



UNR Universidad
Nacional de Rosario

**UNIVERSIDAD NACIONAL DE ROSARIO
FACULTAD DE CIENCIAS BIOQUÍMICAS Y
FARMACÉUTICAS**

TESIS DE DOCTORADO

**ESTUDIO SOBRE LA OBTENCIÓN DE
UNIDADES ESTRUCTURALES QUIRALES A
PARTIR DE BIOMASA Y SU EMPLEO EN
SÍNTESIS**

Presentada por Enrique D. Giordano

ROSARIO - ARGENTINA

«2014»

***“ESTUDIO SOBRE LA OBTENCIÓN DE UNIDADES
ESTRUCTURALES QUIRALES A PARTIR DE BIOMASA Y SU
EMPLEO EN SÍNTESIS”***

Enrique D. Giordano

Licenciado en Química Industrial

Universidad Católica Argentina

Esta Tesis es presentada como parte de los requisitos para optar al grado académico de Doctor en Ciencias Químicas, de la Universidad Nacional de Rosario y no ha sido presentada previamente para la obtención de otro título en esta u otra Universidad. La misma contiene los resultados obtenidos en investigaciones llevadas a cabo en la División Química Orgánica perteneciente al Instituto de Química Rosario (IQUIR)-CONICET, dependiente de la Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, durante el período comprendido entre el 4 de Junio del 2009 y 20 de febrero del 2014, bajo la dirección del Dr. Rolando A. Spanevello.

*“La mente es como un paracaídas,
sólo sirve cuando está abierto”*

James Dewar

AGRADECIMIENTOS

A Dios, por permitirme llegar hasta aquí, y por todas sus bendiciones.

A mi esposa Josefina, por tu inmenso amor, paciencia y apoyo durante estos años. Dios te puso en mi camino; eres el amor de mi vida, y te amo con todo mi corazón.

A mis padres, por su amor incondicional y porque no podría haber pedido mejores padres como ustedes. Gracias por estar siempre conmigo en las buenas y en las malas. Son el mejor regalo que Dios me concedió.

A mis suegros, cuñados y sobrinos, por ser mi nueva familia, por su ayuda en las situaciones en que los necesité, y por todos los momentos agradables compartidos.

A mi abuela adoptiva Lelé, quien ha estado durante todos estos años junto a la familia.

Al Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET) por la beca otorgada para la realización de este trabajo.

A los Dres. Rolando A. Spanevello y Alejandra G. Suárez, por haberme dado la oportunidad de formar parte de su grupo de investigación, por guiarme y dirigirme durante todos estos años.

A mi comisión de tesis compuesto por Raquel Cravero y Enrique Larghi, por sus consejos, enseñanzas y su inmensa amabilidad hacia conmigo.

Agradezco al Dr. Manuel González Sierra, Pablo Duché y Sergio Tindiglia por su ayuda en los estudios de Resonancia Magnética Nuclear, no sólo en la realización de los experimentos, sino también a la hora de interpretar los resultados y por las enseñanzas recibidas.

De manera especial me gustaría agradecer a la Dra. María Inés Mangione, quien me ha ayudado y ha participado en este trabajo en los últimos años; por su cordialidad y su apoyo incondicional en los experimentos y en las correcciones de los trabajos realizados.

Quiero expresar mi cariño y gratitud a todos mis compañeros del laboratorio por compartir conmigo muchos momentos maravillosos, y porque haber llegado hasta aquí ha sido también gracias a ellos: Valeria C., Celeste B., Germán G., Agustina F., David L., Abel A., Ana P., Sebastián S., Jorgelina P., Carla T. y Noelia M.

*“La cometa se eleva más alto
en contra del viento, no a su favor”*

Winston Churchill

Asimismo, quisiera agradecer a los Dres. María Marta Zanardi, Andrea Bracca, Hernán Biava, Ariel Sarotti, Luciana Mendez, Patricia Cornier y Marcela Amongero por sus enseñanzas y cooperación en el laboratorio.

A los Dres. Edmundo Rúveda, Teodoro Kaufman, Ernesto Mata, Bibi Boggian, Sebastián Testero, María Inés Colombo, Guillermo Labadie y Carina Delpiccolo por su contribución y buena predisposición.

A todos los miembros del IQUIR, por toda la colaboración otorgada.

Y por último a mis amigos de toda la vida Gonzalo, Javier y Emanuel, por todos los momentos inolvidables que hemos vivido.

.... a todos, mis más sinceros agradecimientos y afecto.

*“Cada vez que se encuentre usted del lado de la mayoría,
es tiempo de hacer una pausa y reflexionar”*

Mark Twain

ÍNDICE

1	RESUMEN	viii
1.1	ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS	x
2	INTRODUCCIÓN	15
2.1	PROBLEMÁTICA AMBIENTAL	15
2.1.1	CONSIDERACIONES GENERALES.	15
2.1.2	BIOMASA COMO FUENTE DE QUIRALIDAD	18
2.1.3	LOS COMPUESTOS QUIRALES	19
2.1.4	IMPORTANCIA DE LA QUIRALIDAD	21
2.2	MÉTODOS PARA LA OBTENCIÓN DE COMPUESTOS ENANTIOMÉRICAMENTE PUROS	25
2.2.1	RESOLUCIÓN DE MEZCLAS RACÉMICAS.	27
2.2.2	SÍNTESIS ASIMÉTRICA.	27
2.2.3	AMPLIFICACIÓN QUIRAL.....	30
2.3	PAPEL DE DESECHO: FUENTE DE BIOMASA Y DE QUIRALIDAD	31
2.3.1	PIRÓLISIS DE BIOMASA	34
2.3.2	UTILIZACIÓN DE RESIDUOS CELULÓSICOS	36
2.3.3	LEVOGLUCOSENONA	37
2.4	CARBOHIDRATOS	44
2.4.1	IMPORTANCIA COMO FUENTE DE MATERIA PRIMA QUIRAL	44
2.4.2	AZÚCARES RAROS Y SUS APLICACIONES.....	46
2.5	GLICALES	52
2.5.1	APLICACIONES BIOLÓGICAS	52
2.5.2	SÍNTESIS DE GLICALES	53
2.5.3	APLICACIONES SINTÉTICAS	54
3	OBJETIVOS	56
3.1.1	OBJETIVOS GENERALES.....	56
3.1.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	56
3.1.3	METODOLOGÍA Y PLANEAMIENTO DE TRABAJO	57
4	CAPITULO I	61
4.1	PRIMERA APROXIMACIÓN SINTÉTICA HACIA EL D-ALAL	61
4.1.1	PREPARACIÓN DE LEVOGLUCOSENONA (1) - MATERIAL DE PARTIDA QUIRAL	61
4.1.2	SÍNTESIS DEL ACOHOL ALÍLICO (2)	64
4.1.3	SÍNTESIS DEL BROMURO ALÍLICO (3)	68
4.1.4	SÍNTESIS DEL DIOL BROMADO (5a+5b).....	74
4.1.5	SÍNTESIS DEL IODURO ALÍLICO (6)	80
4.1.6	SÍNTESIS DEL DIOL IODADO (8)	84
5	CAPITULO II	89
5.1	SEGUNDA RUTA SINTÉTICA. SÍNTESIS DE TRI-O-ACETIL-D-ALAL	89
5.1.1	XANTATOS.....	89
5.1.2	SÍNTESIS DEL XANTATO ALÍLICO (10)	93
5.1.3	REORDENAMIENTO SIGMATRÓPICO	95
5.1.4	SÍNTESIS DE LOS COMPUESTOS REORDENADOS (11 Y 12)	98
5.1.5	REACCIONES ASISTIDAS POR FUENTES ALTERNATIVAS DE ENERGÍA	106
5.1.6	SÍNTESIS DEL XANTATO DIHIDROXILADO (14)	114
5.2	INTENTOS DE APERTURA DEL PUENTE 1,6-ANHIDRO	117
5.2.1	SÍNTESIS DEL XANTATO DIACETILADO (19).....	120
5.2.2	SÍNTESIS DEL DITIOCARBONATO ACETILADO REORDENADO (22)	124
5.2.3	SÍNTESIS DEL <i>cis</i> - 2,3 - TIOCARBONATO (23).....	128
5.2.4	SÍNTESIS DE LOS DIASTEREISÓMEROS (24a+24b)	132

5.2.5 SÍNTESIS DEL TIOCARBAMATO DIACETILADO (30)	138
5.2.6 ENSAYOS DE REACTIVIDAD A PARTIR DEL <i>O</i> -TIOCARBAMATO DIACETILADO	141
5.2.7 SÍNTESIS DEL ALCOHOL DIACETILADO (34)	142
5.2.8 SÍNTESIS DE LOS TIOCARBAMATOS (35a+35b) DERIVADO DE LA MEZCLA DIASTEREOISOMÉRICA 24a+24b	145
5.2.9 SÍNTESIS DEL BICICLO 1,3-OXATIOLANO-2-TIONA (37)	148
5.2.10 SÍNTESIS DE SULFURO DE ACETILO (38)	153
5.3 REACCIÓN DE COREY - WINTER	157
5.3.1 SÍNTESIS DE TRI- <i>O</i> -ACETIL-D-ALAL (39)	157
5.3.2 INTENTO DE FORMACIÓN DEL GLICAL (39) A TRAVÉS DE UN MÉTODO RADICALARIO	162
6 CAPÍTULO III	165
6.1 EXPLORACIÓN DE LA REACTIVIDAD DEL SISTEMA DE ANILLO 1,3-OXATIOLANO-2- TIONA DERIVADO DE LEVOGLUCOSENONA. REACCIONES DE GLICOSIDACIÓN.	165
6.2 GLICÓSIDOS	165
6.2.1 APLICACIONES DE LOS GLICÓSIDOS	167
6.2.2 PROPIEDADES Y CARACTERÍSTICAS DE LAS REACCIONES DE GLICOSIDACIÓN	168
6.2.3 OBJETIVOS	170
6.3 ESTRATEGIAS SINTÉTICAS PARA LOGRAR LA APERTURA DEL SISTEMA DE ANILLO DE 5 MIEMBROS. PARTE 1.	170
6.4 ESTRATEGIAS SINTÉTICAS PARA LOGRAR LA APERTURA DEL SISTEMA DE ANILLO DE 5 MIEMBROS. PARTE 2.	173
6.4.1 NITRATO DE AMONIO Y CERIO (CAN)	175
6.4.2 SÍNTESIS DEL <i>cis</i> - 1,2-TIOCARBONATO (50) EMPLEANDO CAN	178
6.4.3 SÍNTESIS DEL <i>cis</i> - 1,2 - TIOCARBONATO (50) EMPLEANDO Cu(OTf) ₂	181
6.4.4 SÍNTESIS DEL 2-iodo-tioglicósido (54)	183
6.4.5 SÍNTESIS DEL BENCIL 2-iodo glicósido (58)	190
6.4.6 OBTENCIÓN DEL D-ALAL TRISUSTITUÍDO (39) - MÉTODO RADICALARIO I	194
6.5 ESTRATEGIAS SINTÉTICAS PARA LOGRAR LA APERTURA DEL SISTEMA DE ANILLO DE 5 MIEMBROS. PARTE 3.	196
6.5.1 OBTENCIÓN DEL BENCIL 2-TIOCARBONATO GLICÓSIDO (59) Y DEL 1,2- <i>cis</i> -TIOCARBONATO (50) EMPLEANDO MeOTf	196
6.5.2 OBTENCIÓN DEL MENTIL 2-TIOCARBONATO GLICÓSIDO (60)	201
6.5.3 OBTENCIÓN DEL D-ALAL TRISUSTITUÍDO (39) - MÉTODO RADICALARIO II	206
6.5.4 OBTENCIÓN DEL D-ALAL TRISUSTITUÍDO (39) - MÉTODO RADICALARIO III	207
7 CONCLUSIONES	211
7.1 CONCLUSIONES DEL CAPÍTULO I	211
7.2 CONCLUSIONES DEL CAPÍTULO II	212
7.3 CONCLUSIONES DEL CAPÍTULO III	215
8 CONCLUSIONES FINALES	217
9 PARTE EXPERIMENTAL	219
9.1 MATERIALES Y MÉTODOS	219
9.1.1 CONDICIONES GENERALES	219
9.1.2 EQUIPAMIENTO Y DATOS FÍSICOS	219
9.1.3 CROMATOGRAFÍAS	221
9.1.4 REACTIVOS, GASES Y SOLVENTES	221
9.2 METODOLOGÍA Y RESULTADOS	223
10 REFERENCIAS	255

RESUMEN

1 RESUMEN

A través de los años la química de los hidratos de carbono se ha transformado en un significativo punto de unión entre la química orgánica, la química medicinal y la biología. Muchas moléculas de azúcares han demostrado ser de gran relevancia en glicobiología como componentes de antibióticos, antitumorales, agentes antivirales y en otras áreas biomédicas.

El gran interés que han despertado los gliconjugados debido al crucial rol que desempeñan en los procesos de reconocimiento celular de superficie e interacción celular como determinantes de grupo sanguíneo o antígenos asociados a tumores, ha promovido la síntesis de muchos glicoconjugados empleando el método del glical, conduciendo en algunos casos a la producción de nuevas vacunas sintéticas.

Los glicales son derivados insaturados de pentosas o hexosas que poseen un doble enlace entre el carbono anomérico y su carbono adyacente. Se caracterizan por una alta reactividad y han demostrado ser excelentes materiales de partida. Su versatilidad química se destaca en la síntesis de oligosacáridos, *C*-glicósidos, *C*-nucleósidos, y otras moléculas de interés biológico.

Está demostrado que el grupo enol éter presente en los glicales permite llevar a cabo múltiples transformaciones químicas. Son además, considerados importantes en química combinatoria o como unidades estructurales básicas para la producción de compuestos ópticamente activos. Las transformaciones más comunes realizadas sobre los glicales incluyen reordenamientos inducidos por ácidos de Lewis, cicloadiciones, oxidaciones, epoxidaciones, etc.

Por otra parte, los carbohidratos se presentan en la naturaleza de formas muy diversas y de manera abundante. No obstante, existe una clase de hidratos de carbono cuya ocurrencia natural no es frecuente, los cuales se los conoce como azúcares raros, y se los pueden definir como monosacáridos que están presentes sólo en pequeñas cantidades en la naturaleza.

En el caso del *D*-alal, el glical derivado del azúcar raro de la *D*-alosa, no es comercialmente asequible, y la búsqueda de eficientes métodos de síntesis son constante motivo de investigación.

El objetivo principal de este trabajo de tesis ha sido el desarrollo aplicando el método de amplificación quiral a través de una ruta sintética enantioespecífica simple y eficiente de tri-*O*-acetil-*D*-alal a partir de levoglucosenona, una materia prima quiral obtenida de fuentes renovables.

La levoglucosenona (1,6-anhidro-3,4-didesoxi- β -*D*-glicero-3-hexenpiran-2-ulosa) es un miembro de la familia de los carbohidratos, versátil y fácilmente disponible a partir de una fracción importante de biomasa. Las materias primas a partir de las cuales se la puede obtener son entre otras madera, papel, algodón, celulosa y quitina. En la actualidad levoglucosenona se obtiene mediante un proceso de pirólisis térmica convencional o a través de radiación de microondas.

Durante la síntesis del tri-*O*-acetil-*D*-alal se ha obtenido un intermediario bicíclico mediante una novedosa reacción de *trans*-cicloacetalización, obteniéndose con excelente rendimiento, el sistema de anillo de 5 miembros 1,3-oxatolano-2-tiona. A este novedoso y particular compuesto se lo ha utilizado como material de partida para el desarrollo de nuevos productos de glicosidación.

Los resultados presentados en este trabajo muestran una nueva alternativa sencilla, eficiente y escalable en la obtención del glical trisustituído derivado de la *D*-alosa, como así también nuevos compuestos enantioméricamente puros de alto valor agregado.

1.1 ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

AIBN.....	azobisisobutironitrilo
Ac	grupo acetilo
Ac ₂ S.....	sulfuro de acetilo
Ac ₂ O	anhídrido acético
AcOEt	acetato de etilo
AcOH	ácido acético
AgOTf.....	triflato de plata
Anh.	anhidro
Arom.....	aromático/s
BB	broad band
BF ₃ .OEt.....	trifluoro boroeterato
c	concentración
CAN.....	nitrate de amonio y cerio (IV)
CCD	cromatografía en capa delgada
(CH ₃ O) ₃ P.....	trimetil fosfito
CH ₃ CN	acetonitrilo
cm	centímetro/s
cm ⁻¹	unidad de frecuencia de IR
COSY	Correlation Spectroscopy
CS ₂	disulfuro de carbono
C ₆ H ₅ SH	tiofenol
Cu(OTf) ₂	triflato de cobre (II)
d	doblete
dd	doble doblete
ddd	doble doblete de doblete
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer

DMAP.....	4- <i>N,N</i> -dimetilaminopiridina
DMF.....	<i>N,N</i> -dimetilformamida
EMAR.....	espectrometría de masa de alta resolución
ENO.....	Efecto Nuclear Overhauser
eq.	equivalente/s
Et.....	grupo etilo
ET.....	estado de transición
eV.....	electrón voltios
GP.....	grupo protector
Et ₃ SiH.....	hidruro de trietilsilano
g.....	gramo/s
gem.....	geminal
h/hs.....	hora/s
HMBC gs.....	Heteronuclear Multiple Bond Correlation gradiente selected
HSQC-Ed.....	Heteronuclear Single Quantum Coherence Edited
Hz.....	Hertz/s (ciclo/s por Segundo)
IR.....	infrarrojo
J.....	constante de acoplamiento (Hz)
Kcal/mol.....	kilocalorías por mol
L.....	litro/s
Lit.	literatura
m.....	multiplete
MeI.....	ioduro de metilo
mg.....	miligramo/s
min.....	minuto/s
mL.....	mililitro/s
mmol.....	milimol/es
MeOTf.....	triflato de metilo

NaBH ₄	borohidruro de sodio
NaH	hidruro de sodio
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
NIS	<i>N</i> -iodosuccinimida
NMO	<i>N</i> -metilmorfolina <i>N</i> -óxido
OTf	grupo trifluorometanosulfonato
Obs.....	observado
P.f.	Punto de fusión
P(C ₆ H ₅) ₃	trifenilfosfina
ppm	partes por millón
Rend.	rendimiento
R _f	relación/relaciones de frente
RMN ¹³ C	Resonancia Magnética Nuclear de carbono-13
RMN ¹ H	Resonancia Magnética Nuclear de protones
s	singlete
sa	singlete ancho
S _N 1	Sustitución nucleofílica unimolecular
S _N 2	Sustitución nucleofílica bimolecular
S _N i	Sustitución nucleofílica interna
sol.	solución
T	temperatura
t	triplete
T. amb.	temperatura ambiente
TBAI	ioduro de tetrabutilamonio
TfOH.....	ácido tríflico
TfOMe	triflato de metilo
THF	tetrahidrofurano
TMS	grupo trimetilsililo

TMSOTf	trifluorometanosulfonato de trimetilsililo
UV	ultravioleta
W	watt
°C	grados centígrados
+, -	dextrorrotatorio, levorrotatorio
δ	desplazamiento químico
μL	microlitro/s
ν	frecuencia
ν_{max}	frecuencia máxima (IR)
ρ	densidad (g/mL)
ΔE	diferencia de energía
ΔG	diferencia de energía libre de Gibbs

INTRODUCCIÓN

2 INTRODUCCIÓN

2.1 PROBLEMÁTICA AMBIENTAL

2.1.1 CONSIDERACIONES GENERALES.

El aumento en la densidad de la población, de las industrias, sumado a otros factores, son la fuente de la mayor parte de los daños ambientales y éstos se manifiestan con mayor virulencia en las áreas urbanas e industriales, afectando la calidad de vida de todos los seres vivos. Las actividades antrópicas repercuten gravemente en el medio ambiente a través de la utilización de combustibles fósiles, como así también en la progresiva producción y acumulación de residuos peligrosos, urbanos e industriales. Asimismo, el impacto ambiental más evidente se aprecia en la fuerte contaminación del agua, ya sea superficial o subterránea, sobre la vegetación, sobre los suelos, etc. Pero quizás en donde más se refleja estos efectos son en la producción de residuos causados por un consumo cada vez más alto y concentrado en el ámbito urbano, ocasionando pérdidas en los ecosistemas, eutrofización y acumulación de residuos tóxicos. Por ello la ley nacional Argentina Nº 25.612¹: “*Gestión integral de residuos industriales y de actividades de servicios*” establece en el artículo 4º (inciso a, b y c), los objetivos de dicha ley, la cual dispone:

- a)** Garantizar la preservación ambiental, la protección de los recursos naturales, la calidad de vida de la población, la conservación de la biodiversidad, y el equilibrio de los ecosistemas.
- b)** Minimizar los riesgos potenciales de los residuos en todas las etapas de la gestión integral.
- c)** Reducir la cantidad de los residuos que se generan.

Es por esta razón que el tratamiento de toda la problemática producida por la contaminación generada por los residuos derivados de la actividad humana se encuentra dentro de las múltiples preocupaciones en materia económica, ambiental y responsabilidad social que han contribuido al desarrollo sustentable.

Esta preocupación, junto a la conciencia adquirida respecto al daño ambiental, ha hecho que en los últimos años surja un enfoque dentro de la química en general, y de la química orgánica en particular, que tiene por objetivo prevenir o minimizar la contaminación desde su origen, tanto a escala industrial como de laboratorio. A esto se lo denomina Química Verde o Sustentable, lo cual

supone un paso más allá del mero tratamiento de los desechos potencialmente contaminantes que puedan generarse, sino algo más importante: evitar la formación de residuos peligrosos, propiciar que las materias de partida deben ser renovables y diseñar metodologías sintéticas para el uso y la generación de sustancias con escasa toxicidad humana y ambiental.

En la actualidad muy frecuentemente se habla del desarrollo sustentable, pero pocos pueden definir el concepto de sustentabilidad con la precisión y simpleza que lo hizo en 1987 la Comisión Brundtland² (World Commission on Environment and Development): *“Desarrollo sustentable es aquel que permite satisfacer las necesidades del presente sin comprometer las habilidades de las futuras generaciones para satisfacer sus propias necesidades”*.

Las problemáticas ambientales han generado una incesante búsqueda de nuevas fuentes renovables de materias primas y su conversión en productos que permitan reemplazar a aquellos derivados del petróleo. El diseño de nuevas estrategias para su elaboración es una apremiante necesidad y constituye el gran desafío para las ciencias químicas.

La naturaleza provee una amplia variedad de recursos renovables a los que se denomina *biomasa*, y este término es utilizado para describir toda la materia orgánica, no fósil, de origen biológico. Desde el punto de vista energético, se considera dentro de esta clasificación a los árboles, cultivos de alimentos y forrajes, los cuales se los incluye en la denominación de biomasa primaria, mientras que los residuos agrícolas, forestales, animales, industriales y urbanos, se los clasifica en biomasa secundaria. Esta variedad de materiales tiene como nexo común la procedencia directa o indirecta del proceso de fotosíntesis.

De todas las denominadas fuentes nuevas y renovables de energía existentes, la biomasa es la que se emplea en cantidades de tal magnitud que incida en la ecuación económica a nivel mundial y fundamentalmente en la de los países en desarrollo.

De la amplia gama de materiales que la componen, los más abundantes son los hidratos de carbono, que constituyen aproximadamente dos tercios de la biomasa renovable, y su interés en ella se debe principalmente a factores económicos y ambientales. Algunos ejemplos de ellos pueden mencionarse los carbohidratos en la forma de celulosa, hemicelulosa, almidón; aromáticos en la forma de lignina y hasta hidrocarburos en la forma de triglicéridos.

Por estos motivos, hay una demanda continua de nuevos desarrollos de procesos y tecnologías, los cuales posibilitan que muchos de los productos generados a partir de biomasa puedan competir ventajosamente con aquellos derivados de la industria petroquímica. Estas características demuestran que la investigación de nuevos métodos prácticos para obtener productos químicos económicamente rentables a partir de recursos renovables, es altamente deseable, debido a que se moderaría el uso excesivo e inadecuado de recursos no renovables que actualmente se utilizan como fuentes de materias primas.^{3,4} Por estas razones, en la mayoría de los casos la investigación se ha centrado en la producción de biocombustibles (biodiesel, syngas, etanol y metanol).⁵ Asimismo, los procesos productivos que emplean biomasa suponen múltiples ventajas en tres aspectos claves:

1. Ambientales: muchos procesos productivos que emplean biomasa generan menor impacto negativo en el medio ambiente que el empleo de petróleo y combustibles fósiles:

- Fuente de energía renovable, local y gestionable.
- Mejora y expansión del ecosistema.
- Optimización de recursos hídricos.
- Mínimas emisiones debido a la elevada eficiencia de la tecnología utilizada (combustión).
- Balance neutro de emisiones de CO₂ (**Figura 1**).



2. Económicos: Implementando políticas activas de producción de energía y materias primas a partir de fuentes renovables sería posible diversificar las plataformas energéticas y de producción, disminuyendo el impacto de posibles faltantes en el mercado internacional. Además, gracias al desarrollo de nuevos procesos y tecnologías, actualmente muchos de los productos generados a partir de biomasa pueden competir ventajosamente con aquellos derivados de la petroquímica. Tal es el caso de algunos biocombustibles.

3. Estrategias comerciales: Todo país desea tener un buen control de sus fuentes de energía e insumos básicos para su funcionamiento. Esto no siempre es posible de lograr con las materias primas provenientes de yacimientos fósiles ya que depende en gran medida de la ubicación geográfica de estos últimos.

Es de esperar que estos factores respondan a un equilibrio de intereses económicos y ambientales: la aplicación de una nueva tecnología ecológicamente más benigna para cualquier proceso productivo no logrará imponerse en el mercado si no es económicamente rentable, de la misma manera cualquier nuevo proceso que no considere pautas ambientales, no podrá prosperar por mucho tiempo.

2.1.2 BIOMASA COMO FUENTE DE QUIRALIDAD

La síntesis de compuestos biológicamente activos en sus formas ópticamente puras es un desafío que ha atraído la atención de los químicos por más de un siglo. A partir de las investigaciones realizadas por Pasteur, Van't Hoff y Le Bel, el área de la estereoquímica se convirtió en uno de los principales campos de investigación en síntesis orgánica.⁶ El estudio más profundo de las moléculas en sus tres dimensiones ha conducido a una mayor apreciación de la importancia de la configuración absoluta y la actividad biológica.

La biomasa es la principal fuente de quiralidad, y es desde un punto de vista estructural, considerablemente más compleja que los materiales obtenidos de fuentes fósiles. Como ejemplo de ello se pueden considerar los hidratos de carbono, aminoácidos, lípidos, terpenos, alcaloides y esteroides (**Figura 2**).⁷

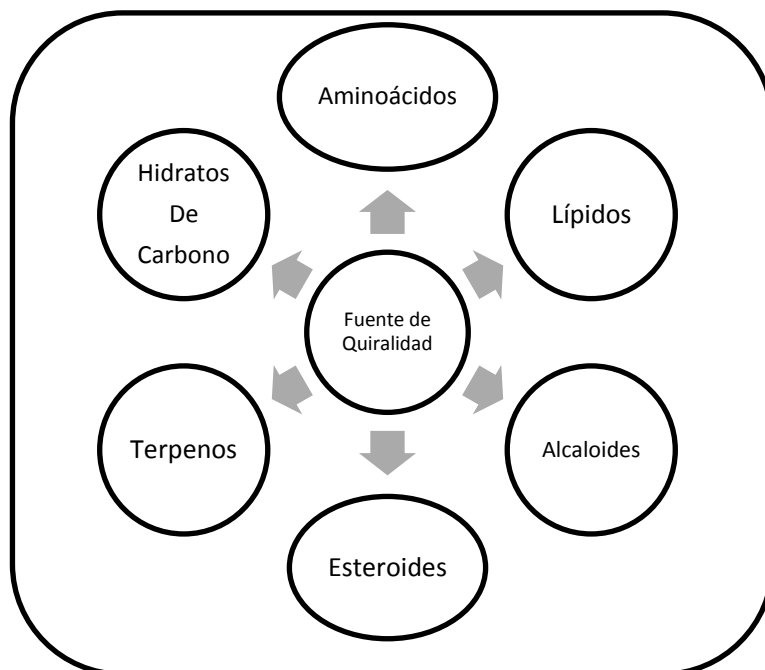


Figura 2

2.1.3 LOS COMPUESTOS QUIRALES

A raíz de lo expuesto, en las últimas décadas se ha producido un considerable incremento en las exigencias sobre la pureza enantiomérica de agentes terapéuticos y de otras sustancias que actúen en sistemas biológicos. Consecuentemente existe una ferviente actividad en el desarrollo de metodologías dirigidas a la producción de compuestos ópticamente puros, tanto en el área industrial de investigación y desarrollo, como en el ámbito académico.

La constitución de una molécula está determinada no sólo por la naturaleza de los átomos que la componen, sino también por la secuencia de enlaces y disposición de sus átomos en el espacio. Los estereoisómeros son compuestos que tienen la misma fórmula molecular y las mismas conexiones átomo a átomo, pero difieren en la orientación espacial de los mismos.

Un átomo de carbono tetraédrico se halla unido a cuatro sustituyentes, los cuales están dispuestos espacialmente en los vértices de un tetraedro. Cuando los cuatro grupos unidos a un carbono son distintos, el mismo se denomina centro estereogénico, centro quiral o carbono asimétrico. La causa más común de quiralidad en los compuestos orgánicos es la presencia de uno o más centros estereogénicos.⁸ La palabra quiral proviene del griego *cheir*, que significa "mano", y es por eso que el término quiralidad está relacionado con las manos, en referencia a su carácter derecho o izquierdo (**Figura 3**).

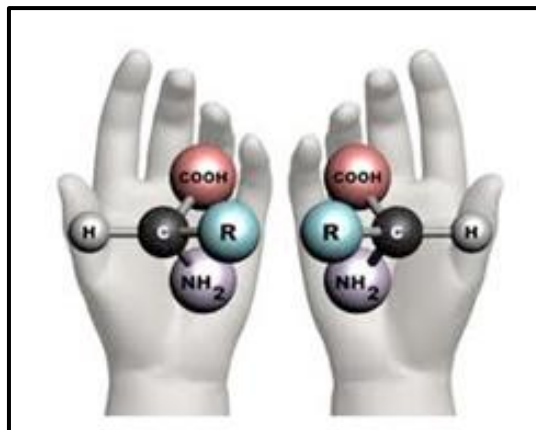


Figura 3

Existen sólo dos maneras distintas de unir cuatro grupos diferentes a un átomo de carbono tetraédrico, y se ven reflejadas cuando en una pareja de compuestos uno es imagen especular del otro y no son superponibles, denominándose *enantiómeros*. Cada uno de ellos tiene, en su nombre, la letra correspondiente: *R* (del latín *rectus*, derecho) o *S* (del latín *sinister*, izquierdo). Los compuestos enantiopuros son muestras que poseen, dentro de los límites de detección, sólo una de las dos moléculas quirales.

Una molécula y su enantiómero no son el mismo compuesto a pesar de que todas las propiedades químicas y que prácticamente todas las propiedades físicas de ambos sean idénticas. La única propiedad física en la que difieren dos enantiómeros, es que cada uno de ellos gira el plano de la luz polarizada en sentidos opuestos, pese a que el ángulo de rotación sea el mismo. Por éste motivo los enantiómeros son conocidos ampliamente como sustancias ópticamente activas.

Las diferencias entre un par de enantiómeros también se manifiestan al exponerlos en un ambiente quiral. Una mezcla de ambos enantiómeros en igual proporción constituye una mezcla racémica o racemato.

En el caso de los denominados *diastereoisómeros*, éstos son una clase de estereoisómeros, y presentan la particularidad de no ser imágenes especulares. El término diastereoisómero se utiliza para agrupar a los estereoisómeros que no son enantiómeros. Es importante destacar que los diastereoisómeros poseen propiedades físicas y químicas distintas, motivo por el cual su separación resulta más sencilla.⁹

2.1.4 IMPORTANCIA DE LA QUIRALIDAD

"La vida está dominada por las acciones asimétricas. Se puede prever que todas esas especies vivas son fundamentalmente, en sus estructuras, en sus formas externas, funciones de la asimetría cósmica". Estas palabras visionarias de Louis Pasteur, escritas hace más de 100 años, han tenido una profunda influencia en el desarrollo de la estereoquímica. Esta ha ido creciendo conforme se ha descubierto que algunos de los fenómenos fundamentales y de las leyes de la naturaleza derivan de la asimetría.

La obtención de compuestos quirales ópticamente puros resulta de gran importancia en la actualidad para la química orgánica, al igual que para otras áreas de la ciencia.

La quiralidad se encuentra presente en la naturaleza y la vida; éstas se encuentran íntimamente relacionadas, es decir, la quiralidad es una propiedad intrínsecamente vinculada con los mecanismos biológicos y el desarrollo de los seres vivos. En base a ello, una gran variedad de funciones biológicas emergen a través de los procesos de reconocimiento molecular, el cual requiere de un estricto ajuste estereoquímico. Las enzimas y sitios receptores en sistemas vivos poseen la habilidad de diferenciar entre las dos formas enantioméricas de un sustrato quiral. Por esta razón no puede esperarse que ambos enantiómeros de una droga se unan de igual manera a un receptor específico. En consecuencia, existen actividades biológicas que pueden ser realizadas por sólo uno de los enantiómeros, mientras que el otro puede producir distintos efectos, como ser menos activo, inactivo o antagonista.

La diferencia de actividad observada entre los dos enantiómeros de un compuesto quiral y un receptor biológico se puede visualizar en el modelo del enlace por tres puntos (*three-point attachment, TPA*).⁹ De esta manera, dos enantiómeros pueden interactuar de forma diferente con los receptores biológicos tal como se muestra en la **Figura 4** y estos pueden ser diferenciados por los receptores mediante distintas vías.

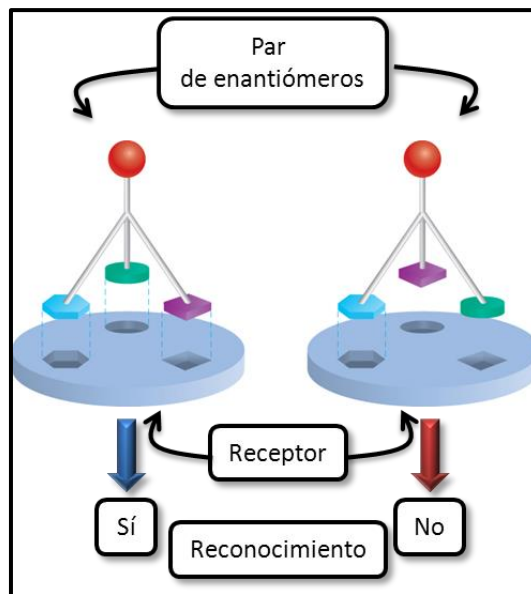


Figura 4

Este modelo fue propuesto conjuntamente por Easson y Stedman¹⁰ e independientemente por Ogston¹¹, para explicar las diferencias en el reconocimiento de un par de enantiómeros de un fármaco con un único centro quiral, y comprender como y que sucede, durante la conversión enzimática enantioespecífica de un sustrato aquiral en un producto quiral. Recientemente se ha reconocido que además de los "puntos de interacción" resultantes de interacciones enlazantes, existen otros factores que contribuyen al reconocimiento molecular quiral, incluyendo los cambios conformacionales de las proteínas, interacciones no enlazantes como el impedimento estérico, e incluso las interacciones repulsivas.

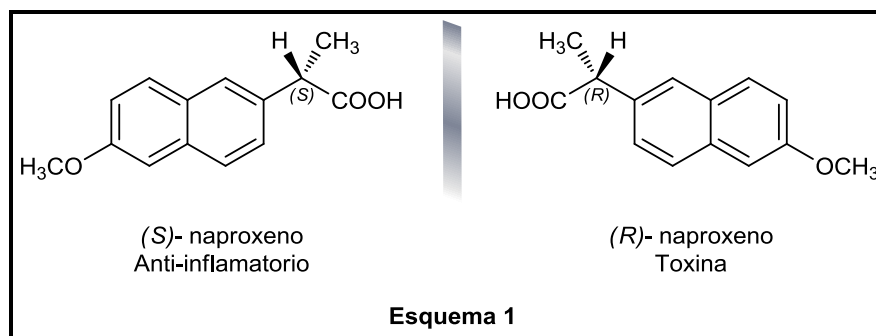
Este concepto de discriminación quiral o enantiomérica, debe tenerse en cuenta cuando se requieran diseñar moléculas quirales biológicamente activas.

Las enzimas que se encuentran en los seres humanos y los receptores de la superficies celulares son quirales, y los dos enantiómeros de un medicamento racémico, pueden ser absorbidos, activados o degradados por vías muy diferentes, tanto *in vivo* como *in vitro*. Una pareja de enantiómeros puede, a su vez, poseer distintas o diferentes clases de actividad.¹²

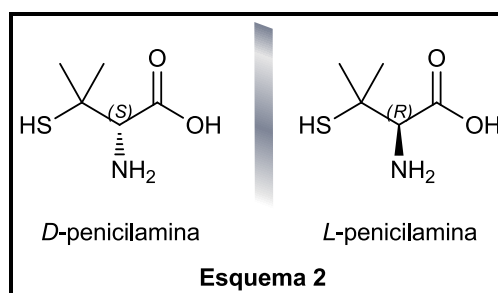
Hay casos de que uno de los estereoisómeros puede producir la acción terapéutica y el otro puede ser responsable de los efectos colaterales, o bien, si llega a ser considerado "inactivo" desde un punto de vista de su poca afinidad con el receptor, es catalogado por las agencias reguladoras como impureza. En el caso de utilizarse un racemato, y suponiendo que el denominado enantiómero

"inactivo" fuera inocuo, éste conduce a un incremento de la carga sobre el hígado, y consecuentemente en otros sistemas metabólicos y excretores. Es por eso que el uso de una droga enantioméricamente pura tiene como beneficio reducir la sobrecarga metabólica y posiblemente también evitar muchos de los efectos secundarios que se presentan clínicamente.¹³

En la bibliografía, generalmente se nombra al estereoisómero más activo o con más afinidad, con el nombre de eutómero, mientras que el isómero de menor afinidad o actividad recibe el nombre de distómero.¹⁴ El eutómero puede tener una actividad independiente totalmente diferente al distómero, es decir, las actividades de ambos enantiómeros pueden ser opuestas (agonista y antagonista), o dar lugar a diferentes acciones farmacológicas. Ejemplo de esto último, es el tipo de comportamiento que se observa en los dos isómeros de naproxeno (**Esquema 1**). El enantiómero (*S*) de naproxeno, es un agente anti-inflamatorio, mientras que el enantiómero (*R*), es una toxina nociva para el hígado.



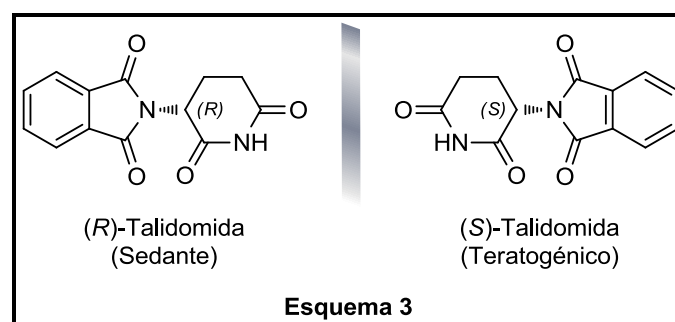
Por otro lado, la importancia de la quiralidad aplicada en la reumatología, es ilustrada por la penicilamina, un fármaco ampliamente utilizado en la actualidad para tratar la artritis reumatoidea (**Esquema 2**). Se indica sólo la el estereoisómero D- (*S*) de la droga, porque el estereoisómero L- (*R*) y el racemato son mucho más tóxicos, produciendo efectos adversos como la neuritis óptica. La toxicidad del enantiómero L- se debería a su incorporación a las proteínas, lo cual no sucede con la forma D- puesto que las proteínas animales están formadas exclusivamente por L-aminoácidos.



Un ejemplo particularmente trágico atribuido a la quiralidad molecular ocurrió en 1960 cuando un tranquilizante sintético, la talidomida *N*-(2,6-dioxo-3-piperidil)-ftalimida, se comercializó como un agente sedante para las mujeres embarazadas. La talidomida no presentaba las propiedades adictivas de los barbitúricos y producía un sueño natural y calmado. Además, dado que no pudo establecerse una dosis letal media (LD_{50}), la muerte por intoxicación accidental o intencionada era prácticamente imposible. Esto hizo pensar que la talidomida era básicamente no tóxica comparada con el resto de agentes sedantes de la época. En el año 1960, la talidomida era comercializada por la Chemie Grinenthal en más de 40 países y se convirtió en el sedante más popular para calmar el malestar matinal en las mujeres embarazadas.

Luego de que la talidomida fuese comercializada, un médico alemán (Widukind Lenz) indicó que la talidomida estaba asociada a severas malformaciones teratogénicas. Este médico había observado que más de 50 niños cuyas madres habían ingerido esta droga durante el embarazo, habían nacido con malformaciones. Años más tarde, un médico australiano (William McBride) cuestionó que la talidomida podía ser la responsable de las malformaciones teratogénicas ya que se administraba en forma de mezcla racémica (**Esquema 3**).

Los hallazgos de estos dos investigadores fueron confirmados rápidamente por otros médicos en todo el mundo. Como resultado, a finales de 1961, la talidomida se retiró del mercado en la mayoría de los países. Aunque los proveedores de la talidomida inicialmente desmintieron estos hechos, en poco tiempo se comprobó que la talidomida era efectivamente teratogénica; y alrededor de 10000 niños nacieron con diversas malformaciones en todo el mundo. Posteriormente se descubrió que el isómero (*S*) era teratogénico e interfería en el metabolismo del ADN induciendo malformaciones fetales, mientras que el isómero (*R*) tenía las propiedades sedantes deseadas.



Estas razones han impulsado el constante desarrollo durante los últimos años hacia la búsqueda de nuevos métodos para la síntesis de compuestos enantioméricamente puros. Sin dudas la industria farmacéutica es una de las que más se ha abocado a producir esta clase de compuestos. Esto se debe a que el suministro de drogas en forma de racemato, es decir conteniendo un 50% de cada enantiómero, está siendo dejado de lado debido a que puede resultar que los enantiómeros de la mezcla racémica presenten una marcada diferencia en la farmacocinética, eficiencia terapéutica, toxicología y otras propiedades biológicas.¹⁵

Es por estos motivos que se han dedicado enormes esfuerzos en el desarrollo de métodos eficientes para el reemplazo de los racematos por las correspondientes formulaciones de enantiómeros puros. Esta tendencia se ha consolidado en la industria farmacéutica en un proceso que se ha dado en llamar el viraje quiral (*Chiral Switch*) basado en el concepto de desarrollo de moléculas más seguras a través de la quiralidad.¹⁶ Este proceso ha impulsado durante la última década una fervorosa e incesante actividad de investigación en el área de la síntesis asimétrica que permitiera dar respuesta a las necesidades generadas a nivel industrial.

La búsqueda de nuevas materias primas que sirvan de base para desarrollos en síntesis y/o catálisis asimétrica es una de las mayores prioridades tanto en campo académico como industrial. Este denominado viraje quiral de la industria farmacéutica requiere de nuevos paradigmas de producción y la demanda de compuestos quirales enantioméricamente puros continúa en vertiginoso aumento, principalmente para su empleo en la producción de medicamentos, pero también en otros tres sectores: agroquímicos, esencias y perfumes.

2.2 MÉTODOS PARA LA OBTENCIÓN DE COMPUESTOS ENANTIOMÉRICAMENTE PUROS

Los principios activos quirales que se extraen de fuentes naturales suelen contener una única forma enantiomérica. Sin embargo, aquellos que proceden de un proceso sintético convencional suelen ser mezclas racémicas. En este caso, para poder desarrollar comercialmente uno de los enantiómeros, se suelen utilizar diferentes estrategias.

Por mucho tiempo se pensó que el acceso a compuestos ópticamente activos sólo podía ser logrado por la naturaleza, gracias a transformaciones biológicas o bioquímicas.

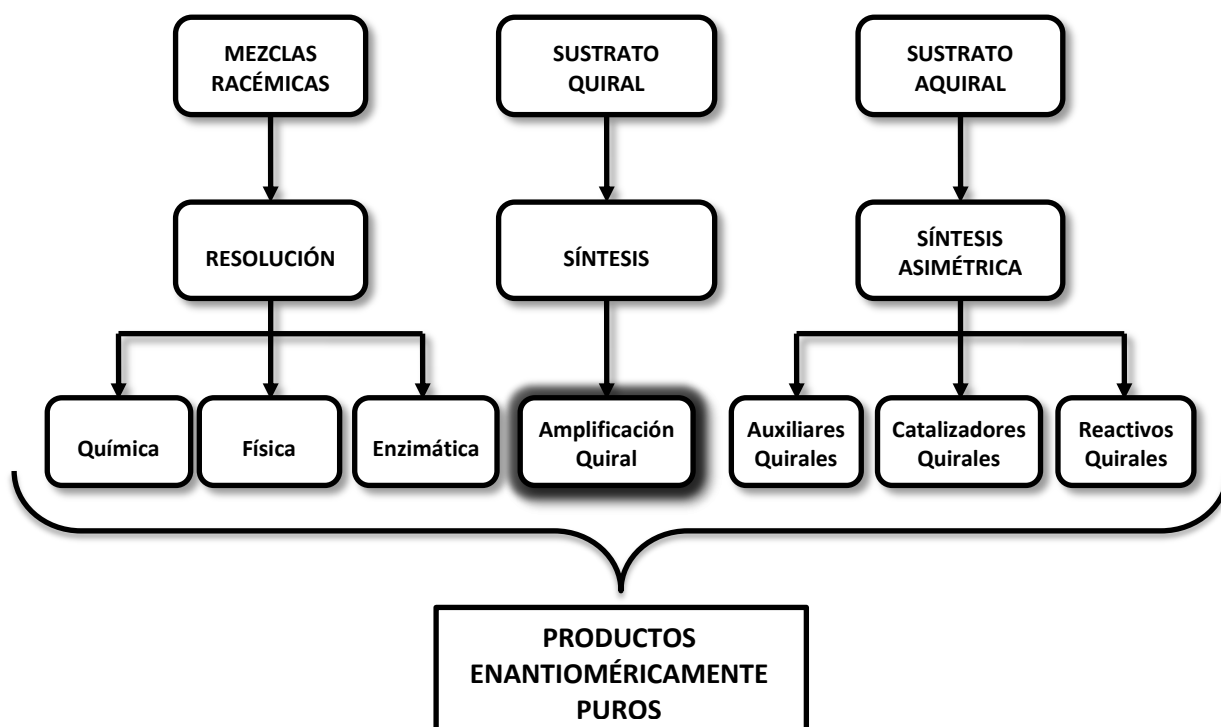
La búsqueda de nuevas metodologías que permitan la obtención de compuestos enantioméricamente puros constituye uno de los grandes retos de la síntesis orgánica. Para lograr este fin, es decir, para obtener productos en forma no racémica, se utilizan diferentes métodos que se pueden clasificar en tres grandes grupos:

- *RESOLUCIÓN DE MEZCLAS RACÉMICAS*
- *SÍNTESIS ASIMÉTRICA*
- *AMPLIFICACIÓN QUIRAL*

Cada uno de estos métodos tiene sus propias ventajas y limitaciones. La elección y el desarrollo de cada uno de ellos estarán condicionados por: la cantidad y complejidad estructural del producto deseado, los tiempos que se requieren del proceso, la eficiencia sintética, los aspectos económicos e impacto ambiental.^{17,18}

Es por ello que en las tres últimas décadas, se han centrado los esfuerzos en el diseño y desarrollo de nuevos procesos que permitan la síntesis directa e individual de cada enantiómero.

Existen diferentes métodos que clasifican para la obtención de compuestos enantioméricamente puros (**Esquema 4**). Como puede observarse, en todos los casos es necesaria la utilización de un ente quiral, ya sea como auxiliar, catalizador, materia prima, o agente de resolución.



Esquema 4

2.2.1 RESOLUCIÓN DE MEZCLAS RACÉMICAS.

Para obtener compuestos enantiopuros o enriquecidos en un enantiómero, se requiere un proceso de separación. En este proceso, los centros estereogénicos no se crean, dado que ya están presentes en la mezcla racémica inicial. En esta metodología un agente quiral reacciona de forma selectiva con uno de los dos enantiómeros de la mezcla racémica con el objetivo de producir la separación de los mismos. Esta separación, conocida como resolución, se consigue mediante la introducción de diastereoisomería por incorporación de un compuesto ópticamente activo. A este compuesto, se le llama agente de resolución, y se enlaza temporalmente al sustrato a través de una reacción química reversible que da lugar a una mezcla de diastereoisómeros. Esta mezcla se podrá separar mediante procedimientos comunes como la cristalización o la cromatografía, para finalmente ser tratados químicamente por separado permitiendo la liberación de ambos enantiómeros. Debe notarse que el agente de resolución es recuperado intacto luego del proceso y potencialmente puede reutilizarse. La cromatografía sobre una fase estacionaria quiral, llamada cromatografía quiral, también puede ser usada para separar enantiómeros. Esta técnica es especialmente importante cuando los compuestos a ser resueltos no tienen grupos funcionales adecuados para hacer los derivados diastereoisoméricos necesarios para llevar adelante el tipo de resoluciones anteriormente mencionado. La resolución también puede ser cinética (enzimática o química). En este tipo de procedimiento, ambos enantiómeros reaccionan a velocidades diferentes con una entidad quiral. En algunos casos uno de los enantiómeros se pierde, mientras que en otros, ambos enantiómeros son aprovechados después de la resolución. El método presenta significativas desventajas que impactan directamente a nivel económico y en el desarrollo del proceso, debido a que el rendimiento teórico máximo que se puede alcanzar es del 50%, a menos que, el enantiómero no deseado pueda ser reciclado.

2.2.2 SÍNTESIS ASIMÉTRICA.

En 1904 Marckwald definió la síntesis asimétrica como la reacción entre un sustrato aquiral y un agente quiral para formar un compuesto ópticamente activo, es decir, favorece la formación del

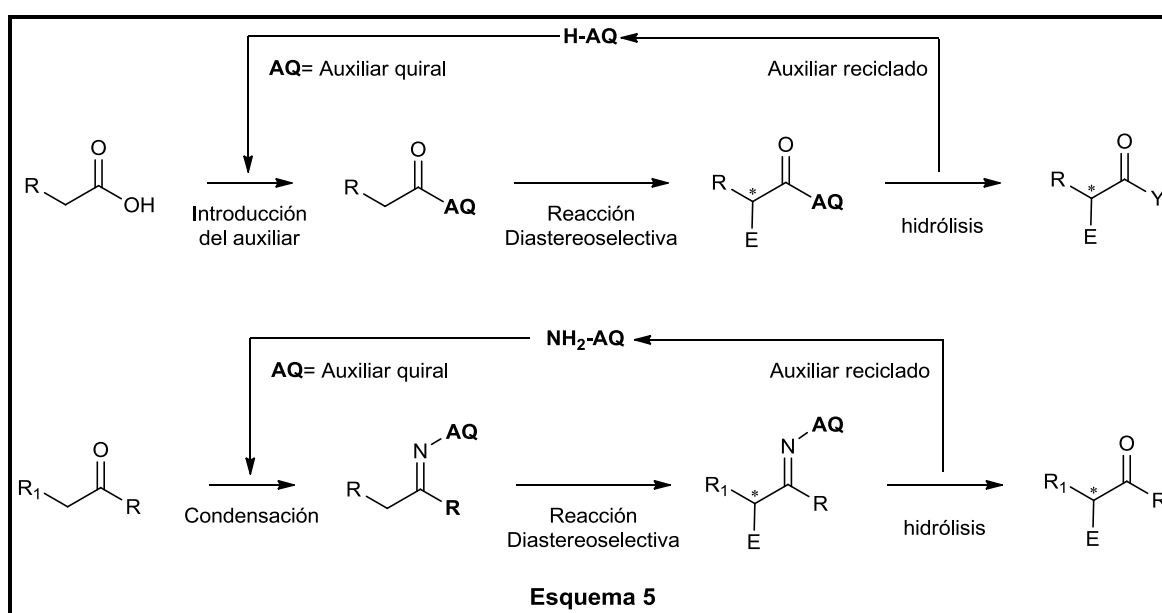
enantiómero deseado, y es en la actualidad el método más poderoso y comúnmente usado para la preparación de moléculas quirales.

Dicha metodología implica la síntesis de un producto ópticamente activo a partir de un material de partida aquiral, efectuada por medio de un entorno quiral que puede ser un auxiliar, reactivo o catalizador. A partir de ellos, se pueden distinguir tres métodos diferentes:¹⁹

- Auxiliares Quirales
- Reactivos Quirales
- Catalizadores Quirales

2.2.2.1 AUXILIARES QUIRALES

Los auxiliares quirales son moléculas enantioméricamente puras que se unen covalentemente a un sustrato aquiral de manera temporal induciendo estereoselectivamente la creación de un nuevo centro estereogénico sobre él mismo. Tanto el sustrato aquiral como el auxiliar quiral deben contener grupos funcionales reactivos entre sí, de tal manera que sea factible formar el complejo sustrato-auxiliar quiral logrando así que la posterior transformación química sea estereocontrolada.²⁰ En el **Esquema 5** se muestran dos ejemplos generales de transformaciones diastereoselectivas.



El auxiliar quiral que se utiliza en cantidades estequiométricas, se elimina del sustrato una vez construido el nuevo centro estereogénico. Los auxiliares quirales pueden ser derivados de productos naturales (terpenos, aminoácidos, carbohidratos, etc.) o sintéticos.²¹

2.2.2.2 REACTIVOS QUIRALES

Un reactivo quiral permite convertir directamente un sustrato aquiral en un producto enantioméricamente enriquecido.

La incorporación de reactivos quirales conduce a estados de transición diastereoisoméricos, por lo que la formación del producto quiral procede de manera enantioselectiva. A diferencia de los auxiliares quirales, en este caso el estereocontrol es intermolecular, es decir que la influencia quiral está sobre un reactivo y no sobre el sustrato. Si bien este procedimiento es sumamente atractivo para fines sintéticos, el número de reacciones que pueden llevarse a cabo eficientemente mediante reactivos quirales es aun relativamente limitado.

2.2.2.3 CATALIZADORES QUIRALES

Un catalizador quiral que puede ser un compuesto químico o enzimático se utiliza para dirigir la conversión de un material de partida aquiral en un producto quiral empleando reactivos aquirales.²²

La diferencia con los métodos controlados por auxiliares y reactivos quirales radica en que estos últimos necesitan de un compuesto enantioméricamente puro en cantidades estequiométricas, a pesar de que en el caso de los auxiliares quirales estos pueden recuperarse para su reutilización.

Los catalizadores quirales más versátiles son complejos metálicos, en los cuales la quiralidad es aportada en la mayoría de los casos por ligandos orgánicos.²³ Los ejemplos más destacados por su aplicación industrial han sido reacciones de oxidación e hidrogenación asimétricas catalizadas por complejos de metales de transición quirales.²⁴ Además, recientemente ha adquirido interés el empleo de pequeñas moléculas orgánicas libres de metales, como catalizadores quirales para efectuar de manera eficiente y selectiva diversas transformaciones enantioselectivas. Esto es lo que se ha denominado con el término de organocatálisis, y actualmente constituye un tema de investigación de gran importancia, ya que permite llevar a cabo reacciones en ausencia de metales de transición que pueden llegar a ser contaminantes para el medio ambiente.²⁵

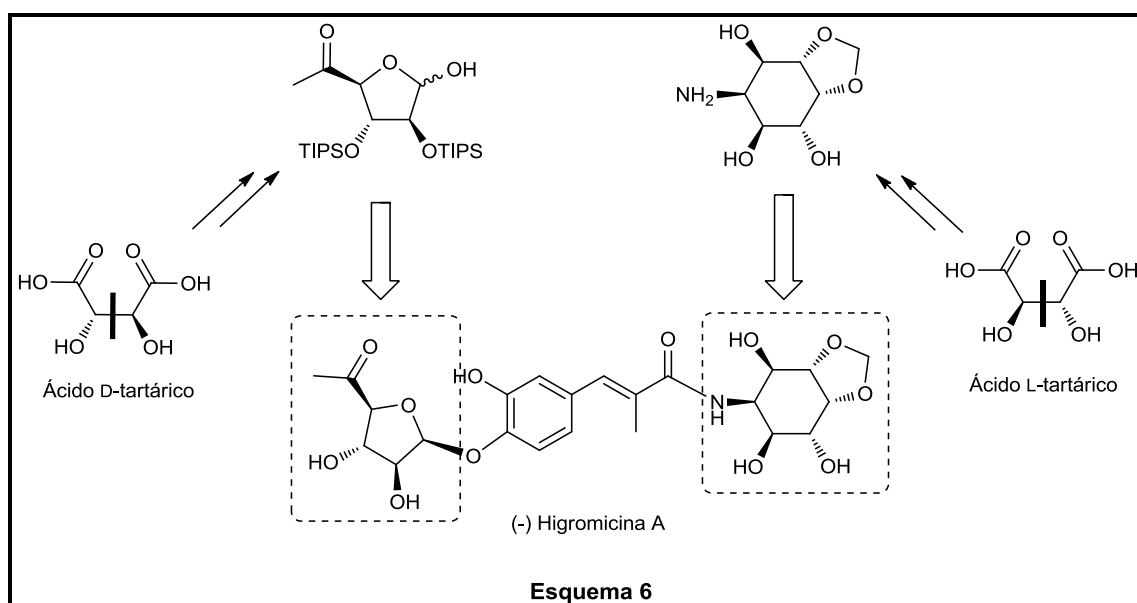
2.2.3 AMPLIFICACIÓN QUIRAL

La amplificación quiral se basa en la transformación o derivatización química de un material de partida quiral, el que será consumido estequiométricamente para obtener compuestos estructuralmente más complejos en forma enantioméricamente pura.

Cada una de las transformaciones efectuadas en un proceso de amplificación quiral necesitan ser llevadas a cabo con un alto grado de estereoselectividad, quedando la estereoquímica del producto determinada por la configuración absoluta de los centros estereogénicos presentes en el material de partida, el cual es utilizado estequiométricamente en el proceso. Una limitación que presenta este método es que no siempre se encuentran disponibles las materias primas en sus formas enantioméricamente apropiadas para llevar a cabo la síntesis del isómero deseado.²⁶

No obstante, existe una vasta gama de materiales enantioméricamente puros, generalmente de origen natural y con estructuras moleculares adecuadas, para ser transformados en moléculas más complejas ópticamente activas con lo cual se logra efectivamente y sin ninguna dificultad, el proceso de amplificación quiral.²⁷

Por ejemplo, la síntesis del precursor quiral²⁸ perteneciente al producto natural Higromicina A (Esquema 6), quien ha demostrado tener un amplio espectro de actividad contra las bacterias Gram-positivas y Gram-negativas,²⁹ se realiza a partir de los dos estereoisómeros del ácido tartárico, los cuales se encuentran abundantemente en la naturaleza y son muy accesibles económicamente.



A pesar de los significativos avances desarrollados en las metodologías de amplificación quiral y de síntesis asimétrica, la clásica resolución de racematos mediante cristalización diastereoisomérica, es aún uno de los métodos más importantes y utilizados en la industria.

2.3 PAPEL DE DESECHO: FUENTE DE BIOMASA Y DE QUIRALIDAD.

Los polisacáridos constituyen la fracción más importante dentro de la familia de carbohidratos, pero su empleo hasta hace poco tiempo se limitaba a la industria textil, papelera y de materiales para recubrimientos, ya sea en sus formas naturales o bien mediante la simple transformación en ésteres o éteres. La celulosa pertenece al grupo de los polisacáridos y conforma un alto porcentaje de la biomasa. Es producida por los vegetales en el proceso de fotosíntesis y está compuesta por unidades monoméricas quirales.

La celulosa es un homopolímero lineal no ramificado formado por moléculas de β -D-glucosa unidas entre sí, a través de enlaces β -1,4-glucosídicos, en el que cada residuo de D-glucosa presenta una rotación de 180° respecto al residuo anterior, por lo que la unidad estructural básica repetitiva de la celulosa es la celobiosa (formada por 2 unidades de D-glucosa) y no la D-glucosa.³⁰ Las cadenas de celulosa se encuentran asociadas entre sí intra e inter-molecularmente mediante puentes de hidrógeno y fuerzas de van der Waals, dando lugar a una estructura fibrilar rígida, insoluble y cristalina denominada microfibrilla (**Figura 5**). Cada microfibrilla de celulosa está formada por unas 36 cadenas de celulosa, y su diámetro es de unos 3 nm.³¹ Junto con la lignina, es uno de los biopolímeros más comunes y abundantes de nuestro planeta.

En la actualidad, la celulosa es empleada principalmente en la obtención industrial de papel. Con la implementación masiva de los soportes digitales para documentos, periódicos, etc., se estimó que la demanda de papel disminuiría gradualmente. Esta predicción ha sido errónea ya que el consumo ha ido aumentando a nivel mundial año tras año, registrándose un incremento aproximadamente del 400 por ciento en las últimas 4 décadas. En la actualidad cerca del 35% de los árboles cortados en total en todo el mundo, se utilizan en las industrias papeleras en todos los continentes.

Asimismo, los subproductos industriales que se generan en importante cantidad en la industria papelera también contienen un alto porcentaje de biomasa posible de ser reutilizada favoreciendo

la preservación del medio ambiente. Ejemplo de ello lo constituyen los barros de celulosa conformados principalmente por residuos de pulpa de celulosa, conteniendo aproximadamente el 70% de celulosa, calculado en la muestra seca.

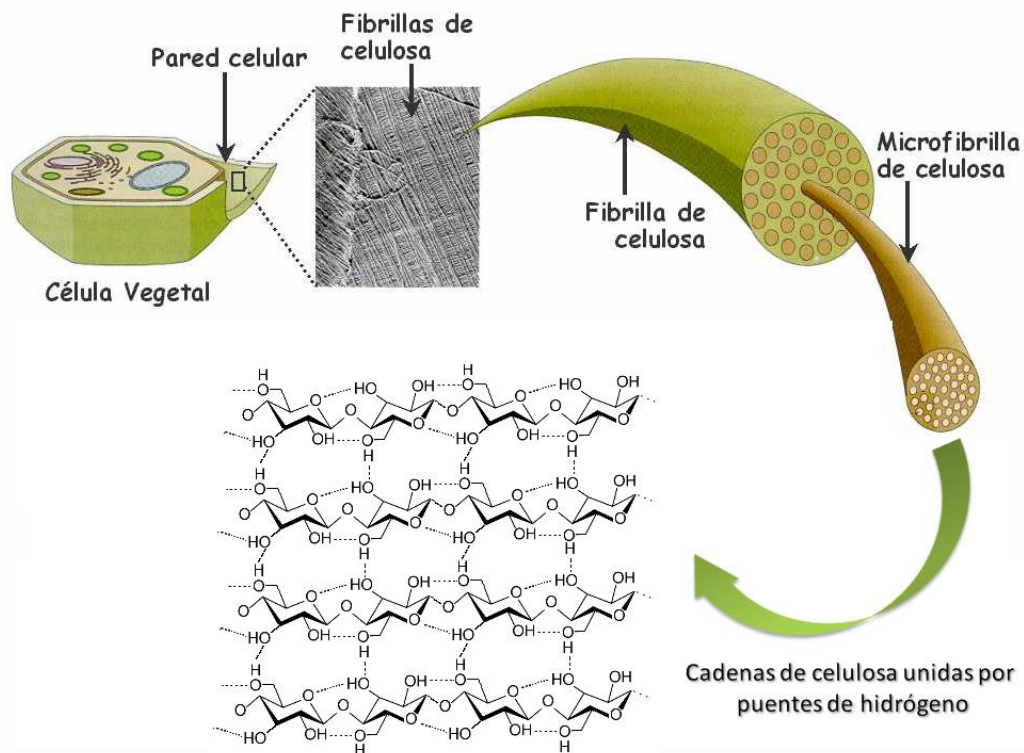


Figura 5

Si bien este material no produce daños al medioambiente, la disposición final de este desecho es un problema de creciente importancia a través del mundo, ya que los barros de celulosa se producen en grandes cantidades a causa del enorme consumo de papel. Debido a su poca utilidad, este material se desecha por quema o se deposita en vertederos, siendo el último método el más común en Argentina. Por esto mismo, hay un continuo interés en encontrar nuevas formas de aprovechamiento de este residuo de la industria papelera.

Por ello, en los últimos tiempos, ha crecido la búsqueda para encontrar nuevos y distintos usos de barros de celulosa como fuente de biomasa para la producción de compuestos químicos tales como etanol y ácido láctico.^{32,33} Otros usos fuera del campo de la química incluyen su uso en fabricación de materiales absorbentes, ladrillos o en producción de energía.³⁴

A causa de la gran diversidad de aplicaciones que poseen el papel y el cartón en la vida moderna, no debería resultar sorprendente que sean componentes significativos de los residuos generados en

los conglomerados urbanos. En las grandes ciudades, la fracción de papel/cartón constituye entre el 15 y el 30% en peso del total del material recolectado.

En la Argentina la producción de papel es de alrededor de 1,8 millones de toneladas anuales.³⁵ Una de las fracciones más importante de material reciclable es papel/cartón, que representa un 17% del total de los Residuos Sólidos Urbanos (RSU) (**Figura 6**).

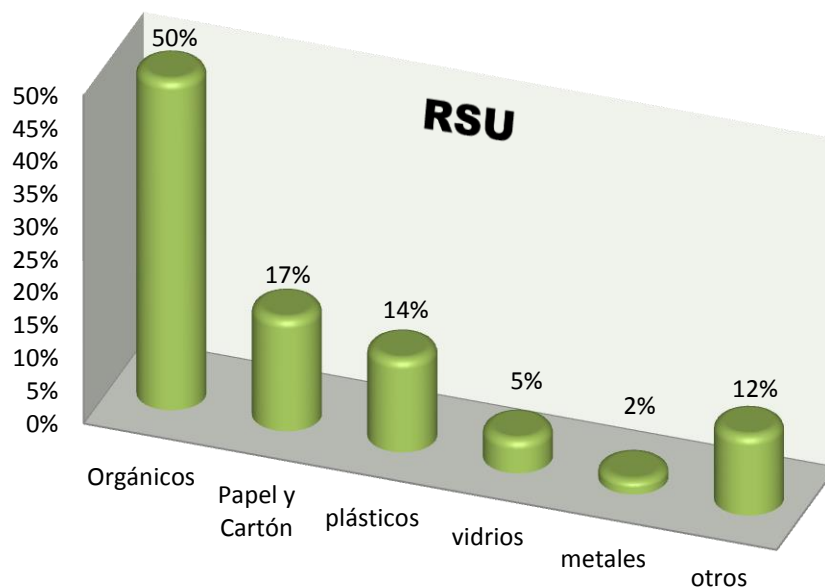


Figura 6

Existen diversas alternativas para el reciclaje del papel de residuo. Una de ellas consiste en transformarlo nuevamente en pulpa de celulosa para la manufactura de papel reciclado. Sin embargo, el proceso tiene sus limitaciones, pues cada vez que el papel se convierte en pulpa, las fibras de celulosa sufren degradaciones, afectando al producto final con una inferior calidad.

Parte de las fibras que entran en una planta de reciclaje se pierde durante el proceso, debido a las ineficiencias inherentes al mismo. La fibra de madera solo puede reciclarse cinco veces, debido al daño que sufre durante este proceso, es por este motivo que una determinada cantidad de fibra virgen nueva se requiere cada año, incluso aunque una planta de reciclaje siga utilizando papel 100% reciclado. Por lo tanto, el desarrollo de nuevas alternativas para el aprovechamiento de esta importante fracción de biomasa resulta una meta sumamente atractiva desde un punto de vista económico y medioambiental.

2.3.1 PIRÓLISIS DE BIOMASA

Una de las alternativas que más llama la atención, es el proceso de pirólisis de biomasa, muy utilizada en el aprovechamiento de estos materiales renovables, el cual está destinado actualmente hacia la producción industrial de biocombustibles de segunda generación. Sin embargo, esta conversión sería económicamente más atractiva si en el proceso de transformación se generaran además, productos químicos de alto valor agregado.

Los procesos de transformación de la biomasa se agrupan en tres grandes grupos:

- 1. PROCESOS QUÍMICOS:** El proceso más interesante y utilizado en la actualidad es el de la obtención de biodiesel, que puede ser utilizado en motores diesel para sustituir al combustible derivado del petróleo. El biodiesel es un combustible que se obtiene de aceites vegetales o grasas animales mediante un sencillo proceso denominado transesterificación.
- 2. PROCESOS BIOQUÍMICOS:** Se diferencian en que la materia se descompone por la acción de microorganismos y bacterias en contraste de otros métodos en que la transformación de la energía se produce por combustión. Mediante la descomposición de la biomasa por la acción de bacterias anaerobias (*Digestión Anaerobia*), se obtiene como resultado la producción de BIOGAS aprovechable energéticamente gracias a su alto contenido en metano. No obstante, a través de la acción de microorganismos como levaduras y hongos sobre productos que contienen azúcares fermentables (*Fermentación alcohólica*), como por ejemplo: de la remolacha, la cebada y la caña de azúcar, se obtiene bioetanol, que es aprovechable como combustible líquido (biocarburante) y puede sustituir a los derivados del petróleo en vehículos de transporte.
- 3. PROCESOS TERMOQUÍMICOS:** En estos procesos se encuentran los siguientes métodos de transformación de biomasa: *Combustión directa*, *Pirólisis*, *Gasificación* y *Licuefacción*. A través de estos métodos, se producen diferentes fracciones de combustibles sólidos, líquidos, gaseosos y energía térmica, como se ilustra en el **Esquema 7**. La fracción en masa de cada uno de estos productos puede ser influenciada por medio de la variación de los parámetros del proceso.

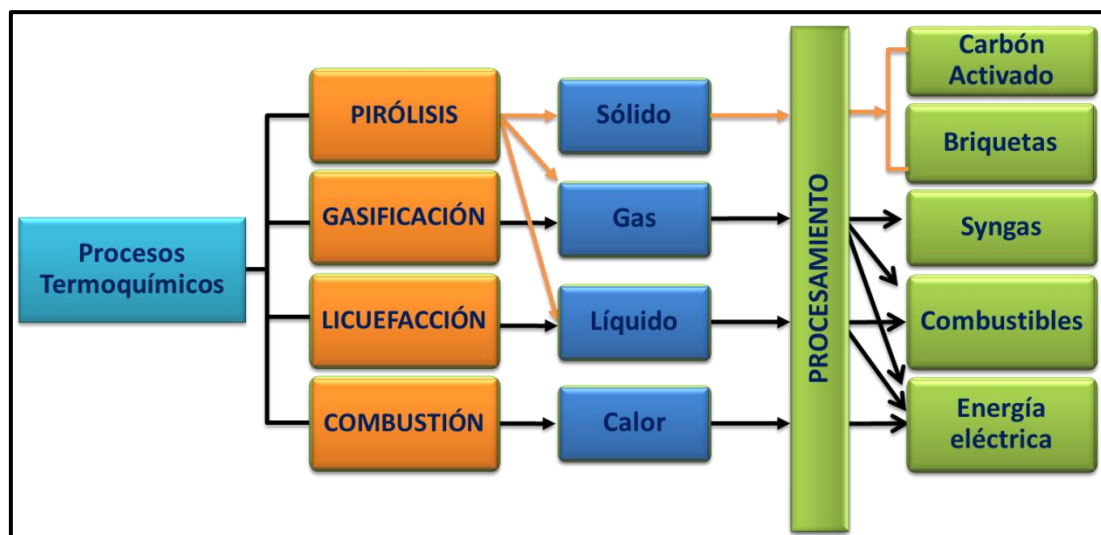
a) Combustión directa: la forma más directa de aprovechamiento de la biomasa es su combustión directa (quemado). La "energía térmica" así obtenida puede ser usada tanto para fines domésticos (cocción, calefacción) como industriales (calor de procesos, generación de energía mecánica o eléctrica, etc.). La biomasa que más se emplea es la leña. El poder calorífico depende del contenido de fibra (normalmente contiene en peso seco 40 - 53% de celulosa, 20 - 35% de hemicelulosa y 19 - 33% de lignina), resina y humedad.

b) Pirólisis: es la degradación térmica o volatilización de la biomasa en ausencia de oxígeno y aire. A través de la manipulación de las variables del proceso de pirólisis, tal como el uso de distintas clases de biomasa, temperatura, condiciones de la atmósfera de reacción, tasa de calentamiento y el tiempo de permanencia de los productos en el reactor, es posible influir en la distribución y características de sus principales productos. El material sólido o carbonizado obtenido se puede utilizar como combustible en procesos industriales, en la cocción de alimentos o como materia prima para la producción de carbón activado. El gas producido se utiliza para la generación de energía mecánica y térmica, o puede ser empleado para la producción de otros productos químicos. El producto líquido; también identificado como condensado o bioaceite, puede ser convertido en un combustible rico en hidrocarburos para su combustión en motores y en la generación de energía mecánica y térmica.

c) Gasificación: es un proceso similar a la pirólisis, pero llevado a mayor temperatura y/o presión, en presencia de cantidades limitadas de aire u oxígeno. La combustión parcial del carbón y el hidrógeno de la biomasa genera suficiente calor para mantener la temperatura de reacción requerida. Cuando en el reactor sólo se admite oxígeno, el gas producido contiene monóxido de carbono e hidrógeno como combustibles principales, mezclados con dióxido de carbono, lo cual proporciona un gas con un poder calorífico de 14-19 MJ/m³ (el del gas natural es de 34,8 MJ/m³). Cuando la reacción se realiza con aire como oxidante hay un 42% de nitrógeno en la mezcla y el poder calorífico disminuye a valores de 7 MJ/m³; a esta mezcla se la denomina "gas pobre". Estos gases pueden ser empleados directamente

como gases con poder calorífico bajo o medio, o pueden convertirse en otros productos más energéticos tales como metano, metanol o componentes de gasolina.

d) Licuefacción: se basa en la hidrogenación indirecta de la biomasa. Las moléculas de celulosa y lignina son fragmentadas, el oxígeno es removido, y se somete a una atmósfera de hidrógeno. El producto de esa reacción química es una mezcla de hidrocarburos que al enfriarse se condensan en un líquido. En el proceso de licuefacción la biomasa se calienta con vapor y monóxido de carbono, o hidrógeno y monóxido de carbono, a temperaturas de 250°C a 450°C y presiones cercanas a 27 MPa en la presencia de un catalizador. La licuefacción de biomasa por hidrogenación se ha logrado a escala pequeña con residuos urbanos, residuos agrícolas y forestales. Sin embargo, el método se encuentra en etapa de desarrollo.

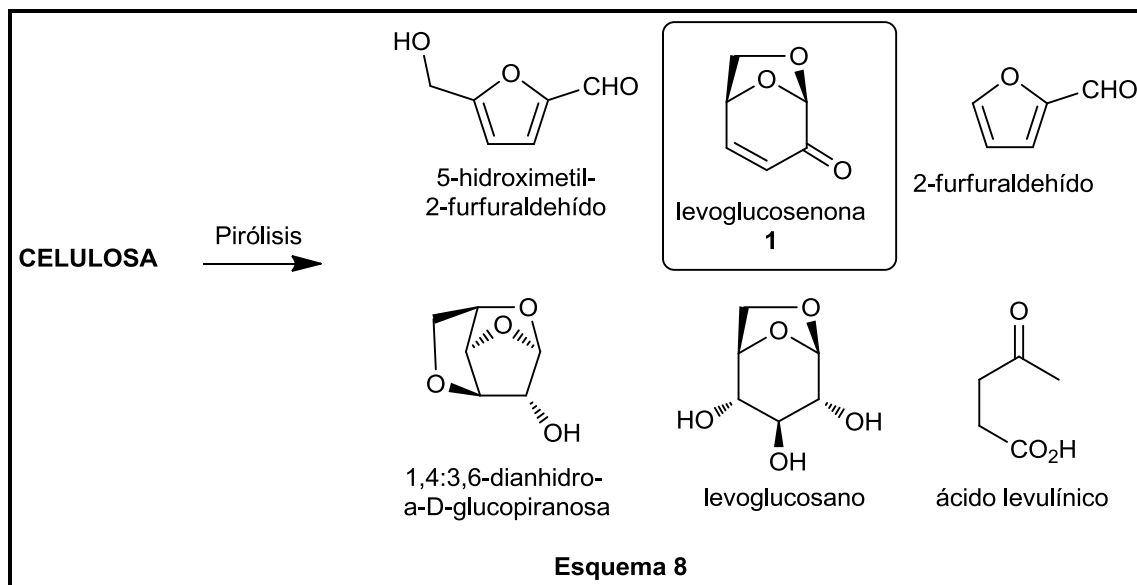


Esquema 7

2.3.2 UTILIZACIÓN DE RESIDUOS CELULÓSICOS

Una iniciativa económica y versátil para el aprovechamiento de biomasa que se plantea para el reciclado de residuos industriales y urbanos que contienen celulosa, es la transformación en materia prima enantioméricamente pura que pueda ser empleada en la síntesis de nuevos productos destinados al área industrial y social. Las sustancias generadas a través de estas transformaciones químicas, poseen la ventaja de crear una nueva y atractiva alternativa para la disposición final de los residuos industriales y domiciliarios.

Estas transformaciones químicas se producen mediante la descomposición química de material orgánico a través del proceso de pirólisis de celulosa o de papel de desecho en condiciones de operación controladas, en el cual se produce la degradación de la cadena polimérica de la β -D-glucopiranososa. Este fenómeno conlleva a la formación en proporción mayoritaria de un compuesto enantioméricamente puro denominado *Levoglucosenona* (**1**), junto a diversos productos derivados del proceso de pirólisis (**Esquema 8**).



2.3.3 LEVOGLUCOSENONA

Los materiales celulósicos forman la mayor parte de los combustibles naturales fácilmente disponibles. Las industrias del papel y textil se han preocupado por el envejecimiento, el deterioro y la degradación de los materiales celulósicos a temperaturas elevadas. Hasta principios de la década del '50, estudios de la pirólisis de celulosa y materiales celulósicos han sido investigados bajo una gran variedad de condiciones experimentales empleadas para la determinación del gas proveniente de la reacción de combustión, como también los análisis de carbón, y alquitrán obtenidos en las pirólisis. De esta manera, se podría conocer de qué modo la proporción relativa de dichos componentes afectaban la combustibilidad de la muestra a analizar.³⁶

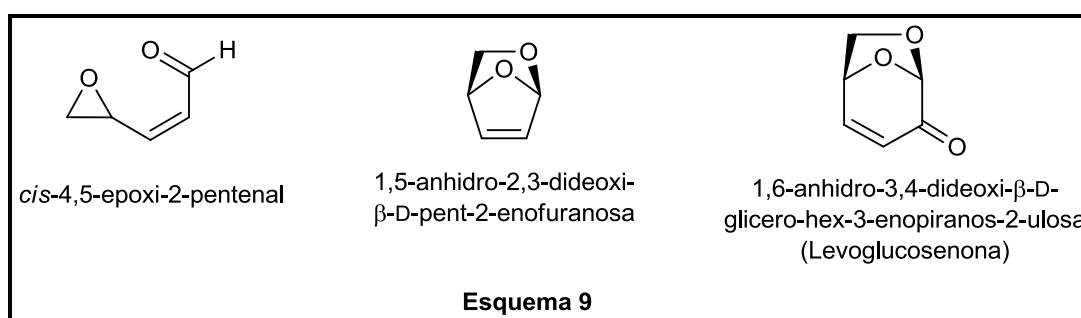
Mediante estos estudios, se ha analizado y comprobado que el componente mayoritario que se encuentra presente en el alquitrán proveniente de la pirólisis de celulosa, es una sustancia que se ha denominado *levoglucosano*,³⁷ identificada como 1,6-anhidro- β -D-glucopiranososa.³⁸

En base a estas investigaciones se determinó que la presencia de levoglucosano favorecía una elevada inflamabilidad, la cual se podría reducir a través del desarrollo de procesos pirolíticos, empleando material celulósico previamente tratado con retardantes de incendios. Durante este período, se conocía que esas condiciones promovían una significativa disminución en la fracción molar de levoglucosano (1,6-anhidro-β-D-glucopiranososa) en el alquitrán. Por ello, diversos grupos de investigación centraron su atención en el desarrollo de procesos pirolíticos de material celulósico pretratado con retardantes ácidos.

Yoshio Tsuchiya y Kikuo Sumi durante los años 70' observaron que en el alquitrán se encontraba en mayor proporción un compuesto nuevo y desconocido (levoglucosenona), asignándolo erróneamente como *cis*-4,5-epoxi-2-pental. ^{39,40}

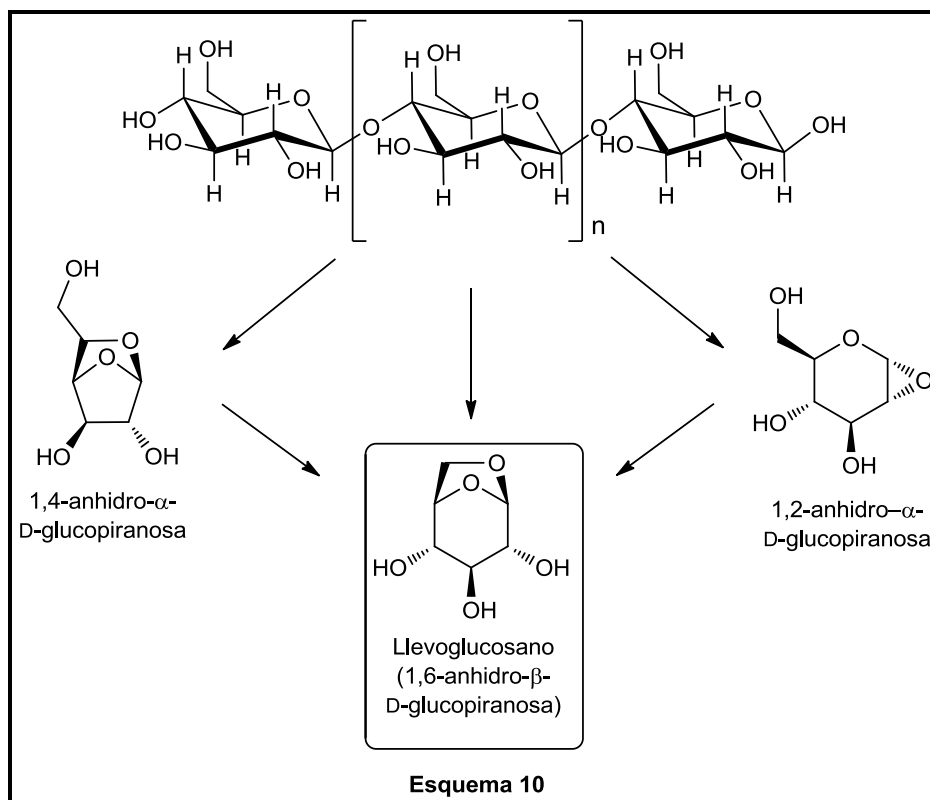
Por otro lado, Frank Wodley también pirolizó celulosa luego del agregado de retardantes ácidos, encontrando que el principal constituyente del alquitrán tenía una fórmula empírica C₅H₆O₂, ⁴¹ cuya estructura también fue asignada erróneamente como 1,5-anhidro-2,3-dideoxi-β-D-pent-2-enofuranosa. ⁴² Las principales dificultades en la determinación de levoglucosenona se asociaron con la interpretación incorrecta de los datos de espectrometría de masas. En el espectro de masa se supuso que el pico m/z = 98, era un ion molecular correspondiente a la fórmula C₅H₆O₂.

Sin embargo, no fue hasta 1973 cuando el grupo de Broido asignó correctamente la estructura de levoglucosenona como 1,6-anhidro-3,4-dideoxi-β-D-glicero-hex-3-enopiranos-2-ulososa ³⁹ (**Esquema 9**).



En este caso, la masa exacta del ion molecular ⁴³ se determinó en 1985 con el valor de 126.0327, que corresponde a la fórmula empírica C₆H₆O₃ mediante un espectrómetro de masas. El ion observado con un valor de m/z 98.0381, resultó ser un producto de fragmentación de levoglucosenona debido a la eliminación de CO.

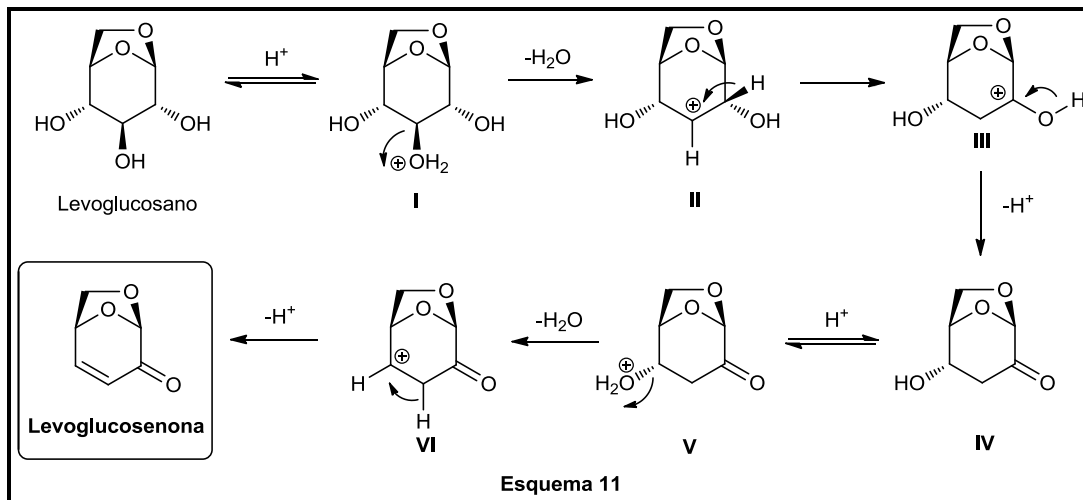
En el proceso de pirólisis ocurren distintas reacciones de transglucosidación intramoleculares, en las cuales los grupos oxidrilos libres presentes en la celulosa pueden participar en la ruptura de la unión (1→4)-glicosídica, generándose subproductos que eventualmente podrían propagar el proceso de pirólisis.⁴⁴ Durante las transformaciones químicas se obtiene una notable variedad de compuestos químicos gaseosos, entre ellos los anhidroazúcares mostrados en el **Esquema 10**. Debido a que estas especies pueden interconvertirse entre sí, la composición resultante del sistema dependerá de la estabilidad relativa de las mismas. Es por ello que el producto predominante es la 1,6-anhidro-β-D-glucopiranososa (levoglucosano), que es termodinámicamente más estable que las 1,2- y 1,4-anhidro-α-D-glucopiranosas.⁴⁵



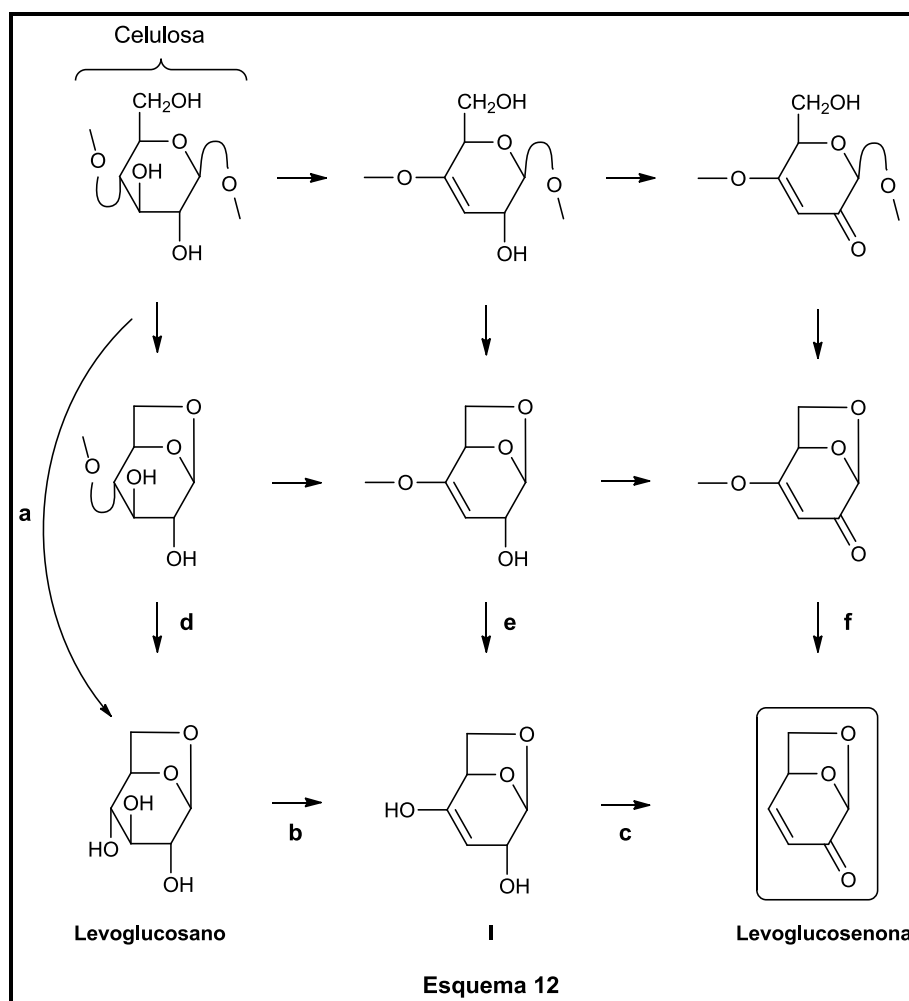
Más allá de los enfoques que se han utilizado para elucidar los mecanismos de la reacción de descomposición térmica de celulosa, el aislamiento y el análisis de ciertos productos intermedios otorgan evidencias sumamente valiosas para la explicación de este fenómeno.

Diversos estudios han propuesto algunos mecanismos de reacción: Durante la pirólisis de celulosa pre-tratada en medio ácido se genera levoglucosano, en el cual se estima que se produce una reacción de deshidratación, provocando un reordenamiento a través del carbocatión formado durante la primera etapa, para transformarse en la hidroxicetona **IV** (**Esquema 11**). Luego en una

siguiente etapa se produce la deshidratación del intermediario **V** y posterior deprotonación de **VI** para obtener finalmente Levoglucosenona.



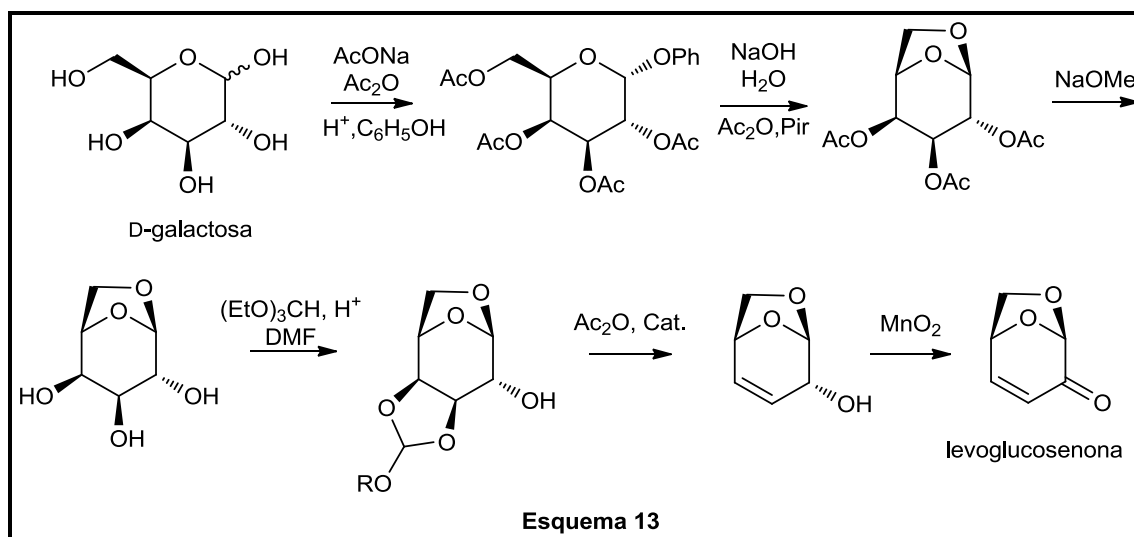
Otro mecanismo propuesto (**Esquema 12**) sugiere que levoglucosenona, levoglucosano y el intermediario **I**, se pueden formar no sólo a través de las rutas (a), (b), o (c), sino también a través de unidades poliméricas de desoxi-azúcares [etapas (d)-(f)]. Sin embargo, aún no se ha logrado confirmar fehacientemente este mecanismo.⁴⁶



2.3.3.1 OBTENCIÓN DE LEVOGLUCOSENONA

Se ha encontrado en la literatura diferentes estrategias sintéticas para la obtención de levoglucosenona a partir de azúcares como D-galactosa⁴⁷ (**Esquema 13**), D-glucosa⁴⁸ y también a partir de furfural⁴⁹ a través de transformaciones químicas en distintas etapas.⁴⁵ Sin embargo, la pirólisis de celulosa o papel de desecho, es la forma más eficiente, simple, y económica de obtenerla.

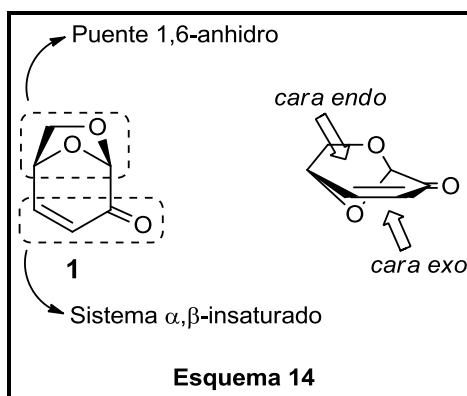
Shafizadeh y colaboradores, pioneros en la investigación de procesos pirolíticos de celulosa, han realizado diversos e importantes estudios en el desarrollo de las condiciones experimentales óptimas para la obtención de levoglucosenona.^{50,51,52}



Se examinaron los resultados obtenidos en el rendimiento del producto deseado, a partir de la manipulación de las distintas variables del proceso (temperatura, presión, tipo y concentración de ácido), encontrando que los mejores efectos se lograban con el uso de ácido fosfórico a una concentración de entre el 0,5 al 1%. Asimismo, se observó experimentalmente que el rango óptimo de temperatura era entre los 300 y 400°C, siendo la presión atmosférica la más adecuada para favorecer la obtención de levoglucosenona. La escala del proceso mostró ser sumamente importante, porque a medida que se incrementaba la cantidad de celulosa a pirolizar había una notable disminución de los rendimientos. Por este motivo, se determinó que la transferencia de calor en la muestra, era de suma importancia en el éxito de estas transformaciones químicas.^{50,51,52} El rendimiento de levoglucosenona en escala preparativa estuvo en el rango del 2 al 4%, conteniendo aproximadamente un 5% de 2-furfuraldehído como impureza.

2.3.3.2 PROPIEDADES Y APLICACIONES DE LEVOGLUCOSENONA

Levoglucosenona es un compuesto bicíclico enantioméricamente puro, cuyas características estructurales más significativas son la presencia de un sistema carbonílico α,β -insaturado muy reactivo y un puente 1,6-anhidro que causa una elevada rigidez conformacional de la molécula (**Esquema 14**). Una propiedad muy importante que se encuentra en este compuesto, es la presencia del acetal intramolecular, el cual genera un elevado impedimento estérico en la cara β (endo) de la molécula. Esta peculiaridad actúa como elemento de stereocontrol y permite lograr una elevada selectividad facial en diversas transformaciones químicas desarrolladas sobre la enona y el doble enlace.



Cada uno de los grupos funcionales presentes en levoglucosenona (unión anhidro glicosídica, grupo cetona y doble enlace carbono-carbono) puede reaccionar selectivamente dependiendo de las condiciones de reacción empleadas. Una gran variedad de transformaciones químicas pueden realizarse exitosamente: adiciones nucleofílicas al grupo carbonilo,^{53,54} adiciones conjugadas al sistema carbonílico α,β -insaturado,⁵⁵ cicloadiciones [4+2] para generar derivados de ciclohexanos polifuncionalizados,⁵⁶ cicloadiciones 1,3-dipolares para la formación de heterociclos,⁵⁷ adiciones electrofílicas sobre el doble enlace carbono-carbono,⁵⁸ hidrólisis del grupo acetal intramolecular,⁵⁹ y procesos de extrusión fotoquímica⁶⁰ son sólo algunos ejemplos de la totalidad que se puede encontrar en la literatura científica.

La versatilidad estructural presente en levoglucosenona, junto con su pureza enantiomérica y fácil obtención, han atraído el interés de diversos grupos de investigación para emplear dicho sintón

quiral en la síntesis de diversos compuestos estructuralmente complejos con importantes actividades biológicas (**Esquema 15**), tales como:

- Azúcares raros: D-alosa,⁶¹ D-lixosa.⁶²
- Alcaloides: *allo*-yohimbana.⁶³
- Inhibidores enzimáticos: (1→3)-3-S-tiodisacáridos.⁶⁴
- Toxinas: Tetrodotoxina.⁶⁵
- Feromonas: (-)- δ -multistriatina,⁶⁶ Eldanolido.⁶⁷
- Productos naftopiránicos: (-)-hongoconina.⁶⁸

Se han sintetizado a partir de levoglucosenona, otros compuestos de origen no natural, como por ejemplo, C-disacáridos,⁶⁹ C-imino⁷⁰ y C-tiodisacáridos,⁷¹ además, se ha efectuado su derivatización en fase sólida para su empleo en química combinatoria,⁷² y se ha empleado en la síntesis de sistemas pirimidínicos.⁷³



Esquema 15

Es importante mencionar que además de su utilización como materia prima en procesos de amplificación quirale, levoglucosenona ha sido utilizada también para la síntesis de auxiliares y

catalizadores quirales,^{74(a-f)} los cuales han sido empleados en procesos de síntesis asimétrica a partir de sustratos no quirales para generar compuestos enantioméricamente puros.

La gran versatilidad que presenta levoglucosenona para ser utilizada como materia prima enantioméricamente pura, ha generado un gran interés para emplearla en procesos de amplificación quiral hacia la exploración de nuevos derivados de azúcares raros.

2.4 CARBOHIDRATOS

La química de los carbohidratos es una parte de la química orgánica que ha tenido cierta entidad propia desde los comienzos del siglo XX, probablemente debido a la importancia química, biológica (inicialmente como sustancias de reserva energética) e industrial (industrias alimentarias e industrias papeleras). Es por esta razón que durante la segunda mitad del siglo XX la química de los carbohidratos se ha establecido como una de las áreas con más desarrollo dentro de la química orgánica actual.

En las últimas décadas, los químicos orgánicos sintéticos han centrado su atención en la producción de compuestos quirales enantioméricamente puros en virtud de los beneficios encontrados al utilizar dichas moléculas en medios biológicos. Además, los hidratos de carbono han demostrado ser versátiles materiales de partida para la construcción enantioespecífica de estructuras complejas,⁷⁵ debido a que ofrecen una amplia variedad de estructuras conteniendo un gran número de centros estereogénicos que permiten realizar diversas transformaciones químicas. Por este motivo resulta altamente deseable la utilización de carbohidratos como fuente de quiralidad natural abundante y versátil, los cuales son fácilmente asequibles y económicos para llevar a cabo procesos de síntesis enantioespecífica.

2.4.1 IMPORTANCIA COMO FUENTE DE MATERIA PRIMA QUIRAL

Los carbohidratos, conocidos también como hidratos de carbono, glúcidos o azúcares, son compuestos orgánicos formados en su mayoría por carbono, hidrógeno y oxígeno que son sintetizados a partir de dióxido de carbono y de agua, a través de los organismos fotosintéticos mediante el aprovechamiento de la energía de la luz solar (fotosíntesis). Asimismo, los

carbohidratos son una clase particular de productos naturales, los cuales además de ser ampliamente utilizados en alimentación, carpintería, papel y producción de calor, constituyen la mayor fuente de abastecimiento de materia prima para la obtención y comercialización de productos químicos orgánicos que compiten con aquellos derivados de la industria petroquímica e incluso los reemplazan.

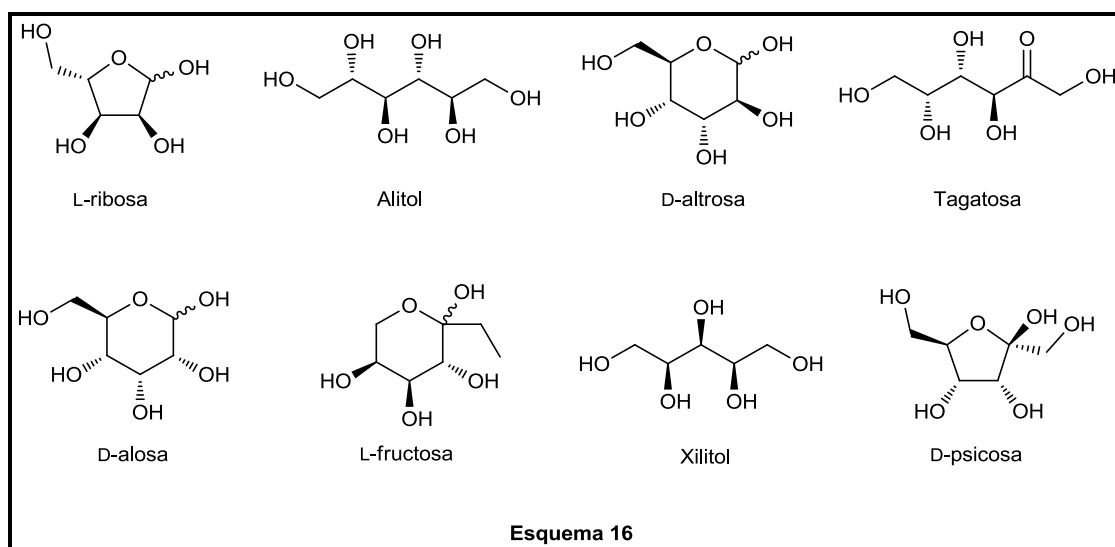
La química de los carbohidratos ha pasado a ser una importante y vital subdisciplina de la química orgánica a partir de los grandes descubrimientos de Emil Fischer. Los conceptos de estereoquímica, conformación y principios estereoelectrónicos utilizados en química orgánica han sido profundizados y ampliados a partir del descubrimiento de las moléculas que hoy conocemos como azúcares. A través de los años la química de los hidratos de carbono se ha transformado en un importante punto de unión entre la química orgánica, la química medicinal y la biología. Además de ser los más accesibles, los carbohidratos poseen otras ventajas como funcionalidad, quiralidad y variación estructural, características que no están presentes en el petróleo. La polifuncionalidad de las moléculas de los carbohidratos, el gran número de posibilidades estereoquímicas y la gran reactividad, especialmente del carbono anomérico, son un reto para el desarrollo de procesos de síntesis donde los carbohidratos pueden ser: materias primas, intermediarios quirales claves, e inductores quirales. Por estas razones, los hidratos de carbono representan una ruta económica y sintéticamente versátil para la obtención de productos de interés en las industrias farmacéuticas, agroquímicas, etc. Asimismo, muchas moléculas de azúcares han demostrado ser de gran importancia en glicobiología (área de la biología que se encarga del estudio de los carbohidratos y la influencia de éstos en las funciones de las células). Estos hechos han producido que la química de los hidratos de carbono cobre importancia como una disciplina en sí misma la cual se halla actualmente en pleno desarrollo.⁷⁶ Las ventajas de utilizar carbohidratos como material de partida se muestran a continuación:

- **Diversidad:** existen derivados comercialmente accesibles en formas muy diversas: cíclicas y acíclicas, con distintas longitudes de cadena y con diversos estados de oxidación.

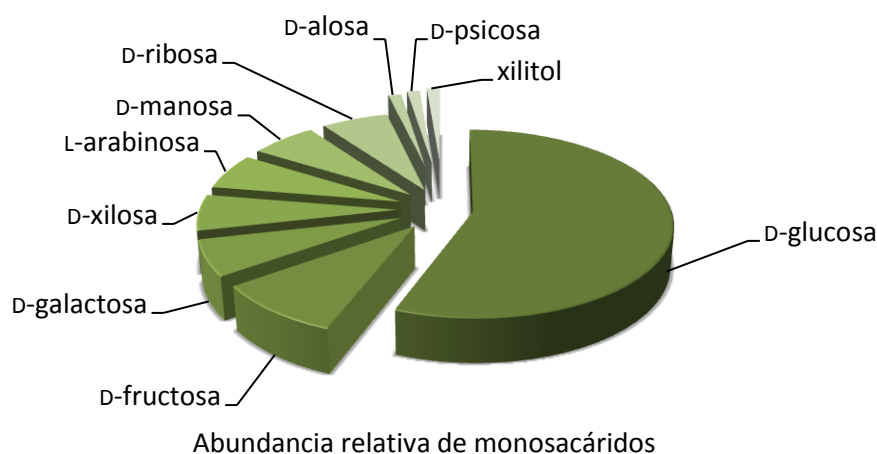
- Versatilidad: tienen características funcionales, estereoquímicas y conformacionales que los convierten sintéticamente muy versátiles, confiriendo cierto grado de regio y estéreocontrol.
- Accesibilidad: Abundancia y bajo costo.

2.4.2 AZÚCARES RAROS Y SUS APLICACIONES.

Como ya ha sido mencionado, los hidratos de carbono se encuentran en la naturaleza de formas muy diversas y de manera abundante. No obstante, se han encontrado una clase de carbohidratos cuya ocurrencia natural no es frecuente, y se los han denominado azúcares raros. Según la *Sociedad Internacional de Azúcares Raros (ISRS)* se pueden definir como monosacáridos que están presentes sólo en pequeñas cantidades en la naturaleza.⁷⁷ Estos azúcares son dulces, bajos en calorías y poseen diversos efectos positivos sobre la salud humana.⁷⁸ Estos azúcares son: L-ribosa, Alitol, D-altrosa, Tagatosa, D-alosa, L-fructosa, Xilitol y D-psicosa (**Esquema 16**).



Los únicos monómeros de hidratos de carbono que se producen en grandes cantidades en la naturaleza son la D-glucosa, D-galactosa, D-manosa, D-fructosa, D-xilosa, L-arabinosa y D-ribosa, en cambio D-psicosa, D-alosa y xilitol, son producidos escasamente en la naturaleza (**Figura 7**).

**Figura 7**

El desarrollo de métodos para la producción de azúcares raros, los estudios sobre sus propiedades, y sus potenciales aplicaciones, no han recibido una atención adecuada en el pasado debido a que esta clase de azúcares sólo han sido accesibles en muy pequeñas cantidades en la naturaleza, y su limitada disponibilidad ha ocasionado que el costo de los mismos sea realmente muy elevado. Sin embargo, en los últimos años se han estudiado diferentes alternativas sintéticas para poder obtenerlos de forma sencilla y eficiente. Estas nuevas tendencias destacan la importancia y necesidad de la búsqueda de nuevas rutas sintéticas para la obtención de esta clase de carbohidratos y sus derivados.

El estudio de las aplicaciones de los azúcares raros está progresando vertiginosamente, y la evaluación global de los logros alcanzados hasta la fecha, son muy promisorios ante el gran potencial de actividades biológicas que los mismos pueden ejercer.

Es por esta razón que la demanda de azúcares raros está aumentando muy rápidamente, tanto en el área industrial de química, alimentos, cosmética, farmacéutica, etc. Las compañías farmacéuticas utilizan azúcares raros como materia prima en la producción de medicamentos contra el cáncer,⁷⁹ entre otras cosas. Los investigadores también han descubierto que ciertos azúcares tienen efectos reductores del colesterol.⁷⁹

Los azúcares raros que más se destacan por sus inusuales propiedades biológicas y por los amplios beneficios encontrados sobre la salud del ser humano son el xilitol, D-psicosa y D-alosa.

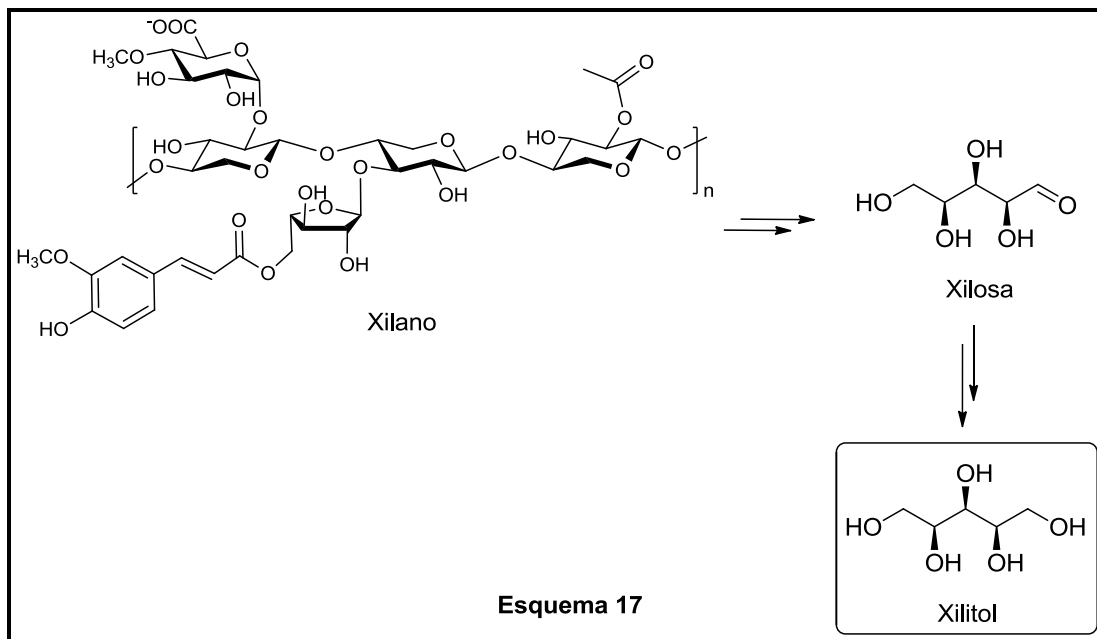
2.4.2.1 XILITOL

El xilitol es un compuesto perteneciente a un grupo denominado “alcoholes de azúcar” o polioles. Se encuentra en la naturaleza en muchas frutas y vegetales como las frutillas, frambuesas, ciruelas o coliflores. Normalmente se extrae de la corteza del abedul o mazorcas de maíz. Además, puede ser extraído de avena, hongos, de material fibroso como hojas de maíz y bagazo de caña de azúcar.^{79,80}

El xilitol fue descubierto en Finlandia en el año 1870, y se empezó a utilizar de forma extendida, debido a la escasez de azúcar ocasionada por la Segunda Guerra Mundial. La relación de dulzor comparada con el azúcar (sacarosa) es 100%. Además, no deja ningún sabor residual como muchos otros edulcorantes, por lo que es un sustituto excelente. El xilitol es uno de los edulcorantes más caros en el mercado y tiene mucha demanda en el mercado mundial con respecto a necesidades específicas en el área de salud.

Es conveniente para la diabetes, recomendado para la salud oral y nutrición parenteral.⁸¹ Asimismo, el xilitol posee la propiedad de disminuir la capacidad de las bacterias para producir biofilm, provocando que las bacterias sean más susceptibles a las defensas del sistema inmunológico y a los antibióticos.⁸² Sin embargo, a diferencia de la sacarosa, influye positivamente en la higiene bucal no produciendo caries.⁸³

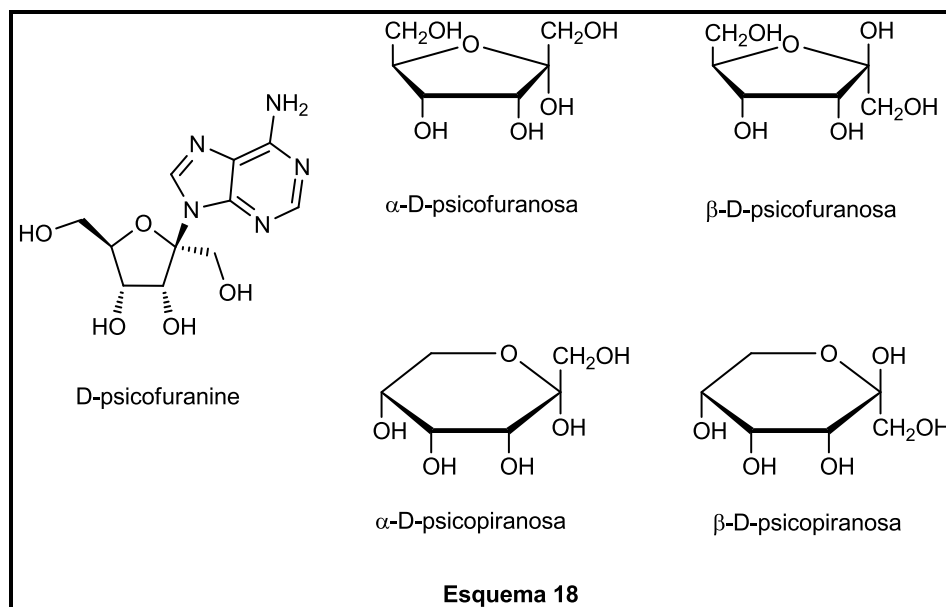
El proceso de formación de caries comienza cuando un diente es dañado debido a la acción de subproductos ácidos producidos por bacterias en la boca principalmente por *Streptococcus mutans*.⁸⁴ El xilitol al ser un alcohol de azúcar no fermentable, no puede ser utilizado por estas bacterias para alimentarse, y por esta razón se producen los efectos anti-caries. La producción industrial se realiza a partir de xilano (polisacárido) extraído de maderas⁸⁵ o mazorcas de maíz, en el cual mediante una reacción enzimática utilizando xilanasa, se produce la conversión en xilosa, y por medio de una reacción de hidrogenación catalítica, este último se convierte en xilitol (**Esquema 17**).



Desde el punto de vista industrial, la separación y purificación de este hidrato de carbono generan grandes aumentos en el costo final del producto,⁸⁶ debido a la alta temperatura y la presión requerida para la hidrogenación de la xilosa, siendo este azúcar relativamente caro en relación a otros edulcorantes naturales.

2.4.2.2 D-PSICOSA

Otro azúcar raro que posee diversas aplicaciones es la D-psicosa (D-ribo-2-hexulosa), la cual es el epímero en el carbono C-3 de la D-fructosa, y se encuentra presente en pequeñas cantidades en algunos carbohidratos comerciales, productos agrícolas, y se lo halla como parte en la molécula del antibiótico psicofuranine.



Este antibiótico es producto de la fermentación del *Streptomyces hygroscopicus*⁸⁷ proceso del cuál puede ser aislado. En solución acuosa las cuatro conformaciones de los anillos de la psicosa, α y β -piranosa y α y β -furanosa, poseen prácticamente las mismas concentraciones⁸⁸ (**Esquema 18**).

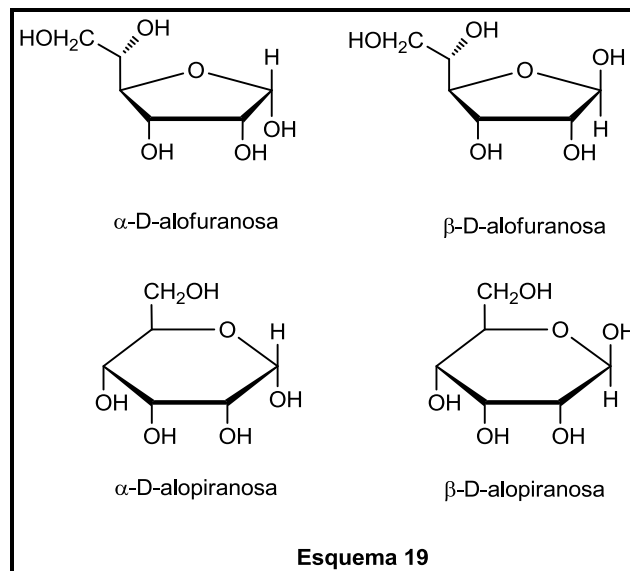
Al realizar estudios con animales de laboratorio, se ha encontrado que éste azúcar raro suprime las actividades de la enzima lipogénica hepática disminuyendo la producción de lípidos en el hígado. Dado que D-psicosa es un monosacárido que no provee energía, potencialmente podría ser utilizado para la fabricación de distintas drogas y alimentos que permitan prevenir enfermedades tales como aterosclerosis⁸⁹ y obesidad.⁹⁰

Se ha determinado que el alto consumo de sacarosa es uno de los principales factores de riesgo en el desarrollo de la diabetes. La incidencia de la diabetes tipo 2 se ha incrementado dramáticamente y se espera que aumente más rápidamente en años posteriores.⁹¹ La deficiente disponibilidad de las funciones de la insulina conlleva un deficiente metabolismo celular, que produce un aumento de los ácidos grasos y de los niveles circulantes de triglicéridos, además de un descenso en la concentración de la lipoproteína de alta densidad (HDL). La hiperglicemia puede causar daños en los nervios, ojos, riñones, corazón y vasos sanguíneos. Diversos exámenes demuestran que la D-psicosa, solamente es 30% menos dulce que la sacarosa. Sin embargo, a diferencia del azúcar común, la D-psicosa posee la gran ventaja que no contiene calorías, y es un azúcar funcional que forma parte de diversos beneficios para la salud impidiendo el desarrollo de la diabetes.⁹²

A pesar de que la D-psicosa se presenta en pequeñas cantidades en productos naturales, una técnica reciente utiliza biocatalizadores que permiten la producción a gran escala de la misma.⁹³

2.4.2.3 D-ALOSA

Otro azúcar raro que ha demostrado ser importante desde el punto de vista biológico es la D-alosa (β -D-alopiranos), y su característica distintiva se observa en que es el epímero en el carbono C-3 de la D-glucosa (**Esquema 19**). A diferencia de la D-psicosa, la D-alosa presenta las conformaciones cíclicas en diferentes proporciones, consistiendo en β -D-alo-piranos (77.5%), α -D-alopiranos (14%), β -D-alo-1,4-furanosa (5%), y α -D-alo-1,4-furanosa (3.5%).



Este azúcar raramente se encuentra en la naturaleza, pero ha sido aislado de las hojas del arbusto africano *Protea rubropilosa*.⁹⁴ La producción efectiva de D-alosa es muy importante debido a que posee diversas actividades biológicas incluyendo propiedades anti-cancerígenas,⁹⁵ antitumorales,⁹⁶ anti-inflamatorias,⁹⁷ antioxidantes,⁹⁸ antihipertensivas,⁹⁹ crioprotectoras,¹⁰⁰ e inmuno-supresoras¹⁰¹ (Tabla 1).

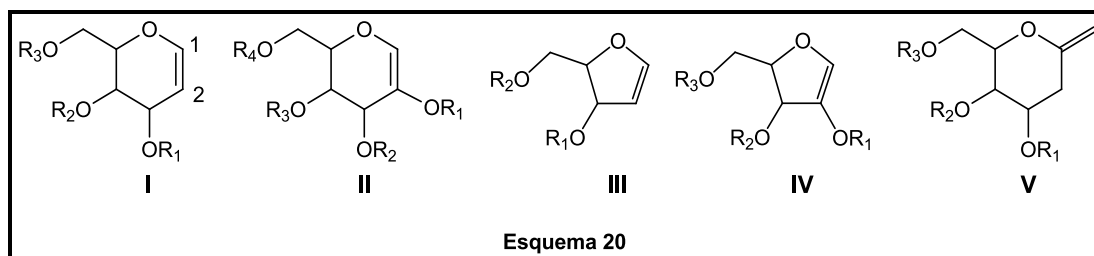
ACTIVIDAD FARMACÉUTICA	APLICACIÓN
Anti-tumoral	Inhibición anti-tumoral de la proliferación de cáncer de varias líneas celulares.
Anti-cancerígeno	Inhibición de la carcinogénesis, mejoramiento de los efectos de la radiación en el tratamiento del cáncer.
Anti-hipertensivo	Supresión del desarrollo de la hipertensión inducida por la sal.
Anti-oxidante	Inhibición de la producción de especies reactivas del oxígeno, el uso de alimentos formulados como un ingrediente funcional, con una actividad antioxidante fuerte.
Crio-protector	Protección de las células durante la congelación.
Anti-inflamatorio	Inhibición o la atenuación de la lesión por el síndrome de isquemia-reperfusión.

Tabla 1. Aplicaciones que posee la D-alosa.

En el año 2013 el precio de la D-psicosa en la Argentina, tuvo un valor aproximado de \$ 15600 el gramo, mientras que en el caso de la D-alosa, el precio fue alrededor de \$ 8800 el gramo. Por lo tanto, son de gran interés químico por el elevado precio que poseen.

2.5 GLICALES

Otra clase de compuestos que se encuentran en el conjunto de azúcares raros son aquellos enol - éteres cíclicos derivados de azúcares que contienen un doble enlace entre el átomo de carbono anomérico y el adyacente del anillo piranósido o furanósido, dependiendo del monosacárido empleado como material de partida en la preparación del mismo (I, II, III, IV, Esquema 20). Este tipo de compuestos se los conoce como *glicales* y pueden clasificarse en *endo*-glicales y *exo*-glicales, siendo estos últimos los que presentan un doble enlace exocíclico (V). Está demostrado que los glicales constituyen una clase de derivados de monosacáridos altamente versátiles, con los cuales se han llevado a cabo una serie de transformaciones químicas aprovechando la reactividad distintiva del enol - éter cíclico.¹⁰² En particular el oxígeno del anillo influye en la regioselectividad de la adición, reacciones de reordenamiento, la orientación de los sustituyentes del anillo que contribuyen a la reactividad global y los resultados estereoquímicos de las reacciones. Son donantes de glicosilo y son precursores de varios otros donantes de glicosilo, por lo que se utilizan como sustratos para la construcción de una amplia gama de *O*-, *N*-, *S*- y *C*-glicósidos.



Fueron descubiertos por Emil Fischer y Karl Zach en 1913 y desde entonces han resultado de gran importancia debido a que su estructura de enol - éter ha permitido llevar a cabo un sin número de transformaciones y hoy en día constituyen una clase de monosacáridos altamente versátiles.¹⁰³

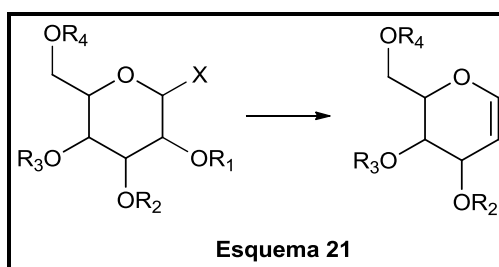
2.5.1 APLICACIONES BIOLÓGICAS

El acceso a glicales es importante en el campo de la glicosidación para la síntesis de oligosacáridos, *C*-glicósidos,^{104,105} y otras moléculas de importancia biológica. Los oligosacáridos y glicolípidos, son importantes en el reconocimiento celular de superficie^{106,107} y en la interacción celular, como determinantes de los grupos sanguíneos¹⁰⁸ y de los antígenos asociados a tumores. El gran interés que han despertado los gliconjugados debido al importante rol que desempeñan en estos procesos

de producción de antibióticos,¹⁰⁹ agentes antitumorales,¹¹⁰ y glicósidos cardiotónicos,¹¹¹ han promovido la síntesis de muchos glicoconjugados vía el método glicial. Como por ejemplo se puede mencionar el desarrollo de vacunas sintéticas, y por esta razón el acceso a glicales de diferentes configuraciones posee una gran importancia.

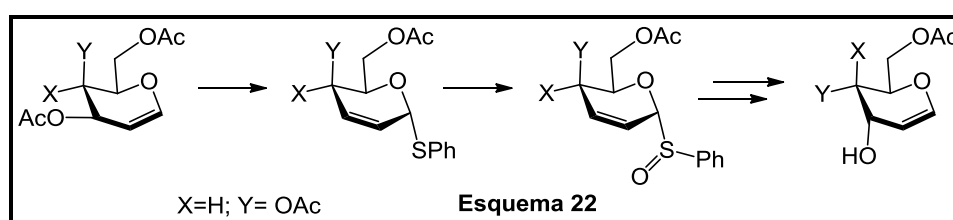
2.5.2 SÍNTESIS DE GLICALES

Si bien en la actualidad existen diversas alternativas para la síntesis de glicales, la gran mayoría de ellas son modificaciones del método clásico los cuales son generalmente producidos a partir de 1-haloazúcares mediante una eliminación reductiva con zinc, proceso que fue desarrollado por Emil Fischer y Kart Zach en 1913¹¹² (**Esquema 21**).



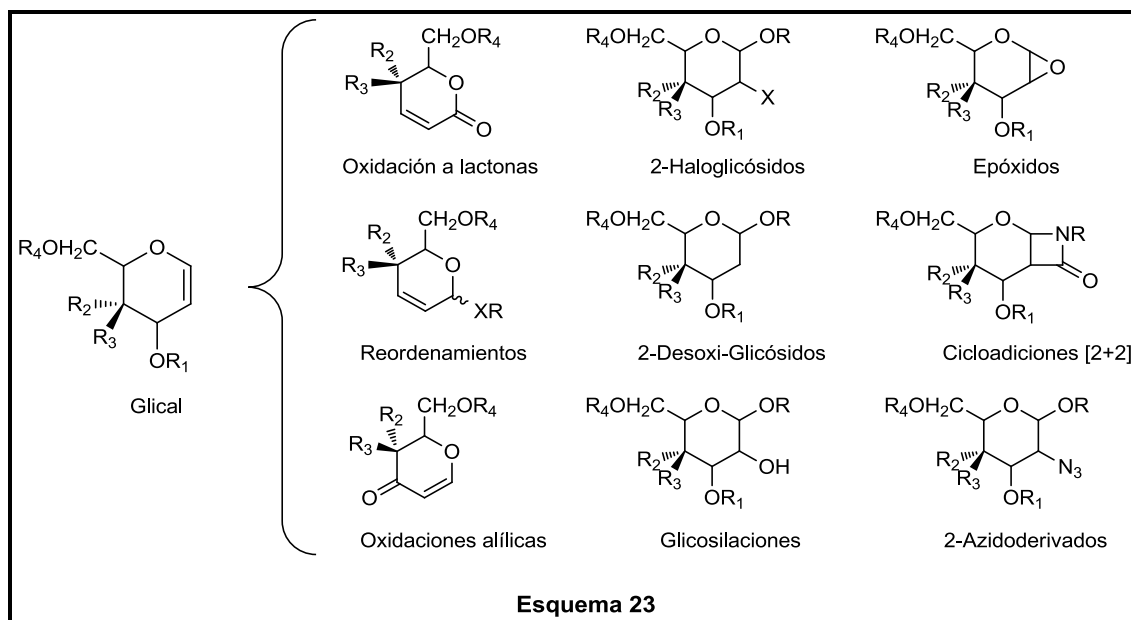
Para lograr la síntesis de glicales *O*-sustituídos se han publicado diferentes métodos de obtención. No obstante, existe sólo un número reducido de reportes, en la literatura científica y en patentes,^{113,114,115} en donde se describen la síntesis del *D*-alal *O*-sustituído:

El método de Danishefsky involucra la oxigenación estereoespecífica en el C-3 del derivado sulfóxido del tri-*O*-acetil-*D*-glucal en un reordenamiento [2,3]-sigmatrópico, seguido por una migración de un grupo acetilo catalizada por base, desde el *O*-4 al *O*-3¹¹⁶ (**Esquema 22**). También fue reportada una ruta sintética hacia derivados de *D*-alal y *D*-glucal basada en un proceso secuencial que implica las etapas de olefinación, ciclización, eliminación empleando pentosas como material de partida.¹¹⁷ *D*-alal *O*-sustituído fue obtenido además mediante la reducción de 1,5-anhidrohex-1-en-3-ulosas.¹¹⁸ Danishefsky y colaboradores han reportado la síntesis de oligosacáridos basados en la glicosidación, empleando glicale como donador/aceptor de glicosilo.¹¹⁹

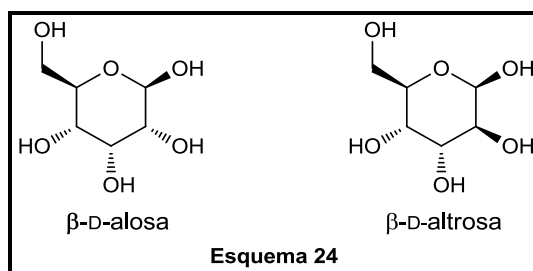


2.5.3 APLICACIONES SINTÉTICAS

Los glicales pueden ser utilizados para la síntesis de otros derivados más complejos. Por ello, no resulta sorprendente que sean también sujeto de considerable interés en química combinatoria y como unidad estructural quiral, siendo precursores de una gran variedad de productos óptimamente activos y utilizables en la síntesis de oligosacáridos. Las transformaciones más importantes incluyen reordenamientos inducidos por ácidos de Lewis, cicloadiciones, oxidaciones y epoxidaciones. Se ha demostrado que las reacciones se distinguen por su elevada estereoselectividad y, en muchos casos, se han encontrado condiciones para el curso estereoespecífico de una reacción (**Esquema 23**).



Los únicos glicales piranoides que resultan realmente accesibles en relación con su precio y eficiencia sintética son: D-glucal, D-galactal y L-ramnal. En el caso del glicale D-alal, (derivado de los azúcares raros de D-alosa y D-altrosa) (**Esquema 24**), no son fácilmente accesibles, debido al elevado costo que se requiere para sintetizarlos, y además a la baja eficiencia que presentan los métodos sintéticos.

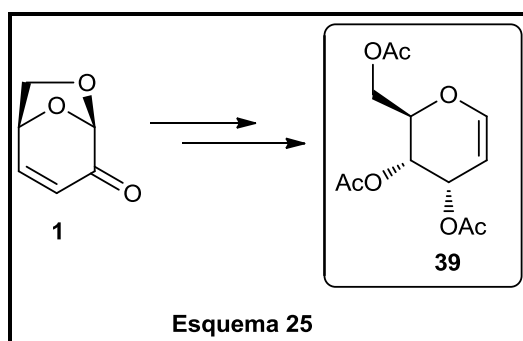


OBJETIVOS

3 OBJETIVOS

3.1.1 OBJETIVOS GENERALES

El presente trabajo de Tesis está orientado a desarrollar un proceso de *amplificación quiral* a partir de material celulósico, el cual representa un material de partida abundante, económico, y obtenido de fuentes renovables con el objetivo de desarrollar una novedosa ruta sintética enantioespecífica simple y eficiente de D-alal trisustituído (**39**) a partir de levoglucosenona (**1**) (**Esquema 25**), así como también sintetizar derivados de azúcares raros y compuestos enantioméricamente puros que resulten potencialmente útiles.



Existen escasos métodos preparativos descritos en la literatura¹²⁰ y en patentes,¹²¹ sin embargo los mismos son laboriosos y poco eficientes. Por este motivo, estudiar la factibilidad de obtener un derivado protegido del D-alal a partir de levoglucosenona resulta sintética y comercialmente muy atractiva.

Además este compuesto posee una relevancia superlativa en síntesis, en gran medida por la amplia variedad de productos biológicamente importantes que pueden ser obtenidos.

3.1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

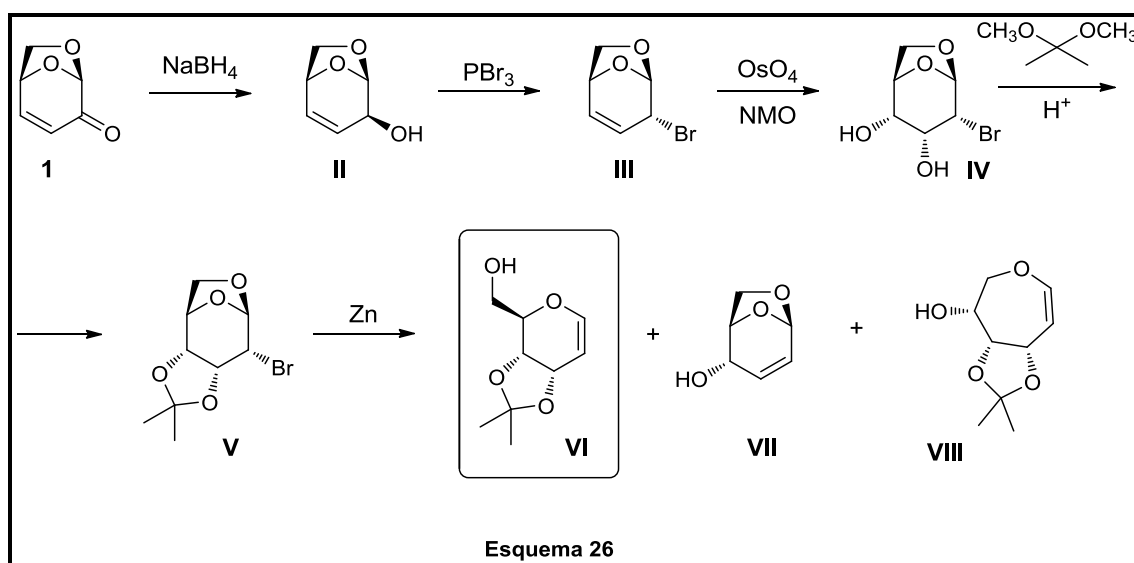
Los objetivos específicos del proyecto son:

- Sintetizar de manera estereoespecífica nuevos derivados de los azúcares raros D-alosa y D-altrosa utilizando como material de partida levoglucosenona.
- Exploración y análisis de las posibles transformaciones que pueden realizarse sobre levoglucosenona.
- Desarrollar una secuencia sintética para la obtención de derivados de D-alal.

3.1.3 METODOLOGÍA Y PLANEAMIENTO DE TRABAJO

Para poder llevar a cabo la amplificación quiral deseada usando como material de partida levoglucosenona (**1**), es necesario obtenerla de un modo sencillo y eficiente. Para esta etapa se propone emplear el protocolo de pirólisis de celulosa microcristalina desarrollado en nuestro laboratorio.^{122,123,124}

En el **Esquema 26** se expone el plan de tesis para la obtención del glicol sustituido **VI**, un derivado protegido del D-alal, el cual posee un gran potencial sintético y a diferencia del glicol derivado de la glucosa (glucal) que se puede adquirir fácilmente, el glicol derivado de la D-alosa (alal) no es comercialmente asequible. Es importante aclarar que no sólo resulta de interés la obtención de **VI** sino que además, la síntesis de cada uno de los intermediarios propuestos y el análisis de cada paso de reacción serán fundamentales para este trabajo, debido a que la gran mayoría de las reacciones propuestas en esta ruta sintética no han sido estudiadas anteriormente en nuestro grupo de investigación, y no existen precedentes en la literatura.



En esta secuencia sintética, la primera etapa de síntesis es la obtención del alcohol alílico **II** a partir de levoglucosenona utilizando NaBH_4 como agente reductor.¹²⁵ La transformación de **II** al correspondiente bromo derivado **III** se propone realizarla con PBr_3 . La dihidroxilación de **III** con OsO_4 conduciría a la formación del diol **IV**, considerando que la *cis*-hidroxilación se debería producir por la cara α (*exo*) de la molécula debido a la presencia del puente 1,6-anhído en la cara β (*endo*) de la anhidropiranososa **III**.

La protección del diol **IV** con 2-metoxipropeno no debería presentar inconvenientes. El punto crítico en este esquema de reacción propuesto se cree que es la eliminación del haluro de **V** para formar el correspondiente glicial **VI**, dado que en esta reacción se podrían generar además otros productos. La eliminación del grupo oxigenado en la posición **3** conduciría a la formación del alcohol alílico **VII**, el cual es un precursor de la isolevoglucosenona. La formación de **VIII** tendría lugar mediante la ruptura de la unión carbono anomérico-oxígeno de la piranosa para formar un ciclo de 7 miembros. Entre la amplia gama de alternativas que podrían ensayarse para obtener el producto de eliminación deseado se puede mencionar la reacción que utiliza Zn como reactivo.¹²⁶

RESULTADOS
Y
DISCUSIÓN

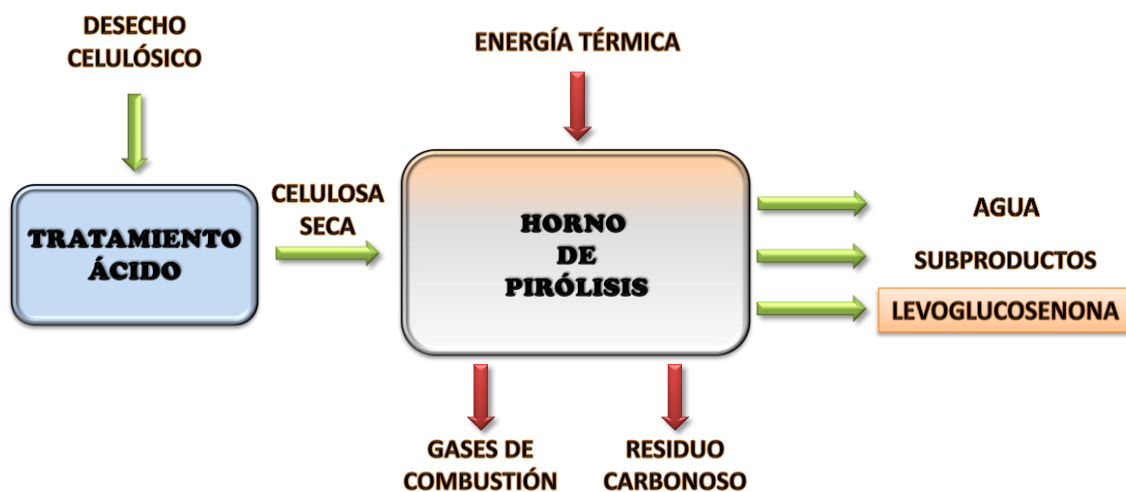
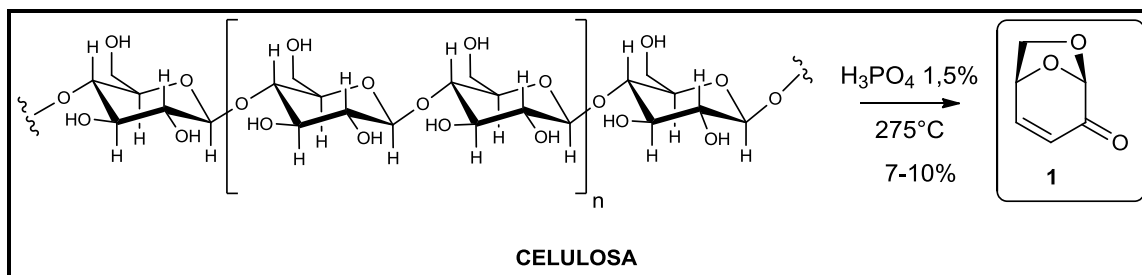
CAPÍTULO I

4 CAPITULO I

4.1 PRIMERA APROXIMACIÓN SINTÉTICA HACIA EL D-ALAL

4.1.1 PREPARACIÓN DE LEVOGLUCOSENONA (1) - MATERIAL DE PARTIDA QUIRAL

Con el fin de disponer de cantidades suficientes de material de partida, levoglucosenona (**1**) fue obtenida mediante pirólisis de celulosa pretratada con ácido fosfórico tal como se muestra en el diagrama en bloques (**Esquema 27**). El protocolo de trabajo empleado fue desarrollado y optimizado en nuestro laboratorio, obteniéndose rendimientos del 7 al 10 %, los cuales han duplicado el valor informado en la bibliografía,¹²⁷ verificando una disminución en la generación de subproductos tales como furfuraldehído (menor al 7%) presente como impureza.



Esquema 27

Para llevar a cabo la obtención de **1** ha resultado primordial el estudio de las variables del proceso de pirólisis, tales como: temperatura, tiempo de residencia, tipo y concentración de ácido, debido a que estos factores influyen en el rendimiento y en el grado de pureza del producto obtenido, así como también, a la contribución de la formación mayoritaria de un producto sobre otro.

El cambio del equipo de pirólisis requirió una reevaluación de los parámetros y condiciones de trabajo. Inicialmente se propuso optimizar la proporción de celulosa utilizada en el proceso de obtención de levoglucosenona, la cual es realizada en escala preparativa en producción por lotes. Esta mejora en el proceso era muy importante debido a que en el equipo anterior se empleaban lotes de 2 gramos de celulosa microcristalina por lote, una cantidad poco útil para lograr suficiente material de partida. Esta cantidad era el valor máximo que admitía el horno de pirólisis que se había estado utilizando. En base a esta limitante, se adquirió un horno de pirólisis de mayor tamaño con un controlador de temperatura PID (Proporcional Integral Derivativo) más sofisticado que el horno de pirólisis anterior. Para ello, se procedió a elevar gradualmente la cantidad de celulosa en el proceso pirolítico. De esta manera, se encontró que la proporción óptima de celulosa microcristalina que arrojaba este estudio es de 12 gramos por lote en el proceso de pirólisis. Valores mayores a 12 gramos de celulosa generan mayores impurezas promoviendo una disminución en el rendimiento de la pirólisis, muy probablemente a causa de problemas en la transferencia de calor en la muestra a pirolizar.

Gracias a este resultado se determinó que levoglucosenona se obtuvo con un rendimiento máximo de 10% y con un tamaño de lote seis veces mayor con respecto al empleado anteriormente, detectándose como únicas impurezas a través de los espectros de RMN ^1H y estudios de GC-EM, ácido levulínico y 5-hidroximetilfurfuraldehído, siendo este último fácilmente removido en el proceso de purificación realizado mediante destilación a presión reducida. De esta forma se obtiene **1** con una pureza final del 95-98%.

La ventaja de esta optimización se destaca en que no sólo se sextuplica la cantidad de material de partida obtenido, sino que además hay una reducción considerable del tiempo de operación, ya que esto se traduce en una disminución importante en el número de veces que se debe pirolizar, induciendo a un uso más racional y eficiente de la energía utilizada.

Los datos espectroscópicos de **1** fueron coincidentes con los informados en la literatura.^{36,43}

El espectro de RMN de ^1H presenta seis señales que integran cada una para un protón (**Figura 8**). Las señales a 7,24 y 6,04 ppm corresponden a los protones vinílicos H-4 y H-3 respectivamente. El

protón unido al carbono anomérico (H-1) se observa a 5,27 ppm como un doblete ($J_{1-3} = 1,7$ Hz) debido a un pequeño acoplamiento tipo W ^{128,129} con el protón unido al C-3 del doble enlace. El protón H-5 se muestra como un doblete a 4,97 ppm. Las señales de los protones unidos al C-6 se diferencian a 3,82 (dd) y 3,70 ppm (d). La asignación de estas señales se basó en las constantes de acoplamiento con H-5, las cuales dependen de los ángulos diedros que forma este núcleo con los protones H-6_{exo} y H-6_{endo} (aproximadamente de 30° y 80° respectivamente). La señal a 3,82 ppm presenta un acoplamiento geminal con un valor de $J_{gem} = 6,9$ Hz, y un acoplamiento vecinal de $J_{6_{exo}-5} = 4,7$ Hz, por lo tanto esta señal se corresponde al H-6_{exo}. El doblete a 3,70 ppm se asignó a H-6_{endo}, que forma un ángulo diedro con H-5 cercano a 90°, lo cual implica una constante de acoplamiento vecinal próxima a cero.

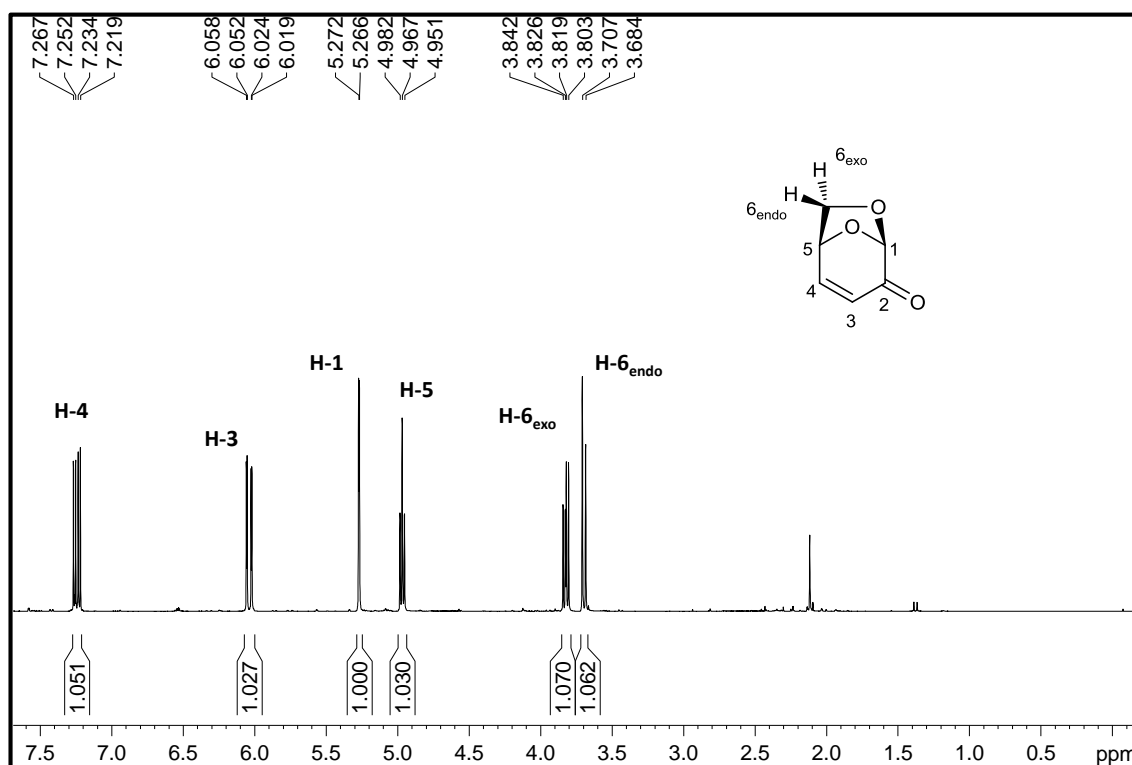


Figura 8

El espectro de RMN de ¹³C evidencia la presencia de seis carbonos diferentes (Figura 9). El carbono carbonílico C-2 resuena en 188,7 ppm, y hacia campos más altos se ubican las señales atribuidas a los carbonos vinílicos: 148,2 ppm (C-4) y 126,4 ppm (C-3). El carbono anomérico se observa a 101,3 ppm, cuyo valor está de acuerdo con los encontrados en otros carbonos acetálicos de β-piranosas).^{36,43}

Las señales asignadas a los carbonos C-5 y C-6 se observan en 71,5 y 66,3 ppm respectivamente.

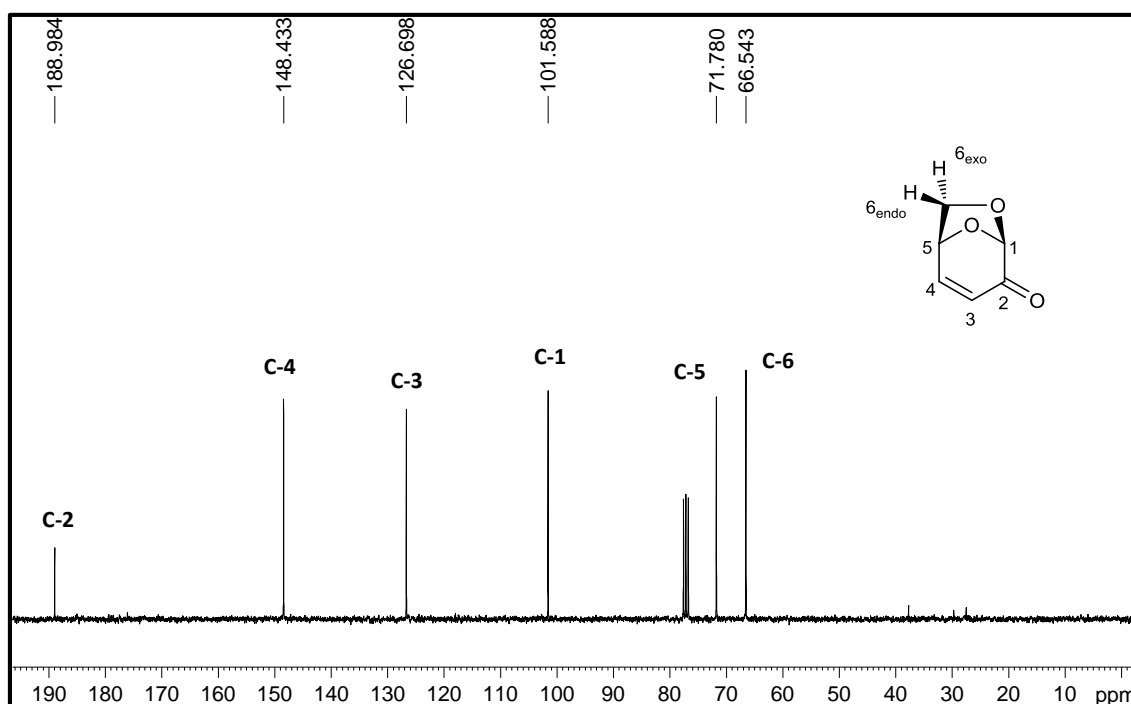


Figura 9

En el espectro de infrarrojo las bandas más significativas son las correspondientes al grupo cetona y al doble enlace de C-3 y C-4, las cuales se muestran a 1712 y 1693 cm^{-1} respectivamente.

4.1.2 SÍNTESIS DEL ALCOHOL ALÍLICO (2)

Una vez obtenida levoglucosenona en forma eficiente, se procedió a realizar el primer paso de reacción de la secuencia sintética planteada, el cual consiste en una reacción de reducción del grupo carbonilo, con la finalidad de obtener el alcohol alílico **2**.

Existen antecedentes en la literatura con respecto a esta reacción de reducción, empleando distintos agentes reductores como hidruro de aluminio y litio (LiAlH_4) en éter etílico o borohidruro de sodio (NaBH_4) en agua, etanol o metanol.^{53,130,131,132} En todos los casos se obtuvo el alcohol alílico **2** como producto cristalino con rendimientos que varían entre 51 y 92% de acuerdo a las condiciones experimentales empleadas.

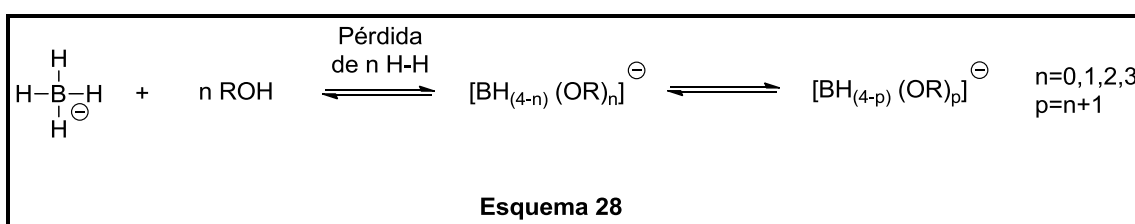
Por lo general, los hidruros de metales duros que contienen uniones metal-H con carácter de enlace iónico, suministran la mayoría de los hidruros al grupo carbonilo (adición 1,2), mientras que los hidruros de metales blandos que contienen uniones metal-H con carácter de enlace covalente

favorecen la adición conjugada (adición 1,4). Sin embargo, los hidruros metálicos suelen originar una mezcla de productos de reducción 1,2 y 1,4 (reducción de la enona en posición β); y la obtención exclusiva de la adición 1,2 con un buen rendimiento no es lo más habitual.

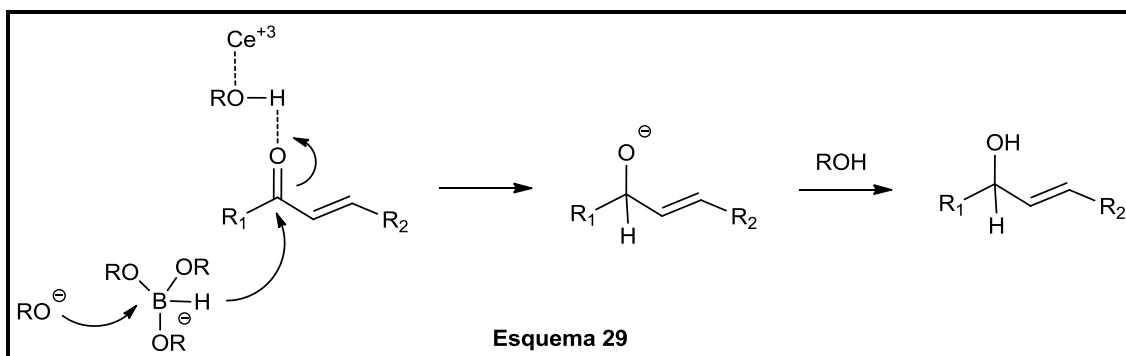
La reducción del grupo carbonilo fue realizada y optimizada utilizando NaBH_4 como agente reductor en presencia de cloruro de cerio heptahidratado ($\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$), condiciones que son más fáciles de manipular que el LiAlH_4 . La reacción de reducción que utiliza la mezcla de reactivos de NaBH_4 y $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ es conocida como la *Reducción de Luche*,^{133,134} y permite lograr la reducción de compuestos carbonílicos α,β -insaturados de modo selectivo, es decir, favoreciendo únicamente la formación del alcohol alílico y no el producto de adición conjugada. Los grupos carbonilos necesitan un nucleófilo duro para que ocurra la adición 1,2.

El borohidruro de sodio a diferencia con el hidruro de aluminio y litio, es un agente reductor blando. Por lo tanto, para incrementar el poder reductor se reemplazan los hidruros que se encuentran como ligandos, por grupos alcóxidos, y la especie activa en la reducción de Luche se cree que es un alcoxi-borohidruro, el cual al reaccionar en conjunto con el catión de cerio, actúa como un agente reductor duro. El mecanismo de la reacción es complejo debido a que se forma más de un tipo de alcoxi-borohidruro. Por lo tanto, las dos funciones que cumple el Ce^{+3} son las siguientes:

1. Catalizar la metanólisis/etanólisis del NaBH_4 (**Esquema 28**):



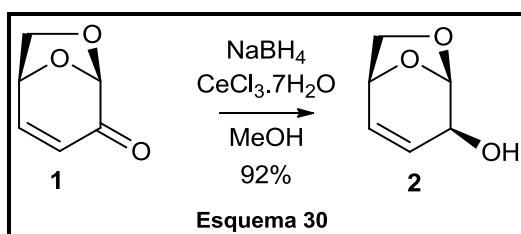
2. Aumentar la electrofilia del átomo de carbono carbonílico. El Ce^{+3} no se coordina al átomo de oxígeno del grupo carbonilo como podría esperarse, sino que tiene preferencia por el átomo de oxígeno del solvente (se observó por espectroscopía de resonancia magnética nuclear que los iones de lantánidos se coordinan preferentemente a alcoholes en lugar de unirse a grupos carbonilos),¹³⁵ lo cual aumenta la acidez del medio e indirectamente activa el carbonilo de la enona (**Esquema 29**).



Las características más sobresalientes de la reducción Luche son:

- Las enonas cíclicas y acíclicas se reducen a los alcoholes alílicos correspondientes con un excelente rendimiento, y prácticamente no se observa adición conjugada 1,4.
- Entre los diferentes reactivos estudiados, el cloruro de cerio heptahidratado demostró una mejor selectividad en la adición 1,2.
- Las reacciones se llevaron a cabo por lo general a temperatura ambiente y también por debajo de esta misma, sin cambios considerables en los tiempos de reacción.
- La regioselectividad y el rendimiento no se ven afectados por la humedad, presentando la ventaja de que no es necesario emplear solventes anhidros, por esta razón se puede utilizar el cloruro de cerio heptahidratado.
- Bajo las condiciones de reacción empleadas, los restantes grupos funcionales no fueron afectados.

Como resultado de la reacción de reducción de Luche se obtuvo el alcohol alílico **2** con un rendimiento del 92% (**Esquema 30**).



A través de los análisis de espectros de RMN de ^1H y ^{13}C se corroboró la estructura del compuesto **2**. Los respectivos espectros son coincidentes con los informados en la literatura,¹³⁶ al igual que la rotación óptica $[\alpha]_D = -32,2$ (c 0,995, CHCl_3) [Lit.,^{53,130} $-34,0$ (c 1,00, CHCl_3)].

Las diferencias más importantes en el espectro de RMN de ^1H (**Figura 10**), respecto al espectro del material de partida **1** son: el corrimiento hacia campos más altos de la señal correspondiente a los protones vinílicos unidos a los C-3 y C-4, la aparición de dos señales adicionales que integran para un protón cada una y que resuenan a 4,33 ppm correspondiente al protón carbinólico unido al C-2 y 2,15 ppm correspondiente al protón del grupo hidroxilo; y el acoplamiento de los protones H-1 y H-2, lo cual se evidencia en la señal de H-1 que aparece como un dd ($J_{1-2}=2,7$ Hz, $J_{1-3}=2,2$ Hz) con un pequeño acoplamiento *W* con H-3. Este acoplamiento no se resuelve en la señal correspondiente a H-2, la cual se ve como un singlete ancho.

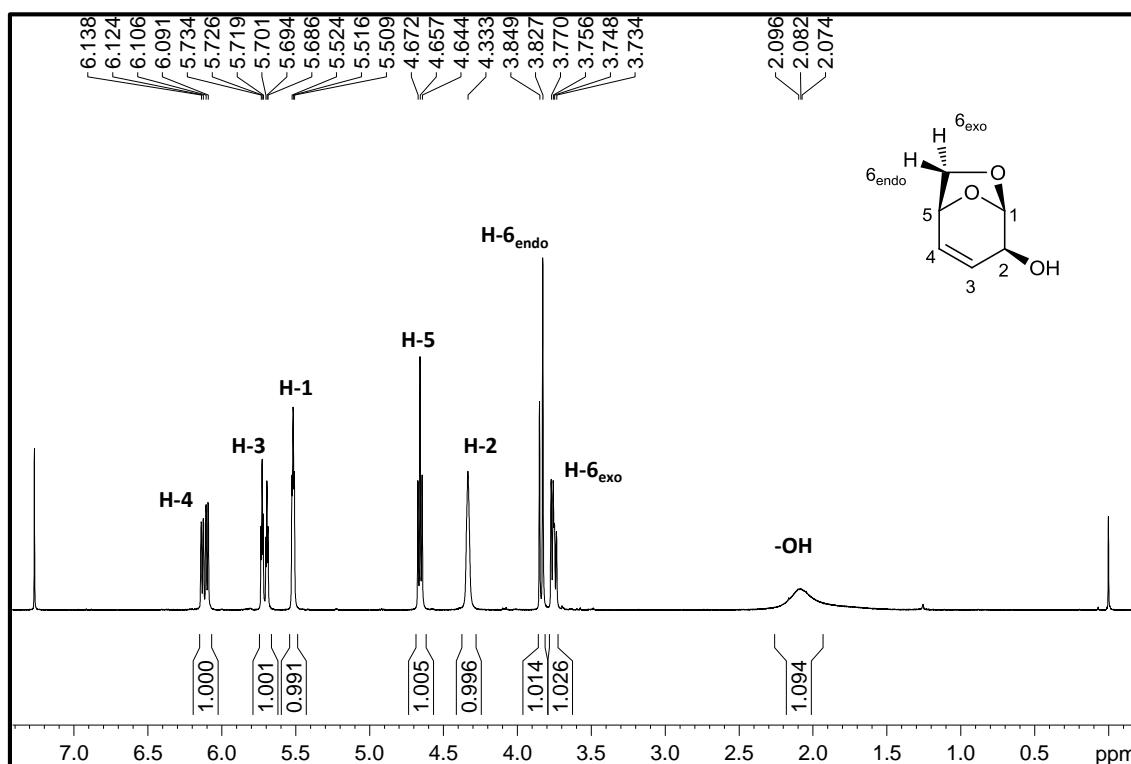


Figura 10

En el espectro de RMN de ^{13}C (**Figura 11**) se puede apreciar la ausencia de la señal a campos bajos (188,6 ppm) del carbono carbonílico de **1**, y aparición de la señal correspondiente al C-2 a 68,6 ppm. Es notorio el corrimiento de la señal de C-4 hacia campos más altos, este efecto se atribuye a la mayor desprotección que presenta este carbono vinílico en el sistema α,β -insaturado de levoglucosenona.

En el espectro de infrarrojo de **2** se observa la aparición de una banda a 3445 cm^{-1} correspondiente al grupo hidroxilo y la desaparición de la banda correspondiente al grupo carbonilo.

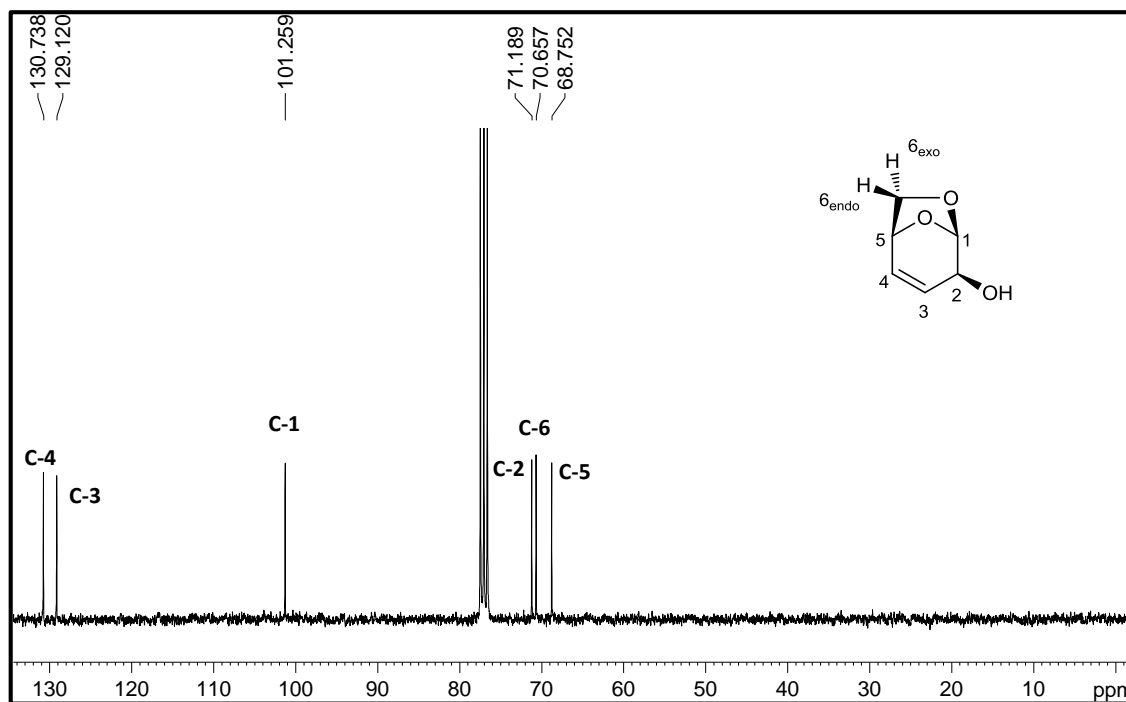
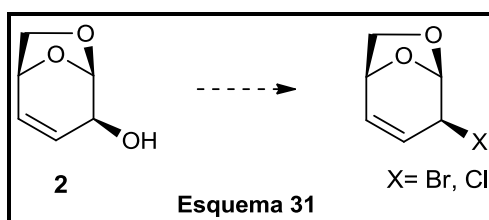


Figura 11

Es de destacarse que el producto obtenido es sólo uno de los dos epímeros posibles. La formación de un solo producto de reacción se explica por el impedimento estérico que produce el puente 1,6-anhidro en la cara β (*endo*) de **1** que imposibilita la aproximación del hidruro por dicha cara. Los resultados de la caracterización son coincidentes con los publicados.⁵³

4.1.3 SÍNTESIS DEL BROMURO ALÍLICO (**3**)

A partir del alcohol alílico, se procedió a intentar sustituir el grupo hidroxilo por un halógeno, como por ejemplo cloro o bromo (**Esquema 31**), con el objetivo de tener en el C-2 un mejor grupo saliente, y de esta manera facilitar en la última etapa de la estrategia sintética la eliminación de los mencionados halogenuros para generar el doble enlace.



Para lograr la reacción de sustitución se han ensayado diferentes condiciones y reactivos, los cuales se encuentran listados en la **Tabla 2**. En la bibliografía se ha encontrado que la sustitución se ve facilitada por tratarse de una posición alílica.

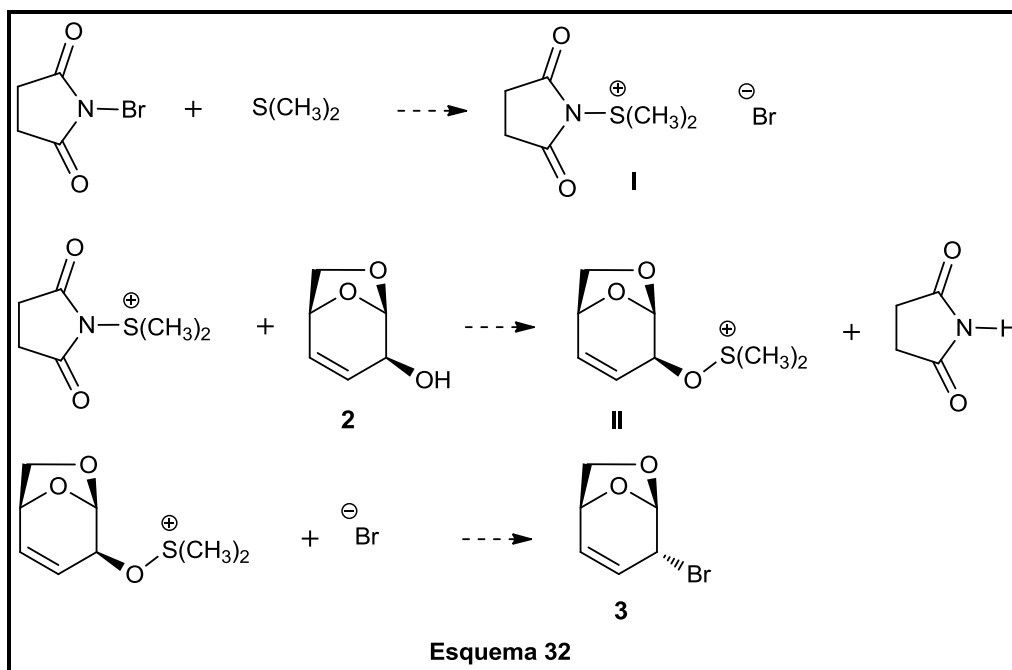
REACCIÓN	CONDICIONES	RESULTADOS
I ¹³⁷	CBr ₄ , PPh ₃ , Et ₂ O anh., T. amb.	Descomposición
II ¹³⁸	CBr ₄ , PPh ₃ , CH ₃ CN anh., T. amb.	Descomposición
III ¹³⁹	CCl ₄ , PPh ₃ , CH ₂ Cl ₂ anh., reflujo	No reacciona
IV ¹⁴⁰	CH ₃ SO ₂ Cl, BrLi, 2,4,6-trimetilpiridina, DMF anh., 0°C	No reacciona
V ¹⁴¹	PBr ₃ , Et ₂ O anh., 0°C	Descomposición
VI ¹⁴²	Br ₂ , PPh ₃ , CH ₃ CN anh., 0°C	Descomposición
VII ¹⁴³	S(CH ₃) ₂ , NBS, CH ₂ Cl ₂ anh.	Producto (4). Rend. (33%)

Tabla 2

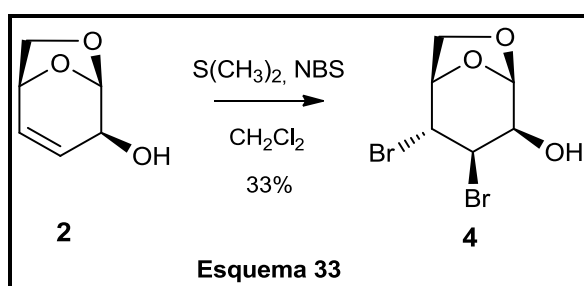
Desafortunadamente, en todos estos ensayos no fue posible la obtención del producto deseado. Las **Reacciones I, II, V y VI** mostraron por cromatografía en capa delgada (CCD) y en sus correspondientes espectros de RMN de ¹H, productos de descomposición que no pudieron ser caracterizados.

En el caso de las **Reacciones III y VI** se observan las señales correspondientes al material de partida **2**, que implica que no hubo reacción alguna.

A diferencia de las reacciones anteriores, la **Reacción VII** ha mostrado un resultado inesperado. En base a lo descrito en bibliografía y a las condiciones de reacción que se emplearon se habría esperado que la reacción cursara a través del mecanismo descrito en el **Esquema 32**.



En una primera etapa el sulfuro de dimetilo reacciona con *N*-bromosuccinimida para formar el complejo **I**, quien potencialmente reaccionaría con el alcohol alílico **2** generando un derivado sulfoxonio **II**. Debido a que esta última especie es inestable, se produciría la descomposición del sulfóxido y se generaría el bromuro alílico **3**. Sin embargo, luego de 48 hs mediante la observación de la placa de cromatografía en capa delgada (CCD) se comprobó la presencia de un solo producto de reacción que revelaba una relación de frente (R_f) mayor respecto al material de partida, es decir, que el producto formado presentaba una menor polaridad. Posteriormente de la purificación por columna cromatográfica y de diversos experimentos de Resonancia Magnética Nuclear (RMN), se concluyó que no ocurrió la sustitución esperada. No obstante, fue posible verificar que se produjo la funcionalización del doble enlace mediante la adición de bromo, obteniéndose el producto dibromado **4** con un 33% de rendimiento (**Esquema 33**).



El espectro de RMN de ^1H (**Figura 12**) mostró como diferencia más importante respecto al espectro del material de partida **2** el desplazamiento de las señales correspondientes a H-3 y H-4, las cuales

resuenan a 4,83 (dd) y 4,75 ppm (sa) respectivamente. La estereoquímica de los carbonos asimétricos C-3 y C-4 pudo confirmarse en virtud de la existencia de ENO entre H-4 y H-6_{endo}. Este hecho permite afirmar que el átomo de bromo unido al C-4 se halla en la cara α (*exo*) de la molécula, y dado que el mecanismo a través del cual cursa la reacción de bromación del doble enlace es de tipo anti-periplanar, puede concluirse que el átomo de Br unido al C-3 se halla en la cara opuesta, es decir, en la cara β (*endo*) de la misma. En concordancia con lo mencionado anteriormente no se encontró acoplamiento vecinal entre H-3 y H-4, y entre H-4 y H-5. Esta falta de acoplamiento se lo atribuye a que en la conformación adoptada por la molécula, el ángulo diedro entre estos pares de núcleos es próximo a 90°. Por último, resultó interesante encontrar un pequeño acoplamiento entre los protones H-3 y H-5 ($J_{3-5} = 1,2$ Hz), el cual es de tipo *W* y este dato también es coincidente con la estructura propuesta para el producto.

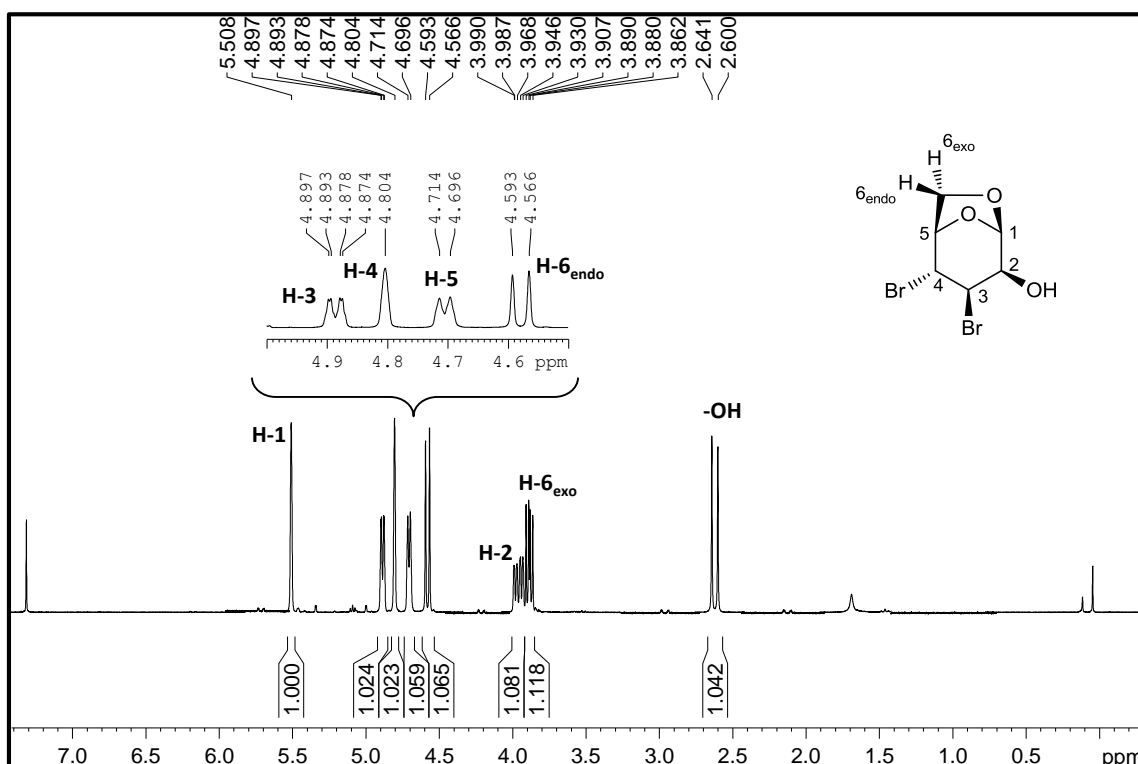


Figura 12

En el espectro de RMN de ¹³C (Figura 13) se observaron corrimientos sustanciales en las señales correspondientes a C-3 y C-4, desplazándose hacia campos más altos en relación al espectro del alcohol alílico **2**; este comportamiento supone un cambio de hibridación de dichos carbonos por la introducción de los dos átomos de bromo.

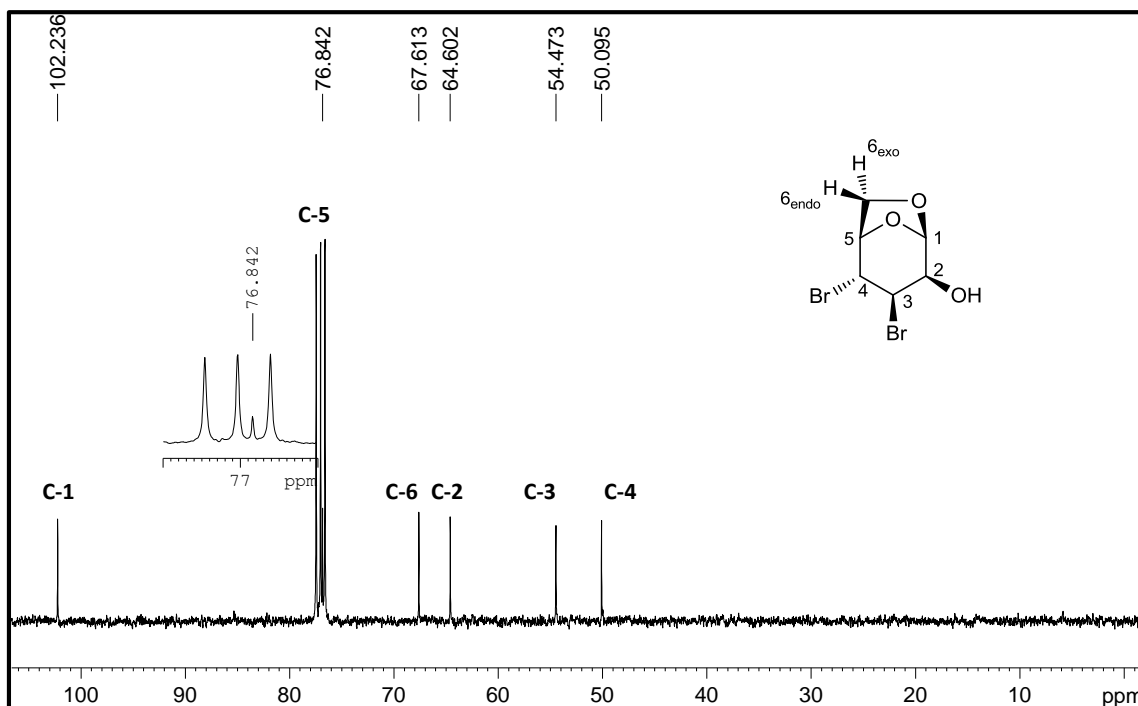
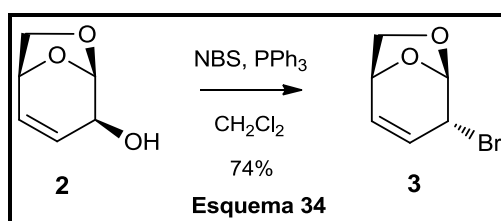


Figura 13

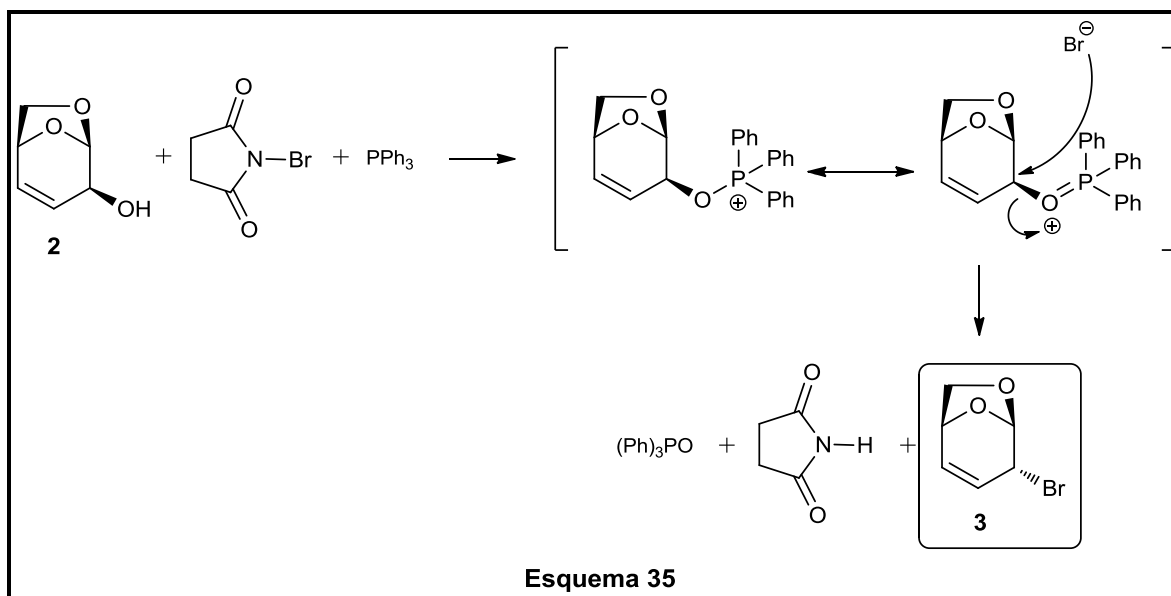
En el espectro de IR se observó la banda correspondiente al estiramiento oxígeno-hidrógeno a 3426 cm^{-1} , esto permitió confirmar que no se había producido el intercambio del grupo hidroxilo por un átomo de Br.

Luego de los diversos intentos para lograr la reacción de bromación en el C-2, finalmente se logró sintetizar exitosamente el bromuro alílico **3** utilizando *N*-bromosuccinimida (NBS) como agente de bromación, en presencia de trifenil fosfina y CH_2Cl_2 anhidro como solvente¹⁴⁴ (Esquema 34).

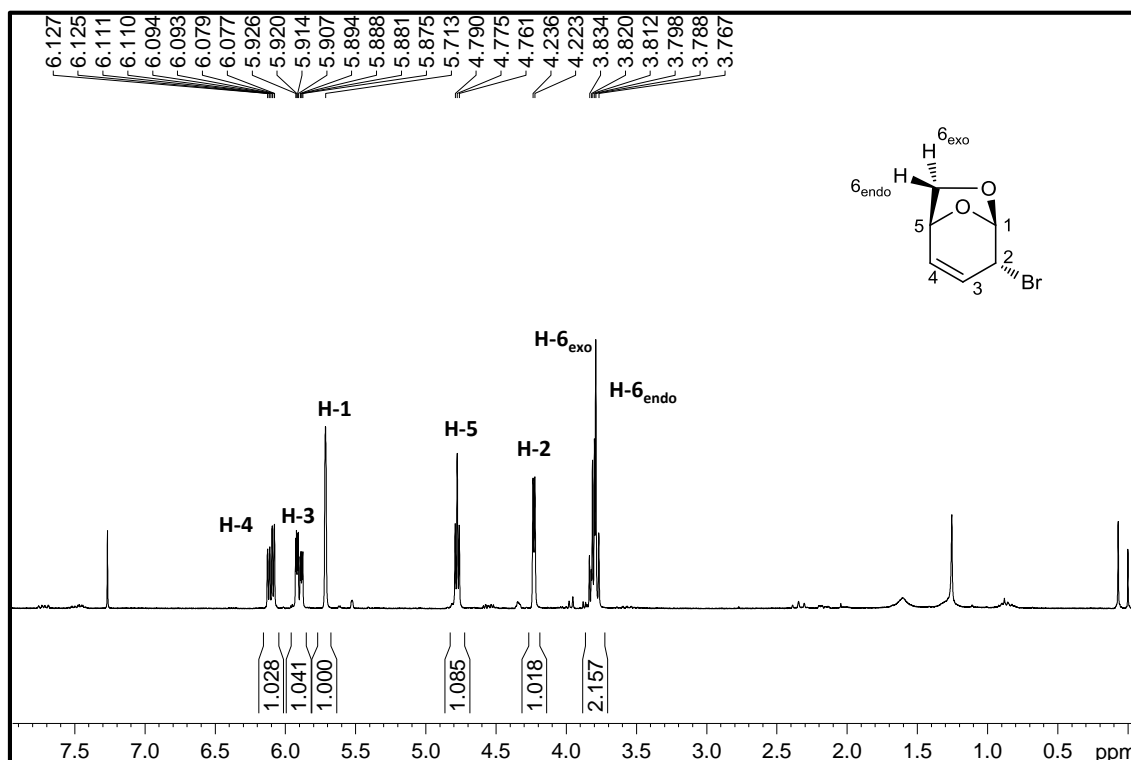


En esta reacción se produce claramente la inversión de la configuración en el C-2 asimétrico obteniéndose el producto con la estereoquímica deseada conforme a la ruta sintética planteada. La reacción resultó ser altamente estereoespecífica debido a que se obtuvo sólo uno de los dos posibles diastereoisómeros.

El mecanismo propuesto para esta reacción involucra un proceso de sustitución del tipo $\text{S}_{\text{N}}2$ (Esquema 35) y es el responsable de la inversión de la configuración.



La elucidación de la estructura del compuesto bromado **3**, se llevó a cabo mediante los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C . En el espectro de ^1H (**Figura 14**) no se han observado demasiados cambios en relación al espectro del alcohol alílico **2**. Las señales de los protones H-1 y H-3 se desplazaron a campos más bajos, con valores de 5,65 y 5,85 ppm respectivamente. Este cambio se atribuye al átomo de bromo unido al C-2, quien ejerce un efecto atractor de electrones.



Además, se observó la desaparición del singlete ancho correspondiente al grupo hidroxilo del alcohol. Sin embargo, fue evidente la disminución del valor de la constante de acoplamiento entre H-1 y H-2 del producto de reacción obtenido **3** ($J_{1-2} = 1,5$ Hz) con respecto al material de partida **2** ($J_{1-2} = 2,7$ Hz). Este cambio observado en la constante de acoplamiento sucede a causa de la inversión de la configuración del C-2, es decir, que este valor indica que el ángulo de los protones H-1 y H-2 es próximo a 90° , y por lo tanto el valor de la constante se espera que sea aproximadamente nulo, y por esta razón el átomo de bromo se encuentra por la cara α .

A diferencia del compuesto **2**, en el espectro de RMN de ^{13}C del bromuro **3** (Figura 15) se observa claramente, el corrimiento hacia campos más altos de la señal correspondiente al C-2, que aparece a 44,1 ppm, mostrando el marcado efecto que produjo el cambio de sustituyente en dicho carbono. En el espectro de IR se observaron las bandas correspondientes a los protones vinílicos a 3051 cm^{-1} , el doble enlace C=C a 1630 cm^{-1} y al C-Br con una frecuencia de absorción a 670 cm^{-1} .

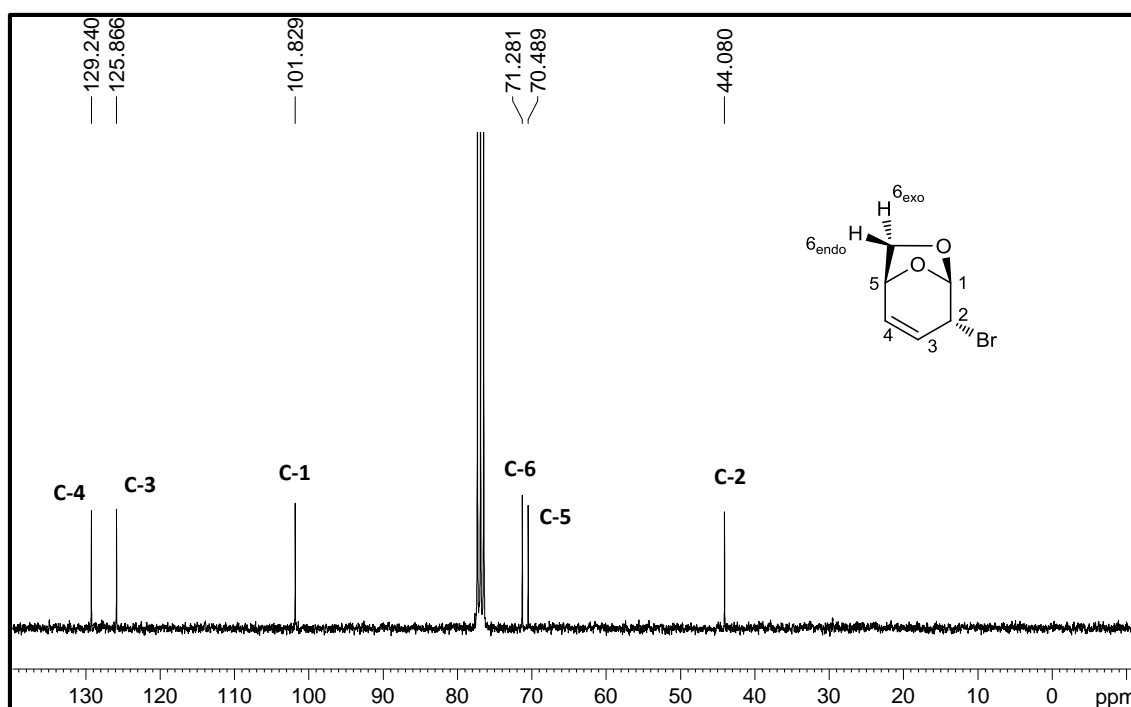


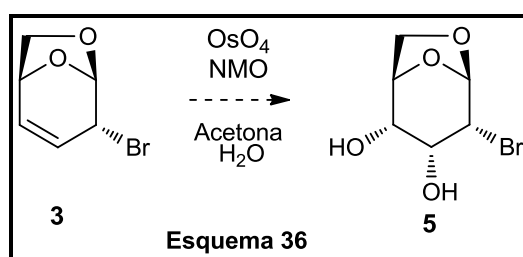
Figura 15

4.1.4 SÍNTESIS DEL DIOL BROMADO (5a+5b)

La *cis*-dihidroxiación de alquenos para preparar dioles,¹⁴⁵ es una transformación que ha sido muy estudiada en el ámbito de la química orgánica debido a la importancia de estos compuestos en

química fina industrial, en el uso como intermediarios claves en la síntesis de fármacos y de otros compuestos químicos agrícolas.

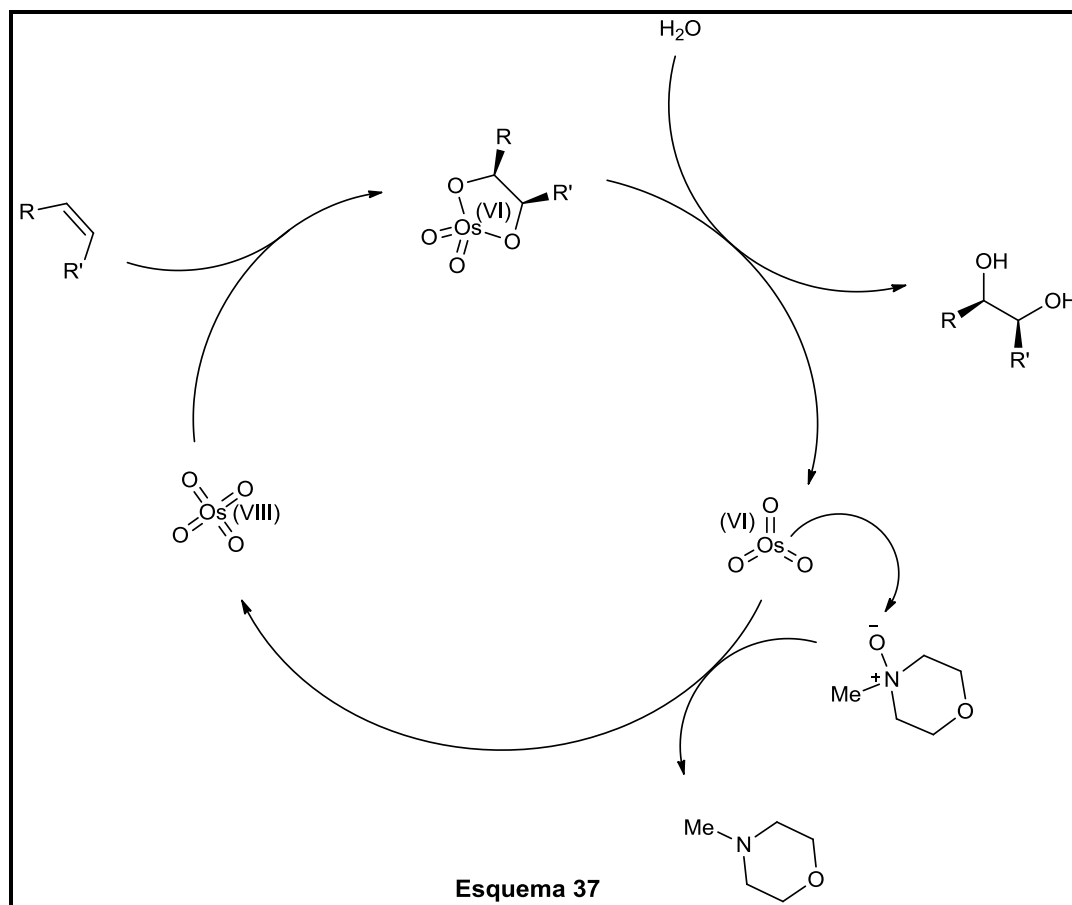
Por lo tanto, una vez obtenido el compuesto bromado **3** el próximo paso consistió en la funcionalización del doble enlace. En la ruta sintética planteada, el objetivo era producir un diol vecinal a través de una reacción de *cis*-dihidroxilación con la expectativa de obtener solo uno de los dos diastereoisómeros posibles. El diastereoisómero buscado es aquel cuyos grupos hidroxilos se encuentran orientados hacia la cara α (*exo*) de la molécula (**Esquema 36**).



Para realizar reacciones de dihidroxilación a compuestos olefínicos, uno de los métodos más conocidos y eficientes es el que utiliza tetróxido de osmio (OsO_4) como oxidante. En bibliografía se encontraron múltiples procedimientos, en los cuales emplean este reactivo, utilizándolo en forma estequiométrica.

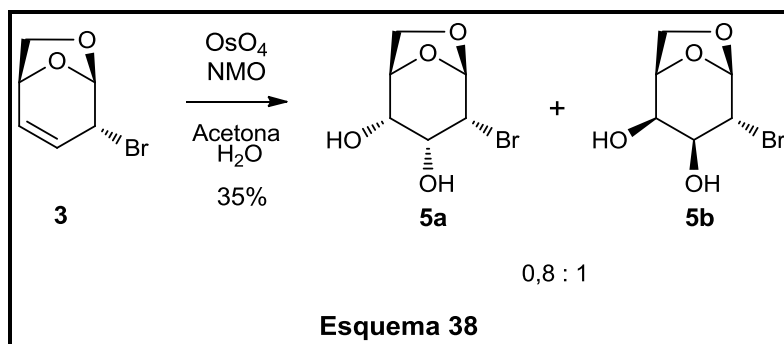
Otros protocolos utilizan el OsO_4 solamente en cantidades catalíticas, utilizando *N*-óxido de una amina terciaria para poder regenerarlo.^{146,147} Por esta razón y además de su elevada toxicidad, peligrosidad y el alto costo del reactivo, se escogió utilizarlo de forma catalítica, a pesar de que este método podría ocasionar un aumento en los tiempos de reacción.

En el mecanismo de reacción, el OsO_4 se adiciona al doble enlace formando un éster cíclico como intermediario de reacción. Este último es el responsable que el mecanismo de adición sea de tipo *syn*-periplanar. Posteriormente, el éster cíclico sufre un proceso de hidrólisis, facilitando la obtención del diol vecinal como producto, liberando la especie reducida OsO_3 (Os^{VI}). Dicha especie se regenera mediante una nueva oxidación ($\text{Os}^{\text{VI}} \rightarrow \text{Os}^{\text{VIII}}$) gracias a la acción de un agente co-oxidante usado en forma estequiométrica, en este caso se utiliza el *N*-metilmorfolina *N*-óxido (NMO). De esta forma se completa el ciclo catalítico, y a partir de allí, se produce un nuevo proceso de dihidroxilación¹⁴⁵ (**Esquema 37**).

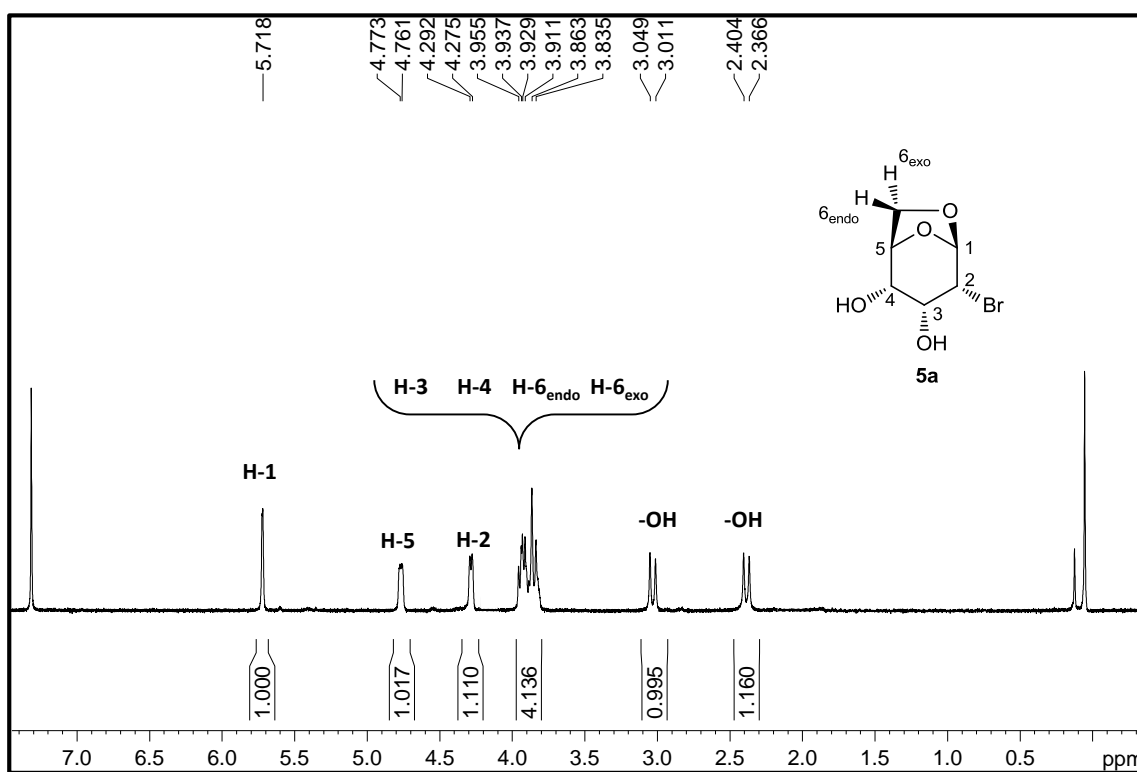


La reacción se ha llevado a cabo utilizando OsO_4 disuelto en *t*-BuOH, *N*-metilmorfolina *N*-óxido y una mezcla acetona/agua (1:0,5) como solvente, observándose luego de 7 días la desaparición del material de partida. Durante este tiempo se fueron agregando alícuotas de la solución de OsO_4 /*t*-BuOH, como así también, pequeñas cantidades de NMO, porque con el transcurso de los días se observaron manchas de color oscuro en las paredes superiores del balón, lo cual se supone que no hubo regeneración del óxido en el medio de reacción deteniéndose el ciclo catalítico. El avance de la reacción se controló por CCD, detectándose la formación de dos productos bien definidos con R_f similares. *A priori* se supuso la formación de los dos diastereoisómeros posibles **5a** y **5b**. A partir del espectro de RMN de ^1H del crudo de reacción se pudo determinar que la relación entre ambos productos era 0,8:1.

Mediante purificación por cromatografía en columna se logró separar los diastereoisómeros y corroborar la suposición expuesta anteriormente. El rendimiento de la reacción de ambos productos fue del 35% (**Esquema 38**).



La asignación de las estructuras de ambos diastereoisómeros resultó ser una labor de gran complejidad y efectuada tentativamente. Por este motivo, podría inferirse que el diol **5a**, que posee los hidroxilos en la cara α , se correspondería con el espectro de la **Figura 16**, mientras que el espectro de RMN de ^1H de la **Figura 17** pertenecería al diol **5b**, que posee los hidroxilos en la cara β , siendo este último el componente mayoritario.



En el espectro de RMN de ^1H del compuesto **5b**, se realizaron experimentos de Efecto Nuclear Overhauser (ENO), y se irradió el protón H-5, con la expectativa de observar incrementos en la señal de H-3. De la misma manera, se irradió el protón H-2, con el propósito de obtener incrementos en las señales del protón H-6 $_{\text{endo}}$. Desafortunadamente no se observaron las señales esperadas.

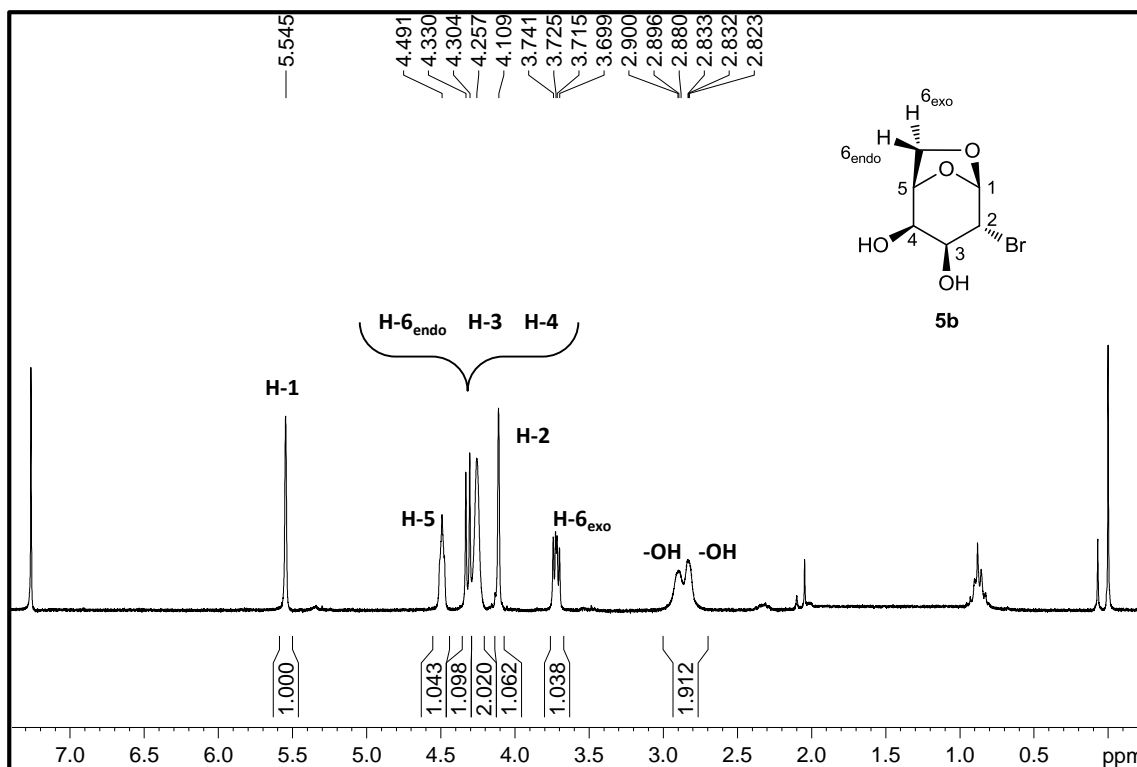


Figura 17

La diferenciación de los dos diastereoisómeros fue posible realizarla gracias a la contribución de otro dato que se puede observar en el espectro del diol α **5a** (Figura 16). En este último espectro, se ha encontrado que los protones H-6_{exo} y H-6_{endo} se encuentran incluidos en un multiplete que resuena a 3,81 ppm, en cambio en el espectro del diol β **5b** (Figura 17), éstos protones se diferenciaron apreciablemente uno del otro, resonando a 3,72 y 4,32 ppm respectivamente. El corrimiento de la señal de éste último protón hacia campos más bajos, pudo ser explicado por la desprotección generada por los grupos hidroxilos, los cuales se hallan ubicados espacialmente cerca del protón en cuestión en el diol β **5b**. Además, es muy probable que exista la formación de un puente de hidrógeno entre dichos grupos, lo cual también explica la desprotección de H-6_{endo}. Esta situación no debería ser posible en el caso del diol α **5a** donde los grupos hidroxilos se encuentran orientados hacia la cara α (exo) de la molécula.

Mediante observación de la cromatografía de capa delgada y cromatografía en columna, el diol β **5b** resultó ser menos polar que el diol α **5a**, lo cual puede atribuirse a la formación de puente de hidrógeno entre los protones de los grupos hidroxilo de la cara β (endo) de la molécula y el oxígeno del puente 1,6-anhidro ubicado espacialmente en la misma posición.

El último dato de relevancia para la asignación de cada espectro de RMN de ^1H a su isómero correspondiente se obtuvo por comparación de las señales del protón H-2 para cada diastereoisómero. Para el diol β **5b** se observó un singlete a 4,11 ppm, mientras que para el diol α **5a** el protón H-2 aparece en forma de doblete a 4,22 ppm con una constante de acoplamiento intermedia ($J_{2-3} = 4,5$ Hz).

En el caso del diol β **5b** podrían darse dos posibles conformaciones para la molécula. En una primera conformación el ángulo diedro entre los protones H-2 y H-3 es próximo a 180° , lo cual daría una constante de acoplamiento *trans*-diaxial máxima; en la segunda conformación posible, dicho ángulo es próximo a 90° , y en este caso, la constante de acoplamiento se esperaría que sea prácticamente nula.

Por otro lado, para el caso del diol α **5a**, también existirían dos conformaciones, pero a diferencia del diol β **5b**, en ambas conformaciones el ángulo diedro es mayor a 90° y menor a 180° , por lo cual, cualquiera sea la conformación adoptada por la molécula, el valor de la constante de acoplamiento esperado es intermedio. En base a los datos analizados se concluye que el espectro de la **Figura 16** se asignó al compuesto **5a** y el de la **Figura 17** se asignó al compuesto **5b**.

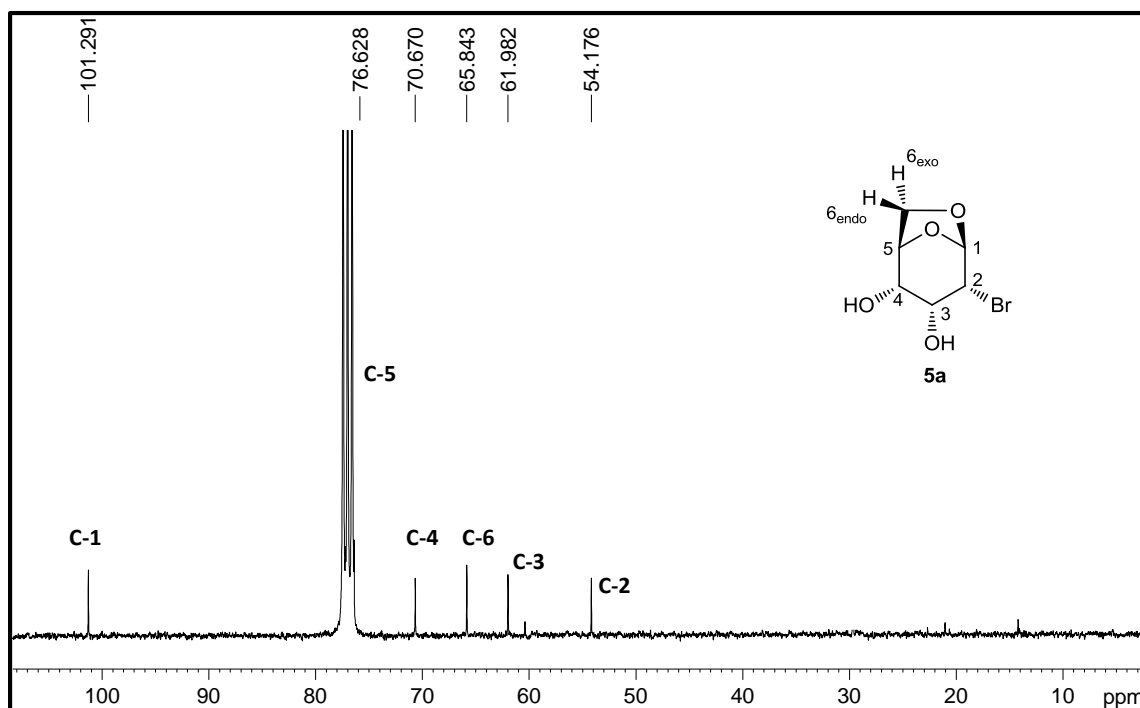


Figura 18

Los espectros de RMN de ^{13}C (Figura 18 y Figura 19) de ambos productos resultaron similares. Como diferencia más importante respecto al material de partida **3**, se destacan en ambos espectros el corrimiento hacia campos más altos de las señales correspondientes a C-3 y C-4, debido al cambio de hibridación de dichos carbonos por la introducción de los grupos hidroxilos.

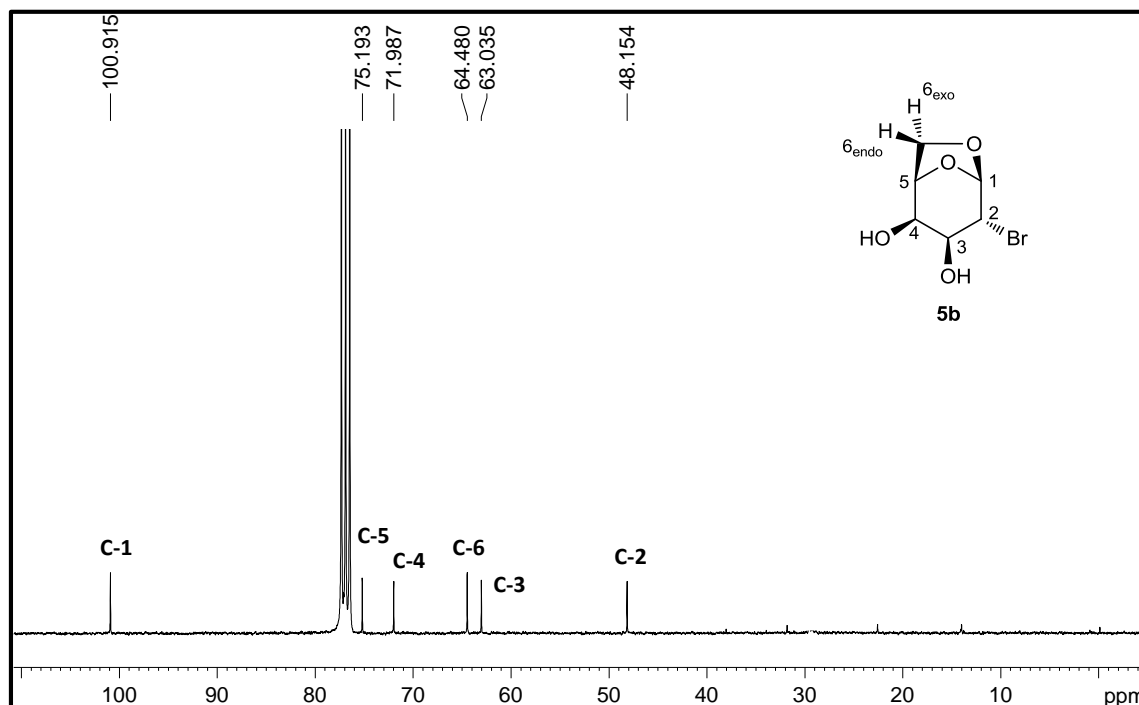


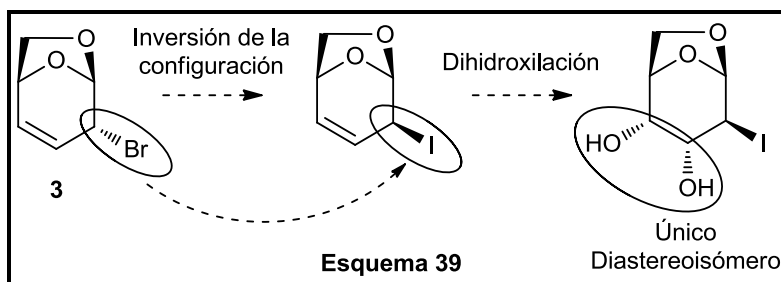
Figura 19

La comparación de los espectros de IR entre los dos diastereoisómeros no mostró grandes diferencias. En ambos casos se observó una banda ancha e intensa a frecuencias cercanas a 3400 cm^{-1} , éstas se atribuyen los hidroxilos que posee cada uno de los compuestos.

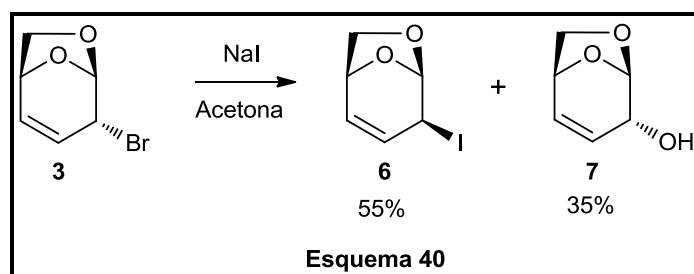
4.1.5 SÍNTESIS DEL IODURO ALÍLICO (6)

En virtud del bajo rendimiento y la baja selectividad de la reacción de dihidroxilación observados a partir del compuesto bromado **3**, se optó por modificar la estrategia sintética. Para ello se buscó realizar la inversión de la configuración del C-2, sustituyendo el átomo de Br en la cara α (*exo*) por un átomo de yodo sobre la cara β (*endo*) de la molécula. De este modo, si se partiera del compuesto iodado en la posición β , y se realizara nuevamente una reacción de dihidroxilación, sería factible suponer que la selectividad se vería mejorada gracias a la sumatoria de efectos estéricos que causaría el átomo de yodo, en conjunto con el puente 1,6-anhidro sobre la cara β (*endo*) (Esquema

39). Esta situación favorecería la generación del producto cuyos grupos hidroxilos se encuentren en la cara α (*exo*) de la molécula.



La reacción de sustitución del átomo de bromo se llevó a cabo utilizando yoduro de sodio como reactivo y acetona como solvente en un sistema bajo atmósfera de argón y con calentamiento a reflujo.¹⁴⁸ El monitoreo de la reacción por CCD no acusó cambios evidentes en el R_f , siendo esto un inconveniente para determinar el grado de avance de la misma. Por esta razón, para asegurar que la reacción finalizara, fue necesario dejarla durante 48 hs. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna, obteniéndose como producto el yoduro alílico (**6**) con un rendimiento del 55%, y como subproducto de reacción se obtuvo el alcohol alílico (**7**) con la configuración invertida en el C-2, con un 35% de rendimiento (Esquema 40).



La formación del alcohol alílico invertido **7** permite inferir que se ha producido una reacción de hidrólisis con inversión de la configuración sobre el C-2 del compuesto **6** mediante un mecanismo de tipo S_N2 , a pesar de que esta reacción se ha realizado en condiciones de trabajo anhidras. Desafortunadamente, resultó imposible almacenar el yoduro alílico **6** sin que ocurriera la descomposición del mismo. Aún a bajas temperaturas, no era posible evitar la descomposición del compuesto. Este fenómeno es evidente a causa del viraje de color naranja intenso que adquiere la muestra, probablemente ocasionado por la liberación de yodo y la consecuente aparición del alcohol alílico **7**. La descomposición se ha corroborado por la desaparición de las señales

características del espectro de RMN de ^1H luego del almacenamiento. Estas evidencias revelan la labilidad del átomo de iodo unido al C-2 del compuesto **6**.

En el espectro de RMN de ^1H de **6** (Figura 20) se observan muchas similitudes con respecto a los datos espectroscópicos de RMN ^1H del compuesto bromado **3**, y es por esta razón que no se aprecian cambios significativos en los desplazamientos químicos de las señales.

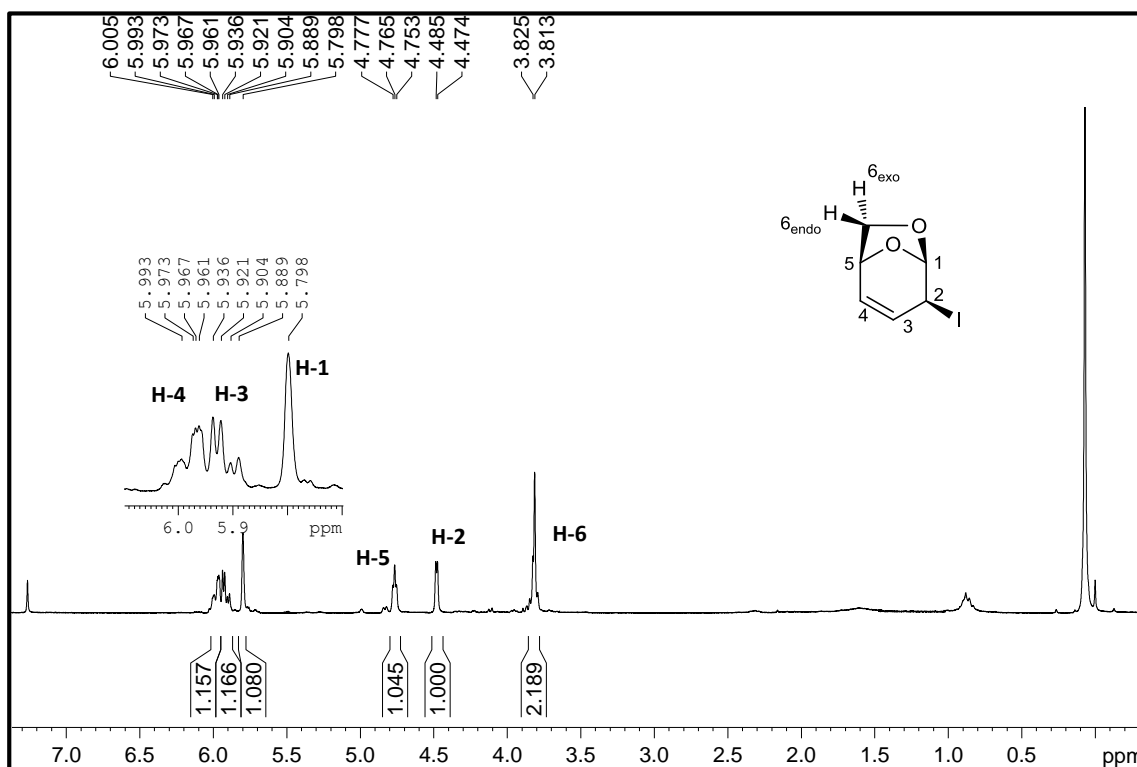


Figura 20

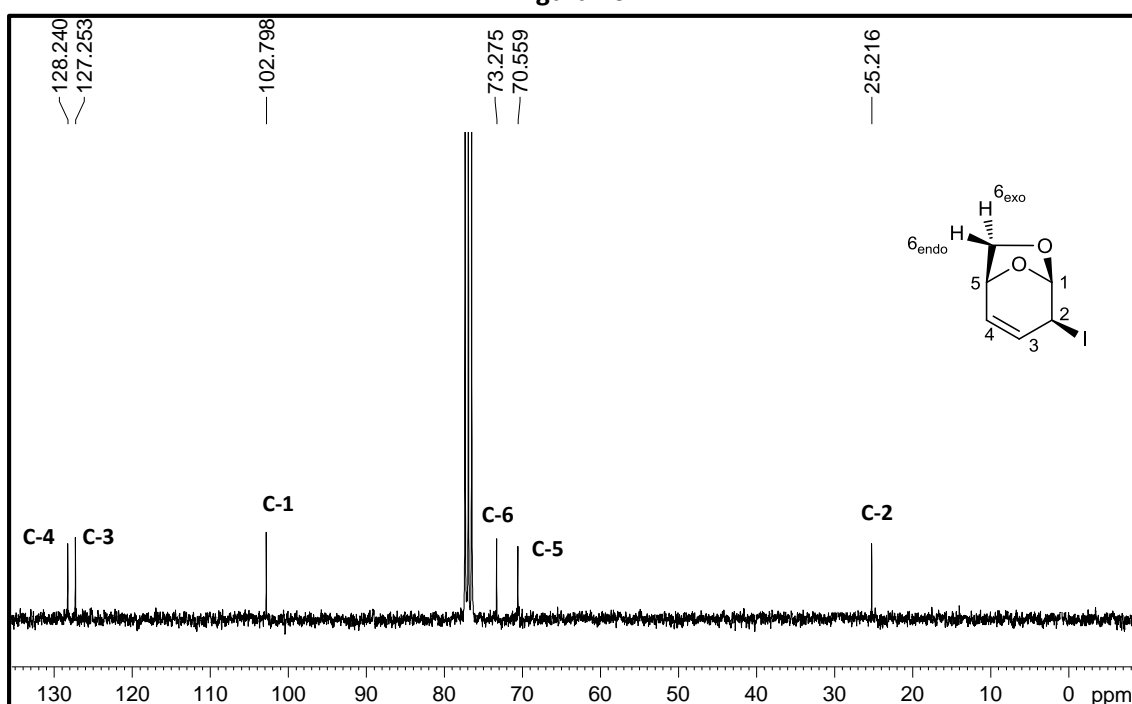


Figura 21

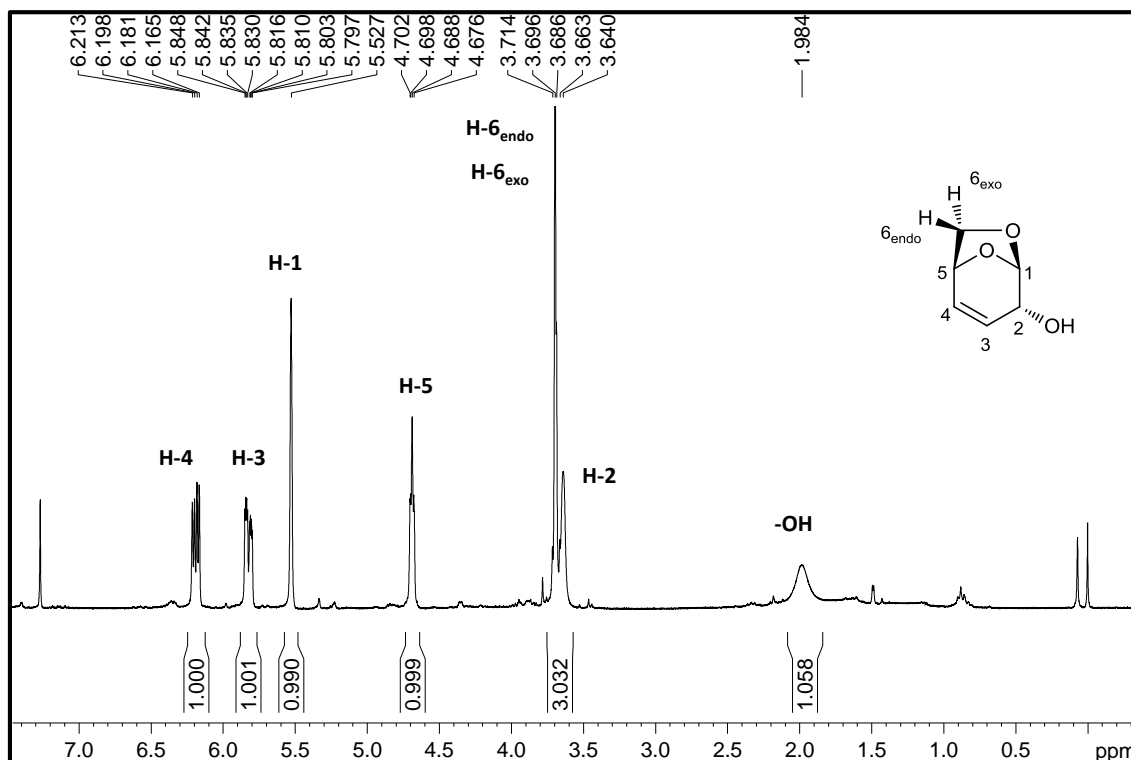


Figura 22

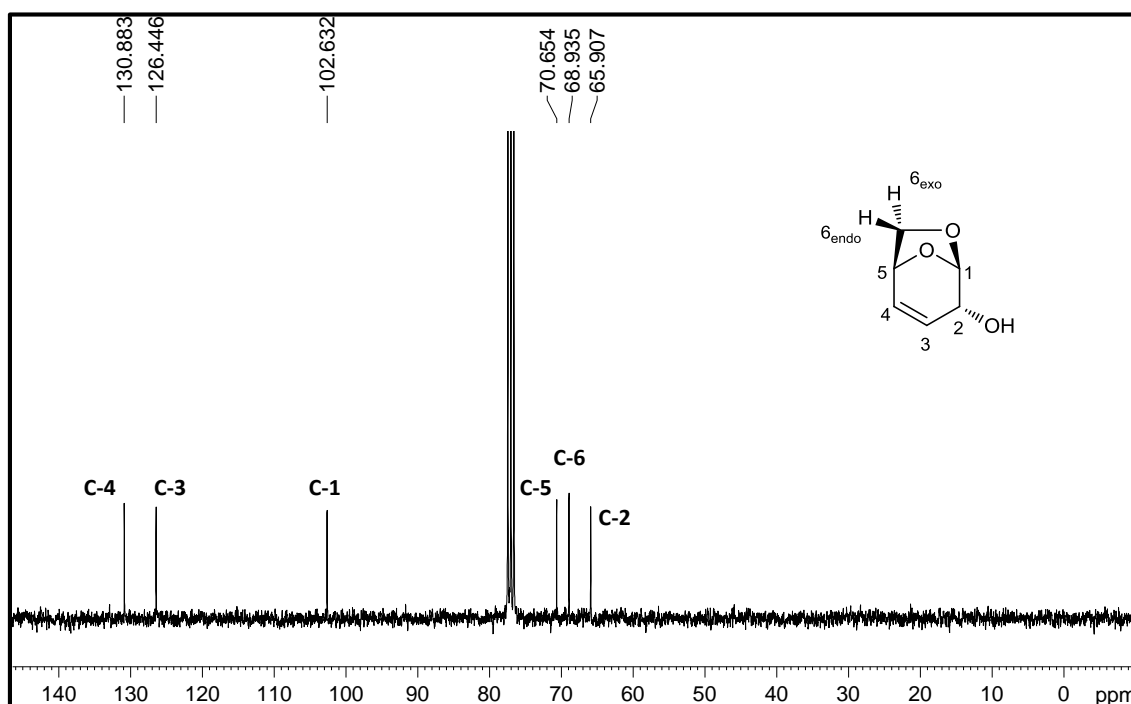


Figura 23

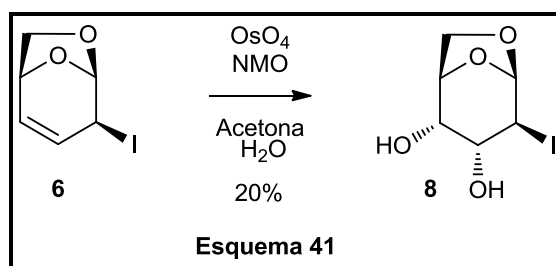
En el espectro de RMN de ^{13}C , del compuesto **6** (Figura 21) se puede observar que hay una marcada diferencia en el desplazamiento químico del C-2 con respecto al espectro de RMN de ^{13}C del bromuro alílico **3**. El desplazamiento químico observado es de 25,2 ppm, mientras que en el compuesto que tiene el átomo de bromo unido a dicho carbono es de 44,1 ppm. Esta diferencia

concuera con la protección que debería sufrir el C-2 gracias a la presencia de iodo. Este cambio en el valor del desplazamiento químico de C-2 a campos altos permitió corroborar que la sustitución esperada había ocurrido con éxito.

La caracterización estructural del alcohol alílico **7** se efectuó por comparación de los datos espectroscópicos de RMN de ^1H y ^{13}C , con aquellos informados en la literatura por el grupo de Grindley y colaboradores,¹⁴⁹ corroborando la coincidencia de los mismos (**Figura 22**) y (**Figura 23**).

4.1.6 SÍNTESIS DEL DIOL IODADO (**8**)

Luego de sintetizar el compuesto **6**, es decir, lograr la inversión de la configuración del C-2, se procedió a realizar la reacción de dihidroxilación empleando las mismas condiciones previamente detallada en la síntesis del diol bromado (**Esquema 41**).



Luego de la purificación por cromatografía en columna, se obtuvo uno solo de los dos posibles isómeros, siendo las restantes fracciones de las columnas mezclas de productos de descomposición y subproductos que no pudieron caracterizarse.

A diferencia de la dihidroxilación del bromuro alílico **3**, en el cual se obtuvo una mezcla de diastereoisómeros, indudablemente en esta reacción fue posible corroborar que el átomo de iodo situado en la cara β de la molécula junto al puente 1,6-anhidro, produce un mayor impedimento estérico.

Por ello, estos factores influyen sin lugar a dudas a mejorar la diastereoselectividad facial y favorecen la obtención de un único producto *cis*-dihidroxiado en la cara α del compuesto **8**.

De modo similar a lo observado con el yoduro alílico **6**, el producto de reacción obtenido **8** resultó ser un compuesto muy inestable que se descompone con facilidad. Desafortunadamente, esta situación provoca una gran disminución en la formación de producto, y esto se refleja en un rendimiento del 20%.

El espectro de RMN de ^1H de **8** (Figura 24) revela la desaparición de las señales correspondientes a los protones vinílicos presentes en el material de partida y la presencia de las señales pertenecientes a los protones carbinólicos a 3,86 y 3,41 ppm asignados a H-4 y H-3 respectivamente.

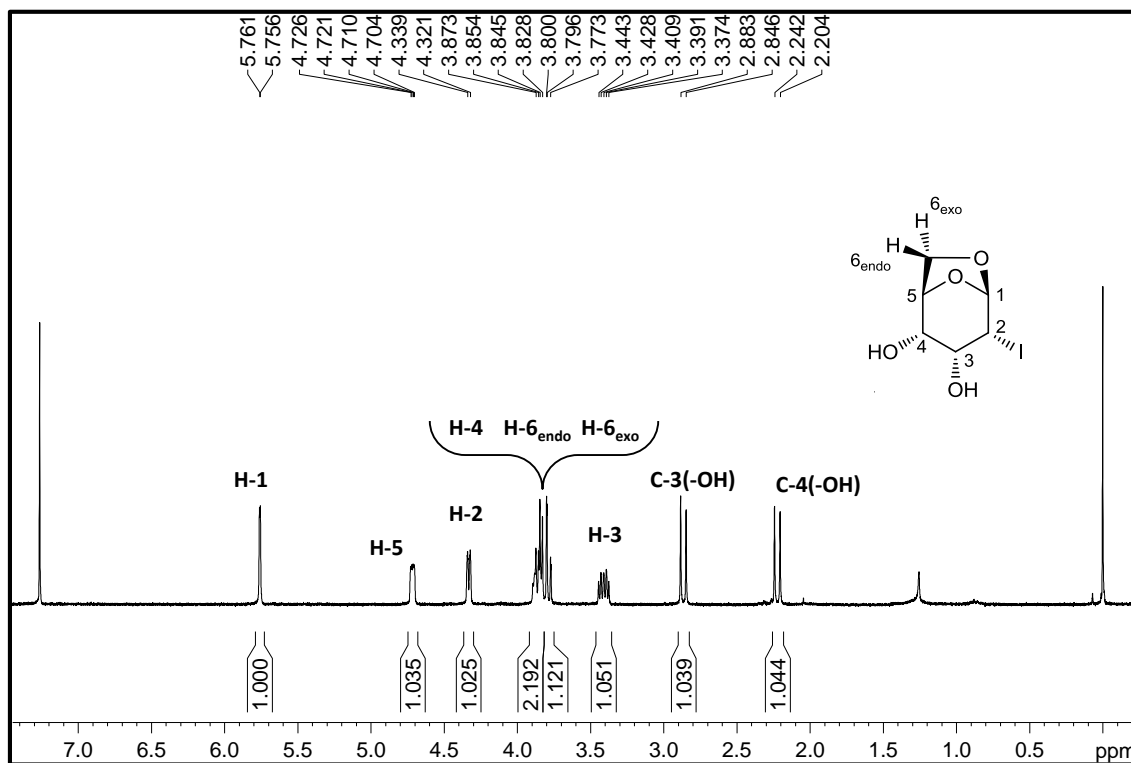


Figura 24

Otra diferencia respecto del espectro del compuesto iodado **6** (Figura 20), es la aparición de las señales correspondientes a los dos grupos hidroxilos, los cuales se muestran como dobletes dado que presentan acoplamiento con los protones H-3 y H-4. Es importante destacar que en este caso se pudieron diferenciar los dos protones unidos al C-6, asignación que no había sido posible en el caso del iodo alílico **6**, donde se presentan juntos como multiplete. En el espectro de **8**, la señal de uno de estos protones se muestra como un doblete a 3,84 ppm mientras la del otro lo hace como un doblete a 3,78 ppm, esto permite asegurar que el primer caso corresponde al protón H-6 orientado hacia la cara β (*endo*) de la molécula, y en el segundo caso al protón H-6 orientado hacia la cara α (*exo*) de la misma, debido a que H-6_{exo} se acopla no sólo con el protón geminal, sino también con el protón H-5 que se encuentra espacialmente del mismo lado. Esta situación no resulta posible para H-6_{endo}, el cual forma un ángulo diedro de 90° con H-5 y por lo tanto la

constante de acoplamiento entre ellos es próxima a cero. Finalmente debe mencionarse que, pese a realizar experimentos ENO con el fin de confirmar la estereoquímica de la molécula, no se observaron señales que permitan corroborar la misma. No obstante, se cree acertada la estructura molecular propuesta, en base al mecanismo concertado a través del cual cursa la reacción, y al impedimento estérico que existe en la cara β (*endo*) del material de partida.

El espectro de RMN de ^{13}C de **8** (Figura 25) reveló un marcado corrimiento de las señales de los carbonos C-4 y C-3, respecto a las señales de estos mismos carbonos en el espectro de **6** (Figura 21), hacia campos más altos generado por la dihidroxilación del doble enlace. Es importante mencionar que, en este caso en particular, además de mostrarse el espectro BB de ^{13}C , también se muestra el espectro DEPT de ^{13}C , debido a que la señal del C-5 resuena a 76,5 ppm y queda oculta debajo de la señal del solvente ($\delta\text{CDCl}_3 = 76,9$ ppm).

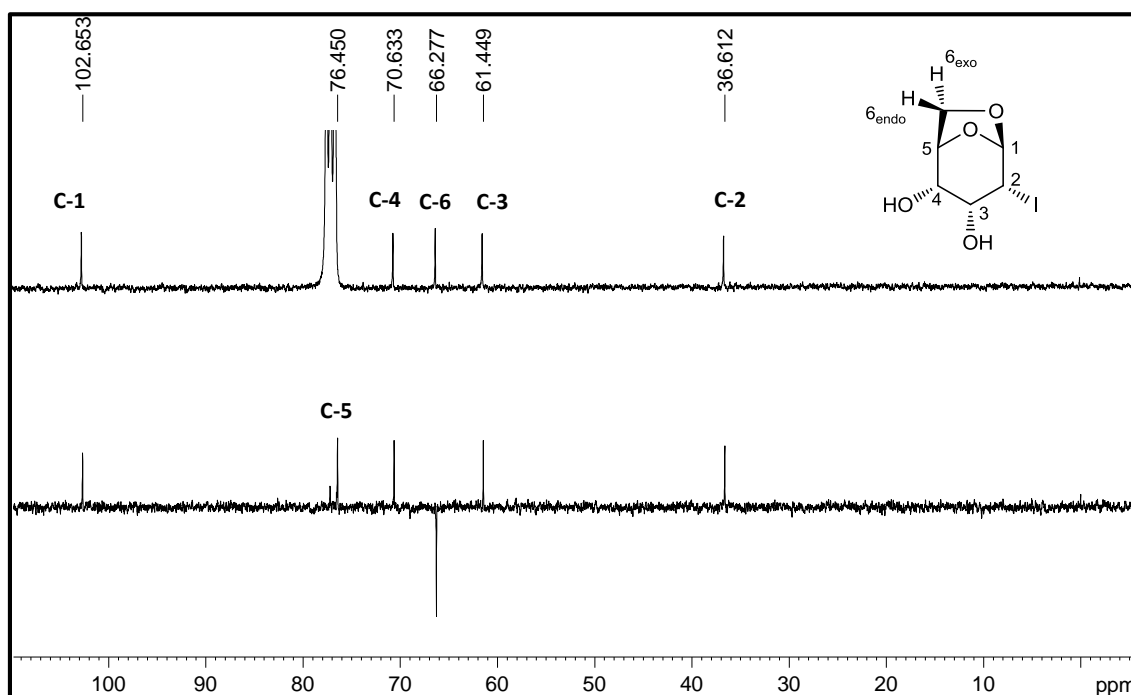
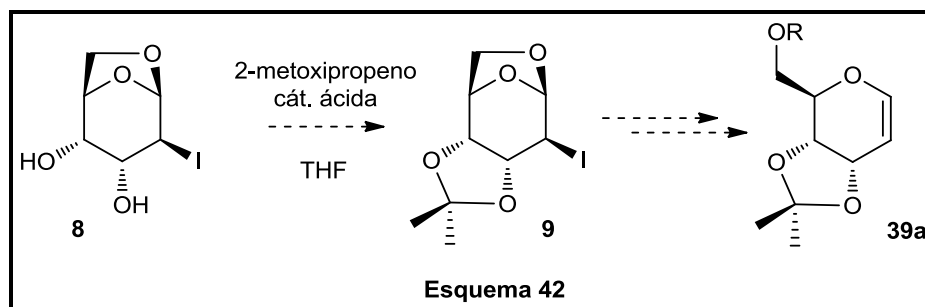


Figura 25

A pesar del bajo rendimiento obtenido del compuesto **8**, se intentó realizar una reacción de protección de los grupos hidroxilos con la finalidad de obtener el compuesto **9**, que permitiera realizar modificaciones en el sustrato para evitar problemas sintéticos en etapas posteriores, y lograr el glicol **39a**. Para ello se trató al diol **8** con 2-metoxipropeno, en presencia de ácido (15)-(+)-

alcanforsulfónico como catalizador y tetrahidrofurano (THF) en condiciones anhidras (Esquema

42).^{150,151,152}



Mediante el análisis por CCD se observó la desaparición completa del diol **8**, sin que se pudiera detectar la formación de un producto definido luego de 22 hs de reacción, obteniéndose luego del tratamiento de la reacción sólo productos de descomposición que no pudieron ser aislados ni identificados.

En base a los bajos rendimientos conseguidos durante esta primera etapa y este último resultado negativo, se decidió rediseñar la estrategia sintética.

CAPÍTULO II

5 CAPITULO II

5.1 SEGUNDA RUTA SINTÉTICA. SÍNTESIS DE TRI-O-ACETIL-D-ALAL

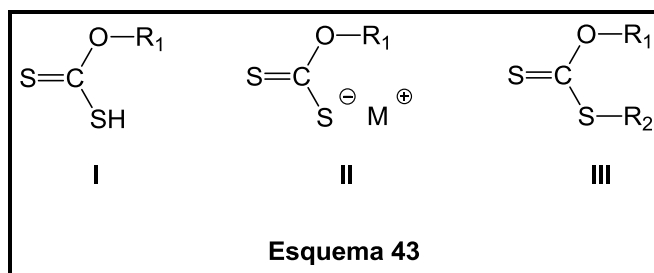
En virtud de la gran dificultad en alcanzar el objetivo proyectado, se diseñó una nueva estrategia sintética, a partir del alcohol alílico **2**. Por ello fue necesario encontrar un grupo funcional que pudiera actuar como un buen grupo saliente en C-2, para que en una etapa posterior se produzca la eliminación de dicho grupo, generando el glicial deseado.

5.1.1 XANTATOS

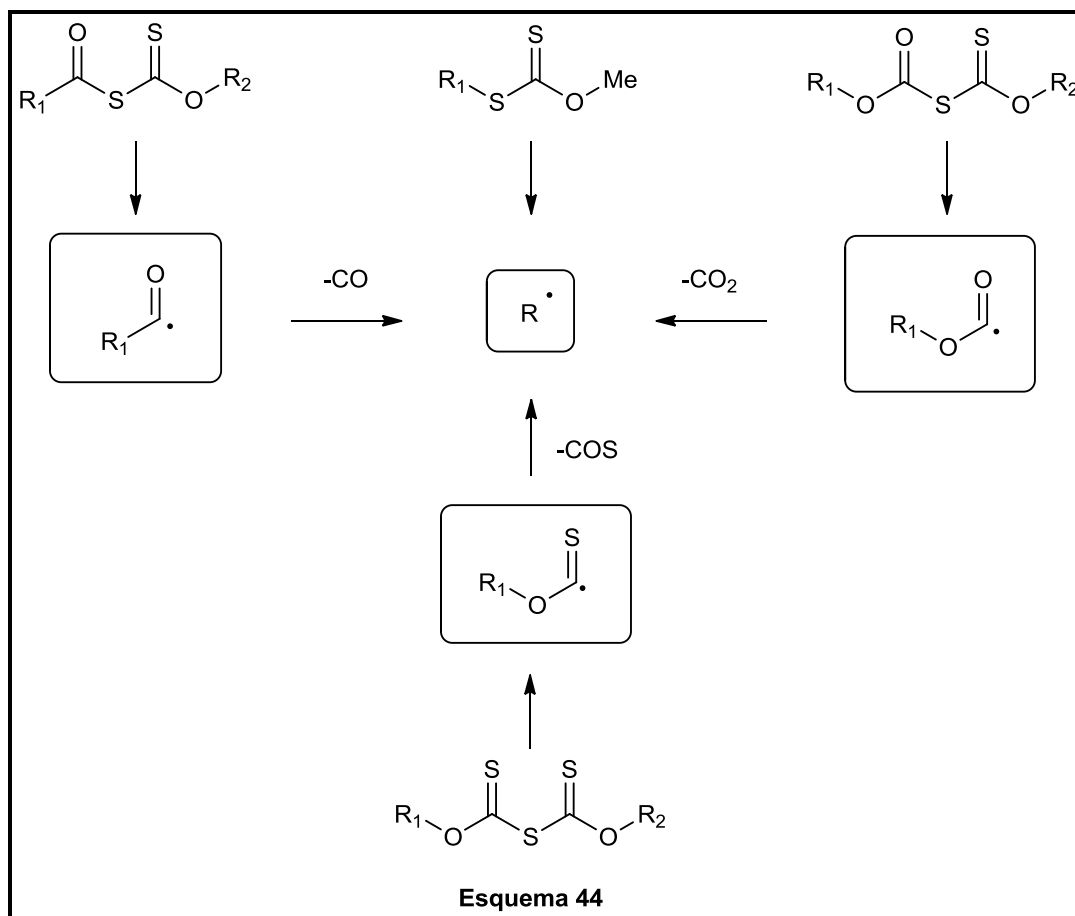
Los radicales libres ofrecen muchas de las características deseadas por los químicos orgánicos sintéticos en comparación con las reacciones organometálicas o iónicas. Generalmente las reacciones radicalarias se realizan en condiciones experimentales suaves y neutras; poseen menor sensibilidad al impedimento estérico, menor susceptibilidad a los efectos del disolvente, menor tendencia de reordenamientos o β -eliminación, y una selectividad que a menudo es complementaria a las reacciones iónicas u organometálicas. Además, las reacciones en las que intervienen los radicales permiten independizarse de las etapas de protección de grupos funcionales, es decir, en muchos casos se evita implementar reacciones de protección y desprotección, minimizando de esta forma el número de etapas en la ruta sintética.

En el vasto arsenal de reacciones sintéticas existentes que ocurren a través de condiciones radicalarias, la metodología basada en compuestos que poseen grupos xantatos ocupa un lugar destacado en síntesis orgánica. La denominación del nombre xantato que proviene del griego *xanthos* (amarillo), se ha atribuido a las sales y ésteres del ácido xántico, así como también de los *O*-ésteres del ácido ditiocarbónico. Las sales de xantato, se descubrieron en el año 1822 por Zeise,¹⁵³ y los estudios e investigaciones acerca de estos compuestos se han mantenido en gran parte inexplorada en comparación con otros grupos funcionales.

A excepción del ácido xántico **(I)**, el término xantato se refiere tanto a las sales **(II)** como al *O,S*-diéster **(III)** (Esquema 43).



Las aplicaciones industriales más relevantes de estos compuestos orgánicos de azufre son: principalmente en la producción de celofán y polímeros relacionados a partir de celulosa,¹⁵⁴ y en segundo lugar en la minería para la extracción de algunos minerales.¹⁵⁴ Por otra parte, los xantatos son además ampliamente utilizados en síntesis orgánica, en particular en métodos radicalarios, siendo intermediarios claves en diferentes transformaciones químicas (**Esquema 44**).

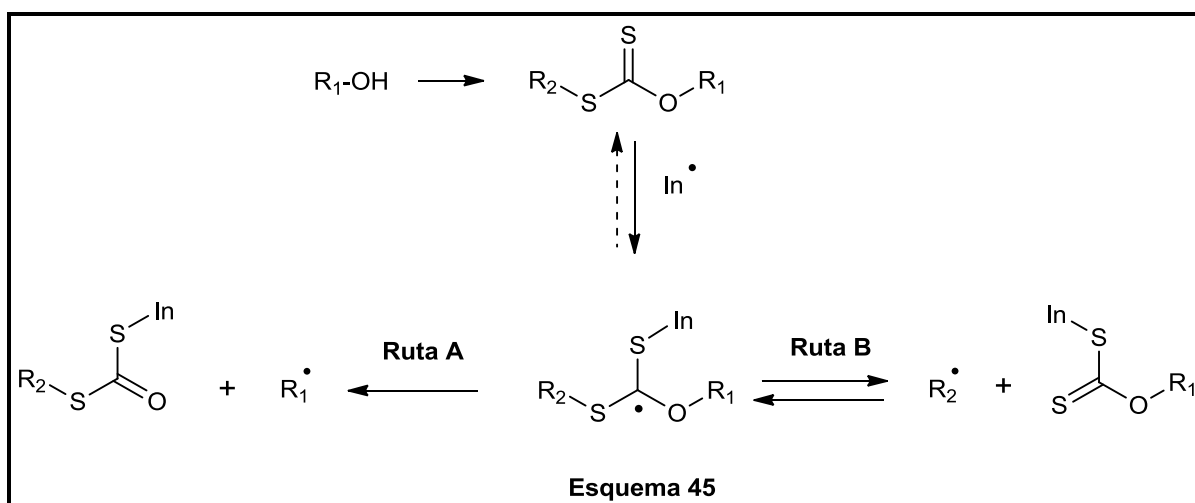


La química de los xantatos y derivados relacionados que contienen un grupo tiocarbonilo se comenzaron a utilizar durante el auge de la química sintética de radicales libres a principio de la década del 70', gracias al trabajo que realizaron Barton y McCombie.¹⁵⁵

La reacción de Barton-McCombie representa un hito importante en la aplicación de procesos radicalarios en síntesis de química orgánica: se han realizado importantes desoxigenaciones, sobre todo en los carbohidratos complejos, que están en gran medida, fuera del alcance de los métodos iónicos y organometálicos conocidos.

En términos generales, la ruptura homolítica del enlace C-O en el grupo xantato (**Esquema 45-Ruta A**) constituye una herramienta excepcionalmente potente para la producción de radicales a partir de alcoholes, y un gran número de los procesos de formación de enlaces C-C se pueden implementar utilizando este enfoque.

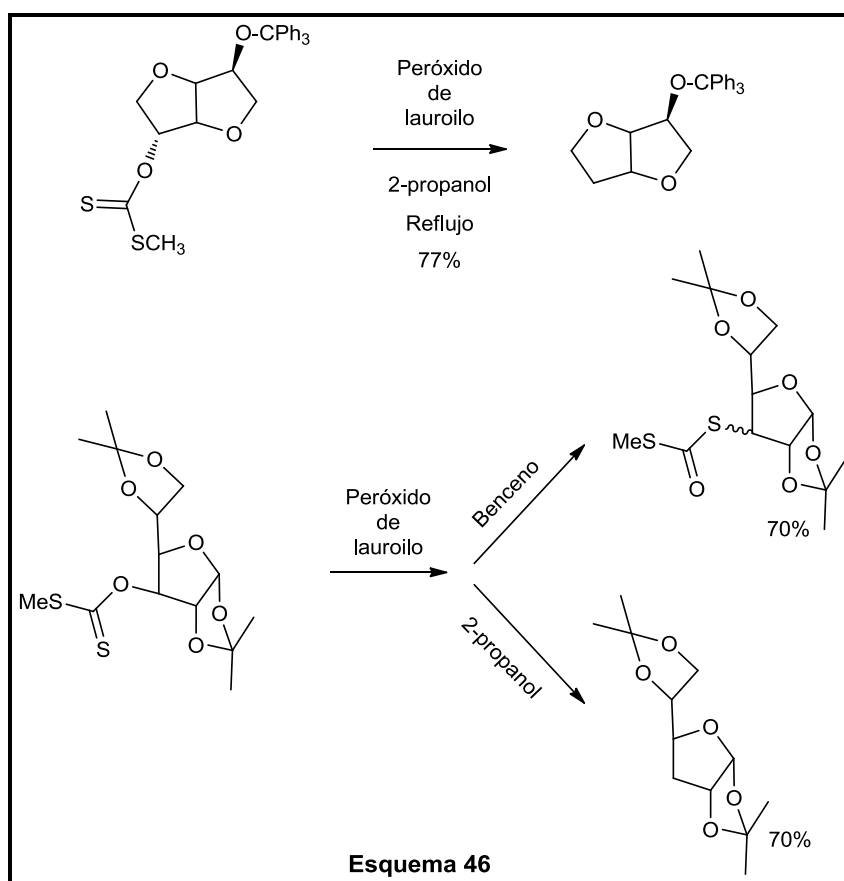
Un desarrollo más reciente se refiere a la generación y la captura de radicales libres por la ruptura reversible del enlace C-S (**Esquema 45-Ruta B**). Esta última ruta es un proceso versátil que también permite una amplia variedad de transformaciones sintéticamente útiles, sobre todo libre de estaño.



A diferencia de la eliminación Chugaev¹⁵⁶ bien conocida pero poco utilizada, la desoxigenación radical de Barton-McCombie ha tenido un impacto sumamente importante en síntesis orgánica, especialmente para la modificación de hidratos de carbono y como fuente conveniente de radicales a partir de alcoholes en general.¹⁵⁷

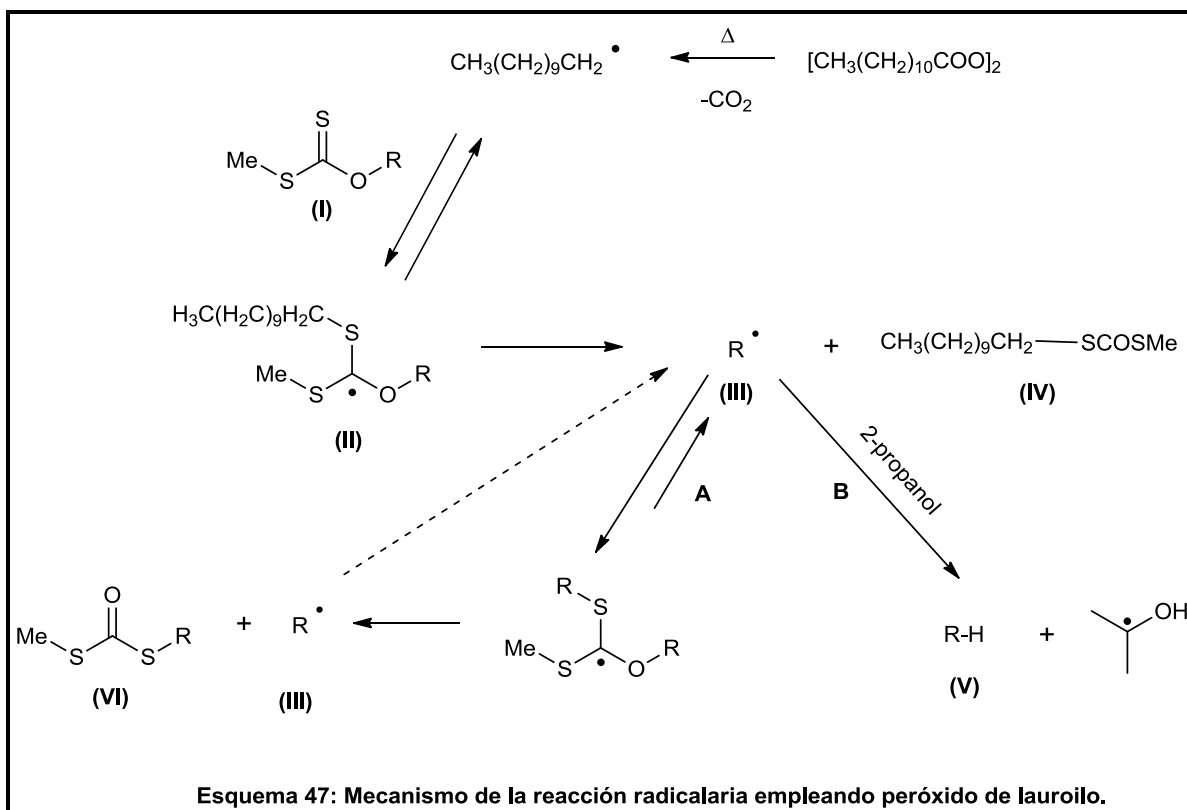
Por otra parte, en la literatura se han descritos diversos tipos de aplicaciones principalmente en el campo de los hidratos de carbono. Sin embargo, una limitación práctica del procedimiento original está en el uso de estannanos utilizados como agentes de transferencia del átomo de hidrógeno. El costo, la toxicidad y las dificultades encontradas frecuentemente en la separación de los residuos

de estaño representan serios inconvenientes en el trabajo a gran escala. Varios reactivos alternativos, en su mayoría sobre la base de silicio o fósforo, han sido propuestos para reemplazar al estaño, pero muchos de ellos son costosos y no todos presentan la eficiencia de los estannanos. Es por este motivo que la investigación actual se ha centrado en el desarrollo de nuevos reactivos que sean ambientalmente más amigables, más accesibles y menos costosos. Uno de ellos es el peróxido de lauroilo,¹⁵⁸ el cual es un eficiente generador de radicales libres y muy fácil de utilizar. Se destaca la versatilidad que posee este reactivo frente al uso de distintos solventes. En el caso de solventes próticos, como por ejemplo el 2-propanol, se observa la eliminación del grupo xantato, mientras que en solventes no próticos, tales como, benceno, tolueno, etc., hay una transformación del grupo xantato en un grupo ditiocarbonato (**Esquema 46**).



El mecanismo de esta reacción (**Esquema 47**) está basado en que los radicales undecilo generados durante la termólisis del peróxido de lauroilo, reaccionan rápidamente pero de forma reversible con el grupo tiocarbonilo del xantato (**I**) para dar el intermediario (**II**). Luego mediante la ruptura R-O se produce el radical R[•] (**III**) y lauril xantato (**IV**). El radical formado tiene dos alternativas: o bien se

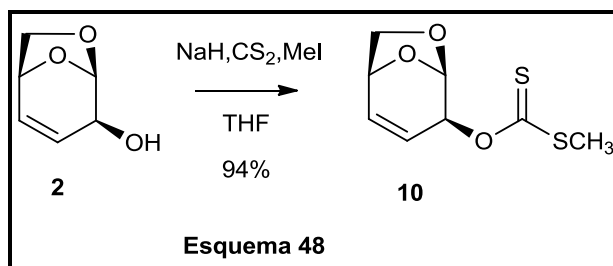
añade (reversiblemente) al tiocarbonilo de otra molécula del xantato de partida (**Ruta A**), o abstrae (irreversiblemente) el átomo de hidrógeno secundario a partir del disolvente 2-propanol obteniéndose el alcano desoxigenado (**V**) (**Ruta B**). En el caso que la reacción curse por la (**Ruta A**) se obtiene el ditiocarbonato (**VI**) y el radical R^\bullet (**III**), que se regenera en el proceso.



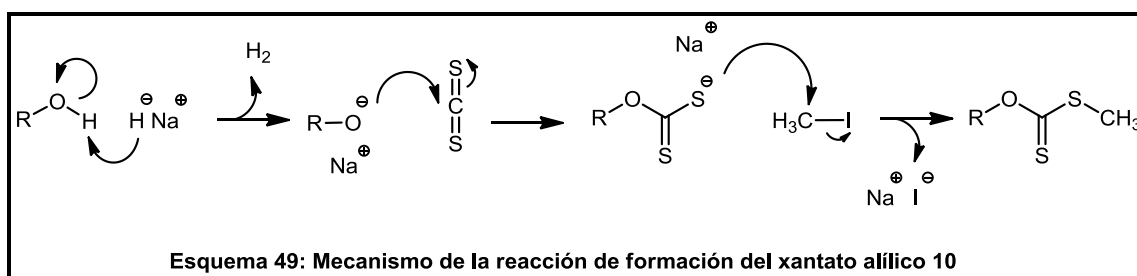
Todos estos hallazgos demuestran la sencillez de la formación de los xantatos como grupos funcionales, como así también, la versatilidad y la importancia que presentan estos compuestos.

5.1.2 SÍNTESIS DEL XANTATO ALÍLICO (10)

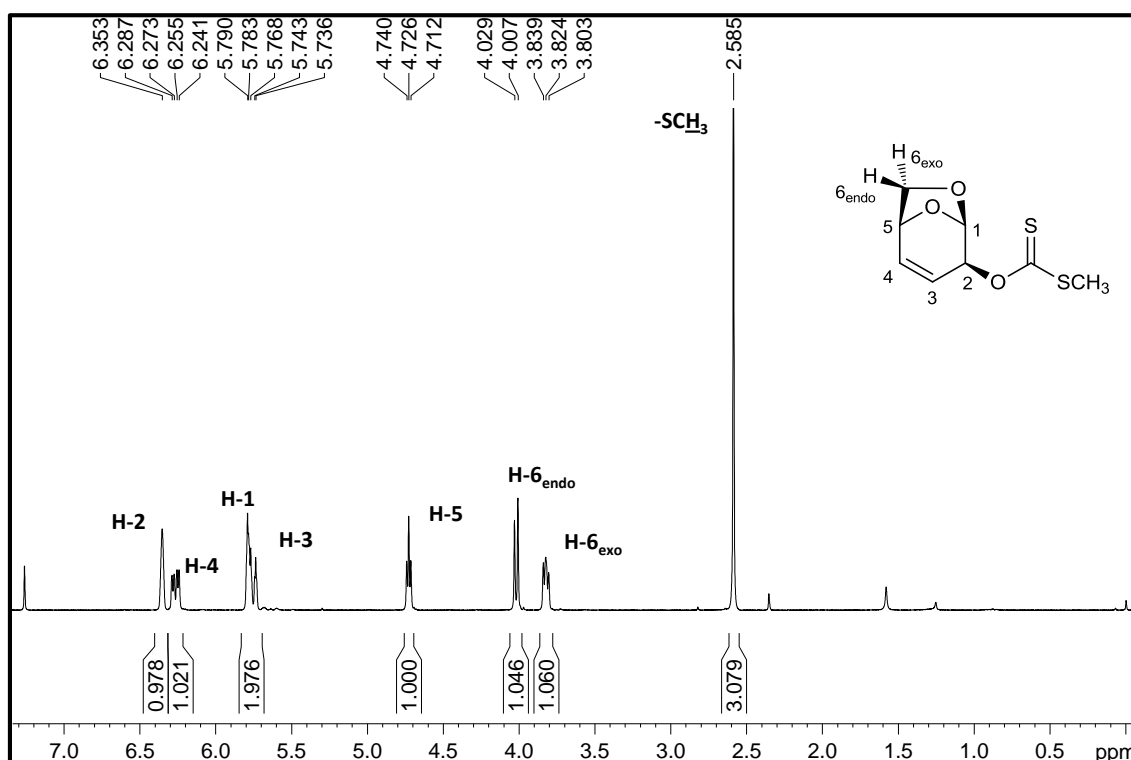
En base a las propiedades mencionadas anteriormente, y en la factibilidad de eliminación a través del uso de iniciadores de radicales libres, se decidió realizar la síntesis del metil xantato con el propósito de obtener un buen grupo saliente en el C-2 del anillo piranosido. Por medio de la literatura se encontró una metodología general para la formación de dicho grupo funcional a partir de alcoholes,¹⁵⁹ la cual consiste en utilizar como reactivos disulfuro de carbono, yodometano e hidruro de sodio, en THF anhidro. A partir del alcohol alílico **2**, se obtuvo el xantato alílico **10**, con un rendimiento del 94% preservando la estereoquímica del C-2 (**Esquema 48**).



El mecanismo de reacción propuesto para la formación del metil xantato alílico se basa en que el NaH sustrae el protón relativamente ácido del alcohol formando el alcóxido correspondiente. Éste último ataca al carbono electrofílico del CS₂ originando un intermediario aniónico que posteriormente reacciona con el CH₃I, generando el producto deseado (**Esquema 49**).



En el espectro de RMN de ¹H de **10** (**Figura 26**), la señal más sobresaliente es un singlete que integra para tres protones que presenta un desplazamiento químico a 2,58 ppm, el cual corresponde al grupo metilo unido al átomo de azufre.



En comparación con el espectro correspondiente al alcohol alílico **2**, la señal del H-2 se desplazó hacia campos más bajos, esto se explica por la unión de un grupo fuertemente atractor de electrones en el C-2 del anillo piranósido. Por otra parte también se observó la desaparición del singlete ancho correspondiente al protón del grupo hidroxilo existente en el material de partida.

En el espectro de RMN de ^{13}C (Figura 27) también se observó la señal correspondiente al grupo metilo del xantato, la cual aparece a 19,1 ppm. La otra señal distintiva es la correspondiente al tiocarbonilo que se observa a 216,0 ppm.

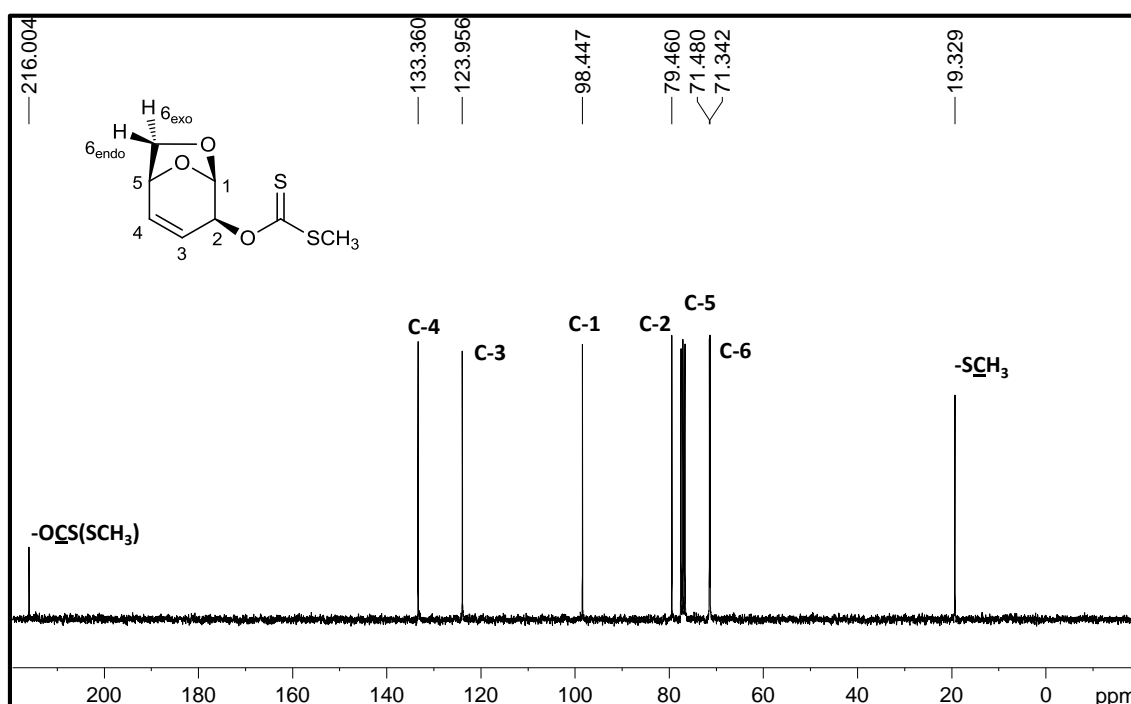


Figura 27

En el espectro de IR se observó una banda a 1653 cm^{-1} la cual corresponde al doble enlace carbono-carbono y también a una serie de bandas relativamente intensas alrededor de 1200 cm^{-1} de las cuales se puede atribuir al doble enlace carbono-azufre.

5.1.3 REORDENAMIENTO SIGMATRÓPICO

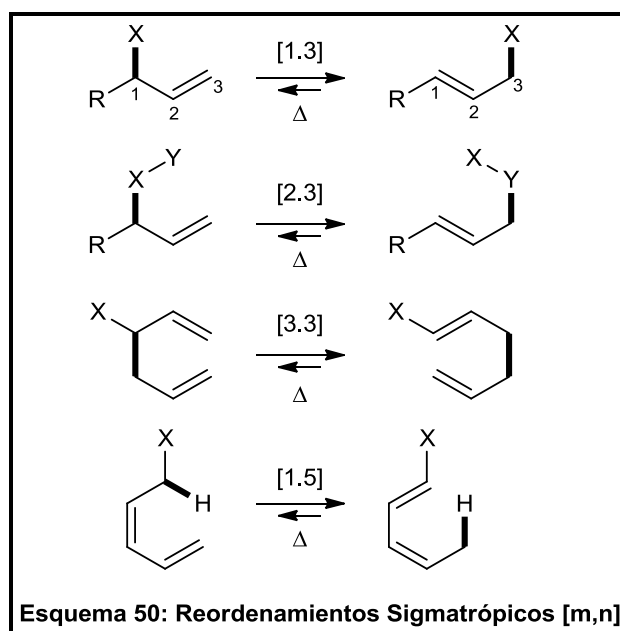
La mayoría de las reacciones orgánicas tienen lugar a través de mecanismos polares en los cuales un nucleófilo dona dos electrones a un electrófilo para formar un nuevo enlace; otras reacciones tienen lugar mediante mecanismos radicalarios, en el cual cada uno de los reactantes dona un electrón para formar un nuevo enlace.

Un tercer grupo de reacciones orgánicas son aquellas denominadas pericíclicas. Una reacción pericíclica ocurre por un proceso concertado a través de un estado de transición cíclico, en este proceso todos los cambios ocurridos en los enlaces proceden simultáneamente, en un solo paso y sin formación de un intermediario de reacción. Las reacciones pericíclicas se clasifican en: reacciones electrocíclicas, cicloadiciones y reordenamientos sigmatrópicos.

En base al excelente rendimiento que se obtuvo en la síntesis del xantato alílico **10**, en la literatura se hallaron diversos trabajos en los cuales se citan reordenamientos sigmatrópicos a partir de compuestos de similar estructura molecular que contienen un grupo xantato.

La etimología de la palabra sigmatrópico proviene del griego, y es el resultado de una composición de palabras: *sigma* (enlace carbono-carbono) y *tropos* (cambiar de posición, reordenamiento).

Los reordenamientos sigmatrópicos se basan en una migración concertada de un átomo o grupo desde una posición a otra a través de un sistema π conjugado. En este proceso simultáneo se produce la ruptura de un enlace σ del sustrato, los enlaces π se mueven y un nuevo enlace σ es formado en el producto. Las reacciones sigmatrópicas pueden clasificarse conforme a las posiciones en las que migra el grupo y la longitud de cadena a lo largo de la cual se produce la migración.

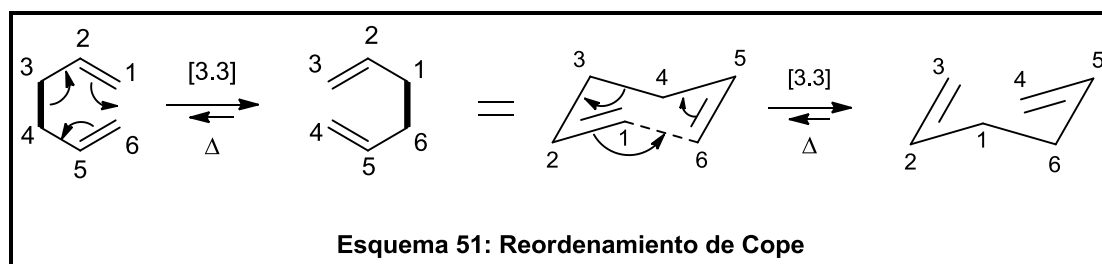


El orden [m,n] del reordenamiento especifica el número de átomos del fragmento que migra y el número de átomos en el sistema π a través del cual migra, es decir, indica la posición del grupo o átomo que migra, antes y después de la reacción (**Esquema 50**).

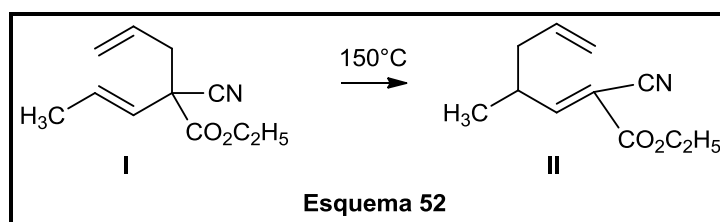
Los reordenamientos sigmatrópicos [3,3] son reacciones muy útiles y valiosas, de ellos los más utilizados y conocidos son:

- Reordenamiento de Cope.
- Reordenamiento de Claisen.

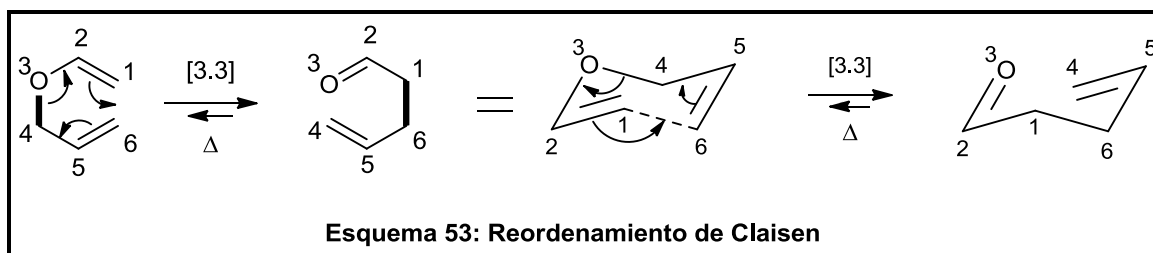
El *Reordenamiento de Cope* corresponde a un reordenamiento sigmatrópico [3,3] de 1,5-hexadienos (Esquema 51).



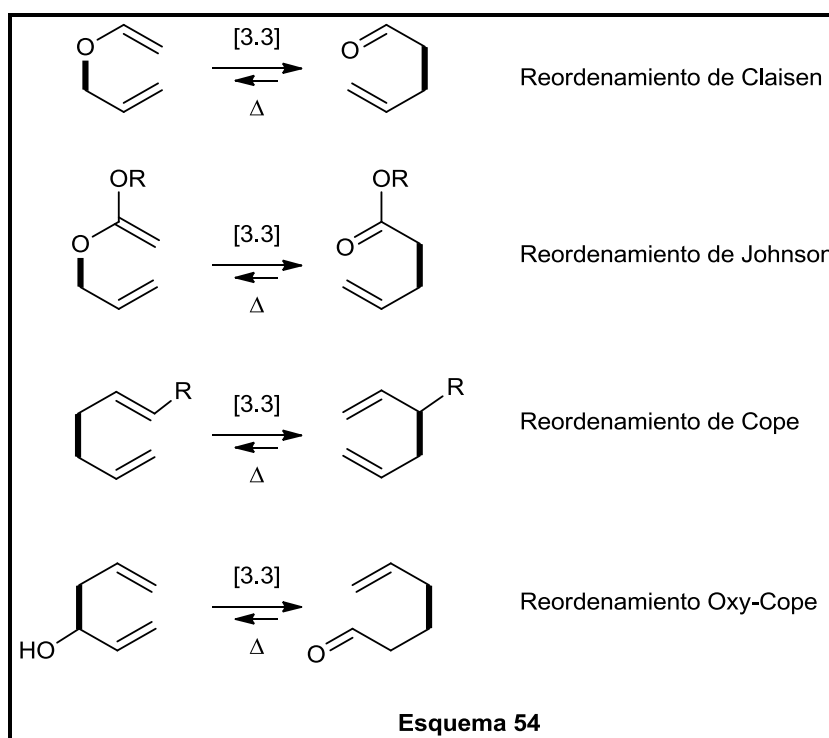
Los reordenamientos de Cope son reacciones reversibles, y como no hay cambio en el número o en los tipos de enlaces, en una primera aproximación la energía total de enlaces no cambia. La reacción se produce bajo control termodinámico y establece el equilibrio entre los dos 1,5-dienos. La posición del equilibrio final se rige por la estabilidad relativa del material de partida y producto. En el **Esquema 52** se muestra un ejemplo de la conversión del compuesto I a II, el equilibrio se controla por la conjugación con el carbonilo y el grupo ciano en el producto.



Hay una gran diversidad y aplicaciones de las reacciones de reordenamientos sigmatrópicos [3,3], porque existen otros sistemas que pueden incorporar uno o más heteroátomos en lugar de carbono en un sistema 1,5-hexadieno, como es el caso del *Reordenamiento de Claisen*. Este reordenamiento es el más útil y ampliamente estudiado de este tipo de reacciones, en el que un átomo de oxígeno está presente en la posición 3.¹⁶⁰ El ejemplo más simple de un reordenamiento de Claisen es la conversión térmica de alil éter de vinilo a 4-pentenal (**Esquema 53**).



Desde el punto de vista cinético puede observarse que el mecanismo de reacción en términos generales cursa mediante una conformación de silla, permitiendo que sea posible predecir el curso estereoquímica de las reacciones.¹⁶¹ Dependiendo de los sustratos, existen una serie de modificaciones, que han encontrado un gran número de aplicaciones en las síntesis a escala de laboratorio.¹⁶² Los más importantes se representan en el **Esquema 54**:



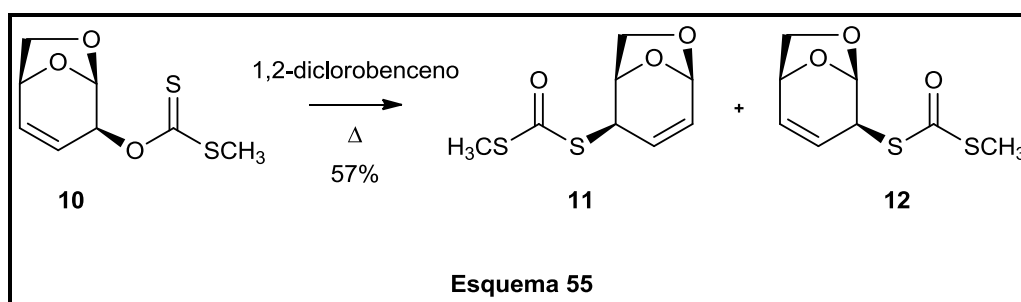
5.1.4 SÍNTESIS DE LOS COMPUESTOS REORDENADOS (11 Y 12)

Se ha visto que existen también reordenamientos sigmatrópicos [3,3] que ocurren en compuestos que poseen tiono-ésteres alílicos; si bien poseen un gran potencial de aplicación y versatilidad en síntesis, existe un número limitado de ejemplos en la bibliografía.¹⁶³

El reordenamiento sigmatrópico de los xantatos alílicos tiene como objetivo obtener ditiocarbonatos como productos finales.^{164,165,166} Por este motivo se consideró interesante explorar la aplicación de esta metodología al xantato alílico **10** como precursor de tioazúcares.

En la literatura se ha encontrado que estas reacciones de reordenamientos sigmatrópicos son inducidas térmicamente,^{167,168} y es por esta razón que el reordenamiento se realizó sometiendo al compuesto **10** en 1,2-diclorobenceno como solvente con calentamiento a reflujo (180°C). Luego de 24 hs de reacción se distinguieron dos productos diferentes por placa CCD con la consecuente desaparición de material de partida.

Mediante purificación por cromatografía en columna se aislaron dos productos, el posterior análisis de RMN de ¹H y ¹³C, permitió establecer que ambos productos correspondían a dos estructuras isoméricas **11** y **12** que se obtuvieron con un rendimiento total del 57% y una relación 58:42 respectivamente (**Esquema 55**). En ambos compuestos se puede observar el reordenamiento del grupo xantato a ditiocarbonato.



5.1.4.1 COMPUESTO (11) – REORDENAMIENTO SIGMATRÓPICO [3.3]

Los estudios de RMN unidimensionales y bidimensionales de ¹H y ¹³C permitieron elucidar la estructura de **11**, confirmando que la reacción se produce por un reordenamiento sigmatrópico [3,3].

En el espectro de RMN ¹H (**Figura 28**) puede observarse que los protones H-2 (5,95 ppm) y H-3 (5,58 ppm) corresponden a protones vinílicos. En el protón H-4 (4,90 ppm) puede verse un efecto de apantallamiento respecto al material de partida (6,27 ppm), debido a que dejó de ser un protón vinílico. En el experimento bidimensional COSY (H-H) fue posible observar acoplamiento tipo *W* (⁴*J*) con los protones del puente 1,6-anhidro, particularmente con el protón H-6_{exo}. Del mismo modo, la señal del H-5 aparece como un multiplete, caso contrario a lo que sucede con el xantato alílico **10**, que presentaba una multiplicidad de doble doblete. Además, se observó un solapamiento de las

señales de los protones H-6_{endo} y H-6_{exo}, probablemente por causa de la presencia del grupo ditiocarbonato unido en el C-4.

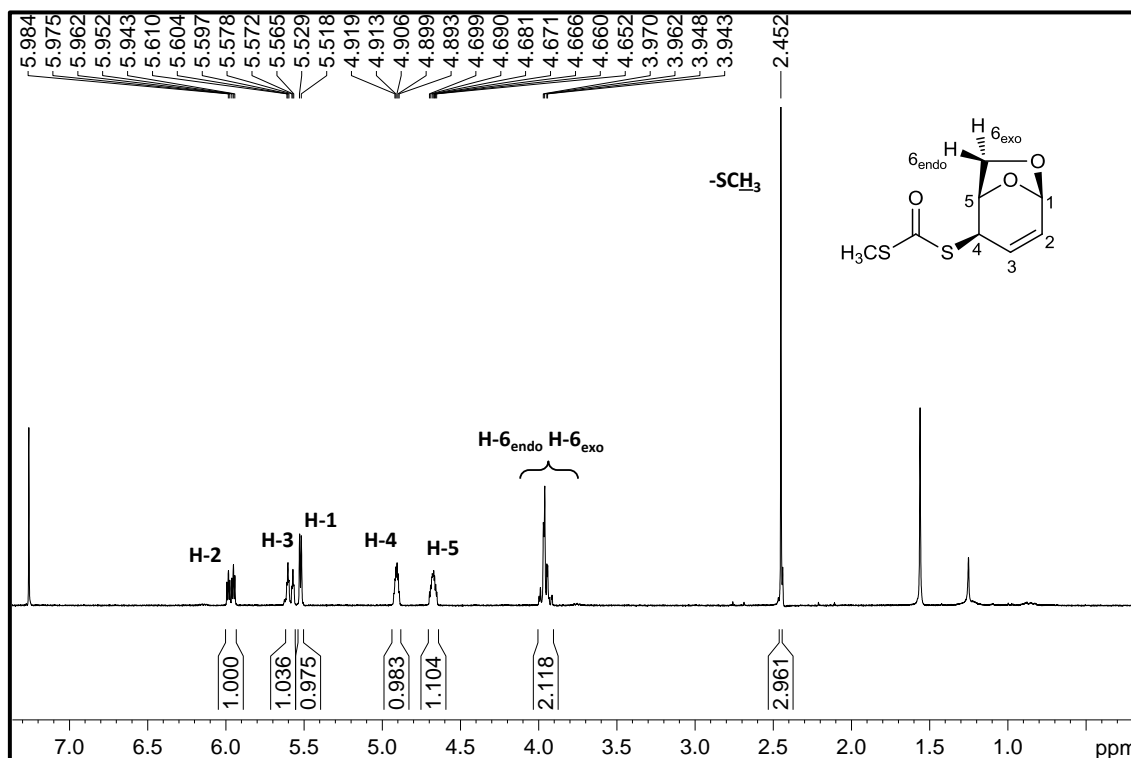


Figura 28

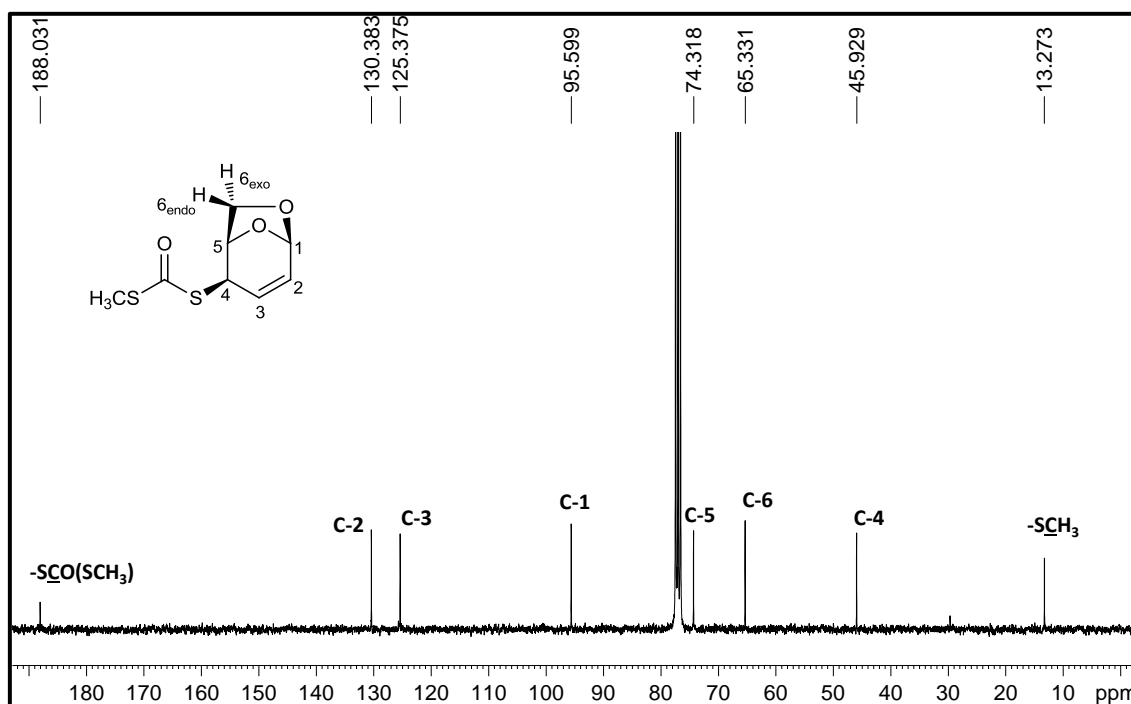
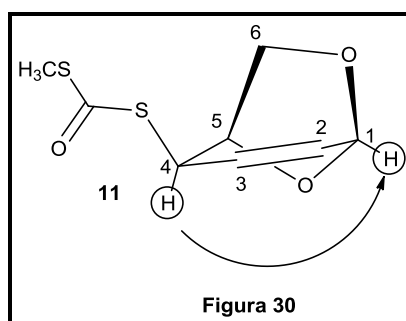


Figura 29

En cambio, en el espectro de RMN de ¹³C (Figura 29) hay un cambio significativo en los desplazamientos químicos de los carbonos C-2 y C-4. Se puede observar claramente que el C-2 sufre

un desapantallamiento en comparación con el material de partida, mientras que en el C-4 hay un efecto contrario. En el caso del C-2 el efecto ocurre porque dicho carbono ahora posee una hibridación sp^2 indicando el reordenamiento del doble enlace, y en el carbono C-4 el desplazamiento a campos altos se produce por pasar a ser un carbono sp^3 .

Para poder conocer la configuración del centro estereogénico C-4 del producto reordenado, se ha recurrido a experimentos ENO. El análisis de los resultados de los experimentos, han mostrado que, cuando se irradia el protón H-4 hay un incremento en la señal del protón H-1, demostrando de esta manera, que el grupo ditiocarbonato se encuentra en la cara β del anillo piranósido (**Figura 30**).



En base a este resultado, mediante el análisis conformacional de la molécula y en concordancia con el soporte teórico y experimental encontrado en bibliografía,¹⁶⁹ fue factible proponer que el reordenamiento observado ocurre suprafacialmente, confirmando que la formación del ditiocarbonato sucede a través de un reordenamiento sigmatrópico [3,3].

En la literatura se han encontrado estudios experimentales y computacionales realizados por el grupo de Hisano¹⁷⁰ acerca del mecanismo de reacción de los reordenamientos sigmatrópicos [3,3] de xantatos. Para llevar a cabo estos estudios y para poder realizar los cálculos computacionales el grupo de Hisano ha escogido un compuesto sencillo como el *O*-alil-*S*-metil xantato (**A**).

El valor de la mínima energía calculado del material de partida **A** y la mínima energía del producto de reacción **C** del reordenamiento sigmatrópico [3,3] *S*-alil-*S*-metil ditiocarbonato también fue determinado, y se encuentran representadas en la **Figura 31**.

Los valores de energía calculados muestran que el producto de reacción **C** es 12 kcal/mol más estable que el material de partida **A**, indicando que la reacción es exotérmica. Para obtener mayor información acerca de la naturaleza del estado de transición, se han calculado diferentes estados de

transición cíclicos a través de la longitud del enlace de formación $C=S\cdots CH_2=$.

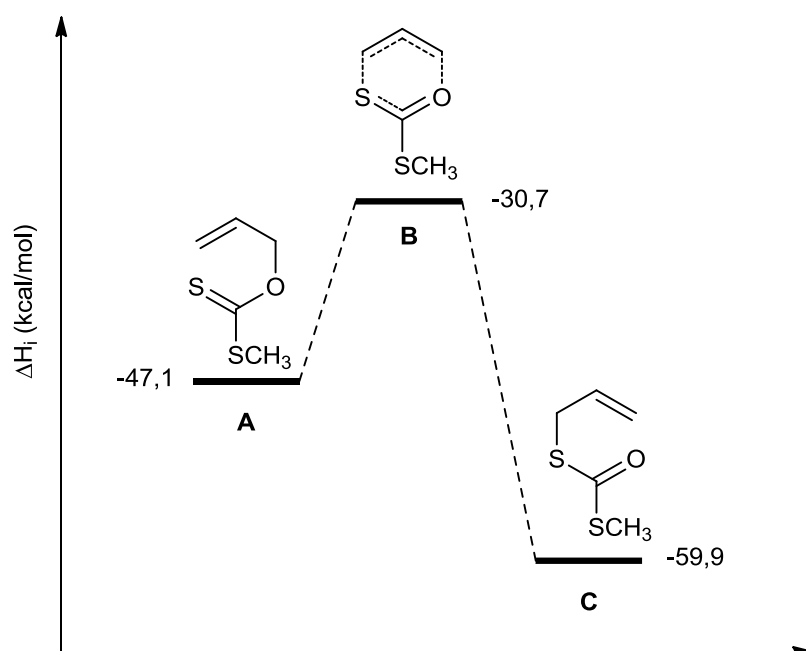


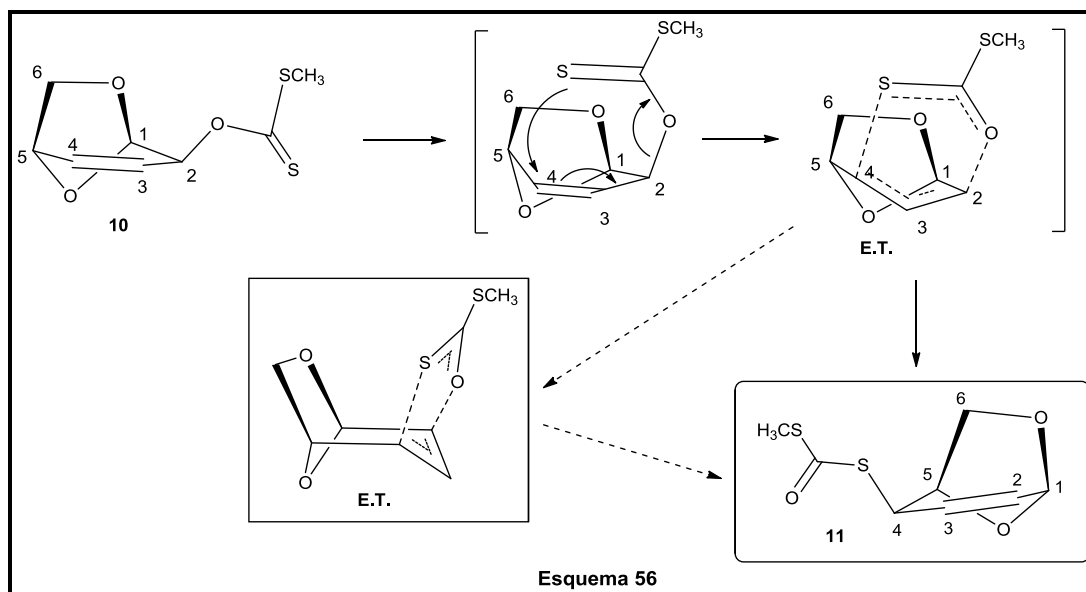
Figura 31

Se pudo observar que a medida que el calor de formación aumentaba conforme avanzaba la reacción hasta un máximo de -30,7 kcal/mol, la distancia del enlace de formación $C=S\cdots CH_2=$ disminuía de 2,0 Å (compuesto **A**) a 1,77 Å. En este punto la estructura de transición **B** espontáneamente se relajaba y se transformaba en *S*-alil-*S*-metil ditiocarbonato **C**. Concomitantemente, los electrones π y los electrones σ se reorganizaban como así también había cambios en las distancias y ángulos de los enlaces, resultando en una deslocalización electrónica en todo el sistema de reacción con un calor de formación de -59,9 kcal/mol.

Además, la estructura de transición optimizada en las condiciones de reacción planteadas posee una conformación de media-silla. Esta conformación mostró un carácter de doble enlace en las uniones $S=C-O-$ y $=CH-CH_2$ y un calor de formación de -30,7 kcal/mol, es decir, 16,4 kcal/mol menos estable que el material de partida.

Si bien, el precedente análisis se aplica para una molécula sencilla del *O*-alil-*S*-metil xantato (**A**), los estudios acerca del estado de transición, realizados por el grupo de Hisano es una base sólida para explicar el comportamiento del reordenamiento sigmatrópico que ocurre con el xantato alílico **10**. Utilizando modelos moleculares fue posible visualizar claramente que la única manera de efectuar

el reordenamiento sigmatrópico [3.3] es a través de un estado de transición de media-silla como puede apreciarse en el Esquema 56.



5.1.4.2 COMPUESTO (12) – MECANISMO S_Ni

Por otra parte, tal como se había mencionado anteriormente, se observó por medio de los estudios espectroscópicos de RMN, la presencia de otro producto de reordenamiento **12**.

En el espectro de RMN de ^1H (Figura 32) del producto reordenado **12** no hubo demasiados cambios respecto al espectro del xantato alílico **10**.

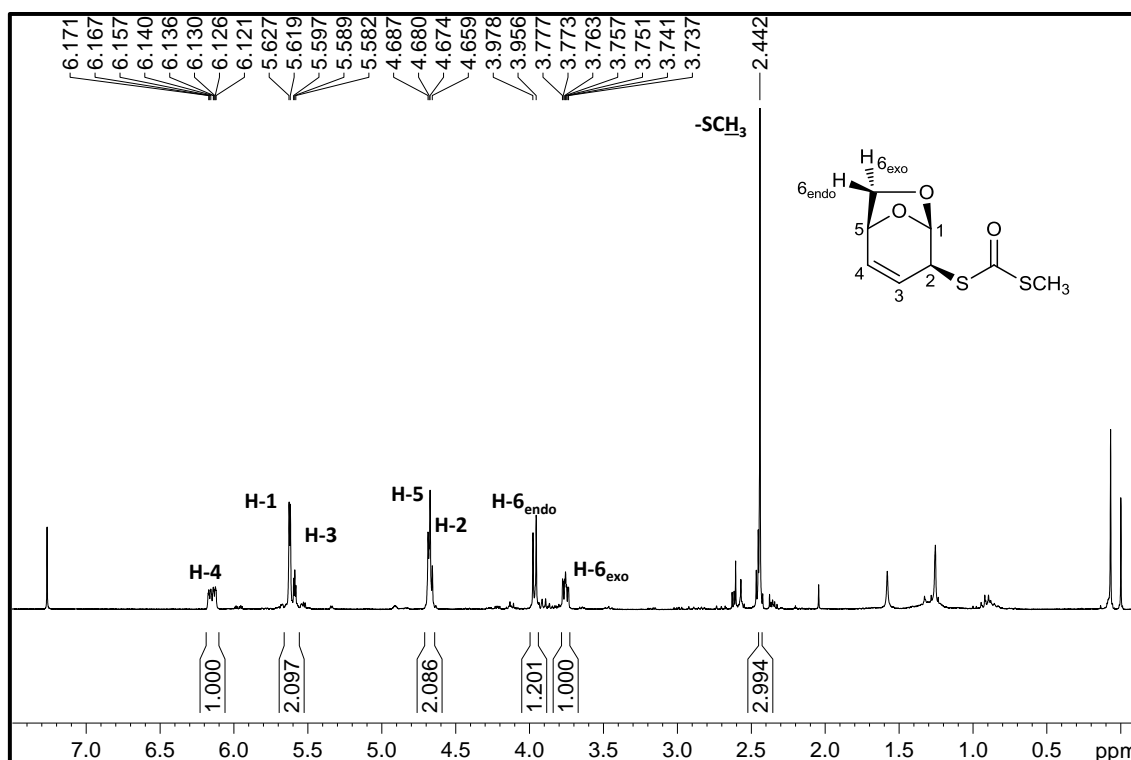


Figura 32

Sin embargo, pudo observarse un desplazamiento hacia campos más altos en la señal correspondiente al H-2 del producto **12**. Esto no es sorprendente ya que el cambio de heteroátomo de un átomo de azufre por un átomo de oxígeno en el C-2 produce un apantallamiento en dicho protón y genera el corrimiento de la señal de un valor de 6,35 ppm del xantato alílico hacia un valor de 4,65 ppm en el producto reordenado. En este caso, la señal del H-2 no puede visualizarse como singlete tal como podía verse en el material de partida, debido a que el H-5 y H-2 aparecen prácticamente en el mismo valor de desplazamiento químico enmascarándose ambas señales.

De la misma manera, en el espectro de RMN de ^{13}C (**Figura 33**), también puede observarse un apantallamiento de la señal de C-2 y un corrimiento de un valor de 79,5 ppm referente al material de partida hacia un valor de 47,9 ppm correspondiente al producto **12**. A diferencia de los grupos xantatos que poseen una señal del tiocarbonilo C=S con valor promedio de 215 ppm, puede observarse que el desplazamiento químico de la señal perteneciente al carbono sp^2 del ditiocarbonato C=O, tiene un valor de 189,4 ppm, producto de un efecto de apantallamiento sobre dicho carbono. Asimismo, el valor de la señal del metilo perteneciente al $-\text{SCH}_3$ también sufre el apantallamiento, en el cual el metilo del ditiocarbonato resuena con un valor de 13,2 ppm, mientras que la señal del metilo del grupo xantato original resuena en un valor promedio de 19,3 ppm.

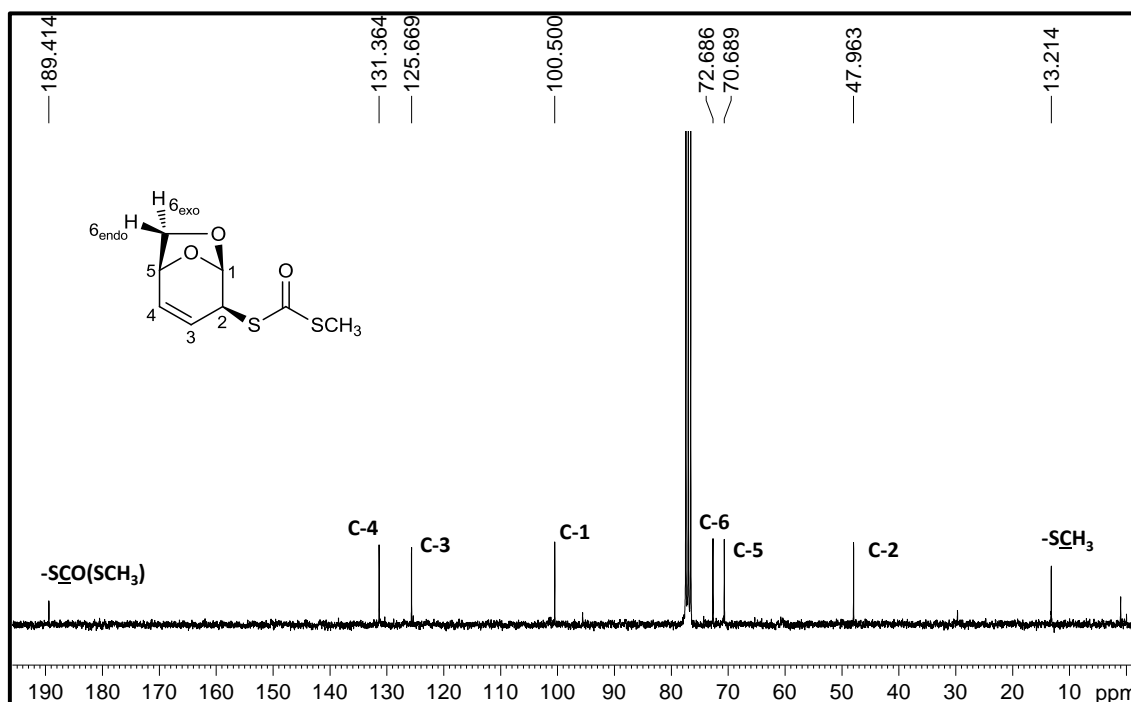


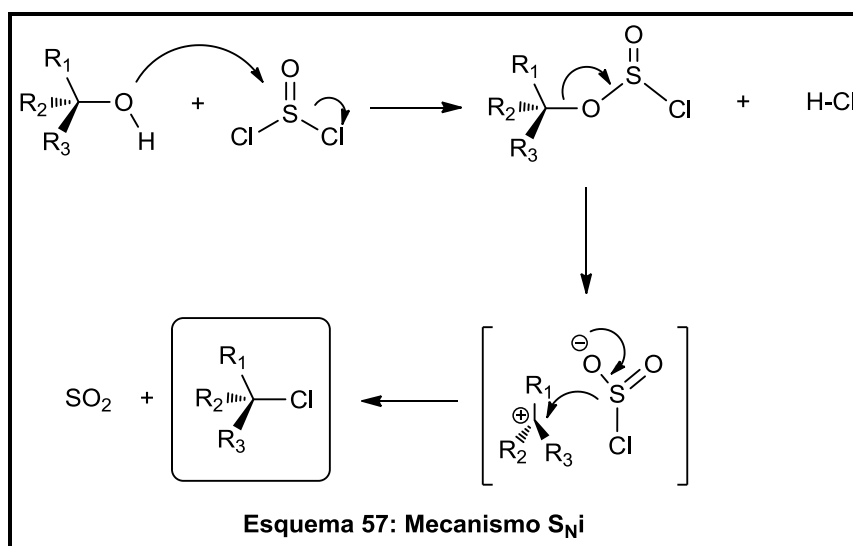
Figura 33

Esta clase de formación térmica de ditiocarbonatos se han reportado en la literatura.¹⁶⁷ Una posible explicación de cómo es el mecanismo de reacción del producto **12** se fundamenta en que la reacción cursa a través de una sustitución nucleofílica interna (S_{Ni}). Esto significa que la reacción de formación del ditiocarbonato **12**, sucede por medio de un estado de transición cíclico de 4 miembros.

Esta categorización de sustitución nucleofílica interna se implementó para designar a las reacciones nucleofílicas que ocurren con retención de la configuración.

Una reacción orgánica característica que representa esta clase de sustitución es la halogenación de alcoholes, en este caso en particular, es la sustitución de cloro utilizando cloruro de tionilo. El cloruro de tionilo primeramente reacciona con el alcohol para formar cloro sulfito de alquilo con la formación de un par iónico como intermediario. En la segunda etapa hay una pérdida concertada de una molécula de dióxido de azufre y su reemplazo con un anión cloruro, quien estaba unido al grupo sulfito (**Esquema 57**).

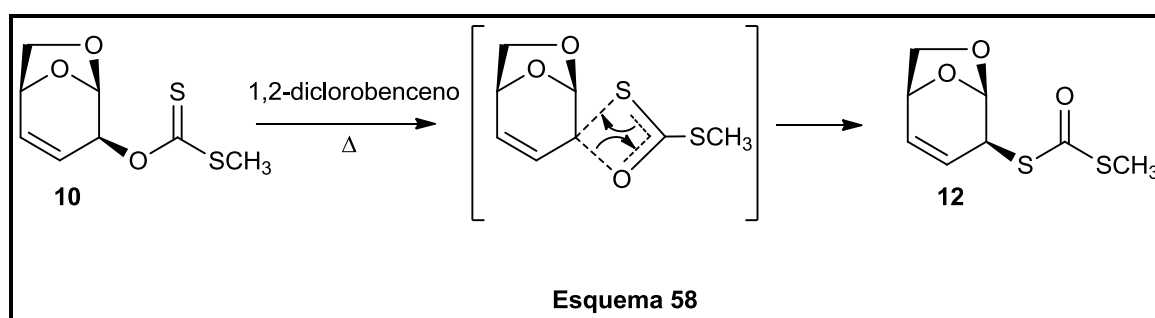
La diferencia entre S_{N1} y S_{Ni} es que el par iónico no se disocia completamente, y por esta razón no hay formación de carbocatión, el cual podría dar lugar a una racemización. Además, la principal característica de esta metodología es la retención de la configuración.



Se han realizado diferentes y diversos experimentos y estudios de RMN de ^1H y ENO para poder determinar la estereoquímica del ditiocarbonato **12**. Desafortunadamente no fue posible determinar la configuración del centro estereogénico del carbono C-2, debido a que las señales que

son necesarias para observar si existe ENO, se encuentran superpuestas impidiendo analizar los resultados de los experimentos.

Sin embargo, teniendo en cuenta el mecanismo propuesto en la literatura¹⁶⁷ para una reacción S_Ni , es dable suponer que esta clase de reordenamiento transcurre por un estado de transición concertado y cíclico de 4 miembros (**Esquema 58**). Esto permitiría suponer que la configuración de C-2 no cambia.



A raíz de estos resultados nos propusimos optimizar el rendimiento y la regioselectividad, para ello se optó por utilizar distintas condiciones de reacción:

- Radiación de Microondas.
- Ultrasonido.
- Distintos solventes.
- Catalizadores organometálicos.
- Ácidos de Lewis.

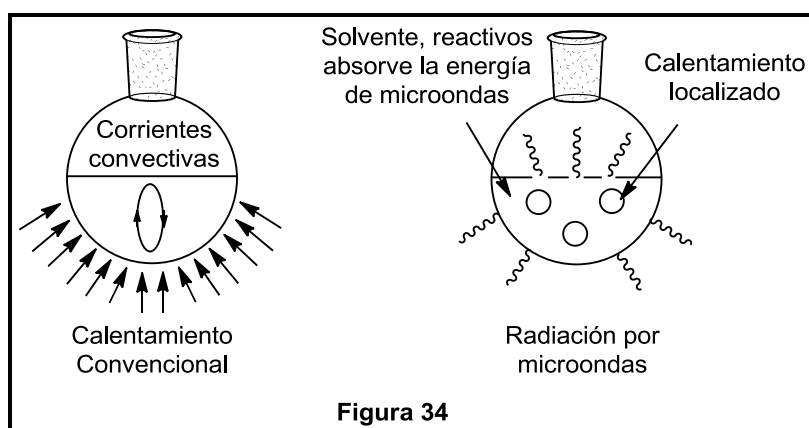
5.1.5 REACCIONES ASISTIDAS POR FUENTES ALTERNATIVAS DE ENERGÍA

5.1.5.1 MICROONDAS

La síntesis química asistida por microondas es una poderosa herramienta que, aplicada a un amplio rango de reacciones químicas, ha permitido llevar a cabo importantes contribuciones tales como: disminuir tiempos de reacción, ahorrar energía, obtener altos rendimientos, evitar la obtención de productos colaterales y reducir procesos de purificación. La radiación por microondas es una forma de energía electromagnética situada en el rango de frecuencias (300 - 300.000 MHz) correspondiente a una longitud de onda (1m - 1mm).

Estas propiedades de la química asistida con microondas han impulsado a muchos grupos de investigación a aplicar esta técnica de calentamiento dieléctrico en la optimización de procesos sintéticos cotidianos y en la preparación de nuevos compuestos.¹⁷¹ De la misma forma, reacciones orgánicas tales como los acoplamientos de Suzuki,¹⁷² los reordenamientos de Claisen,¹⁷³ las reacciones tipo Mitsunobu,¹⁷⁴ las adiciones de Michael¹⁷⁵ y muchas otras¹⁷⁶ han sido logradas con éxito gracias al uso de microondas.

En un proceso de calentamiento convencional, por ejemplo empleando un baño de aceite, el calentamiento es dirigido hacia la sustancia pasando primeramente a través de las paredes del recipiente para finalmente llegar al disolvente y los reactivos. En el caso de la radiación de microondas el acoplamiento con las moléculas se lleva a cabo directamente en el interior del medio, que puede ser un alimento, una disolución acuosa, o por extensión un determinado medio de reacción (**Figura 34**).



Dado que el proceso no es dependiente de la conductividad térmica del material que constituye el recipiente, el resultado es un supercalentamiento localizado de forma instantánea.

Consecuentemente, el fenómeno que permite que la velocidad de una reacción química pueda incrementarse notablemente bajo irradiación de microondas se basa en una rápida y eficiente transferencia de energía a los compuestos químicos que participan de un proceso determinado, mediante un mecanismo conocido como “calentamiento dieléctrico”. Este proceso depende de la habilidad de un material específico (reactivo o solvente) para absorber energía de microondas y convertirla en calor. Como toda onda electromagnética, las microondas poseen un campo eléctrico

y magnético oscilante, siendo la componente eléctrica de estas ondas la responsable del efecto de calentamiento mediante dos procesos, conocidos como polarización dipolar y conductividad iónica. Si un grupo de moléculas polares (**Figura 35a**) se colocan en un campo eléctrico constante sus dipolos se alinearán como se muestra en la **Figura 35b**. Por ello, cuando dichas especies son irradiadas con ondas electromagnéticas sus dipolos moleculares tenderán a realinearse continuamente con el campo externo fluctuante, generando calor a través de la fricción molecular (**Figura 35c**).

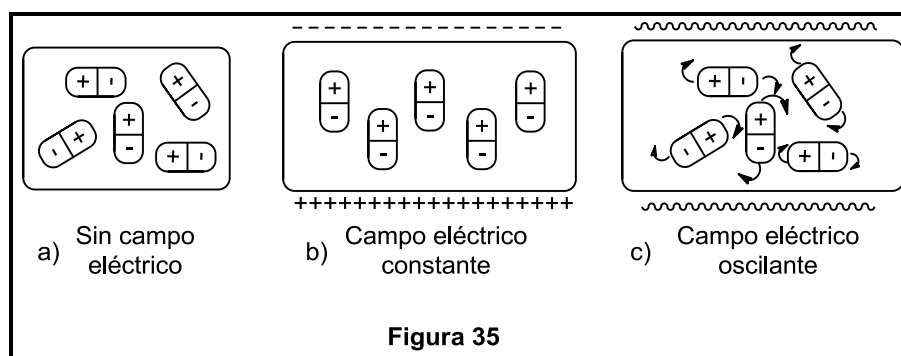


Figura 35

Si la frecuencia de la radiación electromagnética aplicada es muy elevada, los dipolos moleculares no tendrán el tiempo suficiente para alinearse con el campo eléctrico oscilante. Por el contrario, si la frecuencia es demasiado baja, los dipolos se reorientarán demasiado rápido, por lo que ninguno de los dos casos anteriormente mencionados generarán un calentamiento del sistema.

La radiación de microondas no afecta a la energía de activación, pero proporciona la suficiente energía (casi de forma instantánea) para superar esta barrera y completar la reacción más rápidamente y con un mayor rendimiento respecto a los métodos de calentamiento convencionales.

Además, la radiación de microondas no influye en la orientación de las colisiones, ni en la energía de activación. Sin embargo, la energía de las microondas afecta a los parámetros de temperatura representada en la *Ecuación de Arrhenius*:

$$K = Ae^{\frac{-Ea}{RT}}$$

Esto significa que un incremento de la temperatura (debido al alto calentamiento instantáneo de las sustancias) causa un movimiento molecular más rápido, causando un mayor número de colisiones.

5.1.5.2 SONOQUÍMICA

El ultrasonido provee una excelente forma de energía para la modificación de las reacciones químicas, de manera diferente a las normalmente usadas (temperatura y luz). Esta nueva herramienta se denomina sonoquímica. Los sonidos son vibraciones que se propagan a través del aire, agua o sólidos. La audición en los seres humanos, ocurre siempre que una vibración tenga una frecuencia comprendida entre 15 y 20 KHz. Cuando las vibraciones superan estos márgenes se habla de ultrasonido y no son perceptibles por el ser humano. Las frecuencias superiores a los 18 KHz son generalmente consideradas como ultrasónicas.

El origen del efecto químico del ultrasonido en los líquidos (efecto sonoquímico) es el fenómeno de *cavitación acústica*. El sonido se transporta a través de un líquido como una onda, con ciclos alternados de compresión y expansión. Si la onda de expansión es lo suficientemente poderosa, pueden generarse presiones negativas que arrojan como resultado que las moléculas empiecen a separarse formando “microburbujas” o cavidades (latín *cavus* = cavidad). Las cavidades crecen acompañando los ciclos dependiendo de la intensidad del sonido.

Durante los ciclos de expansión, la presión negativa que se ejerce sobre las burbujas hace que en ellas se acumulen pequeñas cantidades de gases disueltos y vapor del solvente, y durante los ciclos de compresión, los diámetros de estas burbujas disminuyen (**Figura 36**).

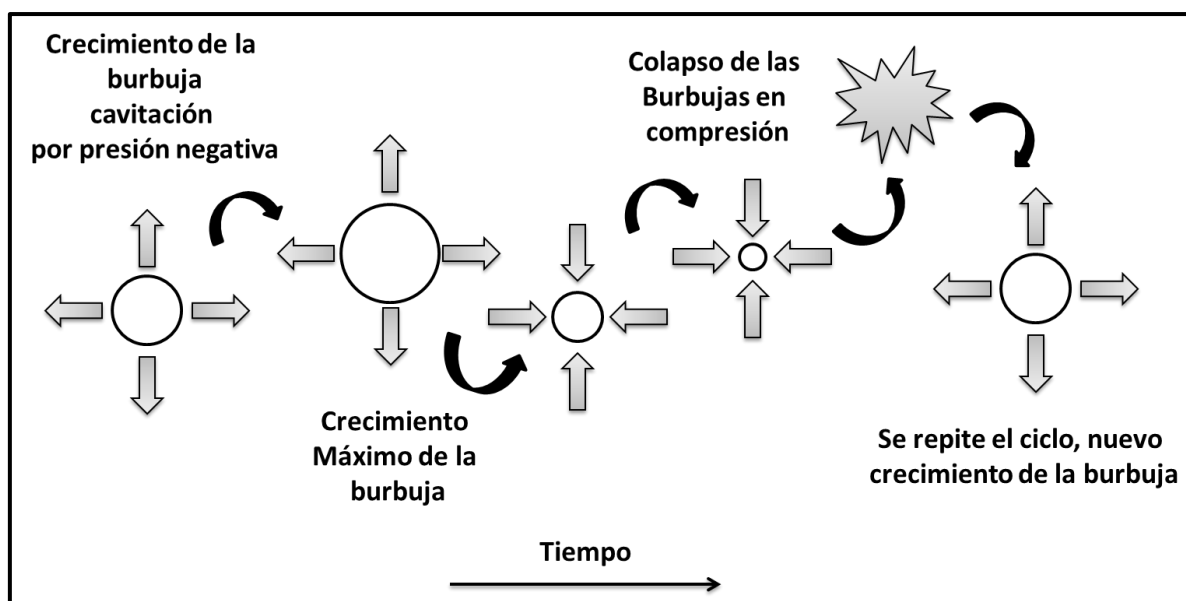


Figura 36

Es por esto que las burbujas van aumentando su tamaño gradualmente durante los ciclos hasta llegar a un “tamaño crítico”, posteriormente las mismas colapsan violentamente, generando gran cantidad de energía. Este colapso establece un ambiente inusual para las reacciones químicas. Los gases y vapores del interior de la cavidad son tan comprimidos que generan un intenso calor y crean regiones llamadas “hot spots” (puntos calientes), con presiones de 500 atm y temperaturas de hasta 5000°C. Si bien la temperatura de estos puntos es extraordinariamente alta, la región en sí es tan pequeña que el calor se disipa rápidamente.

Las primeras reacciones químicas en el líquido se dan a causa de estas extremas condiciones: las altas temperaturas y presiones generadas, proveen la energía de activación requerida para la fragmentación de las moléculas (rotura de enlaces) generando especies más pequeñas o radicales, los cuales pueden a su vez causar reacciones secundarias.

Por lo descripto precedentemente, se decidió incluir además del calentamiento convencional, calentamiento por radiación de microondas y ultrasonido en los experimentos efectuados.

A continuación se exponen las reacciones realizadas en las diferentes condiciones empleadas (**Tabla 3**). Para realizar las reacciones de reordenamiento, se emplearon tres formas diferentes de transferencia de energía.

En el primer caso se utilizó 1,2-diclorobenceno como solvente con el objetivo de superar la energía de activación y lograr concomitantemente la formación de producto (**Reacción I**).

El motivo de la elección de dicho solvente está dado por su elevado punto de ebullición (180°C).

Cuando se llevaron a cabo estas reacciones no se observaron cambios significativos en el rendimiento de la reacción, pero se determinó que se obtuvieron diferentes relaciones en los productos. En el reactor de microondas se obtuvo una relación de 66:34, mientras que con calentamiento convencional se obtuvo una relación de 58:42 de los compuestos **11** y **12** respectivamente. La diferencia de los tiempos de reacción es sumamente notoria, dado que por irradiación de microondas la reacción se completó en solo 4 hs, mientras que por calentamiento convencional se demoró 48 hs. Cuando se utilizó la sonda de ultrasonido durante 4 hs no se observó cambios en el material de partida.

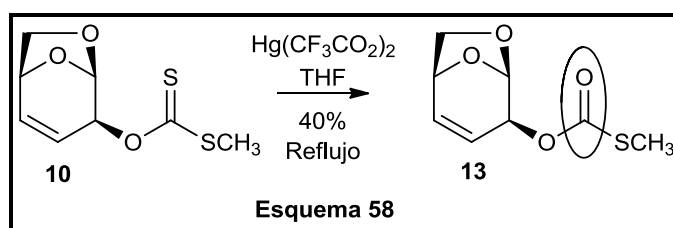
Reacción	Solvente/Reactivos	Microondas	Calentamiento convencional	T° Amb.	Sonificación
I	1,2-diclorobenceno	11 +12 (66:34) - Rend. Total: 60% (180°C) – 4 hs	11 +12 (58:42) - Rend. Total: 58% (180°C) – 48 hs	---	X
II	Acetonitrilo	11 (26.4%) + Trazas de 12 (150°C)	---	---	
III	Agua	Descomposición	---	---	X
IV	Sin solvente	12 (18%) (180°C)	---	---	---
V ¹⁶⁵	Hg(CF ₃ CO ₂) ₂ en THF	---	Tiocarbonato (13) - Rend.: 40 %	X	X
VI ¹⁶⁵	Cl ₂ Pd en THF	X	---	X	X
VII ¹⁶⁵	Pd(CH ₃ CO ₂) ₂ en THF	X	---	X	X
VIII ¹⁶⁵	Cl ₂ Pd(PPh ₃) ₂ en THF	X	X	X	X
IX ¹⁶⁶	AlMe ₃ en CH ₂ Cl ₂	---	---	Descomposición	---
X	EtAlCl ₂ en CH ₂ Cl ₂	---	---	Descomposición	---
XI	BF ₃ .OEt ₂ en CH ₂ Cl ₂	---	11 + 12 (25:75) Rend. Total: 24%	X	---
XII ¹⁷⁷	TFA	---	---	Descomposición.	---
XIII ¹⁶⁴	NMO	Mezcla: 10+(11+12) Rend. 5% +20% (55:45)	X	X	X
XIV	Peróxido de lauroilo en Benceno	---	Descomposición	---	---

Tabla 3

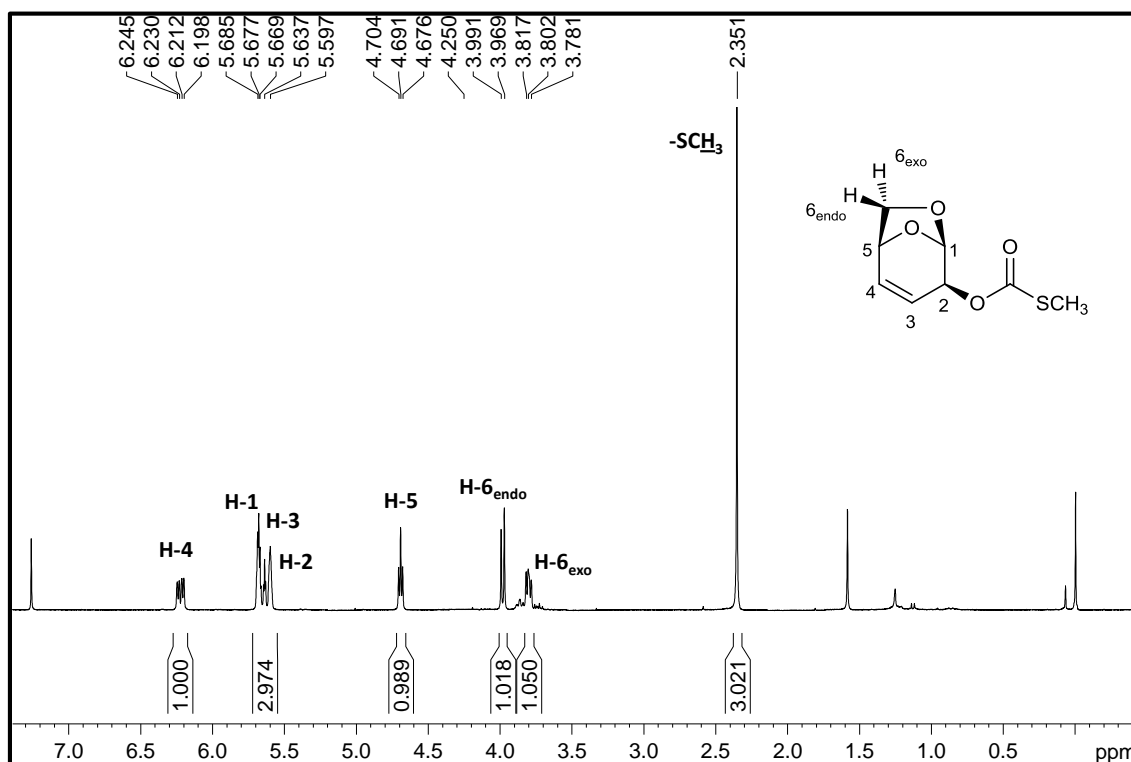
En la **Reacción II** se utilizó acetonitrilo como solvente de reacción, se recurrió al reactor de microondas debido a que por este medio comprobamos que los tiempos de reacción eran menores. Por lo tanto, a una de temperatura de reacción de 150°C se determinó la presencia del compuesto **11**, así como también trazas del compuesto **12**.

En la **Reacción III** se ha buscado determinar el comportamiento en un disolvente muy polar, en este caso particular se optó por agua; y se advirtió descomposición del material de partida, probablemente por causa de la reacción de hidrólisis del grupo xantato. Por otro lado, para estudiar cómo se comporta el sustrato sin el efecto del disolvente (**Reacción IV**), se sometió al material de

partida a irradiación de microondas en ausencia de solvente, y fue posible obtener únicamente el producto derivado del reordenamiento que cursa por el mecanismo S_N1 (**12**) con un rendimiento del 18%. En presencia de trifluoroacetato de mercurio utilizando THF como solvente y empleando condiciones de reacción con ultrasonido y a temperatura ambiente no se observó cambio alguno en el material de partida (**Reacción V**). Sin embargo, en la reacción con calentamiento a reflujo se obtuvo un compuesto diferente al esperado, al cual se le asignó la estructura del tiocarbonato alílico **13** con un rendimiento del 40% (**Esquema 58**). Probablemente el trifluoroacetato de mercurio produjo la oxidación del tiocarbonilo, transformándolo en un carbonilo, mediante un proceso similar descrito en bibliografía en que se utiliza acetato de mercurio.¹⁷⁸



En el espectro de RMN de ^1H del tiocarbonato alílico **13** (**Figura 37**) se puede analizar que no hay cambios significativos en comparación con el espectro de RMN de ^1H del material de partida, exceptuando por el corrimiento de la señal del protón H-2 hacia campos altos.



Esto ocurre por el apantallamiento que genera el cambio del átomo de azufre del tiocarbonilo por un oxígeno, dando lugar a la formación del tiocarbonato correspondiente.

En el espectro de ^{13}C (Figura 38), puede observarse el apantallamiento del C-2, así como también se observa un apantallamiento del carbono sp^2 , cuyo valor en este último caso es 171,8 ppm concordante con la presencia del tiocarbonato. En el espectro de IR se observó una banda a una frecuencia de 1695 cm^{-1} procedente del carbonilo presente en el grupo tiocarbonato.

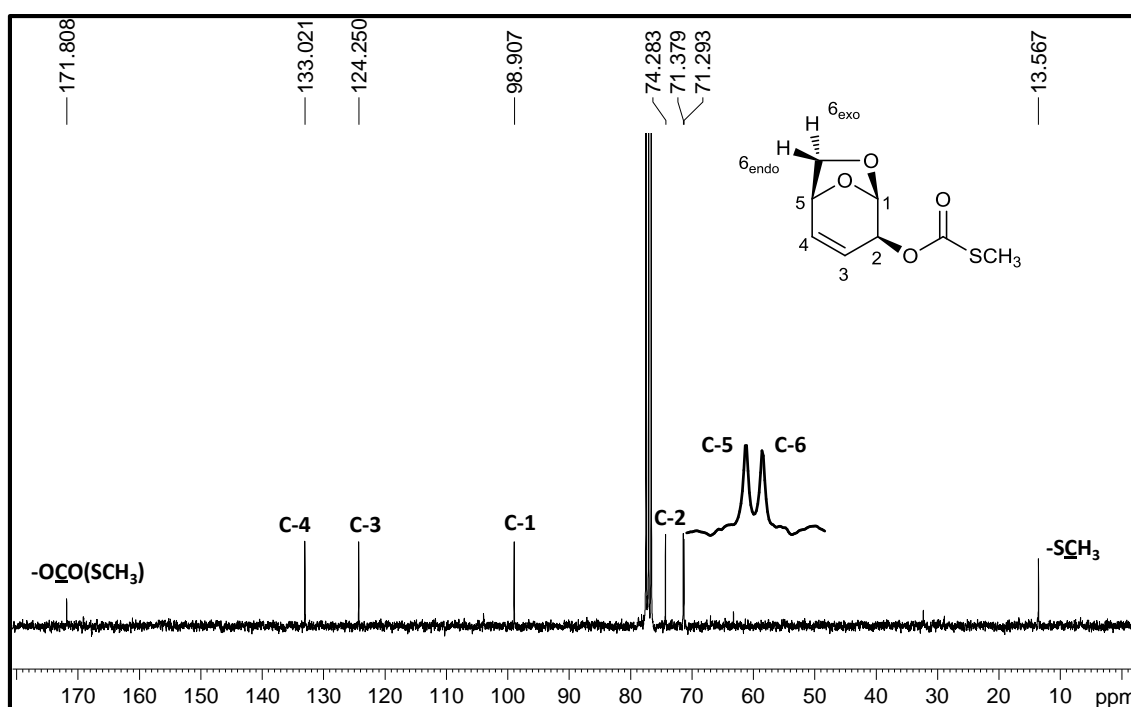


Figura 38

Por otra parte, los catalizadores de paladio empleados tales como: Cloruro de paladio (Cl_2Pd), Acetato de paladio ($\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CO}_2)_2$) y Cloruro de Bis(trifenilfosfina)paladio(II) ($\text{Cl}_2\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2$) no lograron el propósito buscado (Reacción VI, VII y VIII).

Los ácidos de Lewis derivados de aluminio, tales como trimetil aluminio (AlMe_3) y dicloruro de etil aluminio (EtAlCl_2) (Reacción IX y X) provocaron descomposición del material de partida a temperatura ambiente, mientras que el trifluoruro de boro-eterato ($\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$) (Reacción XI) produjo transformaciones solamente cuando a la reacción se la sometió a reflujo. En este caso particular se observó una inversión de las relaciones obtenidas en comparación con las condiciones empleadas en la Reacción I. Los productos **11** y **12**, se obtuvieron en una relación de 25:75 respectivamente, con un rendimiento total del 24%. Una posible explicación de este fenómeno se puede atribuir a

que el átomo de Boro tendría la capacidad de coordinación con los átomos de azufres del grupo xantato, impulsando la reacción hacia la generación del compuesto **12**, el cual cursa a través del mecanismo S_Ni .

En el caso de ácido trifluoroacético (TFA) (**Reacción XII**) hubo descomposición del sustrato; cuando se utilizó *N*-óxido *N*-metilmorfolina (NMO) (**Reacción XIII**), no sucedieron transformaciones en las diferentes condiciones de reacción. Sin embargo, cuando se sometió esta reacción al reactor de microondas se observó mezcla de material de partida **10** con los productos **11** y **12** con un rendimiento total del 20% y una relación de (55:45).

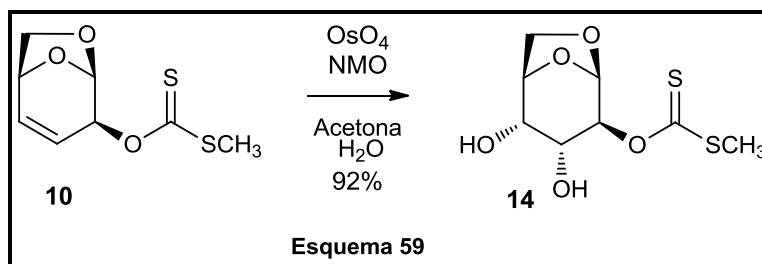
En la **Reacción XIV** se trató el compuesto **10**, con peróxido de lauroilo utilizando benceno como solvente en una reacción con calentamiento a reflujo por 8 hs, con la finalidad de lograr únicamente el producto de reordenamiento **12**,¹⁵⁸ tal como se explicó precedentemente en la introducción de las reacciones radicalarias de los xantatos en la **Sección 5.1.1**. Desafortunadamente, se observó descomposición del material de partida en las condiciones empleadas.

Los diversos resultados que se han obtenido muestran que no ha sido posible mejorar el rendimiento como tampoco la selectividad en estas transformaciones.

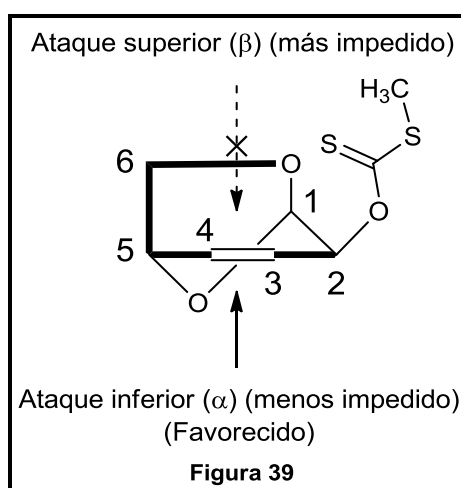
5.1.6 SÍNTESIS DEL XANTATO DIHIDROXILADO (14)

Visto la imposibilidad de optimizar los reordenamientos del xantato **10** se prosiguió con el desarrollo de la síntesis de D-alal. A partir del xantato alílico **10**, la etapa siguiente consistió en intentar realizar una *cis*-dihidroxiación del doble enlace por la cara α del sustrato.

La reacción se llevó a cabo utilizando como reactivo OsO_4 en *t*-BuOH y NMO en una mezcla de acetona/agua, empleando las mismas condiciones tal como se había realizado en la primera ruta sintética (**Sección 4.1.4**). No obstante, por cuestiones de seguridad, ambientales y económicas, el reactivo oxidante se utilizó en forma catalítica. Esta disminución en la cantidad de reactivo empleado, produjo un incremento en el tiempo de reacción. Como consecuencia, la reacción demoró entre 48 y 72 hs en finalizar, sin perjudicar el rendimiento, el cual fue del 94%, obteniéndose el compuesto deseado **14** (**Esquema 59**).



Afortunadamente, y tal como se había previsto, se observa que esta reacción posee la cualidad de ser altamente diastereoselectiva, dando lugar a un único producto cuya configuración de ambos hidroxilos es α ; esto es probablemente debido al impedimento estérico en la cara beta (*endo*) de la molécula que genera el puente 1,6-anhidro del anillo piranósido en conjunto con el grupo xantato, que también se encuentra en posición beta de la molécula (**Figura 39**).



Estas características estructurales generan dos nuevos centros estereogénicos (C-3 y C-4), los cuales coinciden con la configuración absoluta presente en el D-alal.

En el espectro de RMN de ^1H de **14** (**Figura 40**) se puede observar la desaparición de las señales de los protones vinílicos, respecto al espectro del xantato alílico **10**. El cambio en la hibridación que ocurre en los C-3 y C-4 en esta transformación, origina corrimientos de las señales correspondientes a H-4 y H-3 hacia campos más altos. Por otra parte se pueden distinguir las señales correspondientes a los grupos hidroxilos, como dos singletes anchos a 3,06 y 3,02 ppm.

En el espectro de RMN de ^{13}C (**Figura 41**) se observa el corrimiento del desplazamiento químico a campos más altos de los C-3 (70,5 ppm) y C-4 (67,9 ppm) respecto al material de partida, debido a la desaparición del doble enlace y la consecuente introducción de los grupos hidroxilos.

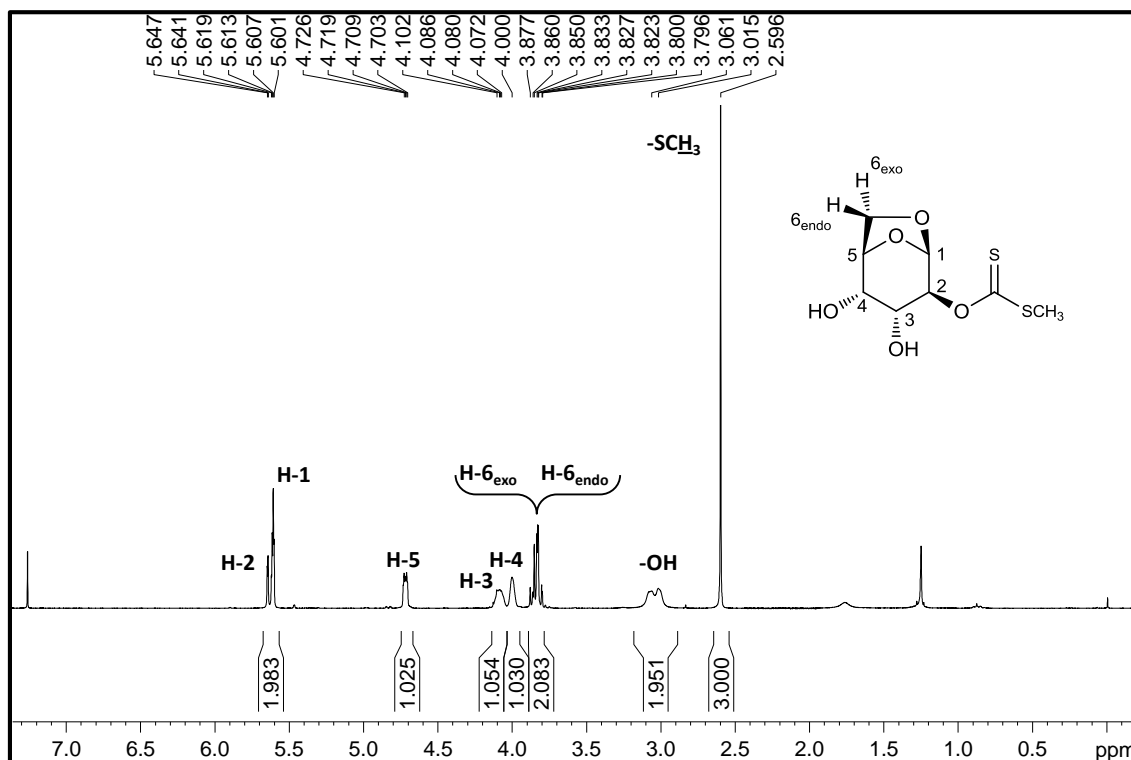


Figura 40

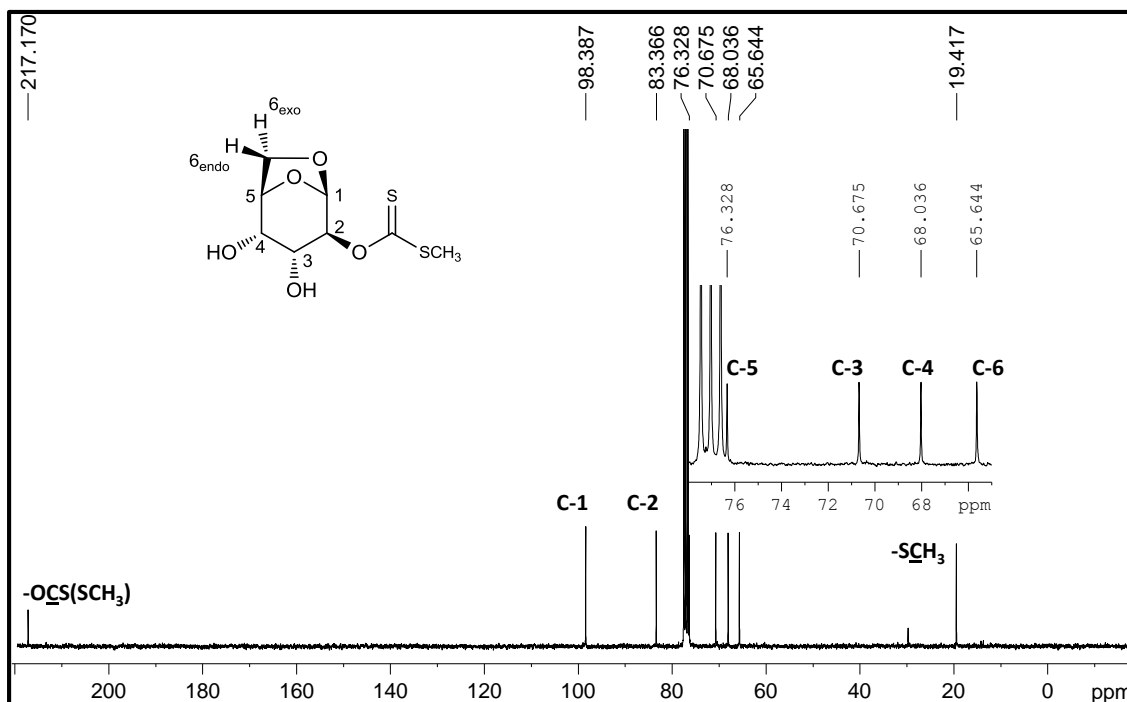
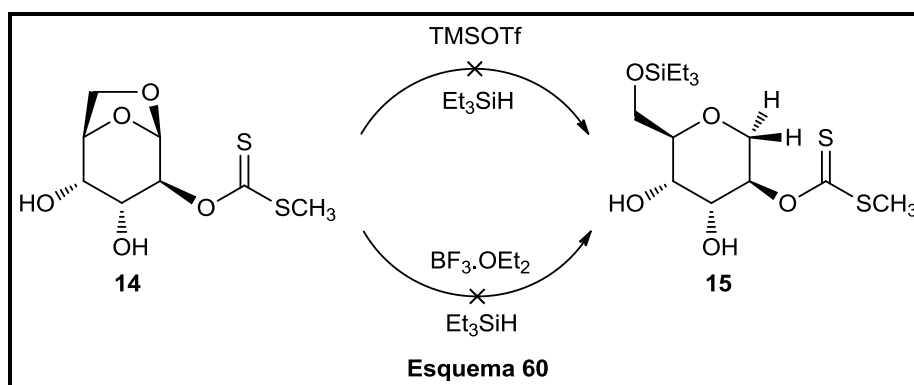


Figura 41

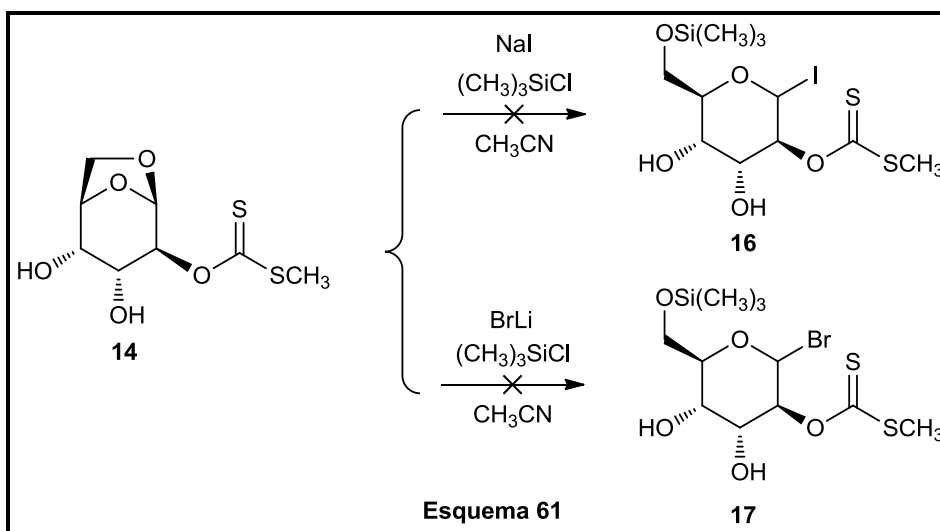
El espectro de IR reveló claramente las dos bandas correspondientes a los dos grupos hidroxilos, las cuales aparecen a 3534 y 3442 cm^{-1} .

5.2 INTENTOS DE APERTURA DEL PUENTE 1,6-ANHIDRO

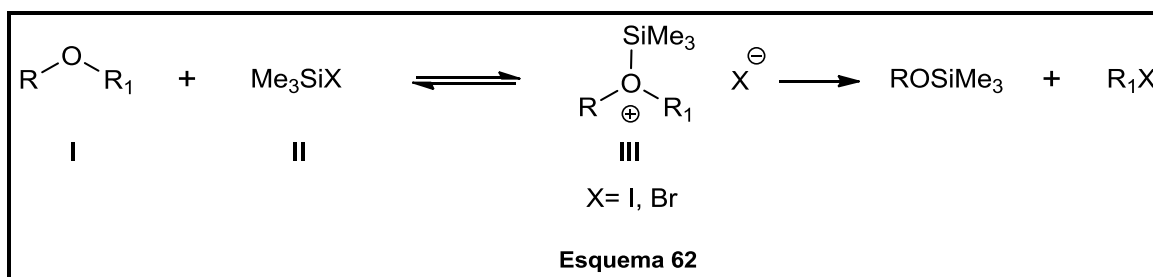
Con el objetivo de lograr la apertura del puente 1,6-anhidro, se propuso sintetizar **15** a través de una metodología que utiliza trietilsilano (Et_3SiH), en presencia de un ácido de Lewis. En este caso se han realizado dos reacciones en las mismas condiciones,¹⁷⁹ variando solamente el ácido de Lewis empleado: en una se utilizó $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, y en la otra TMSOTf (**Esquema 60**). Mediante CCD se observó que no hubo cambios en ninguna de las reacciones planteadas, sólo se distingue la presencia de material de partida.



Se intentó por un lado producir la apertura del puente 1,6-anhidro mediante la generación *in situ* de yoduro de trimetil silano [$(\text{CH}_3)_3\text{SiI}$], utilizando como reactivos yoduro de sodio y cloruro de trimetil silano,¹⁸⁰ a fin de obtener un iodo derivado en el carbono anomérico (**16**), y por otro lado, con el mismo objetivo se buscó lograr la síntesis del bromo derivado **17**¹⁸¹ a través de la generación *in situ* de bromuro de trimetil silano [$(\text{CH}_3)_3\text{SiBr}$] a partir de bromuro de Litio y cloruro de trimetil silano (**Esquema 61**).



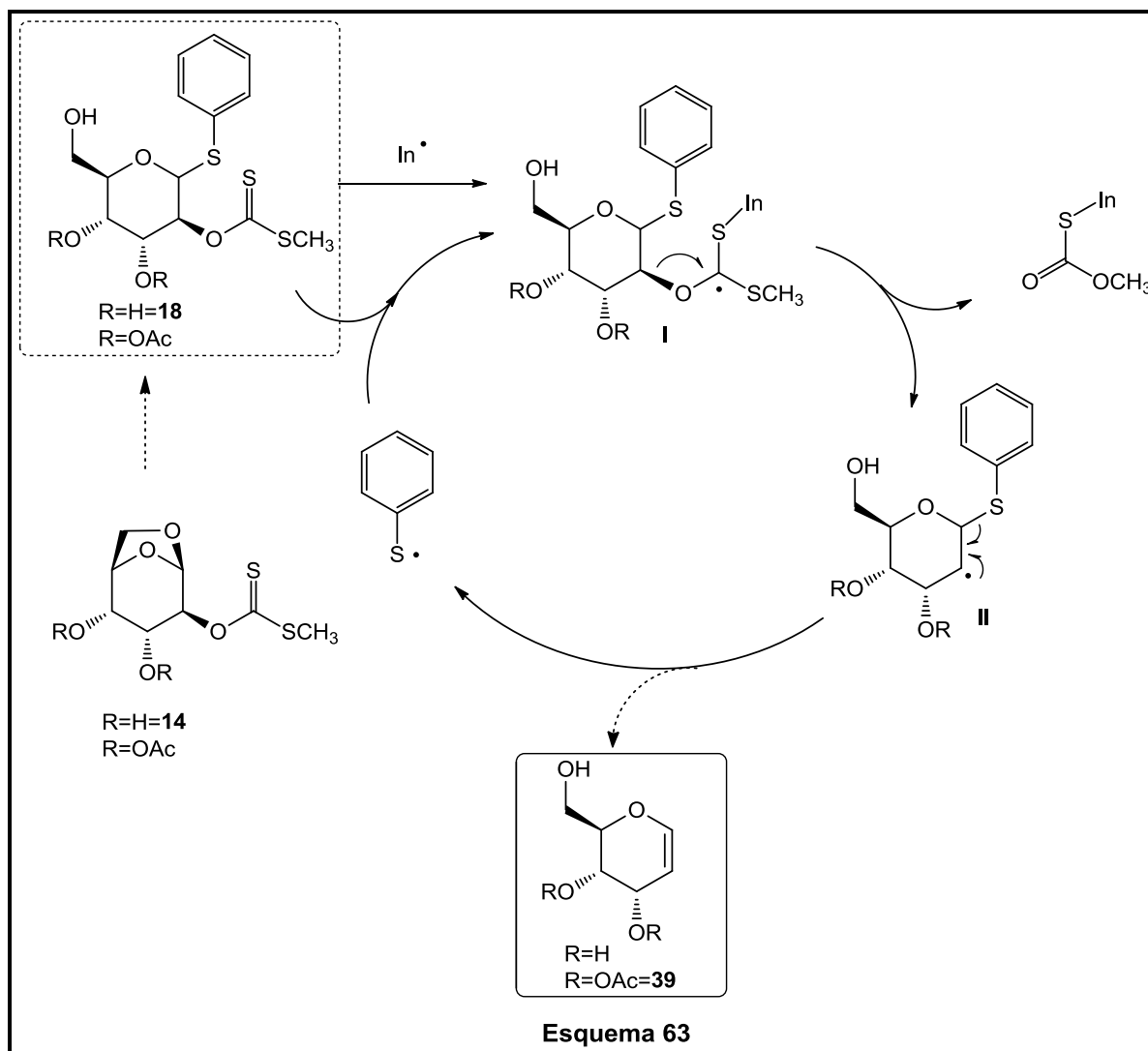
En ambas reacciones, el mecanismo de reacción¹⁸² (**Esquema 62**) debería cursar a través de la reacción del éter (**I**) con el correspondiente halogenuro de trimetilsililo (**II**) en un proceso rápido y reversible para producir el intermediario halogenuro de oxonio sililado (**III**). En una etapa posterior, el intermediario (**III**) puede transformarse a productos de una manera lenta, en un proceso irreversible mediante un mecanismo S_N2 o un mecanismo S_N1.



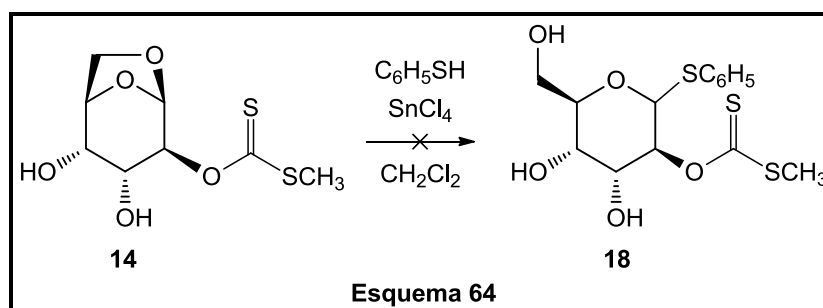
Ambas reacciones se realizaron simultáneamente a temperatura ambiente. Luego de 24 hs, por medio de CCD no se observó formación de producto. Por este motivo, estas reacciones se realizaron con calentamiento a reflujo con la expectativa de vencer la barrera de la energía de activación de la reacción, para desplazar el equilibrio hacia los productos. Desafortunadamente transcurridas otras 24 hs, el monitoreo por CCD reveló que en ambas reacciones no hubo cambios en el material de partida.

En base a estos resultados, se efectuó otro ensayo de apertura del puente 1,6-anhidro del anillo piranósido, el cual consiste en intentar sintetizar el tioglicósido **18** a partir del diol xantato **14**.

El propósito de lograr la síntesis el compuesto **18**, era de sumo interés porque la introducción del tiofenol en el C-1 permitiría posteriormente probar una reacción radicalaria mediante el uso de AIBN como iniciador de radicales. De esta manera, en la primera etapa del mecanismo (**Esquema 63**) se produciría la eliminación del grupo xantato de la especie (**I**), generándose la especie (**II**), que por una rápida ruptura homolítica produciría el glicol **39**,¹⁸³ y la liberación de un radical tiofenilo que continuaría el ciclo de la reacción radicalaria.



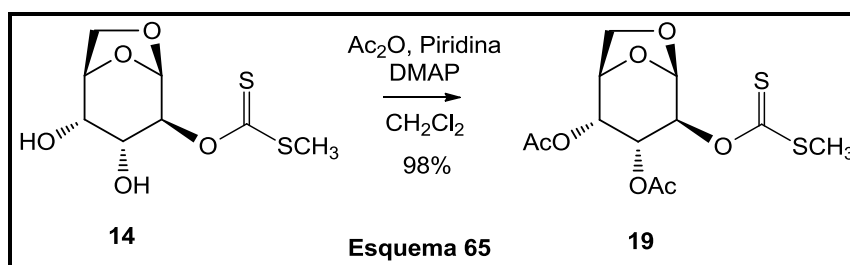
Para poder lograr este objetivo, se utilizó SnCl_4 como ácido de Lewis y tiofenol como nucleófilo.¹⁸⁴ Este reactivo al ser un buen nucleófilo debería permitir que el ataque al carbono anomérico sea más eficiente y sencillo, además de lograr la apertura del puente 1,6-anhídrido¹⁸⁵ (Esquema 64).



Luego de transcurrir 24 hs de reacción, no se observaron cambios en la reacción recuperándose solamente material de partida **14**.

5.2.1 SÍNTESIS DEL XANTATO DIACETILADO (19)

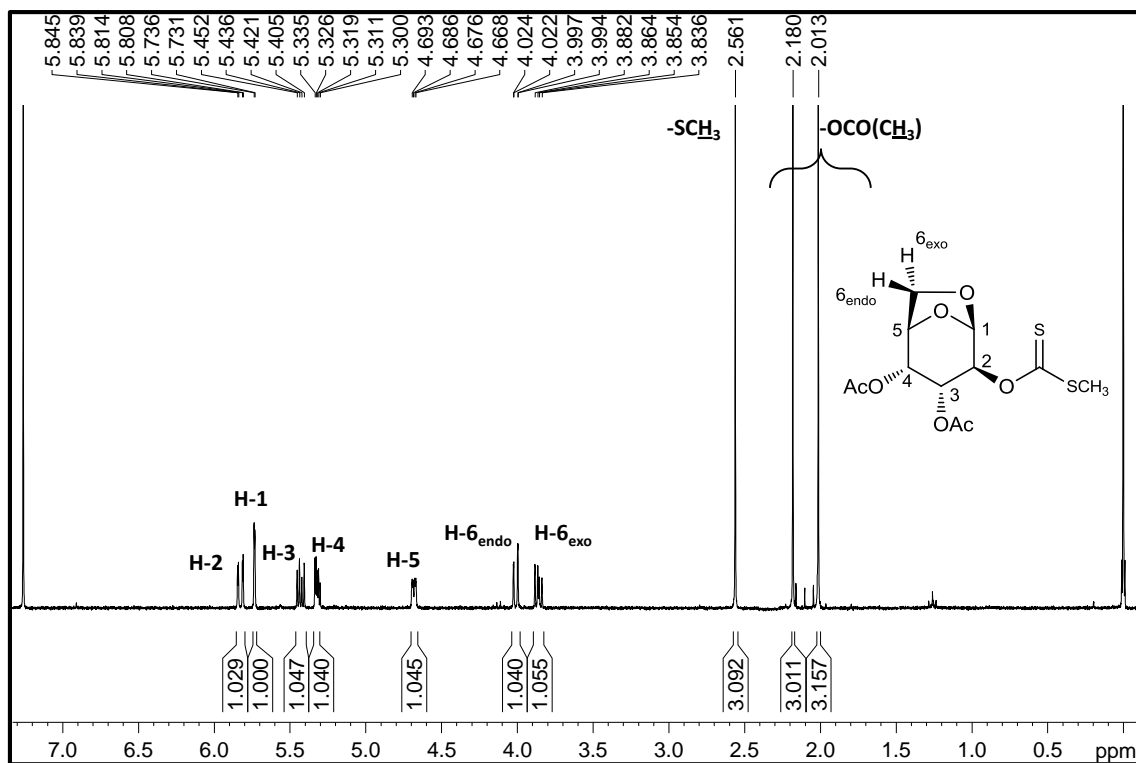
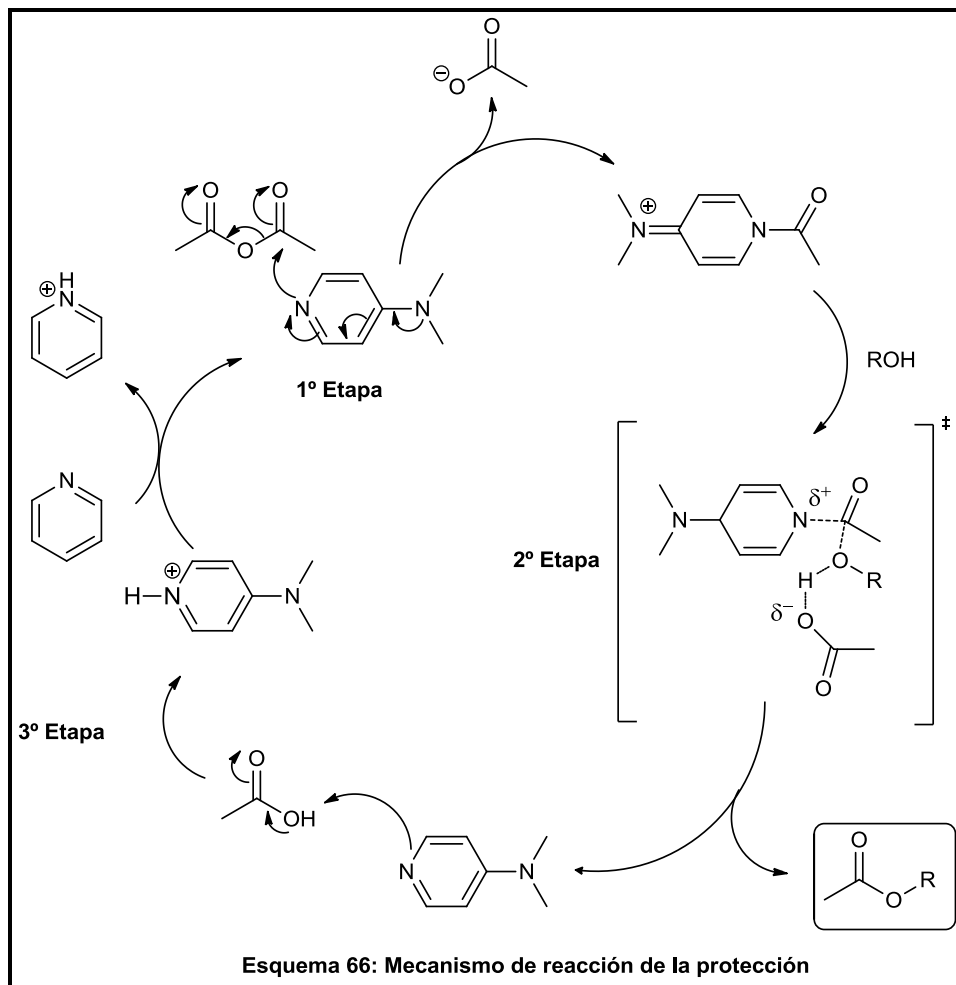
A causa de la dificultad para lograr la apertura del puente 1,6-anhidro en condiciones suaves, se propuso emplear condiciones de reacción más fuertes. Para ello, se decidió proteger previamente los grupos hidroxilos, teniendo en cuenta que el grupo protector que se utilizara debería ser resistente a condiciones ácidas. Por esta razón, se procedió a la acetilación de los grupos hidroxilos del compuesto **14**, utilizando como reactivos anhídrido acético, 4-dimetilaminopiridina (DMAP) y piridina.¹⁸⁶ La reacción de acetilación se completó en 3 hs obteniéndose el xantato diacetilado **19** con un rendimiento del 98% (**Esquema 65**).



El mecanismo propuesto para esta reacción (**Esquema 66**) consiste en un ciclo catalítico de tres etapas. La primera etapa es la reacción entre el anhídrido acético y DMAP, la cual, es la base más nucleofílica del medio de reacción. Esta reacción genera un intermediario muy electrofílico, con las características que posee un muy buen grupo saliente y da lugar al segundo paso del ciclo de reacción que es la adición nucleofílica del alcohol.

En el estado de transición (segunda etapa) el anión acetato sustrae el protón del grupo hidroxilo al mismo tiempo que el alcohol ataca al carbono carbonílico.

De esta manera, se obtiene finalmente el producto deseado. La última etapa, es catalítica, en donde la DMAP es protonada por el ácido acético generado *in situ* en la reacción y luego desprotonada por la base auxiliar (piridina), para regenerar DMAP y dar origen a un nuevo ciclo.¹⁸⁷



El espectro de RMN de ^1H del compuesto **19** (Figura 42) mostró dos singletes, los cuales integran para tres protones cada uno, a campos altos. Dichas señales se atribuyen a los grupos metilos de los acetatos. Además, se observó, respecto al espectro del diol xantato **14**, que las señales correspondientes a H-3 y H-4 se desprotegeron a causa del efecto producido por los ésteres formados.

Por último, desaparecieron los dos singletes anchos de los grupos hidroxilos que aparecían en el espectro de **14**.

En el espectro de RMN de ^{13}C (Figura 43) además de las señales de los dos grupos metilos de los acetatos que resuenan a 20,8 y 20,6 ppm, también se observaron las señales correspondientes a los carbonos carbonílicos de dichos grupos a 170,3 y 169,8 ppm.

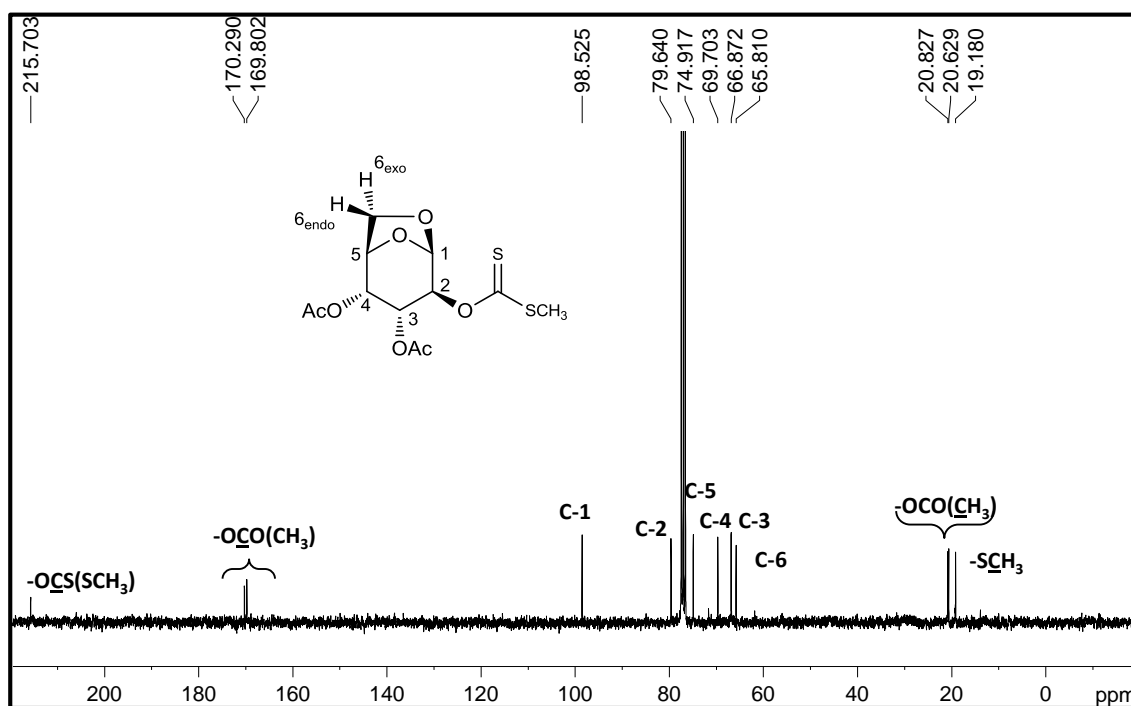
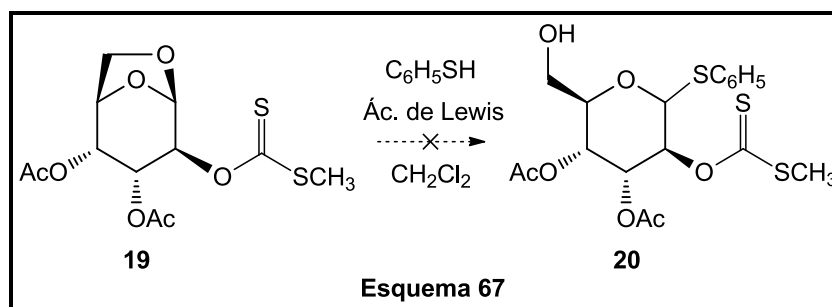


Figura 43

La banda de absorción más importante del espectro de IR es la que aparece a 1751 cm^{-1} correspondiente a los dos grupos carbonílicos de los acetatos.

Precedentemente se había intentado la apertura del puente 1,6-anhidro utilizando tiofenol como nucleófilo y SnCl_4 como ácido de Lewis, utilizando como sustrato el diol xantato **14**. La hipótesis propuesta por la falta de reactividad, estaba dada por la incidencia que podría llegar a tener los grupos hidroxilos frente al ácido de Lewis. Por lo tanto, una vez protegido los grupos hidroxilos, se

ha intentado nuevamente la reacción, utilizando en este caso el xantato diacetilado **19** como material de partida (**Esquema 67**).



Para ello, se realizaron cuatro reacciones, en las cuales se llevaron a cabo en distintas condiciones, y utilizando diferentes ácidos de Lewis. Las condiciones y los reactivos empleados en cada caso se detallan en la **Tabla 4**.

Reacción	Reactivos	Condiciones	Resultados
I ¹⁸⁴	C ₆ H ₅ SH, SnCl ₄	CH ₂ Cl ₂ anh., Reflujo 40°C → Microondas	No reacciona
II ¹⁸⁴	C ₆ H ₅ SH, TMSOTf	CH ₂ Cl ₂ anh., T. amb. → Reflujo 40°C	Descomposición
III	C ₆ H ₅ SH, TiCl ₄	CHCl ₃ anh., T. amb. → Microondas	No reacciona
IV ¹⁸⁸	C ₆ H ₅ SH, ZnCl ₂	CH ₂ Cl ₂ anh., T. amb.	No reacciona

Tabla 4

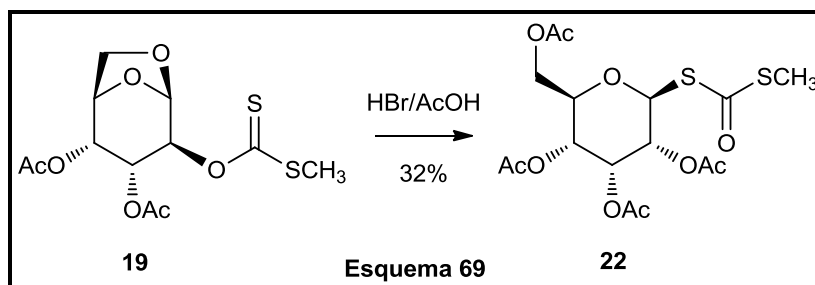
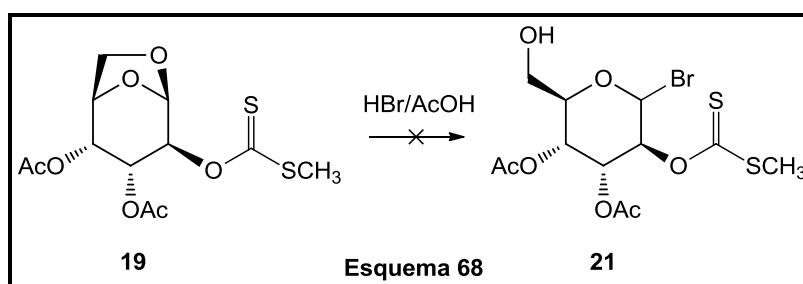
Ninguna de las metodologías empleadas dio como resultado el producto **20**. En el caso de la **Reacción I** la reacción estuvo con calentamiento a reflujo durante cinco días sin evidenciarse transformación química. Luego se sometió a radiación de microondas bajo las siguientes condiciones: 1,5h, 100°C, 20 bar, 200 W. A pesar del tratamiento vigoroso que se realizó, sólo se observó en la placa de CCD material de partida. La **Reacción II** no mostró cambios, luego de dejarse en agitación por 24 hs a temperatura ambiente, y por este motivo se calentó a reflujo a una temperatura de 40°C, observándose únicamente productos de descomposición. La **Reacción III**, estuvo durante

cinco días a temperatura ambiente y luego se trató con calentamiento en el reactor de radiación de microondas durante 3 hs a 200°C, 20 bar, y 200 W, observándose por CCD la presencia material de partida **19**. Finalmente, la **Reacción IV** tampoco mostró cambios en el material de partida luego de estar durante dos días a temperatura ambiente.

5.2.2 SÍNTESIS DEL DITIOCARBONATO ACETILADO REORDENADO (**22**)

Se decidió continuar con la búsqueda de otra alternativa para poder lograr la apertura del puente 1,6-anhidro mediante la reacción con HBr/AcOH al 33%,¹⁸⁹ cuyo objetivo es introducir un átomo de bromo en el carbono anomérico.

La reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente y luego de 6 hs se observó por placa CCD la desaparición de material de partida **19** y la formación de un producto de mayor polaridad, tal como era de esperarse. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna y luego de realizar los análisis de RMN correspondientes se pudo concluir que el producto obtenido no era **21** (**Esquema 68**), sino el producto de un reordenamiento del grupo xantato para generar el ditiocarbonato **22** con un rendimiento del 32% (**Esquema 69**).



A diferencia del xantato **19** se pudo observar que en el espectro de RMN de ^1H (**Figura 44**) el protón H-1 resuena como un doblete cuya constante de acoplamiento es grande ($J_{1-2}=10,7$ Hz), a 5,69 ppm indicando que los protones H-1 y H-2 se encuentran en una relación *trans*-diaxial. La señal correspondiente al protón H-2 (5,03 ppm) se modifica marcadamente respecto a la señal de este

mismo protón en el material de partida (5,82 ppm). Los cambios observados se corresponden con la apertura del puente anhidro y la introducción de un átomo de azufre en el carbono anomérico por reordenamiento del grupo ditiocarbonato. Es importante aclarar que en el compuesto **19** la relación espacial entre los grupos sustituyentes unidos a C-1 y C-2 es *syn*-periplanar, mientras que en **22** es *anti*-periplanar.

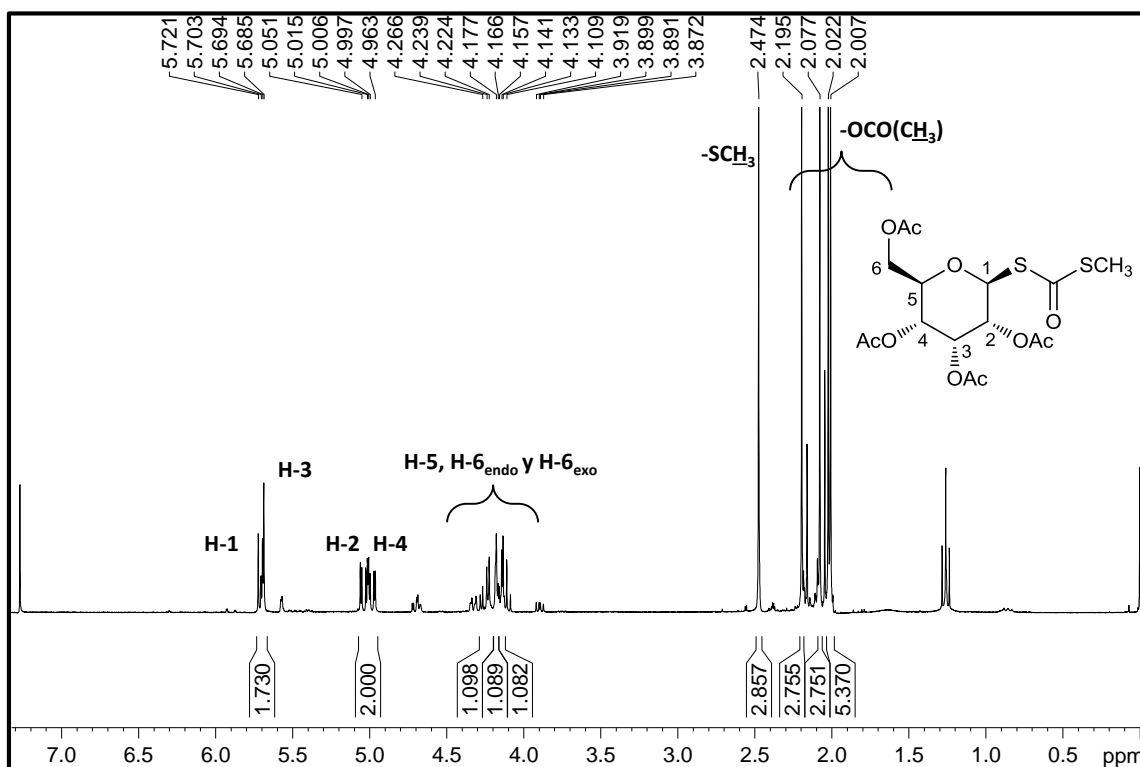


Figura 44

Se ha logrado confirmar la configuración del compuesto sintetizado a partir del estudio de los resultados de los experimentos ENO, en el que se ha detectado un incremento en la señal de H-5 cuando se irradió el núcleo H-1 (Figura 45). Los valores de las constantes de acoplamiento permitieron alcanzar las relaciones espaciales de cada uno de los grupos que conforman la molécula.

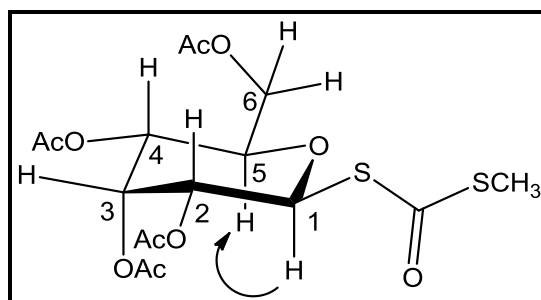


Figura 45

En la **Figura 46** se muestra la realización del modelo tridimensional del compuesto **22** utilizando el programa *Chem3D Pro* versión 12.0,¹⁹⁰ efectuando la minimización de la energía con el objetivo de optimizar la conformación de la molécula, mediante el cálculo de fuerza MM2, se calculó el ángulo diedro de un valor de 179°.

Los resultados teóricos corroboran los resultados experimentales del ataque de un grupo acetilo a la posición 2 de la molécula originando una relación espacial *anti*-periplanar entre los grupos sustituyentes unidos a C-1 y C-2.

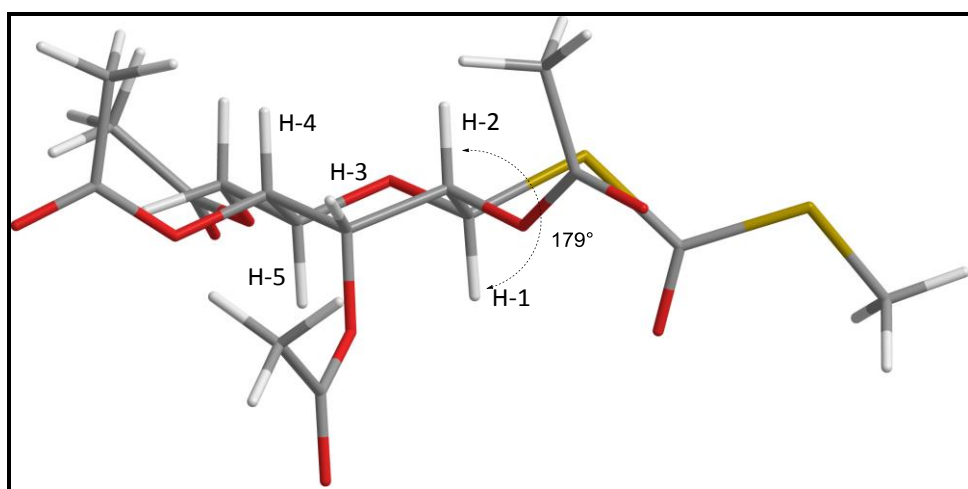


Figura 46

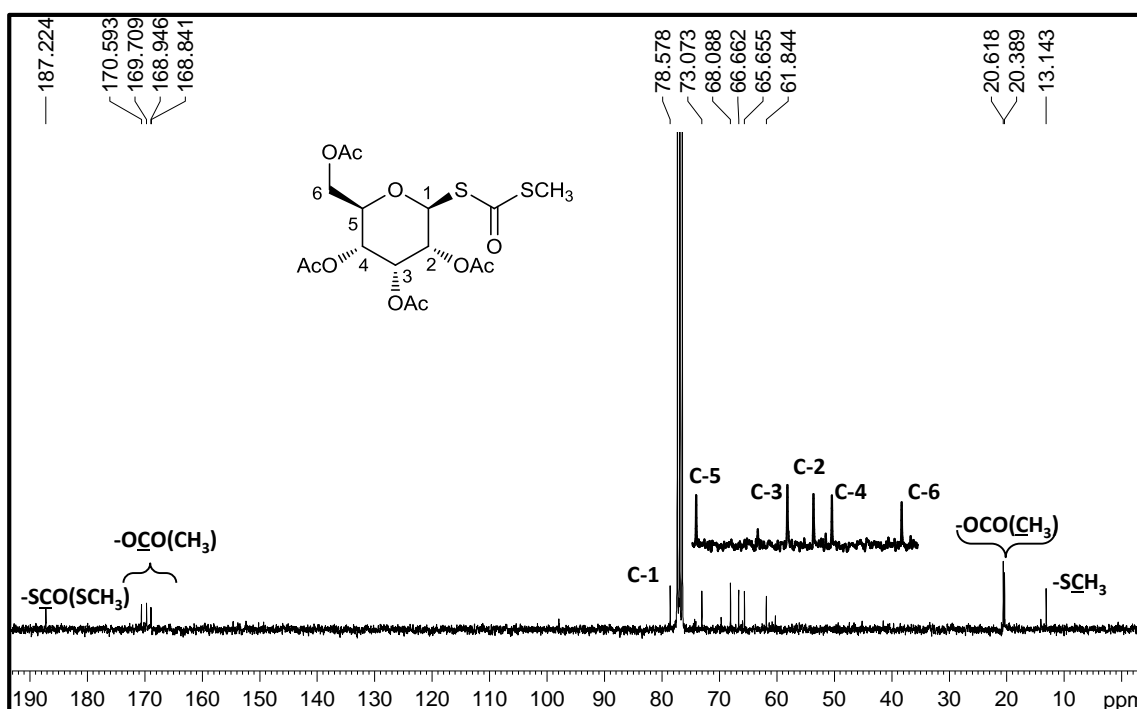
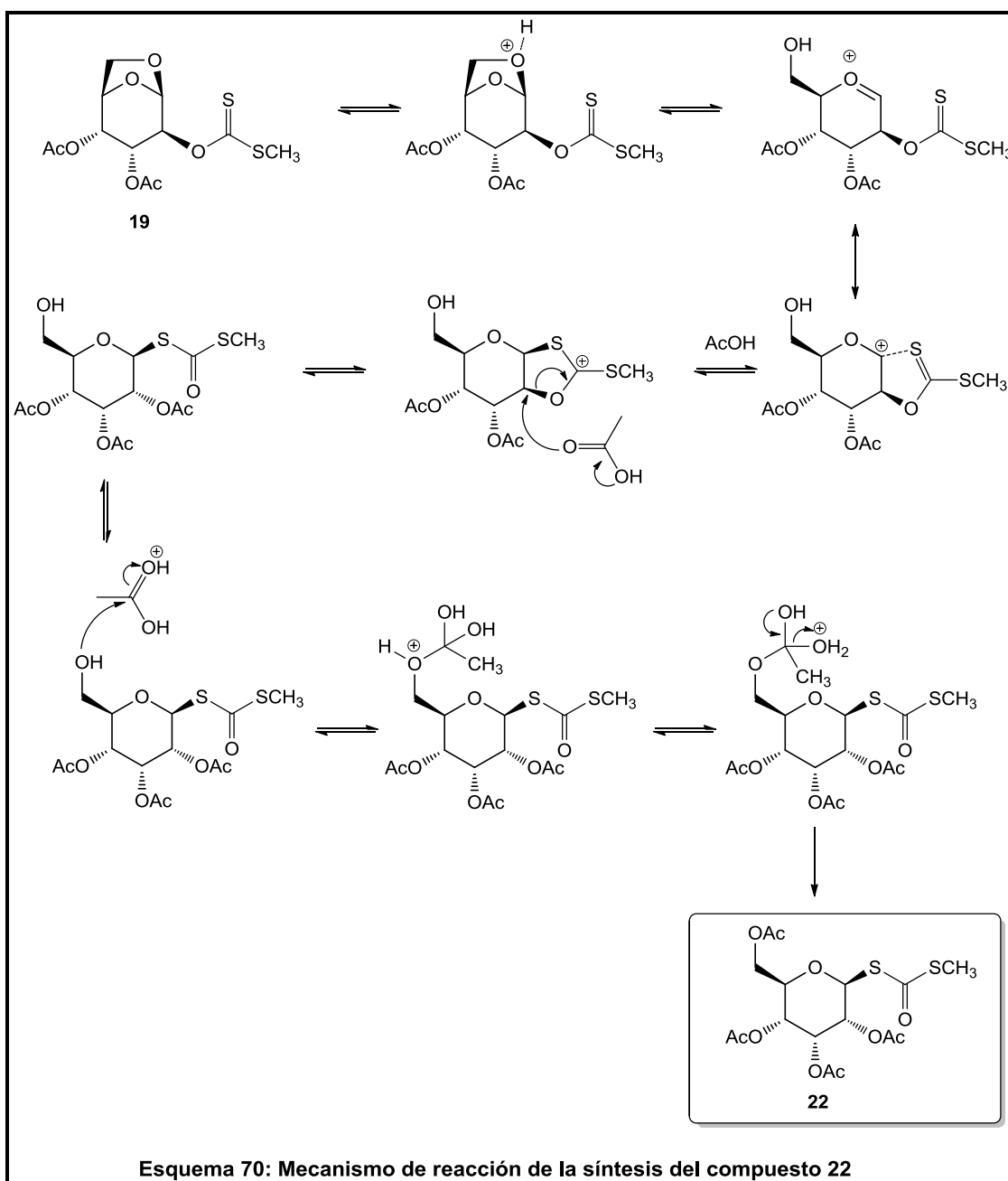


Figura 47

El espectro de RMN de ^{13}C de **22** (Figura 47) mostró cuatro señales superpuestas, dos a campos altos y las otras dos a campos bajos (20,3 ppm y 20,6 ppm), las cuales se corresponden a los dos nuevos grupos acetatos de la molécula. Por otra parte se observó la desaparición de la señal a 215,7 ppm del carbono tiocarbonílico del grupo xantato y la aparición de una señal a campos más altos 187,2 ppm, correspondiente al carbono carbonílico del grupo ditiocarbonato.

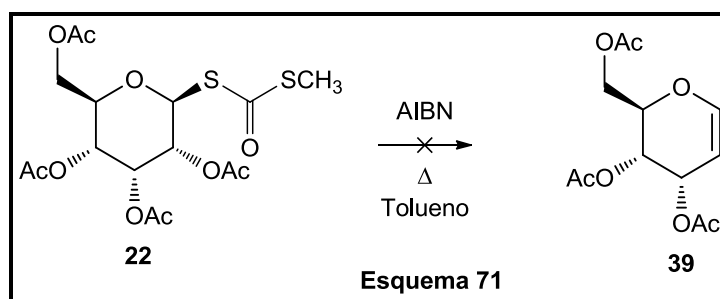
Las señales de los carbonos C-1 y C-2 también se vieron modificadas, ambas señales se corrieron hacia campos más altos. Esto está de acuerdo con la modificación de los grupos funcionales unidos a dichos carbonos.



Para explicar la obtención del ditiocarbonato **22** se propuso un mecanismo catiónico catalizado por ácido (**Esquema 70**). En una primera etapa y bajo condiciones de equilibrio, los protones ácidos del medio de reacción se coordinan al átomo de oxígeno del puente 1,6-anhidro del xantato diacetilado **19** favoreciendo la apertura del mismo.

Por lo tanto, en la molécula se genera un centro deficiente de electrones, el cual es asistido anquiméricamente por los electrones libres del átomo de azufre del grupo xantato que se halla próximo en el espacio, formándose un intermediario carbocatiónico cíclico. Posteriormente el ácido acético del medio de reacción ataca al carbono C-2 de la molécula provocando la ruptura del ciclo y la consecuente formación del grupo ditiocarbonato unido al carbono C-1. A pesar de reiterados intentos, aún no ha sido posible mejorar el rendimiento.

En base a nuestro objetivo original se intentó producir una fragmentación del ditiocarbonato **22**, con el fin de lograr la formación del glicial mediante una reacción radicalaria utilizando AIBN como iniciador de radicales libres con calentamiento a reflujo utilizando tolueno anhidro como solvente (**Esquema 71**).

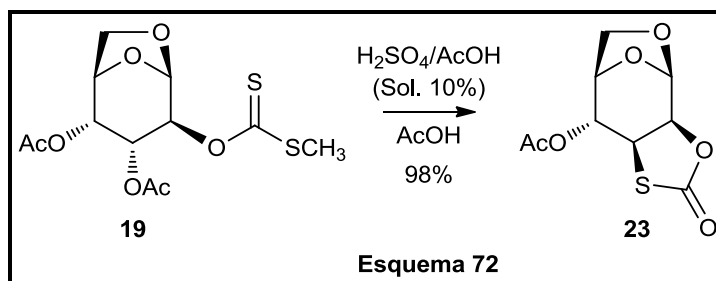


Desafortunadamente, luego de 72 hs no se observó transformación química. Por lo tanto fue necesario cambiar de estrategia para poder lograr el glicial **39**.

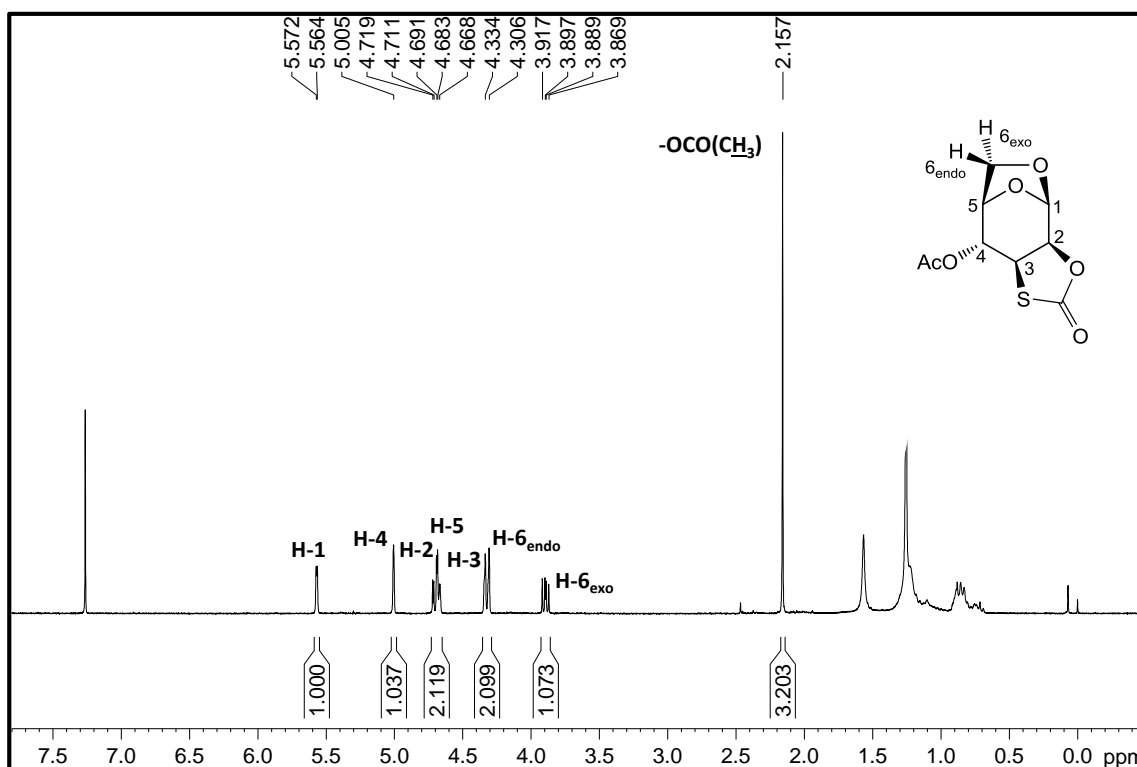
5.2.3 SÍNTESIS DEL *cis* - 2,3 - TIOCARBONATO (23)

Luego de observar el comportamiento del compuesto **19** en un medio fuertemente ácido como se ha descrito anteriormente como en el caso de HBr/AcOH (**Sección 5.2.2**), se propuso realizar una reacción en condiciones similares de acidez, utilizando en este caso una solución de H₂SO₄/AcOH al 10%. Una vez completada la reacción, luego de 48 hs, se detectó mediante observación de la placa CCD que el producto de reacción presentaba mayor polaridad con respecto al material de partida.

Posteriormente se realizó la purificación en columna cromatográfica y en base a los datos recogidos por los experimentos de RMN de ^1H y ^{13}C uni y bidimensionales, se propuso la estructura tricíclica del 2,3-tiocarbonato **23**, en el cual se observa la unión C-S en la posición 3 del anillo piranósido. Dicho producto se obtuvo con un excelente rendimiento (98%) (Esquema 72).



Los diversos experimentos de RMN de ^1H que se han realizado, arrojaron como resultado que la inusual formación del grupo 2,3-tiocarbonato de cinco miembros presenta una fusión de anillos *cis*. En el espectro de RMN ^1H (Figura 48) se muestra claramente la desaparición de la señal de uno de los metilos correspondientes al grupo acetato en comparación con el material de partida **19**, y también se observa la desaparición de la señal del $-\text{SCH}_3$ perteneciente al grupo xantato.



Las señales de los protones H-2 y H-3 sufren un efecto de apantallamiento, y por lo tanto se desplazan a un valor de 4,69 ppm y 4,32 respectivamente, mientras que en las demás señales no se observan cambios significativos.

La fórmula molecular se confirmó mediante el análisis de espectroscopía de masas de alta resolución; y mediante las constantes de acoplamiento fue posible determinar la configuración absoluta del compuesto **23**.

La señal del protón H-4 aparece como un singlete, pero en realidad es un doble doblete con dos constantes de acoplamiento muy pequeñas: $J_{4-3} = 0,9$ Hz y $J_{4-5} = 1,7$ Hz. Mediante cálculos computacionales utilizando el nivel de teoría HF/3-21G fue posible calcular que los ángulos diedros de los protones H-4 y H-3, y H-4 y H-5, poseen un valor de 82° y 62° respectivamente (**Figura 49**).

Por otro lado, el protón H-2 presenta dos constantes de acoplamiento, una de ellas presenta un valor de $J_{2-3} = 8,5$ Hz, y se calculó que el ángulo diedro entre el protón H-2 y H-3 es de 27° . Esto confirma que el anillo de cinco miembros del tiocarbonato presenta una fusión de anillos *cis* respecto al anillo piranósido.

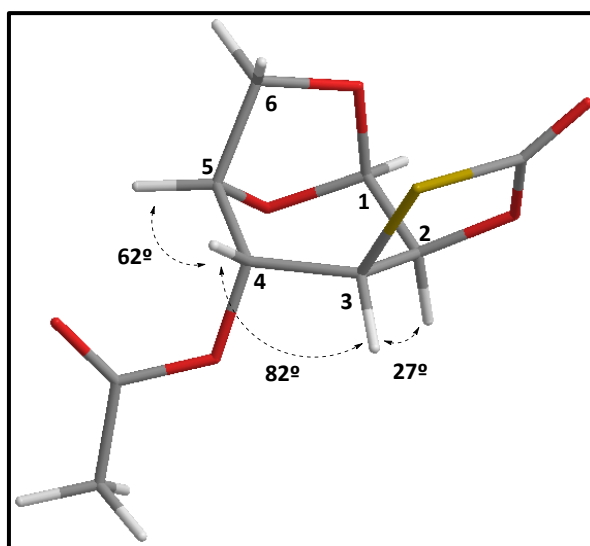


Figura 49

En el espectro de RMN ^{13}C (**Figura 50**) se puede observar que las señales resuenan a 20,8 ppm y 169,8 ppm, corresponden al metilo y carbonilo respectivamente que pertenecen a un único grupo acetato. Además, se observa la aparición de una señal a 170,2 ppm relacionado al carbono sp^2 del grupo tiocarbonato, que puede confundirse fácilmente con un carbono carbonílico de un grupo

acetato. Las otras señales que sufrieron cambios a campos más altos respecto al material de partida fueron: el carbono C-2, el cual aparece a 74,2 ppm, y el carbono C-3 con un notable desplazamiento a 45,3 ppm, debido a la unión C-S, proveniente del grupo 2,3 - tiocarbonato.

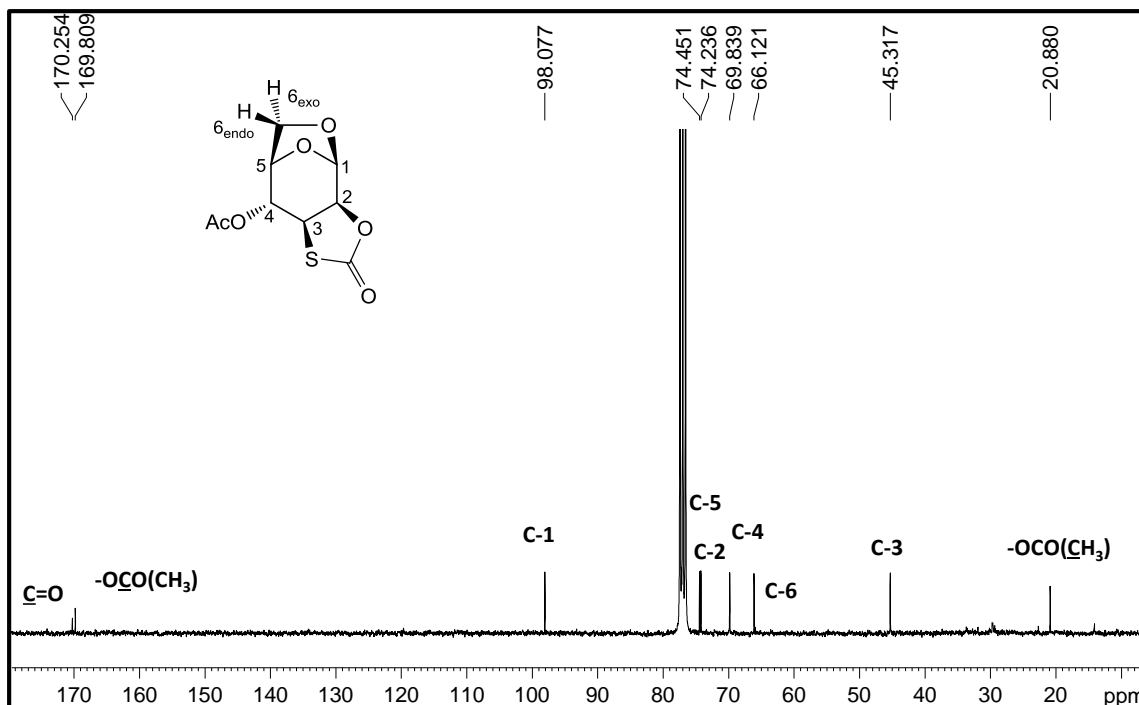
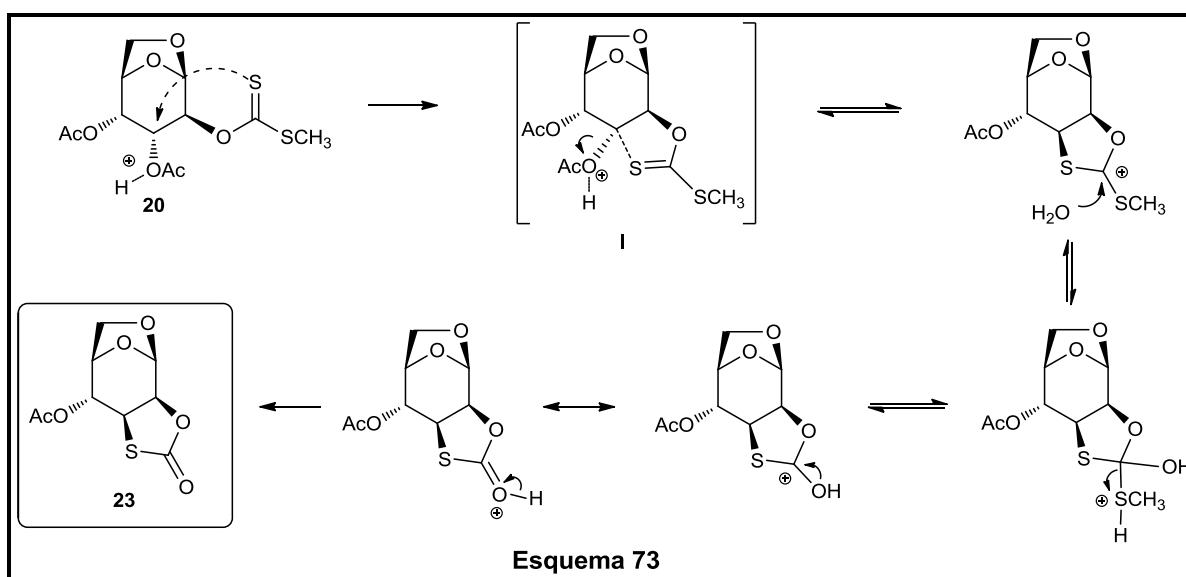


Figura 50

El mecanismo sintético propuesto del compuesto **23** (Esquema 73) probablemente ocurra gracias a la eliminación del grupo acetilo que se encuentra en el carbono C-3 y a la asistencia anquimérica del grupo xantato a dicho carbono.



Esquema 73

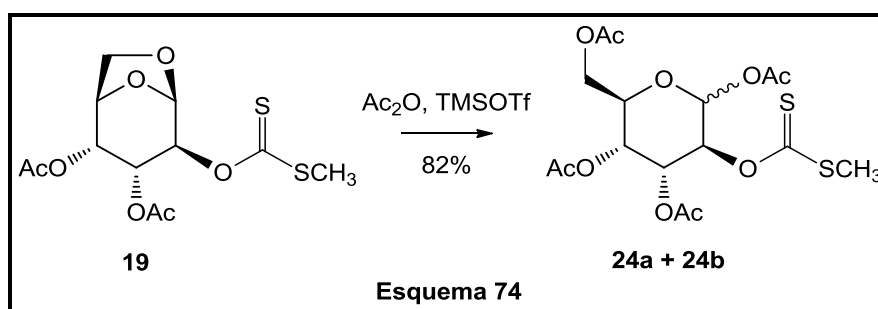
De este modo, se generaría el primer intermediario de formación del sistema de anillos de 5 miembros (I). El posterior ataque nucleofílico de una molécula de agua generaría una especie análoga a un hemiacetal que consecutivamente daría lugar a la formación del tiocarbonato **23**.

Al observar que el compuesto **23** no puede conducir al glicol buscado, debido a que no es compatible con nuestra estrategia de síntesis planteada, se decidió explorar otras alternativas sintéticas que permitieran lograr la apertura del puente 1,6-anhidro del compuesto **19**.

5.2.4 SÍNTESIS DE LOS DIASTEREOISÓMEROS (24a+24b)

En virtud de las dificultades halladas para lograr la apertura del puente 1,6-anhidro, se recurrió al procedimiento que ha desarrollado Fraser-Reid,¹⁹¹ el cual utiliza anhídrido acético (Ac_2O) en presencia de TMSOTf en cantidades catalíticas. La ventaja que posee el Ac_2O es la propiedad de actuar simultáneamente como solvente y reactivo, con la finalidad de generar una reacción de acetólisis.

Se ha ensayado el procedimiento con el compuesto **19** como material de partida y en sólo 15 minutos de reacción se observó por placa CCD la desaparición de material de partida, y la aparición de un producto más polar. Luego de la purificación por cromatografía en columna, y posterior análisis mediante espectroscopía de RMN de ^1H , se determinó que se trataba de una mezcla de productos que no pudieron ser separados cromatográficamente. Según los datos espectroscópicos puede inferirse que la mezcla está constituida por los diastereoisómeros **24a** y su anómero **24b** en relación 1:0,5 con un rendimiento total de 82% (Esquema 74).



En el espectro de RMN de ^1H (Figura 51) puede observarse claramente la existencia de una mezcla anomérica, visualizado notoriamente en el protón anomérico H-1, en el cual hay una relación de 1:0,5 de ambos diastereoisómeros. El compuesto analizado por RMN de ^1H es el que se encuentra

en mayor proporción y es el que se encuentra con mejor resolución. Como era de esperarse el protón que resuena a campos más bajos es el H-1 por causa de la presencia del acetato anomérico, que produce un efecto de desapantallamiento sobre dicho protón. Las demás señales, exceptuando los protones H-5 y H-6, no sufren modificaciones sustanciales respecto al material de partida. Debido a la apertura del puente 1,6-anhidro los dos protones del carbono C-6 del producto aparecen como un multiplete, no pudiendo diferenciar entre los protones H-6endo y H-6exo, tal como sucede en el material de partida.

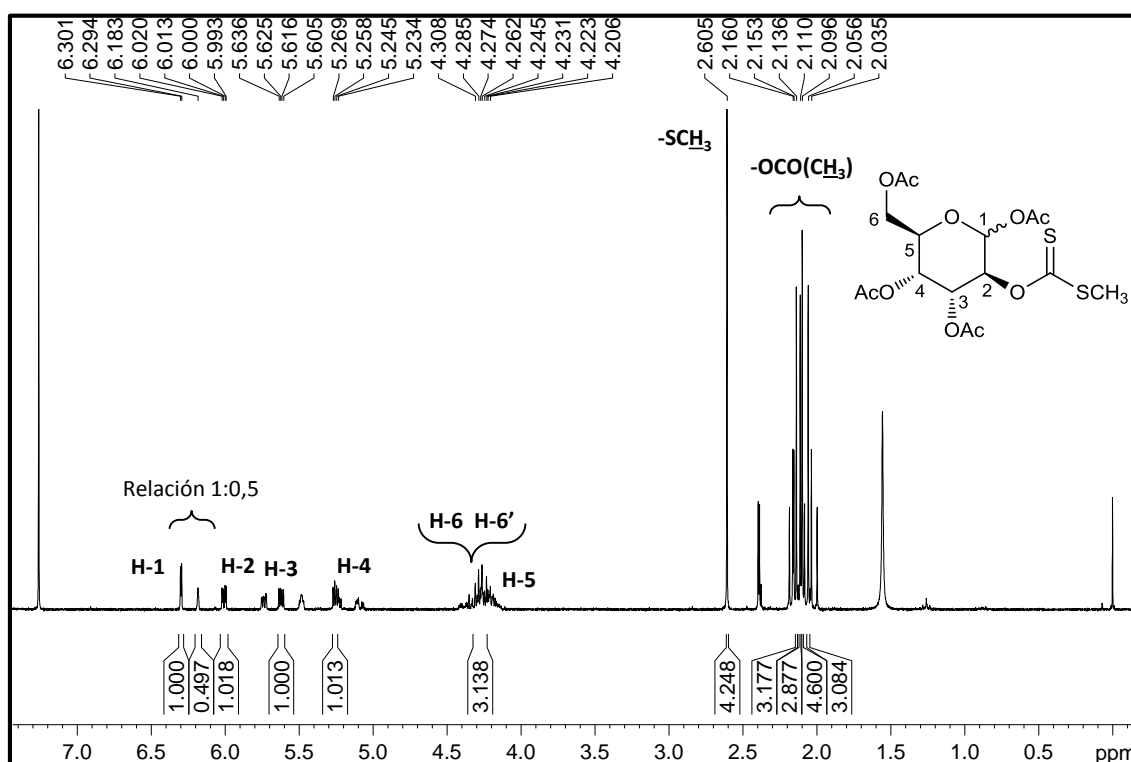


Figura 51

Asimismo, se puede verificar la existencia de los cuatro grupos acetatos debido a las señales correspondientes a los metilos de dichos grupos.

Con la finalidad de conocer la configuración del centro estereogénico del carbono anomérico del compuesto en estudio, se han efectuado experimentos de ENO. Estos experimentos, no lograron otorgar suficiente información acerca de la existencia de la proximidad de los núcleos H-1 con algún otro protón que pueda confirmar la configuración de la molécula a través del espacio.

Esta dificultad en el experimento ocurre debido a la superposición de las señales H-5 y H-6, los cuales son claves para poder lograr la elucidación inequívoca del compuesto sintetizado. Sin

embargo, mediante las constantes de acoplamiento pudo observarse que la señal del protón H-1 resuena a 6,29 ppm, y aparece como un doblete con una constante de acoplamiento ($J_{1-2} = 2,12$ Hz) sugiriendo un ángulo diedro próximo a los 90° . Esta información permite inferir que el grupo acetato unido al carbono anomérico del diastereoisómero mayoritario, se encuentra por la cara α (*exo*), que es la menos impedida estéricamente.

A diferencia del xantato diacetilado **19** que su carbono anomérico resuena a 98,5 ppm, en el espectro de RMN ^{13}C de la mezcla diastereoisomérica **24a+24b** (Figura 52), se observa un corrimiento hacia campos más bajos respecto al mismo carbono (89,7 ppm).

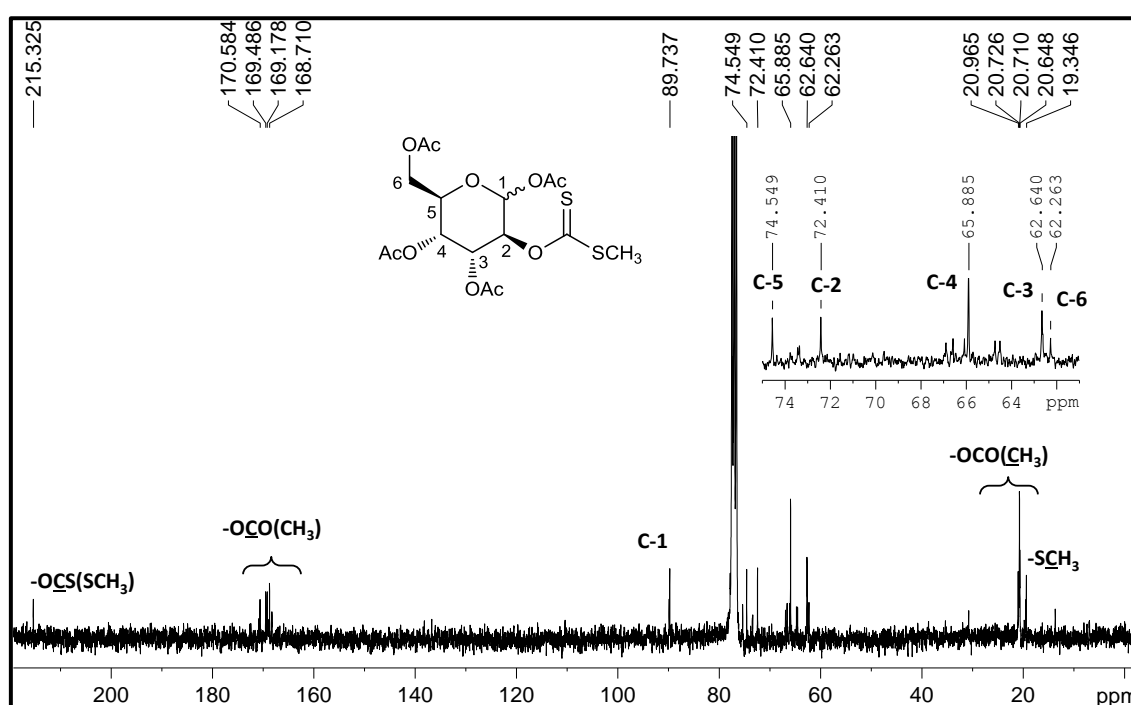
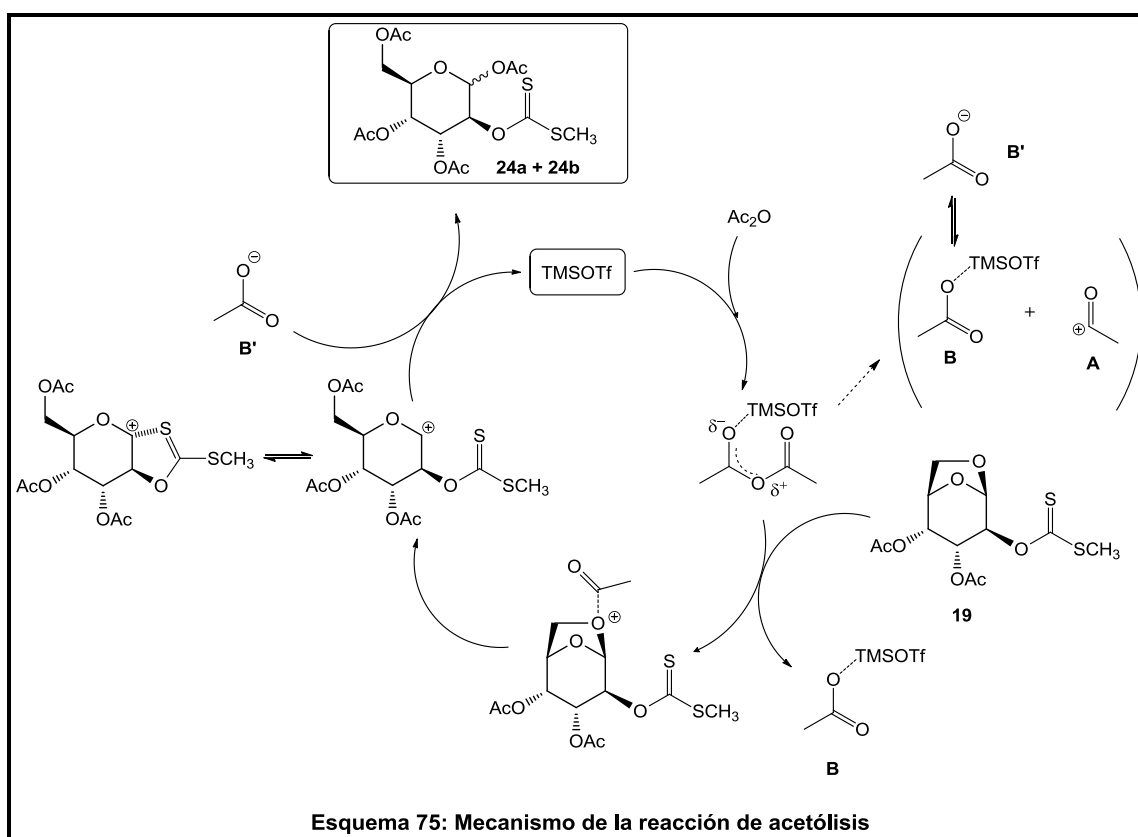


Figura 52

Además, puede visualizarse claramente las 4 señales del carbonilo entre 168,7 ppm y 170,6 ppm, y las 4 señales del metilo aproximadamente a 20 ppm que pertenecen a los grupos acetatos que se encuentran en la molécula. También se observan las señales del grupo xantato a 19,3 ppm y 215,3 ppm correspondiente al metilo y al tiocarbonilo respectivamente. El mecanismo propuesto de esta reacción se puede visualizar en el **Esquema 75**: el catalizador produce la acetólisis del anhídrido acético generando dos especies: una deficiente de electrones (**A**) y otra que se encuentra unido al catalizador (**B**), el cual posteriormente se convertiría en un anión acetato (**B'**).

La primer especie se coordina con el oxígeno del puente 1,6-anhidro provocando la apertura del mismo, con la consecuente formación de un carbocatión en el carbono anomérico. Comparando este mecanismo con aquel propuesto para la formación del ditiocarbonato (**22**), no podría descartarse la coexistencia del carbocatión anomérico y otro similar con la asistencia anquimérica de parte del azufre del tiocarbonilo presente en el grupo xantato. Sin embargo, la competencia existente entre la formación de un ditiocarbonato y de la adición nucleofílica del anión acetato (**B'**) es mínima, puesto que se observa que el anión acetato es el que predomina. La última etapa del mecanismo incluye la regeneración del catalizador obteniéndose la mezcla diastereoisomérica **24a+24b**.

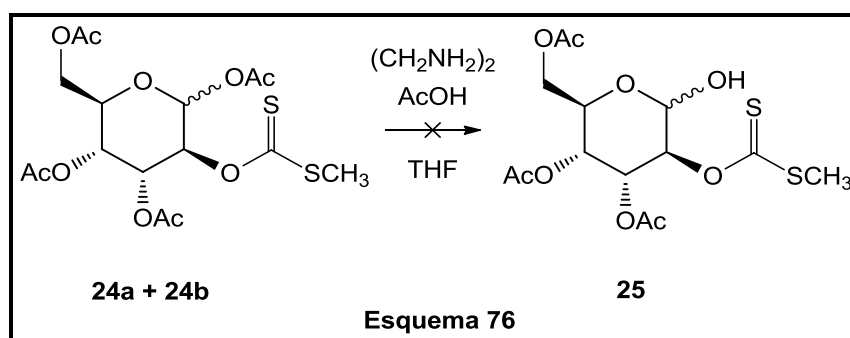


Esta reacción presenta dos resultados interesantes:

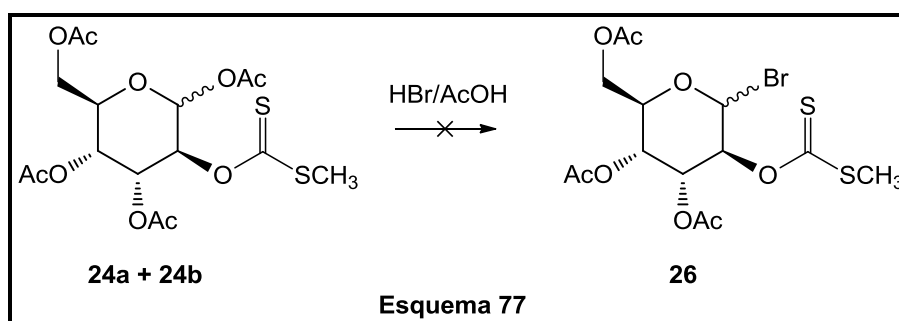
- Se logró abrir el puente 1,6-anhidro de la molécula, transformación que no había resultado posible hasta el momento.
- La obtención de una mezcla epimérica en el carbono anomérico no es crucial dado que en reacciones posteriores se pretende sustituir o eliminar el grupo acetato unido a dicho carbono.

Una vez abierto el puente 1,6-anhidro de la molécula se trató sustituir el grupo acetato del carbono anomérico de manera selectiva sin alterar los demás grupos acetatos presentes en la misma para obtener el compuesto **25**.

Se encontraron en la literatura varios trabajos que hacen referencia a la técnica desarrollada por Zhang y Kovác para llevar a cabo esta transformación, en la cual se utilizan como reactivos etilendiamina y ácido acético, en THF anhidro.^{184,192} Aplicando esta metodología a la mezcla diastereoisomérica **24a+24b** con estos reactivos (**Esquema 76**), luego de 4 hs de reacción se observó por CCD la desaparición del material de partida pero no se evidenció la formación de un producto definido, sino una serie de diferentes compuestos que hacen suponer la formación de varios productos de descomposición. Por cromatografía en columna sólo se obtuvieron dos fracciones que no pudieron caracterizarse.

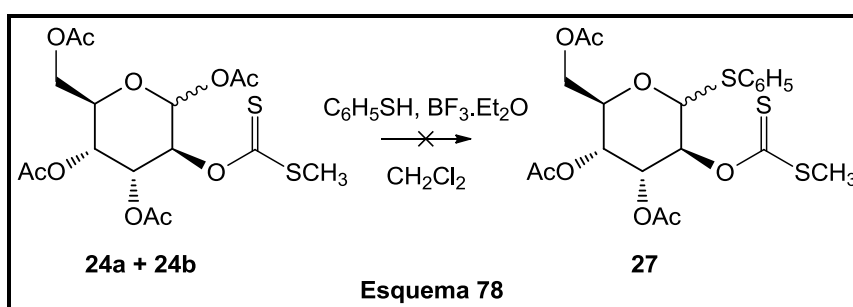


Por lo tanto, se intentó utilizar HBr/AcOH como reactivo para poder sustituir en este caso el grupo acetato anomérico de la mezcla **24a/24b**, por un átomo de bromo para obtener el compuesto **26** (**Esquema 77**).

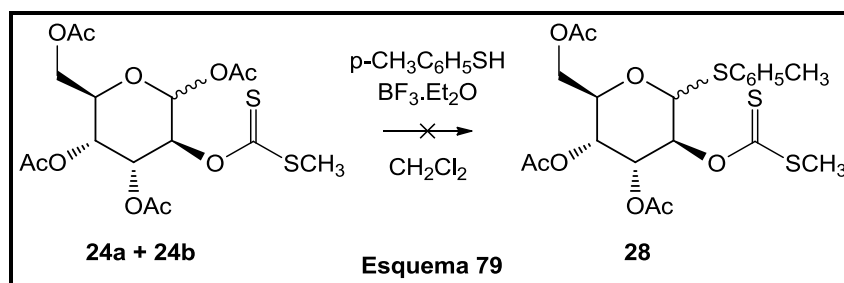


Luego de 48 hs, fue posible constatar que se había producido descomposición de material de partida. Teniendo en cuenta estos resultados, se optó por sustituir el grupo acetato de la posición anomérica utilizando tiofenol como nucleófilo con la finalidad de obtener el tioglicósido **27**.¹⁹³ Por

consiguiente, la mezcla **24a/24b** se trató con tiofenol y $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ con el objetivo de lograr la reacción de sustitución. Luego de realizar la purificación mediante cromatografía en columna, fue posible aislar una fracción de columna con un rendimiento másico del 32%, debido a la gran descomposición que se observaba por CCD. Desafortunadamente, en el análisis de RMN de ^1H no fue posible la elucidación completa del producto, a causa de que se observaban demasiadas señales que no pertenecían al compuesto esperado (**Esquema 78**).

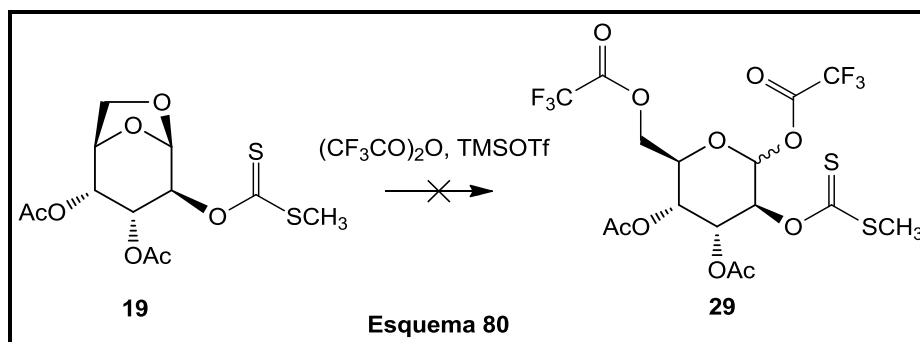


Por otra parte, se escogió emplear *p*-tiocresol en reemplazo de tiofenol, suponiendo que el grupo metilo unido en el anillo bencénico en posición *para*, causaría un aumento en la nucleofilia del reactivo. El cambio de reactivo tiene por finalidad la síntesis del compuesto **28**¹⁹⁴ (**Esquema 79**).



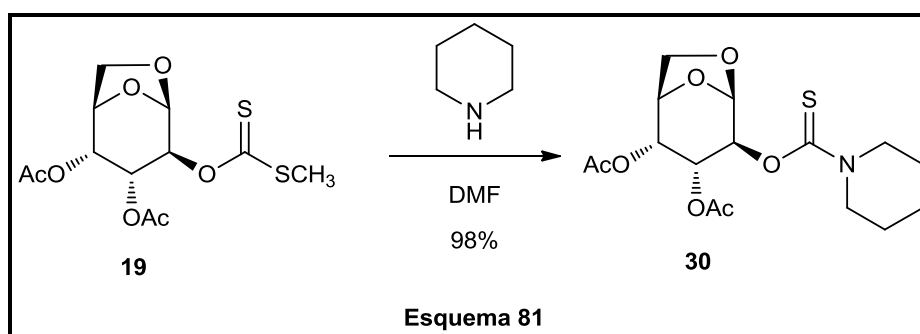
En la reacción, nuevamente se observó en su mayoría productos de descomposición, lográndose aislar una fracción de columna, que nuevamente no fue posible su elucidación estructural.

Otra opción similar a la reacción de acetólisis para provocar la apertura del puente 1,6-anhídrido, fue el tratamiento del xantato diacetilado con anhídrido trifluoroacético en presencia de un ácido de Lewis como catalizador (TMSOTf), con el objetivo de generar una solvólisis del anhídrido trifluoroacético, y lograr a través de esta reacción la síntesis del compuesto **29**. Desafortunadamente se pudo constatar la aparición de diversos productos de descomposición del material de partida (**Esquema 80**).

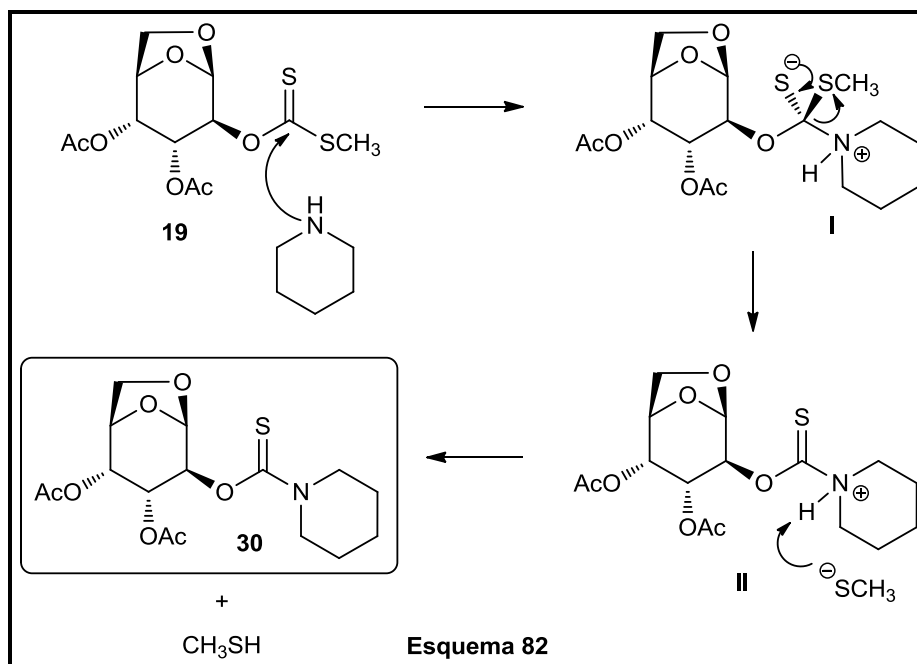


5.2.5 SÍNTESIS DEL TIOCARBAMATO DIACETILADO (30)

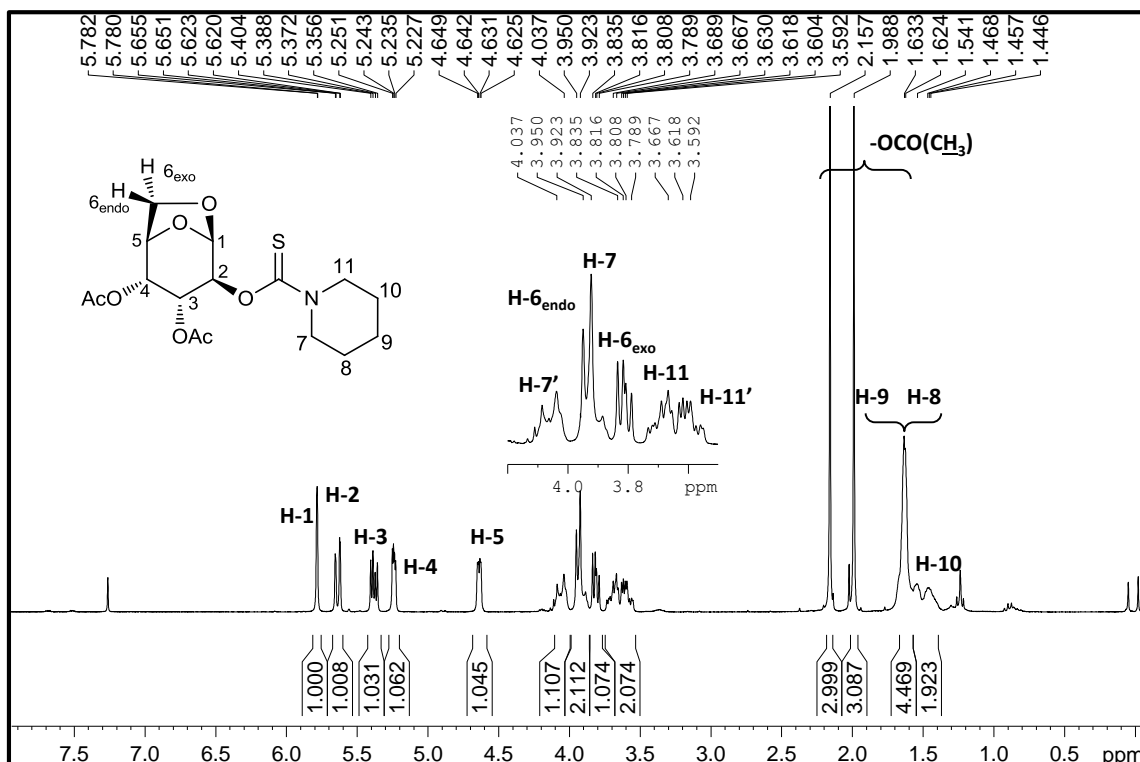
En base a las numerosas dificultades que se han presentado para lograr la apertura del puente 1,6-anhídrido del xantato diacetilado **19**, probablemente afectado por una potencial asistencia anquimérica del grupo xantato unido a C-2, tal como se propuso en el mecanismo de la sección 5.2.2. Se escogió modificar este grupo funcional mediante el empleo de un nucleófilo nitrogenado, con el objetivo de reiterar los ensayos descritos previamente, utilizando un nuevo análogo. Para corroborar si la hipótesis planteada era correcta, se eligió sintetizar un *O*-tiocarbamato diacetilado empleando piperidina como reactivo nucleofílico y DMF como solvente. En estas condiciones de reacción fue posible lograr la sustitución nucleofílica buscada, y obtener el tiocarbamato diacetilado **30**, con un excelente rendimiento (98%) (**Esquema 81**).



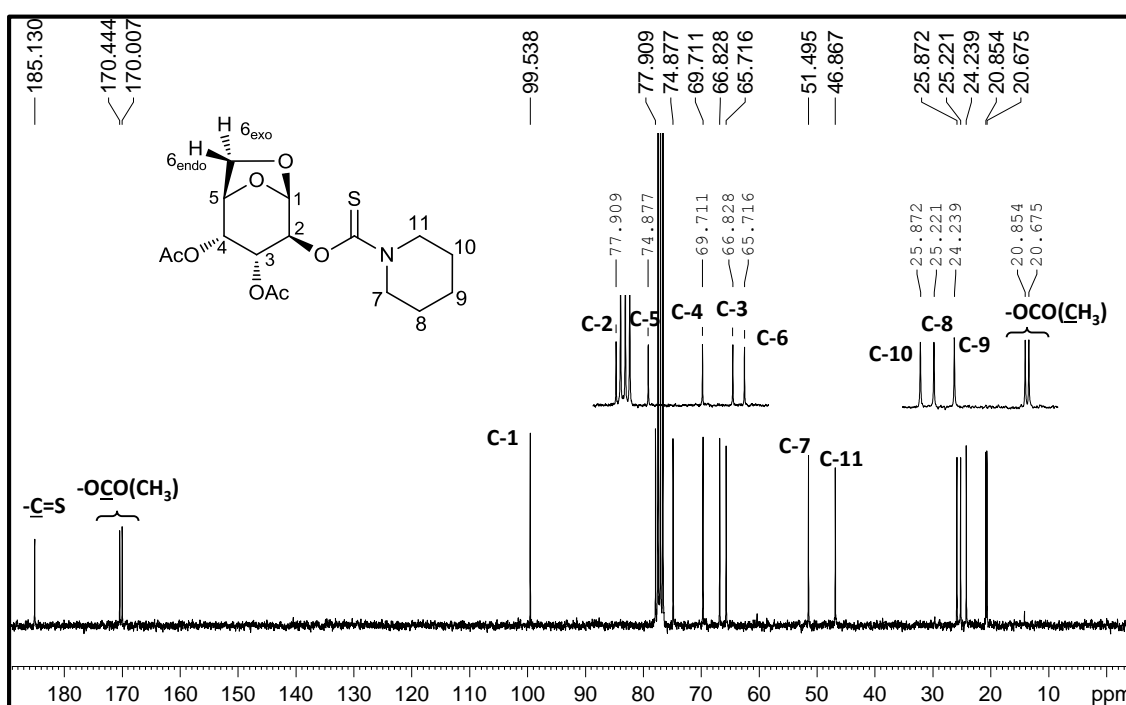
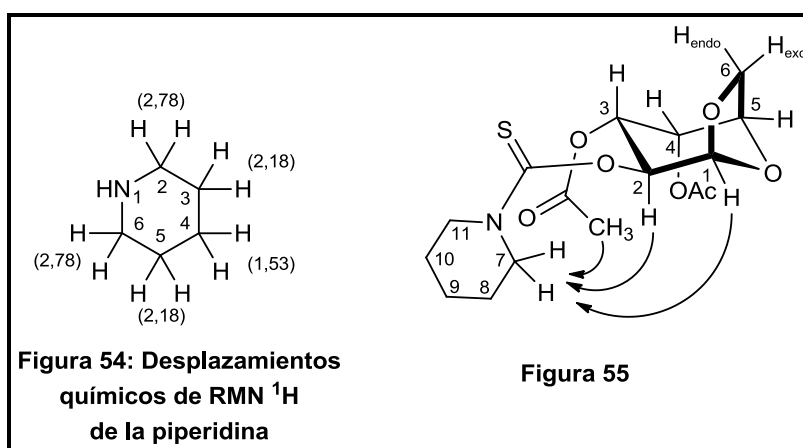
El mecanismo propuesto de la reacción (**Esquema 82**) está basado en la sustitución nucleofílica acílica de la piperidina sobre el carbono tiocarbonílico, formando un intermediario tetraédrico (**I**), en el que se expulsa el anión tiometoxilo generando el intermediario (**II**), y luego el grupo saliente abstrae el protón unido al nitrógeno de la piperidina. De esta manera, se obtiene el *O*-tiocarbamato diacetilado **30** y como subproducto se libera el gas metanotiol (CH_3SH).



En el espectro de RMN de ^1H del compuesto **30** (Figura 53) se puede observar un leve apantallamiento del protón H-2, este corrimiento en la señal puede atribuirse a la presencia de la piperidina sustituida que conforma el tiocarbamato, afectando el entorno electrónico de la molécula.



El fragmento de la piperidina presenta desplazamientos de todas las señales del anillo en comparación con los valores de desplazamiento químicos de la piperidina¹⁹⁵ siendo los protones H-7 y H-11 los más desapantallados (**Figura 54**). Para poder explicar esta situación se han realizado experimentos de ENO. Para ello, se irradiaron los protones H-1, H-2, y los protones del metilo correspondiente al grupo acetato que se encuentra unido en el carbono C-3 determinado por el experimento bidimensional HMBC que permite establecer relaciones entre protones y carbonos a mayor distancia (2 o 3 enlaces). El experimento dio como resultado un incremento en las señales de los protones H-7, pudiéndose concluir que el anillo de la piperidina adoptaría una conformación con rotación restringida (**Figura 55**).



En el espectro de RMN de ^{13}C (**Figura 56**), no se observan las señales correspondientes al carbono sp^2 del tiocarbonilo (215,5 ppm) y $-\text{SCH}_3$ (19,0 ppm) características del material de partida, y aparece una nueva señal a 185,1 ppm asignada al tiocarbamato. Además, es posible visualizar las señales de los carbonos del anillo de la piperidina, siendo los carbonos C-7 y C-11 los más desapantallados. Estos resultados corroboran la formación del tiocarbamato **30**.

5.2.6 ENSAYOS DE REACTIVIDAD A PARTIR DEL O-TIOCARBAMATO DIACETILADO

A partir del nuevo compuesto **30**, se realizaron ensayos para analizar su potencial reactividad, sometiéndola a una serie de reacciones ya descritas en las secciones anteriores (**Tabla 5**), con el objetivo de lograr la apertura del puente 1,6-anhidro y simultáneamente introducir un nucleófilo en el carbono anomérico.

Reacción	Reactivos	Condiciones	Resultados
I ¹⁸⁴	$\text{C}_6\text{H}_5\text{SH}$, SnCl_4	CH_2Cl_2 anh.; 0°C . \rightarrow T. amb. \rightarrow Reflujo 40°C \rightarrow Microondas	No reacciona
II ¹⁸⁴	$\text{C}_6\text{H}_5\text{SH}$, TMSOTf	CH_2Cl_2 anh.; 0°C . \rightarrow T. amb. \rightarrow Reflujo 40°C \rightarrow Microondas	No reacciona
III	$\text{C}_6\text{H}_5\text{SH}$, $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$	CH_2Cl_2 anh.; 0°C . \rightarrow T. amb. \rightarrow Reflujo 40°C \rightarrow Microondas	No reacciona
IV	Ac_2O , TMSOTf	Ac_2O ; T. amb	No reacciona
V	HBr/AcOH (33%)	HBr/AcOH (33%); T. amb.	Descomposición

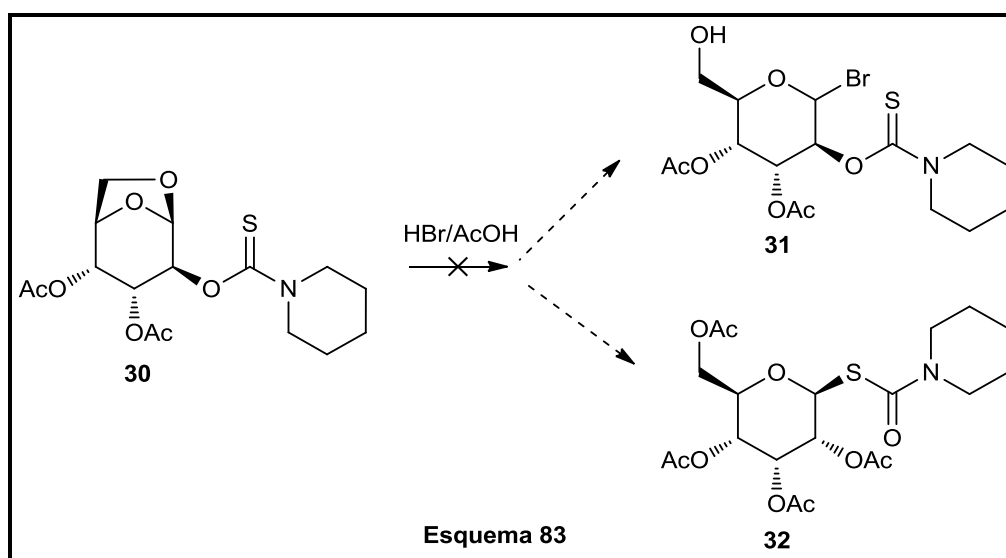
Tabla 5

En las **Reacciones I, II y III**, se ha empleado el mismo reactivo nucleofílico (tiofenol), utilizando diferentes ácidos de Lewis en distintas condiciones de temperatura y método de calentamiento. Estos métodos involucran el calentamiento convencional a reflujo, y calentamiento mediante irradiación de microondas en sistema cerrado. Las condiciones de reacción ensayadas consistieron en comenzar a realizar las mismas a 0°C . Ante la falta de reactividad se dejaron a temperatura

ambiente, luego se calentamiento a reflujo, y por último se sometieron las reacciones a irradiación de microondas. Desafortunadamente, en ninguna de las condiciones empleadas se observó reactividad del sustrato empleado, con lo cual se pudo concluir que *O*-tiocarbamato diacetilado **30** es más estable y robusto que el xantato diacetilado **19**.

En la **Reacción IV** se han utilizado idénticas condiciones de acetólisis previamente realizadas en la **sección 5.2.4**, utilizando anhídrido acético y TMSOTf, observándose por placa CCD inalteración del material de partida.

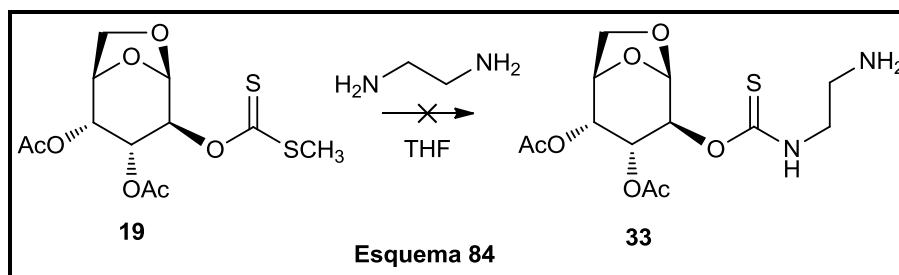
En base a los resultados previos obtenidos empleando HBr/AcOH (**Sección 5.2.2**) se aplicaron condiciones similares con la esperanza de obtener el producto de reacción bromado **31** (**Reacción V**) (**Esquema 83**), o eventualmente el producto de reordenamiento **32**, pero luego de 8 hs de reacción solamente se observó por CCD la descomposición total del material de partida.



Esta serie de resultados demostraron la carencia de reactividad y una elevada complejidad y resistencia hacia la apertura del puente 1,6-anhídrido del tiocarbamato **30**.

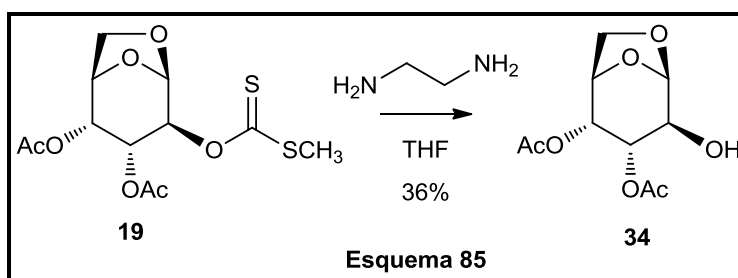
5.2.7 SÍNTESIS DEL ALCOHOL DIACETILADO (34)

Un nuevo intento que se nos presentaba para modificar el grupo xantato, consistió a diferencia del caso anterior en el empleo de una diamina primaria como etilendiamina, con el objetivo de lograr el *O*-tiocarbamato correspondiente **33** (**Esquema 84**), y realizar las diferentes reacciones efectuadas precedentemente para promover la apertura del acetal que conforma el puente 1,6-anhídrido.

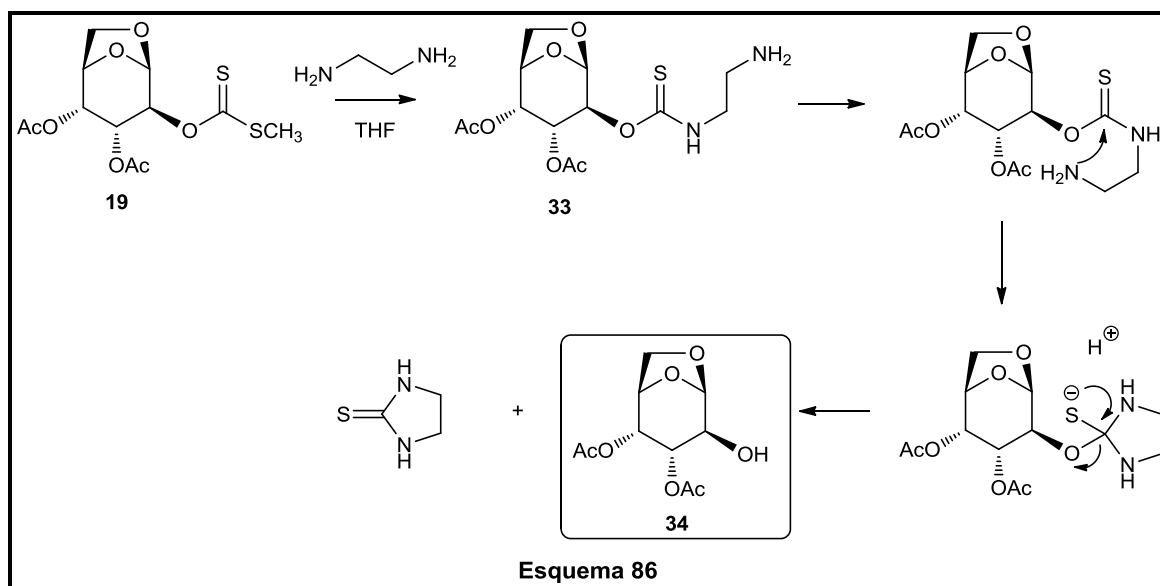


Una vez consumido el material de partida y posterior purificación del crudo de reacción a través de cromatografía en columna, los experimentos de RMN mostraron la obtención de un producto diferente al buscado.

Por lo tanto, el análisis de los datos espectroscópicos mostró que se produjo como resultado la hidrólisis del grupo xantato, obteniéndose el alcohol diacetilado **34** (Esquema 85), con un 36 % de rendimiento, conservándose la configuración del C-2.

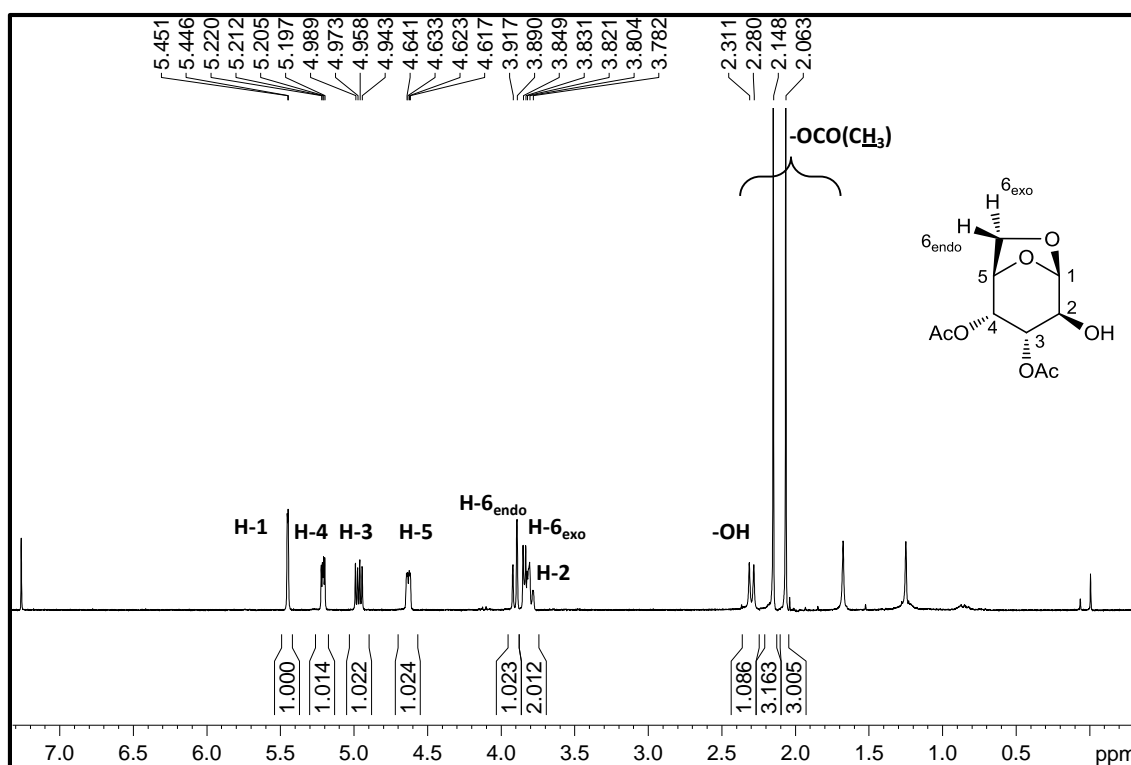


La reacción de hidrólisis observada puede probablemente explicarse asumiendo la formación de **33** y posterior ataque intramolecular de la amina libre sobre el *O*-tiocarbamato produciendo el alcohol diacetilado **34**, e imidazolina 2-tiona (etilen-tiourea) como producto de eliminación (Esquema 86).



En el análisis espectroscópico de RMN ^1H (Figura 57) del compuesto **34** reveló claramente la desaparición del grupo xantato, debido a la faltante de la señal perteneciente al $-\text{SCH}_3$.

Asimismo, fue posible advertir otros cambios en las señales más cercanas en el carbono C-2 a causa de la ausencia del grupo xantato, una de ellas es la señal del protón H-2 que se desplazó a campos más altos (3,80 ppm), y se encuentra superpuesto con el protón H-6_{exo}. También se vio levemente afectada la señal del protón H-3 con un corrimiento hacia campos más altos (4,96 ppm) en relación al mismo protón del xantato diacetilado (5,43 ppm). Por otro lado, fue posible confirmar la eliminación del grupo de xantato debido a la señal del protón del hidroxilo que se observa como un doblete en 2,30 ppm.



En la Figura 58 se puede observar el espectro de RMN de ^{13}C , mostrando que las únicas señales de carbono sp^2 corresponden a los carbonilos de los grupos acetatos. Estos datos demuestran fehacientemente la eliminación del grupo xantato. Del mismo modo, en que ocurrió el corrimiento del protón H-2 en el espectro de RMN de ^1H , el carbono C-2 sufre un apantallamiento desplazándose hacia campos más altos (71,3 ppm), y en el carbono C-3 hay un pequeño desplazamiento hacia campos más bajos.

El espectro de IR reveló claramente la banda de absorción correspondiente al grupo hidroxilo, la cual aparece a 3440 cm^{-1} y los grupos acetatos aparecen a 1750 y 1726 cm^{-1} .

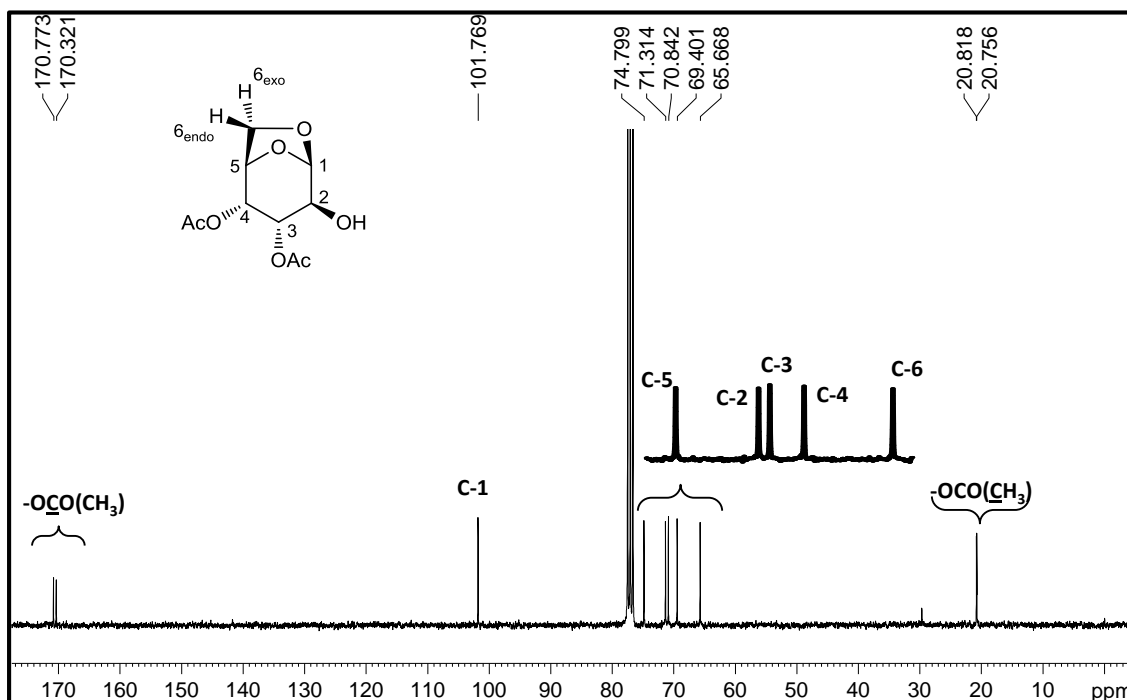


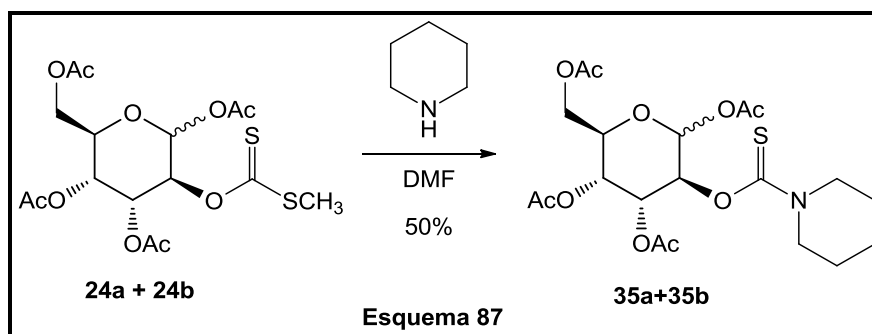
Figura 58

5.2.8 SÍNTESIS DE LOS TIOCARBAMATOS (35a+35b) DERIVADO DE LA MEZCLA

DIASTEREOISOMÉRICA 24a+24b

En base a los resultados anteriores, es factible preparar a partir de la mezcla diastereoisomérica **24a+24b**, un tiocarbamato derivado de la piperidina (**Esquema 87**) con el fin de intentar la sustitución del carbono anomérico con un grupo funcional fácilmente eliminable.

Para obtener los nuevos tiocarbamatos se disolvió la mezcla de **24a+24b** en DMF y luego mediante el agregado de piperidina, se produjo la sustitución nucleofílica acílica, obteniéndose la mezcla diastereoisomérica de los tiocarbamatos derivados **35a+35b** con un 50% de rendimiento.



Se puede observar que las señales en el espectro de RMN ¹H del producto de reacción **35a+35b** (Figura 59), son muy similares a las señales que se encuentran en el material de partida (la mezcla diastereoisomérica **24a+24b**), con excepción de la señal del -SCH₃, la cual no aparece, mientras que las nuevas señales pertenecientes a la piperidina son fácilmente identificables.

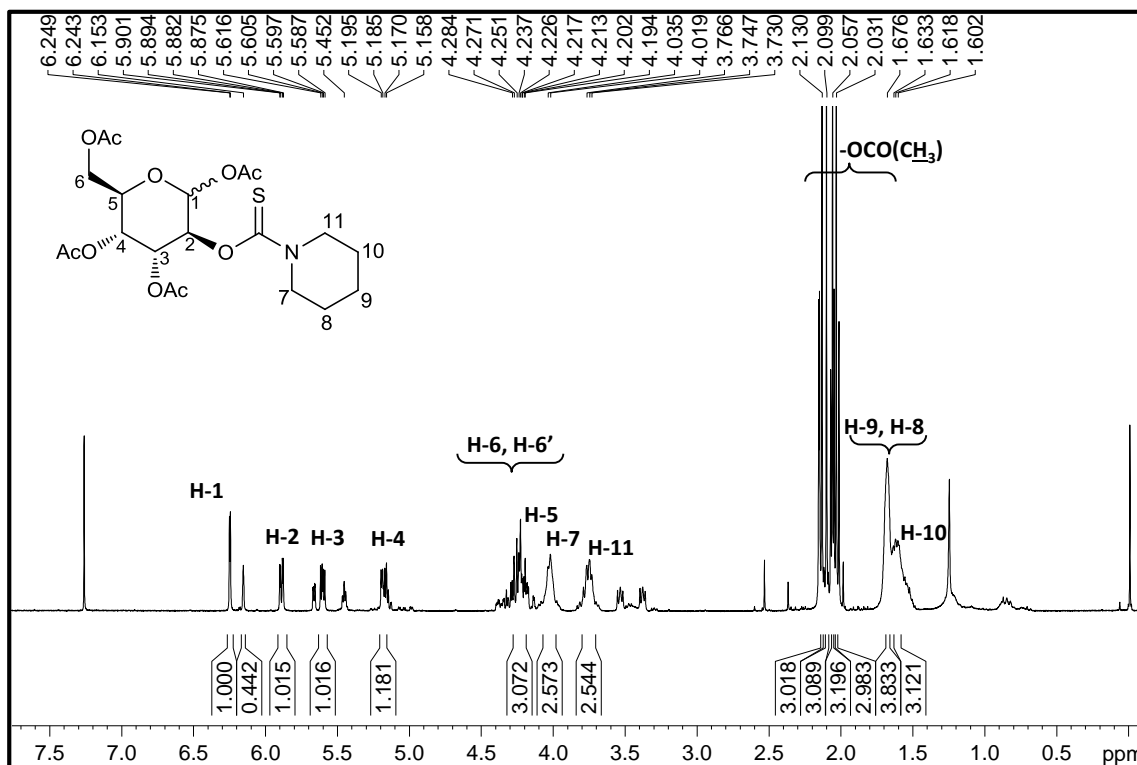


Figura 59

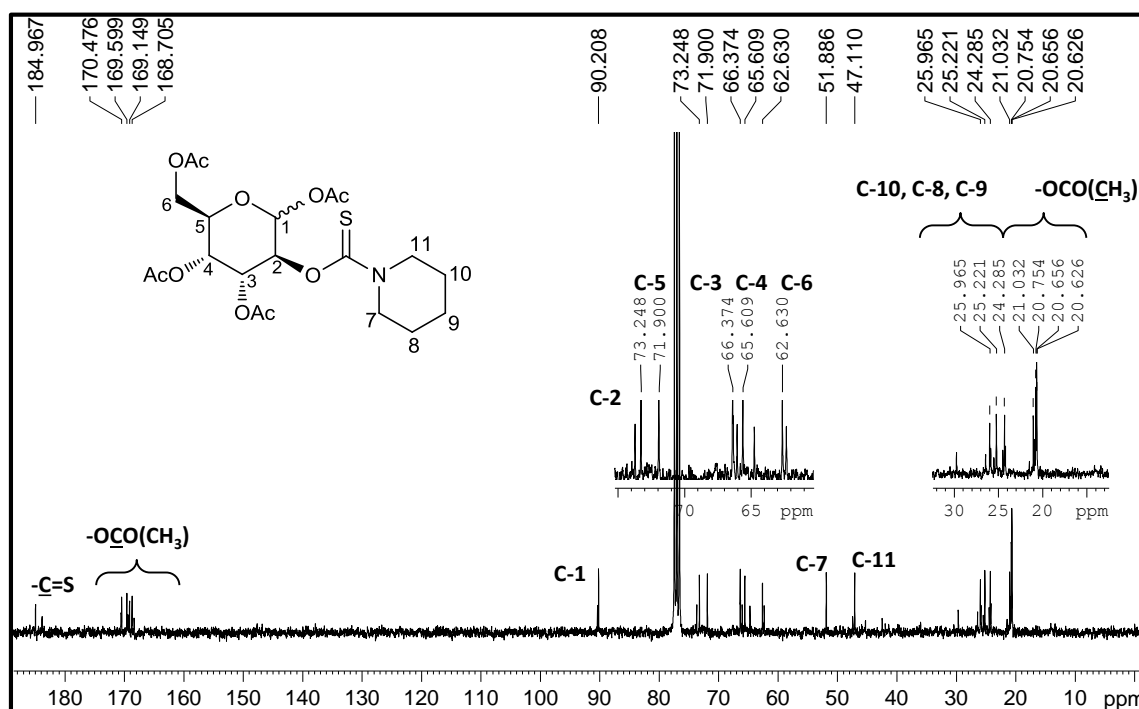


Figura 60

La misma situación ocurre en el espectro de RMN de ^{13}C (**Figura 60**) en el que tampoco hay cambios en los desplazamientos químicos de los carbonos del producto, en comparación con el espectro de RMN de ^{13}C del material de partida.

Aquí también puede confirmarse que las señales de los carbonos del grupo xantato ($\text{C}=\text{S}$: 215 ppm y $-\text{SCH}_3$: 19,1 ppm) han desaparecido. En cambio, se observa que la señal a 184,9 ppm atribuible al carbono sp^2 del tiocarbamato, confirmando de este modo las estructuras de la mezcla epimérica obtenida.

A partir de esta nueva mezcla diastereoisomérica **35a+35b** se realizaron nuevos ensayos con la finalidad de lograr la sustitución nucleofílica en el carbono anomérico, tal como se ha puntualizado en los objetivos planteados.

En la **Tabla 6** se encuentran enumeradas las condiciones y reactivos empleados en las diversas reacciones.

Reacción	Reactivos	Condiciones	Resultados
I	$(\text{CH}_3)_3\text{SiBr}$	CH_3CN anh.; 0°C . \rightarrow T. amb. \rightarrow Reflujo 90°C	Descomposición
II	$(\text{CH}_3)_3\text{SiI}$	CH_3CN anh.; 0°C . \rightarrow T. amb. \rightarrow Reflujo 90°C	Descomposición
III ¹⁸⁴	PhSH , SnCl_4	CH_2Cl_2 anh.; 0°C . \rightarrow T. amb. \rightarrow Reflujo 40°C \rightarrow Microondas.	Descomposición
IV ¹⁸⁴	PhSH , TMSOTf	CH_2Cl_2 anh.; 0°C . \rightarrow T. amb. \rightarrow Reflujo 40°C \rightarrow Microondas.	Descomposición
V	PhSH , $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$	CH_2Cl_2 anh.; 0°C . \rightarrow T. amb. \rightarrow Reflujo 40°C \rightarrow Microondas.	Descomposición
VI	HBr/AcOH (33%)	HBr/AcOH (33%); T. amb.	Descomposición

Tabla 6

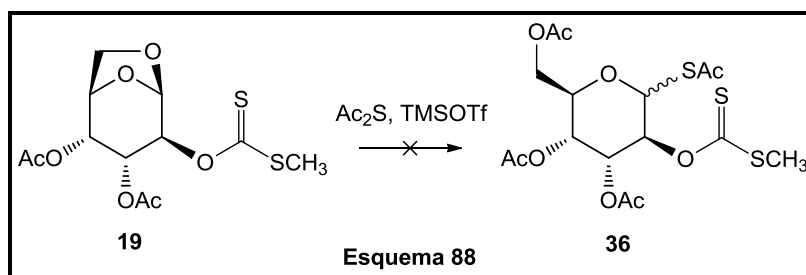
Los resultados obtenidos luego de realizar estas reacciones en las distintas condiciones representadas en la **Tabla 6**, fueron negativos. Las reacciones **I - V**, fueron llevadas a cabo

empleando distintas temperaturas de reacción y métodos de calentamiento, condujeron a productos de descomposición, hecho observable a través del empleo de la placa CCD. En el caso de la **Reacción VI** que solamente se efectuó a Temperatura ambiente, también se observó descomposición del material de partida.

5.2.9 SÍNTESIS DEL BICICLO 1,3-OXATIOLANO-2-TIONA (37)

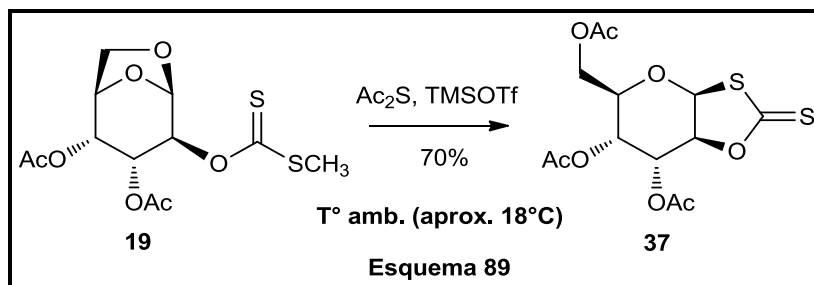
Considerando que los métodos empleados habían sido infructuosos, una nueva alternativa que se nos presentaba era intentar una reacción de tioacetólisis, utilizando el xantato diacetilado **19**, análoga a la acetólisis expuesta anteriormente (**Esquema 74**). A diferencia de la reacción de acetólisis, en la que se produce la apertura del puente 1,6-anhidro y concomitantemente la introducción de un grupo acetato en el carbono anomérico, en este nuevo intento utilizando un reactivo diferente pero que presenta ciertas similitudes respecto al anhídrido acético, podría obtenerse un tioacetato anomérico **36**.

Al tratar el xantato diacetilado **19** disuelto en sulfuro de acetilo con TMSOTf como ácido de Lewis¹⁹⁶ durante seis días a temperatura ambiente (aproximadamente 18°C), la reacción de color amarillo pálido había sufrido un leve oscurecimiento, observándose por CCD la desaparición del material de partida y la aparición de un nuevo producto más polar (**Esquema 88**).

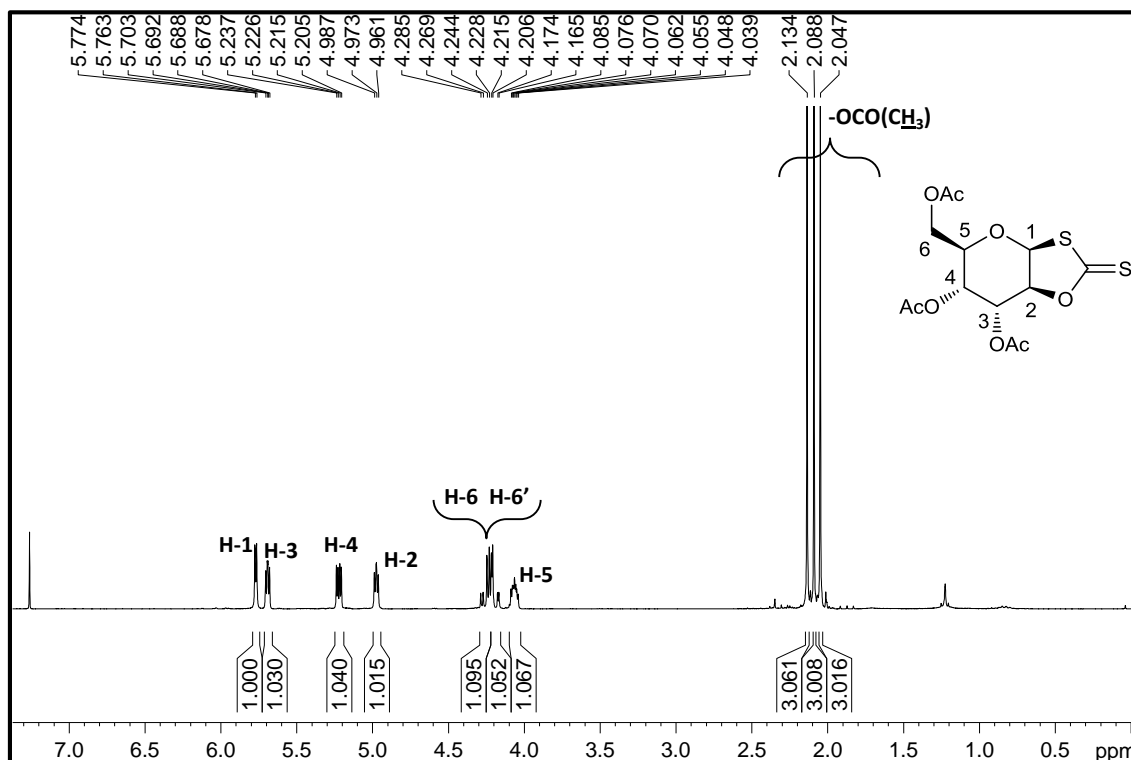


Posteriormente a la purificación por cromatografía en columna, la elucidación estructural del producto obtenido se logró efectuando diversos estudios espectroscópicos de RMN uni y bidimensionales en CDCl_3 . Estos estudios permitieron establecer la conectividad atómica del producto de reacción. El análisis de los resultados de estos estudios revelaron, para nuestra sorpresa, que se había producido la apertura del puente 1,6-anhidro del anillo piranósido con la formación concomitante de un anillo de 5 miembros 1,3-oxatiolano-2-tiona a través de una

novedosa reacción de *trans*-cicloacetalización del grupo xantato, con la sucesiva pérdida de un grupo metilo, y la acetilación del alcohol primario para proporcionar el compuesto **37**. En este primer intento, la reacción se obtuvo con un rendimiento del 70% (**Esquema 89**).



A diferencia del material de partida que posee dos grupos acetatos y un metilo unido al átomo de azufre del grupo xantato, el análisis espectroscópico de RMN ¹H del producto de reacción (**Figura 61**) mostró tres señales distintas que aparecen como singlete atribuidas a los tres grupos acetatos, demostrando en esta primera instancia la apertura y acetilación del puente 1,6-anhidro. Además, no se observa la señal del -SCH₃, con lo cual se deduce claramente que el grupo xantato como tal, no se encuentra en la molécula.



Los cambios más significativos se observan en los desplazamientos de las señales hacia campos más altos de los protones H-2 (4,97 ppm) y H-5 (4,06 ppm) en relación al material de partida **19**. Es posible confirmar la apertura del puente 1,6-anhidro gracias al cambio que se produce en el comportamiento tanto en el desplazamiento químico como en los valores de la constante de acoplamiento de la señal del protón H-5 en esta nueva molécula. Se observa que esta última señal no se presenta como un doblete como en los casos anteriores en los que se encontraba el puente 1,6-anhidro, sino que aparece como un multiplete. Esta particularidad se produce debido a que las señales de los protones H-6, ya no se encuentran en una conformación rígida, sino que se encuentran con mayor grado de libertad de rotación.

Con respecto al espectro de RMN ^{13}C (**Figura 62**) se observa un desplazamiento de 14 ppm a campos altos para el C-1 y una diferencia en el desplazamiento a campos bajos del carbono C-2 (10 ppm) en comparación con su precursor. Además, se puede visualizar la aparición de una nueva señal perteneciente a un grupo tiocarbonilo que resuena a 207,2 ppm, y una tercer señal adicional de carbonilo correspondiente al grupo acetato en C-6.

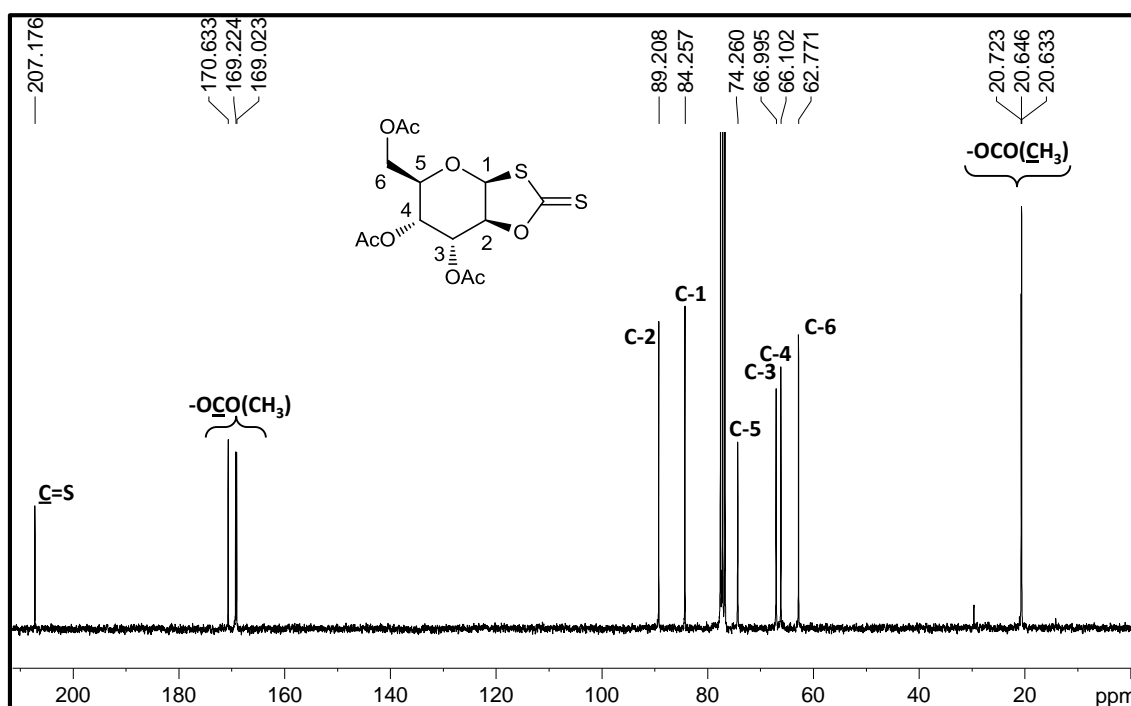
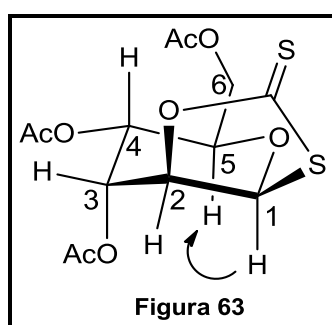


Figura 62

Los experimentos ENO contribuyeron a elucidar la estereoquímica del compuesto formado. Se observó un incremento en la señal de H-5 al irradiar la señal a 5,77 ppm correspondiente a H-1. Esto permitió establecer la fusión *cis* de anillos del producto de *trans*-cicloacetalización (**Figura 63**).

Los espectros de masa de alta resolución confirmaron la estructura propuesta. En el espectro de IR de **37** se observa la aparición de una banda a 1751 y 1735 cm^{-1} correspondiente a los grupos acetatos y una banda a 1211, característica del enlace C=S.



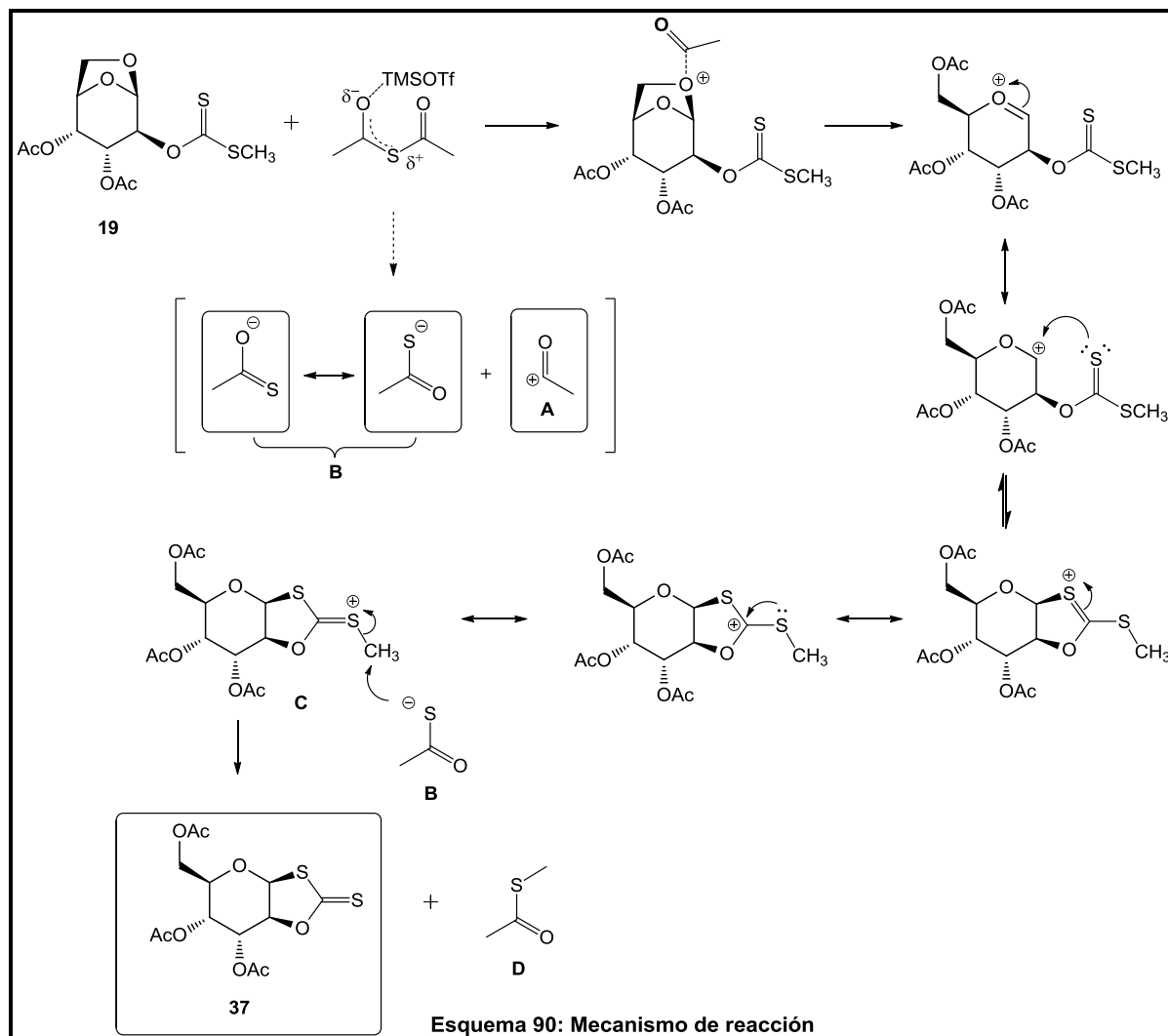
En base a los resultados del experimento ENO y de los valores de las constantes de acoplamiento se determinó la estereoquímica de la molécula, y el grupo 1,3-oxatolano-2-tiona se encuentra en una posición *syn*-periplanar respecto al anillo piranósido.

Una posible explicación para este novedoso comportamiento observado, puede hallarse teniendo en consideración las características propias del átomo de azufre al ser un elemento del tercer período con mayor radio atómico, superior polarizabilidad y nucleofilicidad, permitiendo estados de transición que no son tan factibles para elementos menores del segundo período como el oxígeno. Esto permite postular un mecanismo de reacción que se describe en el **Esquema 90**.

El catalizador produce la lisis del sulfuro de acetilo generando dos especies: una deficiente de electrones (**A**) y una especie carbaniónica (**B**).

La especie (**A**) se coordina con los electrones libres del oxígeno presente en el puente 1,6-anhidro provocando la apertura del mismo, con la consecuente generación de un carbocatión en el carbono anomérico. A partir de aquí, se origina la ciclación intramolecular por la cara β de la molécula favorecido por los electrones libres del átomo de azufre del tiocarbonilo del grupo xantato. Luego mediante transposiciones del carbocatión, en el momento en que se produce la formación del intermediario (**C**), éste es atacado por la especie (**B**), promoviendo de esta manera la eliminación

del grupo metilo con la sucesiva generación del grupo 1,3-oxatolano-2-tiona. De esta manera se genera el biciclo **37** y también el subproducto (**D**).



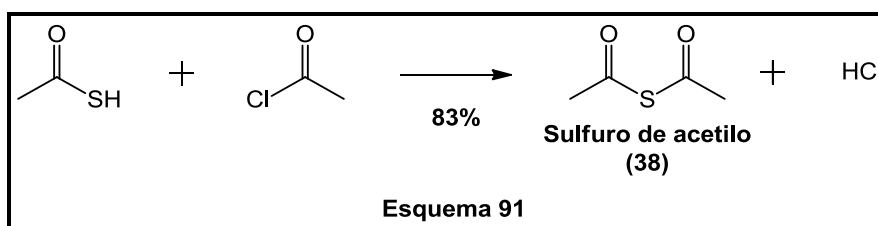
Con la finalidad de optimizar el rendimiento (70%) y el uso de reactivos se efectuaron diferentes ensayos. Una de las variables que se tuvieron en cuenta fue la cantidad utilizada de sulfuro de acetilo; la literatura establece el empleo de 40 equivalentes de este reactivo, es decir, el sulfuro de acetilo actúa como solvente y reactivo. Por lo tanto, se realizaron adiciones escalonadas disminuyendo gradualmente la proporción de reactivo. Mediante este procedimiento, se concluyó que la cantidad mínima de sulfuro de acetilo necesaria es de 7 equivalentes. De esta manera se produce una disminución del 82% del consumo de reactivo, pero además se incrementa el rendimiento hasta un 90%.

Otra alternativa que se nos presentaba, era aumentar paulatinamente la proporción de ácido de Lewis que se adicionaba en reacciones expuestas a temperatura ambiente (aproximadamente 18°C). Nuevamente se evidenció el viraje de color, pero esta vez hay un cambio más marcado e intenso, en el cual, la solución de color amarillo pálido se convierte en un color vino tinto. De esta manera, luego de la purificación en columna cromatográfica se comprueba una drástica disminución del rendimiento, obteniéndose solamente un 20%.

Evidentemente a causa del gran número de reacciones que se han realizado para todos estos ensayos, se estaba agotando la reserva de sulfuro de acetilo, con lo cual, al querer reabastecer el stock, las empresas que comúnmente suministran los insumos de laboratorio informaron que habían discontinuado la fabricación del reactivo. En base a esta problemática nos vimos obligados a sintetizar en nuestro laboratorio el sulfuro de acetilo.

5.2.10 SÍNTESIS DE SULFURO DE ACETILO (38)

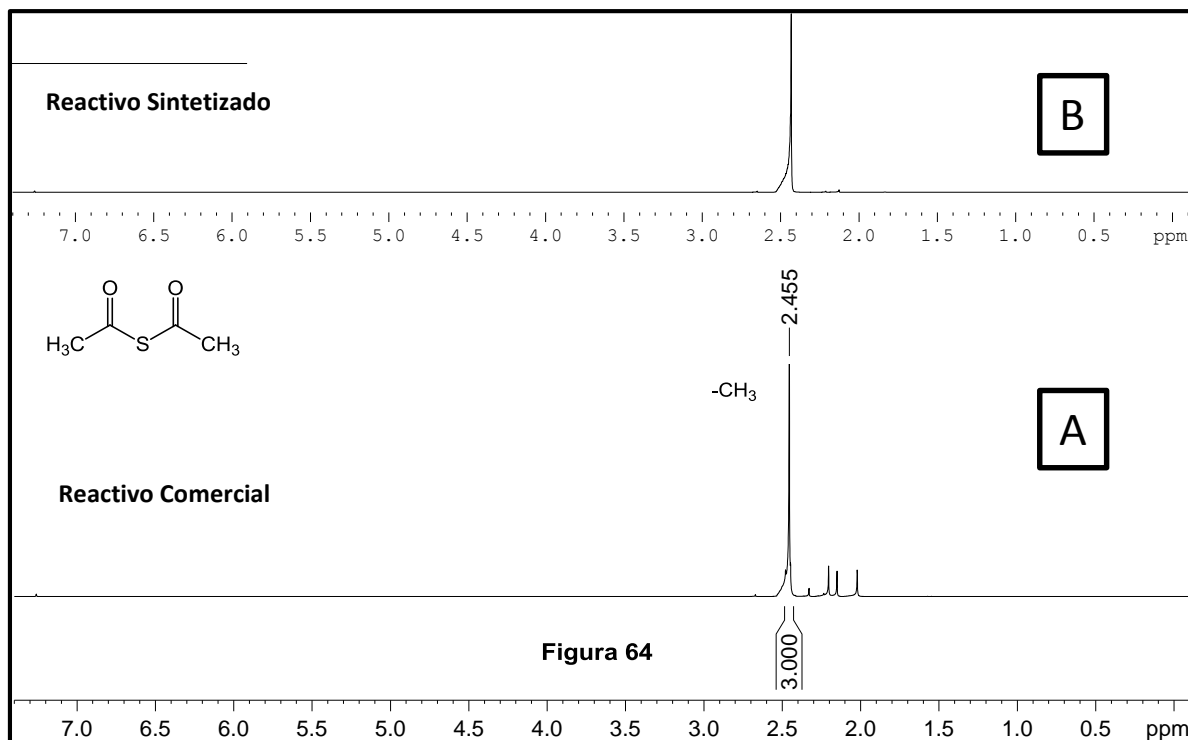
Esta síntesis requiere el uso de reactivos tales como: ácido tioacético y cloruro de acetilo¹⁹⁷ (**Esquema 91**). En el momento en que se mezclan ambos reactivos comienzan a reaccionar exotérmicamente con el consiguiente desprendimiento de cloruro de hidrógeno. Luego de 4 horas de calentamiento a reflujo, se destiló la mezcla de reacción a presión reducida, y se obtuvo el sulfuro de acetilo **38** con un 83% de rendimiento.



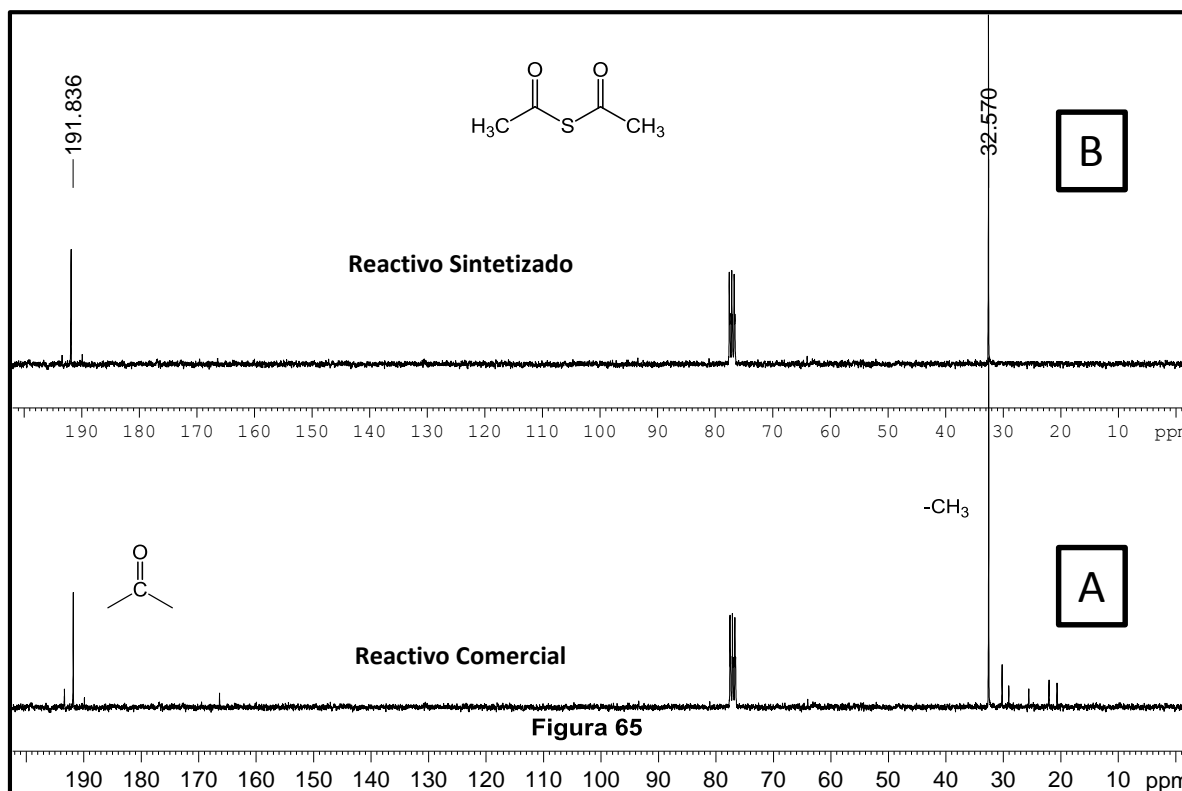
Para comprobar si el reactivo sintetizado era similar al reactivo comercial se compararon los respectivos espectros de RMN ¹H y RMN de ¹³C.

Como primera medida se observó el espectro (**A**) de RMN de ¹H del reactivo comercial (**Figura 64**), y como era de esperarse se observa una señal intensa que resuena a 2,45 ppm y su integración de la posee un valor de seis correspondiente a ambos metilos que se encuentran en la molécula, además se puede apreciar algunas señales pertenecientes a impurezas en dicho reactivo.

El espectro (B) de RMN de ^1H de la **Figura 64** se muestra el reactivo sintetizado y purificado mediante destilación al vacío. Se puede observar que gran parte de las señales de impurezas que aparecían en el reactivo comercial, no se detectaron en el reactivo sintetizado en el laboratorio.

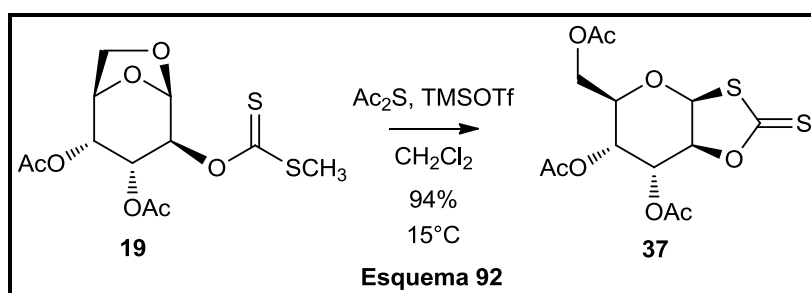


En el espectro de RMN de ^{13}C de la **Figura 65** se muestran los espectros correspondientes al reactivo comercial y sintetizado (A) y (B) respectivamente. Es posible identificar las señales de los metilos y también las señales de los grupos carbonilos con un desplazamiento químico en 191,8 ppm. Cabe destacar que el sulfuro de acetilo por ser una molécula simétrica, no hay separación en las señales observadas.



Una vez preparado el reactivo, se hicieron diversas pruebas utilizando $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ a temperatura ambiente, (en este caso 25°C), para observar si se podría obtener un aumento en el rendimiento. Este cambio de catalizador, no ha mostrado cambios sustanciales en el rendimiento, sino que resultó ser una reacción mucho más oscura dificultando en gran manera la purificación por cromatografía en columna.

Una de las últimas variables que restaban por explorar era la temperatura, dado que las reacciones se efectuaban a temperatura ambiente, siendo por ende dependiente del clima. Considerando esta circunstancia, se optó realizar la reacción a una temperatura constante de 15°C empleando TMSOTf en cantidades catalíticas. Luego de siete días, se observó no solo que el viraje del color de la reacción era levemente oscura, sino también que el rendimiento había aumentado a un 94% (Esquema 92).

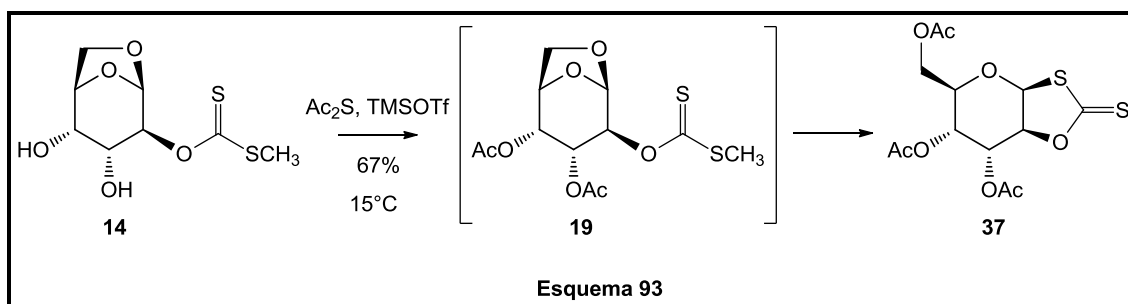


Es evidente que el cambio de color se encuentra asociado a la temperatura, ya que al aumentar esta, la reacción se torna muy oscura, y esto es perceptible luego de ocho horas. Sin embargo, a menor temperatura no se percibe en demasía un viraje de color que genere algún inconveniente en el avance de la reacción o en la posterior purificación. Este fenómeno se puede atribuir a la velocidad de descomposición del sulfuro de acetilo frente al ácido de Lewis observada a mayores temperaturas, y es por esta razón que a baja temperatura, hay un incremento en el rendimiento de la reacción y la purificación de la misma resulta más sencilla.

Para poder corroborar la hipótesis planteada precedentemente, se realizó un experimento que consistió en tratar el sulfuro de acetilo únicamente con TMSOTf, a dos temperaturas distintas (25°C y 15°C). Fue posible observar que la aparición del color sucedió mucho más rápido (1h) en el experimento realizado a la temperatura de 25°C, mientras que a 15°C se pudo observar el mismo comportamiento luego de 24 hs. De esta manera se logró confirmar que el viraje del color es un indicador de la descomposición del sulfuro de acetilo, y se encuentra en función de la temperatura.

Por otro lado, se ha considerado en eliminar un paso de reacción en la ruta sintética, utilizando las mismas condiciones descriptas anteriormente, pero aplicándose al diol xantato **14** lográndose el compuesto **37** con un rendimiento del 67% (**Esquema 93**).

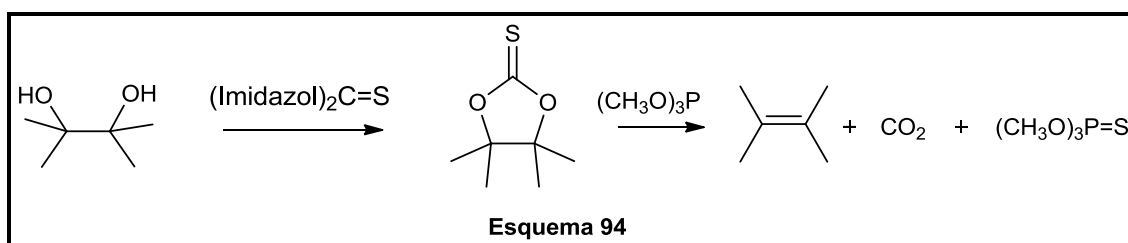
El monitoreo de la reacción por CCD contrastado con el xantato diacetilado **19** y el compuesto bicíclico **37**, permitió establecer que en primera instancia ocurre la acetilación de los grupos hidroxilos seguido de la ciclación intramolecular. A causa del menor rendimiento de esta etapa, se descartó la secuencia de la reacción.



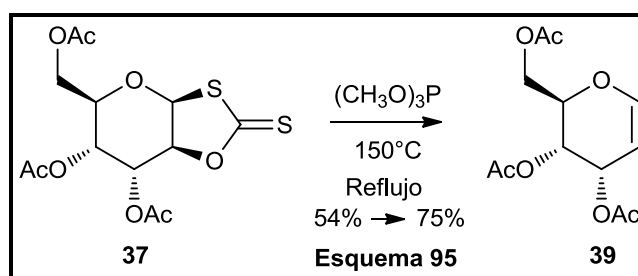
5.3 REACCIÓN DE COREY - WINTER

5.3.1 SÍNTESIS DE TRI-O-ACETIL-D-ALAL (39)

A pesar de que la síntesis del compuesto bicíclico no fuera la prevista, supusimos que podría tener utilidad sintética, aplicando como estrategia una variante de la reacción de Corey-Winter.^{198,199} Esta reacción se basa en la formación de olefinas a partir de compuestos cíclicos que contengan grupos tionocarbonatos (**Esquema 94**). Por consiguiente emplear este método implicaba un cierto grado de incertidumbre, ya que en bibliografía se han descrito solamente reacciones que involucran la utilización de grupos tionocarbonatos cíclicos, sin hallar precedentes del empleo de sistemas 1,3-oxatolano-2-tiona como es el caso del compuesto **37**.



Esta reacción consiste en la utilización de trimetil fosfito que cumple la función conjunta de solvente y reactivo, calentando a reflujo a una temperatura de 150°C. Al tratar el material de partida en estas condiciones se obtuvo satisfactoriamente el glicol deseado **39** con un rendimiento del 54% (**Esquema 95**).



La elucidación estructural de este compuesto mediante el espectro de RMN de ¹H (**Figura 66**), mostró cambios en los desplazamientos químicos y en las constantes de acoplamiento del protón anomérico H-1, que se presenta como un doblete a 6,53 ppm, mientras que el protón H-2 posee una multiplicidad de doble-doblete a 4,93 ppm. Estos desplazamientos coinciden con los valores

asociados a protones vinílicos, indicando de esta manera la formación del doble enlace buscado entre C-1 y C-2 mediante la eliminación del grupo 1,3-oxatolano-2-tiona.

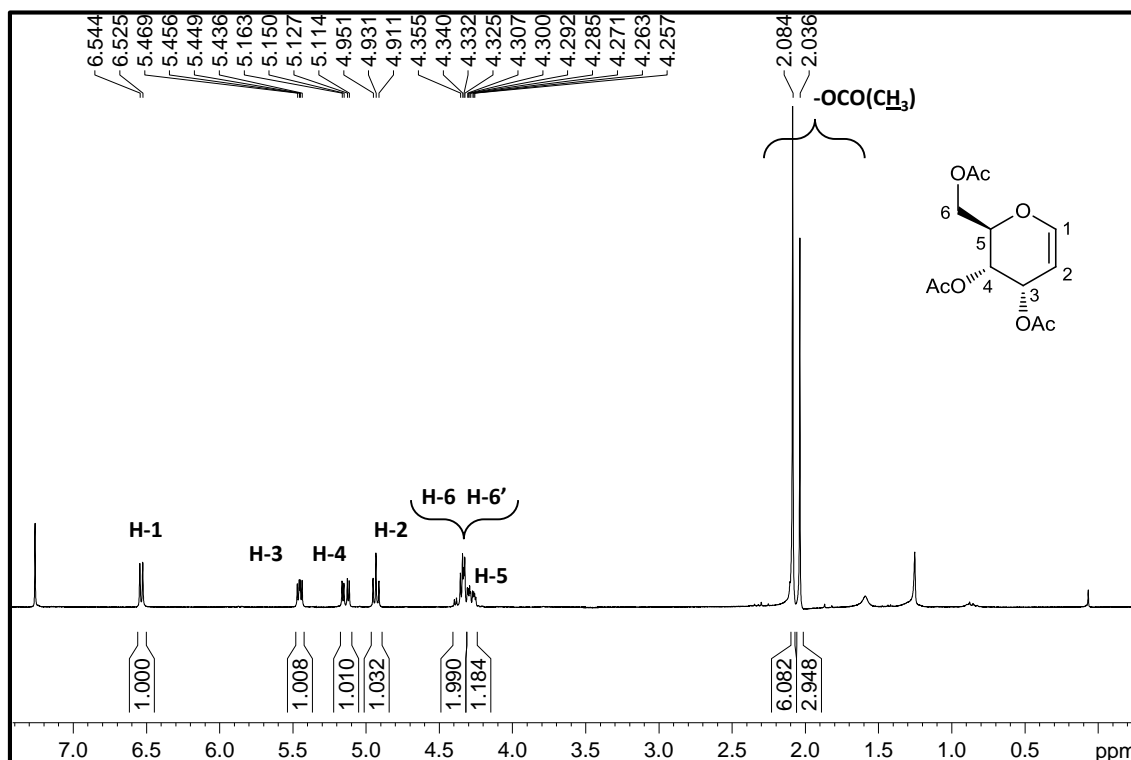


Figura 66

En los espectros de RMN de ^{13}C (Figura 67) se puede observar claramente la desaparición de la señal del grupo tiocarbonilo. Además, se evidencian los cambios de desplazamientos químicos en C-1 (147.7 ppm) y C-2 (97.5 ppm), confirmando fehacientemente el doble enlace generado y la estructura propuesta.

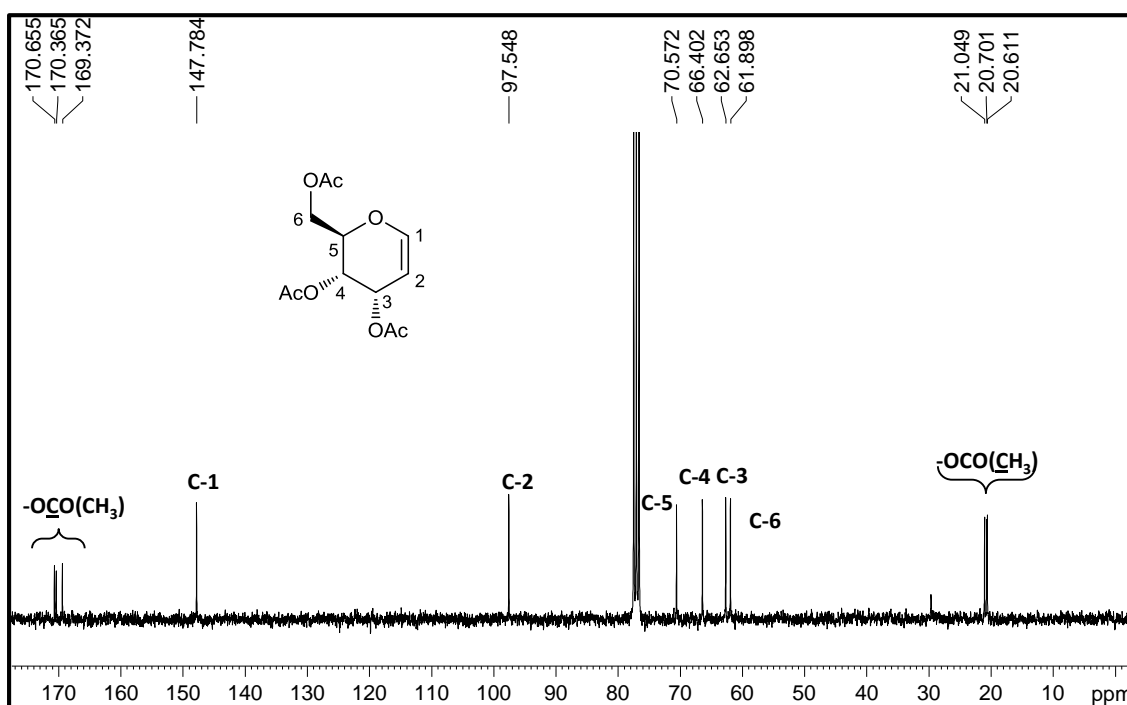
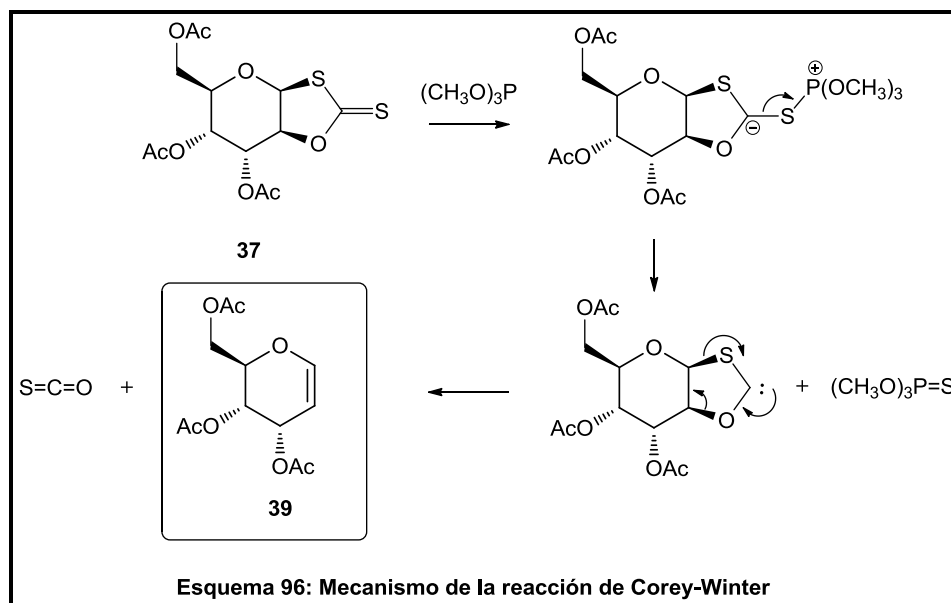


Figura 67

En el espectro de IR de **39** se observa la aparición de una banda a 1747 y 1737 cm^{-1} correspondiente a los grupos acetatos y una banda a 1643 cm^{-1} , característica del enlace $\text{C}=\text{C}$.

Por otro lado, tanto los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C , como los valores de punto de fusión y rotación óptica, son coincidentes con los valores experimentales descritos en bibliografía.²⁰⁰

En el **Esquema 96** se puede apreciar que el mecanismo propuesto de esta reacción procede a través del ataque del trimetil fosfito al átomo de azufre, dado que la fuerza impulsora es la alta energía del doble enlace $\text{P}=\text{S}$ del $\text{S}=\text{P}(\text{OMe})_3$ generado como subproducto. De esta manera, se genera un carbeno inestable, el cual se fragmenta provocando la eliminación del gas de sulfuro de carbonilo y consecutivamente la formación del doble enlace.



Estas condiciones de reacción y su posterior tratamiento implicaban un nuevo desafío a causa del escaso rendimiento obtenido. Por lo tanto se realizaron numerosos intentos combinando diversas variables para mejorar el resultado final.

Hay tres variables claves que se pueden modificar sin mayores problemas:

- Tratamiento de la reacción
- Temperatura
- Equivalentes de trimetil fosfito

De esta manera, se han probado las reacciones en las siguientes condiciones (**Tabla 7**):

Caso	Tratamiento de la Reacción	Temperatura	Equivalentes de trimetil fosfito	Rendimiento
I	a) H ₂ O ₂			a) 29 %
	b) Agua	Constante	Constante	b) 52%
	c) Evaporación	150°C	25 eq.	c) 57%
	d) Na ₂ CO ₃			d) 58 %
II	Evaporación	Constante	a) 15 eq.	a) 53 %
		150°C	b) 25 eq.	b) 60%
III	Evaporación	a) 100°C	Constante	a) 59 %
		b) 130°C	25 eq.	b) 55 %

Tabla 7

Por otra parte, se ha utilizado radiación de microondas para evaluar el efecto que tiene este a diferencia del calentamiento convencional.

En el caso (I), se ha experimentado con cuatro tratamientos de la reacción diferentes: a) agregado de agua oxigenada con el fin de eliminar el excedente de trimetil fosfito por medio de la oxidación de este reactivo, b) evaporación de este mismo, c) tratamiento con agua y d) tratamiento con solución saturada de Na_2CO_3 .

Los tratamientos de reacción, no solo se escogieron para la remoción de trimetil fosfito, sino también para eliminar una impureza originada durante la reacción que a presión reducida y por cromatografía en columna no fue posible removerla. Por lo tanto, luego de completarse la reacción, se observó que en todos los casos permanecía esta impureza que es un subproducto de la reacción del trimetil fosfito, de aspecto incoloro, de alta densidad y de alto punto de ebullición.

Cuando se utilizó agua oxigenada, en diversos momentos se observó por CCD un subproducto más polar que el glicol y a su vez más polar que el material de partida, observándose que esta singularidad afectó en gran medida el rendimiento de la reacción. Siendo que este subproducto posee un R_f similar a la impureza anteriormente descrita, fue infructuoso el intento de identificación mediante espectroscopía de RMN H^1 .

Una posible explicación a este suceso se puede encontrar asumiendo que la reacción no se había completado, permaneciendo material de partida **37** sin reaccionar, que no se puede visualizar por CCD. Esto ocurre a causa de la interferencia producida por el subproducto generado a partir de trimetil fosfito.

Los compuestos orgánicos que contienen azufre son susceptibles a la oxidación. En consecuencia si hay rastros del compuesto bicíclico **37**, al adicionar H_2O_2 durante el tratamiento, dicho compuesto podría sufrir un proceso de oxidación.

Este hecho se ha confirmado mediante el agregado de H_2O_2 a una solución de **37** en THF, observándose por CCD que el R_f del subproducto de la reacción detectado es idéntico al experimento realizado.

Cuando se ha realizado el tratamiento con agua, como también la evaporación del trimetil fosfito, no se observaron cambios importantes en el rendimiento. Sin embargo, se continuaba notando la permanencia de la impureza. Por el contrario, cuando se utilizó solución saturada de Na_2CO_3 , se percibió una disminución notable de la impureza.

En el caso (II), se ha ensayado variando los equivalentes de trimetil fosfito, en presencia de tolueno como solvente, y se pudo observar un leve incremento en el rendimiento (60%).

En el caso (III), nuevamente no se apreció mayores cambios en el rendimiento, pero si se comprobó que a temperaturas menores (100 – 120°C) el tiempo de reacción se incrementaba notablemente.

En virtud de los resultados obtenidos se intentó determinar si el reactivo era el causante de los bajos rendimientos, por esta razón, se consideró conveniente utilizar $(\text{CH}_3\text{O})_3\text{P}$ previamente destilado sobre sodio metálico. Con estas modificaciones se logró alcanzar un rendimiento del 75%.

Otras pruebas se realizaron en el reactor de microondas, observándose que el tiempo de reacción disminuía notablemente de 5 días a 6-7 hs, en relación al calentamiento convencional. Sin embargo, el rendimiento obtenido en promedio era del 60%.

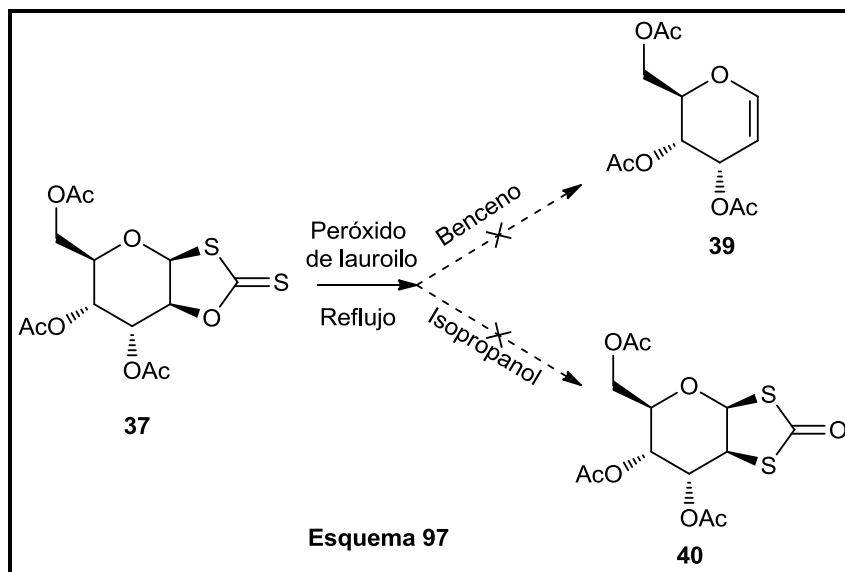
5.3.2 INTENTO DE FORMACIÓN DEL GLICAL (39) A TRAVÉS DE UN MÉTODO RADICALARIO

En la búsqueda de reactivos más eficientes y que presenten propiedades más amigables con el medio ambiente, se han ensayado reacciones radicalarias utilizando como iniciador de radicales libres el peróxido de lauroilo.

Si bien, como se ha explicado al comienzo del presente capítulo, esta clase de peróxidos se utilizan con moléculas que posean grupos xantatos. Se realizaron experimentos análogos utilizando como material de partida, el compuesto bicíclico **37**, con la expectativa de poder lograr la eliminación del grupo 1,3-oxatolano-2-tiona, o en su defecto un reordenamiento del grupo xantato tal como indica la literatura¹⁵⁸ (**Esquema 97**).

Por ello, se hizo reaccionar **37** con peróxido de lauroilo en diferentes solventes como benceno o isopropanol, y calentamiento a reflujo. Según lo esperado en la reacción en la que se utiliza benceno como solvente se debería obtener el glical triacetilado **39**. Sin embargo, se observó por placa de CCD, descomposición de material de partida.

Dependiendo del solvente utilizado se debería obtener el glicial **39** o el 1,3-ditiocarbonato **40**, pero en ambos casos se produjo descomposición del material de partida.



CAPÍTULO III

6 CAPÍTULO III

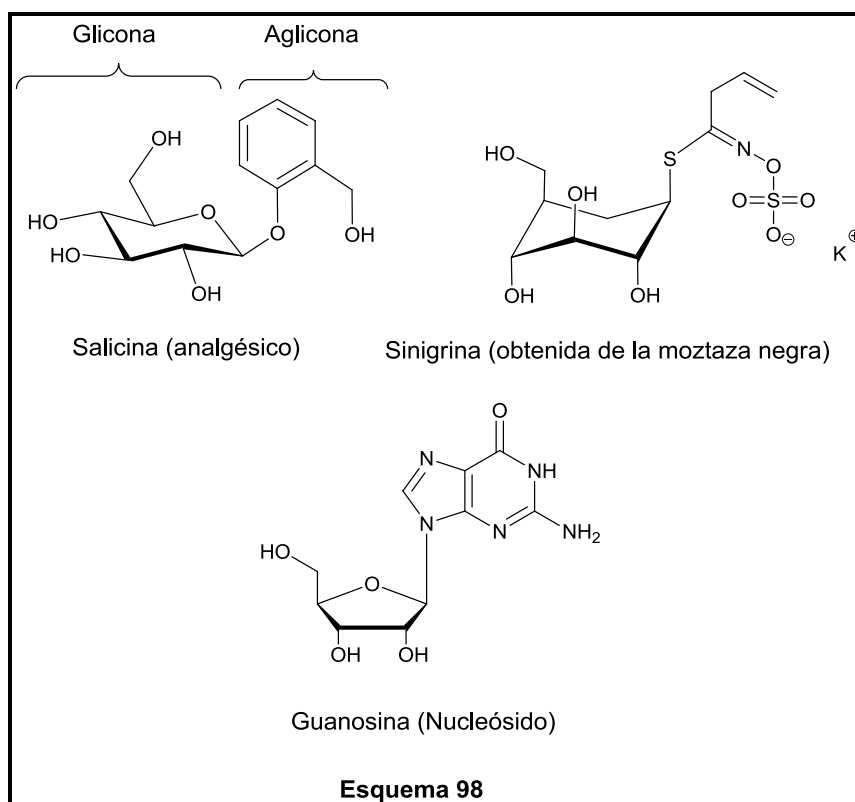
6.1 EXPLORACIÓN DE LA REACTIVIDAD DEL SISTEMA DE ANILLO 1,3-

OXATIOLANO-2-TIONA DERIVADO DE LEVOGLUCOSENONA.

REACCIONES DE GLICOSIDACIÓN.

6.2 GLICÓSIDOS

Un glicósido es una molécula compuesta por un azúcar que a través de su carbono anomérico se encuentra enlazado a otro fragmento de diferente naturaleza química mediante un enlace *O*-glicosídico, *N*-glicosídico o *S*-glicosídico; a estos últimos se les conocen como tioglicósidos. Para que el compuesto califique como glicósido se requiere que el azúcar esté enlazado a una molécula que no sea un carbohidrato. El azúcar del glicósido se conoce como *glicona* y el grupo ajeno al azúcar, *aglicona* del glicósido (**Esquema 98**). La glicona puede estar constituida por un solo azúcar comúnmente denominado monosacárido, o también por varios azúcares unidos entre sí, designado bajo el nombre de oligosacárido o polisacárido.



Los estudios de relación entre la estructura química y la actividad biológica, arrojan como resultado que:

- la glicona: es el componente glicosídico, que normalmente aporta solubilidad a la molécula, es decir, tiene influencia en la absorción, el tiempo de vida media y el metabolismo.
- la aglicona: es el elemento farmacoactivo, y suele ser el componente responsable de la actividad biológica presente en el glicósido.

El estudio de la formación de esta unión tan particular es uno de los temas más importantes tanto en el área de la glicobiología como de la química de carbohidratos, debido a la inmensa cantidad de procesos biológicos asociados a los hidratos de carbono, y por sus potenciales aplicaciones biomédicas.²⁰¹

La multitud de funciones biológicas realizadas por oligosacáridos y glicoconjugados se deriva de la gran diversidad estructural que ellos presentan. El mayor conocimiento actual sobre la relevancia biológica de esta clase de compuestos, los han tornado en importantes objetivos sintéticos, y la síntesis de hidratos de carbono es a la vez un tema central y un gran desafío en química orgánica.

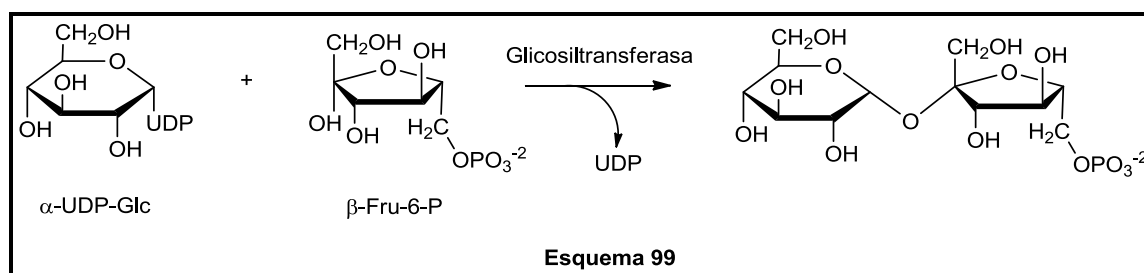
A través de los años se han introducido una variedad de métodos para la construcción de las uniones glicosídicas, cada uno con sus distintas ventajas y desventajas. Los donores de glicosilación más utilizados son los tricloroacetimidatos, fluoruros, sulfóxidos, halógenos y tioglicósidos.²⁰²

Dado que la síntesis de oligosacáridos es un proceso que demanda mucho tiempo (debido a la amplia necesidad de la protección de los grupos funcionales, manipulación y las etapas de purificación), el desarrollo de estrategias nuevas y eficaces para el acoplamiento de oligosacáridos sigue siendo un campo de intensa investigación.

En la mayoría de estas estrategias, los tioglicósidos juegan un rol crucial. El éxito de los tioglicósidos en síntesis de oligosacáridos se origina a partir de la estabilidad del grupo funcional -SR en la posición anomérica, y la función de un tioacetal combina convenientemente la función de un grupo protector anomérico y la de un eficaz grupo saliente. Además, este grupo funcional puede ser activado usando una amplia variedad de electrófilos.

Los activadores más comúnmente empleados se representan son *N*-iodosuccinimida (NIS) – Ácido trifluorometanosulfónico (TfOH),²⁰³ triflato de cobre (Cu(OTf)₂),²⁰⁴ triflato de metilo (MeOTf),²⁰⁵ triflato de fenilselenilo (PhSeOTf),²⁰⁶ y triflato de dimetiltiometilsulfonio (DMTST).²⁰⁷

En la naturaleza, la construcción del enlace glicosídico se realiza mediante las enzimas glicosiltransferasas. En las plantas por ejemplo, estas macromoléculas biológicas facilitan el acoplamiento entre la unidad de monosacárido activado UDP-Glc y la unidad aceptora Fru-6-fosfato para sintetizar un precursor inmediato de la sacarosa (**Esquema 99**).



6.2.1 APLICACIONES DE LOS GLICÓSIDOS

Los glicósidos desempeñan numerosos roles de gran importancia en los organismos vivos. Muchas plantas almacenan productos químicos en forma de glicósidos inactivos; si estos productos son necesarios, se hidrolizan en forma catalítica a través de una enzima y en presencia de agua generando azúcares requeridos para el metabolismo de la planta. Muchos de estos glicósidos de origen vegetal se utilizan como medicamentos.

Algunos sustratos biológicamente activos son glicósidos y comprenden varias clases importantes de compuestos tales como hormonas, edulcorantes, alcaloides, flavonoides, antibióticos, etc.

Diferentes estudios de algunos azúcares como potenciales supresores de la proliferación celular asociada con el cáncer, ha estimulado la investigación de los carbohidratos en general y de algunos *O*-glicósidos en particular.²⁰⁸

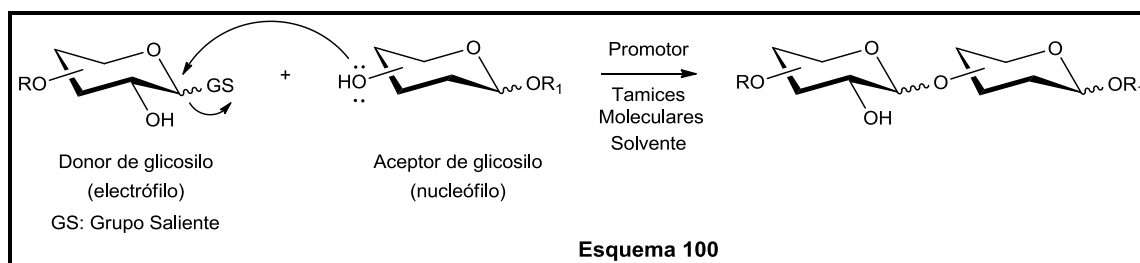
Los glicósidos, en algunos casos, pueden restringir o inhibir la captación celular de algún compuesto en particular, y además puede influir en el transporte a través de barreras importantes como la barrera hemato-encefálica y bloquear la entrada de muchos compuestos en el tejido cerebral. Contrariamente, algunos glicósidos pueden ser transportados activamente en el tejido cerebral utilizando el sistema de transporte de glucosa.²⁰⁸

6.2.2 PROPIEDADES Y CARACTERÍSTICAS DE LAS REACCIONES DE GLICOSIDACIÓN

Desde el punto de vista sintético, la unión de una unidad de sacárido con otro, generalmente involucra dos etapas:

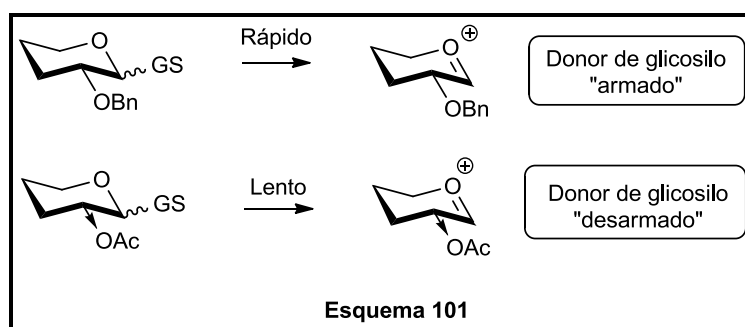
- *Etapas de activación:* se basa en transformar el grupo hemiacetal de un azúcar en el denominado donador de glicosilo, es decir, un sacárido con un buen grupo saliente en su carbono anomérico y con los demás grupos funcionales enmascarados;
- *Etapas de glicosidación:* mediante el empleo de un promotor o activador del grupo saliente, el objetivo es hacer reaccionar el donador de glicosilo con un aceptor de glicosilo, un azúcar o compuesto orgánico adecuadamente protegido que usualmente contiene un único hidroxilo libre. Los promotores se utilizan a menudo en cantidades catalíticas, aunque en ciertos casos se utilizan estequiométricamente. Es frecuente que se utilicen otros agregados tales como tamices moleculares o cualquier base que pueda neutralizar el ácido generado

(Esquema 100).

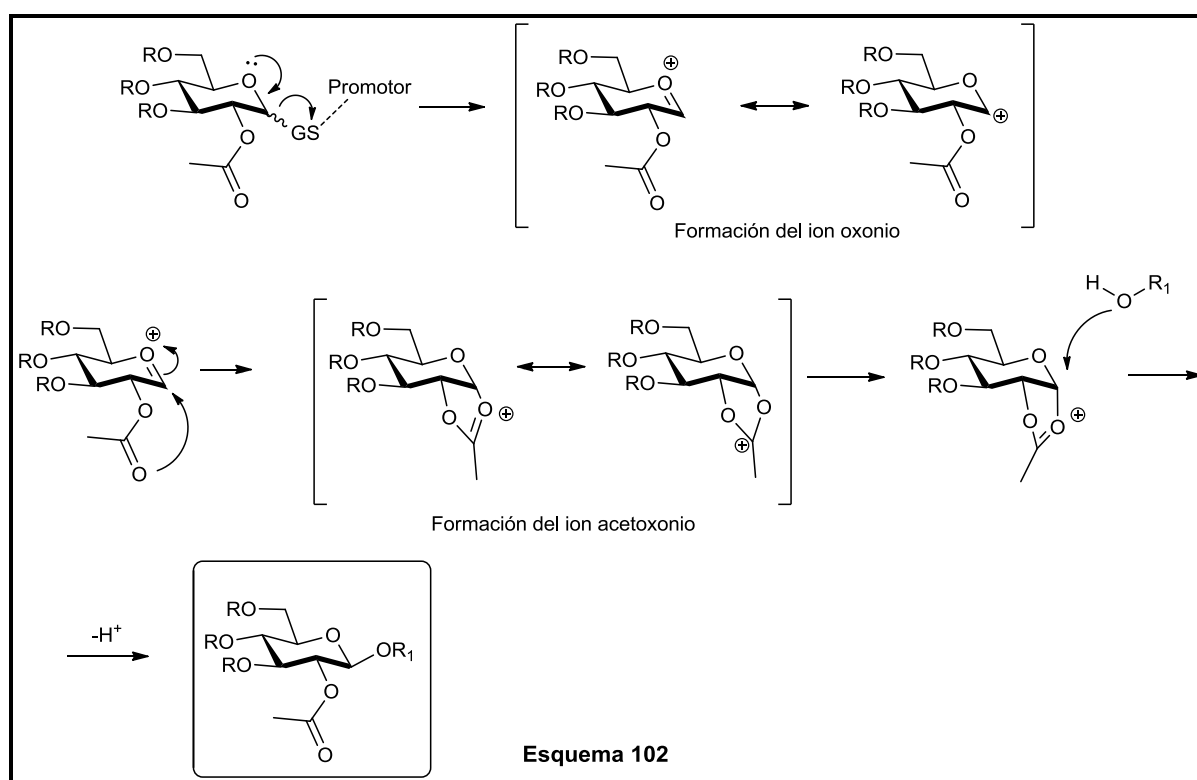


La reactividad en el centro anomérico depende en gran medida de la elección de los grupos protectores, especialmente de aquellos en el carbono C-2. Los donadores de glicosilo se clasifican en: donores armados y donores desarmados.²⁰⁹

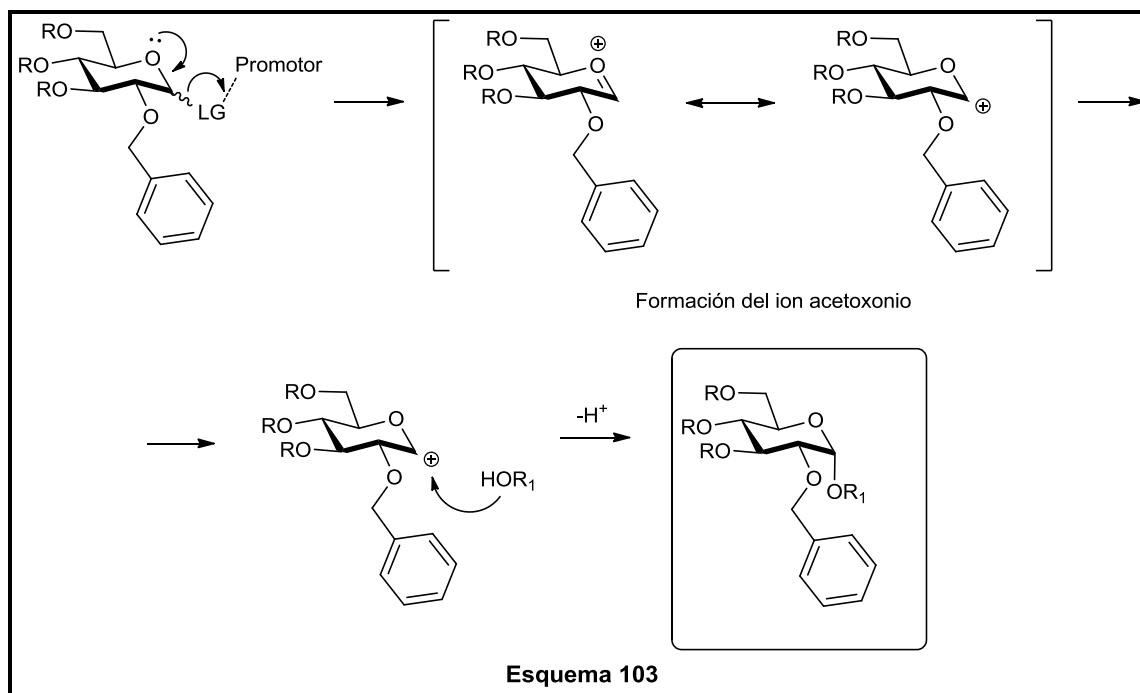
Los donores armados generalmente poseen un grupo éter en el carbono C-2, son más reactivos que los donores desarmados que habitualmente poseen ésteres o amidas en el carbono C-2. Los grupos ésteres inducen cierta carga positiva en el carbono anomérico haciendo la formación del ion de oxonio un proceso más lento. Cuando se desean grupos protectores idénticos, la reactividad puede ser controlada por diferentes grupos salientes (**Esquema 101**). La naturaleza del grupo saliente (GS) y su configuración afectaran la reactividad del donador.



Cuando el donador de glicosilo tiene un grupo protector acetilo en el carbono C-2 (donor desarmado) por la cara α , permite la formación de un ion intermediario acetoxonio (asistencia anquimérica) que bloquea el ataque por la cara α de la molécula permitiendo predominantemente la formación del β -glicósido (**Esquema 102**).



Alternativamente, la ausencia de un grupo de activante en la posición del carbono C-2, permite tanto el ataque por la cara inferior, como la cara superior. Dado que el producto α -glicósido se verá favorecida por el efecto anomérico, este producto α -glicósido predomina normalmente (**Esquema 103**).



6.2.3 OBJETIVOS

Por las razones mencionadas precedentemente, se decidió explorar una nueva estrategia sintética para lograr la síntesis de glicósidos a partir de levoglucosenoa.

En el capítulo II se ha descrito el desarrollo de la síntesis del tri-*O*-acetil-*D*-alal (**39**) a partir de del compuesto bicíclico 1,3-oxatolano-2-tiona (**37**). Por lo tanto, en base a las potenciales aplicaciones de este anillo de 5 miembros, se decidió estudiar la reactividad de este grupo funcional. Asimismo, se destaca la importancia que este intermediario podría presentar como un nuevo sintón quiral, y es dable investigar sus aplicaciones en diversos métodos y reacciones de glicosidación.

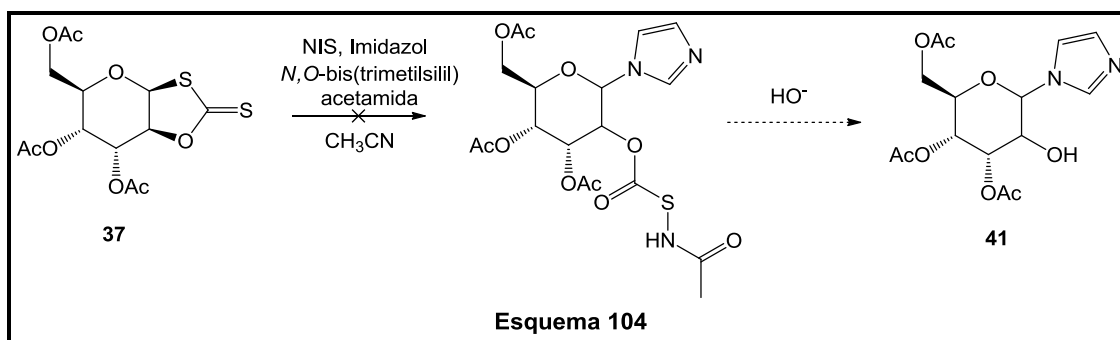
Por estos motivos se propuso el desarrollo de nuevos productos empleando como material de partida el compuesto bicíclico **37**; con ello se pretende lograr la apertura de este anillo de 5 miembros, la síntesis de glicósidos, y explorar una posible síntesis alternativa ambientalmente más amigable hacia el tri-*O*-acetil-*D*-alal.

6.3 ESTRATEGIAS SINTÉTICAS PARA LOGRAR LA APERTURA DEL SISTEMA DE ANILLO DE 5 MIEMBROS. PARTE 1.

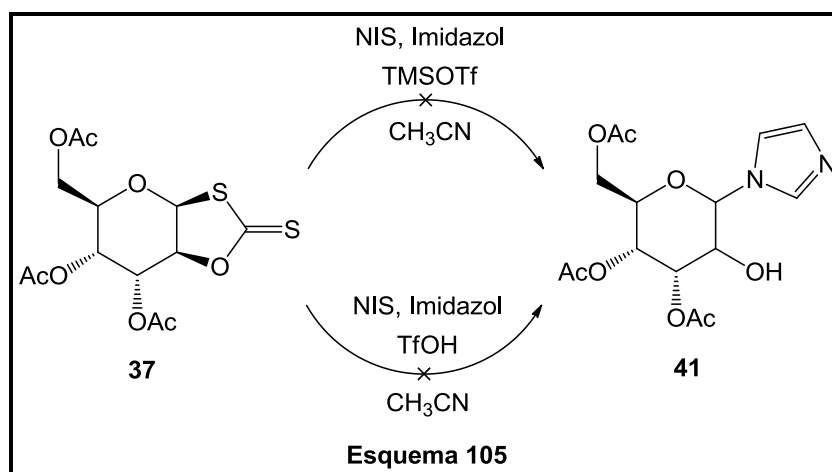
Como primera aproximación para lograr la apertura del sistema bicíclico 1,3-oxatolano-2-tiona **37** se han intentado emplear diversas estrategias sintéticas. Se ha buscado como primer paso, la generación de *N*-glicósidos utilizando *N*-iodosuccinimida (NIS) y *N,O*-bis-(trimetilsilil)-acetamida a

los fines de activar el grupo 1,3-oxatolano-2-tiona y permitir la sustitución nucleofílica de imidazol, el cual actuaría como aceptor glicosídico para obtener el compuesto **41**²¹⁰ (Esquema 104).

Al llevar a cabo la reacción y adicionar la *N*-iodosuccinimida, se observó un cambio de coloración oscuro (probablemente a causa de la liberación de iodo) y luego de 24 hs de iniciada la reacción no se observaron cambios en el material de partida, recuperándose completamente el mismo.

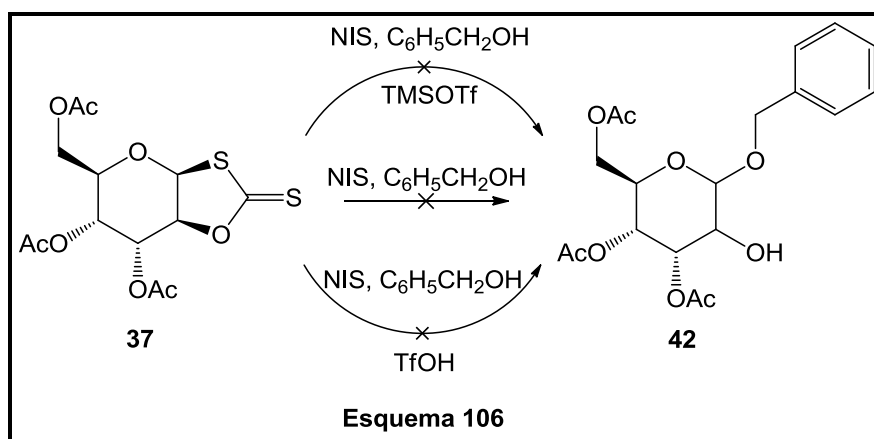


De manera análoga, se realizaron 2 reacciones empleando condiciones similares a la reacción anterior, pero reemplazando la *N,O*-bis-(trimetilsilil)-acetamida por un ácido de Lewis. Por un lado se utilizó TMSOTf²¹¹ en distintas proporciones para activar aún más el sistema bicíclico, y por otro lado, se utilizó TfOH con el objetivo de obtener **41**.²¹² En ambas reacciones, se observó a través de CCD descomposición del material de partida (Esquema 105).



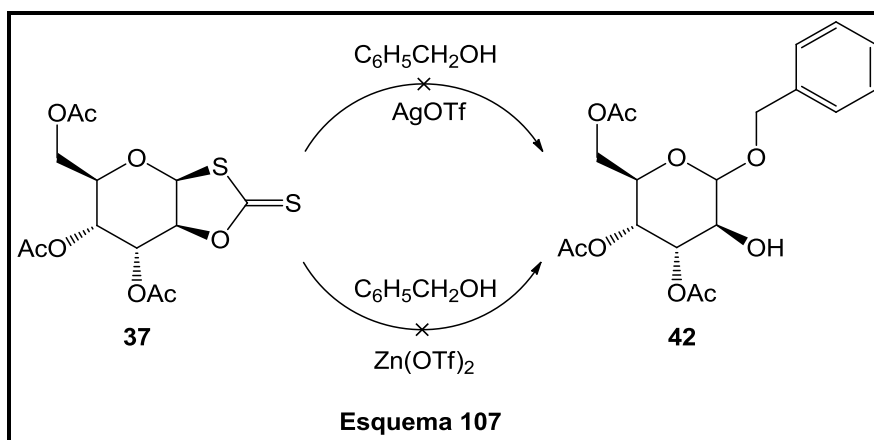
En base a estos resultados, una variante que se nos presentaba era realizar tres reacciones en diferentes condiciones: utilizando alcohol bencílico como aceptor glicosídico en presencia de NIS para obtener el glicósido **42**, y en las otras dos reacciones restantes respetando las mismas condiciones utilizadas precedentemente, se utilizaron tanto TMSOTf como TfOH como ácidos de Lewis (Esquema 106).

En el caso de la reacción en ausencia de ácido de Lewis, luego de 24 hs no se observó cambios en la reacción, mientras que en las reacciones en que se agregaron los ácidos de Lewis, se llevaron a cabo variando la temperatura desde 0°C hasta 25°C en presencia de tamices moleculares. Desafortunadamente en el ensayo con TfOH, hubo descomposición del material de partida, pero en el caso del TMSOTf se recuperó material de partida sin reaccionar.

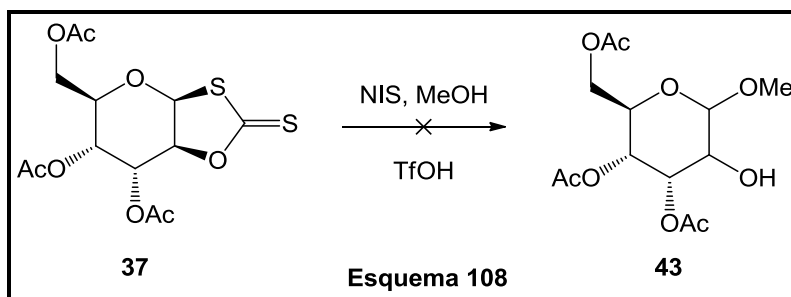


Análogamente, empleando alcohol bencílico como aceptor glicosídico se recurrió a otros promotores frecuentemente empleados en reacciones de glicosidación, como ser AgOTf ²¹³ y $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ ²¹⁴ (**Esquema 107**).

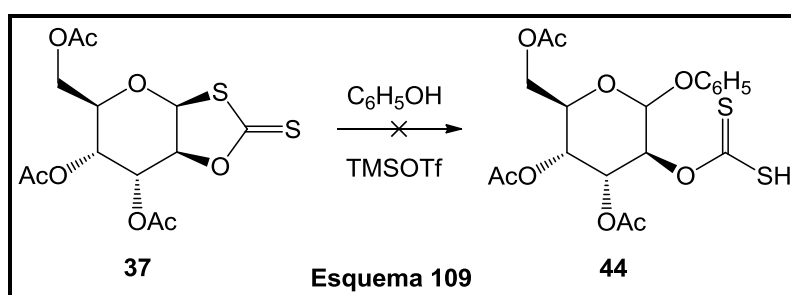
En la reacción promovida con AgOTf se pudo observar que el material de partida se mantuvo inalterado, mientras que en la reacción en que se empleó $\text{Zn}(\text{OTf})_2$, se observó descomposición de material de partida.



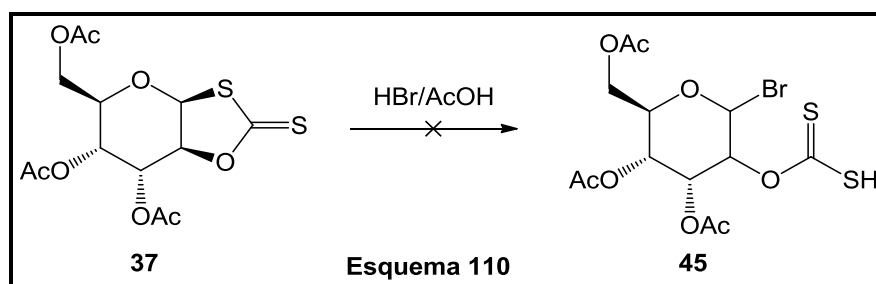
Otro intento de reacción de glicosidación se realizó utilizando metanol como aceptor glicosídico, *N*-iodosuccinimida y ácido triflico, con el objetivo de obtener el correspondiente metil glicósido **43** (**Esquema 108**), observándose nuevamente descomposición del material de partida.



Se efectuó además, una reacción empleando fenol como aceptor glicosídico, y TMSOTf como promotor, con la finalidad de lograr la síntesis de **44**, no observándose transformación química (**Esquema 109**).



Por último, se utilizó HBr en ácido acético (32%), con el objetivo de introducir el ion bromuro en el carbono anomérico y formar el haloglicósido **45**. Luego de 24 hs de reacción, no se observaron cambios en la reacción, recuperándose material de partida (**Esquema 110**).



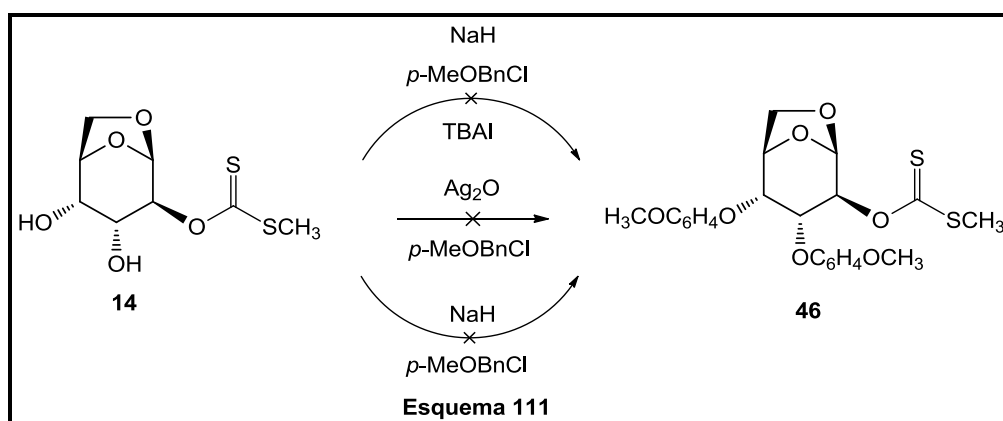
6.4 ESTRATEGIAS SINTÉTICAS PARA LOGRAR LA APERTURA DEL SISTEMA DE ANILLO DE 5 MIEMBROS. PARTE 2.

Ante los diferentes resultados infructuosos, en esta etapa se buscaron otros métodos alternativos que fueran capaces de llevar a cabo la apertura del anillo de 5 miembros, como así también lograr reacciones de glicosidación. Los 1,2-tionocarbonatos cíclicos han sido reportados como sustratos para las reacciones de sustitución nucleofílica y se han utilizado como donores de glicosilo en las reacciones de glicosilación.²²⁰

En la **Sección 6.2.2** se ha visto cómo influye la naturaleza del grupo protector en la reactividad del donador de glicosilo. El sustrato **37** posee en los carbonos C-3 y C-4, grupos protectores acetilos, y probablemente genera que el donador de glicosilo esté “desarmado”. Tal vez, esta situación provoque la falta de reactividad, impidiendo la formación de producto.

Bajo esta hipótesis, se intentará aumentar la reactividad del compuesto **37**. Para ello, se buscará obtener un donador de glicosilo “armado”, utilizando para este fin, el grupo protector *p*-metoxibencilo.

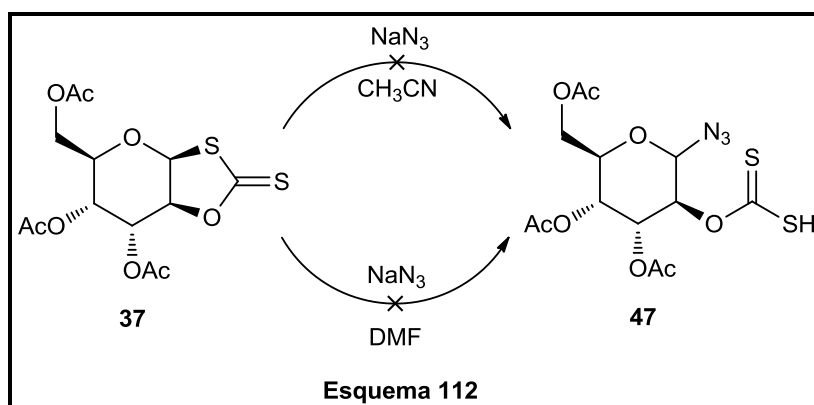
Se propuso intentar realizar la protección del diol **14** con cloruro de *p*-metoxibencilo (*p*-MeOBnCl). Este grupo protector se ha escogido porque es estable a las condiciones ácidas que se deben emplear en la secuencia sintética, y además porque es factible su remoción a través de un método oxidativo en una posterior etapa de síntesis. En consecuencia, se realizaron diferentes experimentos con la finalidad de obtener el xantato protegido **46**²¹⁵ (**Esquema 111**). Para poder lograr el objetivo, se utilizaron tres condiciones diferentes: en una se utilizó *p*-MeOBnCl en presencia de NaH, en otra se usaron las mismas condiciones con la diferencia de que se agregó ioduro de tetrabutilamonio (TBAI), el cual se emplea para favorecer la reacción,²¹⁶ mientras que en el último caso se llevó a cabo otro intento de protección utilizando *p*-MeOBnCl en presencia de óxido de plata.²¹⁷ Este último, actuaría como metal coordinante de los oxígenos de los grupos hidroxilos, permitiendo de esta manera, la correspondiente protección de dichos grupos. Para realizar esta reacción en las condiciones descritas, fue necesario activar el óxido de plata utilizando NaOH.²¹⁸ En las tres condiciones empleadas se monitoreó la reacción por CCD, y fue posible observar descomposición del material de partida.



Visto que ninguno de los métodos empleados fueron satisfactorios, es posible asumir que las condiciones básicas empleadas en los 3 casos anteriores, afectan al grupo xantato y provocan la descomposición del material de partida.

Por otro lado, si se tiene en cuenta la densidad de carga del compuesto **37**, en particular en el carbono anomérico del azúcar 1,2-tionocarbonato cíclico, es lícito pensar que estos compuestos bicíclicos deberían ser fácilmente abiertos por el ataque de especies nucleofílicas, como por ejemplo la azida de sodio que permitiría la síntesis de la correspondiente glicosil azida.

Para ello, se trató el compuesto bicíclico **37** con azida de sodio, y se han realizado dos reacciones en simultáneo, utilizando en una DMF como solvente, y en la otra CH_3CN , con la finalidad de obtener el compuesto **47**. Ambas reacciones se efectuaron con calentamiento convencional a reflujo, pero el análisis por CCD reveló la descomposición del material de partida en ambos casos (**Esquema 112**).



Con estos resultados es dable suponer que si bien el grupo 1,3-oxatiolano-2-tiona es análogo al 1,2-tionocarbonato, difieren en el heteroátomo que se encuentra unido al carbono anomérico. Esta diferencia, evidentemente influye en la densidad de carga sobre el carbono anomérico, y por ende en la reactividad del sustrato, ocasionando los problemas para generar los productos deseados.

6.4.1 NITRATO DE AMONIO Y CERIO (CAN)

En 1936 Smith²¹⁹ pudo lograr un nuevo reactivo químico, el nitrato de amonio y cerio (IV) (CAN), que también se denomina nitrato cérico (IV) amónico. Este reactivo se preparó a partir de hidrato o de óxido de cerio fresco en un exceso de cantidad de ácido nítrico y luego con una cantidad cuantitativa de una sal de amonio. La cristalografía de rayos X del CAN muestra que el cerio (IV) se

localiza en el centro del anión complejado por seis grupos nitrato bidentados (**Figura 68**).²²⁰ Es por eso que la fórmula molecular se escribe como $(\text{NH}_4)_2[\text{Ce}(\text{NO}_3)_6]$.

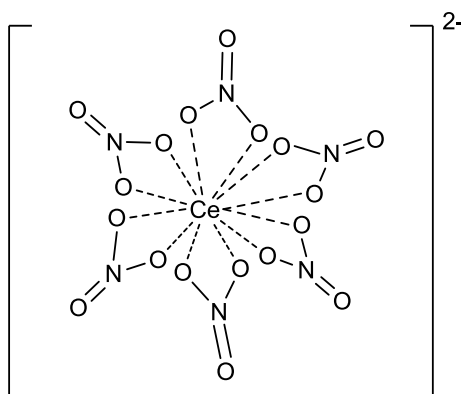


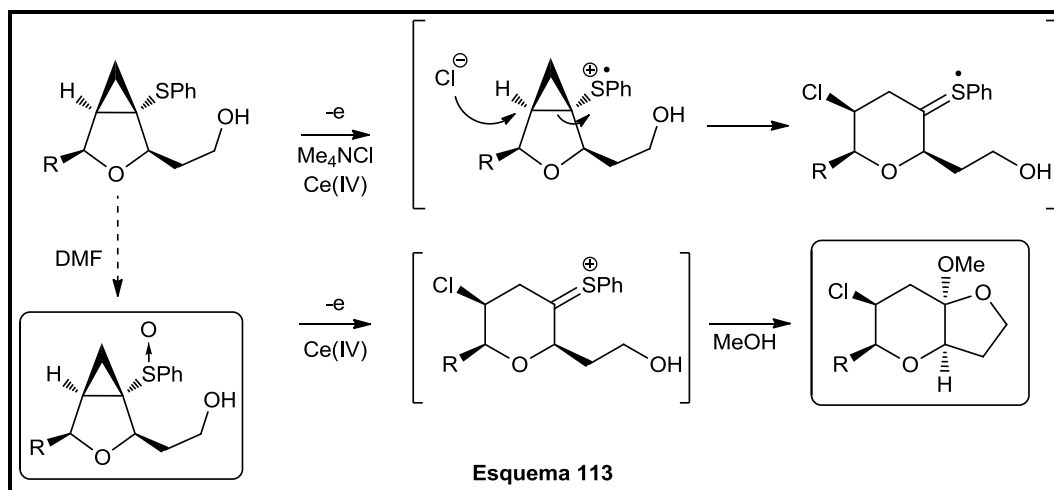
Figura 68

Las reacciones de formación de enlace Carbono - carbono y carbono - heteroátomo constituyen unos de los temas centrales de la síntesis orgánica, y los avances en la síntesis moderna depende del desarrollo de nuevas metodologías para la misma. Entre los diversos métodos para la formación de enlaces, las reacciones de transferencia de un solo electrón (SET, Single Electron Transfer), sin duda, ocupan una posición privilegiada. De los diferentes métodos de SET, los métodos químicos para la generación de radicales han sido muy importantes en los últimos años. Estos métodos químicos implican el uso de metales tales como Mn (III), Ce (IV), Cu (II), Ag (I), Co (III), V (V), Fe (III), etc. Entre todos ellos el Ce (IV) ha recibido una considerable atención.

El reactivo más utilizado ampliamente en la química orgánica es el nitrato de amonio y cerio (IV) (CAN). Las razones para su aceptación como oxidante pueden atribuirse: a su gran valor de potencial de reducción de + 1,61V, la baja toxicidad, la facilidad de manipulación, la simplicidad experimental, y la solubilidad en una serie de disolventes orgánicos.

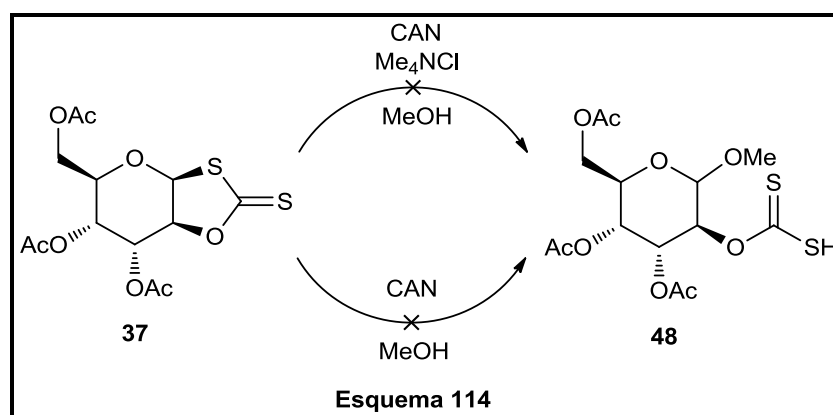
La versatilidad de CAN se ha estudiado extensivamente en reacciones orgánicas.²²¹ Los ejemplos representativos incluyen: oxidación,²²² adición oxidativa,²²³ fotooxidación,²²⁴ desprotección,²²⁵ reordenamientos²²⁶ y escisiones de enlaces C-C y C-H.²²⁷

Según se ha visto en la bibliografía,²²⁸ este reactivo forma de manera sencilla un catión-radical sobre los sulfuros, desencadenando una serie de transformaciones. Ejemplo de ello, se encuentra representado en el **Esquema 113**.



El material de partida en esta reacción es un fenil sulfuro unido a un sistema bicíclico entre un anillo furanósido y un ciclopropano. A causa de la formación del catión-radical sobre el átomo de azufre, se puede observar la apertura del ciclopropano, seguido de la adición nucleofílica de un ion cloruro proveniente de la sal de amonio cuaternaria; y concomitantemente se observa una nueva adición nucleofílica del metanol, que en este caso surge del solvente. Por otro lado, si se emplea DMF como solvente, se obtiene como un único producto el sulfóxido correspondiente.

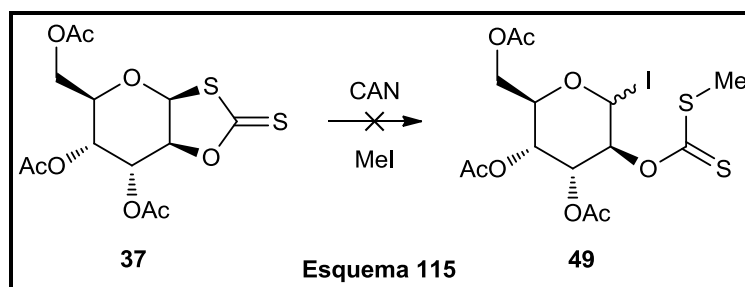
Por estas razones, se ha escogido el uso del reactivo nitrato de amonio y cerio (IV) con la finalidad de lograr la apertura del anillo de 5 miembros 1,3-oxatolano-2-tiona. Para ello, se ha tratado el sustrato **37** con cloruro de tetrametil amonio, como fuente de ion cloruro, en presencia de nitrato de amonio y cerio (IV), utilizando metanol como solvente con la expectativa de obtener el compuesto **48**, a través de la apertura del anillo de 5 miembros del material de partida (**Esquema 114**). Asimismo, se ha realizado la misma reacción sin utilizar la sal de amonio cuaternaria, arrojando el mismo resultado de la reacción anterior.



Una posible explicación de la descomposición del material de partida, podría deberse a la presencia de metanol quien causaría una reacción de hidrólisis y/o también por las reacciones de oxidación que causaría el reactivo sobre los átomos de azufre.

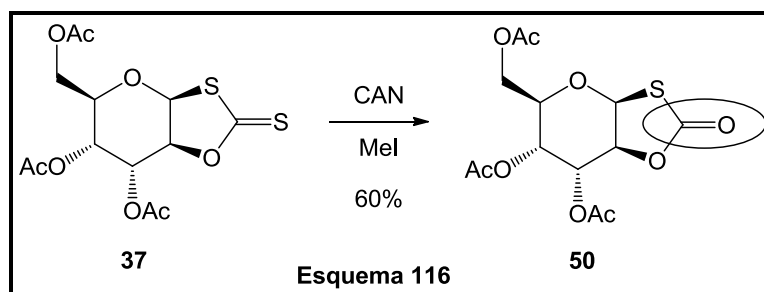
6.4.2 SÍNTESIS DEL *cis*-1,2-TIOCARBONATO (50) EMPLEANDO CAN

Por lo tanto, teniendo en cuenta la hipótesis anterior, se ha ensayado esta reacción empleando como solvente yoduro de metilo en reemplazo de metanol, con la expectativa de poder lograr la adición de un yoduro, y consecuentemente la metilación del azufre que se encuentra unido al carbono anomérico (**Esquema 115**).



Luego de 2 hs de reacción, el monitoreo por CCD no mostró variación en el R_f pero la exposición de la placa a la luz ultravioleta reveló la existencia de un producto que no presentaba fluorescencia, mientras que el material de partida si lo hacía, procediéndose entonces a la purificación del crudo de reacción a través de cromatografía en columna.

Por medio de experimentos de RMN de ^1H y ^{13}C fue posible deducir que el producto correspondería al 1,2-*cis*-tiosulfato **50** (**Esquema 116**).



Este compuesto en el espectro de RMN de ^1H (**Figura 69**) presentaba en su mayoría señales similares al material de partida, excepto en la señal correspondiente al protón H-2, este último en el material partida resuena a 4,97 ppm como un doble doblete, mientras que en el producto se observó un corrimiento hacia campos más altos con un desplazamiento químico de 4,60 ppm y

también como un doble doblete. Este dato muestra, se destaca cómo influye el cambio de un átomo de azufre por un átomo de oxígeno en los desplazamientos químicos.

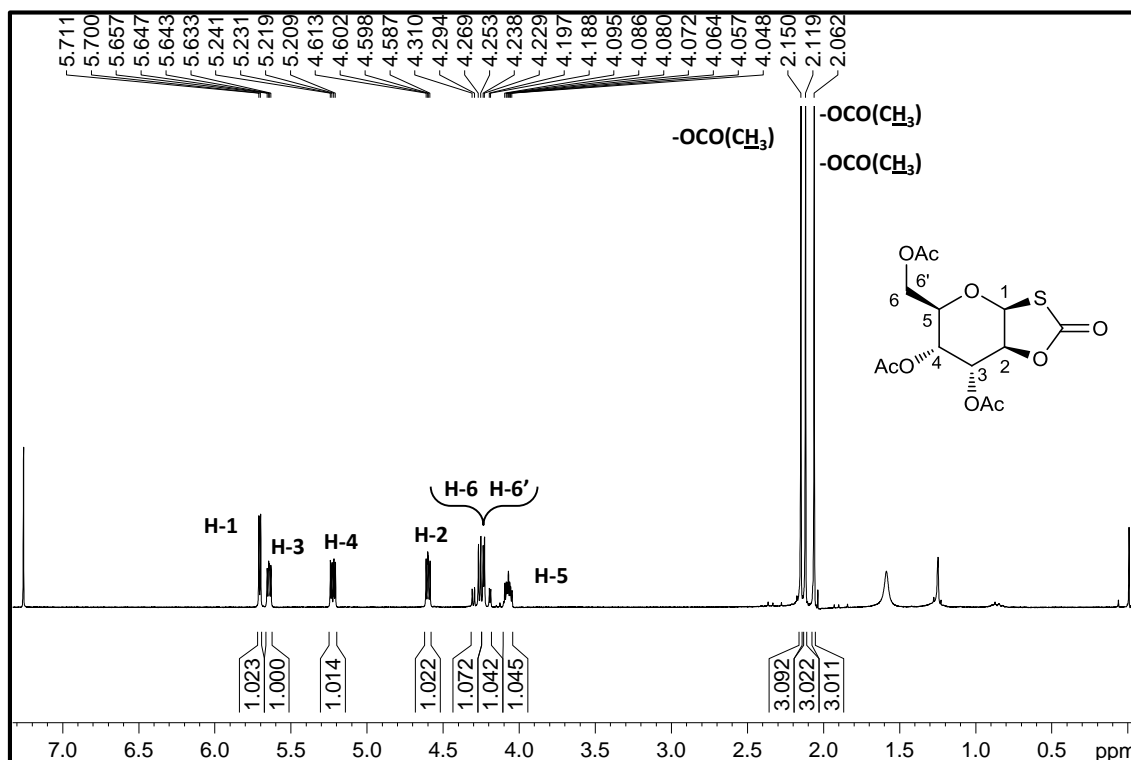


Figura 69

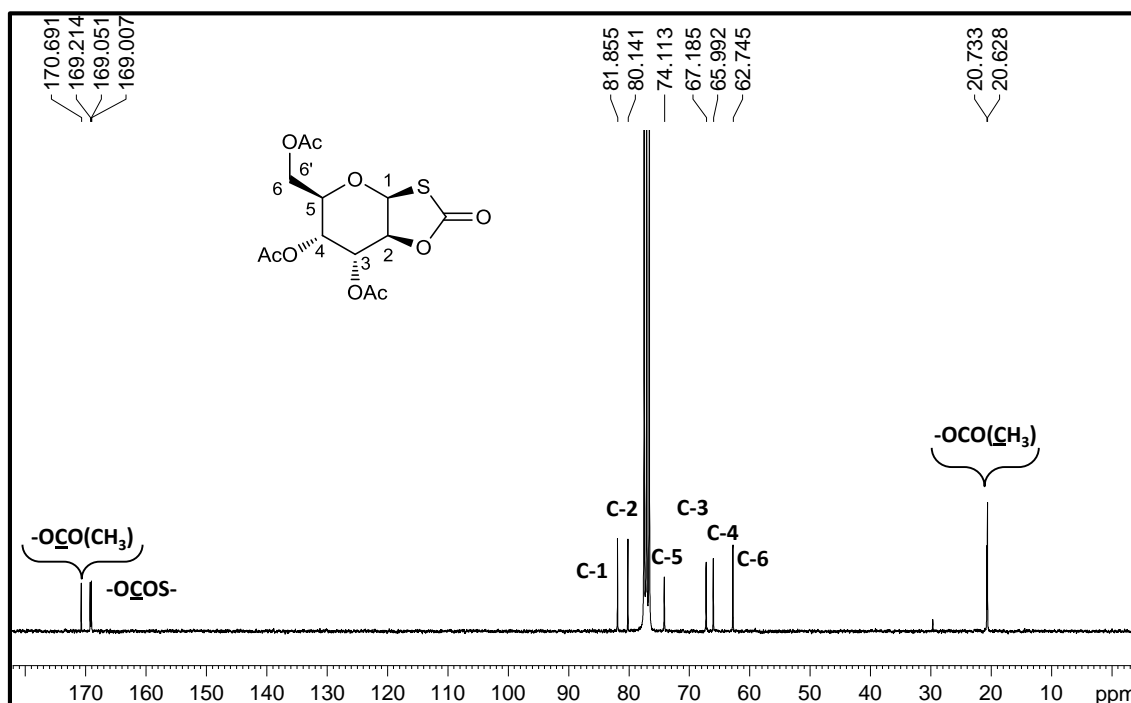
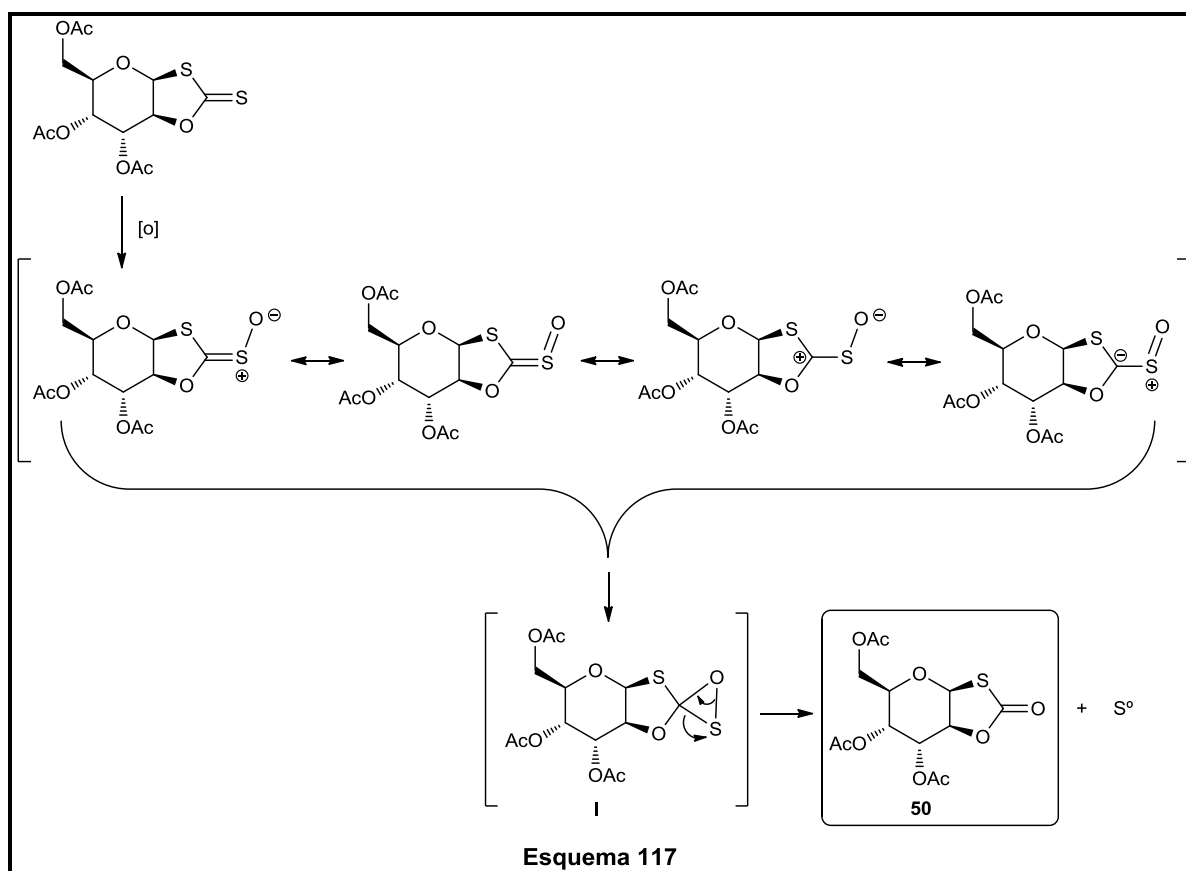


Figura 70

Comparando los espectros de ^{13}C (Figura 70), del material de partida con el producto se puede apreciar que en el segundo desaparece la señal correspondiente al tiocarbonilo (207 ppm), y se observa una nueva señal a 169.0 ppm atribuible al carbonilo del grupo tiocarbonato.

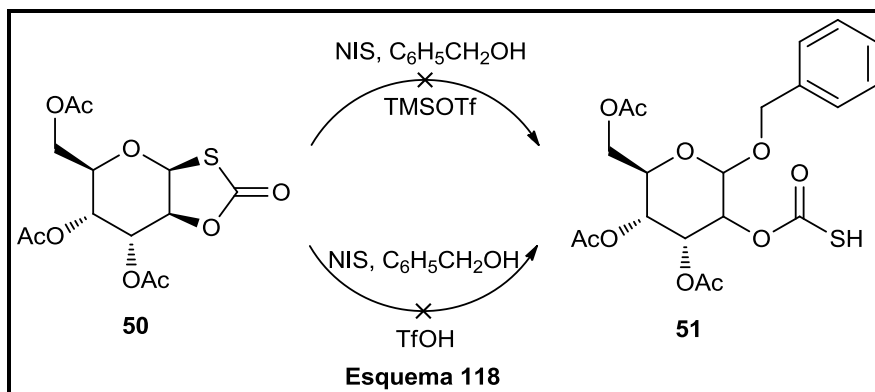
Como era de esperarse, los desplazamientos químicos de las señales de C-1 y C-2, sufrieron corrimientos hacia campos más altos con valores de 81,8 ppm y 80,1 ppm respectivamente, mientras que en el sistema 1,3-oxatiolano-2-tiona los mismos carbonos se encuentran a 89,2 ppm y 84,2 ppm respectivamente, contribuyendo a la elucidación estructural de la molécula. Además, el espectro de masas de alta resolución permitió confirmar la estructura del producto tiocarbonato **50**. El espectro de IR, mostró las bandas de absorción correspondientes a los acetilos (1750 y 1747 cm^{-1}) y al grupo carbonilo del tiocarbonato (1732 cm^{-1}).



Un mecanismo similar se ha encontrado en bibliografía²²⁹ (**Esquema 117**) con la diferencia de que no utiliza CAN, y se fundamenta en la oxidación del azufre del grupo tiocarbonilo, transformándolo en una especie que posee diversas estructuras canónicas. A partir de ellas, se obtiene un intermediario espirocíclico (**I**), que luego se descompone generando el tiocarbonato correspondiente **50**, liberando azufre monoatómico como subproducto.

Si bien este compuesto no era el esperado, era una buena oportunidad para examinar su reactividad frente a reacciones de glicosidación, empleando las mismas condiciones tal como se han realizado anteriormente con la finalidad de obtener **51**. Esto es, en presencia de alcohol bencílico

como aceptor glicosílico, NIS y como promotores TMSOTf y TfOH (**Esquema 118**); lamentablemente en ambos casos no se observó reacción química, recuperándose material de partida.



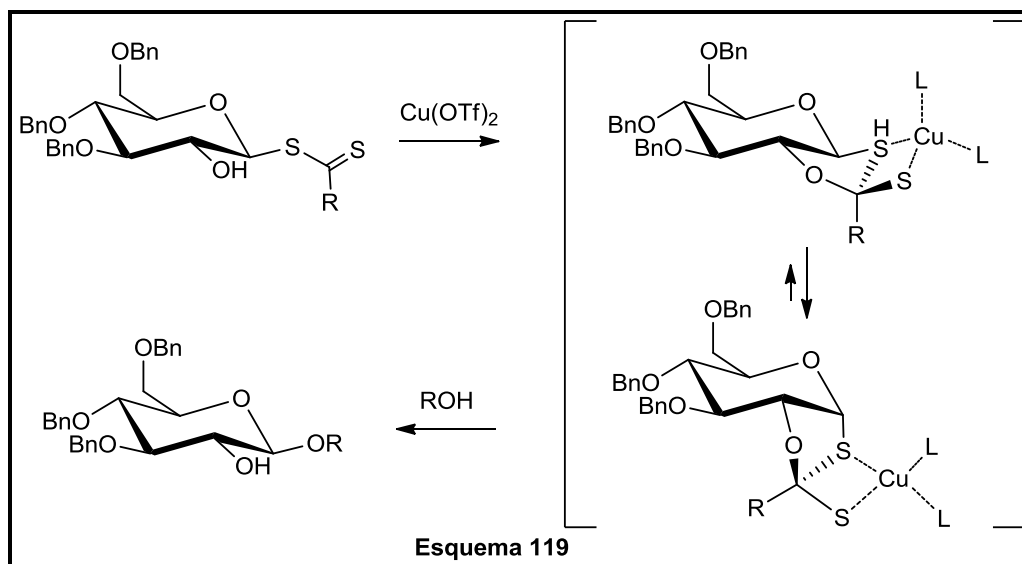
6.4.3 SÍNTESIS DEL *cis* - 1,2 - TIOCARBONATO (50) EMPLEANDO $\text{Cu}(\text{OTf})_2$.

Una nueva alternativa para desarrollar un proceso de glicosilación sería empleando diferentes promotores como ser: triflato de cobre $[\text{Cu}(\text{OTf})_2]$ y triflato de plata (AgOTf) .²¹³

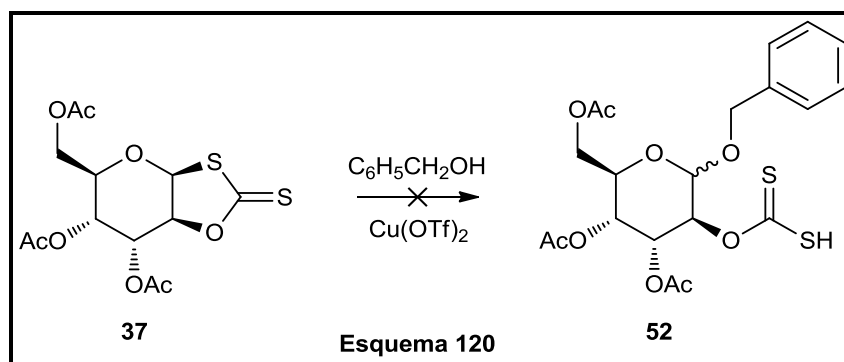
El triflato de cobre (II), se sintetizó y purificó en el laboratorio. Para lograr satisfactoriamente este reactivo se utilizó como sustrato de partida carbonato básico de cobre (II) y ácido triflico. Es de destacarse el cambio de color verde del reactivo (carbonato de cobre), a cristales de color azul pálido del $\text{Cu}(\text{OTf})_2$, indicando de esta manera la finalización de la reacción.

Para alcanzar los objetivos buscados, se utilizaría $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ sintetizado en nuestro laboratorio, empleando el compuesto **37** como donador de glicosilo.

Las reacciones de glicosidación que utilizan $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ como activante, en términos generales transcurren por el siguiente mecanismo de reacción propuesto en bibliografía²³⁰ (**Esquema 119**).

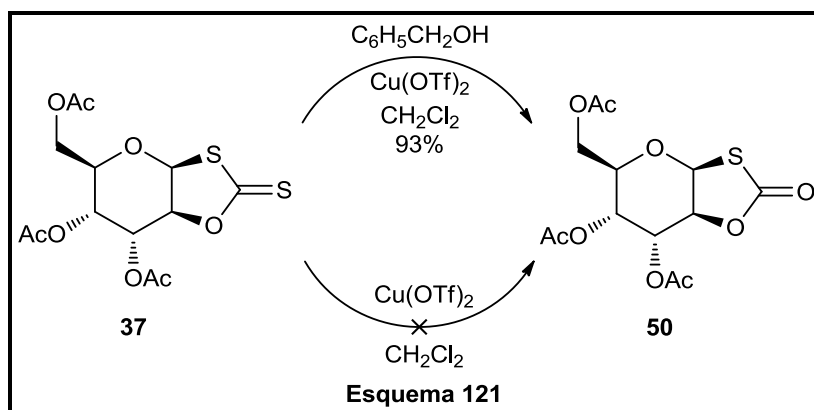


Según la literatura, en el mecanismo de la reacción propuesta, el triflato de cobre se coordina con ambos átomos de azufre que provienen del donador de glicosilo (tioglicósido), y a su vez el grupo hidroxilo que se encuentra en el C-2 se enlaza con el carbono tiocarbonílico para formar el intermediario tetraédrico forzando la inversión de configuración del átomo de azufre. De esta manera, este nuevo arreglo tetrahédrico dificulta el ataque del nucleófilo por la cara α y dirige la glicosilación por la cara opuesta. En consecuencia, se realizó la reacción de glicosidación en presencia de alcohol bencílico como aceptor glicosídico, triflato de cobre como promotor de la reacción y diclorometano como solvente, con el fin de obtener el compuesto **52** (Esquema 120).



Al cabo de 24 hs, pudo constatarse por CCD que el producto de reacción poseía el mismo R_f que el material de partida. Sin embargo, cuando la placa se encontraba expuesta a irradiación ultravioleta no se observó el fenómeno de fluorescencia, indicando un comportamiento similar al producto obtenido utilizando CAN (Sección 6.4.2).

Consecuentemente, se realizaron experimentos de RMN, y mediante comparación de los espectros con aquellos del producto **50**, fue posible confirmar que el producto se trataba del mismo compuesto con la diferencia de que en éste último caso se obtuvo con un rendimiento del 93%, muy superior al anterior (Esquema 121).



Con el fin de comprobar cómo influyen los reactivos en la formación del tiocarbonato, se realizó la misma reacción en ausencia del alcohol bencílico, recuperándose material de partida sin reaccionar. Esto demuestra que el alcohol bencílico debe estar presente para que ocurra la reacción.

6.4.4 SÍNTESIS DEL 2-iodo-tioglicósido (54)

6.4.4.1 Importancia de los 2-heteroglicósidos para la formación de desoxi-azúcares

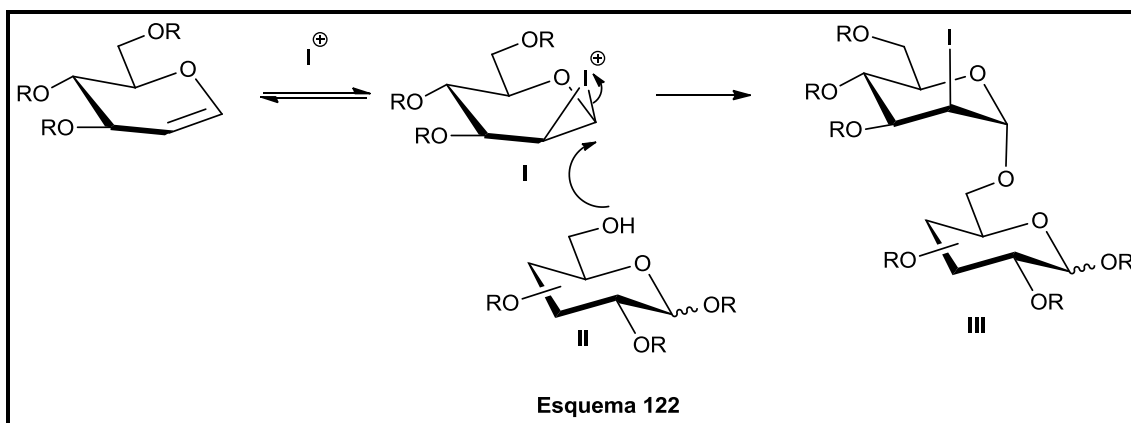
Los 2-desoxi-glicósidos se encuentran presentes en una gran diversidad de productos naturales con interesantes propiedades biológicas, y existen como componentes estructurales en muchos antibióticos (por ejemplo, macrólidos, antraciclinas, ácidos aureólicos, glicósidos cardíacos, agentes antiparasitarios, etc). Además, juegan un papel importante respecto a la síntesis lipopolisacáridos, glicoproteínas y glicolípidos, donde actúan como ligandos para las interacciones entre las células, o en su defecto, actúan como blanco para las toxinas, anticuerpos, y microorganismos.²³¹

La formación estereocontrolada del enlace glicosídico en los 2-desoxi-oligosacáridos ha demostrado ser una de las tareas más difíciles en la reacciones de glicosilación, debido a la ausencia de un grupo estereodirector en el C-2. Este problema se puede solucionar mediante el uso de grupos donores de electrones (tales como iodo, tiofenilo, y fenilselenuro) como grupos estereodirectores en la posición C-2 del donador de glicosilo en la etapa de glicosilación.

En el caso de los 2-iodo glicósidos, pueden luego ser reducidos para proporcionar los correspondientes 2-desoxi-glicósidos. Por esta razón, se buscan diferentes metodologías para lograr la síntesis de estos precursores.

Para llevar a cabo la obtención de 2-iodo glicósidos uno de los protocolos más conocidos es la reacción de iodoglicosidación que se realiza utilizando un glicial como donador de glicosilo.

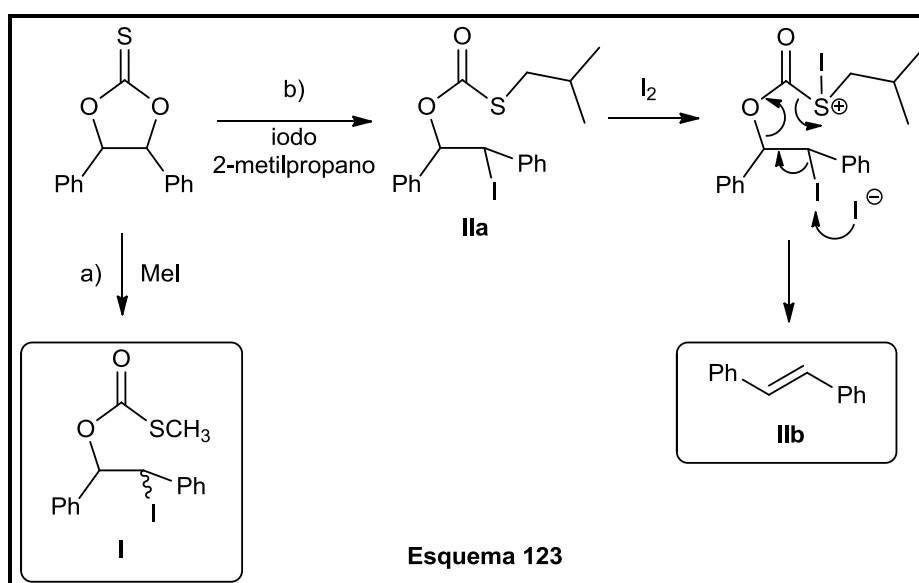
Cuando el iodo electrofílico (I^+) proveniente de la *N*-iodosuccinimida reacciona con los glicales derivados de la glucosa, se genera el intermediario (I), el cual es atacado en una etapa posterior por un aceptor glicosídico (II), produciendo el 2-iodo glicósido (III). La estereoquímica de esta reacción se encuentra gobernada por una adición *trans*-diaxial, con un enlace α -glicosídico (**Esquema 122**).¹¹⁹



Mediante búsqueda bibliográfica se ha encontrado que grupos funcionales tales como los tionocarbonatos reaccionaban con ioduros de alquilo provocando la apertura del anillo, para generar compuestos 2-iodo alquilditiocarbonato.²³²

En la literatura se ha visto que a partir de un tionocarbonato, se han logrado diferentes resultados interesantes empleando como fuentes de iodo y agentes alquilantes: **a)** iodo de metilo y **b)** iodo 2-metilpropano (**Esquema 123**).

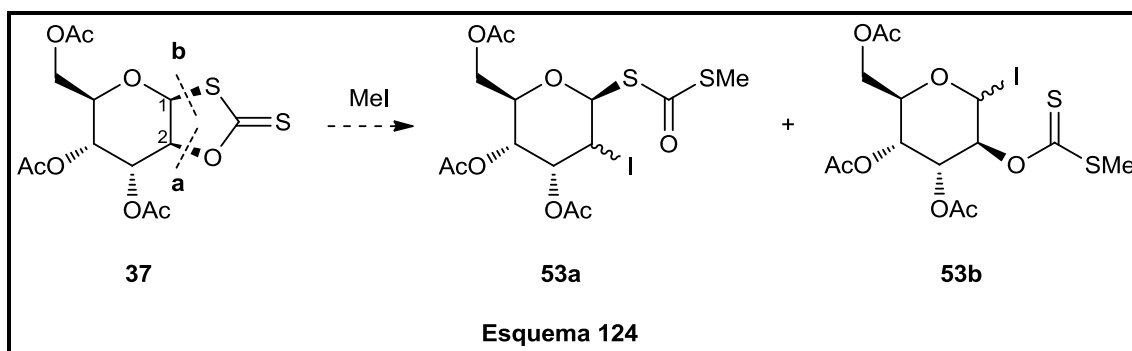
En el caso a) mediante el empleo de iodo de metilo se obtiene el iodo-metiltiocarbonato correspondiente (**I**), mientras que en el caso b) a través de la reacción con 2-iodo metilpropano se obtiene el iodo-isopropiltiocarbonato (**IIa**), el cual en presencia de iodo induce una eliminación E2 produciendo como producto de eliminación el *trans*-estilbeno (**IIb**).



En base a estos antecedentes, se planificó tratar el compuesto bicíclico **37** con iodo de metilo con el fin de provocar la apertura del anillo de cinco miembros 1,3-oxatolano-2-tiona a través de dos caminos alternativos en la ruptura de los enlaces correspondientes a:

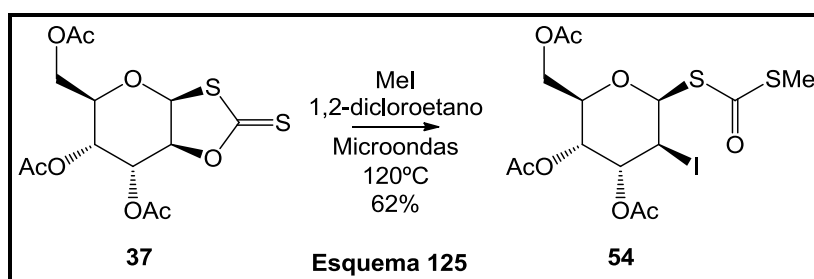
- el enlace (a) (C-2---O).
- el enlace (b) (C-1---S).

De esta manera podrían obtenerse dos productos posibles: el 2-iodo ditiocarbonato diacetilado (**53a**) mediante la ruptura del enlace C-2---O, o el 1-iodo xantato diacetilado (**53b**) mediante la ruptura del enlace C-1---S, tal como se puede observar en el **Esquema 128**.



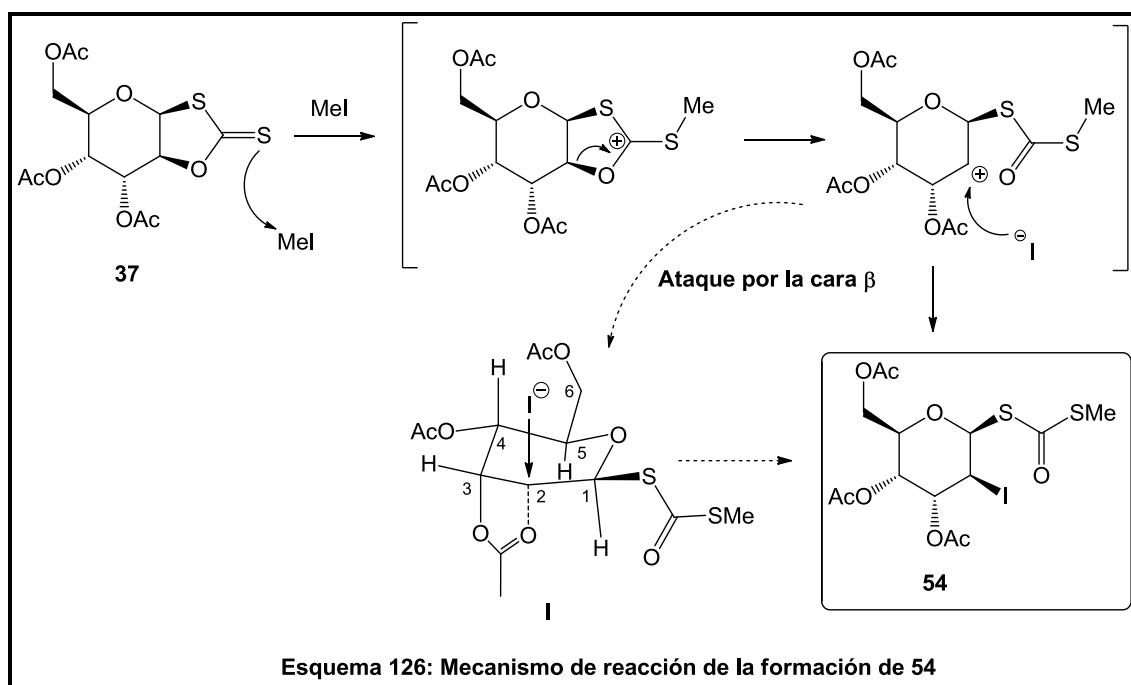
En base a lo expuesto anteriormente, cuando a una solución del compuesto **37** en 1,2-dicloroetano, se añade yoduro de metilo, y la reacción se realiza en el reactor de microondas en un sistema cerrado a 120°C durante 4 hs, se produce la apertura del anillo de 5 miembros y concomitantemente se observa la formación de un único producto. De los dos posibles productos, el que se obtiene es el *cis*-iodo ditiocarbonato (2-iodo ditiocarbonato diacetilado) (**54**) con un rendimiento del 62%, que se encuentra en el conjunto de los 2-iodo tioglicósidos (**Esquema 125**), los cuales no son frecuentemente encontrados en la literatura. Asimismo, no se han encontrado en la bibliografía esta clase de reacciones empleando 1,3-oxatolano-2-tiona, y más aún, no se han obtenido compuestos de similares características.

Notoriamente al realizar la reacción con calentamiento convencional, se generaron muchos compuestos que fueron muy difíciles de separar cromatográficamente y no permitieron su elucidación estructural.



El mecanismo propuesto se basa en la coordinación del metilo (proveniente del MeI) con el azufre del grupo tiocarbonilo, generando la desestabilización del anillo de 5 miembros, con la sucesiva apertura del mismo.

El ataque de un ion yoduro sobre el carbono del anillo piranosido ocurre aparentemente a través de una sustitución nucleofílica S_N1 con asistencia anquimérica del grupo acetilo que se encuentra en el carbono C-3. Este ataque sucede por la cara β de la molécula menos impedida, debido a que en el intermediario de transición I, el grupo acetilo asiste anquiméricamente al carbono C-2 por la cara α , y de este modo, se genera el 2-yodo tioglicósido **54** (Esquema 126).



Mediante el análisis de los espectros de RMN de ^1H , ^{13}C y el experimento del efecto nuclear Overhauser (ENO) se determinó la estructura y configuración de los centros estereogénicos del nuevo compuesto yodado **54**.

En el espectro de RMN de ^1H (Figura 71) la aparición de un singlete a 2,45 ppm correspondiente a un $-\text{SCH}_3$ es una clara evidencia de la apertura del anillo de 5 miembros. Las señales de los protones H-1 y H-2 sufren un efecto de protección y se observan a 5,46 y 4,34 ppm respectivamente.

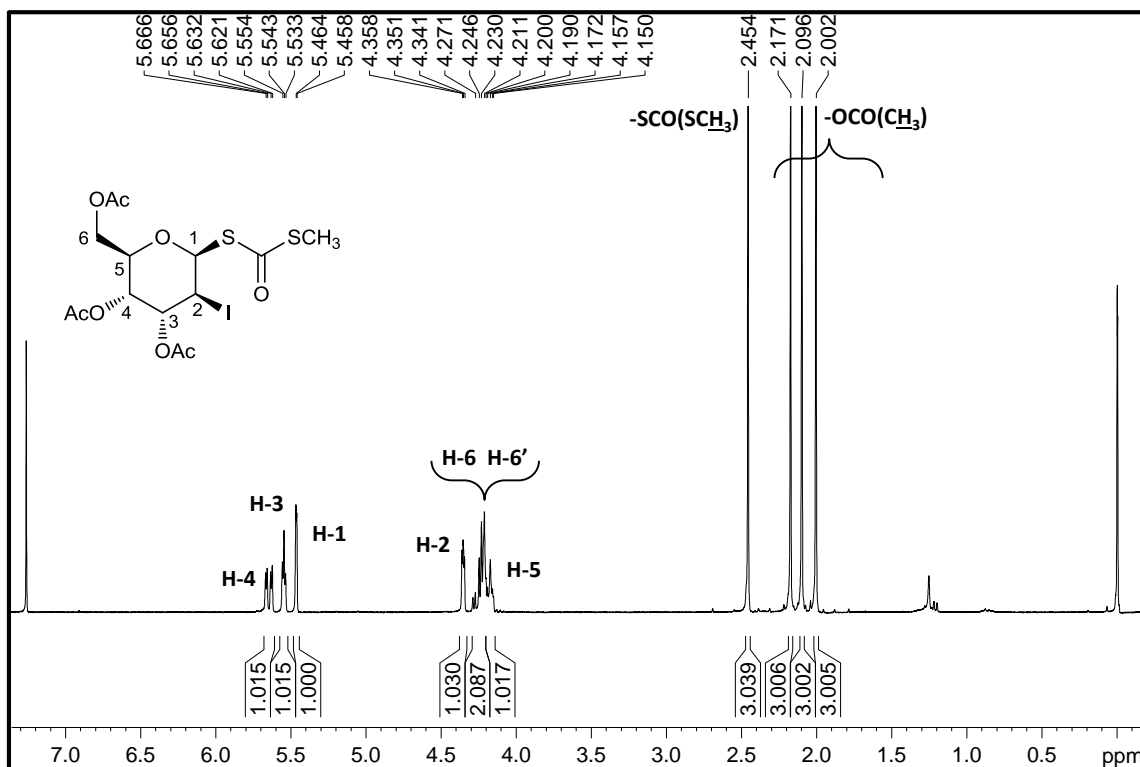


Figura 71

Por otro lado, en el espectro de RMN de ¹³C (Figura 72) también se pudo confirmar la apertura del sistema 1,3-oxatolano-2-tiona, formándose el metil ditiocarbonato en el carbono anomérico, el cual resuena a 79,4 ppm a diferencia del material de partida que resuena a 84,2 ppm.

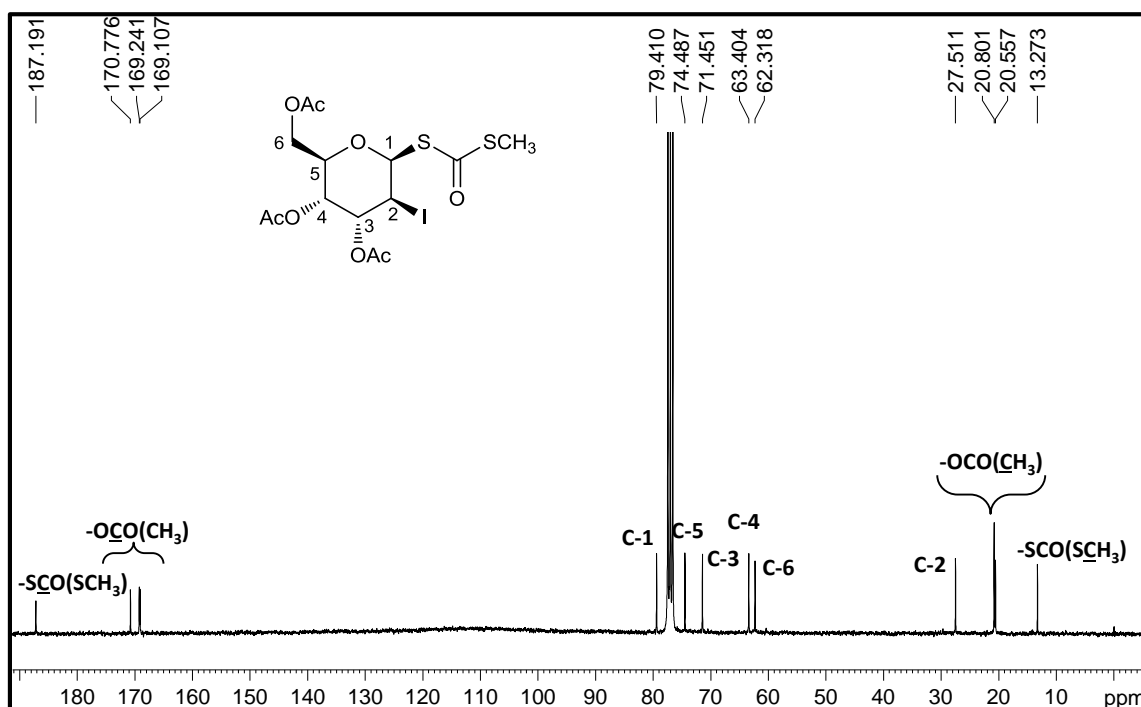
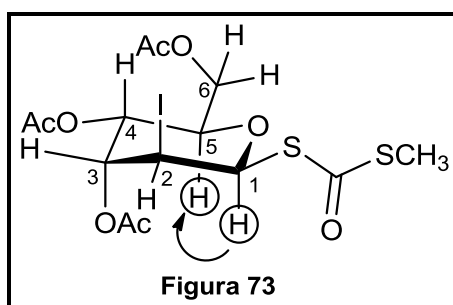


Figura 72

Además, otros datos claves son la señal del carbono correspondiente al carbonilo que resuena a 187,1 ppm y la señal del -SCH₃ que resuena a 13,2 ppm. La señal de C-2 resuena a 27,5 ppm, indicando un corrimiento hacia campos más altos producido por la unión C-Iodo.

Cuando se irradia el protón H-1 en el experimento ENO, se observó un incremento en la señal correspondiente al protón H-5 (**Figura 73**). La configuración del centro estereogénico del protón H-2 se determinó gracias a la información brindada por las constantes de acoplamiento $J_{1-2} = 1,7$ Hz. Este valor indica que los protones H-1 y H-2 se encuentran en posición axial-ecuatorial respectivamente.



Por otro lado, viendo que el rendimiento de la reacción posee un valor moderado, se llevaron a cabo una serie de reacciones modificando distintas variables tales como, temperatura, tiempo de reacción y solvente con el objetivo de optimizar el rendimiento. En la **tabla 8** se detallan los distintos experimentos que se han realizado.

Reacción	Reactivos	Condiciones	Tiempo	Rendimiento
I	MeI	1,2-dicloroetano; Microondas 120°C, 300W	4 hs	62%
II	MeI	Tolueno anh.; Microondas 110°C→150°C, 300W	7 hs	17%
III	MeI	1,2-dimetoxietano anh.; Microondas 90°C→120°C, 300W	6 hs	20%
IV	MeI	CH ₃ CN anh.; Microondas 90°C→120°C, 300W	6 hs	28%
V	MeI, Cristal I ₂ ⁰	Microondas 90°C	4 hs	45%

Tabla 8

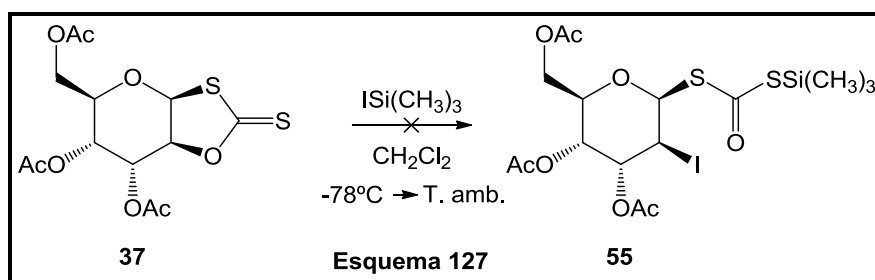
En virtud de la mayor eficiencia que mostró la radiación de microondas, respecto al calentamiento en condiciones de reflujo, todos los ensayos se efectuaron en el reactor de microondas.

En la reacción II se utilizó como solvente tolueno anhidro a distintas temperaturas: desde 110°C hasta 150°C, y luego de 7 hs se obtuvo el producto 54 con un 17% de rendimiento.

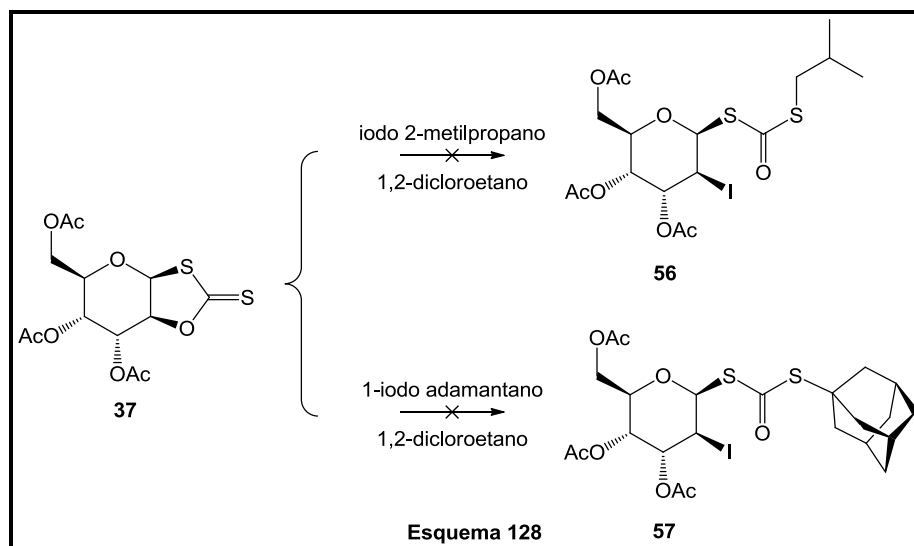
Las reacciones III y IV poseen las mismas temperaturas de trabajo, pero diferentes solventes tales como 1,2-dimetoxietano anhidro y acetonitrilo anhidro, obteniéndose el compuesto 54 con rendimientos del 20% y 28% respectivamente.

Por último en la reacción V, se utilizó como reactivo y solvente MeI y un cristal de I₂, con la finalidad de que el iodo favorezca el equilibrio de la reacción hacia el producto a 90°C. Luego de 4 hs se determinó que el producto se obtuvo con un rendimiento del 45%. Estos resultados demuestran que a pesar de las distintas condiciones empleadas para mejorar el rendimiento obtenido. Inicialmente fue considerado el tratamiento del compuesto 37 con ioduro de trimetilsililo a una temperatura de -78°C para lograr la síntesis del compuesto sililado 55.²³³

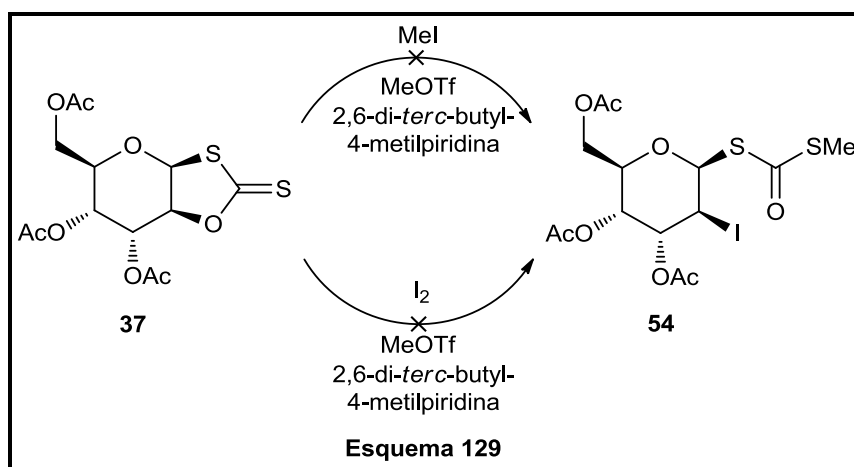
Una vez iniciada la reacción a baja temperatura, al no observar transformación, esta misma se incrementó hasta alcanzar la temperatura ambiente. Desafortunadamente, se visualizó por CCD que el material de partida se mantuvo inalterado (**Esquema 127**).



Alternativamente, se utilizaron como reactivos alquilantes iodo 2-metilpropano²³² y 1-iodoadamantano (**Esquema 128**) con el objetivo de sintetizar el compuesto 56 y 57 respectivamente. En ambos casos no se obtuvieron los compuestos deseados, determinándose que en el primero de ellos, no hubo cambios en el material de partida, mientras que en el segundo, se evidenció descomposición del material de partida.



Por otro lado, se pensó en que se podría utilizar el MeOTf como agente metilante del biciclo **37** en presencia de iodo, con el objetivo de poder lograr una mejoría en el rendimiento del 2-iodo tioglicósido **54** (Esquema 129). Para ello, se llevaron a cabo dos condiciones diferentes de reacción, utilizando por un lado yoduro de metilo y cristales de iodo por otro.



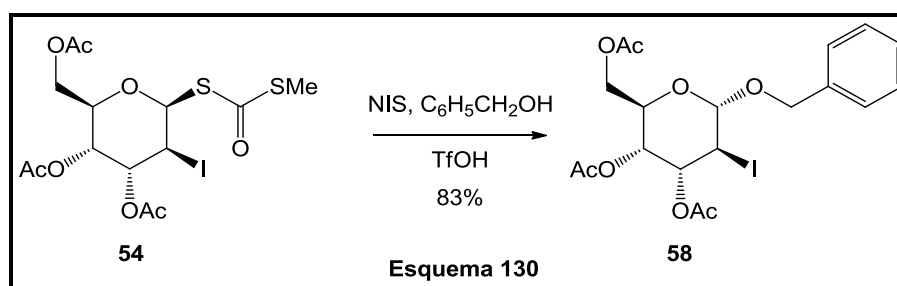
Luego de 6 hs, se pudo constatar por medio de placa de CCD que hubo descomposición del material en ambas reacciones, dando como resultado la imposibilidad de obtener el tioglicósido **54**, mediante estas metodologías.

6.4.5 SÍNTESIS DEL BENCIL 2-iodo GLICÓSIDO (**58**)

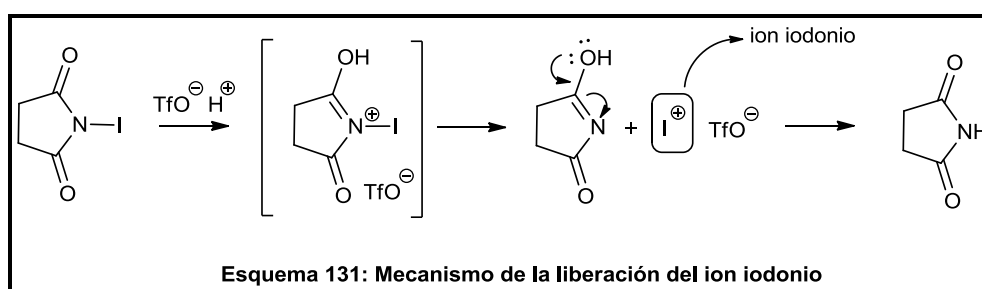
Viendo la dificultad de conseguir las condiciones óptimas para lograr un aumento en el rendimiento de la reacción, se propuso realizar reacciones de glicosidación sobre el sustrato **54**. Los tiocarbonatos, o en este caso los ditiocarbonatos son buenos donores de glicosilo.²¹³ Por esta razón a partir del compuesto iodado **54**, se ensayaron diferentes reacciones de glicosidación para

sintetizar un 2-iodo-glicósido, utilizando alcohol bencílico como aceptor glicosídico y *N*-iodo succinimida en condiciones ácidas empleando TfOH, como promotor de la reacción de glicosidación.²³⁴

Por lo tanto, a partir de **54**, en presencia de alcohol bencílico y tamices moleculares, se agregó *N*-iodosuccinimida y ácido triflico. El seguimiento de la reacción por CCD mostró desaparición del material de partida y la formación de un nuevo producto. La purificación del crudo de reacción a través de cromatografía en columna y el análisis de los espectros de RMN de ¹H permitieron determinar la formación del compuesto glicosidado **58**, obtenido con un 83% de rendimiento (Esquema 130).

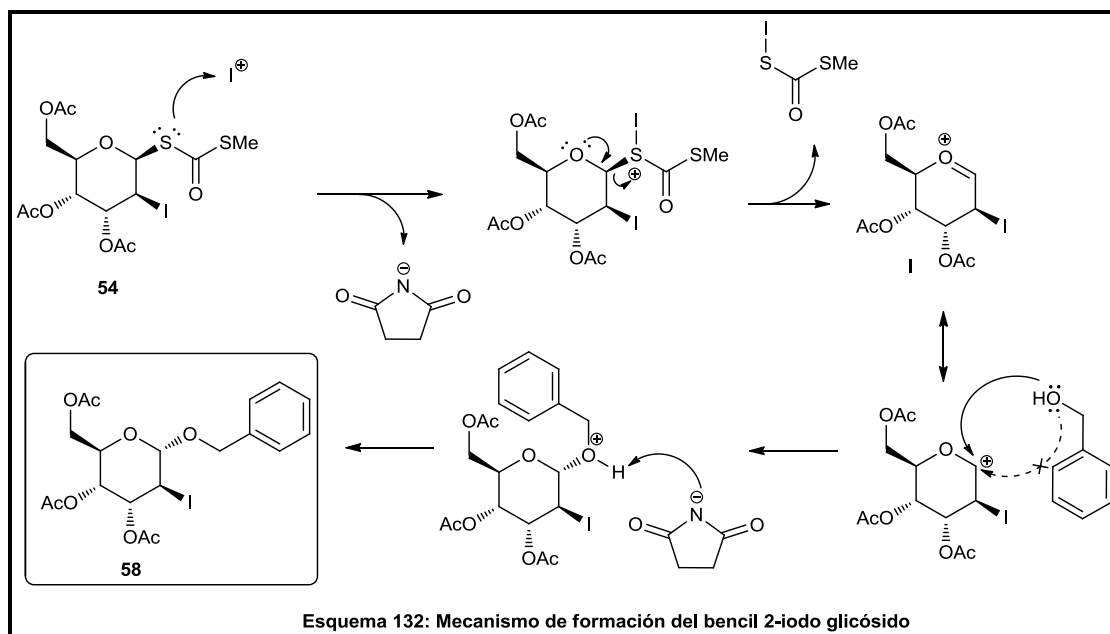


El mecanismo de reacción propuesto se basa en la liberación *in situ* del ion iodonio electrofílico (I^+) a partir de la reacción entre NIS y el TfOH (Esquema 131), actuando como promotor en la reacción de glicosidación.



En esta etapa, el átomo de azufre perteneciente al grupo ditiocarbonato unido al carbono anomérico, es suficientemente nucleofílico para que produzca el ataque hacia el ion iodonio electrofílico, resultando el catión oxocarbenio **I**, y como grupo saliente el ditiocarbonato iodado.

En virtud al impedimento estérico que causa el átomo de yodo que se encuentra unido al carbono C-2 por la cara β ; cuando se origina el carbocatión anomérico, el átomo de oxígeno nucleofílico del alcohol bencílico ataca por la cara α de la molécula, produciendo de esta manera el bencil 2-iodo glicósido **58** (Esquema 132).



Se puede observar que en el espectro de RMN de ^1H del *O*-glicósido **58** (Figura 74) hay algunas señales que poseen cambios significativos en el desplazamiento químico en relación al material de partida **54**. En el protón H-1 hay un pequeño apantallamiento debido a la sustitución del ditiocarbonato por el grupo benciloxi que resuena a 5,22 ppm.

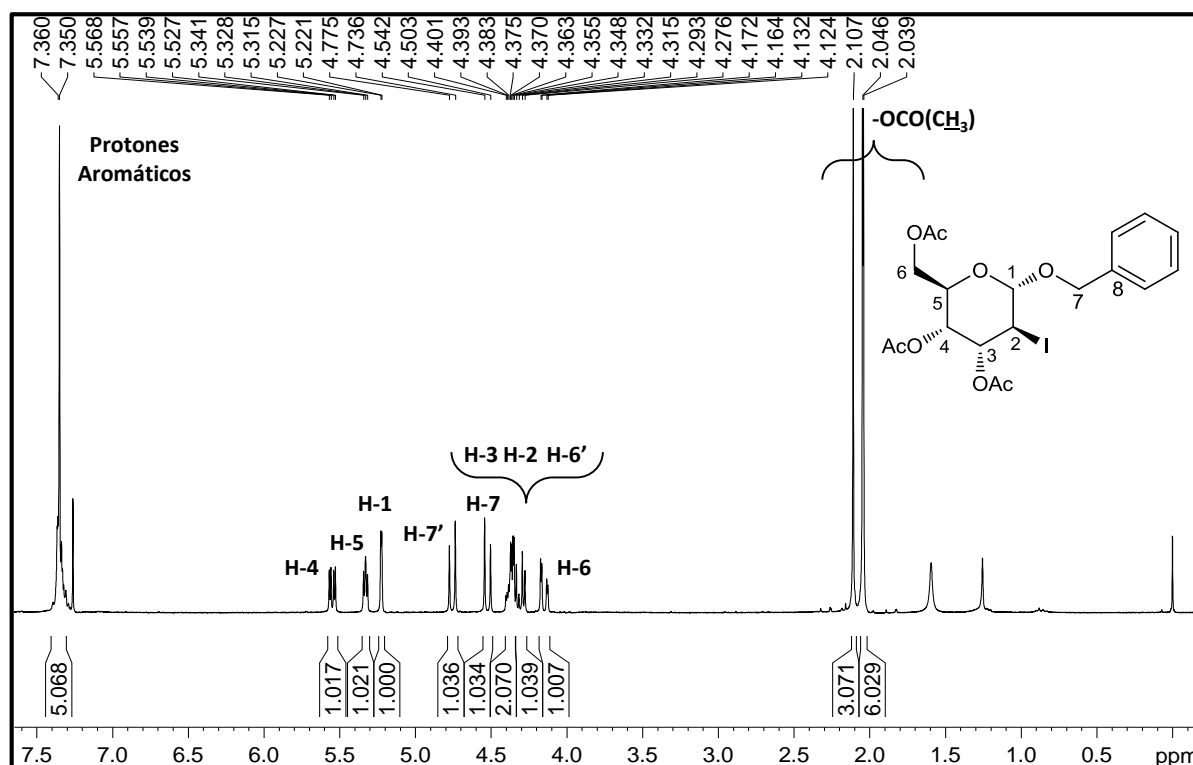


Figura 74

Asimismo, los protones H-3 y H-4 también se visualizan un efecto de apantallamiento con valores en el desplazamiento químico en 4,37 ppm y 5,54 ppm, respectivamente. En cambio, en el protón H-5

se observa un efecto de desapantallamiento al resonar a 5,32 ppm, mientras que en el material de partida **54**, este mismo protón resuena a 4,17 ppm.

En el espectro de RMN de ^{13}C (**Figura 75**), se observa que el carbono O-C-S (anomérico) correspondiente al material de partida **54** el desplazamiento químico es de 79,4 ppm y el compuesto **58** es de 100,8 ppm, lo cual concuerda con los valores para carbonos O-C-O.

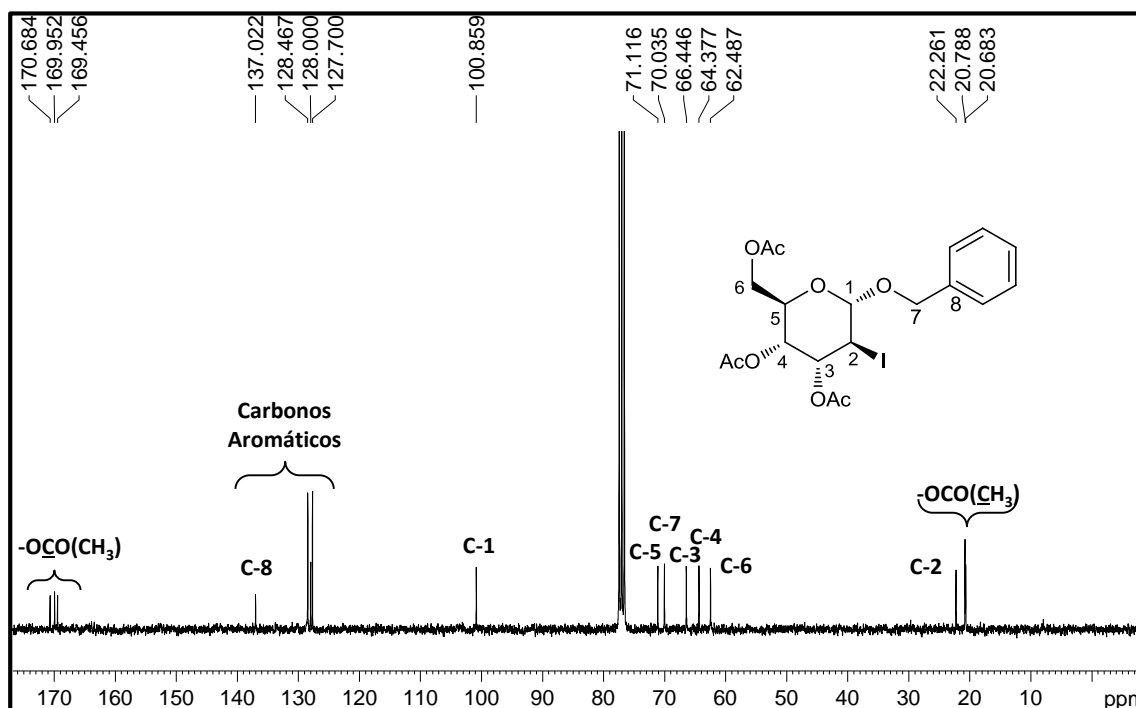


Figura 75

Mediante el experimento ENO, se comprobó la interacción entre los protones H-6 y H-1 indicando que el ataque del aceptor glicosídico ocurrió por la cara α de la molécula (**Figura 76**). Además, en el experimento COSY se detecta un pequeño acoplamiento entre los protones H-1 y H-3, que puede atribuirse a un acoplamiento *W*.

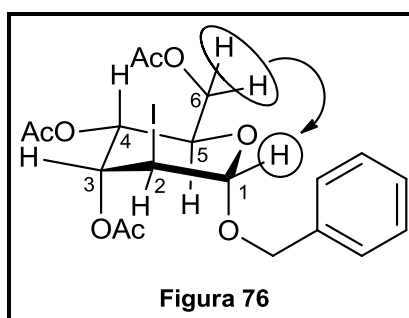
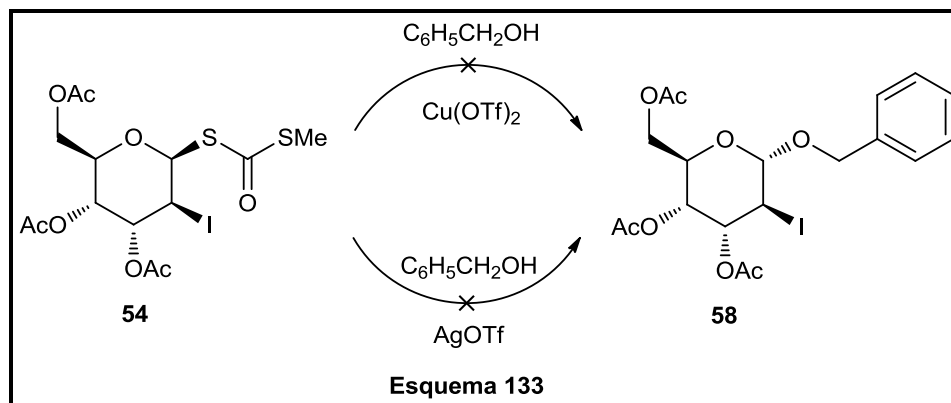


Figura 76

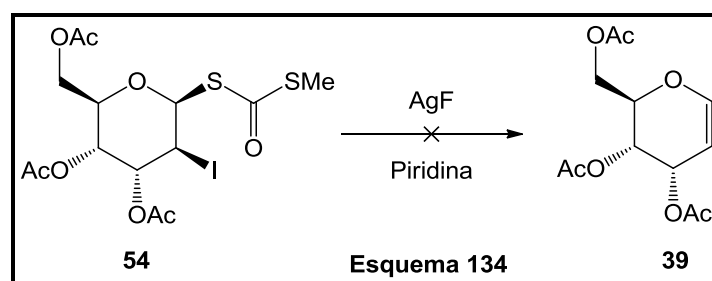
A partir de **54** se ensayaron otros promotores de glicosidación tales como: $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ y AgOTf utilizando alcohol bencílico como aceptor de glicosilo (**Esquema 133**).

Desafortunadamente, en ambos casos, no se observaron avances en la reacción. Concluyendo que el método de glicosidación efectuado mediante el promotor NIS y TfOH, es el más efectivo para este sustrato tan particular.

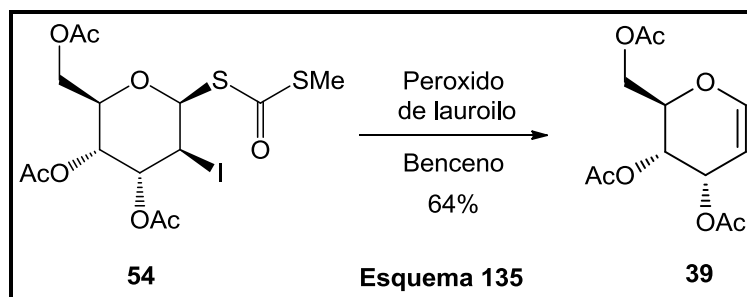


6.4.6 OBTENCIÓN DEL D-ALAL TRISUSTITUIDO (39) - MÉTODO RADICALARIO I

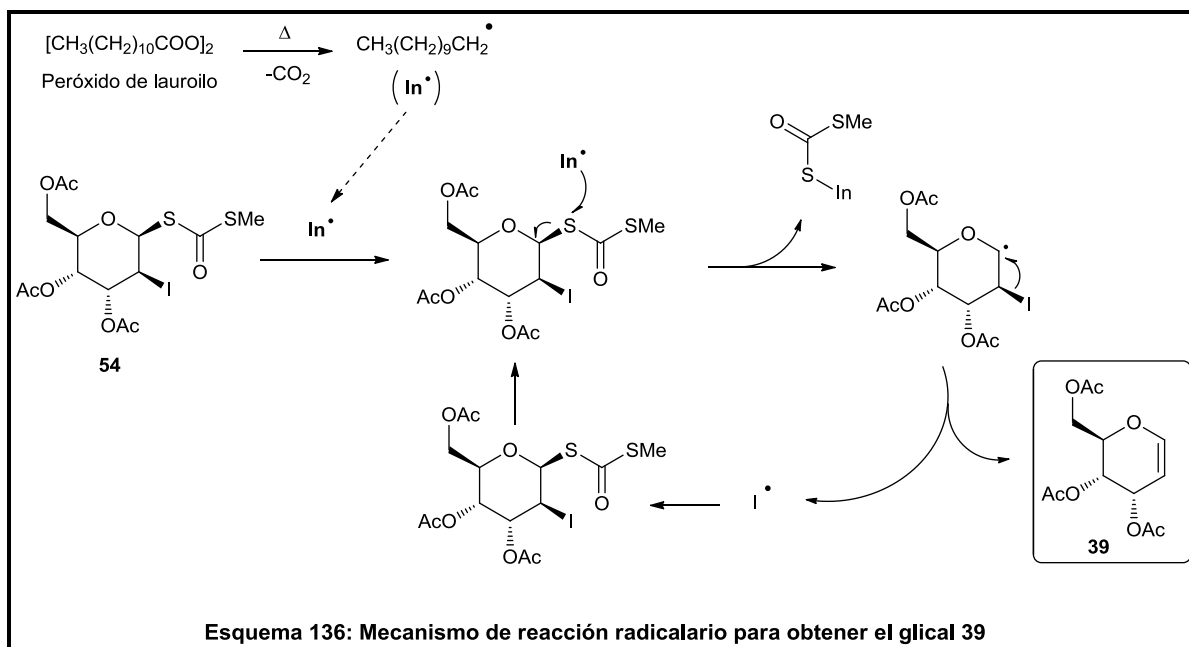
Por otro lado, a partir de **54** se nos presentaba la posibilidad de producir la eliminación de los grupos funcionales que se encuentran en C-1 y C-2 con el objetivo de sintetizar a través de una ruta sintética alternativa, el tri-*O*-acetil-D-alal **39**. Para ello, se utilizó fluoruro de plata y como solvente piridina.²³⁵ Sin embargo, de la reacción solo se recuperó material de partida (**Esquema 134**).



Basándonos en las propiedades que poseen los xantatos y ditiocarbonatos con respecto a las reacciones radicalarias previamente desarrolladas en el **CAPÍTULO II (Sección 5.1.1)**, se propuso ensayar un nuevo método de eliminación utilizando como material de partida el compuesto **54**. Para ello se utilizó peróxido de lauroilo¹⁵⁸ como iniciador de radicales libres en una reacción con calentamiento a reflujo empleando benceno como solvente. Luego de la purificación por cromatografía en columna, se observó la formación del glicol **39**, con un rendimiento del 64%. Este resultado ofrece una ruta sintética alternativa para la obtención del tri-*O*-acetil-D-alal (**Esquema 135**), en la cual se reemplaza el uso de trimetil fosfito por un reactivo no tóxico, amigable al medio ambiente y menos costoso.



El mecanismo propuesto para esta reacción radicalaria se detalla en el **Esquema 136**. La descomposición térmica del peróxido de lauroilo origina el iniciador de radicales libres correspondiente, el cual reacciona con el sustrato **54** produciendo un radical en el carbono carbonílico. La ruptura homolítica del enlace C-S causa la liberación del grupo ditiocarbonato, generando un radical libre en el C-1. De este modo, se promueve la escisión del enlace carbono-iodo, y la formación del glicial **39**. Asimismo, se genera una nueva especie radicalaria que se encuentra soportada en el átomo de yodo, y es la que da continuidad al ciclo radicalario de la reacción. No se encontraron precedentes en la literatura sobre el uso del peróxido de lauroilo en una reacción de eliminación.



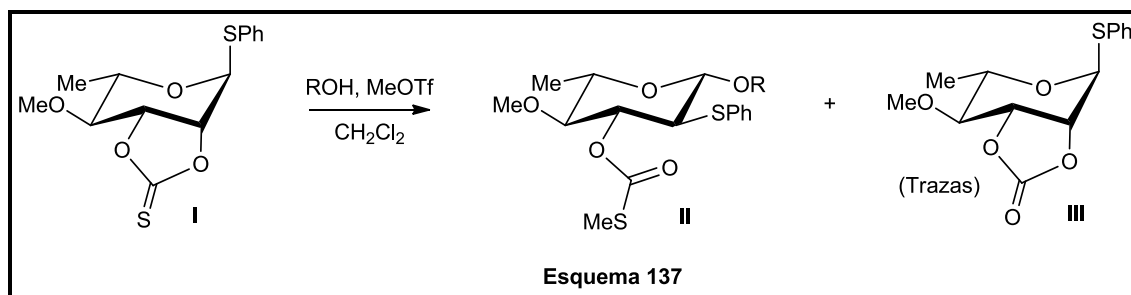
6.5 ESTRATEGIAS SINTÉTICAS PARA LOGRAR LA APERTURA DEL SISTEMA DE ANILLO DE 5 MIEMBROS. PARTE 3.

6.5.1 OBTENCIÓN DEL BENCIL 2-TIOCARBONATO GLICÓSIDO (59) Y DEL 1,2-cis-TIOCARBONATO (50) EMPLEANDO MeOTf

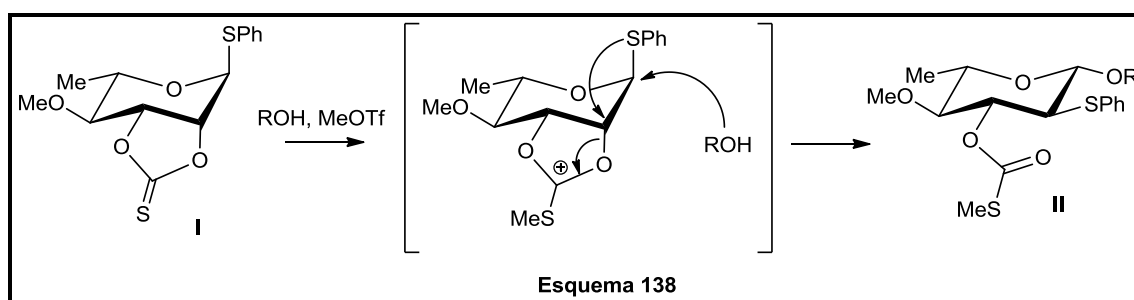
El triflato de metilo puede ser utilizado como promotor de glicosilación que a su vez es un agente metilante.²³⁶ Este promotor reacciona con los donantes tioglicosídicos, más comúnmente *S*-metilo o etil-tioglicosídicos,²³⁷ y puede activar una amplia variedad de tioglicosídicos incluyendo glucosamina,²³⁸ manosa,²³⁹ y glucosa.²⁴⁰ Oligosacáridos complejos se pueden formar con MeOTf como promotor del tioglicosido.²⁴¹

En la bibliografía se ha descrito reacciones con este reactivo frente a un 2,3-tionocarbonato con migración 1→2 de un tiofenilo (**Esquema 137**). Se puede apreciar la formación de 2 productos distintos (**II** y **III**). El producto **II**, proviene de la apertura del 2,3-tionocarbonato, seguida de la glicosilación, y la migración del tiofenilo, mientras que el producto **III** se obtienen solo trazas.

Según la literatura, este compuesto se produce por presencia de humedad en la reacción.²³⁶

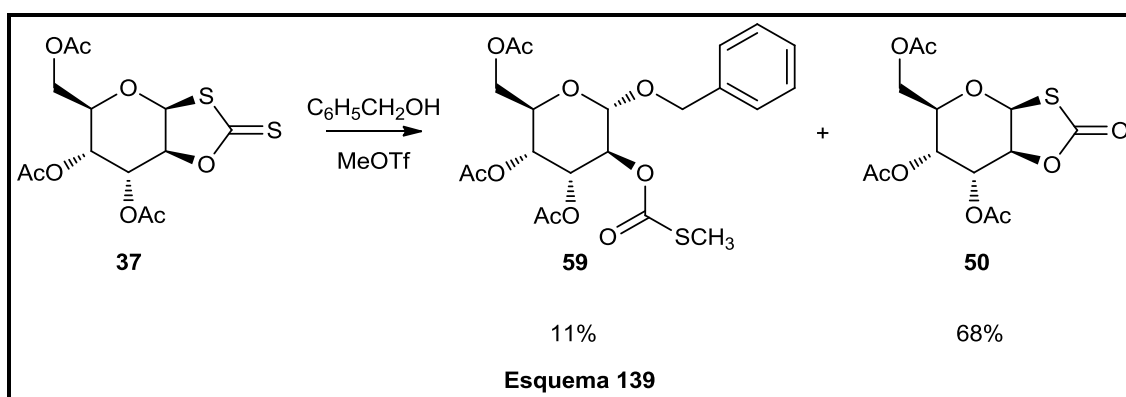


El mecanismo propuesto para esta reacción ocurre a través del ataque del agente metilante al tionocarbonato, generando una especie electrofílica, que es la fuerza impulsora para el posterior ataque del aceptor glicosídico y la migración del tiofenilo durante el estado de transición indicado en el **Esquema 138**.



El sistema bicíclico **37** se diferencia del 2,3-tionocarbonato descrito en la literatura por el grupo funcional, pero además por la posición que ocupa el mismo, situación que podría generar comportamientos diferentes a lo publicado.

En consecuencia, cuando se trató el compuesto **37** con MeOTf en presencia de alcohol bencílico y diclorometano como solvente luego de 24 hs, fue posible sintetizar el bencil 2-tiocarbonato glicósido **59**, pero lamentablemente con un bajo rendimiento del 11%. No obstante, lo más llamativo de la reacción es nuevamente la formación del *cis*-1,2-tiocarbonato **50** con un rendimiento del 68%, que se obtuvo de manera sorpresiva debido a que es una condición totalmente diferente a las que se venían estudiando (**Esquema 139**).



Luego de analizar los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del compuesto **59**, fue posible detectar que el denominador común que se encuentra en ambos productos es la formación del tiocarbonato, debido a que en el glicósido **59**, más allá de que en el carbono anomérico se encuentra la aglicona correspondiente al alcohol bencílico, en el C-2 es posible observar la presencia del grupo metil-tiocarbonato formado durante la apertura del anillo 1,3-oxatolano-2-tiona. La novedosa formación de esta clase de sustratos es poco común, y no se encontraron precedentes bibliográficos para las condiciones de reacción empleadas.

Las señales más significativas del espectro de RMN de ^1H (**Figura 77**) que contribuyeron a lograr la elucidación del compuesto **59**, corresponden a los protones H-1 y H-2 que resuenan a 4,93 ppm y 5,13 ppm respectivamente, valores diferentes en comparación con el material de partida **37**. Se observa que la señal del protón H-1 se desplaza a campos más altos, mientras que la señal del protón H-2, se desplaza hacia campos más bajos.

Además, la aparición de nuevas señales tales como los protones aromáticos (7,35 ppm), los protones metilénicos proveniente del alcohol bencílico (4,76 ppm y 4,54 ppm), y la señal del $-\text{SCH}_3$ (2,35 ppm), son claves para definir *a priori*, que la apertura del sistema *cis*-1,3-oxatiolano-2-tiona, y la sucesiva adición del alcohol bencílico había ocurrido.

Si bien, la información espectroscópica del espectro de RMN de ^1H no era suficiente para confirmar en qué posición se encontraban los grupos funcionales, con la ayuda de los experimentos bidimensionales HSQC, HMBC, y el espectro de RMN de ^{13}C , fue posible elucidar la estructura.

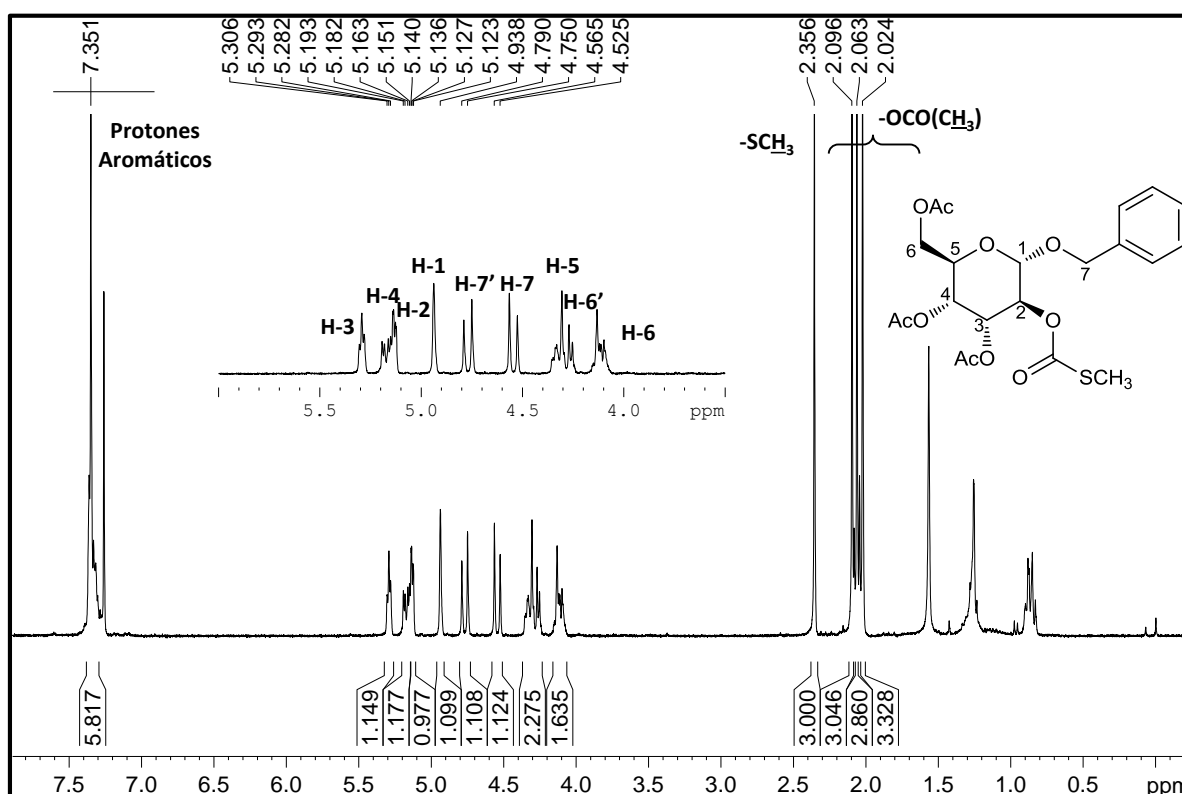


Figura 77

En el espectro de ^{13}C (Figura 78) se observó la desaparición de la señal perteneciente a $\text{C}=\text{S}$, que se encontraba en el material de partida, y también aparecieron nuevas señales que resuenan a 170,8 ppm correspondiente al carbonilo, y a 13,6 ppm proveniente del $-\text{SCH}_3$. Ambas señales forman parte del grupo tiocarbonato, que se encuentra unido al carbono C-2.

La señal del carbono C-2 se desplazó a campos más altos (71,6 ppm), mientras que la señal correspondiente al carbono anomérico C-1 se desplazó hacia campos más bajos (96,8 ppm); en este carbono se encuentra unida la aglicona del alcohol bencílico, observándose la señal del carbono sp^2 del anillo bencénico a 137,0 ppm.

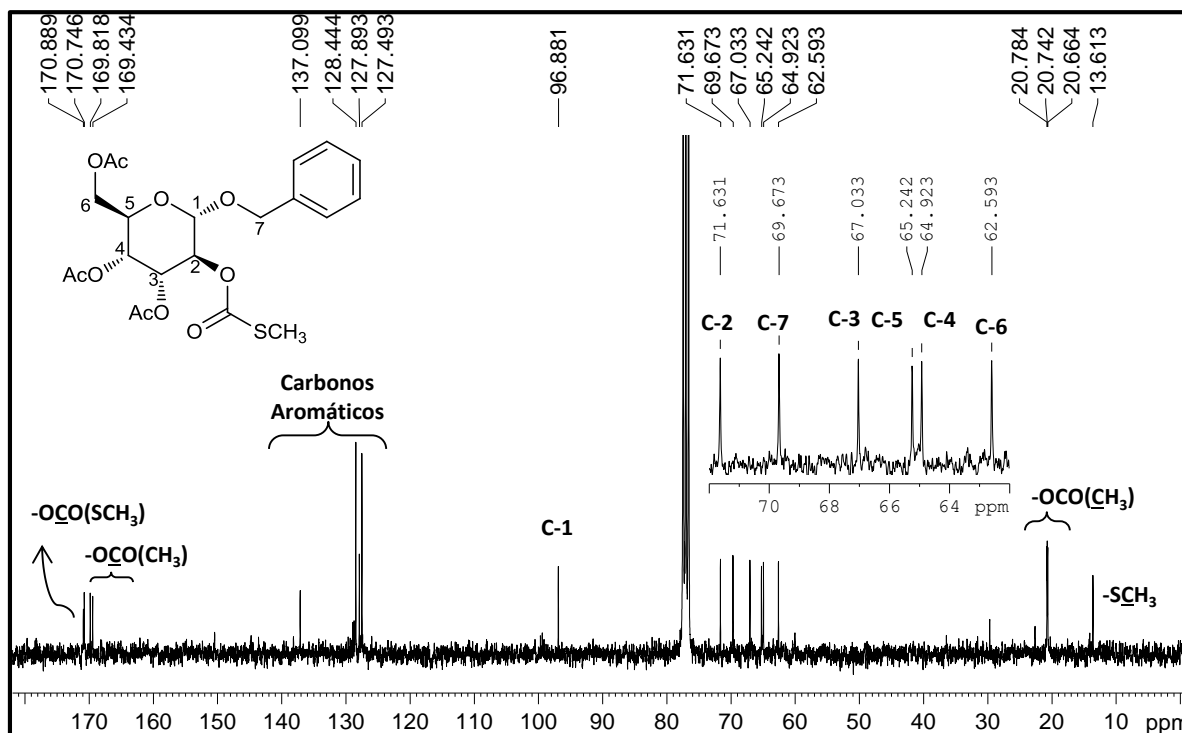


Figura 78

La estereoquímica del carbono anomérico se asignó tentativamente dado que los experimentos ENO no aportaron evidencias que contribuyeran a definir la misma. Los únicos elementos que nos permitieron presumir la configuración α , son las constantes de acoplamiento entre los protones H-1 y H-2 que posee un valor de $J_{1-2} = 1,1$ Hz, y un pequeño acoplamiento entre los protones H-1 y H-3 que se detecta en el experimento COSY, que puede atribuirse a un acoplamiento W . El pequeño valor de la constante de acoplamiento de H-1 y H-2 indica que ambos protones se encuentran en una posición ecuatorial-ecuatorial, con un ángulo diedro próximo a 90° . Estos datos sugieren que el fragmento benciloxi se encuentra unido por la cara α de la molécula y que posee una relación *anti* con respecto al grupo tiocarbonato (Figura 79).

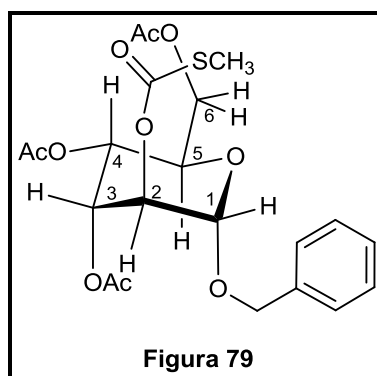
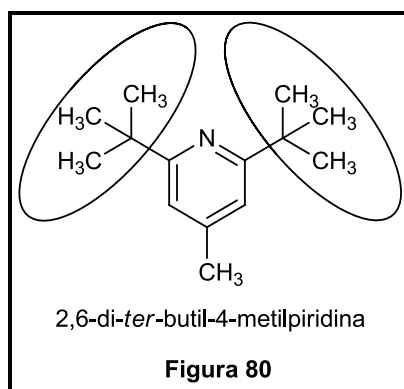


Figura 79

En virtud del bajo rendimiento de reacción, se ha intentado efectuar la misma reacción, pero en dos condiciones de temperatura diferentes:

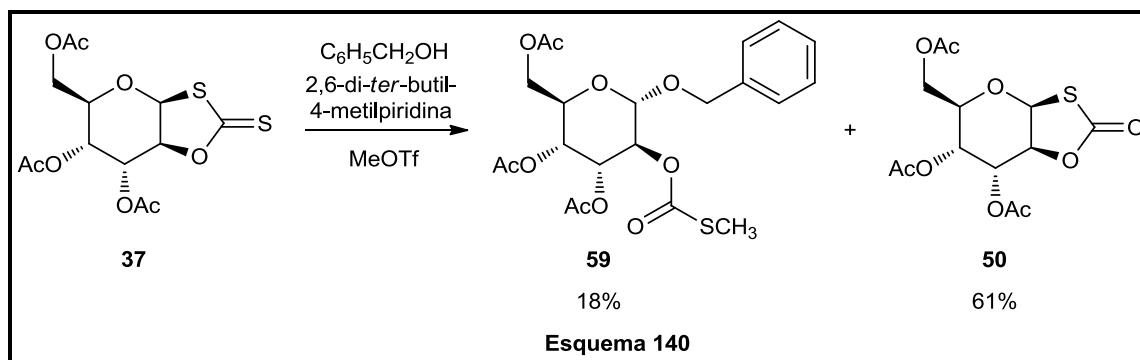
- A 0°C, como era de esperarse, el tiempo de reacción para que se consuma todo el material de partida aumentó a 48 hs. Sin embargo, no hubo cambios significativos en los rendimientos de los productos, siendo del 10% para el glicósido **59** y el 70% para el tionocarbonato **50**.
- A 84°C, (temperatura de ebullición del 1,2-dicloroetano), luego de 8 hs se constató por CCD la descomposición del material de partida.

Otra variante implementada fue la utilización de una amina que actúe como base para neutralizar el ácido tríflico que pueda llegar a formarse durante la reacción. La 2,6-di-*ter*-butil-4-metil piridina (DTBMP) (**Figura 80**), posee la característica de ser una base impedida estéricamente incapaz de reaccionar con electrófilos distintos de los ácidos protónicos, debido a que posee dos grupos voluminosos (*ter*-butilo) en la posición 2 y 6 del anillo de la piridina. Además, se caracteriza por no reaccionar con el triflato de metilo.



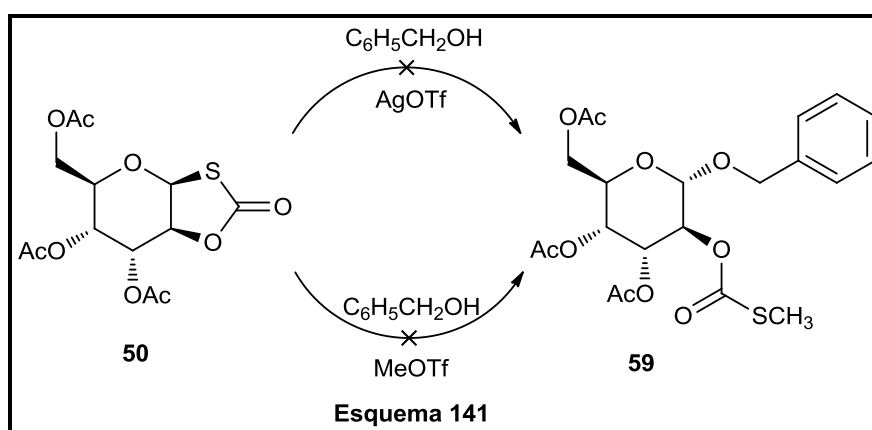
Cuando se utiliza esta base, en las mismas condiciones de reacción empleadas anteriormente, se puede apreciar un leve incremento en el rendimiento del compuesto **59** (18%), y una leve disminución en el tiocarbonato **50** (61%) (**Esquema 140**).

Desafortunadamente las diversas modificaciones a las condiciones de reacción empleadas no consiguieron incrementar el rendimiento del glicósido deseado.



En base a la obtención del bencil 2-tiocarbonato glicósido **59**, y más aún en la formación del metil tiocarbonato en el carbono C-2, era factible pensar que podría generarse *in situ* el tiocarbonato **50** como un intermediario en la reacción, y a partir de allí originarse el producto de glicosidación.

Con el fin de explorar la reactividad del tiocarbonato **50**, se realizaron dos reacciones de glicosidación con la finalidad de estudiar el comportamiento de dicho sustrato frente a dos diferentes promotores de glicosilación (**Esquema 141**).



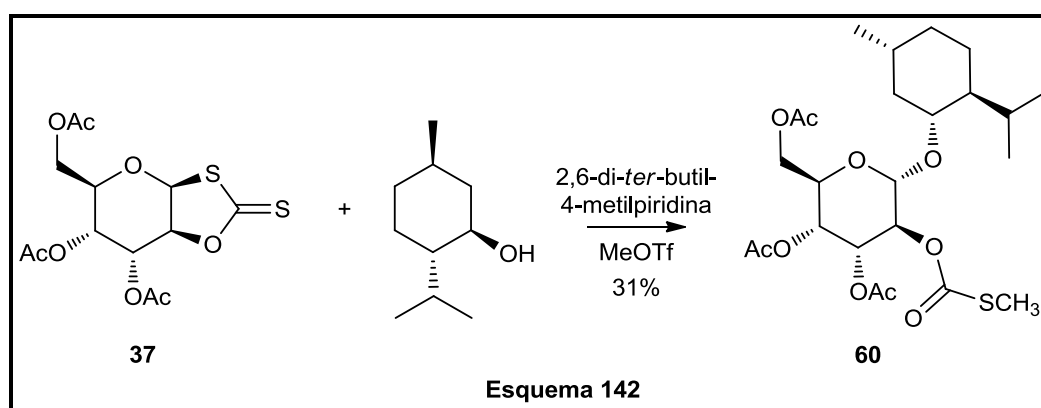
En el primer caso, se ha realizado la reacción de glicosidación en condiciones estándar para esta clase de compuestos, utilizando AgOTf y alcohol bencílico como aceptor glicósido, y se observó por placa CCD la ausencia de reactividad frente a las condiciones de reacción previamente mencionadas. En el segundo caso, se utilizaron las mismas condiciones de reacción, con excepción de que el promotor glicósido utilizado fue el MeOTf, y se observó descomposición del material de partida.

6.5.2 OBTENCIÓN DEL MENTIL 2-TIOCARBONATO GLICÓSIDO (60)

En virtud de los resultados obtenidos, se decidió emplear otra clase de aceptor glicósido como es el (1*R*, 2*S*, 5*R*)-mentol en presencia de DTBMP como base, y triflato de metilo como promotor (**Esquema 142**).

La reacción generó una serie de compuestos que luego de separarlos por cromatografía en columna solamente uno pudo ser caracterizado estructuralmente, demostrando ser el producto de glicosilación esperado.

El glicósido **60** se obtuvo con un rendimiento del 31%, el cual es un incremento moderado respecto a la reacción en la que se utiliza alcohol bencílico. Mediante los espectros de RMN ^1H y ^{13}C fue posible precisar que el producto obtenido se corresponde con **60**.



En el espectro de la **Figura 77**, se puede observar ciertas similitudes con respecto al espectro del bencil 2-tiocarbonato glicósido **59**. Prácticamente, ambos espectros poseen los mismos desplazamientos químicos, en referencia al anillo piranosido. Estas similitudes permiten inferir que el mentol se adicionó de la misma manera que lo hizo el alcohol bencílico en la reacción anterior; confirmando este hecho con experimentos de RMN bidimensionales.

Para una mejor visualización, el espectro de RMN de ^1H está dividido en dos grupos **A** y **B**. En el espectro **77A** se presentan en su mayoría las señales que pertenecen al anillo piranosido de la molécula, mientras que el espectro **77B** las señales corresponden en su mayoría al fragmento del mentol.

La señal del protón H-1 aparece como un doblete, y resuena a 4,90 ppm, mientras que el protón H-2 aparece como doblete a 5,06 ppm, así como también se visualiza la señal del $-\text{SCH}_3$ a 2,35 ppm. Además, se pueden observar las señales que pertenecen al mentol. La señal que resuena a 3,32 ppm y que aparece como doblete de doblete, corresponde al protón H-7.

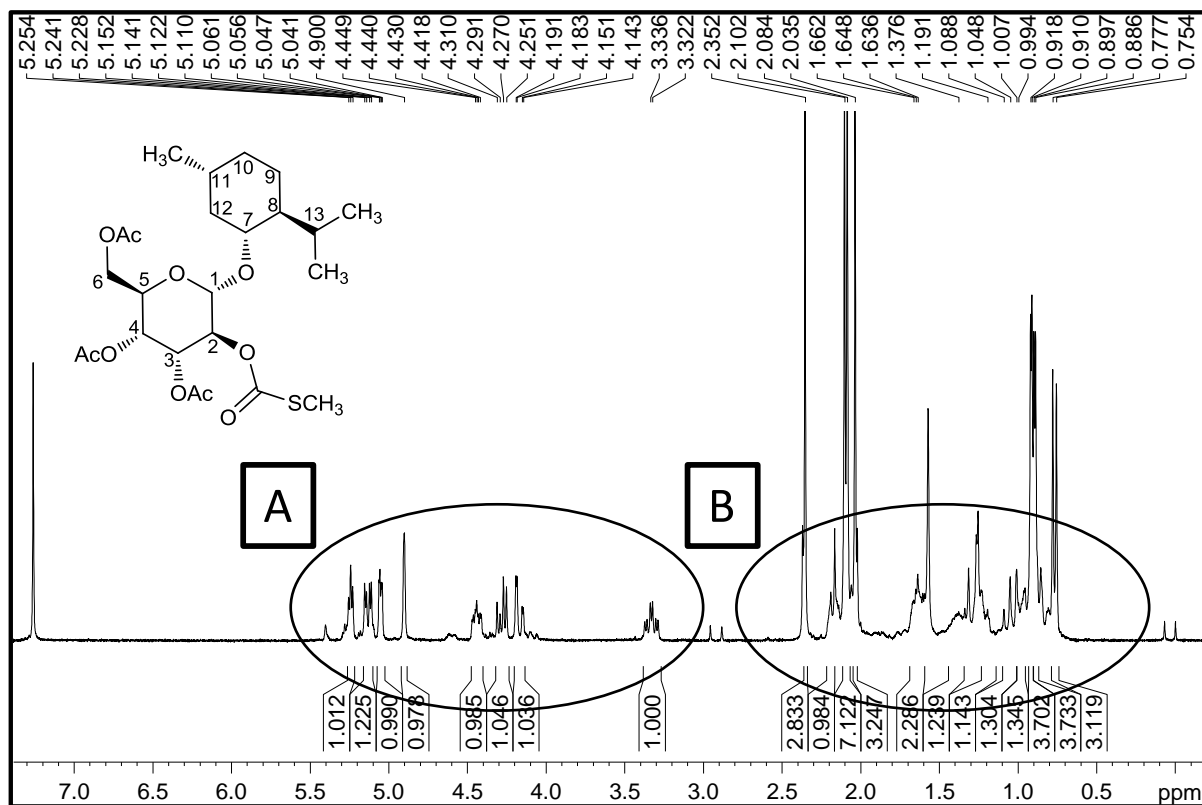


Figura 77

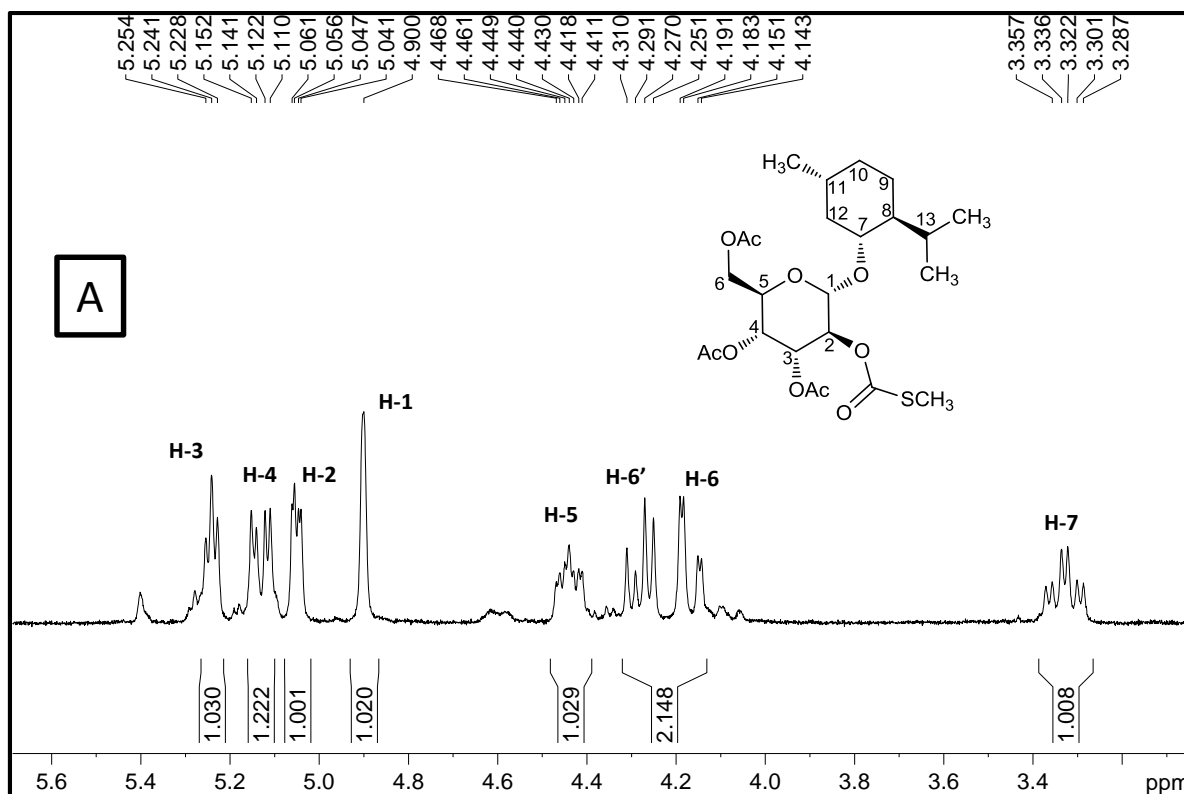


Figura 77A

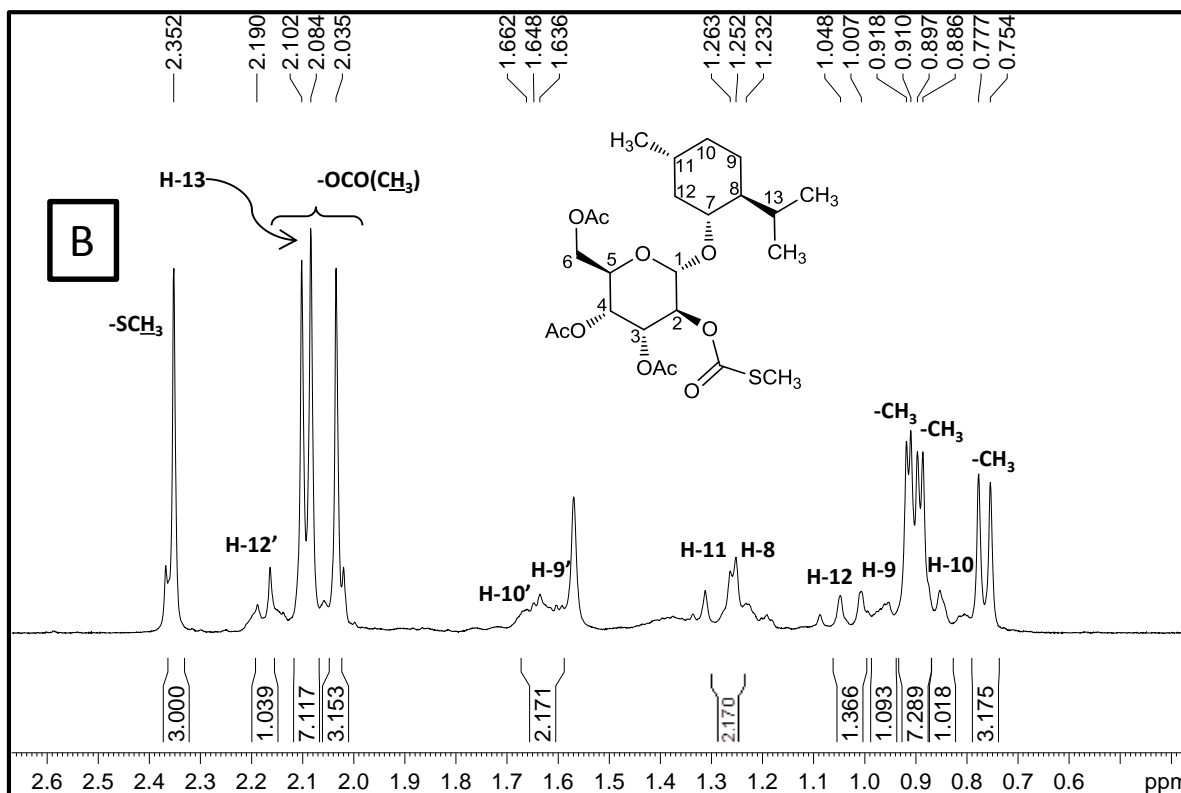


Figura 77B

Del mismo modo en que se aprecia la similitud de los espectros de RMN de ¹H con el compuesto bencil 2-tiocarbonato glicósido 59, ocurre también con el espectro de RMN de ¹³C (Figura 78).

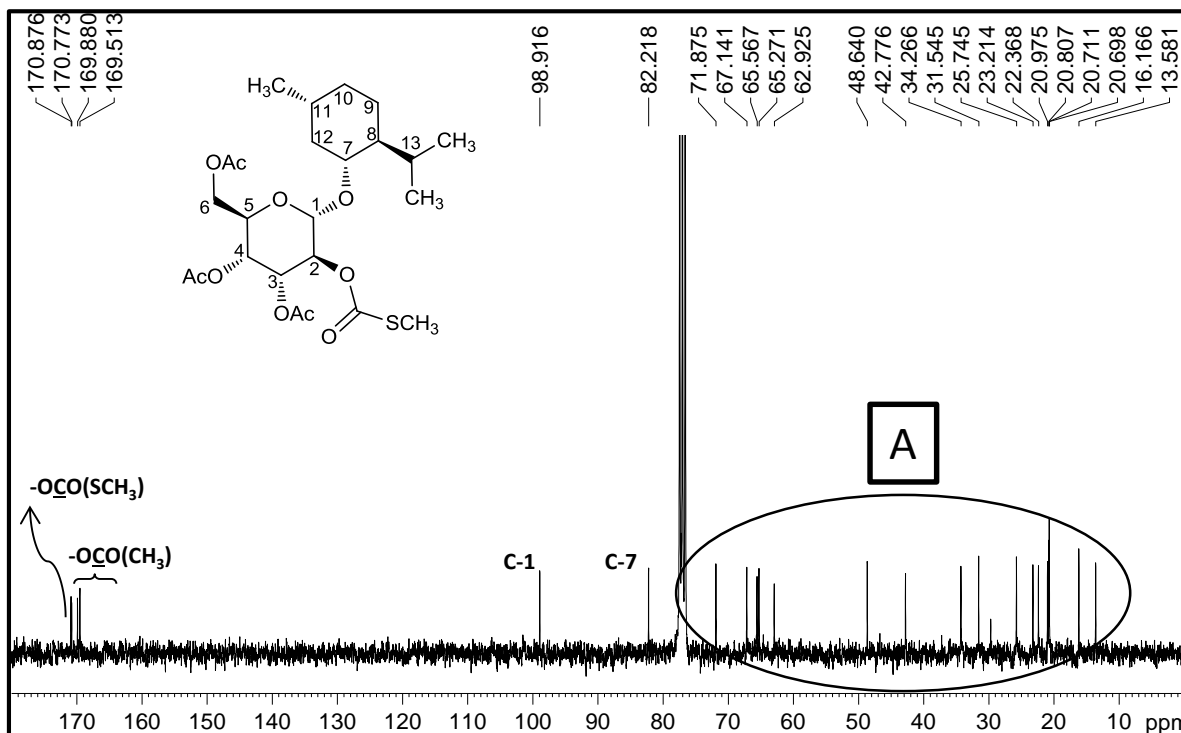


Figura 78

Se pueden observar las señales características del grupo 2-tiocarbonato, referente al carbonilo y al $-SCH_3$ que resuena a 170,8 ppm y 13,6 ppm respectivamente, también puede visualizarse la señal del carbono anomérico con un desplazamiento químico de 98,6 ppm. Las señales restantes del anillo piranósido y las señales correspondientes al anillo del mentol y la de sus sustituyentes se observan en la **Figura 78A**.

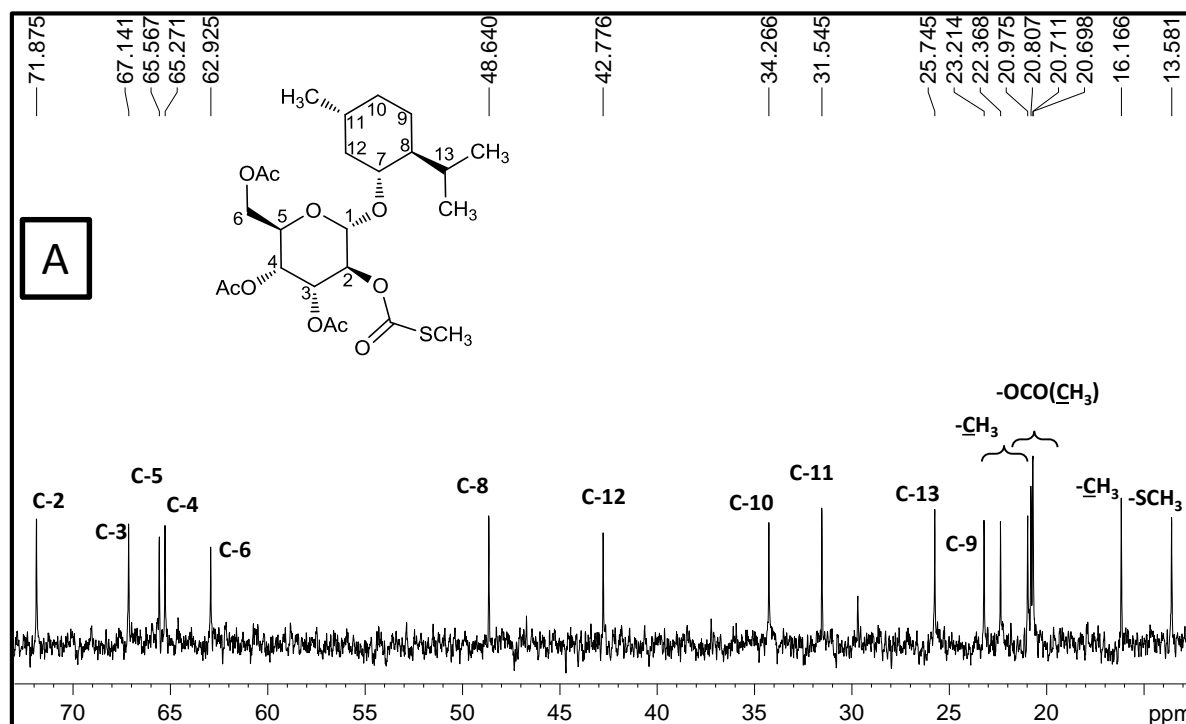
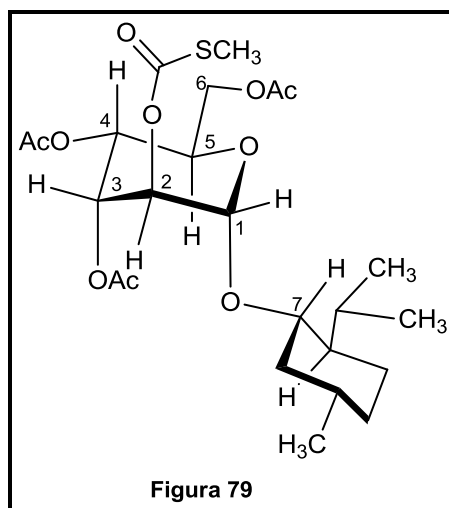


Figura 78A

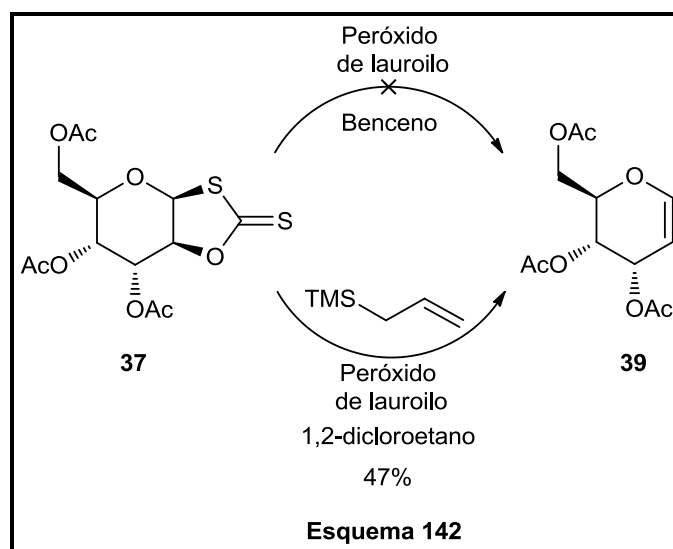
Al igual que sucede en el caso del compuesto **59**, a través de experimentos ENO no fue posible definir la estereoquímica del carbono anomérico. Sin embargo, se observa que las constantes de acoplamiento y la multiplicidad de las señales son análogas al bencil glicósido **59**, es decir, que la constante de acoplamiento del glicósido **61** entre H-1 y H-2 también posee un valor pequeño ($J_{1-2} = 1,6$ Hz). De la misma manera, puede detectarse un pequeño acoplamiento entre los protones H-1 y H-3 que se visualiza en el experimento COSY, y puede atribuirse a un acoplamiento W . Por lo tanto, en base a estas evidencias, puede presumirse que el carbono C-2, conserva la configuración del precursor, con un ángulo diedro entre los protones H-1 y H-2 próximo a 90° , para lo cual la unión glicosídica debería tener una configuración α (**Figura 79**), tal como sucede en la reacción anterior.



6.5.3 OBTENCIÓN DEL D-ALAL TRISUSTITUÍDO (39) - MÉTODO RADICALARIO II

No obstante, se continuó en la búsqueda de nuevos compuestos, en particular a partir de reacciones de C-glicosidación, utilizando como aceptor glucosílico alil-trimetilsilano en condiciones radicalarias, utilizando peróxido de lauroilo como iniciador de radicales libres.

Cuando en un sistema cerrado con calentamiento a reflujo, se trató el compuesto bicíclico **37** con el iniciador de radicales libres en benceno como solvente (Sección 5.3.2), se observó descomposición de material de partida. Por este motivo, en esta nueva reacción se ha escogido 1,2-dicloroetano como solvente (Esquema 142).

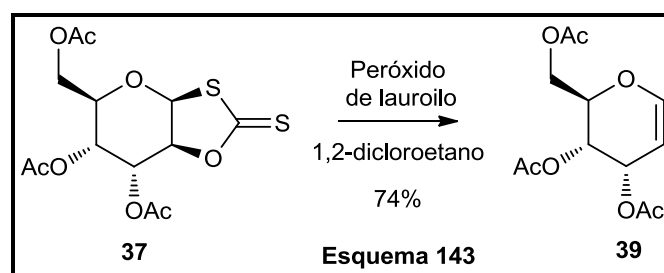


Luego de 24 hs fue posible observar mediante placa CCD, la aparición de un producto de similar característica al glical trisustituído **39** derivado de la alosa (con R_f iguales, y con un color azul por reacción de la muestra y el revelador). Para confirmar esta presunción se realizó la purificación del

crudo de reacción por cromatografía en columna, y luego se compararon los espectros de ^1H y ^{13}C del producto purificado con el glicial **39**, logrando corroborar la obtención de dicha estructura con un rendimiento del 47%.

En base al resultado obtenido, fue evidente que el reactivo de alil-trimetilsilano no interviene en el desarrollo de la reacción, con lo cual se deduce que el cambio de un solvente a otro, ciertamente influyen en el curso de la reacción radicalaria hacia la formación del D-alal trisustituído.

Por esta razón, se realizó nuevamente la reacción con calentamiento a reflujo utilizando 1,2-dicloroetano, pero sin el uso de alil-trimetilsilano, con la finalidad de obtener el glicial trisustituído mediante una ruta radicalaria. Esta etapa de reacción es una alternativa más sencilla con respecto al uso de trimetil fosfito, y en comparación con el *Método Radicalario I* (Sección 6.4.6), esta transformación química se realiza directamente a través del sistema bicíclico **37**, sin necesidad de sintetizar el 2-iodo tioglicósido **54**, minimizando pasos de reacción (Esquema 143).



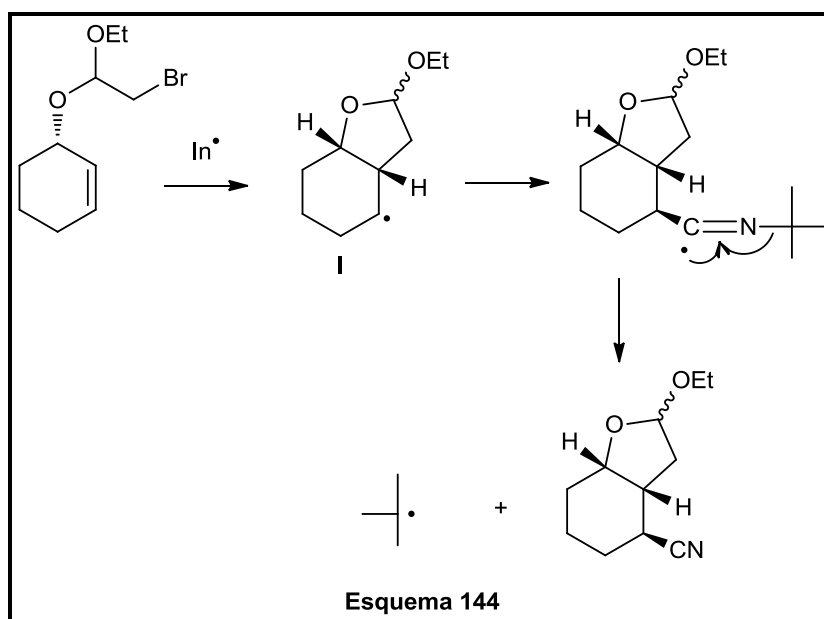
Se pudo observar por CCD, luego de 24 hs la desaparición de material de partida, indicando de esta manera la formación del producto deseado con un rendimiento del 74%.

Esta reacción representa como se ha mencionado anteriormente, una novedosa posibilidad en la síntesis del D-alal trisustituído, debido a que en bibliografía no se ha encontrado precedentes para esta clase particular de reacción. Asimismo, a pesar de que el rendimiento de esta reacción es levemente menor en comparación con la estrategia de síntesis original, las condiciones empleadas son mucho más sencillas para trabajar, porque no se utiliza trimetil fosfito.

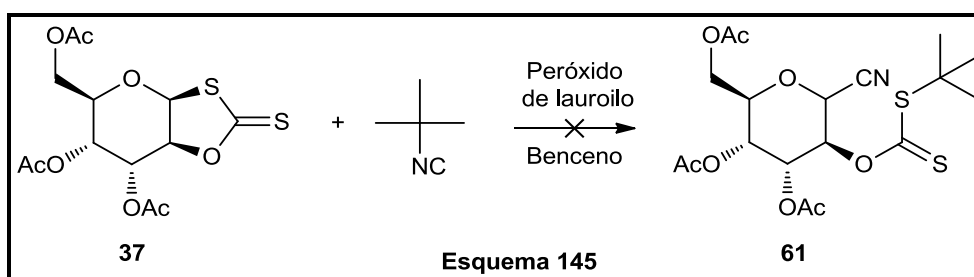
6.5.4 OBTENCIÓN DEL D-ALAL TRISUSTITUÍDO (39) - MÉTODO RADICALARIO III

Con la finalidad de continuar con los ensayos de la reactividad del sistema 1,3-oxatolano-2-tiona bajo similares condiciones al método radicalario, se ha escogido como reactivo y como capturador de radicales libres, el isocianuro de terbutilo $[(\text{CH}_3)_3\text{CNC}]$.

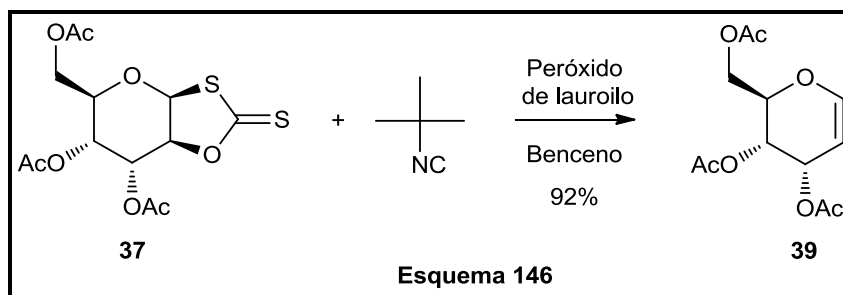
El objetivo de esta metodología se fundamenta en que el isocianuro de terbutilo actúa capturando los radicales libres que se forman durante la reacción,²⁴² ejemplo de ello se muestra en el **Esquema 144**; aquí ocurre una reacción de ciclación mediante un iniciador de radicales libres, y posteriormente el isocianuro de terbutilo posee la capacidad de atrapar el radical libre formado en la especie **I**, introduciendo un grupo ciano, y posteriormente liberando un radical terbutilo.



Tal como se ha visto precedentemente, cuando al sustrato **37** se disuelve en 1,2-dicloroetano, en presencia de un iniciador de radicales libres (peróxido de lauroilo), se conseguía la eliminación del grupo 1,3-oxatolano-2-tiona. Para evitar esta situación, se utilizó como solvente benceno anhidro, con la finalidad de lograr la síntesis de **61** (**Esquema 145**).



Fue posible determinar por CCD y por experimentos de RMN ¹H y ¹³C que el producto esperado no se produjo. Sorpresivamente, en este caso se obtuvo nuevamente el D-alal trisustituído con un elevado rendimiento del 92% (**Esquema 146**). Es interesante destacar que empleando las mismas condiciones en ausencia de [(CH₃)₃CNC], en la reacción se observa descomposición del material de partida, hecho que no ocurre cuando dicho reactivo se encuentra presente en la reacción.



Una posible explicación de este fenómeno podría deberse a que el $[(\text{CH}_3)_3\text{CNC}]$ actúe como estabilizante en la reacción, atrapando los radicales libres formados que podrían llegar a producir parte de descomposición en la molécula, o en su defecto, que reaccione con el átomo de azufre²⁴³ del tiocarbonilo, o con el azufre unido al carbono anomérico. Estas posibles razones podrían explicar el porqué en ausencia del reactivo se produce descomposición del material de partida.

CONCLUSIONES

7 CONCLUSIONES

7.1 CONCLUSIONES DEL CAPÍTULO I

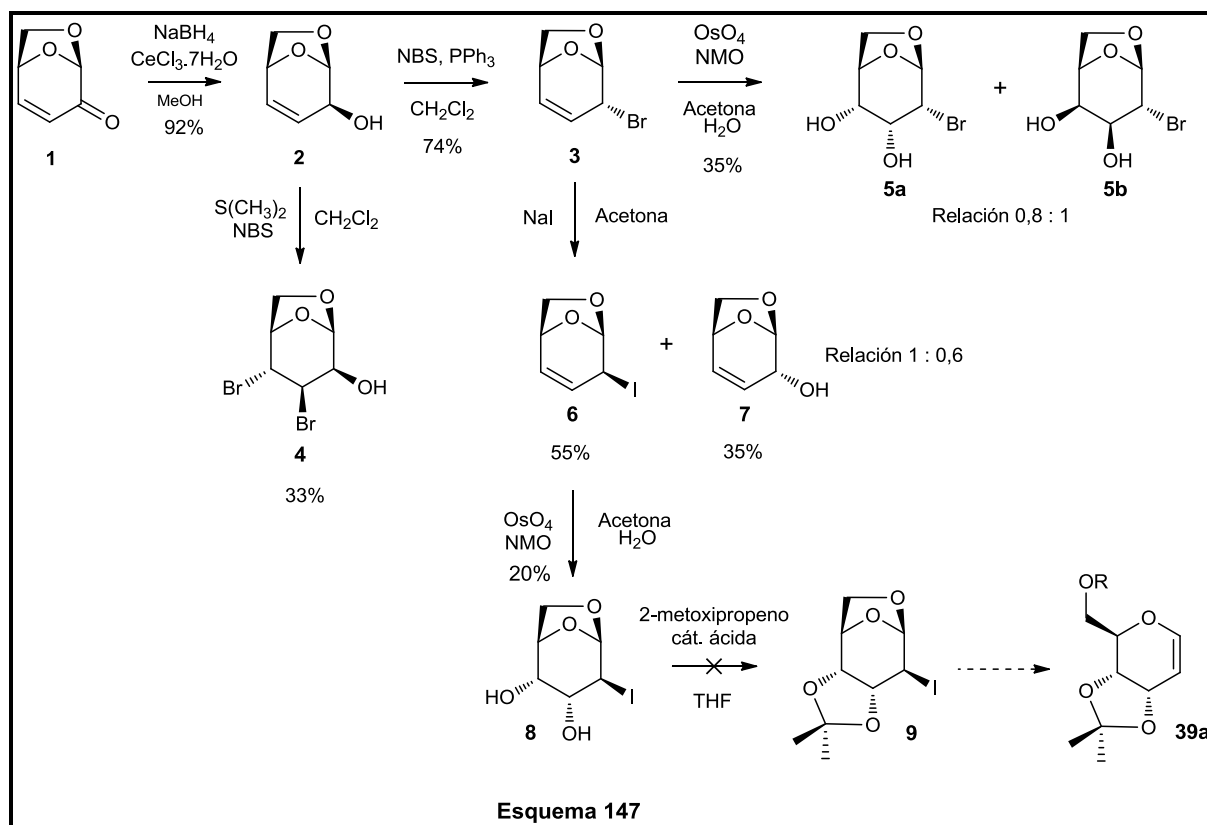
En esta etapa se exploraron diferentes rutas sintéticas con el fin de obtener un precursor apropiado para sintetizar el D-alal sustituido (**39a**) (**Esquema 147**), desarrollo durante el cual se obtuvieron diversos compuestos con potencial sintético.

Esta estrategia consistió en la formación del alcohol alílico **2**, a través del empleo de la reacción de reducción de Luche. Luego para conseguir un buen grupo saliente en el C-2, se escogió como próximo paso la síntesis de halogenuro alílico, que en este caso, se utilizó un átomo de bromo. Para ello se han empleado diversas metodologías, siendo la más adecuada aquella que utiliza NBS y trifenil fosfina. En estas condiciones de reacción se obtuvo el bromuro alílico esperado **3**, con la inversión de la configuración en el C-2. A partir de este compuesto se ha buscado la *cis*-dihidroxiación a través de una reacción de osmilación catalítica, con la expectativa de lograr la formación del diol en la cara α de la molécula. Esta reacción no procedió según lo esperado debido al bajo rendimiento y bajo exceso diastereoisomérico.

En base a este resultado, se procedió a invertir la configuración del C-2 con el fin de mejorar la estereoselectividad del proceso. Por lo tanto al bromuro alílico **3** se lo transformó en el yoduro alílico **6**, pero dada la inestabilidad del producto también se obtuvo el alcohol alílico **7**, el cual presentaba una doble inversión en la configuración del C-2.

La reacción de dihidroxilación del yoduro **6**, produjo el diol yodado **8** con un muy bajo rendimiento (20%), aunque elevada selectividad facial. La posterior reacción de protección de los grupos hidroxilos, no fue exitosa debido a la inestabilidad de **8**.

En virtud de los bajos rendimientos, y los inconvenientes de estabilidad del diol yodado **8**, se decidió por cambiar de estrategia sintética.



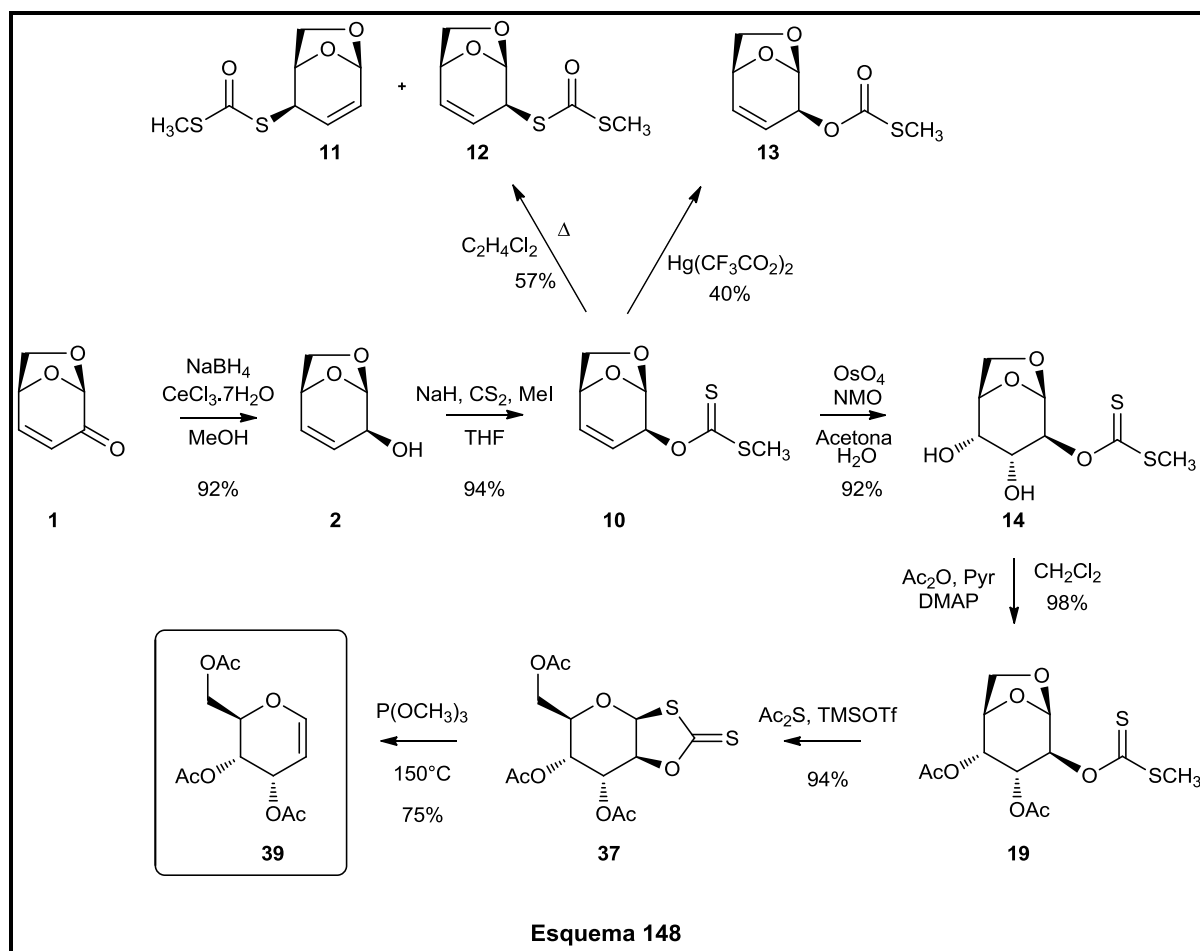
7.2 CONCLUSIONES DEL CAPÍTULO II

De acuerdo a los objetivos propuestos, se ha conseguido exitosamente la síntesis del glicol trisustituído derivado de la D-alosa a partir de levoglucosenona en 6 pasos de reacción, con un rendimiento global del 55%. La etapa clave de la estrategia sintética es la apertura del puente 1,6-anhidro del anillo piranósido a través de la transformación del grupo xantato en un sistema bicíclico 1,3-oxatolano-2-tiona **37** producida por una novedosa reacción de *trans*-cicloacetalización (**Esquema 148**). Esta reacción no presenta antecedentes en la literatura y la secuencia desarrollada para la síntesis del tri-*O*-acetil-D-alal **39** es simple, eficiente y completamente original.

La estrategia sintética se llevó a cabo a partir de la transformación de levoglucosenona (**1**), en el alcohol alílico **2**, y posteriormente en el correspondiente xantato alílico **10**. La *cis*-dihidroxiación de **10** con cantidades catalíticas de tetróxido de osmio permite generar dos de los centros estereogénicos presentes en el D-alal con total control de la diastereoselectividad y excelente rendimiento, obteniéndose así el diol xantato **14**. La posterior etapa de acetilación genera el correspondiente xantato diacetilado **19**. La ruptura del puente 1,6-anhidro es la etapa clave de la

estrategia sintética dado que es bien conocida la dificultad que presentan este tipo de sistemas al proceso de apertura.

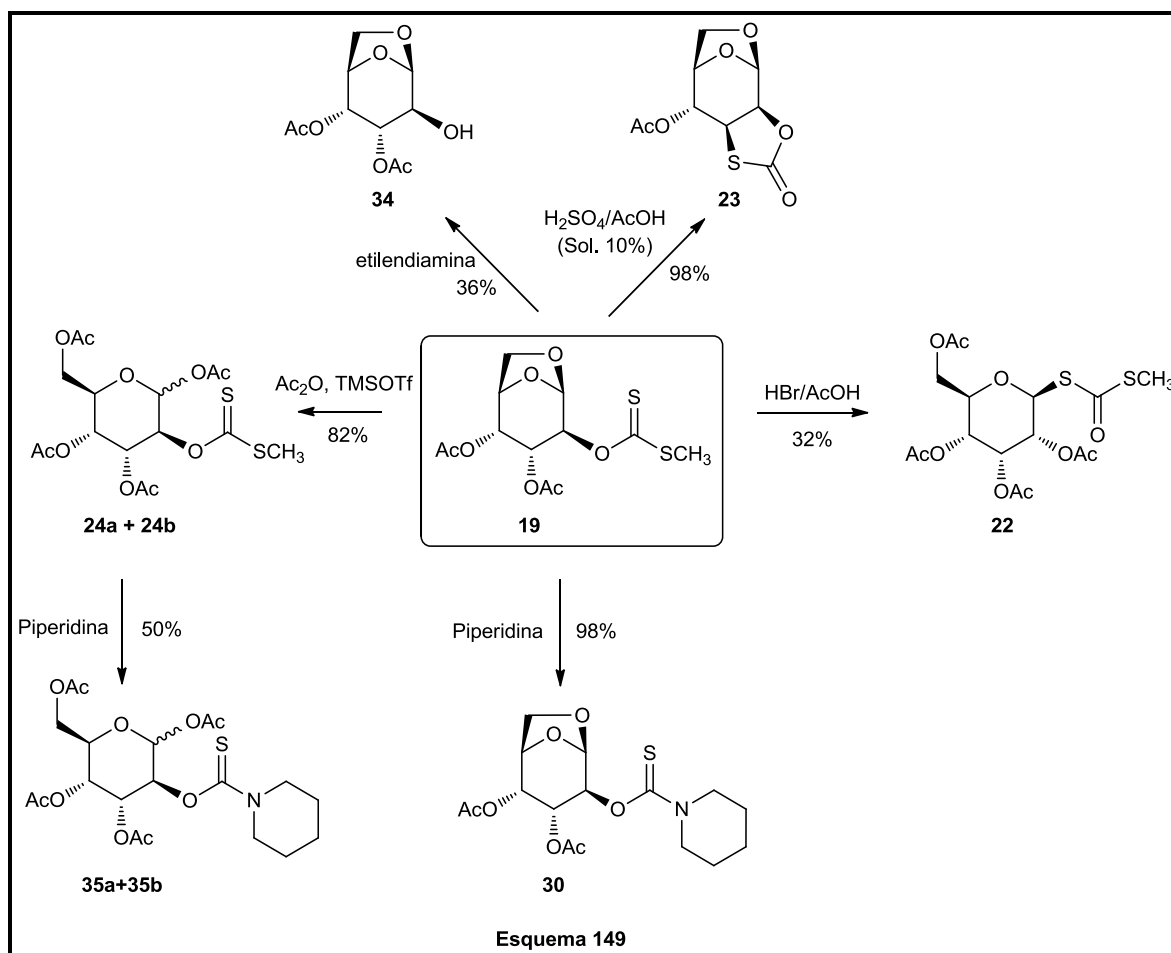
El tratamiento del xantato diacetilado **19** con triflato de trimetilsililo en sulfuro de acetilo genera una reacción de *trans*-cicloacetalización. Este paso involucra la participación del grupo xantato con la concomitante apertura del puente anhídrido, formación del anillo de cinco miembros 1,3-oxatolano-2-tiona **37** y acetilación del alcohol primario. La reacción de Corey-Winter con trimetilfosfito sobre el sistema 1,3-oxatolano-2-tiona es otro elemento de innovación y genera directamente el D-alal sustituido **39**.



La reacción de formación del producto bicíclico **37** difiere completamente del resultado que se obtiene al someter el intermediario **19** a un proceso similar en el cual se reemplaza el sulfuro de acetilo por su análogo anhídrido acético. En este último caso se obtiene la apertura del puente 1,6 anhídrido con formación del acetato anomérico.

Durante la exploración de las etapas sintéticas se han obtenido los productos **11**, **12** y **13**, a través de reordenamientos térmicos, o catalizados por $\text{Hg}(\text{CF}_3\text{CO}_2)$ utilizando como material de partida el xantato alílico **10**.

En la búsqueda de la apertura de puente 1,6-anhidro (**Esquema 149**), se han explorado diferentes metodologías y condiciones de reacción, lográndose sintetizar diversos compuestos: el ditiocarbonato acetilado reordenado **22** utilizando HBr/AcOH ; el *cis*-2,3-tiocarbonato **23** en presencia de $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{AcOH}$; la mezcla diastereoisomérica **24a+24b** a través de una reacción de acetólisis, los distintos tiocarbamatos diacetilados **30** y **35a+35b**, y el alcohol diacetilado **34**, empleando aminas secundarias y primarias respectivamente.



La ruta sintética hacia el D-alal trisustituído **39** presenta diversos beneficios y ventajas:

- El derivado acetilado de D-alal, que no es comercial, puede ser obtenido en forma eficiente a partir de un material de partida accesible y no requiere el empleo de otros glicales o de otros derivados de hidratos de carbono arduamente elaborados.

- El compuesto **39** puede ser preparado con un rendimiento relativamente alto a partir de levoglucosenona como precursor.
- La configuración de los centros estereogénicos se generan de manera inambigua, no se obtienen mezclas de isómeros, por lo tanto no se requieren dificultosas purificaciones. Los centros estereogénicos generados para la obtención **39**, se mantienen inalterados durante las sucesivas transformaciones químicas realizadas.
- La secuencia sintética permitiría la fácil preparación de D-alal a través de la hidrólisis de los grupos acetatos.
- La materia prima utilizada se puede obtener a partir de materiales muy baratos como así también de materiales de desecho.

7.3 CONCLUSIONES DEL CAPÍTULO III

En este capítulo se ensayaron diferentes métodos de apertura del anillo de 5 miembros 1,3-oxatolano-2-tiona **37**, con el objetivo de desarrollar distintos métodos de reacciones de glicosidación (**Esquema 150**).

Los diferentes resultados obtenidos dieron lugar a la síntesis del 2-iodo tioglicósido **54** utilizando ioduro de metilo en condiciones de irradiación de microondas, con lo cual se produjo la apertura del anillo 1,3-oxatolano-2-tiona, generando un ditiocarbonato en el carbono C-1, y la adición de un átomo de iodo en el carbono C-2. Este nuevo tioglicósido, se obtuvo diastereoselectivamente como un único producto, con un rendimiento máximo del 62%.

Además, a partir de **54**, se logró efectuar una reacción de glicosidación en presencia de alcohol bencílico como aceptor glicosílico utilizando como promotor el conjunto NIS-TfOH, obteniendo el bencil 2-iodo glicósido **58**.

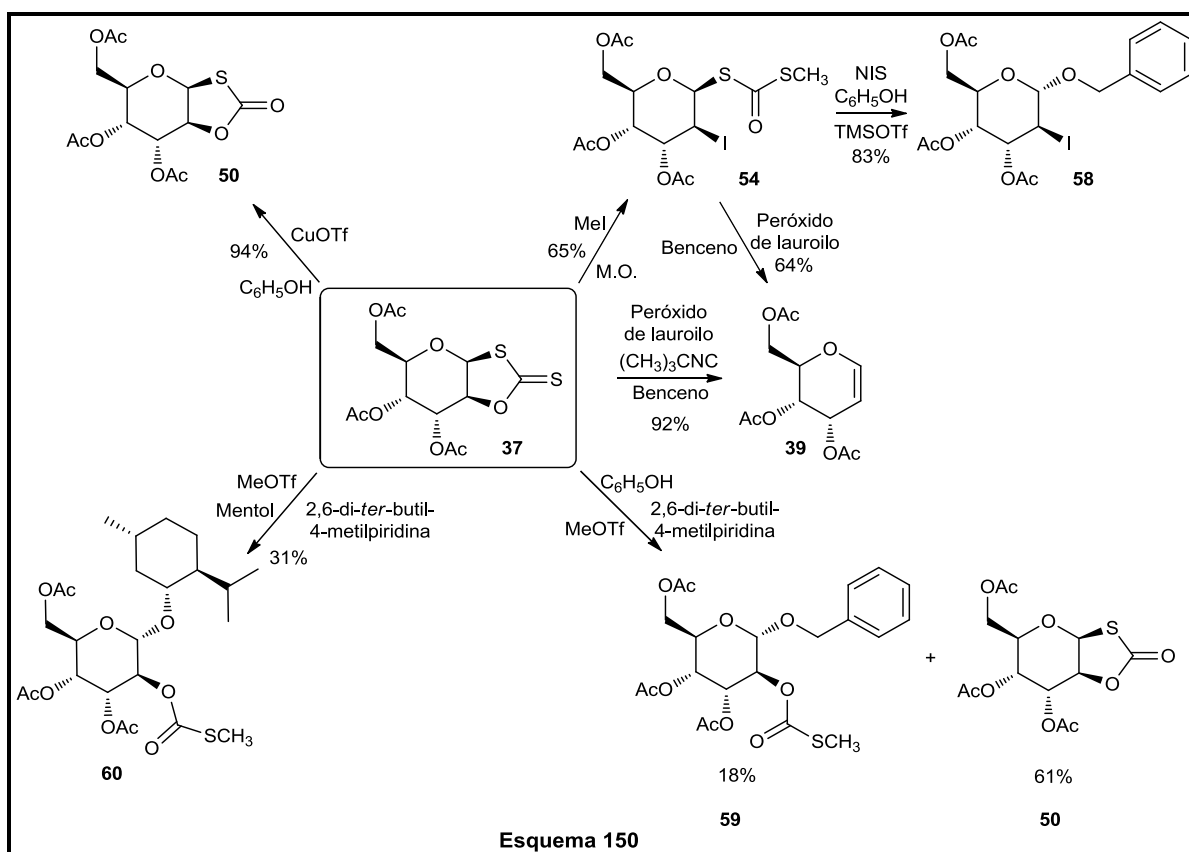
Por otra parte, se ha descubierto una ruta sintética alternativa hacia la síntesis del D-alal trisustituído **39** a partir de **54** con un rendimiento del 64%. Esta ruta se basa en el reemplazo del trimetil fosfito, por un reactivo mucho más inocuo de fácil manipulación como el peróxido de

lauroilo, evitando de esta manera la utilización de un reactivo peligroso y muy tóxico para la salud humana y el medio ambiente.

Sin embargo, el compuesto **39** también se produce directamente a partir de **37**, sólo que en este caso, se emplea peróxido de lauroilo en presencia de isocianuro de terbutilo. Estas condiciones permiten incrementar el rendimiento a un 92%.

Por otro lado, se llevó a cabo una reacción utilizando nitrato de amonio y cerio (IV) disuelto en yoduro de metilo, y se observó la transformación de **37** en el tiocarbonato **50** con un rendimiento del 60%.

Cuando se utilizó otra metodología de reacción de glicosidación, basada en el uso de triflato de metilo como promotor de glicosidación, y alcohol bencílico como aceptor glicosídico; se obtuvo por un lado, la apertura del anillo de 5 miembros, generando el bencil 2-tiocarbonato glicósido **59** con un 18% de rendimiento, y mayoritariamente el tiocarbonato **50** con un 61% de rendimiento. Bajo la misma metodología de reacción, se utilizó como aceptor glicosídico el 1*R*, 2*S*, 5*R*-mentol y se logró sintetizar el mentil 2-tiocarbonato glicósido **60**, con un 31% de rendimiento.



8 CONCLUSIONES FINALES

En la presente tesis se desarrollaron diferentes estrategias sintéticas a través de la metodología de amplificación quiral a partir de levoglucosenona como materia prima que se obtiene a través de la pirólisis de biomasa. De esta manera, se lograron diversos compuestos enantioméricamente puros sin necesidad de catalizadores y auxiliares quirales, facilitando las purificaciones de los crudos de reacción, y sin pérdidas en los rendimientos gracias a la inexistencia de mezclas racémicas.

En el *CAPÍTULO I* solamente se pudo lograr una aproximación a la síntesis del D-alal trisustituído **39a**, mientras que en el *CAPÍTULO II*, se sintetizó satisfactoriamente el tri-*O*-acetil-D-alal **39**, con un rendimiento global del 55%. Además, se obtuvieron una serie de compuestos con potencial interés sintético, y una novedosa reacción de *trans*-cicloacetalización que derivó en un sistema bicíclico **37**.

En el *CAPÍTULO III*, se utilizó el compuesto **37** como material de partida para realizar reacciones de glicosidación, obteniéndose diversos compuestos estructuralmente interesantes.

En conclusión, todos los compuestos sintetizados y obtenidos en el laboratorio servirán de base como materiales de partida para explorar nuevas rutas sintéticas, con el objetivo de lograr nuevos productos de importancia biológica y/o con potenciales aplicaciones en síntesis orgánica.

PARTE
EXPERIMENTAL

9 PARTE EXPERIMENTAL

9.1 MATERIALES Y MÉTODOS

9.1.1 *CONDICIONES GENERALES*

Las reacciones en atmósfera inerte se llevaron a cabo en ambiente de nitrógeno seco o argón de alta pureza y se controlaron por CCD. La transferencia de los solventes y reactivos anhidros se realizó con jeringa o cánula con presión de nitrógeno seco o argón de alta pureza. Las soluciones se evaporaron a presión reducida en evaporador rotatorio. Los criterios de pureza para las muestras fueron:

- 1) la aparición de una única mancha en CCD al desarrollar la muestra en diferentes sistemas de solventes.
- 2) el rango de punto de fusión para el caso de compuestos cristalinos.

Las reacciones realizadas a altas temperaturas y a reflujo se realizaron empleando baños de silicona mediante calentamiento con planchas calefactoras. Para las reacciones a reflujo se utilizaron condensadores tipo Liebig.

9.1.2 *EQUIPAMIENTO Y DATOS FÍSICOS.*

Los puntos de fusión fueron determinados en un microscopio con platina calefactora marca Ernst Leitz Wetzlar modelo 350 y se informan sin corregir.

Los espectros de infrarrojo (IR) fueron registrados en un espectrofotómetro marca Perkin–Elmer Spectrum One FT-IR. Las muestras sólidas se midieron como dispersiones en pastillas de bromuro de potasio (KBr), obtenidas por compresión de una mezcla sólida finamente pulverizada de aproximadamente 1 mg de muestra con 100 mg de bromuro de potasio (KBr). Los aceites se determinaron formando una delgada película soportada en pastilla de cloruro de sodio (NaCl). Se informaron los valores de número de onda en unidades de cm^{-1} para las bandas más significativas del espectro. Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) fueron registrados en un espectrómetro marca Bruker modelo Avance-300 DPX (300 MHz para RMN de ^1H ; 75 MHz para

RMN de ^{13}C). Las mediciones se realizaron con la muestra disuelta en CDCl_3 . En los espectros de RMN de ^1H se utilizó la señal del tetrametilsilano como patrón de referencia interno [$\delta_{\text{H}}(\text{TMS})$] = 0,00 ppm. En los espectros de RMN de ^{13}C se utilizó la señal del solvente como patrón de referencia interno [$\delta_{\text{C}}(\text{CDCl}_3)$] = 76,9 ppm.

Los espectros de RMN de ^1H se informaron indicando los desplazamientos químicos de las señales (δ), y a continuación entre paréntesis y en este orden, se detalló la multiplicidad de la señal, las constantes de acoplamiento (J), la integración de la señal, y su asignación. Los espectros de RMN de ^{13}C se informaron indicando los desplazamientos químicos de las señales (δ) y a continuación, entre paréntesis, su asignación. Los desplazamientos químicos se informaron en unidades de partes por millón (ppm), relativas al patrón de referencia interno correspondiente, y las constantes de acoplamientos en hercios (Hz). Las abreviaturas utilizadas para indicar las multiplicidades de las señales fueron: s=singlete, sa=singlete ancho, d=doblete, dd=doble doblete, ddd=doble doblete de doblete, t=triplete y m=multiplete. Las señales intercambiables se identificaron con el símbolo: *.

La elucidación estructural de cada compuesto fue realizada en base a espectros de RMN de ^1H , espectros de RMN de ^{13}C y espectros en dos dimensiones de correlación homonuclear (COSY H – H, Correlation Spectroscopy) y heteronuclear (HSQC-Ed, Heteronuclear Single Quantum Coherence Edited) y HMBC (Heteronuclear Multiple Bond Coherence). Los espectros de RMN de ^{13}C corresponden a los totalmente desacoplados (BB, Broad Band) y, en los casos que fue necesario, también se mostraron los espectros con intensificación sin distorsión por transferencia de polarizabilidad (DEPT, Distortionless Enhancement by Polarization Transfer), que permiten diferenciar carbonos cuaternarios, metínicos, metilénicos y metílicos. En varias ocasiones resultó imprescindible para la determinación certera de las estructuras moleculares, la realización de experimentos de Efecto Nuclear Overhauser (ENO ó NOE, Nuclear Overhauser Effect). Los poderes rotatorios [α] $^{\text{D}}$ fueron determinados a la longitud de onda de la línea D del sodio (589 nm) empleando un fotopolarímetro electrónico marca Jasco modelo DIP-1000. Las mediciones se realizaron con la muestra disuelta en CHCl_3 , utilizando celdas de 100 mm de longitud o de 10 mm según corresponda. Los valores de poder rotatorio se informaron precedidos del signo y seguidos

de la concentración de la muestra en g /100 mL y el solvente utilizado, entre paréntesis y en este orden. Las reacciones asistidas por radiación de microondas se llevaron a cabo en un equipo CEM Discover LabMate.

9.1.3 CROMATOGRAFÍAS

Las cromatografías en capa delgada (CCD) se realizaron sobre placas comerciales de aluminio recubiertas con sílica gel Merck (60F254) y se desarrollaron con sistemas solventes adecuados a cada muestra. Las manchas se detectaron mediante revelado no destructivo con lámpara de luz ultravioleta (UV) de una longitud de onda de 254 nm y por rociado con solución de *p*-anisaldehído/ácido acético/ácido sulfúrico/etanol 95% (9,2 mL; 3,75 mL; 12,5 mL; 338,0 mL) con posterior calentamiento.

Las separaciones cromatográficas en columna se realizaron sobre sílica gel Merck 60H, eluyendo con cantidades crecientes de acetato de etilo en hexano con ayuda de presión de aire comprimido. La preparación de la siembra se realizó adsorbiendo la muestra sobre sílica gel Merck 60 desde soluciones de AcOEt.

9.1.4 REACTIVOS, GASES Y SOLVENTES

Los reactivos utilizados fueron productos comerciales analíticamente puros, el manejo y disposición de los mismos se realizó de acuerdo a normas recomendadas tanto por el fabricante como por el proveedor, o lo aconsejado por las buenas prácticas de laboratorio. Los gases empleados (nitrógeno, argón) se secaron por pasaje a través de tamices moleculares.

Los solventes empleados como eluyentes en CCD o cromatografía en columna fueron purificados por destilación fraccionada. Los solventes usados en las reacciones químicas fueron de calidad proanálisis y en los casos necesarios se sometieron a posterior purificación^{244,245} tal como se describe a continuación:

- Acetona (CH₃)₂CO anhidra: destilada sobre sulfato de calcio bajo atmósfera de nitrógeno seco.

- Acetonitrilo (CH_3CN) anhidro: estacionado y destilado sobre hidruro de calcio bajo atmósfera de nitrógeno seco.
- Benceno (C_6H_6) anhidro: Calentamiento a reflujo en presencia de sodio bajo atmósfera de nitrógeno seco, empleando benzofenona como indicador y destilado.
- Diclorometano (CH_2Cl_2) anhidro: destilado sobre hidruro de calcio bajo atmósfera de nitrógeno seco.
- *N,N*-Dimetilformamida (CH_3)₂NCHO) anhidra: secada sobre óxido de calcio y destilada a presión reducida.
- Éter etílico (CH_3CH_2)₂O anhidro: Calentamiento a reflujo sobre sodio bajo atmósfera de nitrógeno seco en presencia de benzofenona como indicador y destilado.
- Piridina ($\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$) anhidra: secada sobre hidróxido de potasio y destilada bajo atmósfera de nitrógeno seco.
- Tetrahidrofurano (THF) anhidro: Calentamiento a reflujo sobre sodio bajo atmósfera de nitrógeno seco en presencia de benzofenona como indicador y destilado.
- Tolueno anhidro: Calentamiento a reflujo sobre sodio bajo atmósfera de nitrógeno seco en presencia de benzofenona como indicador y destilado.
- Tribromuro de fósforo (PBr_3) destilado.
- Trietilamina anhidra: secada sobre KOH y destilada bajo atmósfera de nitrógeno seco.
- Trimetil fosfito (CH_3)₃PO destilado sobre sodio bajo atmósfera de nitrógeno seco.

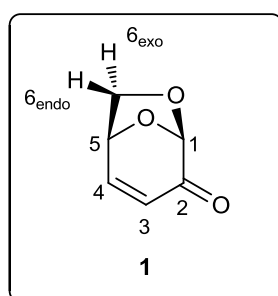
Los solventes anhidros se conservaron bajo atmósfera de nitrógeno seco en ampollas de Young, las que se manipularon mediante las técnicas de Schlenk.

9.2 METODOLOGÍA Y RESULTADOS

TRATAMIENTO ÁCIDO DE CELULOSA MICROCRISTALINA

La celulosa microcristalina (72 g) fue sometida a un tratamiento ácido previo a la pirólisis, en el cual se suspendió en una solución de H_3PO_4 (600 mg, ($\rho = 1,7 \text{ g/mL}$)) y MeOH (100 mL), agitándose durante 30 minutos. Los materiales volátiles se removieron a presión reducida en un evaporador rotatorio y el sólido resultante se secó en una estufa de vacío hasta obtener un polvo blanco fino.

PIRÓLISIS DE CELULOSA TRATADA. OBTENCIÓN DE LEVOGLUCOSENONA (1)



La pirólisis se realizó en seis partidas; para cada una de ellas se pesó 12 g de celulosa tratada, en una nave de aluminio (para evitar el contacto directo con el vidrio caliente) la cual se introdujo en un tubo de vidrio colocado dentro del horno precalentado a 280 °C. El horno posee una inclinación de 20° para que sea más eficiente la salida de los gases condensables, los cuales fueron recogidos en un balón de vidrio colocado a la salida del horno y sumergido en un baño de hielo para obtener un crudo en estado líquido. Cada pirólisis tuvo una duración de 20 minutos, retirando la nave y repitiendo el procedimiento hasta completar las seis partidas. Una vez finalizada las pirólisis se dejó enfriar el sistema, se desarmó el equipo y se lavaron las partes con 200 mL de acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con 15 mL de solución de bicarbonato de sodio al 5%, 15 mL de agua destilada y 15 mL de solución Brine. Se secó sobre sulfato de sodio y el solvente se evaporó a presión reducida. Se obtuvo un crudo de pirólisis (13,6 g) con un rendimiento del 9,4%, y fue posteriormente purificado mediante destilación a presión reducida, lo cual permitió la obtención de levoglucosenona con un rendimiento del 85% y una pureza de 96%, encontrándose 5-hidroximetilfurfuraldehído como impureza remanente.

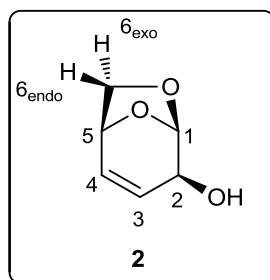
1: Líquido amarillo. $[\alpha]_D^{25} = -562,3$ (c 1,04, CHCl_3). [Lit.^{36,43,130} -460,0 (c 1,00, CHCl_3)].

IR (film): $\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}) = 3631, 2966, 2899, 1712, 1693, 1379, 1107, 972, 891, 854, 831.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : δ : 7,24 (dd, $J_{4-3} = 9,9$ Hz, $J_{4-5} = 4,6$ Hz, 1H, H-4, vinílico); 6,04 (dd, $J_{3-4} = 9,9$ Hz, $J_{3-1} = 1,7$ Hz (acoplamiento *W*), 1H, H-3, vinílico); 5,27 (d, $J_{1-3} = 1,7$ Hz (acoplamiento *W*), 1H, H-1); 4,97 (dd, $J_{5-4} = 4,6$ Hz, $J_{5-6\text{exo}} = 4,7$ Hz, 1H, H-5); 3,82 (dd, $J_{\text{gem}} = 6,9$ Hz, $J_{6\text{exo}-5} = 4,7$ Hz, 1H, H-6*exo*); 3,70 (d, $J_{\text{gem}} = 6,9$ Hz, 1H, H-6*endo*).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ : 188,9 (-C, C-2); 148,4 (-CH, C-4); 126,6 (-CH, C-3); 101,5 (-CH, C-1); 71,7 (-CH, C-5); 66,5 (-CH₂, C-6).

SÍNTESIS DEL ALCOHOL ALÍLICO (2)



Una solución de levoglucosenona²⁴⁶ (5,94 g, 47,13 mmol) en MeOH (50 mL), se enfrió a 0 °C utilizando un baño de hielo, a los 10 min se agregó $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (17,56 g, 47,13 mmoles), NaBH_4 (1,42 g, 37,70 mmoles) y se dejó reaccionando a 0°C. Después de 2,5 hs la reacción se completó, observándose la desaparición de **1** por CCD. Se agregó HCl 0,1 N hasta alcanzar pH neutro y luego se diluyó con H_2O destilada (5 mL). Se realizaron tres extracciones con AcOEt (30 mL). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y luego se concentró en evaporador rotatorio a presión reducida. A modo de purificación se filtró el crudo de reacción a través de una columna con poca cantidad de sílica-gel usando como solvente AcOEt (100 mL). De esta manera se obtuvo **2** (5,59 g, 43,60 mmol) con un 92% de rendimiento, sin necesidad de realizar cromatografía en columna.

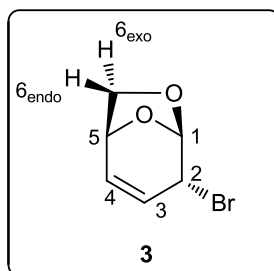
2: Sólido cristalino blanco P.f.= 67-68°C (éter etílico) [Lit 67-69°C].⁵³ $[\alpha]_D^{25} = -32,2$ (c 0,995, CHCl_3) [Lit -34 (c 1,00, CHCl_3)].

IR (KBr): ν_{\max} (cm^{-1}): 3445, 3420, 1628, 1122, 1066, 1045.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ : 6,11 (dd, $J_{4-3} = 9,8$ Hz, $J_{4-5} = 4,3$ Hz, 1H, H-4, vinílico); 5,71 (ddd, $J_{3-4} = 9,8$ Hz, $J_{3-2} = 2,4$ Hz, $J_{3-1} = 2,2$ Hz (acoplamiento *W*), 1H, H-3, vinílico); 5,51 (dd, $J_{1-2} = 2,7$ Hz, $J_{1-3} = 2,2$ Hz, 1H, H-1); 4,66 (dd, $J_{5-4} = 4,3$ Hz, $J_{5-6\text{exo}} = 4,2$ Hz, 1H, H-5), 4,33 (sa, 1H, H-2), 3,84 (d, $J_{\text{gem}} = 6,6$ Hz, 1H, H-6endo); 3,75 (dd, $J_{\text{gem}} = 6,6$ Hz, $J_{6\text{exo}-5} = 4,2$ Hz, 1H, H-6exo); 2,15 (sa, 1H, OH).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ : 130,7 (=CH, C-4); 129,1 (=CH, C-3); 101,2 (-CH, C-1); 71,1 (-CHOH, C-2); 70,6 (-CH₂, C-6), 68,7 (-CH, C-5).

SÍNTESIS DEL BROMURO ALÍLICO (3)



Una muestra de **2** (362,7 mg, 2,83 mmol) se anhidró azeotrópicamente con benceno y se disolvió en CH_2Cl_2 anhidro (15 mL). Se trasvasó con cánula a un balón de tres bocas. Se puso a agitar bajo atmósfera de argón a 0°C usando un baño de hielo. Por otra parte se prepararon por separado las soluciones de NBS (1,51 g, 8,49 mmol) y PPh_3 (2,59 g, 9,91 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (cantidad necesaria para disolución completa) y ambas se transvasaron a una ampolla de adición. Éstas se colocaron en las dos bocas del balón y se procedió a la adición, gota a gota, de las soluciones. La tercera boca se tapó con un septo, permitiendo a través de ésta, el seguimiento de la reacción. El sistema se protegió de la luz. Luego de 17 hs se observó por CCD la desaparición total del material de partida. Se evaporó el solvente a presión reducida. Se purificó por cromatografía en columna (gradiente hexano – acetato de etilo) obteniéndose el producto **3** (394,3 mg, 2,09 mmol) con un rendimiento del 74%.

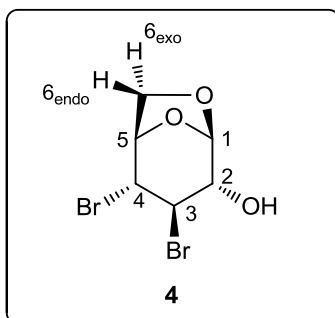
3: aceite amarillo. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -263,0$ (c 1,32, CHCl_3).

IR (film): ν_{\max} (cm^{-1}): 3051, 2962, 2925, 2892, 2853, 1730, 1630, 1283, 1118, 1021, 984, 806, 742, 670.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ : 6,06 (ddd, $J_{4-3} = 9,7$ Hz, $J_{4-5} = 4,6$ Hz, $J_{4-2} = 1,0$ Hz (acoplamiento alílico), 1H, H-4, vinílico); 5,85 (ddd, $J_{3-4} = 9,7$ Hz, $J_{3-2} = 3,9$ Hz, $J_{3-1} = 1,9$ Hz (acoplamiento W), 1H, H-3, vinílico); 5,65 (dd, $J_{1-3} = 1,9$ Hz (acoplamiento W), $J_{1-2} = 1,5$ Hz, 1H, H-1); 4,73 (ddd, $J_{5-4} = 4,6$ Hz, $J_{5-6_{\text{exo}}} = 4,0$ Hz, $J_{5-6_{\text{endo}}} = 0,9$ Hz, 1H, H-5), 4,18 (ddd, $J_{2-3} = 3,9$ Hz, $J_{2-1} = 1,5$ Hz, $J_{2-4} = 1,0$ Hz (acoplamiento alílico), 1H, H-2); 3,76 (dd, $J_{\text{gem}} = 6,6$ Hz, $J_{6_{\text{exo}}-5} = 4,0$ Hz, 1H, H-6_{exo}); 3,72 (dd, $J_{\text{gem}} = 6,6$ Hz, $J_{6_{\text{endo}}-5} = 0,9$ Hz, 1H, H-6_{endo}).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ : 129,2 (=CH, C-4); 125,8 (=CH, C-3); 101,8 (-CH, C-1); 71,2 (-CH₂, C-6); 70,4 (-CH, C-5), 44,0 (-CHBr, C-2).

SÍNTESIS DEL ALCOHOL DIBROMADO (4)



Una solución de NBS (178,0 mg, 1,04 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (2 mL) y se dejó agitando bajo atmósfera de argón. A dicha solución se agregó por goteo lento $\text{S}(\text{CH}_3)_2$ (0,12 mL, 1,61 mmol). Se enfrió a 0°C con un baño de hielo y luego se adicionó el alcohol alílico **2** (52,7 mg, 0,41 mmol) previamente disuelto en CH_2Cl_2 anhidro (2 mL), trasvasándolo con cánula.

A las 46 hs se observó por CCD la desaparición de la mancha correspondiente al material de partida. Al crudo de reacción se trató con una solución saturada de NaCl (2 mL), la solución se extrajo tres veces con AcOEt (10 mL), se evaporó el solvente utilizando la bomba de vacío y se purificó por cromatografía en columna (gradiente hexano – acetato de etilo) obteniéndose **4** (38,8 mg, 0,13 mmol) con un rendimiento del 33%.

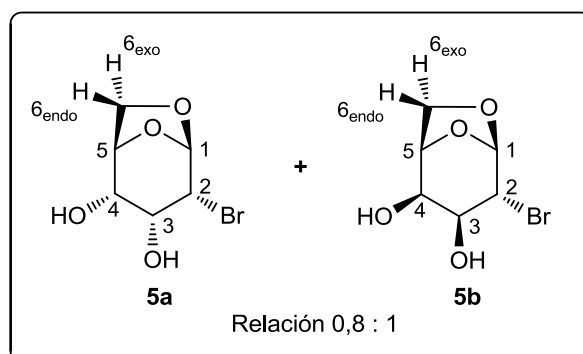
4: Sólido amarillo P.f.= 89-90°C. $[\alpha]_D^{21} = -137,7$ (c 1,63, CHCl₃).

IR (KBr): ν_{\max} (cm⁻¹): 3426, 2960, 2924, 2852, 1727, 1262, 1073, 917, 801, 625, 572.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ : 5,50 (s, 1H, H-1); 4,88 (dd, $J_{3-2} = 5,7$ Hz, $J_{3-5} = 1,2$ Hz (acoplamiento W), 1H, H-3) 4,80 (sa, 1H, H-4); 4,70 (d, $J_{5-6\text{exo}} = 5,4$ Hz, 1H, H-5); 4,57 (d, $J_{\text{gem}} = 8,2$ Hz, 1H, H-6_{endo}); 3,91 (dd, $J_{2-\text{OH}} = 12,3$ Hz, $J_{2-3} = 5,7$ Hz, 1H, H-2); 3,83 (dd, $J_{\text{gem}} = 8,2$ Hz, $J_{6\text{exo}-5} = 5,4$ Hz, 1H, H-6_{exo}); 2,62 (d, $J_{\text{OH}-2} = 12,3$ Hz, 1H, -OH).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ : 102,2 (-CH, C-1); 76,8 (-CH, C-5); 67,6 (-CH₂, C-6); 64,6 (-CH, C-2); 54,4 (-CHBr, C-3), 50,0 (-CHBr, C-4).

SÍNTESIS DEL DIOL BROMADO (5a + 5b)



Una muestra de **3** (28,5 mg, 0,15 mmol) se disolvió en acetona destilada (0,30 mL) y agua (0,15 mL). Posteriormente se agregó NMO (18,6 mg, 0,16 mmol) y por último la solución de OsO₄ en t- BuOH (10,2 μ L, sol. 11,7 mg/mL). A las 3 hs sólo se observó por CCD material de partida. Por lo tanto se agregó más OsO₄/t-BuOH (25,0 μ L, sol. 11,7 mg/mL). Luego de 20 hs comenzaron a visualizarse los productos correspondientes en la placa, pero debido a la lentitud de la reacción se adicionó más cantidad de la solución de OsO₄/t-BuOH (25,0 μ L, sol. 11,7 mg/mL). Cinco días después, se observó que la reacción no se completaba. En la pared del balón había un tinte oscuro, lo cual se atribuyó al depósito del osmiato en la misma impidiendo la regeneración del OsO₄. Por éste motivo se agregó más NMO (9,3 mg, 0,08 mmol) hasta desaparición del tinte en la pared del balón. A los ocho días se observó todavía un remanente de material de partida, motivo por el cual se realizó un nuevo

agregado de OsO₄/t-BuOH (50,0 μL, sol. 11,7 mg/mL) y NMO (9,3 mg, 0,08 mmol). Finalmente a los 15 días no se observó presencia de material de partida correspondiente a **3** por CCD. Se agregaron 5 gotas de solución saturada de NaHSO₃ y se dejó agitando por 10 min. Se extrajo cuatro veces con AcOEt (50 mL), la fase orgánica se lavó con solución saturada de NaCl (5 mL) y luego a esta última fase acuosa se le hicieron otras 4 extracciones con AcOEt (25 mL). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró, evaporando el solvente en rotavapor a presión reducida. El espectro del crudo de reacción mostró una mezcla de diastereoisómeros en relación 1:0,8. Se purificó mediante cromatografía en columna, lo cual permitió la separación de los isómeros, obteniéndose 4,0 mg (0,018 mmol) de (**5a**) y 7,6 mg (0,034 mmol) de (**5b**), con un rendimiento total del 35%.

5a: aceite. $[\alpha]_D^{27} = -98,7$ (c 0,28, CHCl₃).

IR (film): ν_{\max} (cm⁻¹): 3368, 1642, 1130, 1015, 969.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ : 5,71 (s, 1H, H-1); 4,76 (d, $J_{5-6} = 4,1$ Hz, 1H, H-5) 4,28 (d, $J_{2-3} = 4,5$ Hz, 1H, H-2); 3,86 (m, 4H, H-3, H-4, H-6_{endo} y H-6_{exo}), 3,02 (d, $J_{3-OH} = 11,6$ Hz, 1H, -OH); 2,38 (d, $J_{4-OH} = 11,5$ Hz, 1H, -OH).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ : 101,2 (-CH, C-1); 76,6 (-CH, C-5); 70,6 (-CH, C-4); 65,8 (-CH₂, C-6); 61,9 (-CH, C-3), 54,1 (-CH, C-2).

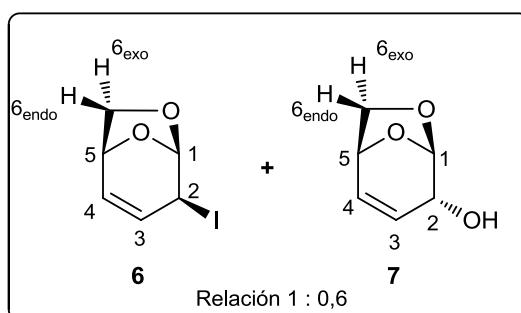
5b: aceite. $[\alpha]_D^{25} = +43,5$ (c 0,54, CHCl₃)

IR (film): ν_{\max} (cm⁻¹): 3427, 2917, 2849, 1640, 1126, 970, 782, 739, 661.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ : 5,54 (s, 1H, H-1); 4,49 (sa, 1H, H-5) 4,32 (d, $J_{\text{gem}} = 7,8$ Hz, 1H, H-6_{endo}); 4,26 (sa, 2H, H-3 y H-4), 4,11 (s, 1H, H-2); 3,72 (dd, $J_{\text{gem}} = 7,8$ Hz, $J_{6\text{exo-5}} = 4,8$ Hz, 1H, H-6_{exo}); 2,90 (sa, 1H, -OH); 2,83 (sa, 1H, -OH).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ : 100,9 (-CH, C-1); 75,1 (-CH, C-5); 71,9 (-CH, C-4); 64,4 (-CH₂, C-6); 63,0 (-CH, C-3), 48,1 (-CH, C-2).

SÍNTESIS DEL IODURO ALÍLICO (6) Y ALCOHOL ALÍLICO (7)



El NaI se secó previamente en la pistola de Abderhalden por 12 hs, usando P_2O_5 como agente desecante y hexano como solvente de reflujo. Se colocó el NaI (155,9 mg, 1,04 mmol) seco en el tubo de reacción bajo atmósfera de argón y se agregó con cánula una muestra de **3** (131,6 mg, 0,69 mmol) previamente disuelta en acetona anhidra (1,20 mL). Se calentó a reflujo a 50°C. La reacción no pudo seguirse por CCD debido a que las R_f del material de partida y del producto esperado resultaron ser muy similares. A las 48 hs se trató la reacción. Se transvasó el crudo con AcOEt (100 mL) y se lavó con solución saturada de $NaHSO_3$ (5 mL). De esta manera desapareció el color amarillo/naranja intenso de la fase orgánica. Se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró, evaporando el solvente a presión reducida en rotavapor. Se purificó por cromatografía en columna obteniéndose **6** (90,5 mg, 0,38 mmol) con un rendimiento del 55%. Como subproducto de reacción se obtuvo **7** (30,3 mg, 0,24 mmol) con un 35% de rendimiento. Por lo tanto se ve una relación 1:0,6 entre el producto esperado **6** y el subproducto **7**.

6: aceite amarillo. $[\alpha]_D^{23} = -224,0$ (c 1,12, $CHCl_3$).

IR (film): ν_{max} (cm^{-1}): 3058, 2970, 1641, 1236, 994, 537.

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ : 5,98 (m, 1H, H-3, vinílico); 5,92 (m, 1H, H-4, vinílico); 5,79 (s, 1H, H-1); 4,76 (m, 1H, H-5), 4,45 (d, $J_{2-3}=3,4$ Hz, 1H, H-2); 3,81 (m, 2H, H-6).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ : 128,2 (=CH, C-4); 127,2 (=CH, C-3); 102,8 (-CH, C-1); 73,2 (- CH_2 , C-6); 70,5 (-CH, C-5); 25,2 (-CHI, C-2).

7: sólido blanco. $[\alpha]_D^{22} = -238$ (c 2,70, $CHCl_3$)

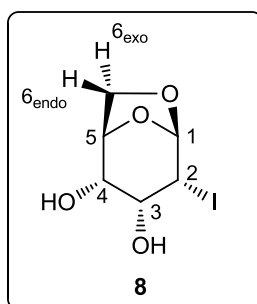
IR (film): ν_{max} (cm^{-1}): 3595, 3470, 3057, 1623, 1104,

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ : 6,18 (dd, $J_{4-3} = 9,7$ Hz, $J_{4-5} = 4,7$ Hz, 1H, H-4, vinílico); 5,81 (ddd, $J_{3-4} = 9,7$ Hz, $J_{3-2} = 3,9$ Hz, $J_{3-1} = 2,0$ Hz (acoplamiento *W*), 1H, H-3); 5,52 (sa, 1H, H-1); 4,68 (ddd, $J_{5-4} = 4,7$ Hz, $J_{5-6\text{exo}} = 3,3$ Hz, $J_{5-6\text{endo}} = 1,4$ Hz, 1H, H-5); 3,69 (m, 2H, H-6 endo y H-6 exo); 3,63 (d, $J_{2-3} = 3,9$ Hz, 1H, H-2); 1,98 (sa, 1H, OH).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ : 130,8 (=CH, C-4); 126,4 (=CH, C-3); 102,6 (-CH, C-1); 70,6 (-CH, C-5); 68,9 (-CH $_2$, C-6); 65,9 (-CHOH, C-2).

El compuesto **7** se encuentra reportado en la literatura.¹⁴⁹ Los espectros de ^1H y ^{13}C son coincidentes con los datos allí encontrados.

SÍNTESIS DEL DIOL IODADO (**8**)



Una muestra del compuesto **6** (30,5 mg, 0,13 mmol) se disolvió en acetona destilada (0,50 mL) y agua (0,10 mL). Posteriormente se agregó NMO (30,5 mg, 0,26 mmol), la solución de OsO_4 en *t*-BuOH (0,14 mL, sol. 11,7 mg/mL) y se dejó reaccionando a temperatura ambiente protegida de la luz. Luego de 24 hs se observó por CCD que la reacción no había finalizado, motivo por el cual se agregó más NMO (7,6 mg, 0,06 mmol). A los 7 días la placa reveló que quedaba poco material de partida y por lo tanto se adicionó nuevamente NMO (7,6 mg, 0,06 mmol). Al octavo día se observó desaparición total de **6**. Se agregó Na_2SO_3 anhidro y se dejó agitando por 10 min. Se filtró a través de un embudo de placa sinterizada con poca cantidad de sílica y usando como solvente AcOEt (70 mL). Se evaporó el solvente a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna. Se obtuvo **8** (7,2 mg, 0,026 mmol) con un 20% de rendimiento.

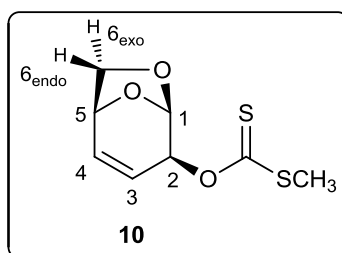
8: sólido cristalino blanco. P.f. = 65 - 68°C. (éter etílico). $[\alpha]_D^{29} = +30,0$ (c 0,57, AcOEt).

IR (KBr): ν_{\max} (cm⁻¹): 3335, 3020, 2963, 2923, 2851, 1630, 1578, 1315, 1150, 990, 884, 781, 641.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ : 5,76 (d, $J_{1-2} = 1,3$ Hz, 1H, H-1); 4,72 (sa, 1H, H-5) 4,33 (dd, $J_{2-3} = 5,4$ Hz, $J_{2-1} = 1,3$ Hz, 1H, H-2); 3,86 (m, 1H, H-4); 3,84 (d, $J_{\text{gem}} = 8,1$ Hz, 1H, H-6endo); 3,78 (dd, $J_{\text{gem}} = 8,1$ Hz, $J_{6\text{exo-5}} = 1,1$ Hz, 1H, H-6exo); 3,41 (ddd, $J_{3-\text{OH}} = 11,2$ Hz, $J_{3-2} = 5,4$ Hz, $J_{3-4} = 4,8$ Hz, 1H, H-3); 2,86 (d, $J_{3-\text{OH}} = 11,2$ Hz, 1H, -OH); 2,22 (d, $J_{4-\text{OH}} = 11,2$ Hz, 1H, -OH).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ : 102,6 (-CH, C-1); 76,4 (-CH, C-5); 70,6 (-CH, C-4); 66,2 (-CH₂, C-6); 61,4 (-CH, C-3); 36,6 (-CH, C-2).

SÍNTESIS DEL XANTATO ALÍLICO (10)



Una muestra del compuesto **2** (2,00 g, 15,60 mmol) disuelta en THF anhidro (6 mL) se adicionó con cánula a una suspensión de NaH al 60% en aceite (1,20 g, 31,20 mmol) en THF anhidro (50 mL). Se enfrió a 0°C con un baño de hielo, se agregó CS₂ (2,3 mL, 39,0 mmol) y por último ICH₃ (3,4 mL, 54,60 mmol). Se agregó solución saturada de NH₄Cl (2 mL) y se extrajo tres veces con AcOEt (25 mL). La fase orgánica se lavó con solución saturada de NaCl (5 mL) y se extrajo nuevamente. Luego se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró, evaporando el solvente a presión reducida. Se purificó por cromatografía en columna (gradiente hexano - acetato de etilo) obteniéndose **10** (3,10 g, 14,20 mmol) con un rendimiento del 91%.

10: agujas cristalinas blancas. P.f. = 61 - 62°C (diisopropiléter). $[\alpha]_D^{22} = +18,2$ (c 1,145, CHCl₃).

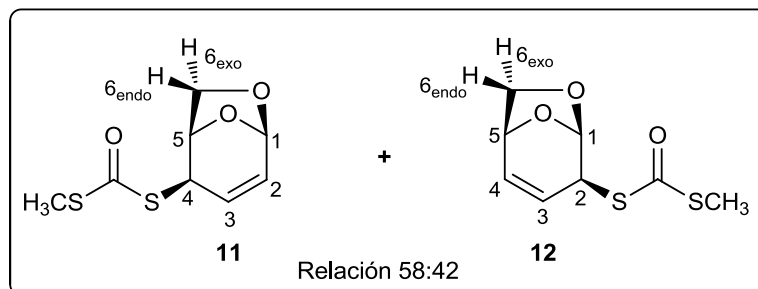
IR (KBr): ν_{\max} (cm⁻¹): 3000, 2968, 2908, 1653, 1288, 1208, 1120, 882.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 6,35 (s, 1H, H-2); 6,26 (dd, $J_{4-3} = 9,8$ Hz, $J_{4-5} = 4,1$ Hz, 1H, H-4); 5,78 (s, 1H, H-1); 5,75 (d, $J_{3-4} = 9,8$ Hz, 1H, H-3); 4,72 (dd, $J_{5-6\text{exo}} = 4,3$ Hz, $J_{5-4} = 4,1$ Hz, 1H, H-5); 4,02 (d, $J_{\text{gem}} = 6,4$ Hz, 1H, H-6 endo); 3,82 (dd, $J_{\text{gem}} = 6,4$ Hz, $J_{6\text{exo}-5} = 4,3$ Hz, 1H, H-6 exo); 2,59 (s, 3H, $-\text{SCH}_3$).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 216,0 ($-\text{OCSSCH}_3$); 133,3 ($-\text{CH}$, C-4); 123,9 ($-\text{CH}$, C-3); 98,4 ($-\text{CH}$, C-1); 79,4 ($-\text{CH}$, C-2); 71,4 ($-\text{CH}$, C-5); 71,3 ($-\text{CH}_2$, C-6); 19,3 ($-\text{SCH}_3$).

EMAR (m/e) obs.: 219,01384. (m/e) calc. para $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{O}_3\text{S}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 219,01441.

SÍNTESIS DE 4-DITIOCARBONATO ALÍLICO (11) Y 2-DITIOCARBONATO ALÍLICO (12)



Reacción I:

Calentamiento Convencional

El compuesto **10** (65,3 mg; 0,29 mmol) disuelto en 1,2-diclorobenceno se calentó a reflujo a 180°C durante 24 hs. Luego, se evaporó el solvente a presión reducida, y el crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (gradiente hexano - acetato de etilo) obteniéndose **11** (15,6 mg; 0,07 mmol) con un rendimiento del 24 % y **12** (21,8 mg; 0,1 mmol) con un rendimiento del 34 %.

Irradiación por Microondas

En un tubo de reacción apto para el reactor de microondas, el compuesto **10** (82,4 mg; 0,38 mmol) disuelto en 1,2-diclorobenceno se calentó a 180°C durante 4 hs. Luego, se evaporó el solvente a presión reducida, y el crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (gradiente hexano - acetato de etilo) obteniéndose **11** (32,8 mg; 0,15 mmol) con un rendimiento del 39 % y **12** (16,9 mg; 0,07 mmol) con un rendimiento del 20 %.

Reacción IV:

En un tubo de reacción apto para el reactor de microondas, se agregó el compuesto **10** (41,2,4 mg; 0,19 mmol), y se calentó a 180°C durante 4 hs sin solvente. Luego, el crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (gradiente hexano - acetato de etilo) obteniéndose **12** (7,4 mg; 0,034 mmol) con un rendimiento del 18 %.

Reacción XI:

El compuesto **10** (23,6 mg; 0,10 mmol) disuelto en CH₂Cl₂ (1 mL) se agregó BF₃.OEt₂ (15 µL). Luego de 72 hs se agrega 2 mL de solución saturada de NaHCO₃, y se deja agitando durante 1 hora. Se extrajo tres veces con AcOEt (10 mL). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (gradiente hexano - acetato de etilo) obteniéndose **11** (1,3 mg; 0,006 mmol) con un rendimiento del 6 % y **12** (3,9 mg; 0,018 mmol) con un rendimiento del 18 %.

Reacción XIII:

En un tubo de reacción apto para el reactor de microondas, el compuesto **10** (54,5 mg; 0,25 mmol) y NMO (29 mg; 0,25 mmol) se disolvieron en 1,2-dicloroetano (1,5 mL), y la mezcla de reacción se calentó a 180°C durante 6 hs. Luego, se evaporó el solvente a presión reducida, y el crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (gradiente hexano - acetato de etilo) obteniéndose 5% de material de partida **10** sin reaccionar (2,72 mg; 0,012 mmol), **11** (5,8 mg; 0,027 mmol) con un rendimiento del 11 % y **12** (4,8 mg; 0,022 mmol) con un rendimiento del 9 %.

11: sólido blanco. P.f. = 72 - 73°C (diisopropiléter). $[\alpha]_D^{22} = -55,3$ (c 1,112, CHCl₃).

IR (KBr): ν_{\max} (cm⁻¹) = 3010, 2899, 2852, 2908, 1682, 1152, 1020, 842.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 5,96 (ddd, $J_{2-3} = 9,6$ Hz, $J_{2-1} = 2$ Hz, $J_{2-4} = 2$ Hz, 1H, H-2); 5,58 (ddd, $J_{3-2} = 9,6$ Hz, $J_{3-1} = 2$ Hz, $J_{3-5} = 2$ Hz, acoplamiento *W*, 1H, H-3); 5,52 (d, $J_{1-2} = 2$ Hz, 1H, H-1); 4,91 (m, 1H, H-4); 4,67 (m, 1H, H-5); 3,97 (m, 1H, H-6*endo*); 3,94 (m, 1H, H-6*exo*); 2,45 (s, 3H, -SCH₃).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 188,0 ($-\text{SCOSCH}_3$); 130,3 ($=\text{CH}$, C-2); 125,3 ($=\text{CH}$, C-3); 95,5 ($-\text{CH}$, C-1); 74,3 ($-\text{CH}$, C-5); 65,3 ($-\text{CH}_2$, C-6); 45,9 ($-\text{CH}$, C-4); 13,2 ($-\text{SCH}_3$).

EMAR (m/e) obs.: 240,9964. (m/e) calc. para $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{NaO}_3\text{S}_2$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 240,9969.

12: sólido blanco. P.f. = 79 - 80°C (diisopropileter). $[\alpha]_D^{22} = +20,5$ (c 1,1095, CHCl_3).

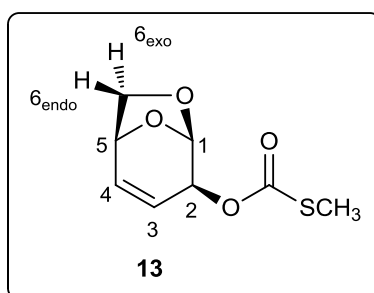
IR (KBr): ν_{max} (cm^{-1}): 2975, 2901, 2850, 1662, 1651, 1250, 1100, 850.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 6,14 (dd, $J_{4-5} = 9,1$ Hz, $J_{4-3} = 4,3$ Hz, 1H, H-4); 5,62 (d, $J_{1-2} = 2,5$ Hz, 1H, H-1); 5,58 (m, 1H, H-3); 4,68 (m, 1H, H-5); 4,65 (m, 1H, H-2); 3,96 (d, $J_{\text{gem}} = 6,57$ Hz, 1H, H-6 $_{\text{endo}}$); 3,75 (m, 1H, H-6 $_{\text{exo}}$).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 189,4 ($-\text{SCOSCH}_3$); 131,3 ($-\text{CH}$, C-4); 125,6 ($-\text{CH}$, C-3); 100,4 ($-\text{CH}$, C-1); 72,6 ($-\text{CH}_2$, C-6); 70,6 ($-\text{CH}$, C-5), 47,9 ($-\text{CH}$, C-2); 13,2 ($-\text{SCH}_3$).

EMAR (m/e) obs.: 240,9964. (m/e) calc. para $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{NaO}_3\text{S}_2$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 240,9969.

SÍNTESIS DEL TIOCARBONATO ALÍLICO (13)



El compuesto **10** se disolvió en 2 ml de THF y se agregó $\text{Hg}(\text{CF}_3\text{CO}_2)$ (25,6 mg, 0,06 mmol) durante 12 hs a reflujo. Luego, se filtra y se evapora el solvente a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (gradiente hexano - acetato de etilo) obteniéndose **13** (11,3 mg; 0,056 mmol) con un rendimiento total del 40 %.

13: sólido blanco. P.f. = 65 - 66°C (diisopropileter). $[\alpha]_D^{21} = +57,8$ (c 1,1095, CHCl_3).

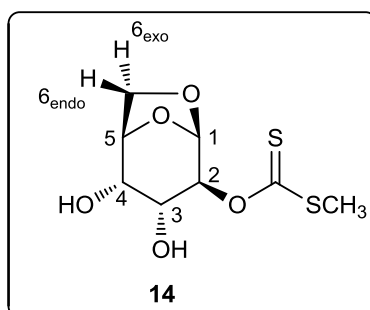
IR (KBr): ν_{max} (cm^{-1}): 3014, 2934, 2925, 1738, 1673, 1632, 1266, 1213, 1145, 1089, 1012, 865.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 6,22 (dd, $J_{4-3} = 9,6$ Hz, $J_{4-5} = 4,4$ Hz, 1H, H-4); 5,68 (m, 1H, H-1); 5,66 (m, 1H, H-3); 5,6 (m, 1H, H-2); 4,69 (dd, $J_{5-4} = 4,2$ Hz, $J_{5-6\text{exo}} = 4,2$ Hz, 1H, H-5); 3,98 (d, $J_{\text{gem}} = 6,6$ Hz, 1H, H-6endo); 3,80 (dd, $J_{\text{gem}} = 6,6$ Hz, $J_{6\text{exo}-5} = 4,2$ Hz, 1H, H-6exo); 2,35 (s, 3H, $-\text{SCH}_3$).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 171,8 ($-\text{OCOSCH}_3$); 133,0 ($=\text{CH}$, C-4), 124,0 ($=\text{CH}$, C-3); 98,2 ($-\text{CH}$, C-1); 74,2 ($-\text{CH}$, C-2); 71,3 ($-\text{CH}$, C-5); 71,2 ($-\text{CH}_2$, C-6); 13,6 ($-\text{SCH}_3$).

EMAR (m/e) obs.: 225,01842. (m/e) calc. para $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{NaO}_4\text{S}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$: 225,01975.

SÍNTESIS DEL DIOL XANTATO (14)



El compuesto **10** (795 mg, 3,64 mmol) se disolvió en acetona destilada (21,4 mL) y H_2O (4,3 mL), se agregó NMO (853 mg, 7,28 mmol) y por último una solución de OsO_4 en t-BuOH (9,20 mg, 0,04 mmol), (soluc. 11,70 mg/mL), dejándose con agitación a temperatura ambiente durante 3 días. La reacción se llevó a 0°C con un baño de hielo, se agregó lentamente Na_2SO_3 anhidro (10 g) y se dejó agitando por 10 min. Se filtró a través de un embudo de placa sinterizada con poca cantidad sílica-gel usando como solvente AcOEt (100 mL). Se evaporó el solvente en un evaporador rotatorio a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna (gradiente hexano - acetato de etilo) obteniéndose **14** (861 mg, 3,42 mmol) con un rendimiento del 94%.

14: sólido cristalino blanco. P.f. = $119-120^\circ\text{C}$ (diisopropileter). $[\alpha]_D^{21} = -155,6$ (c 1,095, CHCl_3).

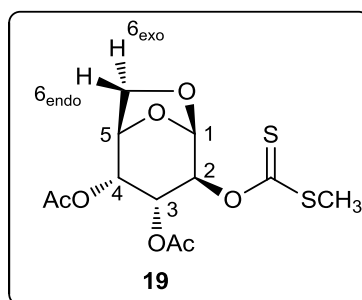
IR (KBr): ν_{max} (cm^{-1}) = 3534, 3442, 2973, 2959, 2928, 2896, 1477, 1409, 1332, 1311, 1283, 1208, 1088, 915, 817, 647.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 5,63 (dd, $J_{2-3} = 8,3$ Hz, $J_{2,1} = 1,7$ Hz, 1H, H-2); 5,60 (d, $J_{1-2} = 1,7$ Hz, 1H, H-1); 4,72 (ddd, $J_{5-6\text{exo}} = 5,1$ Hz, $J_{5-4} = 1,9$ Hz, $J_{5-6\text{endo}} = 1,6$ Hz, 1H, H-5); 4,09 (sa, 1H, H-3); 4,00 (sa, 1H, H-4); 3,86 (dd, $J_{\text{gem}} = 8,1$ Hz, $J_{6\text{exo}-5} = 5,1$ Hz, 1H, H-6 exo); 3,81 (dd, $J_{\text{gem}} = 8,1$ Hz, $J_{6\text{exo}-5} = 1,6$ Hz, 1H, H-6 endo); 3,06 (sa, 1H, OH); 3,02 (sa, 1H, OH); 2,60 (s, 3H, - SCH_3).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 217,1 (- OCSSCH_3); 98,3 (-CH, C-1); 83,3 (-CH, C-2); 76,3 (-CH, C-5); 70,6 (-CH, C-3); 68,0 (-CH, C-4); 65,6 (- CH_2 , C-6); 19,3 (- SCH_3).

EMAR (m/e) obs.: 275,00115. (m/e) calc. para $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_5\text{S}_2\text{Na}$ (M+Na) $^+$: 275,00184.

SÍNTESIS DEL XANTATO DIACETILADO (19)



El compuesto **14** (474 mg; 1,88 mmol) se disolvió en piridina (4 mL) y CH_2Cl_2 anhidro (8 mL). Se adicionó Ac_2O (1,8 mL; 18,80 mmol) y por último DMAP (57,40 mg; 0,47 mmol). Luego de 6 h de reacción a temperatura ambiente se observó por CCD la desaparición del material de partida. El crudo de reacción se enfrió a 0°C y se agregó HCl 50% (1 mL). Se extrajo tres veces con AcOEt (20 mL). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó por cromatografía en columna (gradiente hexano - acetato de etilo) obteniéndose **19** (609 mg; 1,81 mmol) con un rendimiento del 96%.

19: sólido cristalino blanco. P.f. = $90-91^\circ\text{C}$ (diisopropileter). $[\alpha]_D^{22} = -158,6$ (c 1,56; CHCl_3)

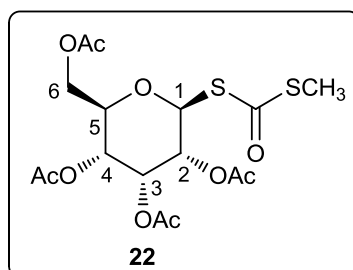
IR (KBr): ν_{max} (cm^{-1}) = 2979, 2960, 2923, 1751, 1440, 1372, 1247, 1224, 1131, 1096, 1069, 1003, 910, 812, 793.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 5,82 (d, $J_{2-3} = 9,3$ Hz, 1H, H-2); 5,73 (s, 1H, H-1); 5,43 (dd, $J_{3-2} = 9,3$ Hz, $J_{3-4} = 4,6$ Hz, 1H, H-3); 5,32 (dd, $J_{4-3} = 4,6$ Hz, $J_{4-5} = 2,1$ Hz, 1H, H-4); 4,68 (dd, $J_{5-6\text{exo}} = 5,5$ Hz, $J_{5-4} = 2,1$ Hz, 1H, H-5); 4,01 (d, $J_{\text{gem}} = 8,3$ Hz, 1H, H-6 endo); 3,86 (dd, $J_{\text{gem}} = 8,3$ Hz, $J_{6\text{exo}-5} = 5,5$ Hz, 1H, H-6 exo); 2,56 (s, 3H, - SCH_3); 2,18 (s, 3H, - OCOCH_3); 2,01 (s, 3H, - OCOCH_3).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 215,7 (- OCSSCH_3); 170,3 (- OCOCH_3); 169,8 (- OCOCH_3); 98,5 (-CH, C-1); 79,6 (-CH, C-2); 74,9 (-CH, C-5); 69,7 (-CH, C-4); 66,9 (-CH, C-3); 65,8 (- CH_2 , C-6); 20,8 (- OCOCH_3); 20,6 (- OCOCH_3); 19,2 (- SCH_3).

EMAR (m/e) obs.: 337,04043. (m/e) calc. para $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{O}_7\text{S}_2$ (M+H) $^+$: 337,04102.

SÍNTESIS DEL DITIOCARBONATO ACETILADO REORDENADO (22)



A una muestra del compuesto **19** (73,5 mg, 0,22 mmol) bien seca, se le adicionó el HBr/AcOH 32% (3 mL) y se dejó reaccionando bajo atmósfera inerte y protegido de la luz. Luego de 6 hs se observó por CCD la desaparición del material de partida. Se evaporó el solvente utilizando la bomba de vacío y se purificó por cromatografía en columna (gradiente hexano - acetato de etilo) obteniéndose **22** (31,9 mg, 0,07 mmol) con un rendimiento del 32%.

22: aceite Amarillo. $[\alpha]_D^{26} = +15,6$ (c 0,835, CHCl_3).

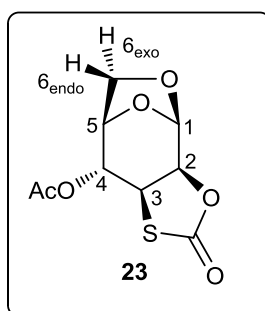
IR (film): ν_{max} (cm^{-1}) = 2934, 1748, 1651, 1435, 1372, 1223, 1046, 860.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : δ : 5,69 (d, $J_{1-2} = 10,7$ Hz, 1H, H-1); 5,68 (dd, 1H, $J_{3-2} = 2,9$ Hz, $J_{2-4} = 2,9$ Hz, 1H, H-3); 5,03 (dd, $J_{2-1} = 10,7$ Hz, $J_{2-3} = 2,9$ Hz, 1H, H-2); 4,97 (dd, $J_{4-5} = 10,0$ Hz, $J_{4-3} = 2,9$ Hz, 1H, H-4); 4,19 (m, 3H, H-5, H-6 endo y H-6 exo); 2,46 (s, 3H, - SCH_3); 2,18 (s, 3H, - OCOCH_3); 2,07 (s, 3H, - OCOCH_3); 2,01 (s, 3H, - OCOCH_3); 2,00 (s, 3H, - OCOCH_3).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ : 187,2 ($-\text{SCOSCH}_3$); 170,6 ($-\text{OCOCH}_3$); 169,7 ($-\text{OCOCH}_3$); 168,9 ($-\text{OCOCH}_3$); 168,8 ($-\text{OCOCH}_3$); 78,5 ($-\text{CH}$, C-1); 73,0 ($-\text{CH}$, C-5); 68,0 ($-\text{CH}$, C-3); 66,6 ($-\text{CH}$, C-2); 65,7 ($-\text{CH}$, C-4); 61,8 ($-\text{CH}_2$, C-6); 20,6 ($-\text{OCOCH}_3$); 20,6 ($-\text{OCOCH}_3$); 20,5 ($-\text{OCOCH}_3$); 20,4 ($-\text{OCOCH}_3$); 13,1 ($-\text{SCH}_3$).

EMAR (m/e) obs.: 477.02879. (m/e) calc. para $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{KO}_{10}\text{S}_2$ ($\text{M}+\text{K}$) $^+$: 477.02860.

SÍNTESIS DEL *cis*-2,3-TIOCARBONATO (23)



El compuesto **19** (20,9 mg; 0,062 mmol) se disolvió en ácido acético glacial (1 mL) y se adicionó 0,6 mL de una solución de $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{AcOH}$ al 10%. Luego de 24 hs se observó por CCD la desaparición del material de partida. Se agrega 2 mL de solución saturada de NaHCO_3 , la solución se extrajo tres veces con AcOEt (10 mL), se evaporó el solvente utilizando la bomba de vacío y se purificó por cromatografía en columna (gradiente hexano – acetato de etilo) obteniéndose **23** (15,1 mg, 0,061 mmol) con un rendimiento del 98%.

23: sólido cristalino blanco. P.f. = 101-102°C (diisopropileter). $[\alpha]_D^{23} = -112,4$ (c 1,125; CHCl_3)

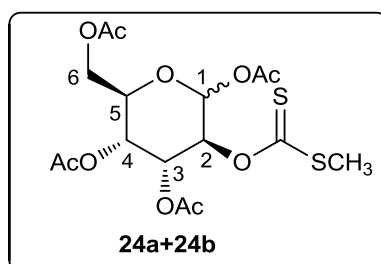
IR (KBr): ν_{max} (cm^{-1}): 2981, 2843, 1748, 1357, 1223, 1206, 1160, 1023, 841.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 5,56 (d, $J_{1-2} = 2,4$ Hz, 1H, H-1); 5,00 (dd, $J_{4-3} = 0,9$ Hz, $J_{4-5} = 1,7$ Hz, 1H, H-4); 4,69 (dd, $J_{2-3} = 8,5$ Hz, $J_{2-1} = 2,4$ Hz, 1H, H-2); 4,66 (dd, $J_{5-6\text{exo}} = 5,8$ Hz, $J_{5-4} = 1,7$ Hz, 1H, H-5); 4,32 (dd, $J_{3-2} = 8,5$ Hz, $J_{3-4} = 0,9$ Hz, 1H, H-3); 4,31 (dd, $J_{\text{gem}} = 8,2$ Hz, 1H, H-6endo); 3,88 (dd, $J_{\text{gem}} = 8,2$ Hz, $J_{6\text{exo}-5} = 5,8$ Hz, 1H, H-6exo); 2,15 (s, 3H, $-\text{OCOCH}_3$).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 170,2 ($-\text{C}=\text{O}$); 169,8 ($-\text{OCOCH}_3$); 98,0 ($-\text{CH}$, C-1); 74,4 ($-\text{CH}$, C-5); 74,2 ($-\text{CH}$, C-2); 69,8 ($-\text{CH}$, C-4); 66,1 ($-\text{CH}_2$, C-6); 45,3 ($-\text{CH}$, C-3); 20,8 ($-\text{OCOCH}_3$).

EMAR (m/e) obs.: 269,00921. (m/e) calc. para $C_9H_{10}O_6SNa$ (M+Na)⁺: 269,00958.

SÍNTESIS DE LOS DIASTEREOISÓMEROS (24a + 24b)



Una muestra del compuesto **19** (200 mg; 0,595 mmol) se disolvió en anhídrido acético (6 mL). La solución se llevó a 0°C y se agregó 4 gotas de TMSOTf. Luego de 2 hs se agrega 2 mL de solución saturada de $NaHCO_3$, y se deja agitando durante 1 hora. Se extrajo tres veces con AcOEt (20 mL). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó por cromatografía en columna (gradiente hexano - acetato de etilo) obteniéndose la mezcla diastereoisomérica **24a+24b** (214 mg; 0,49 mmol) en una relación 1:0,5 de con un rendimiento del 82%.

24a+24b: Sólido cristalino blanco.

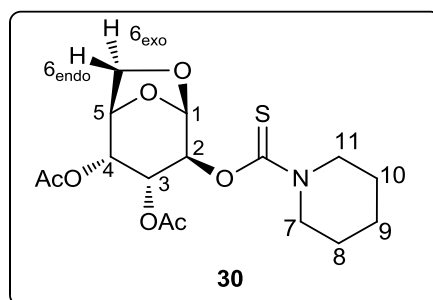
IR (KBr): ν_{max} (cm^{-1}) = 3015, 2997, 2953, 2922, 1749, 1745, 1732, 1472, 1420, 1362, 1129, 1041.

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 6,29 (d, $J_{1-2} = 2,1$ Hz, 1H, H-1); 6,00 (dd, $J_{2-1} = 2,1$ Hz, $J_{2-3} = 6$ Hz, 1H, H-2); 5,62 (dd, $J_{3-2} = 6$ Hz, $J_{3-4} = 3,3$ Hz, 1H, H-3), 5,25 (dd, $J_{4-5} = 7,2$ Hz, $J_{4-3} = 3,3$ Hz, 1H, H-4); 4,29 (m, 2H, H-6); 4,23 (m, 1H, H-5); 2,6 (s, 3H, -SCH₃); 2,15 (s, 3H, -OCOCH₃); 2,13 (s, 3H, -OCOCH₃); 2,11 (s, 3H, -OCOCH₃); 2,05 (s, 3H, -OCOCH₃).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 215 (-OCSSCH₃); 170,5 (-OCOCH₃); 169,4 (-OCOCH₃); 169,1 (-OCOCH₃); 168,7 (-OCOCH₃); 89,7 (-CH, C-1); 74,5 (-CH, C-2); 72,4 (-CH, C-5); 65,9 (-CH, C-3); 65,8 (-CH, C-4); 62,6 (-CH₂, C-6); 20,9 (-OCOCH₃); 20,7 (-OCOCH₃); 20,7 (-OCOCH₃); 20,6 (-OCOCH₃); 19,3 (-SCH₃).

EMAR (m/e) obs.: 439,07397. (m/e) calc. para $C_{16}H_{23}O_{10}S_2$ (M+H)⁺: 439,07326.

SÍNTESIS DEL O-TIOCARBAMATO DIACETILADO (30)



A una muestra de **19** (75,7 mg, 0,22 mmol) bien seca, se disolvió en DMF (1,7 mL), se agregó piperidina (27 μ L, 0,275 mmol) y se dejó reaccionando bajo atmósfera inerte. Luego de 2 hs se observó por CCD la desaparición del material de partida. Se evaporó el solvente utilizando la bomba de vacío y se purificó por cromatografía en columna (gradiente hexano – acetato de etilo) obteniéndose **30** (80,8 mg, 0,216 mmol) con un rendimiento del 98 %.

30: sólido cristalino blanco. P.f. = 130-131°C (diisopropileter). $[\alpha]_D^{24} = -98,6$ (c 1,109; CHCl₃)

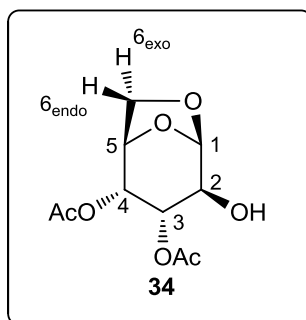
IR (KBr): ν_{\max} (cm⁻¹) = 3005, 2947, 2932, 1754, 1482, 1432, 1341, 1221, 1118, 1092, 1058, 903, 798.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 5,78 (d, $J_{1-2} = 0,9$ Hz, 1H, H-1); 5,63 (dd, $J_{2-3} = 9,4$ Hz, $J_{2-1} = 0,9$ Hz, 1H, H-2); 5,38 (dd, $J_{3-2} = 9,4$ Hz, $J_{3-4} = 4,6$ Hz, 1H, H-3); 5,23 (dd, $J_{4-3} = 4,6$ Hz, $J_{4-5} = 2,1$ Hz, 1H, H-4); 4,63 (dd, $J_{5-6_{exo}} = 5,1$ Hz, $J_{5-4} = 2,1$ Hz, 1H, H-5); 4,03 (m, 1H, H-7'); 3,95 (d, $J_{gem} = 8,1$ Hz, 1H, H-6_{endo}); 3,92 (m, 1H, H-7); 3,81 (dd, $J_{gem} = 8,1$ Hz, $J_{6_{exo}-5} = 5,1$ Hz, 1H, H-6_{exo}); 3,63 (m, 2H, H-11); 2,15 (s, 3H, -OCOCH₃); 1,98 (s, 3H, -OCOCH₃); 1,63 (m, 2H, H-9); 1,62 (m, 2H, H-8); 1,57 (m, 2H, H-10).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 185,1 (-OCSNC₅H₁₀); 170,4 (-OCOCH₃); 170,0 (-OCOCH₃); 99,5 (-CH, C-1); 77,9 (-CH, C-2); 74,8 (-CH, C-5); 69,7 (-CH, C-4); 66,8 (-CH, C-3); 65,7 (-CH₂, C-6); 51,5 (-CH₂, C-7); 46,8 (-CH₂, C-11); 25,8 (-CH₂, C-10); 25,2 (-CH₂, C-8); 24,2 (-CH₂, C-9); 20,8 (-OCOCH₃); 20,6 (-OCOCH₃).

EMAR (m/e) obs.: 396,10879. (m/e) calc. para C₁₆H₂₃NNaO₇S (M+Na)⁺: 396,10929.

SÍNTESIS DEL ALCOHOL DIACETILADO (**34**)



Una muestra del compuesto **19** (37 mg; 0,11 mmol) se disolvió en THF anhidro (1 mL). Se adicionó 0.1 mL de etilendiamina. Luego de 2 hs se agrega 1 mL de una solución de HCl al 30 %. Se extrajo tres veces con AcOEt (10 mL). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó por cromatografía en columna (gradiente hexano - acetato de etilo) obteniéndose **34** (15 mg; 0,04 mmol) con un rendimiento del 94%.

34: sólido cristalino blanco. P.f. = 79-80°C (diisopropileter). $[\alpha]_D^{21} = -109,6$ (*c* 1,225; CHCl₃)

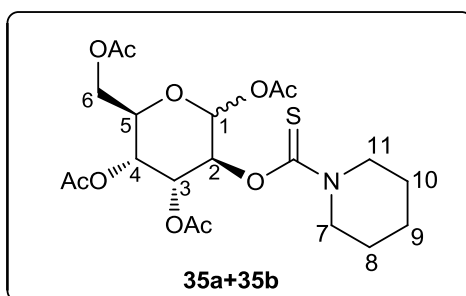
IR (KBr): ν_{\max} (cm⁻¹): 3440, 3425, 2985, 2955, 2915, 1750, 1726, 1445, 1117, 1080, 970.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 5,44 (d, $J_{1-2} = 1,5$ Hz, 1H, H-1); 5,20 (dd, $J_{4-3} = 4,6$ Hz, $J_{4,5} = 2,2$ Hz, 1H, H-4); 4,96 (dd, $J_{3-2} = 9$ Hz, $J_{3-4} = 4,6$ Hz, 1H, H-3); 4,62 (dd, $J_{5-4} = 2,2$ Hz, $J_{5-6} = 6$ Hz, 1H, H-5); 3,90 (d, $J_{\text{gem}} = 8,2$ Hz, 1H, H-6endo); 3,82 (m, 1H, H-6exo); 3,8 (m, 1H, H-2); 2,29 (d, $J_{\text{OH-2}} = 9,0$ Hz, 1H, -OH); 2,14 (s, 3H, -OCOCH₃); 2,06 (s, 3H, -OCOCH₃).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 170,7 (-OCOCH₃); 170,3 (-OCOCH₃); 101,7 (-CH, C-1); 74,7 (-CH, C-5); 71,3 (-CH, C-2); 70,8 (-CH, C-3); 69,4 (-CH, C-4); 65,6 (-CH₂, C-6); 20,8 (-OCOCH₃); 20,7 (-OCOCH₃).

EMAR (m/e) obs.: 269,06289. (m/e) calc. para C₁₀H₁₄NaO₇ (M+Na)⁺: 269,06372.

SÍNTESIS DEL O-TIOCARBAMATO DIASTEREOISOMÉRICO (35a+35b)



La mezcla diastereoisomérica **24a+24b** (30 mg, 0,068 mmol) se disolvió en DMF anhidro (0,5 mL) se agregó piperidina (10 μ L, 0,1 mmol) y se dejó reaccionando bajo atmósfera inerte. Luego de 2 hs se observó por CCD la desaparición del material de partida. Se evaporó el solvente utilizando la bomba de vacío y se purificó por cromatografía en columna (gradiente hexano – acetato de etilo) obteniéndose **35a+35b** (16 mg, 0,034 mmol) con un rendimiento del 98 %.

35a+35b: sólido cristalino blanco.

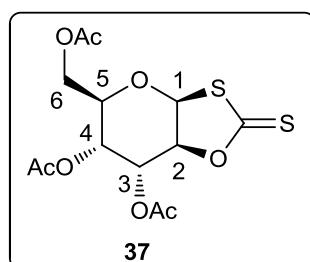
IR (KBr): ν_{\max} (cm^{-1}): 3015, 2978, 2946, 1754, 1738, 1494, 1443, 1325, 1287, 1173, 1045, 1028, 906, 808.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 6,24 (d, $J_{1-2} = 1,8$ Hz, 1H, H-1); 5,8 (dd, $J_{2-3} = 5,6$ Hz, $J_{2-1} = 1,8$ Hz, 1H, H-2); 5,6 (dd, $J_{3-2} = 5,6$ Hz, $J_{3-4} = 3,2$ Hz, 1H, H-3); 5,2 (dd, $J_{4-5} = 7,8$ Hz, $J_{4-3} = 3,2$ Hz, 1H, H-4); 4,26 (m, 2H, H-6, H-6'); 4,21 (m, 1H, H-5); 4,02 (m, 2H, H-7, H-7'); 3,76 (m, 2H, H-11, H-11'); 2,13 (s, 3H, -OCOCH₃); 2,09 (s, 3H, -OCOCH₃); 2,05 (s, 3H, -OCOCH₃); 2,03 (s, 3H, -OCOCH₃); 1,68 (m, 2H, H-9, H-9'); 1,67 (m, 2H, H-8, H-8'); 1,62 (m, 2H, H-10, H-10').

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 184,9 (-OCSNC₅H₁₀); 170,4 (-OCOCH₃); 169,5 (-OCOCH₃); 169,1 (-OCOCH₃); 168,7 (-OCOCH₃); 90,2 (-CH, C-1); 73,2 (-CH, C-2); 71,9 (-CH, C-5); 66,3 (-CH, C-3); 65,6 (-CH, C-4); 62,6 (-CH₂, C-6); 51,8 (-CH₂, C-7); 47,1 (-CH₂, C-11); 25,9 (-CH₂, C-10); 25,2 (-CH₂, C-8); 24,2 (-CH₂, C-9); 21,0 (-OCOCH₃); 20,7 (-OCOCH₃); 20,6 (-OCOCH₃); 20,6 (-OCOCH₃).

EMAR (m/e) obs.: 476,15927. (m/e) calc. para C₂₀H₃₀NO₁₀S (M+H)⁺: 476,15904.

SÍNTESIS DEL COMPUESTO BICÍCLICO 1,3-OXATOLANO-2-TIONA (37)



Una muestra del compuesto **19** (562 mg; 1,67 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ anhidro (4 mL). Se adicionó 2 mL de AC₂S. La solución se llevó a 15°C y se agregó 4 gotas de TMSOTf. Luego de 6 días se agrega 2 mL de solución saturada de NaHCO₃, y se deja agitando durante 1 hora. Se extrajo tres veces con AcOEt (20 mL). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó por cromatografía en columna (gradiente hexano - acetato de etilo) obteniéndose **37** (570 mg; 1,57 mmol) con un rendimiento del 94%.

37: sólido cristalino blanco. P.f. = 111-112°C (éter etílico). $[\alpha]_D^{23} = +55.5$ (c 1.02, CHCl₃).

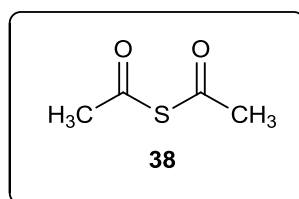
IR (KBr): ν_{\max} (cm⁻¹) = 2976, 1751, 1735, 1236, 1211, 1188, 1078.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 5,77 (d, $J_{1-2} = 3,4$ Hz, 1H, H-1); 5,69 (dd, $J_{3-2} = 4,4$ Hz, $J_{3-4} = 3,1$ Hz, 1H, H-3); 5,21 (dd, $J_{4-5} = 6,6$ Hz, $J_{4-3} = 3,1$ Hz, 1H, H-4); 4,97 (dd, $J_{2-3} = 4,4$ Hz, $J_{2-1} = 3,4$ Hz, 1H, H-2); 4,25 (dd, $J_{\text{gem}} = 12,3$ Hz, $J_{6-5} = 4,7$ Hz, 1H, H-6); 4,19 (dd $J_{\text{gem}} = 12,3$ Hz, $J_{6-5} = 2,7$ Hz, 1H, H-6'); 4,06 (m, complex, 1H, H-5); 2,13 (s, 3H, -OCOCH₃); 2,09 (s, 3H, -OCOCH₃); 2,05 (s, 3H, -OCOCH₃).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 207,2 (-C=S); 170,6 (-OCOCH₃); 169,2 (-OCOCH₃); 169,0 (-OCOCH₃); 89,2 (-CH, C-2); 84,3 (-CH, C-1); 74,3 (-CH, C-5); 67,0 (-CH, C-3); 66,1 (-CH, C-4); 62,8 (-CH₂, C-6); 20,7 (-OCOCH₃); 20,7 (-OCOCH₃); 20,6 (-OCOCH₃).

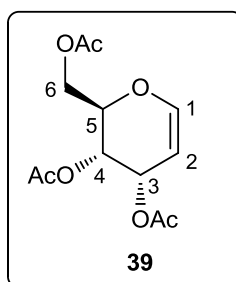
EMAR (m/e) obs.: 365,03512. (m/e) calc. para C₁₃H₁₇O₈S₂ (M+H)⁺: 365,03594.

SÍNTESIS DE SULFURO DE ACETILO (**38**)¹⁹⁷



Ácido tioacético (55,3 g) y cloruro de acetilo (113,4 g) se mezclaron en un balón equipado a un refrigerante adosado a un tubo relleno de cloruro de calcio. La mezcla espontáneamente comenzó a calentarse hasta el punto de ebullición, y luego se calentó a reflujo por 4 hs. La mezcla de reacción obtenida se destiló a presión reducida (Pto. eb. 62-63°C a 20 mmHg), obteniéndose **38**¹⁹⁷ (70,6 g, 0,60 mol) con un rendimiento del 83%.

SÍNTESIS DEL TRI-*O*-ACETIL-D-ALAL (**39**)



Condiciones empleadas para optimizar el rendimiento:

Caso I:

- Al compuesto bicíclico **37** (53,2 mg; 0,14 mmol) se agregaron 3 mL de $(\text{CH}_3\text{O})_3\text{P}$, se calentó a reflujo por 6 días. Se agregó H_2O_2 , y luego se extrajo con acetato de etilo, y se purificó por cromatografía en columna (gradiente hexano - acetato de etilo) obteniéndose **39** (11,1 mg; 0,04 mmol) con un rendimiento del 29%.
- Al compuesto bicíclico **37** (44,3 mg; 0,12 mmol) se agregaron 3 mL de $(\text{CH}_3\text{O})_3\text{P}$, se calentó a reflujo por 6 días. Se evaporó el exceso de reactivo a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna (gradiente hexano - acetato de etilo) obteniéndose **39** (16,8 mg; 0,062 mmol) con un rendimiento del 52%.

- c) Al compuesto bicíclico **37** (39,4 mg; 0,11 mmol) se agregaron 3 mL de $(\text{CH}_3\text{O})_3\text{P}$, se calentó a reflujo por 6 días. Se agregó H_2O destilada, y luego se extrajo con acetato de etilo, y se purificó por cromatografía en columna (gradiente hexano - acetato de etilo) obteniéndose **39** (17,4 mg; 0,063 mmol) con un rendimiento del 57%.
- d) Al compuesto bicíclico **37** (38,7 mg; 0,1 mmol) se agregaron 3 mL de $(\text{CH}_3\text{O})_3\text{P}$, se calentó a reflujo por 6 días. Se agregó una solución saturada de Na_2CO_3 , y luego se extrajo con acetato de etilo, y se purificó por cromatografía en columna (gradiente hexano - acetato de etilo) obteniéndose **39** (15,7 mg; 0,058 mmol) con un rendimiento del 58%.

Caso II:

- a) Al compuesto bicíclico **37** (23,5 mg; 0,06 mmol) se agregó 1,5 mL de $(\text{CH}_3\text{O})_3\text{P}$ y 2 mL de tolueno y se calentó a reflujo por 6 días a 150°C . Se evaporó el exceso de reactivo a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna (gradiente hexano - acetato de etilo) obteniéndose **39** (8,7 mg; 0,032 mmol) con un rendimiento del 53%.
- b) Al compuesto bicíclico **37** (24,7 mg; 0,09 mmol) se agregó 3,5 mL de $(\text{CH}_3\text{O})_3\text{P}$ y 2 mL de tolueno y se calentó a reflujo por 6 días a 150°C . Se evaporó el exceso de reactivo a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna (gradiente hexano - acetato de etilo) obteniéndose **39** (14,6 mg; 0,054 mmol) con un rendimiento del 60%.

Caso III:

- a) Al compuesto bicíclico **37** (53,7 mg; 0,147 mmol) se agregó 3 mL de $(\text{CH}_3\text{O})_3\text{P}$ y se calentó a reflujo por 9 días a 100°C . Se evaporó el exceso de reactivo a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna (gradiente hexano - acetato de etilo) obteniéndose **39** (22,4 mg; 0,082 mmol) con un rendimiento del 55%.
- b) Al compuesto bicíclico **37** (46,3 mg; 0,127 mmol) se agregó 3 mL de $(\text{CH}_3\text{O})_3\text{P}$ y se calentó a reflujo por 5 días a 180°C . Se evaporó el exceso de reactivo a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna (gradiente hexano - acetato de etilo) obteniéndose **39** (20,4 mg; 0,075 mmol) con un rendimiento del 59%.

Reacción optimizada:

Al compuesto bicíclico **37** (129 mg; 0,35 mmol) se agregaron 3 mL de (CH₃O)₃P destilado, se calentó a reflujo (150°C) por 6 días. Se evaporó el exceso de reactivo a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna (gradiente hexano - acetato de etilo) obteniéndose **39** (72,0 mg; 0,26 mmol) con un rendimiento del 75%.

39: sólido cristalino blanco. P.f. = 85 – 86°C (hexano). $[\alpha]_D^{22} = +314,7$ (c 1,095; CHCl₃).

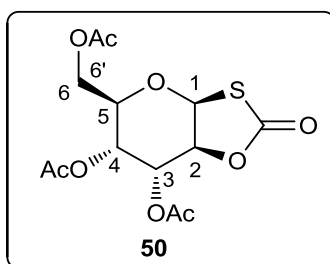
IR (KBr): ν_{\max} (cm⁻¹) = 1747, 1737, 1643, 1247, 1220, 1082, 771.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 6,53 (d, $J_{1-2} = 6$ Hz, 1H, H-1); 5,45 (dd, $J_{3-2} = 6$ Hz, $J_{3-4} = 3,8$ Hz, 1H, H-3); 5,13 (dd, $J_{4-5} = 10$ Hz, $J_{4-3} = 3,8$ Hz, 1H, H-4); 4,93 (dd, $J_{2-1} = J_{2-3} = 6$ Hz, 1H, H-2); 4,28 (ddd, $J_{5-4} = 10$ Hz, $J_{5-6} = 4,7$ Hz, $J_{5-6} = 2,0$ Hz, 1H, H-5); 4,36 (m, complex, 2H, H-6_{ax}, H-6_{ec}); 2,08 (s, 6H, -OCOCH₃); 2,04 (s, 3H, -OCOCH₃).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 170,6 (-OCOCH₃); 170,4 (-OCOCH₃); 169,4 (-OCOCH₃); 147,8 (-CH, C-1); 97,5 (-CH, C-2); 70,6 (-CH, C-5); 66,4 (-CH, C-4); 62,6 (-CH, C-3); 61,9 (-CH₂, C-6); 21,0 (-OCOCH₃); 20,7 (-OCOCH₃); 20,6 (-OCOCH₃).

EMAR (m/e) obs.: 295,07839. (m/e) calc. para C₁₂H₁₆O₇Na (M+Na)⁺: 295,07882.

SÍNTESIS DEL *cis*-1,2-TIOCARBONATO (50)



Método de obtención a través del uso de nitrato de amonio y cerio (CAN):

El compuesto bicíclico **37** (19,5 mg, 0,05 mmol) se disolvió en acetonitrilo anhidro (0,5 mL), se agregó ICH₃ (0,5 mL), y por último se adicionó CAN (60 mg, 0,1 mmol). Luego de 24 hs, se evaporó el

solvente a presión reducida. Se purificó por cromatografía en columna (gradiente hexano – acetato de etilo) obteniéndose **50** (10,5 mg, 0,03 mmol) con un rendimiento del 60 %.

Método de obtención a través del uso de Cu(OTf)₂:

El compuesto bicíclico **37** (30 mg; 0,08 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ anhidro (1 mL). Se adicionó alcohol bencílico (9 µL, 0,08 mmol), se agregaron tamices moleculares, y por último Cu(OTf)₂ (115 mg, 0,32 mmol). Luego de 32 hs, se filtró la solución y se evaporó el solvente a presión reducida. Se purificó por cromatografía en columna (gradiente hexano – acetato de etilo) obteniéndose **50** (26 mg, 0,07 mmol) con un rendimiento del 93 %.

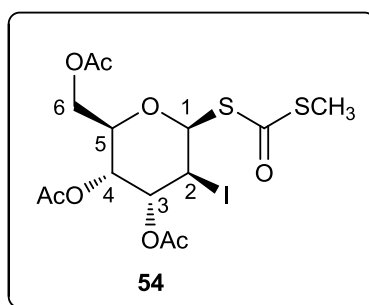
50: sólido cristalino blanco. P.f. = 89 – 90°C (éter etílico). $[\alpha]_D^{22} = +60,5$ (c 1,115; CHCl₃).

IR (KBr): ν_{\max} (cm⁻¹) = 2989, 2904, 1751, 1749, 1732, 1371, 1236, 1062, 812, 700, 651.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 5,70 (d, $J_{1-2} = 3,2$ Hz, 1H, H-1); 5,64 (dd, $J_{3-4} = 3,0$ Hz, $J_{3-2} = 4,4$ Hz, 1H, H-3); 5,22 (dd, $J_{4-5} = 6,8$ Hz, $J_{4-3} = 3,0$ Hz, 1H, H-4), 4,59 (dd, $J_{2-3} = 4,4$ Hz, $J_{2-1} = 3,2$ Hz, 1H, H-2); 4,28 (dd, $J_{\text{gem}} = 12,3$ Hz, $J_{6-5} = 3,7$ Hz, 1H, H-6); 4,21 (dd, $J_{\text{gem}} = 12,3$ Hz, $J_{6'-5} = 2,6$ Hz, 1H, H-6'); 4,07 (m, 1H, H-5); 2,14 (s, 3H, -OCOCH₃); 2,11 (s, 3H, -OCOCH₃); 2,06 (s, 3H, -OCOCH₃).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ : 170,6* (-OCOCH₃); 169,2* (-OCOCH₃); 169,1* (-OCOCH₃); 169,0* (C=O); 81,8 (-CH, C-1); 80,1 (-CH, C-2); 74,1 (-CH, C-5); 67,1 (-CH, C-3); 65,9 (-CH, C-4); 62,7 (-CH₂, C-6); 20,7 (-OCOCH₃); 20,6 (-OCOCH₃); 20,6 (-OCOCH₃).

EMAR (m/e) obs.: 366,08533. (m/e) calc. para C₁₃H₂₀NO₉S (M+N)⁺: 366,08538.

SÍNTESIS DEL 2-iodo-tioglicósido (**54**)**Reacción I:**

El compuesto bicíclico **37** (99 mg; 0,27 mmol) se disolvió en 3 mL de DCE y 1,8 mL de ICH_3 en un tubo de reacción apto para el reactor de microondas. Las condiciones empleadas en el reactor de microondas fueron: 120°C, 300 W durante 4 hs en sistema cerrado. Se evapora el exceso de reactivo y del solvente a presión reducida. Luego se purificó por cromatografía en columna (gradiente hexano - acetato de etilo) obteniéndose **54** (84,7 mg; 0,167 mmol) con un rendimiento del 62%.

Reacción II:

El compuesto bicíclico **37** (60 mg; 0,16 mmol) se disolvió en 0,5 mL de Tolueno anhidro y 1,5 mL de ICH_3 en un tubo de reacción apto para el reactor de microondas. Las condiciones empleadas en el reactor de microondas fueron: 110°C, durante 3 hs, y luego 150°C durante 4 hs a 300 W en sistema cerrado. Se evapora el exceso de reactivo y del solvente a presión reducida. Luego se purificó por cromatografía en columna (gradiente hexano - acetato de etilo) obteniéndose **54** (14,0 mg; 0,027 mmol) con un rendimiento del 17%.

Reacción III:

El compuesto bicíclico **37** (93,5 mg; 0,26 mmol) se disolvió en 3 mL de 1,2-dimetoxi etano anhidro y 1,5 mL de ICH_3 en un tubo de reacción apto para el reactor de microondas. Las condiciones empleadas en el reactor de microondas fueron: 90°C, durante 3 hs, y luego 120°C durante 3 hs a 300 W en sistema cerrado. Se evapora el exceso de reactivo y del solvente a presión reducida.

Luego se purificó por cromatografía en columna (gradiente hexano - acetato de etilo) obteniéndose **54** (26,4 mg; 0,052 mmol) con un rendimiento del 20%.

Reacción IV:

El compuesto bicíclico **37** (25,6 mg; 0,07 mmol) se disolvió en 0,5 mL de CH₃CN anhidro y se agregó 1,5 mL de ICH₃ en un tubo de reacción apto para el reactor de microondas. Las condiciones empleadas en el reactor de microondas fueron: 90°C, durante 3 hs, y luego 120°C durante 3 hs a 300 W en sistema cerrado. Se evapora el exceso de reactivo y del solvente a presión reducida. Luego se purificó por cromatografía en columna (gradiente hexano - acetato de etilo) obteniéndose **54** (10,4 mg; 0,02 mmol) con un rendimiento del 28%.

Reacción V:

El compuesto bicíclico **37** (42,5 mg; 0,116 mmol) se disolvió en ICH₃ (1 mL) y se agregó un cristal de yodo en un tubo de reacción apto para el reactor de microondas. Las condiciones empleadas en el reactor de microondas fueron: 90°C durante 4 hs a 300 W en sistema cerrado. Se evapora el exceso de reactivo y del solvente a presión reducida. Luego se purificó por cromatografía en columna (gradiente hexano - acetato de etilo) obteniéndose **54** (26,2 mg; 0,051 mmol) con un rendimiento del 45%.

54: Aceite: $[\alpha]_D^{23} = +182,1$ (c 1,093; CHCl₃).

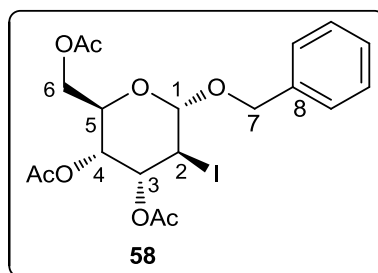
IR (film): ν_{\max} (cm⁻¹) = 3021, 2962, 1744, 1717, 1656, 1052, 880, 775, 650, 510.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 5,64 (dd, $J_{4-3} = 3,1$ Hz, $J_{4-5} = 10,7$ Hz, 1H, H-4); 5,54 (dd, $J_{3-2} = 3,1$ Hz, $J_{3-4} = 3,1$ Hz, 1H, H-3); 5,46 (d, $J_{1-2} = 1,7$ Hz, 1H, H-1); 4,34 (dd, $J_{2-1} = 1,7$ Hz, $J_{2-3} = 3,1$ Hz, 1H, H-2); 4,22 (m, 2H, H-6, H-6'); 4,17 (m, 1H, H-5); 2,45 (s, 3H, -SCH₃), 2,17 (s, 3H, -OCOCH₃); 2,09 (s, 3H, -OCOCH₃); 2,00 (s, 3H, -OCOCH₃).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ : 187,1 ($-\text{S}\underline{\text{C}}\text{O}\text{SCH}_3$); 170,1 ($-\text{O}\underline{\text{C}}\text{OCH}_3$); 169,2 ($-\text{O}\underline{\text{C}}\text{OCH}_3$); 169,1 ($-\text{O}\underline{\text{C}}\text{OCH}_3$); 79,4 ($-\text{CH}$, C-1); 74,4 ($-\text{CH}$, C-5); 71,4 ($-\text{CH}$, C-3); 63,4 ($-\text{CH}$, C-4); 62,3 ($-\text{CH}_2$, C-6); 27,5 ($-\text{CH}$, C-2); 20,8 ($-\text{O}\underline{\text{C}}\text{OCH}_3$); 20,8 ($-\text{O}\underline{\text{C}}\text{OCH}_3$); 20,5 ($-\text{O}\underline{\text{C}}\text{OCH}_3$); 13,2 ($-\text{SCH}_3$).

EMAR (m/e) obs.: 506,96455. (m/e) calc. para $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{I}\text{O}_8\text{S}_2$ (M+H) $^+$: 506,96388.

SÍNTESIS DEL BENCIL-2-iodo GLICÓSIDO (58)



El compuesto **54** (45 mg; 0,089 mmol) se disolvió en CH_2Cl_2 anhidro (1,5 mL). Se adicionó alcohol bencílico (11 μL , 0,1 mmol), se agregaron tamices moleculares, y luego se adicionó NIS (40 mg, 0,18 mmol). La solución se llevó a 15°C y por último se agregaron 3 gotas de TfOH. Luego de 48 hs, se filtró la solución y se evaporó el solvente a presión reducida. Se purificó por cromatografía en columna (gradiente hexano – acetato de etilo) obteniéndose **58** (38 mg, 0,074 mmol) con un rendimiento del 83 %.

58: Aceite $[\alpha]_D^{24} = +22,1$ (c 1,103; CHCl_3).

IR (film): ν_{max} (cm^{-1}) = 3070, 3012, 2986, 2874, 1755, 1731, 1504, 1450, 1370, 1236, 1017, 812, 770, 651, 507.

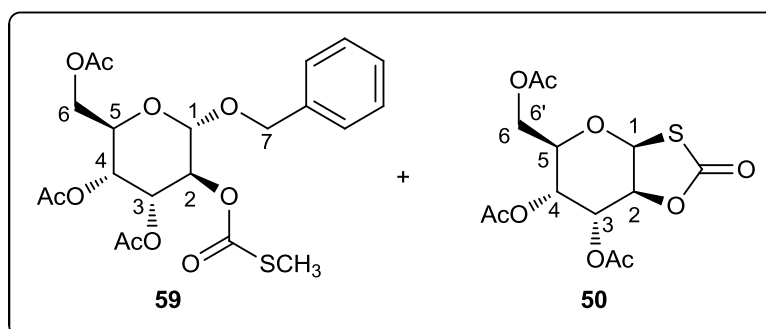
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 7,35 -7,37 (m, 5H, arom); 5,54 (dd, $J_{4-3} = 8,8$ Hz, $J_{4-5} = 3,9$ Hz, 1H, H-4); 5,32 (dd, $J_{5-4} = 3,9$ Hz, $J_{5-6} = 3,9$ Hz, 1H, H-3); 5,22 (d, $J_{1-2} = 1,9$ Hz, 1H, H-1); 4,75 (d, $J_{\text{gem}} = 11,7$ Hz, 1H, H-7'); 4,52 (d, $J_{\text{gem}} = 11,7$ Hz, 1H, H-7); 4,37 (m, 1H, H-5); 4,35 (m, 1H, H-2); 4,29 (m, 1H, H-6'); 4,14 (dd, $J_{\text{gem}} = 11,9$ Hz, $J_{6-5} = 3,9$ Hz); 2,10 (s, 3H, $-\text{OCOCH}_3$); 2,04 (s, 3H, $-\text{OCOCH}_3$); 2,03 (s, 3H, $-\text{OCOCH}_3$).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ : 170,6 ($-\text{O}\underline{\text{C}}\text{OCH}_3$); 169,9 ($-\text{O}\underline{\text{C}}\text{OCH}_3$); 169,4 ($-\text{O}\underline{\text{C}}\text{OCH}_3$); 137,0 ($-\text{C}$, arom); 128,4 ($-\text{CH}$, arom); 128,4 ($-\text{CH}$, arom); 127,9 ($-\text{CH}$, arom); 127,6 ($-\text{CH}$, arom); 127,6 ($-\text{CH}$, arom);

100,8 (-CH, C-1); 71,1 (-CH, C-5); 70,0 (-CH₂, C-7); 66,4 (-CH, C-3); 64,3 (-CH, C-4); 62,4 (-CH₂, C-6); 22,2 (-CH₃, C-2); 20,7 (-OCOCH₃); 20,7 (-OCOCH₃); 20,6 (-OCOCH₃).

EMAR (m/e) obs.: 545,00723. (m/e) calc. para C₁₉H₂₃IKO₈ (M+K)⁺: 545,00747.

SÍNTESIS DEL BENCIL 2-TIOCARBONATO GLICÓSIDO (59)



El compuesto bicíclico **37** (23 mg; 0,063 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ anhidro (1 mL). Se adicionó alcohol bencílico (10 µL, 0,08 mmol), se agregaron tamices moleculares, y luego se adicionó 2,6-di-*tert*-butyl-4-metilpiridina (20 mg, 0,1 mmol), y por último se adiciona CH₃OTf (9 µL, 0.075 mmol).

Luego de 24 hs se agrega 1 mL de Et₃N, y se deja agitando durante 1 hora. La solución se filtró y se extrajo tres veces con CH₂Cl₂ (10 mL). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó por cromatografía en columna (gradiente hexano - acetato de etilo) obteniéndose **59** (5 mg; 0,011 mmol) y **50** (14 mg, 0,04 mmol) con rendimientos del 18 % y 61 %, respectivamente.

59: Aceite: $[\alpha]_D^{21} = +116,8$ (c 1,143; CHCl₃).

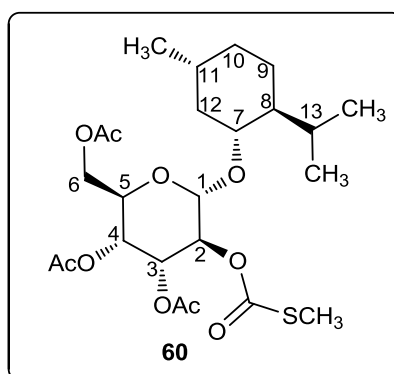
IR (film): ν_{\max} (cm⁻¹): 3098, 3056, 2987, 2959, 1749, 1738, 1460, 1422, 1369, 1265, 1121, 1043, 1010.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 7,33 – 7,35 (m, 5H, arom); 5,29 (dd, $J_{3-2} = 3,5$ Hz, $J_{3-4} = 3,5$ Hz, 1H, H- 3); 5,17 (dd, $J_{4-5} = 9,2$ Hz, $J_{4-3} = 3,5$ Hz, 1H, H-4); 5,13 (dd, $J_{2-3} = 3,5$ Hz, $J_{2-1} = 1,1$ Hz, 1H, H-2); 4,93 (d, $J_{1-2} = 1,1$ Hz, 1H, H-1); 4,76 (d, $J_{\text{gem}} = 11,8$ Hz, 1H, H-7'); 4,54 (d, $J_{\text{gem}} = 11,8$ Hz, 1H, H-7); 4,30 (m, 1H, H-5); 4,27 (m, 1H, H-6'); 4,11 (m, 1H, H-6); 2,35 (s, 3H, -SCH₃); 2,09 (s, 3H, -OCOCH₃); 2,06 (s, 3H, -OCOCH₃); 2,02 (s, 3H, -OCOCH₃).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): 170,8* ($-\text{OCOSCH}_3$); 170,7* ($-\text{OCOCH}_3$); 169,8* ($-\text{OCOCH}_3$); 169,4* ($-\text{OCOCH}_3$); 137,0 (-C, arom), 128,4 (-CH, arom); 128,4 (-CH, arom); 127,8 (-CH, arom); 127,4 (-CH, arom); 127,4 (-CH, arom); 96,8 (-CH, C-1); 71,6 (-CH, C-2); 69,6 ($-\text{CH}_2$, C-7); 67,0 (-CH, C-3); 65,2 (-CH, C-5); 64,9 (-CH, C-4); 62,5 ($-\text{CH}_2$, C-6); 20,7 ($-\text{OCOCH}_3$); 20,7 ($-\text{OCOCH}_3$); 20,6 ($-\text{OCOCH}_3$); 13,6 ($-\text{SCH}_3$).

EMAR (m/e) obs.: 471,13178. (m/e) calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{O}_{10}\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 471,13249.

SÍNTESIS DEL MENTIL 2-TIOCARBONATO GLICÓSIDO (60)



El compuesto bicíclico **37** (31 mg; 0,085 mmol) se disolvió en 1,2 -dicloroetano anhidro (1 mL). Se adicionó (1*R*, 2*S*, 5*R*) - mentol (70 mg, 0,44 mmol), se agregaron tamices moleculares, y luego se adicionó 2,6-di-*terc*-butyl-4-metilpiridina (27 mg, 0,13 mmol), y por último se adiciona CH_3OTf (17 μL , 0,1 mmol).

Luego de 24 hs se agrega 1 mL de Et_3N , y se deja agitando durante 1 hora. La solución se filtró y se extrajo tres veces con CH_2Cl_2 (10 mL). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó por cromatografía en columna (gradiente hexano - acetato de etilo) obteniéndose **60** (13,6 mg; 0,026 mmol) con un rendimiento del 31 %.

60: Aceite: $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +143,4$ (c 1,059; CHCl_3).

IR (film): ν_{max} (cm^{-1}): 3052, 2963, 1742, 1738, 1452, 1365, 1241, 1116, 1029, 892.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 5,24 (dd; $J_{3-2} = 3,9$ Hz, $J_{3-4} = 3,9$ Hz, 1H, H-3); 5,13 (dd, $J_{4-5} = 9,2$ Hz, $J_{4-3} = 3,9$ Hz, 1H, H-4); 5,05 (dd, $J_{2-3} = 3,9$ Hz, $J_{2-1} = 1,6$ Hz, 1H, H-2); 4,90 (d, $J_{1-2} = 1,6$ Hz, 1H, H-1); 4,4 (m, 1H, H-5); 4,28 (dd, $J_{\text{gem}} = 12,0$ Hz, $J_{6'-5} = 5,8$ Hz, 1H, H-6'); 4,16 (dd, $J_{\text{gem}} = 12,0$ Hz, $J_{6-5} = 2,38$ Hz, 1H,

H-6); 3,32 (ddd, $J_{7-12} = 10,7$ Hz, $J_{7-8} = 10,7$ Hz, $J_{7-12'} = 4,2$ Hz, 1H, H-7); 2,35 (s, 3H, -SCH₃); 2,19 (m, 1H, H-12'); 2,10 (s, 3H, -OCOCH₃); 2,09 (m, 1H, H-13); 2,08 (s, 3H, -OCOCH₃); 2,03 (s, 3H, -OCOCH₃); 1,66 (m, 1H, H-10'); 1,63 (m, 1H, H-9'); 1,26 (m, 1H, H-11); 1,23 (m, 1H, H-8); 1,02 (m, 1H, H-12); 1,00 (m, 1H, H-9); 0,91 (d, $J_{CH_3-13} = 2,5$ Hz, 3H, -CH₃); 0,89 (d, $J_{CH_3-13} = 2,55$ Hz, 3H, -CH₃); 0,85 (m, 1H, H-10); 0,76 (d, $J_{CH_3-11} = 6,9$ Hz, 3H, -CH₃).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): 170,7* (-OCOSCH₃); 170,7* (-OCOCH₃); 169,8* (-OCOCH₃); 169,5* (-OCOCH₃); 98,9 (-CH, C-1); 82,2 (-CH, C-7); 71,8 (-CH, C-2); 67,1 (-CH, C-3); 65,5 (-CH, C-5); 65,2 (-CH, C-4); 62,9 (-CH₂, C-6); 48,6 (-CH, C-8); 42,7 (-CH₂, C-12); 34,2 (-CH₂, C-10); 31,5 (-CH, C-11); 25,7 (-CH, C-13); 23,2 (-CH₂, C-9); 22,3 (-CH₃); 20,8 (-OCOCH₃); 20,7 (-OCOCH₃); 20,6 (-OCOCH₃); 16,1 (-CH₃); 13,5 (-SCH₃).

EMAR (m/e) obs.: 541,20887. (m/e) calc. para C₂₄H₃₈NaO₁₀S (M+Na)⁺: 541,20834.

REFERENCIAS

10 REFERENCIAS

¹ “Ley 25612 de Gestión integral de residuos industriales”.

<http://www.ambiente.gov.ar/archivos/web/DNorAmb/file/Ley%2025612.pdf>.

² “World Commission on Environment and Development” (WCED); G. Brundtland, *Our Common Future*, Oxford University Press, Oxford, **1987**.

³ Klass, D. L., “Biomass for Renewable Energy, Fuels and Chemicals”. *Academic Press*, **1998**. New York, USA.

⁴ Corma, A.; Iborra, S.; Velty, A., “Chemical Routes for the Transformation of Biomass into Chemicals”. *Chem. Rev.*, **2007**, *107*, 2411-2502.

⁵ Demirbas, A. “Progress and recent trends in biofuels”. *Progress in Energy and Combustion Science*, **2007**, *33*, 1-18.

⁶ Eliel, E. L. “Topics in stereochemistry”. **1969**, Wiley & sons Inc., New York.

⁷ Blaser, H. U. “The Chiral Pool as a Source of Enantioselective Catalysts and Auxiliaries”. *Chem. Rev.*, **1992**, *92*, 935-952.

⁸ Juaristi, E. “Introducción a la Estereoquímica y al Análisis Conformacional”. El Colegio Nacional, México. 1ª Edición, **2007**, 1-54.

⁹ Ferguson, L. N. “Bio-organic mechanisms: II. Chemoreception”. *J. Chem. Educ.*, **1981**, *58*, 456-459.

¹⁰ Easson, L. H.; Stedman E. “Studies on the relationship between chemical constitution and physiological action. Molecular dissymmetry and physiological activity”. *Biochem. J.*, **1933**, *27*, 1257–1266.

¹¹ Ogston, A. G. “Interpretation of Experiments on Metabolic processes, using Isotopic Tracer Elements”. *Nature*, **1948**, *162*, 963-987.

¹² a) Stinson, S. C. “Chiral drug market shows signs of maturity”. *Chem. Eng. News*, **1997**, *75*, 38. (b) Stinson, S. C. “Chiral drugs”. *Chem. Eng. News*, **1995**, *73*, 44-77.

- ¹³ Baumann, P.; Zullino, D. F.; Eap, C. B. "Enantiomer's potential in psychopharmacology - a critical analysis with special emphasis on the antidepressant escitalopram". *Eur. Neuropsychopharmacol.*, **2002**, *12*, 433-444.
- ¹⁴ (a) Ariens, E. J. "Stereochemistry, a basis for sophisticated nonsense in pharmacokinetics and clinical pharmacology". *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **1984**, *26*, 663-668. (b) Ariens, E. J.; Wuis, E. W. "Stereoselectivity of bioactive xenobiotics. A pre-Pasteur attitude in medicinal chemistry, pharmacokinetics and clinical pharmacology". *Biochem. Pharmacol.*, **1988**, *37*, 9-18.
- ¹⁵ Wedig, M.; Laug, S.; Christians, T.; Thunhorst, M.; Holzgrabe, U. "Do we know the mechanism of chiral recognition between cyclodextrins and analytes?". *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **2002**, *27*, 531-540.
- ¹⁶ Hutt, A. J.; Valentová, J. "The chiral switch: the development of single enantiomer drugs from racemates". *Acta Facult. Pharm. Univ. Comeniana.*, **2003**, *50*, 7-23.
- ¹⁷ Kotha, S. "Opportunities in Asymmetric Synthesis: An Industrial Prospect". *Tetrahedron*, **1994**, *50*, 3639-3662.
- ¹⁸ Anastas, P. T.; Williamson, T. C., "Green Chemistry. Frontiers in Benign Chemical Synthesis and Processes". *Oxford University Press: Oxford*. **1998**.
- ¹⁹ Aitken, R. A.; Kilényi, S. N. "Asymmetric Synthesis". *Blackie Academic & Professional. Glasgow*. **1994**. b) Lin, G. Q.; Li, Y. M.; Chan, A. S. C. "Principles and Applications of Asymmetric Synthesis". *John Wiley & Sons. New York*. **2001**.
- ²⁰ (a) Morrison, J. D. "Asymmetric Synthesis". *Ed.; Academic Press: New York*, **1984**. (b) Hehnchen, G.; Karge, R.; Weetman, J.; Scheffold, R. "Modern Synthetic Methods"; *Ed. Springer-Verlag: Berlin.*, **1986**, *4*, 262.
- ²¹ Oppolzer, W. "Camphor derivatives as chiral auxiliaries in asymmetric synthesis". *Tetrahedron*, **1987**, *43*, 1969.
- ²² Noyori, R. "Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis". *John Wiley & Sons. New York*. **1994**.

- ²³ Kagan, H. B.; Riant, O. "Catalytic Asymmetric Diels Alder reactions". *Chem. Rev.*, **1992**, *92*, 1007-1019.
- ²⁴ a) Bull, S. D.; Davies, S. G.; Fox, D. J.; Garner, C.; Sellers, T. G. "Chiral relay auxiliaries". *Pure & Appl. Chem.*, **1998**, *70*, 1501-1506. b) Flores, P. A. "Catálisis y quiralidad: izquierda o derecha". *Avance y Perspectiva.*, **2002**, *21*, 37-41.
- ²⁵ a) List, B. "Organocatalysis". *Chem. Rev.*, **2007**, *107*, 5413-5415. (b) Merino, P.; Marqués-López, E.; Tejero, T.; Herrera, R. P. "Organocatalysed Strecker reactions". *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 1219-1234.
- ²⁶ (a) Hanessian, S.; Baldwin, J. E. "Total Synthesis of Natural Products: The Chiron Approach". *Ed. Pergamon: Oxford, UK*, **1983**. (b) Nugent, W. A.; Rajanbabu, T. V.; Burk, M. J. "Beyond nature's chiral pool: enantioselective catalysis in industry". *Science*, **1993**, *259*, 479-482.
- ²⁷ Klar, U.; Röhr, B.; Kuczynski, F.; Schwede, W.; Berger, M.; Skuballa, W.; Buchmann, B. "Efficient Chiral Pool Synthesis of the C1-C6 Fragment of Epothilones". *Synthesis.*, **2005**, 301-305.
- ²⁸ Lo, H-J.; Chang, Y-K; Yan, T-H. "Chiral Pool Based Efficient Synthesis of the Aminocyclitol Core and Furanoside of (-) - Hygromycin A: Formal Total Synthesis of (-)-Hygromycin A". *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 5896-5899.
- ²⁹ (a) Pittenberger, R. C.; Wolfe, R. N.; Hohen, M. M.; Marks, P. N.; Daily, W. A.; McGuire, M. "Hygromycin I. Preliminary studies on the production and biological activity of a new antibiotic". *Antibiot. Chemother.*, **1953**, *3*, 1268-1278. (b) Mann, R. L.; Gale, R. M.; Van Abeele, F. R. "Hygromycin II. Isolation and properties". *Antibiot. Chemother.*, **1953**, *3*, 1279-1282. (c) Isono, K.; Yamashita, S.; Tomiyama, Y.; Suzuki, S. "Studies on homomycin II". *J. Antibiot.*, **1957**, *10*, 21-29. (e) Wakisaka, Y.; Koizumi, K.; Nishimoto, Y.; Kobayashi, M.; Tsuji, N. "Hygromycin and epihygromycin from a bacterium, *Corynebacterium equi* No. 2841". *J. Antibiot.*, **1980**, *33*, 695-704.
- ³⁰ Delmer, D. P.; Amor, Y. "Cellulose biosynthesis". *Plant Cell.*, **1995**, *7*, 987-1000.
- ³¹ Lerouxel, O.; Cavalier, D. M.; Liepman, A. H.; Keegstra, K. "Biosynthesis of plant cell wall polysaccharides - a complex process". *Current Opinion in Plant Biology.*, **2006**, *9*, 621-630.

- ³² Zhu, M. J.; Zhu, Z. S.; Li, X. H. "Bioconversion of paper sludge with low cellulosic content to ethanol by separate hydrolysis and fermentation". *African Journal of Biotechnology.*, **2011**, *10*, 15072-15083.
- ³³ Lee, S. M.; Koo, Y. M.; Lin, J. "Production of Lactic Acid from Paper Sludge by Simultaneous Saccharification and Fermentation". *Advances in Biochemical Engineering.*, **2004**, *87*, 173-194.
- ³⁴ Likon, M.; Trebše, P. "Recent Advances in Paper Mill Sludge Management". *Industrial Waste InTech.*, **2012**, 73-74.
- ³⁵ Estadísticas de Productos Industriales, *INDEC.*, Junio **2012**.
- ³⁶ a) Halpern, Y.; Riffer, R. y Broido, A. "Levoglucosenone (1,6-Anhydro-3,4-dideoxy- Δ 3- β -D-Pyranosen-2-one). "A major Product of the Acid-Catalyzed Pyrolysis of Cellulose and Related Carbohydrates". *J. Org. Chem.*, **1973**, *38*, 204-209.
- ³⁷ Pictet, A.; Sarasin, J. "Sur la distillation de la cellulose et de l'almidón sous pression réduite". *Helv. Chim. Acta.*, **1918**, *1*, 87-96.
- ³⁸ Josephson, K. "Zur Konstitution des Laevoglucosans". *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft (A and B Series)*, **1929**, *62*, 313-316.
- ³⁹ Tsuchiya, Y.; Sumi, K. "Thermal decomposition products of cellulose". *J. Appl. Polym. Sci.*, **1970**, *14*, 2003-2013.
- ⁴⁰ Lam, L. K. M.; Fung, D. P. C.; Tsuchiya, Y.; Sumi, K. "Identification of *cis*-4,5-epoxy-2-pentalen from pyrolysis of H₃PO₄-treated cellulose". *J. Appl. Polym. Sci.*, **1973**, *17*, 391-399.
- ⁴¹ Wodley, F. A. "Pyrolysis products of untreated and flame retardant-treated α -cellulose and levoglucosan". *J. Appl. Polym. Sci.*, **1971**, *15*, 835-851.
- ⁴² Lipska, A. E.; McCasland, G. E., "The synergistic effect of benzydrylation and iodination of the flammability of alpha-cellulose". *J. Appl. Polym. Sci.*, **1971**, *15*, 419-435.
- ⁴³ Halpern, Y.; Hoppec, J. P. "A mass spectrometry study of levoglucosenone". *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 1556-1557.
- ⁴⁴ Shafizadeh, F.; Fu, Y. L., "Pyrolysis of Cellulose". *Carbohydr. Res.*, **1973**, *29*, 113-122.

- ⁴⁵ Shibagaki, M.; Takahashi, K.; Kuno, H.; Honda, I.; Matsushita, H.; "Synthesis of levoglucosenone". *Chem. Lett.*, **1990**, 307-310.
- ⁴⁶ Ohnishi, A.; Kato, K.; Takagi, E. "Curie-point pyrolysis of cellulose". *Polym. J.*, **1975**, 7, 431-437.
- ⁴⁷ Miftakhov, M. S.; Valeev, F. A.; Gaisina, I. N. "Levoglucosenone: the properties, reactions, and use in fine organic synthesis". *Russ. Chem. Rev.*, **1994**, 63, 869 -882.
- ⁴⁸ Witczak, Z. J. "Levoglucosenone and Levoglucosans, Chemistry and Applications". *ATL Press, Inc. Science Publishers.*, **1994**, 3-16.
- ⁴⁹ Takeuchi, M.; Taniguchi, T.; Ogasawara, K., "Back to the Sugars: A New Enantio and Diastereocontrolled Route to Hexoses from Furfural". *Synthesis.*, **1999**, 341-358.
- ⁵⁰ Shafizadeh, F.; Chin, P. "Preparation of 1,6-anhydro-3,4-dideoxy-E-D-glycero-hex-3-enopyranos-2-ulose (levoglucosenone) and some derivatives thereof". *Carbohydr. Res.*, **1977**, 58, 79-87.
- ⁵¹ Shafizadeh, F.; Furneaux, R. H.; Stevenson, T. "Some Reactions of levoglucosenone". *Carbohydr. Res.*, **1979**, 71, 169-191.
- ⁵² Shafizadeh, F.; Chin, P. P. S., "Pyrolytic production and decomposition of 1,6 anhydro-3,4-dideoxy-E-D-glycero-hex-3-enopyranos-2-ulose". *Carbohydr. Res.*, **1976**, 46, 149-154.
- ⁵³ a) Brimacombe, J. S.; Hunedy, F; Tucker, L. C. N. "The stereochemistry of the reduction of 1,6-anhydro-3,4-dideoxy-E-D-glycero-hex-3-enopyranos-2-ulose (levoglucosenone) with lithium aluminum hydride". *Carbohydr. Res.*, **1978**, 60, 11-12. b) Brimacombe, J. S.; Hunedy, F; Mather, A. M.; Tucker, L. C. N., "Studies related to the synthesis of derivatives of 2,6-diamino-2,3,4,6-tetradeoxy-D-erythro-hexose (purpurosamine C), a component of gentamicin C1a". *Carbohydr. Res.*, **1979**, 68, 231-238.
- ⁵⁴ Gelas-Mialhe, Y.; Gelas, J.; Avenel, D.; Brahmi, R.; Gllier-Pandraud, H. "Novel Routes to branched-chain and amino sugars from levoglucosenone, a chiral synthon available from cellulose. Structural determination at a quaternary carbon atom by X-ray diffraction". *Heterocycles*, **1986**, 24, 931-934.
- ⁵⁵ Shafizadeh, F.; Pang, D. "Michael addition reactions of levoglucosenone". *Carbohydr. Res.*, **1982**, 102, 217-230.

- ⁵⁶ a) Ward, D.; Shafizadeh, F. "Cycloaddition 4+2 reaction of levoglucosenone". *Carbohydr. Res.*, **1981**, *95*, 155-176. b) Shafizadeh, F.; Essig, M. G.; Ward, D. "Additional reactions of levoglucosenone". *Carbohydr. Res.*, **1983**, *114*, 71-82. c) Bhate, P.; Horton, D. "Stereoselective synthesis of functionalized carbocycles by cycloaddition to levoglucosenone". *Carbohydr. Res.*, **1983**, *122*, 189-199.
- ⁵⁷ a) Blake, A. J.; Forsyth, A. C.; Paton, R. M., "Regio-and face-selective 1,3-dipolar cycloadditions to levoglucosenone". *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1988**, 440-442. b) Blake, A. J.; Cook, T. A.; Forsyth, A. C.; R. O; Paton, R. M. "1,3-Dipolar cycloaddition reactions of levoglucosenone". *Tetrahedron.*, **1992**, *48*, 8053-8064.
- ⁵⁸ Ward, D.; Shafizadeh, F., "Bromination of levoglucosenone". *Carbohydr. Res.*, **1981**, *93*, 284-287.
- ⁵⁹ Efremov, A., "Transformations of levoglucosenone at the anhydro glucoside bond". *Chem. Nat. Compd.*, **1998**, *34*, 582-589.
- ⁶⁰ Yamada, S.; Ishikawa, H.; Matsumoto, M. "An unusual photochemical extrusion of carbon dioxide from levoglucosenone derivatives via carbene intermediates". *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1994**, 2155-2156.
- ⁶¹ Witczak, Z. J. "Levoglucosenone and Levoglucosans, Chemistry and Applications". *ATL Press, Inc. Science Publishers*, **1994**, 59-72.
- ⁶² Kadota, K.; Ogasawara, K. "A carbohydrate synthesis employing a photochemical decarbonylation". *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, 8661-8664.
- ⁶³ Isobe, M.; Fukami, N.; Goto, T. "New strategy for chiral alkaloid synthesis commencing with a carbohydrate. Simple synthesis of (-)-*allo*-yohimbane from levoglucosenone". *Chem. Lett.*, **1985**, 71-74.
- ⁶⁴ Witczak, Z. J.; Chhabra, R.; Broyczewski, D. "Thiosugars III. Stereoselective Approach to β -(1 \rightarrow 2)-2,3-Dideoxy-2-C-Acetamidomethyl-2-S-Thiodisaccharides from Levoglucosenone". *J. Carbohydr. Chem.*, **2000**, *19*, 543-553.

- ⁶⁵ Nishikawa, T.; Urabe, D.; Isobe, M. "An Efficient Total Synthesis of Optically Active Tetrodotoxin". *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43*, 4782-4785.
- ⁶⁶ a) Mori, M.; Chuman, T.; Kato, K. "Chiral synthons from levoglucosenone: short routes for (-)- δ -multistriatin and Prelog-Djerassi lactonic acid". *Carbohydr. Res.*, **1984**, *129*, 73-86.
b) Witczak, Z. J.; Li, Y. "New stereoselective approach to (-)- δ -multistriatin". *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 2595-2598.
- ⁶⁷ Ebata, T.; Matsumoto, K.; Yoshikoshi, H.; Koseki, K.; Kawakami, H.; Matsushita, H. "Synthesis of (+)-*trans*-whisky lactone, (+)-*trans*-cognac lactone and (+)-eldanolide". *Heterocycles*, **1990**, *31*, 1585-1588.
- ⁶⁸ Swenton, J. S.; Freskos, J. N.; Dalidowicz, P.; Kerns, M. L. "A facile entry into naphthopyran quinones via an annelation reaction of levoglucosenone". The total synthesis of (-)-Hongconin". *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 459-464.
- ⁶⁹ a) Steunenbergh, P.; Jeanneret, V.; Zhu, Y.-H.; Vogel, P. "C (1 \rightarrow 4)-linked disaccharides through carbonylative Stille cross-coupling". *Tetrahedron Asymmetry*, **2005**, *16*, 337-346. b) Witczak, Z. J.; Chhabra, R.; Chojnacki, J. "C-Disaccharides. Stereoselective approach to β -(1-4)-3-deoxy-C-disaccharides from levoglucosenone". *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 2215-2218.
- ⁷⁰ Zhu, Y.-H.; Vogel, P. "Convergent synthesis of (1-2)- and (1-4)-C-linked imino disaccharides". *Chem. Commun.*, **1999**, 1873-1874.
- ⁷¹ a) Becker, B.; Thimm, J.; Thiem, J. "Synthesis of functionalized thiosaccharides by conjugate addition". *J. Carbohydr. Chem.*, **1996**, *15*, 1179-1181. b) Witczak, Z. J.; Chhabra, R.; Chen, H.; Xie, X.-Q. "Thiosugars II. A novel approach to thiodisaccharides; the synthesis of 3-deoxy-4-thiocellobiose from levoglucosenone". *Carbohydr. Res.*, **1997**, *301*, 167-175.
- ⁷² Brill, W. K.; De Mesmaeker, A.; Wendeborn, S. "Solid-Phase Synthesis of Levoglucosan Derivatives". *Synlett*, **1998**, 1085-1090.
- ⁷³ Samet, A. V.; Yamskov, A. N.; Ugrak, B. I.; Vorontsova, L. G.; Kurella, M. G.; Semenov, V. V.; Zelinskogo, N. D. "Synthesis of heterocyclic systems with a carbohydrate fragment. Part 3. Synthesis

and structure of fused pyrimidine systems on the basis of levoglucosenone". *Izv. Akad. Nauk. Ser. Khim.*, **1996**, 415-418.

⁷⁴ a) Sarotti, M. A.; Spanevello R. A.; Duhayon C.; Tuchagues J. P.; Suárez. A. G. "Exploring structural effects of levoglucosenone derived chiral auxiliaries in asymmetric Diels-Alder cycloadditions". *Tetrahedron.*, **2007**, *63*, 241-251.

b) Sarotti, M. A.; Spanevello R. A.; Suárez. A. G. "Second generation levoglucosenone-derived chiral auxiliaries. Scope and application in asymmetric Diels - Alder reactions". *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 3502-3508.

c) Sarotti, M. A.; Spanevello, R. A.; Suárez, A. G. "A novel design of a levoglucosenona derived chiral auxiliary". *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45*, 8203-8206.

d) Sarotti, M. A.; Spanevello, R. A.; Suárez, A. G. "A chiral auxiliary derived from levoglucosenone in asymmetric Diels-Alder transformations". *Tetrahedron Lett.*, **2005**, *46*, 6987-6990.

e) Sarotti, M. A.; Spanevello, R. A.; Suárez, A. G. "Highly diastereoselective Diels-Alder reaction using a chiral auxiliary derived from levoglucosenona". *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 1487-1490.

f) Sarotti, M. A.; Fernández, I.; Spanevello, R. A.; Sierra, M. A.; Suárez, A. G. "Experimental and Computational Evidence for a π -Stacking Effect on the Enantioselectivity of Diels-Alder Cycloadditions Using Levoglucosenone Derived Internal Chiral Auxiliary". *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 3389-3392.

⁷⁵ Witczak, Z. J.; Tatsua, K. Eds. "Carbohydrates Synthons in Natural Products Chemistry. Synthesis, Functionalization, and Applications". *ACS Symposium Series, American Chemical Society, Washington, DC, USA.*, **2003**, 841.

⁷⁶ Hanessian, S. "Preparative Carbohydrate Chemistry". *Marcel Dekker, Estados Unidos*, **1996**.

⁷⁷ Kagawa University Rare Sugar Research Center Miki-Chio, Japan.
<http://raresugar.com/en/research3e.html>

⁷⁸ Remacle, C.; Reusens, B. "Functional foods, ageing and degenerative disease". *Ed. Cambridge, England: Woodhead Publishing.* ISBN 978-1-85573-725-9. **2004**, 202.

- ⁷⁹ Gare, F. "The Sweet Miracle of Xylitol". *Basic Health Publications, Inc.* ISBN 1-59120-038-5. **2003**.
- ⁸⁰ Rao, R. S.; Jyothi, Ch. P.; Prakasham, R. S.; Sharma, P. N.; Rao, L. V. "Xylitol production from corn fiber and sugarcane bagasse hydrolysates by *Candida tropicalis*". *Bioresource Technology*, **2006**, *97*, 1974–1978.
- ⁸¹ a) Makinen, K. "The rocky road of xylitol to its clinical application". *J. Den. Res.*, **2000**, *79*, 1352–1355; b) Sreenivas, R. R.; Prakasham, R. S.; Krishna, P. K.; Rajesham, S. S.; Venkateswar, R. L. "Xylitol production by *Candida* sp.: parameter optimization using Taguchi approach". *Process Biochem.*, **2004**, *39*, 951–956.
- ⁸² Walters, D. E. "Xylitol. All About Sweeteners". **2012**.
- ⁸³ Makinen K. "Xylitol-based caries prevention: is there enough evidence for the existence of a specific xylitol effect?". *Oral Dis.*, **1998**, *4*, 226-230.
- ⁸⁴ Clarke, J. K. "On the Bacterial Factor in the Aetiology of Dental Caries". *British Journal of Experimental Pathology*, **1924**, *5*, 141–147.
- ⁸⁵ Converti, A.; Parego, P.; Dominguez, J. M. "Xylitol Production from Hardwood Hemicellulose Hydrolysates". *Applied Biochemistry and Biotechnology*, **1999**, *82*, 141–151.
- ⁸⁶ Leathers, T. D. "Bioconversion of maize residues to value-added coproducts using yeast-like fungi". *FEMS Yeast Res.*, **2003**, *3*, 133–140.
- ⁸⁷ Ladislav J. H. "Psicofuranine". *Mechanism of Action Antibiotics*, **1967**, *1*, 457-463.
- ⁸⁸ Alfred D. F.; Michael K. D. "Analysis of the ring-form tautomers of psicose with MM3". *J. Comp. Chem.*, **1994**, *15*, 561–570.
- ⁸⁹ Matsuo, T.; Suzuki, H.; Hashiguchi, M.; Izumori, K. "D-Psicose is a rare sugar that provides no energy to growing rats". *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, **2002**, *48*, 77-80.
- ⁹⁰ Matsuo, T.; Baba, Y.; Hashiguchi, M.; Takeshita, K.; Izumori, K.; Suzuki, H. "Dietary D-psicose, a C-3 epimer of D-fructose, suppresses the activity of hepatic lipogenic enzymes in rats". *Asia Pac. J. Clin. Nutr.*, **2002**, *10*, 233-237.

- ⁹¹ International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. Epidemiology and Mobidity; <http://www.idf.org/>.
- ⁹² Chung, M-Y.; Oh, D-K.; Lee, K. W. "Hypoglycemic Health Benefits of D- Psicose". *J. Agric.Food Chem.*, **2012**, *60*, 863–869.
- ⁹³ Takeshita, K.; Suga, A.; Takada, G.; Izumori, K. "Mass production of D-psicose from D-fructose by a continuous bioreactor system using immobilized D-tagatose 3-epimerase". *J. Biosci. Bioeng.*, **2000**, *90*, 453–455.
- ⁹⁴ O'Neil, M. J. "The Merck index: an encyclopedia of chemicals, drugs, and biological". *14th ed. Merck, Whitehouse Station*, **2006**.
- ⁹⁵ Sui, L.; Dong, Y.; Watanabe, Y.; Yamaguchi, F.; Hatano, N.; Tsukamoto, I.; Izumori, K.; Tokuda, M. "The inhibitory effect and possible mechanisms of D-allose on cancer cell proliferation". *Int. J. Oncol.*, **2005**, *27*, 907–912.
- ⁹⁶ Mitani, T.; Hoshikawa, H.; Mori, T.; Hosokawa, T.; Tsukamoto, I.; Yamaguchi, F.; Kamitori K.; Tokuda, M.; Mori, N. "Growth inhibition of head and neck carcinomas by D-allose". *Head Neck*, **2009**, *31*, 1049–1055.
- ⁹⁷ Gao, D.; Kawai, N.; Tamiya, T. "The anti-inflammatory effects of D-allose contribute to attenuation of cerebral ischemia–reperfusion injury". *Med. Hypotheses*, **2011**, *76*, 911–913.
- ⁹⁸ Nakamura, T.; Tanaka, S.; Hirooka, K.; Toyoshima, T.; Kawai, N.; Tamiya, T.; Shiraga, F.; Tokuda M.; Keep RF.; Itano, T.; Miyamoto, O. "Anti-oxidative effects of D-allose, a rare sugar, on ischemia–reperfusion damage following focal cerebral ischemia in rat". *Neurosci. Lett.*, **2011**, *487*, 103–106.
- ⁹⁹ Kimura, S.; Zhang G. X.; Nishiyama, A.; Nagai, Y.; Nakagawa, T.; Miyanaka, H.; Fujisawa, Y.; Miyatake, A.; Nagai, T.; Tokuda, M.; Abe, Y. "D-Allose, an all *cis*-aldo-hexose, suppresses development of salt- induced hypertension in Dahl rats". *J. Hypertens.*, **2005**, *23*, 1887–1894.
- ¹⁰⁰ Sui, L.; Nomura, R.; Dong, Y.; Yamaguchi, F.; Izumori, K.; Tokuda, M. "Cryoprotective effects of D-allose on mammalian cells". *Cryobiology*, **2007**, *55*, 87–92.

- ¹⁰¹ Hossain, M. A.; Wakabayashi, H.; Goda, F.; Kobayashi, S.; Maeba, T.; Maeta, H. "Effect of the immunosuppressants FK506 and D-allose on allogenic orthotopic liver transplantation in rats". *Transplant. Proc.*, **2000**, *32*, 2021–2023.
- ¹⁰² Ferrier, R. J. "Unsaturated sugars". *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, **1965**, *20*, 67-137.
- ¹⁰³ Tolstikov, A. G.; Tolstikov, G. A. "Glycals in enantiospecific synthesis". *Russ. Chem. Rev.*, **1993**, *62*, 579-601.
- ¹⁰⁴ Hosokawa, S.; Kirschbaum, B.; Isobe, M. "1,4-anti induction in C-glycosylation of pentose glycals". *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 1917.
- ¹⁰⁵ Walker, J. A.; Chen, J. J.; Hinkley, J. M.; Wise, D. S.; Townsend, L. B. "Novel 2'-Deoxy Pyrazine C-Nucleosides Synthesized VIA Palladium-Catalyzed Cross-Couplings". *Nucleosides Nucleotides*, **1997**, *16*, 1999.
- ¹⁰⁶ Baldi, P.; Chauvin, Y.; Hunkapiller, T.; McClure, M. A. "Hidden Markov models of biological primary sequence information". *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1994**, *91*, 1053-1063.
- ¹⁰⁷ Levy, D. E.; Tang, P. C.; Musser, J. H. "Annual Reports in Medicinal Chemistry" (Ed.: W. K. Hagmann). *Academic Press, San Diego*, **1994**, 215.
- ¹⁰⁸ Lowe, J. B. "The Molecular Basis of Blood Diseases". (Eds.: G. Stamatoyannopoulos. A. W. Nienhuis. P. W. Majerus. H. Varmus). *Saunders. Philadelphia*, **1987**, Cap. 8, 293.
- ¹⁰⁹ a) Mallams, A. K. "The Carbohydrate-Containing Antibiotics". *Carbohydrate Chemistry* (Ed.: J. F. Kennedy), *Oxford Science Publications. Oxford, UK*. **1988**, Cap. 3, 73-170; b) Rinehart, K. L.; Suami, T. "Aminocyclitol Antibiotics". *ACS Symp. Ser.*, **1980**, 125.
- ¹¹⁰ a) Rerners, W. A. "The Chemistry in antitumor Antibiotics". *Wiley, New York*, **1978**; b) Lown, J. W. "Anthracycline and Anthracenedione Based Anticancer Agents". *Elsevier Amsterdam*, **1988**.; c) Gabius, H. J.; Nagel, G. A. "Lectins and Glycoconjugates in Oncology". *Springer. New York*, **1988**.
- ¹¹¹ Smith, T. W. "Digitalis - Mechanisms of Action and Clinical Use". *N. Engl. J. Med.*, **1988**, *318*, 358.
- ¹¹² Fischer, E. "Zucker aus der pharmakologischer Sicht". *Chem. Zentralblatt*, **1913**, *1*, 1968.

¹¹³ Guthrie, R. D.; Irvine, R. W. "A facile synthesis of D-allal and its derivatives". *Carbohydrate Res.*, **1979**, *72*, 285.

¹¹⁴ McDonald, F. E.; Readdy, K. S. "Convergent Synthesis of Digitoxin: Stereoselective Synthesis and Glycosylation of the Digoxin Trisaccharide Glycal". *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **2001**, *40*, 3653.

¹¹⁵ Danishefsky, S. J., *US Patente* 5104982, **1992**, 14.

¹¹⁶ Danishefsky, S. J.; Wittman, M. D.; Halcomb, R. L.; Golik, J.; Vyas, D. "A route to glycal in the allal and gular series: synthesis of the thiosugar of esperamicin A1" *Org. Chem.*, **1990**, *55*, 1979.

¹¹⁷ Boutureira, O.; Rodríguez, M. A.; Matheu, M. I.; Díaz, Y.; Castillon, S. "General Method for Synthesizing Pyranoid Glycals. A New Route to Allal and Gular Derivatives" *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 673.

¹¹⁸ Fujiwara, T.; Hayashi, M. "Efficient Synthesis of Rare Sugar D-Allal via Reversal of Diastereoselection in the Reduction of Protected 1,5-Anhydrohex-1-en-3-uloses: Protecting Group Dependence of the Stereoselection". *J. Org. Chem.*, **2008**, *73*, 9161.

¹¹⁹a) Danishefsky, S. J.; Bilodeau, M. T. "Glycals in organic synthesis: the evolution of comprehensive strategies for the assembly of oligosaccharides and glycoconjugates of biological consequence". *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1996**, *35*, 1380.

b) Danishefsky, S. J.; Roberge, J. Y.; Beebe, X. "Convergent synthesis of n-linked glycopeptides on a solid support". *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 3915.

c) MacDonald, F. E.; Zhu, H. Y. H. "Novel Strategy for Oligosaccharide Synthesis Featuring Reiterative Alkynol Cycloisomerization". *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 4246.

d) Gerken, M.; Thiem, J. "Synthesis of the E-D-C trisaccharide unit of aureolic acid cytostatics". *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 954.

¹²⁰a) Guthrie, R. D.; Irvine, R. W. "A facile synthesis of D-allal and its derivatives". *Carbohydr. Res.*, **1979**, *72*, 285.

b) Wittman, M. D.; Halcomb R. L.; Danishefsky, S. J.; Golik, J.; Vyas, D. J. "A route to glycal in the allal and gular series: synthesis of the thiosugar of esperamicin A1". *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 1979.

¹²¹ Halcomb, R.; Danishefsky, S. J.; Wittman, M. *US Patent* 5104982, **1992**, 14.

- ¹²² Witczak, Z. J. "Levoglucosenone and Levoglucosans: Chemistry and Applications"; *ATL Press: Mount Prospect*, **1994**.
- ¹²³ Witczak, Z. J.; Tatsuta, K. "Carbohydrate Synthons in Natural Products Chemistry. Synthesis, Functionalization and Applications". *ACS Symposium Series 841, American Chemical Society: Washington, DC*, **2003**.
- ¹²⁴ Sarotti, M. A.; Zanardi, M. M.; Spanevello, R. A.; Suarez, A. G. "Recent applications of levoglucosenone as chiral synthon". *Curr. Org. Synth.*, **2012**, *9*, 439.
- ¹²⁵ Zanardi, M. M. Tesina: "Desarrollo de nuevos auxiliares quirales a partir de biomasa". *Fac. de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, IQUIR-U.N.R.* **2006**.
- ¹²⁶ Priebe, W.; Fokt, I.; Grynkiewicz, G. "Glycal Derivatives". *Glycoscience*, **2008**, 699-735.
- ¹²⁷ Witczak, Z. J.; Li, Y. "New stereoselective approach to (-)- δ -multistriatin". *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 2595-2598.
- ¹²⁸ Breitmaier, E. "Structure elucidation by NMR in organic chemistry: A practical guide". *John Wiley & Sons, Ltd.* **2002**.
- ¹²⁹ Kemp, W. "NMR in chemistry. A Multinuclear Introduction". *The Macmilian Press Ltd*, **1992**.
- ¹³⁰ Mochalin, V.B.; Kornilov, A.N. "Synthesis of racemic sugars and their analogs from dihydropyrans (review)". *Chem. Heter. Comp.* **1977**, *7*, 699-709.
- ¹³¹ Novikov, R. A.; Rafikov, R. R.; Shulishov, E. V.; Konyushkin, L. D.; Semenov, V.V.; Tomilov; Yu. V. "Reactions of levoglucosenone and its derivatives with diazo compounds". *Russ. Chem. Bull.*; **2009**, *58*, 327-334.
- ¹³² Brimacombe, J. S.; Hunedy, F; Mather, A. M.; Tucker, L. C. N. "Studies related to the synthesis of derivatives of 2,6-diamino-2,3,4,6-tetradeoxy-D-erythro-hexose (purpurosamine C), a component of gentamicin C1a". *Carbohydr. Res.*, **1979**, *68*, 231-238.
- ¹³³ Kürti, L.; Czakó, B. "Strategic Applications of Name Reactions in Organic Synthesis". *Elsevier Academic Press*, 268-269.

- ¹³⁴ Gemal, A. L.; Luche, J. L. "Lanthanoids in organic synthesis. The reduction of α -enones by sodium borohydride in the presence of lanthanoid chlorides: synthetic and mechanistic aspects". *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, 5454-5459.
- ¹³⁵ Cockerill, A. F.; Davies, G. L.; Harden, R. C.; Rackham, D. M. "Lanthanide shift reagents for nuclear magnetic resonance spectroscopy". *Chem. Rev.*, **1973**, *73*, 553-588.
- ¹³⁶ Matsumoto, K.; Ebata, T.; Matsushita, H. "Method of Manufacturing D-Allosan". United States Patent. Patent Number: **1995**, Oct. 10, 5, 457, 192.
- ¹³⁷ Lan, A. J. Y.; Heuckeroth, R. O.; Mariano, P. S. "Electron-transfer-induced photocyclization reactions of arene-iminium salt systems. Effects of cation-diradical deprotonation and desilylation on the nature and efficiencies of reactions pathways followed". *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 2738-2745.
- ¹³⁸ Axelrod, E.; Milne, G. M.; Van Tamelen, E. E. "A general 1,5-diene synthesis involving overall allyl alcohol coupling with geometrical and positional control". *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, *92*, 2139-2141.
- ¹³⁹ Kaufman, T. S.; Srivastava, R. P.; Sindelar, R. D. "An Improved Synthesis of 9-chloro-1,8-p-menthadiene". *Oppi.*, **1994**, *26*, 557-560.
- ¹⁴⁰ Collington, E. W.; Meyers, A. I. "Facile specific conversion of allylic alcohols to allylic chlorides without rearrangement". *J. Org. Chem.*, **1971**, *36*, 3044-3045.
- ¹⁴¹ Spanevello, R. A. Tesis: "Estudio sobre la síntesis de la unidad espirobenzofuránica en los metabolitos tóxicos del alga *Styopodium Zonale*". *Fac. de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas. U.N.R. Dto. de Química Orgánica. Instituto de Química Orgánica de Síntesis*, **1986**, *60*, 61- 134.
- ¹⁴² Schaefer, J. P.; Higgins, J. G.; Shenoy, P. K. "Cinnamyl Bromide". *Org. Synth. Coll.*, **1973**, *5*, 249.
- ¹⁴³ Bianchi, D. A.; Kaufman, T. S. "New and Improved Synthesis of (\pm)-4-bromo-7,8-dimethoxy-isochroman-3-one, a Key Intermediate for the Elaboration of (\pm)-cis-alpinigenine". *Oppi*, **2004**, *36*, 195.
- ¹⁴⁴ Bose, A. K.; Lal, B. "A Facile Replacement of Hidroxyl by Halogen with Inversion". *Tetrahedron Lett.*, **1973**, *14*, 3937-3940.

- ¹⁴⁵ a) Nativi, C.; Roelens, S.; J. Clayden. "Science of Synthesis" *Thieme: Stuttgart*, **2008**, *36*, 757-762;
b) Sundermeier, U.; Döbler, C.; Beller, M.; Bäckvall, E. "Modern Oxidation Methods". *Wiley-VCH: Weinheim*, **2004**, pp. 1-20. c) Haines, A. H.; Trost, B. M.; Flemming, S. V. "Comprehensive Organic Synthesis". *Pergamon Press: Oxford*, **1991**, *7*, 437-444
- ¹⁴⁶ Cha, J. K.; Christ, W. J.; Kishi, Y. "On stereochemistry of osmium tetroxide oxidation of allylic alcohol systems". *Tetrahedron*, **1984**, *40*, 2247-2255.
- ¹⁴⁷ VanRheenen, V.; Kelly, R. C.; Cha, D. Y. "An Improved Catalytic OsO₄ Oxidation of Olefins to cis-1,2-glycols using Tertiary Amine Oxides as the Oxidant". *Tetrahedron Lett.*, **1976**, *23*, 1973-1976.
- ¹⁴⁸ Stahl, P.; Kissau, L.; Mazitschek, R.; Huwe, A.; Furet, P.; Giannis, A.; Waldmann, H. "Total Synthesis and Biological Evaluation of the Nakijiquinones". *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 11586-11593.
- ¹⁴⁹ Grindley, T. B.; Reimer, G. J.; Kralovec, J.; Brown, R. G.; Anderson, M. "Synthesis of 3-deoxy-3-substituted-D-glucose derivatives. Part I. Improvements in preparation of and nucleophilic additions to 1,6:2,3-dianhydro-4-O-benzyl-β-D-allopyranose". *Can. J. Chem.*, **1987**, *65*, 1065-1071.
- ¹⁵⁰ Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. "Protective Groups in Organic Synthesis". *John Wiley & Sons, Inc. U.S.A. 3^o edición*, **1999**, 207-214.
- ¹⁵¹ Cai, J.; Davison, B. E.; Ganellin, C. R.; Thaisrivongs, S. "New 3,4-O-Isopropylidene Derivatives of D- and L-Glucopyranosides". *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 6535-6536.
- ¹⁵² Corey, E. J.; Kim, S.; Yoo, S-E.; Nicolaou, K. C.; Melvin Jr.; L. S., Brunelle, D. J.; Falck, J. R.; Trybulski, E. J.; Lett, R.; Sheldrake, P. W. "Total Synthesis of Erythromycins. Total Synthesis of Erythronolide B". *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, 4620-4622.
- ¹⁵³ Zeise, W. C. *J. Chem. Phys.*, **1822**, *35*, 173.
- ¹⁵⁴ Kathrin-Maria, R. "Xanthates". *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, *Wiley-VCH, Weinheim*, **2005**.
- ¹⁵⁵ Barton, D. H. R.; McCombie, S. W. "A new method for the deoxygenation of secondary alcohols". *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1975**, 1574-1585.

- ¹⁵⁶ Tschugaeff, L. "Ueber das Thujen, ein neues bicyclisches Terpen". *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1900**, *33*, 3118.
- ¹⁵⁷ a) Hartwig, W. "Modern methods for the radical deoxygenation of alcohols". *Tetrahedron*, **1983**, *39*, 2609-2645; b) Crich, D.; Quintero, L. "Radical chemistry associated with the thiocarbonyl group". *Chem. Rev.*, **1989**, *89*, 1413- 1432.
- ¹⁵⁸ Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. "A Practical Modification of the Barton-McCombie Reaction, and Radical O- to S- Rearrangement of Xanthates". *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 9435-9438.
- ¹⁵⁹ Gurjar, M. K.; Ravindranadh, S. V.; Sankar, K.; Karmakar, S.; Cherian, J.; Chorghade, M. S. "Synthesis of spirocycles via ring closing metathesis of heterocycles carrying *gem*-diallyl substituents obtained *via* ring opening of (halomethyl) cyclopropanes with allyltributyltin". *Org. Biomol. Chem.*, **2003**, *1*, 1366-1373.
- ¹⁶⁰ Cope, A. C.; Hardy, E. M. "The Introduction of Substituted Vinyl Groups. Rearrangement Involving the Migration of an Allyl Group in a Three-Carbon System". *J. Am. Chem. Soc.*, **1940**, *62*, 441-444.
- ¹⁶¹ Hausen, H. J.; Schmidt, H. "Stereochemie von [3.3] - und [5.5]-sigmatropischen Umlagerungen". *Tetrahedron*, **1974**, *30*, 1959-1969.
- ¹⁶² Ziegler, F. E. "Stereo- and regiochemistry of the Claisen rearrangement: applications to natural products synthesis". *Acc. Chem. Res.*, **1977**, *10*, 227-232.
- ¹⁶³ Ichikawa, Y. "First synthesis of agelasidine A". *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 4957-4958.
- ¹⁶⁴ Diana, M. B.; Marchetti, M.; Melloni, G. "Enantioselective synthesis of thiols by thione-thiol rearrangement catalyzed by optically active pyridine N-oxides". *Tetrahedron Asymmetry*, **1995**, *6*, 1175-1179.
- ¹⁶⁵ Overman, L. E. "Mercury(II) - and Palladium (II) - Catalyzed [3,3] - Sigmatropic Rearrangements". *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1984**, *23*, 579-586.
- ¹⁶⁶ Barton, D. H. R.; Choi, S-Y. An efficient rearrangement of secondary alkyl S-methyl xanthates by trimethylaluminum (TMA). *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 2695-2698.

- ¹⁶⁷ Rutherford, K. G.; Tang, B. K.; Lam, L. M.; Fung, D.P.C. "The Pyrolysis of some Neopentyl Xanthates: a competitive formation of olefins and Dithiolcarbonates". *Can. J. Chem.*, **1972**, *50*, 3288.
- ¹⁶⁸ Taguchi, T.; Nakao, M. "Thermal Rearrangement of xanthates to Dithiolcarbonates". *Tetrahedron*, **1962**, *18*, 245-255.
- ¹⁶⁹ Carey, F. A.; Sundberg, R. J. "Advanced Organic Chemistry 5th Edition - Part A: Structure and Mechanisms". *Springer Science*, **2007**.
- ¹⁷⁰ Harano, K.; Kiyonaga, H.; Yokote, C.; Hisano, T. "Linear correlation of the solvolysis rates of xanthates with the Grunwald-Winstein Y values". *Chem. Pharm. Bull.*, **1991**, *39*, 1952-1957.
- ¹⁷¹ Hayes, B. L. "Microwave Synthesis: Chemistry at the Speed of Light". *CEM Publishing: Matthews, NC*, **2003**.
- ¹⁷² Sharma, A. K.; Gowdahalli, K.; Krzeminski, J.; Amin, S. "Microwave-Assisted Suzuki Cross-Coupling Reaction, a Key Step in the Synthesis of Polycyclic Aromatic Hydrocarbons and Their Metabolites". *J. Org. Chem.*, **2007**, *72*, 8987-8989.
- ¹⁷³ Baxendale, I. R.; Lee, A. I.; Ley, S. V. "A concise synthesis of carpanone using solid-supported reagents and scavengers". *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2002**, 1850-1857.
- ¹⁷⁴ Steinreiber, A.; Stadler, A.; Mayer, S. F.; Faber, K.; Kappe, C. O. "High-speed microwave-promoted Mitsunobu inversions. Application toward the deracemization of sulcatol". *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, 6283-6286.
- ¹⁷⁵ a) Moghaddam, F. M.; Mohammadi, M.; Hosseinnia, A; Hosseini, M. *Synth. Commun.*, **2000**, *30*, 643-650; b) Amore, K. M.; Leadbeater, N. E.; Millar, T. A.; Schmink, J. R. *Tetrahedron Lett.*, **2006**, *47*, 8583-8586.
- ¹⁷⁶ a) Lidström, P.; Tierney, J.; Wathey, B.; Westman, J. "Microwave assisted organic synthesis—a review". *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 9225-9283; b) Kappe, C. O. "Controlled Microwave Heating in Modern Organic Synthesis". *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43*, 6250-6284.
- ¹⁷⁷ Fichtner, M. W., Haley, N. F. "Trifluoroacetic acid catalyzed rearrangement of dialkyl xanthates to dithiocarbonates with inversion of configuration". *J. Org. Chem.*, **1981**, *46*, 3141-3143.

- ¹⁷⁸ Freidlina, R. K.; Chukovskaya, E. T. "Reaction of mercuric acetate with xanthic esters". *Bulletin of the Academy of Sciences of the USSR, Division of chemical science*, **1957**, *6*, 197-203
- ¹⁷⁹ Testero, S. A. Tesis: Estudio hacia la Síntesis Enantioespecífica de Pentalenolactonas y Productos Análogos Relacionados. *Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas. IQUIR-U.N.R.* **2005**, 97-100.
- ¹⁸⁰ Olah, G. A.; Narang, S. C.; Balaram Gupta, B. G.; Malhotra, R. "Synthetic Methods and Reactions. Transformations with Chlorotrimethylsilane/Sodium Iodide, a Convenient *in situ* Iodotrimethylsilane Reagent". *J. Org. Chem.*, **1979**, *44*, 1247.
- ¹⁸¹ Olah, G. A.; Balaram Gupta, B. G.; Malhotra, R.; Narang, S. C. "Chlorotrimethylsilane/Lithium Bromide and Hexamethyldisilane/Pyridinium Bromide Perbromide: Effective and Selective Reagents for the Conversion of Alkyl (Cycloalkyl and Aalkyl) Alcohols into Bromides". *J. Org. Chem.*, **1980**, *45*, 1638-1639.
- ¹⁸² Jung, M. E., Lyster, M. A. "Quantitative dealkylation of alkyl ethers via treatment with trimethylsilyl iodide. A new method for ether hydrolysis". *J. Org. Chem.*, **1977**, *42*, 3761-3764.
- ¹⁸³ Barton, D. H. R.; Crich, D. "Carbethoxyallylation using radical chemistry". *Tetrahedron Lett.*, **1984**, *25*, 2787-2790.
- ¹⁸⁴ Mendoza, V. M. Tesis: "Síntesis de Oligosacáridos Constituyentes de Mucinas de T. Cruzei (linaje 1)". *Departamento de Química Orgánica. CIHIDECAR-CONICET. Buenos Aires.* **2009**, *223*, 257.
- ¹⁸⁵ Khair, N.; Martin-Lomas, M. "A Highly convergent Synthesis of the Tetragalactose Moiety of the DPI Anchor of the VSG of *Trypanosoma brucei*". *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 7017-721.
- ¹⁸⁶ Spanevello, R. A. Tesis: "Estudio sobre la Síntesis de la Unidad Espirobenzofuránica en los Metabolitos Tóxicos del Alga *Styopodium zonale*". *Fac. de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas. U.N.R. Departamento de Química Orgánica. Instituto de Química Orgánica de Síntesis*, **1986**, *150*, 106-107.

- ¹⁸⁷ Sakakura, A.; Kawajiri, K.; Ohkubo, T.; Kosugi, Y.; Ishihara, K. W. "Useful DMAP-Catalyzed Esterification Under Auxiliary Base- and Solvent-free Conditions". *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 14775-14779.
- ¹⁸⁸ Koto, S.; Uchida, T.; Zen, S. "Synthesis of Isomaltose, Isomaltotetraose, and Isomaltooctaose". *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1973**, *46*, 2520-2523.
- ¹⁸⁹ Gallo-Rodriguez, C.; Gandolfi, L.; de Lederkremer, R. M. "Synthesis of α -D-Galp-(1-3)-D-GlcNAc by the Trichloroacetamidate Method and of α -D-Galp-(1-6)-D-GlcNAc by SnCl₄-Promoted Glycosylation". *Org. Lett.*, **1999**, *1*, 245-248.
- ¹⁹⁰ *CS Chem3D Pro 2010*, CambridgeSoft Corporation, Cambridge, Versión 12.
- ¹⁹¹ Zottola, M.; Venkateswara Rao, B.; Fraser-Reid, B. "A Mild Procedure for Cleavage of 1,6-Anhydro Sugars". *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1991**, 969-970.
- ¹⁹² Sun, Q.; Xiao, Q.; Ju, Y.; Zhao, Y. F. "Convenient and Efficient Synthesis of L-Rhamnopyranosyl Phosphoramidates via H-Phosphonate". *Chin. Chem. Lett.*, **2003**, *14*, 685-688.
- ¹⁹³ Dasgupta, S.; Rajput, V. K.; Roy, B.; Mukhopadhyay, B. "Lanthanum Trifluoromethanesulfonate-catalyzed Facile Syntheses of Per-O-acetylated Sugars, and their One-pot Conversion to S-Aryl and O-Alkyl/Aryl glycosides". *J. Carbohydr. Chem.*, **2007**, *26*, 91-106.
- ¹⁹⁴ Khair, N.; Martin-Lomas, M. "A Highly Convergent Synthesis of the Tetragalactose Moiety of the GPI Anchor of the VSG of *Trypanosoma brucei*". *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 7017-7021.
- ¹⁹⁵ Página web: "Spectral Database for Organic Compounds SDBS". http://sdb.srioddb.aist.go.jp/sdb/cgi-bin/direct_frame_top.cgi.
- ¹⁹⁶ Wang, L.; Sakairi, N.; Hiroyoshi, K. "Thioacetylation Reactions of 1,6-Anhydro- β -D-Glucopyranose Derivatives". *J. Carbohydr. Chem.*, **1990**, *9*, 441-450.
- ¹⁹⁷ Bonner, W. A. "A Convenient Synthesis of Acetyl Sulfide". *J. Am. Chem. Soc.*, **1950**, *72*, 4270-4271.
- ¹⁹⁸ Corey, E. J.; Winter, R. A. E. "A New, Stereospecific Olefin Synthesis from 1,2-Diols". *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, *85*, 2677-2678.

- ¹⁹⁹ Horton, D.; Tindall, C. G. "Synthesis and reactions of unsaturated sugars. XI. Evidence for a carbenoid intermediate in the Corey-Winter alkene synthesis". *J. Org. Chem.*, **1970**, *35*, 3558–3559.
- ²⁰⁰ Kugelman, M.; Mallams, A. K.; Vernay, H. F. "Semisynthetic Aminoglycoside antibacterials. Part III. Synthesis of analogues of gentamicin X₂ modified at the 3' position". *J.C.S. Perkin I*, **1976**, 1113.
- ²⁰¹ Varki, A. "Biological roles of oligosaccharides: all of the theories are correct". *Glycobiology*, **1993**, *3*, 97-130.
- ²⁰² Codée, J. D. C.; Litjens, R. E.; Van den Bos, L. J.; Van der Marel, G. A. "Thioglycosides in sequential glycosylation strategies". *Chem. Soc. Rev.*, **2005**, *34*, 769–782.
- ²⁰³ Adinolfi, M.; Parrilli, M.; Barone, G.; Laonigro, G.; Mangoni, L. "Iodohydrins and iodohydrin esters. VI. A general procedure for the preparation of *trans*-1,2-iodocarboxylates". *Tetrahedron Lett.*, **1976**, *40*, 3661-3662.
- ²⁰⁴ Yamada, H.; Hayashi, T. "A substrate-unspecified glycosylation reaction promoted by copper(II) trifluoromethanesulfonate in benzotrifluoride". *Carbohydrate Res.*, **2002**, *337*, 581–585.
- ²⁰⁵ Takatania, M.; Nakanoa, J.; Araia, M. A.; Ishiwataa, A.; Ohtac, H; Ito, Y. "Accelerated glycosylation under frozen conditions" *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45*, 3929–3932.
- ²⁰⁶ Choi, T. J.; Baek, J. Y.; Bae Jeon, H.; Kimm K. S. "A new efficient glycosylation method employing glycosyl pentenoates and PhSeOTf". *Tetrahedron Lett.*, **2006**, *47*, 9191–9194.
- ²⁰⁷ Kania, O.; Kisoa, M.; Hasegawaa, A. "Glycosylation Using Methylthioglycosides of N-Acetylneuraminic Acid and Dimethyl (Methylthio)Sulfonium Triflate". *J. Carbohydr. Chem.*, **1998**, *7*, 501-506.
- ²⁰⁸ Palomino, E. P. "Liberación de fármacos a través de *O*-glicósidos". *Revista colombiana de ciencias químico-farmacéutica*. **2001**, *20*, 5-8.
- ²⁰⁹ Barresi, F.; Hindsgaul, O. "Glycosylation methods in oligosaccharide synthesis" *Modern Synthetic Methods*, **1995**, *7*, 281-330.

- ²¹⁰ L. A. de Cienfuegos, C. Rodríguez, A. J. Mota, R. Robles. "Efficient and Selective Synthesis of Glycofuranosyl Azides and Nucleosides from Cyclic 1,2-Thiocarbonate Sugars". *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 2743–2745.
- ²¹¹ Deng, S.; Gangadharmath, U.; Chang, C. "Sonochemistry: A Powerful Way of Enhancing the Efficiency of Carbohydrate Synthesis". *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 5179-5185.
- ²¹² Veeneman, G. H.; Van Leeuwen, S. H.; Van Boom, J. H. "Iodonium ion promoted reactions at the anomeric centre. An efficient thioglycoside mediated approach toward the formation of 1,2-*trans* linked glycosides and glycosidic esters". *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 1331-1334.
- ²¹³ Kaeothip, S.; Akins, S. J.; Demchenko, A. V. "On the stereoselectivity of glycosidation of thiocyanates, thioimidates and thioglycosides". *Carbohydr. Res.*, **2010**, *345*, 2146-2150.
- ²¹⁴ Polat, T.; Linhardt, R. J. "Zinc triflate-benzoyl bromide: a versatile reagent for the conversion of ether into benzoate protecting groups and ether glycosides into glycosyl bromides". *Carbohydr. Res.*, **2003**, *338*, 447-449.
- ²¹⁵ Marco, J. L.; Hueso-Rodríguez, J. A. "Synthesis of optically pure 1-(3-furyl)-1, 2-dihydroxyethane derivatives". *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 2459-2462.
- ²¹⁶ Kanai, K.; Sakamoto, I.; Ogawa, S.; Suami, T. "Synthesis on 1,4-Diaminocyclitol Antibiotics. III. Synthesis of 4-Hydroxypurpurosamine B Derivatives". *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1987**, *60*, 1529-1531.
- ²¹⁷ Bouzide, A.; Sauvé, G. "Highly selective silver (I) oxide mediated monoprotection of symmetrical diols". *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 5945-5948.
- ²¹⁸ Tanabe, M.; Peters, R. H. "(R, S)-Mevalonolactone-2-¹³C". *Org. Synth., Coll. 7*, **1990**, 386.
- ²¹⁹ Smith, G. F.; Sullivan, V. R.; Frank, G. "Preparation of Ceric Ammonium Nitrate". *Ind. Eng. Chem., Anal. Ed.*, **1936**, *8*, 449–451.
- ²²⁰ Molycorp, Inc. Publ., "Cerium: A Guide to its Role in Chemical Technology", *Mountain Pass, California*, **1992**.
- ²²¹ a) Ho, T. L. "Ceric Ion Oxidation in Organic Chemistry". *Synthesis*, **1973**, 347.

- b) Ho, T. L. "Organic synthesis by oxidation with metal compounds", *Plenum Press: New York.*, **1986**. c) Kagan, H. B.; Namy, J. L. "Lanthanides in organic synthesis". *Tetrahedron*, **1986**, *42*, 6573-6614.
- d) Molander, G. A. "Application of lanthanide reagents in organic synthesis". *Chem. Rev.*, **1992**, *92*, 29-68.
- e) Imamoto, T. "Lanthanide reagents in organic synthesis", *Academic Press: London*, **1994**.
- ²²² a) Moreno-Vargas, A. J.; Robina, I.; Fernandez-Bolafios, J. G.; Fuentes, J. "Oxidation of polyhydroxyalkyl - heterocycles by cerium (IV). A convenient route to pyrrole-2, 5-dicarbaldehydes". *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 9271-9274.
- b) Poigny, S.; Guyot, M.; Samadi, M. "Total synthesis of maesanin and analogues". *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 14791-14802.
- ²²³ a) Lee, Y. R.; Kim, B. S.; Kim, D. H. "Ceric Ammonium Nitrate (CAN)-Mediated Oxidative Cycloaddition of 1,3-Dicarbonyls to Conjugated Compounds. Efficient Synthesis of Dihydrofurans, Dihydrofurocoumarins, Dihydrofuroquinolinones, Dihydrofurophenalenones, and Furo-naphthoquinone Natural Products". *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 8845-8853.
- b) Hwu, J. R.; Chen, C. N.; Shaio, S.-S. "Silicon-Controlled Allylation of 1, 3-Dioxo Compounds by Use of Allyltrimethylsilane and Ceric Ammonium Nitrate". *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 856-862.
- ²²⁴a) Grossi, L.; Strazzari, S. "Characterization via ESR Spectroscopy of Radical Intermediates in the Photooxidation of Arylcarbinols by Ceric Ammonium Nitrate". *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 2748-2754.
- ²²⁵a) Hwu, J. R.; Jain, M. L.; Tsai, F. Y.; Tsay, S. C.; Balakumar, A.; Hakimelahi, G. H. "Ceric Ammonium Nitrate on Silica Gel for Efficient and Selective Removal of Trityl and Silyl Groups". *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 5077-5088.
- b) Ates, A.; Gautier, A.; Leroy, B.; Plancher, J.-M.; Quesnel, Y.; Markó, I. E. "Remarkably efficient deprotection of cyclic acetals and ketals". *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 1799-1802.
- c) Markó, I. E.; Ates, A.; Augustyns, B.; Gautier, A.; Quesnel, Y.; Turet, L.; Wiaux, M. "Remarkable deprotection of THP and THF ethers catalysed by cerium ammonium nitrate (CAN) under neutral

conditions". *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 5613–5616.d) Hwu, J. R.; Jain, M. L.; Tsay, S.-C; Hakimelahi, G. H. "Ceric ammonium nitrate in the deprotection of tert-butoxycarbonyl group". *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 2035–2038.

²²⁶ a) Linker, T.; Sommermann, T.; Gimisis, T.; Chatgililoglu, C. "Catalytic Ferrier rearrangement of unsaturated nucleosides" *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 9637–9638. b) Brimble, M. A.; Elliott, R. J. R and Turner, P. "Synthesis of a novel cage compound via oxidative rearrangement of a dihydronaphthofuran". *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 14053–14058.

²²⁷ Gordon, K. H.; Balasubramanian, S. "Exploring a Benzyloxyaniline Linker Utilizing Ceric Ammonium Nitrate (CAN) as a Cleavage Reagent: Solid-Phase Synthesis of *N*-Unsubstituted β -Lactams and Secondary Amides". *Org. Lett.*, **2001**, *3*, 53–56.

²²⁸ Takemoto, Y.; Ibuka, T. "Stereoselective synthesis of *cis*-fused chlorinated bicyclic ethers via CAN-mediated ring-opening of cyclopropyl sulfides". *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 7545-7548.

²²⁹ Field, L.; Ravan, J. V.; Dunkel, J. D.; Waites, J. A.; White, D. W. "Thiono Compounds 1. Interactions of Monoatomic Sulfur, Including Insertion into S-H Bonds". *J. Org. Chem.*, **1982**, *47*, 4651-4654.

²³⁰ Padungros, P.; Alberch, L.; Wei, A."Glycal Assembly by the in Situ Generation of Glycosyl Dithiocarbamates". *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 3380-3383.

²³¹ Hou, D.; Lowary, T. L. "Recent advances in the synthesis of 2-deoxy-glycosides". *Carbohydr. Res.*, **2009**, *344*, 1911–1940.

²³² Vedejs, E.; Wu, E.S.C. "Synthesis of olefins from thionocarbonates by an alkylation-reduction sequence". *J. Org. Chem.*, **1974**, *39*, 3641-3645.

²³³ Keyser, G. E.; Bryant, J. D.; Barrio, J. R. "Iodomethylethers from 1,3-dioxolane and 1,3-oxathiolane: preparation of acyclic nucleoside analogs". *Tetrahedron Lett.*, **1979**, *35*, 3263 - 3264.

²³⁴ Tian, Q.; Dong, L.; Ma, X.; Xu, L.; Hu, C.; Zou, W.; Shao, H. "Stereoselective Synthesis of 2-C-Branched (Acetylmethyl) Oligosaccharides and Glycoconjugates: Lewis Acid-Catalyzed Glycosylation from 1,2-Cyclopropaneacetylated Sugars". *J. Org. Chem.*, **2011**, *76*, 1045-1053.

- ²³⁵ Testero, S. A.; Spañello, R. S. "A simple and mild synthesis of a 4,5-cyclopropanated carbohydrate". *Carbohydr. Res.*, **2006**, *341*, 1057-1060.
- ²³⁶ Yang, Z.; Cao, H.; Hu, J.; Shan, R.; Yu, B. "1->2 Migration and concurrent glycosidation of phenyl 1-thio- α -mannopyranosides via 2,3 - O-cyclic dioxonium intermediates". *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 249-254.
- ²³⁷ Lönn, H. "Synthesis of a tri- and a hepta-saccharide which contain α -l-fucopyranosyl groups and are part of the complex type of carbohydrate moiety of glycoproteins". *Carbohydr. Res.*, **1987**, *139*, 105.
- ²³⁸ Hansson, J.; Garegg, P. J.; Oscarson, S. "Syntheses of Anomerically Phosphodiester-Linked Oligomers of the Repeating Units of the Haemophilus influenzae Types c and f Capsular Polysaccharides". *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 6234.
- ²³⁹ Takatani, M.; Nakano, J.; Arai, M.A.; Ishiwata, A.; Ohta, H.; Ito, Y. "Accelerated glycosylation under frozen conditions". *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45*, 3929.
- ²⁴⁰ Nilsson, S.; Lönn, H.; Norberg, T. "Synthesis of the trisaccharide, 2-(p-trifluoroacetamidophenyl) ethyl-O- α -D-galactopyranosyl-(1-4)-O- β -D-galactopyranosyl-(1-4)-2-acetamido-2-deoxy- β -D-glucopyranoside, corresponding to the blood group P1 determinant". *Glycoconjugate J.*, **1991**, *8*, 9.
- ²⁴¹ Matsuo, I.; Wada, M.; Manabe, S.; Yamaguchi, Y.; Otake, K.; Kato, K.; Ito, Y. "Synthesis of Monoglucosylated High-Mannose-Type Dodecasaccharide, a Putative Ligand for Molecular Chaperone, Calnexin, and Calreticulin". *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 3402.
- ²⁴² Stork, G.; Sher, P. M. "Regiospecific Trapping of Radicals from Cyclization Reactions. Cyclic Nitriles via Isocyanide Trapping". *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, *105*, 6765-6766.
- ²⁴³ Bachi, M. D.; Balanov, A.; Bar-Ner, N. "Thiol-Mediated Free Radical Cyclization of Alkenyl and Alkynyl Isocyanides". *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 7752-7758.
- ²⁴⁴ Perrin, D. A.; Armarengo, W. L. F. "Purification of Laboratory Chemicals". *Pergamon Press, Oxford, England. 3rd Edition. 1998.*
- ²⁴⁵ Vogel, A. I. "A Text Book of Practical Organic Chemistry". *Logman, Londres. 4th Edición. 1978.*

²⁴⁶ **1:** (1,6-anhidro-3,4-dideoxi- β -D-glicero-hex-3-enopiranos-2-ulososa) Obtenida a partir de celulosa mediante pirólisis térmica convencional (Witczak, Z. J. *Levoglucosenone and Levoglucosans*. *ATL Press*, **1994**) o asistida por radiación de microondas (Sarotti, A. M.; Spanevello, R. A.; Suárez, A. G.) “An efficient microwave-assisted green transformation of cellulose into levoglucosenone”. Advantages of the use of an experimental design approach. *Green Chemistry*, **2007**, *9*, 1137.