formación de 37 se completa con la hidrogenación del vinilfosfato 3.97. En la conformación semisilla ⁰H₅ (favorecida), el plano que contiene al doble enlace endocíclico presenta dos sustituyentes alílicos antiperiplanares. Atento a que los requerimientos estéricos de la hidrogenación exigen la adsorción por la cara opuesta al sustituyente más voluminoso, era de esperar el ataque por el plano α , esto es, opuesto al grupo metoxycarbonilmetilo (figura 3.25)

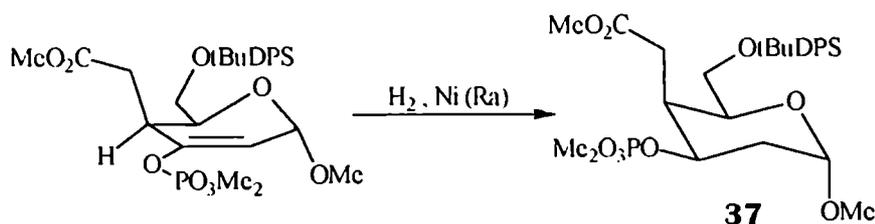


Figura 3.25

La serie de ensayos de hidrogenación realizados sobre los sustratos **25** ó **38** permitió deducir dos conclusiones generales que responden más bien a las propiedades químicas de los sistemas diénicos en estudio que a las condiciones de reacción:

1) La hidrogenación catalítica heterogénea por la cara β de estos compuestos rendía los productos de hidrogenación parcial y migración del doble enlace olefinico exocíclico.

2) Si en cambio la hidrogenación se producía por la cara α , se obtenía el tetrahidroderivado de configuración *lixo*, opuesta a la esperada.

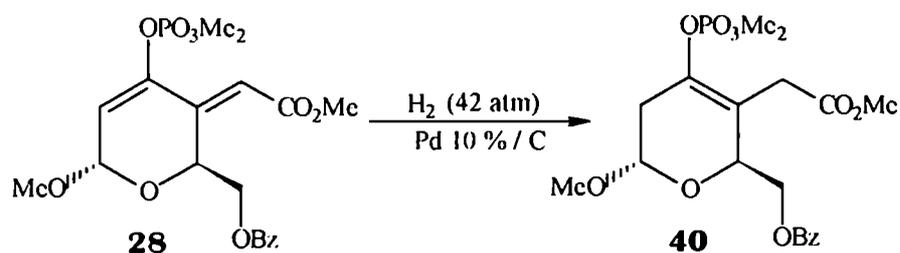
3.4.1.6 Hidrogenación catalítica heterogénea de metil 6-O-benzoil-2,4-didesoxi-4-C-[*E*-(metoxicarbonil)metileno]-3-O-dimetoxifosforil- α -D-glicero-hex-2-enopiranosido (**28**).

Obtención de metil 6-O-benzoil]-2,4-didesoxi-4-C-[(metoxicarbonil)metil]-3-O-(dimetoxifosforil)- α -D-glicero-hex-3-enopiranosido (**40**) y de 2-(*S*)-benzoiloximetil-2,5-dihidro-3-metoxicarbonilmetil-4-dimetoxifosforiloxi -2-*H*-pirano (**41**):

Al presentar el esquema mecanístico de migración de dobles enlaces olefinicos catalizado por la superficie de un metal se mostró que se requería de un átomo metálico (ó grupo de ellos) con un número de coordinación igual a tres (como mínimo) y se comentó que la tendencia a la migración podía ser disminuida si se agregaban ligandos que bloqueasen parcialmente esos sitios de coordinación, por ejemplo, aumentando la cantidad de hidrógeno presente por aumento de su presión parcial en el sistema de reacción.

Cuando una solución de **28** contenida en un reactor de acero diseñado para altas presiones fue expuesta bajo una presión de H_2 de 4275 kPa (aproximadamente 42 atm) en presencia de Pd 10 % / C, se observó por ccd luego de cuatro horas de reacción a temperatura ambiente y agitación magnética, la formación de un único producto de $R_f = 0,41$ y no se detectó sustrato de reacción.

Luego de aislar el producto por cromatografía en columna, se lo caracterizó como el dihidroderivado **40**:



Este compuesto era levemente dextrorrotatorio ($[\alpha]_D = + 5,10^\circ$) y el análisis de combustión coincidió con el calculado para $C_{19}H_{25}O_{10}P$.

Los espectros de RMN- 1H y ^{13}C mostraron un patrón de señales idénticos a los observados para los compuestos análogos **36** y **39**.

El espectro de RMN- 1H se caracterizaba por las señales de los protones H-7 y H-7' que aparecían como dobletes centrados en 3,09 y 3,38 ppm con acoplamiento geminal de 14,8 Hz y por las señales de los H-2 y H-2' que aparecían como doble-dobletes centrados en 2,44 y 2,63 ppm respectivamente; en particular esta última mostraba la partición de largo alcance con el núcleo de ^{31}P .

El resto de las señales asignadas aparecen en la tabla 3.30.

El espectro de RMN- ^{13}C presentaba los típicos dobletes (acoplamiento con el núcleo de fósforo) de los C-3 y C-4 alquénicos centrados en 145,03 y 115,02 ppm respectivamente (el resto de la señales aparecen en tabla 3.30):

Tabla 3.30: Asignación espectral de RMN- 1H y ^{13}C del compuesto **40** (δ , ppm)

| H-1 | H-2 | H-2' | H-5, 6, 6' | H-7 | H-7' | MeO (aglic) | MeO (fosf) | MeO (C-8) | H-aril. |
|-------------|--------------|--------------|-------------|-------------|-------------|-------------|------------------------|-------------|-------------------|
| 5,09 (d) | 2,44 (dd) | 2,63 (dd) | 4,40 (m) | 3,09 (d) | 3,38 (d) | 3,41 (s) | 3,80 (d) y 3,86 (d) | 3,69 (s) | 7,32- 8,12 (m) |

| C-1 | C-2 | C-3 | C-4 | C-5 | C-6 | C-7 | C-8 | MeO (aglic) | MeO (fosf) | MeO (C-8) | C=O (Bz) |
|-------|-------|---------------|---------------|-------|-------|-------|--------|-------------|------------------|-----------|----------|
| 98,05 | 31,25 | 145,03 (d) | 115,02 (d) | 65,89 | 65,44 | 29,76 | 170,67 | 55,61 | 54,74 y 54,95 | 51,86 | 166,19 |

Como se discutió al presentar las características espectroscópicas de **36** (sección 3.4.1.1), los acoplamientos observados con el núcleo de fósforo en los espectros de RMN- 1H y ^{13}C respondían a factores estructurales que necesariamente también estaban presentes tanto en el dihidroderivado **39** como en el **40**.

Estas peculiaridades espectroscópicas, conjuntamente con los ténues poderes dextrorrotatorios ($[\alpha]_D = + 5,49^\circ$; $2,91^\circ$ y $5,10^\circ$ para **36**, **39** y **40** respectivamente), eran útiles elementos de diagnóstico estructural.

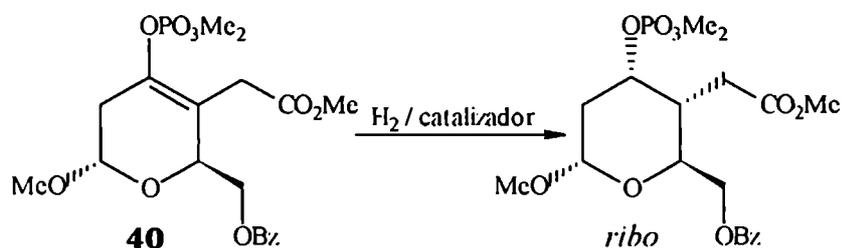
La obtención del derivado parcialmente hidrogenado **40**, aún cuando se sometió a la molécula **28** a una presión de H_2 de 42 atmósferas permitió concluir acerca de tres aspectos de la química de la hidrogenación de los sistemas diénicos en investigación:

1) La velocidad de migración del doble enlace era superior a la de hidrogenación, aún cuando se saturó el catalizador con hidrógeno.

2) El doble enlace endocíclico tetrasustituído era muy poco reactivo ante la adición de hidrógeno catalizada por una superficie metálica, aún cuando la presión de H_2 de trabajo alcanzó las 42 atmósferas.

3) El enlace Me_2O_3-PC-3 del vinil fosfato presente no sufrió hidrogenólisis bajo ninguna circunstancia.

Aunque aparentemente el empleo de éstos métodos no permitían la obtención del producto de hidrogenación completa, el producto de hidrogenación parcial que se obtenía en la mayoría de los casos aún presentaba una estructura coherente con la transformación pretendida *via* adición de hidrógeno, que rendiría el producto de configuración *ribo* si se producía por la cara β :



Es conocido que los solventes pueden causar variaciones muy importantes en la velocidad de hidrogenación; frecuentemente influyen con mayor importancia que la naturaleza del metal ó del soporte empleado³⁹⁹. Sin embargo son muchas las variables involucradas en la hidrogenación catalítica heterogénea (agitación, tendencia del catalizador a aglomerarse; inhibidores; solubilidad de los reactantes - sustrato e hidrógeno-; competencia del solvente por los sitios de coordinación; etc.) de manera que es muy difícil hallar una correlación entre la velocidad de reacción y las propiedades del solvente. Una generalización ubica a los solventes ácidos entre los que más fuertemente sinergizan las hidrogenaciones sobre partículas metálicas. El medio ácido es frecuentemente usado con éxito en sistemas insaturados relativamente poco reactivos; por ejemplo, olefinas tetrasustituídas se pueden reducir con PtO_2 en HOAc pero no en solventes neutros. Esta diferencia en la velocidad

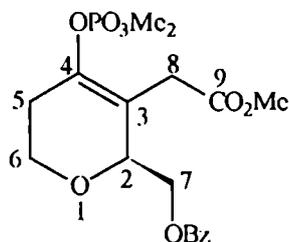
de hidrogenación ha sido usada como ensayo cualitativo de la presencia de un doble enlace tetrasustituído⁴²¹.

En otro ejemplo significativo, Kiessling⁴²² logró hidrogenar fosfoenolpiruvato en tan sólo tres minutos cuando lo disolvió en HOAc glacial y lo trató con H₂ (101,13 kPa) en presencia de Pd recién precipitado.

Estos antecedentes condujeron a ensayar la hidrogenación de **28** disuelto en HOAc y en presencia de Pd recién precipitado: de los catalizadores que se disponían en el laboratorio, el de Pearlman (Pd(OH)₂ 20 % / C) parecía adecuado. Este catalizador se emplea luego de un proceso de prerreducción (donde se genera una “esponja” de Pd no envejecido) y en general es empleado cuándo es necesario eliminar períodos de inducción³⁹⁹.

Luego de tratar una solución de **28** en HOAc glacial con el catalizador de Pearlman (prerreducido) bajo 280 kPa de H₂ durante noventa minutos a temperatura ambiente no se detectó sustrato por ccd y en cambio se observó una mancha mayoritaria de R_f = 0,40.

Luego de aislarlo cromatográficamente el producto mayoritario mostró actividad óptica levorrotatoria ($[\alpha]_D = -29,9^\circ$) y se caracterizó espectroscópicamente como el dihidropirano **41**.



41

El espectro de RMN-¹³C era similar al observado para la olefina **40** y se caracterizó por la aparición de las señales correspondientes a los C-olefínicos del vinil fosfato: dos dobletes centrados en 140,39 ppm y 114,92 ppm. Pero el hecho más llamativo era la ausencia de las señales correspondientes al C-anomérico y a su grupo metoxilo sustituyente; a cambio aparecía un metileno (observado por presentar una señal con fase negativa en un experimento DEPT 135) desplazado en 67,13 ppm. El resto de las señales prácticamente coincidían con las asignadas para **40** como puede verse en la la figura 3.26:

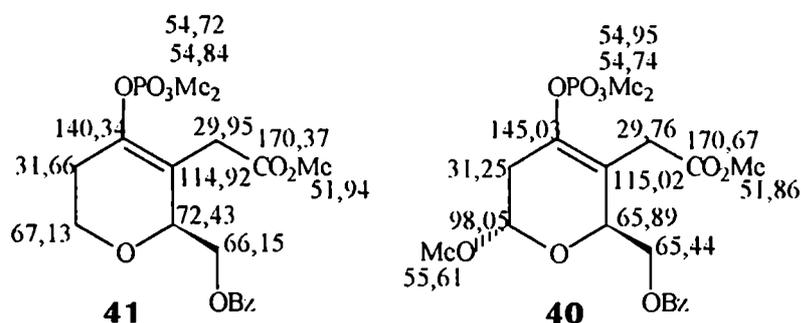


Figura 3.26

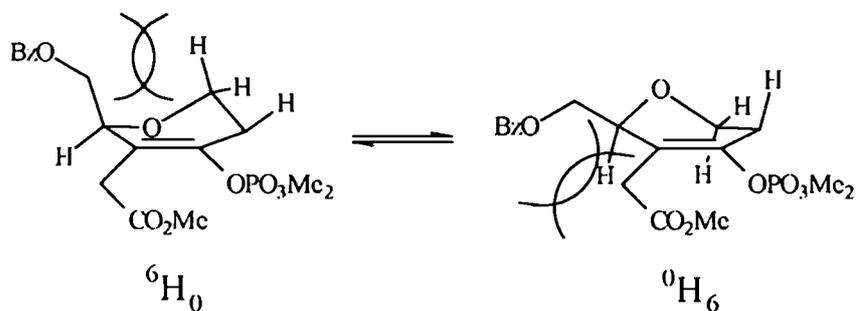
Como se desprende de la comparación de las señales de los espectros de RMN- ^{13}C , otra diferencia notoria era el desplazamiento en 6,54 ppm hacia campos bajos del C-2 del producto **41** (correspondiente al C-5 de **40**) en correspondencia con la falta del efecto protector del grupo metoxilo axial en el C-1 de **40** (efecto γ)¹²³.

El espectro de RMN- ^1H coincidía con la estructura propuesta para **41**. Era notoria la ausencia de H-anomérico, de metoxilo aglicónico y la aparición de dos señales desplazadas hacia campos bajos que se asignaron como los protones unidos al C-6 del anillo dihidropirano: desplazado en 4,27 ppm (y superpuesto con la señal del H-2) aparecía el H-6'ecuatorial mientras que centrado en 4,05 ppm se veía un doble triplete correspondiente al H-6 axial. El resto de las señales se correspondían con las asignadas para **40** y figuran en la tabla 3.31.

Tabla 3.31: Asignación del espectro de RMN- ^1H del compuesto **41**

| H-2 | H-5 | H-5' | H-6 | H-6' | H-7, 7' | H-8 | H-8' | OMe (C9) | OMe (fosf.) |
|------|-------------|-------------|--------------|------|-------------|-------------|-------------|----------|-----------------------|
| 4,27 | 2,44 (m) | 3,12 (m) | 4,05 (dl) | 4,27 | 4,40 (d) | 3,12 (d) | 3,20 (d) | 3,68 | 3,85 (d); 3,79 (d) |

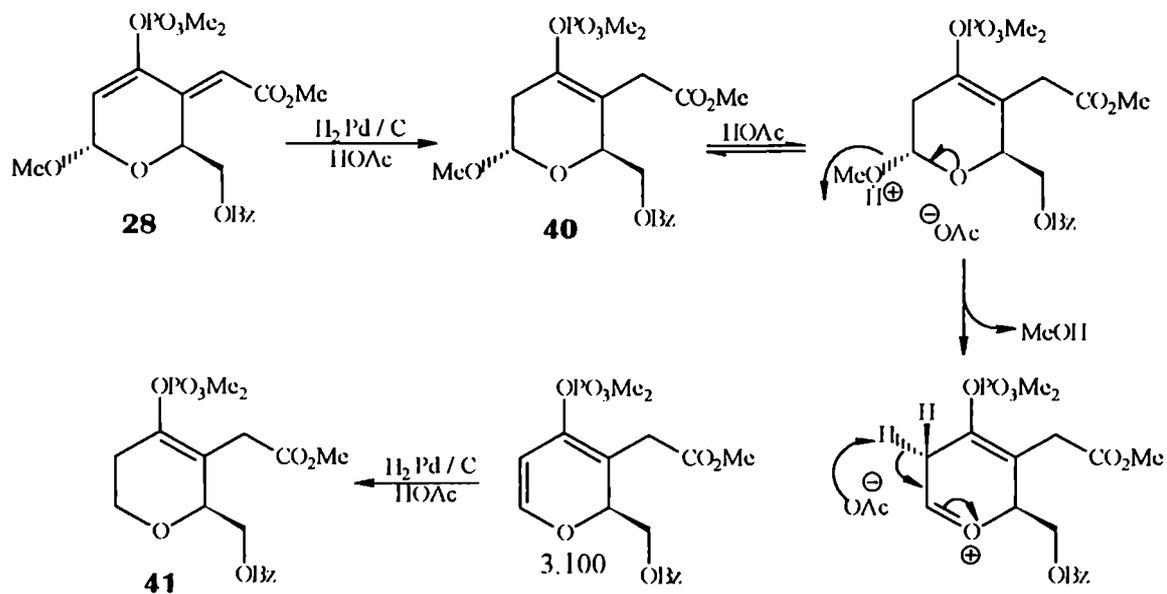
La simpleza de los espectros era consistente con la observación de un único conformero de **41**: la ausencia del efecto anomérico permite atribuir mayor flexibilidad al anillo dihidropirano y, *a priori*, esperar la observación de los conformeros $^0\text{H}_6$ y $^6\text{H}_0$ en equilibrio. Sin embargo la disposición ecuatorial del grupo benzoiloximetil en C-2 parece ser el factor determinante de la mayor estabilidad de la semisilla $^0\text{H}_6$, acorde con las observaciones hechas por Anet²¹⁶, aún cuando en esta última forma es mayor la repulsión alílica entre el metoxycarbonilmetil en C-3 y el benzoiloximetil en C-2, que tiende a ubicar a este pseudoaxialmente (conformación $^6\text{H}_0$)¹²¹.



Este ensayo confirmó la inercia del doble enlace endocíclico tetrasustituido ante la hidrogenación catalítica heterogénea pero además reveló un detalle inesperado: la hidrogenólisis del enlace glicosídico transcurría con mayor facilidad que la del enlace $\text{Me}_2\text{O}_3\text{P}-\text{C}_{\text{sp}^2}$ del enol fosfato en medio ácido.

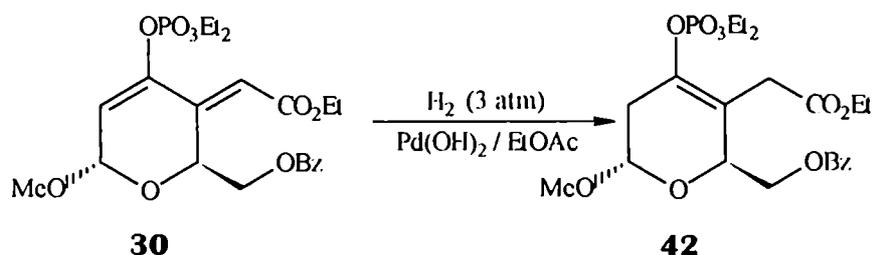
La hidrogenólisis del enlace C—O en general ocurre si el enlace está activado, tal como en compuestos vinil, alil ó benciloxigenados. Sin embargo, también puede ocurrir si existe una marcada tendencia a la formación de un alqueno por eliminación, tal como se observó en acetales^{425, 426}.

Con estos antecedentes era posible proponer un mecanismo de eliminación unimolecular (promovido por el HOAc) de metanol para formar el glicol conjugado 3.100, que por hidrogenación formó el dihidropirano **41**:



3.4.1.7 Hidrogenación catalítica heterogénea de metil 6-O-benzoil-2,4-didesoxi-4-C-[E-(etoxicarbonil)metileno]-3-O-dietoxifosforil- α -D-glicero-hex-2-enopiranosido (30). Obtención de metil 6-O-benzoil-2,4-didesoxi-4-C-[(etoxicarbonil)metil]-3-O-(dietoxifosforil)- α -D-glicero-hex-3-enopiranosido (42) y de la mezcla formada por metil 6-O-benzoil-2,3,4-tridesoxi-4-C-[(etoxicarbonil)metil]- α -D-eritro-hexopiranosido 43 y su epímero α -D-treo 44

Por tratamiento de una solución de metil 6-O-benzoil-2,4-didesoxi-4-C-[E-(etoxicarbonil)metileno]-3-O-dietoxifosforil- α -D-glicero-hex-2-enopiranosido (30) con H₂ (bajo una presión inicial de 188 kPa) en presencia del catalizador de Pearlman se obtuvo, luego de cinco horas de agitación mecánica a temperatura ambiente, un único compuesto mayoritario (68 %), ligeramente dextrorrotatorio ($[\alpha]_D = + 8,9^\circ$) y que por análisis de los espectros de RMN-¹H, ¹³C y ³¹P se caracterizó inequívocamente como el dihidroderivado 42.



El análisis elemental coincidió con el calculado para C₂₂H₃₁O₁₀P.

El espectro de RMN-¹H mostraba los dobletes típicos correspondientes a los H-7, 7' centrados en 3,08 y 3,38 ppm respectivamente con J_{117,117'} = 15,81 Hz y las señales de los hidrógenos H-2 y H-2' desplazadas en 2,39 y 2,54 ppm respectivamente; esta última aparecía como un doblete que incluía la partición a larga distancia con el núcleo de ³¹P.

Una prueba adicional de la presencia del grupo fosforilo era la señal desplazada en -6,16 ppm en el espectro de RMN-³¹P, típica de trialquilfosfato.

Por otra parte, el espectro de RMN-¹³C mostraba los dos dobletes correspondientes a los C-3 y C-4 que aparecían centrados en 144,94 y 114,71 ppm respectivamente, además de la presencia de un grupo metileno en el anillo piranosico desplazado en 31,40 ppm y asignado como la señal del C-2.

Como se discutió en la sección 3.4.1.6, estas características espectrales eran elementos de diagnóstico inmediato de la presencia de este tipo de estructura. Este nuevo caso constituyó la confirmación de esa observación. La asignación espectral completa figura en tabla 3.32.

Tabla 3.32: Asignación espectral de RMN-¹H y ¹³C del compuesto 42 (δ , ppm)

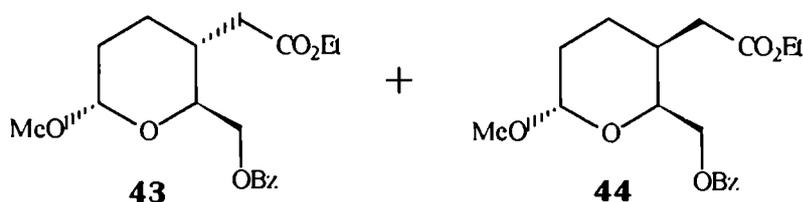
| H-1 | H-2 | H-2' | H-5, 6, 6' | H-7 | H-7' | MeO (aglic) | CH ₂ O (ctoxilos) | Mc (ctoxilos) | H-aril. |
|-------------|-------------|--------------|-------------|-------------|-------------|----------------|---------------------------------|------------------|-------------------|
| 5,11 (d) | 2,39 (d) | 2,54 (dd) | 4,42 (m) | 3,08 (d) | 3,38 (d) | 3,41 (s) | 4,17 (m) | 1,31 (m) | 7,42- 8,09 (m) |

| C-1 | C-2 | C-3 | C-4 | C-5 | C-6 | C-7 | C-8 | MeO (aglic) | CH ₂ O (ctoxilo) | Mc (ctoxilo) | C=O (Bz) |
|-------|-------|---------------|---------------|-------|-------|-------|--------|----------------|-----------------------------|-----------------|-------------|
| 97,99 | 31,40 | 144,94 (d) | 114,71 (d) | 65,27 | 65,69 | 29,68 | 170,24 | 55,55 | 65,84; 64,60 y 64,51 | 51,86 | 166,14 |

Cuando **30** se hidrogenó según la metodología previamente descrita, pero empleando Ni(Ra) W-7 como catalizador, se obtuvo una mezcla de productos que luego de aislarlos mediante cromatografía en columna fueron analizados espectroscópicamente. El producto mayoritario resultó ser **42**, y se había obtenido con un 54 % de rendimiento. El producto restante tenía mayor movilidad cromatográfica y presentaba espectros de RMN-¹H y ¹³C complejos, consistentes con la presencia de más de un compuesto.

El espectro de RMN-¹³C mostraba dos grupos bien definidos de señales donde se distinguían, en un primer análisis, la ausencia de señales de C-olefinico y de las correspondientes al grupo etoxifosforilo, en coincidencia con la falta de la banda del enlace P=O en el espectro IR; en cambio aparecían desplazadas hacia campos altos (entre 21,97 y 36,54 ppm) ocho señales de las cuales seis correspondían a grupos metilenos asignados como C-2, C-3 y C-7 y las dos restantes (36,54 y 33,28 ppm) correspondían a metinos alquílicos, asignados como C-4. Hacia campos bajos aparecían dos metilenos desplazados en 60,42 y 60,47 ppm (señales típicas del C-6 sustituido por el grupo benzoiloxi); dos metinos carbinólicos en 67,31 y 66,62 ppm (desplazamientos característicos para el C-5) y dos señales de C-anomérico (101,00 y 99,86 ppm). El espectro se completaba con la presencia del grupo etoxicarbonilo (δ = 172,44; 66,36 y 14,20 ppm para C=O; CH₂O y CH₃ respectivamente) y de dos grupos metoxilos aglicónicos (54,75 y 54,66 ppm) y con la del grupo benzoílo (δ = 166,40 ppm para el C-carbonílico y entre 128,35 a 133,78 ppm para los C-arílicos).

Estos datos eran consistentes con la mezcla de productos **43** + **44** provenientes de la hidrogenólisis del grupo fosforilo y la hidrogenación completa del sistema diénico, que había transcurrido con el 35 % de rendimiento:

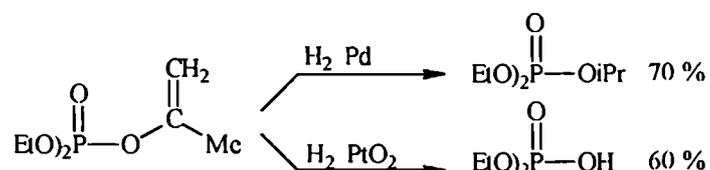


La confirmación de la composición de la mezcla se obtuvo con el resultado satisfactorio del análisis elemental de la misma, que coincidió con el calculado para $C_{18}H_{24}O_6$.

Aunque cromatográficamente homogénea en una diversidad de sistemas, la mezcla de diastereómeros fue resuelta por CLAR. La resolución cromatográfica alcanzada permitió observar una relación aproximada de áreas igual a 1,2 : 1.

3.4.1.8 Antecedentes de hidrogenólisis de vinil fosfatos y posible esquema de formación de los compuestos 43 y 44.

La hidrogenólisis de enol fosfatos es bien conocida, y ya se mencionaron algunos ejemplos. En general, el Pt favorece la hidrogenólisis pero el Pd favorece la hidrogenación, tal como muestra el ejemplo del dietil-isopropenilfosfato⁴²⁷:



Estos antecedentes coinciden con los resultados experimentados sobre los compuestos ensayados en este trabajo de investigación respecto de la ausencia de hidrogenólisis del éster fosfórico en presencia de Pd. Sin embargo el Ni(Ra) de grado de actividad W-7 catalizaba significativamente el clivaje del dietilalquenilfosfato presente en el sustrato 30. Este resultado no es tan sorprendente si se tenían en cuenta los ejemplos previos de hidrogenólisis de dietil-vinilfosfatos conjuntamente con la conocida capacidad de reducción del enlace C—O catalizada por el Ni en presencia de H_2 ⁴²⁸.

Resultaba muy llamativo que, como se vio en secciones previas, el grupo dimetoxifosforiloxi presente en los compuestos 25, 38 y 28 resistió condiciones de hidrogenación muy enérgicas (presiones de H_2 de hasta 42 atm; uso de HOAc glacial y Ni(Ra) W-7 prehidrogenado), sin que se observara su remoción.

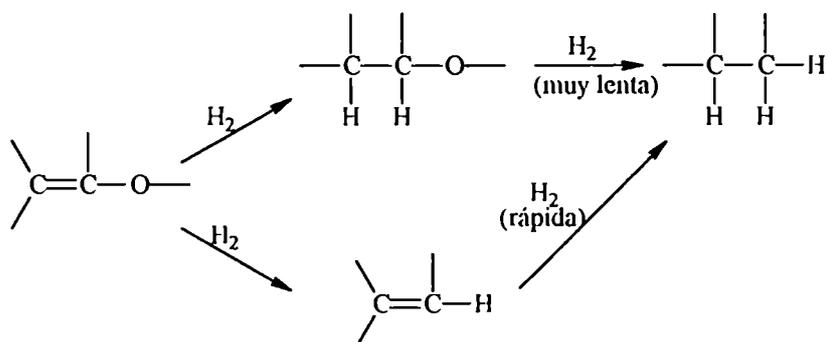
Las causas que originaban las diferencias de reactividad frente a la hidrogenólisis entre los alquencilfosfatos de etilo ó de metilo no resultaban inmediatas. Sin embargo, en todos los ejemplos bibliográficos encontrados de hidrogenólisis de vinilfosfatos aparecía el grupo dietoxifosforilo. Esta observación se correspondía con dos hechos que permitieron deducir una justificación:

1) Los intentos por hidrogenar el dietil 1-carbetoxivinilfosfato y el dietil 2-carbetoxi-1-etoxivinilfosfato, ya sea con Ni(Ra) ó con Pd / C fueron infructuosos⁴²⁹. Esto se debe, probablemente, a la inactivación de los catalizadores por esos fosfatos, ya que la hidrogenación de ácido cinámico fue inmediatamente interrumpida cuando se agregaron pequeñas cantidades de esos ésteres⁴³⁰.

2) Una sustancia inhibidora de la actividad catalítica de un metal comúnmente actúa bloqueando los sitios activos de la superficie metálica a través de una fuerte adsorción²¹³.

Estos dos antecedentes se relacionaron y permitieron concluir que el grupo dietoxifosforilo sería un ligando con mayor afinidad por el Ni que el dimetoxifosforilo: la fuerte interacción con la superficie metálica puede ser el origen del debilitamiento de la unión Et₂O₃PO-C (y de su clivaje).

Por otro lado las hidrogenólisis de funciones oxigenadas vinílicas ó alílicas en general, siempre tienen lugar antes que la hidrogenación del doble enlace olefinico: si este se satura primero, el enlace C-O se hace muy resistente a la hidrogenólisis³⁹⁹.



Con estos elementos era posible proponer un esquema que explicaba la formación de la mezcla de diasterómeros **43** + **44**. Un examen sobre los posibles precursores de esos derivados permitió descartar compuestos parcialmente hidrogenados (dihidroderivados) por las siguientes razones:

1) El compuesto **42** fue cuantitativamente recuperado luego de exponerlo bajo una presión de H₂ de 345 kPa en presencia de Ni(Ra) W-7 durante 103 horas a temperatura ambiente.

2) Las especies (hipotéticas) 3.101 y 3.102 (figura 3.27) difícilmente hubiesen formado la mezcla de diasterómeros **43** + **44** sin que se produzca la hidrogenación del doble enlace endocíclico de C-2, aún en baja proporción, tal como se observó para la formación de **37** (sección 3.4.1.1)

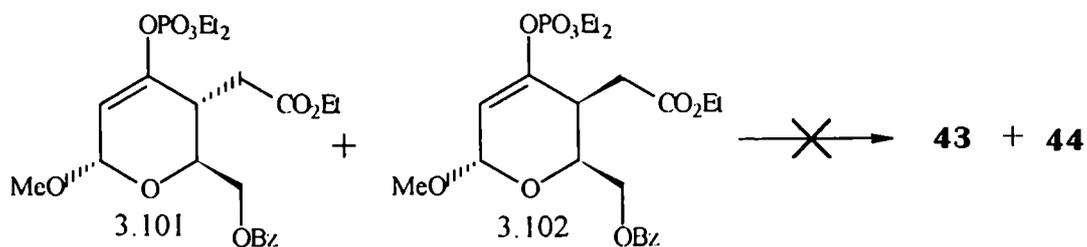


Figura 3.27

3) En forma análoga, era poco probable que los alilfosfatos 3.103 y 3.104 (figura 3.28) hubiesen sido precursores de la mezcla de **43** + **44** por dos razones:

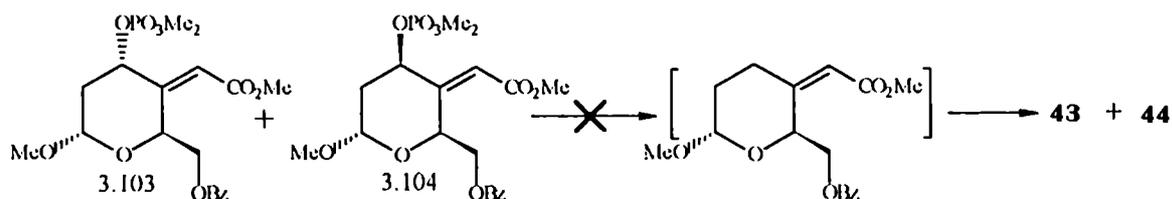


Figura 3.28

a) Por todo lo visto, no se produce la hidrogenación completa del doble enlace endocíclico de C-2 sin que se produzca antes la migración del doble enlace exocíclico de C-4, de manera que resultaba contradictorio proponer dichas estructuras.

b) No se encontraron ejemplos bibliográficos de hidrogenólisis de alil-fosfatos

Sólo quedaba como alternativa proponer la hidrogenólisis del sustrato de reacción, esto es, de **30**: en este caso, el primer paso necesariamente debía ser la remoción del éster fosfórico, situación que concuerda con la hipótesis de que el primer sitio insaturado de la molécula en ser atacado era el doble enlace endocíclico de C-2, supuesto que permitió dar cuenta de la formación de los productos de hidrogenación parcial **36**, **39**, **40** y **42**, solo que en esta oportunidad se establecería una competencia entre la adición 1,6 de hidrógeno al doble enlace endocíclico de C-2 (que daría **42**) y la hidrogenólisis del enlace $\text{Et}_2\text{O}_3\text{PO}-\text{C-3}$ que formaría el sistema diénico presente en el intermediario 3.105 (figura 3.29)

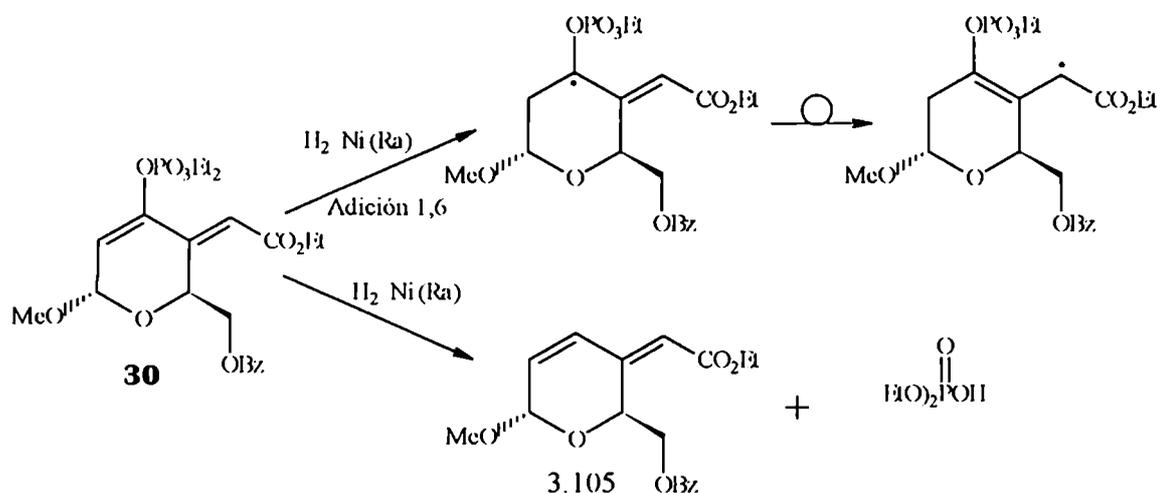
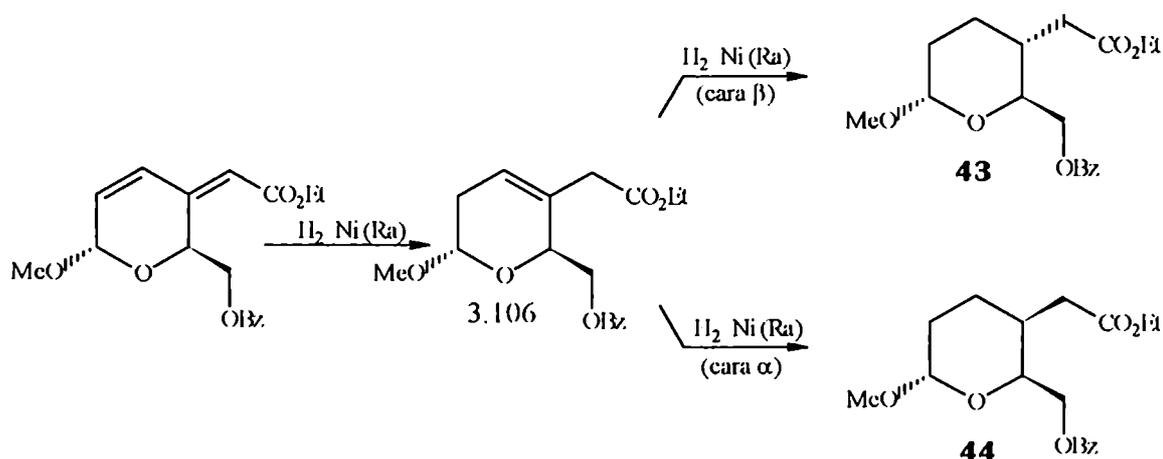


Figura 3.29

Luego el intermediario 3.105 podría seguir la secuencia de pasos reductivos propuesta en los casos anteriores y formaría el dihidroderivado 3.106 que finalmente es susceptible de la hidrogenación por las dos caras (α y β) para dar los compuestos **44** y **43** respectivamente:

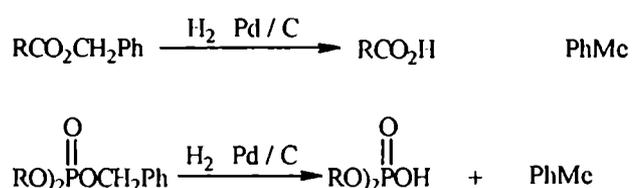


El esquema reductivo propuesto para las hidrogenaciones catalíticas heterogéneas permitía justificar la formación de los diversos productos encontrados.

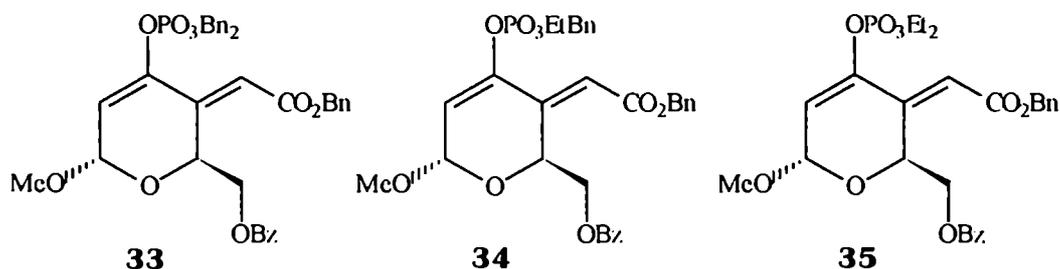
Además se había verificado la importancia de los alquilsustituyentes en la hidrogenólisis de los dialquilverilfosfatos empleados. La quimioselectividad de la reducción catalizada por Ni(Ra) W-7 dependía fuertemente de la presencia de grupos etilos ó metilos unidos al fosforilo.

3.4.1.9 Hidrogenación catalítica heterogénea de metil 4-C-[E-(benciloxycarbonil)metileno]-3-O-(P-benciloxi,P-etoxifosforil)-6-O-benzoil-2,4-didesoxi- α -D-glicero-hex-2-enopiranosido (34) y de metil 4-C-[E-(benciloxycarbonil) metileno]-6-O-benzoil-2,4-didesoxi-3-O-(dietoxifosforil)- α -D-glicero-hex-2-enopiranosido (35) en presencia de Pd 10 % / C.

La hidrogenólisis de bencil ésteres carboxílicos⁴³¹ ó fosfóricos⁴³² catalizadas por Pd / C es un procedimiento bien establecido, en el que se libera tolueno y el ácido correspondiente:



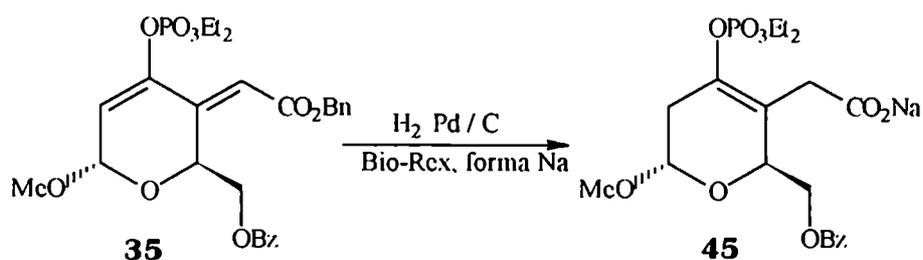
Esta propiedad del grupo bencilo llevó a diseñar una serie de ensayos de hidrogenación catalítica heterogénea de los dienopiranosidos **33**, **34** y **35** (sección 3.3.10) que poseen uno ó más grupos bencilos susceptibles de ser removidos durante la hidrogenación: el objetivo de éstos ensayos era el estudio del efecto que causaría sobre la hidrogenación la generación *in situ* de una carga negativa localizada en por lo menos un sustituyente ácido del sistema diénico.



La modificación de éstos sustituyentes traería aparejado un cambio en su haptofilicidad⁴³³ (afinidad a coordinarse a la superficie del catalizador), factor que parece ser decisivo en la quimioselectividad de la reducción de alquil-vinilfosfatos, tal como se discutió en la sección previa.

a) Hidrogenación catalítica heterogénea de metil 4-C-[E-(benciloxycarbonil)metileno]-6-O-benzoil-2,4-didesoxi-3-O-(dietoxifosforil)- α -D-glicero-hex-2-enopiranosido (35). Obtención de la sal sódica del metil 6-O-benzoil-4-C-[(carboxi)metil]-2,4-didesoxi-3-O-(dietoxifosforil)- α -D-glicero-hex-3-enopiranosido (45)

Cuando una solución de metil 4-C-[*l*-(benciloxicarbonil)metileno]-6-O-benzoil-2,4-didesoxi-3-O-(dietoxifosforil)- α -D-*glicero*-hex-2-enopiranosido (**35**) en EtOAc Py = 10 :1 fue tratada (acorde con metodologías previamente descritas) con H₂ en presencia de Pd 10 % / C, se observó por ccd un único producto mayoritario de reacción que luego de aislarlo por cromatografía en placa delgada preparativa y tratarlo con resina de intercambio iónico (forma sódica) mostró un poder ligeramente dextrorrotatorio ($[\alpha]_D = + 10,92^\circ$) y por espectroscopía de RMN-¹³C se caracterizó como el derivado parcialmente hidrogenado **45**:



El espectro de RMN-¹³C mostró los dobletes característicos de los C-3 y C-4 del doble enlace endocíclico centrados en 142,60 y 118,54 ppm respectivamente: como se vio en secciones previas, estas señales conjuntamente con el bajo poder rotatorio eran elementos muy útiles para diagnosticar la formación de derivados parcialmente hidrogenados.

La ausencia de la señal del grupo CH₂O bencilico (a 66,6 ppm) y el desplazamiento hacia campos bajos del carbono carboxílico (C-8) debido al efecto desprotector de la carga negativa⁴³⁴, eran indicativos de la remoción del radical bencilo.

Por otra parte, el espectro de RMN-¹H mostró el patrón de señales característico de los enopiranosidos provenientes de la hidrogenación parcial y migración del doble enlace exocíclico, tal como se discutió en secciones previas.

La asignación espectral completa está dada en la tabla 3.33

Tabla 3.33: Asignación espectral de RMN-¹H y ¹³C del compuesto **45** (δ , ppm)

| H-1 | H-2 | H-2' | H-5 | H-6, 6' | H-7, 7' | MeO (aglic) | CH ₂ O (Etoxilo fosf) | CH ₃ (Etoxilo fosf) |
|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|------------------|----------------|-------------------------------------|-----------------------------------|
| 5,29 (s) | 2,45 (d) | 2,61 (d) | 4,24 (t) | 4,41 (d) | 3,50-3,70 (m) | 3,28 (s) | 4,10 (q) | 1,35 (t) |

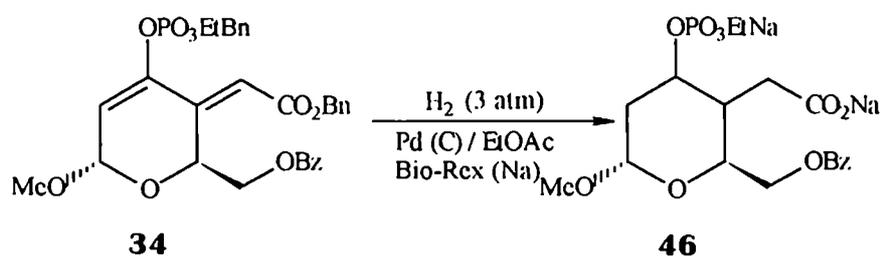
| C-1 | C-2 | C-3 | C-4 | C-5 | C-6 | C-7 | C-8 | MeO (aglic) | CH ₂ O (Etoxilo) | CH ₃ (Etoxilo) |
|-------|-------|---------------|---------------|-------|-------|-------|--------|----------------|--------------------------------|------------------------------|
| 98,08 | 29,52 | 142,60 (d) | 118,54 (d) | 66,33 | 65,39 | 27,38 | 175,90 | 55,30 | 64,65 y 64,76 | 16,44 y 16,31 |

Nuevamente la hidrogenación catalizada por Pd había seguido el curso observado en todos los casos anteriores. Este ensayo permitía verificar la poca (ó nula) influencia de los sustituyentes unidos al doble enlace exocíclico de C-4 en su hidrogenación; y era una prueba adicional de que el doble enlace endocíclico de C-2 era el primer sitio en ser atacado.

b) Hidrogenación catalítica heterogénea de metil 4-C-[*E*-(benciloxicarbonil)metileno]-3-O-(*P*-benciloxi, *P*-etoxifosforil)-6-O-benzoil-2,4-didesoxi- α -D-glicero-hex-2-enopiranosido (34). Obtención de la sal disódica del metil 6-O-benzoil-4-C-[(carboxi)metil]-2,4-didesoxi-3-O-(*P*-etoxi, *P*-oxifosforil)- α -D-hexopiranosido (46).

Por tratamiento de una solución de metil 4-C-[*E*-(benciloxicarbonil)metileno]-3-O-(*P*-benciloxi,*P*-etoxifosforil)-6-O-benzoil-2,4-didesoxi- α -D-glicero-hex-2-enopiranosido (34) en EtOAc (a la que se agregó un 2,5 % v/v de piridina) con H₂ en presencia de Pd 10 % / C, se obtuvo una mezcla bruta de reacción, de composición compleja por ccd y que mostró la formación mayoritaria de un compuesto de R_f = 0,20 que luego de aislarlo por cromatografía en placa preparativa mostró un $[\alpha]_D = + 90,59^\circ$.

El espectro de RMN-¹³C no presentó señales de C-olefínico ni las correspondientes a los grupos metileno bencilicos lo que indicaba la remoción de éstos radicales y la hidrogenación completa del sistema diénico presente en el sustrato por lo que se caracterizó como el derivado tetrahidrogenado 46.



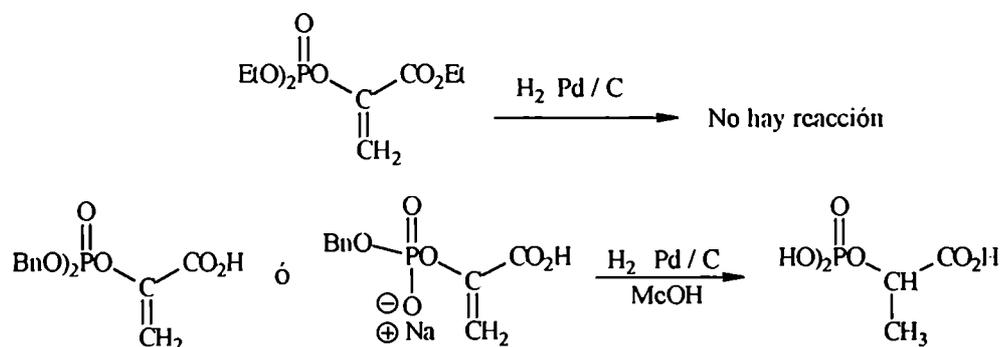
El patrón de señales era muy similar al mostrado por el espectro de RMN-¹³C del tetrahydroderivado de configuración *lixo* 37; en la tabla 3.34 se muestran comparativamente las asignaciones hechas para ambos compuestos:

Tabla 3.34: Asignación espectral de RMN-¹³C de los compuestos 37 y del resultante de la hidrogenación de 34 (compuesto 46); (δ , ppm).

| | C-1 | C-2 | C-3 | C-4 | C-5 | C-6 | C-7 | C-8 | MeO (aglic) |
|----|--------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|-------------|
| 46 | 98,07 | 35,11 | 73,28 | 40,08 | 65,09 | 66,10 | 29,96 | 178,32 | 54,52 |
| 37 | 100,09 | 34,70 | 69,32 | 40,27 | 65,91 | 63,38 | 29,67 | 172,03 | 55,79 |

Sin embargo, no pudo determinarse la estereoquímica del producto debido a la pobre resolución de los espectros de RMN-¹H. De hecho, el intercambio con Na⁺ sólo mejoró ligeramente la calidad de los espectros respecto de los originales (donde el contraion era piridonio), pero aún así, la asignación era dificultosa aunque el patrón de señales coincidía con la estructura tetrahidrogenada: ausencia de H-olefínico, dos señales desplazadas hacia campos bajos (5,25 y 5,11 ppm correspondientes a los H-1 y H-3 respectivamente); multiplete entre 4,10 y 4,50 ppm (tres hidrógenos correspondientes a los H-5, 6 y 6'); 3,27 (metoxilo aglicónico) además de cuatro señales correspondientes a los H-2, 2', 4, 7 y 7' desplazadas hacia campos altos (entre 1,50 y 3,00 ppm); finalmente, las señales correspondientes al grupo etoxilo daban cuenta de la presencia del éster fosfórico. De todas maneras, la asignación de señales en el espectro de RMN-¹³C y el valor de $[\alpha]_D$ eran evidencias estructurales para un derivado tetrahidrogenado.

Resultados previos de la bibliografía mostraban comportamientos análogos en la hidrogenación de vinilfosfatos. Como se comentara previamente, los intentos por hidrogenar el dietil-1-carboxivinil fosfato (fosfoenolpiruvato trietil éster) fueron infructuosos en presencia de Pd / C ó Ni(Ra)⁴²⁹. En contraste, los ésteres bencílicos de fosfoenolpiruvato se hidrogenan convenientemente en presencia de Pd / C usando MeOH como solvente⁴³⁵.



Este resultado evidenciaba la influencia del grupo dialcoxifosforiloxi en la hidrogenación del sistema diénico. El desarrollo de una carga negativa en el fosfato aumenta su haptofilicidad y lo transforma en un ligando más poderoso que bloquearía en forma local y efectiva sitios activos que catalizan la isomerización hacia la olefina tetrasustituída, en forma análoga al comportamiento de otros ligandos como aminas terciarias, trifenilfosfina y monóxido de carbono (sección 3.4.1.4, pag. 173). La misma afinidad del fosfato con la superficie metálica haría poco predecible la cara del dienopiranósido por la que transcurriría la adición *syn* de H₂.

3.4.2 Hidrogenaciones Empleando Catálisis Homogénea.

Los comportamientos desventajosos y bien conocidos que suelen presentar los catalizadores heterogéneos de hidrogenación se manifestaron prácticamente en su totalidad en los diversos ensayos realizados sobre los dienopiranósidos (ó derivados) obtenidos en el laboratorio. Entre esos comportamientos, durante el transcurso de la investigación se observaron los siguientes:

1) Migración del doble enlace olefinico, en la formación de los derivados parcialmente hidrogenados **36**, **39**, **40**, **41**, **42** y **45**.

2) Dificil predicción de la estereoquímica, como por ejemplo en la formación del derivado tetrahidrogenado de configuración *lixo* **37** y de la mezcla de diasterómeros **43** y **44**.

3) Pérdida de quimioselectividad de la hidrogenación observada en la formación de productos de hidrogenólisis como por ejemplo la obtención del dihidropirano **41** en presencia de Pd(OH)₂ / HOAc y la mezcla de diasterómeros **43** y **44** cuando se empleó Ni (Ra).

4) Ineficiencia en la hidrogenación de olefinas tetrasustituídas, ejemplificada en la inercia mostrada por los derivados parcialmente hidrogenados citados en el ítem 1).

Podía concluirse que el término “heterogéneo” para los catalizadores metálicos no sólo se debía al sistema coloidal que implicaba su uso, sino también al comportamiento químico, producto de la heterogeneidad de la superficie metálica.

Muchas de estas dificultades han sido solucionadas por la introducción de catalizadores solubles que permiten la hidrogenación en medio homogéneo. El auge de éstos catalizadores comienza en el año 1966 cuando Wilkinson⁴³⁶ descubre un hidruro complejo, derivado del cloro tris(trifenilfosfina)rodio que catalizaba muy eficientemente la hidrogenación de olefinas no conjugadas y alquinos, a presión y temperatura normal y donde grupos funcionales como oxo, ciano, nitro, cloro y azo no se reducían bajo esas condiciones⁴³⁶.

Desde entonces y hasta nuestros días, se han desarrollado una gran variedad de precursores de catalizadores homogéneos, la mayoría de ellos complejos de Rh ó de Ru.

Las ventajas que presentan estos catalizadores son:

1) Eficiencia: La elevada actividad se debe a que cada átomo metálico es un “sitio activo”, en contraste con lo que ocurre en una superficie metálica.

2) Quimioespecificidad de la reacción: Cada átomo metálico posee el mismo entorno químico, permitiendo un comportamiento uniforme.

3) Versatilidad: La quimioselectividad puede ser modificada convenientemente variando los ligandos presentes en la esfera de coordinación.

4) El calor de hidrogenación es eficientemente disipado y las condiciones de reacción son generalmente más suaves.

5) Los estudios mecanísticos son relativamente simples y permiten un mayor conocimiento de la reacción, y por lo tanto, mejor control.

El mecanismo de la hidrogenación homogénea sigue un ciclo catalítico que tiene lugar por formación inicial de un hidruro complejo al que se coordina la olefina mediante un enlace formado por dos componentes (σ y π) con el Rh. El orbital π de la olefina forma unión σ con el orbital e_g vacante del metal, a la vez, un orbital ocupado t_{2g} del Rh forma unión π con el orbital antiligante π^* de la olefina (figura 3.30).

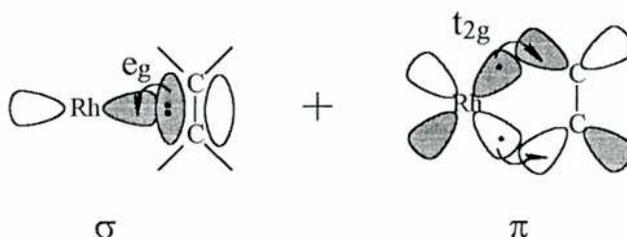
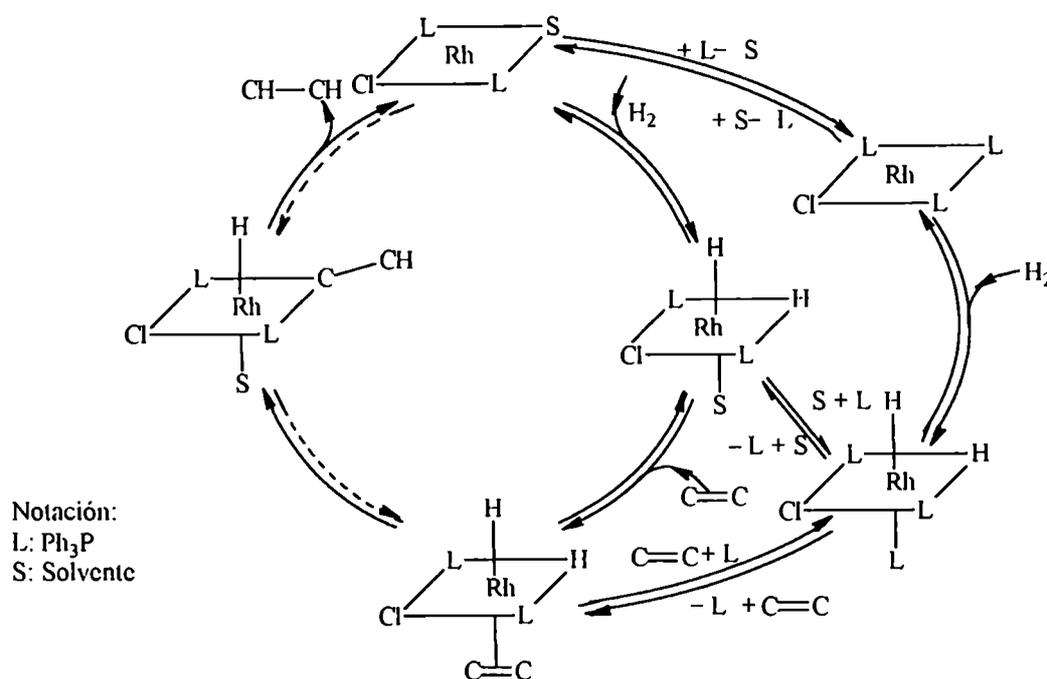


Figura 3.30

Como consecuencia de la transferencia mutua de electrones, en la olefina se estabiliza el orbital p^* pero se desestabiliza el p ligante; el resultado es una disminución en el orden de unión del enlace olefínico y su densidad electrónica, aumentando el carácter electrofílico ante el ataque de un nucleófilo. Además, la coordinación al metal fija al sustrato en un sitio facilitando la adición *syn* de hidrógeno⁴³⁷.

En el ciclo catalítico se distinguen dos pasos redox: adición oxidativa de H_2 donde el Rh pierde dos electrones que los recupera en otro paso posterior de eliminación reductiva de alcano.

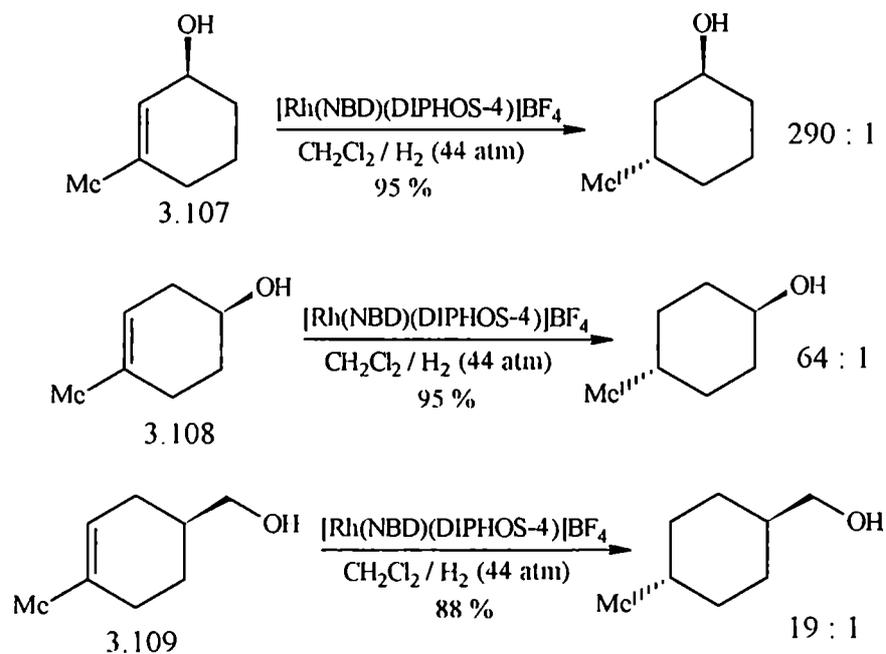
A modo de ejemplo se puede presentar el ciclo catalítico que involucra al catalizador de Wilkinson:



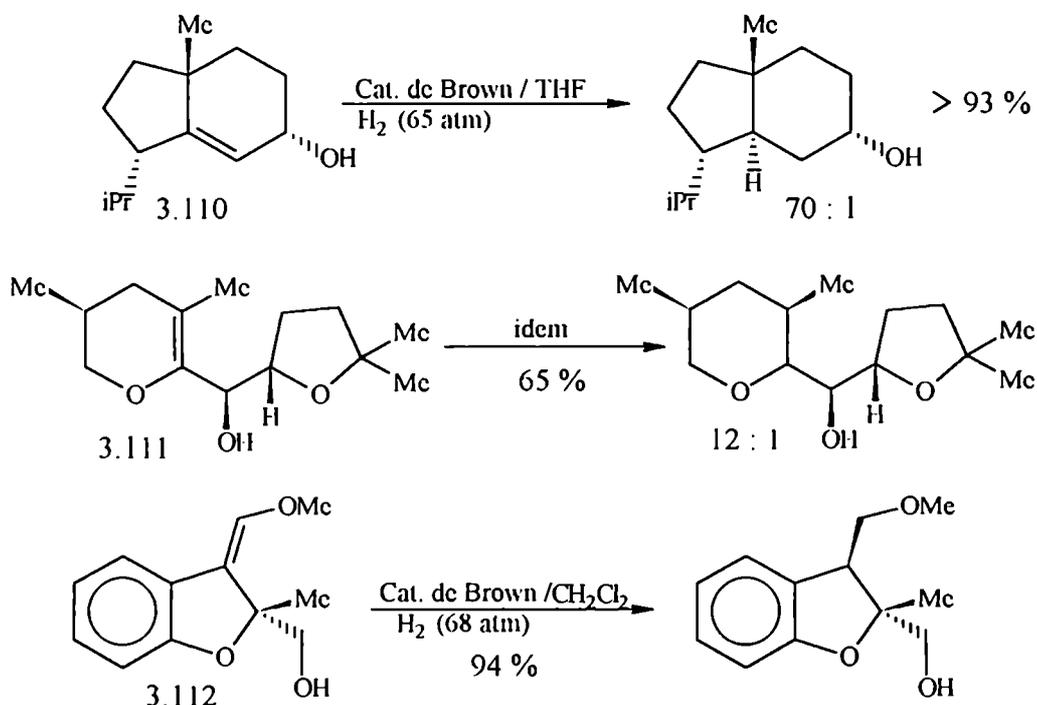
Una observación muy importante, que quedó determinada en varios estudios, muestra que un estereocentro sustituido por un grupo hidroxilo podía dirigir el curso estereoselectivo de la hidrogenación de hidroxiolefinas proquirales en presencia de un catalizador homogéneo *via* inducción asimétrica 1,2 ó 1,3 (esto es, en alcoholes alílicos y homoalílicos respectivamente). Stork⁴³⁸ y Crabtree⁴³⁹ han verificado la eficiencia de un catalizador catiónico de iridio en la reducción estereoselectiva de alcoholes alílicos y homoalílicos cíclicos, mientras que Brown⁴⁴⁰ preparó un complejo de rodio que además era eficiente para alcoholes insaturados acíclicos. Sin embargo, en ambos casos, los niveles de diastereoselección son máximos cuando el grupo estereodirector hidroxilo es el único sustituyente y puede disminuir cuando aparecen otros sustituyentes polares⁴⁴¹.

El catalizador de Brown⁴⁴⁰ es la especie catiónica $\text{Rh}(\text{DIPHOS-4})^+$ (DIPHOS-4 es el acrónimo de la especie bidentada 1,4-bis(difenilfosfino)butano, $\text{Ph}_2\text{P}(\text{CH}_2)_4\text{PPh}_2$). Los precursores más usuales de este catalizador son las sales de fórmula $[\text{Rh}(\text{L}_1)(\text{DIPHOS-4})]\text{A}$, con $\text{A}^- = \text{F}_4\text{B}^-$ ó F_3CSO_3^- y $\text{L}_1 = \text{NBD}$ (norbornadieno) ó COD (1,5-ciclooctadieno) que liberan norbornano ó ciclooctano respectivamente y luego incorporan a la olefina sustrato. El catalizador de Brown ha sido empleado satisfactoriamente en la hidrogenación de sistemas cíclicos y acíclicos donde la catálisis heterogénea era impracticable. Los éxitos alcanzados en la mayoría de esos casos hicieron que este catalizador sea usualmente muy recomendado en la bibliografía. A continuación se presentan algunos ejemplos ilustrativos de la selectividad del $\text{Rh}(\text{DIPHOS-4})^+$ en la hidrogenación de alcoholes insaturados:

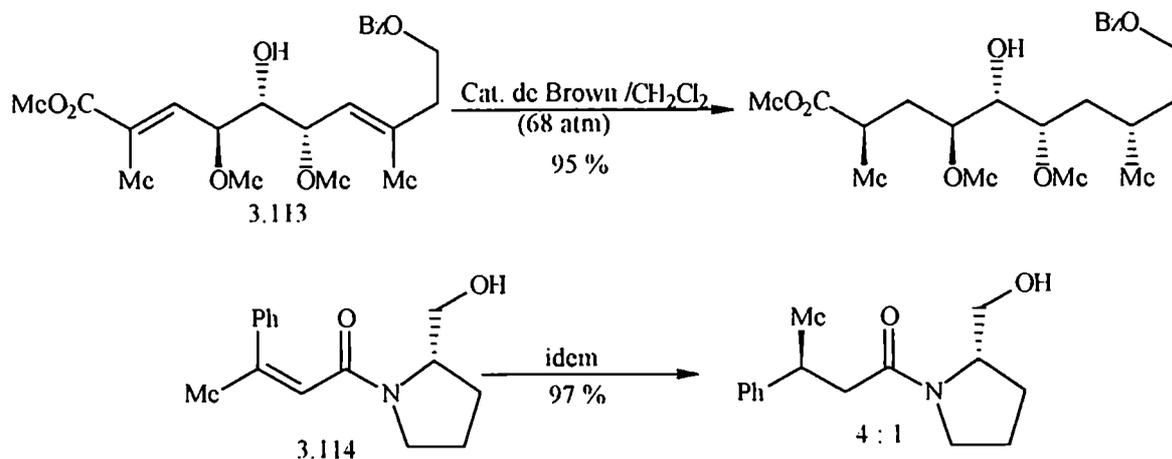
1) Hidrogenación de alcoholes cíclicos alílicos (3.107)⁴⁴²; homoalílicos (3.108)⁴⁴² y bishomoalílicos (3.109)⁴⁴²:



2) Hidrogenación de olefinas impedidas estéricamente (3.110)⁴⁴³ y en enol-éteres tetrasustituídos (3.111)⁴⁴² ó trisustituídos (3.112)⁴⁴⁴:

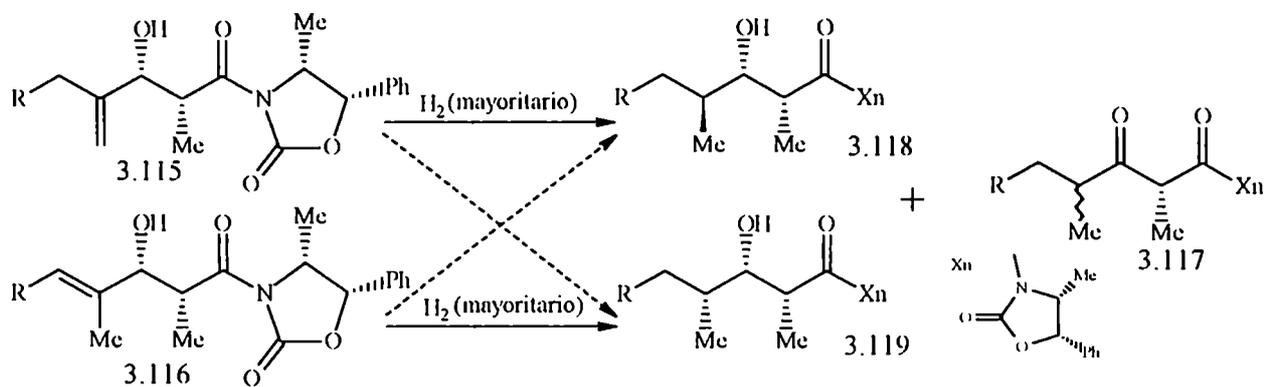


3) Hidrogenación de alcoholes homoalílicos acíclicos (3.113)⁴⁴⁵ y aún en un caso de inducción asimétrica 1,5 (3.114)⁴⁴²:



Aunque se conocen ejemplos de uso del catalizador de Brown con presiones parciales de H_2 de una atmósfera⁴¹², lo usual es llevar a cabo el ciclo catalítico bajo presiones comprendidas en el rango de 44 atm a 68 atm, donde la diastereoselectividad de la reacción es óptima.

Evans y Morrissey⁴¹² estudiaron las velocidades relativas de isomerización *versus* hidrogenación cuando emplearon el catalizador de Brown sobre los alcoholes alílicos 3.115 y 3.116 (figura 3.31): en esos ensayos encontraron que bajo una atmósfera de presión se formaban substanciales cantidades de la cetona 3.117 (hasta un rendimiento del 40 %) proveniente de la isomerización del doble enlace y que la hidrogenación procedía con bajos niveles de diastereoselectividad; pero cuando la presión se llevó a 44 atm, se observaron excelentes niveles de diastereoselectividad en la formación de los productos 3.118 y 3.119, con menos de un 1 % de isomerización a la cetoamida 3.117.



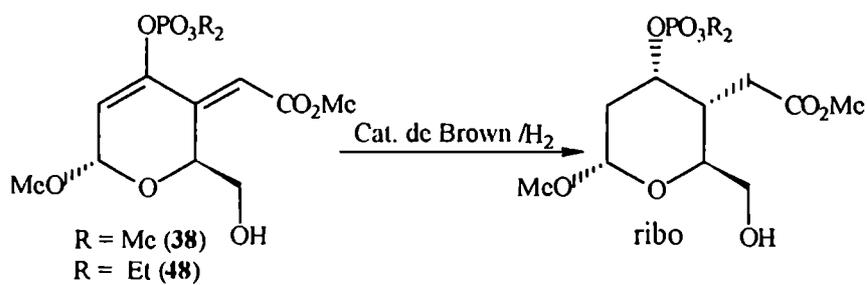
| Sustrato 3.115 | Relación 3.118 : 3.119 | | Sustrato 3.116 | Relación 3.118 : 3.119 | |
|----------------|------------------------|----------|----------------|------------------------|----------|
| | 1 atm | 43,5 atm | | 1 atm | 43,5 atm |
| R = Me | 25 : 75 | 93 : 7 | R = Me | 13 : 87 | 9 : 91 |
| R = Ph | 71 : 29 | 93 : 7 | R = Ph | 21 : 79 | 6 : 94 |
| R = iPr | 52 : 48 | 94 : 6 | R = iPr | 12 : 88 | 8 : 92 |

Figura 3.31

Los autores explican este comportamiento postulando que a bajas presiones de H_2 la eliminación reductiva es el paso controlante de la hidrogenación, lo que daría lugar a la isomerización; en cambio a presiones elevadas la coordinación del sustrato con el Rh es el paso controlante de la velocidad.

3.4.2.1 Hidrogenación catalítica homogénea en presencia del catalizador de Brown

Si se consideraban la diversidad de factores estructurales mostrados por las hidroxiolefinas que fueron eficientemente hidrogenadas en presencia del catalizador de Brown (*vide supra*) podía concluirse que el catalizador sería eficaz para la hidrogenación de los compuestos **38** ó **48** :



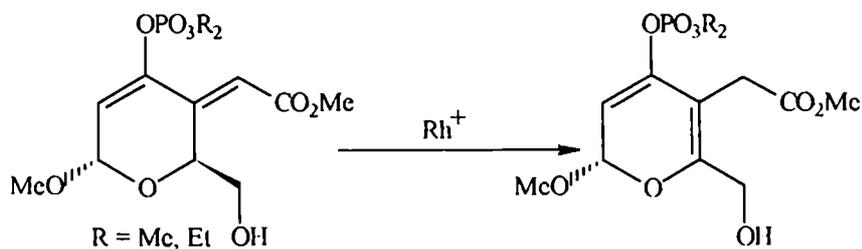
En primer lugar, la ubicación del grupo hidroximetilo aseguraría la adición *syn* de H_2 por la cara molecular que lo contiene (cara β) con la consiguiente formación del derivado tetrahidrogenado de configuración *ribo*.

La hidrogenación del doble enlace exocíclico de C-4 trisustituído podía compararse con la del ejemplo del compuesto 3.114 análogo que procedió con inducción asimétrica 1,3; pero con la ventaja adicional de estar más activado por el grupo metoxycarbonilo (sustituyentes electroattractores incrementan la velocidad de la hidrogenación⁴¹⁶).

En el caso del doble enlace endocíclico de C-2 operaría una inducción asimétrica 1,4 dirigida por el hidroxilo de C-6, en forma comparable con el ejemplo del compuesto 3.111.

Estas conclusiones hacían promisorio el uso del catalizador de Brown siempre que se lo emplease bajo presiones elevadas de H_2 ya que:

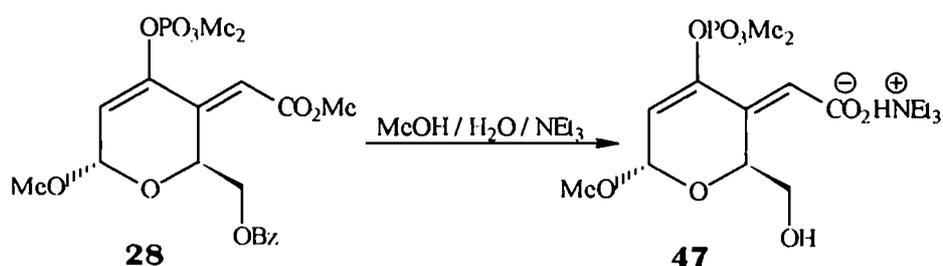
- 1) El doble enlace enólico de C-2 está desactivado por su alta densidad electrónica.
- 2) Posibilidad de isomerización del doble enlace exocíclico de C-4 (catalizada por el Rh) al doble enlace endocíclico de C-4 que invalidaría el ensayo.



Los precursores más inmediatos de los substratos **38** y **48** eran sus derivados O-benzoilados **28** y **30** respectivamente, por lo que antes de la hidrogenación en presencia del catalizador de Brown era necesario remover el grupo benzoilo.

a) Desbenzoilación de metil 6-O-benzoil-2,4-didesoxi-4-C-[*E*-(metoxicarbonil)metileno]-3-O-dimetoxifosforil- α -D-glicero-hex-2-enopiranosido (**28**). Obtención de la sal trietilhidrógenoamónica del metil 2,4-didesoxi-4-C-[*E*-(carboxi)metileno]-3-O-(dimetoxifosforil)- α -D-glicero-hex-2-enopiranosido (**47**)

Cuando el compuesto **28** se trató con MeOH / Na ó con MeOH / K₂CO₃, se obtuvo una mezcla de reacción de composición muy compleja por lo que se descartaron como métodos sintéticos útiles para remover el éster benzoico. Por tratamiento de **28** con el reactivo MeOH : H₂O : NEt₃ = 5 : 1 : 1 a temperatura ambiente, se obtuvo una mezcla compleja de reacción, que mostró por ccd la formación de un componente mayoritario que presentaba un R_f = 0,12. Luego de aislarlo por columna cromatográfica se lo caracterizó espectroscópicamente como la sal **47**. Curiosamente había tenido lugar la hidrólisis del éster metílico cuando lo común es la metanolisis del mismo¹⁵. El rendimiento alcanzado fue del 32 %.



El compuesto era ópticamente activo ($[\alpha]_D = +46,1^\circ$) y el espectro de absorción infrarroja mostraba una banda característica del grupo HO (3620 - 3265 cm⁻¹) además de la absorción para el enlace carbonilo del carboxilato en 1595 cm⁻¹ y de la correspondiente para el enlace fosforilo (1310

cm⁻¹). Las bandas intensas que aparecían entre 2670 y 2490 cm⁻¹ se asignaron a la vibración de estiramiento del enlace Et₃N⁺-H.

Los espectros de RMN-¹H y ¹³C eran muy similares a los correspondientes al precursor **28**, con la diferencia de la desaparición de las señales correspondientes al grupo benzoilo y la presencia de las correspondientes al catión Et₃NH⁺.

La asignación espectral completa está dada en la tabla 3.35

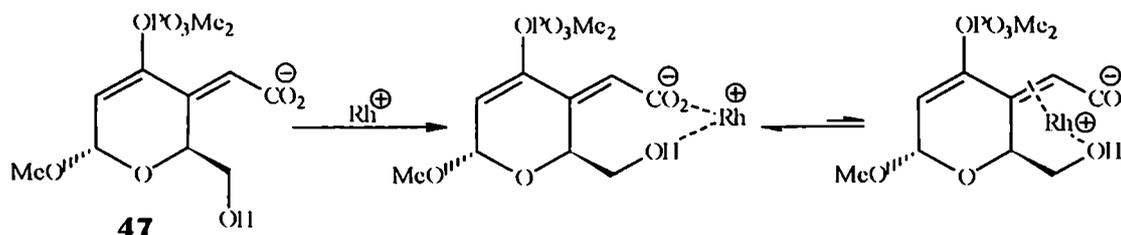
Tabla 3.35: Asignación de los espectros de RMN-¹H y ¹³C (ppm relativos al TMS) correspondientes a **47**:

| H-1,7 | H-2 | H-5 | H-6,6' | OMe (aglic) | OMe (fosforilo) | NH; HO | CH ₂ CH ₂ N | CH ₂ CH ₂ N |
|-------|------|------|-----------|-------------|-----------------|--------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| 6,07 | 5,99 | 4,27 | 3,31-3,45 | 3,62 | 3,36 | 4,05 | 3,13-3,29 | 1,04-1,20 |

| C-1 | C-2 | C-3 | C-4 | C-5 | C-6 | C-7 | C-8 | OMe (aglic) | OMe (fosf.) | Etilo (Et ₃ NH ⁺) |
|-------|--------|--------|--------|-------|-------|--------|--------|-------------|---------------|--|
| 94,72 | 115,75 | 143,86 | 142,20 | 68,83 | 63,84 | 111,05 | 165,71 | 55,44 | 53,14 y 52,42 | 45,37 (CH ₂) y 7,48 (CH ₃) |

El producto así obtenido poseía un grupo carboxilato aniónico que por su elevada densidad electrónica puede competir y aún desplazar al doble enlace olefinico de la esfera de coordinación del rodio⁴⁷; en esas circunstancias hubiera sido muy probable que el compuesto **47** actúe como “secuestrante” del Rh, en el sentido de formar un carboxilato complejo muy estable en el que no tendrían lugar uniones del enlace olefinico, y por lo tanto, no se hubiera producido la hidrogenación.

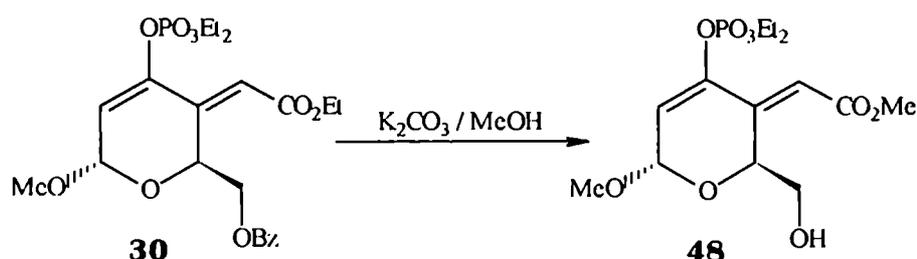
Por este motivo se descartó el uso de este compuesto como sustrato de la reacción con H₂ en presencia del catalizador de Brown.



b) Desbenzoilación de metil 6-O-benzoil-2,4-didesoxi-4-C-[*E*-(etoxicarbonil)metileno]-3-O-dietoxifosforil- α -D-glicero-hex-2-enopiranosido (**30**). Obtención de metil 2,4-didesoxi-3-O-(dietoxifosforil)-4-C-[*E*-(metoxicarbonil)metileno]- α -D-glicero-hex-2-enopiranosido (**48**)

Se obtuvo convenientemente por tratamiento con solución de K_2CO_3 en MeOH seco, acorde al método descrito por Plattner¹²³. Luego de neutralizar con resina de intercambio catiónico (forma protónica), concentrar y purificar por columna cromatográfica, se obtuvo un producto siruposo, ópticamente activo ($[\alpha]_D = +46,9^\circ$) que se caracterizó espectroscópicamente como el derivado **48**.

El rendimiento alcanzado fue del 78 %.



El espectro IR mostraba las bandas de absorción de los grupos: HO ($3200 - 3650\text{ cm}^{-1}$); metoxicarbonilo (1720 cm^{-1}) y fosforilo (1260 cm^{-1}).

Los espectros de RMN- ^1H y ^{13}C eran muy similares a los del sustrato **30**, con la ausencia de las señales correspondientes al grupo benzoilo y la presencia del metoxilo unido a C-8. La asignación completa se da en tabla 3.36

Tabla 3.36: Asignación de los espectros de RMN- ^1H y ^{13}C correspondientes a **30**:

| H-1 | H-2 | H-5 | H-6,6' | H-7 | OMe (aglic) | OMe (C-8) | OCH ₂ (ctoxilos) | CH ₃ (ctoxilos) | HO |
|------|------|------|--------|------|-------------|-----------|-----------------------------|----------------------------|------|
| 6,80 | 6,47 | 4,59 | 3,72 | 6,57 | 3,35 | 3,52 | 3,88-4,06 | 1,01-1,08 | 2,83 |

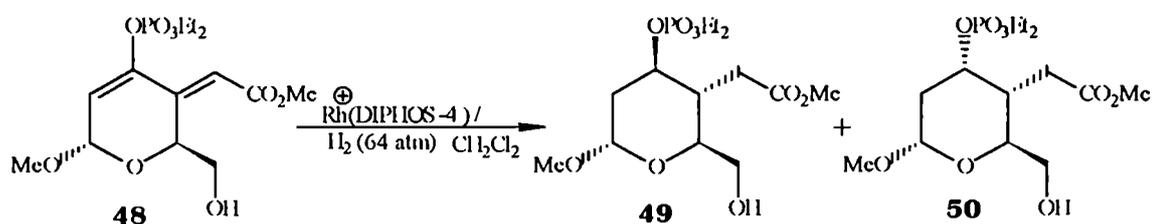
| C-1 | C-2 | C-3 | C-4 | C-5 | C-6 | C-7 | C-8 | OMe (C-8) | OMe (aglic) | OCH ₂ (ctoxi) | CH ₃ (ctoxi) |
|-------|--------|--------|--------|-------|-------|--------|--------|-----------|-------------|--------------------------|-------------------------|
| 95,35 | 117,86 | 141,61 | 140,98 | 68,49 | 64,66 | 113,48 | 165,69 | 51,69 | 56,16 | 64,95; 64,94 | 16,18; 16,04 |

(Las señales entre los C-3 y C-4 pueden ser intercambiadas)

3.4.2.2 Hidrogenación catalítica homogénea de metil 2,4-didesoxi-3-O-(dietoxifosforil)-4-C-[*E*-(metoxicarbonil)metileno]- α -D-glicero-hex-2-enopiranosido (48) en presencia del catalizador de Brown. Obtención de metil 2,4-didesoxi-3-O-(dietoxifosforil)-4-C-[(metoxicarbonil)metil]- α -D-arabino-hexopiranosido (49) y su epímero en C-3 de configuración *D-ribo* (50):

Cuando una solución de metil 2,4-didesoxi-3-O-(dietoxifosforil)-4-C-[*E*-(metoxicarbonil)metileno]- α -D-glicero-hex-2-enopiranosido (48) en diclorometano seco y libre de O₂ se trató con [Rh(NBD)(DIPHOS-4)]BF₄ (8,2 % en moles relativo al sustrato), se obtuvo una solución marrón oscuro que por ccd no presentó sustrato de reacción y sólo se detectó un único compuesto mayoritario de R_f = 0,29.

Luego de separar el catalizador por pasaje a través de un corto filtro de silicagel, se analizó la mezcla bruta de reacción por CLAR empleando una columna analítica de fase amino; el cromatograma resultante mostró tres picos de los cuales el mayoritario integraba el 81 % del área total y aparecía como una señal desdoblada y muy poco resuelta; el empleo de una columna semipreparativa (rellena con la misma fase estacionaria) permitió una mejor resolución de dicha señal que presentó dos máximos con tiempos de retención de 47 y 51 minutos, con áreas respectivas del 72 y 17 % (relativo al área total). Por colección del frente y cola del eluato se logró aislar cada uno de los componentes que se caracterizaron respectivamente como: metil 2,4-didesoxi-3-O-(dietoxifosforil)-4-C-[(metoxicarbonil)metil]- α -D-arabino-hexopiranosido (49) y metil 2,4-didesoxi-3-O-(dietoxifosforil)-4-C-[(metoxicarbonil)metil]- α -D-ribo-hexopiranosido (50):



El compuesto 49 resultó ópticamente activo ($[\alpha]_D = +103,5^\circ$) y el análisis de combustión coincidió con el calculado para el producto de hidrogenación completa.

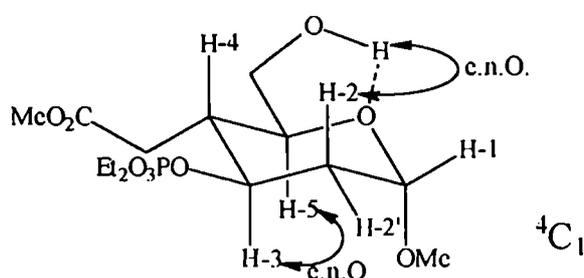
Mediante técnicas espectroscópicas se caracterizó como el isómero de configuración *arabino*, epímero en C-3 del producto buscado.

El espectro de RMN- ^1H no mostraba H-olefinico y mediante una secuencia de espectros donde se irradió selectivamente a una determinada frecuencia fue posible la asignación completa de desplazamientos químicos, acoplamientos y conectividades.

Las señales que mayor información estructural contenían eran las siguientes: centrado en 3,78 ppm aparecía el H-5 como un doble doble-doblete con constantes de partición de 2,8 Hz y 5,7 Hz con los H-6, 6' y una partición de 11,8 Hz correspondiente al acoplamiento con el H-4, valor característico de un acoplamiento vecinal *trans*-diaxial. Si se consideraba una conformación silla $^4\text{C}_1$ (ó próxima) este acoplamiento coincide con la orientación ecuatorial del apéndice catenario de C-4. Por otra parte, el H-4 aparece como una señal compleja (parcialmente superpuesta con la correspondiente al H-2' ecuatorial) pero que claramente muestra otras particiones de 9,6 y 4,0 Hz, correspondientes a los acoplamientos con los H-7,7' y una cuarta partición de 11,3 Hz debida al acoplamiento vecinal con el H-3. Este valor implicaba una relación *trans*-diaxial entre dichos núcleos y por lo tanto una orientación ecuatorial para el éster fosfórico unido al C-3.

La partición del H-2 (axial) de 11,3 Hz con el H-3 confirmaba la orientación axial de este último núcleo.

Otro elemento que coincidía con la estructura propuesta, era la intensa correlación entre los núcleos de H-3 y H-5 observado en un experimento bidimensional de correlación dipolar homonuclear (NOESY), lo que denotaba la proximidad de dichos núcleos en el espacio (disposición 1,3-diaxial). No fue posible detectar la correlación entre el H-4 y el H-2 axial, posiblemente atenuada por el intenso efecto nuclear Overhauser que se manifestaba entre el H-2 axial y el HO de C-6:



Por cálculo semiempírico de optimización de geometría empleando el programa PM3 se halló una conformación $^4\text{C}_1$ de mínima energía que permitió medir los ángulos diedros entre los diferentes átomos de hidrógeno vecinales y a partir de esos valores pudo calcularse la constante de acoplamiento a tres enlaces por aplicación de la ecuación de Altona (*set B*). En la tabla 3.37 se resumen los valores de ángulos diedros medidos y se comparan los valores de ^3J calculados con los experimentales.

Tabla 3.37. Ángulos diedros y comparación de valores de las constantes de acoplamiento a tres enlaces calculados con los experimentales correspondientes:

| | H1-H2(ax.) | H1-H2(cq.) | H3-H2(ax.) | H3-H2(cq) | H3-H4 | H4-H5 |
|----------------------------|------------|------------|------------|-----------|-----------|------------|
| θ | 44,14 ° | 71,12 ° | 169,73 ° | 52,95 ° | 173,54 ° | 174,11 ° |
| $^3J_{\text{Altoaa}}$ (Hz) | 4,6 ± 0,5 | 1,4 ± 0,5 | 11,1 ± 0,5 | 4,9 ± 0,5 | 9,1 ± 0,5 | 11,2 ± 0,5 |
| $^3J_{\text{exp}}$ (Hz) | ---- | 2,9 | 11,3 | 6,6 | 11,3 | 11,8 |

Como puede verse, salvo para el acoplamiento H1 - H2(ax), los valores de acoplamientos calculados muestran buena similitud con los experimentales lo que confirma la conformación 4C_1 y la estereoquímica asignada para los centros quirales generados en C-3 y C-4. La asignación espectral completa puede verse en tabla 3.38.

Tabla 3.38: Asignación espectral de RMN- ^1H del compuesto **49** (δ , ppm)

| H-1 | H-2ax | H-2'cq | H-3 | H-4 | H-5 | H-6, 6' | H-7 | H-7' | MeO (aglic) | MeO (C-8) | Etoxilos (fosforilo) |
|----------|-----------|------------|----------|------|------------|-----------------|-----------|-----------|-------------|-----------|---|
| 4,81 (d) | 1,62 (dd) | 2,17 (ddd) | 4,42 (o) | 2,11 | 3,78 (ddd) | 3,27 - 3,66 (m) | 2,39 (dd) | 2,65 (dd) | 3,25 (s) | 3,61 (d) | 1,25 (CH ₃) 4,03 (CH ₂ O) |

El compuesto **50** resultó ópticamente activo ($[\alpha]_D = + 143,7^\circ$) y el análisis elemental coincidió con el calculado para el derivado tetrahidrogenado.

Por espectroscopia de RMN- ^1H y ^{13}C se caracterizó como el isómero de configuración *ribo* buscado:

El espectro de RMN- ^1H era muy similar al del derivado anteriormente descrito y la diferencia más notoria era el desplazamiento hacia campos bajos de la señal correspondiente al H-3, consistente con la orientación ecuatorial en una conformación 4C_1 : $\Delta\delta\text{H-3} = \delta \text{H-3 (ecuatorial)} - \delta \text{H-3 (axial)} = (4,89 - 4,42) \text{ ppm} = 0,47 \text{ ppm}$. Esta observación era un importante y rápido elemento de diagnóstico estructural ya que, a diferencia del espectro anterior, el H-3 era el núcleo más desprotegido.

La señal correspondiente al H-5 aparecía centrada en 3,79 ppm y mostraba las particiones con los H-6 y 6' (5,7 y 2,8 Hz) y un acoplamiento intenso con el H-4 de 11,0 Hz, coherente con una disposición *trans*-diaxial entre dichos núcleos: nuevamente el apéndice catenario de C-4 se disponía ecuatorial en una conformación 4C_1 .

A campos altos resonaba el H-4 como un multiplete centrado en 2,22 ppm, acoplado con constantes de partición vecinales de 1,8 y 4,1 Hz con los H-7 y 7' respectivamente, además de la partición de 11,0 Hz con el H-5; la ausencia de acoplamiento con el H-3 era coherente con una

disposición *trans*-diecuatorial, que se caracteriza por los pequeños valores de acoplamientos vecinales.

Como ya se mencionó, el H-3 aparecía desplazado en 4,89 ppm y se acoplaba con constantes de 4,7 y 2,0 Hz con los H-2 (ax) y H-2 (eq) respectivamente (valores consistentes con la disposición bisectriz del enlace C-3—H-3 respecto del ángulo de enlace H-2—C-2—H-2'). Una particularidad de esta señal era el intenso acoplamiento con el núcleo de fósforo ($^3J_{P,H-3} = 11,7$ Hz), correspondiente a un rotámero eclipsado del enlace C-3—O-3, acorde con la ecuación de Altona²⁶⁷ para el acoplamiento $^3J_{P-O-C-H}$.

Por cálculo semiempírico de optimización geométrica (programa PM3), se halló una conformación silla 4C_1 de mínima energía. En esa estructura simulada se midieron los ángulos diedros entre protones piranósicos vecinales y con esos valores se calcularon las constantes de acoplamiento a tres enlaces correspondientes aplicando la ecuación de Altona (*set B*). En la tabla 3.39 se resumen los valores de ángulos diedros medidos y se comparan los valores de 3J calculados con los experimentales.

Tabla 3.39. Ángulos diedros y comparación de valores de las constantes de acoplamiento a tres enlaces calculados con los experimentales correspondientes:

| | H1-H2(ax.) | H1-H2(eq.) | H3-H2(ax.) | H3-H2(eq) | H3-H4 | H4-H5 |
|---------------------|------------|------------|------------|-----------|-----------|------------|
| θ | 38,95 ° | 75,64 ° | 40,83 ° | 74,79 ° | 52,09 ° | 179,13° |
| $^3J_{Altona}$ (Hz) | 5,4 ± 0,5 | 1,0 ± 0,5 | 4,9 ± 0,5 | 1,5 ± 0,5 | 1,7 ± 0,5 | 11,0 ± 0,5 |
| $^3J_{exp}$ (Hz) | ---- | ---- | 4,7 | 2,0 | ---- | 11,0 |

Al igual que en el caso anterior, el acoplamiento entre H-1 y H-2(ax) predecido no se corresponde con el observado, pero para el resto de las particiones la correspondencia es buena. La asignación espectral completa puede verse en tabla 3.40.

Tabla 3.40: Asignación espectral de RMN- 1H del compuesto **50** (δ , ppm)

| H-1 | H-2ax | H-2'cq | H-3 | H-4 | H-5 | H-6, 6' | H-7 | H-7' | MeO (aglic) | MeO (C-8) | Etoxilos (fosforilo) |
|----------|-----------|-----------|------------|----------|------------|-----------------|-----------|-----------|-------------|-----------|---|
| 4,67 (s) | 1,66 (dd) | 2,27 (dd) | 4,89 (ddd) | 2,22 (m) | 3,79 (ddd) | 3,50 - 3,67 (m) | 2,40 (dd) | 2,67 (dd) | 3,28 (s) | 3,58 (d) | 1,24 (CH ₃) 4,08 (CH ₂ O) |

3.4.2.3 Análisis comparativo de los espectros de RMN- ^{13}C de los compuestos **49** y **50**.

Los espectros de RMN- ^{13}C de los piranósidos epiméricos **49** y **50** eran similares y ambos se caracterizaban por la ausencia de señales de C-olefínico. Otra característica notoria era el

desplazamiento hacia campos altos de las señales de los C-2, C-3 C-4, C-5 y C-7 del compuesto de configuración *ribo* respecto de las correspondientes a su epímero de configuración *arabino*.

En la tabla 3.41 puede verse la asignación completa de las señales y la diferencia de desplazamientos químicos $\Delta\delta C_i = \delta C_i (\textit{arabino}) - \delta C_i (\textit{ribo})$.

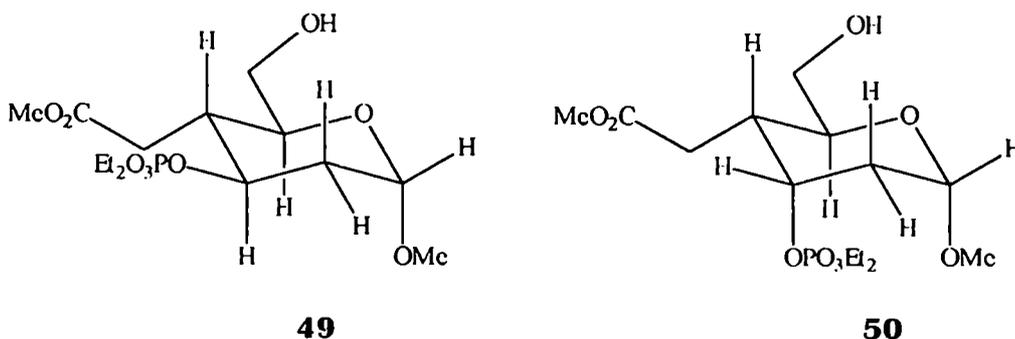


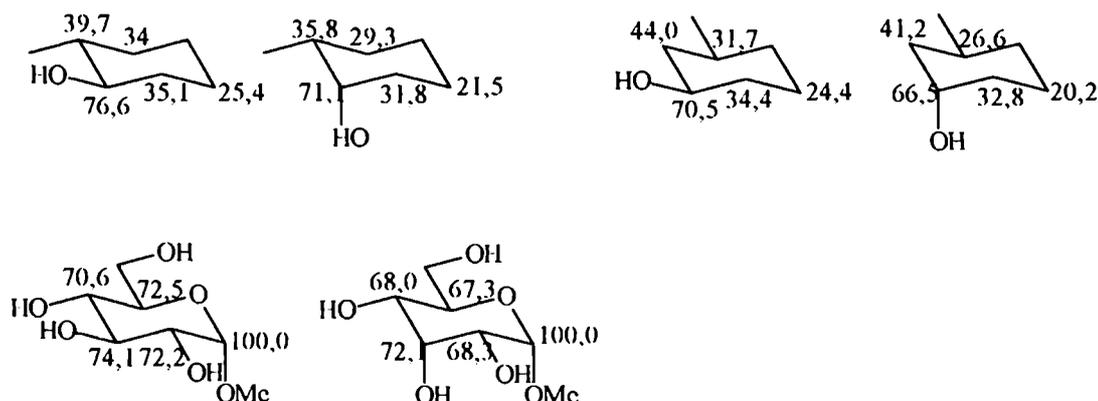
Tabla 3.41: Asignación espectral de RMN-¹³C de los compuesto **49** y su isómero **50** (δ , ppm); y diferencia entre los desplazamientos registrados.

| | C-1 | C-2 | C-3 | C-4 | C-5 | C-6 | C-7 | C-8 | McO (aglic) | McO (C-8) | Etoxilos (fosforil) |
|-----------------------------|--------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|-------------|-----------|--|
| 49 <i>arabino</i> | 100,09 | 34,55 | 74,35 | 42,97 | 69,16 | 65,32 | 31,93 | 172,78 | 55,13 | 51,64 | 16,22 CH ₃ ; 63,91 CH ₂ |
| 50 <i>ribo</i> | 98,42 | 33,15 | 71,79 | 40,08 | 67,89 | 66,05 | 30,09 | 172,97 | 55,81 | 51,63 | 16,92 CH ₃ ; 65,86 CH ₂ |
| $\Delta\delta C_i^*$ | 1,67 | 1,40 | 2,56 | 2,89 | 1,27 | -0,73 | 1,84 | -0,19 | ---- | ---- | ---- |

* $\Delta\delta C_i = \delta C_i (\textit{arabino}) - \delta C_i (\textit{ribo})$.

Es bien conocido que en cicloalcanoles de configuración y conformaciones definidas la disposición axial ó ecuatorial de un grupo hidroxilo se refleja en las señales del espectro de RMN-¹³C^{448, 449}. Para el isómero que dispone axial su grupo hidroxilo, las señales para los C- α ; C- β y C- γ sufren, respectivamente, un corrimiento medio de 4,8; 2,9 y 4,7 ppm hacia campos altos respecto de las señales del isómero que posee al grupo HO ecuatorial.

A modo de ejemplo se pueden mostrar:



En los metilciclohexanoles presentados, la protección causada por el HO axial se hace más intensa en los C- α y C- γ ; esta última se debe a que la repulsión 1,3-diaxial entre el grupo HO y el H-axial del C- γ genera un corrimiento de carga del enlace C- γ —H-ax hacia el átomo de carbono (efecto γ ¹⁵⁰).

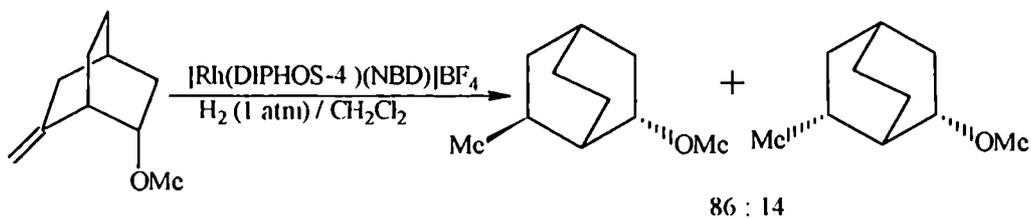
Estos mismos efectos estaban presentes cuando se compararon los corrimientos espectrales de los compuestos **49** y **50**; y a pesar que el sustituyente que genera las diferencias era un éster fosfórico, los valores encontrados son muy similares a los producidos por el grupo hidroxilo: como puede verse en la tabla 3.41, el derivado de configuración *ribo*, que dispone axial al sustituyente dietoxifosforilo de C-3, presenta las señales de los C-3 (C- α); C-2 y C-4 (C- β) y C-5 (C- γ) corridas hacia campos más altos que las correspondientes al *arabino* isómero. Este estudio comparativo se ajustó muy bien a la estereoquímica asignada para los productos de perhidrogenación obtenidos.

3.4.3 Síntesis de metil 2,4-didesoxi-3-O-(dietoxifosforil)-4-C-[(metoxicarbonil)metil]- α -D-*ribo*-hexopiranosido (**50**).

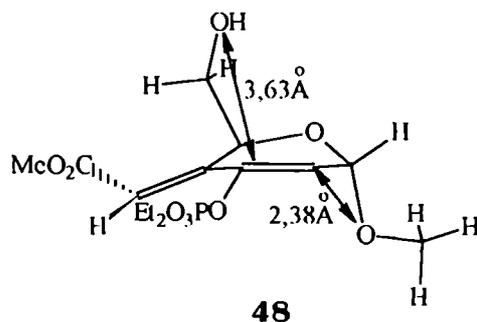
El metil 2,4-didesoxi-3-O-(dietoxifosforil)-4-C-[(metoxicarbonil)metil]- α -D-*ribo*-hexopiranosido (**50**) poseía la estereoquímica y funcionalidad adecuadas para convertirlo en un modelo apropiado para la síntesis de análogos de tromboxanos. Por hidrogenación del compuesto **48** empleando el catalizador de Brown pudo obtenerse sólo con bajo rendimiento a pesar de ser el producto que debía estar favorecido en esas condiciones.

La formación del *ribo*-derivado se correspondía con el comportamiento esperado de adición *syn* de H₂ por la cara que posee al grupo hidroxilo estereodirector; sin embargo la formación del isómero *arabino* mostraba que la estereoquímica de la adición en el enlace endocíclico de C-2 del sustrato había tenido lugar en forma opuesta a la esperada. Es muy probable que el grupo metoxilo del C-anomérico haya sido director del curso estereoquímico inesperado; en tal caso se justificaría la adición *syn* de H₂ por la cara α de la molécula, que sería la expuesta en la esfera de coordinación del rodio.

Aunque con menor capacidad ligante que el grupo HO, un grupo OMe puede actuar como estereodirector en reacciones de hidrogenación catalizadas por Rh, tal como muestra el siguiente ejemplo¹⁵¹:



La mayor eficacia en la hidrogenación del doble enlace endocíclico de C-2 del compuesto **48**, dirigida por el OMe, puede explicarse por la inmejorable disposición ortogonal y alílica de este grupo en comparación con la disposición ecuatorial y bishomoalílica del grupo HO de C-6; estas diferencias se reflejaban en las distancias interatómicas mínimas entre los centros que se unen al átomo de rodio: a partir de cálculos de optimización geométrica (programa PM3) se obtuvo un conformero de energía mínima del sustrato en el que las distancias mínimas medidas entre O-6—C-3 y entre MeO(C-1)—C-2 fueron, respectivamente, 3,63 y 2,38 Å.



En ese momento de la investigación se habían planteado dos alternativas tendientes a evitar la competencia del grupo metoxilo aglicónico:

1) Introduciendo modificaciones en el centro anomérico, ya sea por glicosidación con un alcohol impedido estéricamente (ej. *t*BuOH) ó bien empleando el anómero β que aumentaría la distancia MeO(C-1)—C-2.

2) Alejando el doble enlace endocíclico de C-2 del centro anomérico. Esta posibilidad era experimentalmente inmediata si se empleaba como sustrato de la reacción el dihidroderivado **51** correspondiente; en ese caso el doble enlace endocíclico de C-3 presentaba en sus dos posiciones homoalílicas C-1 y C-6 los sustituyentes OMe aglicónico y HO respectivamente.

Debido a la posición análoga de los posibles grupos estereodirectores, era de esperar que prevalezca la acción de aquel que mayor afinidad presente con el rodio, en este caso el grupo HO, y por lo tanto la adición *syn* de H₂ por la cara β de la molécula.

La realización de este ensayo también era alentada por las distancias interatómicas mínimas medidas en una estructura de mínima energía simulada para este sustrato por cálculo semiempírico

de optimización geométrica (programa PM3). Como puede verse en la figura 3.32, en este caso las distancias entre los centros de unión al rodio eran prácticamente iguales.

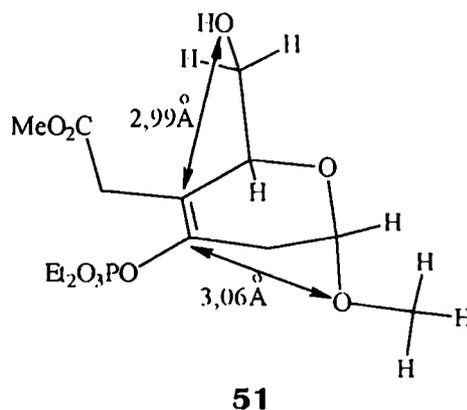


Figura 3.32

Por último, la disponibilidad del sustrato necesario sería inmediata por simple tratamiento con H_2 / Pd 10 % (C) del dieno **48**, acorde al comportamiento discutido al presentar los diversos ensayos de hidrogenación heterogénea.

3.4.3.1 Hidrogenación catalítica heterogénea de metil 2,4-didesoxi-3-O-(dietoxifosforil)-4-C-[*E*-(metoxicarbonil)metileno]- α -D-glicero-hex-2-enopiranosido (**48**), en presencia de Pd 10 % / C. Obtención de metil 2,4-didesoxi-3-O-(dietoxifosforil)-4-C-[(metoxicarbonil)metil]- α -D-glicero-hex-3-enopiranosido (**51**).

Por tratamiento de una solución de **48** en EtOAc con Pd 10 % / C bajo una presión parcial de H_2 de 2,2 atm se obtuvo al cabo de 6 h de agitación a temperatura ambiente una mezcla bruta de reacción que por ccd no presentaba material de partida.

El producto mayoritario fue aislado con un 84 % de rendimiento luego de purificación en columna cromatográfica y se caracterizó espectroscópicamente como el dihidroderivado **51**. El comportamiento espectral era el esperado para este tipo de estructura. Resultó ligeramente dextrorrotatorio ($[\alpha]_D = + 3,88^\circ$) y el perfil de señales en los espectros de RMN- 1H y ^{13}C era el característico. La asignación espectral completa está dada en la tabla 3.42.

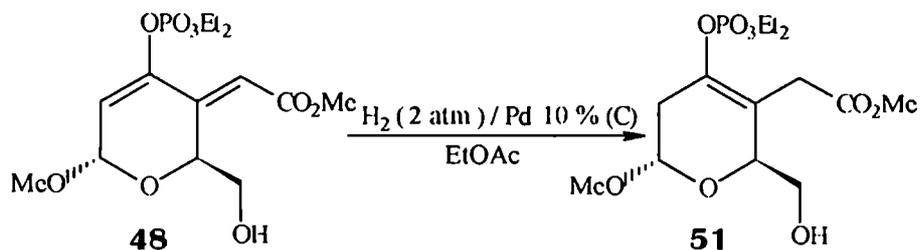


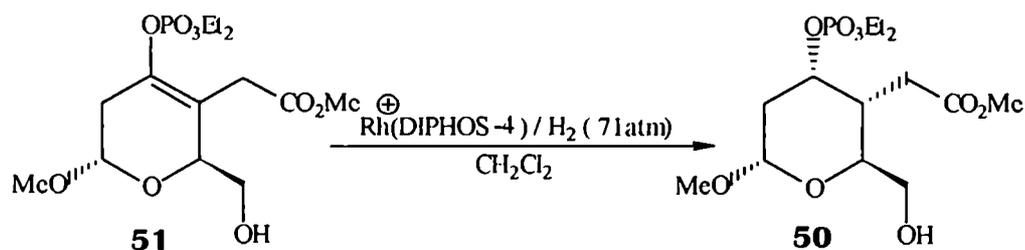
Tabla 3.42: Asignación espectral de RMN-¹H y ¹³C del compuesto 51 (δ, ppm)

| H-1 | H-2 | H-2' | H-5 | H-6 | H-6' | H-7 | H-7' | MeO (aglic) | MeO (C-8) | CH ₂ O (ctoxilos) | Me (ctoxilos) |
|-------------|--------------|--------------|-------------|--------------|--------------|-------------|-------------|----------------|--------------|---------------------------------|------------------|
| 5,08 (d) | 2,31 (dd) | 2,59 (dd) | 4,15 (m) | 3,64 (dd) | 3,76 (dd) | 3,05 (d) | 3,39 (d) | 3,41 (s) | 3,68 (s) | 4,15 (m) | 1,33 (m) |

| C-1 | C-2 | C-3 | C-4 | C-5 | C-6 | C-7 | C-8 | MeO (aglic) | MeO (C-8) | CH ₂ O (ctoxilo) | Me (ctoxilo) |
|-------|-------|---------------|---------------|-------|-------|-------|--------|----------------|--------------|--------------------------------|------------------|
| 98,16 | 31,24 | 145,58 (d) | 114,33 (d) | 67,65 | 62,99 | 29,11 | 170,89 | 55,73 | 51,83 | 64,66 y 64,55 | 16,09 y 15,95 |

3.4.3.2 Hidrogenación catalítica homogénea de metil 2,4-didesoxi-3-O-(dietoxifosforil)-4-C-[(metoxicarbonil)metil]-α-D-glicero-hex-3-enopiranosido (51) en presencia del catalizador de Brown. Obtención de metil 2,4-didesoxi-3-O-(dietoxifosforil)-4-C-[(metoxicarbonil)metil]-α-D-ribo-hexopiranosido (49)

Cuando el sustrato 51 fue tratado con el catalizador de Brown bajo una presión inicial de H₂ de 71 atm (aproximadamente) durante 8 h a temperatura ambiente, se observó un único producto mayoritario por ccd además de trazas de componentes no identificados. Luego de separar el catalizador por pasaje de la mezcla de reacción a través de una corta columna de sílicagel y concentrar el eluato, se obtuvo un sirup bruto cuyos espectros de RMN-¹H y ¹³C coincidieron con los asignados para el *ribo*-derivado 50 y no se detectaban señales correspondientes al isómero *arabino*. La adición de H₂ había sido completamente diastereoselectiva por la cara β, dirigida por el grupo HO C-6.



Luego de purificar por cromatografía en columna, se obtuvo el producto con 88 % de rendimiento.

La obtención diastereoespecífica del compuesto **50** por tratamiento de **51** con H₂ en presencia del catalizador de Brown fue consecuencia de la mayor haptofilicidad del grupo HO con el átomo de Rh respecto del grupo OMe aglicónico, que como se mostró en la figura 3.32, presentaba una ubicación respecto al doble enlace olefinico tan favorable como la que poseía el grupo HO.

Este ensayo mostró además la eficiencia del método para hidrogenar el tipo de olefinas tetrasustituídas como la presentada por el compuesto **51**, que como se vió en secciones previas, resultó imposible de hidrogenar en presencia de catalizadores heterogéneos (los que en realidad promovían su formación) aún bajo una amplia variedad de condiciones experimentales.

Paradójicamente el inconveniente más severo que presentó la hidrogenación catalizada por metales en fase heterogénea (hidrogenación parcial del sistema diénico con migración π -alílica y formación de una olefina tetrasustituída) representó el comienzo de la solución al problema estereoquímico observado en la hidrogenación catalizada por Rh en fase homogénea.

Capítulo 4

Parte experimental

4.1 Consideraciones Generales

Los puntos de fusión se determinaron con un aparato Fisher-Johns y no fueron corregidos.

Los poderes rotatorios se midieron en un polarímetro Perkin-Elmer modelo 141, empleando una fuente a 589 nm; en microceldas de 1,00 dm de longitud, a temperatura ambiente, en solventes y concentraciones indicadas en cada caso.

Los espectros de absorción ultravioleta (UV) fueron realizados en un espectrómetro Jas.co modelo 7850 con celdas de cuarzo y empleando el solvente indicado en cada caso.

Los espectros de absorción infrarroja (IR) fueron realizados en un espectrómetro Perkin-Elmer modelo 710-B en pastillas de cloruro de sodio.

Los espectros de resonancia magnética nuclear protónica (RMN-¹H) se midieron a 100,1 MHz con un espectrómetro Varian XL-100; a 200,15 MHz con un equipo Bruker AC 200 y a 300,13 MHz con un Bruker AC-300, según se indica en cada caso. Los espectros de resonancia magnética nuclear de ¹³C (RMN-¹³C) se midieron a 25,2 MHz con un espectrómetro Varian XL-100; a 50,3 MHz con un equipo Bruker AC 200 y a 75,5 MHz con un Bruker AC-300, según se indica en cada caso; todos los espectros de RMN-¹³C se obtuvieron totalmente desacoplados por irradiación simultánea de los núcleos de ¹H.

En ambos casos los desplazamientos químicos (δ) se expresan en partes por millón (ppm) respecto del tetrametilsilano (TMS). En la mayoría de los casos se usó TMS como referencia interna, pero cuando no pudo detectarse ó el solvente empleado no contenía TMS se empleó la señal del solvente como referencia ó la calibración propia del equipo para cada solvente.

Los espectros de resonancia magnética nuclear de ³¹P (RMN-³¹P) se midieron a 121,5 MHz con un espectrómetro Bruker AC-300; en estos casos los desplazamientos químicos (δ) se expresan en partes por millón (ppm) respecto del H₃PO₄ 85 % empleado como referencia interna.

En todos los casos las mediciones se efectuaron usando tubos de 5 mm, a 30 °C aproximadamente y trabajando en el modo FT.

Las constantes de acoplamiento (J) se expresan en Hz y sus valores se midieron considerando a los multipletes como si fueran de primer orden. Las abreviaturas usadas en la descripción de los espectros son: s (singulete); d (doblete); t (triplete); dd (doble doblete); ddd (doble doble doblete); dt (doble triplete); o (octeto) y m (multiplete).

Los espectros de resonancia magnética nuclear en dos dimensiones (RMN-2D) de correlación homonuclear (COSY y NOESY) y heteronuclear (HETCOSY) fueron realizados a las frecuencias indicadas empleando el software estándar del equipo correspondiente.

Los microanálisis fueron realizados por la Lic. Marta Marcote (UMYMFOR, CONICET-FCEN) ó por personal técnico del INQUIMAE (FCEN).

Las muestras para microanálisis se secaron previamente a presión reducida (aproximadamente 0,02 kPa) en presencia de P₂O₅ y a temperaturas entre 40 °C y 110 °C de acuerdo al punto de fusión, estado físico y estabilidad de las mismas.

Todos los solventes fueron purificados por destilación fraccionada. Las evaporaciones se realizaron a presión reducida a temperaturas menores de 45 °C, salvo en los casos específicamente indicados. Los extractos de solventes orgánicos fueron previamente secados sobre sulfato de magnesio ó de sodio anhidros. Las mezclas de solventes están expresadas en relaciones de volúmenes (V/V).

4.2 Métodos Cromatográficos

4.2.1 Cromatografía en placa delgada (ccd)

En todos los casos se utilizó la técnica ascendente en placas de aluminio o de vidrio (en el caso de placas de alta resolución) (Merck) cubiertas con silicagel 60 PF 254 de 0,1 mm de espesor y 6.6 cm de longitud. Los solventes de desarrollo se indican en cada caso. Las placas se visualizaron por iluminación con luz ultravioleta (254 nm) y luego por inmersión en una solución de H₂SO₄ 5 % v/v en etanol y posterior calefacción a 150 °C.

4.2.2 Cromatografía en columna (cc)

Se utilizaron los siguientes rellenos para las cromatografías en columna: silicagel 60, malla 230 - 400 (Merck); silicagel H (Merck); tamaño de partícula 10 - 40 µm (se eluyeron bajo presión de aire comprimido). Los solventes de desarrollo se indican en cada caso.

4.2.3 Cromatografía sobre papel

Las cromatografías sobre papel se realizaron en papel Whatman n° 1, por el método descendente. Los solventes de elución se indican en cada caso. Como reactivo de revelado se utilizó nitrato de plata / hidróxido de sodio: una solución saturada de nitrato de plata (0,1 ml) se agregó a 20 ml de acetona. El precipitado de nitrato de plata obtenido se redisolvió por agregado de la mínima cantidad de agua. Los cromatogramas se sumergieron en la solución anterior y se secaron a temperatura ambiente. Después de 3 ó 4 min se pulverizaron con una solución de hidróxido de sodio 0,5 M en etanol 50 %. Los azúcares reductores y polialcoholes revelan como manchas color marrón oscuro, que se fijan en una solución acuosa de tiosulfato de sodio 5 %. La cantidad mínima detectada de azúcares reductores es de 2 a 20 µg.

4.2.4 Cromatografía líquida de alta resolución (CLAR)

La cromatografía líquida de alta resolución se realizó con los siguientes equipos

- a. Analíticas: cromatógrafo líquido LKB Pharmacia modelo LCC 2252, de dos bombas LKB 2150 con mezclado de solventes a alta presión.
- b. Semipreparativas: cromatógrafo líquido Knauer 64.

En ambos casos se emplearon como detectores (según se indique) los siguientes equipos:

Detector UV variable LKB Pharmacia modelo VWM 2141

Refractómetro diferencial Knauer semipreparativo

Los cromatogramas fueron registrados simultáneamente con:

Integrador automático LKB Pharmacia 2221

Registrador Knauer.

Cuando corresponda se indican los sistemas cromatográficos empleados.

4.3 Solventes

Los solventes anhidros fueron preparados de la siguiente manera:

El acetonitrilo; el diclorometano; el cloroformo y el 1,2-dicloroetano se secaron por reflujo sobre P_2O_5 , destilaron y guardaron sobre tamices moleculares de 4 Å, salvo el cloroformo que se guardó sobre alúmina básica (Woelm, grado 1).

El metanol se reflujo sobre torneaduras de magnesio en presencia de yodo durante cuatro horas, luego se destiló y se guardó sobre tamices moleculares de 3 Å.

La piridina (Py) fue reflujo sobre CaH_2 bajo atmósfera de N_2 seco, destilada y guardada sobre tamices moleculares de 4 Å.

El tetrahidrofurano (THF); el éter etílico; el benceno; el tolueno y el n-hexano (previamente desolefinado por destilación sobre ácido sulfúrico concentrado, neutralización con solución saturada en bicarbonato de sodio y posterior destilación simple) se reflujo primero sobre hidróxido de sodio en lentejas y luego sobre cintas de sodio en presencia de benzofenona bajo atmósfera de N_2 seco, finalmente fueron destilados justo antes de ser usados.

El 1,2-dimetoxietano (DME) se reflujo sobre CaH_2 bajo atmósfera de N_2 seco y luego fue destilado instantes antes de ser usado.

La dimetilformamida (DMF), el dimetilsulfóxido (DMSO) y el nitrometano empleados se adquirieron comercialmente con grado analítico ó anhidros y se trataron con sucesivos lechos de tamices moleculares de 3 Å (previamente activados) durante una semana y guardaron sobre el mismo desecante.

El acetato de etilo empleado para hidrogenaciones se trató con exceso de Ni(Ra) (grado de actividad W-7) recién preparado con agitación energética durante una noche, se filtró, se destiló y se guardó sobre tamices moleculares de 4 Å, desoxigenando bajo vacío y filtrando a través de una membrana de teflon de 5 μm de tamaño de poro antes de ser empleado.

El ácido acético glacial se obtuvo a partir del producto comercial (grado analítico) por cristalización a 13 °C, filtrado y usado inmediatamente luego de fundir.

4.4 Reactivos generales

El alcohol bencílico se trató con 0,2 % p/v de sodio metálico y se destiló bajo presión reducida.

El anhídrido acético (reactivo comercial, grado analítico) se trató con exceso de CaCl_2 bajo atmósfera de N_2 seco, a temperatura ambiente y agitación vigorosa durante 12 h, se separó por decantación y se destiló en atmósfera de N_2 seco.

El cloruro de benzoílo (reactivo comercial, Aldrich, pureza superior al 99 %) se guardó bajo N_2 seco y fue usado sin destilar.

El carbonato de plata se preparó a partir del mezclado de soluciones acuosas saturadas de 62,0 g de nitrato de plata y 31,0 g de bicarbonato de sodio. El precipitado amarillo se filtró rápidamente lavando con agua y finalmente con acetona y se guardó en desecador de vacío en oscuridad por no más de una hora previo a su uso.

El 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) (reactivo comercial) se guardó sobre alúmina básica (Woelm grado 1) bajo atmósfera de N_2 seco.

El dietil(etoxicarbonil)metil fosfonato y el dimetil(metoxicarbonil)metil fosfonato (reactivos comerciales Janssen y Aldrich respectivamente) se guardaron sobre tamices moleculares de 3 Å bajo atmósfera de N_2 seco.

La 2,6-lutidina fue reflujaada sobre CaH_2 bajo atmósfera de N_2 seco, destilada y guardada sobre tamices moleculares de 4 Å.

El níquel de Raney Ni(Ra) de grado de actividad W-7 se preparó acorde a la técnica empleada por Domínguez y colaboradores³⁸⁶. En un balón 500 ml conteniendo 200 ml de solución de NaOH 10 % p/v mantenida en 90 °C y con enérgica agitación magnética se agregaron, de a pequeñas porciones, 13 g de aleación Ni : Al = 1 : 1, una vez concluido el agregado se dejó reaccionar durante 60 min cuidando que la temperatura no sobrepase los 95 °C. Se trasvasó la suspensión a un vaso de precipitados y se decantó rápidamente el sólido por acción de un imán colocado en la base del recipiente, se descartó el sobrenadante y la torta se lavó con agua desoxigenada (5 x 50 ml) y con metanol desoxigenado (5 x 15 ml) (luego de cada lavado el catalizador se decantó rápidamente por atracción magnética). Se guardó en tubo hermético en la heladera, bajo metanol desoxigenado, sin dejar burbujas de aire. La actividad del catalizador se mantiene sin cambios apreciables hasta tres meses; el catalizador se considera activo si se enciende cuando se seca con aire caliente una porción del mismo colocada sobre papel de filtro.

La *N*-metilpirrolinina, la trietilamina y la tributilamina fueron reflujaadas sobre hidróxido de potasio durante 6 h y luego se destiló sobre hidróxido de potasio; finalmente se destiló en atmósfera de nitrógeno en presencia de 2 % de fenilisocianato. El destilado se guardó bajo atmósfera de nitrógeno sobre tamices moleculares de 4 Å.

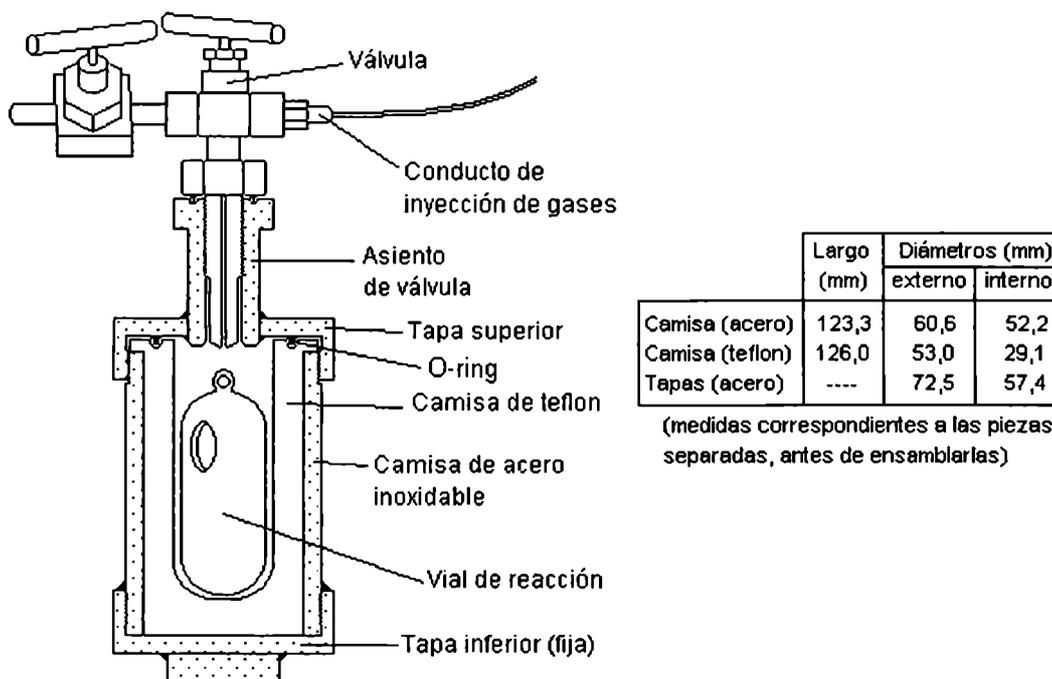
Los tamices moleculares (en pellets o en polvo) fueron activados en mufla a 320 °C durante seis horas, enfriados en desecador y guardados bajo atmósfera de N₂ seco.

4.5 Descripción del equipo diseñado y construido para llevar a cabo reacciones de alta presión

Esencialmente formado por dos vasos cilíndricos montados (a presión) uno dentro de otro. El vaso o camisa externa se construyó con un tubo sin costura de acero inoxidable 353 (cuya resistencia a la tensión máxima es de $9 \cdot 10^4$ libras por pulgada cuadrada) y cerrado en un extremo con una tapa de acero inoxidable 353 con rosca y soldada con doble costura de acero inoxidable; a esta tapa se soldó exteriormente una pieza rectangular de acero inoxidable 353 de 15 mm de espesor que permite fijar el equipo a una morsa y colocar la tapa superior (a rosca) además de aumentar la resistencia del fondo plano. El vaso ó camisa interna se contruyó a partir de un cilindro macizo de teflón, torneado a medida, y con una cavidad interna donde se coloca el vial de vidrio de reacción, que posee una capacidad máxima de 25 ml. Esta camisa no sólo disminuye el volumen muerto del equipo sino que reduce su diámetro interior haciéndolo muy resistente a la presión, y por lo tanto más seguro; además, en su terminación superior plana, se torneó un surco que permite insertar un O-ring (de vitón) y lograr un cierre hermético con la tapa superior. La tapa superior también es plana y de acero inoxidable 353, y en ella se soldó (con doble costura de acero inoxidable) una pieza de acero inoxidable (asiento de válvula), torneada a medida para colocar la válvula de inyección / eyección de gases. Como se describió anteriormente, esta tapa se enrosca a la camisa de acero del cuerpo principal. La válvula, el manómetro y el tubo que conecta al equipo con el cilindro de gases son de acero inoxidable y pertenecen a los reactores y autoclaves de alta presión fabricados por la firma Parr (serie 4500).

El acero empleado fue adquirido en la firma Aceros Belgrano S.A. de esta ciudad, y estaba garantizado como acero libre de porosidades.

En el esquema 4.1 se muestra un corte transversal del equipo y se dan algunas de sus dimensiones:



Esquema 4.1

El equipo terminado fue sometido satisfactoriamente a un ensayo de resistencia a la deformación consistente en una prueba hidráulica realizada a 120 Kg/cm^2 y a temperatura ambiente durante 24 h, realizada en la empresa Qualicontrol S.A. (Buenos Aires). El resultado fue ampliamente satisfactorio en cuanto no sólo se conservó la presión interna inicial sino que no se detectó deformación de ningún componente. Este ensayo garantizó su uso como reservorio de gases hasta una presión de 80 Kg/cm^2 , de acuerdo a las normas IRAM. Aún así, para reforzar la seguridad, el equipo dispone de tres chapas circulares de acero inoxidable de 5 mm de espesor que aprisionan entre sí las tapas y el asiento de la válvula a través de tres bulones de acero inoxidable de 10 mm de diámetro y finalmente todo el armazón es colocado dentro de una chapa metálica perforada, cilíndrica, de 3 mm de espesor.

4.6 Cálculos de optimización de geometrías conformacionales

En todos los casos se empleó el *software* incluido en el programa HyperChem “Molecular Modeling System”, version 3 para Windows; editado en el año 1993 por Hypercube Inc., y Autodesk Inc. Los cálculos se realizaron por métodos de mecánica molecular ó semiempíricos según se especifica cuando corresponda y se llevaron a cabo en una computadora personal con procesador

Intel 80486DX2 (66 MHz), coprocesador matemático Intel 8087 de 640 K de memoria principal y 15600 K de memoria auxiliar.

4.7 Parte experimental correspondiente a la síntesis de precursores de tromboxanos a partir de D-glucosa

4.7.1 Halogenación de 1,2,3,4,6-penta-O-acetil-β-D-glucopiranososa 1. Síntesis de bromuro de 2,3,4,6-tetra-O-acetil-α-D-glucopiranosilo (2).

Se adaptó la técnica descrita por Hudson¹¹⁶ para la obtención de halogenuros de tri-O-benzoil-D-ribopiranosilos. A una solución de 1,2,3,4,6-penta-O-acetil-β-D-glucopiranososa **1** (5,64 g; 0,015 mol) en 6,0 ml de 1,2-dicloroetano seco, se agregaron bajo atmósfera de N₂ seco, a 0 °C y al resguardo de la luz, 6,0 ml de solución de HBr 30 % en HOAc (glacial). Luego de 2,5 h de reacción a temperatura ambiente se concentró la mezcla de reacción en evaporador rotatorio y se eliminó el residuo ácido tras sucesivas codestilaciones con tolueno seco. El producto bruto obtenido se disolvió en 50 ml de éter seco, se diluyó la solución con 50 ml de n-hexano anhidro y por enfriamiento precipitó un sólido cristalino que se separó por filtración en vacío. Luego de una segunda cristalización de éter-hexano se obtuvieron 3,92 g (9,54 mmoles; 66 %) del bromuro **2** cromatográficamente puro (R_f = 0,64 en ccd sílicagel CHCl₃ : MeCOEt = 98 : 2).

[α]_D = + 195,9 ° (c = 1,08; CHCl₃); (bibliografía¹¹⁷ [α]_D = + 197,8 °).

punto de fusión = 84 - 86 °C (bibliografía¹¹⁷ pto. de fusión = 88 - 89 °C).

RMN-¹H (100,1 MHz; CDCl₃); δ (ppm): 6,62 (d; 1H; J_{1,2} = 4,0 Hz; H-1); 5,58 (t; 1H; J_{2,3} = J_{3,4} = 9 Hz; H-3); 5,17 (t; 1H; J_{4,5} = 9 Hz; H-4); 4,85 (dd; 1H; H-2); 4,06-4,42 (m; 3H; H-5, 6, 6'); 2,04; 2,06 y 2,10 (3s; 3H c/u; acetiloxi).

RMN-¹³C (25,1 MHz; CDCl₃); δ (ppm): 170,16 y 169,49 (MeCO, acetilo); 86,48 (C-1); 72,13 (C-2); 70,59 (C-3); 70,18 (C-5); 67,22 (C-4); 60,96 (C-6); 20,54 (MeCO, acetilo).

4.7.2 Esterificación de la acetobromoglucosa (2). Síntesis de 3,4,6-tri-O-acetil-1,2-O-(1-metoxietilidén)- α -D-glucopiranososa (3).

Se empleó la técnica descrita por Kochetkov y colaboradores¹¹⁹. La acetobromoglucosa 2 (2,0 g; 4,87 mmol) se disolvió en una mezcla de MeNO₂ (4,8 ml); 2,6-lutidina (1,2 ml; 10 mmoles) y MeOH anhidro (113 μ l; 28 mmoles) y se dejó reaccionar con agitación bajo atmósfera de N₂ seco a 37 °C durante 45 h, al cabo de las cuales se agregó una mezcla formada por solución de AgNO₃ 2N (aq) (3,5 ml; 7 mmoles); agua (6 ml) y acetona (12 ml). La suspensión resultante se filtró con succión a través de un lecho de celite, se diluyó el filtrado con CH₂Cl₂ (35 ml) y n-hexano (70 ml).

Se separó la fase orgánica, se lavó con agua (2 x 30 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró bajo presión reducida. El producto bruto fue purificado a través de una corta columna cromatográfica (sílicagel, hexano : acetato de etilo = 1 : 1) y rindió, con 96 %, un sirup caracterizado como el ortoacetato 3.

$[\alpha]_D^{20} = + 34,6^\circ$ (c = 1,45; CHCl₃); (bibliografía¹¹⁹ $[\alpha]_D^{20} = + 34,0^\circ$).

RMN-¹H (100,1 MHz; CDCl₃); δ (ppm): 5,73 (d; 1H; J_{1,2} = 5,0 Hz; H-1); 5,21 (t; 1H; J_{2,3} = J_{3,4} = 3 Hz; H-3); 4,92 (dd; 1H; J_{4,5} = 9,5 Hz, ^wJ_{2,4} = 1,0 Hz; H-4); 4,32 (dd; 1H; H-2); 4,20 (d, 2H; J_{5,6} = 3,5 Hz; H-6, 6'); 3,96 (dd; 1H H-5); 3,45 y 3,29 (s; 3H; OMe *endo* y *exo* respectivamente); 2,12 (s; 9H; acetiloxi); 1,72 (s; 3H; Me etilideno).

RMN-¹³C (25,1 MHz; CDCl₃); δ (ppm): 170,35; 169,37 y 168,87 (MeCO, acetilo); 121,44 (C-1 etilideno); 96,84 (C-1); 73,18 (C-2); 70,20 (C-3); 68,21 (C-5); 67,03 (C-4); 63,06 (C-6); 50,90 (OMe); 21,78 (Me etilideno); 20,70; 20,36 y 20,15 (MeCO, acetilo).

4.7.3 Desacilación de derivados de hidratos de carbono inducida por aminas terciarias

a) Procedimiento general. Desacetilación de: 1,2,3,4,6-penta-O-acetil- β -D-glucopiranososa (3.10a); metil 2,3,4,6-tetra-O-acetil- α -D-glucopiranosido (3.11a); hexa-O-acetil-D-sorbitol (3.12a); 1,2,3,6-tetra-O-acetil-4-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- α -D-glucopiranosil)- β -D-glucopiranososa (3.13a, octaacetil maltosa) y 2,3,5,6-tetra-O-acetil-D-manono-1,4-lactona (3.14a). Obtención de D-

glucopiranosas (3.10b); metil α -D-glucopiranosido (3.11b); D-sorbitol (3.12b); 4-O-(α -D-glucopiranosil)-D-glucopiranosas (3.13b, maltosa) y D-manono-1,4-lactona (3.14b).

A soluciones de los compuestos 3.10a, 3.11a, 3.12a, 3.13a y 3.14a en metanol absoluto, se agregó *N*-metilpirrolidina, se agitó la mezcla bajo N₂ a temperatura ambiente y se siguió el curso de la reacción por ccd. La mezcla de reacción se concentró en evaporador rotatorio y los productos cristalinos obtenidos fueron, respectivamente, 3.10b; 3.11b; 3.12b; 3.13b y 3.14b, que se identificaron a partir de la medición de sus propiedades físicas (punto de fusión y poder rotatorio, tabla 4.1).

Tabla 4.1 Constantes físicas para los productos 3.10b; 3.11b; 3.12b; 3.13b y 3.14b

| Producto | $[\alpha]_D$ (c, solvente) | $[\alpha]_D$ (c, solvente) (lit.) | punto de fusión °C | punto de fusión °C (lit.) | literatura |
|----------|-------------------------------|---|-----------------------|---------------------------------|------------|
| 3.10b | +52,6° (1, agua) | +52,7° (4, agua) | 146-155 | 145-146 | 453 |
| 3.11b | +157,4° (1, agua) | +157° (2, agua) | 163-165 | 165-166 | 454 |
| 3.12b | -1,8° (1, agua) | -1,9° (10, agua) | 87-92 | 95-96 | 455 |
| 3.13b | +138,6° (1, agua) | +136° (4, agua) | 100-102 | 99-101 | 456 |
| 3.14b | +51,0° (1, agua) | +51,3° (1, agua) | 150-151 | 151 | 457 |

El compuesto 3.10a era un producto comercial (Sigma) y los compuestos 3.11a – 3.14a se prepararon acorde con procedimientos descriptos en la bibliografía⁴⁵⁸.

b) Desacetilación de 3,4,6-tri-O-acetil-1,2-O-(1-metoxietilidén)- α -D-glucopiranosas (3).

Síntesis de 1,2-O-(1-metoxietilidén)- α -D-glucopiranosas (4).

Una solución de **3** (1,19 g; 3,3 mmoles) en metanol seco (80 ml) se trató con 0,72 ml (6,6 mmoles) de *N*-metilpirrolidina. Luego de 14 h de reacción a temperatura ambiente y bajo atmósfera de N₂ seco se detectó por ccd (sílicagel, EtOAc : MeOH = 19 : 1) un producto mayoritario de R_f = 0,5 y otro de R_f = 0,12 que revelaba muy tenuemente. El ensayo para ortoésteres (tratamiento con H₂SO₄ 0,01 N en acetona : agua = 9 : 1 a 25 °C) dió positivo al cabo de 15 min y como resultado desaparecía la mancha de R_f = 0,5 y sólo se detectó la de R_f = 0,12. Luego de concentrar la mezcla de reacción en evaporador rotatorio el residuo bruto se purificó por cromatografía en columna de sílicagel desarrollada con EtOAc : MeOH : NEt₃ = 19 : 1 : 0,1. Se obtuvieron 564 mg (2,4 mmoles, 73 %) del derivado desacetilado **4**, siruposo y ópticamente activo: $[\alpha]_D = + 52,0^\circ$ (c = 1,16; MeOH). R_g = 1,9 (nBuOH : Py : H₂O = 6 : 4 : 3).

IR.: 3600 - 3150 cm⁻¹ (HO) y ausencia de bandas del grupo carbonilo.

RMN-¹³C (25,1 MHz; Me₂CO-*d*6); δ (ppm): 121,9 (C-1 etilideno); 98,6 (C-1); 79,6 (C-2); 74,9* (C-3); 74,7* (C-5); 70,4 (C-4); 63,0 (C-6); 49,8 (OMe); 23,3 (Me etilideno).

* Las señales pueden intercambiarse.

4.7.4 Sililación selectiva de 1,2-O-(1-metoxietilidén)- α -D-glucopiranososa (4). Síntesis de 6-O-(*t*-butildifenil)silil-1,2-O-(1-metoxietilidén)- α -D-glucopiranososa (5) y formación de los ortoésteres tricíclicos 6-O-(*t*-butildifenil)silil-1,2,4-O-ortoacetil- α -D-glucopiranososa (6) y 1,2,4-O-ortoacetil- α -D-glucopiranososa (7).

Se siguió la técnica descrita por Hanessian y Lavalée¹⁴⁰. A una solución de 4 (361 mg; 1,53 mmoles) en 5,0 ml de DMF seca se agregaron, bajo atmósfera de N₂ seco, 0,248 g (3,64 mmoles) de imidazol y a continuación 0,44 ml (1,70 mmoles) de cloruro de (*t*-butildifenil)sililo. Se dejó reaccionar en oscuridad, con agitación y a temperatura ambiente durante 6 h, período al cabo del cual no se observó material de partida por ccd (silicagel, EtOAc) y en cambio se detectaron tres manchas muy nítidas de R_f = 0,86; 0,79 y 0,56 en orden decreciente de intensidad de revelado. Sólo las dos primeras (además de otra que corrió con el frente) revelaron al irradiar la placa con luz UV de 254 nm. La mezcla de reacción se diluyó con 50 ml de EtOAc y se trató con exceso de resina de intercambio iónico Bio-Rex 70 (tipo carboxílica, forma sodio), se filtró y se concentró en rotavapor.

Los componentes de la mezcla bruta de reacción se aislaron por purificación en columna cromatográfica de silicagel desarrollada secuencialmente con hexano-EtOAc = 3 : 1; hexano-EtOAc = 1 : 1 y finalmente con EtOAc 100 %.

El producto de movilidad cromatográfica media se caracterizó como el derivado 6-O-sililado 5. Se obtuvieron 154 mg (0,324 mmoles; 21 %).

$[\alpha]_D = + 13,7^\circ$ (c = 0,84; MeOH).

RMN-¹H (100,1 MHz; Me₂CO-*d*6); δ (ppm): 7,28 - 7,86 (m; 10 H; H_{arilico}); 5,81 (d; 1H; J_{1,2} = 5,0 Hz; H-1); 4,27 (dt; 1H; J_{2,3} = 5,0 Hz, J_{2,4} = 1,0 Hz; H-2); 3,85 (ddd; 1H; J_{4,3} = 2,0 Hz, J_{4,5} = 6,0 Hz; H-4); 3,72 (m; 1H; H-3); 3,71 (m; 1H H-5); 3,44 (dd, 1H; J_{5,6'} = 3,0 Hz; J_{6,6'} = 11,0 Hz H-6'); 3,33 (dd; 1H; J_{5,6} = 3,0 Hz; H-6); 3,22 (s; 3H; OMe *exo*); 1,61 (s; 3H; Me etilideno); 1,06 (s, 9H, *t*Bu).

RMN-¹³C (25,1 MHz; Me₂CO-*d*6); δ (ppm): 127,18 - 135,42 (C_{arilico}); 122,1 (C-1 etilideno); 98,7 (C-1); 80,1 (C-2); 75,1 (C-3 y C-5); 69,7 (C-4); 65,0 (C-6); 49,9 (OMe); 23,6 (Me etilideno); 27,3 (Me₃C); 19,9 (Me₃C).

El producto mayoritario de Rf = 0,86 se caracterizó como el ortoéster tricíclico 6. Se obtuvieron 301 mg (0,68 mmoles; 44 %) de un sirup que dió positivo el ensayo para ortoésteres y era ópticamente activo

$[\alpha]_D = + 23,6^\circ$ (c = 1,10; MeOH).

Análisis elemental calculado para C₂₄H₃₀O₆Si: % C = 65,13; % H = 6,83;

encontrado: % C = 65,61; % H = 6,80.

RMN-¹H (100,1 MHz; Me₂CO-*d*6); δ (ppm): 7,34 - 7,90 (m; 10 H; H_{arilico}); 5,79 (d; 1H; J_{1,2} = 5,0 Hz; H-1); 5,50 (s; 1H; H-3); 4,50 (dd; 1H; J_{2,4} = 1,5 Hz; H-2); 4,41 (s; 1H; HO); 4,37 (dd; 1H; J_{4,5} = 2,5 Hz; H-4); 4,11 - 4,24 (m; 1H; H-5); 4,00 (dd; 1H; J_{5,6'} = 5,0 Hz; J_{6,6'} = 10,0 Hz H-6'); 3,96 (dd; 1H; J_{5,6} = 4,0 Hz; H-6); 1,58 (s; 3H; Me etilideno); 1,07 (s, 9H, tBu).

RMN-¹³C (25,1 MHz; Me₂CO-*d*6); δ (ppm): 128,26 - 136,22 (C_{arilico}); 119,2 (C-1 etilideno); 98,8 (C-1); 78,6 (C-2); 75,3 (C-3); 74,0 (C-5); 65,3 (C-4); 65,1 (C-6); 27,2 (Me₃C); 20,8 (Me etilideno); 19,7 (Me₃C).

La fracción de menor movilidad cromatográfica correspondió al ortoéster tricíclico 7, obtenido con 12 % de rendimiento (38 mg; 0,186 mmoles) como un sirup ópticamente activo ($[\alpha]_D = + 49,1^\circ$ (c = 0,39; MeOH). que dió positivo el ensayo para ortoésteres al cabo de 15 min.

RMN-¹H (100,1 MHz; Me₂CO-*d*6); δ (ppm): 5,78 (d; 1H; J_{1,2} = 4,5 Hz; H-1); 5,16 (dt; 1H; J_{2,3} = 2,0 Hz; J_{2,4} = 2,0 Hz; H-2); 4,53 (m; 1H; H-3); 4,37 (dd; 1H; J_{5,6'} = 4,5 Hz; H-6'); 4,35 (dd; 1H; J_{5,6} = 4,5 Hz; H-6); 4,28 (t; 1H; H-5); 4,06 (dd; 1H; J_{3,4} = 4,5 Hz; H-4); 3,87 (s; 2H; HO); 1,54 (s; 3H; Me etilideno).

RMN-¹³C (25,1 MHz; Me₂CO-*d*6); δ (ppm): 120,6 (C-1 etilideno); 98,7 (C-1); 78,6 (C-2); 75,3 (C-3); 75,0 (C-5); 65,0 (C-4); 62,6 (C-6); 20,7 (Me etilideno).

El producto restante era un líquido viscoso de muy baja polaridad, eluido en las primeras fracciones de la columna cromatográfica y que por espectroscopía de RMN-¹H se caracterizó como el (*t*-butildifenil)silil-metil éter.

RMN-¹H (100,1 MHz; CDCl₃); δ (ppm): 7,32 - 7,88 (m; 10 H; H_{arilico}); 3,54 (s; 3H; OMe); 1,04 (s; 9H; tBu).

4.7.5 Transesterificación de 3,4,6-tri-O-acetil-1,2-O-(1-metoxietilidén)-α-D-glucopiranososa (3). Síntesis de 3,4,6-tri-O-acetil-1,2-O-[1-(2-trimetilsililetoxi)etilidén]-α-D-glucopiranososa (8).

Se obtuvo bajo las condiciones descritas por Kochetkov y colaboradores¹¹⁹. En un vial cónico de 15 ml se pesaron, bajo atmósfera de N₂, 226 mg (0,63 mmoles) de HgBr₂; 27 mg (0,16 mmoles) de TsOH.H₂O y 126 mg de tamices moleculares de 3 Å (en polvo). A la mezcla sólida se le agregó una solución de 3 (223 mg; 0,62 mmoles) y de 2-trimetilsililetanol (160 μl; 1,11 mmoles) en 10,0 ml de MeNO₂ seco.

La suspensión se dejó reaccionar bajo atmósfera de N₂ con agitación a temperatura ambiente durante 48 h al cabo de las cuales no se detectaban variaciones en el perfil cromatográfico (ccd sílicagel, hexano : EtOAc = 1 : 1) de la mezcla bruta de reacción que presentaba la formación de un único compuesto mayoritario además de material de partida en baja proporción. Se filtró con succión a través de un lecho de celite, se concentró el filtrado en evaporador rotatorio y se purificó en columna cromatográfica (sílicagel, hexano : EtOAc = 1 : 1). El producto mayoritario (163 mg; 0,39 mmoles; 62 %) se caracterizó como el ortoéster 8, obtenido como un sirup ópticamente activo ([α]_D = + 27,3 °, c = 0,91; CHCl₃). que dió positivo el ensayo para ortoésteres.

RMN-¹³C (25,1 MHz; CDCl₃); δ (ppm): 170,38; 169,39 y 168,89 (MeCO, acetilo); 121,02 (C-1 etilideno); 96,77 (C-1); 73,05 (C-2); 70,08 (C-3); 68,10 (C-5); 66,91 (C-4); 62,99 (C-6); 60,90 (Me₃SiCH₂CH₂O); 20,92 (Me etilideno); 20,72 (MeCO, acetilo); 18,15 (Me₃SiCH₂CH₂O); -1,42 (Me₃SiCH₂CH₂O).

4.8 Parte experimental correspondiente a la síntesis de precursores de tromboxanos a partir de D-galactosa

4.8.1 Glicosidación de D-galactosa

a) Síntesis de metil α -D-galactopiranosido hemihidratado (9).

Se aplicó una combinación de las técnicas empleadas por Mowery¹⁶³ y Hudson¹⁶⁴. En un balón semiesférico de 1,0 l conteniendo 600 ml de metanol seco se agregaron 50,2 g de D-galactosa (BDH) mientras se mantuvo agitación magnética enérgica para evitar la decantación. Luego se agregaron 33,0 g de resina de intercambio iónico Amberlite IR 120 (tipo sulfónica, forma protón), se adaptó un refrigerante de Dimroth y se reflujo durante 24 h manteniendo la agitación. La solución color ámbar se filtró con succión a través de una placa porosa y el filtrado y se decoloró con carbón activado. Luego de filtrar con succión a través de un lecho de celite, el filtrado se concentró en rotavapor. El jarabe resultante se disolvió en 210 ml de iPrOH (Merck) a ebullición. Por enfriamiento precipitaron 32,7 g de un sólido cristalino blanco que mostró un $[\alpha]_D = + 120,5^\circ$ (c = 2,8; agua) y fundió entre 78 y 86 °C. Por recristalización de etanol absoluto (85 ml) se separaron 10,2 g (19 %) de un producto cristalino cuyo $[\alpha]_D = + 63,9^\circ$ (c = 3,4; agua). Las aguas madres etanólicas se concentraron bajo presión reducida y se trató el residuo con 60 ml de iPrOH caliente de donde cristalizaron 19,8 g (35 %) de metil α -D-galactopiranosido hemihidratado, que mostró las siguientes constantes físicas: $[\alpha]_D = + 187,1^\circ$ (c = 2,3; agua); pto. fusión = 109 - 114 °C. Los 10,2 g del sólido obtenido en el segundo paso de purificación se recristalizaron de etanol absoluto y se obtuvieron 6,1 g (11 %) de un sólido identificado como metil β -D-galactopiranosido: $[\alpha]_D = + 0,83^\circ$ (c = 2,0; agua); pto. fusión = 173 - 176 °C; como antes, las aguas madres se concentraron bajo presión reducida y el residuo se disolvió en iPrOH caliente, de donde precipitaron 2,8 g adicionales de metil α -D-galactopiranosido hemihidrato (rendimiento total 40 %).

RMN-¹³C (25,1 MHz, H₂O); δ (ppm): 100,33 (C-1); 69,16 (C-2); 70,45 (C-3); 70,21 (C-4); 71,67 (C-5); 62,21 (C-6); 56,02 (OMe).

b) Secado de metil α -D-galactopiranosido hemihidrato. Síntesis de metil α -D-galactopiranosido anhidro (10).

Se realizó en dos etapas que incluyeron:

i) Acetilación de metil α -D-galactopiranosido hemihidratado (9). Obtención del metil 2,3,4,6-tetra-O-acetil- α -D-galactopiranosido:

A una solución de metil α -D-galactopiranosido hemihidratado (5,51 g) en 30 ml de piridina anhidra se agregaron lentamente, bajo atmósfera de N_2 seco, con agitación y manteniendo la temperatura en $-5\text{ }^\circ\text{C}$ (hielo-sal) 30 ml de Ac_2O . Luego de reaccionar durante 2 h a $-5\text{ }^\circ\text{C}$ y durante 12 h a temperatura ambiente, se destruyó el exceso de reactivo acetilante por agregado (a $0\text{ }^\circ\text{C}$) de 30 ml de metanol. Después de 20 min se concentró bajo presión reducida codestilando la piridina con exceso de tolueno; el residuo se disolvió en diclorometano y se lavó sucesivamente con $KHSO_4$ 15 % p/v; $NaHCO_3$ (ss) y finalmente con H_2O ; se concentró en evaporador rotatorio y el sirup resultante se recristalizó de agua rindiendo 7,97 g (81 %) de un sólido cristalino blanco que mostró las siguientes propiedades físicas: $[\alpha]_D = +132,6\text{ }^\circ$ ($c = 4,1$; $CHCl_3$); pto. fusión = $82 - 85\text{ }^\circ\text{C}$ (bibliografía¹⁶⁴ $[\alpha]_D = +133,1\text{ }^\circ$ ($c = 2,9$; $CHCl_3$); pto. fusión = $87\text{ }^\circ\text{C}$).

IR: ν máx = 1740 cm^{-1} (C=O acetato).

ii) Desacetilación del derivado tetraacetilado. Obtención del metil α -D-galactopiranosido anhidro (10).

Se siguió un procedimiento desarrollado en nuestro laboratorio. En 50 ml de metanol absoluto conteniendo 1,1 ml (10 mmoles) de *N*-metilpirrolidina se disolvieron bajo atmósfera de N_2 seco 3,52 g (10,1 mmoles) de metil 2,3,4,6-tetra-O-acetil- α -D-galactopiranosido. Luego de 24 h de reacción a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró en rotavapor y el residuo se recristalizó de *i*PrOH. Se obtuvieron 1,62g (86 %) de metil α -D-galactopiranosido anhidro ($[\alpha]_D = +196,8\text{ }^\circ$ ($c = 1,1$; agua); pto. fusión = $110 - 112\text{ }^\circ\text{C}$).

Análisis elemental calculado para $C_7H_{14}O_6$ % C = 43,30; % H = 7,27

encontrado: % C = 43,54; % H = 7,00

4.8.2 Sililación selectiva de metil α -D-galactopiranosido (10). Síntesis de metil 6-O-(*t*-butildifenil)silil- α -D-galactopiranosido (11).

Se siguió la técnica descrita por Hanessian¹⁴⁰. A una solución de metil α -D-galactopiranosido **10** (3,96 g; 0,020 moles) e imidazol (3,20 g; 0,047 moles) en 41 ml de DMF anhidra se agregaron bajo atmósfera de N₂ seco en oscuridad y con agitación 6,34 g (0,023 moles) de cloruro de (*t*-butildifenil)sililo disueltos en 45 ml de DMF seca, manteniendo la temperatura en 0 °C. Luego de 4 h se retiró el baño refrigerante y se dejó completar la reacción a temperatura ambiente durante toda la noche. El exceso de reactivo se destruyó por agregado de 2 ml de metanol seco. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida a 55 °C, el residuo se disolvió en 150 ml de EtOAc, se lavó sucesivamente con KHSO₄ 10 % (2 x 50 ml) y NaCl 10 % (2 x 15 ml) y se secó (Na₂SO₄).

El producto bruto mostró por ccd (silicagel, EtOAc) la formación de un único compuesto mayoritario de R_f = 0,40, además de una mancha que corrió con el frente y reveló intensamente al irradiar con luz UV de 254 nm (probablemente debida al (*t*-butildifenil)silil-metil éter) y no se detectó material de partida. Luego de purificación por columna cromatográfica de silicagel desarrollada secuencialmente con hexano : EtOAc = 1 : 1 y luego con EtOAc, se obtuvieron 6,673 g (76 %) de un sirup caracterizado como el derivado 6-O-sililado.

$[\alpha]_D^{20} = + 61,2^\circ$ (c = 2,1; MeOH).

Análisis elemental calculado para C₂₃H₃₂O₆Si % C = 63,86; % H = 7,46

encontrado: % C = 63,85; % H = 7,72

RMN-¹H (100,1 MHz; Me₂CO-*d*6); δ (ppm)*: 7,36 - 7,86 (m; 10 H; H_{arilico}); 4,69 (d; 1H; J_{1,2} = 4,0 Hz; H-1); 4,00 (m, 1H; H-5); 3,91 (d; 1H; J_{4,3} = 3,0 Hz; H-4); 3,65 - 3,85 (m; 4H; H-2, 3, 6, 6'); 3,37 (s; 3H; OMe); 1,08 (s; 9 H; tBu).

* Medido sobre el derivado con los grupos hidroxilos deuterados.

RMN-¹³C (25,1 MHz; Me₂CO-*d*6); δ (ppm): 128,3 - 136,5 (C_{arilico}); 101,1 (C-1); 70,02* (C-2); 70,24* (C-3); 71,41[#] (C-4); 71,87[#] (C-5); 64,45 (C-6); 55,27 (OMe); 27,21 (Me₃C); 19,59 (Me₃C).

* y [#] Las señales pueden ser intercambiadas.

4.8.3 Reacciones de benzoilación selectiva

4.8.3.1 Benzoilación de metil 6-O-(*t*-butildifenil)silil- α -D-galactopiranosido (11). Síntesis de metil 2,3-di-O-benzoil-6-O-(*t*-butildifenil)silil- α -D-galactopiranosido (12).

A una solución de **11** (1,91 g; 4,41 mmoles) en 13,5 ml de Py seca mantenida a -5 °C (baño de hielo-sal), bajo atmósfera de N₂ seco y con agitación magnética, se agregaron 1,35 g (9,64 mmoles) de cloruro de benzoilo disueltos en 6 ml de THF seco. El agregado se hizo lentamente durante un intervalo de 4 h. Luego de 12 h de reacción a 0 °C se agregaron 2 ml de agua y se concentró en rotavapor codestilando la piridina con tolueno. Se disolvió el residuo en 110 ml de diclorometano y se lavó sucesivamente con 40 ml de solución de KHSO₄ 10 % p/v; 20 ml de solución saturada de NaHCO₃ y con agua (2 x 15 ml). Se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró en rotavapor. Por cromatografía en placa delgada (silicagel, tolueno EtOAc = 9 : 1) se observaron cuatro manchas de R_f = 0,75; 0,65; 0,45 y 0,40, de las cuales únicamente la de R_f = 0,65 presentaba área e intensidad de revelado significativa.

Luego de purificación por columna cromatográfica de silicagel desarrollada con tolueno EtOAc = 9 : 1 se obtuvieron 1,81 g (64 %) de un producto que cristalizó de acetona agua, caracterizado como el derivado 2,3-di-O-benzoilado, que mostró las siguientes propiedades físicas:

$[\alpha]_D^{20} = + 101,20^\circ$ (c = 1,34; CHCl₃); punto de fusión = 60 - 62 °C

Análisis elemental calculado para C₃₇H₄₀O₈Si % C = 69,35; % H = 6,29

encontrado: % C = 69,80; % H = 6,46

IR.: ν máx (cm⁻¹): 3545 (HO); 1720 (C=O, benzoato).

RMN-¹H (100,1 MHz; CDCl₃); δ (ppm): 7,20 - 8,14 (m; 20 H; H_{arilico}); 5,73 (m, 2H; H-2, 3); 5,21 (d; 1H; J_{1,2} = 1,7 Hz; H-1); 4,50 (s, 1H; H-4); 4,24 (d; 2H; J_{5,6}=J_{5,6'} = 6,0 Hz; H-6, 6'); 4,10 (m; 2H; H-5, HO); 3,36 (s; 3H; OMe); 1,09 (s; 9 H; tBu)

RMN-¹H (200,1 MHz; CDCl₃); δ (ppm)*: 7,35 - 8,20 (m; 20 H; H_{arilico}); 5,73 (m, 2H; H-2, 3); 5,24 (d; 1H; J_{1,2} = 1,7 Hz; H-1); 4,52 (s, 1H; H-4); 4,04 (m; 3H; H-5, 6, 6'); 3,42 (s; 3H; OMe); 1,15 (s; 9 H; tBu)

* Medido sobre el derivado con el grupo hidroxilo deuterado.

RMN-¹³C (25,1 MHz; CDCl₃); δ (ppm): 166,09; 165,87 (C=O, benzoatos); 127,8 - 135,7 (C_{arilico}); 97,60 (C-1); 71,43 (C-5); 69,61* (C-2); 69,45* (C-3); 68,22 (C-4); 63,92 (C-6); 55,35 (OMe); 27,00 (Me₃C); 19,37 (Me₃C).

* Las señales pueden ser intercambiadas.

4.8.3.2 Benzoilación de metil α-D-galactopiranosido (10). Síntesis de metil 2,3,6-tri-O-benzoil-α-D-galactopiranosido (13).

Se siguió el método empleado por Reist¹⁵⁹ con algunas modificaciones. A una solución de 10 (4,955 g; 25,52 mmoles) en 120 ml de piridina anhidra mantenida en -5 °C, se agregaron 10,3 ml de BzCl (87,85 mmoles) mientras se inyectaba N₂ y se agitaba con barra magnética.

Se dejó evolucionar con agitación, a 0 °C durante 19 h, al cabo de las cuales se interrumpió la reacción por agregado de 8 ml de MeOH seguidos de 70 ml de tolueno. La mezcla se filtró, se concentró el filtrado bajo presión reducida codestilando la piridina con alícuotas de tolueno, se disolvió el residuo bruto en 300 ml de EtOAc y se lavó sucesivamente con KHSO₄ 10 % p/v (100 ml); 70 ml de solución saturada de NaHCO₃ y con NaCl 10 % p/v (70 ml); se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró en rotavapor. Por cromatografía en placa delgada (silicagel, tolueno : EtOAc = 9 : 1) se observó que la mezcla tenía un componente mayoritario de R_f = 0,45 y otros que revelaban en forma muy tenue, de R_f = 0,76 y 0,33. El producto bruto siruposo se trató con 37 ml de EtOH absoluto y de la solución resultante precipitaron lentamente a temperatura ambiente 6,74 g del producto **13** puro. Las aguas madres se concentraron en vacío y se purificó el residuo en columna cromatográfica de silicagel desarrollada con tolueno : EtOAc = 9 : 1. Luego de reunir y concentrar las fracciones ricas en el compuesto **13**, se trató el residuo con 10 ml de EtOH absoluto y se obtuvieron 1,55 g (12 %) adicionales del mismo producto. Rendimiento total = 64 %.

Las constantes físicas coincidieron con las publicadas para el metil 2,3,6-tri-O-benzoil-α-D-galactopiranosido:

[α]_D = + 122,1° (c = 2,1; CHCl₃); bibliografía¹⁶⁰: [α]_D = + 123,0° (c = 0,92; CHCl₃);

punto de fusión = 134 - 135 °C; bibliografía¹⁵⁹: punto de fusión = 135,5 - 137 °C

RMN-¹H (200,1 MHz; CDCl₃); δ (ppm): 7,18 - 8,00 (m; 15 H; H_{arilico}); 5,67 (m, 2H; H-2, 3); 5,17 (d; 1H; J_{1,2} = 2,9 Hz; H-1); 4,57 (m, 2H; H-4, 5); 4,31 (m, 2H; H-6, 6'); 3,39 (s; 3H; OMe); 2,73 (s; 1H; HO)

RMN-¹³C (50,1 MHz; CDCl₃); δ (ppm): 166,51; 166,13 y 165,79 (C=O, benzoatos); 128,40 - 133,38 (C_{arilico}); 97,60 (C-1); 70,89 (C-5); 68,97* (C-2); 68,24* (C-3); 67,80 (C-4); 63,48 (C-6); 55,51 (OMe).

* Las señales pueden ser intercambiadas.

4.8.4 Reacción de acetilación selectiva

4.8.4.1 Acetilación de metil 6-O-(*t*-butildifenil)silil-α-D-galactopiranosido (11). Síntesis de metil 2,3-di-O-acetil-6-O-(*t*-butildifenil)silil-α-D-galactopiranosido (14).

A una solución de 11 (574 mg; 1,326 mmoles) y de 540 mg (5,3 mmoles) de trietilamina en MeCN seco (7,5 ml) mantenida en 0 °C se agregó, bajo atmósfera de N₂ seco y con agitación, una solución de Ac₂O recién destilado (480 mg; 4,80 mmoles) en MeCN (9,0 ml). Luego de 48 h de reacción a 0°C, se diluyó la mezcla de reacción en diclorometano (70 ml) y se volcó sobre solución saturada de NaHCO₃ (50 ml). Al cabo de 4 h de enérgica agitación a 0 °C se separó la fase orgánica y se lavó con KHSO₄ 10 % p/v (20 ml) y con solución de NaCl 10 % p/v (20 ml); se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró en rotavapor. El sirup resultante presentó por ccd de alta resolución (silicagel; hexano : EtOAc = 1 : 1) el siguiente patrón de manchas: R_f = 0,81; 0,68; 0,57; 0,35 y 0,22.

Por purificación a través de columna cromatográfica (silicagel; hexano : EtOAc = 1 : 1) se aislaron:

a) metil 2,3-di-O-acetil-6-O-(*t*-butildifenil)silil-α-D-galactopiranosido (14), producto mayoritario (322 mg; 47 %).

[α]_D = + 91,41° (c = 1,30; CHCl₃); R_f = 0,68

Análisis elemental calculado para C₂₇H₃₆O₈Si % C = 62,77; % H = 7,02

encontrado: % C = 63,12; % H = 7,29

IR.: ν máx (cm⁻¹): 3490 (HO); 1740 (C=O, acetato).

UV. (CHCl₃) λ_{máx} = 260 nm (ε = 114)

RMN-¹H (200,1 MHz; CDCl₃); δ (ppm): 7,37 - 7,74 (m; 10 H; H_{arilico}); 5,29* (m, 2H; H-2, 3); 5,00 (d; 1H; J_{1,2} = 2,46 Hz; H-1); 4,31 (m, 1H; H-4); 3,90* (m; 3H; H-5, 6, 6'); 3,34 (s; 3H; OMe); 3,05 (d; 1H; J_{1H0-4} = 3,0 Hz; HO); 2,13 (s; 3H; acetilo); 2,09 (s; 3H; acetilo); 1,07 (s; 9H; tBu);

* Corresponden al centro de un multiplete de señales superpuestas.

RMN-¹³C (50,1 MHz; CDCl₃); δ (ppm): 170,19; 169,91 (C=O, acetatos); 127,67 - 135,55 (C_{arilico}); 97,18 (C-1); 70,37 (C-5); 68,96 (C-2); 68,87 (C-3); 68,52 (C-4); 64,00 (C-6); 55,16 (OMe); 26,81 (Me₃C); 20,98 y 20,86 (CH₃CO, acetilo); 19,18 (Me₃C).

b) metil 2,3,4-tri-O-acetil-6-O-(*t*-butildifenil)silil-α-D-galactopiranosido (15): Se obtuvieron 115 mg (16 %).

[α]_D = + 61,6° (c = 1,10; CHCl₃); R_f = 0,81

IR.: ν máx (cm⁻¹): 1745 (C=O, acetato).

UV. (CHCl₃) λ_{máx} = 260 nm (ε = 122)

RMN-¹H (200,1 MHz; CDCl₃); δ (ppm): 7,40 - 7,73 (m; 10 H; H_{arilico}); 5,58 (d; 1H; J_{4,3} = 3,3 Hz; H-4); 5,38 (dd; 1H; J_{3,2} = 10,8 Hz; H-3); 5,13 (dd, 1H; J_{2,1} = 3,5 Hz; H-2); 4,95 (d; 1H; H-1); 4,06 (dd; 1H; J_{5,6} = 5,9 Hz, J_{5,6'} = 6,3 Hz; H-5); 3,68 (m; 2H; H-6, 6'); 3,37 (s; 3H; OMe); 2,085 (s; 3H; acetilo); 2,018 (s; 3H; acetilo); 1,984 (s; 3H; acetilo); 1,07 (s; 9H; tBu);

RMN-¹³C (50,3 MHz; CDCl₃); δ (ppm): 170,32, 170,08 y 169,93 (C=O, acetatos); 127,82 - 135,65 (C_{arilico}); 97,18 (C-1); 68,80 (C-2); 68,57 (C-4); 68,98 (C-3); 68,31 (C-5); 61,76 (C-6); 55,36 (OMe); 26,77 (Me₃C); 20,86, 20,74 y 20,64 (CH₃CO, acetilo); 19,46 (Me₃C).

c) metil 3,4-di-O-acetil-6-O-(*t*-butildifenil)silil-α-D-galactopiranosido (16): Se obtuvieron 114 mg (16 %).

[α]_D = + 82,7° (c = 0,9; CHCl₃); R_f = 0,57

IR.: ν máx (cm⁻¹): 3500 (HO); 1740 (C=O, acetato).

UV. (CHCl₃) λ_{máx} = 260 nm (ε = 145)

RMN-¹H (100,1 MHz; CDCl₃); δ (ppm): 7,24 - 7,74 (m; 10 H; H_{arilico}); 5,48 (m; 2H; H-3, 4); 4,93 (d; 1H; J_{1,2} = 2,0 Hz; H-1); 4,15 (d, 1H; H-2); 3,98 (m; 1H; H-5); 3,70 (m; 2H; H-6, 6'); 3,35 (s; 3H; OMe); 2,48 (s; 1H; HO); 2,14 (s; 3H; acetilo); 2,05 (s; 3H; acetilo); 1,05 (s; 9H; tBu).

RMN-¹³C (50,3 MHz; CDCl₃); δ (ppm): 170,52 y 169,75 (C=O, acetatos); 127,61 - 135,44 (C_{arilico}); 99,49 (C-1); 68,29 (C-5); 68,14 (C-4); 67,41 (C-2); 67,13 (C-3); 61,93 (C-6); 55,31 (OMe); 26,77 (Me₃C); 20,98 y 20,74 (CH₃CO, acetilo); 19,19 (Me₃C).

d) metil 2-O-acetil-6-O-(*t*-butildifenil)silil-α-D-galactopiranosido (17):

Se obtuvieron 43 mg (7 %).

[α]_D = + 36,5° (c = 0,8; CHCl₃); Rf = 0,35

IR.: ν máx (cm⁻¹): 3475 (HO); 1720 (C=O, acetato).

UV. (CHCl₃) λ_{máx} = 260 nm (ε = 218)

RMN-¹H (100,1 MHz; CDCl₃); δ (ppm): 7,36 - 7,78 (m; 10 H; H_{arilico}); 5,06 (dd; 1H; J_{1,2} = 4,0 Hz; J_{2,3} = 10,0 Hz; H-2); 4,87 (d; 1H; H-1); 4,15 (d; 1H; J_{4,3} = 3,0 Hz; H-4); 3,96 (dd; 1H; H-3); 3,89 - 3,76 (m; 3H; H-5, 6, 6'); 3,32 (s; 3H; OMe); 2,57 (s; 2H; HO); 2,14 (s; 3H; acetilo); 1,07 (s; 9H; tBu).

RMN-¹³C (25,2 MHz; CDCl₃); δ (ppm): 170,24 (C=O, acetatos); 127,65 - 135,46 (C_{arilico}); 97,37 (C-1); 71,85 (C-2); 70,18 (C-5); 69,21 (C-4); 68,58 (C-3); 63,73 (C-6); 55,16 (OMe); 26,87 (Me₃C); 21,09 (CH₃CO, acetilo); 19,25 (Me₃C).

e) metil 3-O-acetil-6-O-(*t*-butildifenil)silil-α-D-galactopiranosido (18):

Se obtuvieron 43 mg (7,4 %).

[α]_D = + 86,5° (c = 0,85; CHCl₃); Rf = 0,22

IR.: ν máx (cm⁻¹): 3430 (HO); 1740 (C=O, acetato).

UV. (CHCl₃) λ_{máx} = 260 nm (ε = 241)

RMN-¹H (100,1 MHz; CDCl₃); δ (ppm): 7,32 - 7,76 (m; 10 H; H_{arilico}); 5,06 (dd; 1H; J_{3,4} = 3,0 Hz; J_{3,2} = 10,0 Hz; H-3); 4,85 (d; 1H; J_{1,2} = 4,0 Hz; H-1); 4,22 (d; 1H; H-4); 4,08 (dd; 1H; H-2); 3,74 -

3,98 (m; 3H; H-5, 6, 6'); 3,40 (s; 3H; OMe); 2,96 (s; 1H; HO); 2,19 (s; 3H; acetilo); 1,66 (s; 1H; HO); 1,07 (s; 9H; tBu).

RMN-¹³C (25,2 MHz; CDCl₃); δ (ppm): 170,86 (C=O, acetatos); 127,68 - 135,56 (C_{arilico}); 99,69 (C-1); 73,48 (C-3); 69,36 (C-5); 69,08 (C-4); 67,34 (C-2); 63,91 (C-6); 55,32 (OMe); 26,82 (Me₃C); 21,20 (CH₃CO, acetilo); 19,19 (Me₃C).

4.8.4.2 Determinación de la posición del grupo acetilo en los derivados monoacetilados 17 y 18 por oxidación con metaperyodato sódico.

Se siguió la técnica descrita por Dixon y Lipkin¹⁷⁸ con algunas modificaciones.

Solución de NaIO₄: En matraz de 50,0 ml se disolvieron 23,41 mg de NaIO₄ en 20,0 ml de agua, se llevó a volumen con 1,4-dioxano resultando [NaIO₄] = 2,19 10⁻³ M.

Soluciones de analitos: En sendos matraces de 10,0 ml se pesaron 5,6 mg y 7,2 mg de 17 y 18 respectivamente y se disolvieron en 1,4-dioxano. Las soluciones resultantes tenían una concentración de 1,18 10⁻³ M y 1,53 10⁻³ M. Como control se usó una solución de metil 4,6-O-bencilidén-α-D-glucopiranosido 1,27 10⁻³ M en 1,4-dioxano. Por cada analito se prepararon cuatro soluciones en celdas de cuarzo de 1,0 cm de camino óptico, cuyos contenidos eran:

| | V H ₂ O (ml) | V dioxano (ml) | V solución analito (ml) | V NaIO ₄ (ml) |
|-----------|-------------------------|----------------|-------------------------|--------------------------|
| Celda I | 0,4 | 1,6 | ---- | ---- |
| Celda II | 0,4 | 0,6 | 1,0 | ---- |
| Celda III | ---- | 1,0 | ---- | 1,0 |
| Celda IV | ---- | ---- | 1,0 | 1,0 |

se midieron las absorbancias de las soluciones a 23 °C contra la celda I irradiando con luz UV (λ = 236 nm) cada intervalos de 10 min hasta constancia del valor A(II) + A(III) - A(IV) (que representa la disminución de la absorbancia debida al consumo de peryodato por el analito y donde A_i es la absorbancia de la celda i). Para el compuesto 17 la constancia en el valor de las mediciones se alcanzó luego de 70 min con la extinción del 49 % del reactivo. Para el compuesto 18 no se observaron variaciones substanciales al cabo de 24 h y sólo un 12,5 % del reactivo había reaccionado luego de siete días (equivalente al 18 % de la muestra), porcentaje calculado en base a la relación [A(II) + A(III) - A(IV)] / A(III) que es la fracción de peryodato consumida. El control consumió 0,94 equivalentes de peryodato luego de 27 h.

Para las mediciones que requerían tiempos excesivamente largos (mayores de 12 h), las soluciones se guardaron en tubos de hidrólisis con tapa hermética en heladera (3 °C) hasta que se retomaba el análisis.

En la siguiente tabla se detallan las absorbancias medidas cuando se consideró finalizado el ensayo y la fracción de peryodato consumida en cada caso:

| | A(II) | A(III) | A(IV) | $\frac{[A(II) + A(III) - A(IV)]}{A(III)}$ |
|----------------|--------|--------|--------|---|
| 17 | 0,0328 | 0,1323 | 0,1003 | 0,489 |
| 18 | 0,0284 | 0,1323 | 0,1441 | 0,125 |
| Control | 0,0157 | 0,1323 | 0,0758 | 0,546 |

4.8.5 Reacciones de oxidación con DMSO.

4.8.5.1 Oxidación de metil 2,3-di-O-benzoil-6-O-(*t*-butildifenil)silil- α -D-galactopiranosido (12). Síntesis de metil 3-O-benzoil-6-O-(*t*-butildifenil)silil-2-desoxi- α -D-glicero-hex-2-enopiranosid-4-ulososa (19).

Se siguió la metodología empleada por Lichtenthaler¹⁵⁸ para el análogo 6-O-benzoilado, con ligeras modificaciones. A una solución de **12** (0,949 g; 1,48 mmol) en DMSO (2,5 ml) mantenida bajo atmósfera de N₂ seco y con agitación se agregó una mezcla de Ac₂O (2,8 ml) y DMSO (3,4 ml) que fue preparada 60 min antes de su uso.

Luego de cuatro días de agitación a temperatura ambiente la mezcla de reacción se volcó sobre una solución de NaHCO₃ (6,37 g) en agua (70 ml) refrigerada en baño de hielo-agua; se agregaron 35 ml de diclorometano y se agitó enérgicamente durante tres horas, se separó la fase orgánica, se lavó con agua (4 x 50 ml) y se secó sobre Na₂SO₄. La solución resultante presentaba un aroma intenso y desagradable, debido probablemente a la presencia de compuestos azufrados, en particular Me₂S y otros no identificados formados como subproductos de reacción. Una alícuota de esta solución mostró por ccd (silicagel, hexano : EtOAc = 6 : 1) una mancha principal de R_f = 0,38 además de otras cinco que revelaron con menor intensidad y presentaban movilidades diversas.

Luego de concentrar bajo presión reducida codestilando con sucesivas alícuotas de tolueno se obtuvo un sirup que no cristalizó por tratamiento con MeOH, *i*PrOH, C₆H₆, *i*Pr₂O ó Et₂O-hexano y que sólo se logró desodorizar completamente después de tratar en batch una solución clorofórmica con tamices moleculares de 10 Å (pellets) y CuSO₄ adsorbido en silicagel a temperatura ambiente

durante una noche con agitación y posterior purificación a través de una corta columna de silicagel desarrollada con hexano : EtOAc = 2 : 1.

Para verificar el grado de pureza se realizaron corridas cromatográficas (CLAR) empleando una columna ODS de 5 μ m y 250 x 4 mm desarrollada con MeOH : agua = 4 : 1, flujo= 1,00 ml / min, detectando por irradiación con luz UV de 254 nm e integración automática de las señales obtenidas.

Se obtuvieron 0,742 g (97 %) de un producto ópticamente activo caracterizado como la enulosa **19**:
 $[\alpha]_D = + 25,41^\circ$ (c = 1,40; CHCl₃);

Análisis elemental calculado para C₃₀H₃₂O₆Si % C = 69,74; % H = 6,24

encontrado: % C = 71,10; % H = 6,50

IR.: ν máx (cm⁻¹): 1708 (C=O, cetona $\alpha\beta$ -insaturada); 1750 (C=O, benzoato) y ausencia de bandas de HO

UV. (CHCl₃) λ máx = 319 nm (ϵ = 166) (banda R $n \rightarrow \pi^*$)

RMN-¹H (200,1 MHz; CDCl₃); δ (ppm): 7,30 - 8,16 (m; 15 H; H_{arilico}); 6,70 (d; 1H; J₂₁ = 3,76 Hz; H-2); 5,43 (d; 1H; H-1); 4,69 (dd; 1H; J_{5,6} = 5,14 Hz; J_{5,6'} = 5,23 Hz; H-5); 4,12 (m; 2H; H-6, 6'); 3,55 (s; 3H; OMe); 1,07 (s; 9H; tBu);

RMN-¹³C (50,3 MHz; CDCl₃); δ (ppm): 188,15 (C-4); 163,55 (C=O, benzoato); 144,30 (C-3); 127,60 - 135,65 (C_{arilico}); 129,89 (C-2); 95,06 (C-1); 76,58 (C-5); 63,07 (C-6); 56,37 (OMe); 26,68 (Me₃C); 19,22 (Me₃C).

RMN-¹³C (50,3 MHz; secuencia DEPT135; CDCl₃); δ (ppm): 127,8 - 135,8 (C_{arilico}); 130,1 (C-2); 95,2 (C-1); 76,8 (C-5); 63,3 (C-6, intensidad negativa); 56,5 (OMe); 26,9 (Me₃C).

4.8.5.2 Oxidación de metil 2,3-di-O-acetil-6-O-(*t*-butildifenil)silil- α -D-galactopiranosido (**14**). Síntesis de metil 3-O-acetil-6-O-(*t*-butildifenil)silil-2-desoxi- α -D-glicero-hex-2-enopiranosid-4-ulosa (**20**).

Se empleó el mismo método que condujo a la formación del análogo 3-O-benzoilado. A una solución de **14** (223 mg; 0,43 mmoles) en 0,7 ml de DMSO bajo atmósfera de N₂ seco y con

agitación se agregó una mezcla de Ac₂O (0,8 ml) y DMSO (1,0 ml). Después de tres días de reacción a temperatura ambiente la mezcla se volcó sobre una solución de NaHCO₃ (1,85 g) en agua (20 ml) refrigerando en baño de hielo-agua, se agregaron 15 ml de diclorometano y se agitó durante tres horas; se lavó la fase orgánica con agua (4 x 30 ml) y se secó sobre Na₂SO₄.

Por concentración bajo presión reducida codestilando con alícuotas de tolueno se obtuvo un sirup que mostró por ccd de sílicagel (hexano EtOAc = 6 : 1) la formación principal de tres productos de R_f (en orden de intensidad decreciente): 0,25; 0,18 y 0,59. Las tres manchas se visualizaban al UV (254 nm) y al rociar la placa con solución de 2,4-dinitrofenilhidracina (10 mg del reactivo en 5 ml de HCl 2 N); el material de partida no fue detectado. El sirup resultante se disolvió en cloroformo y se trató con CuSO₄ (adsorbido en sílicagel) durante una noche a temperatura ambiente; se filtró, se concentró en evaporador rotatorio y se purificó en columna cromatográfica de sílicagel desarrollada con hexano : EtOAc = 6 : 1. Del componente mayoritario se obtuvieron 49 mg (0,107 mmoles; 46 %) que se caracterizó como la enulosa **20**.

$[\alpha]_D = + 24,9^\circ$ (c = 1,8; CHCl₃);

Análisis elemental calculado para C₂₅H₃₀O₆Si % C = 66,05; % H = 6,65

encontrado: % C = 66,24; % H = 6,37

IR.: ν máx (cm⁻¹): 1715 (C=O, cetona $\alpha\beta$ -insaturada); 1740 (C=O, acetato) y ausencia de bandas de HO

UV. (CHCl₃) λ máx = 323 nm (ϵ = 181) (banda R $n \rightarrow \pi^*$)

RMN-¹H (100,1 MHz; CDCl₃); δ (ppm): 7,24 - 7,78 (m; 10 H; H_{arilico}); 6,55 (d; 1H; J₂₁ = 4,0 Hz; H-2); 5,38 (d; 1H; H-1); 4,62 (t; 1H; J_{5,6} = J_{5,6'} = 4,0 Hz; H-5); 4,09 (d; 2H; H-6, 6'); 3,53 (s; 3H; OMe); 2,23 (s; 3H; acetilo); 1,04 (s; 9H; tBu).

RMN-¹³C (50,3 MHz; CDCl₃); δ (ppm): 188,06 (C-4); 167,52 (C=O, acetato); 144,02 (C-3); 127,55 - 135,56 (C_{arilico}); 127,80 (C-2); 94,99 (C-1); 76,48 (C-5); 63,01 (C-6); 56,38 (OMe); 26,76 (Me₃C); 20,36 (CH₃CO, acetilo); 19,22 (Me₃C).

4.8.5.3 Oxidación de metil 2,3,6-tri-O-benzoil- α -D-galactopiranosido (13). Síntesis de metil 3,6-di-O-benzoil-2-desoxi- α -D-glicero-hex-2-enopiranosid-4-ulososa (21).

Se empleó un procedimiento completamente similar a los descritos en las síntesis de los compuestos **19** y **20**. Se partió de 7,24 g (14,3 mmoles) de **13** disueltos en 49 ml de DMSO que se trataron con 28 ml de Ac₂O. Luego de procesar la mezcla bruta de reacción se obtuvo un sirup que cristalizó por tratamiento con 60 ml de MeOH y rindió 3,60 g (65 %) de la enulosa **21**.

$[\alpha]_D = + 70,2^\circ$ (c = 2,3; CHCl₃); (bibliografía¹⁵⁸ $[\alpha]_D = + 70^\circ$).

punto de fusión = 124,5 - 125,5 °C (bibliografía¹⁵⁸ pto de fusión = 127 - 128 °C).

RMN-¹H (200,1 MHz; CDCl₃); δ (ppm): 7,40 - 8,18 (m; 10 H; H_{arilico}); 6,74 (d; 1H; J_{2,1} = 3,9 Hz; H-2); 5,42 (d; 1H; H-1); 4,98 (dd; 1H; J_{5,6} = 5,3 Hz; J_{5,6'} = 2,8 Hz; H-5); 4,90 (dd; 1H; J_{6,6'} = 12,0 Hz; H-6'); 4,73 (dd; 1H; H-6); 3,58 (s; 3H; OMe)

RMN-¹³C (50,3 MHz; CDCl₃); δ (ppm): 187,9 (C-4); 165,7 y 165,1 (C=O, benzoato); 147,3 (C-3); 127,3 - 135,5 (C_{arilico}); 128,4 (C-2); 95,2 (C-1); 73,52 (C-5); 62,89 (C-6); 56,84 (OMe).

4.8.6 Hidrogenación catalítica heterogénea de enulosas.

4.8.6.1 Hidrogenación catalítica de metil 3-O-benzoil-6-O-(*t*-butildifenil)silil-2-desoxi- α -D-*glicero*-hex-2-enopiranosid-4-ulosa (**19**).

a) Síntesis de metil 3-O-benzoil-6-O-(*t*-butildifenil)silil-2-desoxi- α -D-*eritro*-hexopiranosid-4-ulosa (**22**).

A una solución de **19** (642 mg; 1,24 mmoles) en 120 ml de EtOAc (grado CLAR, previamente desgasificado bajo presión reducida y agitación enérgica) contenida en una botella de vidrio Pyrex de 250 ml se agregaron 228 mg de Pd 10 % soportado sobre carbón. Se ajustó el recipiente en un aparato hidrogenador de baja presión y se purgó su atmósfera tras sucesivos pasos de evacuación seguido de llenado con H₂. Se dejó reaccionar con agitación mecánica bajo una presión inicial de H₂ de 304 kPa hasta no más disminución de la presión. La mezcla de reacción se filtró a través de un embudo de vidrio sinterizado, se concentró el filtrado bajo presión reducida y se obtuvo un sirup que presentó una mancha mayoritaria de R_f = 0,39 en ccd (silicagel, hexano : EtOAc = 6 : 1) que corría con cola (*tailing*) y no se detectó material de partida.

En CLAR bajo diferentes condiciones, el sirup bruto de reacción presentó el siguiente comportamiento:

A) Corrida usando columna analítica de fase reversa Spherisorb ODS (5 μm) de 250 x 4 mm (Pharmacia), desarrollada con MeOH : agua = 7 : 3 (flujo: 0,65 ml / min) detector UV (260 nm)

| | | |
|---------------------------|------|------|
| Tiempo de retención (min) | 4,89 | 5,09 |
| Area % | 25,1 | 74,9 |

B) Corrida usando columna de fase normal (nitrilo) Econosphere-CN (5 μm) de 250 x 4 mm (Alltech), desarrollada en gradiente de solvente de composición:

| | | | | | |
|----------|-----|----|----|----|----|
| t (min) | 0 | 2 | 5 | 7 | 10 |
| % hexano | 100 | 99 | 97 | 95 | 93 |
| % EtOAc | 0 | 1 | 3 | 5 | 7 |

(flujo 1 ml / min), detector UV (254 nm) (el cero de absorbancia se fijó para hexano puro); el cromatograma resultante mostró:

| | | | |
|---------------------------|------|------|-------|
| Tiempo de Retención (min) | 5,67 | 8,29 | 15,78 |
| Area % | 4,3 | 94,7 | 1,0 |

El pico de área mayoritaria presentaba un hombro de menor tiempo de retención (*fronting*) que no pudo ser bien resuelto.

Luego de purificación a través de columna cromatográfica (silicagel, hexano : EtOAc = 6 : 1) y concentración de las primeras fracciones del eluato, se obtuvo un residuo (447 mg; 69 %) que por ccd revelaba como una mancha difusa. Por tratamiento con Et₂O-hexano precipitó, por enfriamiento, un sólido cristalino coposo que mostró actividad óptica.

Las constantes físicas coincidieron con las publicadas para el compuesto 22.

$[\alpha]_D = + 143,2^\circ$ (c = 3,3; CHCl₃); bibliografía⁴⁰: $[\alpha]_D = + 148^\circ$ (c = 1,22; CHCl₃);

punto de fusión = 84 - 85 °C; bibliografía⁴⁰: punto de fusión = 86 - 88 °C

IR.: ν máx (cm⁻¹): 1765 (C=O, benzoato); 1740 (C=O, cetona)

UV. (CHCl₃) $\lambda_{\text{máx}} = 288 \text{ nm}$ ($\epsilon = 67,5$) (banda R n \rightarrow π^*)

RMN-¹H (200,1 MHz; CDCl₃); δ (ppm): 8,12 - 7,26 (m; 15 H; H_{arilico}); 5,86 (ddd; 1H; J_{2,3} = 13,7 Hz, J_{2,3}' = 7,6 Hz, J_{1,3}' = 1 Hz; H-3); 5,20 (ddd; 1H; J₂₁ = 5,3 Hz, J_{2,1}' = 7,1 Hz; H-1); 4,40 (m; 1H; H-5); 4,10 (dd; 1H; J_{5,6}' = 4,3 Hz, J_{6,6}' = 11,1 Hz; H-6'); 3,98 (dd; 1H; J_{5,6} = 2,3 Hz; H-6); 3,44 (s; 3H; OMe); 2,94 (ddd; 1H; J_{2,2}' = 13,9 Hz; H-2'(β)); 2,11 (ddd; 1H; H-2 (α)); 1,07 (s; 9H; tBu).

RMN-¹³C (50,3 MHz; CDCl₃); δ (ppm): 204,72 (C-4); 165,14 (C=O, benzoato); 127,67 - 135,65 (C_{arílico}); 97,42 (C-1); 77,13 (C-5); 71,64 (C-3); 63,44 (C-6); 55,12 (OMe); 34,00 (C-2); 26,69 (Me₃C); 19,21 (Me₃C).

b) Obtención de metil 4-O-benzoil-6-O-(*t*-butildifenil)silil-2-desoxi-α-D-*eritro*-hexopiranosid-3-ulosa (23)

Por concentración de las últimas fracciones del eluato se obtuvo un sirup (53 mg; 8 %) cromatográficamente homogéneo de R_f = 0,34 (ccd, silicagel, hexano : EtOAc = 6 : 1) caracterizado espectroscópicamente como una mezcla 2,7 ≅ 1 de un compuesto no identificado **23** y de **22** respectivamente. Esta mezcla fue tratada con 2,0 ml de THF : H₂O = 3 : 2 en presencia de ácido trifluoracético con agitación a 40 °C. Luego de 24 h se concentró bajo presión reducida codestilando el ácido trifluoracético y el agua con alícuotas de tolueno. El espectro de RMN-¹³C del residuo, sin purificación, no mostró señales correspondientes a la 4-ulosa **22**; y luego de purificación en placa cromatográfica preparativa de silicagel (200 x 200 x 1 mm) desarrollada con hexano : EtOAc = 6 : 1 se obtuvieron 29 mg de un compuesto siruposo ópticamente activo que se caracterizó como: metil 4-O-benzoil-6-O-(*t*-butildifenil)silil-2-desoxi-α-D-*eritro*-hexopiranosid-3-ulosa (**23**)

[α]_D = + 109,6° (c = 0,7; CHCl₃);

IR.: ν máx (cm⁻¹): 1739 (C=O, benzoato); 1718 (C=O, cetona)

UV. (CHCl₃) λ_{máx} = 291 nm (ε = 42) (banda R n→π*)

RMN-¹H (400,1 MHz; CDCl₃); δ (ppm): 8,1 - 7,4 (m; 15 H; H_{arílico}); 5,47 (d; 1H; J_{4,5} = 10,5 Hz, H-4); 5,19 (d; 1H; J_{1,2} = 4,0 Hz; H-1); 4,34 (ddd; 1H; J_{5,6} = 2,0 Hz, J_{5,6'} = 4,0 Hz, H-5); 4,30 (dd; 1H; J_{6,6'} = 11,5 Hz; H-6'); 4,29 (dd; 1H; H-6); 3,40 (s; 3H; OMe); 2,90 (dd; 1H; J_{2,2'} = 13,5 Hz; H-2'(β)); 2,70 (d; 1H; H-2 (α)); 1,12 (s; 9H; tBu).

RMN-¹³C (100,6 MHz; CDCl₃); δ (ppm): 199,04 (C-3); 164,32 (C=O, benzoato); 126,88 - 131,96 (C_{arílico}); 99,11 (C-1); 73,11 (C-4); 69,65 (C-5); 65,50 (C-6); 54,60 (OMe); 45,48 (C-2); 26,71 (Me₃C); 19,24 (Me₃C).

4.8.6.2 Hidrogenación catalítica de metil 3-O-acetil-6-O-(*t*-butildifenil)silil-2-desoxi- α -D-glicero-hex-2-enopiranosid-4-ulosa (20). Síntesis de metil 3-O-benzoil-6-O-(*t*-butildifenil)silil-2-desoxi- α -D-*eritro*-hexopiranosid-4-ulosa (24).

Se obtuvo por hidrogenación catalítica de la enulosa **20**, en forma análoga a la descrita en la obtención de **22**. Una solución de **20** (158 mg; 0,347 mmoles) en 25 ml de EtOAc (grado CLAR, previamente desgasificado) contenida en una botella de hidrogenación fue tratada con 66 mg de Pd 10 % sobre carbón bajo 304 kPa iniciales de H₂, a temperatura ambiente durante 36 h con agitación mecánica. La mezcla de reacción se filtró a través de un embudo de vidrio sinterizado, se concentró el filtrado bajo presión reducida y el sirup resultante mostró un comportamiento cromatográficamente homogéneo. Por ccd de silicagel (hexano EtOAc = 6 1) se observó una única mancha nítida de R_f = 0,37 además de otras de movilidad diversa pero de muy baja intensidad de revelado, y no se detectó material de partida. El sirup bruto se sembró en una corta columna cromatográfica de sílicagel G (70 - 230 mesh) y se desarrolló con EtOAc. De la concentración de las fracciones ricas en el producto de la reacción se obtuvieron 146 mg (0,320 mmoles; 92 %) de un sirup caracterizado como la 4-ulosa **24**.

$[\alpha]_D = + 125,8^\circ$ (c = 1,4; CHCl₃);

Análisis elemental calculado para C₂₅H₃₂O₆Si % C = 65,76; % H = 7,06

encontrado: % C = 66,18; % H = 7,01

IR.: ν máx (cm⁻¹): 1760 (C=O, benzoato); 1748 (C=O, cetona)

UV. (CHCl₃) $\lambda_{\text{máx}}$ = 292 nm (ϵ = 54) (banda R n \rightarrow π^*)

RMN-¹H (200,1 MHz; CDCl₃); δ (ppm): 7,39 - 7,75 (m; 10 H; H_{arilico}); 5,63 (dd; 1H; J_{2,3} = 12,4 Hz, J_{2',3} = 7,3 Hz; H-3); 5,15 (dd; 1H; J₂₁ = 5,4 Hz, J_{2',1} = 6,6 Hz; H-1); 4,32 (dd; 1H; J_{5,6} = 2,5 Hz, J_{5,6'} = 4,2 Hz; H-5); 4,06 (dd; 1H; J_{6,6'} = 11,0 Hz; H-6'); 3,94 (dd; 1H; H-6); 3,41 (s; 3H; OMe); 2,80 (ddd; 1H; J_{2,2'} = 13,9 Hz; H-2'(β)); 2,18 (s; 3H; MeCO, acetilo); 1,98 (ddd; 1H; H-2 (α)); 1,06 (s; 9H; tBu).

RMN-¹³C (25,1 MHz; CDCl₃); δ (ppm): 204,77 (C-4); 167,62 (C=O, acetato); 127,60 - 135,57 (C_{arilico}); 97,31 (C-1); 77,04 (C-5); 71,26 (C-3); 63,41 (C-6); 55,10 (OMe); 33,90 (C-2); 26,72 (Me₃C); 20,69 (MeCO, acetilo); 19,27 (Me₃C).

4.8.7 Reacciones de construcción del apéndice catenario α *vía* olefinación de Horner-Wadsworth-Emmons de las 3,4-enulosas obtenidas.

4.8.7.1 Olefinación de metil 3-O-benzoil-6-O-(*t*-butildifenil)silil-2-desoxi- α -D-glicero-hex-2-enopiranosid-4-ulosa (19). Síntesis de metil 6-O-(*t*-butildifenil)silil-2,4-didesoxi-4-C-[*E*-(metoxicarbonil)metileno]-3-O-dimetoxifosforil- α -D-glicero-hex-2-enopiranosido (25).

Método A : Se empleó la técnica descrita por Rosenthal⁷⁹ modificada. A un balón de dos bocas (una provista de septum) que contenía 2,1 ml de solución 1 M de KOtBu en THF diluida en 5,2 ml de tolueno seco bajo atmósfera de N₂, se adaptó una ampolla compensadora donde se agregó una solución de dimetil(metoxicarbonil)metil fosfonato (1,0 ml 6,05 mmoles) en tolueno seco. Se llevó el sistema a 0 °C y se inició el agregado lento del reactivo fosforado bajo atmósfera de N₂ seco y con agitación. Luego de 30 min de reacción se retiró el baño refrigerante y se dejó completar a temperatura ambiente durante 40 min adicionales, al cabo de los cuales se inyectaron 872 mg (1,69 mmoles) de 19 disueltos en 14 ml de tolueno. Luego de 30 min se volcó la mezcla de reacción en una ampolla de decantación que contenía 120 ml de EtOAc y se lavó sucesivamente con soluciones acuosas de NaHCO₃ (ss); NaH₂PO₄ (10 % p/v) y NaCl (10 % p/v). La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró bajo presión reducida. El sirup resultante mostró por ccd (silicagel tolueno : EtOAc = 7 : 1) un producto mayoritario de R_f = 0,26. Luego de purificación cromatográfica en columna de silicagel desarrollada con tolueno : EtOAc = 3 : 1 seguido de EtOAc : MeOH = 99 : 1 se aislaron 632 mg (65 %) de un sirup caracterizado como el compuesto 25.

$[\alpha]_D^{20} = +14,8^\circ$ (c = 1,13; CHCl₃);

Análisis elemental calculado para C₂₈H₃₇O₉PSi % C = 58,32; % H = 6,47

encontrado: % C = 58,61; % H = 6,05

IR.: ν máx (cm⁻¹): 1735 (C=O, carboximetilo); 1290 (P=O, fosforilo)

UV. (CHCl₃) λ máx = 295 nm (ϵ = 490) (banda K)

RMN-¹H (100,1 MHz; CDCl₃); δ (ppm): 7,22 - 7,71 (m; 10 H; H_{arilico}); 6,27* (2H; H-1, H-7); 6,12 (s; 1H; H-2); 4,58 (m; 1H; H-5); 3,88 (s; 3H; OMe metoxicarbonilo); 3,70 - 3,82 (m; 8H; H-6, 6'y OMe, OMe' metoxifosforilo); 3,54 (s; 3H; OMe aglicónico); 1,06 (s; 9H; tBu).

* Valor medio de señales solapadas

RMN- ^{13}C (25,2 MHz; CDCl_3); δ (ppm): 165,46 ($\text{C}=\text{O}$, C-8); 141,29* (C-4); 141,02* (C-3); 127,61 - 135,50 ($\text{C}_{\text{arilico}}$); 118,45 (d; $J_{\text{C,P}} = 3,8$ Hz; C-7); 113,12 (C-2); 95,10 (C-1); 68,30 (C-5); 65,64 (C-6); 55,99 (OMe, aglicónico); 55,16 y 54,90 (OMe, metoxifosforilo); 51,65 (OMe, metoxicarbonilo); 26,82 (Me_3C); 19,30 (Me_3C).

Método B: Se siguió la técnica descrita por Wadsworth y Emmons⁷⁶. A una suspensión de NaH 80 % (52,1 mg; 2,17 mmoles) en 2,0 ml de DME recién destilado sobre CaH_2 , se agregó de a gota, con agitación, refrigerando en baño de hielo-agua y con evacuación del H_2 liberado, una solución de dimetil(metoxicarbonil)metil fosfonato (0,38 ml; 2,29 mmoles) en 2,0 ml de DME.

Luego de 60 min de reacción se tomó la solución con jeringa y se agregó sobre 1,130 g (2,187 mmoles) de la enulosa **19**, disueltos en 2,0 ml de DME. La reacción se interrumpió al cabo de 90 min y la mezcla bruta de reacción se procesó acorde a la metodología previamente descrita. Luego de purificación por columna cromatográfica se obtuvieron 409 mg (0,708 mmoles; 32 %) de la olefina **25** junto con 332 mg (29 %) de la enulosa **19** de partida.

4.8.7.2 Olefinación de metil 3-O-benzoil-6-O-(*t*-butildifenil)silil-2-desoxi- α -D-glicero-hex-2-enopiranosid-4-ulosa (19**). Síntesis de metil 6-O-(*t*-butildifenil)silil-2,4-didesoxi-4-C-[*E*-(etoxicarbonil)metileno]-3-O-dietoxifosforil- α -D-glicero-hex-2-enopiranosido (**26**).**

Se obtuvo a través de un procedimiento similar al aplicado en la síntesis de **25**. Una solución de dietil(etoxicarbonil)metil fosfonato (0,52 ml; 2,52 mmoles) en 10 ml de tolueno seco fue tratada con solución 1,0 M de KO t Bu en THF (1,26 ml) diluida en 10 ml de tolueno. Luego de 60 min de agitación se llevó la temperatura a -78 °C (hielo seco - acetona) y se inyectaron 649 mg (1,05 mmoles) de **19** disueltos en 10 ml de tolueno. Luego de 45 min se retiró el baño refrigerante y se dejó proseguir a temperatura ambiente por tres horas adicionales. La mezcla de reacción se procesó a través de un tratamiento análogo al descrito en la síntesis de **25**. Luego de purificación cromatográfica en columna de silicagel (hexano : EtOAc = 3 : 1) se aislaron 373 mg (0,603 mmoles; 57 %) del componente mayoritario de $R_f = 0,31$ (ccd silicagel e igual solvente) caracterizado como la olefina **26**; junto a otros siete subproductos no identificados.

$[\alpha]_D = + 12,6^\circ$ ($c = 0,68$; CHCl_3);

Análisis elemental calculado para $C_{31}H_{43}O_9PSi$ % C = 60,18; % H = 7,00

encontrado: % C = 60,39; % H = 7,28

IR.: ν máx (cm^{-1}): 1740 (C=O, carboxietilo); 1295 (P=O, fosforilo)

UV. ($CHCl_3$) $\lambda_{máx}$ = 292 nm (ϵ = 422) (banda K)

RMN- 1H (200,1 MHz; $CDCl_3$); δ (ppm): 7,34 - 7,73 (m; 10 H; $H_{arilico}$); 6,28 (d; 1H; $J_{1,2}$ = 0,7 Hz; H-1); 6,26 (s; 1H; H-7); 6,12 (d; 1H; H-2); 4,58 (m; 1H; H-5); 4,19 (m; 6H; CH_2O etoxilos); 3,85 (dd; 1H; $J_{5,6}$ = 6,1 Hz, $J_{6,6'}$ = 10,1 Hz; H-6'); 3,71 (dd; 1H; $J_{5,6}$ = 6,5 Hz; H-6); 3,53 (s; 3H; OMe); 1,33 (m; 9H; CH_3 etoxifosforilo); 1,08 (s; 9H; tBu).

RMN- ^{13}C (25,2 MHz; $CDCl_3$); δ (ppm): 165,31 ($C=O$, C-8); 141,47* (C-3); 141,28* (d; $J_{P,C}$ = 1,8 Hz; C-4); 127,70 - 135,58 ($C_{arilico}$); 118,05 (d; $J_{C,P}$ = 2,7 Hz; C-7); 113,74 (C-2); 95,14 (C-1); 68,23 (C-5); 65,69 (C-6); 64,68 y 64,80 (CH_2O etoxifosforilo); 60,53 (CH_2O etoxicarbonilo); 55,89 (OMe); 26,74 (Me_3C); 19,02 (Me_3C); 16,00 y 16,13 (CH_3 , etoxifosforilo); 14,19 (CH_3 , etoxicarbonilo).

4.8.7.3 Obtención de 3-benzoiloxi-2-(*t*-butildifenil)silioximetil-4H-piran-4-ona (27).

Se obtuvo como producto principal cuando se ensayó la olefinación de Rousch y Masamune^{346, 452} sobre la enulosa **19**. En 8,0 ml de MeCN seco se disolvieron 548 mg (6,2 mmoles) de LiBr y 1,0 ml (6,0 mmoles) de dimetil(metoxicarbonil)metil fosfonato; seguidamente se agregaron 0,35 ml (2,25 moles) de DBU y se dejó reaccionar durante 30 min a temperatura ambiente con agitación bajo atmósfera de N_2 seco. Se llevó el sistema a - 30 °C (NaBr / hielo) y se agregó una solución de **19** (903 mg; 1,75 mmoles) en 9 ml de acetonitrilo. Luego de 2 h de reacción a - 30 °C y a temperatura ambiente durante toda la noche se diluyó con diclorometano (150 ml) y se lavó sucesivamente con $KHSO_4$ 10 % p/v (40 ml); $NaHCO_3$ (ss) (40 ml) y con NaCl 10 % p/v (2 x 30 ml); se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró bajo presión reducida. Por ccd (silicagel; hexano EtOAc = 3 : 1) el producto bruto mostró por lo menos nueve componentes, de los cuales el de R_f = 0,25 era el mayoritario. Luego de purificación por columna cromatográfica se aislaron 457 mg (0,944 mmoles; 54 %) de un compuesto cristalino, ópticamente inactivo, caracterizado como la γ -pirona **27**.

punto de fusión = 109 - 110 °C (recristalizada de $i\text{Pr}_2\text{O}$)

IR.: ν máx (cm^{-1}): 1710 (C=O, benzoato); 1620 (C=O, cetona conjugada)

UV. (CHCl_3) $\lambda_{\text{máx}}$ = 315 nm (ϵ = 680)

RMN- ^1H (200,1 MHz; CDCl_3); δ (ppm): 7,74 (d; 1H; $J_{6,5}$ = 5,5 Hz; H-6); 7,38 - 7,74 (m; 15 H; H_{arilico}); 6,42 (d; 1H; H-5); 4,78 (s; 2H; H-7, 7'); 1,10 (s; 9H; tBu).

RMN- ^{13}C (50,1 MHz; CDCl_3); δ (ppm): 173,62 (C-4); 164,66 (C=O, benzoato); 154,69 (C-6); 148,11 (C-2); 142,90 (C-3); 127,70 - 135,54 (C_{arilico}); 112,90 (C-5); 58,12 (C-7); 26,70 (Me_3C); 19,02 (Me_3C).

RMN- ^{13}C (50,1 MHz; secuencia DEPT 135; CDCl_3): Las señales con desplazamiento 173,62; 164,66; 148,11; 142,90 y 19,27 ppm desaparecen en este espectro, mientras que la de 58,12 ppm aparece con fase negativa.

4.8.7.4 Olefinación de metil 3,6-di-O-benzoil-2-desoxi- α -D-glicero-hex-2-enopiranosid-4-ulosa (21). Síntesis de metil 6-O-benzoil-2,4-didesoxi-4-C-[E-(metoxicarbonil)metileno]-3-O-dimetoxifosforil- α -D-glicero-hex-2-enopiranosido (28).

a) Método A: Se siguieron las condiciones descritas por Rosenthal⁷⁹. 307 mg de la enulosa **21** (0,802 mmoles) disueltos en 6,0 ml de tolueno fueron tratados con 5,0 ml de solución toluénica 0,2 M en enolato potásico del dimetil(metoxicarbonil)metil fosfonato previamente preparado a partir de 0,37 ml (2,24 mmoles) de dimetil(metoxicarbonil)metil fosfonato y 1,0 ml de solución 1,0 M de KOtBu en THF. Luego de procesar la mezcla de reacción en forma convencional y purificación por cromatografía en columna de silicagel (EtOAc hexano = 2 : 1), se obtuvieron 239 mg (0,54 mmoles; 67 %) de un compuesto siruposo caracterizado como **28**.

R_f = 0,40 (ccd silicagel, EtOAc : hexano = 2 : 1).

$[\alpha]_D^{20}$ = + 38,6° (c = 0,56; CHCl_3);

Análisis elemental calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{O}_{10}\text{P}$ % C = 51,59; % H = 5,24

encontrado: % C = 52,00; % H = 5,63

IR.: ν máx (cm^{-1}): 1728 (C=O, carboximetilo); 1719 (C=O, benzoato); 1280 (P=O, fosforilo)

RMN- ^1H (200,1 MHz; CDCl_3); δ (ppm): 7,35 - 8,07 (m; 5 H; $\text{H}_{\text{arilico}}$); 6,34 (s; 1H; H-1); 6,20 (s; 1H; H-7); 6,16 (s; 1H; H-2); 4,86 (m; 1H; H-5); 4,53 (m; 2H; H-6, 6'); 3,83 (d; 3H; $J_{\text{P,C}} = 1,4$ Hz; OMe metoxifosforilo); 3,77 (d; 3H; $J_{\text{P,C}} = 1,4$ Hz; OMe metoxifosforilo); 3,75 (s; 3H; OMe metoxicarbonilo); 3,58 (s; 3H; OMe aglicónico).

RMN- ^{13}C (25,2 MHz; CDCl_3); δ (ppm): 166,18* (C=O, benzoato); 165,44* (C=O, C-8); 141,97[#] (d; $J_{\text{P,C}} = 7,8$ Hz; C-3); 141,02[#] (d; $J_{\text{P,C}} = 5,7$ Hz; C-4); 128,31 - 133,84 ($\text{C}_{\text{arilico}}$); 116,96 (C-7); 113,95 (d; $J_{\text{C,P}} = 3,0$ Hz; C-2); 95,28 (d; $J_{\text{C,P}} = 3,4$ Hz; C-1); 66,14 (C-5); 65,63 (C-6); 56,20 (OMe, aglicónico); 55,10* (OMe, metoxifosforilo); 51,65 (OMe, metoxicarbonilo).

* y # : las señales pueden intercambiarse

*corresponde al centro de un multiplete.

b) Método B: Se siguió la técnica descrita por Wadsworth y Emmons⁷⁶. A una mezcla de NaH 80 % (406 mg; 13,54 mmoles) y dimetil(metoxicarbonil)metil fosfonato (2,68 ml; 16,22 mmoles) en 40 ml de DMF seca mantenida bajo atmósfera de N_2 seco y con agitación, se agregó una solución de la enulosa **21** (4,151 g; 10,85 mmoles) en 40 ml de DMF. Luego de 45 min de reacción a temperatura ambiente y con agitación mecánica se diluyó la mezcla con 200 ml de EtOAc y se lavó sucesivamente con 50 ml de NaHCO_3 (ss) y NaCl (ss) (2 x 40 ml). La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró bajo presión reducida codestilando el exceso de DMF con tolueno. El sirup se purificó por cromatografía en columna (EtOAc hexano = 2 : 1) obteniéndose dos productos mayoritarios: la olefina **28** (2,68 g; 6,06 mmoles; 56 %) y un subproducto de $R_f = 0,32$ (ccd, EtOAc : hexano = 2 : 1) que se caracterizó como el producto de adición conjugada **metil 4,6-di-O-benzoil-2-desoxi-2-C-[(metoxicarbonil)metil]-3-O-dimetoxifosforil- α -D-treo-hex-3-enopiranosido (29)** del que se obtuvieron 419 mg (0,74 mmoles; 7 %).

$[\alpha]_D = + 52,4^\circ$ ($c = 1,95$; CHCl_3);

IR.: ν máx (cm^{-1}): 1735; 1733 (C=O, benzoato); 1726 (C=O, carboximetilo); 1295 (P=O, fosforilo)

UV. (CHCl_3) $\lambda_{\text{máx}} = 275$ nm ($\epsilon = 360$) (banda K).

RMN- ^1H (200,1 MHz; CDCl_3); δ (ppm): 7,35 - 8,13 (m; 10H; $\text{H}_{\text{arilico}}$); 4,89 (m; 1H; H-5); 4,86 (s; 1H; H-1); 4,61 (dd; 1H; $J_{5,6} = 3,4$ Hz, $J_{6,6'} = 11,9$ Hz; H-6'); 4,49 (d; 1H; $J_{5,6} = 4,4$ Hz; H-6); 3,70 (d;

3H; $J_{P,C} = 2,1$ Hz; OMe metoxifosforilo); 3,65 (s; 3H; OMe metoxicarbonilo); 3,59 (d; 3H; $J_{P,C} = 1,2$ Hz; OMe metoxifosforilo); 3,54 (s; 3H; OMe aglicónico); 3,17 (dd; 1H; $J_{27} = 10,6$ Hz, $J_{27'} = 3,1$ Hz; H-2); 2,93 (dd; 1H; $J_{7,7'} = 16,8$ Hz; H-7'); 2,61 (dd; 1H; H-7).

RMN- ^{13}C (50,1 MHz; $CDCl_3$); δ (ppm): 171,70 ($\underline{C}=\underline{O}$, C-8); 166,13 y 166,25 ($\underline{C}=\underline{O}$, benzoato); 135,07* (d; $J_{P,C} = 9,0$ Hz; C-3); 131,92* (d; $J_{P,C} = 7,0$ Hz; C-4); 128,29 - 133,76 ($C_{arilico}$); 100,25 (C-1); 66,64 (C-5); 63,27 (C-6); 55,95 (OMe, aglicónico); 55,10 (OMe, metoxifosforilo); 51,83 (OMe, metoxicarbonilo), 40,32 (C-2); 34,59 (C-7).

* las señales pueden intercambiarse

RMN- ^{13}C (50,1 MHz; secuencia DEPT 135; $CDCl_3$); las señales de δ (ppm) = 34,56 y 63,27 aparecen con fase invertida mientras que no se observaron las señales desplazadas en 171,70; 166,13; 166,25; 135,07 y 131,92.

4.8.7.5 Preparación de la mezcla de enolatos *Z* y *E* del dimetil(metoxicarbonil)metil fosfonato.

En un tubo para espectroscopía de RMN se pesaron, bajo atmósfera de N_2 seco, 13,75 mg (0,46 mmoles) de NaH 80 % y se agregó, en pequeñas alícuotas y a 0 °C, una solución del reactivo (91 μ l; 0,55 mmoles) en 0,5 ml de DMF-*d*7 (la relación de reactantes es la misma que la empleada en la reacción con la enulosa **21**). Se dejó reaccionar durante 2 h a temperatura ambiente bajo corriente de N_2 seco y seguidamente se midieron los espectros de RMN- 1H y RMN- ^{13}C (secuencia DEPT 135).

RMN- 1H (200,1 MHz; DMF-*d*7); δ (ppm): 3,72 (s; 3H; metoxifosforilo; fosfonato en exceso); 3,65 (s; 6H; metoxifosforilo y metoxicarbonilo; fosfonato en exceso); 3,43 y 3,37 (s; 3H c/u; metoxifosforilo; fosfonato *Z*); 3,29 (s; 3H; metoxicarbonilo; fosfonato *Z*); 3,17 (d; 2H; $J_{P,H} = 21,4$ Hz; H-1, 1'; fosfonato en exceso); 2,27 (d; 1H; $J_{P,H} = 14,2$ Hz; H-1; fosfonato *Z*); 1,91 (d; 1H; $J_{P,H} = 15,1$ Hz; H-1; enolfosfonato *E*).

RMN-¹³C (50,1 MHz; secuencia DEPT 135; DMF-*d*7); δ (ppm): 52,73 y 52,61 (metoxifosforilo; fosfonato en exceso); 52,06 (metoxilo, grupo metoxicarbonilo; fosfonato en exceso); 50,42 y 50,32 (grupos metoxifosforilo; fosfonato *Z*); 48,27 (d; $J_{P,C} = 3,4$ Hz; metoxilo, grupo metoxicarbonilo; fosfonato *Z*); 37,86 (d; $J_{P,C} = 222,55$ Hz; C-1, fosfonato *Z*); 32,03 (d; $J_{P,C} = 131,77$ Hz; C-1 (metileno), fosfonato en exceso, (fase negativa)).

4.8.7.6 Olefinación de metil 3,6-di-O-benzoil-2-desoxi- α -D-glicero-hex-2-enopiranosid-4-ulosa (21). Síntesis de metil 6-O-benzoil-2,4-didesoxi-4-C-[*E*-(etoxicarbonil)metileno]-3-O-dietoxifosforil- α -D-glicero-hex-2-enopiranosido (30).

a) Método A: Se realizó de acuerdo a las condiciones descriptas por Wadsworth y Emmons⁷⁶ con la variante del solvente empleado (tolueno en lugar de DME). Una suspensión de NaH 80 % (235 mg; 7,82 mmoles) en 25 ml de tolueno seco fue tratada con 1,62 ml (7,86 mmoles) de dietil(etoxicarbonil)metil fosfonato disueltos en 25 ml de tolueno. Luego de 45 min de reacción a 0 °C se agregaron 2,596 g (6,79 mmoles) de la enulosa **21** disueltos en 45 ml de tolueno. Se agitó la mezcla durante 19 h a temperatura ambiente y al resguardo de la luz. Luego de interrumpir la reacción y procesar la mezcla bruta acorde al procedimiento seguido en la síntesis de **25**, se obtuvo un sirup que por ccd (silicagel; EtOAc : hexano = 2 : 1) mostró la formación de dos productos principales de $R_f = 0,42$ y $0,64$ en orden de intensidad de revelado decreciente. Por purificación en columna cromatográfica (silicagel H, EtOAc : hexano 1 : 1) se aislaron esos componentes y se caracterizaron como:

i) **metil 6-O-benzoil-3-O-dietoxifosforil-4-C-[*E*-(etoxicarbonil)metileno]-2,4-didesoxi- α -D-glicero-hex-2-enopiranosido (30)**, de $R_f = 0,64$; 999,2 mg (2,06 mmoles; 30 %).

$[\alpha]_D^{20} = +34,1^\circ$ ($c = 0,46$; CHCl₃);

Análisis elemental calculado para C₂₂H₂₉O₁₀P % C = 54,55; % H = 6,03

encontrado: % C = 54,97; % H = 6,31

IR.: ν máx (cm⁻¹): 1725 (C=O, carboxietilo); 1714 (C=O, benzoato); 1276 (P=O, fosforilo).

UV. (CHCl₃) $\lambda_{máx} = 298$ nm ($\epsilon = 409$) (banda K)

RMN-¹H (300,1 MHz; CDCl₃); δ (ppm): 7,42 - 8,07 (m; 5 H; H_{arilico}); 6,34 (s; 1H; H-1); 6,21 (s; 1H; H-7); 6,16 (s; 1H; H-2); 4,87 (m; 1H; H-5); 4,53 (dd; 1H; J_{5,6}'= 5,6 Hz, J_{6,6'}= 11,6 Hz; H-6'); 4,47 (dd; 1H; J_{5,6}= 4,7 Hz; H-6); 4,18 (m; 6H; CH₂O etoxilos); 3,58 (s; 3H; OMe); 1,33 (m; 9H; CH₃ etoxilo).

RMN-¹³C (75,5 MHz; CDCl₃); δ (ppm): 166,19 (C=O, C-8); 165,12 (C=O; benzoato); 142,07* (d; J_{C,P} = 6,9 Hz; C-3); 140,52* (d; J_{P,C}= 6,9 Hz; C-4); 128,34 - 133,22 (C_{arilico}); 116,36 (d; J_{C,P} = 3,0 Hz; C-7); 114,50 (C-2); 95,30 (C-1); 65,98 (C-5); 65,69 (C-6); 64,94 y 64,82 (CH₂O etoxifosforilo); 60,61 (CH₂O etoxicarbonilo); 56,09 (OMe); 16,07 y 15,95 (CH₃, etoxifosforilo); 14,15 (CH₃, etoxicarbonilo).

* Las asignaciones pueden ser intercambiadas.

RMN-³¹P (121,5 MHz; CDCl₃); δ (ppm relativas al H₃PO₄ 85 %): - 6,02 (s; fosforilo).

ii) Producto de adición conjugada, **metil 4,6-di-O-benzoil-2-desoxi-2-C-[(1-etoxicarbonil-1-dietoxifosforil)metil]-α-D-arabino-hexopiranosid-3-ulosa (31)**, de R_f = 0,42; se aislaron 2,497 g (4,12 mmoles; 61 %).

[α]_D = + 77,3° (c = 2,08; CHCl₃);

Análisis elemental calculado para C₂₉H₃₅O₁₂P % C = 57,42; % H = 5,82

encontrado: % C = 57,05; % H = 6,26

IR.: ν máx (cm⁻¹): 1750 (C=O, carboxietilo); 1730 (C=O, benzoato); 1720 (C=O, cetona); 1260 (P=O, fosforilo).

UV. (CHCl₃) λ_{máx} = 298 nm (ε = 409) (banda K).

RMN-¹H (200,1 MHz; CDCl₃); δ (ppm): 7,39 - 8,13 (m; 10H; H_{arilico}); 5,68 (d; 1H; J_{4,5}= 10,3 Hz; H-4); 5,63 (d; 1H; J_{1,2}= 3,7 Hz; H-1); 4,74 (dd; 1H; J_{5,6}'= 4,7 Hz, J_{6,6'}= 14,3 Hz; H-6'); 4,56 (dd; 1H; J_{5,6}= 5,0 Hz; H-6); 4,87 (ddd; 1H; H-5); 4,05 - 4,30 (m; 6H; CH₂O etoxilos); 3,77 (dd; 1H; J_{P,H}= 6.2 Hz; H-2); 3,47 (s; 3H; OMe); 3,45 (d; 1H; J_{P,H}= 21,2 Hz; H-7); 1,24 - 1,42 (m; 9H; CH₃ etoxilos).

RMN-¹³C (75,5 MHz; CDCl₃); δ (ppm): 197,16 (d; J_{C,P} = 17,6 Hz; C-3); 167,69 (C=O, J_{P,C}= 6,5 Hz; C-8); 166,16 y 164,67 (C=O; benzoato); 128,50 - 133,84 (C_{arilico}); 100,80 (C-1); 73,04 (C-4); 70,45 (C-5); 63,52 (C-6); 63,29 (d; J_{C,P} = 6,5 Hz; CH₂O etoxifosforilo); 63,07 (d; J_{C,P} = 7,1 Hz; CH₂O

etoxifosforilo); 61,77 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{O}$ etoxicarbonilo); 55,54 (OMe); 53,28 (d; $J_{\text{C,P}} = 3,3$ Hz; C-2); 42,16 (d; $J_{\text{C,P}} = 128,9$ Hz; C-7); 16,41 y 16,32 (CH_3 , etoxifosforilo); 13,92 (CH_3 , etoxicarbonilo).

El compuesto **31** (126 mg; 0,21 mmoles) se disolvió en 10 ml de THF : $\text{D}_2\text{O} = 3 : 2$ y se trató con 5 equivalentes molares de LiBr (91 mg) y 3 equivalentes de NEt_3 (88 μl) a 40 °C durante 24 h.

La mezcla de reacción se diluyó en 50 ml de diclorometano, se lavó con agua (2 x 20 ml), se secó (Na_2SO_4) y luego de concentrar bajo presión reducida se purificó el sirup bruto por ccd preparativa (silicagel; EtOAc : hexano = 2 : 1). Se obtuvieron 105 mg de un producto que presentó el mismo poder rotatorio que **31** y similares características espectroscópicas:

RMN- ^1H (200,1 MHz; CDCl_3); δ (ppm): 7,35 - 8,06 (m; 10H; $\text{H}_{\text{arilico}}$); 5,63 (m; 1,2 H; H-1 y, en parte, H-4); 4,72 (dd; 1H; $J_{5,6} = 2,3$ Hz, $J_{6,6'} = 11,6$ Hz; H-6'); 4,47 - 4,62 (m; 2H; H-5, H-6); 4,09 - 4,26 (m; 6H; $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{O}$ etoxilos); 3,44 (s; 3H; OMe); 1,25 - 1,43 (m; 9H; CH_3 etoxilos).

RMN- ^{13}C (75,5 MHz; CDCl_3); δ (ppm): 197,5 (d; $J_{\text{C,P}} = 15$ Hz; C-3); 167,8 ($\underline{\text{C}}=\text{O}$, $J_{\text{P,C}} = 6$ Hz; C-8); 166,10 y 164,59 ($\text{C}=\text{O}$; benzoato); 128,29 - 133,45 ($\text{C}_{\text{arilico}}$); 100,79 (C-1); 73,57 (C-4); 70,40 (C-5); 63,45 (C-6); 63,15 (d; $J_{\text{C,P}} = 6,3$ Hz; $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{O}$ etoxifosforilo); 62,97 (d; $J_{\text{C,P}} = 6,9$ Hz; $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{O}$ etoxifosforilo); 61,68 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{O}$ etoxicarbonilo); 55,48 (OMe); 16,34 y 16,27 (CH_3 , etoxifosforilo); 13,86 (CH_3 , etoxicarbonilo).

RMN- ^{13}C (75,5 MHz; Secuencia DEPT 135; CDCl_3); δ (ppm):

intensidad positiva: 128,29 - 133,45 ($\text{C}_{\text{arilico}}$); 100,79 (C-1); 73,57 (C-4); 70,40 (C-5); 55,48 (OMe); 16,34 y 16,27 (CH_3 , etoxifosforilo); 13,86 (CH_3 , etoxicarbonilo).

intensidad negativa: 63,45 (C-6); 63,15 (d; $J_{\text{C,P}} = 6,3$ Hz; $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{O}$ etoxifosforilo); 62,97 (d; $J_{\text{C,P}} = 6,9$ Hz; $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{O}$ etoxifosforilo); 61,68 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{O}$ etoxicarbonilo).

b) Método B: Cuando se trataron 3,584 g (9,37 mmoles) de la enulosa **21** en forma análoga a la descrita en la técnica A pero empleando DME seco en lugar de tolueno como solvente se obtuvieron, al cabo de 3 h de reacción a temperatura ambiente y luego de purificación cromatográfica, 3,825 g (7,90 mmoles; 84 %) de la olefina **30**.

4.8.7.7 Preparación del enolato *Z* del dietil(etoxicarbonil)metil fosfonato.

En un tubo para espectroscopia de RMN se pesaron, bajo atmósfera de N₂ seco, 9,25 mg (0,46 mmoles) de NaH 80 % y se agregó, en pequeñas alícuotas y a 0 °C, una solución del reactivo (64 µl; 0,31 mmoles) en 0,5 ml de C₆D₆. Se dejó reaccionar durante 2 h a temperatura ambiente bajo corriente de N₂ seco y seguidamente se midieron los espectros de RMN-¹H y RMN-¹³C (secuencia DEPT 135).

RMN-¹H (200,1 MHz; C₆D₆); δ (ppm): 3,99 - 4,06 (m, 6H; CH₂O grupos etoxilo); 3,04 (d; 1H; J_{P,H}= 13,8 Hz; H-1); 1,20 - 1,31 (m, 9H; CH₃ grupos etoxilo);

RMN-¹³C (50,1 MHz; secuencia DEPT 135; C₆D₆); δ (ppm): 61,16 y 61,06 (CH₂O grupos etoxifosforilo); 59,90 (CH₂O grupo etoxicarbonilo); 40,67 (d; J_{P,C}= 219,0 Hz; C-1); 16,91 y 16,76 (CH₃ grupos etoxifosforilo); 15,54 (CH₃ grupo etoxicarbonilo).

4.8.7.8 Olefinación de metil 3,6-di-O-benzoil-2-desoxi-α-D-glicero-hex-2-enopiranosid-4-ulosa (21).

a) Obtención de la mezcla de dibencil; bencil-etil y dietil (benciloxicarbonil)metil fosfonatos (32).

Se obtuvo por transesterificación catalizada por base, acorde a la técnica descrita para la butanolisis del trietilfosfato³⁸². A 85,1 mg (2,84 mmoles) de NaH 80 % se agregaron, de a gota, bajo atmósfera de N₂ seco y con refrigeración (baño de hielo-agua), 6,75 ml (65,6 mmoles) de alcohol bencilico (anh). Se dejó reaccionar con agitación hasta desaparición de la suspensión de NaH. Se agregaron entonces 2,25 ml (10,9 mmoles) de dietil (etoxicarbonil)metil fosfonato, se adaptó un refrigerante conectado a una bomba de vacío y se calentó lentamente el sistema, alcanzándose una temperatura de 100 °C al cabo de 30 min. Se mantuvo esta temperatura durante una hora con aplicación periódica de vacío cada 10 min. Se enfrió el sistema, se diluyó con 25 ml de THF y se neutralizó con resina de intercambio catiónico Amberlite IR 120 (tipo sulfónico, forma protón); se filtró y se concentró en rotavapor. Por destilación simple bajo presión reducida y con cuidado de no

superar los 160 °C en la fuente térmica (baño de glicerina) se separó el exceso de alcohol bencílico.

El residuo se disolvió en diclorometano y se purificó en columna de sílicagel desarrollada con CH₂Cl₂. Se obtuvieron 2,783 g de un líquido viscoso de densidad 1,10 g/ml que mostró un espectro de RMN-¹H consistente con el de una mezcla de derivados bencilados del fosfonato reactante y permitió estimar la composición de dicha mezcla.

La relación de áreas de las señales de los grupos CH₂O para benciloxi : etiloxi resultó igual a 1,3 : 1; en consecuencia si para la fórmula (Et)_n(Bn)_mC₂H₂O₅P es n + m = 3 y m/n = 1,3, entonces m = 1,7 y n = 1,3; luego, el reactivo tenía un peso molecular medio de 329,7 g/mol, correspondiente a (Et)_{1,3}(Bn)_{1,7}C₂H₂O₅P, de manera que 1,0 ml (1,0994 g) de la mezcla (**32**) contenían 3,33 mmoles de fosfonatos.

RMN-¹H (200,1 MHz; CDCl₃); δ (ppm): 7,32 - 7,37 (m; 9 H; H_{arilico}); 5,02 - 5,19 (m; 3,5H; CH₂O benciloxi); 4,05 - 4,21 (m; 2,7H; CH₂O etiloxi); 3,03* y 3,02* (d; 2H; J_{P,H} = 21,6 Hz; PCH₂CO); 1,23 - 1,34 (m; 4H; CH₃ etoxilo).

* Las áreas de las señales fueron tomadas, en conjunto, como referencia para la integración.

b) Olefinación de la enulosa 21 con la mezcla de fosfonatos 32.

Se aplicó el método descrito por Wadsworth y Emmons⁷⁶ en la olefinación de la enulosa **21** por reacción con la mezcla de fosfonatos **32**. A una suspensión de NaH 80 % (72 mg; 2,41 mmoles) en 10 ml de DME, mantenida en 0 °C y bajo atmósfera de N₂ seco, se agregaron gota a gota y con agitación, 0,75 ml (2,50 mmoles) de la mezcla de fosfonatos **32** disuelta en 8 ml de DME. Se dejó reaccionar durante 50 min y entonces se inyectaron 847 mg (2,21 mmoles) de **21** disueltos en 10 ml de DME. Luego de 2 h de reacción a temperatura ambiente se volcó la mezcla de reacción en ampolla de decantación sobre 100 ml de EtOAc y se lavó sucesivamente con soluciones acuosas de NaH₂PO₄ 15 % p/v (30 ml); NaHCO₃ (ss) (30 ml) y NaCl 10 % p/v (30 ml). La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró bajo presión reducida. Por ccd (sílicagel, hexano : EtOAc = 1 : 1) el bruto mostró la formación de tres productos de R_f = 0,82; 0,73 y 0,57 que se aislaron por pasaje a través de columna cromatográfica de sílicagel (desarrollada con EtOAc : hexano = 2 : 1) y se caracterizaron respectivamente como:

I. metil 4-C-[E-(benciloxicarbonil)metileno]-3-O-(dibenciloxifosforil)-6-O-benzoil-2,4-didesoxi- α -D-glicero-hex-2-enopiranosido (33)

Se obtuvieron 102 mg (0,151 mmoles; 7 %).

$[\alpha]_D = +29,9^\circ$ (c = 1,74; CHCl₃);

Análisis elemental calculado para C₃₇H₃₅O₁₀P % C = 66,26; % H = 5,26

encontrado: % C = 66,65; % H = 5,36

RMN-¹H (200,1 MHz; CDCl₃); δ (ppm): 7,20 - 8,05 (m; 20 H; H_{arilico}); 6,28 (s; 1H; H-1); 6,09 (s; 1H; H-7); 6,06 (s; 1H; H-2); 5,04 - 5,17 (m; 6H; CH₂O benciloxi); 4,90 (m; 1H; H-5); 4,37 (m; 2H; J_{5,6} = 5,5 Hz, J_{5,6'} = 4,8 Hz; H-6, 6'); 3,51 (s; 3H; OMe).

RMN-¹³C (50,1 MHz; CDCl₃); δ (ppm): 166,32 (C=O, C-8); 164,89 (C=O; benzoato); 144,49* (d; J_{C,P} = 9 Hz; C-3); 142,07* (d; J_{P,C} = 8 Hz; C-4); 128,13 - 133,24 (C_{arilico}); 114,50 (d; J_{P,C} = 4,2 Hz; C-2); 114,30 (C-7); 95,35 (C-1); 70,27 y 70,38 (CH₂O benciloxifosforilo); 66,59 (CH₂O benciloxicarbonilo); 66,03 (C-5); 65,73 (C-6); 56,16 (OMe).

* Las asignaciones pueden ser intercambiadas.

II. metil 4-C-[E-(benciloxicarbonil)metileno]-3-O-(P-benciloxi-P-etoxifosforil)-6-O-benzoil-2,4-didesoxi- α -D-glicero-hex-2-enopiranosido (34).

Se obtuvieron 522 mg (0,857 mmoles; 39 %).

$[\alpha]_D = +28,8^\circ$ (c = 2,86; CHCl₃);

Análisis elemental calculado para C₃₂H₃₃O₁₀P % C = 63,16; % H = 5,47

encontrado: % C = 63,57; % H = 5,50

RMN-¹H (200,1 MHz; CDCl₃); δ (ppm): 7,20 - 8,06 (m; 15 H; H_{arilico}); 6,30 (d; 1H; J₂₁ = 0,8 Hz; H-1); 6,15 (s; 1H; H-7); 6,13 (d; 1H; H-2); 5,04 - 5,18 (m; 4H; CH₂O benciloxi); 4,82 (m; 1H; H-5); 4,43 (m; 2H; J_{5,6} = 4,8 Hz, J_{5,6'} = 5,4 Hz; H-6, 6'); 4,12 (m; 2H; J_{P,II} = 0,6 Hz, J_{II,II} = 7,2 Hz; CH₂O etoxifosforilo); 3,51 (s; 3H; OMe); 1,27 (m; 3H; J_{P,II} = 1,4 Hz, CH₃ etoxifosforilo).

RMN-¹³C (50,1 MHz; CDCl₃); δ (ppm): 166,26 (C=O, C-8); 164,94 (C=O; benzoato); 142,21* (d; J_{C,P} = 6,8 Hz; C-3); 141,02* (d; J_{P,C} = 6,5 Hz; C-4); 128,14 - 135,65 (C_{arilico}); 116,91 (d; J_{P,C} = 3,6 Hz; C-2); 114,25 (C-7); 95,38 (C-1); 70,21 (d; J_{P,C} = 5,9 Hz; CH₂O benciloxifosforilo); 66,60 (CH₂O

benciloxycarbonilo); 66,08 (C-5); 65,75 (C-6); 65,08 (d; $J_{P,C} = 5,6$ Hz; $\underline{C}H_2O$ etoxifosforilo); 56,16 (OMe); 16,07 (d; $J_{P,C} = 7$ Hz; CH_3 , etoxifosforilo).

* Las asignaciones pueden ser intercambiadas.

III. metil 4-C-[*E*-(benciloxycarbonil)metileno]-6-O-benzoil-2,4-didesoxi-3-O-(dietoxifosforil)- α -D-glicero-hex-2-enopiranosido (35)

Se obtuvieron 326 mg (0,596 mmoles; 27 %).

$[\alpha]_D = +33,6^\circ$ ($c = 2,52$; $CHCl_3$);

Análisis elemental calculado para $C_{27}H_{31}O_{10}P$ % C = 59,34; % H = 5,72

encontrado: % C = 59,81; % H = 6,15

RMN- 1H (200,1 MHz; $CDCl_3$); δ (ppm): 7,20 - 8,01 (m; 10 H; $H_{arilico}$); 6,26 (s; 1H; H-1); 6,16 (s; 1H; H-7); 6,15 (d; 1H; H-2); 5,12 (s; 2H; $\underline{C}H_2O$ benciloxycarbonil); 4,79 (m; 1H; H-5); 4,42 (m; 2H; $J_{5,6} = 5,4$ Hz, $J_{5,6'} = 4,7$ Hz; H-6, 6'); 4,12 (m; 4H; $J_{P,H} = 0,3$ Hz, $J_{H,H} = 7,2$ Hz; $\underline{C}H_2O$ etoxifosforilo); 3,46 (s; 3H; OMe); 1,27 (m; 6H; $J_{P,H} = 1$ Hz, CH_3 etoxifosforilo).

RMN- ^{13}C (50,1 MHz; $CDCl_3$); δ (ppm): 166,24 ($\underline{C} = O$, C-8); 164,96 ($C = O$; benzoato); 142,15* (d; $J_{C,P} = 6,9$ Hz; C-3); 141,18* (d; $J_{P,C} = 6,9$ Hz; C-4); 126,83 - 135,64 ($C_{arilico}$); 116,71 (d; $J_{P,C} = 3,6$ Hz; C-2); 114,17 (C-7); 95,38 (C-1); 66,59 ($\underline{C}H_2O$ benciloxycarbonilo); 66,11 (C-5); 65,76 (C-6); 64,93 (d; $J_{P,C} = 6,1$ Hz; $\underline{C}H_2O$ etoxifosforilo); 56,14 (OMe); 16,10 (d; $J_{P,C} = 6,5$ Hz; CH_3 , etoxifosforilo).

* Las asignaciones pueden ser intercambiadas.

4.8.8 Hidrogenación catalítica heterogénea de dienopiranosidos.

4.8.8.1 Hidrogenación catalítica de metil 6-O-(*t*-butildifenil)silil-2,4-didesoxi-4-C-[*E*-(metoxycarbonil)metileno]-3-O-dimetoxifosforil- α -D-glicero-hex-2-enopiranosido (25)

a) En presencia de Pd 10 % / C. Obtención de metil 6-O-(*t*-butildifenil)silil-2,4-didesoxi-4-C-[*E*-(metoxycarbonil)metileno]-3-O-(dimetoxifosforil)- α -D-glicero-hex-3-enopiranosido (36)

Una solución de **25** (581 mg; 1,01 mmoles) en 75 ml de EtOAc : MeOH = 5 : 2 fue tratada con 427 mg de Pd 10 % / C bajo una presión inicial de H₂ de 350 kPa (aproximadamente 3,4 atm) con agitación mecánica durante tres horas. Se filtró la mezcla de reacción a través de placa de vidrio sinterizado y se concentró el filtrado bajo presión reducida. El sirup obtenido mostró por ccl (silicagel, EtOAc : hexano = 1 : 1) un único componente con R_f = 0,34 y no se detectó material de partida. Luego de una rápida purificación por columna cromatográfica se obtuvieron 448 mg (0,77 mmoles; 77 %) del derivado parcialmente hidrogenado, caracterizado como la olefina **36**.

$[\alpha]_D = + 5,49^\circ$ (c = 1,35; CHCl₃);

Análisis elemental calculado para C₂₈H₃₉O₉PSi % C = 58,12; % H = 6,79

encontrado: % C = 58,56; % H = 7,15

IR.: ν máx (cm⁻¹): 1738 (C=O, carboximetilo); 1265 (P=O, fosforilo)

UV. (CHCl₃) λ máx = 262 nm (ϵ = 476) (banda K)

RMN-¹H (200,1 MHz; CDCl₃); δ (ppm): 7,36 - 7,72 (m; 10 H; H_{arilico}); 5,08 (d; 1H; J_{1,2} = 3,0 Hz; H-1); 4,19 (dd; 1H; J_{5,6} = 6,1 Hz, J_{5,6'} = 8,9 Hz; H-5); 3,82 (d; 3H; J_{P,11} = 1,20 Hz, OMe, metoxifosforilo); 3,78 (d; 3H; J_{P,11} = 1,20 Hz, OMe, metoxifosforilo); 3,69 (s; 3H; OMe metoxicarbonilo); 3,62 - 3,81 (m; 2H; H-6, 6'); 3,41 (s; 3H; OMe aglicónico); 3,38 (d; 1H; J_{7,7'} = 16,2 Hz; H-7'); 3,09 (d; 1H; H-7); 2,42 (dd; 1H; J_{P,2'} = 9,2 Hz, J_{2,2'} = 15,8 Hz; H-2' (α)); 2,31 (dd; 1H; H-2 (β)); 1,06 (s; 9H; tBu).

RMN-¹³C (50,1 MHz; CDCl₃); δ (ppm): 170,67 (C=O, C-8); 145,46 (d; J_{C,P} = 6,6 Hz; C-3); 127,5 - 136,6 (C_{arilico}); 114,85 (d; J_{C,P} = 11,2 Hz; C-4); 97,98 (C-1); 68,02 (C-5); 65,96 (C-6); 55,49 (OMe, aglicónico); 54,93 y 54,66 (OMe, metoxifosforilo); 51,87 (OMe, metoxicarbonilo); 31,33 (C-2); 29,98 (C-7); 26,82 (Me₃C); 19,29 (Me₃C).

b) En presencia de Ni (Ra) W-7. metil 6-O-(*t*-butildifenil)silil-2,4-didesoxi-4-C-[(metoxicarbonil)metil]-3-O-(dimetoxifosforil)- α -D-*lixo*-hexopiranosido (37).

366 mg (0,63 mmoles) de **25** disueltos en 56 ml de MeOH se trataron con un fuerte exceso de Ni(Ra) W-7 (5,86 g) bajo una presión inicial de H₂ de 333 kPa (aproximadamente 3,3 atm)

durante 8 h a temperatura ambiente y con agitación mecánica en equipo Parr, acorde a la metodología previamente descrita. Luego de filtrar la mezcla de reacción y concentrar el filtrado bajo presión reducida, se obtuvo un sirup que por ccd (sílicagel; EtOAc : hexano = 1 : 1) mostró la formación de dos productos principales de $R_f = 0,34$ y $0,27$ junto a otros componentes minoritarios que no fueron analizados.

El aislamiento y la purificación se llevó a cabo por cromatografía líquida de alta resolución a través de una columna de sílica modificada (Nucleosil NH₂ (Knauer) (5 μ m) de 200 x 16 mm) desarrollada con hexano : EtOAc = 1 : 1 (flujo = 3,00 ml/min). Los compuestos se detectaron por irradiación del eluato con luz UV (254 nm) y las áreas de las señales fueron medidas en forma automática. El cromatograma resultante registró dos señales intensas (entre otras menos significativas), con tiempos de retención 22,08 min y 28,64 min y relación de áreas respectivas de $36,08 : 18,32 = 1,97 : 1$.

Por concentración de las fracciones de mayor movilidad se obtuvieron 160 mg (44 %) de un sirup caracterizado como el derivado olefinico **36**.

La fracción de tiempo de retención 28,64 min se caracterizó como el tetrahidroderivado **37** (91 mg; 25 %).

$[\alpha]_D^{20} = + 67,38^\circ$ (c = 0,89; CHCl₃);

Análisis elemental calculado para C₂₈H₄₁O₉PSi % C = 57,92; % H = 7,12

encontrado: % C = 58,27; % H = 7,51

IR.: ν máx (cm⁻¹): 1742 (C=O, carboximetilo); 1280 (P=O, fosforilo)

RMN-¹H (200,1 MHz; CDCl₃); δ (ppm): 7,28 - 7,67 (m; 10 H; H_{arilico}); 4,85 (s; 1H; H-1); 4,62 (dt; 1H; $J_{4,3} = J_{3,2'} = 2,2$ Hz, $J_{P,11} = 4,2$ Hz, H-3); 3,74 - 3,85 (m; 3H; H-5, 6, 6'); 3,72 (s; 3H; OMe metoxicarbonilo); 3,67 (d; 3H; $J_{P,11} = 3,1$ Hz, OMe, metoxifosforilo); 3,65 (d; 3H; $J_{P,11} = 3,1$ Hz, OMe, metoxifosforilo); 3,50 (s; 3H; OMe aglicónico); 3,14 (m; 1H; H-4); 2,90 (dd; 1H; $J_{4,7'} = 3,1$ Hz, $J_{7,7'} = 16,9$ Hz; H-7'); 2,64 (dd; 1H; $J_{4,7} = 10,7$ Hz; H-7'); 1,77 (dd; 1H; $J_{3,2'} = 2,2$ Hz, $J_{2,2'} = 10,1$ Hz; H-2' (α)); 1,27 (d; 1H; H-2 (β)); 1,05 (s; 9H; tBu).

RMN-¹³C (50,1 MHz; CDCl₃); δ (ppm): 172,03 (C=O, C-8); 127,52 - 136,12 (C_{arilico}); 100,09 (C-1); 69,32 (C-3); 65,91 (C-5); 63,38 (C-6); 55,79 (OMe, aglicónico); 54,95 y 55,06 (OMe, metoxifosforilo); 51,81 (OMe, metoxicarbonilo); 40,27 (C-4); 34,70 (C-2); 29,67 (C-7); 26,65 (Me₃C); 19,16 (Me₃C).

4.8.8.2 Hidrogenación catalítica de metil 2,4-didesoxi-4-C-[E-(metoxicarbonil)metileno]-3-O-dimetoxifosforil- α -D-glicero-hex-2-enopiranosido (38).

a) Remoción del grupo (t-butildifenil)sililo por tratamiento de metil 6-O-(t-butildifenil)silil-2,4-didesoxi-4-C-[E-(metoxicarbonil)metileno]-3-O-dimetoxifosforil- α -D-glicero-hex-2-enopiranosido (25) con ion flúor. Obtención de metil 2,4-didesoxi-4-C-[E-(metoxicarbonil)metileno]-3-O-dimetoxifosforil- α -D-glicero-hex-2-enopiranosido (38).

367 mg (0,635 mmoles) de **25** disueltos en 1,7 ml de MeNO₂ se trataron con 2,0 ml de solución 0,38 M en fluoruro de 2,6-lutidonio y 0,57 M en fluoruro de tetrabutilamonio en MeNO₂.

Luego de 3 h de reacción a temperatura ambiente con agitación, bajo atmósfera de N₂ seco y al resguardo de la luz, no se detectó material de partida por ccd (sílicagel; EtOAc : hexano = 3 : 1).

Se interrumpió la reacción por dilución de la mezcla bruta de reacción con 50 ml de diclorometano y extracción de las sales con solución de KHSO₄ 10 % p/v (15 ml) y posterior lavado con NaCl 10 % p/v. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró en rotavapor. El residuo resultante mostró al menos ocho componentes diferentes por ccd (sílicagel; EtOAc : hexano = 3 : 1) de los cuales el de R_f = 0,13 presentó la mayor área e intensidad de revelado y que luego de aislarlo mediante cromatografía en columna de sílicagel (EtOAc : hexano = 3 : 1) se caracterizó como el derivado desililado **38**.

Se obtuvieron 82 mg (0,242 mmoles; 38 %).

$[\alpha]_D = + 51,7^\circ$ (c = 1,42; CHCl₃);

IR.: ν máx (cm⁻¹): 3250 - 3620 (HO); 1730 (C=O, carboximetilo); 1295 (P=O, fosforilo)

UV. (CHCl₃) $\lambda_{\text{máx}} = 295$ nm ($\epsilon = 490$) (banda K)

RMN-¹H (200,1 MHz; CDCl₃); δ (ppm): 6,27* (s; 1H; H-1); 6,26* (s; 1H; H-7); 6,11 (s; 1H; H-2); 4,56 (m; 1H; H-5); 3,85 (s; 3H; OMe metoxicarbonilo); 3,59 - 3,81 (m; 2H; H-6, 6'); 3,78 (s; 3H; OMe, metoxifosforilo); 3,75 (s; 3H; OMe, metoxifosforilo); 3,53 (s; 3H; OMe aglicónico); 1,65 (HIO).

RMN-¹³C (50,1 MHz; CDCl₃); δ (ppm): 166,13 (C=O, C-8); 14183* (C-4); 141,25* (C-3); 117,98 (C-2); 113,49 (C-7); 95,24 (C-1); 68,34 (C-5); 64,58 (C-6); 56,14 (OMe, aglicónico); 54,24 y 54,22 (OMe, metoxifosforilo); 52,68 (OMe, metoxicarbonilo).

Notas:

- 1) El nBu₄NF utilizado era comercial (como trihidrato) y se deshidrató a través del método descrito por Kraus y colaboradores³⁹⁵: destilación azeotrópica bajo presión reducida agregando porciones de benceno : acetonitrilo = 1 : 1 y luego se secó a 30 °C y 0,5 mm Hg durante 24 h.
- 2) El fluoruro de lutidonio se obtuvo por burbujeo de HF (generado a partir de CaF₂(s) y H₂SO₄ (c)) en una solución de 2,6-lutidina en nitrometano. La concentración se determinó por titulación de una alícuota de la solución resultante con solución de NaOH 0,1 N en presencia de fenolftaleína.

b) Hidrogenación del compuesto 38 en presencia de Ni(Ra) W-7. Obtención de metil 2,4-didesoxi-4-C-[(metoxicarbonil)metil]-3-O-(dimetoxifosforil)-α-D-glicero-hex-3-enopiranosido (39)

Una solución de **38** (593 mg; 1,75 mmoles) en 60 ml de MeOH se trató con Ni(Ra) W-7 (4,61 g) bajo una presión inicial de H₂ de 415 kPa (aproximadamente 4,1 atm) a temperatura ambiente y con agitación mecánica. Al cabo de 6 h de reacción se verificó por ccd (silicagel, EtOAc : hexano = 3 : 1) la aparición de una única mancha significativa de R_f = 0,11. Luego de purificación cromatográfica (columna de silicagel, EtOAc) se aislaron 426 mg (1,25 mmoles; 72 %) de un sirup caracterizado como la olefina **39**.

[α]_D = + 2,91° (c = 1,20; CHCl₃);

RMN-¹H (200,1 MHz; CDCl₃); δ (ppm): 5,12 (d; 1H; J_{1,2} = 0,3 Hz; H-1); 4,39 - 4,48 (m; 3H; H-5, 6, 6'); 3,87 (d; 3H; J_{1,11} = 2,0 Hz, OMe, metoxifosforilo); 3,84 (d; 3H; J_{1,11} = 2,6 Hz, OMe, metoxifosforilo); 3,72 (s; 3H; OMe metoxicarbonilo); 3,44 (s; 3H; OMe aglicónico); 3,40 (d; 1H; J_{7,7'} = 16,3 Hz; H-7'); 3,12 (d; 1H; H-7); 2,67 (dd; 1H; J_{1,2'} = 10,2 Hz, J_{2,2'} = 16,8 Hz; H-2' (α)); 2,63 (dd; 1H; H-2 (β)).

4.8.8.3 Hidrogenación catalítica de metil 6-O-benzoil-2,4-didesoxi-4-C-[E-(metoxicarbonil)metileno]-3-O-dimetoxifosforil- α -D-glicero-hex-2-enopiranosido (28).

a) En presencia de Pd 10 % / C. Obtención de metil 6-O-benzoil-2,4-didesoxi-4-C-[(metoxicarbonil)metil]-3-O-(dimetoxifosforil)- α -D-glicero-hex-3-enopiranosido (40).

Una solución de **28** (355 mg; 0,80 mmoles) en 60 ml de EtOAc (previamente filtrado a través de membrana de teflon y desgasificado por succión y agitación magnética) fue tratada en reactor de alta presión con H₂ bajo una presión inicial de 4275 kPa (aproximadamente 42 atm) en presencia de 780 mg de Pd 10 % sobre carbón. Se dejó reaccionar a temperatura ambiente con agitación magnética durante 4 h. Se separó el catalizador por filtración a través de una placa de vidrio sinterizado y el filtrado se concentró bajo presión reducida. Por ccd (EtOAc : hexano = 2 : 1) se observó una única mancha significativa con R_f = 0,41. Luego de purificación a través de una corta columna cromatográfica (EtOAc : hexano = 2 : 1) se obtuvieron 285 mg (0,64 mmoles; 80 %) de un producto caracterizado como el derivado insaturado **40**.

$[\alpha]_D^{25} = + 5,10^\circ$ (c = 1,31; CHCl₃);

Análisis elemental calculado para C₁₉H₂₅O₁₀P % C = 51,36; % H = 5,67

encontrado: % C = 51,71; % H = 5,58

IR.: ν máx (cm⁻¹): 1727 (C=O, carboximetilo); 1737 (C=O, benzoato); 1302 (P=O, fosforilo)

UV. (CHCl₃) λ máx = 275 nm (ϵ = 104) (banda K)

RMN-¹H (200,1 MHz; CDCl₃); δ (ppm): 7,32 - 8,12 (m; 5H; H_{arilico}); 5,09 (d; 1H; J_{1,2} = 1,3 Hz; H-1); 4,40 (m; 3H; H-5, 6, 6'); 3,86 (d; 3H; J_{P,11} = 1,0 Hz, OMe, metoxifosforilo); 3,80 (d; 3H; J_{P,11} = 1,0 Hz, OMe, metoxifosforilo); 3,69 (s; 3H; OMe metoxicarbonilo); 3,41 (s; 3H; OMe aglicónico); 3,38 (d; 1H; J_{7,7'} = 14,8 Hz; H-7'); 3,09 (d; 1H; H-7); 2,63 (dd; 1H; J_{P,2'} = 9,7 Hz, J_{2,2'} = 16,4 Hz; H-2' (α)); 2,44 (dd; 1H; H-2 (β));

RMN-¹³C (50,1 MHz; CDCl₃); δ (ppm): 170,67 (C=O, C-8); 166,19 (C=O; benzoato); 145,03 (d; J_{C,P} = 8,0 Hz; C-3); 128,27 - 133,06 (C_{arilico}); 115,02 (d; J_{C,P} = 9,0 Hz; C-4); 98,05 (C-1); 65,89 (C-5); 65,44 (C-6); 55,61 (OMe, aglicónico); 54,95 y 54,74 (OMe, metoxifosforilo); 51,86 (OMe, metoxicarbonilo); 31,25 (C-2); 29,76 (C-7).

b) En presencia de Pd(OH)₂ 20 % / C en ácido acético glacial. Obtención de 2-(S)-benzoiloximetil-2,5-dihidro-3-metoxicarbonilmetil-4-dimetoxifosforiloxi -2-H-pirano (41):

361 mg de Pd(OH)₂ 20 % sobre carbón se suspendieron en 45 ml de HOAc glacial y se agitó la mezcla durante 30 min bajo 210 kPa (aproximadamente 2,1 atm) de H₂; luego se agregó una solución de **28** (294 mg; 0,66 mmoles) en 22 ml de HOAc glacial. Se dejó reaccionar en reactor Parr bajo 280 kPa de H₂ a temperatura ambiente, con agitación mecánica durante 90 min, luego de los cuales no se observó producto de partida por ccd (silicagel, EtOAc : hexano = 2 : 1). Se separó el catalizador por filtración (embudo de placa sinterizada) y el filtrado se volcó sobre una mezcla de diclorometano (150 ml) y solución saturada de NaHCO₃ (200 ml) y se dejó reaccionar durante 2 h con agitación energética. La fase orgánica se lavó con agua y se secó sobre Na₂SO₄. Luego de concentrar en evaporador rotatorio, el sirup bruto se purificó por columna cromatográfica (silicagel, EtOAc : hexano = 2 : 1). La fracción mayoritaria estaba enriquecida en un compuesto de R_f = 0,4 (EtOAc : hexano = 2 : 1) que se caracterizó como el dihidropirano **41**.

Se obtuvieron 196 mg (0,47 mmol; 71 %).

$[\alpha]_D = -29,9^\circ$ (c = 2,18; CHCl₃);

RMN-¹H (200,1 MHz; CDCl₃); δ (ppm): 7,34 - 8,05 (m; 5H; H_{arilico}); 4,40 (d; 2H; J₇₂ = J_{7'2} = 5,3 Hz; H-7, 7'); 4,27 (s; 2H; H-2, H-6'(α)); 4,05 (dt; 1H; J_{6,5'} = 4,6 Hz, J_{6,5} = 9,8 Hz, J_{6,6'} = 9,8 Hz; H-6 (β)); 3,85 (d; 3H; J_{p,11} = 0,6 Hz, OMe, metoxifosforiloxi); 3,79 (d; 3H; J_{p,11} = 0,6 Hz, OMe, metoxifosforiloxi); 3,68 (s; 3H; OMe metoxicarbonilo); 3,20 (d; 1H; J_{88'} = 21 Hz; H-8'); 3,12 (d; 1H; H-8); 3,12 (m; 1H; J_{55'} = 16,2 Hz; H-5' (α)); 2,44 (dd; 1H; H-5 (β));

RMN-¹³C (50,1 MHz; CDCl₃); δ (ppm): 170,37 (C=O, C-9); 166,31 (C=O; benzoato); 140,39 (d; J_{C,p} = 7,7 Hz; C-4); 128,32 - 133,05 (C_{arilico}); 114,92 (d; J_{C,p} = 8,1 Hz; C-3); 72,43 (C-2); 67,13 (C-6); 66,15 (C-7); 54,84 y 54,72 (OMe, metoxifosforiloxi); 51,86 (OMe, metoxicarbonilo); 31,66 (C-5); 29,95 (C-8).

4.8.8.4 Hidrogenación catalítica de metil 6-O-benzoil-2,4-didesoxi-4-C-[E-(etoxicarbonil)metileno]-3-O-dietoxifosforil- α -D-glicero-hex-2-enopiranosido (30).

a) En presencia de Pd(OH)₂ 20 % / C. Obtención de metil 6-O-benzoil-2,4-didesoxi-4-C-[(etoxicarbonil)metil]-3-O-(dietoxifosforil)- α -D-glicero-hex-3-enopiranosido (42).

Una solución de 30 (496 mg; 1,02 mmoles) en 100 ml de EtOAc (grado CLAR) fue tratada con H₂ (188 kPa, aproximadamente 1,9 atm) en presencia de 356 mg de Pd(OH)₂ 20 % sobre carbón durante 5 h a temperatura ambiente y con agitación mecánica en equipo de hidrogenación Parr.

Luego de separar el catalizador por filtración y concentrar el filtrado se obtuvo un jarabe que por ccd (EtOAc : hexano = 1 : 1) mostró un único producto mayoritario de R_f = 0,33. Luego de purificación en columna cromatográfica (EtOAc : hexano = 1 : 1) se obtuvieron 340 mg (0,70 mmoles; 68 %) de un compuesto caracterizado como la olefina 42.

$[\alpha]_D = + 8,9^\circ$ (c = 3,53; CHCl₃);

Análisis elemental calculado para C₂₂H₃₁O₁₀P % C = 54,32; % H = 6,42

encontrado: % C = 54,65; % H = 6,60

IR.: ν máx (cm⁻¹): 1730 (C=O, carboxietilo); 1720 (C=O, benzoato); 1280 (P=O, fosforilo).

UV. (CHCl₃) λ máx = 260 nm (ϵ = 97) (banda K)

RMN-¹H (200,1 MHz; CDCl₃); δ (ppm): 7,42 - 8,09 (m; 5H; H_{arilico}); 5,11 (s; 1H; H-1); 4,42 (m; 3H; H-5, 6, 6'); 4,17 (m; 6H; CH₂O etoxilos); 3,41 (s; 3H; OMe); 3,38 (d; 1H; J_{7,7'} = 15,81 Hz; H-7'); 3,08 (d; 1H; H-7); 2,54 (dd; 1H; J_{P,2'} = 9,5 Hz, J_{2,2'} = 16,5 Hz; H-2' (α)); 2,39 (dd; 1H; H-2 (β)); 1,31 (m; 9H; CH₃ etoxilo).

RMN-¹³C (50,1 MHz; CDCl₃); δ (ppm): 170,24 (C=O, C-8); 166,14 (C=O; benzoato); 144,94 (d; J_{C,P} = 7,6 Hz; C-3); 128,29 - 133,67 (C_{arilico}); 114,71 (d; J_{C,P} = 8,3 Hz; C-4); 97,99 (C-1); 65,84 (CH₂O etoxicarbonilo); 65,27 (C-5); 64,60 y 64,51 (CH₂O etoxifosforilo); 60,69 (C-6); 55,55 (OMe); 31,40 (C-2); 29,68 (C-7); 16,05 y 15,91 (CH₃, etoxifosforilo); 14,09 (CH₃, etoxicarbonilo).

RMN-¹³C (50,1 MHz; secuencia DEPT 135; CDCl₃); δ (ppm):

intensidad positiva: 97,99 (C-1); 65,27 (C-5); 55,55 (OMe); 16,05 y 15,91 (CH₃, etoxifosforilo); 14,09 (CH₃, etoxicarbonilo).

intensidad negativa: 65,84 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{O}$ etoxicarbonilo); 64,60 y 64,51 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{O}$ etoxifosforilo); 60,69 (C-6); 31,40 (C-2); 29,68 (C-7).

RMN- ^{31}P (121,5 MHz; CDCl_3); δ (ppm relativas al H_3PO_4 85 %): - 6,16 (s; fosforilo).

b) En presencia de Ni(Ra) W-7. Obtención de la mezcla de metil 6-O-benzoil-2,3,4-tridesoxi-4-C-[(etoxicarbonil)metil]- α -D-*eritro*-hexopiranosido (43) y metil 6-O-benzoil-2,3,4-tridesoxi-4-C-[(etoxicarbonil)metil]- α -D-*treo*-hexopiranosido (44)

Una solución de **30** (625 mg; 1,29 mmoles) en 95 ml de EtOAc se trató con H_2 (362 kPa; 3,6 atm) en presencia de Ni(Ra) W-7 durante 8 h a temperatura ambiente y con agitación mecánica en equipo Parr. La mezcla de reacción se filtró a través de placa de vidrio sinterizado y se concentró el filtrado bajo presión reducida. Por purificación a través de columna cromatográfica se lograron aislar dos fracciones, una de $R_f = 0,33$ (hexano : EtOAc = 1 : 1) y cuyas características espectroscópicas coincidían con las del compuesto **42**; se obtuvieron 337 mg (0,69 mmoles; 54 %). La fracción de mayor movilidad ($R_f = 0,81$) estaba compuesta por una mezcla de dos productos caracterizados espectroscópicamente como los derivados epiméricos **43** y **44**. Se obtuvieron 147 mg (0,45 mmoles; 35 %) de la mezcla que no pudo separarse completamente por CLAR, aunque sí se logró una resolución parcial cuando se empleó una columna Nucleosil-100 (Knauer) (5 μm) de 250 x 8 mm; desarrollada con hexano : EtOAc = 4 : 1 (flujo = 1,00 ml/min); detector UV (260 nm), observándose un pico bifurcado con tiempos de retención a 3,02 min y 3,61 min.

Análisis elemental calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_6$ % C = 64,27; % H = 7,19

encontrado: % C = 64,04; % H = 6,98

IR.: ν máx (cm^{-1}): 1737 (C=O, carboxietilo); 1716 (C=O, benzoato); y ausencia de banda de fosforilo.

RMN- ^1H (200,1 MHz; CDCl_3); δ (ppm): 7,35 - 8,10 (m; 5H; $\text{H}_{\text{arilico}}$); 4,67 y 4,54 (1H; H-1; **43** y **44**); 4,01 - 4,32 (m; 5H; H-5, 6, 6', $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{O}$ etoxilo; **43** y **44**); 3,38 y 3,35 (s; 3H; OMe en relación 1,7 : 1; **43** y **44**); 1,47 - 2,66 (m; 7H; H-2, 2', H-3, 3', H-4, 4', H-7, 7'; **43** y **44**); 1,25 (t; 3H; CH_3 etoxilo).

RMN- ^{13}C (50,1 MHz; CDCl_3); δ (ppm): 172,44 ($\text{C}=\text{O}$, C-8); 166,40 ($\text{C}=\text{O}$; benzoato); 128,35 - 133,78 ($\text{C}_{\text{arilico}}$); 101,00 y 99,86 (C-1; **43** y **44**); 67,31 y 66,62 (C-5; **43** y **44**); 66,36 (CH_2O etoxicarbonilo); 60,42 y 60,27 (C-6; **43** y **44**); 54,75 y 54,66 (OMe; **43** y **44**); 36,17; 35,29; 33,28; 27,21; 23,95; 22,11; 21,97 (C-2; C-3; C-4 y C-7; **43** y **44**); 14,20 (CH_3 , etoxicarbonilo).

RMN- ^{13}C (50,1 MHz; secuencia DEPT 135; CDCl_3); aparecen con fase negativa las señales desplazadas en δ (ppm): 66,36; 60,42; 60,27; 36,17; 35,29; 27,21; 23,95; 22,11 y 21,97

4.8.8.5 Hidrogenación catalítica de metil 4-C-[E-(benciloxicarbonil)metileno]-6-O-benzoil-2,4-didesoxi-3-O-(dietoxifosforil)- α -D-glicero-hex-2-enopiranosido (35) en presencia de Pd 10 % / C. Obtención de la sal sódica del metil 6-O-benzoil-4-C-[(carboxi)metil]-2,4-didesoxi-3-O-(dietoxifosforil)- α -D-glicero-hex-3-enopiranosido (45).

Una solución de **35** (126 mg; 0,23 mmol) en 11 ml de EtOAc : Py = 10 : 1 fue tratada con H_2 bajo una presión inicial de 355 kPa en presencia de 85 mg de Pd 10 % / C. Al cabo de 5 h de agitación a temperatura ambiente la mezcla de reacción mostró por ccd (silicagel; EtOAc) la formación de un producto mayoritario de $R_f = 0,61$ y no se detectó producto de partida. Luego de separar el catalizador por filtración y concentrar el filtrado bajo presión reducida se aisló el producto de reacción mediante cromatografía en placa preparativa y se trató una solución metanólica del mismo con resina de intercambio Bio-Rex 70 tipo carboxílica, forma sodio. Se obtuvieron 82 mg (0,17 mmol; 75 %) de un sólido con aspecto amorfo y ligeramente dextrorrotatorio.

$[\alpha]_{\text{D}} = + 10,92^\circ$ ($c = 1,01$; MeOH);

RMN- ^1H (200,1 MHz; $\text{DMSO-}d_6$); δ (ppm): 7,50 - 8,00 (m; 5H; $\text{H}_{\text{arilico}}$); 5,291 (s; 1H; H-1); 4,41 (d; 2H; $J_{5,6} = J_{5,6'} = 3,9$ Hz; H-6, 6'); 4,24 (t; 1H; H-5); 4,10 (dd; 4H; $J_{11,11'} = 7,4$ Hz; CH_2O etoxilos); 3,50 - 3,70 (2H; H-7, 7'); 3,28 (s; 3H; OMe); 2,61 (d; 1H; $J_{2,2'} = 16,0$ Hz; H-2' (α)); 2,45 (dd; 1H; H-2 (β)); 1,25 (t; 6H; CH_3 etoxilo).

RMN- ^{13}C (50,1 MHz; $\text{DMSO-}d_6$); δ (ppm): 175,90 ($\text{C}=\text{O}$, C-8); 166,00 ($\text{C}=\text{O}$; benzoato); 142,60 (d; $J_{\text{C,P}} = 8,0$ Hz; C-3); 129,32 - 133,97 ($\text{C}_{\text{arilico}}$); 118,54 (d; $J_{\text{C,P}} = 8,6$ Hz; C-4); 98,08 (C-1); 66,33

(C-5); 65,39 (C-6); 64,65 y 64,76 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{O}$ etoxifosforilo); 55,30 (OMe); 29,52 (C-2); 27,38 (C-7); 16,44 y 16,31 (CH_3 , etoxifosforilo);

4.8.8.6 Hidrogenación catalítica de metil 4-C-[*E*-(benciloxicarbonil)metileno]-3-O-(*P*-benciloxi, *P*-etoxifosforil)-6-O-benzoil-2,4-didesoxi- α -D-glicero-hex-2-enopiranosido (34) en presencia de Pd 10 % / C. Obtención de la sal disódica del metil 6-O-benzoil-4-C-[(carboxi)metil]-2,4-didesoxi-3-O-(*P*-etoxi, *P*-oxifosforil)- α -D-hexopiranosido (46).

191 mg (0,31 mmoles) de **34** se disolvieron en 8,0 ml de EtOAc y se agregaron 0,20 ml de Py y 56 mg de Pd 10 % / C. La mezcla se trató bajo atmósfera de H_2 (290 kPa) durante 7 h a temperatura ambiente y con agitación mecánica. Luego de procesar la mezcla de reacción acorde a la metodología descrita en la hidrogenación del compuesto **35**, se logró aislar por ccd preparativa (silicagel, EtOH) un producto de $R_f = 0,20$ (71 mg; 0,15 mmoles; 47 %) que se caracterizó como el derivado tetrahidrogenado correspondiente.

$[\alpha]_D = +90,59^\circ$ ($c = 1,23$; MeOH);

RMN- ^{13}C (50,1 MHz; DMSO-*d*6); δ (ppm): 178,32 ($\underline{\text{C}}=\text{O}$, C-8); 165,44 (C=O; benzoato); 127,22 - 133,32 ($\text{C}_{\text{arilico}}$); 98,07 (C-1); 73,28 (C-3); 66,10 (C-6); 65,09 (C-5); 60,54 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{O}$ etoxifosforilo); 54,52 (OMe); 40,08 (d; $J_{\text{C,P}} = 8,6$ Hz; C-4); 35,11 (C-2); 29,96 (C-7); 16,10 (d; $J_{\text{C,P}} = 7,6$ Hz; CH_3 , etoxifosforilo).

4.8.9 Hidrogenación catalítica homogénea de dienopiranosidos.

4.8.9.1 Obtención de derivados con el grupo HO C-6 libre.

a) Saponificación de metil 6-O-benzoil-2,4-didesoxi-4-C-[E-(metoxicarbonil)metileno]-3-O-dimetoxifosforil- α -D-glicero-hex-2-enopiranosido (28). Obtención de la sal trietilhidrógenoamónica del metil 2,4-didesoxi-4-C-[E-(carboxi)metileno]-3-O-(dimetoxifosforil)- α -D-glicero-hex-2-enopiranosido (47)

491 mg (1,11 mmoles) de 28 se disolvieron en 8 ml de la mezcla¹³⁵ MeOH : H₂O : NEt₃ = 5 : 1 : 1 y se dejó reaccionar a temperatura ambiente, con agitación, bajo atmósfera de N₂ y al resguardo de la luz durante 20 h. Se concentró en evaporador rotatorio codestilando el agua con alícuotas de tolueno y se purificó el residuo por cromatografía en columna de sílicagel (MeOH: H₂O = 9 : 1). El producto mayoritario (186 mg; 0,35 mmoles; 32 %) mostró un R_f = 0,12 (EtOAc: MeOH = 9 : 1), era ópticamente activo y se caracterizó espectroscópicamente como la sal 47.

$[\alpha]_D = + 46,1^\circ$ (c = 0,87; agua).

IR.: ν máx (cm⁻¹): 3620 - 3265 (HO); 2670 - 2490 (NH); 1595 (C=O); 1310 (P=O, fosforilo)

UV. (H₂O) λ máx = 302 nm (ϵ = 560)

RMN-¹H (200,1 MHz; DMSO-*d*₆); δ (ppm): 6,07 (s; 2H; H-1, 7); 5,99 (s; 1H; H-2); 4,27 (m; 1H; H-5); 4,05 (s; 2H; NH, OH); 3,62 (s; 3H; OMe aglicónico); 3,36 (m; 6H; OMe dimetoxifosforilo); 3,31 - 3,45 (m; 2H; H-6, 6'); 3,13 - 3,29 (m; 6H; CH₃CH₂N); 1,04 - 1,20 (m; 9H; CH₃CH₂N).

RMN-¹³C (50,1 MHz; DMSO-*d*₆); δ (ppm): 165,71 (C=O, C-8); 143,86[#] (d; J_{P,C} = 6,2 Hz; C-3); 142,2[#] (d; J_{P,C} = 6,8 Hz; C-4); 115,75 (C-2); 111,05 (C-7); 94,72 (C-1); 68,83 (C-5); 63,84 (C-6); 55,44 (OMe, aglicónico); 53,14 y 52,42 (OMe, dimetoxifosforilo); 45,37 (CH₃CH₂N); 7,48 (CH₃CH₂N).

: las señales pueden intercambiarse.

b) Desbenzoilación de metil 6-O-benzoil-2,4-didesoxi-4-C-[E-(etoxicarbonil)metileno]-3-O-dietoxifosforil- α -D-glicero-hex-2-enopiranosido (30) por metanólisis en presencia de K_2CO_3 . Obtención de metil 2,4-didesoxi-3-O-(dietoxifosforil)-4-C-[E-(metoxicarbonil)metileno]- α -D-glicero-hex-2-enopiranosido (48)

Se llevó a cabo según el método descrito por Plattner¹²³. Una solución de **30** (1,7063 g; 3,52 mmoles) en 85 ml de MeOH seco fue tratada con 454 mg (3,29 mmoles) de K_2CO_3 (anhidro) durante 20 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de N_2 seco y al resguardo de la luz. Luego de neutralizar con resina de intercambio catiónico (Amberlite IR 120, tipo sulfónica, forma protón) se filtró y se concentró el filtrado bajo presión reducida. Por pasaje a través de una corta columna de sílicagel (EtOAc). Se obtuvieron 1,049 g (2,76 mmoles; 78 %) de un sirup de $R_f = 0,50$ (EtOAc) ópticamente activo.

$[\alpha]_D = +46,9^\circ$ ($c = 1,08$; $CHCl_3$).

IR.: ν máx (cm^{-1}): 3200 - 3650 (HO); 1720 (C=O); 1260 (P=O, fosforilo)

RMN- 1H (200,1 MHz; $CDCl_3$); δ (ppm): 6,80 (d; 1H; $J_{2,1} = 6,9$ Hz; H-1); 6,57 (s; 1H; H-7); 6,47 (d; 1H; H-2); 4,59 (m; 1H; H-5); 3,88 - 4,06 (m; 4H; CH_2O dietoxifosforilo); 3,72 (d; 2H; $J_{5,6} = J_{5,6'} = 5,0$ Hz; H-6, 6'); 3,52 (s; 3H; OMe metoxicarbonilo); 3,35 (s; 3H; OMe aglicónico); 2,83 (s; 1H; HO); 1,01 - 1,08 (m; 6H; CH_3 dietoxifosforilo).

RMN- ^{13}C (50,1 MHz; $CDCl_3$); δ (ppm): 165,69 ($C=O$, C-8); 141,61* (d; $J_{C,P} = 6,0$ Hz; C-3); 140,98* (d; $J_{P,C} = 5,0$ Hz; C-4); 117,86 (d; $J_{P,C} = 4,0$ Hz; C-7); 113,48 (C-2); 95,35 (C-1); 68,49 (C-5); 64,95 y 64,92 (CH_2O etoxifosforilo); 64,66 (C-6); 55,16 (OMe aglicónico); 51,69 (OMe metoxicarbonilo); 16,18 y 16,04 (CH_3 , etoxifosforilo).

* Las asignaciones pueden ser intercambiadas.

4.8.9.2 Hidrogenación catalítica de metil 2,4-didesoxi-3-O-(dietoxifosforil)-4-C-[E-(metoxicarbonil)metileno]- α -D-glicero-hex-2-enopiranosido (48).

a) En presencia de tetrafluorborato de [(biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno)(1,4-bis(difenilfosfino)butano)Rodio(I)]. Obtención de metil 2,4-didesoxi-3-O-(dietoxifosforil)-4-C-[(metoxicarbonil)metil]- α -D-*arabino*-hexopiranosido (49) y de su epímero metil 2,4-didesoxi-3-O-(dietoxifosforil)-4-C-[(metoxicarbonil)metil]- α -D-*ribo*-hexopiranosido (50).

En un vial de vidrio provisto de barra de agitación magnética, se pesaron 261 mg (0,71 mmoles) de **48**; luego, bajo atmósfera de N₂ seco (y libre de O₂) se agregaron 44,3 mg (0,058 mmoles; 8,2 % mol relativo a **48**) de tetrafluorborato de [(biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno)(1,4-bis(difenilfosfino)butano)Rodio(I)]. La mezcla se disolvió en 20 ml de CH₂Cl₂ (recién destilado sobre CaH₂ y desgasificado por agitación bajo presión reducida) y se introdujo el vial en un reactor de alta presión diseñado para este fin, de muy bajo volumen muerto y cuyas características se describen en la descripción de métodos generales (parte experimental, sección 4.5). Se purgó el equipo aplicando vacío seguido de inyección de N₂ seco y libre de O₂. Finalmente se inyectó H₂ seco hasta alcanzar una presión inicial de 6514 kPa (aproximadamente 64,3 atm) y se dejó reaccionar con agitación mecánica y a temperatura ambiente durante 6 h. Se separó el catalizador por pasaje de la solución a través de un lecho de silicagel (14 g) eluido con EtOAc (60 ml). El eluato presentó por ccd de alta resolución (silicagel; EtOAc) un único componente mayoritario de R_f = 0,29 que prácticamente no revelaba por irradiación con luz UV (254 y 366 nm) y no se detectó material de partida. Se concentró en rotavapor y se analizó la mezcla por CLAR, empleando una columna de sílica modificada (Nucleosil NH₂ (Knauer) (5 μ m) de 200 x 4 mm) desarrollada con EtOAc 100 % (flujo 1,00 ml/min) y un refractómetro diferencial como detector; el cromatograma se registró con un integrador automático de señales y mostró tres picos con tiempos de retención de 2,31; 2,76 y 5,08 min cuyas áreas respectivas representaban el 4,6; 14,2 y 81,2 %. Esta última fracción mostraba una señal desdoblada y poco resuelta. Bajo las mismas condiciones cromatográficas pero empleando una columna semipreparativa (Nucleosil NH₂ (Knauer) (5 μ m) de 200 x 16 mm) y un flujo de solvente de 2,00 ml/min se logró mejorar la resolución de la señal de área mayoritaria, que presentó dos picos parcialmente superpuestos con tiempo de retención de 47,15 y 51,42 min respectivamente y con áreas del 72,1 y 16,77 %. Se colectó el frente y la cola de la señal separadamente y los componentes se caracterizaron como:

I) metil 2,4-didesoxi-3-O-dietoxifosforil-4-C-[(metoxicarbonil)metil]- α -D-*arabino*-hexopiranosido (**49**) (tiempo de retención de 47,15 min).

$[\alpha]_D = + 103,47^\circ$ ($c = 0,49$; CHCl_3);

Análisis elemental calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{27}\text{O}_9\text{P}$ % C = 45,41; % H = 7,35

encontrado: % C = 45,69; % H = 7,51

IR.: ν máx (cm^{-1}): 3425 (HO); 1730 (C=O, carboximetilo); 1280 (P=O, fosforilo).

RMN- ^1H (200,1 MHz; CDCl_3); δ (ppm): 4,81 (d; 1H; $J_{2,1} = 2,9$ Hz; H-1); 4,42 (o; 1H; $J_{2,3} = 11,3$ Hz, $J_{2,3} = 6,6$ Hz, $J_{3,4} = 11,3$ Hz; $J_{3P} = 4,7$ Hz; H-3); 4,03 (m; 4H; CH_2O etoxilos); 3,78 (ddd; 1H; $J_{5,6} = 2,8$ Hz, $J_{5,6'} = 5,7$ Hz, $J_{4,5} = 11,8$ Hz; H-5); 3,61 (s; 3H; OMe metoxicarbonilo); 3,27 - 3,66 (m; 2H; H-6, 6'); 3,25 (s; 3H; OMe aglicónico); 2,65 (dd; 1H; $J_{4,7'} = 4,0$ Hz, $J_{7,7'} = 16,4$ Hz; H-7'); 2,39 (dd; 1H; $J_{4,7} = 9,6$ Hz; H-7); 2,17 (ddd; 1H; $J_{1,2'} = 2,9$ Hz, $J_{3,2'} = 6,6$ Hz, $J_{2,2'} = 12,5$ Hz; H-2' (α)); 2,11 (o; 1H; H-4); 1,95 (m; 1H; HO); 1,62 (dd; 1H; H-2 (β)); 1,25 (m; 6H; CH_3 etoxilo).

RMN- ^{13}C (50,1 MHz; CDCl_3); δ (ppm): 172,78 (C=O, C-8); 100,09 (C-1); 74,35 (d; $J_{C,P} = 5,5$ Hz; C-3); 69,16 (C-5); 65,32 (C-6); 63,91 (CH_2O etoxifosforilo); 55,13 (OMe, aglicónico); 51,64 (OMe, metoxicarbonilo); 42,97 (d; $J_{C,P} = 7,5$ Hz; C-4); 34,55 (C-2); 31,97 (C-7); 16,22 y 16,10 (CH_3 , etoxifosforilo).

II) metil 2,4-didesoxi-3-O-dietoxifosforil-4-C-[(metoxicarbonil)metil]- α -D-ribo-hexopiranosido (50) (tiempo de retención de 51,42 min).

$[\alpha]_D = + 143,71^\circ$ ($c = 1,62$; CHCl_3);

Análisis elemental calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{27}\text{O}_9\text{P}$ % C = 45,41; % H = 7,35

encontrado: % C = 45,87; % H = 7,70

IR.: ν máx (cm^{-1}): 3475 (HO); 1733 (C=O, carboximetilo); 1290 (P=O, fosforilo).

RMN- ^1H (200,1 MHz; CDCl_3); δ (ppm): 4,89 (ddd; 1H; $J_{2,3} = 4,7$ Hz, $J_{2,3} = 2,0$ Hz, $J_{3P} = 11,7$ Hz; H-3); 4,67 (s; 1H; H-1); 4,08 (m; 4H; CH_2O etoxilos); 3,79 (ddd; 1H; $J_{5,6} = 5,7$ Hz, $J_{5,6'} = 2,8$ Hz, $J_{4,5} = 11,0$ Hz; H-5); 3,58 (s; 3H; OMe metoxicarbonilo); 3,50 - 3,67 (m; 2H; H-6, 6'); 3,28 (s; 3H; OMe aglicónico); 2,67 (dd; 1H; $J_{4,7'} = 4,1$ Hz, $J_{7,7'} = 16,2$ Hz; H-7'); 2,44 (dd; 1H; $J_{4,7} = 1,8$ Hz; H-7); 2,27 (dd; 1H; $J_{2,2'} = 10,5$ Hz; H-2' (α)); 2,22 (m; 1H; H-4); 1,81 (m; 1H; HO); 1,66 (dd; 1H; H-2 (β)); 1,24 (m; 6H; CH_3 etoxilo).

RMN-¹³C (50,1 MHz; CDCl₃); δ (ppm): 172,97 (C=O, C-8); 98,42 (C-1); 71,79 (d; J_{C,P} = 5,1 Hz; C-3); 67,89 (C-5); 66,05 (C-6); 65,86 (CH₂O etoxifosforilo); 55,81 (OMe, aglicónico); 51,63 (OMe, metoxicarbonilo); 40,08 (d; J_{C,P} = 6,3 Hz; C-4); 33,12 (C-2); 30,09 (C-7); 16,92 y 16,70 (CH₃, etoxifosforilo).

b) En dos etapas, por combinación de catalizadores.

i) En presencia de Pd 10 % / C. Obtención de metil 2,4-didesoxi-3-O-(dietoxifosforil)-4-C-[(metoxicarbonil)metil]-α-D-glicero-hex-3-enopiranosido (51).

Una solución de **48** (671 mg; 1,83 mmoles) en 140 ml de EtOAc (grado CLAR) fue agitada en presencia de Pd 10 % / C (822 mg) bajo una presión inicial de H₂ de 224 kPa (2,2 atm) durante 6 h. La mezcla bruta de reacción se filtró y se concentró el filtrado bajo presión reducida. Luego de purificación por pasaje a través de un lecho de sílicagel eluido con EtOAc hexano = 1 1 y concentración de las fracciones correspondientes se obtuvo un jarabe (568 mg; 1,54 mmoles; 84 %) caracterizado como la olefina **51**.

[α]_D = + 3,88° (c = 0,78; CHCl₃);

IR.: ν máx (cm⁻¹): 3450 (HO); 1740 (C=O, carboximetilo); 1270 (P=O, fosforilo).

RMN-¹H (200,1 MHz; CDCl₃); δ (ppm): 5,08 (d; 1H; J_{1,2} = 1,8 Hz; H-1); 4,15 (m; 5H; H-5, CH₂O etoxifosforilo); 3,76 (dd; 1H; J_{5,6'} = 3,3 Hz, J_{6,6'} = 11,8 Hz; H-6'); 3,68 (s; 3H; OMe, metoxicarbonilo); 3,64 (dd; 1H; J_{5,6} = 6,0 Hz; H-6); 3,41 (s; 3H; OMe, aglicónico); 3,39 (d; 1H; J_{7,7'} = 16,2 Hz; H-7'); 3,05 (d; 1H; H-7); 2,59 (dd; 1H; J_{P,2'} = 10,6 Hz, J_{2,2'} = 17,8 Hz; H-2' (α)); 2,31 (dd; 1H; H-2 (β)); 2,02 (s; 1H; HO); 1,33 (m; 6H; CH₃ etoxilo).

RMN-¹³C (50,1 MHz; CDCl₃); δ (ppm): 170,89 (C=O, C-8); 145,58 (d; J_{C,P} = 7,0 Hz; C-3); 114,33 (d; J_{C,P} = 8,0 Hz; C-4); 98,16 (C-1); 67,65 (C-5); 64,66 y 64,55 (CH₂O etoxifosforilo); 62,99 (C-6); 55,73 (OMe, aglicónico); 51,83 (OMe, metoxicarbonilo); 31,24 (C-2); 29,11 (C-7); 16,09 y 15,95 (CH₃, etoxifosforilo).

ii) **Hidrogenación catalítica de metil 2,4-didesoxi-3-O-(dietoxifosforil)-4-C-[(metoxicarbonil)metil]- α -D-glicero-hex-3-enopiranosido (51) en presencia de tetrafluorborato de [(biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno)(1,4-bis(difenilfosfino)butano)Rodio(I)]. Obtención de metil 2,4-didesoxi-3-O-dietoxifosforil-4-C-[(metoxicarbonil)metil]- α -D-ribo-hexopiranosido (50)**

Una solución de **51** (470 mg; 1,27 mmoles) y tetrafluorborato de [(biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno)(1,4-bis(difenilfosfino)butano)Rodio(I)] (75,4 mg; 0,099 mmoles) en 20,0 ml de diclorometano seco y libre de O₂ se presurizó, en reactor para altas presiones, con H₂ seco hasta alcanzar los 7237 kPa (71 atm) y se dejó reaccionar con agitación durante 8 h. Se removió el catalizador por pasaje de la mezcla de reacción a través de un lecho de silicagel, eluyendo otros componentes con EtOAc. El eluato se concentró en rotavapor y se obtuvo un jarabe que por ccd (EtOAc) mostró un único componente de R_f = 0,29 junto con trazas de otros productos no identificados. Los espectros de RMN-¹H y ¹³C del producto bruto de reacción coincidieron con los asignados para metil 3-O-dietoxifosforil-4-C-[(metoxicarbonil)metil]-2,4-didesoxi- α -D-ribo-hexopiranosido (**50**). Luego de purificación a través de una corta columna de silicagel (EtOAc) se obtuvieron 415 mg (1,12 mmoles; 88%) del compuesto **50**.

Resumen

El objetivo central del presente trabajo de tesis fue la síntesis de precursores útiles en la ruta sintética del tromboxano A₂ (TXA₂) ó análogos estructuralmente relacionados, usando como materia prima hidratos de carbono abundantes en la naturaleza.

A partir de D-galactosa se logró la obtención del metil 3-O-benzoil-6-O-(*t*-butildifenil)silil-2-desoxi- α -D-*eritro*-hexopiranosid-4-ulososa (**22**) y del metil 3-O-dietoxifosforil-4-C-[(metoxicarbonil)metil]-2,4-didesoxi- α -D-*ribo*-hexopiranosido (**50**).

El compuesto **22** es un intermediario clave en la ruta sintética de tromboxano B₂ (TXB₂) desarrollada previamente por Hanessian y Lavallee⁴⁰ a partir de D-glucosa, por lo que su obtención representó una síntesis formal de TXB₂. El procedimiento seguido para la obtención del compuesto **22** a partir de metil α -D-galactopiranosido compara favorablemente en rendimiento y simplicidad con la ruta descrita previamente a partir de metil α -D-glucopiranosido.

Por otra parte, el compuesto **50** posee la funcionalidad y estereoquímica presente en la porción heterocíclica de tromboxanos y representa un precursor sintético inmediato de tromboxanos, apto para elongar los apéndices catenarios a través de metodologías descritas en la bibliografía para la síntesis de las cadenas α y ω de prostaglandinas y tromboxanos.

Durante el transcurso del presente trabajo:

- a. Se desarrolló un método suave de desacilación de derivados de hidratos de carbono en medio anhidro, catalizado por aminas terciarias.
- b. Se analizaron condiciones de acilación selectiva en metil α -D-galactopiranosidos.
- c. Se estudió la reacción de Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) en 3,4-enulosas, que sigue un curso "anormal", postulándose un mecanismo basado en el reordenamiento fosfonato-fosfato.
- d. Se analizó la quimioselectividad de la reacción de HWE en diferentes condiciones experimentales
- e. Se estudió la hidrogenación con catálisis heterogénea u homogénea de los sistemas diénicos obtenidos.

En este trabajo de tesis se presentan:

1. Una breve descripción de las propiedades fisiológicas de TXA₂ y diferentes estrategias sintéticas empleadas en su preparación.
2. Una reseña de la aplicación de las reacciones de olefinación de Wittig en el campo de los hidratos de carbono, en particular, la reacción de Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) sobre

enulosas y consideraciones mecanísticas de las reacciones de compuestos carbonílicos con fosforanos y fosfonatos.

3. Una descripción detallada de las reacciones que se realizaron en este trabajo de investigación y la correspondiente discusión de los resultados obtenidos, que se ha dividido en cuatro secciones:

3.1 Síntesis de precursores de tromboxanos a partir de D-glucosa.

3.2 Síntesis de precursores de tromboxanos a partir de D-galactosa.

3.3 Introducción del apéndice catenario a través de reacciones de HWE.

3.4 Hidrogenación de los dienopiranósidos sintetizados.

3.1 Síntesis de precursores de tromboxanos a partir de D-glucosa.

En la primera parte de la tesis se analiza la síntesis de precursores de tromboxanos a partir de D-glucosa. Las alternativas sintéticas de tromboxanos y análogos descritas en literatura demostraron la conveniencia de utilizar hidratos de carbono como material de partida, no sólo por su fácil accesibilidad sino también por partir de sustancias que poseyeran el ciclo tetrahidropirano. El azúcar que se utilizó en todos los casos fue la D-glucosa (la síntesis más reciente se publicó⁴⁹ en el año 1995).

Los trabajos iniciados por Thiem y Fernández Cirelli^{45, 113} permitieron la síntesis del metil 6-O-(*t*-butildifenilsilil)-4-C-[(dimetilcarboxamido)metil]-2,3,4-tridesoxi- α -D-*eritro*-hex-2-enopiranósido que fue empleado en reacciones de epoxidación con el objeto de sintetizar la halohidrina de configuración *altro*, hidrolizar el metilglicósido y finalmente tratar al compuesto resultante bajo las condiciones de la reacción de Mitsunobu para estudiar la factibilidad de formación del sistema 2,6-dioxabicyclo[3.1.1]heptano presente en TXA₂. Sin embargo, la hidrólisis del metilglicósido en la halohidrina *altro* sólo se logró con bajos rendimientos. Estos antecedentes dieron lugar al diseño de una estrategia sintética que preveía la incorporación de un glicósido que pudiera ser fácilmente removido en el paso previo a la ciclización de la halohidrina.

Se planteó un esquema sintético que involucraba la formación de un 1,2-O-metilortoacetato que puede introducirse fácilmente; es muy buen dador de glicosilo; protege simultáneamente los grupos HO de C-2 y hemiacetálico de C-1 y como es estable en medio básico pueden realizarse transformaciones en otros grupos funcionales de la molécula.

Siguiendo este esquema, se obtuvo la 3,4,6-tri-O-acetil-1,2-O-(1-metoxietilidén)- α -D-glucopiranososa (**3**) por tratamiento de bromuro de 2,3,4,6-tetra-O-acetil- α -D-glucopiranosilo

(acetobromoglucosa, **2**) con metanol en presencia de 2,6-lutidina / nitrometano. La acetobromoglucosa se preparó por el método convencional a partir de 1,2,3,4,6-penta-O-acetil- β -D-glucosa (**1**) por tratamiento con HBr / HOAc.

En el paso de desacetilación del compuesto **3** se comprobó que los métodos de transesterificación en medio básico publicados en la bibliografía no resultaban útiles para la obtención de 1,2-O-(1-metoxietilidén)- α -D-glucopiranososa (**4**). En virtud de la elevada labilidad de los ortoésteres a los agentes ácidos, y a la inconveniencia de usar agua, se planteó el uso de aminas terciarias, que podían ser fácilmente removidas por evaporación. Se observó que si se trataba con *N*-metilpirrolidina una solución del compuesto acetilado **3** en metanol absoluto, la desacetilación se completaba en aproximadamente 14 h a temperatura ambiente y el producto desacetilado se obtenía con un aceptable grado de pureza y con altos rendimientos sin necesidad de purificación ya que los otros componentes de la mezcla bruta de reacción se removía por evaporación bajo presión reducida.

Se optimizaron las condiciones de reacción del metanol (en presencia de una amina terciaria) con diversos derivados acetilados de hidratos de carbono. Observamos que la metanólisis a temperatura ambiente (y en ausencia de agua) de los grupos éster era catalizada en forma igualmente efectiva por diferentes aminas terciarias volátiles, tales como trietilamina; *N*-metilpirrolidina y tributilamina. Para los respectivos derivados benzoilados, en cambio, el uso de *N*-metilpirrolidina (NMP) resultó más eficiente ya que los tiempos de reacción eran menores que los observados con las otras bases; sin embargo, la reacción demandaba por lo menos siete días dependiendo del sustrato, por lo que, para fines sintéticos, era necesario reflujar la mezcla de reacción. La mayor actividad catalítica de la *N*-metilpirrolidina no podía ser explicada por diferencias de basicidad; sin embargo el menor impedimento estérico de esta base probablemente le permita actuar como catalizador nucleofílico, además de básico.

La protección selectiva del grupo hidroxilo primario del compuesto **4** con cloruro de trifenilmetilo en piridina no fue exitosa. Se recurrió entonces al uso del cloruro de (*t*-butildifenil)sililo / imidazol / DMF por ser una reacción de protección más rápida. Cuando el compuesto **4** se trató con el reactivo sililante se obtuvo el 6-O-(*t*-butildifenil)silil-1,2-O-(1-metoxietilidén)- α -D-glucopiranososa (**5**) con sólo el 21 % de rendimiento. El producto principal de la reacción (44 % de rendimiento) era el ortoéster tricíclico 6-O-(*t*-butildifenil)silil-1,2,4-O-ortoacetil- α -D-glucopiranososa (**6**) formado por

transesterificación intramolecular, mientras que con el 12 % de rendimiento se formó el ortoacetato tricíclico 1,2,4-O-ortoacetil- α -D-glucopiranososa (7).

El clorhidrato de imidazonio cataliza la ciclización de 4, por lo tanto, aún cuando se emplease una reacción de protección rápida, la competencia con la transesterificación intramolecular hubiera resultado difícil de eliminar.

El inconveniente sintético que representaba la ciclización al ortoéster tricíclico podría evitarse si, previo al paso de protección selectiva del grupo hidroxilo primario del compuesto 4, se glicosidaba la molécula por tratamiento con 2-trimetilsililetanol permutando el orden de la secuencia sintética preestablecida.

Cuando una solución de 3,4,6-tri-O-acetil-1,2-O-(1-metoxietilidén)- α -D-glucopiranososa 3 y de 2-(trimetilsilil)etanol en MeNO₂ se trató con HgBr₂ / TsOH en presencia de tamices moleculares, se obtuvo con 62 % de rendimiento la 3,4,6-tri-O-acetil-1,2-O-[1-(2-trimetilsililetoxi)etilidén]- α -D-glucopiranososa (8), proveniente de una transesterificación en el grupo ortoacetato. En la segunda etapa, el compuesto 8 se disolvió en 1,2-dicloroetano anhidro y se trató con dos equivalentes de 2-(trimetilsilil)etanol en presencia de TsOH / perclorato de lutidonio. Se emplearon diferentes condiciones experimentales, pero aún en condiciones drásticas y en presencia de catalizadores metálicos, no se observó la glicosidación esperada.

Estos resultados adversos predecían una baja probabilidad de lograr la glicosidación del ortoacetato desprotegido 4, que además presentaba una elevada tendencia a la formación del ortoéster tricíclico 7.

Las dificultades que se presentaron en el desarrollo de este esquema lo hicieron poco viable, máxime si se considera que eran los primeros pasos de la secuencia y llevaron a la necesidad de plantear otras alternativas sintéticas.

3.2 Síntesis de precursores de tromboxanos a partir de D-galactosa.

Las rutas sintéticas conocidas de precursores de TXA₂ a partir de hidratos de carbono utilizan D-glucosa como material de partida. Sin embargo la oxidación regioselectiva del grupo hidroxilo en C-4 para generar una 4-ulosa precursora de la porción heterocíclica presente en tromboxano, podía lograrse más eficientemente a partir de D-galactosa teniendo en cuenta la disposición axial de este grupo hidroxilo que permite proteger el resto de los grupos hidroxilos secundarios más reactivos.

Sobre esta base diseñamos una secuencia sintética a partir de metil α -D-galactopiranosido, que no había sido utilizado previamente como material de partida en este tipo de síntesis.

En el esquema planteado, el intermediario clave es la 3-O-benzoil-6-O-(*t*-butildifenil)silil-2-desoxi- α -D-glicero-hex-2-enopiranosid-4-ulosa (**19**). La preparación de este compuesto se llevó a cabo con un rendimiento global del 47 % a partir de metil α -D-galactopiranosido (**10**) a través de una secuencia sintética de tres pasos de reacción que incluía: 6-O-sililación selectiva de **10** y obtención de metil 6-O-(*t*-butildifenil)silil- α -D-galactopiranosido (**11**); 2,3-di-O-benzoilación selectiva de **11** con formación mayoritaria de metil 2,3-di-O-benzoil-6-O-(*t*-butildifenil)silil- α -D-galactopiranosido (**12**); y oxidación de este compuesto para formar **19**.

Con el fin de estudiar el curso estereoquímico de la hidrogenación catalítica heterogénea del doble enlace de C-2, se trató la 3,4-enulosa **19** con H₂ en presencia Pd 10 % soportado sobre carbón. Se obtuvo, con 69 % de rendimiento, la 4-ulosa **22** y además se observó la formación (8 %) del compuesto isómero metil 4-O-benzoil-6-O-(*t*-butildifenil)silil-2-desoxi- α -D-*eritro*-hexopiranosid-3-ulosa (**23**) que podía explicarse en base a una enolización de **22**, facilitada por la disposición del H-3 axial en la conformación ³T₂, seguida de migración O3→O4 del grupo benzoilo y subsiguiente etapa de recetonización, quedando el grupo benzoilo con orientación ecuatorial más favorecida energéticamente. Esta isomerización era catalizada por agentes ácidos (como por ejemplo los grupos ácidos de la sílicagel) como se demostró al obtenerse cuantitativamente **23** cuando se trató la ulosa **22** con ácido trifluoroacético en THF : H₂O = 3 : 2.

A pesar de la isomerización observada en la hidrogenación, la obtención de la 4-ulosa **22** a partir de metil α -D-galactopiranosido compara favorablemente en rendimiento y simplicidad (32 % en cuatro pasos) con el procedimiento descrito por Hanessian y Lavalley⁴⁰ a partir de metil α -D-glucopiranosido (17 % en ocho pasos).

La reactividad de monosacáridos en reacciones de acilación ha sido muy estudiada, sin embargo son muy escasos los estudios sistemáticos de acilaciones selectivas de alquil α -D-galactopiranosidos registrados en la bibliografía. En particular, no se hallaron referencias previas de acetilaciones parciales de metil α -D-galactopiranosido.

La acetilación parcial de **11** se optimizó mediante una técnica elaborada en nuestro laboratorio que empleaba Ac₂O disuelto en MeCN y en presencia de NEt₃. Mediante esta metodología se obtuvo una distribución de productos donde el mayoritario (47 %) era el derivado metil 2,3-di-O-acetil-6-O-(*t*-butildifenil)silil- α -D-galactopiranosido (**14**) y los otros componentes eran: metil 2,3,4-tri-O-acetil-

6-O-(*t*-butildifenil)silil- α -D-galactopiranosido (**15**; 16 %); metil 3,4-di-O-acetil-6-O-(*t*-butildifenil)silil- α -D-galactopiranosido (**16**; 16 %); metil 2-O-acetil-6-O-(*t*-butildifenil)silil- α -D-galactopiranosido (**17**; 7 %) y metil 3-O-acetil-6-O-(*t*-butildifenil)silil- α -D-galactopiranosido (**18**; 7 %).

Con el propósito de analizar la reactividad relativa de los hidroxilos en C-2 y C-3 en metil 6-O-(*t*-butildifenil)silil α -D-galactopiranosido (**11**), se realizaron ensayos de acetilación bajo diferentes condiciones experimentales que en todos los casos empleaban Ac₂O como reactivo y donde se varió la cantidad de agente acetilante, el solvente y la base empleada. Un análisis de las reactividades relativas de los grupos hidroxilos muestra que cuando se empleó 1,4-dioxano : piridina = 9 : 7 la relación hallada era HO C-3 : HO C-2 = 1,4 : 1,0 mientras que cuando se empleó NEt₃ / MeCN la relación fue HO C-3 : HO C-2 = 2,1 : 1,0. Aunque con diferencias, ambos ensayos indicaban una mayor reactividad para el HO C-3; en coincidencia con resultados de la bibliografía que muestran que la esterificación selectiva sobre α y β glicósidos de 4,6-O-bencilidén-D-galactopiranososa se ha encontrado una mayor reactividad para el HO C-3.

El compuesto 2,3-di-O-acetilado **14** fue oxidado con DMSO / Ac₂O para formar la 3,4-enulosa metil 3-O-acetil-6-O-(*t*-butildifenil)silil-2-desoxi- α -D-*glicero*-hex-2-enopiranosid-4-ulosa (**20**) con 46 % de rendimiento.

La hidrogenación catalítica de la enulosa **20** condujo a la formación diastereoselectiva del metil 3-O-acetil-6-O-(*t*-butildifenil)silil-2-desoxi- α -D-*eritro*-hexopiranosid-4-ulosa (**24**) (92 %) y no se observó isomerización de la 4-ulosa formada.

3.3 Introducción del apéndice catenario a través de reacciones de HWE.

Cuando una solución toluénica de la enulosa **19** fue tratada con el enolato del dimetil-(metoxicarbonil)metilfosfonato (generado por tratamiento con KOtBu) se obtuvo con 65 % de rendimiento un producto de estructura inesperada que se caracterizó como metil 6-O-(*t*-butildifenil)silil-3-O-dimetoxifosforil-4-C-[/*i*]-(*metoxicarbonil*)metileno]-2,4-didesoxi- α -D-*glicero*-hex-2-enopiranosido (**25**). La aplicación de la técnica original descrita por Wadsworth y Emmons⁷⁶ (enolato sódico del dimetil(metoxicarbonil)-metilfosfonato generado por reacción con NaH en DME) sobre la enulosa **19** condujo al mismo compuesto **25** pero en forma menos eficiente (32 % de rendimiento) con un 29 % de recuperación del material de partida.

La característica más remarcable de estas reacciones era la ausencia de productos “normales” de olefinación. Las anomalías se manifestaban en dos aspectos:

- 1) La fosforilación del oxígeno enólico en C-3
- 2) La estereoespecificidad observada en la reacción

La incorporación del fosfato fue un hecho del que no se encontraron precedentes en reacciones de este tipo, mostrando que el curso de la reacción no era el habitual. También la estereoespecificidad observada era un resultado anómalo.

Estas circunstancias condujeron a plantear dos alternativas acerca del origen del producto “anormal”:

- 1) Era el resultado de una transformación posterior del producto normal de reacción.
- 2) Era el resultado de un mecanismo independiente que se aparta del habitual en el estado de formación del β -alcoxi-fosfonato.

La segunda hipótesis era más acorde con los resultados observados. Se propuso un esquema mecanístico que da cuenta de la estructura formada.

El primer paso de la reacción sería análogo a la adición de enolatos proquirales a compuestos carbonílicos quirales, donde el ataque del enolato del dimetil-(metoxicarbonil)metilfosfonato tendría lugar, preferentemente, por la cara β (menos impedida) de la molécula para generar un β -alcoxi-fosfonato cuyo oxi-anión se dispone cuasi-coplanar con el grupo benzoiloxi vecino en C-3 favoreciendo la migración O3→O4 del grupo benzoilo vía un intermediario cíclico de cinco miembros y formación de un 3-cetoenolato favorecida por factores termodinámicos (la carga negativa se dispersa en la estructura enólica) y cinéticos. Sin embargo, el proceso de migración del benzoilo es reversible y no explica *per sé* la ausencia completa de producto “normal” de reacción, por lo que era necesario plantear la existencia de algún paso irreversible. El paso clave sería un reordenamiento similar al fosfonato-fosfato, pero en este caso procedería a través de un intermediario de cinco miembros, situación que es particularmente favorable para las sustituciones nucleofílicas en el átomo de fósforo. Finalmente, por una eliminación (del tipo E1cB) de benzoato se formaría el doble enlace exocíclico que menores repulsiones alílicas presenta.

Finalmente, es interesante destacar dos aspectos del mecanismo propuesto. En primer lugar, los procesos en tandem involucrados se explicaron a partir de la formación de un β -alcoxi-fosfonato, de manera que el producto **25** obtenido es una evidencia indirecta de la formación de dicho aducto, conclusión que adquiere mayor relevancia si se considera que la observación directa (ó indirecta) de intermediarios de la reacción de HWE, en general no ha sido posible. En segundo término, la propuesta para la formación de **25**, puede ser aplicada para explicar satisfactoriamente ciertos comportamientos anómalos observados en reacciones de HWE publicados en la bibliografía, lo que le da mayor relevancia a la propuesta formulada.

Cuando la enulosa **19** se trató bajo las mismas condiciones de HWE pero empleando dietil-(etoxicarbonil)metil fosfonato, se obtuvo el metil 6-O-(*t*-butildifenil)silil-3-O-dietoxifosforil-4-C-[/*i*-(etoxicarbonil)metileno]-2,4-didesoxi- α -D-*glicero*-hex-2-enopiranosido (**26**) con un rendimiento del 57 %.

La reacción de HWE sobre la 3,4-enolona **19** seguía un curso “anormal”. Sin embargo, la topología de los productos **25** ó **26** obtenidos se correspondía con la del producto esperado en cuanto a funcionalidad, estereoquímica y conectividad del esqueleto carbonado. Por lo tanto, a los fines del objetivo sintético que se pretendía alcanzar, los productos “anormales” eran igualmente útiles y la única diferencia inmediata residía en el reemplazo de un éster benzoico por otro fosfórico en el grupo enólico endocíclico. Este reemplazo conferiría propiedades químicas diferentes a la molécula, y una primer manifestación de estas propiedades permitía variar ventajosamente el esquema sintético propuesto. Debido a que el éster fosfórico resiste la mayoría de las condiciones de remoción del grupo benzoilo se hacía innecesaria la protección del hidroxilo primario con el grupo (*t*-butildifenil)sililo. Podía usarse como sustrato de la reacción de HWE la enolona metil 3,6-di-O-benzoil-2-desoxi- α -D-*glicero*-hex-2-enopiranosid-4-ulosa (**21**).

Este cambio era favorable ya que implicaba:

- a) Un paso menos de protección selectiva empleando un reactivo costoso.
- b) Los precursores sintéticos del producto de la reacción de HWE (**10**, **13** y **21**), eran cristalinos y fáciles de obtener.
- c) Por otra parte, el éster fosfórico podía ser removido en un intermediario más avanzado de la ruta sintética tendiente a la obtención de tromboxanos ó bien podía ser conservado si el objetivo era la preparación de análogos.

El mismo curso se observó en la reacción de HWE sobre la 3,4-enulosa **21** cuando se emplearon los fosfonoacetatos de metilo ó de etilo, como pudo verificarse en la obtención de los productos metil 6-O-benzoil-3-O-dimetoxifosforil-4-C-[/*i*-(metoxicarbonil)metileno]-2,4-didesoxi- α -D-*glicero*-hex-2-enopiranosido (**28**) y metil 6-O-benzoil-3-O-dietoxifosforil-4-C-[/*i*-(etoxicarbonil)metileno]-2,4-didesoxi- α -D-*glicero*-hex-2-enopiranosido (**30**) respectivamente, como así también cuando se trató a la misma enulosa **21** con la mezcla de bencilfosfonoacetatos **32** de donde se obtuvieron los compuestos metil 6-O-benzoil-3-O-dibenciloxifosforil-4-C-[/*i*-(benciloxicarbonil)metileno]-2,4-didesoxi- α -D-*glicero*-hex-2-enopiranosido (**33**); metil 6-O-benzoil-3-O-(*P*-benciloxi-*P*-etiloxifosforil)-4-C-[/*i*-(benciloxicarbonil)metileno]-2,4-didesoxi- α -D-*glicero*-hex-2-enopiranosido

(34) y metil 6-O-benzoil-3-O-(dietoxifosforil)-4-C-[*l*-(benciloxicarbonil)metileno]-2,4-didesoxi- α -D-glicero-hex-2-enopiranosido (35).

La reacción de HWE fue ensayada bajo una diversidad de sistemas base-solvente y en ese estudio se pudo verificar que la quimioselectividad de la adición dependía fuertemente del metal asociado al enolato y del solvente usado, factores determinantes de la reactividad de los enolatos. De este modo se comprobó que los enolatos de potasio disueltos en tolueno eran muy reactivos y siempre daban adición 1,2 (obtención de los compuestos 25, 26 y 28) pero si el catión litio estaba presente, el enolato (disuelto en acetonitrilo) no reaccionaba. Cuando el catión era sodio se observaba adición 1,2 si el solvente tenía propiedades quelantes (formación de 28 en presencia de DMF ó de 30, 33, 34 y 35 en presencia de DME) pero la adición era mayoritariamente conjugada ó 1,4 (Michael) si el solvente era tolueno; así, cuando la enulosa 21 disuelta en este solvente se trató con el enolato sódico del trietilfosfonoacetato, se obtuvo con 61 % de rendimiento la metil 4,6-di-O-benzoil-2-C-[(1-dietoxifosforil-1-etoxicarbonil)metil]-2-desoxi- α -D-arabino-hexopiranosid-3-ulosa (31) y con tan solo el 30 % se formó el producto 30. La adición conjugada del fosfonato enólico sobre la enulosa 21 por la cara opuesta al grupo metoxilo anomérico, seguida de migración O3→O4 del grupo benzoilo, explican la formación de un enolato en C-3 que retoniza y forma el producto 31 con el grupo benzoiloxi ecuatorialmente orientado en C-4 y el grupo oxo en C-3.

Son muy escasos los antecedentes bibliográficos que muestren la adición conjugada de reactivos de HWE a aldehídos ó cetonas $\alpha\beta$ insaturados ya que el ataque 1,2 compite, por lo general, favorablemente. Para explicar este comportamiento se consideró la estructura de los enolatos en solución, cuyo isómero principal es el que presenta geometría *Z* y actúa como ligando bidentado del catión. Si los enolatos *Z* eran observados desde la óptica de los complejos de coordinación podía inferirse que aquellos factores que afectaban la estabilidad de dichos complejos necesariamente se reflejarían en la reactividad de los mismos.

El poder quelante de los metales alcalinos, como es sabido, decrece con el aumento del radio iónico por lo que era previsible que el quelato sódico tuviese una estabilidad intermedia entre las correspondientes a los cationes Li^+ y K^+ , y por lo tanto el enolato correspondiente debía mostrar una reactividad también intermedia. En presencia de un solvente sin capacidad de solvatar cationes (tolueno), el enolato sería un ligando fuertemente unido al metal, con elevado carácter oxianiónico, por lo que su reactividad sería menor y por lo tanto mostraría mayor tendencia a la adición conjugada. En cambio, en presencia de un solvente secuestrante (DMF, DME), el enolato tiene

mayor carácter carbaniónico resultando más nucleofílico y por lo tanto más reactivo, mostrando mayor tendencia a la adición 1,2. Cuanto mayor densidad de carga negativa posea un átomo de carbono, mayor es la frecuencia de resonancia de dicho núcleo, desplazándose la absorción de radiofrecuencia hacia campos altos. Experimentalmente observamos que en el espectro de RMN-¹³C (C₆D₆) del enolato sódico del dietil (etoxicarbonil)fosfonato, el desplazamiento del C-1 era de 40,68 ppm; valor intermedio entre los desplazamientos de 41,1 y 39 ppm observados para los enolatos de Li⁺ (no reactivos) y K⁺ (muy reactivos) respectivamente en presencia de THF³⁵⁰. Este dato espectroscópico coincidía con la correlación enunciada antes.

Sin embargo, la adición 1,4 también podía darse si el enolato reactante tenía geometría *E*, como fuera atribuido a la formación del compuesto de adición conjugada metil 4,6-di-O-benzoil-3-O-dimetoxifosforil-2-C-[(metoxicarbonil)metil]-2-desoxi- α -D-*treo*-hex-3-enopiranosido (**29**), que se obtuvo con 7 % de rendimiento cuando se trató la enulosa **21** con el enolato sódico del trimetilfosfonoacetato disuelto en DMF; además del compuesto de adición 1,2 **28** que se obtuvo con 56 % de rendimiento. En favor de esta hipótesis se encontró experimentalmente que en el espectro de RMN-¹H del enolato sódico del trimetilfosfonoacetato medido en DMF-*d*₇, la relación de áreas de las señales de los H-1 para los enolatos *Z* : *E* resultó aproximadamente igual a 10,8 : 1,0 relación que se correlacionaba muy bien con la relación molar obtenida para los productos de adición 1,2 y adición 1,4 (relación molar **28** : **29** = 8,2 : 1,0) hallada gravimétricamente. La quimioselectividad del enolato *E* para dar adición 1,4 se atribuyó a su mayor impedimento estérico.

El mecanismo de formación del compuesto **29** era análogo al descrito para el compuesto **31**, la diferencia era que en este caso el enolato en C-3 intermediario había sufrido fosforilación intramolecular *via* el reordenamiento fosfonato-fosfato con formación de una especie intermediaria de cinco miembros, en forma totalmente análoga a la discutida previamente en la formación del compuesto **25**.

Cabe mencionar que la migración de benzoilo de O3 hacia O4 parecía ser un comportamiento muy espontáneo en 3-O-benzoil-hexopiranosid-4-ulosas como se vio en la formación de los compuestos **23**; **29** y en **31**.

3.4 Hidrogenación de los dienopiranosidos sintetizados.

La hidrogenación catalítica diastereoselectiva de los dienopiranosidos resultantes de la reacción de HWE permitiría introducir en forma simultánea los centros quirales en los C-3 y C-4 del anillo piranósico (correspondientes a los C-9 y C-8 en la numeración de prostaglandinas). Con este fin se

realizaron una diversidad de ensayos de reacciones de hidrogenación de los dienopiranosidos empleando, en un primer estudio, catalizadores heterogéneos.

Cuando el compuesto **25** se trató con H₂ en presencia de Pd 10 % / C se obtuvo, con 77 % de rendimiento, el derivado de hidrogenación parcial metil 6-O-(*t*-butildifenil)silil-3-O-(dimetoxifosforil)-4-C-[(metoxicarbonil)metil]-2,4-didesoxi- α -D-*glicero*-hex-3-enopiranosido (**36**); donde la posición del doble enlace olefinico necesariamente proviene de un proceso de migración. El mismo compuesto **36** se obtuvo por hidrogenación catalítica de **25** en presencia del catalizador de Pearlman (Pd(OH)₂ 20 % / C) ó de Ni de Raney (grado de actividad W-7) en metanol. Sin embargo, en presencia de fuerte exceso de Ni(Ra) W-7 se obtenían dos productos caracterizados como el de hidrogenación parcial **36** (44 % de rendimiento) además del tetrahidrogenado de configuración *lixo* (25 % de rendimiento) metil 6-O-(*t*-butildifenil)silil-3-O-(dimetoxifosforil)-4-C-[(metoxicarbonil)metil]-2,4-didesoxi- α -D-*lixo*-hexopiranosido (**37**).

Esta serie de resultados revelaban que la hidrogenación catalítica heterogénea de **25** no conducía al producto tetrahidrogenado con configuración *ribo* esperado. En particular, el último ensayo descrito mostró que la adición *syn* completa de H₂ se producía por la cara α de la molécula, *a priori* la de mayor impedimento estérico para generar el derivado de configuración *lixo*. En caso de no observar diastereoselección facial durante la hidrogenación, el esquema sintético contemplaba la posibilidad de remover el grupo protector (*t*-butildifenil)sililo en HO C-6 y mejorar el estereocontrol debido a la inducción asimétrica ejercida por el grupo hidroxilo primario.

Con este fin, el compuesto **25** disuelto en THF seco se trató con nBu₄NF en THF, pero sólo se obtuvo con 16 % de rendimiento el derivado desililado metil 3-O-dimetoxifosforil-4-C-[(*i*-metoxicarbonil)metileno]-2,4-didesoxi- α -D-*glicero*-hex-2-enopiranosido (**38**). La obtención de este compuesto se mejoró considerablemente cuando se empleó un reactivo desarrollado y preparado durante el presente trabajo de tesis y que consistía en la mezcla anhidra de fluoruro de 2,6-lutidonio y nBu₄NF en nitrometano; con este procedimiento se alcanzaron rendimientos de hasta el 38 %.

Sin embargo, cuando el producto desililado se trató con Ni(Ra) W-7, se obtuvo un único compuesto que se caracterizó como el derivado parcialmente hidrogenado metil 3-O-(dimetoxifosforil)-4-C-[(metoxicarbonil)metil]-2,4-didesoxi- α -D-*glicero*-hex-3-enopiranosido (**39**)

Cuando una solución de **28** fue expuesta bajo una presión de H₂ de aproximadamente 42 atm en presencia de Pd 10 % / C sólo se obtuvo el producto de reducción parcial e isomerización metil 6-O-benzoil-3-O-(dimetoxifosforil)-4-C-[(metoxicarbonil)metil]-2,4-didesoxi- α -D-*glicero*-hex-3-enopiranosido (**40**).

La obtención del derivado parcialmente hidrogenado **40** permitió concluir acerca de tres aspectos de la química de la hidrogenación de los sistemas diénicos en investigación:

1) La velocidad de migración del doble enlace era superior a la de hidrogenación, aún cuando se saturó el catalizador con hidrógeno.

2) El doble enlace endocíclico tetrasustituído era muy poco reactivo ante la adición de hidrógeno catalizada por una superficie metálica, aún cuando la presión de H₂ de trabajo alcanzó las 42 atmósferas.

3) El enlace Me₂O₃—PC-3 del vinil fosfato presente no sufrió hidrogenólisis bajo ninguna circunstancia.

Cuando se trató una solución de **28** en HOAc glacial con el catalizador de Pearlman se obtuvo el dihidropirano 2-(S)-benzoiloximetil-2,5-dihidro-4-dimetoxifosforiloxi-3-metoxicarbonil metil-2-H-pirano (**41**) con 71 % de rendimiento. Este ensayo mostró la mayor tendencia a la hidrogenólisis del enlace C-1-OMe en lugar del enlace C-3-OPO₃Me₂ correspondiente al fosfato vinílico. En contraste, el dietilfosfato vinílico presente en el compuesto **30** mostraba una elevada tendencia a sufrir hidrogenólisis; así por tratamiento de este compuesto con H₂ en presencia del catalizador de Pearlman se obtuvo un único compuesto mayoritario (68 %) caracterizado como el hidroderivado metil 6-O-benzoil-3-O-(dietoxifosforil)-4-C-[(etoxicarbonil)metil]-2,4-didesoxi- α -D-glicero-hex-3-enopiranósido (**42**). Sin embargo, empleando Ni(Ra) W-7 como catalizador, se obtuvo una mezcla de productos donde el producto mayoritario resultó ser **42** (54 %) y el producto era la mezcla de compuestos metil 6-O-benzoil-4-C-[(etoxicarbonil)metil]-2,3,4-tridesoxi- α -D-eritro-hexopiranósido (**43**) y su epímero α -D-*treo* (**44**) provenientes de la hidrogenólisis del grupo fosforilo y la hidrogenación completa del sistema diénico, que había transcurrido con el 35 % de rendimiento.

Resultaba muy llamativo que el grupo dimetoxifosforiloxi presente en los compuestos **25**, **38** y **28** resistió condiciones de hidrogenación muy enérgicas (presiones de H₂ de hasta 42 atm; uso de HOAc glacial y Ni(Ra) W-7 prehidrogenado), sin que se observara su remoción.

Las causas que originaban las diferencias de reactividad frente a la hidrogenólisis entre los alquenilfosfatos de etilo ó de metilo no resultaban inmediatas. Sin embargo, en todos los ejemplos bibliográficos encontrados de hidrogenólisis de vinilfosfatos aparecía el grupo dietoxifosforilo.

La hidrogenólisis de bencil ésteres carboxílicos¹³¹ ó fosfóricos¹³² catalizadas por Pd / C es un procedimiento bien establecido, en el que se libera tolueno y el ácido correspondiente. Esta propiedad del grupo bencilo llevó a diseñar una serie de ensayos de hidrogenación catalítica heterogénea de los dienopiranósidos **34** y **35** que poseen uno ó más grupos bencilos susceptibles de ser removidos

durante la hidrogenación. El objetivo de estos ensayos era el estudio del efecto que causaría sobre la hidrogenación la generación *in situ* de una carga negativa localizada en por lo menos un sustituyente ácido del sistema diénico. Se observó que la hidrogenación del compuesto **35** procedió en forma incompleta y se formó el derivado parcialmente hidrogenado metil 6-O-benzoil-3-O-(dietoxifosforil)-4-C-[(carboxi)metil]-2,4-didesoxi- α -D-glicero-hex-3-enopiranosido (**45**) (procesado como sal sódica). En cambio la hidrogenación del compuesto **34** procedió en forma completa, por lo que se caracterizó al producto como el derivado tetrahidrogenado metil 6-O-benzoil-3-O-(*P*-etoxi-*P*-oxifosforil)-4-C-[(carboxi)metil]-2,4-didesoxi- α -D-hexopiranosido (**46**) (procesado como sal sódica).

La importancia de este resultado era que evidenciaba, una vez más, que el ataque al sistema diénico se iniciaba en el doble enlace endocíclico de C-2 y que si la adición de H₂ se completaba no tenía lugar la migración del doble enlace exocíclico de C-4 (y la formación del producto de hidrogenación parcial). El desarrollo de una carga negativa en el éster fosfórico aumentaría la haptofilicidad del doble enlace endocíclico y permitiría que la eliminación reductiva sea más rápida que la isomerización.

Durante el transcurso de esta investigación se pusieron en evidencia comportamientos desventajosos que suelen presentar los catalizadores heterogéneos de hidrogenación. Entre esos comportamientos, se observaron los siguientes:

1) Migración del doble enlace olefínico, en la formación de los derivados parcialmente hidrogenados **36**, **39**, **40**, **41**, **42** y **45**.

2) Dificil predicción de la estereoquímica, como por ejemplo en la formación del derivado tetrahidrogenado de configuración *lixo* **37** y de la mezcla de diasterómeros **43** y **44**.

3) Pérdida de quimioselectividad de la hidrogenación observada en la formación de productos de hidrogenólisis como por ejemplo la obtención del dihidropirano **41** en presencia de Pd(OH)₂ / HOAc y la mezcla de diasterómeros **43** y **44** cuando se empleó Ni (Ra).

4) Ineficiencia en la hidrogenación de olefinas tetrasustituídas, ejemplificada en la inercia mostrada por los derivados parcialmente hidrogenados citados en el ítem 1).

Podía concluirse que el término “heterogéneo” para los catalizadores metálicos no sólo se debía al sistema coloidal que implicaba su uso, sino también al comportamiento químico, producto de la heterogeneidad de la superficie metálica.

El catalizador de Brown⁴¹⁰ es la especie catiónica Rh(DIPHOS-4)⁺ y ha sido empleado satisfactoriamente en la hidrogenación de sistemas cíclicos y acíclicos donde la catálisis heterogénea era impracticable.

A fin de disponer del dienopiranosido con el grupo hidroxilo primario libre (y apto para coordinarse al catalizador) se ensayó la desbenzoilación del compuesto **30** por tratamiento con solución de K₂CO₃ en MeOH seco. Se obtuvo el derivado metil 3-O-(dietoxifosforil)-4-C-[/*L*-(carboximetil)metileno]-2,4-didesoxi- α -D-*glicero*-hex-2-enopiranosido (**48**) con un rendimiento del 78 %.

Por hidrogenación del compuesto **48** en presencia del catalizador de Brown y bajo una presión inicial de H₂ de aproximadamente 64,3 atm (la reacción se llevó a cabo en un reactor de alta presión diseñado para este fin, de muy bajo volumen muerto y cuyas características se describen en la descripción de métodos generales de la parte experimental) se obtuvieron los compuestos metil 3-O-(dietoxifosforil)-4-C-[(metoxicarbonil)metil]- α -D-*arabino*-hexopiranosido (**49**) y metil 3-O-(dietoxifosforil)-4-C-[(metoxicarbonil)metil]- α -D-*ribo*-hexopiranosido (**50**) en porcentajes respectivos del 72 y 17 %, cuantificados por integración de picos en CLAP.

La formación del derivado *ribo* (**50**) se correspondía con el comportamiento esperado de adición *syn* de H₂ por la cara que posee al grupo hidroxilo estereodirector; sin embargo la formación del isómero *arabino* (**49**) mostraba que la estereoquímica de la adición en el enlace endocíclico de C-2 del sustrato había tenido lugar en forma opuesta a la esperada. Es muy probable que el grupo metoxilo del C-anomérico haya sido director del curso estereoquímico inesperado; en tal caso se justificaría la adición *syn* de H₂ por la cara α de la molécula, que sería la expuesta en la esfera de coordinación del rodio.

Una alternativa tendiente a evitar el efecto director del grupo metoxilo aglicónico era alejar el doble enlace endocíclico de C-2 del centro anomérico. Esta posibilidad era experimentalmente inmediata si se empleaba como sustrato de la reacción el dihidroderivado metil 3-O-(dietoxifosforil)-4-C-[(etoxicarbonil)metil]-2,4-didesoxi- α -D-*glicero*-hex-3-enopiranosido (**51**) correspondiente; en ese caso el doble enlace endocíclico de C-3 presentaba en sus dos posiciones homoalílicas C-1 y C-6 los sustituyentes OMe aglicónico y HO respectivamente. Debido a la posición análoga de los posibles grupos estereodirectores, era de esperar que prevalezca la acción de aquel que mayor afinidad presente con el rodio, en este caso el grupo HO, y por lo tanto la *syn* adición de H₂ por la cara β de la molécula. La realización de este ensayo también era alentada por las distancias interatómicas mínimas

medidas en una estructura de mínima energía simulada para este sustrato por cálculo semiempírico de optimización geométrica (programa PM3).

El compuesto **51** se obtuvo con un 84 % de rendimiento luego del tratamiento con H₂ de una solución de **48** en presencia de Pd 10 % / C.

Cuando el sustrato **51** fue tratado con el catalizador de Brown bajo una presión inicial de H₂ de 71 atm, se observó un único producto mayoritario cuyos espectros de RMN-¹H y ¹³C coincidieron con los asignados para el derivado *ribo* **50**. El producto se obtuvo con 88 % de rendimiento.

El buen rendimiento obtenido en la preparación del compuesto **50** en forma enantioméricamente pura, hace del mismo un intermediario adecuado para la síntesis de TXA₂ y análogos estructuralmente relacionados.

Los compuestos :

| | | | | | | | | | | |
|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| 5 | 6 | 8 | 11 | 12 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 |
| 20 | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 | 28 | 29 | 30 | 31 | 32 |
| 33 | 34 | 35 | 36 | 37 | 38 | 39 | 40 | 41 | 42 | 43 |
| 44 | 45 | 46 | 47 | 48 | 49 | 50 | 51 | | | |

no han sido descriptos en la literatura.

4. Parte experimental de la labor realizada.

5. Anexo I. Estructura de los compuestos no descriptos previamente en la literatura.

6. Anexo II. Espectros de RMN de compuestos significativos descriptos en el presente trabajo.

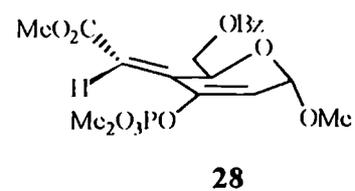
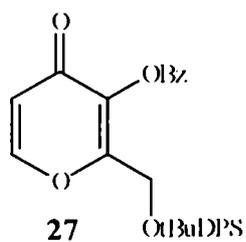
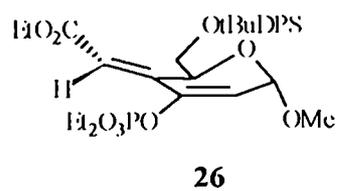
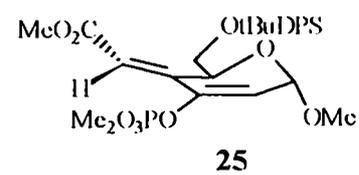
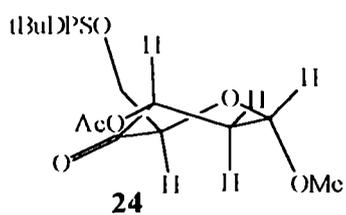
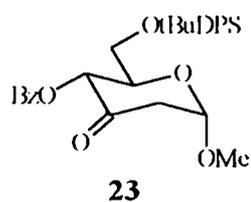
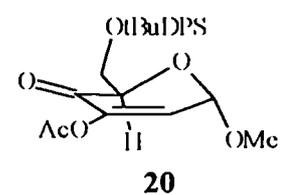
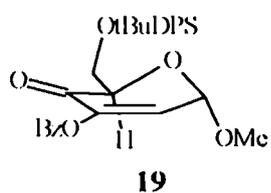
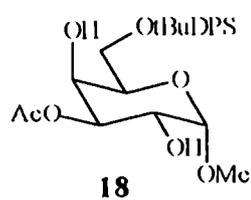
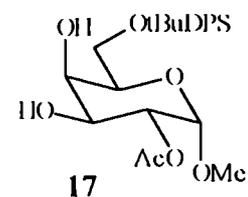
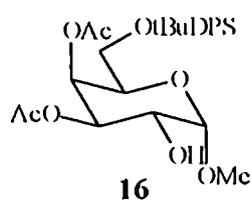
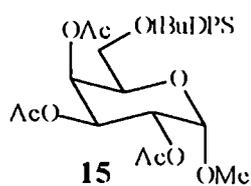
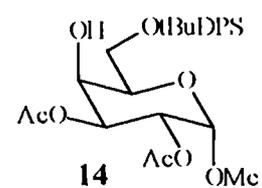
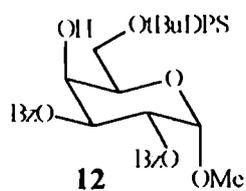
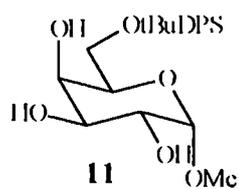
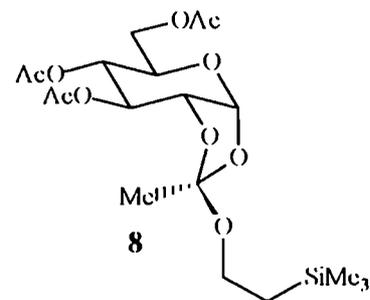
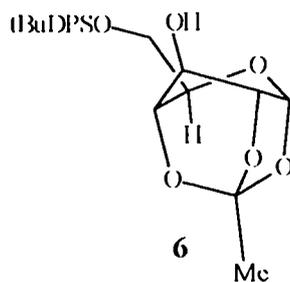
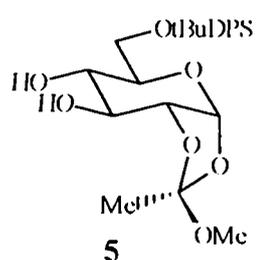
Parte de este trabajo de tesis dio lugar a las siguientes publicaciones:

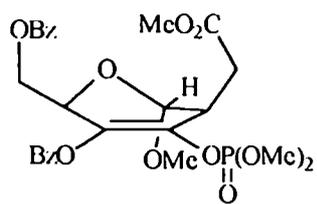
1.- "Amine-induced deacylation of carbohydrate derivatives under anhydrous conditions",
O. Moradei, S. Leit, C. du Mortier, A. Fernández Cirelli and J. Thiem,
J. Carbohydr. Chem. **12**, 13 (1993)

2.- "Simple Stereocontrolled Synthesis of methyl-2-deoxy-D-*erythro*-hexopyranos-4-ulosos, Thromboxane B₂ (TXB₂) precursors from Galactose".
O. Moradei, C. du Mortier, A. Fernández Cirelli and J. Thiem.
J. Carbohydr. Chem., **14**, 525 (1995)

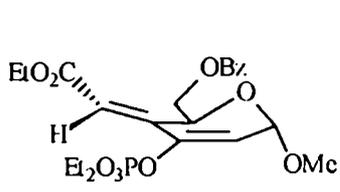
Anexo I

Estructura de los compuestos obtenidos, no descritos en la literatura:

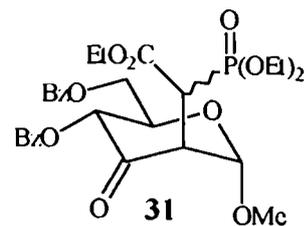




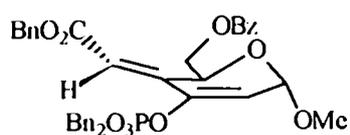
29



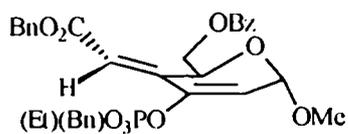
30



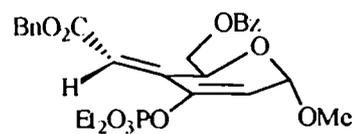
31



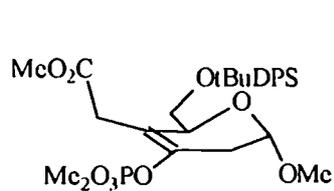
33



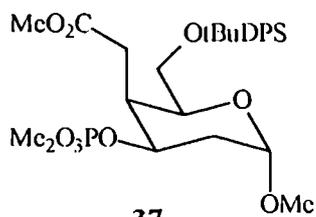
34



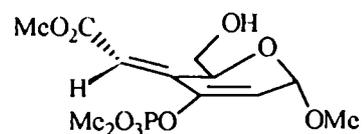
35



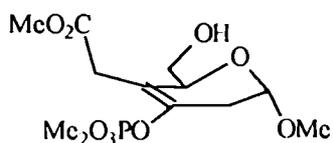
36



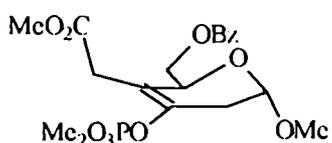
37



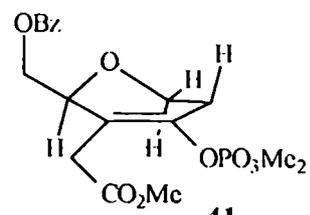
38



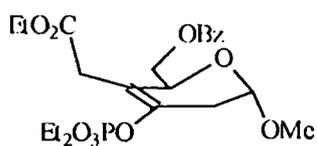
39



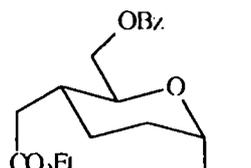
40



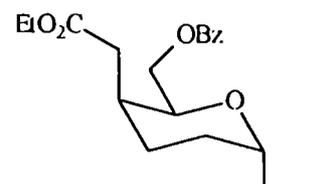
41



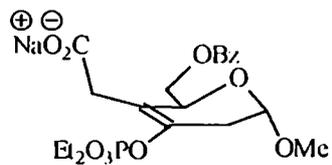
42



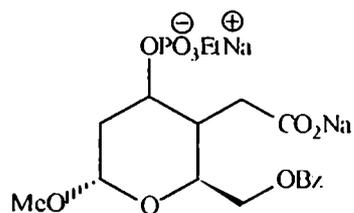
43



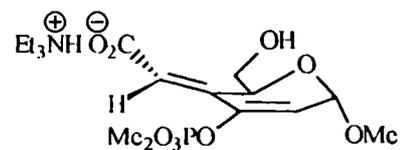
44



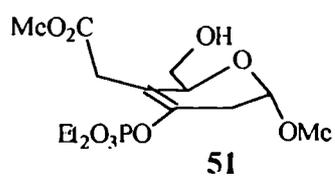
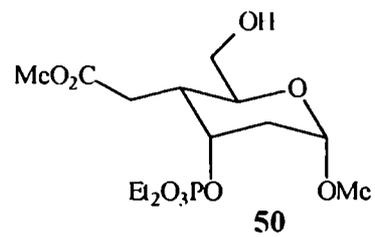
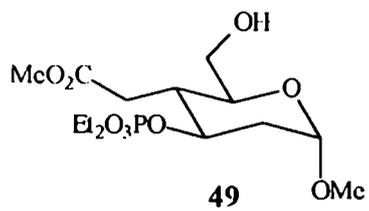
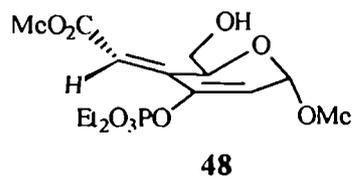
45



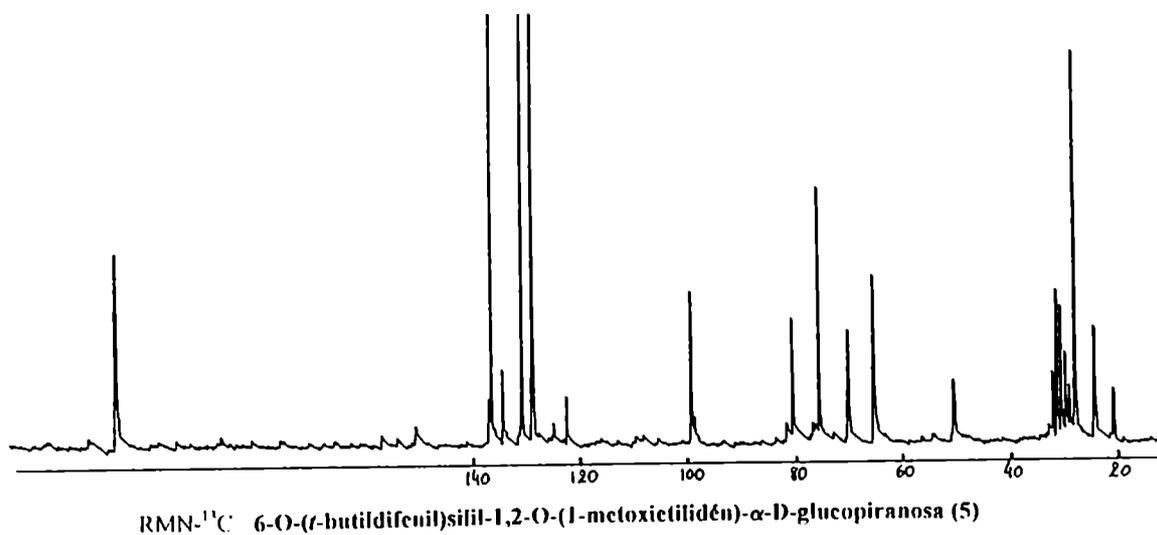
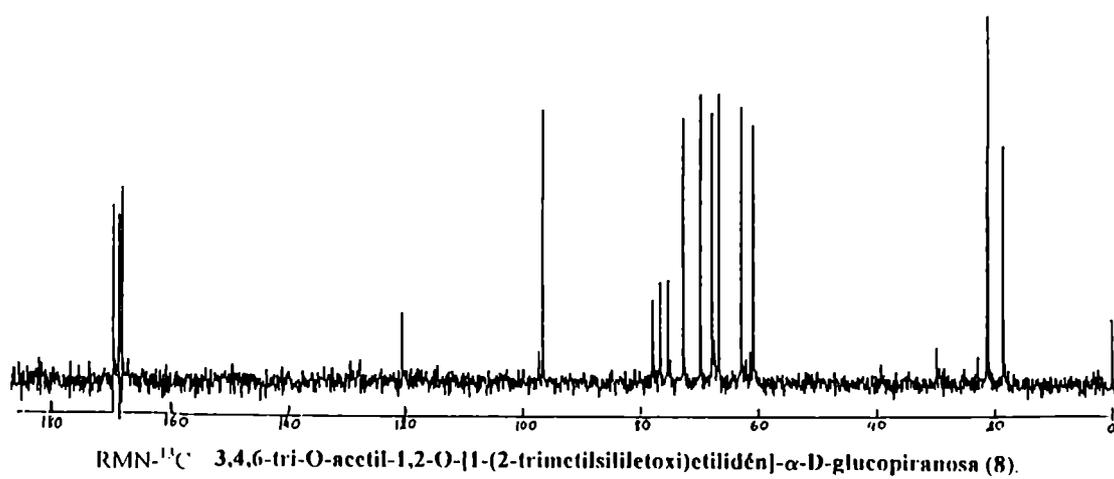
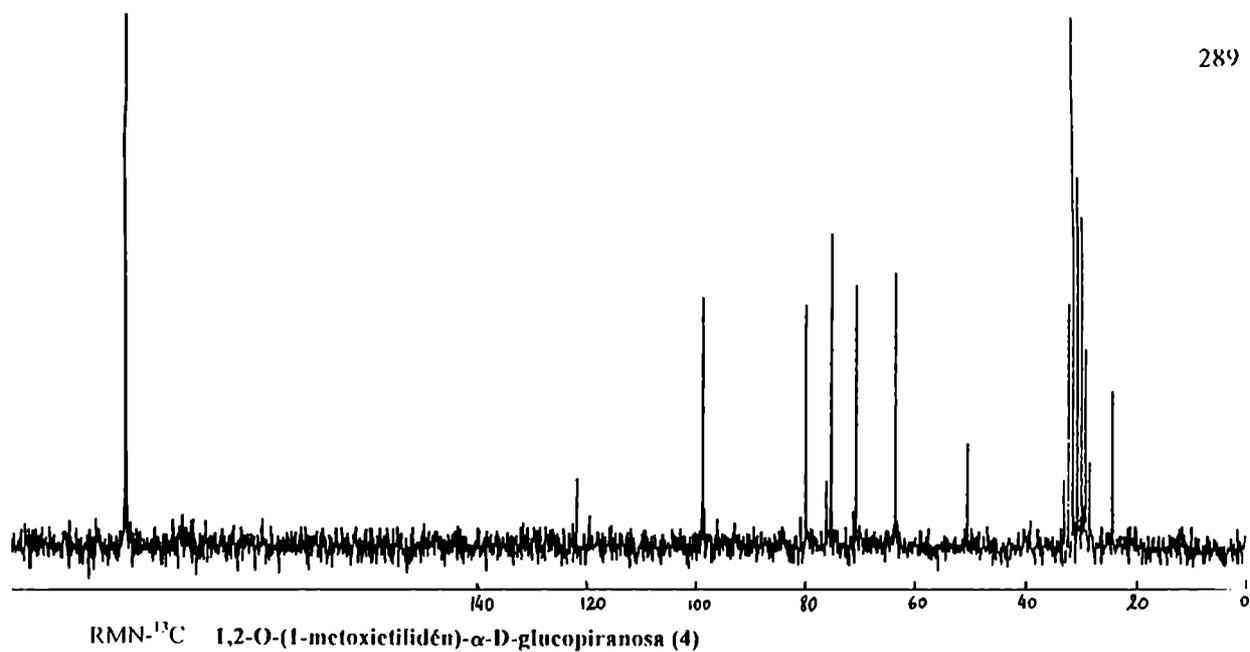
46

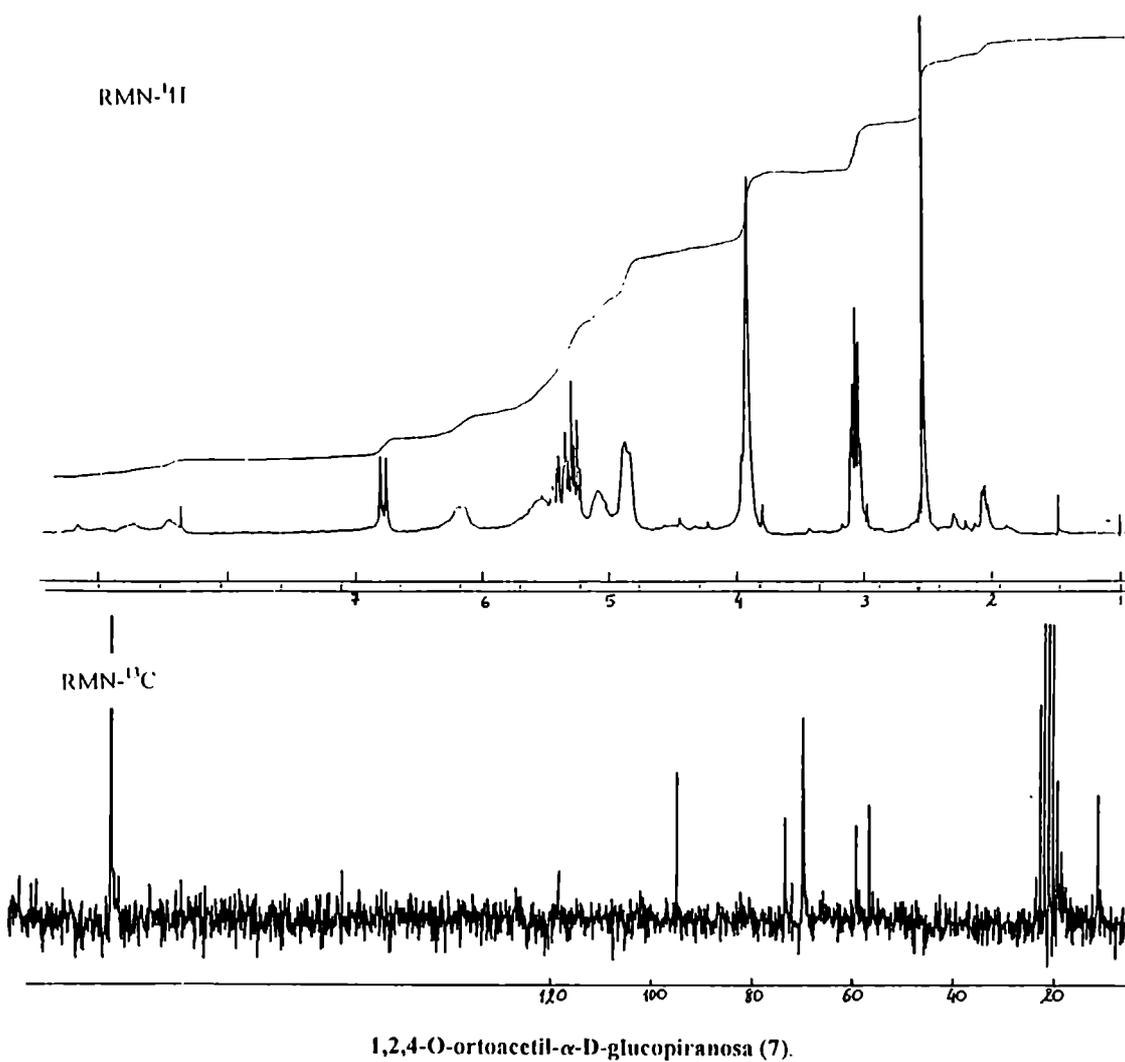
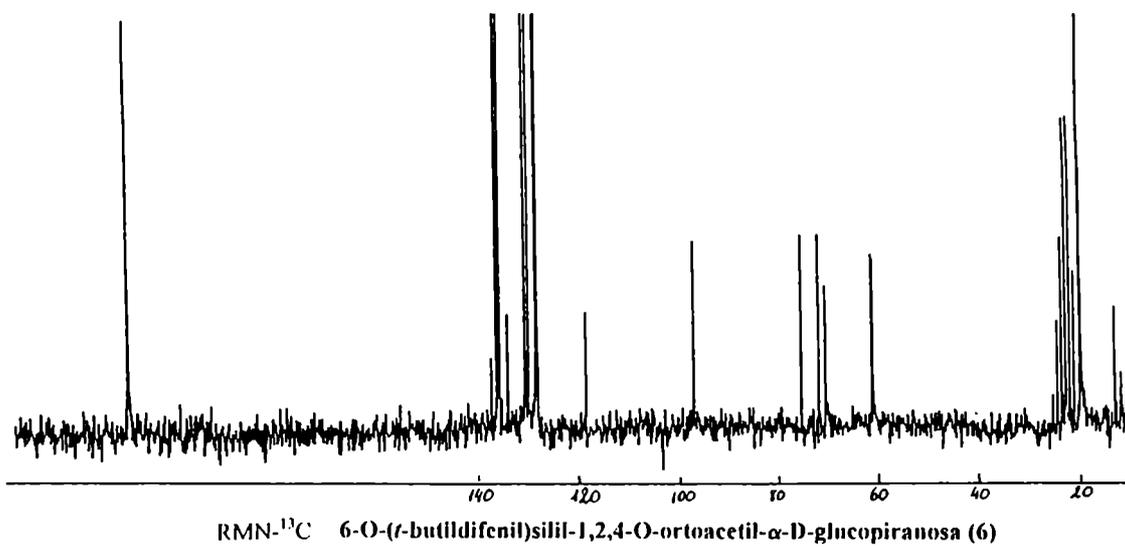


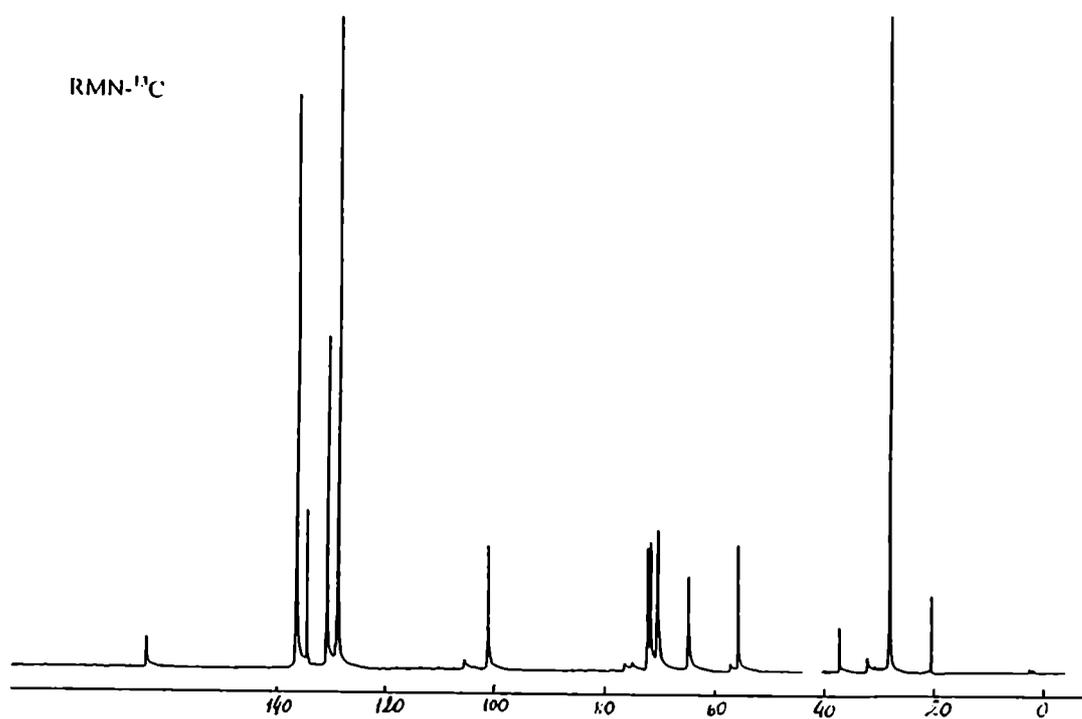
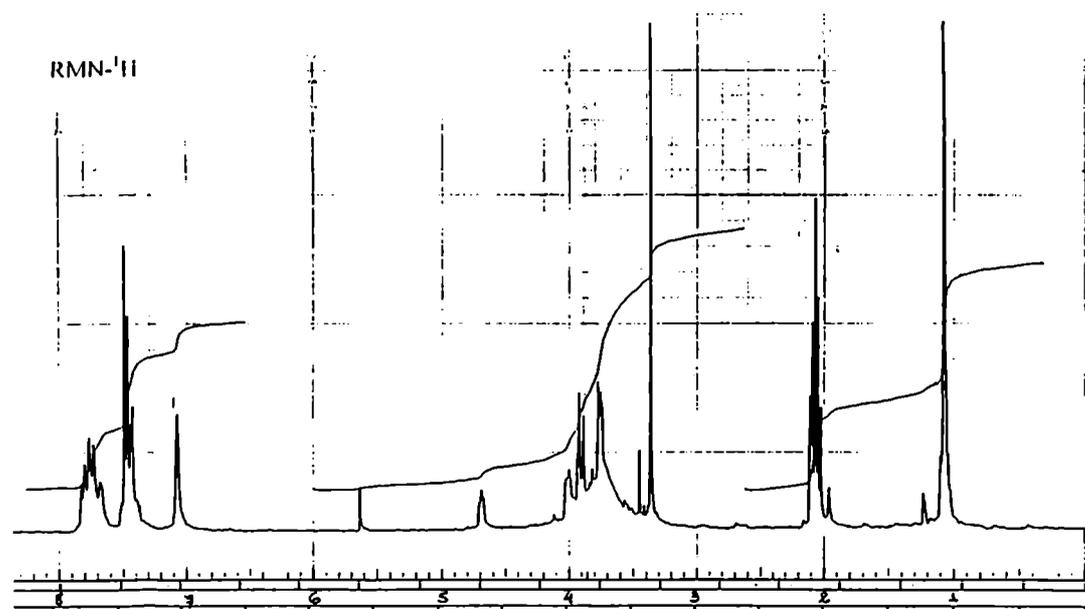
47



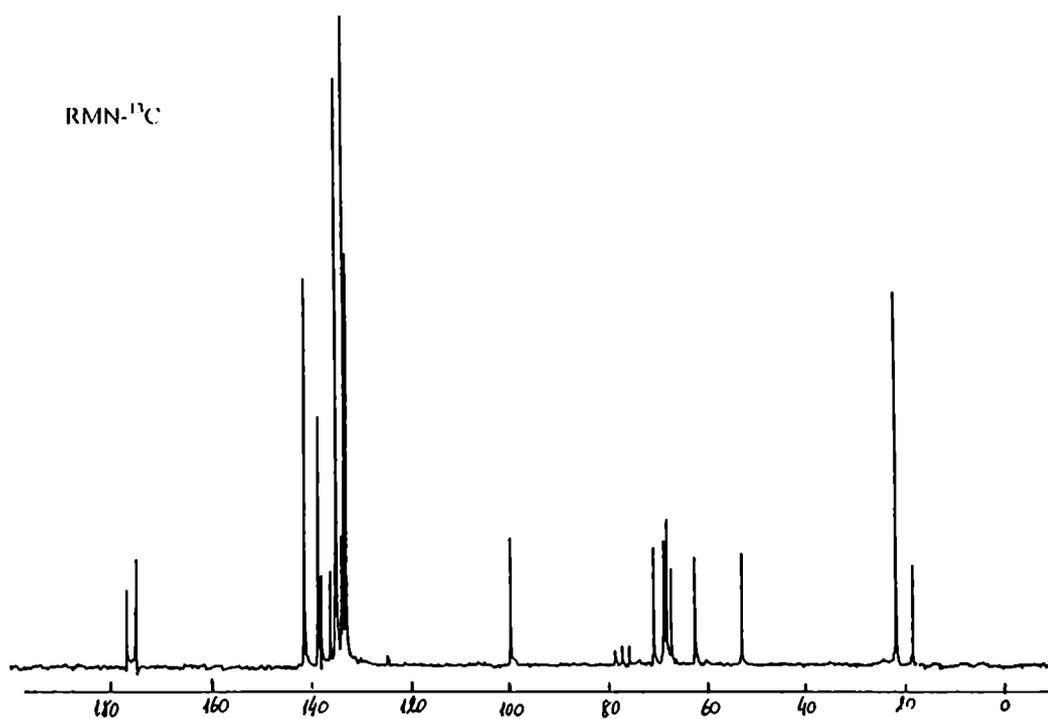
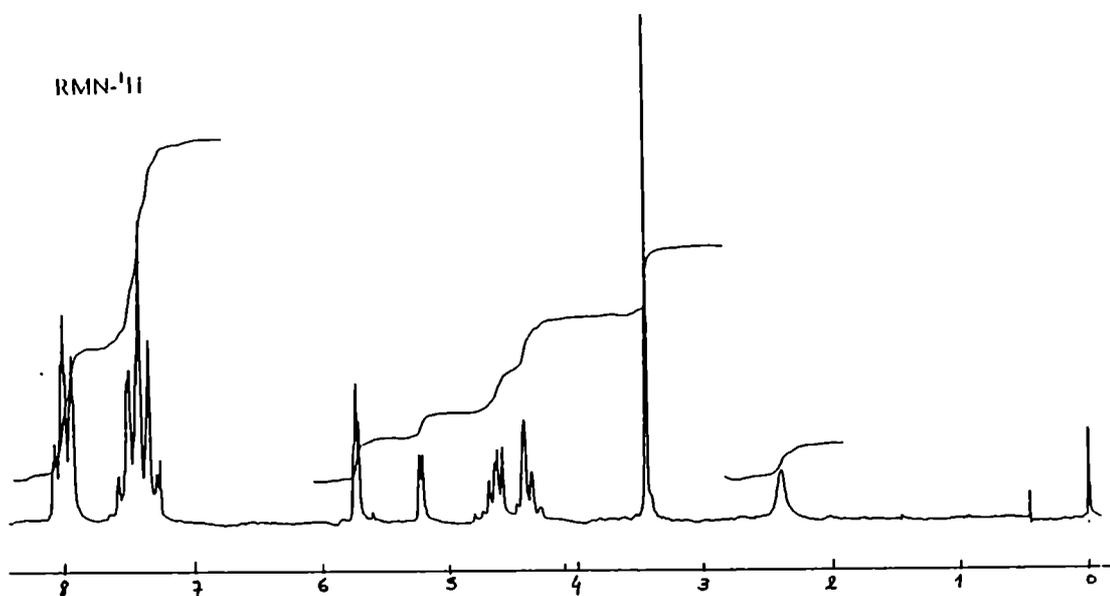
Anexo II



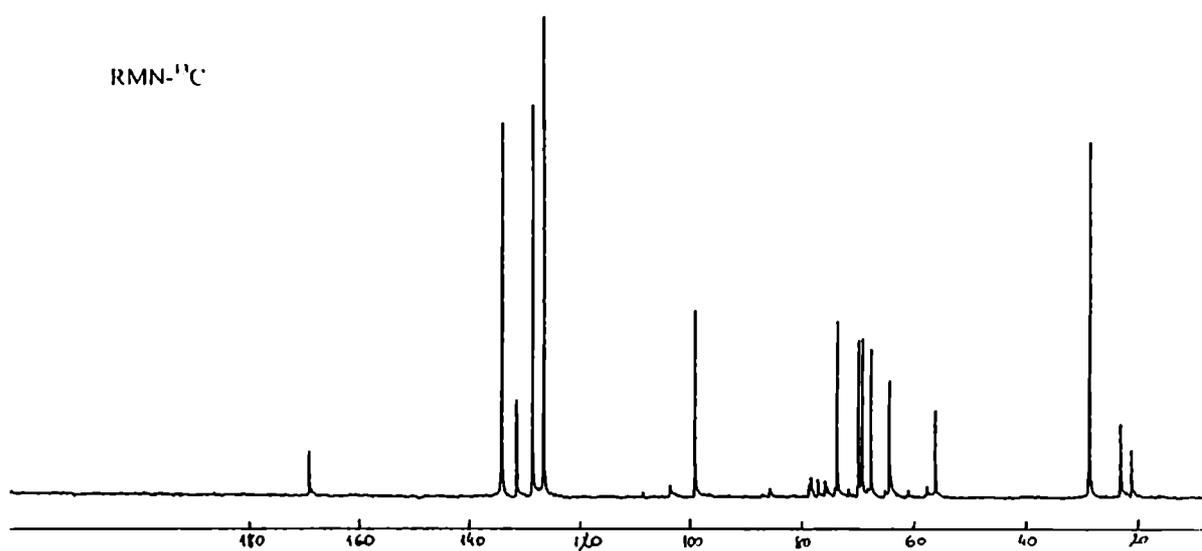
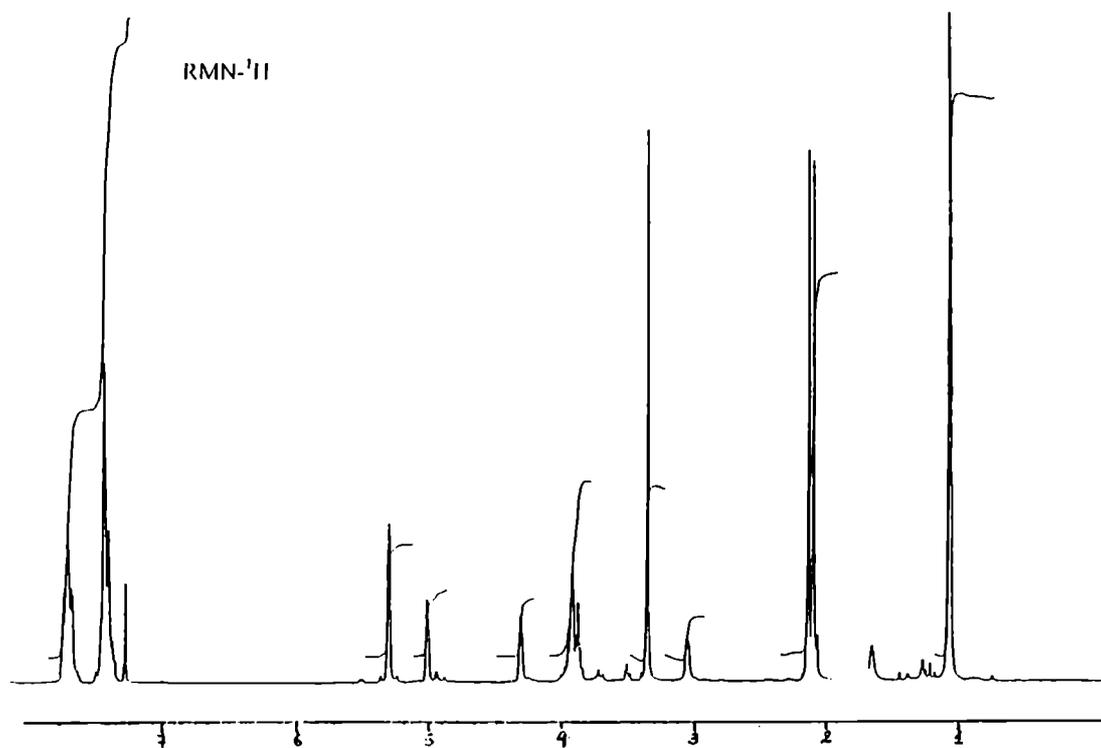




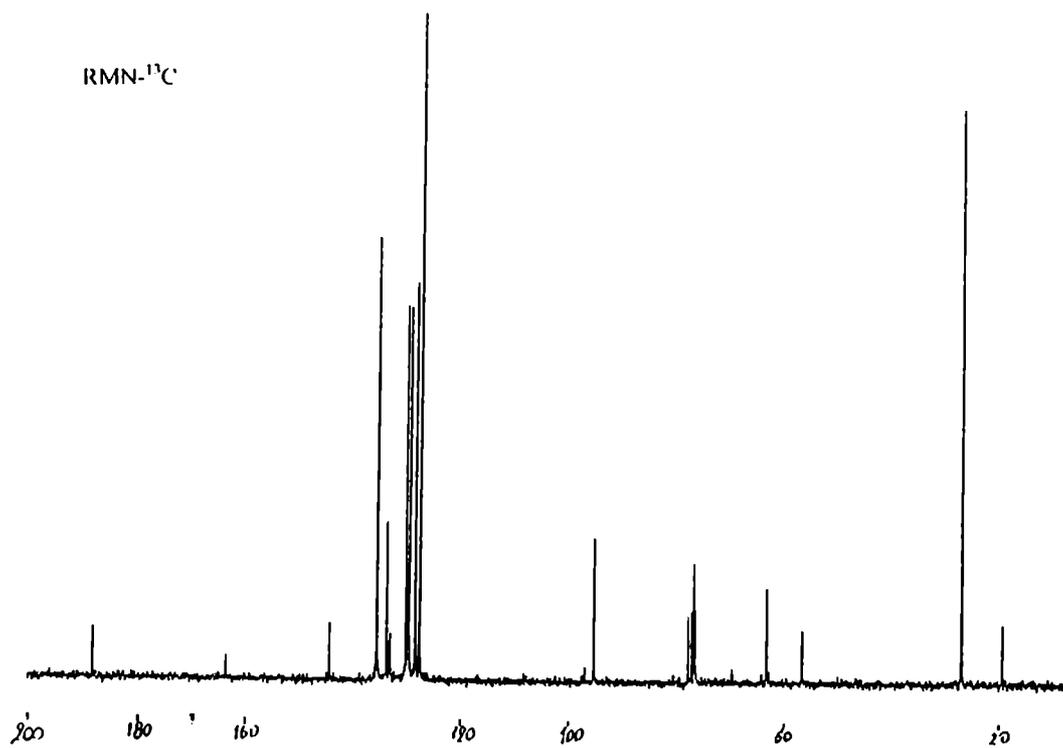
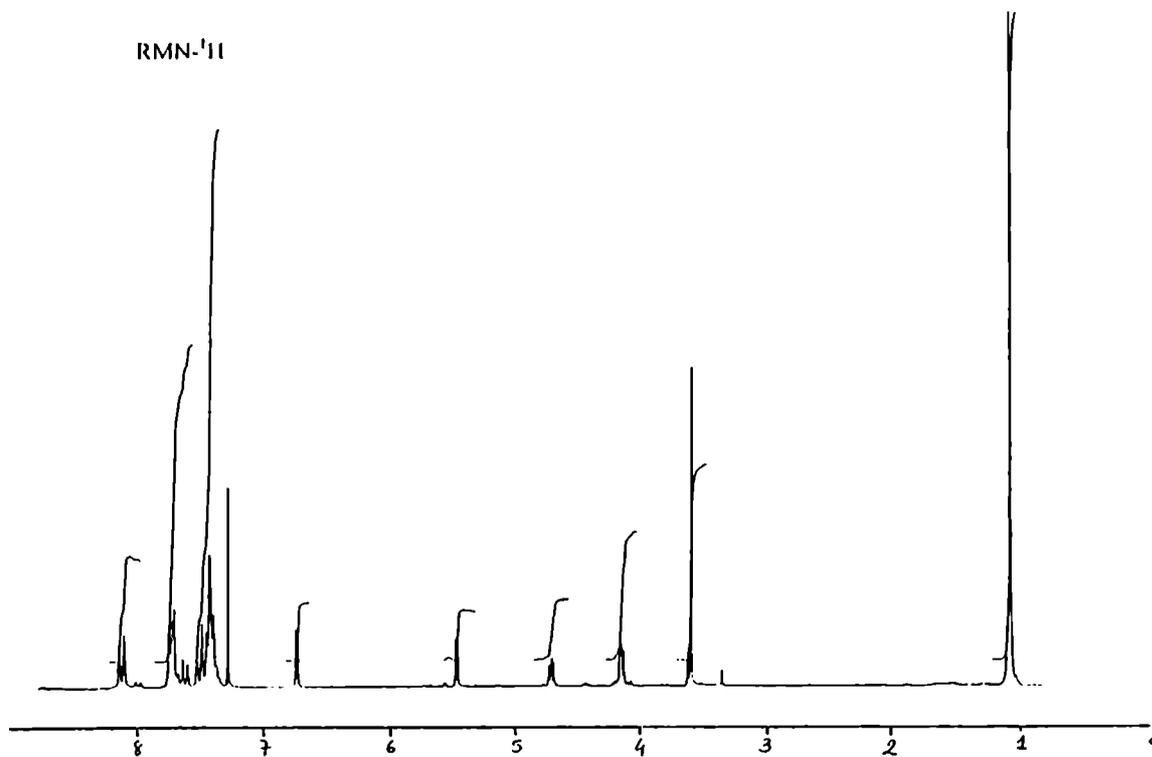
metil 6-O-(*t*-butildifenil)silil- α -D-galactopiranosido (11).



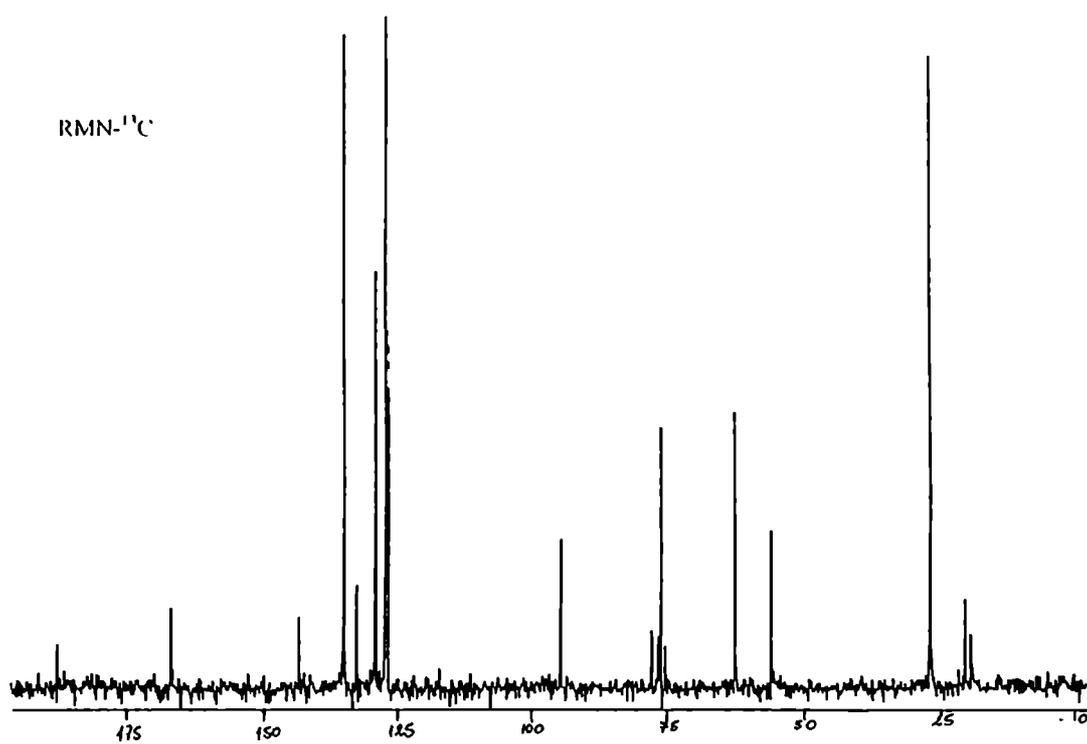
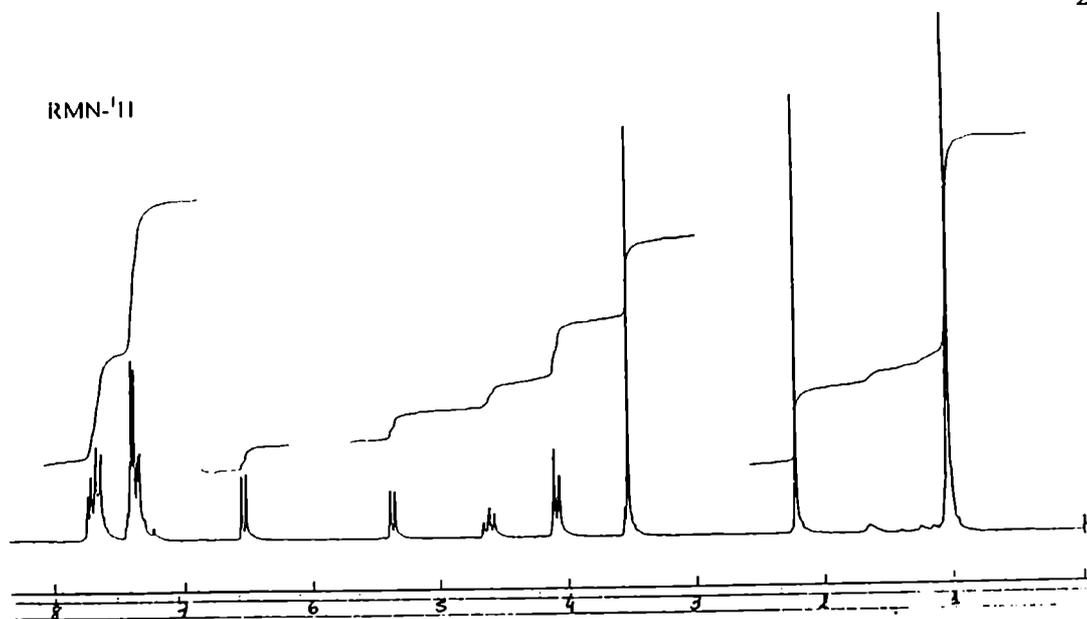
metil 2,3-di-O-benzoil-6-O-(*t*-butildifenil)silil- α -D-galactopiranosido (12).



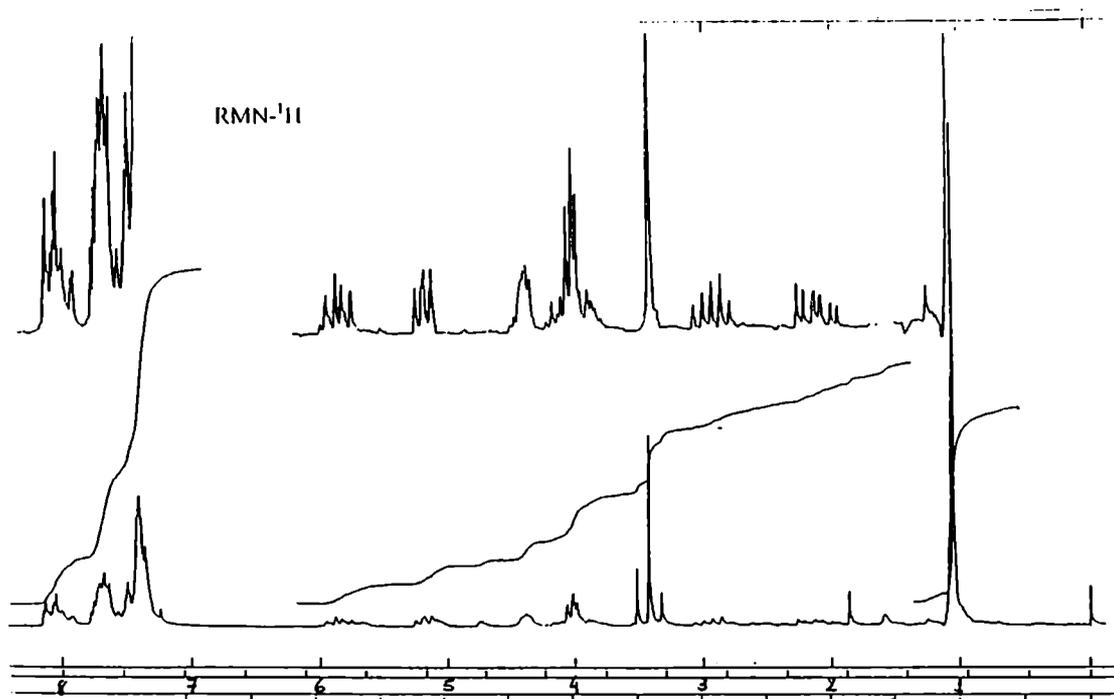
metil 2,3-di-O-acetil-6-O-(*t*-butildifenil)silil- α -D-galactopiranosido (14).



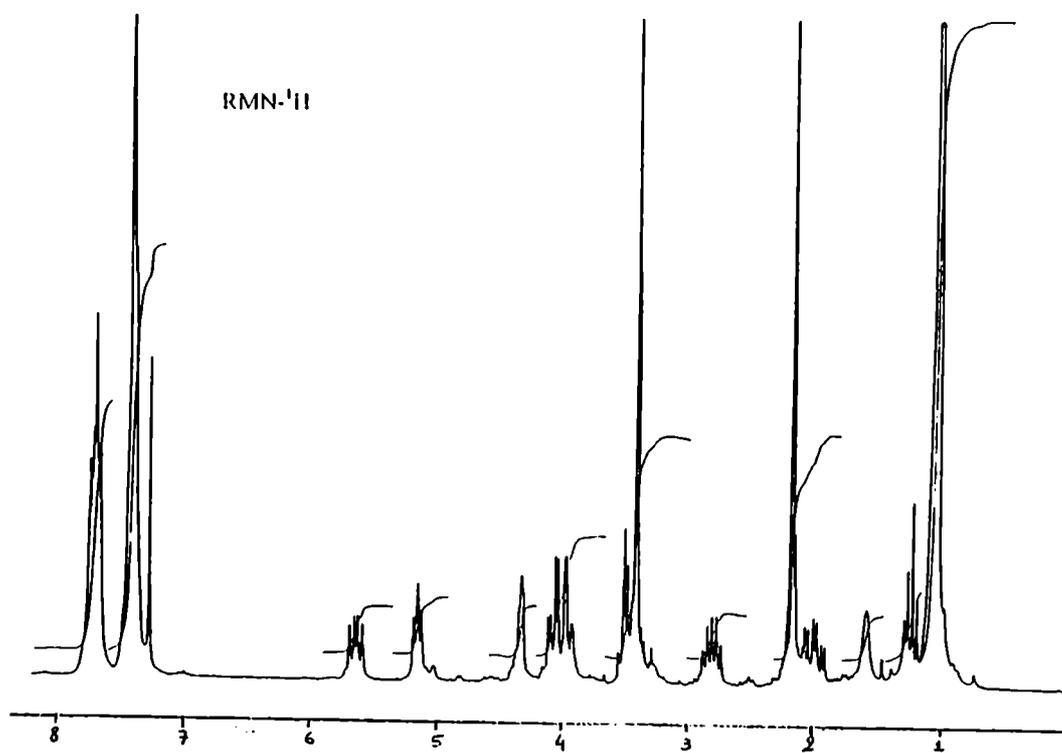
metil 3-O-benzoil-6-O-(*t*-butildifenil)silil-2-desoxi- α -D-glicero-hex-2-enopiranosid-4-ulosa (19).



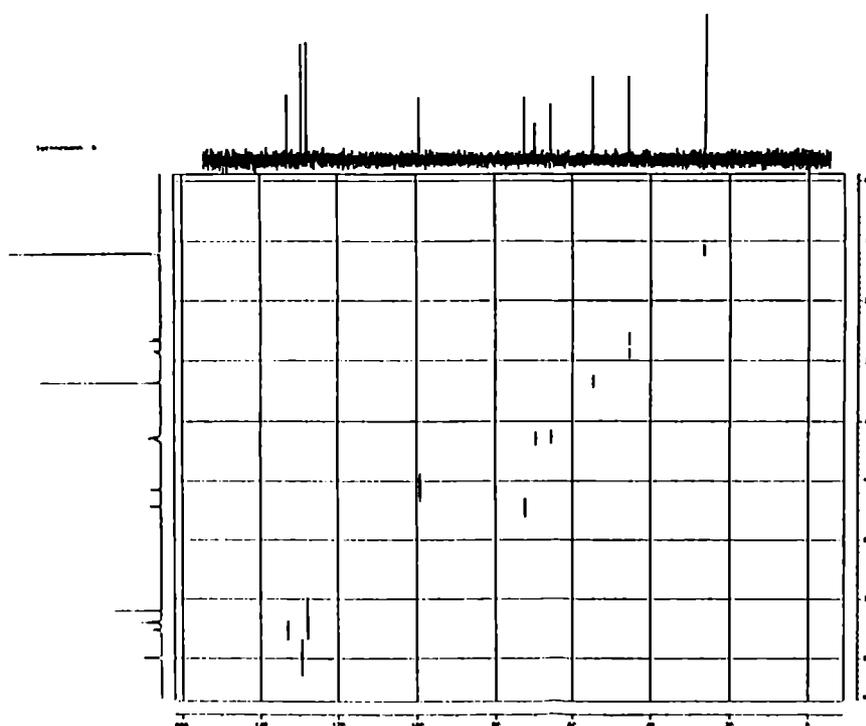
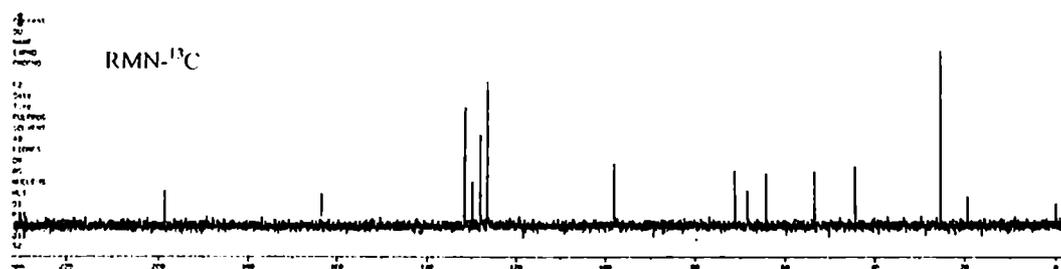
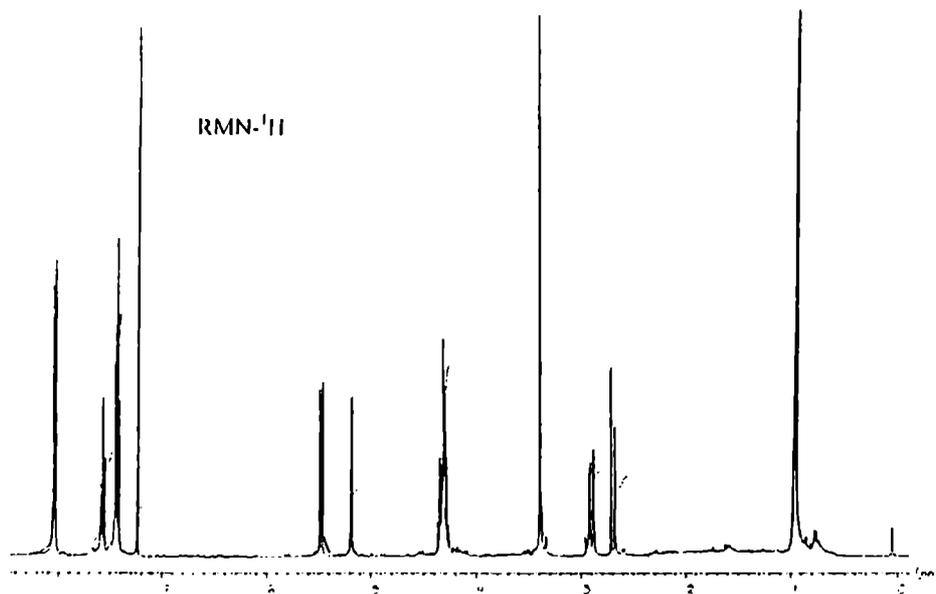
metil 3-O-acetil-6-O-(*t*-butildifenil)silil-2-desoksi- α -D-glicero-hex-2-enopiranosid-4-ulosid (20).



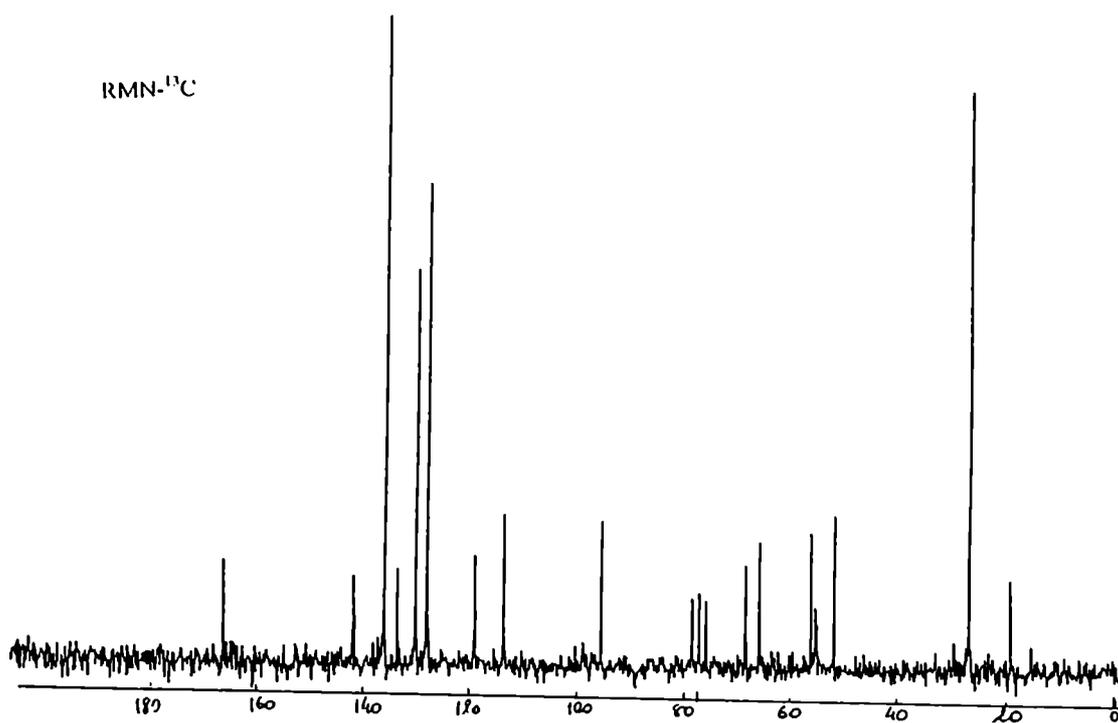
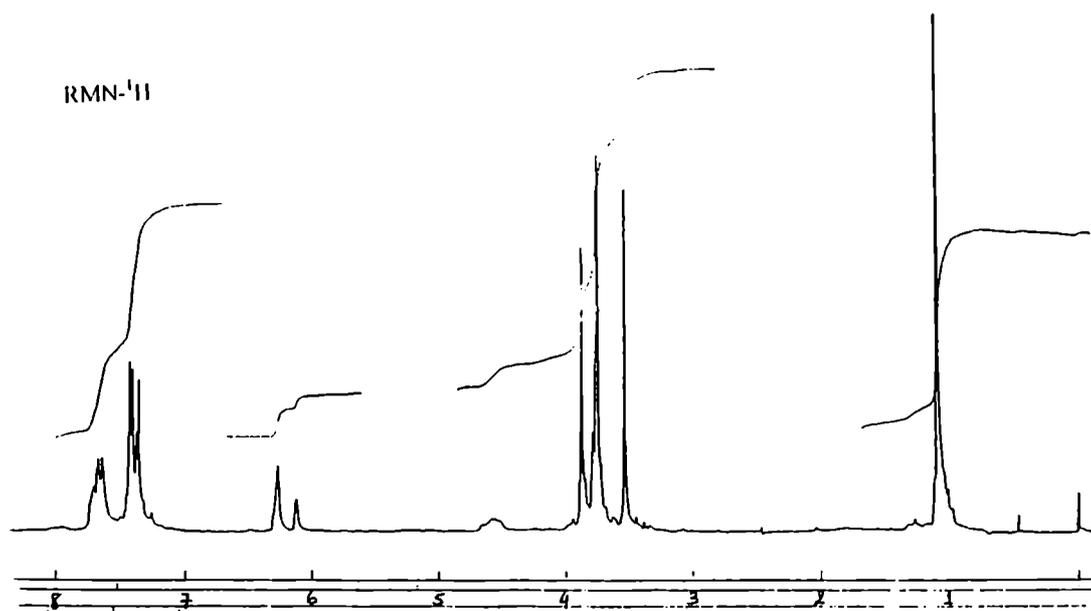
metil 3-O-benzoil-6-O-(*t*-butildifenil)silil-2-desoksi- α -D-*eritro*-hexopiranosid-4- ulosa (22).



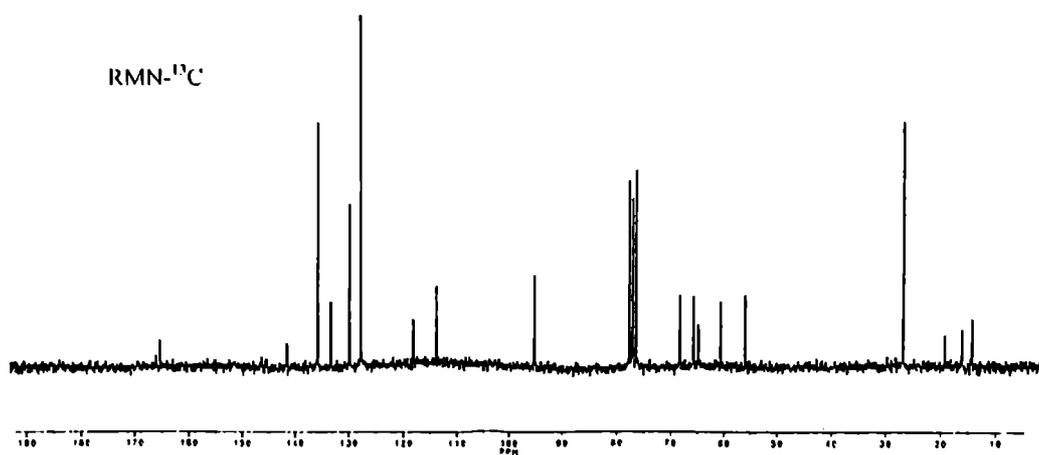
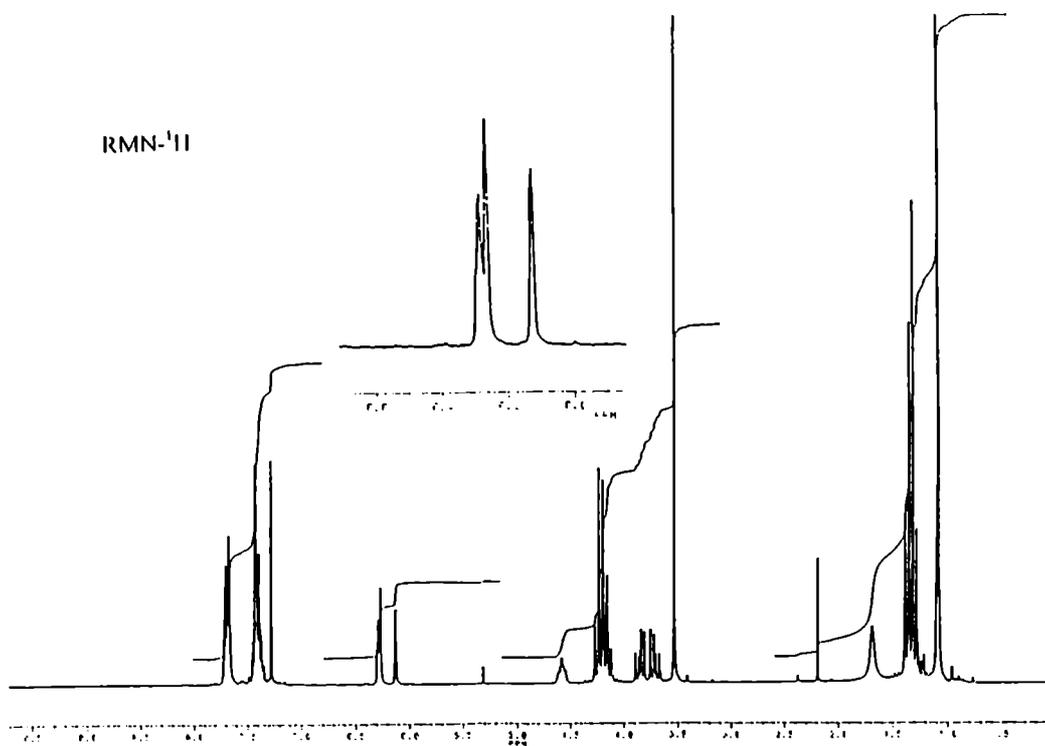
metil 3-O-benzoil-6-O-(*t*-butildifenil)silil-2-desoksi- α -D-*eritro*-hexopiranosid-4- ulosa (24).



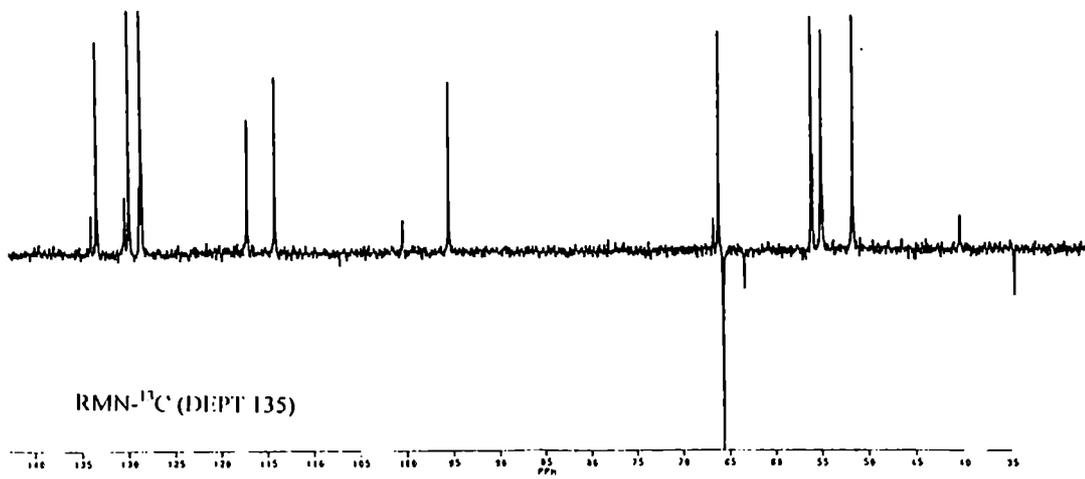
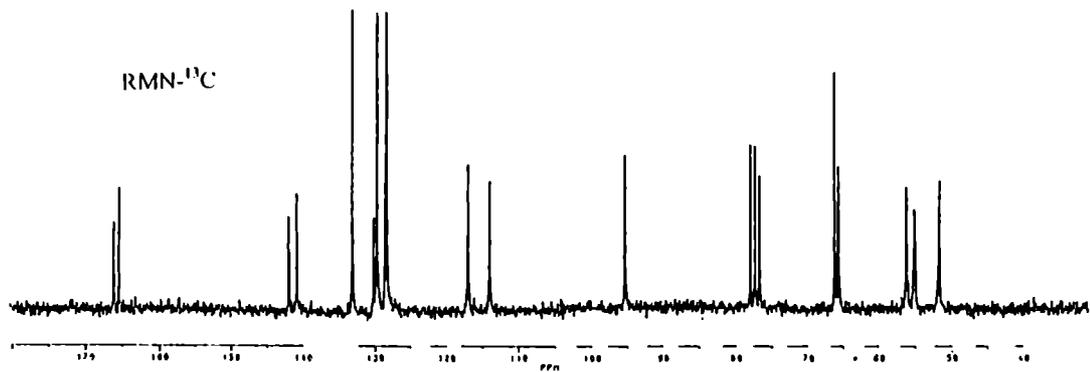
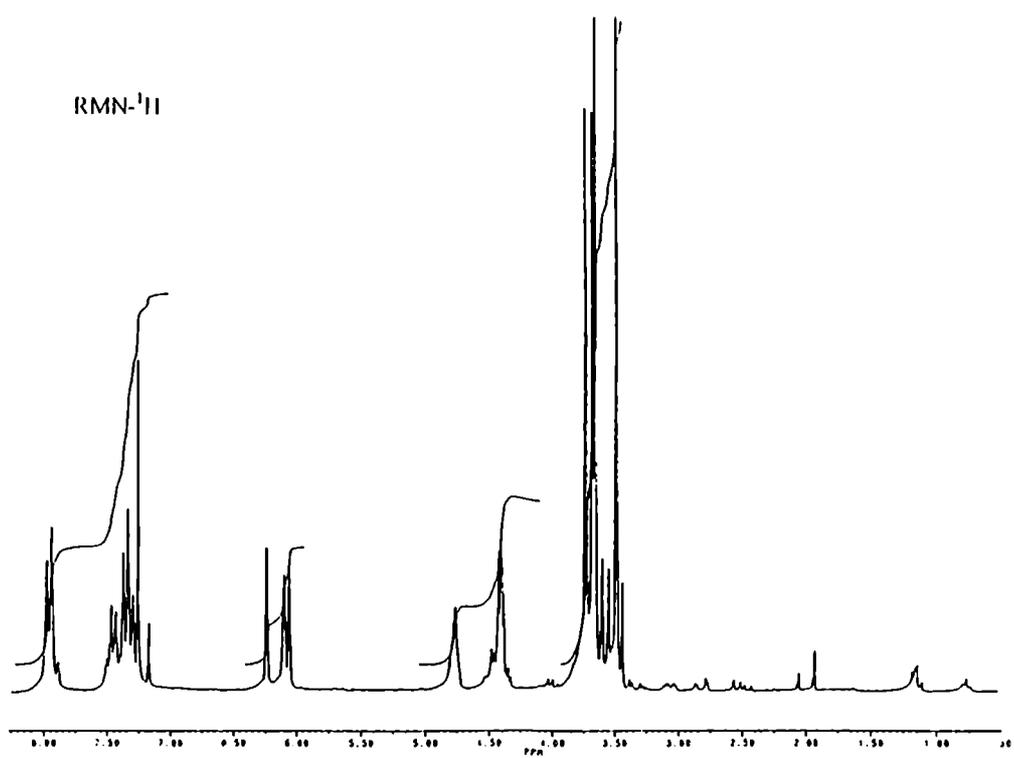
metil 4-O-benzoil-6-O-(t-butildifenil)silil-2-desoksi- α -D- critro-hexopiranosid-3-ulosu (23)



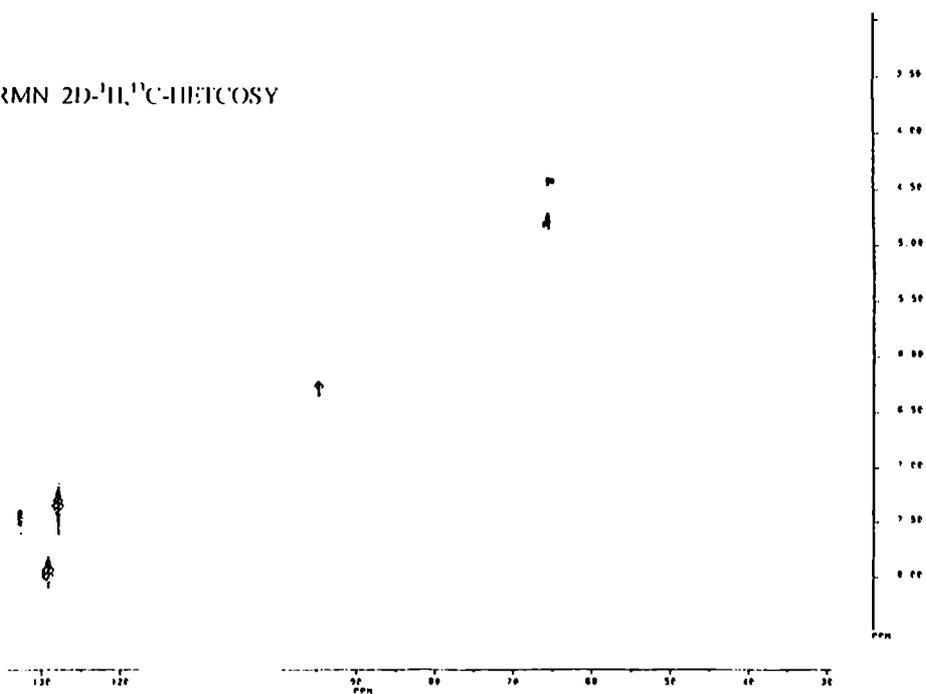
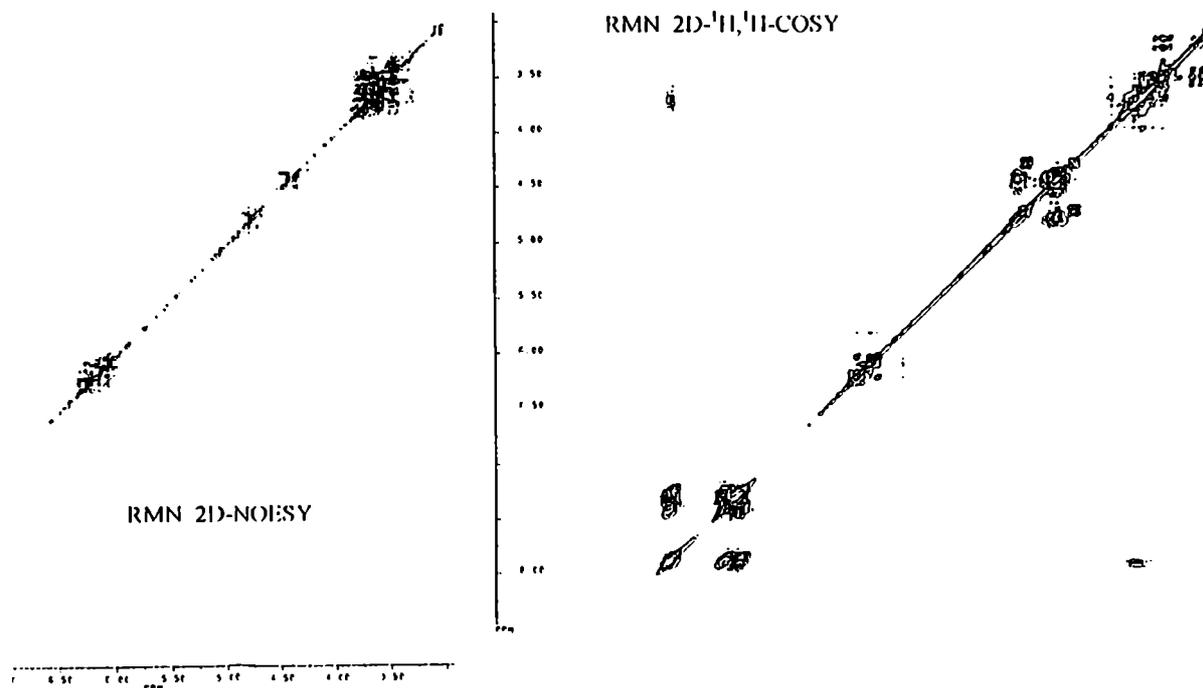
metil 6-O-(*t*-butildifenil)silil-2,4-didesoxi-4-C-[*E*-(metoxicarbonil)metileno]-3-O-dimetoxifosforil-- α -D-glicero-hex-2-enopiranosido (25).



metil 6-O-(*t*-butildifenil)silil-2,4-didesoxi-4-C-[*E*-(ctoxicarbonil)metileno]-3-O-dietoxifosforil- α -D-glicero-hex-2-enopiranosido (26).

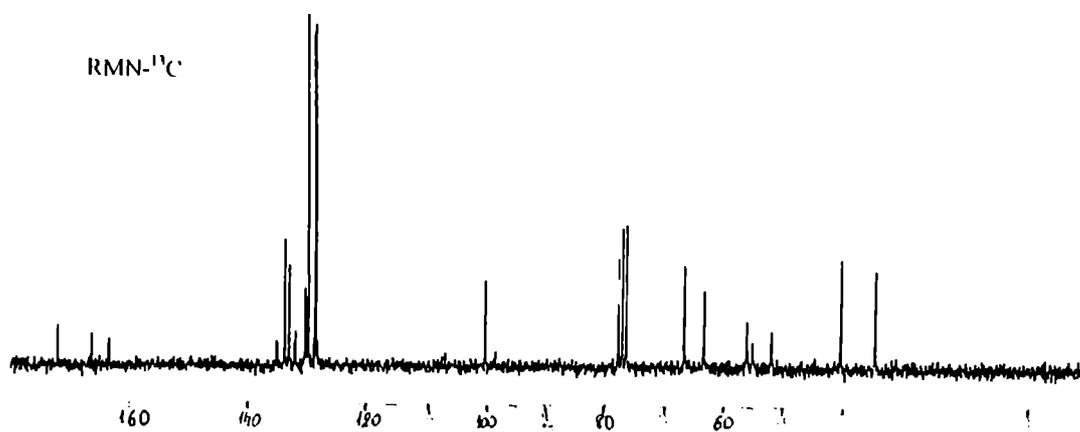
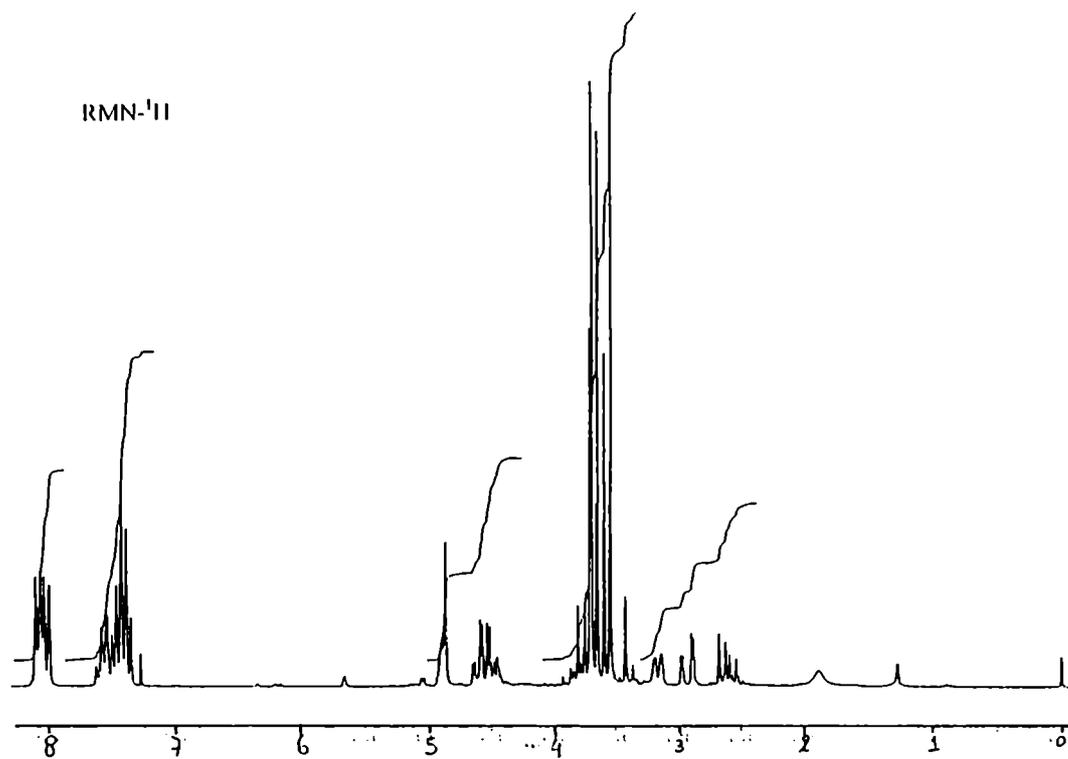


metil 6-O-benzoil-2,4-didesoxi-4-C-[*E*-(metoxicarbonil)metileno]-3-O-dimetoxi fosforil- α -D-glicero-hex-2-enopiranosido (28).

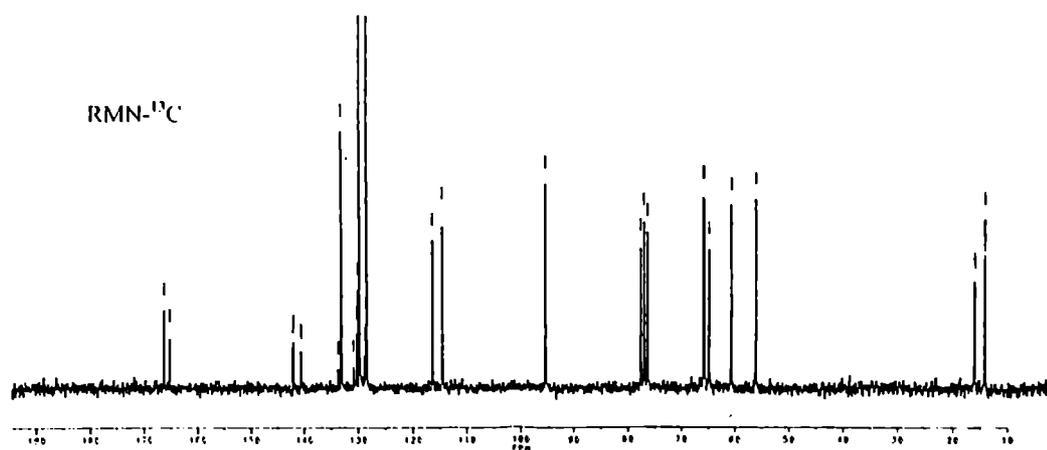
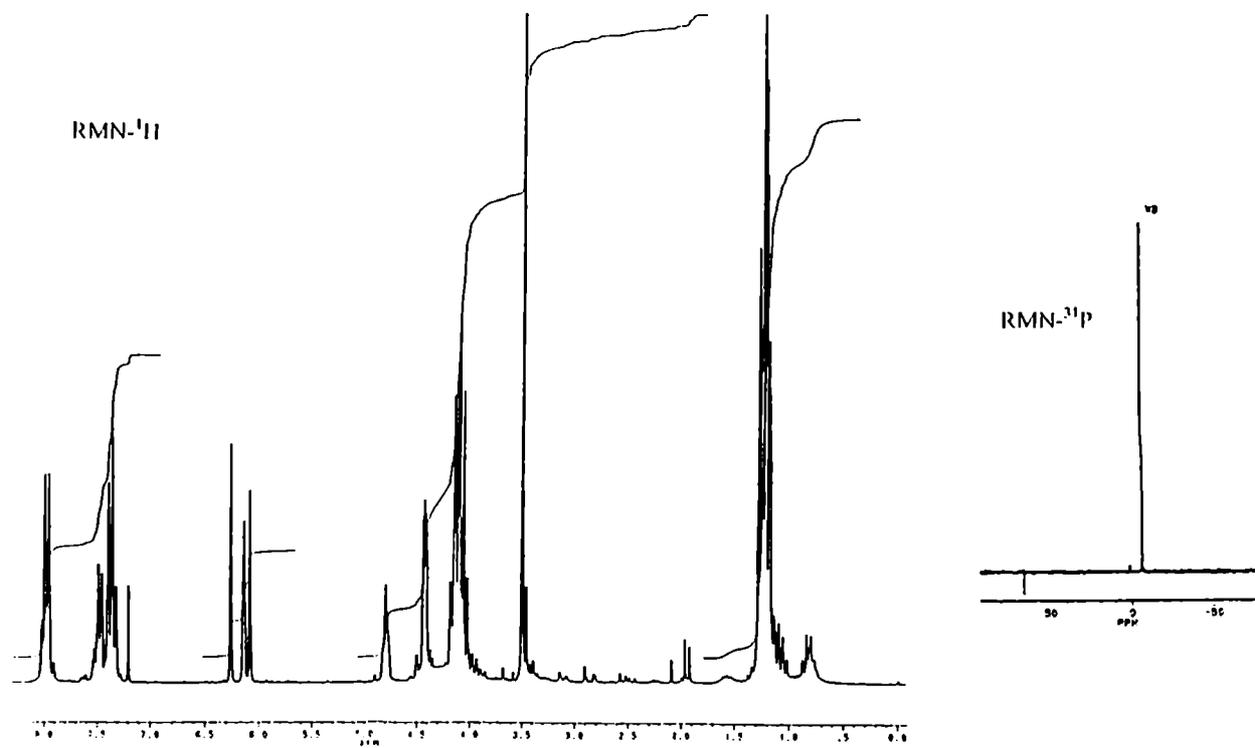
RMN 2D- ^1H , ^{13}C -HETCOSYRMN 2D- ^1H , ^1H -COSY

RMN 2D-NOESY

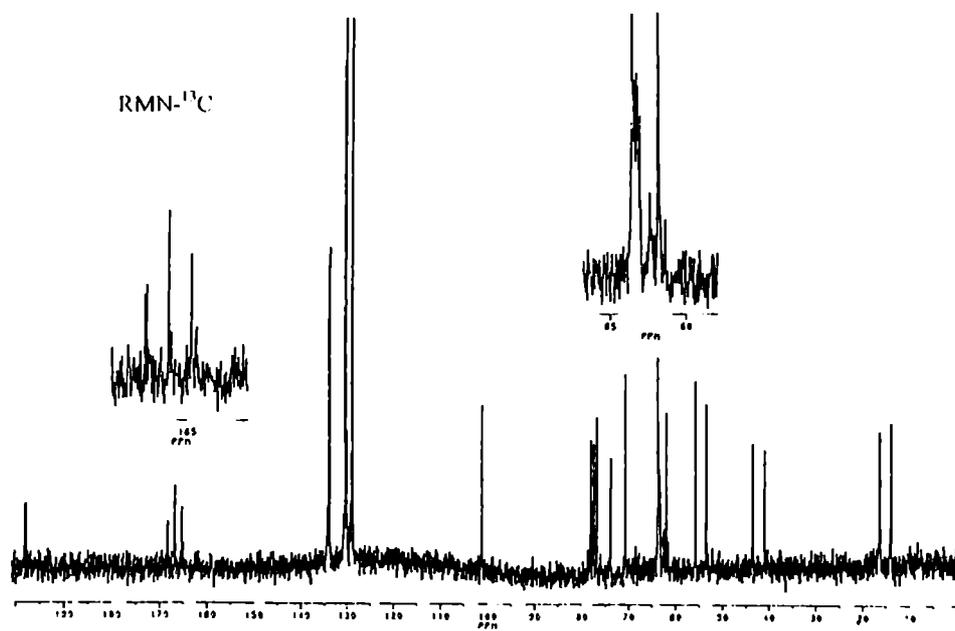
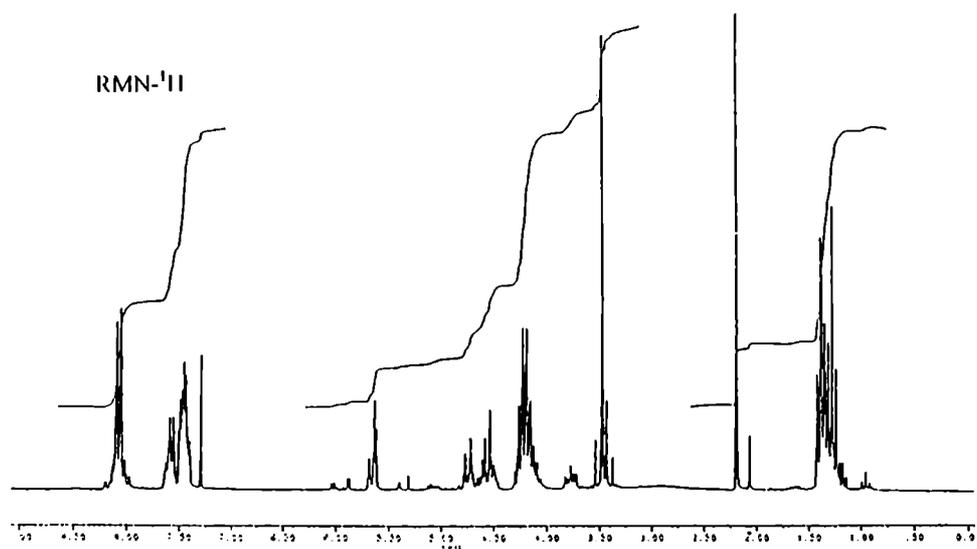
metil 6-O-benzoil-2,4-didesoxi-4-C-[E-(metoxicarbonil)metileno]-3-O-dimetoxi
fosforil- α -D-glicero-hex-2-enopiranosido (28).



metil 4,6-di-O-benzoil-2-desoxi-2-C-[(metoxicarbonil)metil]-3-O-dimetoxifosforil- α -D-*treo*-hex-3-enopiranosido (29).

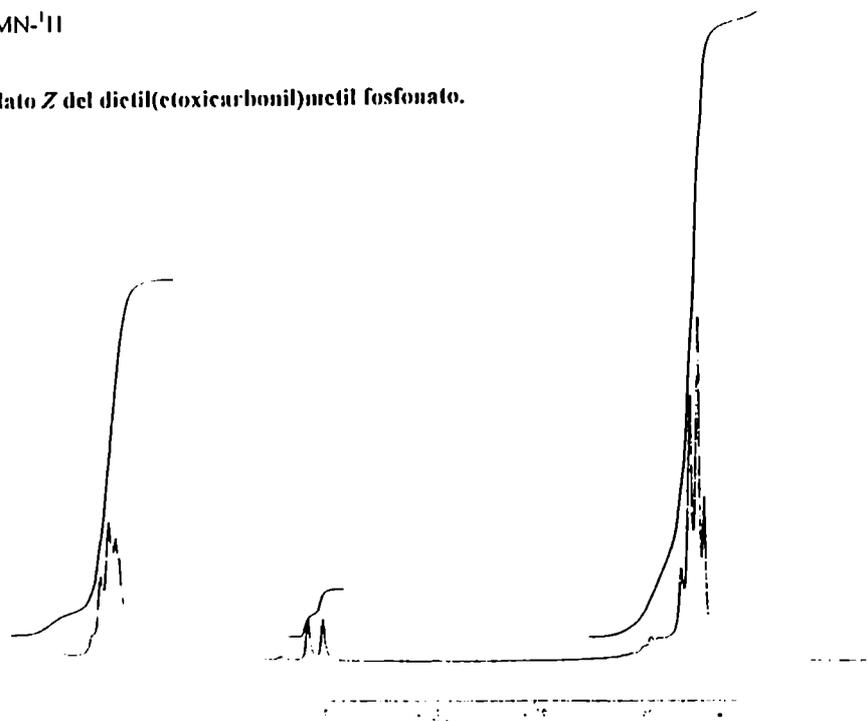


metil 6-O-benzoil-2,4-didesoxi-4-C-[*E*-(etoxicarbonil)metileno]-3-O-dietoxifosforil- α -D-glicero-hex-2-enopiranosido (30).



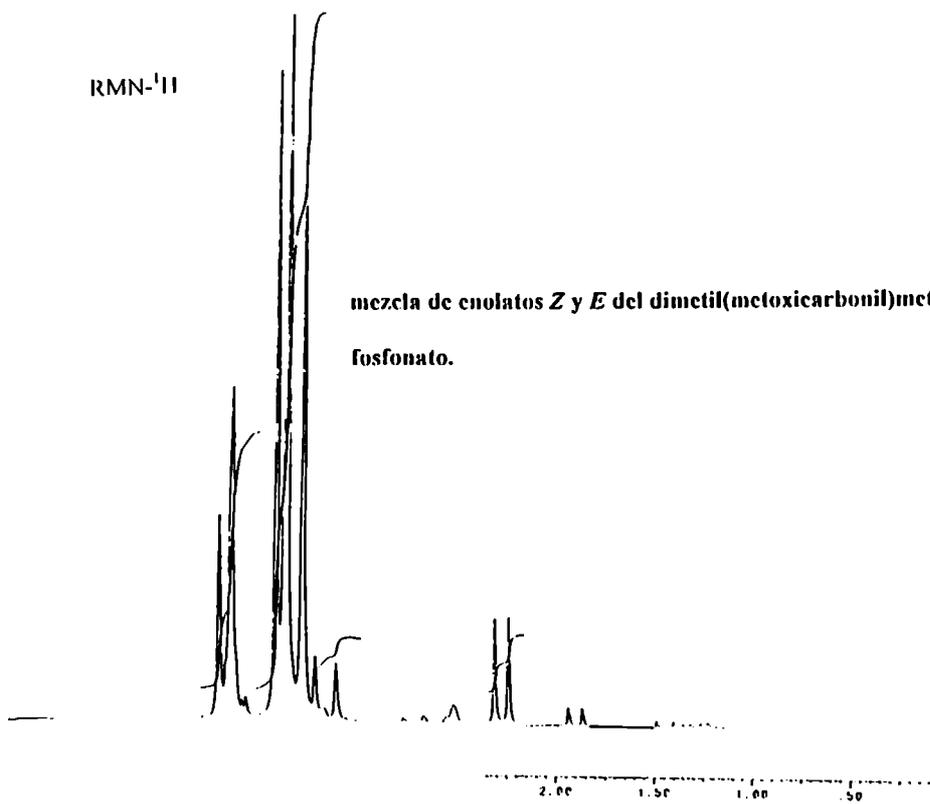
metil 4,6-di-O-benzoil-2-desoxi-2-C-[(1-ctoxicarbonil-1-dietoxifosforil)metil]- α -D-arabino-hexopiranosid-3-ulosa (31)

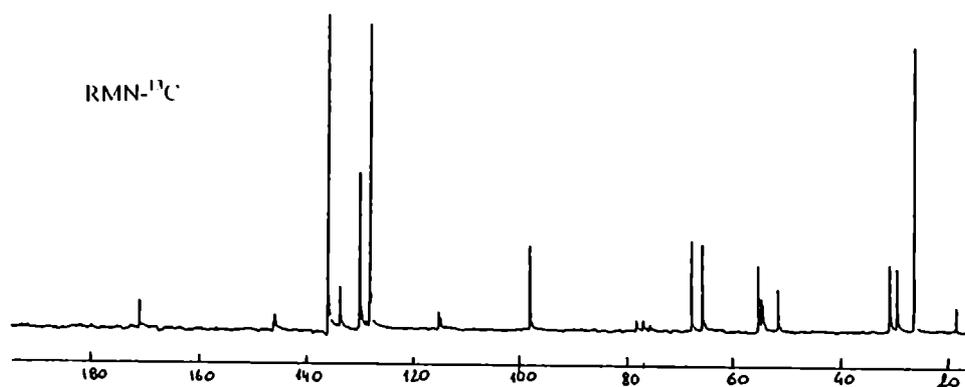
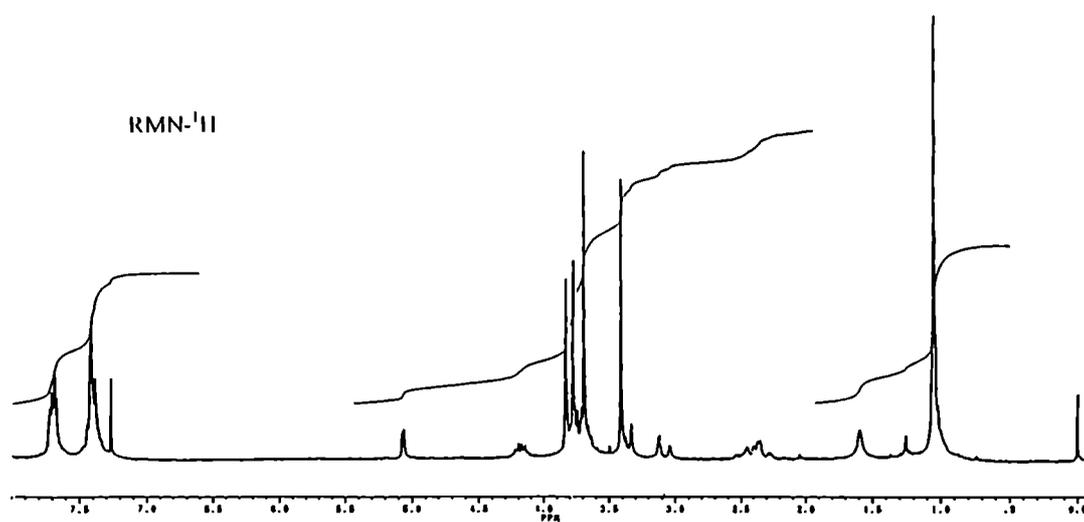
enolato *Z* del dietil(etoxicarbonil)metil fosfonato.



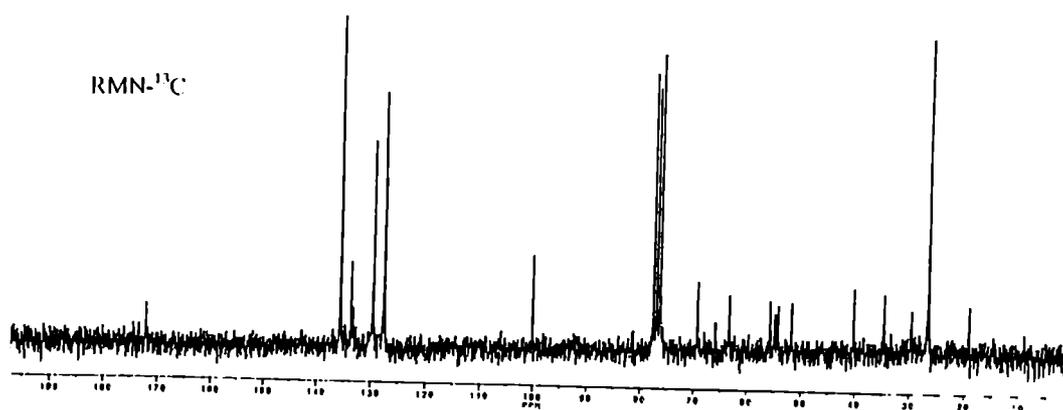
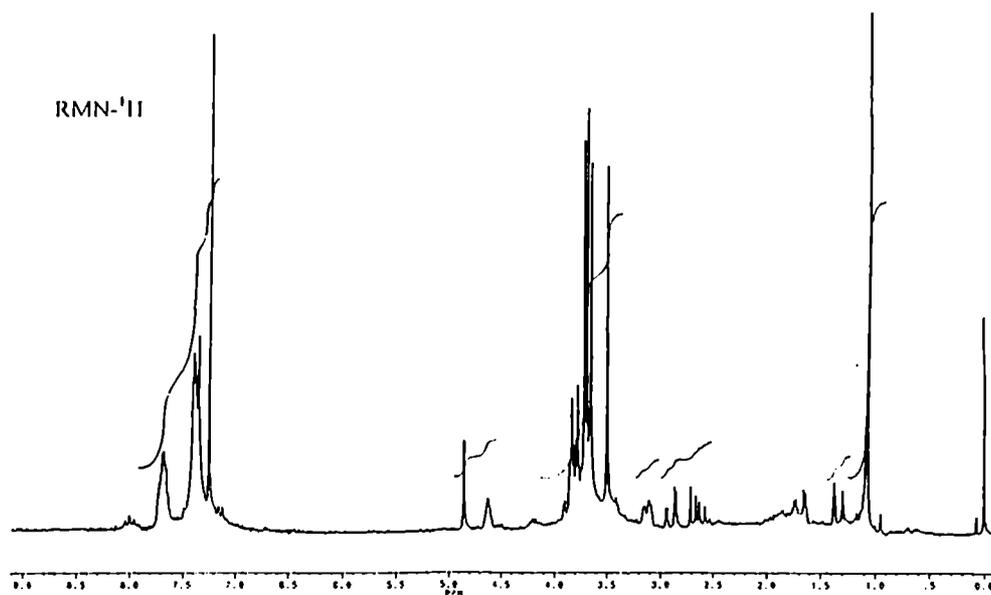
RMN-¹H

mezcla de enolatos *Z* y *E* del dimetil(metoxicarbonil)metil fosfonato.

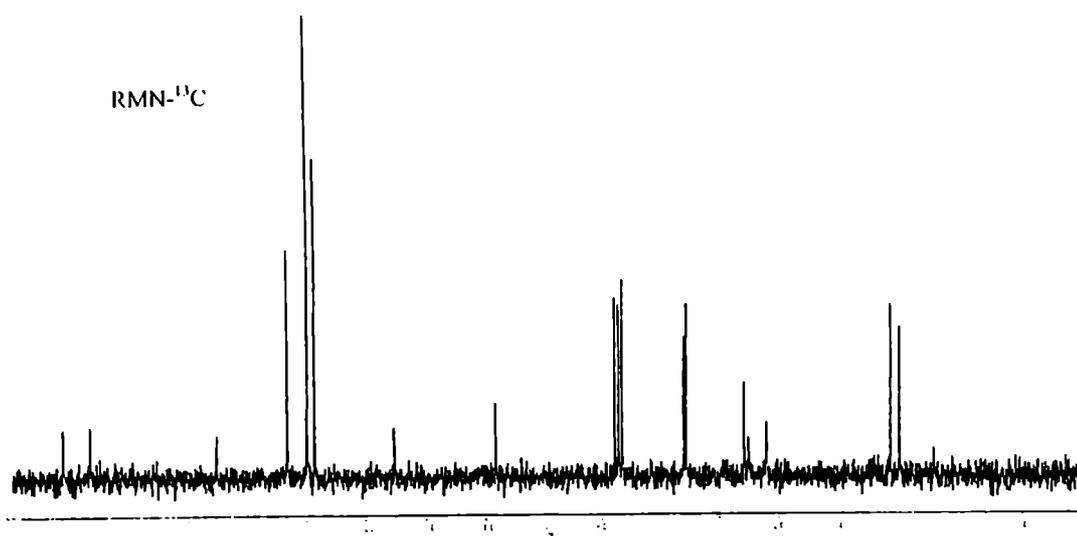
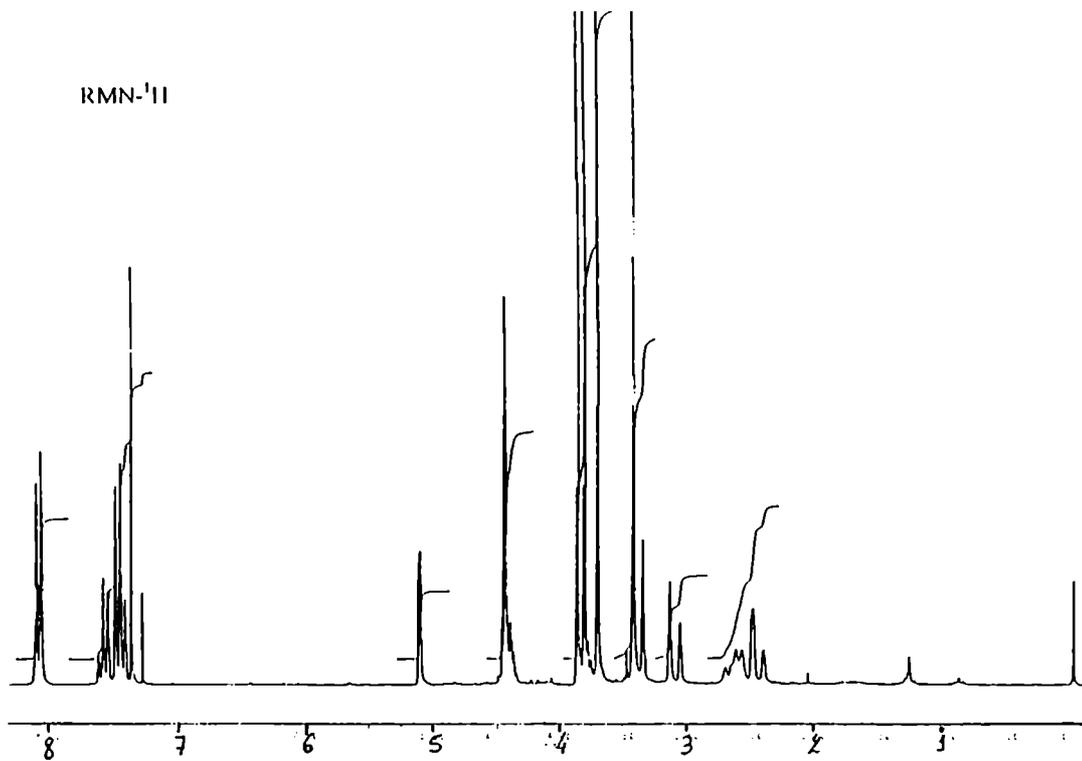




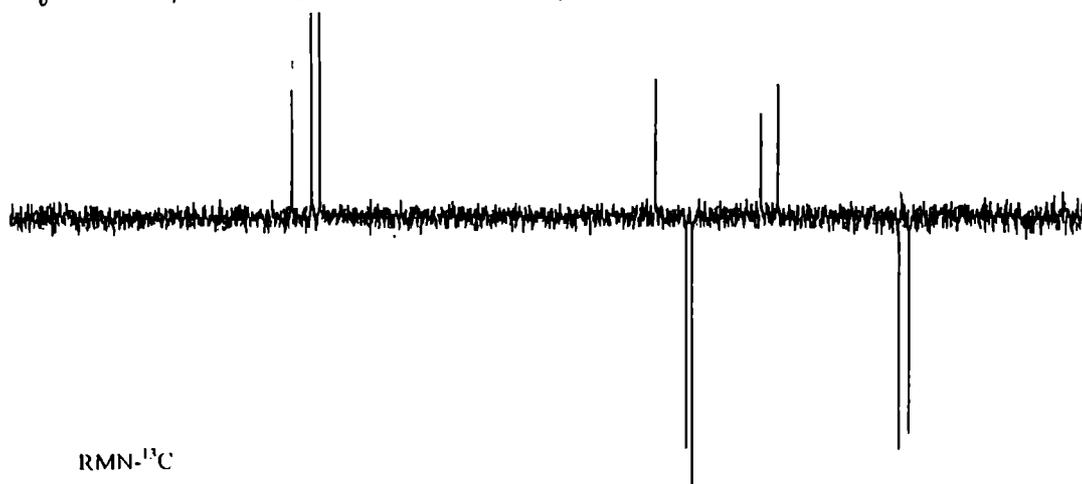
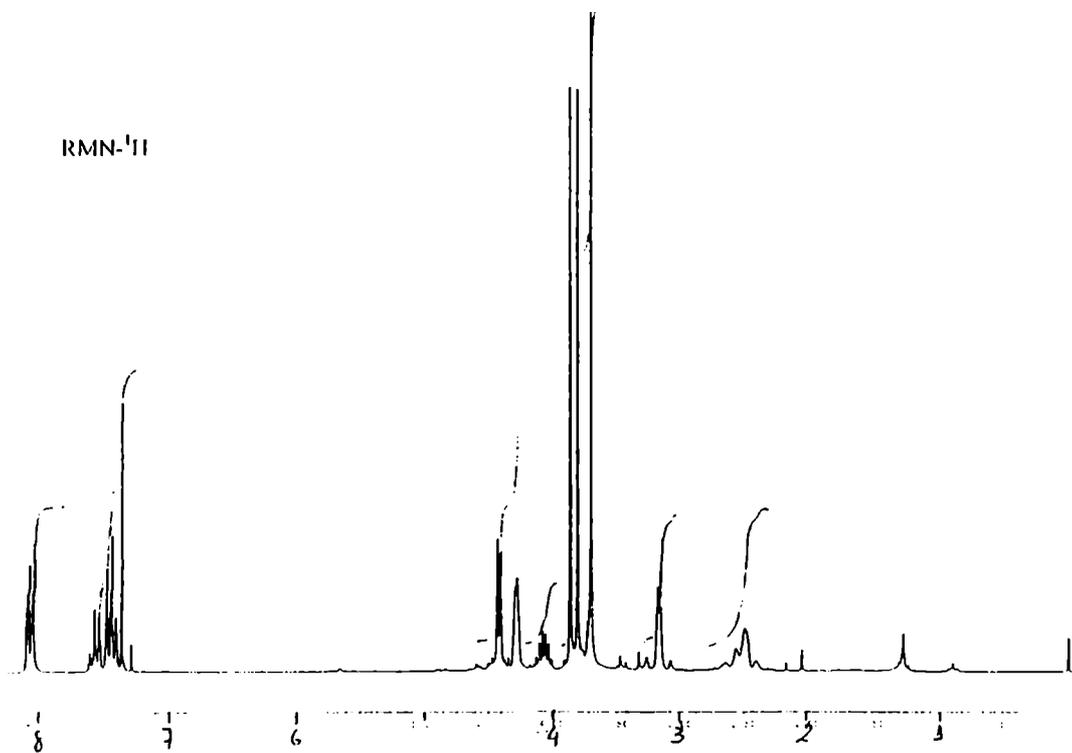
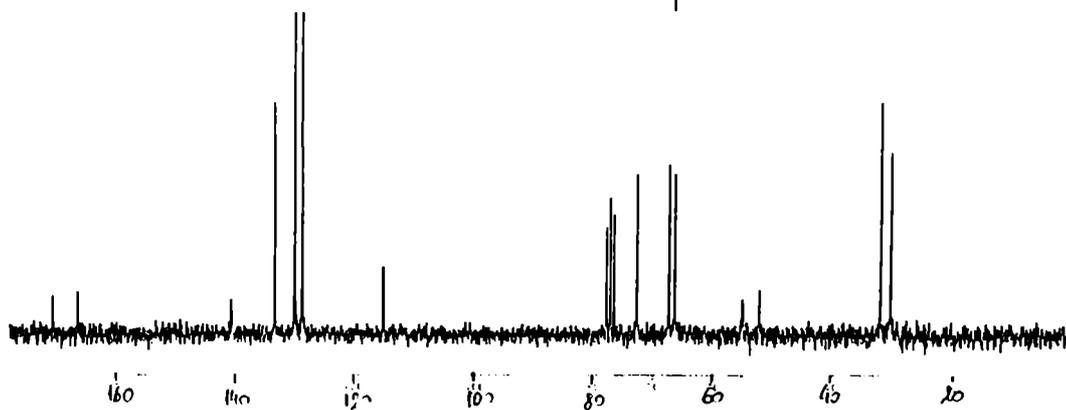
metil 6-O-(*t*-butildifenil)silil-2,4-didesoxi-4-C-[(metoxicarbonil)metil]-3-O-(dimetoxifosforil)- α -D-*glicero*-hex-3-enopiranosido (36)



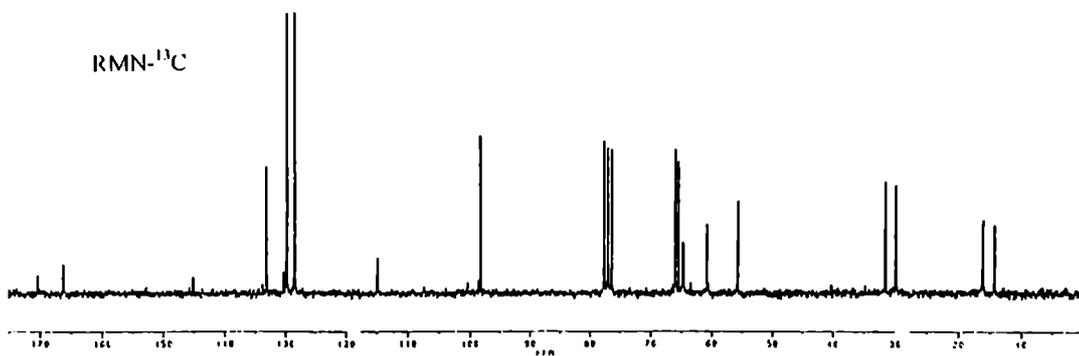
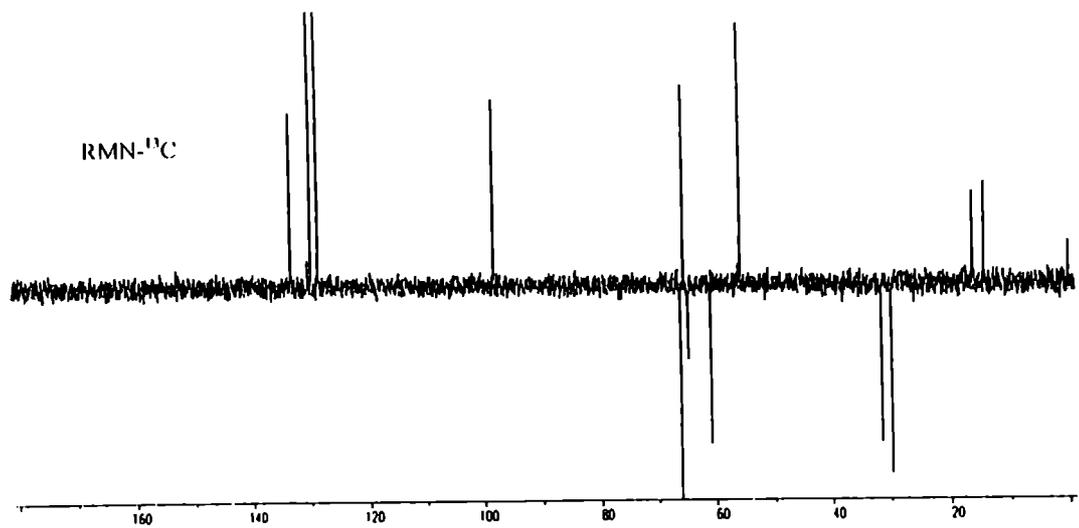
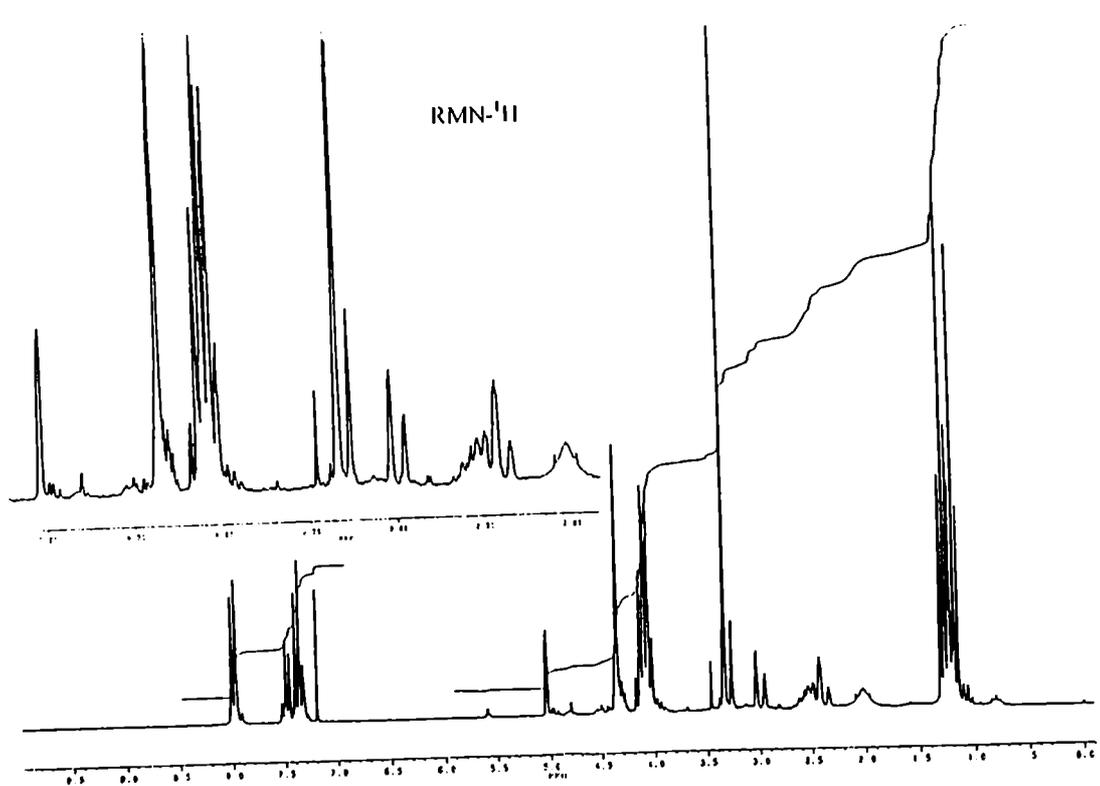
metil 6-O-(*t*-butildifenil)silil-2,4-didesoxi-4-C-[(metoxicarbonil)metil]-3-O-(dimetoxifosforil)- α -D-*lixo*-hexopiranosido (37).



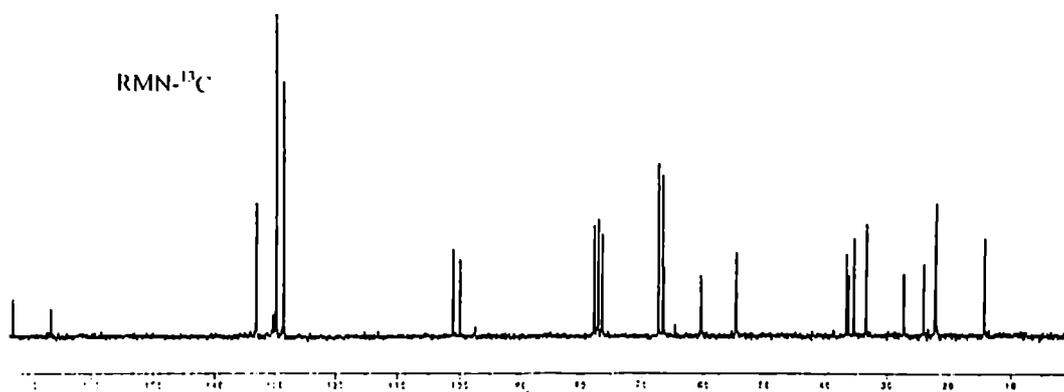
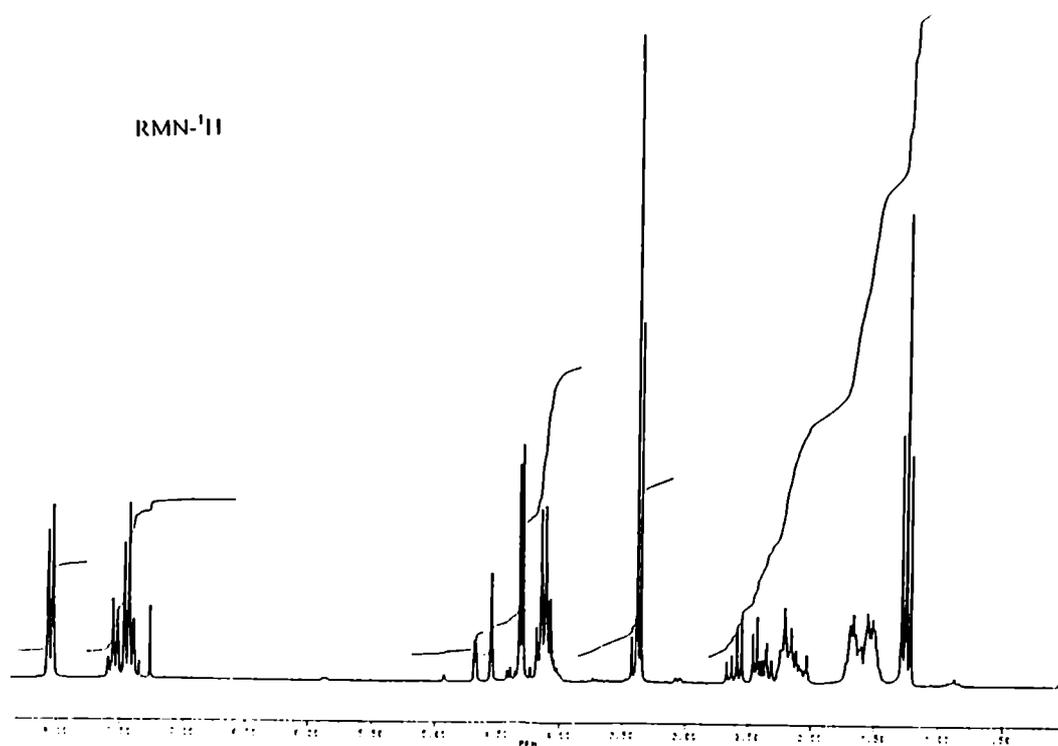
metil 6-O-benzoil-2,4-didesoxi-4-C-[(metoxicarbonil)metil]-3-O-(dimetoxifosforil)
 α -D-glicero-hex-3-enopiranosido (40).

RMN-¹³C

2-(*S*)-benzoiloximetil-2,5-dihidro-3-metoxicarbonilmetil-4-dimetoxi
fosforiloxi-2-*H*-pirano (41)

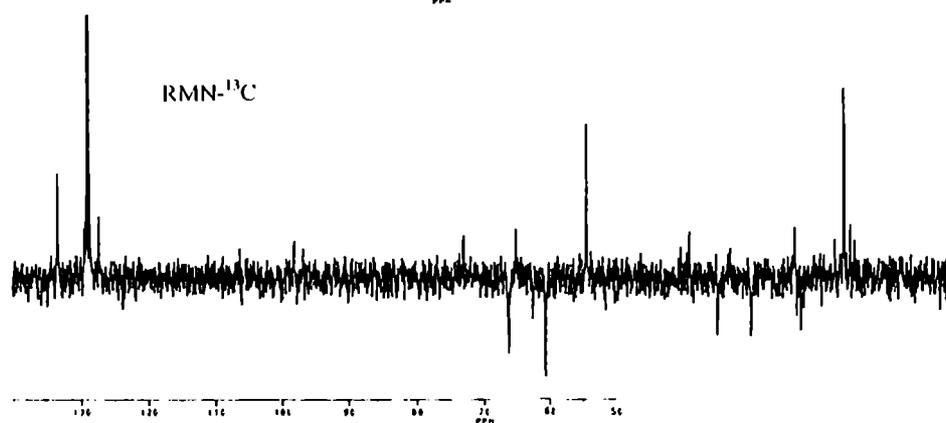
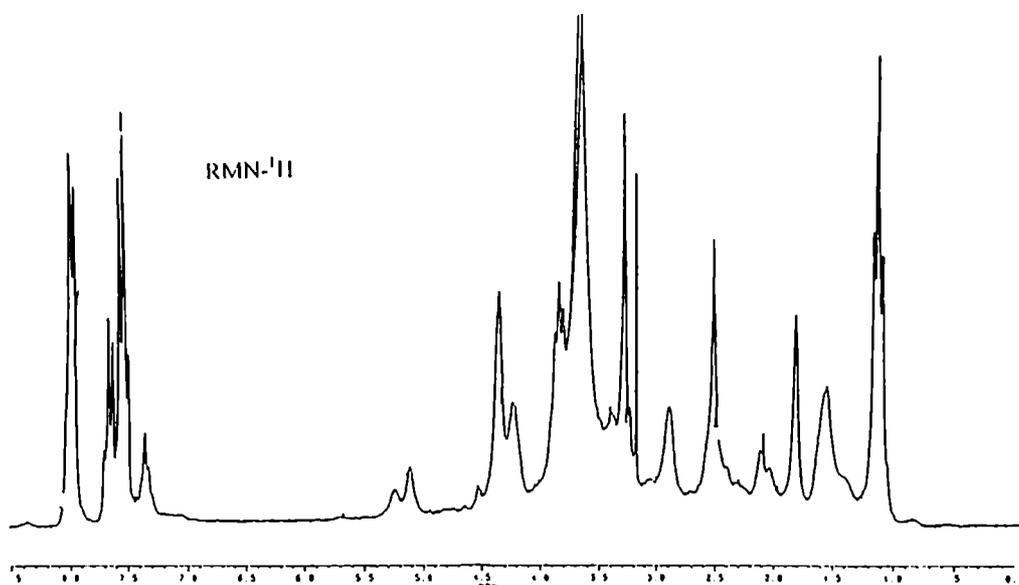


metil 6-O-benzoil-2,4-didesoxi-4-C-[(etoxicarbonil)metil]-3-O-(dietoxifosforil)- α -
D-glicero-hex-3-enopiranosido (42).

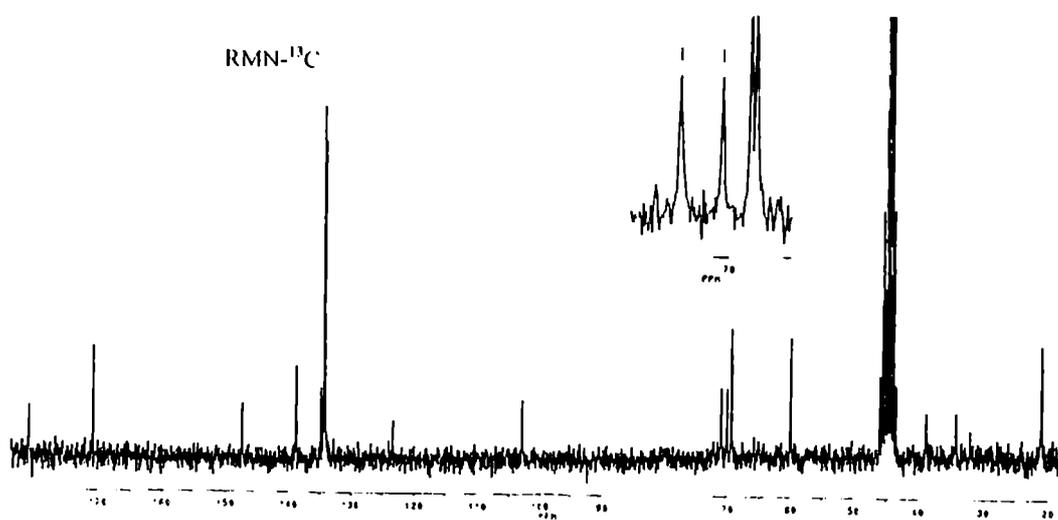


metil 6-O-benzoil-2,3,4-tridesoxi-4-C-[(ctoxicarbonil)metil]- α -D-*eritra*-hexopiranosido (43)

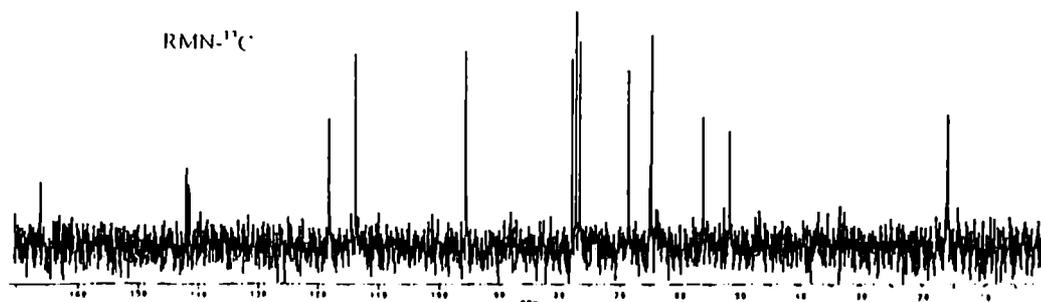
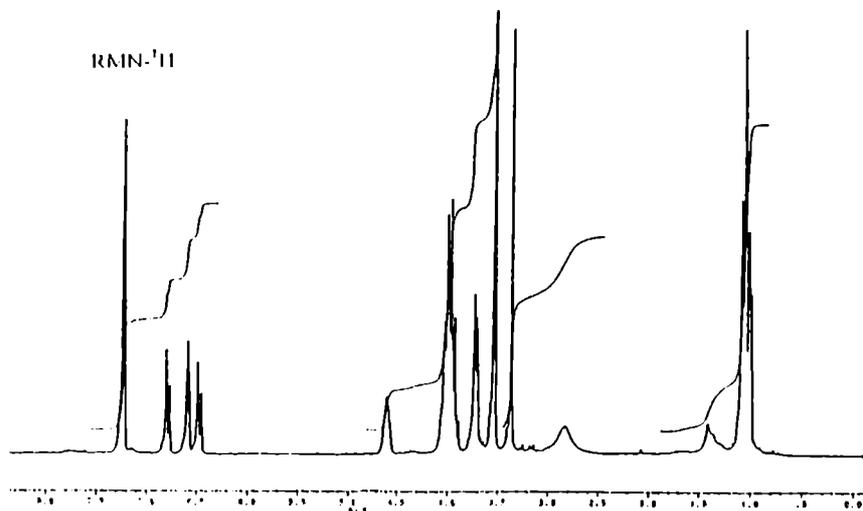
metil 6-O-benzoil-2,3,4-tridesoxi-4-C-[(ctoxicarbonil)metil]- α -D-*treo*-hexopiranosido (44)



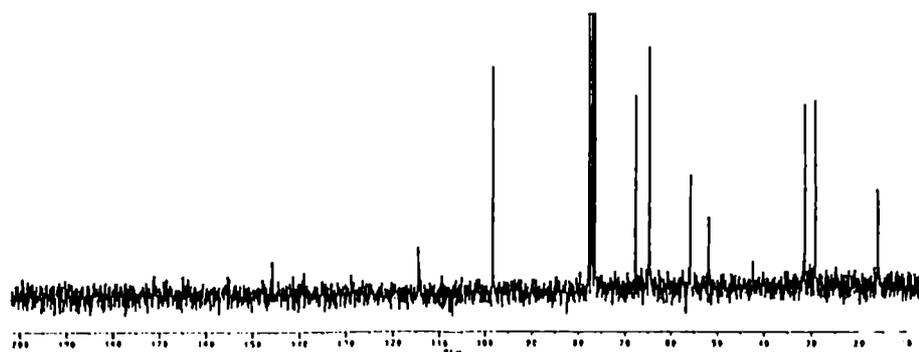
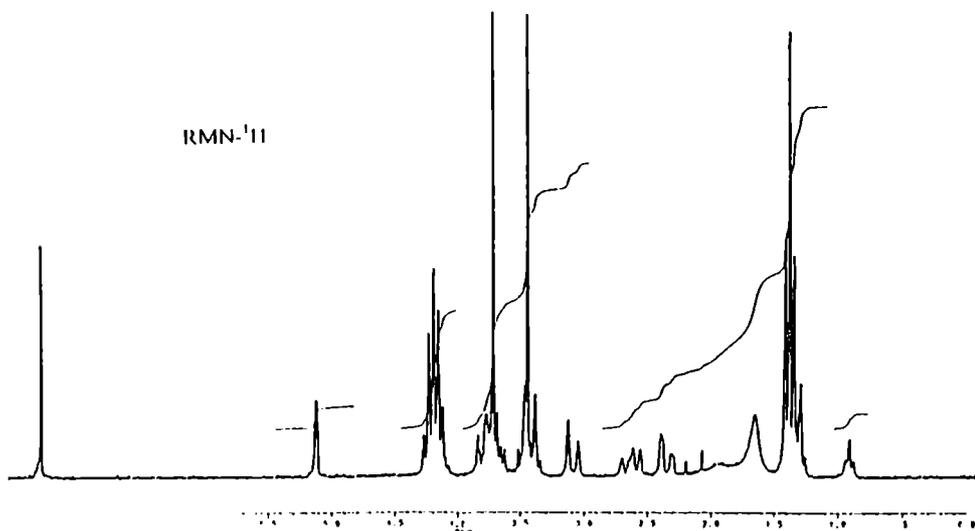
sal disódica del metil 6-O-benzoil-4-C-[(carboxi)metil]-2,4-didesoxi-3-O-(*P*-ctoxi, *P*-oxifosforil)- α -D-hexopiranosido (46).



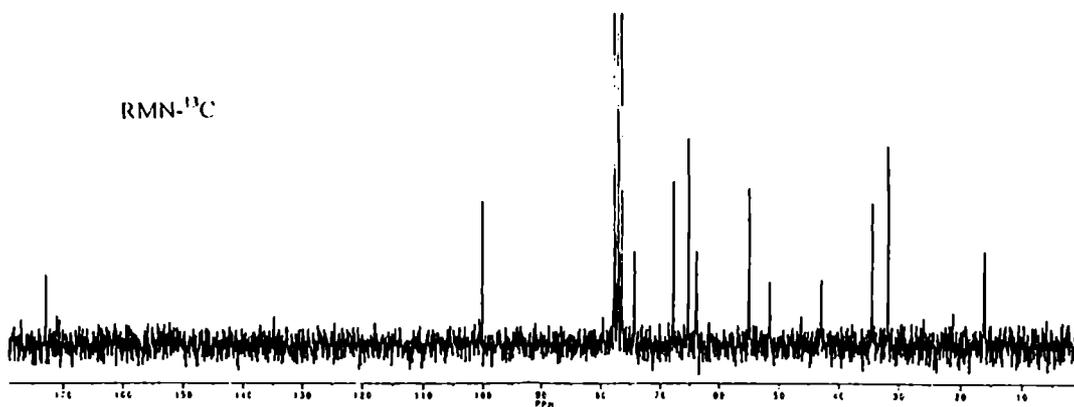
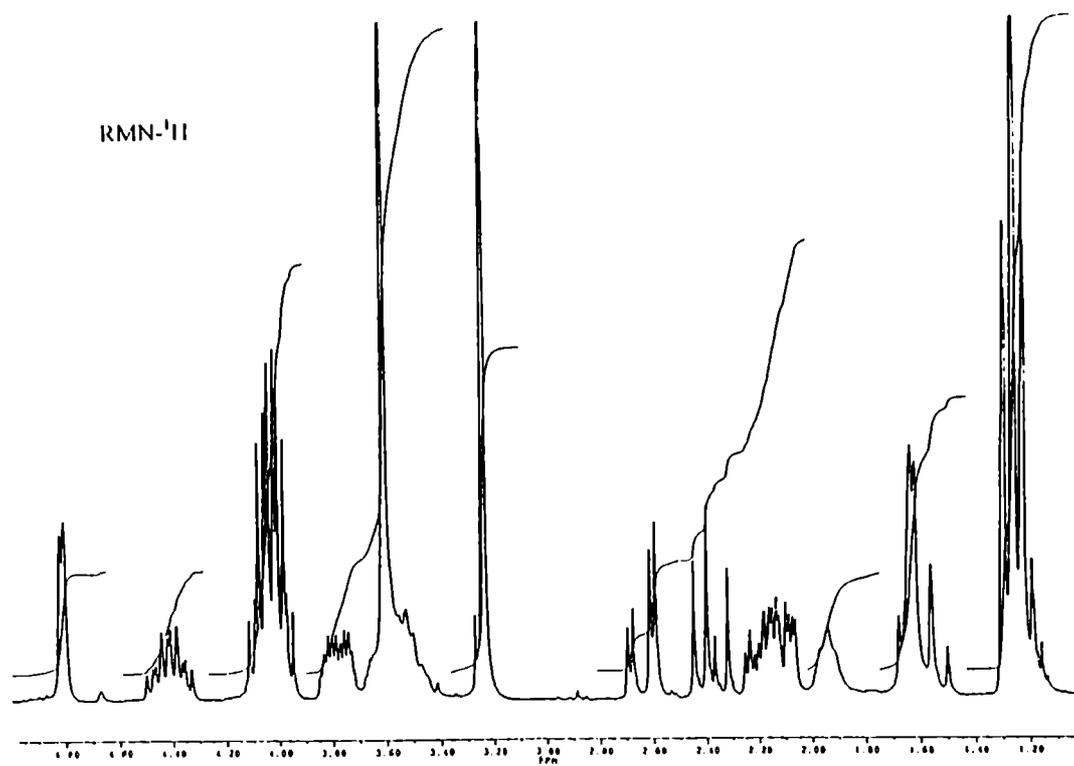
sal sódica del metil 6-O-benzoil-4-C-[(carboxi)metil]-2,4-didesoxi-3-O-(diectoxifosforil)- α -D-glicero-hex-3-enopiranosido (45).



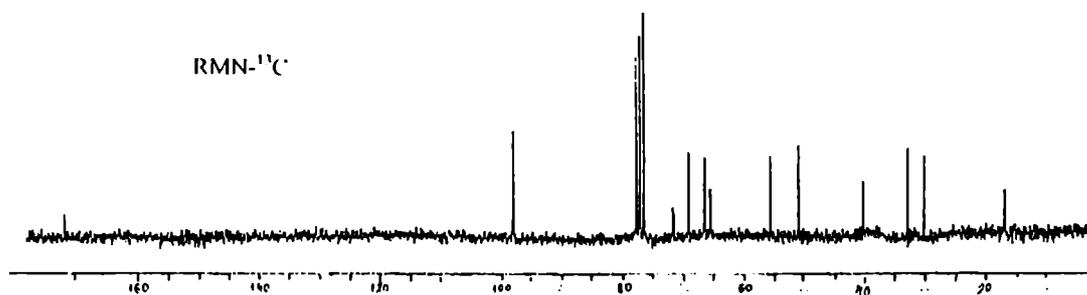
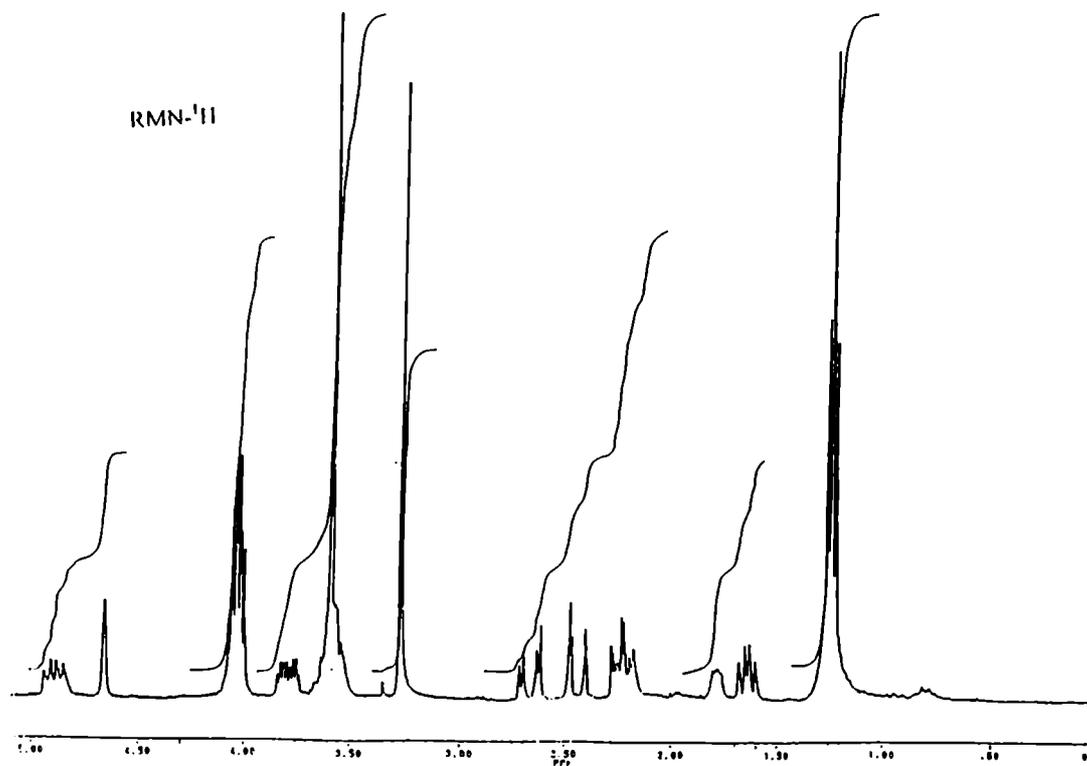
metil 2,4-didesoxi-3-O-(dietoifosforil)-4-C-[*E*-(metoxicarbonil)metileno]- α -D-*glicero*-hex-2-enopiranosido (48).



metil 2,4-didesoxi-3-O-(dietoifosforil)-4-C-[(metoxicarbonil)metil]- α -D-*glicero*-hex-3-enopiranosido (51).



metil 2,4-dideoxi-3-O-(diétoxi fosforil)-4-C-[(metoxi carbonil)metil]- α -D-arabino-
hexopiranosido (49)



metil 2,4-didesoxi-3-O-(dioxifosforil)-4-C-[(metoxicarbonil)metil]- α -D-ribo-hexopiranósido (50).

Referencias bibliográficas

- 1 P. J. Piper y J. R. Vane, *Nature (London)*, **1969**, 223, 29
- 2 R. J. Gryglewski y J. R. Vane, *Br. J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **1972**, 45, 37
- 3 B. B. Vargaftig y P. Zirins, *Nature (London)*, **1973**, 244, 114
- 4 M. J. Silver; J. B. Smith; C. Ingerman y J. J. Kocsis, *Prostaglandins*, **1973**, 4, 863; K. H. Gibson, *Chem. Soc. Rev.*, **1977**, 6, 489
- 5 J. Svensson; M. Hamberg y B. Samuelson, *Acta Physiol. Scand.* **1975**, 94, 222
- 6 M. Hamberg y B. Samuelson, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1974**, 71, 3400
- 7 M. Hamberg; J. Svensson y B. Samuelson, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1975**, 72, 2994
- 8 R. Needleman; S. Moncada; S. Buting; H. R. Vane; M. Hamberg y B. Samuelson, *Nature*, **1976**, 261, 558
- 9 S. S. Bhagwat; P. R. Hamann y W. C. Still, *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, 107, 6372
- 10 S. S. Bhagwat; P. R. Hamann; W. C. Still; S. Bunting y F. A. Fitzpatrick, *Nature (London)*, **1985**, 315, 511
- 11 S. S. Bhagwat; P. R. Hamann y W. C. Still, *Tetrahedron Lett.*, **1985**, 26, 1955
- 12 O. Mitsunobu, *Synthesis*, **1981**, 1
- 13 J. Fried; Z. Zhov y C. K. Chen, *Tetrahedron Lett.*, **1984**, 25, 3271
- 14 R. F. Atkinson y T. C. Bruice, *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, 96, 819
- 15 H. Ito; R. Eby; S. Kramer y C. Schuerch, *Carbohydr. Res.*, **1980**, 86, 193
- 16 F. Good y C. Schuerch, *Carbohydr. Res.*, **1984**, 125, 165
- 17 A. J. Briggs; R. Glenn; P. G. Jones; A. J. Kirby y P. Ramaswamy, *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, 106, 6200
- 18 H. E. Simmons y D. W. Wiley, *J. Am. Chem. Soc.*, **1960**, 82, 2288
- 19 J. Fried; E. A. Hallinan y M. J. Szwedo Jr., *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, 106, 3871
- 20 J. M. Williams, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, **1984**, 1567

- 21 J. M. Newton y S. M. Roberts, *Synthesis*, **1984**, 449
- 22 R. M. Birch; D. E. Mais; D. L. Saussy y P. V. Halushka, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1985**,
82, 7434
- 23 P. W. Spague; J. E. Heikes; J. Z. Gougoutas; M. F. Malley; D. N. Hams y R. Greenberg, *J.*
Med. Chem., **1985**, 28, 1580
- 24 K. M. Maxey y G. L. Bundy, *Tetrahedron Lett.*, **1980**, 21, 445
- 25 E. J. Corey; J. W. Ponder y P. Ulrich, *Tetrahedron Lett.*, **1980**, 21, 137
- 26 S. Ohuchida; N. Hamanaka y M. Hayashi, *Tetrahedron*, **1983**, 39, 4263
- 27 S. Ohuchida; N. Hamanaka y M. Hayashi, *Tetrahedron*, **1983**, 39, 4273
- 28 E. J. Corey, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **1971**, 180, 24
- 29 E. J. Corey y H. E. Ensley, *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, 97, 6908
- 30 E. J. Corey; N. M. Weinshenker; T. K. Schaaf y W. Huber, *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, 91,
5675
- 31 P. W. Collins y S. W. Djuric, *Chem. Rev.*, **1993**, 93, 1533
- 32 E. J. Corey; S. M. Albonico; U. Koelliker; T. K. Schaaf y R. K. Varma, *J. Am. Chem. Soc.*,
1971, 93, 1491
- 33 E. J. Corey; K. B. Becker y R. K. Varma, *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, 94, 8616
- 34 E. J. Corey; K. K. Bakshi; S. Shibata; C. P. Chen y V. K. Singh, *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**,
109, 7925
- 35 E. J. Corey; K. C. Nicolaou y M. Shibasaki, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1975**, 658
- 36 N. A. Nelson y R. W. Jakson, *Tetrahedron Lett.*, **1976**, 3275
- 37 R. C. Kelly; Y. Schletter y S. J. Stein, *Tetrahedron Lett.*, **1976**, 3279
- 38 W. P. Schneider y R. A. Mouge, *Tetrahedron Lett.*, **1976**, 3283
- 39 S. Hanessian y P. Lavallec, *Can. J. Chem.*, **1977**, 55, 562

- 40 S. Hanessian y P. Lavallee, *Can. J. Chem.*, **1980**, *59*, 870
- 41 A. Fürst y P. A. Plattner, *Helv. Chim. Acta*, **1949**, *32*, 275
- 42 E. J. Corey; M. Shibasaki y J. Knolle, *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 1625
- 43 N. L. Holder y B. Fraser-Reid, *Can. J. Chem.*, **1973**, *51*, 3357
- 44 O. Hernández, *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 219
- 45 I. Pelyvás; T. Lindhorst y J. Thiem, *Liebigs Ann. Chem.* **1990**, 761
- 46 I. Pelyvás; T. Lindhorst; G. Batta y J. Thiem, *Liebigs Ann. Chem.* **1992**, 33
- 47 A. G. Kelly y J. S. Roberts, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1980**, 228
- 48 L. J. Carlson, *J. Org. Chem.*, **1965**, *30*, 3953
- 49 J. F. Booyesen y C. W. Holzapfel, *Synth. Commun.* **1995**, *25*, 1461
- 50 M. M. Basson; C. W. Holzapfel y G. H. Verdoorn, *Heterocycles*, **1989**, *29*, 2261
- 51 R. J. Ferrier; N. Vethaviasar; O. S. Chishov; V. Y. Kadentsev y B. M. Zolotarev, *Carbohydr. Res.*, **1970**, *13*, 269
- 52 H. H. Baer y Z. S. Hanna, *Can. J. Chem.*, **1981**, *59*, 889
- 53 J. Mulzer; K. D. Graske y M. Shanyoor, *Liebigs Ann. Chem.* **1995**, 593
- 54 H. Mohn, *Tesis Doctoral*, Universidad de Münster, Alemania, **1986**
- 55 G. Wittig, *Experientia*, **1956**, *12*, 41
- 56 G. Wittig, *Angew. Chem.*, **1956**, *68*, 505
- 57 A. Maercker, *Org. React.*, **1965**, *14*, 270
- 58 R. Kuhn y R. Brossmer, *Angew. Chem.*, **1962**, *74*, 252
- 59 Yu A. Zhadov; G. N. Dorofeenko y L. A. Uslova, *Dokl. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.*, **1963**, *33*, 3444
- 60 N. K. Kochetkov y B. A. Dimitriev, *Chem. Ind. (London)*, **1963**, 864
- 61 A. Rosenthal y M. Sprinzl, *Can. J. Chem.*, **1969**, *47*, 3941

- 62 E. H. Williams; W. A. Srazek y J. K. N. Jones, *Can. J. Chem.*, **1969**, *47*, 4467
- 63 S. Trippett y D. M. Walkers, *J. Chem. Soc.*, **1961**, 1266
- 64 Yu A. Zhadov; Yu E. Alexeev y G. N. Dorofeenko, *Zh. Obshch. Khim.*, **1967**, *37*, 98
- 65 R. E. Harmon; G. Wellman y S. K. Gupta, *Carbohydr. Res.*, **1970**, *14*, 123
- 66 Yu A. Zhadov; L. A. Uslova, L. Leskina y O. Gavrilenko; *Zh. Obshch. Khim.*, **1970**, *40*, 666
- 67 J. M. J. Tronchet; E. Doelker y B. Baehler, *Helv. Chim. Acta*, **1969**, *52*, 308
- 68 J. M. J. Tronchet; N. Le-Hong y F. Perret, *Helv. Chim. Acta*, **1970**, *53*, 154
- 69 Yu A. Zhadov; L. A. Uslova y G. N. Dorofeenko, *Carbohydr. Res.*, **1966**, *3*, 69
- 70 M. Miljkovic y D. Glisin, *J. Org. Chem.*, **1975**, *40*, 3357
- 71 D. Horton y E. K. Just, *Carbohydr. Res.*, **1969**, *9*, 129
- 72 J. M. J. Tronchet y J. M. Borgeois, *Helv. Chim. Acta*, **1970**, *53*, 1463
- 73 G. Wittig y U. Schollkopf, *Chem. Ber.*, **1954**, *87*, 1318
- 74 L. Horner; H. Hoffmann y H. G. Wippel, *Chem. Ber.*, **1958**, *91*, 61
- 75 L. Horner; H. Hoffmann y H. G. Wippel, *Chem. Ber.*, **1959**, *92*, 2499
- 76 W. S. Wadsworth Jr. y W. D. Emmons, *J. Am. Chem. Soc.*, **1961**, *83*, 1733
- 77 F. Ramírez y S. Derhowitz, *J. Org. Chem.*, **1957**, *22*, 41
- 78 T. Takanaka; Y. Oikawa; T. Hamada y O. Yonemitsu, *Chem. Lett.*, **1987**, *35*, 2209
- 79 A. Rosenthal y L. Nguyen, *Tetrahedron Lett.*, **1967**, 2393
- 80 A. Rosenthal y L. Nguyen, *J. Org. Chem.*, **1969**, *34*, 1029
- 81 A. Rosenthal y P. Catsoulacos, *Can. J. Chem.*, **1968**, *46*, 2869
- 82 A. Rosenthal y D. A. Baker, *Tetrahedron Lett.*, **1969**, 397
- 83 M. Schlosser y B. Schaub, *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, *104*, 5821; E. Vedejs; G. P. Meier y K. A. Snoble, *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, *104*, 3987
- 84 M. Schlosser y K. F. Christmann, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1967**, *708*, 1

- 85 B. E. Maryanoff, A. B. Reitz y B. A. Duhl-Emswiler, *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 217
- 86 S. Trippett, *Q. Rev. Chem. Soc.*, **1963**, *17*, 406
- 87 M. Schlosser G. Muller y K. F. Christmann, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1966**, *5*, 667
- 88 E. Vedejs; G. P. Meier y K. A. Snoble, *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, 2823
- 89 E. Vedejs; y K. A. Snoble, *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 5778
- 90 H. Staudiger y J. Meyer, *Helv. Chim. Acta*, 1919, *2*, 635
- 91 B. Giese; J. Schoch y C. Ruchardt, *Chem. Ber.*, **1978**, *111*, 1395
- 92 E. Vedejs; C. F. Marth y R. Ruggeri, *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 3940
- 93 E. Vedejs y C. F. Marth, *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 3948
- 94 E. Vedejs y T. J. Fleck, *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 5861
- 95 B. E. Maryanoff, A. B. Reitz ; M. S. Mutter; R. R. Inners; H. R. Almond Jr; R. R. Whittle y R. Olofson, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7664.
- 96 R. J. Anderson y C. A. Henrich, *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, *97*, 4327
- 97 M. E. Jones y S. Trippett, *J. Chem. Soc.*. (C) **1966**, 1090
- 98 B. Giese; J. Schoch y C. Ruchardt, *Chem. Ber.*, **1978**, *111*, 1395
- 99 A. Piskala; A. H. Rehan y M. Schlosser, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **1983**, *48*, 3539
- 100 W. E. Mc Ewen; B. D. Beaver y J. V. Cooney, *Phosphorus Sulfur*, **1985**, *25*, 255
- 101 W. J. Ward Jr. y M. E. Mc Ewen, *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 493
- 102 G. A. Olah y V. V. Krishnamurthy, *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, *104*, 3987
- 103 J. Boutagy y R. Thomas, *Chem. Rev.*, **1974**, *74*, 87
- 104 B. E. Maryanoff y A. B. Reitz, *Chem. Rev.*, **1989**, *89*, 863
- 105 E. Brever; S. Zbaida y E. Segall, *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 2203
- 106 R. O. Larsen y G. Aksnes, *Phosphorus Sulfur*, **1983**, *15*, 219
- 107 R. O. Larsen y G. Aksnes, *Phosphorus Sulfur*, **1983**, *15*, 229

- 108 W. C. Still y C. Gennari, *Tetrahedron Lett.*, **1983**, *24*, 4405
- 109 G. Jones y R. F. Maisey, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1968**, 543
- 110 G. Lefébfe y J. Seyden-Penne, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1970**, 1308
- 111 W. K. Anderson y T. Versoglu, *J. Org. Chem.*, **1973**, *38*, 2267
- 112 G. B. Payne, *Tetrahedron*, **1962**, *18*, 763
- 113 A. Fernández Cirelli, H. Mohn y J. Thiem; "Synthesis of thromboxane A_2 models from D-glucose"; Vth European Symposium of Carbohydrates; Praga, Checoeslovaquia, agosto de **1989**; L. Iñigo y A. Fernández Cirelli, "Estereoquímica de las reacciones de epoxidación durante la síntesis de análogos de TXA_2 "; VIII Simposio Nacional de Química Orgánica, Córdoba, noviembre de **1991**
- 114 R. E. Ireland y R. H. Mueller, *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 5897
- 115 D. Horton y W. N. Turner, *J. Org. Chem.*, **1965**, *30*, 3387
- 116 R. K. Ness; H. G. Fletcher Jr. y C. S. Hudson, *J. Am. Chem. Soc.*, **1951**, *73*, 959
- 117 L. Haynes y F. H. Newth, *Adv. Carbohydr. Chem.*, **1955**, *10*, 207
- 118 K. Bock y C. Pedersen, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, **1983**, *41*, 27
- 119 N. K. Kochetkov; A. J. Khorlin y A. F. Bochkov, *Tetrahedron*, **1967**, *23*, 693
- 120 R. U. Lemieux y A. R. Morgan, *Can. J. Chem.*, **1965**, *43*, 2199
- 121 V. Magnus; D. Vikić-Topić; S. Iskrčić y S. Kveder, *Carbohydr. Res.*, **1983**, *114*, 209
- 122 K. Mori y M. Sasaki, *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 1329
- 123 J. J. Plattner; R. D. Gless y H. Rapoport, *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 8613
- 124 M. L. Bender, *Chem. Rev.*, **1960**, *60*, 53
- 125 G. A. Olah; S. C. Narang; G. F. Salem y B. G. B. Gupta, *Synthesis*, **1981**, 142
- 126 C. B. Reese, *Tetrahedron*, **1977**, *34*, 3143
- 127 V. Amarnath y A. D. Broom, *Chem. Rev.*, **1977**, *77*, 183

- 128 R. H. De Wolfe, *Synthesis*, **1974**, 153
- 129 E. H. Cordes, *Progress in Physical Organic Chemistry*, vol 4, Interscience, New York, **1967**, p1
- 130 M. Ahmad; R. G. Bergstrom; M. J. Cashen; A. J. Kresge; R. A. Mc Clelland y M. F. Powell, *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, 99, 4827
- 131 G. Just; C. Luthe y M. T. P. Viet, *Can. J. Chem.*, **1983**, 61, 712
- 132 S. Hanessian y R. Roy, *Can. J. Chem.*, **1985**, 63, 163
- 133 A. B. Charette; N. Turcotte y B. Côté, *J. Carbohydr. Chem.*, **1994**, 13, 421
- 134 M. Bertolini y C. P. Glaudemans, *Carbohydr. Res.*, **1971**, 18, 131
- 135 K. Tsuzuki; Y. Nakajima; T. Watanabe; M. Yanagiya y T. Matsumoto, *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 989
- 136 A. H. Haines, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, **1976**, 33, 11
- 137 J. M. Sugihara, *Adv. Carbohydr. Chem.*, **1953**, 8, 1
- 138 S. K. Chadhary y O. Hernández, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 95
- 139 M. P. Reddy; J. B. Rampall y S. L. Beaucage, *Tetrahedron Lett.*, **1987**, 28, 23
- 140 S. Hanessian y P. Lavallee, *Can. J. Chem.*, **1975**, 53, 2975
- 141 G. Randazzo; R. Capasso; M. R. Cicala y A. Euidente, *Carbohydr. Res.*, **1980**, 85, 298
- 142 G. Cardillo; M. Orena; S. Sandri y C. Tomasihi, *Chem. Ind. (London)*, **1983**, 643
- 143 A. F. Bochkov; I. V. Obruchnikov y N. K. Kochetkov, *Zh. Obshch. Khim.*, **1974**, 44, 1197
- 144 J. C. Jacquinet; M. Petitou; P. Duchaussoy; J. Lederman; J. Choay; G. Torri y P. Sinay, *Carbohydr. Res.*, **1984**, 130, 221
- 145 A. F. Bochkov; Ya V. Voznyi; V. N. Chernetskii; V. M. Dashunin y A. N. Rodionov, *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim*, **1975**, 420
- 146 S. Hünig, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1964**, 3, 548

- 147 R. U. Lemieux y J. D. T. Ciperá, *Can. J. Chem.*, **1956**, *34*, 906
- 148 K. Ya Burshtein; Y. N. Fundiler y A. F. Bochkov, *Tetrahedron*, **1975**, *31*, 1303
- 149 A. F. Bochkov; V. M. Dashunin; A. V. Kessenikm; N. K. Kochetkov; A. D. Naumov y I. V. Obruchnikov, *Carbohydr. Res.*, **1971**, *16*, 497
- 150 B. Coxon, *Carbohydr. Res.*, **1969**, *13*, 321
- 151 N. K. Kochetkov; A.J. Khorlin y A. F. Bochkov, *Tetrahedron Lett.*, **1964**, 289
- 152 N. K. Kochetkov; O. S. Shizhov y A. F. Bochkov, Oligosaccharides: Synthesis and Determination of Structure, *Int. Rev. Sci. Org. Chem. Ser. One*, **1973**, *7*, 147
- 153 N. K. Kochetkov; y A. F. Bochkov, *Recent Dev. Chem. Nat. Carbon Compd.* **1971**, *4*, 77
- 154 N. K. Kochetkov; A. F. Bochkov; T. A. Sokolovskaya y V. J. Snyatkova, *Carbohydr. Res.*, **1971**, *16*, 17
- 155 B. H. Lipshutz; J. J. Pegram y M. C. Morey, *Tetrahedron Lett.*, **1981**, *22*, 4603
- 156 K. Jansson; T. Frejd; J. Kihlberg y G. Magnusson, *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27*, 753
- 157 K. Jansson; S. Ahlfors; T. Frejd; J. Kihlberg y G. Magnusson, *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 5629
- 158 F. W. Lichtenthaler; S. Ogawa y P. Heidel, *Chem. Ber.*, **1977**, *110*, 3324
- 159 E. J. Reist; R. R. Spencer; D. F. Calkins; B. R. Baker y L. Goodman, *J. Org. Chem.*, **1965**, *30*, 2312
- 160 J. M. Williams y A. C. Richardson, *Tetrahedron*, **1967**, *23*, 1369
- 161 E. L. Eliel y C. A. Luckach, *J. Am. Chem. Soc.*, **1957**, *79*, 5986
- 162 E. Fischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1893**, *26*, 2400 y **1895**, *28*, 1145
- 163 R. H. Pater; R. A. Cohelo y D. F. Mowery, *J. Org. Chem.*, **1973**, *38*, 3272
- 164 J. K. Dale y C. S. Hudson, *J. Am. Chem. Soc.*, **1930**, *52*, 2534
- 165 J. Conchie; G. A. Levvy y C. A. Marsch, *Adv. Carbohydr. Chem.*, **1957**, *12*, 182

- 166 L. M. Jackman, *Applications of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Organic Chemistry*, Pergamon, Londres, 1963, p. 55
- 167 T. Owaga y M. Matsui, *Tetrahedron*, 1981, 37, 2363
- 168 Y. Terui; K. Tori y N. Tsuji, *Tetrahedron Lett.*, 1976, 621
- 169 P. E. Pfeffer; K. M. Valentine; B. G. Moyer y D. L. Gustine, *Carbohydr. Res.*, 1979, 73, 1
- 170 H. Komura; A. Matsuno; Y. Ishido; K. Kushida y K. Aoki, *Carbohydr. Res.*, 1978, 65, 271
- 171 O. Varela; D. Cicero y R. M. de Lederkremer, *J. Org. Chem.*, 1989, 54, 1884
- 172 Y. Terui; K. Tori y N. Tsuji, *Tetrahedron Lett.*, 1976, 621
- 173 F. W. Lichtenthaler y P. Emig, *Carbohydr. Res.*, 1968, 7, 121
- 174 D. Horton y J. H. Lauterbach, *Carbohydr. Res.*, 1975, 43, 9
- 175 S. A. Barker, J. Homer, M. C. Keith y L. F. Thomas, *J. Chem. Soc.*, 1963, 1538
- 176 R. G. Ault; W. N. Haworth y E. L. Hirst, *J. Am. Chem. Soc.*, 1935, 57, 1012
- 177 F. Blindenbacher y T. Reichstein, *Helv. Chim. Acta*, 1948, 31, 1669
- 178 J. S. Dixon y D. Lipkin, *Anal. Chem.*, 1954, 26, 1092
- 179 A. T. Ness; R. M. Hann y C. S. Hudson, *J. Am. Chem. Soc.*, 1942, 64, 982
- 180 C. C. Price y M. Knell, *J. Am. Chem. Soc.*, 1942, 64, 552
- 181 J. Lehrfeld, *Carbohydr. Res.*, 1975, 39, 364
- 182 R. W. Jeanloz y D. A. Jeanloz, *J. Am. Chem. Soc.*, 1957, 79, 2579
- 183 M. Gyr y T. Reichstein, *Helv. Chim. Acta*, 1945, 28, 226
- 184 E. Sorkin y T. Reichstein, *Helv. Chim. Acta*, 1945, 28, 1
- 185 A. C. Maehly y T. Reichstein, *Helv. Chim. Acta*, 1947, 30, 496
- 186 F. Reber y T. Reichstein, *Helv. Chim. Acta*, 1945, 28, 1164
- 187 J. S. Brimacombe; A. B. Foster; M. Stacey y D. H. Whiffen, *Tetrahedron*, 1958, 4, 351
- 188 S. E. Creasey y R. D. Guthrie, *Carbohydr. Res.*, 1972, 22, 487

- 189 G. J. F. Chittenden y J. G. Buchanan, *Carbohydr. Res.*, **1969**, *11*, 379
- 190 S. Hanessian y M. Kagotani, *Carbohydr. Res.*, **1990**, *202*, 67
- 191 K. E. Pfizner y J. G. Moffatt, *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, *85*, 3027
- 192 J. D. Albright y L. Goldman, *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 2416
- 193 J. R. Parikh y W. Doering, *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 5505
- 194 A. J. Mancuso; S. L. Huang y D. Swern, *J. Org. Chem.*, **1978**, *43*, 2480
- 195 K. Omura; A. K. Sharma y D. Swern, *J. Org. Chem.*, **1976**, *41*, 957; J. Defaye y A. Gabelle, *Carbohydr. Res.*, **1975**, *42*, 373; D. H. R. Barton y G. P. Forbes, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1975**, 1614
- 196 T. D. Inch y G. J. Lewis, *Carbohydr. Res.*, **1972**, *22*, 91
- 197 G. J. F. Chittenden, *Carbohydr. Res.*, **1969**, *11*, 424
- 198 T. Halmos; J. Filippi; J. Bach y K. Antonakis, *Carbohydr. Res.*, **1982**, *99*, 180
- 199 F. W. Lichtenthaler, *Pure. Appl. Chem.*, **1978**, *50*, 1343
- 200 J. Herscovici; M. Bessodes y K. Antonakis, *J. Org. Chem.*, **1976**, *41*, 3827
- 201 A. J. Mancuso y D. Swern, *Synthesis*, **1981**, 165
- 202 J. L. Godman y D. Horton, *Carbohydr. Res.*, **1968**, *6*, 229
- 203 K. E. Pfizner y J. G. Moffatt, *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, *87*, 4658
- 204 J. D. Albright y L. Goldman, *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, *87*, 4214
- 205 J. D. Albright, *J. Org. Chem.*, **1974**, *39*, 1977
- 206 H. Brouwer y J. B. Stothers, *Can. J. Chem.*, **1972**, *50*, 601
- 207 L. Kozerski; K. K. Kaminska-Trela y L. Kania, *Org. Magn. Reson*, **1979**, *12*, 365
- 208 Spiesecke y W. G. Schneider, *J. Chem. Phys.*, **1961**, *35*, 731
- 209 E. Breitmaier y W. Voelter, *¹³C-NMR Spectroscopy*, VCH, Weinheim, Alemania, **1987**
- 210 M. R. Bendall, D. M. Doddrell y D. T. Pegg, *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, 4603

- 211 G. M. Caballero y E. G. Gros, *J. Chem. Res. (S)*, **1989**, 320
- 212 E. J. Corey y M. Chaykovsky, *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, *86*, 1639
- 213 E. B. Maxted, *Adv. Catal.*, **1951**, *3*, 129
- 214 E. W. Garbisch, *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, *86*, 5561
- 215 G. A. Jeffrey y J. H. Yates, *Carbohydr. Res.*, **1979**, *74*, 319
- 216 E. F. L. J. Anet, *Carbohydr. Res.*, **1966**, *1*, 348
- 217 R. J. Ferrier y G. H. Sankey, *J. Chem. Soc. (C)* **1966**, 2345
- 218 J. T. Edward, *Chem. Ind. (London)*, **1955**, 1102
- 219 R. U. Lemieux, "Explorations with sugars; How sweet it was" en *Profiles, Pathways and Dreams*; I. J. Seeman, Ed.; American Chemical Society; Washington D. C., **1990**
- 220 E. Juaristi y C. Cuevas, *Tetrahedron*, **1992**, *48*, 5019
- 221 J. J. P. Stewart, *J. Comp. Chem.*, **1989**, *10*, 209
- 222 J. J. P. Stewart, *J. Comp. Chem.*, **1989**, *10*, 221
- 223 M. J. S. Dewar y M. L. Mc Kee, *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, *99*, 5231
- 224 M. J. S. Dewar y H. S. Rzepa, *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, 58
- 225 N. Allinger, *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, *99*, 8127
- 226 F. W. Lichtenthaler y U. Kraska, *Carbohydr. Res.*, **1977**, *58*, 363
- 227 I. Lundt y C. Pedersen, *Carbohydr. Res.*, **1974**, *35*, 187
- 228 O. J. Varela; A. Fernández Cirelli y R. M. de Lederkremer, *Carbohydr. Res.*, **1982**, *100*, 424
- 229 R. M. de Lederkremer y M. I. Litter, *Carbohydr. Res.*, **1971**, *20*, 442 y **1973**, *26*, 431
- 230 F. W. Lichtenthaler; E. Cuny y S. Weprek, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1983**, *22*, 891
- 231 F. W. Lichtenthaler; K. Strobel y G. Reidel, *Carbohydr. Res.*, **1976**, *49*, 57
- 232 R. B. Woodward y G. Singh, *J. Am. Chem. Soc.*, **1949**, *71* 758 y **1950**, *72*, 1428

- 233 R. P. Linstead; W. E. Doering; S. B. Davis; P. Levine y R. R. Whetstone, *J. Am. Chem. Soc.*, **1942**, *64*, 1985, 1991, 2003, 2007, 2009, 2014 y 2022
- 234 G. Stork y K. K. Hill, *J. Am. Chem. Soc.*, **1957**, *79*, 495
- 235 G. Stork y J. W. Schulenberg, *J. Am. Chem. Soc.*, **1962**, *84*, 284
- 236 R. L. Augustine, *J. Org. Chem.*, **1963**, *28*, 152
- 237 W. G. Dauben; R. C. Tweit y R. L. Mac Lean, *J. Am. Chem. Soc.*, **1955**, *77*, 48
- 238 W. G. Dauben; J. B. Rogan y E. J. Blanz Jr. *J. Am. Chem. Soc.*, **1954**, *76*, 6384
- 239 W. G. Dauben; J. W. Mc Farland y J. B. Rogan, *J. Org. Chem.*, **1961**, *26*, 297
- 240 E. Wenkert; R. W. J. Carney y C. Kaneko, *J. Am. Chem. Soc.*, **1961**, *83*, 4440
- 241 A. Nickon y J. F. Bagli, *J. Am. Chem. Soc.*, **1961**, *83*, 1498
- 242 R. B. Woodward; F. Sondheimer; D. Taub; K. Heusler y W. M. Mc Lamore, *J. Am. Chem. Soc.*, **1952**, *74*, 4223
- 243 L. F. Sala; A. Fernández Cirelli y R. M. de Lederkremer, *Carbohydr. Res.*, **1980**, *78*, 61
- 244 O. Varela; A. Fernández Cirelli y R. M. de Lederkremer, *Carbohydr. Res.*, **1982**, *100*, 424
- 245 C. Altona y C. A. G. Haasnoot, *Org. Magn. Reson.*, **1980**, *13*, 417
- 246 N. L. Allinger, *J. Am. Chem. Soc.*, **1959**, *81*, 5727
- 247 R. D. Stolow; T. Groom y D. J. Lewis, *Tetrahedron Lett.*, **1969**, 913
- 248 R. D. Stolow; A. A. Gallo y J. L. Marini, *Tetrahedron Lett.*, **1969**, 4655
- 249 C. A. G. Haasnoot; F. A. A. M. de Leeuw y C. Altona, *Tetrahedron*, **1980**, *36*, 2783
- 250 A. Bax y R. Freeman, *J. Magn. Reson.* **1981**, *42*, 164
- 251 A. Bax y R. Freeman, *J. Magn. Reson.* **1981**, *44*, 542
- 252 A. Bax "Two Dimensional Nuclear Magnetic Resonance in Liquids" Delft University Press, D. Reidel Publishing Co., Delft, Hollands, **1984**
- 253 S. L. Patt, *J. Carbohydr. Chem.*, **1984**, *3*, 493

- 254 M. A. Bernstein; L. D. Hall y S. Sukumar, *Carbohydr. Res.*, **1982**, *103*, C1
- 255 H. Kessler, M. Gehrke y C. Griesinger, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1988**, *27*, 490
- 256 A. Bax y G. A. Morris, *J. Magn. Reson.* **1981**, *42*, 501
- 257 G. A. Morris y L. D. Hall, *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, 4703
- 258 C. L. Perrin; E. R. Johnston y J. L. Ramirez, *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 6299
- 259 C. E. Winter, *J. Chem. Educ.* **1987**, *64*, 587
- 260 H. O. House y B. M. Trost, *J. Org. Chem.*, **1965**, *30*, 1341 y 2502
- 261 H. E. Zimmerman y P. S. Mariano, *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 6091
- 262 B. Coxon; H. J. Jennings y K. A. Lauchlan, *Tetrahedron*, **1967**, *23*, 2395
- 263 G. Oremek; U. B. Seiffert y L. Prajer-Janczewska, *Chem. Ztg*, **1985**, *109*, 390 (*Chem. Abstr.*, **1987**, *106*, 18949h)
- 264 D. M. Mackie y A. S. Perlin, *Carbohydr. Res.*, **1972**, *24*, 67
- 265 E. L. Eliel y S. H. Schroeter, *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, *87*, 5031
- 266 L.D. Hall y R. B. Malcolm, *Can. J. Chem.*, **1972**, *50*, 2102
- 267 J. Mellema; J. M. L. Pieters; G. A. Van der Marel; J. H. Van Boom; C. G. A. Haasnoot y C. Altona, *Eur. J. Biochem*, **1984**, *143*, 285
- 268 J. B. Stothers y P. C. Lauterbur, *Can. J. Chem.*, **1964**, *42*, 1563
- 269 G. W. Buchanan y J. H. Bowen, *Can. J. Chem.*, **1977**, *55*, 604
- 270 L. M. Fieser y M. Fieser, *Steroids*, Reinhold, New York, **1959**
- 271 J. Majoral y J. Narech, *Spectrochim. Acta Part A*, **1972**, *28*, 2247
- 272 S. E. Kelly en *Comprehensive Organic Synthesis*; B. M. Trost y J. Fleming Ed., Pergamon Press, Oxford, **1993**, *vol 1*, p 729
- 273 H. Rehwinkel; J. Skupsch y H. Vorbrüggen, *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 1775
- 274 H. Gais; G. Schmiedl y A. W. Ball, *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 1773

- 275 S. Valverde; M. Martín-Lomas; B. Herradón y S. García-Ochoa, *Tetrahedron*, **1987**, *43*, 1895
- 276 J. S. Brimacombe y A. K. Kabir, *Carbohydr. Res.*, **1986**, *150*, 35
- 277 E. Piers; J. S. M. Wai, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1988**, 1245
- 278 A. J. Hubert y H. Reimlinger, *Synthesis*, **1969**, 97 y **1970**, 405
- 279 G. W. Parshall, *Inorg. Chem.*, **1965**, *4*, 52
- 280 A. F. Janzen y C. J. Willis, *Can. J. Chem.*, **1965**, *43*, 3063; *Inorg. Chem.*, **1967**, *6*, 1900
- 281 C. W. R. Cullen y G. E. Styan, *Inorg. Chem.*, **1965**, *4*, 1437
- 282 G. Krespan y W. J. Middleton, *Fluorine Chemistry Review*; P. Tarrant Ed., M. Dekker, New York, **1967**, *vol 1.*
- 283 G. Wittig y L. Löhmann, *Ann. Chim (Paris)* , **1942**, *550*, 260
- 284 A. G. Brook, G. E. Le Grow y D. M. Mac Rae, *Can. J. Chem.*, **1967**, *45*, 239
- 285 G. J. Peddle y J. E. H. Ward, *J. Organomet. Chem.*, **1968**, *13*, 269
- 286 R. West; R. Lowe; H. F. Stewart y A. Wright, *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, *93*, 282
- 287 G. J. Peddle y J. E. H. Ward, *J. Organomet. Chem.*, **1968**, *14*, 13
- 288 W. F. Barthel; B. H. Alexander; P. A. Giang y S. A. Hall, *J. Am. Chem. Soc.*, **1955**, *77*, 2424; L. A. R. Hall; C. W. Stephens y J. J. Drysdale, *J. Am. Chem. Soc.*, **1957**, *79*, 1768 S. J. Fitch y K. Moedritzer, *J. Am. Chem. Soc.*, **1962**, *84*, 1876
- 289 A. N. Pudovik y M. G. Zimin, *Pure. Appl. Chem.*, **1980**, *52*, 989
- 290 V. A. Kukhtin; V. S. Abramov y K. M. Orekhova, *Dokl. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.*, **1959**, *128*, 1198
- 291 A. N. Pudovik; I. V. Guryanova y M. G. Zimin, *Zh. Obshch. Khim.*, **1967**, *37*, 876
- 292 A. N. Pudovik; I. V. Guryanova M; G. Zimin y A. A. Sobanov, *Zh. Obshch. Khim.*, **1969**, *39*, 2231

- 293 A. N. Pudovik; I. V. Guryanova M; G. Zimin y O. Ye Rayevskaya, *Zh. Obshch. Khim.*, **1969**, 39, 1021
- 294 A. N. Pudovik; I. V. Guryanova y G. V. Romanov, *Zh. Obshch. Khim.*, **1969**, 39, 2418
- 295 USA, Pat 2993066 (*Chem. Abstr.* **1962**, 56, 8563)
- 296 USA, Pat 3014953 (*Chem. Abstr.* **1962**, 56, 11498)
- 297 A. N. Pudovik; I. V. Konovalova y L. A. Burnayeva, *Zh. Obshch. Khim.*, **1971**, 41, 2413
- 298 A. N. Pudovik; I. V. Konovalova y L. V. Dedora, *Zh. Obshch. Khim.*, **1963**, 33, 483
- 299 A. F. Jansen y T. G. Smyrl, *Can. J. Chem.*, **1972**, 50, 1205
- 300 L. Hall, C. Stephens y J. Drysdall, *J. Am. Chem. Soc.*, **1957**, 79, 1768
- 301 A. N. Pudovik; Yu. Yu Samitov; I. V. Guryanova y L. V. Baderova, *Chemistry of Organophosphorus Compounds*, Nauka publ., Leningrado, **1967**, p. 45
- 302 A. N. Pudovik; I. V. Guryanova y L. V. Baderova y G. V. Romanov, *Zh. Obshch. Khim.*, **1968**, 38, 143
- 303 A. N. Pudovik; I. V. Konovalova y L. V. Dedora, *Zh. Obshch. Khim.*, **1964**, 34, 2905
- 304 A. N. Pudovik; I. V. Konovalova y L. V. Dedora, *Zh. Obshch. Khim.*, **1964**, 34, 2902
- 305 A. N. Pudovik; I. V. Konovalova; G. V. Romanov y R. Ya Nazmetdinov, *Zh. Obshch. Khim.*, **1972**, 42, 323
- 306 A. N. Pudovik; M; G. Zimin y A. A. Sobanov, *Zh. Obshch. Khim.*, **1972**, 42, 2174
- 307 A. N. Pudovik; M; G. Zimin y V. V. Yeudokimova, *Zh. Obshch. Khim.*, **1972**, 42, 1489
- 308 A. N. Pudovik; M; G. Zimin; A. A. Sobanov y V. V. Yeudokimova, *Zh. Obshch. Khim.*, **1972**, 42, 2766
- 309 A. N. Pudovik; M; G. Zimin A. A. Sobanov; L. J. Vinogradov y Yu Yu. Samitov, *Zh. Obshch. Khim.*, **1972**, 42, 2167
- 310 A. N. Pudovik; M; G. Zimin y A. A. Sobanov, *Zh. Obshch. Khim.*, **1975**, 45, 1438

- 311 A. N. Pudovik; M; G. Zimin y A. M. Kurguzova, *Zh. Obshch. Khim.*, **1971**, *41*, 1964
- 312 A. N. Pudovik; M; G. Zimin y A. A. Sobanov, *Zh. Obshch. Khim.*, **1977**, *47*, 1000
- 313 G. Illuminati y L. Mandolini, *Acc. Chem. Res.*, **1981**, *14*, 95
- 314 L. Mandolini, *Adv. Phys. Org. Chem.*, **1986**, *22*, 1
- 315 L. Mandolini, *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, 550
- 316 A. C. Richardson, *Carbohydr. Res.*, **1969**, *10*, 395
- 317 S. Hanessian, *Total Synthesis of Natural Products, The Quiron Approach*, Pergamon Press, Oxford, **1983**
- 318 M. Miljkovic; M. Gligorijevic; T. Satoh y D. Miljkovic, *J. Org. Chem.*, **1974**, *39*, 1379
- 319 M. Matsuzawa; K. Sato; T. Yasumori y J. Yoshimura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1981**, *54*, 3505
- 320 K. Sato y J. Yoshimura, *Carbohydr. Res.*, **1982**, *103*, 221
- 321 J. Yoshimura y K. Sato, *Carbohydr. Res.*, **1983**, *123*, 341
- 322 T. D. Inch, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, **1972**, *27*, 204
- 323 T. D. Inch; G. J. Lewis y N. E. Williams, *Carbohydr. Res.*, **1971**, *19*, 17
- 324 A. S. Cieplak, *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, 4540
- 325 T. K. Brunk y F. Weinhold, *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, *101*, 1700
- 326 H. E. Zimmerman y M. D. Traxler, *J. Am. Chem. Soc.*, **1957**, *79*, 1920
- 327 D. A. Evans; S. J. Miller y M. D. Ennis, *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 471
- 328 F. W. Lichtenthaler; S. Nishiyama; P. Köhler y H. Lindner, *Carbohydr. Res.*, **1985**, *136*, 13
- 329 G. R. J. Thatcher y R. H. Kluger, *Adv. Phys. Org. Chem.*, **1989**, *25*, 99
- 330 F. H. Westheimer, *Acc. Chem. Res.*, **1968**, *1*, 70
- 331 S. Trippett, *Phosphorus Sulfur*, **1976**, *1*, 89
- 332 C. R. Hall y N. E. Williams, *Tetrahedron Lett.*, **1980**, 4959
- 333 R. Kluger y S. D. Taylor, *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 5714

- 334 C. R. Hall; T. D. Inch; G. Peacock; C. Pottage y N. E. Williams, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1984**, *1*, 669
- 335 C. R. Hall y T. D. Inch, *Tetrahedron*, **1980**, *36*, 2059
- 336 E. Anslyn y R. Breslow, *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 4473
- 337 K. Taira, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1987**, *60*, 1903
- 338 C. H. De Puy; G. F. Morris; J. S. Smith y R. J. Smat, *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, *87*, 242
- 339 H. Hauth; D. Stauffacher; P. Nicklaus y A. Melera, *Helv. Chim. Acta*, **1965**, *48*, 1087
- 340 H. Kaneko y M. Okazaki, *Tetrahedron Lett.*, **1966**, 219
- 341 R. C. Gupta; S. C. Srivastava; P. K. Grover y N. Anand, *Indian. J. Chem.*, **1971**, *9*, 890
- 342 A. Burger y W. L. Yost, *J. Am. Chem. Soc.*, **1948**, *70*, 2198
- 343 D. B. Denney y M. J. Boskin, *J. Am. Chem. Soc.*, **1959**, *81*, 6330
- 344 J. March, *Advanced Organic Chemistry*, 3^{ed.}, John Wiley & Sons, New York, **1985**, p. 873
- 345 R. D. Laper; H. H. Mantsh y I. C. P. Smith, *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 6243 y **1973**, *95*, 2878
- 346 M. A. Blanchete; W. Choy; J. T. Davis; A. P. Essinfeld; S. Masamune; W. R. Rousch y T. Sakai, *Tetrahedron Lett.*, **1984**, *25*, 2183
- 347 O. Tsuge; S. Kanemase y H. Suga, *Chem. Lett.*, **1987**, 323
- 348 T. Strzalko y J. Seyden-Penne, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, **1987**, 783
- 349 J. Corset, *Pure. Appl. Chem.*, **1986**, *58*, 1133
- 350 T. Strzalko; J. Corset; F. Froment; M. Povet; J. Seyden-Penne y M. Simonnin, *J. Org. Chem.*, **1980**, *45*, 1270
- 351 E. S. Petrov; E. N. Tsuetkov; M. I. Terekhova; R. A. Malevannaya; A. I. Shatenstein y M. I. Kabachnik, *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci. (Engl. Transl.)*, **1976**, 517
- 352 G. Kotowycz y R. U. Lemieux, *Chem. Rev.*, **1973**, *73*, 669

- 353 B. Coxon, *Methods Carbohydr. Chem.*, **1972**, *6*, 513
- 354 Y. Chapleur y Y. Grapsas, *Carbohydr. Res.*, **1985**, *141*, 153
- 355 E. D. Bergmann; D. Ginsburg y R. Pappo, *Org. React.*, **1959**, *10*, 179
- 356 A. N. Pudovik y N. M. Lebedeva, *Zh. Obshch. Khim.*, **1952**, *22*, 2128
- 357 M. Cossentini, B. Deschamps; N. Trong Anh y Seyden-Penne, *Tetrahedron*, **1977**, *33*, 409
- 358 B. Deschamps y Seyden-Penne, *Tetrahedron*, **1977**, *33*, 413
- 359 a) J. Yoshimura, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, **1984**, *42*, 69; b) M. B. Yunker; D. E. Plaumann y B. Fraser-Reid, *Can. J. Chem.*, **1977**, *55*, 4002
- 360 H. Gilman y R. H. Kirby, *J. Am. Chem. Soc.*, **1941**, *63*, 2046
- 361 R. E. Lutz y E. H. Rinker Jr. *J. Am. Chem. Soc.*, **1955**, *77*, 366
- 362 R. E. Lutz y J. O. Weiss, *J. Am. Chem. Soc.*, **1955**, *77*, 1814
- 363 M. S. Kharash y P. O. Tawney, *J. Am. Chem. Soc.*, **1941**, *63*, 2308
- 364 B. Riegel; S. Siegel y W. Lilienfeld, *J. Am. Chem. Soc.*, **1946**, *68*, 984
- 365 R. Alexander; E. C. F. Ko; A. J. Parker y T. J. Broxton, *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 5049
- 366 P. G. Sears; M. Wilhoit y L. R. Dawson, *J. Phys. Chem.*, **1955**, *59*, 373
- 367 P. G. Sears; D. Lester y L. R. Dawson, *J. Phys. Chem.*, **1956**, *60*, 1433
- 368 E. M. Arnett y V. M. De Parma, *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, *98*, 7447
- 369 A. J. Carty; D. G. Tuck y E. Bullock, *Can. J. Chem.*, **1965**, *43*, 2559
- 370 G. R. Thatcher y A. S. Campbell, *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 2272
- 371 P. Maslerz en *Handbook of Organophosphorus Chemistry*, Marcel Dekker, New York, **1992**
- 372 G. W. Buchanan y C. Benezra, *Can. J. Chem.*, **1976**, *54*, 231
- 373 D. Boschelli; T. Takemasa; Y. Nishitani y S. Masamune, *Tetrahedron Lett.*, **1985**, *26*, 5239
- 374 H. E. Zaugg; B. W. Horrom y S. Borgwardt, *J. Am. Chem. Soc.*, **1960**, *82*, 2895
- 375 B. Deschamps; N. Trong Anh y Seyden-Penne, *Tetrahedron Lett.*, **1973**, 527

- 376 L. M. Jackman y B. C. Lange, *Tetrahedron*, **1977**, *33*, 2737
- 377 G. Klopman, *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 223; F. Filippini y R. F. Hudson, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1972**, 522
- 378 E. M. Arnett; H. C. Ko y C. C. Chao, *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 4776
- 379 A. K. Bhattacharya y G. Thyagarajan, *Chem. Rev.*, **1981**, *81*, 415
- 380 K. H. Worms y M. Schmidt-Dunker, en *Organic Phosphorus Compounds*, G. M. Kosolapoff y G. M. Maier Eds., Wiley, New York, **1976**, vol 7, p. 27
- 381 S. Hatakeyama; K. Satoh; K. Sakurai y S. Takano, *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*, 2713 y *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*, 2717
- 382 W. H. C. Rueggeberg y J. Chernack, *J. Am. Chem. Soc.*, **1948**, *70*, 1802
- 383 D. B. Davies y H. Sadikot, *Org. Magn. Reson.*, **1982**, *20*, 180
- 384 R. U. Lemieux y J. Howard, *Can. J. Chem.*, **1963**, *41*, 393
- 385 W. M. Pearlman, *Tetrahedron Lett.*, **1967**, 1663
- 386 X. A. Domínguez; I. Cavazos López y R. Franco, *J. Org. Chem.*, **1961**, *26*, 1625
- 387 G. Bodenhausen; H. Kogler y R. R. Ernst, *J. Magn. Reson.*, **1984**, *58*, 370
- 388 G. E. Bachers y T. Schaefer, *Chem. Rev.*, **1971**, *71*, 617
- 389 A. Molnar, “*Stereochemistry of Heterogeneous Metal Catalysis*”, Wiley, New York, 1895, cap. 3
- 390 M. C. Dart y H. B. Henbest, *J. Chem. Soc.*, **1960**, 3563
- 391 S. Nishimura y K. Mori, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1963**, *36*, 318
- 392 M. Lalonde y T. H. Chan, *Synthesis*, **1985**, 817
- 393 E. J. Corey y A. Venkateswarlu, *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 6190
- 394 D. W. Breck, *J. Chem. Educ.*, **1964**, *41*, 678

- 395 D. L. Fowler; W. V. Loebenstein; D. B. Pall y C. A. Kraus, *J. Am. Chem. Soc.*, **1940**, *62*, 1140
- 396 M. Zajcew, *J. Am. Oil Chem. Soc.*, **1960**, *37*, 473
- 397 G. C. Bond; G. Webb; P. B. Wells y J. M. Winterbottom, *J. Chem. Soc.*, **1965**, 3218
- 398 R. C. Cookson; D. P. G. Hamon y R. E. Parker, *J. Chem. Soc.*, **1962**, 5014
- 399 P. N. Rylander "*Catalytic Hydrogenation over Platinum Metals*", Academic Press, New York, **1967**
- 400 S. Nishimura; H. Sakamoto y T. Ozawa, *Chem. Lett.*, **1973**, 855
- 401 S. Imaizumi; H. Murayama; J. Ishiyama y Y. Senda, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1985**, *58*, 1071
- 402 W. D. Huntsman; N. L. Madison y S. I. Schlesinger, *J. Catal.*, **1963**, *2*, 498
- 403 A. Romo de Vivar; E. A. Bratoeff y T. Rios, *J. Org. Chem.*, **1966**, *31*, 673
- 404 W. Herz; H. Watanabe; M. Miyazaki y Y. Kishida, *J. Am. Chem. Soc.*, **1962**, *84*, 2601
- 405 W. Herz; A. Romo de Vivar; J. Romo y N. Viswanathan, *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, *85*, 19
- 406 B. B. Corson, *Catalysis*, **1955**, *3*, 79
- 407 A. C. Cope y R. Campbell, *J. Am. Chem. Soc.*, **1952**, *74*, 179
- 408 A. Jung y R. Engel, *J. Org. Chem.*, **1975**, *40*, 3652
- 409 R. Coates; S. Shah y R. Mason, *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, *104*, 2198
- 410 Y. Iwasawa, *Adv. Catal.*, **1987**, *35*, 187
- 411 S. Siegel, *J. Catal.*, **1973**, *30*, 139
- 412 K. J. Tanaka, *Adv. Catal.*, **1985**, *33*, 99
- 413 G. A. Somorjai, *Adv. Catal.* **1977**, *26*, 1
- 414 J. P. Collman; L. S. Hegedus; J. R. Norton y R. G. Finke, "*Principles and Applications of Organotransition Metal Chemistry*" University Science Books. Mill Valley, California, **1987**

- 415 G. A. Somorjai, "*Principles of Surface Chemistry*", Prentice Hall, Englewood Cliffs, New Jersey, 1972
- 416 S. Siegel; J. Outlaw Jr. y N. Garti, *J. Catal.*, **1978**, *52*, 102
- 417 A. Farkas; L. Farkas y E. K. Rideal, *Proc. R. Soc. London Ser. A*, **1934**, *146*, 630
- 418 M. A. Miropol'skaya; N. I. Fedotova; A. Ya Veinberg; M. Ts. Yanotovskii y G. I. Somokhvalov, *Zh. Obshch. Khim.*, **1962**, *32*, 2214
- 419 A. S. Hussey; R. H. Baker y G. W. Keulks, *J. Catal.*, **1968**, *10*, 258
- 420 E. E. Gonzo y M. Boudart, *J. Catal.*, **1978**, *52*, 462
- 421 T. J. Kealy y R. E. Benson, *J. Org. Chem.*, **1961**, *26*, 3126
- 422 W. Kiessling, *Chem. Ber.*, **1935**, *68*, 597
- 423 E. Breitmaier y W. Voelter, *Tetrahedron*, **1973**, *29*, 227
- 424 F. Johnson y S. K. Malhotra, *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, *87*, 5492
- 425 W. L. Howard y J. H. Brown, *J. Org. Chem.*, **1961**, *26*, 1026
- 426 M. Verzele, M. Acke y M. Antecunis, *J. Chem. Soc.*, **1963**, 5598
- 427 H. J. Jacobson; M. J. Griffin; S. Preis y E. V. Jensen, *J. Am. Chem. Soc.*, **1957**, *79*, 2608
- 428 J. S. Bradshan; B. A. Jones y J. S. Gebhard, *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 1127
- 429 F. Cramer y K. G. Gärner., *Chem. Ber.*, **1958**, *91*, 704
- 430 F. W. Lichtenthaler, *Chem. Rev.*, **1961**, *61*, 607
- 431 W. H. Hartung y R. Simonoff, *Org. React.*, **1953**, *7*, 263
- 432 G. M. Tener y H. G. Khorana, *J. Am. Chem. Soc.*, **1958**, *80*, 1999
- 433 H. W. Thompson y R. E. Naipawer, *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 6379
- 434 D. L. Rabenstein y T. L. Sayer, *J. Magn. Reson.*, **1976**, *24*, 27
- 435 F. Cramer y D. Voges, *Chem. Ber.*, **1959**, *92*, 952
- 436 J. A. Osborne; F. H. Jardine; J. F. Young y G. Wilkinson, *J. Chem. Soc.*, (A), **1966**, 1711

- 437 F. H. Jardine; J. A. Osborne y G. Wilkinson, *J. Chem. Soc.*, (A), **1967**, 1574
- 438 G. Stork y D. E. Kahne, *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, *105*, 1072
- 439 R. H. Crabtree y M. W. Davis, *Organometallics*, **1983**, *2*, 681
- 440 J. M. Brown y R. Naik, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1982**, 348
- 441 D. A. Evans; M. M. Morrissey y R. L. Dow, *Tetrahedron Lett.*, **1985**, *26*, 6005
- 442 D. A. Evans y M. M. Morrissey *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 3866
- 443 E. J. Corey, M. C. Desai y T. A. Engler, *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 4339
- 444 A. Smith III; Y. Yokoyama; D. Huryn y N. Dunlap, *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*, 3659
- 445 A. Villalobos y S. J. Danishefsky, *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 12
- 446 A. J. Birch y K. A. M. Walker, *Aust. J. Chem.*, **1971**, *24*, 513
- 447 T. P. Dang y H. B. Kogan, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1971**, 481
- 448 M. Christl; H. J. Reich y J. D. Roberts, *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, *93*, 3463
- 449 J. D. Roberts, F. J. Weigert; J. J. Kroschwitz y H. J. Reich, *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, *92*,
1338
- 450 D. K. Dalling y D. M. Grant, *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 6612
- 451 J. M. Brown y S. A. Hall, *Tetrahedron*, **1985**, *41*, 4639
- 452 M. W. Rathke y M. Nowak, *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 2624
- 453 W. B. Newkirk, *Ind. Eng. Chem.*, **1936**, *28*, 760
- 454 G. N. Bollenbach, *Methods Carbohydr. Chem.*, **1962**, *2*, 326
- 455 R. Lohmar y R. M. Goepf, *Adv. Carbohydr. Chem.*, **1949**, *4*, 211
- 456 W. J. Whelan; J. M. Bailey y P. J. Roberts, *J. Chem. Soc.*, **1953**, 1293; J. C. Sowden y A. S.
Spriggs, *J. Am. Chem. Soc.*, **1956**, *78*, 2503
- 457 W. L. Nelson y L. H. Cratcher, *J. Am. Chem. Soc.*, **1930**, *52*, 403
- 458 M. L. Wolfrom y A. Thompson, *Methods Carbohydr. Chem.*, **1962**, *2*, 211 y *1*, 334

Indice

Capítulo 1. Estructura; Propiedades Fisiológicas y Alternativas Sintéticas de Tromboxano A₂

- | | | |
|-----|--|---|
| 1.1 | Estructura y Actividad Biológica del ácido {2R-[2α(1 <i>H</i> , 3 <i>S</i>), 3β(<i>Z</i>), 4β, 6β]}-7-[tetrahydro-4,6-anhidro-2-(3-hidroxi-1-octenil)-2H-piran-3-il]-5-heptenoico. (Tromboxano A ₂) | 2 |
| 1.2 | Análisis retrosintético del TXA ₂ y diferentes alternativas sintéticas | 7 |

Capítulo 2 Uso de Fosforanos y Fosfonatos en Reacciones de Olefinación en Hidratos de Carbono

- | | | |
|-----|--|----|
| 2.1 | Reacciones de olefinación de Wittig. Aplicaciones en el campo de los hidratos de carbono | 22 |
| 2.2 | Olefinación de Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) en hidratos de carbono | 27 |
| 2.3 | Consideraciones Mecánísticas | 29 |

Capítulo 3 Descripción y discusión de los resultados obtenidos

- | | | |
|-------|--|----|
| 3.1 | Síntesis de Precursores de Tromboxanos a partir de D-glucosa. | 37 |
| 3.1.1 | Síntesis de bromuro de 2,3,4,6-tetra-O-acetil-α-D-glucopiranosilo (2). | 39 |
| 3.1.2 | Síntesis de 3,4,6-tri-O-acetil-1,2-O-(1-metoxietilidén)-α-D-glucopiranososa. (3) | 40 |
| 3.1.3 | Desacetilación de derivados de hidratos de carbono en medio anhidro. | 41 |
| 3.1.4 | Desacilación de derivados de hidratos de carbono inducida por aminas terciarias. | 43 |
| 3.1.5 | Síntesis de 1,2-O-(1-metoxietilidén)-α-D-glucopiranososa (4). | 45 |
| 3.1.6 | Protección selectiva de 1,2-O-(1-metoxietilidén)-α-D-glucopiranososa (4). | 47 |
| 3.1.7 | Reacción de 3,4,6-tri-O-acetil-1,2-O-(1-metoxietilidén)-α-D-glucopiranososa (3) con 2-trimetilsililetanol. | 58 |
| 3.2 | Síntesis de Análogos de Tromboxano a partir de D-galactosa. | 61 |

- 3.2.1 Reacciones de acilación quimioselectiva en metil 6-O-(*t*-butildifenil)silil- α -D-galactopiranosido (**11**) y en metil α -D-galactopiranosido (**10**).
- 3.2.1.1 Preparación de metil 6-O-(*t*-butildifenil)silil α -D-galactopiranosido (**11**).
- 3.2.1.2 Benzoilaciones selectivas.
- 3.2.1.3 Acetilaciones selectivas.
- 3.2.2 Oxidación de los metil α -D-galactopiranosidos 2,3,6-tri-O-acil sustituidos. Obtención de 3,4-enulosas.
- 3.2.3 Hidrogenación catalítica heterogénea de las 3,4-enulosas sintetizadas
- 3.3 Introducción del apéndice catenario a través de reacciones de Horner-Wadsworth-Emmons sobre las 3,4-enulosas metil 3-O-benzoil-6-O-(*t*-butildifenil)silil-2-desoxi- α -D-glicero-hex-2-enopiranosid-4-ulosa (**19**) y metil 3,6-di-O-benzoil-2-desoxi- α -D-glicero-hex-2-enopiranosid-4-ulosa (**21**).
- 3.3.1 Síntesis de metil 6-O-(*t*-butildifenil)silil-2,4-didesoxi-4-C-[*L*-(metoxicarbonil)metileno]-3-O-dimetoxifosforil- α -D-glicero-hex-2-enopiranosido (**25**).
- 3.3.2 Mecanismo propuesto para la formación de metil 6-O-(*t*-butildifenil)silil-2,4-didesoxi-4-C-[*L*-(metoxicarbonil)metileno]-3-O-dimetoxifosforil- α -D-glicero-hex-2-enopiranosido (**25**).
- 3.3.3 Síntesis de metil 6-O-(*t*-butildifenil)silil-2,4-didesoxi-4-C-[*L*-(etoxicarbonil)metileno]-3-O-dietoxifosforil- α -D-glicero-hex-2-enopiranosido (**26**)
- 3.3.4 Reacción de metil 3-O-benzoil-6-O-(*t*-butildifenil)silil-2-desoxi- α -D-glicero-hex-2-enopiranosid-ulosa (**19**) con dimetil(metoxicarbonil)metilfosfonato en presencia de LiBr / DBU. Reacción de HWE bajo condiciones de “Rousch-Masamune”.

| | |
|---|-----|
| 3.3.5 Síntesis de metil 6-O-benzoil-2,4-didesoxi-4-C-[<i>L</i> -(metoxicarbonil)metileno]-3-O-dimetoxifosforil α -D- <i>glicero</i> -hex-2-enopiranosido (28) | 132 |
| 3.3.6 Formación de metil 4,6-di-O-benzoil-2-desoxi-2-C-[(metoxicarbonil)metil]-3-O-dimetoxifosforil- α -D- <i>treo</i> -hex-3-enopiranosido (29). | 135 |
| 3.3.7 Síntesis de metil 6-O-benzoil-2,4-didesoxi-4-C-[<i>L</i> -(etoxicarbonil)metileno]-3-O-dietoxifosforil- α -D- <i>glicero</i> -hex-2-enopiranosido (30). | 142 |
| 3.3.8 Formación de metil 4,6-di-O-benzoil-2-desoxi-2-C-[(1-etoxicarbonil-1-dietoxifosforil)metil]- α -D- <i>arabino</i> -hexopiranosid-3-ulosa (31) | 144 |
| 3.3.9 Adición 1,2 vs. adición 1,4 en reacciones de HWE sobre 3,4-enulosas | 150 |
| 3.3.10 Síntesis de metil 4-C-[<i>L</i> -(benciloxicarbonil)metileno]-3-O-(<i>P</i> -benciloxi, <i>P</i> -etoxifosforil)-6-O-benzoil-2,4-didesoxi- α -D- <i>glicero</i> -hex-2-enopiranosido (34) y sus análogos 3-O-(dibenciloxifosforil) (33) y 3-O-(dietoxifosforil) (35): | 153 |
| 3.3.11 Conclusiones | 158 |
| 3.4 Hidrogenación de los Dienopiranosidos Sintetizados. | 158 |
| 3.4.1 Hidrogenaciones Empleando Catalizadores Heterogéneos | 158 |
| 3.4.1.1 Hidrogenación catalítica de metil 6-O-(<i>t</i> -butildifenil)silil-2,4-didesoxi-4-C-[<i>L</i> -(metoxicarbonil)metileno]-3-O-dimetoxifosforil- α -D- <i>glicero</i> -hex-2-enopiranosido (25) en presencia de Pd 10 % / C ó Ni (Ra). | 159 |
| 3.4.1.2 Síntesis de metil 2,4-didesoxi-4-C-[<i>L</i> -(metoxicarbonil)metileno]-3-O-dimetoxifosforil- α -D- <i>glicero</i> -hex-2-enopiranosido (38). | 164 |
| 3.4.1.3 Hidrogenación catalítica de metil 2,4-didesoxi-4-C-[<i>L</i> -(metoxicarbonil)metileno]-3-O-dimetoxifosforil- α -D- <i>glicero</i> -hex-2-enopiranosido (38) en presencia de Ni (Ra). | 167 |

| | |
|--|-----|
| 3.4.1.4 Migración del doble enlace olefinico durante la hidrogenación catalítica heterogénea. | 168 |
| 3.4.1.5 Justificación de los resultados observados a partir de consideraciones mecanísticas. | 173 |
| 3.4.1.6 Hidrogenación catalítica heterogénea de metil 6-O-benzoil-2,4-didesoxi-4-C-[<i>L</i> -(metoxicarbonil)metileno]-3-O-dimetoxifosforil- α -D- <i>glicero</i> -hex-2-enopiranosido (28). | 178 |
| 3.4.1.7 Hidrogenación catalítica heterogénea de metil 6-O-benzoil-2,4-didesoxi-4-C-[<i>L</i> -(etoxicarbonil)metileno]-3-O-dietoxifosforil- α -D- <i>glicero</i> -hex-2-enopiranosido (30). | 184 |
| 3.4.1.8 Antecedentes de hidrogenólisis de vinil fosfatos y posible esquema de formación de los compuestos metil 6-O-benzoil-2,3,4-tridesoxi-4-C-[(etoxicarbonil)metil]- α -D- <i>eritro</i> -hexopiranosido (43) y metil 6-O-benzoil-2,3,4-tridesoxi-4-C-[(etoxicarbonil)metil]- α -D- <i>treo</i> -hexopiranosido (44) | 186 |
| 3.4.1.9 Hidrogenación catalítica heterogénea de metil 4-C-[<i>L</i> -(benciloxicarbonil)metileno]-3-O-(<i>P</i> -benciloxi, <i>P</i> -etoxifosforil)-6-O-benzoil-2,4-didesoxi- α -D- <i>glicero</i> -hex-2-enopiranosido (34) y de metil 4-C-[<i>L</i> -(benciloxicarbonil) metileno]-6-O-benzoil-2,4-didesoxi-3-O-(dietoxifosforil)- α -D- <i>glicero</i> -hex-2-enopiranosido (35) en presencia de Pd 10 % / C. | 190 |
| 3.4.2 Hidrogenaciones Empleando Catálisis Homogénea | 194 |
| 3.4.2.1 Hidrogenación catalítica homogénea metil 2,4-didesoxi-3-O-(dietoxifosforil)-4-C-[<i>L</i> -(metoxicarbonil)metileno]- α -D- <i>glicero</i> -hex-2-enopiranosido (48) en presencia del catalizador de Brown | 199 |
| 3.4.3 Síntesis de metil 2,4-didesoxi-3-O-(dietoxifosforil)-4-C-[(metoxicarbonil)metil]- α -D- <i>ribo</i> -hexopiranosido (50) | 208 |

Capítulo 4 Parte Experimental

| | | |
|---------|---|-----|
| 4.1 | Consideraciones Generales | 213 |
| 4.2 | Métodos Cromatográficos | 214 |
| 4.3 | Solventes | 215 |
| 4.4 | Reactivos generales | 216 |
| 4.5 | Descripción del equipo diseñado y construido para llevar a cabo reacciones de alta presión | 218 |
| 4.6 | Cálculos de optimización de geometrías conformacionales | 219 |
| 4.7 | Síntesis de precursores de tromboxanos a partir de D-glucosa | 220 |
| 4.7.1 | Síntesis de bromuro de 2,3,4,6-tetra-O-acetil- α -D-glucopiranosilo (2) | 220 |
| 4.7.2 | Síntesis de 3,4,6-tri-O-acetil-1,2-O-(1-metoxietilidén)- α -D-glucopiranososa (3) | 221 |
| 4.7.3 | Desacilación de derivados de hidratos de carbono inducida por aminas terciarias | 221 |
| 4.7.4 | Sililación selectiva de 1,2-O-(1-metoxietilidén)- α -D-glucopiranososa (4). | 223 |
| 4.7.5 | Síntesis de 3,4,6-tri-O-acetil-1,2-O-[1-(2-trimetilsililetoxi)etilidén]- α -D-glucopiranososa (8). | 225 |
| 4.8 | Síntesis de precursores de tromboxanos a partir de D-galactosa | 226 |
| 4.8.1 | Glicosidación de D-galactosa | 226 |
| 4.8.2 | Síntesis de metil 6-O-(<i>t</i> -butildifenil)silil- α -D-galactopiranosido (11). | 228 |
| 4.8.3 | Reacciones de benzoilación selectiva | 229 |
| 4.8.4 | Reacción de acetilación selectiva | 231 |
| 4.8.5 | Reacciones de oxidación con DMSO | 235 |
| 4.8.6 | Hidrogenación catalítica heterogénea de enulosas | 238 |
| 4.8.6.1 | Hidrogenación catalítica de metil 3-O-benzoil-6-O-(<i>t</i> -butildifenil)silil-2-desoxi- α -D-glicero-hex-2-enopiranosid-4-ulososa (19) | 238 |

- 4.8.6.2 Hidrogenación catalítica de metil 3-O-acetil-6-O-(*t*-butildifenil)silil-2-desoxi- α -D-*glicero*-hex-2-enopiranosid-4-ulosa (20). Síntesis de metil 3-O-benzoil-6-O-(*t*-butildifenil)silil-2-desoxi- α -D-*eritro*-hexopiranosid-4-ulosa (24)
- 4.8.7 Reacciones de construcción del apéndice catenario α *vía* olefinación de Horner-Wadsworth-Emmons de las 3,4-enulosas obtenidas
- 4.8.7.1 Olefinación de metil 3-O-benzoil-6-O-(*t*-butildifenil)silil-2-desoxi- α -D-*glicero*-hex-2-enopiranosid-4-ulosa (19). Síntesis de metil 6-O-(*t*-butildifenil)silil-2,4-didesoxi-4-C-[*E*-(metoxicarbonil)metileno]-3-O-dimetoxifosforil- α -D-*glicero*-hex-2-enopiranosido (25)
- 4.8.7.2 Olefinación de metil 3-O-benzoil-6-O-(*t*-butildifenil)silil-2-desoxi- α -D-*glicero*-hex-2-enopiranosid-4-ulosa (19). Síntesis de metil 6-O-(*t*-butildifenil)silil-2,4-didesoxi-4-C-[*E*-(etoxicarbonil)metileno]-3-O-dietoxifosforil- α -D-*glicero*-hex-2-enopiranosido (26)
- 4.8.7.3 Obtención de 3-benzoiloxi-2-(*t*-butildifenil)sililoximetil-4H-piran-4-ona (27)
- 4.8.7.4 Olefinación de metil 3,6-di-O-benzoil-2-desoxi- α -D-*glicero*-hex-2-enopiranosid-4-ulosa (21). Síntesis de metil 6-O-benzoil-2,4-didesoxi-4-C-[*E*-(metoxicarbonil)metileno]-3-O-dimetoxifosforil- α -D-*glicero*-hex-2-enopiranosido (28).
- 4.8.7.5 Preparación de la mezcla de enolatos *Z* y *E* del dimetil(metoxicarbonil)metil fosfonato
- 4.8.7.6 Olefinación de metil 3,6-di-O-benzoil-2-desoxi- α -D-*glicero*-hex-2-enopiranosid-4-ulosa (21). Síntesis de metil 6-O-benzoil-2,4-didesoxi-4-C-[*E*-(etoxicarbonil)metileno]-3-O-dietoxifosforil- α -D-*glicero*-hex-2-enopiranosido (30)
- 4.8.7.7 Preparación del enolato *Z* del dietil(etoxicarbonil)metil fosfonato

| | |
|--|-----|
| 4.8.7.8 Olefinación de metil 3,6-di-O-benzoil-2-desoxi- α -D- <i>glicero</i> -hex-2-enopiranosid -4-ulososa (21) | 251 |
| 4.8.8 Hidrogenación catalítica heterogénea de dienopiranosidos | 254 |
| 4.8.8.1 Hidrogenación catalítica de metil 6-O-(<i>t</i> -butildifenil)silil-2,4-didesoxi-4-C-[<i>i</i> - (metoxicarbonil) metileno]-3-O-dimetoxifosforil- α -D- <i>glicero</i> -hex-2-enopiranosido (25) | 254 |
| 4.8.8.2 Hidrogenación catalítica de metil 6-O-(<i>t</i> -butildifenil)silil-2,4-didesoxi-4-C-[<i>i</i> - (metoxicarbonil)metileno]-3-O-dimetoxifosforil- α -D- <i>glicero</i> -hex-2-enopiranosido (25) | 257 |
| 4.8.8.3 Hidrogenación catalítica de metil 6-O-benzoil-2,4-didesoxi-4-C-[<i>i</i> -(metoxicarbonil) metileno]-3-O-dimetoxifosforil- α -D- <i>glicero</i> -hex-2-enopiranosido (28) | 259 |
| 4.8.8.4 Hidrogenación catalítica de metil 6-O-benzoil-2,4-didesoxi-4-C-[<i>i</i> -(etoxicarbonil) metileno]-3-O-dietoxifosforil- α -D- <i>glicero</i> -hex-2-enopiranosido (30) | 261 |
| 4.8.8.5 Hidrogenación catalítica de metil 4-C-[<i>i</i> -(benciloxicarbonil)metileno]-6-O-benzoil- 2,4-didesoxi-3-O-(dietoxifosforil)- α -D- <i>glicero</i> -hex-2-enopiranosido (35) en presencia de Pd 10 % / C. Obtención de la sal sódica del metil 6-O-benzoil-4-C-[(carboxi) metil]-2,4-didesoxi-3-O-(dietoxifosforil)- α -D- <i>glicero</i> -hex-3-enopiranosido (45) | 263 |
| 4.8.8.6 Hidrogenación catalítica de metil 4-C-[<i>i</i> -(benciloxicarbonil)metileno]-3-O-(<i>P</i> -benciloxi, <i>P</i> -etoxifosforil)-6-O-benzoil-2,4-didesoxi- α -D- <i>glicero</i> -hex-2-enopiranosido (34) en presencia de Pd 10 % / C. Obtención de la sal disódica del metil 6-O-benzoil-4-C-[(carboxi)metil]-2,4-didesoxi-3-O-(<i>P</i> -etoxi, <i>P</i> -oxifosforil)- α -D- hexopiranosido (46) | 264 |
| 4.8.9 Hidrogenación catalítica homogénea de dienopiranosidos | 265 |
| 4.8.9.1 Obtención de derivados dienopiranosicos con el grupo HO C-6 libre | 265 |

| | |
|--|-----|
| 4.8.9.2 Hidrogenación catalítica de metil 2,4-didesoxi-3-O-(dietoxifosforil)-4-C-[(<i>l</i> -metoxicarbonil)metileno]- α -D- <i>glicero</i> -hex-2-enopiranosido (48). | 266 |
| a) En presencia de tetrafluorborato de [(biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno)(1,4-bis(difenilfosfino)butano)Rodio(I)]. Obtención de metil 2,4-didesoxi-3-O-(dietoxifosforil)-4-C-[(metoxicarbonil)metil]- α -D- <i>arabino</i> -hexopiranosido (49) y de su epímero metil 2,4-didesoxi-3-O-(dietoxifosforil)-4-C-[(metoxicarbonil)metil]- α -D- <i>ribo</i> -hexopiranosido (50) | 267 |
| b) En dos etapas, por combinación de catalizadores | 269 |
| i) En presencia de Pd 10 % / C. Obtención de metil 2,4-didesoxi-3-O-(dietoxifosforil)-4-C-[(metoxicarbonil)metil]- α -D- <i>glicero</i> -hex-3-enopiranosido (51) | 269 |
| ii) Hidrogenación catalítica de metil 2,4-didesoxi-3-O-(dietoxifosforil)-4-C-[(metoxicarbonil)metil]- α -D- <i>glicero</i> -hex-3-enopiranosido (51) en presencia de tetrafluorborato de [(biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno)(1,4-bis(difenilfosfino)butano)Rodio(I)]. Obtención de metil 2,4-didesoxi-3-O-dietoxifosforil-4-C-[(metoxicarbonil)metil]- α -D- <i>ribo</i> -hexopiranosido (50) | 270 |
| 5. Resumen | 271 |
| 6. Anexo I. Estructura de los compuestos obtenidos no descritos en la literatura | 286 |
| 7. Anexo II. Espectros de RMN. | 289 |
| 8. Referencias Bibliográficas | 316 |