

00584
2



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

“SINTESIS DE 2-AMINOINDOLES TRICICLICOS
VIA CICLACIONES DIPOLARES 1,3 DE
1-w-AZIDOALQUILINDOLES Y SINTESIS DEL LIPIDO
MANOSIL ERITRITOL (MEL-A)”

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:
DOCTOR EN CIENCIAS QUIMICAS
(QUIMICA ORGANICA)
P R E S E N T A :
O. MARCO ANTONIO DE LA MORA RAMIREZ

DIRECTOR: DR. RAYMUNDO CRUZ ALMANZA
CON LA COLABORACION DEL PROF. DAVID CRICH
(UNIVERSITY OF ILLINOIS AT CHICAGO)



MEXICO, D. F.

FEBRERO DE 2002

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



OF.CPCQ.1078/01

BIÓL. FRANCISCO INCERA UGALDE
Jefe de la Unidad de Administración del Posgrado
Presente

Me es grato informarle que el alumno **MARCO ANTONIO DE LA MORA RAMÍREZ**, con número de cuenta 97809735 y expediente 5971128, presentará su examen para optar por el grado de Doctor en Ciencias, correspondiente al Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Químicas, quien defenderá el proyecto de investigación titulado: "Síntesis de 2-aminoindoles tricíclicos vía ciclaciones dipolares 1,3 de 1- ω -azidoalquilindoles y Síntesis de lípido manosil eritritol (MEL-A)", ante el siguiente jurado:

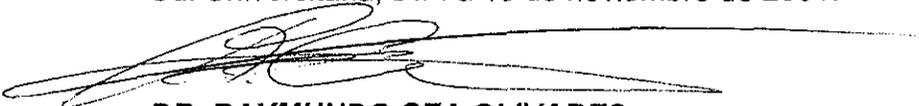
Presidente	Dr. Federico García Jiménez	Instituto de Química, UNAM
Primer vocal	Dr. Ángel Guzmán Sánchez	Instituto de Química, UNAM
Segundo vocal	Dra. Martha Eugenia Albores Velasco	Facultad de Química, UNAM
Tercer vocal	Dr. Roberto Martínez	Instituto de Química, UNAM
Secretario	Dra. Lioudmila Fomina	Inst. de Inv. en Materiales
Primer suplente	Dr. Mario Ordoñez Palacios	Univ. Aut. del Estado de Morelos
Segundo suplente	Dr. José Alfredo Vázquez Martínez	Facultad de Química, UNAM

Sin otro particular de momento, aprovecho la ocasión para enviarle un cordial saludo.

Atentamente.

"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"

Cd. Universitaria, D.F. a 16 de noviembre de 2001.



DR. RAYMUNDO CEA OLIVARES
Coordinador del Programa

c.c.p. Integrantes del Jurado
Interesado
Expediente
Sección Escolar de la División de Estudios de Posgrado, Facultad de Química

La parte A de este trabajo se realizó en el laboratorio 2-3 del Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México, bajo la dirección del Dr. Raymundo Cruz Almanza y la asesoría del Dr. Joseph M. Muchowsky. La parte B de esta tesis se realizó en el Departamento de Química de la Universidad de Illinois en Chicago, bajo la dirección del Profesor David Crich y la colaboración del Dr. Raymundo Cruz Almanza

Dedicatorias

A mis padres

Carmen y Antonio por todo su amor y apoyo, por creer en mí al compartir conmigo la realización de este sueño y por enseñarme el camino correcto de la vida.

A mis hermanos

Liliana, Tomas y Rodolfo por darme su apoyo, cariño y por compartir conmigo los momentos difíciles de mi vida. A mi primo Pepe y mi cuñado Alejandro por ser como mis hermanos y a mis cuñadas Laura y Angélica.

A mis abuelos

Maria Luisa, Silvia y Rodolfo, porque al tenerlos cerca me ha motivado a seguir siempre adelante. De manera muy especial dedico esta tesis a la memoria del hombre que con su ejemplo y temple forjó en mí el carácter, así como muchas de mis virtudes, a pesar del corto tiempo que la vida nos permitió conocernos, con todo mi amor y respeto para mi gran abuelo **Don Tomas de la Mora**.

A mis sobrinos

Daniel y Alan por hacer mi vida más alegre, los quiero mucho

A Lourdes

Por todo tu amor, apoyo, paciencia y por todas las cosas que hemos vivido juntos que me han ayudado a finalizar este largo proyecto. Te amo

A mis amigos

Memo Cachón, Pepe Galán, Saúl Delgado, Rubén Belmonte, Memo de la Rosa y Sergio Hernández por la larga amistad que hemos tenido.

A José López y Erick Cuevas por su amistad y todos los momentos vividos a lo largo de nuestros estudios de postgrado

Agradecimientos

A **Dios** por permitirme vivir y darme la fuerza para llegar a esta etapa de mi vida.

Con especial y profundo agradecimiento al **Dr. Raymundo Cruz Almanza** por su ayuda, paciencia e interés en cada aspecto a través de los años de mis estudios de Doctorado.

Quisiera agradecer de forma muy especial a mi supervisor durante mi estancia en la Universidad de Illinois en Chicago, **Profesor David Crich** por su ayuda, interés y sus brillantes aportaciones para la conclusión de mi tesis

I would like to thank in a very special way to my supervisor during my stay in the University of Illinois at Chicago, **Professor David Crich** for his help, interest, support, patient and his brilliant contributions for the conclusion of my thesis.

A los miembros de mi comité tutorial, **Dr. Eduardo Díaz Torres** y al **Dr. Ángel Guzmán Sánchez** por sus valiosos comentarios durante el desarrollo del proyecto de ciclaciones 1,3-dipolares.

Al **H. Jurado** por todas sus atenciones y valiosos comentarios que ayudaron a enriquecer este trabajo.

A todas las personas que de una u otra manera contribuyeron a mi formación a lo largo de mis estudios, así como al personal técnico que me apoyó en la realización de la parte espectroscópica y de difracción de rayos X.

Al personal de la biblioteca del Instituto de Química de la UNAM por toda la ayuda prestada.

A mis compañeros de laboratorio 2-3 del Instituto de Química: Yazmín, Miriam, Georgina, Roció, Ángel, Oscar, Rodolfo, Miguel, Alejandro, German y Luis. A Carlos Damián, Federico Jiménez y Alejandro Belmar por su ayuda y consejos a lo largo de mis estudios. A mis compañeros del departamento de química de la Universidad de Illinois en Chicago: Fernando, Hongmei, Mousumi, Qingjia, John, Kumar, Santhosh, Jan, Mark, Vadim, Huang, Dae-Hwan, Bushan, Sochan, Luis y Som.

Agradezco a los siguientes organismos por el soporte y apoyo económico que me otorgaron para realizar mis estudios de Doctorado: **CONACyT, UNAM, Fulbrighth, National Institute of Health.**

TABLA DE CONTENIDO

PARTE A. SÍNTESIS DE 2-AMINOINDOLES TRICICLICOS

	PAGINA
Índice	i
Lista de Abreviaturas	vi
Resumen	xi
Abstract	xii
CAPITULO 1	
1.1 Antecedentes	1
1.1.1 Métodos de obtención de radicales aminilo	8
1.1.1.1 Radicales centrados sobre nitrógeno	8
1.1.1.2 Descomposición de precursores de tetrazeno	10
1.1.1.3 Oxidación de amidas de litio	11
1.1.1.4 Radicales aminilo a partir de N-cloroaminas	13
1.1.1.5 Radicales aminilo a partir de carbamatos	14
1.1.1.6 Radicales aminilo a partir de sulfenamidas	15
1.1.1.7 Radicales aminilo a partir de alquilazidas	16
1.2 Estabilidad de los radicales aminilo	17

CAPITULO 2

2.1 Planteamiento	19
2.2 Síntesis de los derivados <i>N</i>-alquilados	23
2.2.1 Síntesis de los derivados <i>N</i> -cloroetilindoles	23
2.2.2 Síntesis de los derivados <i>N</i> -cloropropilindoles	26
2.2.3 Síntesis de los derivados <i>N</i> -clorobutilindoles	28
2.3 Síntesis de los derivados de las <i>N</i>-alquilazidas	30
2.3.1 Síntesis de los derivados <i>N</i> -azidoetilindoles	30
2.3.2 Síntesis de los derivados <i>N</i> -azidopropilindoles	32
2.3.3 Síntesis de los derivados <i>N</i> -azidobutilindoles	34
2.4 Reacciones de ciclación intramolecular	36
2.5 Cicloadiciones 1,3-dipolares intramoleculares	44
2.5.1 Introducción	44
2.5.2 Naturaleza del dipolo	44
2.5.3 Consideraciones mecanísticas	45
2.5.4 Teoría del orbital molecular	45
2.5.5 Cicloadiciones 1,3 –dipolares de azidas	46
2.6 Termólisis de las alquilazidas	49
2.7 Conclusiones	62

CAPITULO 3

3.1 Parte experimental	63
-------------------------------	-----------

PARTE B. SÍNTESIS DE MEL-A

CAPITULO 1

1.1 Antecedentes	86
1.2 Problemas en la síntesis de manosidos- β	92
1.2.1 El efecto Gauche	92
1.2.2 El efecto anomérico	93
1.2.3 La participación del grupo vecino	95
1.3 Métodos comunes para preparar manosidos- β	96
1.3.1 El método de la sal insoluble de plata	96
1.3.2 El método de oxido-reducción	98
1.3.3 Reacciones intramoleculares	102
1.3.3.1 Liberación intramolecular del aceptor unido en <i>O2</i>	102
1.3.3.2 Reacción de S_N2 intramolecular	106
1.3.4 Reacciones de S_N2 intermolecular	107
1.3.4.1 Utilizando <i>O1</i> como nucleófilo	107
1.3.4.2 Método del manosil sulfonato	109
1.3.4.3 Método del manosil triflato	109
1.3.5 Métodos enzimáticos	114
1.3 Conclusiones	115

CAPITULO 2

2.1. La importancia biológica de MEL-A	116
2.2 Síntesis y estructura de la molécula seleccionada	118
2.3 Síntesis de MEL-A puro	120
2.3.1 Análisis retrosintético	120
2.3.2 Síntesis del donador glicosídico	122
2.3.3 Síntesis del aceptor	124
2.3.4 Reacción de acoplamiento (Síntesis del enlace glicosídico β)	130
2.3.4.1 Método del tioglicósido (Evitando el sulfóxido)	131
2.3.4.2 Método del sulfóxido	133
2.3.5 Ruta alterna para sintetizar el aceptor	134
2.3.6 Reacciones de acoplamiento (síntesis del disacárido)	135
2.3.6.1 Asignación de la configuración del disacárido	136
2.3.7 Desprotección de los grupos PMB	138
2.3.8 Protección de O_2 y O_3 con el grupo alilo	139
2.3.9 Reacción de acoplamiento	141
2.3.10 Desalilación del disacárido	143
2.3.11 Reacción de acilación	146
2.3.12 Reacción de acetilación	147
2.3.13 Desprotección de los grupos de la parte del eritritol	148
2.4 Síntesis de la mezcla racémica	150
2.4.1 Síntesis del aceptor	150
2.4.2 Síntesis del donador glicosídico	151
2.4.3 Formación del enlace glicosídico	154
2.4.4 Desprotección de los grupos PBB	155
2.4.5 Reacción de acilación	156
2.4.6 Hidrólisis del grupo bencilideno	157
2.4.7 Reacción de di-hidroxilación	158

2.4.8 Obtención de la mezcla racémica de MEL-A	159
2.5 Conclusiones	162
CAPÍTULO 3	
3.1 Parte experimental	163
Literatura citada parte A	193
Literatura citada parte B	198
ANEXOS	

LISTA DE ABREVIATURAS

Å	Amstrong
Ac	Acetilo
AcOEt	Acetato de etilo
Ag	Plata
AIBN	Azobisisobutironitrilo
All	Alilo
Ar	Argón
AR	Alta Resolución
Asn	Asparagina
Bu ₃ SnH	Hidruro de tributilestaño
(Bu ₃ Sn) ₂	Hexabutildiestaño
Bn	Bencilo
Bu	Butilo
BSP	1-Bencensulfinilpiperidina
Bz	Benzoilo
CAN	Nitrato cérico amoniacal
ccf	Cromatografía en capa fina
<i>m</i> -CPBA	Ácido <i>m</i> -cloroperbenzoico
°C	Grados centígrados
CO	Monóxido de carbono
Δ	Calentamiento

δ	Desplazamiento químico
DBMP	2,6-di- <i>tert</i> -butil-4-metilpiridina
DDQ	2,3-Dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona
DMAP	4-Dimetilaminopiridina
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
DMTST	Triflato de dimetil(metilitio)-sulfonio
DTBMP	Di- <i>tert</i> -butil-4-metilpirimidina
e.g.	Por ejemplo
EM	Espectrometría de masas
EPR	Resonancia Paramagnética Electrónica
Et	Etilo
eq.	Equivalentes
eV	Electrón voltios
g	Gramos
Glc	Glucosamina
GlcNAc	<i>N</i> -Acetilglucosamina
h	Hora
[H]	Reducción
HMPA	Hexametilfosforamida
Hz	Hertz
IDCP	Perclorato de dicolidina
IE	Impacto electrónico

IES	Ionización por electrospray
IR	Infrarrojo
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
°C	Grados Kelvin
mg	Miligramos
mL	Mililitro
<i>m/z</i>	Relación masa carga
M^+	Ion molecular
Man	Manosa
Me	Metilo
min	Minutos
mmol	Milimoles
MMPP	Monoperoxiftalato de Magnesio
MPBT	S-(4-Metoxifenil)bencentiosulfinato
Ms	Metansulfonilo
NBS	<i>N</i>-bromosuccinimida
NIS	<i>N</i>-Iodosuccinimida
nm	Nanómetros
NMO	N-Óxido de la 4-metilmorfolina
nOe	Efecto Nuclear Overhauser
[O]	Oxidación
PB	Pico base
PBB	<i>p</i>-Bromobencilo

PEG	Polietilenglicol
p.f.	Punto de fusión
Ph	Fenilo
Phth	Ftalato
PMB	<i>p</i>-Metoxibencilo
pNP	<i>p</i>-Nitrofenilo
ppm	Partes por millón
Pir	Piridina
Rha	Rhamnosa
RMN ¹³C	Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear de carbono 13
RMN ¹⁹F	Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear de Flúor
RMN ¹H	Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno
S_N1	Sustitución nucleofílica unimolecular
S_N2	Sustitución nucleofílica bimolecular
t. a.	Temperatura ambiente
TBAF	Fluoruro de tetrabutilamonio
TBDMS (TBS)	<i>tert</i>-butildimetilsilano
TBME	<i>tert</i>-Butilmetileter
<i>t</i>-BuOK	<i>tert</i>- Butoxido de potasio
<i>tert</i>	Terciario

Tf	Trifluorometansulfonilo
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
TTPB	2,4,6-tri-<i>tert</i>-Butilpirimidina
TMS	Tetrametilsilano
UV	Ultravioleta

RESUMEN

Esta tesis se divide en dos partes:

Parte A: Los 2-aminoindoles en los que los átomos de nitrógeno son conectados por una cadena polimetilénica son una clase relativamente rara de compuestos, algunos de los cuales han sido recientemente patentados como antagonistas receptores de la célula 5HT₄. Aquí describimos un proceso simple de tres pasos que involucra la termólisis de 1- ω -azidoalquilindoles para generar los compuestos imidazo[1,2-a]indoles, pirimido[1,2-a]indoles y 1,3-diazepino[1,2-a]indoles, conteniendo grupos electroattractores en C-3 (CHO, COMe, COOMe, CN).

Parta B: En la introducción se describen algunos métodos para la síntesis de β -manopiranosidos así como los problemas inherentes de los mismos, Aquí se describen dos protocolos muy eficaces para la preparación de β -manopiranosidos, el método del manosil sulfóxido y nuestro nuevo método para la activación de tioglicósidos involucrando una mezcla de BSP- anhídrido triflico. También se describe la síntesis total de los dos posibles diastereómeros del manosil eritritol lípido A (MEL-A), el cual es un nuevo biosurfactante aislado de *Cándida antarctica* T-34 con propiedades anti-proliferativas prometedoras en varias líneas celulares. Por comparación con una muestra auténtica, se confirmó la configuración del producto natural como un solo diastereómero 4-O-(β -D-manopiranosil) D-eritritol.

ABSTRACT

This thesis is divided in two parts:

Part A: 2-aminoindoles in which the nitrogen atoms are connected by a polymethylene chain are a relatively rare class of compounds, some of which have recently been patented as 5HT₄-receptor antagonists. Here we describe a simple three-step process which after thermolysis of the 1- ω -azidoalkylindoles provides imidazo[1,2-a]indoles, pyrimido[1,2-a]indoles and 1,3-diazepino[1,2-a]indoles, bearing an electron attracting substituent at C-3 (CHO, COMe, COOMe, CN).

Part B: Existing methods for the synthesis of β -mannopyranoside are surveyed and the inherent problems discussed in the introduction, Here we describe two highly efficient protocols for the preparation of β -mannopyranosides, the mannosyl sulfoxide method and our new BSP-triflic anhydride method for the activation of tioglicosides. The total synthesis of the two possible diastereomers of mannosilerythritol lipid A (MEL-A), a novel biosurfactant from *Cándida antarctica* T-34 with promising anti-proliferative properties in several cell lines is described. By comparison with an authentic sample, the natural material is confirmed as a single diastereomer with the 4-O-(β -D-mannopyranosyl) D-erythritol configuration.

CAPITULO 1

1.1 ANTECEDENTES

En la historia de la química, los radicales libres son intermediarios relativamente nuevos, el primer radical autentico fue preparado por Gomberg a principios del siglo XX.¹ Siendo entidades que poseen un electrón desapareado son extremadamente reactivos. El reconocimiento de los radicales libres como participantes en reacciones químicas atrajo el interés de los químicos orgánicos hacia este campo de investigación.

La formación de un enlace σ nuevo a expensas de un enlace π existente, es una transformación muy útil para la síntesis orgánica moderna, y como ejemplos de este tipo de reacciones se tienen las adiciones nucleofílicas a carbonilos y alquenos activados, adiciones catalizadas por metales de transición y reacciones pericíclicas. Con excepción de las últimas, la química tradicional en síntesis orgánica es de tipo iónica. Los intermediarios reactivos, carbocationes y carbaniones, por la naturaleza de su carga, parecen estar particularmente dispuestos a aceptar o donar un par de electrones en un proceso reactivo. La adición de un radical a un enlace π para formar un enlace σ y un nuevo radical, es una reacción fundamental para los químicos enfocados a la síntesis de polímeros; sin embargo, su aplicación en síntesis de moléculas pequeñas ha evolucionado más lentamente.^{2, 3} En las dos últimas décadas, la aplicación de reacciones *vía* adición de radicales en síntesis orgánica ha crecido enormemente⁴⁻⁶ y este rápido crecimiento puede ser atribuido, en parte, al alto nivel de conocimiento del comportamiento de los radicales orgánicos debido a la investigación fundamental relacionada a su estructura y reactividad y, en parte, por el hecho de que a menudo existen transformaciones que son difíciles de realizar por la química convencional pero pueden llevarse a cabo *vía* radicales libres.

La síntesis de nuevos compuestos orgánicos se lleva a cabo a través de reacciones con moléculas ya sea estables o muy reactivas que generalmente tienen electrones apareados. Por el contrario, los radicales libres son especies que contienen un electrón desapareado.⁷ Esta característica da a los radicales una reactividad única (Figura 1).

átomo de hidrógeno del carbono β al sitio radical dando la formación de un alcano y un alqueno.

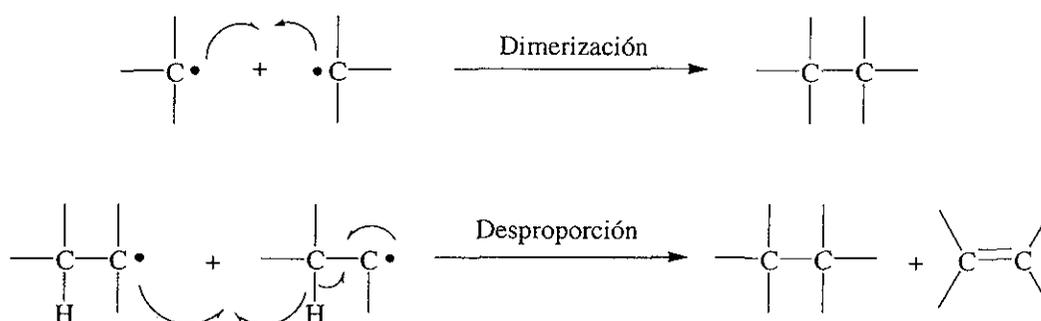
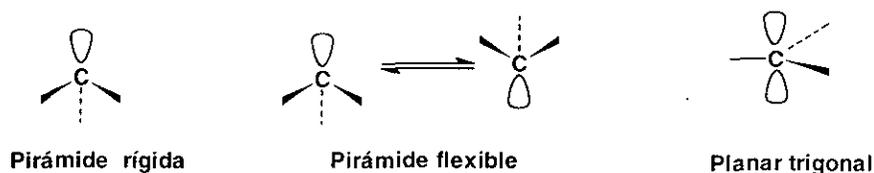


Figura 2. Estabilización de radicales.

Desde el punto de vista estructural, estudios de Resonancia Paramagnética Electrónica (EPR) y otros métodos físicos han proporcionado información para deducir la geometría detallada de las especies radicales. Si la discusión se limita a radicales alquilo, se han considerado diversas posibilidades estructurales: pirámide rígida, pirámide rápidamente invertida y trigonal plana.^{10b, 10d}



Pero, aún cuando los cálculos de mecánica cuántica indican que los radicales libres planos y piramidales son de energía aproximadamente equivalente, estudios estereoquímicos indican que *los radicales libres existen en forma plana*, en donde el electrón impar ocupa el orbital p perpendicular al plano definido por el carbono que lo contiene y los sustituyentes unidos a este carbono. Esto no es totalmente cierto para algunas especies, ya que estudios espectroscópicos más detallados, indican que la

geometría del radical está sujeta a efectos del sustituyente, por ejemplo estudios de EPR nos muestran que el radical terbutilo es piramidal.^{4, 10d}

Los radicales libres se forman a partir de moléculas mediante la ruptura de enlaces, en el que cada fragmento se lleva un electrón (ruptura homolítica). La energía necesaria para el rompimiento del enlace es suministrada mediante cualquiera de estas dos formas:^{10a}

1.- Fragmentación térmica: Es la exposición de algunas moléculas orgánicas a temperaturas lo suficientemente altas que da como resultado la formación de radicales libres. Dos ejemplos comunes son la ruptura de acilperóxidos y de los compuestos azo (Figura 4).

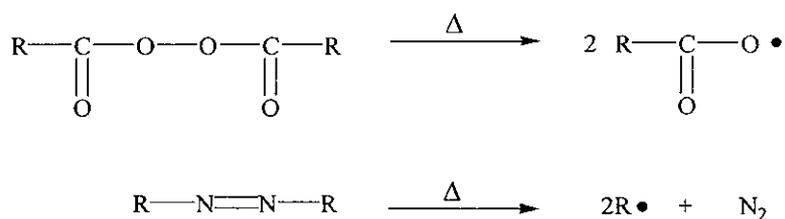


Figura 4 Ejemplos de descomposición térmica.

2.- Fragmentación fotoquímica: Es la exposición de moléculas orgánicas a la luz entre los 600 y 300 nm, cuya energía es de 48 a 96 Kcal/mol, la cual es del orden de magnitud de la energía del enlace covalente. Ejemplos típicos son la ruptura fotoquímica de halógenos y cetonas (Figura 5).

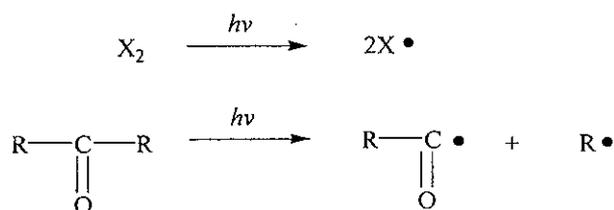


Figura 5. Ejemplos de descomposición fotoquímica.

Los radicales también pueden provenir de otros radicales, por la reacción entre un radical y una molécula o por la ruptura de un radical para dar otro radical (Figura 6).



Figura 6. Generación de un radical a partir de otro radical

Los radicales también se forman por oxidación o reducción de los substratos adecuados, incluyendo métodos electrolíticos.

Al igual que los carbocationes, los radicales se estabilizan por el efecto donador de electrones de los grupos alquilo, haciendo al radical más sustituido más estable. Este efecto es confirmado por las energías de disociación de enlace (**D**), la cual provee la medida de la estabilidad relativa de los radicales libres. A mayor valor de **D** (ΔH) menos estable es el radical.^{10d, 10e}

Por lo tanto, al igual que los carbocationes, la estabilidad relativa de los radicales libres es:



Además de ser estabilizados por efecto inductivo, los radicales libres son estabilizados por resonancia. El traslape con los orbitales p de un enlace π permite la deslocalización del electrón desapareado en dos átomos de carbono. La resonancia es particularmente efectiva en la deslocalización del radical. Por ejemplo, un radical primario, pero bencílico es más estable que uno de tipo alquílico (figura 7).

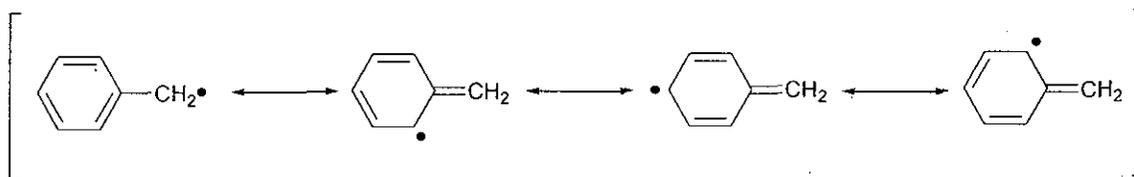


Figura 7. Estabilización de un radical por resonancia.

Es bien conocido que las reacciones *vía* radicales libres, generalmente siguen un **mecanismo en cadena** el cual involucra una serie de etapas muy específicas: la primera es el paso iniciador en donde la energía se absorbe para romper homóliticamente un enlace formando uno o más radicales; hay uno o más pasos de propagación de la cadena, cada uno de los cuales consume un radical pero genera otro, para que la cadena pueda continuar; finalmente, hay una etapa de terminación de la cadena en la cual dos radicales se unen para formar moléculas que no son radicales.

La mayor diferencia entre los radicales y otras especies reactivas es que los primeros reaccionan rápidamente con ellos mismos. Aunque los radicales libres son entidades neutras, no se comportan de manera uniforme, y su reactividad química esta dominada, en primera instancia, por la naturaleza del átomo conteniendo el electrón desapareado. Así, los radicales pueden tener carácter electrofílico o nucleofílico y presentar un comportamiento duro o suave. El tipo de carácter mencionado está también influenciado por la naturaleza de los grupos que afectan de forma directa al centro radical conteniendo el electrón desapareado. El caso de los radicales centrados sobre carbono es, por supuesto, particularmente importante puesto que su comportamiento conduce a la formación de enlaces carbono-carbono. Un sustituyente alquílico simple en el carbono conteniendo el radical puede ser considerado esencialmente nucleofílico debido al efecto inductivo, y consecuentemente prefiere reaccionar con alquenos deficientes de electrones tales como un éster acrílico. Estudios cinéticos han demostrado, por ejemplo, que los radicales ciclohexilo reaccionan 8500 veces más rápido con acroleína que con 1-hexeno.¹¹

Se ha encontrado que los radicales libres dan dos clases de reacciones generales:⁴

1.- **Reacciones entre radicales:** estas reacciones presentan algunas desventajas como las siguientes: en las reacciones de recombinación, el carácter del radical es destruido, por lo que uno tiene que trabajar con al menos una cantidad equimolecular del iniciador del radical; las concentraciones de los radicales son tan bajas, que reacciones

con moléculas no radicales, como los disolventes, los cuales están presentes en altas concentraciones, son a menudo difíciles de controlar.

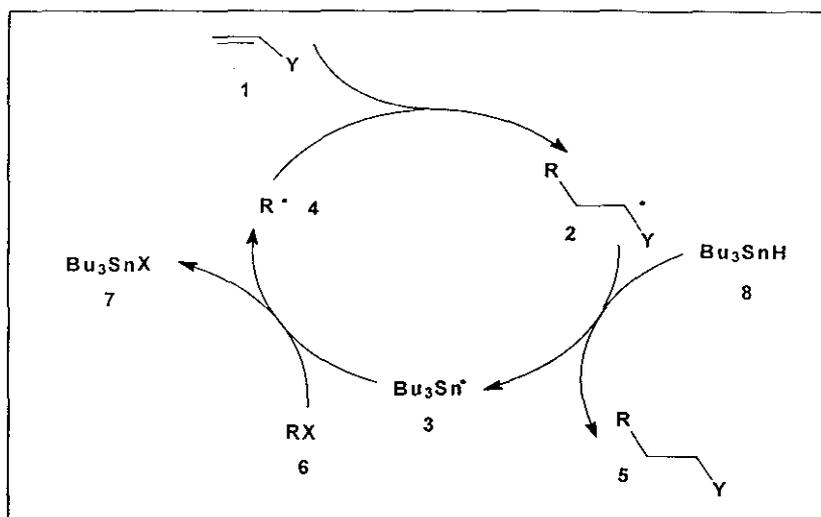
2.- **Reacciones entre radicales y no radicales:** estas reacciones presentan las siguientes ventajas; el carácter radical se destruye durante la reacción, por lo que se puede trabajar con cantidades catalíticas de iniciadores de radicales; muchas de las reacciones no son de difusión controlada, y las selectividades se pueden influenciar variando los sustituyentes; por consiguiente la concentración de las especies no radicales puede ser fácilmente controlada.

En la mayoría de los casos, para aplicar las reacciones entre radicales y no radicales en síntesis orgánica, se deben generar reacciones en cadena. El uso de radicales en este tipo de reacciones deben cumplir con las siguientes condiciones:

a) Las reacciones entre radicales y no radicales deben ser más rápidas que las *reacciones de combinación de radicales*.

b) La selectividad de los radicales involucrados en las reacciones en cadena tiene que ser diferente.

Estas reglas pueden ser mejor ilustradas por una reacción en cadena de un halogenuro de alquilo y una doble ligadura, ya que esta técnica ha ganado gran importancia sintética en los últimos años, a partir del descubrimiento de que un halogenuro de alquilo (-Br o -I) puede generar radicales libres en presencia de $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$ utilizando un iniciador, que puede ser AIBN. En esta reacción en cadena (Esquema 1), el radical tributilestanilo **3** una vez formado, reacciona con el halogenuro de alquilo **6** para formar un radical alquilo **4** y un halogenuro de estaño **7**; el radical alquílico **4** se adiciona a una doble ligadura **1** para formar un nuevo radical **2** que reacciona con $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$ **8** para generar el producto de reacción **5** más el radical tributilestanilo **3** que entra de nuevo al ciclo.



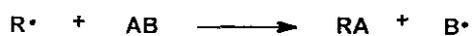
Esquema 1

Una cadena de radicales se puede construir a partir de varios tipos de reacciones de propagación, las cuales originan la formación de nuevos radicales, como las siguientes:

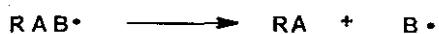
1.- Reacciones de adición



2.- Reacciones de sustitución (abstracción)



3.- Reacciones de eliminación (fragmentación)



4.- Reacciones de transposición

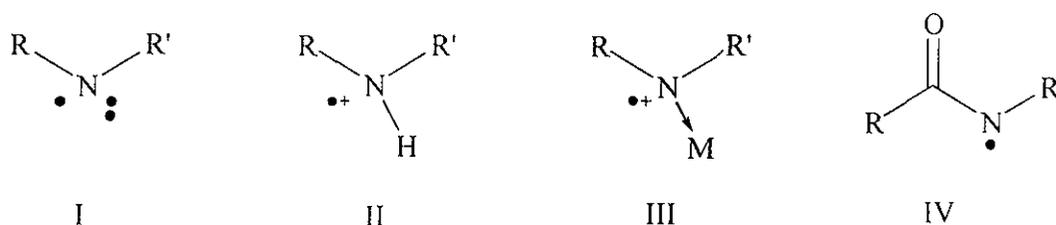


1.1.1 MÉTODOS DE OBTENCIÓN DE RADICALES AMINILO

1.1.1.1 Radicales centrados sobre nitrógeno

Las reacciones de radicales centrados sobre nitrógeno se han investigado menos en comparación con las análogas del carbono, a pesar del gran potencial que ofrece el

radical nitrógeno en la química de heterociclos para la construcción de esqueletos base en la síntesis de alcaloides. La naturaleza electrónica de los radicales centrados sobre nitrógeno está dictada por las condiciones de reacción y/o el precursor radical empleado. Esta propiedad es crucial en el modo de reacción, ya que el radical puede sufrir ciclaciones intramoleculares o adiciones intermoleculares. Existen varios tipos de radicales centrados sobre nitrógeno (figura 8): radicales aminilo neutros (I), también referidos como radicales amino, los cuales pueden ser considerados especies nucleofílicas, los radicales aminilo protonados (radicales catión aminilo) (II), los radicales aminilo coordinados con metales (III), y los radicales amidilo (IV) son electrofílicos por naturaleza. También son conocidos los radicales sulfonamidilo y uretanilo. Se ha observado que los radicales electrofílicos de nitrógeno tienen más utilidad que los radicales neutros. Los radicales aminilo se protonan fácilmente con ácidos de Bronsted para generar radicales catiónicos aminilo y rápidamente se coordinan con ácidos de Lewis para formar radicales del tipo (III); sin embargo, el control de las condiciones de reacción debe ser crítico para asegurar que las reacciones de interés estén ocurriendo de la manera deseada.^{8, 12}



R, R' = alquilo, alquenilo, arilo

Figura 8. Tipos de radicales centrados sobre nitrógeno.

En un radical libre aminilo, el nitrógeno debe acomodar tanto un electrón desapareado como un par de electrones, resultando en un estado electrónico del tipo π o σ (Figura 9).¹³ Para nuestros propósitos, un radical π es aquel en el cual el electrón desapareado reside principalmente en el orbital $2p$ del nitrógeno; un radical σ tiene el electrón localizado predominantemente en un orbital híbrido con un componente s finito. Muchos radicales aminilo han sido investigados por EPR y la evidencia disponible

soporta ampliamente el estado basal electrónico π para una variedad de radicales dialquilaminilo y derivados.



Figura 9. Estado electrónico del radical aminilo.

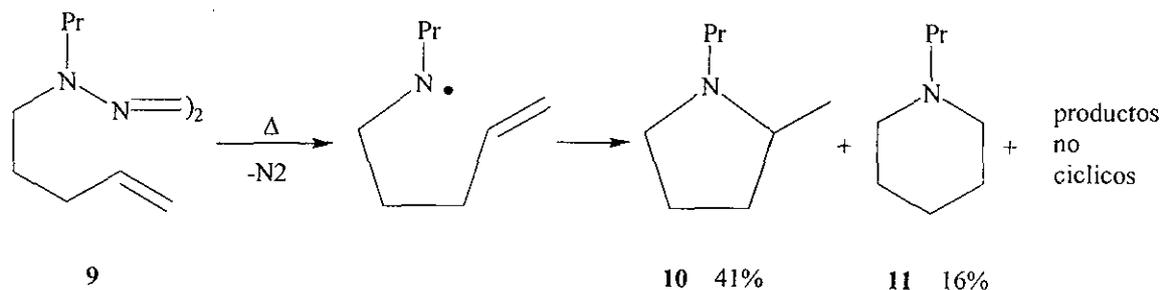
Existen diferentes maneras de sintetizar radicales aminilo neutros:

1.1.1.2 Descomposición de precursores de tetrazeno

Un modo directo para la generación de radicales aminilo es por fotólisis o termólisis de un tetrazeno.^{14, 15, 16} Sin embargo, los radicales producidos de esta manera no sufren reacciones eficientes debido a que se obtienen concentraciones altas de radicales y generalmente no están disponibles para reacciones de propagación. Los pasos de reacción disponibles para los radicales así producidos son principalmente pasos de terminación en la cadena radical, acoplamiento radical-radical y desproporciones a aminas e iminas,¹⁷ o reacciones con el disolvente. Los radicales aminilo neutros derivados de tetrazenos son limitados en su uso preparativo por su comportamiento no selectivo, pero han mostrado utilidad en algunos estudios mecanísticos. Por ejemplo, Michejda mostró que los radicales dimetilamino exhiben carácter nucleofílico.¹⁸

Las ciclaciones intramoleculares de radicales alquenilaminilo generados a partir de tetrazenos se han reportado. Se ha estudiado la regioselectividad de las ciclaciones de radicales aminilo derivados del *N*-3-buteniltetrazeno, *N*-4-penteniltetrazeno y *N*-5-hexeniltetrazeno.¹⁹ La posición de la parte del alqueno es importante debido a que otros pasos de reacción pueden competir con la ciclación.

La termólisis del tetrazeno **9** en ciclohexano dio la pirrolidina **10** y, presumiblemente la piperidina **11** con 41 y 16% de rendimiento respectivamente (Esquema 2). La formación de éstos productos reducidos debe resultar de la donación de hidrógeno por otras especies, tanto de desproporción de los radicales cíclicos con otros radicales centrados sobre carbono o nitrógeno, o de la abstracción de un átomo de hidrógeno proveniente del disolvente.



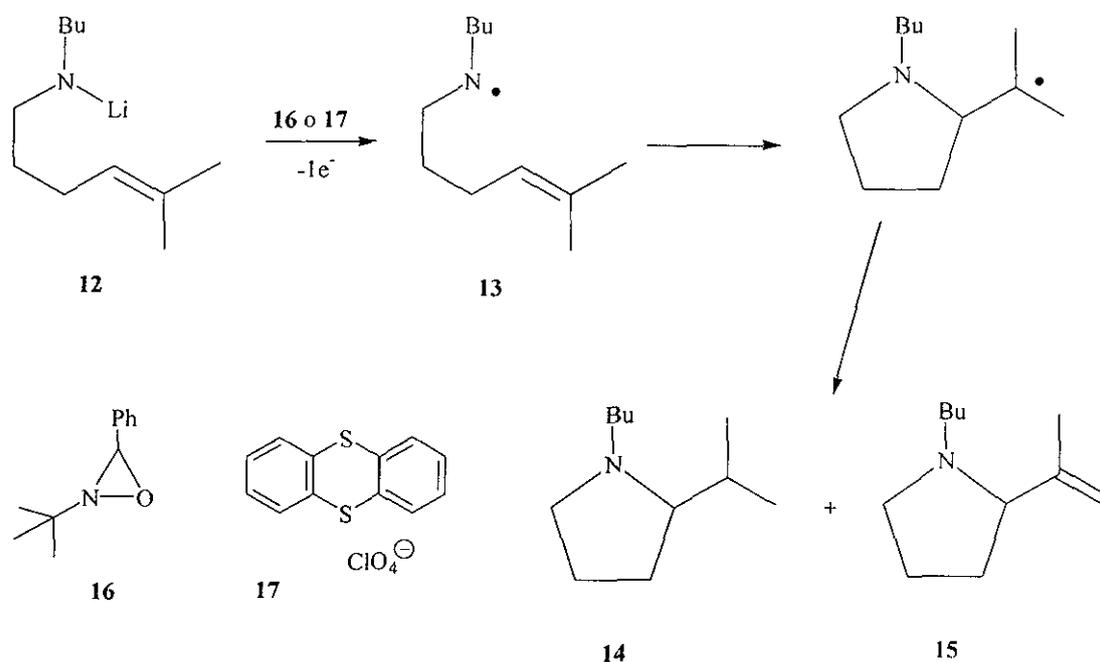
Esquema 2

Los productos cinéticos 5-exo son generalmente favorecidos en las ciclaciones radicales de sistemas 5,6-insaturados.²⁰

1.1.1.3 Oxidación de amidas de litio

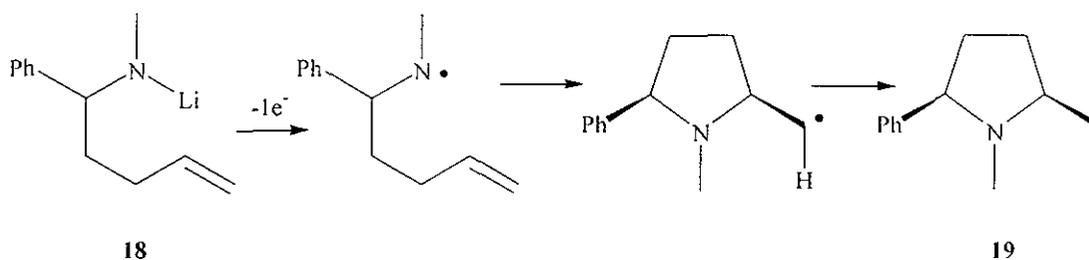
Los radicales aminilo se pueden generar a partir de bases de amida con oxidantes orgánicos *vía* un proceso de transferencia de electrones. Para probar el mecanismo de este proceso, se estudió la utilidad de la *N*-litio-*N*-butil-5-metil-4-enamina **12** (Esquema 3).²¹ La formación de los productos cíclicos **14** y **15** cuando se trata la base de litio con los oxidantes **16** o **17** sugiere que el radical **13** fue un intermediario de la reacción.

La cantidad de **14** y **15** producida a partir de la oxidación de **12** fue de 13%. Las descomposiciones de tetrazeno fueron realizadas bajo condiciones relativamente no reactivas, como se evidencia por la formación de productos de desproporción. La formación de las pirrolidinas en la oxidación de la base de la amina es un éxito cualitativo, aunque no cuantitativo, ya que solamente es una prueba mecanística de la formación de intermediarios del tipo radicales aminilo.



Esquema 3

Los radicales aminilo también pueden ser generados vía la oxidación electrocíclica de bases de amida o hidroxilaminas *O*-sustituidas. Suginome²² ha estudiado ciclaciones vía radicales involucrando oxidaciones de alquenilamidas de litio, como una ruta para sintetizar pirrolidinas *cis*-1-metil-2,5-disustituidas. La electrólisis de **18**, generada a partir de la correspondiente amina y butillitio a -78°C , conduce a la formación de **19**, exclusivamente *cis*, con un 52 % de rendimiento (Esquema 4). Las reacciones requieren 0.25 M de LiClO₄ en THF:HMPA (30:1) como el electrolito de soporte. La posición del alqueno es crucial para la eficiencia de la ciclación. Las reacciones de *N*-litio-5-hexenamida generan sólo trazas de la piperidina proveniente de la ciclación 6-*exo*. Las reacciones de *N*-litio-3-butenilamina no dan productos cíclicos, lo que se obtiene es la amina no cíclica y productos resultantes de la escisión β .²³



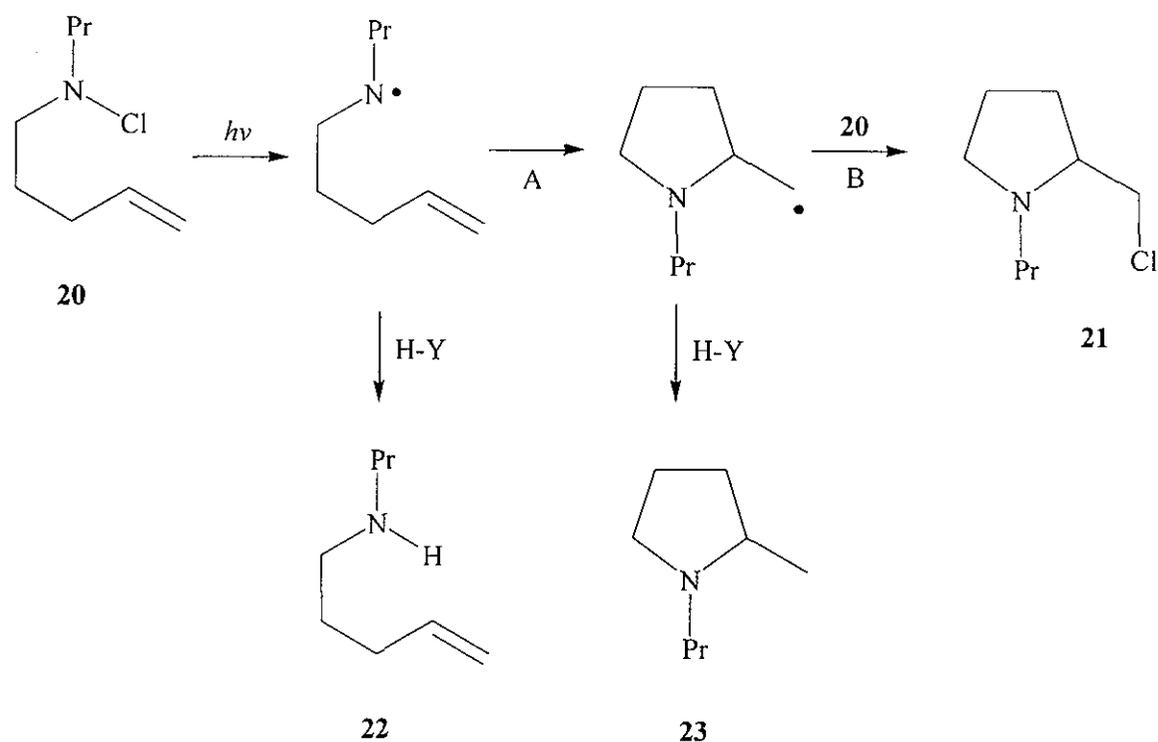
Esquema 4

La aparente dicotomía entre buenos rendimientos de los productos pirrolidínicos a partir de la oxidación anódica de alquenilamidas de litio y la reactividad generalmente baja de radicales aminilo neutros hacia la ciclación se puede explicar por la presencia de cationes de litio en las reacciones electroquímicas. El catión de litio ha mostrado actuar como ácido de Lewis en este tipo de reacciones.²⁴

1.1.1.4 Radicales aminilo a partir de *N*-cloroaminas y *N*-nitrosoaminas.

El uso de *N*-cloroaminas, en principio, permite la fácil generación de radicales aminilo por fotólisis con UV en medio neutro. Una reacción en cadena puede ser prevista para la formación de 2-clorometilpirrolidinas (Esquema 5). En la práctica, sin embargo, existe un paso lento en ésta secuencia, el paso A y/o B, que puede competir con otros pasos de la reacción: desproporción o abstracción de un hidrógeno. Surzur²⁵ ha estudiado la reacción en disolventes tales como metanol e isopropanol, los cuales sirven como fuentes de átomos de hidrógeno, y producen relaciones aceptables de las aminas cíclicas **21** y **23** y la amina acíclica **22**. Otras *N*-cloroalquenilaminas dan resultados similares.^{26, 27}

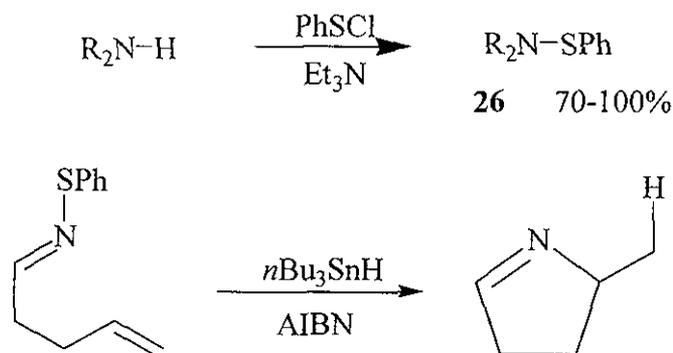
Las nitrosoaminas, a diferencia de los ésteres nitrito, no sufren ciclaciones u otras reacciones vía radicales bajo fotólisis en condiciones neutras.²⁸ Presumiblemente, el radical aminilo y el radical nitrosilo NO•, se generan durante la fotólisis pero se recombinan más rápido para dar otras reacciones.²⁹



Esquema 5

1.1.1.5 Radicales aminilo a partir de carbamatos de *N*-hidroxipiridina-2(1H)-tiona.

Los derivados acilo de la *N*-hidroxipiridin-2(1H)-tiona, llamados ésteres PTOC 24, desarrollados por Barton *et. al.*,³⁰⁻³³ se han usado ampliamente para la generación de radicales carbono. Esta metodología, la cual permite la fácil generación de radicales, ha sido extendida para producir radicales aminilo a partir de los derivados llamados carbamatos PTOC 25,³⁴ (PTOC es un acrónimo para el grupo piridina-2-tionoxicarbonilo) (Esquema 6).



Esquema 7

1.1.1.7 Radicales aminilo a partir de alquilazidas

Recientemente, Kim⁴⁰ y su grupo reportaron una adición intramolecular altamente eficiente de radicales aminilo hacia grupos carbonilo probando así una nueva expansión de anillo que genera lactamas tales como **28**; dichos radicales se obtienen a partir de las alquilazidas **27** bajo condiciones clásicas de generación de radicales ($\text{Bu}_3\text{SnH/AIBN}$) (Esquema 8), además propusieron el siguiente mecanismo general de reacción (Figura 10).

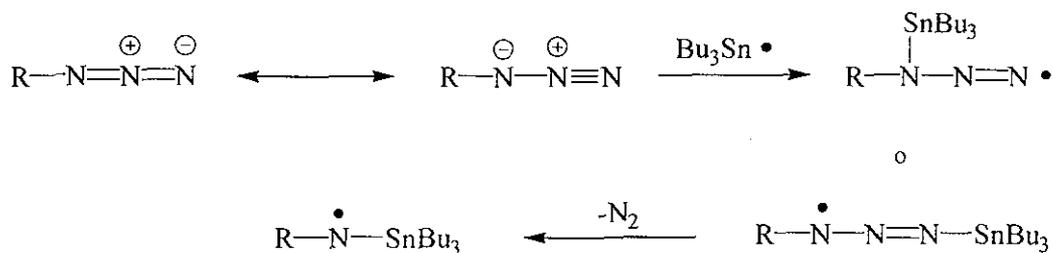
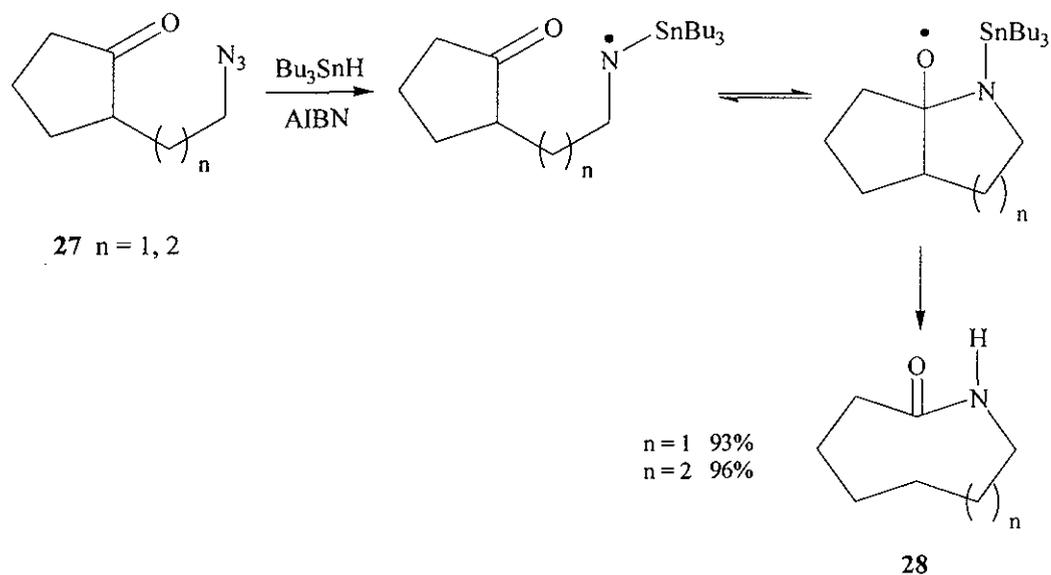


Figura 10. Mecanismo general para la generación de radicales aminilo.



Esquema 8

1.2 ESTABILIDAD DE LOS RADICALES AMINILO

Concerniente a la reactividad, se conoce que los radicales aminilo tienen un tiempo de vida corta y solo se pueden observar por EPR a bajas temperaturas.⁴¹ Los factores que estabilizan a este tipo de radicales son los siguientes:

* Protección de tipo estérica: un ejemplo claro de este tipo de estabilización son los radicales monoméricos **29** y **30** (Figura 11).

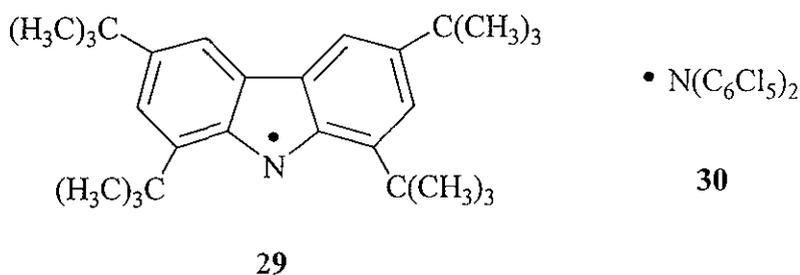


Figura 11. Estabilización de un radical por factores estéricos.

* El tiempo de vida media de estos radicales también es influenciado por la estabilización mesomérica del radical; un ejemplo para la deslocalización extensiva de un electrón desapareado esta dado por el 10-etil-5-fenazinilo **31** (Figura 12).⁴²

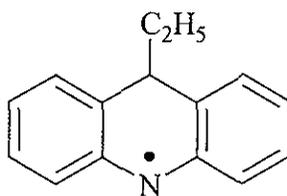
**31**

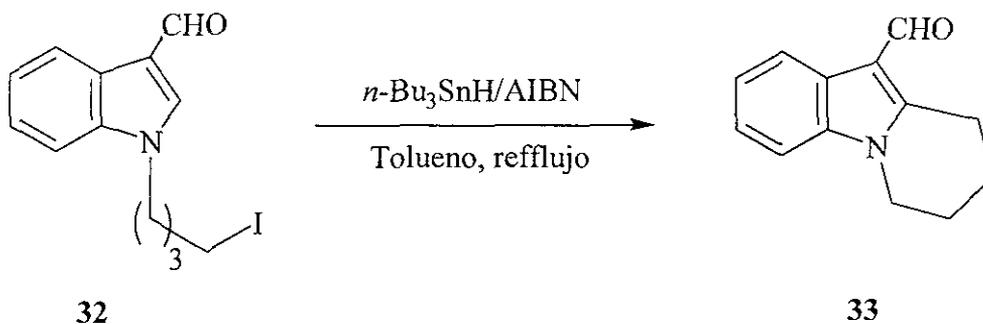
Figura 12. Estabilización de un radical por resonancia.

Los radicales aminilo se clasifican como agentes deshidrogenantes débiles, puesto que al parecer solo abstraen hidrógenos activados, por ejemplo de grupos alilo o bencilo⁴³ y de tioles.⁴⁴ Por otro lado, se sabe que aunque este tipo de radicales generalmente no se adicionan a alquenos simples,⁴⁵ los radicales dimetilaminilo parecen reaccionar con etileno.⁴⁶

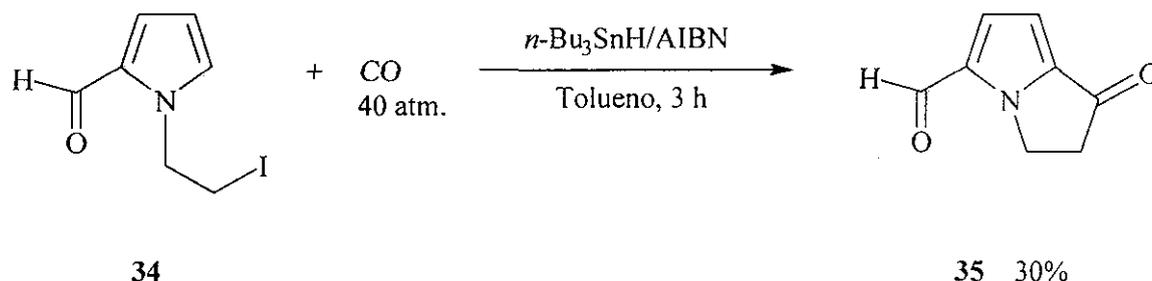
CAPITULO 2**2.1 PLANTEAMIENTO**

De acuerdo con las bases establecidas en los antecedentes, se planteó una metodología sintética de 2-aminoindoles tricíclicos, la cual tiene el alcance suficiente para poder explorar la intrigante posibilidad de adicionar un radical aminilo alquílico (generado a partir de una alquilazida) a un doble enlace desactivado perteneciente a un sistema de tipo heteroaromático para generar sistemas cíclicos fusionados con un átomo de nitrógeno. Para seleccionar los substratos heteroaromáticos sobre los cuales se trabajó se consideraron los siguientes factores:

Primero se analizó la posibilidad de manipular substratos asequibles que hubiesen sido utilizados en reacciones vía radicales libres. Moody⁴⁷ y colaboradores reportaron la obtención del 6,7,8,9-tetrahidropirido[1,2-a]indol-10-carbaldehído **33** con un rendimiento del 75 %, a partir del 1-(4-yodobutilindol)-3-carbaldehído **32** con Bu_3SnH y AIBN en tolueno a reflujo (Esquema 9).

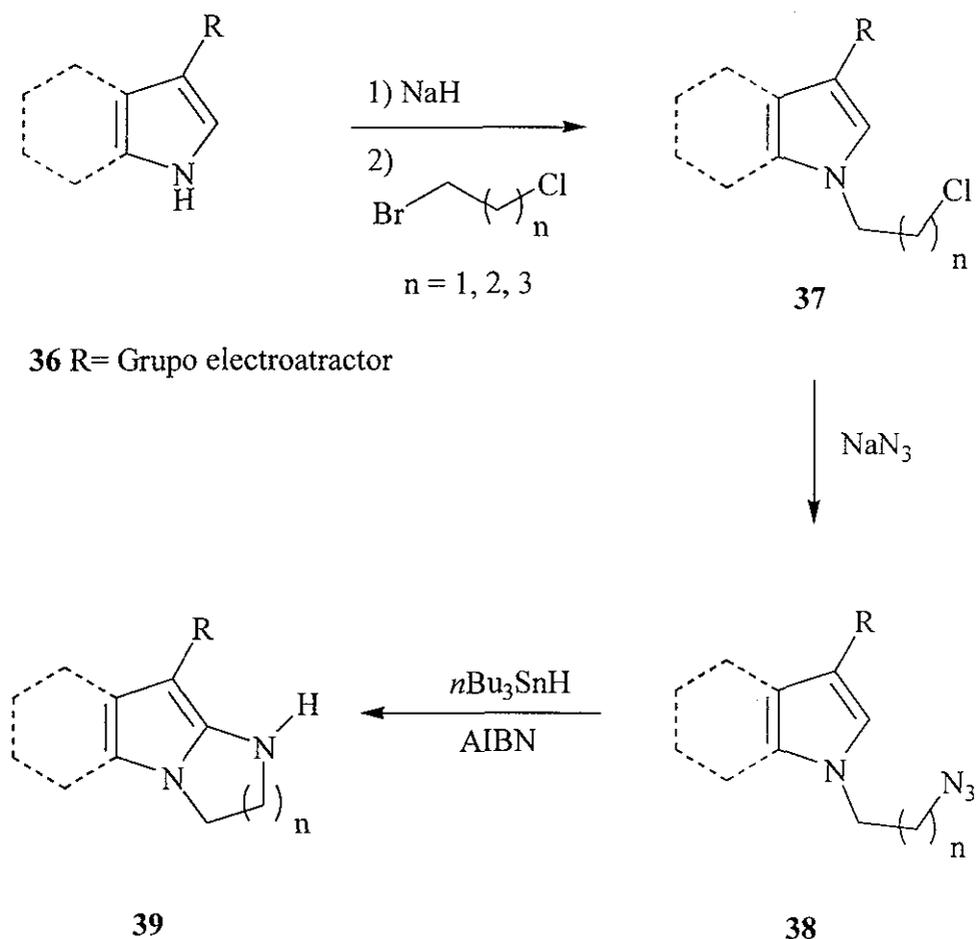
**Esquema 9**

Por otro lado, en nuestro laboratorio⁴⁸ se logró obtener el sistema pirrolo-pirrolona, utilizando una metodología que se basa esencialmente en una estrategia tandem *vía* radicales libres, partiendo de un radical primario centrado sobre carbono el cual se genero a partir del halogenuro de alquilo **34**, seguido de la reacción con CO y la subsecuente ciclación del radical acilo hacia el anillo de pirrol, generando el compuesto **35** (Esquema 10).



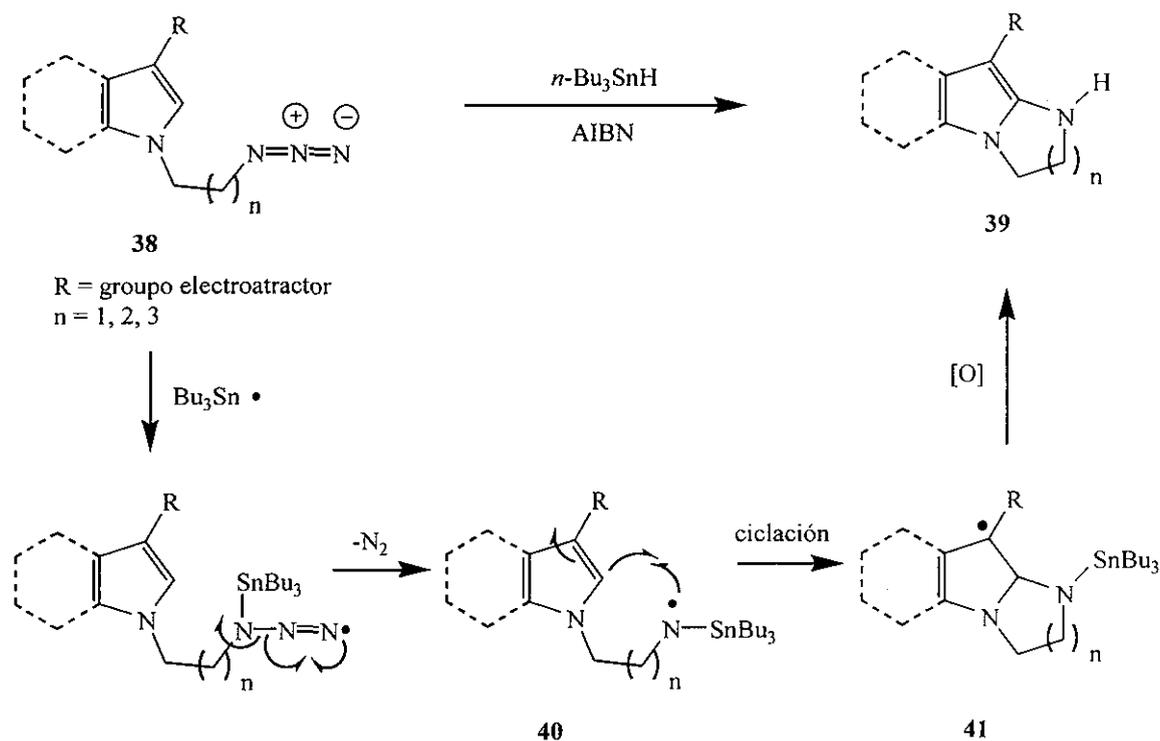
Esquema 10

Para demostrar lo descrito en el planteamiento se proponen las siguientes secuencias de reacciones. Primero se trataran los derivados de los indoles **36** con hidruro de sodio y, a través de una reacción de sustitución nucleofílica se harán reaccionar con los dihalogenuros de alquilo correspondientes para obtener los compuestos *N*-alquilados derivados del indol **37**, los cuales se utilizarán como materia prima para la obtención de las alquilazidas correspondientes **38**, las cuales se obtendrán haciendo reaccionar los derivados halogenados con azida de sodio. El último paso del esquema sintético y probablemente el más importante, es la ciclación de los derivados de las alquilazidas para obtener los compuestos tricíclicos deseados **39** (Esquema 11).



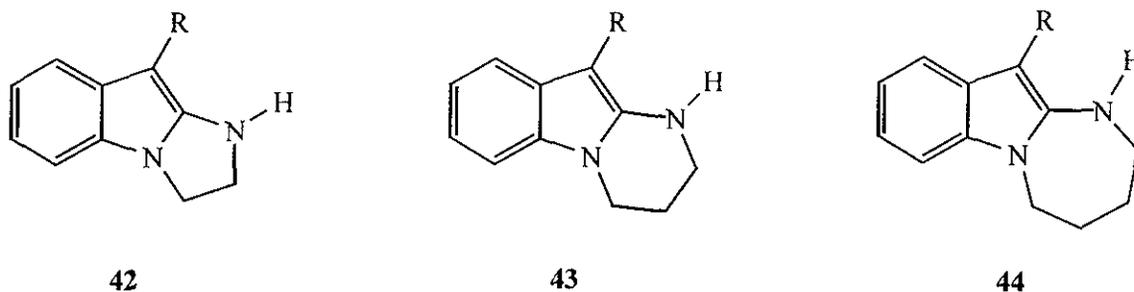
Esquema 11

Para el último paso del esquema sintético, proponemos el siguiente mecanismo de reacción (Esquema 12): las alquilazidas **38** se someterán a las condiciones clásicas de generación de radicales ($\text{Bu}_3\text{SnH/AIBN/benceno}$), aquí el radical tributilestano reaccionará con la azida de tal manera que se desprenderá nitrógeno molecular y se generará el radical aminilo **40** que se deberá ciclar intramolecularmente hacia el doble enlace desactivado del sistema heteroaromático para generar la especie radical **41**, esperando que se oxide *in situ* para regenerar la aromaticidad del sistema y obtener así los heterociclos correspondientes **39**.



Esquema 12

La estrategia de síntesis diseñada, además de ofrecer la atractiva posibilidad de realizar este tipo de ciclaciones intramoleculares, ofrece la interesante oportunidad de sintetizar sistemas tricíclicos del tipo imidazol[1,2-a]indoles **42**, pirimido[1,2-a]indoles **43**, pirazido[1,2-a]indoles **44** (Esquema 13) de los cuales se conocen muy pocos métodos reportados para su obtención. Adicionalmente se sabe que algunos derivados de este tipo de sistemas presentan actividad farmacología como agentes antidepresivos e hipoglucémicos.^{49, 50} La selección de los substratos (indoles 3-sustituídos), se hizo pensando en la relativa facilidad de preparación de las materias primas.



R = grupos electroattractores

Esquema 13

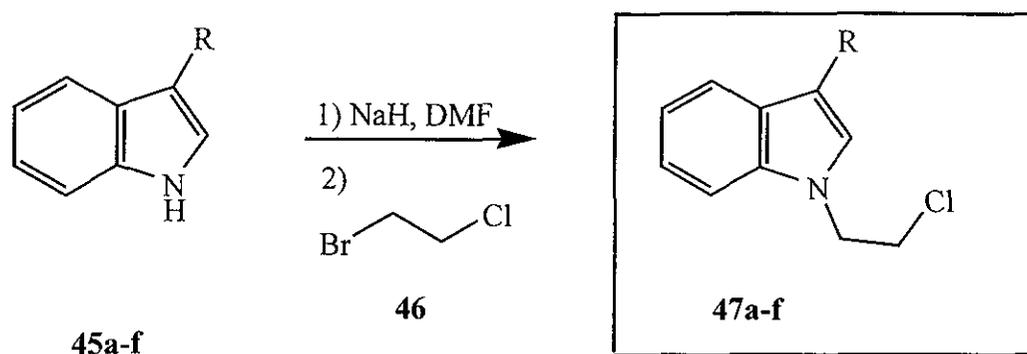
Es de esperarse que debido a la naturaleza nucleofílica del radical aminilo se comporte de manera similar al radical alquilo y se adicione preferencialmente al doble enlace del anillo de cinco miembros del sistema heteroaromático, por lo cual los sustituyentes en la posición 3 tienen que ser electroattractores.

2.2 SÍNTESIS DE LOS DERIVADOS *N*-ALQUILADOS

2.2.1 Síntesis de los derivados *N*-cloroetilindoles

Habiendo planteado la estrategia sintética para llevar a cabo la obtención de los productos descritos, se realizó la siguiente secuencia sintética para obtener los indoles *N*-alquilados 3-sustituídos. Inicialmente, los indoles **45a-f** comercialmente disponibles se alquilaron mediante una reacción de sustitución nucleofílica con hidruro de sodio y 1-bromo-2-cloroetano **46** en dimetilformamida y a temperatura ambiente (Esquema 14),⁵¹ la reacción se llevó a cabo en la mayoría de los casos con buenos rendimientos, excepto para el caso del indol sin sustituir cuyo rendimiento no fue tan alto comparado con los demás productos. Los compuestos **45a** y **45b** se seleccionaron pensando en preparar dos precursores que nos pudieran dar un punto de comparación de la reactividad hacia reacciones de ciclación entre estructuras con grupos electroattractores y precursores que

contengan un grupo con un efecto moderadamente electrodonador, como lo es el grupo metilo (Tabla 1), y estructuras que carezcan de cualquier efecto inductivo.



Esquema 14

Tabla 1. Reacción de alquilación de los derivados 45 del indol

Producto	R	Tiempo (h)	Rendimiento(%)
47a	H	3.5	53.0
47b	Me	3.0	65.0
47c	CHO	2.0	95.0
47d	CO ₂ Me	2.0	85.0
47e	COMe	2.0	90.0
47f	CN	2.0	95.0

Para todos los casos, la identificación de los productos se realizó por medio del análisis de sus espectros de RMN ¹H, IR, y EM. En los espectros de IR de los productos 47a-f se observó la banda que corresponde a la vibración N-H en 3500-3300 cm⁻¹ de las materias primas desaparece por completo, corroborando el éxito de las reacciones de N-alkilación.

El producto 47a fue obtenido como un aceite de color amarillo con 53% de rendimiento, y fue identificado por medios espectroscópicos. En RMN ¹H aparece una señal múltiple en 7.66-7.62 ppm que integra para un solo protón y fue asignado al

hidrógeno de la posición 4, una señal múltiple en 7.34-7.15 ppm que integra para tres protones y que corresponden a los protones de las posiciones 5,6 y 7; una señal doble en 7.13 ppm que integra para un solo protón asignado a la posición 2 y que presenta una constante de acoplamiento de 3.3 Hz; una señal doble en 6.52 ppm que corresponde al protón de la posición 3 con una constante de acoplamiento de 3.2 Hz; en 4.44 ppm aparece una señal triple con una constante de acoplamiento de 6.6 Hz y que corresponde al metileno adyacente al nitrógeno; otra señal triple en 3.79 ppm con una constante de acoplamiento de 6.6 Hz asignada al metileno que soporta al átomo de cloro. El espectro de masas muestra el ion molecular en m/z 179 (57%) con una contribución isotópica $[M^+ + 2]$ en m/z 181 (18%) lo que indica la presencia de cloro.

Los datos espectroscópicos más relevantes para los derivados **47b-f** se presentan en la tabla 2.

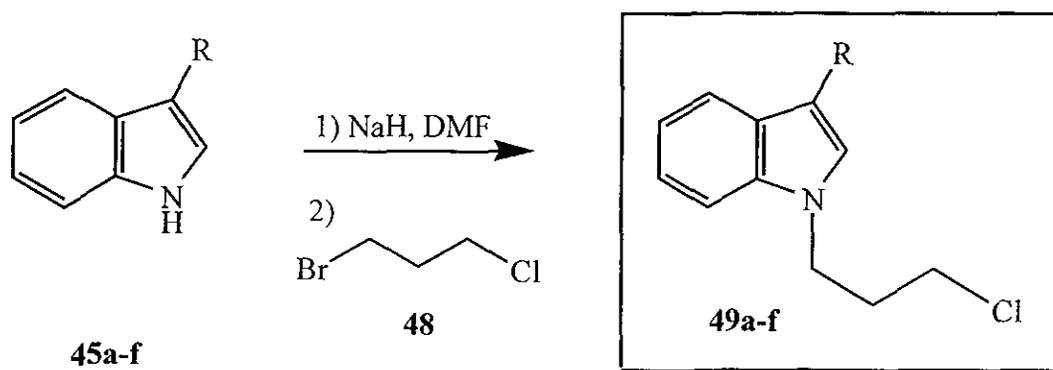
Tabla 2. Datos espectroscópicos de RMN ^1H , IR y masas para los derivados **47b-f**

	^1H (200 MHz)				
	47b	47c	47d	47e	47f
Indol					
H-2	6.50 s	7.87 s	7.88 s	7.79 s	7.68 s
H-4	6.80 m	8.30-8.23 m	8.23-8.17 m	8.43-8.37 m	7.82-7.74 m
H-5, 6 y 7	7.34-7.05 m	8.30-8.23 m	7.34-7.25 m	7.33-7.30 m	7.42-7.26 m
Cadena					
H-1'	4.21 t	4.55 t	4.49 t	4.48 t	4.51 t
H-2'	3.31 t	3.90 t	3.84 t	3.85 t	3.85 t
R unido a C-3	2.53 s	10.0 s	3.91 s	2.53 s	--
IR cm^{-1}	2915, 1504	1663	1703	1649	2224
EM m/z (%)	193 (48)	207, 158 (60, 100)	237, 188 (72, 100)	221, 172 (50, 100)	204, 155 (65, 100)

Nota: los desplazamientos químicos están dados en ppm

2.2.2 Síntesis de los derivados *N*-cloropropilindoles

El siguiente paso del esquema sintético fue la preparación de los compuestos **49a-f** utilizando el mismo método para la *N*-alquilación (Esquema 15). Los resultados de los experimentos se dan en la tabla 3.



Esquema 15

Tabla 3. Reacción de alquilación de derivados **45** del indol

Producto	R	Tiempo (h)	Rendimiento (%)
49a	H	3.5	50.0
49b	Me	3.0	65.0
49c	CHO	2.0	90.0
49d	CO ₂ Me	2.0	87.0
49e	COMe	2.0	92.0
49f	CN	2.0	94.0

El espectro de resonancia magnética nuclear protónica para **49a** mostró primeramente una señal múltiple en 7.65-7.60 ppm que integra para un solo protón el cual se asignó como el hidrógeno de la posición 4, una señal múltiple en 7.36-7.05 ppm que integra para cuatro protones y que corresponden a los de las posiciones 5,6 y 7; una señal doble de dobles en 6.49 ppm que integra para un solo protón asignado a la posición 2 y que presenta constantes de acoplamiento de 3.1, 0.8 Hz. De la cadena alquímica

aparece en 4.27 ppm una señal triple con una constante de acoplamiento de 6.3 Hz y que corresponde a los dos hidrógenos del metileno adyacente al nitrógeno; otra señal triple en 3.38 ppm (2 protones) con una constante de acoplamiento de 6.3 Hz asignada al metileno que soporta al átomo de cloro; finalmente la señal del metileno intermedio mostró una señal múltiple en 2.19 ppm. En el espectro de masas se observa el ion molecular a m/z 193 (67%) con una contribución isotópica $[M^+ + 2]$ a m/z 195 (21%) confirmando la presencia de cloro, la pérdida del fragmento $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ origina el pico base a m/z 130 (100%).

Los datos espectroscópicos más relevantes para los derivados **49b-f** se presentan en la tabla 4.

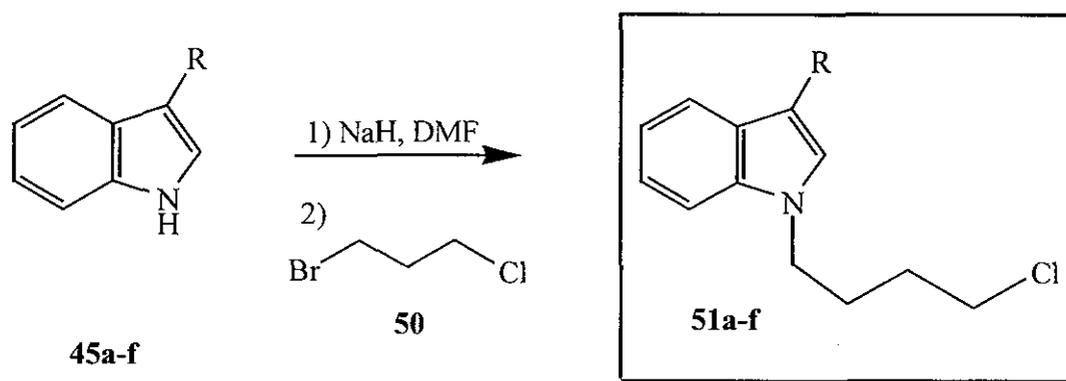
Tabla 4. Datos espectroscópicos de RMN ^1H , IR y masas para los derivados **49b-f**

	^1H (200 MHz)				
	49b	49c	49d	49e	49f
Indol					
H-2	6.52 s	7.78 s	7.88 s	7.77 s	7.62 s
H-4	6.52 m	8.30 m	8.21-8.17 m	8.43-8.34 m	7.74 d
H-5, 6 y 7	7.36-7.02 m	7.45-7.29 m	7.43-7.16 m	7.41-7.25 m	7.38-7.27 m
Cadena					
H-1'	4.23 t	4.43 t	4.37 t	4.38 t	4.31 t
H-2'	2.22 m	3.49 t	2.36-2.24 m	2.30 m	2.30-2.19 m
H-3'	3.35 t	2.33 m	3.47 t	3.47 t	3.70 t
R unido a C-3	2.53 s	10.01 s	3.92 s	2.53 s	
IR cm^{-1}	----	1664	1699	1643	2223
EM m/z (%)	207 (30)	221, 158 (94, 100)	251 (100)	235 (100)	218, 155 (68, 100)

Nota: los desplazamientos químicos están dados en ppm

2.2.3 Síntesis de los derivados *N*-clorobutilindoles

De igual manera que en las alquilaciones anteriores se prepararon los derivados con una longitud de la cadena carbonada de cuatro átomos enlazados al nitrógeno del indol **51a-f**, utilizando el 1-bromo-4-clorobutano **50** como agente alquilante (Esquema 16), los rendimientos obtenidos se indican en la tabla 5.



Esquema 16

Tabla 5. Reacción de alquilación de derivados **45** del indol

Producto	R	Tiempo (h)	Rendimiento (%)
51a	CHO	2.0	90.0
51b	CO ₂ Me	2.5	80.0
51c	COMe	2.5	82.0
51d	CN	2.0	89.0

El análisis espectroscópico del 1-(4-clorobutil)-3-formilindol **51a** mostró en IR una señal fina en 1660 cm⁻¹ perteneciente al carbonilo del grupo formilo de la posición 2. El espectro de RMN ¹H muestra en 10.0 ppm una señal simple que integra para un protón perteneciente del aldehído; en 8.33-8.28 ppm una señal múltiple correspondiente al protón 4 del anillo bencénico; en 7.71 ppm una señal simple para el hidrógeno del

carbono adyacente al nitrógeno; una señal múltiple en 7.40-7.29 ppm que integra para 3 protones pertenecientes a las posiciones 5,6 y 7; un triplete en 4.22 ppm que se asignó a los dos hidrógenos del metileno 1 y cuya constante de acoplamiento es de 7.5 Hz; otra señal triple aparece en 3.40 ppm con una $J = 7.0$ Hz que corresponde al metileno que soporta al átomo de cloro; en 2.06 ppm se observa un multiplete que pertenece al metileno número 2'; en 1.88 ppm se observa otro multiplete que pertenece al metileno número 3'. La espectrometría de masas por IE dio el ion molecular en m/z 280 (69%) con una contribución isotópica $[M^{+}+2]$ en m/z 282 (10%), la pérdida de $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$ genera el pico base en m/z 158 (100%).

Los datos espectroscópicos más relevantes para los derivados **49b-f** se presentan en la tabla 6.

Tabla 6. Datos espectroscópicos de RMN ^1H , IR y masas para los derivados **51b-d**

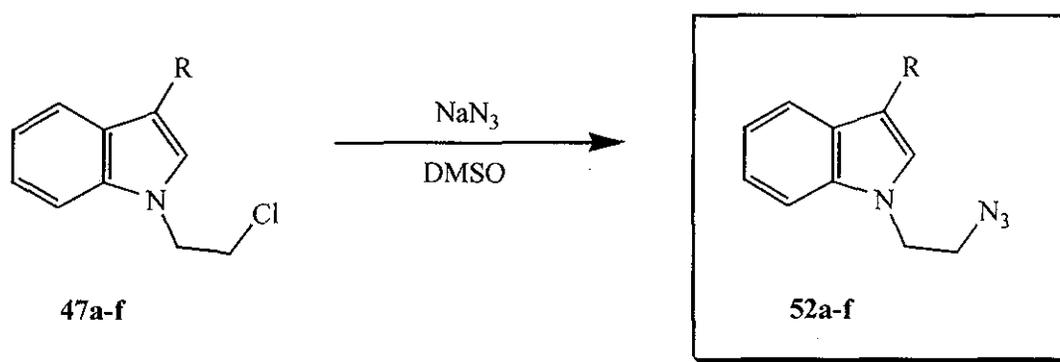
	^1H (200 MHz)		
	51b	51c	51d
Indol			
H-2	7.81 s	7.71 s	7.60 s
H-4	8.22-8.14 m	8.39-8.36 m	7.79-7.75 m
H-5, 6 y 7	7.40-7.24 m	7.34-7.27 m	7.45-7.26 m
Cadena			
H-1'	4.19 t	4.16 t	4.22 t
H-2'	2.06 m	2.03 m	2.14-1.99 m
H-3'	1.88 m	1.78 m	1.94-1.79 m
H-4'	3.38 t	3.52 t	3.40 t
R unido a C-3	3.91 s	2.51 s	---
IR cm^{-1}	1702	1640	2100
EM m/z (%)	310 (33)	294 (45)	277 (100)

Nota: los desplazamientos químicos están dados en ppm

2.3 SÍNTESIS DE LAS *N*-ALQUILAZIDAS.

2.3.1 Síntesis de los derivados *N*-azidoetil-indoles

Una vez que los 1-(2-haloalquil)indoles 2-substituidos fueron sintetizados, se trataron cada uno por separado con azida de sodio en dimetilsulfóxido (Esquema 17). Primeramente se muestran las reacciones hechas con los derivados con la cadena alquílica de dos átomos de carbono (Tabla 7).



Esquema 17

Tabla 7. Reacción de sustitución nucleofílica con NaN_3

Producto	R	Tiempo (h)	Rendimiento (%)
52a	CHO	10	cuantitativo
52b	CO ₂ Me	12	cuantitativo
52c	COMe	10	cuantitativo
52d	CN	11	cuantitativo

Como se puede observar en la tabla 4, los rendimientos de todas las reacciones fueron cuantitativos y la identificación de todos los productos se basa en los datos obtenidos de los espectros de RMN ¹H, IR y EM.

Para el caso del derivado del 3-formilindol 52a su espectro de IR presenta una banda en 2101 cm⁻¹ característica del grupo azido y otra banda en 1667 cm⁻¹ que confirma la presencia del grupo formilo. Por su parte la RMN ¹H mostró una señal simple

en 9.98 ppm que se asignó al protón del aldehído; una señal múltiple para un protón en 8.33-8.30 ppm del carbono 4 del indol; adicionalmente en 7,73 aparece una señal simple que integra para un protón y que es asignado a la posición 2; en 7.35-7.30 ppm aparece otra señal múltiple que integra para tres protones que corresponden a los de las posiciones 5,6 y 7, finalmente las señales para los dos metilenos de la cadena aparecen como señales triples, una en 4.30 ppm para el que esta vecino al nitrógeno y la otra en 3.72 ppm asignado al adyacente a la azida, ambas con una constante de acoplamiento de 5.7 Hz. En el espectro de masas por ionización de electrospray se observa el ion molecular calculado para $C_{11}H_{10}N_4O$ $[M+Na]^+$: 215; y el encontrado en: 215.

Los datos espectroscópicos más relevantes para los derivados **52b-d** se presentan en la tabla 8.

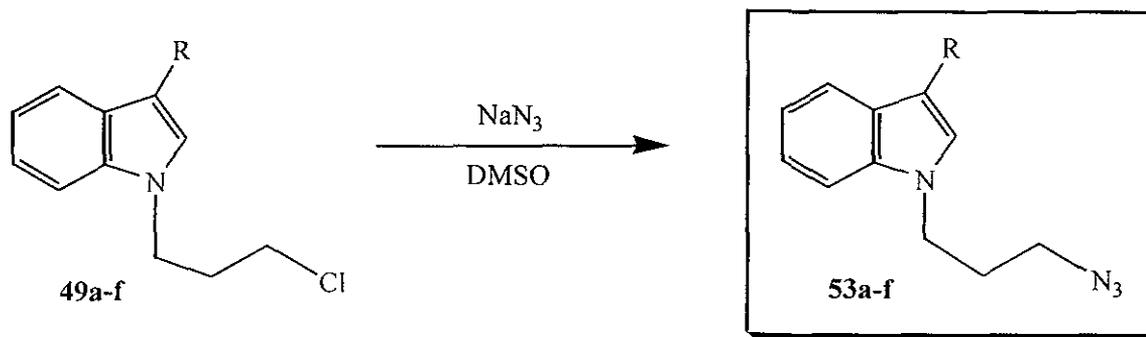
Tabla 8. Datos espectroscópicos de RMN de 1H , IR y masas para los derivados **52b-d**

	1H (200 MHz)		
	52b	52c	52d
Indol			
H-2	7.82 s	7.76 s	7.62 s
H-4	8.23-8.17 m	8.41-8.38 m	7.75 d
H-5, 6 y 7	7.32-7.27 m	7.32-7.29 m	7.42-7.29 m
Cadena			
H-1'	4.21 t	4.28 t	4.28 t
H-2'	3.64 t	3.72 t	3.70 t
R unido a C-3	3.91 s	2.52 s	--
IR cm^{-1}	2105, 1698	2132, 1647	2223, 2110
EM m/z (%)	244, 188 (57, 100)	229	211, 155 (40, 100)

Nota: los desplazamientos químicos están dados en ppm

2.3.2 Síntesis de los derivados *N*-Azidopropilindoles

En las reacciones de sustitución nucleofílica alifática sobre los derivados **49a-f** usando azida de sodio en DMSO a una temperatura de 80 °C (Esquema 18), se obtuvieron al igual que en la serie anterior rendimientos cuantitativos (Tabla 9) de las alquilazidas correspondientes **53a-f**.



Esquema 18

Tabla 9. Reacciones de sustitución nucleofílica con NaN₃

Producto	R	Tiempo (h)	Rendimiento (%)
53a	H	14	cuantitativo
53b	Me	14	cuantitativo
53c	CHO	11	cuantitativo
53d	CO ₂ Me	14	cuantitativo
53e	COMe	12	cuantitativo
53f	CN	10	cuantitativo

El espectro de IR del derivado sin sustitución en la posición 3 del indol **53a** mostró una banda ancha en 2094 cm⁻¹ de la azida. El espectro de resonancia magnética nuclear protónica a 300 MHz mostró primeramente una señal doble en 7.68 ppm que integra para un solo protón el cual se asignó al de la posición 4 con una constante de acoplamiento de $J = 6.0$ Hz, una señal doble en 7.39 ppm que integra para un protón y

que corresponde al de la posición 7 con una $J = 8.1$ Hz; en 7.29-7.13 ppm se ve una señal múltiple de los hidrógenos en las posiciones 3 y 4 con una $J = 3.3$ Hz, una señal doble en 6.55 ppm que integra para un solo protón asignado a la posición 2 del indol y que presenta una constante de acoplamiento de 4.2 Hz, por otro lado en la parte de la cadena alquílica se observa una señal triple en 4.24 ppm con una constante de acoplamiento de 6.9 Hz correspondiente a los 2 protones del metileno enlazado al nitrógeno; otra señal triple en 3.25 ppm con una constante de acoplamiento de $J = 6.6$ Hz asignada al metileno terminal unido al grupo azido; la señal quintuple del metileno intermedio se observó en 2.12-2.04 ppm e integra para dos protones. En el espectro de masas se observa el ion molecular en m/z 200 (100%).

Los datos espectroscópicos más relevantes para los derivados **53b-d** se presentan en la tabla 10.

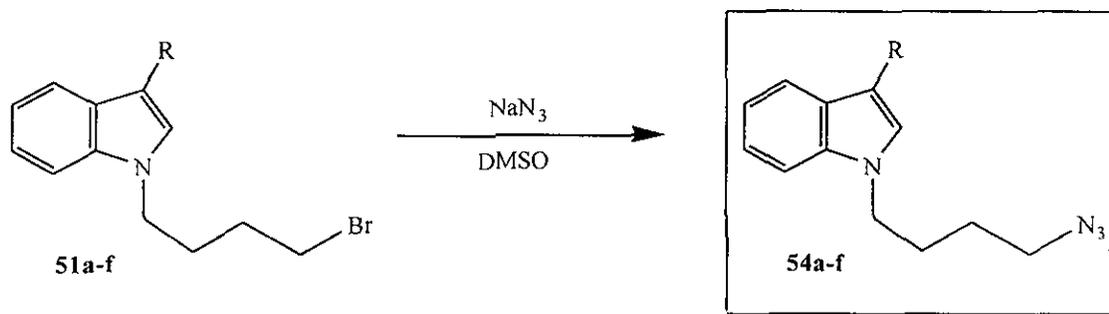
Tabla 10. Datos espectroscópicos de RMN de ^1H , IR y masas para los derivados **53b-d**

	^1H (200 MHz)				
	53b	53c	53d	53e	53f
Indol					
H-2	6.75 s	7.71 s	7.79 s	7.69 s	7.58 s
H-4	6.89 m	8.35-8.27 m	8.21-8.18 m	8.38-8.35 m	7.73 dd
H-5, 6 y 7	7.34-7.05 m	7.37-7.26 m	7.37-7.27 m	7.32-7.24 m	7.43-7.25 m
Cadena					
H-1'	4.12 t	4.30 t	4.21 t	4.22 t	4.26 t
H-2'	2.21-2.09 m	2.19-2.06 m	2.10-2.01 m	2.11-2.05 m	2.10-2.03 m
H-3'	3.29 t	3.31 t	3.25 t	3.26 t	3.28 t
R unido a C-3	2.50 s	10.0 s	3.91 s	2.48 s	--
IR cm^{-1}	----	2104, 1660	2101, 1700	2105, 1645	2222, 2106
EM m/z (%)	214 (60)	228, 172 (45, 100)	258, 171 (40, 100)	243	2225 (100)

Nota: los desplazamientos químicos están dados en ppm

2.3.3 Síntesis de los derivados *N*-azidobutilindoles

Los rendimientos de los derivados **54a-f** obtenidos de la reacción con azida de sodio de los compuestos **51a-f** (esquema 19), se presentan en la tabla 11.



Esquema 19

Tabla 11. Reacciones de sustitución nucleofílica con NaN_3

Producto	R	Tiempo (h)	Rendimiento (%)
54a	CHO	11	cuantitativo
54b	CO_2Me	12	cuantitativo
54c	COMe	12	cuantitativo
54d	CN	10	cuantitativo

El análisis espectroscópico del 3-formil-1-(4-bromobutil)indol **54a** mostró en IR una banda en 2107 cm^{-1} del grupo azido y 1660 cm^{-1} la banda del carbonilo para el grupo formilo de la posición 3. El espectro de RMN ^1H a 300 MHz mostró en 9.98 ppm una señal simple que integra para un protón perteneciente al aldehído; en 8.30 ppm una señal doble de dobles con constantes de acoplamiento de $J = 3.6$ y 5.5 Hz correspondiente al protón 4 del anillo bencénico; en 7.70 ppm una señal simple para el hidrógeno del carbono 2; una señal múltiple en 7.38-7.25 ppm que integra para 3 protones pertenecientes a las posiciones 5, 6 y 7 del anillo bencénico; la señal triple en 4.20 ppm que se asignó a los dos hidrógenos del metileno 1' y cuya constante de acoplamiento es de 7.2 Hz; otra señal triple en 3.31 ppm con una $J = 6.3$ Hz que corresponde al metileno

que soporta al grupo azido; en 2.03-1.93 ppm se observa una señal múltiple que pertenece al metileno número 2'; en 1.65-1.55 ppm se observa la señal múltiple que pertenece al metileno número 3'. La espectrometría de masas por ionización de electrospray dio el ion molecular calculado para $C_{13}H_{14}N_4O$ $[M+H]^+$: 243; y el encontrado en: 243.

Los datos espectroscópicos más relevantes para los derivados **54b-d** se presentan en la tabla 12.

Tabla 12. Datos espectroscópicos de RMN de 1H , IR y masas para los derivados **54b-d**

	1H (200 MHz)		
	54b	54c	54d
Indol			
H-2	7.81 s	7.70 s	7.58 s
H-4	8.19-8.17 m	8.39-8.36 m	7.73 dd
H-5, 6 y 7	7.36-7.25 m	7.33-7.26 m	7.41-7.25 m
Cadena			
H-1'	4.18 t	4.14 t	4.18 t
H-2'	1.98-1.91 m	1.96-1.91 m	1.98-1.88 m
H-3'	1.63-1.55 m	1.60-1.55 m	1.61-1.52 m
H-4'	3.29 t	3.27 t	3.29 t
R unido a C-3	3.91 s	2.49 s	---
IR cm^{-1}	2101, 1696	2908, 1644	2214, 2092
EM m/z (%)	273	256, 186 (43, 100)	255

Nota: los desplazamientos químicos están dados en ppm

2.4 REACCIONES DE CICLACIÓN INTRAMOLECULAR

Los 2-aminoíndoles en los cuales los átomos de nitrógeno están conectados por una cadena polimetilénica (figura 13) son una clase relativamente rara de compuestos, algunos de los cuales han sido recientemente patentados como antagonistas de los receptores 5HT4.⁵² Los derivados de los pirimidino[1,2-a]índoles (13, $n = 2$) son sintetizados principalmente por el arreglo inducido por el oxiclورو de fósforo de las 1-fenil-2-acilpirazolidinas (síntesis de Golubeva);⁵³ estos pueden también ser preparados a partir de los derivados de *m*-nitrobenzeno y el 1,8-diazabicyclo[5.4.0] undec-5-eno (DBU),⁵⁴ y por la alquilación de los 2-cloro-3-acilíndoles con 3-cloro-*N,N*-dialquilaminopropano.⁵⁵ Este segundo proceso también provee imidazo[1,2-a]índoles (13, $n = 2$) en donde la alquilación se efectúa con 2-cloro-*N,N*-dimetilaminoetano.⁵⁵ Chapman reportó en 1972 la preparación de derivados de 9H-imidazo[1,2-a]indo-9-oles, los cuales presentaron actividad antidepresiva entre otras actividades farmacológicas;⁵⁶ por otro lado, en 1988 se patentó en Estados Unidos la síntesis de pirimidoindoles y diazepinoíndoles que son útiles como agentes hipoglicémicos.⁵⁷

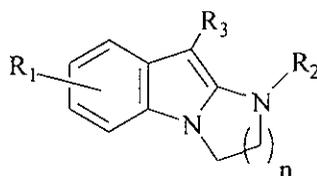
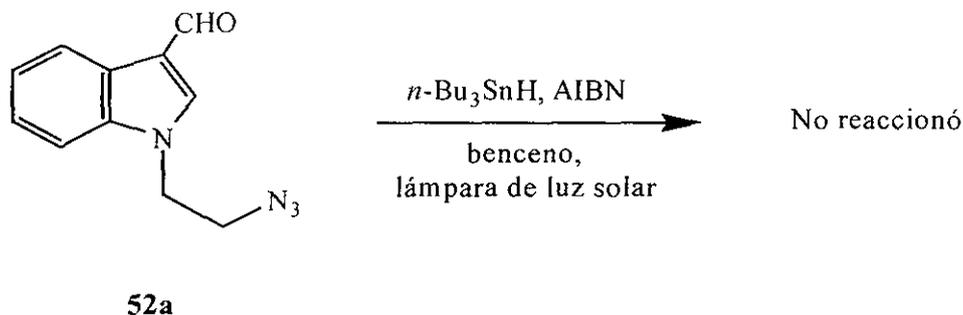


Figura 13

Teniendo las alquilazidas completamente caracterizadas se procedió a realizar las primeras pruebas de ciclación intramolecular vía radicales libres centrados sobre nitrógeno. De esta forma, una solución 0.02 M en benceno del compuesto **52a** se trató con 1.2 eq. *n*-Bu₃SnH y 0.2 eq. de AIBN durante 10 h utilizando como fuente de calor una lámpara de luz solar; sin embargo, al cabo de este tiempo no se logró detectar reacción alguna, por el contrario se logró recuperar el 100% del material de partida (Esquema 20).

**Esquema 20**

En vista de este resultado y con la finalidad de saber si los derivados análogos podrían presentar el mismo comportamiento decidimos probar los substratos **52b**, **52c** y **52d** bajo las mismas condiciones de reacción; los resultados obtenidos no fueron alentadores, ya que en ningún caso pudimos observar la formación de algún producto, por el contrario en todos los casos se recuperó intacta la materia prima, así como también el hidruro de tributilestaño. Pensando que la causa de la falta de reactividad de estas alquilazidas probablemente se debía al disolvente utilizado, decidimos cambiar a un disolvente con propiedades de polaridad similar al benceno, pero con un mayor punto de ebullición, fue así como seleccionamos al tolueno como medio de reacción; así mismo, variamos las cantidades del iniciador y del agente reductor (Tabla 13); sin embargo, nuevamente los substratos permanecieron inalterados aún aumentando los tiempos de reacción (Esquema 21), en algunos casos hasta 24 horas. Estos resultados fueron sorprendentes desde el punto de vista de la estabilidad de las alquilazidas sintetizadas, ya que por lo general son compuestos poco estables aún a temperatura ambiente.

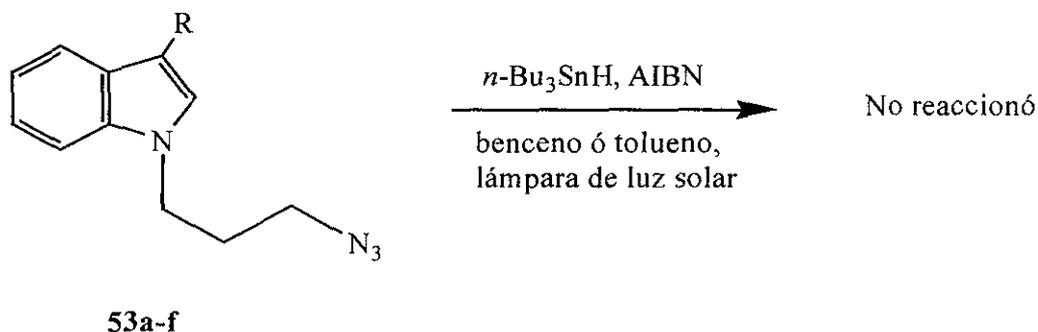
**Esquema 21**

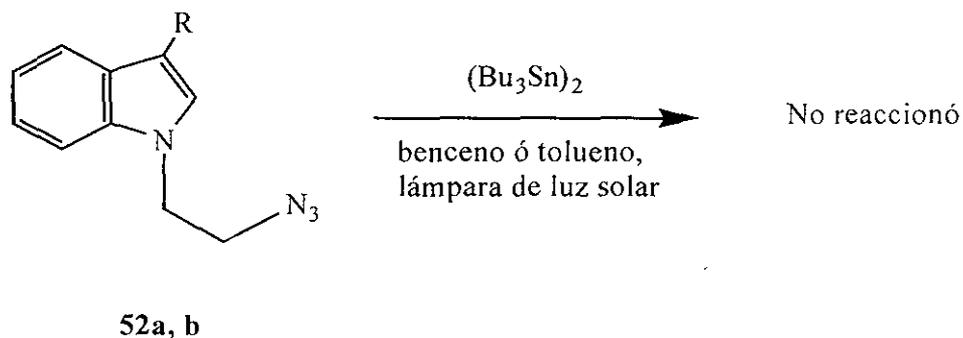
Tabla 13. Reacción de ciclación de los derivados 53

Substrato	R	condiciones	Tiempo (h)	Rendimiento (%)
53a	H	a y b	18.0	No reaccionó
53b	Me	a y b	20.0	No reaccionó
53c	CHO	b	20.0	No reaccionó
53d	CO ₂ Me	a y b	20.0	No reaccionó
53e	COMe	a y b	18.0	No reaccionó
53f	CN	b	24.0	No reaccionó

Condiciones de reacción: a) *n*-Bu₃SnH (1.2 eq.)/ AIBN (0.2 eq.)/ benceno/ luz solar;

b) *n*-Bu₃SnH (2 eq.)/ AIBN (10 eq.)/ tolueno/ luz solar.

Tratando de buscar una solución al problema de como generar el radical aminilo bajo estas condiciones de reacción. Decidimos cambiar la fuente iniciadora de los radicales estanio, entonces se trataron por separado los compuestos **52a** y **52b** con hexabutildiestaño tanto en benceno como en tolueno (Esquema 22), creyendo que la descomposición térmica del compuesto de estaño podría generar de manera más eficaz el paso de iniciación que generaría el radical aminilo, evitando también el proceso reductivo, que aunque se observará y se obtuvieran los compuestos reducidos sería un buen indicio de que los radicales aminilo se estarían formando. Nuevamente no se observó reacción alguna (Tabla 14).

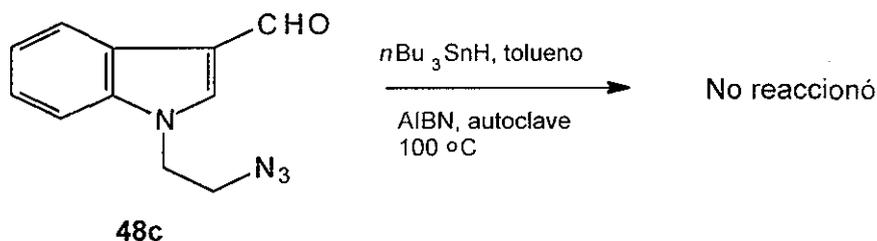


Esquema 22

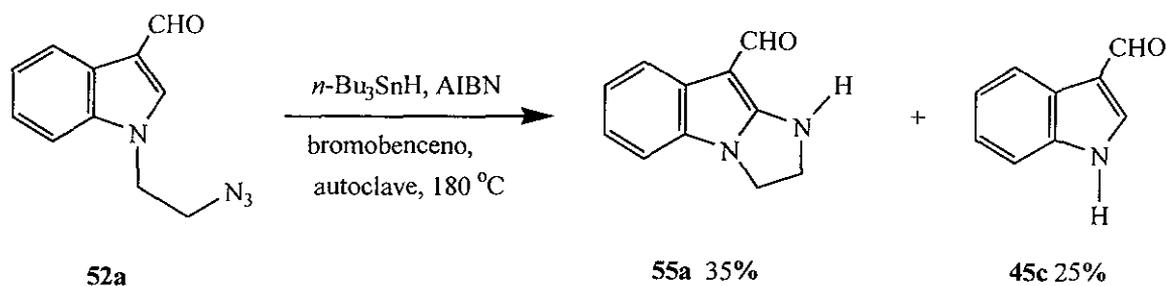
Tabla 14. Reacción de ciclación de los derivados **52**

Substrato	R	condiciones	Tiempo (h)	Rendimiento (%)
52a	CHO	b	10.0	No reaccionó
52b	CO ₂ Me	a y b	11.0	No reaccionó

Tomando en cuenta la dificultad encontrada para descomponer las alquilazidas, optamos por someterlas a condiciones más drásticas, de este modo probamos la metodología que se usó en nuestro grupo para las carbonilaciones en cascada;⁵⁸ haciendo reaccionar el substrato (**48c**) bajo las mismas condiciones reductivas mencionadas anteriormente (Tabla 13 condiciones de reacción a) con la diferencia de que ahora la mezcla de reacción se colocó en una autoclave (microreactor) y en un baño de aceite a una temperatura de 110 °C, con la finalidad de elevar la presión y la temperatura para poder descomponer la azida; no obstante la reacción durante 5 h no avanzó (Esquema 23).

**Esquema 23**

Nuevamente optamos por utilizar un disolvente con un punto de ebullición aun mayor, fue así como se repitió la reacción anterior tomando una solución 0.02 M de **52a** utilizando como disolvente bromobenceno, el cual tiene un punto de ebullición de 156 °C, *n*-Bu₃SnH y AIBN como iniciador, durante un tiempo de reacción de 8 h. Para nuestra sorpresa observamos vía el monitoreo por cromatografía en capa fina que la materia prima había desaparecido del medio de reacción. Después de la purificación correspondiente y conforme a los análisis espectroscópicos, se lograron aislar con un rendimiento moderado el producto **55a** y como subproductos el indol desalquilado **45c** así como productos de descomposición que resultaron difíciles de identificar (Esquema 24).



Esquema 24

El resultado derivado de este primer intento bajo estas condiciones de reacción resultó ser muy alentador, a pesar del bajo rendimiento obtenido del producto deseado y de la formación del subproducto, ya que nos permitió establecer la temperatura necesaria para poder activar el grupo azido de la molécula, el cual tendría que reaccionar con el radical estanilo para generar el radical aminilo deseado. Por consiguiente, podíamos afirmar que tanto el disolvente utilizado como la presión generada dentro del reactor tendrían que jugar un papel importante.

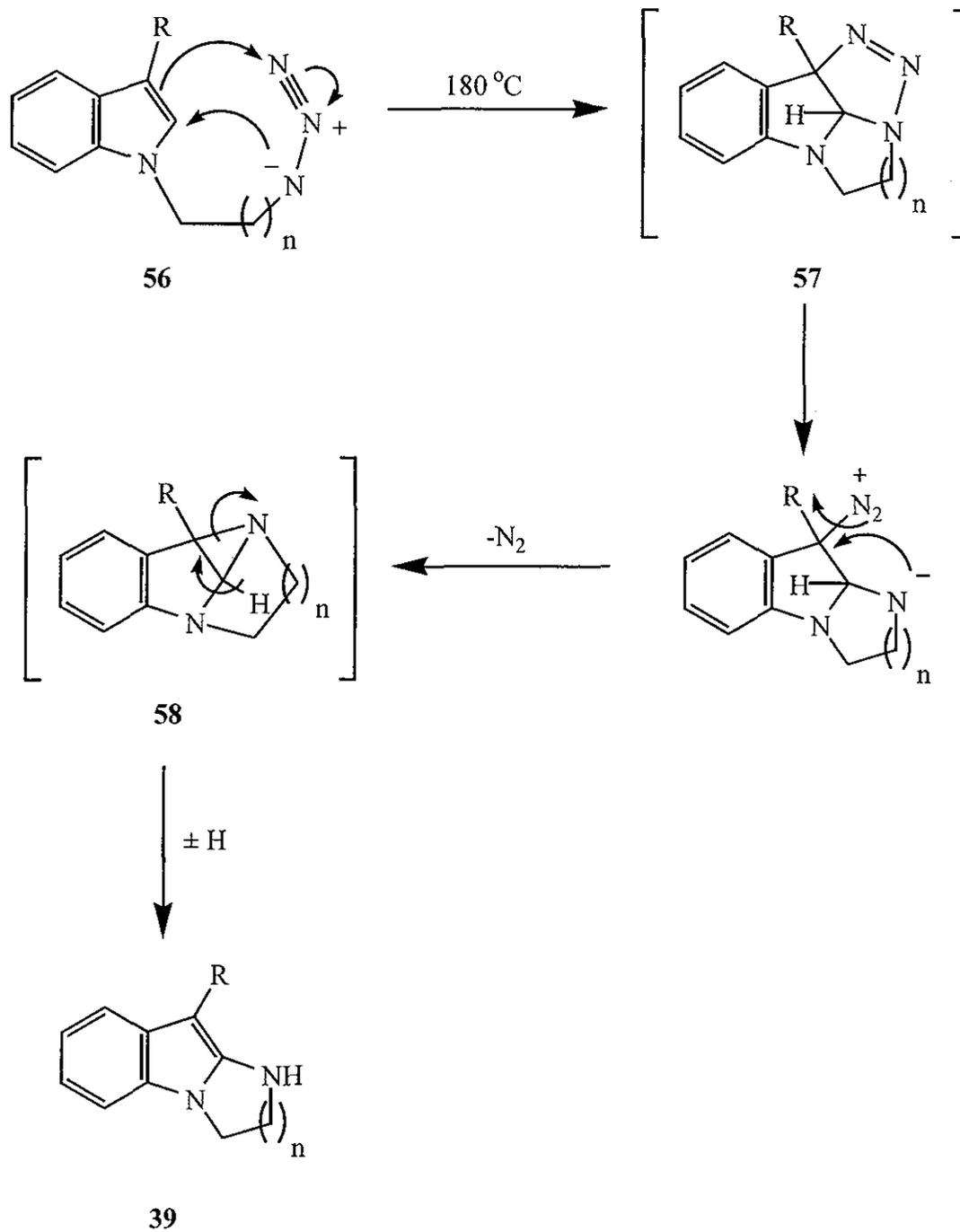
Con el propósito de incrementar el rendimiento del compuesto tricíclico **55a** repetimos la misma reacción, pero ahora monitoreando su curso vía ccf a intervalos de 1 h. El producto deseado se logró aislar con el 80% de rendimiento, además del subproducto desalquilado en 20% de rendimiento, después de 8 h de reacción. El producto deseado se obtuvo como cristales de color blanco cuyo punto de fusión es de 188-190 °C y fue completamente caracterizado mediante métodos espectroscópicos. En su espectro de IR se muestra la banda característica de una amina secundaria en 3246 cm^{-1} y en 1607 cm^{-1} una segunda banda que confirma la presencia del grupo carbonilo del aldehído. Por otro parte, en el espectro de RMN de protones se ve la señal en 9.82 ppm que integra para un hidrógeno correspondiente al grupo formilo, un señal doble en 7.62 ppm que integra para un protón asignado al de la posición C-4 y con constante de acoplamiento de 6.0 Hz, también en 7.03-7.14 ppm se tiene una señal múltiple que corresponde a los protones en C-5, 6 y 7 del anillo aromático, en 6.02 ppm tenemos una banda ancha que integra para un sólo protón que pertenece al nitrógeno del anillo

heterocíclico formado, en 4.20 ppm se observa una señal múltiple el cual integra para dos hidrógenos que son los del metileno unido al nitrógeno del indol, y finalmente otra señal múltiple en 4.14 ppm que integra para 2 protones que pertenecen al metileno unido al segundo nitrógeno. El espectro de RMN de carbono 13 muestra una señal en 181.7 ppm que pertenece al carbono del grupo formilo, las señales en 122.1, 121.5, 116.8, y 108.9 ppm se asignaron a los carbonos del anillo aromático, y en 50.0 y 42.6 ppm se ven las señales de los dos metilenos de la cadena alquílica. Finalmente su espectro de masas de alta resolución por ionización de electrospray muestra el ion molecular $[M+H]^+$ en m/z 187.1 (100), el cual concuerda con el calculado.

En vista de que en los dos intentos exitosos que se realizaron para obtener el imidazo-3-formilindol se observó la formación inesperada del producto desalquilado (3-formilindol), decidimos investigar el posible mecanismo por el cual podría transcurrir esta reacción colateral. Con este fin, se planeó una estrategia que nos permitiera seguir paso a paso el curso de la reacción. De esta manera decidimos realizar experimentos variando las concentraciones del hidruro de tributilestano y del iniciador AIBN, así como un experimento en donde se prescindiera completamente de los reactivos antes mencionados, es decir calentar el sustrato a reflujo y observar la dependencia de las condiciones reductivas.

Bajo esta premisa el primer intento que se realizó fue disolver la alquilada derivada del 3-formilindol **52a** en bromobenceno, la mezcla se colocó entonces en una autoclave y se calentó en un baño de aceite a una temperatura de 180 °C. La reacción se monitoreó por ccf a intervalos de 1h y para nuestra sorpresa, al cabo de 3 h la materia prima comenzó a desaparecer observándose la formación del producto ciclado así como del producto sin la cadena alquílica y al cabo de 6 h la reacción se completó. Después del trabajo y el proceso de purificación, se lograron aislar los dos productos descritos anteriormente y con rendimientos similares. Este hallazgo le dió un enfoque muy diferente a nuestro proyecto, ya que en vista de este resultado pudimos concluir que los reactivos para generar radicales bajo condiciones reductivas no intervenían en el medio de reacción, por consiguiente el mecanismo de reacción vía radicales iminilo que

inicialmente propusimos para la formación de los heterociclos seleccionados resultó inadecuado. Por este motivo sugerimos que la formación del producto ciclado del tipo **39** procede por una reacción de cicloadición 1,3-dipolar de forma intramolecular, de la parte del grupo azido hacia el doble enlace en la posición 2,3 del indol, produciendo de esta manera una triazolina intermediaria **57** que bajo las condiciones de reacción resulta ser poco estable; entonces la pérdida de nitrógeno molecular a partir de **57**, quizás vía un intermediario aziridínico **58**, podría conducir a la formación de los indoles tricíclicos observados (Esquema **25**). Si esto es cierto, el mismo razonamiento se podría aplicar a los demás derivados de las alquilazidas como posibles precursores de sistemas tricíclicos.



Esquema 25

2.5 CICLOADICIONES INTRAMOLECULARES 1,3-DIPOLARES.

2.5.1 Introducción

Las reacciones de cicloadición han sido investigadas tanto en su aspecto mecanístico como sintético.^{59, 60} El gran entendimiento de los principios que rigen esta área, se debe a la exitosa combinación entre la teoría y la experimentación.⁶¹ El trabajo de Huisgen y colaboradores condujo al concepto general de cicloadición dipolar 1,3.⁶²⁻⁶⁵ Existen muy pocas reacciones que compiten en el proceso de transformación del número de enlaces durante la reacción, generando productos considerablemente mas complejos que los reactivos. A través de los años esta reacción ha mostrado ser un método útil para la síntesis de anillos heterocíclicos de 5 miembros, puesto que muchas especies 1,3-dipolares se pueden obtener con facilidad y reaccionan con una amplia variedad de dipolarofilos. Las cicloadiciones 1,3-dipolares son de naturaleza bimolecular e involucran la adición de un dipolo 1,3 (**I**) a un enlace π -múltiple (**II**) generando heterociclos de 5 miembros (**III**) (figura 14).

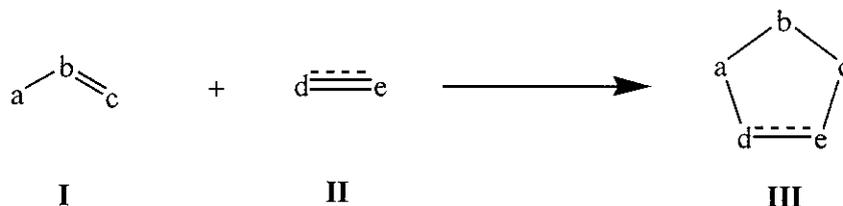


Figura 14. Cicloadiciones 1,3-dipolares.

2.5.2 Naturaleza del dipolo

Un dipolo 1,3 básicamente es un sistema de tres átomos sobre los cuales están distribuidos cuatro electrones π , como en el sistema alilo aniónico; los tres átomos pueden ser una amplia combinación de átomos de C, O y N, mientras que los dipolarofilos virtualmente pueden ser cualquier doble o triple enlace. El término dipolo 1,3 tiene sus orígenes en la teoría de enlace, ya que dichos compuestos pueden solamente ser descritos en términos de contribuciones de resonancia dipolar.

2.5.3 Consideraciones mecanísticas

Huisgen y colaboradores han estudiado sistemáticamente el mecanismo de las cicloadiciones dipolares 1,3. En la mayoría de estas reacciones, la rapidez de la reacción no está marcadamente influenciada por la constante dieléctrica del disolvente en el cual la reacción se lleva a cabo; la independencia de la polaridad del disolvente, las entropías de activación muy negativas, la estereoespecificidad y regioespecificidad señalan hacia un alto orden en el estado de transición.⁶⁵

2.5.4 Teoría del orbital molecular

No fue sino a través de la aplicación de la teoría del orbital molecular de frontera (FMO) fue que surgió una representación coherente de un mecanismo de reacción basado en un proceso no sincronizado concertado;^{66, 67} esta solución teórica para el dilema del mecanismo fue más allá de la racionalización usual de los efectos estéricos y electrónicos en el estado de transición de un proceso concertado. La reactividad y el control regioquímico en las cicloadiciones dipolares [3+2] de un dipolo 1,3 hacia un alqueno sustituido puede ahora ser entendido considerando las interacciones de los orbitales moleculares correspondientes. Sustmann⁶⁸ ha clasificado los procesos de cicloadición en tres tipos: El tipo 1 (figura 15) involucra una interacción dominante entre el orbital molecular ocupado de más alta energía del dipolo [HOMO (dipolo)] y el orbital molecular desocupado de menor energía del dipolarofilo [LUMO (dipolarofilo)], la mayoría de las reacciones de Diels-Alder entran en esta clasificación. Una segunda posibilidad (tipo 3) está dominada por la interacción entre el LUMO (dipolo) y el HOMO (dipolarofilo), la ozonización de alquenos puede ser una reacción que se ajusta a esta descripción.⁶⁹ En el caso de las reacciones de cicloadición del tipo 2, la similitud de las energías del LUMO y HOMO en el dipolo y el dipolarofilo implica que ambas interacciones tanto en el HOMO (dipolo)-LUMO (dipolarofilo) y LUMO (dipolo)-HOMO (dipolarofilo) pueden ser importantes en determinar la reactividad y regioquímica.

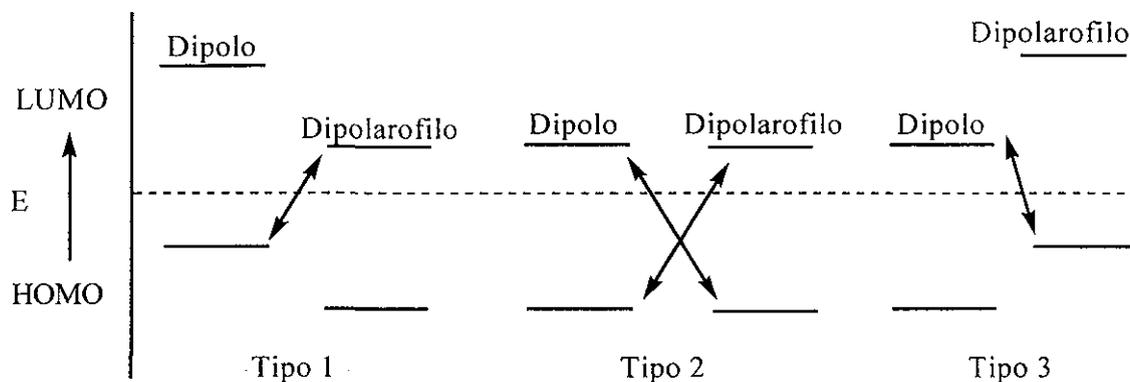
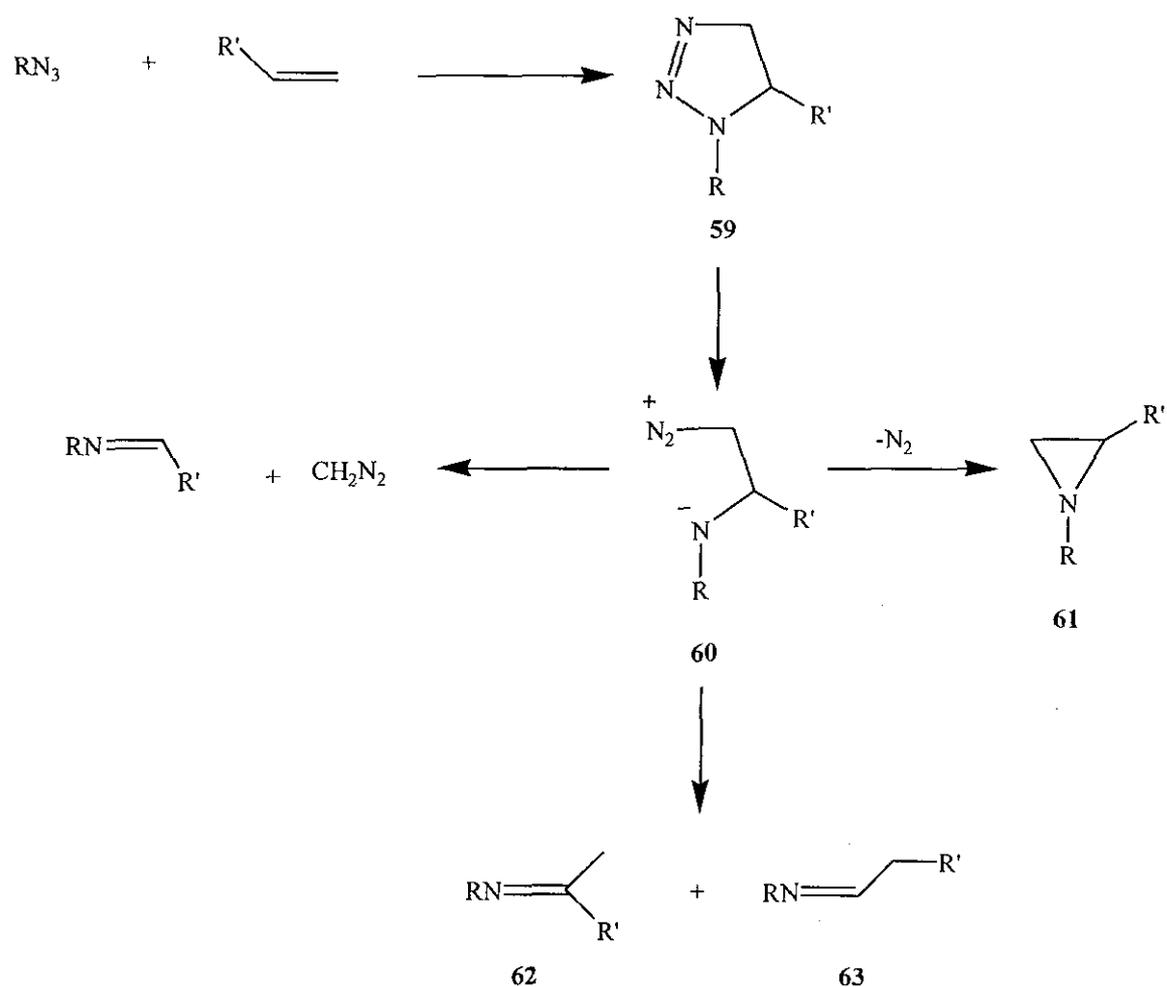


Figura 15

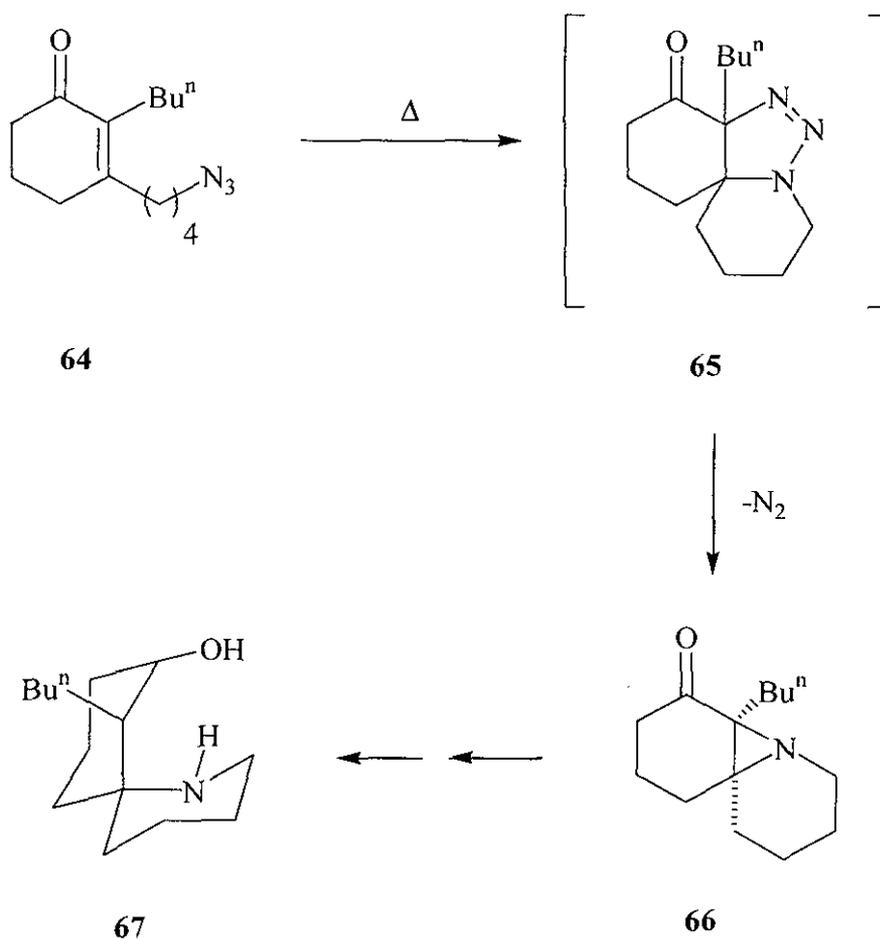
2.5.5 Cicloadiciones 1,3-dipolares de azidas

Las cicloadiciones de azidas a enlaces π múltiples es una reacción ampliamente utilizada desde hace mucho tiempo; las azidas orgánicas son conocidas por comportarse como dipolos 1,3 en reacciones de cicloadición térmica.⁷⁰ El primer ejemplo de esta reacción fue observado por Michael en 1893,⁷¹ desde entonces la adición de azida a dobles y triples enlaces carbono-carbono se ha convertido en la ruta sintética más importante para obtener 1,2,3-triazoles, triazolinas y sus derivados.⁷²⁻⁷⁶ Las cicloadiciones de azidas orgánicas simples con dipolarofilos ricos en electrones son LUMO controladas.⁶¹ La formación de triazolinas 5-sustituidas está favorecida ya que los coeficientes terminales más grandes en la azida están en el nitrógeno no sustituido y la parte terminal no sustituida en los dipolarófilos.^{77, 79} Las reacciones con dipolarófilos deficientes de electrones son controladas por el HOMO, y la unión del nitrógeno de la azida sustituida con el C del dipolarófilo no sustituido conduce a las triazolinas 4-sustituidas.⁷⁰ Los dobles enlaces simples carbono-carbono reaccionan lentamente con azidas y frecuentemente reaccionan por periodos de mas de una semana a una temperatura de 25 °C; el incremento de la temperatura de reacción está restringido por la labilidad térmica de muchas triazolinas, de hecho, algunas descomponen espontáneamente a temperatura ambiente con la extrusión de nitrógeno.⁸⁰ Los principales modos de descomposición involucran la formación de aziridinas e iminas (Esquema 26).



Esquema 26

Existe una amplia información concerniente a procesos involucrando la cicloadición intramolecular de azidas alifáticas hacia dobles enlaces activados,⁸¹ esta reacción intramolecular 1,3-dipolar de azidas se ha convertido en un proceso altamente útil para la construcción de productos naturales y moléculas de interés tanto teórico como biológico.^{82, 83} Por ejemplo, la azidoenona 2-sustituida **64** preparada a partir del correspondiente bromuro y azida de sodio se sometió a un proceso de termólisis para generar la aziridinilcetona **66** presumiblemente vía un cicloaducto dipolar transiente **65**,⁸³ la cetona **66** fue subsecuentemente convertida a un intermediario previamente usado para preparar la histrionicotoxina **67** (Esquema 27).



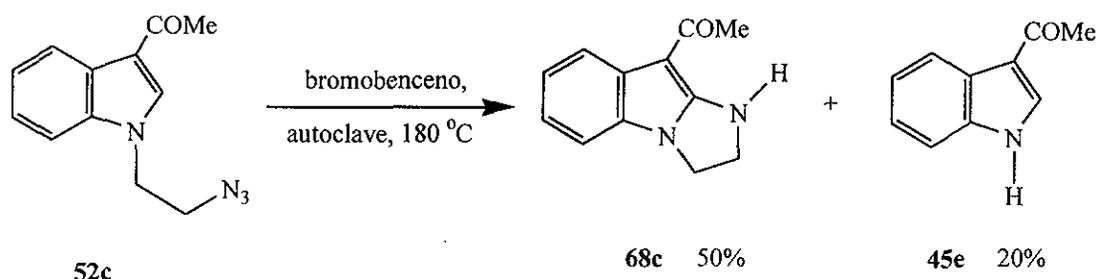
Esquema 27

Las cicloadiciones de azidas hacia dipolarófilos deficientes de electrones normalmente están controladas por el HOMO del dipolo y el LUMO del dipolarófilo, mientras que el proceso inverso ocurre para los dipolarófilos ricos en electrones.

Por otro lado, las cicloadiciones dipolares tanto intramoleculares⁸⁴ como intermoleculares^{11, 12} hacia indoles son muy raras; además, la cicloadición intramolecular de azidas que nosotros describimos no parece haber sido reportada.

2.6 TERMÓLISIS DE LAS ALQUILAZIDAS

De igual manera que en el esquema anterior, se intentó ciclar los derivados restantes con dos átomos de carbono en la cadena alquílica, el primer experimento fué disolver el 1-(2-azidoetil)-3-acetilindol **52c** en bromobenceno, la mezcla se colocó en el microreactor y se calentó a 180 °C. Al cabo de 8 h, la reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se trabajó de la manera convencional. Después de la purificación por cromatografía en columna de sílica gel, se obtuvo el triciclo deseado **68c** mas el producto desalquilado (3-acetilindol) **45e** (Esquema 28).

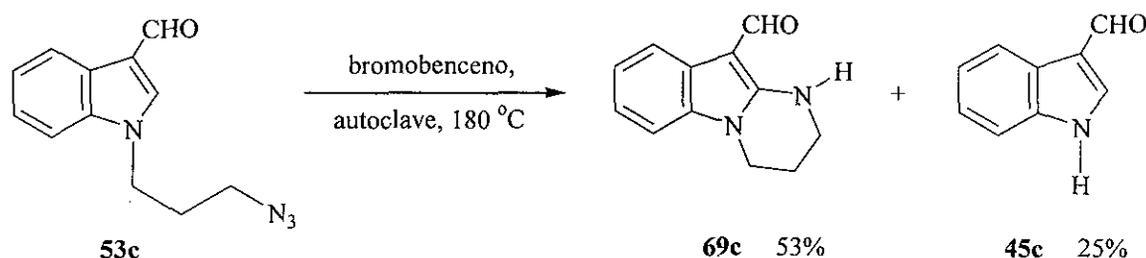


Esquema 28

El imidazo[1,2-a]-3-acetilindol **68c** se obtuvo como cristales de color blanco cuyo punto de fusión es de 196-197 °C; su espectro de IR muestra la banda característica de una amina secundaria en 3287 cm^{-1} y en 1624 cm^{-1} se observa la banda del grupo carbonilo del acetilo. En el espectro de RMN protónica se ve una señal doble en 7.56 ppm que integra para un solo protón que se asignó al de la posición C-4 del anillo bencénico y cuya constante de acoplamiento es de $J = 7.0$ Hz, en 7.14 y 7.07 ppm se tienen dos señales múltiples que corresponden a los protones en C-5, 6 y 7 del anillo aromático, en 6.12 ppm se ve una banda ancha que integra para un solo protón que pertenece al nitrógeno del nuevo anillo heterocíclico formado, en 4.20 ppm se observa un multiplete el cual integra para 4 hidrógenos que son los pertenecientes a los metilenos 2' y 3', la señal del metilo del acetilo se observa en 2.52 ppm e integra para 3 protones. El espectro de RMN de carbono 13 muestra una señal en 193.2 ppm que pertenece al

carbono del grupo acetilo, las señales que aparecen en 131.5, 130.0, 121.4, 120.4 y 118.9 y 108.4 ppm se asignaron a los carbonos del anillo aromático, en 49.1 y 42.1 ppm se ven las señales de los dos metilenos de la cadena alquílica, y por último la señal en 22.6 ppm se asignó al carbono del metilo del grupo acetilo. Finalmente su espectro de masas de alta resolución por ionización de electrospray muestra el ion molecular $[M+H]^+$ en 201.2 (100%).

El segundo sustrato que se sometió a las mismas condiciones de descomposición térmica fue la alquilazida **53c**, que generó el producto **69c** en 53% de rendimiento, así como también el subproducto dealquilado **45c** en 25% de rendimiento (Esquema 29).



Esquema 29

El producto **69c** se obtuvo como cristales de color blanco cuyo punto de fusión es de 165-166 °C; en el espectro de IR se muestra la banda de la amina secundaria en 3350 cm^{-1} y en 1635 cm^{-1} la banda del grupo carbonilo del formilo. En el espectro de RMN de protón se observa la señal en 9.81 ppm que integra para un hidrógeno que pertenece al grupo formilo, en 7.83 ppm esta la banda ancha del hidrógeno de la amina secundaria, en 7.59 ppm se observa un doblete de dobles que integra para un protón y es asignado al de la posición C-4 y tienen constantes de acoplamiento de 6.5 y 1.5 Hz, también en 7.01-7.15 ppm se tiene una señal múltiple que corresponde a los protones en C-5, 6 y 7 del anillo aromático del indol, en 3.97 ppm se observa una señal triple que integra para dos hidrógenos que son los del metileno unido al nitrógeno del indol, una señal triple dobleteada en 3.54 ppm que integra para 2 protones que pertenecen al metileno unido al nitrógeno protonado cuyas constantes de acoplamiento son $J = 5.7$ y 3.0 Hz, la señal del

metileno 2' aparece en 2.23 ppm como una señal múltiple. En el espectro de RMN de carbono 13 se ve la señal en 184.6 ppm del grupo formilo, las señales aromáticas aparecen en 138.5, 124.3, 123.1, 122.3 y 110.9 ppm, por último en 52.3 ppm aparece la señal del carbono unido al nitrógeno protonado, en 48.2 ppm se ven la señal del carbono unido al *N* del anillo heteroaromático y en 44.0 ppm se muestra la señal del metileno intermedio. El espectro de masas por impacto electrónico muestra el ion molecular en m/z 200 y el pico base en m/z 199. De este producto se obtuvieron cristales para los estudios difracción de rayos X, lo que confirma la estructura tricíclica (figura 16).

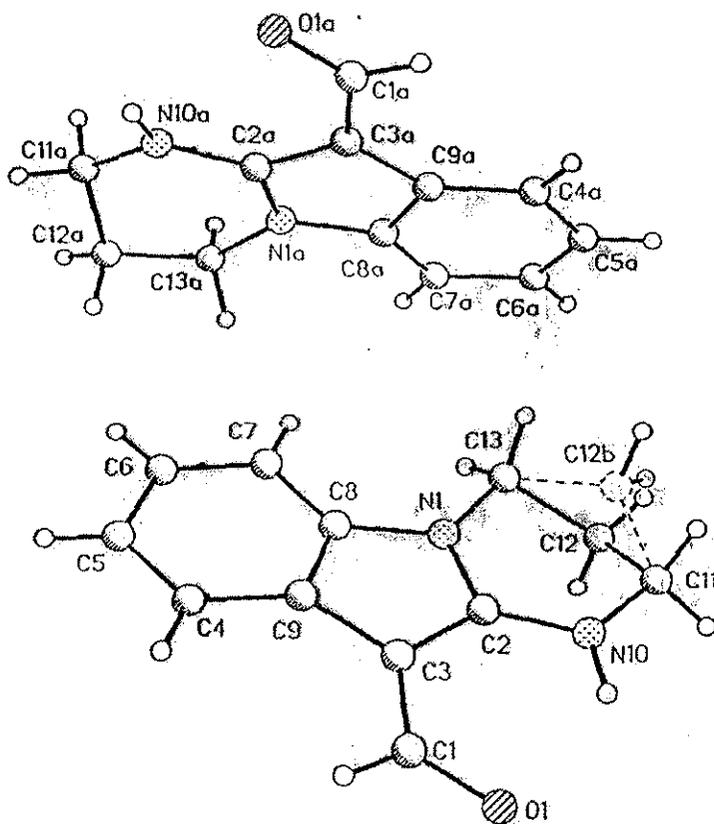
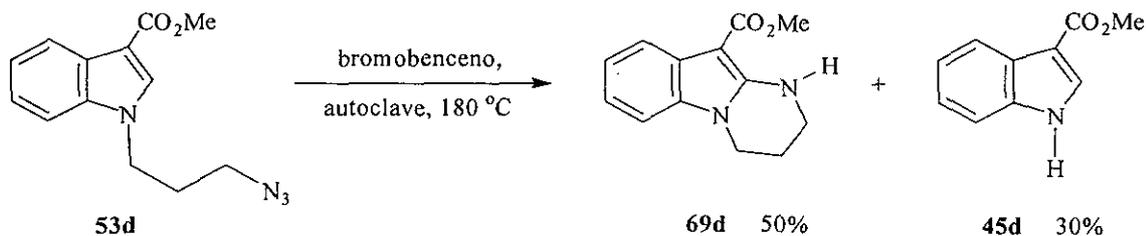


Figura 16. Difracción de rayos-X para el compuesto 69c

El siguiente derivado tricíclico obtenido vía la cicloadición 1,3-dipolar de la alquilazida **53d** fue el compuesto **69d** con 50 % de rendimiento y, de la misma manera que en los experimentos anteriores también se obtuvo el indol **45d** (Esquema 30).



Esquema 30

Los cristales blancos con punto de fusión de 186-187 °C son del pirimidino[1,2-a]-3-carboximetilindol **69d**; cuyo espectro de IR presenta una banda en 3369 cm^{-1} de la amina secundaria y en 1648 cm^{-1} la banda del grupo carbonilo del éster. En el espectro de RMN de hidrogeno se ve la banda ancha en 7.73 ppm del protón de la amina secundaria, de 7.14 a 7.09 se observa una señal múltiple que integra para tres hidrógenos aromáticos, en 7.01 ppm se observa una señal doble que integra para un protón y es asignado al de la posición C-4 del anillo bencénico y tiene una constante de acoplamiento de 3.0 Hz, también se observa 3.99 ppm se observa una señal triple que integra para dos protones que son los del metileno unido al nitrógeno del indol y que tiene una $J = 6.0$ Hz, en 3.87 ppm se ve la señal simple del metoxilo del grupo carbometoxi e integra para tres protones, una señal triple dobleteada en 3.52 ppm que integra para 2 protones que pertenecen al metileno unido al nitrógeno protonado cuyas constantes de acoplamiento son de $J = 5.4$ y 2.7 Hz, la señal del metileno intermedio aparece en 2.22 ppm como una señal múltiple. En el espectro de carbono 13 se muestra la señal en 188.5 ppm del carbono del carbonilo del éster, en 136.3, 121.7, 119.6, 118.8 y 107.1 ppm se ven las señales características de los carbonos del anillo aromático, en 50.4 ppm aparece la señal del carbono unido al nitrógeno protonado proveniente de la azida, en 39.5 ppm se ve la señal del carbono unido al N del anillo heteroaromático y en 37.6 ppm se muestra la señal del metileno intermedio. El espectro de masas de alta resolución por ionización de

electrospray muestra el ion molecular $[M+H]^+$ en m/z 231.1 (100), que corresponde al calculado. De este derivado también se obtuvieron cristales para estudios de difracción de rayos X, la cual se muestra en la figura 17.

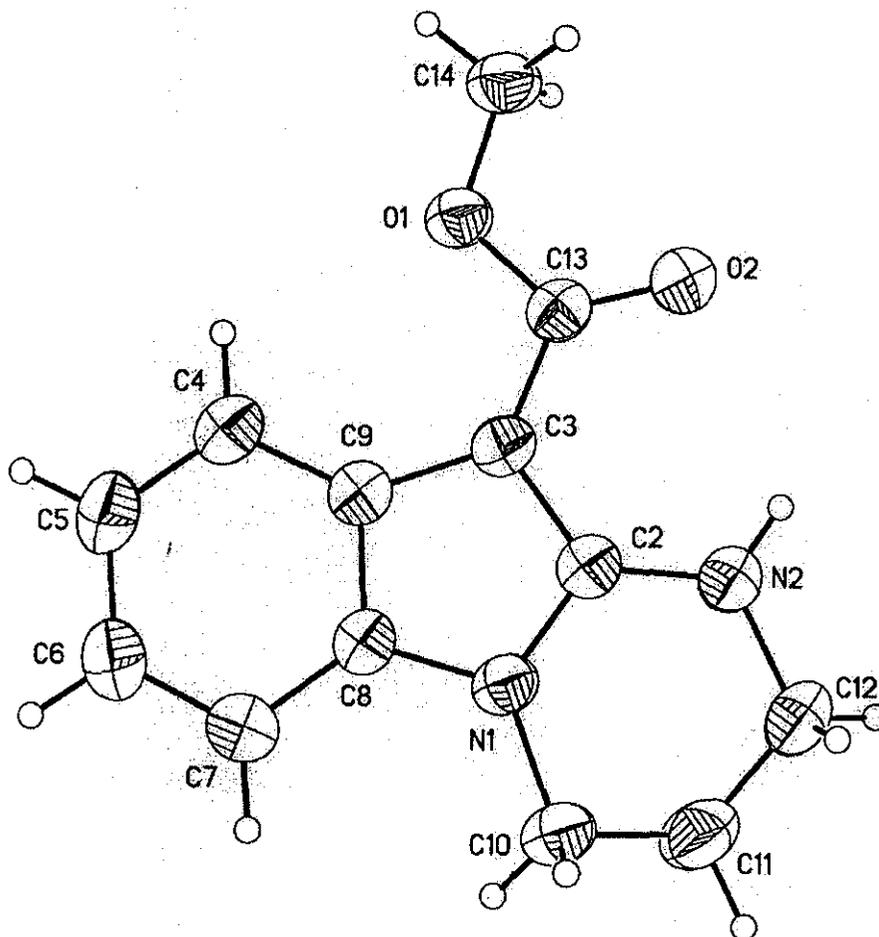
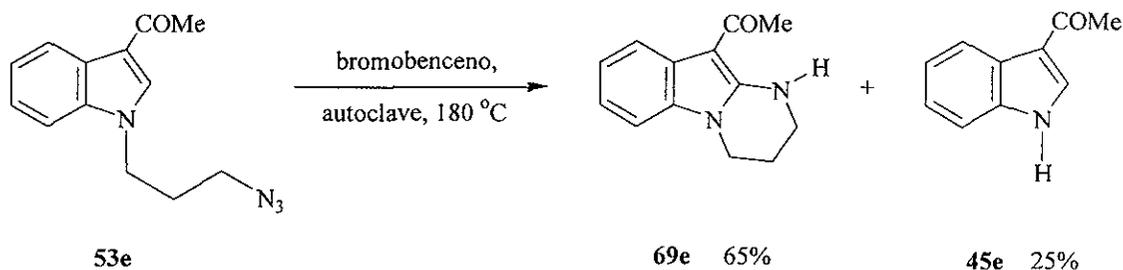


Figura 17. Difracción de rayos-X para el compuesto 69d

La termólisis de nueva cuenta en bromobenceno a 180-190 °C de la alquilazida **53e** generó el derivado ciclado **69e** con 65% de rendimiento así como el producto desalquilado **45e** en 25% de rendimiento (Esquema 31).



Esquema 31

El pirimidino[1,2-a]-3-acetilindol **69e** se obtuvo como cristales de color blanco cuyo punto de fusión es de 185-188 °C; su espectro de IR muestra la banda característica de una amina secundaria en 3303 cm^{-1} y en 1624 cm^{-1} se observa la banda del carbonilo del grupo acetilo. En el espectro de RMN protónica se ve una banda ancha en 8.40 ppm que integra para un solo protón que pertenece al nitrógeno de la amina secundaria, se ve una señal doble en 7.53 ppm que integra para un solo protón que se asignó al de la posición C-4 del anillo bencénico y cuya constante de acoplamiento es de $J = 8.0$ Hz. En 7.15 y 7.07 ppm se tienen dos señales múltiples que corresponden a los protones en C-5, 6 y 7 del anillo aromático, en 3.97 ppm se observa una señal triple que integra para dos protones que pertenecen al metileno 1' y tiene una constante de acoplamiento de 6.0 Hz. En 3.54 ppm se ve una señal triple dobleteada que integra para 2 hidrógenos y con constantes de acoplamiento de 5.7 y 3.0 Hz que se asignó al metileno unido al nitrógeno protonado, se observa en 2.53 ppm una señal simple que integra para 3 protones que corresponden al metilo del grupo acetilo y, por último, en 2.22 ppm se ve un multiplete que integra para 3 protones del metileno 2' de la cadena. Por su parte el espectro de RMN de carbono 13 muestra una señal en 192.8 ppm que pertenece al carbono del grupo acetilo, las señales que aparecen en 132.8, 126.1, 121.4, 121.9 y 120.1 y 107.6 ppm se asignaron a los carbonos del anillo del indol, en 39.3 y 38.2 ppm se ven las señales de los

dos metilenos de la cadena alquílica unidos a los nitrógenos, la señal del metileno intermedio aparece en 29.2 ppm y, por último la señal en 20.9 ppm se asignó al carbono del metilo del grupo acetilo. Con respecto a su espectro de masas de baja resolución por ionización de electrospray se muestra el ion molecular $[M+H]^+$ en m/z 215.2 (100). De este compuesto se obtuvieron cristales de color blanco de los cuales se logró obtener su difracción de rayos X, la cual se muestra a continuación (Figura 18).

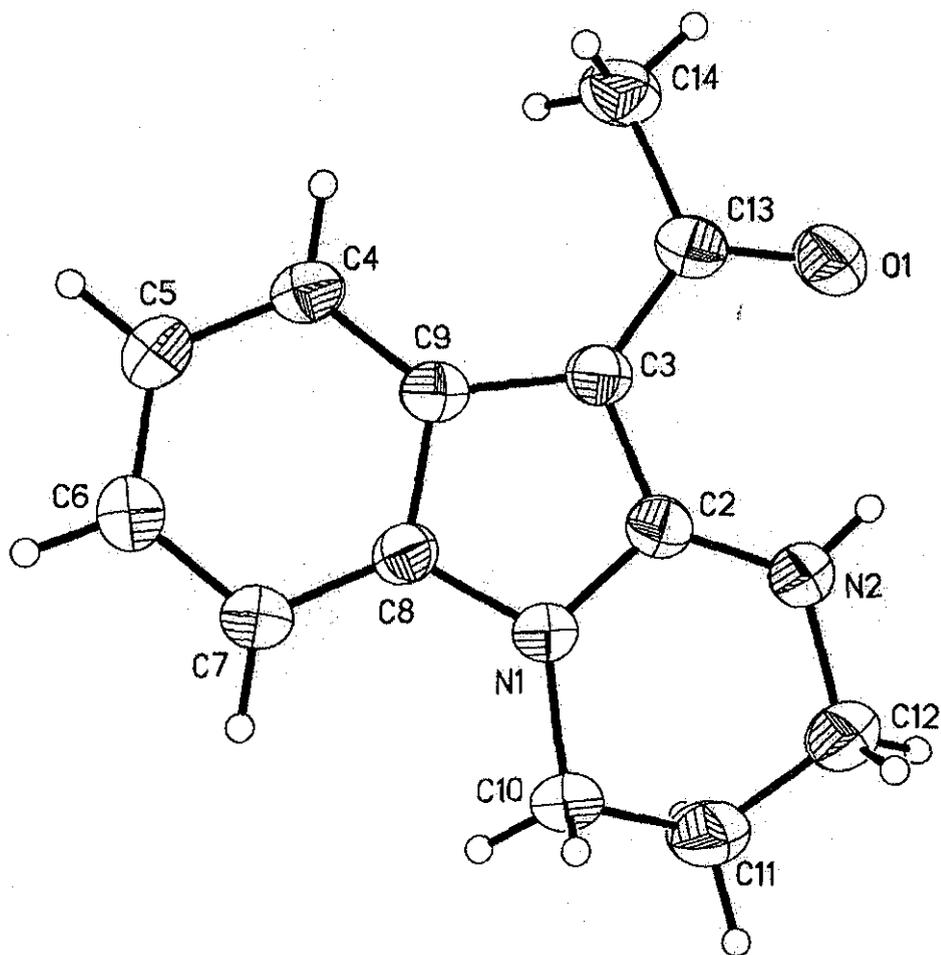
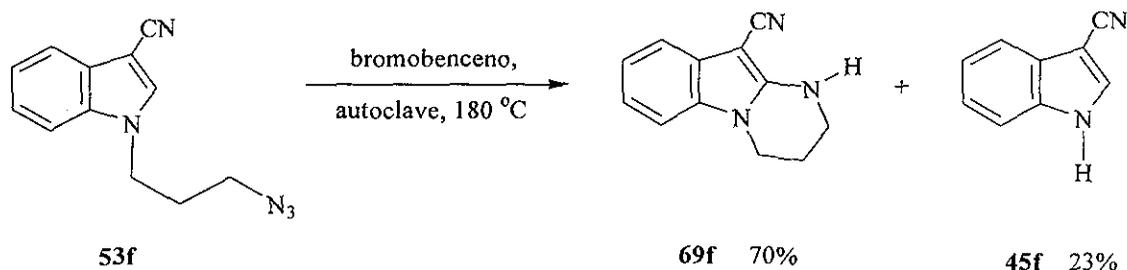


Figura 18. Difracción de rayos-X para el compuesto 69e

El último derivado de la serie conteniendo la cadena alquílica de tres átomos de carbono que se cicló utilizando este método fue **53f**, generando el derivado con el nuevo anillo heteroaromático de 6 miembros **69f** con 70% de rendimiento y el 3-cianoindol **45f** con 23 % de rendimiento (Esquema 32).

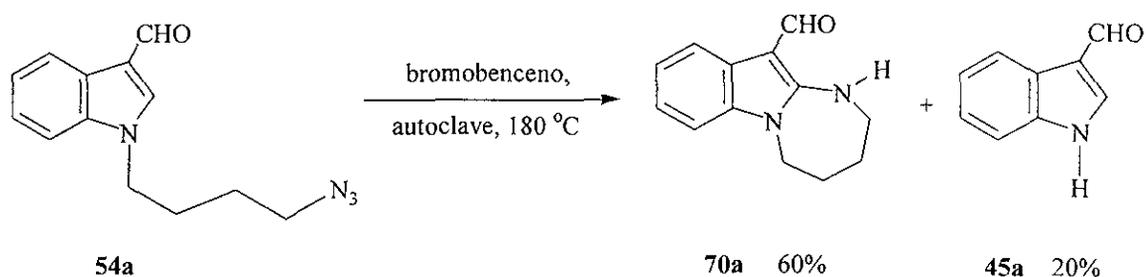


Esquema 32

El producto tricíclico **69f** se obtuvo como cristales de color blanco con punto de fusión de 196-197 °C; en el espectro de IR se muestra la banda de la amina secundaria en 3298 cm^{-1} y en 2189 cm^{-1} se ve la banda del grupo nitrilo. En el espectro de RMN de protón se observa una señal doble en 7.39 ppm que integra para un hidrógeno que pertenece al del anillo aromático unido al C-4 y cuya constante de acoplamiento es de 7.5 Hz, también en 7.15-7.10 y 7.06-7.04 ppm se tienen dos señales múltiples que corresponde a los protones en C-5, 6 y 7 del anillo aromático e integran para 3 protones, en 5.16 se ve una banda ancha que integra para un protón y pertenece al de la amina secundaria, en 4.0 ppm se observa una señal triple que integra para dos hidrógenos que son los del metileno unido al nitrógeno del indol y tiene una $J = 6.0$ Hz, una señal triple dobleteada se ve en 3.52 ppm que integra para 2 protones que pertenecen al metileno unido al nitrógeno proveniente de la azida y cuyas constantes de acoplamiento son $J = 5.1$ y 2.7 Hz, finalmente la señal del metileno intermedio aparece en 2.23 ppm como un multiplete que integra para dos protones. En el espectro de RMN de carbono 13 se observan las señales aromáticas que aparecen en 121.9, 120.2, 117.0, 100.1 ppm, la señal del nitrilo se asignó en 107.8 ppm. Por último en 39.9 ppm aparece la señal del carbono unido al nitrógeno protonado, en 39.1 ppm se ve la señal del carbono unido al N del indol

y en 21.3 ppm se muestra la señal del metileno intermedio. El espectro de masas por impacto electrónico muestra el ion molecular en m/z 197 (100%).

Con respecto a las reacciones de cicloadición de la serie de los derivados con la cadena carbonada de 4 átomos, desafortunadamente solo se logró obtener el compuesto tricíclico **70a** en rendimiento de 60%, en donde se generó un anillo nuevo de siete miembros conteniendo un átomo de nitrógeno que proviene del grupo azido del derivado **54a** (Esquema 33).

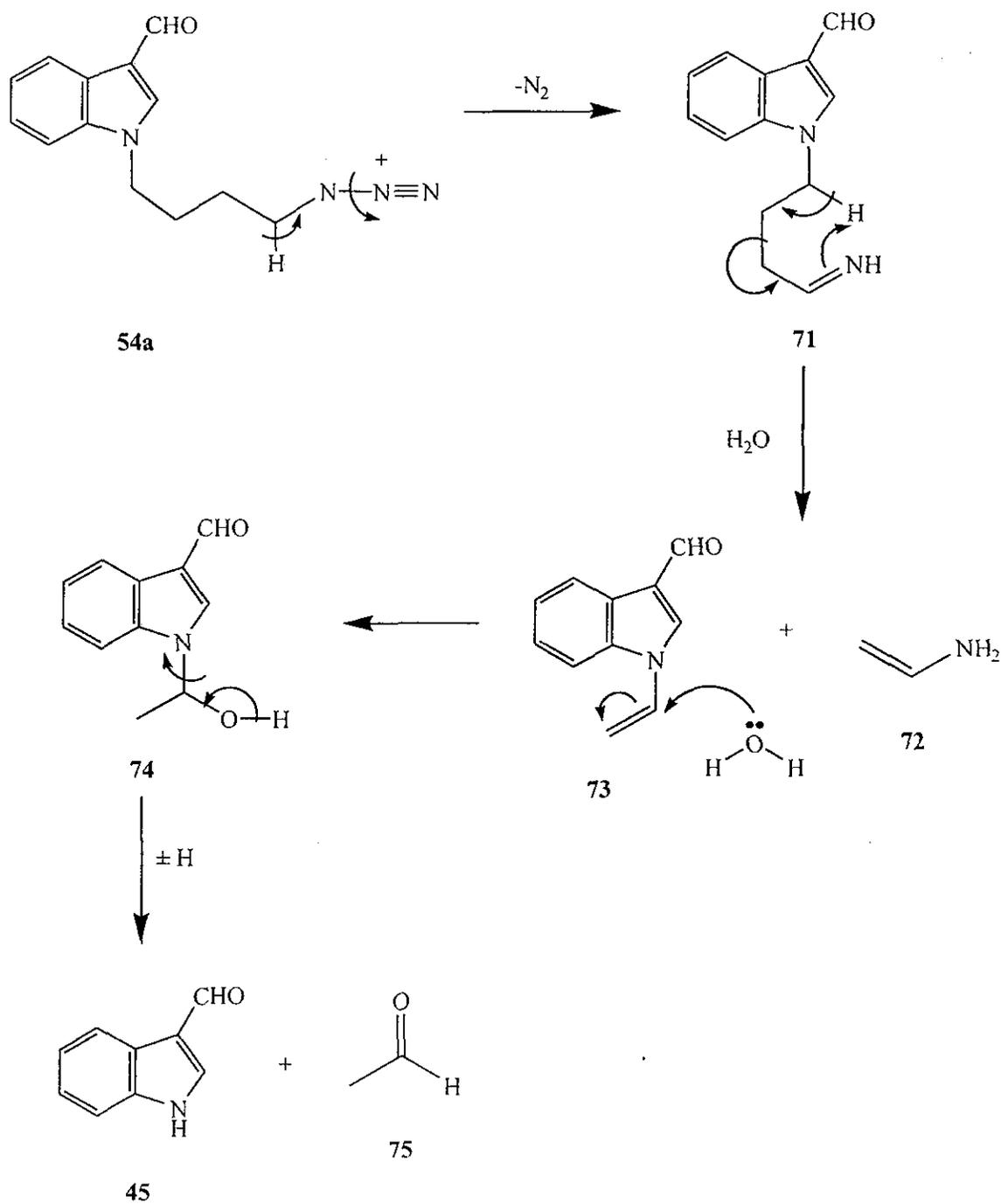


Esquema 33

El 1,3-diazepino[1,2-a]-3-formilindol **70a** se obtuvo como un sólido de color amarillo cuyo punto de fusión es de 137-139 °C; en el espectro de IR se observa la banda de la amina secundaria en 3300 cm^{-1} y en 1624 cm^{-1} la banda del carbonilo del grupo formilo. Del espectro de RMN de protón se obtuvo la siguiente información, una señal simple en 9.90 ppm que integra para un hidrógeno asignado al grupo formilo, en 8.46 ppm se ve la banda ancha que integra para un protón de la amina secundaria, en 7.63 ppm se observa una señal doble que integra para un protón y es asignado al de la posición C-4 y con una constante de acoplamiento de 4.5 Hz, también en 7.15-7.10 ppm se tiene una señal múltiple que corresponde a los protones en C-5, 6 y 7 del anillo aromático del indol, en 4.04 ppm se observa una señal triple que integra para dos hidrógenos que son los del metileno unido al nitrógeno del indol cuya $J = 4.5$ Hz, en 3.44 ppm se ve la señal múltiple del metileno enlazado al nitrógeno protonado, la señal de los metilenos 2' y 3' aparece en 2.07-1.98 ppm como una señal múltiple que integra para 4 protones. En el espectro de RMN de carbono 13 se ve la señal en 184.4 ppm del grupo formilo, las

señales aromáticas aparecen en 122.3, 121.1, 115.1.3, 109.2, 100.1 ppm, por último en 52.3 ppm aparece la señal del carbono unido al nitrógeno protonado, en 45.6 ppm se ven la señal del carbono unido al *N* del anillo heteroaromático y en 29.8 y 23.8 ppm se muestra las señales de los metilenos intermedios. El espectro de masas por ionización de electrospray muestra el ion molecular $[M+H]^+$ a m/z 215 (100), que concuerda con el calculado.

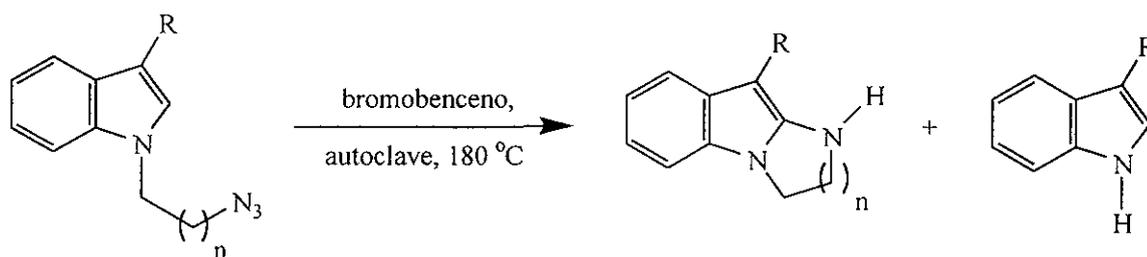
Finalmente, nosotros proponemos que la formación de los productos sin la cadena alquilada (indoles **45**) a partir de la descomposición térmica de los precursores azido, se basa en un mecanismo que procede *vía* las iminas derivadas de la migración de un hidrógeno.⁸⁷ Por ejemplo, para la imina derivada del sustrato de 4 átomos de carbono **71**, se propone una fragmentación tipo retroeno, la cual podría generar una vinilamina **72** y un *N*-vinilindol **73** que puede ser convertido a **45** después del tratamiento bajo condiciones acuosas (Esquema **34**). Dentro de este mismo contexto, podemos decir que la formación exclusiva de los productos nitreno derivados a partir de los compuestos **53a** (R = H) y **53b** (R = Me) implica que la energía de activación para los procesos de cicloadición es significativamente más grande que para la generación del nitreno; Por el contrario, un sustituyente electroattractor en la posición C-3 se podría esperar⁶² que facilitara los procesos de cicloadición, por lo que, los resultados que aquí se presentan sugieren que en estos casos los dos procesos tienen energías de activación similares.



Esquema 34

Los substratos **54b**, **c** y **d** así como y **52b** y **d** fueron imposibles de ciclar a pesar de que en los intentos realizados fueron a temperaturas de 190 °C; de hecho en todos los casos sólo se logró detectar por ccf un ligero grado de descomposición, a pesar de los tiempos largos de reacción a los que se sometieron estos compuestos, de tal manera que se recuperó gran parte del material de partida. Es posible que la energía de activación juegue un papel importante, sin embargo, no se tienen datos suficientes para poder explicar la falta de reactividad de estos derivados, ya que por analogía se esperaría que se comportaran de igual manera que sus análogos correspondientes.

En la siguiente tabla **15** se resumen los resultados obtenidos de las reacciones de cicloadición 1,3-dipolares de las alquilazidas propuestas.



Esquema 35

Tabla 15. Productos de termólisis de 1- ω -azidoalquilindoles

Substrato	R	n	Productos			
			Triciclo	(%)	p.f (°C)	Indol (%)
53a	H	2		0	--	45a 80
53b	Me	2		0	--	45b 75
52a	CHO	1	55a	80	188-190	20
53c	CHO	2	69c	53	165-166	25 ^a
54a	CHO	3	70a	60	137-139	20 ^a
52b	CO ₂ Me	1	n.r	--	--	--
53d	CO ₂ Me	2	69d	50	186-187	20 ^a
54b	CO ₂ Me	3	n.r	--	--	--
52c	COMe	1	68c	65	196-197	25 ^a
53e	COMe	2	69e	50	185-188	30 ^a
54c	COMe	3	n.r	--	--	--
52d	CN	1	n.r	--	--	--
53f	CN	2	69f	70	196-197	23
54d	CN	3	n.r	--	--	--

^a Se recuperó materia prima sin reaccionar

n.r = no reaccionó

Nota: Todas las reacciones se llevaron a cabo en una autoclave utilizando como disolvente bromobenceno y una temperatura de 180 °C.

CONCLUSIONES

1.- Se logró obtener en rendimientos cuantitativos los derivados de las *N*-alquilazidas con diferentes sustituyentes en la posición 3 del anillo del indol. Estos compuestos sirvieron como precursores para obtener compuestos tricíclicos conteniendo nitrógeno.

2.- Se intentó generar los radicales aminilo a partir de las *N*-alquilazidas antes mencionadas, *vía* las condiciones clásicas reductivas (*n*Bu₃SnH/AIBN/disolvente), con el fin de realizar ciclaciones intramoleculares hacia el doble enlace desactivado, sin embargo, a pesar de todos los intentos realizados no se logró la fragmentación de ninguno de los derivados, ya que dichos compuestos resultaron ser muy estables bajo estas condiciones de reacción.

3.- Las reacciones de ciclación intramolecular hacia el doble enlace desactivado del indol se lograron con rendimientos moderados calentando los substratos en un microreactor y utilizando como disolvente bromobenceno. Estos resultados indican que el posible mecanismo de reacción procede a través de una reacción de ciclación 1,3-dipolar de tipo intramolecular. De esta forma, se logró obtener los sistemas tricíclicos del tipo imidazo[1,2-*a*]indoles **42**, pirimido[1,2-*a*]indoles **43** y diazepino[1,2-*a*]indoles **44**, los cuales son poco conocidos, además de que existen muy pocos métodos reportados para su preparación.

4.- La reacción de ciclación falló para el derivado del indol sin sustituir y para el escatol, obteniéndose solamente los productos de desalquilación.

CAPITULO 3

3.1 PARTE EXPERIMENTAL

Información General. Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear de Protón de 200 MHz se obtuvieron en un equipo Varian Gemini 200. Se empleó como disolvente CDCl_3 , utilizando tetrametilsilano como referencia. Por otro lado, también se determinaron espectros utilizando un equipo Bruker AC300 y se registraron a 300 MHz para ^1H y 75 MHz para ^{13}C , empleando como disolvente cloroformo deuterado y como referencia tetrametilsilano. El desplazamiento químico (δ) está dado en partes por millón (ppm) y las constantes de acoplamiento (J) en Hertz (Hz). La terminología empleada es la siguiente:

- s = señal simple
- d = señal doble
- dd = señal doble de doble
- t = señal triple
- td = señal triple dobleteada
- m = señal múltiple
- ba = banda ancha

El curso de las reacciones se siguió por cromatografía en capa fina utilizando cromatoplasmas de gel de sílice 60 F₂₄₅ de Merck. En la mayoría de los experimentos realizados se utilizó como revelador una solución al 10% de ácido fosfomolibdico en etanol. También se utilizaron como reveladores, una lámpara de luz ultravioleta (Spectroline, modelo CM-10 de 365 nm y 254 nm) y vapores de yodo. Para las cromatografías en columna se utilizó gel de sílice de malla 230-400 de Merck y en los casos que se indica florisil, malla 60-100 de Merck (Art. 12518).

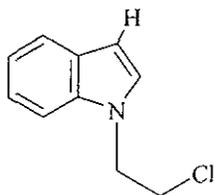
Los espectros de infrarrojo se determinaron en un espectrofotómetro Nicolet Magna FX-IR 750 mediante la técnica de disolución en CHCl_3 en celdas de NaCl . Los espectros de masas se realizaron en un espectrómetro Jeol JEM-AX505HA de baja resolución por la técnica de Impacto Electrónico (IE) a 70 eV, así como con un instrumento Finnigan LCQ atrapador de iones por la técnica de electrospray.

El difractor utilizado para generar las estructuras de rayos X, fue un Siemens P_4/pc con monocromador de grafito y radiación de $\text{Mo K}\alpha$ ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$), los datos fueron colocados en un rango de $3.0 < 2\theta < 5^\circ$ usando una velocidad de barrido de 4.00 a 29.30 $^\circ/\text{min}$. y un intervalo de barrido (ω) 0.60° a 273 $^\circ\text{K}$. La solución de la estructura fue realizada por métodos directos y afinada mediante mínimos cuadrados por matriz total usando el programa SHELXL-97. Todos los átomos, excluyendo los de hidrógeno fueron tratados anisotrópicamente. La función minimizada fue $\sum w(F_0^2 - F_c^2)^2$, donde $w^{-1} = \sigma^2(F_0^2) + .0515P$ dando como resultado $R = 6.07\%$ y $S = 1.01$ con 1554 ($I > 2\sigma(I)$) reflexiones utilizadas de 1633 colectadas. Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Fisher-Johnes y en un microscopio Thomas hotstage, están dados en grados Celsius y no están corregidos.

Todos los disolventes fueron secados por técnicas estándar: tetrahidrofurano, éter dietílico y benceno se destilaron bajo una atmósfera de Argón usando sodio metálico y benzofenona. El diclorometano fue destilado a partir de hidruro de calcio y bajo una atmósfera de Argón.

PARTE A**Síntesis de 2-aminoindoles tricíclicos vía ciclación 1,3-dipolar intramolecular de 1- ω -azidoalquilindoles****Síntesis de 1-(2-cloroetil)indoles (Método General).**

En un matraz redondo de una boca, equipado con agitación magnética se colocó el indol adecuado (1 eq.), hidruro de sodio (2.2 eq. previamente lavado con hexano) en dimetil formamida (20 ml/g de substrato). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a temperatura ambiente y bajo una atmósfera de Ar. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y enseguida se le adicionó lentamente el 1-bromo-2-cloroetano, entonces la mezcla se agitó vigorosamente a temperatura ambiente por espacio de 2 a 4 h, siguiendo el avance de reacción por cromatografía en capa fina hasta que la materia prima se consumió. Al termino de este tiempo la mezcla de reacción se lavó con agua y con una solución saturada de NaCl, se extrajo con acetato de etilo, se secó con Na₂SO₄ y el disolvente se eliminó a presión reducida.. El residuo orgánico se purificó por cromatografía en columna de sílica gel, utilizando una mezcla de Hexano/Acetato de etilo como eluyente.

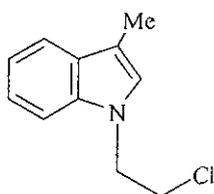
**1-(2-Cloroetil)indol (47a).** Eluido con una mezcla de

Hexano/AcOEt (8:2) para obtener un aceite de color amarillo en 53% de rendimiento.

IR (CHCl₃) $\nu_{\text{máx.}}$: (cm⁻¹) 1514, 1462, 1317

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ : 7.66-7.62 (m, 1H, H-4), 7.34-7.15 (m, 3H, H-5, 6, 7), 7.13 (d, 1H, $J = 3.36$ Hz, H-2), 6.52 (d, 1H, $J = 3.2$ Hz, H-3), 4.44 (t, 2H, $J = 6.64$ Hz, CH₂N), 3.79 (t, 2H, $J = 6.60$ Hz, CH₂Cl).

EM-IE m/z , (%): 179[M⁺](57), 181 [M⁺ + 2](18), 130 (100).



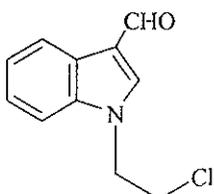
1-(2-Cloroetil)-3-metilindol (47b). Eluido con

Hexano/AcOEt (8:2) para obtener un aceite de color amarillo con 65% de rendimiento.

IR (CHCl₃) $\nu_{\text{máx.}}$: (cm⁻¹) 2915, 1504, 1472, 1321.

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ : 7.34-7.05 (m, 3H, H-5, 6, 7), 6.80 (m, 1H, H-4), 6.50 (s, 1H, H-2), 4.21 (t, 2H, $J = 6.3$ Hz, CH₂N), 3.31 (t, 2H, $J = 6.3$ Hz, CH₂Cl), 2.53 (s, 3H, Me).

EM-IE m/z , (%): 193 [M[•]] (48), 195 [M⁺ + 2] (25), 144 (100).



1-(2-Cloroetil)-3-formilindol (47c). Eluido con una

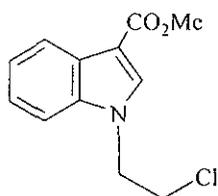
mezcla de Hexano/AcOEt (8:2), como un sólido amorfo con 95% de rendimiento.

p.f. 79-81 °C

IR (CHCl₃) $\nu_{\text{máx.}}$: (cm⁻¹) 1663, 1536, 1467, 1403.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ : 10.0 (s, 1H, CHO), 8.30-8.23 (m, 1H, H-4), 7.87 (s, 1H, H-2), 7.50-7.25 (m, 3H, H-5, 6, 7), 4.55 (t, 2H, $J = 5.8$ Hz, CH₂N), 3.90 (t, 2H, $J = 5.8$ Hz, CH₂Cl).

EM-IE m/z , (%): 207 [M[•]] (57), 209 [M⁺ + 2] (20), 158 (100).

**1-(2-Cloroetil)-3-metilcarboxilatoindol (47d).** Eluido con

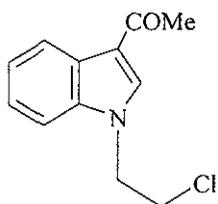
Hexano/AcOEt (9:1), como un sólido amorfo con 85% de rendimiento.

p.f. 65-67 °C

IR (CHCl₃) $\nu_{\text{máx.}}$: (cm⁻¹) 1703, 1537, 1158.

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ : 8.23-8.17 (m, 1H, H-4), 7.88 (s, 1H, H-2), 7.34-7.25 (m, 3H, H-5, 6, 7), 4.49 (t, 2H, $J = 6.24$ Hz, CH₂N), 3.91 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.84 (t, 2H, $J = 6.32$ Hz, CH₂Cl).

EM-IE m/z , (%): 237 [M⁺] (74), 239 [M⁺ + 2] (24), 188 (100).

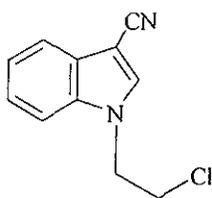
**1-(2-Cloroetil)-3-acetilindol (47e).** Eluido con una mezcla

de Hexano/AcOEt (9:1), como un sólido amorfo con 90% de rendimiento

IR (CHCl₃) $\nu_{\text{máx.}}$: (cm⁻¹) 1649, 1529, 1388, 1162.

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ : 8.43-8.37 (m, 1H, H-4), 7.79 (s, 1H, H-2), 7.34-7.30 (m, 3H, H-5, 6, 7), 4.48 (t, 2H, $J = 6.1$ Hz, CH₂N), 3.85 (t, 2H, $J = 6.32$ Hz, CH₂Cl), 2.53 (s, 3H, COCH₃).

EM-IE m/z , (%): 221 [M⁺] (50), 223 [M⁺ + 2] (20), 172 (100).

**1-(2-Cloroetil)-3-cianoindol (47f).** Eluido con una mezcla

de Hexano/AcOEt (8:2), como un sólido amorfo en 95% de rendimiento

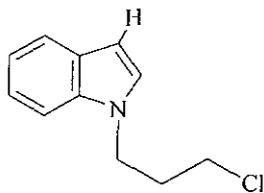
IR (CHCl₃) $\nu_{\text{máx.}}$: (cm⁻¹) 2224, 1536, 1467, 1176.

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ : 7.82-7.74 (m, 1H, H-4), 7.68 (s, 1H, H-2), 7.42-7.26 (m, 3H, H-5, 6, 7), 4.51 (t, 2H, $J = 6.02$ Hz, CH₂N), 3.85 (t, 2H, $J = 6.02$ Hz, CH₂Cl).

EM m/z , (%): 204 [M⁺] (65), 206 [M⁺ + 2] (20), 155 (100).

Síntesis de 1-(2-cloropropil)indoles (Método General).

En un matraz redondo de una boca, equipado con agitación magnética se colocó el indol adecuado (1 eq.), hidruro de sodio (2.2 eq. previamente lavado con hexano) en dimetil formamida (20 ml/g de substrato), la mezcla de reacción se agitó durante 30 min a temperatura ambiente y bajo una atmósfera de Argón. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, enseguida se le adicionó lentamente el 1-bromo-3-cloropropano y se agitó vigorosamente a temperatura ambiente por espacio de 2 a 4 h, siguiendo el avance de reacción por cromatografía en capa fina hasta que la materia prima se consumió. La mezcla de reacción se lavó con agua y con una solución saturada de NaCl, se extrajo con acetato de etilo, se secó con Na₂SO₄ y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo orgánico se purificó por cromatografía en columna de sílica gel, utilizando una mezcla de Hexano/Acetato de etilo como eluyente.

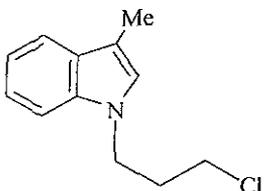


1-(3-Chloropropil)indol (49a). Eluido con Hexano/AcOEt (8:2) como un aceite de color amarillo con 50% de rendimiento.

IR (CHCl₃) $\nu_{\text{máx.}}$: (cm⁻¹) 3053, 2960, 1512, 1462, 1315, 742.

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ : 7.65-7.60 (m, 1H, H-2), 7.36-7.31 (m, 1H, ArH), 7.24-7.05 (m, 3H, ArH), 6.49 (dd, 1H, $J = 3.18, 0.82$ Hz, H-3), 4.27 (t, 2H, $J = 6.38$ Hz, CH₂N), 3.38 (t, 2H, $J = 6.26$ Hz, CH₂Cl), 2.19 (m, 2H, CH₂CH₂CH₂).

EM-IE m/z , (%): 193 [M⁺] (67), 195 [M⁺ + 2] (23), 130 (100).

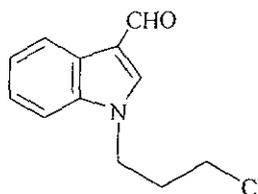


1-(3-Chloropropil)-3-metilindol (49b). Eluido con Hexano/AcOEt (8:2) como un aceite de color amarillo con 65% de rendimiento.

IR (CHCl₃) $\nu_{\text{máx.}}$: (cm⁻¹) 2917, 1508, 1475, 721.

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ : 7.36-7.02 (m, 3H, H-5, 6, 7), 6.82 (m, 1H, H-4), 6.52 (s, 1H, H-2), 4.23 (t, 2H, $J = 6.1$ Hz, CH₂N), 3.35 (t, 2H, $J = 6.3$ Hz, CH₂Cl), 2.53 (s, 3H, Me), 2.22 (m, 2H, CH₂CH₂CH₂).

EM-IE m/z , (%): 207 [M⁺] (30), 209 [M⁺ + 2] (16), 158 (100).

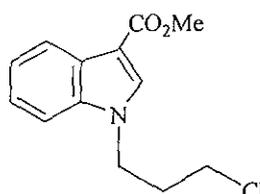


1-(3-Cloropropil)-3-formilindol (49c). Eluido con una mezcla de Hexano/AcOEt (8:2), como un líquido de color amarillo con 90% de rendimiento.

IR (solución, CHCl_3) $\nu_{\text{máx.}}$: (cm^{-1}) 2953, 2930, 2816, 1664, 1535, 1467, 1388.

RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) δ : 10.01 (s, 1H, CHO), 8.36-8.39 (m, 1H, H-4), 7.78 (s, 1H, H-), 7.45-7.29 (m, 3H, H-5, 6, 7), 4.43 (t, 2H, $J = 6.5$ Hz, CH_2N), 3.49 (t, 2H, $J = 5.8$ Hz, CH_2Cl), 2.40-2.27 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$).

EM-IE m/z , (%): 221 [M^+] (94), 223 [$\text{M}^+ + 2$] (30), 158 (100).



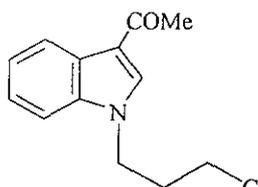
1-(2-Cloropropil)-3-carboximetilindol (49d). Eluido con una mezcla de Hexano/AcOEt (9:1), como un sólido amorfo con 87% de rendimiento.

p.f. 65-67 °C

IR (película) $\nu_{\text{máx.}}$: (cm^{-1}) 2949, 1699, 1534, 1464, 1228, 1095, 749.

RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) δ : 8.21-8.17 (m, 1H, H-4), 7.88 (s, 1H, H-2), 7.43-7.16 (m, 3H, H-5, 6, 7), 4.37 (t, 2H, $J = 6.5$ Hz, CH_2N), 3.92 (s, 3H, CO_2CH_3), 3.47 (t, 2H, $J = 6.1$ Hz, CH_2Cl), 2.36-2.24 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$).

EM-IE m/z , (%): 251 [M^+] (100), 253 [$\text{M}^+ + 2$] (33).

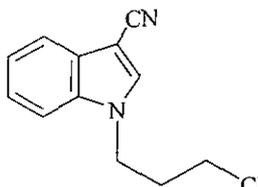


1-(2-Cloropropil)-3-acetilindol (49e). Eluido con una mezcla de Hexano/AcOEt (9:1), como un líquido incoloro en 92% de rendimiento

IR (película) $\nu_{\text{máx.}}$: (cm^{-1}) 3107; 3051, 2957, 2926, 1726, 1643, 1529, 1390, 1228..

RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) δ : 8.43-8.34 (m, 1H, H-4), 7.77 (s, 1H, H-2), 7.41-7.25 (m, 3H, H-5, 6, 7), 4.38 (t, 2H, $J = 6.5$ Hz, CH_2N), 3.47 (t, 2H, $J = 6.0$ Hz, CH_2Cl), 2.53 (s, 3H, COCH_3), 2.37-2.25 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$).

EM-IE m/z , (%): 235 [M^+] (100), 237 [$\text{M}^+ + 2$] (28).



1-(2-Cloropropil)-3-cianoindol (49f). Eluido con una mezcla de Hexano/AcOEt (8:2), como un sólido amorfo en 95% de rendimiento

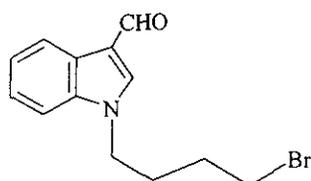
IR (CHCl_3) $\nu_{\text{máx.}}$: (cm^{-1}) 2946, 2897, 2223, 1533, 1152.

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7.74 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz, H-4), 7.62 (s, 1H, H-2), 7.38-7.27 (m, 3H, H-5, 6, 7), 4.31 (t, 2H, $J = 6.3$ Hz, CH_2N), 3.70 (t, 2H, $J = 6.3$ Hz, CH_2Cl), 2.30-2.19 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$).

EM-IE m/z , (%): 218 [M^+] (68), 220 [$\text{M}^+ + 2$] (27), 155 (100).

Síntesis de 1-(4-bromobutil)indoles (Método General).

En un matraz redondo de una boca, equipado con agitación magnética se colocó el indol adecuado (1 eq.), hidruro de sodio (2.2 eq. previamente lavado con hexano) en dimetil formamida (20 ml/g de substrato), la mezcla de reacción se agitó durante 30 min. a temperatura ambiente y bajo una atmósfera de Argón. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, enseguida se le adicionó lentamente el 1,4-dibromobutano y se agitó vigorosamente a temperatura ambiente por espacio de 2 a 4 h, siguiendo el avance de reacción por cromatografía en capa fina hasta que la materia prima se consumió. La mezcla de reacción se lavó con agua y con una solución saturada de NaCl, se extrajo con acetato de etilo, se secó con Na₂SO₄ y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo orgánico se purificó por cromatografía en columna de sílica gel, utilizando una mezcla de Hexano/Acetato de etilo como eluyente.

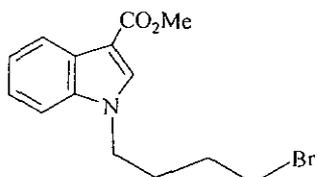
**1-(4-Bromobutil)-3-formilindol (51a).** Eluido con

una mezcla de Hexano/AcOEt (8:2), como un líquido de color amarillo en 90% de rendimiento.

IR (CHCl₃) $\nu_{\text{máx.}}$: (cm⁻¹) 2969, 2815, 1660, 1533, 1465, 1397, 1047.

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ : 10.0 (s, 1H, CHO), 8.34-8.28 (m, 1H, H-4), 7.71 (s, 1H, H-2), 7.40-7.29 (m, 3H, H-5, 6, 7), 4.22 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz, CH₂N), 3.40 (t, 2H, *J* = 7.0 Hz, CH₂Br), 2.13-2.0 (m, 2H, CH₂), 1.93, 1.84 (m, 2H, CH₂).

EM-IE *m/z*, (%): 279 [M⁺] (65), 281 [M⁺ + 2] (63), 158 (100).

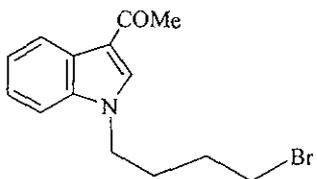
**1-(4-Bromobutil)-3-carboximetilindol (51b).**

Se eluyó con una mezcla de Hexano/AcOEt (9:1), como un líquido de color amarillo con 80% de rendimiento.

IR (CHCl₃) $\nu_{\text{máx.}}$: (cm⁻¹).

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ : 8.22-8.14 (m, 1H, H-4), 7.81 (s, 1H, H-2), 7.40-7.24 (m, 3H, H-5, 6, 7), 4.19 (t, 2H, $J = 6.72$ Hz, CH₂N), 3.91 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.38 (t, 2H, $J = 6.24$ Hz, CH₂Br), 2.14-1.98 (m, 2H, CH₂), 1.94-1.79 (m, 2H, CH₂)

EM-IE m/z , (%): 309 [M^+] (35), 311 [$M^+ + 2$] (35), 202 (100).

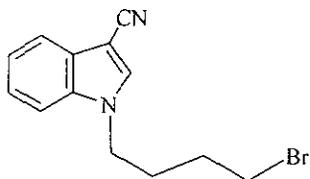
**1-(4-Bromobutil)-3-acetilindol (51c).**

Eluido con una mezcla de Hexano/AcOEt (9:1), como un sólido amorfo con 82% de rendimiento

IR (CHCl₃) $\nu_{\text{máx.}}$: (cm⁻¹) 3041, 2961, 2920, 1726, 1640, 1395..

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ : 8.39-8.36 (m, 1H, H-4), 7.71 (s, 1H, H-2), 7.34-7.27 (m, 3H, H-5, 6, 7), 4.16 (t, 2H, $J = 4.8$ Hz, CH₂N), 3.52 (t, 2H, $J = 4.2$ Hz, CH₂Br), 2.51 (s, 3H, COCH₃), 2.06-1.99 (m, 2H, CH₂), 1.83-1.75 (m, 2H, CH₂).

EM-IE m/z , (%): 293 [M^+] (45), 295 [$M^+ + 2$] (45).



1-(4-Bromobutil)-3-cianoindol (51d). Eluido con una mezcla de Hexano/AcOEt (8:2), como un líquido de color amarillo con 89% de rendimiento.

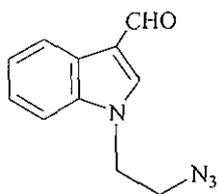
IR (CHCl₃) $\nu_{\text{máx.}}$: (cm⁻¹) 3118, 2925, 2866, 2214, 2092, 1529, 742.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ : 7.79-7.75 (m, 1H, H-4), 7.60 (s, 1H, H-2), 7.45-7.26 (m, 3H, H-5, 6, 7), 4.22 (t, 2H, $J = 6.76$ Hz, CH₂N), 3.40 (t, 2H, $J = 6.16$ Hz, CH₂Br), 2.14-1.99 (m, 2H, CH₂), 1.94-1.79 (m, 2H, CH₂).

EM-IE m/z , (%): 276 [M⁺] (50), 278 [M⁺ + 2] (50).

Síntesis de los azidoalquilindoles (Método General).

En un matraz redondo de una boca, equipado con agitación magnética y un refrigerante se colocó el haloalquilindol correspondiente (1 eq.) y azida de sodio (2.2 eq.) en dimetilsulfóxido (20 ml/g de substrato). La mezcla de reacción se agitó vigorosamente a una temperatura de 80 °C por espacio de 10 a 12 h, el avance de reacción se siguió por cromatografía en capa fina hasta que la materia prima se consumió. La mezcla de reacción se enfrió, luego se le adicionó agua (10 mL), AcOEt y el residuo se lavó con una solución saturada de NaHCO₃, agua y finalmente con una solución saturada de NaCl, la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre Na₂SO₄ y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo orgánico se purificó por cromatografía en columna flash de sílica gel, utilizando una mezcla de Hexano/Acetato de etilo como eluyente.



1-(2-Azidoetil)-3-formilindol (52a). Eluido con una

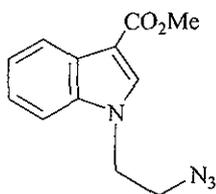
mezcla de Hexano/AcOEt (8:2), como un líquido de color amarillo en rendimiento cuantitativo.

IR (CHCl₃) $\nu_{\text{máx.}}$: (cm⁻¹) 2101, 1667, 1531, 1465, 750.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ : 9.98 (s, 1H, CHO), 8.33-8.30 (m, 1H, H-4), 7.73 (s, 1H, H-2), 7.35-7.30 (m, 3H, H-5, 6, 7), 4.30 (t, 2H, $J = 5.5$ Hz, CH₂N), 3.72 (t, 2H, $J = 5.7$ Hz, CH₂N₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) 184.8, 138.9, 136.9, 125.5, 124.4, 123.3, 122.5, 118.8, 109.7, 50.5, 46.3.

EM-IES de baja resolución: 215 [M+H]⁺.



1-(2-Azidoetil)-3-carboximetilindol (52b). Se eluyó con

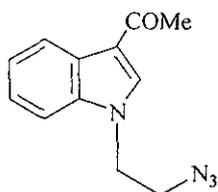
Hexano/AcOEt (9:1), como un líquido amarillo en rendimiento cuantitativo.

IR (CHCl₃) $\nu_{\text{máx.}}$: (Cm⁻¹) 2105, 1698, 1538, 1101.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ : 8.23-8.17 (m, 1H, H-4), 7.82 (s, 1H, H-2), 7.32-7.27 (m, 3H, H-5, 6, 7), 4.21 (t, 2H, $J = 6.24$ Hz, CH₂N), 3.91 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.64 (t, 2H, $J = 6.32$ Hz, CH₂N₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) 165.4, 136.3, 134.6, 126.9, 123.2, 122.3, 122.0, 109.7, 51.23, 50.7, 46.1.

EM IE m/z , (%): 244 [M⁺] (57), 188 (100).



1-(2-Azidoetil)-3-acetilindol (52c). Eluido con una mezcla

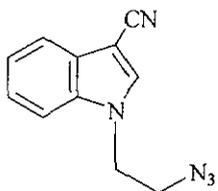
de Hexano/AcOEt (9:1), como un líquido de color amarillo en rendimiento cuantitativo.

IR (CHCl₃) $\nu_{\text{máx.}}$: (cm⁻¹) 2942, 2867, 2132, 2105, 1647, 1529, 1389.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ : 8.41-8.38 (m, 1H, H-4), 7.76 (s, 1H, H-2), 7.32-7.29 (m, 3H, H-5, 6, 7), 4.28 (t, 2H, $J = 5.7$ Hz, CH₂N), 3.72 (t, 2H, $J = 5.7$ Hz, CH₂N₃), 2.52 (s, 3H, COCH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) 193.2, 136.5, 135.1, 126.6, 123.7, 123.0, 122.9, 117.8, 109.4, 50.6, 46.2, 27.8.

EM-IES de baja resolución: 229 [M+H]⁺ (65%).



1-(2-Azidoetil)-3-cianoindol (52d). Eluido con una mezcla

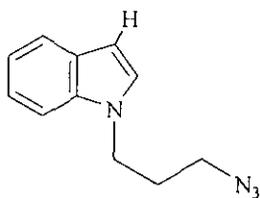
de Hexano/AcOEt (8:2), como un sólido amorfo en rendimiento cuantitativo.

IR (CHCl₃) $\nu_{\text{máx.}}$: (cm⁻¹) 2929, 2223, 2110, 1535, 1466, 1393.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ : 7.75 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz, H-2), 7.62 (s, 1H, H-2), 7.42-7.29 (m, 3H, H-5, 6, 7), 4.28 (t, 2H, $J = 5.7$ Hz, CH₂N), 3.70 (t, 2H, $J = 5.7$ Hz, CH₂N₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) 135.3, 128.0, 124.3, 122.6, 120.1, 115.9, 110.4, 50.6, 46.3.

EM-IE m/z , (%): 211 [M⁺] (40), 155 (100).

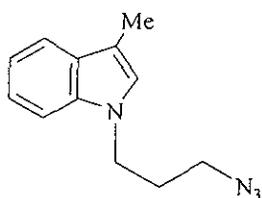


1-(3-Azidopropil)indol (53a). Eluido con Hexano/AcOEt (8:2) como un aceite de color amarillo en rendimiento cuantitativo.

IR (CHCl₃) $\nu_{\text{máx.}}$: (cm⁻¹) 2094, 1514, 1462, 1317

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ : 7.68 (d, 1H, $J = 6.0$ Hz, H-4), 7.39 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz, H-7), 7.29-7.13 (m, 1H, H-3,4), 7.10 (d, 1H, $J = 3.0$ Hz, H-2), 6.55 (d, 1H, $J = 4.2$ Hz, H-3), 4.24 (t, 2H, $J = 6.9$ Hz, CH₂N), 3.25 (t, 2H, $J = 6.60$ Hz, CH₂N₃), 2.12-2.04 (m, 2H, CH₂CH₂CH₂).

EM-IE m/z , (%): 200 [M⁺] (47), 144 (100).

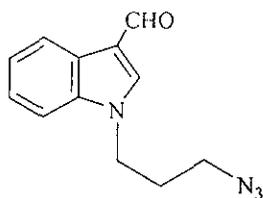


1-(3-Azidopropil)-3-metilindol (53b). Eluido con Hexano/AcOEt (8:2) como un líquido de color amarillo en rendimiento cuantitativo.

IR (CHCl₃) $\nu_{\text{máx.}}$: (cm⁻¹) 2955, 2871, 1510, 1420.

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ : 7.34-7.05 (m, 3H, H-5, 6, 7), 6.89 (m, 1H, H-4), 6.42 (s, 1H, H-2), 4.12 (t, 2H, $J = 6.8$ Hz, CH₂N), 3.29 (t, 2H, $J = 6.30$ Hz, CH₂N₃), 2.5 (s, 3H, Me), 2.21-2.09 (m, 2H, CH₂CH₂CH₂).

EM-IE m/z , (%): 214 [M⁺] (60), 158 (100).



1-(3-Azidopropil)-3-formilindol (53c). Eluido con una mezcla de Hexano/AcOEt (8:2), como un sólido de color amarillo en rendimiento cuantitativo.

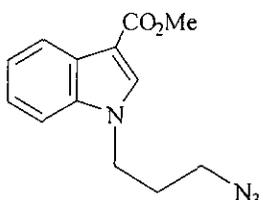
p.f. 79-81 °C

IR (CHCl₃) $\nu_{\text{máx.}}$: (cm⁻¹) 2947, 2870, 2816, 2104, 1660, 1535, 1467, 1402.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ : 10.0 (s, 1H, CHO), 8.35-8.27 (m, 1H, H-4), 7.71 (s, 1H, H-2), 7.38-7.26 (m, 3H, H-5, 6, 7), 4.30 (t, 2H, $J = 6.68$ Hz, CH₂N), 3.31 (t, 2H, $J = 6.0$ Hz, CH₂N₃), 2.19-2.06 (m, 2H, CH₂CH₂CH₂).

¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 184.5, 138.3, 124.1, 122.9, 122.1, 109.8, 47.9, 43.8, 28.8.

EM-IE m/z , (%): 228 [M^+] (57), 172 (100).



1-(3-Azidopropil)-3-carboximetilindol (53d). Eluido con una mezcla de Hexano/AcOEt (9:1), como un sólido de color amarillo en rendimiento cuantitativo.

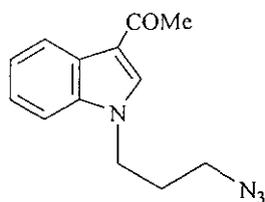
p.f. 65-67 °C

IR (CHCl₃) $\nu_{\text{máx.}}$: (cm⁻¹) 2948, 2101, 1700, 1535, 1175, 750.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ : 8.21-8.18 (m, 1H, H-4), 7.79 (s, 1H, H-2), 7.37-7.27 (m, 3H, H-5, 6, 7), 4.21 (t, 2H, $J = 6.9$ Hz, CH₂N), 3.91 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.25 (t, 2H, $J = 6.9$ Hz, CH₂N₃), 2.10-2.01 (m, 2H, CH₂CH₂CH₂).

¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 136.5, 134.3, 123.1, 122.1, 121.9, 109.9, 51.2, 48.2, 43.7, 29.2.

EM-IE m/z , (%): 258 [M^+] (40), 171 (100).



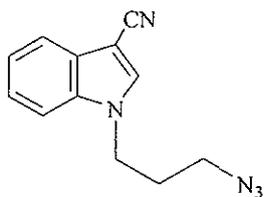
1-(3-Azidopropil)-3-acetilindol (53e). Eluido con una mezcla de Hexano/AcOEt (9:1), como un líquido de color amarillo en rendimiento cuantitativo.

IR (CHCl₃) $\nu_{\text{máx.}}$: (cm⁻¹) 3004, 2975, 2105, 1645, 1528, 1389, 1177.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ : 8.38-8.35 (m, 1H, H-4), 7.69 (s, 1H, H-2), 7.33-7.25 (m, 3H, H-5, 6, 7), 4.22 (t, 2H, $J = 6.6$ Hz, CH₂N), 3.26 (t, 2H, $J = 6.3$ Hz, CH₂Cl), 2.48 (s, 3H, COCH₃), 2.11-2.05 (m, 2H, CH₂CH₂CH₂).

¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 193.2, 136.7, 135.1, 126.5, 123.6, 122.8, 117.3, 109.8, 48.2, 43.8, 29.1, 27.7.

EM-IES de baja resolución: 243 [M+H]⁺ (45%).



1-(3-Azidopropil)-3-cianoindol (53f). Eluido con una mezcla de Hexano/AcOEt (8:2), como un líquido de color amarillo en rendimiento cuantitativo.

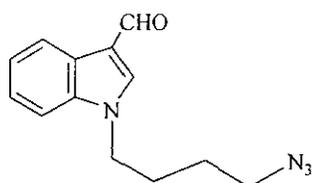
IR (CHCl₃) $\nu_{\text{máx.}}$: (cm⁻¹) 2949, 2871, 2222, 2106, 1533, 1464, 1394, 1253.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ : 7.73 (d, 2H, $J = 7.8$ Hz, H-4), 7.58 (s, 1H, H-2), 7.43-7.25 (m, 3H, H-5, 6, 7), 4.26 (t, 2H, $J = 7.0$ Hz, CH₂N), 3.28 (t, 2H, $J = 6.3$ Hz, CH₂N₃), 2.12-2.03 (m, 2H, CH₂CH₂CH₂).

¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ 135.0, 128.0, 124.2, 122.4, 120.1, 110.6, 86.0, 48.1, 44.0, 29.1

EM-IE m/z , (%): 225 [M⁺] (100), 155 (94).

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**



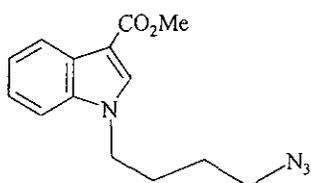
1-(4-Azidobutil)-3-formilindol (54a). Eluido con una mezcla de Hexano/AcOEt (8:2), como un aceite de color amarillo en rendimiento cuantitativo.

IR (CHCl₃) $\nu_{\text{máx.}}$: (cm⁻¹) 2945, 8875, 2107, 1660, 1533, 1466, 1397, 1163, 1045.

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ : 9.98 (s, 1H, CHO), 8.30 (dd, 1H, $J = 3.6, 5.5$ Hz H-4), 7.70 (s, 1H, H-2), 7.38-7.25 (m, 3H, H-5, 6, 7), 4.20 (t, 2H, $J = 7.2$ Hz, CH₂N), 3.31 (t, 2H, $J = 6.3$ Hz, CH₂N₃), 2.03-1.93 (m, 2H, CH₂); 1.65-1.55 (m, 2H, CH₂).

¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ 184.7, 138.2, 135.4, 125.6, 124.2, 123.1, 122.3, 118.3, 110.1, 51.0, 46.8, 27.2, 26.4.

EM-IES de baja resolución: 243 [M+H]⁺ (66%).



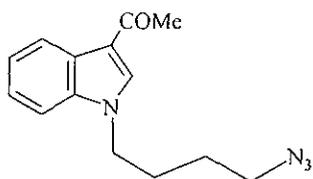
1-(4-Azidobutil)-3-carboximetilindol (54b). Se eluyo con una mezcla de Hexano/AcOEt (9:1), como un aceite de color amarillo con 85% de rendimiento.

IR (CHCl₃) $\nu_{\text{máx.}}$: (cm⁻¹) 3028, 2949, 2101, 1696, 1536, 1167.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ : 8.19-8.17 (m, 1H, H-4), 7.81 (s, 1H, H-2), 7.36-7.25 (m, 3H, H-5, 6, 7), 4.18 (t, 2H, $J = 7.2$ Hz, CH₂N), 3.91 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.29 (t, 2H, $J = 6.36$ Hz, CH₂N₃), 1.98-1.91 (m, 2H, CH₂); 1.63-1.55 (m, 2H, CH₂).

¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 165.5, 136.5, 134.1, 122.9, 122.0, 121.9, 109.9, 51.1, 51.0, 46.5, 27.3, 26.4.

EM-IES de baja resolución: 273 [M+H]⁺ (42%).



1-(4-Azidobutil)-3-acetilindol (54c). Eluido con

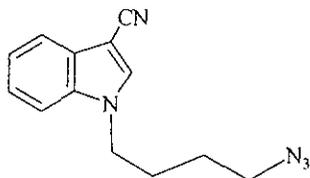
una mezcla de Hexano/AcOEt (9:1), como un líquido de color amarillo en rendimiento cuantitativo.

IR (CHCl₃) $\nu_{\text{máx.}}$: (cm⁻¹) 2942, 2871, 2089, 1644, 1388, 1170, 749.

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ : 8.39-8.36 (m, 1H, H-4), 7.70 (s, 1H, H-2), 7.33-7.26 (m, 3H, H-5, 6, 7), 4.14 (t, 2H, $J = 7.2.1$ Hz, CH₂N), 3.27 (t, 2H, $J = 6.6$ Hz, CH₂N₃), 2.49 (s, 3H, COCH₃), 1.96-1.91 (m, 2H, CH₂CH₂CH₂CH₂) 1.60-1.55 (m, 2H, CH₂CH₂CH₂CH₂)

¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 193.1, 136.8, 134.7, 126.5, 123.5, 122.8, 122.6, 117.2, 109.9, 51.03, 46.6, 27.7, 27.3, 26.4.

EM-IE m/z , (%): 256 [M⁺] (43), 186 (100).



1-(3-Azidobutil)-3-cianoindol (54d). Eluido con

una mezcla de Hexano/AcOEt (8:2), como un aceite de color amarillo en rendimiento cuantitativo

IR (CHCl₃) $\nu_{\text{máx.}}$: (cm⁻¹) 3118, 2925, 2866, 2214, 2092, 1529, 742.

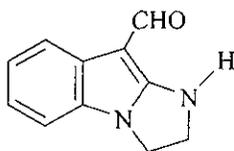
RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ : 7.73 (dd, 1H, $J = 7.05, 1.2$ Hz, H-4), 7.58 (s, 1H, H-2), 7.41-7.25 (m, 3H, H-5, 6, 7), 4.18 (t, 2H, $J = 6.9$ Hz, CH₂N), 3.29 (t, 2H, $J = 6.6$ Hz, CH₂N₃), 1.98-1.88 (m, 2H, CH₂CH₂CH₂CH₂); 1.61-1.52 (m, 2H, CH₂CH₂CH₂CH₂).

¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 135.4, 134.7, 128, 124, 122.3, 120, 116.1, 110.6, 85.8, 51, 46.8, 27.3, 26.3.

EM-IES de baja resolución: 240 [M+ H]⁺ (100%).

Síntesis de los 2-aminoindoles (Método General).

En una autoclave se colocó el azidoalquilindol correspondiente y se disolvió en bromobenceno (5 mL/100 mg de sustrato), la mezcla de reacción se purgó con nitrógeno por espacio de 5 min, se cerró perfectamente la autoclave y se calentó en un baño de aceite a una temperatura de 180 °C, así permaneció por un espacio de entre 3 a 10 h. Posteriormente la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida, el residuo orgánico se disolvió con acetato de etilo, se lavó con agua, luego con una solución saturada de NaCl y se extrajo con acetato de etilo, finalmente el disolvente se evaporó a vacío y el crudo obtenido se separó por cromatografía en columna de sílica gel utilizando como eluyente una mezcla de metanol/hexano/acetato de etilo.

**Imidazo[1,2-a]-3-formilindol (55a).** Eluido con una

mezcla de Metanol/Hexano/AcOEt (2:1:7), como un sólido de color blanco con 80% de rendimiento.

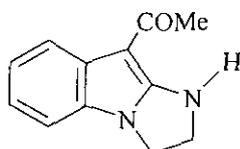
p.f. 188-190 °C

IR (película) $\nu_{\text{máx.}}$: (cm^{-1}) 3246, 2921, 2889, 1607, 1138, 946.

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 9.82 (s, 1H, CHO), 7.62 (d, 1H, $J = 6.0$ Hz, ArH), 7.03-7.14 (m, 3H, ArH), 6.02 (ba, 1H, NH), 4.20 (m, 2H, CH_2N), 4.14 (m, 2H, CH_2NH).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) 181.7, 122.1, 121.5, 116.8, 108.9, 50.0, 42.6, 30.1.

EM-IES de baja resolución: 187 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100).



Imidazo[1,2-a]-3-acetilindol (68c). Eluido con una mezcla de Metanol/Hexano/AcOEt (2:1:7), como un sólido de color blanco con 50% de rendimiento.

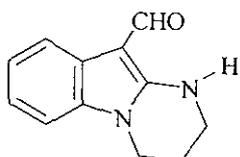
p.f. 196-197 °C

IR (película) $\nu_{\text{máx.}}$: (cm^{-1}) 3287, 2919, 2850, 1624, 1576, 739.

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7.56 (d, 1H, $J = 7.0$ Hz, ArH), 7.14 (m, 1H, ArH), 7.07 (m, 2H, Ar), 6.12 (ba, 1H, NH), 4.20 (m, 4H, CH_2CH_2), 2.52 (s, 3H, COCH_3).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) 193.2, 131.5, 130.0, 121.4, 120.4, 118.9, 108.4, 49.1, 42.1, 29.7, 28.7, 22.6.

EM-IES de baja resolución: 201 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100%).



Pirimidino[1,2-a]-3-formilindol (69c). Eluido con una mezcla de Metanol/Hexano/AcOEt (2:1:7), como un sólido de color blanco con 53% de rendimiento.

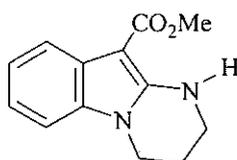
p.f. 165-166 °C

IR (película) $\nu_{\text{máx.}}$: (cm^{-1}) 3350, 2956, 2923, 1635, 1564, 1449, 1184, 1093.

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 9.81 (s, 1H, CHO), 7.83 (ba, 1H, NH), 7.59 (dd, 1H, $J = 6.5$ Hz, $J = 1.5$ Hz), 7.01-7.15 (m, 3H, ArH), 3.97 (t, 2H, $J = 6.0$ Hz, CH_2N), 3.54 (td, 2H, $J = 5.7$ y 3.0 Hz, CH_2NH), 2.23 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) 184.6, 138.5, 124.3, 123.1, 122.3, 110.0, 52.3, 48.2, 44.0.

EM-IE m/z , (%): 200 $[\text{M}^+]$ (85), 199 (100).



Pirimidino[1,2-a]-3-carboximetilindol (69d). Eluido con

una mezcla de Metanol/Hexano/AcOEt (2:1:7), como un sólido de color blanco con 50% de rendimiento.

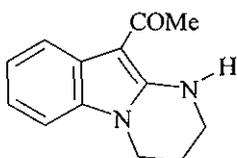
p.f. 186-187 °C.

IR (película) $\nu_{\text{máx.}}$: (cm^{-1}) 3369, 2973, 2950, 1648, 1599, 1480, 1226, 1169, 1051.

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7.73 (ba, 1H, NH), 7.14-7.09 (m, 3H, ArH), 7.01 (d, 2H, $J = 3.0$ Hz, H-4), 3.99 (t, 2H, $J = 6.0$ Hz, CH_2N), 3.87 (s, 3H, CH_3O), 3.52 (td, 2H, $J = 5.4$ y 2.7 Hz, CH_2NH), 2.22 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) 188.5, 136.3, 121.7, 119.6, 118.8, 107.1, 50.4, 39.5, 37.6.

EM-IES de baja resolución: 231 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100).



Pirimidino[1,2-a]-3-acetilindol (69e). Eluido con una

mezcla de Metanol/Hexano/AcOEt (2:1:7), como un sólido de color blanco en 65% de rendimiento.

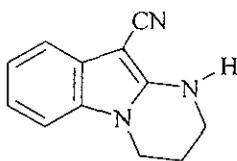
p.f. 185-188 °C.

IR (CHCl_3) $\nu_{\text{máx.}}$: (cm^{-1}) 3303, 2937, 2860, 1624, 1584, 1479, 1255, 1170.

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 8.40 (ba, 1H, NH), 7.53 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz, ArH), 7.15 (m, 1H, ArH), 7.07 (m, 2H, ArH), 3.97 (t, 2H, $J = 6.0$ Hz, CH_2N), 3.54 (td, 2H, $J = 5.7$ Hz, 3.0 Hz, CH_2NH), 2.53 (s, 3H, COCH_3), 2.22 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$).

^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 192.8, 132.8, 126.1, 121.4, 121.9, 120.1, 107.6, 39.3, 38.2, 29.2, 20.9.

EM-IES de baja resolución: 215 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100%).



Pirimidino[1,2-a]-3-cianoindol (69f). Eluido con una mezcla de Metanol/Hexano/AcOEt (2:1:7), como un sólido de color blanco con 70% de rendimiento.

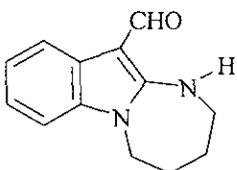
p.f. 196-197 °C.

IR (CHCl₃) $\nu_{\text{máx.}}$: (cm⁻¹) 3298, 2983, 2958, 2189, 1600, 1470

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ : 7.39 (d, 1H, *J* = 7.5 Hz, ArH), 7.13 (m, 1H, ArH), 7.05 (m, 2H, ArH), 5.16, (ba, 1H, NH), 4.00 (t, 2H, *J* = 6.0 Hz, CH₂N), 3.52 (m, 2H, CH₂NH), 2.23 (m, 2H, CH₂CH₂CH₂).

¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 121.9, 120.2, 117.0, 107.8, 53.2, 39.9, 39.1, 31.0, 21.3.

EM-IE *m/z*, (%): 197 [M⁺] (100), 155 (66).



1,3-Diazepino[1,2-a]-3-formilindol (70a). Eluido con una mezcla de Metanol/Hexano/AcOEt (2:1:7), como un sólido de color blanco con 60% de rendimiento.

p.f. 137-139 °C.

IR (película) $\nu_{\text{máx.}}$: (cm⁻¹) 3300, 2852, 1624, 1344, 1202.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ : 9.90 (s, 1H, CHO), 8.46 (ba, 1H, NH), 7.63 (d, 1H, *J* = 4.5 Hz, ArH), 7.15-7.10 (m, 3H, ArH), 4.04 (t, 2H, *J* = 4.5 Hz, CH₂N), 3.44 (m, 2H, CH₂NH), 2.07-1.98 (m, 4H, CH₂CH₂CH₂CH₂).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) 184.4, 122.3, 121.1, 115.1.3, 109.2, 100.1, 52.3, 45.6, 29.8, 29.2, 23.8.

EM-IES de baja resolución: 215 [M+H]⁺ (100%).

PARTE B

SÍNTESIS DEL LÍPIDO MANOSIL ERITRITOL (MEL-A)

CAPITULO 1

1.1 ANTECEDENTES

Los carbohidratos son los compuestos más abundantes de todas las moléculas biológicas,¹ estos son componentes importantes de todos los organismos vivos, por consiguiente participan en casi todos los procesos biológicos; de hecho, el estudio del papel biológico de los carbohidratos ha generado una nueva área de investigación llamada “glicobiología”, la cual puede ser una de las fronteras mas grandes de la bioquímica.² Los carbohidratos pueden ser clasificados de acuerdo al número de monómeros de las moléculas: Monosacáridos, disacáridos y polisacáridos; también pueden ser encontrados como “glicoconjugados”, en unión con proteínas (glicoproteínas)³ o lípidos (glicolípidos),⁴ en membranas, paredes celulares o como antibióticos naturales donde la porción del azúcar se cree que juega un papel importante en el reconocimiento molecular.⁵

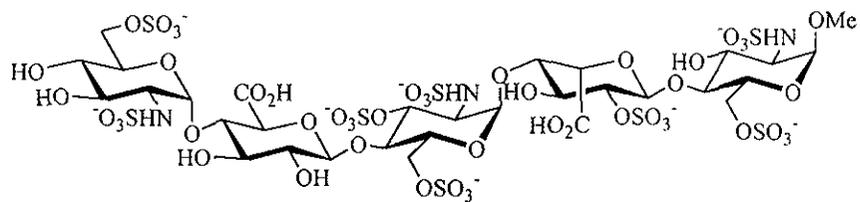
En las últimas dos décadas ha crecido el interés en la biología y la química de los carbohidratos y esto ha traído como consecuencia un dramático aceleramiento en el desarrollo de fármacos.⁶⁻⁹ Específicamente, la caracterización de enzimas procesadoras de carbohidratos, el incremento de técnicas sintéticas y la habilidad de analizar los procesos en la superficie de la célula han revelado el potencial farmacológico de esta clase de biomoléculas.¹⁰⁻¹² Los carbohidratos como fármacos son usados para tratar diabetes, epilepsia, trombosis y artritis, con desarrollos prometedores contra influenza y cáncer. También están siendo utilizados para modificar el perfil farmacológico de otros Fármacos, incluyendo proteínas recombinantes, dentro de este contexto existen varios candidatos en pruebas clínicas que involucran el uso de compuestos para el transporte de fármacos.

Las propiedades de los carbohidratos se manifiestan en su alto potencial farmacológico, ya que están involucrados en una amplia variedad de procesos biológicos, incluyendo almacenamiento y transporte de energía, modulación de la función de la proteína, adhesión célula-célula, señales de transducción y transformación maligna.¹³⁻¹⁴ En suma, un gran número de organismos patogénicos y toxinas asociadas utilizan carbohidratos en la superficie de la célula para facilitar la infección del huésped.¹⁵⁻¹⁷ Los carbohidratos también tienen atributos físicos favorables, incluyendo su rápida disponibilidad, pureza quiral y diversidad estructural. Como resultado de lo anterior, este tipo de compuestos son utilizados como materias primas para la síntesis de nuevos fármacos.¹⁸

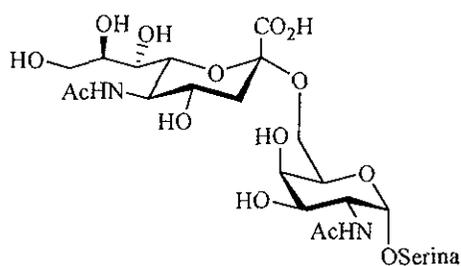
Las aplicaciones de los carbohidratos en medicina pueden ser agrupadas en tres categorías:

(1) Fármacos basados en carbohidratos: Sustancias que consisten básicamente de carbohidratos o sustancias estrechamente relacionadas.

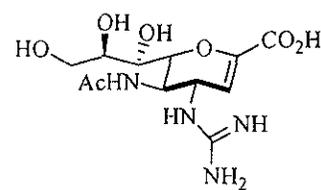
La medicina moderna ya emplea varios carbohidratos bioactivos,¹⁹⁻²² incluyendo anticoagulantes base-heparina, vacunas base-polisacáridos, antibióticos aminoglicósidos y aza-azúcares para diabetes; la siguiente generación de este tipo de fármacos ampliará este repertorio para incluir vacunas contra el cáncer base-gangliósidos, formulaciones conteniendo ácido hialurónico para osteoartritis y análogos con ácido salicílico para la influenza. Ejemplos de este tipo de drogas se muestran en la figura 1 y son listados en la tabla 1.



Pentasacárido Heparina



Antígeno sialil Tn



Relenza

Figura 1. Ejemplos de carbohidratos como fármacos.

Tabla 1 Ejemplos de recientes desarrollos de fármacos a partir de carbohidratos.⁸

Substancia	Indicación	Clase/Estructura	Compañía	Estatus
Acarbosa	Diabetes	Anal. de maltotetraosa	Bayer AG	Aprobado
ADCON [®] -P	Curaciones post-cirugía	Sol. polisacárida	Gliatech	Fase I
Aliminase [™]	Colitis ulcerativa	β -1,3-D-manan acet.	Labs. Carrington	Fase II
AMVISC [®]	Cirug. oftálmica	Ácido hialurónico	Terapeu. Anika	Aprobado
Betafectina [®]	Infec. Post-cirugía	β -1,3-D-glucan PGG	Tecnol. Alfa-beta	Aprobado
CAN-296	Anti-hogos	Oligosacárido bacterial	SafeScience	Preclínico
CM-101	Cáncer	Toxina bacterial (GBS)	Carbomed/Zeneca	Fase I
Cordox [™]	Anemia	Fructosa-1,6-difosfato	Cyrpos	Fase III
Cylexin [®]	Reperusión	Oligosacárido sililado	Cytel	Abandonado
GBC-590	Cáncer	Oligosac. base-pectina	SafeScience	Fase I
GDOO39	Carcinoma renal	Analog. de Swainsonina	GLYCOdesing	Fase II
Vacuna GMK	Melanoma	Conjugato GD2/KLH	Progenics	Fase III
Hyalgan [®]	Osteoartritis	Hialuronato de sodio	FIDIA/Sanofi	Aprobado
Lovenox [®]	Enferm. Cardiovascular	Heparina LMW	Rhone-Poulenc Rorer	Aprobado
Vacuna M-FP	Cáncer de pecho	Formul. Manan/micina	Austin res. Inst.	Fase I
Vacuna MGv	Cáncer	Conjug. GM2/GD2/KLH	Progenics	Fase I/II
Miglitol	Diabetes	Anal. 1-deoxinojirimicina	Bayer AG	Aprobado
Mitolactol	Cáncer	1,6-dibromogalactitol	Biopharmaceutics	NDA
NE-0080	Infec. H. Piloni	Oligosacárido	Neose Tech.	Fase II
NE-501	Rechazo Hiperacute	Oligosacárido	Neose Tech.	preclínico
NE-1530	Medio Otis	Oligosacárido	Neose Tech.	Fase II
ORTHOVISC [®]	Osteoartritis	Ácido Hialurónico	Anika Therapeu.	Aprobado
PI-88	Asma/Cáncer	Oligosacárido sulfonato	Progen Industries	Fase I
Relenza [™]	Influenza	Anal. ácido salicílico	Glaxo W./Biota	Aprobado
SOLARASE [™]	Queratosis actínica	Hialurónico/diclofenaco	Hyal Pharma.	Aprobado
Sygen [®]	Lesión de la espina	Gangliósido GM1	FIDIA Pharma.	Fase II
SYNSORB Cd [™]	Infec. C. Difficile	Oligosacárido conjugato	SYNSORB Biotech	Fase II
SYNSORB Pk [™]	Infec. E. coli	Oligosacárido conjugato	SYNSORB Biotech	Fase III
Therafectin [®]	Artritis reumatoide	Amiprilose HCL	Boston Life Scien.	NDA
Theratope [®]	Cáncer metastático	Antígeno conj. Sialil Tn	Biomira/Chiron	Fase III
Topamax [®]	Epilepsia	Análogo fructosa	Ortho-Mcneil	Aprobado
TP-20	Reperusión	Conj. Sialil Le ^x /sCR1	Avant Immunother.	Preclínico
Voglibose	Diabetes	Análogo valiolamina	Takeda/Abbot	Aprobado
Ziracin	Antibiótico	Antibiótico ortrosomicina	Schering-Plough	Fase III

(2) Fármacos provenientes de carbohidratos modificados.

Las porciones de carbohidratos de este tipo de moléculas a menudo alteran las propiedades farmacológicas de los compuestos relacionados (péptidos, alcaloides y antibióticos), ya sea incrementando la solubilidad, modulando la vida media del plasma y alterando la especificidad del enlace.²³ Algunos ejemplos incluyen los antibióticos enedino esperamicina y calicheamicina,²⁴ agentes de antraciclina tal como la doxorubicina²⁵ y otras sustancias terapéuticamente útiles incluyendo digoxina, vancomicina y lincomicina (Figura 2).²⁶ La manipulación sintética de las estructuras de carbohidratos de estas moléculas glicosiladas muestra gran potencial en el desarrollo de nuevos fármacos.^{27, 29}

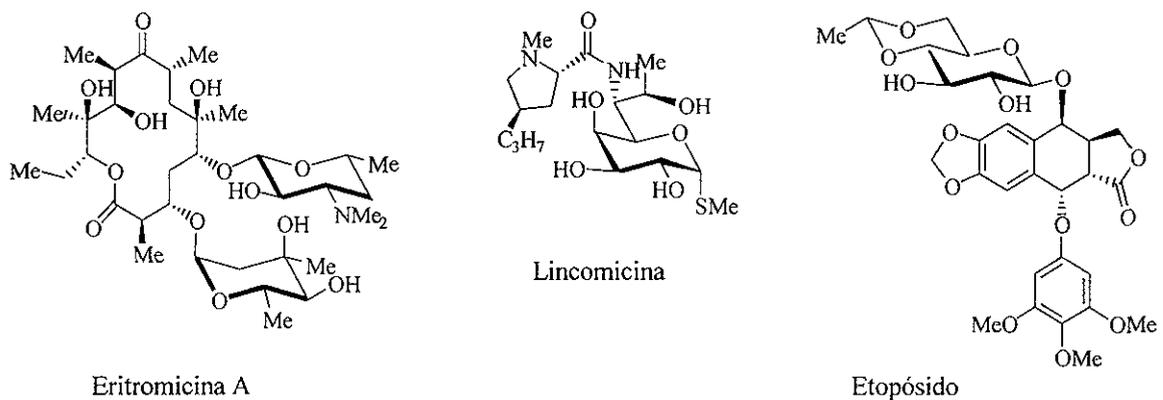


Figura 2. Ejemplos de fármacos provenientes de carbohidratos modificados.

(3) Carbohidratos usados como fármacos de transporte.

La tercera aplicación de los carbohidratos en medicina es la que relaciona su utilidad con el transporte y entrega de moléculas con actividad biológica; por ejemplo, recientemente algunos polisacáridos tal como la celulosa y el almidón han sido utilizados en la microencapsulación de varios fármacos en formulaciones de descarga lenta;^{30, 31} de la misma forma, el ácido hialurónico y el quitosán han sido utilizados en el transporte y entrega de fármacos que incluyen agentes antiinflamatorios y oligonucleótidos (figura 3)

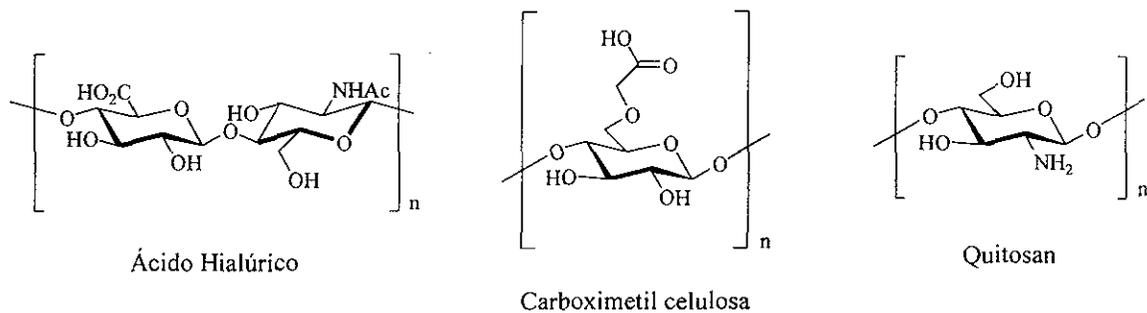


Figura 3. Ejemplos de fármacos de transporte.

1.2 PROBLEMAS EN LA SÍNTESIS DE β -MANÓSIDOS

La síntesis de manósidos con uniones β ha representado un gran reto para los químicos sintéticos de carbohidratos ya que la formación estereoselectiva de un enlace β -D-manosídico es muy difícil. Las causas principales de los problemas para la generación de este tipo de uniones se deben a tres factores: El efecto *Gauche*, el efecto anomérico y la participación del grupo vecino.

1.2.1 El efecto *Gauche*

Los manósidos D- α y β difieren básicamente en su configuración anomérica y sus proyecciones de Newman (figura 4) muestran que existe una interacción torsional de tipo *gauche* entre los enlaces C1-OR₁ y el C2-OR₂ en el anómero β , sin embargo, este efecto desestabilizante no se presenta en el anómero α , donde los enlaces C1-OR₁ y C2-OR₂ están orientados en forma antiperiplanar.

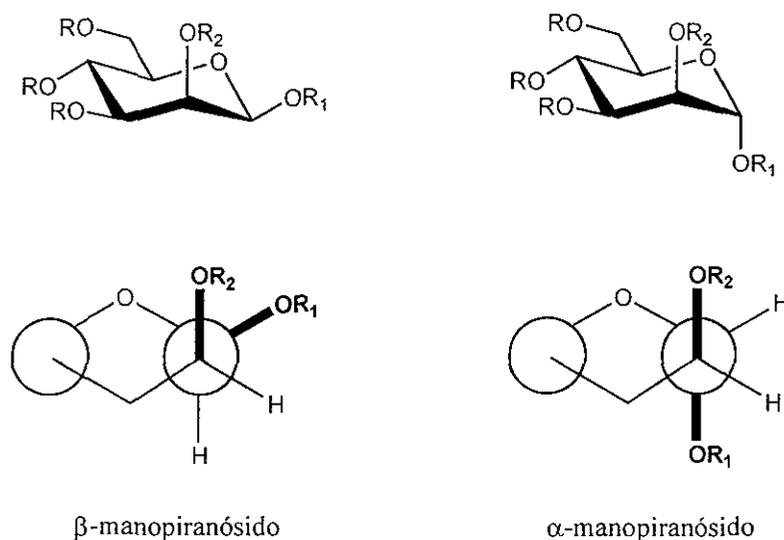


Figura 4. Comparación de α - vs. β -manopiranosidos utilizando proyecciones de Newman.

Esta interacción no solamente es de tipo estérica, sino también electrónica, ya que los dipolos de los enlaces C1-OR1 y C2-OR2 en el anómero β están orientados casi paralelamente generando una fuerte repulsión, la cual no se favorece termodinámicamente; pero en el anómero α , los dipolos de los dos enlaces están en direcciones opuestas, así que el efecto gauche de repulsión desestabilizante no existe.³²

1.2.2 El efecto anomérico

De acuerdo con la definición de “efecto anomérico”, un sustituyente electronegativo en un centro anomérico prefiere la posición axial mas que la ecuatorial en anillos de tipo piranoide,³³ la naturaleza de este fenómeno, el cual fue observado por primera vez hace aproximadamente 40 años,³⁴ es todavía un rompecabezas aun pensando en las diferentes teorías expuestas para explicarlo; las dos mas populares se resumen aquí. La primera interpretación del efecto anomérico fue introducido por Edwards,³⁵ y después modificada por Kabayama y Patterson (figura 5),³⁶ la cual dice que existe una repulsión entre el sustituyente electronegativo X en la posición anomérica y el átomo de oxígeno O5 del anillo debido tanto a las interacciones dipolo-dipolo entre los enlaces C5-O5 y C1-X, así como entre las interacciones del par de electrones del oxígeno O5 y el sustituyente X. La repulsión se incrementa cuando el sustituyente está en posición ecuatorial. La teoría de Eliel del efecto de oreja de conejo esta basado en interacciones similares.³⁷

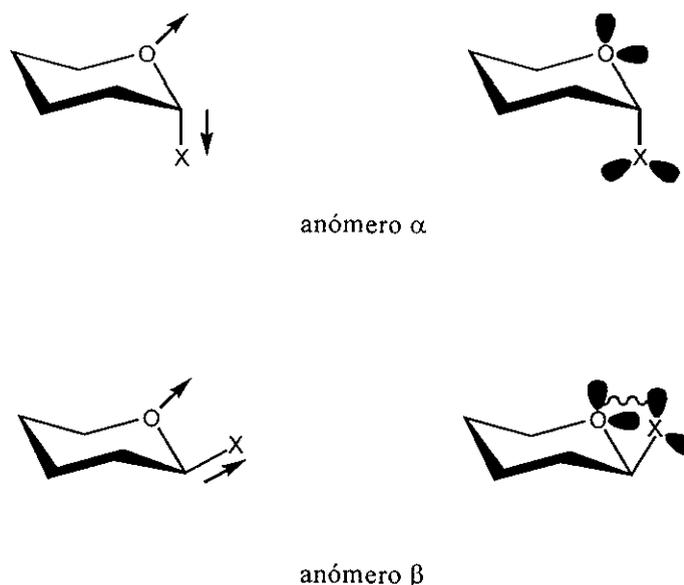


Figura 5. El efecto anomérico de los anómeros α y β en piranosidos.

Una racionalización más reciente del efecto anomérico se enfoca en la interacción entre el par electrónico no enlazante en el oxígeno del anillo y la capa baja del orbital desocupado del enlace,^{38, 39} para el anómero α , el enlace axial C1-OR se orienta en el mismo plano como el par electrónico axial en el oxígeno del anillo, permitiendo la deslocalización de la densidad electrónica del orbital no enlazante. El máximo traslape $n-\sigma^*$ requiere una disposición antiperiplanar del orbital y el anómero α cumple con este requisito; de esta manera es el anómero α el más favorecido (figura 6); por otro lado, el anómero β tiene los dos orbitales ortogonales por lo tanto el traslape es pequeño.

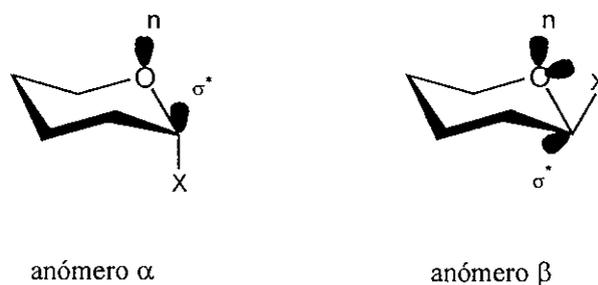
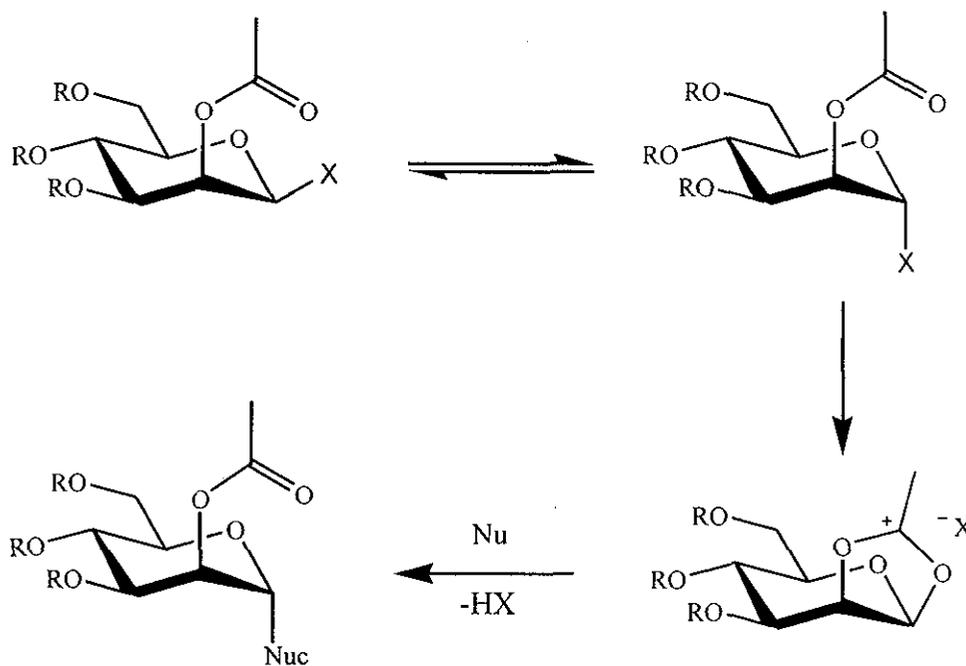


Figura 6. El traslape $n-\sigma^*$ en los anómeros α y β .

Ambas interacciones son importantes para explicar el efecto anomérico: la repulsión electrostática desestabiliza el anómero β , mientras que el traslape $n-\sigma^*$ estabiliza el anómero α .⁴⁰ Los dos factores trabajan en la misma dirección para hacer al anómero α mas estable que el β .

1.2.3 Participación del grupo vecino

La asistencia anquimérica puede ser responsable en alguna de las observaciones atribuidas al efecto anomérico cuando existe un grupo apropiado en el átomo de oxígeno en C2, por ejemplo acetato (Esquema 1); este grupo actúa como un nucleófilo intramolecular desplazando reversiblemente al grupo X en el centro anomérico del anómero α , permitiendo el ataque *vía* S_N2 de un nucleófilo externo.



Esquema 1. El efecto del grupo vecino.

1.3 MÉTODOS COMUNES PARA PREPARAR β -MANÓSIDOS

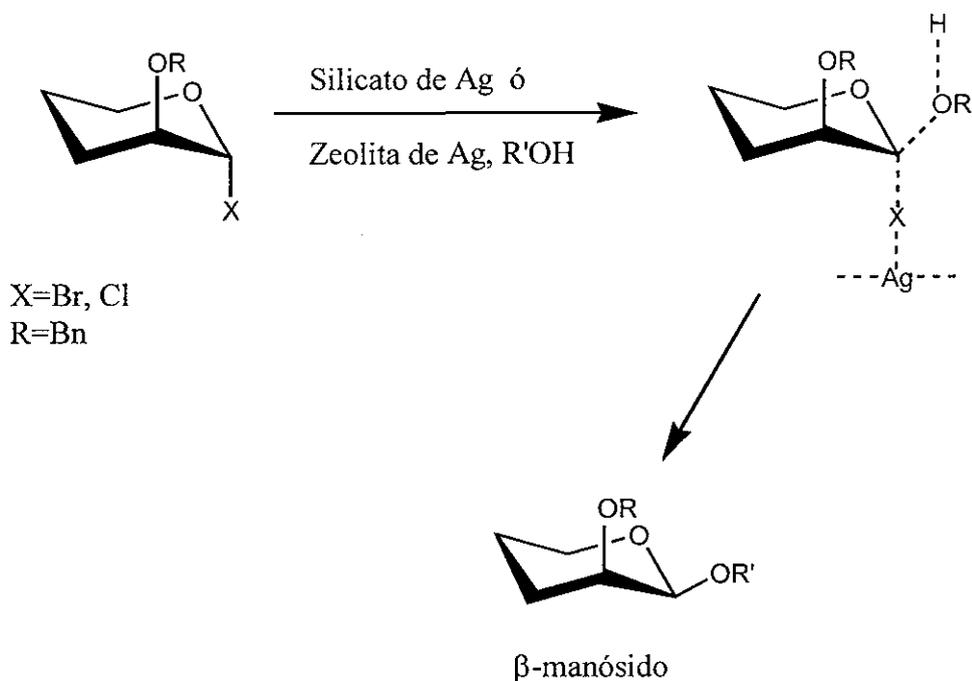
Desde que se demostró por Koenigs and Knorr en 1901⁴¹ que un halogenuro glicosídico es un donador efectivo en reacciones de glicosilación, se han introducido un número modesto de métodos completamente nuevos para estas reacciones; algunos de estos métodos incluyen el del halogenuro, el del tioglicósido, el de 1-*O*-acilo, el del *O*1-*O*2-orto éster, el del 1-*O* y 1-*S*-carbonato, el del imidato, el del glicósido 4-pentenilo, el del fosfato, el del sulfonato, el del glicósido 1-*O*-sililado, el del 1,2-anhidro, y los métodos del glical entre otros.⁴²

En contraste, el difícil proceso de la β -manosidación por ha requerido una gran cantidad de esfuerzo y creatividad para resolver este problema. Algunos de los métodos más notables para obtener β -manosidos se discuten a continuación.

1.3.1 El método de la sal de plata

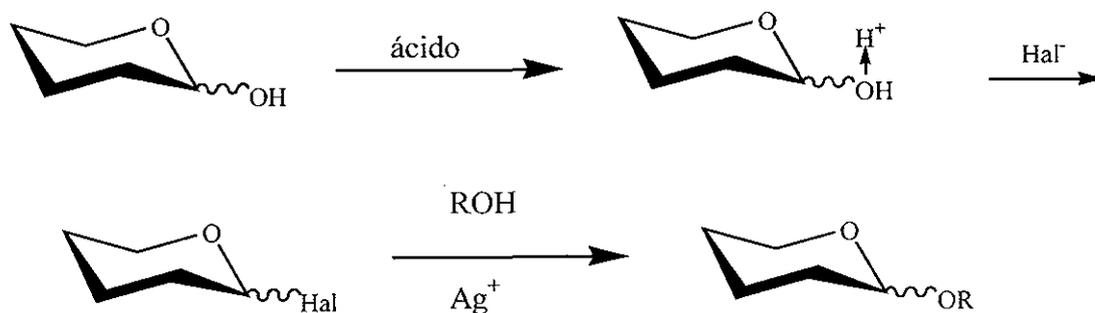
La selección de un promotor insoluble tal como el óxido de plata, silicato de plata o zeolita de plata para activar un haluro glicosílico (bromuro o cloruro) es el procedimiento más utilizado para la síntesis de β -manosidos (Esquema 2).^{43, 44}

Se deben considerar dos aspectos importantes para formar β -manosidos: el primero es que el desplazamiento del halogenuro α -glicosídico debe ocurrir vía un mecanismo S_N2 , ya que se evita la formación de un ion oxacarbenio, el cual podría conducir a la formación del glicósido α debido al efecto anomérico cinético.⁴⁵ El segundo aspecto es que el halogenuro- α debe ser activado para favorecer el glicósido- β de menor estabilidad. Debido a que las sales insolubles de plata pueden formar un complejo más fácilmente con el halogenuro- α que con el correspondiente halogenuro- β , se protege el lado α de la molécula del ataque del aceptor, favoreciéndose el ataque sobre el halogenuro- α activado vía una S_N2 para dar el β -manósido.



Esquema 2

Este método fue primeramente usado por Gorin y Perlin para obtener manopiranosidos- β ,⁴⁵ empleando la química tradicional de Koenigs-Knorr con óxido de plata como promotor (Esquema 3). En el método clásico de Koenigs-Knorr, la activación se lleva a cabo a través de la formación del haluro glicosídico en presencia de sales de metales pesados.⁴⁶



Esquema 3

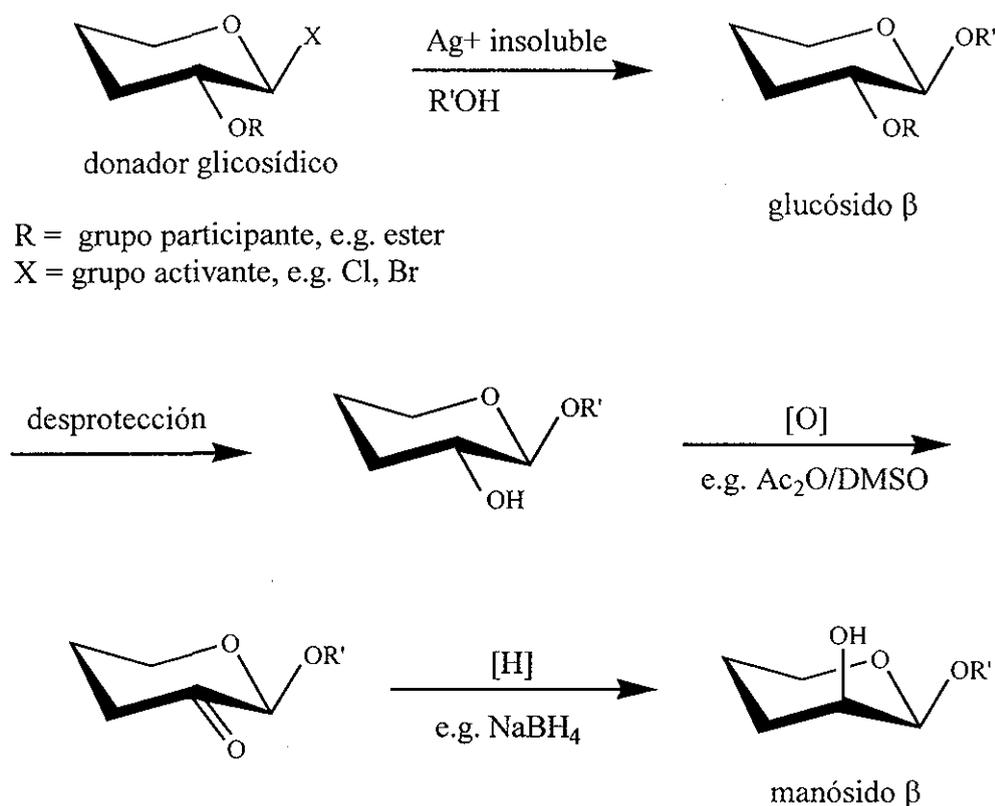
Otros promotores insolubles tales como el salicilato de plata,⁴⁷ tosilato de plata,⁴⁸ imidazolato de plata,⁴⁹ y zeolita de talio⁵⁰ se han utilizado para construir manosidos- β . En estos casos, se utilizaron como aceptores alcoholes altamente reactivos (no carbohidratos) o los alcoholes de carbohidratos de la posición primaria reactiva. El carbonato de plata es otro promotor común que fue la primera sal de plata insoluble usada con alcoholes reactivos.

El inconveniente de los reactivos insolubles de plata, óxido de plata y carbonato de plata, es la formación de agua durante la reacción, la cual causa hidrólisis de las materias primas.⁵¹ Paulsen y Lockoff⁵² introdujeron el silicato de plata como un promotor insoluble y desecante, y consiguieron rendimientos razonables aun con alcoholes secundarios de carbohidratos; la introducción de este reactivo hizo posible la síntesis elegante de algunos oligosacáridos.⁵³⁻⁶⁵

Garegg uso la zeolita de plata^{66, 67} como el promotor para conseguir resultados similares en la formación de manosidos- β con alcoholes secundarios de carbohidratos. Este promotor es menos reactivo; sin embargo, es el segundo mas utilizado para formar manosidos- β después del método de Paulson. Takeda y colaboradores⁶⁸ usaron este promotor en la síntesis del oligosacárido *Hyriopsis schlegelli*. La zeolita de plata también ha sido usada para formar manosidos- β con alcoholes simples.

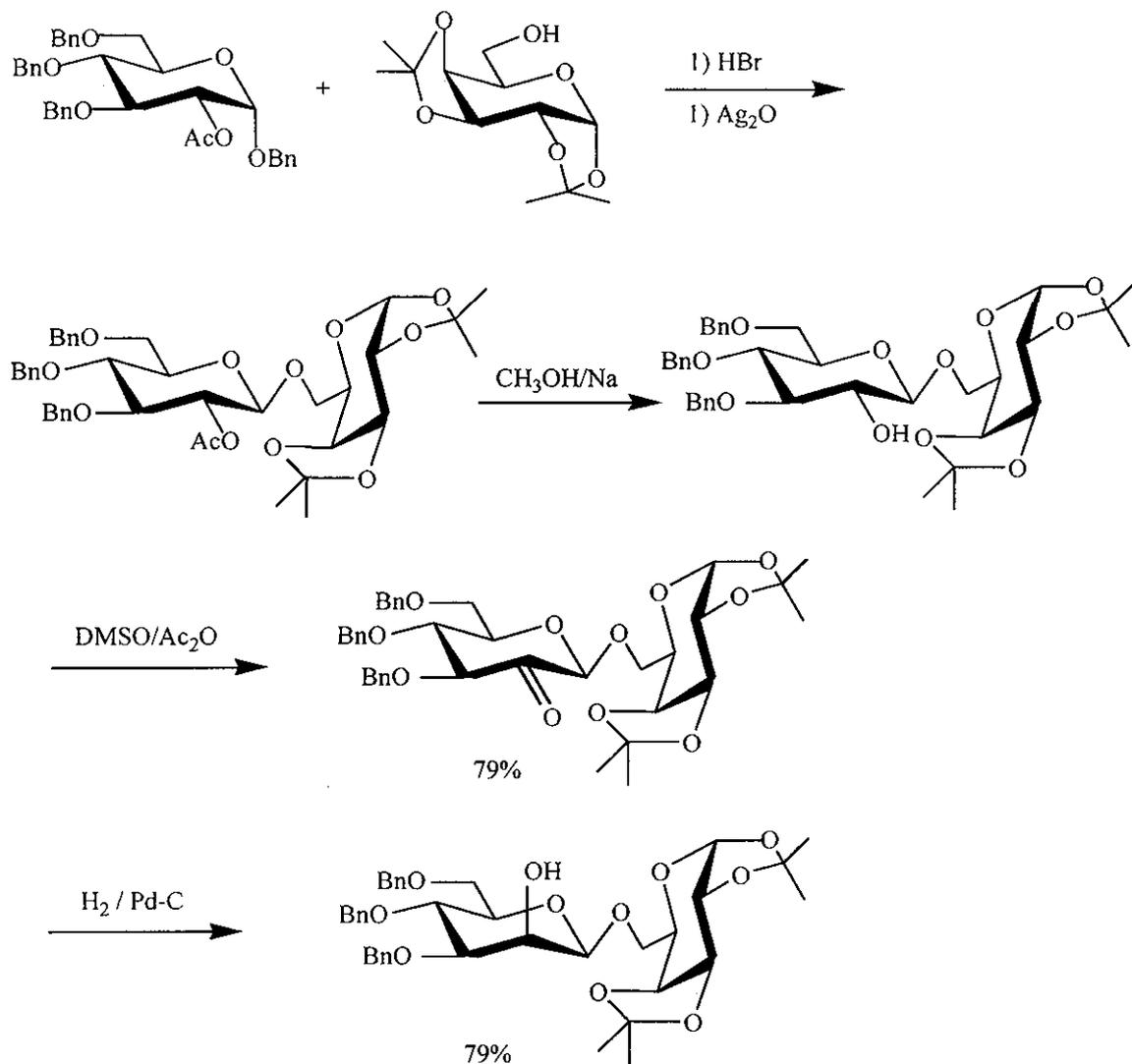
1.3.2 El método de óxido-reducción

La oxidación seguida por la reducción de la posición 2 de glucósidos- β ha sido usada para convertirlos en manosidos- β , siendo esta estrategia es la segunda mas comúnmente utilizada para la síntesis de manosidos- β ; este método crea un glucósido- β ,⁶⁹ y después epimeriza la posición 2 por desprotección, oxidación y reducción (Esquema 4). Este último paso da predominantemente la configuración *manno*; esto es debido a que el ataque del hidruro se favorece por el lado ecuatorial sobre el axial en el intermediario 2-oxo.



Esquema 4

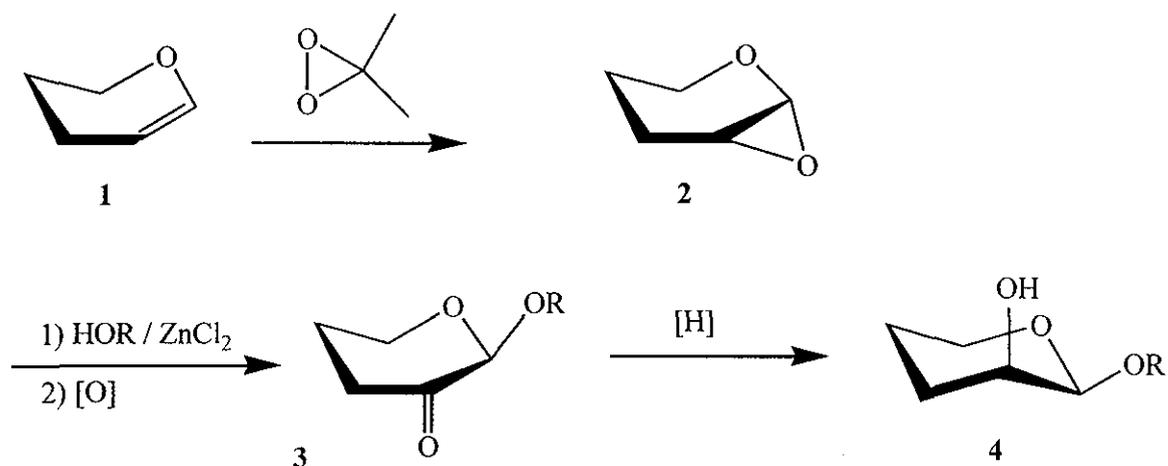
En 1958 Theander⁷⁰ fue el primero en demostrar que la reducción estereoselectiva del metil β -D-arabino-hexopiranosidulosa produce preferencialmente la configuración *manno* sobre la *gluco*. Lindberg utilizó este método para sintetizar manósidos- β ;⁶⁹ posteriormente Jeanloz y colaboradores aplicaron este protocolo para la síntesis del fragmento β -D-Man(1-4)- β -D-GlcNAc, el cual está presente en el pentasacárido de glicoproteínas unidas por nitrógeno.⁷¹⁻⁷³ Kochetkov también usó este método para obtener el β -D-Man-(1-4) α -L-Rha presente en el polisacárido *O*-específico de la *Salmonella*.^{74, 75} Garegg y Hallgren⁷⁶ aplicaron este procedimiento de óxido-reducción para la síntesis del fragmento β -D-Man-(1-4)- β -D-GlcNAc presente en la *Salmonella Thompson* (Esquema 5).



Esquema 5

Danishefsky y colaboradores recientemente han combinado su estrategia de glicosilación vía el glical con el método de óxido-reducción para dar rendimientos altos de di- y trisacáridos.^{77, 82} Los glicales fueron escogidos como bloques de construcción clave para la síntesis de oligosacáridos y glico-conjugados; la epoxidación estereoespecífica directa del glical **1** con 3,3-dimetildioxirano da el 1 α , 2 α -oxirano **2**, este epóxido actúa como el donador para producir glucopiranosidos- β con un alto grado

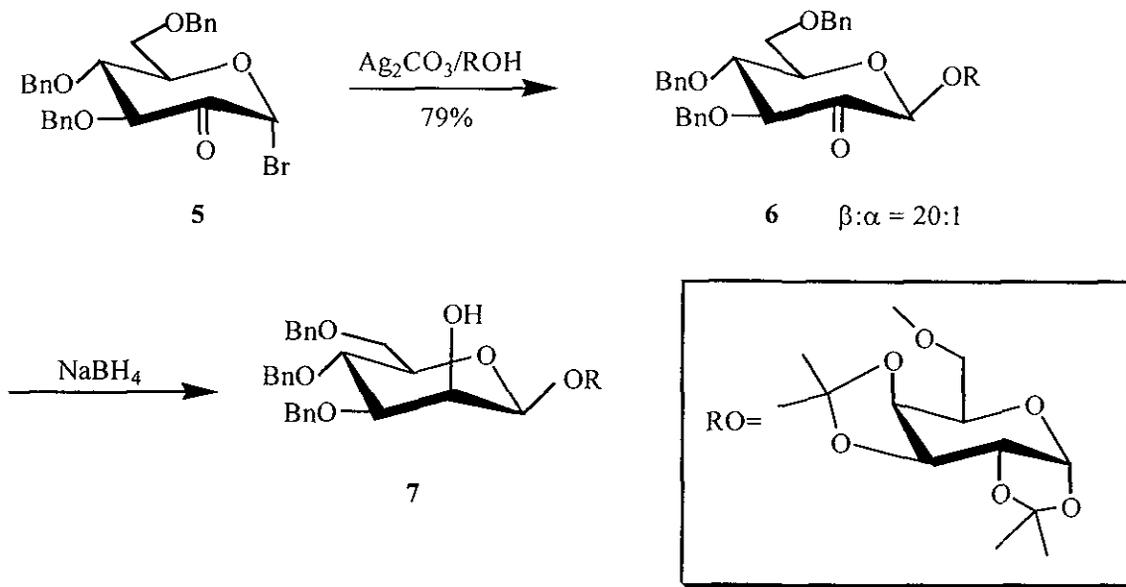
de estereoselectividad. Después de la oxidación y reducción secuencial, el manopiranosido- β 4 se formó con buen rendimiento (Esquema 6).



Esquema 6

Otros ejemplos del uso de esta estrategia para alcoholes más reactivos también se han reportado. Este protocolo también ha sido empleado por Danishefsky en la síntesis de ologosacáridos en soporte sólido.

El método del bromuro de ulosilo de Lichtenthaler, también involucra los glucósidos 2-ulosilo como intermediarios clave, esta estrategia también cuenta con la reducción estereoselectiva del grupo cetónico en la posición 2, además que no se requiere el paso de la oxidación después de la reacción de glicosilación. Lo atractivo de este método recae en el uso del bromuro de ulosilo- α 5 que es relativamente estable y accesible (donador), además de la alta selectividad β en el paso de acoplamiento para formar 6; después la reducción por el ataque del hidruro en posición axial genera el β -manósido 7 (Esquema 7).

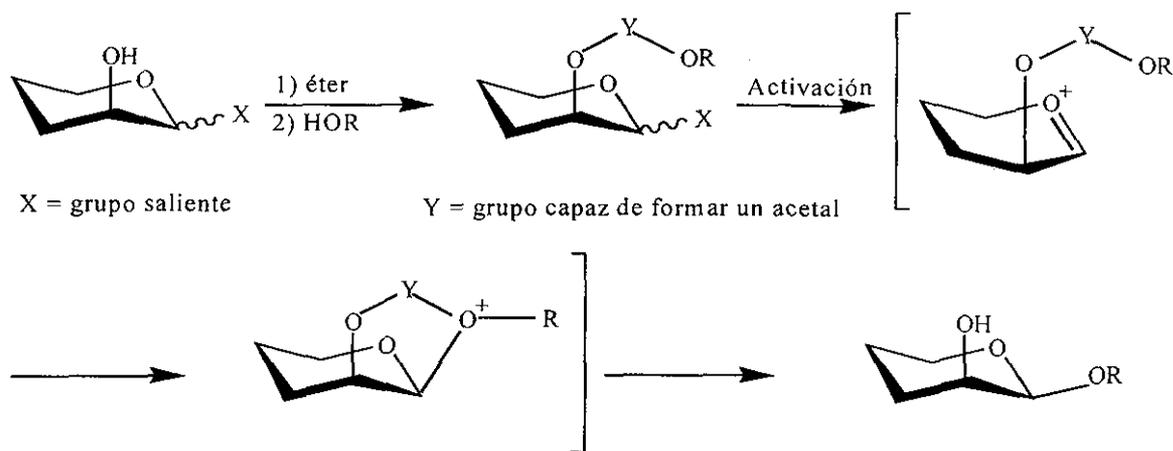


Esquema 7

1.3.3 Reacciones intramoleculares

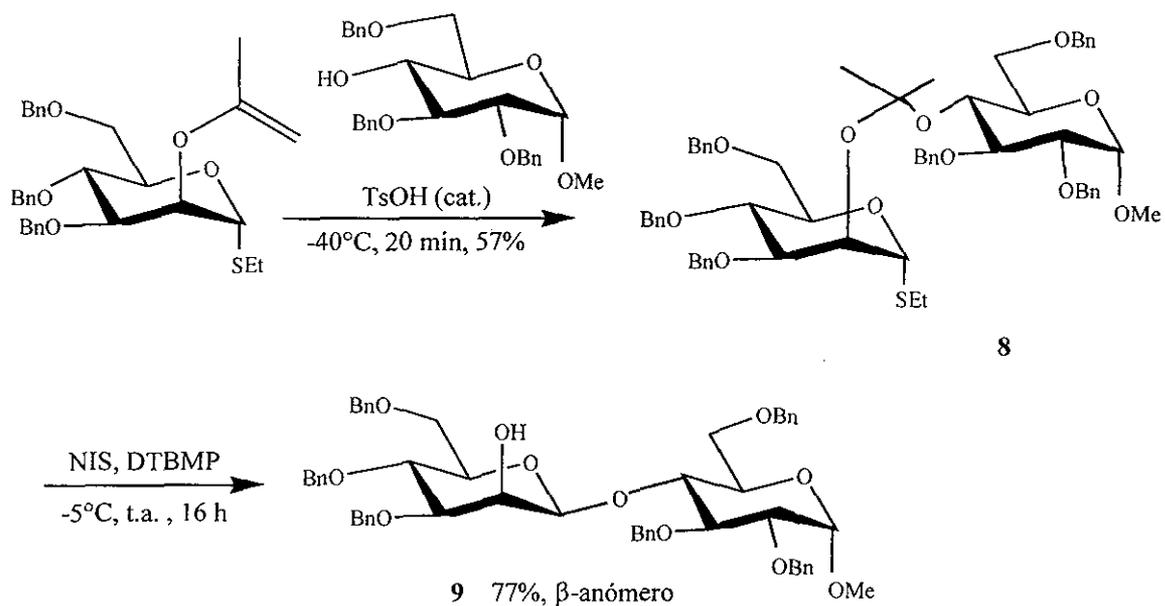
1.3.3.1 Liberación intramolecular del aglicón

Esta estrategia toma ventaja de la posición axial del $\text{O}2$ en la manosa; el aglicón se ataca de una manera covalente hacia el $\text{O}2$ de la piranosa, el siguiente paso involucra la activación del centro anomérico donde el aglicón es liberado intramolecularmente hacia el $\text{C}1$ en la posición ecuatorial; de esta manera se construye exclusivamente el manopiranosido- β (Esquema 8).



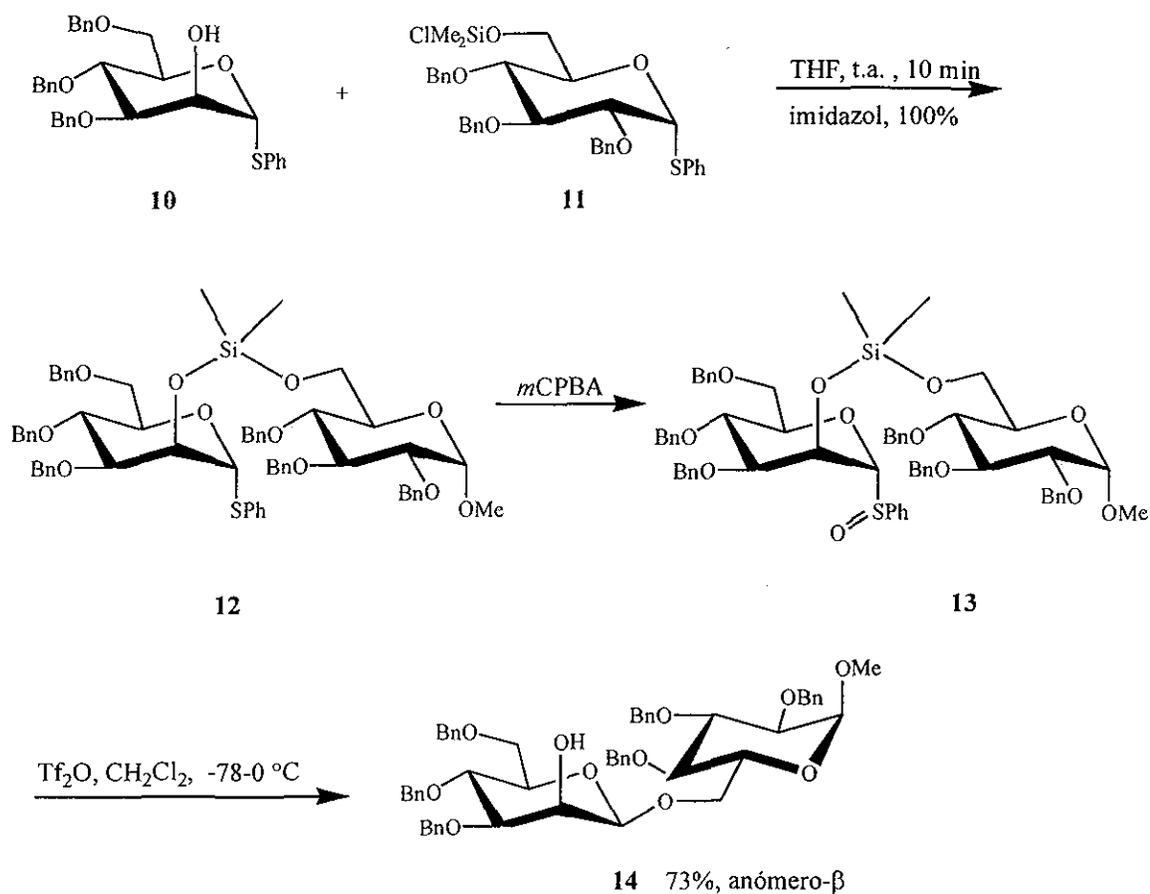
Esquema 8

Se han reportado dos aproximaciones similares usando este protocolo; en una se emplea un acetal de carbono y en la otra un acetal de silicio. Únicamente el primero ha sido exitoso en la síntesis de β -manopiranosidos aun usando como donadores alcoholes secundarios de carbohidratos no reactivos. Hindsgaul et al.⁸³⁻⁸⁵ usaron NIS como promotor de la reacción intramolecular del tioglicósido de etilo **8** para formar el compuesto **9** (Esquema 9).



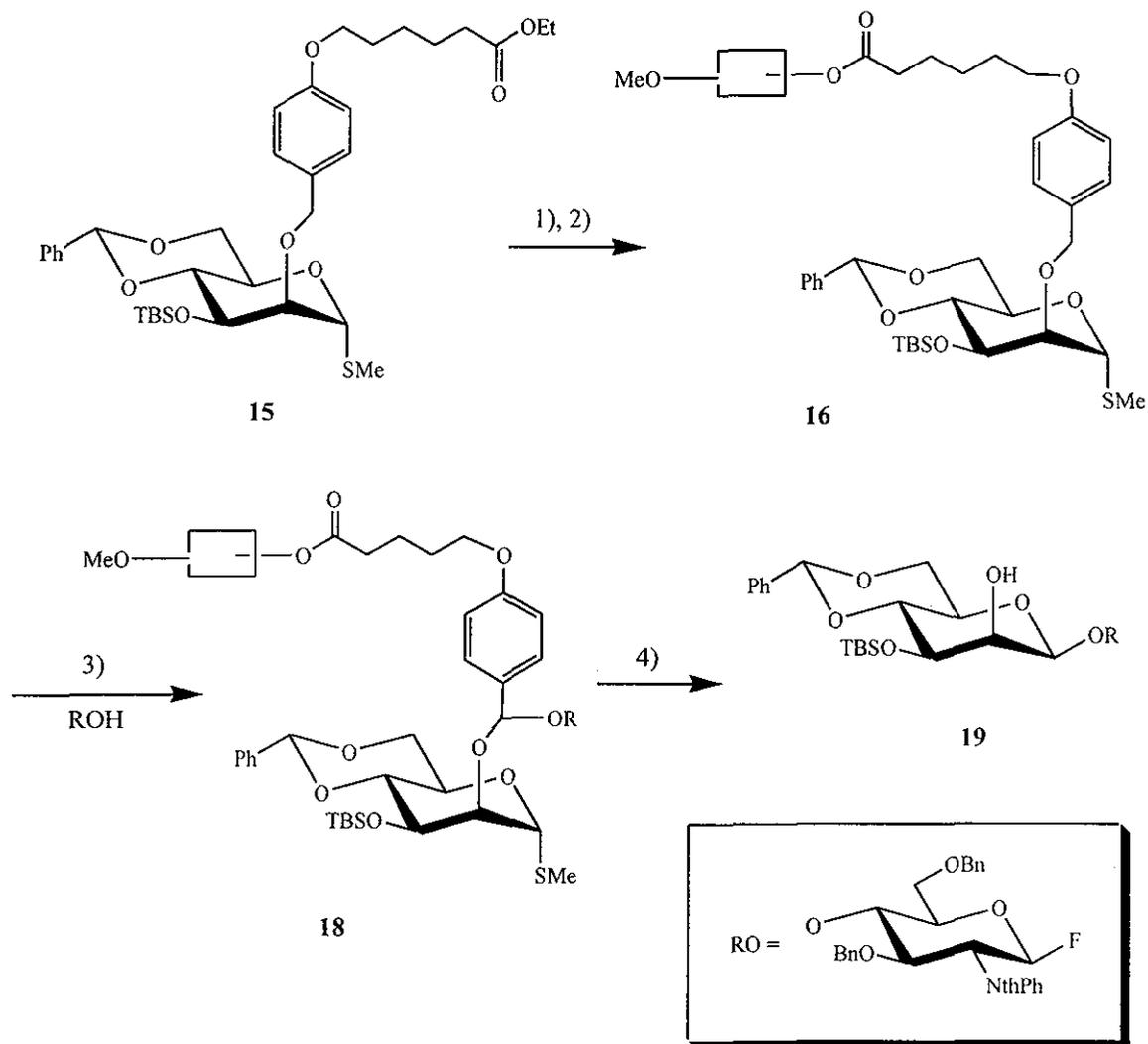
Esquema 9

Por otro lado, la estrategia del silicio no ha sido exitosa en reacciones de acoplamiento de alcoholes secundarios de carbohidratos; sin embargo, con alcoholes primarios en general resulta exitosa. Por ejemplo, Stork *et. al*^{86, 87} empleó una mezcla del acetal de silicio y aplicó el método de Kahne para la activación del fenil sulfóxido del donador glicosídico **10**, entonces el β-D-manopiranosido se obtuvo a través de una reacción de acoplamiento intramolecular (Esquema 10). El α-metil-tri-O-bencil-D-glucopiranosido se convirtió primeramente al éter clorodimetilsilano **11**, el crudo de este compuesto se hizo reaccionar con **10** para generar el disacárido **12** que posteriormente se transformó en el 6-O-glucosil-β-D-manopiranosido deseado **14**, vía el derivado **13**.



Esquema 10

Ogawa e Ito⁸⁸ introdujeron una modificación del método utilizando el grupo PMB en la posición del C2 como elemento de stereocontrol formador del éter. En este procedimiento dicho grupo es oxidado y el carbocatión intermediario es atrapado por el alcohol; los centros anoméricos (fluoruros de glicosilo o tioglicósidos) son activados y posteriormente los manopiranosidos- β se formaron de la manera usual por un acoplamiento intramolecular (Esquema 11).



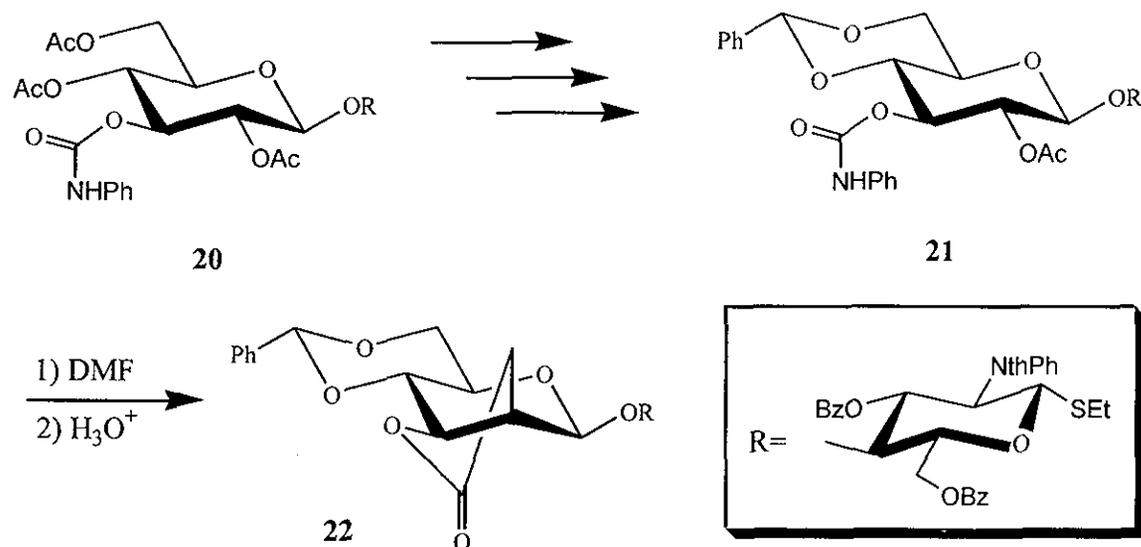
1) NaOH ac./*t*-BuOH; 2) PEG monometil éter, EtO₂CN=NCO₂Et, Ph₃P/CH₂Cl₂-THF, 80% (dos pasos); 3) DDQ, mallas moleculares 4Å/CH₂Cl₂, ta, 3 h; 4) MeOTf, DBMP, mallas moleculares 4Å/ClCH₂CH₂Cl.

Esquema 11

Como se puede ver en el esquema anterior, esta estrategia ha sido exitosamente aplicada a la síntesis del trisacárido que corresponde a la secuencia común de un oligosacárido de unión de Asn; el compuesto es un intermediario versátil para la síntesis de varios tipos de glicopéptidos. Como una reacción de un solo paso, el método de Ogawa se considera el más eficiente de las tres estrategias; este protocolo ha sido aplicado en síntesis de fase sólida. En este esquema de reacción el tiomanosido **15** que contiene un grupo *p*-alcoxibencilo en la posición C2, fue preparado a partir del 4,6,-*O*-benciliden- metiltiomanósido,⁸⁹ este compuesto se convirtió al donador soportado polietilenglicol **16**, el cual se usó en la reacción de manosilación. Así, **16** y **17** en CH₂Cl₂ se trataron con DDQ en presencia de mallas moleculares a t.a para generar **18**, el cual fue precipitado de TBME; subsecuentemente la activación de la unión anomérica C-S se hizo con MeOTf-MeSSMe en presencia de DTBMP en diclorometano. El producto deseado **19** se formó en forma exclusiva.

1.3.3.2 Reacción de S_N2 intramolecular

Kunz y sus colaboradores^{90, 91} reportaron la sustitución intramolecular del grupo triflato en la posición C2 por parte del feniluretano en la posición C3 con inversión de configuración en C2. Este protocolo se usó para la síntesis del β-manosilquitobiosil-asparagina, el cual es una unidad del núcleo central de *N*-glicoproteínas. La β-manosilglucosamina **22** se obtuvo con un rendimiento global del 85% vía la sustitución nucleofílica intramolecular de la glucosilglucosamina **21** (Esquema 12).

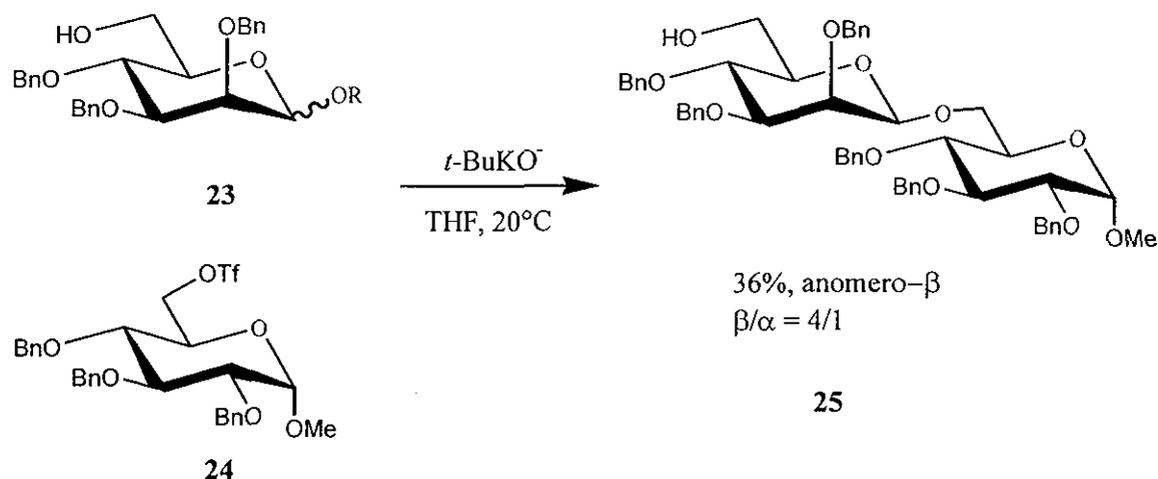


Esquema 12

1.3.4 Reacción de S_N2 intermolecular

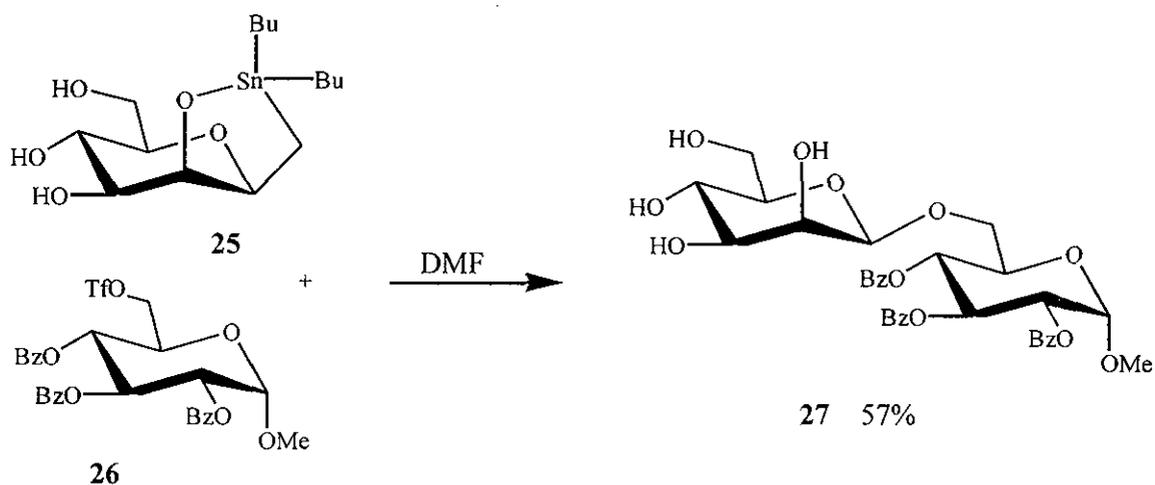
1.3.4.1 Utilizando $O1$ como nucleófilo

El método de la O -alquilación anomérica directa fue propuesto por Schmidt *et al.*^{92, 93} esta simple aproximación para hacer el manopiranosido- β **25** utilizando el $O1$ de la manosa **23** como un nucleófilo se basa en la idea de que, debido al efecto anomérico, la nucleofilicidad del átomo $O1$ - β es mas alta que la del $O1$ - α (Esquema 13); este efecto anomérico cinético es particularmente eficiente en el óxido- β -manopiranosilo donde el efecto anomérico termodinámico, favoreciendo el anómero- α , también es mas fuerte. La acidez más grande del grupo hidroxilo anomérico da la innecesaria protección de los otros grupos hidroxilo.



Esquema 13

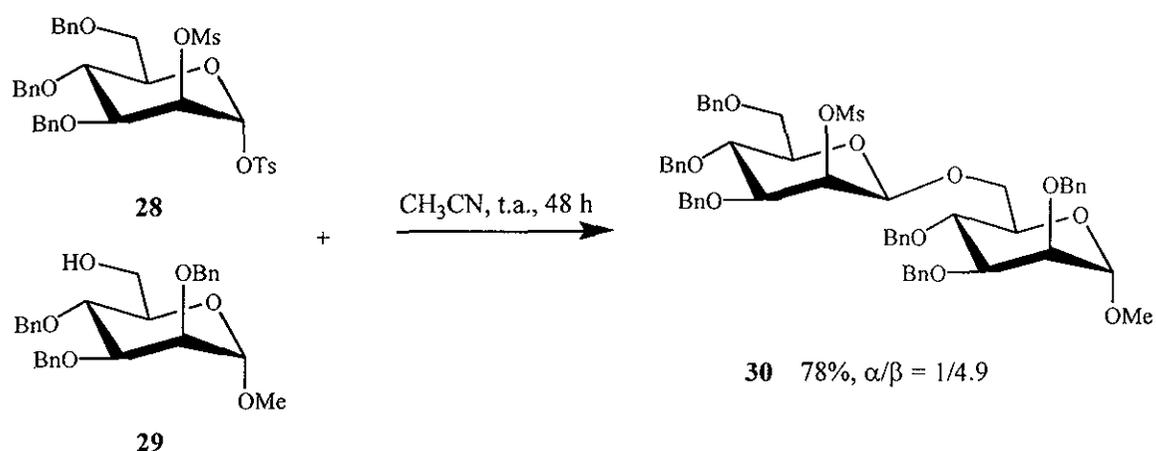
Una extensión de este método, la “glicosilación vía la configuración anomérica bloqueada” fue propuesto por Hodosi.⁹⁴ Aquí, la formación estereoespecífica del enlace 1,2-*cis*-glicosídico ocurre debido a que los acetales 1,2-*O*-estanileno del azúcar favorecen el arreglo *cis* alrededor del centro anomérico. Estos acetales son nucleófilos poderosos capaces de desplazar varios grupos salientes vía un proceso S_N2 para dar los manopiranosidos- β (Esquema 14). Una de las características más sobresalientes de este protocolo es que el bloqueo específico de los grupos hidroxilo en el donador glicosílico no se requiere, sin embargo, las reacciones son malas con triflatos altamente sustituidos y generalmente requieren tiempos largos de reacción.



Esquema 14

1.3.4.2 Método del manosil sulfonato

Schuerch propuso el uso de α -manosil sulfonatos como donadores apropiados para el uso de reacciones de manosilación vía S_N2 (Esquema 15).⁹⁵ Esta química está caracterizada por el requerimiento de un segundo grupo sulfonato en el $O2$ de la manosa, el cual actúa como un grupo electroattractor incapaz de participar de manera anquimérica. Aunque esta química demostró proveer manosidos- β , no se ha adoptado ampliamente, esto es quizá debido a la difícil preparación de las materias primas, a su inestabilidad y la subsecuente necesidad de remover el grupo protector sulfonato en el $O2$.

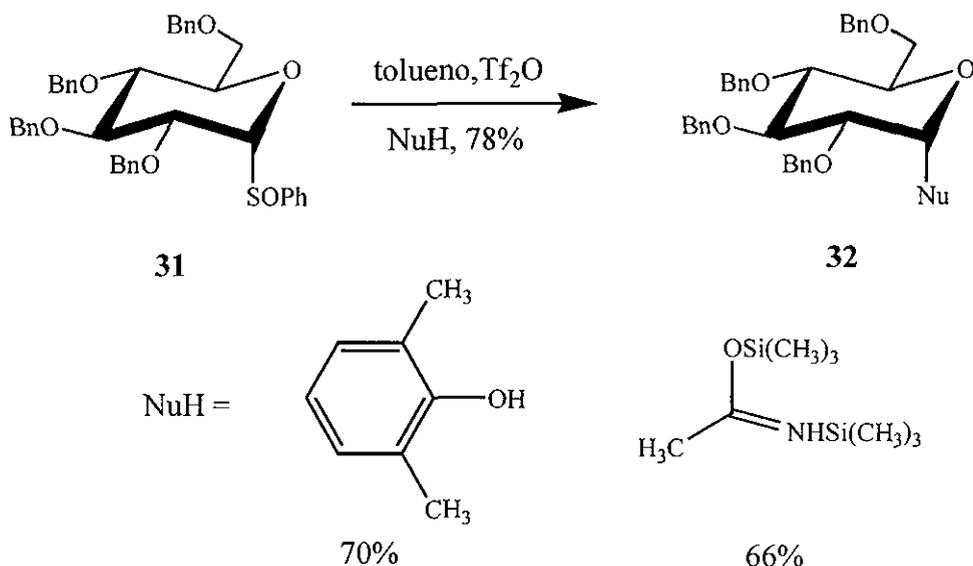


Esquema 15

1.3.4.3 Método del manosil triflato

Crich y Sun⁹⁶ han desarrollado un método directo para la síntesis de manosidos- β , el cual involucra la generación *in situ* de manosiltriflatos- α como donadores glicosídicos; dicha estrategia es por lo tanto una extensión del método de Schuerch. La técnica empleada utiliza glicosil sulfóxidos como donadores glicosídicos estables, tal como se introdujo por Kahne y colaboradores. En este método general un glicosil sulfóxido se activa con Tf_2O , conduciendo a la formación de una especie glicosilante reactiva, la cual

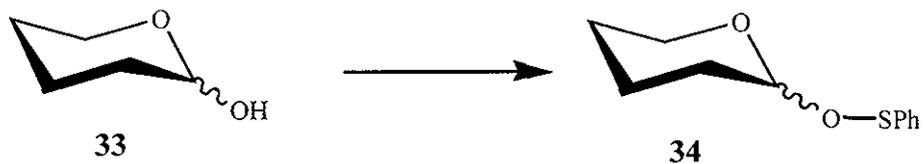
entonces captura al aceptor con la formación del enlace glicosídico; el método se caracteriza por su naturaleza altamente reactiva del intermediario el cual permite la generación de enlaces glicosídicos de una manera rápida y con altos rendimientos aun cuando se usan tanto alcoholes altamente impedidos como amidas sililadas (Esquema 16).



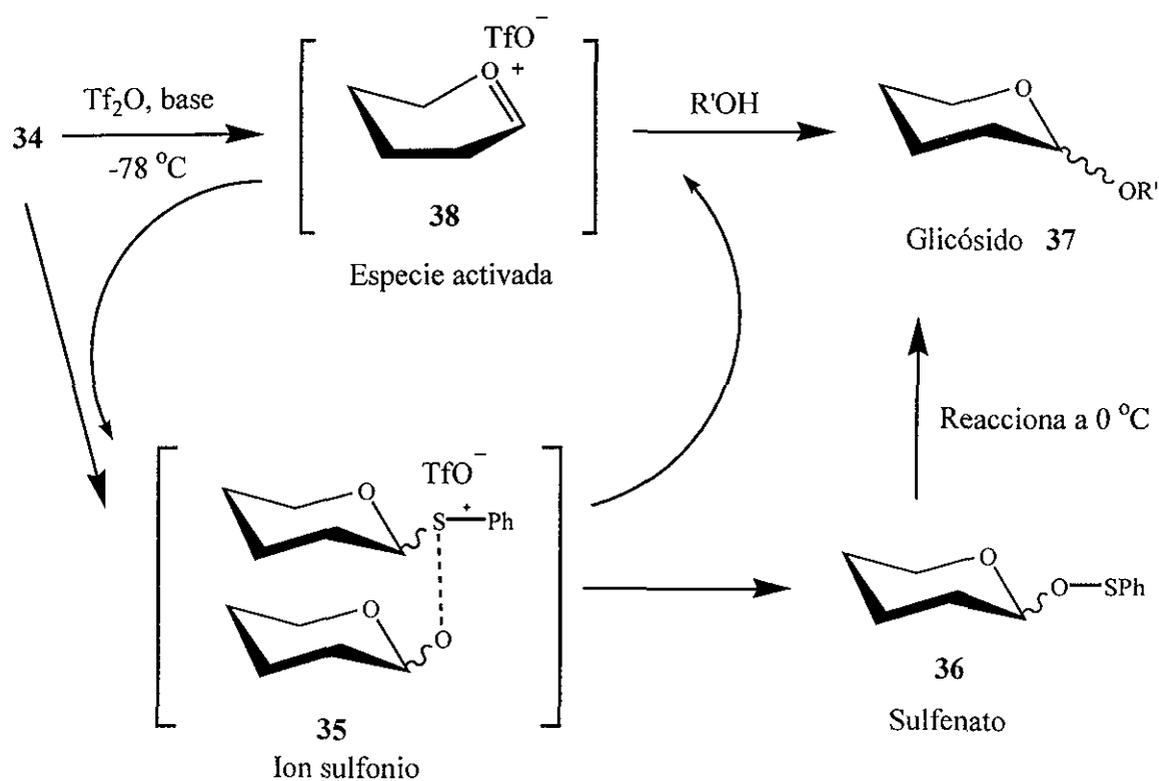
Esquema 16

Aunque este método se aplica ampliamente, el mecanismo del sulfóxido no se reportó en detalle hasta recientemente, sin embargo, en varios trabajos de Kahne se implicó que la glicosidación ocurre vía el ion oxacarbenio anomérico. Por otro lado, en 1998 este mismo grupo publicó un estudio sobre el mecanismo de reacción en el cual sugiere que el sulfóxido se arregla *in situ* para dar un éster glicosil sulfenato **34** el cual es el verdadero donador glicosílico (Esquema 17); este arreglo sulfóxido/sulfenato fue sustentado por el aislamiento de algunos ésteres sulfenato y por cálculos de mecánica cuántica.

Sulfenilación del lactol:

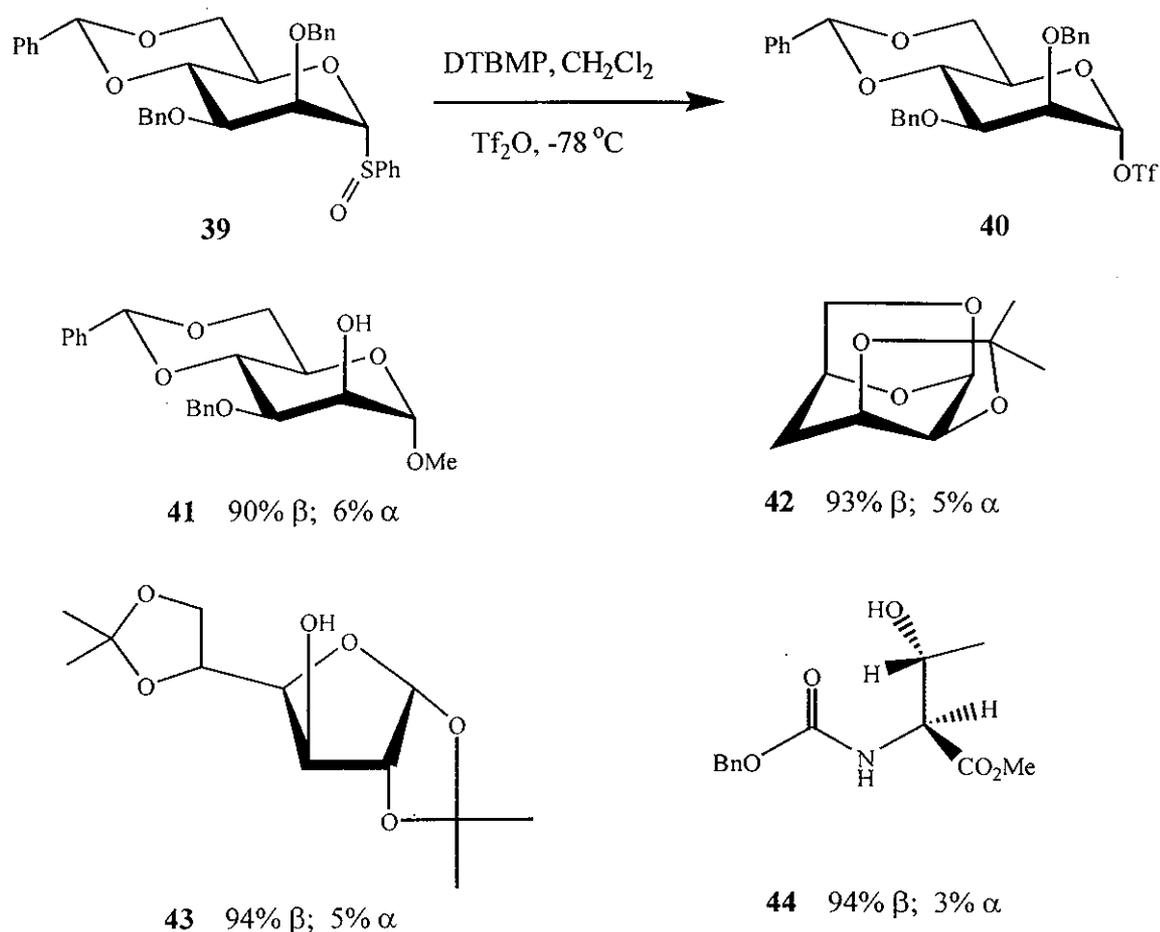


Glicosilación del sulfóxido:



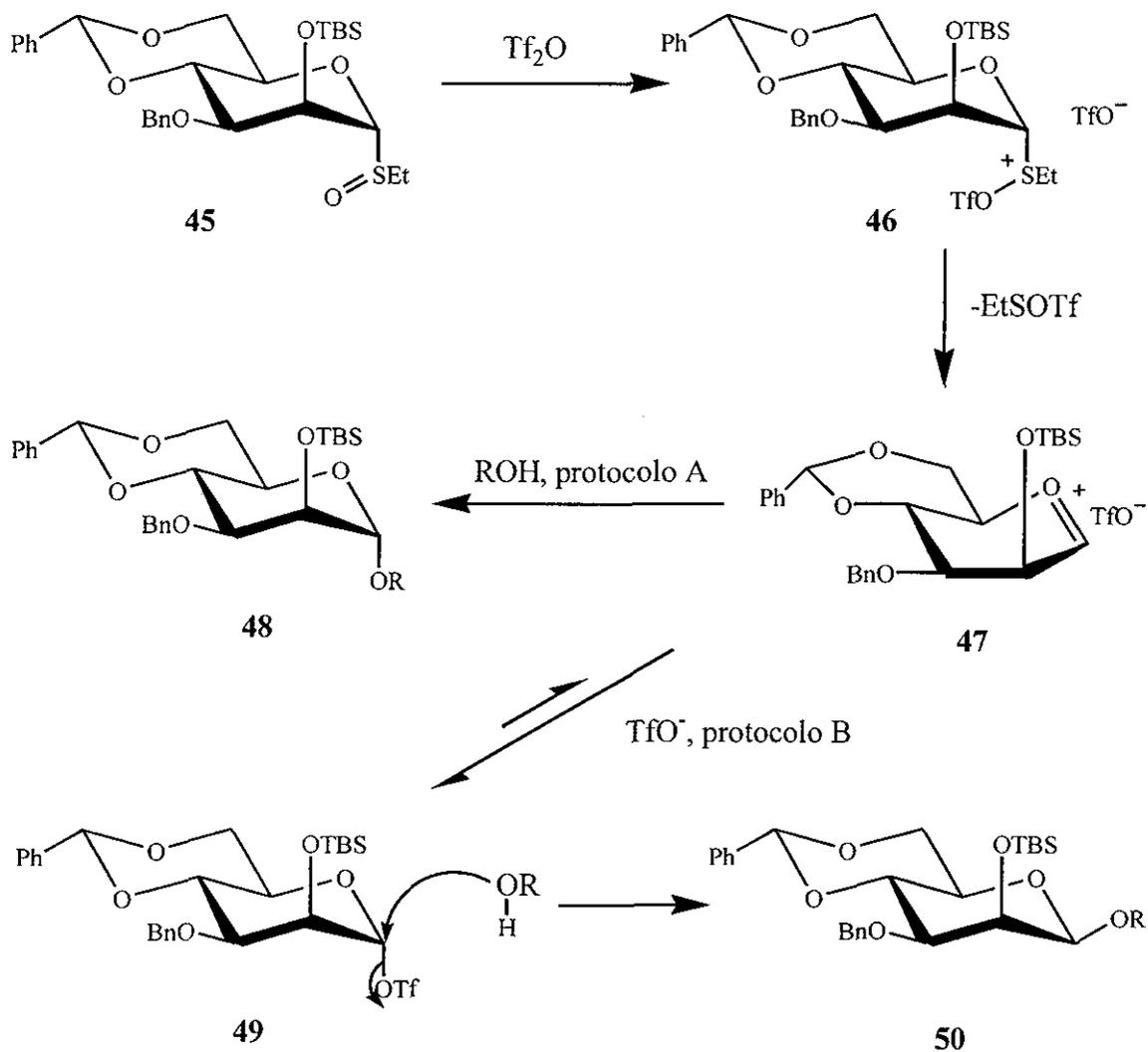
Esquema 17

El grupo de Kahne nunca aplicó su metodología en la serie de la manosa y tampoco hizo uso de un sulfóxido conteniendo el grupo protector 4,6-benzilideno, fue así como en el grupo de Crich se descubrió que el uso de sulfóxidos protegidos en las posiciones *O4*, *O6* con un grupo benzilideno y con grupos no participantes en *O2* y *O3* provee manosidos- β de una manera directa y con altos rendimientos. Se encontró que la reacción fue muy selectiva cuando el Tf_2O se adiciona dentro de una solución del sulfóxido y DTBMP como base en diclorometano a -78°C , seguida por la adición del aceptor; también se observó que la selectividad se ve afectada por alguna modificación en el orden de adición y en algunos caso, solo α -selectiva. Algunos ejemplos se muestran a continuación (Esquema 18).⁹⁷



Esquema 18

Crich y Sun propusieron la hipótesis de que la dependencia de la selectividad en el orden de adición y del disolvente puede ser mejor explicada por el siguiente mecanismo (Esquema 19).



A: Premezcla del donador glicosilico y el aceptor con DTBMP, posteriormente la adición del Tf_2O en Et_2O a -78°C .

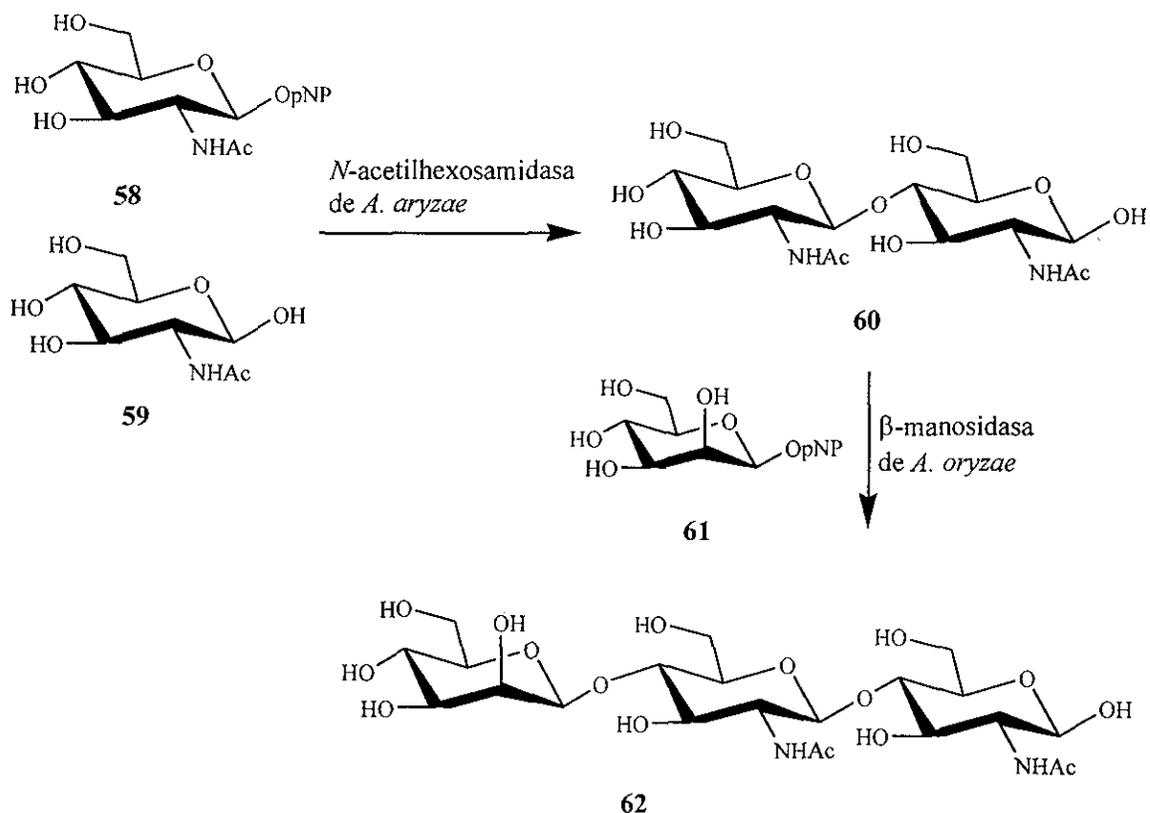
B: La adición del Tf_2O a el donador glicosilico y DTBMP en Et_2O a -78°C , posteriormente la adición del aceptor

Esquema 19

En esta hipótesis el sulfóxido sufre una sulfonylación por el Ti_2O para dar un ion sulfonio **46** el cual inmediatamente se colapsa a un par iónico oxacarbenio ion/triflato **47**; en ausencia de un nucleófilo externo, e.g. bajo las condiciones del protocolo A, este par iónico se recombina para dar un manosil triflato- α , la subsecuente adición del aceptor mediante un desplazamiento vía $\text{S}_{\text{N}}2$ genera el manósido- β **50**. Cuando la activación toma lugar en presencia del aceptor, el par iónico se atrapa axialmente obteniéndose el manósido- α **48**. La dependencia del disolvente es una función de la capacidad del mismo para ajustar el equilibrio covalente del par iónico (triflato/ion), observándose que el éter soporta mejor el par iónico propiciando que ocurra una mayor proporción del proceso $\text{S}_{\text{N}}1$ y reduciendo la selectividad- β (Esquema 19).⁹⁸

1.3.5 Métodos enzimáticos

Crout *et al.* desarrollaron un método utilizando una manosidasa- β semipurificada de *Aspergillus oryzae* para transferir una unidad β -manosilo del *p*-nitrofenil- β -manopiranosido **54**⁶³ a el disacárido **53**;⁹⁹ la transferencia ocurre específicamente en el hidroxilo de la posición 4 del monómero no reductor de **53** para dar el núcleo trisacárido **55** de las glicoproteínas unidas por nitrógeno. El disacárido (aceptor) **53** se preparó por el acoplamiento de *p*-nitrofenil 2-acetamido-2-deoxi- β -glucopiranosido **51** con *N*-acetilglucosamina **52** usando β -*N*-acetilhexosamidasa semipurificada del mismo bacilo (Esquema 20).¹⁰⁰ De esta manera se realizó la construcción del núcleo disacárido en dos pasos catalizados enzimáticamente de los monosacáridos obtenidos fácil y eficazmente.



Esquema 20

1.4 CONCLUSIONES

Cada una de las aproximaciones discutidas anteriormente tienen algunas ventajas y limitaciones en la producción de enlaces manopiranosídicos- β ; no obstante, el método desarrollado en este laboratorio ofrece mayores ventajas, por lo tanto, uno de los objetivos de esta tesis es demostrar la aplicabilidad de la manosilación- β desarrollada por Crich durante la síntesis de un glicolípido de origen y relevancia biológica. Con este propósito se seleccionó el compuesto llamado lípido diacil-manosileritritol-A (MEL-A) (Figura 7), este compuesto presenta un enlace glucosídico- β y representa un verdadero desafío para la metodología planteada.

CAPITULO 2

2.1 La importancia biológica del MEL-A

Los lípidos diacil-manosileritritol, MEL A-C son una clase prominente de biosurfactantes¹⁰¹ producidos en alto rendimiento por la levadura *Candida antártica* T-34 cuando crece en aceite de soya,¹⁰² los cuales poseen atractivas propiedades (e.g. fácil producción, baja toxicidad, biodegradabilidad, actividad biológica) comparados con la mayoría de los surfactantes sintéticos.

Los surfactantes son moléculas anfipáticas con partes hidrofílicas e hidrofóbicas (generalmente hidrocarbonada) que se particionan preferencialmente en la interfase entre fases de fluidos con diferentes grados de polaridad y enlaces de hidrógeno tales como mezclas de aceite/agua o aire/agua. Tales propiedades son capaces de reducir la tensión superficial e interfacial y formar microemulsión donde los hidrocarburos puedan solubilizarse en agua o donde el agua pueda solubilizarse en hidrocarburos. Dichas características confieren excelente detergencia, emulsificación, espuma y dispersión, lo cual hace que los surfactantes sean de las sustancias químicas más versátiles.^{103, 104}

En 1997 los mercados mundiales de surfactantes generaban alrededor de \$9.4 billones de dólares por año, y para principios de este siglo su demanda se incremento en un 35%. Casi todos los surfactantes que están actualmente en uso son químicamente derivados del petróleo; sin embargo, el interés en surfactantes microbianos se ha incrementado en los últimos años debido a su diversidad, a la posibilidad de su producción a través de la fermentación, su naturaleza amigable con el medio ambiente y sus aplicaciones potenciales para la protección ambiental, además de que pueden usarse en la recuperación de petróleo crudo, cuidado de la salud y en las industrias procesadoras de alimentos.^{105-110,}

Los biosurfactantes son un grupo estructuralmente diverso de moléculas de superficie activa sintetizadas por microorganismos, dichas moléculas reducen las tensiones superficiales e interfaciales en soluciones acuosas y mezclas de hidrocarburos, esta propiedad los hace candidatos potenciales para incrementar la recuperación de petróleo¹¹¹⁻¹¹³ y los procesos de desemeulsificación.¹¹⁴ Los biosurfactantes tienen varias ventajas sobre los surfactantes químicos, tales como baja toxicidad; alta biodegradabilidad;¹¹⁵ mejor compatibilidad con el medio ambiente;¹¹⁶ más alta formación de espuma;¹¹⁷ alta selectividad y actividad específica a temperaturas extremas, pH, y salinidad;^{110,118} y la capacidad de ser sintetizados de fuentes renovables.

Por otro lado, se sabe que los melanomas malignos son tumores que responden muy pobremente a los tratamientos con agentes quimioterapéuticos y recientemente se reportó que estos glicolípidos extracelulares manosileritritol (MELs), inhiben marcadamente el crecimiento de células melanoma B16 de ratón; también se encontró que estos lípidos son potentes inductores de apoptosis y diferenciación celular, induciendo significativa actividad de la tirosinasa e incremento en la producción de melanina;¹¹⁹ por otro lado se encontró que inhiben el crecimiento de células HL60 que provocan la leucemia humana.¹²⁰ Estos hallazgos pueden proveer las bases para el uso de glicolípidos extracelulares como nuevos agentes terapéuticos extracelulares en el tratamiento de melanoma.

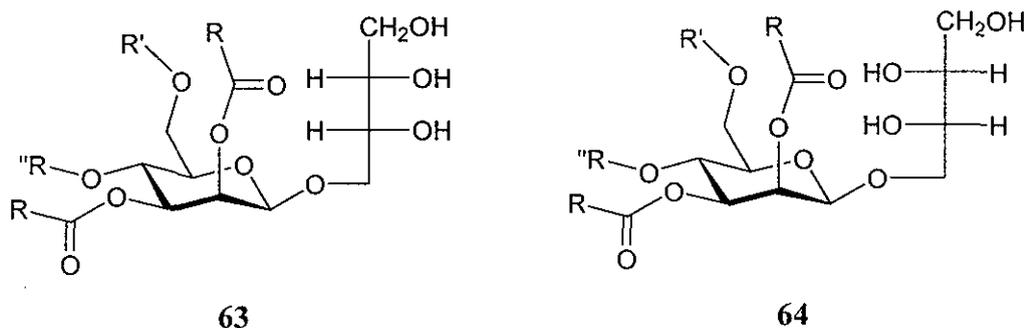
Adicionalmente, estos glicolípidos han recibido mucha atención como materiales de conducción para el transporte de fármacos, microcápsulas y células artificiales, debido al efecto desestabilizante en los liposomas. También se sabe que estos compuestos desempeñan funciones vitales en las biomembranas, por ejemplo, reconocimiento celular, histocompatibilidad, antigenicidad, y son de particular interés en el estudio de los procesos de reconocimiento de superficies.

Finalmente, han mostrado formar vesículas gigantes y unirse herméticamente a la unión de la manosa-proteína concanavalina A.¹²¹

2.2 Síntesis y estructura de la molécula seleccionada

Hasta ahora solo ha sido reportada la biosíntesis de estos glicolípidos, los cuales se aíslan en buen porcentaje de la levadura *Candida* y del hongo *Ustilago sp.*

Una combinación de procesos de degradación y estudios espectroscópicos han mostrado que los lípidos manosileritritol (**MEL A, B, C**) consisten estructuralmente de un glicósido β -manosilo unido a través del grupo hidroxilo primario con el *meso*-eritritol, los tres grupos restantes hidroxilo de la parte del eritritol están libres; mientras que los tres derivados (MELs) están acilados en las posiciones 2 y 3 del azúcar manosa con una mezcla de cadenas de ácidos hidrocarbonados de C8-C14. Los glicolípidos **A, B, C** se diferencian por el grado de acetilación en las posiciones 4 y 6 del anillo de la manosa, siendo **MEL-A** el diacetato, y tanto **B** como **C** siendo los dos posibles monoacetatos.



MEL A: $R = C_nH_{n+1}$ ($n = 7-13$), $R' = R'' = \text{Ac}$
MEL B: $R = C_nH_{n+1}$ ($n = 7-13$), $R' = \text{Ac}$, $R'' = \text{H}$
MEL C: $R = C_nH_{n+1}$ ($n = 7-13$), $R' = \text{H}$, $R'' = \text{Ac}$

Figura 7

Por otro lado, en la reacción de glicosilación del *meso*-eritritol en uno de los dos grupos hidroxilo primarios (enantiotópicos) se producen dos diastereómeros **63** y **64**; la estructura de estos compuestos engendra la duda de cual de los dos podría ser el compuesto de origen natural, ya que en el reporte original los MEL fueron dibujados con la configuración de 1 [4-*O*-(β-D-manopiranosilo) D-eritritol o 1-*O*-(β-D-manopiranoilo) L-eritritol] mientras que en un reporte más reciente¹²¹ se muestra el diastereómero 2 [4-*O*-(β-D-manopiranosilo) L-eritritol o 1-*O*-(β-D-manopiranoilo) D-eritritol].

La configuración de la parte del eritritol fue asignada basándose en la reacción de desacilación de una mezcla de MEL-A, B y C que produce a un β-D-manosileritritol libre, cuyo punto de fusión (159-161 °C) y rotación específica (36.5°, c 1, H₂O) son los mismos del compuesto obtenido por saponificación del MEL B7, el cual es un glicolípido con menor grado de acetilación, que fue aislado por el mismo grupo.¹²² La configuración de este material se asignó¹²² por comparación del punto de fusión y rotación específica del material desacilado con la sustancia auténtica.^{123, 124}

Posteriormente, fueron aislados dos manosileritritoles parcialmente acilados, la schizonelina A y B, y se les asignó la configuración 4-*O*-(β-D-manopiranosilo) D-eritritol,¹²⁵ de nuevo por comparación del punto de fusión y rotación específica del material desacilado con los valores de la literatura. El 4-*O*-(β-D-manopiranosilo) D-eritritol (p.f = 160-162 °C, [α]_D -38°, c 1, H₂O) se aisló originalmente de cultivos del hongo *Ustilago sp.* por Boothroyd y colaboradores, su configuración se asignó primeramente por experimentos de marcaje isotópico,¹²⁶ posteriormente por las reglas básicas basadas en rotaciones específicas;¹²⁷ finalmente por la preparación de una muestra auténtica por degradación del 6-*O*-(β-D-manopiranosilo) D-glucosa.¹²⁴ Subsecuentemente se aisló de *Candida sp.* KSM-1529 un manosilo eritritol libre, y se asumió que era el mismo compuesto aislado de *Ustilago*, aunque no se dieron datos de comparación de p.f. y rotación específica.¹²⁸ La configuración de todos los MEL recae por lo tanto en la comparación de estas dos propiedades físicas con las reportadas en la literatura para la muestra auténtica de 4-*O*-(β-D-manopiranosilo) D-eritritol; la estrecha concordancia entre los p.f. y las rotaciones específicas del manosil eritritol obtenido por

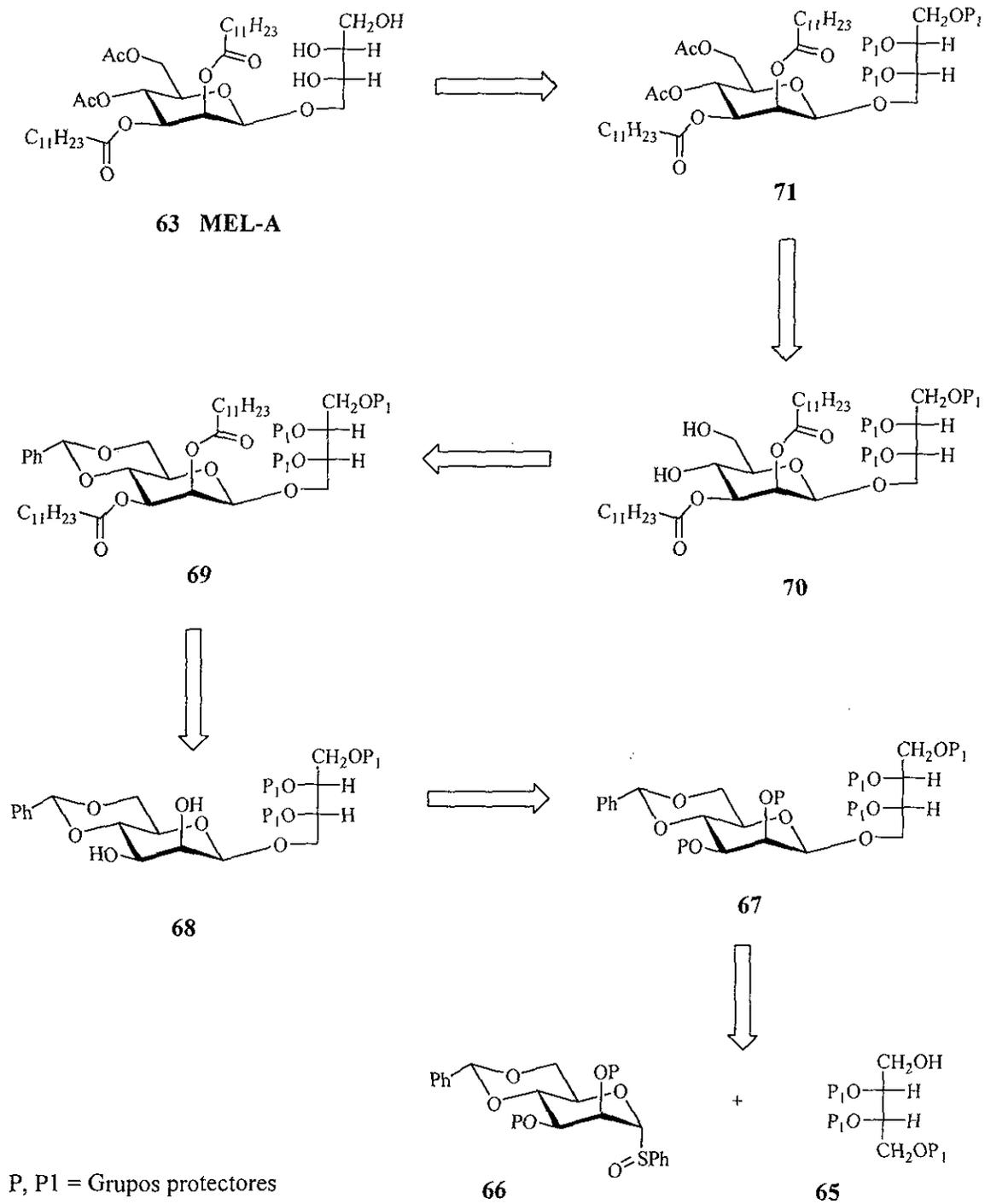
la saponificación de los MEL y el 4-*O*-(β -D-manopiranosilo) D-eritritol auténtico genera una alta probabilidad de que los MEL se asignaron correctamente como el diastereómero **63**. No obstante, la ausencia de los datos correspondientes del compuesto diastereomérico desacilado para comparación, y el obvio potencial farmacéutico de estas moléculas, indican que es necesario un estudio mas detallado.

De esta manera, decidimos realizar la síntesis total utilizando uno u otro de los protocolos desarrollados en este laboratorio para la síntesis directa de manosidos- β .^{97d, 129}

2.3 SÍNTESIS DE MEL-A PURO

2.3.1 Análisis retrosintético

La síntesis se planeó de acuerdo con la desconexión descrita en el esquema **21**, se propuso la formación de la molécula en estudio, la cual se conforma básicamente de dos partes, la del azúcar y la del eritritol, las cuales están unidas por un enlace manosídico de tipo β . La formación de este enlace es crucial dentro del esquema sintético, y se anticipó que este paso se podría resolver utilizando la metodología desarrollada en este laboratorio, que describe el acoplamiento del aceptor **65** y el donador **66** haciendo uso de protocolos secuenciales de protección y desprotección.



Esquema 21

2.3.2 SÍNTESIS DEL DONADOR GLICOSÍDICO.

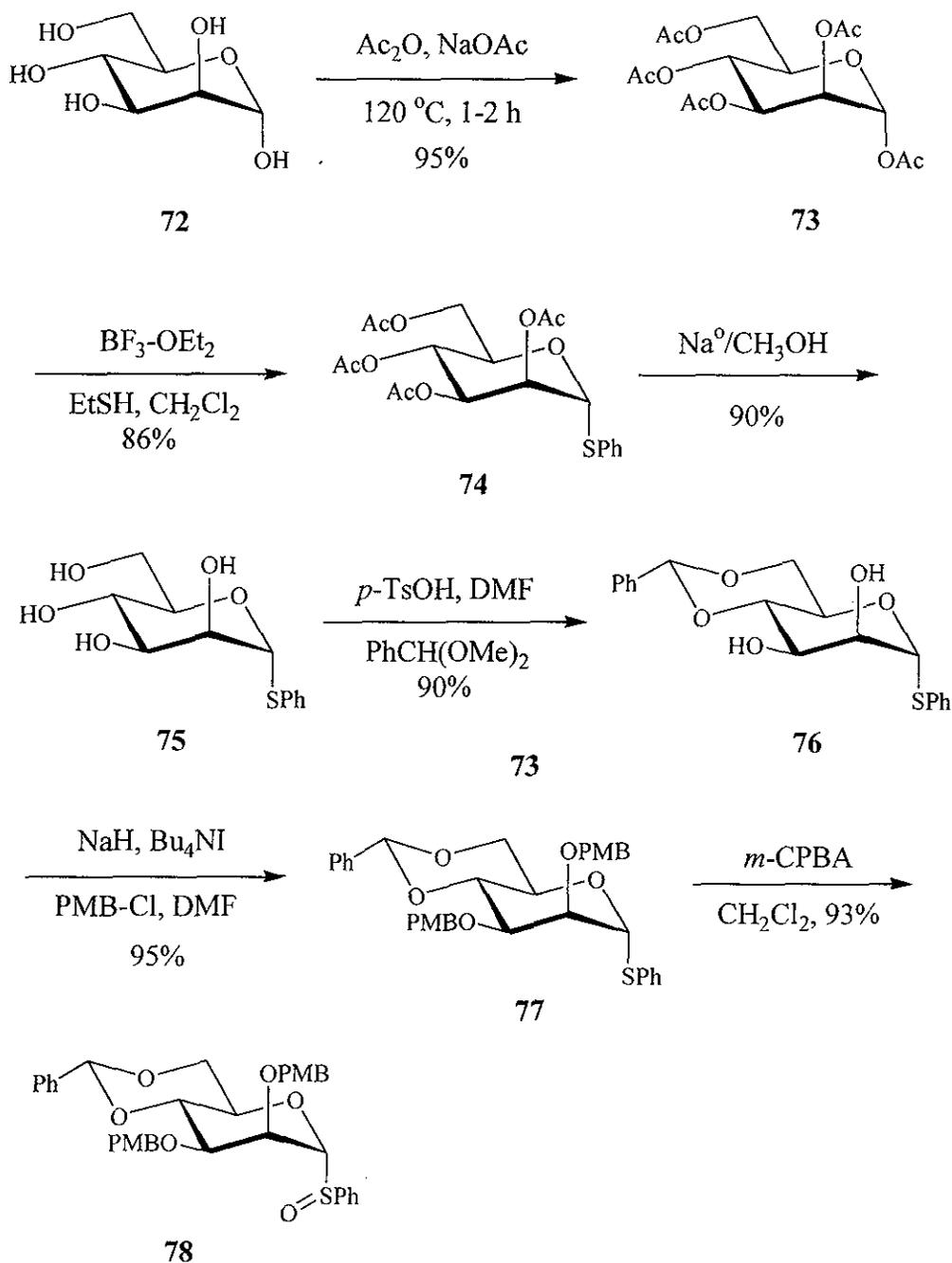
La síntesis del donador glicosídico **66** (Esquema **22**) se inició a partir de la D-manosa **72** (comercialmente disponible)¹³⁰ la cual se trató con anhídrido acético y acetato de sodio a una temperatura de 120 °C por espacio de 1-2 h para generar el pentacetato **73** con un 95 % de rendimiento, presumiblemente como el isómero- α . Después de remover el disolvente, el crudo se secó al alto vacío por espacio de 1-2 h, se trató con etanotiol y trifluoro etearato de boro en diclorometano seco por espacio de 5 h. La recristalización de hexano-acetato de etilo produce el compuesto **74** con un 85 % en rendimiento.

El tetracetato se sometió a un proceso de desacetilación usando sodio metálico en metanol para dar **75** con un 90% en rendimiento. Debido a la dificultad para la purificación de este compuesto altamente polar, se utilizó sin previa purificación en el siguiente paso. Después de la neutralización con Dowex-50

El acetal cíclico **76** se obtuvo haciendo reaccionar el dimetilacetal del benzaldehído con *p*-TsOH·H₂O y el tetrol **75** en DMF; la regioselectividad en esta reacción se dirige por la condensación inicial con el hidroxilo primario C6 (mas reactivo), y la subsecuente reacción intramolecular por parte del hidroxilo C4 para dar el anillo de 6 miembros que es termodinámicamente mas favorecido.

El siguiente paso de reacción fue la protección de los grupos hidroxilo de las posiciones C2 y C3 haciendo reaccionar el diol con hidruro de sodio, yoduro de tetrabutilamonio y cloruro de *p*-metoxibencilo en dimetil formamida, obteniéndose así el donador **77** como un jarabe de color amarillo con un 95% de rendimiento. El grupo PMB se escogió como un grupo protector adecuado, no participante para los oxígenos O2 y O3 del intermediario sulfóxido, subsecuentemente dicho grupo podría removerse selectiva y ortogonalmente para poder realizar la reacción de acilación e instalar las cadenas alquílicas requeridas en la molécula final.

El tratamiento del tioglicósido completamente protegido **77** con ácido *meta*-cloroperbenzoico en CH_2Cl_2 a una temperatura de $-75\text{ }^\circ\text{C}$ generó el sulfóxido **78** (donador glicosídico) con un 93 % de rendimiento.

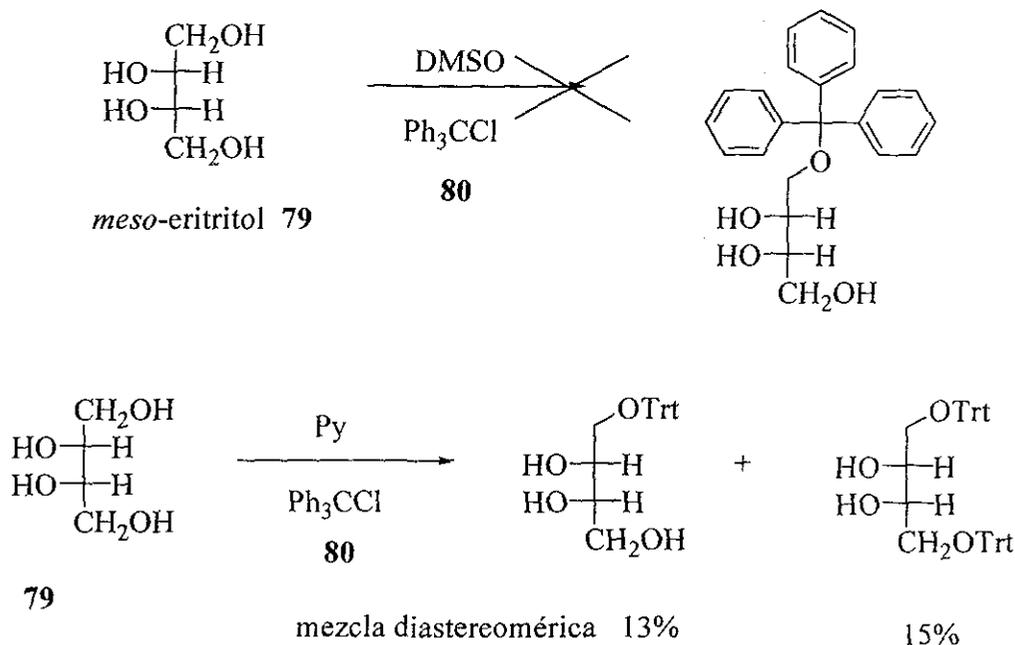


Esquema 22

2.3.3 SÍNTESIS DEL ACEPTOR.

La atención se tornó ahora en la síntesis del aceptor, para esto decidimos iniciar con el *meso*-eritritol **79** comercialmente disponible, en el cual se tendrían que proteger tres de los grupos hidroxilo de tal manera que uno de los OH terminales quedara libre para poder realizar la reacción de acoplamiento.

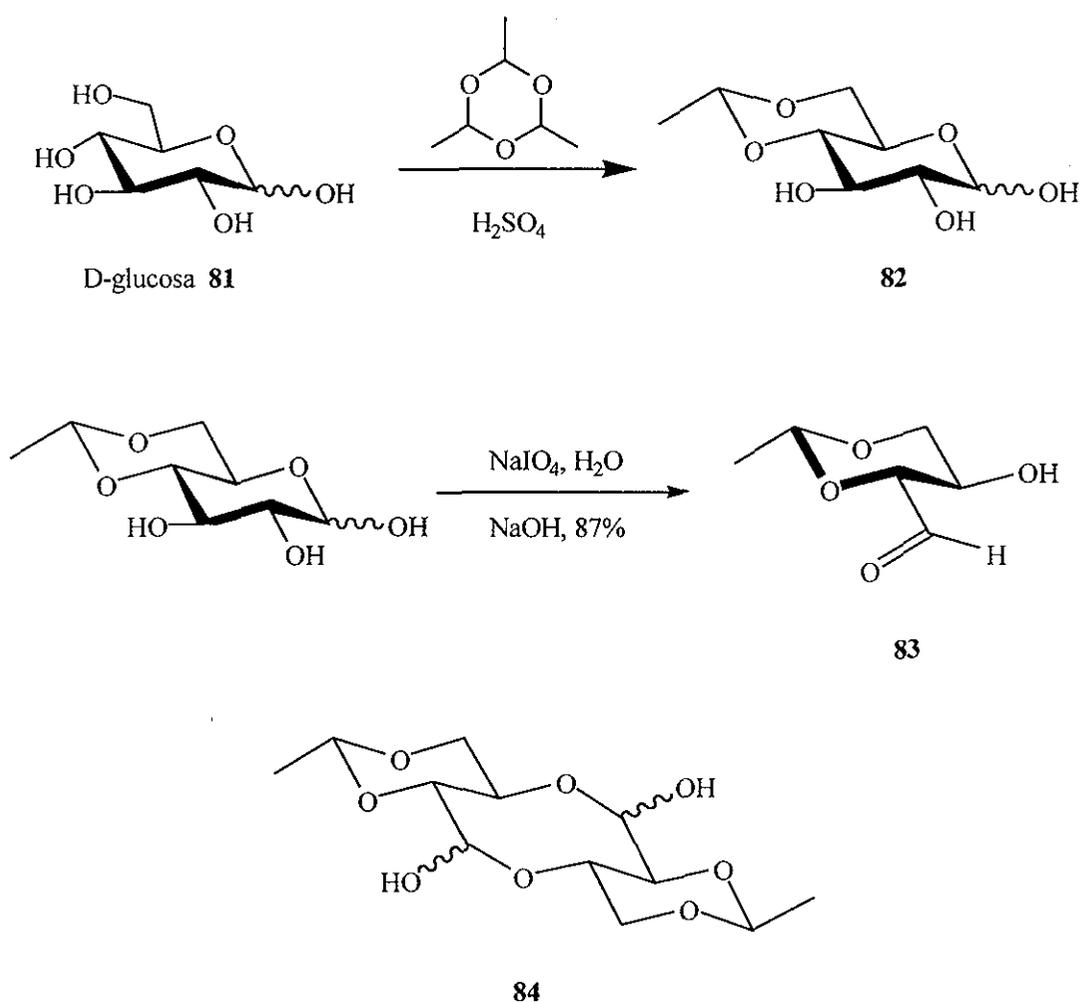
La estrategia se planteó tratando de proteger uno de los dos grupos hidroxilos terminales haciendo reaccionar el compuesto **79** con el cloruro de trifenilmetilo **80** en DMF por espacio de tres horas; sin embargo, esta reacción no procedió; por lo que se decidió cambiar el disolvente y se utilizó piridina bajo las mismas condiciones, obteniéndose dos compuestos en bajo rendimiento, el producto diprotegido en 15% en rendimiento y el monoprotegido deseado en 13%, sin embargo, este último como una mezcla racémica (Esquema **23**). Este resultado echó por debajo la estrategia planteada en el esquema **21**.



Esquema **23**

En vista del problema anterior, decidimos optar por una secuencia alternativa de síntesis para poder obtener el aceptor deseado; fue así como la D-glucosa **81** se agitó con paraldehído y ácido sulfúrico durante 24 horas generando la 4,6-*O*-etiliden-D-glucosa **82** como un sólido blanco con un 40% de rendimiento.¹³¹

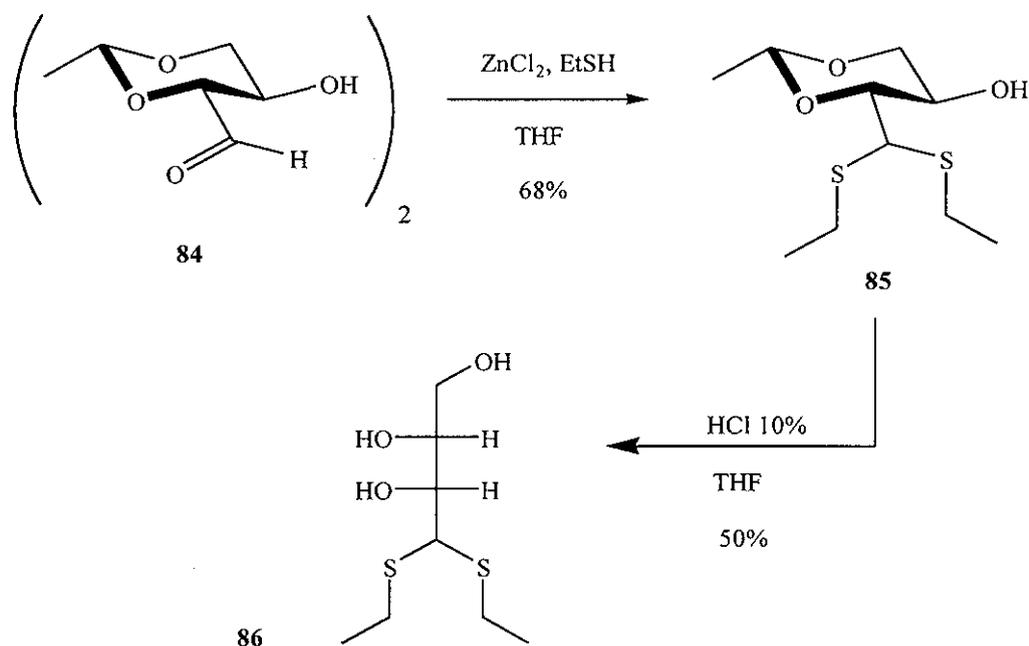
El siguiente paso de reacción consistió en la oxidación de **82** con peryodato de sodio, hidróxido de sodio y agua a temperatura ambiente obteniéndose de esta manera la 2,4-*O*-etiliden-D-eritrosa **83** con un 87% de rendimiento (Esquema 24).



Esquema 24

Este compuesto ofrece por si mismo un componente carbonílico y tiene la configuración correcta requerida en la porción del eritritol. Aunque el espectro de infrarrojo no muestra absorción del grupo carbonilo y además la RMN de protón es muy compleja y difícil de interpretar, el producto obtenido se ajusta al reportado por Schaffer¹³², el cual indica que el aldehído **83** existe como un dímero **84** así como de oligómeros más grandes.

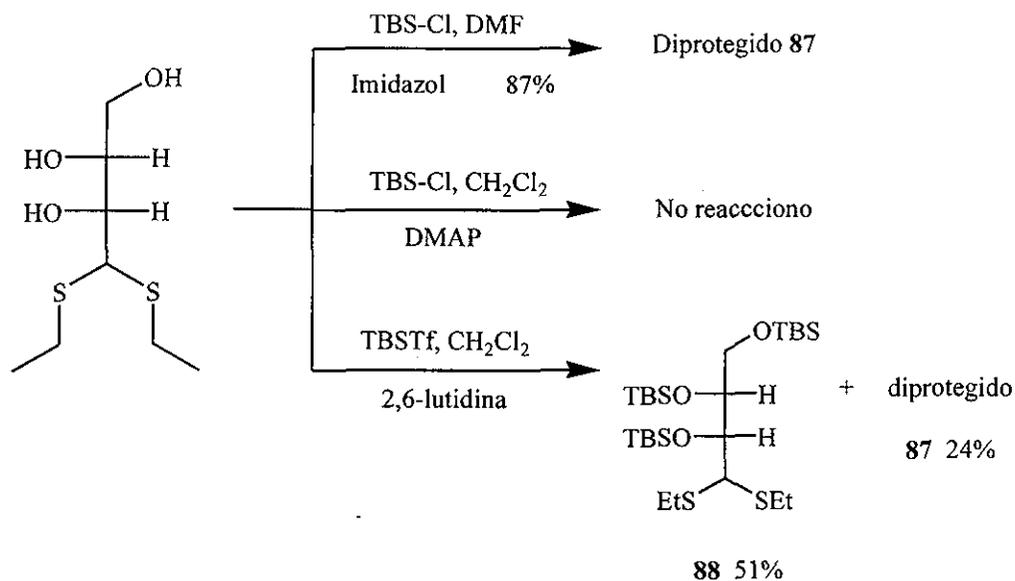
Considerando que **84** debe estar en equilibrio con el monómero, la protección del aldehído se llevó a cabo usando 4.0 eq. de tioetanol y 1.1 eq. de cloruro de zinc en THF a 0 °C bajo una atmósfera de argón para dar el ditioacetal **85** con un 85% de rendimiento.



Esquema 25

Teniendo a la mano el compuesto **85**, este se sometió bajo condiciones de desprotección selectiva del acetal utilizando ácido clorhídrico al 10% en THF por un periodo de 24 horas a temperatura ambiente (Esquema **25**). El producto de reacción se purificó por cromatografía en columna y se observó que el rendimiento de la reacción disminuía considerablemente, ya que solo se obtuvo un 50% del triol **86** como un líquido de color amarillo; entonces se decidió usar el crudo de reacción para la siguiente transformación.

Consecuentemente la secuencia lógica a seguir fue la protección de los tres grupos hidroxilo, utilizando el método convencional que utiliza 4.0 equivalentes cloruro de *tert*-butilsilano e imidazol en DMF, se obtuvo un compuesto cuyo análisis espectroscópico de RMN de protón muestra la presencia de 46 protones y la espectrometría de masas presenta en ion molecular en m/z 454, lo que sugiere la presencia de solo dos grupos TBS protegiendo los hidroxilos en la molécula, sin indicar la ubicación exacta de estos grupos lo que sugirió la presencia de varios isómeros estructurales, que para nuestros fines no fueron de gran utilidad. El comportamiento anormal de esta reacción aparentemente trivial, se razona fácilmente si se toma en cuenta el gran volumen que tiene el grupo protector de tal manera que bajo estas condiciones de reacción y debido al gran impedimento estérico presente después de efectuarse la protección de dos de los grupos OH la reacción se detiene y por consiguiente se hidrolizo el agente protector dando como resultado la obtención en buen rendimiento del producto diprotegido. Con el afán de resolver el problema anterior, se cambiaron las condiciones de reacción y se empleó el cloruro de *tert*-butilsilano pero ahora como disolvente se uso diclorometano y 4-dimetilaminopiridina como catalizador. Desafortunadamente no se observó la formación de algún producto, recuperándose la materia prima. Tomando en cuenta que el cloruro podría ser poco reactivo se intentó nuevamente la protección con el triflato de *tert*-butilsilano (obtenido a partir de TBS-Cl y ácido trifluorometansulfónico), usando nuevamente CH_2Cl_2 como disolvente y 2,6-lutidina como base, de esta forma se generaron dos compuestos, el diprotegido 24% de rendimiento y el triprotegido deseado en un 51% de rendimiento ambos como aceites incoloros (Esquema **26**).



Esquema 26

La hidrólisis del ditionoacetal **88** con nitrato cérico amoniacal en acetona-agua, así como con *N*-bromosuccinimida en metanol-acetonitrilo resultaron infructuosos. Por el contrario cuando se usaron 2.0 equivalentes de cloruro de mercurio y 2.0 equivalentes de óxido de mercurio en acetonitrilo acuoso a temperatura ambiente se produjo el aldehído **89** con un 91% de rendimiento; al mismo tiempo, se probó un sistema con 2.0 eq. de óxido de mercurio y 2.0 eq. de eterato de trifluoruro de boro (Esquema 27), cuyo producto (92% de rendimiento) se comparo por CCF con el obtenido en la reacción anterior y se observó que los r.f. coincidían. Sabiendo que con esta simple comparación no se podía asegurar que fueran el mismo compuesto, el análisis de la RMN de protón de ambos productos demostró que las señales presentes eran idénticas.

2.3.4 REACCIÓN DE ACOPLAMIENTO. SÍNTESIS DEL ENLACE GLICOSÍDICO- β

Como se mencionó anteriormente, en nuestro laboratorio se han desarrollado métodos para la síntesis directa de manopiranosidos- β , los cuales proceden a través de triflatos α -manosilo generados *in situ* a partir de glicosil sulfóxidos o tioglicósidos con anhídrido triflico o bencensulfenil triflato, respectivamente.^{96-98, 133} La estéreo selectividad de estas reacciones es una función de los grupos protectores en el anillo de la manosa siendo el sistema 2,3-di-*O*-bencil-4,6-bencilideno altamente beta selectivo contrastando con el 2,3,4,6-tetra-*O*-bencilo, el cual muestra muy poca o nula selectividad.⁹⁶⁻⁹⁸ Este efecto se interpreta en términos de la disponibilidad del grupo protector para estabilizar el intermediario triflato α -manosilo con respecto al correspondiente par iónico. En efecto, en la terminología de Fraser-Reids,¹³⁴ el sistema 4,6-bencilideno desarma al triflato covalente para colapsar al par iónico; este razonamiento ha sido también soportado por cálculos computacionales en una serie de glicósidos glucopiranosil- pentenilo relacionados.¹³⁵ Así, el sistema protegido 4,6-bencilideno, el triflato α -manosilo reacciona predominantemente vía un desplazamiento parecido a una reacción del tipo S_N2 (Se refiere expresamente a las manosilaciones β -selectivas vía un proceso parecido a una S_N2 , mas que una S_N2 formal, por lo tanto no se excluye la posibilidad de que las reacciones de hecho proceden vía un mecanismo cinético del par iónico), mientras que en el sistema tetrabencilado el par iónico es más accesible, lo cual conduce a que compita un proceso del tipo S_N1 y la pérdida asociada de estéreo selectividad.

También se sabe que el bencensulfenil triflato es un reactivo superior para la activación de tioglicósidos, convirtiéndolos en glicosil triflatos altamente reactivos en cuestión de minutos a una temperatura de -78 °C;^{97a, b} éste también ha probado ser el reactivo de elección en la activación de glicosil xantatos en reacciones de acoplamiento, activándolos rápidamente a -40 °C.¹³⁶ En términos de reactividad, por lo tanto, el bencensulfenil triflato es claramente preferido sobre otros sistemas libres de metales para la activación de tioglicósidos tales como el triflato de dimetil(metilato)-sulfonio (DMTST),¹³⁷ el metilsulfenil triflato (MeSOTf),¹³⁸ el bencenselenil triflato (PhSeOTf)¹³⁹

y el perclorato de dicolidina (IDCP)¹⁴⁰ los cuales se usan típicamente a temperaturas significativamente altas y requieren tiempos muy largos de reacción; no obstante, este potente electrofilo no ha sido ampliamente adoptado en la química de glicosilación, muy probablemente, por la necesidad de preparar el bencensulfenil triflato *in situ* a partir de cloruro de bencensulfenilo y triflato de plata, lo cual representa un problema ya que dichos reactivos son de difícil manipulación, aunado a esto el cloruro de bencensulfenilo no es comercialmente disponible, lo que limita su tiempo de almacenamiento además de su desagradable olor, mientras que el triflato de plata es sensible a la luz y al agua así como caro.

2.3.4.1 MÉTODO DEL TIOLICOSIDO. EVITANDO EL SULFOXIDO.

En el curso del trabajo en este laboratorio relacionado con el mecanismo de la interconversión sulfóxido/triflato, la naturaleza altamente electrofílica del triflato de fenilsulfenilo (PhSOTf) se hace aparente.^{97a} Este es el subproducto inmediato de la activación de fenil sulfóxidos con anhídrido triflico (Tf₂O). Sin embargo, experimentos de RMN ¹⁹F fallaron al observar su presencia después del tratamiento de glicosil sulfóxidos con Tf₂O. Consecuentemente la conclusión fue que el PhSOTf es un electrofilo extremadamente potente y se consume por si mismo al tiempo que activa los sulfóxidos, transformándolos en glicosil triflatos.

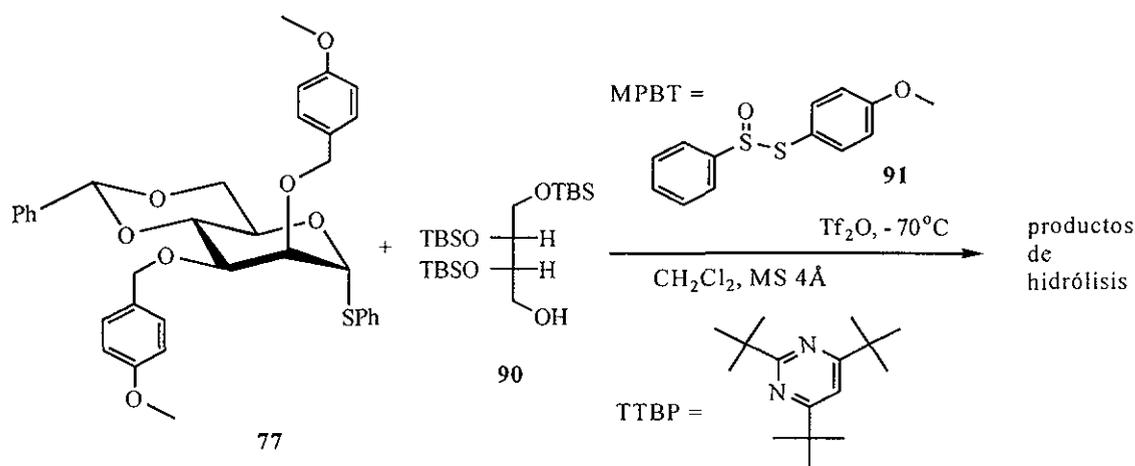
Esta hipótesis se confirmó por la conversión de un glicosil sulfóxido a un glicosil triflato con una cantidad estequiométrica de PhSOTf auténtico.^{97a}

Aunado a lo anterior se tiene el hecho de que en el protocolo del paso de oxidación para obtener el glicosil sulfóxido, se requiere un control cuidadoso en la estequiometría del agente oxidante, la temperatura y un continuo monitoreo por ccf.¹⁴¹⁻¹⁴³ Estos factores podrían ser particularmente problemáticos en la adaptación de este método en síntesis en fase sólida. Este posible obstáculo promovió una investigación que pudiera activar tioglicósidos.

Con este objetivo Crich y Smith¹⁴⁴ desarrollaron una manera más conveniente de preparar el triflato de bencensulfenilo (o su equivalente) teniendo en mente hacer que este reactivo sea disponible mas rápidamente.

Consecuentemente se desarrolló un método que combina el S-(4-metoxifenil) bencentiosulfinato (MPBT, **91**) (el cual se prepara rápidamente, además de que es cristalino y estable al almacenarlo) y anhídrido trifluorometansulfónico (comercialmente disponible). Este sistema esta libre de metales y convierte tioglicósidos a glicosil triflatos de una manera muy conveniente y en cuestión de minutos a una temperatura de $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Tratando de aplicar esta metodología en nuestro esquema sintético para resolver el problema de la glicosidación selectiva en beta, se procedió a realizar la reacción de acoplamiento; fue así como el tioglicósido **77** se activó con anhídrido triflico en diclorometano anhidro a $-75\text{ }^{\circ}\text{C}$ en presencia de TTPB, MPBT y mallas moleculares de 4 Å, seguido por la adición de 2.2 equivalentes molares del aceptor **90**; sin embargo, a pesar de que esta misma reacción se repitió dos veces, solo se lograron aislar productos de hidrólisis (Esquema **30**).

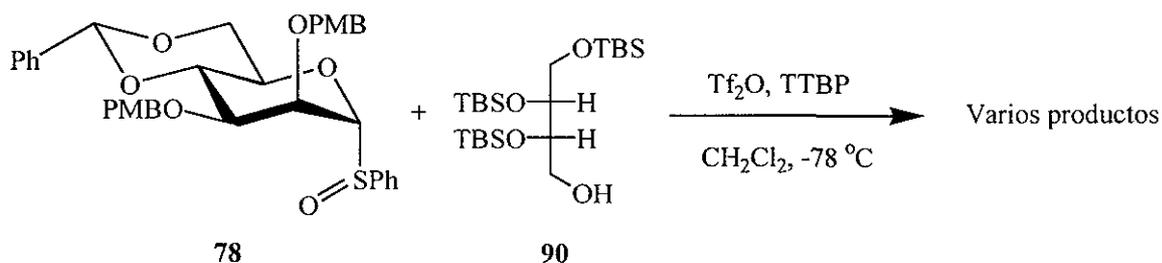


Esquema 30

2.3.4.2 MÉTODO DEL SULFÓXIDO

En vista de este resultado, decidimos atacar el problema con el método del sulfóxido, el cual utiliza sulfóxidos anoméricos como donadores glicosílicos; este método ha ganado gran popularidad desde que Kahne lo introdujo en 1989, ya que las condiciones de reacción son muy suaves y los rendimientos de los productos obtenidos son muy altos aun con alcoholes altamente impedidos.¹⁴¹ El método se ha aplicado exitosamente a una gran variedad de aceptores glicosílicos incluyendo acetamidas, fenoles,¹⁴¹ hidroxilaminas,¹⁴⁵ aminoácidos hidroxilados,¹⁴⁶ alcoholes terciarios,¹⁴⁷ y una amplia selección de carbohidratos;^{148, 149} la síntesis de oligosacáridos en fase sólida también ha sido realizada a través del uso de sulfóxidos glicosídicos (laboratorios de Kahne y Still)^{150, 151} y la formación de alcoximetil éteres no cíclicos *vía* los alcoximetil sulfóxidos también se ha demostrado.¹⁵² Otros grupos han aplicado esta estrategia en la síntesis de productos naturales complejos,^{153, 154} oligosacáridos,^{155, 160} y nucleósidos.¹⁶¹

En el punto crucial de esta síntesis el aceptor **90** fue acoplado al sulfóxido **78**, el cual se activó bajo condiciones de acoplamiento que involucran Tf_2O y TTPB en CH_2Cl_2 a $-75\text{ }^\circ C$. Después de agitar la mezcla de reacción durante una hora a esa misma temperatura y monitoreandola por ccf, solo se pudo observar la formación de numerosos productos que resultaron difíciles de separar por cromatografía en columna, de tal manera que no se logró identificar la formación del producto deseado (Esquema 31).

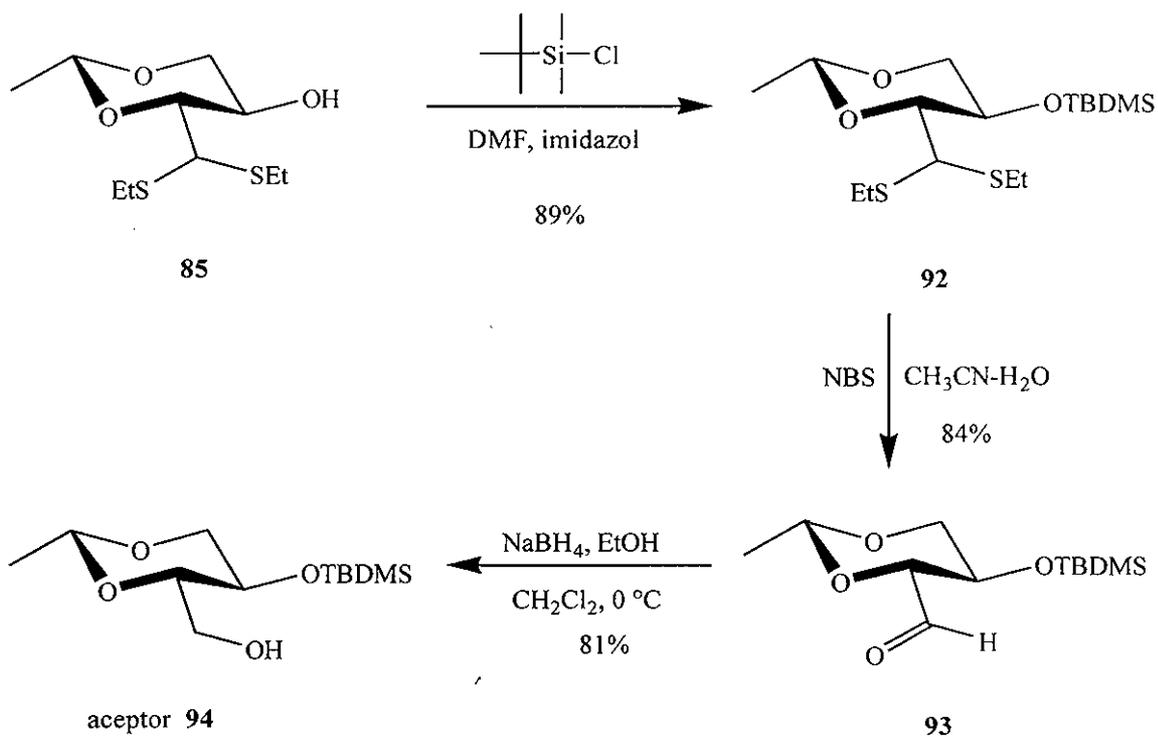


Esquema 31

2.3.5 RUTA ALTERNA PARA SINTETIZAR EL ACEPTOR

Después de los intentos fallidos descritos anteriormente para poder llevar a cabo con éxito el acoplamiento, concluimos que el alcohol **90** está demasiado impedido para poder llevar a cabo la reacción de acoplamiento, lo que nos llevó a planear una ruta alterna para la síntesis de un nuevo aceptor que pudiera tener la configuración requerida en la porción del *meso*-eritritol.

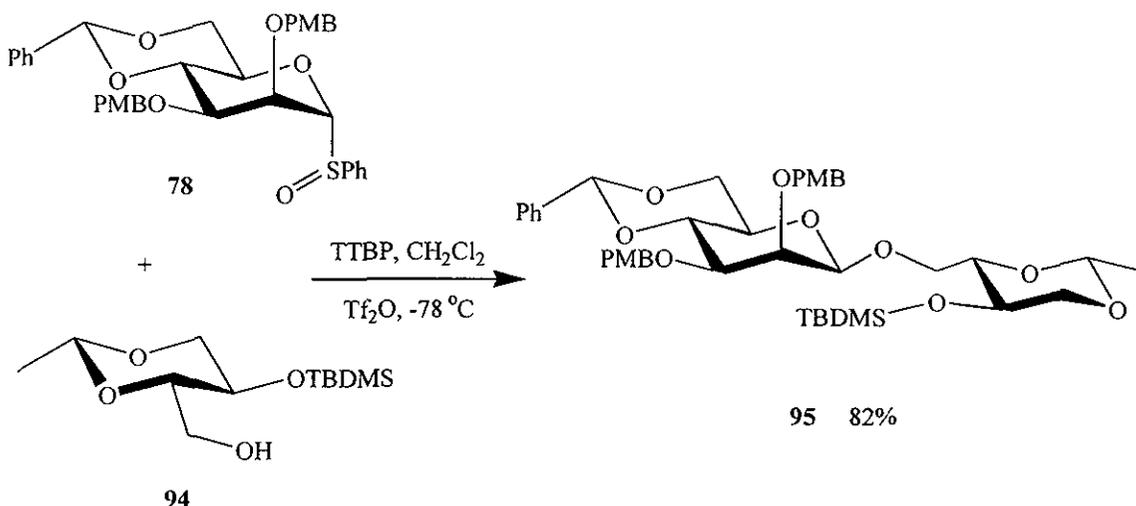
Nuestro estudio comenzó con la preparación estándar del ditioacetal **85**, previamente preparado en el esquema **24**, enseguida se trató con el cloruro de TBDMS en DMF para dar **92** con un 82% en rendimiento, enseguida se hidrolizó el tioacetal usando seis equivalentes de NBS en una mezcla de acetonitrilo-agua a $-15\text{ }^{\circ}\text{C}^{162}$ produciendo el aldehído **93** con un 84% de rendimiento. A través de este proceso no se observó cambio en la estereoquímica del C-2 y la RMN de protón demostró que **93** adopta una conformación de silla con todos los sustituyentes en posición ecuatorial; la constante de acoplamiento de H-2 con H-3 es de 9.5 Hz lo que identifica claramente un acoplamiento *trans* diaxial. El siguiente paso fue la reducción del aldehído, el cual se disolvió en CH_2Cl_2 , la posterior adición de borohidruro de sodio en MeOH a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ produce el alcohol (aceptor **94**) con un 81% de rendimiento (Esquema **32**).



Esquema 32

2.3.6 SÍNTESIS DEL DISACÁRIDO

De nueva cuenta tornamos nuestra atención en la reacción de acoplamiento entre el aceptor glicosílico **94** y el donador manosílico **78** utilizando el protocolo de Crich;¹⁶³ para este fin el alcohol **94** se adicionó a una mezcla fría de Tf_2O y TTPB ¹⁶⁴ en CH_2Cl_2 y con agitación constante, obteniéndose el disacárido **95** con un 82% de rendimiento como un solo isómero y como un aceite de color amarillo (Esquema 33).



Esquema 33

2.3.6.1 ASIGNACIÓN DE LA CONFIGURACIÓN DE 95

Tanto el rendimiento como la selectividad en este proceso resultaron ser completamente satisfactorios; sin embargo, la asignación de la configuración en el centro anomérico en manopiranosidos no es del todo sencilla. La expectación inicial donde se observaría una disparidad tanto en los desplazamientos químicos de los protones anoméricos o las constantes de acoplamiento entre H1 y H2 $J_{\text{H1-H2}}$ no se han aplicado a los manosidos α y β (Figura 8).

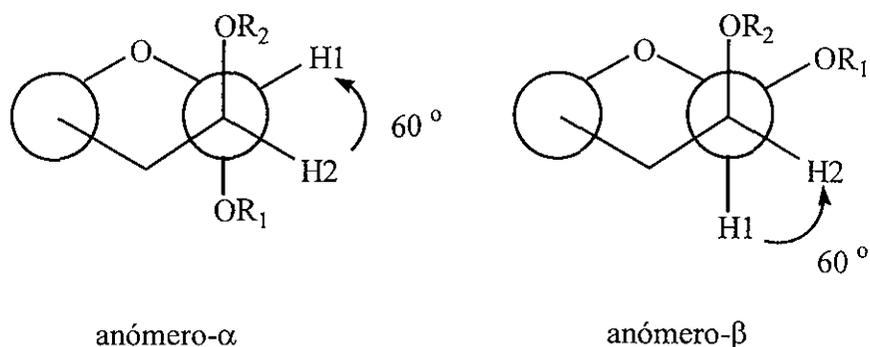


Figura 8

Sin embargo, la observación de las interacciones debidas a la relación diaxial del H1 y H3 y/o H5 en el espectro de nOe, son un diagnóstico útil para identificar β -manosidos (figura 9).

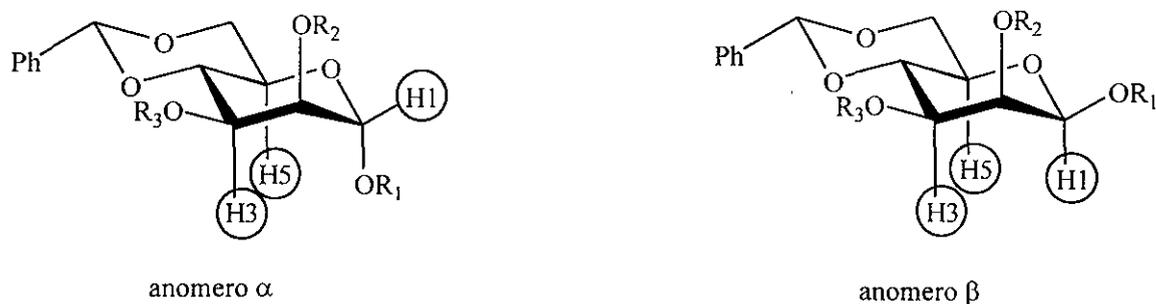


Figura 9. El origen del nOe para las interacciones de H1 con H3 y H5 en β -manosidos.

Se ha observado que el valor de la constante de acoplamiento entre H1 y C1 es alrededor de $J_{CH} = 160$ Hz e identifica el protón axial de un β -manósido; mientras que el protón ecuatorial de un α -manósido exhibe un valor 10 Hz mas alto, alrededor de $J_{CH} = 170$ Hz.

No obstante, para nuestra conveniencia, se ha notado a través de la observación empírica que, en la serie de los compuestos 4,6-bencilideno protegidos, los β -manosidos se reconocen convenientemente por una señal múltiple distintiva que aparece cerca de δ 3.3-3.4 ppm en el espectro de RMN- ^1H en CDCl_3 .¹⁶⁵ Esta señal se atribuye al H5 y se encuentra a campo alto comparada con la señal correspondiente en los α -manosidos, la cual se encuentra cerca de 3.6-3.9 ppm. Esta observación es de gran valor, ya que de manera rápida y concisa se puede confirmar la configuración del carbono anomérico, evitando la necesidad de obtener los espectros de nOe y ^{13}C .

Satisfactoriamente, la estereoquímica del producto **95** se asignó por el método estándar y la observación de los datos espectroscópicos de RMN ^1H , la cual mostró una señal múltiple a campo alto δ 3.40-3.28 ppm que confirmó la presencia del anómero β , por otro lado el espectro de ^{13}C mostró tres señales en la región anomérica en δ 102.1, 101.2, y 99.4 ppm con constantes de acoplamiento $J_{\text{CH}} = 162.4, 175.5$ y 153.7 Hz respectivamente; la primera constante es absolutamente típica para el carbono del acetal bencilideno, la segunda está asignada al carbón anomérico de la parte del *meso*-eritritol, y la tercera señal corresponde al carbono anomérico del manósido y es completamente constante con la estereoquímica β asignada del análisis del espectro de RMN ^1H .

2.3.7 DESPROTECCIÓN DE LOS GRUPOS PMB

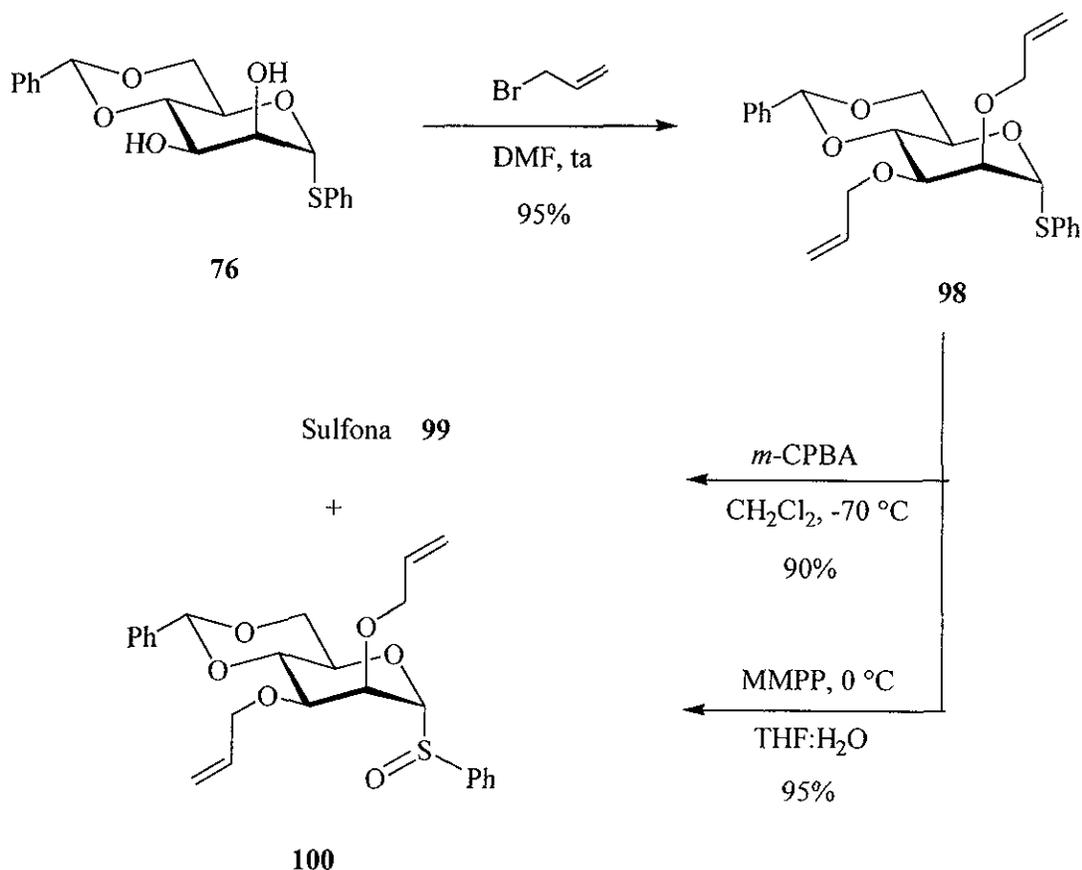
Nuestra atención se enfocó entonces en la desprotección selectiva de los grupos *p*-metoxibencilo en *O2* y *O3*, la cual se hizo tratando el compuesto **95** con 4.5 equivalentes de DDQ utilizando como disolvente una mezcla de $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-H}_2\text{O}$ y a una temperatura de 0°C , después de agitar por espacio de 2 h se observó por CCF la desaparición de la materia prima de partida y la generación de dos productos mayoritarios, que resultaron ser el diol **96** (37% de rendimiento) y como subproducto el acetal **97** en 40 % de rendimiento (Esquema **34**). A pesar de que esta reacción se repitió varias veces, no fue posible aumentar el rendimiento del compuesto deseado, ya que en todos los casos se obtuvo el subproducto en mayor rendimiento; este resultado nos condujo a probar otros métodos de desprotección del grupo PMB, como son el nitrato cérico amoniacal en acetonitrilo-agua, el cloruro de *tert*butilsilano y el yoduro de sodio en CH_3CN , paladio sobre carbono e hidrógeno en etanol, y ácido acético acuoso. Los dos primeros métodos resultaron en descomposición de la materia de partida, en el tercero no se observó reacción y en el último se hidrolizó el acetal en *O4-O6*.

El sulfuro **98** se oxidó cuidadosamente con 1.0 equivalente de *m*-CPBA a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ tratando de evitar la sobreoxidación que genera la sulfona, sin embargo, no se pudo evitar la formación en pequeñas cantidades de esta última, la cual no fue útil para nuestros propósitos; al mismo tiempo también se probó el monoperoxifalato de magnesio hexahidratado (1 equivalente) en una mezcla de tetrahidrofurano-agua como disolvente y a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ para obtener el compuesto **100** con un 95% de rendimiento y **99** en 2% de rendimiento (Esquema 35).

Acorde con todos los trabajos previos este sulfóxido α se obtuvo como un solo diastereómero, asignado con una configuración R_S por analogía con las estructuras cristalográficas previamente asignadas;¹⁶⁷ esta reacción es altamente estereoselectiva y el resultado topoquímico está dictado predominantemente por efectos estéricos en conjunto con la conformación impuesta en los tioglicósidos por el efecto *exo*-anomérico. Sin embargo, considerando el mecanismo de la manosilación β de Crich, en el cual el sulfóxido intermediario sirve simplemente como un precursor para la especie manosilante, el triflato α -manosilo, la configuración en el átomo de azufre no es de consecuencia química.

El sulfuro **98** se oxidó cuidadosamente con 1.0 equivalente de *m*-CPBA a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ tratando de evitar la sobreoxidación que genera la sulfona, sin embargo, no se pudo evitar la formación en pequeñas cantidades de esta última, la cual no fue útil para nuestros propósitos; al mismo tiempo también se probó el monoperoxifalato de magnesio hexahidratado (1 equivalente) en una mezcla de tetrahidrofurano-agua como disolvente y a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ para obtener el compuesto **100** con un 95% de rendimiento y **99** en 2% de rendimiento (Esquema 35).

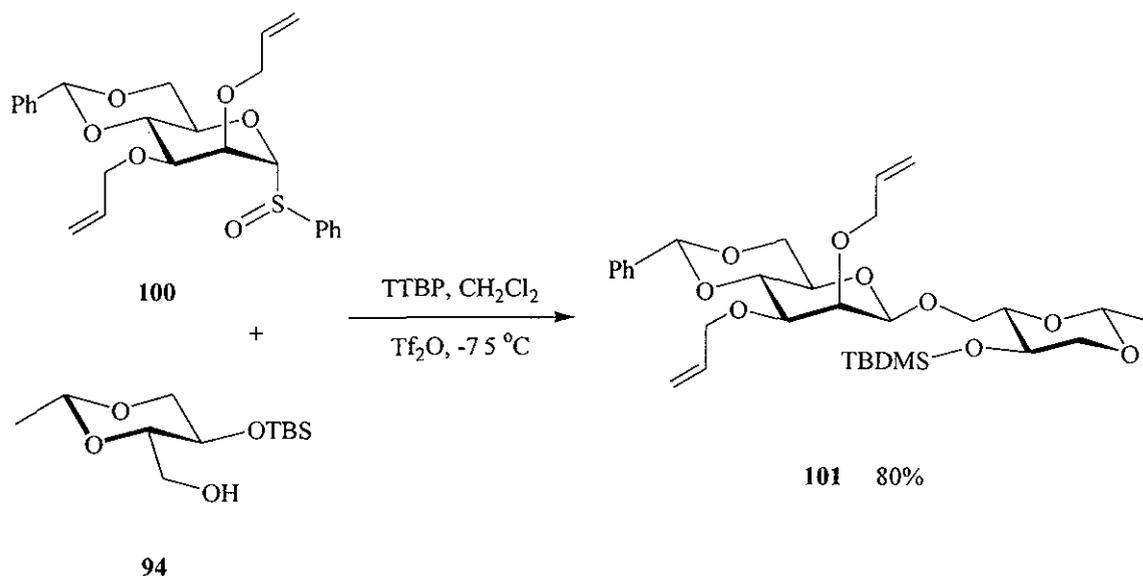
Acorde con todos los trabajos previos este sulfóxido α se obtuvo como un solo diastereómero, asignado con una configuración R_S por analogía con las estructuras cristalográficas previamente asignadas;¹⁶⁷ esta reacción es altamente estereoselectiva y el resultado topoquímico está dictado predominantemente por efectos estéricos en conjunto con la conformación impuesta en los tioglicósidos por el efecto *exo*-anomérico. Sin embargo, considerando el mecanismo de la manosilación β de Crich, en el cual el sulfóxido intermediario sirve simplemente como un precursor para la especie manosilante, el triflato α -manosilo, la configuración en el átomo de azufre no es de consecuencia química.



Esquema 35

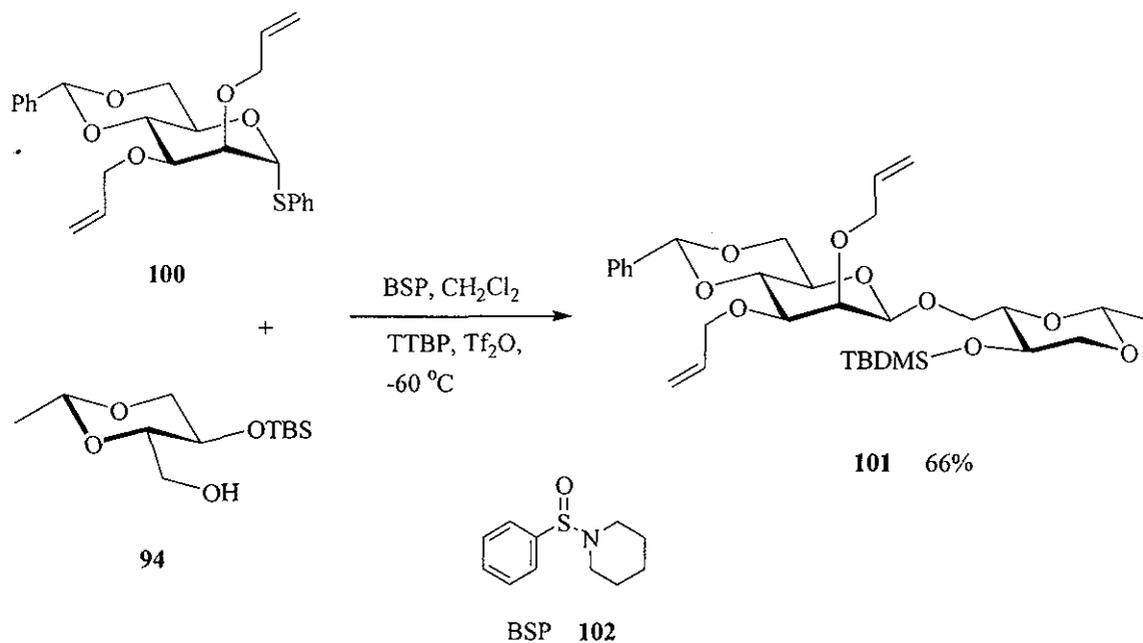
2.3.9 REACCIÓN DE ACOPLAMIENTO

Regresando a la reacción de glicosilación, el donador dialílico **100** fue activado con anhídrido triflico a $-75\text{ }^\circ\text{C}$ en presencia de 2,4,6-tri-*tert*-butilpirimidina (TTBP), seguida por la adición del aceptor **94**; obteniéndose el β -manósido **101** con un 80% de rendimiento aislado como un solo anómero (Esquema 36). La estereoquímica de este manósido fue asignada observando el desplazamiento químico a campo alto del protón 5 en el espectro de RMN ^1H , la cual es característica de los β -manopiranosidos protegidos con el acetal bencilideno en las posiciones 4 y 6.



Esquema 36

Adicionalmente a la bien establecida reacción de acoplamiento con el sulfóxido, también investigamos un nuevo método para la activación de los tioglicósidos, de esta manera el tioglicósido **100** y 1.0 eq de la 1-bencensulfinil piperidina (BSP) **102** fueron agitadas en presencia de TTBP en CH_2Cl_2 a una temperatura de $-60\text{ }^\circ\text{C}$, esta mezcla se trató con anhídrido triflico, seguida por la adición lenta del aceptor **94** para generar el producto de acoplamiento **101** con una excelente selectividad, desafortunadamente el rendimiento no fue tan alto (66%) como el que se obtuvo con el primer método.



Esquema 37

2.3.10 DESALILACIÓN DEL DISACARIDO

La atención se centró ahora en la remoción selectiva de los grupos alilo en *O2* y *O3*. Desde que Gigg¹⁶⁸ introdujo por primera vez el uso del grupo alilo como un nuevo grupo protector, se ha encontrado su aplicabilidad para proteger grupos hidroxilo, debido a su amplia estabilidad química y su ortogonalidad desprotectiva hacia muchos otros grupos protectores. Además, debido a que generalmente son compatibles con varios métodos de glicosilación, los éteres de alilo son ampliamente encontrados en la literatura de carbohidratos para la protección de grupos hidroxilo;¹⁶⁹ a pesar de su gran utilidad, su remoción puede ser algo problemática. La idea general es isomerizar el éter alílico al propenil éter (un éter enólico) que posteriormente se hidroliza bajo condiciones ácidas (Figura 10).

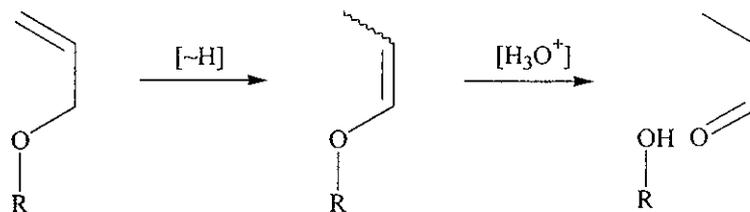
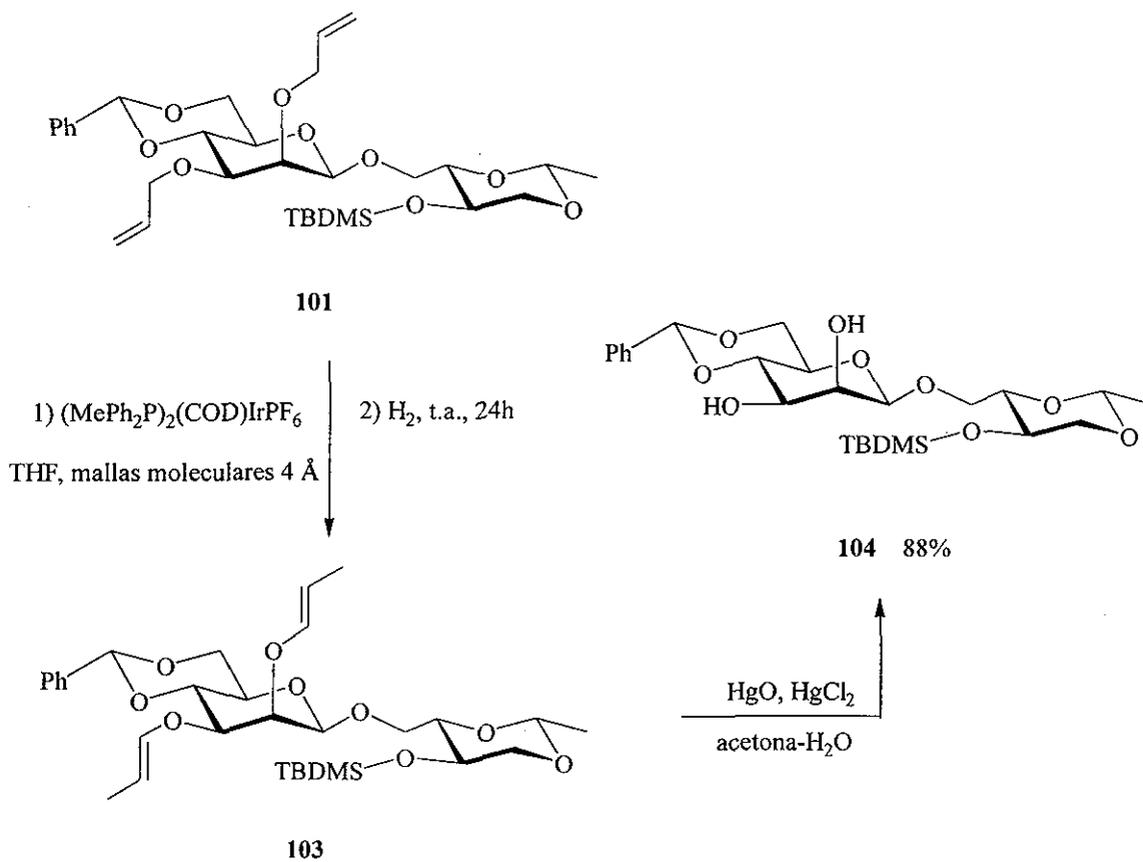


Figura 10. Concepto general para la desprotección del grupo alilo

Existen varios métodos que efectúan esta isomerización/desprotección, algunos de los cuales pueden ser más favorables que otros para un ambiente molecular dado. La isomerización puede ser realizada usando *tert*-butóxido/DMSO,¹⁷⁰ o $(\text{Ph}_3\text{P})\text{RhCl}$ (catalizador de Wilkinson);¹⁷¹ alternativamente, puede emplearse un catalizador de Iridio (I) $(\text{Ph}_2\text{MeP})_2(\text{COD})\text{IrPF}_6$, activado con hidrógeno y en la presencia de DABCO como base,¹⁷² con esto se evita la reducción competitiva del alqueno que se observa ocasionalmente con el catalizador de Wilkinson.^{173, 174} El rompimiento del éter de enol se puede llevar a cabo por hidrólisis ácida o bajo condiciones no ácidas, por ejemplo, para evitar la ruptura no deseada del acetal de bencilo en *O4* y *O6* se ha usado KMnO_4 e hidróxido de sodio acuoso,¹⁷⁵ o tetróxido de osmio catalítico con NMO como oxidante estequiométrico.¹⁷⁶ Alternativamente, el método de oximercuración/demercuración puede ser una estrategia efectiva.¹⁷⁷ Métodos adicionales para el rompimiento del éter de enol involucran el uso de $\text{SeO}_2/\text{H}_2\text{O}_2$,¹⁷⁸ ozonólisis,¹⁷⁹ *m*-CPBA en metanol,¹⁸⁰ NIS en $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-H}_2\text{O}$ ¹⁸¹ o $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$, $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{F}^-$.¹⁸²

Para nuestro caso, la desprotección selectiva de *O2* y *O3* se logró isomerizando el éter dialílico **101** con el catalizador de Felkin $(\text{Ph}_2\text{MeP})_2(\text{COD})\text{IrPF}_6$, el cual probó ser exitoso ya que se logró aislar el intermediario **103**, que comprobó que en el proceso de isomerización no se formó el subproducto proveniente de la reducción del grupo propilo, este proceso se pudo controlar cuando después de la primera activación con hidrógeno del catalizador de iridio, fue necesario purgar la solución para eliminar el exceso del gas reductor; enseguida el compuesto con los grupos enólicos se trató con óxido de mercurio

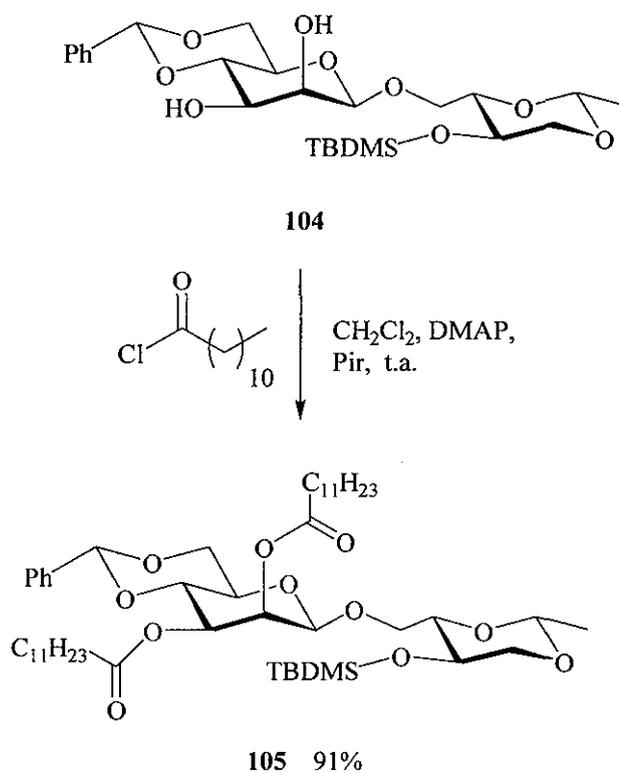
y cloruro de mercurio en una mezcla de acetona-agua como disolvente obteniéndose así el diol **104** con un 88% de rendimiento (Esquema 38). Este paso procedió sin la pérdida significativa del grupo bencilideno como se evidencia por su continua presencia en el espectro de RMN ^1H .



Esquema 38

2.3.11 REACCIÓN DE ACILACIÓN

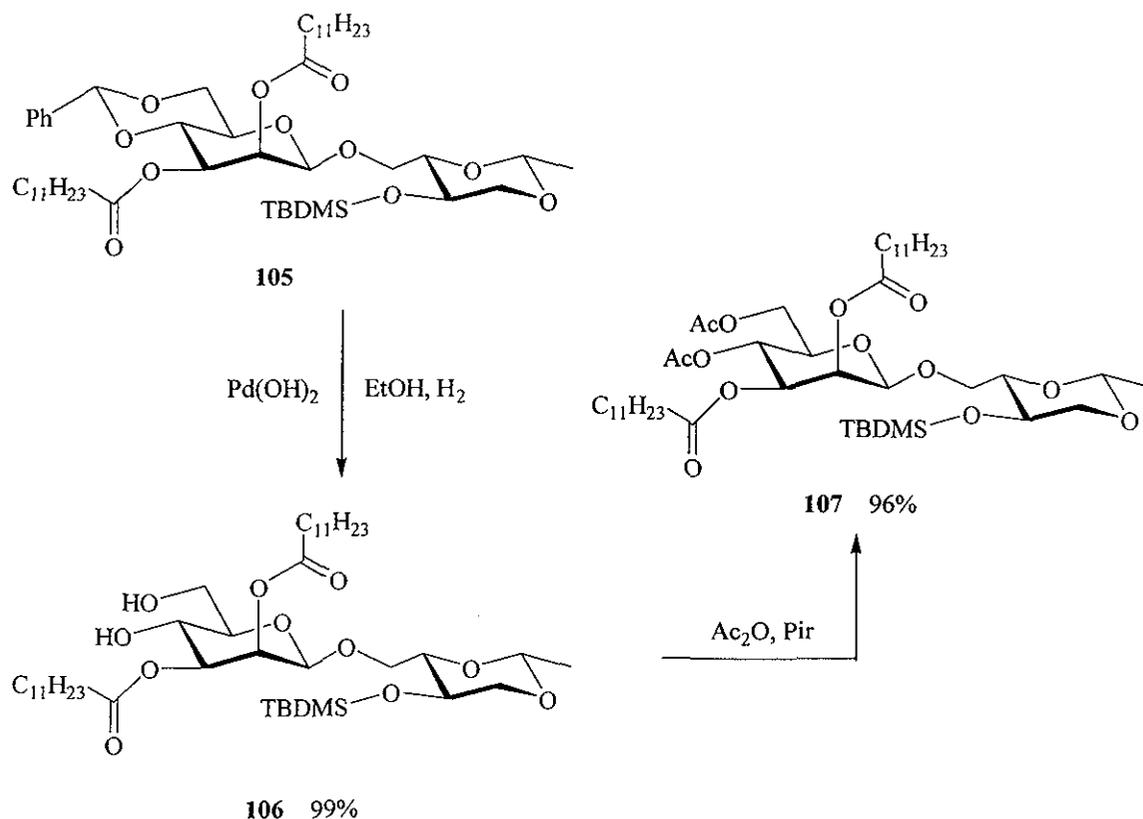
El diol **104** fue entonces acilado en *O2* y *O3* con cloruro de lauroilo, DMAP y Py en CH_2Cl_2 para dar 91% de rendimiento el éster dodecílico **105** (Esquema 39). Los MELs por sí mismos son compositos, siendo esterificados en gran variedad en las posiciones de la manosa en *O2* y *O3* con mezclas de ácidos que van desde C8 hasta C14. El cloruro que usamos fue seleccionado de manera arbitraria.



Esquema 39

2.3.12 REACCIÓN DE ACETILACIÓN

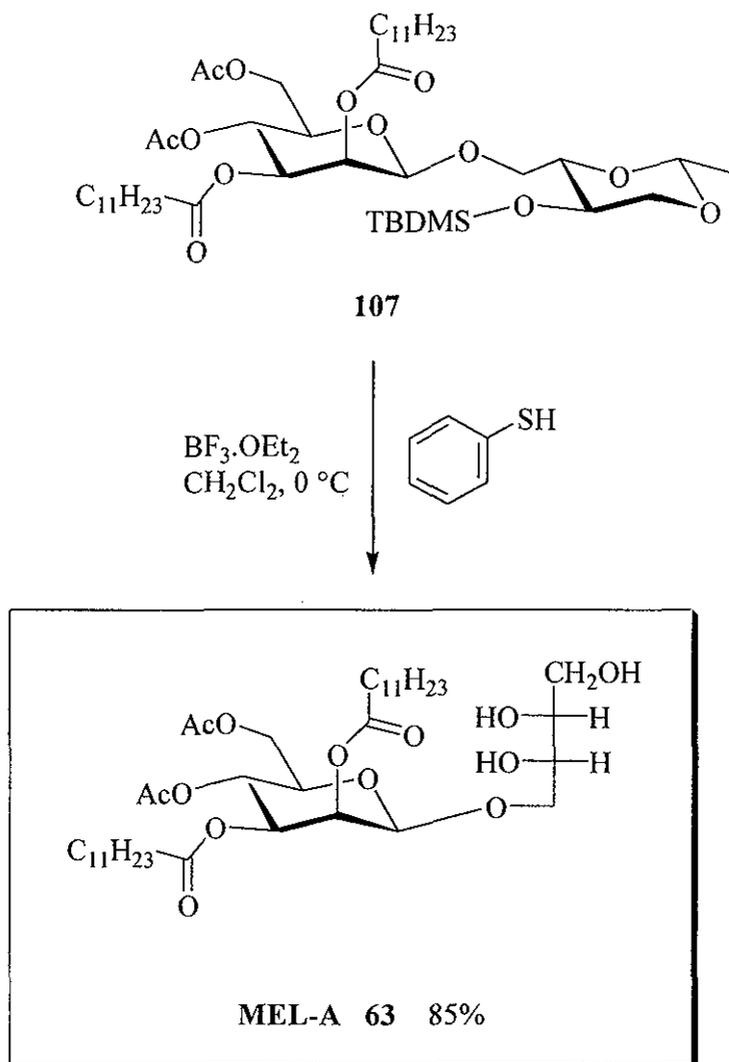
La hidrógenolisis subsecuente del bencilidenacetal usando hidróxido de paladio e hidrógeno en metanol produce el nuevo diol **106** con un rendimiento casi cuantitativo; este compuesto fue entonces acetilado de la manera usual en los hidroxilos *O4* y *O6* con exceso de anhídrido acético y piridina (1:1 v/v) a temperatura ambiente dando 96% de rendimiento del compuesto diacetilado **107** (Esquema 40).

**Esquema 40**

2.3.13 DESPROTECCIÓN DE LOS GRUPOS DE LA PARTE DEL ERITRITOL

El siguiente paso de la ruta sintética se enfocó en la parte de *meso*-eritritol de la cual primeramente se tendría que hidrolizar la porción del etilidenacetal, seguida de la desprotección del grupo TBDMS. Aunque las reacciones de hidrólisis de acetales están bien documentadas, en nuestro caso se presentaron dificultades para lograr liberar los grupos hidroxilo O2' y O4', ya que se probaron varias condiciones de reacción tales como: ácido clorhídrico al 10% en THF, yodo en metanol, ácido canfor sulfónico en MeOH, ácido acético al 90%, cloruro de estaño en CH₂Cl₂; Sin embargo, en ninguno de los casos se observó reacción alguna.

Finalmente, se encontró que los grupos *tert*-butildimetilsilano y acetal etilideno pueden ser removidos eficientemente tratando **106** con 2.5 equivalentes de eterato de trifluoruro de boro y 4.0 equivalentes de tiofenol en CH₂Cl₂ y a una temperatura de 0 °C,¹⁸³ para obtener el compuesto deseado MEL-A **63** como un solo diastereómero en 85% de rendimiento (Esquema **41**).

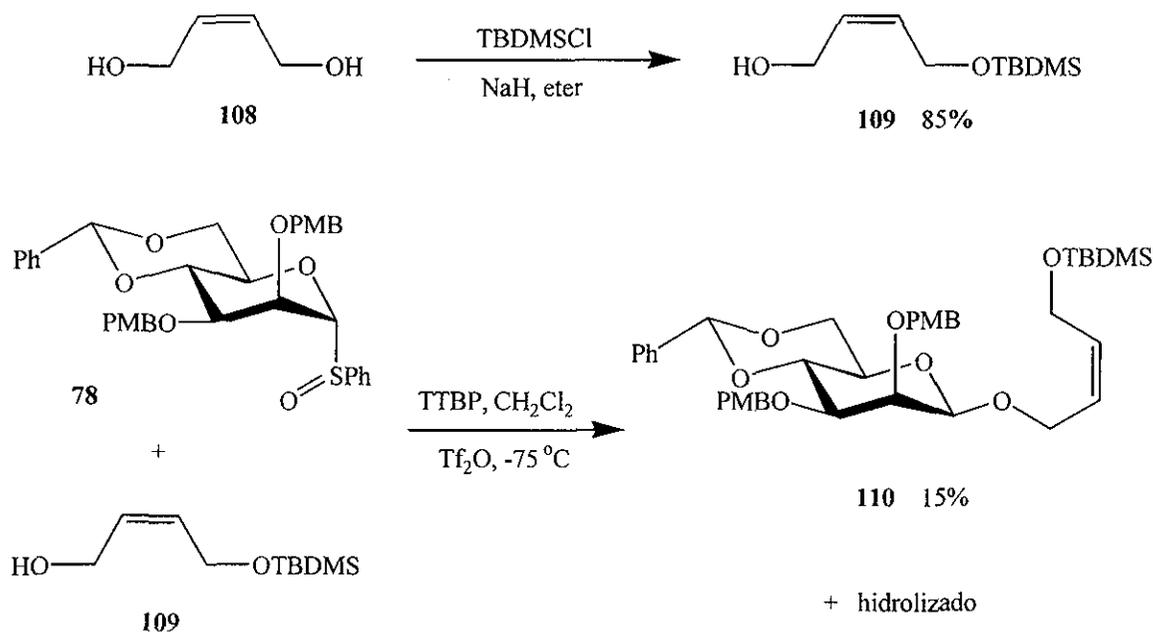


Esquema 41

2.4 SÍNTESIS DE LA MEZCLA RACÉMICA

2.4.1 Síntesis del aceptor

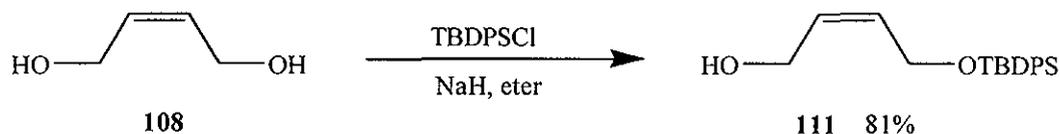
Teniendo como objetivo la posibilidad de obtener la mezcla diastereomérica para poder compararla con la muestra obtenida de manera natural y el producto sintético puro **63**, se partió del Z-2-buten-1,4-diol **108** comercialmente disponible el cual se trató con TBDMSCl para generar el diol monosililado conocido¹⁸⁴ **109** en 85% de rendimiento. Este compuesto fue acoplado al donador (sulfóxido **78**) con el fin de observar el comportamiento del aceptor, el cual no resultó ser muy estable bajo las condiciones de reacción, lo que se refleja en el pobre rendimiento obtenido del producto de acoplamiento **110** (15% de rendimiento), observándose en mayor proporción el producto hidrolizado del azúcar (Esquema 42).



Esquema 42

En vista de la inestabilidad de **109**, también se preparó el derivado monoprotegido con el grupo TBDPS **111** (81% de rendimiento) (Esquema 43), con el fin de tener un aceptor de mayor estabilidad para someterlo al proceso de secado al alto vacío y a una

temperatura de 40 °C, requisitos necesarios para poder llevar a cabo exitosamente la reacción de acoplamiento.



Esquema 43

2.4.2 Síntesis del donador glicosídico

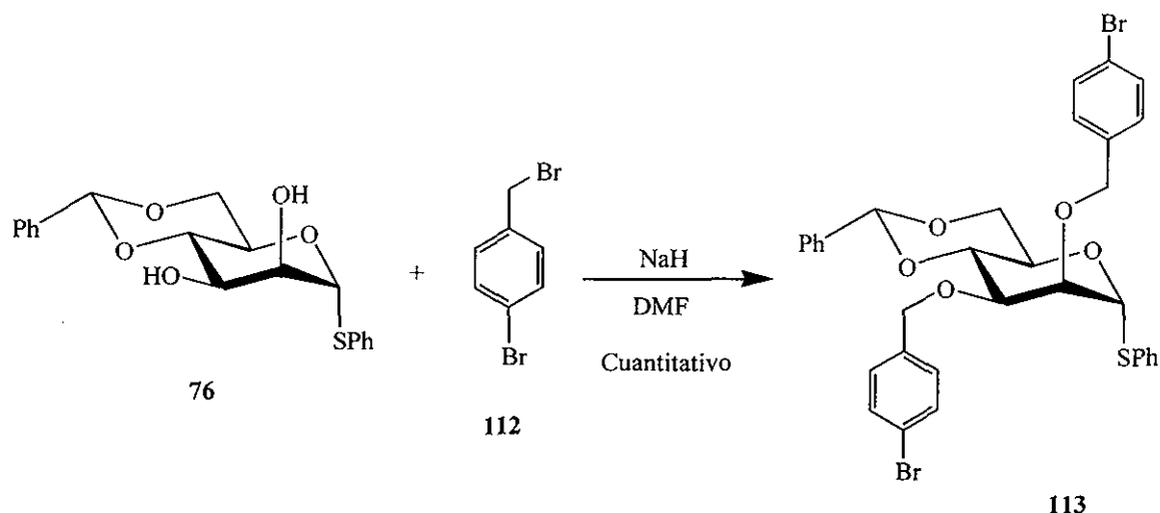
Para poder realizar la reacción de acoplamiento se tuvo que analizar la compatibilidad de los grupos protectores en el donador glicosídico con las subsecuentes reacciones, ya que dentro de la secuencia sintética planeada para la síntesis de la mezcla racémica del MEL-A no se pudo utilizar el donador **78** sintetizado en el ruta del anómero puro, debido a los problemas presentados en el paso de la desprotección de los grupos PMB con DDQ, de igual forma tampoco resulto viable el uso del donador **100** ya que el doble enlace perteneciente a la parte del aceptor no es compatible con los grupos alilo que protegen a los hidroxilos *O2* y *O3*, ya que en el paso de isomerización se corre el riesgo de dañar el doble enlace precursor de la parte del *meso*-eritritol. Esto pone en evidencia que la protección diferencial de grupos funcionales de reactividad similar es un gran reto para la síntesis de productos naturales complejos; la tarea de distinguir grupos específicos hidroxilo y amino es particularmente difícil en el ensamble de oligosacáridos cuyas estructuras necesitan varios grupos protectores removibles selectivamente. En el curso de los años se han introducido un gran número de grupos protectores, cada uno de ellos haciendo uso de la reactividad única de la parte enmascarada; tradicionalmente, los éteres bencilo han sido empleados como protección “permanente” y son removidos durante las ultimas etapas de una síntesis; por otro lado, los ésteres y silil ésteres son usados para proteger “temporalmente” grupos hidroxilos los cuales pueden ser liberados en cualquier etapa de la síntesis. La ortogonalidad de los grupos protectores es un punto clave en la planeación y ejecución de una síntesis dada.

En el afán de incrementar la disponibilidad de grupos protectores de hidroxilos, se han desarrollado éteres bencilicos substituidos que pueden ser removidos selectivamente en presencia de éteres bencilicos no substituidos; los primeros son generalmente menos estables a las diferentes condiciones de reacción comparados con los segundos. Por ejemplo, el grupo PMB ha encontrado gran aplicación en la síntesis de productos naturales, ya que puede ser fragmentado oxidativamente de una manera selectiva, tomando ventaja de su sensibilidad ácida; mas recientemente, han sido reportados otro tipo de éteres conteniendo substituyentes acetato y trialkilsilano; Sin embargo, aunque la remoción de estos éteres bencilicos no requiere de hidrogenación catalítica, es necesario el tratamiento con base o fluoruro, seguida por el rompimiento oxidativo lo que provoca incompatibilidad con ésteres, silanos o grupos PMB.

Seeberger y Buchwald¹⁸⁵ propusieron que los éteres bencilicos halogenados podrían ser grupos protectores muy estables los cuales podrían ser removidos selectivamente bajo condiciones suaves sin afectar otros grupos protectores comúnmente usados; lo cual se puede llevar a cabo convirtiendo los haluros de arilo en arilaminas lábiles *vía* una aminación catalizada con paladio.

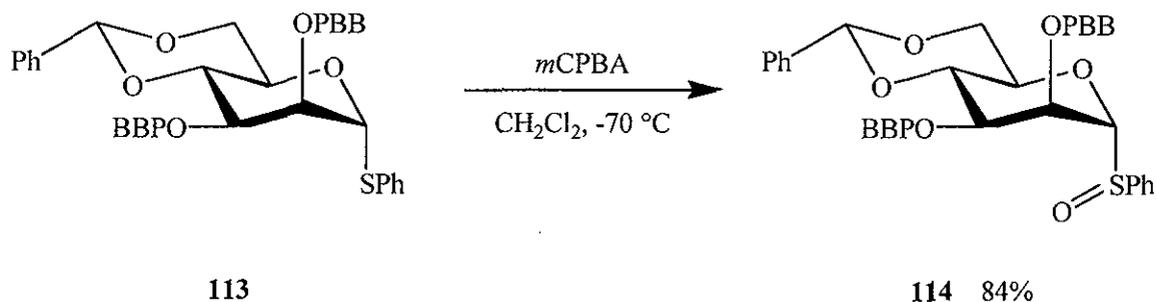
La aminación catalítica de haluros de arilo representa una alternativa suave para los métodos clásicos de formación de enlaces aromáticos C-N, estas arilaminas pueden fragmentarse por la exposición con ácidos de Lewis, ácidos próticos, u oxidantes; remarcando la remoción selectiva en presencia de éteres de silicio, esterés alquílicos y arílicos, éteres PMB, acetales, o dobles enlaces presentes en la molécula.

La introducción de este grupo protector fue realizada de manera directa haciendo reaccionar el tioglicósido **76** con 2.2 equivalentes del bromuro de bencilo **112** en presencia de NaH y en DMF para obtener el éter bis *p*-bromobencilo **113** con un rendimiento cuantitativo (Esquema **44**).



Esquema 44

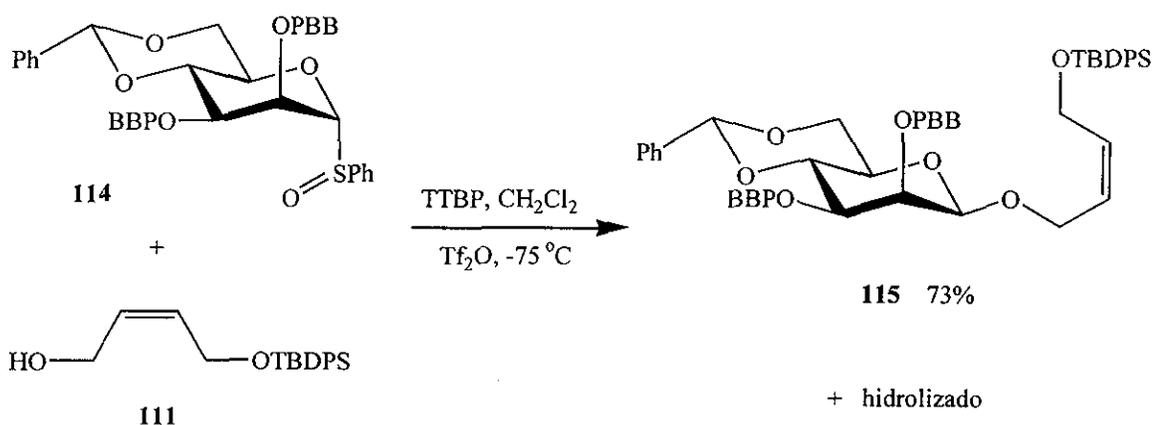
El sulfóxido **114** se obtuvo con un 84% de rendimiento utilizando el método convencional que usa 1.0 equivalente del ácido *meta*-cloroperbenzoico en diclorometano a $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Esquema 45). Teniendo a la mano tanto el tioglicósido **113** como el donador **114** se pudo comenzar con las reacciones de formación del enlace glicosídico, ya sea utilizando nuestro método que usa BSP como activador o el del método tradicional con el sulfóxido y Tf_2O .



Esquema 45

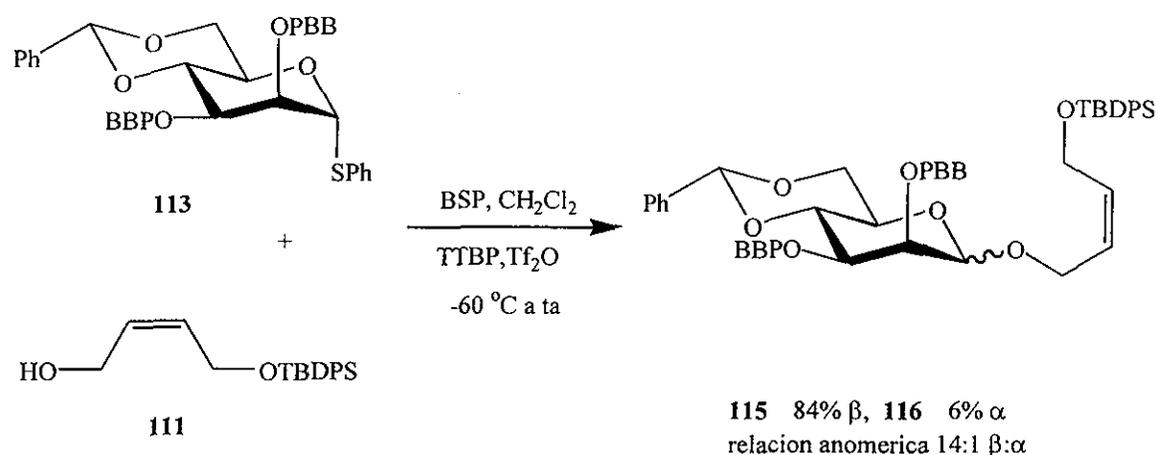
2.4.3 Formación del enlace glicosídico

El diol monosililado **111** fue entonces acoplado con el glicosil sulfóxido (donador **114**) que fue activado con Tf_2O en presencia de TTBP en CH_2Cl_2 , agitando la mezcla de reacción por espacio de una hora a una temperatura de $-75\text{ }^\circ\text{C}$ y después del trabajo y la purificación del crudo por cromatografía en columna de sílice, se obtuvo el anómero β **115** con un 73% de rendimiento más una pequeña cantidad del producto hidrolizado (Esquema 46).



Esquema 46

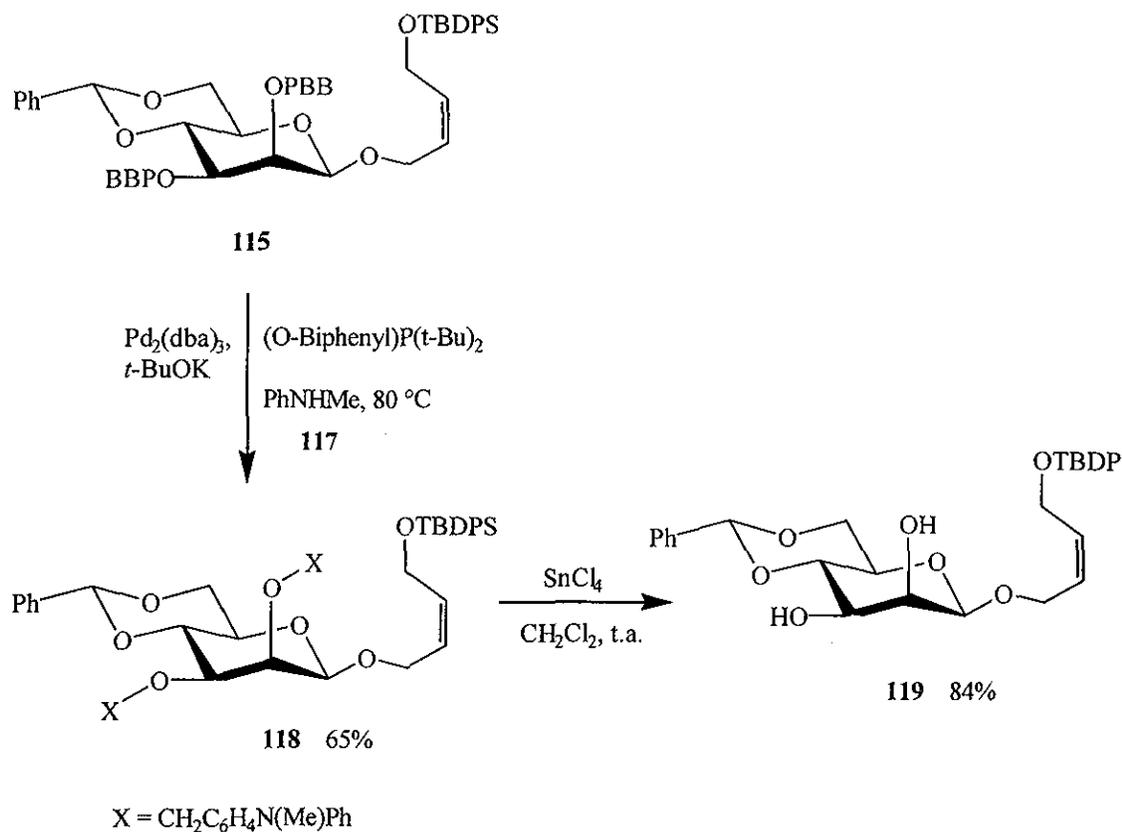
Al mismo tiempo probamos esta misma reacción de acoplamiento usando el nuevo método desarrollado en nuestro laboratorio, con este fin bajo una atmósfera de nitrógeno se activo el tioglicósido **114** con BSP y Tf_2O en presencia de TTPB como base, mallas moleculares y CH_2Cl_2 seco como disolvente, la agitación durante 5 minutos de la mezcla de reacción se realizó a una temperatura de $-75\text{ }^\circ\text{C}$ y enseguida se adicionó el aceptor **111** disuelto en CH_2Cl_2 y la mezcla se dejó alcanzar la temperatura ambiente, la cromatografía en columna flash generó los diastereómeros α **116** (6% de rendimiento) y β **115** en 84% de rendimiento (Esquema 47).



Esquema 47

2.4.4 Desprotección de los grupos PBB

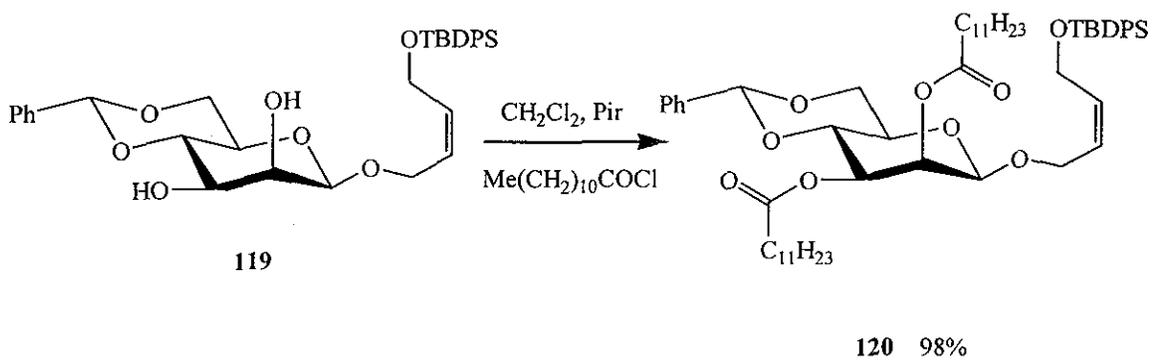
Siguiendo con protocolos de reciente desarrollo para remover el grupo PBB, el tioglicósido protegido **115** fue acoplado con la *N*-metilanilina usando $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (1 mol % de Pd), y como sistema catalítico el (*o*-bifenil) $\text{P}(t\text{-Bu})_2$ (2 mol %) en presencia de *tert*-butóxido de sodio, la reacción se llevó a cabo a 80 °C por espacio de 5 h. De esta forma los dos grupos 4-bromobencilos pudieron ser *N*-arilados de una manera eficiente, lográndose aislar con un 65% de rendimiento el producto puro, el cual no resultó ser muy satisfactorio para nuestros intereses, esto nos obligó a repetir varias veces esta misma reacción pero los resultados fueron los mismos. Sin embargo, nos percatamos que en el proceso de purificación del crudo de reacción perdíamos gran porcentaje del producto; así que decidimos utilizar el crudo en el siguiente paso, el cual consistió en tratar la diamina **118** con tetracloruro de estaño¹⁸⁵ en CH_2Cl_2 a temperatura ambiente lográndose obtener el diol **119** con un rendimiento del 84% partiendo desde el compuesto diprotegido con los grupos PBB (Esquema 48).



Esquema 48

2.4.5 Reacción de acilación

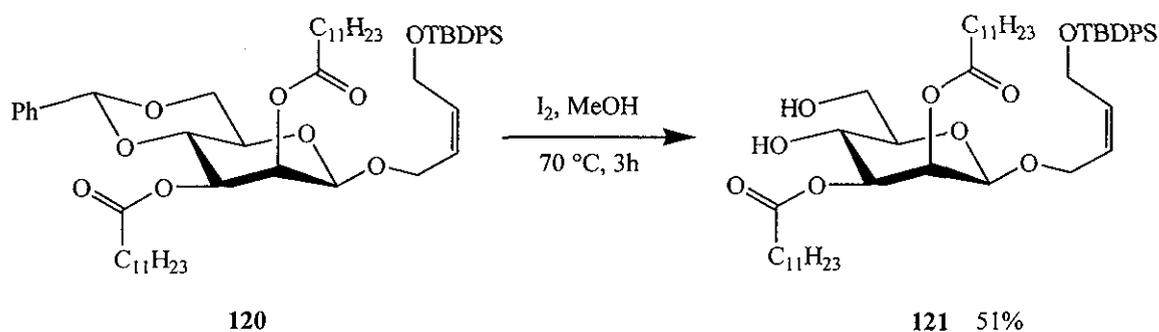
Teniendo a la mano el diol **119** se procedió a realizar la misma reacción de acilación utilizada en la primer ruta sintética; utilizando el cloruro de lauroilo y Py en CH_2Cl_2 obteniéndose con un rendimiento casi cuantitativo el éster bis-lauroato **120** (Esquema 49).



Esquema 49

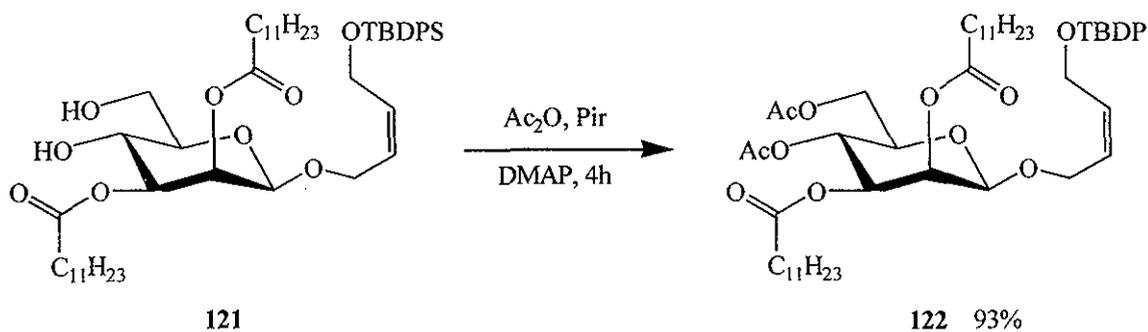
2.4.6 Hidrólisis del grupo bencilideno

A pesar de que se probaron diferentes condiciones de reacción para poder hidrolizar el acetal protegiendo a *O4* y *O6*, tales como $\text{Zn}(\text{OTf})_2$, en presencia de EtSH, NaHCO_3 en CH_2Cl_2 ; TFA en una mezcla de THF- H_2O ; TFA en metanol, ninguna resultó ser eficiente; pero afortunadamente la exposición del compuesto **120** con yodo calentando a reflujo de metanol¹⁸⁶ por espacio de 3 h, permitió la remoción del grupo 4,6-*O*-bencilideno, obteniendo el diol **121** un rendimiento máximo del 51% (Esquema 50).



Esquema 50

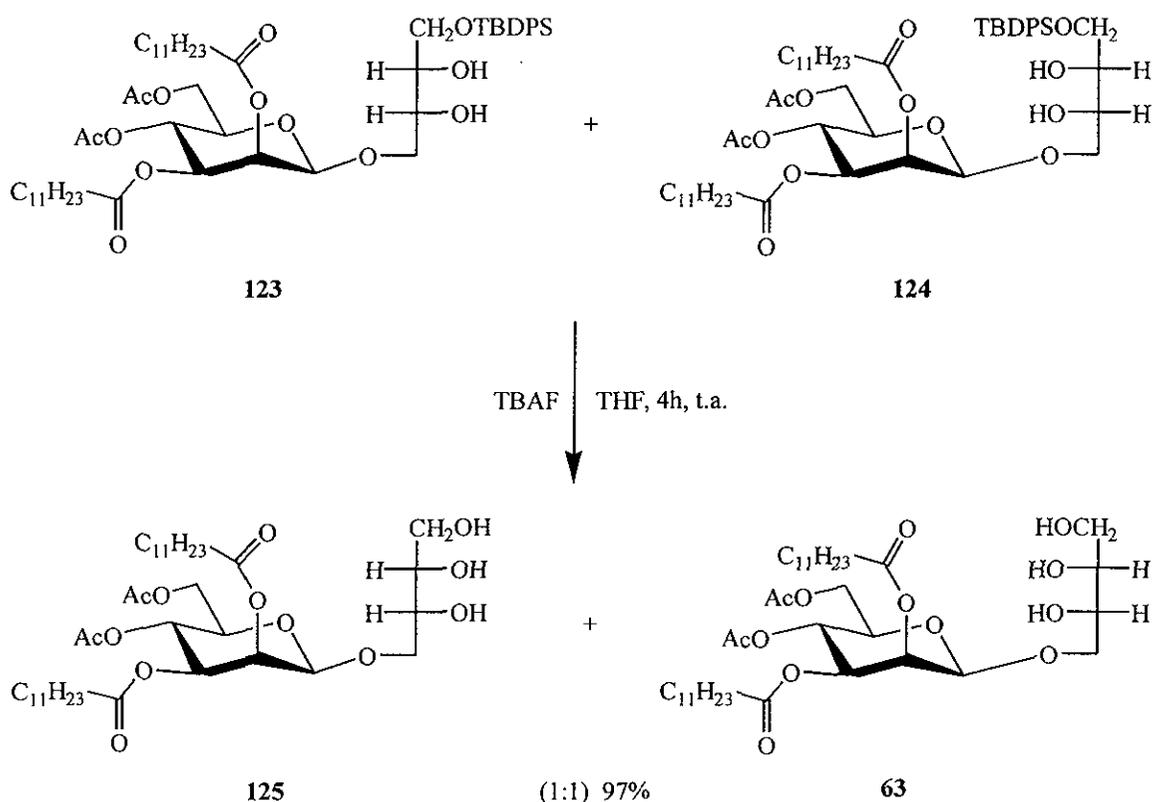
Los ésteres acetato fueron entonces introducidos en **120** de la manera estándar usando anhídrido acético y piridina en una relación 1:1 (v/v) produciendo el sistema **122** completamente esterificado con un 93% de rendimiento como un aceite incoloro (Esquema 51).



Esquema 51

2.4.8 Obtención de la mezcla racémica de MEL-A

Finalmente el tratamiento de la mezcla de **123** y **124** con TBAF en THF durante 4 h a temperatura ambiente libera el grupo hidroxilo terminal de la cadena alquílica para producir los compuestos finales **125** y **63** con un 97% de rendimiento, desafortunadamente también como una mezcla inseparable en una relación 1:1 (v/v) (Esquema 53). Al llegar a esta etapa se completó la síntesis total de ambos diastereómeros, el producto **63** como un compuesto puro y producto **125** en una mezcla con el primero. Indudablemente es posible optimizar la estereoselectividad en la secuencia de dihidroxilación a favor de **125**, con el uso de uno o varios de los sistemas disponibles de dihidroxilación asimétrica.¹⁸⁹ Sin embargo, como el objeto de nuestro proyecto fue la identificación de la configuración de la porción del *meso*-eritritol, esta alternativa no se persiguió.



Esquema 53

El espectro de RMN ^1H de una muestra auténtica del MEL-A cuya composición del ácido graso tiene cadenas que van desde C_8 en 27%, C_{10} en 65% y C_{12} en 8% (donada por el Profesor Kitamoto), no es igual al que obtuvimos del diastereómero **63** (figura 11); sin embargo, los componentes esenciales fueron rápidamente identificados en el espectro de la mezcla de **125** y **63**, sobre estas bases se puede afirmar que tanto MEL-A y los MEL-B, C y B7 los cuales son hidrolizados para dar el manosil eritritol libre, son sustancias diastereomericamente puras poseyendo la configuración relativa generalizada en la fórmula 1 y no 2.

Es más, se puede decir que el manosil eritritol obtenido de la saponificación de MEL (y que fue previamente aislado de hongos) así como el manosil eritritol libre aislado de *Candida sp.* KSM-1529 tienen la estructura 4-(*O*- β -D-manopiranosilo)-D-eritritol **63**. El análisis tanto del espectro de ^{13}C de la muestra auténtica del MEL-A, como del producto puro **63** y de la mezcla diastereómerica **63/125** cumplen perfectamente con la asignación basada en el espectro de RMN ^1H (tabla 2).

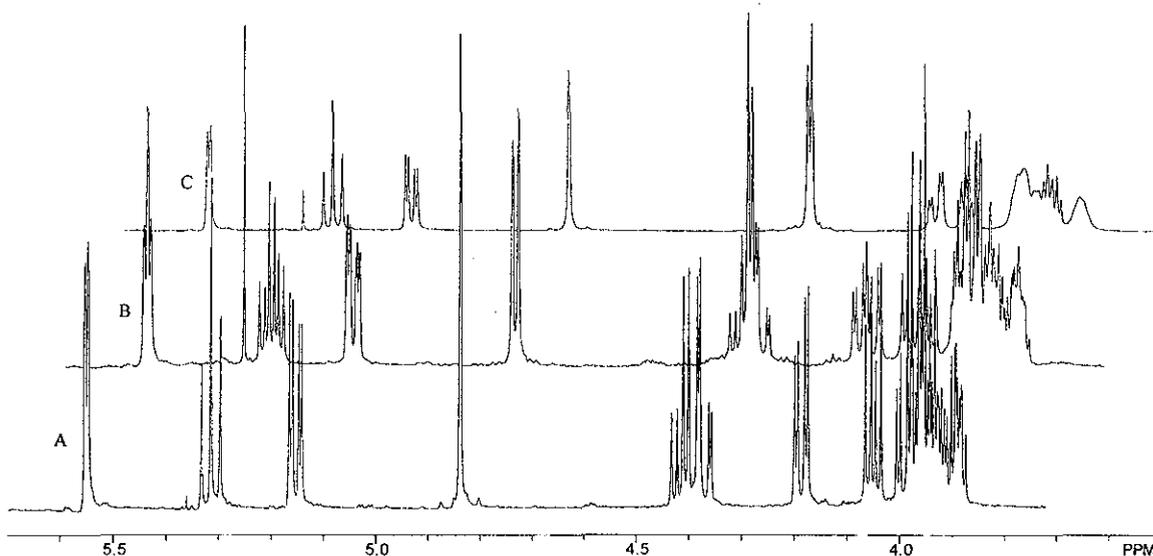


Figura 11 Espectro parcial de RMN ^1H de 500 MHz de A: MEL-A muestra auténtica; B: la mezcla de **125** y **63**, y C: **63** puro.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla 2. Comparación de los datos espectroscópicos de RNM ^1H y ^{13}C para la muestra auténtica de MEL-A; el compuesto puro y para la mezcla diastereomérica

	^1H (500 MHz)			^{13}C (75 MHz)		
	Reportado	Puro	Mezcla racémica	Reportado	Puro	Mezcla racémica
D – manosa						
H-1';C-1'	4.71 d	4.75 s	4.74 d	99.3	99.6	99.7
H-2';C-2'	5.51 dd	5.52 d	5.54 d	68.6	68.9	68.8
H-3';C-3'	5.06 dd	5.09 dd	5.10 dd	70.7	70.6	70.9
H-4';C-4'	5.24 t	5.26 t	5.28 t	65.8	66.3	66.2
H-5';C-5'	3.71 m	3.73 dd	4.02 dd	72.4	72.9	72.9
H-6';C-6'	4.23 m	4.24 d	4.27dd; 4.22 dd	62.3	62.8	63.0
meso-eritritol						
H-1;C-1	3.75 m	3.76 m	3.79 m	63.4	64.2	64.0
H-2;C-2	3.68 m	3.67 m	3.66 m	71.9	71.0	71.0
H-3;C-3	3.74 m	3.80 m	3.77 m	71.1	71.9	71.6
H-4a;C-4a	3.86 dd	3.90 dd	3.80 dd	72.2	72.8	72.8
H-4b;C-4b	3.99 dd	3.98 dd	3.87 dd	72.2	72.1	72.0
Grupos acetilo						
-CH ₃	2.10; 2.03 s	2.10; 2.06 s	2.10; 2.06 s	20.6; 20.5	21.1	21.1; 21.2
-CO				170.9; 169.6	171.2; 169.9	171.1; 169.8
Grupos acilo						
-CH ₃	0.87 t x 2	0.89 t x 2	0.90 t x 2	13.9; 13.8	14.5	14.5
-(CH ₂) _n	1.26–1.40 a	1.17–1.35 a	1.26–1.40 a	22.4–31.7	23.1–32.3	23.1–32.3
-COCH ₂ - (unido a C-3')	2.2 m	2.24 td	2.25 td	33.8	34.4	34.4
-COCH ₂ - (unido a C-2')	2.43 m	2.45 td	2.45 td	34.0	34.5	34.5
-COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -	n.r	1.69; 1.55 m	1.67; 1.58 m	n.r		
-CO				173.8; 172.9	173.7; 173.1	173.8; 173.1

n.r: no reportado

2.5 CONCLUSIONES

En conclusión, podemos decir que se desarrollaron dos rutas sintéticas, la primera para la síntesis total del lípido manosil eritritol (MEL-A) puro y la segunda para la preparación de la mezcla racémica. Ambas rutas sintéticas se concluyeron satisfactoriamente y con un buen rendimiento. También se demostró que los dos métodos desarrollados en nuestro laboratorio para obtener manosidos- β pudieron ser exitosamente aplicados para la síntesis de la molécula seleccionada; por un lado, el protocolo que involucra la adición lenta del aceptor a una mezcla del glicosil sulfóxido, anhídrido triflico, TTPB en diclorometano a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, produce en forma exclusiva el anómero β . Por su parte, el segundo método que se utilizó en la reacción de acoplamiento fue la adición del aceptor a una mezcla del glicosil sulfóxido, anhídrido triflico, TTPB y BSP como agente activante en diclorometano a $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$, este protocolo generó una relación de los anómeros $\beta:\alpha$ favoreciendo al primero. Además, vale la pena mencionar que este nuevo método se descubrió en nuestro laboratorio durante la investigación dirigida hacia la síntesis del producto natural aislado de *Candida antarctica*.

Se utilizó con éxito el protocolo de desprotección del grupo PBB recientemente desarrollado por Seeberger, que involucra la introducción de una amina en la posición *para* del anillo aromático del grupo protector. El tratamiento subsecuente con tetracloruro de estaño regenera el grupo hidroxilo.

Se confirmó que la parte del *meso*- eritritol tiene la configuración 4-*O*-(β -D-manopiranosil)-D-eritritol mediante la comparación de los espectros de RMN ^1H del producto natural con los espectros de RMN ^1H de los productos obtenidos mediante la estrategia sintética propuesta (el producto puro y la mezcla diastereomérica)

CAPITULO 3

3.1 PARTE EXPERIMENTAL

General. Los experimentos de resonancia magnética nuclear se determinaron utilizando un equipo Bruker AC300 y fueron hechos a 300 MHz para ^1H y 75 MHz para ^{13}C , empleando como disolvente cloroformo deuterado y como referencia tetrametilsilano. El desplazamiento químico está dado en partes por millón y la terminología empleada es la siguiente:

s = señal simple

d = señal doble

t = señal triple

td = señal triple dobleteada

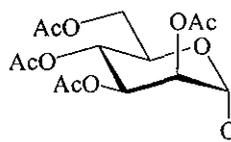
ba = banda ancha

m = señal múltiple

Los puntos de fusión se determinaron en un microscopio Thomas hotstage, están dados en grados Celsius y no están corregidos.

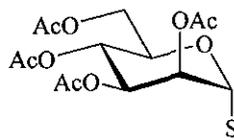
Todos los disolventes fueron secados por técnicas estándar; Tetrahidrofurano, éter dietílico y benceno se destilaron bajo una atmósfera de Argón usando sodio metálico y benzofenona. El diclorometano fue destilado a partir de hidruro de calcio y bajo una atmósfera de Argón. La amina fue destilada a partir de hidróxido de potasio y almacenada sobre el mismo bajo una atmósfera de nitrógeno y en una botella de color ámbar.

Los microanálisis fueron realizados por Midwest microlabs, Indianápolis, Indiana. Los espectros de masas por electrospray fueron determinados con un instrumento Finnigan LCQ atrapador de iones. Las rotaciones ópticas fueron medidas con un polarímetro Perkin Elmer 241.



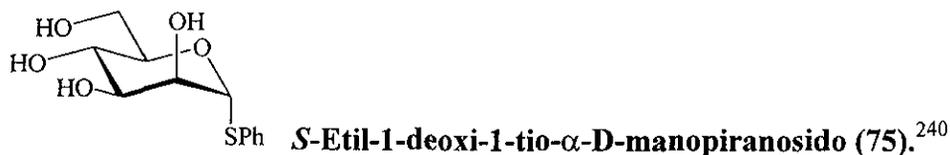
1,2,3,4,6-Penta-O-acetil- α -D-manopiranososa (73).

En un matraz redondo de 100 mL, equipado con un refrigerante, se colocó la D-manosa (50.0 g, 277.5 mmol, 1.0 eq.), acetato de sodio (29.59 g, 360.70 mmol, 1.3 eq.) anhídrido acético (40 mL) y una barra magnética. El contenido fué calentado a una temperatura de 110 °C por espacio de 2 h, enseguida la mezcla se colocó en 50 mL de una solución saturada de NaHCO₃-hielo y se extrajo con CHCl₃. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro y el disolvente fue removido a presión reducida para dar un jarabe viscoso de color ámbar **73** (114.0 g, 95%); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 6.10 (d, 1H, J = 2 Hz), 5.32 (m, 2H), 5.25 (m, 1H), 4.20-4.32 (m, 1H), 4.00-4.10 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.0 (s, 3H).

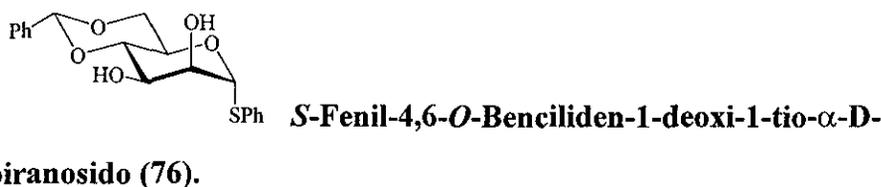


S-Etil-2,3,4,6-tetra-O-acetil-1-deoxi-1-tio- α -D-manopiranosido (74).²³⁹

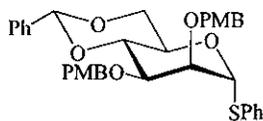
En un matraz redondo de 3 bocas de 500 mL se adicionó el pentaacetato **73** (114.0 g, 292 mmol), tiofenol (50.8 mL, 496.4 mmol) y 200 mL de CH₂Cl₂ anhidro, enseguida se adicionó lentamente BF₃·Et₂O (63.8 mL, 439.4 mmol) a temperatura ambiente y bajo una atmósfera de Ar. La mezcla de reacción se agitó durante 5.5 h, posteriormente se adicionó una solución saturada de NaHCO₃ (50 mL) y se extrajo con CH₂Cl₂. La fase orgánica se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentro bajo presión reducida. El producto crudo se recristalizó de éter-hexano para dar un sólido cristalino de color blanco **74** (110.0 g, 86%); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 5.20-5.35 (m, 4H), 4.38-4.45 (m, 1H), 4.30 (dd, 1H, J = 5.12 Hz), 4.08 (dd, 1H, J = 2.12 Hz), 2.52-2.75 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.31 (t, 3H, J = 7.5 Hz).



Una solución perfectamente agitada del tiofenol tetraacetato **74** (81 g, 183.9 mmol) y sodio metálico en metanol anhidro (500 mL) se agitó durante 5 h a temperatura ambiente. La reacción se siguió por ccf, la cual, al termino de este tiempo mostró la desaparición de la materia prima de partida, fue entonces que se adicionó poco a poco una resina de amberlita hasta que el pH de la mezcla de reacción se mantuvo ácido, (aproximadamente de 3.0), la mezcla fue lavada con salmuera, filtrada, extraída con AcOEt y secada sobre MgSO₄ anhidro, la eliminación del disolvente a presión reducida generó un sólido de color café, el cual se recrystalizó de éter-hexano (1/3 v/v) para dar (39g, 78%) del compuesto **75** en forma de cristales de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 5.30 (s, 1H), 3.60-4.00 (m, 7H), 2.70 (m, 2H), 1.24 (t, 3H, $J = 7.5$ Hz).

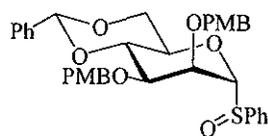


Una mezcla del tetrol **75** obtenido arriba (32.4 g, 118.8 mmol), dimetilacetal del benzaldehído (18.8 mL, 124.77 mmol) y ácido *p*-toluensulfónico (2.26 g, 11.8 mmol) en DMF anhidra (30 mL) se colocó en el rotavapor durante 2.5 h teniendo el baño de agua a una temperatura de 60 °C. El disolvente se removió a presión reducida y el residuo obtenido se lavó con una solución saturada de cloruro de sodio, se extrajo con AcOEt, se secó con MgSO₄, se filtró y se evaporó a vacío. El residuo orgánico se recrystalizó de AcOEt/hexano (1/3 v/v) para dar (30.0 g, 70%) del compuesto **76** como un sólido de color blanco. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7.20-7.60 (m, 5H), 5.60 (s, 1H), 5.40 (s, 1H), 4.25 (m, 2H), 4.20 (d, 1H, $J = 3.0$ Hz), 4.10 (d, 1H, $J = 3.0$ Hz), 4.00 (m, 1H), 3.91-3.80 (m, 2H), 2.80-2.50 (m, 2H), 1.26 (t, 3H, $J = 7.5$ Hz).



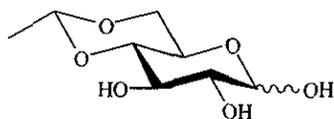
S-Fenil 4,6-O-Benciliden-2,3-di-O-*p*-metoxibencil-1-tio- α -D-manopiranosido (77).

Una mezcla del diol **76**¹³ (3.0 g, 8.3 mmol), hidruro de sodio (0.660 g, 27.5 mmol, 60% dispersión en aceite) previamente lavado con hexano (3 x 10 mL), y yoduro de tetrabutilamonio (0.610 g, 1.7 mmol) se secaron a vacío por espacio de 30 min, entonces se purgó el matraz con nitrógeno y la mezcla se disolvió con DMF (30 mL). La mezcla de reacción se agitó por 20 min., entonces se enfrió a una temperatura de 0 °C seguida por la adición del cloruro de *p*-metoxibencilo (1.84 mL, 18.1 mmol). Después de agitar por 3 h a temperatura ambiente, la reacción se paró adicionando gota a gota metanol (1.0 mL) y una solución saturada de NaHCO₃ (15 mL), se diluyó con AcOEt (50 mL), se lavó con H₂O (1 x 30 mL), y salmuera (1 x 30 mL). La fase orgánica se seco, se filtró, se concentró a vacío y se purificó por cromatografía flash sobre sílica gel (eluyente: AcOEt:hexano = 2:8) para dar el compuesto **77** (4.71 g, 95%): $[\alpha]_D^{23} +96.7^\circ$ (*c* 1.8, CHCl₃); RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.58-7.25 (m, 14H), 6.80-6.90 (m, 4H), 5.68 (s, 1H), 5.50 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 4.77 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.62 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.33-4.14 (m, 3H), 4.04-3.91 (m, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.82 (s, 3H); RMN ¹³C δ 159.5, 159.4, 137.8, 134.0, 131.8, 130.6, 130.0, 129.9, 129.5, 129.3, 129.0, 128.3, 127.7, 126.3, 114.0, 113.9, 101.6, 87.4, 79.2, 77.7, 75.9, 72.8, 68.7, 65.7, 55.4; EM AR IES Calculado para C₃₅H₃₆O₇S [M+Na]⁺: 623.2079. Encontrado: 623.2079.

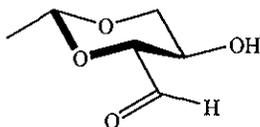


***S*-Fenil-4,6-*O*-Benciliden-2,3-di-*O*-*p*-metoxibencil-1-tio- α -D-manopiranosido *S*-Óxido (78).**

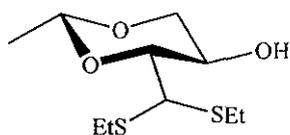
A una solución del sulfuro **76** (0.200 g, 0.33 mmol) secado azeotrópicamente y disuelto en CH₂Cl₂ (10 mL) se adicionó *m*-CPBA (0.068 g, 0.39 mmol) a una temperatura de -78 °C. La mezcla de reacción fue agitada por espacio de 3 h a esta misma temperatura. Después de este tiempo se adiciono una solución saturada de NaHCO₃ (2.0 mL), luego se diluyó con CH₂Cl₂ (10 mL), se lavó con una solución saturada de NaHCO₃ (1 x 10 mL), H₂O (1 x 10 mL), y salmuera (1 x 10 mL). La capa orgánica se secó, se filtro, se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía flash (eluyente: AcOEt:hexano = 4:6) para dar el compuesto **78** (0.190 g, 93%) como un aceite de color amarillo: $[\alpha]_D^{23} -52.2^\circ$ (c 2.5, CHCl₃); RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.52 (m, 7H), 7.40 (m, 3H), 7.27 (d, *J* = 7 Hz, 2H), 7.13 (d, *J* = 7 Hz, 2H), 6.89 (d, *J* = 7 Hz, 2H), 6.79 (d, *J* = 7 Hz, 2H), 5.62 (s, 1H), 4.73 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 4.59 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.48 (m, 3H), 4.34 (b s, 1H), 4.29-4.19 (m, 4H), 4.15-4.08 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.79 (s, 3H) 3.80 (t, *J* = 9.9 Hz, 1H); RMN ¹³C δ 159.5, 159.4, 141.7, 137.4, 131.7, 130.5, 130.1, 129.6, 129.5, 129.1, 128.3, 126.2, 124.5, 113.9, 101.7, 98.7, 78.1, 76.1, 73.2, 73.0, 72.3, 70.2, 60.3, 55.4; EM AR IES Calculado para C₃₅H₃₆O₈S [M+Na]⁺: 639.2029 Encontrado: 639.2028.

**4,6'-etiliden-D-glucosa (82).**¹³¹

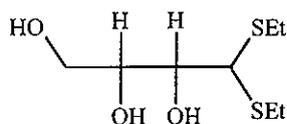
Una cantidad de 23.7 g de D-glucosa 81 fue mezclada con 23.1 mL de paraldehído y 0.13 mL de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla de reacción se agitó mecánicamente a temperatura ambiente durante 4, posteriormente se calentó a 28 °C por espacio de 72 h, enseguida se adicionaron 100 mL de AcOEt, se mezcló perfectamente y se dejó en el refrigerador a una temperatura de 4 °C durante la noche. Los cristales del etiliden-D-glucosa fueron filtrados al vacío y recristalizados tres veces de etanol absoluto conteniendo una pequeña cantidad de amoniaco concentrado. El rendimiento del producto obtenido fue de 11 g (40%) de un sólido de color blanco; su rotación específica en agua $[\alpha]_D^{23} +2.2^\circ$ (c 2.0, CHCl₃) y su p.f. = 170-179 °C, los cuales concuerdan con los reportados en la literatura.

**2,4-O-Etiliden-D-eritrosa (83).**

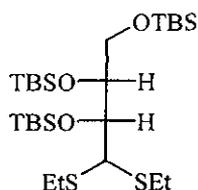
Una solución agitada de metaperyodato de sodio (23 g) en 175 mL de agua (enfriada externamente a 15 °C) se le adicionaron 10 mL de una solución acuosa de 10.3 g del compuesto **83** en 50 mL de agua, posteriormente se adicionó suficiente NaOH 2N hasta alcanzar el punto de naranja de metilo (pH = 3.5-4.3). La solución restante de la materia prima se adicionó en porciones de 10 mL durante la siguiente hora, con reajustes de pH entre adiciones. Después de 3.5 h adicionales, la mezcla se ajustó a pH = 7.5 con NaOH diluido y el agua se removió a temperatura ambiente a presión reducida. Tres porciones de 100 mL de AcOEt se utilizaron para extraer el residuo obtenido, la concentración a vacío de los extractos combinados conduce a la obtención de un material cristalino el cual se purificó en columna de sílica gel (eluyente: AcOEt:hexano = 1:1) para dar el compuesto **83** (6.40 g, 87.5%) como un aceite incoloro.

**2,4-O-Etiliden-D-eritrosa-dietil tioacetato (85).**

A una solución fría de ZnCl_2 (8 g, 58.7 mmol) en etanotiol (12.6 mL, 170.2 mmol) y THF anhidro (25 mL) se adicionó a una solución de 2,4-O-etiliden-D-eritrosa **84**^{15, 16} (8.3 g, 56.8 mmol) a 0 °C bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción fue agitada por espacio de 2 h a 0 °C. Posteriormente se diluyó con éter (200 mL), se lavó con HCl 2M, agua y salmuera, se secó, se filtró y evaporó bajo presión reducida. El aceite resultante fue purificado por cromatografía en columna (eluyente: éter:pentano 2:3) para dar el compuesto deseado **85** como un aceite incoloro (12.42 g, 87%). $[\alpha]_D^{22} -25.36$ (*c* 0.9, CHCl_3); RMN ¹H (300 MHz, CDCl_3) δ 4.60 (q, *J* = 5.1 Hz, 1H), 4.03 (m, 2H) 3.92 (m, 1H), 3.64 (dd, *J* = 3.5, 9.0 Hz, 1H), 3.32 (t, *J* = 10.4 Hz, 1H), 2.91 (d, 1H), 2.67 (m, 4H), 1.25 (d, 3H), 1.20 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 1.19 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H); RMN ¹³C δ 99.3, 84.8, 70.3, 63.7, 52.0, 25.5, 25.4, 20.5, 14.5 (2 C's); EM AR IES Calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{S}_2$ [M^+]: 252.0854. Encontrado: 252.0855.

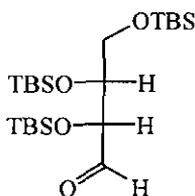
**Dietil Tioacetato-D-eritrosa 86.**

En un matraz redondo de una boca se colocó el tioacetato **85** (1g, 3.96 mmol) seguido de 10 mL de THF y 10 mL de HCl al 10%. La mezcla de reacción se agitó durante 24 h a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo se adicionó en cantidad suficiente una solución saturada de NaHCO_3 hasta dejar la mezcla en pH = 7.5, el agua se removió bajo presión reducida y a t.a.; posteriormente se adicionaron dos porciones de 25 mL de AcOEt para extraer el residuo, la concentración al vacío de los extractos generó un líquido de color amarillo, la subsecuente purificación por cromatografía en columna (eluyente: AcOEt:hexano = 6:4) produce el triol **86**. (0.45 g, 50%) RMN ¹H (300 MHz, CDCl_3) δ 4.17 (d, *J* = 4.7 Hz, 3H), 3.98 (ba, 1H), 3.80 (ba, 2H), 3.23 (ba, 2H), 2.85 (ba, 1H), 2.78-2.62 (m, 4H), 2.09 (ba, 1H), 1.25 (t, *J* = 7.4 Hz, 6H).



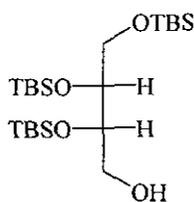
tri-*O*-*tert*-butildimetilsilil-dietiltioacetal-*D*-eritrosa (88).

A una solución del triol **86** (1.0 g, 4.41 mmol) y 2,6-lutidina (1.69 mL, 13.1 mmol) en diclorometano anhidro (20 mL), se adicionó lentamente TBDMSOTf (3.34 mL, 13.2 mmol) a temperatura ambiente. Después de 1.5 h la mezcla de reacción se colocó en salmuera y se diluyó con diclorometano, la capa orgánica fue separada, lavada con H₂O (10 mL). Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO₄, la purificación por cromatografía en columna (eluyente: AcOEt:hexano = 6:4) produce el compuesto triprotegido **88** (1.3 g, 52%) como un aceite de color amarillo. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 4.07 (d, *J* = 4.5 Hz, 3H), 4.03-4.01 (m, 1H), 3.95-3.86 (m, 2H), 3.56 (dd, *J* = 6, 10.3 Hz, 2H), 2.68-2.58 (m, 4H), 1.24 (m, 6H), 0.92 (s, 9H), 0.90 (s, 18H), 0.19 (s, 3H), 0.12 (s, 9H), 0.05 (s, 6H). RMN ¹³C δ 78.4, 75.6, 65.2, 55.5, 26.3, 26.2, 26.0, 25.7, 18.7, 18.5, 18.3, 14.8, 14.4, -3.7, -3.91, -3.97, -4.6, -5.0.



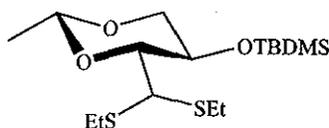
tri-*O*-*tert*-butildimetilsilil-*D*-eritrosa (89).

A una solución del compuesto **88** (1.2 g, 2.1 mmol) en CH₂Cl₂ (15.0 mL) fue adicionado BF₃·OEt₂ (0.53 mL, 4.08 mmol) y HgO (0.91 g, 4.2 mmol) a una temperatura de 0 °C bajo una atmósfera de Ar. La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente, entonces se diluyó con CH₂Cl₂ (10 mL) y se lavó consecutivamente con una solución saturada de NaHCO₃ (2 x 20 mL), con H₂O (1 x 20 mL), y salmuera (1 x 20 mL). La capa orgánica se concentró y se secó a vacío. La cromatografía Flash en columna de sílice (eluyente: AcOEt:hexano = 2:8) proporcionó el compuesto **89** (0.90 g, 92%) como un aceite incoloro. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9.5 (s, 1H), 4.2 (s, 1H), 4.05-3.85 (m, 1H), 3.7 (t, *J* = 7.3 Hz 1H), 3.45 (dd, *J* = 4.8 Hz, 1H), 0.98 (ba, 27H), 0.02 (ba, 18H).



tri-*O*-*tert*-Butildimetilsilil-D-eritritol (90).

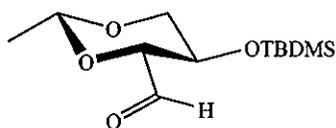
Una solución del aldehído **89** (0.90 g, 1.94 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (20 mL) se trató con NaBH_4 (0.22 g, 5.8 mmol) en metanol (10 mL) y se agitó durante 3 h a una temperatura de 0 °C. Entonces la mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 (25 mL), luego se lavó consecutivamente con H_2O (1 x 20 mL), con una solución saturada de NaHCO_3 (1 x 20 mL), y con salmuera (1 x 20 mL). El residuo orgánico se secó, se filtró, se concentró a vacío y se sujetó a una cromatografía flash (eluyente: $\text{AcOEt}:\text{hexano} = 1:1$) la cual proporcionó el compuesto **90** (0.85 g, 94 %) como un aceite incoloro. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ , 3.81-3.74 (m, 2H), 3.71-3.63 (m, 3H), 3.53 (dd, $J = 5.1$ Hz, 1H), 0.91-0.83 (ba, 27H), 0.11-0.05 (ba, 18H).



2,4-*O*-Etiliden-3-*O*-*tert*-butildimetilsilil-D-eritrosa dietil tioacetal (92).

A una solución de **85** (12.42 g, 49.2 mmol) en DMF seco (20 mL) se adicionaron (7.4 g, 108.7 mmol) de imidazol y cloruro de *tert*-butildimetilsilano (8.16 g, 54.1 mmol). La solución se mantuvo a una temperatura de 46 °C por espacio de 3 h y después se agitó a temperatura ambiente por 12 h. Transcurrido este tiempo, se diluyó con éter (50 mL), se lavó consecutivamente con agua (50 mL), con HCl 2M (30 mL), con una solución saturada de NaHCO_3 (30 mL), nuevamente con agua (30 mL) y finalmente salmuera (30 mL), la fase orgánica se secó, se filtró y se evaporó bajo presión reducida. La purificación se llevo a cabo por cromatografía en columna (eluyente: éter:pentano 1:24) condujo al

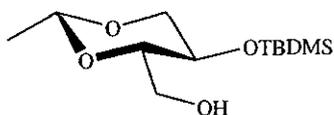
compuesto deseado **92** como un aceite (12.39 g, 96%). $[\alpha]_D^{22}$ -12.35 (*c* 0.9, CHCl₃); RMN ¹H δ 4.62 (q, *J* = 5.0 Hz, 1H), 4.04 (d, *J* = 1.6, 1H) 3.96 (m, 2H), 3.70 (b d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.30 (m, 1H), 2.67 (m, 4H), 1.28 (d, 3H), 1.22 (t, *J* = 7.3, 3H), 1.20 (t, *J* = 7.5, 3H), 0.81 (s, 9H), 0.07 (s, 3H), 0.03 (s, 3H); RMN ¹³C δ 99.3, 86.6, 71.0, 63.8, 51.2, 25.7, 25.5, 24.9, 20.6, 17.9, 14.7, 14.4, -4.9. Análisis calculado para C₁₆H₃₄O₃S₂Si: C, 52.41; H, 9.35. Encontrado: C, 52.73; H, 9.43.



2,4-*O*-Etiliden-3-*O*-*tert*-butildimetilsilil-D-

eritrosa (93).

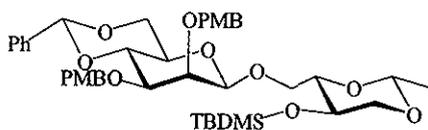
Una solución de **92** (3.77 g, 10.3 mmol) en acetonitrilo (5 mL) fue adicionada gota a gota a una solución de NBS (11 g, 61.8 mmol) al 80% en acetonitrilo acuoso a una temperatura de -20 °C. La mezcla de reacción se agitó por 30 minutos a esa misma temperatura, se diluyó con cloroformo, se lavó dos veces con una solución saturada de Na₂SO₃ (2 x 20 mL), con HCl 2M (2 x 20 mL), con una solución saturada de NaHCO₃ (1 x 20 mL), y finalmente con H₂O (1 x 20 mL), el residuo orgánico se secó, se filtró y se evaporó bajo presión reducida. El producto aceitoso obtenido **93** se secó a 60 °C al alto vacío por espacio de 3 h (2.29 g, 86%) y se usó sin previa purificación para el siguiente paso. $[\alpha]_D^{22}$ -35.9 (*c* 0.6, CHCl₃); IR: 1743 cm⁻¹ (CHCl₃); RMN ¹H δ 9.68 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 4.69 (q, *J* = 5.1 Hz, 1H), 4.05 (dd, *J* = 5.0, 10.8 Hz, 1H), 3.90 (dd, *J* = 1.1, 9.5 Hz, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.41 (dd, *J* = 9.7, 10.7, 1H), 1.35 (d, *J* = 5.1, 3H), 0.83 (s, 9H), 0.03 (s, 3H), 0.02 (s, 3H); RMN ¹³C δ 197.3, 98.8, 84.5, 71.3, 62.7, 25.8, 20.4, 17.9, -4.3, -4.9.



2,4-*O*-Etiliden-3-*O*-*tert*-butildimetilsilil-D-

eritritol (94).

A una solución perfectamente agitada del compuesto **7** (1.10 g, 4.2 mmol) en CH₂Cl₂ (20 mL), fue adicionado borohidruro de sodio (0.16 g, 12.6 mmol) en etanol (5 mL). La mezcla de reacción se agitó por espacio de 2 h a temperatura ambiente. Posteriormente se adicionó H₂O (2 mL), se diluyó con CH₂Cl₂ (30 mL), se lavó con una solución saturada de NaHCO₃ (1 x 20 mL), H₂O (1 x 20 mL), y salmuera (1 x 20 mL). La capa orgánica se secó, se filtró, se concentró a vacío y se purificó por cromatografía flash sobre sílice (eluyente: AcOEt:hexano = 1:1) para dar el compuesto **94** (0.90 g, 80%) como un aceite de color amarillo: $[\alpha]^{23}_D -39.0^\circ$ (*c* 1.9, CHCl₃); RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 4.69 (q, *J* = 5.1 Hz, 1H), 3.99 (dd, *J* = 5.1, 10.8 Hz, 1H), 3.81 (b d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 3.69-3.61 (m, 2H), 3.45-3.38 (m, 1H), 3.34 (t, *J* = 10.5 Hz, 1H), 2.04 (b t, 1H), 1.31 (d, *J* = 5.4 Hz, 3H), 0.84 (s, 9H), 0.06 (s, 3H), 0.04 (s, 3H); RMN ¹³C δ 98.9, 81.8, 71.1, 62.5, 62.0, 25.7, 20.6, 18.0, -4.3, -4.9. Análisis calculado para C₁₂H₂₆O₄Si: C, 54.92; H, 9.99. Encontrado: C, 55.51; H, 9.78.

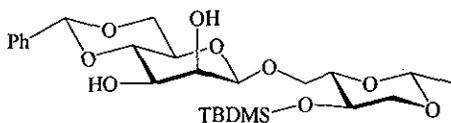


1-*O*-(4,6-*O*-Benciliden-2,3-di-*O*-*p*-

metoxibencil-β-D-manopiranosil)-3-*O*-*tert*-butildimetilsilil-2,4-*O*-etiliden-D-eritritol (95).

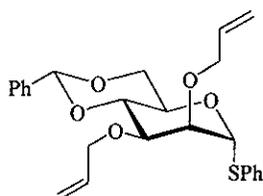
Se preparó con un 82% de rendimiento como un aceite de color amarillo a partir del compuesto **78** y **94**, siguiendo el procedimiento descrito para la preparación de **101** a partir de **100** y **94**. $[\alpha]^{23}_D -63.9^\circ$ (*c* 1.7, CHCl₃); RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.87- 6.80 (m, 13H), 5.60 (s, 1H), 4.90 (d, *J* = 11.7, 1H), 4.82 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 4.69 (q, *J* = 5, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.56 (d, *J* = 12, 1H), 4.49 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 4.28 (dd, *J* = 4.8, 10.5

Hz, 1H), 4.11-4.03 (m, 2H), 3.95 (d, $J = 3$ Hz, 1H), 3.93 (t, $J = 10.2$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.55-3.46 (m, 3H), 3.33 (t, $J = 10$ Hz, 1H), 3.30 (m, 1H), 1.33 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.11 (s, 3H), 0.06 (s, 3H); RMN ^{13}C δ 159.2, 137.8, 130.8, 130.5, 130.3, 129.2, 128.9, 128.3, 126.2, 113.7, 113.6, 102.4, 101.4, 99.0, 81.3, 78.7, 77.4, 75.4, 74.4, 71.9, 71.4, 68.8, 67.7, 67.3, 61.9, 55.3, 52.3, 25.8, 25.7, 20.8, 18.0, 11.8, 0.11, -4.2, -4.8 EM AR IES Calculado para $\text{C}_{41}\text{H}_{56}\text{O}_{11}\text{Si}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 775.3491. Encontrado: 775.3491.



Preparación del 1-*O*-(4,6-*O*-Benciliden- β -D-manopiranosil)-3-*O*-*tert*-butildimetilsilil-2,4-*O*-etiliden-D-eritritol (96) a partir del bis *p*-metoxibencil Éter (95).

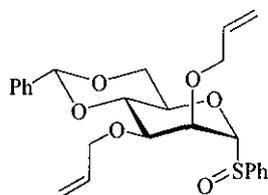
A una solución agitada del compuesto **95** (1.30 g, 1.73 mmol) disuelto en una mezcla de CH_2Cl_2 (17 mL) y H_2O (1.0 mL) se adicionó DDQ (1.76 g, 7.77 mmol) a una temperatura de 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a esta misma temperatura durante 30 min., entonces lentamente se dejó alcanzar la temperatura ambiente y se agitó durante 1.5 h hasta que la materia prima se consumió. La reacción se paró adicionando una solución saturada de NaHCO_3 (5 mL), se diluyó con CH_2Cl_2 (25 mL), se lavó con agua (20 mL) y salmuera (20 mL), se secó, se filtró y se concentró a vacío. El residuo orgánico se purificó por cromatografía flash (eluyente: AcOEt :hexano = 1:1), para dar el compuesto **96** (0.32 g, 37 %) como un aceite incoloro idéntico a **104**.



S-Fenil-2,3-di-O-alil-4,6-O-benciliden-1-tio- α -D-

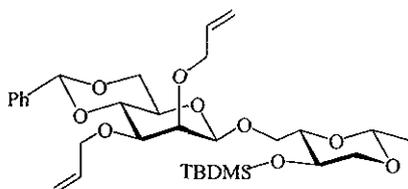
manopiranosido (98).

Un matraz conteniendo el diol **76**¹³ (1.0 g, 2.76 mmol) fue purgado con nitrógeno, cargado con DMF (20 mL) y NaH (0.24 g, 10.08 mmol, 60 % dispersión en aceite), el cual fue previamente lavado con hexano (3 x 10 mL). Después de agitar por espacio de 20 minutos, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C seguida por la adición de bromuro de alilo (1.85 mL, 6.07 mmol). La mezcla de reacción se agitó por espacio de 3 h a temperatura ambiente, entonces se adicionó gota a gota metanol (1.0 mL) y una solución saturada de NaHCO₃ (10 mL) con el fin de parar la reacción, luego se diluyó con AcOEt, se lavó con H₂O (1 x 20 mL), y salmuera (1 x 20 mL). La capa orgánica se secó, se filtró, se concentró a vacío y se purificó por columna en cromatografía flash en sílica gel (eluyente: AcOEt:hexano = 1:9) para dar el compuesto **98** (1.2 g, 98%): $[\alpha]_{\text{D}}^{23} +139.7^\circ$ (c 2.4, CHCl₃); RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.54-7.28 (m, 10H), 6.00-5.88 (m, 2H), 5.63 (s, 1H), 5.57 (s, 1H), 5.37 (b d, $J = 17$ Hz, 1H), 5.34 (b d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 5.22 (d, $J = 10.5$ Hz, 2H), 4.39-4.05 (m, 9H), 3.92 (d, $J = 3$ Hz, 1H), 3.88 (m, 2H); RMN ¹³C δ 137.7, 134.9, 131.5, 129.3, 129.0, 128.3, 127.7, 126.2, 118.1, 117.1, 101.7, 87.4, 79.3, 78.3, 75.9, 72.6, 72.2, 68.6, 65.4, 21.2, 11.8, 10.0; EM AR IES Calculado para C₂₅H₂₈O₅S $[M+Na]^+$: 463.1555. Encontrado: 463.1565.



S-Fenil-2,3-di-O-alil-4,6-O-benciliden-1-tio- α -D-

manopiranosido S-óxido (100). A una solución del tioglicósido **98** (0.450 g, 1.02 mmol), en una mezcla de THF (10 mL) y H₂O (1.0 mL) se adicionó MMPP (0.25 g, 0.51 mmol) a una temperatura de 0 °C y se agitó hasta que la materia prima se consumió completamente. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó en EtOAc (20 mL) y se lavó con agua (20 mL), luego con una solución saturada de NaHCO₃ (10 mL), y salmuera (20 mL). La fase orgánica se secó, se filtró, se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía flash sobre sílica gel (eluyente: AcOEt:hexano = 3:7) para generar el compuesto **100** (0.420 g, 90%): $[\alpha]^{23}_D -29.7^\circ$ (c 2.3, CHCl₃); RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.66-7.35 (m, 10H), 5.99-5.75 (m, 2H), 5.59 (s, 1H), 5.34 (td, $J = 1.5, 17.4$ Hz, 1H), 5.25-5.15 (m, 3H), 4.50 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 4.40-4.33 (m, 2H), 4.26-4.02 (m, 9H), 3.73 (t, $J = 9.6$ Hz, 1H); RMN ¹³C δ 141.8, 137.3, 134.7, 134.1, 131.8, 129.1, 128.3, 126.2, 124.5, 118.3, 117.2, 101.7, 98.1, 78.2, 76.0, 73.0, 72.9, 72.4, 70.2, 68.3, 11.82; EM AR IES Calculado para C₂₅H₂₈O₆S [M+Na]⁺: 479.1504. Encontrado: 479.1507.



Preparación del 1-O-(2,3-Di-O-alil-4,6-O-

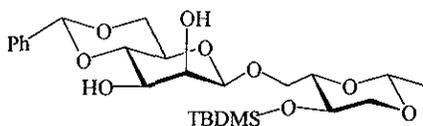
benciliden- β -D-manopiranosil)-3-O-tert-butildimetilsilil-2,4-O-etiliden-D-eritritol

(101) a partir del sulfóxido (100). A una solución del sulfóxido **100** (0.500 g, 1.10 mmol) secado azeotrópicamente, TTBP (0.510 g, 2.18 mmol) y mallas moleculares 3Å en CH₂Cl₂ seco (8.0 mL) se adicionó anhídrido triflico (0.147 mL, 0.88 mmol) a una temperatura de -75 °C y bajo una atmósfera de Ar. La mezcla de reacción se agitó por 15 min. y a esa misma temperatura seguida por la adición del aceptor **94** (0.430 g, 1.64 mmol) disuelto en CH₂Cl₂ (5.0 mL). La reacción se agitó por 1 h a -70 °C, al cabo de ese tiempo se paró con una solución saturada NaHCO₃ (5 mL), se lavó con H₂O (1x 50 mL) y

salmuera (1 x 50 mL). La fase orgánica se concentró y secó a vacío. La cromatografía flash de sílica gel (eluyente: AcOEt:hexano = 2:8) generó el compuesto **101** (0.520 g, 80 %) como una espuma: $[\alpha]_D^{23} -60.1^\circ$ (c 4.0, CHCl₃); RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.48-7.25 (m, 5H), 6.05-5.84 (m, 1H), 5.57 (s, 1H), 5.30 (m, 2H), 5.17 (d, $J = 10.8$ Hz, 2H), 4.67-4.63 (m, 2H), 4.40 (dd, $J = 6, 12.9$ Hz, 1H), 4.34- 4.25 (m, 3H), 4.18-3.99 (m, 4H), 3.95-3.72 (m, 5H), 3.53 (dd, $J = 3, 9.8$ Hz, 1H), 3.46-3.43 (m, 1 H), 3.38-3.26 (m, 2H), 1.32 (d, $J = 5.4$ Hz, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.10 (s, 3H), 0.07 (s, 3H); RMN ¹³C δ 137.7, 135.7, 135.0, 128.9, 128.3, 126.2, 117.3, 116.9, 101.9, 101.5, 99.0, 81.5, 78.8, 77.9, 77.6, 74.5, 71.7, 71.4, 68.7, 67.6, 66.8, 61.8, 25.8, 20.8, 17.9, -4.2, -4.8; EM AR IES Calculado para C₃₁H₄₈O₉Si [M+Na]⁺: 615.2965. Encontrado: 615.2964.

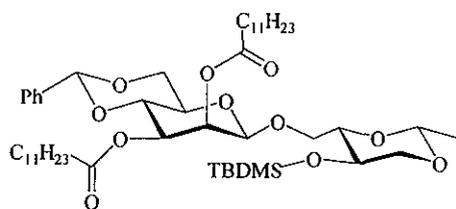
Preparación del 1-*O*-(2,3-Di-*O*-alil-4,6-*O*-benziliden- β -D-manopiranosil)-3-*O*-tert-butildimetilsilil-2,4-*O*-etiliden-D-eritritol (101) a partir del sulfuro (98).

A una mezcla del tioglicósido **98** (0.080 g, 0.19 mmol) secado azeotrópicamente, BSP (0.040 g, 0.19 mmol), TTBP (0.095 g, 0.38 mmol), y mallas moleculares de 3Å en CH₂Cl₂ seco (3.0 mL) se adicionó anhídrido triflico (0.035 mL, 0.21 mmol) a una temperatura de -60 °C y bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó por 5 min., antes de adicionar el aceptor **94** (0.080 g, 0.21 mmol) disuelto en CH₂Cl₂ (2.0 mL). Se removió el baño de hielo seco y la reacción se dejó alcanzar la temperatura ambiente, entonces se adicionó una solución saturada de NaHCO₃ (3.0 mL), se lavó con H₂O (1 x 20 mL), y finalmente con salmuera (1 x 20 mL). La fase orgánica se concentró y secó al vacío. La cromatografía flash en una columna de sílica gel (eluyente: AcOEt:hexano = 2:8) produjo el compuesto **101** (0.075 g, 66%) idéntico en todos los aspectos a la muestra aislada anteriormente.



Preparación del 1-*O*-(4,6-*O*-benciliden- β -

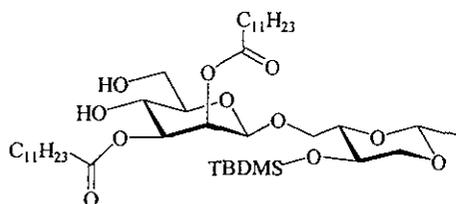
D-manopiranosil)-3-*O*-*tert*-butildimetilsilil-2,4-*O*-etiliden-D-eritritol (104) a partir del éter dialílico (101). Una solución de color rojo del hexafluorofosfato de iridio (I)-bis(metildifenil-fosfina)(1,5-ciclooctadieno) (0.042 g, 0.05 mmol), mallas moleculares 3Å en THF seco (3.0 mL) fue purgada con Argón por un tiempo de 8 min., entonces se burbujeó H₂ hasta que la solución se tornó incolora (aproximadamente 5 min.). La atmósfera de hidrógeno fue eliminada con argón antes de la adición vía cánula de una solución del compuesto **101** (0.300 g, 0.51 mmol) disuelto en THF seco (3.0 mL) y mallas moleculares. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h, posteriormente se diluyó con AcOEt (25 mL), se filtró a través de una capa delgada de Celita, se lavó con una solución saturada de NaHCO₃ (1 x 20 mL), con agua (1 x 20 mL) y salmuera (1 x 20 mL). La fase orgánica se concentró y secó al vacío. La cromatografía flash de sílica gel (eluyente: EtOAc:hexano = 2:8) generó el bis-enol éter (0.290 g, 96 %) como un aceite amarillo. A una solución de este bis enol éter **103** (0.250 g, 0.42 mmol) en una mezcla de acetona/agua (9:1 v/v), fue adicionado HgO (0.200 g, 0.93 mmol) y HgCl₂ (0.250 g, 0.93 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, se adicionó H₂O (10 mL) y AcOEt (15 mL). Las fases fueron separadas y la porción acuosa fue extraída con AcOEt (2 x 110 mL). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía flash en sílica gel (eluyente: AcOEt:hexano = 2:8) produjo el compuesto **104** (0.200 g, 92 %) como un aceite incoloro: $[\alpha]_D^{23}$ - 73.5° (*c* 1.3, CDCl₃); RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.50-7.25 (m, 5H), 5.54 (s, 1H), 4.68-4.64 (m, 2H), 4.29 (dd, *J* = 5.4, 10.2 Hz, 1H), 4.15 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 4.05-3.99 (m, 2H), 3.92-3.77 (m, 4H), 3.72-3.64 (m, 1H), 3.53-3.48 (m, 1H), 3.38-3.29 (m, 2H), 2.84 (b s, 2H), 1.33 (d, *J* = 5.1 Hz, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.085 (s, 3H), 0.06 (s, 3H); RMN ¹³C δ 137.3, 129.3, 128.4, 126.4, 102.2, 99.9, 99.1, 81.0, 78.8, 71.3, 70.9, 68.6, 62.1, 25.8, 20.7, 11.8, -4.0, -4.8; ; EM AR IES Calculado para C₂₅H₄₀O₉Si [M+Na]⁺: 535.2338. Encontrado: 535.2339.



1-O-(4,6-O-Benziliden-2,3-di-O-dodecil- β -

D-manopiranosil)-3-O-*tert*-butildimetilsilil-2,4-O-etiliden-D-eritritol (105).

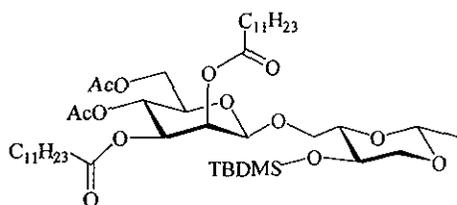
A una solución del diol **104** (0.100 g, 0.20 mmol), DMAP (0.050 g, 0.43 mmol), y piridina (0.034 mL, 0.38 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (5.0 mL) se adicionó el cloruro de lauroilo (0.100 mL, 0.43 mmol) a temperatura ambiente y bajo una atmósfera de Ar. Después de agitar durante 5 h, la mezcla de reacción se paró adicionando agua (1.0 mL), luego se diluyó con CH_2Cl_2 (5.0 mL), se lavó con una solución saturada de NaHCO_3 (10 mL), con agua (10 mL) y salmuera (10 mL). El residuo orgánico se secó, filtró, concentró al vacío y purificó por cromatografía flash sobre sílica gel (eluyente: $\text{AcOEt}:\text{hexano} = 2:8$) obteniéndose el compuesto **105** (0.156 g, 91%) como un aceite de color blanco: $[\alpha]_D^{23} -60.9^\circ$ (c 3.0, CHCl_3); RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.45-7.25 (m, 5H), 5.64 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 5.54 (s, 1H), 5.17 (dd, $J = 3.3, 10.2$ Hz, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.62 (q, $J = 5$ Hz, 1H), 4.34 (dd, $J = 4.5, 10.3$ Hz, 1H), 4.04-3.87 (m, 5H), 3.72-3.64 (m, 1H), 3.53-3.40 (m, 1H), 3.31 (t, $J = 10.2$ Hz, 1H), 2.43 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.24 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 1.68-1.53 (m, 4H), 1.33 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H), 1.25 (b s, 35H), 0.91-0.84 (m, 15H), 0.03 (s, 6H); RMN ^{13}C δ 172.8, 172.7, 137.2, 129.1, 128.3, 126.2, 101.8, 99.4, 99.0, 81.7, 76.1, 71.2, 70.2, 69.3, 68.6, 67.4, 67.1, 61.5, 60.4, 52.3, 34.2, 32.0, 29.8, 29.7, 29.6, 29.5, 29.4, 29.3, 29.1, 25.7, 25.1, 24.8, 22.8, 20.1, 17.9, 14.3, 14.2, -4.3, -5.0; EM AR IES Calculado para $\text{C}_{49}\text{H}_{84}\text{O}_{11}\text{Si}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 899.5681. Encontrado: 899.5677.



3-O-*tert*-Butildimetilsilil-1-O-(2,3-di-O-

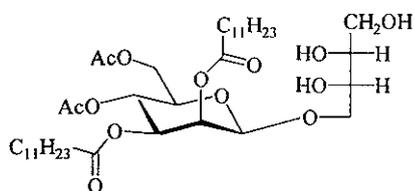
dodecil- β -D-manopiranosil)-2,4-O-etiliden-D-eritritol (106).

A una solución del éster **105** (0.100 g, 0.11 mmol) en etanol (5.0 mL) se adicionó hidróxido de paladio (0.025 g, 25% en peso). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente y bajo 1 atmósfera de hidrógeno, al cabo de este tiempo la mezcla se diluyó con CH_2Cl_2 (3.0 mL), se filtró a través de una capa delgada de Celita, se lavó perfectamente con etanol y se concentró al vacío. El residuo orgánico se purificó por cromatografía en columna flash sobre sílica gel (eluyente: AcOEt:hexano = 2:8) generando el compuesto **106** (0.89 g, 99%) como un aceite incoloro: $[\alpha]_D^{23} -59.9^\circ$ (c 0.6, CHCl_3); RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 5.54 (d, $J = 3.3$, 1H), 4.91-4.86 (m, 2H), 4.62 (q, $J = 5$ Hz, 1H), 4.03-3.82 (m, 6H), 3.71-3.63 (m, 1H), 3.43-3.37 (m, 2H), 3.31 (t, $J = 10.2$ Hz, 1H), 2.37 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.28 (t, $J = 7.5$, 2H), 1.62 (m, 4H), 1.32-1.14 (m, 35H), 0.90-0.79 (m, 15H), 0.03 (s, 6H); RMN ^{13}C δ 173.6, 172.7, 98.9, 98.7, 81.5, 75.7, 74.0, 71.1, 68.7, 67.1, 66.4, 62.4, 61.5, 34.1, 31.9, 29.6, 29.4, 29.3, 29.1, 25.6, 25.0, 24.6, 22.6, 20.6, 17.7, 14.1; Análisis calculado para $\text{C}_{42}\text{H}_{80}\text{O}_{11}\text{Si}$: C, 63.92; H, 10.22. Encontrado: C, 64.13; H, 10.10.



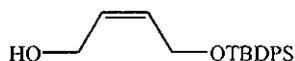
1-O-(4,6-Di-O-acetil-2,3-di-O-dodecil- β -D-

manopiranosil)-3-O-*tert*-butildimetilsilil-2,4-O-etiliden-D-eritritol (107). A una solución del diol **106** (0.090 g, 0.11 mmol) en piridina (0.092 mL, 1.14 mmol) se adicionó anhídrido acético (0.11 mL, 1.14 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó por espacio de 6 h a esa misma temperatura, y al cabo de este tiempo se diluyó con éter (10 mL), se lavó dos veces con HCl 1M (5 mL), NaOH 1M (5 mL) y agua (10 mL), y finalmente una sola vez con salmuera (10 mL). El residuo orgánico se secó y se concentró a presión reducida, la posterior purificación por cromatografía en columna sobre sílica gel (eluyente: AcOEt:hexano = 1:9) produjo el compuesto **107** (0.095 g, 96 %) como un aceite de color amarillo: $[\alpha]_D^{23} -36.5^\circ$ (c 0.5, CHCl₃); RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 5.54 (d, J = 3 Hz, 1H), 5.23 (t, J = 10 Hz, 1H), 5.04 (dd, J = 3, 10.5 Hz, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.61 (q, J = 5 Hz, 1H), 4.27 (dd, J = 4.8, 12 Hz, 1H), 4.12 (dd, J = 2.1, 11.7 Hz, 1H), 4.02-3.94 (m, 2H), 3.82 (d, J = 12 Hz, 1H), 3.73-3.60 (m, 2H), 3.39 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.29 (t, J = 10 Hz, 1H), 2.43-2.37 (m, 2H), 2.19 (t, J = 9.3 Hz, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.66-1.50 (m, 4H), 1.31-1.17 (m, 35H), 0.88-0.82 (m, 15H), 0.03 (s, 6H); RMN ¹³C δ 172.9, 170.8, 169.5, 99.0, 98.9, 81.7, 72.4, 71.2, 71.1, 68.6, 67.0, 66.3, 62.7, 61.4, 52.3, 34.2, 34.1, 32.0, 29.8, 29.7, 29.6, 29.5, 29.4, 29.3, 29.2, 25.7, 25.1, 24.8, 22.8, 20.9, 20.8, 20.7, 17.9, 14.2, 11.8, -4.41, -5.0; EM AR IES Calculado para C₄₆H₈₄O₁₃ Si [M+Na]⁺: 895.5579. Encontrado: 895.5582.

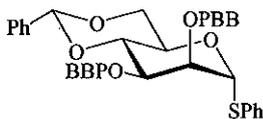


Preparación del 1-O-(4,6-di-O-acetil-2,3-di-O-dodecil- β -D-manopiranosil)-D-eritritol (63) a partir de (107).

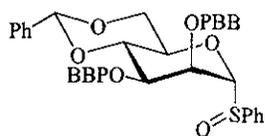
A una solución del compuesto **107** (0.070 g, 0.08 mmol) y tiofenol (0.032 mL, 0.32 mmol) en CH_2Cl_2 (5.0 mL) se adicionó $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0.025 mL, 0.20 mmol) a una temperatura de 0 °C bajo atmósfera de Ar. La mezcla de reacción se agitó durante 6 h a temperatura ambiente, entonces se diluyó con CH_2Cl_2 (10 mL) y se lavó con una solución saturada de NaHCO_3 (2 x 20 mL), con H_2O (1 x 20 mL) y salmuera (1 x 20 mL). La capa orgánica se concentró y se secó al vacío. La cromatografía Flash de sílice (eluyente: $\text{AcOEt}:\text{hexano} = 6:4$) proporcionó el compuesto **63** (0.050 g, 85%) como un aceite incoloro: $[\alpha]_{\text{D}}^{23} -25.9^\circ$ (c 1.5, CHCl_3); RMN ^1H (500 MHz) δ 5.52 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 5.26 (t, $J = 9.9$ Hz, 1H), 5.09 (dd, $J = 3.2, 10$ Hz, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.24 (d, $J = 4.2$ Hz, 2H), 3.98 (dd, $J = 3.1, 11$ Hz, 1H), 3.90 (dd, $J = 5.5, 11$ Hz, 1H), 3.80-3.67 (m, 8H), 2.45 (td, $J = 2, 7$ Hz, 2H), 2.24 (td, $J = 1.5, 7$ Hz, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.69 (m, 2H), 1.55 (m, 2H), 1.27 (b s, 32H), 0.89 (t, $J = 6.7, 6$ H); RMN ^{13}C (125 MHz) δ 173.7, 173.1, 171.2, 169.9, 99.6, 72.9, 72.8, 72.1, 71.9, 70.1, 68.9, 66.3, 64.2, 62.8, 34.5, 34.4, 32.3, 30.0, 29.9, 29.8, 29.7, 29.6, 29.5, 29.4, 25.4, 25.1, 23.1, 21.1, 14.5; Análisis Calculado para $\text{C}_{36}\text{H}_{68}\text{O}_{13}$: C, 62.27; H, 9.35. Encontrado: C, 62.39, H, 9.29.

**4-*tert*-Butildifenilsiloxi-2Z-buten-1-ol (111).**

NaH (60% dispersión en aceite, 0.54 g, 22.5 mmol) se lavó con hexano (3 x 20 mL), secó al vacío durante 1 h y suspendió en éter seco (50 mL). Enseguida se adicionó lentamente a esta suspensión el *Z*-2-buten-1,4-diol **108** (0.93 mL, 11.3 mmol) seguida por la agitación durante 1 h a temperatura ambiente y bajo una atmósfera de Ar. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y el cloruro de *tert*-butildifenilsilano (2.9 mL, 11.3 mmol) se adicionó lentamente. La mezcla se agitó por espacio de 3 h y después se diluyó con éter (100 mL) y se lavó con una solución saturada de NaHCO₃ (3 x 20 mL), con H₂O (1x 50 mL) y finalmente con salmuera (1 x 50 mL). El residuo orgánico se concentró y se secó al vacío. La cromatografía Flash de sílice (eluyente: AcOEt:hexano = 3:7) generó el compuesto **111** (3.0 g, 81%) como un aceite incoloro con sus parámetros espectrales idénticos a los reportados en la literatura.²⁵

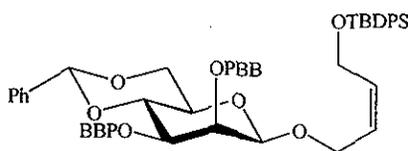
**S-Fenil-2,3-di-O-*p*-bromobencil-4,6-O-benciliden-1-tio- α -D-manopiranosido (113).**

Se preparó con rendimiento cuantitativo, como un sólido cristalino de color blanco a partir del diol **76**¹³ y el bromuro de *p*-bromobencilo siguiendo el protocolo descrito para el compuesto alílico análogo **98**: [α]_D²³ +66.7° (*c* 2.3, CHCl₃); p.f. =113-115 °C, RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.51-7.18 (m, 18H), 5.64 (s, 1H), 5.50 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 4.77 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 4.7-4.57 (m, 3H), 4.3-4.21 (m, 3H), 4.01 (m, 1H), 3.97-3.86 (m, 2H); RMN ¹³C δ 137.6, 137.4, 136.8, 131.8, 131.7, 131.6, 129.8, 129.4, 129.3, 129.1, 128.4, 127.9, 126.2, 122.0, 121.7, 101.7, 87.1, 79.2, 78.5, 76.4, 72.6, 72.4, 68.6, 65.5; Análisis calculado para C₃₃H₃₀Br₂O₅S: C, 56.75; H, 4.33. Encontrado: 56.37; H, 4.26.



S-Fenil-2,3-di-O-*p*-bromobencil-4,6-O-benciliden-1-tio- α -D-manopiranosido S-óxido (114).

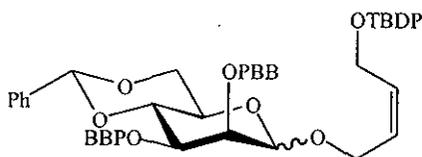
Se preparó con un 84% de rendimiento como un sólido de color blanco, a partir de **12** siguiendo el protocolo descrito para la formación del compuesto **100** a partir de **98**: $[\alpha]_D^{23} -57.4^\circ$ (c 1.4, CHCl_3); p.f. = 154-156 °C; RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.60-7.25 (m, 14H), 7.20 (d, $J = 7$ Hz, 2H), 7.05 (d, $J = 7$ Hz, 2H), 5.62 (s, 1H), 4.76 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 4.58 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 4.53-4.45 (m, 3H), 4.27-4.21 (m, 4H), 4.15-4.10 (m, 1H), 3.75 (t, $J = 9.9$ Hz, 1H); RMN ^{13}C δ 141.4, 137.3, 136.2, 131.8, 131.6, 130.0, 129.9, 129.6, 129.2, 128.4, 126.1, 124.4, 124.3, 122.1, 101.8, 97.7, 78.1, 76.6, 72.9, 72.8, 70.1 68.3; EM AR IES Calculado para $\text{C}_{33}\text{H}_{30}\text{Br}_2\text{O}_6\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 713.0208. Encontrado: 713.0213.



Preparación del 4-*tert*-butildifenilsiloxi-2Z-buten-1-il 4,6-O-bencilidene-2,3-di-O-*p*-bromobencil- β -D-manopiranosido (115) a partir del sulfóxido (114).

A una solución bien agitada del sulfóxido secado azeotrópicamente **114** (0.600 g, 0.84 mmol), TTBP (0.395 g, 1.69 mmol), y mallas moleculares de 3 Å en CH_2Cl_2 anhidro (8.0 mL) se adicionó anhídrido triflico (0.113 mL, 0.68 mmol) a una temperatura de -75 °C y bajo una atmósfera de Ar. La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a esta misma temperatura antes de adicionar el aceptor **111** (0.550 g, 1.69 mmol) disuelto en CH_2Cl_2 anhidro (5.0 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a -70 °C y luego se adicionó una solución saturada de NaHCO_3 (2 mL), posteriormente se lavó con H_2O (1x 20 mL) y con salmuera (1 x 20 mL). El residuo orgánico se secó, filtró, concentró al vacío y purificó por cromatografía flash sobre sílica gel (eluyente: AcOEt :hexano = 2:8) obteniéndose el compuesto **115** (0.56 g, 73%) como una espuma incolora: $[\alpha]_D^{23} -28.6^\circ$ (c

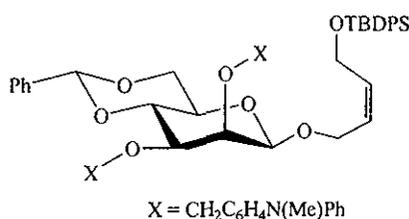
2.2, CHCl_3); RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.7-7.6 (m, 4H), 7.5-7.25 (m, 15H), 7.10 (d, $J = 7$ Hz, 4H), 5.82-5.75 (m, 1H), 5.61 (s, 1H), 5.53-5.44 (m, 1H), 4.85 (d, $J = 12.6$ Hz), 4.70 (d, $J = 12.6$ Hz), 4.61 (d, $J = 12.6$ Hz), 4.49 (d, $J = 12.6$ Hz), 4.35 (s, 1H), 4.35-4.00 (m, 6H), 3.85 (t, $J = 10.2$ Hz, 1H), 3.77 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 3.49 (dd, $J = 3, 9.9$ Hz, 1H), 3.20 (m, 1H), 1.06 (s, 9H); RMN ^{13}C δ 137.6, 137.4, 135.7, 133.6, 132.9, 131.6, 131.3, 130.2, 129.9, 129.0, 128.3, 127.9, 126.1, 126.0, 101.6, 100.9, 78.7, 78.1, 76.6, 74.3, 71.9, 68.6, 67.5, 65.3, 60.6, 26.9, 19.2, 11.8; EM AR IES Calculado para $\text{C}_{47}\text{H}_{50}\text{Br}_2\text{O}_7\text{Si}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 935.1590. Encontrado: 935.1556.



Preparación del 4-*tert*-butildifenilsiloxi-2*Z*-buten-1-il 4,6-*O*-benciliden-2,3-di-*O*-*p*-bromobencil- β -*D*-manopiranosido (115) a partir del tioglicósido (113).

A una mezcla agitada del tioglicósido **113** (0.500 g, 0.72 mmol) secado azeotrópicamente, BSP (0.150 g, 0.72 mmol), TTBP (0.350 g, 1.41 mmol), y mallas moleculares de 3 Å en CH_2Cl_2 anhidro (3.0 mL) se adicionó anhídrido triflico (0.130 mL, 0.790 mmol) a una temperatura de -60 °C y bajo una atmósfera de Ar. La mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos a esta misma temperatura antes de adicionar el aceptor **111** (0.470 g, 1.44 mmol) disuelto en CH_2Cl_2 anhidro (2.0 mL). El baño de hielo seco se retiró y se permitió que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente, enseguida se adicionó una solución saturada de NaHCO_3 (5.0 mL), y la mezcla se lavó con H_2O (1 x 20 mL) y finalmente con salmuera (1 x 20 mL). El residuo orgánico se concentró y se secó al vacío. La cromatografía Flash de sílice (eluyente: AcOEt:hexano = 2:8) generó el compuesto **116** α (0.040 g, 6 %) y el compuesto **115** β (0.550 g, 84 %) como un líquido de color amarillo. El anómero- β resultó ser idéntico a la muestra preparada anteriormente. El anómero- α presentó los siguientes datos: $[\alpha]_D^{23} +13.1^\circ$ (c 6.7, CHCl_3); RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.75 (m, 4H), 7.55-7.45 (m, 15H), 7.22 (d, $J = 7$ Hz, 2H), 7.20 (d, $J = 7$ Hz, 2H), 5.82-5.75 (m, 1H), 5.61 (s, 1H), 5.53-5.44 (m, 1H), 4.70-4.52 (m

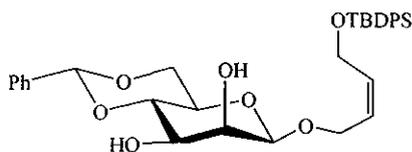
5H), 4.25- 4.12 (m, 4H), 4.03 (dd, $J = 5.7, 13.2$ Hz, 1H), 3.95-3.68 (m, 5H), 1.06 (s, 9H); RMN ^{13}C δ 137.8, 137.2, 135.7, 133.1, 131.9, 131.7, 131.6, 131.5, 129.9, 129.8, 129.4, 129.2, 129.0, 128.4, 128.0, 127.9, 126.2, 125.8, 121.8, 121.5, 101.6, 98.5, 79.3, 77.6, 77.2, 77.0, 76.8, 76.6, 73.0, 72.6, 68.8, 64.3, 63.2, 60.4, 26.9, 19.28.



4-*tert*-Butildifenilsiloxi-2*Z*-buten-1-il 4,6-O-benziliden-2,3-di-O-*p*-(*N*-metil-*N*-fenilamino)-bencil- β -D-manopiranosido (118).

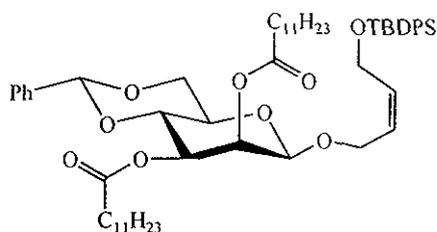
El éter bis-bromobencilo **115** (0.250 g, 0.27 mmol) fue colocado en un matraz redondo y secado azeotrópicamente con tolueno (3 x 4 mL) seguido por un secado adicional al alto vacío durante la noche. El matraz se purgó con Ar y enseguida se adicionó la *N*-metilanilina (0.070 mL, 0.66 mmol) cuyo residuo se disolvió en tolueno (4.0 mL). Por otro lado, un matraz de 2 bocas secado durante la noche fue purgado y después llenado con Ar, luego se cargó con Pd₂(dba)₃ (2.5 mg, 0.003 mmol), (*o*-bifenil)P(*t*Bu)₂ (3.2 mg, 0.011 mmol) y *t*BuOK (0.085 g, 0.76 mmol), enseguida se volvió a purgar y a llenar con Ar. Entonces una solución de la mezcla del bromuro de arilo y la amina se adicionó vía cánula y la mezcla de reacción se calentó a una temperatura de 70 °C con agitación vigorosa durante 5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente la reacción se diluyó con dietil éter, enseguida se filtró a través de una capa de Celita y se concentro a vacío. El residuo orgánico se purificó por cromatografía flash sobre sílica gel (eluyente: AcOEt:hexano = 1:9), para dar el compuesto **118** (0.89 g, 65%) como un aceite amarillo: $[\alpha]_{\text{D}}^{23} -14.9^{\circ}$ (c 0.5, CHCl₃); RMN ^1H (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.69-6.91 (m, 33H), 5.83-5.77 (m, 1H), 5.63-5.55 (m, 2H), 4.87 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 4.79 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 4.64 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 4.60(d, $J = 12$ Hz, 1H), 4.35 (s, 1H), 4.35-4.12 (m, 6H), 4.03 (dd, $J = 7.5, 12.6$ Hz, 1H), 3.87 (m, 2H), 3.54 (dd, $J = 3.6, 9.8$ Hz, 1H), 3.28 (s, 6H), 3.26-3.17 (m, 1H), 1.05 (s, 9H); RMN ^{13}C δ 148.6, 137.7, 135.7, 133.6, 132.5, 131.3, 130.9, 130.1, 129.8, 129.3, 129.30, 129.0, 128.9, 128.3, 128.2, 127.9, 126.4, 126.2, 121.6, 121.2,

120.9, 120.4, 120.3, 119.9, 106.2, 101.5, 101.2, 78.7, 77.6, 77.5, 77.1, 76.7, 75.3, 74.5, 72.1, 68.7, 67.6, 65.3, 60.6, 40.4, 26.9, 14.3, 11.8; EM AR IES Calculado para $C_{61}H_{66}N_2O_7Si$ $[M+Na]^+$: 966.4639, Encontrado: 966.4636.



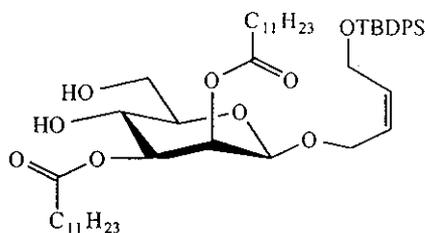
4-*tert*-Butildifenilsiloxi-2*Z*-buten-1-il 4,6-O-benciliden- β -D-manopiranosido (119).

Una solución del compuesto **118** (0.400 g, 0.41 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (15 mL) se trató con $SnCl_4$ (0.096 mL, 0.82 mmol) y agitó 30 min. a temperatura ambiente, al cabo de este tiempo la mezcla se diluyó con CH_2Cl_2 (25 mL), luego se lavó con H_2O (1 x 20 mL), con una solución saturada de $NaHCO_3$ (1 x 20 mL) y con salmuera (1 x 20 mL). El residuo orgánico se secó, filtró, concentró al vacío y purificó por cromatografía flash sobre sílica gel (eluyente: $AcOEt:hexano = 1:1$) la cual proporcionó el compuesto **119** (0.21 g, 84 %) como un aceite incoloro: $[\alpha]_D^{23} -8.8^\circ$ (c 2.0, $CHCl_3$); RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7.7-7.6 (m, 4H), 7.55-7.35 (m, 11H), 5.83-5.78 (m, 1H), 5.61-5.55 (m, 1H), 5.52 (s, 1H), 4.44 (d, $J = 0.6$ Hz, 1H), 4.30-4.09 (m, 5H), 4.0 (d, $J = 3$ Hz, 1H), 3.87-3.73 (m, 3H), 3.75-3.17 (m, 1H), 3.72 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 2.59 (s, 1H), 1.05 (s, 9H); RMN ^{13}C δ 128.3, 135.7, 133.6, 133.5, 133.4, 129.9, 129.3, 128.4, 127.9, 126.4, 125.6, 102.2, 98.9, 78.8, 77.1, 70.9, 68.5, 66.6, 65.0, 60.5, 26.9, 19.2; EM AR IES Calculado para $C_{33}H_{40}O_7Si$ $[M+Na]^+$: 599.2441. Encontrado: 599.2441.



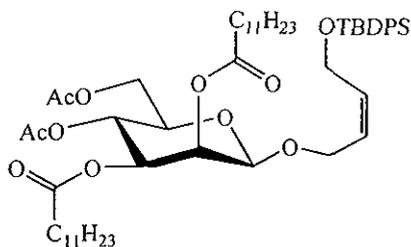
4-*tert*-Butildifenilsiloxi-2-Z-buten-1-il 4,6-O-benziliden-2,3-di-O-dodecil- β -D-manopiranosido (120).

A una solución del diol **119** (0.100 g, 0.17 mmol), DMAP (46 mg, 0.38 mmol), y piridina (0.03 mL, 0.38 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (5.0 mL) se adicionó el cloruro de lauroilo (0.088 mL, 0.38 mmol) a temperatura ambiente y bajo una atmósfera de Ar. Después de agitar por espacio de 5 h la mezcla de reacción se paró por la adición de agua (1.0 mL), luego se diluyó con CH_2Cl_2 (5.0 mL), se lavó con una solución saturada de NaHCO_3 (10 mL), con H_2O (10 mL), y finalmente con salmuera (10 mL). El residuo orgánico se secó, se filtró, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía flash sobre sílica gel (eluyente: AcOEt:hexano = 2:8) generando el compuesto **120** (0.160 g, 98 %): $[\alpha]_D^{23} -34.3^\circ$ (c 1.6, CHCl_3); RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.7 (m, 4H), 7.5-7.25 (m, 11H), 5.83-5.76 (m, 1H), 5.62 (s, 1H), 5.54 (d, $J = 3$ Hz, 1H), 5.11 (m, 2H), 4.56 (s, 1H), 4.23-4.08 (m, 5H), 3.94 (t, $J = 10$ Hz, 1H), 3.82 (t, $J = 10.2$ Hz, 1H), 3.37-3.29 (m, 1H), 2.42 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.24 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.69-1.53 (m, 4H), 1.23 (ba, 32H), 1.04 (s, 9H), 0.87 (t, $J = 7$ Hz, 6H); RMN ^{13}C δ 173.0, 172.8, 137.2, 135.7, 133.5, 133.3, 130.0, 129.9, 129.2, 128.3, 127.9, 126.2, 125.6, 101.8, 97.8, 75.9, 70.1, 69.3, 68.5, 67.2, 65.2, 60.5, 53.2, 34.2, 34.1, 32.0, 29.8, 29.7, 29.6, 29.5, 29.4, 29.2, 29.1, 26.9, 25.2, 24.8, 22.8, 19.2, 14.27; EM AR IES Calculado para $\text{C}_{57}\text{H}_{84}\text{O}_9\text{Si}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 963.5782. Encontrado: 953.5782.



4-*tert*-Butildifenilsiloxi-2*Z*-buten-1-il 2,3-di-*O*-dodecil- β -D-manopiranosido (121).

El compuesto **120** (0.100 g, 0.11 mmol) se secó a vacío durante 1h y enseguida se trató con una solución al 1% de yodo en metanol (3 mL) y la mezcla de reacción se calentó a 70 °C por espacio de 3 h. Después se enfrió a temperatura ambiente, se adicionó una solución de tiosulfato de sodio (1.0 mL), y se concentró bajo presión reducida. El residuo se extrajo con cloroformo (2 x 5 mL) y el extracto se secó y se concentró a sequedad. La purificación por cromatografía Flash sobre sílica gel (eluyente: AcOEt:hexano = 1:1) proporciona el compuesto **121** (0.047 g, 51%) como un aceite amarillo: $[\alpha]_D^{23} -11.7^\circ$ (*c* 5.0, CHCl₃); RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.7-7.6 (m, 4H), 7.5-7.3 (m, 6H), 5.80-5.74 (m, 1H), 5.54-5.45 (m, 1H), 5.40 (d, *J* = 3 Hz, 1H), 4.83 (dd, *J* = 3.3, 9.9 Hz, 1H), 4.52 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 4.22-3.77 (m, 7H), 3.25-3.19 (m, 1H), 2.36 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 2.27 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.63-1.47 (m, 4H), 1.24 (b s, 32H), 1.03 (s, 9 H), 0.87 (t, *J* = 6.6 Hz, 6H); RMN ¹³C δ 173.6, 173.0, 135.7, 135.6, 133.5, 133.2, 129.9, 128.4, 127.9, 125.7, 97.4, 75.7, 73.9, 68.9, 66.2, 65.1, 62.4, 60.4, 34.2, 32.0, 29.7, 29.6, 29.5, 29.4, 29.2, 26.8, 25.2, 24.7, 22.8, 19.2, 14.2; EM AR IES Calculado para C₅₀H₈₀O₉Si [M+Na]⁺: 875.5469. Encontrado: 875.5474.



4-*tert*-Butildifenilsiloxi-2-*Z*-buten-1-il 4,6-di-*O*-acetil-2,3-di-*O*-dodecil- β -D-manopiranosido (122).

A una solución del diol **121** (0.080 g, 0.094 mmol) en piridina (0.151 mL) se adicionó anhídrido acético (0.175 mL, 1.88 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 4h, luego se diluyó con éter (10 mL), se lavó dos veces con HCl 1M (2 x 10 mL), luego con NaOH 1M (2 x 10 mL), agua (2 x 10 mL), y finalmente una sola vez con salmuera (10 mL). La fase orgánica se secó y se concentró a presión reducida. La purificación del residuo por cromatografía sobre sílica gel (eluyente: AcOEt:hexano = 1:9) produjo el compuesto **122** (0.082 g, 93 %) como un líquido de color amarillo claro: $[\alpha]_D^{23}$ -14.8° (*c* 1.0, CHCl₃); RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.6-7.7 (m, 4H), 7.5-7.3 (m, 6H), 5.80-5.74 (m, 1H), 5.60-5.45 (m, 1H), 5.40 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 5.21 (t, *J* = 10 Hz, 1H), 4.99 (dd, *J* = 2.7, 12.3 Hz, 2H), 4.30-3.90 (m, 6H), 3.45 (m, 1H), 2.40 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 2.20 (t; *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.00 (s, 6H), 1.64-1.50 (m, 4H), 1.24 (b s, 32H), 1.03 (s, 9H), 0.87 (t, *J* = 6.3 Hz, 6H); RMN ¹³C δ 173.2, 170.8, 169.5, 135.7, 135.6, 133.5, 133.4, 129.9, 128.3, 127.9, 125.6, 106.9, 100.1, 97.2, 72.3, 71.0, 68.7, 66.0, 65.0, 62.4, 60.4, 34.2, 34.1, 32.0, 29.8, 29.7, 29.6, 29.5, 29.4, 29.2, 29.1, 26.8, 25.8, 25.1, 24.8, 22.8, 20.8, 14.2, 11.8; EM AR IES Calculado para C₅₄H₈₄O₁₁Si [M+Na]⁺: 959.5681. Encontrado: 959.5682.

4-*O*-(4,6-Di-*O*-acetil-2,3-di-*O*-dodecil- β -D-manopiranosil)-1-*O*-*tert*-butildifenilsilil-D-eritritol (123) y 1-*O*-(4,6-Di-*O*-acetil-2,3-di-*O*-dodecil- β -D-manopiranosil)-4-*O*-*tert*-butildifenilsilil-D-eritritol (124).

A una solución perfectamente agitada de OsO₄ (0.015 mL, 0.0064 mmol), y NMO (0.012 g, 0.089 mmol) en una mezcla de acetona-agua (2:1v/v) se adicionó el alqueno **122** (0.056 g, 0.060 mmol) disuelto en acetona (3.0 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó por espacio de 24 h y enseguida se adicionó Na₂S₂O₃ (0.037 g, 0.24 mmol). La mezcla de reacción se agitó 1.5 h mas, posteriormente la acetona se removió a presión reducida y se adicionó al residuo EtOAc (15 mL) y H₂O (15 mL). La fase acuosa fue saturada con NaCl y entonces se extrajo con AcOEt. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 mL) y salmuera (10 mL), se secaron y se concentraron a sequedad al vacío. El crudo de la reacción se purificó por cromatografía Flash sobre sílice (eluyente: AcOEt:hexano = 3:7) generando los compuestos **123** y **124** (0.041 g, 70%) en forma de un aceite y como una mezcla inseparable en una relación (1:1): RMN ¹H δ 7.6-7.7 (m, 4H), 7.3-7.5 (m, 6H), 5.48 (m, 1H), 5.22 (m, 1H), 5.05 (m, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.24-4.11 (m, 2H), 4.01 (m, 1H), 3.87-3.64 (m, 6H), 2.6 (m, 1H), 2.40 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.21 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 2.04 (2s, 3H), 2.02 (s, 6H), 1.64-1.50 (m, 4H), 1.24 (ba, 32H), 1.55 (s, 9H), 0.87 (t, *J* = 9.9 Hz, 6H); RMN ¹³C δ 172.8, 135.6, 133.0, 130.0, 127.9, 99.6, 73.7, 73.0, 72.5, 71.8, 71.7, 71.2, 70.7, 70.6, 68.8, 68.7, 66.1, 66.0, 65.0, 62.6, 34.2, 34.1, 32.0, 29.8, 29.6, 29.5, 29.4, 29.2, 27.0, 25.1, 24.8, 22.8, 20.8, 19.4, 14.2; EM AR IES Calculado para C₅₄H₈₆O₁₃Si [M+Na]⁺: 993.5735. Encontrado: 993.5738.

4-O-(4,6-Di-O-acetil-2,3-di-O-dodecil- β -D-manopiranosil)-D-eritritol (125) y 1-O-(4,6-Di-O-acetil-2,3-di-O-dodecil- β -D-mainopiranosil)-D-eritritol (63).

A una solución de los dioles **123** y **124** (0.015 g, 0.015 mmol) en THF (3.0 mL) a una temperatura de 0 °C, y bajo una atmósfera de Ar, se adicionó TBAF 1M en THF (0.008 mL, 0.031 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h, seguida de la adicción de agua (1.0 mL). La mezcla se lavó con una solución saturada de NaHCO₃ (2 x 10 mL), H₂O (1x 10 mL) y finalmente con salmuera (1 x 50 mL). El residuo orgánico se concentró a sequedad y se purificó por cromatografía Flash sobre sílica gel (eluyente: AcOEt:hexano = 6:4) para dar una mezcla inseparable en una relación 1:1 de los compuestos **125** y **63** (0.011 g, 97%) como un aceite amarillo microanalíticamente puro. Análisis Calculado para C₃₆H₆₈O₁₃: C, 62.27; H, 9.35. Encontrado: C, 62.39, H, 9.29. los datos espectroscópicos de **63** fueron presentados arriba y los de **125** fueron tomados de la mezcla y de la muestra auténtica de MEL A: RMN ¹H (500 MHz) δ 5.54 (d, J = 3 Hz, 1H), 5.28 (t, J = 11 Hz, 1H), 5.10 (dd, J = 3, 11 Hz, 1H), 4.74 (b s, 1H), 4.27 (dd, J = 6, 14 Hz, 1H), 4.22 (dd, J = 3, 14 Hz, 1H), 4.02 (dd, J = 4, 11 Hz, 1H), 3.87 (dd, J = 6, 11 Hz 1H), 3.80 (dd, J = 5, 12 Hz, 1H), 3.77-3.66 (m, 4H), 2.45 (dt, J = 3, 7 Hz, 2H), 2.30 (ba, 2H), 2.25 (td, J = 3, 7 Hz, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.67 (m, 2H), 1.58 (m, 2H), 1.20-1.40 (ba, 32H), 0.90 (t, 6 Hz, 6H); RMN ¹³C δ 173.8, 173.1, 171.1, 169.8, 99.7, 72.9, 72.8, 72.0, 71.6, 71.0, 68.8, 66.2, 64.0, 63.0, 34.5, 34.4, 32.3, 30.1 30.0, 29.9, 29.8, 29.7, 29.6, 29.5, 29.4, 25.4, 25.1, 23.1, 21.2, 21.1, 14.5.

Parte A**LITERATURA CITADA**

1. Gomberg, M. *Ber* **1900**, 33, 3150; *J. Am Chem Soc.* **1900**, 22 757
2. Mayo, F. R. *J. Chem. Educ.*, **1986**, 63, 97; C. Walling, *J. Chem. Educ.*, **1986**, 63, 99; *Chem. Br.*, **1987**, 767
3. Hart, D. J. *Science (Washington, D. C.)*, **1984**, 223, 883.
4. Giese, B. "Radicals in Organic Synthesis: Formation of Carbon-Carbon Bonds", Pergamon Press, Oxford, 1986.
5. Ramaiah, M. *Tetrahedron*, **1987**, 43, 3541.
6. Curran, D. P. *Synthesis*, **1988**, part 1, 417; part 2, 489.
7. Waters, W. A. "The Chemistry of Free Radicals", Clarendon Press Oxford, **1946**;
C. Walling, "Free Radicals in Solution", Wiley, New York, **1957**.
8. Mackiewicz, P.; Furstoss, R. *Tetrahedron*, **1978**, 34, 3241.
9. Stella, L. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1983**, 22, 337.
10. Para generalidades de radicales libres revisar:) March, J. "*Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*", Wiley-Interscience, New York, (**1992**), p. 193.
 - b). Carey, F. A.; Sundberg, R. J "*Advanced Organic Chemistry. Part. A: Structure y Mechanisms*, Plenum Press, London, (**1990**), p. 512.
 - c) Wingrove, A. S.; Caret, R. L. "Química Orgánica", Harla, México, (**1984**), p. 232.
 - d) Huang, R. L. ; Goh, S. H.; Ong, S. H. "*The Chemistry of Free Radicals*", Edward Arnold, (**1974**).
 - e) Wade Jr., L. G.; "*Organic Chemistry*", Prentice Hall, New Yersey, (**1995**), p. 154.
11. Giese; B.; Kretzschmar, G. *Chem Ber.*, **1983**, 116, 3267.
12. Neale, R. S. *Synthesis*, **1971**, 1, 1
13. Danen, C. W.; Neugebauer, F. A. *Angew Chem. Internat. Edit.*, **1975**, 14, 783.
14. Michejda, C. J.; Campbell, D. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, 96, 929.
15. Michejda, C. J.; Campbell, D. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, 98, 6728.
16. Michejda, C. J.; Campbell, D. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, 101, 7687.

17. Mackay, D.; Waters, W. A. *J. Chem. Soc. C*, **1966**, 813.
18. Michejda, C. J.; Campbell, D. H. *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 577.
19. Michejda, C. J.; Campbell, D. H.; Sich, D. H.; Koepke, S. R. "Organic Free Radicals"(W. A. Prior, ed), Chapter 18. Am: Chem: Soc., Washington, D.C, **1978**.
20. Beckwith, A. L.; Ingold, K. U. "Rearrangements in Ground and Excited States" (P. De Mayo, ed.), Vol. 1, pp. 161-310., Academic Press, New York, **1980**.
21. Newcomb, M.; Burchill, M. T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, 105, 7759.
22. Tokuda, M.; Yamada, Y. Tagaki, T.; Suginome, H. *Tetrahedron Lett.*, **1985**, 26, 6085.
23. Tokuda, M.; Yamada, Y. Tagaki, T.; Suginome, H. *Tetrahedron*, **1987**, 43, 281.
24. Newcomb, M.; Ha, C. *Tetrahedron Lett.*, **1991**, 32, 6493.
25. Surzur, J. -M.; Stella, L.; Tordo, P. *Tetrahedron Lett.*, **1970**, 3107.
26. Surzur, J. -M.; Stella, L.; Nougier, R. *Tetrahedron Lett.*, **1971**, 903.
27. Stein, J. L.; Stella, L.; Surzur, J. -M. *Tetrahedron Lett.*, **1980**, 21, 287.
28. Chow, Y. L.; *Acc. Chem Res.*, **1973**, 6, 354.
29. Burgess, E. M.; Lavanish, J. M. *Tetrahedron Lett.*, 1964, 1221.
30. Barton, D. H.; Crich, D.; Motherwell, W. B. *J. C. S. Chem. Comm.*, **1983**, 939.
31. Barton, D. H.; Crich, D.; Motherwell, W. B. *J. C. S. Chem. Comm.*, **1984**, 242.
32. Barton, D. H.; Herve, G.; Potier, P.; Thierry, J. *J. C. S. Chem. Comm.*, **1984**, 1298.
33. Barton, D. H.; Crich, D.; Motherwell, W. B. *Heterocycles*, **1984**, 21, 1.
34. Newcomb, M.; Park, S. -U.; Kaplan, J.; Marquardt, D. J. *Tetrahedron Lett.*, **1985**, 26, 5651.
35. Beckwith, A. L.; Maxwell, B. J.; Tsanaktsidis, J. *Aust. J. Chem.*, **1991**, 44, 1809.
36. Bowman, W. R.; Clark, D. N.; Marmon, R. *J. Tetrahedron Lett.*, **1991**, 32, 1035.
37. Davis, F. A.; Nader, U. K. *Org. Prep. Proced. Int.*, **1979**, 11, 33.
38. Craine, L.; Raban, M. *Chem. Rev.*, **1989**, 89, 689.
39. Boivin, J.; Fouquet, E.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.*, **1990**, 31, 85.
40. Kim, S.; Joe, G. H.; Do, J. Y. *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, 115, 3328.
41. Edwards, O. E.; Paskovich, D. H.; Reddoch, A. H. *Canad. J. Chem.*, **1973**, 51, 978.
42. McIlwain, H. J. *J. Chem. Soc.*, **1937**, 1704.
43. Michejda, C. J.; Hoss, W. P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, 92, 6298.

44. Wallace, T. J.; Mahon, J.J.; Kellier, J. M. *Nature*, **1965**, 206, 709
45. Cowley, B. R.; Waters, W. A. *J. Chem. Soc.*, **1961**, 1228.
46. Good, A.; Thynne, J. C. J. *J. Chem. Soc. B*, **1967**, 684
47. Moody, C. J.; Norton, C. L. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36,9051.
48. Miranda, L. D.; Cruz-Almanza, R.; Pavón, M.; Alva, E.; Muchowsky, J. M. *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 7153.
49. Chapman, W. A.; Michael, B. R. *Ger. Offen.*, **1972**.
50. U.S. Patent 4, 783, 455 (Nov. 8, **1988**).
51. Rubottom, G. M. *Synthesis* **1972**, 500.
52. Gaster, L. M.; Gimán, P. A. PCT Int. Apl. WO 93, 18, 036 1993; *Chem. Abstr.* **1994**, 120, 134454.
53. (a) Kost, A. N.; Golubeva, G. A.; Portnov, Y. N. *Dokl. Akad. Nauk USSR* 1971, 200,342; *Chem. Abstr.* **1972**, 76, 34047e; (b) Portnov, Y. N.; Golubeva, G. A.; Kost, A. N. *Khim. Geterotsikl. Soedin.* 1972, 61; *Chem Abstr.* **1972**, 77, 448377; (c) Portnov, Y. N.; Golubeva, G. A.; Kost, A. N.; Volkov, V. S.; *Khim. Geterotsikl. Soedin.* 1973, 647; *Chem Abstr.* **1973**, 79, 453269.
54. Sutherland, J. K. *Chem. Commun.* **1997**, 325.
55. Coppola, E. M.; Hardtmann, G. E. *J. Heterocyclic Chem.* **1979**, 16, 769.
56. Chapman, W. A.; Michael B. R. *Ger. Offen.* **1972**, 61.
57. Gaster, L. M.; Wyman, P. A. PCT Int. Apl. WO 93, 18, 036 1993; *Chem Abstr.* **1994**, 120, 134454.
58. Cruz, A. R.; L. D. Miranda; J. M. Muchowsky *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 45, 153.
59. Wasserman, A. "Diels-Alder Reactions", Elsevier, New York, **1976**.
60. Sauer, J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1967**, 6, 16.
61. Fleming, I. "Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions" Wiley, New York, 1976.
62. Huisgen, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1963**, 2, 565, 633.
63. Huisgen, R.; Grashey, R.; Sauer, J. "The Chemistry of Alkenes", ed. S. Patai, Interscience, New York, **1984**, p739.
64. Padwa, A. (ed.), "1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry", Wiley-Interscience, New York, **1984**.

65. Huisgen, R. en "1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry", ed. A. Padwa, Wiley-Interscience, New York, 1984, p1.
66. Houk, K. N. *Acc. Chem. Res.* **1975**, *8*, 361.
67. Fukui, K. *Acc. Chem. Res.* **1971**, *4*, 57; *Fortschr. Chem Forsch.* **1970**, *15*, 1.
68. Sustmann, R.; Schubert, R. *Tetrahedron Lett.* **1972**, 2739; Sustmann, R; Trill, H. *Tetrahedron Lett.* **1972**, 4271; Sustmann, R. *Pure Appl. Chem.* **1974**, *40*, 569.
69. Kuczkowski, R. L. "1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry", ed. A. Padwa, Wiley-Interscience, New York, 1984, p197.
70. Lowowski, W. "1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry", ed. A. Padwa, Wiley-Interscience, New York, 1984, p 559.
71. Michael, A. *J. Prakt. Chem.* **1893**, *48*, 94.
72. Benson, F. R.; Savel, W. L. *Chem. Rev.* **1950**, *46*, 1
73. Boyer, J. H. "Heterocyclic Compounds", ed. R. C. Elderfield, Wiley, New York, vol. **7**, **1961**.
74. L'Abbe, G. *Chem. Rev.* **1969**, *69*, 345.
75. Gilchrist, T. L.; Gymer, G. E. "Advances in Heterocyclic Chemistry", ed. A. R. Katritzky; A. J. Boulton, Academic Press, New York, 1974.
76. Finley, K. T. *Chem. Heterocycl. Comp.* **1980**, *39*, 1.
77. Scheiner, P.; Schomaker, J. H.; Deming, S.; Libbey, W. J.; Nomack, G. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 306.
78. (a) Huisgen, R.; Mobius, L.; Szeimies, G. *Chem. Ber.* **1965**, *98*, 1138; (b) Huisgen, R.; Szeimies, G. *Chem. Ber.* **1965**, *98*, 1153.
79. Fusco, R.; Bianchetti, G.; Pocar, D. *Gazz. Chim. Ital.* **1961**, *91*, 849.
80. Huisgen, R.; Mobius, L.; Szeimies, G. *Chem. Ber.* **1967**, *100*, 2494.
81. Molander, G. A.; Hiersemann, M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4347 y la lista de referencias de la ref. 8 de este reporte.
82. Schultz, A. G.; Eng, K. K. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 1255; Schultz, A. G.; Puig, S. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 915; Schultz, A. G.; Dittami, J. P.; Myong, S. O.; Sha, K.-C. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 3273; Schultz, A. G.; Myong, S. O. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2432; Schultz, A. G.; McMahon, G. W. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1676;

-
- Schultz, A. G. "Advances in Cycloaddition Chemistry", ed. D. P. Curran, JAI Press, Greenwich, CT, 1988.
83. Sha, C.-K.; Chuang, K.-S.; Young, J.-J. *J. Chem Soc., Chem. Commun.* **1984**, 1552; Tsai, C. Y.; Sha, C.-K. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 1419. Sha, C.-K.; Ouyang, S.-L.; Hsieh, D.-Y.; Chang, R.-C.; Chang, C.-C. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 1490.
84. Padwa, A.; Hertzog, D. L.; Nadler, W. R. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 702.
85. Caramella, P.; Corsico Coda, A.; Corsaro, A.; Del Monte, D.; Marinone Albini, F. M. *Tetrahedron* **1982**, 38, 173.
86. (a) Gribble, G. W.; Pelkey, E. T.; Switzer, F. L. *Synlett* **1998**, 1061; (b) Gribble, G. W.; Pelkey, E. T.; Simon, W. M.; Trujillo, H. A. *Tetrahedron* **2000**, 56, 10133.
87. Lewis, F. W.; *Senders in Nitrenes*; Lowowski, W. Ed.; Interscience: New York, 1970, p 47.

Parte B**LITERATURA CITADA**

1. Referencias generales para la parte de carbohidratos: (a) Lehmann, L. *Carbohydrates-Structure and Biology*; Stuttgart, New York, **1998**. (b) Hanessian, S., *Preparative Carbohydrate Chemistry*; ed.; Marcel Dekker: New York **1997**. (c) Hanessian, S. *Total Synthesis of Natural Products: The Chiron Approach*; Organic Chemistry Series, Vol. 3; Pergamon Press: Oxford, New York, **1983**. (d) Bols, M. *Carbohydrate Building Blocks*; Wiley-Interscience: New York, **1996**. (e) Horton, D. H., Hawkins, L. D., McGarvey, G. J., *Trends in Synthetic Carbohydrate Chemistry*; ed.; ACS Symposium Series; American Chemical Society: Washington, DC, **1989**. (f) Aspinal, G.O., *The polisaccharides*, Vol 1-3; Academic Press: New York, **1982**, **1983** y **1985**. (g) Honeyman, J.; Guthrie, R. D. *An Introduction to the Chemistry of Carbohydrates*, 3rd Ed.; Oxford University Press: UK, **1968**.
2. Hart, G. W. *Curr. Opin. Cell Biol.* **1992**, 4, 1017.
3. Hughes, R. C. *Membrane Glycoproteins*; Butterworths: London, **1976**.
4. Hakomori, S. *Glycolipids of Animal Cell Membranes*, *Int. Rev. Sci., Org. Chem. Ser. Two* **1976**, 7, 223.
5. (a) Kennedy, J. F.; Withe, C. A. *Bioactive Carbohydrates in Chemistry, Biochemistry and Biology*; Halsted Press: New York, **1983**. (b) Watkins, W. M. In *Glycoproteins*; Elsevier: Amsterdam, **1972**; p 830. (c) Takeuchi, M.; *et al. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1989**, 86, 7819. (d) Golez, S. E.; *et al. Cell* **1990**, 63, 1349. (e) Hakomori, S.; Murakami, W. T. *Proc Natl Acad. Sci. U.S.A.* **1968**, 59, 254. (f) Nojiri, H.; *et al. Proc. Natl Acad. Sci. U.S.A.* **1986**, 83, 782. (g) Tsuji, S.; Arita, M.; Nagai, Y. *J. Biochem.* **1983**, 94, 303. (h) Sharp, J. K.; Valent, B.; Albersheim, P. *J. Biol Chem.* **1984**, 259, 11312. (i) Mcdougall, G. J.; Fry, S. C. *Plant Physiol.* **1990**, 93, 1042.
6. Wiczak, Z. J.; And Nieforth, K. A. *Carbohydrates in Drug Desing*; Marcel Dekker: New York, **1997**. p. 1.
7. Presidís, A. *Nature Biotechnol.* **1997**, 15, 479.
8. McAuliffe, J. C. And Hindsgaul, O. *Chem. Ind.* **1997**, 170.

9. Simon, P. M. *Drug Discov. Today* **1996**, 1, 331.
10. Schachter, H. *Molecular glycobiology*; ed. IRL Press, Oxford **1994**, p. 88.
11. Boons, G. T. *Drug Discov. Today* **1996**, 1, 331
12. Rademacher, T. W. *Curr. Opin. Biotechnol.* **1998**, 9, 74.
13. Varki, A. *Glycobiology* **1993**, 3, 97.
14. Dwek, R. A. *Chem Rev.* **1996**, 96, 683.
15. Zopf, D.; Roth, S. *Lancet* **1996**, 347, 1017.
16. Simon, P. M. *Exp. Opin. Invest. Drugs* **1994**, 3, 223.
17. Karlsson, K. A. *Curr. Opi. Struc. Biol.* **1995**, 5, 622.
18. Zuccarello, G.; Bouzide, A.; Kvarnstrom, I.; Niklasson, G.; Svensson, S. C. T.; Brisander, M. *et al. J. Org. Chem.* **1998**, 63, 4898.
19. Lee, Y. C.; Lee, R. T. *J. Biomed. Sci.* **1996**, 3, 221.
20. Sears, P.; Wong, C. H. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1996**, 93, 12086.
21. Lowe, J. B.; Ward, P. A. *In vivo J. Clin. Invest.* **1997**, 100, S47.
22. Von Itzstein, M.; Colman, P. *Curr. Opin. Struct. Biol.* **1996**, 6, 703.
23. Gaisse, S.; Leadlay, P. F. *Nature Biotechnol.* **1998**, 16, 19.
24. Smith, A. L.; Nicolaou K. C. *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 2103.
25. Aubel-Sadron, G.; Londos-Gagliardi, D. *Biochimie* **1984**, 66, 333.
26. Ferrier, R. J.; Blattner, R.; Clinch, K.; Furneaux, R. H.; Gardiner, J. M. *et al. Carbohydrate Chem.* **1996**, 28, 251.
27. Ge, M.; Chen, Z.; Onishi, H. R.; Kohler, J.; Silver, L. L.; Kerns, R. *et al. Science* **1999**, 284, 507.
28. Bailly, C.; QU, X.; Anizon, F.; Prudhomme, M.; Riou, J. F.; Chaires, J. B. *Mol. Pharmacol.* **1999**, 55, 377.
29. Takahashi, T.; Tsukamoto, H.; Yamada, H. *Bioorg. Med. Chem Lett.* **1998**, 8, 113.
30. Dumitrus, S. *Polysaccharides in Medicinal Applications*; ed. Dekker, New York, **1996**.
31. Cummings, J. *Expert Opin. Ther. Pat.* **1998**, 8, 153.
32. Lemieux, R.U. *Rearrangements and Izomerizations in Carbohydrate Chemistry. In Molecular Rearrangements*, Vol. 2; Mayo, P.D., ed.; Interscience: New York, **1964**; p. 735.

33. Vaino, A. R.; Chan, S. S. C.; Szarek, W. A.; Thatcher, R. R. J. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 4514.
34. Lemieux, R.U.; Chu, N. J. *Abstracts Of Papers. En: 133rd national Meeting Of American Chemical Society.* San Francisco, **1958**, N31.
35. Edward, J. T., *Chem. Ind. (London)*, **1955**, 1102.
36. Kabayama, M. A. y Patterson, D., *Can. J. Chem.*, **1958**, 36, 563.
37. Eliel, E. L., *Kem. Tidskr.* **1969**, 81 (NR/6-7), 22.
38. Lucken, E. A. C. *J. Chem. Soc.* **1959**, 2954.
39. Romers, C.; Altona, C.; Buys, H. R.; Havinga, E. *Top. Stereochem.* **1969**, 4, 39.
40. Kirby, A. J.; Williams, N. H., *Anomeric And Gauche Effects.* En: *The Anomeric Effect And Associated Stereoelectronic Effects*, Ed: G. R. J. Thatcher, Washington DC, American Chemical Society, **1993**, 55.
41. Koenings, W.; Knorr, E. *Chem Ber.* **1901**, 34 957.
42. Review: Tatsuta, K; Toshima, K. *Chem Rev.* **1993**, 93, 1503.
43. Toshima, K.; Tatsuta, K. *Chem Rev.* **1993**, 93, 1503.
44. Lemieux, R.U.; Koto, S. *Tetrahedron* **1974**, 30, 1933.
45. Gorin, P. A. J.; Perlin, A. S. *Can. J. Chem.* **1961**, 39, 2474.
46. Sugawara, T.; Irie, K.; Iwasawa, H.; Yoshikawa, T.; Okuno, S.; Watanabe, H.; Kato, T.; Shibukawa, M.; Ito, Y. *Carbohydr. Res.* **1992**, 230, 117.
47. Wulff, G.; Wichelhaus, *J. Chem Ber.* **1979**, 112, 2847.
48. Schuerch, C.; Srivastava, V. K. *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 1121.
49. Garegg, P. J.; Johansseon, R.; Samuelsson, B. *Acta. Chem. Scan.* **1981**, B35, 635.
50. Whitfield, D. M.; Shah, R. N.; Carver, J. P.; Krepinsky, J. J. *Synth. Commun.* **1985**, 15, 737.
51. Van Boekel, C. A. A.; Beetz, T; Van Aelst, S. F. *Tetrahedron* **1984**, 40, 4097.
52. Paulsen, H.; Lebuhn, R.; Lockhoff, O. *Carbohydr. Res.* **1982**, 103, C7.
53. Paulsen, H.; Lebuhn, R. *Liebings.* **1983**, 1047.
54. Paulsen, H.; Kutschker, W. *Liebings.* **1983**, 557.
55. Paulsen, H.; Lebuhn, R. *Carbohydr. Res.* **1984**, 130, 85.
56. Paulsen, H.; Lebuhn, R. *Angew. Chem. Int Ed. Engl.* **1982**, 21, 296.
57. Paulsen, H.; Heume, M.; Gyorgydeak, Z; Lebuhn, R. *Carbohydr. Res.* **1985**, 144, 57.

-
58. Paulsen, H.; Heume, M.; Nurnberger, H. *Carbohydr. Res.* **1990**, 200, 127.
 59. Ogawa, T.; Yamamoto, H.; Nukada, T.; Kitajima, T.; Sugimoto, M. *Pure Appl. Chem.* **1984**, 56, 779.
 60. Ogawa, T.; Yamamoto, H.; Nukada, T. *Carbohydr. Res.* **1983**, 123, C5.
 61. Ogawa, T.; Katano, K.; Sasajima, K.; Matsui, M. *Tetrahedron* **1981**, 37, 2779.
 62. Ogawa, T.; Kitajima, T.; Nukada, T. *Carbohydr. Res.* **1983**, 123, C8.
 63. Ogawa, T.; Sugimoto, M.; Kitajima, T.; Sadozai, K. K.; Nukada, T. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 5739.
 64. Yamazaki, F.; Nukada, T.; Ito, Y.; Sato, S.; Ogawa, T. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 4417.
 65. Nukada, T.; Kitajima, T.; Nakahara, Y.; Ogawa, T. *Carbohydr. Res.* **1992**, 228, 157.
 66. Garegg, P. J.; Ossowski, P. *Acta Chem. Scand. B* **1983**, 37, 249.
 67. Garegg, P. J.; Iversen, T. *Carbohydr. Res.* **1979**, 70, C13.
 68. Takeda, T.; Hada, N.; Ogihara, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1992**, 40, 1930.
 69. Ekborg, G.; Lindberg, B.; Lonngren, J. *Acta Chem. Scand.* **1972**, 26, 3287.
 70. Theander, O. *Acta Chem. Scand.* **1958**, 12, 1883.
 71. Shaban, M.; Jeanloz, R. W. *Carbohydr. Res.* **1976**, 52, 115.
 72. Warren, C. D.; Auge, C. D.; Laver, M. L.; Suzuki, S.; Power, D.; Jeanloz, R. W. *Carbohydr. Res.* **1980**, 82, 71.
 73. Auge, C. D.; Warren, C. D.; Jeanloz, R. W.; Kiso, M.; Anderson, L. *Carbohydr. Res.* **1980**, 82, 85.
 74. Kochetkov, N. K.; Dmitriev, B. A.; Malysheva, N. N.; Chernyak, A.; Klimov, E. M.; Bayramova, N. E.; Torgov, V. I. *Carbohydr. Res.* **1975**, 45, 283.
 75. Kochetkov, N. K.; Dmitriev, B. A.; Chizhov, O. S.; Klimov, E. M.; Malysheva, N. N.; Chernyak, A.; Bayramova, N. E.; Torgov, V. I. *Carbohydr. Res.* **1974**, 33, C5.
 76. Garegg, P.; Halgreen, M. *Carbohydr. Res.* **1982**, 70, C11.
 77. Halcomb, R. L.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 6661.
 78. Gordon, D. M.; Danishefsky, S. J. *Carbohydr. Res.* **1990**, 206, 361.
 79. Gervay, J.; Danishefsky, S. J. *J. Org. Chem.* **1990**, 56, 5448.
 80. Dushin, R. G.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 3471.

81. Berkowitz, D. B.; Danishefsky, S. J.; Shulte, G. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 4518.
82. Liu, K. K. -C; Danishefsky, S. J. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 1892.
83. Hindsgaul, O.; Barresi, F.; *Can. J. Chem.* **1994**, 72, 1447.
84. Hindsgaul, O.; Barresi, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 9376.
85. Hindsgaul, O.; Barresi, F. *Synlett* **1992**, 759.
86. Stork, G.; Kim, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 1087.
87. Stork, G.; La Clair, J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 247.
88. Ogawa, T.; Ito, Y. *Angew. Chem. Int Ed. Engl.* **1994**, 33, 1765.
89. Ogawa, T.; Ito, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 5562.
90. Gunther, W.; Kunz, H. *Angew. Chem. Int Ed. Engl.* **1990**, 29, 1050.
91. Gunther, W.; Kunz, H. *Carbohydr. Res.* **1992**, 228, 217.
92. Schmidt, R. R.; Moering, U.; Reichrath, M. *Chem. Ber.* **1982**, 115, 39.
93. Schmidt, R. R.; Michel, J.; Roos, M. *Liebigs* **1984**, 1343.
94. Hodosi, G.; Kovac, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 2335.
95. Schuerch, C.; Srivastava, V. K. *Carbohydr. Res.* **1980**, 79, C13.
96. Crich, D.; Sun, S.; Brunckova, J. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 605.
97. (a) Crich, D.; Sun, S. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 4506. (b) Crich, D.; Sun, S. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 1198. (c) Crich, D.; Sun, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 435. (d) Crich, D.; Sun, S. *Tetrahedron.* **1998**, 54, 8321.
98. (a) Crich, D.; Sun, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 11217. (b) Crich, D.; Cai, W. J. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 4926.
99. Crout, D. H. G.; Singh, S.; Scigelova, M. *J. Chem Soc., Chem Commun.* **1996**, 993.
100. Crout, D. H. G.; Singh, S.; Packwood, J. *J. Chem Soc., Chem Commun.* **1994**, 2227.
101. Desai, J. D.; Banat, I. M. *Microbial. Mol. Biol. Rev.* **1997**, 61, 47.
102. Kitamoto, D.; Akiba, S.; Hioki, C.; Tabuchi, T. *Agric. Biol. Chem.* **1990**, 54, 31.
103. Greek, B. F. *Chem. Eng. News* **1991**, 69, 25.
104. Greek, B. F. *Chem. Eng. News* **1990**, 68, 37.
105. Banat, I. M. *Bioresource Technol.* **1995**, 51, 1.
106. Banat, I. M. *Acta Biotechnol.* **1995**, 15, 251.
107. Fiechter, A. *Trends Biotechnol.* **1992**, 10, 208.

108. Klekner, V.; Kosaric, N. *Biosurfactants for cosmetics*; Marcel Dekker, Inc., New York, N. Y. **1993**, 329.
109. Muller-Hurting, R.; Wagner, F.; Blaszczyk, R.; Kosaric, N. *Biosurfactants for environmental control*; Marcel Dekker, Inc., New York, N. Y. **1993**, 447.
110. Velikonja, J.; Kosaric, N. *Biosurfactants in food applications*; Marcel Dekker, Inc., New York, N. Y. **1993**, 419.
111. Sarkar, A. K.; Goursand, J. C.; Sharma, M. M.; Georgiou, G. *In Situ* **1989**, 13, 1918.
112. Shennan, J. L.; Levi, J. D. *Biosurfactants and biotechnology*; Marcel Dekker, Inc., New York, N. Y. **1987**, 163.
113. Singer, M. E. *Microbes Oil Recovery* **1985**, 1, 19.
114. Cairns, W. L.; Cooper, D. G.; Zajic, J. E.; Wood, J. M.; Kosaric, N. *Appl. Environ. Microbiol.* **1982**, 43, 362.
115. Zaji, J. E.; Gignard, H.; Gerson, D. F. *Biotechnol. Bioeng.* **1977**, 19, 1303.
116. Georgiou, G.; Lin, S. C.; Sherma, M. M. *Bio/Technology* **1990**, 10, 60.
117. Razafindralambo, H.; Paquot, M.; Baniel, A.; Popineau, Y.; Hbid, C.; Jaques, P.; Thonart, P. *J. Am. Oil Chem. Soc.* **1996**, 73, 149.
118. Kretschmer, A.; Bock, H.; Wagner, F. *Appl. Environ. Microbiol.* **1982**, 44, 864.
119. Zhao, X.; Wakamatsu, Y.; Shibahara, M.; Nomura, N.; Geltinger, C.; Nakahara, T.; Murata, T.; Yokoyama, K. K. *Cancer Res.* **1999**, 59, 482.
120. Isoda, H.; Shinmoto, H.; Kitamoto, D.; Matsumara, M.; Nakahara, T. *Lipids* **1997**, 32, 263.
121. Kitamoto, D.; Ghosh, S.; Ourisson, G.; Nakatani, Y. *Chemical Communications* **2000**, 861.
122. Kawashima, H.; Nakahara, T.; Oogaki, M.; Tabuchi, T. *J. Ferment. Technol.* **1983**, 61, 143.
123. Boothroyd, B.; Thorn, J. A.; Haskins, R. H. *Can. J. Biochem. Physiol.* **1956**, 34, 10.
124. Gorin, P. A. J.; Perlin, A. S. *Can. J. Chem.* **1961**, 39, 2474.
125. Deml, G.; Anke, T.; Oberwinkler, F.; Giannetti, B. M.; Steglich, W. *Phytochemistry* **1980**, 19, 83.
126. Spencer, J. F. T.; Gorin, P. A. J. *Can. J. Biochem. Physiol.* **1960**, 38, 157.

127. Charlson, A. J.; Perlin, A. S. *Can. J. Chem.* **1956**, *34*, 1804.
128. Kobayashi, T.; Ito, S.; Okamoto, K. *Agric. Biol. Chem.* **1987**, *51*, 1715.
129. Crich, D.; Smith, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9015.
130. Aldrich; cat. no. 11, 258-5; CAS [3458-28-4].
131. Rappoport, D. A.; Hassid, W. Z. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 5524. (b) Barker, R.; MacDonald, D. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 2301. (c) Perlin, A. S. *Methods in Carbohydrate Chem.* **1962**, *1*, 64.
132. Schaffer, R. *J. Chem. Soc.* **1959**, 2838.
133. Algunos glicosil sulfóxidos reaccionan con Tf₂O por un mecanismo alternativo: Gildersleeve, J.; Pascal, R. A.; Khane, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5961.
134. Mootoo, D. R.; Konradsson, P.; Udodong, U.; Fraser-Reid, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5583.
135. Andrews, C. W.; Rodebaugh, R.; Fraser-Reid, B. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5280.
136. Martichonok, V.; Whitesides, G. M. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1702.
137. Fugedi, P.; Garegg, P. J. *Carbohydrate Res.* **1986**, *149*, C9-C12.
138. Dasgupta, F.; Garegg, P. J. *Carbohydrate Res.* **1988**, *29*, C13-C17.
139. Ito, Y.; Ogawa, T. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1061.
140. Veeneman, G. H.; Van Boom, J. H. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 275.
141. Kahne, D. S.; Walker, S.; Cheng, Y. Engen, D. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6881.
142. Kahne, D. S.; Yan, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9239.
143. Kakarla, R.; Dulina, R. G.; Hatzenbuehler, N. T.; Hui, Y. W.; Sofia, M. J. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8347.
144. Crich, D.; Smith, M. *Organic Lett.* **2000**, *123*, 9015.
145. Walker, S.; Gange, D.; Gupta, V.; Kahne, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3197.
146. Hamilton Andreotti, A.; Kahne, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3352.
147. Yan, L.; Kahne, D. *Synlett* **1995**, 523.
148. Raghavan, S.; Kahne, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 1580.
149. Yang, D.; Kim, S.-H.; Kahne, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4715.
150. Yang, L.; Taylor, C. M.; Goodnow, R.; Kahne, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6953.

151. Liang, R.; Yan, L.; Loebach, J.; Ge, M.; Uozumi, Y.; Sekanina, K.; Horan, N.; Gildersleeve, J.; Thompson, C.; Smith, A.; Biswas, K.; Still, W. C.; Kahne, D. *Science* **1996**, 274, 1520.
152. Silva, D. J.; Kahne, D.; Kraml, C. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 2641.
153. Boeckman, R. K.; Liu, Y. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 7984.
154. Ikemoto, N.; Schreiber, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 2524.
155. Sliedregt, L. A. J. M.; van der Marel, G. A.; van Boom, J. H. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 4015.
156. Zhang, H.; Wang, Y.; Voelter, W. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 1243.
157. Wang, Y.; Zhang, H.; Voelter, W. *Chem. Lett.* **1995**, 273.
158. Wang, Y.; Zhang, H.; Voelter, W. *Naturforsch.* **1995**, 273.
159. Berkowitz, D. B.; Danishefsky, S. J.; Schulte, G. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 4518.
160. Sarkar, A. K.; Matta, K. L. *Carbohydrate Res.* **1992**, 233, 245.
161. Chanteloup, L.; Beau, J. -M. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 5347.
162. Corey, E. J.; Erickson, B. W. *J. Org. Chem.* **1971**, 36, 3553.
163. Crich, D.; Dai, Z. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 1681.
164. Crich, D.; Smith, M.; Yao, Q.; Picione, J. *Synthesis* 2001, 323.
165. Review: Guibe, F. *Tetrahedron* **1997**, 53, 13509.
166. Crich, D.; Mataka, J.; Sun, S.; Lam, K. -C.; Rheihold, A.; Wink, D. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1998**, 2763.
167. Gigg, R. *J. Chem. Soc., Perkin I* **1980**, 738.
168. Gigg, R. *Am. Chem. Soc. Sym. Ser.* **1977**, 39, 253. (b) *ibid.*, **1978**, 77, 44. (c) Gigg, R.; Conant, R. *Carbohydr. Res.* **1982**, 100, C5.
169. Gigg, R.; Gigg, J. *J. Chem. Soc. C*, **1966**, 82.
170. Corey, E. J.; Suggs, W. J. *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 3224. (b) Gigg, R.; Gent, P. A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1974**, 277.
171. (a) Gigg, R.; *J. Chem. Soc., Perkin I* **1980**, 738; (b) Corey, E. J.; Suggs, W. J. *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 3224.
172. Felkin, H.; Baudry, D.; Ephritikhine, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1978**, 694.

-
173. Oltvoort, J. J.; van Boeckel, C. A. A.; de Koning, J. H.; van Boom, J. H. *Synthesis* **1981**, 305.
 174. Warren, C. D.; Jeanloz, R. W. *Carbohydr. Res.* **1977**, 53, 67. (b) Nishiguchi, T.; Tachi, K.; Fukuzumi, K. *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 237. (c) van Boeckel, C. A. A.; van Boom, J. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 3561.
 175. Warren, C. D.; Gigg, R.; Cunningham, J. *Tetrahedron Lett.* **1964**, 1191.
 176. Bednarski, M. D.; Lamberth, C. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 7369.
 177. Bommer, R.; Kinzy, W.; Schmidt, R. R. *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, 425.
 178. Takahashi, T.; Yamada, H.; Harada, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 7919.
 179. Smith, A. B. III; Rivero, R. A.; Hale, K. J.; Vaccaro, H. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 2092.
 180. Barili, P. L.; Berti, G.; Bertozzi, D.; Catelani, G.; Colonna, F.; Corsetti, T.; D'Andrea, F. *Tetrahedron* **1990**, 46, 5365.
 181. Halkes, K. M.; Slaghek, T. M.; Vermeer, H. J.; Kamerling, J. P.; Vliegthart, J. F. G. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 6137.
 182. Yamamoto, Y.; Gevorgyan, V. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 36, 7765.
 183. Murakami, T.; Minamikawa, H.; Hato, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1992**, 1875.
 184. Roush, W. R.; Straub, J. A.; VanNieuwenhze, M. S. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 1636.
 185. Plante, O. J.; Buchwald, S. L.; Seeberger, P. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 7148.
 186. Szarek, W. A.; Zamojski, A.; Tiwari, K. N.; Ison, E. R. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 3827.
 187. Van Rheen, V.; Cha, D. Y.; Hartley, W. M. *Org. Syn. Coll. Vol.* **1988**, 6, 342.
 188. Soriente, A.; De Rosa, M.; Trincone, A.; Sodano, G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, 5, 2321.
 189. Kolb, H. C.; Van Nieuwenhze, M. S.; Sharpless, K. B. *Chem. Rev.* **1994**, 94, 2483.

ANEXOS



Synthesis of tricyclic-2-aminoindoles by intramolecular 1,3-dipolar cycloaddition of 1- ω -azidoalkylindoles

Marco A. de la Mora,^a Erick Cuevas,^a Joseph M. Muchowski^b and Raymundo Cruz-Almanza^{a,*}

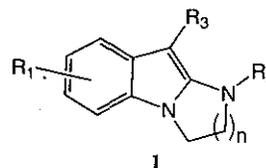
^aInstituto de Química, UNAM. Circuito Exterior, Ciudad Universitaria, Coyoacán 04510, Mexico, D.F.

^bRoche Bioscience, 3401 Hillview Avenue, Palo Alto, CA 94304-1320, USA

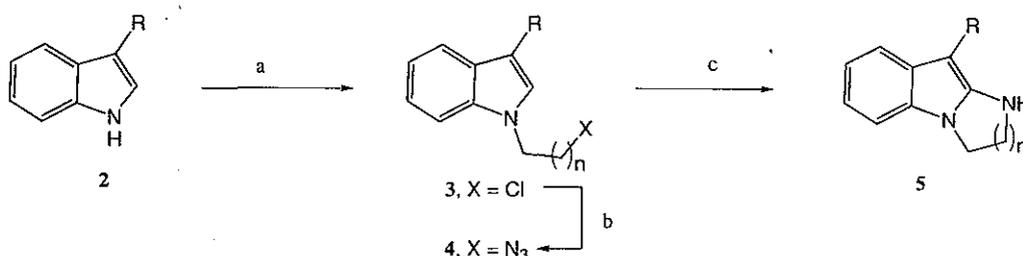
Received 9 May 2001; revised 11 June 2001; accepted 12 June 2001

Abstract—Thermolysis of the 1- ω -azidoalkylindoles **4**, bearing an electron attracting substituent at C-3 (CHO, COMe, COOMe, CN) provides imidazo[1,2-*a*]indoles (**5**, $n=1$), pyrimidino[1,2-*a*]indoles (**5**, $n=2$), and 1,3-diazepino[1,2-*a*]indoles (**5**, $n=3$). © 2001 Elsevier Science Ltd. All rights reserved.

2-Aminoindoles in which the nitrogen atoms are connected by a polymethylene chain **1** are a relatively rare class of compounds, some of which have recently been patented as 5HT₄-receptor antagonists.¹ The pyrimidino[1,2-*a*]indole derivatives (**1**, $n=2$) are most expeditiously synthesized by the remarkable phosphorous oxychloride induced rearrangement of 1-phenyl-2-acylpyrazolidines (Golubeva synthesis).² They can also be prepared from *m*-dinitrobenzene derivatives and 1,8-diazabicyclo[5.4.0] undec-5-ene (DBU),³ and by alkylation of 2-chloro-3-acylindoles with 3-chloro-*N,N*-dialkylaminopropane.⁴ The latter process also provides imidazo[1,2-*a*]indoles (**1**, $n=1$) where the alkylation is effected with 2-chloro-*N,N*-dimethylaminoethane.⁴ This communication describes a simple three-step process which provides easy access to congeners of **1** where $n=1-3$.



N-Alkylation of the indoles **2** (Scheme 1) with the appropriate 2-bromoalkyl chloride gave the chloro compounds **3** (55–96%),⁵ which, on reaction with sodium azide in DMSO, produced the azides **4** (80–100%).⁶ These azido compounds were stable in toluene at 100°C, but heating bromobenzene solutions thereof at 180°C in a sealed metal reactor (4–12 h) did result in product formation. For these azido compounds where R is an electron attracting substituent, mixtures of the tricyclic 2-aminoindoles **5** and the indoles **2** were produced (Table 1)⁷ in which the tricyclic compounds



Scheme 1. (a) BrCH₂(CH₂)_nCl, NaH–DMF; (b) NaN₃, DMSO; (c) PhBr, 180°C.

Keywords: cycloaddition; synthesis; pyrimidino[1,2-*a*]indoles; imidazo[1,2-*a*]indoles.

* Corresponding author. Tel.: (52) 56 22 44 28; fax: (52) 56 16 22 17; e-mail: raymundo@servidor.unam.mx

0040-4039/01/\$ - see front matter © 2001 Elsevier Science Ltd. All rights reserved.

PII: S0040-4039(01)01006-1

Table 1. Thermolysis products of 1- ω -azidoalkylindoles (4)

Entry	R	n	Products ^{1,3}		
			5 Yield (%)	Mp (°C)	2 Yield (%)
1	H	1	0		80
2	Me	1	0		75
3	CHO	1	a	(188–190)	20
4	CHO	2	b	(165–166)	25 ^a
5	CHO	3	c	(137–139)	20 ^a
6	COMe	1	d	(196–197)	20 ^a
7	COMe	2	e	(185–188)	25 ^a
8	CO ₂ Me	2	f	(186–187)	30 ^a
9	CN	2	g	(196–197)	23

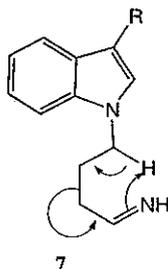
^a Unreacted starting material was recovered.

predominated in all cases. In contrast, when the substituent in 4 was hydrogen or methyl, no tricyclic compounds were formed, and the indoles 2 were the only products (entries 1 and 2).

We suggest that the formation of 5 proceeds by an intramolecular 1,3-dipolar cycloaddition of the azido moiety to the indole 2,3-double bond to produce an intermediate triazoline 6. Loss of nitrogen from 6, perhaps via an intermediate aziridine, would lead to the observed tricyclic indoles. There is ample literature precedent for processes of this type involving the intramolecular cycloaddition of aliphatic azido functions to activated double bonds.⁹ Dipolar cycloadditions to indoles both of the intramolecular¹⁰ and intermolecular type,^{11,12} are very rare, however, and the intramolecular azide cycloaddition described herein does not appear to have been reported previously.



We propose that the formation of the indoles 2 from the azido compound 4 is nitrene based and proceeds via the imines derived by hydrogen migration.¹⁴ For example, the four carbon derived imine 7, upon retroene fragmentation, would give rise to an *N*-vinylindole convertible into 2 on work-up.



The exclusive formation of nitrene-derived products from the azido compounds 4 (R = H, Me) implies that the activation energy for the cycloaddition process is significantly greater than that for nitrene generation. An electron attracting substituent at C-3 would be expected¹⁵ to facilitate the cycloaddition process and the results described herein suggest that in these cases the two processes have similar activation energies.

Our studies in this area are continuing.

Acknowledgements

Financial support from CONACyT (No. 27997E) is gratefully acknowledged. The authors would also like to thank R. Patiño, A. Peña, J. Pérez and H. Rios for the technical support.

References

- Gaster, L. M.; Wyman, P. A. PCT Int. Apl. WO 93,18,036 1993; *Chem. Abstr.* 1994, 120, 134454.
- (a) Kost, A. N.; Golubeva, G. A.; Portnov, Y. N. *Dokl. Akad. Nauk USSR* 1971, 200, 342; *Chem. Abstr.* 1972, 76, 34047e; (b) Portnov, Y. N.; Golubeva, G. A.; Kost, A. N. *Khim. Geterotsikl. Soedin.* 1972, 61; *Chem. Abstr.* 1972, 77, 448377; (c) Portnov, Y. N.; Golubeva, G. A.; Kost, A. N.; Volkov, V. S. *Khim. Geterotsikl. Soedin.* 1973, 647; *Chem. Abstr.* 1973, 79, 453269.
- Sutherland, J. K. *Chem. Commun.* 1997, 325.
- Coppola, E. M.; Hardtmann, G. E. *J. Heterocyclic Chem.* 1979, 16, 769.
- Typical procedure for the synthesis of 3.** To a solution of indole (1.17 g, 0.1 mol) in 10 mL of DMF was added sodium hydride (0.253 g 0.11 mol 60% in mineral oil, previously washed with hexane) under a nitrogen atmosphere and the reaction mixture was stirred for 30 min at room temperature before the dihalide was added. After 2 h of stirring the reaction mixture was quenched by dropwise addition of water, extracted with EtOAc and washed with water and brine. The organic layer was dried over

- Na₂SO₄, filtered and concentrated in vacuo and the residue purified by flash column chromatography on silica gel, using hexane–EtOAc (8:2) as eluent.
6. **Typical procedure for the synthesis of 4.** To a solution of alkylindole **3** (1 mmol) in DMSO (15 mL), sodium azide (2 mmol) was added and the mixture was stirred overnight at 60°C. The reaction mixture was quenched with water, extracted with EtOAc and washed with a sodium bicarbonate saturated solution and brine. The product was purified by flash column chromatography.
 7. The structures of the tricyclic compounds are supported by NMR, IR and mass spectral data, and by a single crystal X-ray structure for **5** ($n=2$) (R=CHO), a known compound.⁸
 8. Golubeva, G. A.; Sviridova, L. A.; Besidskii, E. A.; Besidskaya, G. S. *Khim. Geterotsikl. Soedin.* 1990, 486; *Chem. Abstr.* 1990, 113, 231305.
 9. See: Molander, G. A.; Hiersemann, M. *Tetrahedron Lett.* 1997, 38, 4347 and the list of references in Ref 10 of this paper.
 10. Padwa, A.; Hertzog, D. L.; Nadler, W. R. *J. Org. Chem.* 1994, 59, 7072.
 11. Caramella, P.; Corsico Coda, A.; Corsaro, A.; Del Monte, D.; Marinone Albini, F. M. *Tetrahedron* 1982, 38, 173.
 12. (a) Gribble, G. W.; Pelkey, E. T.; Switzer, F. L. *Synlett.* 1998, 1061; (b) Gribble, G. W.; Pelkey, E. T.; Simon, W. M.; Trujillo, H. A. *Tetrahedron* 2000, 56, 10133.
 13. Characterization of compounds **5a–e**. Compound **5a**: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 4.14 (m, 2H, CH₂-NH), 4.20 (m, 2H, CH₂-N), 6.02 (br, 1H, NH), 7.03–7.14 (m, 3H, ArH), 7.62 (d, 1H, $J=6$ Hz, ArH), 9.82 (s, 1H, CH=O); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 181.7, 122.1, 121.5, 116.8, 108.9, 50.0, 42.6, 30.1; IR (film) ν_{\max} (cm⁻¹): 3246, 2921, 2889, 1607, 1138, 946; ESI-MS m/z : 187.1 ([MH]⁺, 100). Compound **5b**: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 2.23 (m, 2H, CH₂), 3.54 (m, 2H, CH₂-NH), 3.97 (t, 2H, $J=6.0$ Hz, CH₂-N), 7.01–7.15 (m, 3H, ArH), 7.59 (dd, 1H, $J=6.5$ Hz, $J=1.5$ Hz), 7.83 (br, 1H, NH), 9.81 (s, 1H, CH=O); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 184.6, 138.5, 124.3, 123.1, 122.3, 110, 52.3, 48.2, 44.0; IR (film) ν_{\max} (cm⁻¹): 3350, 2956, 2923, 1635, 1564, 1449, 1184, 1093; EI-MS m/z : 200 (M⁺, 85), 199 (100). Compound **5c**: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 2.04 (m, 4H, CH₂-CH₂), 3.44 (m, 2H, CH₂-NH), 4.04 (m, 2H, CH₂-N), 7.14 (m, 3H, ArH), 7.63 (d, 1H, $J=4.5$ ArH), 8.46 (br, 1H, NH), 9.90 (s, 1H, CH=O). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 184.4, 122.3, 121.1, 115.1, 109.2, 100.1, 52.3, 45.6, 29.8, 29.2, 23.8; IR (film) ν_{\max} (cm⁻¹): 3300, 2922, 2852, 1624, 1344, 1202; ESI-MS m/z : 215.2 ([MH]⁺, 100). Compound **5d**: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 2.52 (s, 3H, CH₃CO), 4.20 (m, 4H, CH₂-CH₂), 6.12 (br, 1H, NH), 7.07 (m, 2H, ArH), 7.14 (m, 1H, ArH), 7.56 (d, 1H, $J=7.0$ Hz, ArH); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 193.2, 131.5, 130.0, 121.4, 120.4, 118.9, 108.4, 49.1, 29.7, 28.7, 22.6; IR (film) ν_{\max} (cm⁻¹): 3287, 2919, 2850, 1624, 1576; ESI-MS m/z : 201.2 ([MH]⁺, 100). Compound **5e**: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 2.22 (m, 2H, CH₂), 2.53 (s, 3H, CH₃CO), 3.54 (m, 2H, CH₂-NH) 3.97 (t, 2H, $J=6.0$ Hz, CH₂-N), 7.07 (m, 2H, ArH), 7.15 (m, 1H, ArH), 7.53 (d, 1H, $J=8.0$ Hz, ArH), 8.40 (br, 1H, NH); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 192.8, 132.8, 121.9, 120.1, 118.2, 107.6, 52.3, 39.3, 38.2, 29.2, 20.9; IR (film) ν_{\max} (cm⁻¹): 3303, 2937, 2860, 1624, 1584, 1479, 1255, 1170; ESI-MS m/z : 215.2 ([MH]⁺, 100). Compound **5f**: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 2.22 (qt, 2H, $J=6.0$, CH₂), 3.53 (m, 2H, CH₂-NH), 3.87 (s, 3H, CH₃O), 3.99 (t, 2H, $J=6.0$, CH₂-N), 7.03 (m, 2H, ArH), 7.13 (m, 2H), 7.73 (m, 1H, NH). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 188.5, 136.3, 121.7, 119.6, 118.8, 107.1, 50.4, 39.5, 37.6; IR (film) ν_{\max} (cm⁻¹): 3369, 2973, 2950, 1648, 1599, 1480, 1266, 1169, 1051; ESI-MS m/z : 231.1 ([MH]⁺, 100). Compound **5g**: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 2.23 (m, 2H, CH₂), 3.52 (m, 2H, CH₂-NH), 4.00 (t, 2H, $J=6.0$ CH₂-N), 5.16 (br, 1H, NH) 7.05 (m, 2H, ArH), 7.13 (m, 1H, ArH), 7.39 (d, 1H, $J=7.5$, ArH); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 121.9, 120.2, 117.0, 107.8, 53.2, 39.9, 39.1, 31.0, 21.3; IR (film) ν_{\max} (cm⁻¹): 3298, 2983, 2958, 2189, 1600, 1470; EI-MS m/z : 197.0 (M⁺, 100).
 14. Lewis, F. W.; *Senders in Nitrenes*; Lwowski, W. Ed.; Interscience: New York, 1970; pp. 47–97.
 15. Huisgen, R. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 1963, 2, 633.

Synthesis of the mannosyl erythritol lipid MEL A; confirmation of the configuration of the *meso*-erythritol moiety

David Crich,^{a,*} Marco A. de la Mora^{a,b} and Raymundo Cruz^b

^aDepartment of Chemistry, University of Illinois at Chicago, 845 West Taylor Street, Chicago, IL 60607-7061, USA

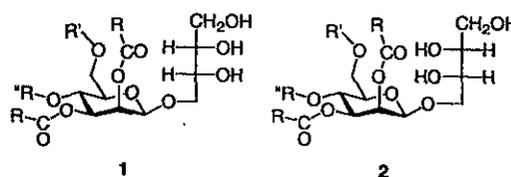
^bInstituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México Circuito Exterior, Ciudad Universitaria, Coyoacán 04510 Mexico D.F., Mexico

Received 29 October 2001; revised 8 November 2001; accepted 9 November 2001

Abstract—The total synthesis of the two possible diastereomers of mannosylerythritol lipid A, a novel biosurfactant from *Candida antarctica* T-34 with promising anti-proliferative properties in several cell lines, is described. By comparison with an authentic sample, the natural material is confirmed as a single diastereomer with the 4-*O*-(β-D-mannopyranosyl) D-erythritol configuration. © 2002 Elsevier Science Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

The mannosylerythritol lipids, MEL A–C, are a promising class of biosurfactants¹ produced in high yield by the yeast *Candida antarctica* T-34 when grown on soy bean oil.² They have drawn increasing interest in recent years following the discoveries that they induce apoptosis and differentiation in malignant mouse melanoma cells,³ and inhibit the growth of the human promyelocytic leukemia cell line HL 60.⁴ Additionally, they have been shown to form giant vesicles and to bind tightly to the mannose-binding protein concanavalin A.⁵ Structurally, the MEL's have been shown by a combination of degradation and spectroscopic studies to consist of a β-mannosyl glycoside of *meso*-erythritol with the linkage occurring through a primary hydroxyl group of *meso*-erythritol.^{2,5} The remaining three hydroxyl groups of the erythritol moiety are free whereas all three MEL's are acylated with a mixture of C₈–C₁₄ hydrocarbon acids on positions 2- and 3- of the mannose sugar. MEL's A, B, and C are differentiated by the degree of acetylation on positions 4- and 6- of the mannose ring with MEL A being the diacetate and B, and C each being one of the two possible mono-acetates. Glycosylation of *meso*-erythritol on one or the other of the two enantiotopic primary hydroxyl groups provides two diastereomers **1** and **2**. In the original paper² the MEL's were drawn with configuration **1** [4-*O*-(β-D-mannopyranosyl) D-erythritol] whereas a more recent paper⁵ appears to show the diastereomer **2**.



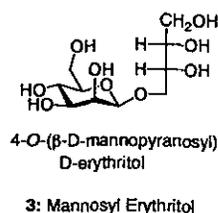
MEL A: R = C_nH_{n+1} (n = 7–13), R' = R'' = Ac
MEL B: R = C_nH_{n+1} (n = 7–13), R' = Ac, R'' = H
MEL C: R = C_nH_{n+1} (n = 7–13), R' = H, R'' = Ac

The configuration of the erythritol was originally assigned on the grounds that deacylation of a mixture of MEL's A, B, and C led to a single, free β-D-mannosyl erythritol whose melting point (159–161°C) and specific rotation (–36.5°, c 1, H₂O) matched those of a free β-D-mannosyl erythritol obtained by saponification of MEL B7, a less highly acylated mannosyl erythritol lipid previously isolated by the same group.⁶ The configuration of the latter material was assigned⁶ by comparison of the melting point and specific rotation of the deacylated material with those of the authentic substance.^{7,8} Two further partially acylated mannosyl erythritols, the schizonellin's A and B, were subsequently isolated and assigned as the 4-*O*-(β-D-mannopyranosyl) D-erythritol configuration,⁹ again by comparison of the melting point and specific rotation of the deacylated material with the literature values.^{7,8} 4-*O*-(β-D-mannopyranosyl) D-erythritol (**3**) itself (mp 160–162°C, [α]_D²⁰ = –38°, c 1, H₂O) was originally isolated from cultures of the fungus *Ustilago* sp. by Boothroyd and coworkers.⁷ Its configuration was assigned first by isotopic tracer experiments,¹⁰ then by classical rules based on specific rotations,¹¹ and finally by preparation of an authentic sample by degradation of 6-*O*-(β-D-mannopyranosyl) D-glucose.⁸ A free mannosyl erythritol was subsequently isolated from

Keywords: mannosyl erythritol lipid; *meso*-erythritol; biosurfactant.

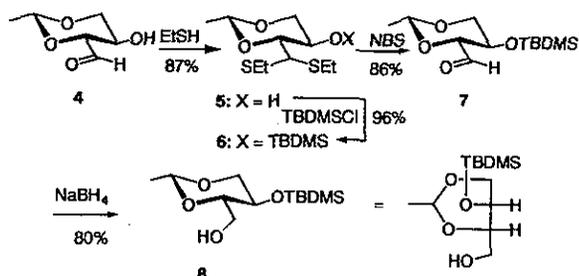
* Corresponding author. Fax: +1-312-996-2183; e-mail: dcrich@uic.edu

Candida sp. KSM-1529 and it was assumed to be the same as the one from *Ustilago*, even though no melting point or specific rotation data were given for comparison purposes.¹² The configuration of all of the MEL's rests therefore on the comparison of a single melting point and specific rotation with the literature values for the authentic 4-*O*-(β -D-mannopyranosyl) D-erythritol. The close concordance between the melting points and specific rotations of the mannosyl erythritol obtained by saponification of the MEL's and those of authentic 4-*O*-(β -D-mannopyranosyl) D-erythritol (3) make it highly likely that the MEL's were originally correctly assigned as diastereomer 1. Nevertheless, the absence of the corresponding data for the diastereomeric deacylated compound for comparison, and the current pharmaceutical potential of these molecules, both indicated to us that a further check was in order. We reasoned that this might best be realized through total synthesis using one or other of the direct β -mannosylation protocols developed in this laboratory.^{13,14} Here we report the successful accomplishment of this task and the unambiguous assignment of the MEL's as diastereomer 1.



2. Results and discussion

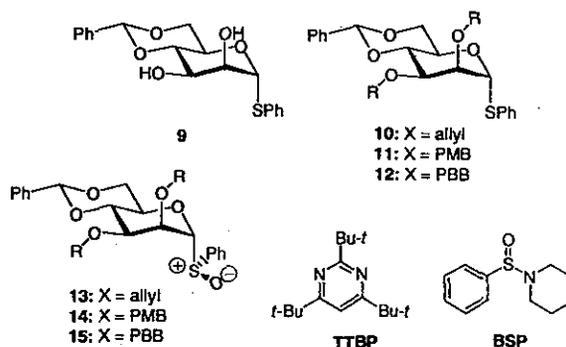
Our study began with the standard preparation of 2,4-*O*-ethylidene-D-erythrose (4) from D-glucose.^{15,16} It was converted to the diethyl dithioacetal 5 and from there to the silyl ether 6 by the usual methods. Release of the dithioacetal gave the aldehyde 7, which was reduced with sodium borohydride to give the glycosyl acceptor 8 (Scheme 1). Direct protection of the hydroxyl group in 4, leading straight to 7, is not possible owing to the dimeric nature¹⁷ of this substance.



Scheme 1.

Turning to the donor, differential protection of the four hydroxyl groups in such a way that *O*-2 and *O*-3 could be released before *O*-4 and *O*-6 was required. As the mannosylation protocol requires the 4,6-*O*-benzylidene group in order for high β -selectivity to be obtained^{13,14,18} this meant that the protecting groups on *O*-2 and *O*-3 must be released other than by hydrogenation or acidolysis. Simple benzyl

groups were therefore excluded. Silyl groups were ruled out because of the need for orthogonality with the silyl moiety in the acceptor (8) and because of their known¹⁹ detrimental effect (at *O*-2 and *O*-3) on diastereoselectivity in the mannosylation. In the event the 2,3-di-*O*-allyl (10) and 2,3-di-*O*-*p*-methoxybenzyl (11) ethers, both readily prepared from the known diol 9,¹³ were selected for investigation. The 2,3-di-*O*-*p*-bromobenzyl ether 12 was also prepared but was only employed in the subsequent synthesis of the second diastereomer. The three thioglycosides 10–12 were oxidized to the corresponding glycosyl sulfoxides 13–15, respectively, with mcpba or MMPP, and, in line with the precedent,²⁰ all gave a single diastereomer assigned as *R*_S by analogy with the structures previously assigned crystallographically.²⁰



Turning to the glycosylation, the diallyl donor (13) was activated with triflic anhydride at -75°C in the presence of 2,4,6-tri-*tert*-butylpyrimidine (TTBP),^{1,21} followed by addition of acceptor 8. The β -mannoside 16 was obtained in 80% isolated yield as a single anomer from this coupling (Table 1). Similarly, acceptor 8 was coupled with the bis-*p*-methoxybenzyl protected sulfoxide (14) in excellent yield and diastereoselectivity (Table 1). The stereochemistry in these and all other mannosides described here is very readily assigned from the somewhat upfield chemical shift of the mannose H-5 resonance, which is characteristic of 4,6-*O*-benzylidene protected β -mannopyranosides.¹³ In addition to the well-established sulfoxide coupling^{13,22} we also investigated our new 1-benzene-sulfinyl piperidine (BSP)/triflic anhydride method for the activation of thioglycosides.¹⁴ In this very convenient method the thioglycoside 10 and BSP were stirred in the presence of TTBP in dichloromethane at -60°C and treated with triflic anhydride, followed shortly by the acceptor. The selectivity of this coupling was excellent (Table 1), unfortunately the yield was not as high as that obtained from the sulfoxide.

The diallyl ether 16 was converted to the diol 18 in 88% yield by sequential treatment with Felkin's Ir(I) catalyst²³ then mercuric oxide and water (Scheme 2). The bis-PMB ether 17 was converted to 18 on treatment with DDQ but only in 37% yield (Scheme 2). Of the two protection strategies employed, the allyl ether route was therefore the

[†] TTBP is a convenient, crystalline, non-hygroscopic replacement for the more familiar 2,6-di-*tert*-butylpyridines. It is readily prepared in a one pot protocol²¹ and is also commercially available from Aldrich Chemical Company.

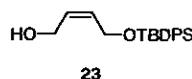
Table 1. Formation of the mannosyl erythritol bond

Donor	Acceptor	Method ^a	Temperature (°C)	Product (% yield)	Anomeric ratio
13	8	A	-75	16 (80)	β only
14	8	A	-75	17 (82)	β only
10	8	B	-60	16 (66)	β only
15	23	A	-75	24 (73)	β only
12	23	B	-60	24 β (84) + 24 α (6)	14/1 β/α

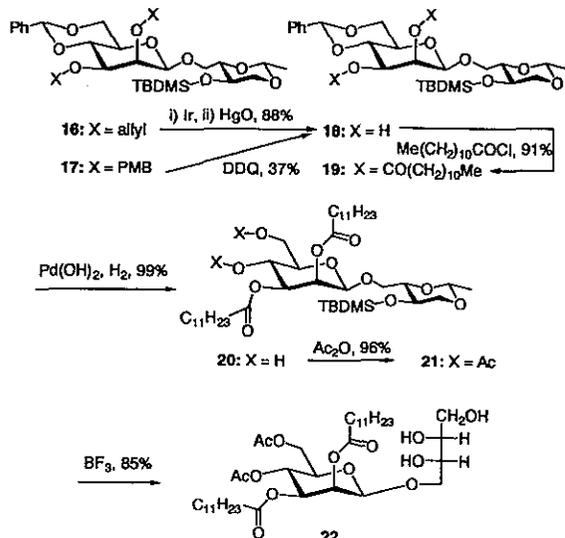
^a (A) glycosyl sulfoxide/Tf₂O; (B) thioglycoside/BSP/Tf₂O.

preferred one. Diol **18** was next converted to the bis-dodecyl ester **19** with lauryl chloride in pyridine. The MELs themselves are composites, being variously esterified at the mannose *O*-2 and *O*-3 positions with mixtures C₈ to C₁₄ acids; the C₁₂ acid was chosen here in a purely arbitrary fashion. Hydrogenolysis of the 4,6-*O*-benzylidene group gave the new diol **20** and this was converted to the diacetate **21**, thereby fulfilling the esterification requirements of the MEL series, with acetic anhydride and pyridine in the usual manner. Finally, the TBDMS and ethylidene groups were both removed from **21** on treatment with BF₃·etherate and thiophenol²⁴ to give the target molecule **22** as a single diastereomer (Scheme 2).

In order to obtain the second diastereomeric possibility, the known monosilylated diol **23**²⁵ was coupled to the sulfoxide and thioglycoside donors **12** and **15** using the triflic anhydride and BSP/Tf₂O methods, respectively (Table 1). Of the two methods the BSP one gave the higher yield but less perfect selectivity than the sulfoxide one.



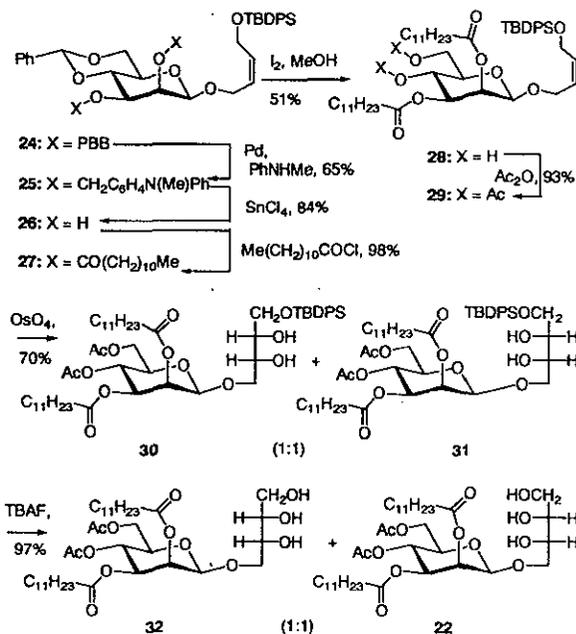
The bis *p*-bromobenzyl ether **24** was then converted to the corresponding bis *p*-(*N*-methyl-*N*-phenylamino)benzyl ether **25** in 65% yield according to the method of Buchwald and Seeberger by treatment with catalytic Pd(*dba*)₂ in the presence of potassium *tert*-butoxide and a bulky phosphine ligand.²⁶ Exposure of this compound to tin tetrachloride²⁶ then gave the diol **26** in 84% yield. Reaction with dodeca-



Scheme 2.

noyl chloride gave the bis-lauroate ester **27** from which the 4,6-*O*-benzylidene group was removed, giving **28**, in 51% yield, by heating to reflux with iodine in methanol.²⁷ The acetate esters were then introduced in the standard manner to afford the fully esterified system **29**. Dihydroxylation of **29** using the Van Rhee protocol²⁸ afforded an inseparable mixture of **30** and **31** with little or no selectivity. A similar lack of diastereoselectivity was recently reported in the OsO₄ dihydroxylation of the β-glucoside of *cis*-2-butene-1,4-diol.²⁹ Treatment with TBAF then gave the final compounds **32** and **22**, unfortunately also as an inseparable mixture (Scheme 3). At this stage the total synthesis of both diastereomers was complete, one (**22**) as a pure compound and the other (**32**) in admixture with the first. Doubtless it would be possible to optimize the stereoselectivity in the dihydroxylation sequence in favor of **32**, with use of one or other of several catalytic asymmetric dihydroxylation systems available.³⁰ However, as the object of the exercise was the identification of configuration of the *meso*-erythritol portion, this avenue was not pursued.

The ¹H NMR spectrum (Fig. 1A) of an authentic sample of MEL A, with a fatty acid composition of 27% C₈, 65% C₁₀, and 8% C₁₂, supplied by Professor Kitamoto, did not match that of the pure diastereomer **22** (Fig. 1C). Obvious inconsistencies between the two spectra are the minor differences in chemical shift of the singlet at ~δ 4.75 (mannose H-1), the double doublet at ~δ 5.1 (mannose H-3), the



Scheme 3.

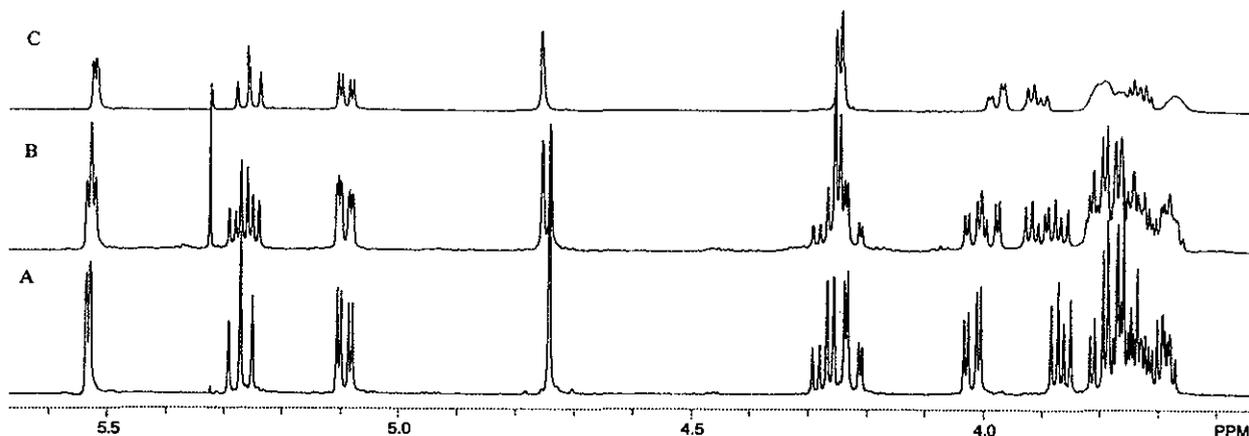


Figure 1. Partial 500 MHz ^1H NMR spectra of: (A) authentic MEL A; (B) the mixture of **32** and **22**, and (C) pure **22**.

triplet at $\sim\delta$ 5.3 (mannose H-4), and the doublet at $\sim\delta$ 5.5 (mannose H-2). Even more striking is the coupling pattern of the two mannose H-6's ($\sim\delta$ 4.25), which in **22** (Fig. 1C) exhibit minimal coupling between themselves and H-5 appearing as two broad singlets, whereas in authentic MEL A (Fig. 1A) they are both double doublets. Fig. 1B is clearly the spectrum of a mixture of MEL A and its diastereomer. On this basis it can be stated that MEL A, and on the grounds that they are all hydrolyzed to a single free mannosyl erythritol,^{2,6} MEL's B, C, and B7 are diastereomerically pure substances having the relative configuration generalized in formula 1 and not 2. Moreover, it can be stated that the mannosyl erythritol obtained from the MEL's on saponification is the 4-(*O*- β -D-mannopyranosyl) D-erythritol (**3**) previously isolated⁷ from fungal sources. It is also likely that the free mannosyl erythritol isolated from *Candida* sp. KSM-1529, and suggested to be the biosynthetic precursor to the MEL's, is substance **3**.¹² Inspection of the ^{13}C NMR spectra of authentic MEL A and those of **22** and of the **22/32** mixture fully concur with the assignment based on the ^1H NMR spectra. By adroit manipulation of the 4,6-*O*-benzylidene group in **27**, standard techniques in carbohydrate chemistry, the chemistry described herein should be adaptable to the synthesis of either MEL B or C should the need arise.

3. Experimental

3.1. General

Unless otherwise stated all ^1H and ^{13}C NMR spectra were recorded in CDCl_3 solution at 300 and 75 MHz, respectively. All specific rotations are for CHCl_3 solutions. All extracts were dried over MgSO_4 .

3.2. Preparation of the acceptor **8**

3.2.1. 2,4-*O*-Ethylidene-D-erythrose diethyl thioacetal (5**).** A cold solution of ZnCl_2 (8 g, 58.7 mmol) in ethanethiol (12.6 mL, 170.2 mmol) and dry THF (25 mL) was added to a solution of 2,4-*O*-ethylidene-D-erythrose (**4**)^{15,16} (8.3 g, 56.8 mmol) at 0°C under argon. The reaction mixture was stirred for 2 h at 0°C , diluted with ether (200 mL), washed with 2 M HCl, water and brine, dried,

filtered and evaporated under reduced pressure. The resulting oil was purified by column chromatography (eluent: ether/pentane 2:3) to give the title compound as a colorless oil (12.42 g, 87%). $[\alpha]_D^{22} = -25.4^\circ$ (*c* 0.9); ^1H NMR δ 4.60 (q, $J=5.1$ Hz, 1H), 4.03 (m, 2H), 3.92 (m, 1H), 3.64 (dd, $J=3.5$, 9.0 Hz, 1H), 3.32 (t, $J=10.4$ Hz, 1H), 2.91 (d, 1H), 2.67 (m, 4H), 1.25 (d, 3H), 1.20 (t, $J=7.4$ Hz, 3H), 1.19 (t, $J=7.4$ Hz, 3H); ^{13}C NMR δ 99.3, 84.8, 70.3, 63.7, 52.0, 25.5, 25.4, 20.5, 14.5 (2 C's); HRMS Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{S}_2$ [M^+]: 252.0854. Found: 252.0855.

3.2.2. 2,4-*O*-Ethylidene-3-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl-D-erythrose diethyl thioacetal (6**).** To a solution of **5** (10.10 g, 40.1 mmol) in dry DMF (20 mL) imidazole (7.4 g, 108.7 mmol) and *tert*-butyldimethylsilyl chloride (8.16 g, 54.1 mmol) were added. The solution was kept at 46°C for 3 h and subsequently stirred at room temperature for 12 h. It was then diluted with ether, washed with water, 2 M HCl, sat. NaHCO_3 , water and brine, dried, filtered and evaporated under reduced pressure. Purification was achieved by column chromatography (eluent: ether/pentane 1:24) and the title compound isolated as an oil (12.39 g, 96%). $[\alpha]_D^{22} = -12.4^\circ$ (*c* 0.9); ^1H NMR δ 4.62 (q, $J=5.0$ Hz, 1H), 4.04 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 3.96 (m, 2H), 3.70 (b d, $J=8.5$ Hz, 1H), 3.30 (m, 1H), 2.67 (m, 4H), 1.28 (d, 3H), 1.22 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 1.20 (t, $J=7.5$ Hz, 3H), 0.81 (s, 9H), 0.07 (s, 3H), 0.03 (s, 3H); ^{13}C NMR δ 99.3, 86.6, 71.0, 63.8, 51.2, 25.7, 25.5, 24.9, 20.6, 17.9, 14.7, 14.4, -4.9. Anal. Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{34}\text{O}_3\text{S}_2\text{Si}$: C, 52.41; H, 9.35. Found: C, 52.73; H, 9.43.

3.2.3. 2,4-*O*-Ethylidene-3-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl-D-erythrose (7**).** A solution of **6** (3.77 g, 10.3 mmol) in acetonitrile (5 mL) was added dropwise to a solution of NBS (11 g, 61.8 mmol) in 80% aqueous acetonitrile at -20°C . The reaction mixture was stirred for 30 min at that temperature, diluted with chloroform, washed twice each with sat. Na_2SO_3 , 2 M HCl, NaHCO_3 , and water, dried, filtered and evaporated under reduced pressure. The oily product was dried at 60°C in high vacuum for 3 h (2.29 g, 86%) and used without further purification in the next step. $[\alpha]_D^{22} = -35.9^\circ$ (*c* 0.6, CHCl_3); IR: 1743 cm^{-1} (CHCl_3); ^1H NMR δ 9.68 (d, $J=1.1$ Hz, 1H), 4.69 (q, $J=5.1$ Hz, 1H), 4.05 (dd, $J=5.0$, 10.8 Hz, 1H), 3.90 (dd, $J=1.1$, 9.5 Hz, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.41 (dd, $J=9.7$, 10.7 Hz, 1H), 1.35 (d, $J=5.1$ Hz, 3H), 0.83

(s, 9H), 0.03 (s, 3H), 0.02 (s, 3H); ^{13}C NMR δ 197.3, 98.8, 84.5, 71.3, 62.7, 25.8, 20.4, 17.9, -4.3, -4.9.

3.2.4. 2,4-O-Ethylidene-3-O-tert-butylidimethylsilyl-D-erythritol (8). To a stirred solution of **7** (1.10 g, 4.2 mmol), in CH_2Cl_2 (20 mL) was added sodium borohydride (0.16 g, 12.6 mmol) in ethanol (5 mL). The reaction mixture was stirred for 2 h at room temperature, then quenched with H_2O (2 mL), diluted with CH_2Cl_2 (30 mL), washed with saturated NaHCO_3 solution (1 \times 20 mL), H_2O (1 \times 20 mL), and brine (1 \times 20 mL). The organic layer was dried, filtered, concentrated in vacuo and purified by flash column chromatography on silica gel (eluent: EtOAc/hexanes=1:1) to give **8** (0.90 g, 80%): $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -39.0^\circ$ (c 1.9); ^1H NMR δ 4.69 (q, $J=5.1$ Hz, 1H), 3.99 (dd, $J=5.1$, 10.8 Hz, 1H), 3.81 (b d, $J=11.7$ Hz, 1H), 3.69–3.61 (m, 2H), 3.45–3.38 (m, 1H), 3.34 (t, $J=10.5$ Hz, 1H), 2.04 (b t, 1H), 1.31 (d, $J=5.4$ Hz, 3H), 0.84 (s, 9H), 0.06 (s, 3H), 0.04 (s, 3H); ^{13}C NMR δ 98.9, 81.8, 71.1, 62.5, 62.0, 25.7, 20.6, 18.0, -4.3, -4.9. Anal. Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{Si}$: C, 54.92; H, 9.99. Found: C, 55.51; H, 9.78.

3.3. Preparation of diastereomer 22

3.3.1. S-Phenyl 2,3-di-O-allyl-4,6-O-benzylidene-1-thia- α -D-mannopyranoside (10). A flask containing diol **9**¹³ (1.0 g, 2.76 mmol) was purged with nitrogen and charged with DMF (20 mL) and NaH (0.24 g, 10.08 mmol, 60% dispersion in oil), previously washed with hexane (3 \times 10 mL), was added. After stirring for 20 min, the reaction mixture was cooled to 0°C followed by addition of allyl bromide (1.85 mL, 6.07 mmol). The reaction was stirred for 3 h at room temperature then quenched by dropwise addition of methanol (1.0 mL) and saturated NaHCO_3 solution (10 mL), diluted with EtOAc washed with H_2O (1 \times 20 mL), and brine (1 \times 20 mL). The organic layer was dried, filtered, concentrated in vacuo and purified by flash column chromatography on silica gel (eluent: EtOAc/hexanes=1:9) to give **10** (1.2 g, 98%): $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +139.7^\circ$ (c 2.4); ^1H NMR δ 7.54–7.28 (m, 10H), 6.00–5.88 (m, 2H), 5.63 (s, 1H), 5.57 (s, 1H), 5.37 (b d, $J=17$ Hz, 1H), 5.34 (b d, $J=17.2$ Hz, 1H), 5.22 (d, $J=10.5$ Hz, 2H), 4.39–4.05 (m, 9H), 3.92 (d, $J=3$ Hz, 1H), 3.88 (m, 2H); ^{13}C NMR δ 137.7, 134.9, 131.5, 129.3, 129.0, 128.3, 127.7, 126.2, 118.1, 117.1, 101.7, 87.4, 79.3, 78.3, 75.9, 72.6, 72.2, 68.6, 65.4, 21.2, 11.8, 10.0; ESI HRMS Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{O}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}^+]$: 463.1555. Found: 463.1565.

3.3.2. S-Phenyl 4,6-O-benzylidene-2,3-di-O-p-methoxybenzyl-1-thia- α -D-mannopyranoside (11). A mixture of diol **9**¹³ (3.0 g, 8.3 mmol), sodium hydride (0.660 g, 27.5 mmol, 60% dispersion in oil) previously washed with hexanes (3 \times 10 mL), and tetrabutylammonium iodide (0.610 g, 1.7 mmol) were dried under vacuum for 30 min, then blanketed with nitrogen and dissolved in DMF (30 mL). The reaction mixture was stirred for 20 min, then cooled to 0°C followed by addition of *p*-methoxybenzyl chloride (1.84 mL, 18.1 mmol). After stirring for 3 h at room temperature the reaction was quenched by dropwise addition of methanol (1.0 mL) and saturated NaHCO_3 solution (15 mL), diluted with EtOAc (50 mL), washed with H_2O (1 \times 30 mL), and brine (1 \times 30 mL). The organic layer was dried, filtered, concentrated in vacuo and purified by

flash column chromatography on silica gel (eluent: EtOAc/hexanes=2:8) to give **11** (4.71 g, 95%): $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +96.7^\circ$ (c 1.8); ^1H NMR δ 7.58–7.25 (m, 14H), 6.80–6.90 (m, 4H), 5.68 (s, 1H), 5.50 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 4.77 (d, $J=11.7$ Hz, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.62 (d, $J=11.7$ Hz, 1H), 4.33–4.14 (m, 3H), 4.04–3.91 (m, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.82 (s, 3H); ^{13}C NMR δ 159.5, 159.4, 137.8, 134.0, 131.8, 130.6, 130.0, 129.9, 129.5, 129.3, 129.0, 128.3, 127.7, 126.3, 114.0, 113.9, 101.6, 87.4, 79.2, 77.7, 75.9, 72.8, 68.7, 65.7, 55.4; ESI HRMS Calcd for $\text{C}_{35}\text{H}_{36}\text{O}_7\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}^+]$: 623.2079. Found: 623.2079.

3.3.3. S-Phenyl 2,3-di-O-p-bromobenzyl-4,6-O-benzylidene-1-thia- α -D-mannopyranoside (12). The title compound was prepared in quantitative yield, as a white crystalline solid from diol **9**¹³ and *p*-bromobenzyl bromide according to the protocol described for the allyl analog **10**: $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +66.7^\circ$ (c 2.3); mp=113–115°C, ^1H NMR δ 7.51–7.18 (m, 18H), 5.64 (s, 1H), 5.50 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 4.77 (d, $J=12.3$ Hz, 1H), 4.7–4.57 (m, 3H), 4.3–4.21 (m, 3H), 4.01 (m, 1H), 3.97–3.86 (m, 2H); ^{13}C NMR δ 137.6, 137.4, 136.8, 131.8, 131.7, 131.6, 129.8, 129.4, 129.3, 129.1, 128.4, 127.9, 126.2, 122.0, 121.7, 101.7, 87.1, 79.2, 78.5, 76.4, 72.6, 72.4, 68.6, 65.5; Calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{30}\text{Br}_2\text{O}_5\text{S}$: C, 56.75; H, 4.33. Found: 56.37; H, 4.26; ESI HRMS Calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{30}\text{Br}_2\text{O}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}^+]$: 719.0078. Found: 719.0066.

3.3.4. S-Phenyl 2,3-di-O-allyl-4,6-O-benzylidene-1-thia- α -D-mannopyranoside S-oxide (13). To a solution of the thioglycoside **10** (0.450 g, 1.02 mmol), in a mixture of THF (10 mL), and H_2O (1.0 mL) was added portionwise MMPP (0.25 g, 0.51 mmol) at 0°C until the substrate was consumed completely. The reaction mixture was concentrated, taken up with EtOAc (20 mL), washed with water (20 mL), saturated NaHCO_3 solution (10 mL), and brine (20 mL). The organic layer was dried, filtered, concentrated in vacuo and purified by flash column chromatography on silica gel (eluent: EtOAc/hexanes=3:7) to give **13** (0.420 g, 90%): $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -29.7^\circ$ (c 2.3); ^1H NMR δ 7.66–7.35 (m, 10H), 5.99–5.75 (m, 2H), 5.59 (s, 1H), 5.34 (dt, $J=1.5$, 17.4 Hz, 1H), 5.25–5.15 (m, 3H), 4.50 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 4.40–4.33 (m, 2H), 4.26–4.02 (m, 9H), 3.73 (t, $J=9.6$ Hz, 1H); ^{13}C NMR δ 141.8, 137.3, 134.7, 134.1, 131.8, 129.1, 128.3, 126.2, 124.5, 118.3, 117.2, 101.7, 98.1, 78.2, 76.0, 73.0, 72.9, 72.4, 70.2, 68.3, 11.82; ESI HRMS Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{O}_6\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}^+]$: 479.1504. Found: 479.1507.

3.3.5. S-Phenyl 4,6-O-benzylidene-2,3-di-O-p-methoxybenzyl-1-thia- α -D-mannopyranoside S-oxide (14). To a solution of the azeotropically dried sulfide **11** (0.200 g, 0.33 mmol) in CH_2Cl_2 (10 mL) was added MCPBA (0.068 g, 0.39 mmol) at -78°C. The reaction mixture was stirred for 3 h at this temperature, then quenched with saturated NaHCO_3 solution (2.0 mL), diluted with CH_2Cl_2 (10 mL), washed with saturated NaHCO_3 solution (1 \times 10 mL), H_2O (1 \times 10 mL), and brine (1 \times 10 mL). The organic layer was dried, filtered, concentrated in vacuo and purified by flash column chromatography on silica gel (eluent: EtOAc/hexanes=4:6) to give **14** (0.190 g, 93%): $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -52.2^\circ$ (c 2.5); ^1H NMR δ 7.52 (m, 7H), 7.40 (m, 3H), 7.27 (d, $J=7.0$ Hz, 2H), 7.13 (d, $J=7.0$ Hz, 2H), 6.89 (d, $J=7.0$ Hz, 2H), 6.79 (d, $J=7.0$ Hz, 2H), 5.62 (s, 1H), 4.73 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 4.59 (d, $J=11.7$ Hz, 1H), 4.48

(m, 3H), 4.34 (b s, 1H), 4.29–4.19 (m, 4H), 4.15–4.08 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.80 (t, $J=9.9$ Hz, 1H); ^{13}C NMR δ 159.5, 159.4, 141.7, 137.4, 131.7, 130.5, 130.1, 129.6, 129.5, 129.1, 128.3, 126.2, 124.5, 113.9, 101.7, 98.7, 78.1, 76.1, 73.2, 73.0, 72.3, 70.2, 60.3, 55.4; ESI HRMS Calcd for $\text{C}_{35}\text{H}_{36}\text{O}_8\text{S}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]: 639.2029. Found: 639.2028.

3.3.6. S-Phenyl 2,3-di-O-p-bromobenzyl-4,6-O-benzylidene-1-thia- α -D-mannopyranoside S-oxide (15). The title compound was prepared in 84% yield, as a white solid, from **12** analogously to the protocol described for the formation of **14** from **11**: $[\alpha]_{\text{D}}^{23}=-57.4^\circ$ (c 1.4); mp=154–156°C; ^1H NMR δ 7.60–7.25 (m, 14H), 7.20 (d, $J=7.0$ Hz, 2H), 7.05 (d, $J=7.0$ Hz, 2H), 5.62 (s, 1H), 4.76 (d, $J=12.3$ Hz, 1H), 4.58 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 4.53–4.45 (m, 3H), 4.27–4.21 (m, 4H), 4.15–4.10 (m, 1H), 3.75 (t, $J=9.9$ Hz, 1H); ^{13}C NMR δ 141.4, 137.3, 136.2, 131.8, 131.6, 130.0, 129.9, 129.6, 129.2, 128.4, 126.1, 124.4, 124.3, 122.1, 101.8, 97.7, 78.1, 76.6, 72.9, 72.8, 70.1, 68.3; ESI HRMS Calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{30}\text{Br}_2\text{O}_6\text{S}$ [$\text{M}+\text{H}^+$]: 713.0208. Found: 713.0213.

3.3.7. Preparation of 1-O-(2,3-di-O-allyl-4,6-O-benzylidene- β -D-mannopyranosyl)-3-O-tert-butylidimethylsilyl-2,4-O-ethylidene-D-erythritol (16) from sulfoxide 13. To a stirred solution of the azeotropically dried sulfoxide **13** (0.500 g, 1.10 mmol), TTBP (0.510 g, 2.18 mmol), and 3 Å powdered molecular sieves in dry CH_2Cl_2 (8.0 mL) was added triflic anhydride (0.147 mL, 0.88 mmol) at -75°C and under Ar. The reaction mixture was stirred for 15 min at this temperature followed by addition of the acceptor **8** (0.430 g, 1.64 mmol) in dry CH_2Cl_2 (5.0 mL). The reaction mixture was stirred for 1 h at -70°C , quenched with saturated NaHCO_3 solution (5 mL), washed with H_2O (1 \times 50 mL), and brine (1 \times 50 mL). The organic layer was dried and concentrated under vacuum. Flash column chromatography on silica gel (eluent: EtOAc/hexanes=2:8) gave **16** (0.520 g, 80%) as a foam: $[\alpha]_{\text{D}}^{23}=-60.1^\circ$ (c 4.0); ^1H NMR δ 7.48–7.25 (m, 5H), 6.05–5.84 (m, 1H), 5.57 (s, 1H), 5.30 (m, 2H), 5.17 (d, $J=10.8$ Hz, 2H), 4.67–4.63 (m, 2H), 4.40 (dd, $J=6, 12.9$ Hz, 1H), 4.34–4.25 (m, 3H), 4.18–3.99 (m, 4H), 3.95–3.72 (m, 5H), 3.53 (dd, $J=3.0, 9.8$ Hz, 1H), 3.46–3.43 (m, 1 H), 3.38–3.26 (m, 2H), 1.32 (d, $J=5.4$ Hz, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.10 (s, 3H), 0.07 (s, 3H); ^{13}C NMR δ 137.7, 135.7, 135.0, 128.9, 128.3, 126.2, 117.3, 116.9, 101.9, 101.5, 99.0, 81.5, 78.8, 77.9, 77.6, 74.5, 71.7, 71.4, 68.7, 67.6, 66.8, 61.8, 25.8, 20.8, 17.9, $-4.2, -4.8$; ESI HRMS Calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{48}\text{O}_9\text{Si}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]: 615.2965. Found: 615.2964.

3.3.8. 1-O-(4,6-O-Benzylidene-2,3-di-O-p-methoxybenzyl- β -D-mannopyranosyl)-3-O-tert-butylidimethylsilyl-2,4-O-ethylidene-D-erythritol (17). The title compound was prepared from **14** and **8** in 82% yield analogously to the preparation of **16** from **13** and **8**. $[\alpha]_{\text{D}}^{23}=-63.9^\circ$ (c 1.7); ^1H NMR δ 7.87–6.80 (m, 13H), 5.60 (s, 1H), 4.90 (d, $J=11.7$ Hz, 1H), 4.82 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 4.69 (q, $J=5.0$ Hz, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.56 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 4.49 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 4.28 (dd, $J=4.8, 10.5$ Hz, 1H), 4.11–4.03 (m, 2H), 3.95 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 3.93 (t, $J=10.2$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.55–3.46 (m, 3H), 3.33 (t, $J=10.0$ Hz, 1H),

3.30 (m, 1H), 1.33 (d, $J=4.8$ Hz, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.11 (s, 3H), 0.06 (s, 3H); ^{13}C NMR δ 159.2, 137.8, 130.8, 130.5, 130.3, 129.2, 128.9, 128.3, 126.2, 113.7, 113.6, 102.4, 101.4, 99.0, 81.3, 78.7, 77.4, 75.4, 74.4, 71.9, 71.4, 68.8, 67.7, 67.3, 61.9, 55.3, 52.3, 25.8, 25.7, 20.8, 18.0, 11.8, 0.11, $-4.2, -4.8$; ESI HRMS Calcd for $\text{C}_{41}\text{H}_{56}\text{O}_{11}\text{Si}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]: 775.3491. Found: 775.3491.

3.3.9. Preparation of 1-O-(2,3-di-O-allyl-4,6-O-benzylidene- β -D-mannopyranosyl)-3-O-tert-butylidimethylsilyl-2,4-O-ethylidene-D-erythritol (16) from sulfide 10. To a mixture of the azeotropically dried thioglycoside **10** (0.080 g, 0.19 mmol), BSP (0.040 g, 0.19 mmol), TTBP (0.095 g, 0.38 mmol), and 3 Å powdered molecular sieves in dry CH_2Cl_2 (3.0 mL) was added under Ar triflic anhydride (0.035 mL, 0.21 mmol) at -60°C . The reaction mixture was stirred for 5 min, before the acceptor **8** was added (0.080 g, 0.21 mmol) in CH_2Cl_2 (2.0 mL). The dry-ice bath was removed and the reaction mixture was slowly warmed up to room temperature, then quenched with saturated NaHCO_3 solution (3.0 mL), washed with H_2O (1 \times 20 mL), and brine (1 \times 20 mL). The organic layer was dried and concentrated under vacuum. Flash column chromatography on silica gel (eluent: EtOAc/hexanes=2:8) afforded **16** (0.075 g, 66%) identical in all respects to the sample isolated earlier.

3.3.10. Preparation of 1-O-(4,6-O-benzylidene- β -D-mannopyranosyl)-3-O-tert-butylidimethylsilyl-2,4-O-ethylidene-D-erythritol (18) from the diallyl ether 16. A red solution of bis(methyldiphenylphosphine)(1,5-cyclooctadiene)-iridium(I) hexafluorophosphate (0.042 g, 0.05 mmol), 3 Å powdered molecular sieves and dry THF (3.0 mL) was purged with argon for 8 min, then with H_2 for 5 min until the solution became colorless. The H_2 atmosphere was swept out with Ar before a solution of **16** (0.300 g, 0.51 mmol), 3 Å molecular sieves in dry THF (3.0 mL) was added via cannula. The reaction mixture was stirred at room temperature for 24 h then diluted with EtOAc (25 mL), filtered through a thin layer of Celite, washed with saturated NaHCO_3 solution (1 \times 20 mL), water (1 \times 20 mL), and brine (1 \times 20 mL). The organic layer was dried and concentrated under vacuum. Flash column chromatography on silica gel (eluent: EtOAc/hexanes=2:8) afforded the bis enol ether (0.290 g, 96%) as a yellow oil. To a solution of this bis enol ether (0.250 g, 0.42 mmol) in a mixture of acetone/water (9:1 v/v), was added HgO (0.200 g, 0.93 mmol) and HgCl_2 (0.250 g, 0.93 mmol). After stirring at room temperature for 2 h H_2O (10 mL) and EtOAc (15 mL) were added. The layers were separated and the aqueous was further extracted with EtOAc (2 \times 110 mL). The combined organic phases were dried, concentrated in vacuo and purified by chromatography on silica gel (eluent: EtOAc/hexanes=2:8) to afford **18** (0.200 g, 92%) as a colorless oil: $[\alpha]_{\text{D}}^{23}=-73.5^\circ$ (c 1.3); ^1H NMR δ 7.50–7.25 (m, 5H), 5.54 (s, 1H), 4.68–4.64 (m, 2H), 4.29 (dd, $J=5.4, 10.2$ Hz, 1H), 4.15 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 4.05–3.99 (m, 2H), 3.92–3.77 (m, 4H), 3.72–3.64 (m, 1H), 3.53–3.48 (m, 1H), 3.38–3.29 (m, 2H), 2.84 (b s, 2H), 1.33 (d, $J=5.1$ Hz, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.085 (s, 3H), 0.06 (s, 3H); ^{13}C NMR δ 137.3, 129.3, 128.4, 126.4, 102.2, 99.9, 99.1, 81.0, 78.8, 71.3, 70.9, 68.6, 62.1, 25.8, 20.7, 11.8, $-4.0, -4.8$; ESI HRMS Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{40}\text{O}_9\text{Si}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]: 535.2338. Found: 535.2339.

3.3.11. Preparation of 1-*O*-(4,6-*O*-benzylidene- β -*D*-mannopyranosyl)-3-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl-2,4-*O*-ethylidene-*D*-erythritol (18) from the bis *p*-methoxybenzyl ether 17. To a stirred solution of **17** (1.30 g, 1.73 mmol) dissolved in a mixture of CH_2Cl_2 (17 mL) and H_2O (1.0 mL) was added DDQ (1.76 g, 7.77 mmol) at 0°C . The reaction mixture was stirred at this temperature for 30 min, then slowly warmed up to room temperature and stirred for 1.5 h until the starting material was consumed. The reaction was quenched with aqueous saturated NaHCO_3 (5 mL) and diluted with CH_2Cl_2 (25 mL), washed with water (20 mL), and brine (20 mL), dried, filtered, and concentrated under vacuum. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (eluent: EtOAc/hexanes=1:1), to give **18** (0.32 g, 37%) as a colorless oil identical with the sample described earlier.

3.3.12. 1-*O*-(4,6-*O*-Benzylidene-2,3-di-*O*-dodecyl- β -*D*-mannopyranosyl)-3-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl-2,4-*O*-ethylidene-*D*-erythritol (19). To a solution of the diol **18** (0.100 g, 0.20 mmol), DMAP (0.050 g, 0.43 mmol), and pyridine (0.034 mL, 0.38 mmol) in dry CH_2Cl_2 (5.0 mL) was added lauroyl chloride (0.100 mL, 0.43 mmol) at room temperature under Ar. After stirring for 5 h, the reaction mixture was quenched with water (1.0 mL), diluted with CH_2Cl_2 (5.0 mL), washed with saturated NaHCO_3 solution (10 mL), water (10 mL), and brine (10 mL). The organic layer was dried, filtered, concentrated *in vacuo* and purified by flash column chromatography on silica gel (eluent: EtOAc/hexanes=2:8) to give **19** (0.156 g, 91%): $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -60.9^\circ$ (c 3.0); $^1\text{H NMR}$ δ 7.45–7.25 (m, 5H), 5.64 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 5.54 (s, 1H), 5.17 (dd, $J=3.3$, 10.2 Hz, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.62 (q, $J=5.0$ Hz, 1H), 4.34 (dd, $J=4.5$, 10.3 Hz, 1H), 4.04–3.87 (m, 5H), 3.72–3.64 (m, 1H), 3.53–3.40 (m, 1H), 3.31 (t, $J=10.2$ Hz, 1H), 2.43 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.24 (t, $J=6.6$ Hz, 2H), 1.68–1.53 (m, 4H), 1.33 (d, $J=4.8$ Hz, 3H), 1.25 (b s, 35H), 0.91–0.84 (m, 15H), 0.03 (s, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ δ 172.8, 172.7, 137.2, 129.1, 128.3, 126.2, 101.8, 99.4, 99.0, 81.7, 76.1, 71.2, 70.2, 69.3, 68.6, 67.4, 67.1, 61.5, 60.4, 52.3, 34.2, 32.0, 29.8, 29.7, 29.6, 29.5, 29.4, 29.3, 29.1, 25.7, 25.1, 24.8, 22.8, 20.1, 17.9, 14.3, 14.2, -4.3, -5.0; ESI HRMS Calcd for $\text{C}_{49}\text{H}_{84}\text{O}_{11}\text{Si}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]: 899.5677.

3.3.13. 3-*O*-*tert*-Butyldimethylsilyl-1-*O*-(2,3-di-*O*-dodecyl- β -*D*-mannopyranosyl)-2,4-*O*-ethylidene-*D*-erythritol (20). To a solution of the ester **19** (0.100 g, 0.11 mmol) in ethanol (5.0 mL) was added palladium hydroxide (0.025 g, 25% in weight). The reaction mixture was stirred for 3 h at room temperature under 1 atm of hydrogen then diluted with CH_2Cl_2 (3.0 mL) filtered through a thin layer of Celite, washed thoroughly with ethanol and concentrated *in vacuo*. The organic residue was purified by flash column chromatography on silica gel (eluent: EtOAc/hexanes=2:8) to give diol **20** (0.89 g, 99%) as a colorless oil: $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -59.9^\circ$ (c 0.6); $^1\text{H NMR}$ δ 5.54 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 4.91–4.86 (m, 2H), 4.62 (q, $J=5.0$ Hz, 1H), 4.03–3.82 (m, 6H), 3.71–3.63 (m, 1H), 3.43–3.37 (m, 2H), 3.31 (t, $J=10.2$ Hz, 1H), 2.37 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.28 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 1.62 (m, 4H), 1.32–1.14 (m, 35H), 0.90–0.79 (m, 15H), 0.03 (s, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ δ 173.6, 172.7, 98.9, 98.7, 81.5, 75.7, 74.0, 71.1, 68.7, 67.1, 66.4, 62.4, 61.5,

34.1, 31.9, 29.6, 29.4, 29.3, 29.1, 25.6, 25.0, 24.6, 22.6, 20.6, 17.7, 14.1; Calcd for $\text{C}_{42}\text{H}_{80}\text{O}_{11}\text{Si}$: C, 63.92; H, 10.22. Found: C, 64.13; H, 10.10.

3.3.14. 1-*O*-(4,6-Di-*O*-acetyl-2,3-di-*O*-dodecyl- β -*D*-mannopyranosyl)-3-*O*-*tert*-butyldimethylsilyl-2,4-*O*-ethylidene-*D*-erythritol (21). To a solution of diol **20** (0.090 g, 0.11 mmol) in pyridine (0.092 mL, 1.14 mmol) was added acetic anhydride (0.11 mL, 1.14 mmol) at room temperature. The reaction mixture was stirred for 6 h, diluted with ether (10 mL), washed twice each with 1 M HCl (5 mL), 1 M NaOH (5 mL) and water (10 mL), once with brine (10 mL), dried and concentrated under vacuum. Purification of the residue by chromatography on silica gel (eluent: EtOAc/hexanes=1:9) afforded **21** (0.095 g, 96%): $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -36.5^\circ$ (c 0.5); $^1\text{H NMR}$ δ 5.54 (d, $J=3$ Hz, 1H), 5.23 (t, $J=10.0$ Hz, 1H), 5.04 (dd, $J=3.0$, 10.5 Hz, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.61 (q, $J=5.0$ Hz, 1H), 4.27 (dd, $J=4.8$, 12.0 Hz, 1H), 4.12 (dd, $J=2.1$, 11.7 Hz, 1H), 4.02–3.94 (m, 2H), 3.82 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 3.73–3.60 (m, 2H), 3.39 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 3.29 (t, $J=10.0$ Hz, 1H), 2.43–2.37 (m, 2H), 2.19 (t, $J=9.3$ Hz, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.66–1.50 (m, 4H), 1.31–1.17 (m, 35H), 0.88–0.82 (m, 15H), 0.03 (s, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ δ 172.9, 170.8, 169.5, 99.0, 98.9, 81.7, 72.4, 71.2, 71.1, 68.6, 67.0, 66.3, 62.7, 61.4, 52.3, 34.2, 34.1, 32.0, 29.8, 29.7, 29.6, 29.5, 29.4, 29.3, 29.2, 25.7, 25.1, 24.8, 22.8, 20.9, 20.8, 20.7, 17.9, 14.2, 11.8, -4.41, -5.0; ESI HRMS Calcd for $\text{C}_{46}\text{H}_{84}\text{O}_{13}\text{Si}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]: 895.5579. Found: 895.5582.

3.3.15. Preparation of 1-*O*-(4,6-di-*O*-acetyl-2,3-di-*O*-dodecyl- β -*D*-mannopyranosyl)-*D*-erythritol (22) from 21. To a solution of **21** (0.070 g, 0.08 mmol), and thiophenol (0.032 mL, 0.32 mmol) in CH_2Cl_2 (5.0 mL) was added $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ (0.025 mL, 0.20 mmol) at 0°C under Ar. The reaction mixture was stirred for 6 h at room temperature, then diluted with CH_2Cl_2 (10 mL) and washed with saturated NaHCO_3 solution (2 \times 20 mL), H_2O (1 \times 20 mL), and brine (1 \times 20 mL). The organic layer was dried and concentrated under vacuum. Flash column chromatography of the residue on silica gel (eluent: EtOAc/hexanes=6:4) gave **22** (0.050 g, 85%) as a colorless oil: $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -25.9^\circ$ (c 1.5); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz) δ 5.52 (d, $J=3.1$ Hz, 1H), 5.26 (t, $J=9.9$ Hz, 1H), 5.09 (dd, $J=3.2$, 10.0 Hz, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.24 (b s, 1H), 4.23 (b s, 1H), 3.98 (dd, $J=3.1$, 11.0 Hz, 1H), 3.90 (dd, $J=5.5$, 11.0 Hz, 1H), 3.80–3.67 (m, 8H), 2.45 (td, $J=2.0$, 7.0 Hz, 2H), 2.24 (td, $J=1.5$, 7.0 Hz, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.69 (m, 2H), 1.55 (m, 2H), 1.27 (b s, 32H), 0.89 (t, $J=6.7$ Hz, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz) δ 173.7, 173.1, 171.2, 169.9, 99.6, 72.9, 72.8, 72.1, 71.9, 70.1, 68.9, 66.3, 64.2, 62.8, 34.5, 34.4, 32.3, 30.0, 29.9, 29.8, 29.7, 29.6, 29.5, 29.4, 25.4, 25.1, 23.1, 21.1, 14.5. Anal. Calcd for $\text{C}_{36}\text{H}_{68}\text{O}_{13}$: C, 62.27; H, 9.35. Found: C, 62.39, H, 9.29.

3.4. Preparation of the mixture of 22 and 23

3.4.1. 4-*tert*-Butyldiphenylsiloxy-2Z-buten-1-ol (23). NaH (60% oil dispersion, 0.54 g, 22.5 mmol) was washed with hexane (3 \times 20 mL) dried under vacuum for 1 h and suspended in dry ether (50 mL). Z-2-Butene-1,4-diol (0.93 mL, 11.3 mmol) was added dropwise to this suspension followed by stirring for 1 h at room temperature. The

mixture was then cooled to 0°C and *tert*-butyldiphenylsilyl chloride (2.9 mL, 11.3 mmol) was added slowly. The reaction mixture was stirred for 3 h at room temperature, then diluted with ether (100 mL), washed with saturated NaHCO₃ solution (3×20 mL), H₂O (1×50 mL), and brine (1×50 mL). The organic layer was dried and concentrated under vacuum. Flash column chromatography on silica gel (eluent: EtOAc/hexanes=3:7) then afforded **23** (3.0 g, 81%) as colorless oil with spectral parameters identical to the literature.²⁵

3.4.2. Preparation of 4-*tert*-Butyldiphenylsiloxy-2*Z*-buten-1-yl 4,6-*O*-benzylidene-2,3-di-*O*-*p*-bromobenzyl- β -D-mannopyranoside (24**) from sulfoxide **15**.** To a stirred solution of the azeotropically dried sulfoxide **15** (0.600 g, 0.84 mmol), TTBP (0.395 g, 1.69 mmol), and 3 Å powdered molecular sieves in dry CH₂Cl₂ (8.0 mL) was added triflic anhydride (0.113 mL, 0.68 mmol) at -75°C under Ar. The reaction mixture was stirred for 15 min at this temperature before the acceptor **23** (0.550 g, 1.69 mmol) in dry CH₂Cl₂ (5.0 mL) was added. The reaction mixture was stirred for 1 h at -70°C, then quenched with saturated NaHCO₃ solution (2 mL), washed with H₂O (1×20 mL), and brine (1×20 mL). The organic layer was dried and concentrated under vacuum after which flash column chromatography on silica gel (eluent: EtOAc/hexanes=2:8) gave **24** (0.56 g, 73%) as a colorless foam: [α]_D²³ = -28.6° (c 2.2); ¹H NMR δ 7.7–7.6 (m, 4H), 7.5–7.25 (m, 15H), 7.10 (d, *J*=7.0 Hz, 4H), 5.82–5.75 (m, 1H), 5.61 (s, 1H), 5.53–5.44 (m, 1H), 4.85 (d, *J*=12.6 Hz), 4.70 (d, *J*=12.6 Hz), 4.61 (d, *J*=12.6 Hz), 4.49 (d, *J*=12.6 Hz), 4.35 (s, 1H), 4.35–4.00 (m, 6H), 3.85 (t, *J*=10.2 Hz, 1H), 3.77 (d, *J*=2.7 Hz, 1H), 3.49 (dd, *J*=3.0, 9.9 Hz, 1H), 3.20 (m, 1H), 1.06 (s, 9H); ¹³C NMR δ 137.6, 137.4, 135.7, 133.6, 132.9, 131.6, 131.3, 130.2, 129.9, 129.0, 128.3, 127.9, 126.1, 126.0, 101.6, 100.9, 78.7, 78.1, 76.6, 74.3, 71.9, 68.6, 67.5, 65.3, 60.6, 26.9, 19.2, 11.8; ESI HRMS Calcd for C₄₇H₅₀Br₂O₇Si [M+Na⁺]: 935.1590. Found: 935.1556.

3.4.3. Preparation of 4-*tert*-butyldiphenylsiloxy-2*Z*-buten-1-yl 4,6-*O*-benzylidene-2,3-di-*O*-*p*-bromobenzyl- β -D-mannopyranoside (24**) from thioglycoside **12**.** To a mixture of the azeotropically dried sulfide **12** (0.500 g, 0.72 mmol), BSP (0.150 g, 0.72 mmol), TTBP (0.350 g, 1.41 mmol), and powdered molecular sieves in dry CH₂Cl₂ (3.0 mL) was added triflic anhydride (0.130 mL, 0.790 mmol) at -60°C under Ar. The reaction mixture was stirred for 5 min before the acceptor **23** (0.470 g, 1.44 mmol) was added in CH₂Cl₂ (2.0 mL). The dry-ice bath was removed and the reaction mixture was warmed up to room temperature, quenched with saturated NaHCO₃ solution (5.0 mL), washed with H₂O (1×20 mL), and brine (1×20 mL). The organic layer was dried and concentrated under vacuum. Flash column chromatography on silica gel (eluent: EtOAc/hexanes=2:8) then afforded **24** α (0.040 g, 6%) and **24** β (0.550 g, 84%). The β -anomer was identical to the above-prepared sample. The α -anomer had [α]_D²³ = +13.1° (c 6.7); ¹H NMR δ 7.75 (m, 4H), 7.55–7.45 (m, 15H), 7.22 (d, *J*=7.0 Hz, 2H), 7.20 (d, *J*=7.0 Hz, 2H), 5.82–5.75 (m, 1H), 5.61 (s, 1H), 5.53–5.44 (m, 1H), 4.70–4.52 (m, 5H), 4.25–4.12 (m, 4H), 4.03 (dd, *J*=5.7, 13.2 Hz, 1H), 3.95–3.68 (m, 5H), 1.06 (s, 9H); ¹³C NMR δ 137.8, 137.2, 135.7, 133.1, 131.9, 131.7, 131.6, 131.5,

129.9, 129.8, 129.4, 129.2, 129.0, 128.4, 128.0, 127.9, 126.2, 125.8, 121.8, 121.5, 101.6, 98.5, 79.3, 77.6, 77.2, 77.0, 76.8, 76.6, 73.0, 72.6, 68.8, 64.3, 63.2, 60.4, 26.9, 19.28.

3.4.4. 4-*tert*-Butyldiphenylsiloxy-2*Z*-buten-1-yl 4,6-*O*-benzylidene-2,3-di-*O*-*p*-(*N*-methyl-*N*-phenylamino)-benzyl- β -D-mannopyranoside (25**).** The bis bromobenzyl ether **24** (0.250 g, 0.27 mmol) was loaded into a round-bottom flask and azeotropically dried with toluene (3×4 mL) followed by additional drying overnight under vacuum. The flask was purged with Ar and *N*-methylaniline (0.070 mL, 0.66 mmol) was added and the residue dissolved in toluene (4.0 mL). An oven-dried two neck flask was evacuated and backfilled with Ar, then charged with Pd₂(dba)₃ (2.5 mg, 0.003 mmol), (*o*-biphenyl)P(*t*Bu)₂ (3.2 mg, 0.011 mmol) KO^tBu (0.085 g, 0.76 mmol), re-evacuated and backfilled with Ar. The aryl bromide/amine solution was then added via cannula and the reaction mixture was heated to 70°C with vigorous stirring for 5 h. After cooling to room temperature the reaction mixture was diluted with diethyl ether, filtered through a pad of Celite and concentrated in vacuo. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (eluent: EtOAc/hexanes=1:9), to give **25** (0.89 g, 65%) as a yellow oil: [α]_D²³ = -14.9° (c 0.5); ¹H NMR δ 7.69–6.91 (m, 33H), 5.83–5.77 (m, 1H), 5.63–5.55 (m, 2H), 4.87 (d, *J*=12.0 Hz, 1H), 4.79 (d, *J*=12.0 Hz, 1H), 4.64 (d, *J*=12.0 Hz, 1H), 4.60 (d, *J*=12.0 Hz, 1H), 4.35 (s, 1H), 4.35–4.12 (m, 6H), 4.03 (dd, *J*=7.5, 12.6 Hz, 1H), 3.87 (m, 2H), 3.54 (dd, *J*=3.6, 9.8 Hz, 1H), 3.28 (s, 6H), 3.26–3.17 (m, 1H), 1.05 (s, 9H); ¹³C NMR δ 148.6, 137.7, 135.7, 133.6, 132.5, 131.3, 130.9, 130.1, 129.8, 129.3, 129.30, 129.0, 128.9, 128.3, 128.2, 127.9, 126.4, 126.2, 121.6, 121.2, 120.9, 120.4, 120.3, 119.9, 106.2, 101.5, 101.2, 78.7, 77.6, 77.5, 77.1, 76.7, 75.3, 74.5, 72.1, 68.7, 67.6, 65.3, 60.6, 40.4, 26.9, 14.3, 11.8; ESI HRMS Calcd for C₆₁H₆₆N₂O₇Si [M+Na⁺]: 966.4639. Found: 966.4636.

3.4.5. 4-*tert*-Butyldiphenylsiloxy-2*Z*-buten-1-yl 4,6-*O*-benzylidene- β -D-mannopyranoside (26**).** A solution of **25** (0.400 g, 0.41 mmol) in dry CH₂Cl₂ (15 mL) was treated with SnCl₄ (0.096 mL, 0.82 mmol) and stirred for 30 min at room temperature, then diluted with CH₂Cl₂ (25 mL), washed with H₂O (1×20 mL), saturated NaHCO₃ solution (1×20 mL), and brine (1×20 mL). The organic layer was dried and concentrated under vacuum then subjected to flash column chromatography on silica gel (eluent: EtOAc/hexanes=1:1) which gave **26** (0.21 g, 84%) as a colorless oil: [α]_D²³ = -8.8° (c 2.0); ¹H NMR δ 7.7–7.6 (m, 4H), 7.55–7.35 (m, 11H), 5.83–5.78 (m, 1H), 5.61–5.55 (m, 1H), 5.52 (s, 1H), 4.44 (d, *J*=0.6 Hz, 1H), 4.30–4.09 (m, 5H), 4.0 (d, *J*=3.0 Hz, 1H), 3.87–3.73 (m, 3H), 3.75–3.17 (m, 1H), 3.72 (d, *J*=6.6 Hz, 1H), 2.59 (s, 1H), 1.05 (s, 9H); ¹³C NMR δ 128.3, 135.7, 133.6, 133.5, 133.4, 129.9, 129.3, 128.4, 127.9, 126.4, 125.6, 102.2, 98.9, 78.8, 77.1, 70.9, 68.5, 66.6, 65.0, 60.5, 26.9, 19.2; ESI HRMS Calcd for C₃₃H₄₀O₇Si [M+Na⁺]: 599.2441. Found: 599.2441.

3.4.6. 4-*tert*-Butyldiphenylsiloxy-2*Z*-buten-1-yl 4,6-*O*-benzylidene-2,3-di-*O*-dodecyl- β -D-mannopyranoside (27**).** To a solution of diol **26** (0.100 g, 0.17 mmol), DMAP

(46 mg, 0.38 mmol), and pyridine (0.03 mL, 0.38 mmol) in dry CH_2Cl_2 (5.0 mL) was added lauroyl chloride (0.088 mL, 0.38 mmol) at room temperature under Ar. After stirring for 5 h the reaction mixture was quenched with water (1.0 mL), diluted with CH_2Cl_2 (5.0 mL), washed with saturated NaHCO_3 solution (10 mL), water (10 mL), and brine (10 mL). The organic layer was dried, filtered, concentrated in vacuo and purified by flash column chromatography on silica gel (eluent: EtOAc/hexanes=2:8) to give **27** (0.160 g, 98%): $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -34.3^\circ$ (*c* 1.6); $^1\text{H NMR}$ δ 7.7 (m, 4H), 7.5–7.25 (m, 1H), 5.83–5.76 (m, 1H), 5.62 (s, 1H), 5.54 (d, *J*=3.0 Hz, 1H), 5.11 (m, 2H), 4.56 (s, 1H), 4.23–4.08 (m, 5H), 3.94 (t, *J*=10.0 Hz, 1H), 3.82 (t, *J*=10.2 Hz, 1H), 3.37–3.29 (m, 1H), 2.42 (t, *J*=7.2 Hz, 2H), 2.24 (t, *J*=7.2 Hz, 2H), 1.69–1.53 (m, 4H), 1.23 (b s, 32H), 1.04 (s, 9H), 0.87 (t, *J*=7 Hz, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ δ 173.0, 172.8, 137.2, 135.7, 133.5, 133.3, 130.0, 129.9, 129.2, 128.3, 127.9, 126.2, 125.6, 101.8, 97.8, 75.9, 70.1, 69.3, 68.5, 67.2, 65.2, 60.5, 53.2, 34.2, 34.1, 32.0, 29.8, 29.7, 29.6, 29.5, 29.4, 29.2, 29.1, 26.9, 25.2, 24.8, 22.8, 19.2, 14.27; ESI HRMS Calcd for $\text{C}_{57}\text{H}_{84}\text{O}_9\text{Si}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]: 963.5782. Found: 953.5782.

3.4.7. 4-tert-Butyldiphenylsiloxy-2Z-buten-1-yl 2,3-di-O-dodecyl- β -D-mannopyranoside (28). Compound **27** (0.100 g, 0.11 mmol) was dried under vacuum for 1 h then treated with a 1% solution of iodine in methanol (3 mL) and heated to 70°C for 3 h. After cooling to room temperature the reaction was quenched with sodium thiosulfate solution (1.0 mL), and concentrated under vacuum. The residue was extracted with chloroform (2 \times 5 mL) and the extracts dried and concentrated to dryness. Flash column chromatography on silica gel (eluent: EtOAc/hexanes=1:1) then gave **28** (0.047 g, 51%) as a yellow oil: $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -11.7^\circ$ (*c* 5.0); $^1\text{H NMR}$ δ 7.7–7.6 (m, 4H), 7.5–7.3 (m, 6H), 5.80–5.74 (m, 1H), 5.54–5.45 (m, 1H), 5.40 (d, *J*=3.0 Hz, 1H), 4.83 (dd, *J*=3.3, 9.9 Hz, 1H), 4.52 (d, *J*=1.2 Hz, 1H), 4.22–3.77 (m, 7H), 3.25–3.19 (m, 1H), 2.36 (t, *J*=7.5 Hz, 3H), 2.27 (t, *J*=7.2 Hz, 3H), 1.63–1.47 (m, 4H), 1.24 (b s, 32H), 1.03 (s, 9 H), 0.87 (t, *J*=6.6 Hz, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ δ 173.6, 173.0, 135.7, 135.6, 133.5, 133.2, 129.9, 128.4, 127.9, 125.7, 97.4, 75.7, 73.9, 68.9, 66.2, 65.1, 62.4, 60.4, 34.2, 32.0, 29.7, 29.6, 29.5, 29.4, 29.2, 26.8, 25.2, 24.7, 22.8, 19.2, 14.2; ESI HRMS Calcd for $\text{C}_{50}\text{H}_{80}\text{O}_9\text{Si}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]: 875.5469. Found: 875.5474.

3.4.8. 4-tert-Butyldiphenylsiloxy-2Z-buten-1-yl 4,6-di-O-acetyl-2,3-di-O-dodecyl- β -D-mannopyranoside (29). To a solution of diol **28** (0.080 g, 0.094 mmol) in pyridine (0.151 mL) was added acetic anhydride (0.175 mL, 1.88 mmol) at room temperature. The reaction mixture was then stirred for 4 h, before it was diluted with ether (10 mL), washed twice each with 1 M HCl (10 mL), 1 M NaOH (10 mL) and water (10 mL), once with brine (10 mL), dried, and concentrated under vacuum. Purification of the residue by chromatography on silica gel (eluent: EtOAc/hexanes=1:9) afforded **29** (0.082 g, 93%): $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -14.8^\circ$ (*c* 1.0); $^1\text{H NMR}$ δ 7.6–7.7 (m, 4H), 7.5–7.3 (m, 6H), 5.80–5.74 (m, 1H), 5.60–5.45 (m, 1H), 5.40 (d, *J*=3.3 Hz, 1H), 5.21 (t, *J*=10.0 Hz, 1H), 4.99 (dd, *J*=2.7, 12.3 Hz, 2H), 4.30–3.90 (m, 6H), 3.45 (m, 1H), 2.40 (t, *J*=7.8 Hz, 2H), 2.20 (t, *J*=7.5 Hz, 2H), 2.00 (s, 6H), 1.64–1.50 (m, 4H), 1.24 (b s, 32H), 1.03 (s, 9H), 0.87 (t,

J=6.3 Hz, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ δ 173.2, 170.8, 169.5, 135.7, 135.6, 133.5, 133.4, 129.9, 128.3, 127.9, 125.6, 106.9, 100.1, 97.2, 72.3, 71.0, 68.7, 66.0, 65.0, 62.4, 60.4, 34.2, 34.1, 32.0, 29.8, 29.7, 29.6, 29.5, 29.4, 29.2, 29.1, 26.8, 25.8, 25.1, 24.8, 22.8, 20.8, 14.2, 11.8; ESI HRMS Calcd for $\text{C}_{54}\text{H}_{84}\text{O}_{11}\text{Si}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]: 959.5681. Found: 959.5682.

3.4.9. 4-O-(4,6-Di-O-acetyl-2,3-di-O-dodecyl- β -D-mannopyranosyl)-1-O-tert-butyldiphenylsilyl-D-erythritol (30) and 1-O-(4,6-di-O-acetyl-2,3-di-O-dodecyl- β -D-mannopyranosyl)-4-O-tert-butyldiphenylsilyl-D-erythritol (31). To a stirred solution of OsO_4 (0.015 mL, 0.0064 mmol), and NMO (0.012 g, 0.089 mmol) in acetone–water (2:1 v/v) was added the alkene **29** (0.056 g, 0.060 mmol) in acetone (3.0 mL) at room temperature. The resulting reaction mixture was stirred for 24 h before $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (0.037 g, 0.24 mmol) was added. The mixture was then stirred for a further 1.5 h before the acetone was removed under vacuum and EtOAc (15 mL) and H_2O (15 mL) were added to the residue. The water phase was saturated with NaCl and then extracted with EtOAc. The combined organic phases were washed with water (10 mL), brine (10 mL), dried and concentrated to dryness. Flash column chromatography on silica gel (eluent: EtOAc/hexanes=3:7) gave **30** and **31** (0.041 g, 70%) as an inseparable 1:1 mixture in the form of an oil: $^1\text{H NMR}$ δ 7.6–7.7 (m, 4H), 7.3–7.5 (m, 6H), 5.48 (m, 1H), 5.22 (m, 1H), 5.05 (m, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.24–4.11 (m, 2H), 4.01 (m, 1H), 3.87–3.64 (m, 6H), 2.6 (m, 1H), 2.40 (t, *J*=7.5 Hz, 2H), 2.21 (t, *J*=7.8 Hz, 2H), 2.04 (2s, 3H), 2.02 (s, 6H), 1.64–1.50 (m, 4H), 1.24 (bs, 32H), 1.55 (s, 9H), 0.87 (t, *J*=9.9 Hz, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ δ 172.8, 135.6, 133.0, 130.0, 127.9, 99.6, 73.7, 73.0, 72.5, 71.8, 71.7, 71.2, 70.7, 70.6, 68.8, 68.7, 66.1, 66.0, 65.0, 62.6, 34.2, 34.1, 32.0, 29.8, 29.6, 29.5, 29.4, 29.2, 27.0, 25.1, 24.8, 22.8, 20.8, 19.4, 14.2; ESI HRMS Calcd for $\text{C}_{54}\text{H}_{86}\text{O}_{13}\text{Si}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]: 993.5735. Found: 993.5738.

3.4.10. 4-O-(4,6-Di-O-acetyl-2,3-di-O-dodecyl- β -D-mannopyranosyl)-D-erythritol (32) and 1-O-(4,6-di-O-acetyl-2,3-di-O-dodecyl- β -D-mannopyranosyl)-D-erythritol (22). To a solution of the diols **30** and **31** (0.015 g, 0.015 mmol) in THF (3.0 mL) at 0°C , under Ar, was added TBAF 1 M in THF (0.008 mL, 0.031 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 4 h, then quenched with water (1.0 mL), and the organic layer washed with saturated NaHCO_3 solution (2 \times 10 mL), H_2O (1 \times 10 mL), and brine (1 \times 50 mL), dried and concentrated to dryness. Flash column chromatography on silica gel (EtOAc/hexanes=6:4) gave an inseparable 1:1 mixture of **32** and **22** (0.011 g, 97%) as a microanalytically pure yellow oil. Anal. Calcd for $\text{C}_{36}\text{H}_{68}\text{O}_{13}$: C, 62.27; H, 9.35. Found: C, 62.39; H, 9.29. The spectral data of **22** were as presented above. The data of **32** were extracted from the mixture: $^1\text{H NMR}$ (500 MHz) δ 5.54 (dd, *J*=3.2, 0.7 Hz, 1H), 5.28 (t, *J*=10.1 Hz, 1H), 5.10 (dd, *J*=3.3, 9.8 Hz, 1H), 4.74 (d, *J*=0.7 Hz, 1H), 4.27 (dd, *J*=5.7, 12.4 Hz, 1H), 4.22 (dd, *J*=2.4, 12.4 Hz, 1H), 4.02 (dd, *J*=3.1, 10.6 Hz, 1H), 3.87 (dd, *J*=5.7, 10.6 Hz 1H), 3.80 (dd, *J*=3.9, 11.4 Hz, 1H), 3.77–3.66 (m, 4H), 2.45 (dt, *J*=2.9, 7.5 Hz, 2H), 2.30 (b s, 2H), 2.25 (t, *J*=7.5 Hz, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.67 (m, 2H), 1.58 (m, 2H), 1.20–1.40 (b s, 32H), 0.90 (m, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ δ 173.8, 173.1, 171.1, 169.8, 99.7, 72.9, 72.8, 72.0, 71.6, 71.0, 68.8, 66.2, 64.0, 63.0, 34.5, 34.4,

32.3, 30.1, 30.0, 29.9, 29.8, 29.7, 29.6, 29.5, 29.4, 25.4, 25.1, 23.1, 21.2, 21.1, 14.5.

Acknowledgements

We thank the NIH (GM57335) for support of this work, the Fulbright Foundation for a Fellowship to M. A. M., and Frank Hermann for the initial preparation and characterization of 5–7. We thank Dr D. Kitamoto, Tsukuba, for the generous donation of the sample of authentic MEL A.

References

- Desai, J. D.; Banat, I. M. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* **1997**, *61*, 47.
- Kitamoto, D.; Akiba, S.; Hioki, C.; Tabuchi, T. *Agric. Biol. Chem.* **1990**, *54*, 31.
- Zhao, X.; Wakamatsu, Y.; Shibahara, M.; Nomura, N.; Geltinger, C.; Nakahara, T.; Murata, T.; Yokoyama, K. K. *Cancer Res.* **1999**, *59*, 482.
- Isoda, H.; Shinmoto, H.; Kitamoto, D.; Matsumara, M.; Nakahara, T. *Lipids* **1997**, *32*, 263.
- Kitamoto, D.; Ghosh, S.; Ourisson, G.; Nakatani, Y. *Chem. Commun.* **2000**, 861.
- Kawashima, H.; Nakahara, T.; Oogaki, M.; Tabuchi, T. *J. Ferment. Technol.* **1983**, *61*, 143.
- Boothroyd, B.; Thorn, J. A.; Haskins, R. H. *Can. J. Biochem. Phys.* **1956**, *34*, 10.
- Gorin, P. A. J.; Perlin, A. S. *Can. J. Chem.* **1961**, *39*, 2474.
- Deml, G.; Anke, T.; Oberwinkler, F.; Giannetti, B. M.; Steglich, W. *Phytochemistry* **1980**, *19*, 83.
- Spencer, J. F. T.; Gorin, P. A. J. *Can. J. Biochem. Phys.* **1960**, *38*, 157.
- Charlson, A. J.; Perlin, A. S. *Can. J. Chem.* **1956**, *34*, 1804.
- Kobayashi, T.; Ito, S.; Okamoto, K. *Agric. Biol. Chem.* **1987**, *51*, 1715.
- Crich, D.; Sun, S. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 8321.
- Crich, D.; Smith, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9015.
- Barker, R.; MacDonald, D. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 2301.
- Perlin, A. S. *Meth. Carbohydr. Chem.* **1962**, *1*, 64.
- Schaffer, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 2838.
- Crich, D.; Sun, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11217.
- Crich, D.; Dudkin, V. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5643.
- Crich, D.; Mataka, J.; Sun, S.; Lam, K.-C.; Rheingold, A. R.; Wink, D. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1998**, 2763.
- Crich, D.; Smith, M.; Yao, Q.; Picione, J. *Synthesis* **2001**, 323.
- Kahne, D.; Walker, S.; Cheng, Y.; Engen, D. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6881.
- Baudry, D.; Ephritikhine, M.; Felkin, H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1978**, 694.
- Murakami, T.; Minamikawa, H.; Hato, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1992**, 1875.
- Roush, W. R.; Straub, J. A.; VanNieuwenhze, M. S. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1636.
- Plante, O. J.; Buchwald, S. L.; Seeberger, P. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7148.
- Szarek, W. A.; Zamojski, A.; Tiwari, K. N.; Ison, E. R. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3827.
- Van Rheenan, V.; Cha, D. Y.; Hartley, W. M. *Organic Syntheses*, Collect. Vol. 6; Wiley: New York, 1988; p 342.
- Soriente, A.; De Rosa, M.; Trincone, A.; Sodano, G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, *5*, 2321.
- Kolb, H. C.; Van Nieuwenhze, M. S.; Sharpless, K. B. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483.