



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID**

**Facultad de Ciencias**

**Departamento de Química Orgánica**



**DESARROLLO DE NUEVOS MÉTODOS PARA LA  
SÍNTESIS EN DISOLUCIÓN DE OLIGOSACÁRIDOS  
EMPLEANDO REACTIVOS SOPORTADOS Y  
QUÍMICAMENTE ETIQUETADOS**

**TESIS DOCTORAL**

**Lourdes Encinas Prieto**

**Instituto de Química Orgánica General, CSIC**

**Madrid 2008**





UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

Facultad de Ciencias

Departamento de Química Orgánica



# DESARROLLO DE NUEVOS MÉTODOS PARA LA SÍNTESIS EN DISOLUCIÓN DE OLIGOSACÁRIDOS EMPLEANDO REACTIVOS SOPORTADOS Y QUÍMICAMENTE ETIQUETADOS

Memoria presentada por **Dña. Lourdes Encinas Prieto** para optar al grado de Doctor en Ciencias Químicas por la Universidad Autónoma de Madrid.

Director de la Tesis: Dr. Jose Luis Chiara.

Instituto de Química Orgánica General, CSIC.

Madrid 2008



El trabajo recogido en esta memoria se ha realizado en el Departamento de Química Orgánica Biológica del Instituto de Química Orgánica General del Consejo Superior de Investigaciones Científicas, bajo la dirección del Dr. Jose Luis Chiara Romero. Lourdes Encinas Prieto ha sido financiada por una Beca-Contrato del Programa de Formación de Profesorado Universitario (FPU) de Ministerio de Educación y Ciencia (convocatoria 2003).

Parte de los resultados obtenidos en este trabajo ha dado lugar a las siguientes publicaciones y participaciones en congresos:

#### Publicaciones

“Polymer assisted solution-phase synthesis of glycosyl chlorides and bromides using supported dialkylformamides as catalysts” Lourdes Encinas and Jose Luis Chiara *J. Comb. Chem.* **2008**, *10*, 361-363.

“A study of polymer-supported bases for the solution phase synthesis of glycosyl trichloroacetimidates” Jose Luis Chiara, Lourdes Encinas and Beatriz Díaz *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2445-2448. (comentada en *Synfacts* **2005**, *0*, 87.)

#### Congresos

**Comunicación oral:** “New methods for the solution phase synthesis of oligosaccharides using polymer-supported reagents”

14<sup>th</sup> European Carbohydrate Symposium, Lübeck (Alemania), Septiembre, 2007.  
Autores: Encinas, L.; Chiara, J. L.

**Comunicación oral:** “Nuevos métodos para la síntesis en disolución de oligosacáridos empleando reactivos soportados”

3<sup>ra</sup> Reunión Ibérica de Ciencias Combinatorias, Santiago de Compostela (España), Febrero, 2007. Autores: Encinas, L.; Chiara, J. L.

**Póster:** “New methods for the solution-phase synthesis of oligosaccharides and glycoconjugates using solid-supported reagents”

VIII Reunión de Carbohidratos, Alcalá de Henares (España), Septiembre, 2006.  
Autores: Lourdes Encinas and Jose Luis Chiara.

**Póster:** “Polymer-assisted solution synthesis of oligosaccharides. Part 1. Synthesis of glycosyl trichloroacetimidates using polymer-supported bases”

VII Reunión de Carbohidratos, Tarragona (España), Septiembre, 2004.

Autores: Lourdes Encinas and Jose Luis Chiara.

**Póster:** "Polymer-assisted solution synthesis of oligosaccharides. Part 1. Synthesis of glycosyl trichloroacetimidates using polymer-supported bases"

Gordon Research Conferences-Combinatorial Chemistry, Oxford (UK) 2004.

Autores: Lourdes Encinas and Jose Luis Chiara.

**ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS**

Ac	acetilo
All	alilo
APCI	Ionización Química a presión atmosférica
Bn	bencilo
Boc	<i>t</i> -butoxicarbonilo
BSP	bencenosulfinilpiperidina
Bz	benzoílo
c	capacidad de carga
CAc	cloroacetilo
cat	catalítico
ccf	cromatografía en capa fina
CIAzb	4-azido-3-cloro bencilo
CPB	<i>p</i> -(carboxipentiloxi) bencilo
<i>m</i> -CPBA	ácido <i>m</i> -cloroperbenzoico
CSA	ácido camforsulfónico
cuant.	cuantitativa
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undeca-7-eno
DCC	diciclohexilcarbodiimida
DDQ	2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona
DFS	difenilsulfóxido
DIAD	azodicarboxilato de diisopropilo
DIC	disopropilcarbodiimida
DIPEA	diisopropiletilamina
DMAP	4-( <i>N,N</i> -dimetilamino)piridina
DMDO	dimetildioxirano
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
DOX	$\alpha,\alpha'$ -dioxililo
DTBMP	2,6-di- <i>terc</i> -butil-4-metilpiridina

DVB	divinilbenceno
EM	Espectrometría de Masas
eq. ó equiv.	equivalente
ES	Electrospray
Fmoc	9-fluorenilmetoxicarbonil
FSPE	extracción en fase sólida fluorada
FT	transformada de Fourier
Gal	galactosa
Glc	glucosa
GlcNAc	<i>N</i> -acetilglucosamina
Gly	glicina
h	hora
IE	Impacto Electrónico
ImH	Imidazol
Lev	levulinoilo
LI	líquido iónico
LLE	extracción líquido-líquido
Man	manosa
Me	metilo
Melm	1-metilimidazolium
min	minuto
MPEG	olietilenglicol monometil éter
MS	tamiz molecular, masas
NCS	<i>N</i> -clorosuccinimida
NiPAm	<i>N</i> -i-propilacrilamida
NIS	<i>N</i> -yodosuccinimida
NMM	<i>N</i> -metilmorfolina
o/n	durante la noche
OTf	trifluorometano sulfonato
PEG	polietilenglicol
p.f.	punto de fusión



Phth	ftaloilo
Piv	pivaloilo
PMB	<i>p</i> -metoxibencilo
PNBP	<i>p</i> -nitrobencilpiridina
PS	poliestireno
<i>p</i> -TsOH	ácido <i>p</i> -toluensulfónico
Ref.	referencia
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
rSPE	extracción en fase sólida reversa
sat	saturada
SPE	extracción en fase sólida
ta	temperatura ambiente
TBAB	bromuro de tetra <i>n</i> -butilamonio
TBAF	fluoruro de tetra <i>n</i> -butilamonio
TBAI	yoduro de tetra <i>n</i> -butilamonio
TBHP	hidroperóxido de <i>terc</i> -butilo
TFA	trifluoroacetato, ác. trifluoroacético
TFAA	anhídrido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TMS	trimetilsililo
Tos	<i>p</i> -toluensulfonato
Tol	tolilo, <i>p</i> -metilbencilo
Troc	(2,2,2-tricloroetoxi)carbonilo
TTBP	2,4,6-tri- <i>terc</i> -butilpirimidina





1.2.2.1 Etiquetado de reactivos y subproductos .....	52
1.2.2.1.1. Agentes secuestrantes de reactivos y subproductos .....	52
1.2.2.1.1.1. Etiquetas químicas insolubles .....	53
1.2.2.1.1.2. Etiquetas químicas solubles .....	55
1.2.2.1.2. Agentes Capacitadores del Secuestro ("Sequestration Enabling Reagents") .....	55
1.2.2.2. Etiquetado de productos: Método de captura y liberación .....	59
1.2.2.2.1. Etiquetas químicas insolubles .....	60
1.2.2.2.2. Etiquetas químicas solubles .....	64

**CAPÍTULO I. NUEVOS MÉTODOS PARA LA SÍNTESIS EN  
DISOLUCIÓN DE AGENTES DADORES DE GLICOSILO  
EMPLEANDO REACTIVOS SOPORTADOS EN POLÍMEROS**

<b>INSOLUBLES .....</b>	<b>67</b>
2.1. INTRODUCCIÓN .....	67
2.2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....	71
2.2.1. Síntesis de tricloroacetimidatos de glicosilo .....	71
2.2.2. Síntesis de cloruros y bromuros de glicosilo .....	83

**CAPÍTULO II. DESARROLLO DE REACTIVOS SOPORTADOS PARA LA  
ACTIVACIÓN EN DISOLUCIÓN DE HEMIAETALES DE GLICOSILO Y  
TIOGLICÓSIDOS .....**

<b>.....</b>	<b>95</b>
3.1. INTRODUCCIÓN .....	95
3.1.1. Activación de hemiacetales de glicosilo .....	95
3.1.2. Activación de tioglicósidos .....	98
3.2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....	104
3.2.1. Síntesis de 1-(4'-Hidroxibencenosulfinil)piperidina <b>38</b> .....	105

3.2.2. Síntesis del 4-(Bencenosulfinil)fenol <b>41</b> .....	107
3.2.3. Síntesis de los reactivos soportados en resina de poliestireno mediante una unión de tipo éter .....	109
3.2.4. Síntesis de los reactivos etiquetados con cadenas lipófilas .....	113
3.2.5. Ensayos preliminares de glicosilación utilizando los nuevos promotores preparados .....	113
3.2.6. Estudio del efecto del grupo protector del fenol <b>41</b> en la reacción de glicosilación empleando modelos solubles .....	117
3.2.7. Síntesis de los reactivos soportados en resina de poliestireno mediante una unión de tipo éster .....	118
3.2.8. Reacciones de glicosilación de hemiacetales de glicosilo utilizando el sulfóxido soportado <b>61</b> .....	123
3.2.9. Reacciones de glicosilación de tioglicósidos utilizando el sulfóxido <b>61</b> y la sulfenamida <b>63</b> soportados .....	128
<b>CAPÍTULO III. ETIQUETADO LIPÓFILO DE CARBOHIDRATOS</b> .....	<b>133</b>
4.1. INTRODUCCIÓN .....	133
4.2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....	134
<b>CONCLUSIONES</b> .....	<b>153</b>
<b>PARTE EXPERIMENTAL</b> .....	<b>157</b>
6.1. GENERAL .....	157
6.1.1. Disolventes y Reactivos .....	157
A) Disolventes .....	157
B) Reactivos .....	157
6.1.2. Técnicas y aparatos .....	158
A) Procedimientos cromatográficos .....	158
B) Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear .....	158

C) Espectrometría de Masas .....	159
D) Puntos de Fusión .....	159
E) Análisis Elemental .....	159
F) Espectroscopia Infrarroja con Transformada de Fourier .....	159
G) Poderes ópticos rotatorios .....	160
6.2. Capítulo I .....	160
6.2.1. Síntesis de tricloroacetimidatos de glicosilo .....	160
6.2.2. Síntesis de cloruros y bromuros de glicosilo .....	166
6.3. Capítulo II .....	175
6.4. Capítulo III .....	226

## **INTRODUCCIÓN**





## 1. INTRODUCCIÓN

Históricamente, los carbohidratos han sido considerados sólo como reservas de energía metabólica o como polímeros inertes que proporcionaban soporte estructural. Sin embargo, a lo largo de las últimas décadas se está descubriendo que los carbohidratos y los glicoconjugados actúan transmitiendo información en una gran variedad de procesos biológicos, entre los que se encuentran: la respuesta inmune, las infecciones, la fertilización, los procesos inflamatorios y la metástasis de tumores (Figura 1).<sup>1</sup>

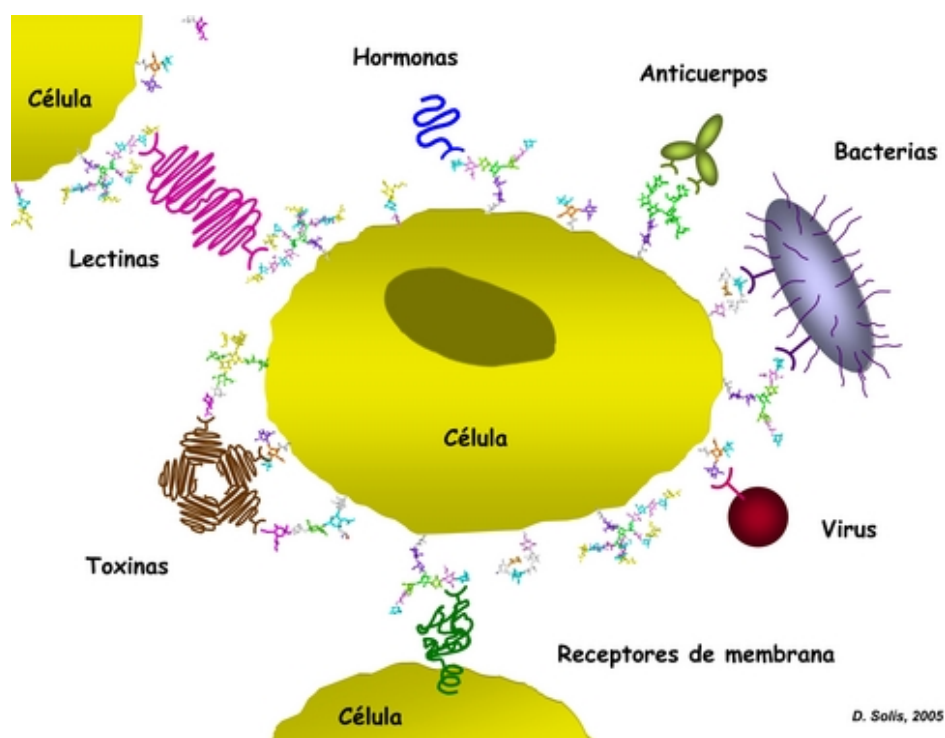


Figura 1

<sup>1</sup> (a) Dwek, R. A. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 683-720. (b) Hakomori, S.; Zhang, Y. M. *Chem. Biol.* **1997**, *4*, 97-104. (c) Schachter, H. *J. Clin. Invest.* **2001**, *108*, 1579-1582. (d) Roseman, S. *J. Biol. Chem.* **2001**, *276*, 41527-41542. (e) Rudd, P. M.; Elliott, T.; Cresswell, P.; Wilson, I. A.; Dwek, R. A. *Science* **2001**, *291*, 2370-2376. (f) Bertozzi, C. R.; Kiessling, L. L. *Science* **2001**, *291*, 2357-2364. (g) Helenius, A.; Aebi, M. *Science* **2001**, *291*, 2364-2369. (h) Feizi, T.; Mulloy, B. *Curr. Opin. Struct. Biol.* **2003**, *13*, 602-604. (i) Linhardt, R. J.; Toida, T. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 431-438. (j) Dube, D. H.; Bertozzi, C. R. *Nature Rev. Drug Discover.* **2005**, *4*, 477-488. (k) Doores, K. J.; Gamblin, D. P.; Davis, B. G. *Chem., Eur. J.* **2006**, *12*, 656-665. (l) Seeberger, P. H.; Werz, D. B. *Nature* **2007**, *446*, 1046-1051.

La diversidad estructural convierte a los carbohidratos en un objetivo apasionante de cara a elucidar los caminos clave que ayuden a explicar un buen número de enfermedades y permitan desarrollar aplicaciones farmacéuticas como nuevos antibióticos y vacunas. Sin embargo, en comparación con los ácidos nucleicos y las proteínas, que han sido el foco de atención de la investigación biomolecular (genómica y proteómica), la glicómica todavía está muy poco desarrollada. Tanto los oligonucleótidos como los péptidos pueden sintetizarse de una manera automatizada y son ampliamente accesibles. Ese desarrollo sintético ha permitido avanzar en el entendimiento del papel que juegan las proteínas y los ácidos nucleicos en los sistemas biológicos. Los químicos sintéticos han desarrollado poderosas herramientas para preparar oligosacáridos complejos pero todavía hoy la síntesis de carbohidratos es un reto a superar. Como ejemplo de la dificultad que entraña, basta decir que aunque la síntesis de oligosacáridos en fase sólida se conoce desde principios de los años 70<sup>2</sup> el primer ejemplo de síntesis automatizada de oligosacáridos no se describió hasta el año 2001.<sup>3</sup> Por los mismos motivos, mientras que la secuenciación de ácidos nucleicos y proteínas es algo rutinario, la secuenciación de carbohidratos es particularmente compleja. Una aproximación más rutinaria y simple para la síntesis de oligosacáridos podría beneficiar enormemente al campo de la glicómica.

La extraordinaria complejidad y variedad estructural de los carbohidratos,<sup>4</sup> en comparación con los ácidos nucleicos y proteínas, los hace difíciles de sintetizar, purificar y analizar. La complejidad deriva del gran número de monosacáridos existentes, la diversidad de posibles uniones, la capacidad de ramificación y la dificultad a la hora de controlar la estereoquímica de la posición anomérica en los glicósidos (Tabla 1<sup>5</sup>).

---

<sup>2</sup> Frechet, J. M.; Schuerch, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 492-496.

<sup>3</sup> (a) Plante, O. J.; Palmacci, E. R.; Seeberger, P. H. *Science* **2001**, *291*, 1523-1527. (b) Sears, P.; Wong, C. H. *Science* **2001**, *291*, 2344-2350.

<sup>4</sup> (a) Castagner, B.; Seeberger, P. H. *Top. Curr. Chem.* **2007**, *278*, 289-309. (b) Coullerez, G.; Seeberger, P. H.; Textor, M. *Macromol. Bioscience* **2006**, *6*, 634-647. (c) Ito, Y.; Manabe, S. *Chem., Eur. J.* **2002**, *8*, 3077-3084.

<sup>5</sup> Schmidt, R. R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 212-235.

**Tabla 1.** Posibilidades isoméricas de los biopolímeros. No incluye las formas D y L.

Producto	Composición	Número de isómeros	
		Péptidos, ácidos nucleicos <sup>a</sup>	Carbohidrato <sup>b</sup>
monómero	Z	1	1
dímero	Z <sub>2</sub>	1	11
trímero	Z <sub>3</sub>	1	120
tetrámero	Z <sub>4</sub>	1	1424
pentámero	Z <sub>5</sub>	1	17872
monómero	Z	1	1
dímero	YZ	2	20
trímero	XYZ	6	720
tetrámero	WXYZ	24	34560
pentámero	VWXYZ	120	2144640

<sup>a</sup> 3'→5' desoxiribo- o ácido ribonucleico. <sup>b</sup> Referido a hexopiranosas.

La síntesis de oligosacáridos es un proceso lento y laborioso que requiere de una cuidadosa optimización de las condiciones de reacción y de purificación cromatográfica de la mezcla de reacción, por eso una aproximación que pueda eliminar la necesidad de separación cromatográfica es de gran utilidad al reducir los tiempos y los costes, impulsando la síntesis de oligosacáridos.

### 1.1. ESTRATEGIAS DE GLICOSILACIÓN EN SÍNTESIS DE OLIGOSACÁRIDOS Y GLICOCONJUGADOS<sup>6</sup>

La glicosilación es la reacción clave que permite unir carbohidratos a otras unidades de carbohidrato o a otras moléculas (aglicones) en presencia de un promotor. Hay varios factores a tener en cuenta cuando se aborda la síntesis de oligosacáridos, tales como la presencia y elección del grupo saliente en la posición anomérica del dador, la manipulación de los grupos protectores tanto del dador como del aceptor, la estructura del dador y del aceptor, la temperatura, el sistema de disolventes y el promotor.<sup>7</sup>

<sup>6</sup> *Comprehensive Glycoscience From Chemistry to Systems Biology* Kamerling, J. P.; Boons, G. -J.; Lee, Y. C.; Suzuki, A.; Taniguchi, N.; Voragen, A. G. J.; Eds. Elsevier, Oxford, 2007, Vol 1, p 379-409.

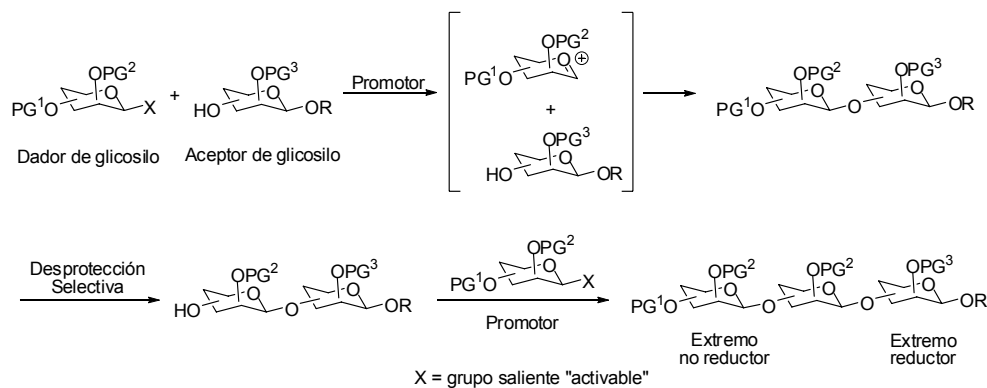
<sup>7</sup> Park, T. J.; Weiwer, M.; Yuan, X. J.; Baytas, S. N.; Munoz, E. M.; Murugesan, S.; Linhardt, R. J. *Carbohydr. Res.* **2007**, *342*, 614-620.

Desde que se desarrolló el método de glicosilación de Fischer, la atención se ha centrado en optimizar la eficiencia aunque los métodos que reducen la toxicidad y respetan el medio ambiente han cobrado fuerza actualmente. Desde un punto de vista sintético, la eficiencia de la reacción de glicosilación implica no sólo altos rendimientos sino también alta regio- y estereoselectividad. La alta regioselectividad se puede conseguir mediante la protección selectiva de los grupos hidroxilo del aceptor de glicosilo. En ese contexto se enmarcan los recientes trabajos de Hung y Beau, en los que describen nuevos métodos “en un solo matraz” para la protección regioselectiva de carbohidratos usando un único catalizador.<sup>8</sup> En esencia, los grupos protectores utilizados en química de carbohidratos son los mismos que generalmente se utilizan en química orgánica. Sin embargo, la polifuncionalidad, es decir, la presencia de un gran número de grupos funcionales iguales -que fundamentalmente son hidroxilos- en el esqueleto de carbohidrato hace necesarias estrategias de protección y desprotección específicas. Es importante considerar la influencia electrónica y/o estérica de estos grupos en la reactividad de la molécula, y por lo tanto, en la formación del enlace glicosídico. Los grupos protectores incorporados en los dadores y aceptores de glicosilo pueden influir e incluso regular la estereoquímica resultante. Generalmente, todos los grupos funcionales presentes (hidroxilo, amino, carbonilo y carboxilo) deben ser protegidos, excepto el que esté involucrado en la reacción. Por todo lo anterior, en la síntesis de oligosacáridos y glicoconjugados complejos es crucial la elección correcta de los grupos protectores. El éxito de la ruta sintética podría verse negativamente influenciado o incluso impedido por la descomposición del producto a causa de la eliminación de unos grupos protectores desafortunadamente seleccionados. Del mismo modo que una elección acertada de los grupos protectores podría acortar significativamente la secuencia de reacciones. Cuando se diseña una estrategia de protección, debe tenerse en cuenta que los grupos protectores modulan las propiedades de toda la molécula.

---

<sup>8</sup> (a) Wang C.-C.; Lee, J.-C.; Luo, S.-Y.; Kulkarni, S. S.; Huang, Y.-W.; Lee, C.-C.; Chang, K.-L.; Hung, S.-C. *Nature* **2007**, *446*, 896-899. (b) Français, A.; Urban, D.; Beau, J.-M *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 8662-8665.

La primera aproximación que se utilizó para preparar oligosacáridos fue la aproximación lineal. En ella se lleva a cabo una desprotección selectiva para convertir el disacárido u oligosacárido inicial en el nuevo aceptor (Esquema 1). Posterior glicosilación con un segundo dador produce un oligosacárido extendido.



**Esquema 1.** Síntesis lineal de un oligosacárido del extremo reductor al extremo no reductor.

La clave del éxito de esta aproximación es el uso de los grupos protectores temporales ( $PG^1$ ) que pueden ser selectivamente eliminados sin afectar a otros grupos funcionales del oligosacárido. Sin embargo, la necesidad de realizar múltiples reacciones de desprotección en intermedios oligosacáridicos, aumenta el número de etapas requeridas, lo que muchas veces conlleva una construcción ineficiente y larga en el caso de oligosacáridos complejos. Con el fin de reducir el número de pasos intermedios y hacer más eficiente la síntesis de oligosacáridos, se han descrito otras aproximaciones generales entre las que se encuentran: la aproximación “*activo-latente*”, la activación selectiva y glicosilación ortogonal, la estrategia de glicosilación quimioselectiva “*armado-desarmado*”,<sup>9</sup> la estrategia iterativa basada en la preactivación y la síntesis “quimioenzimática”.

<sup>9</sup> Fraiser-Reid fue quien introdujo el concepto de “armado-desarmado”: (a) Mootoo, D. R.; Konradsson, P.; Udodong, U.; Fraser-Reid, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5583-5584. (b) Fraser-Reid, B.; Wu, Z.; Udodong, U.; Ottosson, H. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 6068. (c) Fraser-Reid, B.; Wu, Z. F.; Andrews, C. W.; Skowronski, E.; Bowen, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1434-1435. (d) Andrews, C. W.; Rodebaugh, R.; Fraser-Reid, B. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5280-5289.

## 1.2. ESTRATEGIAS DE PURIFICACIÓN EN SÍNTESIS DE OLIGOSACÁRIDOS Y GLICOCONJUGADOS

Con el objetivo de fomentar los avances en el emergente campo de la glicómica, es necesario desarrollar nuevas y mejores herramientas sintéticas que nos permitan acceder de un modo sencillo y eficiente a oligosacáridos y glicoconjugados complejos.

En los últimos años, han resurgido técnicas ya conocidas y se han desarrollado otras nuevas con el objetivo de facilitar los procesos de aislamiento, purificación y monitorización, evitando así algunos de los inconvenientes de la síntesis en fase sólida. Entre estas técnicas se incluyen los métodos basados en el empleo de soportes poliméricos solubles, la utilización de etiquetas químicas solubles y los métodos de síntesis en disolución asistida por polímeros.

Parafraseando a D. P. Curran,<sup>10</sup> *“la purificación es una cuestión estratégica que se debe abordar en la etapa de planificación de toda síntesis. Desde el punto de vista de la purificación, la síntesis ideal debe diseñarse de forma que sólo requiera técnicas simples de separación tales como la evaporación, la filtración o la extracción. (...) Una síntesis bien planificada debe incorporar una estrategia de separación que proporcione productos puros y simultáneamente minimice el tiempo, el coste y los residuos.”*

La purificación es casi siempre la etapa más costosa de toda la síntesis, tanto en tiempo como en reactivos. En la síntesis orgánica moderna, la etapa de purificación consta frecuentemente de dos partes: elaboración (*“workup”*) y cromatografía. La etapa de elaboración emplea técnicas simples de separación de fases, tales como la extracción, la filtración o la evaporación, con objeto de conseguir una purificación inicial burda. La etapa siguiente de cromatografía es de introducción más reciente y ha contribuido a aumentar el poder de la síntesis orgánica al posibilitar la separación de los compuestos orgánicos de otros compuestos orgánicos gracias a distintos mecanismos de distribución entre fases. Sin embargo, la cromatografía es a menudo cara, lenta y difícil de escalar.

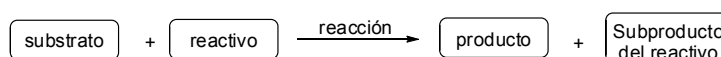
En una estrategia ideal de purificación, el producto se debe separar en una fase distinta a las de todos los demás componentes de la mezcla de reacción final. Cuando se consigue este objetivo, la mezcla de reacción se puede someter

---

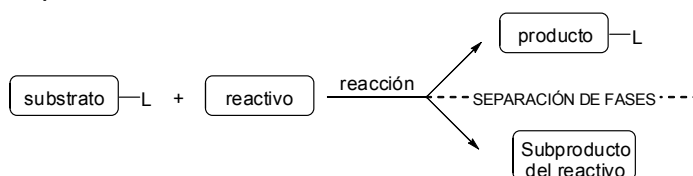
<sup>10</sup> Curran, D. P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 1175-1196.

rápida a una o más técnicas de separación de fases para obtener el producto puro. Toda molécula tiene una fase “natural” a la que migraría preferentemente en todo proceso de reparto entre fases inmiscibles. En principio, la fase natural de cualquier molécula con respecto a un método dado de separación de fases se puede modificar mediante un proceso que se ha denominado “etiquetado de fase”. El concepto básico de etiquetado de fase se representa en el Esquema 2, donde L es algún tipo de etiqueta química de fase que se puede unir a cualquier componente de una reacción antes, durante o al final de la misma. El etiquetado de fase es un proceso químico que puede por tanto tener consecuencias importantes no sólo en la etapa de purificación, sino también en las de reacción y de análisis o identificación de los productos. Idealmente, el etiquetado de fase debe facilitar la purificación sin comprometer las etapas de reacción y de análisis e identificación.

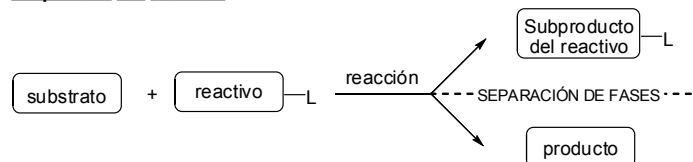
#### Reacción básica



#### Etiquetado del sustrato



#### Etiquetado del reactivo



**Esquema 2.** Separación por etiquetado de fases

A continuación se recoge una revisión de las estrategias de etiquetado de fases que se han desarrollado recientemente para la síntesis de oligosacáridos. Para ello, vamos a seguir una clasificación basada en buena parte en la descrita por D. P. Curran que nos ha permitido identificar además posibles estrategias que no han sido estudiadas todavía para la síntesis de este complejo grupo de moléculas.

## 1.2.1. Etiquetado previo de los componentes de la reacción

El etiquetado previo de los componentes de la reacción se puede llevar a cabo de dos formas: mediante el etiquetado de los sustratos (dador o aceptor de glicosilo) o el de los reactivos y catalizadores.

### 1.2.1.1. Etiquetado de los sustratos

#### 1.2.1.1.1. Etiquetas químicas insolubles: Síntesis en fase sólida

El etiquetado de los sustratos empleando una etiqueta química insoluble no es otra cosa que la síntesis en fase sólida, descrita por primera vez por Merrifield para el caso de los péptidos en 1963.<sup>11</sup> Aunque su aplicación a la síntesis de oligosacáridos fue desarrollada por Frechet<sup>12</sup> poco tiempo después, el primer ejemplo de síntesis automatizada de oligosacáridos no se describió hasta el año 2001.<sup>3</sup> Entre las ventajas de la síntesis en fase sólida destacan el hecho de poder emplear un exceso de reactivos para completar las reacciones, que sólo se requiere un simple lavado para eliminar las impurezas y el exceso de reactivos y que es automatizable, lo que permite la preparación de quimiotecas.

Sin embargo, la síntesis en fase sólida también tiene serias limitaciones:

- La necesidad de introducir dos pasos extra en la estrategia sintética: la unión del material de partida al soporte sólido y la separación del compuesto final de la resina.
- Marcadas limitaciones en la escala, vinculadas a la capacidad del soporte sólido.
- Los sustratos anclados al polímero presentan una reactividad atenuada por motivos estéricos y entrópicos.
- La dificultad en la monitorización de la reacción y de los productos de reacción anclados a la resina; aunque ha habido mejoras considerables con el paso de los años (FTIR, MALDI, MAS RMN...), estas técnicas no ofrecen la misma calidad y rapidez de análisis que las técnicas convencionales (CCF, CG-MS, RMN, HPLC-MS...).

---

<sup>11</sup> Merrifield, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2149-2154.

<sup>12</sup> Frechet, J. M.; Schuerch, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 492-496.

<sup>3</sup> (a) Plante, O. J.; Palmacci, E. R.; Seeberger, P. H. *Science* **2001**, *291*, 1523-1527. (b) Sears, P.; Wong, C. H. *Science* **2001**, *291*, 2344-2350.



- La necesidad de re-optimizar las condiciones de la síntesis en disolución para adaptarlas al soporte sólido.<sup>13</sup>
- La incompatibilidad de algunos soportes con determinadas condiciones de temperatura y presión impiden la transferencia a fase sólida de algunas reacciones en disolución.
- La estabilidad mecánica del soporte es limitada.

Existen varias revisiones sobre la síntesis en fase sólida de oligosacáridos,<sup>14</sup> por lo que en esta revisión nos vamos a centrar exclusivamente en los métodos en disolución.

### 1.2.1.1.2. Etiquetas químicas solubles

La síntesis en disolución utilizando etiquetas químicas solubles combina las ventajas de la síntesis en fase sólida (fácil aislamiento y purificación del producto final, lo que permite el empleo de un exceso de reactivos) con las ventajas de la síntesis en fase disolución (reactividad propia de la síntesis en disolución gracias al empleo de condiciones de reacción homogéneas y una sencilla monitorización de la reacción).

#### a) Etiquetas poliméricas solubles

##### • Etiquetas de oligoetilenglicol

Los polímeros solubles más comúnmente utilizados son derivados de oligoetilenglicol.<sup>15</sup> El PEG fue estudiado por primera vez por Bayer y Mutter como soporte en síntesis de péptidos<sup>16</sup> y ha sido reintroducido posteriormente por Krepinsky en síntesis de oligosacáridos<sup>17</sup> y por Janda en síntesis de moléculas orgánicas pequeñas.<sup>18</sup>

<sup>13</sup> (a) Ley, S. V.; Baxendale, I. R.; Bream, R. N.; Jackson, P. S.; Leach, A. G.; Longbottom, D. A.; Nesi, M.; Scott, J. S.; Storer, R. I.; Taylor, S. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 3815-4195. (b) Solinas, A.; Taddei, M. *Synthesis* **2007**, 2409-2453.

<sup>14</sup> (a) Osborn, H. M. I.; Khan, T. H. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 1807-1850. (b) Seeberger, P. H.; Haase, W. C. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 4349-4393. (c) *Solid Supported Oligosaccharide Synthesis and Combinatorial Carbohydrate Libraries*; Seeberger, P. H. (Ed.); Wiley-Interscience: New York, **2001**. (d) Kanemitsu, T.; Kanie, O. *Comb. Chem. High Throughput Screen.* **2002**, *5*, 339-360. (e) Seeberger, P. H. *J. Carbohydr. Chem.* **2002**, *21*, 613-643. (f) Seeberger, P. H. *Chem. Commun.* **2003**, 1115-1121. (g) Castagner, B.; Seeberger, P. H. *Comb. Chem. Solid Supports* **2007**, *278*, 289-309.

<sup>15</sup> (a) Toy, P. H.; Janda, K. D. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 546-554. (b) Bergbreiter, D. E. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3345-3383.

<sup>16</sup> Bayer, E.; Mutter, M. *Nature* **1972**, *237*, 512.

<sup>17</sup> Douglas, S. P.; Whitfield, D. M.; Krepinsky, J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5095-5097.

<sup>18</sup> Gravert, D. J.; Janda, K. D. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 489-509.

Las ventajas del PEG son su bajo coste, su disponibilidad comercial, su estabilidad química en una amplia variedad de condiciones, su polaridad y sus excepcionales propiedades de solubilidad. El principal mérito de su éxito recae precisamente en sus propiedades de solubilidad, ya que es generalmente soluble en los disolventes más comunes:  $\text{CHCl}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , MeOH,  $\text{H}_2\text{O}$ , entre otros e insoluble en dialquil éteres como  $\text{Et}_2\text{O}$  y *tert*-butil metil éter. Además, funciona como etiqueta polar, de manera que los productos anclados al PEG quedan adsorbidos en la sílica gel y tras lavar con disolventes poco polares para eliminar los materiales no soportados en PEG, los productos anclados se recuperan por elución con disolventes polares

El PEG se comercializa en un amplio abanico de pesos moleculares tanto como  $\omega$ -monometil éter (MPEG) como en la forma diol (PEG). El polietilen glicol  $\omega$ -monometil éter ( $\text{HOCH}_2\text{CH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n\text{OMe}$ , MPEG), introducido por Krepinsky y col.<sup>19(a)</sup>, es el soporte polimérico soluble que más se ha utilizado en química de carbohidratos. Una característica propia del MPEG es que permite monitorizar de forma cuantitativa las reacciones fácilmente mediante  $^1\text{H}$ -RMN, tomando como referencia la señal del grupo metilo del polímero.

Para anclar las moléculas al MPEG, existen numerosos conectores descritos. Entre los utilizados en química de carbohidratos se encuentran: diéster de succinato,<sup>19</sup> dioxilil diéter (*p*- $\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-CH}_2(\text{O})$ , DOX),<sup>20</sup> *p*-alcoxibencil éter,<sup>21</sup> alquil silil éter,<sup>22</sup> *m*-nitro-*p*-alcoxibencil éter,<sup>23</sup> alcocixarboniloctilo,<sup>24</sup> formilacetal,<sup>25</sup> alcoxiacetilo (AAc),<sup>26</sup> tiourea y alcoxidifenildisulfuro.<sup>27</sup>

---

<sup>19</sup> (a) Douglas, S. P.; Whitfield, D. M.; Krepinsky, J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5095-5097. (b) Kandil, A. A.; Chan, N.; Chong, P.; Klein, M. *Synlett* **1992**, 555-557. (c) Dreef-Tromp, C. M.; Willems, H. A. M.; Westerduin, P.; Veelen, P.; Boeckel, C. A. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 1175-1180. (d) Ross, A. J.; Ivanova, I. A.; Higson, A. P.; Nikolaev, A. V. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2449-2452. (e) Verduyn, R.; Vanderklein, P. A. M.; Douwes, M.; Vandermaerl, G. A.; Vanboom, J. H. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1993**, *112*, 464-466. (f) Geurtsen, R.; Boons, G. J. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1473-1477. (g) Ojeda, R.; de Paz, J. L.; Martin-Lomas, M. *Chem. Commun.* **2003**, 2486-2487. (h) Ojeda, R.; de Paz, J. L.; Martin-Lomas, M. *Chem. Commun.* **2003**, 2486-2487. (i) Wu, J.; Guo, Z. W. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7067-7070.

<sup>20</sup> (a) Douglas, S. P.; Whitfield, D. M.; Krepinsky, J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 2116-2117. (b) Wang, Z. -G.; Douglas, S. P.; Krepinsky, J. J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6985-6988. (c) Mehta, S.; Whitfield, D. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5907-5910. (d) Mehta, S.; Whitfield, D. M. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 6415-6425. (e) Schmidt, D.; Thiem, J. *Chem. Commun.* **2000**, 1919-1920. (f) Yan, F. Y.; Wakarchuk, W. W.; Gilbert, M.; Richards, J. C.; Whitfield, D. M. *Carbohydr. Res.* **2000**, *328*, 3-16.

<sup>21</sup> (a) Ito, Y.; Ogawa, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 5562-5566. (b) Manabe, S.; Ito, Y.; Ogawa, T. *Synlett* **1998**, 628-630. (c) Zhu, T.; Boons, G. -J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 199-205.

<sup>22</sup> Jesberger, M.; Jaunzems, J.; Jung, A.; Jas, G.; Schonberger, A.; Kirschning, A. *Synlett* **2000**, 1289-1293.

<sup>23</sup> (a) Ando, H.; Manabe, S.; Nakahara, Y.; Ito, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3848-3849. (b) Ando, H.; Manabe, S.; Nakahara, Y.; Ito, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 4725-4728. (c) Hanashima, S.; Manabe, S.; Ito, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 4218-4224. (d) Ito, Y.; Manabe, S. *Chem.-Eur. J.* **2002**, *8*, 3077-3084.

Ito y Ogawa desarrollaron un método empleando dadores de glicosilo soportados en MPEG dirigido a la síntesis estereoselectiva de  $\beta$ -manósidos,<sup>28</sup> basándose en la llamada aproximación de transferencia intramolecular del aglicón (“*intramolecular aglycon delivery*”), que se centra en el uso del grupo *p*-metoxibencilo. Esta aproximación no sólo garantiza la formación exclusiva del estereoisómero  $\beta$ , sino que además es lo suficientemente flexible como para aplicarla a estructuras ramificadas. Como se muestra en el Esquema 3, la transformación consta de dos etapas: la primera comprende la formación del acetal mixto entre el dador de manosa y el aglicón en condiciones oxidantes y una segunda etapa de transferencia intramolecular del aglicón promovida por un promotor adecuado, siendo el más típico MeOTf. Al tener un polímero soluble unido al grupo *p*-metoxibencilo que se encuentra en posición C-2, el  $\beta$ -manósido es el único producto que queda libre del polímero ya que, tras la primera etapa, el aglicón que no haya reaccionado se separa después de precipitar el acetal mixto unido al polímero con un disolvente de tipo éter y por otro lado todos los subproductos que pueden generarse en la segunda etapa en caso de que falle el proceso de transferencia intramolecular del aglicón, como por ejemplo por hidrólisis o eliminación-1,2 permanecerán anclados al polímero. Por lo tanto, la parte no polimérica de la reacción estará compuesta únicamente por el producto esperado. Sin embargo, la eficiencia de este método en términos de rendimiento es sólo moderada.

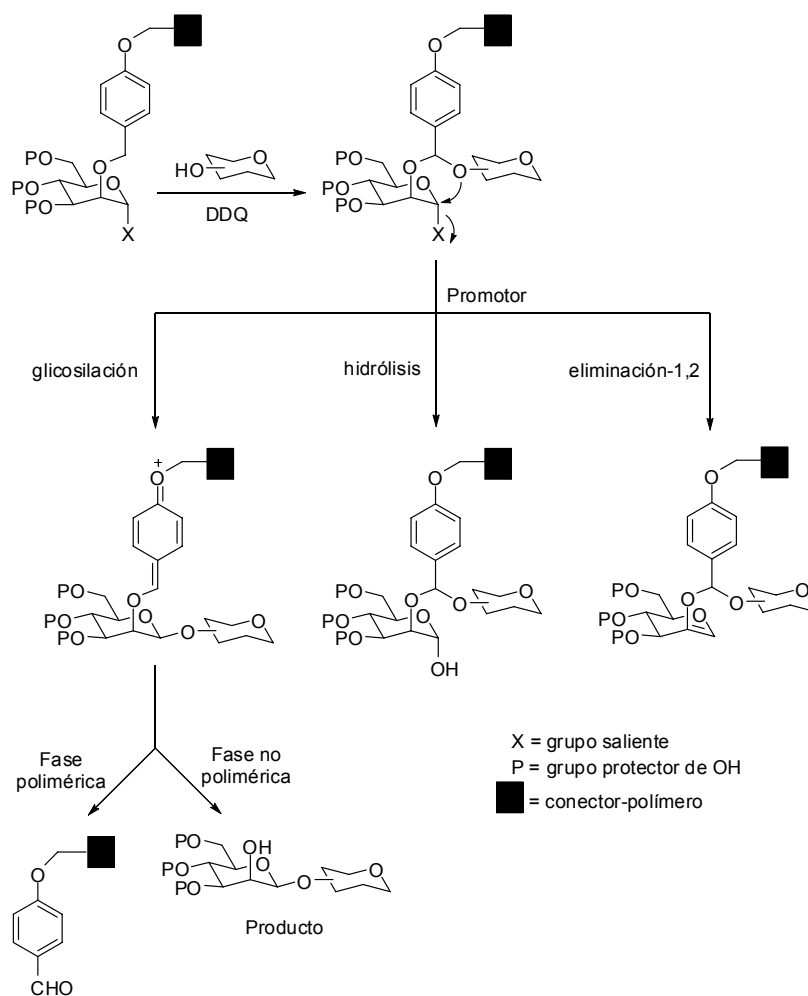
<sup>24</sup> (a) Hanashima, S.; Manabe, S.; Ito, Y. *Synlett* **2003**, 979-982. (b) Hanashima, S.; Manabe, S.; Inamori, K. I.; Taniguchi, N.; Ito, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 5674-5677. (c) Hanashima, S.; Inamori, K. I.; Manabe, S.; Taniguchi, N.; Ito, Y. *Chem.-Eur. J.* **2006**, *12*, 3449-3462.

<sup>25</sup> Oikawa, M.; Tanaka, T.; Kusomoto, S.; Sasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 787-790.

<sup>26</sup> Oikawa, M.; Ikoma, M.; Sasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2371-2375.

<sup>27</sup> Blattner, R.; Furneaux, R. H.; Ludewig, M. *Carbohydr. Res.* **2006**, *341*, 299-321.

<sup>28</sup> Ito, Y.; Ogawa, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 5562-5566.



**Esquema 3.** Reacción de  $\beta$ -manosilación.<sup>28</sup>

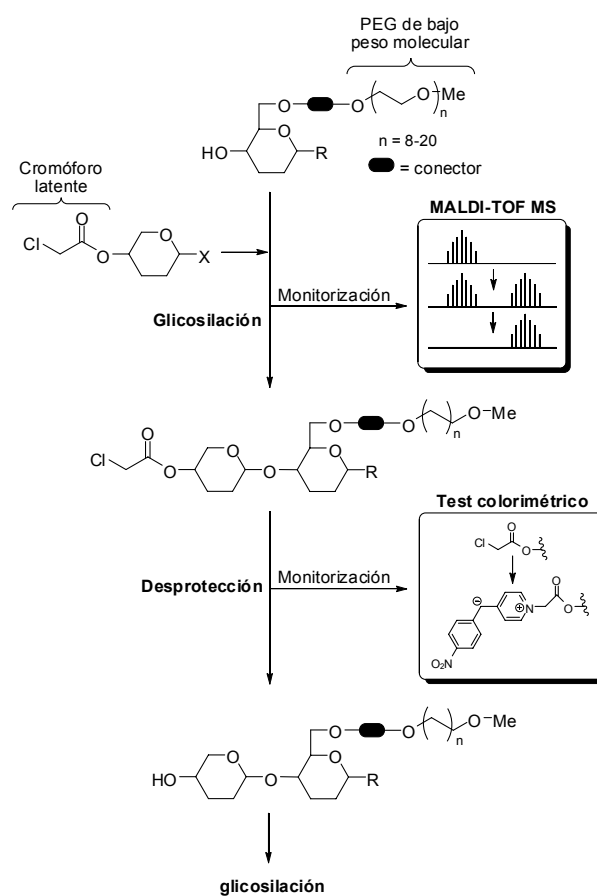
Además de esta nueva estrategia sintética, el grupo de Ito ha desarrollado también nuevos métodos que permiten una monitorización en tiempo real de las reacciones más comunes en síntesis de oligosacáridos, como son la glicosilación y las desprotecciones quimioselectivas. Destaca “*la estrategia de la etiqueta indicadora*” (“*tag-reporter strategy*”)<sup>29</sup> que se basa en el uso de un aceptor inmovilizado en un polímero soluble de bajo peso molecular y un dador de glicosilo que contiene un grupo cloroacetilo (CAC) como grupo protector temporal del OH (Esquema 4). Por un lado, el PEG permite una monitorización de la reacción de glicosilación a tiempo real haciendo

<sup>28</sup> Ito, Y.; Ogawa, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 5562-5566.

<sup>29</sup> (a) Ando, H.; Manabe, S.; Nakahara, Y.; Ito, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3848-3849.

(b) Ito, Y.; Manabe, S. *Chem.-Eur. J.* **2002**, *8*, 3077-3084.

uso de MALDI-TOF MS. Ésto es debido a que los espectros de masas de los compuestos unidos al PEG presentan una forma “montañosa” muy característica fruto de la distribución estadística de la longitud de la cadena de PEG, que contiene 8-20 unidades de etilenglicol. Si el acoplamiento se produce, la “montaña” migra hacia la región de pesos moleculares crecientes, lo que indica la conversión del sustrato en el producto, como se refleja en el Esquema 4. Por otro lado, la elección del grupo cloroacetilo como cromóforo latente, permite aprovechar su conocida<sup>30</sup> reactividad con *p*-nitrobenzilpiridina (PNBP) y piperidina dando lugar a sales zwitteriónicas fuertemente coloreadas, que permiten monitorizar la reacción de desprotección mediante un sencillo test colorimétrico.

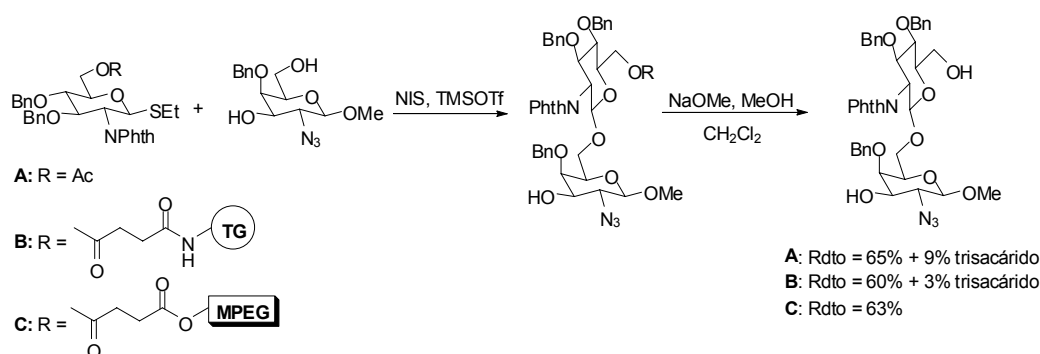


Esquema 4. Estrategia de la “etiqueta indicadora”.<sup>29</sup>

<sup>30</sup> Kuisle, O.; Lolo, M.; Quinoa, E.; Riguera, R. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 14807-14812.

<sup>29</sup> (a) Ando, H.; Manabe, S.; Nakahara, Y.; Ito, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3848-3849.  
(b) Ito, Y.; Manabe, S. *Chem.-Eur. J.* **2002**, *8*, 3077-3084.

Más recientemente, Boons y col. compararon la síntesis en disolución, la síntesis en fase sólida y la síntesis utilizando polímeros solubles con objeto de valorar como afecta a la regioselectividad de la reacción de glicosilación la unión del dador de glicosilo a un polímero ya sea soluble (MPEG) o insoluble (Tentagel).<sup>31</sup> Para ello, inmovilizaron un tioglicósido como dador de glicosilo y lo hicieron reaccionar con un aceptor que poseía dos grupos hidroxilo con diferente reactividad (primario y secundario), (Esquema 5). La glicosilación con el dador de glicosilo inmovilizado en MPEG procedía con mayor regioselectividad que cuando se empleaba un polímero insoluble (Tentagel) o en las condiciones en disolución.



**Esquema 5.** Comparativa de la reacción de glicosilación en disolución y en fase sólida (Tentagel) y usando MPEG, como polímero soluble.<sup>31</sup>

Furneaux y col. han comparado la síntesis en disolución de un tetrasacárido lineal en condiciones estándar o empleando MPEG.<sup>27</sup> Si bien el método de síntesis empleando MPEG reduce los tiempos al simplificar la purificación, los rendimientos fueron inferiores a los obtenidos sin emplear MPEG. Los autores achacaron esta pérdida de eficiencia sintética a diversos factores. En primer lugar, al incremento de solubilidad de los conjugados oligosacárido-polímero en Et<sub>2</sub>O a medida que aumenta el tamaño del oligosacárido, lo que conlleva una incompleta precipitación del oligosacárido soportado. Además, se produce un deterioro gradual del esqueleto de poliéter del MPEG (y/o pérdida gradual del carbohidrato unido al soporte).

<sup>31</sup> Geurtsen, R.; Boons, G. J. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1473-1477.

<sup>27</sup> Blattner, R.; Furneaux, R. H.; Ludewig, M. *Carbohydr. Res.* **2006**, 341, 299-321.

### • Copolímeros de N-iso-propilacrilamida (NiPAm)

Los copolímeros de N-iso-propilacrilamida (NiPAm) son “*termosensibles*”, es decir, exhiben una solubilidad en agua dependiente de la temperatura contraria a la esperada. Estos polímeros son solubles en agua fría mientras que son insolubles y precipitan cuando la temperatura de la disolución supera su mínima “*temperatura de disolución crítica*” (LCTS).

Wong y col. utilizaron este tipo de polímeros “dependientes de la temperatura” como soportes en la síntesis enzimática de oligosacáridos, anclando un aceptor de glicosilo al polímero.<sup>32</sup>

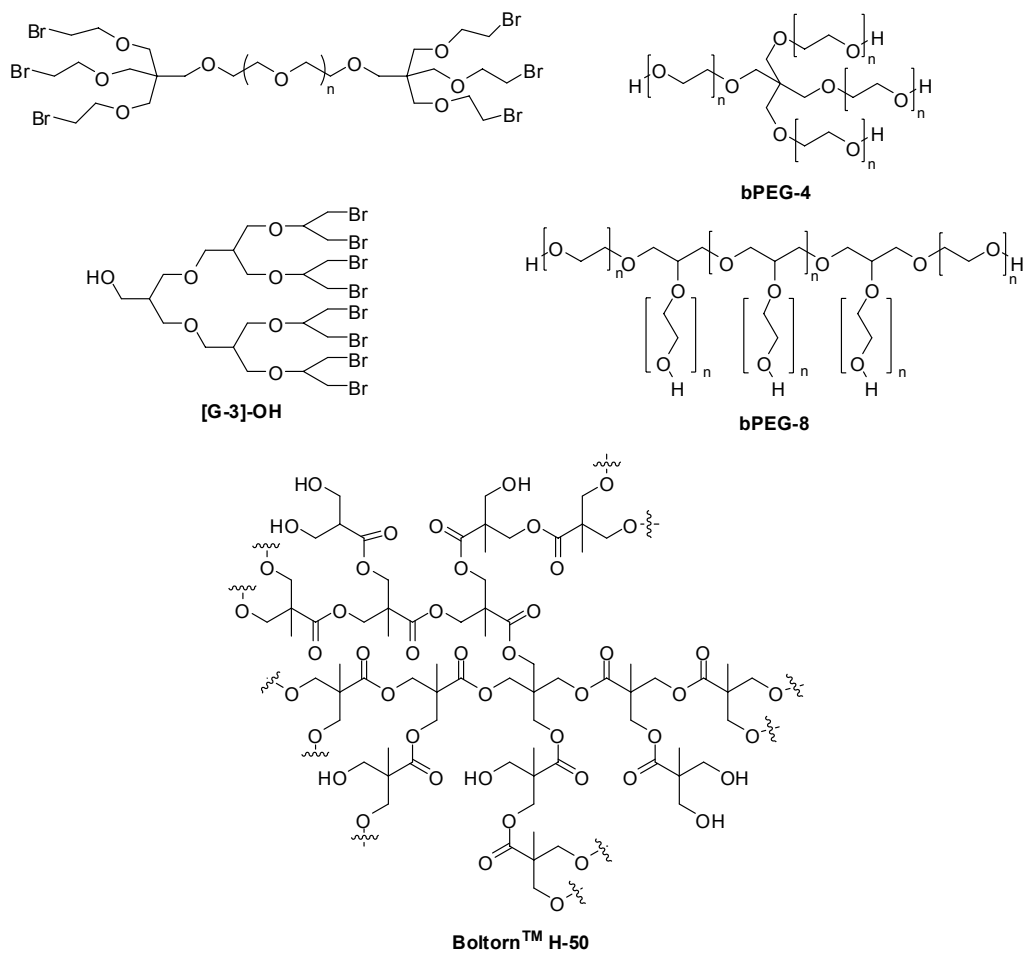
### • Polímeros hiperramificados

El uso del MPEG está limitado por su baja capacidad de carga de carbohidrato sobre el polímero y los problemas asociados con la precipitación selectiva cuanto mayor es el oligosacárido unido al polímero soluble. Los dendrímeros y polímeros hiperramificados son una buena alternativa debido a su mayor capacidad de carga intrínseca, que permite inmovilizar cantidades relativamente altas de sustrato por gramo de soporte polimérico. Dado que la utilidad de los soportes dendriméricos está limitada por su alto coste sintético y teniendo en cuenta que no es imprescindible para la eficacia sintética que el dendrímero esté perfectamente ramificado, los polímeros hiperramificados se han convertido en una alternativa muy interesante. Estos análogos imperfectos de los dendrímeros se preparan fácilmente y muchos se encuentran disponibles comercialmente. Algunos de los polímeros hiperramificados que se han empleado en síntesis de oligosacáridos se recogen en la Figura 2. El compuesto anclado se purifica fácilmente por ultrafiltración o por cromatografía de exclusión sobre gel. Sin embargo, a pesar del tremendo potencial de estos materiales fácilmente accesibles hay pocos ejemplos de su aplicación en síntesis de oligosacáridos.<sup>33</sup>

---

<sup>32</sup> Huang, X. F.; Witte, K. L.; Bergbreiter, D. E.; Wong, C. H. *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 675-681.

<sup>33</sup> (a) Majumdar, D.; Zhu, T.; Boons, G. J. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3591-3594. (b) Daniellou, R.; Le Narvor, C. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1863-1868. (c) Kantchev, E. A. B.; Bader, S. J.; Parquette, J. R. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 8329-8338. (d) Manabe, S.; Ueki, A.; Ito, Y. *Chem. Commun.* **2007**, 3673-3675.



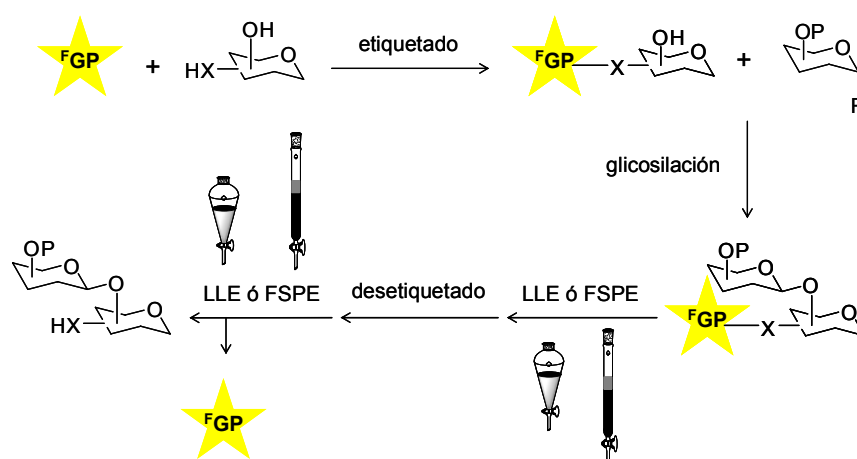
**Figura 2.** Estructuras de los polímeros hiperramificados utilizados en síntesis de oligosacáridos



## b) Etiquetas polifluoradas. Fase fluorada

El desarrollo de las tecnologías de fase fluorada data de principios de los años 90 cuando Vogt y Zhu exploraron la utilidad sintética de la miscibilidad dependiente de la temperatura.<sup>34</sup> Posteriormente, Horváth y Rábai inventaron la catálisis bifásica fluorada<sup>35</sup> para la recuperación de catalizadores. Más recientemente el grupo de Curran desarrolló la técnica de etiquetas fluoradas “ligeras”<sup>36</sup> para eliminar el uso de disolventes fluorados. Avances más recientes en las tecnologías de fase fluorada incluyen la síntesis de mezclas empleando varias etiquetas fluoradas<sup>37</sup> y las reacciones trifásicas<sup>38</sup> que permiten integrar los procesos de reacción y separación.

En la síntesis en fase fluorada los reactivos, catalizadores o substratos se etiquetan con un grupo perfluoroalquílico que facilita los procesos de separación (Esquema 6).



**Esquema 6.** Representación general de la síntesis en fase fluorada

<sup>34</sup> Zhu, D.-W. *Synthesis* **1993**, 953.

<sup>35</sup> Horváth, I. T.; Rábai, J. *Science* **1994**, 266, 72.

<sup>36</sup> (a) Curran, D. P.; Hadida, S.; He, M. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6714-6715. (b) Zhang, W. *Tetrahedron* **2003**, 59, 4475-4489. (c) *Light Fluorous Chemistry. A User's Guide* en *Handbook of Fluorous Chemistry*, Gladysz, J. A.; Curran, D. P.; Horvath, I. T, Eds. Wiley.VCH, 2004, p 128-155.

<sup>37</sup> Luo, Z.; Zhang, Q.; Oderaotoshi, Y.; Curran, D. P. *Science* **2001**, 291, 1766-1769.

<sup>38</sup> Nakamura, H.; Linclau, B.; Curran, D. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 10119-10120.

Algunas de las características propias de la síntesis empleando etiquetas fluoradas se resaltan a continuación:<sup>39</sup>

- a) Las etiquetas polifluoradas son inertes a la mayoría de las reacciones químicas y producen un efecto mínimo en las moléculas etiquetadas.
- b) La solubilidad de las moléculas con cadenas polifluoradas “ligeras” en disolventes orgánicos es igual o incluso mejor que las moléculas no etiquetadas debido a la lipofilia de la cadena perfluoroalquílica.
- c) Las reacciones, al llevarse a cabo bajo condiciones homogéneas y en disolventes orgánicos, son más rápidas que las reacciones heterogéneas que se dan en presencia de polímeros.
- d) El progreso de la reacción se puede monitorizar por los métodos analíticos habituales, tales como CCF, HPLC, IR y NMR.
- e) Tanto los intermedios como los productos finales se pueden purificar mediante las técnicas habituales o bien por separaciones en fases fluoradas, bien sea por extracción en fase sólida normal (FSPE) o reversa (rSPE) o por extracción líquido-líquido con disolventes fluorados.
- f) Las condiciones de reacción descritas en la bibliografía para cualquier reacción en disolución son fácilmente extrapolables a la química fluorada con ligeras o nulas modificaciones.
- g) Tanto el escalado de las reacciones como la automatización de las mismas es posible.

En cuanto a la purificación, hay que distinguir entre las:

- etiquetas fluoradas “pesadas” (el flúor representa un 60% o más del peso molecular) que permiten una sencilla extracción líquido-líquido con disolventes fluorados para separar las moléculas fluoradas de los compuestos orgánicos no fluorados. El disolvente fluorado más empleado es el FC-72<sup>40</sup> y como disolventes orgánicos, los más habituales son MeOH, MeCN y, en ocasiones, tolueno.

---

<sup>39</sup> Zhang, W. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 4475-4489.

<sup>40</sup> FC-72 es un disolvente fluorocarbonado disponible comercialmente que se compone de isómeros de perfluorohexano (C<sub>6</sub>F<sub>14</sub>) y que se conoce también como Fluorinert™ FC-72.

- Posteriormente, se introdujo el concepto de etiquetas fluoradas “ligeras” (en las que el flúor representa un 40% o menos del peso molecular) que constan de cadenas fluoradas más cortas, lo que permitió reemplazar la extracción líquido-líquido (LLE) por la extracción en fase sólida.

La extracción en fase sólida fluorada (FSPE) puede ser de dos tipos: normal<sup>41</sup> o reversa.<sup>42</sup> La FSPE normal se basa en la utilización de sílica funcionalizada con cadenas carbonadas polifluoradas y disolventes orgánicos fluorofóbicos (Figura 3). Al contrario, la FSPE reversa utiliza una fase sólida fluorofóbica (gel de sílice) y como fase móvil, disolventes fluorofílicos (Figura 4)

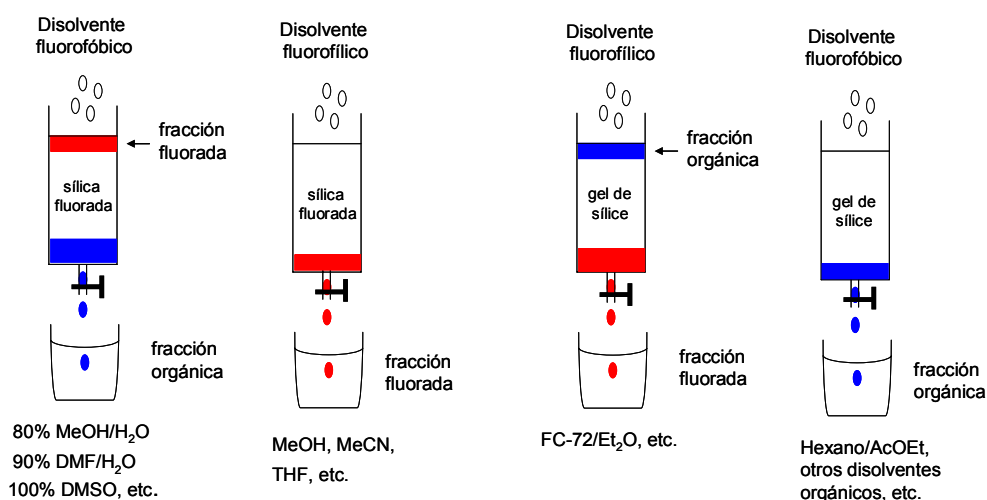


Figura 3. F-SPE normal.<sup>43</sup>

Figura 4. F-SPE reversa.<sup>43</sup>

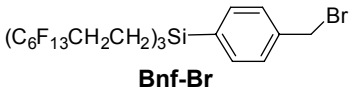
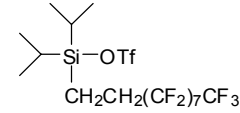
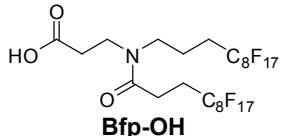
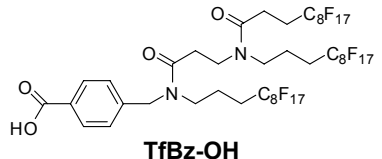
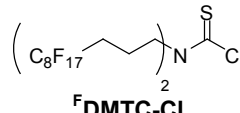
En la Tabla 2 se recogen los ejemplos de la aplicación de diferentes etiquetas fluoradas en química de carbohidratos.

<sup>41</sup> (a) Curran, D. P.; Hadida, S.; He, M. J. *Org. Chem.* **1997**, *62*, 6714-6715. (b) Curran, D. P. *Synlett* **2001**, 1488-1496.

<sup>42</sup> Matsugi, M.; Curran, D. P. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2717-2720.

<sup>43</sup> Zhang, W.; Curran, D. P. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 11837-11865.

**Tabla 2.** Etiquetas fluoradas utilizadas en química de carbohidratos.

Entr.	Etiqueta	Etiquetado	Desetiquetado	Purif.	Ref
<b>Etiquetado de grupos hidroxilo</b>					
1	 <p><b>Bnf-Br</b></p>	NaH, DMF	H <sub>2</sub> , Pd(OH) <sub>2</sub> , FC-72	LLE <sup>a</sup>	44
2		2,6-lutidina, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , ta	NaOMe, MeOH, ta	FSPE	45,46
3	 <p><b>Bfp-OH</b></p>	DCC, DMAP, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , ta	NaOMe, Et <sub>2</sub> O/MeOH	LLE <sup>a</sup>	47,48 49,50
4	 <p><b>TfBz-OH</b></p>	DCC, DMAP, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , ta	NaOMe, MeOH/Et <sub>2</sub> O (2:3)	LLE <sup>a</sup>	51
5	 <p><b>FDMTC-Cl</b></p>	NaH, THF, 0 °C-ta	<i>m</i> -CPBA, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , -78 °C	FSPE	52

<sup>44</sup> Curran, D. P.; Ferritto, R.; Hua, Y. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 4937-4940.

<sup>45</sup> Palmacci, E. R.; Hewitt, M. C.; Seeberger, P. H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, 40, 4433-4437

<sup>46</sup> Carrel, F. R.; Seeberger, P. H. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 2058-2065.

<sup>47</sup> Miura, T.; Hirose, Y.; Ohmae, M.; Inazu, T. *Org. Lett.* **2001**, 3, 3947-3950.

<sup>48</sup> Miura, T.; Inazu, T. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 1819-1821.

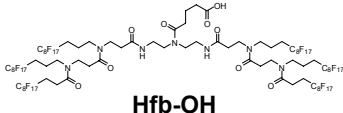
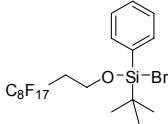
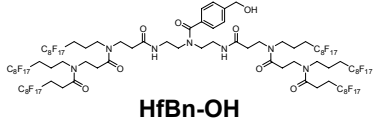
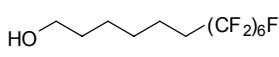
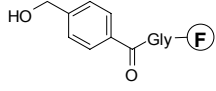
<sup>49</sup> Miura, T.; Goto, K.; Waragai, H.; Matsumoto, H.; Hirose, Y.; Ohmae, M.; Ishida, H.; Satoh, A.; Inazu, T. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 5348-5353.

<sup>50</sup> Miura, T.; Tsujino, S.; Satoh, A.; Goto, K.; Mizuno, M.; Noguchi, M.; Kajimoto, T.; Node, M.; Murakami, Y.; Imai, N.; Inazu, T. *Tetrahedron* **2005**, 61, 6518-6526.

<sup>51</sup> Miura, T.; Satoh, A.; Goto, K.; Murakami, Y.; Imai, N.; Inazu, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, 16, 3-6.

<sup>52</sup> Kojima, M.; Nakamura, Y.; Ishikawa, T.; Takeuchi, S. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 6309-6314.

Tabla 2. (continuación)

Entr.	Etiqueta	Etiquetado	Desetiquetado	Purif.	Ref
<b>Etiquetado de acetales de glicosilo</b>					
6	 <p><b>Hfb-OH</b></p>	PyBOP, DMAP, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , ta	NaOMe, ta MeOH/EtOC <sub>4</sub> F <sub>9</sub>	LLE <sup>a</sup>	53,54
7		Et <sub>3</sub> N, DMAP, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , ta	TBAF, THF	FSPE	55,56
8	 <p><b>HfBn-OH</b></p>	NIS, TfOH, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /EtOC <sub>4</sub> F <sub>9</sub> , 0 °C	H <sub>2</sub> , Pd(OH) <sub>2</sub> , EtOH/EtOC <sub>4</sub> F <sub>9</sub> (1:1), ta	LLE <sup>b</sup>	57
9		BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub> , CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 0 °C	-	LLE <sup>c</sup>	58
10		NIS, TfOH, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /EtOC <sub>4</sub> F <sub>9</sub> , 0 °C	Pd/C, H <sub>2</sub> , AcOH, EtOH/THF, ta	LLE <sup>a</sup>	59,60

<sup>53</sup> Miura, T.; Goto, K. T.; Hosaka, D.; Inazu, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 2047-2051.

<sup>54</sup> Goto, K.; Miura, T.; Hosaka, D.; Matsumoto, H.; Mizuno, M.; Ishida, H. K.; Inazu, T. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 8845-8854.

<sup>55</sup> Manzoni, L. *Chem. Comm.* **2003**, 2930-2931.

<sup>56</sup> Manzoni, L.; Castelli, R. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4195-4198.

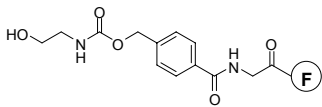
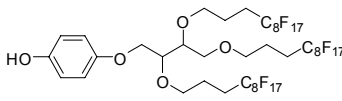
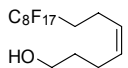
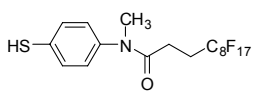
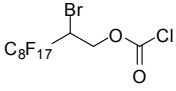
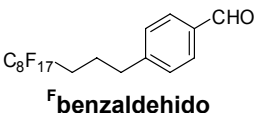
<sup>57</sup> Goto, K.; Miura, T.; Mizuno, M.; Takaki, H.; Imai, N.; Murakami, Y.; Inazu, T. *Synlett* **2004**, 2221-2223.

<sup>58</sup> Kasuya, M. C. Z.; Cusi, R.; Ishihara, O.; Miyagawa, A.; Hashimoto, K.; Sato, T.; Hatanaka, K. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* **2004**, *316*, 599-604.

<sup>59</sup> Goto, K.; Miura, T.; Mizuno, M. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8293-8297.

<sup>60</sup> Mizuno, M.; Goto, K.; Miura, T.; Inazu, T. *QSAR Comb. Sci.* **2006**, *25*, 742-752.

Tabla 2. (continuación)

Entr.	Etiqueta	Etiquetado	Desetiquetado	Purif.	Ref
11		NIS, TfOH, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /EtOC <sub>4</sub> F <sub>9</sub>	NaOMe, MeOH/EtOC <sub>4</sub> F <sub>9</sub>	LLE <sup>a</sup>	61
12		BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub> , CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> / MeOC <sub>4</sub> F <sub>9</sub> , ta	ZnBr <sub>2</sub> , AcBr, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , ta	LLE <sup>d</sup>	62
13		TMSOTf, TfT <sup>e</sup> , 20 °C	NBS, CH <sub>3</sub> CN, 1% H <sub>2</sub> O, ta	FSPE	63
<b>Etiquetado de tioacetales</b>					
14		aq. 1M Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> /AcOEt <sup>f</sup> , ta	-	FSPE	64
<b>Etiquetado de grupos amino</b>					
15	 Froc-Cl	NaHCO <sub>3</sub> , H <sub>2</sub> O	Zn, Ac <sub>2</sub> O/Et <sub>3</sub> N	FSPE	65
<b>Etiquetado de 1,3-dioles</b>					
16	 Fbenzaldehido	CH(OMe) <sub>3</sub> , <i>p</i> -TsOH·H <sub>2</sub> O, Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> , CH <sub>3</sub> CN, ta	10 % Pd-C, H <sub>2</sub> , AcOEt, ta	FSPE	66

<sup>a</sup> Extracción líquido-líquido con FC-72/MeOH. <sup>b</sup> Extracción líquido-líquido con FC-72/MeOH aq 50%. <sup>c</sup> Extracción líquido-líquido con CF<sub>3</sub>CF<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH/H<sub>2</sub>O ó CF<sub>3</sub>CF<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH/H<sub>2</sub>O. <sup>d</sup> Extracción líquido-líquido con MeOC<sub>4</sub>F<sub>9</sub>/FC-72 (4:1)/MeOH aq 95% ó MeOC<sub>4</sub>F<sub>9</sub>/FC-72 (4:1)/MeCN aq 95%. <sup>e</sup> Trifluorotolueno. <sup>f</sup> Condiciones de transferencia de fase.

<sup>61</sup> Mizuno, M.; Matsumoto, H.; Goto, K.; Hamasaki, K. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8831-8835.

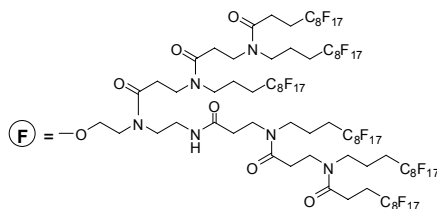
<sup>62</sup> Goto, K.; Mizuno, M. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 5605-5608.

<sup>63</sup> Carrel, F. R.; Geyer, K.; Codee, J. D. C.; Seeberger, P. H. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2285-2288.

<sup>64</sup> Jing, Y. Q.; Huang, X. F. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4615-4618.

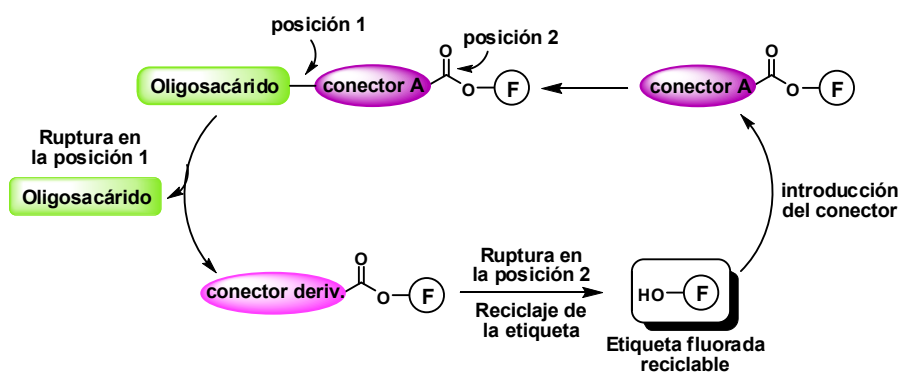
<sup>65</sup> Manzoni, L.; Castelli, R.; *Org. Lett.* **2006**, *8*, 955-957.

<sup>66</sup> Kojima, M.; Nakamura, Y.; Takeuchi, S. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4431-4436.



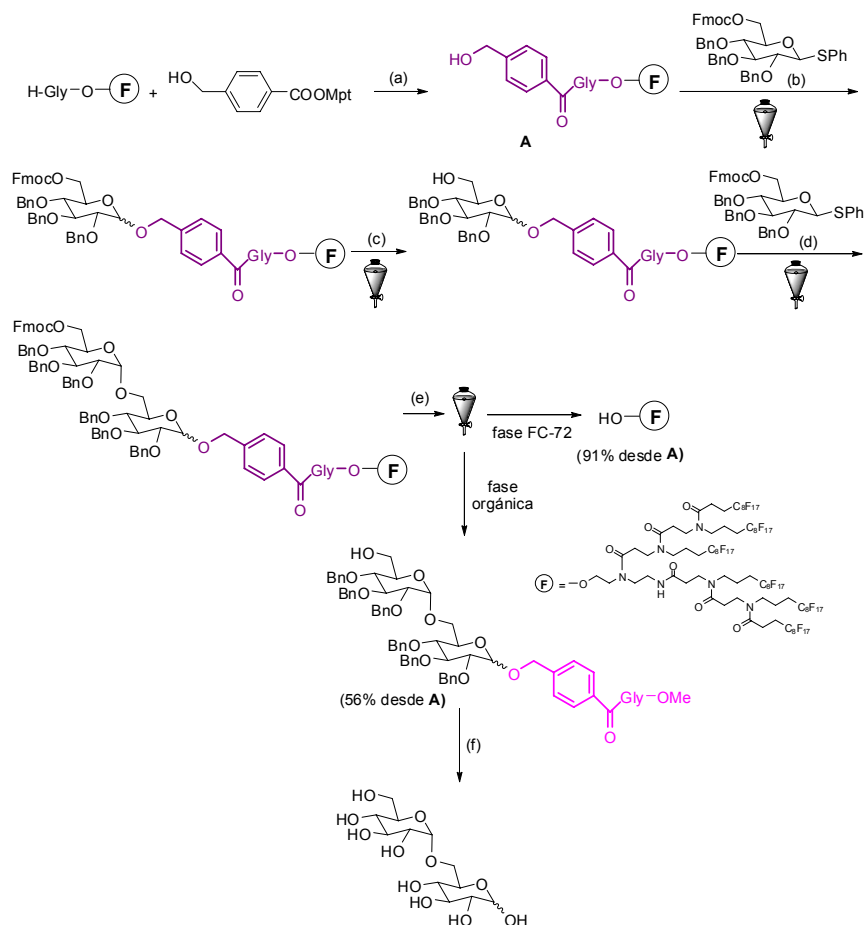
D. P. Curran fue pionero en la aplicación de las tecnologías de la fase flúor al campo de los carbohidratos.<sup>44</sup>

Mizuno y col.<sup>60</sup> han descrito la utilización de un conector que se “sacrificase” con objeto de permitir el reciclado de la etiqueta fluorada tal y como se describe en el Esquema 7. Los intermedios de reacción que contienen la etiqueta fluorada se separan de manera sencilla por extracción con FC-72, sin necesidad de columna cromatográfica. El producto final se obtiene por ruptura selectiva del enlace en la posición 1 y la posterior ruptura por la posición 2 permite recuperar la etiqueta fluorada. Esta nueva estrategia amplía el uso de diferentes etiquetas fluoradas que de otra manera serían difícilmente reciclables.



**Esquema 7.** Estrategia de síntesis fluorada basada en la recuperación de etiqueta fluorada gracias a la introducción de un conector.

Un ejemplo de aplicación este tipo de estrategia se recoge en el Esquema 8.



**Esquema 8.** Síntesis de un disacárido. *Reactivos y condiciones:* (a) DIPEA,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -NMP- $\text{EtOC}_4\text{F}_9$ , ta, 2h; (b) NIS, TfOH, MS 4Å,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ - $\text{EtOC}_4\text{F}_9$ , 0 °C, 3 h; (c) FC-72-10% piperidina/DMF, ta, 20 min; (d) NIS, TfOH, MS 4Å,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ - $\text{EtOC}_4\text{F}_9$ , 0 °C, 5 h; (e) NaOMe, MeOH-  $\text{EtOC}_4\text{F}_9$ , ta, 2.5 h; (f) Pd/C,  $\text{H}_2$  gas, AcOH, EtOH-THF, ta, noche, 99.99%.

### c) Etiquetas lipófilas

Las características y ventajas propias de la síntesis en disolución utilizando etiquetas lipófilas son las siguientes:

- a) La sílica de fase reversa C18 puede ser reciclada repetidas veces sin apreciarse pérdidas significativas en su capacidad de carga, lo que convierte a la síntesis en disolución utilizando etiquetas lipófilas en una buena alternativa considerando el alto precio de la gel de sílice y los disolventes orgánicos necesarios en la cromatografía en fase normal.



- b) Desde un punto de vista ecológico, los disolventes que precisa la purificación en fase reversa (H<sub>2</sub>O, MeOH, MeCN-Et<sub>2</sub>O) son menos contaminantes y más baratos que los que precisa la cromatografía normal.
- c) El producto se une a la fase sólida a través de una interacción hidrofóbica no covalente y reversible.
- d) Una vez finalizada la secuencia de reacciones, se rompe la unión producto-etiqueta hidrofóbica y el producto se separa de los restos lipófilos por extracción en fase sólida.

La etiqueta lipófila debe cumplir los siguientes requisitos:

- 1) La longitud del resto hidrofóbico resulta ser crítica para el éxito de la extracción en fase sólida. La etiqueta debe ser suficientemente hidrofóbica como para asegurar una eficiente SPE independientemente de las condiciones de reacción y del tamaño o polaridad de la cabeza polar del producto.
- 2) Debe ser químicamente inerte en las condiciones de reacción que se vayan a utilizar.
- 3) Debe ser fácilmente separable del producto final después de ser desanclada.

En cuanto a la purificación se han utilizado dos técnicas. La extracción en fase sólida reversa empleando sílica C18<sup>67</sup> y muy recientemente, con posterioridad a la realización del trabajo incluido en esta Tesis (Capítulo III), se ha descrito el uso de la extracción líquido-líquido<sup>68</sup> empleando dos disolventes orgánicos inmiscibles (metilciclohexano/propionitrilo) para la purificación de carbohidratos marcados con etiquetas lipófilas.

El uso de etiquetas lipófilas en química de carbohidratos con el fin de simplificar y acelerar la etapa de purificación fue descrito por primera vez Palcic y col.<sup>69</sup> y posteriormente por Hindsgaul y col.<sup>70</sup> en su síntesis de quimiotecas por glicosilación al azar. En la Tabla 3 se recogen los ejemplos publicados de la utilización de diferentes etiquetas lipófilas en química de carbohidratos.

---

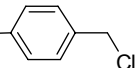
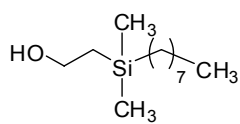
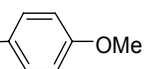
<sup>67</sup> Nilsson, U. J. *J. Chromatogr. A* **2000**, *885*, 305-319.

<sup>68</sup> Kim, S.; Tsuruyama, A.; Ohmori, A.; Chiba, K. *Chem. Commun.* **2008**, 1816-1818.

<sup>69</sup> (a) Palcic, M. M.; Heerze, L. D.; Pierce, M.; Hindsgaul, O. *Glycoconjugate J.* **1988**, *5*, 49-63. (b) Stangier, P.; Palcic, M. M.; Bundle, D. R. *Carbohydr. Res.* **1995**, *267*, 153-159.

<sup>70</sup> (a) Kanie, O.; Barresi, F.; Ding, Y. L.; Labbe, J.; Otter, A.; Forsberg, L. S.; Ernst, B.; Hindsgaul, O. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, *34*, 2720-2722. (b) Ding, Y.; Labbe, J.; Kanie, O.; Hindsgaul, O. *Bioorg. Med. Chem.* **1996**, *4*, 683.

**Tabla 3.** Etiquetas lipófilas utilizadas en química de carbohidratos.

Entr.	Etiqueta	Etiquetado	Desetiquetado	Ref
<b>Etiquetado de grupos hidroxilo</b>				
1	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{COCl}$	piridina, DMAP, pentano	NaOMe, MeOH	71
2	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{11}\text{O}$ - 	NaH, DMF	-	72
3	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_n\text{COCl}$ $n=10,16$	piridina, $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , $0^\circ\text{C}$	NaOMe, MeOH	73
4	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}\text{COOH}$	DCC, DMAP, $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , ta	-	68
<b>Etiquetado de acetales de glicosilo</b>				
5	$\text{HO}-(\text{CH}_2)_8-\text{COOMe}$	$\text{Hg}(\text{CN})_2$ , $\text{Ca}_2\text{SO}_4$ , benceno, ta	-	74
6		$\text{HgO}/\text{HgBr}_2$	-	75
7	$\text{Me}_3\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	$[\text{CpHfCl}_2]$ , $\text{AgOSO}_2\text{CF}_3$ , $\text{CH}_2\text{Cl}_2$	$\text{CF}_3\text{COOH}$ , $\text{CH}_2\text{Cl}_2$	76
8	$\text{HO}-(\text{CH}_2)_8\text{O}$ - 	<sup>a</sup>	-	77

<sup>a</sup> Ernst, B.; Wagner, B. *Helv. Chim. Acta* **1989**, *72*, 165-171.

<sup>71</sup> Nilsson, U. J.; Fournier, E. J. L.; Hindsgaul, O. *Bioorg. Med. Chem.* **1998**, *6*, 1563-1575.

<sup>72</sup> Pozsgay, V. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 477-479.

<sup>73</sup> Pozsgay, V. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 151-172.

<sup>68</sup> Kim, S.; Tsuruyama, A.; Ohmori, A.; Chiba, K. *Chem. Commun.* **2008**, 1816-1818.

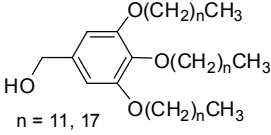
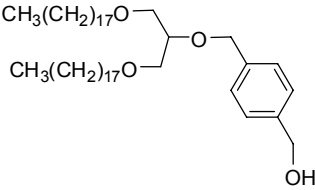
<sup>74</sup> Palcic, M. M.; Heerze, L. D.; Pierce, M.; Hindsgaul, O. *Glycoconjugate J.* **1988**, *5*, 49-63.

<sup>75</sup> Stangier, P.; Palcic, M. M.; Bundle, D. R. *Carbohydr. Res.* **1995**, *267*, 153-159.

<sup>76</sup> Ito, Y.; Kanie, O.; Ogawa, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1996**, *35*, 2510-2512.

<sup>77</sup> Kanie, O.; Barresi, F.; Ding, Y. L.; Labbe, J.; Otter, A.; Forsberg, L. S.; Ernst, B.; Hindsgaul, O. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, *34*, 2720-2722.

Tabla 3. (continuación)

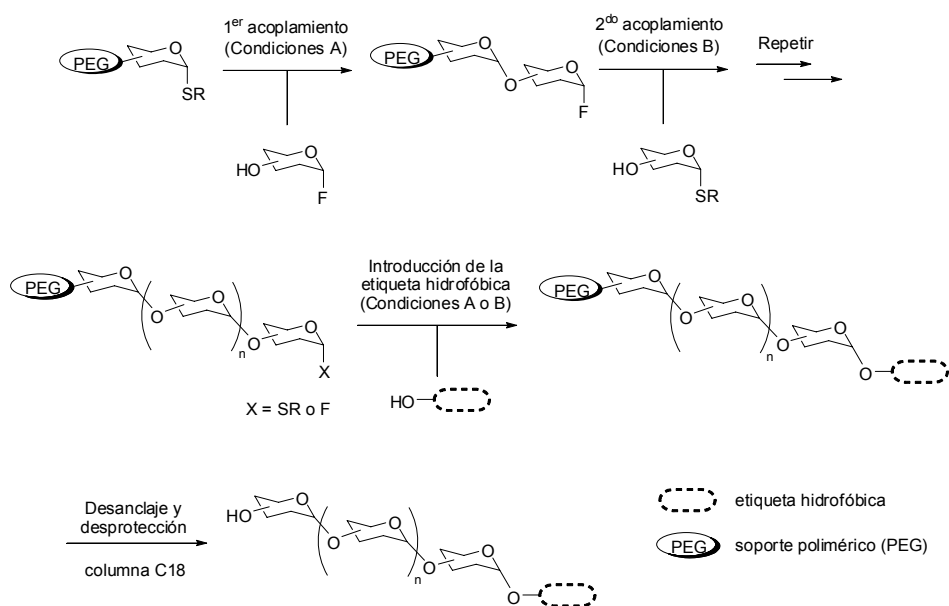
Entr.	Etiqueta	Etiquetado	Desetiquetado	Ref
9	 $n = 11, 17$	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2, \text{CH}_2\text{Cl}_2$	-	78
10		TMSOTf cat, $\text{CH}_2\text{Cl}_2$	Pd/C, $\text{H}_2$ , MeOH	79
11	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_6 \text{CH}_2\text{OH}$	$[\text{CpHf}(\text{OTf})_2]$ , MS-AW300, $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}/\text{CH}_3\text{CN}$ (1:1), $-20^\circ\text{C}$	-	80

Ito y col propusieron una novedosa estrategia de síntesis de oligosacáridos basada en el concepto de glicosilación ortogonal empleando MPEG como soporte (Esquema 9).<sup>76</sup> Para evitar las dificultades en el aislamiento y purificación de los compuestos, incorporaron a la posición anomérica del monosacárido terminal una etiqueta lipófila (grupo 2-(trimetilsilil)etilo, SE) que permitía la purificación del oligosacárido mediante SPE con sílica C18 una vez desanclado del MPEG.

<sup>78</sup> Sato, R.; Toma, K.; Nomura, K.; Takagi, M.; Yoshida, T.; Azefu, Y.; Tamiaki, H. *J. Carbohydr. Chem.* **2004**, *23*, 375-388.

<sup>79</sup> Bauer, J.; Rademann, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 7296-7297.

<sup>80</sup> Kanie, O.; Ohtsuka, I.; Ako, T.; Daikoku, S.; Kame, Y.; Kato, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 3851-3854.

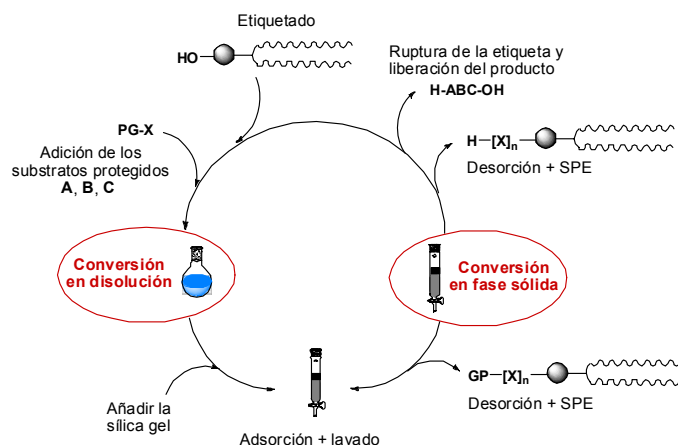


**Esquema 9.** Síntesis de oligosacáridos sobre PEG basada en una glicosilación ortogonal.

Nilsson y col.<sup>71</sup> describieron un procedimiento que empleaba monosacáridos con los grupos hidroxilo protegidos como ésteres de ácido láurico para simplificar la purificación de una quimioteca de tioglicósidos mediante extracción en fase sólida empleando sílica C18.

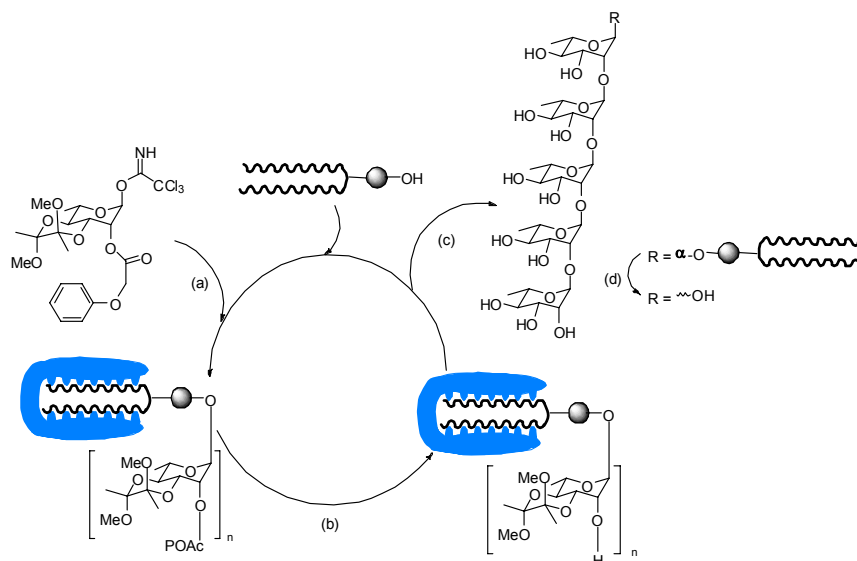
Posteriormente, Pozsgay describió la síntesis y aplicación de un nuevo grupo protector bencilo dotado con una cadena lipófila.<sup>72</sup> El mismo autor ha descrito también el uso de grupos ésteres de cadena larga (estearóilo y lauroílo) para el etiquetado de oligosacáridos,<sup>73</sup> demostrando que cinco grupos lipídicos (dos grupos estearóilo y tres lauroílo) daban suficiente hidrofobicidad a un oligosacárido de hasta 16 unidades como para conseguir su aislamiento cuantitativo usando sílica C18.

Bauer y Rademan describieron en 2005 una nueva etiqueta con 2 cadenas hidrofóbicas suficientemente largas que permitían su adsorción y desorción cuantitativamente en sílica C-18.<sup>79</sup> Las cadenas estaban unidas a un conector de tipo bencilo que permitía liberar el producto final. Eligieron la síntesis de oligorhamnosas como modelo, lo que permitía una comparación directa con los resultados previos en fase sólida. En la purificación, la sílica C-18 se añade a la mezcla de reacción, el disolvente se evapora y el material no etiquetado se elimina por lavado con MeOH/H<sub>2</sub>O (80%) (Esquema 10).



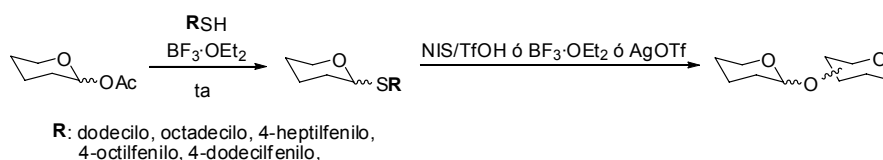
**Esquema 10.** Síntesis en disolución asistida por etiquetas hidrófobas.

Las reacciones de glicosilación se llevaron a cabo en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  con un exceso de dador (2 equiv) y TMSOTf (0.05 equiv) como ácido de Lewis (Esquema 11). Tras cada glicosilación, se desprotege el hidroxilo en C2 mientras el compuesto permanece anclado a la etiqueta y se lleva a cabo una nueva glicosilación. Cada etapa transcurre en 30 min y con un 94% de rendimiento de media. Finalmente, la hidrólisis ácida de los grupos acetales y el desanclaje de la etiqueta mediante hidrogenólisis libera el oligosacárido final en disolución.



**Esquema 11.** Reactivos y condiciones de reacción: (a) 2 equiv dador, 0.05 equiv TMSOTf,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , Ar, > 95%; (b) NaOMe, MeOH/ $\text{H}_2\text{O}$ , > 92%; (c) TFA/ $\text{H}_2\text{O}$ , > 72%; (d) 2 mol % Pd/C,  $\text{H}_2$ , MeOH, > 93%. Rendimiento total ( $n = 5, 12$  etapas) 45%, un promedio de 94% por etapa.

También se han usado etiquetas lipófilas en la preparación de derivados de alquiltiol, bencenotiol y fenilmetanotiol como reactivos para la síntesis de tioglicósidos no con objeto de facilitar la purificación sino para reducir la volatilidad de los compuestos organosulfurados aumentando su peso molecular y así evitar su mal olor y/o mejorar su reactividad (Esquema 12).<sup>81</sup>



Esquema 12

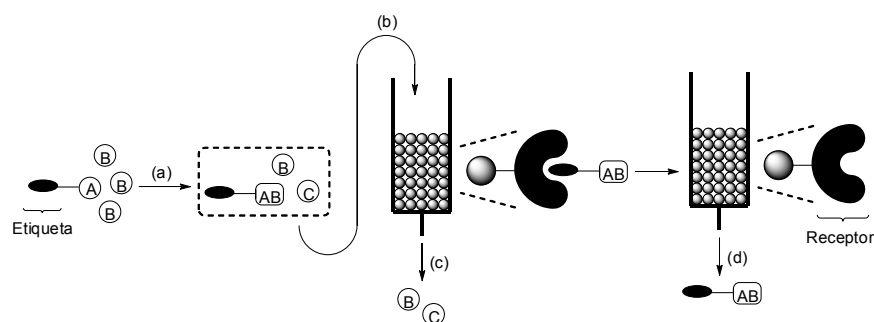
#### d) Etiquetas podando de oligoetilenglicol

Con este tipo de etiquetas el compuesto etiquetado se separa del crudo de reacción por extracción en fase sólida haciendo uso de las propiedades de reconocimiento molecular específicas de la etiqueta que forma complejos estables con iones amonio. El procedimiento de purificación comprende tres pasos (Esquema 13):

- Después de cada ciclo de reacción, el crudo se adsorbe en una columna de resina de poliestireno aminometilada (ArgoPore<sup>TM</sup>-NH<sub>3</sub><sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COO<sup>-</sup>) como fase estacionaria.
- Lavados sucesivos con disolventes no polares (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, CHCl<sub>3</sub>, tolueno...) eliminan las impurezas no etiquetadas tales como exceso de reactivos y/o subproductos.
- Finalmente, la desorción del producto etiquetado se lleva a cabo con eluyentes polares (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, MeOH, DMF, EtOH...), debido a que la solvatación con disolventes polares disminuye la interacción del poliéter con el ión amonio. La neutralización de los grupos amonio (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Et<sub>3</sub>N) permite también la desorción del producto etiquetado.

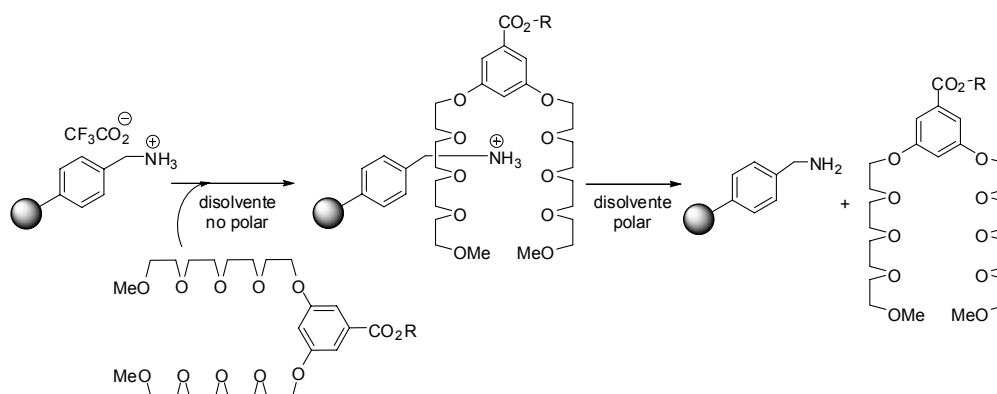
La resina se puede recuperar tras lavar con MeOH, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y finalmente con una disolución de ácido trifluoroacético en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

<sup>81</sup> (a) Matsui, H.; Furukawa, J.; Awano, T.; Nishi, N.; Sakairi, N. *Chem. Lett.* **2000**, 326-327. (b) Hasegawa, J.; Hamada, M.; Miyamoto, T.; Nishide, K.; Kajimoto, T.; Uenishi, J.; Node, M. *Carbohydr. Res.* **2005**, 340, 2360-2368. (c) Kajimoto, T.; Ishioka, Y.; Katoh, T.; Node, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, 16, 5736-5739.



**Esquema 13.** Síntesis basada en la separación por afinidad. A: sustrato, B: reactivo, AB: producto, C: subproducto. (a) reacción en disolución, (b) adsorción del producto etiquetado, (c) elución del exceso de reactivo y subproducto no etiquetados, (d) desorción del producto etiquetado.<sup>82</sup>

El grupo de Fukase ha descrito varias síntesis de oligosacáridos empleando este tipo de estrategia mediante una etiqueta de tipo éter corona (32-corona-10) e iones amonio soportados.<sup>83</sup> Con el objetivo de simplificar y abaratar la síntesis descrita que precisaba del uso de éteres corona, estos autores desarrollaron una nueva etiqueta de pseudo-benzo-31-corona-10 para la síntesis de oligosacáridos.<sup>84</sup> Esta estructura era más fácil de sintetizar que el éter corona y los productos etiquetados se separaban por la afinidad entre la unidad podando de oligoetilenglicol y el ión amonio soportado con una eficiencia comparable a la obtenida con los derivados de éter corona (Esquema 14).



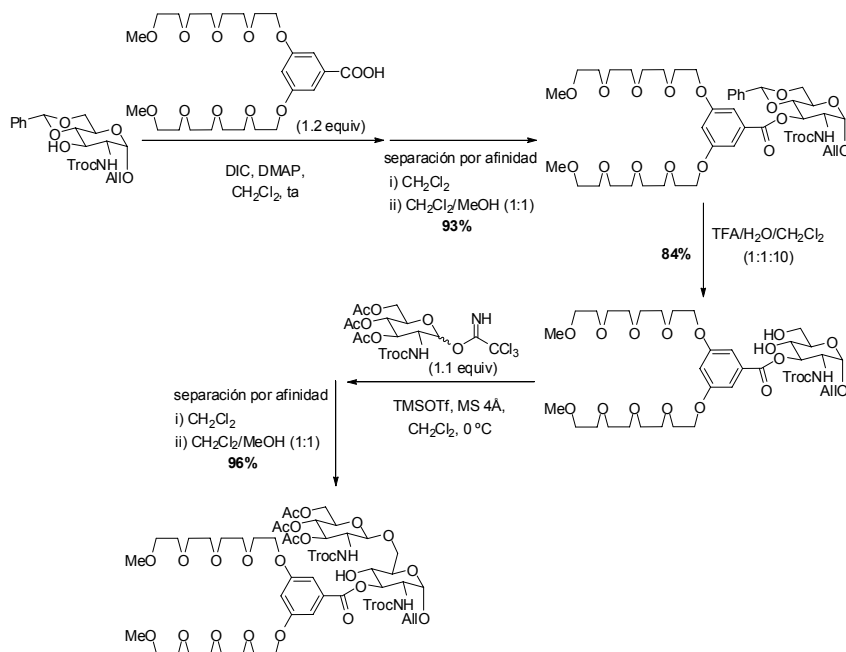
**Esquema 14.** Síntesis basada en la separación por afinidad usando un ligando podando.<sup>84</sup>

<sup>82</sup> Zhang, S. Q.; Fukase, K.; Izumi, M.; Fukase, Y.; Kusumoto, S. *Synlett* **2001**, 590-596.

<sup>83</sup> Zhang, S. Q.; Fukase, K.; Kusumoto, S. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7479-7483.

<sup>84</sup> Fukase, K.; Takashina, M.; Hori, Y.; Tanaka, D.; Tanaka, K.; Kusumoto, S. *Synlett* **2005**, 2342-2346.

Este nuevo método se aplicó con éxito a la síntesis de oligosacáridos, como se muestra en el Esquema 15.



**Esquema 15.** Síntesis de un disacárido usando un ligando podando de oligoetilenglicol.<sup>84</sup>

### e) Etiquetas “iónicas”

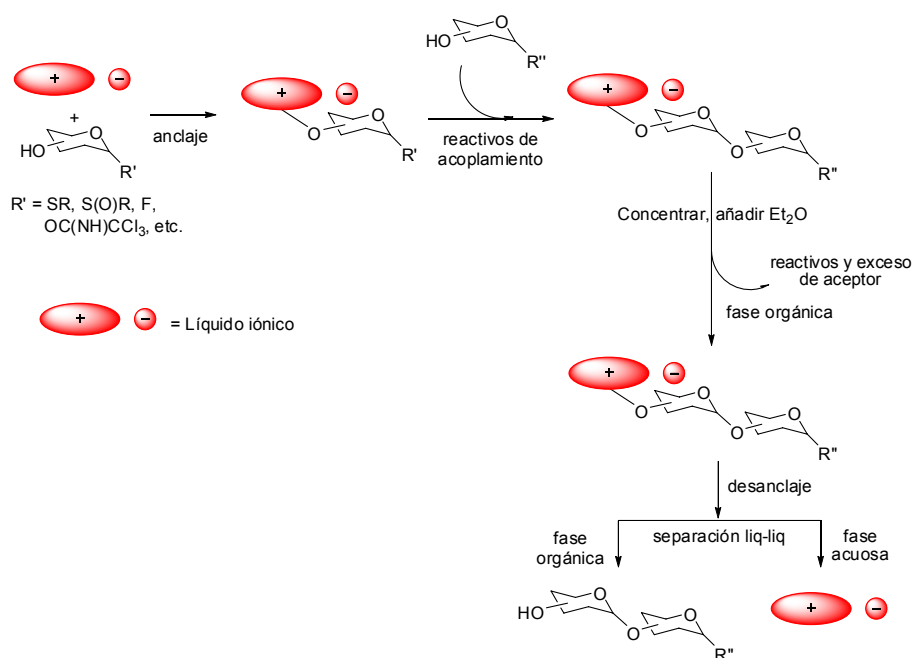
Los líquidos iónicos (LI) poseen propiedades muy deseables como disolventes: presión de vapor despreciable y por lo tanto baja volatilidad, no son inflamables y son térmica y químicamente estables, de ahí que sean tan valorados en el ámbito de la Química Verde. Otras propiedades importantes como la polaridad, solubilidad, punto de fusión y la viscosidad pueden modificarse dependiendo de la estructura del catión (normalmente orgánico) y el anión (normalmente inorgánico) que lo componen. Esta capacidad de diseñar las propiedades físicas a la carta eligiendo adecuadamente el catión (alifático o heterocíclico), la longitud y naturaleza (saturada o insaturada) de la cadena alifática unida al catión y la naturaleza del anión, es la más destacada de todas las ventajas que presentan los LI. Si bien es cierto que los líquidos iónicos ya habían sido utilizados como disolventes en química de carbohidratos,<sup>85</sup> una de sus

<sup>85</sup> Revisiones: (a) El Seoud, O. A.; Koschella, A.; Fidale, L. C.; Dorn, S.; Heinze, T. *Biomacromolecules* **2007**, *8*, 2629-2647. (b) Murugesan, S.; Linhardt, R. J. *Curr. Org. Synth.* **2005**, *2*, 437-451. Tabajos recientes:



aplicaciones más recientes en este campo es su uso como soportes solubles en síntesis.<sup>86</sup>

Un procedimiento general de síntesis de un disacárido empleando un líquido iónico (LI) como etiqueta se recoge en el Esquema 16. El LI puede unirse al dador o al aceptor de glicosilo dependiendo de las necesidades sintéticas. En el ejemplo, el dador de glicosilo etiquetado da lugar al disacárido etiquetado por acoplamiento con un aceptor de glicosilo en el disolvente adecuado. El crudo de reacción se concentra y se lava con un disolvente orgánico en el que el compuesto etiquetado no sea soluble y de este modo se eliminan el exceso de reactivos y el aceptor que no haya reaccionado. Por otro lado, los reactivos o subproductos inorgánicos se pueden separar por lavado con una disolución acuosa o por precipitación. Cuando sea necesario el producto se desancla de la etiqueta iónica y ésta se separa por extracción con un disolvente orgánico.

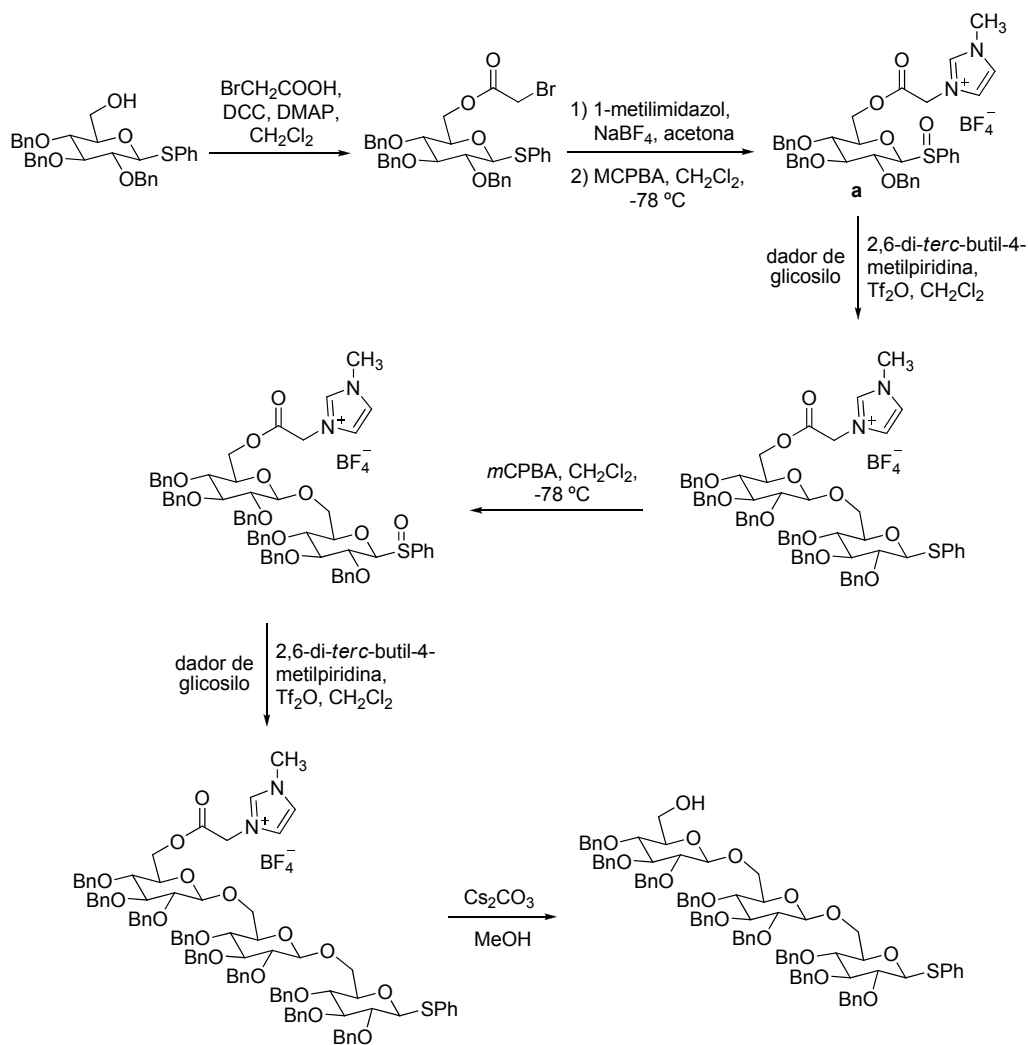


**Esquema 16.** Síntesis de oligosacáridos utilizando líquidos iónicos como etiquetas solubles.<sup>87</sup>

(c) Zhang, J. *Beilstein J. Org. Chem.* **2006**, *2*, 12-16. (d) Yamada, C.; Sasaki, K.; Matsumura, S.; Toshima, K. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4223-4227. (e) Sasaki, K.; Matsumura, S.; Toshima, K. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 6982-6986 (f) Park, T. J.; Weiwer, M.; Yuan, X. J.; Baytas, S. N.; Munoz, E. M.; Murugesan, S.; Linhardt, R. J. *Carbohydr. Res.* **2007**, *342*, 614-620. (g) Anas, S.; Sajisha, V. S.; Rajan, R.; Kumaran, R. T.; Radhakrishnan, K. V. *Bull. Chem. Soc. Jpn* **2007**, *80*, 553-560.

<sup>86</sup> Pathak, A. K.; Yermeni, C. K.; Young, Z.; Pathak, V. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 145-148.

Los grupos de Chan<sup>87</sup> y Wang<sup>88</sup> desarrollaron paralelamente las dos primeras síntesis de oligosacáridos empleando líquidos iónicos como etiquetas solubles. En ambos casos, la etiqueta iónica se introdujo a partir de un grupo 2-haloacetato empleando *N*-metilimidazol como nucleófilo y se desancló por hidrólisis básica ( $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{NaHCO}_3$  sat.). Un ejemplo de preparación de un trisacárido empleando líquidos iónicos como etiquetas solubles se muestra en el Esquema 17.



**Esquema 17.** Síntesis de un trisacárido utilizando un líquido iónico como etiqueta.<sup>87</sup>

<sup>87</sup> He, X.; Chan, T. H. *Synthesis* **2006**, 1645-1651.

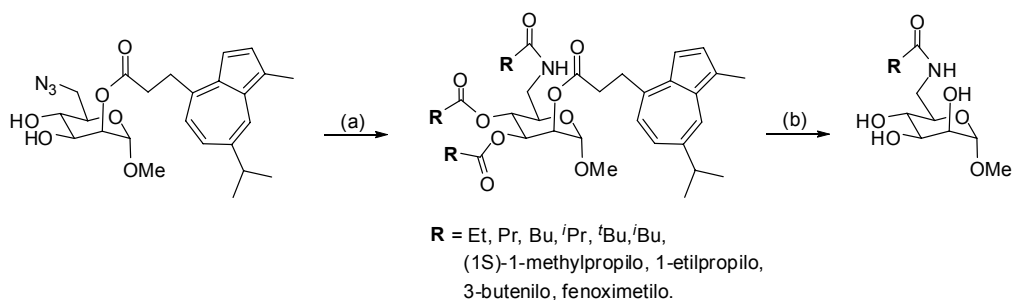
<sup>88</sup> Huang, J. Y.; Lei, M.; Wang, Y. G. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 3047-3050.

Una vez obtenida la tioglucosa etiquetada **a** se purificó primero lavando el crudo de reacción con Et<sub>2</sub>O para eliminar el exceso de 1-metilimidazol y después el producto se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, lo que permitió separar por filtración la sal inorgánica insoluble NaBr generada. Tras obtener el súfoxido de glucosa por oxidación con *m*-CPBA, el ácido *m*-clorobenzoico generado se eliminó lavando con Et<sub>2</sub>O. A continuación se llevó a cabo la reacción de acoplamiento empleando como promotor Tf<sub>2</sub>O en presencia de DTBMP en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a -78 °C. El disacárido resultante se purificó lavando con *n*-pentano, seguido de diisopropil éter para eliminar el exceso de dador de glicosilo, DTBMP y otros subproductos. El triflato de 2,6-di-*terc*-butil-4-metilpiridinio se separó por adición de *n*-pentano a una disolución enfriada del crudo en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Por repetición de la misma secuencia de reacciones se obtuvo el trisacárido deseado etiquetado con el LI. Por hidrólisis básica se desancló el trisacárido del conector y del LI y se aisló fácilmente tras evaporación del MeOH y redisolución del crudo en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, seguidas de filtración para eliminar las sales de imidazolio. De esta manera, se obtuvo el trisacárido puro sin necesidad de purificación cromatográfica.

#### f) Etiquetas coloreadas

Con el objetivo de facilitar la visualización de la etapa de purificación, Lindhorst y Aumuller describieron el etiquetado de los sustratos con una etiqueta coloreada.<sup>89</sup> El color de los productos etiquetados facilitaba la visualización de la separación durante el desarrollo de la columna cromatográfica, lo que a su vez permitía realizar varias columnas en paralelo con el consiguiente ahorro de tiempo. Eligieron los derivados de guayazuleno como etiquetas por su precio asequible, su color azul intenso, su buena adsorción cromatográfica debida a su lipofilia y por ser estables en una amplia variedad de condiciones de reacción. De hecho, esta última característica confería a los derivados de guayazuleno la capacidad de usarlos como grupos protectores durante la síntesis. La eficiencia del método se evaluó en la reacción de acilación en paralelo de la posición 6 de D-manósidos marcados con el cromóforo (Esquema 18). El método permitió llevar a cabo diez columnas en paralelo, aislándose diez productos finales y siete subproductos en menos de un día. La O-desprotección de los productos en condiciones de Zemplén también eliminó el cromóforo de la posición 2, obteniéndose de este modo los productos finales.

<sup>89</sup> Aumuller, I.; Lindhorst, T. K. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1103-1108.



**Esquema 18.** (a)  $\text{P}(\text{Me})_3$ ,  $(\text{RCO})_2\text{O}$ , THF, ta, o/n; (b) NaOMe, MeOH, ta, 1h.

### 1.2.1.2. Etiquetado de reactivos y catalizadores

#### 1.2.1.2.1. Etiquetas químicas insolubles: Reactivos y catalizadores soportados

Aunque el uso de los reactivos soportados en síntesis orgánica ya había sido descrito en los años 60 y 70,<sup>90</sup> el interés ha crecido vertiginosamente en los últimos años<sup>91</sup> gracias al auge de la Química Combinatoria. Existen diversas técnicas de síntesis en disolución asistida por soportes sólidos. En el caso de los reactivos soportados, el sustrato no permanece anclado al soporte sólido durante la síntesis como ocurre en la síntesis en fase sólida, sino que es el reactivo o catalizador anclado<sup>92</sup> en el soporte sólido el que promueve la transformación química del sustrato presente en disolución. La síntesis empleando reactivos soportados es atractiva porque las reacciones a menudo son limpias, con altos rendimientos, el aislamiento del producto en muchos casos sólo implica filtración y evaporación del disolvente y las reacciones se pueden monitorizar empleando las técnicas convencionales de síntesis en disolución como son CCF, RMN, HPLC-MS y CG-MS.

Las ventajas que ofrece la síntesis en disolución asistida por soportes sólidos son una consecuencia directa del soporte sólido. Las principales características del empleo de reactivos y catalizadores soportados son: la sencilla separación física del soporte y su componente anclado del crudo de reacción; la mejora en el manejo de

<sup>90</sup> (a) Leznoff, C. C. *Chem. Soc. Rev.* **1974**, 3, 65-85. (b) Akelah, A.; Sherrington, D. C. *Chem. Rev.* **1981**, 81, 557-587.

<sup>91</sup> (a) Ley, S. V.; Baxendale, I. R.; Bream, R. N.; Jackson, P. S.; Leach, A. G.; Longbottom, D. A.; Nesi, M.; Scott, J. S.; Storer, R. I.; Taylor, S. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 3815-4195. (b) Kirschning, A.; Monenschein, H.; Wittenberg, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, 40, 650-679. (c) Gladysz, J. A. *Chem. Rev.* **2002**, 102, 3215-3216. (d) McNamara, C. A.; Dixon, M. J.; Bradley, M. *Chem. Rev.* **2002**, 102, 3275-3299.

<sup>92</sup> Para el primer ejemplo de síntesis de glicósidos usando reactivos soportados, ver: Paulsen, H.; Lockhoff, O. *Ber.* **1981**, 114, 3102-3114.

materiales tóxicos y malolientes; las diferentes propiedades químicas, tales como diferente reactividad o cambios en la selectividad en comparación con sus análogos solubles; la posibilidad de adaptarlo a un proceso de flujo continuo y con ello facilitar la automatización; su fácil regeneración; la consiguiente capacidad de reciclaje de los reactivos soportados y el uso de altas concentraciones de reactivos para conseguir reacciones completas. Además, reactivos que serían incompatibles entre sí en disolución se pueden emplear juntos cuando ambos están anclados a un soporte sólido, lo que permite su aplicación a transformaciones en cascada en el mismo matraz. A pesar de las ventajas de los reactivos y catalizadores soportados, hay que mencionar una pequeña lista de inconvenientes asociados con su uso, en comparación con sus análogos solubles.<sup>93</sup>

- 1) su menor reactividad debido a problemas de difusión,
- 2) la dificultad en el análisis estructural de las especies soportadas,
- 3) la incapacidad de separar las impurezas que se generan soportadas de nuestro reactivo o catalizador soportado.

#### 1.2.1.2.1.1. Polímeros orgánicos insolubles

Un inconveniente adicional que presentan los polímeros orgánicos insolubles es su elevado coste aunque es previsible que esta limitación cambie cuando aumente la demanda.

Los polímeros presentan distintas propiedades físicas y químicas importantes desde el punto de vista de su uso en síntesis orgánica entre las que destacan, el grado de funcionalización, la porosidad y el grado de entrecruzamiento.<sup>94</sup> Estas propiedades condicionan sus aplicaciones. El grado de funcionalización se representa habitualmente como capacidad de carga, expresada como el número de milimoles de grupo funcional por gramo de resina.

Hay dos tipos de polímeros orgánicos insolubles empleados para anclar reactivos y catalizadores: las resinas microporosas y las resinas macroporosas. Las resinas microporosas poseen un bajo grado de entrecruzamiento y no presentan porosidad a menos que sean hinchadas por un disolvente adecuado que produzca la solvatación del polímero. El poliestireno entrecruzado es el material microporoso más utilizado. Los soportes que Merrifield empleó en sus primeros trabajos en la síntesis en

<sup>93</sup> Kirschning, A.; Monenschein, H.; Wittenberg, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 650-679.

<sup>94</sup> (a) Sherrington, D. C. *Chem. Commun.* **1998**, 2275-2286. (b) Rana, S.; White, P.; Bradley, M. *J. Comb. Chem.* **2001**, *3*, 9-15. (c) Walsh, D.; Wu, D. Q.; Chang, Y. T. *Curr. Opin. Chem. Biology* **2003**, *7*, 353-361.

fase sólida de péptidos se basaron en poliestireno (PS) entrecruzado con un 2% de divinilbenceno (DVB).<sup>11</sup> Las resinas de poliestireno son todavía hoy uno de los materiales poliméricos más populares usados en síntesis debido a su bajo coste, robustez mecánica, disponibilidad, fácil funcionalización y porque son químicamente “inertes”. En concreto las resinas PS entrecruzadas con DVB (1% ó 2%) son ampliamente empleadas debido a su estabilidad, una capacidad de carga razonablemente alta ( $>1 \text{ mmol}\cdot\text{g}^{-1}$ ) y sus buenas características de solvatación. El hinchamiento de los polímeros con disolventes orgánicos es una característica esencial de las resinas microporosas para conseguir un mejor acceso de las moléculas en disolución a las posiciones reactivas del polímero. Es importante recordar que tanto el grado de hinchamiento como la difusión disminuyen marcadamente a medida que aumenta el porcentaje de entrecruzamiento desde 1% a 2% o superior.<sup>95</sup> La elección del disolvente de reacción es por lo tanto crucial en las reacciones en las que se emplean resinas microporosas y el mejor disolvente puede no ser el utilizado comúnmente en la reacción análoga en disolución.

Las resinas macroporosas se caracterizan por poseer una porosidad permanente independientemente del disolvente empleado y un elevado grado de entrecruzamiento. Tradicionalmente, estos polímeros se han usado como resinas de intercambio iónico. Entre sus ventajas destacan su facilidad de manejo en los procesos de filtración y separación y la presencia de centros activos accesibles independientemente del disolvente utilizado.<sup>93,94</sup>

Cuando se trabaja con resinas hay que tener presente que se produce un grado progresivo de fragmentación durante la agitación, siendo más pronunciada la ruptura de la resina a temperaturas elevadas. Por eso hay que elegir cuidadosamente el método de agitación. Las resinas pueden agitarse magnéticamente de un modo satisfactorio pero precisan de una agitación suave para evitar su ruptura, que además conlleva pérdida de material y problemas de filtración. Después de cada etapa sintética, la resina debe lavarse exhaustivamente con una variedad de disolventes con el fin de eliminar los restos de reactivos de la matriz de la resina.<sup>96</sup>

---

<sup>11</sup> Merrifield, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2149-2154.

<sup>95</sup> Vaino, A. R.; Janda, K. D. *J. Comb. Chem.* **2000**, *2*, 579-596.

<sup>96</sup> Brown, A. R.; HermKeus, P. H. H.; Rees, D. C. *Synlett* **1998**, 817-827.

El anclaje de una molécula a un soporte polimérico se puede llevar a cabo por adsorción física o bien mediante enlaces químicos. La primera técnica es en ocasiones insatisfactoria, ya que la disociación suele ocurrir con demasiada facilidad. El anclaje químico se puede conseguir a través de interacciones iónicas o, en la mayor parte de los casos mediante enlaces covalentes. El primer modo de unión se da principalmente con las resinas de intercambio iónico y resulta muy atractivo porque estos reactivos se regeneran fácilmente. De hecho un tratamiento con un exceso del reactivo iónico es lo único que se precisa.

Existen dos aproximaciones para la preparación de polímeros funcionalizados a través de una unión covalente:

- la polimerización o copolimerización de monómeros que posean la funcionalidad deseada y
- la modificación química de polímeros preformados.

La segunda opción es la aproximación más explotada.

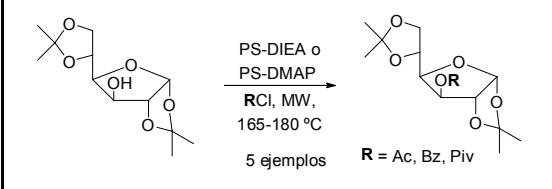
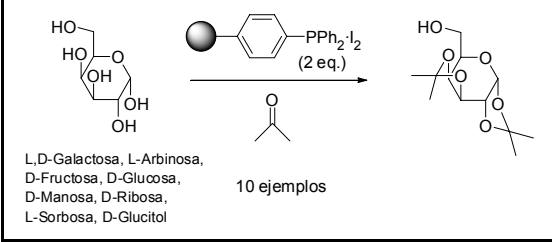
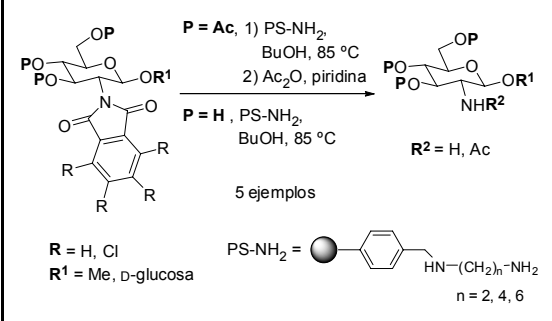
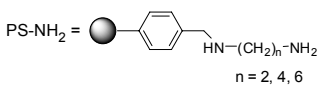
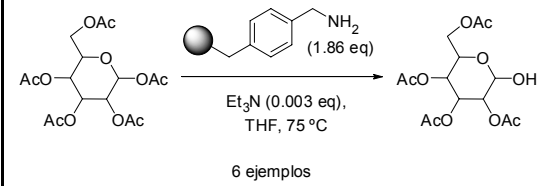
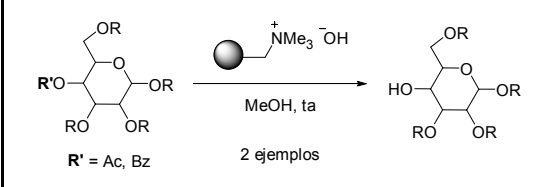
Por último, señalar que existen diversas técnicas destinadas al análisis de los polímeros funcionalizados. Entre las que destacan: el análisis elemental, el análisis gravimétrico, la valoración de los grupos químicos presentes, la espectroscopia FT-IR, y la RMN entre otras. En esta Tesis, hemos utilizado principalmente dos de estas técnicas: el análisis elemental y la espectroscopia FT-IR como complementarias, una con fines cuantitativos y la otra con fines cualitativos. El análisis elemental resulta muy útil cuando la resina posee grupos funcionales con elementos como nitrógeno, halógenos, azufre o fósforo, como es nuestro caso. La espectroscopia FT-IR<sup>97</sup> es de gran ayuda en el seguimiento de la reacción, indicando la ausencia o presencia de las bandas características de los grupos funcionales.

En la Tabla 4 se recogen diversos ejemplos de aplicación de reactivos y catalizadores soportados en polímeros orgánicos insolubles en química de carbohidratos.

---

<sup>97</sup> Yan, B.; Yan, H. B. *J. Comb. Chem.* **2001**, 3, 78-84.

**Tabla 4.** Aplicaciones de los reactivos y catalizadores soportados en polímeros orgánicos insolubles en química de carbohidratos.

Reacción	tiempo	Rdto (%)	Coment.	Ref
 <p>PS-DIEA o PS-DMAP RCl, MW, 165-180 °C 5 ejemplos R = Ac, Bz, Piv</p>	15 min	66-89		98
 <p>L,D-Galactosa, L-Arbinosa, D-Fructosa, D-Glucosa, D-Manosa, D-Ribosa, L-Sorbosa, D-Glucitol 10 ejemplos</p>	30 min	90-97	control termodinámico	99
 <p>P = Ac, 1) PS-NH<sub>2</sub>, BuOH, 85 °C 2) Ac<sub>2</sub>O, piridina P = H, PS-NH<sub>2</sub>, BuOH, 85 °C R<sup>2</sup> = H, Ac 5 ejemplos R = H, Cl R<sup>1</sup> = Me, D-glucosa PS-NH<sub>2</sub> =  n = 2, 4, 6</p>	12-18 h	81-96		100
 <p>Et<sub>3</sub>N (0.003 eq), THF, 75 °C 6 ejemplos</p>	18-44 h	88-96		101
 <p>MeOH, ta 2 ejemplos R' = Ac, Bz</p>	24-36	87-99		102

<sup>98</sup> Söderberg, E.; Westman, J.; Oscarson, S. *J. Carbohydr. Chem.* **2001**, *20*, 397-410.

<sup>99</sup> Pedatella, S.; Guaragna, A.; D'Alonzo, D.; De Nisco, M.; Palumbo, G. *Synthesis* **2006**, 305-308.

<sup>100</sup> Stangier, P.; Hindsgaul, O. *Synlett* **1996**, 179-181.

<sup>101</sup> Johnsson, R.; Ellervik, U. *Synlett* **2005**, 2939-2940.

<sup>102</sup> Kunst, E.; Kirschning, A. *Synthesis* **2006**, 2397-2403.



Tabla 4. (continuación)

Reacción	tiempo	Rdto (%)	Coment.	Ref
	-	91	Permite la fácil purificación del compuesto desbencilado.	103
<p>6 ejemplos</p>	8 h	40-98		104
<p>R = Ac, Bn, Bz ImH = imidazol</p> <p>7 ejemplos</p>	2.5 h	92-98	Compatible con éteres, esteres, acetatos y azidas. Siempre yoduro $\alpha$ , incluso con OAc o OBz en C2.	105
<p>11 ejemplos</p>	1-2 h	83-98		106 107

<sup>103</sup> Tanaka, H.; Ishida, T.; Matoba, N.; Tsukamoto, H.; Yamada, H.; Takahashi, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 6349-6352.

<sup>104</sup> Iversen, T.; Johansson, R. *Synthesis* **1979**, 823-824.

<sup>105</sup> Caputo, R.; Kunz, H.; Mastroianni, D.; Palumbo, G.; Pedatella, S.; Solla, F. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 3147-3150.

<sup>106</sup> Kirschning, A.; Jesberger, M.; Monenschein, H. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8999-9002.

<sup>107</sup> Kirschning, A.; Jesberger, M.; Schonberger, A. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3623-3626.

Tabla 4. (continuación)

Reacción	tiempo	Rdto (%)	Coment.	Ref
<p>1) ROH, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ó Et<sub>2</sub>O T = -78 °C → ta</p> <p>10 ejemplos R = Me, Et, Bn, carbohidratos, esteroides, (-)-linalool</p>	3-22 h	81-99		107
<p>Nafion®-H (100 % peso), 1 5 A MS (100 % peso), CH<sub>3</sub>CN, 25 °C</p> <p>6 ejemplos 6 ejemplos</p> <p>2 SO<sub>4</sub>/ZrO<sub>2</sub> (300 % peso), 5 A MS (300 % peso), Et<sub>2</sub>O, 25 °C</p> <p>1. X = S(O)Ph, Y = H 2. X = H, Y = S(O)Ph</p>	3 h	1. 80-99 2. 70-99	1. α mayoritario 2. β mayoritario	108
<p>1) A ó B (1-3 eq.), R-OH (1 eq.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL/mmol)</p> <p>2)  (3 eq.), 30 min</p> <p>12 ejemplos</p> <p>+ PhS(O)<sub>n</sub>SPh A: n = 0 B: n = 1</p> <p>A =  B = </p> <p>R = Me, Et, Bn, C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>, carbohidratos</p>	A: ta, 2-4h B: 40 °C, 24 h	60-95		109
<p>1) A (1 eq.), R-OH (1 eq.), THF/MeCN (1:2,50 mL/mmol), -50 °C</p> <p>2)  (3 eq.), 30 min</p> <p>5 ejemplos</p> <p>A = </p>	2-3 h	50-93		110

<sup>108</sup> Nagai, H.; Kawahara, K.; Matsumura, S.; Toshima, K. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4159-4162.

<sup>109</sup> Jaunzems, J.; Sourkouni-Argirusi, G.; Jesberger, M.; Kirschning, A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 637-639.

<sup>110</sup> Jaunzems, J.; Hofer, E.; Jesberger, M.; Sourkouni-Argirusi, G.; Kirschning, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 1166-1170.

Tabla 4. (continuación)

Reacción	tiempo	Rdto (%)	Coment.	Ref
	-	-	Se puede aplicar también a la protección y desprotección de alcoholes con THP y la desprotección de grupos trietilsililo.	111
<p>Nafion®-SAC = Polímero Nafion® de ácido fluorosulfónico sobre sílica 4 ejemplos</p>	15 h	70-93	La reacción en un mismo matraz transcurre con un rendimiento de 56-89 %.	112 113'
<p>R<sup>1</sup> = NHAc, OH 28 ejemplos R = Me, Et, Bn, All</p>	10 min	61-80	$\alpha$ glicósido mayoritario	114
<p>18 ejemplos X = O, S</p>	3-11 h	50-98		115

<sup>111</sup> Jaunzems, J.; Kashin, D.; Schonberger, A.; Kirschning, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3435-3446.

<sup>112</sup> Oikawa, M.; Tanaka, T.; Fukuda, N.; Kusumoto, S. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 4039-4042.

<sup>113</sup> Yoshizaki, H.; Fukuda, N.; Sato, K.; Oikawa, M.; Fukase, K.; Suda, Y.; Kusumoto, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, 40, 1475.

<sup>114</sup> Bornaghi, L. F.; Poulsen, S. A. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 3485-3488.

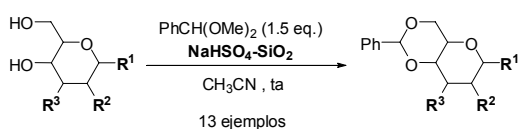
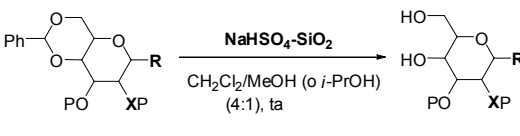
<sup>115</sup> Tian, Q.; Zhang, S.; Yu, Q.; He, M. B.; Yang, J. S. *Tetrahedron* **2007**, 63, 2142-2147.

### 1.2.1.2.1.2. Soportes sólidos inorgánicos

Los reactivos soportados en SiO<sub>2</sub><sup>116</sup> y otros soportes inorgánicos han ganado mucha atención en química de carbohidratos en los últimos años como alternativa a los métodos en disolución. Como en el caso de sus análogos soportados en polímeros orgánicos insolubles, los reactivos soportados en materiales inorgánicos simplifican las etapas de purificación y permiten la recuperación y reciclado del reactivo. Frente a los primeros, presentan las ventajas de ser más baratos, tener una resistencia mecánica superior, ser compatibles con una mayor variedad de disolventes y condiciones de reacción, aunque en general tienen una capacidad de carga inferior a la de los polímeros orgánicos.

Las Tablas 5, 6, 7, 8 y 9 recogen una serie de ejemplos de aplicación de los reactivos soportados en soportes inorgánicos en química de carbohidratos.

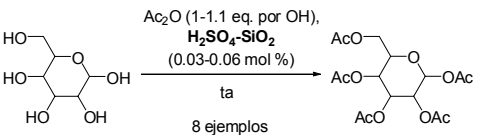
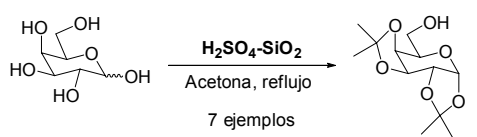
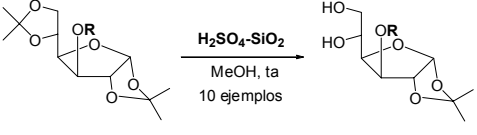
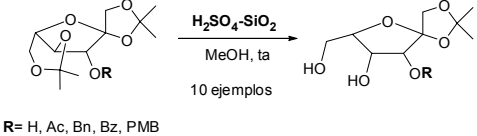
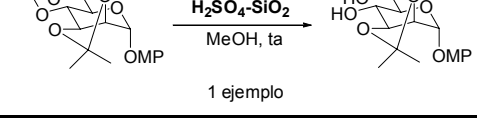
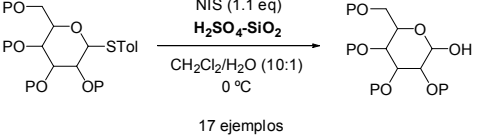
**Tabla 5.** Reacciones promovidas por NaHSO<sub>4</sub> soportado en SiO<sub>2</sub>

Reacción	tiempo	Rdto (%)	Ref
 <p>13 ejemplos</p> <p>R<sup>1</sup> = N<sub>3</sub>, OAlI, OMe, OPh, STol  R<sup>2</sup> = N<sub>3</sub>, NPhth, OH, OPMB  R<sup>3</sup> = OBz, OH, OPMB  R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> = oxazolidinona, epóxido</p>	1-4 h	90-99, 67	117
 <p>8 ejemplos</p> <p>X = O, N  R = OAlI, OMe, STol</p>	10-25 h	93-99	

<sup>116</sup> Corma, A.; Garcia, H. *Adv. Synthesis & Catalysis* **2006**, *348*, 1391-1412.

<sup>117</sup> Niu, Y. H.; Wang, N.; Cao, X. P.; Ye, X. S. *Synlett* **2007**, 2116-2120.

Tabla 6. Reacciones promovidas por H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> soportado en SiO<sub>2</sub>

Reacción	tiempo	Rdto (%)	Coment.	Ref
 <p>Ac<sub>2</sub>O (1-1.1 eq. por OH), H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-SiO<sub>2</sub> (0.03-0.06 mol %) ta 8 ejemplos</p>	8-30 min	88-98	Reciclable (5 ciclos)	118
 <p>H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-SiO<sub>2</sub> Acetona, reflujo 7 ejemplos</p>	1.5-3 h	78-91	Reciclable (5 ciclos)	119
 <p>H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-SiO<sub>2</sub> MeOH, ta 10 ejemplos</p> <p>R= H, Ac, All, Bn, Bz, Ms, ONB, PMB, TBDMS, Ts</p>	30-60 min	78-94	Reciclable (7 ciclos)	120
 <p>H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-SiO<sub>2</sub> MeOH, ta 10 ejemplos</p> <p>R= H, Ac, Bn, Bz, PMB</p>	30-40 min	82-91		
 <p>H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-SiO<sub>2</sub> MeOH, ta 1 ejemplo</p>	25 min	70		
 <p>NIS (1.1 eq) H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-SiO<sub>2</sub> CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>O (10:1) 0 °C 17 ejemplos</p>	30-45 min	75-95	Compatible con grupos benciliden e isopropiliden acetal, cloroacetilo, <i>p</i> -metoxibencilo, silil éter y <i>N</i> -ftaloílos.	121

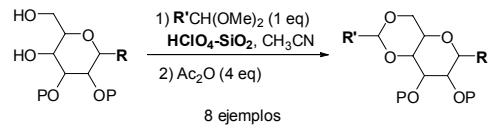
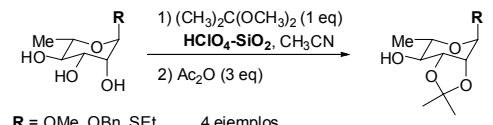
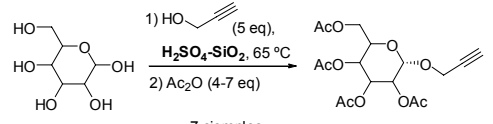
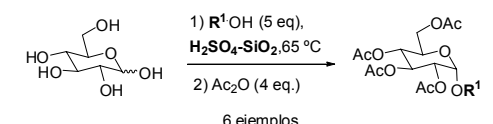
<sup>118</sup> Wu, H.; Shen, Y.; Fan, L. Y.; Wan, Y.; Shi, D. Q. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 7995-7998.

<sup>119</sup> Rajput, V. K.; Mukhopadhyay, B. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5939-5941.

<sup>120</sup> Rajput, V. K.; Roy, B.; Mukhopadhyay, B. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6987-6991.

<sup>121</sup> Dasgupta, S.; Roy, B.; Mukhopadhyay, B. *Carbohydr. Res.* **2006**, *341*, 2708-2713.

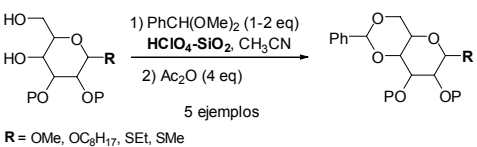
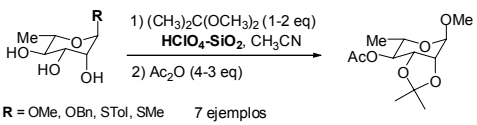
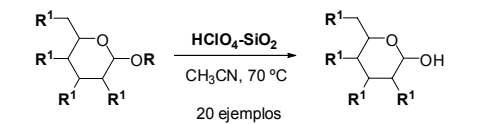
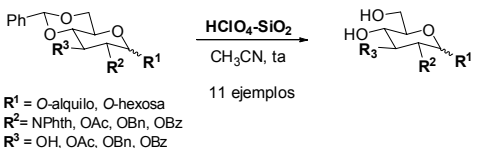
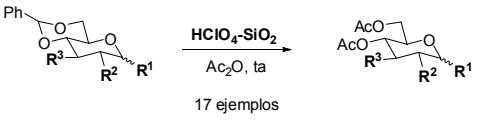
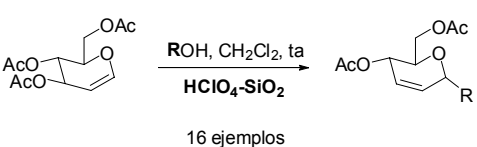
Tabla 6. (continuación)

Reacción	tiempo	Rdto (%)	Coment.	Ref
 <p>8 ejemplos</p> <p>R = 4-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>O, OMe, OC<sub>8</sub>H<sub>17</sub>, STol, 2-trimetilsililetil R' = Ph, 4-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>O, 3-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>O, 4-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>O</p>	60-90 min	75-93	Reciclable (5 ciclos)	122
 <p>4 ejemplos</p> <p>R = OMe, OBn, SEt</p>	30-45 min	91-95		
 <p>7 ejemplos</p>	2-8 h	69-83	α-glicósido mayoritario. No se observa formación de furanósido ni acetales acíclicos.	123
 <p>6 ejemplos</p> <p>R<sup>1</sup> = All, Bn, <i>p</i>-metoxibencilo, 2-bromoetilo, <i>n</i>-octilo, dodecilo</p>	6-8 h	75-82	α-glicósido mayoritario.	

<sup>122</sup> Mukhopadhyay, B. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 4337-4341.

<sup>123</sup> Roy, B.; Mukhopadhyay, B. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 3783-3787.

Tabla 7. Reacciones promovidas por HClO<sub>4</sub> soportado en SiO<sub>2</sub>.

Reacción	tiempo	Rdto (%)	Coment.	Ref
 <p>5 ejemplos R = OMe, OC<sub>8</sub>H<sub>17</sub>, SEt, SMe</p>	60-90 min	72-94		124
 <p>7 ejemplos R = OMe, OBn, STol, SMe</p>	45-60 min	80-92		
 <p>20 ejemplos R = Ac, Bz R<sup>1</sup> = OAc, 2-NPhth, 6-OTBDPS, OBz, OBn, 3,4-OCA, 5-OMe, 4-O-hexosa</p>	1-2.5 h	82-95		125
 <p>11 ejemplos R<sup>1</sup> = O-alkilo, O-hexosa R<sup>2</sup> = NPhth, OAc, OBn, OBz R<sup>3</sup> = OH, OAc, OBn, OBz</p>	15-30 min	90-96		126
 <p>17 ejemplos R<sup>1</sup> = O-alkilo, O-hexosa R<sup>2</sup> = NHAc, NPhth, OAc, OBn, OBz R<sup>3</sup> = OH, OAc, OBn, OBz, O-hexosa</p>	15-20 min	90-98	Reciclable (3 ciclos)	
 <p>16 ejemplos</p>	5-180 min	54-95	α-glicósido mayoritario.	127

<sup>124</sup> Mukhopadhyay, B.; Russell, D. A.; Field, R. A. *Carbohydr. Res.* **2005**, *340*, 1075-1080.

<sup>125</sup> Tiwari, P.; Misra, A. K. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3573-3576.

<sup>126</sup> Agnihotri, G.; Misra, A. K. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3653-3658.

<sup>127</sup> Argawal, A.; Ravi, S.; Vankar, Y. D. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6137-6140.

Tabla 7. (continuación)

Reacción	tiempo	Rdto (%)	Coment.	Ref
<p> <math>\text{R}^1\text{O}</math>  + Nucleófilo (1.2 eq) <math>\xrightarrow[\text{CH}_3\text{CN, ta}]{\text{HClO}_4\text{-SiO}_2}</math> <math>\text{R}^1\text{O}</math> </p> <p><math>\text{R}^1 = \text{Ac, Bn, Bz, Me, Piv}</math>      14 ejemplos</p>	20-60 min	62-90	$\alpha$ -glicósido mayoritario	128
<p>  (1.3 eq) <math>\xrightarrow[\text{dichloroetano}]{1) \text{ ROH (1 eq), -10 }^\circ\text{C,}}</math> <math>\xrightarrow{2) \text{ HClO}_4\text{-SiO}_2}</math> </p> <p>15 ejemplos      <math>\text{R} = \text{hexosa}</math></p>	-	55-94		129
<p>  (1.3 eq) <math>\xrightarrow[\text{columna de HClO}_4\text{-SiO}_2]{\text{ROH (1 eq), ta}}</math> </p> <p>7 ejemplos      <math>\text{R} = \text{L-Ser Fmoc, L-Thr Fmoc}</math></p>	30 min	60-78		
<p>  (1.3 eq) <math>\xrightarrow[\text{HClO}_4\text{-SiO}_2]{1) \text{ A, B o C (1 eq), 4\AA MS, 0 }^\circ\text{C, CH}_2\text{Cl}_2, 2) \text{ NIS (1.5 eq),}}</math> </p> <p>12 ejemplos</p> <p> <b>A</b>       <b>B</b>       <b>C</b> </p>	<1 h	74-87		130
<p>  (1.3 eq) <math>\xrightarrow[\text{ROH}]{\text{HClO}_4\text{-SiO}_2, \text{CH}_2\text{Cl}_2, 0 }^\circ\text{C}}</math> </p> <p>12 ejemplos</p>	30 min	79-98	Compatible con grupos benciliden e isopropiliden acetal, Bz, All, Tr, Bn, Ac, TBS, lactona, azida, aldehído, tioglicósido	131 132

<sup>128</sup> Tiwari, P.; Agnihotri, G.; Misra, A. K. *Carbohydr. Res.* **2005**, *340*, 749-752.

<sup>129</sup> Mukhopadhyay, B.; Maurer, S. V.; Rudolph, N.; van Well, R. M.; Russell, D. A.; Field, R. A. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9059-9062.

<sup>130</sup> Mukhopadhyay, B.; Collet, B.; Field, R. A. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5923-5925.

<sup>131</sup> Du, Y. G.; Wei, G. H.; Cheng, S. H.; Hua, Y. X.; Linhardt, R. J. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 307-310.

<sup>132</sup> Agnihotri, G.; Misra, A. K. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3653-3658.



Tabla 7. (continuación)

Reacción	tiempo	Rdto (%)	Coment.	Ref
<p>9 ejemplos</p>	1-2 h	70-85		133
<p>12 ejemplos <math>R^1 = \text{Me, Bn, 4-pentenilo}</math></p>	2-3 h	70-78	Rendimiento obtenido tras peracetilación.	

Tabla 8. Reacciones promovidas por Montmorillonita K-10.

Reacción	tiempo	Rdto (%)	Coment.	Ref
<p><math>R = \text{Me, PhCH}_2</math></p>	24 h	44-48		134
<p>6 ejemplos</p>	1 h	83-94	$\alpha$ -glicósido mayoritario. Reciclable (2 veces)	135
<p>6 ejemplos</p>	1 h	76-99	$\alpha$ -glicósido mayoritario	

<sup>133</sup> Mukherjee, C.; Misra, A. K. *Synthesis* **2007**, 683-692.

<sup>134</sup> Florent J.-C.; Monneret, C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 1171-1172.

<sup>135</sup> Toshima, K.; Ishizuka, T.; Matsuo, G.; Nakata, M. *Synlett* **1995**, 306-308.

Tabla 8. (continuación).

Reacción	tiempo	Rdto (%)	Coment.	Ref
<p>8 ejemplos</p>	0.5-3 h	80-97	$\alpha$ -glicósido mayoritario.	136
<p>24 ejemplos</p>	24 h	61-98		137
<p>6 ejemplos</p>	1-6 h	67-87	Nafion-H y SO <sub>4</sub> /ZrO <sub>2</sub> dan peores resultados.	138
<p>6 ejemplos</p>	1-3 h	71-96		
<p>7 ejemplos</p>	0.5-2 h	73-94	$\beta$ -glicósido mayoritario Reciclable (3 veces)	139

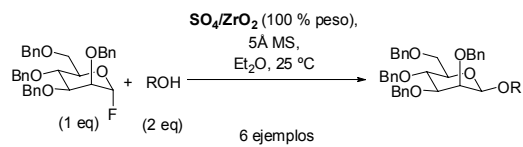
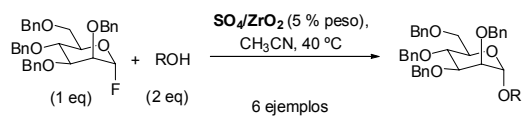
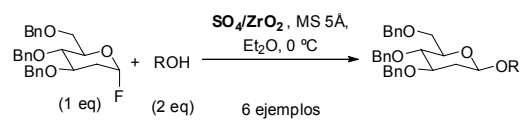
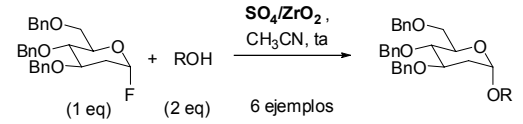
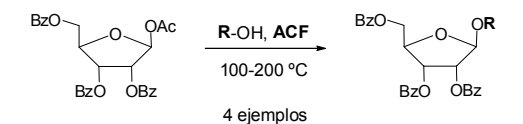
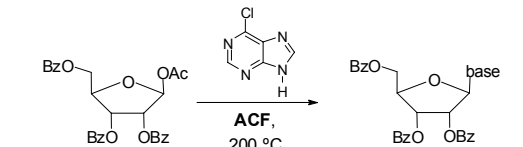
<sup>136</sup> Toshima, K.; Miyamoto, N.; Matsuo, G.; Nakata, M.; Matsumura, S. *Chem. Commun.* **1996**, 1379-1380.

<sup>137</sup> Toshima, K.; Ushiki, Y.; Matsuo, G.; Matsumura, S. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 7375-7378.

<sup>138</sup> Jyojima, T.; Miyamoto, N.; Ogawa, Y.; Matsumura, S.; Toshima, K. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 5023-5026.

<sup>139</sup> Nagai, H.; Matsumura, S.; Toshima, K. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 847-850.

**Tabla 9.** Reacciones promovidas por reactivos y catalizadores soportados en otros materiales inorgánicos insolubles.

Reacción	tiempo	Rdto (%)	Ref
 <p> <math>\text{SO}_4/\text{ZrO}_2</math> (100 % peso),            5Å MS,  <math>\text{Et}_2\text{O}</math>, 25 °C            (1 eq) (2 eq) 6 ejemplos         </p>	15 h		140
 <p> <math>\text{SO}_4/\text{ZrO}_2</math> (5 % peso),  <math>\text{CH}_3\text{CN}</math>, 40 °C            (1 eq) (2 eq) 6 ejemplos         </p>	15 h	75-99	
 <p> <math>\text{SO}_4/\text{ZrO}_2</math>, MS 5Å,  <math>\text{Et}_2\text{O}</math>, 0 °C            (1 eq) (2 eq) 6 ejemplos         </p>	1 h	56-99	141
 <p> <math>\text{SO}_4/\text{ZrO}_2</math>,  <math>\text{CH}_3\text{CN}</math>, ta            (1 eq) (2 eq) 6 ejemplos         </p>	1 h	80-98	
 <p> <math>\text{R-OH}</math>, ACF            100-200 °C            4 ejemplos            R = colesterol, colestanol, sitosterol, 28-O-TBDMS-Betulin            ACF = fibra de carbono activada         </p>	1-24 h	56-93	142
 <p>           ACF,            200 °C         </p>	30 min	53	

<sup>140</sup> Toshima, K.; Kasumi, K.; Matsumura, S. *Synlett* **1998**, 643-645.

<sup>141</sup> Toshima, K.; Kasumi, K.; Matsumura, S. *Synlett* **1999**, 813-815.

<sup>142</sup> Lautrette, S.; Granet, R.; Krausz, P. *Chem. Commun.* **2004**, 586-587.

### 1.2.1.2.2. Etiquetas químicas solubles

No se han descrito aún ejemplos en la literatura sobre la aplicación de reactivos o catalizadores marcados con etiquetas químicas solubles (poliméricas, polifluoradas, lipófilas,...) en química de carbohidratos.

### 1.2.2. Etiquetado posterior de los componentes de la reacción

El etiquetado posterior de los componentes de reacción se basa fundamentalmente en el uso de polímeros insolubles con una función química capaz de reaccionar y secuestrar de un crudo de reacción los reactivos, subproductos o productos de reacción con el fin de permitir una sencilla purificación por simple filtración.<sup>93</sup> La molécula a separar puede incluso ser derivatizada previamente con el fin de funcionalizarla adecuadamente para ser fácilmente capturada por el agente secuestrante soportado. Este tipo de estrategia es igualmente útil si el agente secuestrante se encuentra etiquetado con una etiqueta química soluble (por ejemplo agentes secuestrantes fluorados).

#### 1.2.2.1 Etiquetado de reactivos y subproductos

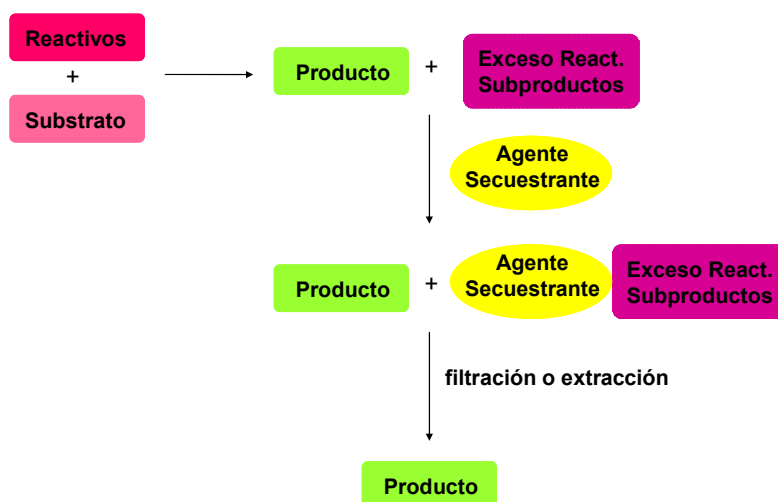
##### 1.2.2.1.1. Agentes secuestrantes de reactivos y subproductos

Estos agentes son especies reactivas que se encuentran asociadas a una etiqueta y que secuestran selectivamente los subproductos de la reacción o eliminan el exceso del reactivo de partida o la parte del sustrato que no ha reaccionado.<sup>143</sup> Las especies secuestradas se separan por simple filtración o mediante un proceso de extracción (Esquema 19).

---

<sup>93</sup> Kirschning, A.; Monenschein, H.; Wittenberg, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 650-679.

<sup>143</sup> Ley, S. V.; Baxendale, I. R.; Bream, R. N.; Jackson, P. S.; Leach, A. G.; Longbottom, D. A.; Nesi, M.; Scott, J. S.; Storer, R. I.; Taylor, S. J. *J. Chem. Soc. Perkin. Trans 1*, **2000**, 3815-4195.



**Esquema 19.** Modo de acción de los agentes secuestrantes de reactivos y subproductos.

### 1.2.2.1.1. Etiquetas químicas insolubles

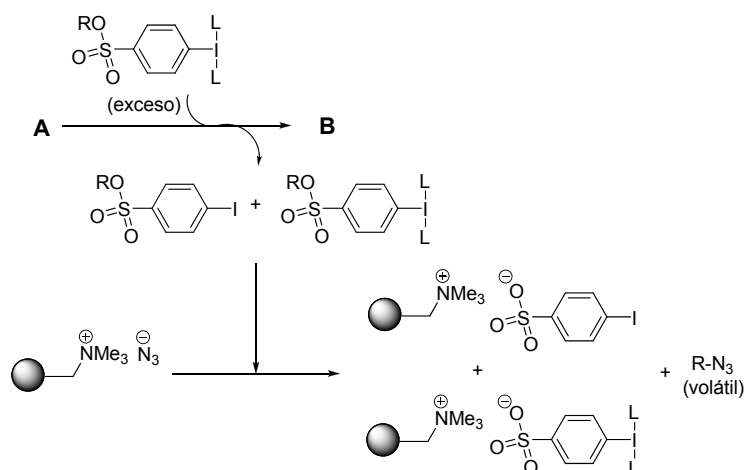
Kirschning y col. han descrito un protocolo completo de agentes secuestrantes de reactivos y subproductos aplicable en reacciones promovidas por reactivos de yodo(III) como la activación de tioglicósidos en reacciones de glicosilación, la oxidación radicalaria de carbohidratos (reacción de Suárez) y glicosilaciones empleando dietilditiofosfatos de glicosilo como dadores. El método recogido en el Esquema 20 se basa en el empleo de una etiqueta con un grupo éster sulfonato que actúa como grupo de intercambio iónico “durmiente”.<sup>144</sup> La resina de intercambio iónico sirve como fuente del nucleófilo (ión azida) que ataca al sulfonato. La alquilazida resultante de esta reacción  $S_N2$  es volátil y se elimina junto con el disolvente de la reacción. Con el fin de simplificar al máximo la etapa de purificación, también es necesario eliminar otros subproductos además de los iodoarenos, tales como trazas de TfOH, tioles, disulfuros y disulfuros oxigenados. La adición de Amberlita A-21<sup>145</sup> elimina las trazas de subproductos ácidos, la resina de intercambio con anión borohidruro<sup>146</sup> en 2-propanol es muy eficaz capturando las impurezas derivadas del grupo tiol y todas las demás especies de yodo etiquetadas con sulfonatos son capturadas por la resina de

<sup>144</sup> Kunst, E.; Gallier, F.; Dujardin, G.; Kirschning, A. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 893-898.

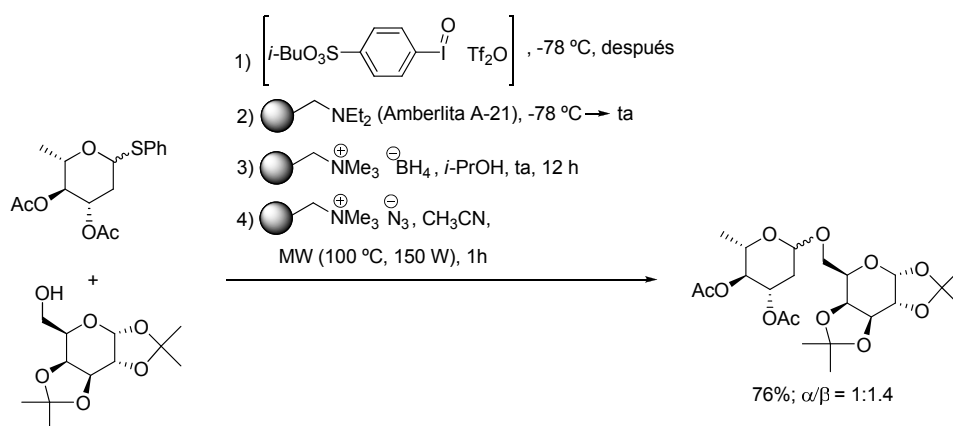
<sup>145</sup> (a) Kirschning, A.; Jesberger, M.; Schonberger, A. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3623-3626. (b) Jaunzems, J.; Sourkouni-Argirusi, G.; Jesberger, M.; Kirschning, A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 637-639.

<sup>146</sup> (a) Jaunzems, J.; Sourkouni-Argirusi, G.; Jesberger, M.; Kirschning, A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 637-639. (b) Jaunzems, J.; Hofer, E.; Jesberger, M.; Sourkouni-Argirusi, G.; Kirschning, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 1166-1170.

intercambio iónico con grupo azida usando condiciones de irradiación con microondas (Esquema 21).



**Esquema 20.** Estrategia del grupo de intercambio iónico “durmiente” para el secuestro de reactivos y subproductos. (**A** = reactivos, **B** = producto, R = metilo, isopropilo o isobutilo).<sup>144</sup>



**Esquema 21.** Glicosilación de un tioglicósido promovida por yodo(III) y protocolo de secuestro de reactivos y subproductos.<sup>147</sup>

En las reacciones de glicosilación, es frecuente observar restos derivados de la hidrólisis del dador de glicosilo y/o aceptor que no haya reaccionado completamente. Con el objetivo de capturar y separar del producto de la reacción estos compuestos con grupos hidroxilo libres, el grupo de Ley utilizó como agente secuestrante un cloruro

<sup>147</sup> Kunst, E.; Gallier, F.; Dujardin, G.; Yusubov, M. S.; Kirschning, A. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5199-5202.

de tosilo soportado en poliestireno en presencia de piridina y DMAP.<sup>148</sup> Aunque esta resina secuestrante funcionó bien en la captura de monosacáridos con grupos hidroxilo primarios, no pudo secuestrar el aceptor de glicosilo con un grupo hidroxilo secundario axial.

El grupo de Martín Lomas utilizó una resina funcionalizada con un ácido carboxílico (PS-Suc-COOH) para capturar los compuestos con grupos hidroxilo en forma de éster.<sup>149</sup>

#### 1.2.2.1.1.2. Etiquetas químicas solubles

Aunque existen agentes secuestrantes con etiquetas químicas solubles, como es el caso de los compuestos fluorados<sup>150</sup> no hemos encontrado ejemplos en la literatura sobre el empleo este tipo de agentes secuestrantes en química de carbohidratos. La principal ventaja de los agentes secuestrantes con etiquetas químicas solubles es que al emplearse en condiciones de reacción homogéneas, la reacción de captura tiene una cinética más favorable que en el caso de sus análogos soportados. En un experimento comparativo realizado con agentes secuestrantes fluorados se demostró que el secuestro con los compuestos fluorados transcurría hasta diez veces más rápido que con los agentes secuestrantes soportados en polímeros insolubles.<sup>151</sup>

#### 1.2.2.1.2. Agentes Capacitadores del Secuestro (“*Sequestration Enabling Reagents*”: SER)

En ocasiones, los subproductos no son lo suficientemente reactivos como para ser capturados cuantitativamente por un agente secuestrante. Por ese motivo se desarrollaron los llamados agentes capacitadores del secuestro,<sup>93</sup> que son compuestos solubles bifuncionalizados altamente reactivos. Su función es transformar esos grupos

<sup>148</sup> MacCoss, R. N.; Brennan, P. E.; Ley, S. V. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 2029-2031.

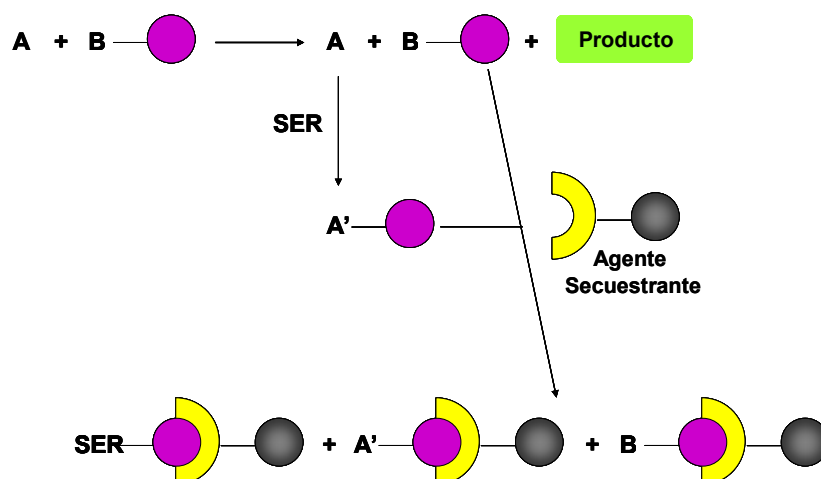
<sup>149</sup> Ojeda, R.; de Paz, J. L.; Martín-Lomas, M. *Chem. Commun.* **2003**, 2486-2487.

<sup>150</sup> (a) Linclau, B.; Singh, A. K.; Curran, D. P. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2835. (b) Curran, D. P.; Hadida, S.; Kim, S. Y.; Luo, Z. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6607. (c) Wipf, P.; Reeves, J. T.; Balachandran, R.; Giuliano, K. A.; Hamel, E.; Day, B. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9391. (d) Zhang, W.; Chen, C. H.-T.; Nagashima, T. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2065. (e) Lindsley, C. W.; Zhao, Z.; Leister, W. H. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4225. (f) Lindsley, C. W.; Zhao, Z.; Leister, W. H.; Strauss, K. A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6319.

<sup>151</sup> Zhang, W.; Curran, D. P.; Chen, C. H.-T. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 3871.

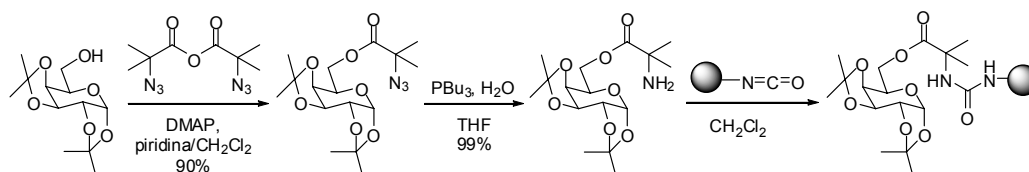
<sup>94</sup> Kirschning, A.; Monenschein, H.; Wittenberg, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 650-679.

funcionales insuficientemente reactivos en especies fácilmente capturables (Esquema 22).



**Esquema 22.** Diagrama esquemático del funcionamiento de los agentes capacitadores del secuestro.

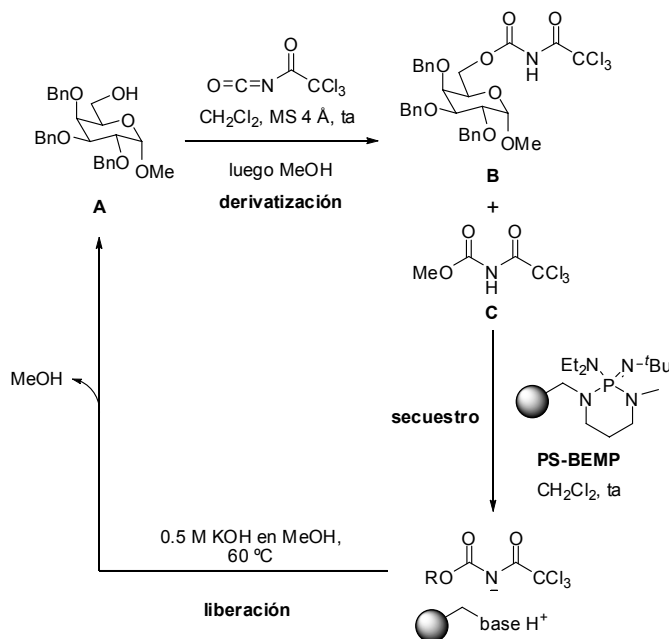
Seeberger y col. describieron el uso de anhídrido 2-azido-2-metilpropiónico como agente capacitador del secuestro de carbohidratos con un grupo hidroxilo primario libre por conversión al éster de 2-azido-2-metilpropiónico.<sup>45</sup> La conversión del grupo azida en amino por tratamiento con tributilfosfina en H<sub>2</sub>O/THF permite capturar el compuesto con un grupo isocianato soportado en sílica (Esquema 23). El grupo 2-azido-2-metilpropiónico es estable en las condiciones de desprotección estándar de grupos levulinóilos (hidrazina en piridina/AcOH) pero no con el tratamiento con NaOMe utilizado para desproteger los grupos hidroxilo protegidos como acetatos.



**Esquema 23.** Modelo de síntesis y secuestro de un monosacárido etiquetado con un SER.



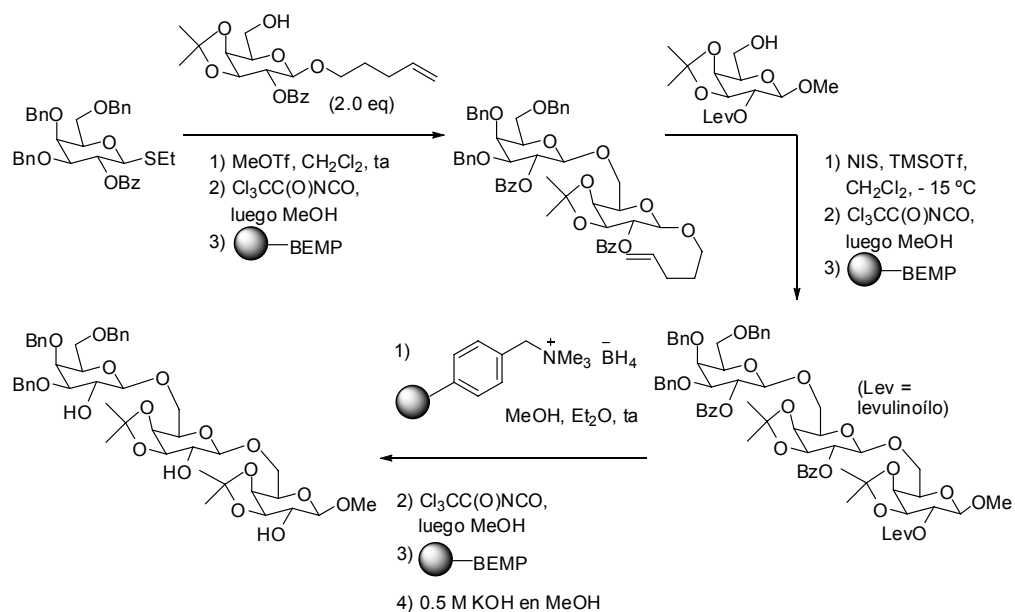
El grupo de Dondoni ha descrito otro agente capacitador del secuestro de carbohidratos con un grupo hidroxilo libre (Esquema 24).<sup>152</sup> El método se basa en la reacción del grupo hidroxilo con isocianato de tricloroacetilo (TAI) para generar el correspondiente uretano **B**. Elaborando la reacción con un gran exceso de metanol, el exceso de TAI se transforma en metiluretano (**C**). Los *N*-tricloroacetiluretanos **B** y **C** son a continuación secuestrados por una base orgánica soportada fuerte de tipo fosfaceno (PS-BEMP). Posterior filtración y tratamiento con hidróxido potásico en metanol, seguido de una elaboración acuosa neutra lleva a la liberación del producto capturado con elevado rendimiento y pureza.



**Esquema 24.** Uso del isocianato de tricloroacetilo (TAI) como un nuevo SER.

Esta estrategia se ha aplicado con éxito a la síntesis en disolución de varios disacáridos y trisacáridos, consiguiendo rendimientos de recuperación del exceso de aceptor del 92-98% (Esquema 25).<sup>152</sup> Un serio problema de este método es el elevado precio de la base soportada que es necesario utilizar.

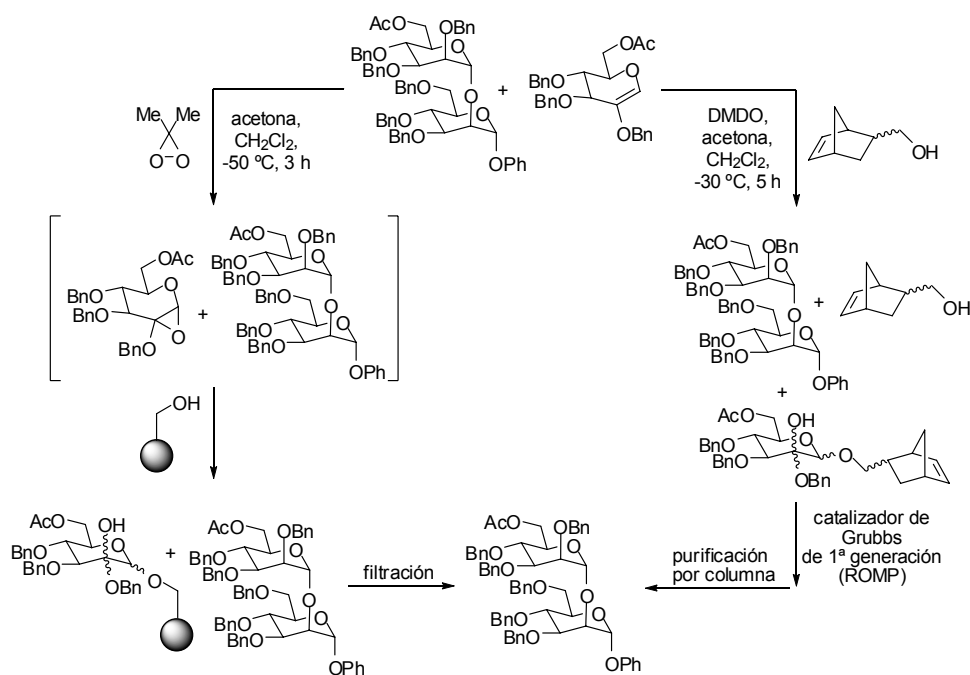
<sup>152</sup> Dondoni, A.; Marra, A.; Massi, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 1672.



**Esquema 25.** Síntesis de un trisacárido usando la metodología del isocianato de tricloroacetilo

Gervay-Hague y Lam han descrito el uso de dimetildioxirano (DMDO) como agente capacitador del secuestro de glicales por conversión en 1,2-anhidro azúcares.<sup>153</sup> Los 1,2-anhidro azúcares son muy susceptibles de sufrir ataque por nucleófilos. Ensayaron dos agentes secuestrantes diferentes, un alcohol soportado en poliestireno (PS-OH) y un alcohol soluble, el norborneno-2-metanol (Esquema 26).

<sup>153</sup> Lam, S. N.; Gervay-Hague, J. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2387-2390.



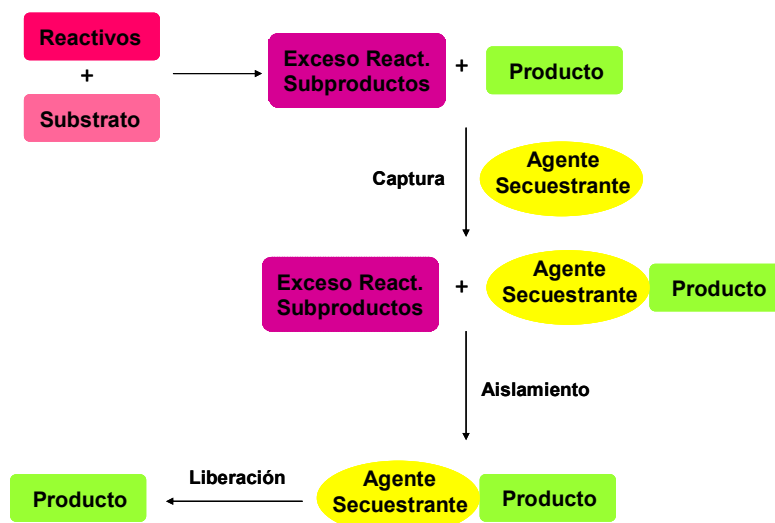
**Esquema 26.** Utilización de dimetildioxirano (DMDO) como agente capacitador del secuestro de glicales.

La separación cuando se utiliza la resina PS-OH como agente secuestrante es obviamente por filtración. En el caso de emplear el alcohol soluble, la copolimerización de los metilnorborenil glicósidos y el exceso de norborneno-2-metanol usando el catalizador de Grubbs de primera generación dio como resultado un gel. La extracción heterogénea del gel con heptano dejó en la fase soluble al disacárido junto con ligeras impurezas y el catalizador de Grubbs y posterior columna cromatográfica rindió el producto en un 80%. El uso del norborneno-2-metanol, como agente secuestrante soluble fue más eficaz a la hora de capturar el glicol epoxidado que el nucleófilo soportado PS-OH.

### 1.2.2.2. Etiquetado de los productos: Método de captura y liberación

En esta estrategia, es el producto de la reacción el que es capturado selectivamente del crudo de reacción con un reactivo etiquetado. El reactivo etiquetado con el producto anclado se aísla para eliminar los subproductos y demás reactivos. Por último, se desancla el producto del reactivo etiquetado y se recupera el producto tras

aislar el reactivo etiquetado empleando el mismo método de purificación específico de la etiqueta (Esquema 27).



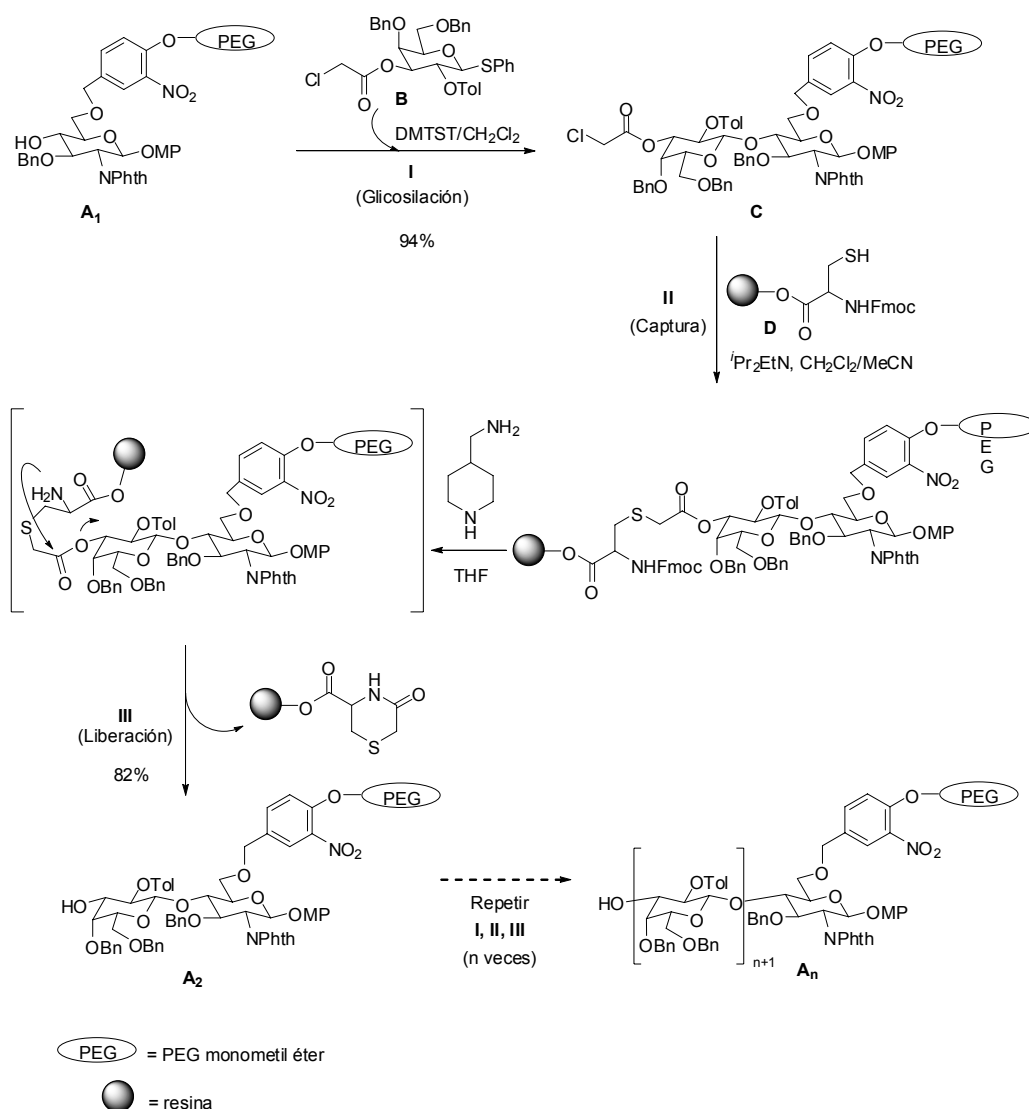
**Esquema 27.** Diagrama esquemático del método de captura y liberación

#### 1.2.2.2.1. Etiquetas químicas insolubles

Ito y col. describieron una aproximación novedosa de captura y liberación que emplea un aceptor de glicosilo etiquetado con MPEG de bajo peso molecular (**A<sub>1</sub>**) en combinación con un dador que posee un grupo cloroacetilo (CAc) (**B**).<sup>154</sup> El compuesto unido al MPEG (**C**) se puede recuperar por filtración a través de una columna de gel de sílice y de esta manera se separa del exceso de dador (**B**) y de los subproductos. Pero el producto obtenido (**C**) puede estar potencialmente contaminado con aceptor (**A<sub>1</sub>**) que no haya reaccionado y es en ese punto donde se usa la técnica de captura y liberación. El producto que posee el grupo cloroacetilo es capturado por el grupo tiol fuertemente nucleófilo de una resina funcionalizada con una cisteína *N*-protegida (**D**) con un grupo Boc o Fmoc.<sup>155</sup> Tras eliminar el grupo protector Boc o Fmoc, la amina generada cicla espontáneamente y libera al disacárido (**A<sub>2</sub>**) con un grupo hidroxilo libre que puede usarse en un nuevo ciclo de glicosilación-captura-liberación permitiendo el acceso a oligosacáridos mayores (**A<sub>n</sub>**) (Esquema 28).

<sup>154</sup> (a) Ando, H.; Manabe, S.; Nakahara, Y.; Ito, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 4725-4728. (b) Ito, Y.; Manabe, S. *Chem.-Eur. J.* **2002**, *8*, 3077-3084. (c) Hanashima, S.; Manabe, S.; Ito, Y. *Synlett* **2003**, 979-982.

<sup>155</sup> Hanashima, S.; Manabe, S.; Ito, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 4218-4224.

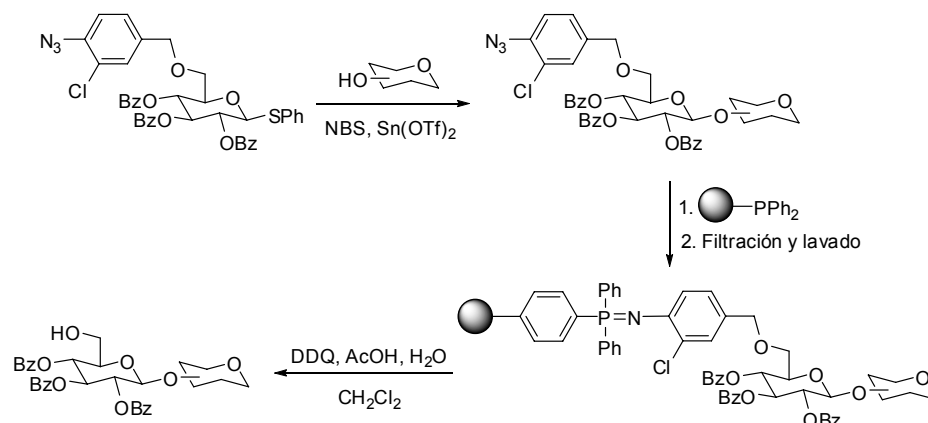


**Esquema 28.** Estrategia de síntesis de oligosacáridos soportados utilizando la técnica de captura y liberación desarrollada por Ito.<sup>154</sup>

Fukase y col. describieron una interesante aproximación que utilizaba 4-azido-3-clorobencilo (CIAzb)<sup>156</sup> como grupo protector temporal, tanto de la posición anomérica como de las demás posiciones (Esquema 29). El grupo CIAzb es estable frente a los ácidos de Lewis comunes en las reacciones de glicosilación, pero puede capturarse fácilmente por conversión de la función azida a iminofosforano empleando

<sup>154</sup> (a) Egusa, K.; Kusumoto, S.; Fukase, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3435-3445. (b) Egusa, K.; Kusumoto, S.; Fukase, K. *Synlett* **2001**, 777-780.

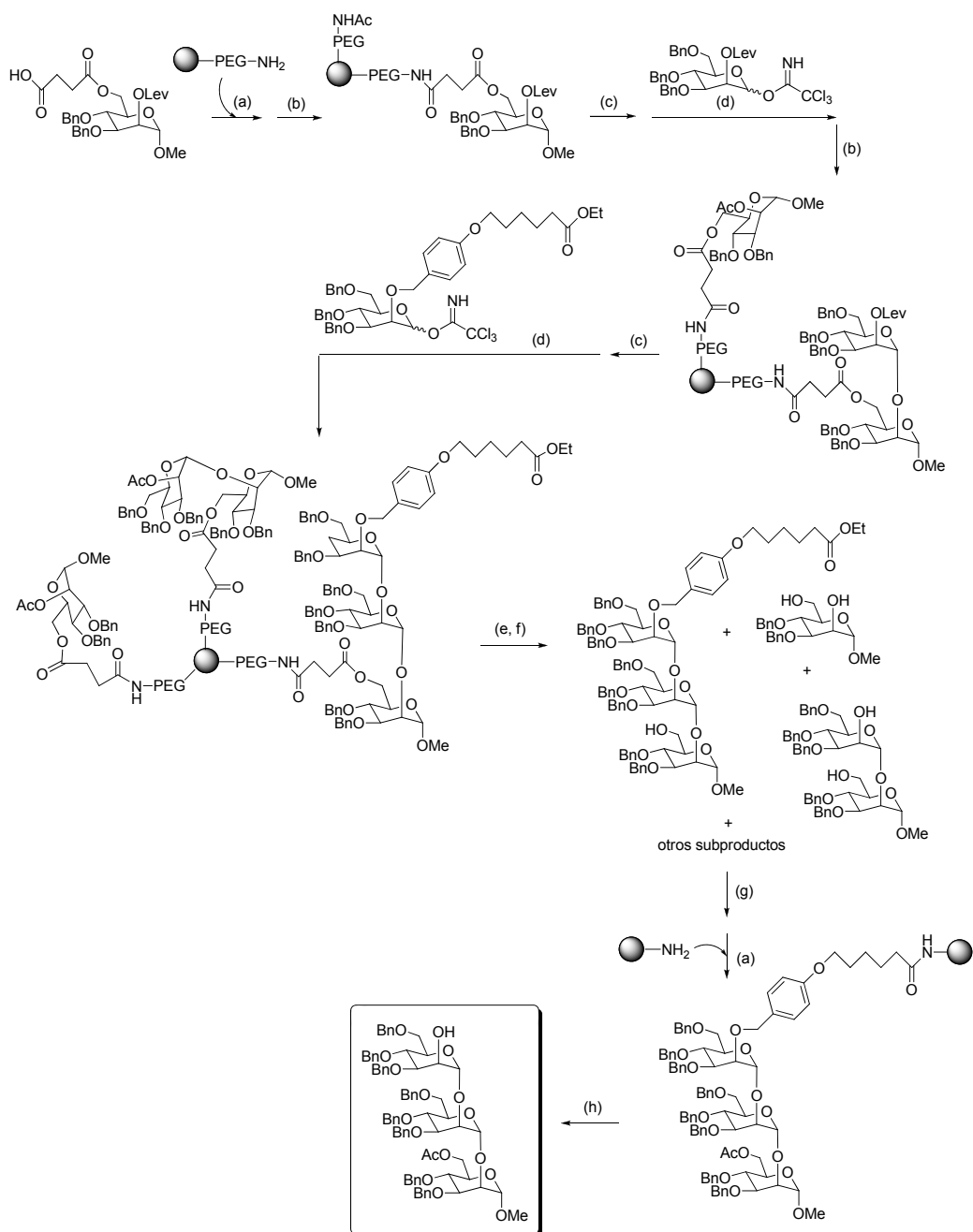
una triarilfosfina soportada en una resina macroporosa. La oxidación con 2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona (DDQ) elimina el grupo bencilo y permite recuperar en disolución el producto con el grupo hidroxilo libre. Además, el pico tan característico del grupo azida en torno a  $2120\text{ cm}^{-1}$  en el espectro de IR permite una fácil monitorización de la reacción en fase sólida. El punto débil de esta metodología es la necesidad de purificar por cromatografía en columna los compuestos tras su desanclaje.



**Esquema 29.** Glicosilación usando 6-O-ClAzbtioglicósido

Wu y Guo diseñaron un grupo *p*-(carboxipentiloxi)bencilo (CPB)<sup>157</sup> como etiqueta de la unidad sacárida terminal con el fin de capturar el oligosacárido final objetivo preparado mediante una amina soportada. Tras cada etapa de glicosilación en el proceso de síntesis en fase sólida, se procede a tratar con  $\text{Ac}_2\text{O}$ /piridina con el objetivo de acetilar los grupos hidroxilo que no hayan reaccionado en la glicosilación. Tras glicosilar con la última unidad, protegida con el grupo CPB, se desanclan los oligosacáridos de la resina y se captura selectivamente el oligosacárido objetivo por reacción con una resina con un grupo amino primario. El grupo *p*-alcoxibencil éter se hidroliza fácilmente por tratamiento con ácido trifluoroacético, lo que permite recuperar el oligosacárido en disolución. La característica más destacable y valorable de esta estrategia es que no importa lo complejo o grande que sea el oligosacárido ya que sólo el último dador de glicosilo debe ser diseñado con una funcionalidad concreta que facilite su captura por la resina. Un ejemplo de aplicación de esta nueva estrategia se recoge en el Esquema 30.

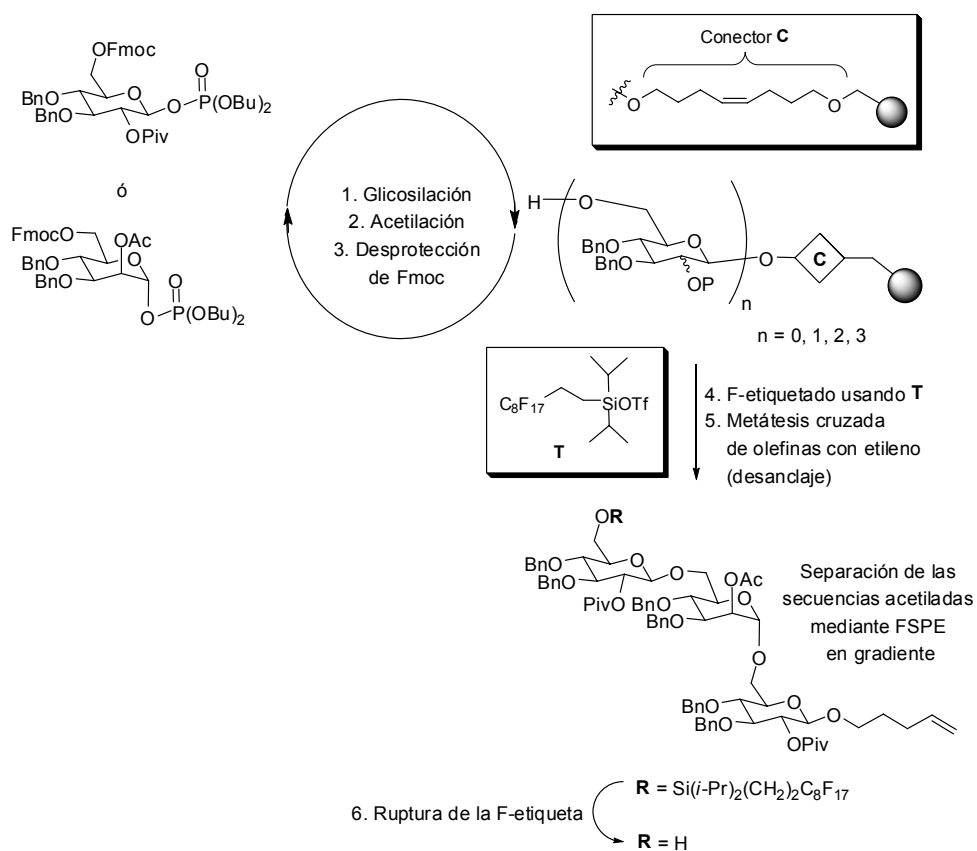
<sup>157</sup> Wu, J.; Guo, Z. W. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7067-7070.



**Esquema 30.** *Reactivos y condiciones de reacción:* (a) DIC, HOBT, DMF/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:1), ta, 24 h; (b) Ac<sub>2</sub>O/piridina (1:2), ta, 6 h; (c) hidrazina monohidrato, piridina/AcOH (3:2), ta, o/n; (d) TMSOTf (0.1 equiv), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -20 °C, 2 h; (e) NaOMe, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (9:1), ta, 6 h; (f) NaOH, THF/MeOH (5:1), ta, o/n, (g) Ac<sub>2</sub>O/piridina (1:10); (h) TFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:9), ta, 2 h.

### 1.2.2.2. Etiquetas químicas solubles

Seeberger y col han descrito muy recientemente una estrategia para atrapar selectivamente el producto final introduciendo una etiqueta fluorada en la última etapa de reacción (Esquema 31).<sup>158</sup> Tras cada etapa de glicosilación en el proceso de síntesis en fase sólida, se procede a tratar con  $\text{Ac}_2\text{O}$ /piridina con el objetivo de acetilar los grupos hidroxilo que no hubiesen reaccionado en la glicosilación. Tras construir el oligosacárido soportado, la etiqueta fluorada se introdujo usando un triflato de sililo fluorado. La filtración, posterior desanclaje del oligosacárido de la resina por metátesis cruzada de olefinas con etileno y de nuevo filtración, rindió el trisacárido fluorado que se purificó eficientemente empleando FSPE en gradiente.



**Esquema 31.** Síntesis y purificación de un oligosacárido en fase sólida usando la técnica de captura y liberación con etiquetas fluoradas.

<sup>158</sup> Carrel, F. R.; Seeberger, P. H. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2058-2065.



**CAPÍTULO I. NUEVOS MÉTODOS PARA LA  
SÍNTESIS EN DISOLUCIÓN DE AGENTES  
DADORES DE GLICOSILO EMPLEANDO  
REACTIVOS SOPORTADOS EN POLÍMEROS  
INSOLUBLES.**

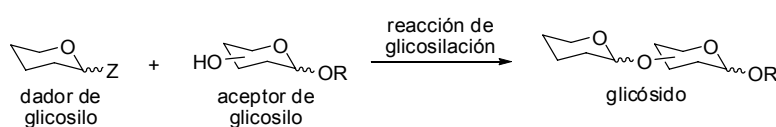


## 2. CAPÍTULO I

Objetivo: Preparación de dos de los tipos de dadores de glicosilo más ampliamente utilizados actualmente en síntesis de oligosacáridos y cuya purificación cromatográfica suele ser problemática debido a su inestabilidad química: los haluros y los tricloroacetimidatos de glicosilo.

### 2.1. INTRODUCCIÓN

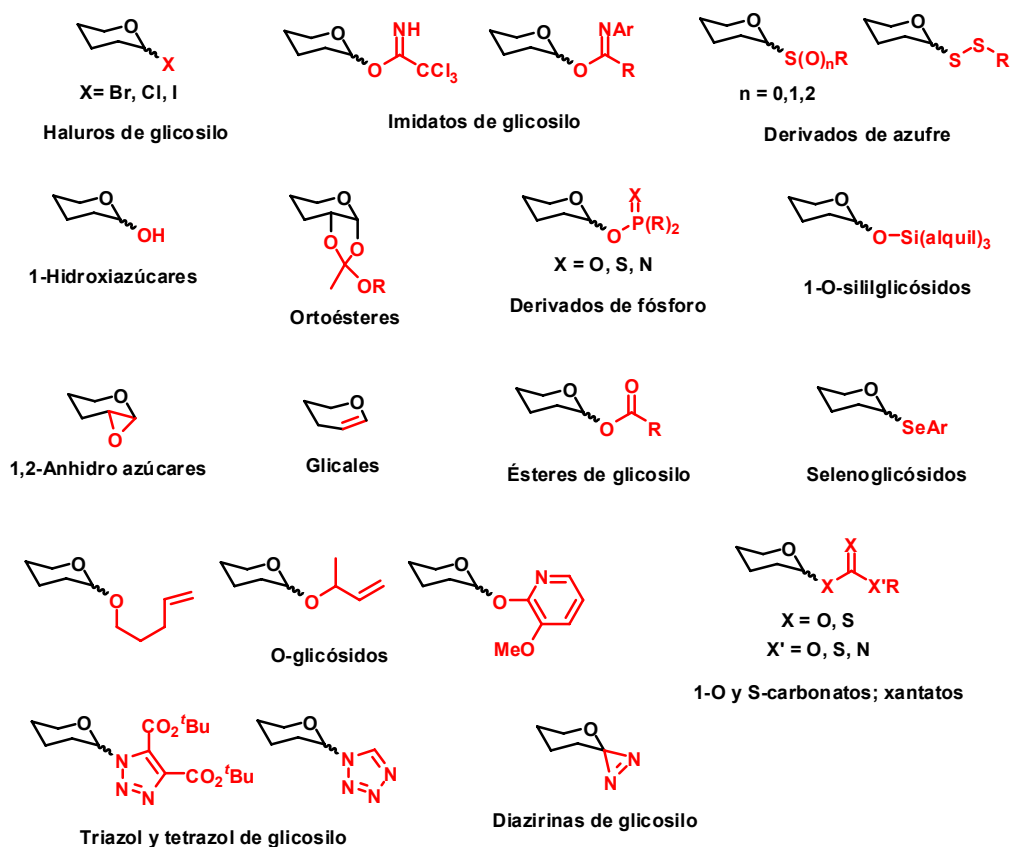
La creación de un nuevo enlace glicosídico por unión de un dador de glicosilo y un aceptor de glicosilo es la base central de la síntesis de oligosacáridos (Esquema 32).



**Esquema 32.**

Los dadores de glicosilo<sup>159</sup> se pueden clasificar en función del tipo de grupo funcional de la posición anomérica y sus métodos de activación en 15 grupos mayoritarios, recogidos en la Figura 5.

<sup>159</sup> *Comprehensive Glycoscience From Chemistry to Systems Biology* Kamerling, J. P.; Boons, G.-J.; Lee, Y. C.; Suzuki, A.; Taniguchi, N.; Voragen, A. G. J.; Eds. Elsevier, Oxford, 2007, Vol 1, 261-304, Barresi, F.; Hindsgaul, O. *J. Carbohydr. Chem.* **1995**, *14*, 1043-1087.



**Figura 5.** Estructuras genéricas de dadores de glicosilo

De todos ellos, en esta Tesis nos hemos centrado en los cloruros y bromuros de glicosilo y en los tricloroacetimidatos de glicosilo, que son los más utilizados y versátiles.

El uso de cloruros y bromuros de glicosilo como dadores de glicosilo en la reacción de glicosilación fue introducido por primera vez por Koenigs y Knorr en 1901.<sup>160</sup> El método clásico de Koenigs-Knorr (Esquema 33) usa sales de metales pesados (principalmente sales de plata y mercurio) como agentes activantes. Los haluros de glicosilo pueden convertirse fácilmente en O-glicósidos,<sup>161</sup> C-glicósidos<sup>162</sup> o

<sup>160</sup> Koenigs, W.; Knorr, E. *Chem. Ber.* **1901**, *34*, 957-981.

<sup>161</sup> Nitz, M.; Bundle, D. R. *Glycoscience* **2001**, *2*, 1497-1542.

<sup>162</sup> (a) Giese, B.; Dupuis, J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1983**, *22*, 622-623. (b) Hoffmann, M.; Kessler, H. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 6067-6070. (c) Hung, S.-C.; Wong, C.-H. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4903-4906. (d) Gong, H.; Sinisi, R.; Gagne, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1908-1909.

glicales<sup>163</sup> a través de carbocationes,<sup>164</sup> radicales<sup>165</sup> o carbaniones<sup>165</sup> anoméricos. Debido a su moderada estabilidad, los haluros de glicosilo que posean un elaborado patrón de grupos protectores se preparan mejor introduciendo el haluro en la última etapa. Los bromuros y cloruros de glicosilo combinan una alta reactividad con una razonable estabilidad y durante muchos años fueron prácticamente los únicos dadores de glicosilo empleados en la síntesis de O-glicósidos complejos. Con el paso de los años, se han desarrollado numerosos métodos alternativos que generan estos dadores de glicosilo en condiciones más suaves y neutras empleando  $\text{Ph}_3\text{P/CX}_4$  ( $\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}$ ),<sup>166</sup>  $p\text{-TsCl/DMAP}$ ,<sup>167</sup> haloenaminas,<sup>168</sup>  $n\text{-BuLi/ClPO(OPh)}_2$ <sup>169</sup> o trifosgeno/piridina.<sup>170</sup> Se han descrito ejemplos de síntesis de estos dadores de glicosilo y su posterior reacción de glicosilación en un mismo matraz (“one-pot”), evitando el aislamiento del haluro intermedio.<sup>171</sup> Sin embargo, la purificación del haluro de glicosilo es frecuentemente necesaria y generalmente problemática.

La síntesis de oligosacáridos empleando tricloroacetimidatos de glicosilo es seguramente la más popular, sólo seguida por las reacciones con tioglicósidos. Sinaÿ y col. en 1976<sup>172</sup> fueron los primeros en describir el uso de los imidatos de glicosilo como alternativa al método clásico de Koenigs-Knorr, y cuatro años después, Schmidt y col.<sup>173</sup> describieron un método más práctico empleando tricloroacetimidatos (Esquema 33). Los promotores que se han empleado en la glicosilación con tricloroacetimidatos son el TMSOTf,  $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ ,  $\text{ZnBr}_2$ ,  $\text{LiClO}_4$ ,  $\text{Yb(OTf)}_3$ , Nafion-TMS, Montmorillonita K-10, entre otros. Los tricloroacetimidatos de glicosilo destacan sobretodo por su eficiencia en las reacciones de glicosilación. Se preparan por adición del grupo hidroxilo anomérico a tricloroacetonitrilo empleando tanto bases inorgánicas ( $\text{NaH}$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,

<sup>163</sup> Priebe, W.; Gryniewicz, G. *Glycoscience* **2001**, *1*, 749-783.

<sup>164</sup> Garegg, P. J. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **2004**, *59*, 69-134.

<sup>165</sup> Giese, B.; Dupuis, J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1983**, *22*, 622-623.

<sup>166</sup> (a) Ohri, H.; Fox, J. J. *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 1951-1954. (b) Gryniewicz, G.; BeMiller, J. N. *Carbohydr. Res.* **1984**, *131*, 273-276. (c) Kobashi, Y.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **2004**, *33*, 874-875.

<sup>167</sup> Ireland, R. E.; Thaisrivongs, S.; Vanier, N.; Wilcox, C. S. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 48-61.

<sup>168</sup> Hwang, C. K.; Li, W. S.; Nicolaou, K. C. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2295-2296.

<sup>169</sup> Hung, S.-C.; Wong, C.-H. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4903-4906.

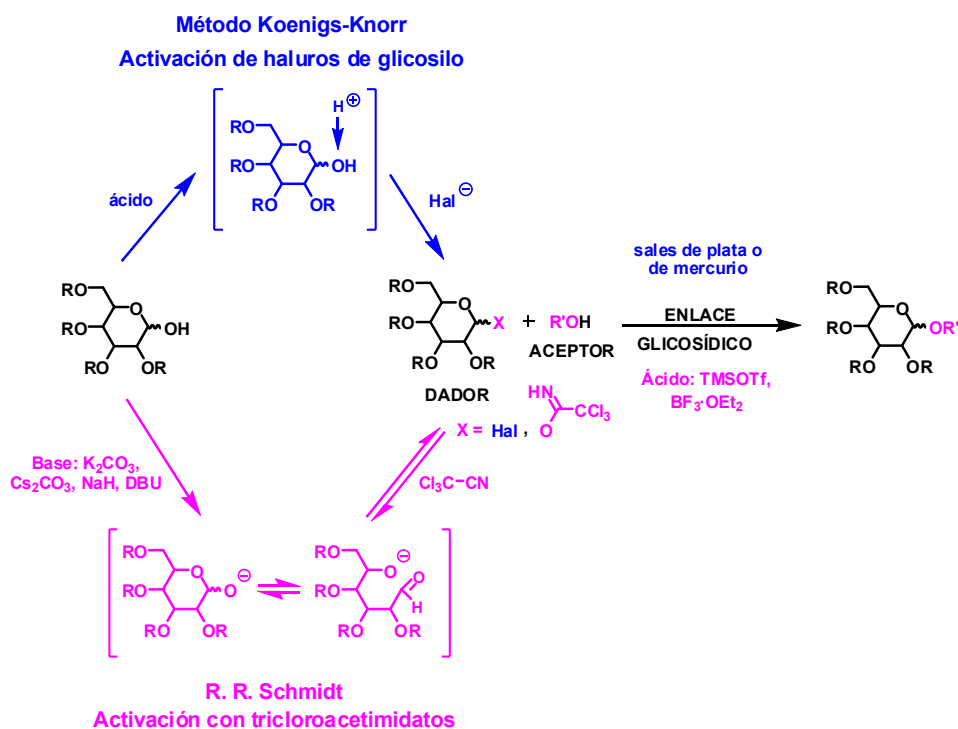
<sup>170</sup> Ernst, B.; Winkler, T. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3081-3084.

<sup>171</sup> (a) Cicchillo, R. M.; Norris, P. *Carbohydr. Res.* **2000**, *328*, 431-434. (b) Khatuntseva, E. A.; Ustuzhanina, N. E.; Zatonkii, G. V.; Shashkov, A. S.; Usov, A. I.; Nifant'ev, N. E. *J. Carbohydr. Chem.* **2000**, *19*, 1151-1173. (c) Nishida, Y.; Shingu, Y.; Dohi, H.; Kobayashi, K. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2377-2380. (d) Shingu, Y.; Nishida, Y.; Dohi, H.; Kobayashi, K. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 2518-2521.

<sup>172</sup> (a) Pougny, J. R.; Sinay, P. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 4073-4076. (b) Pougny, J. R.; Jacquinet, J. C.; Nassr, M.; Duchet, D.; Milat, M. L.; Sinay, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 6762-6763.

<sup>173</sup> Schmidt, R. R.; Michel, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1980**, *19*, 731-732.

$\text{Cs}_2(\text{CO}_3)$ ) como orgánicas (DBU). Recientemente y en paralelo a nuestro trabajo, también se ha descrito el uso de bases soportadas en polímeros en la preparación de diferentes imidatos (Dowex 1-X8  $\text{OH}^-$ ,<sup>113</sup> PS-DBU<sup>174</sup> y PS-TBD<sup>112</sup>). Normalmente, se necesita una cuidadosa purificación cromatográfica del crudo de reacción para eliminar todas las trazas de base que podrían interferir en la etapa de glicosilación que a su vez está catalizada por un ácido de Lewis. Pero el punto débil de esta metodología es precisamente la purificación ya que estos dadores son lábiles en medio ácido por lo que descomponen parcialmente en sílice.



**Esquema 33.** Representación esquemática del método de Koenigs-Knorr y del método de los tricloroacetimidatos de glicosilo.

<sup>113</sup> Yoshizaki, H.; Fukuda, N.; Sato, K.; Oikawa, M.; Fukase, K.; Suda, Y.; Kusumoto, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 1475.

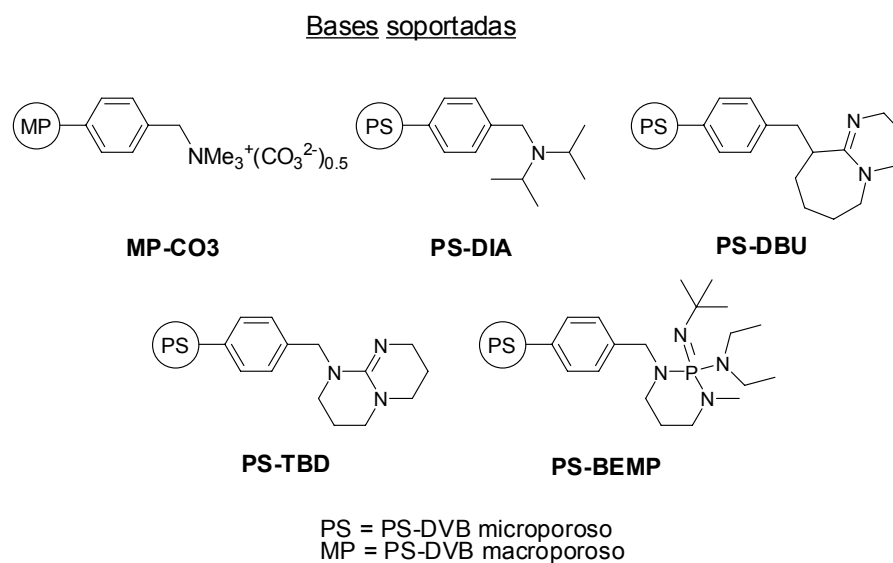
<sup>174</sup> Ohashi, I.; Lear, M. J.; Yoshimura, F.; Hiram, M. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 719–722.

<sup>113</sup> Oikawa, M.; Tanaka, T.; Fukuda, N.; Kusumoto, S. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4039–4042.

## 2.2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

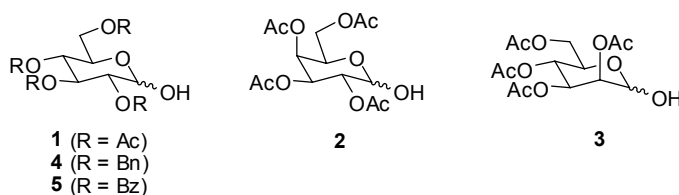
### 2.2.1. Síntesis de tricloroacetimidatos de glicosilo

Como parte de un nuevo proyecto en el grupo dirigido al desarrollo de procedimientos de síntesis en disolución de oligosacáridos empleando reactivos soportados, comenzamos estudiando la preparación de una serie de tricloroacetimidatos de glicosilo de diferentes hexosas en presencia de diferentes bases soportadas en resina de poliestireno. Las distintas bases<sup>175</sup> y hexosas parcialmente protegidas incluídas en este estudio se recogen en las Figuras 6 y 7, respectivamente.



**Figura 6**

### Hexosas



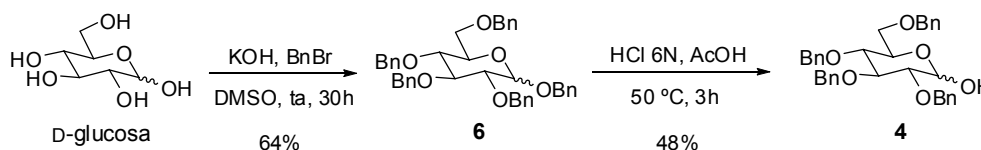
**Figura 7**

<sup>175</sup> MP-CO3 (2.8-3.5 mmol/g) y PS-DIA (3.6 mmol/g) fueron compradas a Argonaut, PS-TBD (2.6 mmol/g) es de Aldrich, PS-BEMP (2.6 mmol/g) es de Fluka, y PS-DBU (2.7 mmol/g) se preparó siguiendo el procedimiento descrito en: Tomoi, M.; Kato, Y.; Kakiuchi, H. *Makromol. Chem.* **1984**, *185*, 2117-2124.





La perbencilación de la D-glucosa seguida de hidrólisis ácida del acetal con HCl 6N en ácido acético a 50 °C, rindió la 2,3,4,6-tetra-O-bencil-D-glucopiranososa (Esquema 35).<sup>177</sup>



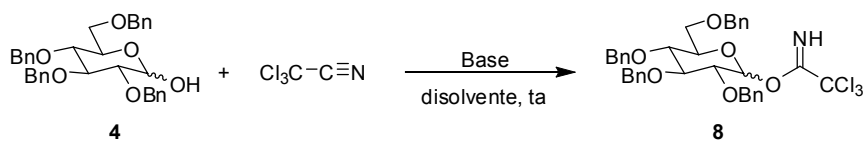
**Esquema 35**

Las reacciones de imidación con  $\text{Cl}_3\text{C}\cdot\text{CN}$  se llevaron a cabo a temperatura ambiente y bajo condiciones de agitación magnética suaves. Su evolución se siguió por CCF y, después del tiempo especificado en cada caso, el crudo de reacción se filtró, la resina se lavó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y tanto el disolvente como el exceso de  $\text{Cl}_3\text{CCN}$  se eliminaron a presión reducida. El crudo se analizó por  $^1\text{H}$ -RMN. Se han utilizado dos métodos para llevar a cabo la reacción. El primero (Método A) consiste en añadir 5 equivalentes de  $\text{CCl}_3\text{CN}$  (1 equiv cada 30 min) sobre una suspensión de hexosa y resina en el disolvente correspondiente. En el segundo (Método B) se añade la base soportada sobre una disolución de hexosa y  $\text{CCl}_3\text{CN}$ .

Cada base soportada se ensayó con todos los sustratos en tres disolventes diferentes:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , tolueno y THF. Se empleó una escala de 20-30 mg de hexosa, excepto cuando se indica específicamente lo contrario. Los resultados obtenidos se recogen en las Tablas 10-14.

<sup>177</sup> Decoster, E.; Lacombe, J. M.; Strebler, J. L.; Ferrari, B.; Pavia, A. A. *J. Carbohydr. Chem.* **1983**, 2, 329-341.

**Tabla 10.** Preparación de los tricloroacetimidatos de 2,3,4,6-tetra-O-bencil-D-glucopiranosilo empleando las bases soportadas mostradas en la Figura 6 en diferentes condiciones de reacción.



Entr.	Base (eq.)	Cl <sub>3</sub> CCN (eq.)	Disolvente	Método <sup>a</sup>	t (h)	Rdto (%) (α:β) <sup>b</sup>
1	PS-BEMP (1.0)	5.0	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	A	25	85 (3:2)
2	PS-BEMP (1.5)	5.0	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	A	25	>99 (3:2)
3	PS-BEMP (1.0)	5.0	Tolueno	A	25	<10
4	PS-BEMP (1.0)	5.0	THF	A	25	N.R. <sup>c</sup>
5	MP-CO3 (1.5)	5.0	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	A	22	<10
6	MP-CO3 (1.5)	5.0	Tolueno	A	6.2	N.R. <sup>c</sup>
7	MP-CO3 (1.5)	5.0	THF	A	7	N.R. <sup>c</sup>
8	PS-DIA (1.0)	5.0	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	A	30	N.R. <sup>c</sup>
9	PS-DBU (1.0)	5.0	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	A	15	80 (2:3)
10	PS-DBU (1.5)	5.0	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	A	3.5	>99 (1:1)
11	PS-DBU (1.0)	5.0	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	B	15	>99 (2:3)
12	PS-DBU (1.5)	5.0	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	B	6	>99 (2:3)
13	PS-DBU (1.0)	5.0	Tolueno	A	15	>99 (2:3)
14	PS-DBU (1.0)	5.0	THF	A	15	40 (2:3)
15 <sup>d</sup>	PS-TBD (1.0)	5.0	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	A	28	<20
16	PS-TBD (1.0)	5.0	Tolueno	A	28	N.R. <sup>c</sup>
17	PS-TBD (1.0)	5.0	THF	A	28	N.R. <sup>c</sup>

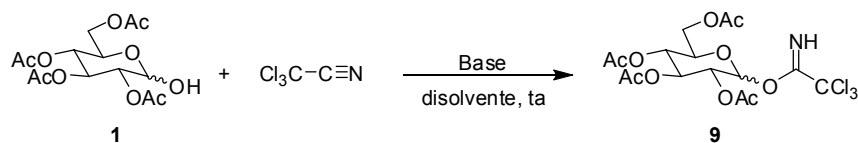
<sup>a</sup> Método A: El Cl<sub>3</sub>CCN se añade equiv a equiv a una suspensión de hexosa y base en el disolvente correspondiente. Método B: la base se añade de una vez a una disolución de hexosa y Cl<sub>3</sub>CCN en el disolvente correspondiente.

<sup>b</sup> Determinados por análisis de <sup>1</sup>H-RMN del crudo de reacción.

<sup>c</sup> No hay reacción.

<sup>d</sup> Rendimiento cuantitativo en 2 h si se utilizan 2.3 equiv de PS-TBD.<sup>112</sup>

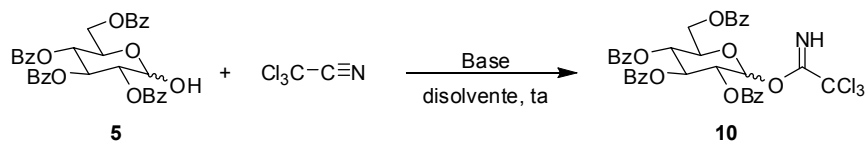
**Tabla 11.** Preparación de los tricloroacetimidatos de 2,3,4,6-tetra-O-acetil-D-glucopiranosilo empleando las bases soportadas mostradas en la Figura. 6 en diferentes condiciones de reacción.



Entr.	Base (eq.)	Cl <sub>3</sub> CCN (eq.)	Disolvente	Método <sup>a</sup>	t (h)	Rdto (%) (α:β) <sup>b</sup>
19	PS-BEMP (0.5)	3.5	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	B	2.5	>99 (9:1)
20	PS-BEMP (1.0)	3.5	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	B	1.7	>99 (1:0)
21	PS-BEMP (1.0)	5.0	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	A	5	77 (4:1)
22	PS-BEMP (1.0)	3.5	Tolueno	B	2	90 (4:1)
23	PS-BEMP (1.0)	5.0	THF	B	5	30 (4:1)
24	MP-CO <sub>3</sub> (1.0)	5.0	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	B	3	85 (4:1)
25	MP-CO <sub>3</sub> (1.0)	3.5	Tolueno	B	3.5	80 (3:2)
26	MP-CO <sub>3</sub> (1.0)	3.5	THF	B	5	20 (4:1)
27	MP-CO <sub>3</sub> (1.0)	5.0	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	A	5	94 (4:1)
28	MP-CO <sub>3</sub> (1.0)	5.0	Tolueno	A	3.5	>99 (1:0)
29	PS-DIA (1.0)	5.0	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	B	30	<10
30 <sup>d</sup>	PS-DBU (0.1)	3.0	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	B	4	>99 (4:1)
31 <sup>e</sup>	PS-DBU (0.4)	4.0	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	B	1.5	>99 (9:1)
32	PS-DBU (0.5)	5.0	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	B	1.5	>99 (1:0)
33	PS-DBU (1.0)	5.0	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	B	2	>99 (1:0)
34	PS-DBU (1.0)	5.0	Tolueno	B	3	85 (1:0)
35	PS-DBU (1.0)	5.0	THF	B	10	50 (3:2)
36	PS-TBD (1.0)	5.0	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	B	5	80 (9:1)
37	PS-TBD (1.0)	3.5	Tolueno	B	3	N.R. <sup>c</sup>
38	PS-TBD (1.0)	5.0	THF	B	3	N.R. <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Método A: El Cl<sub>3</sub>CCN se añade equiv a equiv a una suspensión de hexosa y base en el disolvente correspondiente. Método B: la base se añade de una vez a una disolución de hexosa y Cl<sub>3</sub>CCN en el disolvente correspondiente. <sup>b</sup> Determinados por análisis de <sup>1</sup>H-RMN del crudo de reacción. <sup>c</sup> No hay reacción. <sup>d</sup> La cantidad de pentaacetato de β-D-glucosa utilizada fue de 500 mg. <sup>e</sup> La cantidad de pentaacetato de β-D-glucosa utilizada fue de 235 mg.

**Tabla 12.** Preparación de los tricloroacetimidatos de 2,3,4,6-tetra-O-benzoil-D-glucopiranosilo empleando las bases soportadas mostradas en la Figura 6 en diferentes condiciones de reacción.



Entr.	Base (eq.)	Cl <sub>3</sub> CCN (eq.)	Disolvente	Método <sup>a</sup>	t (h)	Rdto (%) (α:β) <sup>b</sup>
39	PS-BEMP (0.5)	5.0	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	B	4	60 (9:1)
40	PS-BEMP (1.0)	5.0	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	B	1.5	>99 (1:0)
41	PS-BEMP (1.0)	5.0	Tolueno	B	4	N.R. <sup>c</sup>
42	PS-BEMP (1.0)	5.0	THF	B	4	40 (1:0)
43	MP-CO3 (0.5)	5.0	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	B	5	70 (9:1)
44	MP-CO3 (1.0)	5.0	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	B	4.5	>99 (9:1)
45	MP-CO3 (1.0)	5.0	Tolueno	B	28	65 (4:1)
46	MP-CO3 (1.0)	5.0	THF	B	20	40 (9:1)
47	PS-DIA (1.0)	5.0	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	B	30	N.R. <sup>c</sup>
48	PS-DBU (0.5)	5.0	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	B	1.1	>99 (1:0)
49	PS-DBU (1.0)	5.0	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	B	1.0	>99 (1:0)
50	PS-DBU (1.0)	5.0	Tolueno	B	1.7	>99 (1:0)
51	PS-DBU (1.0)	5.0	THF	B	10	N.R. <sup>c</sup>
52	PS-TBD (1.0)	5.0	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	B	9	70 (4:1)
53	PS-TBD (1.0)	5.0	Tolueno	B	10	N.R. <sup>c</sup>
54	PS-TBD (1.0)	5.0	THF	B	10	N.R. <sup>c</sup>

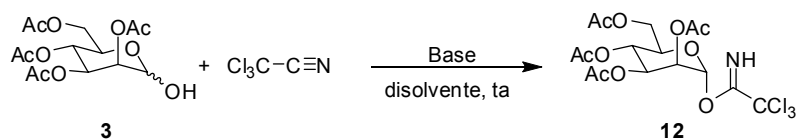
<sup>a</sup> Método A: El Cl<sub>3</sub>CCN se añade equiv a equiv a una suspensión de hexosa y base en el disolvente correspondiente. Método B: la base se añade de una vez a una disolución de hexosa y Cl<sub>3</sub>CCN en el disolvente correspondiente.

<sup>b</sup> Determinados por análisis de <sup>1</sup>H-RMN del crudo de reacción.

<sup>c</sup> No hay reacción.



**Tabla 14.** Preparación de los tricloroacetimidatos de 2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\alpha$ -D-manopiranosilo empleando las bases soportadas mostradas en la Figura 6 en diferentes condiciones de reacción.



Entr.	Base (eq.)	Cl <sub>3</sub> CCN (eq.)	Disolvente	Método <sup>a</sup>	t (h)	Rdto (%) ( $\alpha$ : $\beta$ ) <sup>b</sup>
71	PS-BEMP (1.0)	3.5	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	B	20	N.R. <sup>c</sup>
72	PS-BEMP (1.0)	3.5	Tolueno	B	4	75 (1:0)
73	PS-BEMP (1.0)	3.5	THF	B	2.1	60 (1:0)
74	PS-BEMP (1.0)	3.5	Tolueno	A	4	50 (1:0)
75	MP-CO3 (1.0)	5.0	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	B	3	85 (1:0)
76	MP-CO3 (1.0)	5.0	Tolueno	B	3.5	70 (1:0)
77	MP-CO3 (1.0)	3.5	THF	B	3	50 (1:0)
78	MP-CO3 (0.5)	3.5	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	A	1.7	>99 (1:0)
79	PS-DIA (1.0)	5.0	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	B	30	<10
80	PS-DBU (0.5)	5.0	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	B	1.1	>99 (1:0)
81	PS-DBU (1.0)	5.0	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	B	0.7	>99 (1:0)
82	PS-DBU (1.0)	5.0	Tolueno	B	3	85 (1:0)
83	PS-DBU (1.0)	5.0	THF	B	3	N.R. <sup>c</sup>
84	PS-TBD (0.5)	3.5	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	B	2.1	>99 (1:0)
85	PS-TBD (1.0)	3.5	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	B	1.3	>99 (1:0)
86	PS-TBD (1.0)	3.5	Tolueno	B	20	20 (1:0)
87	PS-TBD (1.0)	3.5	THF	B	20	N.R. <sup>c</sup>
88	PS-TBD (0.5)	3.5	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	A	3.5	>99 (1:0)

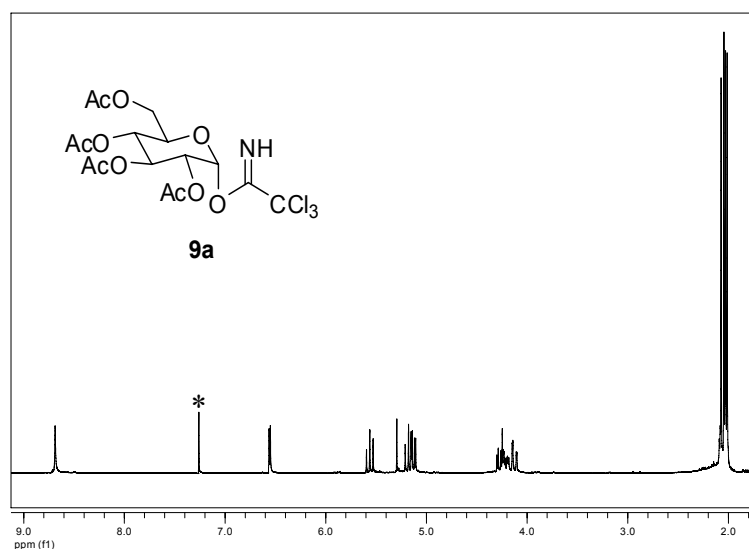
<sup>a</sup> Método A: El Cl<sub>3</sub>CCN se añade equiv a equiv a una suspensión de hexosa y base en el disolvente correspondiente. Método B: la base se añade de una vez a una disolución de hexosa y Cl<sub>3</sub>CCN en el disolvente correspondiente.

<sup>b</sup> Determinados por análisis de <sup>1</sup>H-RMN del crudo de reacción.

<sup>c</sup> No hay reacción.

De los disolventes empleados, el  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ofreció los mejores rendimientos en todos los experimentos, mientras que en las reacciones llevadas a cabo en THF se obtuvieron los peores resultados (Tablas 10-14).

En cuanto a las bases ensayadas, sólo las bases más fuertes, PS-DBU y PS-BEMP, promueven eficientemente la reacción en todos los sustratos empleando únicamente un equivalente o menos de base (Figura 8). PS-DIA no es una base adecuada para esta reacción puesto que no promueve la imidación (Tabla 10, entrada 8; Tabla 12, entrada 47; Tabla 13, entrada 64) o en caso de hacerlo proporciona rendimientos muy pobres (<10%; Tabla 11, entrada 29; Tabla 14, entrada 79). MP-CO3 sólo es eficiente con hexosas O-acil-sustituidas (Tabla 11, entradas 27 y 28; Tabla 12, entrada 44; Tabla 13, entrada 60; Tabla 14, entrada 78), lo que puede atribuirse a la mayor acidez del grupo hidroxilo anomérico de estos sustratos debido al efecto electrón-atractor de los grupos acilo presentes. PS-TBD es eficiente solamente (cuando se utiliza en cantidades estequiométricas) con hexosas aciladas, por los mismos motivos (Tabla 11, entrada 36; Tabla 12, entrada 52; Tabla 13, entrada 69; Tabla 14, entrada 88).



**Figura 8.** Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) del crudo de reacción de **9a** empleando PS-DBU en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .

Con la excepción de los derivados de D-manosa, se obtienen mezclas de anómeros de tricloroacetimidatos de glicosilo, aunque éste también varía en función de la base y los tiempos de reacción utilizados. Al igual que se observa en condiciones

homogéneas, tiempos de reacción mayores, bases más fuertes<sup>178</sup> o la presencia de grupos electrón-atractores en la hexosa, favorecen la formación de mayores cantidades de  $\alpha$ -imidato, termodinámicamente más estable, siendo éste en muchos casos el único producto. El predominio del tricloroacetimidato  $\beta$  en condiciones de control cinético se debe a la mayor nucleofilia del alcóxido  $\beta$ . Esta mayor nucleofilia puede atribuirse a factores estéricos en combinación con un efecto cinético stereoelectrónico como resultado de las repulsiones de los pares de electrones no compartidos, efectos dipolo-dipolo o a ambos (Figura 9<sup>179</sup>).

a) Interacción repulsiva entre orbitales de pares de electrones no compartidos



b) Interacción dipolo-dipolo

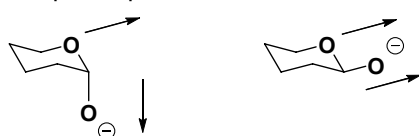


Figura 9

En el caso de las hexosas acil-sustituidas, los mejores resultados se obtienen a menudo añadiendo la base en último lugar (Método B), mientras que con la glucosa tetrabencilada el método óptimo es el Método A.

La utilización de mayores cantidades de base disminuye los tiempos de reacción (Tabla 10, entradas 11 y 12; Tabla 11, entradas 19 y 20; Tabla 12, entradas 39 y 40; Tabla 13, entradas 55 y 56, 65 y 66; Tabla 14, entradas 80 y 81, 84 y 85), aunque se pueden conseguir rendimientos cuantitativos en tiempos cortos de reacción

<sup>178</sup> Como orientación de la fuerza relativa de las diferentes bases soportadas utilizadas en este estudio, se indican a continuación los valores de  $pK_a$  descritos para los respectivos ácidos conjugados de sus análogos no soportados: diisopropiletilamina: 18.1 (MeCN, 25 °C, Kelly-Rowley, A. M.; Lynch, V. M.; Anslyn, E. V. *J. Amer. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 3438-3447.); DBU: 24.13 (MeCN, 25 °C, Kaljurand, I.; Rodima, T.; Leito, I.; Koppel, I. A.; Schwesinger, R. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6202-6208.); 1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-ene (TBD): 25.44 (MeCN, 25 °C, Schwesinger, R.; Willaredt, J.; Schlemper, H.; Keller, M.; Schmitt, D.; Fritz, H. *Chem. Ber.* **1994**, *127*, 2435-2454.), 24.70 (MeCN, 25 °C, Gierczyk, B.; Wojciechowski, G.; Brzezinski, B.; Grech, E.; Schroeder, G. *J. Phys. Org. Chem.* **2001**, *14*, 691-696.); 2-*tert*-butilimino-2-dietilamino-1,3-dimetilperhidro-1,3,2-diazafosforina (BEMP): 27.63 (MeCN, 25 °C, Gierczyk, B.; Wojciechowski, G.; Brzezinski, B.; Grech, E.; Schroeder, G. *J. Phys. Org. Chem.* **2001**, *14*, 691-696). No se conoce el valor de  $pK_a$  para el ion  $HCO_3^-$  en MeCN, pero se podría considerar como límite inferior el valor de 10.25 (H<sub>2</sub>O, 25 °C, *CRC Handbook of Chemistry and Physics*, 82<sup>nd</sup> Ed.; Lide, D. R., Ed.; CRC Press: Boca Raton, **2002**).

<sup>179</sup> (a) Borgia, J. A.; Malar, N. B.; Abbasi, H. V.; Fields, G. B. *J. Biomol. Tech.* **2001**, *12*, 44-68. (b) Schmidt, R. R.; Kinzy, W. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1994**, *50*, 21-123.





**Tabla 15.** Reutilización de las resinas tras un primer uso.

Entr.	Base (eq.)	Carbohidrato	Disolvente	Método <sup>a</sup>	t (h)	Rdto (%) ( $\alpha$ : $\beta$ ) <sup>b</sup>
89	PS-BEMP (1.0)	<b>2</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	B	30	26 (1:1)
90	PS-BEMP (1.5)	<b>1</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	B	30	17 (1:0)
91	PS-BEMP (1.0)	<b>4</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	A	30	N.R. <sup>c</sup>
92 <sup>d</sup>	PS-DBU (1.0)	<b>1</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	B	1.5	94 (56:44)
93 <sup>d,e</sup>	PS-DBU (1.0)	<b>1</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	B	17	76 (2:3)
94	PS-TBD (1.0)	<b>3</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	B	20	58 (1:0)

<sup>a</sup> Método A: El Cl<sub>3</sub>CCN se añade equiv a equiv a una suspensión de hexosa y base en el disolvente correspondiente. Método B: la base se añade de una vez a una disolución de hexosa y Cl<sub>3</sub>CCN en el disolvente correspondiente. <sup>b</sup> Determinados por análisis de <sup>1</sup>H-RMN. <sup>c</sup> No hay reacción. <sup>d</sup> La cantidad de pentaacetato de  $\beta$ -D-glucosa utilizada fue de 235 mg. <sup>e</sup>Tras dos ciclos de reacción.

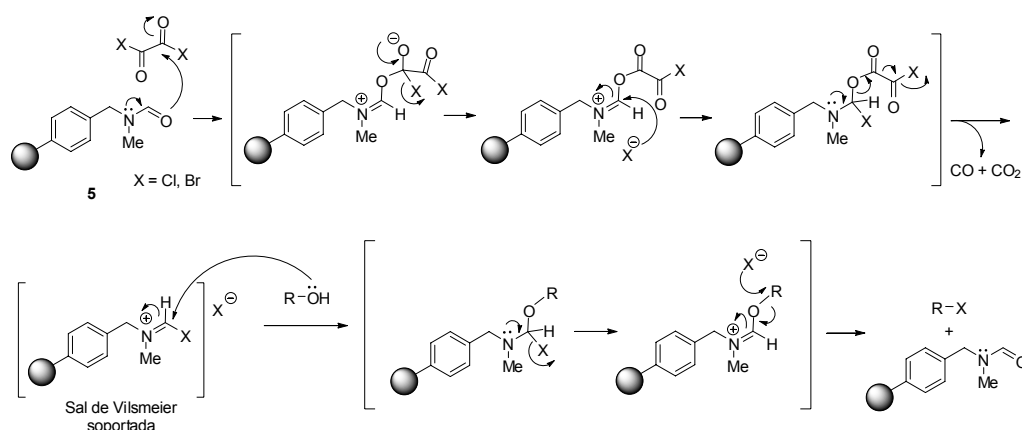
**Tabla 16.** Reciclado de las resinas tras su lavado con una disolución 1M de DBU en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

Entr.	Base (eq.)	Carbohidrato	Disolvente	Método <sup>a</sup>	t (h)	Rdto (%) ( $\alpha$ : $\beta$ ) <sup>b</sup>
95	PS-BEMP (0.8)	<b>1</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	B	5	76 (7:3)
96	PS-BEMP (1.1)	<b>1</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	B	5	92 (4:1)
97	PS-DBU (1.2)	<b>1</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	B	1.5	>99 (1:0)
98	PS-TBD (1.0)	<b>3</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	B	1.5	>99 (1:0)

<sup>a</sup> Método B: la base se añade de una vez a una disolución de hexosa y Cl<sub>3</sub>CCN en el disolvente correspondiente. <sup>b</sup> Determinados por análisis de <sup>1</sup>H-RMN.

## 2.2.2. Síntesis de cloruros y bromuros de glicosilo

Como en el caso de los tricloroacetimidatos, para la síntesis de cloruros y bromuros de glicosilo nos propusimos desarrollar una nueva versión de un método conocido empleando para nuestro propósito un reactivo soportado en un polímero insoluble (resina de poliestireno-divinilbenceno: PS-DVB). En los últimos años, se han descrito con éxito varios reactivos soportados destinados a preparar haluros de glicosilo, entre ellos, triarilfosfina soportada en presencia de  $\text{CBr}_4$ <sup>180</sup> o  $\text{I}_2$ <sup>181</sup> y también haloenaminas<sup>182</sup> soportadas. En particular, nos planteamos desarrollar una versión de un método muy utilizado en disolución que parte de los hemiacetales de glicosilo como sustratos y que emplea como agente halogenante cloruro o bromuro de oxalilo en presencia de cantidades catalíticas de DMF.<sup>183</sup> Este método requiere generalmente de posterior purificación del crudo de reacción para poder aislar el haluro anomérico puro, lo que redunda muy a menudo en bajos rendimientos finales debido a la inestabilidad de estos compuestos. En este procedimiento, la dimetilformamida se transforma *in situ* en la correspondiente sal de Vilsmeier, que es de hecho el verdadero reactivo halogenante (Esquema 38).



**Esquema 38.** Formación de la sal de Vilsmeier.

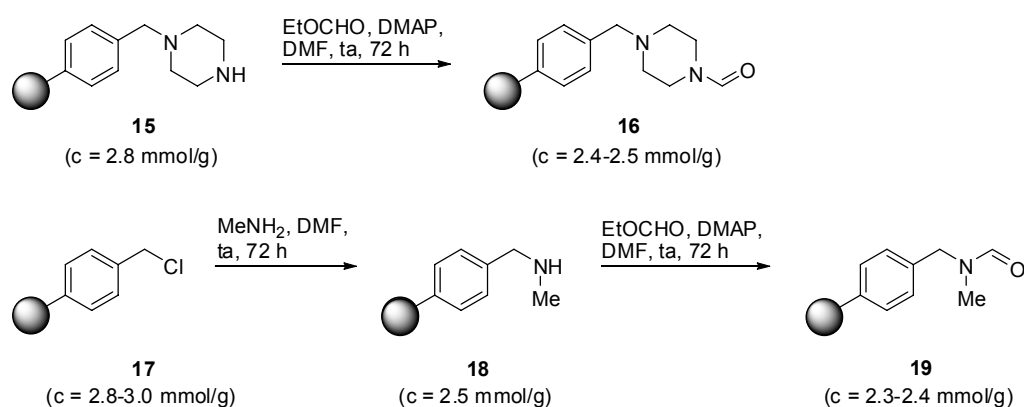
<sup>180</sup> Shingu, Y.; Miyachi, A.; Miura, Y.; Kobayashi, K.; Nishida, Y. *Carbohydr. Res.* **2005**, *340*, 2236-2244.

<sup>181</sup> Caputo, R.; Kunz, H.; Mastroianni, D.; Palumbo, G.; Pedatella, S.; Solla, F. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 3147-3150.

<sup>182</sup> Phillion, D. P. U.S. Patent Appl. WO 2003020684, 2003; *Chem. Abstr.* **2003**, *138*, 237798.

<sup>183</sup> (a) Bosshard, H. H.; Mory, R.; Schmid, M.; Zollinger, H. *Helv. Chim. Acta* **1959**, *42*, 1653-1658. (b) Iversen, T.; Bundle, D. R. *Carbohydr. Res.* **1982**, *103*, 29-40. (c) Spöhr, U.; Lemieux, R. U. *Carbohydr. Res.* **1988**, *174*, 211-237. (d) Pinto, B. M.; Reimer, K. B.; Morissette, D. G.; Bundle, D. R. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2650-2656.

Con este propósito, examinamos dos *N,N*-dialquilformamidas soportadas en PS-DVB (**16**<sup>184,185</sup> y **19**<sup>184</sup>) (Esquema 39). La *N*-formilpiperazina soportada **16** se preparó modificando ligeramente un procedimiento descrito.<sup>185</sup> La *N*-acilación de la piperazina soportada comercial **15** se llevó a cabo con formiato de etilo y usando DMAP como catalizador. La *N,N*-dialquilformamida soportada **19** se obtuvo por reacción de la resina Merrifield-cloruro **17** con metilamina seguida de *N*-acilación de la resina metilamina **18** resultante con formiato de etilo en presencia de una cantidad catalítica de DMAP.

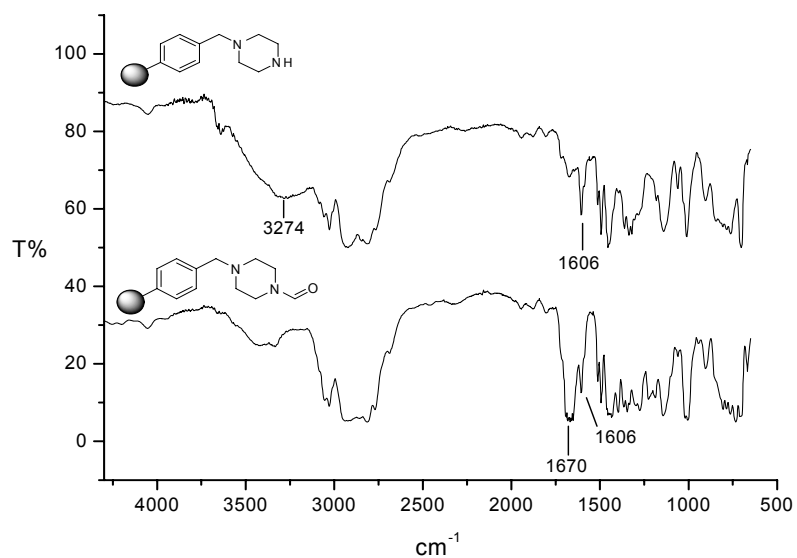


Esquema 39

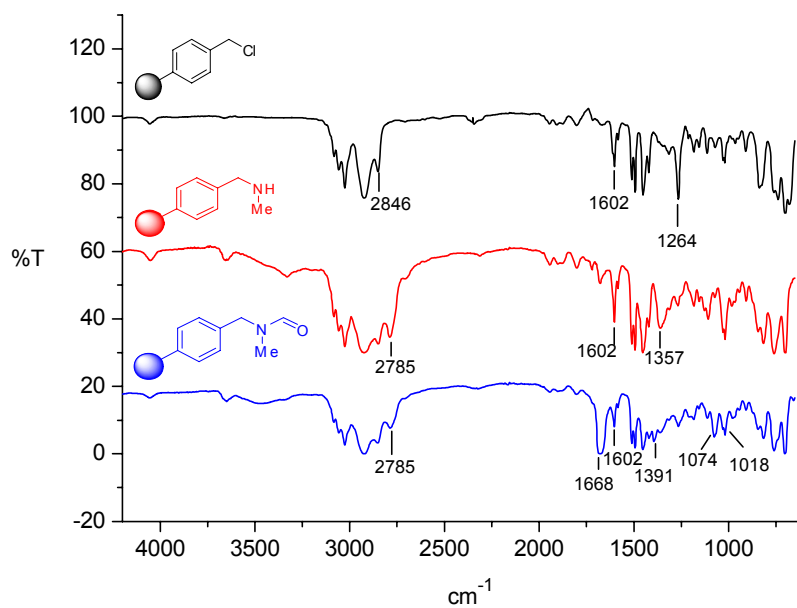
Las reacciones en fase sólida se monitorizaron por espectroscopía FT-IR (Figuras 10 y 11) empleando un condensador de haz y una celda de presión de diamante. La carga (mmol/g) de las resinas preparadas se determinó mediante análisis elemental de nitrógeno.

<sup>184</sup> Ogawa, C.; Sugiura, M.; Kobayashi, S. *Chem. Commun.* **2003**, 192-193.

<sup>185</sup> Rivero, I. A.; Espinoza, K. A.; Ochoa, A. *J. Comb. Chem.* **2004**, *6*, 270-274.

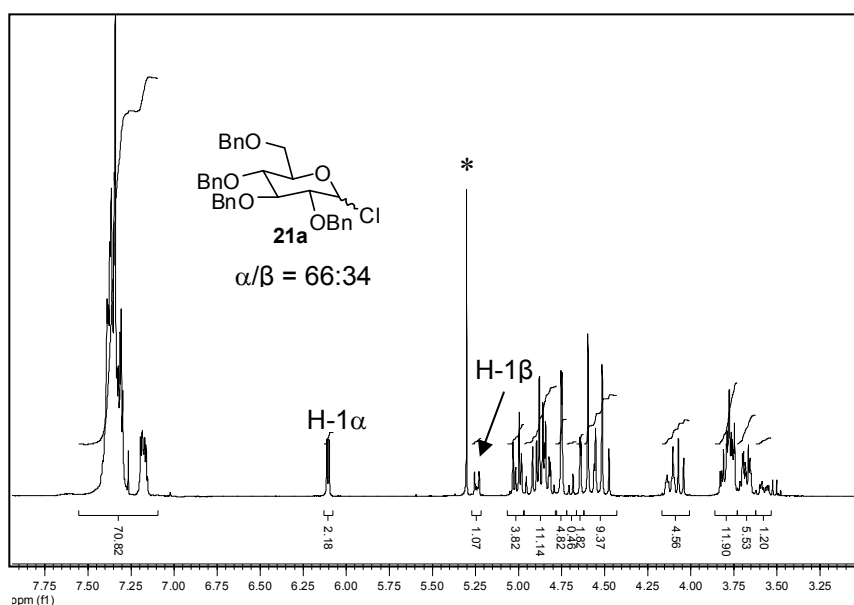


**Figura 10.** Espectros FT-IR de la resina piperazina **15** de partida y *N*-formilpiperazina-PS **16**.



**Figura 11.** Espectros FT-IR de la resina Merrifield-cloruro **17** de partida, MeNH-PS **18** y MeN(CHO)-PS **19**.

Los experimentos preliminares se llevaron a cabo empleando 2,3,4,6-tetra-O-bencil-D-glucopiranososa (**4**, Figura 13) como sustrato y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como disolvente a temperatura ambiente en presencia de la resina (**16** ó **19**; 0.1-1.0 mmol-eq) por adición de cloruro de oxalilo (3 mol-eq) en condiciones de agitación suaves. Se empleó una escala de 50 mg de hexosa (0.08-0.19 mmol). Cuando el análisis mediante CCF mostró que la reacción se había completado, la mezcla de reacción se filtró y la resina se lavó exhaustivamente con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y tanto el disolvente como el exceso de cloruro de oxalilo se eliminaron a presión reducida. El crudo del producto se analizó por <sup>1</sup>H RMN empleando como disolvente CDCl<sub>3</sub> filtrado a través de alúmina básica activada para eliminar el agua y las trazas de ácido, obteniéndose un espectro limpio que correspondía al cloruro de glicosilo con una pureza ≥ 95% (Figura 12). El crudo de reacción fue más limpio con la resina **19** y por eso se eligió esta resina para realizar los demás experimentos.



**Figura 12.** Espectro de <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) del crudo de reacción de **21a** preparado a partir de cloruro de oxalilo empleando la resina **19**.

La reacción fue razonablemente rápida (2 h) cuando se usaba una cantidad estequiométrica de la resina **19** a temperatura ambiente (Tabla 17, entrada 1), aunque cantidades subestequiométricas de **19** (0.1-0.5 mol-eq, Tabla 17, entradas 3 y 4) se pueden emplear sin comprometer los rendimientos a costa de alargar los tiempos de reacción (4 h). Como experimentos control, primero realizamos un ensayo en ausencia de resina y no se observó reacción y después otro usando DMF como catalizador para comparar nuestros resultados con la reacción homogénea. En esas condiciones homogéneas se obtuvo exclusivamente el producto de control termodinámico, el cloruro de glicosilo  $\alpha$ ,<sup>186</sup> mientras que con el análogo soportado **19** se genera una mezcla  $\alpha/\beta$ . Como cabía esperar, temperaturas menores de reacción producen un incremento del producto de control cinético, el cloruro de glicosilo  $\beta$  (Tabla 17, entrada 2). Por otro lado, la reducción de la cantidad de catalizador soportado tiene el mismo efecto (Tabla 17, entradas 3 y 4), lo que apoya el papel de la *N,N*-dialquilformamida como catalizador del proceso de isomerización  $\alpha/\beta$  del haluro de glicosilo, como se ha descrito recientemente.<sup>180</sup>

Con el fin de estudiar el rango de aplicabilidad del método y ver la influencia que tienen la estereoquímica y la presencia de distintos grupos protectores, llevamos a cabo la reacción con varios hemiacetales de mono- y disacáridos protegidos (Figura 13) empleando cloruro de oxalilo en presencia de la resina **19** en las condiciones recogidas en la Tabla 17. En todos los ejemplos se obtuvieron excelentes rendimientos y purezas sin necesidad de purificación cromatográfica.

---

<sup>186</sup> Takeo, K.; Nakagen, M.; Teramoto, Y.; Nitta, Y. *Carbohydr. Res.* **1990**, *201*, 261-275.

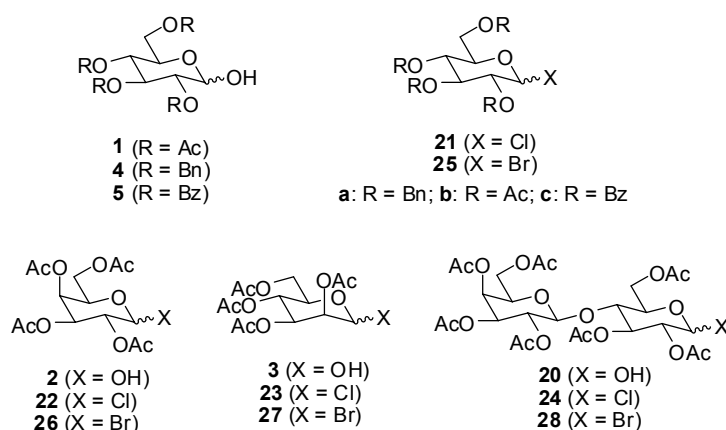


Figura 13

Los hemiacetales acil-sustituidos (**1**, **5**, **2**, **3**, **20**) reaccionan más lentamente que sus análogos bencilados correspondientes (**4**), proporcionando de forma predominante o exclusiva los cloruros de glicosilo 1,2-trans, importantes intermediarios sintéticos para dar glicosilaciones estereoselectivas 1,2-cis.<sup>187</sup> La resina **19** también promovió eficientemente la reacción de todos los sustratos con bromuro de oxalilo, dando lugar a los correspondientes bromuros de glicosilo (Tabla 17, entradas 6, 9, 12, 15, 18, 19 y 22). En general, las reacciones son más lentas que con cloruro de oxalilo, requiriendo condiciones de reflujo en algunos casos (Tabla 17, entradas 12, 19 y 22). Al contrario de lo que ocurría con los cloruros de glicosilo, se obtienen exclusivamente los bromuros de glicosilo  $\alpha$ , debido a la mayor facilidad de anomerización de los bromuros de glicosilo en comparación con los correspondientes cloruros, unido a los mayores tiempos de reacción y el aumento de temperatura que favorecen el anómero de control termodinámico.

<sup>187</sup> Ibatullin, F. M.; Selivanov, S. I. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 9577-9580.

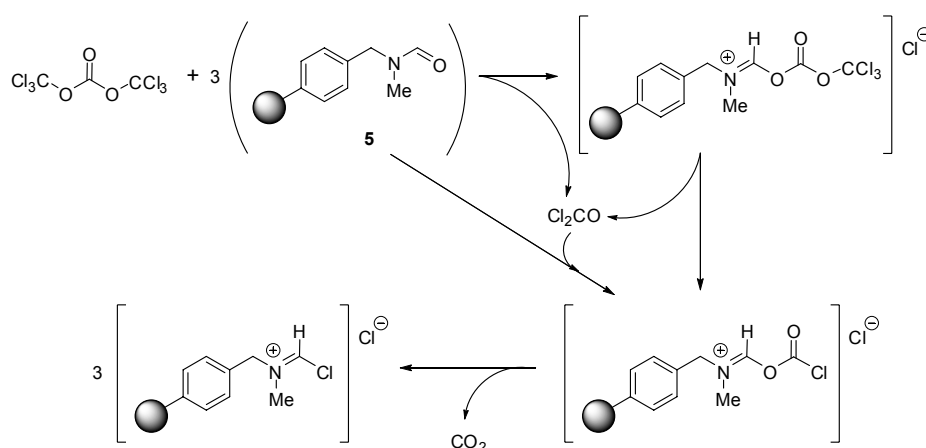


**Tabla 17.** Síntesis de cloruros y bromuros de glicosilo empleando la resina dialquilformamida **19** y diferentes reactivos halogenantes: **cloruro de oxalilo**, **trifosgeno** y **bromuro de oxalilo**.

Entr.	Substrato	Reactivo halogenante	eq. de resina <b>19</b>	T (°C)	t (h)	Producto	Rdto. (%) ( $\alpha/\beta$ ) <sup>a</sup>
1	4	(COCl) <sub>2</sub> <sup>b</sup>	1	20	2	<b>21a</b>	98 (66:34)
2	4	(COCl) <sub>2</sub> <sup>b</sup>	1	0	3	<b>21a</b>	93 (34:66)
3	4	(COCl) <sub>2</sub> <sup>b</sup>	0.5	20	4	<b>21a</b>	94 (66:34)
4	4	(COCl) <sub>2</sub> <sup>b</sup>	0.1	20	4	<b>21a</b>	97 (58:42)
5	4	(Cl <sub>3</sub> CO) <sub>2</sub> CO <sup>c</sup>	1	20	5	<b>21a</b>	99.9(66:3)
6	4	(COBr) <sub>2</sub> <sup>b</sup>	1	20	2	<b>25a</b>	98 (>99:1)
7	1	(COCl) <sub>2</sub> <sup>b</sup>	1	20	6	<b>21b</b>	90 (5:95)
8	1	(Cl <sub>3</sub> CO) <sub>2</sub> CO <sup>c</sup>	1	20	6	<b>21b</b>	98 (3:97)
9	1	(COBr) <sub>2</sub> <sup>b</sup>	1	40	15	<b>25b</b>	90 (>99:1)
10	5	(COCl) <sub>2</sub> <sup>b</sup>	1	20	15	<b>21c</b>	91 (<1:99)
11	5	(Cl <sub>3</sub> CO) <sub>2</sub> CO <sup>c</sup>	1	20	6	<b>21c</b>	99.9(5:95)
12	5	(COBr) <sub>2</sub> <sup>b</sup>	1	40	4	<b>25c</b>	92 (>99:1)
13	2	(COCl) <sub>2</sub> <sup>b</sup>	1	20	3	<b>22</b>	81 (10:90)
14	2	(Cl <sub>3</sub> CO) <sub>2</sub> CO <sup>c</sup>	1	20	5	<b>22</b>	99 (8:92)
15	2	(COBr) <sub>2</sub> <sup>b</sup>	1	20	8	<b>26</b>	91 (>99:1)
16	3	(COCl) <sub>2</sub> <sup>b</sup>	1	20	3	<b>23</b>	81 (>99:1)
17	3	(Cl <sub>3</sub> CO) <sub>2</sub> CO <sup>c</sup>	1	20	5	<b>23</b>	93 (>99:1)
18	3	(COBr) <sub>2</sub> <sup>b</sup>	1	20	9	<b>27</b>	80 (>99:1)
19	3	(COBr) <sub>2</sub> <sup>b</sup>	1	40	3	<b>27</b>	82 (>99:1)
20	20	(COCl) <sub>2</sub> <sup>b</sup>	1	20	4.5	<b>24</b>	94 (<1:99)
21	20	(Cl <sub>3</sub> CO) <sub>2</sub> CO <sup>d</sup>	1	20	6	<b>24</b>	98(5:95)
22	20	(COBr) <sub>2</sub> <sup>b</sup>	1	40	4.5	<b>28</b>	92 (>99:1)

<sup>a</sup> Determinada por análisis de <sup>1</sup>H-RMN. <sup>b</sup> 3 mol eq. <sup>c</sup> 1 mol eq. <sup>d</sup> 2 mol eq.

Basándonos en la conocida reactividad del trifosgeno en presencia de DMF para generar en condiciones suaves la correspondiente sal de Vilsmeier (Esquema 40),<sup>185,188</sup> decidimos ensayar este reactivo como agente clorante en presencia de la *N,N*-dialquilformamida soportada **19**, para ampliar el estudio. Además, el trifosgeno ya había sido empleado con éxito en la preparación de cloruros de glicosilo en presencia de piridina.<sup>189</sup> Con trifosgeno, las reacciones fueron ligeramente más lentas que con cloruro de oxalilo pero los productos se obtuvieron con mayores rendimientos (93-100%) y purzas ( $\geq 98\%$ ) (Tabla 17, entradas 5, 8, 11, 14, 17 y 21). Como era de esperar, la diastereoselectividad observada era aproximadamente la misma que obtuvimos con cloruro de oxalilo, ya que ambas reacciones proceden a través del mismo intermedio.



**Esquema 40.** Mecanismo de activación de la dialquilformamida soportada **19** con trifosgeno.

Finalmente, estudiamos la reutilización de la formamida soportada **19**, ya que actuaba de modo subestequiométrico en la reacción de halogenación. La resina **19** (1 mol-eq) pudo reutilizarse hasta en 6 reacciones consecutivas con el hemiacetal **4** y trifosgeno como agente halogenante, sin pérdida de actividad ( $>99\%$  de rendimiento; Tabla 18). En los sucesivos ensayos, la resina reutilizada va sufriendo degradación mecánica debido a la agitación magnética. Aunque los rendimientos fueron siempre cuantitativos, los sucesivos ensayos requirieron de tiempos crecientes de reacción.

<sup>186</sup> Rivero, I. A.; Espinoza, K. A.; Ochoa, A. *J. Comb. Chem.* **2004**, *6*, 270-274.

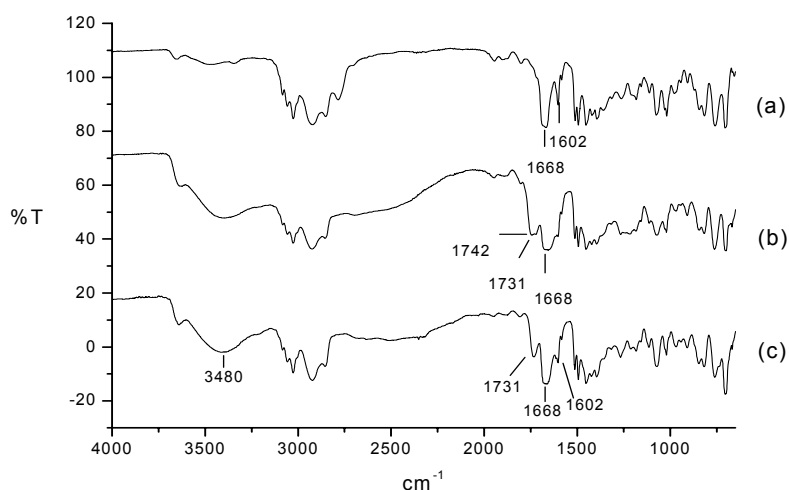
<sup>188</sup> (a) Smith, D. C.; Lee, S. W.; Fuchs, P. L. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 348-354. (b) Li, P.; Xu, J. C. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3605-3608.

<sup>189</sup> Cicchillo, R. M.; Norris, P. *Carbohydr. Res.* **2000**, *328*, 431-434.

**Tabla 18.** Reutilización de la resina **19** en la reacción de **4** con trifosgeno como agente halogenante.

Entr.	<b>21a</b> (%) ( $\alpha$ : $\beta$ )	t (h)
1	99.9 (66:34)	5
2	99.9 (76:24)	5
3	99.9 (79:21)	5
4	98 (75:25)	5
5	99.9 (77:23)	7
6	99.9 (83:17)	12

El análisis de FT-IR de las resinas **16** y **19** tras la reacción de halogenación empleando cualquiera de los tres reactivos de halogenación mostró la presencia de nuevas bandas a  $3480\text{ cm}^{-1}$  y a  $1731\text{ cm}^{-1}$  (Figura 14). Estas nuevas bandas no pueden asignarse a la sal de Vilsmeier intermedia.



**Figura 14.** Espectros FT-IR de la resina *N,N*-dialquilformamida soportada **19** antes (a) y después de la reacción de halogenación de **4** con  $(\text{COCl})_2$  (b) y con  $(\text{Cl}_3\text{CO})_2\text{O}$  (c).



**CAPÍTULO II. DESARROLLO DE REACTIVOS  
SOPORTADOS PARA LA ACTIVACIÓN EN  
DISOLUCIÓN DE HEMIAETALES DE GLICOSILO Y  
TIOGLICÓSIDOS.**



### 3. CAPÍTULO II

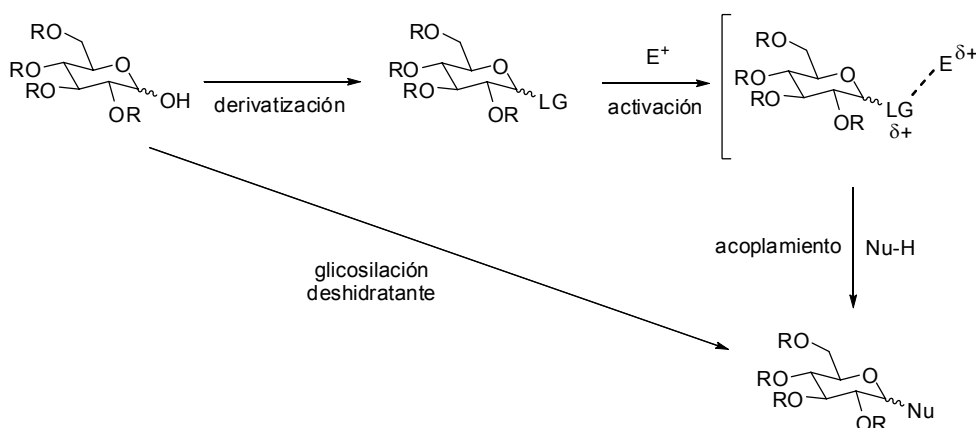
**Objetivo:** Desarrollo de reactivos soportados en resina de poliestireno-divinilbenceno para la activación en disolución de dos de los tipos de agentes dadores de glicosilo más comunes: hemiacetales de glicosilo y tioglicósidos

#### 3.1. INTRODUCCIÓN

##### 3.1.1. Activación de hemiacetales de glicosilo

Tradicionalmente, la síntesis de oligosacáridos y glicoconjugados utiliza un protocolo multietapa que comprende (Esquema 41):

- (1) Funcionalización del carbono anomérico para formar un dador de glicosilo aislable y con un buen grupo saliente.
- (2) Reacción del dador con el promotor o catalizador lo que induce irreversiblemente la transferencia de la unidad de carbohidrato al aceptor.<sup>190</sup>



**Esquema 41.**

Como estrategia alternativa de formación de enlaces glicosídicos se ha descrito la glicosilación deshidratante,<sup>191</sup> en la que un hemiacetal de glicosilo puede utilizarse directamente como dador de glicosilo. Esta aproximación es en principio más eficiente que las anteriores ya que combina los procesos de derivatización, activación y formación del nuevo enlace en una única etapa. Sin embargo, a pesar de las ventajas,

<sup>190</sup> Galonic, D. P.; Gin, D. Y. *Nature* **2007**, *446*, 1000-1007.

<sup>191</sup> *Comprehensive Glycoscience From Chemistry to Systems Biology* Kamerling, J. P.; Boons, G. -J.; Lee, Y. C.; Suzuki, A.; Taniguchi, N.; Voragen, A. G. J.; Eds. Elsevier, Oxford, 2007, Vol 1, *O-Glycosylation Methods*, p. 280-282.

hasta muy recientemente esta estrategia no ha sido muy explotada en síntesis de oligosacáridos complejos debido a las dificultades inherentes que conlleva. La más importante de ellas es la falta de control sobre la reversibilidad de la transformación que se hace evidente en la glicosilación de Fischer<sup>192</sup> en la que el aceptor de glicosilo debe actuar también como disolvente para ayudar a desplazar el equilibrio hacia la formación del producto. Por otro lado, cuando una glicosilación deshidratante se lleva a cabo en ausencia de un gran exceso de aceptor de glicosilo, existe la tendencia de que el dador hemiacetálico autocondense en condiciones deshidratantes. A pesar de todo, existen varios métodos de glicosilación deshidratante que solventan en gran medida estas dificultades a través de la generación *in situ* de diferentes dadores de glicosilo reactivos.<sup>193</sup>

Gin y col. desarrollaron tres métodos de glicosilación deshidratante basados en derivados de azufre, como son:

- $\text{Tf}_2\text{O}/\text{Ph}_2\text{SO}/\text{TTBP}$ <sup>194</sup>
- $\text{Me}_2\text{S}/\text{Tf}_2\text{O}/\text{TTBP}$ <sup>195</sup>
- ${}^n\text{Bu}_2\text{SO}/(\text{PhSO}_2)_2\text{O}/\text{TTBP}$ <sup>196</sup>

<sup>192</sup> Fischer, E. *Chem. Ber.* **1983**, 26, 2400-2412

<sup>193</sup> Haluros de glicosilo: (a) Koto, S.; Morishima, N.; Zen, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1982**, 55, 1543-1547. (b) Koto, S.; Morishima, N.; Kusuhara, C.; Sekido, S.; Yoshida, T.; Zen, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1982**, 55, 2995-2999. Sulfonatos de glicosilo: (c) Leroux, J.; Perlin, A. S. *Carbohydr. Res.* **1978**, 67, 163-178. (d) Lacombe, J. M.; Pavia, A. A. *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 2557-2563. (e) Szeja, W. *Synthesis*. **1988**, 223-224. (f) Koto, S.; Miura, T.; Hirooka, M.; Tomaru, A.; Iida, M.; Kanemitsu, M.; Takenaka, K.; Masuzawa, S.; Miyaji, S.; Kuroyanagi, N.; Yagishita, M.; Zen, S.; Yago, K.; Tomonaga, F. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1996**, 69, 3247-3259. Intermedios oxofosfonio: (g) Grochowski, E.; Jurczak, J. *Carbohydr. Res.* **1976**, 50, C15-C16. (h) Szarek, W. A.; Jarrell, H. C.; Jones, J. K. N. *Carbohydr. Res.* **1977**, 57, C13-C16. (i) Nicolaou, K. C.; Groneberg, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 4085-4086. (j) Smith, A. B.; Rivero, R. A.; Hale, K. J.; Vaccaro, H. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 2092-2112. (k) Roush, W. R.; Lin, X. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 2236-2250. Intermedios de oxotitanio: (l) Suda, S.; Mukaiyama, T. *Chemistry Lett.* **1991**, 431-434. Isoureas de glicosilo: (m) Tsutsumi, H.; Ishido, Y. *Carbohydr. Res.* **1981**, 88, 61-75. Catalizadas por ácidos de Lewis: (n) Inanaga, J.; Yokoyama, Y.; Hanamoto, T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 1090-1091. (o) Shimomura, N.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1993**, 1941-1944. (p) Mukaiyama, T.; Matsubara, K.; Hora, M. *Synthesis* **1994**, 1368-1373. (q) Shimomura, N.; Mukaiyama, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1994**, 67, 2532-2541. (r) Uchiro, H.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1996**, 79-80. (s) Uchiro, H.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1996**, 271-272. (t) Wakao, M.; Nakai, Y.; Fukase, K.; Kusumoto, S. *Chem. Lett.* **1999**, 27-28. (u) Wagner, B.; Heneghan, M.; Schnabel, G.; Ernst, B. *Synlett* **2003**, 1303-1306. (v) Suzuki, T.; Watanabe, S.; Yamada, T.; Hiroi, K. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 2561-2563. (w) Aoyama, N.; Kobayashi, S. *Chemistry Lett.* **2006**, 35, 238-239.

<sup>194</sup> (a) Garcia, B. A.; Poole, J. L.; Gin, D. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 7597-7598. (b) Garcia, B. A.; Gin, D. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 4269-4279. (c) Codee, J. D. C.; van den Bos, L. J.; Litjens, R.; Overkleef, H. S.; van Boom, J. H.; van der Marel, G. A. *Org. Lett.* **2003**, 5, 1947-1950. (d) Codee, J. D. C.; Hossain, L. H.; Seeberger, P. H. *Org. Lett.* **2005**, 7, 3251-3254. (e) Codee, J. D. C.; Stubba, B.; Schiattarella, M.; Overkleef, H. S.; van Boeckel, C. A. A.; van Boom, J. H.; van der Marel, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 3767-3773. (f) Dinkelaar, J.; Codee, J. D. C.; van den Bos, L. J.; Overkleef, H. S.; van der Marel, G. A. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 5737-5742. (g) Rodriguez, M. A.; Boutureira, O.; Matheu, M. I.; Diaz, Y.; Castillon, S.; Seeberger, P. H. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 8998-9001.

<sup>195</sup> Nguyen, H. M.; Chen, Y. N.; Duron, S. G.; Gin, D. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 8766-8772.

<sup>196</sup> Boebel, T. A.; Gin, D. Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, 42, 5874-5877. Boebel, T. A.; Gin, D. Y. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 5818-5826.



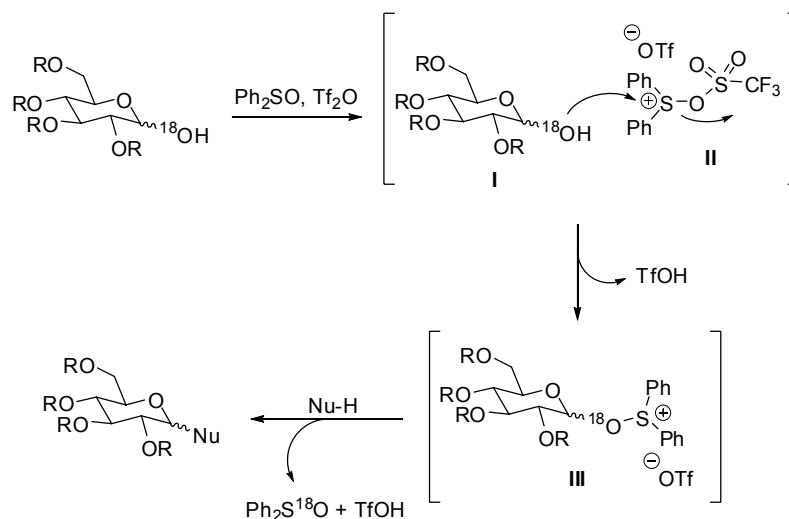
El primer protocolo desarrollado por Gin permite glicosilar una gran variedad de aceptores por activación *in situ* de hemiacetales de glicosilo con Tf<sub>2</sub>O y difenil sulfóxido en presencia de una base estéricamente impedida que secuestre el TfOH generado. Eligieron el Ph<sub>2</sub>SO porque carece de protones adyacentes al azufre potencialmente reactivos, impidiendo así la oxidación via transferencia de protón intramolecular.<sup>197</sup> El Tf<sub>2</sub>O se seleccionó debido a su capacidad para activar rápidamente la funcionalidad sulfóxido a bajas temperaturas, como se evidenciaba en trabajos previos de Kahne y otros.<sup>198</sup> Aunque, el triflato, subproducto aniónico de la activación, debería ser un mero espectador y no obstaculizar la formación del enlace glicosídico, sin embargo, el empleo de un equivalente de Tf<sub>2</sub>O genera dos equivalentes de ácido triflico durante el curso de la reacción, por lo que es necesario utilizar un exceso de base como agente secuestrante del TfOH y evitar la posible descomposición del producto recién formado provocada por el ácido. La base elegida debe ser impedida y/o poco nucleófila, condiciones que cumplen la 2-cloropiridina y la tri-*terc*-butilpirimidina (TTBP). También es necesario utilizar un exceso de difenil sulfóxido (2-2.8 equiv) para conseguir una rápida y completa activación del hemiacetal de glicosilo a baja temperatura y minimizar la autocondensación del dador de glicosilo.

Mediante estudios de marcaje con <sup>18</sup>O y experimentos de RMN a baja temperatura, Gin y col. propusieron un mecanismo de reacción donde el sulfóxido se convierte en bis(triflato) difenilsulfuro **II** *in situ* (Esquema 42).<sup>199</sup> Esta especie altamente reactiva activa al dador de glicosilo **I** por adición del hidroxilo anomérico al sulfonio de **II**, formándose un intermedio oxosulfonio **III**. A continuación, el aceptor nucleófilo ataca al centro anomérico para dar el producto deseado y regenerar el Ph<sub>2</sub>SO.

<sup>197</sup> Tidwell, T. T. *Synthesis* **1990**, 857-870.

<sup>198</sup> (a) Kahne, D.; Walker, S.; Cheng, Y.; Vanengen, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6881-6882. (b) Coburn, M. D.; Hayden, H. H.; Coon, C. L.; Mitchell, A. R. *Synthesis* **1986**, 490-492. (c) Hendrickson, J. B.; Schwartzman, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 273-276.

<sup>199</sup> Garcia, B. A.; Gin, D. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4269-4279.



Esquema 42.

La falta de correlación entre la selectividad  $\alpha/\beta$  del intermedio IV detectado por RMN y el producto de glicosilación sugiere que probablemente exista otro intermedio reactivo no detectable por RMN, que los autores proponen que es el intermedio oxocarbenio V (Figura 15).

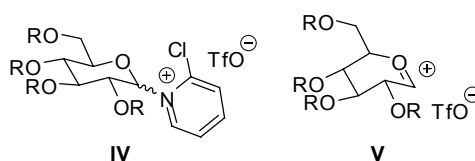


Figura 15.

### 3.1.2. Activación de tioglicósidos

Desde la publicación del primer artículo que describía su uso en síntesis de disacáridos,<sup>200</sup> los tioglicósidos se han situado entre los dadores de glicosilo más utilizados.<sup>201</sup> Su popularidad se debe a su síntesis sencilla y a la estabilidad y compatibilidad de la función tioacetral con numerosos métodos sintéticos de protección y desprotección y a la ortogonalidad en la activación con otros muchos dadores de glicosilo. La función tioacetral combina perfectamente el papel de grupo protector de la posición anomérica con su función como grupo saliente, lo que los convierte en

<sup>200</sup> Ferrier, R. J.; Hay, R. W.; Vethaviy, N. *Carbohydr. Res.* **1973**, 27, 55-61.

<sup>201</sup> (a) Garegg, P. J. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1997**, 52, 179-266. (b) *Comprehensive Glycoscience From Chemistry to Systems Biology* Kamerling, J. P.; Boons, G. -J.; Lee, Y. C.; Suzuki, A.; Taniguchi, N.; Voragen, A. G. J.; Eds. Elsevier, Oxford, 2007, Vol 1, *O-Glycosylation Methods*, p. 266-267.

candidatos idóneos para ser explotados en estrategias quimioselectivas, ortogonales e iterativas.<sup>202</sup>

Las propiedades glicosilantes de los tioglicósidos pueden modularse variando la nucleofilia del átomo de azufre anomérico<sup>203</sup> o jugando con el efecto atractor o dador de electrones inherente a los grupos protectores del dador de glicosilo.<sup>204</sup> La misma estabilidad que hace interesantes a los tioglicósidos, reduce también su reactividad en las reacciones de glicosilación. Ésto promueve la búsqueda de mejores condiciones y agentes de activación. Inicialmente los métodos disponibles utilizaban sales de mercurio como promotores lo que conllevaba inconvenientes medioambientales y toxicológicos que propiciaron la búsqueda de agentes tiofílicos no metálicos. Hanessian y col<sup>205</sup> y Nicolaou y col<sup>206</sup> introdujeron la *N*-bromosuccinimida (NBS) como un promotor práctico de glicosilación de 2-piridiltioglicósidos y feniltioglicósidos, respectivamente. Fraser-Reid y col<sup>207</sup> y van Boom y col<sup>208</sup> describieron paralelamente la eficiencia del sistema *N*-yodosuccinimida/ácido trifílico (NIS/TfOH) en la activación de tioglicósidos “desarmados”. El grupo de van Boom<sup>209</sup> describió el IDCP como un promotor más suave. Por otro lado, aunque los agentes alquilantes como MeI<sup>210</sup> y MeOTf,<sup>211</sup> supusieron un avance en la activación de tioglicósidos, son los compuestos de azufre los que han cobrado más protagonismo en las últimas décadas. Entre los activadores derivados de azufre se encuentran el triflato de dimetil(metil)io sulfonio (DMTST),<sup>212</sup> el triflato de metilsulfenilo (MeSOTf),<sup>213</sup> el triflato de bencenosulfenilo

<sup>202</sup> (a) Codee, J. D. C.; Litjens, R.; den Heeten, R.; Overkleef, H. S.; van Boom, J. H.; van der Marel, G. A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1519-1522. (b) Codee, J. D. C.; Litjens, R.; van den Bos, L. J.; Overkleef, H. S.; van der Marel, G. A. *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34*, 769-782.

<sup>203</sup> (a) Sliedregt, L.; Zegelaarjaarsveld, K.; van der Marel, G. A.; Vanboom, J. H. *Synlett* **1993**, 335-337. (b) Boons, G. J.; Geurtsen, R.; Holmes, D. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 6325-6328.

<sup>204</sup> (a) Paulsen, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1982**, *21*, 155-173; Schmidt, R. R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1986**, *25*, 212-235. (b) Douglas, N. L.; Ley, S. V.; Lücking, U.; Warriner, S. L. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 51-65. (c) Zhang, Z. Y.; Ollmann, I. R.; Ye, X. S.; Wischnat, R.; Baasov, T.; Wong, C. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 734-753. (d) Burkhardt, F.; Zhang, Z. Y.; Wacowich-Sgarbi, S.; Wong, C. H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 1274-1277. (e) Mong, K.-K. T.; Wong, C.-H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 4087-4090.

<sup>205</sup> Hanessian, S.; Bacquet, C.; Lehong, N. *Carbohydr. Res.* **1980**, *80*, C17-C22.

<sup>206</sup> Nicolaou, K.C.; Seitz, S. P.; Papahatjis, D. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2430-2434

<sup>207</sup> (a) Konradsson, P.; Udodong, U. E.; Fraser-Reid, B. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4313-4316. (b) Konradsson, P.; Moto, D. R.; McDevitt, R. E.; Fraser-Reid, B. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 270-272.

<sup>208</sup> Veeneman, G. H.; van Leeuwen, S. H.; van Boom, J. H. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1331-1334.

<sup>209</sup> (a) Veeneman, G. H.; Van Boom, J. H. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 275-278. (b) Veeneman, G. H.; van Leeuwen, S. V.; Zuurmond, H.; van Boom, J. H. *J. Carbohydr. Chem.* **1990**, *9*, 783-796.

<sup>210</sup> Reddy, G. V.; Kulkarni, V. R.; Mereyala, H. B. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4283-4286.

<sup>211</sup> (a) Lönn H, *Carbohydr. Res.* **1985**, *139*, 105-121. (b) Lönn H, *J. Carbohydr. Chem.* **1987**, *6*, 301-306.

<sup>212</sup> Fugedi, P.; Garegg, P. J. *Carbohydr. Res.* **1986**, *149*, C9-C12.

<sup>213</sup> Dasgupta, F.; Garegg, P. J. *Carbohydr. Res.* **1988**, *177*, C13-C17.

(PhSOTf)<sup>214</sup> y el S-(4-metoxifenil)benzenotiosulfonato (MPTB)/Tf<sub>2</sub>O.<sup>215</sup> Recientemente, el grupo de Crich desarrolló nuevos sistemas promotores de tipo sulfonio, como la 1-bencenosulfinilpiperidina (BSP),<sup>216</sup> la 1-bencenosulfinil pirrolidina o la *N,N*-diethylbencenosulfinamida<sup>217</sup> en combinación con Tf<sub>2</sub>O. El grupo de van Boom describió la capacidad del sistema Ph<sub>2</sub>SO/Tf<sub>2</sub>O, desarrollado por Gin, para activar también tioglicósidos.<sup>218</sup> Wong introdujo una modificación del método de Crich, empleando *N*-(feniltio)-ε-caprolactama,<sup>219</sup> como activante a temperatura ambiente y más tarde Ye y col describieron el uso de bencenosulfinil morfolina (BSM)<sup>220</sup> como el primer promotor derivado de azufre que se utilizaba en cantidades subestequiométricas. En 2007, Tatai y Fügedi describieron la activación eficiente de tioglicósidos con dimetil disulfuro y anhídrido triflico (Me<sub>2</sub>S<sub>2</sub>/Tf<sub>2</sub>O).<sup>221</sup>

Describiremos con más detalle los sistemas BSP/Tf<sub>2</sub>O/TTBP y Ph<sub>2</sub>SO/Tf<sub>2</sub>O/TTBP, cuya especie electrófila reactiva común es un triflato de sulfenilo (Figura 16, **Ila** y **Ilb**) generado *in situ* a partir del sulfóxido o sulfinamida correspondiente y Tf<sub>2</sub>O a baja temperatura. El difenil sulfóxido carece del par de electrones estabilizantes que posee el nitrógeno en la BSP, por lo que se comporta como un electrófilo más potente.

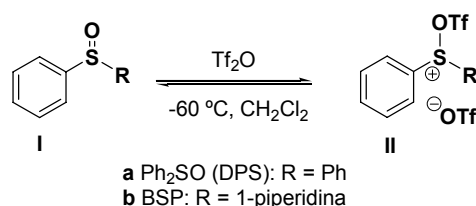


Figura 16. Sistemas activadores de sulfonio.<sup>222</sup>

<sup>214</sup> (a) Crich, D.; Sun, S. X. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 435-436. (b) Crich, D.; Sun, S. X. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 8321-8348.

<sup>215</sup> (a) Crich, D.; Smith, M. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 4067-4069. (b) Litjens, R. E. J. N.; Leeuwenburgh, M. A.; van der Marel, G. A.; van Boom, J. H. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8693-8696.

<sup>216</sup> (a) Crich, D.; Smith, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9015-9020. (b) Crich, D.; Li, H. *J. Org. Chem.* **2001**, *67*, 4640-4646. (c) Crich, D.; Smith, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8867-8869.

<sup>217</sup> Crich, D.; Banerjee, A.; Li, W. J.; Yao, Q. J. *J. Carbohydr. Chem.* **2005**, *24*, 415-424.

<sup>218</sup> Codée, J. D. C.; van der Bos, L. J.; Litjens, R. E. J. N.; Overkleeft, H. S.; van Boom, J. H.; van der Marel, G. A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1947-1950.

<sup>219</sup> Duron, S. G.; Polat, T.; Wong, C. H. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 839-841.

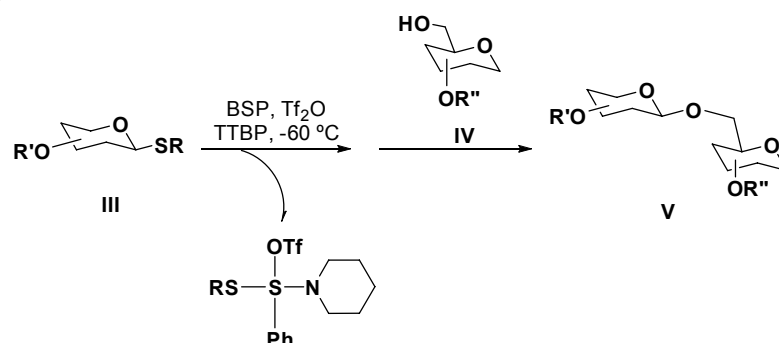
<sup>220</sup> Wang, C. N.; Wang, H. S.; Huang, X. F.; Zhang, L. H.; Ye, X. S. *Synlett* **2006**, 2846-2850.

<sup>221</sup> Tatai, J.; Fügedi, P. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4647-4650.

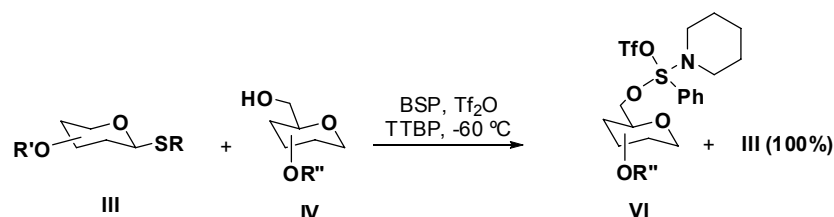
<sup>222</sup> (a) Codée, J. D. C.; Litjens, R. E. J. N.; den Heeten, R.; Overkleeft, H. S.; van Boom, J. H.; van der Marel, G. A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1519-1522. (b) Codee, J. D. C.; van den Bos, L. J.; Litjens, R.; Overkleeft, H. S.; van Boom, J. H.; van der Marel, G. A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1947-1950.

El protocolo de activación desarrollado por Crich<sup>223</sup> comprende la mezcla inicial del tioglicósido dador con la base y el triflato de sulfenilo sobre la que se adiciona finalmente el aceptor. Cuando se mezclan el dador y el aceptor antes de la adición del activador, se observa que el dador de glicosilo se recupera inalterado, dado que el bis(triflato)fenil-1-piperidinosulfuro puede reaccionar con el hidroxilo del aceptor (Esquema 43).<sup>224</sup> Este protocolo BSP/Tf<sub>2</sub>O/TTBP activa un amplio abanico de tioglicósidos “armados” y “desarmados” bajo unas mismas condiciones estándar, excepto cuando existe la posibilidad de formación de ortoésteres (dadores con un grupo éster en C-2), que se evita omitiendo la base.<sup>225</sup>

A) Preactivación del dador



B) Mezclando dador y aceptor inicialmente



Esquema 43

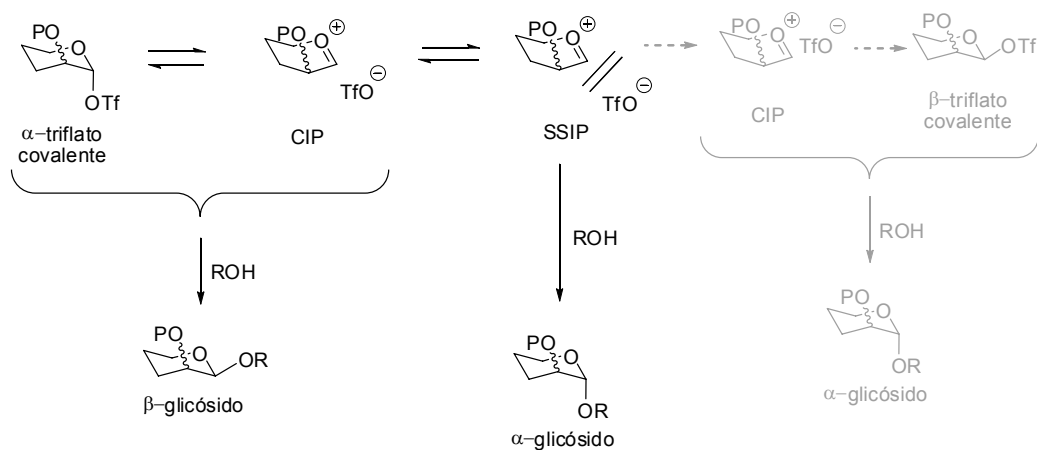
Existen varias hipótesis mecanísticas que intentan explicar la estereoselectividad de la reacción de glicosilación empleando tioglicósidos (Esquema 44). La selectividad  $\beta$  sería resultado del ataque a un triflato covalente  $\alpha$  intermedio ( $S_N2$ ) o a un par iónico de contacto (CIP), en el cual el anión triflato está íntimamente

<sup>223</sup> Crich, D.; Smith, M. J. *Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 9015-9020.

<sup>224</sup> Codée, J. D. C.; van der Bos, L. J.; Litjens, R. E. J. N.; Overkleeft, H. S.; van Boeckel, C. A. A.; van Boom, J. H.; van der Marel, G. A. *Tetrahedron* **2004**, 60, 1057-1064.

<sup>225</sup> Crich, D.; Dai, Z. M.; Gastaldi, S. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 5224-5229.

asociado a la cara  $\alpha$  del ión oxocarbenio impidiendo la aproximación por esa cara, mientras, que la selectividad  $\alpha$  puede deberse a la intervención del disolvente a través de un par iónico separado por el disolvente o la otra alternativa es que el  $\alpha$ -glicósido se formase por mediación de un par iónico de contacto (CIP) en el cual el ión triflato apantallase la cara  $\beta$  del ión oxocarbenio y que a su vez estuviese en equilibrio con el triflato covalente  $\beta$ , como ya propuso Lemieux<sup>226</sup> en la glicosilación promovida por haluros. Aunque Crich y colaboradores<sup>227</sup> no pueden excluir este último mecanismo, lo consideran improbable porque no han encontrado evidencias del triflato de glicosilo  $\beta$ , sino todo lo contrario, el triflato de glicosilo intermedio se ha demostrado espectroscópicamente que tiene configuración  $\alpha$  tanto en la serie D-manosa como D-glucosa o D-galactosa. Kronzer y Schuerch<sup>228</sup> ya propusieron por primera vez la existencia de un intermedio de tipo triflato de glicosilo y vaticinaron que debido a la fuerte naturaleza electrón-atractora del grupo triflato, probablemente tuviese configuración  $\alpha$ .



Esquema 44<sup>229</sup>

La elección de 2,4,6-tri-*tert*-butilpirimidina (TTBP) como base impedida, no nucleofílica, en lugar de las más comunes 2,6-di-*tert*-butilpiridinas, se debe a que TTBP es un sólido blanco cristalino, no higroscópico y que no sublima cuando se seca

<sup>226</sup> Lemieux, R. U.; Hendriks, K. B.; Stick, R. V.; James, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 4056-4062.

<sup>227</sup> Crich, D.; Chandrasekera, N. S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 5386-5389.

<sup>228</sup> Kronzer, F. J.; Schuerch, C. *Carbohydr. Res.* **1973**, *27*, 379-390 Lucas, T. J.; Schuerch, C. *Carbohydr. Res.* **1975**, *39*, 39-45.

<sup>229</sup> (a) Crich, D. *J. Carbohydr. Chem.* **2002**, *21*, 667-690. (b) Crich, D.; Vinogradova, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11756-11765.

a vacío. Además de presentar estas ventajas frente a sus análogas de piridina, es considerablemente más fácil y económica de preparar a gran escala.<sup>230</sup> Sin embargo, su naturaleza más cristalina también la hace más insoluble en diclorometano a -78 °C, por lo que se requiere emplear -60 °C como temperatura de reacción. Por eso en el caso de necesitar temperaturas inferiores para la reacción de glicosilación habría que recurrir a las piridinas.

En la literatura<sup>231</sup> se han descrito numerosos ejemplos donde se utiliza el sistema BSP/Tf<sub>2</sub>O para la activación de tioglicósidos.

El grupo de van Boom<sup>232</sup> hizo uso de la diferente reactividad de los agentes activadores BSP/Tf<sub>2</sub>O/TTBP y Ph<sub>2</sub>SO/Tf<sub>2</sub>O/TTBP para desarrollar una estrategia de glicosilación secuencial quimioselectiva. En esta estrategia tioglicósidos “armados” y “desarmados” son activados por BSP en presencia de tioglicósidos “desarmados” y el disacárido resultante es activado a su vez por un promotor más potente como Ph<sub>2</sub>SO/Tf<sub>2</sub>O en la siguiente etapa de glicosilación.

<sup>230</sup> Crich, D.; Smith, M.; Yao, Q.; Picione, J. *Synthesis* **2001**, 323-326.

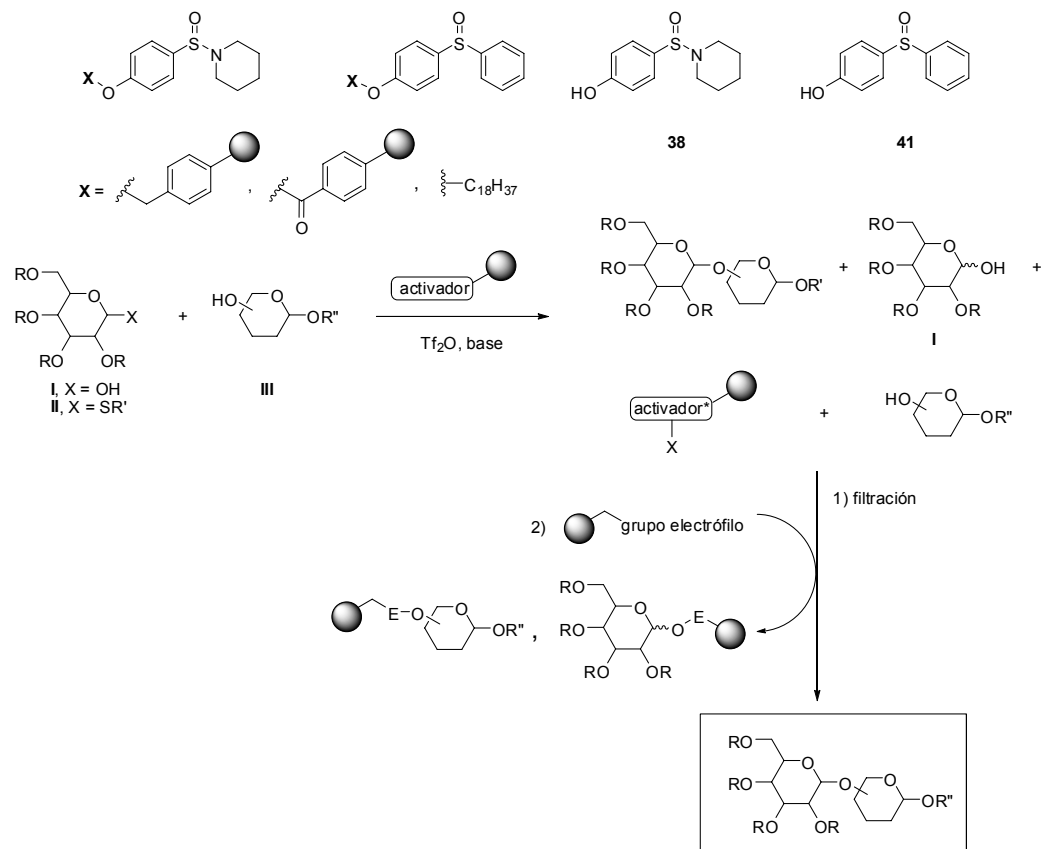
<sup>231</sup> (a) Crich, D.; de la Mora, M. A.; Cruz, R. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 35-44. (b) Crich, D.; Li, H. M. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4640-4646. (c) Crich, D.; Smith, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8867-8869. (d) Crich, D.; de la Mora, M.; Vinod, A. U. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8142-8148. (e) Crich, D.; Picione, J. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 781-784. (f) Dudkin, V. Y.; Crich, D. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1787-1789. (g) Crich, D.; Vinod, A. U.; Picione, J. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8453-8458. (h) Gadikota, R.R.; Callam, C.S.; Wagner, T.; Fraino, B.; Lowary, T. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4155-4165. (i) van den Bos, L. J.; Codee, J. D. C.; van der Toorn, J. C.; Boltje, T. J.; van Boom, J. H.; Overkleeft, H. S.; van der Marel, G. A. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2165-2168. (j) Wang, Y. H.; Huang, X. F.; Zhang, L. H.; Ye, X. S. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4415-4417. (k) Yamago, S.; Yamada, T.; Maruyama, T.; Yoshida, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 2145-2148. (l) Codee, J. D. C.; van den Bos, L. J.; Litjens, R.; Overkleeft, H. S.; van Boeckel, C. A. A.; van Boom, J. H.; van der Marel, G. A. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1057-1064. (m) Crich, D.; Yao, Q. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8232-8236. (n) Crich, D.; Banerjee, A.; Yao, Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 14930-14934. (o) Litjens, R.; van den Bos, L. J.; Codee, J. D. C.; van den Berg, R.; Overkleeft, H. S.; van der Marel, G. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 918-924. (p) Crich, D.; Hutton, T. K.; Banerjee, A.; Jayalath, P.; Picione, J. *Tetrahedron-Asymmetry* **2005**, *16*, 105-119. (q) Crich, D.; Jayalath, P. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7252-7259. (r) Crich, D.; Patel, M. *Carbohydr. Res.* **2006**, *341*, 1467-1475. (s) Crich, D.; Banerjee, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8078-8086. (t) Crich, D.; Vinogradova, O. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8473-8480. (u) Crich, D.; Li, L. F. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1681-1690. (v) Crich, D.; Subramanian, V.; Hutton, T. K. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 5042-5049. (w) Crich, D.; Vinogradova, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11756-11765. (x) Francais, A.; Urban, D.; Beau, J. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 8662-8665. (y) Ueki, A.; Hirota, M.; Kobayashi, Y.; Komatsu, K.; Takano, Y.; Iwaoka, M.; Nakahara, Y.; Hojo, H.; Nakahara, Y. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 2611-2618. (z) Son, S. H.; Tano, C.; Furukawa, J. I.; Furuie, T.; Sakairi, N. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 1441-1449.

<sup>232</sup> (a) Codee, J. D. C.; Litjens, R. E. J. N.; den Heeten, R.; Overkleeft, H. S.; van Boom, J. H.; van der Marel, G. A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1519-1522. (b) Codee, J. D. C.; van den Bos, L. J.; Litjens, R.; Overkleeft, H. S.; van Boom, J. H.; van der Marel, G. A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1947-1950. (c) Codee, J. D. C.; van den Bos, L. J.; Litjens, R.; Overkleeft, H. S.; van Boeckel, C. A. A.; van Boom, J. H.; van der Marel, G. A. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1057-1064.

Además de los trabajos ya citados de van Boom y col, encontramos en la literatura<sup>233</sup> otros ejemplos donde se utiliza el sistema Ph<sub>2</sub>SO/Tf<sub>2</sub>O para la activación tioglicósidos.

### 3.2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Un objetivo complementario al del Capítulo I es el desarrollo de reactivos soportados para la activación de agentes dadores de glicosilo en disolución. La estrategia general se recoge en el Esquema 45.



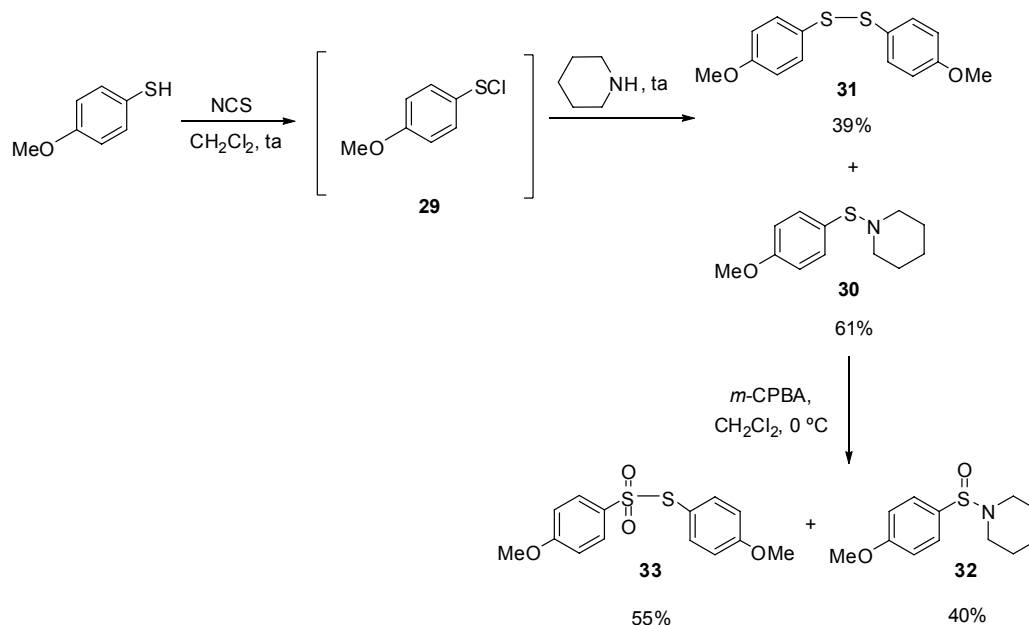
Esquema 45.

<sup>233</sup> (a) Crich, D.; de la Mora, M.; Vinod, A. U. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8142-8148. (b) Cato, D.; Buskas, T.; Boons, G. J. *J. Carbohydr. Chem.* **2005**, *24*, 503-516. (c) Litjens, R.; van den Bos, L. J.; Codee, J. D. C.; van den Berg, R.; Overkleeft, H. S.; van der Marel, G. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 918-924. (d) Crich, D.; Li, W. *J. Org. Lett.* **2006**, *8*, 959-962. (e) Crich, D.; Bowers, A. A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3452-3463. (f) Crich, D.; Vinogradova, O. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8473-8480. (g) Dinkelaar, J.; Codee, J. D. C.; van den Bos, L. J.; Overkleeft, H. S.; van der Marel, G. A. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5737-5742.

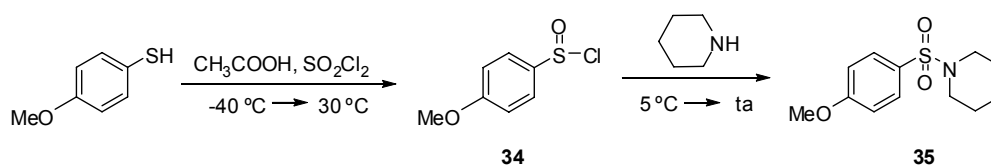




moderado la sulfonamida **32** junto con el tiosulfonato **33**, separables por cromatografía (Esquema 47).



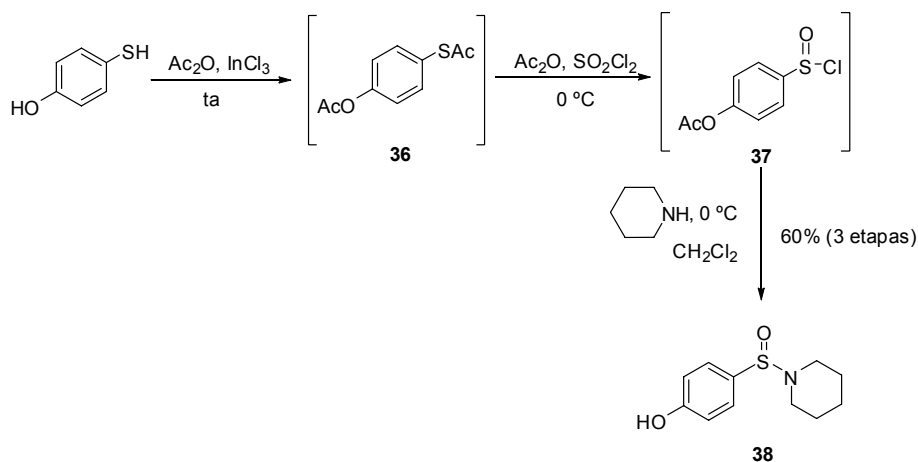
Con el fin de mejorar la ruta de síntesis, tratamos 4-metoxibenzenotiol con ácido acético y cloruro de sulfúrico<sup>236</sup> para generar el cloruro de sulfonilo **34**. Sin embargo, esta reacción fue difícil de controlar y, tras reaccionar con piperidina, no se obtuvo el producto **32** esperado sino la sulfonamida **35**, resultante de la sobreoxidación del tiol al cloruro de sulfonilo correspondiente (Esquema 48).



Debido a los rendimientos moderados obtenidos en la formación de la sulfonamida y a los problemas de purificación derivados de la presencia de subproductos generados en cada etapa, se ensayó otra ruta alternativa, empleando 4-

<sup>236</sup> Youn, J. H.; Herrmann, R. *Synthesis* **1987**, *1*, 72-73.

mercaptofenol como sustrato de partida. La acetilación del 4-mercaptofenol con anhídrido acético catalizada por  $\text{InCl}_3$ <sup>237</sup> generó el producto diacetilado **36**, que resultó ser inestable por lo que se trató inmediatamente con anhídrido acético y cloruro de sulfuro<sup>238</sup> para dar el cloruro de sulfinilo **37**. El cloruro se hizo reaccionar sin purificar con piperidina (4 equiv) y se produjo en una única etapa la desacetilación del fenol y la formación de la amida para dar la sulfinamida **38**, con un rendimiento global de las tres etapas excelente (Esquema 49).



Esquema 49

### 3.2.2. Síntesis del 4-(Bencenosulfinil)fenol **41**

El acoplamiento de 4-yodoanisol y tiofenol catalizado por  $\text{Cu(I)}$  en isopropanol a  $80\text{ }^\circ\text{C}$ , siguiendo la metodología descrita por Buchwald,<sup>239</sup> condujo al sulfuro **39** con un rendimiento moderado. En un intento por mejorar este rendimiento, decidimos ensayar  $n\text{-BuOH}$ <sup>240</sup> como disolvente para aumentar la temperatura de reacción. De este modo, empleando las condiciones de Buchwald y  $n\text{-BuOH}$  como disolvente, el acoplamiento tuvo lugar con muy buen rendimiento (Esquema 50).

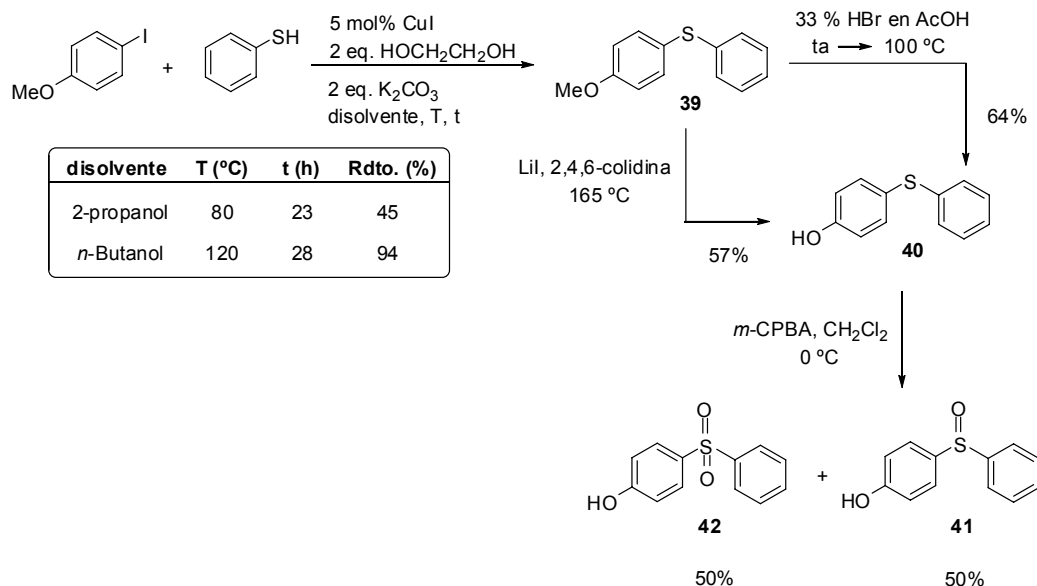
<sup>237</sup> Chakraborti, A. K.; Gulhane, R. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6749-6753.

<sup>238</sup> (a) Matsuo, J.; Iida, D.; Tatani, K.; Mukaiyama, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2002**, *75*, 223-234. (b) Thea, S.; Cevasco, G. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5193-5194.

<sup>239</sup> Kwong, F. Y.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3517-3520.

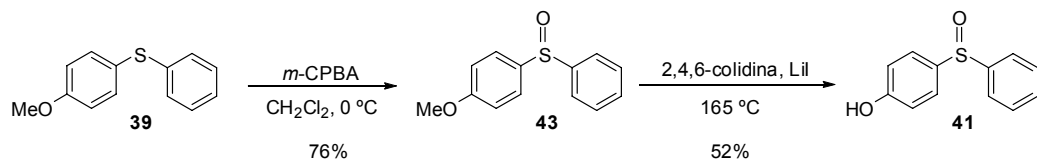
<sup>240</sup> El  $n$ -Butanol se había empleado previamente como disolvente en reacciones de sustitución nucleófila catalizada por paladio: Migita, T.; Shimizu, T.; Asami, Y.; Shiobara, J.; Kato, Y.; Kosugi, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1980**, *53*, 1385-1389.

En una primera aproximación para acceder al sulfóxido **41**, se intentó desproteger **39** con Lil/2,4,6-colidina<sup>241</sup> a 165 °C o con 33% HBr en AcOH<sup>242</sup> y se obtuvo el fenol **40** esperado con rendimientos moderados en ambos casos. La oxidación del sulfuro **40** con *m*-CPBA en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> condujo al sulfóxido **41** buscado, con rendimiento moderado junto con la sulfona **42**, producto de sobreoxidación (Esquema 50).



Esquema 50

Como alternativa, se optó por oxidar primero el sulfuro **39** con *m*-CPBA para obtener el sulfóxido **43** con un rendimiento aceptable junto con el producto de sobreoxidación **44** (19%) y producto de partida sin reaccionar (3%). La desprotección de **43** con Lil/2,4,6-colidina rindió el fenol **41** con rendimiento moderado (Esquema 51).

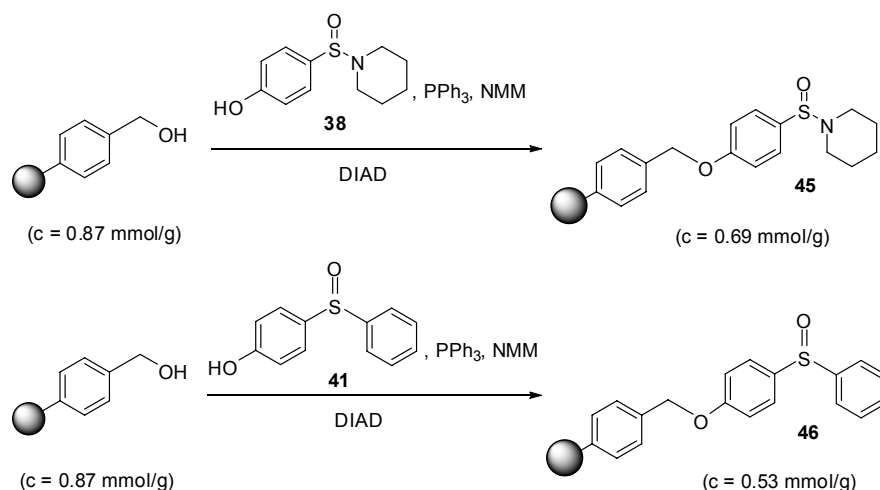


Esquema 51

<sup>241</sup> Harrison, I. T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1969**, 616.

<sup>242</sup> Kawasaki, I.; Matsuda, K.; Kaneko, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, *44*, 1986-1987.

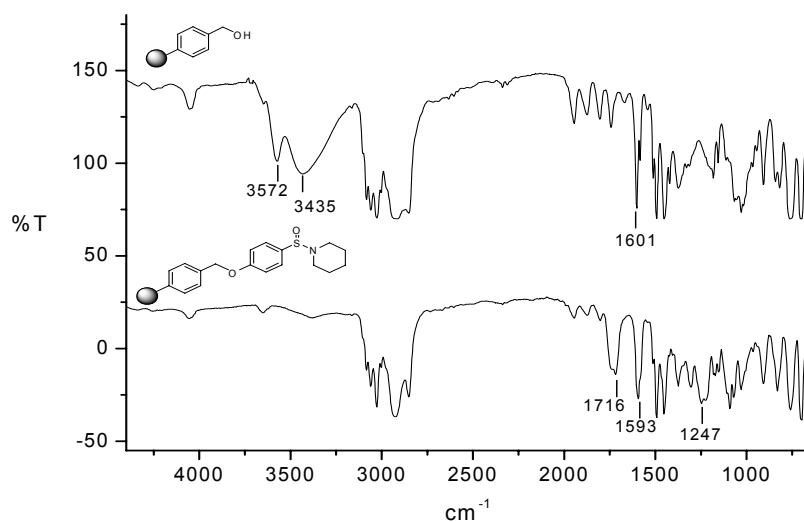




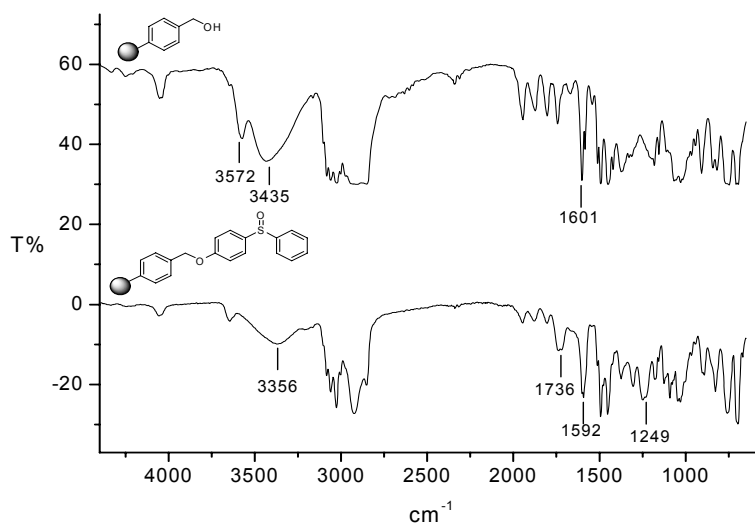
Esquema 53

Las dificultades encontradas para lavar las resinas tras la reacción de anclaje, nos obligaron a optimizar las condiciones de lavado empleando finalmente la secuencia THF (x3), MeOH (x3), MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3:2, x3), MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:9) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (x3). Las mezclas de disolventes empleados requerían establecer un compromiso entre el necesario hinchamiento de la resina que se veía favorecido por disolventes apolares y la elución de nuestros compuestos no anclados a la matriz polimérica que se favorece con disolventes polares como el metanol, que solubiliza bien los fenoles de partida.

Tal y como se observa en los espectros FT-IR, en la resina **45** se aprecia la desaparición de la banda de  $\nu(\text{OH})$  y la presencia en el espectro de nuevas bandas en las zonas correspondientes a la nueva unión éter y a la sulfonamida (Figura 17). En cambio, en las mismas condiciones de reacción, la resina **46** no se funcionaliza completamente porque aún se observa la presencia de grupos hidroxilos no sustituidos (Figura 18).



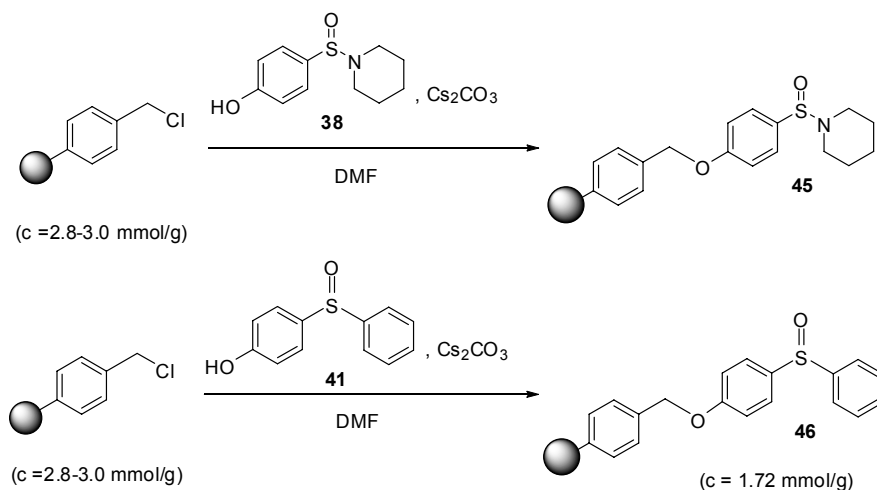
**Figura 17.** Espectros FT-IR de la resina Merrifield-OH de partida y la sulfonamida soportada **45**.



**Figura 18.** Espectros FT-IR de la resina Merrifield-OH de partida y el sulfóxido soportado **46**.

Con el objetivo de mejorar la eficiencia del acoplamiento, ensayamos otro procedimiento. En esta ocasión utilizamos una resina de poliestireno clorometilada,

que por reacción con la sulfinamida **38** o el sulfóxido **41** en presencia de  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ <sup>245</sup> en DMF rindió las resinas **45** y **46** respectivamente (Esquema 54). De nuevo, la monitorización de las reacciones de anclaje se llevó a cabo por espectroscopía FT-IR, observándose la aparición de nuevas bandas propias de la sulfinamida y el sulfóxido en torno a  $1085\text{ cm}^{-1}$  (Figuras 19 y 20).



Esquema 54

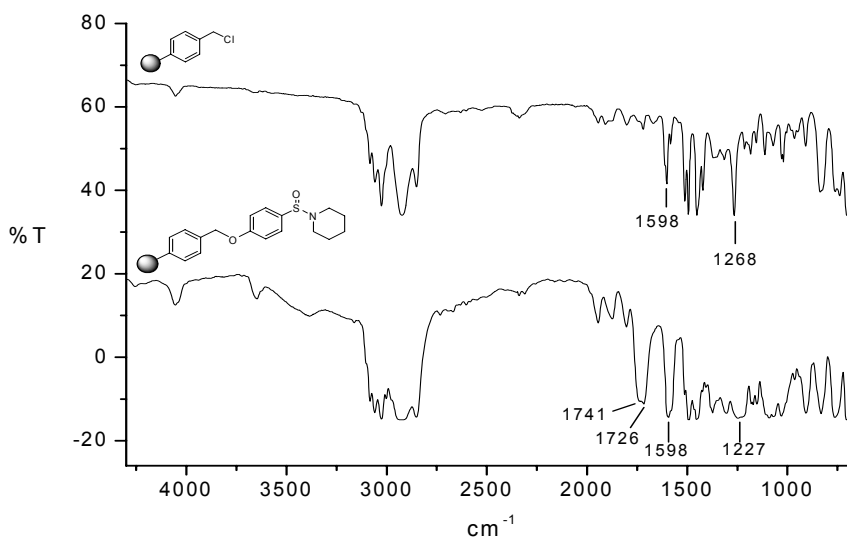


Figura 19. Espectros FT-IR de la resina Merrifield-Cl de partida y PS-sulfinamida **45**.

<sup>245</sup> Rademann, J.; Smerdka, J.; Jung, G.; Grosche, P.; Schmid, D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 381-385.



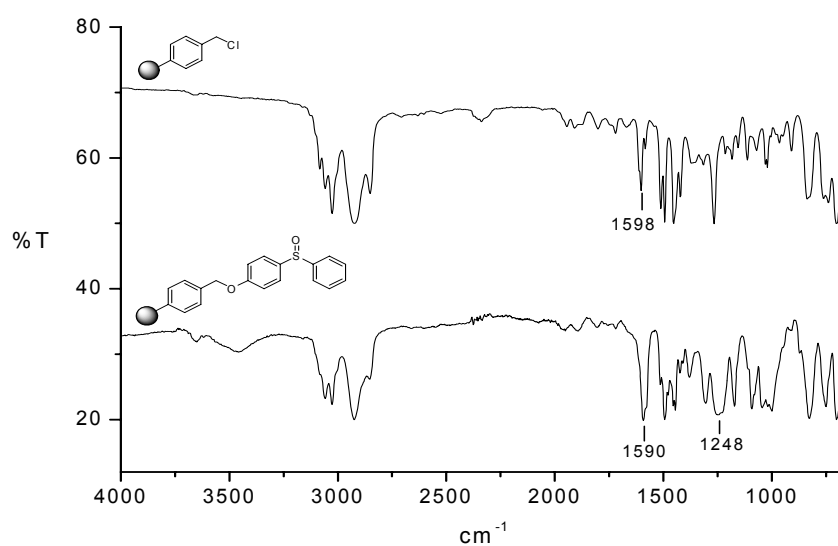
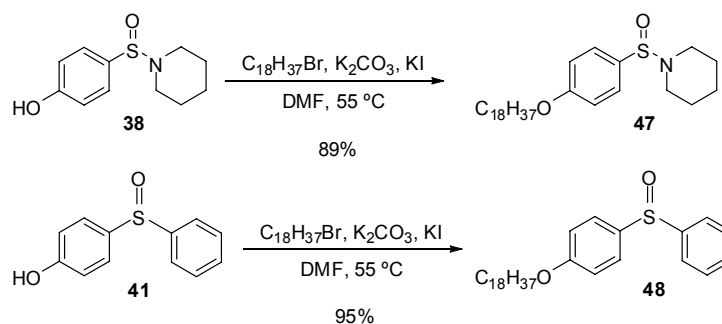


Figura 20. Espectros FT-IR de la resina Merrifield-Cl de partida y PS-sulfóxido **46**.

### 3.2.4. Síntesis de los reactivos etiquetados con cadenas lipófilas

El tratamiento de la sulfonamida **38** y del sulfóxido **41** con 1-bromooctadecano en DMF rindió los compuestos lipofílicos **47** y **48** con buenos rendimientos (Esquema 55).

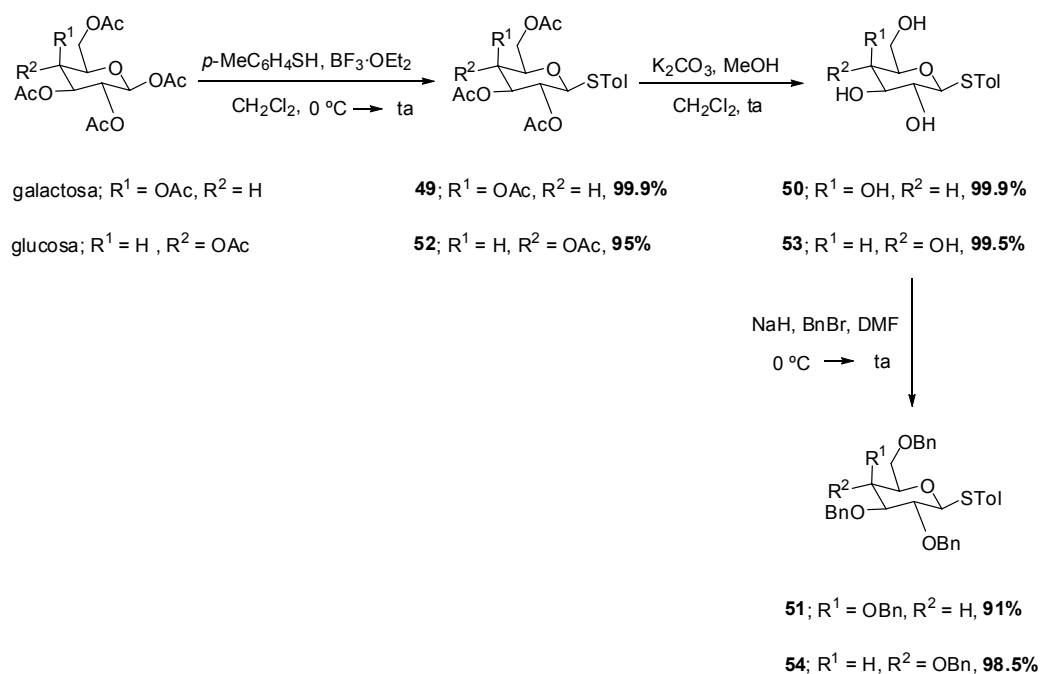


Esquema 55

### 3.2.5. Ensayos preliminares de glicosilación utilizando los nuevos promotores preparados

Para los ensayos preliminares de glicosilación elegimos como sustrato de partida el 2,3,4,6-tetra-*O*-bencil-1-tio- $\beta$ -D-galactopiranosido de *p*-tolilo (**51**) que se

preparó por reacción de tioglicosilación<sup>246</sup> del pentacetato de  $\beta$ -D-galactosa con *p*-tiocresol en presencia de  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  para dar el tioglicósido **49** (Esquema 56). La desacetilación<sup>247</sup> de **49** para dar **50** seguida de perbencilación<sup>248</sup> condujo al tioglicósido **51**. Siguiendo esta misma ruta sintética preparamos también los tioglucósidos correspondientes **52**, **53** y **54** con rendimientos comparables (Esquema 56).



**Esquema 56**

Los primeros ensayos para estudiar el potencial de los reactivos lipófilos **47** y **48** como promotores de la glicosilación se llevaron a cabo utilizando el tiogalactósido **51** como dador y un *t*-BuOH como aceptor (Esquema 57). Las reacciones se realizaron en las condiciones estándar descritas para los promotores no etiquetados.<sup>249</sup> El rendimiento obtenido con la sulfenamida **47** fue elevado y no se detectaron subproductos. En cambio, el sulfóxido **48** dio un rendimiento de glicósido inferior, detectándose la formación de productos secundarios procedentes de la hidrólisis (**56**) y

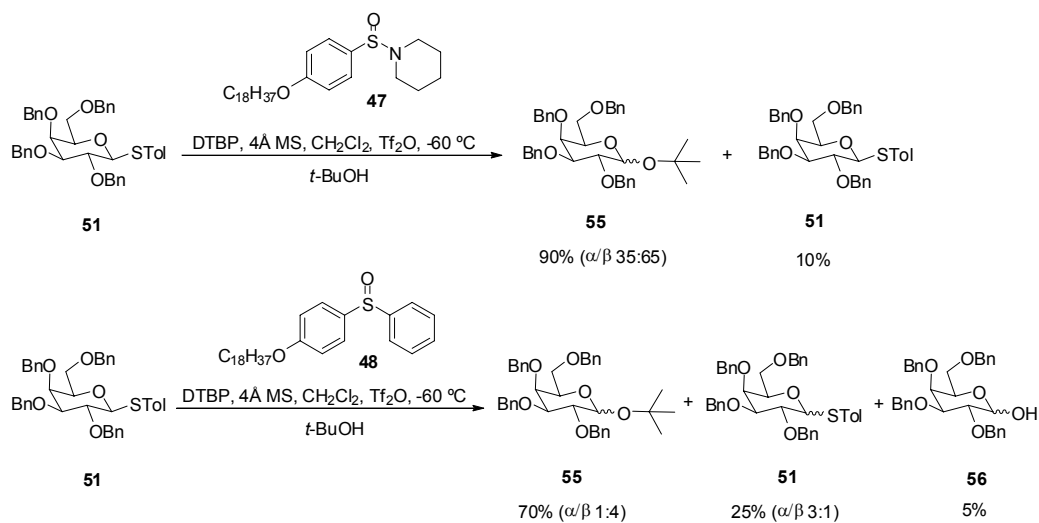
<sup>246</sup> Magnusson, G. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 913-914.

<sup>247</sup> Ye, X.-S.; Wong, C.-H. *J. Org. Chem.* **2000**, *68*, 2410.

<sup>248</sup> Zhang, Z.; Ollmann, I. R.; Ye, X.-S.; Wischnat, R.; Bassov, T.; Wong, C.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 734-753.

<sup>249</sup> (a) Crich, D.; Hutton, T. K.; Banerjee, A.; Jayalath, P.; Picione, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 105-109. (b) Codée, J. D. C.; Litjens, R. E. J. N.; den Heeten, R.; Overkleeft, H. S.; van Boom, J. H.; van der Marel, G. A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1519-1522.

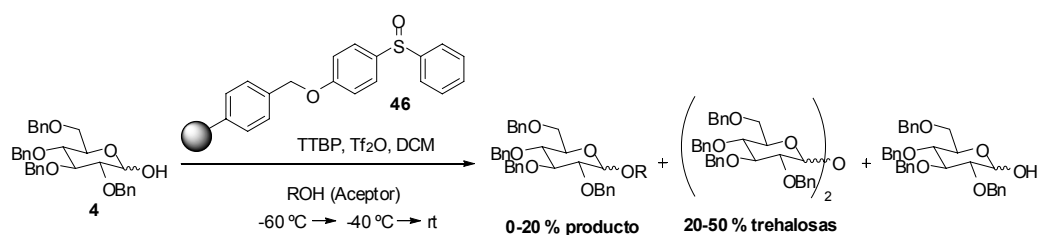
de la isomerización  $\beta/\alpha$  del tioglicósido en las condiciones de reacción. La estereoselectividad de la reacción de glicosilación fue superior con este último promotor.



**Esquema 57**

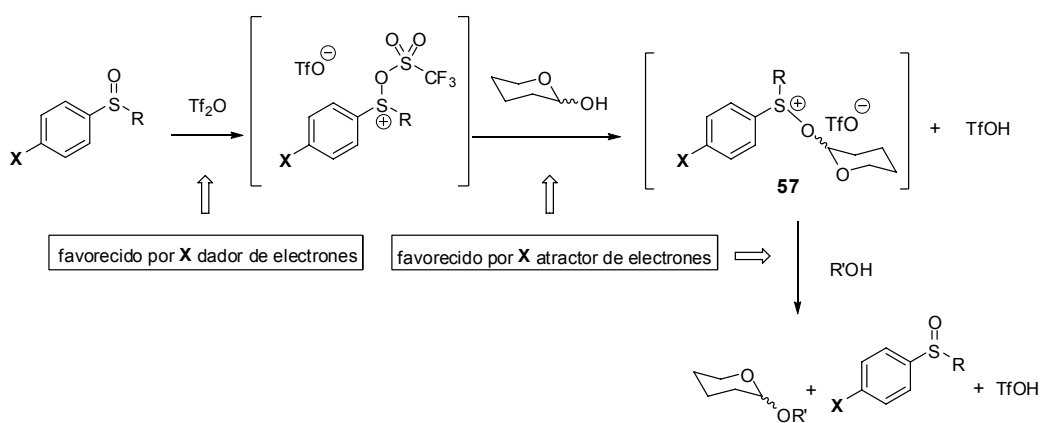
Al mismo tiempo, estudiamos la capacidad de la resina difenil sulfóxido **46** como promotor de la glicosilación de hemiacetales de glicosilo siguiendo el método descrito por Gin, utilizando el hemiacetal de D-glucosa **4** para estos ensayos (Esquema 58). Los resultados no fueron los previstos, observándose la formación mayoritaria de productos de dimerización del dador (trehalosas<sup>250</sup>). Un análisis cuidadoso de las reacciones reveló que las trehalosas se formaban ya en la etapa de preactivación del dador, antes de añadir el aceptor a la mezcla de reacción. Se ensayaron diferentes condiciones de reacción (temperatura, tiempo, añadir el aceptor antes de activar el dador) pero no se logró mejorar el rendimiento de glicósido ni reducir la formación de trehalosas.

<sup>250</sup> (a) Ronnow, T.E.C.L.; Meldal, M.; Bock, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 2109-2122. (b) Hirooka, M.; Koto, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1998**, *71*, 2893-2902. (c) Petersen, L.; Jensen, K.J. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6268-6273.



Esquema 58

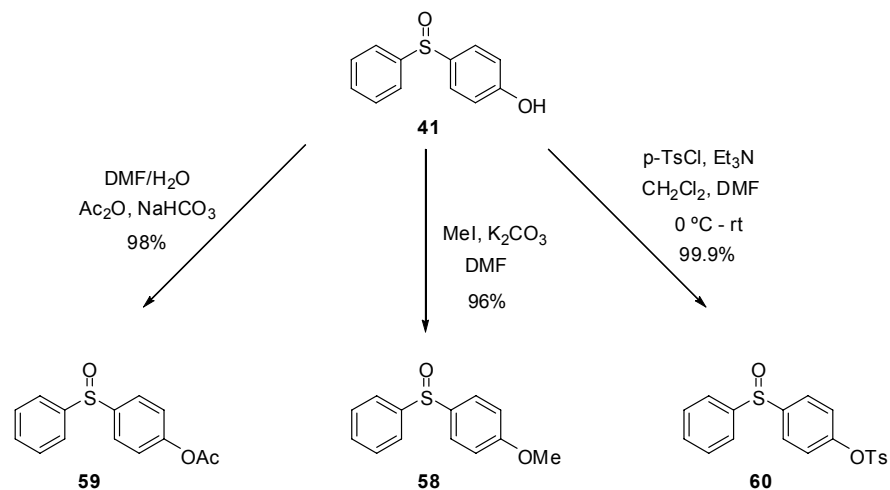
A la vista de estos resultados, nos planteamos que el problema podía ser consecuencia de la diferente reactividad de nuestro sulfóxido comparado con el empleado por Gin, debido al efecto electrón-dador del grupo éter. Como ya hemos mencionado, la reacción de glicosilación de hemiacetales de glicosilo siguiendo el método descrito por Gin presenta un mecanismo en tres etapas donde el efecto de los sustituyentes tiene una influencia opuesta sobre la reactividad en algunas de ellas (Esquema 59). Así, mientras que los grupos electrón-dadores favorecen la etapa de activación del sulfóxido con Tf<sub>2</sub>O al aumentar la nucleofilia del átomo de oxígeno del sulfóxido, estos mismos grupos dificultan las dos etapas siguientes: la formación del intermedio glicosil-oxosulfonio **57** y la reacción de glicosilación. El hecho de que los intermedios se encuentren además en este caso anclados a una resina dificulta aún más la reacción. Por estos motivos, decidimos estudiar el efecto que el grupo funcional en el anillo de fenilo del sulfóxido tenía sobre la reacción de glicosilación con el fin de elegir un conector más apropiado para nuestro promotor soportado.



Esquema 59.

### 3.2.6. Estudio del efecto del grupo protector del fenol **41** en la reacción de glicosilación empleando modelos solubles

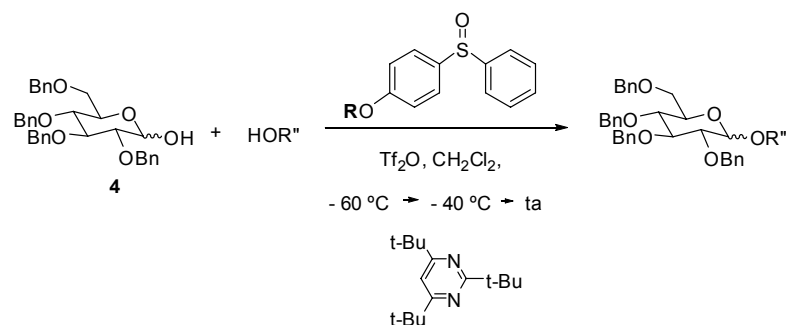
Para determinar el efecto del grupo funcional en la posición *para* con respecto al sulfóxido preparamos tres modelos solubles (Esquema 60). Un compuesto con un grupo electrón dador como el metoxilo (**58**), análogo de la resina que hemos preparado y los otros dos sulfóxidos con grupos acetilo (**59**) y tosilo (**60**) electrón-atradores.



Esquema 60

Llevamos a cabo la reacción de glicosilación empleando 2,3,4,6-tetra-*O*-bencil-D-glucopiranososa **4** con los promotores solubles y diferentes aceptores de glicosilo en las mismas condiciones de reacción ya ensayadas (Tabla 19). A la vista de los rendimientos, podemos concluir que el sulfóxido **58** con el sustituyente electrón-dador (OMe) es un mal promotor de la reacción de glicosilación, lo que explica en parte los malos rendimientos que obtuvimos al utilizar el promotor anclado a través de un conector de tipo éter. También se aprecia que los rendimientos obtenidos con los promotores **59** y **60** que poseen un grupo electrón-atractor (OAc, OTs) fueron buenos o excelentes con todos los aceptores ensayados, aunque el promotor acetilado **59** resultó ser en general más eficiente. Por estos motivos elegimos emplear un conector de tipo éster para anclar nuestros promotores a la resina.

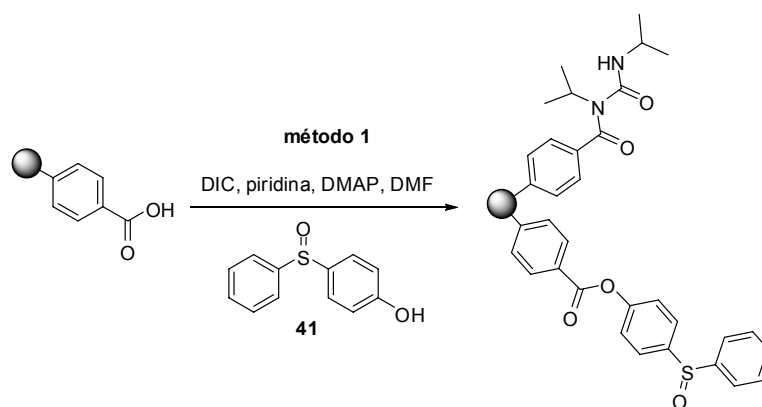
**Tabla 19.** Glicosilaciones deshidratantes promovidas por los sulfóxidos solubles.



producto	R	Rdto.	$\alpha/\beta$	producto	R	Rdto.	$\alpha\alpha/\beta\alpha$
	Me	43%	36 : 64		Me	23%	38 : 62
	Ts	95%	42 : 58		Ts	79%	26 : 74
	Ac	98%	32 : 68		Ac	80%	29 : 71
	Me	55%	25 : 75		Me	trazas	-
	Ts	93%	20 : 80		Ts	67%	33 : 67
	Ac	91%	24 : 76		Ac	97%	78 : 22
	Me	23%	38 : 62		Me	trazas	-
	Ts	93%	16 : 84		Ts	25%	50 : 50
	Ac	78%	16 : 84		Ac	66%	64 : 36

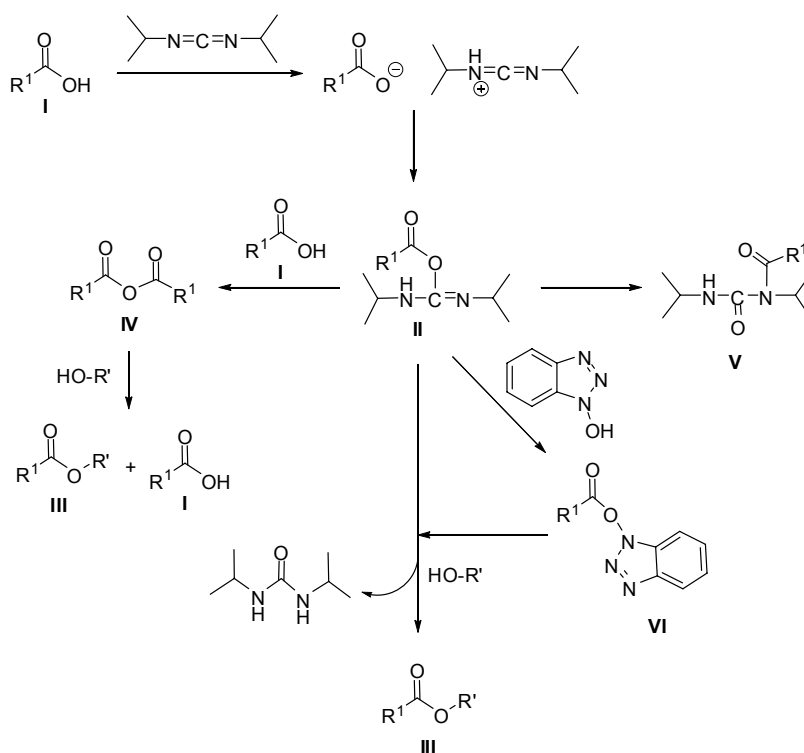
### 3.2.7. Síntesis de los reactivos soportados en resina de poliestireno mediante una unión de tipo éster

Para la preparación de las resinas sulfóxido y sulfonamida con un conector de tipo éster se utilizó como soporte la resina carboxipoliestireno disponible comercialmente. Para preparar la resina sulfóxido **61**, ensayamos en primer lugar condiciones estándar de esterificación (DIC, piridina, DMAP) y DMF como disolvente (Esquema 61). Sin embargo, el análisis elemental de la resina obtenida reveló la presencia de nitrógeno, que no disminuía a pesar de los lavados exhaustivos a los que se sometió, lo que apuntaba a la presencia de un subproducto nitrogenado anclado covalentemente.



**Esquema 61**

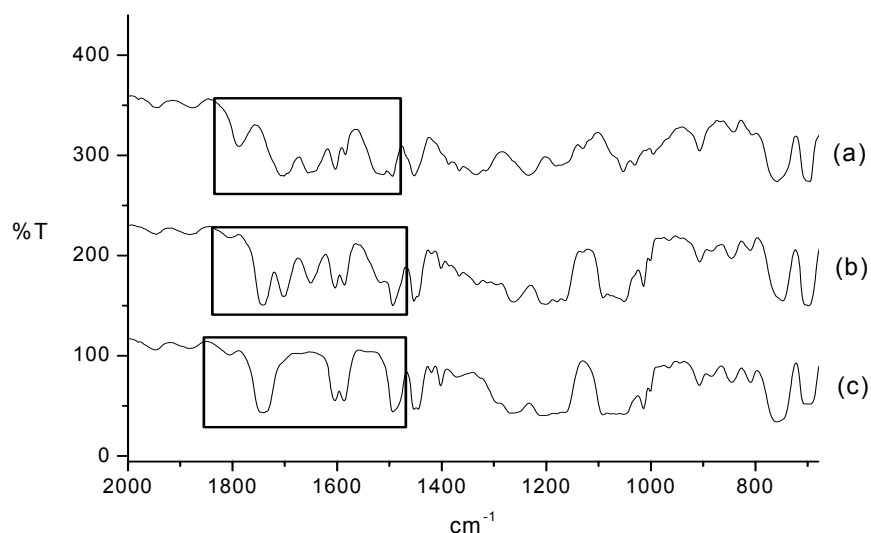
Un posible subproducto de la reacción en las condiciones empleadas es la *N*-acilurea **V** proveniente del reordenamiento del éster activado intermedio **II** (Esquema 62).



**Esquema 62.** Mecanismo de esterificación empleando carbodiimidas como reactivos.

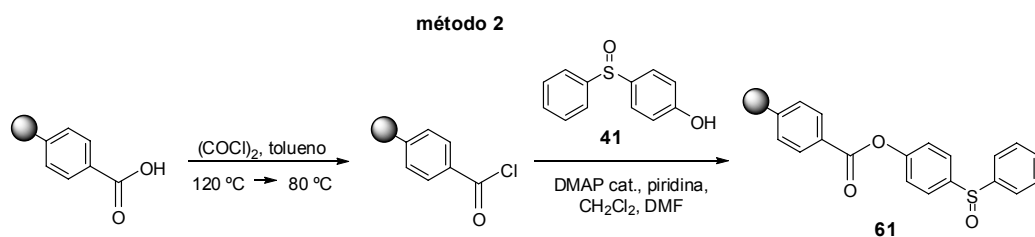
Para demostrar esta hipótesis preparamos la *N*-acilurea soportada **62** por reacción de la resina carboxipoliéstereno con DIC y DMAP en ausencia de alcohol y calentando a 100 °C en un reactor de microondas.<sup>251</sup>

Comparando los espectros FT-IR de la resina *N*-acilurea **62** así obtenida, la resina preparada por el método 1 y la resina sulfóxido pura obtenida por el método 3 (ver más adelante) pudimos confirmar que el subproducto que se generaba en el método 1 junto con el producto deseado era la *N*-acilurea (Figura 21).



**Figura 21.** Espectros FT-IR de la resina *N*-acilurea **62** (a), la resina obtenida por el método 1 (b) y la resina sulfóxido **61** pura obtenida por el método 3.

Ensayamos un segundo procedimiento (método 2) que consistía en la activación previa de la resina carboxílica en forma de cloruro de ácido y su posterior reacción con el fenol **41** en presencia de una base (Esquema 63).

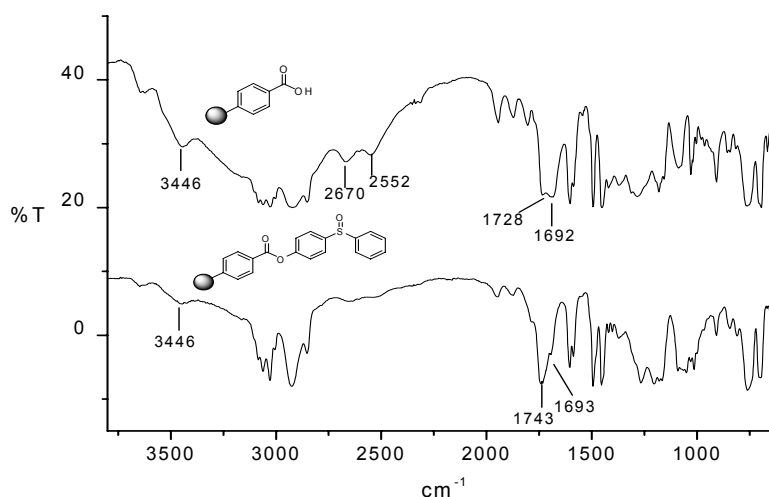


**Esquema 63**

<sup>251</sup> Stadler, A.; Kappe, C. O. *Tetrahedron* **2001**, 57, 3915-3920.



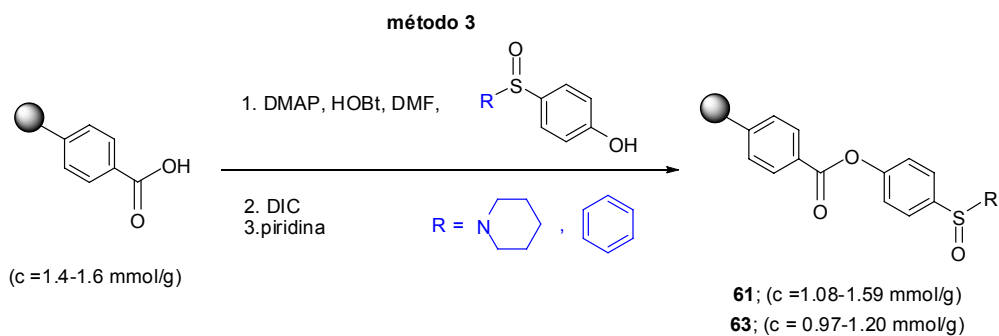
Sin embargo, el análisis FT-IR (Figura 22) de la resina así obtenida mostró que la reacción de esterificación no había sido completa, observándose bandas en la zona de  $3500\text{ cm}^{-1}$  y  $1693\text{ cm}^{-1}$  debidas al ácido de partida. Ésto probablemente es debido a la acusada sensibilidad del cloruro de ácido intermedio frente a la hidrólisis durante los lavados y manipulación de la resina, aunque tampoco se puede descartar del todo la formación de anhídridos del ácido intermedios en la reacción de formación del cloruro de ácido.



**Figura 22.** Espectros FT-IR de la resina carboxipoliestireno de partida y PS-sulfóxido **61**.

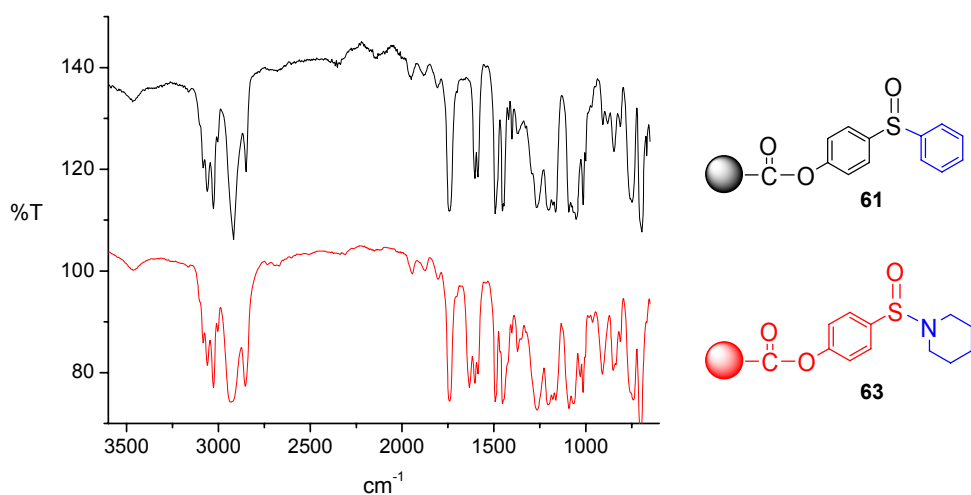
Por último, ensayamos una variante del método 1 que utilizaba HOBt como aditivo.<sup>252</sup> En presencia de HOBt, la *O*-acilisourea intermedia **II** genera rápidamente el éster activado **VI**, más estable, resultando en rendimientos de éster superiores y reacciones más limpias (Esquema 62). Este catalizador resultó ser crítico para nuestra reacción de esterificación y nos permitió acceder al promotor sulfóxido soportado puro **61**. Una vez optimizado el método, preparamos también la resina soportada con la bencenosulfinil piperidina empleando las mismas condiciones (Esquema 64).

<sup>252</sup> Routledge, A.; Abell, C.; Balasubramanian, S. *Synlett* **1997**, 61-62.



**Esquema 64**

Los espectros FT-IR de las dos resinas así preparadas mostraron una banda intensa a  $1740\text{ cm}^{-1}$  debida a la vibración  $\nu(\text{C}=\text{O})$  del éster y otra en torno a  $1085\text{ cm}^{-1}$  debida a la vibración  $\nu(\text{S}=\text{O})$  (Figura 23). La carga de las resinas se determinó a partir del análisis elemental de S.



**Figura 23.** Espectros FT-IR de la resina PS-sulfóxido **61** y PS-sulfonamida **63**.

### 3.2.8. Reacciones de glicosilación de hemiacetales de glicosilo utilizando el sulfóxido soportado **61**

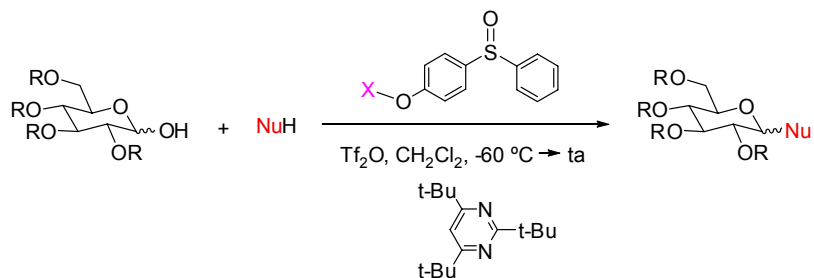
Para estudiar las reacciones de glicosilación de hemiacetales de glicosilo con el promotor sulfóxido soportado **61** seleccionamos diferentes dadores de glicosilo tanto “activados o *armados*” (R = alquilo) como “desactivados o *desarmados*” (R = acilo) con distinta configuración (glucosa, galactosa y fructosa) y aceptores de glicosilo simples o derivados de hexosas con un grupo hidroxilo primario, secundario o terciario (Tabla 20). Todas las reacciones de glicosilación se llevaron a cabo utilizando como substrato limitante el dador de glicosilo y aunque se emplea un exceso de aceptor, este exceso puede recuperarse de la mezcla de reacción en el caso de los alcoholes no volátiles. Como se puede observar en la Tabla 20, los rendimientos fueron entre moderados y excelentes, comparables a los obtenidos con el promotor soluble **59**, ligeramente inferiores cuando se emplearon monosacáridos como aceptores, y en todos los casos se redujo la presencia de trehalosas hasta porcentajes  $\leq 4\%$ .

En la reacción con 2,3,4,6-tetra-O-acetil-D-galactopiranososa (Tabla 20, entrada 4), además de obtenerse el glicósido  $\beta$  esperado, también se obtuvo el glicósido 2-O-desacetilado como mezcla de anómeros  $\alpha/\beta=1:5$ . La formación del glicósido desacetilado en OH-2 es una reacción secundaria que se observa frecuentemente cuando se utilizan dadores de glicosilo con grupo acetato en C-2. La reacción fue descrita por primera vez por Kochetkov en 1973<sup>253</sup> empleando ortoésteres como dadores de glicosilo, aunque ha sido poco estudiada todavía desde el punto de vista mecanístico. Se trata en realidad de una reacción de transferencia del grupo acilo al alcohol aceptor, en cuyo mecanismo más aceptado actualmente (Esquema 65) se propone la formación del ortoéster **II** como intermedio clave para explicar la formación del glicósido desacetilado.

---

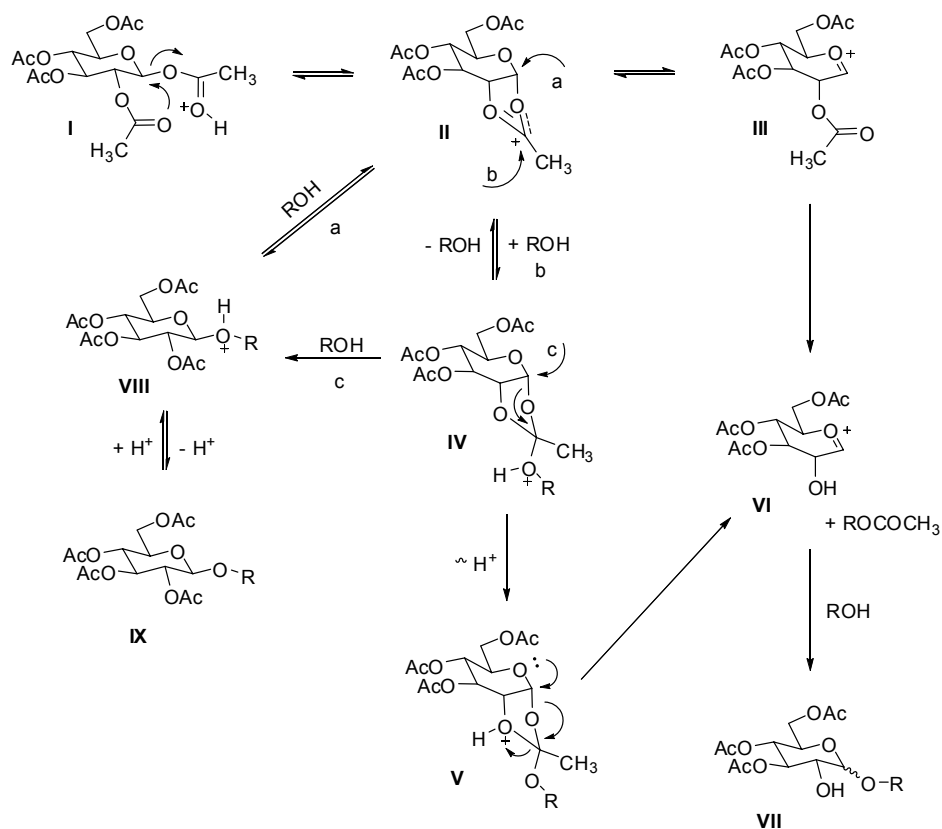
<sup>253</sup> Kochkov, A. F.; Betanely, V. I.; Kochetkov, N. K. *Carbohydr. Res.* **1973**, *30*, 418-419.

**Tabla 20.** Glucosilaciones deshidratantes promovidas por el sulfóxido soportado **61**.



Entr.	Producto	X	Rdto.	$\alpha/\beta$	Entr.	Producto	X	Rdto.	$\alpha/\beta$
1		Ac	98 %	32:68	6		Ac	66 %	64:36
			97 %	35:65				49 %	55:45
		H <sup>a</sup>	86 %	43:57			H <sup>a</sup>	85 %	60:40
2		Ac	97 %	78:22	7		Ac	80 %	29:71
			74 %	78:22				69 %	29:71
		H <sup>a</sup>				H <sup>a</sup>	88 %	24:76	
3		Ac	91 %	24:76	8		Ac	78 %	16:84
			80 %	10:90				86 %	21:79
4		Ac	30 %	0:1	9		Ac	32%	0:1
								46%	1:4
		H <sup>a</sup>	59 %	1:5			H <sup>a</sup>	96 %	1:0
5		Ac	59 %	1:5	10		Ac	32%	0:1
								46%	1:4
		H <sup>a</sup>				H <sup>a</sup>	96 %	1:0	
5		Ac	97 %	1:0	11		Ac	82 %*	5:1
		H <sup>a</sup>				H <sup>a</sup>			
								* trehalosas: 36%	

<sup>a</sup> Garcia, B. A.; Gin, D. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4269-4279.



Esquema 65

El grupo de Wong<sup>254</sup> ha descrito la formación de este producto secundario en la síntesis de este mismo disacárido empleando un fosfito de glicosilo como dador. Esta reacción secundaria ha encontrado alguna utilidad sintética<sup>255</sup> y puede minimizarse o incluso eliminarse por completo aumentando el volumen estérico del grupo acilo en OH-2 y/o del alcohol aceptor.<sup>256</sup> El mismo efecto se observó con 2,3,4,6-tetra-O-benzoil-D-glucopiranososa (Tabla 20, entrada 9).

<sup>254</sup> Kondo, H.; Auki, S.; Ichikawa, Y.; Halcomb, R. L.; Ritzen, H.; Wong, C.-H. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 864-877.

<sup>255</sup> (a) Liu, M.-Z.; Fan, H.-N.; Guo, Z.-W.; Hui, Y.-Z. *Carbohydr. Res.* **1996**, *290*, 233-237. (b) Aich, U.; Loganathan, D. *Carbohydr. Res.* **2006**, *341*, 19-28.

<sup>256</sup> Nubada, T.; Berces, A.; Whitfield, D. M. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 9030-9045.

La escasez de procedimientos de fructofuranosilación descritos en la bibliografía<sup>257</sup> nos animó a ensayar nuestro promotor con 1,3,4,6-tetra-O-benzoil-D-fructofuranosa **64** como dador, que se obtiene de forma muy simple por benzoilación de la D-fructosa.<sup>258</sup> Las reacciones de glicosilación de 1,3,4,6-tetra-O-benzoil- $\alpha$ -D-fructofuranosa empleando ciclohexanol (Tabla 20, entrada 5) y 1,2,3,4-tetra-O-bencil- $\beta$ -D-glucopiranososa (Tabla 20, entrada 10) como aceptores dieron los glicósidos correspondientes con excelentes rendimientos y selectividad. La obtención exclusiva del anómero  $\alpha$  se debe a la participación del grupo benzoílo de la posición C-3.<sup>259</sup> Como criterio para asignar la configuración anomérica del nuevo enlace fructofuranosídico empleamos la regla empírica propuesta por el grupo de Oscarson.<sup>260</sup> Cuando el desplazamiento de la señal C-2 del espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN se encuentra en torno a 103-104 ppm se asigna como  $\beta$ -fructofuranósido, mientras que señales a mayor desplazamiento químico como 107-108 ppm son representativas de un enlace  $\alpha$ .

Por último, estudiamos el reciclaje de la resina **61** en la reacción de glicosilación utilizando 2,3,4,6-tetra-O-bencil-D-glucopiranososa **4** como dador de glicosilo y *t*-BuOH como aceptor de glicosilo para estos ensayos (Tabla 21). La resina recuperada tras cada reacción fue lavada exhaustivamente con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  antes de reutilizarla. La resina se puede emplear tres veces seguidas sin ninguna pérdida de eficiencia. A partir del tercer ciclo se observa una ligera disminución de los rendimientos de glicósido en paralelo al aumento en la formación de trehalosas.

---

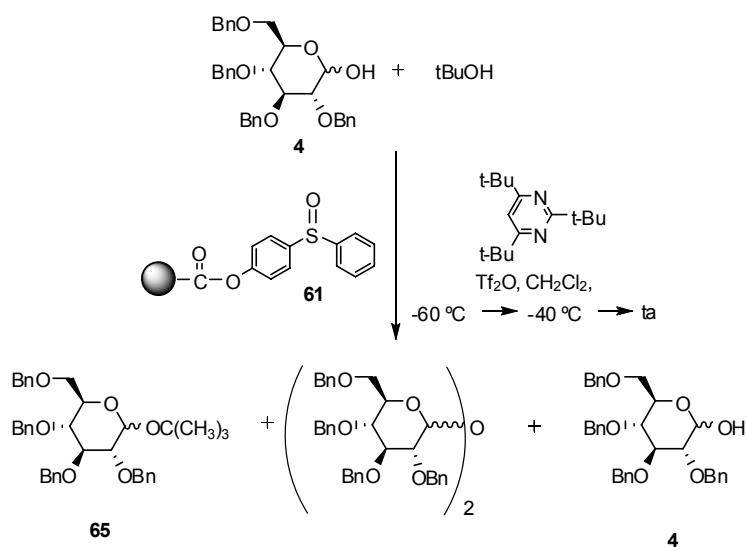
<sup>257</sup> Backinowsky, L. V.; Balan, N. F.; Betaneli, V. I.; Kotchetkov, N. K. *Carbohydr. Res.* **1982**, 189-193. Li, Y.-L.; Wu, Y.-L. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 7413-7416. Oscarson, S.; Sehgelmeble, F. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 8869-8872. Yamanoi, T.; Misawa, N.; Watanabe, M. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 6458-6462.

<sup>258</sup> van Cleve, J. W. *Methods in Carbohydrate Chemistry* **1963**, II, 237-238.

<sup>259</sup> Müller, T.; Schneider, R.; Schmidt, R. R. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 4763-4766.

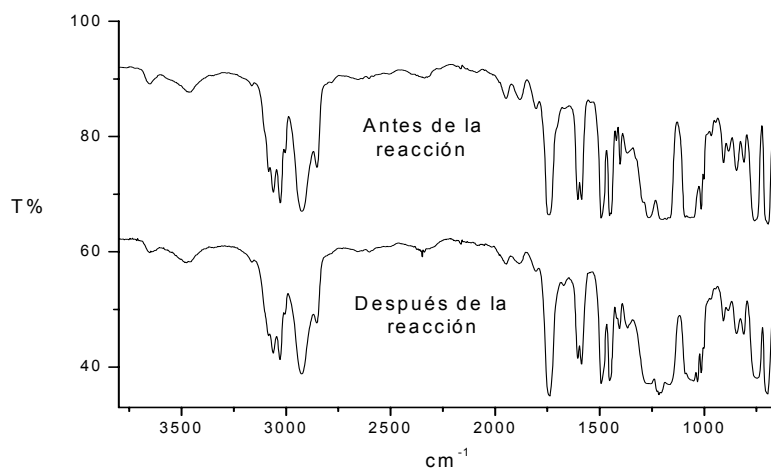
<sup>260</sup> Krog-Jensen, C.; Oscarson, S. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 1234-1238.

**Tabla 21.** Reutilización de la resina difenilsulfóxido **61** en la reacción de glicosilación de 2,3,4,6-tetra-O-bencil-D-glucopiranososa **4** con *t*-BuOH.



Ciclo	Rdto % ( $\alpha/\beta$ )	% trehalosa	% dador recuperado
1	90 (40:60)	1	9
2	95 (34:66)	1	4
3	91 (40:60)	1	8
4	82 (36:64)	3	15
5	80 (35:65)	9	11

El análisis de FT-IR de la resina **61** antes y después de la reacción (Figura 24) apenas mostró cambios significativos.



**Figura 24.** Espectros FT-IR de la resina sulfóxido **61** antes y después de la reacción de glicosilación de 2,3,4,6-tetra-O-bencil-D-glucopiranososa **4** con *t*-BuOH.

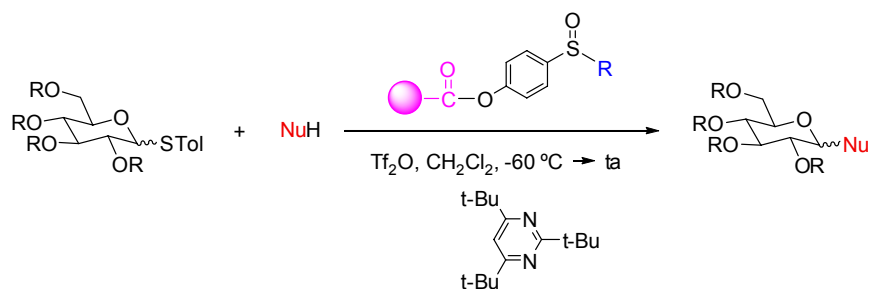
### 3.2.9. Reacciones de glicosilación de tioglicósidos utilizando el sulfóxido **61** y la sulfinamida **63** soportados.

Ensayamos el difenilsulfóxido **61** y la (bencenosulfinil)piperidina **63** soportados en la glicosilación con tioglicósidos como dadores de glicosilo. Los resultados obtenidos (Tabla 22) nos indican que el difenilsulfóxido soportado es más reactivo que la (bencenosulfinil)piperidina soportada, como ya han observado recientemente otros autores.<sup>261</sup> Estos promotores soportados son también capaces de activar dadores “desarmados” con buenos rendimientos de glicósido incluso cuando se emplea un aceptor estéricamente impedido (Tabla 22, entradas 16 y 17).

<sup>261</sup> Codée, J. D. C.; Litjens, R. E. J. N.; den Heeten, R.; Overkleeft, H. S.; van Boom, J. H.; van der Marel, G. A. *Org. Lett* **2003**, *5*, 1519-1522.

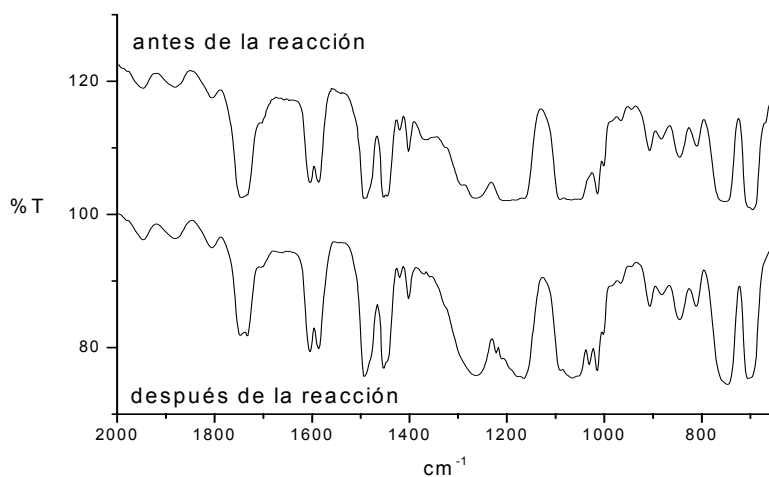


**Tabla 22.** Glicosilaciones con tioglicósidos promovidas por los promotores soportados **61** y **63**.

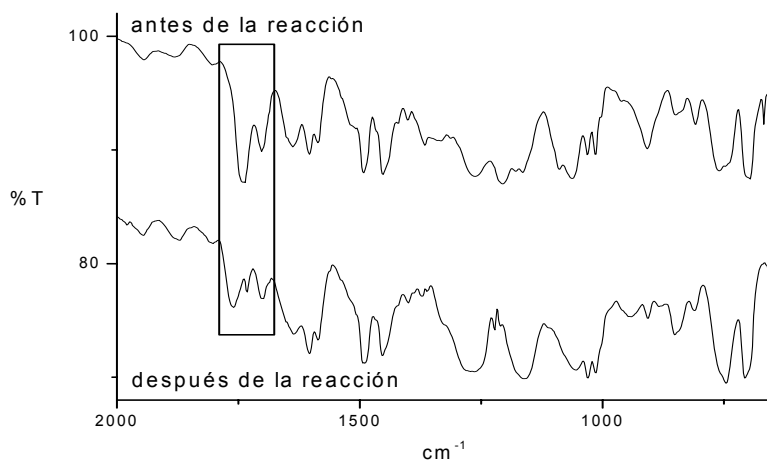


Entr.	Producto	R	Rdto.	$\alpha/\beta$	Entr.	Producto	R	Rdto.	$\alpha/\beta$
12			67 %	46:54	16			48 %	0:1
13	<b>78</b>		82 %	21:79	17	<b>80</b>		61 %	0:1
14			93 %	83:17	18			61 %	0:1
	<b>79</b>					<b>73</b>			
15			68 %	61:39	19			81 %	1:0
	<b>66</b>					<b>81</b>			

El análisis de los espectros FT-IR de la resinas sulfóxido (Figura 25) y sulfínamida (Figura 26) antes y después de la reacción de glicosilación de tioglicósidos mostró diferencias significativas sólo en el caso de esta última, que revelan que el grupo sulfínamida ha sufrido una transformación química.



**Figura 25.** Espectros FT-IR de la resina sulfóxido **61** antes y después de la reacción de glicosilación.



**Figura 26.** Espectros FT-IR de la resina sulfinamida **63** antes y después de la reacción de glicosilación.

**CAPÍTULO III. ETIQUETADO LIPÓFILO DE  
CARBOHIDRATOS.**

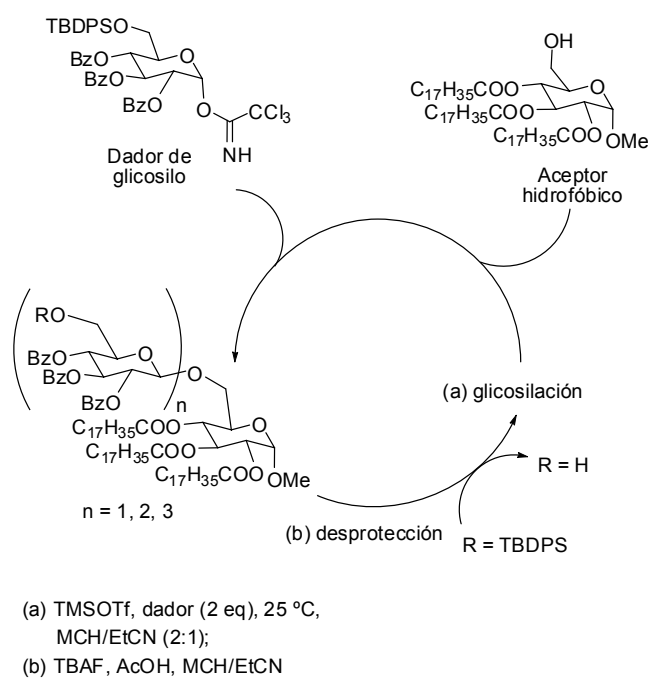


#### 4. CAPÍTULO III

**Objetivo:** Desarrollo de una nueva etiqueta química lipófila y su aplicación a la síntesis de oligosacáridos.

##### 4.1. INTRODUCCIÓN

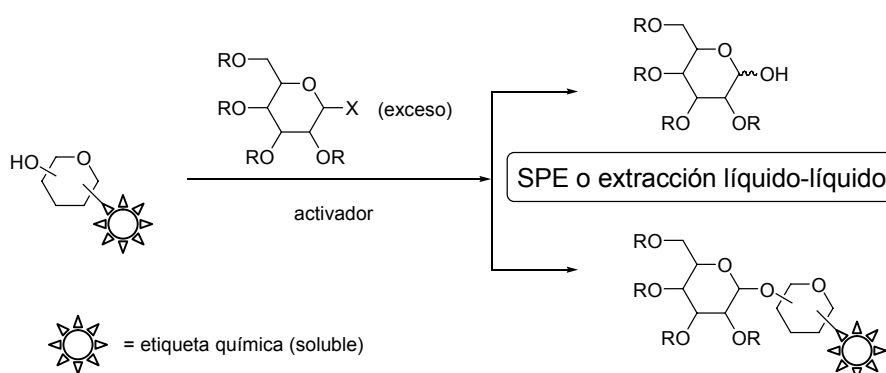
Los escasos precedentes descritos en la literatura hasta la fecha sobre síntesis de carbohidratos empleando etiquetas lipófilas están recogidos en la Introducción en el apartado 1.2.1.1.2.c. Cuando el trabajo incluido en esta Tesis había concluido, el grupo de Chiba<sup>68</sup> describió una aproximación a la síntesis de oligosacáridos muy próxima a la nuestra, basada en el uso de la extracción líquido-líquido para la separación de carbohidratos con etiquetas lipófilas (Esquema 66). Los autores emplearon para ello un aceptor de glicosilo protegido con tres grupos estearoilo y la mezcla de disolventes metilciclohexano/propionitrilo para la extracción líquido-líquido.



**Esquema 66.** Síntesis de un tetrasacárido usando etiquetas lipófilas según el método descrito por Chiba.

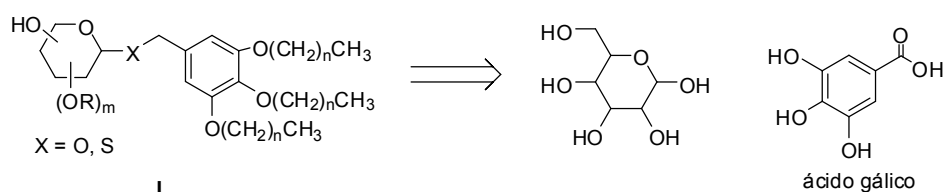
## 4.2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Las dos capítulos anteriores estaban dirigidos a la síntesis y aplicación de distintos reactivos soportados para la preparación o para la activación de agentes dadores de glicosilo. En este último capítulo nos planteamos una estrategia complementaria que consiste en etiquetar químicamente no ya los reactivos sino los carbohidratos empleados como sustratos de las reacciones de glicosilación, sean éstos dadores o aceptores de glicosilo, con el fin de facilitar la purificación de los productos en las reacciones de glicosilación en disolución. Nos centramos en el etiquetado del aceptor para optimizar el etiquetado lipofílico de los carbohidratos. La estrategia general de síntesis de oligosacáridos empleando sustratos etiquetados químicamente para facilitar la purificación mediante extracción se muestra en el Esquema 67.



**Esquema 67**

Como primera aproximación para el desarrollo de esta estrategia, nos planteamos la preparación de los aceptores de glicosilo I (Esquema 68), etiquetados en la posición anomérica, dejando libres así el resto de hidroxilos para posteriores reacciones.

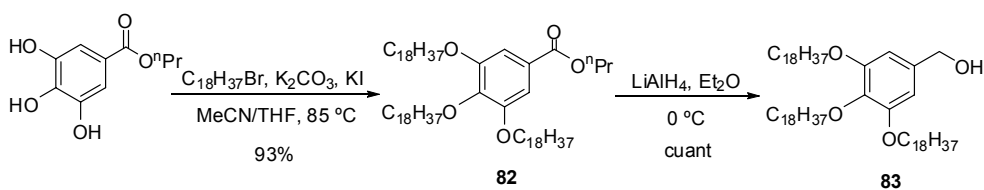


**Esquema 68**

Como se muestra en el Esquema 68, seleccionamos el ácido gálico como producto de partida para la preparación de la etiqueta. Esto se debió a varios motivos: (1) el ácido gálico es un compuesto disponible comercialmente a muy bajo precio (10 Kg de galato de propilo (Aldrich): 672 €) ; (2) sus tres hidroxilos fenólicos permiten la incorporación de tres cadenas alquílicas en la misma etiqueta, permitiendo con ello dotar de un mayor carácter lipófilo a la molécula etiquetada; (3) existen numerosos derivados descritos con cadenas alquílicas y polifluoradas debido a las interesantes propiedades de estas moléculas como cristales líquidos. La incorporación de la etiqueta en forma de acetal o tioacetal bencílico permite llevar a cabo el desetiquetado final en condiciones suaves mediante hidrogenólisis o hidrólisis ácida ( $X=O$ ) o bien mediante hidrólisis en condiciones oxidantes ( $X=S$ ).

En esta primera aproximación, elegimos emplear cadenas de octadecano para maximizar la interacción con la sílica C18 y garantizar así una alta eficiencia en la etapa de purificación empleando SPE, así como también mediante LLE empleando una mezcla hexano/ $CH_3CN$ .

La síntesis de esta primera etiqueta se muestra en el Esquema 69. El 3,4,5-trihidroxibenzoato de *n*-propilo disponible comercialmente se alquiló con 1-bromooctadecano<sup>262</sup> para dar el éster **82**. La reducción de **82** con  $LiAlH_4$ <sup>263</sup> condujo al alcohol bencílico **83** con rendimiento cuantitativo.

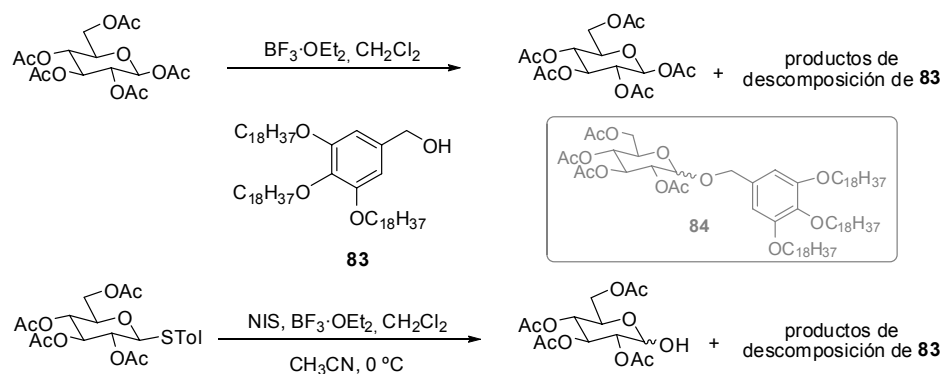


Esquema 69

<sup>262</sup> Palmans, A. R. A.; Vekemans, J. A. J. M.; Fischer, H.; Hikmet, R. A.; Meijer, E. W. *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 300-307.

<sup>263</sup> Tamiaki, H.; Obata, T.; Azefu, Y.; Toma, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2001**, *74*, 733-738.

La incorporación de la etiqueta mediante una reacción de glicosilación presentó dificultades. Los intentos de glicosilación del alcohol bencílico **83** empleando pentacetato de  $\beta$ -D-glucosa<sup>264</sup> o *p*-tolil 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-1-tio- $\beta$ -D-glucosa<sup>265</sup> como dadores de glicosilo provocaron la descomposición de **83** sin que pudiéramos aislar el glucósido **84** esperado (Esquema 70).



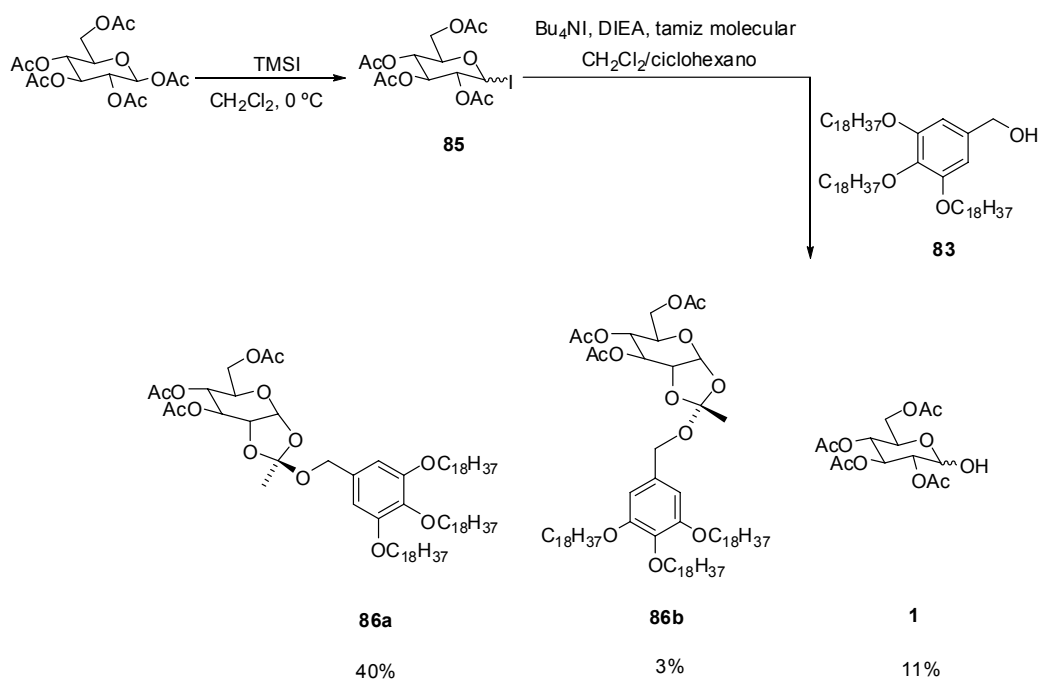
Dada la esperada inestabilidad del alcohol bencílico **83** en condiciones ácidas, decidimos ensayar un método de glicosilación que transcurre en condiciones más suaves usando un yoduro de glicosilo como dador, que ya había sido empleado por Bertozzi<sup>266</sup> para un alcohol similar (Esquema 71). El yoduro **85** se preparó *in situ* por tratamiento del pentacetato de  $\beta$ -D-glucosa con TMSI y se hizo reaccionar con **83** en presencia de  $\text{Bu}_4\text{NI}$  y DIEA, empleando la mezcla de disolventes  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /ciclohexano para solubilizar **83**. La reacción no proporcionó el glucósido esperado **84** sino la mezcla de ortoésteres **86a,b**.

<sup>264</sup> Clausen, M. H.; Jørgensen, M. R.; Thorsen, J.; Madsen, R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 543-551.

<sup>265</sup> Tseng, P.-H.; Jiaang, W.-T.; Chang, M.-Y.; Chen, S.-T. *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 585-590.

<sup>266</sup> Pratt, M. R.; Clifton, D. L.; Bertozzi, C. R. *Org. Lett.* **2003**, 5, 3185-3188.

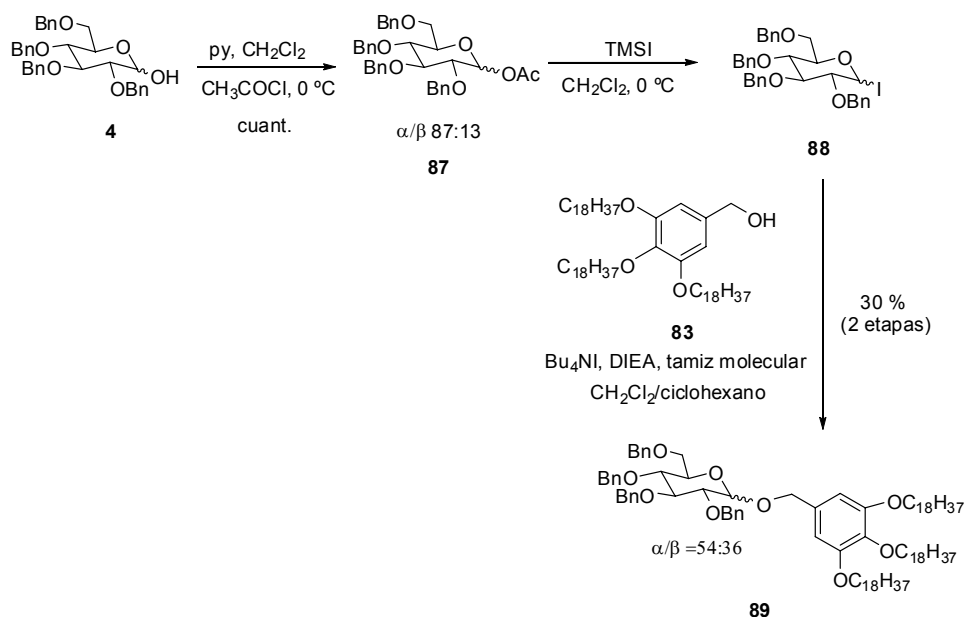




A la vista de este resultado, preparamos el análogo de **85** protegido con grupos bencilo (Esquema 72). La acetilación<sup>267</sup> de la 2,3,4,6-tetra-*O*-bencil-D-glucosa **4** con cloruro de acetilo y piridina rindió la mezcla de acetilglicósidos **87**. El tratamiento<sup>268</sup> de **87** con TMSI dió el yoduro **88**, que se hizo reaccionar *in situ* con el alcohol bencilico **83** en presencia de Bu<sub>4</sub>Ni y DIEA para dar el glicósido etiquetado **89** con rendimiento moderado, como mezcla de anómeros  $\alpha/\beta = 54:36$ .

<sup>267</sup> Gervay, J.; Hadd, M. J. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6961-6967.

<sup>268</sup> Hadd, M. J.; Gervay, J. *Carbohydr. Res.* **1999**, 320, 61-69.



Esquema 72

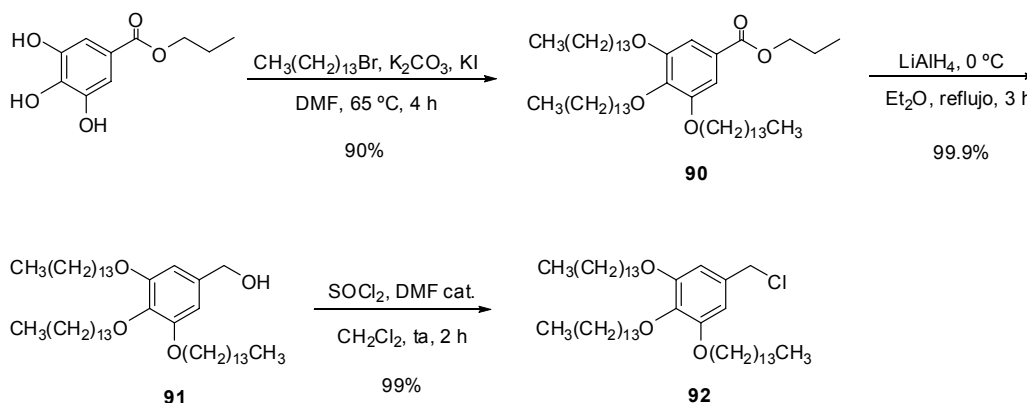
Para intentar mejorar el rendimiento de **89** decidimos ensayar el método del tricloroacetimidato de glicosilo. Para ello, preparamos el tricloroacetimidato **8** con rendimiento cuantitativo y sin necesidad de purificación empleando nuestra metodología de base soportada (Capítulo I). Sin embargo, por problemas de solubilidad del alcohol **83** a baja temperatura, tuvimos que llevar a cabo la glicosilación a temperatura ambiente empleando una mezcla de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /ciclohexano como disolvente. En estas condiciones sólo pudimos aislar un 3% del glicósido **89** esperado.

Con posterioridad a este estudio, encontramos un trabajo de Toma<sup>78</sup> donde se describía la preparación de este tipo de compuestos a partir de tricloroacetimidatos de glicosilo. Detallaban los mismos problemas de solubilidad a baja temperatura que habíamos encontrado nosotros al llevar a cabo la reacción de glicosilación utilizando también el grupo 3,4,5-tris(octadeciloxi)bencilo y su decisión de modificar la estructura original acortando las cadenas alquílicas de 18 a 12 carbonos. Los derivados de 3,4,5-tris(dodeciloxi)bencilo no precipitaban en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a 0 °C, lo que les permitió preparar los compuestos análogos con rendimientos moderados (35-58%).

A la vista de estas dificultades debidas principalmente a los problemas de solubilidad que presentaron los derivados C18 en muchos disolventes orgánicos comunes y que nos obligaba a emplear mezclas de disolventes conteniendo ciclohexano, decidimos cambiar de funcionalidad y acortar la longitud de la cadena.

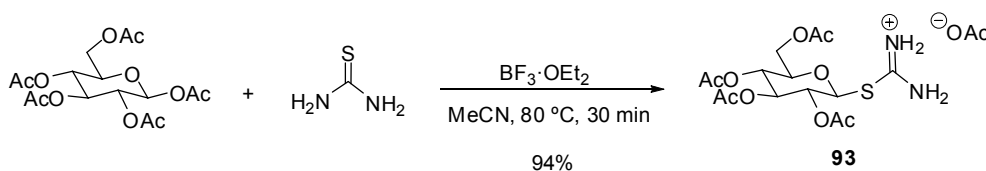
Elegimos una cadena C14 y sustituir la reacción de glicosilación, que requiere condiciones ácidas, por una reacción de alquilación en condiciones básicas. Los derivados con cadenas C14 mostraron mejores solubilidades en los disolventes ensayados.

Preparamos el cloruro **92** mediante el método descrito previamente para el análogo con cadenas C18 (Esquema 73). El alcohol **91** se transformó cuantitativamente en el correspondiente cloruro **92** por tratamiento con  $\text{SOCl}_2$ .<sup>269</sup>



Esquema 73

La introducción de la etiqueta en la unidad de hexosa se llevó a cabo en este caso modificando un método descrito recientemente<sup>270</sup> para la preparación de tioglicósidos por alquilación de sales de glicosil isotiouronio. Para ello, sintetizamos el acetato de 2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\beta$ -D-glucopiranosil isotiouronio **93** por tratamiento del compuesto peracetilado con tiourea en presencia de  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  (Esquema 74).

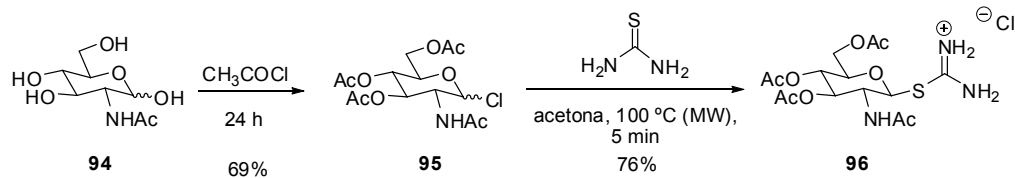


Esquema 74

<sup>269</sup> Balagurusamy, V. S. K.; Ungar, G.; Percec, V.; Johansson, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1539-1555.

<sup>270</sup> Ibatullin, F. M.; Shabalin, K. A.; Jänin, J. V.; Shawa, A. G. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7961

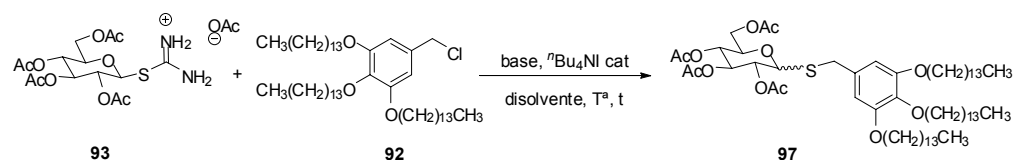
También sintetizamos el clorhidrato de 2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucosamina isotiuronio **96** por transformación de *N*-acetilglucosamina **94** en el cloruro **95** correspondiente y posterior reacción con tiourea irradiando con microondas<sup>271</sup> (Esquema 75).



Esquema 75

Para la reacción de alquilación de **93** con el cloruro **92** ensayamos diferentes condiciones de reacción (Tabla 23). Los mejores resultados se obtuvieron con la base Et<sub>3</sub>N y la mezcla de disolventes DMF/THF.

Tabla 23. Preparación del compuesto etiquetado **97**.

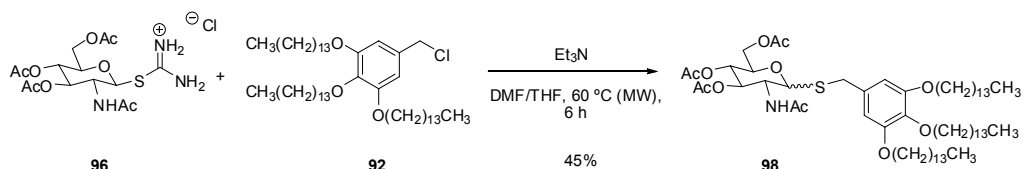


Entrada	base	disolvente	T (°C)	t (h)	Rdto (%)
1	Et <sub>3</sub> N	CH <sub>3</sub> CN	ta	20	37
2	DIPEA	CH <sub>3</sub> CN	ta/47	18/21	50
3	Et <sub>3</sub> N	DMF/THF	ta/42	47/24	68
4	Et <sub>3</sub> N	THF/H <sub>2</sub> O cat	42	30	42
5	Et <sub>3</sub> N	CH <sub>3</sub> CN/THF/H <sub>2</sub> O cat	ta/42	21/24	53

<sup>271</sup> Hummel, G.; Hindsgaul, O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 12, 1782-1783.

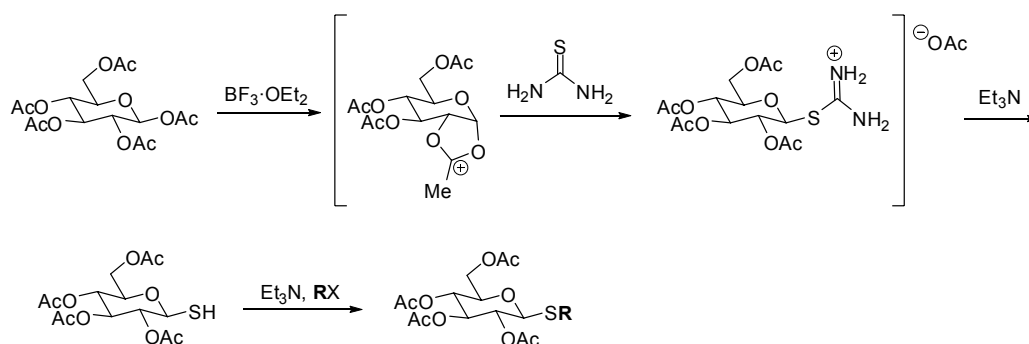
Llevamos a cabo el escalado de la reacción a temperatura ambiente (4 días) y calentando a 50 °C (6 h) en un reactor de microondas focalizadas con rendimientos similares (Esquema 79).

En el caso del derivado de glucosamina la reacción también transcurrió con un rendimiento moderado y selectividad  $\alpha/\beta = 4:1$  (Esquema 76).



Esquema 76

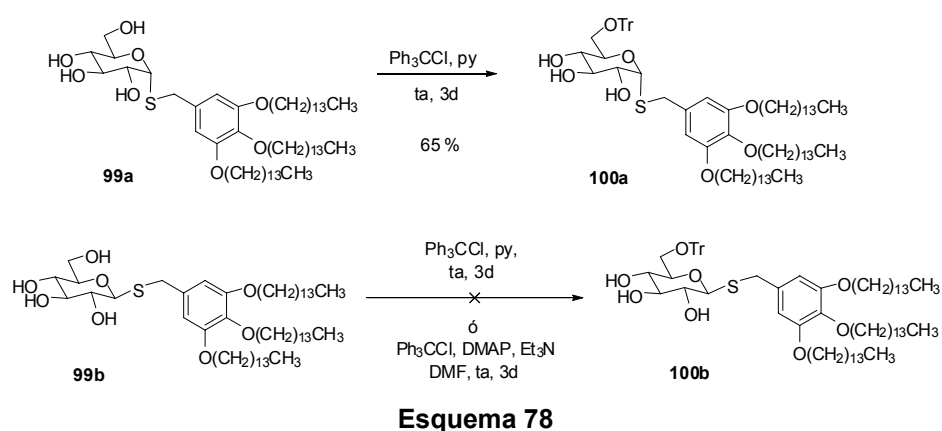
El mecanismo propuesto<sup>270</sup> para la reacción de un azúcar peracetilado con tiourea catalizada por  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  y la alquilación posterior de la sal de isotiuronio resultante con un haluro de alquilo en condiciones básicas para dar el correspondiente tioglicósido, se muestra en el Esquema 77. En estas condiciones se obtiene selectivamente la sal de isotiuronio de configuración 1,2-trans debido a la presencia del grupo participante en C-2 del carbohidrato. La reacción de *S*-alquilación tiene lugar con retención de la configuración, debido a la estabilidad configuracional de los tioglicósidos en condiciones básicas.



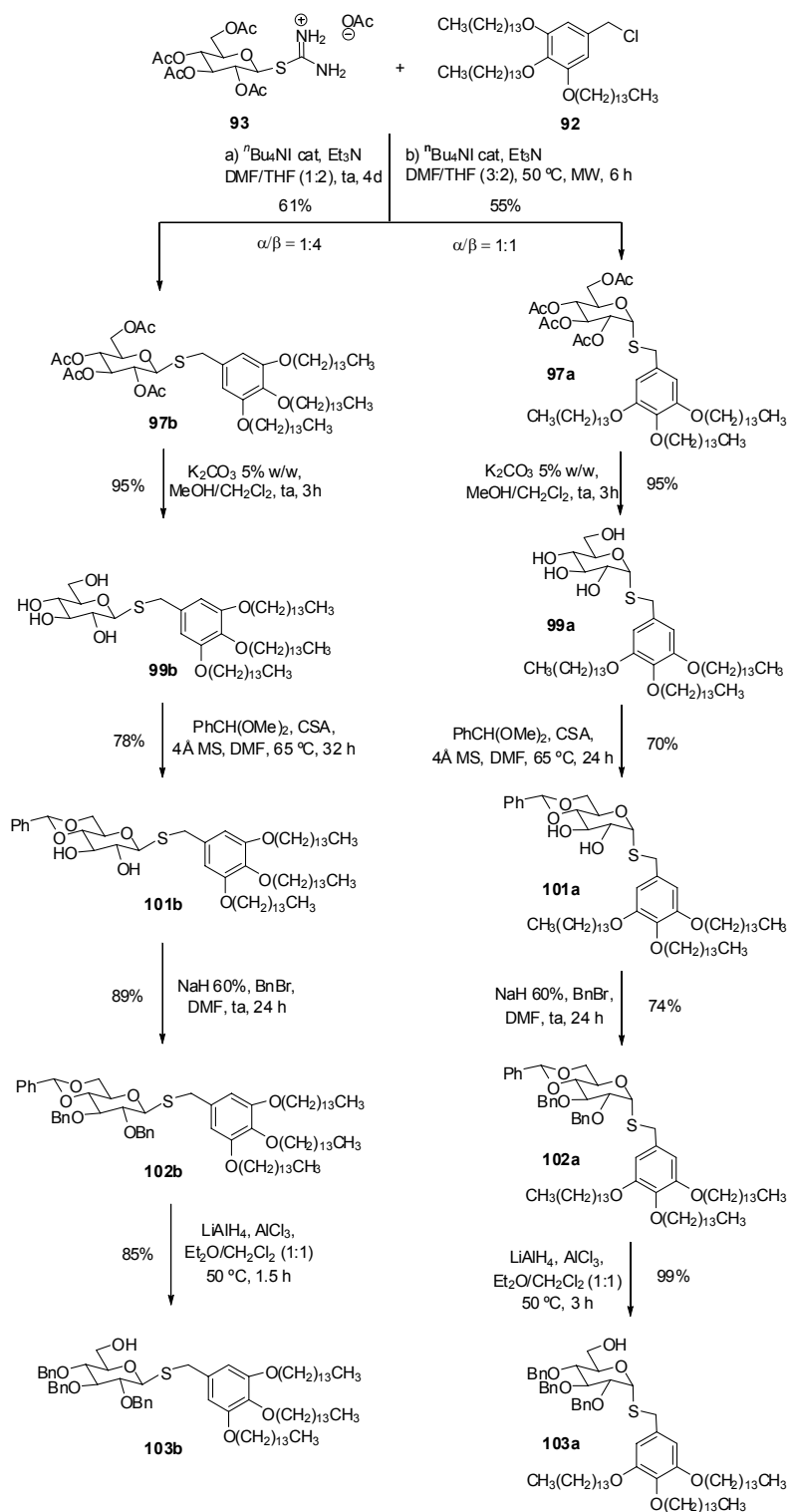
Esquema 77. Mecanismo propuesto por Ibatullin y col.

Sin embargo, en nuestros ejemplos, el comportamiento químico de los derivados acetilados de isotiuronio no fue el esperado, obteniéndose en todos los experimentos mezclas  $\alpha/\beta$  de los tioglicósidos. En las reacciones a temperatura ambiente se obtuvo una mezcla  $\alpha/\beta = 1:4$  y cuando la alquilación se llevó a cabo a  $>40$  °C, la relación fue  $\alpha/\beta = 1:1$ .

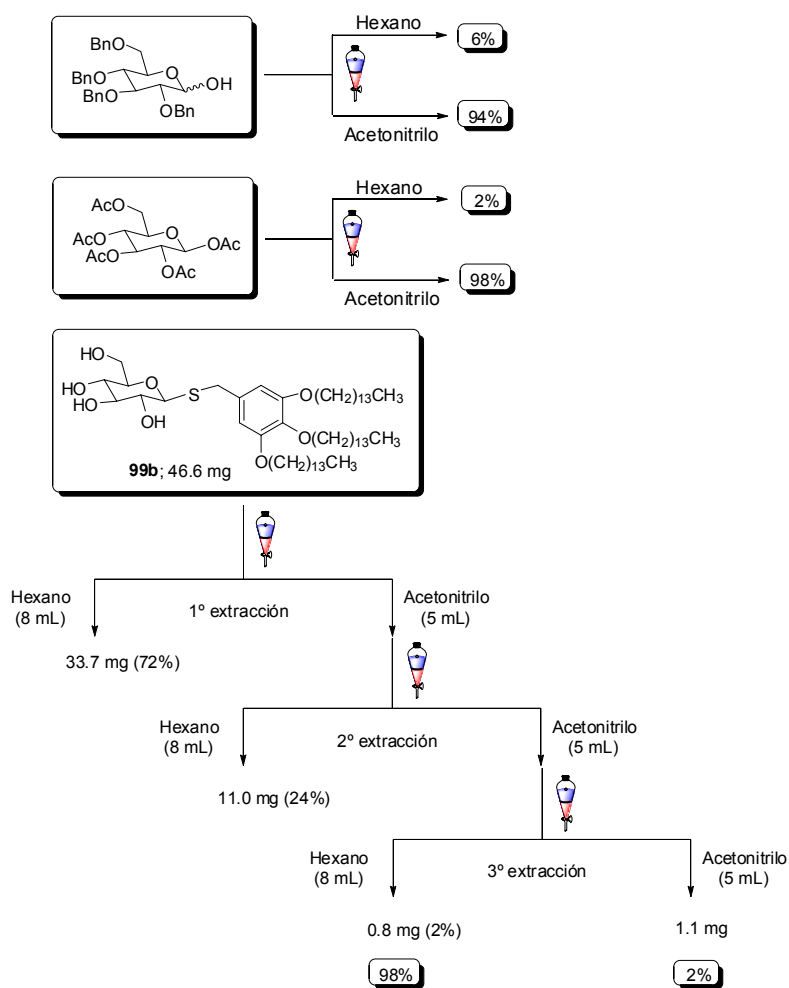
A partir del tioglicósido etiquetado **97**, procedimos a preparar un derivado con un grupo hidroxilo libre para ensayar su comportamiento en las reacciones de glicosilación y en la técnica de purificación. Elegimos el derivado con el hidroxilo en C-6 libre por su fácil preparación y elevada reactividad. Una ruta estándar para ello consiste en la protección selectiva de este hidroxilo como trifenilmetil éter, seguida de bencilación del resto de hidroxilos y destrilación en condiciones ácidas suaves. En primer lugar, procedimos a desacetilar los compuestos **97a,b** con  $K_2CO_3$  en MeOH (Esquema 79). Sin embargo, la reacción subsiguiente de tritilación transcurrió de forma imprevista. Mientras que el tioglicósido de estereoquímica  $\alpha$  dio el derivado monotritilado esperado con rendimiento moderado, el anómero  $\beta$  se recuperó inalterado en las condiciones ensayadas (Esquema 78).



Por este motivo, modificamos la ruta sintética y llevamos a cabo la secuencia de reacciones recogida en el Esquema 79. La protección de los grupos hidroxilo en C4 y C6 de **99a,b** en forma de benciliden acetal generó **101a,b** con rendimientos moderados. Tras proteger los grupos hidroxilos restantes como bencil éteres se procedió a la apertura reductiva regioselectiva del benciliden acetal con  $LiAlH_4/AlCl_3$  en  $Et_2O/CH_2Cl_2$  (1:1) a reflujo para dar los aceptores de glicosilo buscados **103a,b** con excelentes rendimientos.


 Esquema 79. Síntesis de los aceptores  $\alpha$  y  $\beta$  con el hidroxilo en C6 libre.

Una vez sintetizados los compuestos etiquetados, estudiamos la viabilidad de la mezcla bifásica hexano/acetonitrilo para separar los compuestos con etiqueta lipófila (fase hexano). Con este fin, llevamos a cabo tres ensayos preliminares que consideramos representativos para demostrar la eficiencia de la etiqueta en el contexto de la purificación de una reacción de glicosilación. El primero, con el compuesto etiquetado más polar posible de nuestra ruta sintética, el 3',4',5'-tris(tetradeciloxi)bencil 1-tio-β-D-glucopiranososa **99b**, y los otros dos ensayos con dadores de glicosilo protegidos con acetatos o bencilos, dos de los tipos de grupos protectores más utilizados. Los resultados de los experimentos de extracción hexano/MeCN se recogen el Esquema 80.



Esquema 80



Como se puede observar, los compuestos no etiquetados se extraen selectivamente en la fase MeCN, mientras que el compuesto con la etiqueta, a pesar de contener en este caso extremo hasta cuatro grupos hidroxilo, se puede extraer de forma cuantitativa en la fase hexano.

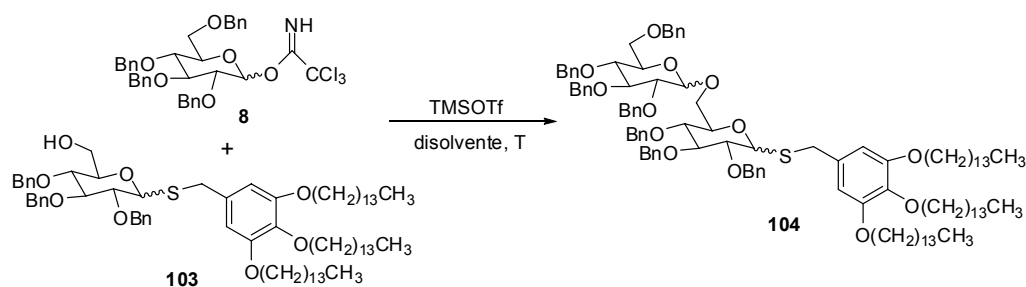
Dado que estamos empleando como aceptor de glicosilo un tioglicósido “armado”, para evitar problemas derivados de la posible transferencia de aglicón,<sup>272</sup> elegimos emplear un dador “armado”, siguiendo las recomendaciones publicadas recientemente por Gildersleeve.<sup>273</sup>

Así, empleamos como dador el tricloroacetimidato de 2,3,4,6-tetra-O-bencil-D-glucopiranosilo **8** y TMSOTf como catalizador en distintos disolventes y a distintas temperaturas. Los resultados obtenidos se recogen en la Tabla 24. Los productos etiquetados presentaron problemas de solubilidad al bajar la temperatura de reacción, que se pudieron solventar en gran parte empleando mezclas de disolventes. Los mejores resultados en términos de rendimiento y estereoselectividad los obtuvimos empleando la mezcla CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/tolueno.

---

<sup>272</sup> (a) Kihlberg, J.; Eichler, E.; Bundle, D. R. *Carbohydr. Res.* **1991**, *211*, 59-75. (b) Leigh, D. A.; Smart, J.-P. *Carbohydr. Res.* **1995**, *276*, 417-424. (c) Belot, F.; Jacquinet, J. C. *Carbohydr. Res.* **1996**, *290*, 79-86. (d) Yu, H., Yu, B.; Wu, X. Y.; Hui, Y. Z.; Han, X. Y. X. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*, **2000**, 1445-1453. (e) Zhu, T.; Boons, G.-J. *Carbohydr. Res.* **2000**, *329*, 709-715.

<sup>273</sup> (a) Gildersleeve, J.C.; Li, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11612-11619. (b) Gildersleeve, J.C. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 559-562.

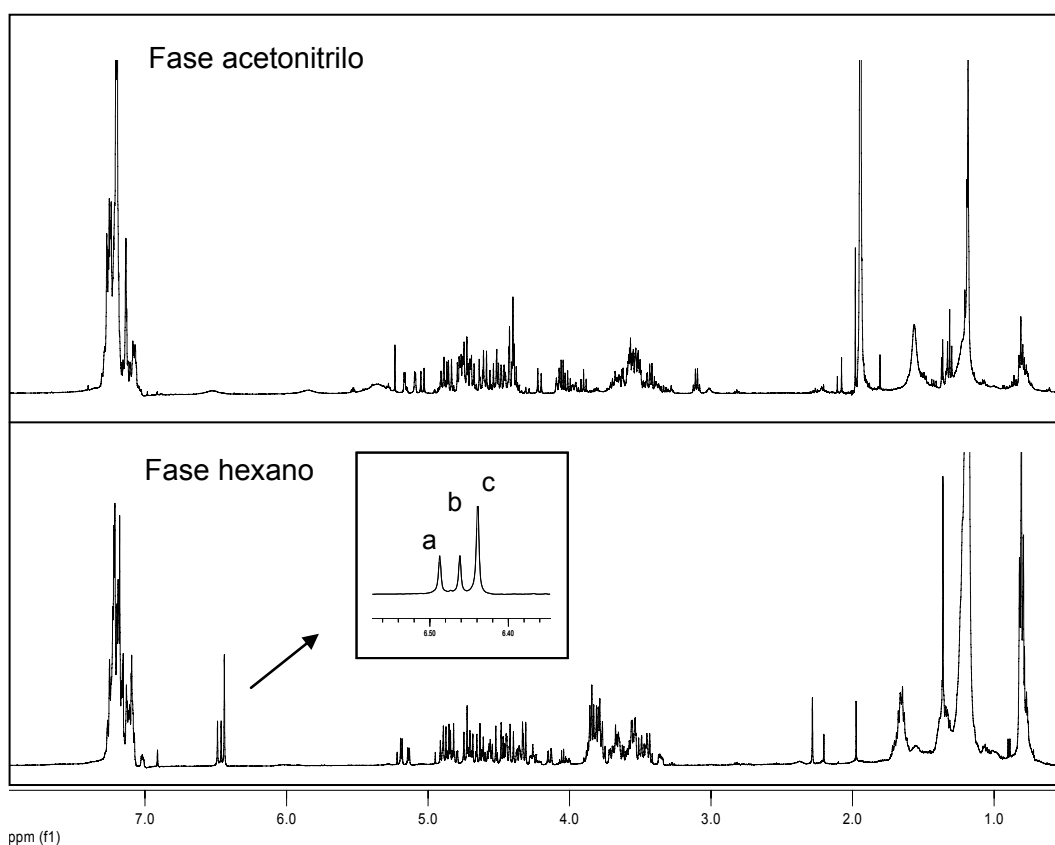
**Tabla 24.** Condiciones y resultados de las reacciones de glicosilación.


Entrada	Aceptor	8 (eq)	TMSOTf (eq)	disolvente	T (°C)	t (h)	103 (%)	104 (%) ( $\alpha\alpha/\beta\alpha/\beta\beta/\alpha\beta$ )
1	$\beta$	1.5	0.3	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-20 → ta	3.5	73	2
2	$\beta$	1.3+0.6+0.6	0.5+2.5	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /C <sub>6</sub> H <sub>12</sub>	0	o/n	17	37 (42:12:8:38)
3	$\beta$	1.5	0.2	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /tolueno	-60	4.5	56	9
4	$\beta$	2	1	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /tolueno	ta	0.75	2	38 (27:0:5:68)
5	$\alpha$	1.2	0.2	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /C <sub>6</sub> H <sub>12</sub> /tolueno	-60 → -35	5	25	74 (25:75:0:0)

Al finalizar la reacción, se procedió a una elaboración estándar mediante extracción acuosa empleando hexano como disolvente. La fase hexano se extrajo a su vez con CH<sub>3</sub>CN (1x) y la fase CH<sub>3</sub>CN con hexano (3x). La Figura 27 muestra una CCF comparativa del proceso de extracción y la Figura 28 muestra los espectros de <sup>1</sup>H RMN de las fases hexano y CH<sub>3</sub>CN tras eliminar estos disolventes. En ambos casos, se observa que la fase hexano contiene exclusivamente los compuestos etiquetados. Estos compuestos se separaron después por cromatografía en columna de gel de sílice.

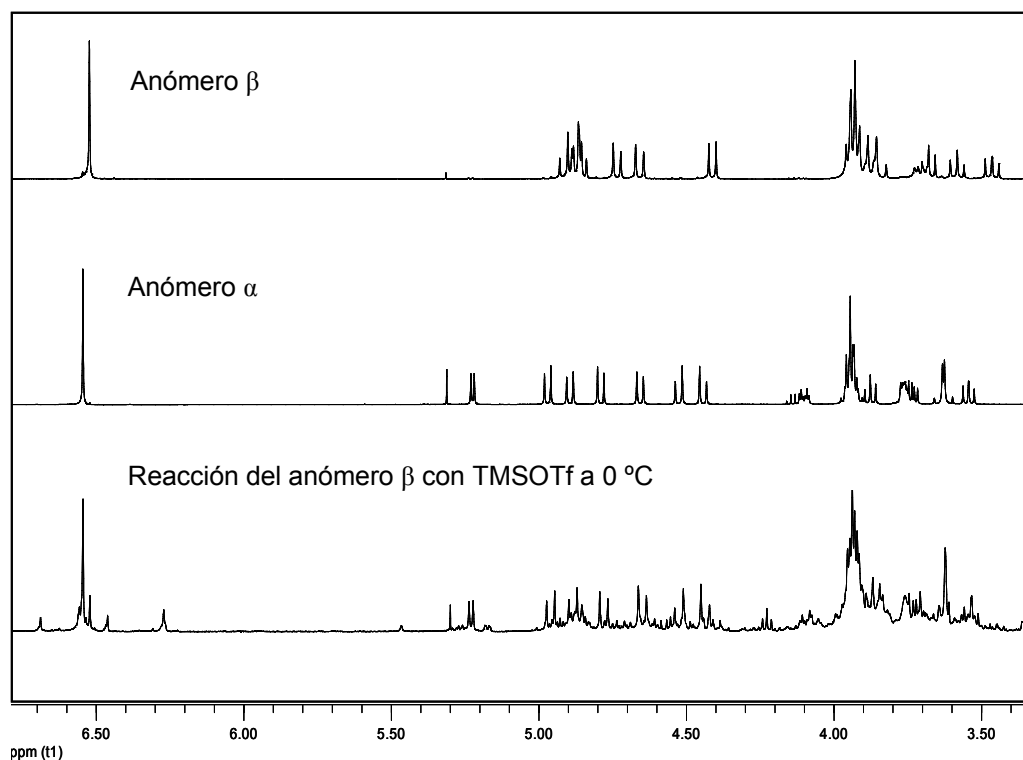


**Figura 27.** CCF comparando el crudo de la reacción de glicosilación (izquierda) con la fase hexano (centro) y la fase acetonitrilo (derecha) después de la LLE.



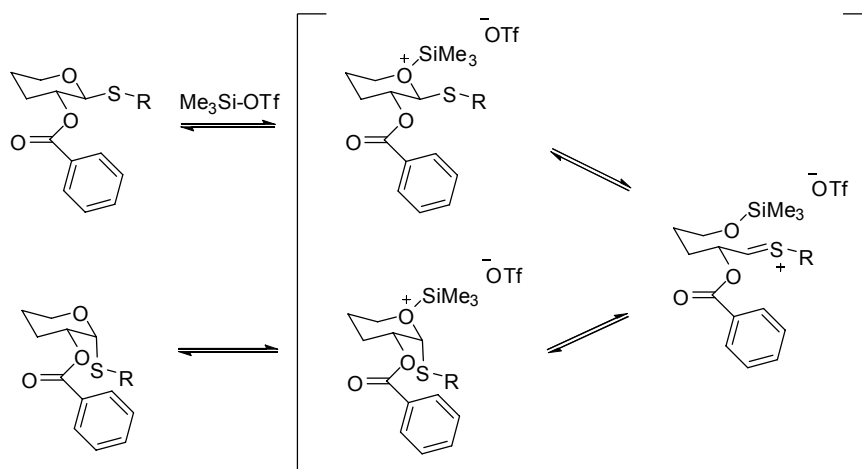
**Figura 28.** Espectros de  $^1\text{H}$  RMN de la reacción de glicosilación recogida en la entrada 5 de la Tabla 24. En el recuadro se muestra una ampliación donde aparece el singlete debido a los protones aromáticos de la etiqueta (a: **104a**, b: **103a**, c: **104c**).

En los casos en que se utilizó una mayor cantidad de catalizador (Tabla 24, entradas 2 y 4), se observó la presencia de disacáridos en los que había tenido lugar una isomerización  $\beta \rightarrow \alpha$  del tioglicósido. En esta reacción de anomerización no interviene el dador de glicosilo, como se pudo comprobar al tratar el tioglicósido **103b** con TMSOTf en las mismas condiciones empleadas en la reacción de glicosilación (Figura 29).



**Figura 29.** Espectros de  $^1\text{H}$  RMN de la anomerización obtenida al mezclar el anómero  $\beta$  con TMSOTf a  $0\text{ }^\circ\text{C}$  durante 3 h y los espectros de los anómeros  $\beta$  y  $\alpha$  puros.

La anomerización  $\beta/\alpha$  de los tioglicósidos en presencia de un ácido de Lewis es una reacción conocida para la que se ha propuesto el mecanismo que se muestra en el Esquema 81.<sup>274</sup>



**Esquema 81.** Posible mecanismo de epimerización de tioglicósidos en presencia de un ácido de Lewis.

<sup>274</sup> Kartha, K. P. R.; Cura, P.; Aloui, M.; Readman, S. K.; Rutherford, T. J.; Field, R. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 581-593.



## **CONCLUSIONES**





## 5. CONCLUSIONES

Las bases soportadas en poliestireno pueden utilizarse como reactivos muy eficientes para la preparación sencilla y práctica de tricloroacetimidatos de glicosilo, obteniéndose rendimientos cuantitativos de productos puros en cortos tiempos de reacción bajo condiciones suaves y sin necesidad de purificación cromatográfica. De todas las bases ensayadas, PS-DBU es la más eficiente, ya que se puede emplear en cantidades catalíticas, promueve la reacción con todos los sustratos y se puede reciclar. Es por tanto, el reactivo recomendado para la preparación general de esta clase de dadores de glicosilo ofreciendo importantes ventajas con respecto a todos los métodos conocidos hasta ahora. Además, hemos desarrollado un método eficiente para la síntesis de cloruros y bromuros de glicosilo de manera sencilla y sin necesidad de purificación cromatográfica empleando una dialquilformamida anclada en resina de poliestireno que puede reutilizarse.

Hemos sintetizado análogos soportados de dos reactivos promotores de glicosilación descritos recientemente, utilizados para activar hemiacetales de glicosilo y tioglicósidos. Estos análogos soportados han demostrado una alta eficiencia en la síntesis de glicósidos complejos empleando tanto dadores “armados” como “desarmados” y pueden ser reutilizados.

Hemos desarrollado un método práctico para la síntesis en disolución de oligosacáridos y glicoconjugados basado en el empleo de una etiqueta lipófila que permite llevar a cabo la purificación del producto final mediante una extracción líquido-líquido empleando disolventes orgánicos inmiscibles. Esta metodología presenta varias ventajas con respecto a la desarrollada por el grupo de Chiba:

- la reacción se puede llevar a cabo en el disolvente más apropiado, independientemente del sistema de disolventes elegido para la purificación,
- se ha demostrado la estabilidad de la etiqueta frente a varias de las condiciones utilizadas más frecuentemente en química de carbohidratos,
- sólo se etiqueta la posición anomérica del aceptor, lo que permite glicosilar cualquiera de las otras posiciones,

- y por último, además de su utilidad como sustratos etiquetados en reacciones de glicosilación, estos tioacetales se pueden emplear también como agentes dadores de glicosilo activables con los reactivos preparados en el Capítulo II, con la ventaja que ello conlleva a la hora de purificar los productos de reacción si tanto el dador de glicosilo como el reactivo promotor (**47** y **48**, Capítulo II) se encuentran etiquetados con el mismo tipo de etiqueta.

## **PARTE EXPERIMENTAL**



## 6. PARTE EXPERIMENTAL

### 6.1. GENERAL

#### 6.1.1. Disolventes y reactivos

##### A) *Disolventes*

Todos los disolventes anhidros se han tratado mediante las técnicas habituales de secado<sup>275</sup> según se indica a continuación:

Tetrahidrofurano, tolueno, dioxano y éter dietílico se destilaron sobre Na y benzofenona bajo atmósfera de argon inmediatamente antes de su utilización.

Diclorometano, 1,2-dicloroetano y acetonitrilo se destilaron sobre CaH<sub>2</sub> inmediatamente antes de su utilización.

*N,N*-Dimetilformamida se calentó durante 12 horas con CaH<sub>2</sub>, se destiló a vacío y se almacenó sobre tamiz molecular de 4 Å bajo atmósfera de argon.

También se utilizó un sistema de purificación de disolventes *Pure solv* modelo PS-400-3-MD para el secado de THF, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, MeCN, tolueno y DMF.

##### B) *Reactivos*

Los siguientes reactivos se purificaron de acuerdo con los procedimientos indicados:

Colidina, diisopropiletilamina y piperidina se secaron y destilaron sobre CaH<sub>2</sub> y se guardaron bajo atmósfera de argon a 4 °C. El *terc*-butanol y el ciclohexanol también se destilaron sobre CaH<sub>2</sub> y se almacenaron a temperatura ambiente sobre tamiz molecular de 4 Å.

El cloruro de sulfurilo, el cloruro de tionilo y el cloruro de oxalilo se destilaron bajo atmósfera de argon y se guardaron a 4 °C.

El anhídrido tríflico se destiló sobre pentóxido de fósforo y se guardó en un tubo de Schlenk bajo atmósfera de argon.

---

<sup>275</sup> Perrin, D. D.; Perrin, D. R. "Purification of laboratory chemicals", Ed. Pergamon Press, 2<sup>nd</sup> Edition, 1989.

## 6.1.2. Técnicas y aparatos

### A) Procedimientos cromatográficos

El seguimiento de las reacciones se ha llevado a cabo por cromatografía en capa fina (CCF) empleando cromatofolios de gel de sílice tipo 60 F<sub>254</sub> de un espesor de capa de 0.2 mm (*Merck*). El análisis de las placas se realizó en una lámpara de UV 254/365 nm y por revelado con disolución de molibdato amónico y sulfato de cerio (IV) en H<sub>2</sub>O/H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> al 5% y H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> al 5% en EtOH (oleum). Para el caso concreto de los fenoles se empleó un revelador específico de los mismos que consistía en calentar la placa e inmediatamente exponerla durante 5-10 minutos a vapores de HNO<sub>3</sub> y a continuación a vapores de NH<sub>3</sub>. Los fenoles revelan como manchas amarillentas en estas condiciones.

La purificación y separación de la mayor parte de los productos de reacción se ha realizado mediante cromatografía cromatografía "flash"<sup>276</sup>, utilizando como fase estacionaria gel de sílice de tipo 60, con un tamaño de partícula de 230-400 de malla (*Merck*). El eluyente empleado se indica en cada caso (proporciones de disolvente en volumen-volumen).

### B) Espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear

Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) se han realizado a temperatura ambiente (20-25 °C). El disolvente deuterado utilizado se especifica en cada caso. Los valores de los desplazamientos químicos se dan en unidades  $\delta$  (ppm).

#### 1.- Espectros de <sup>1</sup>H RMN

Se han realizado en espectrómetros Varian Gemini 200 (200 MHz), Bruker AMX-300 (300 MHz), Varian INOVA 300 (300 MHz), INOVA 400 (400 MHz), MERCURY 400 y Varian UNITY 500 (500 MHz). Se indica en cada caso el desplazamiento químico, la multiplicidad de las señales (s, singlete; sa, singlete ancho; d, doblete; dd, doble doblete; t, triplete; quint., quintuplete; m, multiplete o múltiples señales), el número de protones (deducidos por integración), el valor de las constantes de acoplamiento *J* (Hz) y la asignación estructural. En los

---

<sup>276</sup> Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *14*, 2923-2925.

casos donde se indica la asignación de las señales de  $^1\text{H}$ , ésta se ha deducido de experimentos de homocorrelación  $^1\text{H}/^1\text{H}$  COSY e irradiaciones.

#### 2.- Espectros de $^{13}\text{C}$ RMN

Se han realizado en espectrómetros Varian Gemini 200 a 50 MHz, Bruker AMX-300 y Varian INOVA 300 a 75 MHz, Varian INOVA 400 y MERCURY 400 a 100 MHz y Varian UNITY 500 a 125 MHz. En los casos donde se indica la asignación de las señales de  $^{13}\text{C}$ , ésta se ha deducido de experimentos de heterocorrelación  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$  HSQC y HMBC.

#### **C) Espectrometría de masas**

Los espectros de masas se midieron en un espectrómetro LC/MS Hp1100, mediante técnicas de ionización APCI y API-ES. Asimismo, se registraron espectros por inyección directa de la muestra en un espectrómetro VGI2-250 mediante la técnica de impacto electrónico (IE). También se realizaron experimentos en un espectrómetro de masas de tiempo de vuelo con ionización por láser asistida por matriz (MALDI-TOF) modelo Voyager-DE PRO (Applied Biosystems).

#### **D) Puntos de fusión**

Los puntos de fusión (P.f.) se han determinado en un microscopio Reicher Jung Thermovar.

#### **E) Análisis elementales**

Han sido realizados por el Departamento de Análisis y Técnicas Instrumentales del Instituto de Química Orgánica General con un analizador Heraeus CHN-O Rapid y se expresan en tanto por ciento.

#### **F) Espectroscopía infrarroja con Transformada de Fourier (FT-IR)**

Las bandas más significativas se indican en  $\text{cm}^{-1}$ .

Análisis Cualitativo.- Los espectros de FT-IR se registraron en un espectrofotómetro Perkin Elmer Spectrum One. Se hicieron en pastilla de bromuro potásico.

Análisis Cuantitativo.- Los espectros de FT-IR de las resinas se registraron en el mismo equipo, empleando un accesorio condensador de haz y una celda de compresión de diamante para aplastar la resina.

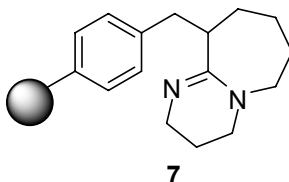
G) **Poderes ópticos rotatorios**

Los poderes ópticos rotatorios  $[\alpha]_D^{20}$  se han determinado en un polarímetro Perkin Elmer 241-MC. En cada caso se indica el disolvente y la concentración (g/100 mL) utilizada.

## 6.2. CAPÍTULO I

### 6.2.1. Síntesis de tricloroacetimidatos de glicosilo

#### Preparación de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno soportado en poliestireno, PS-DBU (7)<sup>277</sup>



Sobre una disolución de DBU (1.8 mL, 11.98 mmol) en THF anhidro (20 mL) bajo atmósfera de argón y a -78 °C se adicionó *n*-BuLi en hexano (1.55 M, 7.6 mL) gota a gota. A las 2 h se añadió la resina de poliestireno clorometilada (1% entrecruzamiento con DVB, 2.8-3.0 mmol/g, 100-200 malla) en pequeñas cantidades, gracias a un dispositivo para adicionar sólidos. La mezcla se dejó alcanzar la temperatura ambiente lentamente y con una agitación magnética suave para no romper la resina. Pasadas 36 h se añadieron 2 mL de metanol y el polímero se aisló por filtración, se lavó convenientemente con THF/MeOH (1:1), MeOH, MeOH/H<sub>2</sub>O (1:1), acetona, THF y se secó a 70 °C a vacío. El grado de funcionalización de la resina se determinó por valoración ácido-base. Para ello se suspendieron 200 mg de resina en MeOH (20 mL) y 1,4-dioxano (40 mL) con el fin de hinchar la resina. La suspensión

---

<sup>277</sup> Tomoi, M.; Kato, Y.; Kakiuchi, H. *Makromol. Chem.* **1984**, *185*, 2117-2124.



se agitó durante 2 h. A continuación se valoró con 0.1M de HCl metanólico usando bromocresol verde como indicador (azul→amarillo). La valoración dio como resultado

$c = 2.7 \text{ mmol/g}$ . La caracterización de la resina PS-DBU se hizo en base al espectro de infrarrojo recogido en la Figura 30.

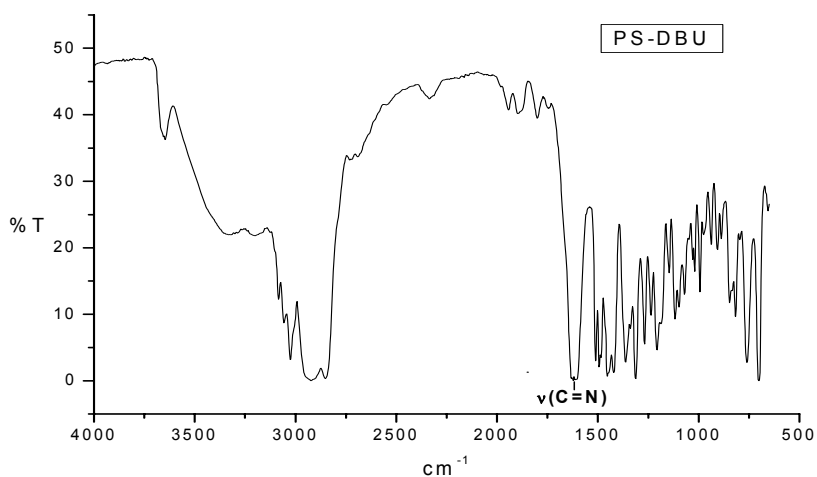
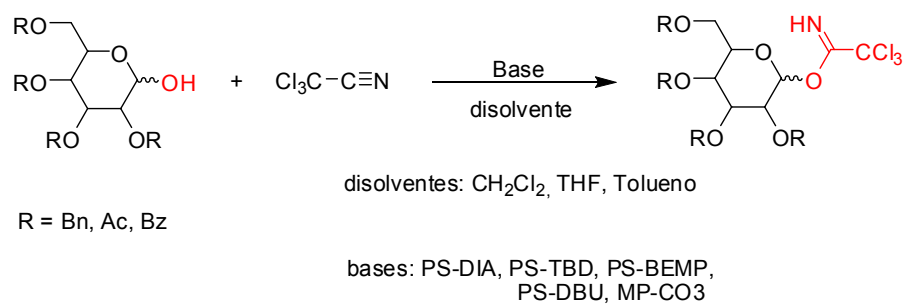


Figura 30. Espectro FT-IR de la resina PS-DBU.

**Procedimiento general para la síntesis de tricloroacetimidatos de glicosilo empleando bases soportadas (Esquema 82)**

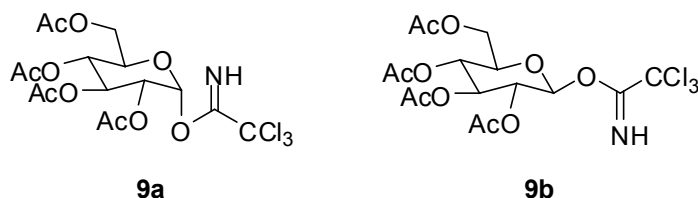


**Esquema 82**



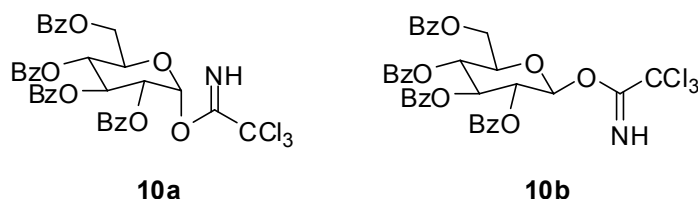
$^{13}\text{C}$  RMN (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  **8a**: 68.0 ( $\text{C6}'$ ), 72.9 ( $\text{PhCH}_2$ ), 73.1 ( $\text{C5}'$ ), 73.5 ( $\text{PhCH}_2$ ), 75.3 ( $\text{PhCH}_2$ ), 75.6 ( $\text{PhCH}_2$ ), 76.4 ( $\text{CCl}_3$ ), 76.8 ( $\text{C4}'$ ), 79.4 ( $\text{C2}'$ ), 81.4 ( $\text{C3}'$ ), 94.4 ( $\text{C1}'$ ), 127.6 - 128.3 (20xAr-CH), 138.1, 138.6, 137.8, 137.9 (4xAr-C), 161.3 ( $\text{C}=\text{NH}$ ).

**Tricloroacetimidato de 2,3,4,6-tetra-O-acetil-D-glucopiranosilo (9)**<sup>279</sup>



$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  **9a**: 2.01 (s, 3 H, OAc), 2.03 (s, 3 H, OAc), 2.04 (s, 3 H, OAc), 2.07 (s, 3 H, OAc), 4.11 (dd, 1 H,  $J = 12.2$ ,  $J = 2.0$  Hz, H-6a'), 4.20 (m, 1 H, H-5'), 4.26 (dd, 1 H,  $J = 12.0$ ,  $J = 4.2$  Hz, H-6b'), 5.12 (dd, 1 H,  $J = 10.3$ ,  $J = 3.7$  Hz, H-2'), 5.17 (t, 1 H,  $J = 9.8$  Hz, H-4'), 5.55 (t, 1 H,  $J = 9.9$  Hz, H-3'), 6.54 (d, 1 H,  $J = 3.7$  Hz, H-1') 8.68 (s, 1 H, NH). **9b** (señales significativas): 5.87 (d, 1 H,  $J = 7.8$  Hz, H-1'), 8.71 (s, 1 H, NH).

**Tricloroacetimidato de 2,3,4,6-tetra-O-benzoil-D-glucopiranosilo (10)**<sup>280</sup>

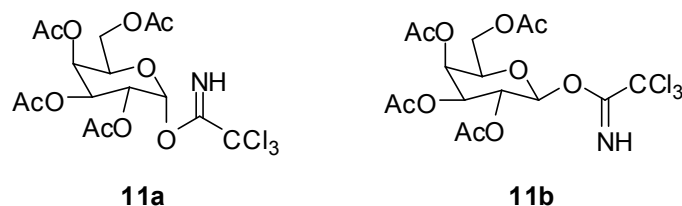


$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  **10a**: 4.49 (dd, 1 H,  $J = 12.9$ ,  $J = 5.6$  Hz, H-6b'), 4.62-4.68 (m, 1 H, H-5) 4.65 (dd, 1 H,  $J = 12.9$ ,  $J = 2.7$  Hz, H-6a'), 5.63 (dd, 1 H,  $J = 10.0$ ,  $J = 3.7$  Hz, H-2'), 5.83 (t, 1 H,  $J = 9.8$  Hz, H-4'), 6.28 (t, 1 H,  $J = 10$  Hz, H-3'), 6.85 (d, 1 H,  $J = 3.7$  Hz, H-1'), 7.27-8.07 (m, 20 H, Ar-H), 8.64 (s, 1 H, NH). **10b** (señales significativas): 5.98 (t, 1 H,  $J = 9.0$  Hz, H-3'), 6.25 (d, 1 H,  $J = 7.7$  Hz, H-1'), 8.72 (s, 1 H, NH).

<sup>279</sup> Duclos, R. I. *Chemistry and Physics of Lipids* **2001**, 111, 111-138.

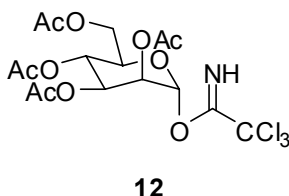
<sup>280</sup> Ziegler, T.; Jurisch, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, 11, 3403-3418.

Tricloroacetimidato de 2,3,4,6-tetra-O-acetil-D-galactopiranosilo (**11**)<sup>281</sup>



<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ **11a**: 2.01 (s, 3 H, OAc), 2.02 (s, 3 H, OAc), 2.03 (s, 3 H, OAc), 2.17 (s, 3 H, OAc), 4.05-4.20 (m, 2 H, H-6a', H-6b'), 4.43 (dt, 1 H, *J* = 6.6, *J* = 0.7 Hz, H-5'), 5.35 (dd, 1 H, *J* = 11.0, *J* = 3.4 Hz, H-2'), 5.40 (dd, 1 H, *J* = 11.0, *J* = 3.2 Hz, H-3'), 5.55 (dd, 1 H, *J* = 3.0, *J* = 1.2 Hz, H-4'), 6.60 (d, 1 H, *J* = 3.4 Hz, H-1'), 8.67 (s, 1 H, NH). **11b** (señales significativas): 5.11 (dd, 1 H, *J* = 10.5, *J* = 3.4 Hz, H-3'), 5.82 (d, 1 H, *J* = 8.3 Hz, H-1'), 8.72 (s, 1 H, NH).

Tricloroacetimidato de 2,3,4,6-tetra-O-acetil-α-D-manopiranosilo (**12**)<sup>282</sup>

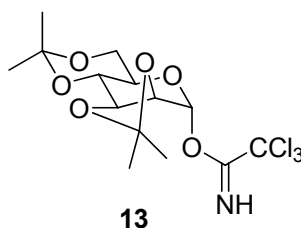


<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.00 (s, 3 H, OAc), 2.06 (s, 3 H, OAc), 2.07 (s, 3 H, OAc), 2.19 (s, 3 H, OAc), 4.17 (m, 1 H, H-5'), 4.13-4.28 (m, 2 H, H-6's), 5.38-5.43 (m, 1 H, H-4'), 5.39 (dd, 1 H, *J* = 5.5, *J* = 2.0 Hz, H-3'), 5.46 (dd, 1 H, *J* = 3.0, *J* = 2.0 Hz, H-2'), 6.27 (d, 1 H, *J* = 1.9 Hz, H-1'), 8.78 (s, 1 H, NH).

<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 20.5 (CH<sub>3</sub>CO), 20.6 (CH<sub>3</sub>CO<sub>x2</sub>), 20.7 (CH<sub>3</sub>CO), 61.9 (CH<sub>2</sub>), 65.3, 67.7, 68.7, 71.1, 76.5 (CCl<sub>3</sub>), 94.4 (C1'), 159.6 (C=NH), 169.5 (CO), 169.6 (CO), 169.7 (CO), 170.4 (CO).

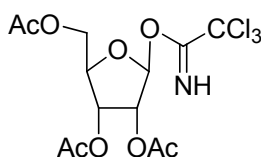
<sup>281</sup> Bukowski, R.; Morris, L. M.; Woods, R. J.; Weimar, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 14, 2697-2706.

<sup>282</sup> Upreti, M.; Ruhela, D.; Vishwakarma, R. A. *Tetrahedron* **2000**, 56, 6577-6584.

**Tricloroacetimidato de 2,3:4,6-O-isopropiliden- $\alpha$ -D-manopirasilo (13)**

A una disolución del compuesto 2,3:4,6-di-O-isopropiliden-D-manopiranososa (1.14 g, 4.38 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (11.2 mL, 0.39 M) se añadió la resina PS-DBU (0.380 g,  $c = 1.15$  mmol/g, Aldrich) y el  $\text{Cl}_3\text{CCN}$  (1.31 mL, 15.14 mmol). La reacción se dejó a temperatura ambiente durante 2.5 h, se filtró y se eliminó el disolvente a sequedad coevaporando con tolueno, obteniéndose **13** como un aceite amarillo (1.77 g, 99 %).

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.33 (s, 3 H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.40 (s, 3 H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.48 (s, 3 H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.51 (s, 3 H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 4.17 (m, 1 H, H-5), 4.13-4.28 (m, 2 H, H-6), 5.38-5.43 (m, 1 H, H-4), 5.39 (dd, 1 H,  $J = 2.0$ ,  $J = 5.5$  Hz, H-3), 5.46 (dd, 1 H,  $J = 1.9$ ,  $J = 2.0$  Hz, H-2), 6.27 (d, 1H,  $J = 1.9$  Hz, H-1), 8.78 (s, 1 H, NH).

**Tricloroacetimidato de 2,3,5-tri-O-acetyl- $\beta$ -D-ribofuranosilo(14)<sup>283</sup>**

A una disolución del compuesto 2,3,5-tri-O-acetyl- $\beta$ -D-ribofuranosa (0.18 g, 0.65 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.7 mL, 0.4M) se añadió la resina PS-DBU (0.113g,  $c = 1.15$  mmol/g, Aldrich) y el  $\text{Cl}_3\text{CCN}$  (0.2 mL, 1.96 mmol). La reacción se dejó a temperatura ambiente durante 3 h, se filtró y se eliminó el disolvente a sequedad coevaporando con tolueno, obteniéndose **14** (0.27 g, 95 %).

<sup>283</sup> Chiu-Machado, I.; Castro-Palomino, J. C.; Madrazo-Alonso, O.; Lopetegui-palacios, C.; Verez-Bencomo, V. *J. Carbohydr. Chem.* **1995**, *14*, 551-561.

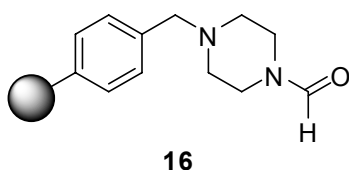
$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.05 (s, 6 H, OAc), 2.13 (s, 3 H, OAc), 4.14 (dd, 1 H,  $J = 5.7$ ,  $J = 12.1$  Hz), 4.35 (dd, 1 H,  $J = 3.7$ ,  $J = 12.1$  Hz), 5.39 (dd, 1 H,  $J = 4.9$ ,  $J = 6.9$  Hz, H-3), 5.50 (d, 1 H,  $J = 4.8$  Hz, H-2), 6.30 (s, 1 H, H-1), 8.61 (s, 1 H, NH).

### Regeneración de las bases soportadas

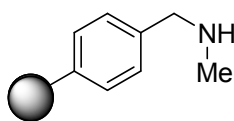
Se suspendió la resina en una disolución 1M de DBU en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidro durante 2 h. Se filtró, se lavó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (x5), con MeOH (x1) y finalmente de nuevo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (x3). La resina se secó a vacío y se guardó bajo argón.

### 6.2.2. Síntesis de cloruros y bromuros de glicosilo

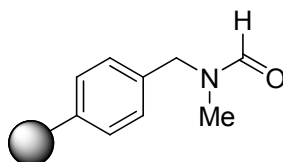
#### Síntesis de la resina *N*-formilpiperazina-poliestireno (**16**)



A una suspensión de resina StratoSpheres (PL-PPZ) piperazina **15** (0.5 g, 2.78 mmol/g, 50-100 malla, 1%CL con DVB, Aldrich) en DMF/ $\text{HCO}_2\text{Et}$  1:1 v/v (20 mL), en un vial de polipropileno con tapón de rosca, se le añadió DMAP (0.10 g) y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 3 días en un agitador orbitálico. La resina se filtró y se lavó con: DMF (3x), MeOH (3x),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (6x). La resina se secó en un desecador a vacío durante varios días. La capacidad se determinó mediante análisis elemental de N (media de dos medidas; Anal. Encontrado: C, 74.22, 74.08; H, 7.03, 6.99; N, 6.83, 6.94; % N = 6.83, 6.94  $\rightarrow$   $c_{\text{exp}} = 2.4\text{-}2.5$  mmol/g,  $c_{\text{teórica}} = 2.4$  mmol/g).

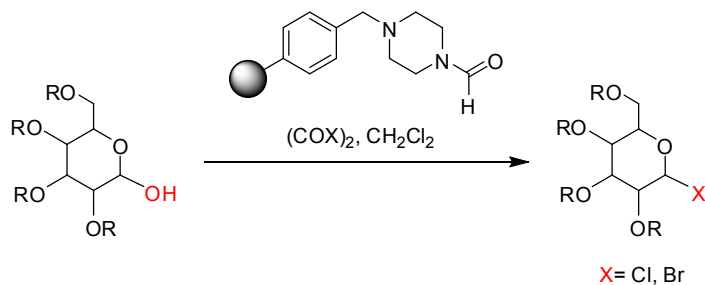
**Síntesis de la resina metilamino-poliestireno (18)****18**

Sobre una suspensión de resina Merrifield-PS **17** (1.5 g, 2.8-3.0 mmol/g, 100-200 malla, 1% CL con DVB, Acros Organics) en 15 mL de DMF anhidra, en un vial de polipropileno con tapón de rosca, se burbujeó MeNH<sub>2</sub> (gas, anhidro) a temperatura ambiente durante 30 min. La suspensión se agitó durante 3 días a temperatura ambiente en un agitador orbitálico. La resina se filtró y se lavó con: DMF (3x), MeOH (3x), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6x). La resina se secó en un desecador a vacío durante varios días. La capacidad se determinó mediante análisis elemental de N (Anal. Encontrado: C, 85.75; H, 7.94; N, 3.46; % N = 3.46 →  $c_{\text{exp}} = 2.47$  mmol/g,  $c_{\text{teórica}} = 2.8-3.1$  mmol/g).

**Síntesis de la resina N-metilformamida-poliestireno (19)****19**

A una suspensión de resina metilamina-PS **18** (1.4 g, 2.47 mmol/g) en DMF/HCO<sub>2</sub>Et 1:1 v/v (34 mL), en un vial de polipropileno con tapón de rosca, se le añadió DMAP (0.308 g) y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 3 días en un agitador orbitálico. La resina se filtró y se lavó con: DMF (3x), MeOH (3x), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6x). La resina se secó en un desecador a vacío durante varios días. La capacidad se determinó mediante análisis elemental de N (media de dos medidas, Anal. Encontrado: C, 83.81, 83.13; H, 8.00, 7.92; N, 3.27, 3.36; % N = 3.27, 3.36 →  $c_{\text{exp}} = 2.3-2.4$  mmol/g,  $c_{\text{teórica}} = 2.6-2.8$  mmol/g).

Procedimiento general para la síntesis de cloruros y bromuros de glicosilo empleando *N*-formilpiperazina soportada (Esquema 83).

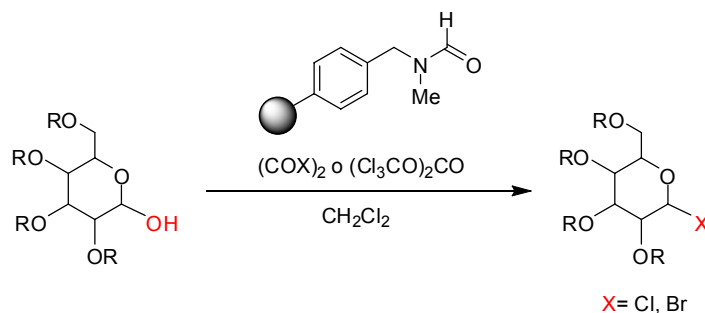


Esquema 83

**- Con cloruro y bromuro de oxalilo**

Sobre una suspensión del hemiacetal (1 equiv) y resina (1 equiv) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidro bajo atmósfera de argón y a  $0\text{ }^\circ\text{C}$ , se añadió cloruro o bromuro de oxalilo (3 equiv) gota a gota. La reacción se dejó agitando a temperatura ambiente. Cuando se observó la desaparición del producto de partida (CCF, hexano/AcOEt + 1%  $\text{Et}_3\text{N}$ ) y la presencia del producto final, la resina se aisló por filtración y se lavó con abundante  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y el filtrado se concentró a vacío. El crudo se analizó por  $^1\text{H}$  RMN, obteniéndose el haluro de glicosilo con  $\geq 80\%$  de pureza

Procedimiento general para la síntesis de cloruros y bromuros de glicosilo empleando *N*-metilformamida soportada (Esquema 84)



Esquema 84



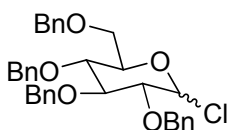
**- Con cloruro y bromuro de oxalilo**

Sobre una suspensión del hemiacetal (1 equiv) y resina (1 equiv) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidro bajo atmósfera de argón y a  $0\text{ }^\circ\text{C}$ , se añadió cloruro o bromuro de oxalilo (3 equiv) gota a gota. La reacción se dejó agitando a temperatura ambiente. Cuando se observó la desaparición del producto de partida (CCF, hexano/AcOEt + 1%  $\text{Et}_3\text{N}$ ) y la presencia del producto final, la resina se aisló por filtración y se lavó con abundante  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y el filtrado se concentró a vacío. El crudo se analizó por  $^1\text{H}$  RMN, obteniéndose el haluro de glicosilo con  $\geq 90\%$  de pureza.

**- Con trifosgeno**

El hemiacetal (1 equiv), la resina (1 equiv) y el trifosgeno (1 equiv) se suspendieron en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidro bajo atmósfera de argón. La reacción se dejó agitando a temperatura ambiente. Cuando se observó la desaparición del producto de partida (CCF, hexano/AcOEt + 1%  $\text{Et}_3\text{N}$ ) y la presencia del producto final, la resina se aisló por filtración y se lavó con abundante  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y el filtrado se concentró a vacío. El crudo se analizó por  $^1\text{H}$  RMN, obteniéndose el haluro de glicosilo con  $\geq 98\%$  de pureza.

Los siguientes compuestos han sido sintetizados en las condiciones detalladas en la Tabla 17 recogida en el Capítulo I, apartado 2.2.2.

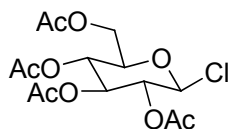
**Cloruro de 2,3,4,6-tetra-O-bencil-D-glucopiranosilo (21a)**<sup>284</sup>**21a**

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **anómero  $\alpha$**   $\delta$  3.57-4.05 (m, 4 H, H-6, H-6, H-2, H-4), 4.07-4.17 (m, 1 H, H-5), 4.10 (t, 1 H,  $J = 9.2$  Hz, H-3), 4.51 (d, 1 H,  $J = 12.4$  Hz,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.60 (d, 1 H,  $J = 13.9$  Hz,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.64 (d, 1 H,  $J = 12.7$  Hz,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.77 (s, 2 H,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.89 (d, 1 H,  $J = 10.7$  Hz,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.96 (d, 1 H,  $J = 11.0$  Hz,  $\text{PhCH}_2$ ), 5.04 (d, 1 H,  $J = 10.7$  Hz,  $\text{PhCH}_2$ ), 6.13 (d, 1 H,  $J = 3.7$  Hz, H-1), 7.18-7.23 (m, 2 H, Ar-H), 7.29-7.44 (m, 18 H, Ar-H); **anómero  $\beta$**   $\delta$  5.26 (d, 1 H,  $J = 7.6$  Hz, H-1).

<sup>284</sup> Zhang, Z.; Magnusson, G. *Carbohydr. Res.* **1996**, 295, 41-51.

**<sup>13</sup>C RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) **anómero α** δ 67.6 (C6), 72.9, 73.3, 73.4 (PhCH<sub>2</sub>x3), 75.2 (C5), 75.8 (PhCH<sub>2</sub>), 76.3 (C4), 79.7 (C3), 81.3 (C2), 93.4 (C1), 126.7-127.5, 137.4, 137.5, 137.9, 138.4; **anómero β** δ 68.3, 73.4, 73.5, 75.0, 75.6, 77.0, 78.5, 84.6, 85.2, 90.4 (C1), 126.7-127.5, 137.6, 137.7, 137.7, 138.1.

**Cloruro de 2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosilo (21b)**<sup>187</sup>

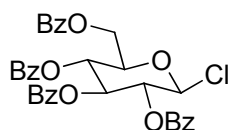


**21b**

**<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, COSY) δ 2.00, 2.02, 2.07, 2.09 (4s, 3 H cada uno, OAc), 3.78-3.82 (m, 1 H, H-5), 4.15 (dd, 1 H, *J* = 12.6, *J* = 2.3 Hz, H-6), 4.25 (dd, 1 H, *J* = 12.6, *J* = 4.8 Hz, H-6), 5.15-5.18 (m, 3 H, H-2, H-3, H-4), 5.29 (d, 1 H, *J* = 8.4 Hz, H-1).

**<sup>13</sup>C RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 20.5, 20.7, 61.5, 67.5, 72.8, 73.3, 75.5, 87.5, 169.0, 169.2, 170.0, 170.6.

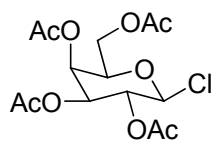
**Cloruro de 2,3,4,6-tetra-O-benzoil-β-D-glucopiranosilo (21c)**



**21c**

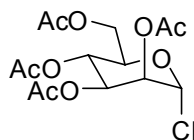
**<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, COSY) δ 4.30 (ddd, 1 H, *J* = 9.7, *J* = 5.0, *J* = 3.0 Hz, H-5), 4.54 (dd, 1 H, *J* = 12.4, *J* = 4.9 Hz, H-6), 4.69 (dd, 1 H, *J* = 12.4, *J* = 3.0 Hz, H-6), 5.68 (d, 1 H, *J* = 8.2 Hz, H-1), 5.74 (dd, 1 H, *J* = 8.6, *J* = 8.4 Hz, H-2), 5.82 (pt, 1 H, *J* = 9.8, *J* = 9.4 Hz, H-4), 5.90 (dd, 1 H, *J* = 9.4, *J* = 8.7 Hz, H-3), 7.27-7.60 (m, 12 H, Ar-H), 7.84-8.08 (m, 8 H, Ar-H).

**<sup>13</sup>C RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, HSQC) δ 62.7 (C6), 68.8 (C4), 73.0 (C3), 74.0 (C2), 75.9 (C5), 87.9 (C1), 128.3, 128.4, 129.4, 129.8, 129.8, 129.9, 133.2, 133.4, 133.5, 164.8, 165.0, 165.6, 166.1.

**Cloruro de 2,3,4,6-tetra-O-acetil-D-galactopiranosilo (22)****22**

**$^1\text{H RMN}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **anómero  $\alpha$ <sup>187</sup>**  $\delta$  1.99, 2.04, 2.09, 2.13 (4s, 3 H cada uno, OAc), 4.08 (dd, 1 H,  $J = 11.4$ ,  $J = 6.8$  Hz, H-6), 4.13-4.17 (m, 1 H, H-6), 4.50 (ta, 1 H,  $J = 6.6$  Hz, H-5), 5.23 (dd, 1 H,  $J = 10.7$ ,  $J = 3.9$  Hz, H-2), 5.36-5.40 (m, 1 H, H-3), 5.50 (dd, 1 H,  $J = 3.1$ ,  $J = 1.0$  Hz, H-4), 6.35 (d, 1 H,  $J = 3.9$  Hz, H-1); **anómero  $\beta$ <sup>284</sup>**  $\delta$  1.97, 2.04, 2.07, 2.16 (4s, 3 H cada uno, OAc), 4.01 (dt, 1 H,  $J = 6.7$ ,  $J = 1.0$  Hz, H-5), 4.15 (d, 2 H,  $J = 6.5$  Hz, H-6s), 5.00 (dd, 1 H,  $J = 10.2$ ,  $J = 3.4$  Hz, H-3), 5.24 (d, 1 H,  $J = 8.8$  Hz, H-1), 5.36 (dd, 1 H,  $J = 10.1$ ,  $J = 8.9$  Hz, H-2), 5.41 (dd, 1 H,  $J = 3.4$ ,  $J = 0.9$  Hz, H-4).

**$^{13}\text{C RMN}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **anómero  $\alpha$**   $\delta$  20.5, 20.6, 20.6, 20.6, 61.0, 67.0, 67.1, 67.8, 69.3, 91.1 (C1), 169.1, 169.9, 170.1, 170.3; **anómero  $\beta$**   $\delta$  20.5, 20.6, 20.6, 20.6, 61.2, 66.7, 70.6, 70.8, 74.5, 88.1 (C1), 169.1, 169.9, 170.1, 170.3.

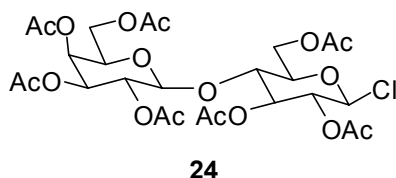
**Cloruro de 2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\alpha$ -D-manopiranosilo (23)<sup>285</sup>****23**

**$^1\text{H RMN}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.99, 2.05, 2.09, 2.16 (4s, 3 H cada uno, OAc), 4.13 (dd, 1 H,  $J = 12.1$ ,  $J = 2.0$  Hz, H-6), 4.23-4.28 (m, 1 H, H-5), 4.30 (dd, 1 H,  $J = 12.1$ ,  $J = 5.1$  Hz, H-6), 5.33 (t, 1 H,  $J = 10.0$  Hz, H-4), 5.37 (dd, 1 H,  $J = 3.5$ ,  $J = 1.6$  Hz, H-2), 5.59 (dd, 1 H,  $J = 10.1$ ,  $J = 3.5$  Hz, H-3), 5.97 (d, 1 H,  $J = 1.6$  Hz, H-1).

<sup>285</sup> Magnusson, G. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3181-3185.

$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  20.5, 20.6, 20.6, 20.7, 61.6, 65.3, 67.7, 71.2, 71.5, 88.7, 169.5, 169.6, 169.7, 170.5.

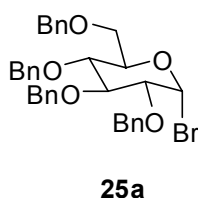
**Cloruro de 2,3,6-tri-O-acetil-4-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\beta$ -D-galactopiranosil)- $\beta$ -D-glucopiranosilo (24)**<sup>286</sup>



$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , COSY)  $\delta$  1.95, 2.03, 2.05, 2.05, 2.07, 2.13, 2.14 (7s, 3 H cada uno, OAc), 3.71 (ddd, 1 H,  $J = 10.1$ ,  $J = 5.1$ ,  $J = 2.1$  Hz, H-5), 3.85 (ddd, 1 H,  $J = 7.3$ ,  $J = 6.4$ ,  $J = 1.0$  Hz, H-5'), 3.91 (dd, 1 H,  $J = 10.0$ ,  $J = 8.8$  Hz, H-4), 4.06 (dd, 1 H,  $J = 7.3$ ,  $J = 4.4$  Hz, H-6'), 4.02-4.13 (m, 2 H, H-6', H-6), 4.46-4.49 (m, 1 H, H-6), 4.47 (d, 1 H,  $J = 7.9$  Hz, H-1'), 4.93 (dd, 1 H,  $J = 10.4$ ,  $J = 3.3$  Hz, H-3'), 5.04 (dd, 1 H,  $J = 8.6$ ,  $J = 8.2$  Hz, H-2), 5.08 (dd, 1 H,  $J = 10.4$ ,  $J = 7.9$  Hz, H-2'), 5.15 (dd, 1 H,  $J = 8.8$ ,  $J = 8.6$  Hz, H-3), 5.28 (d, 1 H,  $J = 8.2$  Hz, H-1), 5.32 (dd, 1 H,  $J = 3.5$ ,  $J = 1.0$  Hz, H-4').

$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  20.5 ( $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 20.6 ( $\text{CH}_3\text{CO}_4$ ), 20.7 ( $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 20.8 ( $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 60.7, 61.7, 66.5, 68.9, 70.7, 70.8, 72.9, 73.7, 75.4, 75.9, 87.4 (C1), 101.1 (C1'), 169.1 (CO), 169.3 (CO), 169.6 (CO), 170.0 (CO), 170.1 (CO), 170.3 ( $\text{CO}_2$ ).

**Bromuro de 2,3,4,6-tetra-O-bencil- $\alpha$ -D-glucopiranosilo (25a)**<sup>287</sup>



$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.55 (dd, 1 H,  $J = 9.3$ ,  $J = 3.7$  Hz, H-2), 3.66 (dd, 1 H,  $J = 11.0$ ,  $J = 2.0$  Hz, H-6), 3.76-3.83 (m, 2 H, H-4, H-6), 4.05 (t, 1 H,  $J = 9.3$  Hz, H-3), 4.05 (s, 1 H, H-5), 4.48 (d, 1 H,  $J = 12.2$  Hz,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.52 (d, 1 H,  $J = 11.0$  Hz,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.59

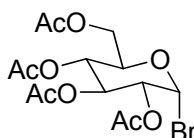
<sup>286</sup> Ding, Y.; Liu, Y. *Carbohydr. Res.* **1991**, *209*, 306-310.

<sup>287</sup> Davis, B. G. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9740-9754.

(d, 1 H,  $J = 12.0$  Hz,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.73 (s, 2 H,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.83 (d, 1 H,  $J = 11.0$  Hz,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.86 (d, 1 H,  $J = 10.7$  Hz,  $\text{PhCH}_2$ ), 5.00 (d, 1 H,  $J = 10.7$  Hz,  $\text{PhCH}_2$ ), 6.45 (d, 1 H,  $J = 3.9$  Hz, H-1), 7.15-7.18 (m, 2 H, Ar-H), 7.28-7.40 (m, 18 H, Ar-H).

$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  67.4 (C6), 72.8 (C5), 73.4, 75.1, 75.2, 75.8, 75.9 ( $\text{PhCH}_2$ ), 79.5 (C2), 82.1 (C3), 91.8 (C1), 127.7, 127.8, 127.9, 128.0, 128.1, 128.1, 128.4, 128.5 (Ar-CH), 137.3 (Ar-C), 137.5 (Ar-C), 137.9 (Ar-C), 138.4 (Ar-C).

**Bromuro de 2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\alpha$ -D-glucopiranosilo (25b)**

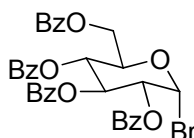


**25b**

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )<sup>287</sup>  $\delta$  2.02, 2.03, 2.08, 2.08 (4s, 3 H cada uno, OAc), 4.08-4.34 (m, 3 H, H-5, H-6s), 4.82 (dd, 1 H,  $J = 10.0$ ,  $J = 4.1$  Hz, H-2), 5.14 (t, 1 H,  $J = 9.8$  Hz, H-4), 5.54 (t, 1 H,  $J = 9.8$  Hz, H-3), 6.59 (d, 1 H,  $J = 3.9$  Hz, H-1).

$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )<sup>288</sup>  $\delta$  20.5, 20.6, 60.9, 67.0, 70.1, 70.5, 72.0, 86.5 (C1), 169.4, 169.7, 169.8, 170.5.

**Bromuro de 2,3,4,6-tetra-O-benzoil- $\alpha$ -D-glucopiranosilo (25c)**



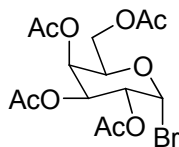
**25c**

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , COSY)  $\delta$  4.53 (dd, 1 H,  $J = 12.5$ ,  $J = 4.4$  Hz, H-6), 4.69 (dd, 1 H,  $J = 12.5$ ,  $J = 2.7$  Hz, H-6), 4.76 (ddd, 1 H,  $J = 10.3$ ,  $J = 4.4$ ,  $J = 2.6$  Hz, H-5), 5.35 (dd, 1 H,  $J = 10.0$ ,  $J = 4.0$  Hz, H-2), 5.85 (t, 1 H,  $J = 10.0$  Hz, H-4), 6.29 (t, 1 H,  $J = 10.0$  Hz, H-3), 6.88 (d, 1 H,  $J = 3.9$  Hz, H-1), 7.27-7.62 (m, 12 H, Ar-H), 7.84-8.11 (m, 8 H, Ar-H).

<sup>288</sup> Nie, X.; Wang, G. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8687-8692.

$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  61.9, 67.9, 70.6, 71.4, 72.7, 86.8 (C1), 128.3, 128.4, 128.5, 129.7, 129.8, 129.9, 130.0, 133.3, 133.6, 133.8, 165.1, 165.3, 165.6, 166.0.

**Bromuro de 2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\alpha$ -D-galactopiranosilo (26)<sup>289</sup>**

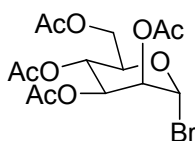


**26**

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.00, 2.04, 2.10, 2.13 (4s, 3 H cada uno, OAc), 4.06-4.20 (m, 2 H, H-6s), 4.47 (dt, 1 H,  $J = 6.8$ ,  $J = 0.7$  Hz, H-5), 5.03 (dd, 1 H,  $J = 10.5$ ,  $J = 3.9$  Hz, H-2), 5.39 (dd, 1 H,  $J = 10.5$ ,  $J = 3.2$  Hz, H-3), 5.51 (dd, 1 H,  $J = 2.9$ ,  $J = 0.5$  Hz, H-4), 6.68 (d, 1 H,  $J = 3.9$  Hz, H-1).

$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  20.5 (x2), 20.6, 20.7, 60.8, 66.9, 67.7, 67.9, 71.0, 88.0, 169.8, 169.9, 170.1, 170.3.

**Bromuro de 2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\alpha$ -D-manopiranosilo (27)<sup>290</sup>**



**27**

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.00, 2.06, 2.09, 2.16 (4s, 3 H cada uno, OAc), 4.12 (dd, 1 H,  $J = 12.5$ ,  $J = 2.1$  Hz, H-6), 4.21 (ddd, 1 H,  $J = 10.3$ ,  $J = 4.6$ ,  $J = 2.1$  Hz, H-5), 4.32 (dd, 1 H,  $J = 12.5$ ,  $J = 4.6$  Hz, H-6), 5.36 (dd, 1 H,  $J = 10.3$ ,  $J = 10.0$  Hz, H-4), 5.43 (dd, 1 H,  $J = 3.4$ ,  $J = 1.2$  Hz, H-2), 5.70 (dd, 1 H,  $J = 10.0$ ,  $J = 3.4$  Hz, H-3), 6.28 (sa, 1 H, H-1).

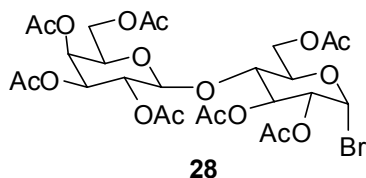
---

<sup>289</sup> Liu, S.; Ben, R. N. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2385-2388.

<sup>290</sup> Lóbreaga, C.; Vázquez, J. T. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 2793-2801.

$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  20.5, 20.6, 20.6, 20.7, 61.4, 65.2, 67.9, 72.1, 72.8, 83.0, 169.6, 169.6, 169.7, 170.6.

**Bromuro de 2,3,6-tri-O-acetil-4-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\beta$ -D-galactopiranosil)- $\alpha$ -D-glucopiranosilo (28)**<sup>284</sup>

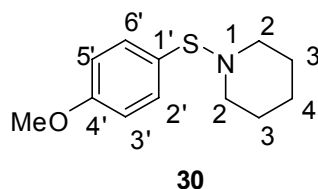


$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , COSY)  $\delta$  1.95, 2.04, 2.05, 2.06, 2.08, 2.12, 2.15 (7s, 3 H cada uno, OAc), 3.82-3.95 (m, 2 H, H-4), 4.03-4.20 (m, 4 H), 4.46-4.51 (m, 1 H), 4.50 (d, 1 H,  $J = 7.8$  Hz, H-1'), 4.75 (dd, 1 H,  $J = 10.0$ ,  $J = 4.1$  Hz, H-2), 4.95 (dd, 1 H,  $J = 10.5$ ,  $J = 3.4$  Hz, H-3'), 5.11 (dd, 1 H,  $J = 10.5$ ,  $J = 7.8$  Hz, H-2'), 5.34 (dd, 1 H,  $J = 3.4$ ,  $J = 0.9$  Hz, H-4'), 5.54 (dd, 1 H,  $J = 9.8$ ,  $J = 9.5$  Hz, H-3), 6.51 (d, 1 H,  $J = 4.1$  Hz, H-1).

$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  20.5 ( $\text{CH}_3\text{COx}2$ ), 20.6 ( $\text{CH}_3\text{COx}3$ ), 20.8 ( $\text{CH}_3\text{COx}2$ ), 60.8, 61.0, 66.5, 68.9, 69.5, 70.7, 70.8, 70.9, 72.9, 74.9, 86.3 (C1), 100.8 (C1'), 168.9 (CO), 169.2 (CO), 169.9 (CO), 170.0 (CO), 170.1 (CO), 170.2 (CO), 170.3 (CO).

### 6.3. CAPÍTULO II

**1-(4'-Metoxibencenosulfanil)piperidina (30)**



Sobre una suspensión de NCS (0.20 g, 1.48 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.7 mL) bajo atmósfera de argón y a temperatura ambiente, se añadió lentamente una disolución de 4-metoxibencenotiol (175  $\mu\text{L}$ , 1.43 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.3 mL). El comienzo de la formación del cloruro de sulfenilo se detectó por la aparición de una intensa coloración naranja. La mezcla se agitó a 25  $^\circ\text{C}$  durante 30 minutos más y durante ese tiempo se

observó la precipitación de la *N*-succinamida. A continuación se adicionaron sobre el crudo dos equivalentes de piperidina (280  $\mu$ L, 2.86 mmol). La reacción se siguió por CCF hexano/AcOEt (4:1). Tras 12 h, se evaporó el disolvente a presión reducida y el crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt 12:1), obteniéndose el producto **30** (61%, 2 etapas) y como subproducto el disulfuro **31** (39%).

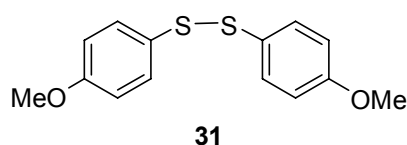
$R_f$ (hexano/AcOEt 4:1) = 0.3

$^1\text{H RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.24-1.28 (m, 2 H, H-4), 1.57-1.63 (m, 4 H, H-3), 2.80-2.82 (m, 4 H, H-2), 3.83 (s, 3 H, OMe), 6.90 (m, 2 H, sistema AA'XX', H-3' y H-5'), 7.48 (m, 2 H, sistema AA'XX', H-2' y H-6').

$^{13}\text{C RMN}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  22.9 (C4), 27.3 (C3), 55.3 (OMe), 57.2 (C2), 113.8 (C3', C5'), 122.9 (C1'), 136.7 (C2', C6'), 160.5 (C4').

**MS** ( $m/z$ , intensidad relativa): 223 ( $M^+$ , 85), 139 (M-84, 100), 84 (M-139, 29).

**Bis-4-(metoxifenil)disulfuro (31)**<sup>291</sup>



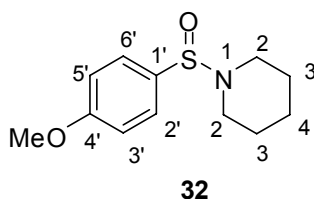
$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.80 (s, 6 H, OMe), 6.84 (m, 4 H, sistema AA'XX'), 7.40 (m, 4 H, sistema AA'XX').

**MS** ( $m/z$ , intensidad relativa): 278 ( $M^+$ , 68), 139 (M-139, 100).

---

<sup>291</sup> Clennan, E. L.; Stensaas, K. L. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7911-7917.



**1-(4'-Metoxibencenosulfinil)piperidina (32)**

Sobre el crudo de la reacción anterior (0.59 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL) a 0 °C, se añadió poco a poco una disolución de *m*-CPBA (0.14 g, 0.59 mmol) disuelto en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL). Se agitó 4 h a 0 °C y se dejó alcanzar la temperatura ambiente. El crudo se lavó con una disolución acuosa de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> al 10%, se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (x3). El combinado de fases orgánicas se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación se llevó a cabo por cromatografía en columna (hexano/AcOEt 5:1) aislándose tanto el sulfóxido **32** (0.088 g, 62%) como el compuesto **17** (0.039 g, 25%) y recuperándose producto de partida **30** (0.020 g, 13%).

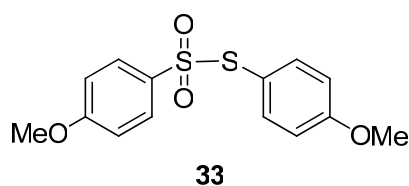
**R<sub>f</sub>** (hexano/AcOEt 4:1.5) = 0.1

**<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.25 (m, 2 H, H-4), 1.57 (m, 4 H, H-3), 2.89-3.12 (m, 4 H, H-2), 3.86 (s, 3 H, OMe), 7.00 (m, 2 H, sistema AA'XX', H-3' y H-5'), 7.57 (m, 2 H, sistema AA'XX', H-2' y H-6').

**<sup>13</sup>C RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 24.0, 26.1 (C3, C4), 46.5 (C2), 55.5 (OMe), 114.2 (C3', C5'), 120.6 (C1'), 127.8 (C2', C6'), 161.9 (C4').

**MS-ESI** (*m/z*): 262 (M+Na), 240 (M<sup>+</sup>), 223 (M-17).

#### 4-Metoxibencenosulfonotioato de S-4'-metoxifenilo (**33**)<sup>291</sup>

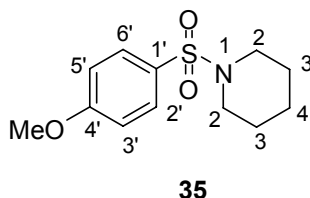


$R_f$  (hexano/AcOEt 4:1.5) = 0.2

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.83 (s, 3 H, OMe), 3.87 (s, 3 H, OMe), 6.84 (d, 2 H,  $J = 8,8$  Hz), 6,87 (d, 2 H,  $J = 9.0$  Hz), 7.28 (d, 2 H,  $J = 8,7$  Hz), 7.50 (d, 2 H,  $J = 9.2$  Hz).

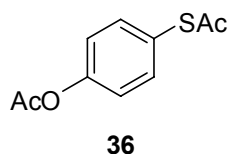
**MS** ( $m/z$ , intensidad relativa): 310 ( $M^+$ , 23), 171 ( $M-139$ , 19), 155 ( $M-155$ , 58), 139 ( $M-171$ , 100).

#### 1-(4'-Metoxibencenosulfonil)piperidina (**35**)



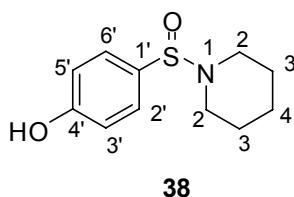
Sobre una mezcla de 4-metoxibencenotiol (44  $\mu\text{L}$ , 0.36 mmol) y AcOH (21  $\mu\text{L}$ , 0.36 mmol) a  $-40$   $^\circ\text{C}$ , se añadió gota a gota  $\text{SO}_2\text{Cl}_2$  recién destilado (58  $\mu\text{L}$ , 0.72 mmol). La mezcla se agitó 30 min a  $-40$   $^\circ\text{C}$  y 1.5 h a temperatura ambiente. Al no observarse avance en la reacción se añadieron el doble de equivalentes de AcOH y de  $\text{SO}_2\text{Cl}_2$  a  $-40$   $^\circ\text{C}$ . Pasadas 24 h, se evaporó el disolvente a sequedad. El residuo obtenido se diluyó con  $\text{Et}_2\text{O}$  y se añadió lentamente sobre una disolución de piperidina (71  $\mu\text{L}$ , 0.716 mmol) en  $\text{Et}_2\text{O}$  a 5  $^\circ\text{C}$ . La mezcla de reacción se agitó 1 h a temperatura ambiente y se observó la aparición de un precipitado que se aisló por filtración, que resultó ser la sulfonamida **35** (32 mg, 40%).

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.42 (m, 2 H, H-4), 1.62 (m, 4 H, H-3), 2.94 (m, 4 H, H-2), 3.86 (s, 3 H, OMe), 6.97 (m, 2 H, sistema AA'XX', H-3' y H-5'), 7.70 (m, 2 H, sistema AA'XX', H-2' y H-6').

**p-Hidroxibencenotiol diacetato (36)<sup>292</sup>**

El 4-mercaptofenol (6.0 g, 0.043 mol) se trató con anhídrido acético (12 mL, 0.129 mol) a temperatura ambiente durante 1 h, en presencia de  $\text{InCl}_3$  (0.05 g,  $2 \cdot 10^{-4}$  mol). La mezcla de reacción se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$  y tras secar la fase orgánica con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida, obteniéndose el diacetato correspondiente que es inestable y descompone rápidamente incluso en congelador, por lo que debe ser utilizado inmediatamente en la siguiente reacción.

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.30 (s, 3 H, OAc), 2.41 (s, 3 H, SAc), 7.18 (m, 2 H, sistema AA'XX', Ar-H), 7.44 (m, 2 H, sistema AA'XX', Ar-H).

**1-(4'-Hidroxibencenosulfinil)piperidina (38)**

Sobre una mezcla del crudo de **36** (0.043 mol, teóricos) preparado como se indica arriba y  $\text{Ac}_2\text{O}$  (8.1 mL, 0.086 mol) a 0 °C, se añadió gota a gota  $\text{SO}_2\text{Cl}_2$  destilado (14 mL, 0.17 mol). Se agitó 6 h a 0 °C y se eliminaron a presión reducida los compuestos volátiles. Inmediatamente, sobre el crudo del cloruro de bencenosulfinilo resultante, disuelto en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (60 mL) a 0 °C, se añadió gota a gota piperidina (21 mL, 0.22 mol). La reacción se agitó durante 14 h a temperatura ambiente y apareció un sólido blanco en suspensión (clorhidrato de piperidina). El crudo se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$ , se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (x3). El combinado de fases orgánicas se lavó con una disolución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y una disolución

<sup>292</sup> McKinnon, D. M. *Can. J. Chem.* **1980**, *58*, 2761-2764.

saturada de NaCl. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida. Al evaporar, precipitó un sólido beige que resultó ser la sulfonamida **38** que se recristalizó de AcOEt (5.45 g). Las aguas madres se purificaron por columna (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 7:1, 0.30 g). El rendimiento global de las 3 etapas es del 60% (5.75 g).

**P.f.** (AcOEt) = 160-165 °C

**R<sub>f</sub>** (hexano/AcOEt 4:3) = 0.1

**<sup>1</sup>H RMN** (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 1.55-1.64 (m, 6 H, H-3 y H-4), 2.92-3.08 (m, 4 H, H-2), 6.92 (m, 2 H, sistema AA'XX', H-3' y H-5') 7.42 (m, 2 H, sistema AA'XX', H-2' y H-6').

**<sup>13</sup>C RMN** (125 MHz, CD<sub>3</sub>OD, 40 °C) δ 25.0 (C4), 27.2 (C3), 47.8 (C2), 117.1 (C3', C5'), 128.9 (C2', C6'), 132.4 (C1'), 162.3 (C4').

**FT-IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3259, 2944, 2852, 1603, 1585, 1494, 1439, 1369, 1271, 1231, 1211, 1083, 1045, 1020, 917, 835, 687.

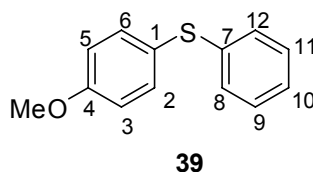
**MS** (*m/z*, intensidad relativa): 225 (M<sup>+</sup>, 3), 177 (M-48, 100), 141 (M-84, 64).

**MS-ESI** (*m/z*): 248 (M+Na), 226 (M+1).

Análisis calculado para C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>S (%): C: 58.64; H: 6.71; N: 6.22; S: 14.23.

Encontrado (%): C: 58.53; H: 6.54; N: 6.25; S: 14.13.

### 1-Bencenosulfanil-4-metoxibenceno (**39**)<sup>293</sup>



Sobre una disolución de CuI (0.16 g, 8·10<sup>-3</sup> mol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4.63 g, 0.033 mol) y 4-yodoanisol (4 g, 0.017 mol) en *n*-butanol (17 mL) bajo atmósfera de argón y a temperatura ambiente, se añadieron etilenglicol (1.9 mL, 0.033 mol) y tiofenol (1.7 mL, 0.017 mol). Tras calentar a reflujo durante 21 h, se añadió NH<sub>4</sub>OH/NH<sub>4</sub>Cl (1:1) y se agitó hasta desaparición del color azul de la fase acuosa. Se separaron las fases y la

---

<sup>293</sup> Bates, C. G.; Gujadhur, R. K.; Venkataraman, D. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2803-2806.

fase acuosa se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La fase orgánica se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (hexano/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  4:1) para dar **39** (3.45 g, 94%) como un aceite incoloro.

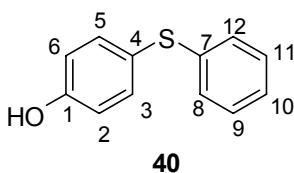
$R_f$  (hexano/AcOEt 7:1) = 0.3

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.84 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 6.93 (m, 2 H, sistema AA'XX', H-5 y H-3), 7.14-7.29 (m, 5 H,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{S}$ ), 7.45 (m, 2 H, sistema AA'XX', H-2 y H-6).

$^{13}\text{C RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  55,3 (OMe), 115.0 (C5, C3), 124.4 (C1), 125.7 (C10), 128.2 (C9, C11), 128.9 (C8, C12), 135.3 (C2, C6), 138.6 (C7), 159.8 (C4).

**MS** ( $m/z$ , intensidad relativa): 216 ( $\text{M}^+$ , 100), 201 (M-15, 61).

#### 4-(Bencenosulfanil)fenol (**40**)<sup>294</sup>



Sobre una disolución de  $\text{CuI}$  (0.44 g,  $2 \cdot 10^{-3}$  mol),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (13.0 g, 0.093 mol) y yodobenceno (5.3 mL, 0.047 mol) en *n*-butanol (93 mL) bajo atmósfera de argón y a temperatura ambiente, se añadieron etilenglicol (5.2 mL, 0.093 mol) y 4-mercaptofenol (6.53 g, 0.047 mol). Tras calentar a reflujo durante 21 h, se añadió  $\text{NH}_4\text{OH}/\text{NH}_4\text{Cl}$  (1:1) y se agitó hasta desaparición del color azul de la fase acuosa. Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La fase orgánica se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt 1:9) para dar **40** (9.0 g, 95%) como un aceite incoloro.

$R_f$  (hexano/AcOEt 1:1) = 0.5

$^1\text{H RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.05 (s, 1 H, OH), 6.83 (m, 2 H, sistema AA'XX', H-2 y H-6), 7.13-7.25 (m, 5 H,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{S}$ ), 7.37 (m, 2 H, sistema AA'XX', H-3 y H-5).

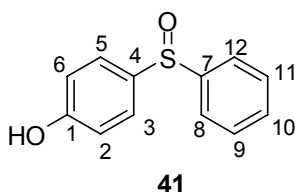
<sup>294</sup> Cinque, G. M.; Szajnman, S. H.; Zhong, L.; Docampo, R.; Schwartzapel, A. J.; Rodriguez, J. B.; Gros, E. *G. J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 1540-1554.

**$^{13}\text{C}$  RMN** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  116.5 (C2, C6), 124.6 (C4), 125.8 (C10), 128.3 (C9, C11), 128.9 (C8, C12), 135.5 (C3, C5), 138.4 (C7), 155.8 (C1).

**FT-IR** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3370, 3059, 1599, 1584, 1493, 1478, 1439, 1257, 1225, 1169, 1083, 1025, 829, 740.

**MS** ( $m/z$ , intensidad relativa): 202 ( $\text{M}^+$ , 100), 201 (M-1, 40), 183 (M-19,15), 173 (M-29, 88), 141 (M-61, 14).

#### 4-(Bencenosulfinil)fenol (**41**)



Sobre el sulfuro **40** (6 g, 0.03 mol) se añadió una disolución acuosa de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  2M (300 mL, 0.60 mol) y hidroperóxido de *terc*-butilo acuoso al 70% (17 mL, 0.12 mol) a temperatura ambiente. Tras 45 min de vigorosa agitación, calentando a 55 °C apareció un sólido blanco en suspensión. La reacción se completó en 1.5 h. Se filtró el sólido, las aguas madres se extrajeron con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se concentró la fase orgánica. El crudo resultante y el sólido se recrystalizaron de AcOEt para dar **41** (6.07 g, 93%). No se observó sobreoxidación a la correspondiente sulfona.

**P.f.** (AcOEt) = 145-147 °C

**R<sub>f</sub>** (hexano/AcOEt 3:2) = 0.1

**$^1\text{H}$  RMN** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.86 (m, 2 H, sistema AA'XX', H-2 y H-6), 7.43 (m, 2 H, sistema AA'XX', H-3 y H-5), 7.45-7.51 (m, 3 H, H-11, H-9 y H-10), 7.56-7.64 (m, 2 H, H-8 y H-12), 7.86 (s, 1 H, OH).

**$^{13}\text{C}$  RMN** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3+\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  116.0 (C2, C6), 124.1 (C8, C12), 127.5 (C3, C5), 128.8 (C9, C11), 130.6 (C10), 133.2 (C4), 143.9 (C7), 160.37 (C1).

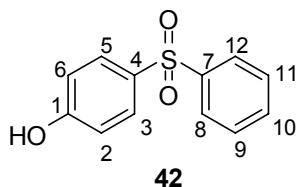
**FT-IR** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3435, 3067, 3007, 2927, 2869, 2797, 1599, 1582, 1499, 1476, 1441, 1374, 1301, 1289, 1239, 1167, 1085, 1005, 993, 837.

**MS** (*m/z*, intensidad relativa) 218 ( $M^+$ , 21), 170 (M-48, 100), 141 (M-71, 45), 125 (M-93, 21), 94 (M-124, 32).

Análisis calculado para  $C_{12}H_{10}O_2S$  (%): C: 66.03; H: 4.62; S: 14.69.

Encontrado (%): C: 66.10; H: 4.37; S: 14.54.

**Oxidación de 40 con *m*-CPBA.**



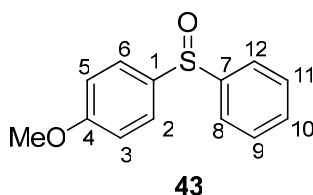
Sobre una disolución de 4-bencenosulfanil fenol en  $CH_2Cl_2$  a 0 °C se añadió lentamente una disolución de *m*-CPBA en  $CH_2Cl_2$ . Se agitó 1 h a 0 °C hasta que se observó la formación de la sulfona por CCF. La mezcla de reacción se lavó con una disolución acuosa de  $Na_2S_2O_3$  al 10 %. Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con  $CH_2Cl_2$  (x3). El combinado de fases orgánicas se lavó con una disolución acuosa saturada de  $NaHCO_3$ , se secó sobre  $Na_2SO_4$  anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación se llevó a cabo por cromatografía en columna (hexano/AcOEt 7:4) para dar el sulfóxido **41** (50%) y el 4-(bencenosulfonil)fenol **42** (50%).

**42:**

**$^1H$  RMN** (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  5.85 (sa, 1 H, OH), 6.91 (m, 2 H, sistema AA'XX', H-2 y H-6), 7.44-7.59 (m, 3 H, H-11, H-9 y H-10), 7.83 (m, 2 H, sistema AA'XX', H-3 y H-5), 7.90 (m, 2 H, H-8 y H-12).

**MS** (*m/z*, intensidad relativa) 234 ( $M^+$ , 100), 141 (M-93, 80), 126 (M-108, 61), 109 (M-125, 44), 77 (M-157, 43).

**1-Bencenosulfinil-4-metoxibenceno (43)**<sup>295</sup>



Sobre una disolución de **39** (0.05 g, 0.23 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.5 mL) a 0 °C se añadió gota a gota una disolución de *m*-CPBA (0.06 g, 0.23 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.7 mL). Se agitó a 0 °C hasta que se observó la formación de la sulfona por CCF. La mezcla de reacción se lavó con una disolución acuosa de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> al 10 %. Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (x3). El combinado de fases orgánicas se lavó con disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. La purificación se llevó a cabo por cromatografía en columna (hexano/AcOEt 7:1) y se aislaron tanto el sulfóxido **43** (0.04 g, 76%) como la sulfona **44** (0.01 g, 19%) y producto de partida **39** sin reaccionar (0.003 g, 5%).

**R<sub>f</sub>** (hexano/AcOEt 2:1) = 0.2

**<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.80 (s, 3 H, OMe), 6.94 (m, 2 H, sistema AA'XX', H-3 y H-5), 7.42-7.62 (m, 5 H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>S=O), 7.56 (m, 2 H, sistema AA'XX', H-2 y H-6).

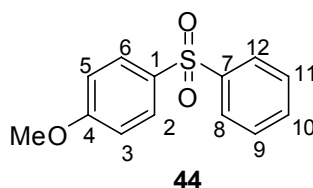
**<sup>13</sup>C RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 55,4 (OMe), 114.8 (C3, C5), 124.5 (C8, C12), 127.1 (C2, C6), 129.1 (C9, C11), 130.6 (C10), 136.8 (C1), 145.8 (C7), 162.0 (C4).

**FT-IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>) 3049, 3008, 2961, 2938, 2839, 1592, 1582, 1496, 1443, 1303, 1258, 1171, 1090, 1031, 831, 796, 753, 713, 691.

**MS** (*m/z*, intensidad relativa): 232 (M<sup>+</sup>, 33), 184 (M-48, 100), 155 (M-77, 50), 139 (M-93, 34), 123 (M-109, 56).

<sup>295</sup> Chandrasekarain, R.; Perumal, S.; Wilson, D. A. *Magn. Reson. Chem.* **1989**, *27*, 360-367.



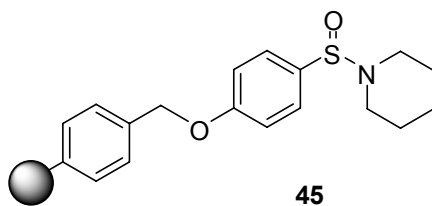
**1-Bencenosulfonil-4-metoxibenceno (44)**<sup>295</sup>

$R_f$  (hexano/AcOEt 7:1) = 0.15

**<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  3.84 (s, 3 H, OMe), 6.96 (m, 2 H, sistema AA'XX', H-3 y H-5), 7.48-7.54 (m, 3 H, H-11, H-9 y H-10), 7.88 (m, 2 H, sistema AA'XX', H-2 y H-6), 7.87-7.93 (m, 2 H, H-8 y H-12).

**<sup>13</sup>C RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  55.6 (OMe), 114.5 (C3, C5), 127.3 (C8, C12), 129.2 (C9, C11), 129.9 (C2, C6), 132.2 (C10), 132.8 (C1), 142.5 (C7), 163.4 (C4).

**MS** API-ES ( $m/z$ ): 271 (M+Na), 249 (M+1).

**Síntesis de la resina sulfinamida 45****- Anclaje de 38 a resina Merrifield-OH (PS-DVB)**

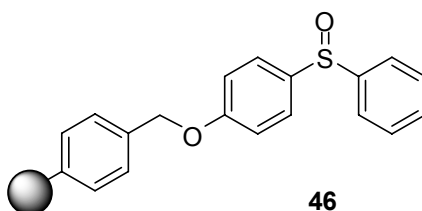
Sobre una suspensión de **38** (0.12 g, 0.52 mmol), PPh<sub>3</sub> (0.14 g, 0.52 mmol) y resina hidroximetil poliestireno (0.20 g, 0.174 mmol, 0.87 mmol/g, 100-200 malla, 1% CL con DVB, Novabiochem) en *N*-metilmorfolina (10 mL/g de resina) bajo atmósfera de argón se añadió poco a poco y a temperatura ambiente DIAD (110  $\mu$ L, 0.52 mmol) y se agitó suavemente 48 h a 25 °C. El crudo se lavó con THF (x3), MeOH (x3), MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3:2, x3), MeOH/ CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:9, hasta que no apareció **22** en los lavados) y finalmente un último lavado con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La resina se secó en un desecador a vacío durante varios días. La capacidad se determinó mediante análisis elemental de S

(Anal. Encontrado: C, 82.45; H, 7.58; N, 1.74; S, 2.20; % S = 2.20  $\rightarrow$   $c_{\text{exp}} = 0.69$  mmol/g,  $c_{\text{teórica}} = 0.74$  mmol/g).

#### - Anclaje de **38** a resina Merrifield-Cl (PS-DVB)

Sobre una disolución de **38** (0.652g, 2.9 mmol) en DMF (3 mL, 1M) se añadió la resina de poliestireno clorometilada (0.200g, 0.58 mmol, 2.8-3.0 mmol/g, 100-200 malla, 1% CL. con DVB, Acros Organics) y por último el  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (0.38 g, 1.16 mmol). La suspensión se calentó a reflujo durante 6 h. La resina se lavó con DMF (x3),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (x3), MeOH (x3), MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1:9, x3),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (x3), MeOH (x3),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (x3). La resina se secó en un desecador a vacío durante varios días.

#### Síntesis de la resina sulfóxido **46**

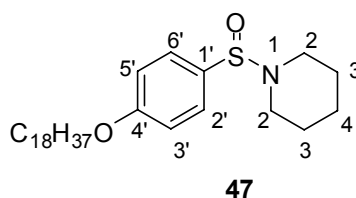


#### - Anclaje de **41** a resina de poliestireno

Sobre una suspensión de **41** (0.23 g, 1.04 mmol),  $\text{PPh}_3$  (0.24 g, 1.04 mmol) y resina hidroximetil poliestireno (0.20 g, 0.174 mmol, 0.87 mmol/g, 100-200 malla, 1% CL con DVB, Novabiochem) en *N*-metilmorfolina (10 mL/g de resina) bajo atmósfera de argón se añadió poco a poco y a temperatura ambiente DIAD (220  $\mu\text{L}$ , 1.04 mmol). La mezcla se agitó suavemente 48 h a 25  $^\circ\text{C}$ . El crudo se lavó con THF (x3), MeOH (x3), MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3:2, x3), MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1:9, hasta que ya no apareció sulfóxido **25** en los lavados) y finalmente un último lavado con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La resina se secó en un desecador a vacío durante varios días. La reacción de acoplamiento se monitorizó por espectroscopía infrarroja ( $\nu_{\text{CO}} = 1248 \text{ cm}^{-1}$ ) y la carga de la resina se determinó mediante análisis elemental de S (Anal. Encontrado: C, 83.28; H, 7.27; N, 0.99; S, 1.69; % S = 1.69  $\rightarrow$   $c_{\text{exp}} = 0.53$  mmol/g).

**- Anclaje de 41 a resina Merrifield-CI (PS-DVB)**

Sobre una disolución de **41** (0.545 g, 2.5 mmol) en DMF (2.5 mL, 1M) se añadió la resina de poliestireno clorometilada (0.170 g, 0.50 mmol, 2.8-3.0 mmol/g, 100-200 malla, 1% CL. con DVB, Acros Organics) y por último el Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.326 g, 1.00 mmol). La suspensión se calentó a reflujo durante 6 h. La resina se lavó con DMF (x3), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (x3), MeOH (x3), MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:9, x3), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (x3), MeOH (x3), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (x3). La resina se secó en un desecador a vacío durante varios días. La reacción de acoplamiento se monitorizó por espectroscopía infrarroja (Figura) y la carga de la resina se determinó mediante análisis elemental de S (media de dos medidas, Anal. Encontrado: C, 75.44, 76.07; H, 6.38, 6.37; S, 5.50, 5.51; % S = 5.50, 5.51 → c<sub>exp</sub> = 1.72 mmol/g, c<sub>teórica</sub> = 1.85 mmol/g).

**1-(4'-*n*-Octadeciloxibencenosulfinil)piperidina (47)**

Sobre una disolución de **38** (0.40 g, 1.78 mmol) y 1-bromooctadecano (0.65 g, 1.96 mmol) en DMF (23 mL) a temperatura ambiente, se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.49 g, 3.56 mmol) y KI (0.015 g, 0.09 mmol). La suspensión resultante se calentó a 55 °C durante 4 h y se dejó agitando hasta alcanzar la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se lavó con una disolución saturada de NaCl, se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con hexano y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se unieron las fases orgánicas, se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt 6:1) obteniéndose **47** como un sólido beige (0.80 g, 95%).

**P.f.** 53-54 °C.

**R<sub>f</sub>** (hexano/AcOEt 3:2) = 0.3

**<sup>1</sup>H RMN** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.87 (t, 3 H, *J* = 7.1 Hz, CH<sub>3</sub>), 1.25-1.36 (m, 30 H, (CH<sub>2</sub>)<sub>15</sub>), 1.45 (quint, 2 H, *J* = 7.3 Hz, OCH<sub>2</sub>C<sup>b</sup>H<sub>2</sub>), 1.61-1.42 (m, 4 H, H-3), 1.79 (quint., 2 H, *J* = 7.0 Hz, H-4), 2.94-3.08 (m, 4 H, *J* = 6.4 Hz, H-2), 3.98 (t, 2 H, *J* = 6.6 Hz, OC<sup>a</sup>H<sub>2</sub>), 6.97 (m, 2 H, sistema AA'XX', H-3' y H-5'), 7.54 (m, 2 H, sistema AA'XX', H-2' y H-6').

**<sup>13</sup>C RMN** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 14.1 (CH<sub>3</sub>), 22.7 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 24.0, 26.0 (C<sup>b</sup>), 26.1, 29.1, 29.3, 29.5, 29.6, 29.7, 31.9 (CH<sub>2</sub>x14), 46.6 (C2), 68.2 (C<sup>a</sup>), 114.6 (C3', C5'), 127.7 (C2', C6'), 134.2 (C1'), 161.2 (C4').

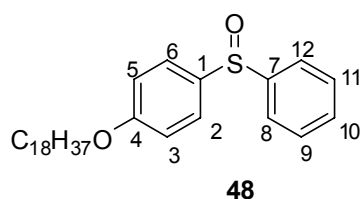
**FT-IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>): 2917, 2853, 1631, 1595, 1577, 1474, 1244, 1092, 1084, 909, 822.

**MS** (*m/z*, intensidad relativa): 477 (M<sup>+</sup>, 1), 461 (M-16, 6), 429 (M-48, 91), 393 (M-84, 29), 141 (100).

Análisis calculado para C<sub>29</sub>H<sub>51</sub>NO<sub>2</sub>S (%): C: 72.90; H: 10.76; N: 2.93, S: 6.71.

Encontrado (%): C: 72.87; H: 10.80; N: 2.88, S: 6.54.

#### 1-Bencenosulfinil-4-octadeciloxibenceno (48)



Sobre una disolución de **41** (0.40 g, 1.83 mmol) y 1-bromooctadecano (0.67 g, 2.02 mmol) en DMF (21 mL) se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.51 g, 3.66 mmol) y KI (0.015 g, 0.09 mmol). La suspensión se calentó a 55 °C durante 4 h y se dejó agitando hasta alcanzar la temperatura ambiente. Al enfriar, precipitó un sólido blanco que se disolvió en diclorometano. La disolución resultante se lavó con una disolución saturada de NaCl. La fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt 6:1) obteniéndose **48** como un sólido blanco (0.82 g, 95%).

**P.f.** 79-81 °C

$R_f$  (hexano/AcOEt 2:1) = 0.4

$^1\text{H RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.84 (t, 3 H,  $J = 6.9$ ,  $\text{CH}_3$ ), 1.23-1.27 (m, 30 H,  $(\text{CH}_2)_{14}$ ), 1.39 (tt, 2 H,  $J = 7.7$ ,  $J = 6.7$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{C}^c\text{H}_2$ ), 1.72 (tt, 2 H,  $J = 6.6$ ,  $J = 7.4$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{C}^b\text{H}_2$ ), 3.90 (t, 2 H,  $J = 6.4$  Hz,  $\text{OC}^a\text{H}_2$ ), 6.89 (m, 2 H, sistema AA'XX', H-3 y H-5), 7.34-7.41 (m, 3 H, H-9, H-11, H-10), 7.51 (m, 2 H, sistema AA'XX', H-2 y H-6), 7.57 (m, 2 H, H-8, H-12).

$^{13}\text{C RMN}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  14.0 ( $\text{CH}_3$ ), 22.5 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 25.8 ( $\text{C}^c$ ), 28.9 ( $\text{C}^b$ ), 29.1, 29.2, 29.4, 29.5 ( $\text{CH}_2 \times 12$ ), 31.74 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 68.1 ( $\text{C}^a$ ), 115.1 ( $\text{C}_3$ ,  $\text{C}_5$ ), 124.3 ( $\text{C}_8$ ,  $\text{C}_{12}$ ), 127.0 ( $\text{C}_2$ ,  $\text{C}_6$ ), 128.9 ( $\text{C}_9$ ,  $\text{C}_{11}$ ), 130.4 ( $\text{C}_{10}$ ), 136.3 ( $\text{C}_1$ ), 145.8 ( $\text{C}_7$ ), 161.4 ( $\text{C}_4$ ).

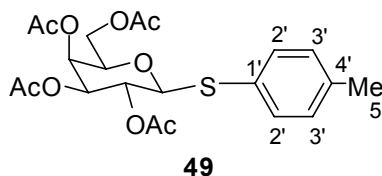
**FT-IR** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2921, 2849, 1591, 1575, 1495, 1471, 1443, 1305, 1252, 1086, 1043, 1020, 1005, 836, 754, 719, 687.

**MS** ( $m/z$ , intensidad relativa): 470 ( $\text{M}^+$ , 100), 454 (M-16, 34), 441 (M-29, 8), 422 (M-48, 49), pérdidas alifáticas.

Análisis calculado para  $\text{C}_{30}\text{H}_{46}\text{O}_2\text{S}$  (%): C: 76.54; H: 9.85; S: 6.81.

Encontrado (%): C: 76.35; H: 9.80; S: 6.89.

**2,3,4,6-Tetra-O-acetil-1-tio- $\beta$ -D-galactopiranosido de *p*-tolilo (49)**<sup>296,297</sup>



Sobre una mezcla de pentacetato de  $\beta$ -D-galactosa (10 g, 0.026 mol) y *p*-tiosresol (3.8 g, 0.031 mol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (40 mL) a 0 °C se añadió  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  (16.2 mL, 0.13 mol). Tras agitar durante 2 h a temperatura ambiente, el crudo se diluyó en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado (x3) y con  $\text{H}_2\text{O}$ . Se unieron las fases orgánicas, se secaron con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se evaporó el disolvente a presión

<sup>296</sup> Kondo, H.; Auki, S.; Ichikawa, Y.; Halcomb, R. L.; Ritzen, H.; Wong, C.-H. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 864-877.

<sup>297</sup> Hsieh, S.-Y.; Jan, M.-D.; Patkar, L. N.; Chen, C.-T.; Lin, C.-C. *Carbohydr. Res.* **2005**, *340*, 49-57.

reducida. El sólido blanco obtenido se purificó por recristalización de etanol (11.6 g, 99.9%).

P.f. (etanol) = 115-116 °C

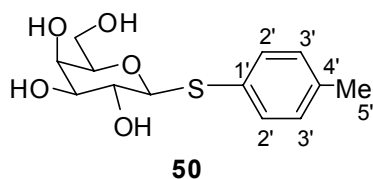
R<sub>f</sub> (hexano/acetona 2:2) = 0.53

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, COSY) δ 1.94 (s, 3 H, OAc), 2.02 (s, 3 H, OAc), 2.07 (s, 3 H, OAc), 2.09 (s, 3 H, OAc), 2.32 (s, 3 H, H-5'), 3.89 (ddd, 1 H, J = 7.0, J = 6.7, J = 0.9 Hz, H-5), 4.08 (dd, 1 H, J = 11.3, J = 6.3 Hz, H-6), 4.16 (dd, 1 H, J = 11.3, J = 7.0 Hz, H-6), 4.63 (d, 1 H, J = 10.0 Hz, H-1), 5.01 (dd, 1 H, J = 10.0, J = 3.3 Hz, H-3), 5.19 (t, 1 H, J = 10.0 Hz, H-2), 5.38 (dd, 1 H, J = 3.3, J = 0.8 Hz, H-4), 7.10 (d, 2 H, sistema AA'XX', Ar-H-3'), 7.38 (d, 2 H, sistema AA'XX', Ar-H-2').

<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, HSQC) δ 20.5 (2xCOCH<sub>3</sub>), 20.6 (COCH<sub>3</sub>), 20.8 (COCH<sub>3</sub>), 21.0 (C5'), 61.5 (C6), 67.1 (C2), 67.1 (C4), 71.9 (C3), 74.2 (C5), 86.8 (C1), 128.5, 129.6, 133.0, 138.3, 169.3 (CO), 169.9 (CO), 170.1 (CO), 170.2 (CO).

MS (m/z, intensidad relativa): 454 (M<sup>+</sup>, 0.1), 331 (M-123, 91), 169 (M-285, 100), 127 (M-327, 33), 109 (M-345, 45).

**1-Tio-β-D-galactopiranosido de p-tolilo (50)**<sup>297, 298</sup>



Se suspendió **49** (5 g, 0.011 mol) en MeOH (96.5 mL, 0.114 M) a temperatura ambiente y se añadió CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> hasta completa disolución. Se adicionó K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.11 g, 2% w/w). Tras agitar a temperatura ambiente durante 2.6 h, la disolución se trató con la resina Amberlite IR-120 H<sup>+</sup> hasta neutralidad. La resina se filtró, se lavó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y el filtrado y los lavados se evaporaron a presión reducida para dar **50** como un sólido blanco (2.9 g, 99.9%).

<sup>298</sup> Vargas-Berenguel, A.; Meldal, M.; Paulsen, H.; Jensena, K. J.; Bock, K. *J. Chem. Soc. Perkin., Trans 1*, **1994**, 3287-3294.

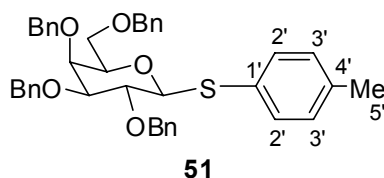
**P.f.** 124-131 °C

**R<sub>f</sub>** (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 6:1) = 0.3

**<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD, COSY) δ 2.30 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>-5'), 3.49 (dd, 1 H, *J* = 9.3, *J* = 3.3 Hz, H-3), 3.53 (ddd, 1 H, *J* = 6.6, *J* = 5.7, *J* = 0.7 Hz, H-5), 3.58 (t, 1 H, *J* = 9.4 Hz, H-2), 3.70 (dd, 1 H, *J* = 11.5, *J* = 5.3 Hz, H-6), 3.76 (dd, 1 H, *J* = 11.5, *J* = 6.8 Hz, H-6), 3.89 (dd, 1 H, *J* = 3.2, *J* = 0.5 Hz, H-4), 4.51 (d, 1 H, *J* = 9.7 Hz, H-1), 7.11 (d, 2 H, *J* = 7.9 Hz, sistema AA'XX', Ar-H-3'), 7.45 (d, 2 H, *J* = 8.1 Hz, sistema AA'XX', Ar-H-2').

**<sup>13</sup>C RMN** (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD, HSQC) δ 21.1 (C5'), 62.6 (C6), 70.4 (C4), 71.0 (C2), 76.3 (C3), 80.5 (C5), 90.6 (C1), 130.6 (2xCH), 132.1 (C), 132.8 (2xCH), 138.4 (C).

**2,3,4,6-Tetra-O-bencil-1-tio-β-D-galactopiranosido de *p*-tolilo (51)**<sup>297</sup>



Sobre una disolución de **50** (2.92 g, 0.010 mol) en DMF (90 mL, 0.11 M) bajo atmósfera de argón se añadió en porciones NaH al 60% en parafina (3.2 g, 0.08 mol). Tras agitar la mezcla durante 30 min, se adicionó bromuro de bencilo (9.7 mL, 0.08 mol) a 0 °C y se dejó reaccionar 24 h a temperatura ambiente. Se añadió MeOH y se agitó durante 30 min. El crudo de reacción se lavó con agua, se extrajo con AcOEt y se lavó con una disolución saturada de NaCl. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt 9:1) para dar **51** como un sólido blanco, que se recrystalizó de etanol (5.9 g, 91%).

**P.f.** (etanol) = 95-97 °C

**R<sub>f</sub>**(hexano/AcOEt 7:1) = 0.27

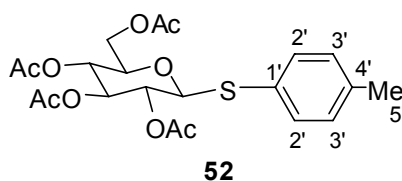
**<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, COSY) δ 2.35 (s, 3 H, H-5'), 3.63-3.75 (m, 4 H, H-3, H-5, H-6s), 3.98 (t, 1 H, *J* = 9.4 Hz, H-2), 4.05 (d, 1 H, *J* = 1.9 Hz, H-4), 4.47 (d, 1 H, *J* = 11.7 Hz, PhCH<sub>2</sub>), 4.53 (d, 1 H, *J* = 11.7 Hz, PhCH<sub>2</sub>), 4.67 (d, 1 H, *J* = 9.2 Hz, H-1), 4.67 (d, 1

H,  $J = 12.0$  Hz, PhCH<sub>2</sub>), 4.79 (s, 2 H, PhCH<sub>2</sub>), 4.80 (d, 1 H,  $J = 9.7$  Hz, PhCH<sub>2</sub>), 4.87 (d, 1 H,  $J = 10.2$  Hz, PhCH<sub>2</sub>), 5.04 (d, 1 H,  $J = 11.5$  Hz, PhCH<sub>2</sub>), 7.05 (m, 2 H, sistema AA'XX', Ar-H), 7.33-7.48 (m, 20 H, Ar-H), 7.53 (m, 2 H, sistema AA'XX', Ar-H).

<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, HSQC)  $\delta$  21.1 (C5'), 68.6 (C6), 72.6, 73.4, 73.5, 74.3, 75.5, 77.1, 77.2, 84.1, 87.9 (C1), 127.4, 127.5, 127.6 (x2), 127.7, 127.8 (x2), 128.1, 128.3 (x2), 129.5, 130.1, 132.1, 137.1, 137.8, 138.2, 138.3, 138.7.

MS-ESI ( $m/z$ ): 669 (M+Na, 100).

**2,3,4,6-Tetra-O-acetil-1-tio- $\beta$ -D-glucopiranosido de *p*-tolilo (52)**<sup>296</sup>



Sobre una mezcla de pentacetato de  $\beta$ -D-glucosa (10 g, 0.026 mol) y *p*-tiocresol (3.8 g, 0.031 mol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 mL) a 0 °C se añadió BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> (16.2 mL, 0.13 mol). Tras agitar durante 2.5 h a temperatura ambiente, el crudo se diluyó en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado (x3) y con H<sub>2</sub>O. Se unieron las fases orgánicas, se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida. El sólido blanco obtenido se purificó por recristalización de etanol (11.3 g, 95%).

P.f. (etanol) = 115-117 °C

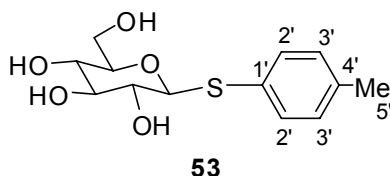
R<sub>f</sub> (hexano/acetona 2:2) = 0.42

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, COSY)  $\delta$  1.94 (s, 3 H, OAc), 1.99 (s, 3 H, OAc), 2.06 (s, 3 H, OAc), 2.06 (s, 3 H, OAc), 2.32 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>-5'), 3.68 (ddd, 1 H,  $J = 10.1$ ,  $J = 4.8$ ,  $J = 2.7$  Hz, H-5), 4.15 (dd, 1 H,  $J = 12.3$ ,  $J = 2.7$  Hz, H-6), 4.19 (dd, 1 H,  $J = 12.3$ ,  $J = 4.8$  Hz, H-6), 4.61 (d, 1 H,  $J = 10.1$  Hz, H-1), 4.91 (dd, 1 H,  $J = 9.7$ ,  $J = 9.5$  Hz, H-2), 5.00 (t, 1 H,  $J = 9.8$  Hz, H-4), 5.18 (t, 1 H,  $J = 9.4$  Hz, H-3), 7.10 (d, 2 H,  $J = 8.1$  Hz, sistema AA'XX', Ar-H-3'), 7.36 (d, 2 H,  $J = 8.1$  Hz, sistema AA'XX', Ar-H-2').



**$^{13}\text{C}$  RMN** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , HSQC)  $\delta$  20.5 (2x $\text{COCH}_3$ ), 20.6 ( $\text{COCH}_3$ ), 20.7 ( $\text{COCH}_3$ ), 21.1 ( $\text{C5}'$ ), 62.0 ( $\text{C6}$ ), 68.0 ( $\text{C4}$ ), 69.7 ( $\text{C2}$ ), 73.9 ( $\text{C3}$ ), 75.6 ( $\text{C5}$ ), 85.6 ( $\text{C1}$ ), 127.4 (Ar-C), 129.6 (2xAr-CH), 133.7 (2xAr-CH), 138.7 (Ar-C), 169.1 (CO), 169.3 (CO), 170.1 (CO), 170.4 (CO).

**1-Tio- $\beta$ -D-glucopiranosido de *p*-tolilo (**53**)<sup>299</sup>**



Se suspendió **52** (6 g, 0.013 mol) en MeOH (114 mL, 0.114 M) a temperatura ambiente y se añadió  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  hasta completa disolución. Se adicionó el  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0.14 g, 2% peso) y tras 1.6 h la reacción fue completa. La mezcla se neutralizó con Amberlite IR-120  $\text{H}^+$ , se filtró y se lavó la resina con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . El disolvente se evaporó a presión reducida para dar **53** como un sólido blanco (3.75 g, 99.5%).

**P.f.** 147-148 °C

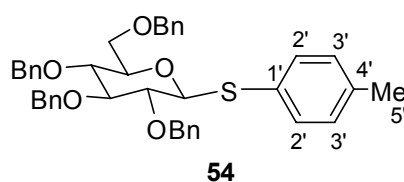
**R<sub>f</sub>** (hexano/AcOEt 3:1) = 0

**$^1\text{H}$  RMN** (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , COSY)  $\delta$  2.30 (s, 3 H,  $\text{CH}_3\text{-5}'$ ), 3.19 (dd, 1 H,  $J = 9.7$ ,  $J = 8.8$  Hz, H-2), 3.27-3.30 (m, 2 H, H-4, H-5), 3.38 (t, 1 H,  $J = 8.8$  Hz, H-3), 3.66 (dd, 1 H,  $J = 12.1$ ,  $J = 5.3$  Hz, H-6), 3.86 (dd, 1 H,  $J = 12.1$ ,  $J = 1.6$  Hz, H-6), 4.52 (d, 1 H,  $J = 9.7$  Hz, H-1), 7.12 (d, 2 H,  $J = 7.9$  Hz, sistema AA'XX', Ar-H-3'), 7.46 (d, 2 H,  $J = 8.2$  Hz, sistema AA'XX', Ar-H-2').

**$^{13}\text{C}$  RMN** (100 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , HSQC)  $\delta$  21.2 ( $\text{C5}'$ ), 62.9 ( $\text{C6}$ ), 71.3, 73.6 ( $\text{C2}$ ), 79.6 ( $\text{C3}$ ), 82.0, 89.6 ( $\text{C1}$ ), 130.6 (2xCH), 131.1 (C), 133.5 (2xCH), 138.8 (C).

<sup>299</sup> France, R. R.; Compton, R. G.; Davis, B. G.; Fairbanks, A. J.; Rees, N. V.; Wadhawan, J. D. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 2195-2202.

**2,3,4,6-Tetra-O-bencil-1-tio-β-D-glucopiranosido de p-tolilo (54)**<sup>299</sup>



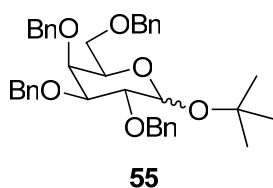
Sobre una disolución de **53** (3.62 g, 0.013 mol) en DMF (120 mL, 0.11 M) bajo atmósfera de argón se añadió en porciones NaH al 60% en parafina (4.04 g, 0.101 mol). Tras agitar la mezcla durante 30 min, se adicionó bromuro de bencilo (12 mL, 0.101 mol) a 0 °C y se dejó reaccionar 18 h a temperatura ambiente. Se añadió MeOH y se agitó durante 30 min. El crudo de reacción se lavó con agua, se extrajo con EtOAc y se lavó con una disolución saturada de NaCl. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt 99:1a 9:1) para dar **54** como un sólido blanco (8.02 g, 98.5%), que se recristalizó de etanol.

**P.f.** (etanol) = 74-75 °C

**R<sub>f</sub>** (hexano/AcOEt 5:1) = 0.43

**<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, COSY) δ 2.25 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>-5'), 3.43-3.47 (m, 1 H, H-5), 3.45 (dd, 1 H, *J* = 9.7, *J* = 8.5 Hz, H-2), 3.60 (t, 1 H, *J* = 9.3 Hz, H-4), 3.67 (dd, 1 H, *J* = 9.2, *J* = 8.4 Hz, H-3), 3.69 (dd, 1 H, *J* = 11.0, *J* = 4.6 Hz, H-6), 3.75 (dd, 1 H, *J* = 10.9, *J* = 1.9 Hz, H-6), 4.49 (d, 1 H, *J* = 11.9 Hz, PhCH<sub>2</sub>), 4.53 (d, 1 H, *J* = 10.9 Hz, PhCH<sub>2</sub>), 4.56 (d, 1 H, *J* = 12.0 Hz, PhCH<sub>2</sub>), 4.57 (d, 1 H, *J* = 9.7 Hz, H-1), 4.69 (d, 1 H, *J* = 10.3 Hz, PhCH<sub>2</sub>), 4.77-4.82 (m, 2 H, PhCH<sub>2</sub>), 4.88-4.85 (m, 2 H, PhCH<sub>2</sub>), 6.98 (d, 2 H, *J* = 7.9 Hz sistema AA'XX', Ar-H-3'), 7.14-7.38 (m, 20 H, Ar-H), 7.46 (m, 2 H, *J* = 8.1 Hz sistema AA'XX', Ar-H-2').

**<sup>13</sup>C RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, HSQC) δ 21.1 (C5'), 68.9 (C6), 73.3, 75.0, 75.3, 75.7, 77.7 (C4), 79.0, 80.7, 86.7 (C3), 87.5 (C1), 127.4, 127.6, 127.6, 127.7, 127.8, 127.9, 128.1, 128.2, 128.3, 128.4, 129.6, 132.6, 137.6, 138.0, 138.0, 138.2, 138.3.

**terc-Butil 2,3,4,6-tetra-O-bencil-D-galactopiranososa (55)****Procedimiento general de glicosilación con tioglicósidos empleando 47/Tf<sub>2</sub>O**

Sobre una disolución de **51** (0.040 g, 0.062 mmol), **47** (0.032 g, 0.068 mmol), tamiz molecular de 4 Å y DTBMP (0.026 g, 0.124 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL) a -60 °C se añadió lentamente Tf<sub>2</sub>O (12.5 µL, 0.074 mmol). Tras 5 min, la disolución tomó coloración morada (activación) y se adicionó *t*-BuOH (12 µL, 0.124 mmol). Tras 1 h a -60 °C y 30 min a temperatura ambiente, la disolución amarilla resultante se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y una disolución saturada de NaCl. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/EtOAc 10:1) para dar **55** (0.033 g, 90%) como una mezcla de anómeros ( $\beta/\alpha$ : = 65:35) y se recuperó **51** (0.004 g, 10%).

**Procedimiento general de glicosilación con tioglicósidos empleando 48/Tf<sub>2</sub>O**

Sobre una disolución de **51** (0.070 g, 0.108 mmol), **48** (0.142 g, 0.303 mmol), tamiz molecular de 4Å y DTBMP (0.068 g, 0.324 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 mL) a -60 °C se añadió lentamente Tf<sub>2</sub>O (26 µL, 0.151 mmol). Tras 5 min, la disolución tomó color azul (activación) y se adicionó *t*-BuOH (21 µL, 0.216 mmol). Tras 2.5 h a -60 °C y 30 min a temperatura ambiente, la disolución amarilla resultante se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y una disolución saturada de NaCl. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/EtOAc 9:1) para dar **55** (0.054 g, 70%) como una mezcla de anómeros ( $\beta/\alpha$ : 4:1), se recuperó producto de partida (0.005 g, 6%), el producto de isomerización  $\beta \rightarrow \alpha$  de **51** (0.015 g, 19%) y 2,3,4,6-tetra-O-bencil-D-galactopiranososa, producto de hidrólisis de **35** (0.004 g, 5%).

**Anómero  $\alpha$ :**

$R_f$  (hexano/AcOEt 6:1) = 0.31

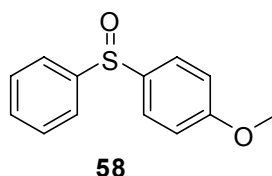
$^1\text{H RMN}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.27 (s, 9 H, *t*-Bu), 3.48-3.60 (m, 2 H, H-6 y H-6'), 4.00-4.02 (m, 3 H, H-2, H-3, H-4), 4.16 (dt, 1 H,  $J = 6.6$ ,  $J < 1$  Hz, H-5), 4.44-5.00 (m, 8 H,  $\text{PhCH}_2$ ), 5.18 (d, 1 H,  $J = 3.3$  Hz, H-1), 7.28-7.42 (m, 20 H, Ar-H).

**Anómero  $\beta$ :**

$R_f$  (hexano/AcOEt 6:1) = 0.27

$^1\text{H RMN}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.30 (s, 9 H, *t*-Bu), 3.48-3.59 (m, 3 H), 3.73-3.87 (m, 3 H), 4.52 (d, 1 H,  $J = 7.7$  Hz, H-1), 4.61 (d, 1 H,  $J = 11.7$  Hz,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.64-4.78 (m, 4 H,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.74 (d, 1 H,  $J = 10.6$  Hz,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.92 (d, 1 H,  $J = 11.7$  Hz,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.94 (d, 1 H,  $J = 10.8$  Hz,  $\text{PhCH}_2$ ), 7.24-7.37 (m, 20 H, Ar-H).

**1-Bencenosulfinil-4-metoxibenceno (58)<sup>300</sup>**



4-(Bencenosulfinil)fenol (1 equiv) disuelto en DMF (0.25 M), se trató con yoduro de metilo (5 equiv) en presencia de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (3 equiv) a 60 °C durante una noche. Se evaporó el disolvente a presión reducida y el crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt 3:1), obteniéndose el producto **58** como un sólido blanco (96%).

**P.f.** 59-61 °C.

$R_f$  (hexano/AcOEt 1:1) = 0.34

---

<sup>300</sup> (a) Gopalan, P.; Katz, H., E.; McGee, D., J.; Erben, C.; Zielinski, T.; Bousquet, D.; Muller, D.; Grazul, J.; Olsson, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1741-1747. (b) Chandrasekarain, R.; Perumal, S.; Wilson, D. A. *Magn. Reson. Chem.* **1989**, *27*, 360-367.

**<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.80 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 6.94 (m, 2 H, AA'XX', H-3 y H-5), 7.42-7.62 (m, 5 H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>S=O), 7.56 (m, 2 H, AA'XX', H-2 y H-6).

**<sup>13</sup>C RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 55,4 (OCH<sub>3</sub>), 114.8 (C3, C5), 124.5 (C8, C12), 127.1 (C2, C6), 129.1 (C9, C11), 130.6 (C10), 136.8 (C1), 145.8 (C7), 162.0 (C4).

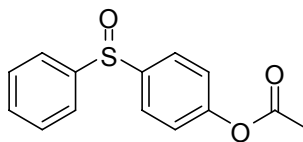
**FT-IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3466, 3049, 3009, 2961, 2938, 2839, 2599, 2558, 2047, 1973, 1899, 1648, 1592, 1496, 1443, 1410, 1303, 1258, 1171, 1090, 1031, 831, 796, 753, 713, 691.

**MS** (*m/z*, intensidad relativa): 232 (M<sup>+</sup>, 33), 184 (M-48, 100), 155 (M-77, 50), 139 (M-93, 34), 123 (M-109, 56).

Análisis calculado para C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub>S (%): C, 67.21; H, 5.21; S, 13.80.

Encontrado (%): C, 66.97; H, 5.42; S, 13.56.

#### Acetato de 4-(fenilsulfinil)fenilo (**59**)



**59**

Sobre una disolución de 4-(bencenosulfinil)fenol (0.30 g, 1.38 mmol) en DMF (0.5 M) bajo atmósfera de argón y a temperatura ambiente, se añadió una suspensión de NaHCO<sub>3</sub> (0.58 g, 6.88 mmol) en H<sub>2</sub>O (2.2 M), apareciendo un precipitado blanco. A continuación se adicionó sobre el crudo anhídrido acético (0.65 mL, 6.88 mmol), observándose la desaparición de la turbidez. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1.5 h. La reacción se siguió por CCF hexano/AcOEt (3:2). El crudo de la reacción se lavó con agua y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt 6:2) obteniéndose **59** un aceite incoloro (0.36 g, 100%).

**R<sub>f</sub>** (hexano/AcOEt 3:2) = 0.20.

**<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.30 (s, 3 H, OAc), 7.19-7.22 (m, 2 H, AA'XX', Ar-H), 7.46-7.50 (m, 3 H, Ar-H), 7.64-7.68 (m, 4 H, Ar-H).

<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 21.3 (CH<sub>3</sub>), 122.9 (x2), 124.9 (x2), 126.4 (x2), 129.6 (x2), 131.5, 142.9, 145.5, 152.9, 169.1 (CO).

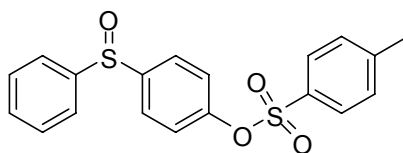
FT-IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3490, 3059, 2926, 1764, 1674, 1587, 1488, 1444, 1402, 1370, 1197, 1162, 1091, 1046, 1013, 909, 849, 751, 693, 586.

MS *m/z* (API-ES): 283.0 (M+23), 261.0 (M<sup>+</sup>,100), 262 (M+2), 219 (M-41).

Análisis calculado para C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub>S (%): C, 64.60; H, 4.65; S, 12.32.

Encontrado (%): C, 64.30; H, 4.75; S, 12.19.

#### 4-(Fenilsulfinil)fenil 4-metilbencenosulfonato (60)



**60**

Sobre una disolución de 4-(bencenosulfinil)fenol (0.50 g, 2.29 mmol) y Et<sub>3</sub>N (1.6 mL) en DMF (1.2 mL) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6.0 mL) bajo atmósfera de argón y a 0 °C, se añadió lentamente una disolución de cloruro de *p*-metilbencenosulfonylo (0.36 g, 2.98 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.20 M). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min y luego a temperatura ambiente durante 3 h. El crudo se diluyó en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se lavó sucesivamente con agua, una disolución acuosa de HCl al 10% (w/v), una disolución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> saturada y por último el combinado de fases orgánicas se lavó con una disolución acuosa saturada de NaCl. El extracto orgánico obtenido se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación se llevó a cabo por cromatografía en columna (hexano/AcOEt 3:1) aislándose el sólido blanco **60** (0.84 g, 99%).

P.f. 96-97 °C.

R<sub>f</sub> (hexano/AcOEt 3:2) = 0.21.

**<sup>1</sup>H RMN** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.45 (s, 3 H, OMe), 7.08 (m, 2 H, AA'XX'), 7.29 (m, 2 H, AA'XX'), 7.46-7.47 (m, 3 H, AR-H), 7.57 (m, 2 H, AA'XX'), 7.60-7.62 (m, 4 H, Ar-H), 7.67 (m, 2 H, AA'XX').

**<sup>13</sup>C RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 21.7 (CH<sub>3</sub>), 123.3 (x2), 124.6 (x2), 126.2 (x2), 128.4 (x2), 129.4 (x2), 129.9 (x2), 131.3 (x1), 131.7, 144.2, 144.9, 145.8, 151.2.

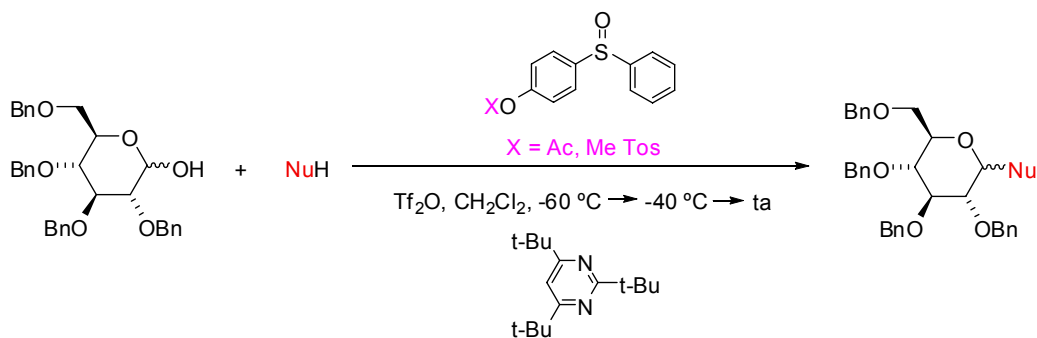
**FT-IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3200, 3086, 3044, 2955, 2919, 2849, 1599, 1582, 1483, 1444, 1382, 1198, 1170, 1091, 1043, 1013, 870, 850, 757, 688, 668, 577, 547.

**MS** *m/z* (API-ES): 754.3 (2M+1), 746.3 (2M+2), 373.0 (M+1, 100%), 374.0 (M+2), 261, 134.

Análisis calculado para C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub> (%): C, 61.27; H, 4.33; S, 17.22.

Encontrado (%): C, 61.30; H, 4.43; S, 16.98.

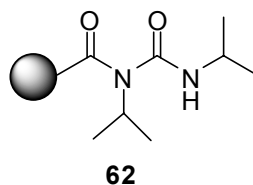
### Procedimiento general de glicosilación con promotores solubles (Esquema 85)



Sobre una disolución de hemiacetal (1 equiv), TTBP (4 equiv) y promotor de tipo difenil sulfóxido (**58**, **59** o **60**, 3 equiv) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.02 M) a -60 °C, se añadió lentamente Tf<sub>2</sub>O (1.5 equiv). La mezcla de reacción se agitó a esa temperatura durante 15 min más y luego se dejó subir la temperatura hasta -40 °C a lo largo de 1 h. Se adicionó el aceptor de glicosilo (1.8 equiv) a -40 °C. Tras 1 h a -40 °C y dejar que la reacción alcanzase la temperatura ambiente, el crudo de reacción se filtró, la resina se lavó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y la disolución resultante se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y una disolución saturada de NaCl. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo se trató con la

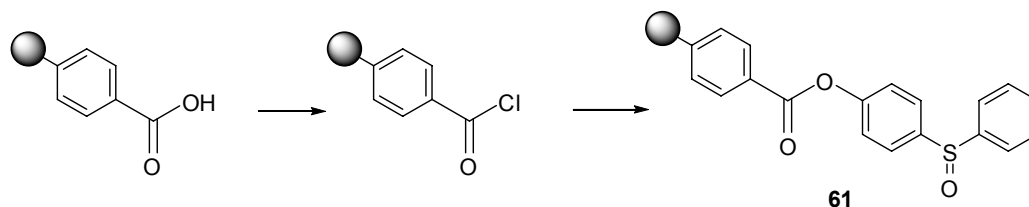
resina Amberlite IR-120 H<sup>+</sup> con objeto de atrapar la TTBP y a continuación el filtrado se purificó por cromatografía en columna (mezclas de hexano/AcOEt) para obtener los compuestos correspondientes, cuyos rendimientos y estereoselectividades se recogen en la Tabla 19 presente en el Capítulo II.

#### Síntesis de la resina *N*-acylurea-PS (62)



Sobre una suspensión de resina carboxipoliestireno (0.130 g, 100-200 mesh, 1 % CL con DVB,  $c = 1.4\text{-}1.6$  mmol/g, Acros Organics) en DMF (4 mL), se añadió una cantidad catalítica de DMAP (0.010 g) y 18 equiv de DIC (0.6 mL). La reacción se calentó a 100 °C durante 3 h en un reactor de microondas focalizadas CEM (IMW). Tras alcanzar la temperatura ambiente, la resina se filtró y se lavó con DMF y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> varias veces. Finalmente se secó a vacío durante varios días. La reacción de acoplamiento se monitorizó cualitativamente empleando espectroscopía infrarroja (1788, 1700, 1650 cm<sup>-1</sup>) y cuantitativamente mediante análisis elemental de N (Anal. Encontrado: C, 82.63; H, 7.69; N, 3.49;  $c_{\text{exp}} = 1.25$  mmol/g;  $c_{\text{teórica}} = 1.19\text{-}1.33$  mmol/g).

#### Síntesis de la resina sulfóxido a partir de la resina cloruro de benzoilo

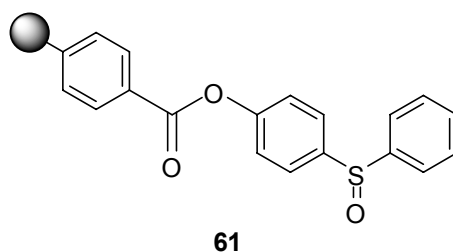


Una suspensión de resina carboxipoliestireno (0.30 g, 0.45 mmol, 100-200 mesh, 1 % CL con DVB,  $c = 1.4\text{-}1.6$  mmol/g, Acros Organics) en tolueno (8.2 mL) se agitó lentamente en un Dean-Stark a 120 °C durante 1 h. Se añadió cloruro de oxalilo (0.8 mL, 9.0 mmol) y el reflujo se mantuvo durante 24 h. La resina se filtró bajo argón y se lavó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco. La resina se secó en un desecador a vacío durante 5 h. A



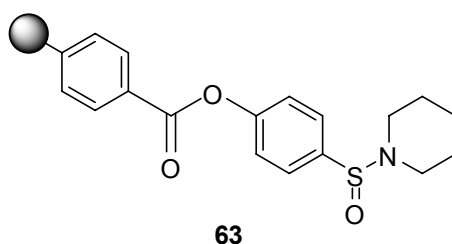
continuación, sobre una suspensión de 4-(bencenosulfinil)fenol (0.21 g, 0.96 mmol) y resina cloruro de benzoilo (0.150 g, “mesh” 100-200, 1 % DVB,  $c = 1.4\text{-}1.6$  mmol/g, Acros Organics), en presencia de DMAP (0.004 g) en DMF anhidra (1.4 mL, 0.15 M) y bajo atmósfera de argón, se añadió a temperatura ambiente piridina anhidra (0.44 mL, 5.46 mmol) y la reacción se agitó suavemente durante 18 h a temperatura ambiente. La resina se filtró y se lavó repetidas veces con la secuencia de lavado:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL), DMF (10 mL) y  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL). Finalmente se secó a vacío durante varios días. La reacción de acoplamiento se monitorizó cualitativamente empleando espectroscopía infrarroja ( $\nu_{\text{COO}} = 1740 \text{ cm}^{-1}$ ) y cuantitativamente mediante análisis elemental de S (Anal. Encontrado: C, 82.37, 82.74; H, 6.51, 6.47; S, 2.28, 2.32;  $c_{\text{exp}} = 0.72$  mmol/g)

### Síntesis de la resina sulfóxido con la unión ester (61)



Sobre una suspensión de 4-(bencenosulfinil)fenol (0.420 g) y resina carboxipoliestireno (0.300 g, “mesh” 100-200, 1 % DVB,  $c = 1.4\text{-}1.6$  mmol/g, Acros Organics), en presencia de DMAP (0.009 g) y HOBt (0.009 g), en DMF anhidra (4 mL) y bajo atmósfera de argón, se añadió a temperatura ambiente DIC (0.30 mL). Tras 20 min, se adicionó piridina anhidra (0.15 mL) y la reacción se agitó suavemente durante 3 días a temperatura ambiente. La resina se filtró y se lavó repetidas veces con la secuencia de lavado:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL), DMF (10 mL) y  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL). Finalmente se secó a vacío durante varios días. La reacción de acoplamiento se monitorizó cualitativamente empleando espectroscopía infrarroja ( $\nu_{\text{COO}} = 1740 \text{ cm}^{-1}$ ) y cuantitativamente mediante análisis elemental ( $c_{\text{exp.}} = 1.08\text{-}1.59$  mmol/g).

### Síntesis de la resina sulfamidada con la unión ester (63)



Sobre una suspensión de 1-(4'-hidroxibencenosulfinil)piperidina (1.4 g, 6.4 mmol) y resina carboxipoliestireno (1.0 g, "mesh" 100-200, 1 % DVB,  $c = 1.4-1.6$  mmol/g, Acros Organics), en presencia de DMAP (0.03 g, 0.2 mmol) y HOBt (0.03 g, 0.2 mmol), en DMF anhidra (20 mL) y bajo atmósfera de argón, se añadió a temperatura ambiente DIC (1 mL, 6.4 mmol). Tras 20 min, se adicionó piridina anhidra (0.5 mL, 6.2 mmol) y la reacción se agitó suavemente durante 3 días a temperatura ambiente. La resina se filtró y se lavó repetidas veces con la secuencia de lavado:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL), DMF (10 mL), MeOH (10 mL),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (9:1, 10 mL) y  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL). Finalmente se secó a vacío durante varios días. La reacción de acoplamiento se monitorizó cualitativamente empleando espectroscopía infrarroja ( $\nu_{\text{COO}} = 1740 \text{ cm}^{-1}$ ) y cuantitativamente mediante análisis elemental ( $c_{\text{exp}} = 0.97-1.20$  mmol/g).

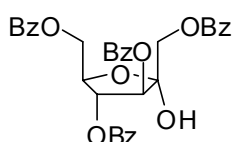
### Procedimiento general de glicosilación deshidratante I

Sobre una disolución de hemiacetal (escala: 19-42 mg, 1 equiv), TTBP (4-5 equiv) y resina difenil sulfóxido **61** (3 equiv) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.02 M) a  $-60$  °C, se añadió lentamente  $\text{Tf}_2\text{O}$  (2-2.5 equiv). La mezcla de reacción se agitó a esa temperatura durante 15 min más y luego se dejó subir la temperatura hasta  $-40$  °C a lo largo de 1 h. Se adicionó el aceptor de glicosilo (3 equiv) a  $-40$  °C. Tras 1 h a  $-40$  °C y dejar que la reacción alcanzase la temperatura ambiente, el crudo de reacción se filtró, la resina se lavó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y la disolución resultante se lavó con una disolución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y una disolución saturada de NaCl. La fase orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo se trató con la resina Amberlite IR-120  $\text{H}^+$  con objeto de atrapar la TTBP y a continuación el filtrado se purificó por cromatografía en columna (mezclas de hexano/AcOEt) para obtener los compuestos correspondientes, cuyos rendimientos y estereoselectividades se recogen en la Tabla 20 presente en el Capítulo II.

### Procedimiento general de glicosilación deshidratante II

Sobre una disolución de hemiacetal (escala: 40 mg, 1 equiv) y resina difenil sulfóxido **61** (2 equiv) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.07 M) a -78 °C, se añadió lentamente Tf<sub>2</sub>O (1.5 equiv). La mezcla de reacción se agitó a esa temperatura durante 15 min y se adicionó el aceptor de glicosilo (1.5 equiv) junto con la TTBP (1.5 equiv) disueltos en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a -78 °C. La reacción se paró a baja temperatura por adición de una gota de Et<sub>3</sub>N, el crudo de reacción se filtró, la resina se lavó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y la disolución resultante se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y una disolución saturada de NaCl. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo se trató con la resina Amberlite IR-120 H<sup>+</sup> con objeto de atrapar la TTBP y a continuación el filtrado se purificó por cromatografía en columna (mezclas de hexano/AcOEt) para obtener los compuestos correspondientes cuyos rendimientos y estereoselectividades se recogen en la Tabla 20 presente en el Capítulo II.

#### 1,3,4,6-Tetra-O-benzoil- $\alpha$ -D-fructofuranosa (**64**)<sup>301</sup>



**64**

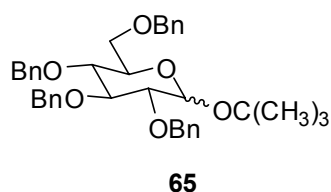
Sólido blanco.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, COSY)  $\delta$  3.93 (s, 1 H, OH), 4.58 (d, 1 H,  $J$  = 11.9 Hz, H-1), 4.72 (dd, 1 H,  $J$  = 11.4,  $J$  = 4.5 Hz, H-6), 4.79 (ddd, 1 H,  $J$  = 4.9,  $J$  = 4.5,  $J$  = 3.3 Hz, H-5), 4.83 (d, 1 H,  $J$  = 11.9, H-1), 4.84 (dd, 1 H,  $J$  = 11.3,  $J$  = 3.3 Hz, H-6), 5.63 (dd, 1 H,  $J$  = 4.8,  $J$  = 1.6 Hz, H-4), 5.92 (d, 1 H,  $J$  = 1.6 Hz, H-3), 7.24-7.28 (m, 2 H, Ar-H), 7.35-7.61 (m, 10 H, Ar-H), 7.97-8.12 (m, 8 H, Ar-H).

<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, HSQC)  $\delta$  63.7, 64.9, 78.5, 80.9, 81.2, 104.4, 128.2, 128.3, 128.4, 128.6, 128.8, 128.9, 129.0, 129.5, 129.6, 129.7, 129.8, 129.9, 133.0, 133.3, 133.5, 133.6, 164.9, 165.7, 166.2, 166.5.

<sup>301</sup> Lichtenthaler, F. W.; Klotz, J.; Flath, F.-J. *Liebigs Ann.* **1995**, 2069-2080.

**2,3,4,5-Tetra-O-bencil- $\alpha,\beta$ -D-glucopiranosido de *terc*-butilo (65)<sup>302</sup>**



Purificación cromatográfica (hexano/AcOEt 8:1).

Aceite incoloro.  $R_f$  (hexano/AcOEt 2.5:1) = 0.56.

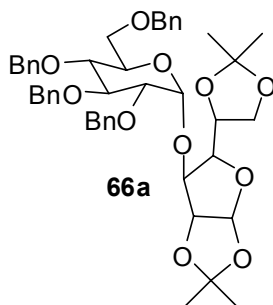
**<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, COSY)  $\delta$  1.23 (s, 2.7 H, CH<sub>3</sub>-anómero  $\alpha$ ), 1.27 (s, 6.3 H, CH<sub>3</sub>-anómero  $\beta$ ), 3.41 (dd, 0.7 H,  $J = 8.8$ ,  $J = 8.2$  Hz, H-2 $\beta$ ), 3.43-3.75 (m, 3 H), 3.56 (dd, 0.3 H,  $J = 9.0$ ,  $J = 3.4$  Hz, H-2 $\alpha$ ), 3.73 (dt, 0.7 H,  $J = 9.2$ ,  $J = 2.4$  Hz, H- $\beta$ ), 3.78 (dd, 0.3 H,  $J = 10.4$ ,  $J = 3.3$  Hz, H-6 $\alpha$ ), 4.00 (m, 1 H), 4.60 (d, 0.7 H,  $J = 7.5$  Hz, H-1 $\beta$ ), 4.43-5.02 (m, 8 H), 5.16 (d, 0.3 H,  $J = 3.7$  Hz, H-1 $\alpha$ ), 7.12-7.21 (m, 2 H, Ar-H), 7.26-7.38 (m, 18 H, Ar-H).

**<sup>13</sup>C RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) **anómero  $\alpha$**   $\delta$  28.6, 68.5, 69.5, 73.1, 73.4, 74.9, 75.1, 75.5, 78.0, 80.0, 82.1, 91.4, 127.4-128.3, 138.0, 138.2, 138.3, 138.9; **anómero  $\beta$**   $\delta$  28.9, 69.3, 73.3, 74.6, 74.9, 74.9, 75.7, 76.0, 78.1, 82.3, 85.1, 97.8, 127.4-128.3, 138.1, 138.3, 138.4, 138.6.

---

<sup>302</sup> Briner, K.; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta.* **1992**, *75*, 2, 621-637.

**1,2:5,6-Di-O-isopropiliden-3-O-(2,3,4,6-tetra-O-bencil- $\alpha$ -D-glucopiranosil)- $\alpha$ -D-glucofuranosa (66a)**<sup>303,304</sup>



Purificación cromatográfica (hexano/AcOEt 8:1).

Sólido blanco,  $R_f$  (hexano/AcOEt 3:2) = 0.63.

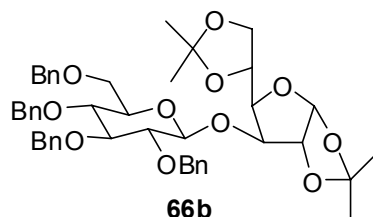
<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, COSY)  $\delta$  1.22 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1.24 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1.40 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1.48 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 3.56 (dd, 1 H,  $J = 9.8$ ,  $J = 3.4$  Hz, H-2'), 3.61 (dd, 1 H,  $J = 9.8$ ,  $J = 9.3$  Hz, H-4'), 3.68-3.78 (m, 2 H, H-6's), 3.79-3.80 (m, 1 H, H-5'), 3.94 (t, 1 H,  $J = 9.3$  Hz, H-3'), 4.04-4.07 (m, 2 H, H-6s), 4.12 (dd, 1 H,  $J = 7.8$ ,  $J = 2.4$  Hz, H-4), 4.22 (d, 1 H,  $J = 2.4$  Hz, H-5), 4.66 (d, 1 H,  $J = 3.4$  Hz, H-2), 4.43-4.97 (m, 9 H, H-3, PhCH<sub>2</sub>), 5.24 (d, 1 H,  $J = 3.4$  Hz, H-1'), 5.87 (d, 1 H,  $J = 3.9$  Hz, H-1), 7.11-7.34 (m, 20 H, Ar-H).

<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, HSQC)  $\delta$  25.4, 26.1, 26.8, 27.0, 67.0 (C6), 68.5 (C6'), 71.1 (C5'), 72.3, 73.0, 73.5, 75.3, 75.6, 77.6 (C4'), 79.9 (C2'), 80.5 (C5), 81.2 (C4), 81.5 (C3'), 83.7 (C2), 97.9 (C1'), 105.2 (C1), 109.0, 111.7, 127.5-128.4, 137.8, 137.9, 138.1, 138.6.

<sup>303</sup> Houdier, S.; Vottero, P. J. A. *Carbohydr. Res.* **1992**, 232, 349-352.

<sup>304</sup> Grayson, E. J.; Ward, S. J.; Hall, A. L.; Rendle, P. M.; Gamblin, D. P.; Batsanov, A. S.; Davis, B. G. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 24, 9740-9754.

**1,2:5,6-Di-O-isopropiliden-3-O-(2,3,4,6-tetra-O-bencil- $\beta$ -D-glucopiranosil)- $\alpha$ -D-glucofuranosa (66b)**<sup>304</sup>

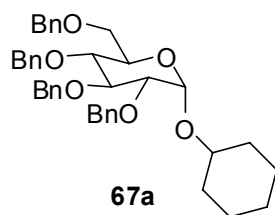


Purificación cromatográfica (hexano/AcOEt 8:1).

Aceite incoloro,  $R_f$ (hexano/AcOEt 3:2) = 0.57.

**<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, COSY)  $\delta$  1.24 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1.32 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1.42 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1.49 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 3.38 (dt, 1 H,  $J = 8.1$ ,  $J = 1.7$  Hz, H-2'), 3.43 (dd, 1 H,  $J = 6.3$ ,  $J = 3.0$  Hz, H-5'), 3.62-3.65 (m, 2 H, H-3', H-4'), 3.71 (d, 2 H,  $J = 2.9$  Hz, H-6's), 4.07 (d, 2 H,  $J = 6.4$  Hz, H-6s), 4.34 (d, 1 H,  $J = 3.1$  Hz, H-3), 4.38 (dd, 1 H,  $J = 3.7$ ,  $J = 3.4$  Hz, H-4), 4.42-4.47 (m, 1 H, H-5), 4.46 (d, 1 H,  $J = 7.4$  Hz, H-1'), 4.49 (d, 1 H,  $J = 3.7$  Hz, H-2), 4.55 (d, 1 H,  $J = 12.6$  Hz, PhCH<sub>2</sub>), 4.58 (d, 1 H,  $J = 11.5$  Hz, PhCH<sub>2</sub>), 4.62 (d, 1 H,  $J = 12.2$  Hz, PhCH<sub>2</sub>), 4.73 (s, 2 H, PhCH<sub>2</sub>), 4.81 (d, 1 H,  $J = 10.7$  Hz, PhCH<sub>2</sub>), 4.83 (d, 1 H,  $J = 10.8$  Hz, PhCH<sub>2</sub>), 4.90 (d, 1 H,  $J = 11.0$  Hz, PhCH<sub>2</sub>), 5.77 (d, 1 H,  $J = 3.7$  Hz, H-1), 7.18-7.21 (m, 2 H, Ar-H), 7.28-7.35 (m, 18 H, Ar-H).

**<sup>13</sup>C RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, HSQC)  $\delta$  25.3, 26.1, 26.5, 26.6, 65.8 (C6), 68.5 (C6'), 73.5 (C5), 73.6, 75.0, 75.1, 75.3, 75.7, 77.6 (C4'), 80.2 (C4), 80.2 (C3), 82.0 (C2'), 82.6 (C2), 84.6 (C3'), 101.3 (C1'), 105.1(C1), 108.5, 111.8, 127.6-128.5, 137.9, 138.1, 138.2, 138.4.

**2,3,4,6-Tetra-O-bencil- $\alpha$ -D-glucopiranosido de ciclohexilo (67a)**<sup>305</sup>

Purificación cromatográfica (hexano/AcOEt 8:1).

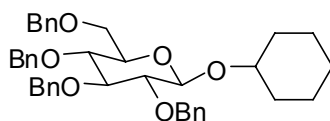
Aceite incoloro.  $R_f$  (hexano/AcOEt 7:1) = 0.30.

**<sup>1</sup>H RMN** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, COSY)  $\delta$  1.18-1.55 (m, 6 H), 1.72-1.91 (m, 4 H), 3.50-3.55 (m, 1 H, H-1 ciclohexilo), 3.55 (dd, 1 H,  $J = 9.6$ ,  $J = 3.7$  Hz, H-2), 3.63 (dd, 1 H,  $J = 10.0$ ,  $J = 9.1$  Hz, H-4), 3.63 (dd, 1 H,  $J = 10.6$ ,  $J = 2.1$  Hz, H-6), 3.73 (dd, 1 H,  $J = 10.6$ ,  $J = 3.8$  Hz, H-6), 3.88 (ddd, 1 H,  $J = 10.1$ ,  $J = 3.6$ ,  $J = 2.1$  Hz, H-5), 4.00 (t, 1 H,  $J = 9.3$  Hz, H-3), 4.46 (d, 1 H,  $J = 12.3$  Hz, PhCH<sub>2</sub>), 4.47 (d, 1 H,  $J = 10.8$  Hz, PhCH<sub>2</sub>), 4.61 (d, 1 H,  $J = 12.1$  Hz, PhCH<sub>2</sub>), 4.65 (d, 1 H,  $J = 11.9$  Hz, PhCH<sub>2</sub>), 4.74 (d, 1 H,  $J = 11.9$  Hz, PhCH<sub>2</sub>), 4.81 (d, 1 H,  $J = 10.8$  Hz, PhCH<sub>2</sub>), 4.83 (d, 1 H,  $J = 10.6$  Hz, PhCH<sub>2</sub>), 4.95 (d, 1 H,  $J = 3.7$  Hz, H-1), 4.99 (d, 1 H,  $J = 10.8$  Hz, PhCH<sub>2</sub>), 7.12-7.14 (m, 2 H, Ar-H), 7.24-7.37 (m, 18 H, Ar-H).

**<sup>13</sup>C RMN** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, HSQC)  $\delta$  24.2, 24.5, 25.6, 31.4, 33.3, 68.6 (C6), 70.1 (C5), 72.9, 73.4, 75.1, 75.3, 75.6, 77.9 (C4), 80.0 (C2), 82.1 (C3), 94.7 (C1), 127.5, 127.6, 127.7, 127.8, 127.9, 127.9, 128.0, 128.1, 128.3, 128.4, 128.4, 128.4, 138.0, 138.3, 138.3, 139.0.

<sup>305</sup> Imagawa, H.; Kinoshita, A.; Fukuyama, T.; Yamamoto, H.; Nishizawa, M. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 27, 4729-4731.

**2,3,4,6-Tetra-O-bencil-β-D-glucopiranosido de ciclohexilo (67b)**<sup>305</sup>



**67b**

Purificación cromatográfica (hexano/AcOEt 8:1).

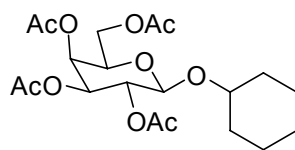
Sólido blanco;  $R_f$  (hexano/AcOEt 7:1) = 0.35.

**<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, COSY)  $\delta$  1.22-1.57 (m, 6 H), 1.73-1.80 (m, 2 H), 1.92-2.05 (m, 2 H), 3.45 (dd, 1 H,  $J = 9.1$ ,  $J = 7.8$  Hz, H-2), 3.43-3.49 (m, 1 H, H-5), 3.55 (t, 1 H,  $J = 9.4$  Hz, H-4), 3.64 (dd, 1 H,  $J = 9.0$ ,  $J = 8.6$  Hz, H-3), 3.65 (dd, 1 H,  $J = 10.8$ ,  $J = 5.1$  Hz, H-6), 3.68-3.75 (m, 1 H, H-1 ciclohexilo), 3.75 (dd, 1 H,  $J = 10.8$ ,  $J = 1.9$  Hz, H-6), 4.51 (d, 1 H,  $J = 7.8$  Hz, H-1), 4.54 (d, 1 H,  $J = 10.8$  Hz, PhCH<sub>2</sub>), 4.56 (d, 1 H,  $J = 12.2$  Hz, PhCH<sub>2</sub>), 4.61 (d, 1 H,  $J = 12.2$  Hz, PhCH<sub>2</sub>), 4.71 (d, 1 H,  $J = 10.9$  Hz, PhCH<sub>2</sub>), 4.78 (d, 1 H,  $J = 10.9$  Hz, PhCH<sub>2</sub>), 4.82 (d, 1 H,  $J = 10.8$  Hz, PhCH<sub>2</sub>), 4.92 (d, 1 H,  $J = 10.9$  Hz, PhCH<sub>2</sub>), 5.00 (d, 1 H,  $J = 10.9$  Hz, PhCH<sub>2</sub>), 7.19-7.16 (m, 2 H, Ar-H), 7.27-7.36 (m, 18 H, Ar-H).

**<sup>13</sup>C RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, HSQC)  $\delta$  24.0, 24.1, 25.6, 32.0, 33.8, 69.2 (C6), 73.4, 74.8, 74.8, 74.9, 75.6, 77.8 (CH, ciclohexilo), 78.0 (C4), 82.3 (C2), 84.8 (C3), 101.9 (C1), 127.5, 127.6, 127.6, 127.7, 127.8, 128.0, 128.2, 128.3, 128.3, 138.1, 138.3, 138.5, 138.7.



**2,3,4,6-Tetra-O-acetil-β-D-galactopiranosido de ciclohexilo (68)**<sup>296</sup>



**68**

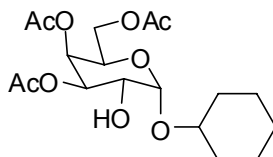
Purificación cromatográfica (hexano/AcOEt 3:1).

Aceite incoloro,  $R_f$  (hexano/AcOEt 1:1) = 0.55.

**<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, COSY) δ 1.18-1.94 (m, 10 H, ciclohexilo), 1.98, 2.04, 2.04, 2.14 (4s, 12 H, OAc), 3.56-3.67 (m, 1 H, OCH ciclohexilo), 3.88 (t, 1 H,  $J = 6.8$  Hz, H-5), 4.10 (dd, 1 H,  $J = 11.1$ ,  $J = 7.1$  Hz, H-6), 4.20 (dd, 1 H,  $J = 11.1$ ,  $J = 6.5$  Hz, H-6), 4.54 (d, 1 H,  $J = 7.9$  Hz, H-1), 5.01 (dd, 1 H,  $J = 10.5$ ,  $J = 3.4$  Hz, H-3), 5.19 (dd, 1 H,  $J = 10.4$ ,  $J = 8.0$  Hz, H-2), 5.38 (d, 1 H,  $J = 3.2$  Hz, H-4).

**<sup>13</sup>C RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, HSQC) δ 20.5 (CH<sub>3</sub>), 20.6 (CH<sub>3</sub>), 20.7 (CH<sub>3</sub>), 20.7 (CH<sub>3</sub>), 23.5, 23.7, 25.3, 31.6, 33.2, 61.3 (C6), 67.1 (C4), 69.0 (C2), 70.6 (C5), 71.1 (C3), 78.3 (CH, ciclohexilo), 99.9 (C1), 169.3 (CO), 170.2 (CO), 170.3 (CO), 170.4 (CO).

**2-Hidroxi-3,4,6-tri-O-acetil-β-D-galactopiranosido de ciclohexilo (69a)**<sup>296</sup>



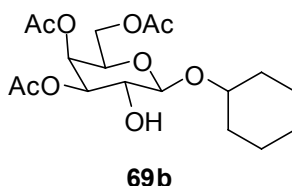
**69a**

Aceite incoloro,  $R_f$  (hexano/AcOEt 1:1) = 0.36.

**<sup>1</sup>H RMN** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, COSY) δ 1.37-1.96 (m, 10 H, ciclohexilo), 2.04, 2.06, 2.13 (3s, 9 H, OAc), 3.58-3.65 (m, 1 H, OCH ciclohexilo), 3.91 (dd, 1 H,  $J = 10.1$ ,  $J = 2.8$  Hz, H-2), 4.07-4.09 (m, 2 H, H-6s), 4.26 (t, 1 H,  $J = 6.6$  Hz, H-5), 5.09-5.11 (m, 2 H, H-1, H-3), 5.39 (d, 1 H,  $J = 3.0$  Hz, H-4).

<sup>13</sup>C RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, HSQC) δ 20.7 (CH<sub>3</sub>), 20.7 (CH<sub>3</sub>), 20.9 (CH<sub>3</sub>), 24.0, 24.2, 25.4, 31.8, 33.4, 62.0 (C6), 66.8 (C5), 66.9 (C2), 68.3 (C4), 71.0 (C3), 77.4 (CH, ciclohexilo), 97.4 (C1), 170.2 (CO), 170.4 (CO), 170.8 (CO).

**2-Hidroxi-3,4,6-tri-O-acetil-α-D-galactopiranosido de ciclohexilo (69b)**<sup>296</sup>

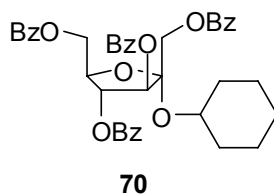


Aceite incoloro,  $R_f$  (hexano/AcOEt 1:1) = 0.33.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, COSY) δ 1.20-2.00 (m, 10 H, ciclohexilo), 2.04, 2.05, 2.12 (3s, 9 H, OAc), 3.64-3.70 (m, 1 H, OCH ciclohexilo), 3.78 (dd, 1 H,  $J = 10.2$ ,  $J = 7.8$  Hz, H-2), 3.89 (ddd, 1 H,  $J = 7.0$ ,  $J = 6.6$ ,  $J = 1.2$  Hz, H-5), 4.09 (dd, 1 H,  $J = 11.2$ ,  $J = 7.1$  Hz, H-6), 4.19 (dd, 1 H,  $J = 11.2$ ,  $J = 6.5$  Hz, H-6), 4.44 (d, 1 H,  $J = 7.8$  Hz, H-1), 4.94 (dd, 1 H,  $J = 10.3$ ,  $J = 3.5$  Hz, H-3), 5.38 (dd, 1 H,  $J = 3.4$ ,  $J = 1.1$  Hz, H-4).

<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, HSQC) δ 20.7 (CH<sub>3</sub>), 20.7 (CH<sub>3</sub>), 20.8 (CH<sub>3</sub>), 24.0, 24.2, 25.4, 31.9, 33.6, 61.3 (C6), 67.2 (C4), 69.1 (C2), 70.7 (C5), 72.5 (C3), 78.5 (CH, ciclohexilo), 101.6 (C1), 170.2 (CO), 170.4 (CO), 170.4 (CO).

**Ciclohexil 1,3,4,6-tetra-O-benzoil-α-D-fructofuranosa (70)**



A partir de 1,3,4,6-tetra-O-benzoil-α-D-fructofuranosa (0.026 g, 0.043 mmol), resina difenilsulfóxido (0.150 g, 0.172 mmol,  $c = 1.15$  mmol/g), TTBP (0.053 g, 0.215 mmol), Tf<sub>2</sub>O (18 μL, 0.108 mmol), ciclohexanol (14 μL, 0.130 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2.5 mL) siguiendo el **procedimiento general de glicosilación deshidratante I**, se obtuvo el

compuesto **71** en 5.5 h. La purificación cromatográfica (hexano/AcOEt 8:1) condujo al compuesto **71** como un aceite blanco con un rendimiento del 97%.

Purificación cromatográfica (hexano/AcOEt 8:1).

Aceite blanco;  $R_f$  (hexano/AcOEt 1:1) = 0.28.

$^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , COSY)  $\delta$  1.17-1.92 (m, 10 H,  $\text{CH}_2$  ciclohexilo), 4.00 (tt, 1 H,  $J = 9.0$ ,  $J = 3.5$  Hz, OCH ciclohexilo), 4.54 (d, 1 H,  $J = 12.2$  Hz, H-1), 4.64-4.72 (m, 2 H, H-5, H-6), 4.73 (d, 1 H,  $J = 12.2$  Hz, H-1'), 4.81 (dd, 1 H,  $J = 11.4$ ,  $J = 3.1$  Hz, H-6'), 5.57 (dd, 1 H,  $J = 4.4$ ,  $J = 1.5$  Hz, H-4), 5.92 (d, 1 H,  $J = 1.5$  Hz, H-3), 7.23-7.38 (m, 6 H, Ar-H), 7.46-7.53 (m, 5 H, Ar-H), 7.59-7.64 (m, 1 H, Ar-H), 7.88-8.15 (m, 8 H, Ar-H).

$^{13}\text{C RMN}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , HSQC)  $\delta$  24.1, 25.4, 33.9, 34.4, 35.5, 60.9 (C1), 63.8 (C6), 70.4 (OCH ciclohexilo), 78.9 (C4), 81.6 (C3), 81.7 (C5), 107.7 (C2), 128.3, 128.3, 128.4, 128.9, 129.2, 129.3, 129.7, 129.7, 130.0, 133.0, 133.0, 133.1, 133.3, 133.5, 164.7, 165.7, 165.8, 166.2.

FT-IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3065, 2935, 2857, 1725, 1602, 1452, 1273, 1113, 1070, 1027, 709.

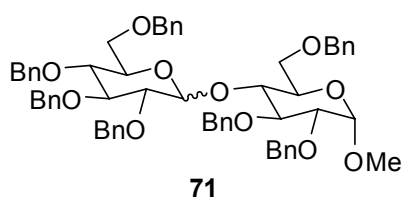
MS  $m/z$  (API-ES): 701.5 (M+23).

Análisis calculado para  $\text{C}_{40}\text{H}_{38}\text{O}_{10}$  (%): C, 70.78; H, 5.64.

Encontrado (%): C, 70.43; H, 5.80.

$[\alpha]_D^{20} +7.6^\circ$  (c 0.46,  $\text{CHCl}_3$ ).

Metil 4-O-(2,3,4,6-tetra-O-bencil-D-glucopiranosil)-2,3,6-tri-O-bencil- $\alpha$ -D-glucopiranososa (**71**)<sup>306</sup>



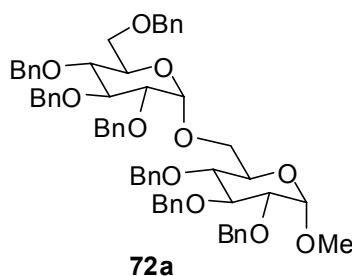
Purificación cromatográfica (hexano/AcOEt 7:1).  $R_f$  (hexano/AcOEt 2:1) = 0.52.

<sup>306</sup> Jona, H.; Mandai, H.; Chavasiri, W.; Takeuchi, K.; Mukaiyama, T.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2002**, *75*, 291-309.

**<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.31 (m, 0.3 H, β), 3.36 (s, 0.9 H, OMe, β), 3.37 (s, 2.1 H, OMe, α), 3.51 (dd, 0.7 H, *J* = 3.8, *J* = 10.0 Hz, α), 3.43-3.54 (m, 2 H), 3.47 (dd, 1 H, *J* = 4.0, *J* = 9.2 Hz), 3.56-3.72 (m, 4 H), 3.81-3.87 (m, 2 H), 3.88-3.99 (m, 2 H), 4.02-4.11 (m, 2 H), 4.27 (d, 1 H, *J* = 12.1 Hz, PhCH<sub>2</sub>), 4.30-4.58 (m, 6 H, 3xPhCH<sub>2</sub>), 4.43 (d, 0.3 H, *J* = 8.3 Hz, H-1b β), 4.60 (d, 0.7 H, *J* = 3.7 Hz, H-1a α), 4.58-4.61 (m, 5.3 H, PhCH<sub>2</sub>), 4.88 (d, 1 H, *J* = 10.8 Hz, PhCH<sub>2</sub>), 5.04 (d, 0.7 H, *J* = 11.5 Hz, PhCH<sub>2</sub>, α), 5.09 (d, 0.3 H, *J* = 11.2 Hz, PhCH<sub>2</sub>, β), 5.70 (d, 0.7 H, *J* = 3.6 Hz, H-1b α), 7.07-7.42 (m, 35 H, Ar-H).

**<sup>13</sup>C RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) **anómero α:** δ 55.1, 68.3, 69.1, 69.6, 71.0, 72.5, 73.2, 73.2, 73.3, 73.5, 74.4, 74.9, 75.5, 77.7, 79.5, 80.2, 82.0, 82.0, 96.7, 97.8, 126.8-128.4, 137.9, 138.0, 138.0, 138.2, 138.6, 138.8, 139.0; **anómero β:** δ 55.3, 67.9, 69.0, 69.0, 70.0, 73.3, 73.6, 74.8, 74.9, 75.0, 75.2, 75.3, 75.5, 78.1, 78.9, 80.4, 82.8, 84.9, 98.4, 102.5, 126.7-128.4, 137.9, 138.0, 138.4, 138.5, 138.6, 138.8, 139.6.

**Metil 6-O-(2,3,4,6-tetra-O-bencil-α-D-glucopiranosil)-2,3,4-tri-O-bencil-α-D-glucopiranososa (72a)**<sup>195</sup>



Purificación cromatográfica (hexano/AcOEt 8:1).

Sólido blanco; *R<sub>f</sub>* (hexano/AcOEt 4:1) = 0.44.

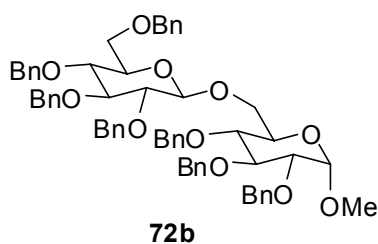
**<sup>1</sup>H RMN** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.36 (s, 3 H, OMe), 3.44-3.84 (m, 10 H), 3.94-4.02 (m, 2 H, H-3, H-3'), 4.41-4.99 (m, 14 H, PhCH<sub>2</sub>), 4.57 (d, 1 H, *J* = 3.7 Hz, H-1), 4.97 (d, 1 H, *J* = 3.9 Hz, H-1'), 7.13-7.33 (m, 35 H, Ar-H).

**<sup>13</sup>C RMN** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 55.1, 66.0, 68.4, 70.2, 70.3, 72.3, 74.9, 75.0, 75.7, 77.5, 77.7, 79.9, 80.1, 81.6, 82.1, 97.2, 97.9, 127.5-128.4, 137.9-138.8.

**$^1\text{H RMN}$**  (500 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ , COSY, HMBC)  $\delta$  3.15 (s, 3 H, OMe), 3.51 (dd, 1 H,  $J = 9.5$ ,  $J = 3.4$  Hz, H-2), 3.59 (dd, 1 H,  $J = 9.8$ ,  $J = 3.4$  Hz, H-2'), 3.64 (dd, 1 H,  $J = 10.8$ ,  $J = 1.8$  Hz, H-6'), 3.73 (dd, 1 H,  $J = 11.0$ ,  $J = 4.1$  Hz, H-6'), 3.79 (dd, 1 H,  $J = 11.7$ ,  $J = 2.4$  Hz, H-6), 3.83 (dd, 1 H,  $J = 9.8$ ,  $J = 9.1$  Hz, H-4'), 3.90-3.92 (m, 1 H, H-5), 3.93-3.97 (m, 1 H, H-4), 4.03 (dd, 1 H,  $J = 11.7$ ,  $J = 3.7$  Hz, H-6), 4.04-4.09 (m, 1 H, H-5'), 4.24-4.31 (m, 2 H, H-3', H-3), 4.62 (d, 1H,  $J = 3.4$  Hz, H-1), 4.35-5.00 (m, 10 H,  $\text{PhCH}_2$ ), 5.02 (d, 1 H,  $J = 11.1$  Hz,  $\text{PhCH}_2$ ), 5.05 (d, 1 H,  $J = 11.4$  Hz,  $\text{PhCH}_2$ ), 5.10 (d, 1 H,  $J = 11.5$  Hz,  $\text{PhCH}_2$ ), 5.19 (d, 1 H,  $J = 3.4$  Hz, H-1'), 7.05-7.38 (m, 35 H, Ar-H).

**$^{13}\text{C RMN}$**  (125 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ , HSQC, HMBC)  $\delta$  55.0 (OMe), 66.2 (C6), 69.5 (C6'), 71.3, 72.5 (C5', C5), 73.0, 73.5, 75.0, 75.2, 75.5, 78.3, 78.5 (C4', C4), 81.2, 81.3 (C2', C2), 82.1, 82.5 (C3', C3), 97.5 (C1'), 98.5 (C1), 127.5-128.7, 139.1, 139.3, 139.3, 139.5, 139.6, 139.8, 139.8.

**Metil 6-O-(2,3,4,6-tetra-O-bencil- $\beta$ -D-glucopiranosil)-2,3,4-tri-O-bencil- $\alpha$ -D-glucopiranososa (72b)**<sup>195</sup>



Purificación cromatográfica (hexano/AcOEt 8:1).

Sólido blanco,  $R_f$  (hexano/AcOEt 4:1) = 0.49.

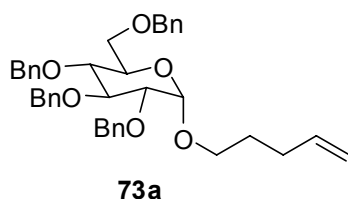
**$^1\text{H RMN}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , COSY)  $\delta$  3.34 (s, 3 H, OMe), 3.44-3.45 (m, 1 H), 3.74 (m, 8 H, H-2, H-2'), 3.83-3.84 (m, 1 H), 4.00 (t, 1 H,  $J = 9.3$  Hz), 4.19 (sa, 1 H,  $J = 10.3$  Hz), 4.36 (d, 1 H,  $J = 7.8$  Hz, H-1'), 4.51-4.93 (m, 14 H,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.62 (sa, 1 H, H-1), 7.18-7.33 (m, 35 H, Ar-H).

**$^{13}\text{C RMN}$**  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , HSQC)  $\delta$  55.2, 68.5, 69.0, 69.8, 73.3, 73.4, 74.9, 75.0, 75.7, 75.7, 77.9, 77.9, 79.7, 81.9, 82.0, 84.8, 98.0 (C1), 103.8 (C1'), 127.5-128.4, 138.0, 138.1, 138.2, 138.3, 138.3, 138.5, 138.8.

**<sup>1</sup>H RMN** (500 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, COSY, HMBC) δ 3.17 (s, 3 H, OMe), 3.38 (dt, 1 H, *J* = 9.3, *J* = 2.6 Hz, H-5'), 3.62 (dd, 1 H, *J* = 9.4, *J* = 3.5 Hz, H-2), 3.60-3.69 (m, 1 H, H-2'), 3.67-3.76 (m, 5 H, H-3', H-4', H-4, H-6', H-6'), 3.80 (dd, 1 H, *J* = 11.0, *J* = 5.4 Hz, H-6), 4.07 (ddd, 1 H, *J* = 10.0, *J* = 5.4, *J* = 1.6 Hz, H-5), 4.30 (t, 1 H, *J* = 9.3 Hz, H-3), 4.35 (dd, 1 H, *J* = 11.0, *J* = 1.8 Hz, H-6), 4.42 (d, 1 H, *J* = 12.2 Hz, PhCH<sub>2</sub>), 4.47 (d, 1 H, *J* = 9.3 Hz, PhCH<sub>2</sub>), 4.48 (d, 1 H, *J* = 7.3 Hz, H-1'), 4.49 (d, 1 H, *J* = 9.0 Hz, PhCH<sub>2</sub>), 4.55 (d, 1 H, *J* = 12.0 Hz, PhCH<sub>2</sub>), 4.57 (d, 1 H, *J* = 11.5 Hz, PhCH<sub>2</sub>), 4.66 (d, 1 H, *J* = 11.7 Hz, PhCH<sub>2</sub>), 4.70 (d, 1 H, *J* = 3.4 Hz, H-1), 4.78 (d, 1 H, *J* = 10.8 Hz, PhCH<sub>2</sub>), 4.81 (d, 1 H, *J* = 10.5 Hz, PhCH<sub>2</sub>), 4.84 (d, 1 H, *J* = 11.5 Hz, PhCH<sub>2</sub>), 4.87 (d, 1 H, *J* = 11.5 Hz, PhCH<sub>2</sub>), 4.93 (d, 1 H, *J* = 11.7 Hz, PhCH<sub>2</sub>), 5.01 (d, 1 H, *J* = 11.2 Hz, PhCH<sub>2</sub>), 5.03 (d, 1 H, *J* = 11.0 Hz, PhCH<sub>2</sub>), 5.16 (d, 1 H, *J* = 11.2 Hz, PhCH<sub>2</sub>), 7.06-7.45 (m, 35 H, Ar-H).

**<sup>13</sup>C RMN** (125 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, HSQC, HMBC) δ 55.1 (OMe), 69.1 (C6), 69.4 (C6'), 70.9 (C5), 72.9, 73.6, 74.9, 75.0, 75.6, 75.6 (C5'), 75.6, 78.4 (C4'), 78.8 (C4), 81.2 (C2), 82.3 (C3), 82.7 (C2'), 85.2 (C3'), 98.3 (C1'), 104.5 (C1), 127.5-128.5, 139.1, 139.2, 139.3, 139.4, 139.5, 139.6, 139.8.

**2,3,4,6-Tetra-O-bencil-α-D-glucopiranosido de 4-pentenilo (73a)**<sup>307</sup>



Purificación cromatográfica (hexano/AcOEt 7:1).

Aceite incoloro; *R<sub>f</sub>* (hexano/AcOEt 3:2) = 0.51.

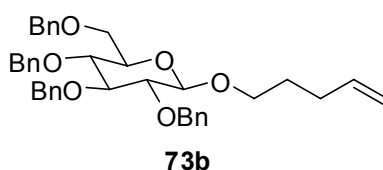
**<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, COSY) δ 1.71-1.78 (m, 2 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 1.99-2.20 (m, 2 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 3.43 (dt, 1H, *J* = 9.8, *J* = 6.6 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 3.56 (dd, 1 H, *J* = 9.6, *J* = 3.6 Hz, H-2), 3.62 (dd, 1 H, *J* = 10.4, *J* = 1.6 Hz, H-6), 3.64 (t, 1 H, *J* = 9.6 Hz, H-4), 3.60-3.70 (m, 1 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 3.72 (dd, 1 H, *J* = 10.5, *J* = 3.7 Hz, H-6), 3.90 (ddd, 1 H, *J* = 10.1, *J* = 3.5, *J* = 1.8 Hz, H-5), 3.98 (t, 1 H, *J* = 9.3 Hz, H-3), 4.47 (d, 2 H, *J* = 11.9 Hz,

<sup>307</sup> Andrews, C. W.; Rodebaugh, R.; Fraser-Reid, B. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 16, 5280-5289.

PhCH<sub>2</sub>), 4.60 (d, 1 H, *J* = 12.1 Hz, PhCH<sub>2</sub>), 4.65 (d, 1 H, *J* = 12.1 Hz, PhCH<sub>2</sub>), 4.75 (d, 1 H, *J* = 3.6 Hz, H-1), 4.78 (d, 1 H, *J* = 12.1 Hz, PhCH<sub>2</sub>), 4.81 (d, 1 H, *J* = 10.9 Hz, PhCH<sub>2</sub>), 4.83 (d, 1 H, *J* = 10.7 Hz, PhCH<sub>2</sub>), 4.99 (m, 2 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 5.00 (d, 1 H, *J* = 10.9 Hz, PhCH<sub>2</sub>), 5.80 (tdd, 1 H, *J* = 16.9, *J* = 6.6 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, HSQC) δ 28.5, 30.3, 67.5 (OCH<sub>2</sub>), 68.5 (C6), 70.1 (C5), 73.2, 73.5, 75.1, 75.7, 77.7 (C4), 80.1 (C2), 82.1 (C3), 97.0 (C1), 114.9, 127.5-128.4, 137.9, 138.1, 138.2, 138.3, 138.9.

**2,3,4,6-Tetra-O-bencil-β-D-glucopiranosido de 4-pentenilo (73b)**<sup>307</sup>



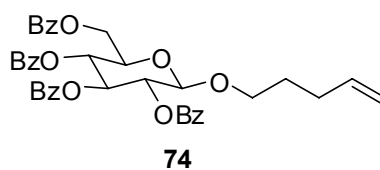
Purificación cromatográfica (hexano/AcOEt 7:1).

Sólido blanco, *R<sub>f</sub>* (hexano/AcOEt 3:2) = 0.54.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, COSY) δ 1.75-1.81 (m, 2 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 2.16-2.22 (m, 2 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 3.43-3.48 (m, 1 H, H-5), 3.38 (dd, 1 H, *J* = 8.8, *J* = 7.9 Hz, H-2), 3.56 (m, 1 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 3.58 (dd, 1 H, *J* = 9.0, *J* = 9.4 Hz, H-4), 3.65 (t, 1 H, *J* = 9.0 Hz H-3), 3.68 (dd, 1 H, *J* = 4.8, *J* = 10.8 Hz, H-6), 3.75 (dd, 1 H, *J* = 2.0, *J* = 10.8 Hz, H-6), 3.99 (m, 1 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 4.39 (d, 1 H, *J* = 7.8 Hz, H-1), 4.39-4.64 (m, 3 H, PhCH<sub>2</sub>), 4.72-4.85 (m, 3 H, PhCH<sub>2</sub>), 4.93-4.98 (m, 2 H, PhCH<sub>2</sub>), 4.99-5.04 (m, 2 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 5.78-5.89 (m, 1 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 7.15-7.50 (m, 20 H, Ar-H).

<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, HSQC) δ 29.0, 30.2, 68.9, 69.4 (C6), 73.4, 74.8, 74.8, 75.0, 75.7, 77.9 (C4), 82.2 (C2), 84.7 (C3), 103.6 (C1), 114.9, 127.6-128.4, 138.0 (x2), 138.1, 138.4, 138.6.

**4-Pentenil 2,3,4,6-tetra-O-benzoil-β-D-glucopiranososa (74)**<sup>308</sup>



Purificación cromatográfica (hexano/AcOEt 5:1).

Sólido blanco;  $R_f$  (hexano/AcOEt 2:1) = 0.38.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, COSY) δ 1.56-1.71 (m, 2 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 1.91-2.02 (m, 2 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 3.55 (dt, 1 H,  $J = 9.7$ ,  $J = 6.6$  Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 3.92 (dt, 1 H,  $J = 9.6$ ,  $J = 6.2$  Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 4.15 (m, 1 H, H-5), 4.50 (dd, 1 H,  $J = 12.1$ ,  $J = 5.3$  Hz, H-6), 4.64 (dd, 1 H,  $J = 12.1$ ,  $J = 3.3$  Hz, H-6), 4.78-4.85 (m, 2 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 4.83 (d, 1 H,  $J = 7.9$  Hz, H-1), 5.52 (dd, 1 H,  $J = 9.7$ ,  $J = 7.9$  Hz, H-2), 5.57-5.73 (m, 1 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 5.67 (t, 1 H,  $J = 9.7$  Hz, H-4), 5.90 (t, 1 H,  $J = 9.6$  Hz, H-3), 7.28-7.57 (m, 12 H, Ar-H), 7.82-8.03 (m, 8 H, Ar-H).

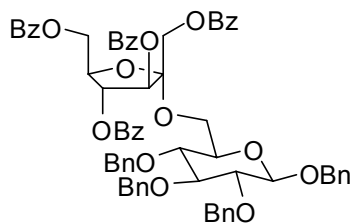
<sup>13</sup>C RMN (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>, HSQC) δ 28.5 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 29.8 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 63.2 (C6), 69.4 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 69.9 (C4), 71.9 (C2), 72.2 (C5), 72.9 (C3), 101.3 (C1), 114.9 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 128.3, 128.3, 128.4, 128.8, 128.8, 129.3, 129.6, 129.7, 129.8, 129.8, 133.1, 133.2, 133.4, 137.7 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), 165.1, 165.2, 165.8, 166.1.

---

<sup>308</sup> Madsen, R.; Fraser-Reid, B. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 772-779.



**1,2,3,4-Tetra-O-bencil 6-O-(1,3,4,6-tetra-O-benzoil- $\alpha$ -D-fructofuranosil)- $\beta$ -D-glucopiranososa (76)**



76

Sólido blanco,  $R_f$  (hexano/AcOEt 2:1) = 0.17

**P.f.** (dietil éter) = 108-111 °C

**$^1\text{H RMN}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , COSY)  $\delta$  3.31 (dd, 1 H,  $J = 8.7$ ,  $J = 8.0$  Hz, H-2), 3.53-3.67 (m, 3 H, H-3, H-4, H-5), 3.92 (dd, 1 H,  $J = 10.8$ ,  $J = 5.3$  Hz, H-6), 4.05 (dd, 1 H,  $J = 11.0$ ,  $J = 1.5$  Hz, H-6), 4.32 (d, 1 H,  $J = 11.7$  Hz,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.43 (d, 1 H,  $J = 7.9$  Hz, H-1g), 4.52 (d, 1 H,  $J = 12.3$  Hz), 4.54 (d, 1 H,  $J = 10.8$  Hz), 4.62-4.68 (m, 3 H, H-5', H-6',  $\text{PhCH}_2$ ), 4.71-4.78 (m, 3 H,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.81-4.87 (m, 3 H, H-1', H-6',  $\text{PhCH}_2$ ), 4.92 (d, 1 H,  $J = 11.0$  Hz,  $\text{PhCH}_2$ ), 5.61 (dd, 1 H,  $J = 4.9$ ,  $J = 1.3$  Hz, H-4'), 5.98 (d, 1 H,  $J = 1.1$  Hz, H-3'), 7.17-7.37 (m, 28 H, ArH), 7.45-7.57 (m, 4 H, ArH), 7.93-8.04 (m, 8 H, ArH).

**$^{13}\text{C RMN}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , HSQC, HMBC)  $\delta$  59.8 (C1'), 61.0 (C6), 63.2 (C6'), 71.0, 74.0 (C5), 74.8, 74.9, 75.5, 77.7 (C4), 79.1 (C4'), 81.3 (C5'), 81.4 (C3'), 82.1 (C2), 84.5 (C3), 102.4 (C1), 107.2 (C2'), 127.5, 127.6, 127.7, 127.7, 127.8, 127.9, 128.1, 128.2, 128.2, 128.3, 128.3, 128.4, 128.4, 128.5, 128.8, 128.9, 129.4, 129.6, 129.7, 129.7, 129.8, 129.8, 133.0, 133.4, 133.5, 137.2, 137.8, 138.2, 138.5, 164.7, 165.6, 165.8, 166.1.

**FT-IR** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3064, 3032, 2881, 1726, 1602, 1452, 1272, 1113, 1095, 1070, 1028, 711.

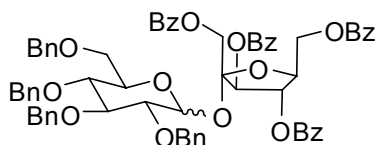
**MS  $m/z$**  (API-ES): 1141.7 (M+23), 403.5 (M-715).

Análisis calculado para  $\text{C}_{68}\text{H}_{62}\text{O}_{15}$  (%): C, 72.97; H, 5.58.

Encontrado (%): C, 72.68; H, 5.46.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} +14.0^\circ$  (c 0.88,  $\text{CHCl}_3$ ).

**2,3,4,6-Tetra-O-bencil 1-O-(1,3,4,6-tetra-O-benzoil- $\alpha$ -D-fructofuranosil)- $\alpha,\beta$ -D-glucopiranososa (77)<sup>309</sup>**



77

**Anómero  $\alpha\alpha$**

**$^1\text{H RMN}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , COSY)  $\delta$  3.02 (d, 1 H,  $J = 10.8$  Hz, H-6g), 3.29 (dd, 1 H,  $J = 10.8$ ,  $J = 2.0$  Hz, H-6g), 3.66 (dd, 1 H,  $J = 9.5$ ,  $J = 3.2$  Hz, H-2g), 3.76 (t, 1 H,  $J = 9.5$  Hz, H-4g), 4.07 (d, 1 H,  $J = 10.0$  Hz, H-5g), 4.14 (t, 1 H,  $J = 9.5$  Hz, H-3g), 4.18 (d, 1 H,  $J = 12.2$  Hz,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.38-4.49 (m, 3 H, H-1f,  $2\times\text{PhCH}_2$ ), 4.57-4.69 (m, 3 H, H-1f, H-6f,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.74-4.81 (m, 6 H, H-5f, H-6f,  $4\times\text{PhCH}_2$ ), 5.44 (d, 1 H,  $J = 4.6$  Hz, H-4f), 5.61 (d, 1 H,  $J = 3.2$  Hz, H-1g), 5.98 (s, 1 H, H-3f), 7.07-7.54 (m, 32 H, Ar-H), 7.80 (d, 2 H,  $J = 7.7$  Hz, Ar-H), 7.88 (d, 2 H,  $J = 7.7$  Hz, Ar-H), 7.96 (d, 2 H,  $J = 7.6$  Hz, Ar-H), 8.18 (d, 2 H,  $J = 7.7$  Hz, Ar-H).

**$^{13}\text{C RMN}$**  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , HSQC)  $\delta$  62.5 (C6f), 63.1 (C1f), 67.7 (C6g), 71.7 (C5g), 73.4, 74.2, 75.1, 75.7, 77.4 (C4g), 78.8 (C4f), 79.8 (C2g), 80.9 (C3f), 82.0 (C5f), 82.5 (C3g), 90.6 (C1g), 107.5 (C2f), 127.5, 127.6, 127.8, 127.9, 128.2, 128.2, 128.3, 128.4, 128.4, 128.4, 128.5, 129.3, 129.6, 130.1, 132.9, 133.1, 133.4, 133.4, 137.6, 138.1, 138.6, 164.6, 165.4, 165.6, 166.1.

**Anómero  $\beta\alpha$**

**$^1\text{H RMN}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.51 (dd, 1 H,  $J = 4.7$ ,  $J = 1.8$  Hz, H-4f), 5.99 (d, 1 H,  $J = 1.8$  Hz, H-3f).

<sup>309</sup> Müller, T.; Schneider, R.; Schmidt, R. R. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 4763-4766.

### Procedimiento general de glicosilación III (BSP)

Sobre una disolución de tioglicósido (1 equiv), TTBP (4 equiv) y resina sulfinamida **63** (2 equiv) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.02-0.03 M) a  $-60\text{ }^\circ\text{C}$ , se añadió lentamente  $\text{Tf}_2\text{O}$  (2 equiv) y la resina se puso naranja aunque el color desapareció en minutos. La mezcla de reacción se agitó a esa temperatura durante 10 min más y se adicionó el aceptor de glicosilo (2-3 equiv). Se dejó subir la temperatura hasta  $-30\text{ }^\circ\text{C}$  o hasta temperatura ambiente. La reacción se paró por adición de  $\text{Et}_3\text{N}$  y el crudo de reacción se filtró, la resina se lavó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y la disolución resultante se lavó con una disolución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y una disolución saturada de  $\text{NaCl}$ . La fase orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo se trató con la resina Amberlite IR-120  $\text{H}^+$  con objeto de atrapar la TTBP y a continuación el filtrado se purificó por cromatografía en columna (mezclas de hexano/ $\text{AcOEt}$ ) para obtener los compuestos correspondientes, cuyos rendimientos y estereoselectividades se recogen en la Tabla 22 presente en el Capítulo II.

### Procedimiento general de glicosilación IV (DFS)

Sobre una disolución de tioglicósido (1 equiv), TTBP (4 equiv) y resina difenil sulfóxido **61** (3 equiv) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.02-0.03 M) a  $-60\text{ }^\circ\text{C}$ , se añadió lentamente  $\text{Tf}_2\text{O}$  (2 equiv) y la resina cambió de color a azul-morado aunque el color desapareció en minutos. La mezcla de reacción se agitó a esa temperatura durante 10 min más y se adicionó el aceptor de glicosilo (2-3 equiv). Tras 1-2 h a  $-60\text{ }^\circ\text{C}$  se dejó subir la temperatura hasta  $-30\text{ }^\circ\text{C}$  o hasta temperatura ambiente. La reacción se paró por adición de  $\text{Et}_3\text{N}$  y el crudo de reacción se filtró, la resina se lavó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y la disolución resultante se lavó con una disolución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y una disolución saturada de  $\text{NaCl}$ . La fase orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo se trató con la resina Amberlite IR-120  $\text{H}^+$  con objeto de atrapar la TTBP y a continuación el filtrado se purificó por cromatografía en columna (mezclas de hexano/ $\text{AcOEt}$ ) para obtener los compuestos correspondientes, cuyos rendimientos y estereoselectividades se recogen en la Tabla 22 presente en el Capítulo II.

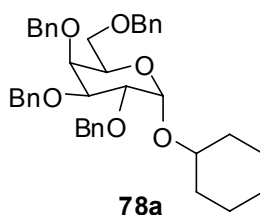
**1,2:5,6-Di-O-isopropiliden-3-O-(2,3,4,6-tetra-O-bencil-D-glucopiranosil)-D-glucofuranosa (66).**

A partir de 2,3,4,6-tetra-O-bencil-1-tio- $\beta$ -D-glucopiranosido de *p*-tolilo (0.035 g, 0.054 mmol), resina sulfinamida (0.100 g, 0.107 mmol,  $c= 1.07$  mmol/g), TTBP (0.053 g, 0.214 mmol), Tf<sub>2</sub>O (18  $\mu$ L, 0.107 mmol), diacetón glucosa (0.042 g, 0.162 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL) siguiendo el **procedimiento general de glicosilación III**, se obtuvo el compuesto **67** en 2.5 h con un 68% de rendimiento como mezcla de anómeros  $\alpha\alpha/\beta\alpha=61:39$ .

**2,3,4,6-Tetra-O-bencil-D-glucopiranosido de 4-pentenilo (73).**

A partir de 2,3,4,6-tetra-O-bencil-1-tio- $\beta$ -D-glucopiranosido de *p*-tolilo (0.036 g, 0.055 mmol), resina sulfóxido (0.130 g, 0.166 mmol,  $c= 1.28$  mmol/g), TTBP (0.055 g, 0.22 mmol), Tf<sub>2</sub>O (19  $\mu$ L, 0.11 mmol), 4-pentenol (12  $\mu$ L, 0.11 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL) siguiendo el **procedimiento general de glicosilación IV**, se obtuvo el compuesto **74** en 4 h con un 71% de rendimiento como mezcla de anómeros  $\alpha/\beta = 10:90$ .

**2,3,4,6-Tetra-O-bencil- $\alpha$ -D-galactopiranosido de ciclohexilo (78a)**<sup>310</sup>



A partir de 2,3,4,6-tetra-O-bencil-1-tio- $\beta$ -D-galactopiranosido de *p*-tolilo (0.046 g, 0.071 mmol), resina BSP-PS (0.100 g, 0.107 mmol,  $c= 1.07$  mmol/g), TTBP (0.053 g, 0.214 mmol), Tf<sub>2</sub>O (18  $\mu$ L, 0.107 mmol), ciclohexanol (15  $\mu$ L, 0.142 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2.5 mL) siguiendo el **procedimiento general de glicosilación III**, se obtuvo el compuesto **78** en 2.5 h. La purificación cromatográfica (hexano/AcOEt 7:1) condujo al compuesto **78** como un aceite incoloro con un 67% de rendimiento como mezcla de anómeros  $\alpha/\beta = 46:54$ .

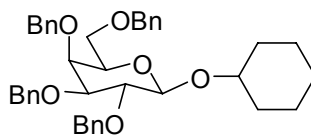
---

<sup>310</sup> Watanabe, Y.; Nakamoto, C.; Yamamoto, T.; Ozaki, S. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 6523-6536.

**<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, COSY) δ 1.14-1.94 (m, 10 H), 3.49-3.58 (m, 2 H, H-6s), 3.50-3.59 (m, 1 H, H-1 ciclohexilo), 3.91-4.07 (m, 4 H, H-2, H-3, H-4, H-5), 4.41 (d, 1 H,  $J = 11.7$  Hz, PhCH<sub>2</sub>), 4.48 (d, 1 H,  $J = 11.7$  Hz, PhCH<sub>2</sub>), 4.57 (d, 1 H,  $J = 11.5$  Hz, PhCH<sub>2</sub>), 4.67 (d, 1 H,  $J = 12.0$  Hz, PhCH<sub>2</sub>), 4.73 (d, 1 H,  $J = 11.7$  Hz, PhCH<sub>2</sub>), 4.78 (d, 1 H,  $J = 12.0$  Hz, PhCH<sub>2</sub>), 4.85 (d, 1 H,  $J = 11.6$  Hz, PhCH<sub>2</sub>), 4.95 (d, 1 H,  $J = 11.5$  Hz, PhCH<sub>2</sub>), 5.01 (d, 1 H,  $J = 3.6$  Hz, H-1), 7.27-7.39 (m, 20 H, Ar-H).

**<sup>13</sup>C RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, HSQC, HMBC) δ 24.1, 24.2, 24.5, 25.7, 31.6, 33.4, 69.2 (C6), 69.3 (C5), 73.0, 73.2, 73.4, 74.7, 75.3, 75.5 (OCH, ciclohexilo), 76.6, 79.2 (C2), 95.5 (C1), 127.4, 127.4, 127.5, 127.5, 127.6, 127.9, 128.2-128.6, 129.0, 129.7, 138.2, 138.8, 139.0.

### 2,3,4,6-Tetra-O-bencil-β-D-galactopiranosido de ciclohexilo (**78b**)<sup>310</sup>



**78b**

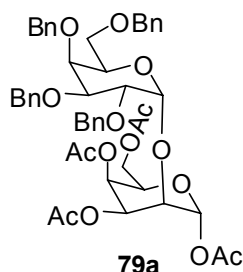
A partir de 2,3,4,6-tetra-O-bencil-1-tio-β-D-galactopiranosido de *p*-tolilo (0.028 g, 0.043 mmol), resina difenilsulfóxido (0.120 g, 0.159 mmol,  $c = 1.08$  mmol/g), TTBP (0.043 g, 0.173 mmol), Tf<sub>2</sub>O (15 μL, 0.086 mmol), ciclohexanol (9 μL, 0.086 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.2 mL) siguiendo el **procedimiento general de glicosilación IV**, se obtuvo el compuesto **78**. La purificación cromatográfica (hexano/AcOEt 7:1) condujo al compuesto **78** como un aceite incoloro con un 82% de rendimiento como mezcla de anómeros  $\alpha/\beta = 21:79$ .

**<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, COSY) δ 1.18-2.01 (m, 10 H), 3.49-3.59 (m, 4 H, H-3, H-5, H-6s), 3.65-3.71 (m, 1 H, H-1 ciclohexilo), 3.80 (dd, 1 H,  $J = 9.8$ ,  $J = 7.8$  Hz, H-2), 3.87 (d, 1 H,  $J = 2.8$  Hz, H-4), 4.41 (d, 1 H,  $J = 11.9$  Hz, PhCH<sub>2</sub>), 4.45 (d, 1 H,  $J = 12.5$  Hz, PhCH<sub>2</sub>), 4.46 (d, 1 H,  $J = 7.7$  Hz, H-1), 4.63 (d, 1 H,  $J = 11.7$  Hz, PhCH<sub>2</sub>), 4.68-4.78 (m, 3 H, PhCH<sub>2</sub>), 4.94 (d, 1 H,  $J = 11.8$  Hz, PhCH<sub>2</sub>), 4.97 (d, 1 H,  $J = 10.9$  Hz, PhCH<sub>2</sub>), 7.25-7.40 (m, 20 H, Ar-H).

**<sup>13</sup>C RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, HSQC, HMBC) δ 23.9, 24.1, 25.7, 31.9, 33.7, 69.1 (C6), 73.1, 73.4 (C5), 73.5, 73.6 (C4), 74.4, 75.2, 77.5 (CH, ciclohexilo), 79.6 (C2), 82.4 (C3),

102.1 (C1), 127.5, 127.5, 127.7, 127.8, 128.1, 128.2, 128.2, 128.3, 128.4, 138.0, 138.6, 138.7, 138.8.

**1,3,4,6-Tetra-O-acetil-2-O-(2,3,4,6-tetra-O-bencil- $\alpha$ -D-galactopiranosil)- $\alpha$ -D-galactopiranososa (79a)<sup>311</sup>**



A partir de 2,3,4,6-tetra-O-bencil-1-tio- $\beta$ -D-galactopiranosido de *p*-tolilo (0.035 g, 0.054 mmol), resina BSP-PS (0.100 g, 0.107 mmol,  $c = 1.07$  mmol/g), TTBP (0.053 g, 0.214 mmol),  $\text{Tf}_2\text{O}$  (18  $\mu\text{L}$ , 0.107 mmol), 1,3,4,6-tetra-O-acetil- $\alpha$ -D-galactopiranososa (0.054 g, 0.162 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 mL) siguiendo el **procedimiento general de glicosilación III**, se obtuvo el compuesto **79** en 3 h. La purificación cromatográfica (hexano/AcOEt 8:1) condujo al compuesto **79** como un aceite incoloro con un 93% de rendimiento como mezcla de anómeros  $\alpha/\beta = 83:17$ .

$R_f$  (hexano/AcOEt 1:3) = 0.61

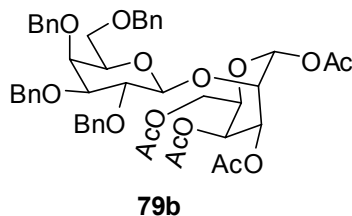
**$^1\text{H}$  RMN** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , COSY)  $\delta$  1.91, 1.93, 2.00, 2.04 (4s, 12 H, OAc), 3.43-3.56 (m, 2 H, H-6's), 3.85 (dd, 1 H,  $J = 10.0$ ,  $J = 2.7$  Hz, H-3'), 3.93 (d, 1 H,  $J = 1.5$  Hz, H-4'), 3.98-4.02 (m, 2 H, H-2', H-5'), 4.07 (d, 2 H,  $J = 6.8$  Hz, H-6s), 4.22 (dd, 1 H,  $J = 10.7$ ,  $J = 3.8$  Hz, H-2), 4.27 (t, 1 H,  $J = 6.8$  Hz, H-5), 4.40 (s, 1 H,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.41 (s, 1 H,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.54 (d, 1 H,  $J = 11.5$  Hz,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.63 (d, 1 H,  $J = 11.7$  Hz,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.72 (d, 1 H,  $J = 12.0$  Hz,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.73 (d, 1 H,  $J = 11.7$  Hz,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.81 (d, 1 H,  $J = 11.7$  Hz,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.92 (d, 1 H,  $J = 3.7$  Hz, H-1'), 4.94 (d, 1 H,  $J = 11.5$  Hz,  $\text{PhCH}_2$ ), 5.28 (dd, 1 H,  $J = 10.5$ ,  $J = 3.2$  Hz, H-3), 5.47 (dd, 1 H,  $J = 3.2$ ,  $J = 1.2$  Hz, H-4), 6.42 (d, 1 H,  $J = 3.7$  Hz, H-1), 7.22-7.40 (m, 20 H, Ar-H).

---

<sup>311</sup> Doboszewski, B.; Zamojski, A. *Carbohydr. Res.* **1984**, 132, 29-38.

<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, HSQC) δ 20.4, 20.6, 20.7, 20.7, 61.3 (C6), 67.6 (C4), 68.3, 68.6, 68.7, 69.1 (C3), 69.9, 72.8, 73.5, 73.5, 74.7, 74.8 (C3'), 75.4, 78.7 (C6'), 89.0 (C1), 96.6 (C1'), 127.4-128.4, 137.7, 138.4, 138.5, 138.6, 169.3, 170.1, 170.1, 170.4.

**1,3,4,6-Tetra-O-acetil-2-O-(2,3,4,6-tetra-O-bencil-β-D-galactopiranosil)-α-D-galactopiranososa (79b)**<sup>311</sup>

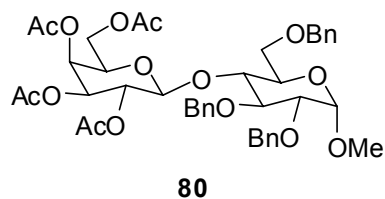


Aceite incoloro;  $R_f$  (hexano/AcOEt 1:3) = 0.58

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, COSY) δ 1.72, 2.02, 2.11, 2.12 (4s, 12 H, OAc), 3.46 (dd, 1 H,  $J = 9.8$ ,  $J = 3.1$  Hz, H-3'), 3.51-3.58 (m, 2 H, H5', H-6'), 3.73 (dd, 1 H,  $J = 9.8$ ,  $J = 7.4$  Hz, H-2'), 3.88 (d, 1 H,  $J = 2.7$  Hz, H-4'), 4.06 (dd, 2 H,  $J = 6.6$ ,  $J = 1.2$  Hz, H-6s), 4.08-4.13 (m, 2 H, H-2, H-6'), 4.24 (dt, 1 H,  $J = 6.6$ ,  $J = 1.2$  Hz, H-5), 4.41 (d, 1 H,  $J = 11.7$  Hz, PhCH<sub>2</sub>), 4.44 (d, 1 H,  $J = 7.8$  Hz, H-1'), 4.48 (d, 1 H,  $J = 11.7$  Hz, PhCH<sub>2</sub>), 4.56 (d, 1 H,  $J = 11.7$  Hz, PhCH<sub>2</sub>), 4.69 (s, 2 H, PhCH<sub>2</sub>), 4.69 (d, 1 H,  $J = 11.7$  Hz, PhCH<sub>2</sub>), 4.78 (d, 1 H,  $J = 11.7$  Hz, PhCH<sub>2</sub>), 4.90 (d, 1 H,  $J = 11.7$  Hz, PhCH<sub>2</sub>), 5.36 (dd, 1 H,  $J = 10.5$ ,  $J = 3.1$  Hz, H-3), 5.45 (dd, 1 H,  $J = 3.1$ ,  $J = 1.2$  Hz, H-4), 6.39 (d 1 H,  $J = 3.9$  Hz, H-1), 7.23-7.34 (m, 20 H, Ar-H).

<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, HSQC) δ 20.5, 20.7, 20.7, 21.0, 61.2 (C6), 67.7, 67.8, 68.5, 68.6, 69.0 (C3), 72.8, 73.2, 73.4, 73.6, 74.5, 74.7, 78.9 (C2'), 81.8 (C3'), 91.6 (C1), 104.9 (C1'), 127.4-128.5, 137.8, 138.3, 138.7, 138.7, 169.1, 170.1, 170.3, 170.4.

**Metil 4-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-galactopiranosil)-2,3,6-tri-O-bencil-α-D-glucopiranososa (80)**<sup>296</sup>



A partir de 2,3,4,6-tetra-O-acetil-1-tio-β-D-galactopiranosido de *p*-tolilo (0.025 g, 0.055 mmol), resina difenilsulfóxido (0.130 g, 0.166 mmol,  $c = 1.28$  mmol/g), TTBP (0.055 g, 0.22 mmol),  $\text{Tf}_2\text{O}$  (195  $\mu\text{L}$ , 0.11 mmol), metil 2,3,6-tri-O-bencil-α-D-glucopiranososa (0.051 g, 0.11 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 mL) siguiendo el **procedimiento general de glicosilación IV**, se obtuvo el compuesto **80**. La purificación cromatográfica (hexano/AcOEt 3:1→1:1) condujo al compuesto **80** como un aceite incoloro con un rendimiento del 61%.

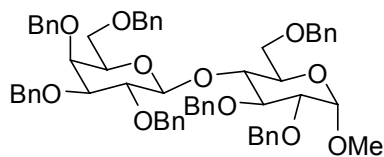
$R_f$  (hexano/AcOEt 1:1) = 0.28

**$^1\text{H RMN}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , COSY)  $\delta$  1.95, 1.96, 1.99, 2.08 (4s, 12 H, OAc), 3.48-3.54 (m, 1 H, H-5'), 3.49 (dd, 1 H,  $J = 9.0$ ,  $J = 3.7$  Hz, H-2), 3.59 (dd, 1 H,  $J = 10.6$ ,  $J = 1.9$  Hz, H-6) 3.60-3.64 (m, 1 H, H-5), 3.74 (dd, 1 H,  $J = 10.6$ ,  $J = 2.7$  Hz, H-6), 3.82-3.91 (m, 2 H, H-4, H-6'), 3.86 (dd, 1 H,  $J = 9.7$ ,  $J = 9.3$  Hz, H-3), 3.96 (dd, 1 H,  $J = 11.0$ ,  $J = 8.1$  Hz, H-6'), 4.40 (d, 1 H,  $J = 12.1$  Hz,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.46 (d, 1 H,  $J = 8.1$  Hz, H-1'), 4.58 (d, 1 H,  $J = 3.7$  Hz, H-1), 4.63 (d, 1 H,  $J = 12.3$  Hz,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.74 (dd, 1 H,  $J = 10.4$ ,  $J = 3.5$  Hz, H-3'), 4.75 (d, 1 H,  $J = 10.2$  Hz,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.78 (d, 1 H,  $J = 12.3$  Hz,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.81 (d, 1 H,  $J = 10.6$  Hz,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.94 (d, 1 H,  $J = 10.8$  Hz,  $\text{PhCH}_2$ ), 5.08 (dd, 1 H,  $J = 10.4$ ,  $J = 8.1$  Hz, H-2'), 5.24 (dd, 1 H,  $J = 3.5$ ,  $J = 0.7$  Hz, H-4'), 7.26-7.42 (m, 15 H, Ar-H).

**$^{13}\text{C RMN}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , HSQC)  $\delta$  20.6, 20.6, 20.6, 20.8 (4 x  $\text{CH}_3$ ), 55.4 ( $\text{OCH}_3$ ), 60.6 ( $\text{C6}'$ ), 66.7 ( $\text{C4}'$ ), 67.5 (C6), 69.6 ( $\text{C2}'$ ), 69.7 (C5), 70.3 ( $\text{C5}'$ ), 71.1 ( $\text{C3}'$ ), 73.5, 73.7, 75.1, 76.6 (C4), 78.9 (C2), 79.7 (C3), 98.4 (C1), 100.1 ( $\text{C1}'$ ), 127.3, 127.4 (x2), 127.8, 128.1(x5), 128.2 (x2), 128.3 (x2), 128.6 (x2), 137.6, 138.2, 139.2, 169.1, 170.0, 170.1, 170.2.



**Metil 4-O-(2,3,4,6-tetra-O-bencil- $\alpha$ -D-galactopiranosil)-2,3,6-tri-O-bencil- $\alpha$ -D-glucopiranososa (81)**<sup>306</sup>



81

A partir de 2,3,4,6-tetra-O-bencil-1-tio- $\beta$ -D-galactopiranosido de *p*-tolilo (0.035 g, 0.053 mmol), resina BSP-PS (0.100 g, 0.107 mmol,  $c = 1.07$  mmol/g), TTBP (0.053 g, 0.214 mmol),  $\text{Tf}_2\text{O}$  (18  $\mu\text{L}$ , 0.107 mmol), metil 2,3,6-tri-O-bencil- $\alpha$ -D-glucopiranososa (0.075 g, 0.161 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 mL) siguiendo el **procedimiento general de glicosilación III**, se obtuvo el compuesto **81** en 4 h. La purificación cromatográfica (hexano/AcOEt 7:1) condujo al compuesto **81** como un aceite blanco con un 81% de rendimiento.

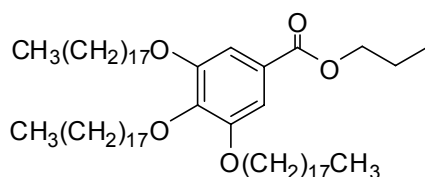
Aceite blanco;  $R_f$  (hexano/AcOEt 5:1) = 0.48

$^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , COSY)  $\delta$  3.38 (s, 3 H, OMe), 3.44-3.48 (m, 2 H), 3.55 (dd, 1 H,  $J = 9.7$ ,  $J = 3.4$  Hz, H-2), 3.64 (dd, 1 H,  $J = 10.4$ ,  $J = 1.7$  Hz), 3.71 (dd, 1 H,  $J = 10.4$ ,  $J = 4.5$  Hz), 3.82 (dd, 1 H,  $J = 10.4$ ,  $J = 2.6$  Hz, H-3'), 3.85-3.91 (m, 2 H), 3.94 (s, 1 H, H-4), 3.94-4.00 (m, 1 H), 4.00 (dd, 1 H,  $J = 10.3$ ,  $J = 3.8$  Hz, H-2'), 4.07 (dd, 1 H,  $J = 9.2$ ,  $J = 9.0$  Hz, H-3), 4.23 (d, 1 H,  $J = 11.5$  Hz,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.30 (d, 1 H,  $J = 11.7$  Hz,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.42 (d, 1 H,  $J = 12.5$  Hz,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.52-4.57 (m, 3 H,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.59 (d, 1 H,  $J = 3.8$  Hz, H-1), 4.64 (d, 1 H,  $J = 13.2$  Hz,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.67 (s, 2 H,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.69 (d, 1 H,  $J = 12.3$  Hz,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.70 (d, 1 H,  $J = 11.5$  Hz,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.82 (d, 1 H,  $J = 11.7$  Hz,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.87 (d, 1 H,  $J = 11.4$  Hz,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.98 (d, 1 H,  $J = 11.5$  Hz,  $\text{PhCH}_2$ ), 5.77 (d, 1 H,  $J = 3.7$  Hz, H-1'), 7.12-7.49 (m, 35 H, Ar-H).

$^{13}\text{C RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , HSQC)  $\delta$  55.1, 68.6, 69.4, 69.8, 72.7, 72.7, 73.0, 73.4, 73.4, 73.8, 74.3, 74.5, 74.6, 74.7, 75.6, 79.1 (C3'), 80.1 (C2), 82.0 (C3), 97.4 (C1'), 97.7 (C1), 126.7-128.4, 137.9, 137.9, 138.2, 138.3, 138.5, 138.6, 138.9.

## 6.4. CAPÍTULO III

### 3,4,5-Tris-(*n*-octadeciloxi)benzoato de *n*-propilo (**82**)



**82**

Sobre una disolución de 3,4,5-trihidroxibenzoato de *n*-propilo (2.0 g, 9.42 mmol) y 1-bromooctadecano (12,6 g, 37,7 mmol) en MeCN/THF (120 mL, 2:1) se añadió  $K_2CO_3$  (9.2 g, 66.0 mmol) y KI (70 mg, 0.47 mmol) y la suspensión resultante se calentó a refluxo (85 °C) durante 6 h. La mezcla se diluyó con AcOEt y se añadió HCl 1 N hasta pH<3. Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. El combinado de fases orgánicas se secó sobre  $Na_2SO_4$ , se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación se llevó a cabo por cromatografía en columna (hexano/AcOEt 13:0.1) para dar **82** como un sólido blanco amorfo (8.5 g, 93%).

$R_f$ (hexano/AcOEt 10:1) = 0.5

P.f. 60-61 °C

$^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  0.88 (t, 9 H,  $J = 6.9$  Hz,  $CH_3$ ), 1.02 (t, 3 H,  $J = 7.4$  Hz,  $CH_3$ -propilo), 1.25-1.3 (m, 92 H,  $(CH_2)_{15}$ ), 1.44-1.51 (m, 6 H,  $OCH_2CH_2CH_2$ ), 1.71-1.85 (m, 8 H,  $OCH_2CH_2$ -propilo,  $OCH_2CH_2$ ), 4.01 (t, 6 H,  $J = 6.5$  Hz,  $OCH_2$ ), 4.26 (t, 2 H,  $J = 6.7$  Hz,  $OCH_2$ -propilo), 7.26 (s, 2 H, ArH).

$^{13}C$  RMN (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  10.5 ( $CH_3$ -propilo), 14.1 ( $CH_3$ ), 22.2 ( $OCH_2CH_2$ -propilo), 22.7, 26.1 ( $OCH_2CH_2CH_2$ ), 26.1 ( $OCH_2CH_2CH_2$ ), 29.3, 29.4, 29.4, 29.6, 29.6, 29.7, 29.7, 30.3, 31.9, 66.5 ( $OCH_2$ -propilo), 69.1 ( $2 \times OCH_2$ ), 73.5 ( $OCH_2$ ), 108.0 (ArCH), 125.0, 142.3, 152.8, 166.5.

FT-IR (KBr,  $cm^{-1}$ ): 2917, 2850, 1717, 1589, 1504, 1471, 1431, 1388, 1339, 1219, 1124, 1014, 766, 719.

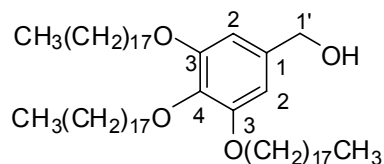
**MS-APCI** ( $m/z$ ): 969 ( $M^+$ ), 968 ( $M-1$ ), 391 (perdida alifática), 279 (perdida alifática).

**MALDI** ( $m/z$ ):  $[M]^+$  968.01,  $[M+H]^+$  969.02,  $[M+Na]^+$  991.01.

Análisis calculado para  $C_{64}H_{120}O_5$  (%): C, 79.28; H, 12.47.

Encontrado (%): C, 79.57; H, 12.18.

**Alcohol 3,4,5-tris-(*n*-octadeciloxi)bencílico (83)**<sup>263</sup>



**83**

Sobre una disolución de **82** (1 g, 1.03 mmol) en  $Et_2O$  (31 mL) bajo atmósfera de argón y a 0 °C, se añadió  $LiAlH_4$  (0.05 g, 1.30 mmol) en porciones y la mezcla se calentó a reflujo 2 h. Se dejó alcanzar temperatura ambiente y se añadió  $AcOEt$  (1.5 mL) agitando durante 10 min. A continuación se añadieron a la mezcla 200  $\mu L$  de  $H_2O$  y 200  $\mu L$  de disolución acuosa de  $NaOH$  al 15% (p/v) lentamente y se observó un burbujeo al tiempo que apareció un precipitado gris. El crudo se filtró sobre celita y se lavó con THF. El filtrado se concentró a vacío y el residuo se recristalizó de isopropanol para dar **83** como un sólido blanco (0.94 g, 99.9%).

$R_f$  (tolueno/ $Et_2O$  10:0.1): 0.8,  $R_f$  (hexano/ $AcOEt$  5:1) = 0.23

**P.f.** (isopropanol): 72 °C.

**$^1H$  RMN** (300 MHz,  $CDCl_3$ , 30 °C)  $\delta$  0.88 (t, 9 H,  $CH_3$ ), 1.18-1.46 (sa, 90 H,  $(CH_2)_{15}$ ), 1.71-1.82 (m, 6 H,  $OCH_2CH_2$ ), 3.91-3.99 (m, 6 H,  $OC^aH_2$ ), 4.59 (d, 2 H,  $J = 5.6$  Hz, H-1'), 6.56 (s, 2 H, H-2).

**$^{13}C$  RMN** (50 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  14.1 ( $CH_3$ ), 22.7 ( $CH_2CH_3$ ), 26.1-30.3 ( $(CH_2)_{13}$ ), 31.9 ( $CH_2CH_2CH_3$ ), 65.6 ( $2x C^a$ ), 69.1 ( $C1'$ ), 73.4 ( $C^a$ ), 105.3 ( $C2$ ), 136.0 ( $C1$ ), 137.5 ( $C4$ ), 153.3 ( $C3$ ).

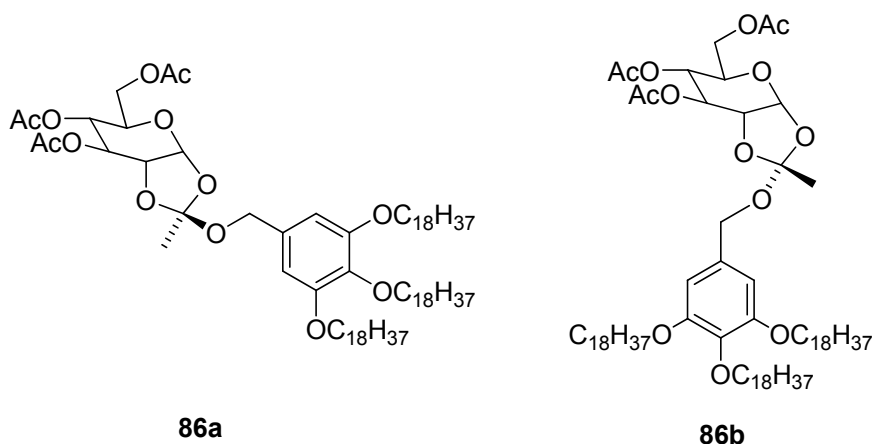
**FT-IR** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3473, 2918, 2850, 1595, 1504, 1464, 1439, 1387, 1330, 1224, 1122, 1059, 813, 721.

**MALDI** ( $m/z$ ):  $[\text{M}]^+$  912.09,  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  935.05.

Análisis calculado para  $\text{C}_{61}\text{H}_{116}\text{O}_4$  (%): C, 80.20; H, 12.80.

Encontrado (%): C, 79.98; H, 12.57.

**3,4,6-Tri-O-acetil-1,2-O-(R)-2'-[3'',4'',5''-tris-(n-octadeciloxi)benciloxi]etiliden- $\alpha$ -D-glucopiranososa (86)**



Sobre una disolución de pentacetato de  $\beta$ -D-glucosa (0.042 g, 0.108 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.4 mL, 0.09 M) a 0 °C se añadió yoduro de trimetilsililo (21  $\mu\text{L}$ , 0.151 mmol). La mezcla se agitó 2 h 30 min a temperatura ambiente y se evaporó el disolvente a presión reducida para dar el yoduro de glicosilo **85** que se empleó en la siguiente etapa sin purificación.

Sobre una disolución de  $\text{Bu}_4\text{NI}$  (0.081 g, 0.22 mmol), DIEA (38  $\mu\text{L}$ , 0.22 mmol), alcohol 3,4,5-tris-(*n*-octadeciloxi)bencilico (0.098 g, 0.11 mmol) y tamiz molecular en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /ciclohexano (2 mL, 1:1) se añadió una disolución de yoduro **85** (0.11 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.8 mL). Tras calentar a reflujo durante 19 h, se evaporó el disolvente a presión reducida. El crudo resultante se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt 11:1) para dar el ortoéster **86a** (0.051 g, 40%), el ortoéster **86b** (0.004 g, 3%) y el producto de hidrólisis de **85**, la 2,3,4,6-tetra-O-acetil-D-glucosa (11%).

**86a:**

Rf (hexano/AcOEt 8:1) = 0.18

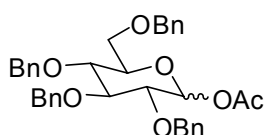
**<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, COSY) δ 0.88 (m, 9 H, CH<sub>3</sub>), 1.23-1.30 (m, 90 H, (CH<sub>2</sub>)<sub>15</sub>), 1.67-1.82 (m, 6 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.78 (s, 3 H, H-1'), 2.04 (s, 3 H, COCH<sub>3</sub>), 2.10 (s, 6 H, COCH<sub>3</sub>), 3.89-3.99 (m, 8 H, OC<sup>a</sup>H<sub>2</sub>, H-6, H-6'), 4.20-4.22 (m, 1 H, H-5), 4.35 (dd, 1H, *J* = 3.0, *J* = 5.3 Hz, H-2), 4.44 (s, 2 H, H-3'), 4.91 (dd, 1 H, *J* = 1.9, *J* = 9.6 Hz, H-4), 5.21 (t, 1 H, *J* = 2.8 Hz, H-3), 5.69 (d, 1 H, *J* = 5.3 Hz, H-1), 6.48 (s, 2 H, H-5').

**<sup>13</sup>C RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, HSQC, HMBC) δ 14.1 (CH<sub>3</sub>), 20.8 (COCH<sub>3</sub>×3), 21.1 (C1'), 22.7 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 26.1(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 29.1-30.3 ((CH<sub>2</sub>)<sub>13</sub>), 31.9 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 63.0 (C5), 66.1 (C3'), 67.0 (2xC<sup>a</sup>), 68.2 (C4), 69.1 (C<sup>a</sup>), 70.1 (C3), 73.2 (C2), 73.4 (C6, C6'), 97.0 (C1), 106.2 (C5'), 121.4 (C2'), 132.4 (C4'), 137.8 (C6'), 153.2 (C7'), 169.1 (COCH<sub>3</sub>), 169.6 (COCH<sub>3</sub>), 170.7 (COCH<sub>3</sub>).

**86b:**

Rf (hexano/AcOEt 8:1) = 0.21

**<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.88 (m, 9 H, CH<sub>3</sub>), 1.23-1.30 (m, 90 H, (CH<sub>2</sub>)<sub>15</sub>), 1.43-1.86 (m, 6 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.63 (s, 3 H, H-1'), 2.05 (s, 3 H, COCH<sub>3</sub>), 2.09 (s, 3 H, COCH<sub>3</sub>), 2.10 (s, 3 H, COCH<sub>3</sub>), 3.90-3.99 (m, 8 H, OC<sup>a</sup>H<sub>2</sub>), 4.03-4.06 (m, 1 H, H-5), 4.28 (m, 3 H, H-2, H-6, H-6'), 4.65 (dd, 1 H, *J* = 11.0, H-3'), 4.98 (dd, 1 H, *J* = 7.5, *J* = 9.5 Hz, H-4), 5.53 (dd, 1 H, *J* = 4.4, *J* = 7.5 Hz, H-3), 5.69 (d, 1 H, *J* = 5.5 Hz, H-1), 6.60 (s, 2 H, H-5').

**1-O-Acetil-2,3,4,6-tetra-O-bencil-D-glucopiranososa (87)<sup>312</sup>****87**

Sobre una disolución de 2,3,4,6-tetra-O-bencil-D-glucopiranososa (**4**) (0.80 g, 1.48 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL) a 0 °C se añadió piridina (0.6 mL, 7.45 mmol) y cloruro de

<sup>312</sup> Gervay, J.; Nguyen, T. N.; Hadd, M. J. *Carbohydr. Res.* **1997**, *300*, 119-125.

acetilo (0.4 mL, 5.92 mmol). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 3h y se diluyó en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se lavó dos veces con H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 2M y se hizo un último lavado con una disolución saturada de NaCl. El crudo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt 7:1) para dar **87** como un aceite incoloro (0.86 g, cuant), mezcla de anómeros  $\alpha/\beta$  = 9:1.

**Anómero  $\alpha$ :**

$R_f$ (hexano/AcOEt 4:1) = 0.3

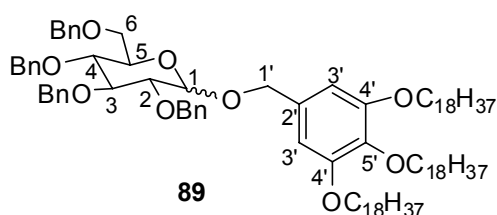
<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  2.18 (s, 3 H, COCH<sub>3</sub>), 3.65-4.06 (m, 6 H), 4.50-5.05 (m, 8 H, PhCH<sub>2</sub>), 6.42 (d, 1 H,  $J$  = 2.5 Hz, H-1), 7.17-7.42 (m, 20 H, Ar-H).

**Anómero  $\beta$ :**

$R_f$ (hexano/AcOEt 4:1) = 0.3

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  2.10 (s, 3 H, COCH<sub>3</sub>), 3.65-4.06 (m, 6 H), 4.50-5.05 (m, 8 H, PhCH<sub>2</sub>), 5.67 (d, 1 H,  $J$  = 7.9 Hz, H-1), 7.17-7.42 (m, 20 H, Ar-H).

**2,3,4,6-Tetra-O-bencil-D-glucopiranosido de 3',4',5'-tris(octadeciloxi)bencilo (**89**)**



Sobre una disolución de **87** (0.09 g, 0.155 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.6 mL, 0.1 M) a 0 °C se añadió yoduro de trimetilsililo (30  $\mu$ L, 0.217 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 min y se evaporó el disolvente a presión reducida para dar el yoduro de glicosilo **88** que se empleó en la siguiente etapa sin purificación.

Sobre una disolución de Bu<sub>4</sub>NI (0.118 g, 0.313 mmol), DIEA (54  $\mu$ L, 0.313 mmol), alcohol 3,4,5-tris-(*n*-octadeciloxi)bencilo (0.070 g, 0.077 mmol) y tamiz molecular en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ciclohexano (2 mL, 1:1) se añadió una disolución de **88** (0.100 g, 0.154 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.2 mL). Tras calentar a reflujo durante 20 h, se evaporó el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en

columna (hexano/AcOEt 9:1) para dar **89** (0.066 g, 30%) como una mezcla de anómeros ( $\alpha/\beta = 2:3$ ).

**Anómero  $\alpha$ :**

$R_f$  (hexano/AcOEt 8:1) = 0.26

$^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.86 (m, 9 H,  $\text{CH}_3$ ), 1.23-1.45 (m, 90 H,  $(\text{CH}_2)_{15}$ ), 1.70-1.75 (m, 6 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2$ ), 3.64-4.10 (m, 12 H), 4.45-5.00 (m, 10 H,  $\text{PhCH}_2$  y H-1'), 6.07 (d, 1 H,  $J = 3.8$  Hz, H-1), 6.56 (s, 2 H, Ar-H), 7.14-7.36 (m, 20 H, Ar-H).

$^{13}\text{C RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  14.1 ( $\text{CH}_3$ ), 22.7 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 26.1 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 29.4-30.3 ( $(\text{CH}_2)_{13}$ ), 31.9 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 65.7, 67.7, 69.1, 73.0, 73.3, 73.4, 73.5, 75.2, 75.8, 76.4, 79.8, 81.4, 93.9, 105.8, 127.7-128.6, 136.0, 137.4, 137.6, 138.0, 138.5, 153.7.

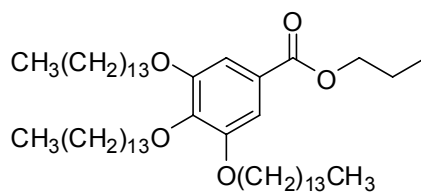
**Anómero  $\beta$ :**

$R_f$  (hexano/AcOEt 8:1) = 0.32

$^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , COSY)  $\delta$  0.86 (m, 9 H,  $\text{CH}_3$ ), 1.23-1.45 (m, 90 H,  $(\text{CH}_2)_{15}$ ), 1.70-1.75 (m, 6 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2$ ), 3.53 (dd, 1 H,  $J = 3.7$ ,  $J = 9.5$  Hz, H-2), 3.59-3.62 (m, 1 H, H-4), 3.68-3.72 (m, 1 H, H-6), 3.79-3.82 (m, 1 H, H-5), 3.83-3.94 (m, 7 H,  $\text{OC}^a\text{H}_2$ , H-6'), 4.04 (t, 1 H,  $J = 9.2$  Hz, H-3), 4.52 (d, 2 H, H-1'), 4.52 (dd, 2 H,  $J = 12.0$  Hz,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.53 (dd, 2 H,  $J = 12.1$  Hz,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.63 (dd, 2 H,  $J = 10.8$  Hz,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.84 (d, 1 H,  $J = 3.5$  Hz, H-1), 4.89 (dd, 2 H,  $J = 10.8$  Hz,  $\text{PhCH}_2$ ), 6.57 (s, 2 H, Ar-H), 7.10-7.33 (m, 20 H, Ar-H).

$^{13}\text{C RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , HSQC, HMBC)  $\delta$  14.1 ( $\text{CH}_3$ ), 22.7 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 26.1 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 29.4-30.4 ( $(\text{CH}_2)_{13}$ ), 31.9 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 69.1 ( $\text{C}^a$ , C6), 70.3 (C1'), 72.7-75.0 ( $\text{PhCH}_2$ ), 75.8 (C5), 79.6 y 82.2 (C2, C3 y C4), 94.9 (C1), 107.2 (C3'), 127.7-128.4, 132 (C2'), 138.1 y 138.8, 153.1 (C4').

**3,4,5-Tris-(*n*-tetradeciloxi)benzoato de *n*-propilo (90)**



**90**

Sobre una disolución de 3,4,5-trihidroxibenzoato de *n*-propilo (3.0 g, 0.014 mol) y 1-bromotetradecano (17 mL, 0.057 mol) en DMF (71 mL) se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (15.5 g, 0.112 mol) y KI (0.101 g, 0.70 mmol) y la suspensión resultante se calentó a refujo (65 °C) durante 4 h. La mezcla se diluyó con AcOEt y se añadió HCl 1 N hasta pH<3. Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con AcOEt. El combinado de fases orgánicas se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. La purificación se llevó a cabo por cromatografía en columna (hexano/AcOEt 10:0.1) para dar **90** como un sólido blanco amorfo (10.1 g, 90%).

**R<sub>f</sub>** (hexano/AcOEt 5:1) = 0.76

**P.f.** 42-44 °C

**<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, COSY) δ 0.86 (t, 9 H, *J* = 6.8 Hz, CH<sub>3</sub>), 1.00 (t, 3 H, *J* = 7.4 Hz, CH<sub>3</sub>-propilo), 1.24 (sa, 60 H, (CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>), 1.42-1.49 (m, 6 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.70-1.81 (m, 8 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-propilo), 3.99 (t, 6 H, *J* = 6.5 Hz, OCH<sub>2</sub>), 4.23 (t, 2 H, *J* = 6.8 Hz, OCH<sub>2</sub>-propilo), 7.24 (s, 2 H, ArH).

**<sup>13</sup>C RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, HSQC) δ 10.5 (CH<sub>3</sub>-propilo), 14.1 (CH<sub>3</sub>), 22.1 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-propilo), 22.7, 26.0, 26.1, 29.3, 29.4, 29.4, 29.6, 29.6, 29.7, 29.7, 29.7, 30.3, 31.9, 66.5 (OCH<sub>2</sub>-propilo), 69.1 (OCH<sub>2</sub>), 73.4 (OCH<sub>2</sub>), 108.0 (ArCH), 125.0, 142.3, 152.8, 166.5.

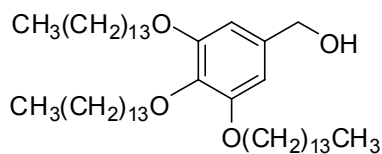
**FT-IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>): 2950, 2917, 2850, 1716, 1588, 1471, 1430, 1388, 1339, 1215, 112, 765, 719.

**MALDI** (*m/z*): [M]<sup>+</sup> 800.12, [M+H]<sup>+</sup> 801.13, [M+Na]<sup>+</sup> 823.12.

Análisis calculado para C<sub>52</sub>H<sub>96</sub>O<sub>5</sub> (%): C, 77.94; H, 12.08.

Encontrado (%): C, 78.10; H, 12.21.



**Alcohol 3,4,5-tris-(*n*-tetradeciloxi)bencílico (91)****91**

Sobre una disolución de 3,4,5-tris-(*n*-tetradeciloxi)benzoato de *n*-propilo (3 g, 3.75 mmol) en Et<sub>2</sub>O (114 mL, 0.033 M) bajo atmósfera de argon y a 0 °C, se añadió LiAlH<sub>4</sub> (0.195 g, 4.88 mmol) en porciones y la mezcla se calentó a reflujo 3 h. Se dejó alcanzar la temperatura ambiente y se añadió AcOEt (6 mL) agitando durante 10 min. A continuación se añadieron a la mezcla 8 mL de H<sub>2</sub>O y 8 mL de disolución acuosa de NaOH al 15% (p/v) lentamente y se observó un burbujeo al tiempo que apareció un precipitado gris. El crudo se filtró sobre celita y se lavó con THF. El filtrado se concentró a vacío y el residuo se recristalizó de isopropanol para dar el alcohol 3,4,5-tris-(*n*-tetradeciloxi)bencílico como un sólido blanco (2.79 g, 99.9%).

**R<sub>f</sub>** (hexano/AcOEt 5:1) = 0.19

**P.f.** (isopropanol): 56-57 °C.

**<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.89 (t, 9 H, *J* = 6.6 Hz, CH<sub>3</sub>), 1.27 (sa, 60 H, (CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>), 1.67-1.84 (m, 6 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3.91-3.98 (m, 6 H, OCH<sub>2</sub>), 4.57 (s, 2 H, H-1'), 6.54 (s, 2 H, H-2).

**<sup>13</sup>C RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, HSQC) δ 14.1 (CH<sub>3</sub>), 22.7 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 26.1-30.3 ((CH<sub>2</sub>)<sub>13</sub>), 31.9 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 65.6 (CH<sub>2</sub>OH), 69.1 (OCH<sub>2</sub> x 2), 73.4 (OCH<sub>2</sub>), 105.3 (C2), 136.0 (C1), 137.5 (C4), 153.3 (C3).

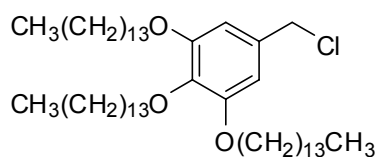
**FT-IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3435, 2919, 2851, 1591, 1507, 1470, 1438, 1384, 1337, 1229, 1126, 721.

**MALDI** (*m/z*): [M]<sup>+</sup> 744.21, [M+Na]<sup>+</sup> 767.19.

Análisis calculado para C<sub>49</sub>H<sub>92</sub>O<sub>4</sub> (%): C, 78.97; H, 12.44.

Encontrado (%): C, 78.67; H, 12.71.

**Cloruro de 3,4,5-tris-(*n*-tetradeciloxi)encilo (92)**



**92**

Sobre una disolución de alcohol 3,4,5-tris-(*n*-tetradeciloxi)encilico (0.40 g, 0.54 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3.5 mL, 0.15 M) bajo atmósfera de argon se añadió una cantidad catalítica de DMF (15 µL). A continuación se añadió lentamente SOCl<sub>2</sub> (55 µL, 0.75 mmol) y a los 5 min se observó la formación de un precipitado blanco en suspensión. Tras agitar durante 2 h a temperatura ambiente, se evaporó el CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y el exceso de SOCl<sub>2</sub>. Se obtuvo **92** como un sólido blanco amorfo (0.41 g, 99%).

**R<sub>f</sub>** (hexano/AcOEt 3:1) = 0.83

**P.f.** 56-57 °C

**<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, COSY) δ 0.89 (t, 9 H, J = 6.9 Hz, CH<sub>3</sub>), 1.27 (sa, 60 H, (CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>), 1.34-1.50 (m, 6 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.70-1.83 (m, 6 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3.93-3.99 (m, 6H, OCH<sub>2</sub>), 4.51 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>Cl), 6.57 (s, 2 H, ArH).

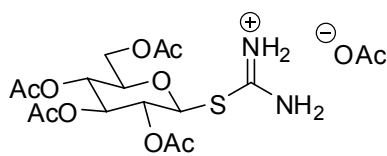
**<sup>13</sup>C RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, HSQC) δ 14.1 (CH<sub>3</sub>), 22.7, 26.1 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> x 3), 29.4, 29.4, 29.6, 29.6, 29.7, 29.7, 29.7, 30.3, 31.9, 47.0 (OCH<sub>2</sub>Cl), 69.1 (OCH<sub>2</sub>), 73.4 (OCH<sub>2</sub>), 107.0 (ArCH), 132.3, 138.3, 153.2.

**FT-IR** (KBr) 2920, 2849, 1593, 1506, 1466, 1441, 1393, 1334, 1245, 1232, 1124, 723, 701, 673 cm<sup>-1</sup>

**MALDI** (*m/z*): [M<sup>+</sup>] 762.64, [M+Na]<sup>+</sup> 785.65, [M+K]<sup>+</sup> 809.71.

Análisis calculado para C<sub>49</sub>H<sub>91</sub>ClO<sub>3</sub> (%): C, 77.06; H, 12.01; Cl, 4.64.

Encontrado (%): C, 76.94; H, 12.26; Cl, 4.76.

**Acetato de 2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosil isotiouronio (93)**<sup>270</sup>**93**

Se disolvieron tiourea (0.838 g, 11.0 mmol) y 1,2,3,4,6-penta-O-acetil-β-D-glucopiranosil (3.91 g, 10.0 mmol) en acetonitrilo (20 mL) bajo atmósfera de argón. La disolución resultante se calentó a 80 °C y se añadió BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> (2.7 mL, 21.0 mmol). La mezcla se agitó a esta temperatura durante 20 min. Se dejó enfriar disolución y se añadió piridina (1.7 mL, 21.0 mmol). Tras evaporar el crudo de reacción a presión reducida se añadió 2-propanol para precipitar los complejos de piridinio y después se añadió más 2-propanol para precipitar la sal de isotiouronio **93** (0.38 g, 94%).

**P.f.** (2-propanol) = 180-184 °C

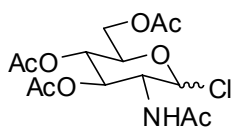
**<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.97, 1.99, 2.02, 2.05 (4s, 12 H, OAc), 4.08 (dd, 1 H, *J* = 11.6, *J* = 1.7 Hz, H-6), 4.10-4.18 (m, 1 H, H-5), 4.20 (dd, 1 H, *J* = 12.1, *J* = 4.9 Hz, H-6), 5.10 (t, 1 H, *J* = 9.5 Hz, H-4), 5.11 (t, 1 H, *J* = 9.7 Hz, H-2), 5.32 (t, 1 H, *J* = 9.4 Hz, H-3), 5.60 (d, 1 H, *J* = 10.0 Hz, H-1), 9.11 (sa, 4 H, NH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C RMN** (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 20.3, 20.4, 20.5, 20.6, 61.8, 67.5, 68.8, 72.5, 75.5, 80.0 (C1), 166.4 (SC(NH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 169.4, 169.5, 169.7, 170.2.

**FT-IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3309, 3268, 3056, 1755, 1657, 1428, 1373, 1253, 1224, 1123, 1084, 1057, 1035, 960, 908, 807, 702, 600, 533.

**MS-API-ES:** 407 (M), 331 (M-76).

**Cloruro de 3,4,6-tri-*O*-acetil-2-*N*-acetil-2-desoxi- $\alpha,\beta$ -D-glucopiranosilo (95)**<sup>313</sup>



**95**

Se mezclan *N*-acetilglucosamina (6.25 g, 0.028 mol) y cloruro de acetilo (18.0 mL, 0.253 mol) bajo atmósfera de argón. La suspensión resultante se agitó durante 24 h. Se añadió CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 mL) y la fase orgánica se lavó con H<sub>2</sub>O fría y una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el volumen de disolvente se redujo, a presión reducida, hasta 25 mL. La purificación se llevó a cabo por cristalización. A estos 25 mL de crudo de se les añadió 75 mL de éter dietílico y se dejó a temperatura ambiente una noche. Se obtuvo un sólido blanco pálido (7.08 g, 69 %), como mezcla  $\alpha/\beta = 83:17$ .

**Anómero  $\alpha$ :**

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, COSY)  $\delta$  1.94, 2.00, 2.00, 2.05 (4s, 12 H, OAc), 4.06-4.10 (m, 1 H, H-6), 4.21-4.27 (m, 2 H, H-5, H-6), 4.50 (ddd, 1 H,  $J = 10.7$ ,  $J = 8.8$ ,  $J = 3.7$  Hz, H-2), 5.16 (t, 1 H,  $J = 9.7$  Hz, H-4), 5.29 (dd, 1 H,  $J = 10.7$ ,  $J = 9.5$  Hz, H-3), 6.06 (d, 1 H,  $J = 8.8$  Hz, NH), 6.15 (d, 1 H,  $J = 3.7$  Hz, H-1).

<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, HSQC)  $\delta$  20.4, 20.5, 22.9, 53.3 (C2), 61.0 (C6), 66.9 (C4), 69.9 (C3), 70.7 (C5), 93.6 (C1), 169.0, 170.1, 170.4, 171.2.

**MS-ES** (m/z): 366 (M+1), 330 (M-Cl).

**MS-API-ES:** 366 (M+1), 330.

**Anómero  $\beta$ :**

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, COSY)  $\delta$  1.89, 1.99, 2.04, 2.14 (4s, 12 H, OAc), 3.95 (ddd, 1 H,  $J = 9.9$ ,  $J = 3.7$ ,  $J = 2.3$  Hz, H-5), 4.01 (dd, 1 H,  $J = 12.4$ ,  $J = 2.3$  Hz, H-6), 4.20 (dd, 1 H,  $J = 12.3$ ,  $J = 4.0$  Hz, H-6), 4.44 (ddd, 1 H,  $J = 10.6$ ,  $J = 8.7$ ,  $J = 3.7$  Hz, H-2), 5.12-5.23 (m, 2 H, H-4, H-3), 5.74 (d, 1 H,  $J = 9.0$  Hz, NH), 6.12 (d, 1 H,  $J = 3.7$  Hz, H-1).

---

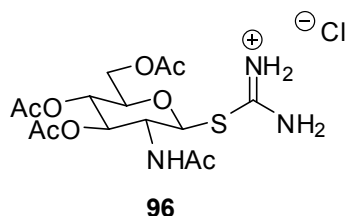
<sup>313</sup> Bianchi, A.; Bernardi, A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 12, 4565-4577.

**$^{13}\text{C}$  RMN** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , HSQC)  $\delta$  20.5, 20.8, 22.9, 50.8 (C2), 61.4 (C6), 67.4 (C3), 69.5 (C5), 70.5 (C4), 90.5 (C1), 168.5, 169.0, 169.9, 171.5.

**MS-ES** (m/z): 366 (M+1), 330 (M-Cl<sup>-</sup>).

**MS-API-ES**: 366 (M+1), 330.

**Clorhidrato de 2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\beta$ -D-glucosamina isotiouronio (96)**<sup>314</sup>



Se disuelven tiourea (0.22 g, 2.92 mmol) y cloruro de 3,4,6-tri-O-acetil-2-N-acetil-2-desoxi- $\alpha,\beta$ -D-glucopiranosilo (1.0 g, 2.66 mmol) en acetona (14 mL) bajo atmósfera de argón. La disolución resultante se calentó a 100 °C durante 5 min en un equipo de microondas. Se decantó la disolución y el sólido resultante se recrystalizó de MeOH para dar **96** como un sólido crema (0.89 g, 76 %).

**$^1\text{H}$  RMN** (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ , COSY)  $\delta$  1.99 (s, 3 H, NAc), 2.07, 2.09, 2.12 (3 s, 9 H, OAc), 4.19 (ddd, 1 H,  $J = 10.1$ ,  $J = 3.9$ ,  $J = 1.8$  Hz, H-5), 4.27 (dd, 1 H,  $J = 12.5$ ,  $J = 1.7$  Hz, H-6), 4.33 (t, 1 H,  $J = 10.4$  Hz, H-2), 4.39 (dd, 1 H,  $J = 12.8$ ,  $J = 4.4$  Hz, H-6), 5.17 (dd, 1 H,  $J = 9.9$ ,  $J = 9.7$  Hz, H-4), 5.35 (dd, 1 H,  $J = 9.9$ ,  $J = 9.7$  Hz, H-3), 5.45 (d, 1 H,  $J = 10.7$  Hz, H-1).

**$^{13}\text{C}$  RMN** (100 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ , HSQC)  $\delta$  20.1, 20.2, 20.3, 22.0 (NAc), 51.9 (C2), 62.1 (C6), 68.1 (C4), 73.1 (C3), 75.9 (C5), 82.2 (C1), 167.9 (SC(NH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 172.8, 173.1, 173.7, 174.8.

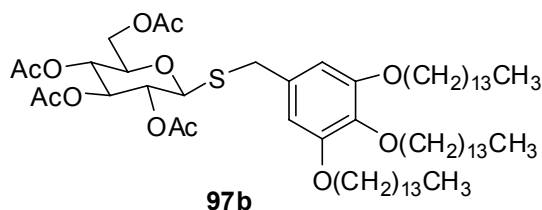
**FTIR** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3434, 3227, 3056, 1750, 1640, 1549, 1450, 1370, 1303, 1253, 1219, 1088, 1059, 906.

Análisis calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{O}_8\text{S}$  (%): C, 40.77; H, 5.47; N, 9.51; S, 7.26; Cl, 8.02.

Encontrado (%): C, 40.55; H, 5.36; N, 9.43; S, 7.08; Cl, 7.97.

<sup>314</sup> Ohnishi, Y.; Ichikawa, M.; Ichikawa, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 1289-1291.

**2,3,4,6-Tetra-O-acetil-1-tio-β-D-glucopiranosido de 3',4',5'-tris(tetradeciloxi)bencilo (97b)**



A una suspensión de acetato de 2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosil isotiuronio (0.8 g, 1.7 mmol), cloruro de 3,4,5-tris(*n*-tetradeciloxi)bencilo (1 g, 1.3 mmol) y *n*-Bu<sub>4</sub>NI (0.13 g) en DMF/THF (50 mL, 1:2) se añade Et<sub>3</sub>N (2 mL, 1 M). Tras agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 4 d, el disolvente se eliminó a presión reducida y crudo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt 6:1) para dar **97** como un sólido color crema (0.86 g, 61%) mezcla de anómeros α/β = 1:4.

**R<sub>f</sub>** (hexano/AcOEt 3:1) = 0.47

**P.f.** 52-53 °C

**<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, COSY) δ 0.88 (t, 9 H, *J* = 6.9 Hz, CH<sub>3</sub>), 1.26 (sa, 60 H, (CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>), 1.42-1.47 (m, 6 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.67-1.82 (m, 6 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.00, 2.02, 2.03, 2.10 (4s, 12 H, OAc), 3.61-3.66 (m, 1 H, H-5), 3.78 (d, 1 H, *J* = 12.8 Hz, SCH<sub>2</sub>), 3.83 (d, 1 H, *J* = 12.8 Hz, SCH<sub>2</sub>), 3.91-3.96 (m, 6 H, OCH<sub>2</sub>), 4.14 (dd, 1 H, *J* = 12.4, *J* = 2.4 Hz, H-6), 4.27 (dd, 1 H, *J* = 12.4, *J* = 5.0 Hz, H-6), 4.37 (d, 1 H, *J* = 9.8 Hz, H-1), 5.09 (t, 1 H, *J* = 9.6 Hz, H-4), 5.09 (t, 1 H, *J* = 9.7 Hz, H-2), 5.18 (t, 1 H, *J* = 9.3 Hz, H-3), 6.48 (s, 2 H, Ar-H).

**<sup>13</sup>C RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, HSQC) δ 14.1 (CH<sub>3</sub>), 20.6, 20.6, 20.7, 20.8, 22.7, 26.1, 29.4, 29.4, 29.5, 29.6, 29.7, 29.7, 29.7, 29.8, 29.8, 30.4, 31.9, 34.1 (SCH<sub>2</sub>), 62.1 (C6), 68.3, 69.2 (OCH<sub>2</sub>), 69.7, 73.4 (OCH<sub>2</sub>x2), 73.8 (C3), 75.8 (C5), 82.1 (C1), 107.6 (ArCH), 131.5, 137.5, 153.1, 169.4 (CO), 169.4 (CO), 170.2 (CO), 170.6 (CO).

**FT-IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>): 2956, 2919, 2851, 1747, 1591, 1468, 1430, 1377, 1336, 1232, 1115, 1041, 917, 803, 721.

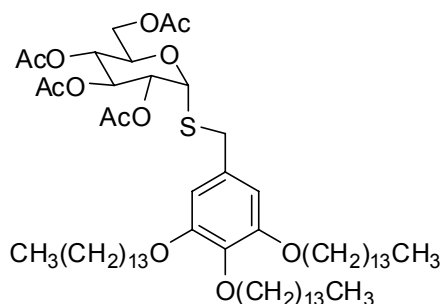
**MALDI** (*m/z*): [M<sup>+</sup>] 1090.75, [M+Na]<sup>+</sup> 1113.77, [M+K]<sup>+</sup> 1129.74.

Análisis calculado para  $C_{63}H_{110}O_{12}S$  (%): C, 69.32; H, 10.16; S, 2.94.

Encontrado (%): C, 69.11; H, 10.35; S, 2.94.

$[\alpha]_D^{20}$  -56.5° (c 0.31,  $CHCl_3$ ).

**2,3,4,6-Tetra-O-acetil-1-tio- $\alpha$ -D-glucopiranosido de 3',4',5'-tris(tetradeciloxi)bencilo (97a)**



**97a**

A una suspensión de acetato de 2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\beta$ -D-glucopiranosil isotiuronio (0.32 g, 0.68 mmol), cloruro de 3,4,5-tris-(*n*-tetradeciloxi)bencilo (0.40 g, 0.52 mmol) y *n*-Bu<sub>4</sub>NI (10 % mmol, 0.025 g) en DMF/THF (12 mL, 7:5) se añade Et<sub>3</sub>N (0.7 mL, 1 M). La mezcla se calentó a 50 °C durante 6 h en un reactor de microondas focalizadas CEM. El disolvente se eliminó a presión reducida y crudo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt 6:1) para dar **97a** como un sólido blanco (0.32 g, 55%) mezcla de anómeros  $\alpha/\beta = 1:1$ .

$R_f$  (hexano/AcOEt 3:1) = 0.50

P.f. 43-45 °C

**<sup>1</sup>H RMN** (300 MHz,  $CDCl_3$ , COSY)  $\delta$  0.88 (t, 9 H,  $J = 6.7$  Hz,  $CH_3$ ), 1.26 (sa, 60 H,  $(CH_2)_{10}$ ), 1.40-1.52 (m, 6 H,  $OCH_2CH_2CH_2$ ), 1.68-1.83 (m, 6 H,  $OCH_2CH_2$ ), 2.00, 2.00, 2.03, 2.09 (4s, 12 H, OAc), 3.62 (s, 2 H,  $SCH_2$ ), 3.89-3.96 (m, 6 H,  $OCH_2$ ), 4.00 (dd, 1 H,  $J = 12.3$ ,  $J = 2.0$  Hz, H-6), 4.28 (dd, 1 H,  $J = 12.3$ ,  $J = 4.3$  Hz, H-6), 4.41 (ddd, 1 H,  $J = 10.3$ ,  $J = 4.3$ ,  $J = 2.0$  Hz, H-5), 5.01-5.07 (m, 2 H, H-2, H-4), 5.38 (t, 1 H,  $J = 9.8$  Hz, H-3), 5.56 (d, 1 H,  $J = 5.7$  Hz, H-1), 6.46 (s, 2 H, Ar-H).

$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , HSQC)  $\delta$  14.1 ( $\text{CH}_3$ ), 20.6, 20.6, 20.6, 20.6, 20.7, 22.7, 26.1, 26.2, 29.4, 29.4, 29.5, 29.6, 29.7, 29.7, 29.7, 29.8, 29.8, 30.3, 31.9, 34.3 ( $\text{SCH}_2$ ), 61.9 (C6), 67.8 (C5), 68.6, 69.2 ( $\text{OCH}_2 \times 2$ ), 70.4, 70.7 (C3), 73.5 ( $\text{OCH}_2$ ), 81.3 (C1), 107.3 (ArCH), 131.9, 137.5, 153.1, 169.6 (CO), 169.6 (CO), 169.9 (CO), 170.5 (CO).

FT-IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2956, 2919, 2851, 1747, 1591, 1468, 1430, 1377, 1336, 1232, 1115, 1041, 917, 803, 721.

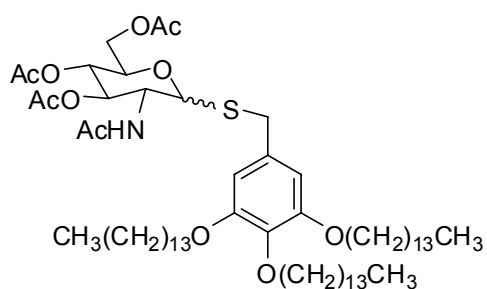
MALDI ( $m/z$ ):  $[\text{M}^+]$  1090.75,  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  1113.77,  $[\text{M}+\text{K}]^+$  1129.74.

Análisis calculado para  $\text{C}_{63}\text{H}_{110}\text{O}_{12}\text{S}$  (%): C, 69.32; H, 10.16; S, 2.94.

Encontrado (%): C, 69.11; H, 10.35; S, 2.94.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} +106.6^\circ$  (c 0.49,  $\text{CHCl}_3$ ).

**2,3,4,6-Tetra-O-acetil-1-tio-2-acetamido-2-deoxi-D-glucopiranosido de 3',4',5'-tris(tetradeciloxi)bencilo (98)**



**98**

A una suspensión de clorhidrato de 2,3,4,6-tetra-O-acetil- $\beta$ -D-glucosamina isotiuronio (0.24 g, 0.54 mmol) y cloruro de 3,4,5-tris-(*n*-tetradeciloxi)bencilo (0.160 g, 0.210 mmol) en DMF/THF (8 mL, 1:1) se añade  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.3 mL, 1 M). La mezcla se calentó a 60 °C durante 6 h en un reactor de microondas focalizadas CEM. El disolvente se eliminó a presión reducida y crudo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt 6:1) para dar **98** como un sólido blanco (0.104 g, 45%) mezcla de anómeros  $\alpha/\beta = 4:1$ .



**Anómero  $\alpha$** 

**$^1\text{H RMN}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , COSY)  $\delta$  0.88 (t, 9 H,  $J = 6.7$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 1.25-1.29 (m, 60 H,  $(\text{CH}_2)_{10}$ ), 1.42-1.48 (m, 6 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 1.70-1.80 (m, 6 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2$ ), 1.86, 2.01, 2.03, 2.09 (4s, 12 H, OAc), 3.69 (s, 2 H,  $\text{SCH}_2$ ), 3.89-3.95 (m, 6 H,  $\text{OCH}_2$ ), 4.04 (dd, 1 H,  $J = 12.3$ ,  $J = 2.0$  Hz, H-6), 4.27 (dd, 1 H,  $J = 12.3$ ,  $J = 4.3$  Hz, H-6), 4.33 (ddd, 1 H,  $J = 9.5$ ,  $J = 4.1$ ,  $J = 2.0$  Hz, H-5), 4.50 (ddd, 1 H,  $J = 10.6$ ,  $J = 9.1$ ,  $J = 5.4$  Hz, H-2), 5.07 (dd, 1 H,  $J = 10.5$ ,  $J = 9.4$  Hz, H-3), 5.13 (dd, 1 H,  $J = 9.6$ ,  $J = 9.4$  Hz, H-4), 5.36 (d, 1 H,  $J = 5.3$  Hz, H-1), 5.57 (d, 1 H,  $J = 9.0$  Hz, NH), 6.45 (s, 2 H, Ar-H).

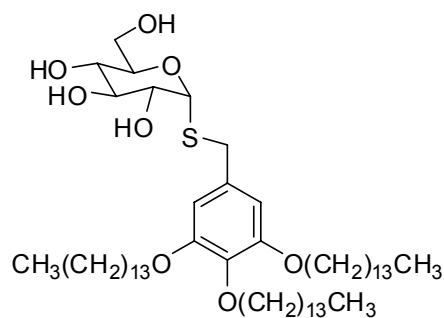
**$^{13}\text{C RMN}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , HSQC, HMBC)  $\delta$  14.1 ( $\text{CH}_3$ ), 20.6, 20.7, 22.7, 23.1, 26.1, 29.4, 29.4, 29.4, 29.6, 29.7, 29.7, 29.7, 29.7, 29.7, 30.3, 31.9, 35.5 ( $\text{SCH}_2$ ), 52.1 (C2), 61.9 (C6), 68.1 (C4), 68.7 (C5), 69.2 ( $\text{OCH}_2 \times 2$ ), 71.5 (C3), 73.4 ( $\text{OCH}_2$ ), 83.7 (C1), 107.3 (ArCH), 131.9, 137.6, 153.2 ( $\times 2$ ), 169.2 (CO), 169.7 (CO), 170.6 (CO), 171.5 (CO).

**Anómero  $\beta$** 

**$^1\text{H RMN}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , señales más significativas)  $\delta$  0.87 (t, 9 H,  $J = 6.7$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 1.25-1.29 (m, 60 H,  $(\text{CH}_2)_{10}$ ), 1.42-1.46 (m, 6 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 1.70-1.80 (m, 6 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2$ ), 1.91, 2.01, 2.02, 2.10 (4s, 12 H, OAc), 3.59 (ddd, 1 H,  $J = 9.0$ ,  $J = 4.8$ ,  $J = 2.1$  Hz, H-5), 3.80 (s, 2 H,  $\text{SCH}_2$ ), 3.92-3.98 (m, 6 H,  $\text{OCH}_2$ ), 4.14 (dd, 1 H,  $J = 12.3$ ,  $J = 2.1$  Hz, H-6), 4.22 (t, 1 H,  $J = 10.2$ ,  $J = 9.6$  Hz, H-2), 4.27 (dd, 1 H,  $J = 12.3$ ,  $J = 4.9$  Hz, H-6), 4.33 (d, 1 H,  $J = 10.5$  Hz, H-1), 5.03 (t, 1 H,  $J = 9.5$  Hz, H-3), 5.11 (t, 1 H,  $J = 9.3$  Hz, H-4), 5.37 (d, 1 H,  $J = 9.4$  Hz, NH), 6.45 (s, 2 H, Ar-H).

**$^{13}\text{C RMN}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , HSQC)  $\delta$  14.1 ( $\text{CH}_3$ ), 20.6, 20.8, 22.7, 23.2, 26.1, 29.3, 29.4, 29.6, 29.7, 29.8, 30.3, 31.9, 34.2 ( $\text{SCH}_2$ ), 52.8 (C2), 62.4 (C6), 69.2, 69.3, 73.4, 73.8 ( $\text{OCH}_2$ ), 75.9 (C5), 83.1 (C1), 107.6 (ArCH), 132.0, 137.4, 153.1 ( $\times 2$ ), 169.2 (CO), 169.9 (CO), 170.6 (CO), 171.1 (CO).

**1-Tio- $\alpha$ -D-glucopiranosido de 3',4',5'-tris(tetradeciloxi)benzilo (99a)**



**99a**

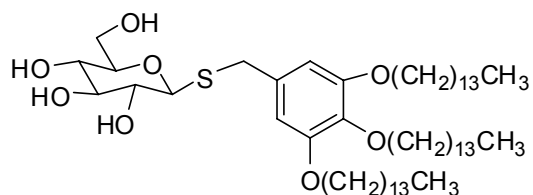
Se suspendió **97a** (0.07 g, 0.0625 mmol) en MeOH (1.5 mL, 0.04 M) a temperatura ambiente y se añadió CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.8 mL) hasta completa disolución. Se adicionó K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.004 g, 5 % w/w) y tras 3 h la reacción fue completa. La mezcla se neutralizó con Amberlite IR-120 H<sup>+</sup>, se filtró y se lavó la resina con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar **99a** como un sólido blanco (0.04 g, 95%).

**R<sub>f</sub>** (hexano/AcOEt 3:1) = 0

**<sup>1</sup>H RMN** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, COSY)  $\delta$  0.88 (t, 9 H,  $J$  = 6.7 Hz, CH<sub>3</sub>), 1.26 (sa, 60 H, (CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>), 1.42-1.46 (m, 6 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.70-1.77 (m, 6 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3.30-3.50 (sa, OH), 3.45-3.55 (m, 2 H, H-5, H-3), 3.65 (2s, 2 H, SCH<sub>2</sub>), 3.69 (d, 1 H,  $J$  = 11.5 Hz, H-6), 3.74 (dd, 1 H,  $J$  = 8.6,  $J$  = 5.3 Hz, H-2), 3.70 (d, 1 H,  $J$  = 10.8 Hz, H-6), 3.88- 3.93 (m, 7 H, OCH<sub>2</sub>x 3, H-4), 5.25 (d, 1 H,  $J$  = 4.9 Hz, H-1), 6.49 (s, 2 H, Ar-H).

**<sup>13</sup>C RMN** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, HSQC)  $\delta$  14.1 (CH<sub>3</sub>), 22.7, 26.2, 26.2, 29.4, 29.5, 29.6, 29.7, 29.7, 29.8, 29.8, 30.4, 31.9, 35.2 (SCH<sub>2</sub>), 61.6 (C6), 69.2 (OCH<sub>2</sub>x2), 69.7 (C5), 71.5 (C2), 72.1 (C4 o C5), 73.5 (OCH<sub>2</sub>), 75.0 (C3), 85.5 (C1), 107.5 (ArCH), 132.5, 137.3, 153.0.

## 1-Tio-β-D-glucopiranosido de 3',4',5'-tris(tetradeciloxi)bencilo (99b)



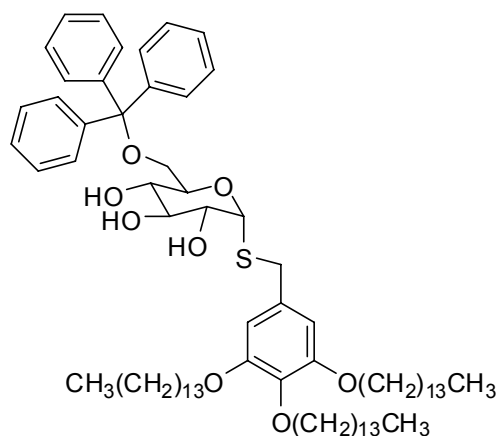
99b

Sólido blanco,  $R_f$  (hexano/AcOEt 3:1) = 0

$^1\text{H RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , COSY)  $\delta$  0.88 (t, 9 H,  $J = 6.9$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 1.26 (sa, 60 H,  $(\text{CH}_2)_{10}$ ), 1.41-1.44 (m, 6 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 1.70-1.76 (m, 6 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2$ ), 3.25 (m, 1 H, H-5), 3.42 (m, 1 H, H-2), 3.48 (dd, 1 H,  $J = 8.6$ ,  $J = 8.1$  Hz, H-3), 3.60 (dd, 1 H,  $J = 9.3$ ,  $J = 8.6$  Hz, H-4), 3.78-3.85 (m, 4 H,  $\text{SCH}_2$ , H-6s), 3.89-3.95 (m, 6 H,  $\text{OCH}_2 \times 3$ ), 4.31 (d, 1 H,  $J = 9.3$  Hz, H-1), 6.50 (s, 2 H, Ar-H).

$^{13}\text{C RMN}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , HSQC)  $\delta$  14.1 ( $\text{CH}_3$ ), 22.7, 22.9, 26.2, 26.2, 29.4, 29.5, 29.5, 29.7, 29.7, 29.8, 30.4, 31.9, 34.9 ( $\text{SCH}_2$ ), 61.8 (C6), 69.2 ( $\text{OCH}_2$ ), 69.2 (C4), 72.5 (C2), 73.5 ( $\text{OCH}_2 \times 2$ ), 77.9 (C3), 79.4 (C5), 84.8 (C1), 107.4 (ArCH), 132.1, 137.3, 153.1.

**6-O-Tritil-1-tio- $\alpha$ -D-glucopiranosido de 3',4',5'-tris(tetradeciloxi)bencilo (100a)**



**100a**

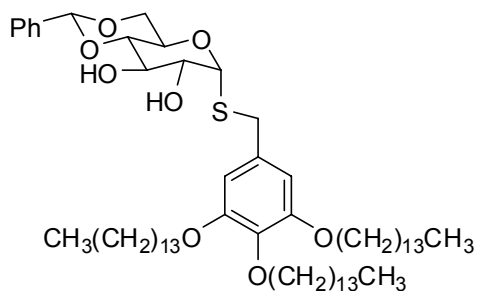
Se disolvió **99a** (0.036 g, 0.038 mmol) y cloruro de tritilo (0.021 g, 0.076 mmol) en piridina (0.4 mL, 0.1 M) bajo atmósfera de argón y se dejó agitando a temperatura ambiente durante 3 días. Se evaporó la piridina y el crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_3\text{N}$  9:0.1) para dar **100a** como un aceite incoloro (0.028 g, 65%).

$R_f$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{Et}_3\text{N}$  9:0.1:0.1) = 0.8

$^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.88 (t, 9 H,  $J = 6.9$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 1.26 (sa, 60 H,  $(\text{CH}_2)_{10}$ ), 1.36-1.49 (m, 6 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 1.69-1.76 (m, 6 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2$ ), 2.25 (sa, 1H, OH), 2.50 (sa, 1H, OH), 2.84 (sa, 1H, OH), 3.38 (dd, 1 H,  $J = 10.1$ ,  $J = 5.5$  Hz, H-6), 3.45 (dd, 1 H,  $J = 10.0$ ,  $J = 3.8$  Hz, H-6), 3.49 (t, 1 H,  $J = 9.2$  Hz), 3.62 (t, 1 H,  $J = 9.2$  Hz), 3.76 (s, 2 H,  $\text{SCH}_2$ ), 3.71-3.96 (m, 1 H), 3.86 (t, 6 H,  $J = 6.5$  Hz,  $\text{OCH}_2 \times 2$ ), 3.91 (t, 3 H,  $J = 6.6$  Hz,  $\text{OCH}_2$ ), 4.16 (ddd, 1 H,  $J = 9.5$ ,  $J = 5.3$ ,  $J = 4.1$  Hz, H-5), 5.30 (d, 1 H,  $J = 5.5$  Hz, H-1), 6.51 (s, 2 H, Ar-H), 7.22-7.32 (m, 9 H, Ar-H), 7.45-7.48 (m, 6 H, Ar-H).

$^{13}\text{C RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  14.1 ( $\text{CH}_3$ ), 22.7, 26.1, 26.1, 29.4, 29.4, 29.5, 29.7, 29.7, 29.7, 29.7, 29.8, 29.8, 30.4, 31.9, 34.5 ( $\text{SCH}_2$ ), 63.9 (C6), 69.1 ( $\text{OCH}_2$ ), 70.8, 71.6, 71.9, 73.4 ( $\text{OCH}_2$ ), 75.3, 84.2, 87.1, 107.5 (ArCH), 127.2, 127.3, 127.7, 128.0, 128.6, 132.0, 137.4, 143.6, 153.1.

**4,6-O-Benciliden-1-tio- $\alpha$ -D-glucopiranosido de 3',4',5'-tris(tetradeciloxi)bencilo (101a)**



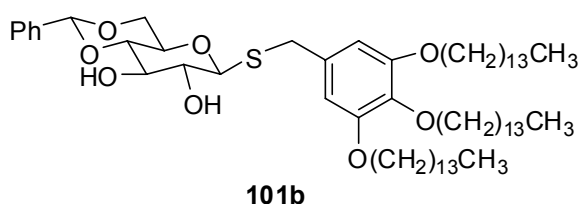
**101a**

A una disolución de **99a** (0.093 g, 0.101 mmol) en DMF (0.6 mL) en presencia de tamiz molecular de 4Å, bajo atmósfera de argón y a temperatura ambiente, se añadieron  $\text{PhCH}(\text{OMe})_2$  (43  $\mu\text{L}$ , 0.303 mmol) y tras 15 min CSA (0.005 g, 0.020 mmol). Tras calentar a 65 °C durante 24 h, se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt 20:1 a 4:1) para dar **101a** (0.071 g, 70%) como un sólido blanco.

**$^1\text{H}$  RMN** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , COSY)  $\delta$  0.88 (t, 9 H,  $J = 7.0$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 1.26 (sa, 60 H,  $(\text{CH}_2)_{10}$ ), 1.43-1.49 (m, 6 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 1.70-1.81 (m, 6 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2$ ), 3.48 (dd, 1 H,  $J = 9.5$ ,  $J = 9.0$  Hz, H-4), 3.70-3.77 (m, 3 H,  $\text{SCH}_2$ , H-6), 3.80 (t, 1 H,  $J = 9.2$  Hz, H-3), 3.86 (dd, 1 H,  $J = 9.3$ ,  $J = 5.4$  Hz, H-2), 3.91-3.97 (m, 6 H,  $\text{OCH}_2 \times 3$ ), 4.18-4.22 (m, 2 H, H-5, H-6), 5.31 (d, 1 H,  $J = 5.6$  Hz, H-1), 5.51 (s, 1 H,  $\text{PhCH}(\text{OC})_2$ ), 6.51 (s, 2 H, Ar-H), 7.35-7.38 (m, 3 H, Ar-H), 7.47-7.50 (m, 2 H, Ar-H).

**$^{13}\text{C}$  RMN** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , HSQC)  $\delta$  14.1 ( $\text{CH}_3$ ), 22.7, 26.1, 26.1, 29.4, 29.4, 29.4, 29.5, 29.6, 29.7, 29.7, 29.7, 29.7, 29.7, 29.7, 29.7, 29.8, 30.3, 31.9, 35.4 ( $\text{SCH}_2$ ), 63.5 (C5), 68.8 (C6), 69.2 ( $\text{OCH}_2 \times 2$ ), 72.2, 72.2, 73.4 ( $\text{OCH}_2 \times 1$ ), 81.1 (C4), 85.9 (C1), 102.0 ( $\text{PhCH}(\text{OC})_2$ ), 107.4 (ArCH), 126.3, 128.3, 129.3, 132.1, 136.9, 137.5, 153.1.

**4,6-O-Benciliden-1-tio-β-D-glucopiranosido de 3',4',5'-tris(tetradeciloxi)bencilo (101b)**



A una disolución de **99b** (0.225 g, 0.244 mmol) en DMF (0.8 mL) en presencia de tamiz molecular de 4Å, bajo atmósfera de argón y a temperatura ambiente, se añadieron  $\text{PhCH}(\text{OMe})_2$  (100  $\mu\text{L}$ , 0.366 mmol) y tras 15 min CSA (0.011 g, 0.049 mmol). Tras calentar a 65 °C durante 32 h, se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt 4:1) para dar **101b** (0.191 g, 78%) como un sólido blanco.

**P.f.** 69-80 °C

Sólido blanco,  $R_f$  (hexano/AcOEt 2:1) = 0.4

**$^1\text{H}$  RMN** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , COSY)  $\delta$  0.88 (t, 9 H,  $J = 6.8$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 1.26 (sa, 60 H,  $(\text{CH}_2)_{10}$ ), 1.43-1.49 (m, 6 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 1.71-1.82 (m, 6 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2$ ), 3.43 (dt, 1 H,  $J = 9.7$ ,  $J = 4.9$  Hz, H-5), 3.50-3.58 (m, 2 H, H-2), 3.73-3.81 (m, 2 H, H-6), 3.86 (s, 2 H,  $\text{SCH}_2$ ), 3.90-3.97 (m, 6 H,  $\text{OCH}_2 \times 3$ ), 4.33 (dd, 1 H,  $J = 10.4$ ,  $J = 4.9$  Hz, H-6), 4.39 (d, 1 H,  $J = 9.8$  Hz, H-1), 5.53 (s, 1 H,  $\text{PhCH}(\text{OC})_2$ ), 6.51 (s, 2 H, Ar-H), 7.35-7.39 (m, 3 H, Ar-H), 7.46-7.50 (m, 2 H, Ar-H).

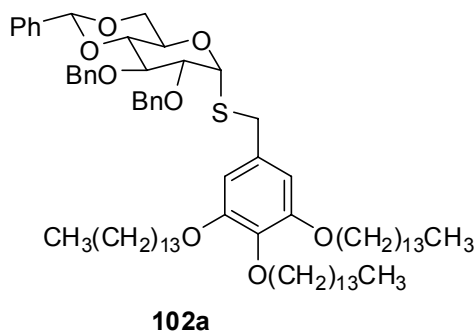
**$^{13}\text{C}$  RMN** (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , HSQC)  $\delta$  14.1 ( $\text{CH}_3$ ), 22.7, 26.1, 29.3, 29.4, 29.4, 29.6, 29.7, 29.7, 30.3, 31.9, 34.9 ( $\text{SCH}_2$ ), 68.5 (C6), 69.1 ( $\text{OCH}_2 \times 2$ ), 70.5 (C5), 73.2, 73.4 ( $\text{OCH}_2$ ), 74.6, 80.3, 85.4 (C1), 101.9 ( $\text{PhCH}(\text{OC})_2$ ), 107.3 (ArCH), 126.2, 128.3, 129.3, 131.8, 136.8, 137.4, 153.2.

**MALDI** ( $m/z$ ):  $[\text{M}^+]$  1010.75,  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  1033.77,  $[\text{M}+\text{K}]^+$  1049.74.

Análisis calculado para  $\text{C}_{62}\text{H}_{106}\text{O}_8\text{S}$  (%): C, 73.61; H, 10.56; S, 3.17.

Encontrado (%): C, 73.37; H, 10.81; S, 2.99.

**4,6-O-Benciliden-2,3-di-O-bencil-1-tio- $\alpha$ -D-glucopiranosido de 3',4',5'-tris(tetradeciloxi)bencilo (102a)**



A una disolución de **101a** (0.070 g, 0.069 mmol) en DMF (0.9 mL, 0.08 M) bajo atmósfera de argón se añadió en porciones NaH al 60 % en parafina (0.028 g, 0.694 mmol). Tras agitar la mezcla durante 15 min, se adicionó bromuro de bencilo (84  $\mu$ L, 0.694 mmol) y se dejó reaccionar 24 h a temperatura ambiente. Se añadió MeOH y se agitó durante 30 min. El crudo de reacción se lavó con agua y se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La fase orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt 35:1) para dar **102a** como un sólido blanco (0.061 g, 74%).

**P.f.** 48-52  $^{\circ}\text{C}$

**R<sub>f</sub>** (hexano/AcOEt 6:1) = 0.4

**$^1\text{H}$  RMN** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , COSY)  $\delta$  0.81 (t, 9 H,  $J$  = 6.9 Hz,  $\text{CH}_3$ ), 1.25 (sa, 60 H,  $(\text{CH}_2)_{10}$ ), 1.34-1.42 (m, 6 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 1.70-1.73 (m, 6 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2$ ), 3.53 (t, 1 H,  $J$  = 9.3 Hz, H-4), 3.57 (s, 2 H,  $\text{SCH}_2$ ), 3.66 (t, 1 H,  $J$  = 10.2 Hz, H-6), 3.69 (dd, 1 H,  $J$  = 9.2,  $J$  = 5.7 Hz, H-2), 3.82 (t, 1 H,  $J$  = 9.3 Hz, H-3) 3.84-3.88 (m, 6 H,  $\text{OCH}_2 \times 3$ ), 4.15 (dd, 1 H,  $J$  = 10.1,  $J$  = 4.9 Hz, H-6), 4.26-4.31 (m, 1 H, H-5), 4.41 (d, 1 H,  $J$  = 11.8 Hz,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.48 (d, 1 H,  $J$  = 11.8 Hz,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.74 (d, 1 H,  $J$  = 11.4 Hz,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.78 (d, 1 H,  $J$  = 11.4 Hz,  $\text{PhCH}_2$ ), 5.16 (d, 1 H,  $J$  = 5.7 Hz, H-1), 5.48 (s, 1 H,  $\text{PhCH}(\text{OC})_2$ ), 6.47 (s, 2 H, Ar-H), 7.16-7.23 (m, 8H, Ar-H), 7.26-7.33 (m, 5 H, Ar-H), 7.41-7.43 (m, 2H, Ar-H).

**$^{13}\text{C}$  RMN** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , HSQC)  $\delta$  14.1 ( $\text{CH}_3$ ), 22.7, 26.1, 26.1, 29.4, 29.4, 29.4, 29.5, 29.6, 29.7, 29.7, 29.7, 29.7, 29.7, 29.7, 29.7, 29.7, 29.7, 29.8, 30.3, 31.9, 33.9 ( $\text{SCH}_2$ ), 63.2 (C5), 68.9

(C6), 69.0 (OCH<sub>2</sub> x 2), 72.0 (PhCH<sub>2</sub>), 73.4 (OCH<sub>2</sub> x 1), 75.3 (PhCH<sub>2</sub>), 78.4 (C2), 78.9 (C3), 81.7 (C4), 83.1 (C1), 101.2 (PhCH(OC)<sub>2</sub>), 107.3 (ArCH), 126.0, 127.5, 127.7, 127.9, 128.2, 128.2, 128.3, 128.9, 132.7, 137.3, 137.5, 138.6, 153.0.

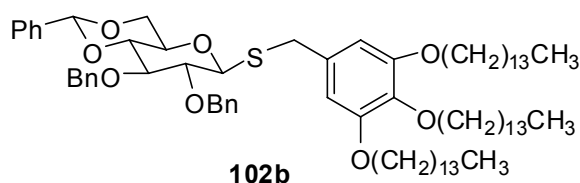
**MALDI** (*m/z*): [M+Na]<sup>+</sup> 1213.94, [M+K]<sup>+</sup> 1229.91.

Análisis calculado para C<sub>76</sub>H<sub>118</sub>O<sub>8</sub>S (%): C, 76.59; H, 9.98; S, 2.69.

Encontrado (%): C, 76.74; H, 10.21; S, 2.49.

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +81.5° (c 0.52, CHCl<sub>3</sub>).

**4,6-O-Benciliden-2,3-di-O-bencil-1-tio-β-D-glucopiranosido de 3',4',5'-tris(tetradeciloxi)bencilo (102b)**



A una disolución de **101b** (0.189 g, 0.187 mmol) en DMF (1.5 mL, 0.1 M) bajo atmósfera de argón se añadió en porciones NaH al 60 % en parafina (0.077 g, 1.868 mmol). Tras agitar la mezcla durante 15 min, se adicionó bromuro de bencilo (0.3 mL, 1.868 mmol) y se dejó reaccionar 24 h a temperatura ambiente. Se añadió MeOH y se agitó durante 30 min. El crudo de reacción se lavó con agua y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt 35:1) para dar **102b** como un sólido blanco (0.198 g, 89%).

**P.f.** 72-81 °C; 69-80°C

**R<sub>f</sub>** (hexano/acetato de etilo 4:1) = 0.74

**<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, COSY) δ 0.88 (t, 9 H, *J* = 6.9 Hz, CH<sub>3</sub>), 1.26 (sa, 60 H, (CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>), 1.40-1.51 (m, 6 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.70-1.80 (m, 6 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3.39 (ddd, 1 H, *J* = 9.9, *J* = 9.1, *J* = 5.0 Hz, H-5), 3.50 (dd, 1 H, *J* = 9.8, *J* = 8.0 Hz, H-2), 3.72 (t, 1 H, *J* = 9.3 Hz, H-4), 3.77 (dd, 1 H, *J* = 9.3, *J* = 7.9 Hz, H-3), 3.80 (t, 1 H, *J* = 10.4 Hz, H-6), 3.87 (s 2 H, SCH<sub>2</sub>), 3.89-3.95 (m, 6 H, OCH<sub>2</sub> x 3), 4.48 (d, 1 H, *J* = 9.9 Hz, H-1),



4.78 (d, 1 H,  $J = 11.3$  Hz,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.78 (d, 1 H,  $J = 10.3$  Hz,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.83 (d, 1 H,  $J = 10.3$  Hz,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.93 (d, 1 H,  $J = 11.3$  Hz,  $\text{PhCH}_2$ ), 5.58 (s, 1 H,  $\text{PhCH}(\text{OC})_2$ ), 6.52 (s, 2 H, Ar-H), 7.26-7.40 (m, 15 H, Ar-H), 7.47-7.50 (m, 2 H, Ar-H).

$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , HSQC)  $\delta$  14.1 ( $\text{CH}_3$ ), 22.7, 26.1, 26.1, 29.4, 29.4, 29.5, 29.7, 29.7, 29.7, 29.7, 29.8, 30.3, 31.9, 35.3 ( $\text{SCH}_2$ ), 68.7 (C6), 69.0 ( $\text{OCH}_2 \times 2$ ), 70.2 (C5), 73.4 ( $\text{OCH}_2$ ), 75.2 ( $\text{PhCH}_2$ ), 75.8 ( $\text{PhCH}_2$ ), 81.1 (C2), 81.6 (C4), 82.7 (C3), 84.7 (C1), 101.1 ( $\text{PhCH}(\text{OC})_2$ ), 107.3 (ArCH), 126.0, 127.7, 127.8, 128.0, 128.1, 128.2, 128.3, 128.3, 129.0, 132.1, 137.2, 137.3, 137.9, 138.3, 153.1.

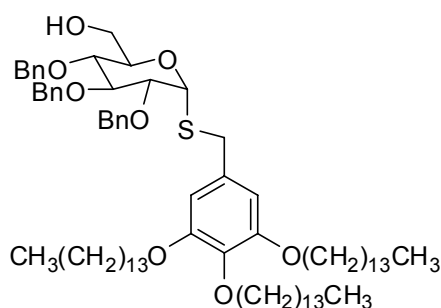
**MALDI** ( $m/z$ ):  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  1213.94,  $[\text{M}+\text{K}]^+$  1229.91.

Análisis calculado para  $\text{C}_{76}\text{H}_{118}\text{O}_8\text{S}$  (%): C, 76.59; H, 9.98; S, 2.69.

Encontrado (%): C, 76.74; H, 10.21; S, 2.49.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$   $-34.6^\circ$  (c 0.77,  $\text{CHCl}_3$ ).

**2,3,4-Tri-O-bencil-1-tio- $\alpha$ -D-glucopiranosido de 3',4',5'-tris(tetradeciloxi)bencilo (103a)**



**103a**

A una disolución de **102a** (0.061 g, 0.051 mmol) en  $\text{Et}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 mL, 1:1 v/v) bajo atmósfera de argón, se añadió  $\text{LiAlH}_4$  (0.009 g, 0.241 mmol) en porciones. A la suspensión a reflujo ( $50^\circ\text{C}$ ) se le añadió poco a poco una disolución de  $\text{AlCl}_3$  (0.027 g, 0.205 mmol) en  $\text{Et}_2\text{O}$  (0.5 mL). La mezcla se agitó a reflujo durante 3 h. Cuando la reacción fue completa por CCF, se dejó alcanzar la temperatura ambiente y se añadió  $\text{EtOAc}$  y  $\text{H}_2\text{O}$  agitando durante 10 min. El crudo se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$  y se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La fase orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y se evaporó el

disolvente a presión reducida. El producto obtenido se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt 15:1) para dar **103a** como un sólido blanco (0.60 g, 99%).

**P.f.** 42-44 °C

**R<sub>f</sub>** (hexano/AcOEt 5:1) = 0.24

**<sup>1</sup>H RMN** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, COSY) δ 0.88 (t, 9 H, *J* = 7.0 Hz, CH<sub>3</sub>), 1.26 (sa, 60 H, (CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>), 1.41-1.46 (m, 6 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.71-1.80 (m, 6 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3.53 (dd, 1 H, *J* = 9.8, *J* = 9.0 Hz, H-4), 3.61 (d, 2 H, *J* = 3.4 Hz, CH<sub>2</sub>S), 3.72 (dd, 1 H, *J* = 9.5, *J* = 5.4 Hz, H-2), 3.74-3.76 (m, 2 H, H-6s), 3.86 (t, *J* = 9.3 Hz, H-3), 3.90-3.95 (m, 6 H, OCH<sub>2</sub> x 3), 4.09 (dt, 1 H, *J* = 9.8, *J* = 3.2 Hz, H-5), 4.43 (d, 1 H, *J* = 11.7 Hz, PhCH<sub>2</sub>), 4.51 (d, 1 H, *J* = 11.7 Hz, PhCH<sub>2</sub>), 4.64 (d, 1 H, *J* = 11.0 Hz, PhCH<sub>2</sub>), 4.78 (d, 1 H, *J* = 10.8 Hz, PhCH<sub>2</sub>), 4.88 (d, 1 H, *J* = 11.2 Hz, PhCH<sub>2</sub>), 4.96 (d, 1 H, *J* = 11.0 Hz, PhCH<sub>2</sub>), 5.21 (d, 1 H, *J* = 5.6 Hz, H-1), 6.54 (s, 2 H, Ar-H), 7.22-7.36 (m, 15 H, Ar-H).

**<sup>13</sup>C RMN** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, HSQC) δ 14.1 (CH<sub>3</sub>), 22.7, 26.1, 26.1, 29.4, 29.4, 29.4, 29.5, 29.6, 29.7, 29.7, 29.7, 29.7, 29.7, 29.7, 29.8, 30.3, 31.9, 33.9 (SCH<sub>2</sub>), 61.9 (C6), 69.1 (OCH<sub>2</sub> x 2), 71.4 (C5), 71.7 (PhCH<sub>2</sub>), 73.4 (OCH<sub>2</sub>), 75.1 (PhCH<sub>2</sub>), 75.7 (PhCH<sub>2</sub>), 76.9 (C4), 79.0 (C2), 82.1 (C1), 82.5 (C3), 107.3 (ArCH), 127.6, 127.8, 127.8, 127.9, 128.0, 128.1, 128.3, 128.4, 128.5, 132.8, 137.1, 137.5, 138.0, 138.6, 153.0.

**FT-IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3436, 2919, 2850, 1593, 1506, 1468, 1442, 1381, 1337, 1238, 1133, 1117, 1085, 1027, 735, 695.

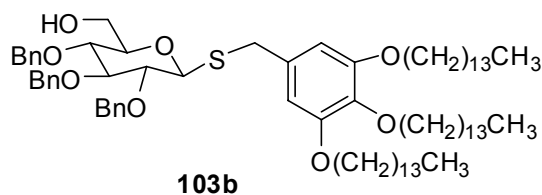
**MALDI** (*m/z*): [M+Na]<sup>+</sup> 1215.94, [M+K]<sup>+</sup> 1231.93.

Análisis calculado para C<sub>76</sub>H<sub>120</sub>O<sub>8</sub>S (%): C, 76.46; H, 10.13; S, 2.69.

Encontrado (%): C, 76.18; H, 10.16; S, 2.57.

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** + 95.7 ° (c 1.15, CHCl<sub>3</sub>).

**2,3,4-Tri-O-bencil-1-tio-β-D-glucopiranosido de 3',4',5'-tris(tetradeciloxi)bencilo (103b)**



A una disolución de **102b** (0.061 g, 0.051 mmol) en Et<sub>2</sub>O/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL, 1:1 v/v) bajo atmósfera de argón, se añadió LiAlH<sub>4</sub> (0.009 g, 0.246 mmol) en porciones. A la suspensión a reflujo (50 °C) se le añadió poco a poco una disolución de AlCl<sub>3</sub> (0.027 g, 0.205 mmol) en Et<sub>2</sub>O (0.5 mL). La mezcla se agitó a reflujo durante 1.5 h. Cuando la reacción fue completa por CCF, se dejó alcanzar la temperatura ambiente y se añadió AcOEt y H<sub>2</sub>O agitando durante 10 min. El crudo se lavó con H<sub>2</sub>O y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida. El producto obtenido se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt 15:1) para dar **103b** como un sólido blanco (0.52 g, 85.4%).

**P.f.** 61-63 °C

**R<sub>f</sub>** (hexano/AcOEt 4:1) = 0.32

**<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, COSY) δ 0.88 (t, 9 H, *J* = 6.8 Hz, CH<sub>3</sub>), 1.26 (sa, 60 H, (CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>), 1.41-1.50 (m, 6 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.70-1.80 (m, 6 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3.29 (ddd, 1 H, *J* = 9.6, *J* = 4.8, *J* = 2.7 Hz, H-5), 3.44 (dd, 1 H, *J* = 9.7, *J* = 8.8 Hz, H-2), 3.56 (t, 1 H, *J* = 9.3 Hz, H-4), 3.66 (t, 1 H, *J* = 8.9 Hz, H-3), 3.66-3.69 (m, 1 H, H-6), 3.79-3.94 (m, 9 H, OCH<sub>2</sub> x 3, H-6, CH<sub>2</sub>S), 4.39 (d, 1 H, *J* = 9.8 Hz, H-1), 4.64 (d, 1 H, *J* = 11.0 Hz, PhCH<sub>2</sub>), 4.72 (d, 1 H, *J* = 10.3 Hz, PhCH<sub>2</sub>), 4.84 (d, 1 H, *J* = 10.8 Hz, PhCH<sub>2</sub>), 4.85 (d, 1 H, *J* = 10.9 Hz, PhCH<sub>2</sub>), 4.86 (d, 1 H, *J* = 10.1 Hz, PhCH<sub>2</sub>), 4.90 (d, 1 H, *J* = 11.0 Hz, PhCH<sub>2</sub>), 6.49 (s, 2 H, Ar-H), 7.24-7.33 (m, 15 H, Ar-H).

**<sup>13</sup>C RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, HSQC) δ 14.1 (CH<sub>3</sub>), 22.7, 26.1, 29.4, 29.4, 29.4, 29.7, 29.7, 29.7, 30.3, 30.9 (acetona), 31.9, 35.4 (SCH<sub>2</sub>), 62.1 (C6), 69.0 (OCH<sub>2</sub> x 2), 73.4 (OCH<sub>2</sub>), 75.1 (PhCH<sub>2</sub>), 75.4 (PhCH<sub>2</sub>), 75.8 (PhCH<sub>2</sub>), 77.6 (C4), 79.2 (C5), 81.6 (C2), 84.0 (C1), 85.4 (C3), 107.2 (ArCH), 127.7, 127.8, 127.8, 128.0, 128.0, 128.1, 128.4, 128.4, 128.5, 132.3, 137.3, 137.9, 138.3, 153.1.

**FT-IR** (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3436, 2919, 2850, 1593, 1506, 1468, 1442, 1381, 1337, 1238, 1133, 1117, 1085, 1027, 735, 695.

**MALDI** ( $m/z$ ):  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  1215.94,  $[\text{M}+\text{K}]^+$  1231.93.

Análisis calculado para  $\text{C}_{76}\text{H}_{120}\text{O}_8\text{S}$  (%): C, 76.46; H, 10.13; S, 2.69.

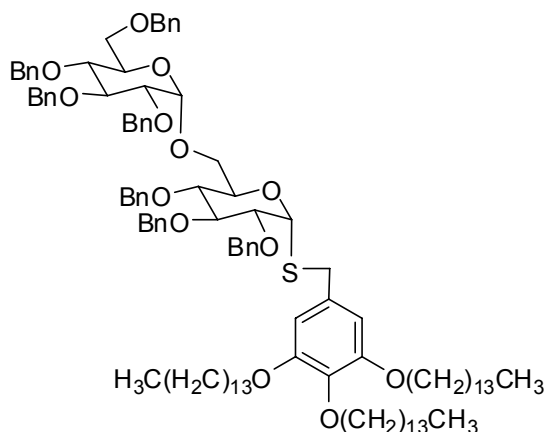
Encontrado (%): C, 76.18; H, 10.16; S, 2.57.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$   $-10.1^\circ$  (c 0.41,  $\text{CHCl}_3$ ).

### **Procedimiento general de glicosilación**

A una disolución de tricloroacetimidato y 2,3,4-tri-O-bencil-1-tio- $\beta$ -D-glucopiranosido de 3',4',5'-tris(tetradeciloxi)bencilo en una mezcla de disolventes se le añadió TMSOTf a una temperatura dada. La reacción se agitó durante el tiempo estimado en cada caso y se paró con  $\text{Et}_3\text{N}$ . Se llevó a cabo una extracción acuosa con disolución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  empleando hexano como disolvente. La fase hexano se extrajo a su vez con  $\text{CH}_3\text{CN}$  (1x) y la fase  $\text{CH}_3\text{CN}$  con hexano (3x). El producto obtenido se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt 10:1) para dar **104** como mezcla de anómeros con los rendimientos y las condiciones detalladas en la Tabla 24 recogida en el Capítulo III.

**2,3,4-Tri-O-bencil-6-O-(2',3',4',6'-tetra-O-bencil- $\alpha$ -D-glucopiranosil)-1-tio- $\alpha$ -D-glucopiranosido de 3,4,5-tris(tetradeciloxi)bencilo (104a)**



**104a**

**P.f.** 49-51°C

**$^1\text{H RMN}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , COSY)  $\delta$  0.88 (t, 9 H,  $J = 7.0$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 1.25 (sa, 60 H,  $(\text{CH}_2)_{10}$ ), 1.33-1.48 (m, 6 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 1.67-1.74 (m, 6 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2$ ), 3.52 (dd, 1 H,  $J = 9.6$ ,  $J = 3.4$  Hz, H-2'), 3.56 (dd, 1 H,  $J = 10.4$ ,  $J = 1.8$  Hz, H-6'), 3.59-3.65 (m, 5 H, H-4, H-4', H-6',  $\text{SCH}_2$ ), 3.65 (dd, 1 H,  $J = 9.5$ ,  $J = 5.7$  Hz, H-2), 3.72 (da, 1 H,  $J = 10.6$  Hz, H-6), 3.77 (ddd, 1 H,  $J = 9.8$ ,  $J = 5.2$ ,  $J = 2.4$  Hz, H-5'), 3.84-3.91 (m, 8 H,  $\text{OCH}_2 \times 3$ , H-6, H-3), 3.95 (t, 1 H,  $J = 9.3$  Hz, H-3'), 4.29 (dd, 1 H,  $J = 10.1$ ,  $J = 3.7$  Hz, H-5), 4.32 (d, 1 H,  $J = 11.6$  Hz,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.41 (d, 1 H,  $J = 12.0$  Hz,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.43 (d, 1 H,  $J = 10.6$  Hz,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.43 (d, 1 H,  $J = 11.5$  Hz,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.56 (d, 1 H,  $J = 12.1$  Hz,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.63 (s, 1 H,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.63 (d, 1 H,  $J = 9.8$  Hz,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.65 (d, 1 H,  $J = 10.9$  Hz,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.67 (d, 1 H,  $J = 10.8$  Hz,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.74 (d, 1 H,  $J = 10.7$  Hz,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.80 (d, 1 H,  $J = 11.0$  Hz,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.87 (d, 1 H,  $J = 10.9$  Hz,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.91 (d, 1 H,  $J = 11.1$  Hz,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.92 (d, 1 H,  $J = 10.8$  Hz,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.96 (d, 1 H,  $J = 3.4$  Hz, H-1'), 5.20 (d, 1 H,  $J = 5.6$  Hz, H-1), 6.55 (s, 2 H, Ar-H), 7.08-7.33 (m, 35 H, Ar-H).

**$^{13}\text{C RMN}$**  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , HSQC)  $\delta$  14.1 ( $\text{CH}_3$ ), 22.7, 26.1, 29.4, 29.4, 29.5, 29.7, 29.7, 30.3, 31.9, 33.4 ( $\text{SCH}_2$ ), 68.4 (C6), 69.0 (C6',  $\text{OCH}_2 \times 2$ ), 70.2 (C5'), 71.2 (C5), 71.7 ( $\text{PhCH}_2$ ), 72.4 ( $\text{PhCH}_2$ ), 73.4 ( $\text{OCH}_2$ ,  $\text{PhCH}_2$ ), 74.9 ( $\text{PhCH}_2$ ), 75.0 ( $\text{PhCH}_2$ ), 75.5 ( $\text{PhCH}_2$ ), 75.7 ( $\text{PhCH}_2$ ), 77.4 (C4, C4'), 79.2 (C2), 79.9 (C2'), 81.6 (C1), 81.8 (C3'), 82.7

(C3), 97.4 (C1'), 107.3, 127.5, 127.5, 127.6, 127.7, 127.7, 127.8, 127.8, 127.9, 128.0, 128.0, 128.2, 128.3, 128.3, 128.3, 128.4, 132.8, 137.0, 137.6, 137.9, 138.4, 138.7, 153.0.

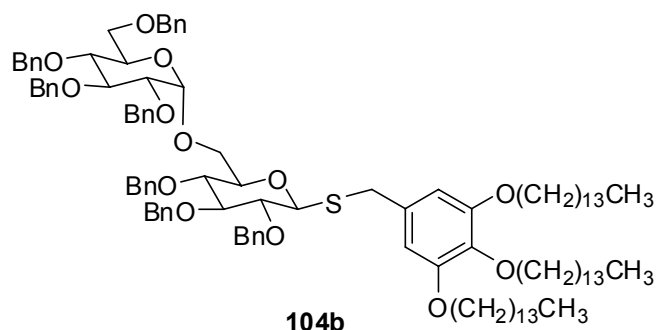
**FT-IR** (entre cristales,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3064, 3031, 2918, 2851, 1590, 1497, 1467, 1454, 1440, 1383, 1359, 13357, 1229, 1112, 1070, 1028, 736, 696.

Análisis calculado para  $\text{C}_{110}\text{H}_{154}\text{O}_{13}\text{S}$  (%): C, 76.97; H, 9.04; S, 1.87.

Encontrado (%): C, 76.86; H, 8.95; S, 1.73.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 82.7^\circ$  (c 0.64,  $\text{CHCl}_3$ ).

**2,3,4-Tri-O-bencil-6-O-(2',3',4',6'-tetra-O-bencil- $\alpha$ -D-glucopiranosil)-1-tio- $\beta$ -D-glucopiranosido de 3,4,5-tris(tetradeciloxi)bencilo (104b)**



**$^1\text{H RMN}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , COSY)  $\delta$  0.88 (t, 9 H,  $J = 7.0$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 1.25 (sa, 60 H,  $(\text{CH}_2)_{10}$ ), 1.38-1.45 (m, 6 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 1.69-1.75 (m, 6 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2$ ), 3.21 (t, 1 H,  $J = 9.3$  Hz, H-2), 3.40 (ddd, 1 H,  $J = 9.6$ ,  $J = 2.9$ ,  $J = 2.9$  Hz, H-5), 3.58 (t, 1 H,  $J = 9.1$  Hz, H-3), 3.59 (dd, 1 H,  $J = 9.5$ ,  $J = 3.3$  Hz, H-2'), 3.64 (dd, 1 H,  $J = 10.3$ ,  $J = 1.3$  Hz, H-6'), 3.64-3.68 (m, 1 H, H-4'), 3.72 (d, 1 H,  $J = 9.9$  Hz, H-6'), 3.72-3.75 (m, 2 H, H-4,  $\text{SCH}_2$ ), 3.84 (d, 2 H,  $J = 2.8$  Hz, H-6s), 3.86-3.91 (m, 8 H,  $\text{OCH}_2 \times 3$ , H-5',  $\text{SCH}_2$ ), 4.02 (t, 1 H,  $J = 9.3$  Hz, H-3'), 4.32 (d, 1 H,  $J = 9.9$  Hz, H-1), 4.44 (d, 1 H,  $J = 11.0$  Hz,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.45 (d, 1 H,  $J = 12.3$  Hz,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.51 (d, 1 H,  $J = 10.3$  Hz,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.62 (d, 1 H,  $J = 12.0$  Hz,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.66 (d, 1 H,  $J = 10.3$  Hz,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.67 (d, 1 H,  $J = 11.1$  Hz,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.71 (d, 1 H,  $J = 10.8$  Hz,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.74 (d, 1 H,  $J = 12.0$  Hz,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.78 (d, 1 H,  $J = 11.0$  Hz,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.85 (d, 1 H,  $J = 11.7$  Hz,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.82 (d, 1 H,  $J = 10.6$  Hz,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.84 (d, 1 H,  $J = 10.7$  Hz,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.87 (d, 1 H,  $J = 10.7$  Hz,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.93 (d, 1

H,  $J = 10.8$  Hz, PhCH<sub>2</sub>), 5.14 (d, 1 H,  $J = 3.3$  Hz, H-1'), 6.50 (s, 2 H, Ar-H), 7.09-7.41 (m, 35 H, Ar-H).

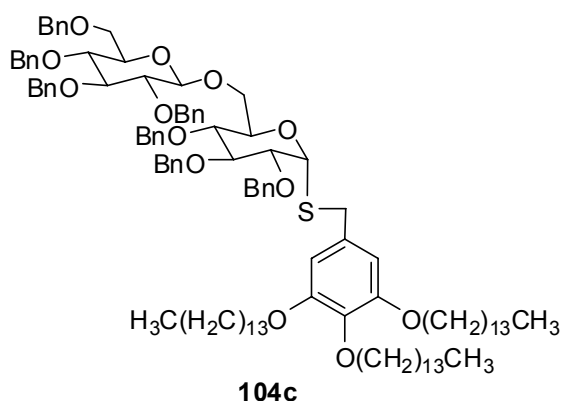
<sup>13</sup>C RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, HSQC)  $\delta$  14.2 (CH<sub>3</sub>), 22.7, 26.2, 29.4, 29.5, 29.5, 29.7, 29.7, 31.9, 34.7 (SCH<sub>2</sub>), 65.4 (C6), 68.4 (C6'), 69.0 (OCH<sub>2</sub> x 2), 70.0 (C5'), 72.2 (PhCH<sub>2</sub>), 73.3 (PhCH<sub>2</sub>), 73.4 (OCH<sub>2</sub>), 74.8 (PhCH<sub>2</sub>), 75.0 (PhCH<sub>2</sub>), 75.3 (PhCH<sub>2</sub>), 75.5 (PhCH<sub>2</sub>), 75.6 (PhCH<sub>2</sub>), 77.4 (C4'), 77.6 (C4), 78.9 (C5), 80.0 (C2'), 81.6 (C2), 81.7 (C3'), 83.2 (C1), 86.4 (C3), 97.0 (C1'), 107.2, 127.4, 127.6, 127.9, 128.0, 128.1, 128.2, 128.3, 128.3, 128.3, 128.4, 128.4, 132.3, 137.1, 137.9, 137.9, 138.1, 138.4, 138.5, 138.5, 138.7, 153.0.

FT-IR (entre cristales, cm<sup>-1</sup>): 3064, 3031, 2918, 2851, 1590, 1497, 1467, 1454, 1440, 1383, 1359, 13357, 1229, 1112, 1070, 1028, 736, 696.

Análisis calculado para C<sub>110</sub>H<sub>154</sub>O<sub>13</sub>S (%): C, 76.97; H, 9.04; S, 1.87.

Encontrado (%): C, 76.86; H, 8.95; S, 1.73.

**2,3,4-tri-O-bencil-6-O-(2',3',4',6'-tetra-O-bencil- $\beta$ -D-glucopiranosil)-1-tio- $\alpha$ -D-glucopiranosido de 3,4,5-tris(tetradeciloxi)bencilo (104c)**



P.f. 57-58°C

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, COSY)  $\delta$  0.88 (t, 9 H,  $J = 7.0$  Hz, CH<sub>3</sub>), 1.26 (sa, 60 H, (CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>), 1.38-1.49 (m, 6 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.69-1.77 (m, 6 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3.43 (ddd, 1 H,  $J = 9.4$ ,  $J = 4.8$ ,  $J = 1.8$  Hz, H-5'), 3.50 (dd, 1 H,  $J = 9.0$ ,  $J = 7.8$  Hz, H-2'), 3.56-3.65 (m, 5 H, H-4, H-4', H-3', SCH<sub>2</sub>), 3.68 (dd, 1 H,  $J = 10.9$ ,  $J = 4.8$  Hz, H-6'), 3.73 (dd, 1 H,

$J = 9.6, J = 5.5$  Hz, H-2), 3.74 (dd, 1 H,  $J = 10.8, J = 1.6$  Hz, H-6'), 3.78 (dd, 1 H,  $J = 11.2, J = 4.6$  Hz, H-6), 3.84 (t,  $J = 9.4$  Hz, H-3), 3.83-3.93 (m, 6 H, OCH<sub>2</sub> x 3), 4.21 (dd, 1 H,  $J = 11.1, J = 1.7$  Hz, H-6), 4.34 (ddd, 1 H,  $J = 10.1, J = 4.4, J = 1.7$  Hz, H-5), 4.39 (d, 1 H,  $J = 7.8$  Hz, H-1'), 4.39 (d, 1 H,  $J = 11.7$  Hz, PhCH<sub>2</sub>), 4.48 (d, 1 H,  $J = 11.7$  Hz, PhCH<sub>2</sub>), 4.50 (d, 1 H,  $J = 11.1$  Hz, PhCH<sub>2</sub>), 4.53 (d, 1 H,  $J = 10.9$  Hz, PhCH<sub>2</sub>), 4.54 (d, 1 H,  $J = 12.2$  Hz, PhCH<sub>2</sub>), 4.61 (d, 1 H,  $J = 12.2$  Hz, PhCH<sub>2</sub>), 4.69 (d, 1 H,  $J = 11.0$  Hz, PhCH<sub>2</sub>), 4.72 (d, 1 H,  $J = 11.1$  Hz, PhCH<sub>2</sub>), 4.77 (d, 1 H,  $J = 11.0$  Hz, PhCH<sub>2</sub>), 4.78 (d, 1 H,  $J = 11.0$  Hz, PhCH<sub>2</sub>), 4.81 (d, 1 H,  $J = 11.3$  Hz, PhCH<sub>2</sub>), 4.90 (d, 1 H,  $J = 10.9$  Hz, PhCH<sub>2</sub>), 4.93 (d, 1 H,  $J = 10.9$  Hz, PhCH<sub>2</sub>), 4.97 (d, 1 H,  $J = 11.0$  Hz, PhCH<sub>2</sub>), 5.26 (d, 1 H,  $J = 5.5$  Hz, H-1), 6.51 (s, 2 H, Ar-H), 7.15-7.34 (m, 35 H, Ar-H).

<sup>13</sup>C RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, HSQC)  $\delta$  14.1 (CH<sub>3</sub>), 22.7, 26.1, 29.4, 29.4, 29.4, 29.5, 29.6, 29.7, 29.7, 29.8, 29.8, 30.3, 31.9, 33.6 (SCH<sub>2</sub>), 68.5 (C6), 68.9 (C6'), 69.0 (OCH<sub>2</sub> x 2), 70.9 (C5), 71.6 (PhCH<sub>2</sub>), 73.4 (PhCH<sub>2</sub>), 73.4 (OCH<sub>2</sub>), 74.9 (PhCH<sub>2</sub>), 75.0 (C5'), 75.6 (PhCH<sub>2</sub>), 75.7 (PhCH<sub>2</sub>), 77.6 (C4), 77.8 (C4'), 78.8 (C2), 82.0 (C2'), 82.1 (C1), 82.5 (C3), 84.8 (C3'), 103.8 (C1'), 107.2, 127.5, 127.6, 127.6, 127.6, 127.7, 127.7, 127.7, 127.7, 127.8, 127.9, 127.9, 128.0, 128.3, 128.3, 128.3, 128.4, 128.4, 133.0, 137.0, 137.5, 138.0, 138.1, 138.2, 138.3, 138.4, 138.7, 153.0.

FT-IR (entre cristales, cm<sup>-1</sup>): 3064, 3031, 2918, 2851, 1590, 1497, 1467, 1454, 1440, 1383, 1359, 13357, 1229, 1112, 1070, 1028, 736, 696.

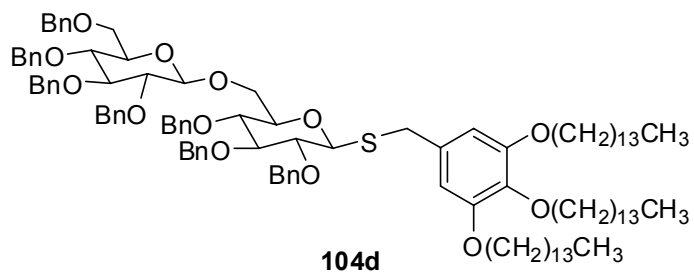
Análisis calculado para C<sub>110</sub>H<sub>154</sub>O<sub>13</sub>S (%): C, 76.97; H, 9.04; S, 1.87.

Encontrado (%): C, 76.86; H, 8.95; S, 1.73.

$[\alpha]_D^{20} + 80.6^\circ$  (c 1.12, CHCl<sub>3</sub>).



**2,3,4-tri-O-bencil-6-O-(2',3',4',6'-tetra-O-bencil-β-D-glucopiranosil)-1-tio-β-D-glucopiranosido de 3,4,5-tris(tetradeciloxi)bencilo (104d)**



**<sup>1</sup>H RMN** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.88 (t, 9 H, *J* = 7.0 Hz, CH<sub>3</sub>), 1.25 (sa, 60 H, (CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>), 1.38-1.45 (m, 6 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.69-1.75 (m, 6 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3.41-3.96 (m, 20 H), 4.20 (d, 1 H, *J* = 9.5 Hz), 4.38 (d, 1 H, *J* = 9.8 Hz, H-1), 4.41 (d, 1 H, *J* = 7.8 Hz, H-1'), 4.50-5.03 (m, 14 H, PhCH<sub>2</sub>), 6.43 (s, 2 H, Ar-H), 7.13-7.47 (m, 35 H, Ar-H).

**<sup>13</sup>C RMN** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>, HSQC, señales significativas) δ 83.9 (C1), 104.2 (C1'), 107.2.