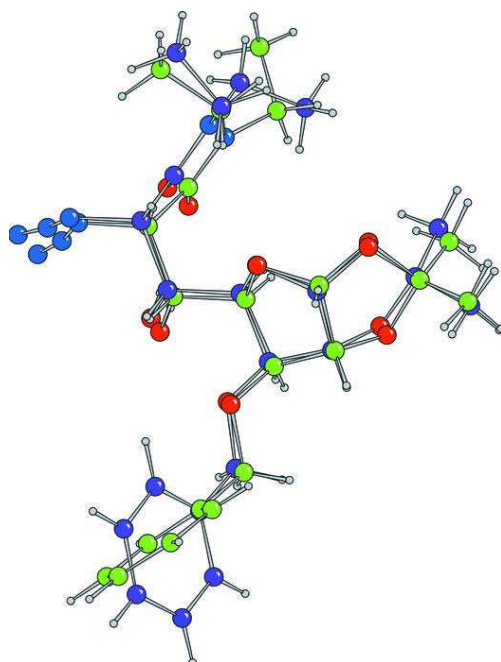




UNIVERSIDAD DE MÁLAGA  
FACULTAD DE CIENCIAS  
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA

## TESIS DOCTORAL

# *Síntesis Estereoselectivas de Azepanos Polihidroxilados e Iminoazúcares de Interés Biológico*



Noé Oña Bernal

Málaga, Febrero 2020

UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

Directora de la Tesis  
María Soledad Pino González


Programa de Doctorado  
Química y Tecnologías Químicas  
Materiales y Nanotecnología





UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

AUTOR: Noé Oña Bernal

 <http://orcid.org/0000-0002-3572-6595>

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): [riuma.uma.es](http://riuma.uma.es)





**UNIVERSIDAD DE MÁLAGA  
FACULTAD DE CIENCIAS  
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA**

## **TESIS DOCTORAL**

### *Síntesis Estereoselectivas de Azepanos Polihidroxiados e Iminoazúcares de Interés Biológico*

Memoria que para optar al grado de **Doctor en Química**  
por la Universidad de Málaga  
presenta

**Noé Oña Bernal**

**Málaga, Febrero 2020**





UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA



## CERTIFICADO DEL DIRECTOR DE TESIS

DÑA. MARÍA SOLEDAD PINO GONZÁLEZ, PROFESORA TITULAR DEL DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA DE LA FACULTAD DE CIENCIAS DE LA UNIVERSIDAD DE MÁLAGA,

CERTIFICA:

Que la memoria adjunta, titulada “*Síntesis Estereoselectivas de Azepanos Polihidroxilados e Iminoazúcares de Interés Biológico*”, que para optar al grado de Doctor en Ciencias Químicas presenta D. Noé Oña Bernal, ha sido realizada bajo mi dirección en los laboratorios del Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Málaga.

Considerando que constituye trabajo de Tesis Doctoral, autorizo su presentación en la Facultad de Ciencias de la Universidad de Málaga.

Y para que así conste, firmo el siguiente certificado en Málaga a 28 de Octubre de 2019.

Fdo. M<sup>a</sup> Soledad Pino González





UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

## **AGRADECIMIENTOS**

Después del camino recorrido durante tanto tiempo llega el momento de agradecer el apoyo recibido. Y dado que han sido muchos años, aunque de una manera muy discontinua, son también muchas las personas con las que he coincidido y convivido en el Departamento y que debería nombrar, y aunque ahora no lo haga, mi agradecimiento a todas y cada una de ellas.

En primer lugar, quiero recordar al **D. Fidel Jorge López Herrera**, con el que tuve la oportunidad de coincidir al inicio de mi periodo de investigación.

No tengo palabras para agradecer la labor realizada por mi directora de Tesis, **Dña. María Soledad Pino González**, tanto a nivel académico como a nivel personal. A pesar de las dificultades y del tiempo transcurrido, siempre he tenido de ella palabras de ánimo y de apoyo.

A **D. Francisco Sarabia García** por el interés mostrado hacia mi trabajo y por los momentos compartidos durante tantos años.

Al resto de profesores y demás compañeros del Departamento de Química Orgánica, especialmente a **Dña. María Valpuesta Fernández**.

A mis compañeros de laboratorio con los que he trabajado y convivido durante todo este tiempo:

**Carmen Assiego y Antonio Romero**, con los cuales he compartido, además de laboratorio, proyecto de investigación con Marisol.

**Antonio Sánchez, Laura Martín, Samy Chammaa, Miguel García, Francisca Martín, Cristina García, Desi Tirado, David Alcántara, Iván**, todos compañeros del grupo Diseño y Síntesis de Fármacos.

A tod@s y cada uno de mis compañeros y profesores del Departamento de Química Orgánica, con los cuales he convivido y compartido momentos a lo largo de todos estos años.

Agradecer a mi familia, a **mis padres**, a **mi hermano**, el apoyo incondicional y sacrificio para que pudiera estudiar y labrarme mi propio futuro. De una manera muy especial, agradecer a mi pareja, **Rosana**, por su apoyo día a día, siempre animándome a

que terminara el trabajo que había empezado. Por último, también quiero acordarme, de mis amigos de toda la vida, especialmente Antonio David, Maza y Fran, gracias por compartir tantos momentos, y los que nos quedan.

# ÍNDICE



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

<b>1. INTRODUCCIÓN</b>	1
<b>1.1 IMINOAZÚCARES E INHIBICIÓN DE GLICOSIDASAS</b>	3
<b>1.2 GLICOSIDASAS. MODO DE ACCIÓN</b>	6
<b>1.3 NOMENCLATURA DE IMINOAZÚCARES</b>	10
<b>1.4 CLASIFICACIÓN DE LOS IMINOAZÚCARES</b>	11
<b>1.5 IMINOAZÚCARES PIPERIDÍNICOS O POLIHIDROXIPIPERIDINAS</b>	14
<b>1.5.1 Síntesis de piperidinas polihidroxiadas</b>	16
<b>1.5.1.1 Síntesis a partir de aminoazúcares o derivados</b>	16
<b>1.5.1.2 Síntesis mediante aminación reductora</b>	17
<b>1.5.1.3 Síntesis mediante homologación de la cadena</b>	19
<b>1.5.1.4 Formación de librerías de análogos</b>	21
<b>1.5.1.5 Síntesis desde precursores no-carbohidratos</b>	22
<b>1.5.1.6 Síntesis mediante la reacción de metátesis (RCM)</b>	24
<b>1.5.1.7 Síntesis de piperidinas polihidroxiadas por nuestro grupo de investigación</b>	25
<b>1.5.1.8 Síntesis de piperidinas polihidroxiadas con diversas funcionalizaciones</b>	28
<b>1.5.1.9 Síntesis mediante reacciones de expansión y contracción de anillo</b>	29
<b>1.6 SÍNTESIS DE IMINOAZÚCARES AZEPÁNICOS O POLIHIDROXIAZEPANOS</b>	30
<b>1.6.1 Síntesis de pentahidroxiázepanos</b>	33
<b>1.6.1.1 Síntesis del grupo de Martin, O.R. (1998)</b>	33
<b>1.6.1.2 Síntesis de nuestro grupo de investigación (2003)</b>	33
<b>1.6.1.3 Síntesis de nuestro grupo de investigación (2004)</b>	34
<b>1.6.1.4 Síntesis del grupo de Bleriot, Y. (2004-2009)</b>	35
<b>1.6.1.5 Síntesis del grupo de Dhavale, D.D. (2004-2010)</b>	39
<b>1.6.1.6 Síntesis del grupo de Estévez, R. J. y Estévez, J. C. (2008-2010)</b>	43
<b>1.6.1.7 Otras síntesis de iminoazúcares</b>	44
<b>1.6.1.8 Publicaciones recientes sobre iminoazúcares</b>	44
<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	47

<b>2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN</b>	55
2.1 OBJETIVOS	57
2.2 APROXIMACIÓN SINTÉTICA	58
2.3 SÍNTESIS	60
2.3.1 SÍNTESIS DE IMINOAZÚCARES A PARTIR DE D-MANOSA	60
2.3.1.1 Síntesis de <i>O</i> -bencil-2,3:5,6-di- <i>O</i> -isopropiliden - $\alpha,\beta$ -D-manofuranosa ( <b>10<math>\alpha\beta</math></b> )	61
2.3.1.2 Síntesis de las epoxiamidas ( <b>13 <math>\alpha</math></b> , <b>14 <math>\alpha</math></b> y <b>15 <math>\alpha</math></b> )	63
2.3.1.3 Síntesis del clorhidrato del 1,6-didesoxi-1,6-imino-D-glicero-D- <i>mano</i> -heptitol ( <b>1</b> )	65
2.3.1.4 Síntesis de los iminoazúcares ( <b>2</b> , <b>3</b> , <b>4</b> y <b>5</b> )	67
2.3.1.5 Pruebas de reducción del azido derivado ( <b>21 <math>\alpha</math></b> )	72
2.3.1.6 Actividad de inhibición hacia las glicosidasas	74
2.3.2 SÍNTESIS DE IMINOAZUCARES A PARTIR DE D-GLUCOSA	75
2.3.2.1 Síntesis de las epoxiamidas ( <b>29</b> , <b>30</b> y <b>31</b> )	75
2.3.2.2 Síntesis del iminoazúcar ( <b>6</b> )	78
2.3.2.3 Apertura de las epoxiamidas ( <b>29</b> y <b>30</b> ) con NaN <sub>3</sub> , BnNH <sub>2</sub> y NH <sub>3</sub> .	80
2.3.2.4 Influencia del grupo OBn en C-3 en la formación estereoselectiva de las epoxiamidas	82
2.3.2.5 Síntesis de carbamatos ( <b>51a1</b> , <b>51a2</b> y <b>51b</b> ) como intermedios para la obtención de azepanos	84
2.3.3 SÍNTESIS DE IMINOAZÚCARES PIPERIDÍNICOS Y AZIDO-LACTONAS A PARTIR DE DERIVADOS DE LA ERITROSA	85
2.3.3.1 Formación de las epoxiamidas ( <b>52</b> y <b>53</b> )	85
2.3.3.2 Apertura de las epoxiamidas con NaN <sub>3</sub>	87
2.3.3.3 Obtención de la azido lactona ( <b>58</b> ) y el diol ( <b>57</b> )	87
2.3.3.4 Obtención de los iminoazúcares ( <b>7</b> y <b>8</b> )	88
2.3.3.5 Obtención de la azido lactona ( <b>62</b> ) y el diol ( <b>61</b> )	90
2.3.3.6 Ruta alternativa	91
BIBLIOGRAFÍA	93





<b>3. PARTE EXPERIMENTAL</b>	95
<b>3.1 SÍNTESIS DE MATERIAS PRIMAS</b>	97
<b>3.1.1 Síntesis de la <i>N,N</i>-dibencil-2-cloroacetamida y de su sal de sulfonio</b>	97
<b>3.1.2 Síntesis de <i>O</i>-bencil-2,3:5,6-di-<i>O</i>-isopropiliden-<math>\alpha</math>-<math>\beta</math>-D-manofuranosa (<b>10 <math>\alpha\beta</math></b>)</b>	98
<b>3.1.3 Síntesis de <i>O</i>-bencil-2,3-isopropiliden-<math>\alpha</math>-D-manofuranosa (<b>11 <math>\alpha</math></b>)</b>	99
<b>3.1.4 Obtención del aldehído (<b>12 <math>\alpha</math></b>)</b>	100
<b>3.1.5 Síntesis de <i>O</i>-bencil-2,3-isopropiliden-<math>\beta</math>-D-manofuranosa (<b>11 <math>\beta</math></b>)</b>	101
<b>3.1.6 Obtención del nuevo aldehído (<b>12 <math>\beta</math></b>)</b>	102
<b>3.1.7 Preparación del 3-<i>O</i>-bencil-1,2:5,6-di-<i>O</i>-isopropilidén-<math>\alpha</math>-D-glucofuranosa (<b>26</b>)</b>	103
<b>3.1.8 Síntesis del 3-<i>O</i>-bencil-1,2-<i>O</i>-isopropiliden-<math>\alpha</math>-D-glucofuranosa (<b>27</b>)</b>	104
<b>3.1.9 Preparación del 3-<i>O</i>-bencil-1,2-<i>O</i>-isopropiliden-<math>\alpha</math>-D-xilofuranodialdosa (<b>28</b>)</b>	105
<b>3.2 SÍNTESIS DE NUEVOS PRODUCTOS</b>	106
<b>3.2.1 SINTESIS DE AZEPANOS A PARTIR DE MANOSA</b>	106
<b>3.2.1.1 Formación de epoxiamidas</b>	106
<b>3.2.1.1.1 Síntesis de la <i>N,N</i>-dibencil-5,6-anhidro-1-<i>O</i>-bencil-2,3-<i>O</i>-isopropiliden-L-glicero-<math>\alpha</math>-D-<i>mano</i>-heptofuranuronamida (<b>13 <math>\alpha</math></b>)</b>	106
<b>3.2.1.1.2 Síntesis de la <i>N,N</i>-dimetil-5,6-anhidro-1-<i>O</i>-bencil-2,3-<i>O</i>-isopropiliden-L-glicero-<math>\alpha</math>-D-<i>mano</i>-heptofuranuronamida (<b>14 <math>\alpha</math></b>)</b>	107
<b>3.2.1.1.3 Síntesis de la <i>N,N</i>-dietil-5,6-anhidro-1-<i>O</i>-bencil-2,3-<i>O</i>-isopropiliden-L-glicero-<math>\alpha</math>-D-<i>mano</i>-heptofuranuronamida (<b>15 <math>\alpha</math></b>)</b>	108
<b>3.2.1.1.4 Síntesis de la <i>N,N</i>-dibencil-5,6-anhidro-1-<i>O</i>-bencil-2,3-<i>O</i>-isopropiliden-L-glicero-<math>\beta</math>-D-<i>mano</i>-heptofuranuronamida (<b>13 <math>\beta</math></b>)</b>	109
<b>3.2.1.1.5 Síntesis de la <i>N,N</i>-dimetil-5,6-anhidro-1-<i>O</i>-bencil-2,3-<i>O</i>-isopropiliden-L-glicero-<math>\beta</math>-D-<i>mano</i>-heptofuranuronamida (<b>14 <math>\beta</math></b>)</b>	110
<b>3.2.1.2 Síntesis de azepanos a partir de epoxialcoholes obtenidos por reducción de epoxiamidas</b>	111
<b>3.2.1.2.1 Síntesis de la 5,6-anhidro-1-<i>O</i>-bencil-2,3-<i>O</i>-isopropiliden-L-glicero-<math>\alpha</math>-D-<i>mano</i>-heptofuranosa (<b>18 <math>\alpha</math></b>)</b>	111
<b>3.2.1.2.2 Síntesis de la 6-azido-1-<i>O</i>-bencil-2,3-<i>O</i>-isopropiliden-D-glicero-<math>\alpha</math>-D-<i>mano</i>-heptofuranosa (<b>19 <math>\alpha</math></b>)</b>	112



<b>3.2.1.2.3</b> Síntesis del 1,6-didesoxi-1,6-imino-2,3- <i>O</i> -isopropilidén-D-glicero- <i>D-mano</i> -heptitol ( <b>20</b> )	113
<b>3.2.1.2.4</b> Síntesis del clorhidrato del 1,6-didesoxi-1,6-imino-D-glicero- <i>D-mano</i> -heptitol ( <b>1</b> )	114
<b>3.2.1.2.5</b> Síntesis de la 5,6-anhidro-1- <i>O</i> -bencil-2,3- <i>O</i> -isopropiliden-L-glicero- $\beta$ - <i>D-mano</i> -heptofuranosa ( <b>18 <math>\beta</math></b> )	115
<b>3.2.1.2.6</b> Síntesis de la 6-azido-1- <i>O</i> -bencil-2,3- <i>O</i> -isopropiliden-D-glicero- $\beta$ - <i>D-mano</i> -heptofuranosa ( <b>19 <math>\beta</math></b> )	116
<b>3.2.1.2.7</b> Síntesis del 1,6-didesoxi-1,6-imino-2,3- <i>O</i> -isopropilidén-D-glicero- <i>D-mano</i> -heptitol ( <b>20</b> ) a partir del compuesto ( <b>19 <math>\beta</math></b> )	117
<b>3.2.1.3 Síntesis de azepanos obtenidos a partir de productos de apertura de epoxiamidas</b>	118
<b>3.2.1.3.1</b> Síntesis de la <i>N,N</i> -dibencil-6-azido-1- <i>O</i> -bencil-2,3- <i>O</i> -isopropiliden-D-glicero- $\alpha$ - <i>D-mano</i> -heptofuranuronamida ( <b>21 <math>\alpha</math></b> )	118
<b>3.2.1.3.2</b> Síntesis de la <i>N,N</i> -dibencil-1,6-didesoxi-1,6-imino-2,3- <i>O</i> -isopropilidén-D-glicero- <i>D-mano</i> -heptonamida ( <b>23</b> )	119
<b>3.2.1.3.3</b> Síntesis del clorhidrato del 7-dibencilamino-1,6,7-tridesoxi-1,6-imino-D-glicero- <i>D-mano</i> -heptitol ( <b>2</b> )	120
<b>3.2.1.3.4</b> Síntesis del clorhidrato del <i>N,N</i> -dibencil-2,6-didesoxi-2,6-imino-D-glicero- <i>D-mano</i> -heptonamida ( <b>4</b> )	121
<b>3.2.1.3.5</b> Síntesis de la <i>N,N</i> -dimetil-6-azido-1- <i>O</i> -bencil-2,3- <i>O</i> -isopropiliden-D-glicero- $\alpha$ - <i>D-mano</i> -heptofuranuronamida ( <b>22 <math>\alpha</math></b> )	122
<b>3.2.1.3.6</b> Síntesis de la <i>N,N</i> -dimetil-1,6-didesoxi-1,6-imino-2,3- <i>O</i> -isopropilidén-D-glicero- <i>D-mano</i> -heptonamida ( <b>24</b> )	123
<b>3.2.1.3.7</b> Síntesis del clorhidrato del 7-dimetilamino-1,6,7-tridesoxi-1,6-imino-D-glicero- <i>D-mano</i> -heptitol ( <b>3</b> )	124
<b>3.2.1.3.8</b> Síntesis del clorhidrato del <i>N,N</i> -dimetil-2,6-didesoxi-2,6-imino-D-glicero- <i>D-mano</i> -heptonamida ( <b>5</b> )	125
<b>3.2.1.3.9</b> Síntesis de la <i>N,N</i> -dibencil-6-azido-1- <i>O</i> -bencil-2,3- <i>O</i> -isopropiliden-D-glicero- $\beta$ - <i>D-mano</i> -heptofuranuronamida ( <b>21 <math>\beta</math></b> )	126
<b>3.2.1.3.10</b> Síntesis de la <i>N,N</i> -dimetil-6-azido-1- <i>O</i> -bencil-2,3- <i>O</i> -isopropiliden-D-glicero- $\beta$ - <i>D-mano</i> -heptofuranuronamida ( <b>22 <math>\beta</math></b> )	127
<b>3.2.1.3.11</b> Síntesis de la <i>N,N</i> -dimetil-1,6-didesoxi-1,6-imino-2,3- <i>O</i> -isopropilidén-D-glicero- <i>D-mano</i> -heptonamida a partir del compuesto <b>22 <math>\beta</math></b>	128

<b>3.2.2 SINTESIS DE AZEPANOS A PARTIR DE GLUCOSA</b>	129
<b>3.2.2.1 Formación de epoxiamidas</b>	129
<b>3.2.2.1.1</b> Preparación de <i>N,N</i> -dibencil-5,6-anhidro-3- <i>O</i> -bencil-1,2- <i>O</i> -isopropiliden- <i>L</i> -glicero- $\alpha$ - <i>D</i> - <i>gluco</i> -heptofuranuronamida ( <b>29</b> )	129
<b>3.2.2.1.2</b> Síntesis de la <i>N,N</i> -dimetil-5,6-anhidro-3- <i>O</i> -bencil-1,2- <i>O</i> -isopropiliden- <i>L</i> -glicero- $\alpha$ - <i>D</i> - <i>gluco</i> -heptofuranuronamida ( <b>30</b> )	130
<b>3.2.2.1.3</b> Síntesis de la <i>N,N</i> -dietil-5,6-anhidro-3- <i>O</i> -bencil-1,2- <i>O</i> -isopropiliden- <i>L</i> -glicero- $\alpha$ - <i>D</i> - <i>gluco</i> -heptofuranuronamida ( <b>31</b> )	131
<b>3.2.2.2 Síntesis de azepanos a partir de epoxialcoholes obtenidos por reducción de de epoxiamidas</b>	132
<b>3.2.2.2.1</b> Síntesis de la 5,6-anhidro-3- <i>O</i> -bencil-1,2- <i>O</i> -isopropiliden- <i>L</i> -glicero- $\alpha$ - <i>D</i> - <i>gluco</i> -heptofuranosa ( <b>36</b> )	132
<b>3.2.2.2.2</b> Síntesis de la 6-azido-3- <i>O</i> -bencil-6-desoxi-1,2- <i>O</i> -isopropiliden- <i>D</i> -glicero- $\alpha$ - <i>D</i> - <i>gluco</i> -heptofuranosa ( <b>37</b> )	133
<b>3.2.2.2.3</b> Síntesis de la 6-benciloxicarbonilamino-6-desoxi-1,2- <i>O</i> -isopropiliden- <i>D</i> -glicero- $\alpha$ - <i>D</i> - <i>gluco</i> -heptofuranosa ( <b>38</b> )	134
<b>3.2.2.2.4</b> Síntesis del azepano ( <b>6</b> )	135
<b>3.2.2.3 Apertura regioselectiva de epoxiamidas con distintos nucleófilos nitrogenados</b>	136
<b>3.2.2.3.1</b> Preparación de <i>N,N</i> -dibencil-6-azido-3- <i>O</i> -bencil-6-desoxi-1,2- <i>O</i> -isopropiliden- <i>D</i> -glicero- $\alpha$ - <i>D</i> - <i>gluco</i> -heptofuranuronamida ( <b>39</b> )	136
<b>3.2.2.3.2</b> Síntesis de la <i>N,N</i> -dibencil-6-amino-3- <i>O</i> -bencil-6-desoxi-1,2- <i>O</i> -isopropiliden- <i>D</i> -glicero- $\alpha$ - <i>D</i> - <i>gluco</i> -heptofuranuronamida ( <b>41</b> )	137
<b>3.2.2.3.3</b> Síntesis de la <i>N,N</i> -dimetil-3- <i>O</i> -bencil-6-bencilamino-6-desoxi-1,2- <i>O</i> -isopropiliden- <i>D</i> -glicero- $\alpha$ - <i>D</i> - <i>gluco</i> -heptofuranuronamida ( <b>42</b> )	138
<b>3.2.2.3.4</b> Síntesis de la <i>N,N</i> -dimetil-6-azido-3- <i>O</i> -bencil-6-desoxi-1,2- <i>O</i> -isopropiliden- <i>D</i> -glicero- $\alpha$ - <i>D</i> - <i>gluco</i> -heptofuranuronamida ( <b>43</b> )	139
<b>3.2.2.3.5</b> Síntesis de la <i>N,N</i> -dimetil-6-amino-3- <i>O</i> -bencil-6-desoxi-1,2- <i>O</i> -isopropiliden- <i>D</i> -glicero- $\alpha$ - <i>D</i> - <i>gluco</i> -heptofuranuronamida ( <b>45</b> )	140
<b>3.2.2.3.6</b> Síntesis de la <i>N,N</i> -dimetil-6-aminobencil-3- <i>O</i> -bencil-6-desoxi-1,2- <i>O</i> -isopropiliden- <i>D</i> -glicero- $\alpha$ - <i>D</i> - <i>gluco</i> -heptofuranuronamida ( <b>46</b> )	141
<b>3.2.2.3.7</b> Síntesis de la <i>N,N</i> -dietil-6-azido-3- <i>O</i> -bencil-6-desoxi-1,2- <i>O</i> -isopropiliden- <i>D</i> -glicero- $\alpha$ - <i>D</i> - <i>gluco</i> -heptofuranuronamida ( <b>50a</b> )	142

<b>3.2.2.3.8</b> Acetilación del compuesto ( <b>43</b> )	143
<b>3.2.2.3.9</b> Acetilación del compuesto ( <b>39</b> )	144
<b>3.2.2.4 Síntesis de las dos epoxiamidas trans de la glucosa</b>	145
<b>3.2.2.4.1</b> Síntesis de la <i>N,N</i> -dietil-5,6-anhidro-1,2- <i>O</i> -isopropilidén-L-glicero- $\alpha$ -D- <i>gluco</i> -heptofuranuronamida ( <b>32</b> ) y <i>N,N</i> -dietil-5,6-anhidro-1,2- <i>O</i> -isopropilidén-D-glicero- $\alpha$ -L- <i>ido</i> -heptofuranuronamida ( <b>49</b> )	145
<b>3.2.2.4.2</b> Síntesis de la <i>N,N</i> -dietil-6-azido-3- <i>O</i> -bencil-6-desoxi-1,2- <i>O</i> -isopropilidén-L-glicero- $\alpha$ -D- <i>gluco</i> -heptofuranuronamida ( <b>50a</b> ) y <i>N,N</i> -dietil-6-azido-3- <i>O</i> -bencil-6-desoxi-1,2- <i>O</i> -isopropilidén-D-glicero- $\alpha$ -L- <i>ido</i> -heptofuranuronamida ( <b>50b</b> )	146
<b>3.2.2.4.3</b> <i>N,N</i> -Dietil-6-desoxi-1,2:3,5-di- <i>O</i> -isopropiliden- $\alpha$ -D- <i>gluco</i> heptofuranoranamida ( <b>34</b> )	148
<b>3.2.2.4.4</b> Síntesis de carbamatos: <i>N,N</i> -dietil-6-( <i>N</i> -benciloxicarbonilamino)-6-desoxi-1,2- <i>O</i> -isopropiliden-D-glicero- $\alpha$ -D- <i>gluco</i> -heptofuranoranamida ( <b>51a1</b> y <b>51b</b> ) y <i>N,N</i> -dimetil-6-( <i>N</i> -benciloxicarbonilamino)-6-desoxi-1,2- <i>O</i> -isopropiliden-D-glicero- $\alpha$ -D- <i>gluco</i> -heptofuranoranamida ( <b>51a2</b> )	149
<b>3.2.3 FORMACIÓN DE COMPUESTOS LLAVE EN LA SÍNTESIS DE DERIVADOS DE HIDROXIPIPERIDINAS Y AZIDO LACTONAS</b>	151
<b>3.2.3.1</b> 2,3-anhidro- <i>N,N</i> -dietil-4,6- <i>O</i> -etilidén-D- <i>altro</i> -hexanamida ( <b>52a</b> ) y 2,3-anhidro- <i>N,N</i> -dietil-4,6- <i>O</i> -etilidén-D- <i>gluco</i> -hexanamida ( <b>52b</b> )	151
<b>3.2.3.2</b> 2,3-anhidro- <i>N,N</i> -dibencil-4,6- <i>O</i> -etilidén-D- <i>altro</i> -hexanamida ( <b>53a</b> ) y 2,3-anhidro- <i>N,N</i> -dibencil-4,6- <i>O</i> -etilidén-D- <i>gluco</i> -hexanamida ( <b>53b</b> )	152
<b>3.2.3.3</b> 2-Azido- <i>N,N</i> -dietil-4,6- <i>O</i> -etilidén-D- <i>alo</i> -hexanamida ( <b>54a</b> ) y 2-azido- <i>N,N</i> -dietil-4,6- <i>O</i> -etilidén-D- <i>mano</i> -hexanamida ( <b>54b</b> )	153
<b>3.2.3.4</b> 2-Azido-3,5-di- <i>O</i> -bencil- <i>N,N</i> -dietil-4,6- <i>O</i> -etiliden-D- <i>alo</i> -hexanamida ( <b>56a</b> ) y 2-azido-3,5-di- <i>O</i> -bencil- <i>N,N</i> -dietil-4,6- <i>O</i> -etiliden-D- <i>mano</i> -hexanamida ( <b>56b</b> )	154
<b>3.2.3.5</b> Hidrolisis de <b>56a</b> y <b>56b</b> . 2-Azido-2-deoxi-3,5-di- <i>O</i> -bencil-D- <i>alono</i> -1,4-lactona ( <b>58</b> ) y 2-azido-3,5-di- <i>O</i> -bencil- <i>N,N</i> -dietil-D- <i>mano</i> -hexanamida( <b>57</b> )	156
<b>3.2.3.6</b> Tosilación del compuesto ( <b>57</b> )	157
<b>3.2.3.7</b> 1,5-Didesoxi-1,5-imino-2,4-di- <i>O</i> -bencil- <i>N,N</i> -dietil-D-manopiranosiduronamida ( <b>8</b> )	158
<b>3.2.3.8</b> 2,4-Di- <i>O</i> -Bencil-1-desoximanojirimicina ( <b>7</b> )	159

<b>3.2.3.9</b> 2-Azido- <i>N,N</i> -dibencil-4,6- <i>O</i> -etiliden- <i>D-alo</i> -hexonamida ( <b>55a</b> ) y 2-azido- <i>N,N</i> -dibencil-4,6- <i>O</i> -etiliden- <i>D-mano</i> -hexonamida ( <b>55b</b> )	160
<b>3.2.3.10</b> 3,5-Di- <i>O</i> -Acetil-2-azido- <i>N,N</i> -dibencil-4,6- <i>O</i> -etiliden- <i>D-altro</i> - hexonamida ( <b>60a</b> ) y 3,5-di- <i>O</i> -acetil-2-azido- <i>N,N</i> -dibencil-4,6- <i>O</i> -etiliden - <i>D-gluco</i> -hexonamida ( <b>60b</b> )	161
<b>3.2.3.11</b> 2-Azido-2-desoxi- <i>D-alono</i> -1,4-lactona ( <b>62</b> ) y 2-azido- <i>N,N</i> -dibencil - <i>D-mano</i> -hexonamida ( <b>61</b> )	163
<b>3.2.3.12</b> 2,3-Anhidro- <i>N,N</i> -dibencil-5- <i>O</i> -bencil-4,6- <i>O</i> -etiliden- <i>D-altro</i> -hexonamida ( <b>63a</b> ) y 2,3-anhidro- <i>N,N</i> -dibencil- 5- <i>O</i> -bencil-4,6- <i>O</i> -etiliden - <i>D-gluco</i> -hexonamida ( <b>63b</b> )	164
<b>3.2.3.13</b> 3,6-Anhidro-5- <i>O</i> -bencil- <i>N,N</i> -dibencil- <i>D</i> -manonamida ( <b>64a</b> ) y 3,6-anhidro-5- <i>O</i> -bencil- <i>N,N</i> -dibencil- <i>D</i> -alonamida ( <b>64b</b> )	165
<b>3.2.3.14</b> 2,4-Di- <i>O</i> -Acetil-3,6-anhidro-5- <i>O</i> -bencil- <i>N,N</i> -dibencil- <i>D</i> -manonamida <b>65a</b> y 2,4-di- <i>O</i> -acetil-3,6-anhidro-5- <i>O</i> -bencil- <i>N,N</i> -dibencil- <i>D</i> -alonamida ( <b>65b</b> )	166
<b>3.2.3.15</b> Hidrólisis de los compuestos ( <b>65a</b> y <b>65b</b> ). 3,6-Anhidro-5- <i>O</i> -bencil - <i>D-mano</i> -1,4-lactona ( <b>66</b> )	168
 BIBLIOGRAFÍA	 169
 <b>4. CONCLUSIONES</b>	 171
 ANEXO I: ABREVIATURAS	 175
 ANEXO II: TÉCNICAS INSTRUMENTALES	 179
 ANEXO III: LISTADO DE PRODUCTOS	 183
 ANEXO IV: SELECCIÓN DE ESPECTROS DE RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR	 191



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

# INTRODUCCIÓN





# 1. INTRODUCCIÓN

---

## 1.1 IMINOAZÚCARES E INHIBICIÓN DE GLICOSIDASAS

Los iminoazúcares son miméticos de los carbohidratos.<sup>1</sup> En su versión más simple se pueden considerar como análogos de monosacáridos en los que el oxígeno del anillo se ha reemplazado por un nitrógeno. Algunos de estos compuestos inhiben las glicosidasas implicadas en importantes procesos biológicos.

Los inhibidores de glicosidasas son una serie de compuestos muy atractivos para la síntesis química y bioquímica. No sólo porque sirven como herramienta biológica para el estudio de las funciones biológicas de los oligosacáridos, sino también porque tienen un gran potencial como fármacos, para el tratamiento de una gran variedad de enfermedades en las que intervienen carbohidratos<sup>2</sup>.

El origen del uso terapéutico de los iminoazúcares viene de tiempos antiguos. En occidente, el aceite de Haarlem, la primera medicación producida a escala industrial en el siglo XVII, era recomendada para el tratamiento de la diabetes y el blanqueamiento de la piel. Uno de los mayores constituyentes del aceite de Haarlem era un extracto de hojas de *Morus alba*, la mora blanca, una fuente de iminoazúcares. La historia científica de los iminoazúcares empieza en los años 60, con la síntesis casi simultánea de derivados de azúcares que contienen un nitrógeno en el anillo, por los grupos de Paulsen, Jones y Hanessian; sin que se hubieran aislado todavía estos productos de fuentes naturales. En ese tiempo, el reemplazamiento del oxígeno endocíclico en azúcares por heteroátomos (N, S, P) formando heterosas, era puramente un ejercicio académico. En 1966, Paulsen publicó la primera síntesis de la 1-desoxinojirimicina (DNJ).<sup>3</sup> El mismo año, Inouye y cols.<sup>4</sup> aislaron la nojirimicina desde cultivos de la bacteria *Streptomyces* e identificaron sus propiedades antibióticas. El primer renacimiento de los iminoazúcares llegó con el aislamiento de la DNJ de fuentes naturales y el reconocimiento de la importancia de su actividad biológica, como los estudios de inhibición de  $\alpha$ -glucosidasas realizados por la casa Bayer en 1976. Estos descubrimientos hicieron que aumentara el interés en los imino análogos de carbohidratos,<sup>5</sup> siendo considerados por algunos autores como alcaloides polihidroxilados.<sup>6</sup>

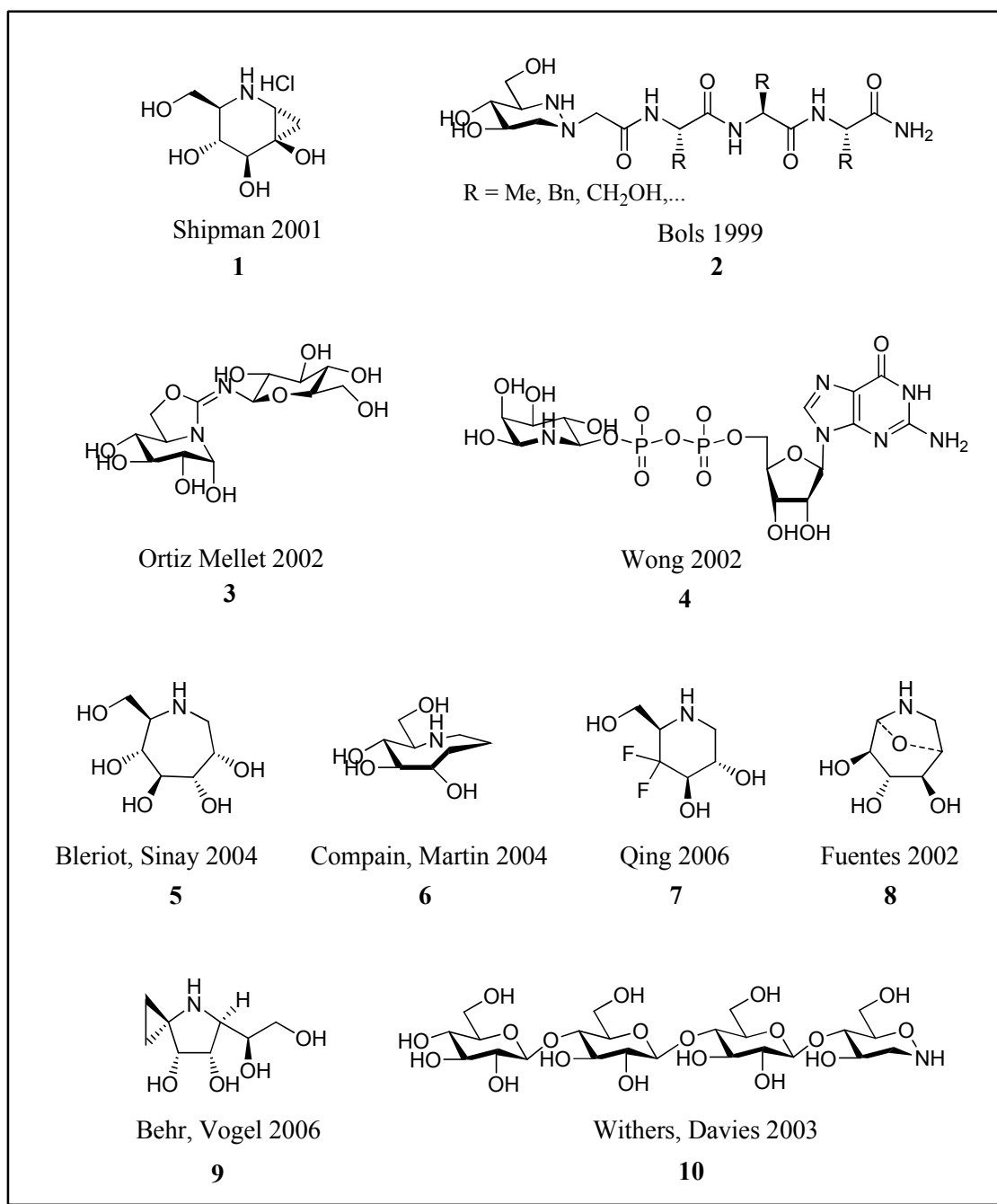


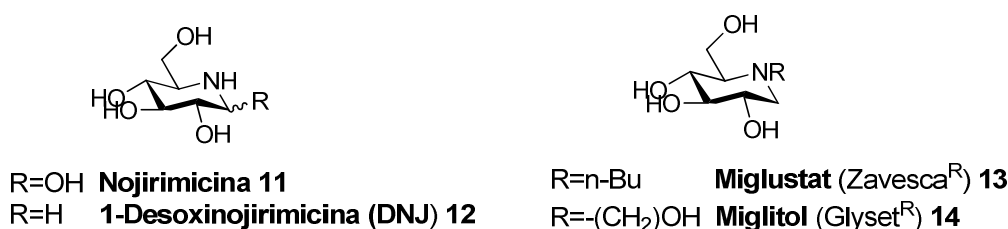
Figura 1. Ejemplos de estructuras de iminoazúcares<sup>1a</sup>

Desde 1990 la cantidad de aplicaciones de estos compuestos se ha incrementado de forma progresiva. Se han diseñado y sintetizado algunas estructuras novedosas, como los iminoalditoles de siete u ocho miembros, análogos con más movilidad conformacional que los naturales de cinco y seis miembros. También se han sintetizado glicoconjugados miméticos complejos (Figura 1). Se han desarrollado estrategias sintéticas innovadoras, incluyendo la síntesis combinatoria para formar librerías de

iminoazúcares. Por ejemplo, se ha descrito la síntesis asimétrica de un pirrolidinol en sólo cuatro pasos en agua,<sup>7</sup> así como eficientes síntesis enantioselectivas catalizadas por prolina.<sup>8</sup> El nuevo concepto de química combinatoria dinámica ha sido aplicado para acelerar el descubrimiento de iminoalditoles como inhibidores de glicosidasas.<sup>9</sup>

El alcance de la actividad biológica de los iminoazúcares ha sido extendido a la inhibición de un número de enzimas de interés medicinal tales como las glicosiltransferasas, glucógeno fosforilasas, enzimas de procesamiento de nucleósidos y las metaloproteinasas. Gracias a los iminoazúcares, se ha progresado significativamente en la glicobiología en los últimos diez años. Uno de los más espectaculares adelantos es el descubrimiento de que los inhibidores competitivos reversibles pueden positivamente influenciar el estado plegado de glicosidasas anormales, así como prevenir su destrucción por control de calidad en el retículo endoplasmático (ER). Este nuevo concepto, está siendo evaluado clínicamente con un análogo de la DNJ (fase II) para el tratamiento de la enfermedad de Fabry, destacando su fuerte potencial como una nueva opción terapéutica para enfermedades lisosomales. Es también considerable el increíble poder inhibidor de los iminoazúcares C-nucleósidos frente a las nucleósido fosforilasas. Estos compuestos muestran valores de inhibición en el rango de femtomolar y son los más poderosos inhibidores descritos para las enzimas hasta la fecha.

La asombrosa diversidad de enzimas inhibidas por iminoazúcares promete una nueva generación de medicinas en un amplio rango de enfermedades tales como la diabetes, infecciones virales y metástasis tumorales (tabla 1). No hace mucho tiempo, se aprobaron dos medicamentos basados en iminoazúcares: Glyset en 1996, para el tratamiento de complicaciones asociadas con la diabetes tipo II, con Miglitol como principio activo; y Zavesca en 2003, para el primer tratamiento de la enfermedad de Gaucher, un severo trastorno lisosomal, con Miglustat como principio activo (Figura 2). Estudios recientes han revelado un impacto positivo de DNJ sobre el metabolismo del colesterol en adipocitos.<sup>10</sup>



*Figura 2. Algunos iminoazúcares emblemáticos*

**Tabla 1** Objetivos enzimáticos y terapéuticos de iminoazúcares (años aproximados de los primeros estudios)<sup>11</sup>

Objetivos enzimáticos	Objetivos terapéuticos
Glicosidasas (1976)	Diabetes (1975)
Glicosiltransferasas (1992)	Enfermedades virales (1980s)
Enzimas de procesamiento nucleósido (1993)	Cáncer (1980s)
UDP Gal mutasa (1997)	Enfermedades lisosomales (1990s)
Glucógeno fosforilasas (1997)	Soriasis (2000s)
Metaloproteinasas (2004)	Fibrosis Cística (2006)

## 1.2 GLICOSIDASAS. MODO DE ACCIÓN

Las glicosidasas se encuentran ampliamente extendidas en los organismos. Están presentes en animales, plantas, microorganismos y virus, desempeñando un papel biológico fundamental. Estas enzimas catalizan la hidrólisis de los enlaces glicosídicos de los carbohidratos y glicoconjugados e intervienen en un amplio rango de procesos muy importantes, como son: digestión intestinal, procesamiento post-translocacional de glicoproteínas y catabolismo lisosomal de glicoconjugados.

Las glicosidasas se clasifican según su modo de acción en exoglicosidasas y endoglicosidasas. Las primeras atacan al extremo no reductor de un oligo o polisacárido, mientras que las endoglicosidasas actúan en otro lugar de la cadena oligo o polisacárida. Basándose en el curso estereoquímico de la correspondiente reacción de hidrólisis, las glicosidasas se dividen en dos tipos mecanísticamente diferentes: aquellas que hidrolizan el enlace glicosídico con una inversión neta de la configuración

(enzimas de inversión), y aquellas que, tras una doble inversión, originan una retención neta de la configuración anomérica (enzimas de retención).<sup>12</sup>

Los mecanismos de hidrólisis enzimática han sido estudiados en detalle a lo largo de las últimas décadas, con el fin de comprender el papel catalítico de las glicosidasas y de diseñar inhibidores eficaces y altamente selectivos. Estos estudios ofrecen información acerca del sitio activo del enzima así como ayuda en el diseño y la búsqueda de nuevos fármacos.

El mecanismo de hidrólisis de enlaces glicosídicos catalizado por enzimas, fue propuesto en 1953 por Koshland<sup>13</sup> y ha sido perfeccionado posteriormente hasta llegar al aceptado actualmente.<sup>14</sup>

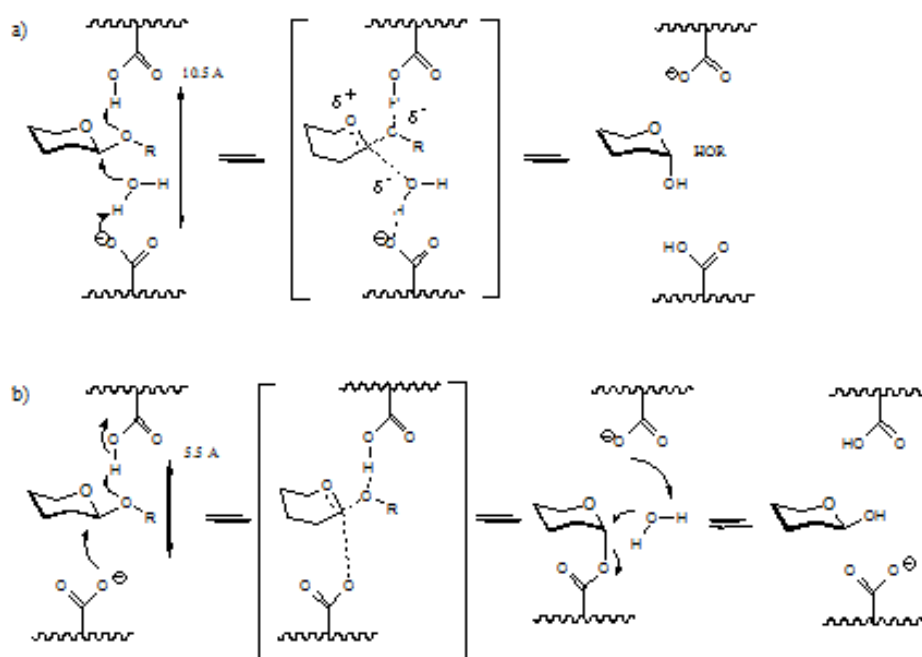


Figura 3. Mecanismos de inversión a) y retención b) de glicosidasas

a) Las glicosidasas que realizan la hidrólisis invirtiendo la configuración tienen los dos residuos carboxílicos situados a una distancia de aproximadamente 10.5 Å, lo que permite la inserción de una molécula de agua entre uno de los restos carboxílicos y el carbono anomérico del azúcar que se está hidrolizando. En este caso se cree que el mecanismo procede mediante un solo proceso de inversión, en el que la molécula de agua efectúa el desplazamiento directo del centro anomérico.

b) En las enzimas que actúan con retención de la configuración, los dos restos carboxílicos están situados a una distancia de 5.5 Å, lo que no permite la inserción de la molécula de agua, transcurriendo en este caso el mecanismo a través de un doble desplazamiento, cuyo resultado final es la retención de la configuración del centro anomérico del azúcar. En la primera etapa, el resto ácido carboxílico del centro activo del enzima protona el glicósido. Seguidamente, un grupo carboxilato de dicha enzima se coloca en la parte opuesta del anillo del azúcar, invirtiendo la configuración anomérica y estabilizando el estado de transición de tipo oxocarbonio mediante la formación de un enlace covalente. Posteriormente en el paso de hidrólisis, el ataque del agua al centro anomérico rompe la unión covalente. La doble inversión conduce a una retención neta de la configuración.

Es importante destacar que en ambos casos actúan en la parte activa, un par de ácidos carboxílicos pertenecientes a determinados aminoácidos (glutámico o aspártico). Con enzimas de inversión, un residuo actúa como ácido y el otro como base, mientras que, con enzimas de retención uno actúa primero como ácido y después como base, mientras que el otro lo hace primero como nucleófilo y después como grupo saliente. Además, en ambas clases de enzimas, la hidrólisis transcurre a través de un estado de transición con un marcado carácter de oxocarbonio. Es más, la máxima actividad enzimática ocurre en una región de pH en donde un grupo carboxilato está protonado, mientras que el otro está ionizado.

La especificidad requerida a los inhibidores de glicosidasas para su uso farmacológico se refiere, tanto a la configuración del sustrato de la glicosidasa (gluco, mano, etc.), como a la configuración anomérica ( $\alpha$  o  $\beta$ ). El hecho de que en el estado de transición esté preferencialmente cargado el oxígeno del anillo o el carbono anomérico induce una hidrólisis enzimática específica. Así, cuando actúan las  $\alpha$ -glicosidasas la densidad de carga positiva está localizada fundamentalmente sobre el oxígeno endocíclico (Figura 4).<sup>15</sup> Un ejemplo de inhibidor de estas enzimas lo tenemos en la DNJ, que una vez protonada mimetiza el anterior estado de transición.

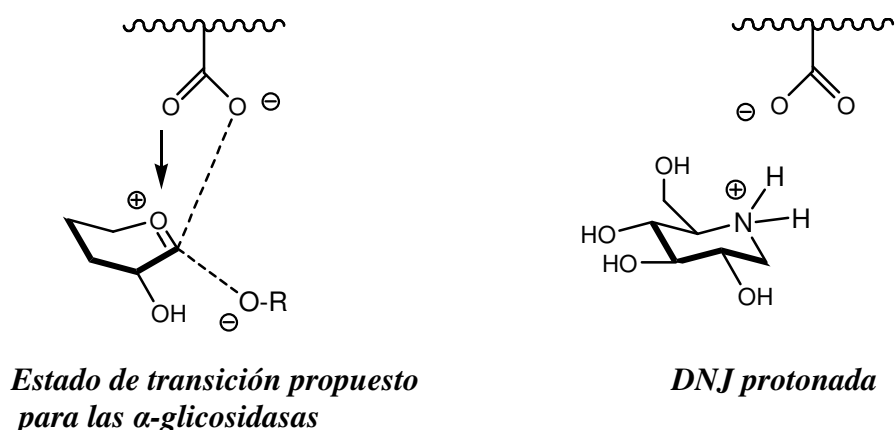


Figura 4

Mientras que en el caso de la intervención de las  $\beta$ -glicosidasas, la densidad de carga positiva estaría localizada fundamentalmente sobre C1 (figura 5).<sup>15</sup> De hecho, los glicomiméticos de tipo iminoazúcar, en los que el átomo de nitrógeno ocupa la posición correspondiente al carbono anomérico (1-iminoazúcares, isoiminoazúcares), como la isofagomina, son potentes inhibidores selectivos de  $\beta$ -glucosidasas (Figura 5).<sup>14a</sup>

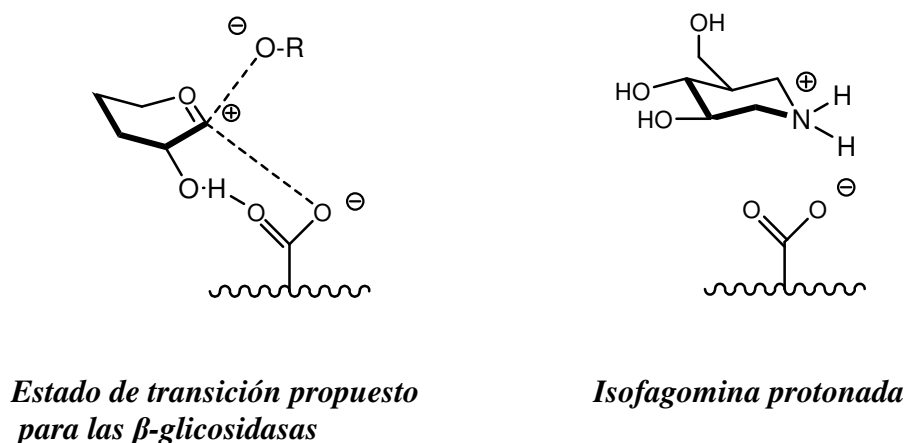


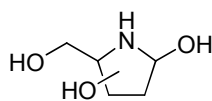
Figura 5

Hay estudios más recientes en los que se propone un estado de transición en forma de bote para las  $\beta$ -manosidasas que actúan con retención de configuración del centro anomérico.<sup>16</sup> Para comprobar este hecho se analizaron los complejos formados de 25 inhibidores de  $\beta$ -manosidasas, con valores  $K_i$  de nanomolar a milimolar, con la  $\beta$ -manosidasa BtMan2a. En todos los casos se observó una conformación  $B_{2,5}$  o alguna conformación próxima a ella.<sup>16a</sup>

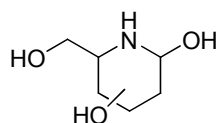
### 1.3 NOMENCLATURA DE IMINOAZÚCARES

Durante algunos años, los químicos han usado el término “azaazúcar” para referirse a los análogos de piranosas y furanosas en los cuales el átomo de oxígeno del anillo es reemplazado por nitrógeno. Esta nomenclatura se adoptaba porque permitía distinguir entre aminoazúcares comunes, tales como derivados de glucosamina, y la nueva clase de análogos de carbohidratos. No obstante, es evidentemente incorrecta. Estrictamente, aza debe ser usado cuando un carbono es reemplazado por nitrógeno. Usando las reglas estándar de la nomenclatura de carbohidratos,<sup>17</sup> es posible nombrar los análogos de azúcares de nitrógeno sin usar descriptores especiales. Por ejemplo, en los casos siguientes estamos considerando los nombres genéricos de estas estructuras, sin incluir las configuraciones específicas (Figura 6).

#### IMINOAZÚCARES DERIVADOS DE ALDOSAS

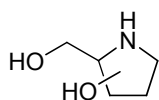


4-amino-4-desoxipentofuranosa

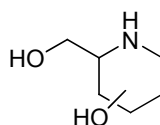


5-amino-5-desoxihexopiranososa

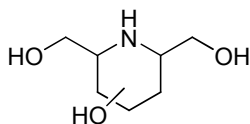
#### IMINOALDITOLES



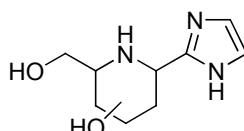
1,4-didesoxi-1,4-iminopentitol



1,5-didesoxi-1,5-iminohexitol



2,6-didesoxi-2,6-iminoheptitol

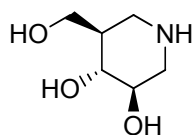


1,5-didesoxi-1-C-(2-imidazolil)-1,5-iminohexitol

*Figura 6*



Un ejemplo concreto, para una determinada configuración, sería el siguiente (Figura 7).



1,2,5-trideoxi-2-hidroximetil-1,5-imino-D-xilitol  
(Isofagomina)

15

Figura 7

#### 1.4 CLASIFICACIÓN DE LOS IMINOAZÚCARES

En primer lugar se pueden clasificar en dos grupos diferentes en función de su estructura: *Monocíclicos* y *Bicíclicos*.

a) *Monocíclicos*, entre ellos destacamos las *Pirrolidinas polihidroxiadas* (ej.: 2,5-dideoxi-2,5-imino-D-manitol, DMDP), las *Piperidinas polihidroxiadas* (ej.: 1-desoxinojirimicina, DNJ) y los *Polihidroxiasepanos* (ej.: 1,6-dideoxi-1,6-imino-D-manitol, (3*R*,4*R*,5*R*,6*R*)-tetrahidroxiasepano y (4*R*,5*R*,6*R*)-trihidroxiasepano).

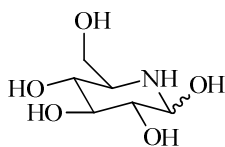
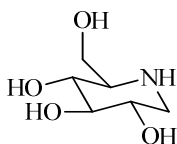
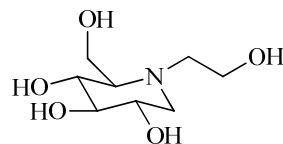
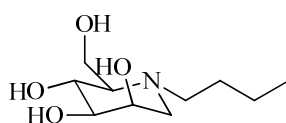
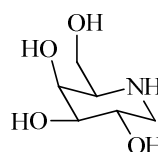
b) *Bicíclicos*, como las *Pirrolizidinas* (ej.: Alexina), *Indolizidinas* (ej.: Castanosperminas) y *Nortropanos* (ej.: Calisteginas).

Independientemente encontramos tri- tetra- y poli- pseudosacáridos, donde uno o más de los anillos está formado por un iminoazúcar.

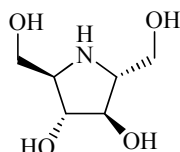
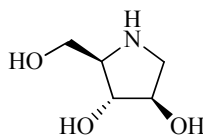
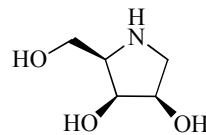
A continuación se muestran algunos de los principales ejemplos de cada clase:

## MONOCÍCLICOS

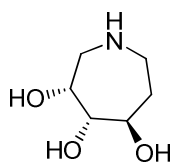
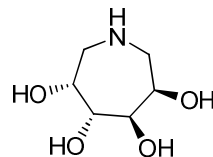
## 1. Piperidinas polihidroxiladas

Nojirimicina  
(NJ) **11**1-Desoxinojirimicina  
(DNJ) **12**Miglitol (Glyset) **16**Miglustat (Zavesca)  
**13**1-desoxigalactonojirimicina  
(DGJ) **17**

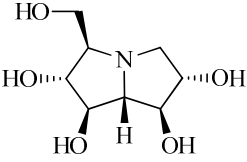
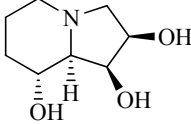
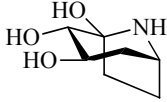
## 2. Pirrolidinas polihidroxiladas

2,5-dihidroxi-3,4-  
dihidroxipirrolidina  
(DMDP) **18**1,4-dideoxi-1,4-imino-  
D-arabinitol (DAB-1)  
**19**1,4-dideoxi-  
1,4-imino-D-lixitol  
**20**

## 3. Azepanos polihidroxilados

(4R, 5R, 6R)-Trihidroxiazepano  
**21**(3R, 4R, 5R, 6R)-Tetrahidroxiazepano  
1,6-Dideoxi-1,6-imino-D-manitol  
**22**

## BICÍCLICOS

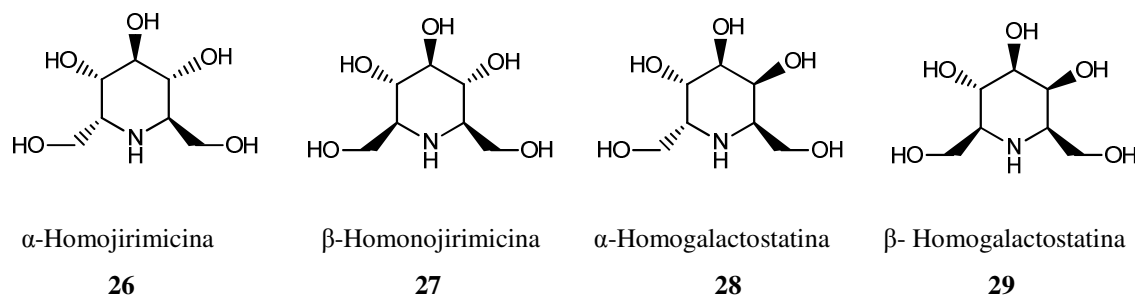
4. Pirrolizidinas	5. Indolizidinas	6. Nortropanos
 <p style="text-align: center;">Casuarina <b>23</b></p>	 <p style="text-align: center;">Swainsonina <b>24</b></p>	 <p style="text-align: center;">Calistegina A<sub>3</sub> <b>25</b></p>

El 2,5-didesoxi-2,5-imino-D-manitol **18** (DMDP) es un potente agente inhibidor de  $\alpha$ - y  $\beta$ -glucosidasas<sup>18</sup> y fue descubierto en 1976. La swainsonina **24** inhibe  $\alpha$ -manosidasas y fue aislada de *Swainsona canescens*. Es un potencial fármaco para el tratamiento del cáncer y de infecciones víricas. Las calisteginas<sup>19</sup> se han desarrollado más recientemente, poseen un esqueleto de nortropano y los primeros compuestos se aislaron de *Calystegia sepium*, una planta enredadera común.

El hecho de que los iminoazúcares sean buenos inhibidores de glicosidasas les confiere un gran potencial terapéutico.<sup>8a,20,21,22</sup> Algunos representantes de estas familias de compuestos se utilizan para tratar ciertas formas de diabetes. En algunos casos han mostrado también propiedades antiinfectivas frente a bacterias y virus, incluyendo el virus de inmunodeficiencia humana (VIH),<sup>23,24</sup> así como propiedades anticancerígenas y otros efectos terapéuticos.<sup>25,26,27,28</sup>

En los últimos años se ha desarrollado un grupo importante de análogos de iminoazúcares, los llamados Homoiminoazúcares,<sup>29</sup> que son iminoazúcares piperidínicos o pirrolidínicos que tienen un sustituyente hidroximetilo en C-1. Sistemáticamente, se pueden nombrar como iminoalditoles. Algunos derivados, han mostrado mayor selectividad como inhibidores de glicosidasas con respecto a sus análogos iminoazúcares.<sup>30</sup> Varios de ellos han sido sintetizados<sup>31</sup> previamente a su

aislamiento en la naturaleza. Entre ellos caben destacar las  $\alpha$ - y  $\beta$ -homonojirimicinas **26** y **27**<sup>32, 33, 34</sup> y sus epímeros en C-4, la  $\alpha$ - y  $\beta$ -homogalactostatina **28** y **29**.<sup>35, 36</sup>



*Figura 8*

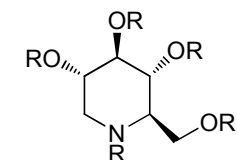
Estos derivados y otros más complejos se han considerado dentro del grupo de *C*-glicósidos de iminoazúcares,<sup>37</sup> que a diferencia de los *O*-glicósidos, tienen un enlace exocíclico estable en C-1. Algunos autores discrepan de la idoneidad del término *C*-glicósido, porque a diferencia de los *O*-glicósidos, no son susceptibles de hidrólisis.

En este trabajo estudiaremos sobre todo los compuestos pertenecientes a las familias de iminoazúcares, que son objetivos de esta memoria, las piperidinas y los azepanos.

## 1.5 IMINOAZÚCARES PIPERIDÍNICOS O POLIHIDROXIPIPERIDINAS

Constituyen el grupo más conocido de iminoazúcares, habiéndose estudiado con profundidad las propiedades biológicas de algunos de sus miembros, como ya comentábamos anteriormente. Por ejemplo como compuestos antidiabéticos, además del Miglitol potente inhibidor de la glicogenólisis inducida por glucagón en hepatocitos,<sup>38</sup> podemos destacar la isofagomina (Figura 7) y algunos derivados *N*-alquilados. En cuanto al potencial frente a la infección vírica, la DNJ, así como su análogo *N*-butilo (NB-DNJ) y el análogo acetilado (Glicovir) han mostrado actividad frente al VIH<sup>39</sup> a concentraciones de 0.5 mg/ml. Además, la *N*-nonil-DNJ ha resultado ser 100 a 200 veces más potente que NB-DNJ en la inhibición de la infección por el virus de la hepatitis B. Dado que la nucleocápside de muchos viriones se encuentra

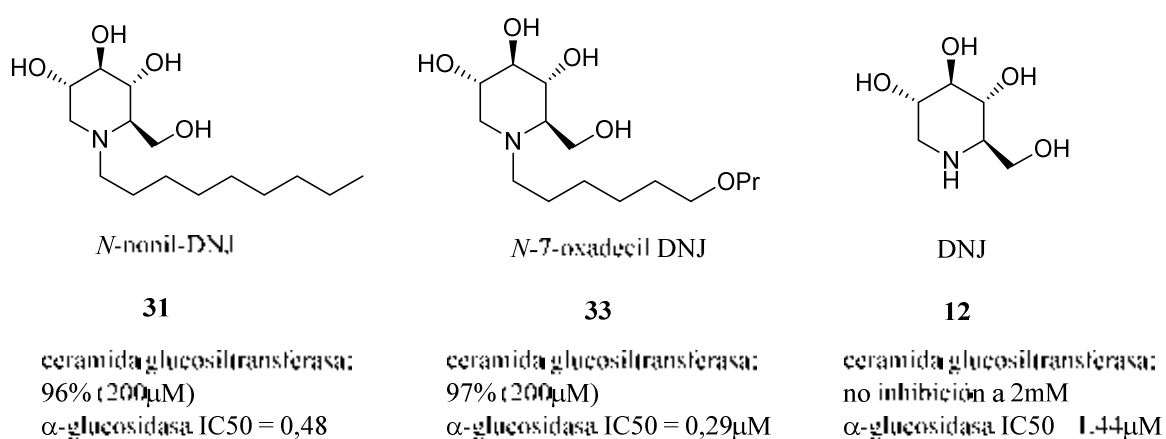
rodeada por una membrana lipídica, en la que abundan glicoproteínas, el ciclo vital de dichos virus es potencialmente susceptible a los inhibidores de glicosidasas.<sup>40</sup>



NB-DNJ (R = H; R' = butil) **30**  
 N-nonil-DNJ (R = H; R' = nonil) **31**  
 Glycovir (R = Ac; R' = butil) **32**

**Figura 9**

En enfermedades como la de Gaucher I<sup>41</sup> o la de Fabry<sup>42,26</sup> influenciadas por los desórdenes en la biosíntesis o catabolismo de los glicolípidos en la célula, se han empleado como estrategia terapéutica las DNJs *N*-alquiladas, como inhibidores de glucosiltransferasas específicas de ceramidas.<sup>43</sup> El estudio de la relación estructura-actividad en la inhibición de  $\alpha$ -glucosidasas y glucosiltransferasas de ceramidas se ha realizado con derivados como *N*-nonil-DNJ o *N*-7-oxadecil-DNJ y se ha visto que el modo de acción de estos inhibidores potenciales puede ser marcadamente diferente con ambas enzimas (Figura 10).



**Figura 10. Especificidad en la inhibición de la DNJ y análogos *N*-alquilados**

En cuanto a la efectividad en contra de la invasión tumoral, se ha llevado a cabo un estudio del efecto inhibitor de iminoazúcares como NJ, MJ o DNJ en un modelo de

metástasis pulmonar de melanoma B16 de ratón. En tratamiento *in vitro* con 10 mg/ml de NJ, DNJ y MJ se observó una eficacia contra la metástasis de 98%, 80% y 57% respectivamente, poniendo en evidencia la participación de las  $\alpha$ -glicosidasas en dichos procesos.<sup>44</sup>

### 1.5.1 SÍNTESIS DE PIPERIDINAS POLIHIDROXILADAS

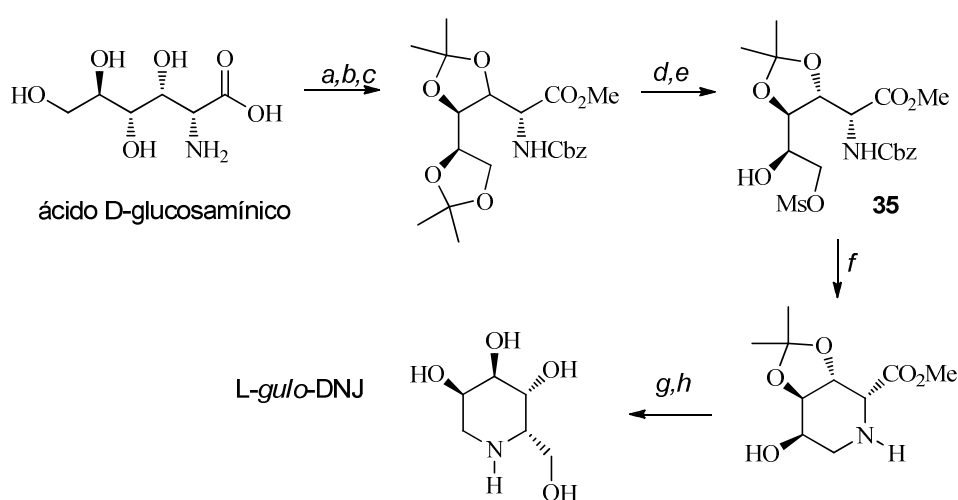
Se han desarrollado numerosas síntesis de iminoazúcares que imitan las rutas biosintéticas de los iminoazúcares de origen natural. Dichas síntesis se fundamentan en la selección, como material de partida, del carbohidrato más accesible y con mayor parecido estructural al iminoazúcar de interés. En la mayor parte de las ocasiones, el carbohidrato idóneo es un aminoazúcar. Cuando no se dispone de un aminoazúcar adecuado como precursor accesible (apartado 1.5.1.1), las estrategias sintéticas deben incorporar una etapa de introducción del grupo amino sobre el carbohidrato precursor. Para ello, se ha recurrido frecuentemente a procesos de aminación reductora en el carbono anomérico o en otro punto de la cadena (apartados 1.5.1.2 y 1.5.1.3) y también a la introducción del grupo amino o precursor por reacciones de sustitución. El número de derivados se ha incrementado con la formación de librerías de análogos (apartado 1.5.1.4). En algunos casos es posible efectuar una estrategia de expansión para pasar de pirrolidinas a piperidinas.<sup>45</sup>

Resaltaremos algunas de las principales síntesis de las piperidinas polihidroxiadas y remitiremos a las publicaciones basadas en la revisión de las síntesis de estas estructuras en particular<sup>46</sup> y en las generales de iminoazúcares.<sup>47</sup> Hay que considerar además que las piperidinas sintetizadas en este trabajo, se hicieron en una etapa temprana de la tesis, por lo que gran parte de estas síntesis no estaban publicadas cuando realizamos el correspondiente trabajo en el laboratorio.

#### 1.5.1.1 Síntesis a partir de aminoazúcares o derivados.

Cuando la estructura del iminoazúcar está relacionada con un aminoazúcar comercialmente disponible o fácilmente accesible, resulta útil esta aproximación. Se requiere, generalmente, una funcionalización apropiada del átomo de carbono en la posición  $\delta$  al grupo amino, para alcanzar la ciclación a las piperidinas polihidroxiadas.

Siguiendo esta estrategia, Park<sup>48</sup> sintetizó la 1-desoxi-L-gulonojirimicina (L-gulo-DNJ) utilizando el ácido D-glucosamínico como precursor, que aporta la configuración absoluta requerida en todos los centros quirales (Esquema 1). Tras la protección de los grupos hidroxilo, amino y ácido del precursor, como acetales, carbamato y éster, respectivamente, esta síntesis recurre a la hidrólisis selectiva del acetal isopropilidénico terminal. La mesilación selectiva y la hidrogenolisis del carbamato **35** permitieron la ciclación. Tras la reducción y desprotección final, el rendimiento global de la síntesis, en ocho etapas, fue del 45%.



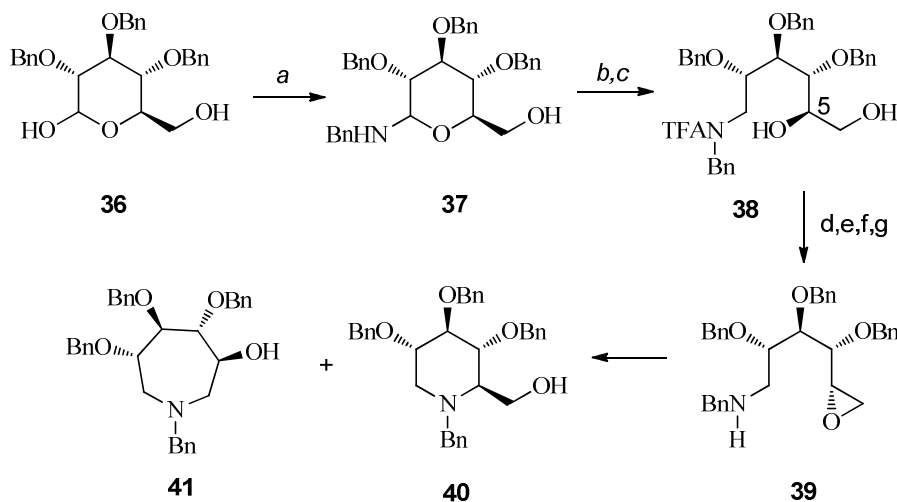
**Esquema 1.** a.  $\text{Me}_3\text{SiCl}$ ,  $\text{MeOH}$ ; b. DMP, acetona,  $\text{H}^+$ ; c.  $\text{CbzCl}$ ,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ; d. Dowex 50W-X8; e.  $\text{MsCl}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ; f.  $\text{H}_2$ ,  $\text{Pd/C}$ ,  $\text{NaOAc}$ ; g.  $\text{LiAlH}_4$ ,  $\text{THF}$ ; h. Dowex 50W-X8,  $\text{MeOH}$ ,  $\Delta$ .

### 1.5.1.2 Síntesis mediante aminación reductora

El tratamiento de un monosacárido con una amina primaria produce una glicosilamina en equilibrio con la imina de cadena abierta. La reducción de la imina o su reacción con un organometálico origina un aminoalditol que puede ciclar para dar un iminoazúcar.

Bernotas y Ganem<sup>49a</sup> emplearon esta metodología para la síntesis de la 1-desoxinojirimicina (D-DNJ). La obtención de la glicosilamina **37** y su transformación a la amina **38** permitirá la formación del aminoepóxido **39** (obtenido con inversión de configuración en el carbono C-5). La ciclación es espontánea, regenerándose la configuración original en C-5 y produciéndose una mezcla de la piperidina **40** deseada y

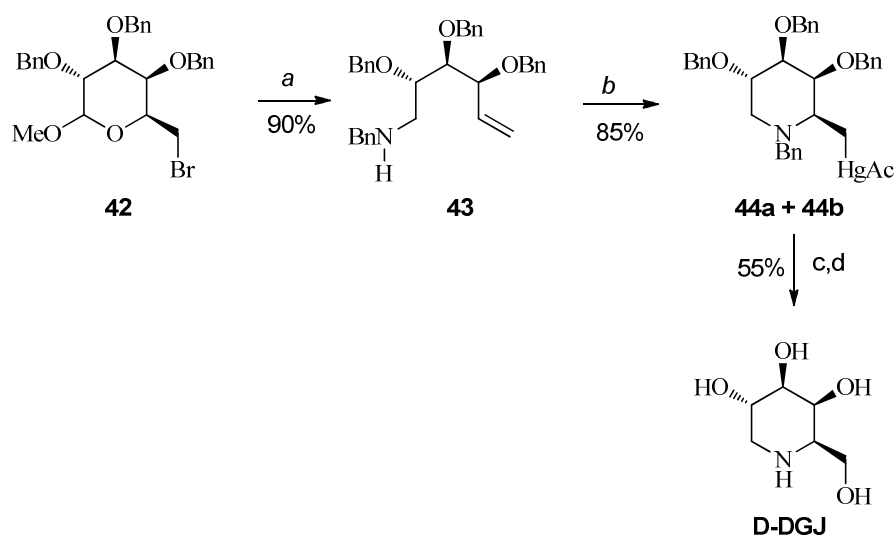
la del azepano **41**, en relación 45:55. La baja selectividad en la etapa de ciclación reduce el rendimiento global de la síntesis a un 20% tras la desprotección final.



**Esquema 2.** a.  $\text{BnNH}_2$ ; b.  $\text{LiAlH}_4$ ; c.  $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$ ; d.  ${}^t\text{BuMe}_2\text{SiCl}$ , imidazol; e.  $\text{MsCl}$ ; f.  $\text{Bu}_4\text{NF}$ , THF,  $\text{NaOMe}$ ,  $\text{MeOH}$ ; g.  $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{EtOH}$ .

Una modificación de esta estrategia por los mismos autores<sup>52b</sup> permitió la síntesis de la 1-desoxi-D-galactonojirimicina (D-DGJ), a partir de un galactopiranosido **42** (Esquema 3). Por calentamiento de **42** con cinc, bencilamina y cianoborohidruro sódico se obtuvo el aminoalqueno **43**. La reacción de aminomercuriación intramolecular de **43** con acetato de mercurio conduce a la formación del organomercurio **44a** y su epímero **44b** en la posición 5, en relación 15:2 con buen rendimiento. La oxidesmercuriación seguida de hidrogenólisis permite obtener la 1-desoxi-D-galactonojirimicina (D-DGJ) en 9 etapas y con rendimiento total del 25%.



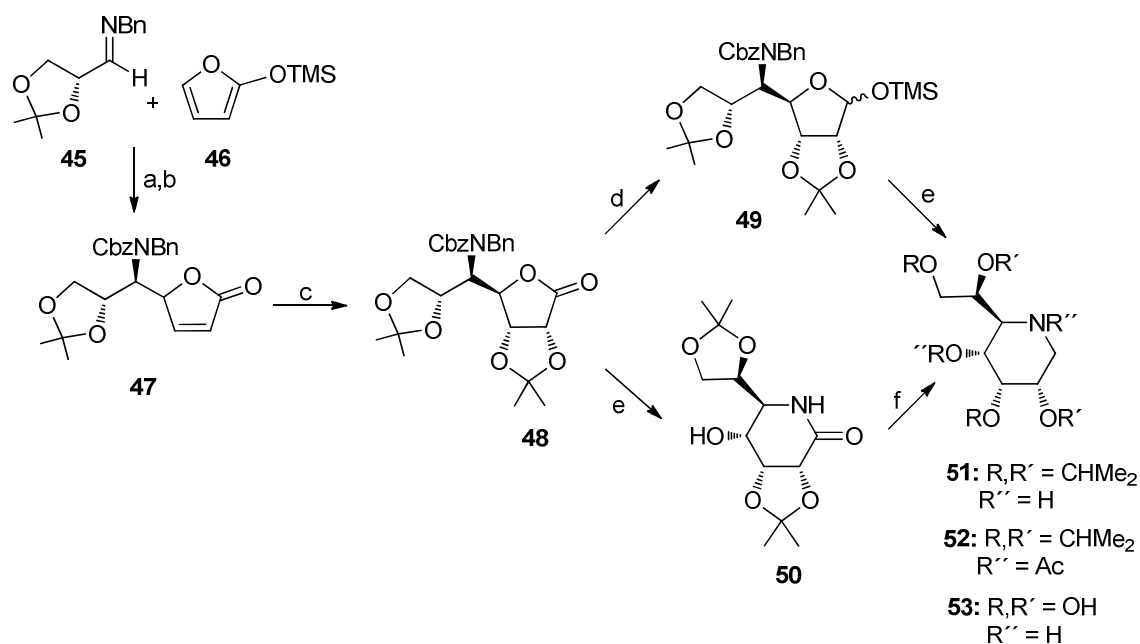


**Esquema 3.** a. Zn, BnNH<sub>2</sub>, NaBH<sub>3</sub>CN; b. Hg(OAc)<sub>2</sub>; c. O<sub>2</sub>, NaBH<sub>4</sub>; d. H<sub>2</sub>, Pd/C.

Una estrategia general para formar C-glicósidos de NJ y análogos fue desarrollada por aminación reductora introduciendo el grupo amino en la cadena lateral de un derivado de L-sorbose.<sup>50</sup>

### 1.5.1.3 Síntesis mediante homologación de la cadena

Se han realizado homologaciones a heptitales y otros derivados superiores desde las primeras síntesis de piperidinas hidroxiladas, como en este caso donde se emplea una aldimina derivada del D-gliceraldehído como fuente quiral y el 2-(trimetilsiloxi) furano (**46**) como el reactivo de homologación.<sup>51</sup> La diastereoselectiva *cis*-hidroxilación de la butenolida intermedia **47** permitió la obtención del enantioméricamente puro 1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glicero-D-alo-heptitol (**53**). Su estereoquímica fue comprobada por el análisis de R-X de su diacetato **52**.

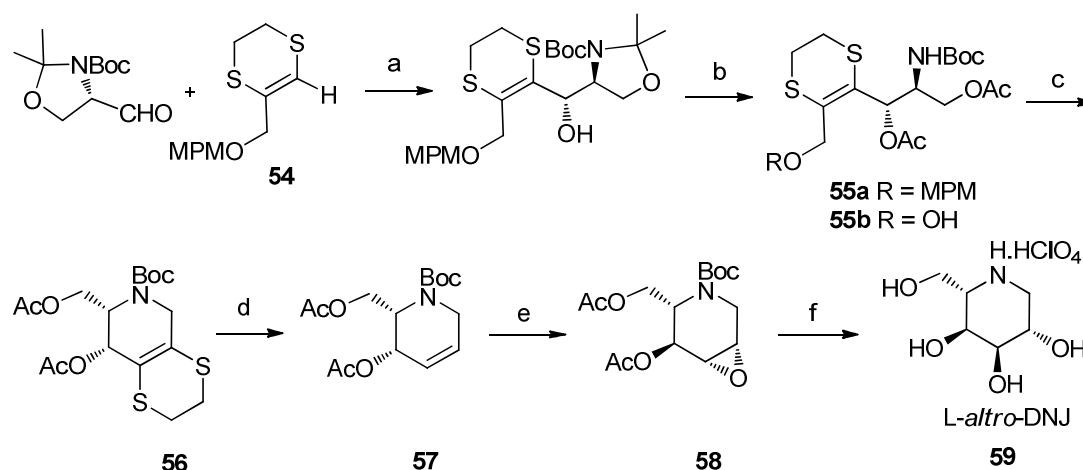


**Esquema 4.** a, BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -85°C; b, Cbz-Cl, 7% aq. NaHCO<sub>3</sub>, dioxano, t.a.; c, KMnO<sub>4</sub>, DCH-18-corona-6, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, entonces DMP, TsOH, t.a.; d, DIBAL-H, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -85°C. entonces TMS-Cl, py, t.a.; e, H<sub>2</sub>, Pd(OH)<sub>2</sub>, MeOH, t.a.; f, BH<sub>3</sub>·Me<sub>2</sub>S, THF, t.a.

Posteriormente se han utilizado treosas en reacciones aldólicas con éteres de bislactima unidos a metal.<sup>52</sup> Se llevaron a cabo *N*-alquilaciones intramoleculares, por aminación reductora o sustitución nucleofílica. Esta metodología permitió una síntesis general de análogos piperidínicos.

Un procedimiento estereoselectivo general para la preparación de 1-desoxi-iminoazúcares no naturales, pertenecientes a la serie L-, fue desarrollado utilizando como intermedio clave la piperidina bicíclica **56**, obtenida en varios pasos partiendo del acoplamiento del ditiano **54** y el aldehído de Garner (Esquema 5).<sup>53</sup>

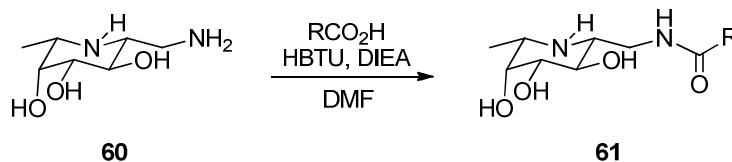
Otra aproximación a DNJ y análogos fue también desarrollada a partir del aldehído de Garner.<sup>54</sup>



**Esquema 5.** (a) LiBu, THF o Et<sub>2</sub>O, -78°C; (b) i. AcOH 80%, 50°C; ii. Ac<sub>2</sub>O, Py, t.a. 60% dos pasos; (c) DDQ, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>O, t.a., 95%; (d) Ag<sub>2</sub>O, TsCl, THF, 40°, 85%, Ni-Raney, EtOH, 0°C, 76%; (e) Oxona ac, Na<sub>2</sub>EDTA, NaHCO<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>COCH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>CN, 0°C, 90%; (f) HClO<sub>4</sub> ac., reflujo, 90%.

#### 1.5.1.4 Formación de librerías de análogos.

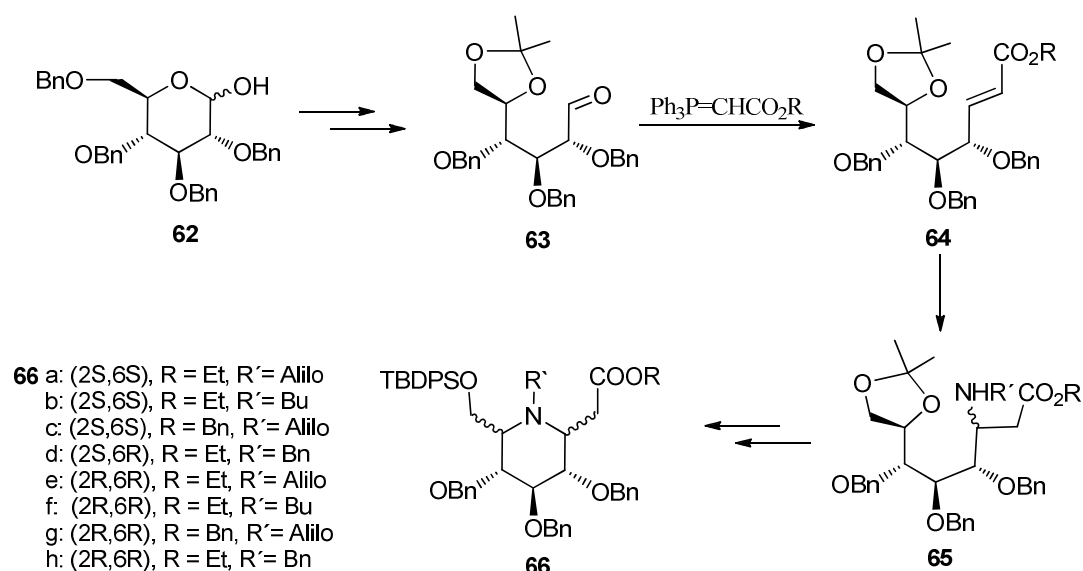
A lo largo de los años se han desarrollado métodos basados en la generación de librerías de moléculas. Estos métodos son particularmente útiles para buscar inhibidores más específicos y potentes, ya que el diseño racional de inhibidores es a menudo extremadamente difícil, debido a la limitada información referida a las estructuras de los sitios activos de los enzimas. La idea de una estrategia basada en la diversa funcionalización de un iminoazúcar base o andamio (*scaffold*) fue propuesta por primera vez para la generación de inhibidores de fucosidasas y fucosiltransferasas en 1998 por Wong<sup>55a</sup> y se desarrolló varios años más tarde para la preparación de una librería de derivados de fuconojirimicina<sup>56b</sup> por la condensación del grupo amino de la piperidina **60** (Esquema 6) con una sub-librería de 60 ácidos carboxílicos alifáticos y aromáticos.



**Esquema 6.** Generación de una librería de derivados de fuconojirimicinas

Posteriormente, el grupo de Nicotra propuso una estrategia para la preparación de una librería de iminoazúcares.<sup>56</sup> Primeramente prepararon ocho iminoazúcares por un esquema sintético común y cada uno de ellos fue selectivamente derivatizado con

diferentes posiciones protegidas ortogonalmente. Así, partiendo de la asequible tetrabencil glucopiranososa **62** se obtuvieron diferentes esteres  $\alpha,\beta$ -insaturados. La adición de varias aminas primarias dio lugar a series de compuestos N-sustituidos con la generación de un nuevo estereocentro. El esquema sintético se completó con una aminación reductora para generar el segundo estereocentro unido al N del anillo, consiguiendo así ocho iminoazúcares como estructuras base. Cada uno de estos andamios sintéticos pudo ser entonces derivatizado, tanto en el hidroxilo primario como en el carboxilato, por interconversión de grupos funcionales.



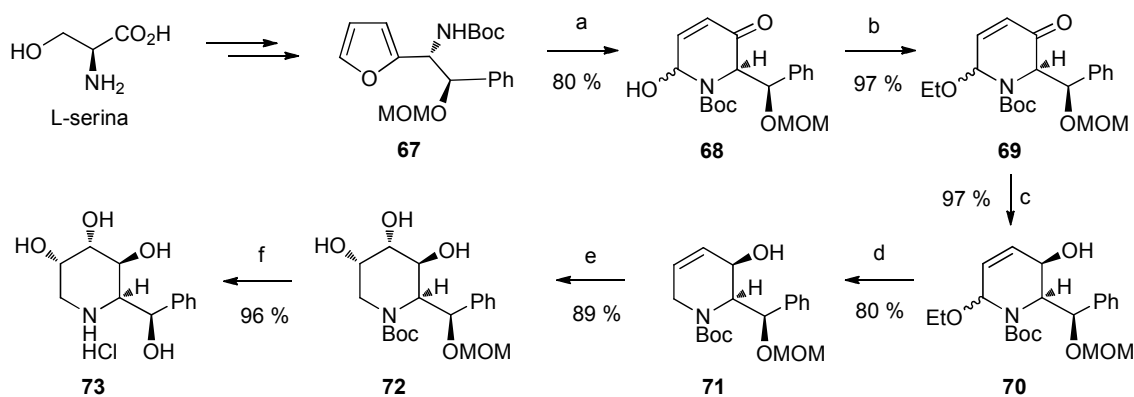
Esquema 7.

El derivado de glucosa **62** se utilizó también para formar un fosfonato derivado de iminoazúcar: el dimetil ester de 1-desoxi-L-idonojirimicina-1-metilenfosfonato.<sup>57b</sup>

### 1.5.1.5 Síntesis desde precursores no-carbohidratos

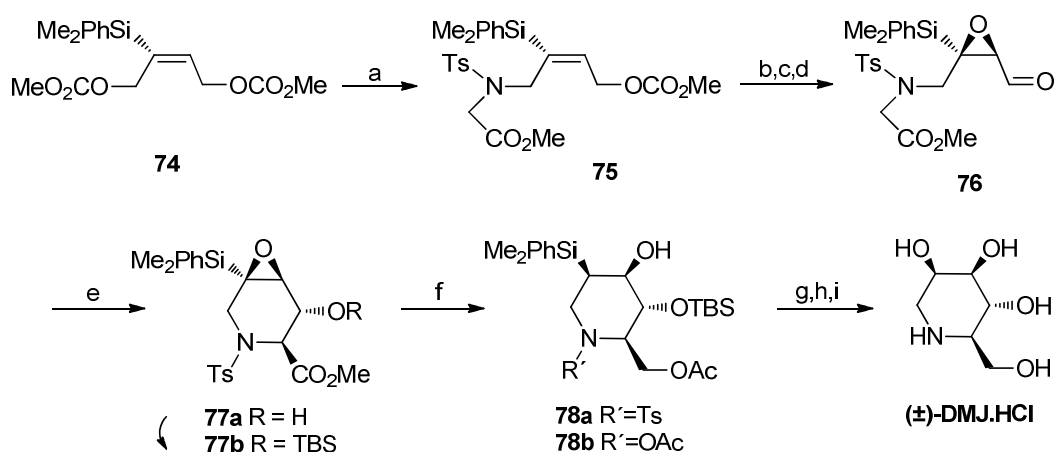
Hay síntesis que parten de materiales de partida no carbohidratos, quirales y no quirales. En la siguiente síntesis tenemos un ejemplo del empleo de un precursor quiral derivado de aminoácidos (Esquema 8).<sup>57</sup> Así partiendo de D- o L-serina se obtiene un derivado quiral de furano útil para preparar derivados piperidínicos. La oxidación del furano **67** seguida por atrapamiento del hemiaminal llevó a la cetona **69** que fué reducida estereoselectivamente al alcohol alílico **71** previa desprotección del grupo etóxido. La

hidroxilación estereoselectiva del doble enlace y la posterior desprotección permitió la formación de la piperidina **73**, cuya estructura fue confirmada por experimentos NOESY.



**Esquema 8.** (a) m-CPBA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; (b) HC(OEt)<sub>3</sub>, BF<sub>3</sub>-Et<sub>2</sub>O, 4 Å MS, THF, 0°C; (c) NaBH<sub>4</sub>, CeCl<sub>3</sub>·7H<sub>2</sub>O, MeOH, -78°C; (d) NaBH<sub>4</sub>, HCO<sub>2</sub>H, 0°C; (e) OsO<sub>4</sub>(cat.), NMO, acetona/H<sub>2</sub>O 9:1 (v/v), rt; (f) 3 N HCl/CH<sub>3</sub>OH.

Un ejemplo de utilización de un precursor no quiral es la síntesis de (±)-desoximanojirimica (DMJ) descrita por el grupo de Malacria (Esquema 9).<sup>58a</sup> El paso clave de esta síntesis es la aminación quimio- y estereoselectiva, catalizada por paladio, de dicarbonatos sililados **74** que llevan a la formación de un intermedio **75**. Su conversión al epoxialdehído **76** fue seguida por la aldolización intramolecular a la piperidina con alta estereoselectividad. La apertura regioselectiva del epóxido y la oxidación del enlace C-Si permitió después de desprotección la obtención de la (±)-DMJ.HCl. Una modificación de esta estrategia fue publicada posteriormente por los mismos autores para obtener enantioselectivamente la (-)-DMJ.<sup>59b</sup>



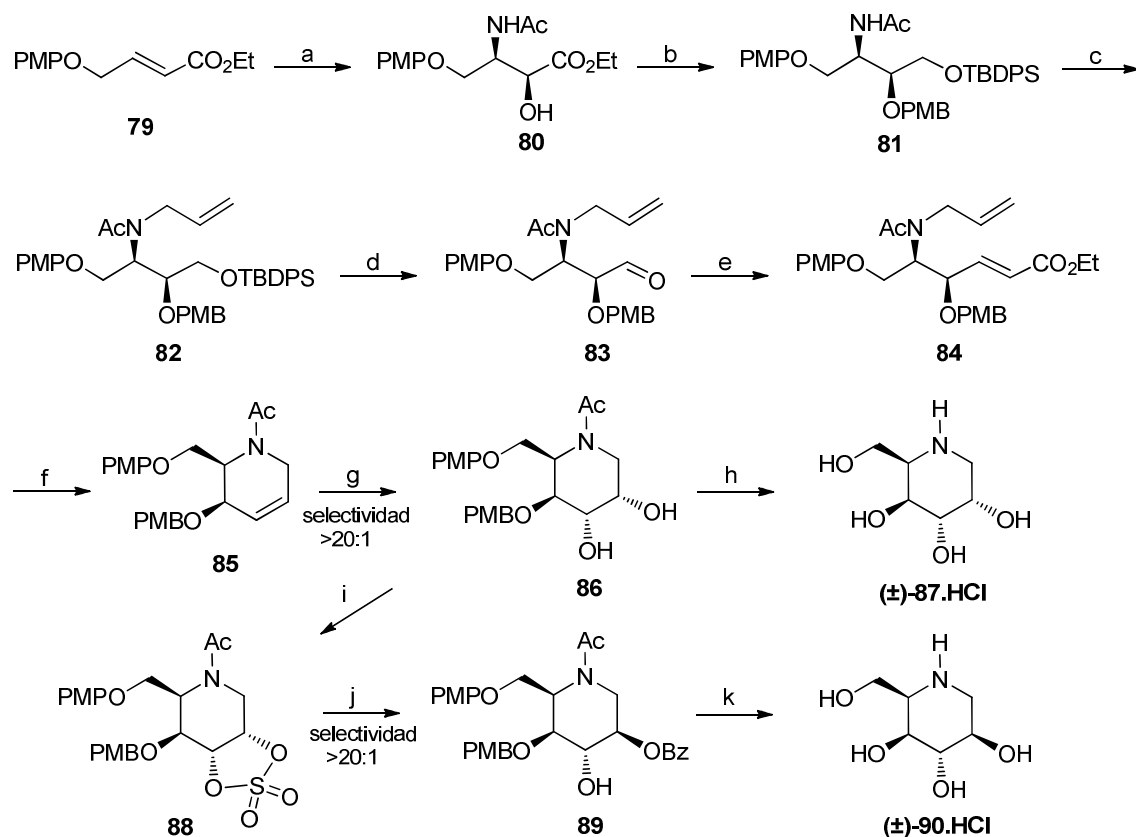
**Esquema 9.** (a) TsGlyMe, NEt<sub>3</sub>, i-PrOH, 55°C, Pd(OAc)<sub>2</sub> (2 mol%), dppe (4 mol%) 71%; (b) MeOH, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (20 mol%) (cuant.); (c) m-CPBA (75%); (d) IBX, DMSO (70%); (e) DBU (92%; 85/15 S/R); (f) LiAlH<sub>4</sub> (4 equiv.), Et<sub>2</sub>O, Ac<sub>2</sub>O, DMAP, NEt<sub>3</sub>, 48 h (78%); (g) Hg(OAc)<sub>2</sub> (1.5 equiv.), AcO<sub>2</sub>H/AcOH 18 h (78%); (h) TBAF, Ac<sub>2</sub>O (cuant.); (i) HCl 6N reflujo, 16 h (cuant.)

Al igual que en la síntesis anterior, diferentes inhibidores de glicosidasas han sido sintetizados a partir de intermedios conteniendo la función epóxido.<sup>59</sup>

### 1.5.1.6 Síntesis mediante la reacción de metátesis (RCM)

Varias son las estrategias que utilizan RCM para formar el esqueleto de piperidina seguida por dihidroxilación asimétrica del doble enlace formado.<sup>60,61,62</sup> Por ejemplo un ester insaturado **79** fue escogido para la obtención de diversas piperidinas (Esquema 10).<sup>63a</sup> La síntesis comienza con una *sin* aminohidroxilación selectiva (>20:1) seguida de la conversión en el dialqueno **84**, que a través de una reacción de metátesis forma la olefina cíclica **85** que fue hidroxilada y convertida en una serie de tetrahidroxi piperidinas isómeras al formarse dos nuevos centros estereogénicos.

También se usó la RCM para la obtención de una serie de ocho isómeros de DNJ que fueron sintetizados a partir de una simple cianhidrina quiral, obtenida en grandes cantidades por condensación entre crotonaldehído y cianuro de hidrógeno.<sup>64</sup>

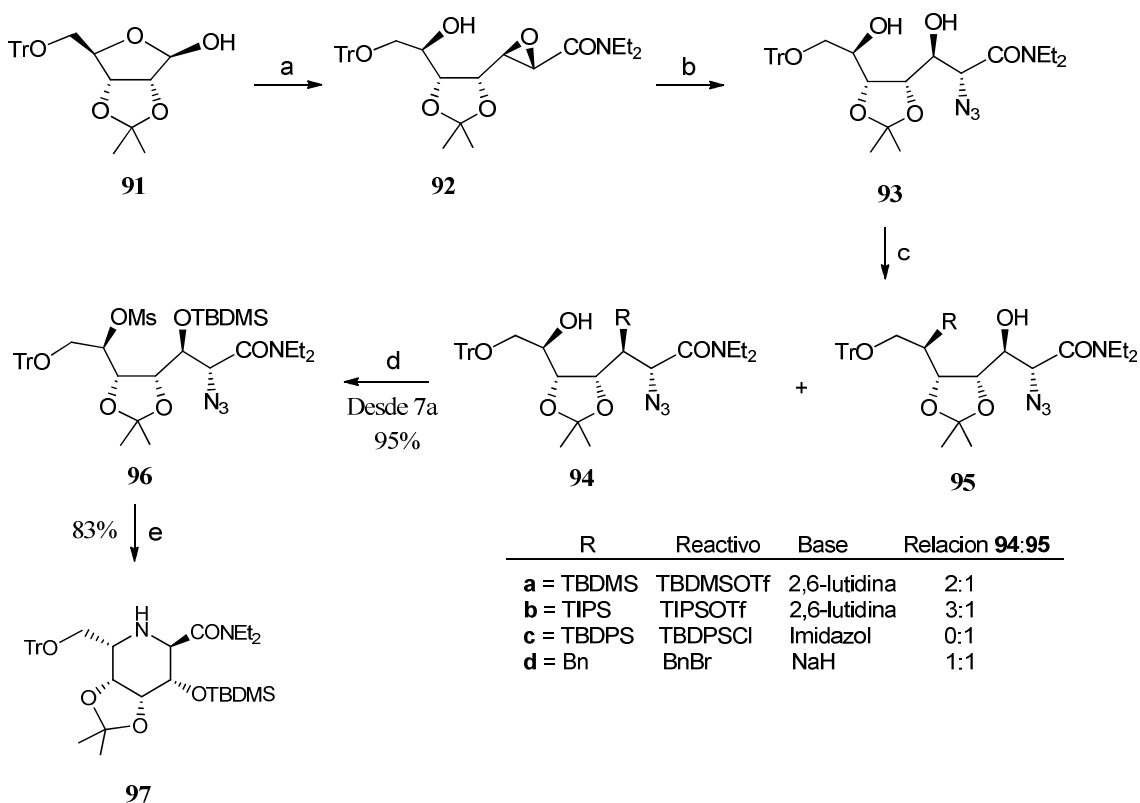


**Esquema 10.** (a)  $K_2OsO_4 \cdot 2H_2O$  (5mol%),  $(DHQD)_2PHAL$  (6 mol%), LiOH, *N*-bromoacetamida, *t*-BuOH–H<sub>2</sub>O 3:2, 4°C, 8 h, 70%; (b) i. NaH, PMBCl, DMF, 0°C, 8 h, 80%, (ii)  $LiBH_4$ , eter, 15 min, cuant., (iii) TBDPSCl, TEA, DMAP,  $CH_2Cl_2$ , 25°C, 4h, cuant.; (c) KH, 18-crown-6-eter, bromuro de alilo, THF, 25°C, 5 h, 95%; (d) (i) TBAF, THF, 25°C, 1 h, cuant., (ii) periodinano,  $CH_2Cl_2$ , 25°C, 1 h, 90%; (e) trietil fosfonoacetato, LiBr, DBU, THF, 25°C, 2 h, 94%; (f) catalizador de Grubbs (10 mol%), tolueno, 90°C, 2 h, 80%; (g)  $OsO_4$ , NMO, *t*-BuOH/H<sub>2</sub>O 1:1, 12 h, 96%; (h) (i) DMP, PPTS,  $CH_2Cl_2$ , 25°C, 12 h, 94%, (ii) CAN, MeCN/H<sub>2</sub>O 4:1, 0°C, 10 min, 92%, (iii) 6N HCl, 120°C, 12 h, 98%; (i) i.  $SOCl_2$ , TEA,  $CH_2Cl_2$ , –15°C, 30 min, ii.  $RuCl_3$ ,  $NaIO_4$ , MeCN/ $CH_2Cl_2$ –H<sub>2</sub>O 1:1:1, 25°C, 1 h, 85% en dos pasos; (h) i. NaOBz, DMF, 105°C, 3 h, (ii) 20% aq.  $H_2SO_4/CH_2Cl_2$  1:1, 25°C, 12h, 85% en dos pasos; (e) b-(ii) y luego b-(iii), 90% en dos pasos.

### 1.5.1.7 Síntesis de Piperidinas polihidroxiladas por nuestro grupo de investigación

En nuestro grupo de investigación se ha llevado a cabo la síntesis de Piperidinas polihidroxiladas entre otros iminoazúcares. Por ej a partir del derivado **91** de la ribosa se obtuvieron piperidinil amidas (Esquema 11).<sup>65a</sup> La estrategia seguida fue la siguiente: en primer lugar se formó la epoxiamida **92** por reacción con el iluro de azufre correspondiente generado *in situ* a partir de la sal de sulfonio. La epoxiamida fue regioselectivamente abierta con azida sódica en presencia de AcOH para dar el azido intermedio **93**. Se procedió entonces a la protección selectiva del grupo hidroxilo en C-3. Se probaron diversos grupos protectores, obteniéndose mejores resultados con

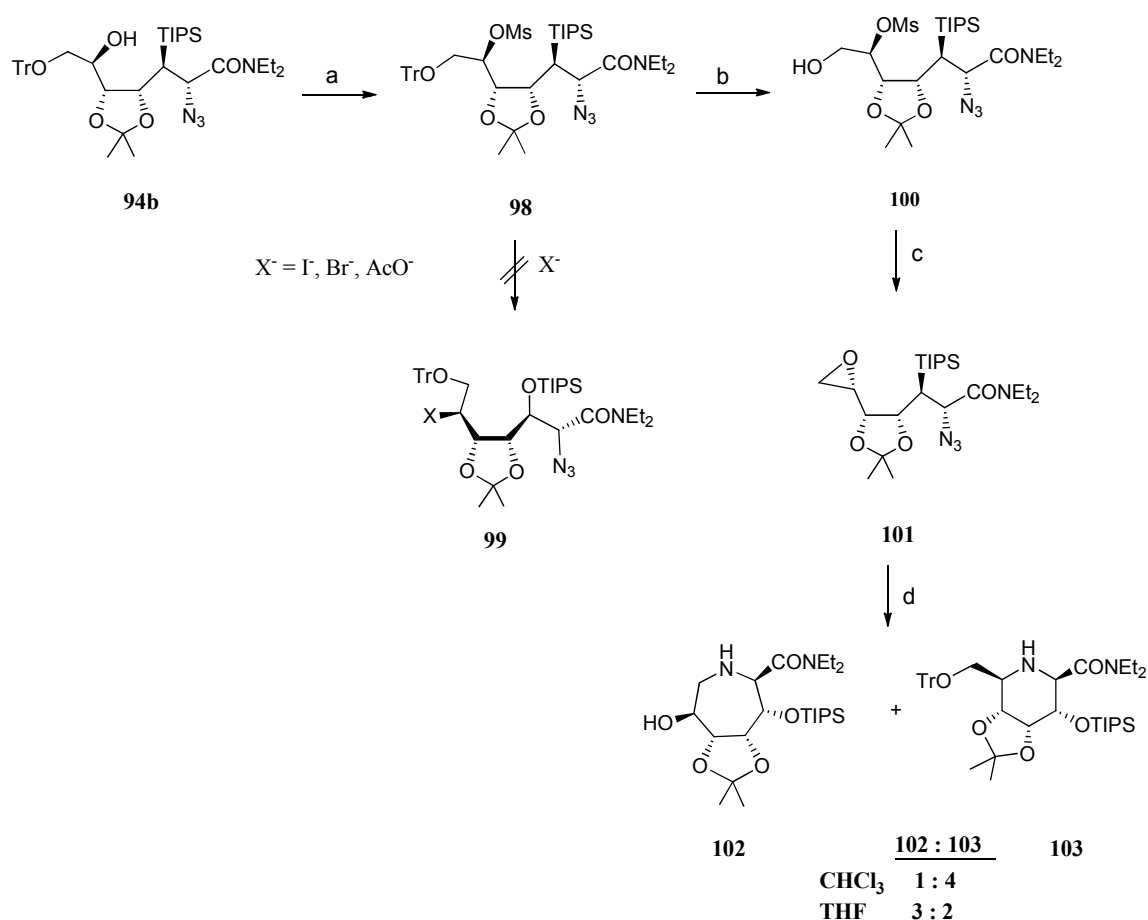
*t*-butildimetilsililo (TBDMS) y con triisopropilsililo (TIPS), con una relación de isómeros **94a:95a** (2:1) y (3:1) respectivamente. La mesilación del hidroxilo libre en **94a** y la reducción del grupo azido permitieron la ciclación al anillo de piperidina formando el L-iminoderivado **97**.



**Esquema 11.** (a)  $\text{Me}_2\text{S}^+\text{CH}_2\text{CONEt}_2, \text{Cl}^-$ , 20% NaOH (ac.),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; (c) ver cuadro reactivos; (d) MsCl, py; (e) i.  $\text{Ph}_3\text{P}$ , THF; ii.  $\text{H}_2\text{O}$ .

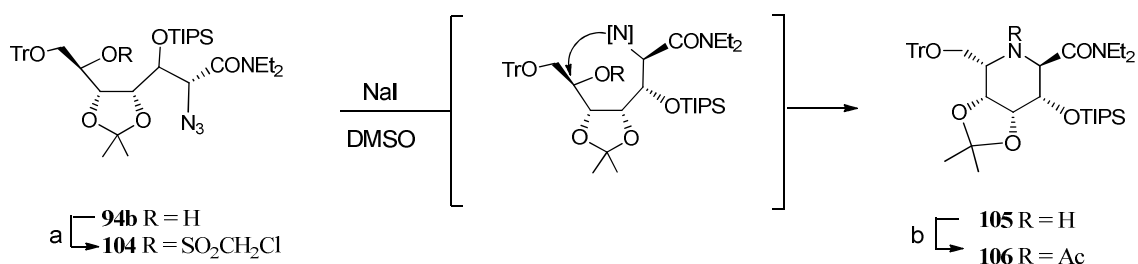
A partir del compuesto **94b** se obtuvo el derivado mesilado **98**. Se intentó invertir la configuración en C-6 con la idea de obtener derivados de la serie D, pero el desplazamiento del grupo mesilato por diversos nucleófilos no fue posible. Se procedió entonces a la formación del epóxido terminal **101** y tras reducir el grupo azido se obtuvo el D-imino piperidínico **103** junto al azepano **102**. Se comprobó que el disolvente empleado en la ciclación influía en la regioselectividad del proceso de ciclación, obteniéndose en cloroformo el producto 6-*exo* (**103**) como mayoritario sobre el 7-*endo* (**102**).<sup>68a</sup> En THF se dio la regioselectividad opuesta.<sup>68b</sup>





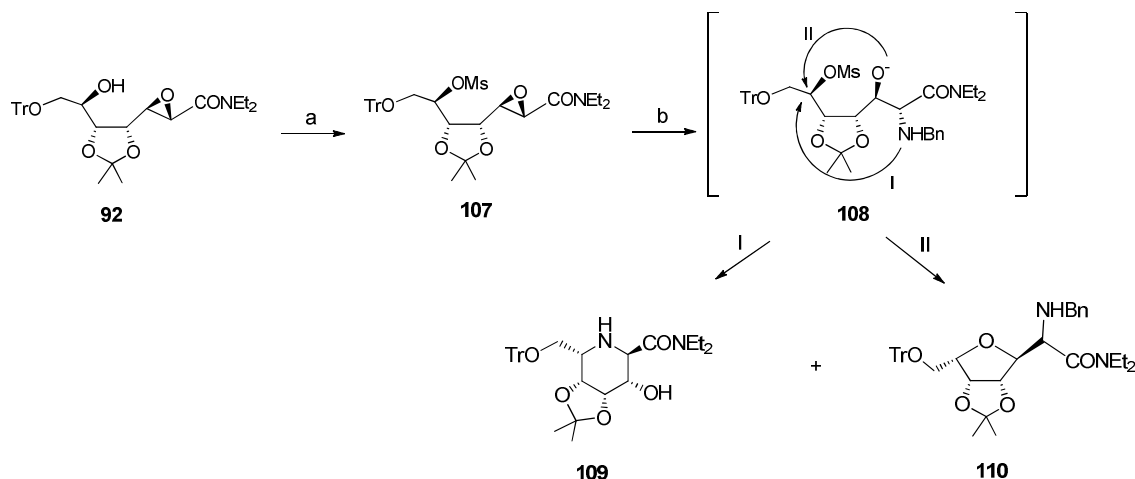
**Esquema 12.** (a) MsCl, py, 0°C; (b) TFA 2% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; (c) MeONa sólido 1 M en CHCl<sub>3</sub>; (d) i. Ph<sub>3</sub>P, CHCl<sub>3</sub> o THF; ii. H<sub>2</sub>O.

Cuando el grupo mesilo fue reemplazado por un grupo más potente como el cloromesilo (Esquema 13),<sup>66</sup> tuvo lugar la sustitución en C-6 por un yoduro y se produjo adicionalmente la reducción del grupo azido, con lo cual se obtuvo directamente la piperidina **105**. Sus datos espectroscópicos se compararon con los de su isómera **103** y fue acetilada para una mejor caracterización.



**Esquema 13.** (a) Cloruro de clorometanosulfonilo, py; (b) Ac<sub>2</sub>O, py.

Otra aproximación se realizó formando el mesilato antes de abrir el epóxido (Esquema 14). El nitrógeno se introdujo en forma de amina pero la ciclación evolucionó por dos caminos: por una parte la amina desplazó al mesilato para formar la piperidina deseada **109** (vía I); pero por otra el oxianión intermedio formó el C-glicósido **110** (vía II), en proporción **11:7** (1:1).



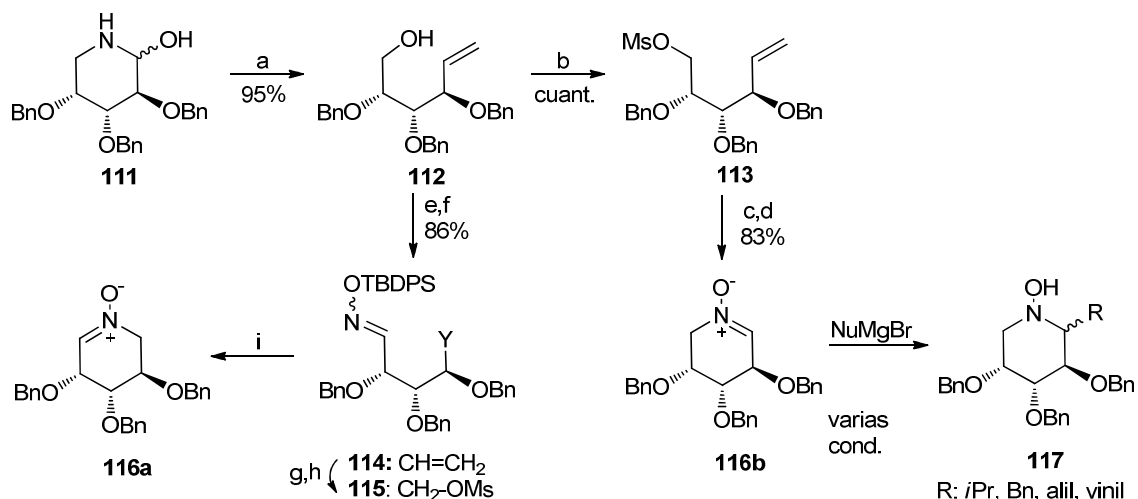
*Esquema 14.* (a)  $\text{MsCl}$ ,  $\text{py}$ ,  $0^\circ\text{C}$ ; (b)  $\text{H}_2\text{NBn}$ ,  $\text{MeOH}$ .

### 1.5.1.8 Síntesis de Piperidinas polihidroxladas con diversas funcionalizaciones

El potencial sintético de las iminas cíclicas como precursores de nuevos derivados de iminoazúcares se ha demostrado en numerosas ocasiones, aunque se ha desarrollado más para anillos de 5 miembros. Recientemente una síntesis general de iminas piperídnicas fue desarrollada a partir de las correspondientes lactamas.<sup>67</sup> La adición al doble enlace permitió la obtención de distintos análogos con sustituyentes alil, fenil y ciano en C-1.

Igualmente las nitronas cíclicas de cinco miembros se han empleado extensamente en la formación de pirrolidinas polihidroxladas.<sup>68</sup> En contraste, la aplicación de las correspondientes nitronas de 6 miembros ha tenido menos repercusión. Una estrategia general fue publicada hace unos años (2010) para formar de nitronas cíclicas tri-O-benciladas y emplearlas en adiciones nucleofílicas diastereoselectivas de reactivos de Grignard, para formar una serie de 1-desoxipiperidinas análogas **117** (Esquema 15). Recientemente, nuevas nitronas cíclicas C-etoxicarbonílicas, de 6 y 7 miembros, se han

sintetizado por expansión de anillo de  $\beta$ -diazohidroxi-aminas cíclicas de 5 y 6 miembros respectivamente, catalizada por Ag o Cu.<sup>69</sup>



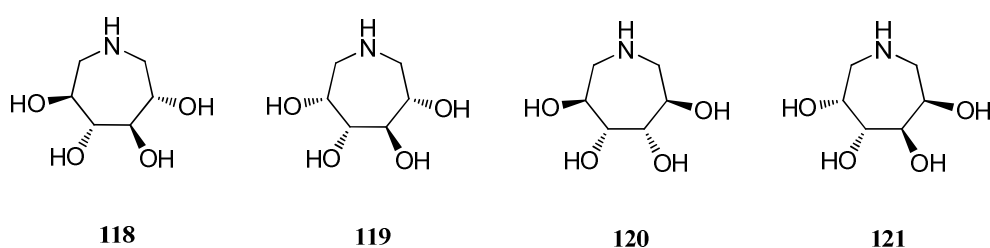
**Esquema 15.** (a)  $\text{MePPh}_3\text{Br}$ ,  $n\text{BuLi}$ , THF,  $-78^\circ\text{C}$ , t.a.; (b)  $\text{MsCl}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , DCM; (c)  $\text{O}_3$ ,  $\text{MeOH}/\text{DCM}$ ,  $-78^\circ\text{C}$ , entonces  $\text{Me}_2\text{S}$ ; (d)  $\text{H}_2\text{NOH}\cdot\text{HCl}$ ,  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{MeOH}$ , reflujo; (e)  $\text{DMSO}$ ,  $(\text{COCl})_2$ , DCM,  $(i\text{Pr})_2\text{EtN}$ ,  $-78^\circ\text{C}$ -t.a.; (f)  $\text{H}_2\text{NOTBDPS}$ , PPTS,  $\text{MgSO}_4$ , tolueno, reflujo; (g) i.  $\text{O}_3$ ,  $\text{MeOH}$ ,  $-78^\circ\text{C}$ , entonces  $\text{Me}_2\text{S}$ ; ii.  $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{MeOH}$ ,  $0^\circ\text{C}$ -t.a.; (h)  $\text{MsCl}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , DCM; (i) TBAF, THF, reflujo.

### 1.5.1.9 Síntesis mediante reacciones de expansión y contracción de anillo

La expansión del anillo de pirrolidinas hidroximetiladas hacia piperidinas es bien conocida.<sup>70</sup> La síntesis de piperidinas polihidroxi-adas a partir de azepanos,<sup>71</sup> por reacciones de contracción de anillo se describen en apartados siguientes. También se ha realizado la reacción inversa, la expansión de piperidinas a azepanos. Y hay descrita una metodología que implica un tándem expansión-contracción a partir de un D-glucó-6-azido-lactol para obtener una serie de D- y L-iminoazúcares C-glicósidos.<sup>72</sup>

## 1.6 SÍNTESIS DE IMINOAZÚCARES AZEPÁNICOS O POLIHIDROXIAZEPANOS

Se denominan polihidroxiázepanos,<sup>73,74</sup> a los iminoazúcares de siete miembros en el anillo y potencialmente podrían presentar una mayor actividad biológica, como inhibidores de glicosidasas, que los iminoazúcares de 5 o 6 miembros en el anillo; ya que el anillo de siete miembros es conformacionalmente más flexible que el de cinco y el de seis, lo que puede permitir una interacción más favorable con el centro activo del enzima.



*Figura 11*

Los azepanos tetrahidroxilados como los de la figura 11 fueron preparados por primera vez por Paulsen y Todt en 1967 por hidrogenación catalítica de 6-amino-6-desoxi-aldosas.<sup>75</sup> Previamente se conocía que los 1,6-anhidroazúcares conteniendo un nitrógeno en el anillo,<sup>74b</sup> podían ser considerados como precursores de este grupo de iminoazúcares. En 1966 se obtuvo el compuesto **123** por hidrólisis del antibiótico **destomicina A**<sup>76</sup> (Figura 12). No tenemos constancia de que otros polihidroxiázepanos hayan sido aislados directamente de fuentes naturales, pero hay estructuras de azepanos en productos naturales, dos ejemplos son: el balanol, un popular objetivo sintético con notable actividad de inhibición contra la proteína quinasa C, y la opiocordina, un antibiótico que presenta actividad antifúngica, el cual puede ser considerado como un derivado del *trans*-3-amino-4-hidroxi-azepano.<sup>77</sup>

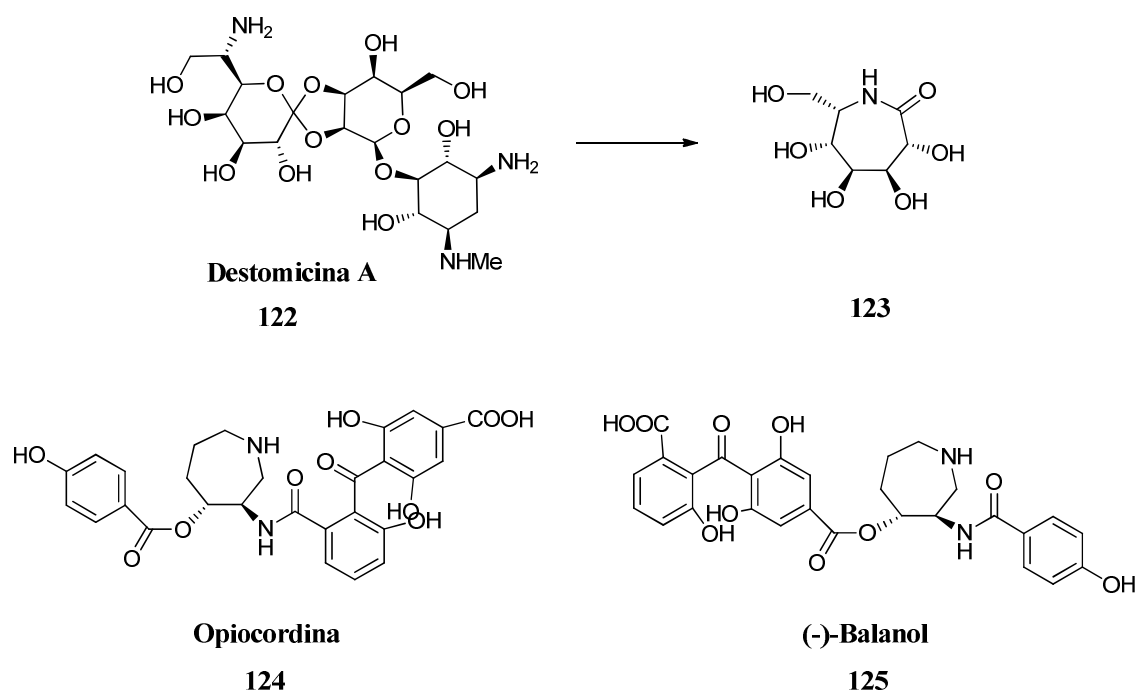


Figura 12

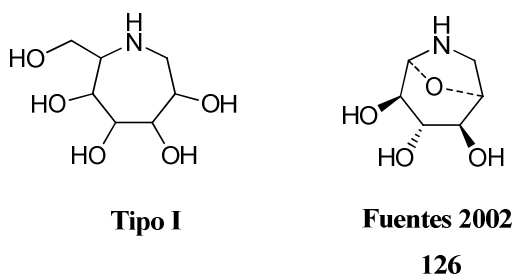
A pesar del conocimiento de estas estructuras en los años 60, en los siguientes años se prestó menos atención a los análogos de azepanos que a otros iminoazúcares. La mayoría de los trabajos sobre el diseño y síntesis de inhibidores de glicosidasas se han centrado en iminoalditoles de cinco y seis miembros, los cuales pueden imitar el sustrato en el estado de transición con un ión de carácter oxocarbenio y un anillo de seis miembros distorsionado como indicamos anteriormente.

Los polihidroxiasepanos recibieron poca atención hasta que Wong y colaboradores<sup>78</sup> descubrieron que los tetrahidroxiasepanos presentaban una prometedora capacidad inhibidora frente a un amplio rango de glicosidasas. Posteriormente se descubrió que los polihidroxiasepanos son potencialmente útiles como ligandos que se unen al surco menor del ADN (DNA minor groove binding ligand: MGBL) incluso a bajos pH; y como consecuencia han demostrado tener una actividad inhibidora en el crecimiento de líneas celulares cancerígenas.<sup>79</sup> Estas propiedades se deben a su estructura, ya que al tener un anillo de siete miembros aumenta la flexibilidad permitiendo a los grupos hidroxilos adoptar una variedad de posiciones, incrementando la probabilidad de formación de enlaces de puente de hidrógeno con el N de las bases, como el N-3 del

anillo de purina de las bases púricas, el grupo carbonilurea de la base pirimidina o el grupo 2-amino de guanidina, que se localizan en el surco menor del ADN.

Los polihidroxiasepanos tienen algunas propiedades que los hacen potencialmente útiles como candidatos a fármacos. Además de la **flexibilidad** ya comentada, hay que destacar su **alta solubilidad en agua**, que es una gran ventaja para eludir el problema de la pobre biodisponibilidad inherente a otros iminoderivados. Asimismo poseen unos **altos niveles de funcionalización y quiralidad**. Las distintas rutas para la síntesis de polihidroxiasepanos permiten obtener distintos diastereómeros, con un gran número de derivados funcionalizados. Por lo tanto en los últimos años ha habido un incremento en los estudios de estructura actividad/relación (SAR) para mejorar la selectividad frente a enzimas y la disponibilidad en su uso como medicamentos. Por otra parte, la afinidad de un iminoazúcar puede incrementarse por inclusión de un aglicón apropiado.

En 2005 publicamos un capítulo de libro sobre los Azepanos polihidroxiados,<sup>73</sup> fruto de una revisión de las publicaciones efectuadas desde 1967 hasta 2004. Haremos un resumen de las síntesis más destacadas en este primer periodo y lo completaremos con síntesis publicadas en los años siguientes. Detallaremos sobre todo como antecedentes, las síntesis de pentahidroxiasepanos poseyendo un grupo hidroximetil, que afianza su apariencia como miméticos de monosacáridos como en la estructura Tipo I, o bien otros derivados de esta estructura base, con distintas funcionalizaciones Tipo II (Figura 13).

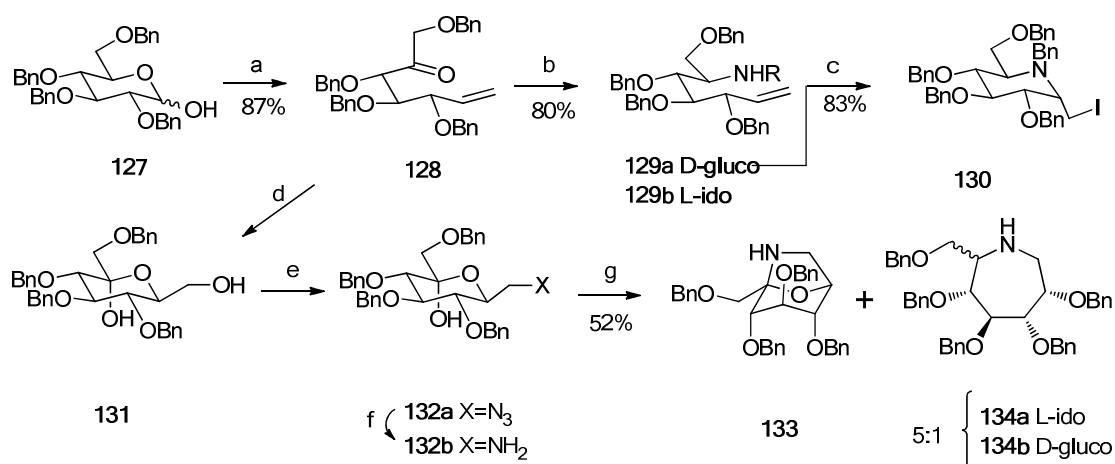


*Figura 13*

## 1.6.1 Síntesis de pentahidroazepanos

### 1.6.1.1 Síntesis del grupo de Martín, O.R. (1998)

La primera síntesis de derivados de pentahidroazepanos fue descrita por Martín<sup>29</sup>, aunque se obtenía una mezcla de compuestos. El compuesto llave en la síntesis de los azepanos **134**, era una polibencilada 7-amino-7-desoxi-2-oxulosa **132b** (Esquema 16). El compuesto **132b** fue obtenido por hidroxilación estereoselectiva de la función alquénil de la cetona insaturada **128**, seguido por una interconversión de grupo funcional. La reacción de **132b** con NaBH<sub>3</sub>CN en MeOH produjo una mezcla del compuesto **133** y el azepano derivado deseado, siendo predominante el L-epímero **134a** (L-glicero-D-gulo, equivalente to “β-L-ido”). Los compuestos **134a** y **134b**, con un OH libre en C3, son precursores útiles para la síntesis de una amplia variedad de iminoglicósidos como los pseudodisacáridos con un anillo de azepano.

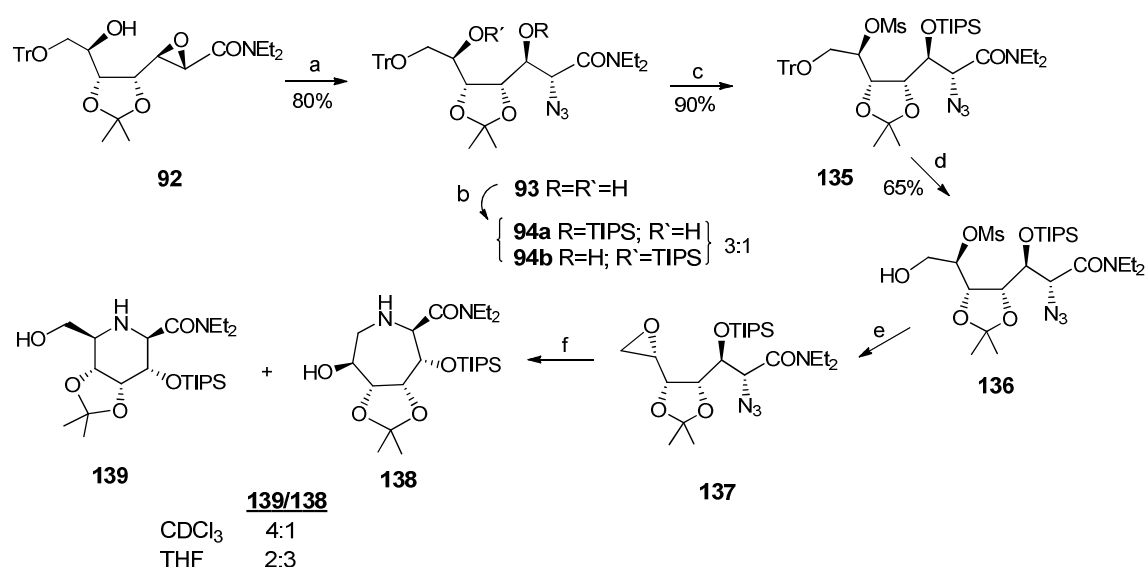


**Esquema 16.** (a) i. Ph<sub>3</sub>P=CH<sub>2</sub>; ii. Oxidación de Swern; (b) BnNH<sub>2</sub>-AcOH, NaBH<sub>3</sub>CN, MeOH; (c) NIS, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; (d) OsO<sub>4</sub>, NMO; (e) i. TsCl; ii. LiN<sub>3</sub>; (f) Ph<sub>3</sub>P, H<sub>2</sub>O; (g) NaBH<sub>3</sub>CN, MeOH.

### 1.6.1.2 Síntesis de nuestro grupo de investigación (2003)

Nuestro grupo, en una comunicación previa, ha descrito la síntesis de un azepano derivado desde la α,β-epoxiamida obtenida de la D-ribose en tres pasos.<sup>65</sup> Con el fin de obtener el epóxido **137**, compuesto llave en la síntesis de **138** y **139**, se protegió selectivamente el grupo hidroxilo en C3 en **93** como un silil derivado, pero cuando se formaba el *t*-butildimetilsilil éter, se observaba la migración del sililo en medio básico. Esta migración se evitaba cuando el diol **93** era regioselectivamente protegido como triisopropilsilil éter (TIPS) (Esquema 17). La mesilación del derivado **94b** seguida de la desprotección del grupo tritilo dió el producto **135**, el cual fue tratado con metóxido en

$\text{CHCl}_3$  para dar el epóxido **137**. La reducción del grupo azida con  $\text{Ph}_3\text{P}$  en  $\text{CHCl}_3$ , seguido de la adición de agua (reacción de Staudinger), dió el producto de apertura 6-exo (**139**) más favorecido que el producto 7-endo (**138**) en una proporción de 4:1; sin embargo, la reducción con  $\text{Ph}_3\text{P}$  en THF dejó una mezcla 2:3 enriquecida en el azepano **138**.<sup>65b</sup> El compuesto **138** es un precursor de 1,6-didesoxi-1,6-iminoheptitol y de  $\alpha$ -aminoácidos.

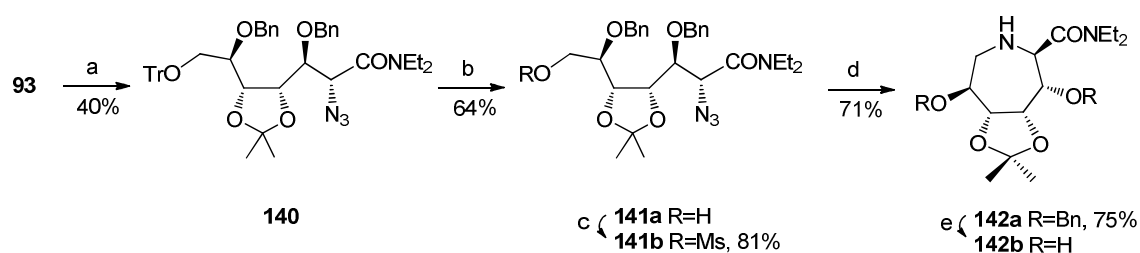


**Esquema 17.** (a)  $\text{NaN}_3$ , AcOH, DMF; (b) TIPSOTf, 2,6-lutidina,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 0°C; (c) MsCl, py, 0°C, (d) 2% TFA en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; (e) 1M MeONa sólido en  $\text{CHCl}_3$ ; (f) i.  $\text{Ph}_3\text{P}$ , THF o  $\text{CDCl}_3$ ; ii.  $\text{H}_2\text{O}$ .

### 1.6.1.3 Síntesis de nuestro grupo de investigación (2004)

Con el fin de mejorar la síntesis anterior y obtener exclusivamente el azepano, se desarrolló una síntesis alternativa desde **93** (Esquema 18).<sup>80</sup> Los grupos hidroxilos de **93** fueron protegidos como éteres bencílicos, obteniendo, después de 6 días a temperatura ambiente, una mezcla de **140** (31%) y el producto monobencilado que podía ser aislado y posteriormente vuelto a bencilar. La hidrólisis del grupo tritilo, mesilación, y posterior reducción del grupo azido, permitió obtener el intermedio acíclico amino, el cual cicló al azepano **142a**, aislado en un 75% de rendimiento. La hidrogenación catalítica de **142a** dio el desbencilado **142b**.

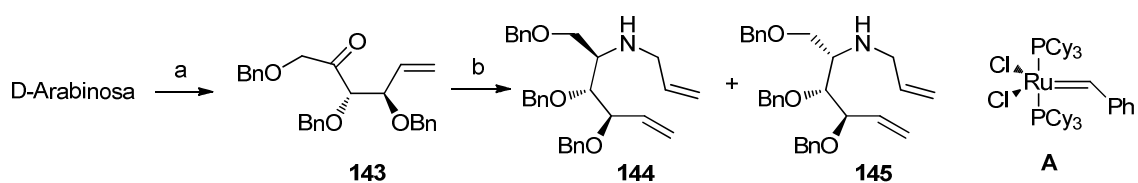




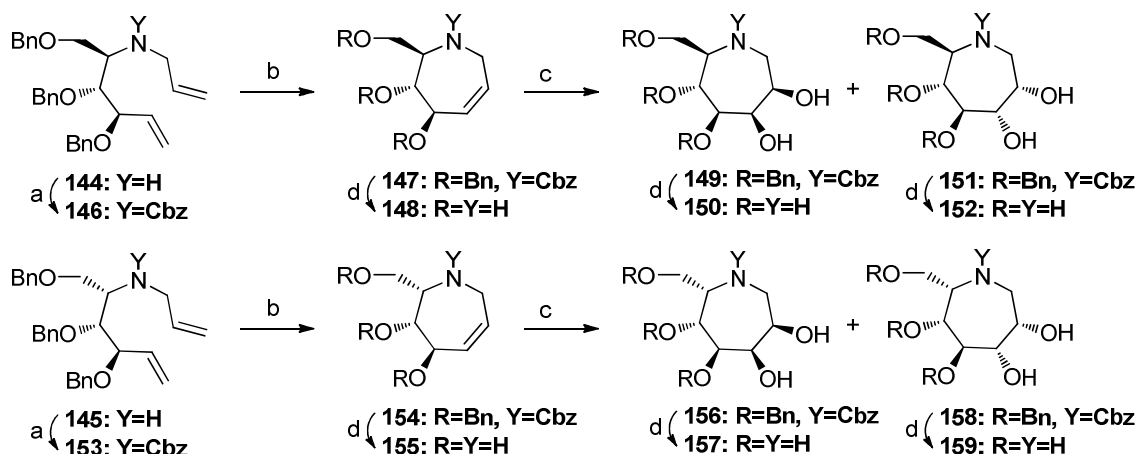
**Esquema 18.** (a) BnBr, NaH, TBAI, THF, varios días; (b) 5% TFA en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; (c) MsCl, py, 0°C, 15 h; (d) Ph<sub>3</sub>P, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 17 h.; ii. H<sub>2</sub>O, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 48 h. (e) H<sub>2</sub>, Pd/C.

#### 1.6.1.4 Síntesis del grupo de Bleriot, Y. (2004-2009)

Los primeros ejemplos de azepanos pentahidroxilados, en forma desprotegida, fueron descritos por Blériot<sup>81</sup> y casi simultáneamente, Dhavale publicó la síntesis de dos nuevos compuestos.<sup>82</sup> La estrategia sintética del grupo francés se basó en la metodología de metátesis (RCM). La aminación reductora de la conocida cetona **143**,<sup>83</sup> fácilmente obtenible de la D-arabinosa, permitió la obtención de los D-arabino y L-xilo N-alilaminohexenitoles **144** y **145** en un 58% de rendimiento (proporción 3:2) (Esquema 19).<sup>82</sup> El aminodieno **144** fue transformado en el carbamato **146** en un 90% de rendimiento. La reacción de metátesis del dieno **146** usando el catalizador de Grubbs dio un excelente rendimiento del dideshidroazepano **147** en un 91% de rendimiento (Esquema 20). La dihidroxilación de **147** (OsO<sub>4</sub>, NMO) tuvo una moderada diastereoselectividad para dar los *cis* dioles **149** y **151** en un 96% de rendimiento (3:7 ratio). La hidrogenación de los éteres bencílicos **149-151** permitió obtener los 1,6-didesoxi-1,6-iminoheptitoles **150-152** con un rendimiento cuantitativo. El mismo procedimiento fue aplicado a la L-xilo N-alil-aminohexenitol **145** para obtener los epímeros de los anteriores. Las configuraciones de los compuestos obtenidos fueron asignadas por las constantes de acoplamiento en sus espectros de <sup>1</sup>H-NMR. Estas configuraciones fueron verificadas cuando uno de los isómeros fue obtenido siguiendo una ruta diferente y su estructura pudo ser corroborada por cristalografía de rayos-X.



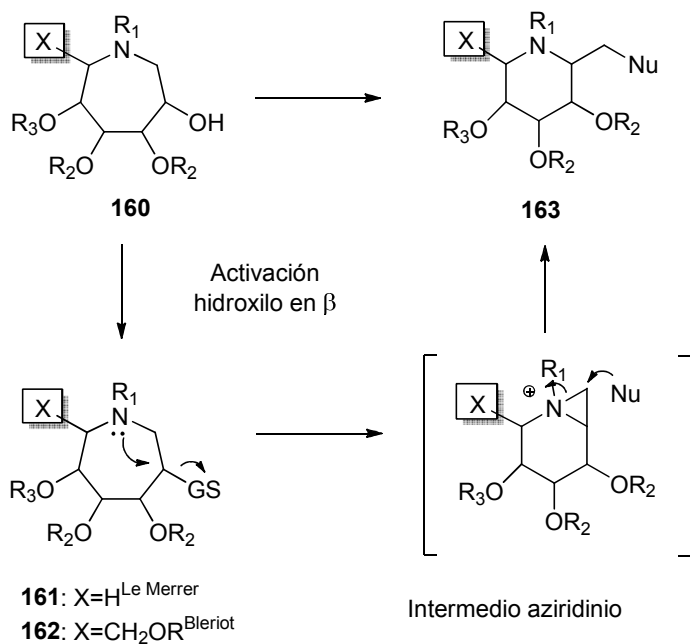
**Esquema 19.** (a) Ref 84; (b) alilamina, AcOH, NaBH<sub>3</sub>CN, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 30 °C, 58%



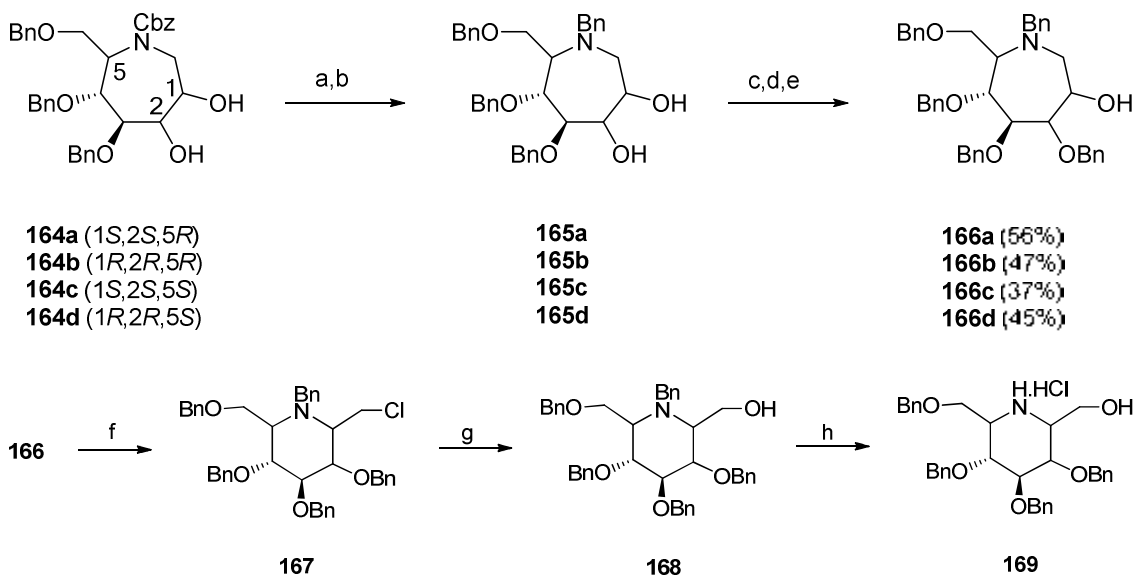
**Esquema 20.** (a)  $\text{BnOCOCl}$ ,  $\text{KHCO}_3$ , 91%; (b) Catalizador de Grubbs A, DCM, 45 °C, 3 días, 91% (**147**), 84% (**154**); (c)  $\text{OsO}_4$ , NMO, acetona/agua; (d)  $\text{H}_2$ , 10% Pd/C, AcOH, cuant.

Tres de los seis azepanos sintetizados (**150**, **152** y **159**) mostraron una potente inhibición de las glicosidasas en un bajo rango micromolar. Los mejores resultados fueron obtenidos con el compuesto **152**, el cual es un selectivo y potente inhibidor de la  $\alpha$ -galactosidasa obtenida de granos de café verde. En una publicación posterior,<sup>84</sup> se llevó a cabo el análisis conformacional de esta serie de isómeros, con el fin de intentar clarificar la base estructural de su comportamiento desde moderados a buenos inhibidores de glicosidasas. Estos autores usaron una combinación de datos espectroscópicos de RMN, asistidos por métodos de modelización. Al ser los anillos de siete miembros flexibles, pueden asumir una variedad de conformaciones que pueden interconvertirse con una relativa baja barrera de energía. En todos los casos, los espectros de RMN obtenidos bajo condiciones ácidas fueron de mayor calidad que los obtenidos en condiciones neutras, y permitieron una medida más precisa de los parámetros  $J$  y NOE. Los polihidroazepanos fueron acoplados en los sitios de unión de tres enzimas seleccionadas, comprobando el acoplamiento por rayos X. En todos los casos, se observa una excelente correlación entre las energías calculadas de acoplamiento de los modelos y los porcentajes de inhibición de las enzimas ensayadas. Este método puede ser usado para entender la capacidad de inhibición de los glicomiméticos, prediciendo las conformaciones en los estados de unión a la enzima. Posteriores síntesis de este grupo permitieron la formación de nuevos isómeros de las estructuras anteriores.<sup>85</sup> Se observaron reacciones de contracción de anillo en N-bencilpentahidroazepanos durante la mesilación del grupo hidroxilo en  $\beta$  al nitrógeno, por una participación del nitrógeno vecino vía un aziridinio que es atacado por un

cloruro. Las (clorometil)tetrahidropiperidinas resultantes fueron convertidas en las correspondientes homogliconojirimicinas.<sup>86</sup>



**Esquema 21.** Reacciones de contracción del anillo de azepano a piperidinas.



**Esquema 22.** (a) H<sub>2</sub>, cat. Lindlar, MeOH, NEt<sub>3</sub>. (b) BnBr, KCO<sub>3</sub>. (c) TBDMSiCl, py. (d) BnBr, NaH, DMF. (e) TBAF, 4 Å MS, THF. (f) MsCl, NEt<sub>3</sub>, 0°C. (g) Acetolisis. (h) H<sub>2</sub>, Pd/C, HCl.

Cuando se tratan con  $\text{MsCl}$  en diclorometano en presencia de trietilamina, los  $\beta$ -hidroxiazepanos **166** dan las deseadas clorometil piperidinas **167** con altos rendimientos. Para confirmar que la reacción ocurría con retención de la configuración, las nuevas clorometil piperidinas **167**, eran convertidas en las correspondientes homogliconojirimicinas. En dos pasos, según el procedimiento descrito en la literatura, que incluye desplazamiento del cloro por un acetato seguido por desacetilación, da lugar a los alcoholes primarios **168** con moderados rendimientos. Finalmente, la hidrogenación en condiciones ácidas dió cuantitativamente los clorohidratos **169** ( $\alpha$ -homonojirimicina,  $\beta$ -homomanojirimicina, y la  $\beta$ -L-homoidonojirimicina y la  $\alpha$ -L-homogulonojirimicina).

La síntesis de una serie de 3- y 5-acetamido polihidroxiazepanos permitió estudiar sus propiedades inhibitoras frente a una familia de 84 glicósido-hidrolasas.<sup>87</sup> Entre estas enzimas se incluía la humana O-GlcNAcasa, implicada en el proceso post-translacional de proteínas intracelulares modificadas por residuos de  $\beta$ -N-acetilglucosamina unidos por el oxígeno. Los cálculos de Mecánica Molecular y Dinámica Molecular revelaron que la unión a la enzima produce distorsión conformacional en estos inhibidores, respecto a las conformaciones preferidas en disolución (figura 14).

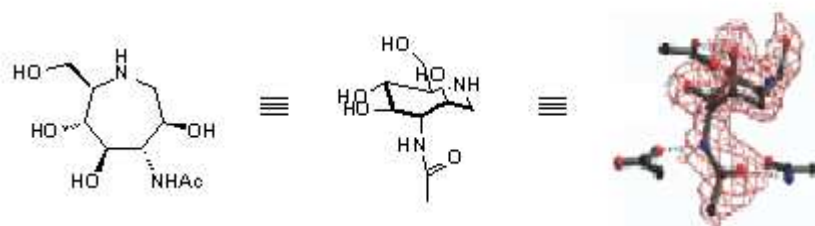


Figura 14<sup>90</sup>

Se sintetizaron otros derivados con grupo acetamido que mostraron ser potentes inhibidores de hexosaminidasas con  $K_i$  en el rango submicromolar.<sup>88c</sup> Por primera vez se observó una correlación entre la relativa configuración de los azepanos y su habilidad para inactivar hexosaminidasas, con una notable excepción para el compuesto más potente (Figura 15).

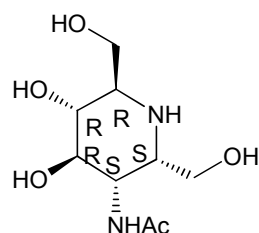


Figura 15

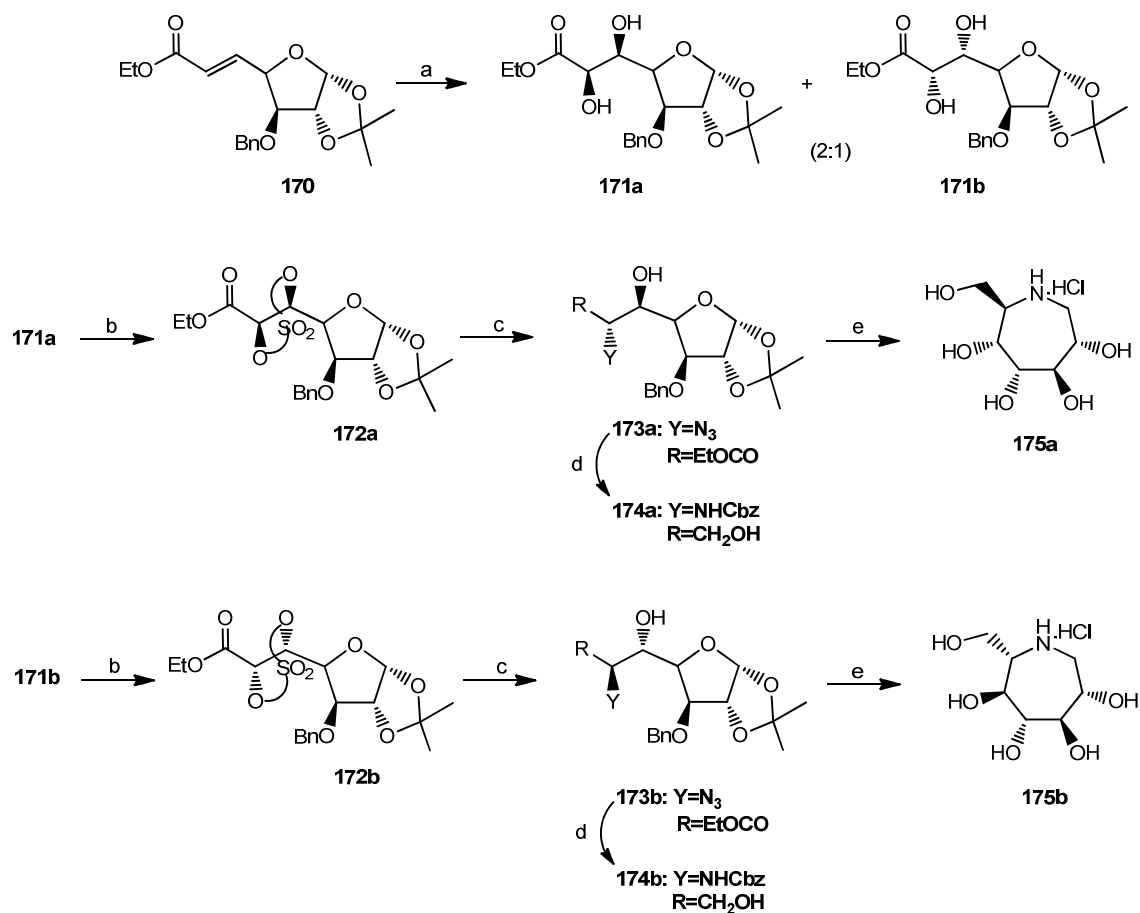
Posteriormente a estas síntesis, se realizaron más estudios de modelización molecular sobre estos tipos de estructuras.<sup>88</sup>

Colaboraciones con otros grupos permitieron el estudio de inhibidores de glucocerebrosidasas obtenidos por *N*- y *C*-alquilación de iminoazúcares de 7 miembros.<sup>89</sup>

#### 1.6.1.5 Síntesis del grupo de Dhavale, D.D. (2004-2010)

En una aproximación sintética a azepanos se eligió como intermedio clave la 6-aminoheptosa **174**, la cual podía ser obtenida por dihidroxilación asimétrica, formación de un sulfato cíclico y apertura nucleófila con azida; partiendo del asequible éster  $\alpha,\beta$ -insaturado derivado de la D-glucosa **170**, (Esquema 24).<sup>90</sup> La dihidroxilación de **170** con osmiato potásico (catalítico), ferricianuro potásico, carbonato potásico y metano sulfonamida en *t*-butil alcohol-agua (1:1) permitió obtener una mezcla de diastereoisómeros de dioles vecinales **171a** y **171b** en una ratio 2:1. La diastereoselectividad en la formación de **171a** y **171b** fue mejorada usando alcaloides de cinchona como ligandos quirales. En el siguiente esquema se muestra la secuencia de reacciones que permitió la formación como sales hidrocioradas del 1,6-didesoxi-1,6-imino-(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*,6*R*)-*L*-glicero-*D*-gluco-heptitol **175a** desde **171a**. Análogamente el 1,6-didesoxi-1,6-imino-(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*,6*S*)-*D*-glicero-*L*-ido-heptitol **175b** se obtuvo desde **171b** (Esquema 24).

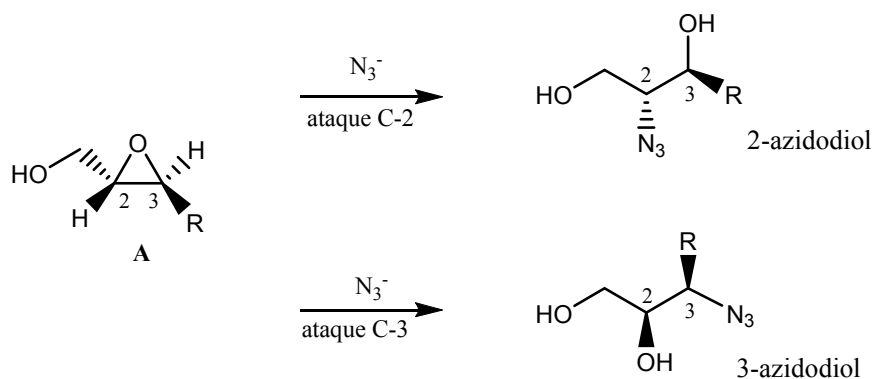
La asignación configuracional de **175a** se basó en los análisis de rayos X del antecesor **171a**, mientras que en el caso de **175b** se consideró que la *sin*-dihidroxilación desde la otra cara de **170** dirige al isómero **171b** y por tanto al azepano **175b**.



**Esquema 24.** (a) OsO<sub>4</sub>, K<sub>4</sub>Fe(CN)<sub>6</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MsNH<sub>2</sub>; (b) i. SOCl<sub>2</sub>, Py, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C, 30 min; ii. NaIO<sub>4</sub>, RuCl<sub>3</sub>·3H<sub>2</sub>O, CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O (3:1), 0 °C, 10 min; (c) i. NaN<sub>3</sub>, acetona/agua (4:1), 0 to 25 °C, 2 h; ii. 20% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, eter/agua (6:1), 25 °C, 6 h. (d) i. LAH, THF, 0 to 25 °C, 3 h; ii. HCOONH<sub>4</sub>, Pd/C, MeOH, 80 °C, 1 h; iii. CbzCl, MeOH/H<sub>2</sub>O (9:1), 0 a 25 °C, 3.5 h; (e) i. TFA:H<sub>2</sub>O (2:1), 0 to 25 °C, 2.5 h; ii. H<sub>2</sub>, Pd/C, MeOH/HCl (9:1), 80 psi, 24 h.

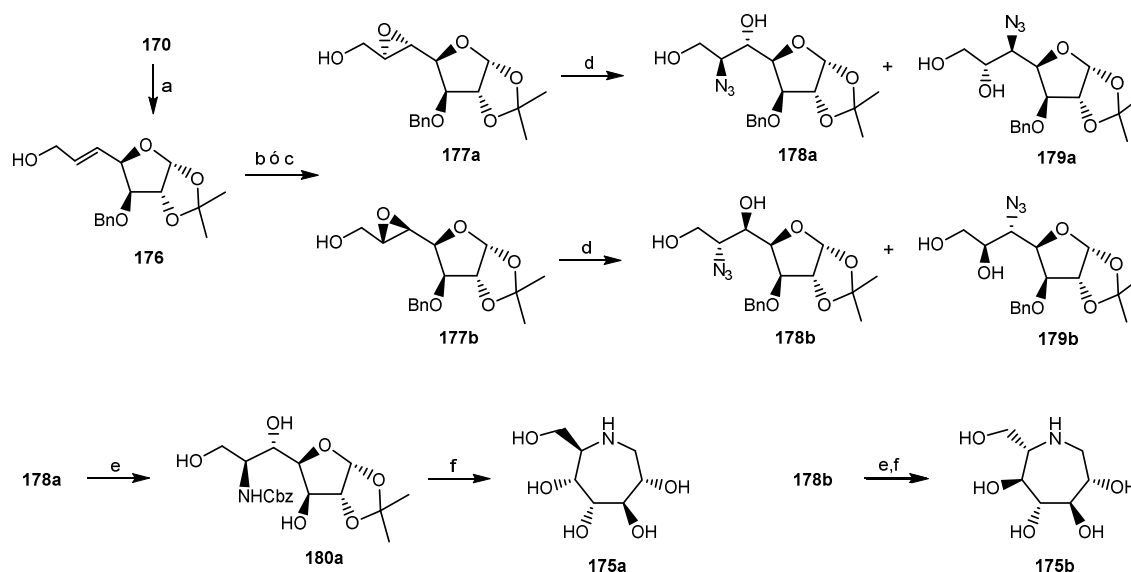
Utilizando la misma estrategia este grupo realizó la síntesis de nuevos homoazepanos polihidroxilados.<sup>91</sup> Posteriormente estudiaron la apertura regioselectiva de 2,3-epoxialcoholes A (R: D-gluco-furanosa) con diferentes azido nucleófilos en variedad de condiciones lo que permitió la formación preferencial de la apertura del anillo en C-2, dando 6-azido dioles mayoritariamente. Los 6- y 5-azidodioles así obtenidos fueron convertidos en azepanos polihidroxilados **175a/175b**.<sup>92</sup> Los epóxidos de tipo A (R: alquil, aril) juegan un papel vital en las secuencias sintéticas debido a su capacidad para reaccionar con nucleófilos abriéndose el anillo en C-3 o C-2, dando lugar a dioles 3-sustituídos o 2-sustituídos, respectivamente (figura 14). En el caso de reactivos nucleófilos de azida, como TMSN<sub>3</sub>-Et<sub>2</sub>AlF, TMSN<sub>3</sub>/Ti(O-i-Pr)<sub>4</sub>, Ti(O-i-Pr)<sub>2</sub>(N<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, Bu<sub>3</sub>SnN<sub>3</sub>, Et<sub>2</sub>AlN<sub>3</sub> y NaN<sub>3</sub> soportada en zeolita cálcica, la apertura del epoxialcohol

tiene lugar en la posición C-3 dando 3-azidodiolos. Por otro lado, usando  $\text{NaN}_3$ – $(\text{CH}_3\text{O})_3\text{B}$  o  $\text{NaN}_3$ – $\text{PhB}(\text{OH})_2$  hay algunos ejemplos de apertura selectiva del epóxido en C-2 dando 2-azidodiolos.<sup>93</sup>



*Figura 14. Apertura nucleófila de epoxiacoholes*

La reducción del grupo ester en **170** usando DIBAL permitió el alcohol alílico **176**, el cual, con tratamiento de *m*-CPBA en diclorometano dió una mezcla diastereomérica de los epóxidos **177a** y **177b** en una proporción de 55:45 con un 76% de rendimiento desde **170**. Esta diastereoselectividad se mejoró por la epoxidación asimétrica de Sharpless. Así la reacción del alil alcohol **176** con  $\text{Ti}(\text{O-}i\text{-Pr})_4$ , *t*-BuOOH en presencia de D-(-)-dietil tartrato en diclorometano a  $-20^\circ\text{C}$  permitió obtener el **177a** mayoritariamente, 92:08 (**177a**:**177b**), mientras cuando se usaba el L-(+)-dietil tartrato se obtenía el **177b** en mayor proporción 17:83 (**177a**:**177b**). Afortunadamente, el epóxido **177a** se obtuvo como un sólido incoloro y por análisis de rayos X se pudo establecer la configuración absoluta.



**Esquema 25.** (a) DIBALH, THF,  $-78^\circ\text{C}$ , 2h; (b) m-CPBA,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidro,  $0^\circ\text{C}$  a t.a., 12h; (c)  $\text{Ti}(\text{O}-i\text{-Pr})_4$ , D/L-DET, t-BuOOH,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-20^\circ\text{C}$ , 24h. (d)  $\text{NaN}_3$ , DMF, reflujo, 6h. (e) i.  $\text{HCOONH}_4$ , 10% Pd/C, MeOH,  $80^\circ\text{C}$ , 1h; ii. CbzCl, MeOH/ $\text{H}_2\text{O}$  (9:1),  $0-25^\circ\text{C}$ , 18h. (f) Pd/C, MeOH-HCl, 80 psi, 24h.

En el próximo paso, la apertura regioselectiva de los 2,3-epoxialcoholes **177a/177b** se examinó con diferentes azido nucleófilos. Para este propósito, el epóxido **177a**, se trató primero con  $\text{NaN}_3$  en DMF a reflujo durante 6h, dando el 6-azido diol **178a** y el 5-azido diol **179a** en una proporción de 92:08. Considerando el 2,3-epoxialcohol **177** como el 2,3-epoxialcohol A, se observó que el ataque a la posición C-2, menos impedida, es preferida a la posición C-3. Similarmente, cuando el epóxido **177b** se hizo reaccionar con  $\text{NaN}_3$  en DMF a reflujo durante 6h, la proporción de 6-azido diol **178b** y 5-azido diol **179b** fue de 87:13 (tabla 5, nº 1 y 2). Es conocido el hecho experimental de que en la apertura de 2,3-epoxialcoholes tipo A en presencia de ácidos de Lewis, se favorece la formación de 3-azido dioles.

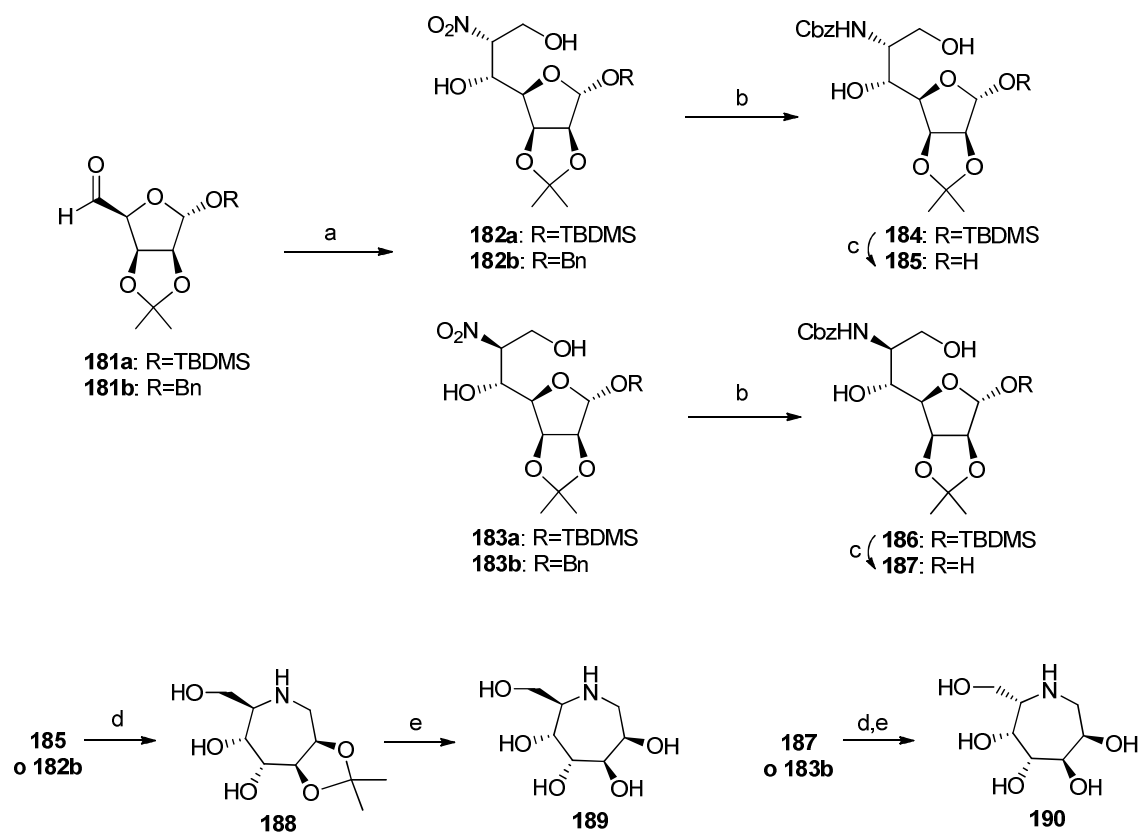
La utilidad de los azido dioles **178** y **179** se demostró en la síntesis de los iminoazúcares de siete y seis miembros (Esquema 25). Así, en un paso, la reducción del grupo azido y la debencilación del OBn en C-3 en el 6-azido alcohol **178a**, usando formiato amónico en presencia de 10% Pd/C, seguido de la reacción con CbzCl permitió la protección N-Cbz del 6-amino diol **180a**. El tratamiento de **180a** con TFA-agua dió el hemiacetal, el cual, por una aminociclación reductora usando 10% Pd/C en



metanol dió el pentahidroxi azepano **175a**. Una secuencia similar de reacciones se repitió con el 6-azido diol **178b** permitiendo la formación del pentahidroxi azepano **175b**.

#### 1.6.1.6 Síntesis del grupo de Estévez, R. J. y Estévez, J. C. (2008-2010)

Esta síntesis utiliza el potencial de los nitroazúcares, poderosos materiales de partida que combinan el potencial sintético de los azúcares y la química versátil de los compuestos nitro.<sup>94</sup> La condensación nitroaldólica (reacción de Henry) del aldehído derivado de la D-Manosa **181a** con nitroetanol y metóxido sódico da lugar, con buen rendimiento, a una mezcla epimérica 1:1 de los nitrozúcares **182a** y **183a**, los cuales son aislados, cristalizados y caracterizados por rayos-X. La hidrogenación del nitrozúcar **182a** con Ni Raney como catalizador da la amina, la cual se hace reaccionar con cloroformiato de bencilo formándose en derivado **184**. El tratamiento de **184** con TBAF en THF da el hemiacetal **185**, el cual es hidrogenado usando AcOH como disolvente y Pd/C como catalizador, formándose así el azepano **188**, compuesto que es finalmente convertido en el azepano **189** después de tratarlo en condiciones ácidas. La aplicación de este protocolo al nitrozúcar **183a** permite obtener el azepano **190** en buen rendimiento. Con el fin de obtener los compuestos de una forma más corta y eficiente se empleó el benciloxi derivado **181b**. De este modo, se forma una mezcla epimérica 4:1 de los nitroazúcares **182b** y **183b**, los cuales se transforman en los azepanos finales **189** y **190** de la forma descrita anteriormente (Esquema 26).



**Esquema 26.** (a)  $\text{NO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ , NaOMe, MeOH, 4h (28% de **182a** y 31% de **183a**; 43% de **182b** y 11% de **183b**); (b) i.  $\text{H}_2$ , Raney Ni, MeOH, 2h; ii. CbzCl,  $\text{NaHCO}_3$ , AcOEt, 4h (72% de **184** y 85% de **186**). (c) TBAF, THF, 15h (100% de **185** y 94% de **187**); (d)  $\text{NH}_4\text{HCO}_2$ , Pd black, MeOH, AcOH, 12h, luego a  $50^\circ\text{C}$ , 4h (97% de **188**); (e) TFA/ $\text{H}_2\text{O}$  1:1, 15h (100% de **189** y 98% de **190**).

### 1.6.1.7 Otras síntesis de Iminoazúcares

Posteriormente se han descrito diversos derivados con nueva funcionalización con el fin de obtener mejores resultados de cara a su aplicación biológica. Por ejemplo se han sintetizado derivados *N*-propargílicos para formar una librería de compuestos con triazol mediante la metodología “*click chemistry*”.<sup>95</sup>

### 1.6.1.8 Publicaciones recientes sobre Iminoazúcares

Estudios posteriores a los detallados en los párrafos anteriores, muestran que continúa el interés por los iminoazúcares.<sup>96</sup> La mayoría de los estudios realizados sobre las actividades biológicas de los Iminoazúcares están relacionados con su actividad inhibidora de glicosidasas. La mayoría de los estudios siguen aportando más datos de pirrolidinas y piperidinas hidroxiladas por ser las más conocidas, aunque hay ejemplos significativos de algunos azepanos. Sigue siendo un objetivo primordial correlacionar

los tipos de estructuras con la actividad biológica que puedan presentar, al igual que en otros grupos de compuestos bioactivos. De ahí que se hayan publicado trabajos interesantes de revisión sobre este tema. Por ejemplo se han estudiado las actividades biológicas de 3,4,5-trihidroxipiperidinas y sus *N*- y *O*- derivados.<sup>97</sup> Las propiedades terapéuticas de derivados de Nojirimicina frente a la gripe, se han evaluado con efectos positivos.<sup>98</sup> Es interesante el papel mostrado por algunas piperidinas y compuestos bicíclicos como antivirales. Algunos derivados con configuración análoga a la glucosa mostraron un papel decisivo en los procesos de plegado de las proteínas, al actuar el virus.<sup>99</sup> Un amplio estudio sobre el tratamiento contra el cáncer basado en compuestos derivados de carbohidratos, incluye una serie de iminoazúcares.<sup>100</sup> Recientemente se ha estudiado el efecto de la estereoquímica, tamaño de anillo y *N*-sustituyentes en la actividad de iminoazúcares sobre glucosidasas y glicosiltransferasas. El estudio contempla su implicación en los tratamientos de diabetes, enfermedad de Gaucher, actividades inmunosupresoras y efectos antibacteriales y antivirales contra HIV, HPV, hepatitis C, diarrea bovina (BVDV), Ebola (EBOV), virus de Marburg (MARV), gripe, Zika, y dengue.<sup>101</sup>

Además de los trabajos de revisión, continuamente aparecen trabajos sintéticos con nuevos análogos. Se han descrito nuevos iminoazúcares bifuncionales, inhibidores de glucosidasas, dirigidos al control de la diabetes tipo2.<sup>102</sup> Incluso se han llegado a probar nuevos inhibidores de hexosaminidasas con capacidad para discriminar entre las formas maduras y precursoras del enzima.<sup>103</sup> Respecto a los tratamientos contra la enfermedad de Fabry, algunos derivados de trihidroxipiperidinas han incrementado la actividad terapéutica en líneas celulares, al actuar como estabilizadores enzimáticos.<sup>104</sup>

Otra de las recientes líneas de iminoazúcares es la relacionada con las infecciones por *Pseudomonas aeruginosa*. Por ejemplo se ha estudiado el efecto de la quiralidad sobre el potencial terapéutico de *N*-alquil-desoximinoazúcares por su actividad anti-inflamatoria en los pulmones.<sup>105</sup> Una serie de iminoazúcares miméticos de ceramidas se han utilizado para diseñar, por modelos computacionales, nuevos ligandos para el dominio CERT START. Está ampliamente aceptado que los iminoazúcares alquilados tienen efectos en el metabolismo de los esfingolípidos. Después de realizar estudios de acoplamiento (docking), se ha demostrado que las cadenas alquiladas inducen a una mayor selectividad en la unión a las proteínas implicadas.<sup>106</sup> Se han analizado también

por métodos computacionales las interacciones esenciales de iminoazúcares, de varios tamaños de anillo, con el sitio activo Hex A y se han evaluado sus efectos para combatir la enfermedad de Tay–Sachs.<sup>107</sup>

## BIBLIOGRAFIA

---

- <sup>1</sup> (a) Compain, P.; Martin, O. R., Eds. *Iminosugars: From Synthesis to Therapeutic Applications*. John Wiley & Sons, Ltd., Chichester, UK, **2007**. (b) Asano, N.; Nash, R.J.; Molyneux, R.J.; Fleet, G. W. J., *Tetrahedron: Asymmetry*, **2000**, *11*, 1645.
- <sup>2</sup> (a) López, Ó.; Merino-Montiel, P.; Martos, S.; González-Benjumea, A., *Carbohydr. Chem.*, **2012**, *38*, 215. (b) Bols, M.; Lopez, Ó.; Ortega-Caballero, F.. In *Comprehensive Glycoscience: From Chemistry to Systems Biology*, *1*, 815. Kamerling, J. P., Ed., Elsevier Science, Oxford, **2007**.
- <sup>3</sup> (a) Paulsen, H., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1966**, *5*, 495. (b) Paulsen, H.; Todt, K., *Chem. Ber.*, **1967**, *100*, 3385.
- <sup>4</sup> (a) Inouye, S.; Tsuruoka, T.; Niida, T., *J. Antibiot., Ser. A.*, **1966**, *19*, 288. (b) Inouye, S.; Tsuruoka, T.; Ito, T.; Niida, T., *Tetrahedron*, **1968**, *24*, 2125.
- <sup>5</sup> Stütz, A.E., *Iminosugars as Glycosidase Inhibitors: Nojirimicin and Beyond*. Wiley-VCH: Weinheim, **1999**.
- <sup>6</sup> (a) Watson, A. A.; Fleet, G. W.; Asano, N.; Molyneux, R. J.; Nash, R. J., *Phytochemistry* **2001**, *56*, 265. (b) Shang, Q.; Xiang, J.; Zhang, H.; Li, Q.; Tang, Y., *PLoS ONE* **2013**, *8*, e70841. (c) Bouillon, M.; Pyne, S. G., *Tetrahedron Lett.*, **2014**, *55*, 475.
- <sup>7</sup> Lindstrom, U. M.; Ding, R.; Hidestøl, O., *Chem. Commun.*, **2005**, 1773.
- <sup>8</sup> (a) Liao, W.W.; Ibrahim, I.; Cordova, A., *Chem. Commun.*, **2006**, 674. (b) Calderon, F., Doyagüez, E., G.; Fernandez-Mayoralas, A., *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 6258.
- <sup>9</sup> Cipolla, L.; La Ferla, B.; Gregori, M., *Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening*, **2006**, *9*, 571.
- <sup>10</sup> Do, H. J.; Lee, S.-M.; Kim, Y. S.; Shin, M.-J., *Journal of Functional Foods*, **2014**, *7*, 692.
- <sup>11</sup> Asano, N., *Curr. Top. Med. Chem.*, **2003**, *3*, 471.
- <sup>12</sup> (a) Heighthman, T. D.; Vasella, A.T., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1999**, *38*, 750. (b) Davis, B.C.; Hull, A.; Smith, C.; Nash, R.J.; Watson, A.A.; Winkler, D. A.; Griffiths, R. C.; Fleet, G. W. J., *Tetrahedron Asymmetry*, **1998**, *9*, 2947.
- <sup>13</sup> Koshland D. E., *Biol. Rev.* **1953**, *28*, 416.
- <sup>14</sup> (a) Pearson, M. S. M.; Mathé-Allainmat, M.; Fargeas, V.; Lebreton, J., *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, *11*, 2159. (b) Gloster, T.M.; Davies, G. J., *Org. Biomol. Chem.*, **2010**, *8*, 305.

- <sup>15</sup> Berecibar A.; Grandjean C.; Siriwardena A., *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 779.
- <sup>16</sup> (a) Tailford, L. E.; Offen, W. A.; Smith, N. L.; Dumon, C.; Morland, C.; Gratien, J.; Heck, M. P.; Stick, R. V.; Bleriot, Y.; Vasella, A.; Gilbert, H. J.; Davies, G. J., *Nat. Chem. Biol.*, **2008**, *4*, 306. (b) Palcic, M. M., *Nat. Chem. Biol.*, **2008**, *4*, 269.
- <sup>17</sup> IUPAC Carbohydrate Nomenclature, *Eur. J. Biochem.* **1971**, *21*, 455.
- <sup>18</sup> Welter, J.; Jadot, G.; Marlier, M., *Phytochemistry*, **1976**, *15*, 747.
- <sup>19</sup> Pino-González, M. S.; Oña, N.; Romero-Carrasco, A.; *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*, **2012**, *12*, 1477.
- <sup>20</sup> Elbein A. D.; Molyneux R. J., *Inhibitors of Glycoprotein Processing, Iminosugars as Glycosidase Inhibitors*, Wiley-VCH, Weinheim, **1999**, 216.
- <sup>21</sup> Winchester B.; Fleet G. W. J., *Glycobiology*, **1992**, *2*, 199.
- <sup>22</sup> Elbein A. D.; Molyneux R. J., *Alkaloid Glycosidase Inhibitors in Comprehensive Natural Products Chemistry, Vol 3*, Ed. Pinto B. M., Elsevier: Oxford **1999**, 129.
- <sup>23</sup> Robina I.; Moreno A. J.; Carmona A. T.; Vogel P., *Current Drug Metabolism* **2004**, *5*, 329.
- <sup>24</sup> Van Den Broek L. A. G. M., *Azasugars: Chemistry and Their Biological Activity as Potential Anti-HIV Drugs in Carbohydrates in Drug Design*, Eds. Witczak Z. J., Nieforth K. A., Marcel Dekker: New York **1997**, 471.
- <sup>25</sup> Koeller K. M.; Wong C. H., *Nat. Biotechnol.*, **2000**, *18*, 835.
- <sup>26</sup> Sears P.; Wong C. H., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1999**, *38*, 2300.
- <sup>27</sup> Jacob G. S., *Curr. Opin. Structur. Biol.*, **1995**, *5*, 605.
- <sup>28</sup> Kaushal G. P.; Elbein A. D., *Methods Enzymol.*, **1994**, *230*, 316.
- <sup>29</sup> Martin, O. R., *Carbohydrates Mimics: concepts and methods*, Ed. Y. Chapleur, Wiley-VCH, Weinheim, **1998**, 259.
- <sup>30</sup> Kite, G. C.; Horn, J. M.; Romeo, J. T.; Fellows, L. E.; Lees, D. C.; Scofield, A. M.; Smith, N. G., *Phytochemistry* **1990**, *29*, 103. (b) Bruce, L.; Fleet, G. W. J., *Synlett*, **1998**, 554.
- <sup>31</sup> (a) Fuchss, T.; Streicher, H.; Schmidt, R. R., *Liebigs Ann.*, 1997, 1315. (b) Shilcock, J. P.; Fleet, G. W. J., *Synlett*, **1998**, 554.



- <sup>32</sup> (a) Liu, P. S., *J. Org. Chem.* **1987**, *54*, 4717. (b) Anzeveno, P. B.; Creemer, L. J.; Daniel, J. K.; King, C. H. R.; Liu, P. S., *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 2539.
- <sup>33</sup> Holt, K. E.; Leeper, F. J.; Handa, S., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I.*, **1994**, 231.
- <sup>34</sup> Martin, O. R.; Saavedra, O. M., *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 6987.
- <sup>35</sup> Martin, O. R.; Xie, F.; Liu, L., *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 4027.
- <sup>36</sup> Shilvock, J. P.; Nash, R. J.; Watson, A. A.; Winters, A. L.; Butters, T. D.; Dwek, R. A.; Winkler, D. A.; Fleet, F. W. J., *J. Chem. Soc. Perkins Trans I.*, **1999**, 2747.
- <sup>37</sup> Compain, P.; Chagnault, V.; Martin, O. R., *Tetrahedron: Asymmetry*, **2009**, *20*, 672.
- <sup>38</sup> Bollen M., Stalmans W., *Eur. J. Biochem.*, **1989**, 181, 775.
- <sup>39</sup> Fleet, G. W. J.; Karpas, A.; Dwek, R. A.; Fellows, L. E.; Tyms, A. S.; Petursson, S.; Namgoong, S. K.; Ramdsen, N. G.; Smith, P. W.; Son, J. C.; Wilson, F.; Witty, D. R.; Jacob, G. S.; Rademacher, T. W.; *FEBS Lett.*, **1998**, *237*, 128.
- <sup>40</sup> Norton, P. A., Gu, B.; Block, T. M., *Iminosugars as antiviral agents in Iminosugars: From Synthesis to Therapeutic Applications*, Cap 9. Eds. Compain, P.; Martin, O. R., John Wiley & Sons, Ltd., Chichester, UK, **2007**.
- <sup>41</sup> Oulaïdi, F.; Front-Deschamps, S.; Gallienne, E.; Lesellier, E.; Ikeda, K.; Asano, N.; Compain, P.; Martin O. R., *ChemMedChem* **2011**, *6*, 353.
- <sup>42</sup> Sugawara K.; Tajima Y.; Kawashima I.; Tsukimura T.; Saito S.; Ohno K.; Iwamoto K.; Kobayashi T.; Itoh K.; Sakuraba H.; *Mol. Genet. Metab.* **2009**, *96*, 233.
- <sup>43</sup> Platt, F. M.; Butters, T. D., *Exp. Rev. Mol. Med.*, **2000**, 1.
- <sup>44</sup> Nishimura Y., *Curr. Top. Med. Chem.*, **2003**, *3*, 575.
- <sup>45</sup> Davies, S, G. Figuccia, A. L. A.; Fletcher, A. M.; Roberts, P. M., Thomson, J. E.; *Org. Lett.*, **2013**, *15*, 2042.
- <sup>46</sup> Pearson, M. S. M.; Mathé-Allainmat, M.; Fargeas, V.; Lebreton, J.; *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, *11*, 2159.
- <sup>47</sup> (a) Cipolla, L.; La Ferla, B.; Nicotra, F., *Curr. Topics Med. Chem.*, **2003**, *3*, 485. (b) La Ferla, B.; Nicotra, F., *Synthetic Methods for the Preparation of Iminosugars, in Iminosugars as Glycosidase Inhibitors – Nojirimicin and Beyond*, Stütz A. Ed., Wiley-VCH, Weinheim, **1999**, p 68.
- <sup>48</sup> Park, K. H., *Bull. Korean Chem. Soc.* **1995**, *16*, 985.



- <sup>49</sup> (a) Bernotas, R. C.; Ganem, B. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 165. (b) Bernotas, R. C.; Pezzone, D.; Ganem, B., *Carbohydr. Res.* **1987**, *167*, 305.
- <sup>50</sup> Godin, G.; Compain, P.; Masson, G.; Martin, R., *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 6960.
- <sup>51</sup> Rasso, G.; Pinna, L.; Spanu, P.; Culeddu, N.; Casiraghi, G.; Gasparri Fava, G.; Belicchi Ferrari, M.; Pelosi, G., *Tetrahedron*, **1992**, *48*, 727.
- <sup>52</sup> (a) Ruiz, M.; Ruanova, T. M.; Blanco, O.; Nunez, F.; Pato, C.; Ojea, V., *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2240. (b) Ruiz, M.; Ojea, V.; Ruanova, T. M.; Quintela, J. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 795.
- <sup>53</sup> Guaragna, A.; D'Errico, S.; D'Alonzo, D.; Pedatella, S.; Palumbo, G., *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3473.
- <sup>54</sup> Takahata, H.; Banba, Y.; Sasatani, M.; Nemoto, H.; Katoc A.; Adachic I., *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 8199.
- <sup>55</sup> (a) Wischnat, R.; Martin, R.; Wong, C.-H., *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8361. (b) Wu, C.-Y.; Chang, C.-F.; Chen, J. S.-Y.; Wong, C.-H.; Lin, C.-H., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4661.
- <sup>56</sup> (a) La Ferla, B.; Bugada, P.; Cipolla, L.; Peri, F.; Nicotra, F., *Eur. J. Org. Chem.*, **2004**, 2451. (b) La Ferla, B., Bugada, P., Nicotra, F., *J. Carbohydr. Chem.*, **2006**, *25*, 151.
- <sup>57</sup> Cong, X.; Liu, K.-G.; Liao, Q.-J.; Yao, Z.-J.; *Tetrahedron Lett.*, **2005**, *46*, 8567.
- <sup>58</sup> (a) Boglio, C., Stahlke, S., Thorimbert, S., Malacria, M., *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 4851. (b) Lamas, M.-C.; Malacria, M.; Thorimbert, S., *Eur. J. Org. Chem.*, **2011**, *15*, 2777.
- <sup>59</sup> Pino-González, M. S.; Romero-Carrasco A.; Oña, N., *Carbohydr. Chem.* **2013**, *39*, 150.
- <sup>60</sup> Mallick, A.; Vankar, Y., *Eur. J. Org. Chem.*, **2014**, *19*, 4155.
- <sup>61</sup> Ghosh, S.; Shashidhar, J.; Dutta, S. K., *Tetrahedron Lett.*, **2006**, *47*, 6041.
- <sup>62</sup> Hong, B.-Ch.; Chen, Z.-Y.; Nagarajan, A.; Kottani, R.; Chavan, V.; Chen, W.-H.; Jiang, Y.-F.; Zhang, S.-C.; Liao, J.-H.; Sarshar, S., *Carbohydr. Res.* **2005**, *340*, 2457.
- <sup>63</sup> (a) Singh, O. V.; Han H., *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2387. (b) Singh, S.; Han, H., *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45*, 6348.
- <sup>64</sup> Van den Nieuwendijk, A. M. C. H.; van den Berg, R.J. B. H. N.; Ruben, M.; Witte, M. D.; Brussee, J.; Boot, R. G.; van der Marel, G. A.; Aerts, J. M. F. G.; Overkleeft, H. S., *Eur. J. Org. Chem.*, **2012**, *18*, 3437.



- <sup>65</sup> (a) Pino-González, M. S.; Assiego, C.; López-Herrera, F. J., *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 8353. (b) Pino-González, M. S.; López-Herrera, F. J.; Assiego, C.; Oñas, N., *Abstracts XXIX Bienal de la R. S. E. Q.* Madrid, **2003**, p. 33.
- <sup>66</sup> Pino-Gonzalez, M. S.; Assiego, C.; Oña, N., *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 932.
- <sup>67</sup> Szczesniak, P.; Stecko, S.; Staszewska-Krajewska, O.; Furman B., *Tetrahedron* **2014**, *70*, 1880.
- <sup>68</sup> (a) Tsou, E.-L.; Yeh, Y.-T.; Liang, P.-H.; Cheng, W.-C., *Tetrahedron* **2008**, *65*, 93 (b) Tsou, E.-L.; Chen, S.-Y.; Yang, M.-H., Wang, S.-C.; Cheng, T.-R. R., Cheng, W.-C., *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 10198.
- <sup>69</sup> Lieou Kui, E.; Kanazawa, A.; Poisson, J.-F; Py, S., *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4484.
- <sup>70</sup> Cossy, J.; Dumas, C.; Gomez Pardo, D. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1693. (c) Ori, M.; Toda, N.; Takami, K.; Tago, K.; Kogen, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2540.
- <sup>71</sup> Liu, T.; Zhang, Y.; Blériot, Y., *Synlett* **2007**, 905.
- <sup>72</sup> Mondon, M.; Fontelle, N.; Desire, J.; Lecornue, F.; Guillard, J.; Marrot, J.; Bleriot, Y., *Organic Letters* **2012**, *14*, 870.
- <sup>73</sup> Pino-González, S.; Assiego, C.; Oñas, N., *Targets in Heterocyclic Systems*, **2004**, *8*, 300.
- <sup>74</sup> (a) Farr, R. A.; Holland, A. K.; Huber, E. W.; Peet, N. P.; Weintraub, P. M., *Tetrahedron*, **1994**, *50*, 1033. (b) Lohray, B. B.; Jayamma, Y.; Chatterjee, M., *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5958. (c) Moris-Varas, F.; Quian, X. H.; Wong, C. H., *J. Am. Chem. Lett.*, **1996**, *118*, 7647. (d) Quian, X. H.; Moris-Varas, F. Wong C. H., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1996**, *6*, 1117. (e) Quian, X. H.; Moris-Varas, F.; Fitzgerald, M. C.; Wong, C. H., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1996**, *4*, 2055. (f) Le Merrer, Y.; Poitout, L.; Depezay, J. C.; Dossbaa, I.; Geoffroy, S., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1997**, *7*, 519. (g) Gauzy, K.; Le Merrer, Y.; Depezay, J. C.; Clerc, F.; Mignani, S., *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 6005. (h) Andersen, S. M.; Ekhardt, C.; Lundt, I.; Stütz, A. E., *Carbohydr. Res.*, **2000**, 326, 22. (i) Painter, G. F.; Falshaw, A., *J. Chem. Soc., Perkin Trans I*, 2000, 1157. (k) Tezuka, K.; Compain, P.; Martin, O. R., *Synlett* **2000**, 1837. (j) Fuentes, J.; Gasch, C.; Olano, D.; Pradera, M. A.; Repetto, G.; Sayago, F. J., *Tetrahedron: Asymmetry*, **2002**, *13*, 1743.
- <sup>75</sup> (a) Paulsen, H.; Todt, K., *Chem. Ber.*, **1967**, *100*, 512. (b) Paulsen, H.; Todt, K., *Angew. Chem.*, **1965**, *77*, 589.
- <sup>76</sup> Kondo, S.; Akita, E.; Sezaki, M., *J. Antibiot., Ser. A*, **1966**, *19*, 137.
- <sup>77</sup> Yadav, J. S.; Srinivas, Ch., *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 10325.

- <sup>78</sup> (a) Moris-Varas, F.; Qian, X.-H.; Wong, C.-H., *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 7647. (b) Qian, X.-H.; Moris-Varas, F.; Wong, C.-H., *Bioorg. Med. Chem.*, **1996**, *6*, 1117. (c) Qian, X.-H.; Moris-Varas, F.; Fitzgerald, M.C.; Wong C.-H., *Bioorg. Med. Chem.* **1996**, *4*, 2055.
- <sup>79</sup> Johnson, H. A.; Thomas, N. R., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2002**, *12*, 237.
- <sup>80</sup> Assiego, C.; Pino-Gonzalez, M. S.; Lopez-Herrera, F. J., *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45*, 2611.
- <sup>81</sup> Li, H.; Blériot, Y.; Chantereau, C.; Mallet, J.; Sollogoub, M.; Zhang, Y.; Rodriguez-Garcia, E.; Vogel, P.; Jimenez-Barbero, J.; Sinay, P., *Org. Biomol. Chem.*, **2004**, *2*, 1492.
- <sup>82</sup> Dhavale, D. D.; Markad, S. D.; Karanjule, N. S.; PrakashaReddy, J., *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 4760.
- <sup>83</sup> (a) Sellier, O.; Van de Weghe, P.; Le Nouen, D.; Strehler C.; Eustache, J. *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 853. (b) Sellier, O.; Van de Weghe, P.; Eustache, J. *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 5859. (c) Blériot, Y.; Giroult, A.; Mallet, J.-M.; Rodriguez, E.; Vogel P.; Sinay, P., *Tetrahedron: Asymmetry*, **2002**, *13*, 2553.
- <sup>84</sup> Martínez-Mayorga, K.; Medina-Franco, J. L.; Mari, S.; Cañada, F. J.; Rodriguez-García, E.; Vogel, P.; Hongqing, L.; Blériot, Y.; Sinay, P.; Jimenez-Barbero, J., *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 4119.
- <sup>85</sup> (a) Li, H.; Blériot, Y.; Mallet, J.-M.; Zhang, Y.; Rodriguez-Garcia, E.; Vogel, P.; Mari, S.; Jimenez-Barbero, J.; Sinay, P., *Heterocycles*, **2004**, *64*, 65. (b) Li, H.; Marcelo, F.; Bello, C.; Vogel, P.; Butters, T. D.; Rauter, A. P.; Zhang, Y.; Sollogoub, M.; Bleriot, Y., *Bioorg.Med. Chem.*, **2009**, *17*, 5598.
- <sup>86</sup> Liu, T.; Zhang, Y.; Bleriot, Y., *Synlett*, **2007**, *6*, 905.
- <sup>87</sup> Marcelo, F.; He, Y.; Yuzwa, S. A.; Nieto, L.; Jimenez-Barbero, J.; Sollogoub, M.; Vocadlo, D. J.; Davies, G. D.; Bleriot, Y., *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 5390.
- <sup>88</sup> Pérez-Castells, J.; Fontanella, M.; Ardá, A.; Cañada, F. J.; Sollogoub, M.; Blériot, Y.; Jiménez-Barbero, J., *New J. Chem.*, **2012**, *36*, 1008.
- <sup>89</sup> Désiré, J.; Mondon, M.; Fontelle, N.; Nakagawa, S.; Hirokami, Y.; Adachi, I.; Iwaki, R.; Fleet, G. W. J.; Alonzi, D. S.; Twigg, G.; Butters, T. D.; Bertrand, J.; Cendret, V.; Becq, F.; Norez, C.; J.; Kato, A.; Y. Blériot, Y., *Org. Biomol. Chem.*, **2014**, *12*, 8977.
- <sup>90</sup> Patil, N. T.; Tilekar, J. N.; Dhavale, D. D., *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 1065.
- <sup>91</sup> Markad, S. D.; Karanjule, N. S.; Sharma, T.; Sabharwal, S. G.; Dhavale D. D., *Org. Biomol. Chem.*, **2006**, *4*, 3675.

- <sup>92</sup> Jadhav, V. H.; Bande, O. P.; Puranik, V. G.; Dhavale, D. D., *Tetrahedron: Asymmetry*, **2010**, *21*, 163.
- <sup>93</sup> Sasaki, M.; Tanino, K.; Hirai, A.; Miyashita M., *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1789. (b) Sarabia, F.; Vivar-García, C.; García-Castro, M.; García-Ruiz, C.; Martín-Gálvez, C.; Sánchez-Ruiz, A.; Chammaa, S., *Chem. Eur. J.*, **2012**, *18*, 15190.
- <sup>94</sup> J. M. Otero , A. M. Estévez , R. Q. Soengas , J. C. Estévez , R. J. Nash , G. W. J. Fleet and R. J. Estévez , *Tetrahedron: Asymmetry*, 2008, **19** , 2443 Estévez, A. M.; Soengas, R. G.; Otero, J.M.; Estévez, J. C.; Nash, R. J.; Estévez, R. J.; *Tetrahedron: Asymmetry*, **2010**, *21*, 21.
- <sup>95</sup> Wilkinson, B. L.; Bornaghi, L. F.; Lopez, M.; Healy, P. C.; Poulsen, S.-A.; Houston, T. A. *Australian J. Chem.* **2010**, *63*, 821.
- <sup>96</sup> Nash, R. J.; Kato, A.; Yu, C. Y.; Fleet G. W. J., *Future Med Chem.*, **2011**, *12*, 1513.
- <sup>97</sup> Prichard, K.; Campkin, D.; O'Brien, N.; Kato, A.; Fleet, G. W. J., *Chem. Biol. Drug Des.* **2018**, *92*, 1171.
- <sup>98</sup> Tyrrell, B.E.; Sayce, A.C.; Warfield, K.L.; Miller, J.L.; Zitzmann, N., *Critical Reviews in Microbiology*, **2017**, *43*, 521.
- <sup>99</sup> Alonzi, D. S; Scott, K. A.; Dwek, R.A.; Zitzmann, N., *Biochem. Soc. Trans.*, **2017**, *45*, 571.
- <sup>100</sup> Hossain, F.; Andreana, P. R., *Pharmaceuticals*, **2019**, *12*, 84.
- <sup>101</sup> Zamoner, L. O. B.; Aragão-Leoneti, V.; Carvalho, I., *Pharmaceuticals*, **2019**, *12*, 108.
- <sup>102</sup> Martínez-Bailén, M.; Jiménez-Ortega, E.; Carmona, A. T.; Robina, I.; Sanz-Aparicio, J.; Talens-Perales, D.; Polaina, J.; Matassini, C.; Cardona, F.; Moreno-Vargas, A. J.; *Bioorg. Chem.*, **2019**, *89*, 103026.
- <sup>103</sup> De la Fuente, A.; Rísquez-Cuadro, R.; Verdaguer, X.; Fernandez, J.,M., F.; Nanba; E.; Higaki, H.; Mellet, C. O.; Riera, A., *Eur. J. Med. Chem.*, **2016**, *121*, 926.
- <sup>104</sup> Huang-Yi, L.; Jay-Der, L.; Chiao-Wen, C.; Ying-Chieh, S.; Wei-Chieh, C., *Eur. J. Med. Chem.*, **2018**, *144*, 626.
- <sup>105</sup> De Fenza, M.; D'Alonzo, D.; Esposito, A.; Munari, S.; Loberto, N.; Santangelo, A.; Lampronti, I.; Tamanini, A.; Rossi, A.; Ranucci, S.; De Fino, I.; Bragonzi, A.; Aureli, M.; Bassi, R.; Tironi, M.; Lippi, G.; Gambari, R.; Cabrini, G.; Palumbo, G.; Dececchi, M. C.; Guaragna, A., *Eur. J. Med. Chem.*, **2019**, *175*, 63.
- <sup>106</sup> Santos, C.; Stauffertb, F.; Ballereaua, S.; Dehouxa, C.; Rodriguez, F.; Bodlennerb, A.; Compain, P.; Génisson, Y., *Bioorg. Med. Chem.*, **2017**, *25*, 1984.

<sup>107</sup> Kato, A.; Nakagome, I.; Nakagawa, S.; Kinami, K.; Adachi, I.; Jenkinson, S. F.; Désiré, J.; Blériot, Y.; Nash, R. J.; Fleet, G. W. J.; Hirono, S., *Org. Biomol. Chem.*, **2017**, *15*, 9297.

# **RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

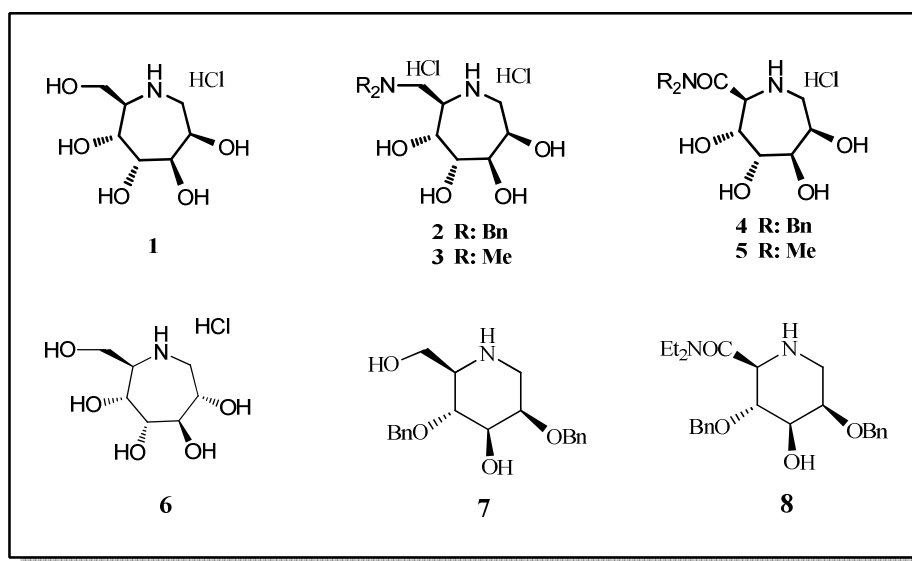


## 2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 2.1 OBJETIVOS

Una de las líneas de investigación que se ha desarrollado ampliamente en los últimos años en el grupo en el que se ha realizado el presente trabajo, es la síntesis de productos biológicamente activos mediante la aplicación de la metodología de los iluros de azufre. Ésta constituye una potente herramienta sintética, debido por un lado, a su eficacia en la síntesis estereoselectiva de epóxidos, y por otro, a la versatilidad de estos productos resultantes, de la que deriva su destacable utilidad en el diseño de estrategias sintéticas orientadas hacia la preparación de análogos de productos naturales.

En la presente Tesis Doctoral se marca como objetivo principal, establecer una nueva metodología sintética para obtener iminozúcares de seis y siete miembros. La ruta sintética que hemos planeado comienza con la obtención estereoselectiva de epoxiamidas procedentes de monosacáridos. Este tipo de intermediarios, nos ha permitido anteriormente diseñar síntesis de iminocompuestos con diferentes tamaños de anillo empleando derivados de D-ribosa.<sup>1</sup> En este trabajo nos hemos planteado la formación de los siguientes Iminoazúcares objetivo (esquema 1); partiendo de derivados de D-manosa (productos del **1** al **5**) y D-glucosa (productos **6**, **7** y **8**).

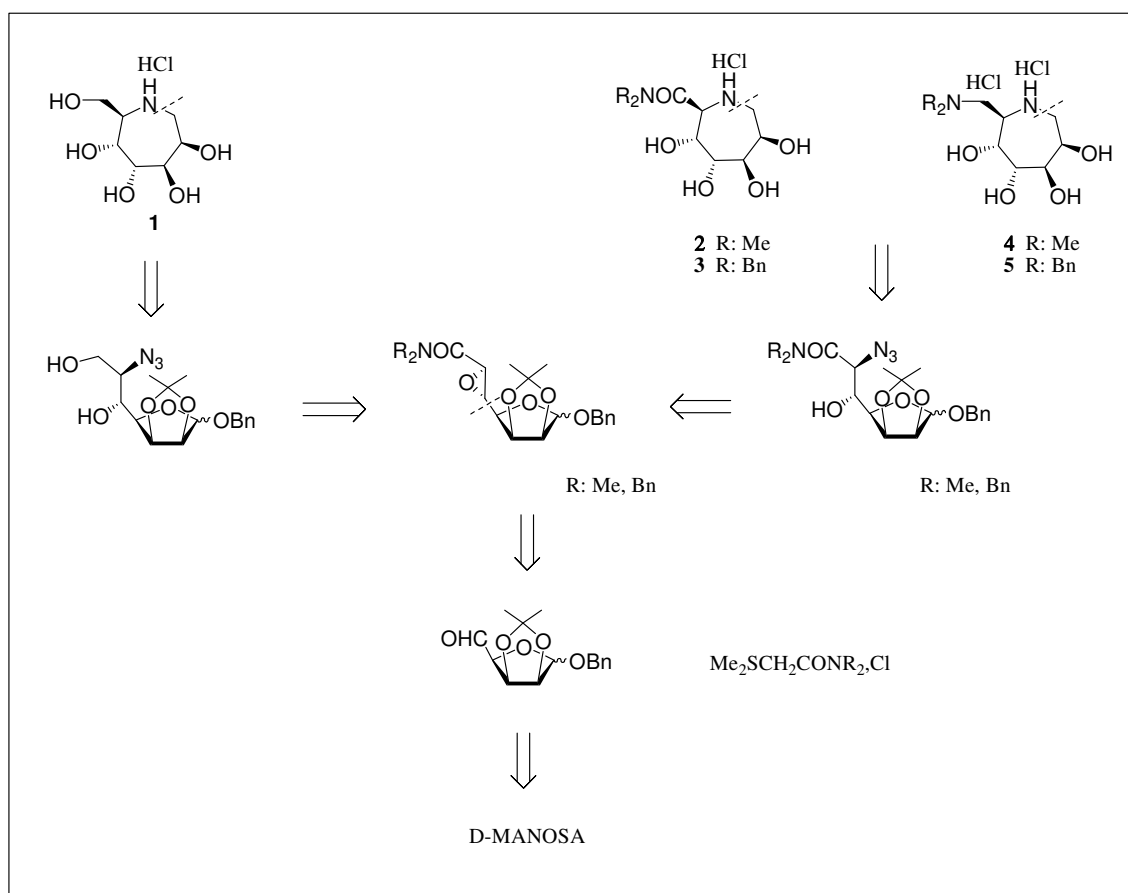


Esquema 1. Iminoazúcares objetivo

## 2.2 APROXIMACIÓN SINTÉTICA

A continuación vamos a hacer un análisis retrosintético para cada uno de estos grupos de productos:

### 1. Iminoazúcares derivados de la D-manosa:



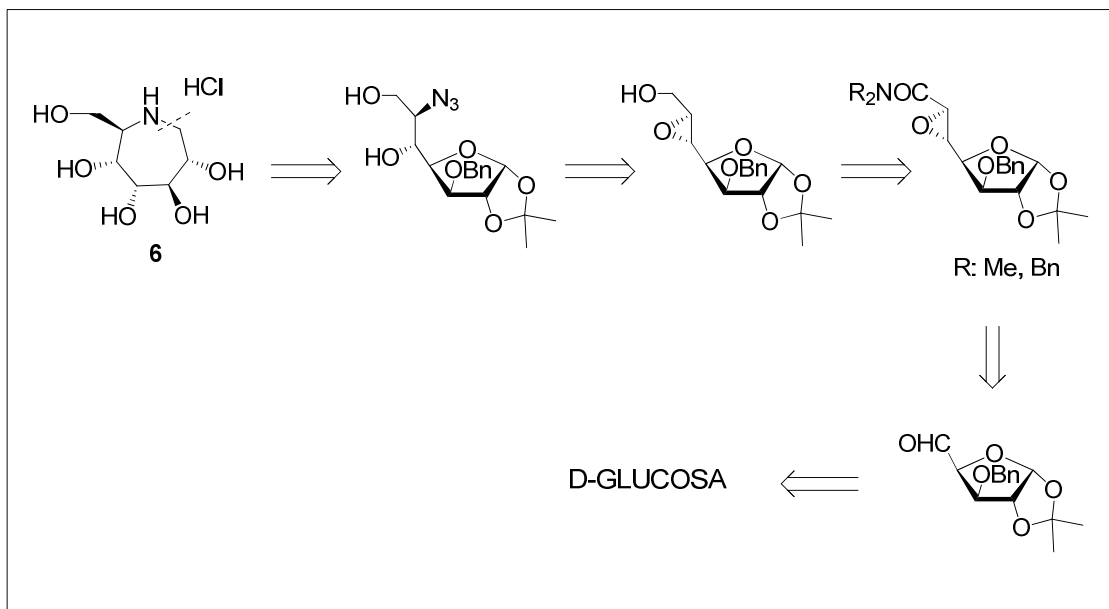
Esquema 2. Análisis Retrosintético I

El iminoazúcar **1**, se puede obtener a partir del azido alcohol, procedente de la epoxiamida correspondiente, vía reducción de la amida con posterior apertura del epóxido. A partir de estas epoxiamidas se podrán obtener también los iminoazúcares **2**, **3**, **4** y **5**, pero en este caso por ataque directo de la misma con azida sódica y posterior



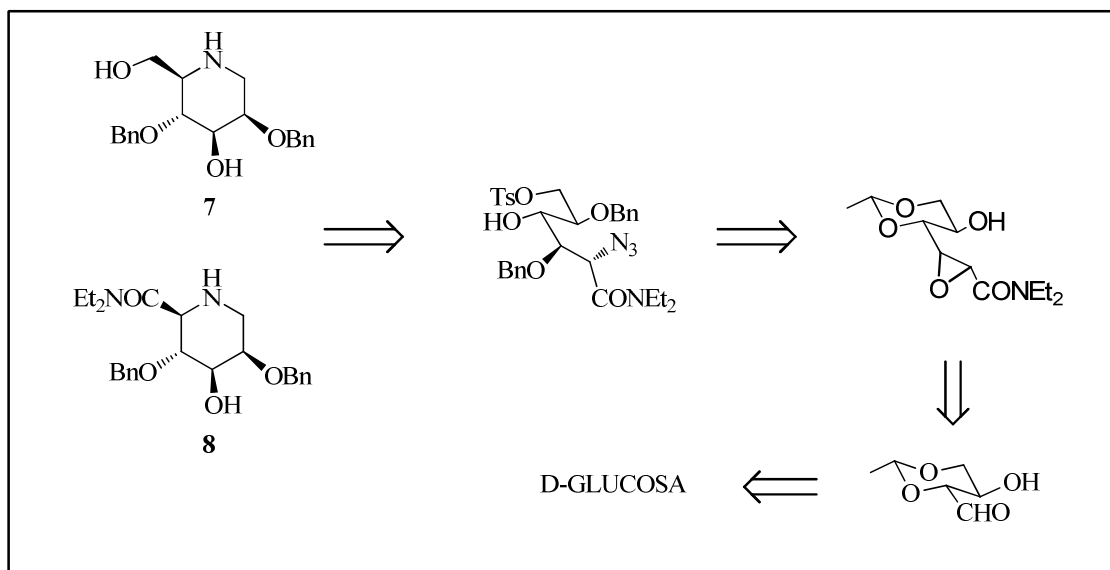
hidrogenación y ciclación. La epoxiamida, se obtendrá a su vez a partir del aldehído por reacción con el correspondiente iluro de azufre (esquema 2).

2. Iminoazúcares derivados de la D-glucosa:



Esquema 3. Análisis Retrosintético II

El iminoazúcar **6** se puede obtener por reacción intramolecular del amino alcohol, obtenido por hidrogenación, previa desprotección del grupo isopropilideno. El azido alcohol se obtendría por apertura con azida del epoxialcohol obtenido por reducción de la epoxiamida, la cual, a su vez, proviene de la reacción del aldehído con el iluro de azufre correspondiente (esquema 3).



Esquema 4. Análisis Retrosintético III

Los iminoazúcares **7** y **8** se pueden obtener a partir de la glucosa, por transformación de un derivado en la etilidén-eritrosa, la cual se hará reaccionar con la correspondiente sal de sulfonio formándose la epoxiamida. Esta, se puede abrir con azida sódica y las posteriores protecciones y desprotecciones con distintos grupos darán lugar al producto clave, la azido amida tosilada, que en condiciones reductoras se podrá transformar en los productos finales deseados **7** y **8** (esquema 4).

## 2.3 SÍNTESIS

### 2.3.1 SÍNTESIS DE IMINOAZÚCARES A PARTIR DE D-MANOSA

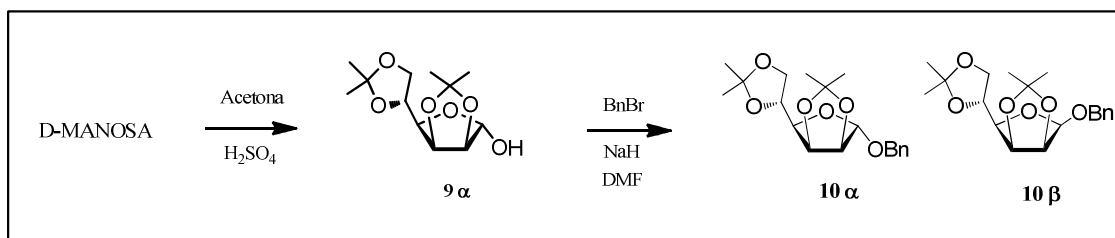
El diseño y la síntesis de los inhibidores de las glicosidasas se ha orientado principalmente a la obtención de iminoalditoles de cinco y seis miembros. Sin embargo, a los polihidroxiaseptanos o iminoalditoles de siete miembros, aunque conocidos desde 1967, se les prestó poca atención hasta que Wong revelara que los tetrahidroxiaseptanos eran inhibidores prometedores de una amplia gama de glicosidasas.<sup>2</sup> Se sugirió entonces, que la mayor flexibilidad del anillo de siete miembros, comparado con un anillo de cinco o seis miembros, podría mejorar la unión al sitio activo de la enzima. Como explicamos en la introducción, varias síntesis de polihidroxiaseptanos parten de derivados de carbohidratos, aprovechando sus estereocentros. Sin embargo, muchas de estas síntesis consisten en procedimientos largos y se deben considerar nuevas

estrategias. En relación con nuestro interés en la síntesis de epoxiamidas derivadas de carbohidratos, hemos desarrollado una metodología que ha llevado a iminocompuestos con diferentes tamaños de anillos. En estas síntesis, la apertura regioselectiva del epóxido por nucleófilos de nitrógeno es el paso clave. Con este tipo de intermedios mano y considerando la adecuada cadena hidroxilada, podemos obtener los derivados de azepanos deseados.

A continuación vamos a describir la síntesis de los compuestos del **1** al **5**, los cuales se obtienen a partir de la D-manosa<sup>3</sup>. Estos iminoazúcares se pueden conseguir tanto a partir del isómero alfa como del beta.

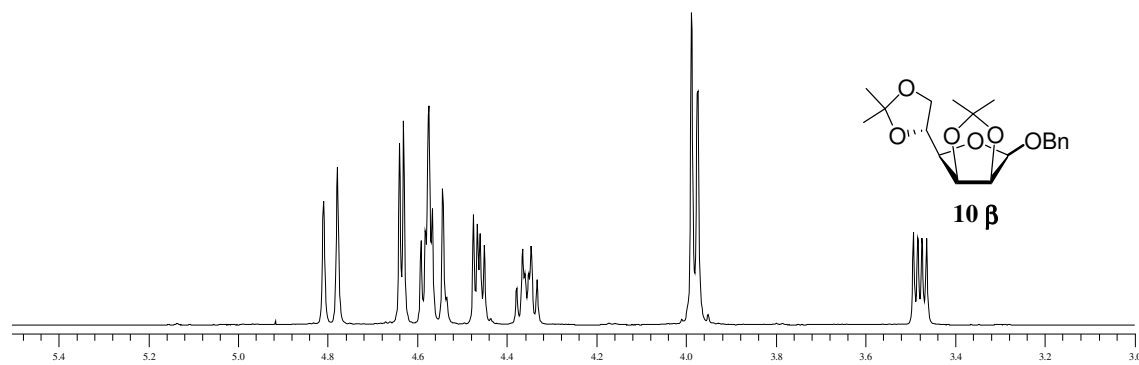
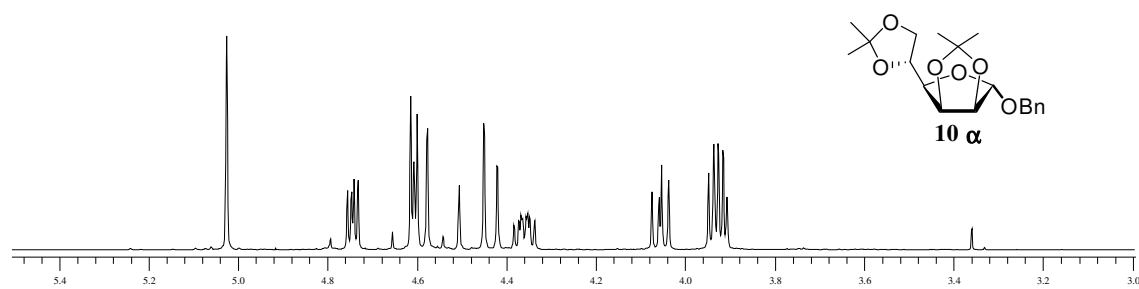
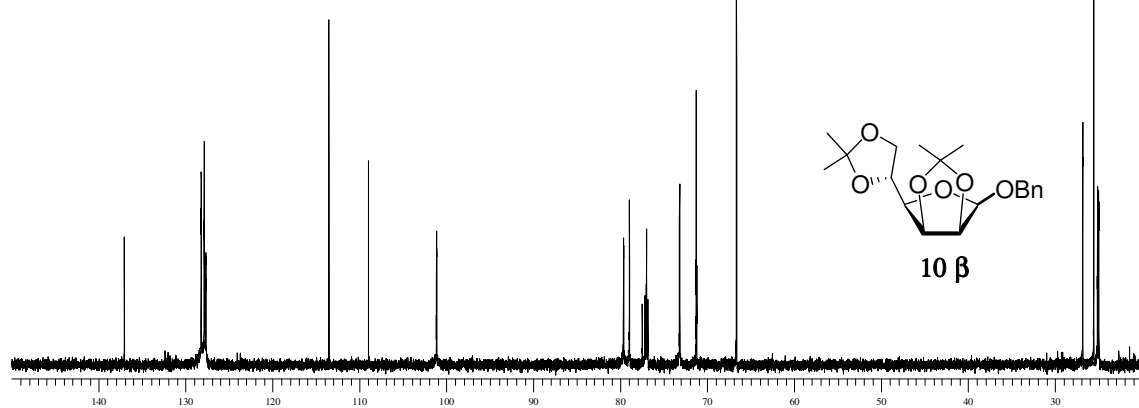
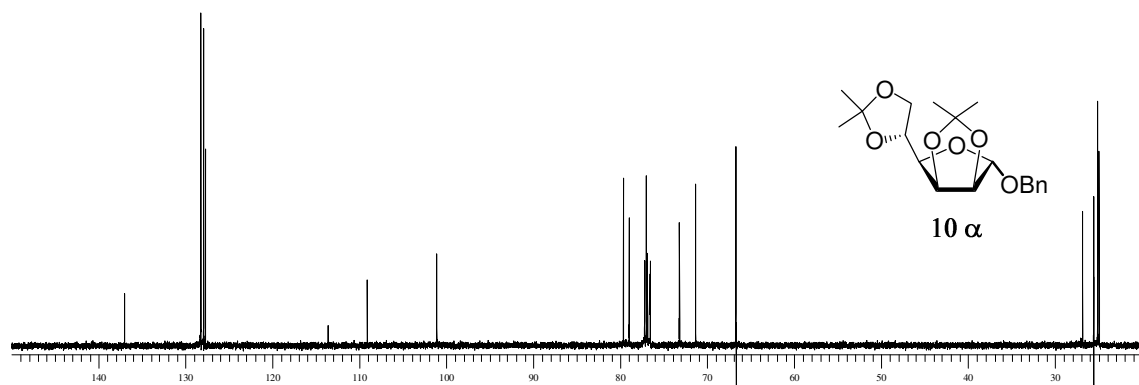
### 2.3.1.1 Síntesis de *O*-bencil-2,3:5,6-di-*O*-isopropiliden- $\alpha,\beta$ -D-manofuranosa (**10 $\alpha,\beta$** )

El diacetal **9 $\alpha$** <sup>4</sup> obtenido de la D-manosa se glicosila con bromuro de bencilo, dando lugar a los bencil derivados **10  $\alpha$**  y **10  $\beta$**  en proporción 4:1, los cuales se separan por cromatografía en columna a presión. Aunque estos compuestos eran conocidos,<sup>5</sup> no se había descrito el aislamiento del producto minoritario  $\beta$ .



Esquema 5

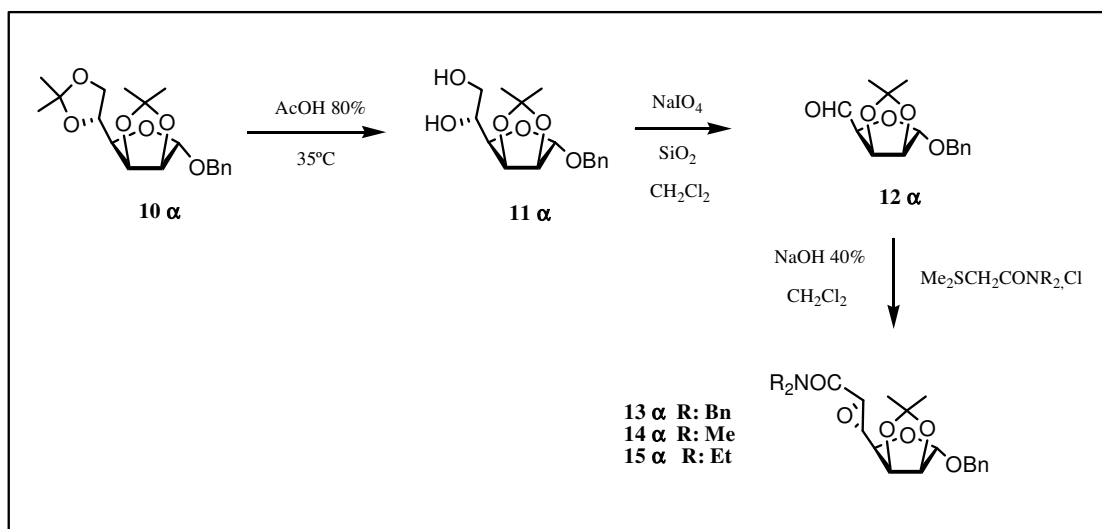
Si nos fijamos en los espectros de H y C de ambos compuestos, podemos observar que los carbonos son prácticamente idénticos, sin embargo en el <sup>1</sup>H-RMN sí existen diferencias entre ambos compuestos.

Espectros de <sup>1</sup>H-RMN de los compuestos 10 $\alpha$  y 10 $\beta$  (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz)Espectros de <sup>13</sup>C-RMN de los compuestos 10 $\alpha$  y 10 $\beta$  (CDCl<sub>3</sub>, 100MHz)

A continuación se sigue la síntesis con cada uno de los isómeros por separado. Vamos a describir la síntesis a partir del isómero alfa, ya que para el beta el procedimiento es el mismo.

### 2.3.1.2 Síntesis de las epoxiamidas (**13 $\alpha$** , **14 $\alpha$** y **15 $\alpha$** )

El compuesto **10 $\alpha$**  se mezcla con ácido acético al 80% y se calienta a unos 35°C durante un día, obteniéndose el diol **11  $\alpha$** , así conseguimos la desprotección selectiva del grupo isopropilideno terminal (esquema 6). A continuación, el diol **11 $\alpha$**  disuelto en diclorometano, se trata con NaIO<sub>4</sub>/SiO<sub>2</sub>. De este modo se produce la ruptura oxidativa del diol, formándose el correspondiente aldehído **12 $\alpha$** .<sup>6</sup>



Esquema 6. Formación de las epoxiamidas

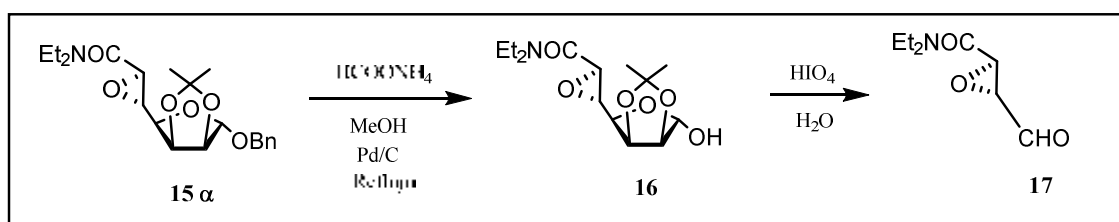
El aldehído, sin purificar, se usa en la siguiente reacción. Se disuelve en diclorometano y se añade la sal de sulfonio de dimetilo, dietilo o dibencilo, además de una solución de hidróxido sódico al 40%, de este modo se forma el correspondiente iluro de azufre que reacciona con el aldehído formándose la epoxiamida de dimetilo, dietilo o dibencilo estereoselectivamente. El mejor resultado se obtiene para el anómero  $\alpha$  y para R:Me (tabla 1). Este método en dos fases, ya se había empleado en nuestro grupo de investigación.<sup>7</sup>

Tabla 1. Condiciones experimentales en la síntesis de epoxiamidas:

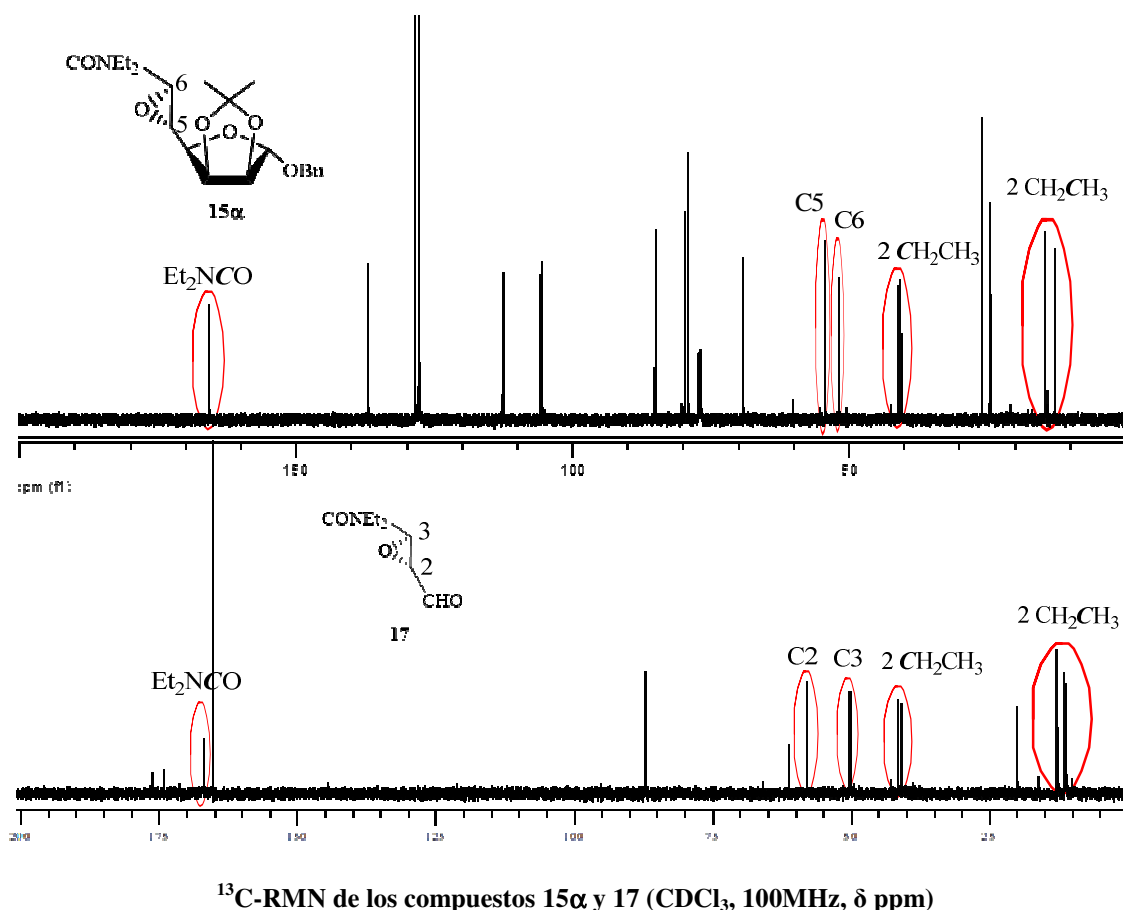
RCHO	Sal sulfonio (eq) Me <sub>2</sub> SCH <sub>2</sub> CONR <sub>2</sub> Cl	t (min)	Producto	R (% , en dos pasos)
12 $\alpha$	1.7eq R:Me	40	14 $\alpha$	82 %
12 $\alpha$	1.3eq R:Bn	40	13 $\alpha$	60 %
12 $\alpha$	1.2eq R:Et	60	15 $\alpha$	59 %
12 $\beta$	2.0eq R:Me	60	14 $\beta$	59 %
12 $\beta$	2.0eq R:Bn	180	13 $\beta$	65 %

Las epoxiamidas se obtienen con completa estereoselectividad. Al anillo de oxirano se le asigna la configuración *trans* en base a sus constantes de acoplamiento en <sup>1</sup>H-RMN ( $J_{5,6} \sim 2$ ) y con una configuración absoluta 5*S*, 6*R*, en base a estudios previos configuracionales hechos para otras epoxiamidas.<sup>8</sup>

Con objeto de confirmar esta configuración (esquema 7), hidrogenamos la epoxiamida **15  $\alpha$** , obteniéndose el compuesto debencilado **16**, el cual es tratado con una solución acuosa de ácido peryódico, siguiendo el método previamente descrito.<sup>6</sup> El aldehído que se obtiene da un poder rotatorio positivo confirmando la configuración del epóxido como la de **17** (esquema 7). Y a continuación mostramos la comparativa de los espectros de los carbonos de los productos **15  $\alpha$**  y el **17** obtenido en la reacción de oxidación, donde podemos ver como se conserva la epoxiamida de etilo:<sup>7a,8b</sup>



Esquema 7

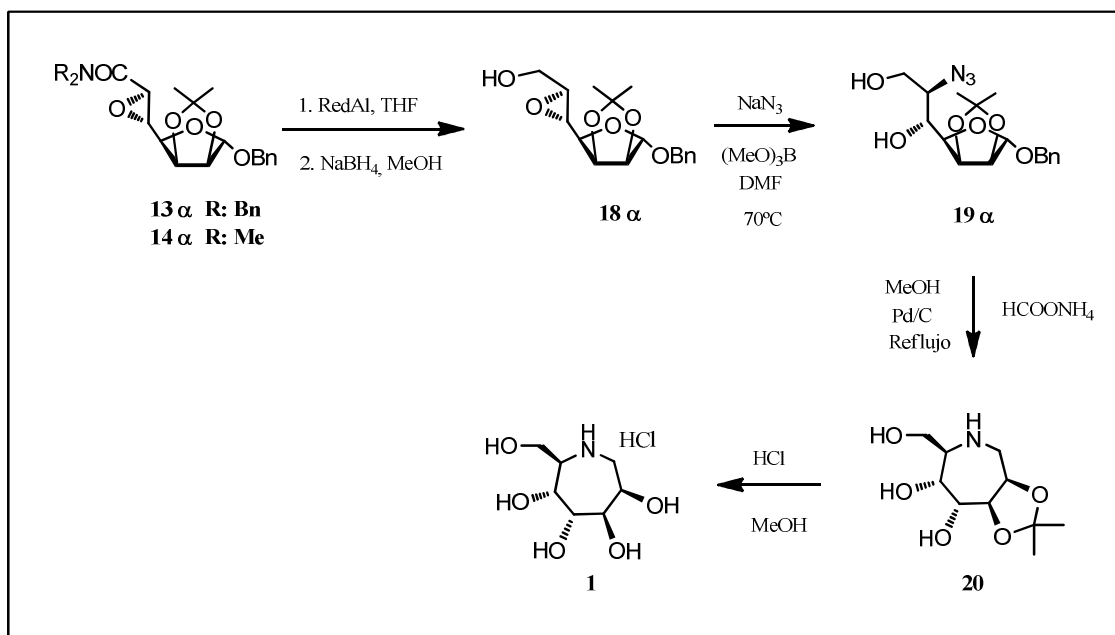


$^{13}\text{C}$ -RMN de los compuestos **15 $\alpha$**  y **17** ( $\text{CDCl}_3$ , 100MHz,  $\delta$  ppm)

### 2.3.1.3 Síntesis del clorhidrato del 1,6-didesoxi-1,6-imino-D-glicero-D-*mano*-heptitol (1)

El procedimiento es el mismo para los compuestos **13 $\alpha$**  y **14 $\alpha$** , en ambos casos la epoxiamida se disuelve en THF anhidro y se trata con  $\text{RedAl}$ . De este modo lo que hemos hecho es reducir la amida a aldehído (esquema 8).

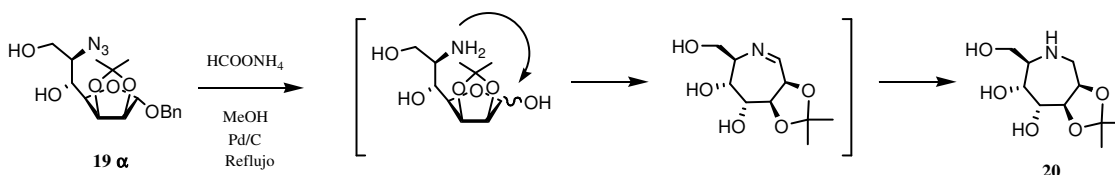
El crudo, se disuelve en metanol anhidro y se enfría con un baño de hielo. Entonces se añade el borohidruro sódico. A los 20 minutos el hidruro se destruye con unas gotas de agua y la mezcla se concentra en el rotavapor. El crudo se purifica por cromatografía en columna, obteniéndose así el epoxialcohol **18 $\alpha$** .



Esquema 8

A continuación, el epoxialcohol se disuelve en DMF anhidra y se añade borato de trimetilo y azida sódica. La reacción se calienta a unos 70°C durante dos días, observándose entonces la desaparición del producto de partida. De este modo se produce la apertura regioselectiva del epoxialcohol en C-6, formándose el compuesto **19α**. El boro se compleja con el oxígeno del epóxido favoreciendo que la apertura del epóxido se produzca de ese modo.<sup>9</sup>

El azido alcohol **19α** se disuelve en metanol y se añade formiato amónico y Pd/C. La reacción se calienta a reflujo durante tres días, observándose la desaparición del producto de partida. El formiato actúa reduciendo el éter bencílico y reduciendo la azida a amina, de modo que esta ataca al hemiacetal que se ha formado y se produce la ciclación intramolecular, dando en primer lugar una imina que se reduce a la amina (esquema 9). De esta forma conseguimos, directamente por reducción, el azepano a partir del 6-azido glicósido.

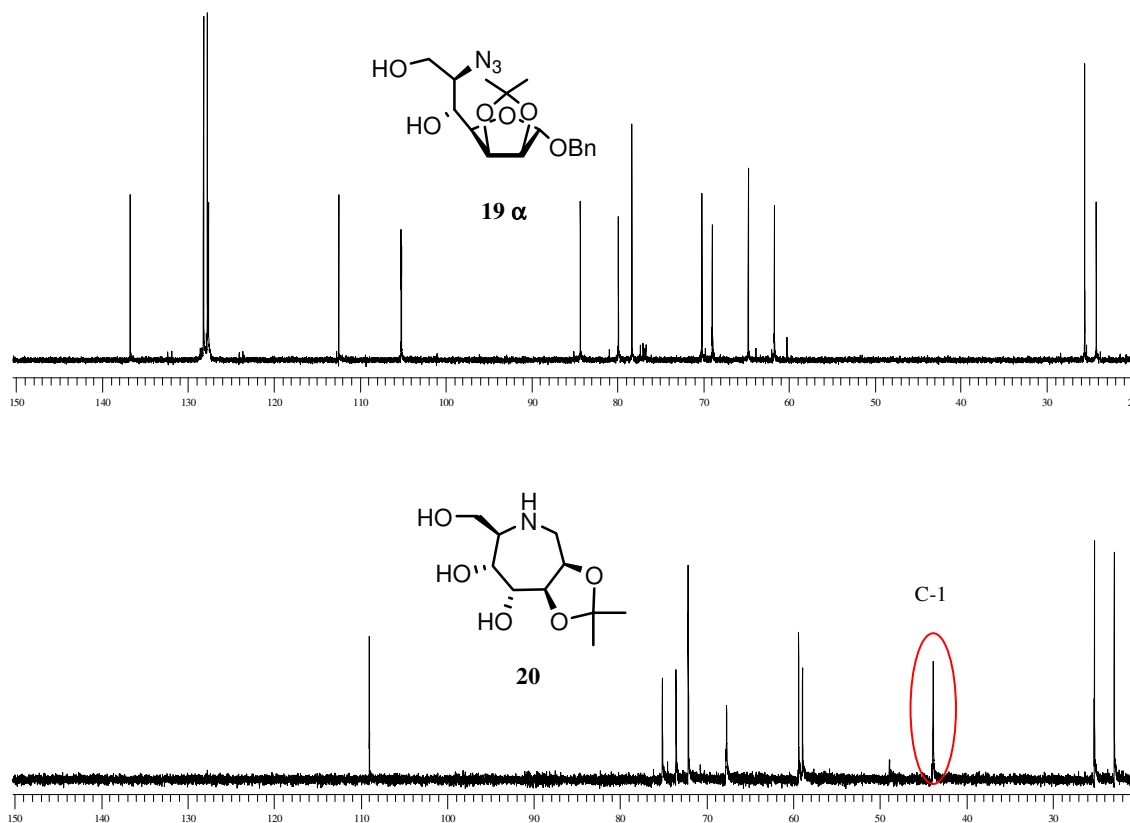


Esquema 9. Mecanismo de la reacción



Una vez finalizada la reacción, la mezcla se pasa a través de celita, para eliminar el Pd/C y se concentra a sequedad. El crudo se purifica por cromatografía en columna a presión, obteniéndose el compuesto **20**.

Si observamos los espectros de C, vemos la aparición de un pico a 43.8 ppm, que se corresponde con el carbono C-1 del iminoazúcar **20**.



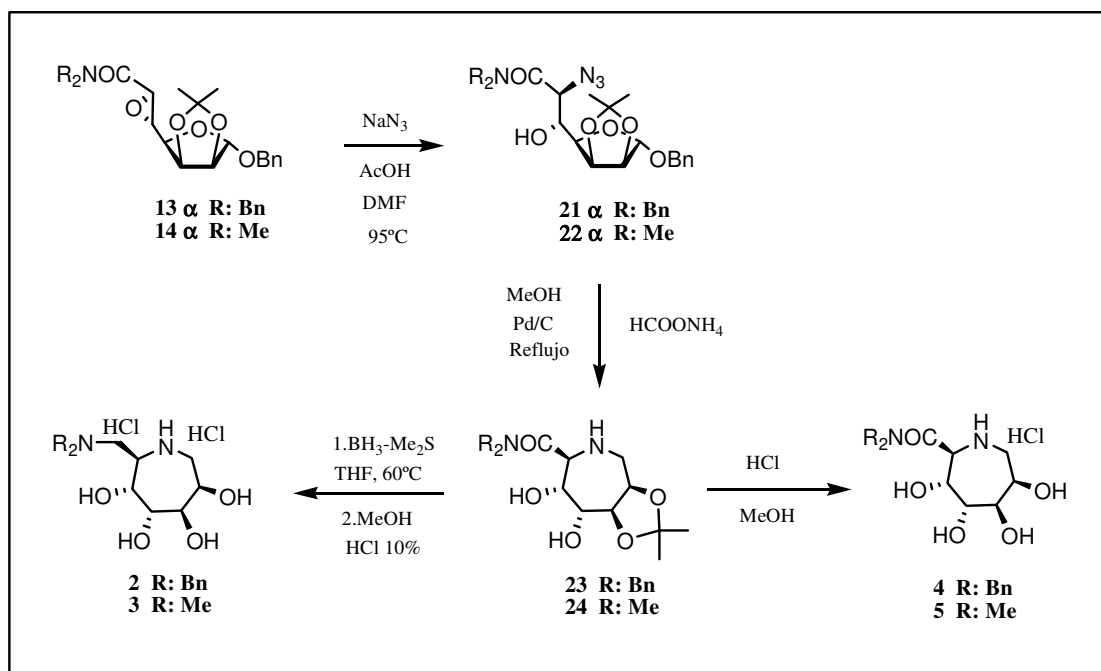
Espectros de <sup>13</sup>C-RMN de los compuestos **19α** y **20** (CDCl<sub>3</sub>, 100MHz)

El compuesto **20** se disuelve en metanol y se añade HCl 10%. La reacción se deja agitando durante dos días. De este modo se produce la desprotección del grupo isopropilideno y la formación del polihidroxiasepano **1**, objetivo de esta síntesis. Sus datos espectroscópicos fueron concordantes con la estructura propuesta.

#### 2.3.1.4 Síntesis de los iminoazúcares (2, 3, 4 y 5)

Usando como material de partida las epoxiamidas **13α** y **14α**, podemos obtener los azepanos **23** y **24**. Para ello realizamos la apertura regioselectiva de la epoxiamida con azida sódica, disolviendo el producto en DMF y añadiendo AcOH. La mezcla se calienta a 95 °C durante dos días. Así se obtiene el producto de apertura **21α** ó **22α**,

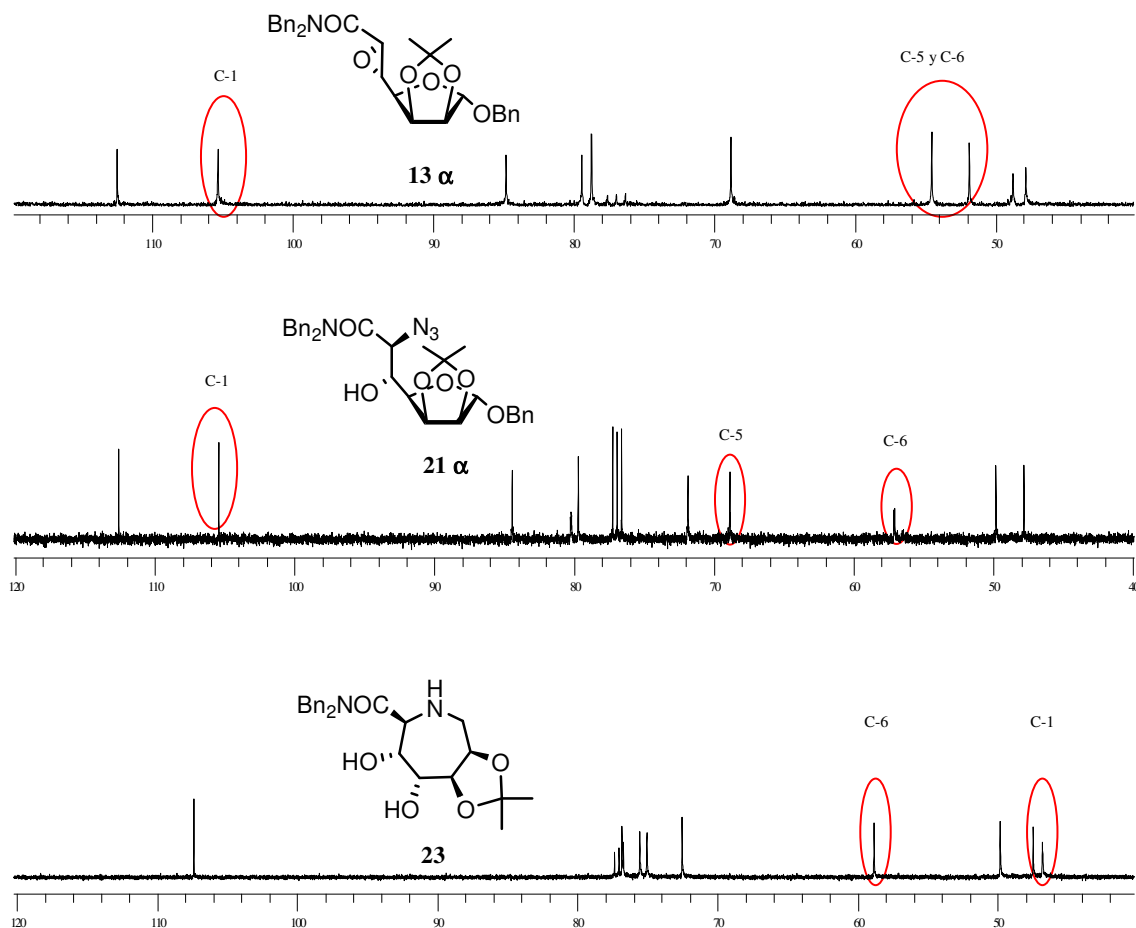
según sea R bencilo o metilo, respectivamente. La catálisis ácida favorece la apertura regioselectiva del epóxido (esquema 10).



Esquema 10

A continuación, el azido derivado se disuelve en metanol y se añade formiato amónico y Pd/C, y la mezcla se calienta a reflujo durante dos días, observándose la formación del correspondiente iminoazúcar (**23** y **24**). A partir de estos compuestos se puede llegar a los productos finales **2**, **3**, **4** y **5**. Para ello, el producto de partida se disuelve en THF anhidro, se añade el borano y la mezcla se calienta a 60°C durante un día. Entonces se quenchea con etanol y se concentra a sequedad. De este modo se reduce la amida a amina. El crudo se disuelve en metanol y se añade HCl al 10%. Con el medio ácido lo que hacemos, además de quitar el isopropilideno, es destruir los boratos que se habían formado. A los tres días se concentra la mezcla y se purifica por cromatografía en columna, obteniéndose los compuestos **2** y **3**, según R sea bencilo o metilo. Por otro lado, si el iminoazúcar de partida, **23** ó **24**, se disuelve en metanol y se añade HCl 10%, se produce la desprotección del isopropilideno, y se forma el correspondiente clorhidrato. En este caso el producto no se purifica, sino que simplemente se concentra a sequedad y se seca a vacío, obteniéndose los compuestos **4** y **5**, según R sea bencilo o metilo.

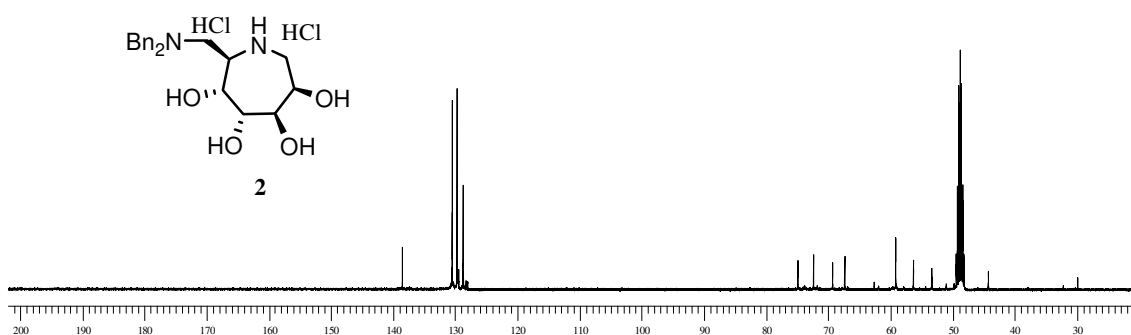
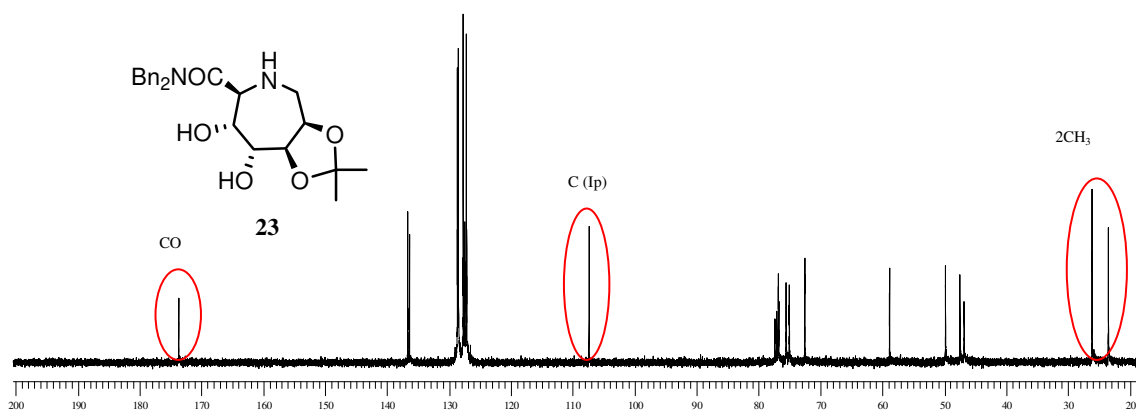
A continuación vamos a examinar la variación de los desplazamientos de algunos carbonos en el proceso de formación de los iminoazúcares del esquema anterior.



Espectros de  $^{13}\text{C}$ -RMN de los compuestos **13**, **21** y **23** ( $\text{CDCl}_3$ , 100MHz)

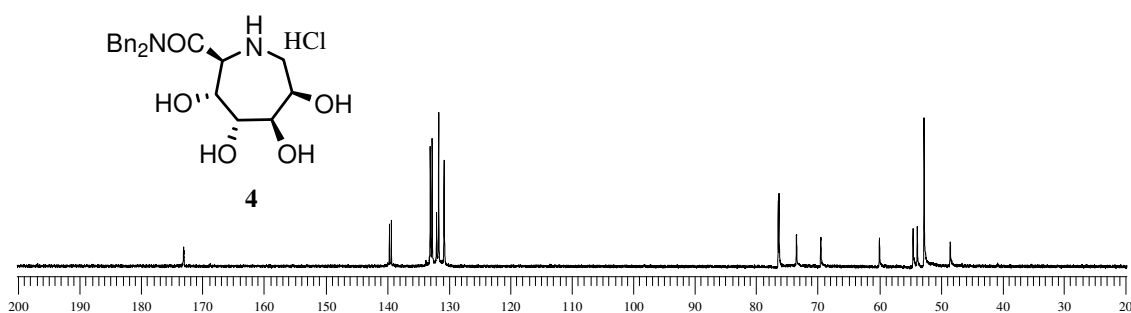
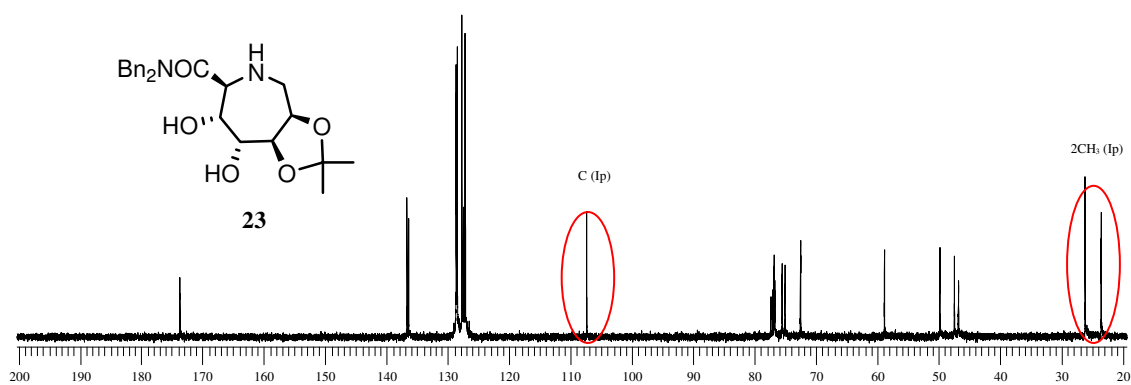
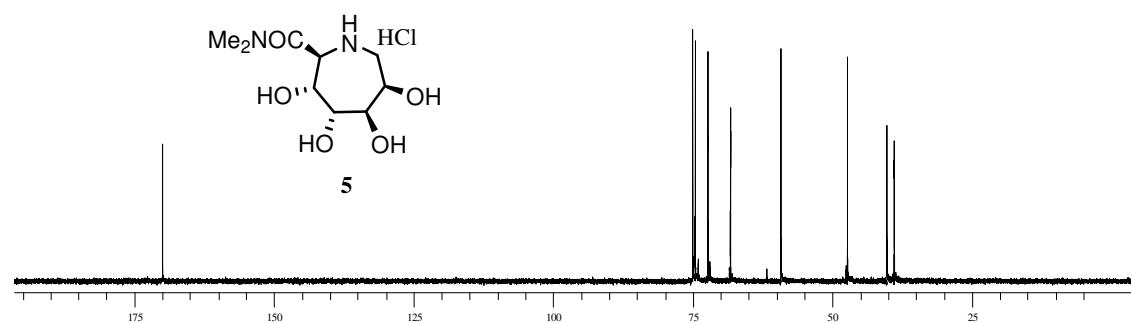
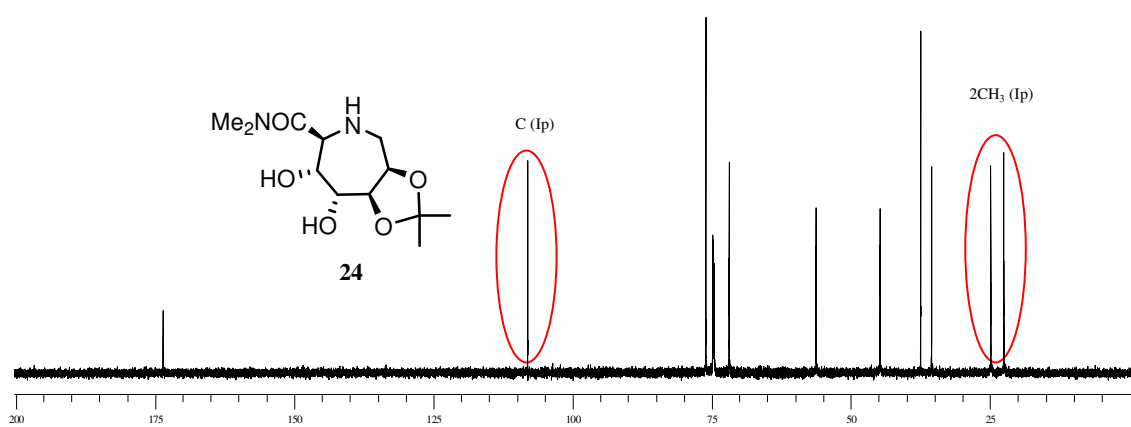
Si observamos los espectros de  $^{13}\text{C}$ -RMN para los compuestos **13**, **21** y **23**, vemos como van variando los desplazamientos de C-1 (carbono unido a OBn), C-5 y C-6 (carbonos del epóxido). Se observa como C-5 se desplaza a campo más bajo al producirse la apertura con azida, pasando de 51.9 ppm a 71.9 ppm; mientras que C-1 se desplaza a campo mucho más alto cuando se produce la ciclación intramolecular, de 105.5 ppm a 46.7 ppm. Para el caso en el que R:Me (**14**, **22** y **24**) se observa algo similar con los desplazamientos de estos carbonos (ver Anexo IV).

A continuación podemos apreciar en los espectros de  $^{13}\text{C}$ -RMN de los compuestos **23** y **2** como desaparecen las señales de los grupos carbonilo e isopropilideno al pasar de un compuesto a otro.



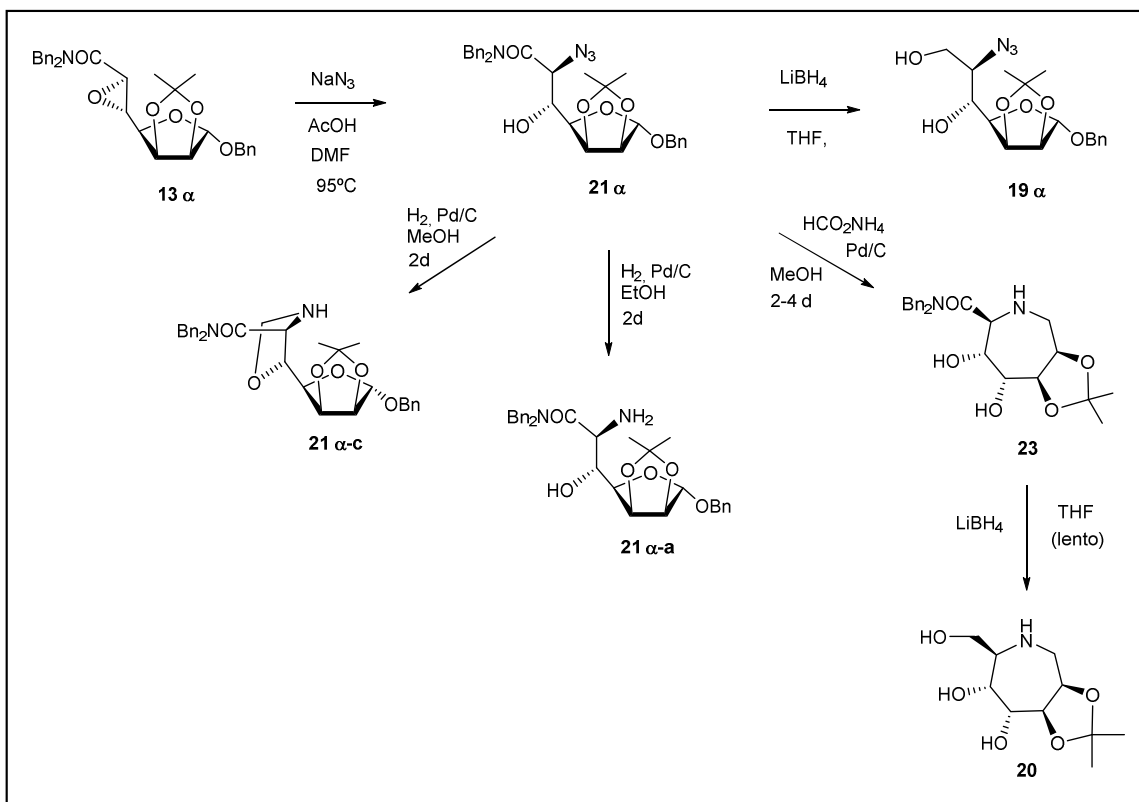
Espectros de  $^{13}\text{C}$ -RMN de los compuestos **23** y **2** ( $\text{CDCl}_3$ , 100MHz)

Por último, si observamos los siguientes espectros de  $^{13}\text{C}$ -RMN, vemos como al realizar la hidrólisis ácida, pasando del compuesto **23** al **4**, desaparecen los carbonos correspondientes al grupo isopropilideno. Lo mismo ocurre al hidrolizar el compuesto **24** con la amida metilada, se obtiene el tetrahidroxi derivado **5**, aislado como su hidrocloreto.

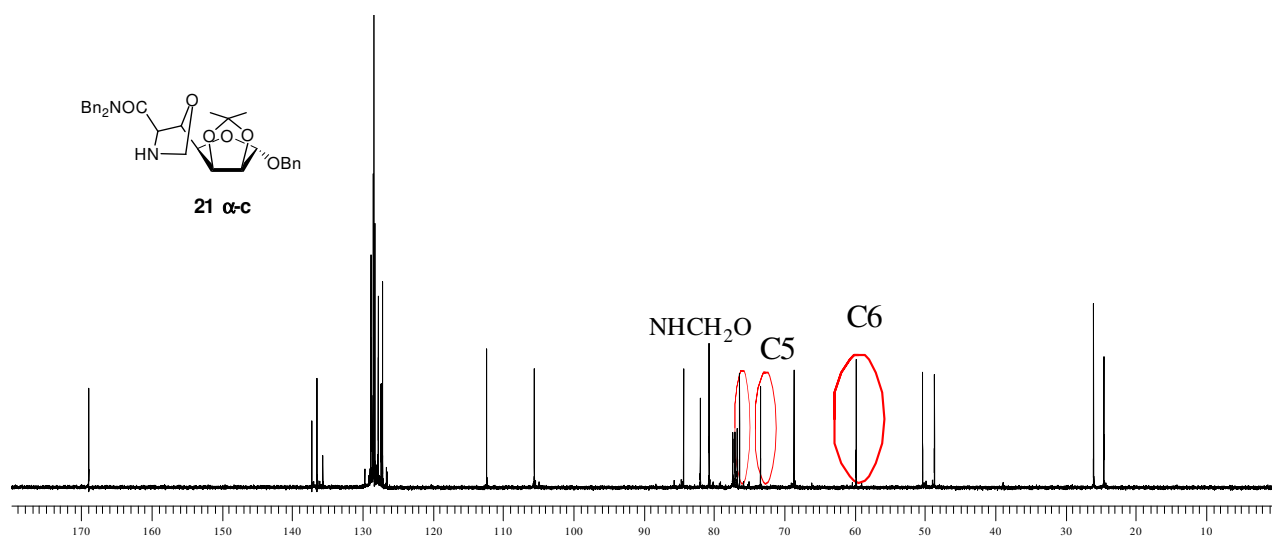
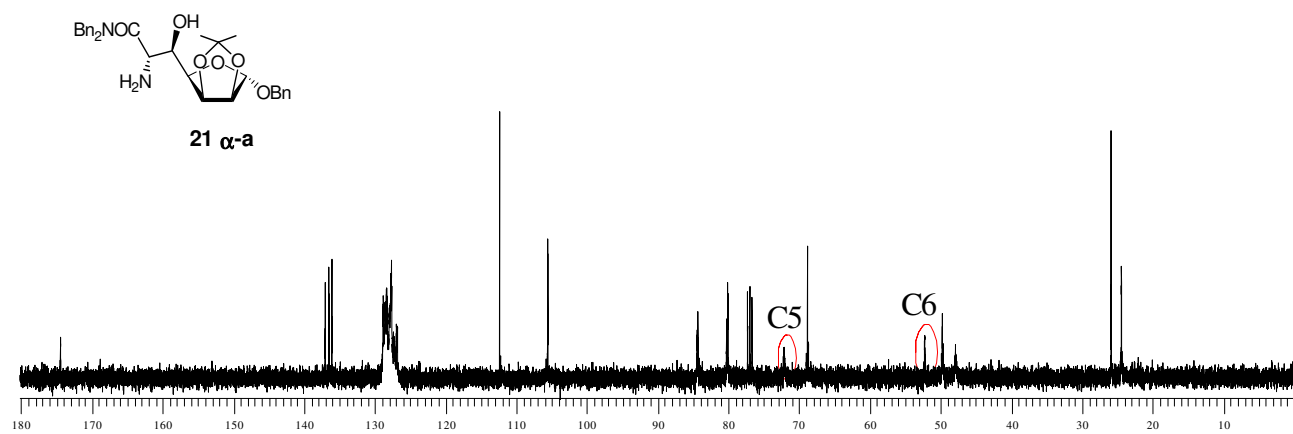
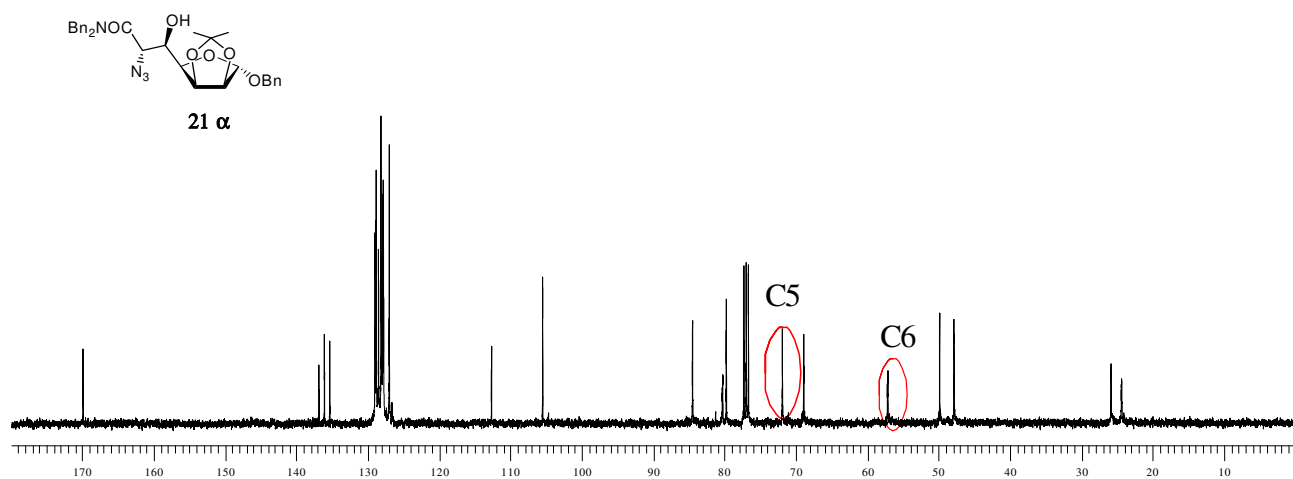
Espectros de  $^{13}\text{C}$ -RMN de los compuestos **23** y **4** ( $\text{CDCl}_3$ , 100MHz)Espectros de  $^{13}\text{C}$ -RMN de los compuestos **24** y **5** ( $\text{CDCl}_3$ , 100MHz)

2.3.1.5 Pruebas de reducción del azido derivado (**21**  $\alpha$ )

En la reacción de reducción del azido compuesto no se obtiene el producto esperado. La hidrogenación con MeOH y Pd/C, da como resultado el compuesto **21**  $\alpha$ -c, que presenta un nuevo ciclo, siendo diferente de **21**  $\alpha$ -a (la amina esperada por reducción de la azida). Los datos de  $^1\text{H-NMR}$ ,  $^{13}\text{C-NMR}$  y HRMS concuerdan con las estructuras propuestas. La inserción del metileno en la reducción catalítica es difícil de explicar. No obstante, hay algún ejemplo anómalo de transformación de azida bajo condiciones de hidrogenación.<sup>10</sup> Sin embargo, la hidrogenación catalítica de **21**  $\alpha$  en EtOH en las mismas condiciones, da como resultado la amina **21**  $\alpha$ -a, comprobándose la implicación del metanol en el proceso. Los bencil glicosidos fueron resistentes a las condiciones de hidrogenación empleadas. Mejores resultados se obtienen cuando el producto se trata con  $\text{HCO}_2\text{NH}_4$  y Pd/C, dando el azepano derivado **23**. La reducción de la amida se pudo conseguir con  $\text{LiBH}_4$ . Esta reducción con el hidruro es más rápida para el compuesto **21**  $\alpha$  que para el compuesto **23**, dando los alcoholes primarios en los productos **19**  $\alpha$  y **20**, respectivamente (Esquema 11).



Esquema 11

Espectros de  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) de los compuestos **21  $\alpha$** , **21  $\alpha$ -a** y **21  $\alpha$ -c**

Si observamos la comparativa de los espectros de carbono de los diferentes compuestos, podemos ver como en el producto **21  $\alpha$ -c**, aparece un carbono de más, sobre 76 ppm, que se corresponde con el CH<sub>2</sub> que está unido al NH y al O.

Por otra parte, la Espectrometría de masas también nos confirmó la inserción del grupo metileno, **EM (FAB):** m/z 344.20734 [M+H]<sup>+</sup>. (Calculado para C<sub>17</sub>H<sub>30</sub>NO<sub>6</sub>: 344,20731).

### 2.3.1.6 Actividad de inhibición hacia las glicosidasas

Con los nuevos 3,4,5,6-tetrahidroxiazepanos **1, 3, 4 y 5** se han llevado a cabo ensayos de actividad de inhibición frente a  $\alpha$ -D-galactosidasa de granos de café,  $\beta$ -D-galactosidasa de Escherichia coli y de Aspergillus orizae,  $\alpha$ -D-glucosidasa de levadura de arroz, amiloglucosidasa de Aspergillus niger,  $\beta$ -D-glucosidasa de almendras,  $\alpha$ -D-manosidasa de frijoles,  $\beta$ -D-manosidasa de caracoles,  $\beta$ -D-xilosidasa de Aspergillus Niger y  $\beta$ -D-N-acetilglucosaminidasa de frijoles y de riñón bovino. Excepto para **5**, el cual ha mostrado una inhibición selectiva a dos enzimas ( $\beta$ -D-N-acetylglucosaminidasa de frijoles y de riñón bovino, 65% y 56%, respectivamente, a 1mM de concentración), las demás glicosidasas no fueron inhibidas por los compuestos **1, 3, 4 y 5** a la concentración de 1 mM.

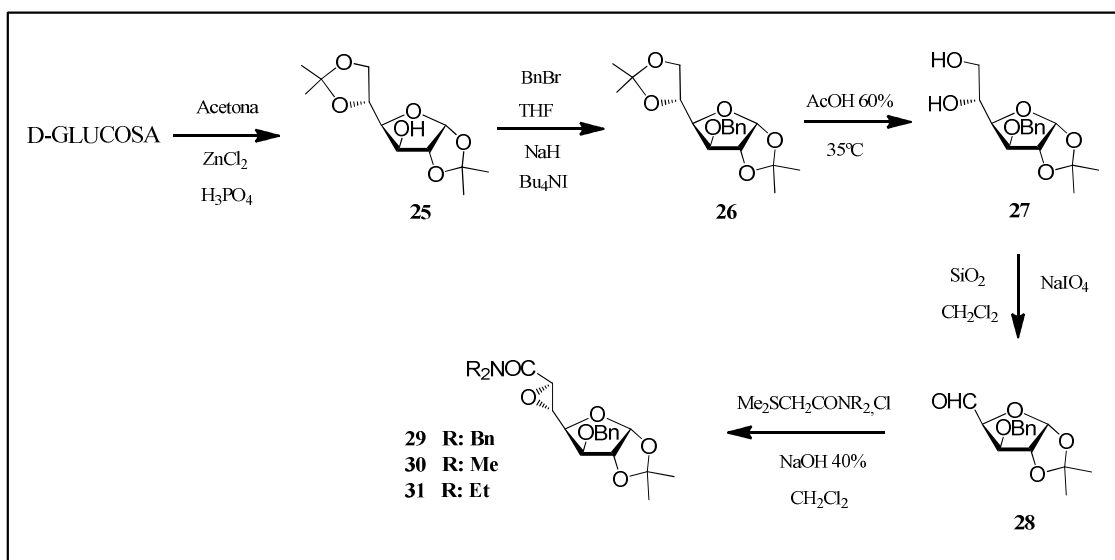


### 2.3.2 SÍNTESIS DE IMINOAZUCARES A PARTIR DE D-GLUCOSA

Al igual que hemos desarrollado la síntesis de diversos azepanos funcionalizados a partir de manosa, ahora ampliamos esta metodología a partir de la glucosa<sup>11</sup>. No solo es nuestro objetivo sintetizar hidroxiazepanos, sino también estudiar la influencia del grupo protector bencilo en la formación estereoselectiva del epóxido. Además, estableceremos las mejores condiciones para abrir regioselectivamente los epóxidos.

#### 2.3.2.1 Síntesis de las epoxiamidas (29, 30 y 31)

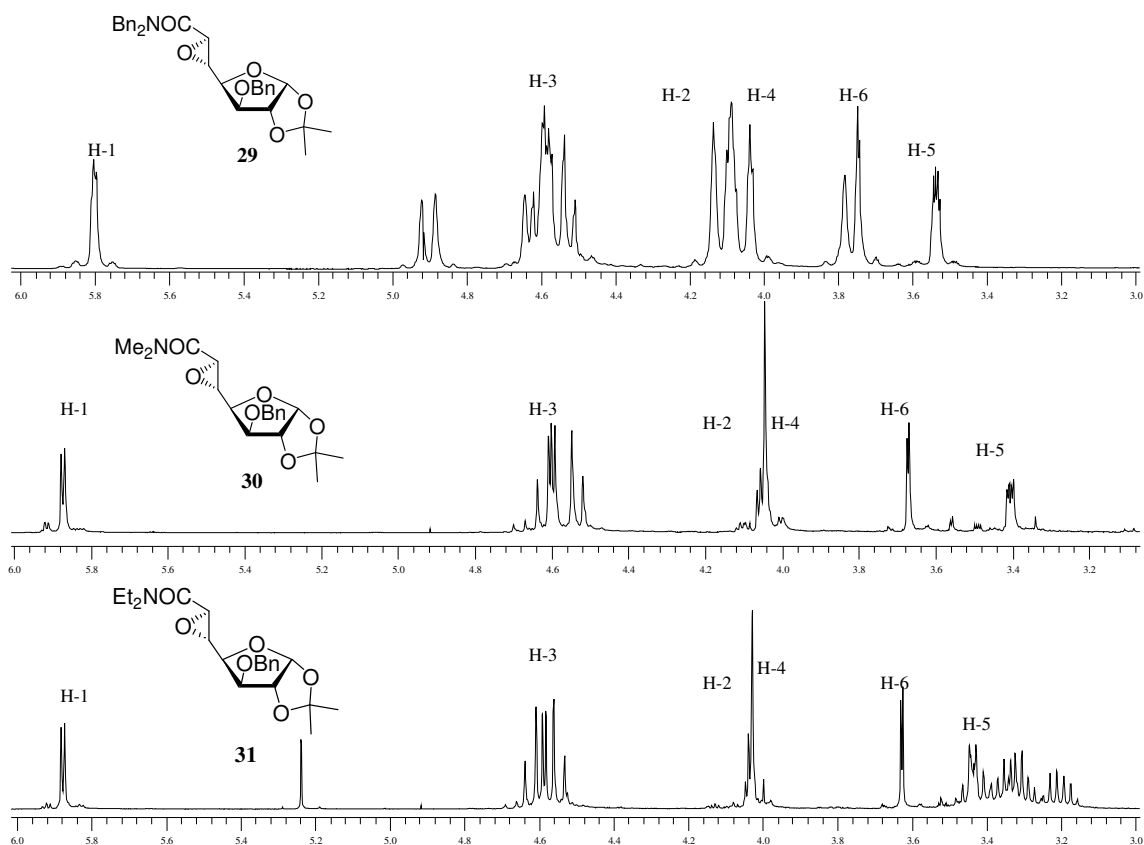
A partir de glucosa, con el método de Smith, añadiendo acetona seca, cloruro de cinc y ácido ortofosfórico, se obtiene el compuesto **25**.<sup>12</sup> Dicho producto se bencila según el método habitual con bromuro de bencilo, utilizando como base hidruro sódico y yoduro de tetrabutil amonio como transferidor de fase.<sup>13</sup> El producto bencilado **26**, después de purificarlo por cromatografía en columna, se usa en la siguiente reacción. Las mejores condiciones para realizar la hidrólisis selectiva se consiguen con una disolución de ácido acético al 60%, calentando a 35°C durante 5 horas,<sup>14</sup> desprotegiéndose selectivamente el grupo isopropilideno terminal (esquema 12).



Esquema 12. Formación de las epoxiamidas

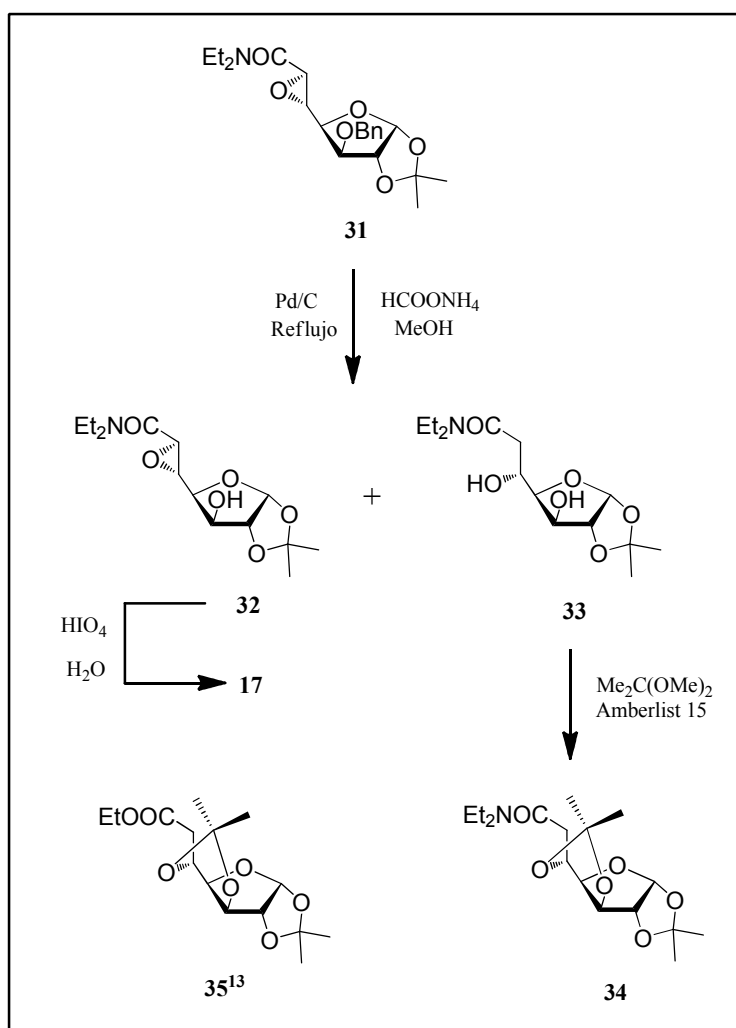
Para realizar la ruptura oxidativa del diol se añadió gota a gota, el compuesto **27** disuelto en diclorometano, a una suspensión de sílica gel en diclorometano que contenía peryodato sódico. De este modo se formó el correspondiente aldehído **28**.

El aldehído, sin purificar, se usa en la siguiente reacción. Se disuelve en diclorometano y se añade la sal de sulfonio de dimetilo, dibencilo o dietilo, además de una solución de hidróxido sódico al 40%, de este modo se forma el correspondiente iluro de azufre que reacciona con el aldehído formándose la correspondiente epoxiamida estereoselectivamente. El mejor resultado se obtuvo para R: Me. En los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN, se observa el doblete característico del epóxido, apareciendo la señal correspondiente al H-6 en el rango 3.7 - 3.8 ppm y al H-5 en el rango 3,4-3,5 ppm..



Espectros de  $^1\text{H}$ -RMN de los compuestos **29**, **30** y **31** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)

Para confirmar la configuración absoluta de la epoxiamida **31** se llevan a cabo las reacciones descritas en el esquema 13. La epoxiamida se trata con formiato amónico y Pd/C en metanol, dando el producto desbencilado **32**. La oxidación peryódica de este compuesto da el mismo epoxialdehído **17**, como desde **16**, verificando la configuración absoluta de **31**. Cuando la reducción de **31** se continúa durante 3 días en las mismas condiciones, se obtiene una mezcla irresoluble por cromatografía. Los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN demostraron que se trataba de los compuestos **32** y el diol **33** (2:3, **32/33**), como resultado de la reducción regioselectiva del epóxido. La mezcla, fue entonces tratada con 2,2-dimetoxipropano y Amberlist 15, produciéndose la acetalación del diol para dar el di-*O*-isopropilidén derivado **34**. Este compuesto tricíclico pudo ser aislado y se compararon sus datos espectroscópicos con los ésteres análogos de configuración *5R* y *5S* que ya estaban descritos, obtenidos por reducción asimétrica de un  $\beta$ -cetoéster.<sup>15</sup>



Esquema 13. Determinación de la configuración de **31**

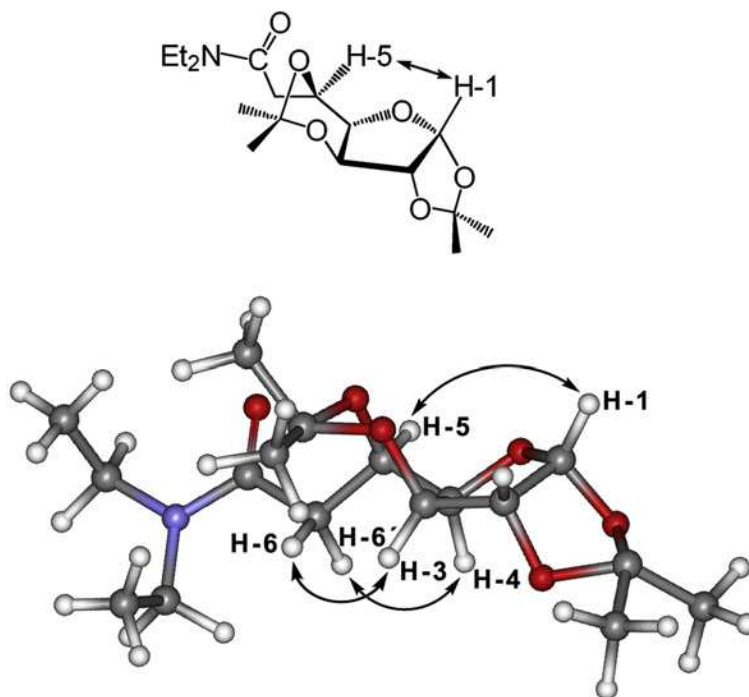


Figura 1. Experimento NOE para el compuesto 34

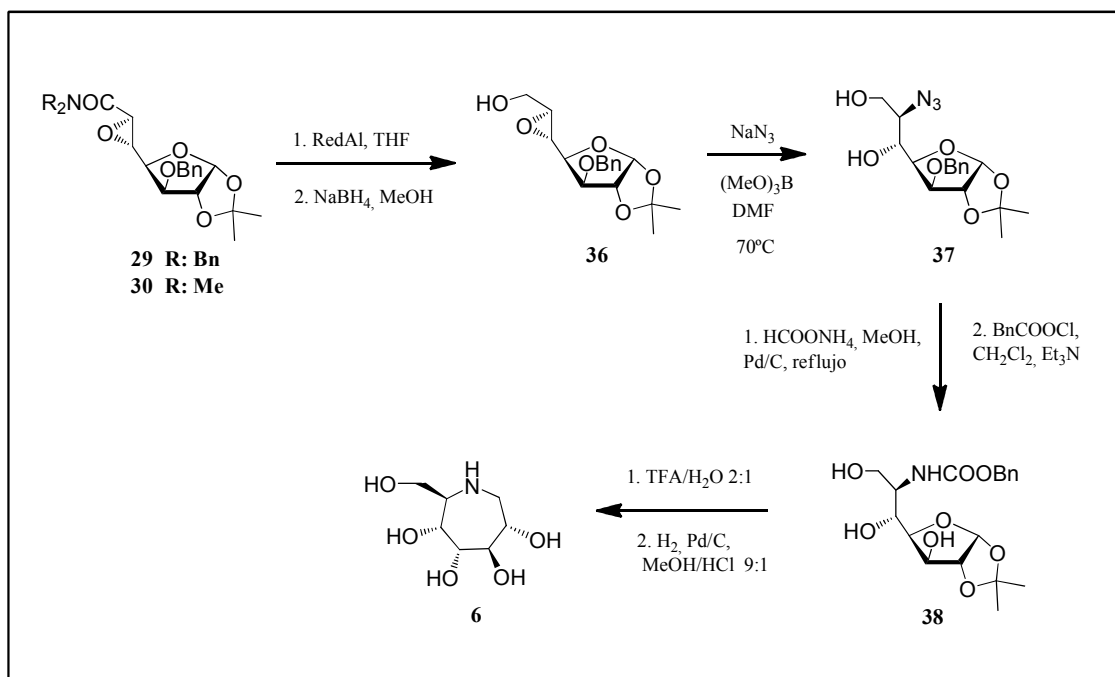
Al igual que en el caso del ester **35**<sup>15</sup> se procedió a un experimento bidimensional NOESY, observando efectos NOE que muestran la proximidad espacial de H-1 y H-5 y de los dos H-6 con H-3 y H-4; esta disposición espacial solo es posible para el isómero **34**. Estos resultados confirman la configuración-*R* absoluta para C-5 y la apertura regioselectiva del epóxido en C-6 en los procesos de reducción.

### 2.3.2.2 Síntesis del iminoazúcar (6)

El procedimiento para la obtención del azido alcohol **37** es el mismo que el que habíamos descrito para las epoxiamidas **13a** y **14a**.

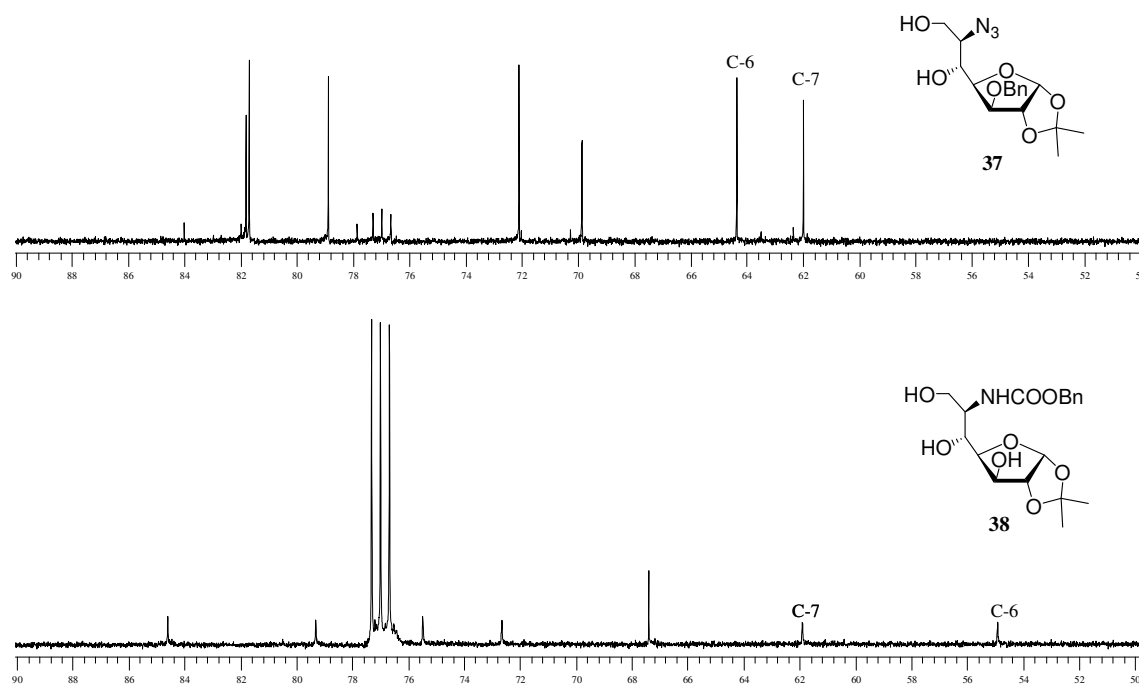
El azido alcohol **37** se disuelve en metanol y se añade formiato amónico y Pd/C. La reacción se calienta a reflujo durante dos días, observándose la desaparición del producto de partida. Entonces la mezcla se pasa a través de celita, para eliminar el Pd/C y se concentra a sequedad. De este modo se reducen el éter bencílico y la azida. El amino derivado se disuelve en diclorometano, se enfría con un baño de hielo y se añaden cloroformiato de bencilo y trietilamina. Al consumirse el producto de partida se elabora la reacción, se añade ácido cítrico y se extrae con diclorometano, obteniéndose

el compuesto **38**. Dicho compuesto es tratado con TFA/agua 2:1 para eliminar el isopropilidén y el crudo se disuelve en MeOH/HCl 9:1, se añade Pd/C y se trata con hidrógeno a presión para formar finalmente el azepano **6**.<sup>16</sup> Esta ruta sintética, (esquema 14) en comparación con la descrita por Dhavale,<sup>16</sup> requiere un menor número de pasos desde el aldehído de la glucosa y es totalmente regioselectiva.



Esquema 14. Síntesis del polihidroazepano

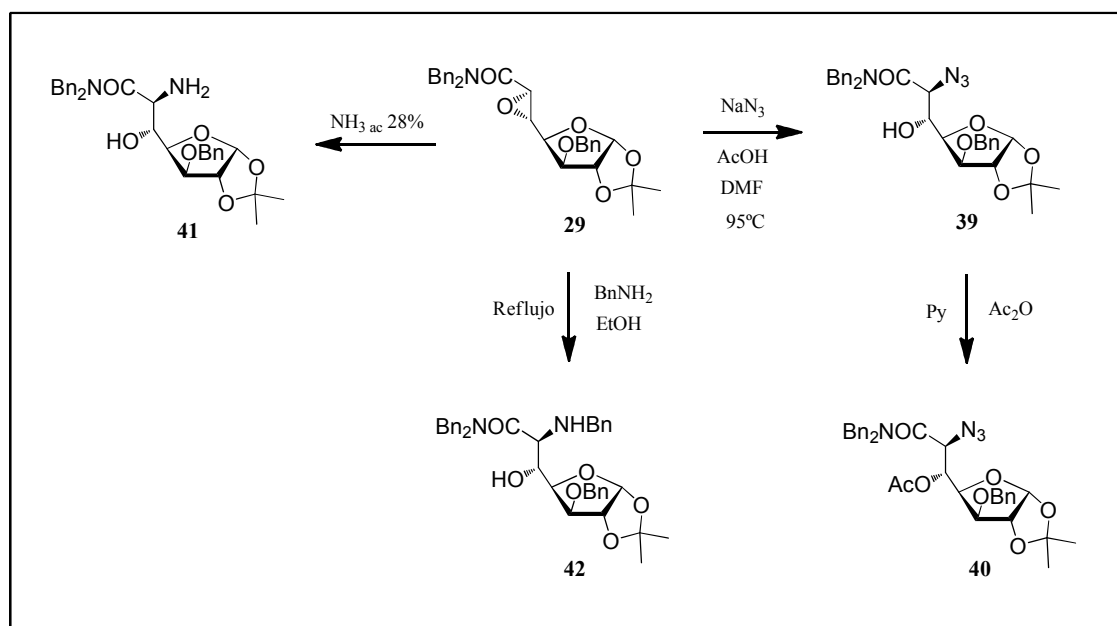
En los espectros de carbono de los compuestos **37** y **38**, se observa como se produce un desplazamiento de C-6 a campo más alto, lo que demuestra que la azida se ha transformado en amina.



Espectros de  $^{13}\text{C}$ -RMN de los compuestos 37 y 38 ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)

### 2.3.2.3 Apertura de las epoxiamidas (29 y 30) con $\text{NaN}_3$ , $\text{BnNH}_2$ y $\text{NH}_3$ .

A continuación vamos a ver como reacciona la epoxiamida de dibencilo y de dimetilo con distintos nucleófilos nitrogenados.

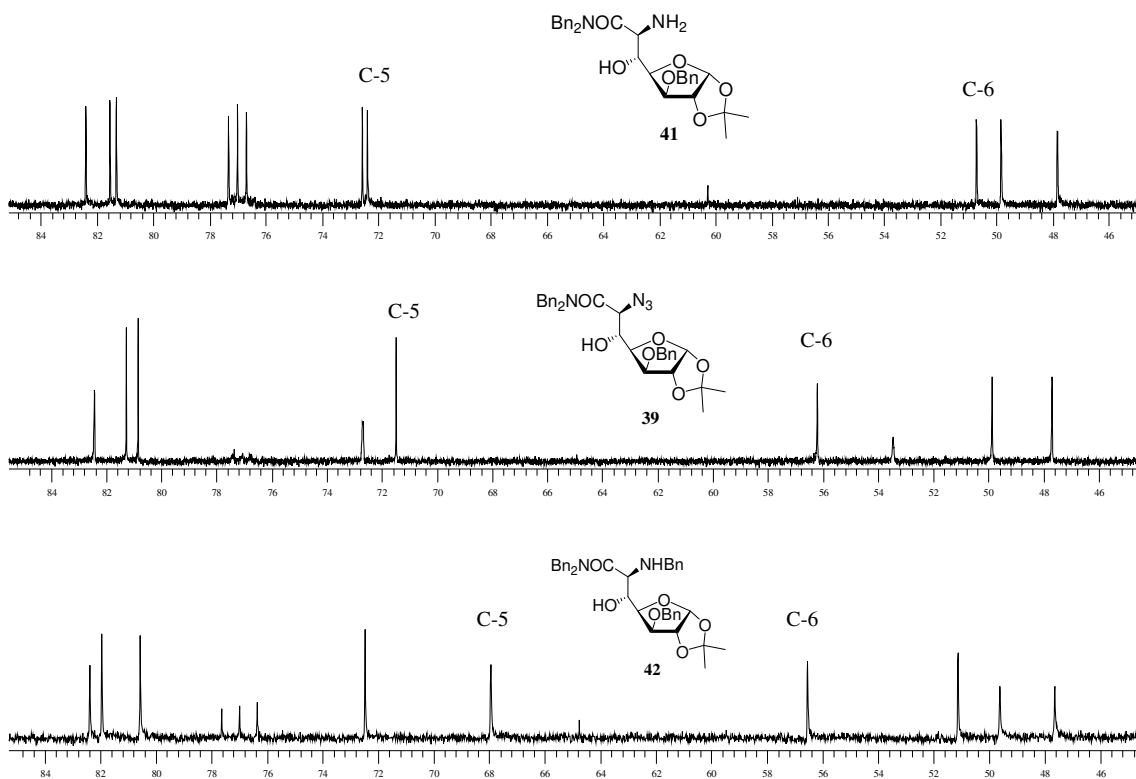


Esquema 15

El producto **29** se disuelve en etanol, se añade la bencilamina y la mezcla se calienta a reflujo durante 24 horas. Una vez se observa que no queda producto de partida, se concentra en el rotavapor, el residuo se disuelve en diclorometano y se lava con una solución saturada de cloruro amónico para eliminar la posible bencilamina que pudiera quedar. Así se obtiene el producto **42**.

En el caso de la apertura con azida, la epoxiamida se disuelve en DMF anhidra, se añaden azida sódica y ácido acético y la reacción se calienta a 95°C durante dos días. Entonces se elimina la DMF a vacío, y el residuo se trata con AcOEt/agua, quedándose nuestro producto en la fase orgánica. Así se obtiene el producto de apertura **39**. Este producto se acetila, con anhídrido acético y piridina, para dar el compuesto **40**, y de este modo poderlo caracterizar mejor.

Para insertar el NH<sub>2</sub>, la epoxiamida **29** se trata con 28% NH<sub>3</sub> ac. introduciendo la mezcla en un tubo sellado durante dos días y así se obtiene el producto de apertura **41**.

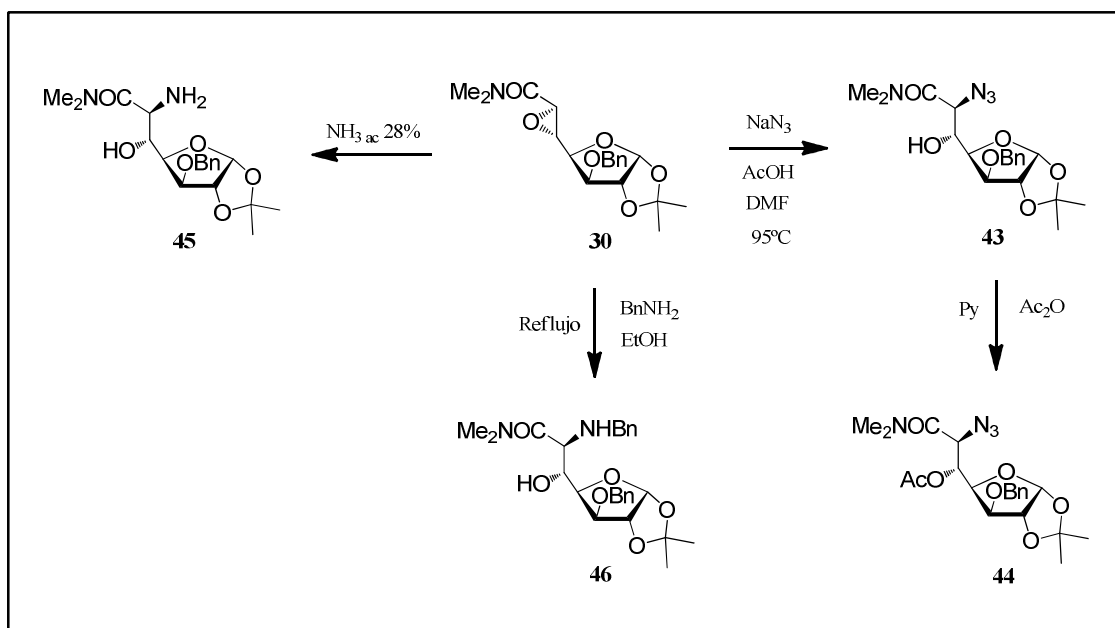


Espectros de <sup>13</sup>C-RMN de los compuestos **39**, **41** y **42** (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)

En los espectros de C-13 se puede observar como se produce un desplazamiento a campo más bajo, de los carbonos C-5 y C-6, al producirse la apertura del epóxido.

En el caso de la epoxiamida de dimetilo **30**, el procedimiento utilizado para la apertura con estos nucleófilos es el mismo, obteniéndose los compuestos **43**, **44**, **45** y **46** (esquema 16).

Todas estas reacciones mostraron una completa regioselectividad con ataque de nucleófilos y apertura del epóxido en la posición alfa de la amida.



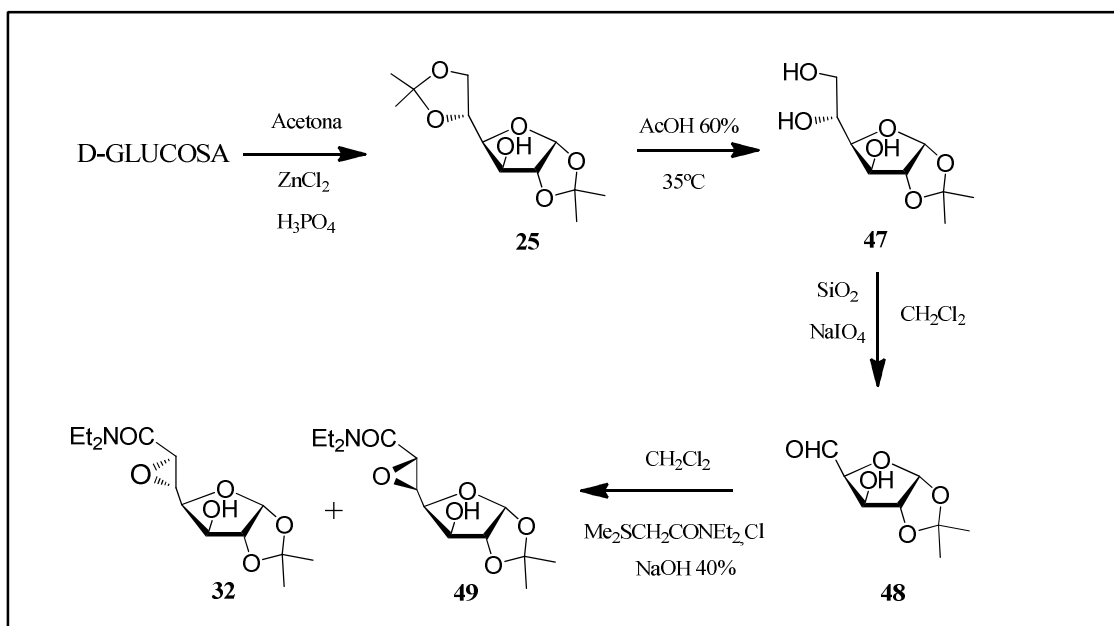
Esquema 16

#### 2.3.2.4. Influencia del grupo OBn en C-3 en la formación estereoselectiva de las epoxiamidas

Se ha podido comprobar que si no se bencila el OH en C-3, antes de formar la epoxiamida, se obtiene una mezcla de las dos epoxiamidas en *trans*, disminuyendo de este modo la estereoselectividad de la reacción (esquema 16).

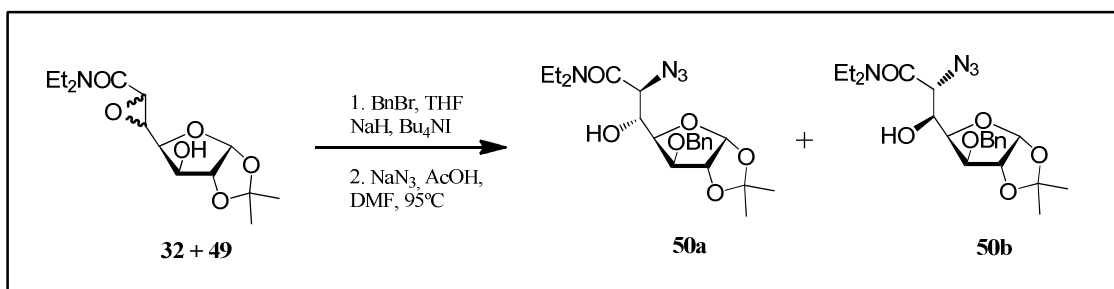
Así cuando el compuesto **25** se trata con  $\text{AcOH}$ , se desprotege selectivamente el grupo isopropilideno terminal, obteniéndose un triol que es tratado con peryodato sódico-sílica gel, en primer lugar, y luego con la correspondiente sal de sulfonio, en las condiciones de formación de las epoxiamidas; formándose de este modo una mezcla de isómeros **32** y **49** en una relación 2:1.





Esquema 17

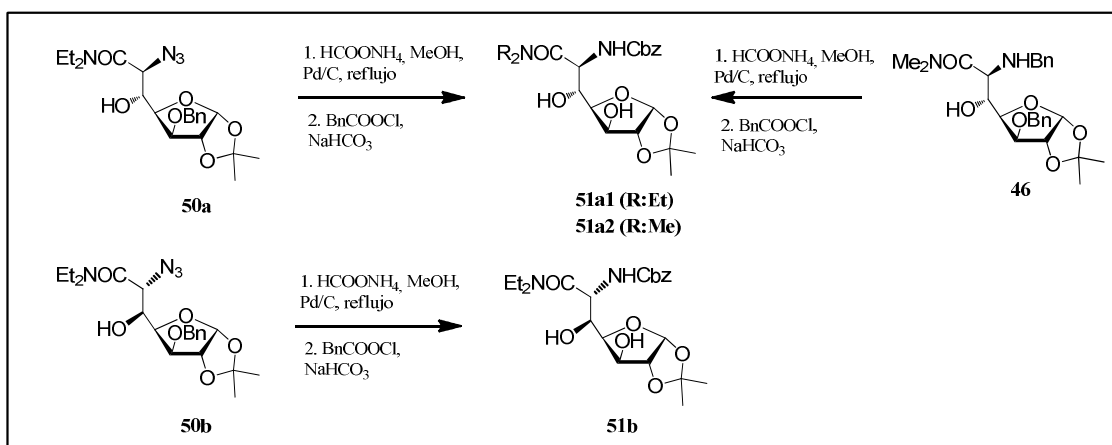
La formación de dos epoxiamidas era de interés para obtener derivados C6-nitrogenados con diferentes configuraciones, como posibles precursores de una síntesis estereodivergente de hidroxiazepanos. Las epoxiamidas no pudieron ser separadas por cromatografía, por eso se procedió a bencilar la mezcla. Pero los productos bencilados seguían sin poder separarse cromatográficamente. A continuación, se trató la mezcla bencilada con azida sódica, obteniéndose los productos de apertura. Estos dos isómeros **50a,b** se pudieron separar por cromatografía en columna. El isómero mayoritario (**50a**) tenía los mismos datos de RMN que la azida amida obtenida a partir de la epoxiamida **31** derivada del diol **27** (ver esquema 12 y página 142 de la parte experimental). El análisis cristalográfico por rayos X del compuesto **50a**<sup>17</sup> determinó la estructura correcta del azido derivado y corroboró la configuración propuesta para las epoxiamidas (**29**, **30** y **31**).



Esquema 18

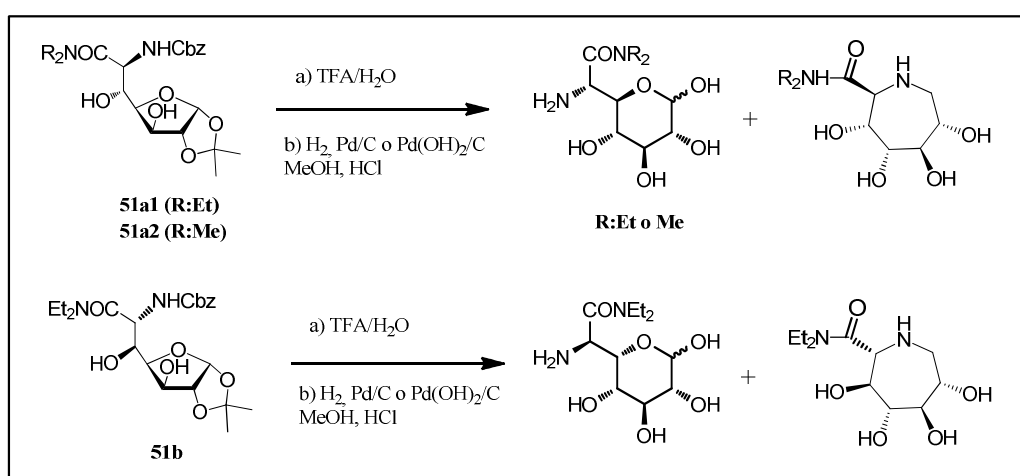
### 2.3.2.5. Síntesis de carbamatos **51a1**, **51a2** y **51b** como intermedios para la obtención de azepanos.

A partir de los azido compuestos **50a** y **50b**, con hidrogenación por transferencia catalítica y la posterior protección con cloruro de benciloxycarbonilo, obtenemos los compuestos de carbamato **51a1** y **51b**, respectivamente. El producto con la amida de dimetilo **51a2** se obtiene a través del derivado bencilamino **46** por hidrogenación catalítica y tratamiento adicional con cloruro de benciloxycarbonilo (esquema 19).



Esquema 19

La hidrólisis de los carbamatos **51a1**, **51a2** y **51b**, por separado, con TFA acuoso y posterior hidrogenación catalítica con ácido clorhídrico y metanol, se pensó que podría conducir a los correspondientes azepanos. Sin embargo, se obtuvo una mezcla compleja de compuestos. Los espectros de RMN mostraron predominantemente la formación de piranosas intermedias que mostraron ser muy estables (esquema 20).



Esquema 20

### 2.3.3 SÍNTESIS DE IMINOAZÚCARES PIPERIDÍNICOS Y AZIDO-LACTONAS A PARTIR DE DERIVADOS DE LA ERITROSA

Las piperidinas hidroxiladas tienen un interés creciente como dianas sintéticas por su importante actividad como compuestos medicinales activos. Estos compuestos se encuentran entre los iminoazúcares más conocidos. Aunque se han descrito síntesis de estas piperidinas, la mayoría de ellas involucran procesos largos.

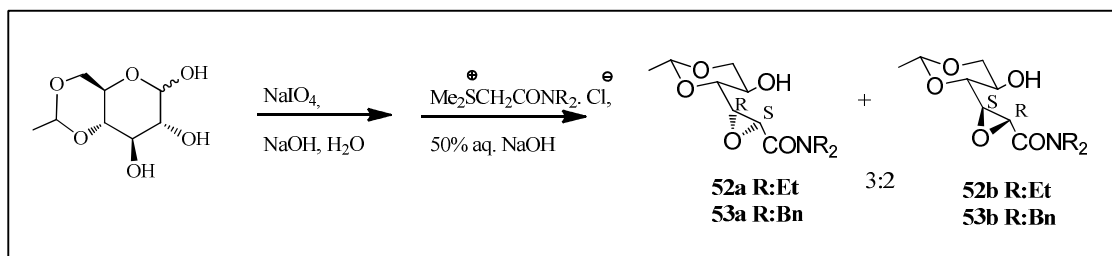
Por otro lado, las 2-azido lactonas pueden tener varias aplicaciones. Se ha demostrado que son compuestos clave en la síntesis de pirrolidinas. Algunos de estas pirrolidinas hidroxiladas mostraron inhibición selectiva de glucosidasas. Además, las 2-azido lactonas pueden ser útiles para la preparación de nuevos aminoácidos. Finalmente, pueden estar relacionadas con 2-azido monosacáridos, lo que permite una mayor selectividad para las reacciones de glicosilación.

Aquí presentamos la síntesis de posibles precursores de derivados de DMJ y L-alo-DNJ<sup>18</sup>. Planteamos una estrategia sintética por la cual el monosacárido de partida podría tener la configuración adecuada para obtener tanto la D-mano y L-alo piperidina.

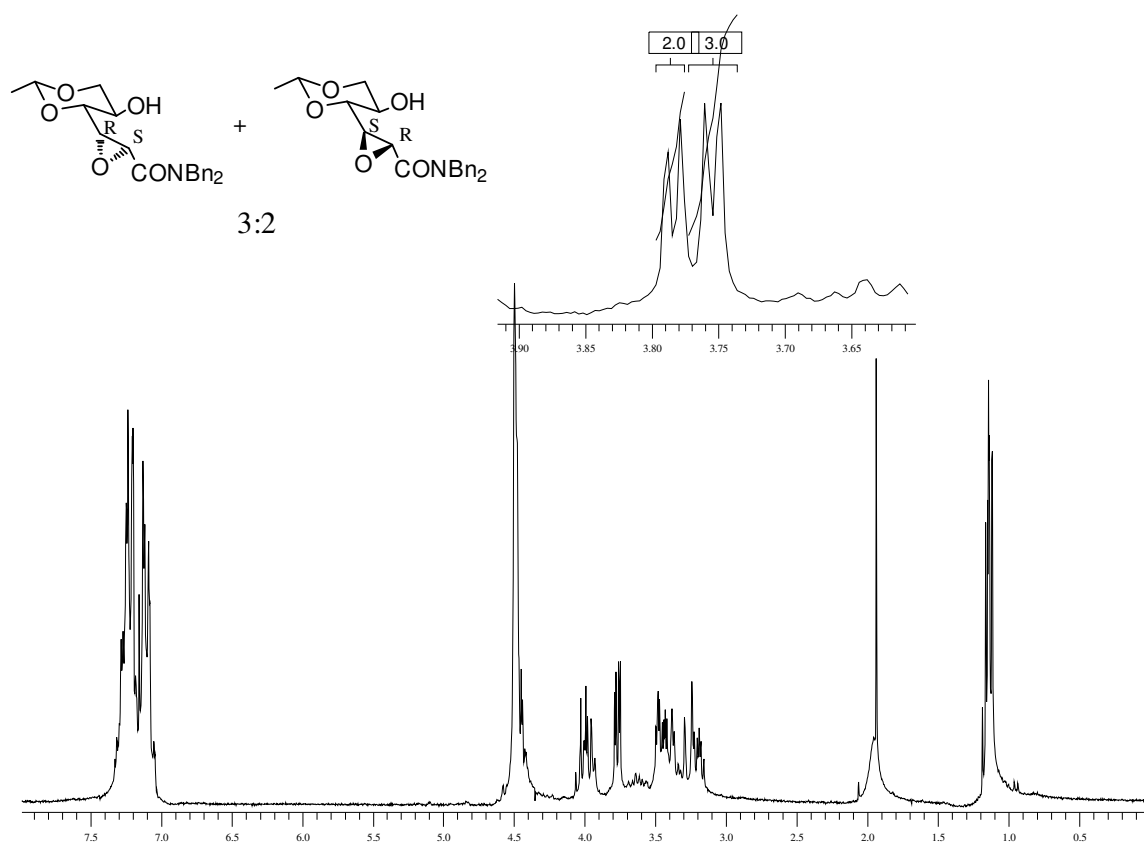
#### 2.3.3.1 Formación de la epoxiamidas (52 y 53)

La etilidén-D-eritrosa, obtenida por oxidación con peryodato de la etilidén-D-glucosa, se convierte por reacción con los correspondientes iluros de azufre (R = Et, Bn), generados in situ, en los epóxidos *trans* **52a**, **52b** y **53a**, **53b**, respectivamente, en una relación 3:2 (a:b, aproximadamente por <sup>1</sup>H RMN), (esquema 21).

Mientras que en el caso de R = Et, los isómeros no pudieron ser separados, para R = Bn la cromatografía en columna permitía aislar ambos isómeros **53a** y **53b**. Para asignar la configuración, hidrolizamos la mezcla de estereoisómeros **52a,b** con oxidación periódica en agua. La mezcla resultante dio un poder rotatorio negativo, revelando la configuración de la epoxiamida predominante como (2S, 3R) -**52a** (esquema 21).

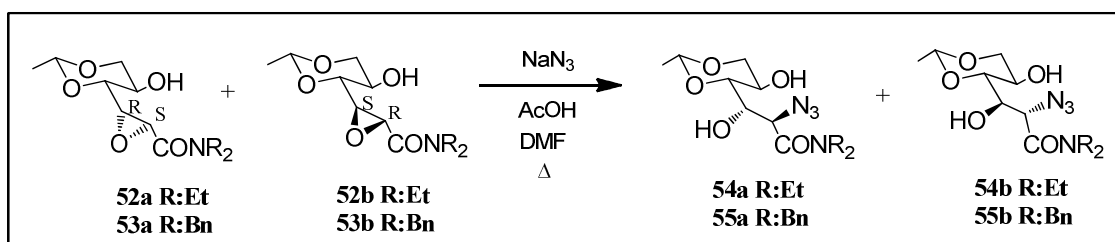


Esquema 21

Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de la mezcla de los compuestos 53a y 53b ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)

### 2.3.3.2 Apertura de las epoxiamidas con $\text{NaN}_3$

Los mejores resultados en la apertura de los epóxidos **52** y **53**, se obtuvieron con azida de sodio en DMF, con AcOH catalítico, para dar de forma regioselectiva los derivados 2-azido **54** y **55**. Se hicieron otros intentos con  $\text{NaN}_3$  /  $\text{MgSO}_4$  / MeOH, pero los tiempos de reacción eran más largos y se obtenían mezclas de los 3-azido isómeros.

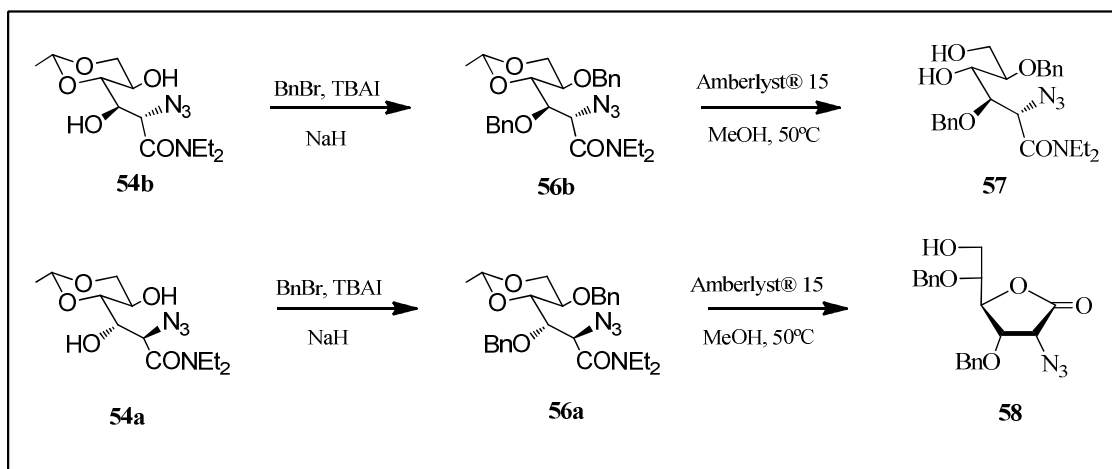


Esquema 22

El producto de la reacción se purifica por cromatografía, obteniéndose así los isómeros de apertura en el C-2 por separado. Hasta este paso no hemos podido separar los isómeros con R: Et.

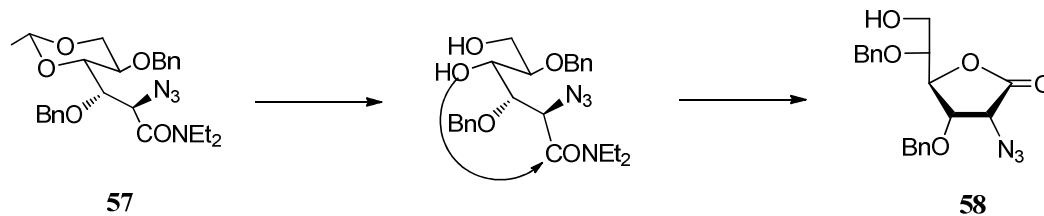
### 2.3.3.3 Obtención de la azido lactona (**58**) y el diol (**57**)

Con los estereoisómeros apropiados **54** en la mano, el siguiente paso era encontrar la protección adecuada. Los dioles **54a** y **54b** fueron bencilados para dar **56a** y **56b**. Sin embargo, la hidrólisis del grupo etilideno de **56**, con AcOH o TFA, no dio los productos acíclicos deseados en rendimiento apreciable. Bajo condiciones suaves, se recuperó el material de partida. Un mejor resultado se observó con Amberlyst 15 en metanol. (40–60 °C), aunque el producto **57** de cadena abierta solo pudo ser aislado del isómero **56b**. La hidrólisis de **56a** bajo condiciones similares dieron la lactona **58**. A temperatura ambiente, la hidrólisis fue incompleta y el producto **56a** fue recuperado. El diferente comportamiento de los isómeros **56a** y **56b** en la hidrólisis puede explicarse por el alto impedimento estérico que el isómero *mano* presenta en el estado de transición hacia la lactona. La ciclación es evitada por grupos cercanos con una relación *cis*.



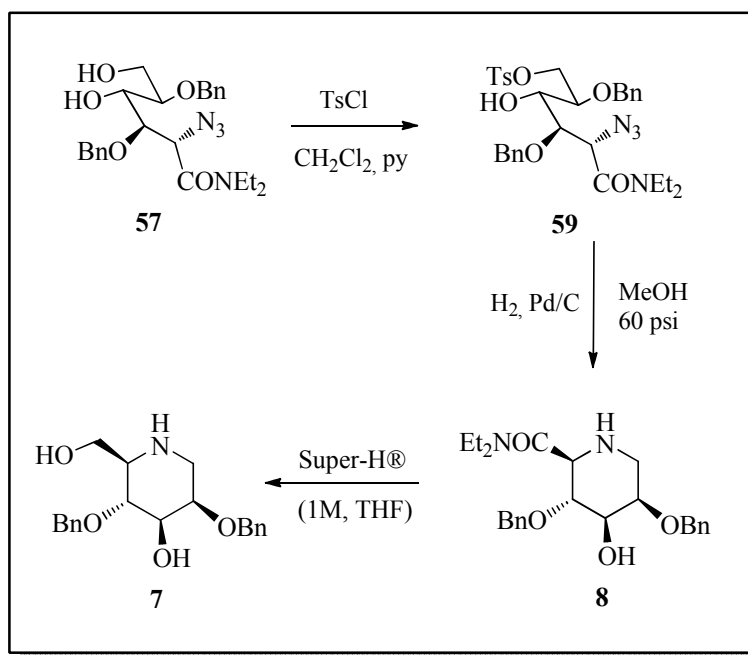
Esquema 23

En este caso, los dos productos de partida no reaccionan de la misma forma, uno da el correspondiente diol (**57**) por desprotección del grupo etilidén y el otro da lugar a la formación de una lactona (**58**), por ciclación intramolecular del diol.



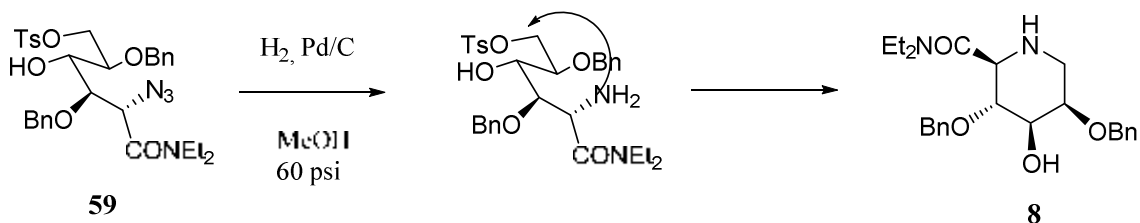
### 2.3.3.4 Obtención de los iminoazúcares (7 y 8)

A continuación vamos a ver la secuencia de reacciones que nos llevarán al producto final deseado, el iminoazúcar. Para ello partimos del diol **57**, el cual lo ponemos a reaccionar en una disolución de diclorometano y piridina, con cloruro de tosilo.



Esquema 24

De este modo, conseguimos que se toside sólo el alcohol primario, obteniéndose el producto **59**, que en condiciones reductoras, con hidrógeno a presión, da lugar a la formación del iminoazúcar **8** por reacción intramolecular.



Por último, el compuesto **8** se trata con super-H en THF 1M, reduciéndose la amida a alcohol y formándose así el producto **7**.

Los datos de RMN del compuesto **8** muestran valores en concordancia con una derivada de la DMJ. Los altos valores de  $J_{4,3} = J_{4,5} = 9.1$  Hz, claramente requieren de una relación *trans*-diaxial de esos protones, indicando así la  ${}^4C_1$  conformación y confirmando la configuración D-mano. Estos resultados están de acuerdo con los análisis llevados a cabo por modelización molecular computacional (figura 2). Las constantes de acoplamiento teóricas, obtenidas por cálculos de modelización molecular, son similares

a los valores experimentales. Consecuentemente, no hay duda sobre la asignación configuracional.

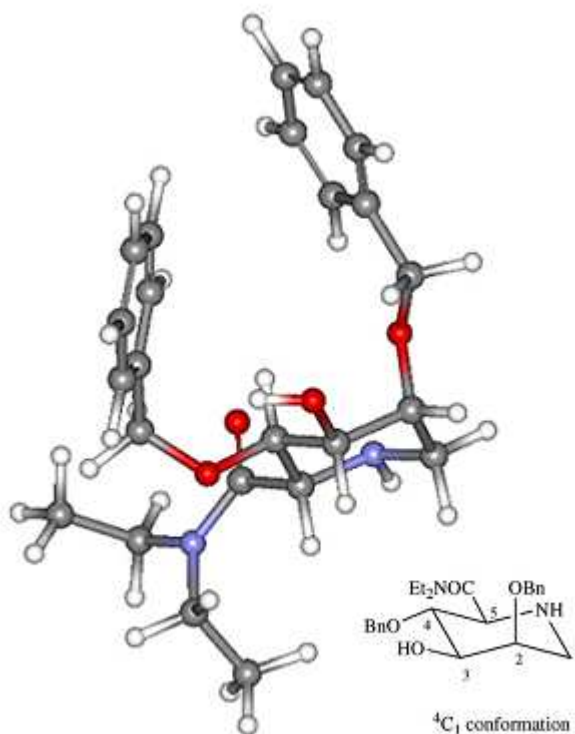


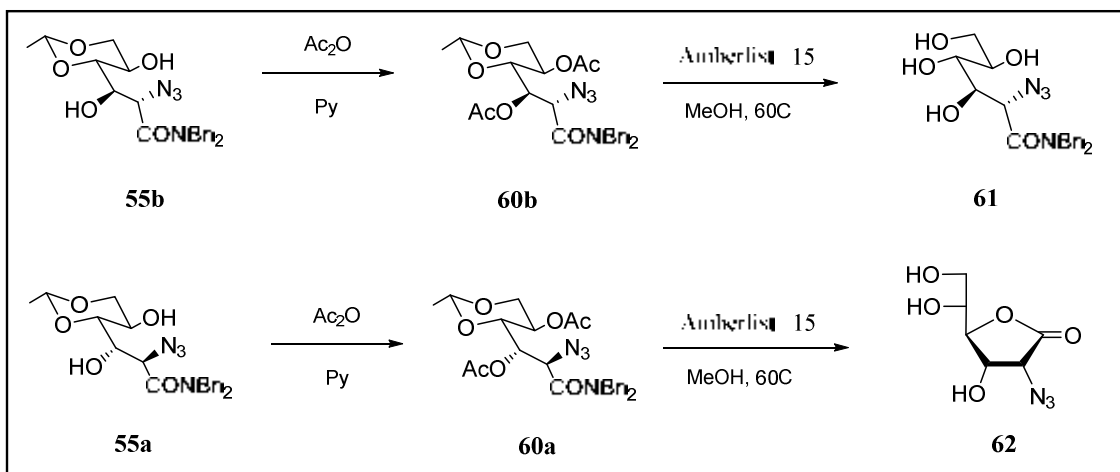
Figura 2. Conformación preferida del compuesto 8

### 2.3.3.5 Obtención de la azido lactona (62) y el diol (61)

Para estudiar la influencia de los grupos vecinos en la hidrólisis del acetal, preparamos los derivados de acetilo **60a** y **60b** (esquema 25). Los resultados fueron análogos a los de los productos bencilados **56a** y **56b**. El compuesto acetilado **60a**, después del tratamiento con Amberlist 15 en MeOH a 50–60 ° C, dio la lactona **62**. En las mismas condiciones, el compuesto **60b** dio tetrol **61**. La formación de la lactona desprotegida **62** nos permitió probar la configuración absoluta de los isómeros obtenidos. La mezcla de isómeros **53a, b** podría conducir a lactonas con configuración de D-alo o D-mano. El conocido 2-azido-2-desoxi-D-mano-1,4-lactona, mostró una rotación específica positiva y diferentes datos de RMN ( $J_{3,4} = 2,8$  y  $J_{4,5} = 9,4$  Hz, mano), a los obtenidos por nosotros [ $J_{3,4} = 0$  (anti) y  $J_{4,5} = 4,8$  Hz] además de la rotación específica negativa. Así, la lactona **62** formada a partir de **60a** debe tener la configuración alo. Al principio, los experimentos se realizaron con mezclas de isómeros (a, b) en mayores cantidades, pero



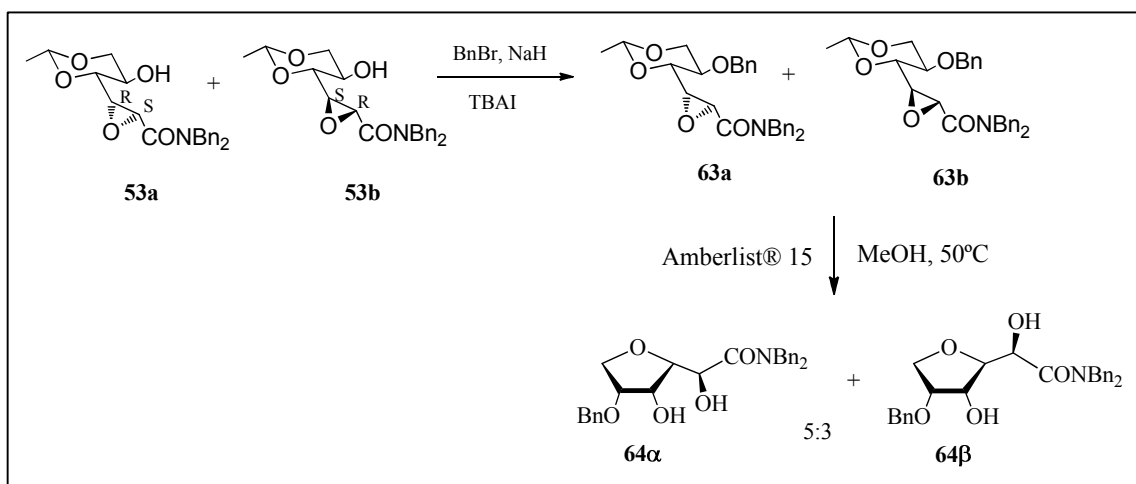
las polaridades de los productos isoméricos era a veces invertidas en relación con los isómeros de partida, complicando así el aislamiento y caracterización de estos compuestos. Para correlacionar cada isómero con su producto, las reacciones tuvieron que ser repetidas con cada isómero por separado.



Esquema 25

### 2.3.3.6 Ruta alternativa

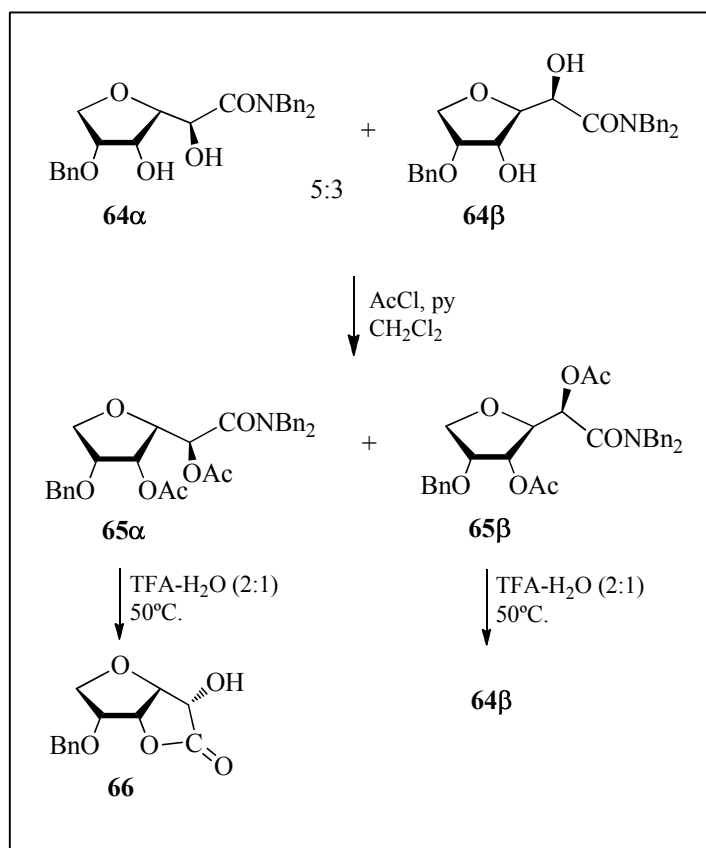
Una ruta alternativa consiste en la desprotección del acetal antes de la apertura del epóxido. La mezcla de epóxidos **53a** y **53b** son bencilados y los productos obtenidos, **63a** y **63b** tratados con resina ácida. En este caso, la hidrólisis del acetal va seguida de una ciclación intramolecular a través de la apertura del epóxido, obteniéndose así los 3,6-anhidro derivados **64αβ**, en una relación 5:3.



Esquema 26

La acetilación de estos productos da los isómeros **65 $\alpha$**  y **65 $\beta$** , los cuales pueden ser separados por cromatografía en columna e identificados, siendo el más polar el producto predominante. Si se asume que la configuración absoluta del isómero predominante en las epoxiamidas de partida **53a** y **53b**, es *2S*, *3R*, y se considera el regioselectivo y estereoespecífico el proceso de ciclación, tenemos que asignar la configuración alfa al producto más polar. De hecho, el **64 $\alpha$**  mostró una  $J_{3,4} = 3.76$  Hz y  $J_{4,5} = 4.30$  Hz, valores compatibles para la configuración alfa, comparándolo con otros productos análogos<sup>9</sup>.

La confirmación definitiva de las estructuras **65 $\alpha$**  y **65 $\beta$** , la conseguimos cuando hidrolizamos estos compuestos usando TFA-H<sub>2</sub>O (2:1). El compuesto alfa es el único que puede lactonizar para dar el biciclo **66**, mientras que el isómero beta, bajo las mismas condiciones da el desacetilado **64 $\beta$** . Los datos del <sup>13</sup>C-RMN del compuesto **66** son comparados con los que ya conocemos para el compuesto desbencilado, confirmándose así la configuración alfa.



Esquema 27

## BIBLIOGRAFIA

- <sup>1</sup> a) Pino-Gonzalez, M. S.; Assiego, C.; Lopez-Herrera, F. J., *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 8353. b) Assiego, C.; Pino-Gonzalez, M. S.; Lopez-Herrera, F. J., *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2611. c) Pino-Gonzalez, M. S.; Assiego, C., *Tetrahedron: Asymmetry*, **2005**, *16*, 199. d) Pino-González, M. S.; Assiego, C.; Oña, N., *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 932.
- <sup>2</sup> a) Moris-Varas, F.; Qian, X.-H.; Wong, C.-H., *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 7647. b) Qian, X.-H.; Moris-Varas, F.; Wong, C.-H., *Bioorg. Med. Chem.*, **1996**, *6*, 1117. c) Qian, X.-H.; Moris-Varas, F.; Fitzgerald, M.C.; Wong C.-H., *Bioorg. Med. Chem.* **1996**, *4*, 2055.
- <sup>3</sup> Oña, N.; Romero, A.; Assiego, C.; Bello, C.; Vogel, P.; Pino-González, M. S., *Tetrahedron: Asymmetry*, **2010**, *21*, 2092-2099.
- <sup>4</sup> Schmidt, O.T.; *Methods in Carbohydrate Chem.*, **1963**, *2*, 318.
- <sup>5</sup> Azhayev, A. V., *Tetrahedron* **1999**, *55*, 787.
- <sup>6</sup> Daumas, M. ; Yen Vo Q.; Vo Quang, L. ; Le Goffic, F. ; *Synthesis*, **1989**, 64.
- <sup>7</sup> a) Lopez-Herrera, F. J.; Pino-González, M. S.; Sarabia Garcia, F.; Heras Lopez, A.; Ortega-Alcantara, J. J.; Pedraza-Cebrián, M. G. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1996**, *7*, 2065. b) Pino-González, M. S.; Dominguez Aciego, R. M.; López-Herrera, F. J. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 3715.
- <sup>8</sup> a) Sarabia, F.; Martin-Ortiz, L.; Lopez-Herrera, F. J., *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 3927. b) Valpuesta Fernández, M.; Durante Lanes, P.; Lopez-Herrera, F. J., *Tetrahedron*, **1993**, *49*, 9547. c) Valpuesta Fernández, M.; Durante Lanes, P.; Lopez-Herrera, F. J., *Tetrahedron*, **1990**, *46*, 7911.
- <sup>9</sup> Sasaki, M.; Tanino, K.; Hirai, A. y Miyashita, M.; *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1789.
- <sup>10</sup> A. Glawar, B. A. Mayes, D. Watkin, G. W. Fleet, *Acta Crystallogr., Sect. E*, **2005**, *E61*, o2727.
- <sup>11</sup> Oña, N.; Romero, A.; Pino-González, M. S., *Tetrahedron: Asymmetry*, **2013**, *24*, 156-163.
- <sup>12</sup> Schmidt, O.T.; *Methods in Carbohydrate Chem.*, **1963**, *2*, 320.
- <sup>13</sup> Czernecki, S.; Georgoulis, C. Y.; Provelenghiou, C.; *Tetrahedron Lett.*, **1976**, *39*, 3535.



- 
- <sup>14</sup> Gramera, R. E.; Bruce, R. M.; Hirase, S.; Whistler, R. L.; *J. Org. Chem.*, **1963**, *28*, 1401.
- <sup>15</sup> Thomassigny, C.; Greck, C., *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 199.
- <sup>16</sup> Dhavale, D. D.; Markad, S. D.; Karanjule, N. S.; PrakashaReddy, J., *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4760.
- <sup>17</sup> Jenkinson, S. F.; Oña, N.; Romero, A.; Fleet, G. W. J.; Thompson, A. L.; Pino-González, M. S., *Acta Crystallogr.* **2011**, *E67*, o38–o39.
- <sup>18</sup> Pino-González, M. S.; Oñas, N., *Tetrahedron: Asymmetry*, **2008**, *19*, 721-729.

# **PARTE EXPERIMENTAL**



## 3. PARTE EXPERIMENTAL

---

### 3.1 SINTESIS DE MATERIAS PRIMAS

#### 3.1.1. Síntesis de la *N,N*-dibencil-2-cloroacetamida y de su sal de sulfonio. (Las sales de etilo y metilo se obtuvieron de forma análoga).



En un matraz se añaden dibencilamina (20 mL), diclorometano (95 mL) e hidróxido sódico al 40% p/v (40 mL). La mezcla se enfría a menos 10 – menos 15 °C, y a continuación se añade gota a gota desde un embudo de adición compensada cloruro de cloroacetilo (8.27 mL) mezclados con diclorometano (20mL).<sup>1</sup> Una vez terminada la adición y después de esperar que la reacción alcance la temperatura ambiente, ésta se elabora extrayendo con diclorometano. La fase orgánica se lava con una disolución de ácido cítrico (dos veces) para eliminar los posibles restos de dibencilamina. Así se obtienen 27.37 g (96%) de cloroacetamida que se mezclan con sulfuro de dimetilo (30 mL) en un frasco cerrado, y después de varios días vemos como precipita la sal como un sólido cristalino que se lava con *t*-butildimetil eter.

#### Cloruro de *N,N*-dibencilcarbamoilmetil dimetil sulfonio



#### Datos analíticos y espectroscópicos:

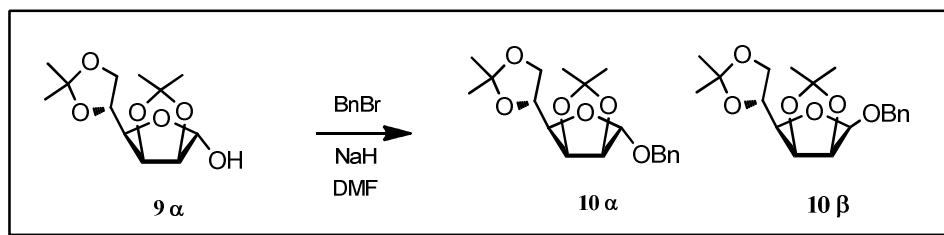
$\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{ClNOS}$

**P.m.:** 335.89

**m.p:** 134–135°C.

**<sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD, 400MHz, δ ppm):** 7.44–7.23 (m, 10H, 2 *PhCH*<sub>2</sub>), 4.84 (s, 2H, CH<sub>2</sub>CO), 5.59 (s, 4H, 2 *PhCH*<sub>2</sub>) y 3.02 (s, 6H, SMe<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN (CD<sub>3</sub>OD, 100MHz, δ ppm):** 165.5 (O=CN), 137.2, 136.4, 130.2, 129.8, 129.3, 129.2, 128.9 y 128.41 (*PhCH*<sub>2</sub>), 51.9 y 49.77 (SCH<sub>2</sub> y *PhCH*<sub>2</sub>) y 25.8 (SMe<sub>2</sub>).

3.1.2 Síntesis de *O*-bencil-2,3:5,6-di-*O*-isopropiliden- $\alpha,\beta$ -D-manofuranosa (**10  $\alpha\beta$** )

A una disolución de 2,3:5,6-di-*O*-isopropiliden-D-manofuranosa **9 $\alpha$** <sup>1</sup> (1.5 g, 5.76 mmol) y BnBr (2.4 mL, 20 mmol) en DMF anhidra en atmósfera inerte (7.5 mL) y enfriada con un baño de hielo, se añade lentamente hidruro sódico al 60% en aceite mineral (1.2 g, 50 mmol). Se deja 2 h a 0 °C y después a temperatura ambiente 10 h.<sup>2</sup> La desaparición del producto de partida se siguió por c.c.f. (1:1 Hex/AcOEt). A continuación se adiciona MeOH (15 mL) en baño hielo y se diluye con tolueno (50 mL). Se filtra a través de celita y se lava con bicarbonato sódico y cloruro amónico saturados. El producto se purifica por cromatografía en columna y se separan los dos anómeros, obteniéndose 0.25 g del isómero beta y 1.02 g del alfa. (63%), en una proporción de 4:1  $\alpha/\beta$ .

**Datos analíticos y espectroscópicos del compuesto 10  $\alpha$ :**C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>O<sub>6</sub>**P.m.:** 350.41**Aspecto:** sirupo incoloro**Rf:** 0.68 (3:1 Hex/AcOEt)

**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz,  $\delta$  ppm):** 7.33-7.20 (m, 5H, Ph), 5.02 (s, 1H, H-1), 4.74 (dd, 1H,  $J_{3,4} = 3.7$  Hz,  $J_{3,2} = 5.9$  Hz, H-3), 4.60 (m, 2H,  $J_{2,3} = 5.9$  Hz, H-2,  $J = 11.8$  Hz, CH<sub>2</sub>Ph), 4.44 (d, 1H,  $J = 11.8$  Hz, CH<sub>2</sub>Ph), 4.36 (m, 1H, H-4), 4.05 (dd, 1H,  $J = 6.4, 8.6$  Hz, H-6'), 3.93 (m, 2H, H-6 y H-5), 1.41 (s, 6H, CMe<sub>2</sub>), 1.33 y 1.27 (2s, 2x3H, CMe<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100MHz,  $\delta$  ppm):** 137.1-127.8 (Ph), 113.7 y 109.2 (2CMe<sub>2</sub>), 101.2 (C-1), 79.7, 79.1 y 77.1 (C-2, C-3 y C-4), 73.3, 71.4 y 66.8 (C-5, C-6 y CH<sub>2</sub>Ph), 27.0, 25.7, 25.2 y 25.0 (2CMe<sub>2</sub>).

**Datos analíticos y espectroscópicos del compuesto 10  $\beta$ :**C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>O<sub>6</sub>**P.m.:** 350.41



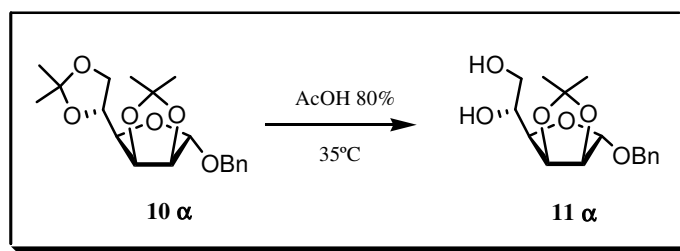
**Aspecto:** sirupo incoloro

**Rf:** 0.4 (3:1 Hex/AcOEt)

**$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz,  $\delta$  ppm):** 7.31-7.19 (m, 5H, Ph), 4.84 (d, 1H,  $J=12.3$  Hz,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4.67 (d, 1H,  $J_{1,2}=3.7$  Hz, H-1), 4.62-4.58 (d, 1H,  $J=12.3$  Hz,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ , m, 1H, H-3), 4.51 (dd, 1H,  $J_{2,1}=3.7$  Hz,  $J_{2,3}=5.9$  Hz, H-2), 4.39 (m, 1H, H-4), 4.02 (d, 2H,  $J=5.9$  Hz, H-6 y H6'), 3.50 (dd, 1H,  $J=3.7, 7.5$  Hz, H-5), 1.49, 1.37, 1.31, y 1.29 (4s, 4x3H, 2CMe<sub>2</sub>).

**$^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100MHz,  $\delta$  ppm):** 136.9-127.5 (Ph), 113.3 y 108.8 (2C Me<sub>2</sub>), 100.9 (C-1), 79.4, 78.8 y 76.8 (C-2, C-3 y C-4), 73.0, 71.1 y 66.5 (C-5, C-6 y  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 26.7, 25.4, 25.0 y 24.8 (2CMe<sub>2</sub>).

### 3.1.3 Síntesis de *O*-bencil-2,3-isopropiliden- $\alpha$ -D-manofuranosa (**11 $\alpha$** )



En un matraz se añade *O*-bencil-2,3:5,6-di-*O*-isopropiliden- $\alpha$ -D-manofuranosa **10  $\alpha$**  (192 mg, 0.55 mmol) y ácido acético al 80% (0.86 mL).<sup>3</sup> La mezcla se calienta a 35 °C durante 1 d, observándose la desaparición del producto de partida y la aparición de un producto más polar. Pasado este tiempo se concentra, se seca a vacío y se purifica por cromatografía en columna, usando como eluyente 1:1 Hex/AcOEt, obteniéndose el compuesto **11  $\alpha$**  (147 mg, 87%).

Esta misma reacción también se hizo por otro procedimiento: A una disolución del producto de partida (706 mg, 2.01 mmol) en acetonitrilo (26 mL), se añade agua (0.26 mL) y yodo (153 mg).<sup>4</sup> Al día siguiente se elabora la reacción, destruyendo el yodo con una solución de tiosulfato, y el crudo se purifica por cromatografía en columna obteniéndose el compuesto **11  $\alpha$**  (237 mg, 79%).

#### Datos analíticos y espectroscópicos:

$\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_6$

**P.m.:** 310.34

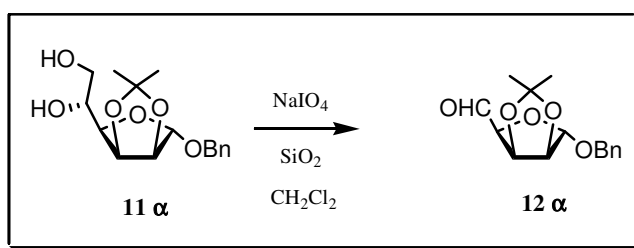
**Aspecto:** sirupo incoloro

**Rf:** 0.3 (1:1 Hex/AcOEt)

**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz, δ ppm):** 7.30-7.20 (m, 5H, Ph), 5.05 (s, 1H), 4.75 (dd, 1H), 4.57 (m, 2H), 4.43 (d, 1H), 3.92 (m, 2H), 3.76 (dd, 1H), 3.60 (dd, 1H), 2.84 (s, 2H), 1.41 y 1.26 (2s, 2x3H, CMe<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100MHz, δ ppm):** 136.9-127.3 (Ph), 112.0 (CMe<sub>2</sub>), 104.9 (C-1), 84.3, 79.5 y 78.9 (C-2, C-3 y C-4), 69.3 y 68.4 (C-5 y CH<sub>2</sub>Ph), 63.9 (C-6), 25.5 y 24.2 (CMe<sub>2</sub>).

### 3.1.4 Obtención del aldehído (12 α)



A una suspensión de sílica gel (7 g) en diclorometano (56 mL) se añade una solución 0.65 M de peryodato sódico (7 mL), gota a gota y con agitación vigorosa.<sup>5</sup> A continuación se añade el diol **11 α** (1.07 g, 3.46 mmol) disuelto en diclorometano (7 mL). La reacción se sigue por c.c.f. hasta la desaparición del producto de partida (unas 2 h). La mezcla se filtra y la sílica se lava con diclorometano. Los filtrados se concentran a sequedad y se utilizan, sin purificar, para la siguiente reacción de formación de epoxiamidas.

#### Datos analíticos y espectroscópicos:

C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>O<sub>5</sub>

**P.m.:** 278.3

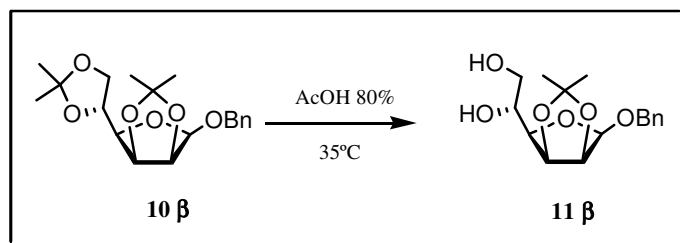
**Aspecto:** sirupo incoloro

**Rf:** 0.8 (1:1 Hex/AcOEt)

**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz, δ ppm):** 9.67 (s, 1H, CHO), 7.39-7.26 (m, 5H, Ph), 5.28 (s, 1H), 5.10 (dd, 1H), 4.71 (m, 2H), 4.55 (s, 1H), 4.45 (dd, 1H), 1.43 y 1.28 (2s, 2x3H, CMe<sub>2</sub>)

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 50MHz,  $\delta$  ppm): 197.7 (CHO), 136.7-128.0 (Ph), 113.5 ( $\text{CMe}_2$ ), 105.8 (C-1), 84.6, 84.1 y 80.8 (C-2, C-3 y C-4), 69.3 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 25.8 y 24.5 ( $\text{CMe}_2$ ).

### 3.1.5 Síntesis de *O*-bencil-2,3-isopropiliden- $\beta$ -D-manofuranosa (**11 $\beta$** )



Una mezcla de 2,3:5,6-di-*O*-isopropiliden- $\beta$ -D-manofuranosa (442 mg, 1.26 mmol) y ácido acético al 80%, se calienta a 35 °C durante 3 h.<sup>4</sup> Pasado este tiempo, se observa la desaparición del producto de partida y la aparición de un producto más polar, entonces se concentra y purifica por cromatografía en columna, usando como eluyente AcOEt 100%, así se obtiene el compuesto **11  $\beta$**  (265 mg, 80%).

#### Datos analíticos y espectroscópicos:

$\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_6$

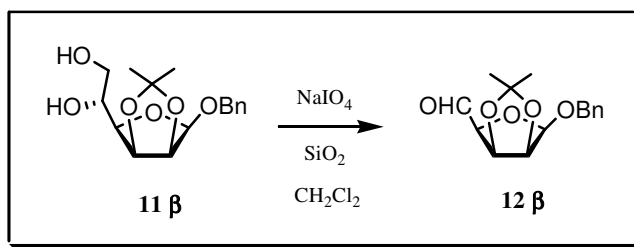
**P.m.:** 310.34

**Aspecto:** sirupo incoloro

**Rf:** 0.5 (AcOEt 100%)

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz,  $\delta$  ppm): 7.40-7.25 (m, 5H, Ph), 4.77-4.91 (m, 4H), 4.16-4.04 (m, 2H), 3.86 (dd, 1H), 3.78-3.67 (m, 2H), 2.48 (s, 2H), 1.56 y 1.37 (2s, 2x3H,  $\text{CMe}_2$ ).

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 50MHz,  $\delta$  ppm): 136.8-127.4 (Ph), 113.5 ( $\text{CMe}_2$ ), 100.8 (C-1), 79.4, 79.1 y 75.9 (C-2, C-3 y C-4), 70.9 y 69.6 (C-5 y  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 63.7 (C-6), 25.3 y 25.0 ( $\text{CMe}_2$ ).

3.1.6 Obtención del nuevo aldehído (12  $\beta$ )

A una suspensión de sílica gel (1.7 g) en diclorometano (14 mL) se añaden 1.7 mL de una solución 0.65 M de peryodato sódico (0.24 g de  $\text{NaIO}_4$  en 2 mL de  $\text{H}_2\text{O}$ ) gota a gota y con agitación vigorosa.<sup>6</sup> A continuación se añade el diol **11  $\beta$**  (0.26 g, 0.85 mmol) disueltos en diclorometano (1.7 mL). La reacción se sigue por c.c.f. hasta la desaparición del producto de partida (1 h). La mezcla se filtra y la sílica se lava con diclorometano. Los filtrados se concentran y el residuo se usa directamente para obtener las epoxiamidas.

**Datos analíticos y espectroscópicos:**

$\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_5$

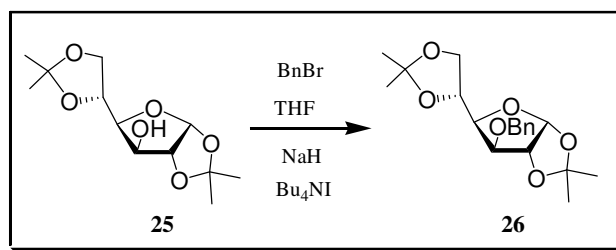
**P.m.:** 278.3

**Aspecto:** sirupo incoloro

**Rf:** 0.7 (AcOEt 100%)

**$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz,  $\delta$  ppm):** 9.69 (s, 1H, CHO), 7.41-7.26 (m, 5H, Ph), 5.04 (d, 1H), 5.00-4.96 (m, 2H), 4.74-4.65 (m, 2H), 4.17 (dd, 1H), 1.51 y 1.33 (2s, 2x3H,  $\text{CMe}_2$ ).

**$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 50MHz,  $\delta$  ppm):** 198.6 (CHO), 136.6-127.5 (Ph), 114.8 ( $\text{CMe}_2$ ), 101.0 (C-1), 81.0, 79.9 y 79.6 (C-2, C-3 y C-4), 70.7 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 25.1 y 24.9 ( $\text{CMe}_2$ ).

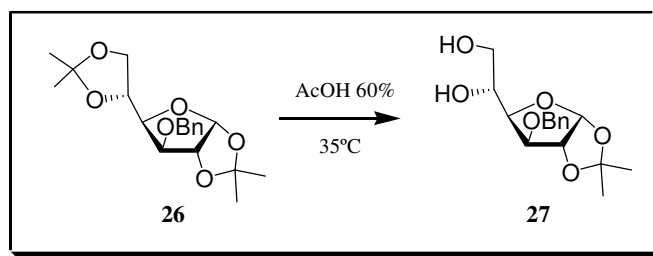
3.1.7 Preparación del 3-*O*-bencil-1,2:5,6-di-*O*-isopropilidén- $\alpha$ -D-glucofuranosa (**26**)

A una disolución en atmósfera inerte de 1,2:5,6-di-*O*-isopropilidén- $\alpha$ -D-glucofuranosa **25** (4.16 g, 15.98 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (75 mL), mantenida en atmósfera inerte, se le añadió lentamente, con agitación y enfriamiento en baño de hielo, hidruro sódico al 60% en aceite mineral (0.84 g, 35 mmol).<sup>6</sup> Se le adiciona yoduro de tetrabutilamonio (0.06 g, 0.16 mmol), seguido de bromuro de bencilo (2.05 mL, 17.28 mmol). La desaparición del producto de partida se siguió por ccf sobre sílica gel (1:1 Hex/AcOEt), siendo la reacción total a las tres horas. Se concentra la mezcla y el residuo se disuelve en cloroformo. La solución se lava con una disolución de hidróxido sódico al 5%, se lava también con agua, se decanta, se seca sobre cloruro cálcico, se concentra y finalmente se lleva a alto vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna, obteniéndose el diisopropilidén bencilado **26** (5.18 g, 92%).

**Datos analíticos y espectroscópicos:**C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>O<sub>6</sub>**P.m.:** 350.41**Aspecto:** sirupo incoloro**Rf:** 0.8 (3:2 Hex/AcOEt)

**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz,  $\delta$  ppm):** 7.41-7.24 (m, 5H, Ph), 5.90 (d, 1H,  $J_{1,2}$ = 3.6 Hz, H-1), 4.66 (d, 2H,  $J$ = 1.8 Hz, CH<sub>2</sub>Ph), 4.59 (d, 1H,  $J_{2,1}$ = 3.6 Hz, H-2), 4.42-4.32 (m, 1H, H-4), 4.18-3.96 (m, 4H), 1.94, 1.43, 1.38 y 1.31 (4s, 4x3H, 2CMe<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 50MHz,  $\delta$  ppm):** 137.3-127.2 (Ph), 111.2 y 108.5 (2CMe<sub>2</sub>), 104.9 (C-1), 82.2 (C-2), 81.3 (C-3), 80.9 (C-4), 72.2 (C-5), 71.8 (CH<sub>2</sub>Ph), 66.9 (C-6), 26.4, 26.3, 25.8 y 25.0 (2CMe<sub>2</sub>).

3.1.8 Síntesis del 3-*O*-bencil-1,2-*O*-isopropilidén- $\alpha$ -D-glucofuranosa (27)

En un matraz se disuelve 3-*O*-bencil-1,2:5,6-di-*O*-isopropilidén-D-glucofuranosa **26** (2.38 g, 6.80 mmol) en ácido acético al 60% (9.65 mL).<sup>7</sup> La mezcla se agita durante 5 h a unos 35 °C de temperatura, observándose la desaparición del producto de partida. Finalmente se concentra, se añade cloroformo y se lava con una solución acuosa de bicarbonato sódico. El crudo se purifica por cromatografía en columna a presión usando como eluyente Hex/AcOEt 1:1, obteniéndose el compuesto deseado **27** (1.79 g, 85%).

**Datos analíticos y espectroscópicos:**

$C_{16}H_{22}O_6$

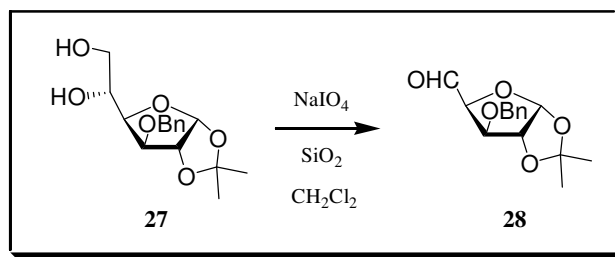
**P.m.:** 310.34

**Aspecto:** sirupo incoloro

**Rf:** 0.22 (3:2 Hex/AcOEt)

**$^1H$ -RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz,  $\delta$  ppm):** 7.38-7.24 (m, 5H, Ph), 5.93 (d, 1H,  $J=3.6$  Hz, H-1), 4.75-4.52 (m, 3H, CH<sub>2</sub>Ph y H-2), 4.15-3.97 (m, 3H), 3.84-3.63 (m, 2H), 2.51 (s, 2H, -OH), 1.48 y 1.31 (2s, 2x3H, CMe<sub>2</sub>).

**$^{13}C$ -RMN (CDCl<sub>3</sub>, 50MHz,  $\delta$  ppm):** 137.3-127.2 (Ph), 111.4 (CMe<sub>2</sub>), 104.8 (C-1), 81.9 (C-2), 81.6 (C-3), 79.7 (C-4), 71.9 (C-5), 68.6 (CH<sub>2</sub>Ph), 64.0 (C-6), 26.4 y 25.9 (CMe<sub>2</sub>).

3.1.9 Preparación del 3-*O*-bencil-1,2-*O*-isopropiliden- $\alpha$ -D-xilofuranodialdosa (28)

A una suspensión de sílica gel (11.5 g) en diclorometano (92 mL) se añade una solución 0.65 M de peryodato sódico gota a gota (11.5 mL) y con agitación vigorosa. A continuación se añade el diol **27** (1.77 g, 5.70 mmol) disuelto en diclorometano (11.5 mL).<sup>6</sup> La reacción se sigue por ccf hasta la desaparición del producto de partida (unos 15 min). La mezcla se filtra y la sílica se lava con diclorometano. Los filtrados se concentran y se secan a vacío. El crudo de reacción resultante se emplea en el siguiente paso sin previa purificación. (1.58 g, 100%).

**Datos analíticos y espectroscópicos:**

$C_{15}H_{18}O_5$

**P.m.:** 278.3

**Aspecto:** sirupo incoloro

**Rf:** 0.3 (1:1 Hex/AcOEt)

**$^1H$ -RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz,  $\delta$  ppm):** 9.61 (d, 1H, CHO), 7.29-7.15 (m, 5H, Ph), 6.06 (d, 1H,  $J= 3.6$  Hz, H-1), 4.59-4.39 (m, 4H, CH<sub>2</sub>Ph, H-2 y H-3), 4.28 (d, 1H,  $J= 3.6$  Hz, H-4), 1.41 y 1.27 (2s, 2x3H, CMe<sub>2</sub>).

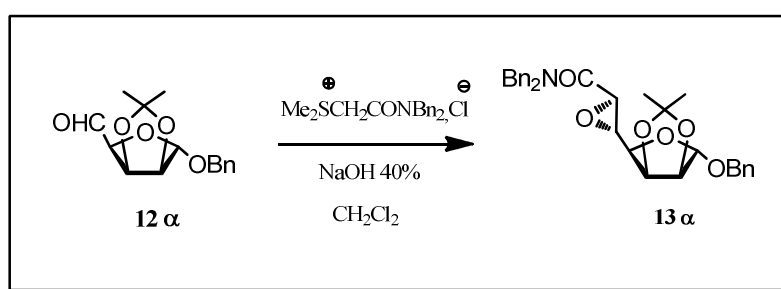
**$^{13}C$ -RMN (CDCl<sub>3</sub>, 50MHz,  $\delta$  ppm):** 199.4 (CHO), 136.4-127.4 (Ph), 112.2 (CMe<sub>2</sub>), 105.8 (C-1), 84.3 (C-2), 83.3 (C-3), 81.8 (C-4), 71.9 (CH<sub>2</sub>Ph), 26.6 y 26.0 (CMe<sub>2</sub>).

## 3.2 SÍNTESIS DE NUEVOS PRODUCTOS

### 3.2.1 SINTESIS DE AZEPANOS A PARTIR DE MANOSA

#### 3.2.1.1 Formación de epoxiamidas

##### 3.2.1.1.1 Síntesis de la *N,N*-dibencil-5,6-anhidro-1-*O*-bencil-2,3-*O*-isopropiliden-*L*-glicero- $\alpha$ -*D*-mano-heptofuranuronamida (**13 $\alpha$** )



A una disolución del aldehído **12  $\alpha$**  (0.961 g, 3.46 mmol, crudo de la reacción anterior) en diclorometano (18 mL), se añade cloruro de *N,N*-dibencilcarbamoilmetil dimetil sulfonio (1.48 g, 4.41 mmol) e hidróxido sódico al 40% p/v (4.6 mL). La reacción se sigue por c.c.f. Hex/AcOEt 3:1. A los 40 min de reacción se añaden unos mL de agua y la fase acuosa se extrae con diclorometano. Los extractos orgánicos se secan con sulfato magnésico anhidro, se filtran y se concentran a sequedad. El residuo se purifica por cromatografía en columna, obteniéndose el compuesto **13  $\alpha$**  (1.07 g, 60% en dos pasos).

#### Datos analíticos y espectroscópicos:

$\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{NO}_6$

**P.m.:** 515.6

**Aspecto:** sirupo incoloro

**Rf:** 0.3 (3:1 Hex/AcOEt)

**$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz,  $\delta$  ppm):** 7.35-7.13 (m, 15H, 3Ph), 4.99 (s, 1H, H-1), 4.78-4.30 (m, 8H, 3CH<sub>2</sub>Ph, H-2, H-3), 3.79-3.77 (m, 1H, H-4), 3.65 (d, 1H,  $J= 2.15$  Hz, H-6), 3.60 (dd, 1H,  $J= 2.15, 5.37$  Hz, H-5), 1.33 y 1.24 (2s, 2x3H, CMe<sub>2</sub>).

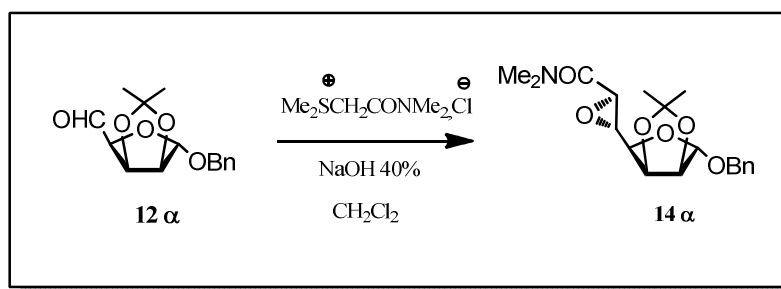


$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100MHz,  $\delta$  ppm): 167.1 (CO), 136.9-126.7 (3Ph), 112.6 ( $\text{CMe}_2$ ), 105.4 (C-1), 84.9, 79.5 y 78.8 (C-2, C-3 y C-4), 68.9 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 54.6 (C-5), 52.0 (C-6), 48.8 y 47.9 ( $2\text{NCH}_2$ ), 25.8 y 24.2 ( $\text{CMe}_2$ ).

EM (FAB):  $m/z$  516.2385  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . (Calculado para  $\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{NO}_6$ : 516.2386).

$[\alpha]_D^{17} = +42$  (c 0.82,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

### 3.2.1.1.2 Síntesis de la *N,N*-dimetil-5,6-anhidro-1-*O*-bencil-2,3-*O*-isopropiliden-L-glicero- $\alpha$ -D-mano-heptofuranuronamida (**14 $\alpha$** )



Se disuelve el aldehído **12  $\alpha$**  (3.99 g, 14.33 mmol) en diclorometano (100 mL). A continuación se añade la sal de sulfonio (4.55 g, 24.77 mmol) e hidróxido sódico al 40% p/v (50 mL). A los 40 min de reacción se añaden unos mL de agua y la fase acuosa se extrae con diclorometano, se concentra a sequedad y se purifica por cromatografía en columna a presión usando como eluyente Hex/AcOEt 1:1, obteniéndose el producto **14  $\alpha$**  (4.27 g, 82%).

#### Datos analíticos y espectroscópicos:

$\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{NO}_6$

P.m.: 363.4

Aspecto: sirupo amarillento

Rf: 0.2 (1:1 Hex/AcOEt)

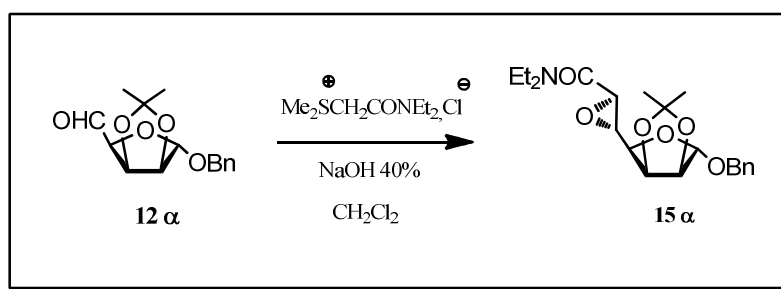
$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz,  $\delta$  ppm): 7.36-7.24 (m, 5H, Ph), 5.08 (s, 1H, H-1), 4.82 (dd, 1H,  $J_{3,4} = 3.7$ ,  $J_{3,2} = 5.9$  Hz, H-3), 4.66 (d, 1H,  $J_{2,3} = 5.9$  Hz, H-2), 4.62 y 4.43 (2d, 2x1H,  $J = 11.8$  Hz,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 3.90 (dd, 1H,  $J_{4,5} = 4.8$  Hz,  $J_{4,3} = 3.7$  Hz, H-4), 3.62 (d, 1H,  $J_{6,5} = 2.1$  Hz, H-6), 3.48 (dd, 1H,  $J_{5,6} = 2.1$  Hz,  $J_{5,4} = 4.8$  Hz, H-5), 3.12 y 2.97 (2s, 2x3H,  $\text{NMe}_2$ ) 1.42 y 1.30 (2s, 2x3H,  $\text{CMe}_2$ ).

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 50MHz,  $\delta$  ppm): 166.1 (CO), 136.9-127.3 (Ph), 112.3 ( $\text{CMe}_2$ ), 105.3 (C-1), 84.6 (C-2), 79.2 (C-3), 78.4 (C-4), 68.8 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 54.0 (C-5), 51.4 (C-6), 35.8 y 35.0 ( $\text{NMe}_2$ ), 25.5 y 24.0 ( $\text{CMe}_2$ ).

EM (FAB):  $m/z$  386.1591  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ . (Calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{NO}_6\text{Na}$ : 386.1579).

$[\alpha]_D^{17} = +31$  (c 0.52,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

### 3.2.1.1.3 Síntesis de la *N,N*-dietil-5,6-anhidro-1-*O*-bencil-2,3-*O*-isopropiliden-L-glicero- $\alpha$ -D-*mano*-heptofuranuronamida (**15 $\alpha$** )



A una disolución del crudo del aldehído **12  $\alpha$**  (1.37g, 4.93 mmol) en diclorometano (25 mL), se añaden cloruro de *N,N*-dietilcarbamoilmetil dimetil sulfonio (1.25 g, 5.90 mmol) e hidróxido sódico al 40% p/v (6.13 mL). Transcurrida 1 h se observa la desaparición del producto de partida. Se añade un poco de agua y se extrae. La fase acuosa se extrae varias veces con AcOEt, los extractos orgánicos se secan con sulfato magnésico anhidro y se concentran, y el crudo se purifica por cromatografía en columna a presión, obteniéndose el compuesto **15  $\alpha$** . (0.90 g, 46%).

#### Datos analíticos y espectroscópicos:

$\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{NO}_6$

P.m.: 391.46

Aspecto: sirupo incoloro

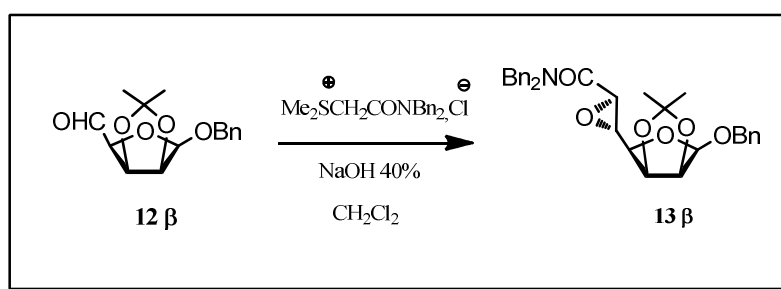
Rf: 0.3 (1:1 Hex/AcOEt)

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz,  $\delta$  ppm): 7.33-7.24 (m, 5H, Ph), 5.10 (s, 1H, H-1), 4.81 (dd, 1H,  $J_{3,4} = 3.2$  Hz,  $J_{3,2} = 5.9$  Hz, H-3), 4.64 (d, 1H,  $J_{2,3} = 5.9$  Hz, H-2), 4.60 (d, 1H,  $J = 12.36$  Hz,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4.47 (d, 1H,  $J = 11.82$  Hz,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 3.85 (m, 1H, H-4), 3.57 (d, 1H,  $J_{6,5} = 2.1$  Hz, H-6), 3.50 (dd, 1H,  $J_{5,6} = 2.1$  Hz,  $J_{5,4} = 5.37$  Hz, H-5), 3.49-3.36 (m, 4H, 2  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.42 y 1.28 (2s, 2x3H,  $\text{CMe}_2$ ), 1.23 y 1.12 (2t, 2x3H, 2 $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100MHz,  $\delta$  ppm): 165.6 (CO), 137.1-127.6 (Ph), 112.6 ( $\text{CMe}_2$ ), 105.5 (C-1), 84.9, 79.6 y 79.0 (C-2, C-3 y C-4), 69.0 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 54.2 (C-5), 51.7 (C-6), 41.1 y 40.5 ( $2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 25.8 y 24.3 ( $\text{CMe}_2$ ), 14.5 y 12.7 ( $2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

$[\alpha]_D^{20} = +24$  (c 1.4, AcOEt)

### 3.2.1.1.4 Síntesis de la *N,N*-dibencil-5,6-anhidro-1-*O*-bencil-2,3-*O*-isopropiliden-L-glicero- $\beta$ -D-*mano*-heptofuranuronamida (**13** $\beta$ )



A disolución de aldehído **12**  $\beta$  (236mg, 0.85 mmol) en diclorometano (4.5 mL), se añaden cloruro de *N,N*-dibencilcarbamoilmetil dimetil sulfonio (0.57 g, 1.70 mmol) e hidróxido sódico al 40% p/v (1.14 mL). La reacción se sigue por c.c.f. usando como eluyente Hex/AcOEt 1:1. A las 2 h de reacción ya no se observa nada de producto de partida, así que se añaden unos mL de agua y se extrae con diclorometano. Los extractos orgánicos se secan con sulfato magnésico anhidro, se filtran y se concentran. Por último, el residuo se purifica por cromatografía en columna, obteniéndose el compuesto **13**  $\beta$  (287 mg, 65% en dos pasos).

#### Datos analíticos y espectroscópicos:

$\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{NO}_6$

**P.m.:** 515.6

**Aspecto:** sirupo incoloro

**Rf:** 0.4 (1:1 Hex/AcOEt)

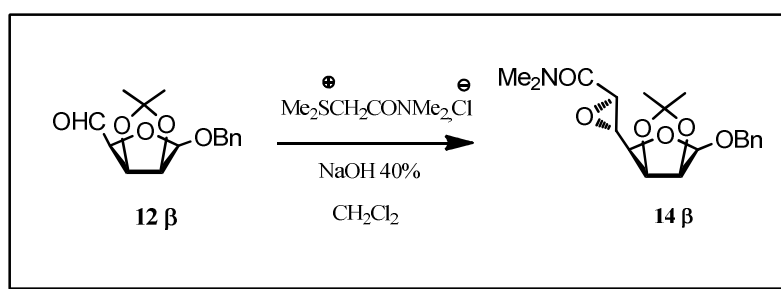
$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz,  $\delta$  ppm): 7.33-7.14 (m, 15H, 3Ph), 5.01 (s, 1H), 4.78-4.74 (m, 2H), 4.66 (d, 1H), 4.59 (d, 1H), 4.45 (t, 2H), 4.34 (dd, 2H), 3.78 (dd, 1H), 3.65 (d, 1H), 3.60 (dd, 1H), 1.33 y 1.24 (2s, 2x3H,  $\text{CMe}_2$ ).

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100MHz,  $\delta$  ppm): 167.2 (CO), 136.8-126.7 (3Ph), 114.1 ( $\text{CMe}_2$ ), 100.9 (C-1), 79.7, 79.1 y 75.9 (C-2, C-3 y C-4), 71.0 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 55.4 (C-5), 51.9 (C-6), 48.8 y 47.9 ( $2\text{NCH}_2$ ), 25.5 y 25.0 ( $\text{CMe}_2$ ).

EM (FAB):  $m/z$  516.2384  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . (Calculado para  $\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{NO}_6$ : 516.2386).

$[\alpha]_D^{17} = -2$  (c 1.68,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

### 3.2.1.1.5 Síntesis de la *N,N*-dimetil-5,6-anhidro-1-*O*-bencil-2,3-*O*-isopropiliden-L-glicero- $\beta$ -D-*mano*-heptofuranuronamida (**14** $\beta$ )



A partir del diol **11**  $\beta$  (930 mg, 2.99 mmol) y por el procedimiento descrito anteriormente se obtiene el aldehído **12**  $\beta$ . El crudo de la reacción se disuelve en diclorometano (15 mL), se añaden cloruro de *N,N*-dimetilcarbamoyl dimetil sulfonio (1.10 g, 5.98 mmol) e hidróxido sódico al 40% p/v (3.97 mL). La reacción se sigue por c.c.f. usando como eluyente Hex/AcOEt 1:1. A la hora de reacción ya no se observa nada de producto de partida, así que se añaden unos mL de agua y se extrae con diclorometano. Los extractos orgánicos se secan con sulfato magnésico anhidro, se filtran y se concentran. Así se obtiene un residuo que se purifica por cromatografía en columna, obteniéndose el producto **14**  $\beta$  (562 mg, 51% en dos pasos).

#### Datos analíticos y espectroscópicos:

$\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{NO}_6$

P.m.: 363.4

Aspecto: sirupo incoloro

Rf: 0.2 (AcOEt 100%)

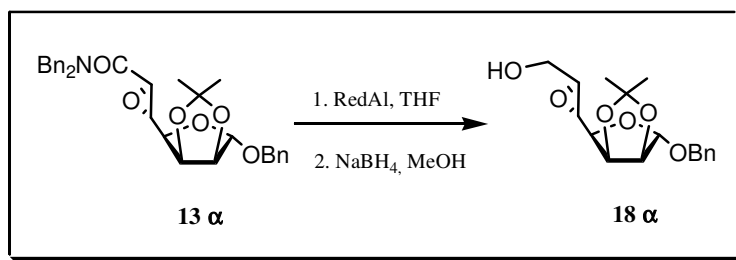
$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz,  $\delta$  ppm): 7.43-7.23 (m, 5H, Ph), 4.89-4.61 (m, 5H), 3.78-3.73 (m, 2H), 3.54-3.49 (m, 1H), 3.03 (s, 3H, *NMe*), 2.94 (s, 3H, *NMe*), 1.51 y 1.34 (2s, 2x3H,  $\text{CMe}_2$ ).

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 50MHz,  $\delta$  ppm): 166.4 (CO), 136.9-127.6 (Ph), 114.0 ( $\text{CMe}_2$ ), 101.1 (C-1), 79.7, 79.0 y 75.8 (C-2, C-3 y C-4), 71.2 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 55.0 (C-5), 51.4 (C-6), 35.9 y 35.3 ( $\text{NMe}_2$ ), 25.4 y 24.9 ( $\text{CMe}_2$ ).

$[\alpha]_{\text{D}}^{17} = +61$  (c 0.94,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

### 3.2.1.2 Síntesis de azepanos a partir de epoxialcoholes obtenidos por reducción de epoxiamidas

#### 3.2.1.2.1 Síntesis de la 5,6-anhidro-1-*O*-bencil-2,3-*O*-isopropiliden-*L*-glicero- $\alpha$ -*D*-mano-heptofuranosa (**18 $\alpha$** )



Una disolución en atmósfera inerte del producto **13  $\alpha$**  (339 mg, 0.66 mmol) en THF (7.4 mL) se enfría a 0 °C con un baño de hielo y se añade RedAl (0.21 mL, 0.73 mmol, se encuentra en disolución 3.5M en tolueno). Después de mantener la agitación durante 35 min la mezcla se diluye con AcOEt y con una solución acuosa saturada de tartrato 4-hidrato sódico potásico, y se deja agitando durante 15 min. A continuación se extrae varias veces con AcOEt, se seca con sulfato magnésico anhidro y se concentra. El residuo resultante se emplea en la siguiente reacción sin previa purificación.

**Rf:** 0.3 (3:1 Hex/AcOEt).

El producto de la reacción anterior (sirupo amarillento) se disuelve en metanol (5 mL), se enfría a 0 °C y se añade borohidruro sódico (13 mg, 0.34 mmoles). A los 20 min, se quenchea con unas gotas de agua, se concentra y se seca a vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna obteniéndose el compuesto **18  $\alpha$**  (168 mg, 80% en dos pasos).

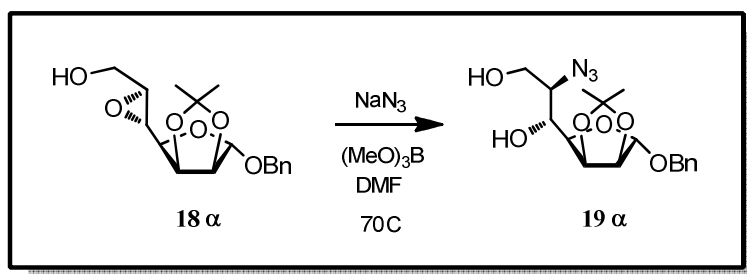
**Datos analíticos y espectroscópicos:**C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>O<sub>6</sub>**P.m.:** 322.35**Aspecto:** sirupo incoloro**Rf:** 0.2 (2:1 Hex/AcOEt)

**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz, δ ppm):** 7.44-7.26 (m, 5H, Ph), 5.12 (s, 1H), 4.84 (dd, 1H), 4.69-4.45 (m, 4H), 3.97 (dd, 1H), 3.86 (dd, 1H), 3.70 (dd, 1H), 3.33 (dd, 1H), 3.21 (m, 1H), 1.47 y 1.32 (2s, 2x3H, CMe<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100MHz, δ ppm):** 137.1-127.7 (Ph), 112.6 (CMe<sub>2</sub>), 105.5 (C-1), 84.8, 79.8 y 79.0 (C-2, C-3 y C-4), 69.0 (CH<sub>2</sub>Ph), 61.3 (C-7), 57.2 (C-5), 52.3 (C-6), 25.8 y 24.4 (CMe<sub>2</sub>).

**[α]<sub>D</sub><sup>21</sup> = +41** (c 1.26, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

### 3.2.1.2.2 Síntesis de la 6-azido-1-O-bencil-2,3-O-isopropiliden-D-glicero-α-D-mano-heptofuranosa (**19 α**)



En un matraz con atmósfera inerte se disuelve el epoxialcohol **18 α** (536 mg, 1.66 mmol) en DMF (16 mL), se añade azida sódica (0.20 g, 3.08 mmol) y borato de trimetilo (0.37 mL, 3.32 mmol).<sup>8</sup> La mezcla de reacción se calienta a 70 °C durante 2 d. Entonces, una vez se ha comprobado que no queda nada de producto de partida, se elabora, enfriando la mezcla con un baño de hielo y añadiendo una solución de bicarbonato sódico. La disolución se deja agitando unos 30 min, y luego se extrae con AcOEt. Los extractos orgánicos se secan con sulfato magnésico anhidro y se concentran a sequedad. Por último, el residuo se purifica por cromatografía en columna a presión usando como eluyente Hex/AcOEt 2:1, obteniéndose el producto **19 α** (495 mg, 82%).

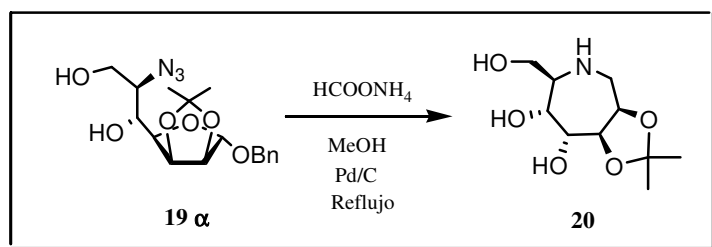
**Datos analíticos y espectroscópicos:**C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>**P.m.:** 365.38**Aspecto:** sirupo incoloro**Rf:** 0.5 (3:2 Hex/AcOEt)

**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz, δ ppm):** 7.31-7.20 (m, 5H, Ph), 5.07 (s, 1H), 4.83 (dd, 1H), 4.60 (m, 2H), 4.43 (d, 1H), 4.12-4.03 (m, 3H), 3.82 (m, 2H), 3.68 (c, 1H), 3.22 (d, 1H), 1.42 y 1.27 (2s, 2x3H, CMe<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100MHz, δ ppm):** 136.8-127.6 (Ph), 112.4 (CMe<sub>2</sub>), 105.2 (C-1), 84.3, 79.9 y 78.3 (C-2, C-3 y C-4), 70.1, 68.9, 64.7 y 61.7 (CH<sub>2</sub>Ph, C-5, C-6 y C-7), 25.6 y 24.2 (CMe<sub>2</sub>).

[α]<sub>D</sub><sup>19</sup> = +59 (c 1.08, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

### 3.2.1.2.3 Síntesis del 1,6-didesoxi-1,6-imino-2,3-O-isopropilidén-D-glicero-D-mano-heptitol (20)



Se disuelve el producto **19 α** (495 mg, 1.36 mmol) en metanol (100 mL), se añade formiato amónico (1.5 g, 23.78 mmol) y Pd/C (0.34 g). La reacción se calienta a reflujo durante 3 d, observándose la desaparición del producto de partida. Después se filtra con una placa con celite y se concentra a sequedad. El residuo se purifica por cromatografía en columna, obteniéndose el compuesto **20** (315 mg, 99%).

**Datos analíticos y espectroscópicos:**C<sub>10</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>5</sub>**P.m.:** 233.26**Aspecto:** sirupo incoloro**Rf:** 0.3 (4:1 AcOEt/MeOH)

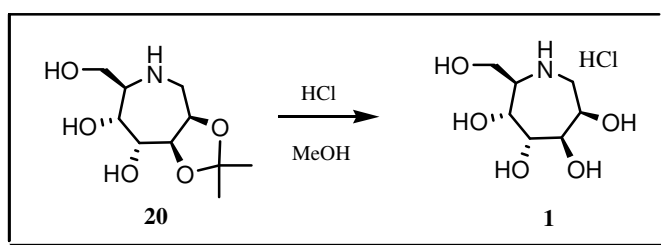
**<sup>1</sup>H-RMN (D<sub>2</sub>O, 400MHz, δ ppm):** 4.31 (t, 1H), 4.00 (d, 1H), 3.80 (d, 1H), 3.74 (dd, 1H), 3.66 (dd, 1H), 3.35-3.21 (m, 3H), 3.15 (s, 3H), 1.35 y 1.22 (2s, 2x3H, CMe<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN (D<sub>2</sub>O, 100MHz, δ ppm):** 109.0 (CMe<sub>2</sub>), 75.1, 73.5, 72.1 y 67.7 (C-2, C-3, C-4 y C-5), 59.4 y 58.9 (C-6 y C-7), 43.8 (C-1), 25.2 y 22.9 (CMe<sub>2</sub>).

**EM (FAB):** *m/z* 234.1342 [M + H]<sup>+</sup>. (Calculado para C<sub>10</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>5</sub>: 234.1341).

[α]<sub>D</sub><sup>19</sup> = +4 (c 1.28, MeOH)

### 3.2.1.2.4 Síntesis del clorhidrato del 1,6-didesoxi-1,6-imino-D-glicero-D-mano-heptitol (1)



Se disuelve el producto **20** (150 mg, 0.64 mmol) en metanol (4 mL). A continuación se añade HCl al 10% (2 mL), y se deja agitando durante 2 d, observándose la aparición de un producto más polar. Una vez finalizada la reacción se concentra y se seca a vacío, obteniéndose el compuesto **1** de forma cuantitativa.

#### Datos analíticos y espectroscópicos:

C<sub>7</sub>H<sub>16</sub>ClNO<sub>5</sub>

**P.m.:** 229.66

**Aspecto:** sirupo amarillento

**Rf:** 0.1 (4:1 AcOEt/MeOH)

**<sup>1</sup>H-RMN (D<sub>2</sub>O, 400MHz, δ ppm):** 4.04 (m, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.73-3.56 (m, 2H) y 3.29-3.01 (m, 4H).

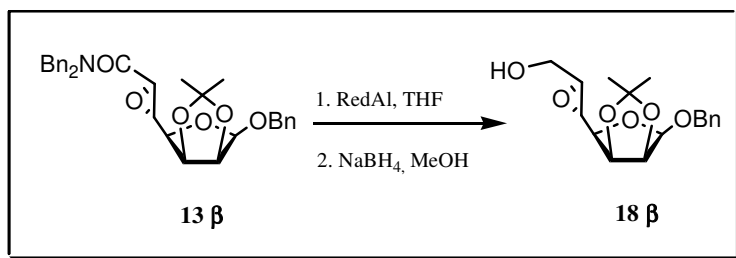
**<sup>13</sup>C-RMN (D<sub>2</sub>O, 100MHz, δ ppm):** 69.4, 69.2, 66.9 y 65.4 (C-2, C-3, C-4 y C-5), 58.9 y 58.8 (C-6 y C-7) y 44.6 (C-1).

**EM (FAB)** (como amina libre): *m/z* 194.1028 [M+H]<sup>+</sup>. (Calculado para C<sub>7</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>5</sub>: 194.1028).

[α]<sub>D</sub><sup>22</sup> = +2 (c 1.65, MeOH/H<sub>2</sub>O 1:1)



### 3.2.1.2.5 Síntesis de la 5,6-anhidro-1-*O*-bencil-2,3-*O*-isopropiliden-*L*-glicero- $\beta$ -*D*-mano-heptofuranosa (**18 $\beta$** )



Una disolución en atmósfera inerte del producto **13  $\beta$**  (640 mg, 1.24 mmol) en THF (13.9 mL), se enfría a 0 °C con un baño de hielo y se añade RedAl (0.39 mL, 1.36 mmol). Después de mantener la agitación durante 35 min la mezcla se diluye con AcOEt y con una solución acuosa saturada de tartrato 4-hidrato sódico potásico, y se deja agitando durante 15 min. A continuación se extrae varias veces con AcOEt, se seca con sulfato magnésico anhidro y se concentra. El producto de reacción resultante se emplea en el siguiente paso sin previa purificación.

El residuo de la reacción anterior se disuelve en metanol (9.39 mL), se enfría a 0 °C y se añade borohidruro sódico (23 mg, 0.62 mmoles). A los 25 min, se quenchea con unas gotas de agua, se concentra y se seca a vacío. El producto de reacción se purifica por cromatografía en columna a presión usando como eluyente Hex/AcOEt 1:2, obteniéndose el compuesto **18  $\beta$**  (390 mg, 97% en dos pasos).

#### Datos analíticos y espectroscópicos:

$C_{17}H_{22}O_6$

**P.m.:** 322.35

**Aspecto:** sirupo incoloro

**Rf:** 0.3 (1:2 Hex/AcOEt)

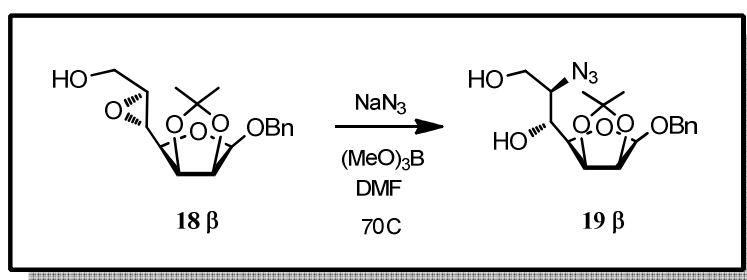
**$^1H$ -RMN ( $CDCl_3$ , 200MHz,  $\delta$  ppm):** 7.40-7.21 (m, 5H, Ph), 4.95-4.59 (m, 5H), 3.95 (dd, 1H), 3.82 (s, 1H), 3.70-3.51 (m, 2H), 3.39 (dd, 1H), 3.26 (ddd, 1H), 1.57 y 1.37 (2s, 2x3H,  $CMe_2$ ).

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 50MHz,  $\delta$  ppm): 139.4-126.7 (Ph), 113.8 ( $\text{CMe}_2$ ), 100.9 (C-1), 79.5, 79.2 y 76.5 (C-2, C-3 y C-4), 70.9 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 61.2 (C-7), 57.4 y 52.5 (C-5 y C-6), 25.5 y 25.0 ( $\text{CMe}_2$ ).

EM (FAB):  $m/z$  323.1490  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . (Calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{O}_6$ : 323.1494).

$[\alpha]_D^{21} = -37$  (c 0.22,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

### 3.2.1.2.6 Síntesis de la 6-azido-1-O-bencil-2,3-O-isopropiliden-D-glicero- $\beta$ -D-mano-heptofuranosa (**19 $\beta$** )



En un matraz con atmósfera inerte se disuelve el epoxialcohol **18  $\beta$**  (383 mg, 1.18 mmol) en DMF (11.4 mL), se añade azida sódica (0.14 g, 2.15 mmol) y borato de trimetilo (0.26 mL, 2.36 mmol).<sup>10</sup> La mezcla de reacción se calienta a 70 °C durante 2 d. Entonces, una vez se ha comprobado que no queda nada de producto de partida, se elabora, enfriando la mezcla con un baño de hielo y añadiendo una solución de bicarbonato sódico. La disolución se deja agitando unos 30 min, y luego se extrae con AcOEt. Los extractos orgánicos se secan con sulfato magnésico anhidro y se concentran en el rotavapor a sequedad. Por último, el residuo se purifica por cromatografía en columna a presión usando como eluyente Hex/AcOEt 1:2, obteniéndose el compuesto **19  $\beta$**  (280 mg, 65%).

#### Datos analíticos y espectroscópicos:

$\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_6$

P.m.: 365.38

Aspecto: sirupo incoloro

Rf: 0.4 (1:2 Hex/AcOEt)

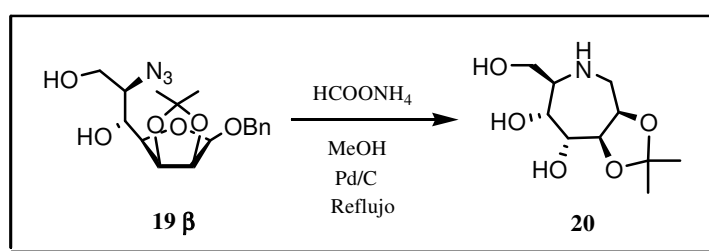
$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz,  $\delta$  ppm): 7.51-7.24 (m, 5H, Ph), 4.91-4.51 (m, 5H), 4.24 (dd, 1H), 3.89-3.73 (m, 4H), 4.43 (d, 1H), 1.56 y 1.37 (2s, 2x3H,  $\text{CMe}_2$ ).

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 50MHz,  $\delta$  ppm): 136.8-127.3 (Ph), 114.0 ( $\text{CMe}_2$ ), 101.1 (C-1), 79.5, 79.4 y 75.8 (C-2, C-3 y C-4), 71.4, 71.0, 64.5 y 61.8 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ , C-5, C-6 y C-7), 25.5 y 25.1 ( $\text{CMe}_2$ ).

EM (FAB):  $m/z$  366.1665  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . (Calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_6$ : 366.1665).

$[\alpha]_{\text{D}}^{17} = -59$  (c 1.28,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

### 3.2.1.2.7 Síntesis del 1,6-didesoxi-1,6-imino-2,3-*O*-isopropilidén-D-glicero-D-mano-heptitol (**20**) a partir del compuesto (**19** $\beta$ )



Se disuelve el producto **19**  $\beta$  (94 mg, 0.26 mmol) en metanol (19 mL), se añade formiato amónico (0.28 g, 4.44 mmol) y Pd/C (0.06 g). La reacción se calienta a reflujo durante 3 d, observándose la desaparición del producto de partida. Después se filtra con una placa con celita y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía en columna a presión, obteniéndose el compuesto **20** (46 mg, 77%).

#### Datos analíticos y espectroscópicos:

$\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{NO}_5$

P.m.: 233.26

Aspecto: sirupo incoloro

Rf: 0.3 (4:1 AcOEt/MeOH)

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{D}_2\text{O}$ , 400MHz,  $\delta$  ppm): 4.31 (t, 1H), 4.00 (d, 1H), 3.80 (d, 1H), 3.74 (dd, 1H), 3.66 (dd, 1H), 3.35-3.21 (m, 3H), 3.15 (s, 3H), 1.35 y 1.22 [2s, 2x3H,  $\text{CMe}_2$ ].

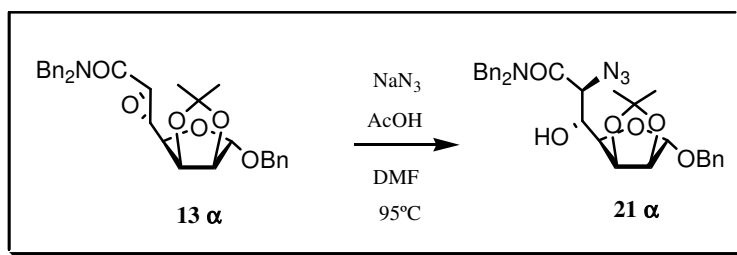
$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{D}_2\text{O}$ , 100MHz,  $\delta$  ppm): 109.0 ( $\text{CMe}_2$ ), 75.1, 73.5, 72.1 y 67.7 (C-2, C-3, C-4 y C-5), 59.4 y 58.9 (C-6 y C-7), 43.8 (C-1), 25.2 y 22.9 ( $\text{CMe}_2$ ).

EM (FAB):  $m/z$  234.1342  $[\text{M} + \text{H}]^+$ . (Calculado para  $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{NO}_5$  : 234.1341)

$[\alpha]_{\text{D}}^{19} = +4$  (c 1.28, MeOH)

### 3.2.1.3 Síntesis de azepanos obtenidos a partir de productos de apertura de epoxiamidas

#### 3.2.1.3.1 Síntesis de la *N,N*-dibencil-6-azido-1-*O*-bencil-2,3-*O*-isopropiliden-*D*-glicero- $\alpha$ -*D*-mano-heptofuranuronamida (**21 $\alpha$** )



En un matraz con atmósfera inerte se disuelve el epóxido **13  $\alpha$**  (0.74 g, 1.43 mmol) en DMF (5 mL), se añade de azida sódica (0.19 g, 2.92 mmol) y ácido acético (0.08 mL, 1.43 mmol). La reacción se calienta a 95 °C durante 2 d, entonces se diluye con AcOEt y se lava con agua. Los extractos orgánicos se secan con sulfato magnésico, se concentran en el rotavapor y se secan a alto vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna usando como eluyente Hex/AcOEt 4:1, obteniéndose el compuesto **21  $\alpha$**  (0.65 g, 81%).

#### Datos analíticos y espectroscópicos:

C<sub>31</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>

**P.m.:** 558.62

**Aspecto:** sirupo incoloro

**Rf:** 0.6 (3:1 Hex/AcOEt)

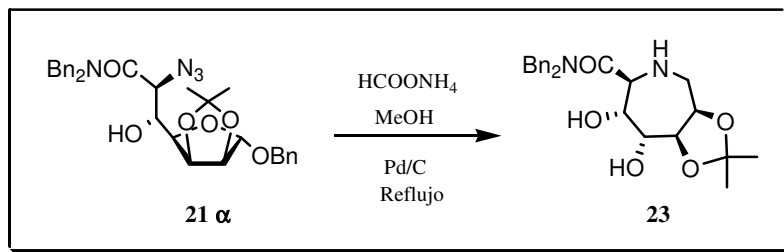
**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz,  $\delta$  ppm):** 7.32-7.16 (m, 15H, 3Ph), 5.02 (s, 1H), 4.88 (dd, 1H), 4.63-4.49 (m, 6H), 4.44 (d, 1H), 4.27 (d, 1H), 4.15 (dd, 1H), 4.07 (d, 1H), 1.38 y 1.27 (2s, 2x3H, CMe<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100MHz,  $\delta$  ppm):** 169.9 (CO), 136.8-127.0 (3Ph), 112.7 (CMe<sub>2</sub>), 105.5 (C-1), 84.5, 80.3 y 79.8 (C-2, C-3 y C-4), 71.9 y 68.9 (C-5 y CH<sub>2</sub>Ph), 57.1 (C-6), 49.9 y 47.9 (2NCH<sub>2</sub>), 25.9 y 24.4 (CMe<sub>2</sub>).

**EM (FAB):** m/z 559.2555 [M+H]<sup>+</sup>. (Calculado para C<sub>31</sub>H<sub>35</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>: 559.2556).

**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>17</sup>** = -31 (c 0.86, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

### 3.2.1.3.2 Síntesis de la *N,N*-dibencil-1,6-didesoxi-1,6-imino-2,3-*O*-isopropilidén-D-glicero-D-*mano*-heptonamida (**23**)



A una disolución del producto **21**  $\alpha$  (100 mg, 0.179 mmol) en metanol (15 mL), se añade formiato amónico (220 mg, 3.49 mmol) y catalizador Pd/C (50 mg, 2.3 eq). La reacción se calienta a reflujo durante 2 d, observándose la aparición de un producto más polar. Entonces se elabora la reacción, pasando por celita la solución. El residuo se purifica por cromatografía en columna usando como eluyente Hex/AcOEt 2:3, obteniéndose el compuesto **23** (59 mg, 69%).

#### Datos analíticos y espectroscópicos:

$C_{24}H_{30}N_2O_5$

**P.m.:** 426.51

**Aspecto:** sólido blanco

**Rf:** 0.64 (AcOEt 100%)

**Punto de fusión:** 118 °C

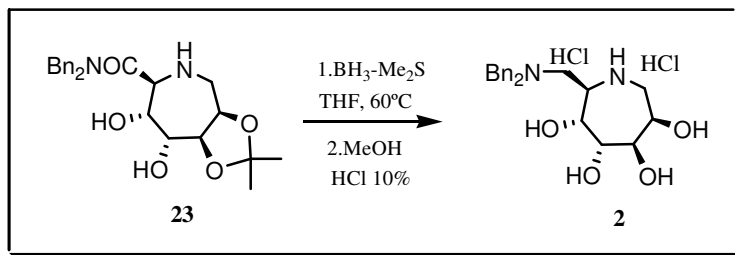
**$^1H$ -RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz,  $\delta$  ppm):** 7.30-7.07 (m, 10H, 2Ph), 4.68-4.49 (m, 3H), 4.40-4.26 (m, 3H), 4.18 (m, 2H), 3.98 (m, 1H), 3.20 (d, 1H), 3.03 (d, 1H), 1.47 y 1.28 (2s, 2x3H, CMe<sub>2</sub>).

**$^{13}C$ -RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100MHz,  $\delta$  ppm):** 173.6 (CO), 136.6-127.1 (2Ph), 107.3 (CMe<sub>2</sub>), 76.8, 75.5, 75.0 y 72.5 (C-2, C-3, C-4 y C-5), 58.8 (C-6), 49.8 y 47.4 (2NCH<sub>2</sub>), 46.7 (C-1), 26.1 y 23.5 (CMe<sub>2</sub>).

**EM (FAB):**  $m/z$  449.2052 [M + Na]<sup>+</sup>. (Calculado para C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>Na: 449.2052).

**$[\alpha]_D^{17}$**  = -25 (c 0.93, MeOH)

### 3.2.1.3.3 Síntesis del clorhidrato del 7-dibencilamino-1,6,7-tridesoxi-1,6-imino-D-glicero-D-*mano*-heptitol (2)



Se disuelve el producto **23** (48 mg , 0.11 mmol) en THF (5mL) y a continuación se añade borano complejoado con sulfuro de dimetilo (0.10 mL, 1.05 mmol). La reacción, en atmósfera inerte, se calienta a 60 °C durante 1 d. Entonces se quenchea con EtOH y se concentra a sequedad. Se añade MeOH (4 mL) y HCl 10% (2 mL) y se deja agitando durante 3 días. Por último se concentra y se purifica por cromatografía en columna a presión usando como eluyente AcOEt/MeOH 4:1, obteniéndose así el compuesto **2** (34 mg, 68%).

#### Datos analíticos y espectroscópicos:

$C_{21}H_{30}Cl_2N_2O_4$

**P.m.:** 445.38

**Aspecto:** sólido amarillento

**Rf:** 0.3 (4:1 AcOEt/MeOH)

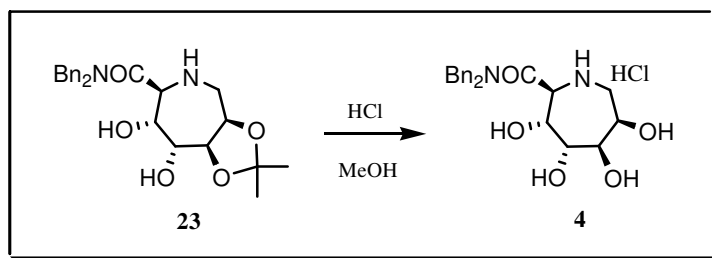
**$^1H$ -RMN (CD<sub>3</sub>OD, 400MHz,  $\delta$  ppm):** 7.41-7.16 (m, 10H, 2Ph), 4.00-3.72 (m, 3H), 3.46-3.59 (m, 2H), 3.26 (d, 2H), 2.99-2.50 (m, 2H).

**$^{13}C$ -RMN (CD<sub>3</sub>OD, 100MHz,  $\delta$  ppm):** 138.5-128.8 (2Ph), 74.9, 72.4, 69.3 y 67.4 (C-2, C-3, C-4 y C-5), 59.2 (2NCH<sub>2</sub>), 56.3 y 53.4 (C-6 y C-7), 44.3 (C-1).

**EM (FAB) (como amina libre):** m/z 373.2125 [M+H]<sup>+</sup>. (Calculado para C<sub>21</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: 373.2127).

**$[\alpha]_D^{20}$**  = -3 (c 0.85, MeOH)

### 3.2.1.3.4 Síntesis del clorhidrato del *N,N*-dibencil-2,6-didesoxi-2,6-imino-D-glicero-D-*mano*-heptonamida (**4**)



Se disuelve el compuesto **23** (80 mg, 0.187 mmol) en metanol (4 mL) y se añade HCl al 10% (2 mL). A los 3 d de reacción se concentra y se seca a vacío. Así se obtiene el producto **4** como un sólido blanco de forma cuantitativa.

#### Datos analíticos y espectroscópicos:

$C_{21}H_{26}N_2O_5$

**P.m.:** 422.90

**Aspecto:** sólido blanco

**Punto de fusión:** 60 °C

**Rf:** 0.5 (4:1 AcOEt/MeOH)

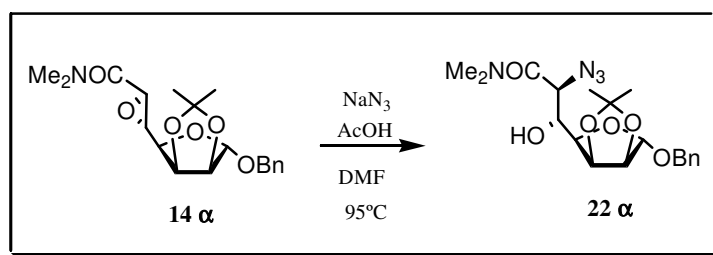
**$^1H$ -RMN ( $D_2O$ , 400MHz,  $\delta$  ppm):** 7.27-7.09 (m, 10H, 2Ph), 4.90 (d, 1H), 4.75 (d, 1H), 4.33-4.30 (m, 2H), 4.20 (d, 1H), 4.13 (d, 1H), 3.96 (d, 1H), 3.85 (d, 1H), 3.75 (d, 1H), 3.24 (dd, 1H), 2.94 (dd, 1H).

**$^{13}C$ -RMN ( $D_2O$ , 50MHz,  $\delta$  ppm):** 169.6 (CO), 136.8-127.9 (2Ph), 73.7, 73.6, 70.2 y 66.2 (C-2, C-3, C-4 y C-5), 56.9 (C-6), 51.7 y 51.2 (2NCH<sub>2</sub>) y 45.3 (C-1).

**EM (FAB):** (como amina libre):  $m/z$  387.1922 [M+H]<sup>+</sup>. (Calculado para  $C_{21}H_{27}N_2O_5$ : 387.192).

**$[\alpha]_D^{28}$**  = -27 (c 1.1, MeOH)

### 3.2.1.3.5 Síntesis de la *N,N*-dimetil-6-azido-1-*O*-bencil-2,3-*O*-isopropiliden-D-glicero- $\alpha$ -D-*mano*-heptofuranuramida (**22 $\alpha$** )



A una disolución en atmósfera inerte del epóxido **14  $\alpha$**  (3.06 g, 8.42 mmol) en DMF (29.3 mL), se añade azida sódica (1.08 g, 16.61 mmol) y ácido acético (0.48 mL, 8.42 mmol). La reacción se calienta a 95 °C durante 2 d, entonces se diluye con AcOEt y se lava con agua. Los extractos orgánicos se secan con sulfato magnésico, se concentran en el rotavapor y se secan a alto vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna usando como eluyente 2:1 Hex/AcOEt, obteniéndose el compuesto **22  $\alpha$**  (2.45 g, 72%).

#### Datos analíticos y espectroscópicos:

$C_{19}H_{26}N_4O_6$

**P.m.:** 406.43

**Aspecto:** sólido blanco

**Rf:** 0.3 (2:1 Hex/AcOEt)

**Punto de fusión:** 129-130 °C

**$^1H$ -RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz,  $\delta$  ppm):** 7.30-7.18 (m, 5H, Ph), 5.00 (s, 1H, H-1), 4.85 (dd, 1H,  $J = 3.8, 5.9$  Hz, H-3), 4.57 (d, 1H,  $J = 5.9$  Hz, H-2), 4.47 y 4.33 (2d, 2x1H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.41 (dd, 1H,  $J = 3.8, 9.1$  Hz, H-4), 3.99 (d, 1H,  $J = 3.7$  Hz, H-6), 3.93 (dd, 1H,  $J = 3.7, 9.1$  Hz, H-5), 3.07 y 2.93 (2s, 2x3H, NMe<sub>2</sub>), 1.41 y 1.27 (2s, 2x3H, CMe<sub>2</sub>),

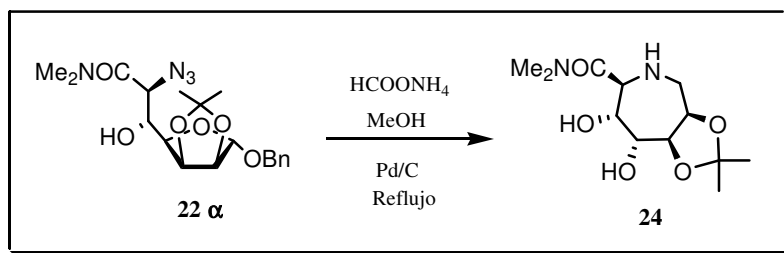
**$^{13}C$ -RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100MHz,  $\delta$  ppm):** 169.3 (CO), 136.6-127.5 (Ph), 112.4 (CMe<sub>2</sub>), 105.2 (C-1), 84.3 (C-2), 80.1 (C-3), 79.3 (C-4), 71.4 (CH<sub>2</sub>Ph), 68.4 (C-5), 55.5 (C-6), 37.1 y 35.1 (NMe<sub>2</sub>), 25.7 y 24.3 (CMe<sub>2</sub>).

**EM (FAB):**  $m/z$  407.1866 [M+H]<sup>+</sup>. (Calculado para C<sub>19</sub>H<sub>27</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>: 407.1852).

**$[\alpha]_D^{17}$**  = +101 (c 0.98, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)



### 3.2.1.3.6 Síntesis de la *N,N*-dimetil-1,6-didesoxi-1,6-imino-2,3-*O*-isopropilidén-D-glicero-D-*mano*-heptonamida (**24**)



Se disuelve el producto **22 α** (282 mg, 0.69 mmol) en metanol (51 mL), se añade formiato amónico (0.76 g, 12.05 mmol) y Pd/C (0.17 g). La reacción se calienta a reflujo durante 3 d, después se filtra con una placa con celita y se purifica por cromatografía en columna a presión usando como eluyente AcOEt/MeOH 4:1, obteniéndose el compuesto **24** (147 mg, 77%).

#### Datos analíticos y espectroscópicos:

$C_{12}H_{22}N_2O_5$

**P.m.:** 274.31

**Aspecto:** sólido blanco

**Rf:** 0.3 (4:1 AcOEt/MeOH)

**Punto de fusión:** 170 °C (descompone)

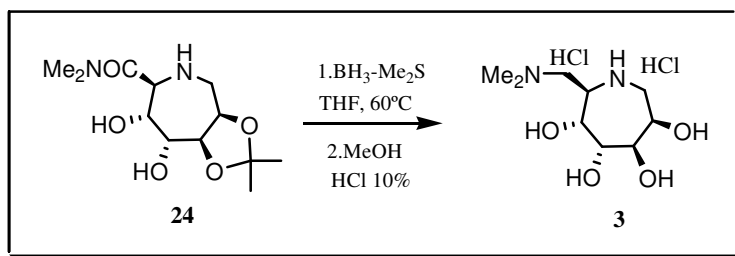
**$^1H$ -RMN ( $D_2O$ , 400MHz,  $\delta$  ppm):** 4.30 (m, 2H, H-2,H-3), 4.08 (sa, 1H, H-5), 3.93 (d, 1H,  $J = 9.7$  Hz), 3.78 (d, 1H,  $J = 9.7$  Hz), 2.95 (m, 2H), 2.98 y 2.79 (2s, 2x3H,  $NMe_2$ ), 1.38 y 1.23 (2s, 2x3H,  $CMe_2$ ).

**$^{13}C$ -RMN ( $D_2O$ , 100MHz,  $\delta$  ppm):** 173.6 (CO), 108.1 ( $CMe_2$ ), 76.1, 74.8, 74.6 y 71.9 (C-2, C-3, C-4 y C-5), 56.3 (C-6), 44.8 (C-1), 37.5 y 35.5 ( $NMe_2$ ), 24.9 y 22.5 ( $CMe_2$ ).

**EM (FAB):** m/z 275.1528  $[M+1]^+$ . (Calculado para  $C_{12}H_{23}N_2O_5$ : 275.1524).

$[\alpha]_D^{17} = +10$  (c 1.05, MeOH)

### 3.2.1.3.7 Síntesis del clorhidrato del 7-dimetilamino-1,6,7-tridesoxi-1,6-imino-D-glicero-D-*mano*-heptitol (3)



A una disolución en atmósfera inerte del producto **24** (80 mg, 0.29 mmol) en THF (5 mL), se añade borano complejoado con sulfuro de dimetilo (0.28 mL, 2.95 mmol). La reacción se calienta a 60 °C durante 1 d. Entonces se quenchea con EtOH y se concentra. Después se añade MeOH (4 mL) y HCl 10% (2 mL) y se deja durante 3 d. Por último se concentra y se purifica por cromatografía en columna a presión, obteniéndose el compuesto **3** (81 mg, 94%).

#### Datos analíticos y espectroscópicos:

$C_9H_{22}Cl_2N_2O_4$

**P.m.:** 293.19

**Aspecto:** sólido amarillento

**Rf:** 0.2 (2:1 AcOEt/MeOH)

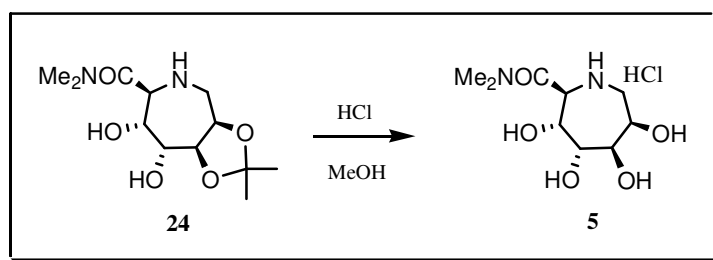
**$^1H$ -RMN ( $D_2O$ , 400MHz,  $\delta$  ppm):** 4.18 (d, 1H), 3.98 (dd,  $J = 10.7, 3.2$  Hz, 1H), 3.91 (dd,  $J = 5.3$  Hz, 1H), 3.87 (dd,  $J = 5.3$  Hz, 1H), 3.50 (m, 3H), 3.38 (m, 1H), 3.24 (sa, 3H), 2.78 y 2.77 (2s,  $NMe_2$ ), 2.85 y 2.80 (2m, 2H) y 2.50 (d,  $J = 13.9$  Hz).

**$^{13}C$ -RMN ( $D_2O$ , 100MHz,  $\delta$  ppm):** 74.3, 70.7, 67.1 y 66.7 (C-2, C-3, C-4 y C-5), 63.8 (C-7), 54.2 (C-6), 49.4 (C-1), 48.4 y 47.7 ( $NMe_2$ ).

**EM (FAB)** (como amina libre):  $m/z$  221.1499  $[M+H]^+$ . (Calculado para  $C_9H_{21}N_2O_4$ : 221.1501).

$[\alpha]_D^{17} = +19$  (c 1, MeOH)

### 3.2.1.3.8 Síntesis del clorhidrato del *N,N*-dimetil-2,6-didesoxi-2,6-imino-D-glicero-D-*mano*-heptonamida (**5**)



Se disuelve el compuesto **24** (60 mg, 0.22 mmol) en metanol (4 mL) y se añade HCl al 10% (2 mL). A los 2 d de reacción se concentra y se seca a vacío. Así se obtiene el compuesto **5** un sólido blanco de forma cuantitativa.

#### Datos analíticos y espectroscópicos:

$C_9H_{19}ClN_2O_5$

**P.m.:** 270.71

**Aspecto:** sirupo amarillento

**Rf:** 0.3 (3:2 AcOEt/MeOH)

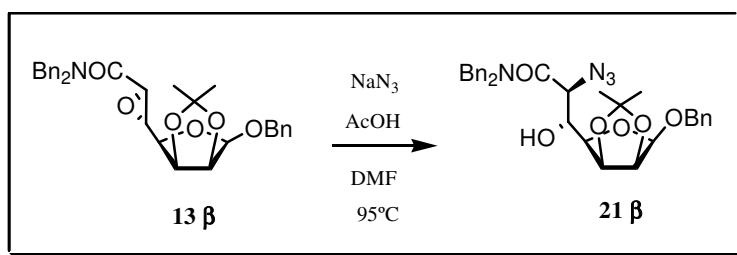
**$^1H$ -RMN ( $D_2O$ , 400MHz,  $\delta$  ppm):** 4.38 (d, 1H), 4.03 (d, 2H), 3.72 (d, 1H), 3.66 (d, 1H), 3.19 (d, 2H), 2.85 y 2.71 (2s, 2x3H,  $NMe_2$ ).

**$^{13}C$ -RMN ( $D_2O$ , 100MHz,  $\delta$  ppm):** 166.4 (CO), 71.5, 71.1, 68.9 y 64.8 (C-2, C-3, C-4 y C-5), 55.7 (C-6), 43.8 (C-1), 36.7 y 35.4 ( $NMe_2$ ).

**EM (FAB):** (como amina libre):  $m/z$  235.1290  $[M+1]^+$ . (Calculado para  $C_9H_{19}N_2O_5$ : 235.1294).

**$[\alpha]_D^{30}$**  = +9 (c 1.2, MeOH)

### 3.2.1.3.9 Síntesis de la *N,N*-dibencil-6-azido-1-*O*-bencil-2,3-*O*-isopropiliden-*D*-glicero- $\beta$ -*D*-mano-heptofuranuronamida (**21 $\beta$** )



A una disolución en atmósfera inerte del epóxido **13  $\beta$**  (287 mg, 0.56 mmol) en DMF (3 mL), se añade azida sódica (73 mg, 1.12 mmol) y ácido acético (0.03 mL, 0.56 mmol). La reacción se calienta a 95 °C durante 2 d entonces se diluye con AcOEt y se lava con agua. Los extractos orgánicos se secan con sulfato magnésico y se concentran en el rotavapor a sequedad. El residuo se purifica por cromatografía en columna usando como eluyente Hex/AcOEt 4:1, obteniéndose el compuesto **21  $\beta$**  (193 mg, 62%).

#### Datos analíticos y espectroscópicos:

$C_{31}H_{34}N_4O_6$

**P.m.:** 558.62

**Aspecto:** sirupo incoloro

**Rf:** 0.5 (3:1 Hex/AcOEt)

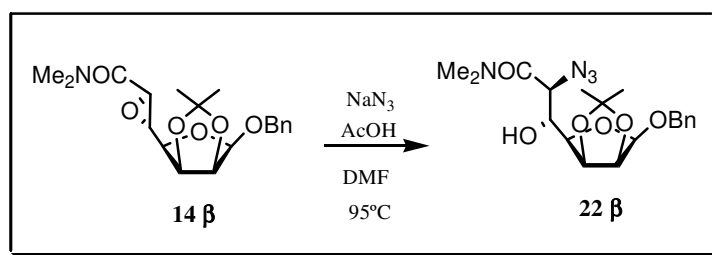
**$^1H$ -RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz,  $\delta$  ppm):** 7.33-7.13 (m, 15H, 3Ph), 4.82-4.78 (m, 2H), 4.70 (d, 1H), 4.64 (d, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.56 (dd, 1H), 4.52-4.43 (m, 5H), 3.97 (d, 1H), 3.70 (dd, 1H), 1.50 y 1.31 (2s, 2x3H, CMe<sub>2</sub>)

**$^{13}C$ -RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100MHz,  $\delta$  ppm):** 170.0 (CO), 137.0-126.7 (3Ph), 113.8 (CMe<sub>2</sub>), 102.0 (C-1), 79.3, 79.0 y 77.2 (C-2, C-3 y C-4), 72.0 y 71.7 (C-5 y CH<sub>2</sub>Ph), 56.3 (C-6), 49.8 y 47.7 (2NCH<sub>2</sub>), 25.6 y 25.0 (CMe<sub>2</sub>).

**EM (FAB):**  $m/z$  559.2553 [M+H]<sup>+</sup>. (Calculado para C<sub>31</sub>H<sub>35</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>: 559.2556).

$[\alpha]_D^{17} = +35$  (c 2.2, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

### 3.2.1.3.10 Síntesis de la *N,N*-dimetil-6-azido-1-*O*-bencil-2,3-*O*-isopropiliden-*D*-glicero- $\beta$ -*D*-mano-heptofuranuronamida (**22 $\beta$** )



A una disolución en atmósfera inerte del epóxido **14  $\beta$**  (200 mg, 0.56 mmol) en DMF (3 mL), se añade azida sódica (73 mg, 1.12 mmol) y ácido acético (0.03 mL, 0.56 mmol). La reacción se calienta a 95 °C durante 2 d entonces se diluye con AcOEt y se lava con agua. Los extractos orgánicos se secan con sulfato magnésico y se concentran en el rotavapor a sequedad. El residuo se purifica por cromatografía en columna usando como eluyente Hex/AcOEt 1:4, obteniéndose el compuesto **22  $\beta$**  (135 mg, 60%).

#### Datos analíticos y espectroscópicos:

$C_{19}H_{26}N_4O_6$

**P.m.:** 406.43

**Aspecto:** sirupo incoloro

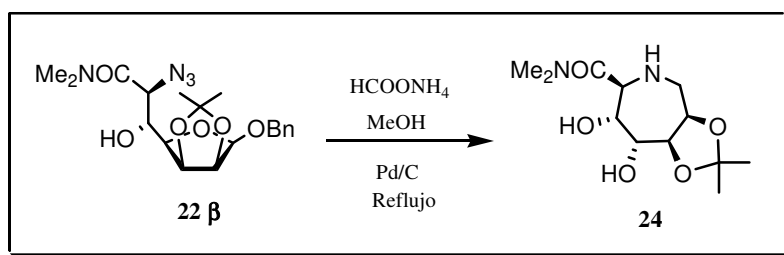
**Rf:** 0.4 (1:4 Hex/AcOEt)

**$^1H$ -RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz,  $\delta$  ppm):** 7.35-7.28 (m, 5H, Ph), 4.87-4.65 (m, 5H), 4.58 (dd, 1H), 4.50 (dd, 1H), 3.96 (d, 1H), 3.58 (dd, 1H), 3.05 y 3.02 (2s, 2x3H, NMe<sub>2</sub>), 1.57 y 1.37 (2s, 2x3H, CMe<sub>2</sub>).

**$^{13}C$ -RMN (CDCl<sub>3</sub>, 50MHz,  $\delta$  ppm):** 169.4 (CO), 137.0-127.5 (Ph), 113.6 (CMe<sub>2</sub>), 101.7 (C-1), 79.1, 78.9 y 77.2 (C-2, C-3 y C-4), 71.9, 71.7 y 55.6 (CH<sub>2</sub>Ph, C-5 y C-6), 37.2 y 35.3 (NMe<sub>2</sub>), 25.6 y 24.9 (CMe<sub>2</sub>).

**$[\alpha]_D^{22}$  = -8 (c 0.94, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)**

### 3.2.1.3.11 Síntesis de la *N,N*-dimetil-1,6-didesoxi-1,6-imino-2,3-*O*-isopropilidén-D-glicero-D-*mano*-heptonamida a partir del compuesto **22** $\beta$



Se disuelve el producto **22**  $\beta$  (130 mg, 0.32 mmol) en metanol (23 mL), se añade formiato amónico (0.35 g, 5.55 mmol) y Pd/C (0.07 g). La reacción se calienta a reflujo durante 3 d, después se filtra con una placa con celite y se purifica por cromatografía en columna a presión usando como eluyente AcOEt/MeOH 4:1, obteniéndose, de este modo, el compuesto **24** (57 mg, 65%).

#### Datos analíticos y espectroscópicos:

$C_{12}H_{22}N_2O_5$

**P.m.:** 274.31

**Aspecto:** sólido blanco

**Rf:** 0.3 (4:1 AcOEt/MeOH)

**Punto de fusión:** 170 °C (descompone)

**$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{D}_2\text{O}$ , 400MHz,  $\delta$  ppm):** 4.30 (s, 2H), 4.08 (s, 1H), 3.93 (d, 1H), 3.78 (d, 1H), 2.97 (m, 5H,  $\text{NMe}_2$ ), 2.79 (s, 3H,  $\text{NMe}_2$ ), 1.38 y 1.23 (2s, 2x3H,  $\text{CMe}_2$ ).

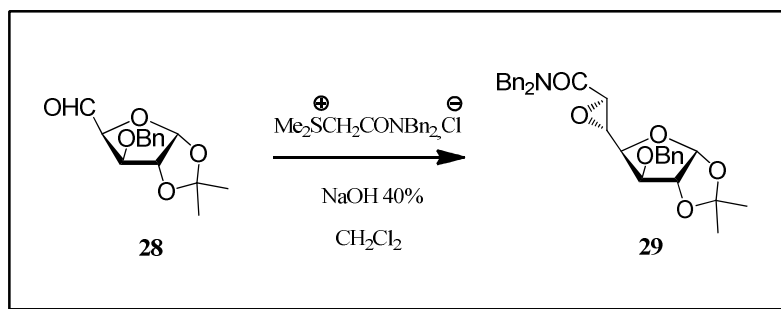
**$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{D}_2\text{O}$ , 100MHz,  $\delta$  ppm):** 173.6 (CO), 108.1 ( $\text{CMe}_2$ ), 76.1, 74.8, 74.6 y 71.9 (C-2, C-3, C-4 y C-5), 56.3 (C-6), 44.8 (C-1), 37.5 y 35.5 ( $\text{NMe}_2$ ), 24.9 y 22.5 ( $\text{CMe}_2$ ).

$[\alpha]_D^{17} = +10$  (c 1.05, MeOH)

## 3.2.2 SINTESIS DE AZEPANOS A PARTIR DE GLUCOSA

### 3.2.2.1 Formación de epoxiamidas

#### 3.2.2.1.1 Preparación de *N,N*-dibencil-5,6-anhidro-3-*O*-bencil-1,2-*O*-isopropiliden-L-glicero- $\alpha$ -D-*gluco*-heptofuranuronamida (**29**)



A una disolución del aldehído **28** (1.58 g, 5.67 mmol) en diclorometano (40 mL), se añade sal de dibencilo (2.86 g, 8.50 mmol) e hidróxido sódico al 40% p/v (20 mL). Transcurrida 1 h se observa la desaparición del producto de partida. Se añade un poco de agua y se extrae varias veces con diclorometano. Los extractos orgánicos unidos se secan con sulfato magnésico anhidro y se concentran en el rotavapor. El residuo de reacción se purifica por cromatografía en columna a presión usando como eluyente Hex/AcOEt 2:1, obteniéndose el producto **29** (2.24 g, 76%).

#### Datos analíticos y espectroscópicos:

$\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{NO}_6$

**P.m.:** 515.6

**Aspecto:** sirupo incoloro

**Rf:** 0.7 (1:1 Hex/AcOEt)

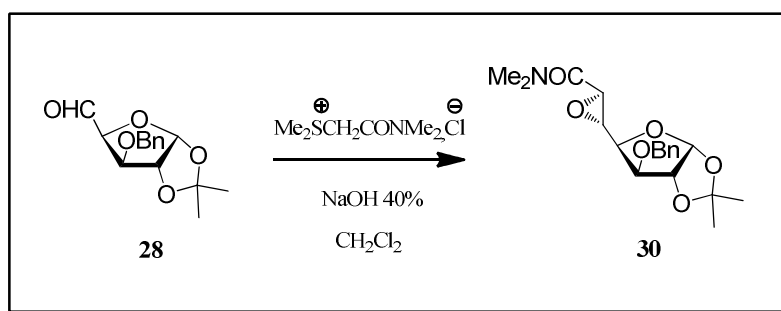
**$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz,  $\delta$  ppm):** 7.33-7.08 (m, 15H, 3Ph), 5.80 (d, 1H,  $J= 3.2$  Hz, H-1), 4.90 (d, 1H,  $J= 14.5$  Hz,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4.62 (d, 1H,  $J= 4.4$  Hz, H-3), 4.60-4.50 (m, 2H, 2x $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4.13-4.08 (m, 3H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$  y H-4), 4.03 (d, 1H,  $J= 3.2$  Hz, H-2), 3.74 (d, 1H,  $J= 2.2$  Hz, H-6), 3.53 (dd, 1H,  $J= 2.2, 4.8$  Hz, H-5), 1.38 y 1.24 (2s, 2x3H,  $\text{CMe}_2$ ).

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 50MHz,  $\delta$  ppm): 167.3 (CO), 136.6 -126.6 (3Ph), 111.8 ( $\text{CMe}_2$ ), 104.9 (C-1), 82.1, 81.5 y 78.8 (C-2, C-3 y C-4), 72.0 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 54.8, 51.8, 48.6 y 48.1 (C-5, C-6 y  $2\text{NCH}_2$ ), 26.6 y 26.0 ( $\text{CMe}_2$ ).

EM (FAB):  $m/z$  515.23077  $[\text{M} + \text{H}]^+$ . (Calculado para  $\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{NO}_6$ : 515.23079).

$[\alpha]_D^{17} = +25$  (c 0.78,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

### 3.2.2.1.2 Síntesis de la *N,N*-dimetil-5,6-anhidro-3-*O*-bencil-1,2-*O*-isopropiliden-L-glicero- $\alpha$ -D-gluco-heptofuranuronamida (**30**)



A una disolución del aldehído **28** (6.27 g, 22.58 mmol) en diclorometano (160 mL), se añade cloruro de *N,N*-dimetilcarbamoilmetil dimetil sulfonio (6.22 g, 33.87 mmol) e hidróxido sódico al 40% p/v (80 mL). Transcurrida 1 h se observa la desaparición del producto de partida. Se añade un poco de agua y se extrae. La fase acuosa se extrae varias veces con AcOEt, los extractos orgánicos se secan con sulfato magnésico anhidro y se concentran, y el crudo se purifica por cromatografía en columna a presión, obteniéndose el compuesto **30** (7.34 g, 89%).

#### Datos analíticos y espectroscópicos:

$\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{NO}_6$

P.m.: 363.4

Aspecto: sirupo incoloro

Rf: 0.2 (1:1 Hex/AcOEt)

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz,  $\delta$  ppm): 7.30-7.20 (m, 5H, Ph), 5.87 (d, 1H,  $J = 3.8$  Hz, H-1), 4.64-4.52 (m, 3H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$  y H-3), 4.06 (d, 1H,  $J = 3.8$  Hz, H-2), 4.04 (s, 1H, H-4), 3.67 (d, 1H,  $J = 2.2$  Hz, H-6), 3.40 (dd, 1H,  $J = 2.2, 4.30$  Hz, H-5), 2.94 y 2.88 (2s,  $2 \times 3\text{H}$ ,  $\text{NMe}_2$ ), 1.41 y 1.25 (2s,  $2 \times 3\text{H}$ ,  $\text{CMe}_2$ ).

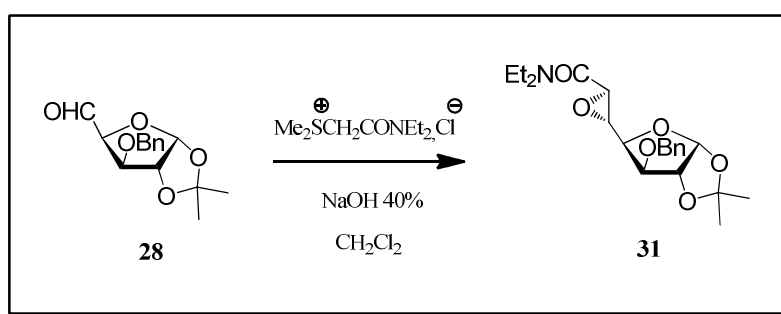


$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 50MHz,  $\delta$  ppm): 166.6 (CO), 136.9-127.9 (Ph), 112.0 ( $\text{CMe}_2$ ), 105.2 (C-1), 82.4, 81.9 y 79.5 (C-2, C-3 y C-4), 72.4 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 54.3 y 52.0 (C-5 y C-6), 36.2 y 35.5 ( $\text{NMe}_2$ ), 26.7 y 26.1 ( $\text{CMe}_2$ ).

EM (FAB):  $m/z$  364.17600  $[\text{M} + \text{H}]^+$ . (Calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{NO}_6$ : 364.17601).

$[\alpha]_D^{17} = -7$  (c 5.24,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

### 3.2.2.1.3 Síntesis de la *N,N*-dietil-5,6-anhidro-3-*O*-bencil-1,2-*O*-isopropiliden-L-glicero- $\alpha$ -D-gluco-heptofuranuronamida (**31**)



A una disolución del crudo del aldehído **28** (0.88g, 3.16 mmol) en diclorometano (22.3 mL), se añade cloruro de *N,N*-dietilcarbamoilmetil dimetil sulfonio (1 g, 4.74 mmol) e hidróxido sódico al 40% p/v (11.15 mL). Transcurrida 1 h se observa la desaparición del producto de partida. Se añade un poco de agua y se extrae. La fase acuosa se extrae varias veces con AcOEt, los extractos orgánicos se secan con sulfato magnésico anhidro y se concentran, y el crudo se purifica por cromatografía en columna a presión, obteniéndose el compuesto **31** (0.74 g, 60%).

#### Datos analíticos y espectroscópicos:

$\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{NO}_6$

P.m.: 391.46

Aspecto: sirupo incoloro

Rf: 0.3 (1:1 Hex/AcOEt)

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz,  $\delta$  ppm): 7.30-7.20 (m, 5H, Ph), 5.88 (d, 1H,  $J = 3.8$  Hz, H-1), 4.64-4.53 (m, 3H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$  y H-3), 4.03 (m, 2H, H-2 y H-4), 3.63 (d, 1H,  $J = 2.2$  Hz,

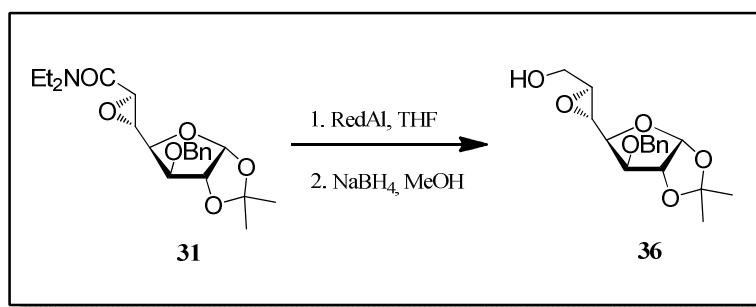
H-6), 3.46-3.16 (m, 5H, 2NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> y H-5), 1.41 y 1.25 (2s, 2x3H, CMe<sub>2</sub>), 1.13 y 1.06 (2t, 2x3H, 2NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100MHz, δ ppm): 165.5 (CO), 136.6-127.5 (Ph), 111.5 (CMe<sub>2</sub>), 104.8 (C-1), 82.0, 81.4 y 79.0 (C-2, C-3 y C-4), 71.9 (CH<sub>2</sub>Ph), 54.1 y 51.2 (C-5 y C-6), 40.8 y 40.3 (2CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 26.4 y 25.8 (CMe<sub>2</sub>), 14.2 y 12.6 (2CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -22 (c 1.2, AcOEt)

### 3.2.2.2 Síntesis de azepanos a partir de epoxialcoholes obtenidos por reducción de epoxiamidas

#### 3.2.2.2.1 Síntesis de la 5,6-anhidro-3-O-bencil-1,2-O-isopropiliden-L-glicero-α-D-gluco-heptofuranosa (36)



Una disolución en atmósfera inerte de la epoxiamida (300 mg, 0.76 mmol) en THF (9 mL), se enfría a 0 °C y se añade RedAl (0.35 mL, 1.24 mmol). Después de mantener la agitación durante 20 min la mezcla se diluye con AcOEt y con una solución acuosa saturada de tartrato 4-hidrato sódico potásico, y se deja agitando durante 15 min. A continuación se extrae varias veces con AcOEt, se seca con sulfato magnésico anhidro y se concentra. El crudo de reacción resultante se emplea en el siguiente paso sin previa purificación.

**Rf:** 0.8 (1:2 Hex/AcOEt)

El epoxialdehído se disuelve en metanol (5 mL), se enfría a 0 °C y se añade borohidruro sódico (16 mg, 0.42 mmol). A los 20 min la reacción se quenchea con unas gotas de agua, se concentra y se seca. El crudo de reacción se purifica por cromatografía en columna a presión usando como eluyente Hex/AcOEt 2:3 (180 mg, 74% en dos pasos).

**Datos analíticos y espectroscópicos:**C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>O<sub>6</sub>

P.m.: 322.35

Aspecto: sirupo incoloro

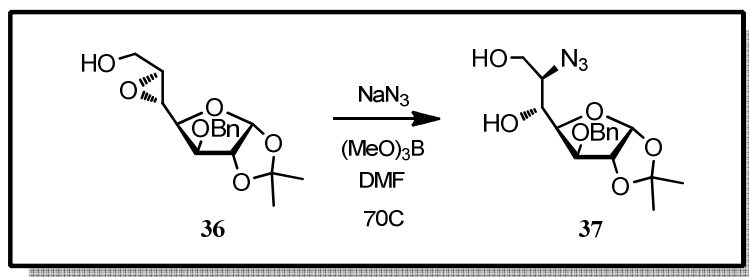
Rf: 0.7 (1:2 Hex/AcOEt)

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz, δ ppm): 7.40-7.26 (m, 5H, Ph), 5.94 (d, 1H, J<sub>1,2</sub>= 3.8 Hz, H-1), 4.69 y 4.62 (2d, 2H, J= 11.8 Hz, CH<sub>2</sub>Ph), 4.63 (d, 1H, H-2) 4.07 (d, 1H, J<sub>2,3</sub>= 3.2 Hz, H-3), 3.95 (m, 2H, H-4, H-7), 3.65 (dd, 1H, J<sub>6,7</sub>= 4.8, J<sub>7,7'</sub>= 12.9, H-7'), 3.32 (dd, 1H, J<sub>4,5</sub>= 6.4, J<sub>5,6</sub>= 2.1, H-5), 3.25 (ddd, 1H, J<sub>6,7</sub>= 6.9, H-6), 1.46 and 1.31 (2s, 2x3H, CMe<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 50MHz, δ ppm): 139.4-126.7 (Ph), 111.7 (CMe<sub>2</sub>), 105.0 (C-1), 79.5, 79.2 y 76.5 (C-2, C-3 y C-4), 70.9 (CH<sub>2</sub>Ph), 61.2 (C-7), 57.4 y 52.5 (C-5 y C-6), 25.5 y 25.0 (CMe<sub>2</sub>).

[α]<sub>D</sub><sup>21</sup> = -28 (c 0.52, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

### 3.2.2.2 Síntesis de la 6-azido-3-O-bencil-6-desoxi-1,2-O-isopropiliden-D-glicero-α-D-gluco-heptofuranosa (37)



A una disolución en atmósfera inerte del epoxialcohol **36** (65mg, 0.20 mmol) en DMF (2 mL), se añade azida sódica (25 mg, 0,40 mmol) y borato de trimetilo (0,04 mL, 0,40 mmol).<sup>10</sup> La mezcla de reacción se calienta a 70°C durante 2 d. Entonces se elabora, se enfría con un baño de hielo, se añade una solución de bicarbonato sódico y se deja agitando unos 30 min. Luego se extrae con AcOEt, y los extractos orgánicos se secan con sulfato magnésico anhidro y se concentran en el rotavapor. El crudo de reacción se purifica por cromatografía en columna a presión usando como eluyente Hex/AcOEt 2:3 (68 mg, 92%).

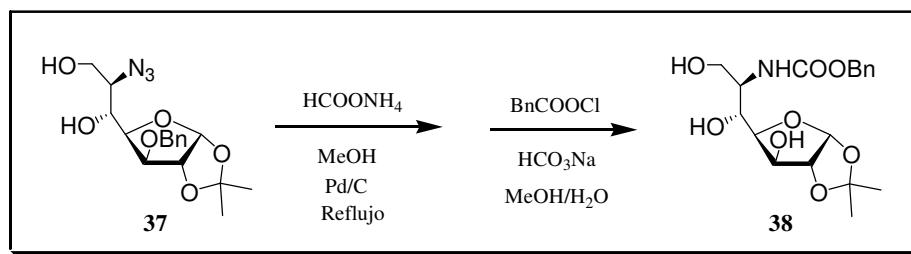
**Datos analíticos y espectroscópicos:**C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>**P.m.:** 365.38**Aspecto:** sirupo incoloro**Rf:** 0.7 (1:2 Hex/AcOEt)

**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz, δ ppm):** 7.34-7.20 (m, 5H, Ph), 5.88 (d, 1H, *J*= 3.8 Hz, H-1), 4.67 (d, 1H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.56 (d, 1H, *J*= 3.8 Hz, H-2), 4.47 (d, 1H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.18-4.04 (m, 3H, H-4, H-7, H-5), 3.83 (dd, 2H, H-7', H-3), 3.55 (c, 1H, *J*= 4.8 Hz, H-6), 2.55 (s, 2H, -OH), 1.43 y 1.26 (2s, 2x3H, CMe<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100MHz, δ ppm):** 136.8-127.9 (Ph), 111.9 (CMe<sub>2</sub>), 105.0 (C-1), 81.8, 81.7 y 78.9 (C-2, C-3 y C-4), 72.1 y 69.9 (C-5 y CH<sub>2</sub>Ph), 64.4 y 62.0 (C-6 y C-7), 26.7 y 26.2 (CMe<sub>2</sub>).

[α]<sub>D</sub><sup>17</sup> = -40 (c 0.68, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

### 3.2.2.2.3 Síntesis de la 6-benciloxycarbonilamino-6-desoxi-1,2-*O*-isopropiliden-*D*-glicero- $\alpha$ -*D*-gluco-heptofuranosa (38)



En un matraz se disuelve el producto **37** (300 mg, 0.82 mmol) en metanol (5 mL), se añade formiato amónico (0.41 g) y Pd/C 10% (70 mg). La reacción se calienta a reflujo durante un día, observándose la desaparición del producto de partida y la aparición de un producto más polar. Entonces la mezcla se pasa por una placa con celite, y el crudo, sin purificar, se usa en la siguiente reacción.

El crudo del compuesto se disuelve en MeOH/H<sub>2</sub>O (5 mL, 9:1), la solución se enfria a 0°C, entonces se añade CbzCl (0.14 mL, 1.2 eq) y bicarbonato sódico (0.14 g). La reacción se elabora a las 2 horas, se concentra y se extrae con acetato de etilo. El crudo

de la reacción se purifica por cromatografía en columna a presión, obteniéndose el producto **38** (159 mg, 50% en dos pasos).

**Datos analíticos y espectroscópicos:**

$C_{25}H_{31}NO_8$

**P.m.:** 473.52

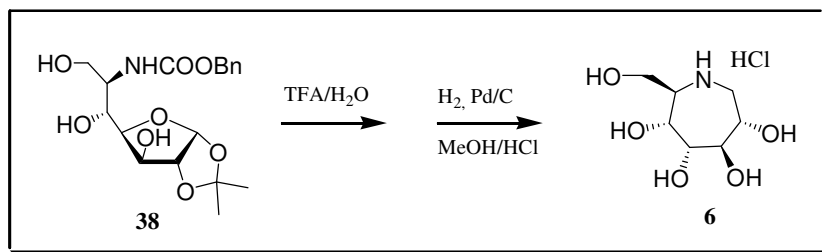
**Aspecto:** sirupo incoloro

**Rf:** 0.3 (1:3 Hex/AcOEt)

**$^1H$ -RMN ( $CDCl_3$ , 400MHz,  $\delta$  ppm):** 7.32 (sa, 5H, Ph), 5.92 (d, 1H,  $J = 3.2$  Hz, H-1), 5.83 (d, 1H,  $J = 6.9$  Hz, NH), 5.09 (m, 2H,  $CH_2Ph$ ), 4.50 (d, 1H,  $J = 3.8$  Hz), 4.39 (s, 1H), 4.16 (m, 1H), 4.00-3.92 (m, 3H), 3.70 (dd, 1H,  $J = 4.30$  Hz,  $J = 12.4$  Hz), 1.43 y 1.28 (2s, 2x3H, 2 $CH_3$ ).

**$^{13}C$ -RMN ( $CDCl_3$ , 100MHz,  $\delta$  ppm):** 158.0 (CO), 135.9-128.1 (Ph), 112.1 ( $CMe_2$ ), 105.2 (C-1), 84.6, 79.3 y 75.5 (C-2, C-3 y C-4), 72.6 y 67.4 ( $CH_2Ph$  y C-5), 61.9 (C-7), 54.9 (C-6), 26.9 y 26.2 ( $CMe_2$ ).

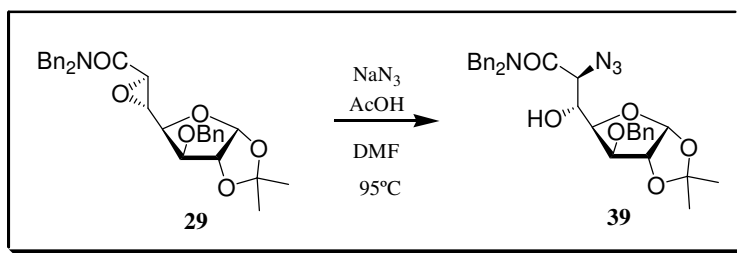
**3.2.2.2.4 Síntesis del azepano **6**<sup>9</sup>**



Esta reacción ya fue descrita por el grupo de Dhavale en el año 2004.<sup>9</sup>

### 3.2.2.3 Apertura regioselectiva de epoxiamidas con distintos nucleófilos nitrogenados

#### 3.2.2.3.1 Preparación de *N,N*-dibencil-6-azido-3-*O*-bencil-6-desoxi-1,2-*O*-isopropilidén-D-glicero- $\alpha$ -D-gluco-heptofuranuronamida (**39**)



Se disuelve la epoxiamida **29** (4.85 g, 9.39 mmol) en DMF anhidra (15 mL), se añade azida sódica (0.92 g, 14.15 mmol) y ácido acético (0.53 mL, 9.39 mmol). La reacción en atmósfera inerte se calienta a reflujo durante 2 d, entonces se diluye con AcOEt y se lava con agua. Los extractos orgánicos se secan con sulfato magnésico, se concentran en el rotavapor y se secan a alto vacío. El crudo se purifica por cromatografía en columna usando como eluyente Hex/AcOEt 5:1, obteniéndose el compuesto **39** (3.69 g, 70%).

#### Datos analíticos y espectroscópicos:

$\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_6$

**P.m.:** 558.62

**Aspecto:** sólido amarillento

**Punto de fusión:** 51-59 °C

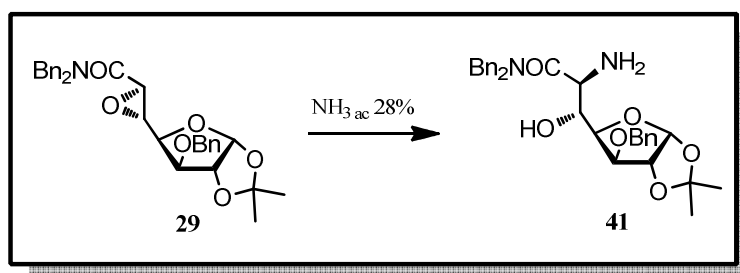
**Rf:** 0.5 (5:1 Hex/AcOEt)

**$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz,  $\delta$  ppm):** 7.34-7.17 (m, 15H, 3Ph), 5.79 (d, 1H,  $J_{1,2}$  = 3.8 Hz, H-1), 4.69-4.60 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4.57-4.47 (m, 3H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$  y d, 1H,  $J_{6,5}$  = 2.7 Hz, H-6), 4.45 (d, 1H,  $J$  = 3.8 Hz, H-2), 4.16 (dd, 1H,  $J_{5,6}$  = 2.7,  $J_{5,4}$  = 9.13 Hz, H-5), 4.11 (m, 2H, H-3 y H-4), 1.29 y 1.25 (2s, 2x3H,  $\text{CMe}_2$ ).

**$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100MHz,  $\delta$  ppm):** 170.0 (CO), 137.4-127.0 (3Ph), 111.8 ( $\text{CMe}_2$ ), 105.1 (C-1), 82.4 (C-2), 81.2 (C-3), 80.8 (C-4), 72.6 y 71.4 (C-5 y  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 56.2 (C-6), 49.8 y 47.6 (2NCH<sub>2</sub>), 26.7 y 26.2 ( $\text{CMe}_2$ ).

$[\alpha]_D^{24} = +28$  (c 0.5,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

### 3.2.2.3.2 Síntesis de la *N,N*-dibencil-6-amino-3-*O*-bencil-6-desoxi-1,2-*O*-isopropilidén-D-glicero- $\alpha$ -D-gluco-heptofuranuronamida (41)



La epoxiamida de dibencilo **29** se introduce en un tubo sellado (138 mg, 0,4 mmol) y se trata con 28%  $\text{NH}_3$  ac. (5 mL). Después de dos días agitando a temperatura ambiente se observa la desaparición del producto de partida y la aparición de un producto más polar. Entonces la mezcla se concentra y se purifica, obteniéndose el producto deseado (132 mg, 62%).

#### Datos analíticos y espectroscópicos:

$\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_6$

**P.m.:** 532.63

**Aspecto:** sirupo incoloro

**Rf:** 0.3 (1:1 Hex/AcOEt)

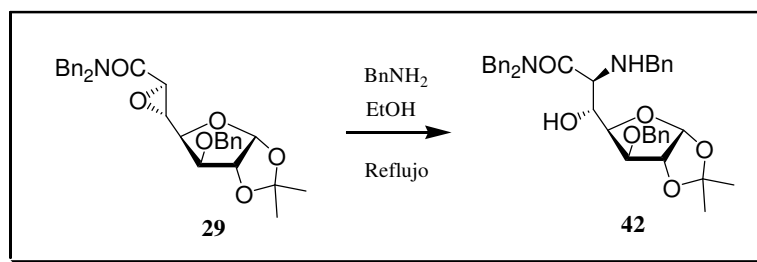
**$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz,  $\delta$  ppm):** 7.32-7.15 (m, 15H, 3Ph), 5.81 (d, 1H,  $J= 3.76$  Hz, H-1), 4.71-4.60 (m, 4H,  $2\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4.50 (d, 1H,  $J= 3.8$  Hz, H-2), 4.46 (m, 1H, H-5), 4.32 (m, 1H, H-4), 4.09-3.99 (m, 4H, H-3, H-6,  $\text{NH}_2$ ), 1.25 y 1.24 (2s,  $2 \times 3\text{H}$ ,  $\text{CMe}_2$ ).

**$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz,  $\delta$  ppm):** 175.7 (CO), 137.6-127.0 (3Ph), 111.6 ( $\text{CMe}_2$ ), 105.1 (C-1), 82.4, 81.5 y 81.3 (C-2, C-3 y C-4), 72.6 y 72.4 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$  y C-5), 50.7, 49.8 y 47.8 ( $2\text{NCH}_2$  y C-6), 26.7 y 26.2 ( $\text{CMe}_2$ ).

**EM (FAB):**  $m/z$  533.26510  $[\text{M} + \text{H}]^+$ . (Calculado para  $\text{C}_{31}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_6$ : 533.26516).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -27.5$  (c 0.92, AcOEt)

### 3.2.2.3.3 Síntesis de la *N,N*-dimetil-3-*O*-bencil-6-bencilamino-6-desoxi-1,2-*O*-isopropiliden-*D*-glicero- $\alpha$ -*D*-gluco-heptofuranuronamida (**42**)



En un matraz con atmósfera inerte se disuelve la epoxiamida **29** (452 mg, 0.88 mmoles) en etanol (15 mL) con agitación. Seguidamente se adiciona bencilamina (0.2 mL, 1.83 mmol) y se calienta la reacción a reflujo durante 24 h. Se sigue por c.c.f. empleando como eluyente Hex/AcOEt 3:2.

Una vez finalizada la reacción, se concentra la mezcla en el rotavapor y se seca a alto vacío. El residuo obtenido se redisuelve en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y la fase orgánica se lava con una disolución de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  saturada, se seca con  $\text{MgSO}_4$  anhidro y se concentra a vacío. Así se obtiene el producto **42** (534 mg, 98 %).

#### Datos analíticos y espectroscópicos:

$\text{C}_{38}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_6$

**P.m.:** 622.75

**Aspecto:** sirupo incoloro

**Rf:** 0.8 (3:2 Hex/AcOEt)

**$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz,  $\delta$  ppm):** 7.30-7.16 (m, 20H, 4Ph), 5.83 (d, 1H,  $J_{1,2} = 3.8$  Hz, H-1), 4.81-4.55 (m, 4H, 2 $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4.50 (d, 1H,  $J_{2,1} = 3.8$  Hz, H-2), 4.38-4.33 (m, 3H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$  y H-5), 4.12 (dd, 1H,  $J_{4,3} = 3.2$ ,  $J_{4,5} = 9.1$  Hz, H-4), 4.07 (d, 1H,  $J_{3,4} = 3.2$  Hz, H-3), 3.88 (d, 1H,  $J_{6,5} = 3.2$  Hz, H-6), 3.65 (m, 2H,  $\text{NCH}_2\text{Ph}$ ), 1.24 y 1.23 (2s, 2x3H,  $\text{CMe}_2$ ).

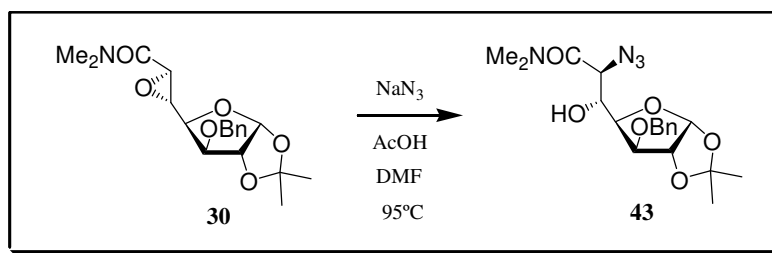
**$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 50MHz,  $\delta$  ppm):** 174.6 (CO), 139.6-126.8 (4Ph), 111.5 ( $\text{CMe}_2$ ), 105.0 (C-1), 82.4, 81.9 y 80.6 (C-2, C-3 y C-4), 72.5 y 67.9 (C-5 y  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 56.5 (C-6), 51.1, 49.6 y 47.6 (3 $\text{NCH}_2$ ), 26.6 y 26.1 ( $\text{CMe}_2$ ).

**EM (FAB):**  $m/z$  623.31208 [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$ . (Calculado para  $\text{C}_{38}\text{H}_{43}\text{N}_2\text{O}_6$ : 623.31211).

$[\alpha]_D^{20} = -31$  (c 0.72,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )



### 3.2.2.3.4 Síntesis de la *N,N*-dimetil-6-azido-3-*O*-bencil-6-desoxi-1,2-*O*-isopropilidén-D-glicero- $\alpha$ -D-gluco-heptofuranuronamida (**43**)



Se disuelve el epóxido **30** (0.24 g, 0.66 mmol) en DMF (1 mL). Se añade ácido acético (0.04 mL, 0.66 mmol) y ázida sódica (64 mg, 0.99 mmol). La reacción se calienta a 95 °C durante 48 h en atmósfera inerte. A continuación se elimina la DMF en la bomba de vacío, se añade agua y se extrae con AcOEt. El crudo se purifica por cromatografía en columna a presión, obteniéndose el compuesto **43** (0.2 g, 75%).

#### Datos analíticos y espectroscópicos:

$C_{19}H_{26}N_4O_6$

**P.m.:** 406.43

**Aspecto:** sólido blanco

**Punto de fusión:** 128-132 °C

**Rf:** 0.7 (1:1 Hex/AcOEt)

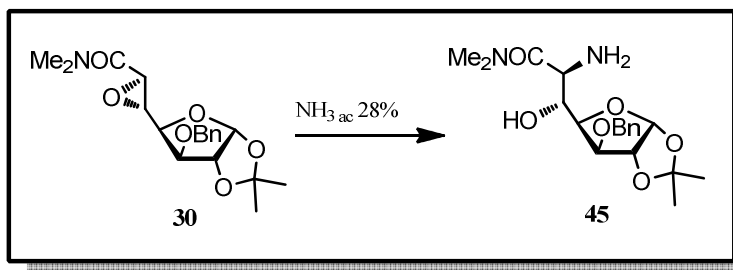
**$^1H$ -RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz,  $\delta$  ppm):** 7.36-7.24 (m, 5H, Ph), 5.83 (d, 1H,  $J_{1,2}$ = 3.6 Hz, H-1), 4.72 y 4.63 (2d, 2H,  $J$ = 11.7 Hz, CH<sub>2</sub>Ph), 4.53 (d, 1H,  $J_{2,1}$ = 3.6 Hz, H-2), 4.41 (dd, 1H,  $J_{4,3}$ = 3.1 Hz,  $J_{4,3}$ = 9.4 Hz, H-5), 4.11 (d, 1H,  $J_{3,4}$ = 3.1 Hz, H-3), 4.07 (d, 1H,  $J_{2,1}$ = 3.6 Hz, H-6), 3.98 (dd, 1H,  $J_{4,3}$ = 3.1 Hz,  $J_{4,5}$ = 9.4 Hz, H-4), 3.10 y 3.00 (2s, 2x3H, NMe<sub>2</sub>), 1.40 y 1.27 (2s, 2x3H, CMe<sub>2</sub>).

**$^{13}C$ -RMN (CDCl<sub>3</sub>, 50MHz,  $\delta$  ppm):** 169.4 (CO), 137.3-127.5 (Ph), 111.7 (CMe<sub>2</sub>), 104.9 (C-1), 82.2, 81.0 y 80.7 (C-2, C-3 y C-4), 72.6 y 70.9 (C-5 y CH<sub>2</sub>Ph), 55.3 (C-6), 37.4 y 35.1 (NMe<sub>2</sub>), 26.6 y 26.1 (CMe<sub>2</sub>).

**EM (FAB):** m/z 407.19304 [M+H]<sup>+</sup>. (Calculado para C<sub>19</sub>H<sub>27</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>: 407.19306).

**$[\alpha]_D^{24}$**  = -1 (c 1.09, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

### 3.2.2.3.5 Síntesis de la *N,N*-dimetil-6-amino-3-*O*-bencil-6-desoxi-1,2-*O*-isopropilidén-D-glicero- $\alpha$ -D-gluco-heptofuranuronamida (**45**)



La epoxiamida **30** se introduce en un tubo sellado (138 mg, 0.4 mmol) y se trata con 28%  $\text{NH}_3$  ac. (5 mL). Después de dos días agitando a temperatura ambiente se observa la desaparición del producto de partida y la aparición de un producto más polar. La mezcla se concentra y se purifica, obteniéndose el producto **45** (129 mg, 89%).

#### Datos analíticos y espectroscópicos:

$\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_6$

**P.m.:** 380.44

**Aspecto:** sirupo incoloro

**Rf:** 0.3 (4.5:0.5 AcOEt/MeOH)

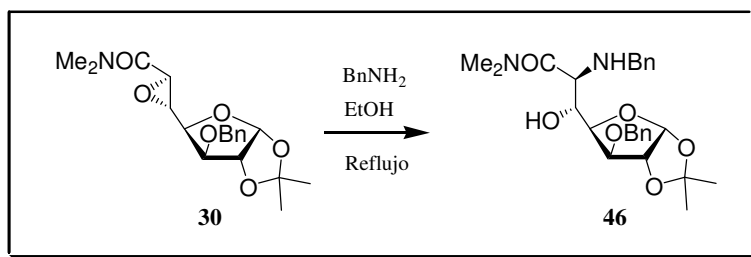
**$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz,  $\delta$  ppm):** 7.34-7.24 (m, 5H, Ph), 5.85 (d, 1H,  $J_{1,2}$ = 3.8 Hz, H-1), 4.66 (2d, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4.53 (d, 1H,  $J_{2,1}$ = 3.8 Hz, H-2), 4.08 (d, 1H,  $J_{3,4}$ = 2.7 Hz, H-3), 4.05-4.01 (m, 2H, H-5 y H-6), 3.84 (dd, 1H,  $J_{4,3}$ = 2.7 Hz,  $J_{4,5}$ = 9.1 Hz, H-4), 3.13 y 2.94 (2s, 2x3H,  $\text{NMe}_2$ ), 1.39 y 1.27 (2s, 2x3H,  $\text{CMe}_2$ ).

**$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100MHz,  $\delta$  ppm):** 174.5 (CO), 137.6-127.6 (Ph), 111.6 ( $\text{CMe}_2$ ), 105.0 (C-1), 82.3, 81.4 y 81.3 (C-2, C-3 y C-4), 72.6 y 71.5 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$  y C-5), 50.0 (C-6), 37.6 y 35.3 ( $\text{NMe}_2$ ), 26.7 y 26.2 ( $\text{CMe}_2$ ).

**EM:** 91 (Bn), 72 ( $\text{M}^+$  -308), 249 ( $\text{M}^+$  - 131).

**$[\alpha]_D^{17}$**  = +1 (c 0.96, AcOEt)

### 3.2.2.3.6 Síntesis de la *N,N*-dimetil-6-aminobencil-3-*O*-bencil-6-desoxi-1,2-*O*-isopropilidén-D-glicero- $\alpha$ -D-gluco-heptofuranuronamida (**46**)



A una disolución en atmósfera inerte de la epoxiamida **30** (2.2 g, 6.06 mmol) en etanol (8 mL), se añade bencilamina (0.99 mL, 9.06 mmol). La mezcla se calienta a reflujo durante 1 d, entonces se concentra y se purifica por cromatografía en columna a presión usando como eluyente Hex/AcOEt 1:1, obteniéndose el compuesto **46** (2.13 g, 75 %).

#### Datos analíticos y espectroscópicos:

$C_{26}H_{34}N_2O_6$

**P.m.:** 470.56

**Aspecto:** sirupo incoloro

**Rf:** 0.5 (1:1 Hex/AcOEt)

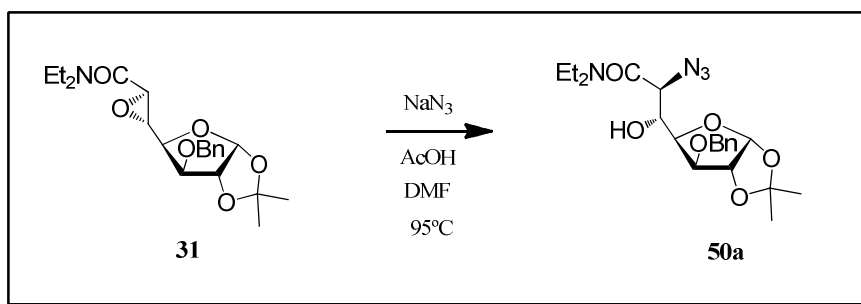
**$^1H$ -RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz,  $\delta$  ppm):** 7.33-7.16 (m, 10H, 2Ph), 5.78 (d, 1H,  $J = 3.7$  Hz, H-1), 4.64 (2d, 2H,  $J = 12.8$  Hz, OCH<sub>2</sub>Ph), 4.47 (d, 1H,  $J = 3.7$  Hz, H-2), 4.21 (dd, 1H,  $J = 2.4, 6.1$  Hz, H-5), 4.01 (d, 1H,  $J = 2.4$  Hz, H-3), 3.84 (d, 1H,  $J = 3.1$  Hz, H-4), 3.80-3.65 (m, 3H, H-6 y NCH<sub>2</sub>Ph), 2.89 y 2.85, (2s, 2x3H, NMe<sub>2</sub>), 1.33 y 1.22 (2s, 2x3H, CMe<sub>2</sub>).

**$^{13}C$ -RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100MHz,  $\delta$  ppm):** 174.6 (CO), 139.5-127.0 (2Ph), 111.5 (CMe<sub>2</sub>), 104.9 (C-1), 82.4, 81.4 y 80.9 (C-2, C-3 y C-4), 72.6 y 68.8 (C-5 y CH<sub>2</sub>Ph), 55.0 y 51.2 (C-6 y NCH<sub>2</sub>), 37.4 y 35.2 (NMe<sub>2</sub>), 26.6 y 26.3 (CMe<sub>2</sub>).

**EM (FAB):**  $m/z$  471.24960 [M + H]<sup>+</sup>. (Calculado para C<sub>26</sub>H<sub>35</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>: 471,24951).

**$[\alpha]_D^{17}$**  = -7 (c 2.12, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

### 3.2.2.3.7 Síntesis de la *N,N*-dietil-6-azido-3-*O*-bencil-6-desoxi-1,2-*O*-isopropilidén-D-glicero- $\alpha$ -D-*gluco*-heptofuranuronamida (**50a**)



Se disuelven 1.2 g del epóxido **31** (3.06 mmol) en 5 mL de DMF. Se añaden 0.17 mL de ácido acético (3.06 mmol) y 0.30 g de ázida sódica (4.59 mmol). La reacción se calienta a 95 °C durante 48 h en atmósfera inerte. A continuación, se añade disolución acuosa de cloruro amónico y se extrae dos veces con AcOEt. La fase orgánica se lava con agua, se seca con MgSO<sub>4</sub> y se elimina el disolvente a vacío. El crudo se purifica por cromatografía en columna a presión, obteniéndose el compuesto **50a** (0.99 g, 75%).

#### Datos analíticos y espectroscópicos del compuesto **50a**:

C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>

**P.m.:** 434.22

**Aspecto:** sólido blanco

**Punto de fusión:** 102-103°C

**Rf:** (Hex/AcOEt)

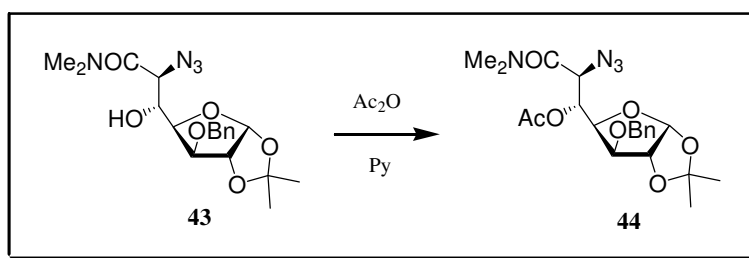
**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz,  $\delta$  ppm):** 7.37-7.26 (m, 5H, *Ph*), 5.84, (d, 1H,  $J_{1,2}$  = 3.2 Hz, H-1), 4.73 y 4.65 (2d, 2x1H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.53 (d, 1H, H-2), 4.40 (dd, 1H,  $J_{4,5}$  = 9.6, 2.73, H-4), 4.13 y 3.97 (2d,  $J_{3,4}$  =  $J_{5,6}$  = 2.7 Hz, H-6 y H-3), 3.98 (dd, H-5), 3.58, 3.48 y 3.32 (3m, 4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) 1.40 y 1.30 (2s, 2x3H, 2Me), 1.22 y 1.18 (2t, 2x3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 50MHz,  $\delta$  ppm):** 168.9 (CO), 137.5 y 128.3-127.6 (*Ph*), 111.7 (CMe<sub>2</sub>), 105.0 (C-1), 82.4, 81.1 y 80.9 (C-2, C-3 y C-4), 72.7 y 71.2 (C-5 y CH<sub>2</sub>Ph), 55.2 (C-6), 42.7 y 40.8 (2CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 26.6 y 26.1 (2CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**EM (FAB):** m/z 435.22430). [M + H]<sup>+</sup>. (Calculado para C<sub>21</sub>H<sub>31</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>: 435.22436).

**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>29</sup>** = -2.28 (c 1.4, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

## 3.2.2.3.8 Acetilación del compuesto 43



Se disuelve el producto **43** (72 mg, 0.18 mmoles) en piridina (2 mL) y se añade anhídrido acético (0.48 mL). Al día siguiente se elabora la reacción, se añade agua helada y se extrae con acetato de etilo, obteniéndose el compuesto **44** (61 mg, 77%).

**Datos analíticos y espectroscópicos:**

$C_{21}H_{28}N_4O_7$

**P.m.:** 448.47

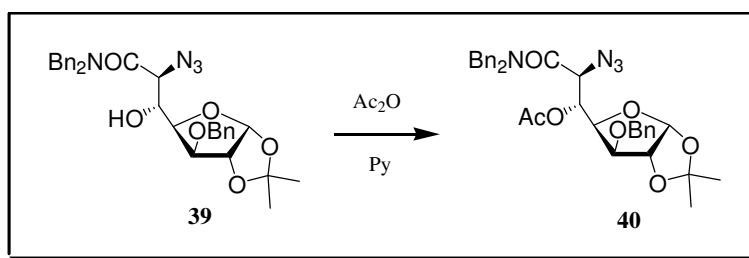
**Aspecto:** sirupo incoloro

**Rf:** 0.5 (4:3 Hex/AcOEt)

**$^1H$ -RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz,  $\delta$  ppm):** 7.32-7.29 (m, 5H, Ph), 5.85 (d, 1H,  $J= 3.7$  Hz, H-1), 5.61 (dd, 1H,  $J= 9.2, 4.3$  Hz, H-5), 4.59-4.40 (m, 3H, CH<sub>2</sub>Ph y H-6), 4.35 (d, 1H,  $J= 3.7$  Hz, H-2), 4.30 (dd, 1H,  $J= 3.1, 9.2$  Hz H-4), 3.92 (d, 1H,  $J= 3.1$  Hz, H-3), 3.08 y 2.95 (2s, 2x3H, NMe<sub>2</sub>), 1.98 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 1.44 y 1.28 (2s, 2x3H, CMe<sub>2</sub>).

**$^{13}C$ -RMN (CDCl<sub>3</sub>, 50MHz,  $\delta$  ppm):** 169.5 (CONMe<sub>2</sub>), 166.2 (COO), 136.6-128.1 (Ph), 112.1 (CMe<sub>2</sub>), 105.2 (C-1), 81.3, 80.8 y 77.8 (C-2, C-3 y C-4), 72.1 y 69.4 (C-5 y CH<sub>2</sub>Ph), 57.9 (C-6), 37.5 y 35.9 (NMe<sub>2</sub>), 26.7 y 26.3 (CMe<sub>2</sub>) y 20.7 (CH<sub>3</sub>CO).

**$[\alpha]_D^{20}$**  = -35 (c 1.2, AcOEt)

3.2.2.3.9 Acetilación del compuesto **39**

En un matraz con atmósfera inerte se disuelve el producto **39** (380 mg, 0,68 mmoles) en piridina (7.7 mL), y se añade anhídrido acético (1.85 mL). Al día siguiente se elabora la reacción, se añade agua helada y se extrae con acetato de etilo, obteniéndose el compuesto **40** (270 mg, 66%).

**Datos analíticos y espectroscópicos:**

$C_{33}H_{36}N_4O_7$

**P.m.:** 600.66

**Aspecto:** sirupo incoloro

**Rf:** 0.5 (3:1 Hex/AcOEt)

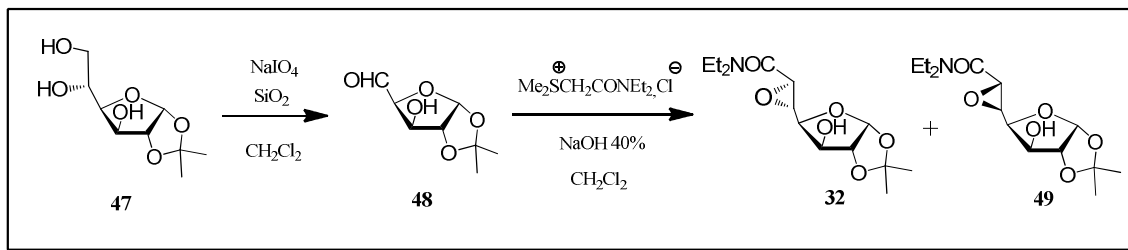
**$^1H$ -RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz,  $\delta$  ppm):** 7.31-7.10 (m, 15H, 3Ph), 5.80 (d, 1H,  $J= 3.8$  Hz, H-1), 5.62 (dd, 1H,  $J= 8.6, 4.3$  Hz, H-5), 4.90 (d, 1H,  $J= 13.4$  Hz, CH<sub>2</sub>Ph), 4.67 (d, 1H,  $J= 17.2$  Hz, CH<sub>2</sub>Ph), 4.53-4.30 (m, 6H, CH<sub>2</sub>Ph, H-2, H-4 y H-6), 4.19 (d, 1H,  $J= 14.5$  Hz, CH<sub>2</sub>Ph), 3.92 (d, 1H,  $J= 3.2$  Hz, H-3), 1.92 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 1.33 y 1.25 (2s, 2x3H, CMe<sub>2</sub>).

**$^{13}C$ -RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100MHz,  $\delta$  ppm):** 169.5 (CONBn<sub>2</sub>), 166.8 (COO), 136.7-126.6 (3Ph), 112.1 (CMe<sub>2</sub>), 105.1 (C-1), 81.4, 80.9 y 78.2 (C-2, C-3 y C-4), 72.0 y 69.8 (C-5 y CH<sub>2</sub>Ph), 58.5 (C-6), 49.4 y 48.3 (2NCH<sub>2</sub>), 26.6 y 26.3 (CMe<sub>2</sub>) y 20.7 (CH<sub>3</sub>CO).

**$[\alpha]_D^{20} = -17$  (c 0.7, MeOH)**

### 3.2.2.4 Síntesis de las dos epoxiamidas *trans* de la glucosa

#### 3.2.2.4.1 Síntesis de la *N,N*-dietil-5,6-anhidro-1,2-*O*-isopropilidén-L-glicero- $\alpha$ -D-gluco-heptofuranuronamida (**32**) y *N,N*-dietil-5,6-anhidro-1,2-*O*-isopropilidén-D-glicero- $\alpha$ -L-ido-heptofuranuronamida (**49**)



A una suspensión de sílica gel (9.16 g) en diclorometano se añaden 9.16 mL de una solución 0.65 M de peryodato sódico (73 mL) gota a gota y con agitación vigorosa. A continuación se añade el diol **47** (1.01 g, 4.54 mmol) disueltos en diclorometano (9.16 mL).<sup>6</sup> La reacción se sigue por ccf hasta la desaparición del producto de partida (unos 15 min). La mezcla se filtra y la sílica se lava con diclorometano. Los filtrados se concentran y se secan a vacío, empleándose **48** sin purificación posterior en el siguiente paso. A una disolución del crudo del aldehído **48** (854 mg, 4.54 mmol) en diclorometano (32 mL), se añade sal de dietilo (1.44 g, 6.81 mmol) e hidróxido sódico al 40% p/v (16 mL). Transcurrida 1 h se observa la desaparición del producto de partida. Se añade un poco de agua y se extrae varias veces con diclorometano. Los extractos orgánicos unidos se secan con sulfato magnésico anhidro y se concentran en el rotavapor. Así se obtienen los productos **32** y **49** cromatográficamente irresolubles (1.15 g, 84% respecto al crudo).

#### Datos analíticos y espectroscópicos:

$C_{14}H_{23}NO_6$

**P.m.:** 301.34

**Aspecto:** sirupo incoloro

**Rf:** 0.35 (AcOEt 100%)

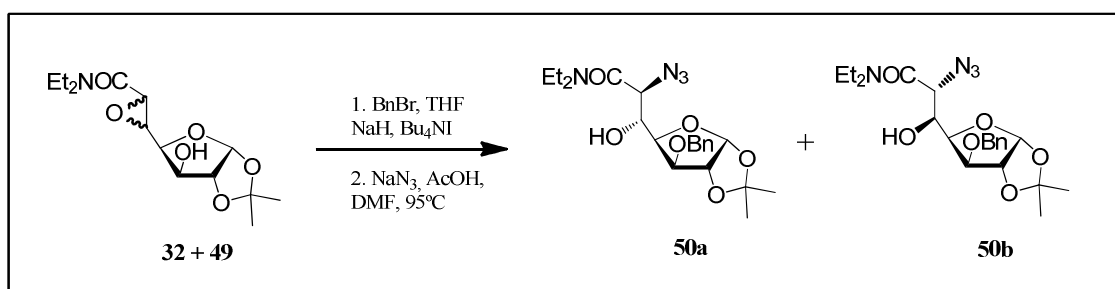
**Datos del isómero 32:**

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz,  $\delta$  ppm): 5.90 (d, 1H,  $J = 3.76$  Hz, H-1), 4.54 (d, 1H, H-2), 4.43 (d, 1H,  $J = 2.73$  Hz, H-3), 3.95 (dd, 1H,  $J = 5.64$  Hz, H-4), 3.67 (d, 1H,  $J = 2.39$  Hz, H-6), 3.50–3.30 (m, 5H, H-5,  $\text{NCH}_2$ ), 1.48 y 1.31 (2s, 2 x 3H,  $\text{CMe}_2$ ), 1.25 y 1.13 (2q, 2 x 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

**Datos del isómero 49:**

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz,  $\delta$  ppm): 5.90 (d, 1H,  $J = 2.73$  Hz, H-1), 4.51 (d, 1H, H-2), 4.37 (d, 1H,  $J = 2.73$  Hz, H-3), 4.26 (dd, 1H, H-4), 3.67 (d, 1H,  $J = 2.39$  Hz, H-6), 3.55–3.30 (m, 5H, H-5,  $2\text{NCH}_2$ ), 1.49 y 1.32 (2s, 2 x 3H,  $\text{CMe}_2$ ), 1.27 y 1.15 (2q, 2 x 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

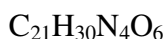
**3.2.2.4.2 Síntesis de la *N,N*-dietil-6-azido-3-*O*-bencil-6-desoxi-1,2-*O*-isopropilidén-L-glicero- $\alpha$ -D-gluco-heptofuranuronamida (50a) y *N,N*-dietil-6-azido-3-*O*-bencil-6-desoxi-1,2-*O*-isopropilidén-D-glicero- $\alpha$ -L-ido-heptofuranuronamida (50b)**



A una disolución de la mezcla de isómeros **32** y **49** (1.61 g, 5.34 mmol) en THF anhidro (25 mL), mantenida en atmósfera inerte, se le añadió lentamente, con agitación y enfriamiento en baño de hielo, hidruro sódico al 60% en aceite mineral (280 mg, 7 mmol).<sup>10</sup> Se le adiciona entonces yoduro de tetrabutil amonio (22 mg, 0.06 mmol), seguido de bromuro de bencilo (0.68 mL, 5.7 mmol). Después de toda la noche, se concentra el éter y el residuo se disuelve en diclorometano (250 mL). La solución se lava con una disolución de hidróxido sódico al 5%, se lava también con agua, se seca con sulfato magnésico anhidro y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna, obteniéndose la mezcla de epoxiamidas benciladas (1.72 g, 83 %).



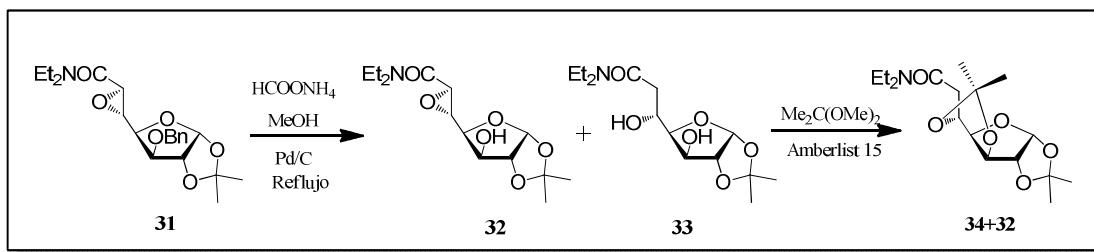
Se disuelven las epoxiamidas (1.14 g, 2.91 mmol) en DMF anhidra (18 mL), se añade azida sódica (281 mg, 4.36 mmol) y ácido acético (0.18 mL) bajo atmósfera inerte y se calienta a reflujo durante 2 d. Entonces se diluye con AcOEt (100 mL) y se lava con agua (3 x 25 mL). Los extractos orgánicos se secan con sulfato magnésico, se concentran en el rotavapor y se secan a alto vacío. El crudo se purifica por cromatografía en columna, obteniéndose, por separado, los compuestos **50a** (304 mg) ya descrito anteriormente (apartado 3.2.2.3.7) y **50b** (648 mg). (Total 952 mg, 75%).

**Datos analíticos y espectroscópicos:****P.m.:** 434.49**Aspecto:** sirupo incoloro**Rf (50a):** 0.6 (2:1 Hex/AcOEt)**Rf (50b):** 0.2 (2:1 Hex/AcOEt) $[\alpha]_D^{29} = -2$  (1.4, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) **50a** $[\alpha]_D^{29} = -45$  (1.6, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) **50b****Datos del compuesto 50b:**

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz, δ ppm):** 7.38-7.27 (m, 5H, *Ph*), 6.02 (d,  $J_{1,2} = 3.76$  Hz, 1H, H-1), 4.71 y 4.55 (2d, 2x1H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.65 (d, 1H, H-2), 4.45 y 4.38 (2dd,  $J_{4,5} = 1.71$  y  $J = 3.76, 9.22$  Hz, H-4 y H-5), 4.18 y 4.06 (2d,  $J = 3.76, 9.22$  Hz, H-3 y H-6), 3.43 y 3.26 (2m, 4H, 2CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) 1.50 y 1.34 (2s, 2x3H, 2Me), 1.18 y 1.19 (2t, 2x3H, 2CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100MHz, δ ppm):** 167.6 (CO), 136.1, 128.5-127.7 (*Ph*), 112.1 (CMe<sub>2</sub>), 104.7 (C-1), 84.1, 82.3 y 77.4 (C-2, C-3 y C-4), 72.0 y 70.4 (C-5 y CH<sub>2</sub>Ph), 57.7 (C-6), 41.9 y 40.9 (2CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 26.8 y 26.3 (CMe<sub>2</sub>), 14.3 y 12.9 (2CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

### 3.2.2.4.3 *N,N*-Dietil-6-desoxi-1,2:3,5-di-*O*-isopropilidén- $\alpha$ -D-*gluco* heptofuranoramida (**34**)



A una solución de la epoxiamida de dietilo **31** (350 mg, 0.89 mmol) en metanol anhidro (6 mL) se añade formiato amónico (0.45 g) y 10 % Pd/C (75 mg). La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante tres días, se filtra a través de celita y los filtrados se concentran. El residuo obtenido es una mezcla del producto **33** y el epóxido desbencilado (aprox. 3:2), los cuales no pueden ser separados por cromatografía en columna. La mezcla se disuelve en diclorometano (4mL) y Amberlist 15 (250 mg), y se añade dimetoxipropano (0.28 mL, 2.3 mmol). Después de seis horas de agitación, se filtra la resina y se concentra la solución, dando un residuo que se purifica por cromatografía en columna, obteniéndose el diacetal **34** (190 mg, 62 %, en dos pasos) y el epóxido **32** (54 mg, 20 %).

#### Datos analíticos y espectroscópicos del compuesto **34**:

$C_{17}H_{29}NO_6$

**P.m.:** 343,42

**Aspecto:** sirupo incoloro

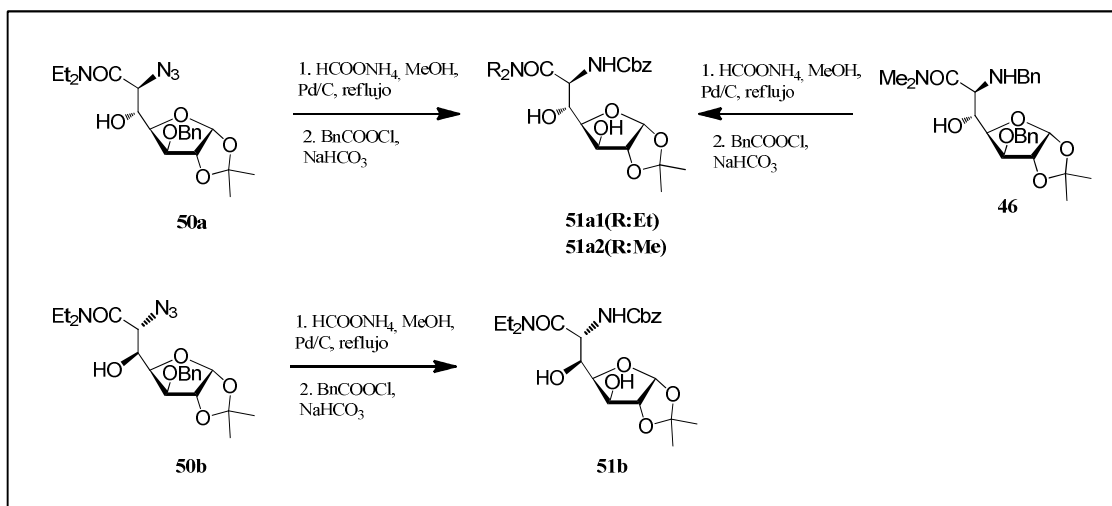
**$^1H$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz,  $\delta$  ppm):** 5.97 (d, 1H,  $J_{1,2} = 3.8$  Hz, H-1), 4.56 (d, 1H,  $J_{2,1} = 3.8$  Hz, H-2), 4.28 (dd, 1H,  $J_{4,3} = 4.3$  Hz,  $J_{4,5} = 7.5$  Hz, H-4), 4.07 (d, 1H, H-3), 4.07 (ddd,  $J_{5,6} = 4.8$  Hz,  $J_{5,6'} = 12.4$  Hz, H-5), 3.30 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.58 (m, 2H, H-6,6'), 1.46, 1.36, 1.30 y 1.29 (4s, 4x3H, 2CMe<sub>2</sub>), 1.14 y 1.07 (2t, 2x3H, 2CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**$^{13}C$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>, 50MHz,  $\delta$  ppm):** 168.8 (CO), 112.0 y 101.1 (CMe<sub>2</sub>), 106.2 (C-1), 84.2 (C-2), 82.7 (C-3) 75.0 (C-4), 68.9 (C-5), 41.9 y 40.2 (2CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 36.7 (C-6), 27.2, 26.5 y 23.8 (doble) (2CMe<sub>2</sub>), 14.2 y 12.9 (2CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**EM (FAB):**  $m/z$  344.20725 [M + H]<sup>+</sup>. (Calculado para C<sub>17</sub>H<sub>30</sub>NO<sub>6</sub>: 344.20731).

**Datos del compuesto **32**:** en apartado 3.2.2.4.1.

**3.2.2.4.4 Síntesis de carbamatos: *N,N*-Dietyl-6-(*N*-benciloxycarbonilamino)-6-desoxi-1,2-*O*-isopropilidén-D-glicero- $\alpha$ -D-*gluco*-heptofuranoramida (51a1 y 51b) y *N,N*-Dimetil-6-(*N*-benciloxycarbonilamino)-6-desoxi-1,2-*O*-isopropilidén-D-glicero- $\alpha$ -D-*gluco*-heptofuranoramida (51a2) .**



A una solución de la azidoamida **50a** (304 mg, 0.69 mmol) en metanol seco (2.3 mL), se añade formiato amónico (257 mg, 4.07 mmol) y Pd/C 10 % (46 mg). La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante dos días y se filtra sobre celita. Los filtrados se concentran, obteniéndose el crudo de la amina (243 mg, 0.59 mmol, 86 %). El residuo se disuelve en MeOH (10 mL), se enfría a 0°C y se le añade cloroformiato de bencilo (0.13 mL, 0.91 mmol) y bicarbonato sódico (0.14 g). Después de seis horas, la mezcla de reacción se concentra, el residuo se disuelve en AcOEt (75 mL) y la solución se lava con agua (2 x 25 mL), se seca con sulfato magnésico anhidro y se concentra, obteniéndose el crudo **51a1** (208 mg). Análogamente, la reducción de la azidoamida **50b** (648 mg, 1.58 mmol) da el crudo de la amina (565 mg, 87 %), la cual se protegió resultando el carbamato **51b** (459 mg, 61 %).

**Síntesis de 51a2:** A una solución de la bencilamina **46** (2.1 g, 4.46 mmol) en metanol anhidro (16 mL) se añade formiato amónico (1.78 g) y Pd/C 10 % (0.32 g). La mezcla se calienta a reflujo durante dos días, se pasa por un pack de celita, los filtrados se concentran y el crudo se disuelve en metanol. El extracto metanólico se enfría a 0°C y se añade cloroformiato de bencilo (0.94 mL, 6.69 mmol) y bicarbonato sódico (1.76 g). Después de dos días, la mezcla se neutraliza con ácido cítrico y el producto se extrae

con diclorometano. La fase orgánica se seca con sulfato magnésico, se concentra y se purifica por cromatografía, obteniéndose el producto **51a2** (1.13 g, 60 % en dos pasos).

**Datos analíticos y espectroscópicos de 51a2:**

$C_{28}H_{35}N_3O_9$

**P.m.:** 557,59

**$^1H$ -RMN ( $CDCl_3$ , 200MHz,  $\delta$  ppm):** 7.29 (m, 5H, Ph), 6.27 (bd, 1H, OH), 5.86 (d, 1H,  $J_{1,2} = 3.6$  Hz, H-1), 5.03 (m, 4H,  $OCH_2Ph$ , H-6, OH), 4.45 (d, 1H, H-2), 4.32 (d, 1H,  $J_{3,4} = 2.4$  Hz, H-3), 4.04 (ddd, 1H,  $J_{5,6} = 3.7$  Hz,  $J_{4,5} = 9.2$  Hz,  $J_{5,OH} = 9.7$  Hz, H-5), 3.79 (dd, 1H, H-4), 3.23 y 2.91 (2s, 2x3H,  $NMe_2$ ), 1.37 y 1.25 (2s, 2x3H,  $CMe_2$ ).

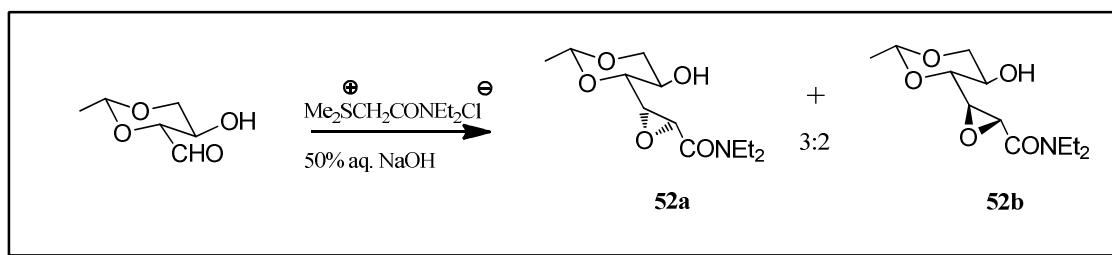
**$^{13}C$ -RMN ( $CDCl_3$ , 100MHz,  $\delta$  ppm):** 172.0 ( $CONMe_2$ ), 156.0 ( $CONH$ ), 136.0, 128.3 y 127.9 (Ph), 111.5 (C-1), 105.1 ( $CMe_2$ ), 84.8 (C-2), 80.4 (C-4), 74.3 (C-3), 70.1 (C-5), 66.9 ( $CH_2Ph$ ), 49.7 (C-6), 37.8 y 35.5 ( $NMe_2$ ), 26.7 y 26.2 ( $CMe_2$ ).

**EM (FAB):**  $m/z$  425.19242  $[M + H]^+$ . (Calculado para  $C_{20}H_{29}N_2O_8$ : 425.19239).

$[\alpha]_D^{17} = -15$  (c 0.92,  $CH_2Cl_2$ ).

### 3.2.3 FORMACIÓN DE COMPUESTOS CLAVES EN LA SÍNTESIS DE DERIVADOS DE HIDROXIPIPERIDINAS Y AZIDO LACTONAS

#### 3.2.3.1 2,3-anhidro-*N,N*-dietil-4,6-*O*-etilidén-D-*altro*-hexanamida (52a) y 2,3-anhidro-*N,N*-dietil-4,6-*O*-etilidén-D-*gluco*-hexanamida (52b)



A una solución de etilidén eritrosa (960 mg, 6.56 mmol) en diclorometano (16 mL) se añade sal de sulfonio de dietilo (1.64 g, 7.74 mmol) y NaOH aq al 50% (8 mL). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente y se sigue por TLC. A los 30 min, se añade agua (24 mL) y se separa la fase orgánica. La fase acuosa se extrae con tert-butilmetil éter (3x25 mL) y luego la fase orgánica se lava con agua, se seca con sulfato magnésico anhidro y se concentra, obteniéndose una mezcla irresoluble **52a** y **52b** como un sólido blanco (1.44-1.53 g, 85-90%), en una proporción de isómeros 3:2.

#### Datos analíticos y espectroscópicos:

**P.m.:** 259.30

**Aspecto:** sólido blanco

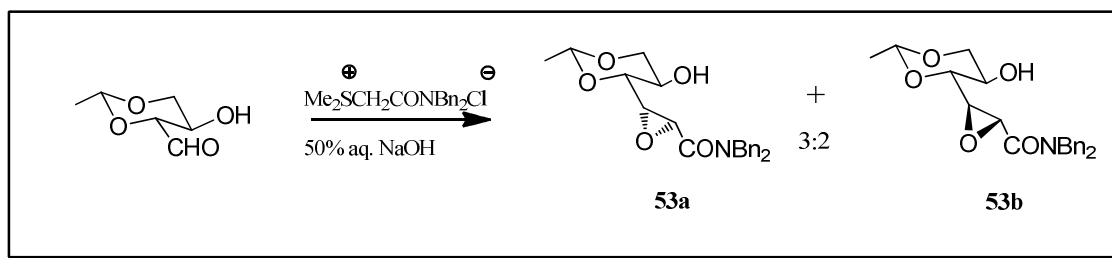
**Rf:** 0.3 (AcOEt 100%)

**$^1\text{H}$ -RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz,  $\delta$  ppm) dos isómeros:** 4.66 (m, 2H,  $J=4.8$  Hz, 2 CHCH<sub>3</sub>), 4.10 (m, 2x1H,  $J_{5,6e}=5.4$  Hz,  $J_{6e,6a}=10.7$  Hz, H<sub>e</sub>-6a,6b), 3.77 (d, 1H, H-2b,  $J_{2,3}=1.8$  Hz), 3.74 (d, 1H,  $J_{2,3}=2.1$  Hz, H-2a), 3.75 y 3.72 (2m, 2x1H,  $J_{5,6a}=10.2$  Hz, H-5), 3.58- 3.30 (m, 2x8H, H-4, H-3, H-6a, OH y 2x2CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.25 (2d, 2x3H, CHCH<sub>3</sub>), 1.18 (m, 2x3H, 2CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) y 1.07(m, 2x3H, 2CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**$^{13}\text{C}$ -RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100MHz,  $\delta$  ppm) dos isómeros:** 166.6 (CO), 98.7 y 98.6 (CHCH<sub>3</sub>), 79.3 y 78.3, (C-4b, C-4a), 63.5 y 61.9, (C-5a, C-5b), 2x70.4 (C-6a, C-6b), 57.4 y 56.8 (C-3a, C-3b), 50.9 y 50.7 (C-2b, C-2a), 41.6, 41.5, 40.7 y 40.7 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) 20.3 (CHCH<sub>3</sub>), 14.5, 14.5, 12.8 y 12.7 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**EM (FAB):**  $m/z$  260.1505 [M + H]<sup>+</sup>. (Calculado para C<sub>12</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>5</sub>: 260.1499).

### 3.2.3.2 2,3-anhidro-*N,N*-dibencil-4,6-*O*-etilidén-D-*altro*-hexanamida (53a) y 2,3-anhidro-*N,N*-dibencil-4,6-*O*-etilidén-D-*gluco*-hexanamida (53b)



A una solución de etilidén eritrosa (796 mg, 5.45 mmol) en diclorometano (14 mL) se añade sal de sulfonio de dibencilo (2.20 g, 6.55 mmol) y NaOH aq al 50% (7 mL). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente y se sigue por TLC. A los 30 min, se añaden 21 mL de agua y se separa la fase orgánica. La fase acuosa se extrae con tert-butilmetil éter (3x22 mL) y luego la fase orgánica se lava con agua, se seca con sulfato magnésico anhidro y se concentra, obteniéndose una mezcla de **53a** y **53b**, como un sólido blanco (1.77 g, 85%), en una proporción de isómeros 3:2.

#### Datos analíticos y espectroscópicos (53a):

**P.m.:** 383.44

**Aspecto:** sólido blanco

**Rf :** 0.22 (3:2 Hex/AcOEt)

**P.F:** 138 °C

**$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz,  $\delta$  ppm):** 7.43-7.10 (m, 10H, 2Ph), 4.55 (m, 5H, 2 $\text{CH}_2\text{Ph}$ ,  $\text{CHCH}_3$ ), 4.10 (dd,  $J_{5,6e} = 5.4$  Hz,  $J_{6e,6a} = 10.9$  Hz, 1H, H-6e), 3.89 (d,  $J_{2,3} = 2.4$  Hz, 1H, H-2), 3.78 (ddd,  $J_{3,4} = 3.7$  Hz,  $J_{4,5} = 10.3$  Hz, 1H, H-5), 3.52 (dd, 1H, H-3), 3.32 (t, 1H, H-6a), 3.29 (dd, 1H, H-4) y 1.25 (d, 3H,  $\text{CHCH}_3$ ).

**$^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100MHz,  $\delta$  ppm):** 168.9 (CO), 126–136 (Ph), 98.6 ( $\text{CHCH}_3$ ), 78.4 (C-4), 70.5 (C-6), 61.8 (C-5), 57.3 (C-3), 50.8 (C-2), 49.4 y 48.8 (2 $\text{NCH}_2$ ), 20.3 ( $\text{CHCH}_3$ ).

**EM:** 292 [ $\text{M}-91$ ] $^+$

**$[\alpha]_D^{22}$**  = -0.3 (c 2.25,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

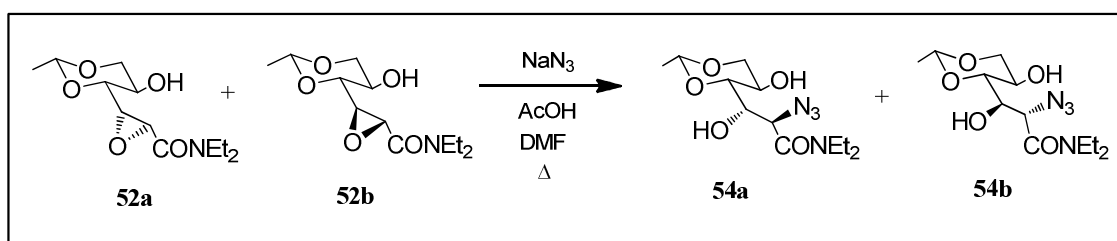
**Datos analíticos y espectroscópicos (53b):****P.m.:** 383.44**Aspecto:** sólido blanco**Rf :** 0.16 (3:2 Hex/AcOEt)

**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz, δ ppm):** 4.55 (m, 5H, 2CH<sub>2</sub>Ph, CHCH<sub>3</sub>), 4.07 (dd,  $J_{5,6e} = 5.4$  Hz,  $J_{6e,6a} = 10.4$  Hz, 1H, H-6<sub>e</sub>), 3.87 (d,  $J_{2,3} = 2.4$  Hz, 1H, H-2), 3.59 (ddd,  $J_{3,4} = 3.7$  Hz,  $J_{4,5} = 10.3$  Hz, 1H, H-5), 3.50 (dd, 1H, H-3), 3.46 (t, 1H, H-4), 3.37 (t, 1H, H-6a) y 1.29 (d, 3H, CHCH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100MHz, δ ppm):** 168.2 (CO), 126–137 (Ph), 98.6 (CHCH<sub>3</sub>), 78.0 (C-4), 70.3 (C-6), 63.3 (C-5), 57.8 (C-3), 50.9 (C-2), 49.3 y 48.5 (2NCH<sub>2</sub>), 20.3 (CHCH<sub>3</sub>).

**EM:** 292 [M-91]<sup>+</sup>**EM (FAB):**  $m/z$  384.1825 [M + H]<sup>+</sup>. (Calculado para C<sub>12</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>5</sub>: 384.1811). $[\alpha]_D^{22} = -0.1$  (c 2, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

### 3.2.3.3 2-Azido-*N,N*-dietil-4,6-*O*-etilidén-D-*alo*-hexanamida (54a) y 2-azido-*N,N*-dietil-4,6-*O*-etilidén-D-*mano*-hexanamida (54b)



A una solución de la mezcla de epoxiamidas **52a** y **52b** (1.02g, 3.9 mmol) se disuelve en DMF (22 mL). Se añade azida sódica (0.39 g, 6 mmol) y AcOH (0.26 mL), y la reacción se calienta a 95 °C en atmósfera de argón. Después de cinco horas, la reacción se diluye con AcOEt y se lava con NH<sub>4</sub>Cl y con agua. La fase orgánica se seca con sulfato magnésico y se concentra en el rotavapor. El crudo se purifica por cromatografía en columna obteniéndose **54a** (425 mg), **54b** (375 mg) y mezcla (57 mg), siendo el rendimiento del 72 %.

**Datos analíticos y espectroscópicos (54a):****P.m.:** 302.33

**Aspecto:** sirupo incoloro

**Rf :** 0.7 (AcOEt 100 %)

**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz, δ ppm):** 4.60 (q, 1H, CHCH<sub>3</sub>), 4.22 y 4.13 (2 dd, 2H, H-3, H-6e ), 3.98 (d, 1H, H-2), 3.78 (m, H-5), 3.40 (m, 6H, H-4, H-6a y 2CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.28 (d, 3H, CHCH<sub>3</sub>), 1.20 y 1.15 (2t, 2 x 3H, 2CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 50MHz, δ ppm):** 168.1 (CO), 98.0 (CHCH<sub>3</sub>), 79.8 (C-4), 75.3 (C-3), 69.4 (C-6), 64.2 (C-5), 54.6 (C-2), 41.8 y 40.4 (2CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 20.0 (CHCH<sub>3</sub>), 13.7 y 12.3 (2CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**Datos analíticos y espectroscópicos (54b):**

**P.m.:** 302.33

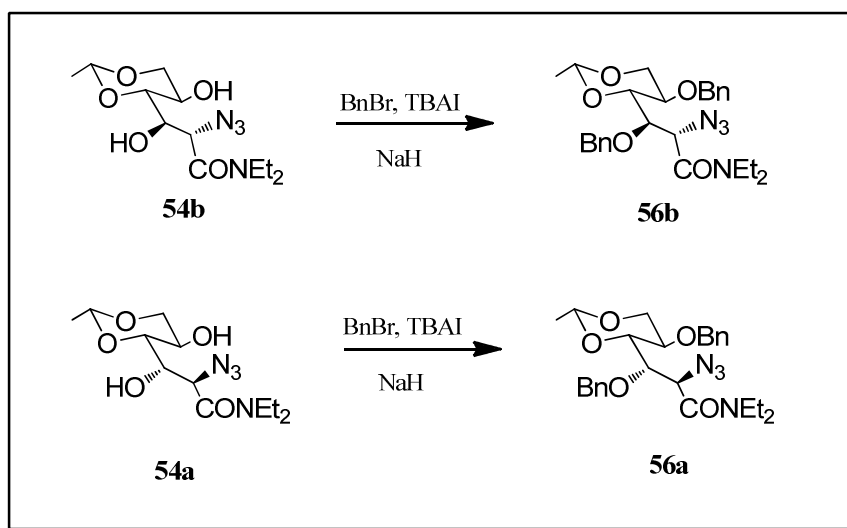
**Aspecto:** sirupo incoloro

**Rf :** 0.5 (AcOEt 100 %)

**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz, δ ppm):** 4.62 (q, 1H, CHCH<sub>3</sub>), 4.32 (d, 1H, H-3), 4.10 (d + m, 2H, H-2 y H-6e ), 3.82 (m, 1H, H-5), 3.35 (m, 6H, H-4, H-6a y 2CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.22 (d, 3H, CH-CH<sub>3</sub>), 1.12 y 1.03 (2t, 2x3H, 2CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 50MHz, δ ppm):** 168.7 (CO), 98.7 (CHCH<sub>3</sub>), 79.7 (C-4), 70.2 (C-6), 68.0 (C-3), 59.7 (C-5), 56.7 (C-2), 42.3 y 41.1 (2CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 20.0 (CHCH<sub>3</sub>), 14.1 y 12.5 (2CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**3.2.3.4 2-Azido-3,5-di-O-bencil-N,N-dietil-4,6-O-etiliden-D-*alo*-hexonamida (56a) y 2-azido-3,5-di-O-bencil-N,N-dietil-4,6-O-etiliden-D-*mano*-hexonamida (56b)**





Una solución de la azidoamida **54a** (250 mg, 0.82 mmol) en THF (8 mL) se enfría a 0°C, y se le añade NaH 60% (66 mg), BnBr (0.2 mL) y yoduro de tetrabutilamonio (30 mg). La reacción se sigue por TLC (1:1 Hex/AcOEt) y a las 34 h se elabora, se evapora la solución y el residuo se disuelve en diclorometano y se lava con NaOH aq al 5%, se seca con sulfato magnésico y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía en columna, obteniéndose el producto **56a** (298 mg, 75%).

**Datos analíticos y espectroscópicos de 56a:****P.m.:** 482.57**Aspecto:** sirupo incoloro**Rf :** 0.7 (2:1 Hex/AcOEt)**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz, δ ppm):** 7.10–7.40 (m, 10H, 2Ph), 4.75 (d, 1H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.67 (q, 1H, CHCH<sub>3</sub>), 4.45–4.60(m, 3H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.20 (m, 3H), 3.90 (m, 2H), 3.44 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, H-6a), 3.20 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.92 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.32 (d, 3H, CHCH<sub>3</sub>), 1.04 (t, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.81 (t, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).**<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 50MHz, δ ppm):** 168.2 (CO), 127–138 (Ph), 99.7 (CHCH<sub>3</sub>), 80.2 y 79.9 (C-4, C-3), 74.8 y 71.8 (2CH<sub>2</sub>Ph), 69.7 y 69.3 (C-5, C-6), 57.7 (C-2), 42.5 y 41.9 (2CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 20.6 (CHCH<sub>3</sub>), 13.1 y 14.5 (2CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).**EM (FAB):** *m/z* 505.2432 [M+Na]<sup>+</sup>. (Calculado para C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>Na: 505.2427).

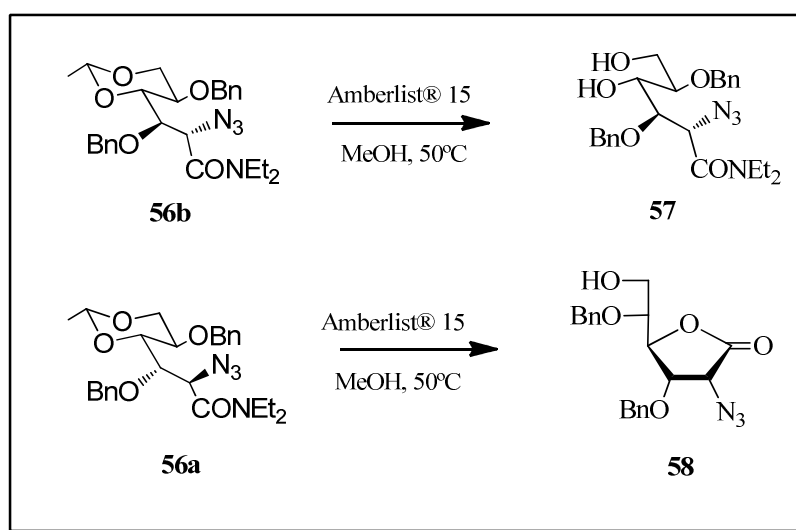
El mismo procedimiento se usó para el producto **54b** (400 mg, 1.31 mmol) en THF (13 mL), con la adición de NaH al 60% (105 mg), BnBr (0.32 mL) y Bu<sub>4</sub>NI (50 mg). Después de 72 h, la mezcla de reacción se elabora y el producto se purifica por cromatografía en columna dando **56b** (411 mg, 65%).

**Datos analíticos y espectroscópicos de 56b:****P.m.:** 482.57**Aspecto:** sirupo incoloro**Rf :** 0.65 (2:1 Hex/AcOEt)**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz, δ ppm):** 7.35-7.20 (m, 10H, 2Ph), 4.59 (d, 1H, *J*=11.8 Hz, CH<sub>2</sub>Ph), 4.45 (m, 4H, H-3, CHCH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Ph), 4.31 (d, 1H, *J*=12.3 Hz, CH<sub>2</sub>Ph), 4.15 (m, 2H, H-6, H-2), 3.81 (dd, 1H, *J*=9.7 Hz, 1.6, H-4), 3.64 (ddd, 1H, *J*=9.7 Hz, 4.8, H-5), 3.48-3.19 (m, 5H, H-6', 2CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.19 (d, 3H, CHCH<sub>3</sub>), 1.12 y 1.05 (2t, 2x3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100MHz,  $\delta$  ppm): 168.2 (CO), 127–138 (Ph), 99.7 ( $\text{CHCH}_3$ ), 78.6 y 77.9 (C-4, C-3), 74.8 y 71.8 ( $2\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 69.6 y 68.5 (C-5, C-6), 56.7 (C-2), 42.5 y 41.9 ( $2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 20.6 ( $\text{CHCH}_3$ ), 14.7 y 13.0 ( $2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

EM (FAB):  $m/z$  505.2433  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ . (Calculado para  $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_5\text{Na}$ : 505.2427).

### 3.2.3.5 Hidrólisis de **56a** y **56b**. 2-Azido-2-desoxi-3,5-di-*O*-bencil-D-alono-1,4-lactona (**58**) y 2-azido-3,5-di-*O*-bencil-*N,N*-dietil-D-*mano*-hexonamida (**57**)



Los productos bencilados **56a** (330 mg, 0.68 mmol) y **56b** (124 mg, 0.25 mmol) fueron disueltos en MeOH, por separado, y agitados con Amberlist 15 a 50-60°C. Después de un día la mezcla de reacción se filtra, la resina se lava con MeOH y el disolvente se evapora, dando un residuo, el cual se purifica por cromatografía en columna. El compuesto **56a** dió la lactona **58** (186 mg, 71%) y el compuesto **56b** dió el diol **57** (70 mg, 60%).

#### Datos analíticos y espectroscópicos de la lactona **58**:

**P.m.:** 383.40

**Aspecto:** sirupo incoloro

**Rf** : 0.6 (1:1 Hex/AcOEt)

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz,  $\delta$  ppm): 7.30–7.10 (m, 10H, Ph), 4.67, 4.62, 4.53 y 4.43 (4d,  $J = 12.2$  Hz, 12.2 Hz, 11.4 Hz, 11.4 Hz, 4H,  $2\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4.62 (d,  $J_{4,5} = 3.2$  Hz, 1H,

H-4), 4.37 (d,  $J_{3,2} = 5.9$  Hz, 1H, H-3), 4.11 (d, 1H, H-2), 3.67 (m, 1H, H-5), 3.58 (m, 2H, H-6).

$^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100MHz,  $\delta$  ppm): 171.7 (CO), 136.6 (2C) y 128.7–127.8 (Ph), 84.3 (C-4), 78.0 (C-5), 75.2 (C-3), 73.4 y 72.3 ( $2\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 60.3 (C-6), 59.5 (C-2).

EM (FAB):  $m/z$  406.1374  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ . (Calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_5\text{Na}$ : 406.1378).

$[\alpha]_{\text{D}}^{27} = +11$  (c 1.8,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

### Datos analíticos y espectroscópicos del compuesto 57:

P.m.: 456.53

Aspecto: sólido blanco

Rf : 0.3 (3:2 Hex/AcOEt)

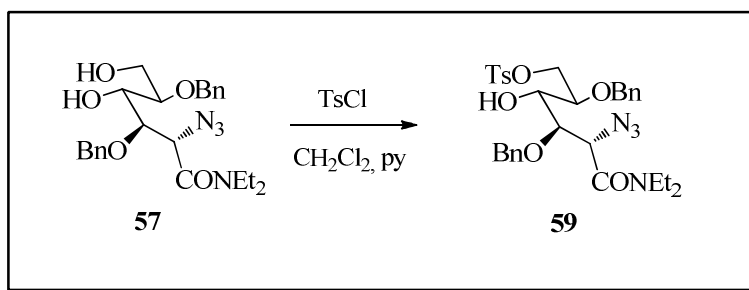
Punto de fusión: 115 °C.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz,  $\delta$  ppm): 7.40–7.10 (m, 10H, Ph), 4.64 (d,  $J = 11.8$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4.52 (d,  $J = 11.3$  Hz, 1H  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4.35 (d, 1H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ,  $J = 11.8$  Hz), 4.27 (d, 1H,  $J_{2,3} = 9.7$  Hz, H-3), 4.18 (d,  $J = 11.3$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4.06 (d, 1H, H-2), 3.97 (d,  $J_{4,5} = 8.6$  Hz, 1H, H-4), 3.95 (m,  $J_{6a,5} = 3.8$  Hz, H-6a), 3.89 (dd,  $J_{6a,6b} = 11.8$  Hz,  $J_{6b,5} = 2.7$  Hz, H-6b), 3.40–3.50 y 3.24 (2m, 4H + 1H, H-5 y  $2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.06 (2t, 6H,  $2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100MHz,  $\delta$  ppm): 168.4 (CO), 138.0–127.0 (Ph), 78.1 y 76.8 (C-3, C-5), 74.7 y 71.3 ( $2\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 70.3 (C-4), 60.9 (C-6), 56.5 (C-2), 41.5 y 42.5 ( $2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 13.1 y 14.9 ( $2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

EM (FAB):  $m/z$  457.2459  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (Calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{N}_4\text{O}_5$ : 457.2451).

### 3.2.3.6 Tosilación del compuesto 57



A una solución del diol **57** (310 mg, 0.68 mmol) en diclorometano (4 mL), se añade piridina (0.1 mL) y TsCl (338 mg, 3 mmol). Al día siguiente se elabora y el residuo se

purifica por cromatografía en columna, obteniéndose el compuesto **59** (333 mg, 80%).

**Datos analíticos y espectroscópicos del compuesto 59:**

**P.m.:** 610.72

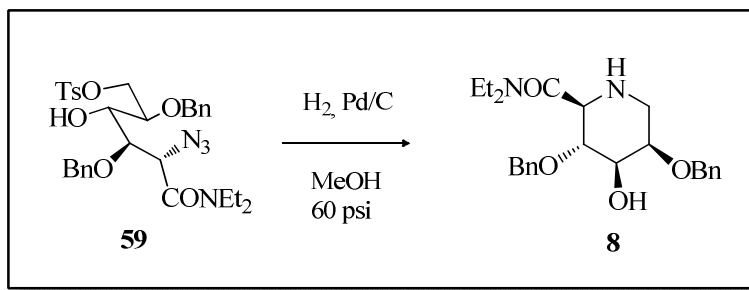
**Aspecto:** sólido blanco

**Rf :** 0.5 (3:2 Hex/AcOEt)

**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz, δ ppm):** 7.80–7.00 (m, 14H, Ph), 4.55 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.45 (t, *J* = 11.8 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.15 (m, *J* = 11.8 Hz, *J* = 9.7 Hz, 3H, CH<sub>2</sub>, H-3), 4.05 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.96 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H, H-2), 3.70 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H, H-4), 3.50 (m, 1H, H-5), 3.40–3.10 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.35 (s, 3H, CH<sub>3</sub> de Ts), 1.06 (m, 6H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100MHz, δ ppm):** 168.0 (CO), 145.0–127.5 (Ph), 76.4 y 76.3 (C-3, C-5), 74.5 y 71.6 (2CH<sub>2</sub>Ph), 69.4 (C-6), 69.1 (C-4), 56.2 (C-2), 42.3 y 41.3 (2CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 21.6 (CH<sub>3</sub> de Ts), 14.7 y 12.9 (2CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**3.2.3.7 1,5-Didesoxi-1,5-imino-2,4-di-*O*-bencil-*N,N*-dietil-D-manopiranosiduronamida (**8**)**



A una solución del compuesto **59** (290 mg, 0.47 mmol) en metanol (10 mL), se añade una cantidad catalítica de Pd/C. A la mezcla se le coloca un globo de hidrógeno. Después de dos horas la reacción es completa, se filtra sobre celita y se purifica por cromatografía en columna dando la piperidina **8** (180 mg, 90%).

**Datos analíticos y espectroscópicos del compuesto 8:**

**P.m.:** 412.52

**Aspecto:** sólido blanco

**Rf :** 0.6 (9:1 AcOEt/MeOH)

**Punto de fusión:** 143-144 °C

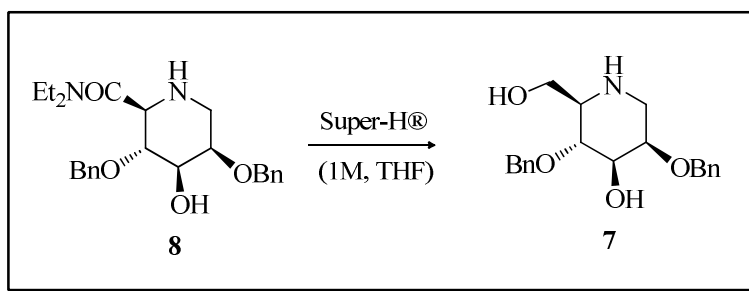
**$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz,  $\delta$  ppm):** 7.30 (m, 10H, Ph), 4.77 (d,  $J = 10.7$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4.57 (d,  $J = 11.8$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4.54 (2d, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 3.82 (t,  $J_{3,4} = J_{4,5} = 9.1$  Hz, 1H, H-4), 3.71 (sa, 1H, H-2), 3.61 (ddd,  $J_{3,2} = 3.2$  Hz,  $J_{3,4} = 9.1$  Hz,  $J_{3,\text{OH}} = 9.1$  Hz, 1H, H-3), 3.58–3.13 (4m, 4H,  $2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3.36 (d,  $J_{4,5} = 9.1$  Hz, 1H, H-5), 3.16 y 2.53 (2d,  $J_{1e,1a} = 15.0$  Hz, 2H, 1-He y 1-Ha), 1.11 y 1.10 (t, 2 x 3H,  $2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

**$^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100MHz,  $\delta$  ppm):** 171.1 (CO), 139.1, 138.4 y 128.9–127.9 (Ph), 81.5 (C-4), 78.1 (C-2), 75.9 (C-3), 59.4 (C-5), 75.6 y 71.9 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 46.5 (C-1), 42.6 y 41.3 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 15.0 y 13.4 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

**EM (FAB):**  $m/z$  413.2440  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (Calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_4$ : 413.2443).

$[\alpha]_D^{27} = -83$  (c 1.1,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

### 3.2.3.8 2,4-Di-*O*-Bencil-1-desoximanojirimicina (7)



A una solución de la piperidina **8** (35 mg, 0.08 mmol) en THF (1.5 mL), en un baño de hielo y bajo atmósfera de argón, se añade Super-Hidruro, 1M en THF (0.6 mL, 0.6 mmol). La reacción se deja a temperatura ambiente durante un día, y luego se añade más de hidruro (0.2 mL, 0.2 mmol). Después de dos días, se observa la conversión del material de partida en un producto más polar. Entonces, la mezcla se diluye con MeOH, se añade resina ácida, se filtra y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía en columna obteniéndose el compuesto **7** (20 mg, 69 %).

#### Datos analíticos y espectroscópicos del compuesto 7:

**P.m.:** 343.42

**Aspecto:** sirupo incoloro

**Rf :** 0.2 (9:1 AcOEt/MeOH)

**$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz,  $\delta$  ppm):** 7.32 (m, 10H, Ph), 4.90, 4.70, 4.63 y 4.51 (4d,  $J = 10.9$  y  $11.6$  Hz, 4H,  $2\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 3.85 (dd,  $J = 3.7$  y  $10.9$  Hz, 1H, H-6), 3.75 (sa, 1H, H-

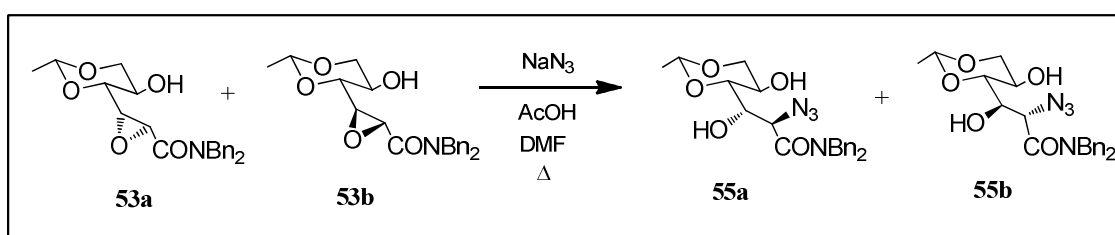
2), 3.67 (m, 2H, H-3 y H-6), 3.50 (t,  $J_{3,4} = J_{4,5} = 9.8$  Hz, 1H, H-4), 3.27 (dd,  $J_{1e,2} = 3.0$  Hz,  $J_{1e,1a} = 14.6$  Hz, 1H, 1-He), 2.62 (d, 1H, H-1a), 2.60 (m, 1H, H-5).

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100MHz,  $\delta$  ppm): 138, 137 y 129–127, 78, 77 y 75 (C-2, C-3 y C-4), 74 y 71 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 62 y 60 (C-5 y C-6), 45 (C-1).

EM (FAB):  $m/z$  366.1683  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  (Calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_4\text{Na}$ : 366.1681).

$[\alpha]_D^{27} = -5.5$  (c 0.7,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

### 3.2.3.9 2-Azido-*N,N*-dibencil-4,6-*O*-etiliden-D-*alo*-hexonamida (**55a**) y 2-azido-*N,N*-dibencil-4,6-*O*-etilidén-D-*mano*-hexonamida (**55b**)



A una solución de la epoxiamida **53a** y **53b** (530 mg, 1.38 mmol) en DMF (7.8 mL), se añade azida sódica (138 mg, 2.12 mmol) y AcOH (0.09 mL). La mezcla se calienta a 95°C bajo atmosfera de argón. Después de 2.5 h, la mezcla se diluye con AcOEt y se lava con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  aq y luego con agua. La fase orgánica se seca con sulfato magnésico y el disolvente se evapora a vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna obteniéndose **55a** (235 mg) y **55b** (218 mg), siendo el rendimiento del 77%.

#### Datos analíticos y espectroscópicos de **55a**:

P.m.: 426.47

Aspecto: sirupo incoloro

Rf : 0.4 (3:2 Hex/AcOEt)

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz,  $\delta$  ppm): 7.40–7.10 (m, 10H, 2Ph), 4.74 y 4.52 (2d,  $J = 15.0$  y  $16.6$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4.40 (m, 3H,  $\text{CHCH}_3$  y  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4.21 (dd,  $J_{2,3} = 2.7$  Hz,  $J_{3,4} = 8.8$  Hz, 1H, H-3), 4.12 (d, 1H, H-2), 4.07 (dd,  $J_{5,6a} = 5.4$  Hz,  $J_{6a,6e} = 10.2$  Hz, 1H, H-6e), 3.73 (ddd, 1H, H-5), 3.38 (t,  $J_{4,5} = J_{3,4} = 8.8$  Hz, 1H, H-4), 3.32 (t,  $J_{5,6e} = J_{6a,6e} = 10.2$  Hz, 1H, H-6a), 1.04 (d,  $J = 5.0$ , 3H,  $\text{CHCH}_3$ ).

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 50MHz,  $\delta$  ppm): 170.1 (CO), 136–126 (Ph), 98.6 (CHCH<sub>3</sub>), 79.1 (C-4), 78.4 (C-3), 69.8 (C-6), 66.4 (C-5), 54.2 (C-2), 49.8 y 48.0 (2NCH<sub>2</sub>), 20.3 (CHCH<sub>3</sub>).

EM (FAB):  $m/z$  449.1798  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  (Calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_5\text{Na}$ : 449.1801).

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -171$  (c 1,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

**Datos analíticos y espectroscópicos de 55b:**

**P.m.:** 426.47

**Aspecto:** sirupo incoloro

**Rf :** 0.3 (3:2 Hex/AcOEt)

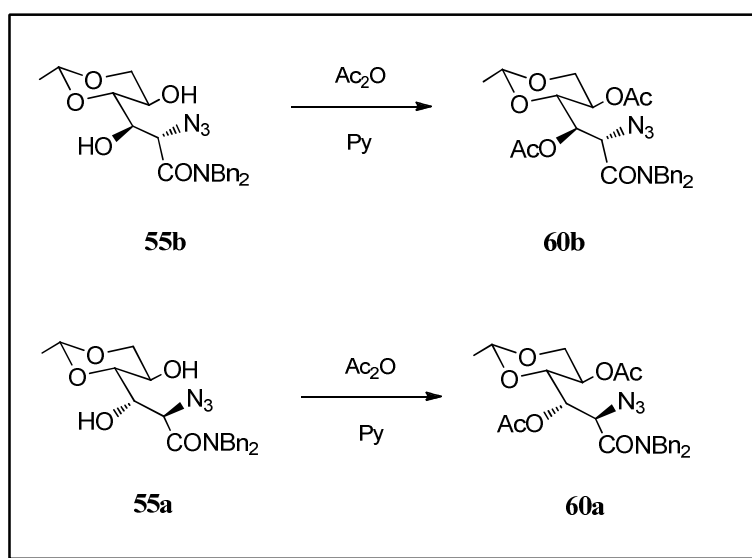
$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz,  $\delta$  ppm): 7.40–7.10 (m, 10H, 2Ph), 4.80 (d,  $J = 15.0$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.63 (m, 2H, OCHCH<sub>3</sub> y CH<sub>2</sub>Ph), 4.47 (m, 3H, H-3 y CH<sub>2</sub>Ph), 4.27 (d,  $J_{2,3} = 9.1$  Hz, 1H, H-2), 4.10 (dd,  $J_{5,6e} = 5.4$  Hz,  $J_{6a,6e} = 10.7$  Hz, 1H, H-6e), 3.85 (ddd, 1H, H-5), 3.57 (dd,  $J_{3,4} = 1.1$  Hz,  $J_{4,5} = 9.7$  Hz, 1H, H-4), 3.42 (t,  $J_{5,6a} = J_{6a,6e} = 10.7$  Hz, 1H, H-6a), 2.52 (sa, OH), 1.22 (d,  $J = 4.8$ , 3H, CHCH<sub>3</sub>).

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100MHz,  $\delta$  ppm): 170.9 (CO), 136–126 (Ph), 98.9 (CHCH<sub>3</sub>), 79.5 (C-4), 70.4 (C-6), 68.8 (C-3), 60.2 (C-5), 57.8 (C-2), 50.5 y 49.5 (2NCH<sub>2</sub>), 20.3 (CHCH<sub>3</sub>).

EM (FAB):  $m/z$  449.1806  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  (Calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_5\text{Na}$ : 449.1801).

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = 40$  (c 0.8,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

**3.2.3.10 3,5-Di-O-Acetil-2-azido-N,N-dibencil-4,6-O-etilidén-D-altro-hexonamida (60a) y 3,5-di-O-acetil-2-azido-N,N-dibencil-4,6-O-etilidén-D-gluco-hexonamida (60b)**



Al diol **55a** o **55b** (40 mg, 0.09 mmol) se añade piridina (1 mL) y anhídrido acético (0.3 mL) en un baño de hielo durante cinco horas. La reacción se deja a temperatura ambiente toda la noche. Entonces se añade hielo y se forma un precipitado blanco, el cual se filtra y se lava, obteniéndose el producto diacetilado **60a** (57 mg, 95%) o **60b** (53 mg, 88%), respectivamente.

#### Datos analíticos y espectroscópicos de **60b**:

**P.m.:** 510.54

**Aspecto:** sirupo incoloro

**Rf :** 0.7 (3:2 Hex/AcOEt)

**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz, δ ppm):** 7.40–7.10 (m, 10H, 2Ph), 5.56 (dd,  $J_{3,4} = 1.6$  Hz,  $J_{2,3} = 10.2$  Hz, 1H, H-3), 5.11 (d,  $J = 14.5$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.60 (m, 2H, CH<sub>2</sub>Ph, CHCH<sub>3</sub>), 4.50 (dt, 1H,  $J_{5,6a} = 5.4$  Hz,  $J_{5,4} = J_{5,6e} = 10.2$  Hz, H-5), 4.39 (d, 1H, H-2), 4.32 (d,  $J = 17.2$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.17 (dd, 1H,  $J_{6e,6a} = 10.2$  Hz, H-6e), 3.97 (d,  $J = 14.5$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Ph), 3.89 (dd, 1H, H-4), 3.33 (t, 1H, H-6a), 1.99 y 1.67 (2s, 2 x 3H, 2CH<sub>3</sub>CO), 1.20 (d,  $J = 4.8$ , 3H, CHCH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100MHz, δ ppm):** 169.8, 168.5 y 168.1 (3CO), 136.6, 135.7 y 129.0–126.3 (2Ph), 99.5 (CHMe), 75.9 (C-4), 68.7 (C-3), 67.3 (C-6), 61.6 (C-5), 55.4 (C-2), 49.5 y 49.2 (2NCH<sub>2</sub>), 20.6, 20.2 y 20.1 (2CH<sub>3</sub>CO, CHCH<sub>3</sub>).

**EM (FAB):**  $m/z$  533.2016 [M+Na]<sup>+</sup> (Calculado para C<sub>26</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>Na: 533.2013).

$[\alpha]_D^{25} = -21$  (c 0.9, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

#### Datos analíticos y espectroscópicos de **60a**:

**P.m.:** 510.54

**Aspecto:** sirupo incoloro

**Rf :** 0.65 (3:2 Hex/AcOEt)

**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz, δ ppm):** 7.40–7.00 (m, 10H, 2Ph), 5.44 (dd,  $J_{3,4} = 2.2$  Hz,  $J_{2,3} = 8.8$  Hz, 1H, H-3), 5.02 (d,  $J = 14.6$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.96 (ddd,  $J_{5,6e} = 5.1$  Hz,  $J_{5,4} = J_{5,6a} = 10.2$  Hz, 1H, H-5), 4.59 (m, 2H, CH<sub>2</sub>Ph y CHCH<sub>3</sub>), 4.36 (2d,  $J = 16.8$  Hz y 8.8 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>Ph y H-2), 4.20 (dd,  $J_{6a,6e} = 10.2$  Hz, 1H, H-6e), 4.08 (d,  $J = 14.6$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Ph), 3.94 (dd, 1H, H-4), 3.27 (t, 1H, H-6a), 1.91 y 1.78 (2s, 2 x 3H, 2CH<sub>3</sub>CO), 1.20 (d,  $J = 5.1$  Hz, 3H, CHCH<sub>3</sub>).

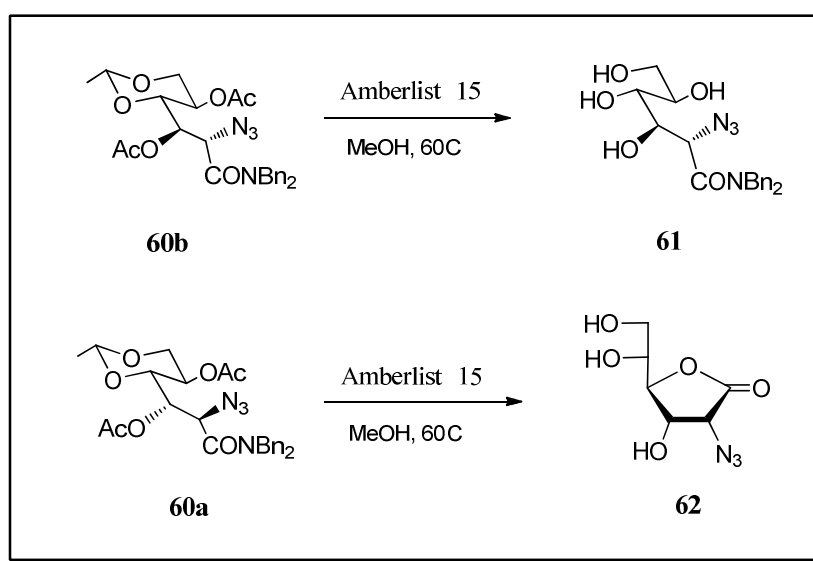


$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100MHz,  $\delta$  ppm): 169.6, 168.8 y 168.0 (3CO), 136.7, 135.5 y 129.1–126.3 (2Ph), 99.2 ( $\text{CHCH}_3$ ), 77.7 (C-4), 70.8 (C-3), 67.5 (C-6), 63.6 (C-5), 56.1 (C-2), 49.4 y 48.9 (2 $\text{NCH}_2$ ), 20.54, 20.48 y 20.2 (2 $\text{CH}_3\text{CO}$ ,  $\text{CHCH}_3$ ).

EM (FAB):  $m/z$  533.2016 [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$  (Calculado para  $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_7\text{Na}$ : 533.2012).

$[\alpha]_D^{25} = -37$  (c 1,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

### 3.2.3.11 2-Azido-2-desoxi-D-alono-1,4-lactona (**62**) y 2-azido- *N,N*-dibencil-D-mano-hexonamida (**61**)



El producto acetilado **60a** (97 mg, 0.19 mmol), se disuelve en MeOH y se agita con Amberlist 15 a 60°C. Después de un día, la mezcla de reacción se filtra, la resina se lava con MeOH y se evapora el disolvente, dando un residuo que se lava con hexano (2 mL) y se purifica por cromatografía en columna dando la lactona **62** (30 mg, 77%).

El mismo procedimiento se sigue para el isómero **60b** (67 mg, 0.13 mmol) dando de este modo el tetrol **61** (36 mg, 69%).

#### Datos analíticos y espectroscópicos de **62**:

**P.m.:** 203.15

**Aspecto:** sirupo incoloro

**Rf** : 0.45 (AcOEt 100%)

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ , 400MHz,  $\delta$  ppm): 4.58 (d,  $J_{2,3} = 5.91$ , 1H, H-3), 4.54 (d, 1H, H-2), 4.38 (d,  $J_{4,5} = 4.8$  Hz, 1H, H-4), 3.74 (1H, ddd, H-5), 3.54 (dd,  $J_{5,6} = 4.3$  Hz,  $J_{6,6'} = 11.8$  Hz, 1H, H-6), 3.48 (dd,  $J_{5,6'} = 5.9$  Hz, 1H, H-6').

$^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ , 100MHz,  $\delta$  ppm): 174.7 (CO), 86.8 (C-4), 69.8 (C-5), 68.4 (C-6), 61.5 (C-3), 60.5 (C-2).

EM (FAB):  $m/z$  226.0441  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ . (Calculado para  $\text{C}_6\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_5\text{Na}$ : 226.0440).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -3.5$  (c 1.3, MeOH)

#### Datos analíticos y espectroscópicos de 61:

P.m.: 400.43

Aspecto: sirupo incoloro

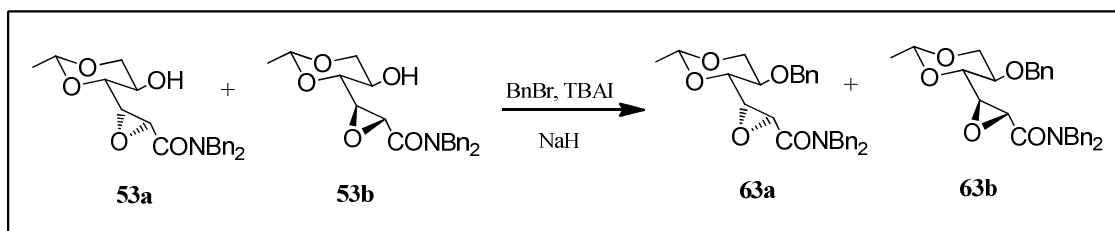
Rf : 0.45 (AcOEt 100%)

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$ , 400MHz,  $\delta$  ppm): 4.83 y 4.62 (2d,  $J = 15.0$  Hz, 17.2, 2 x 1H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4.27 y 4.15 (2m, 4 H), 3.61 (m), 3.0 (m).

$^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$ , 100MHz,  $\delta$  ppm): 170.9 (CO), 136.0, 135.6 y 130–126 (Ph), 71.1, 69.95 y 69.88 (3C, C-5, C-4, C-3), 63.6 (C-6), 57.8 (C-2), 48.8 y 45.8 ( $2\text{NCH}_2$ ).

EM (FAB):  $m/z$  423.1644  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  (Calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_5\text{Na}$ : 423.1645).

#### 3.2.3.12 2,3-Anhidro-*N,N*-dibencil-5-*O*-bencil-4,6-*O*-etilidén-*D*-altro-hexonamida (63a) y 2,3-anhidro-*N,N*-dibencil- 5-*O*-bencil-4,6-*O*-etilidén-*D*-gluco-hexonamida (63b)



Se disuelven las epoxiamidas **53a** y **53b** (160 mg, 0.42 mmol) en THF (2 mL), y se añade NaH (16 mg, 0.67 mmol), TBAI (1/10 equiv) y BnBr (0.05 mL), formándose de este modo los compuestos **63a** y **63b** (159 mg, 80%).

#### Datos analíticos y espectroscópicos (mezcla 63a y 63b):

P.m.: 473.56

**Aspecto:** sólido blanco

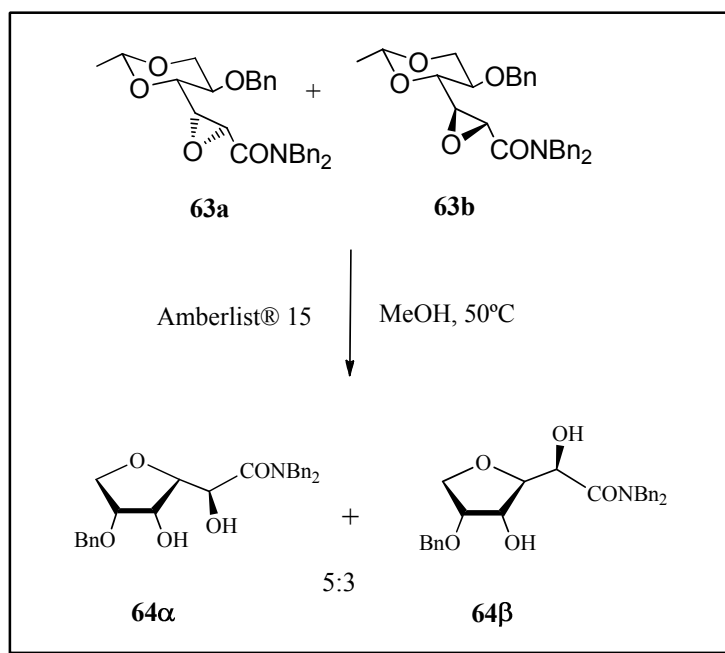
**Rf :** 0.6 (3:2 Hex/AcOEt)

**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz, δ ppm):** 7.40–7.00 (m, 2 x 15H, 2 x 3Ph), 4.75–4.25 (m, 2 x 7H, 2 x 3CH<sub>2</sub>Ph, 2CHCH<sub>3</sub>), 4.10 (2dd, 2 x 1H, *J*<sub>6e,6a</sub> = 10.7 Hz, *J*<sub>6e,5</sub> = 4.8 Hz, H-6e), 3.81 (d, 1H, *J*<sub>2,3</sub> = 2.15 Hz, H-2 isomero a), 3.78 (d, 1H, *J*<sub>2,3</sub> = 2.15 Hz, H-2 isomero b), 3.54 (m, 2 x 2H, H-3 y H-5), 3.30 (m, 2 x 2H, H-4 y H-6a), 1.21 y 1.18 (2d, 2 x 3H, 2CHCH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100MHz, δ ppm):** 167.5 (2CO), 137.3–135.9 y 129.0–126.6 (Ph), 98.7 y 98.6 (2CHCH<sub>3</sub>), 77.5, 76.5, 72.5, 72.1, 70.0, 69.6, 68.7 y 68.5 (2 x 4 C, C-4, C-5, C-6 y CH<sub>2</sub>Ph), 57.6 y 57.1 (C-3a, C-3b), 50.9 y 50.5 (C-2a, C-2b), 49.1, 48.6 y 48.4 (4C, uno doble, 2 x 2NCH<sub>2</sub>), 20.2 (2CHCH<sub>3</sub>).

**EM (FAB):** *m/z* 496.2098 [M+Na]<sup>+</sup>. (Calculado para C<sub>29</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>5</sub>Na: 496.2099).

### 3.2.3.13 3,6-Anhidro-5-*O*-bencil-*N,N*-dibencil-*D*-manonamida (**64α**) y 3,6-anhidro-5-*O*-bencil-*N,N*-dibencil-*D*-alonomida (**64β**)



A una solución de las epoxiamidas **63a** y **63b** (300 mg, 0.634 mmol) en metanol se añade la resina Amberlist 15. La mezcla se calienta a 45-50 °C y se deja agitando durante 24 h. Entonces, la resina se filtra y la solución se concentra a vacío dando un

sirupo, el cual es purificado por cromatografía en columna, obteniéndose así una mezcla irresoluble de los compuestos **64 $\alpha$**  y **64 $\beta$**  (180 mg, 63 %).

#### Datos analíticos y espectroscópicos de **64 $\alpha$** y **64 $\beta$** :

**P.m.:** 447.52

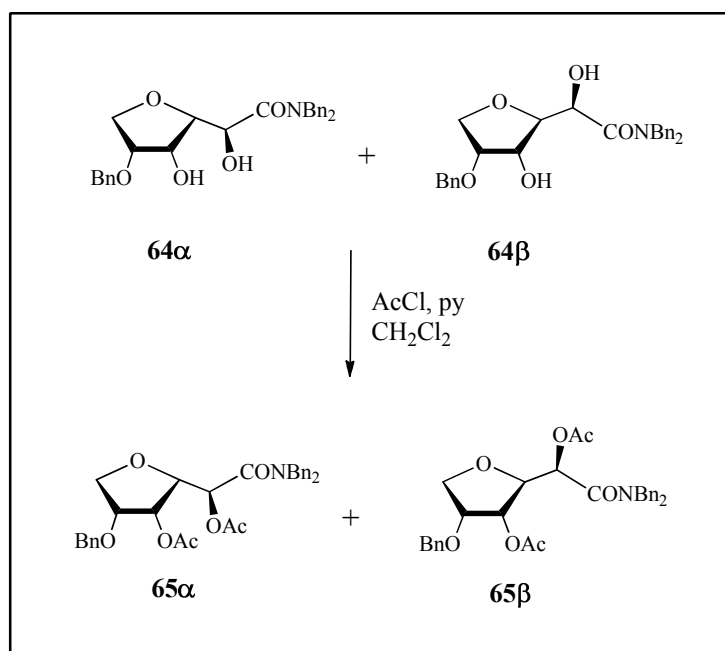
**Aspecto:** sirupo incoloro

**Rf :** 0.5 (1:1 Hex/AcOEt)

**$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz,  $\delta$  ppm):** 7.45–7.15 (m, 15H, Ph), 5.17 (d,  $J = 15.3$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 5.06 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4.97 (d,  $J = 17.1$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4.73–4.57 (m, 5H, 2H de  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4.49 (m, 1H, de **64 $\alpha$** ), 4.38 (m, 1H, de **64 $\beta$** ), 4.25–4.05 (m), 3.94 (m, H-6) y 3.85 (m, H-6').

**$^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100MHz,  $\delta$  ppm):** 173.9 y 172.3, (2CO), 137–126 (2 x 3Ph), 84.6 y 83.7 (C-3,  $\alpha$  y  $\beta$ ), 78.7 y 78.3 (C-5,  $\alpha$  y  $\beta$ ), 72.7 y 72.4 (C-4,  $\alpha$  y  $\beta$ ), 70.8, 70.3, 70.2, 69.7 y 69.3 (2 x  $2\text{CH}_2\text{O}$ , C-2,  $\beta$ ), 65.9 (C-2,  $\alpha$ ), 49.4, 49.0, 48.2 y 48.1 (2 x  $2\text{NCH}_2$ ).

#### 3.2.3.14 2,4-Di-*O*-Acetil-3,6-anhidro-5-*O*-bencil-*N,N*-dibencil-*D*-manonamida (**65 $\alpha$** ) y 2,4-di-*O*-acetil-3,6-anhidro-5-*O*-bencil-*N,N*-dibencil-*D*-alonomida (**65 $\beta$** )



A una solución de la mezcla de isómeros **64 $\alpha\beta$**  (145 mg, 0.32 mmol) en diclorometano (5 mL) y piridina (5 mL) se añade cloruro de acetilo (1.5 eq). Después de un día, se

evapora el disolvente y el residuo se purifica dando el producto **65 $\beta$** , menos polar, (47 mg) y el producto **65 $\alpha$** , más polar, (62 mg), con un 65% de rendimiento.

**Datos analíticos y espectroscópicos de 65 $\beta$ :**

**P.m.:** 531.60

**Aspecto:** sirupo incoloro

**Rf :** 0.5 (2:1 Hex/AcOEt)

**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz,  $\delta$  ppm):** 7.35–7.05 (m, 15H, Ph), 5.45 (m, 2H, H-2 y H-4), 4.79 (d,  $J = 15.0$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.56–4.34 (3d, 3H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.32 (t,  $J_{2,3} = J_{3,4} = 4.3$  Hz, 1H, H-3), 4.24 (d,  $J = 15.0$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.11 (m, 1H, H-5), 3.88 (dd,  $J_{5,6} = 5.9$  Hz,  $J_{6,6'} = 9.1$  Hz, 1H, H-6), 3.71 (dd,  $J_{5,6'} = 6.5$  Hz, 1H, H-6'), 2.03 y 2.01, (2s, 2 x 3H, 2CH<sub>3</sub>CO).

**<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100MHz,  $\delta$  ppm):** 170.1, 169.9 y 167.1 (3CO), 137.5, 136.4, 135.5 y 129–127 (Ph), 80.5 (C-3), 76.7 (C-5), 72.7 (CH<sub>2</sub>Ph), 72.0 y 70.7 (C-2, C-4), 70.3 (C-6), 49.5 y 48.0 (2NCH<sub>2</sub>), 20.8 y 20.5 (2CH<sub>3</sub>CO).

**EM (FAB):**  $m/z$  554.2153 [M+Na]<sup>+</sup>. (Calculado para C<sub>31</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>7</sub>Na: 554.2154).

**Datos analíticos y espectroscópicos de 65 $\alpha$ :**

**P.m.:** 531.60

**Aspecto:**

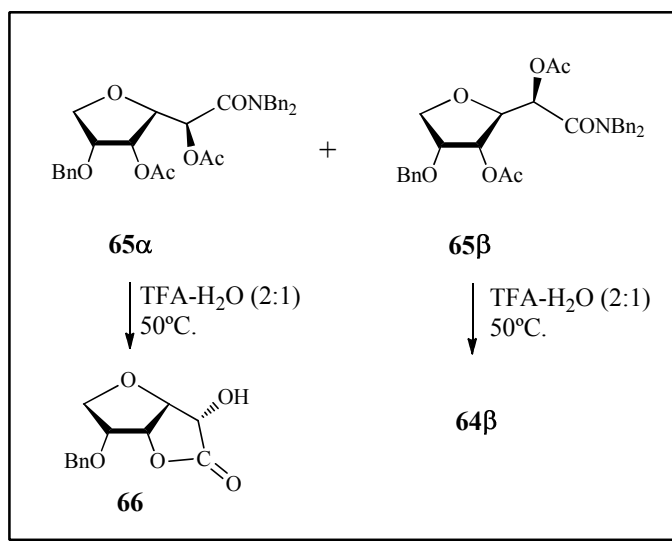
**Rf :** 0.4 (2:1 Hex/AcOEt)

**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz,  $\delta$  ppm):** 7.35–7.05 (m, 15H, Ph), 5.68 (d,  $J_{2,3} = 9.7$  Hz, 1H, H-2), 5.60 (dd,  $J_{3,4} = 3.8$  Hz,  $J_{4,5} = 4.3$  Hz, 1H, H-4), 4.77 (2d,  $J = 15.4, 16.7$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.55 (d,  $J = 11.3$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.51 (dd, 1H, H-3), 4.42–4.27 (3d, 3H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.24 (m, 1H, H-5), 3.95 (dd,  $J_{5,6} = 7.5$  Hz,  $J_{6,6'} = 8.1$  Hz, 1H, H-6), 3.67 (dd,  $J_{5,6'} = 7.5$  Hz, 1H, 6'-H), 1.98 y 2.06 (2s, 2 x 3H, 2CH<sub>3</sub>CO).

**<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100MHz,  $\delta$  ppm):** 169.8, 169.6 y 168.5 (3CO), 137.0, 136.4 y 136.0 (3 cuat. Ph), 128–127 (Ph), 78.9 (C-3), 77.6 (C-5), 72.7 (CH<sub>2</sub>Ph), 70.4 (C-4), 69.2 (C-6), 66.7 (C-2), 49.8 y 47.9 (2NCH<sub>2</sub>), 20.6 y 20.4 (2CH<sub>3</sub>CO).

**EM (FAB):**  $m/z$  554.2154 [M+Na]<sup>+</sup>. (Calculado para C<sub>31</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>7</sub>Na: 554.2154).

### 3.2.3.15 Hidrólisis de los compuestos **65 $\alpha$** y **65 $\beta$** . 3,6-Anhidro-5-*O*-bencil-D-mano-1,4-lactona (**66**)



A una pequeña cantidad de **65 $\alpha$**  se añade una mezcla de TFA/H<sub>2</sub>O en una proporción de 2:1 y la mezcla se agita a 50°C durante un día. Entonces, el disolvente se evapora y se purifica por cromatografía en columna, obteniéndose la lactona **66**. El mismo procedimiento se siguió con el compuesto **65 $\beta$**  dando el desacetilado **64 $\beta$** .

#### Datos analíticos y espectroscópicos de la lactona **66**:

**P.m.:** 250.25

**Aspecto:** sirupo incoloro

**R<sub>f</sub>** : 0.2 (1:1 Hex/AcOEt)

**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz,  $\delta$  ppm):** 7.36 (m, 5H, Ph), 4.91 (t, 1H,  $J_{3,4} = J_{4,5} = 3.8$  Hz, H-4), 4.71 y 4.58 (2d,  $J = 11.3$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.62 (dd, 1H, H-3), 4.38 (d,  $J_{2,3} = 5.4$  Hz, 1H, H-2), 4.25 (ddd, 1H, H-5), 4.08 (dd,  $J_{5,6} = 7.5$  Hz,  $J_{6,6'} = 8.6$  Hz, 1H, H-6) y 3.74 (t,  $J_{5,6'} = 8.6$  Hz, 1H, 6'-H).

**<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 50MHz,  $\delta$  ppm):** 174.4 (CO), 136.7 y 129.0–128.0 (Ph), 78.2 (C-4), 76.7 (2C, C-5 y C-3), 72.8 (CH<sub>2</sub>Ph), 69.6 (C-6) y 69.2 (C-2).

**EM (FAB):**  $m/z$  273.0740 [M+Na]<sup>+</sup>. (Calculado para C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>O<sub>5</sub>Na: 273.0739).

**Bibliografía**

- 
- <sup>1</sup> Schmidt, O.T.; *Methods in Carbohydrate Chem.*, **1963**, 2, 318.
- <sup>2</sup> Krog-Jensen, C.; Oscarson, S., *J.Org.Chem.*, **1998**, 63, 1780-1784.
- <sup>3</sup> Azhayev A.V., *Tetrahedron*, **1999**, 55, 787.
- <sup>4</sup> Yadav, J. S.; Satyanarayana, M.; Raghavendra, S.; Balanarsaiah, E, *Tetrahedron. Lett.* **2005**, 46, 8745.
- <sup>5</sup> Daumas, M. ; Yen Vo Q.; Vo Quang, L. ; Le Goffic, F. , *Synthesis*, **1989**, 64.
- <sup>6</sup> Czernecki, S.; Georgoulis, C. Y.; Provelenghiou, C.; *Tetrahedron Lett.*, **1976**, 39, 3535.
- <sup>7</sup> Gramera, R. E.; Bruce, R. M.; Hirase, S.; Whistler, R. L., *J. Org. Chem.*, **1963**, 28, 1401.
- <sup>8</sup> Sasaki, M.; Tanino, K.; Hirai, A. ,Miyashita, M., *Org. Lett.* **2003**, 5, 1789.
- <sup>9</sup> Dhavale, D. D.; Markad, S. D.; Karanjule, N. S.; PrakashaReddy, J., *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 4760.



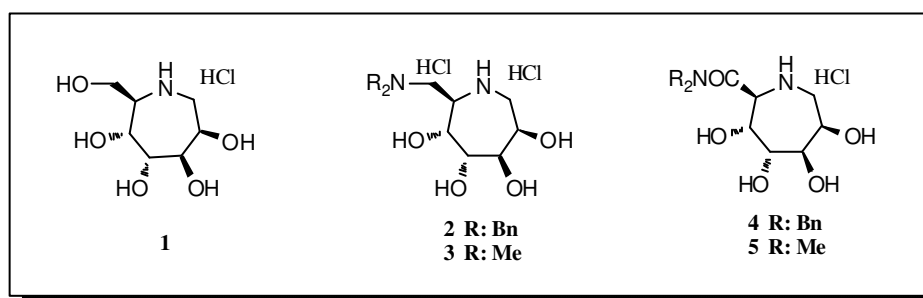


# CONCLUSIONES



# CONCLUSIONES

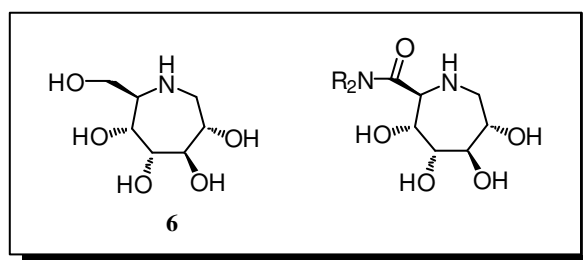
- ❖ Se ha demostrado la utilidad de las epoxiamidas derivadas de D-manosa en la síntesis de azepano-2-carboxiamidas tetrahidroxiladas y 2-(aminometil)-3,4,5,6-tetrahidroxi-azepanos, utilizando un protocolo de apertura de anillo de epóxido regioselectivo. La completa selectividad en los procesos y el uso de reactivos baratos y fácilmente disponibles, abren la posibilidad de hacer a mayor escala estos procedimientos para obtener grandes cantidades de los productos intermedios. La combinación de dos agentes reductores: Red-Al y NaBH<sub>4</sub>, ha demostrado ser una buena opción para obtener epoxialcoholes a partir de epoxiamidas derivadas de carbohidratos, que conducen a la preparación de los correspondientes 1,6-didesoxi-1,6-iminoheptitoles. Con respecto a la apertura del anillo de epóxido por las azidas, el mejor método para las epoxiamidas fue la combinación de NaN<sub>3</sub>/AcOH cat. en DMF, mientras que los epoxialcoholes terminales se abrieron más eficientemente con NaN<sub>3</sub>/(MeO)<sub>3</sub>B, lo que lleva a la formación exclusiva de los correspondientes 2-azidometilo análogos. Con los nuevos 3,4,5,6-tetrahidroxiazepanos **1**, **3**, **4** y **5** se han llevado a cabo ensayos de actividad de inhibición frente a varias glicosidasas. Solo el compuesto **5** mostró una moderada y selectiva inhibición a dos enzimas: β-D-N-acetylglucosaminidasa de frijoles y de riñón bovino.



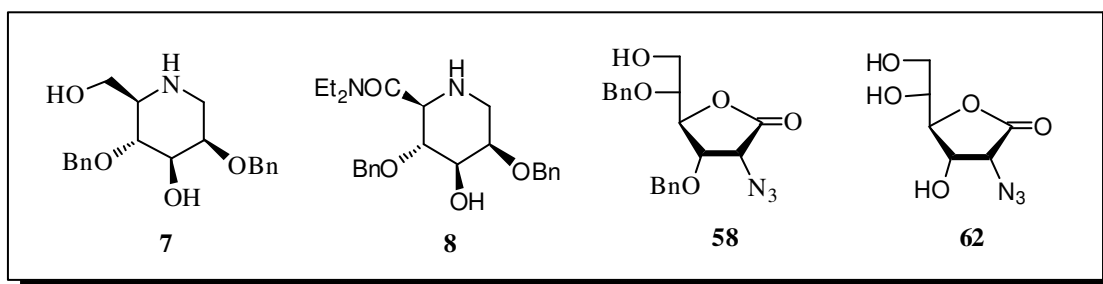
- ❖ Se ha demostrado la utilidad de las epoxiamidas derivadas de D-glucosa en la síntesis del azepano polihidroxilado **6** usando una metodología de apertura regioselectiva del epóxido. La secuencia de reducción con Red-Al, seguido de NaBH<sub>4</sub>, resultó ser una buena elección para obtener epoxialcoholes a partir de epoxiamidas derivadas de carbohidratos. Sin embargo, al contrario de lo que ocurría en la serie de la manosa, las

ciclaciones de los amino derivados para dar la azepano carboxamida no fueron efectivas.

Respecto a la apertura regioselectiva del epóxido por las azidas, la mejor opción fue la combinación de  $\text{NaN}_3/\text{AcOH}$  cat. para epoxiamidas y  $\text{NaN}_3/(\text{MeO})_3\text{B}$  para los epoxialcoholes. La reducción del grupo epóxido en **31** con hidrogenación por transferencia catalítica fue también  $\alpha$  regioselectiva, proporcionando el compuesto desoxi en C-6, **33**.



- ❖ Se ha desarrollado una nueva síntesis de los derivados de la desoximanojirimicina **7** y **8** con materiales de partida de bajo costo. Además, se han obtenido nuevas  $\alpha$ -azido lactonas **58** y **62**, que pueden convertirse en otros inhibidores de glicosidasas o nuevos aminoácidos. Las asignaciones estructurales han sido verificadas por datos de RMN con experimentos bidimensionales, y por transformaciones químicas, para dar productos con estereoquímica verificable.



# ANEXO I



## ABREVIATURAS

---

<b>AcOH</b>	Ácido acético
<b>AcOEt</b>	Acetato de etilo
<b>BnBr</b>	Bromuro de bencilo
<b>Cbz</b>	Benciloxicarbonil
<b>c.c.f.</b>	Cromatografía en capa fina
<b>δ</b>	Desplazamiento químico
<b>d</b>	Doblete
<b>dd</b>	Doble doblete
<b>ddd</b>	Doble doble doblete
<b>DIBAL-H</b>	Hidruro de isobutil aluminio
<b>DMAP</b>	<i>N,N</i> -Dimetilaminopiridina
<b>DMF</b>	<i>N,N</i> -dimetilformamida
<b>DMSO</b>	Dimetil sulfóxido
<b>eq</b>	Equivalentes
<b>Et</b>	Etilo
<b>EtOH</b>	Etanol
<b>g</b>	Gramo
<b>h</b>	Hora
<b>Hex</b>	Hexano
<b>J</b>	Constante de acoplamiento
<b>m</b>	Multiplete
<b>M</b>	Molar
<b>Me</b>	Metilo
<b>MeOH</b>	Metanol
<b>MsCl</b>	Cloruro de mesilo
<b>Min</b>	Minuto
<b>mL</b>	Mililitro
<b>mmol</b>	Milimol
<b>NH<sub>3</sub> ac.</b>	Amoniaco acuoso
<b>p.f.</b>	Punto de fusión



<b>Ph</b>	Fenilo
<b>Py</b>	Piridina
<b>Pm</b>	Peso molecular
<b>ppm</b>	Partes por millón
<b>Py</b>	Piridina
<b>RedAl</b>	Bis(2-metoxietoxi) sodio aluminio hidruro
<b>Rf</b>	Factor de retención
<b>RMN</b>	Resonancia magnética nuclear
<b>s</b>	Singlete
<b>sa</b>	Singlete ancho
<b>Super-H</b>	Trietilborohidruro de litio
<b>TBAI</b>	Yoduro de Tetrabutilamonio
<b>TFA</b>	Ácido trifluoracético
<b>THF</b>	Tetrahidrofurano
<b>TsCl</b>	Cloruro de tosilo



## **ANEXO II**



# TÉCNICAS INSTRUMENTALES

---

Todas las reacciones fueron realizadas bajo atmósfera de argón con disolventes anhidros y destilados, a menos que se indique lo contrario.

El tetrahidrofurano (THF) y dietil éter fueron secados con sodio, en presencia de benzofenona, mientras que el diclorometano ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), benceno y tolueno lo fueron con hidruro cálcico.

Todas las reacciones fueron monitorizadas por cromatografía en capa fina, realizadas con cromatoplasmas de 0,25 mm E, Merck (60F-254) usando luz UV (254 nm) y revelando con una disolución compuesta de  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , ácido fosfomolibdico y sulfato de cerio con calefacción posterior.

E. Merck silica gel (60, tamaño de partícula 0.0400-063 mm) se empleó para la cromatografía en columna flash. Las separaciones por cromatografía preparativa en capa fina (CPCF) fueron desarrolladas con cromatoplasmas de silica gel de 0,25, 0,50 o 1 mm. E. Merck (60F-254).

Los espectros de RMN fueron registrados en el espectrómetro Bruker Advanced-400 o en el WP200SY.

Todas las disoluciones usadas en las elaboraciones fueron saturadas, a menos que se indique lo contrario. Los reactivos comerciales fueron de una alta calidad y fueron empleados sin purificación, a menos que se indique lo contrario.

Las medidas de actividad óptica fueron realizadas en un polarímetro Perkin-Elmer 241.

Los masas de alta resolución (HRMS) fueron realizados en un espectrómetro de masas Kratos MS 80 RFA bajo condiciones de bombardeo de átomos rápidos (FAB).

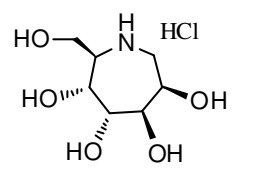
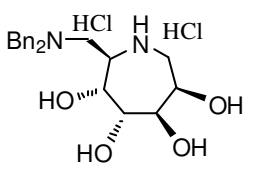
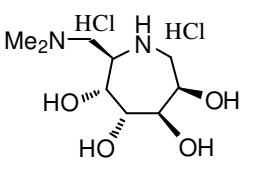
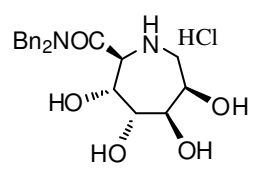
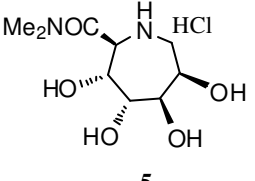
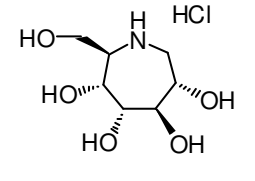
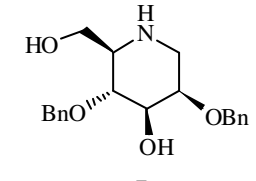
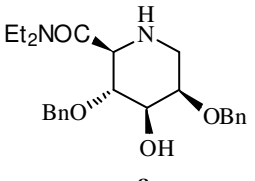
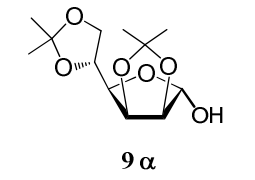
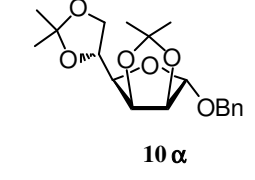
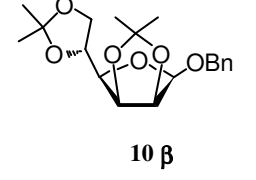
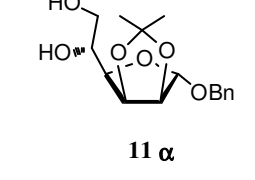
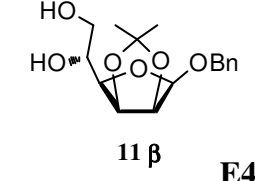
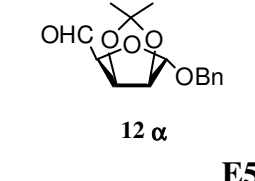
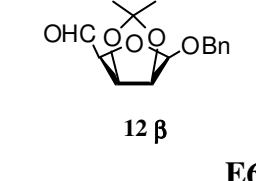
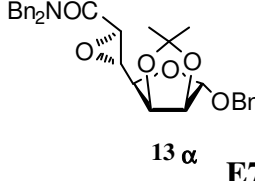
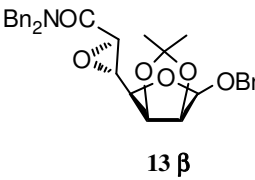
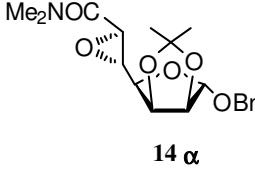
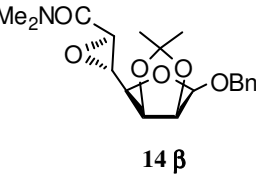
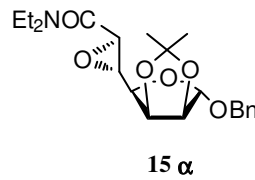
Los espectros de I.R. se registraron en un espectrofotómetro SHIMADZU FTIR-8300.

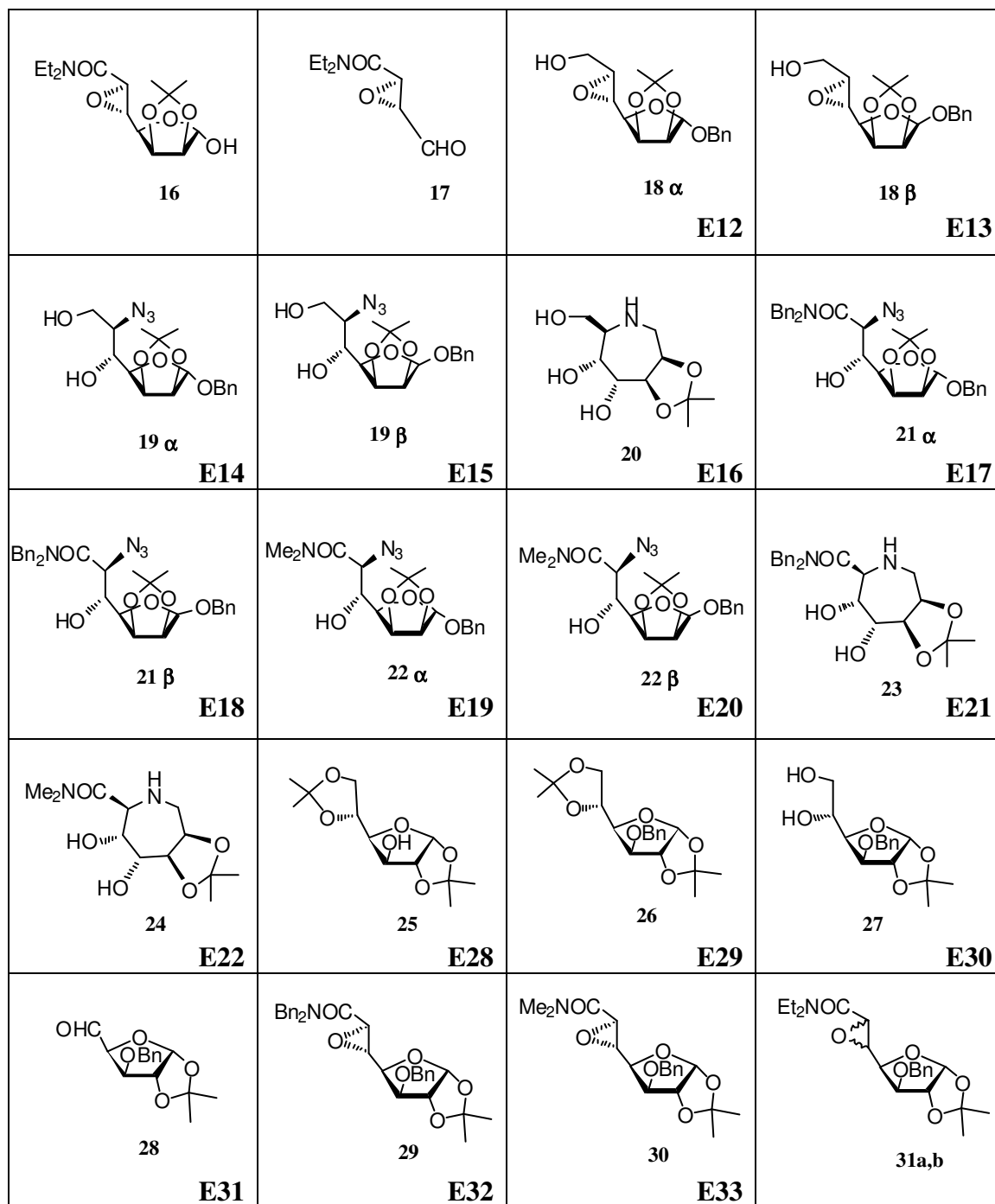
Los puntos de fusión se han determinado en un aparato Gallenkamp en tubos capilares abiertos.

## **ANEXO III**

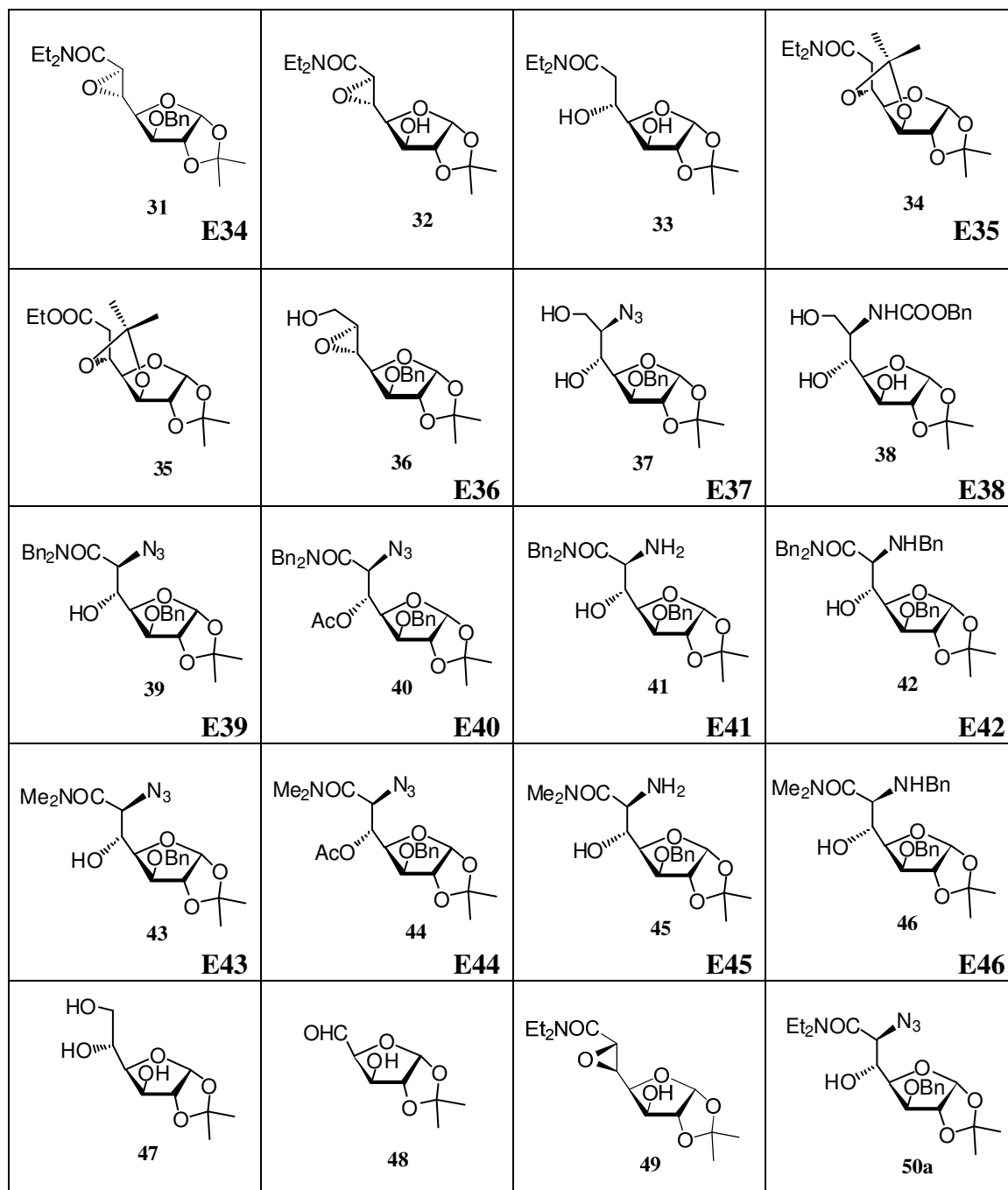


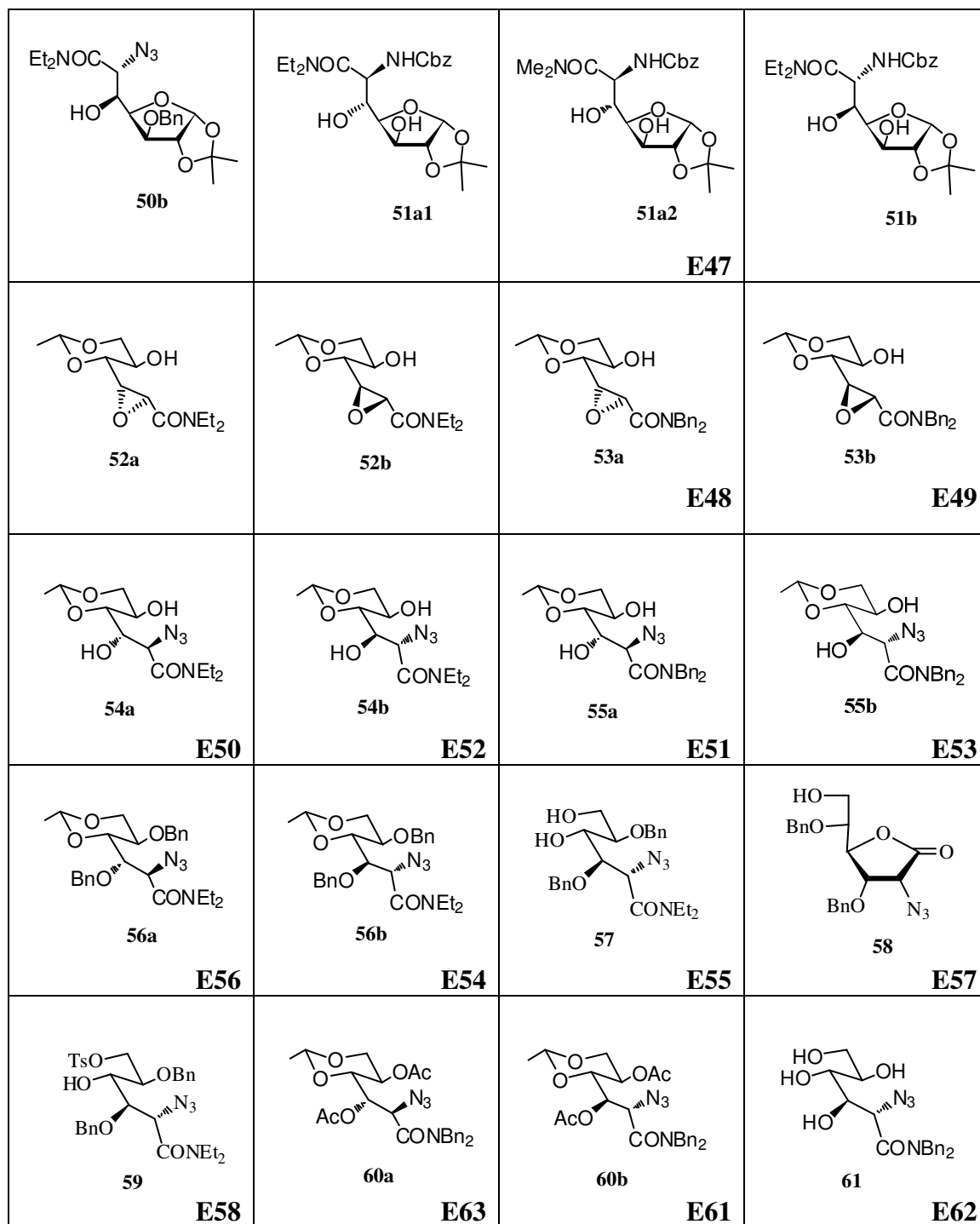
## LISTADO DE PRODUCTOS

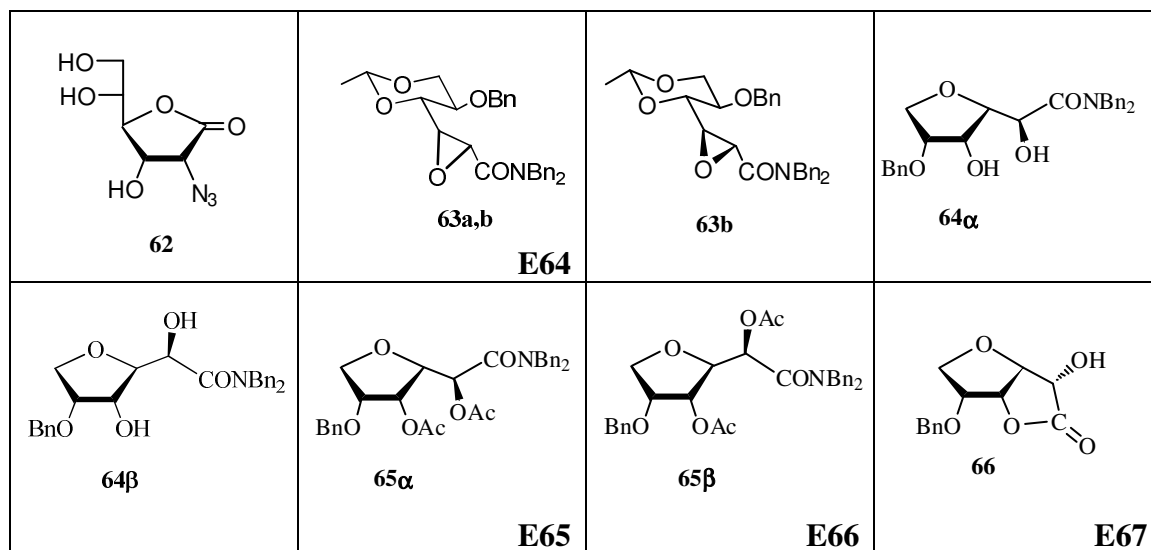
 <b>1</b> <b>E23</b>	 <b>2</b> <b>E24</b>	 <b>3</b> <b>E25</b>	 <b>4</b> <b>E26</b>
 <b>5</b> <b>E27</b>	 <b>6</b> 	 <b>7</b> <b>E60</b>	 <b>8</b> <b>E59</b>
 <b>9 α</b> 	 <b>10 α</b> <b>E1</b>	 <b>10 β</b> <b>E2</b>	 <b>11 α</b> <b>E3</b>
 <b>11 β</b> <b>E4</b>	 <b>12 α</b> <b>E5</b>	 <b>12 β</b> <b>E6</b>	 <b>13 α</b> <b>E7</b>
 <b>13 β</b> <b>E8</b>	 <b>14 α</b> <b>E9</b>	 <b>14 β</b> <b>E10</b>	 <b>15 α</b> <b>E11</b>













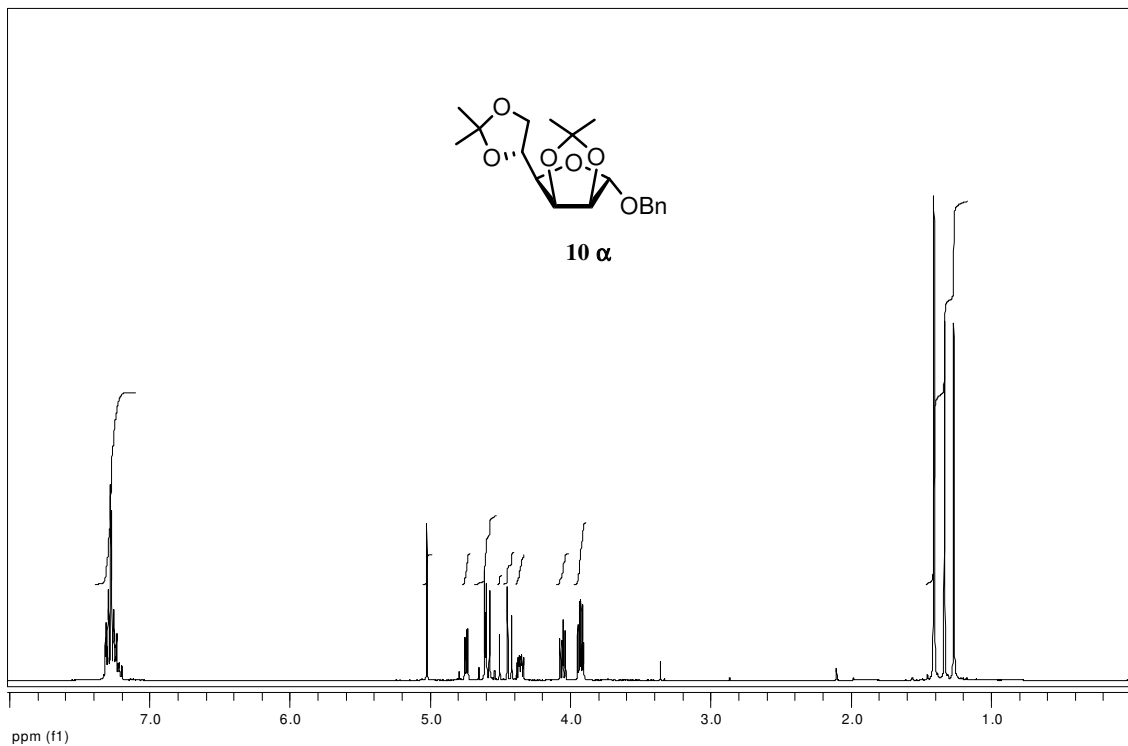
# ANEXO IV



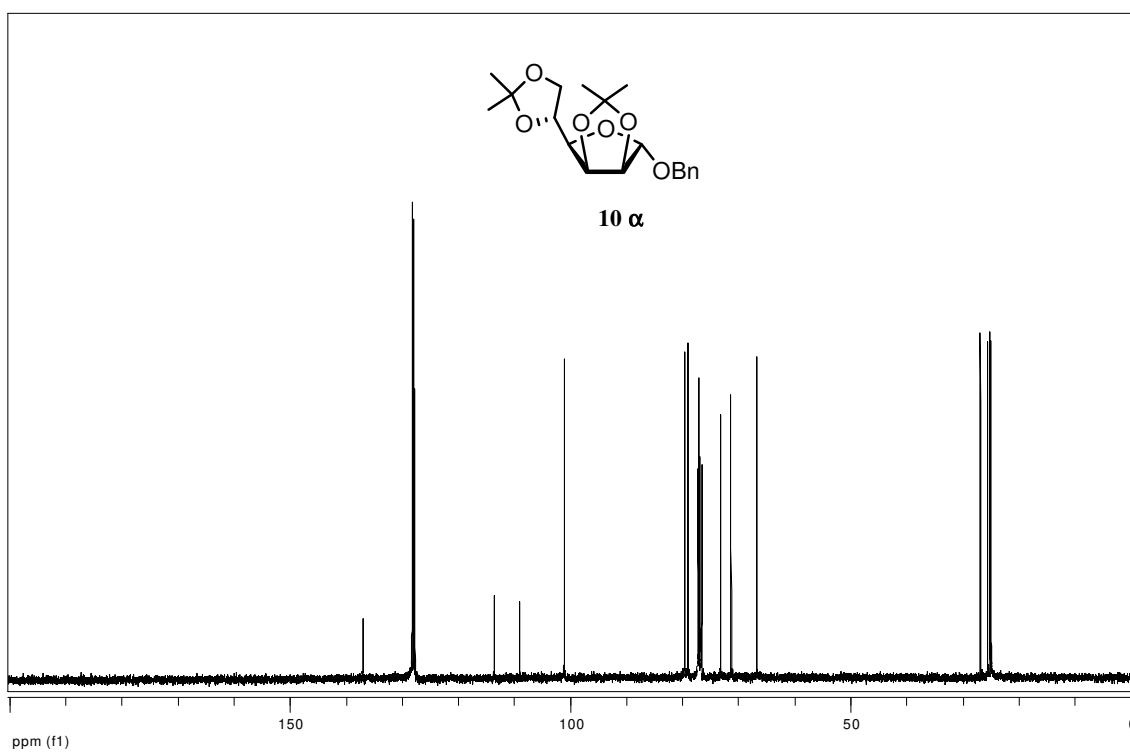
# SELECCIÓN DE ESPECTROS





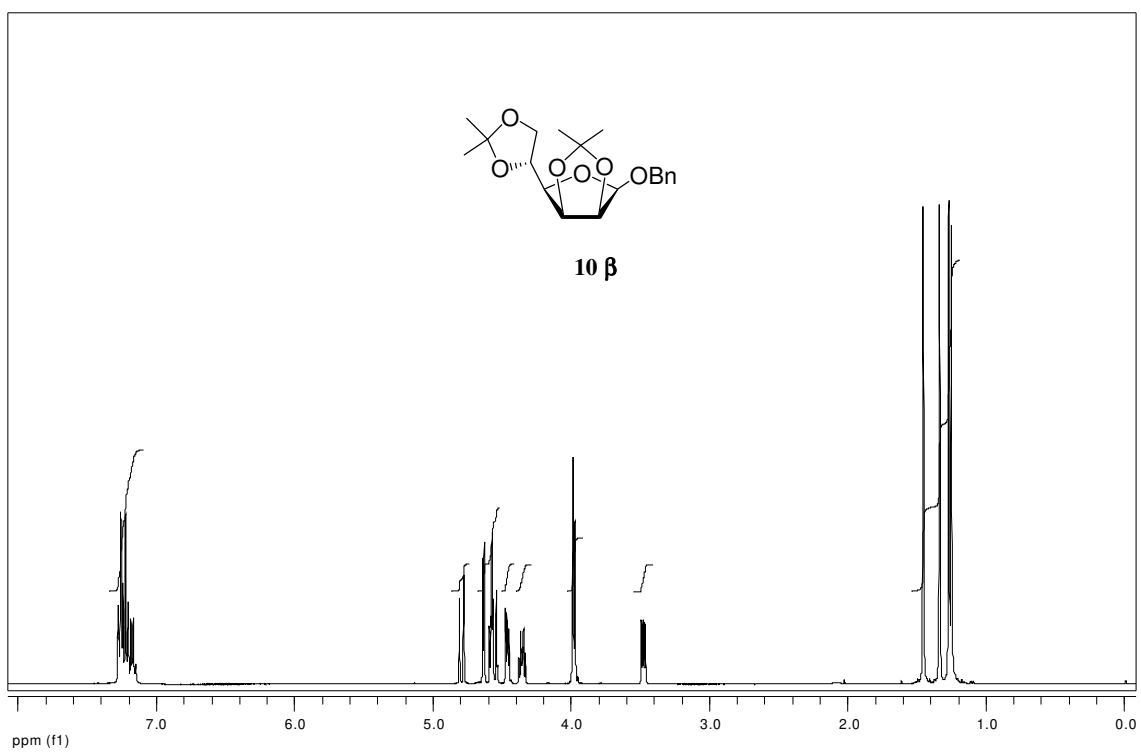


**$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz),**

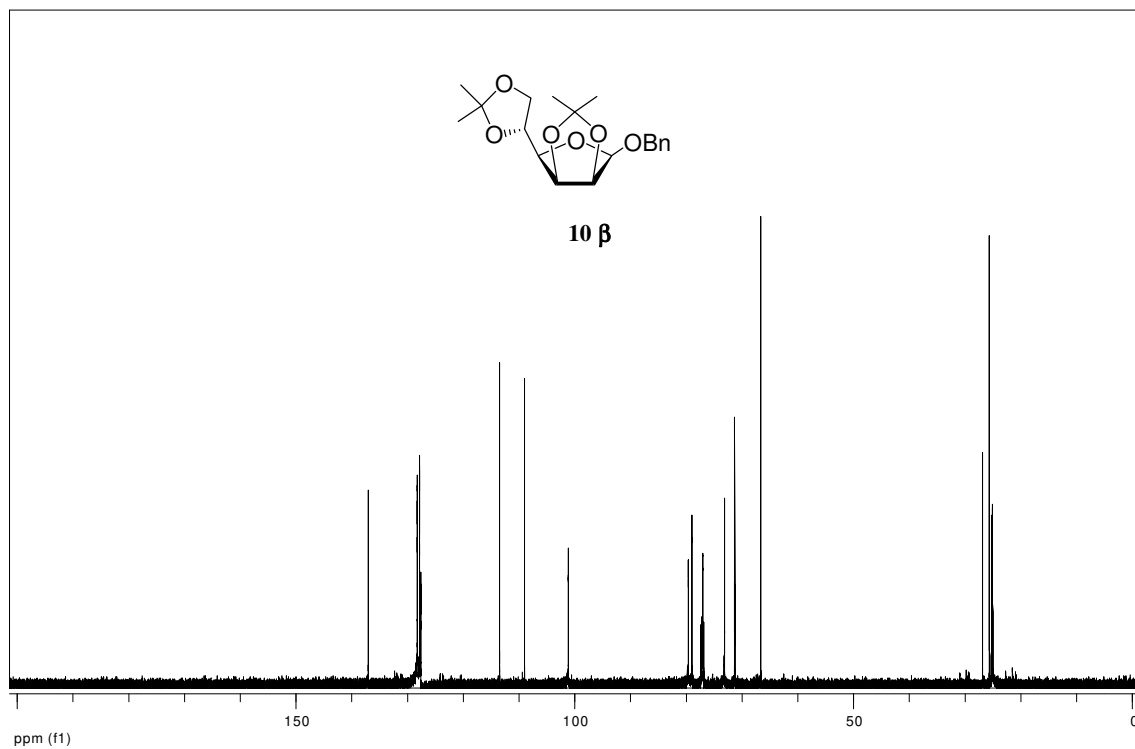


**$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz),**

E1

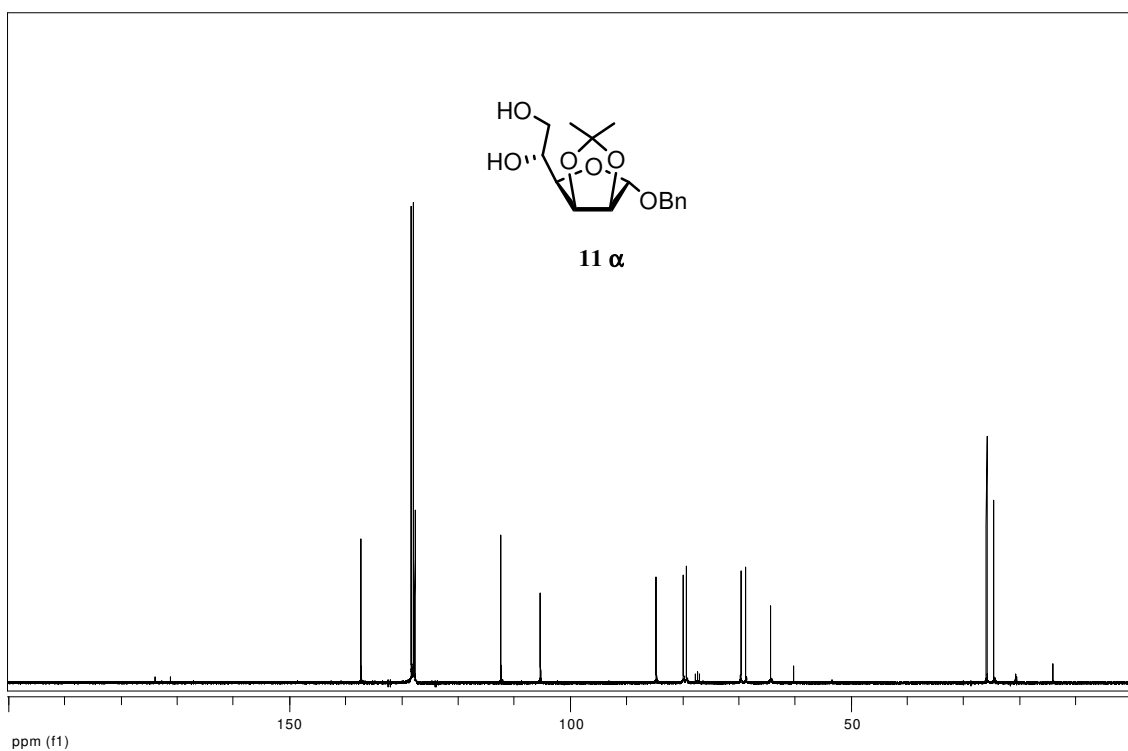
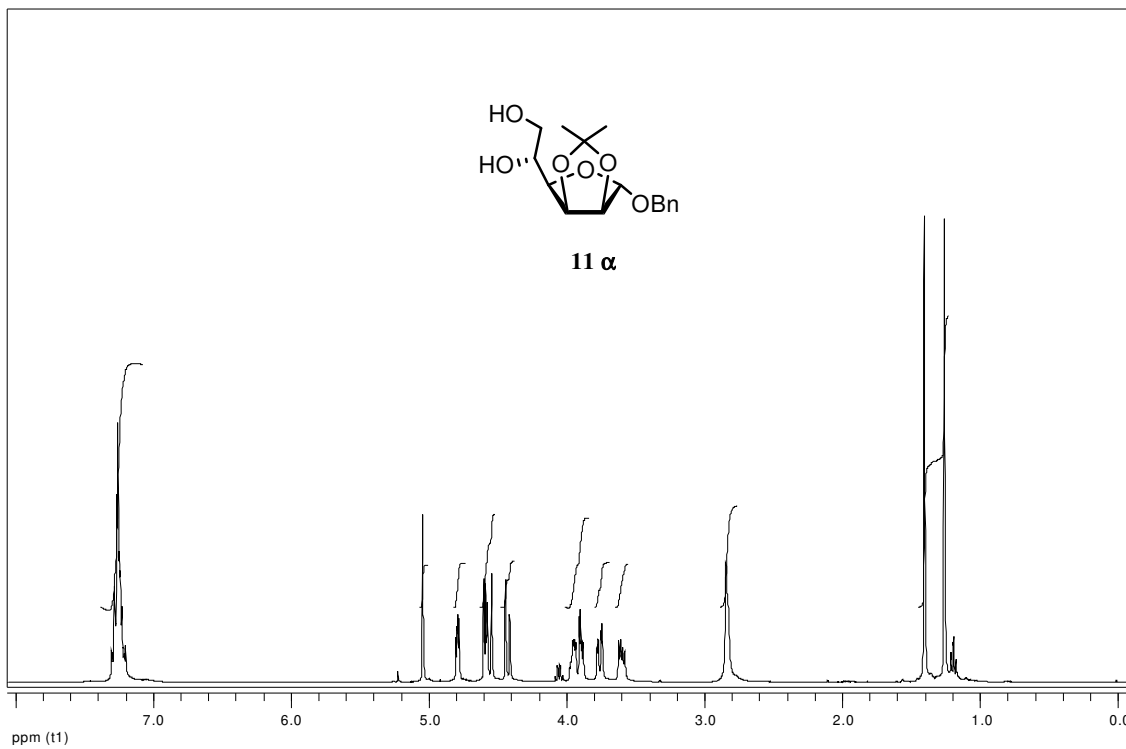


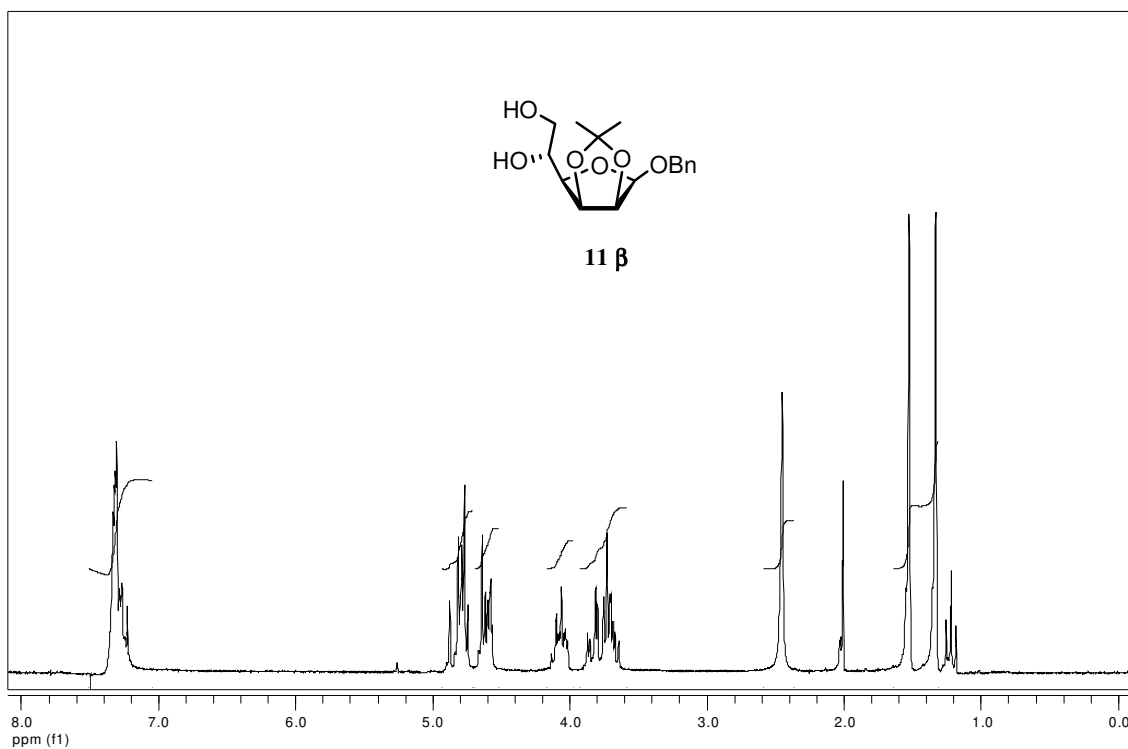
**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)**



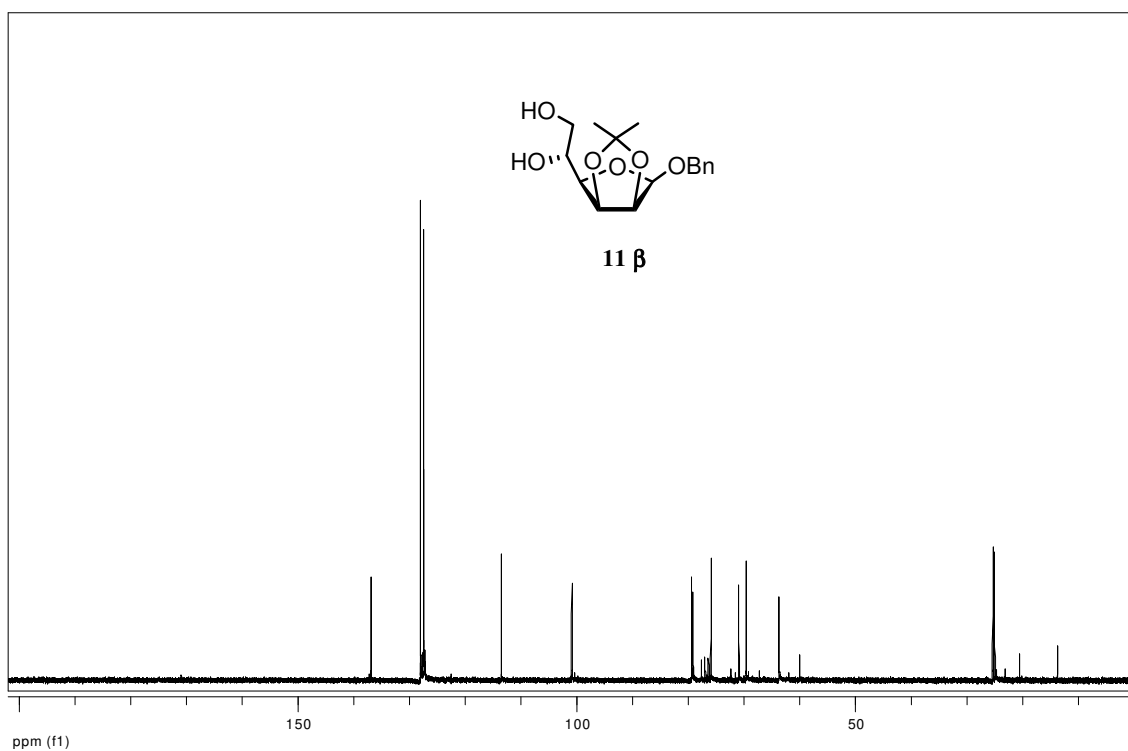
**<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)**

E2

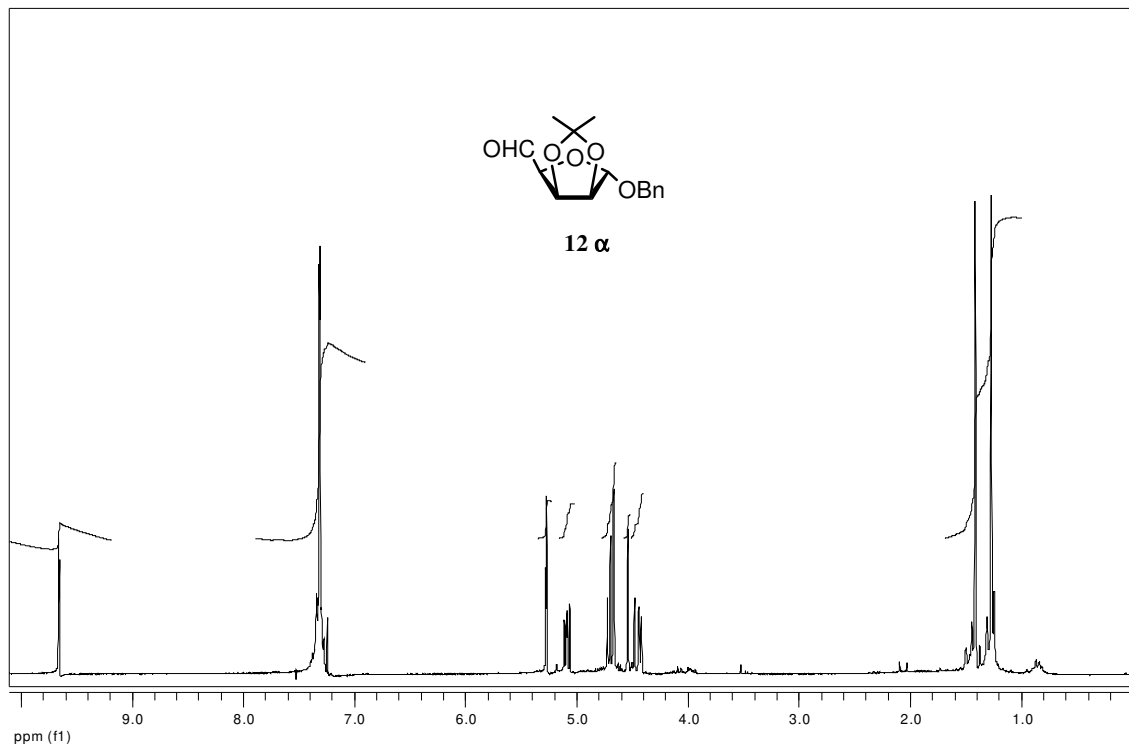




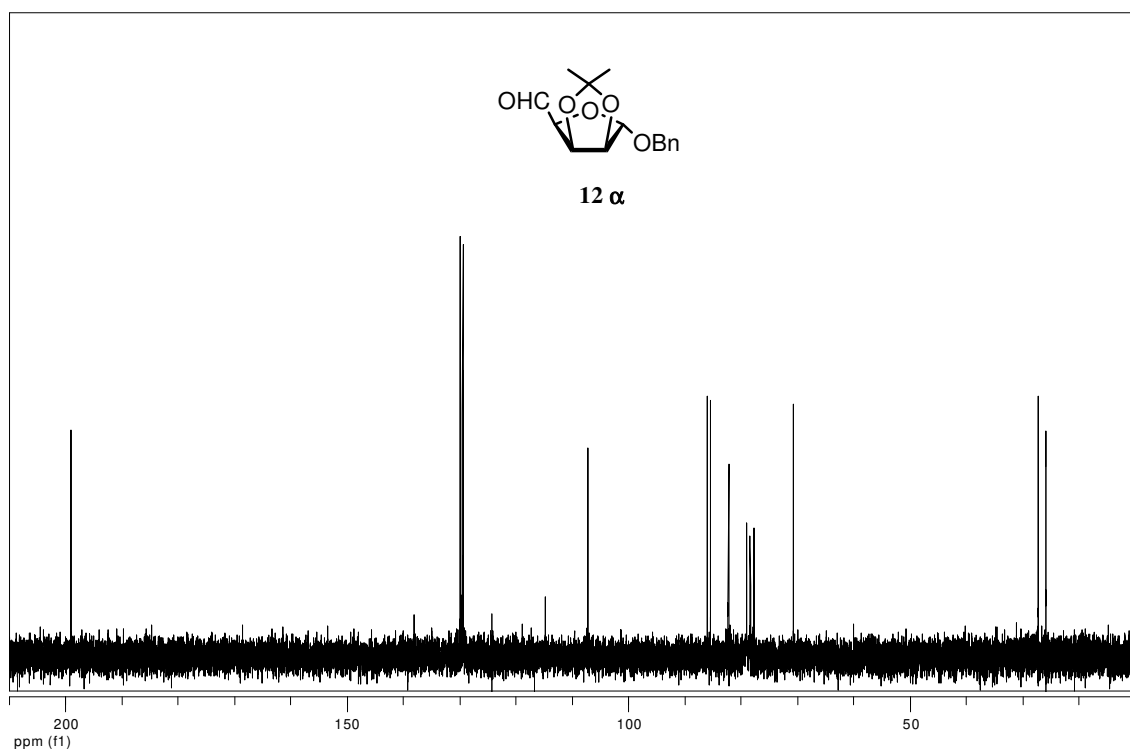
**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)**



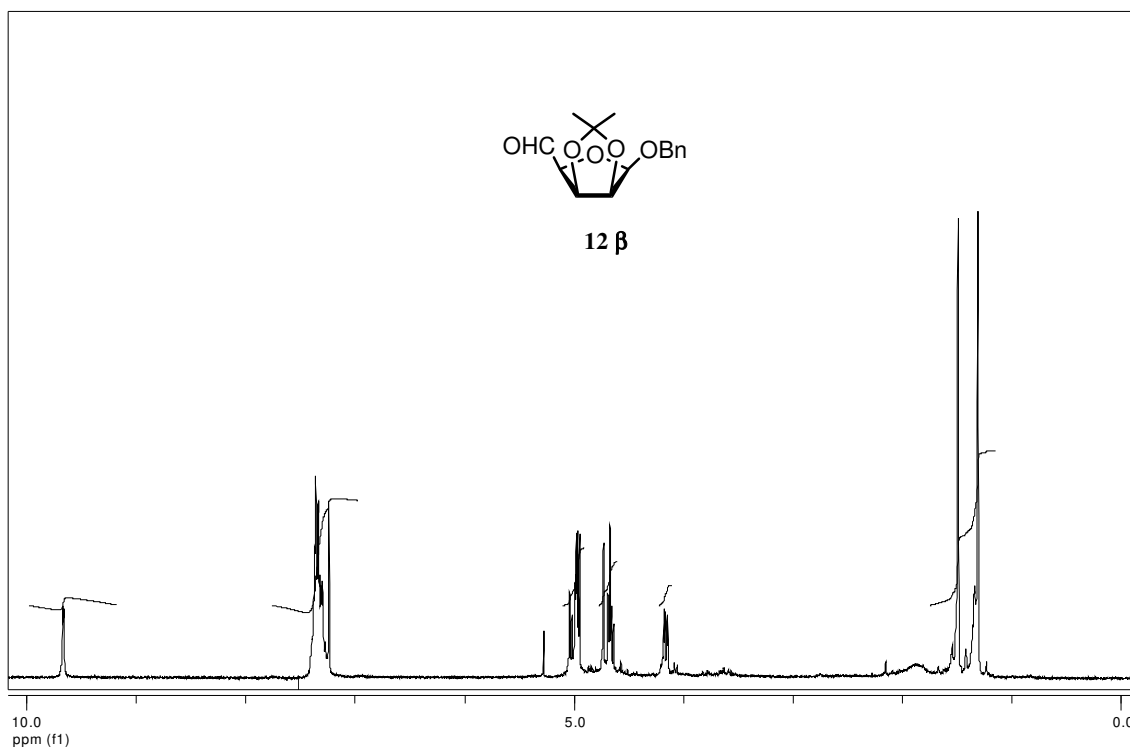
**<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz)**



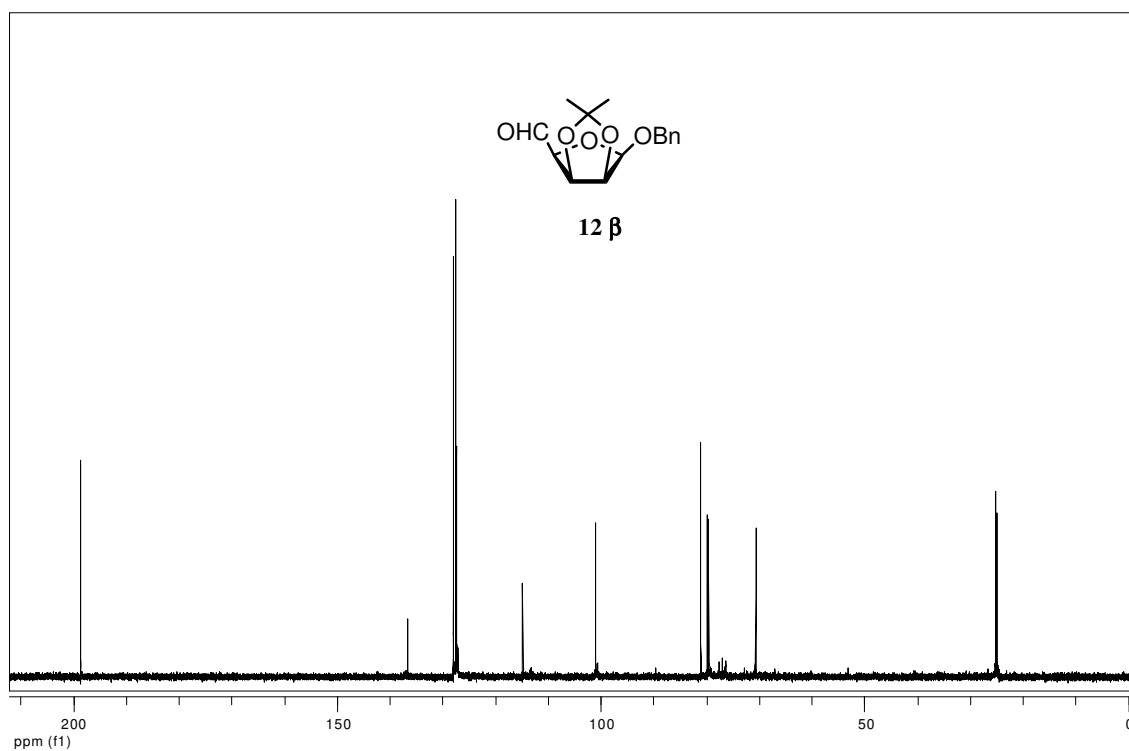
**$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)**



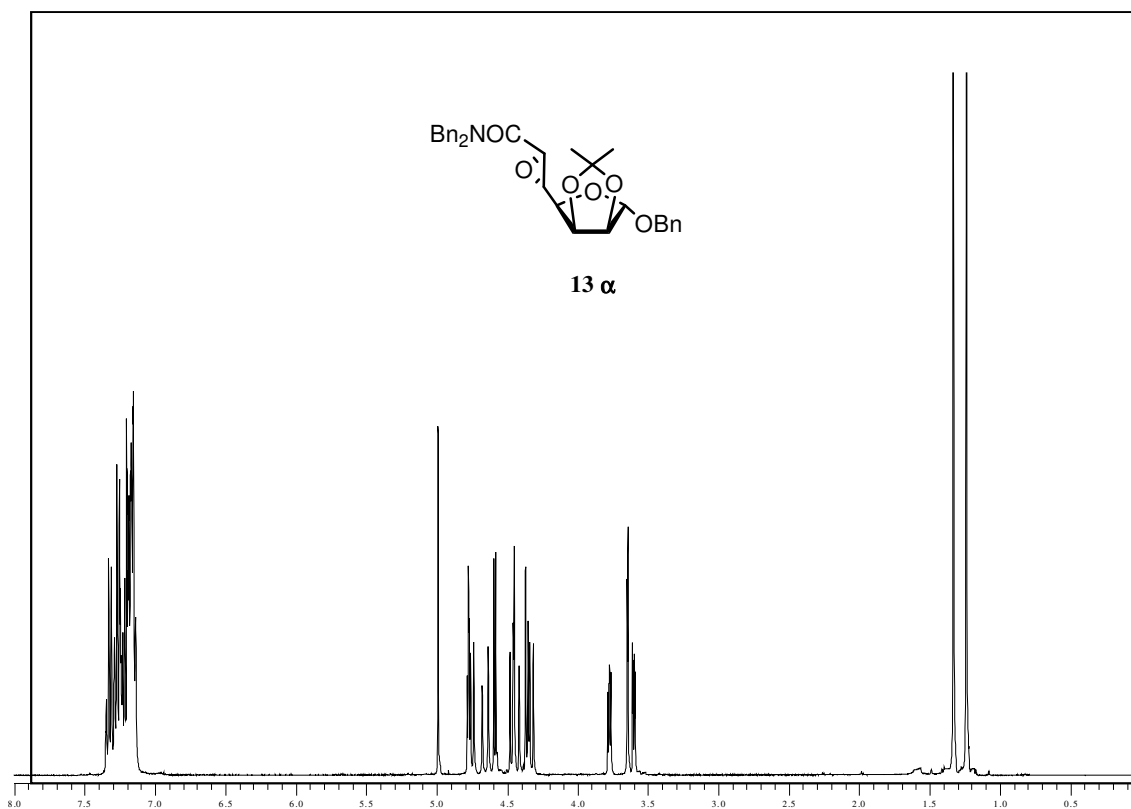
**$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz)**



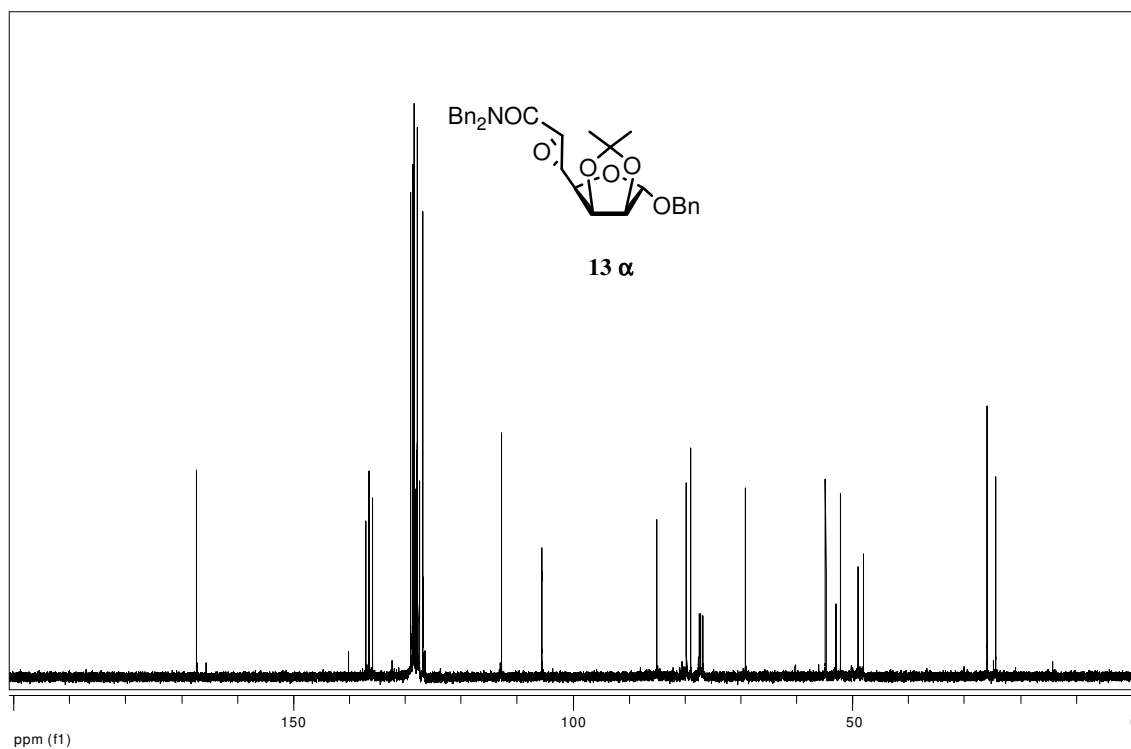
**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)**



**<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz)**

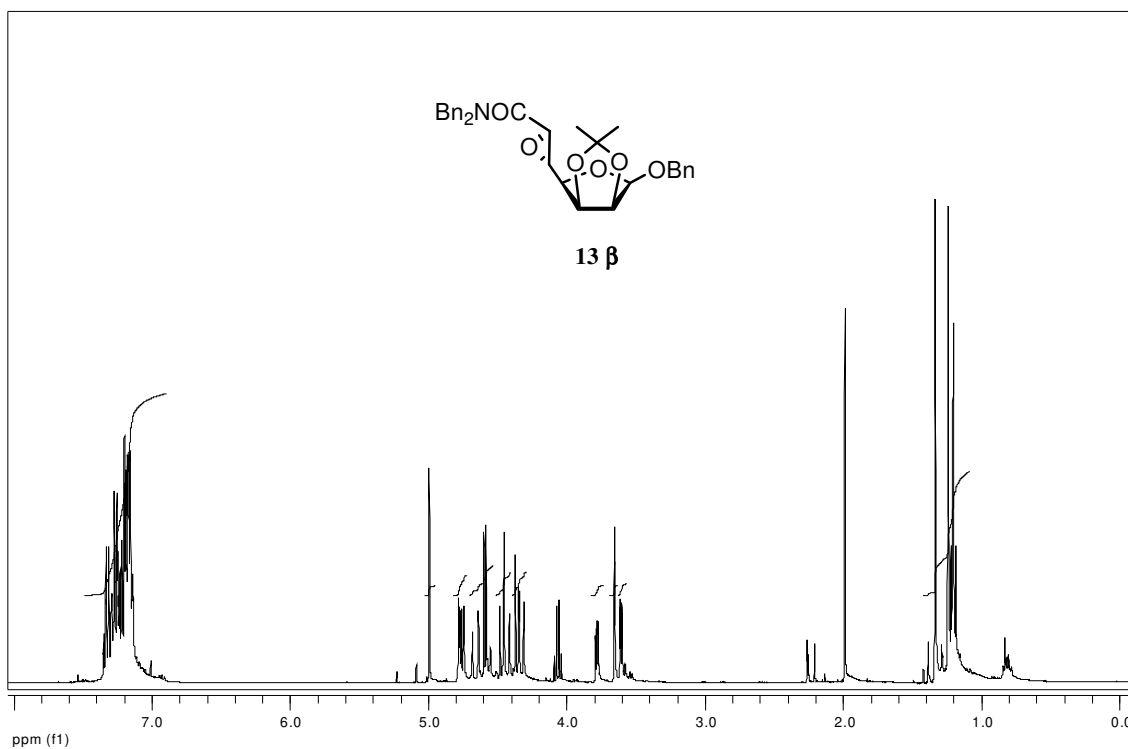


**$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)**

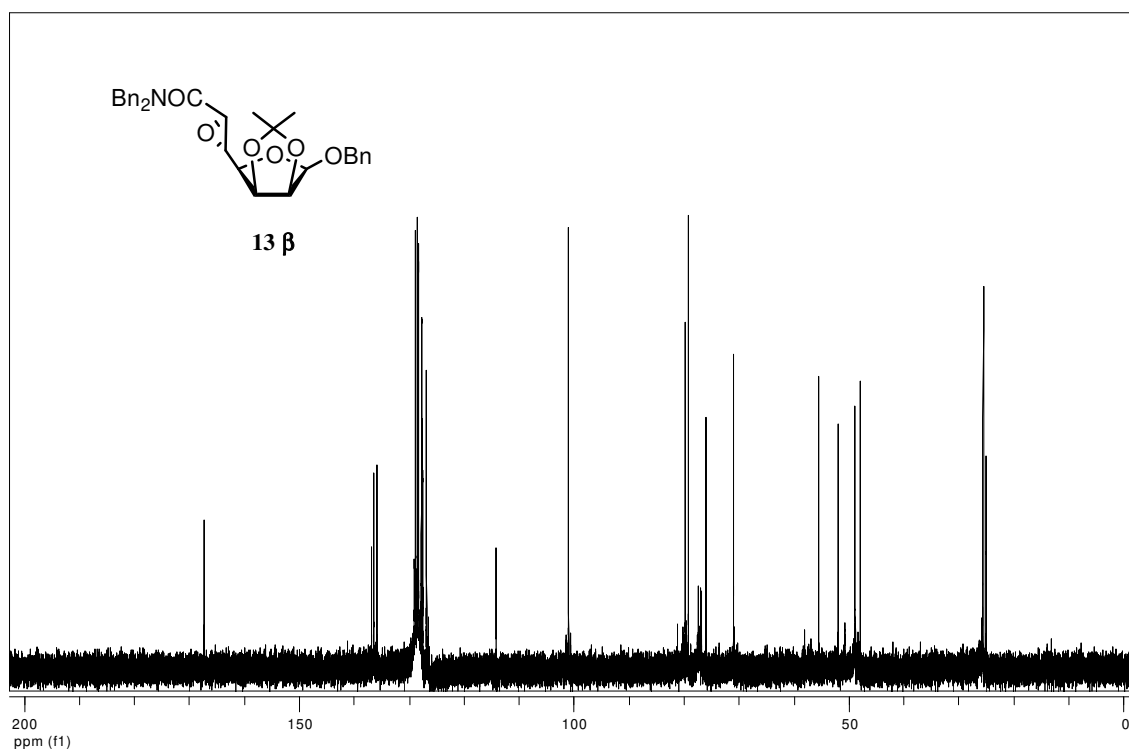


**$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)**

E7

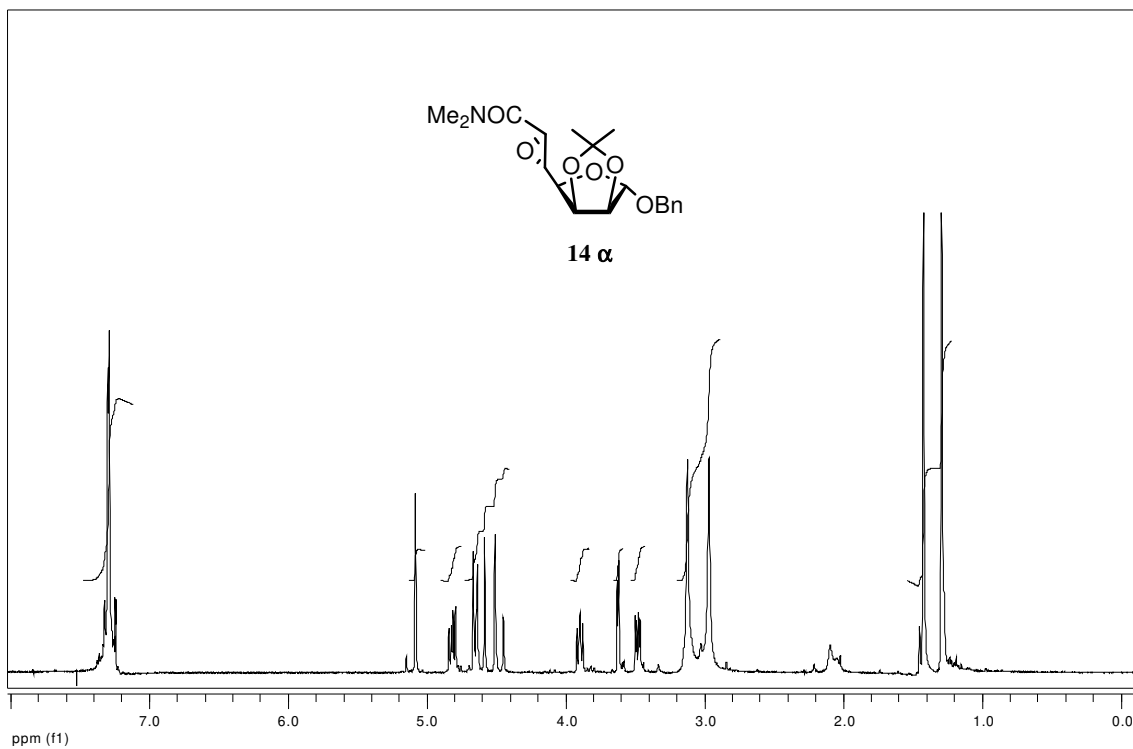


**$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)**

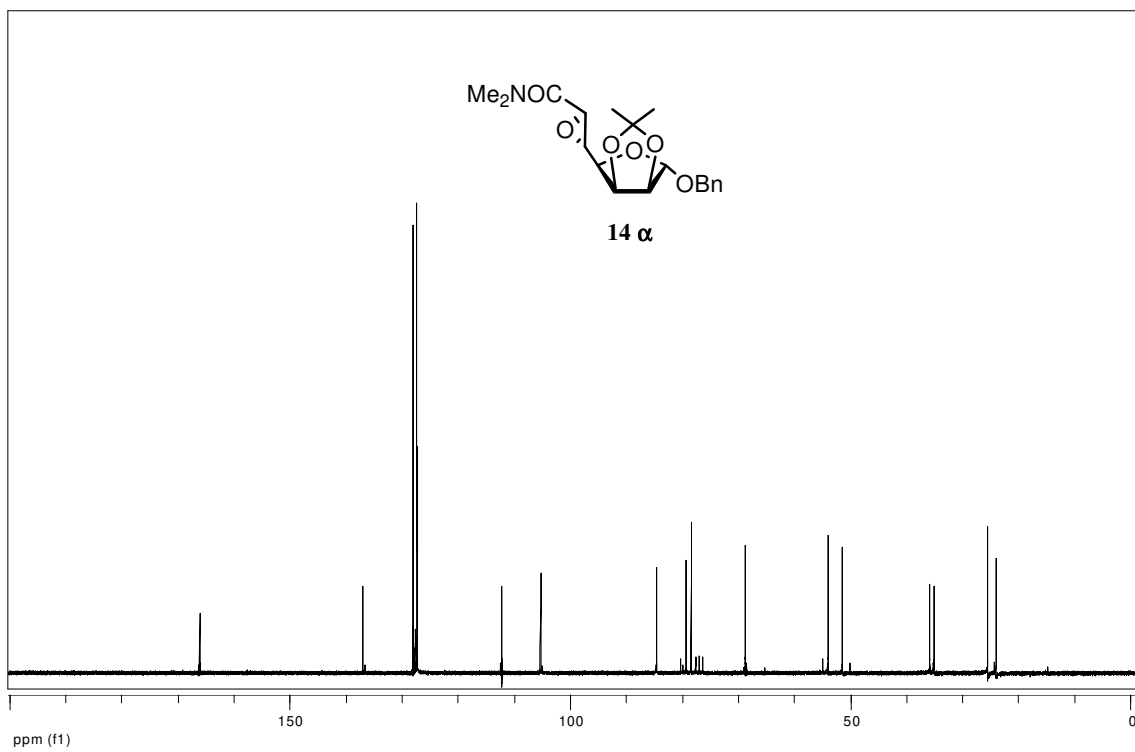


**$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)**



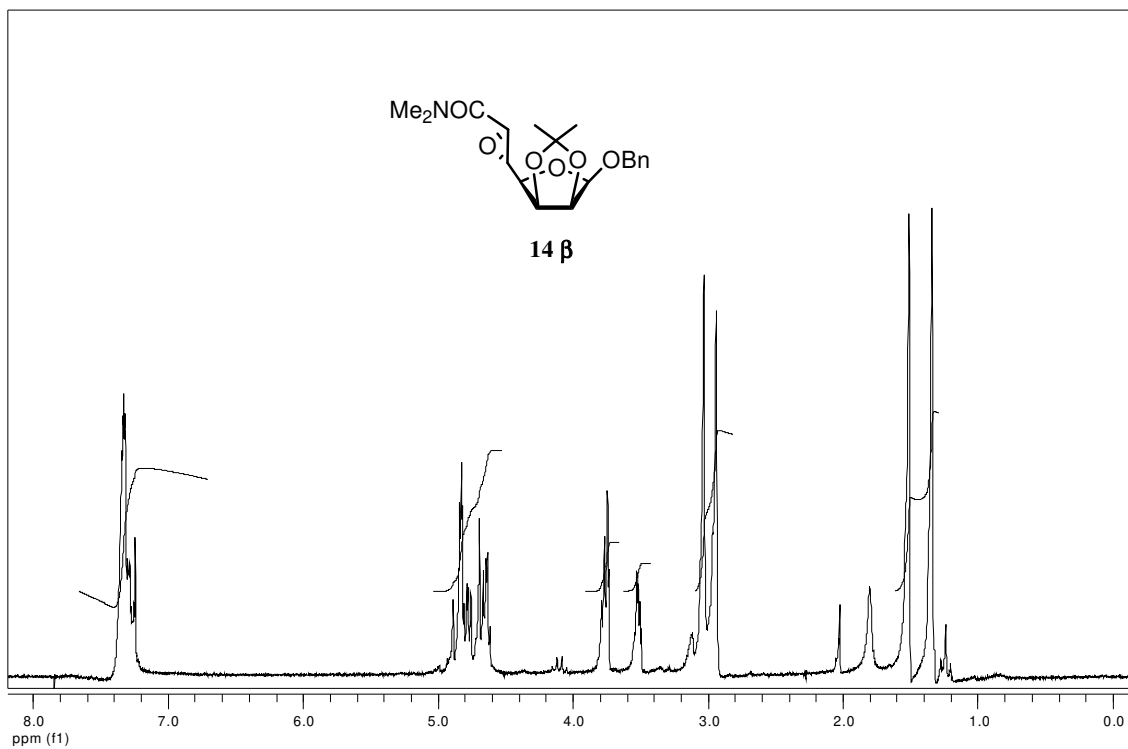


**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)**

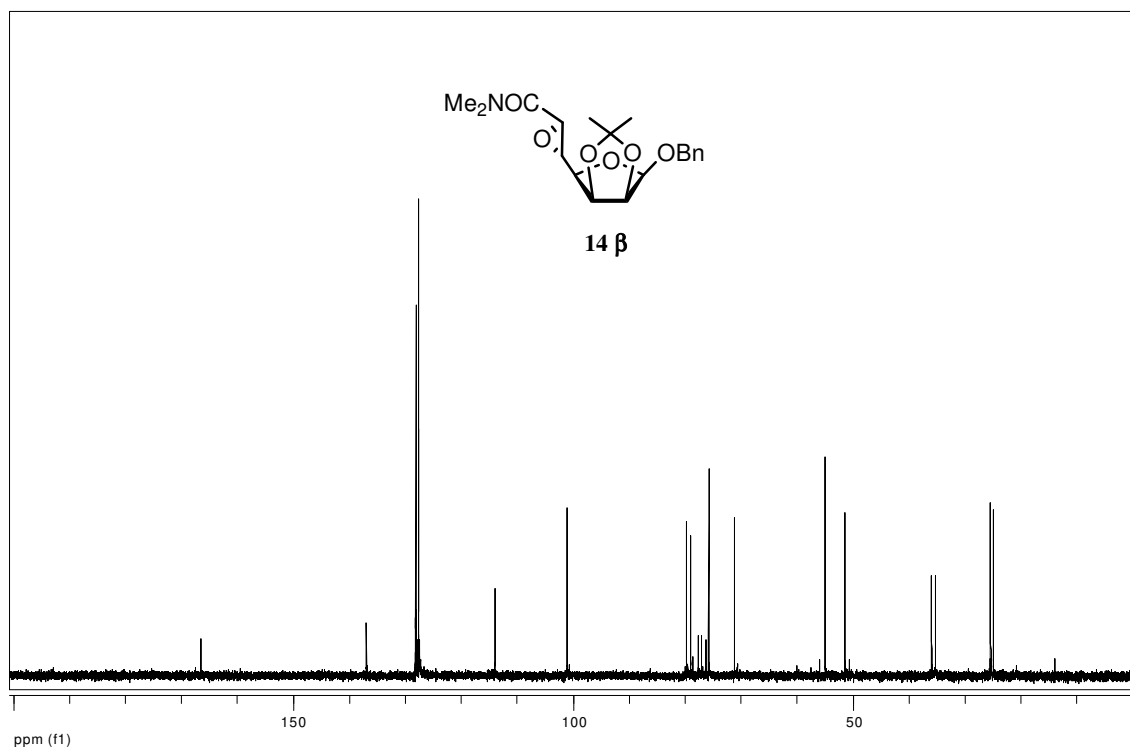


**<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz)**

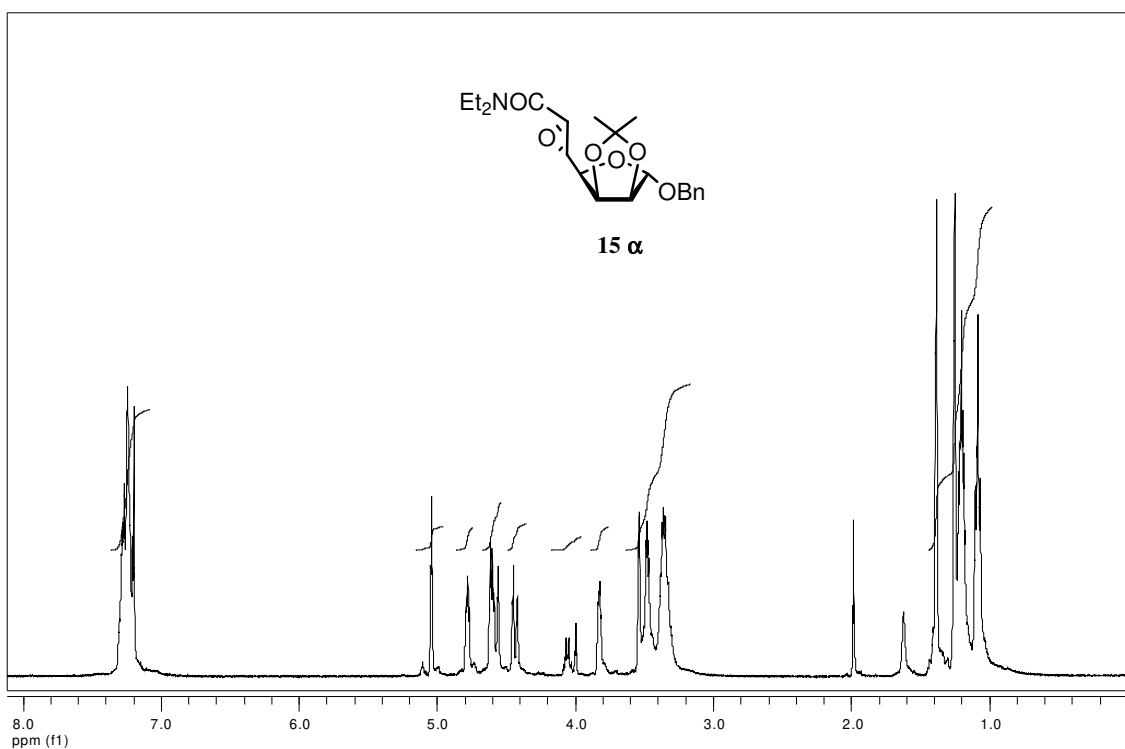
E9



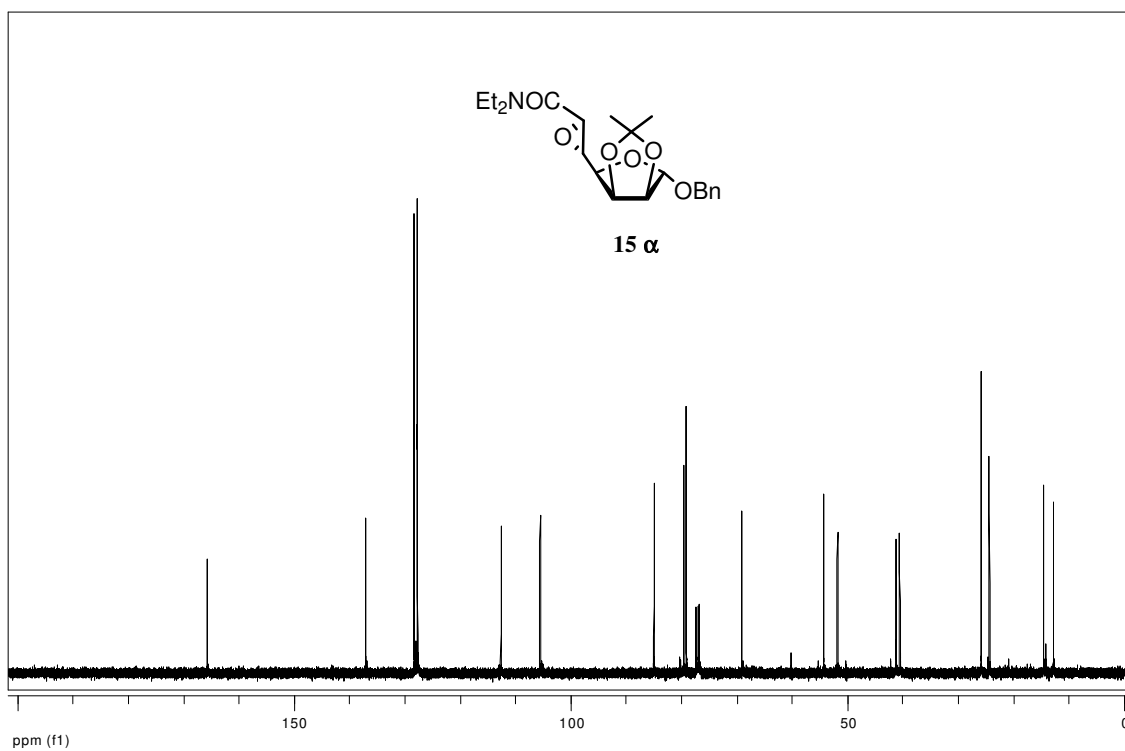
**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)**



**<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz)**

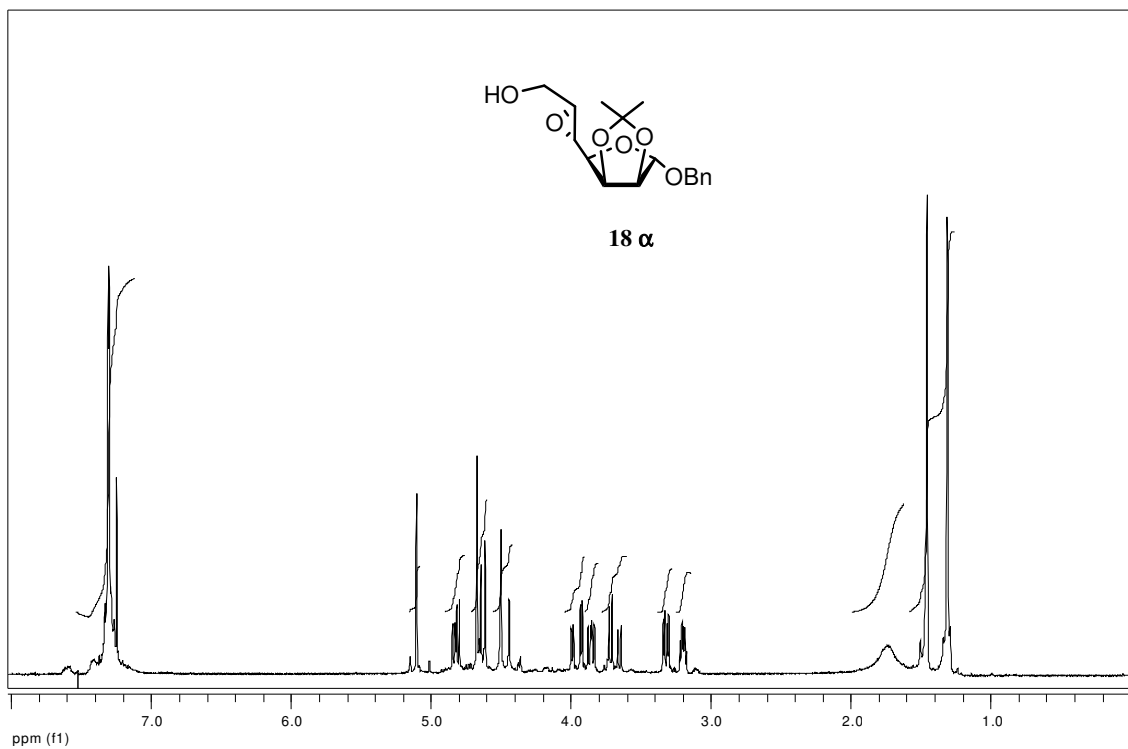


**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)**

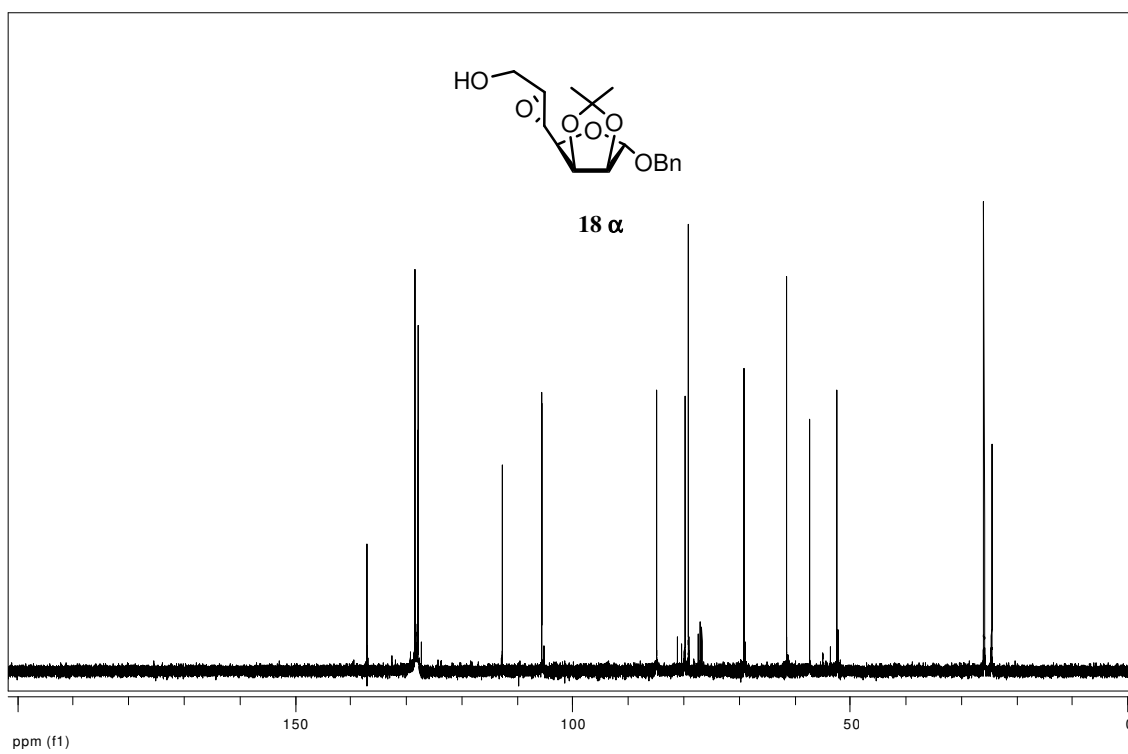


**<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)**

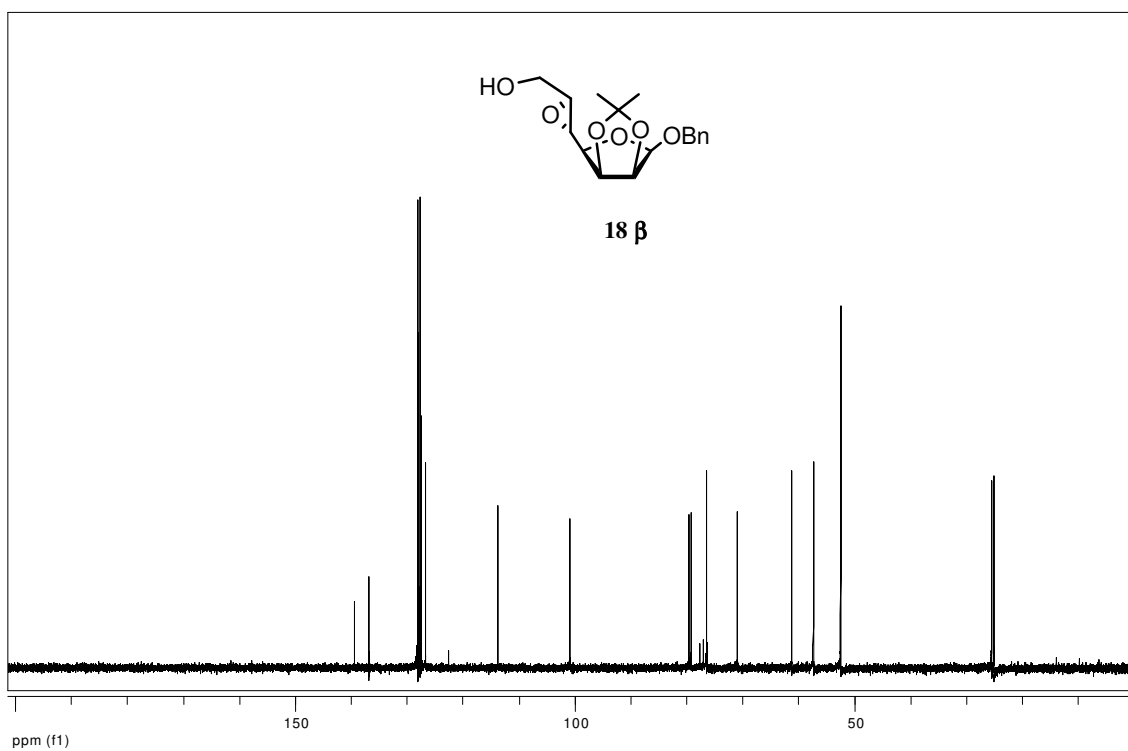
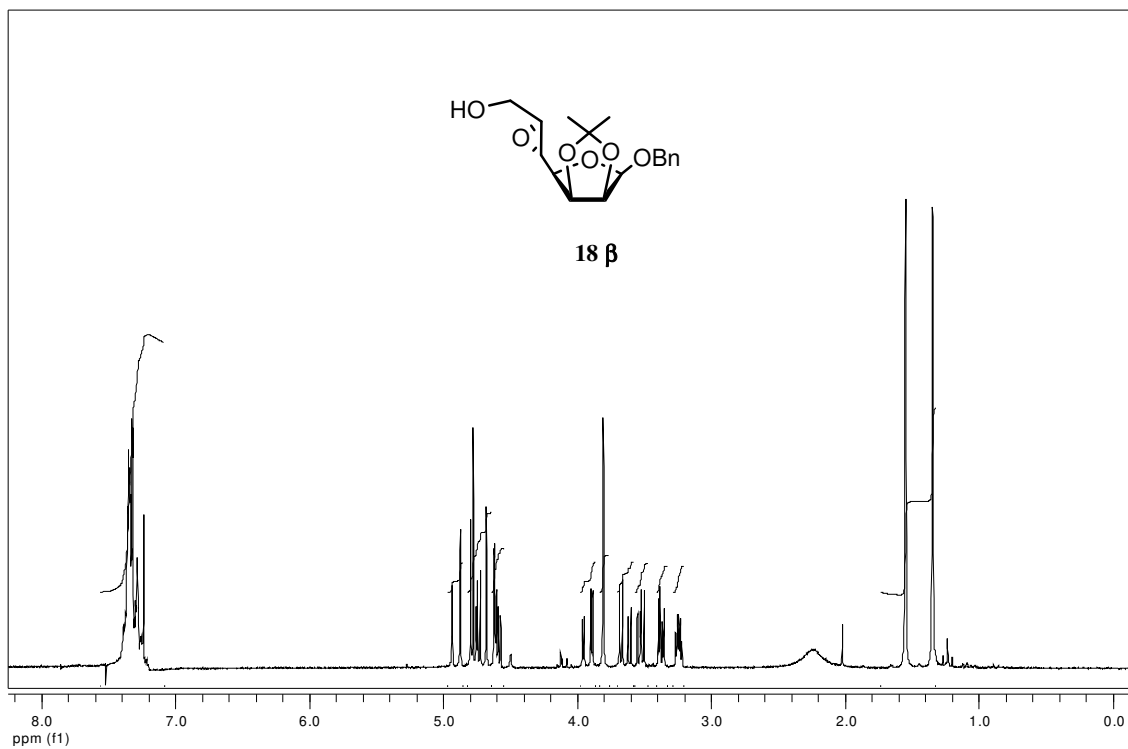
E11

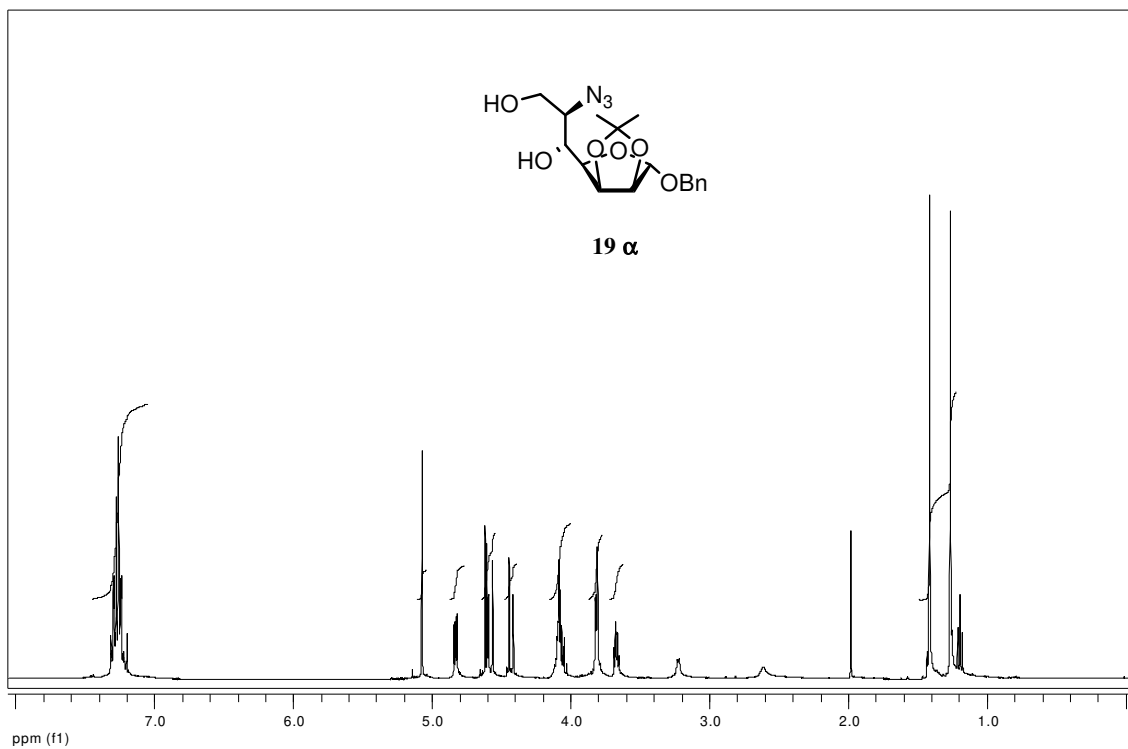


**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)**

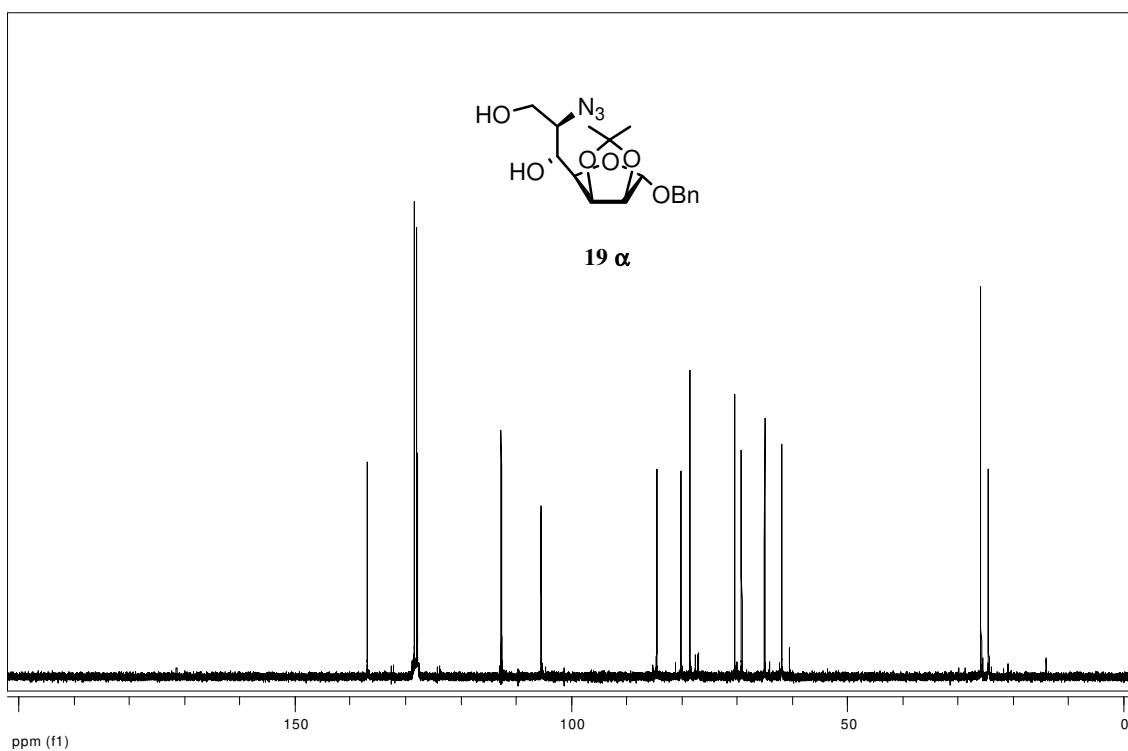


**<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)**

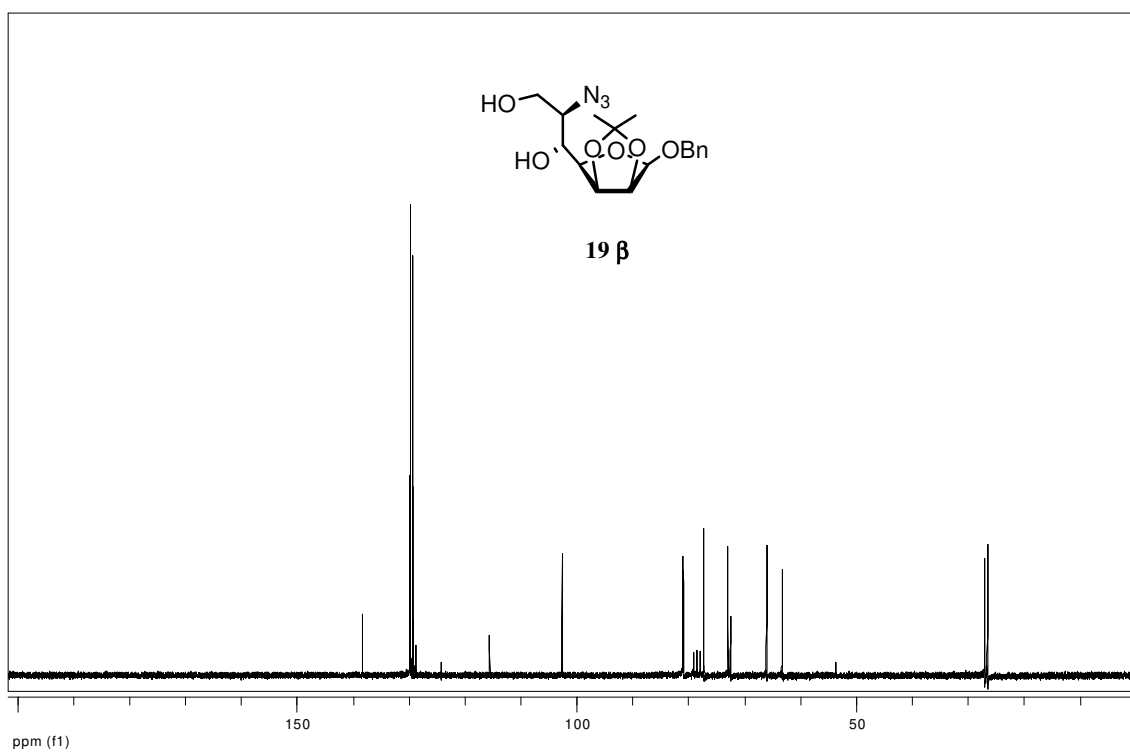
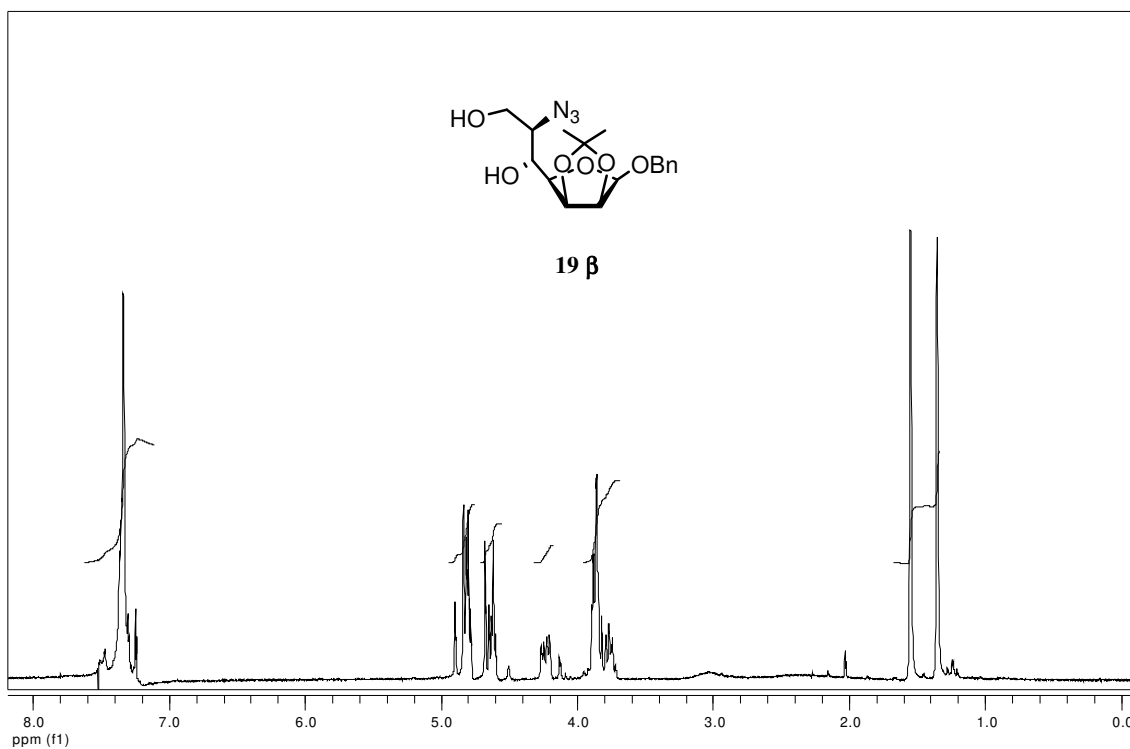


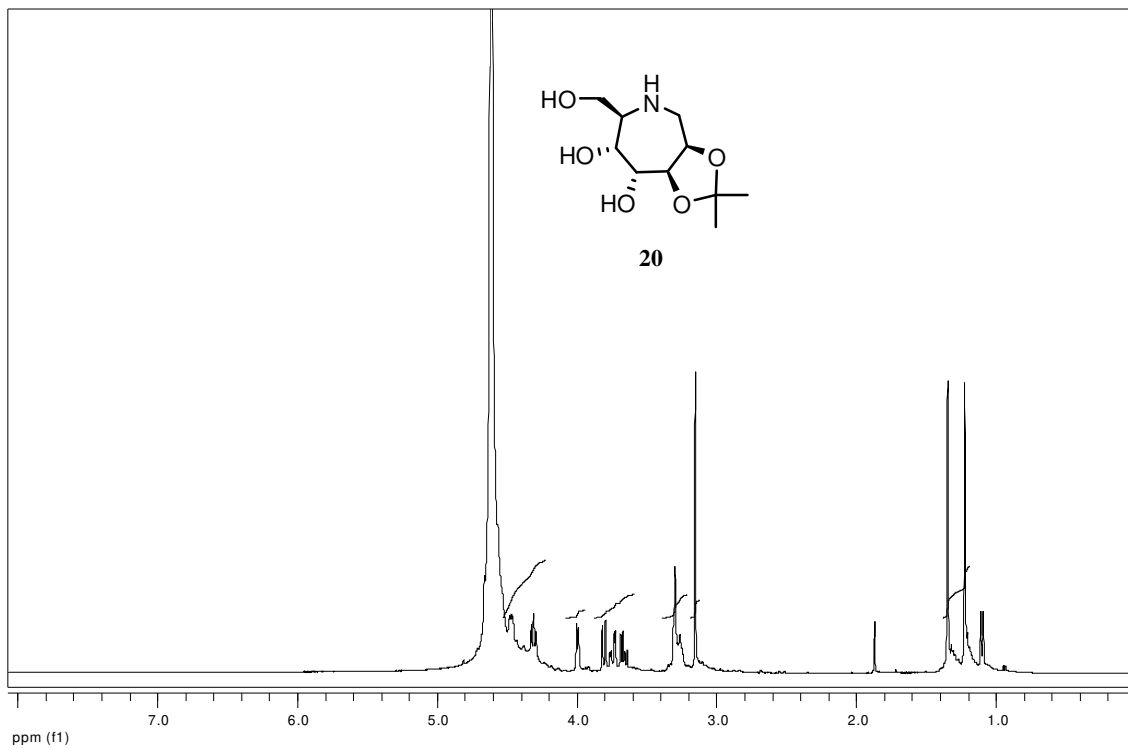


**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)**

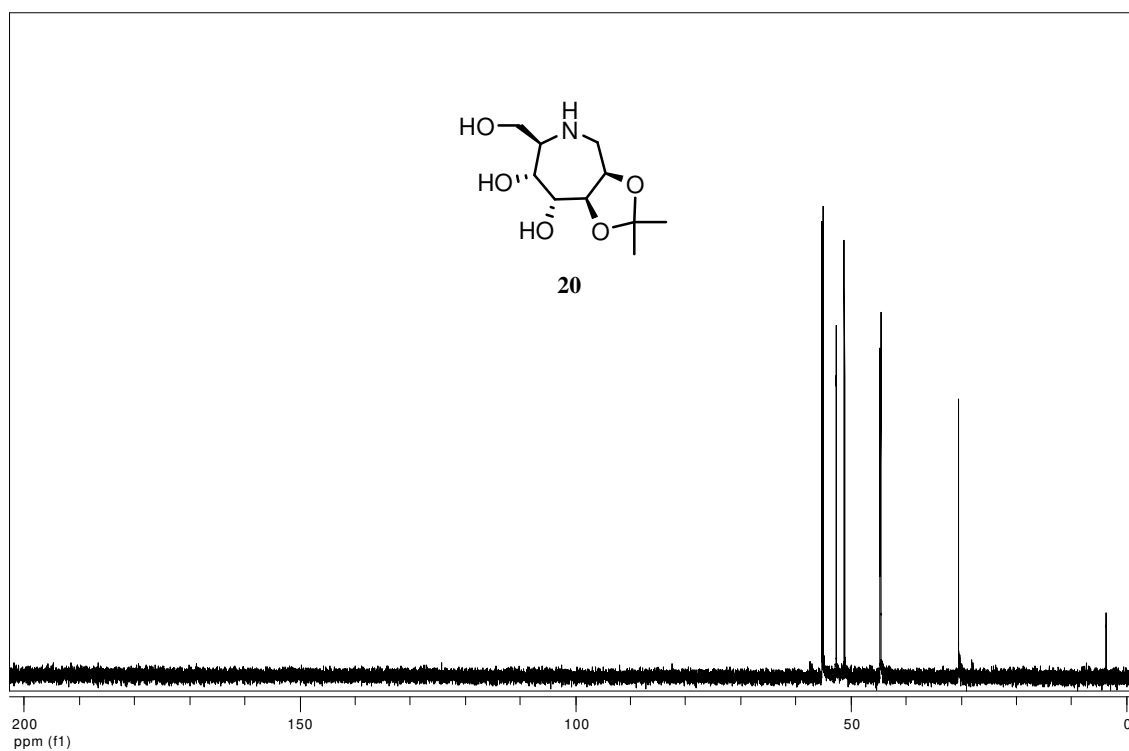


**<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)**



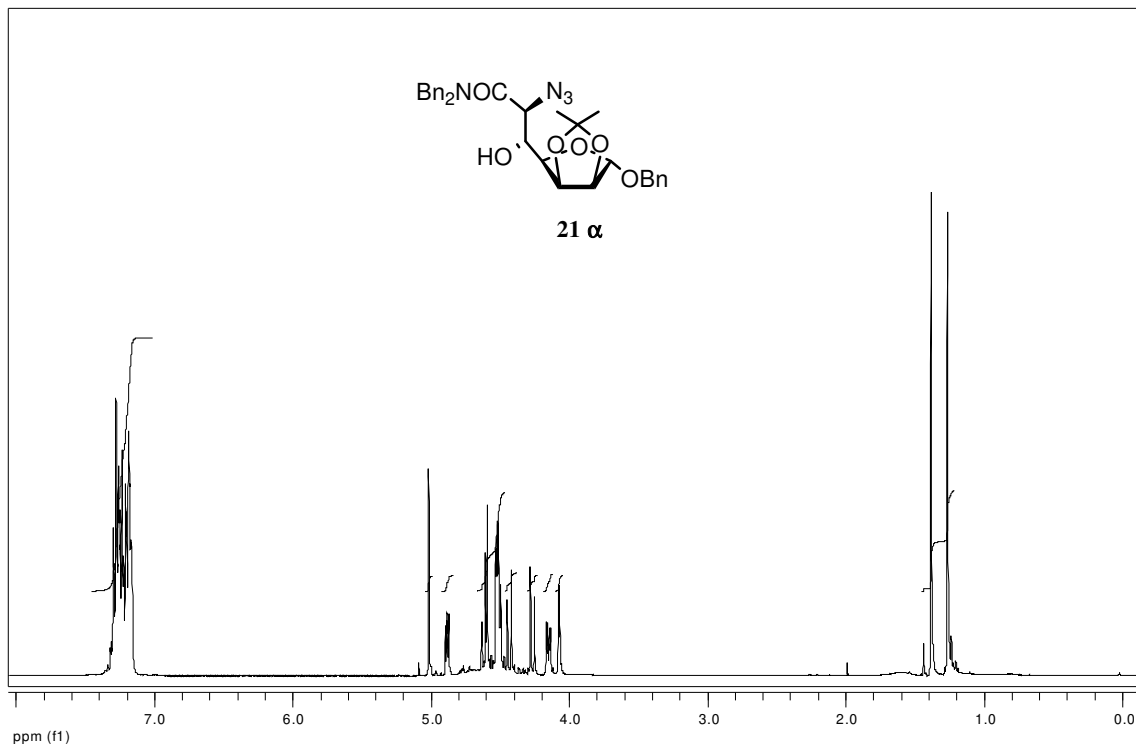


**<sup>1</sup>H-RMN (D<sub>2</sub>O, 400 MHz)**

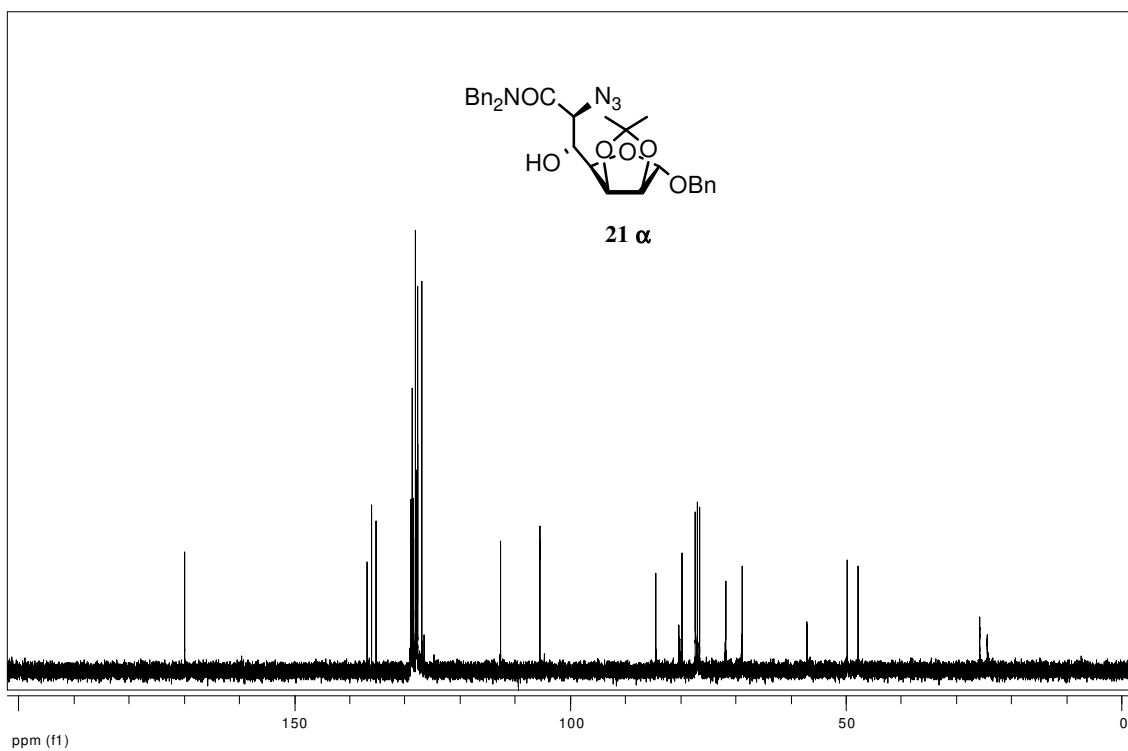


**<sup>13</sup>C-RMN (D<sub>2</sub>O, 100 MHz)**

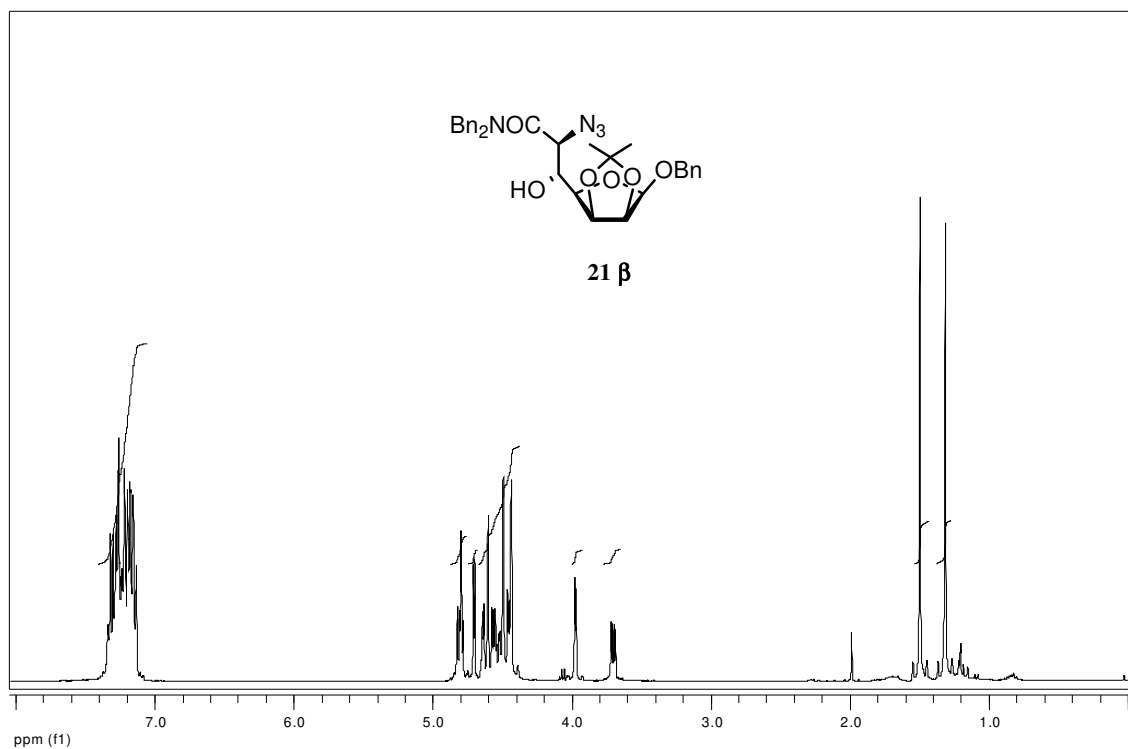




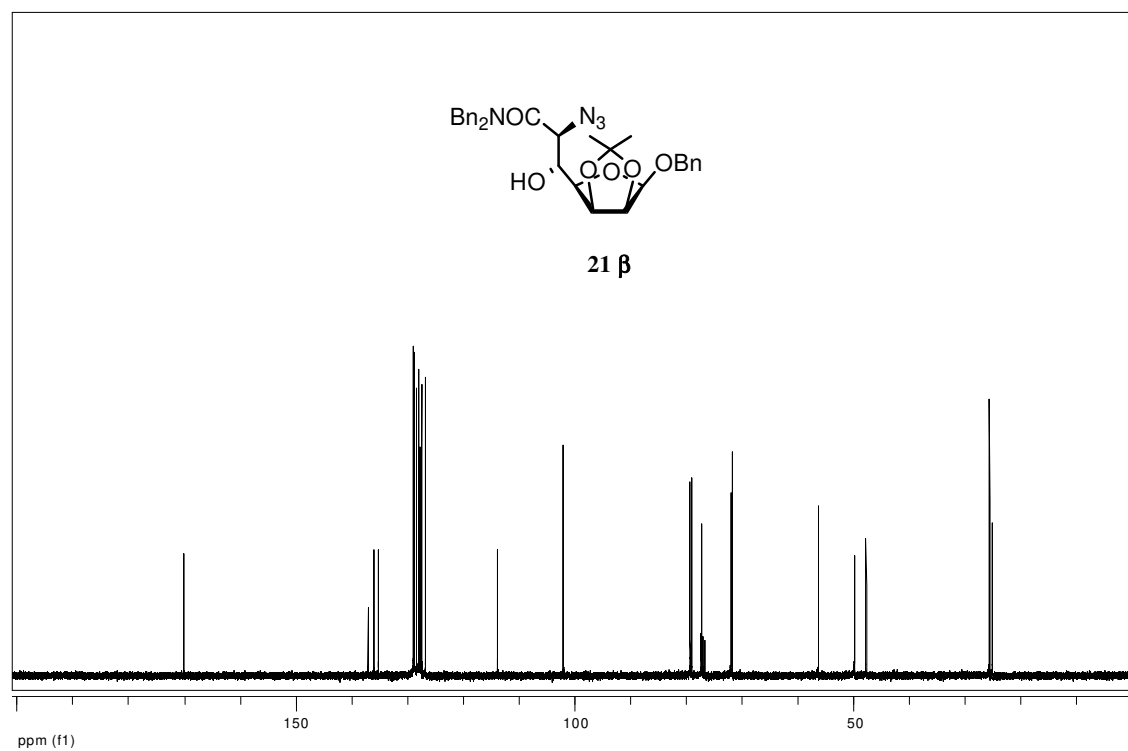
**$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)**



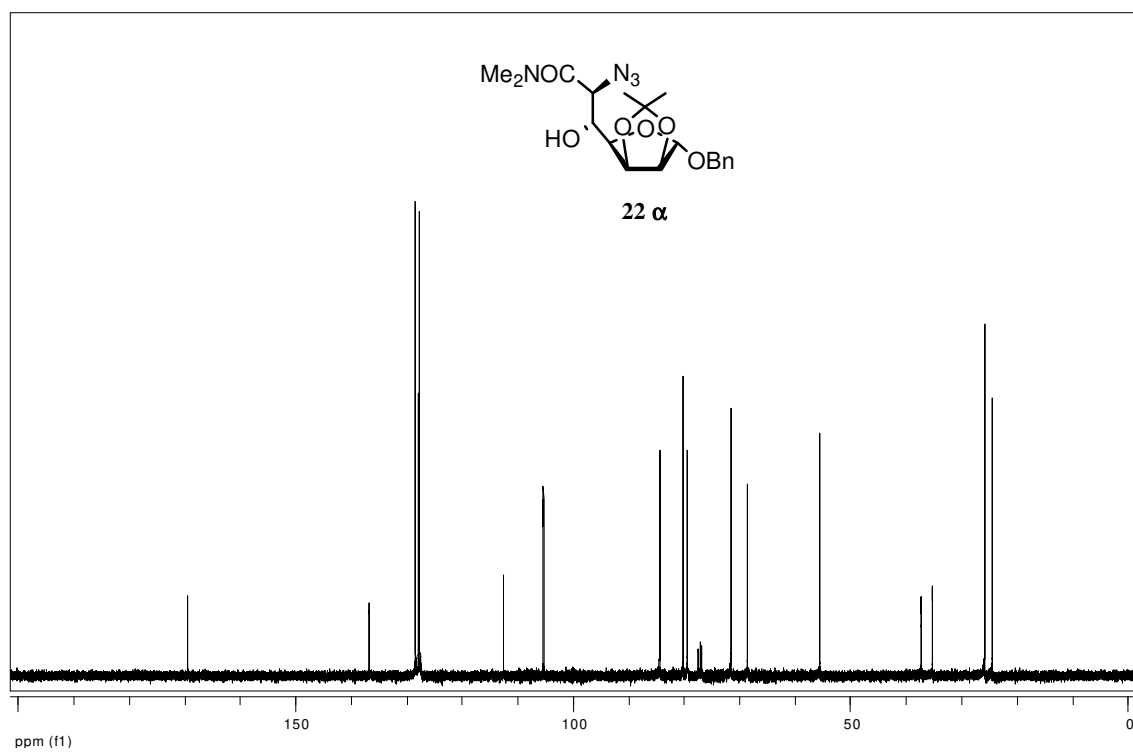
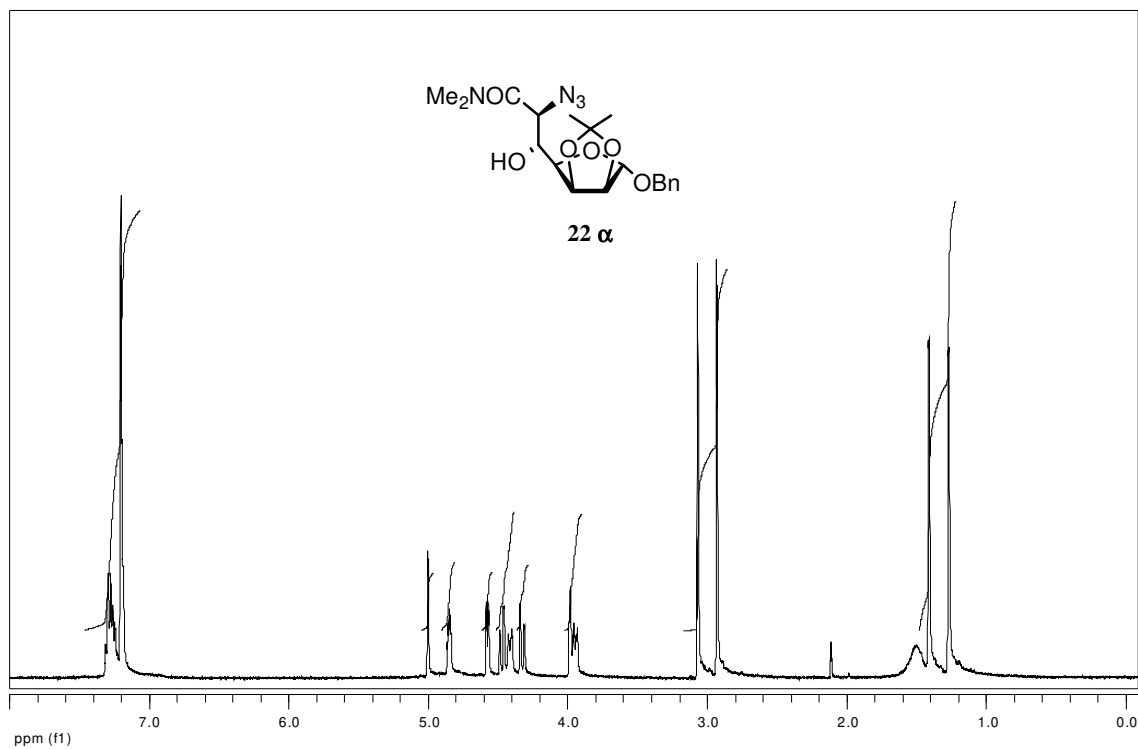
**$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)**

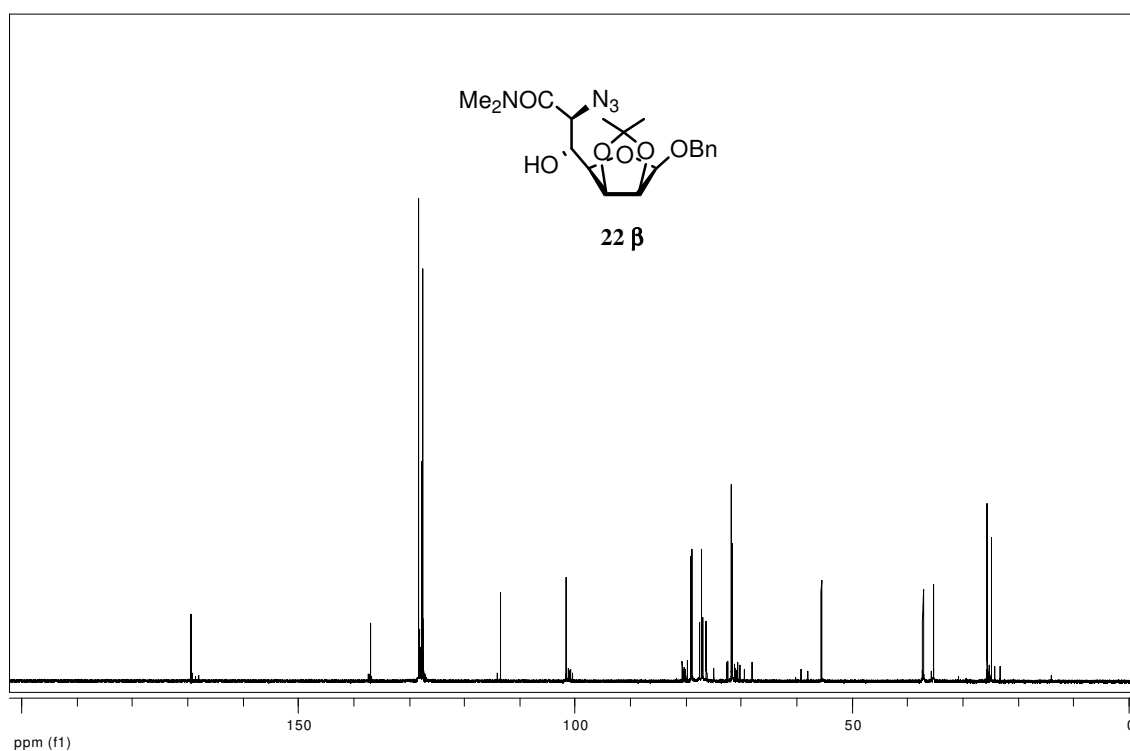
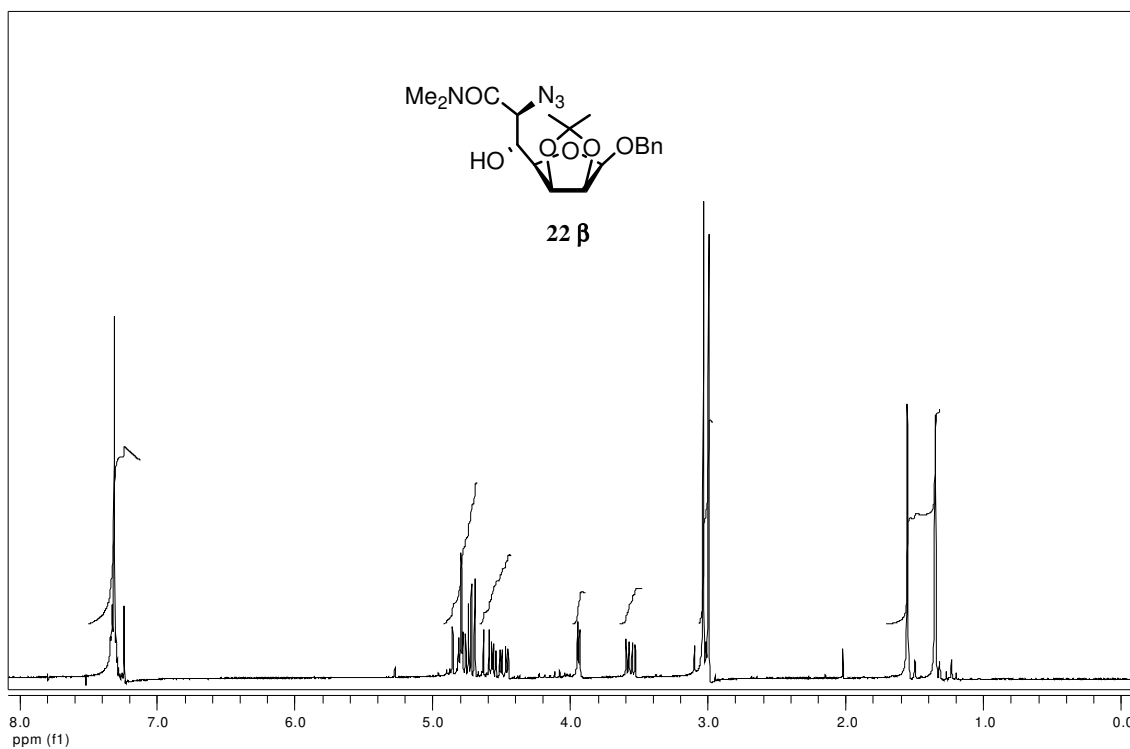


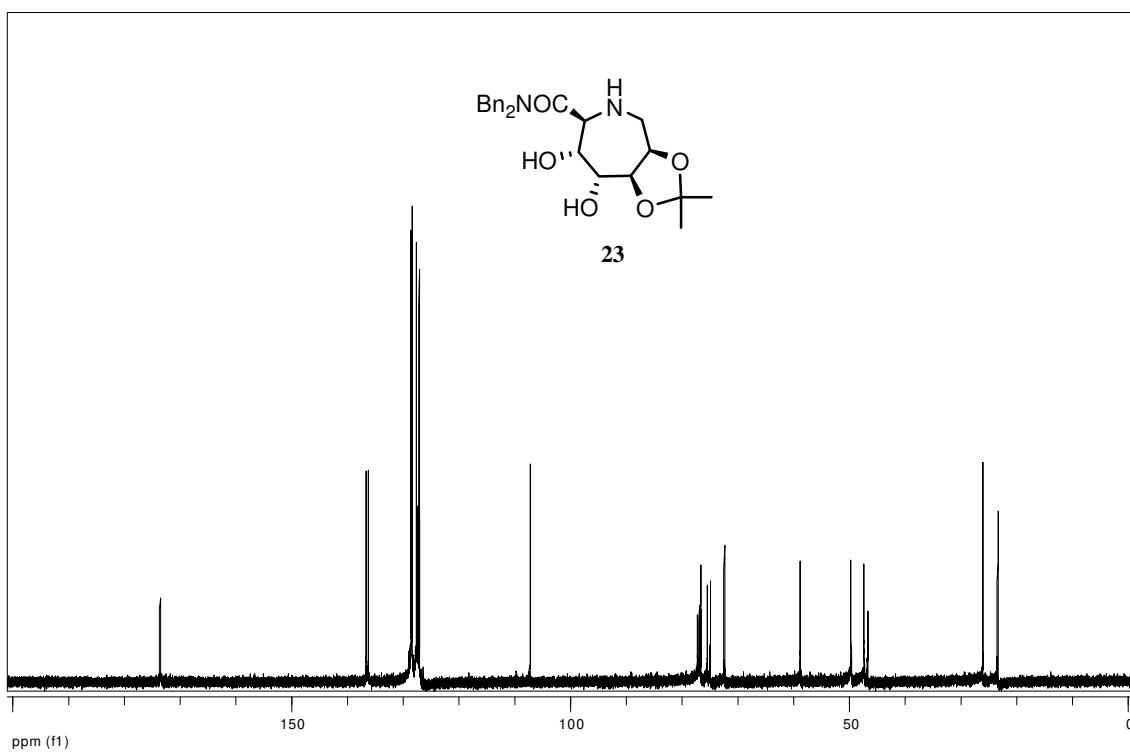
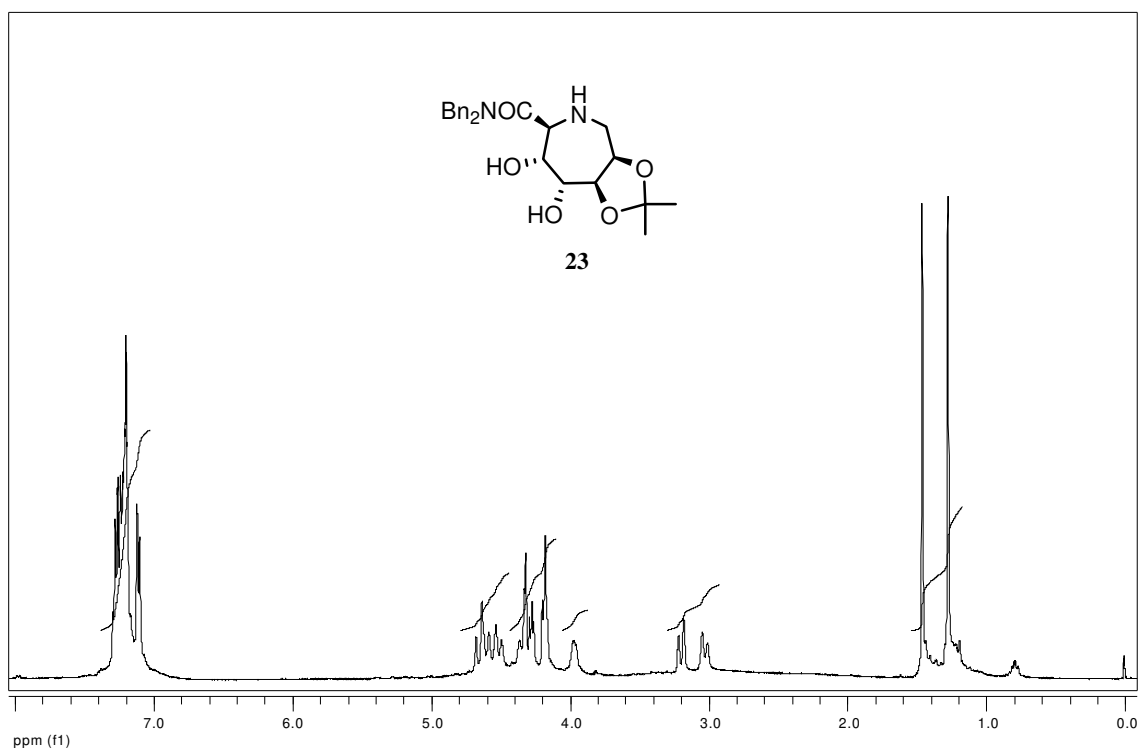
**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)**



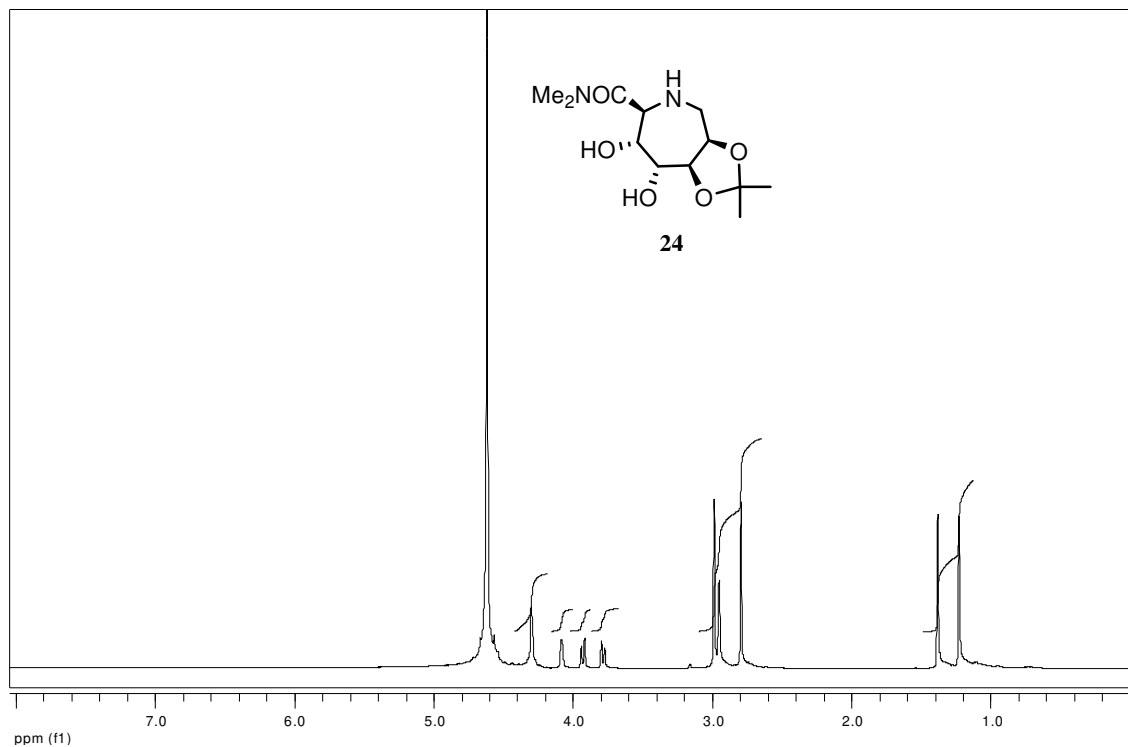
**<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)**



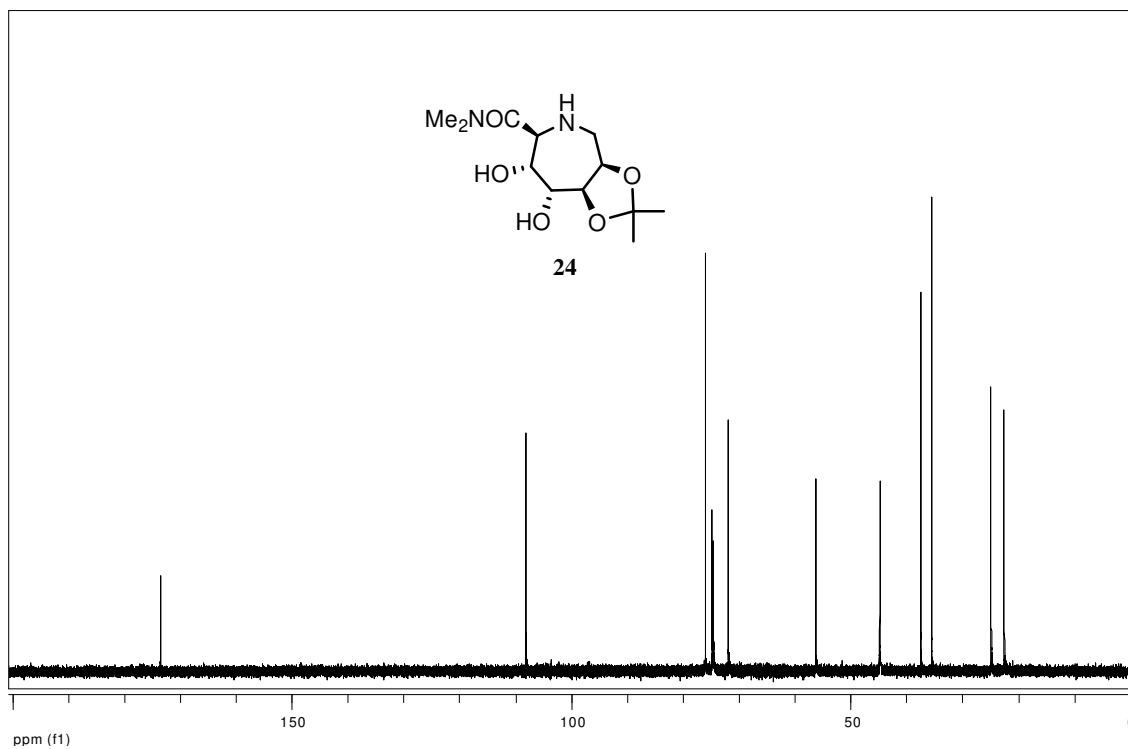




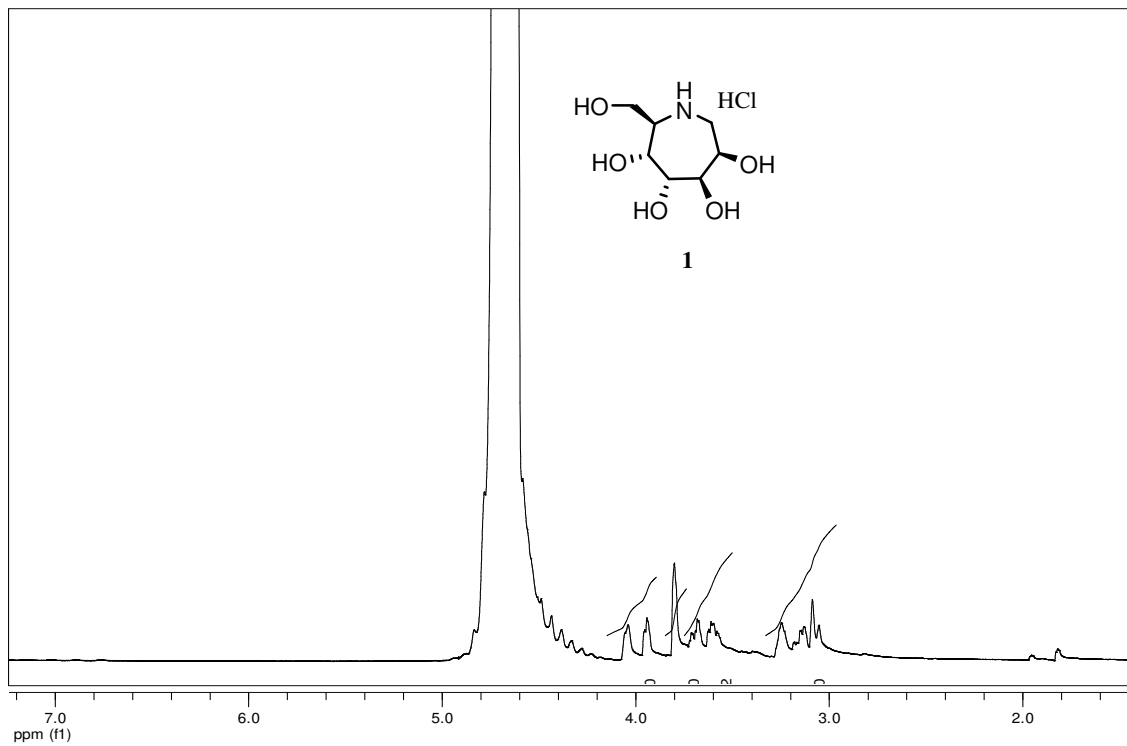
E21



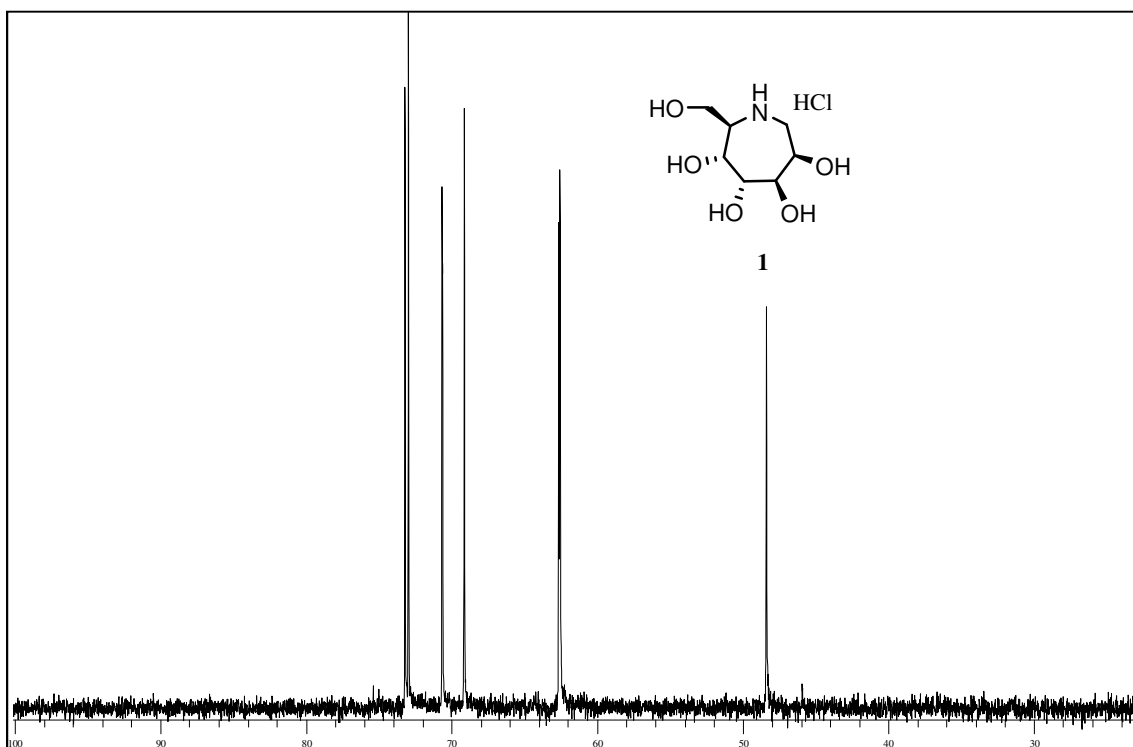
**<sup>1</sup>H-RMN (D<sub>2</sub>O, 400 MHz)**



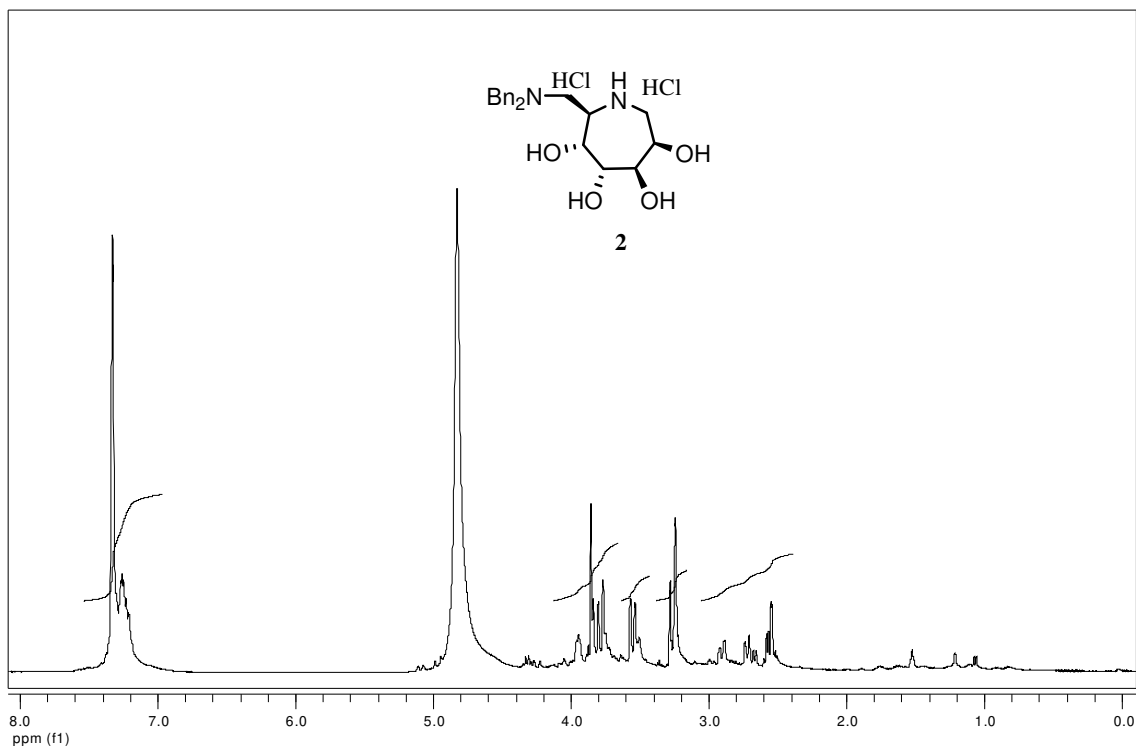
**<sup>13</sup>C-RMN (D<sub>2</sub>O, 100 MHz)**



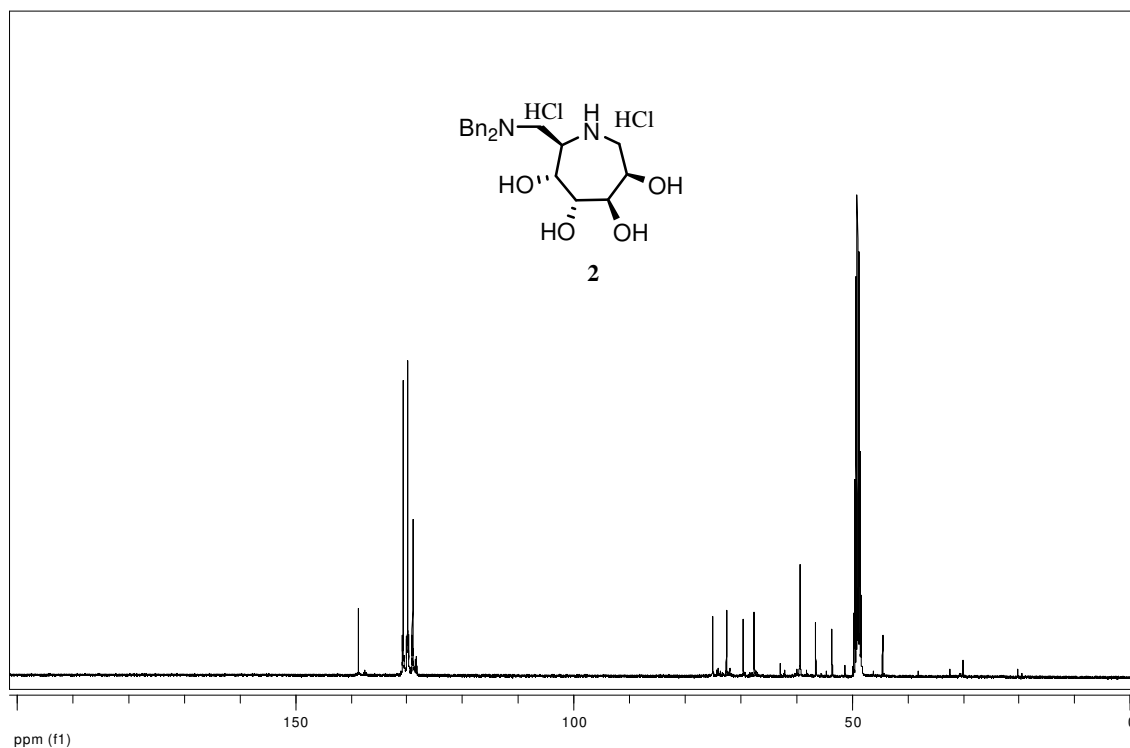
**<sup>1</sup>H-RMN (D<sub>2</sub>O, 400 MHz)**



**<sup>13</sup>C-RMN (D<sub>2</sub>O, 100 MHz)**



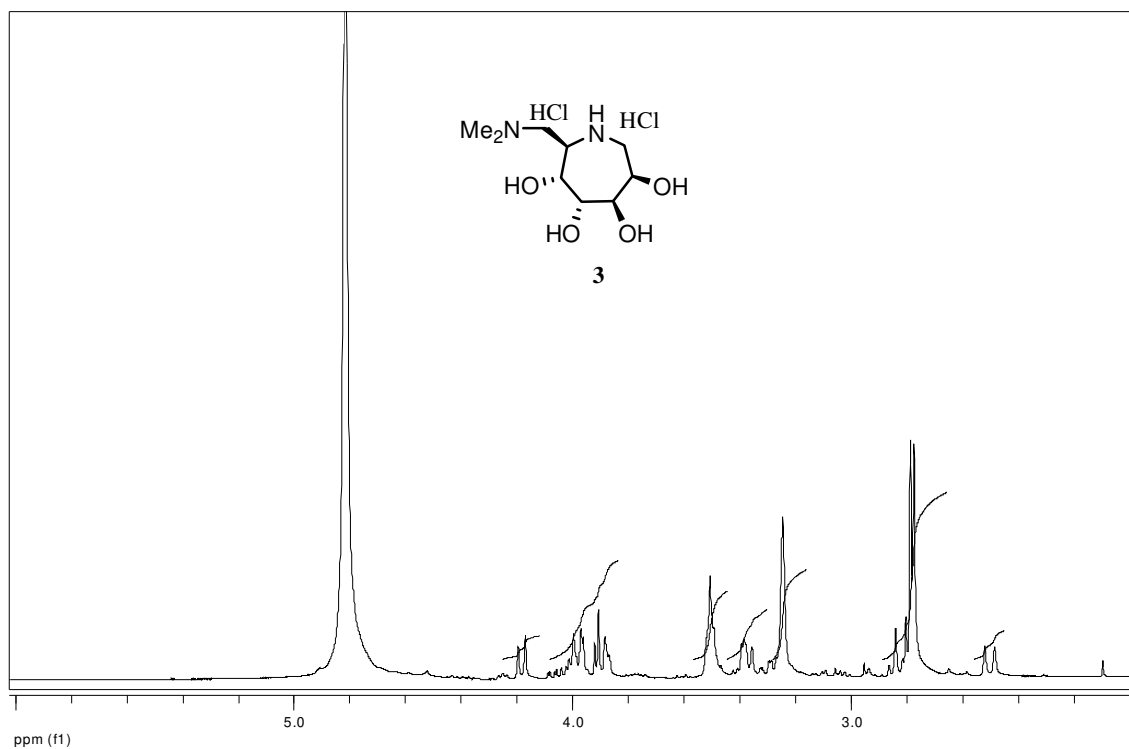
**<sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz)**



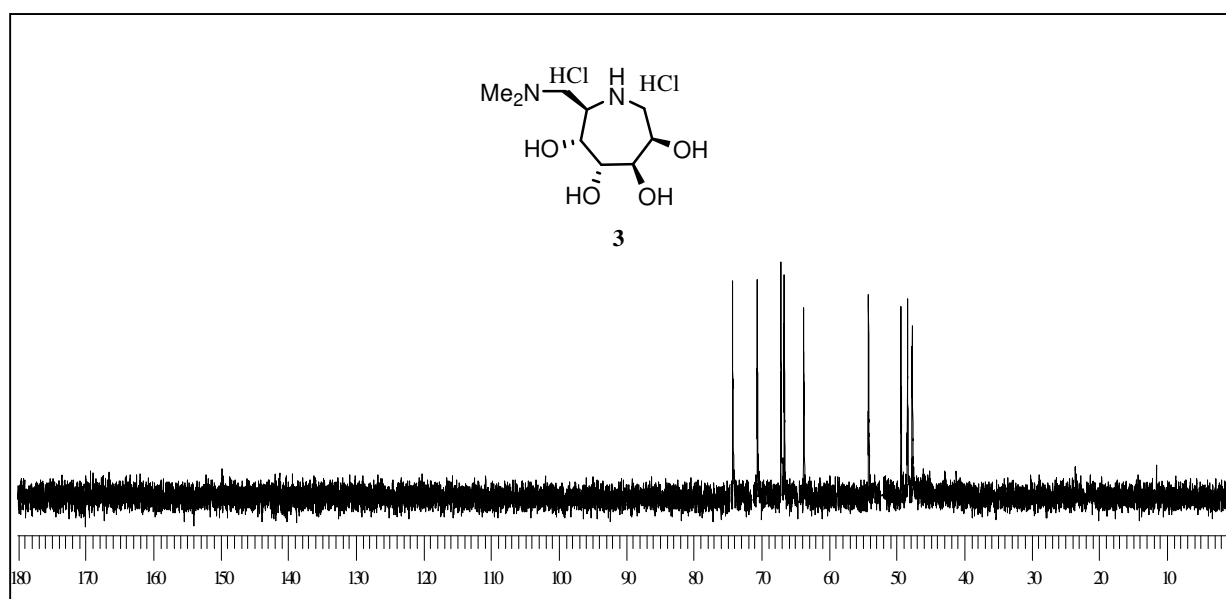
**<sup>13</sup>C-RMN (CD<sub>3</sub>OD, 100 MHz)**



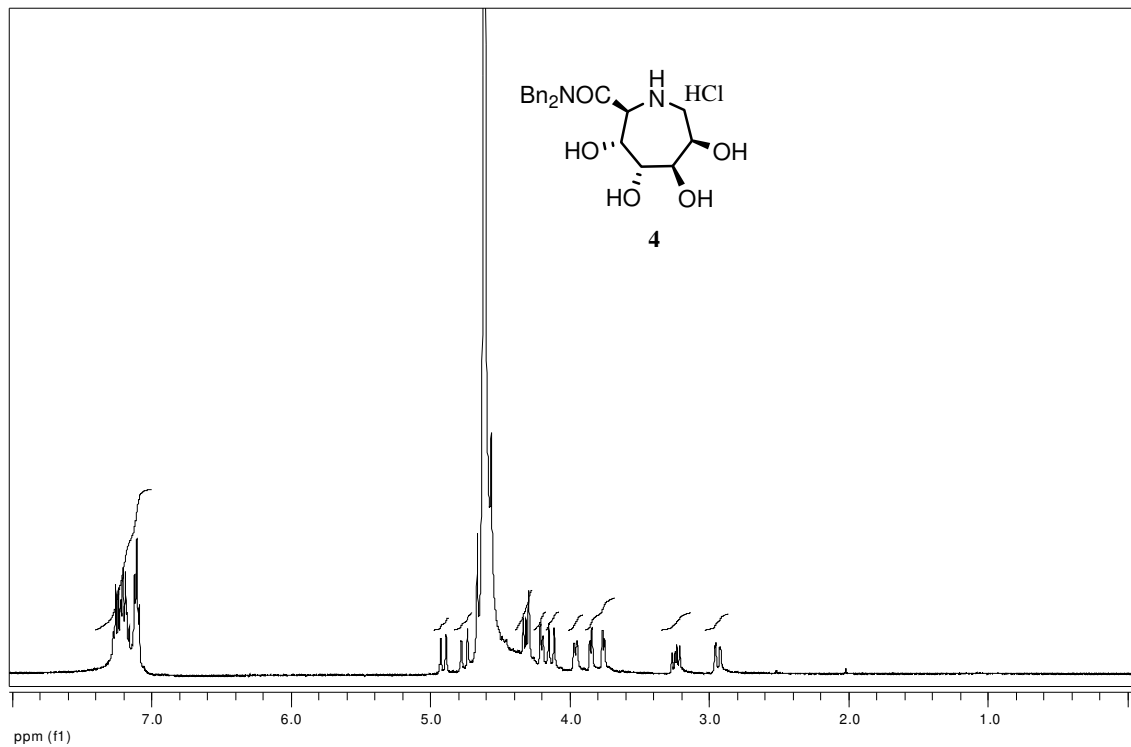




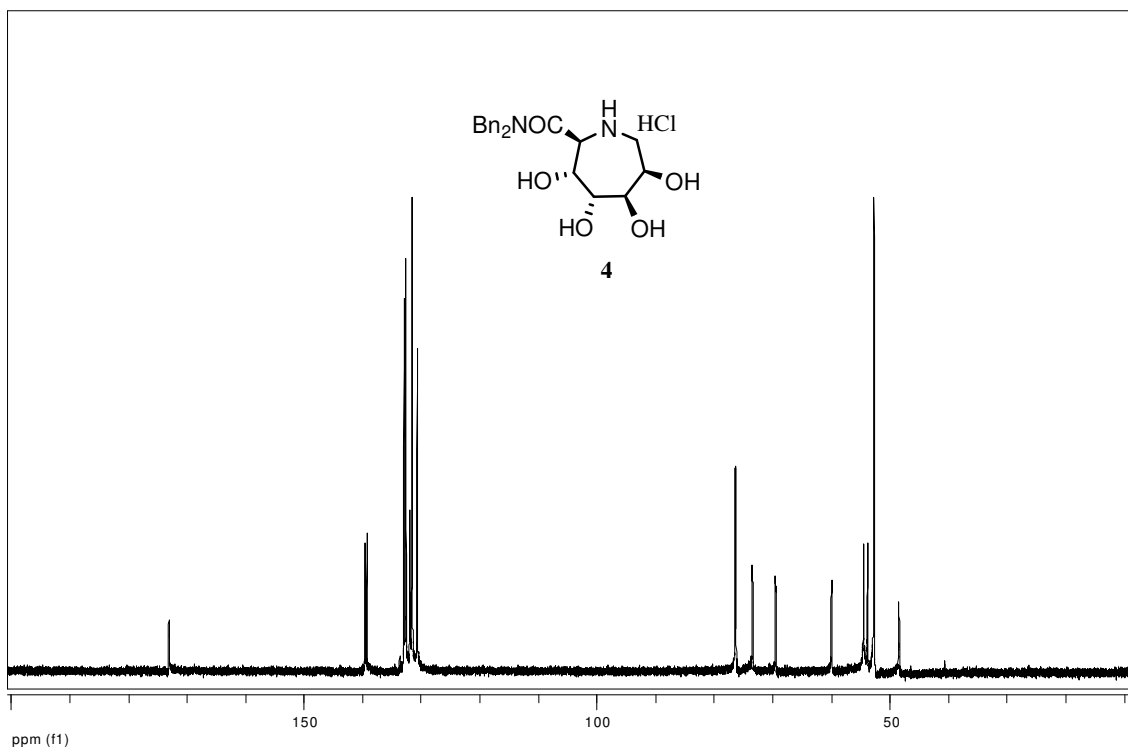
**<sup>1</sup>H-RMN (D<sub>2</sub>O, 400 MHz)**



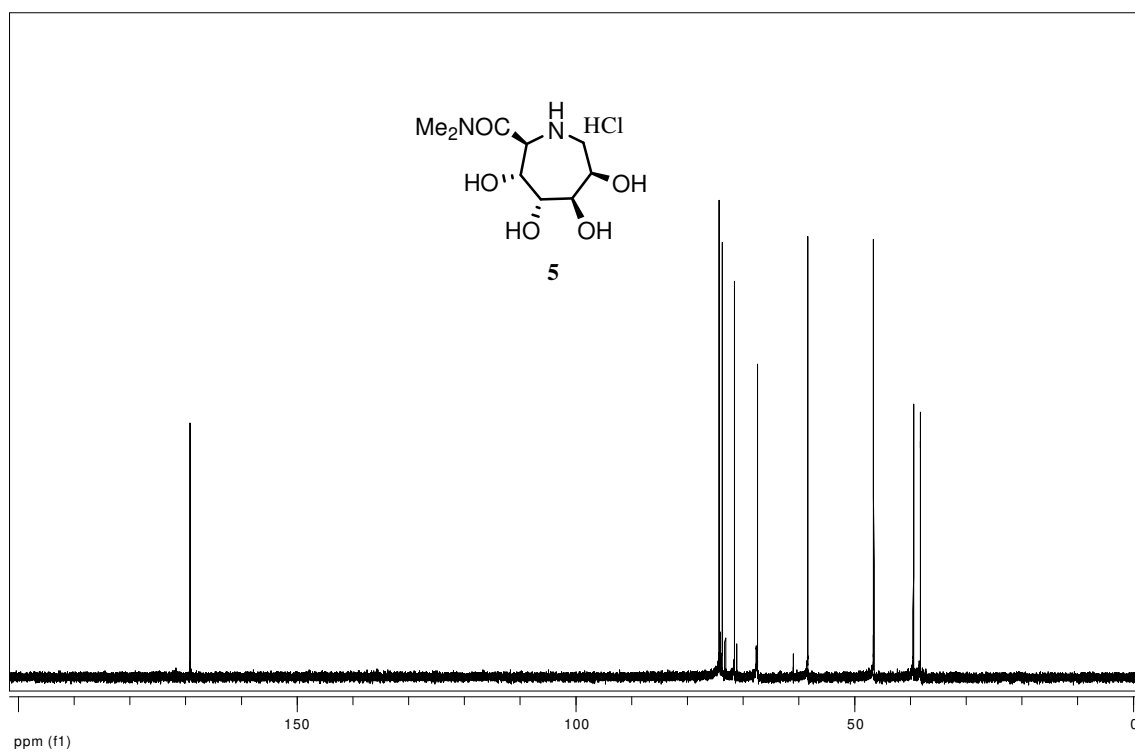
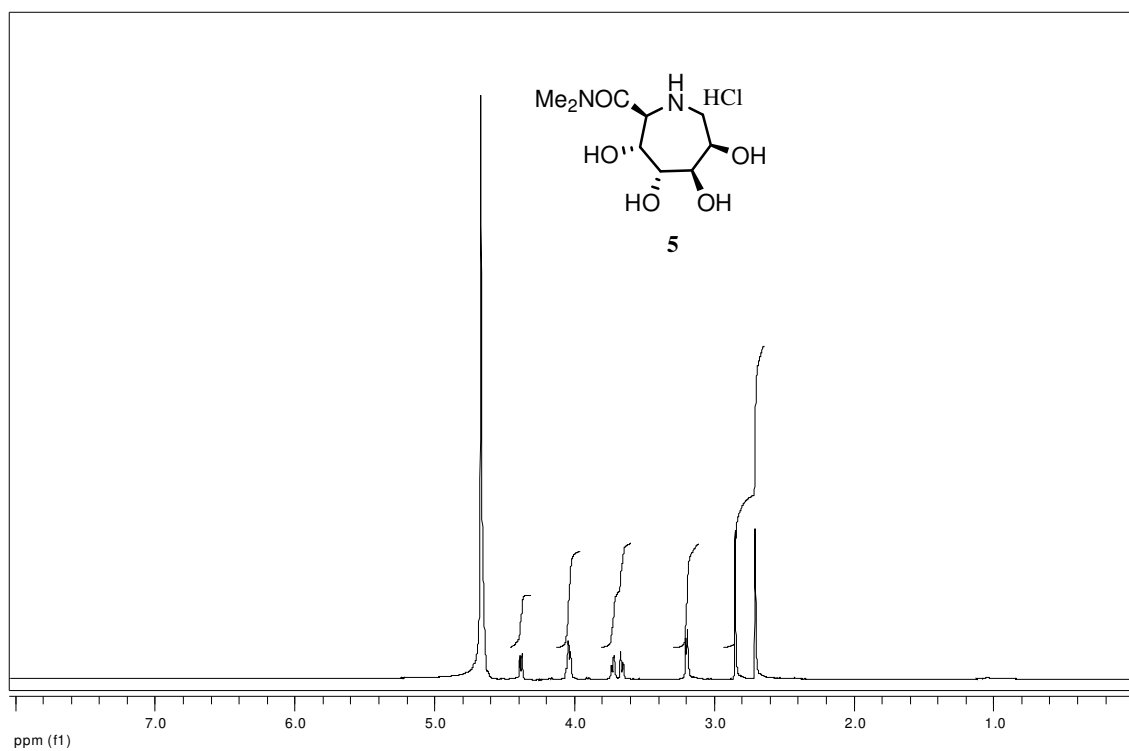
**<sup>13</sup>C-RMN (D<sub>2</sub>O, 100 MHz)**

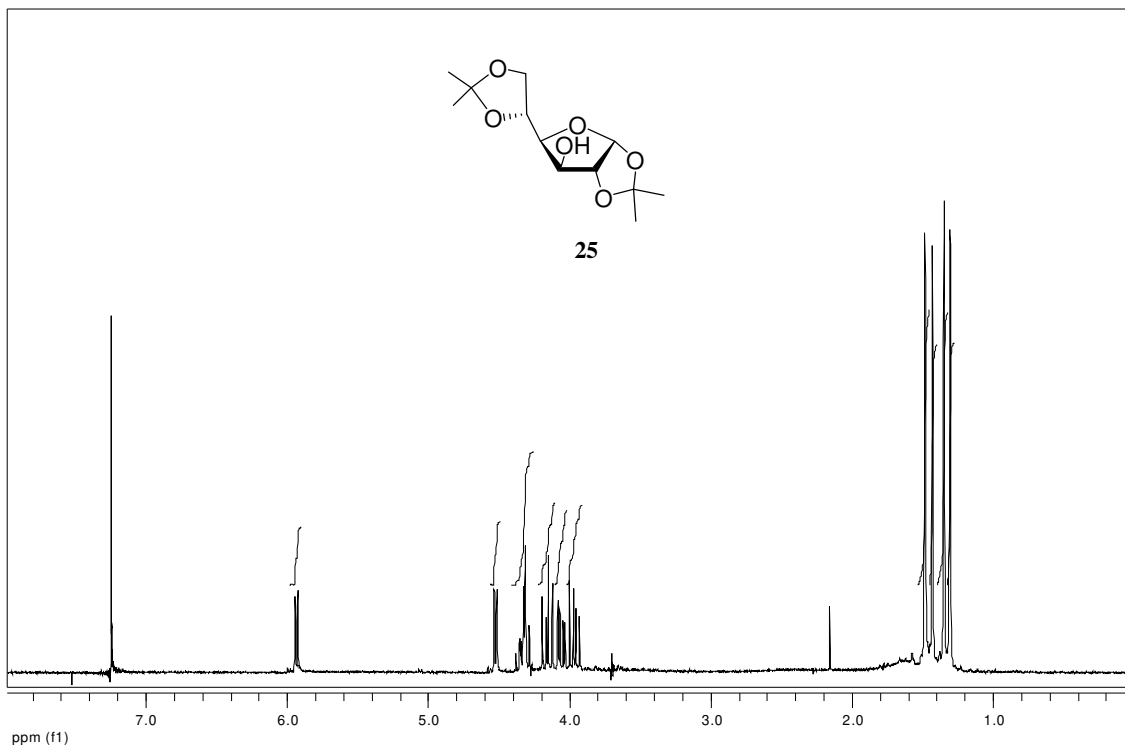


**<sup>1</sup>H-RMN (D<sub>2</sub>O, 400 MHz)**

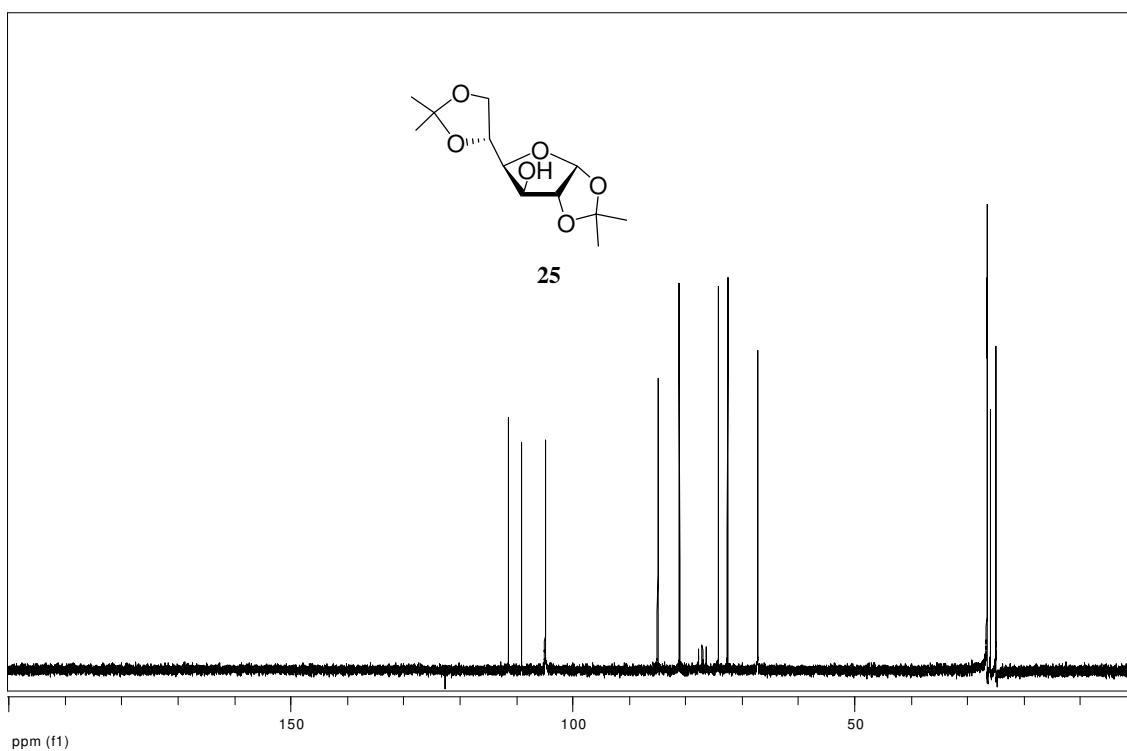


**<sup>13</sup>C-RMN (D<sub>2</sub>O, 50 MHz)**

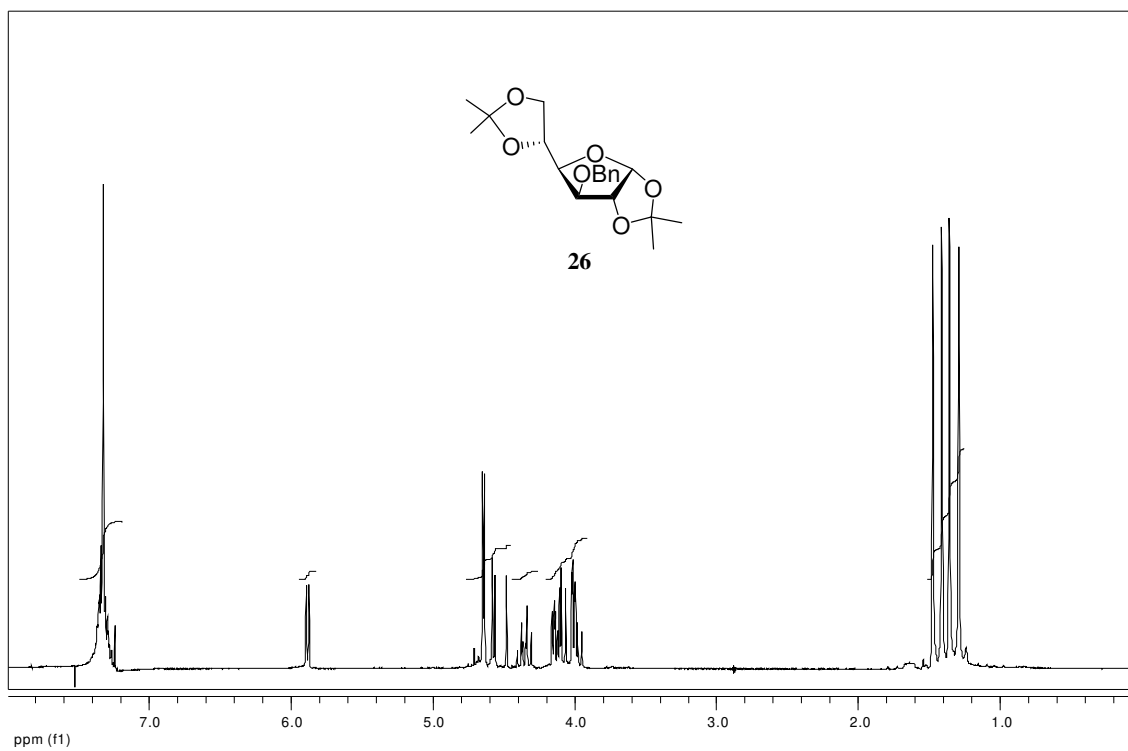




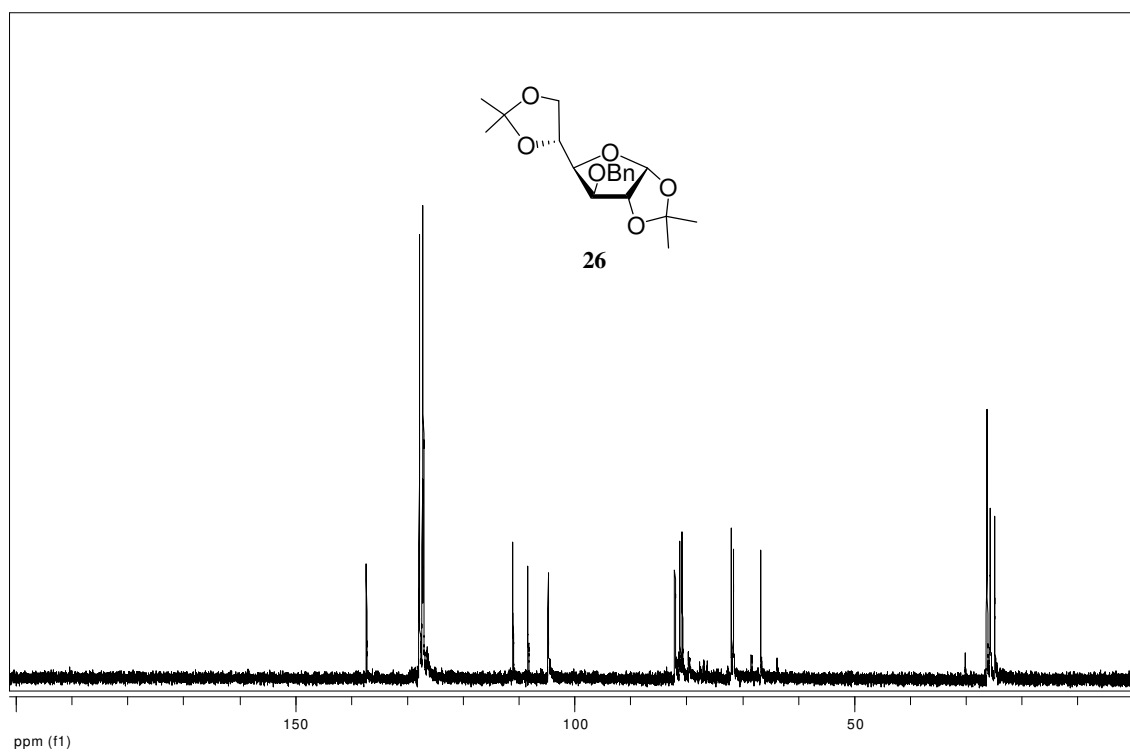
**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)**



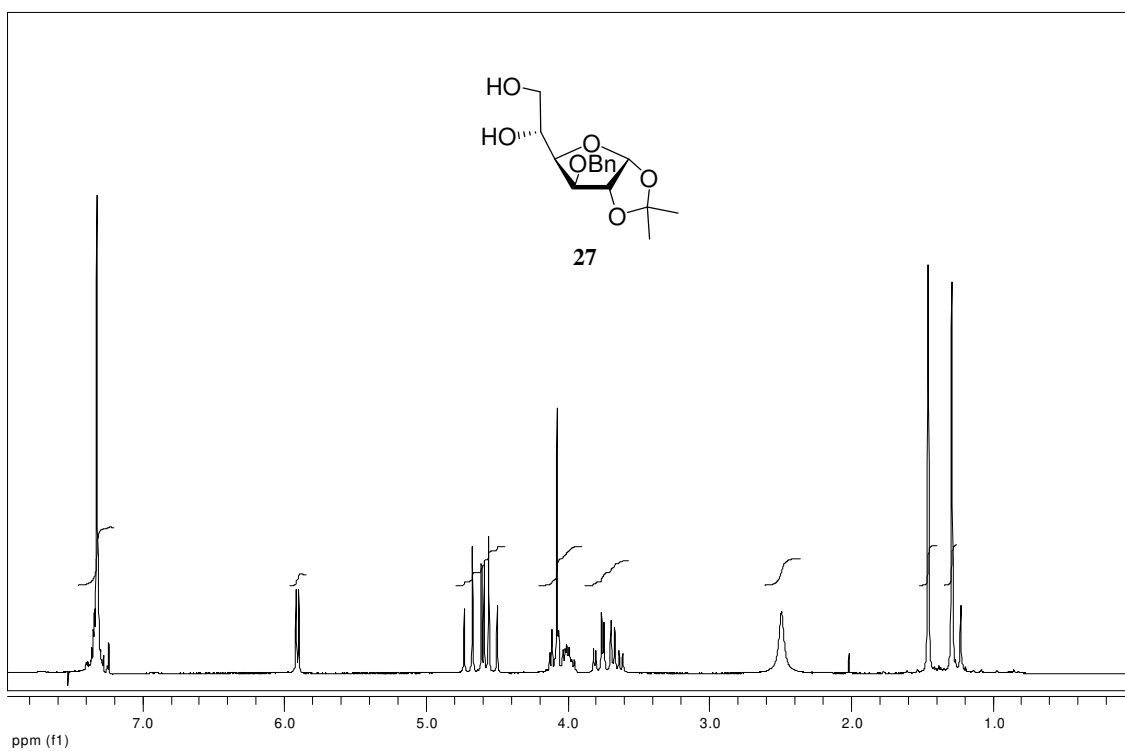
**<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz)**



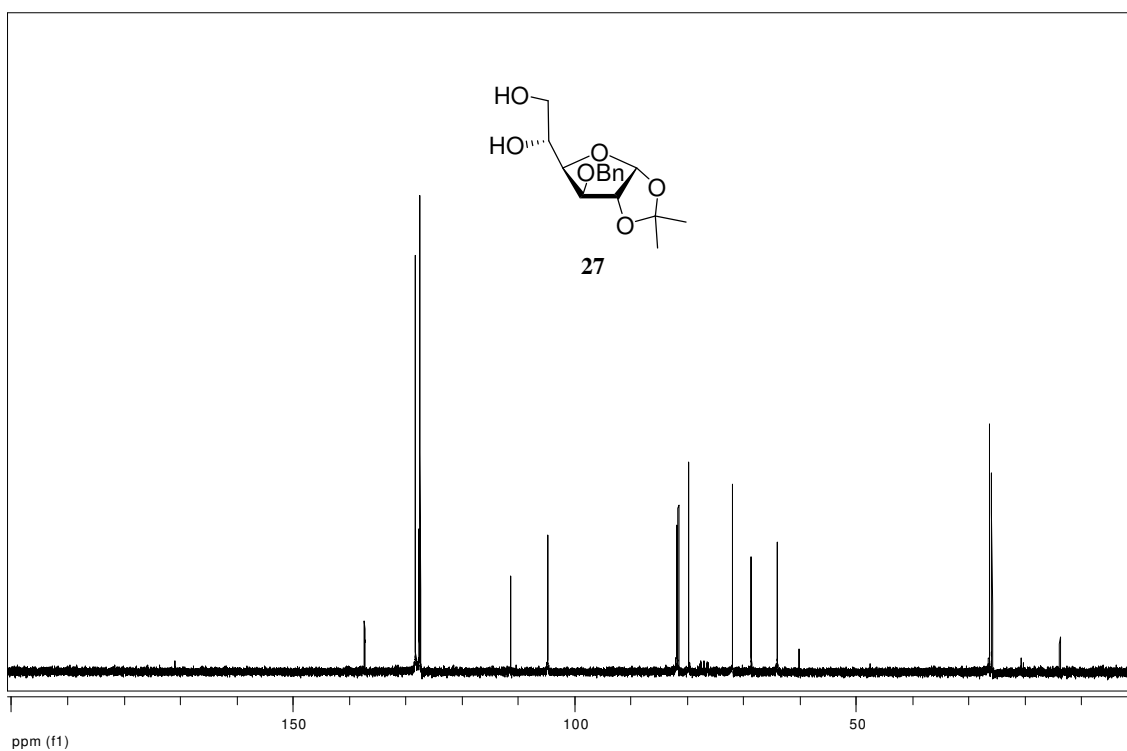
**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)**



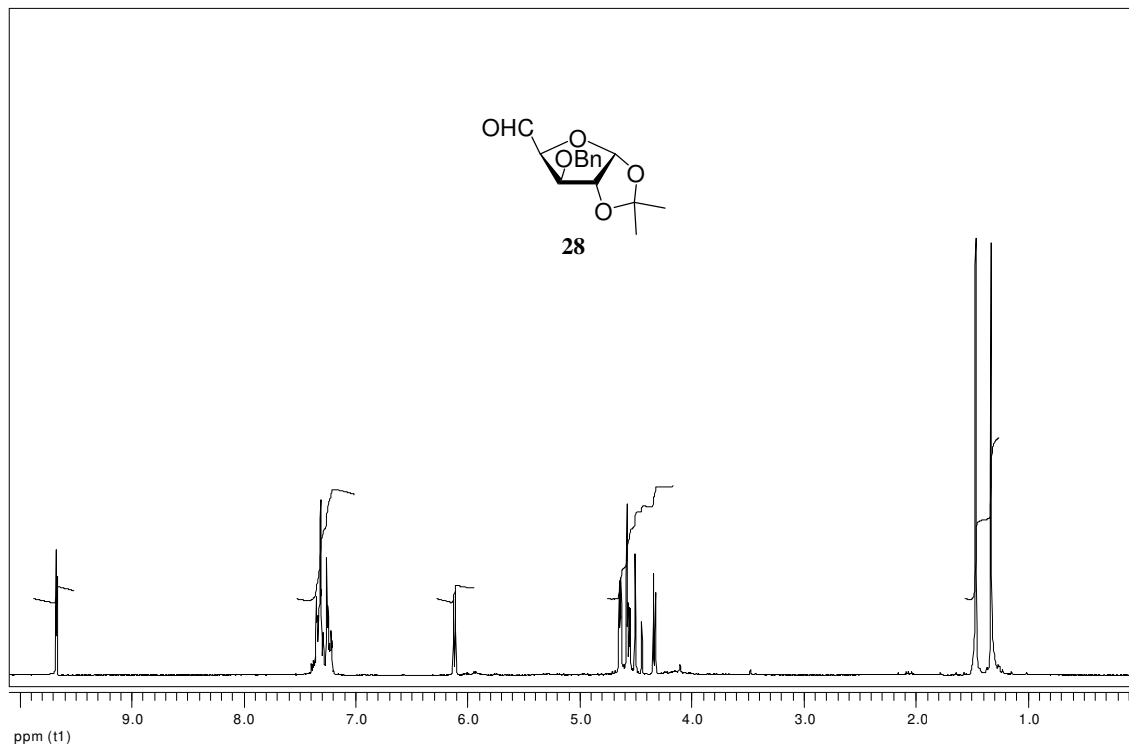
**<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz)**



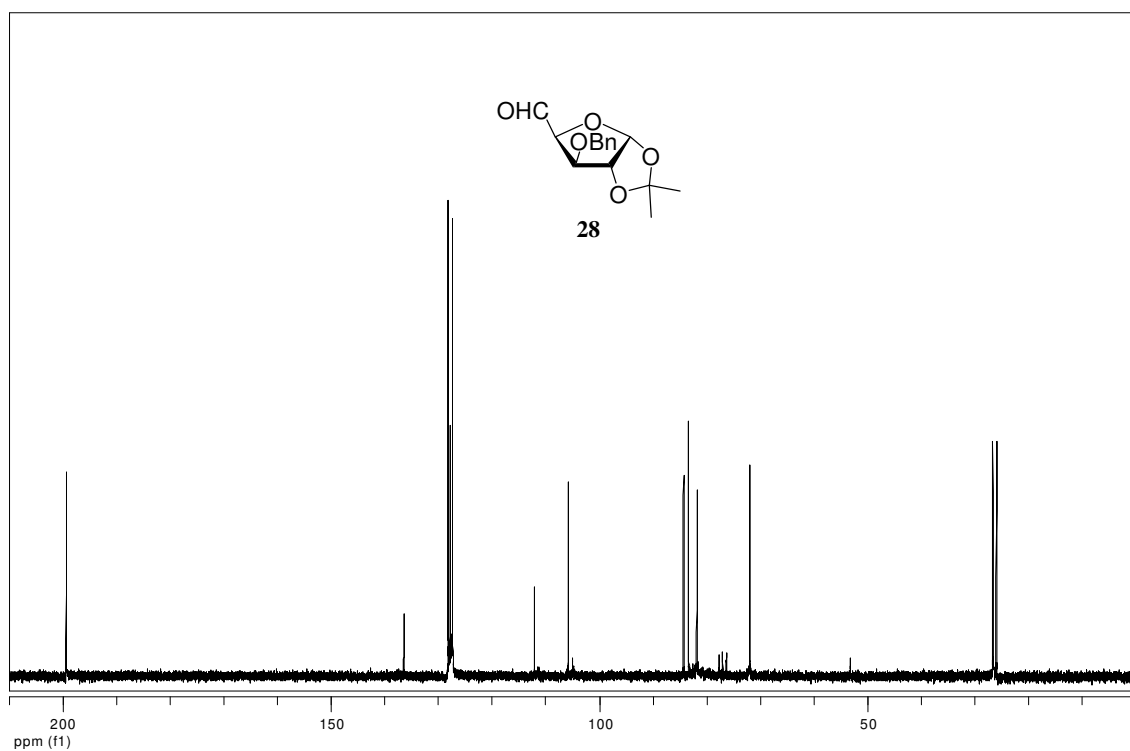
**$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)**



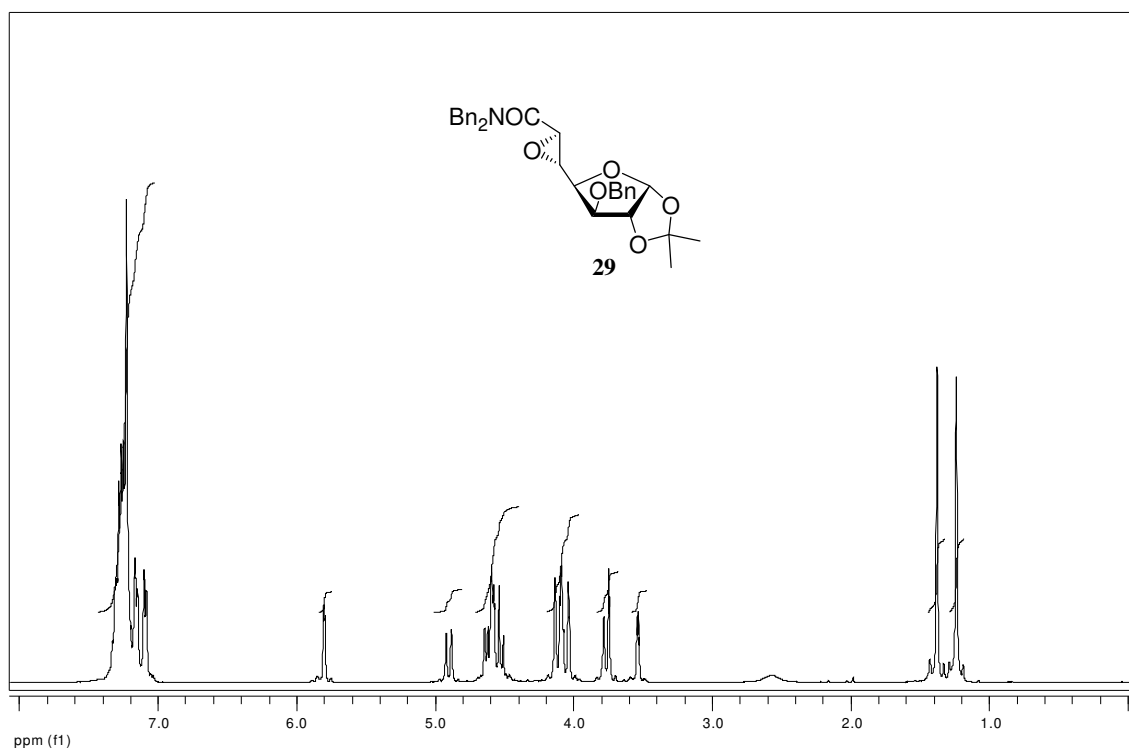
**$^{13}\text{C-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz)**



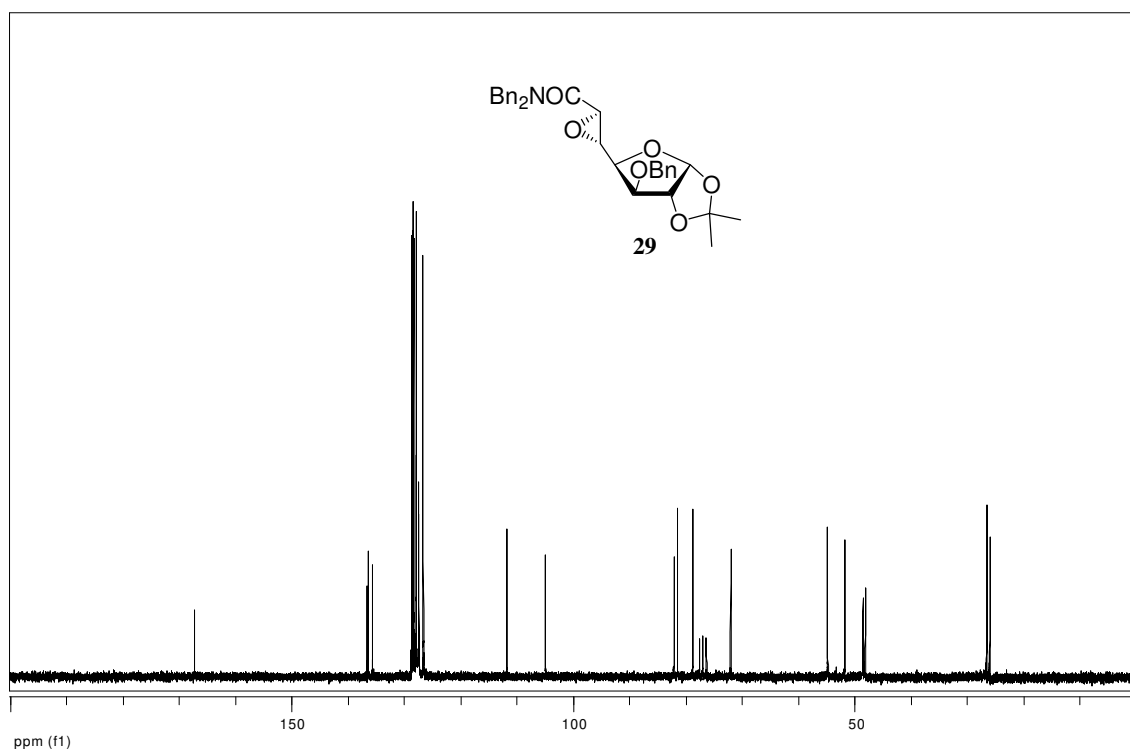
**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)**



**<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz)**

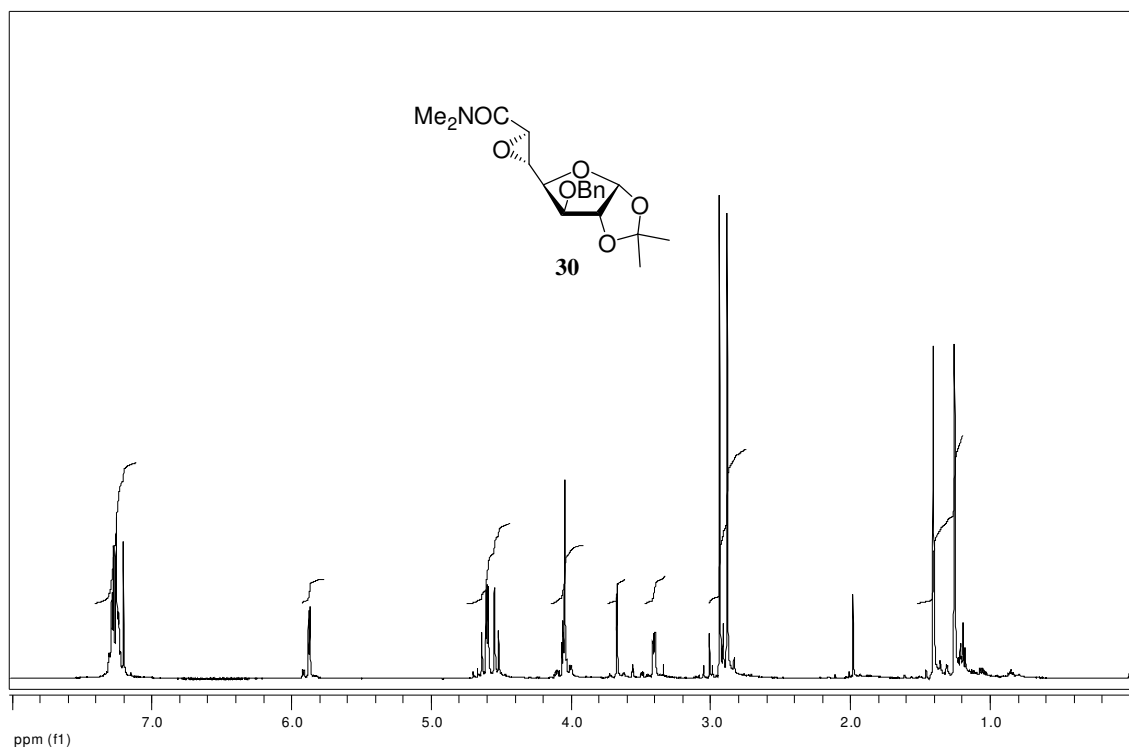


$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)

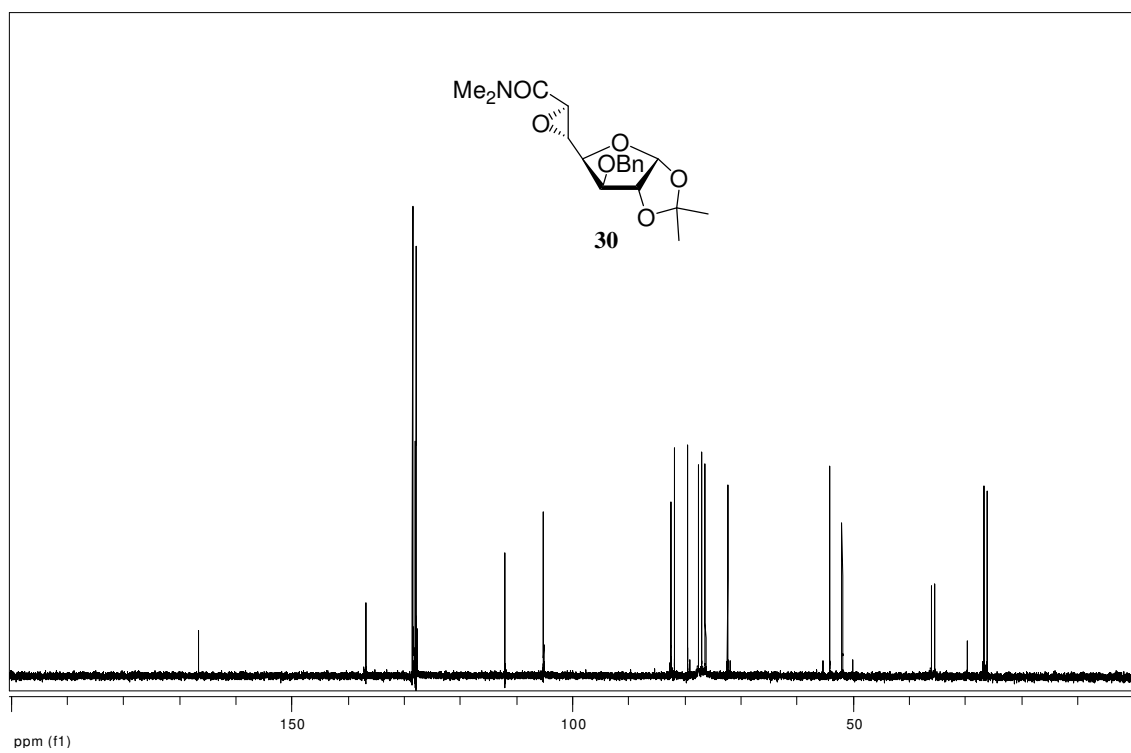


$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz)

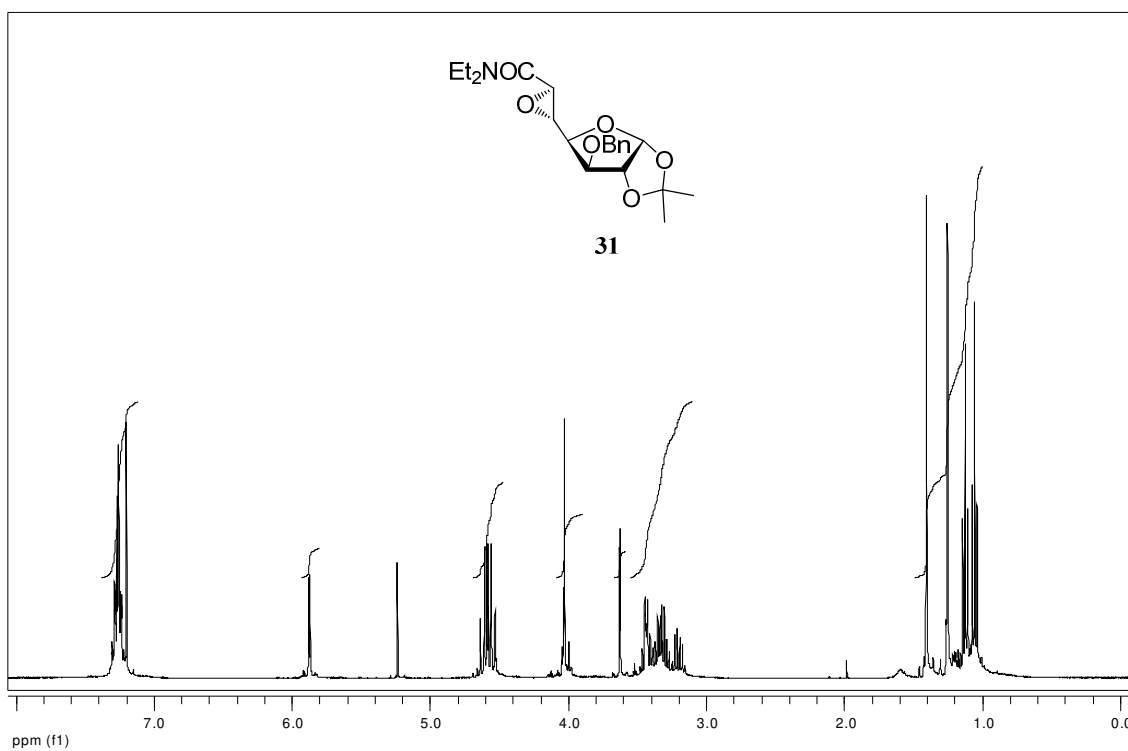




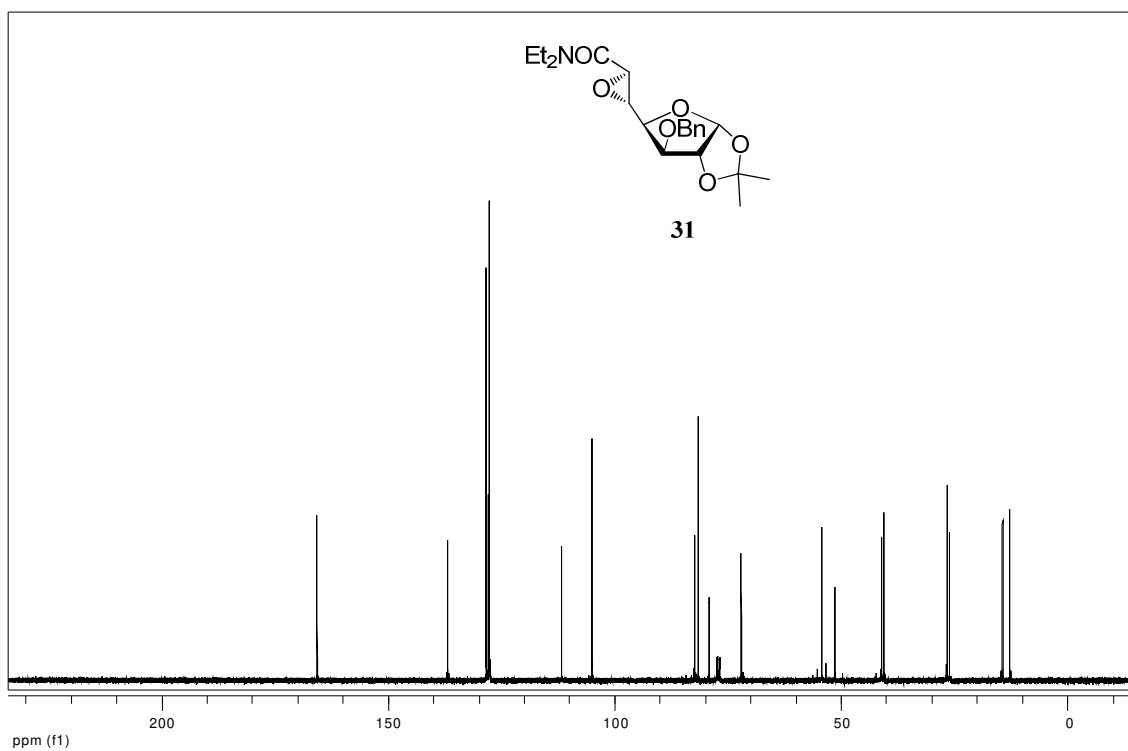
**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)**



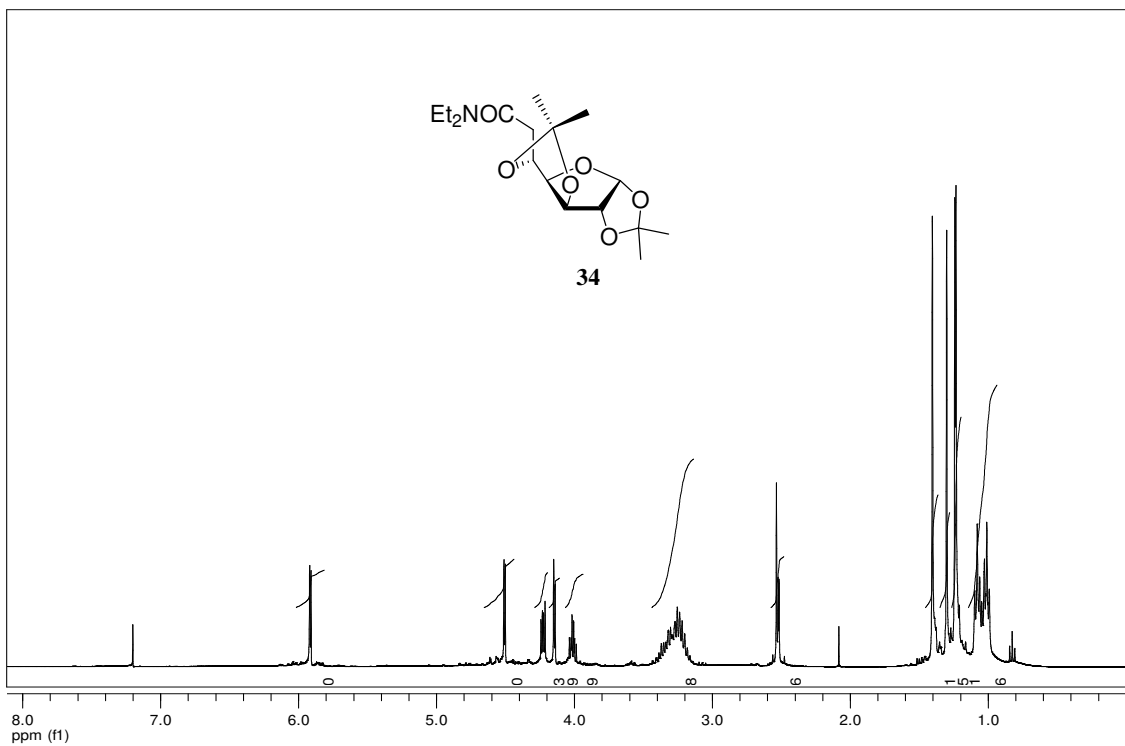
**<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz)**



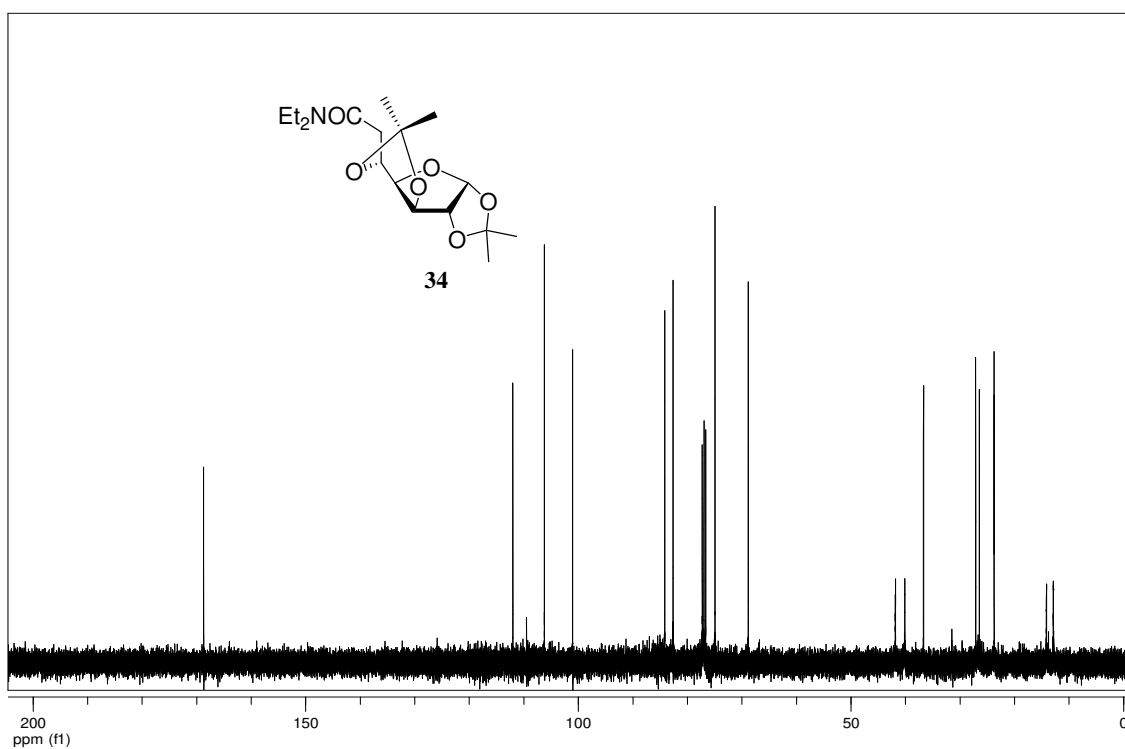
<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)



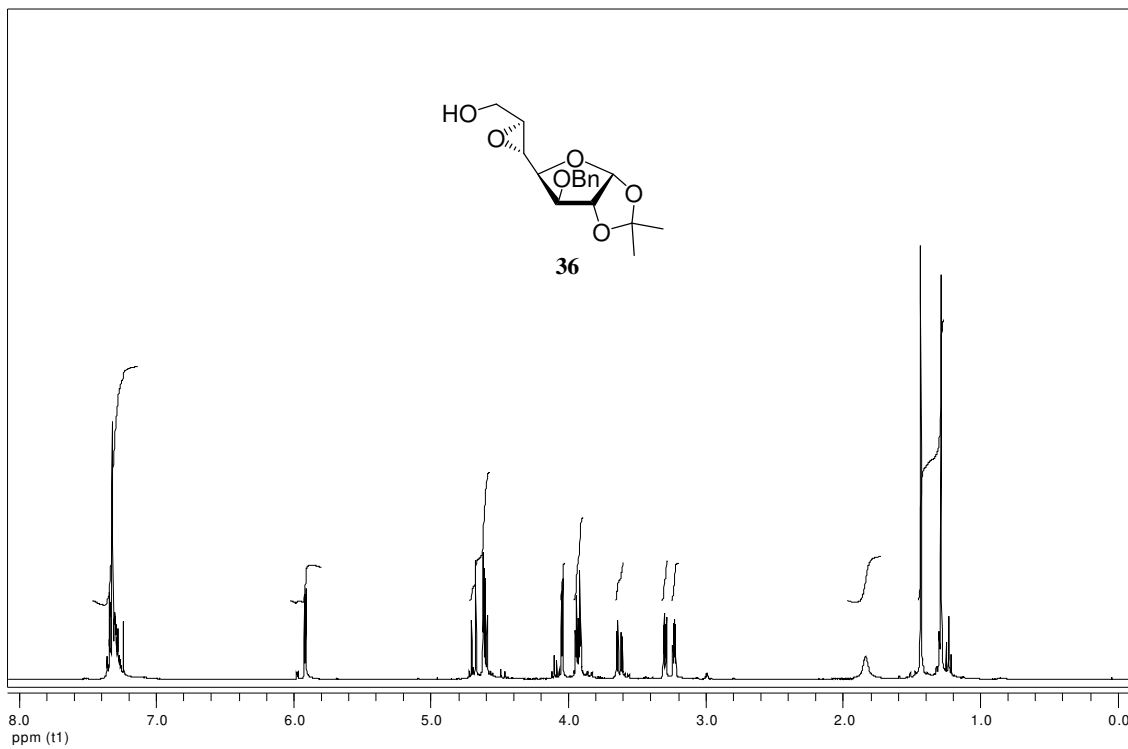
<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)



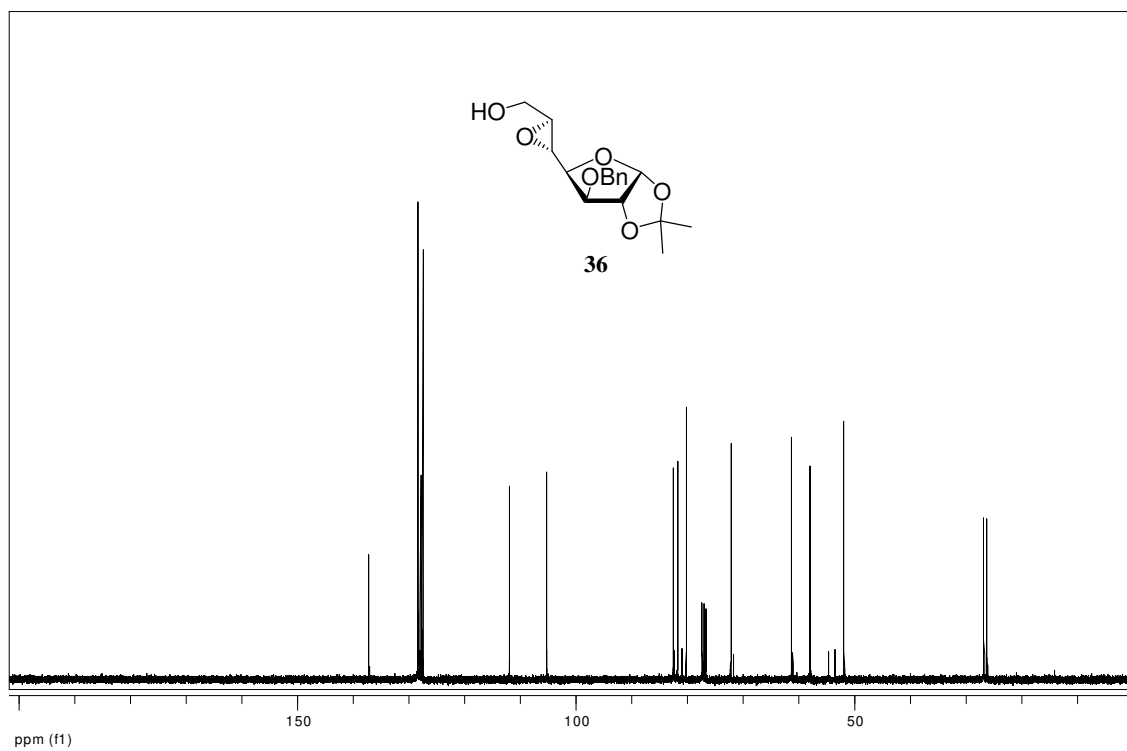
**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)**



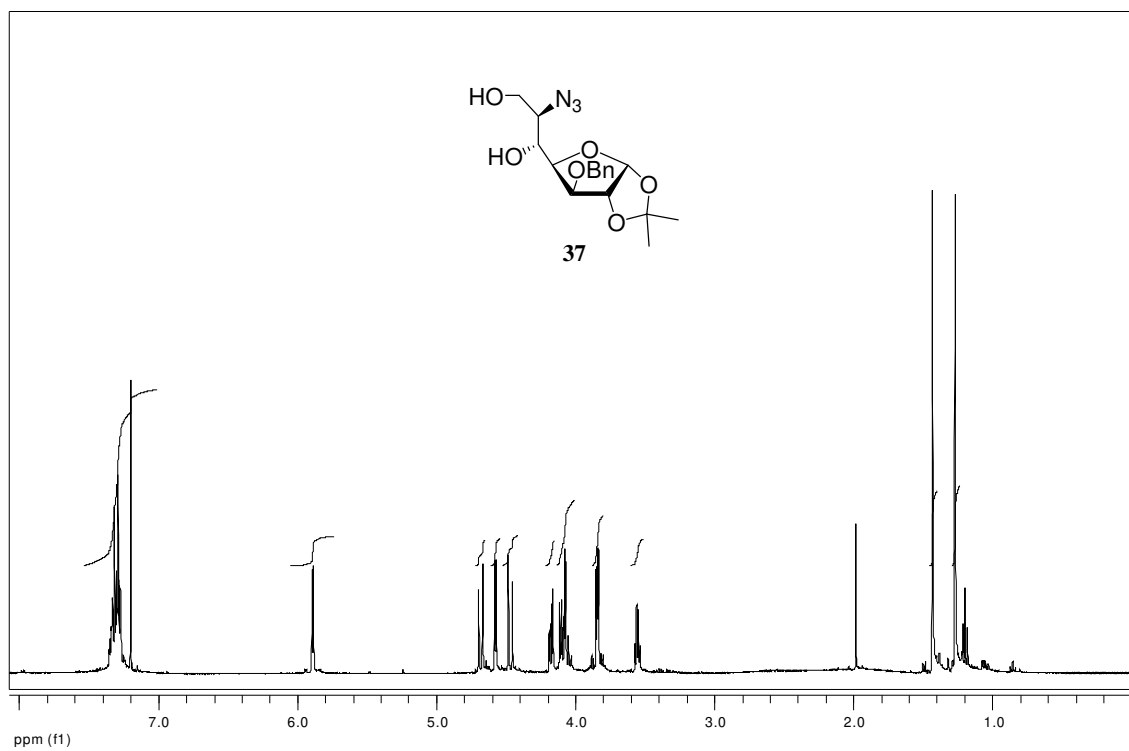
**<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)**



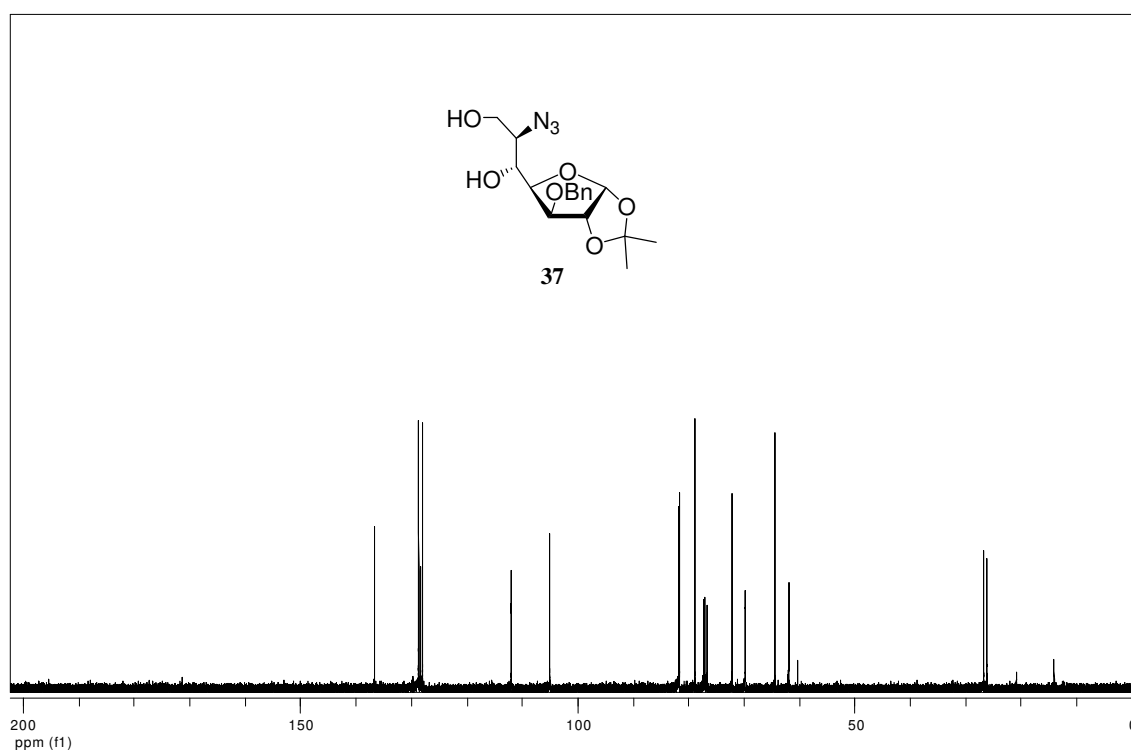
**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)**



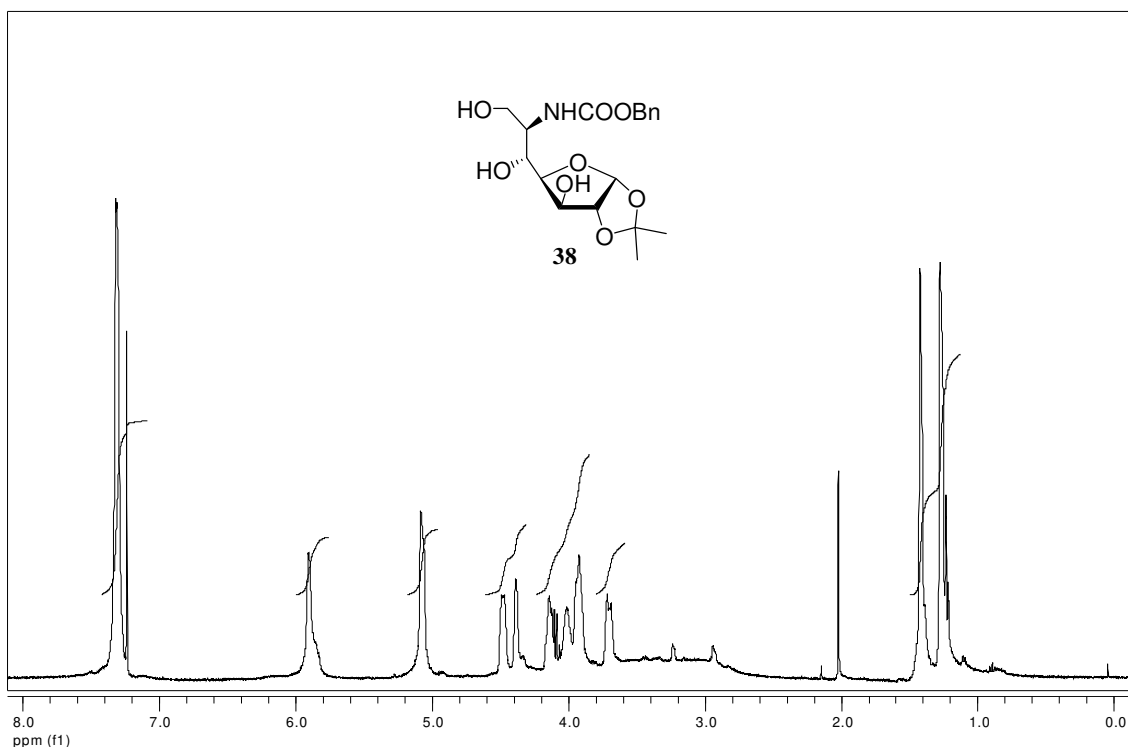
**<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)**



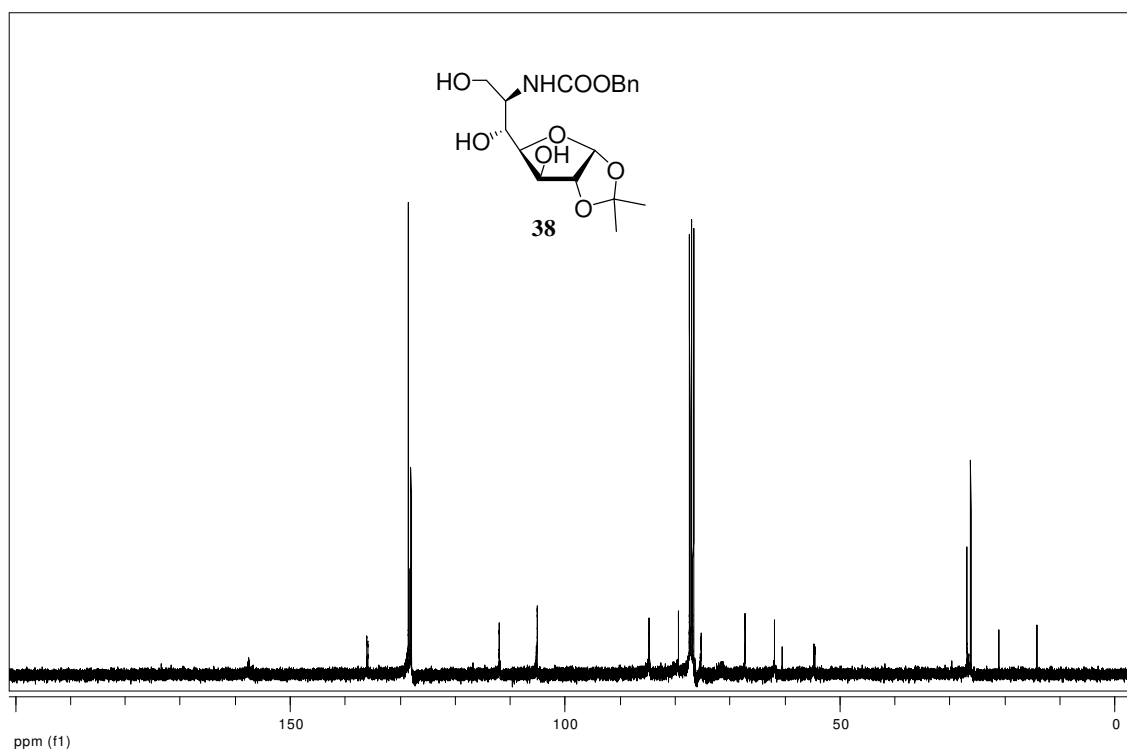
<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)



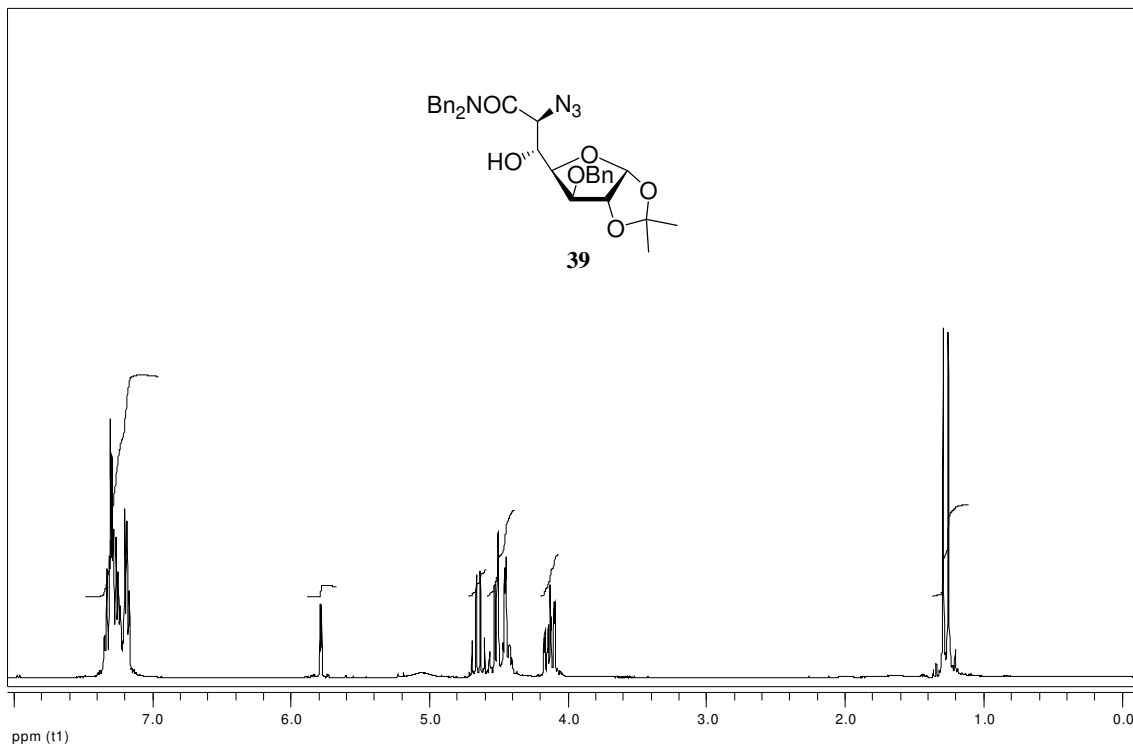
<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)



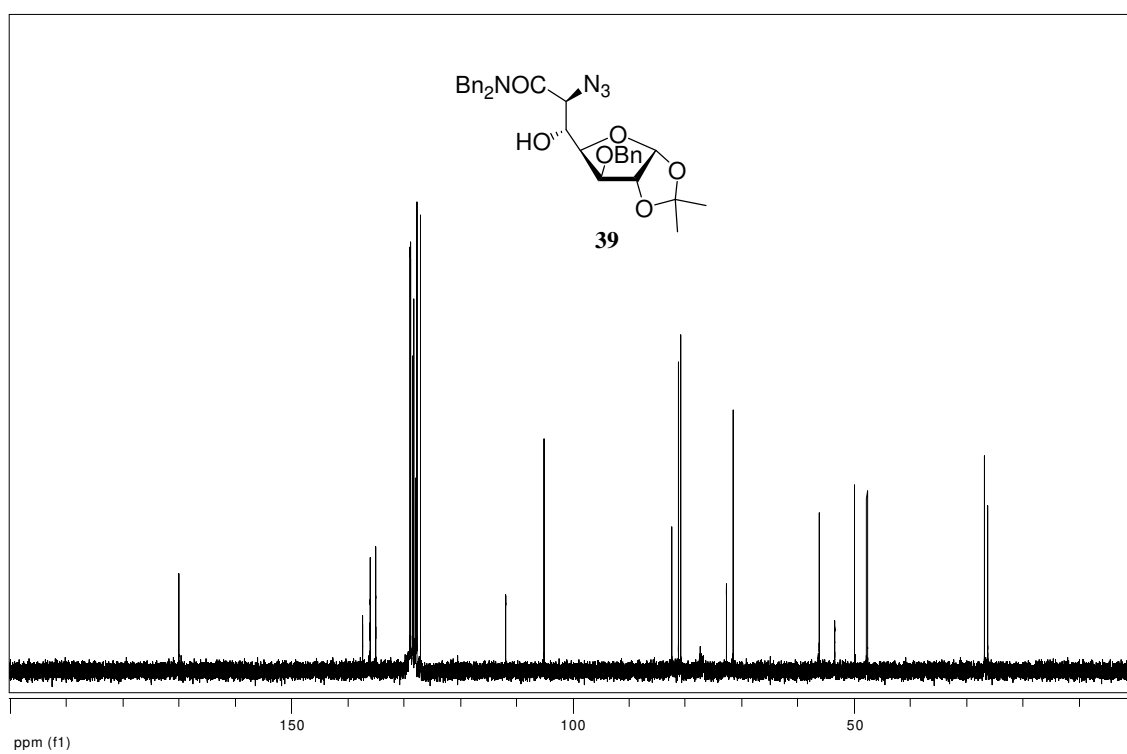
**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)**



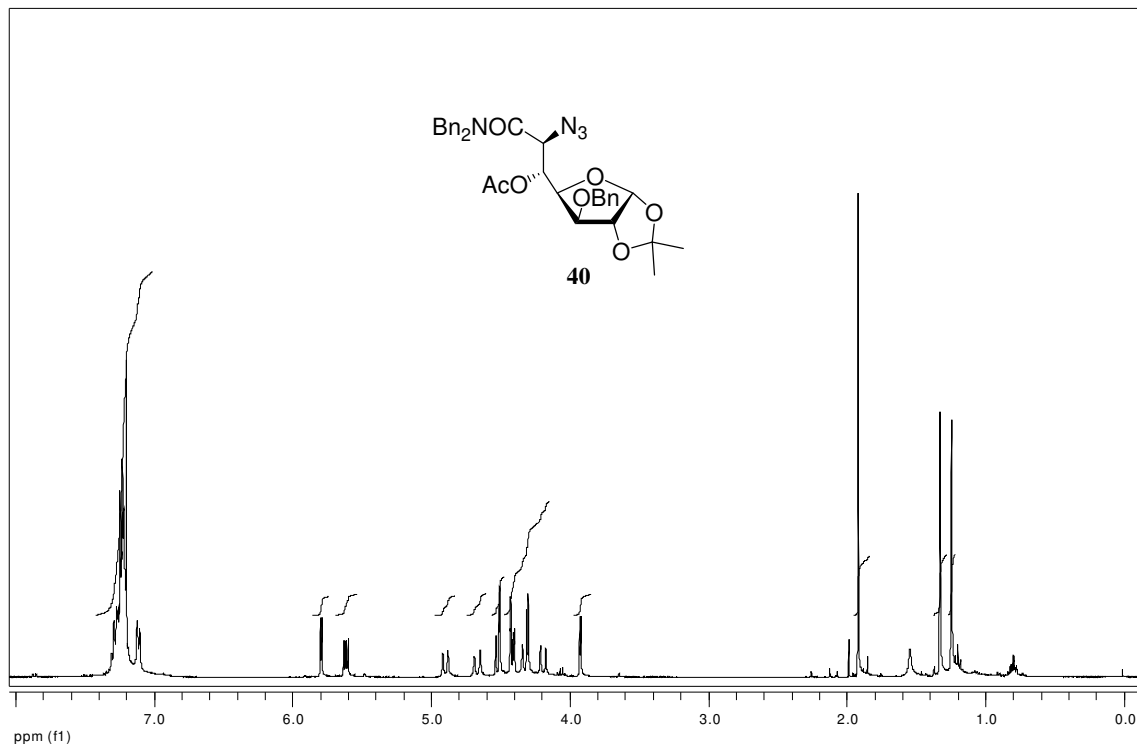
**<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)**



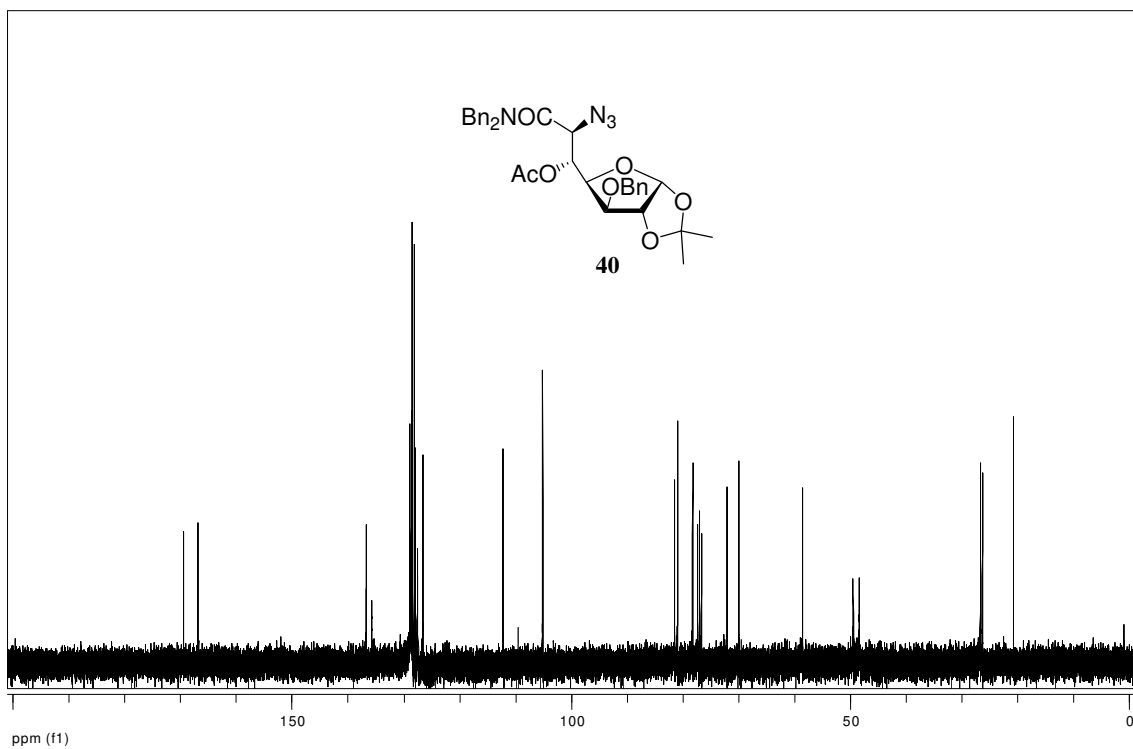
**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)**



**<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)**



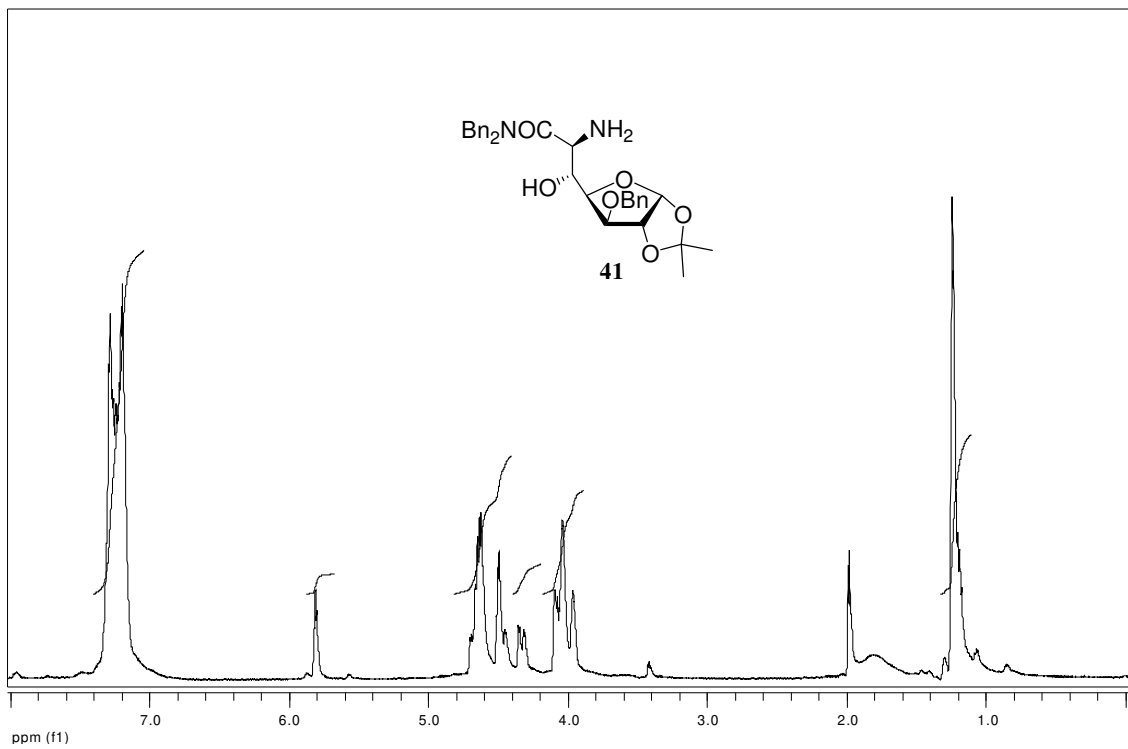
**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)**



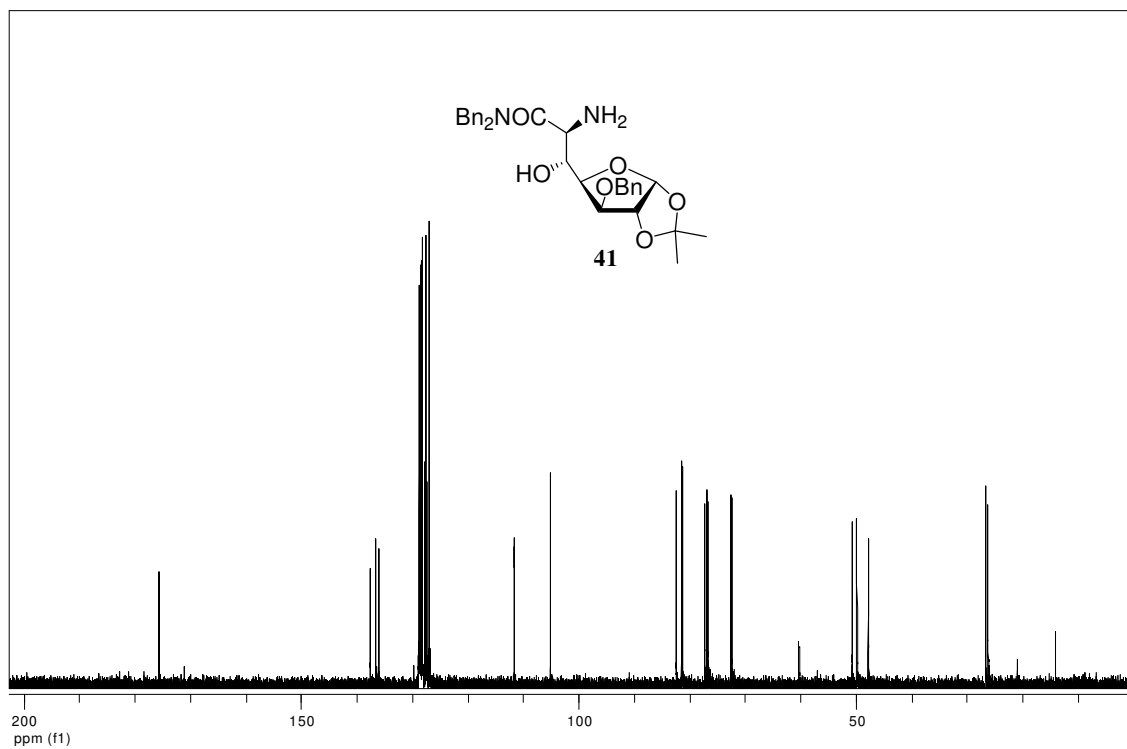
**<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)**





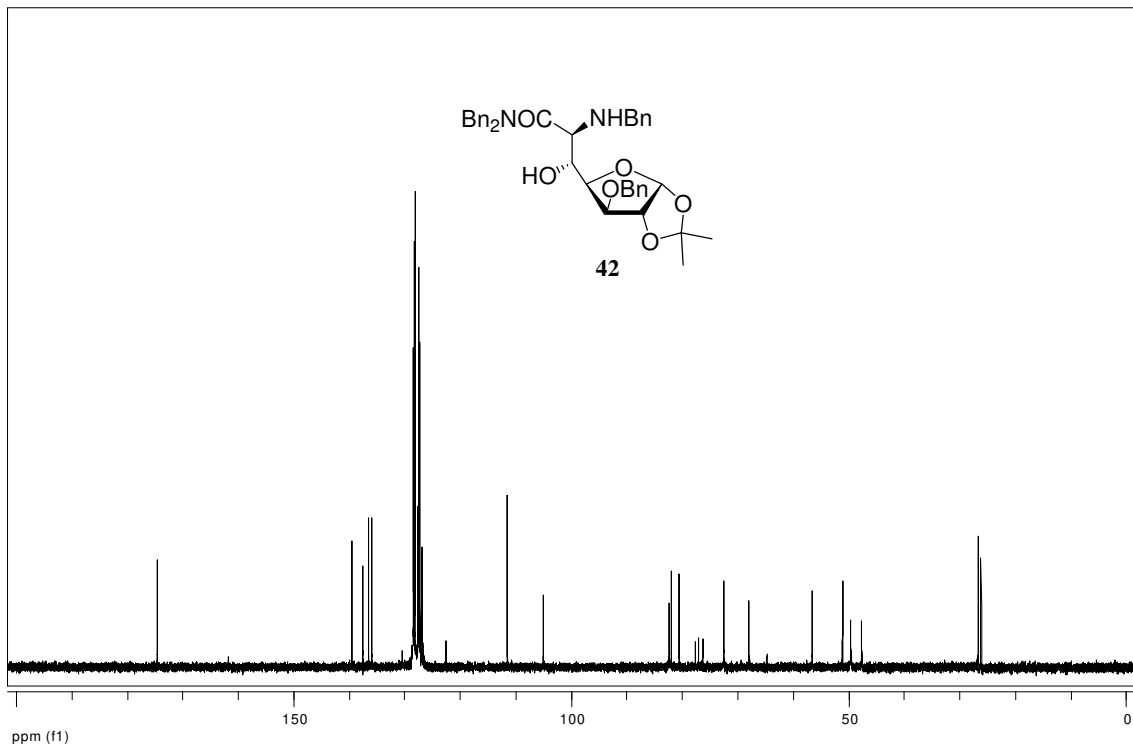
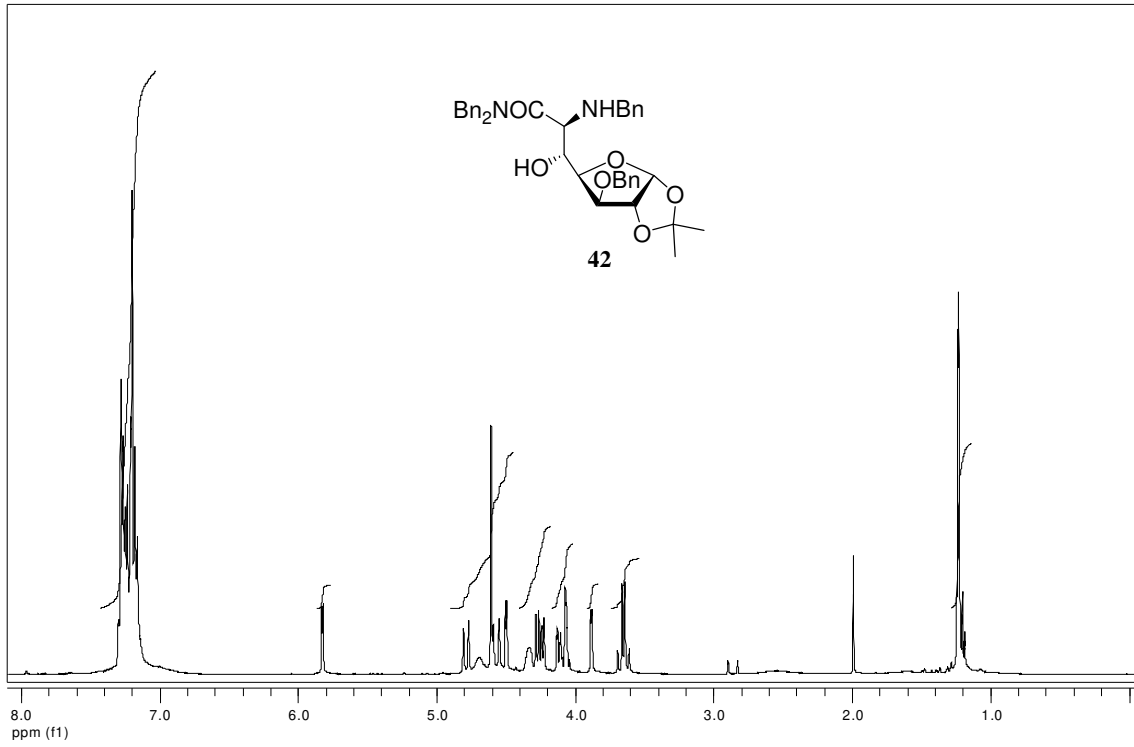


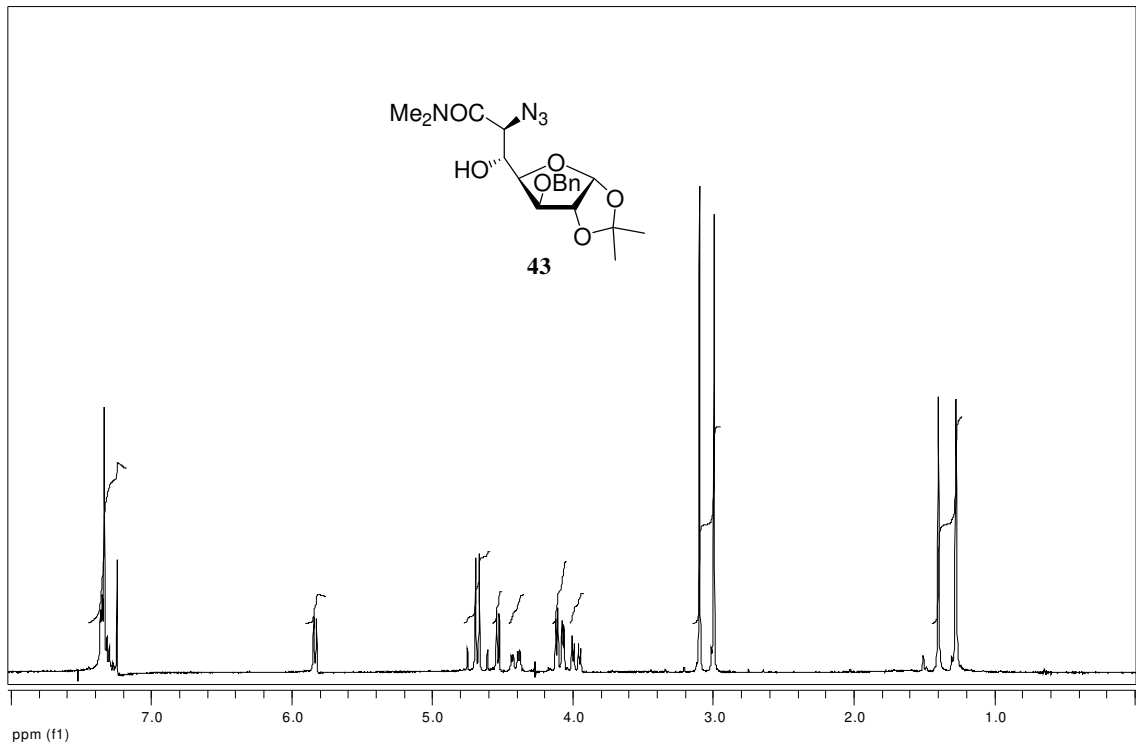
<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)



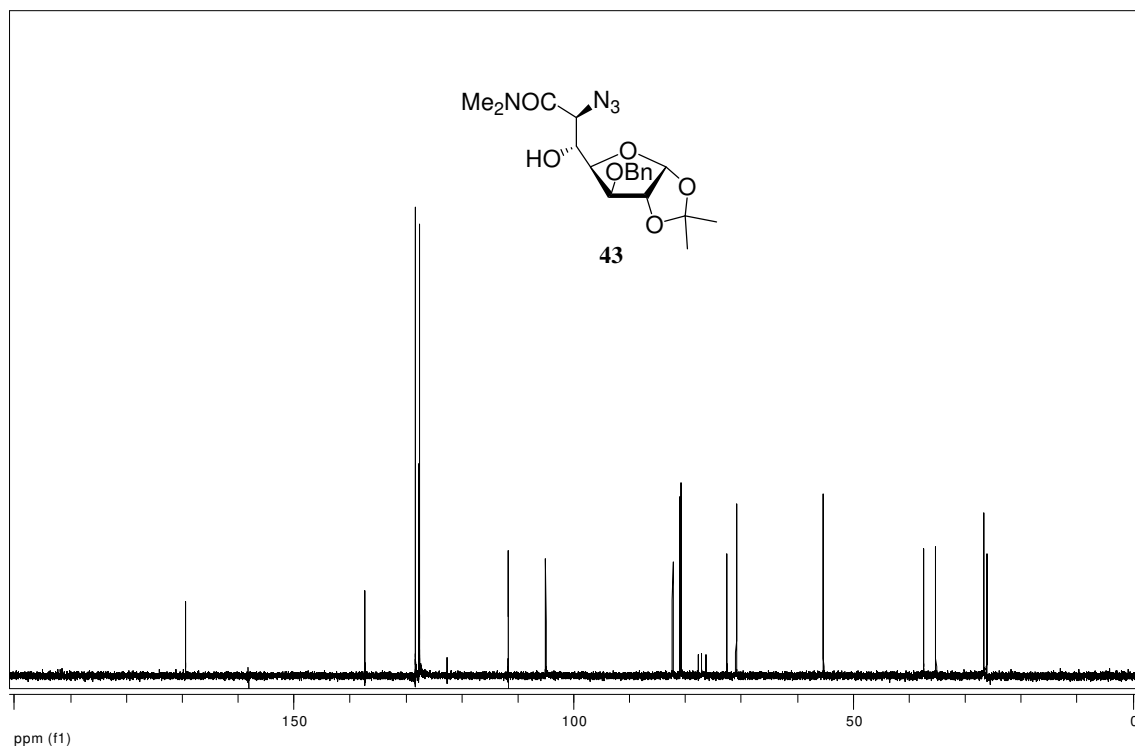
<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)

E41



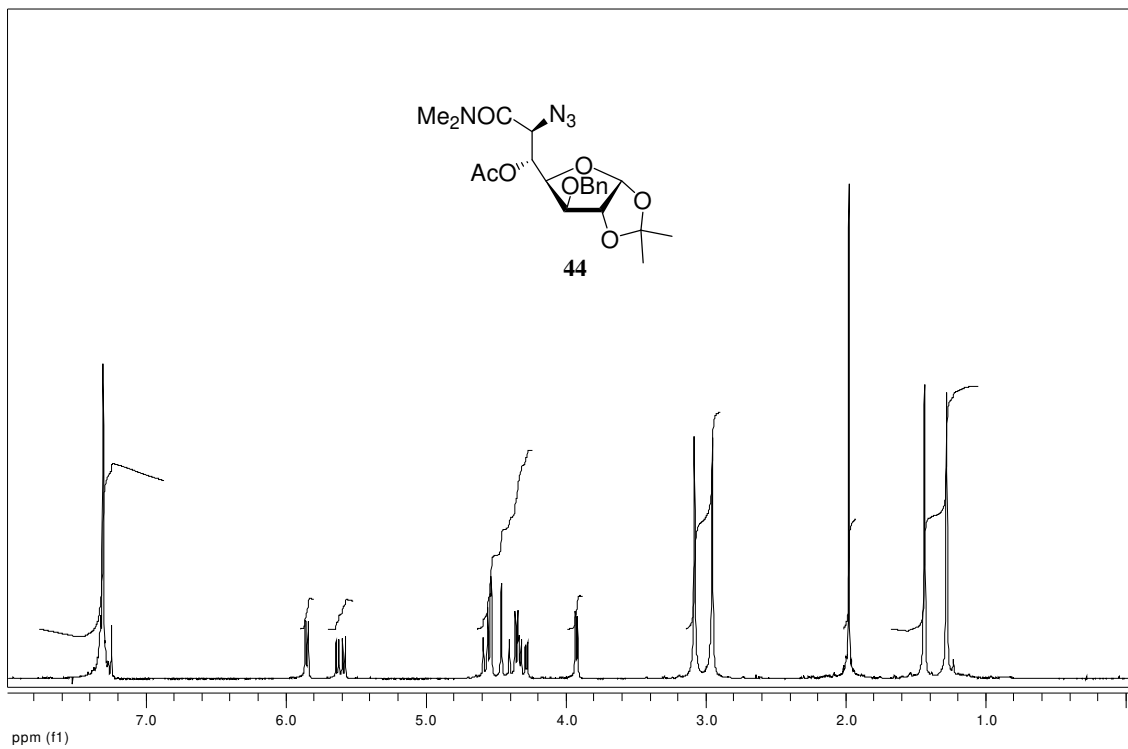


<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)

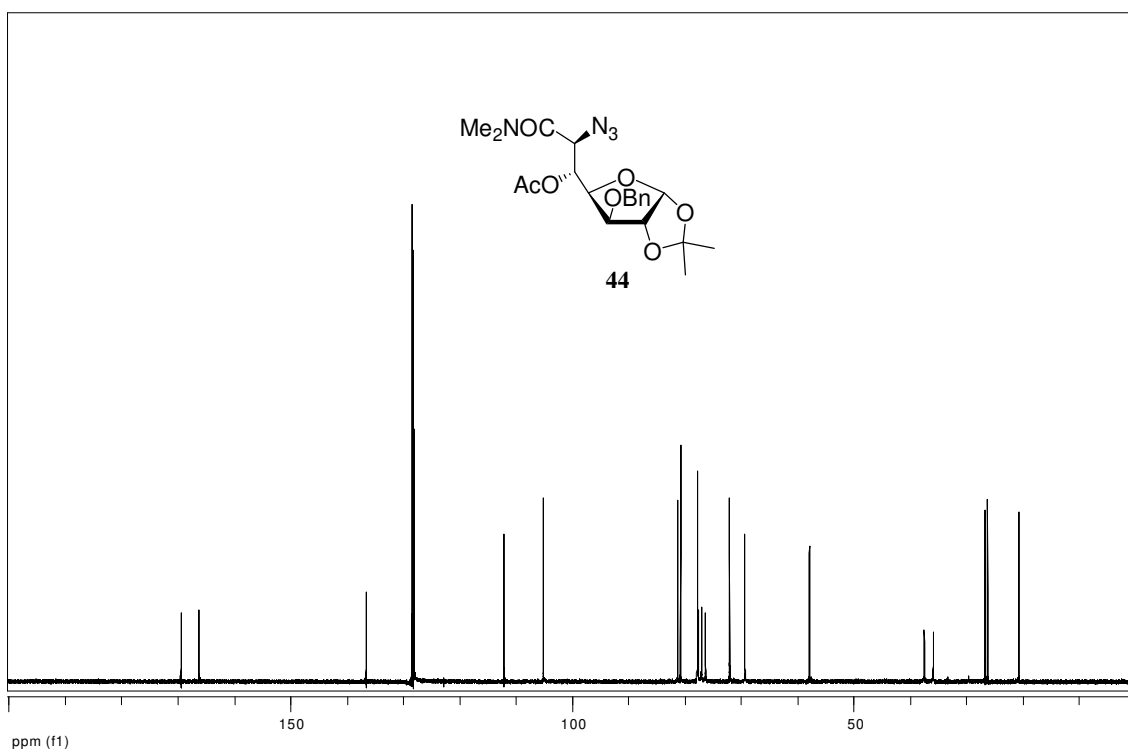


<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz)

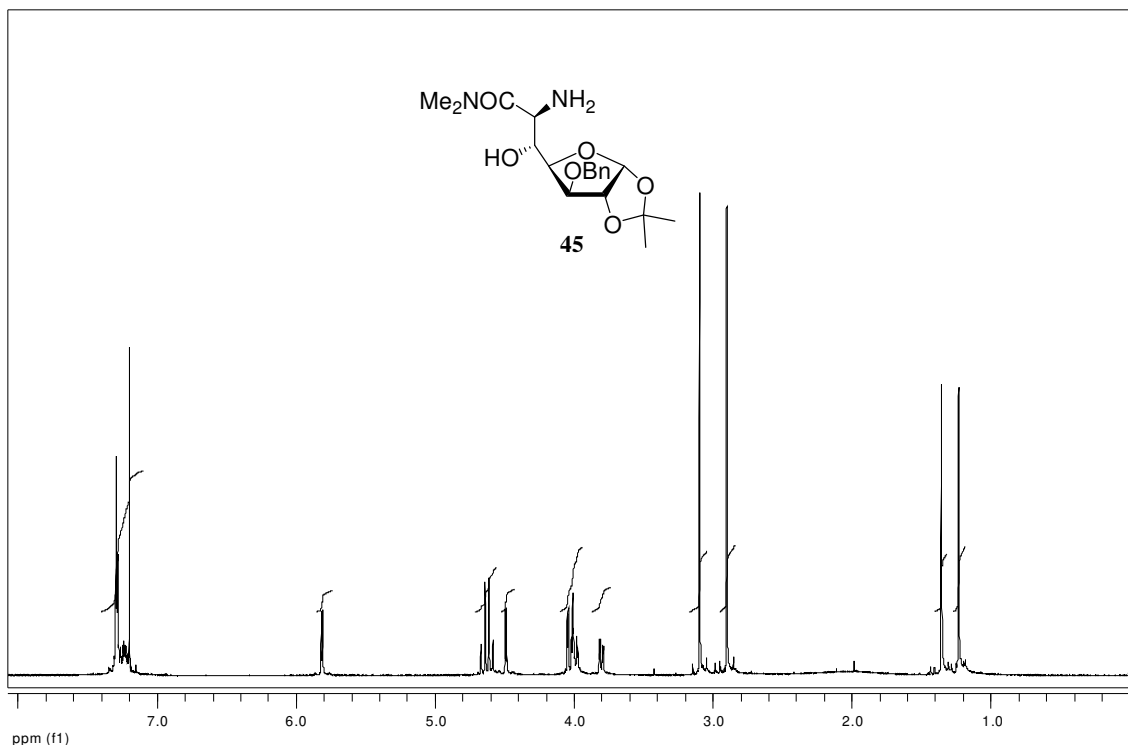
E43



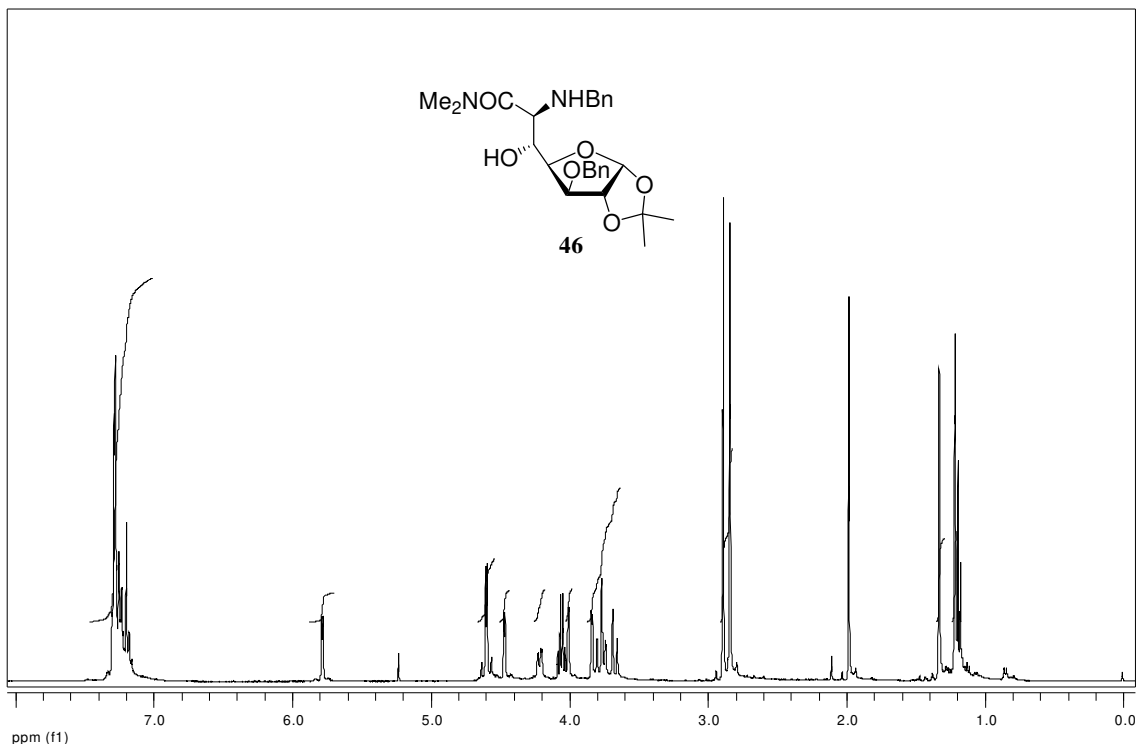
**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)**



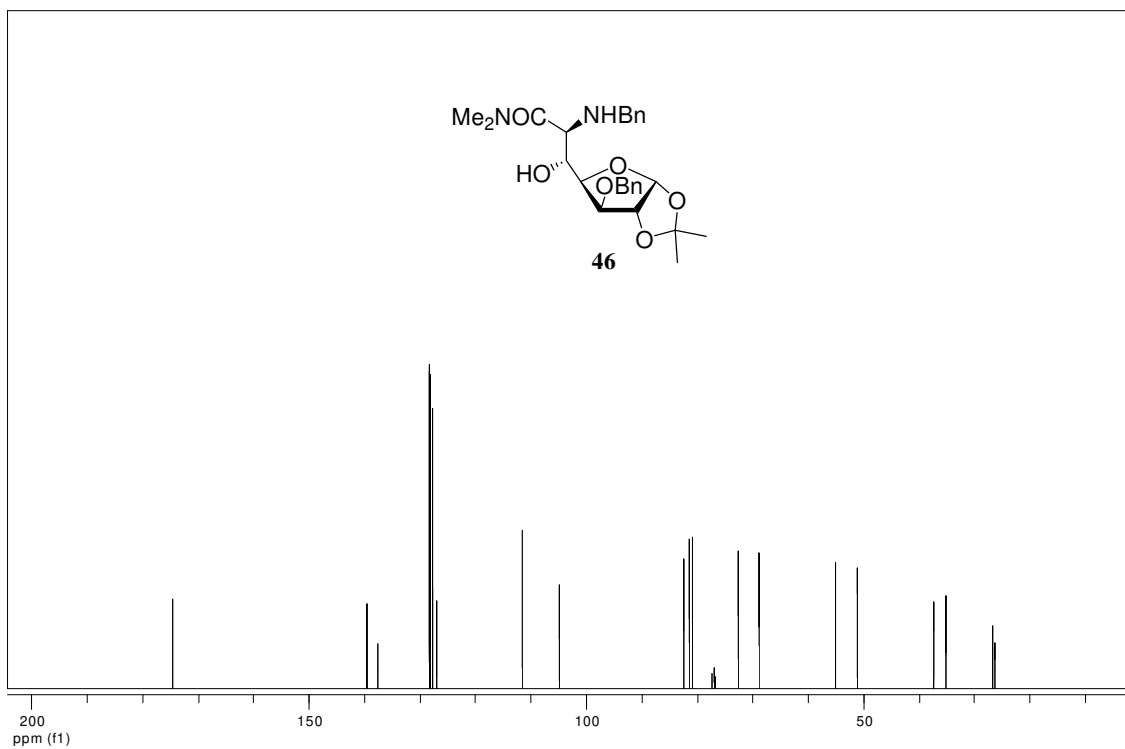
**<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz)**



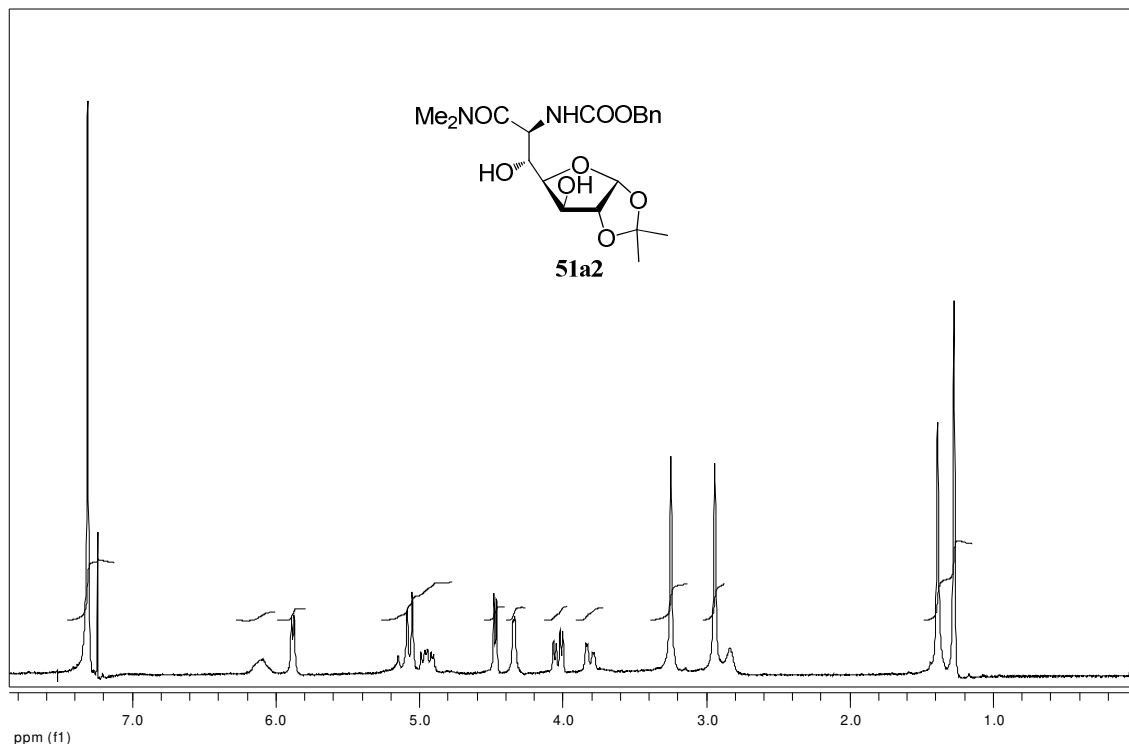
**$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)**



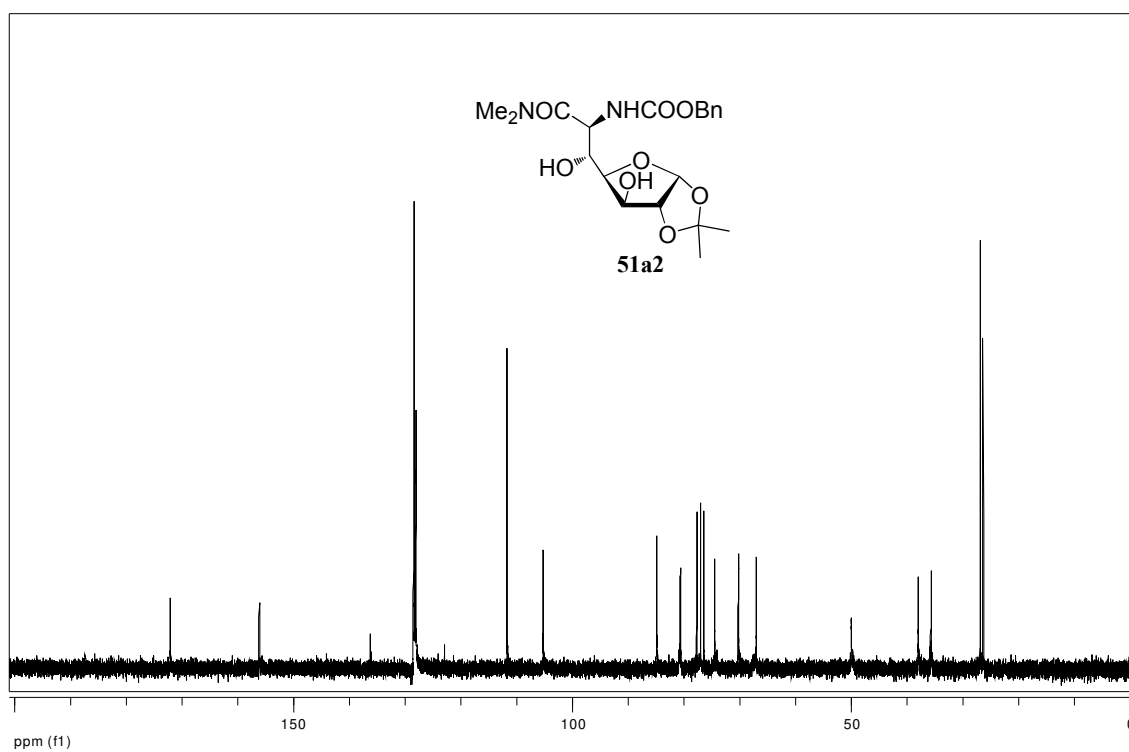
**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)**



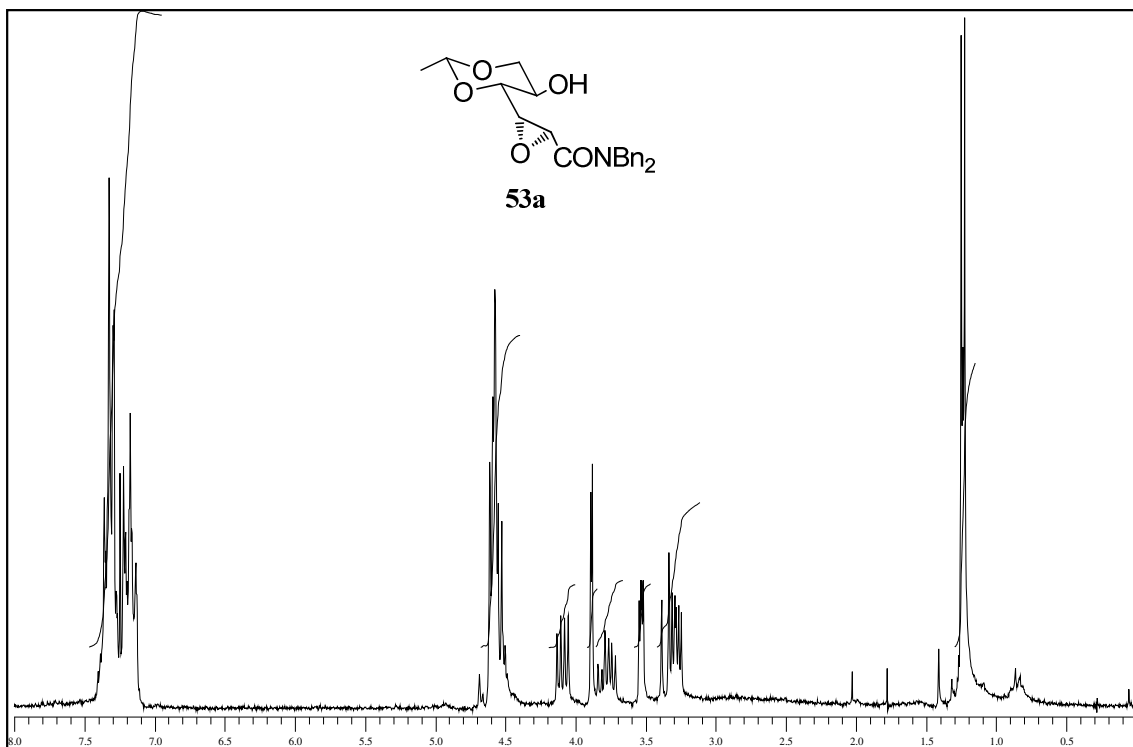
**<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)**



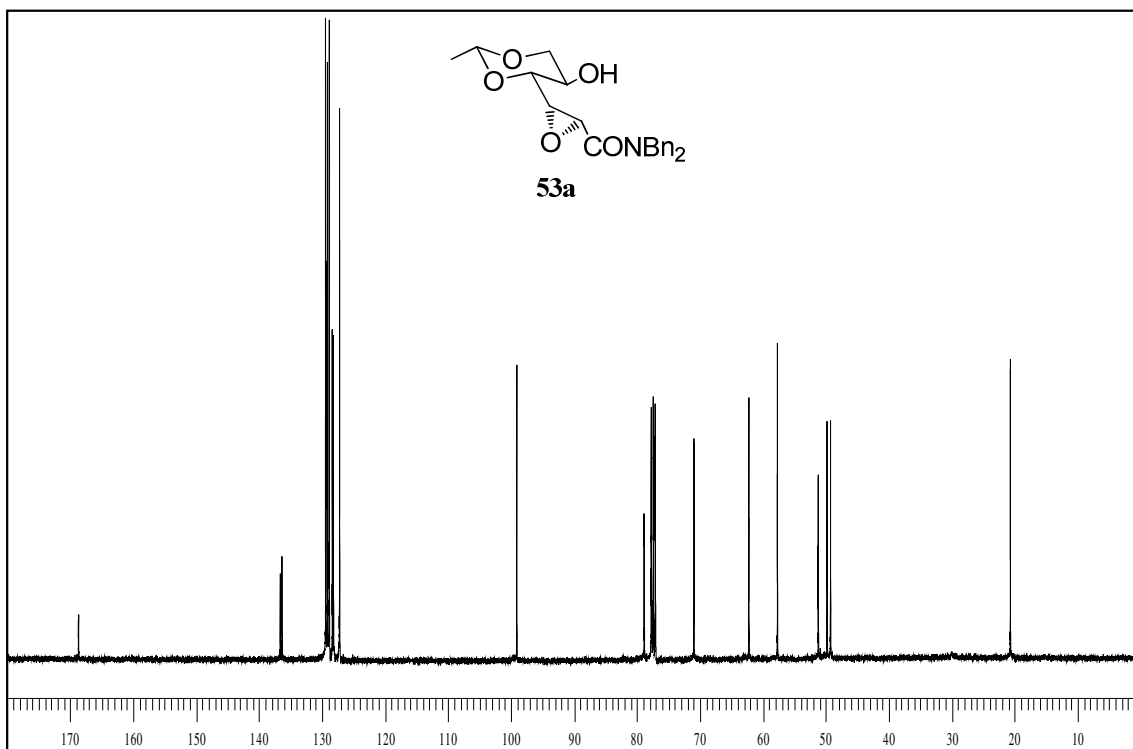
**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)**



**<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz)**

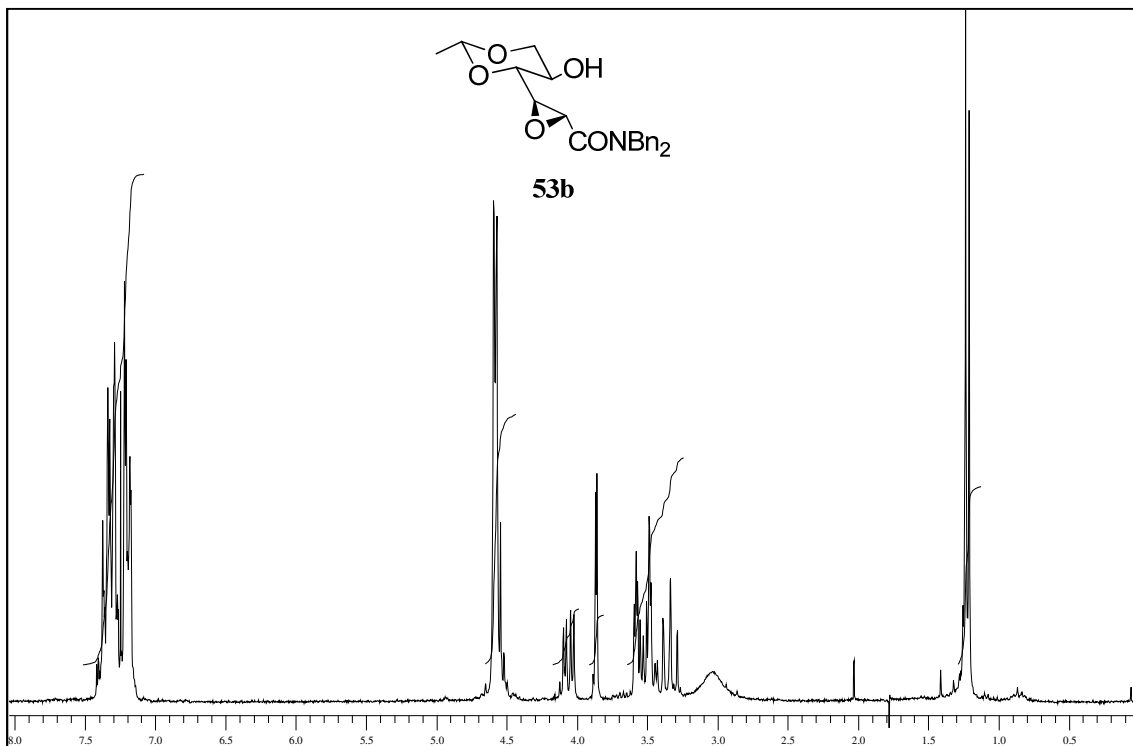


<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)

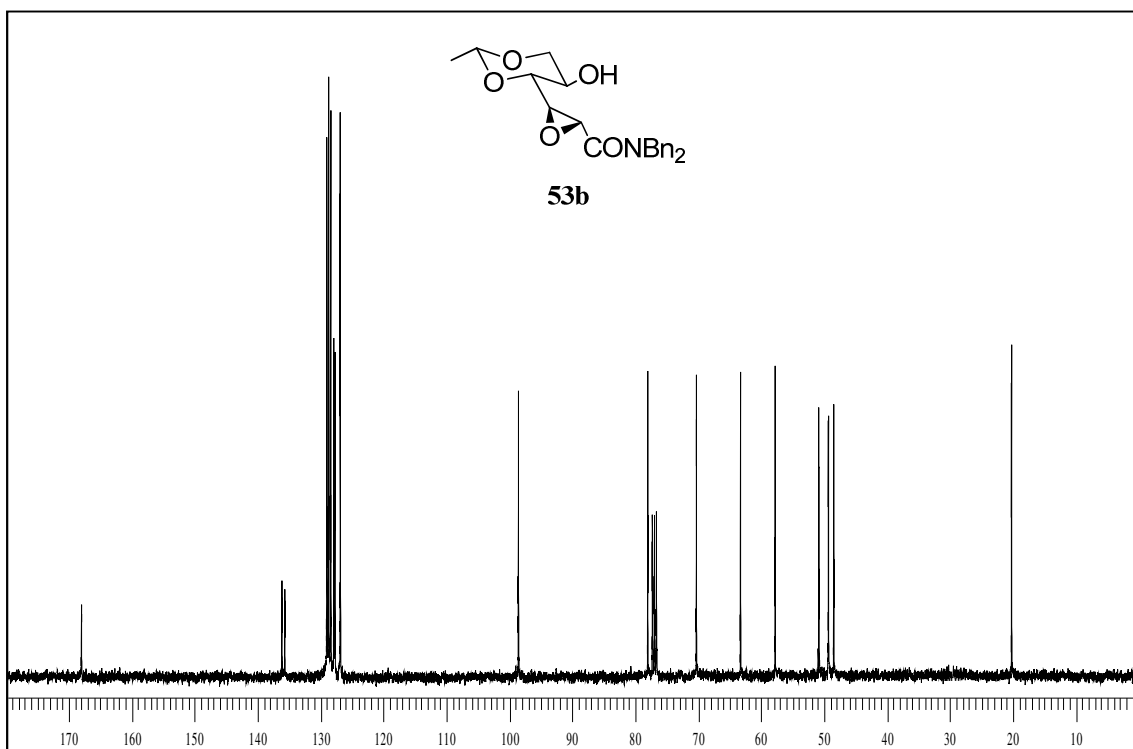


<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)

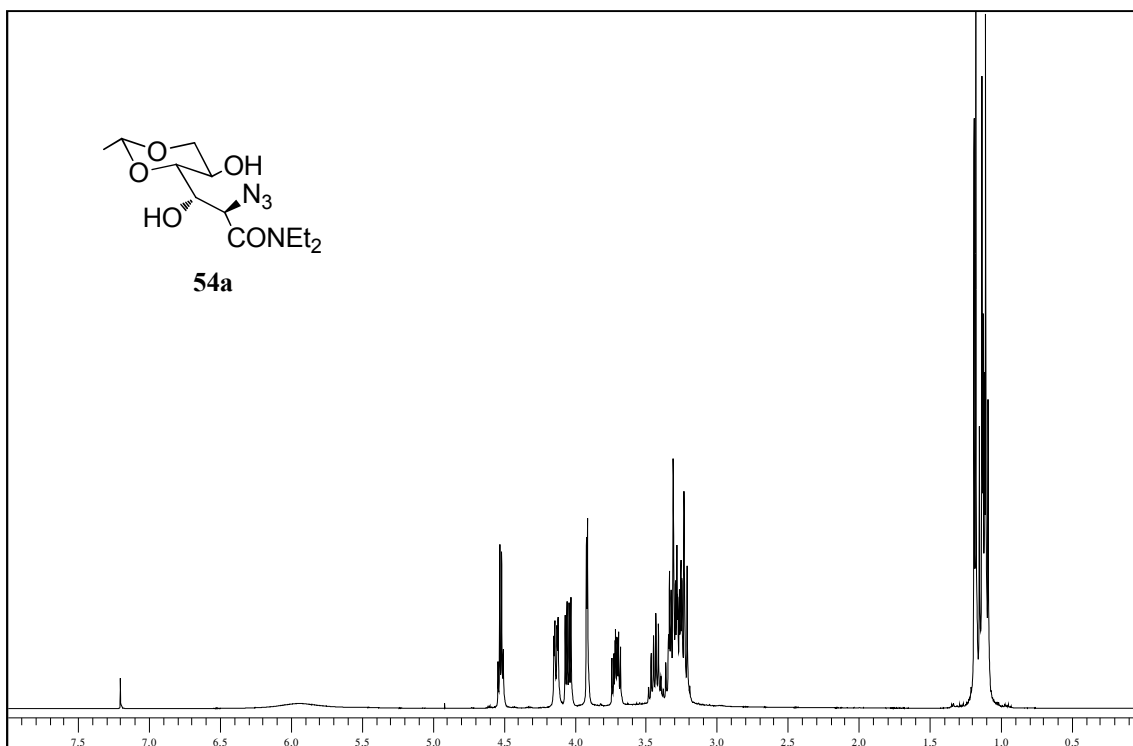




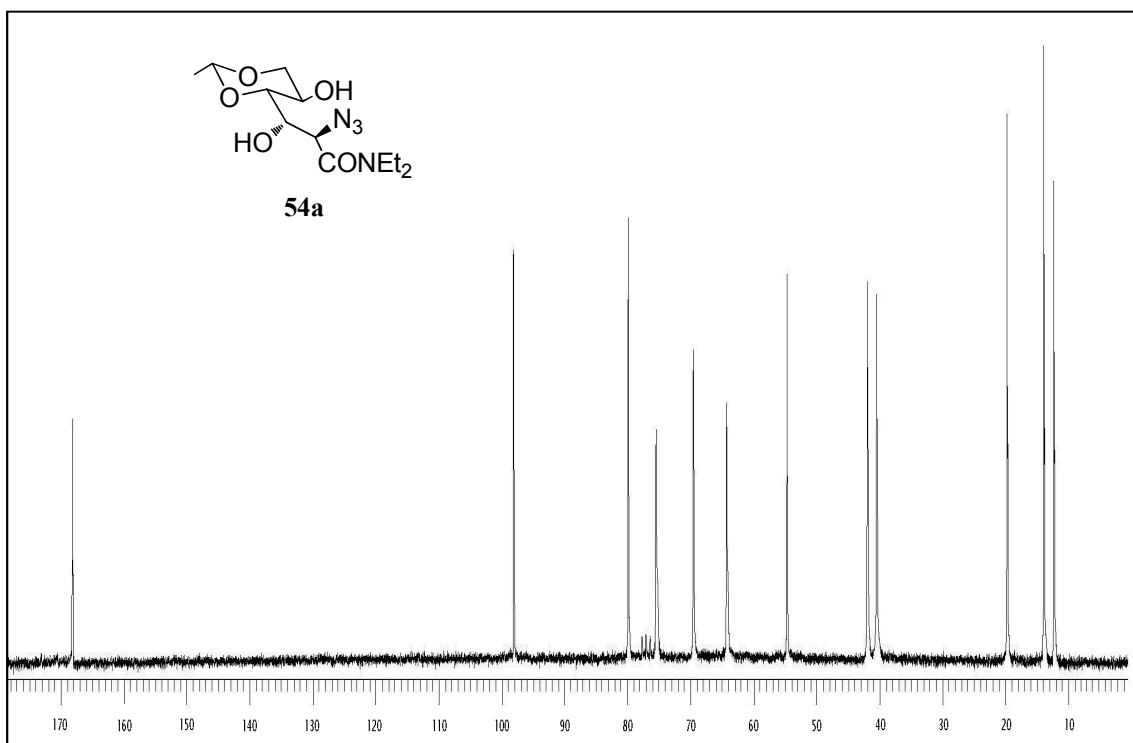
<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)



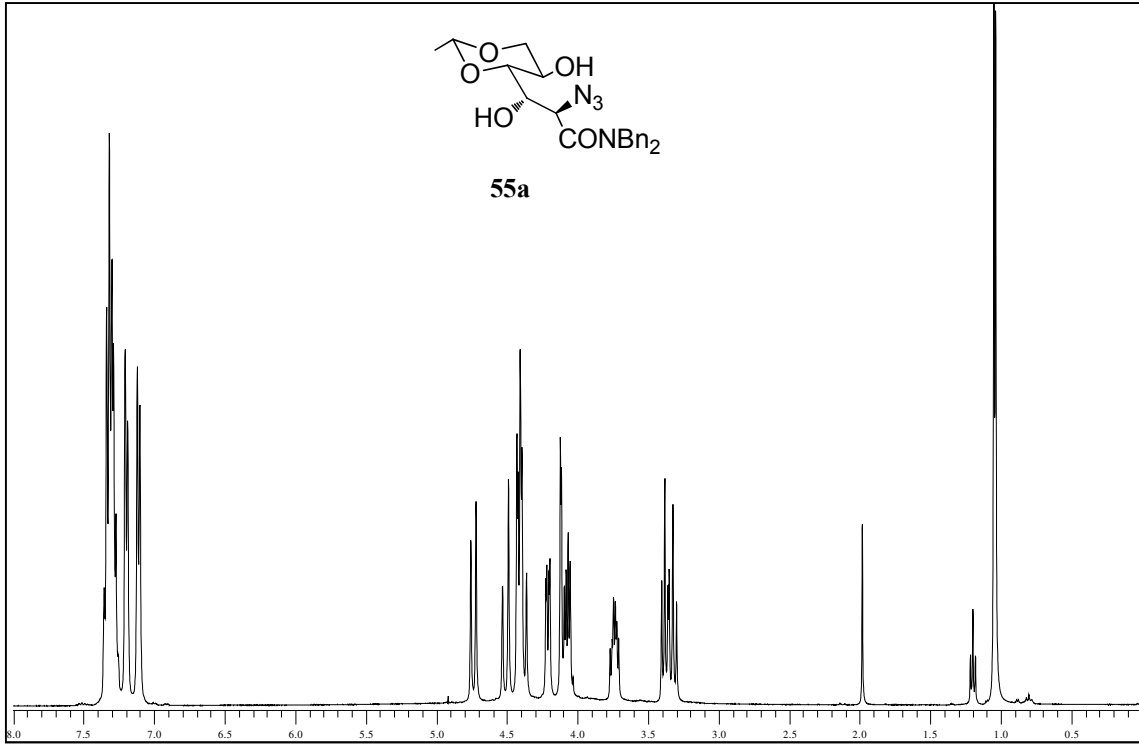
<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)



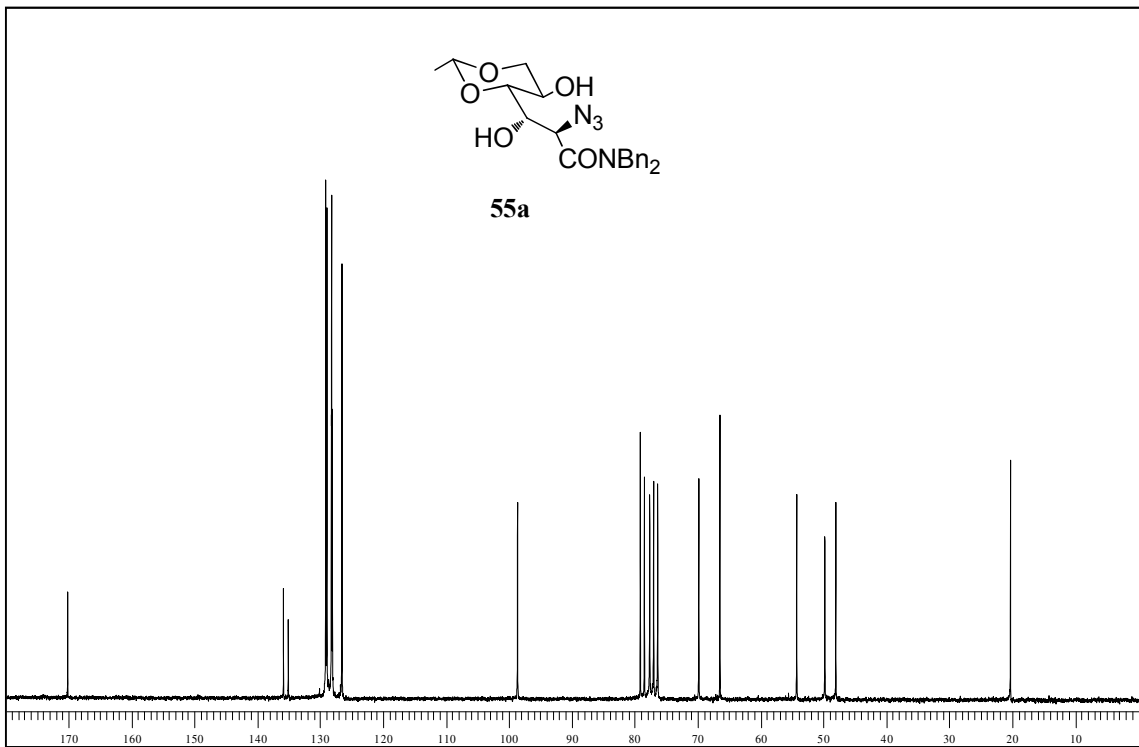
<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)



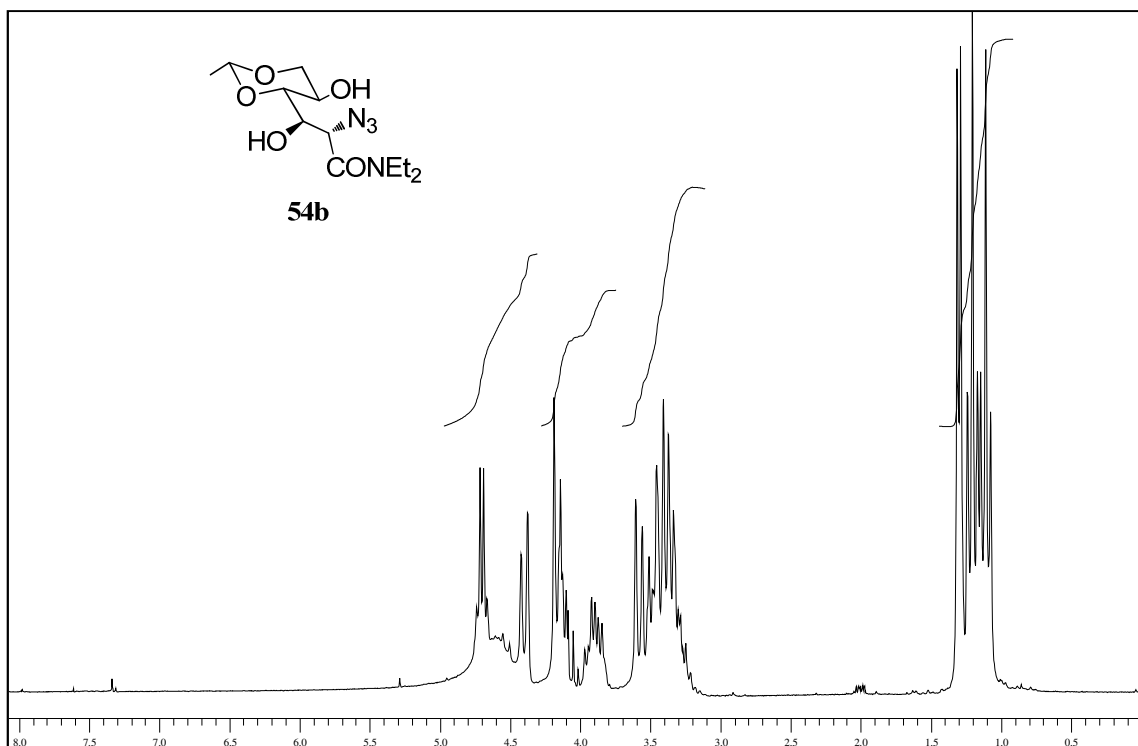
<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz)



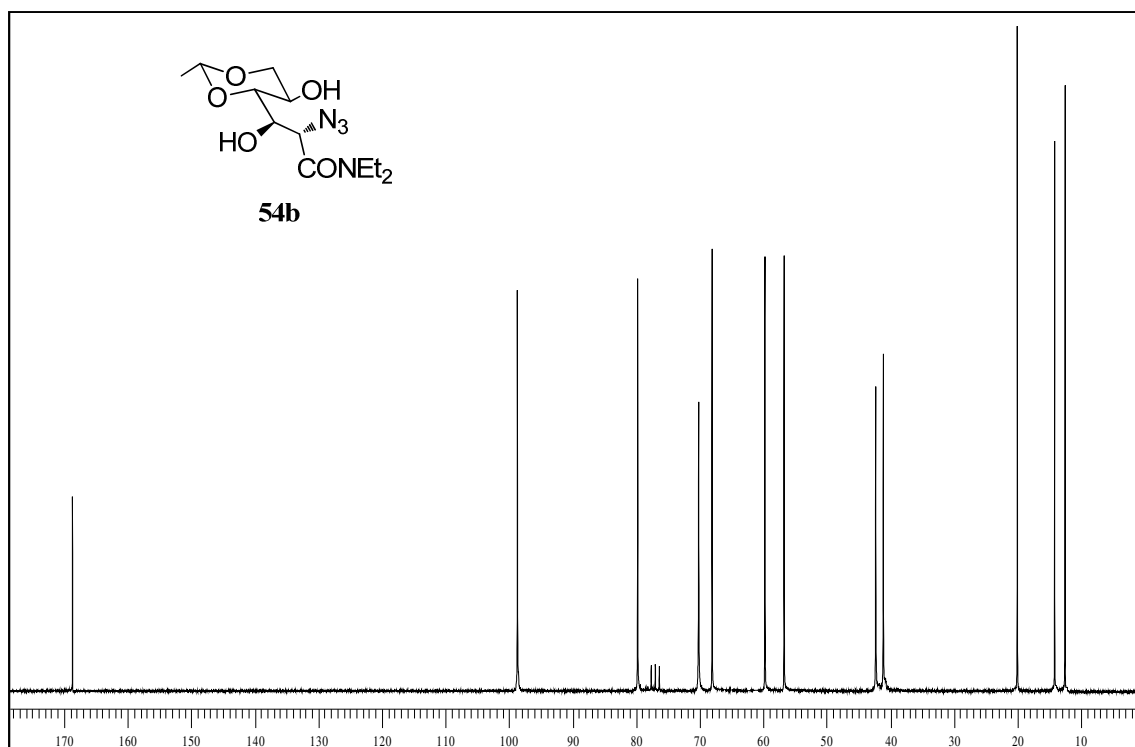
<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)



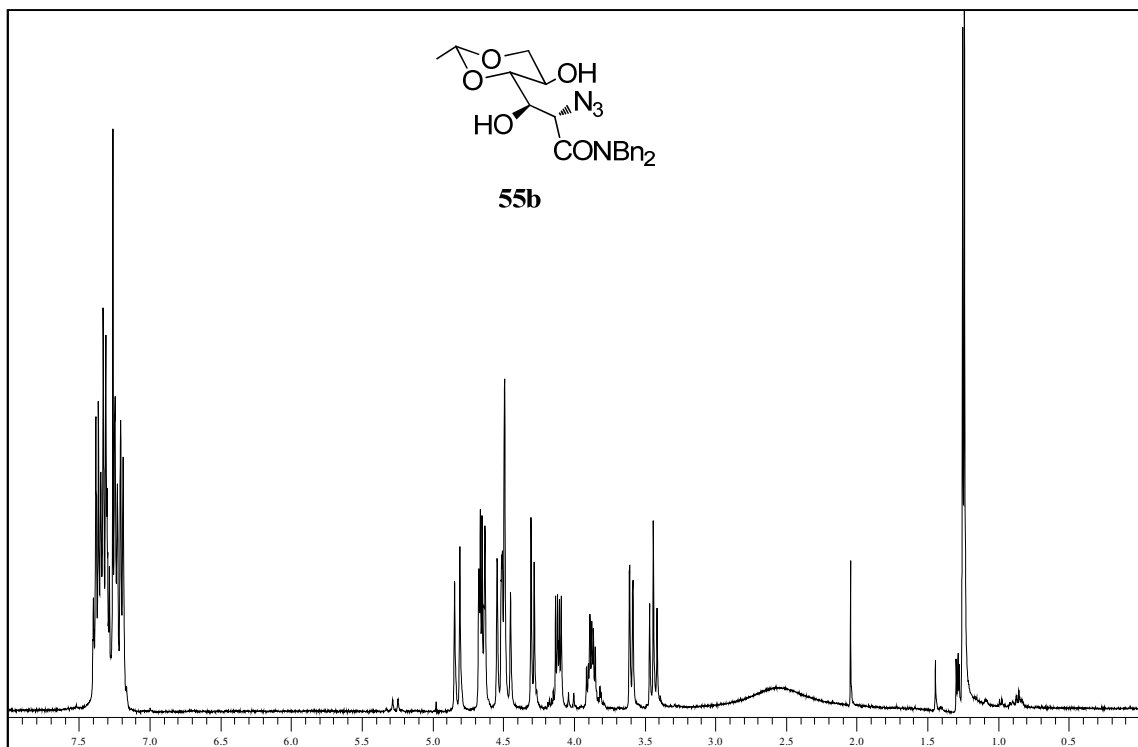
<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz)



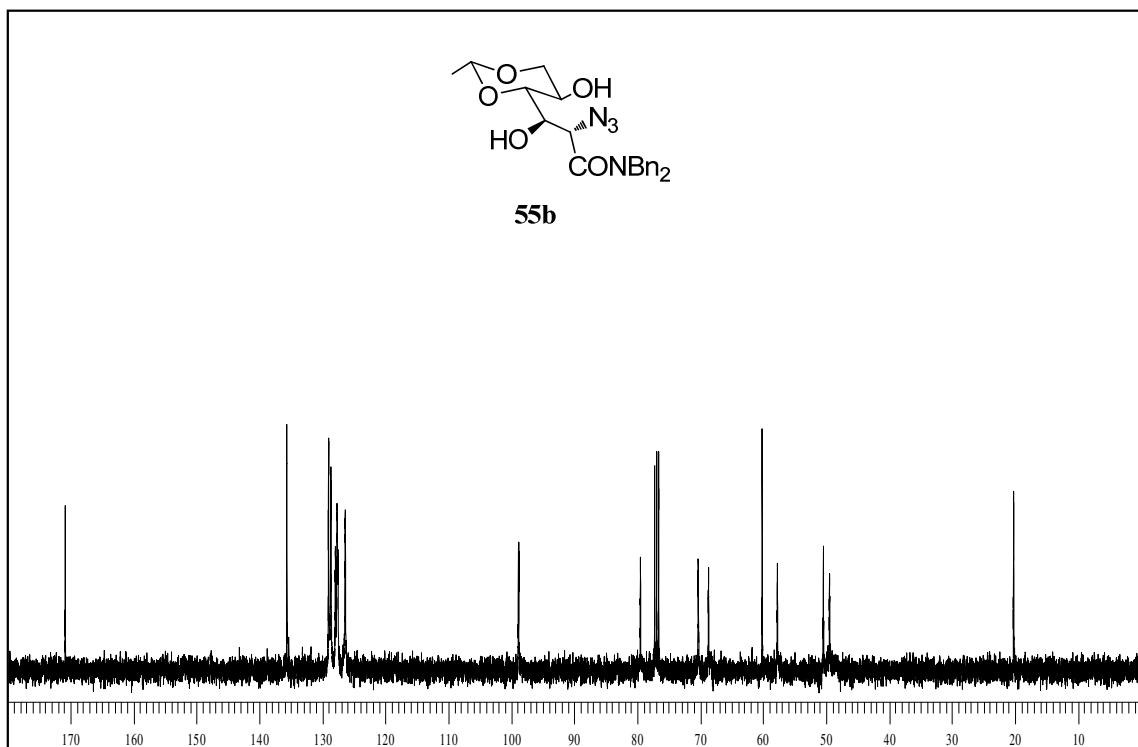
<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)



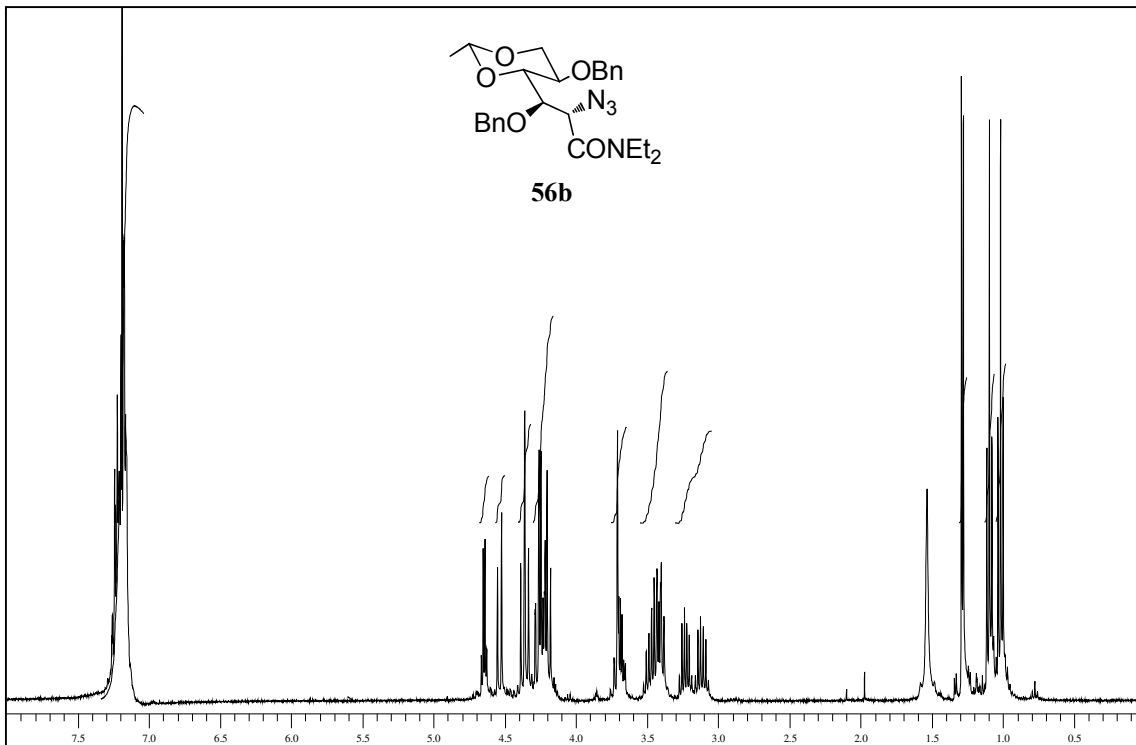
<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz)



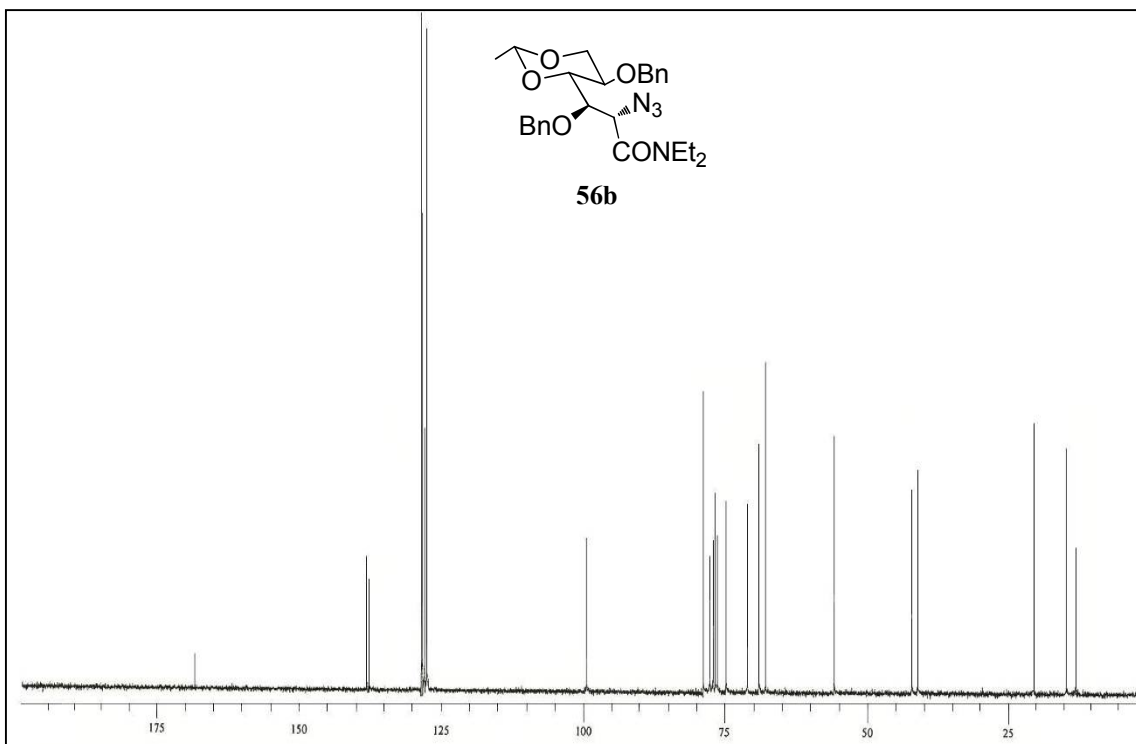
**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)**



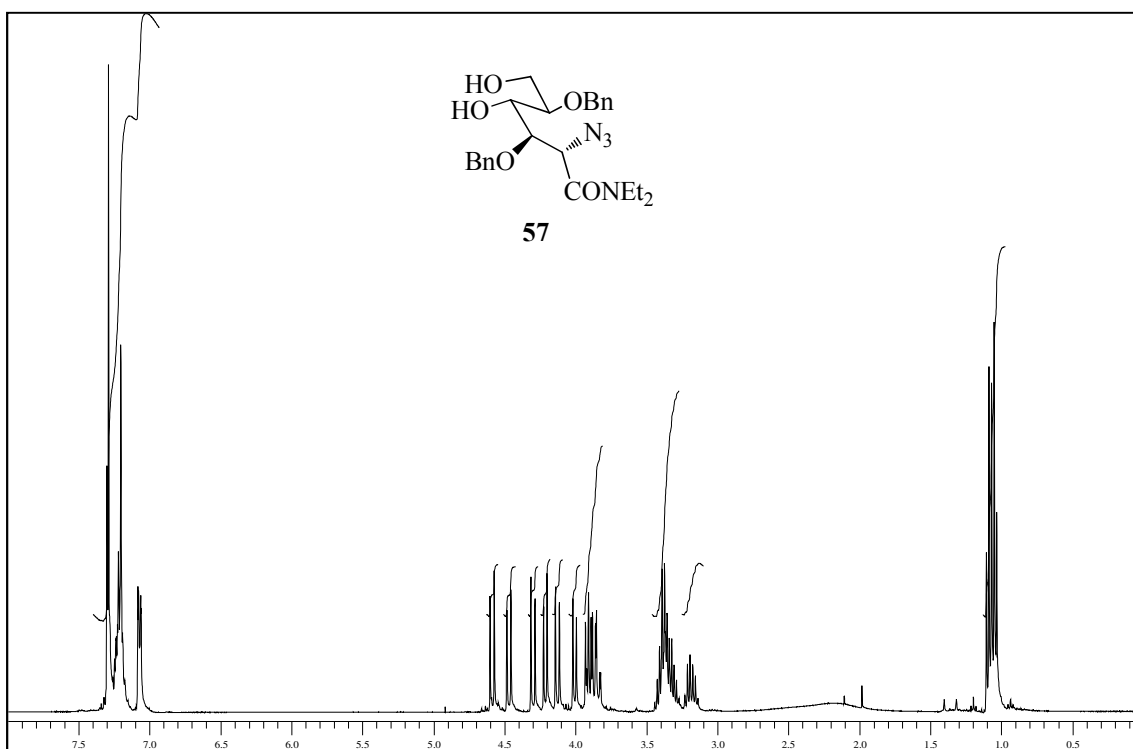
**<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)**



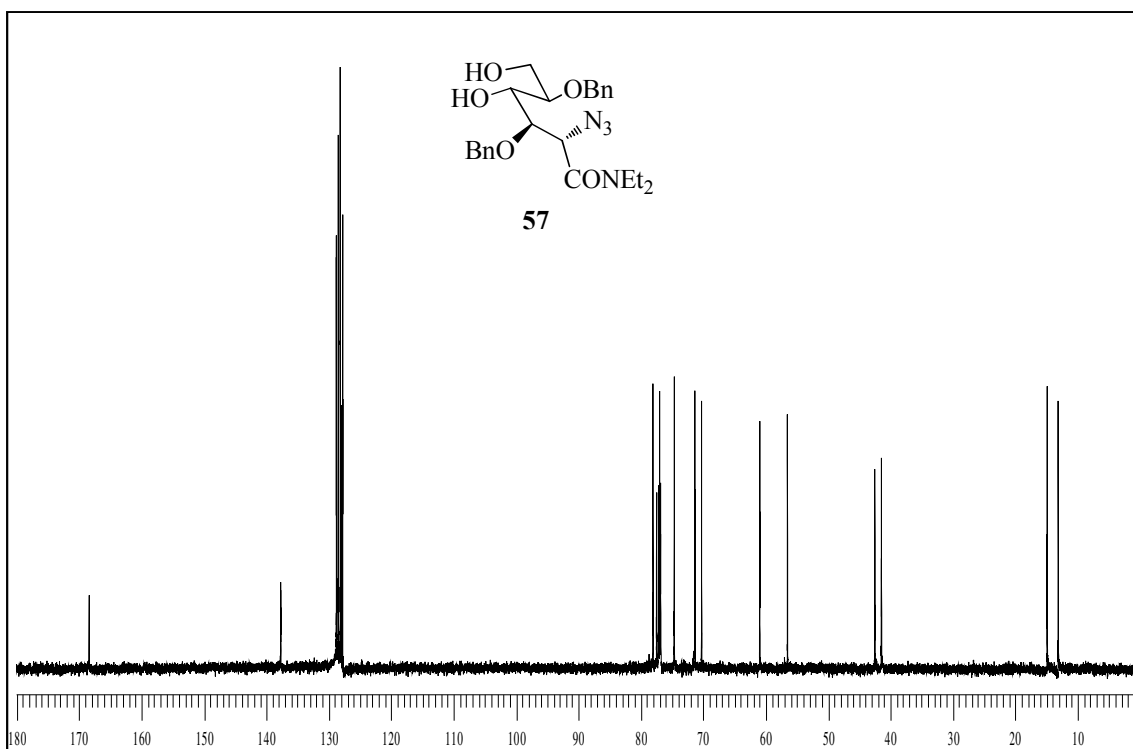
**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)**



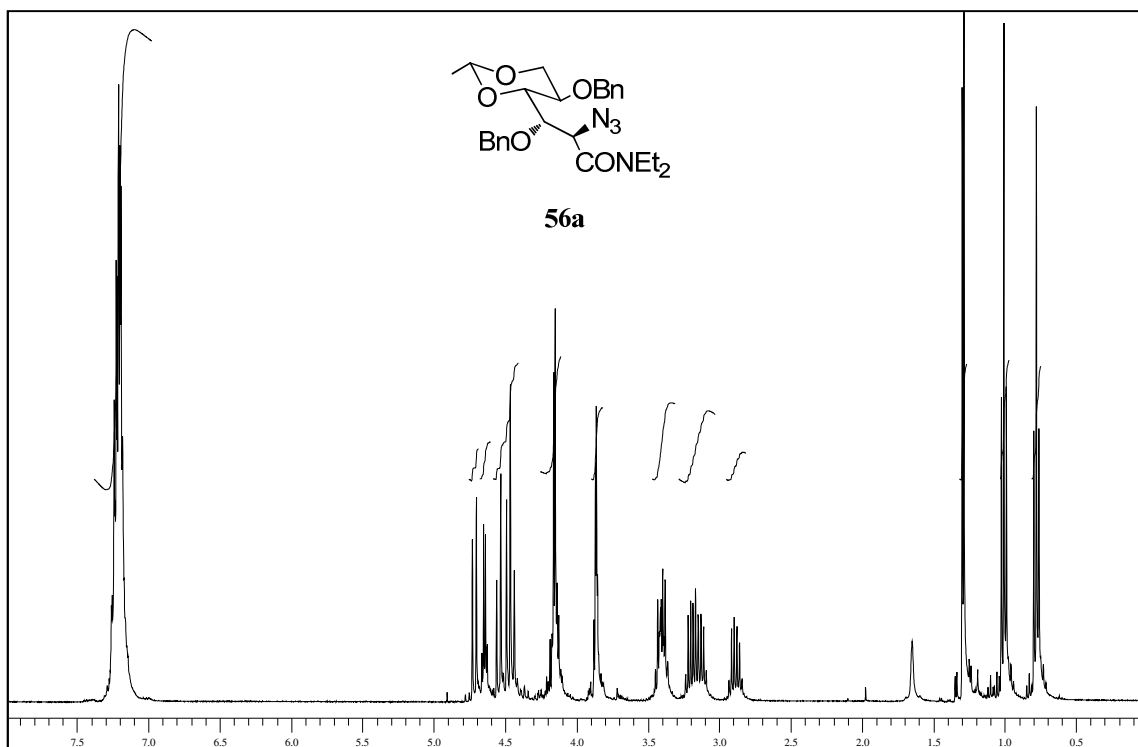
**<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)**



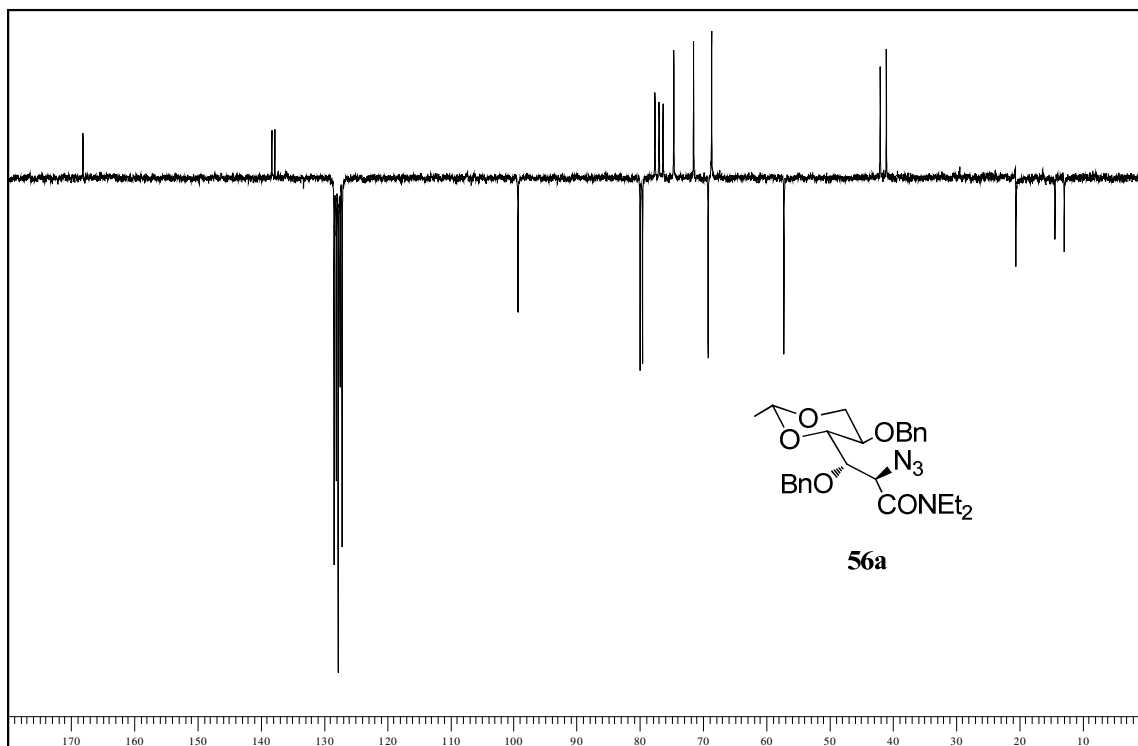
$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)



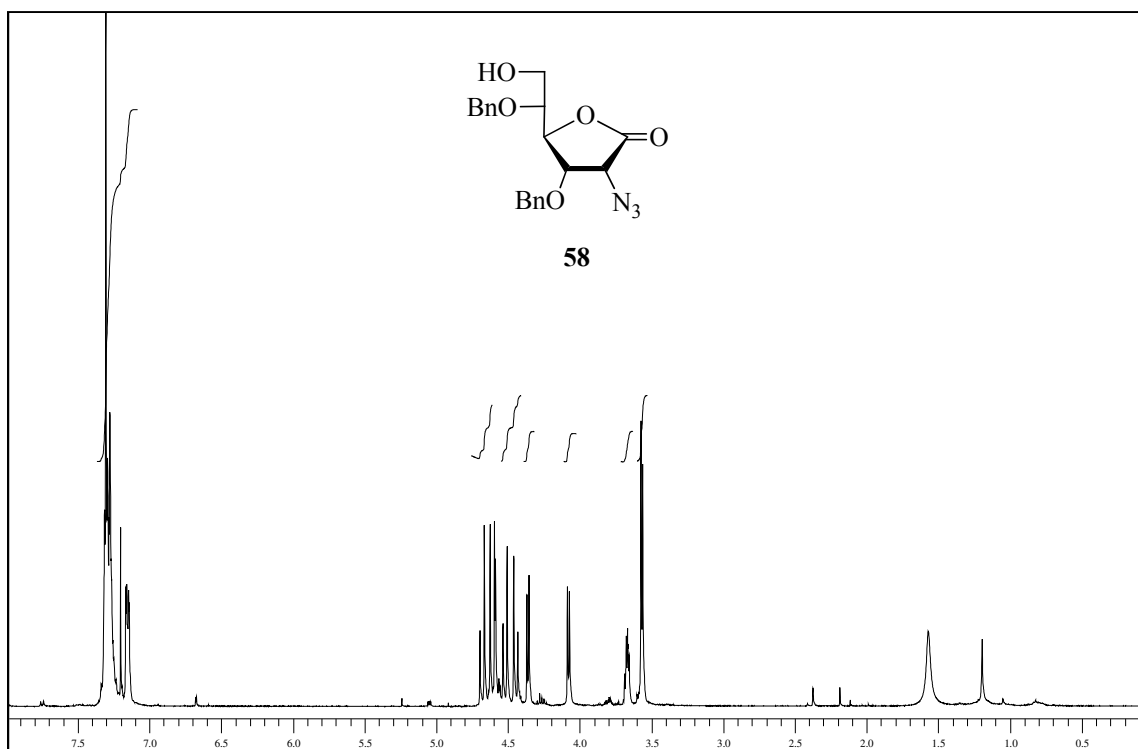
$^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)



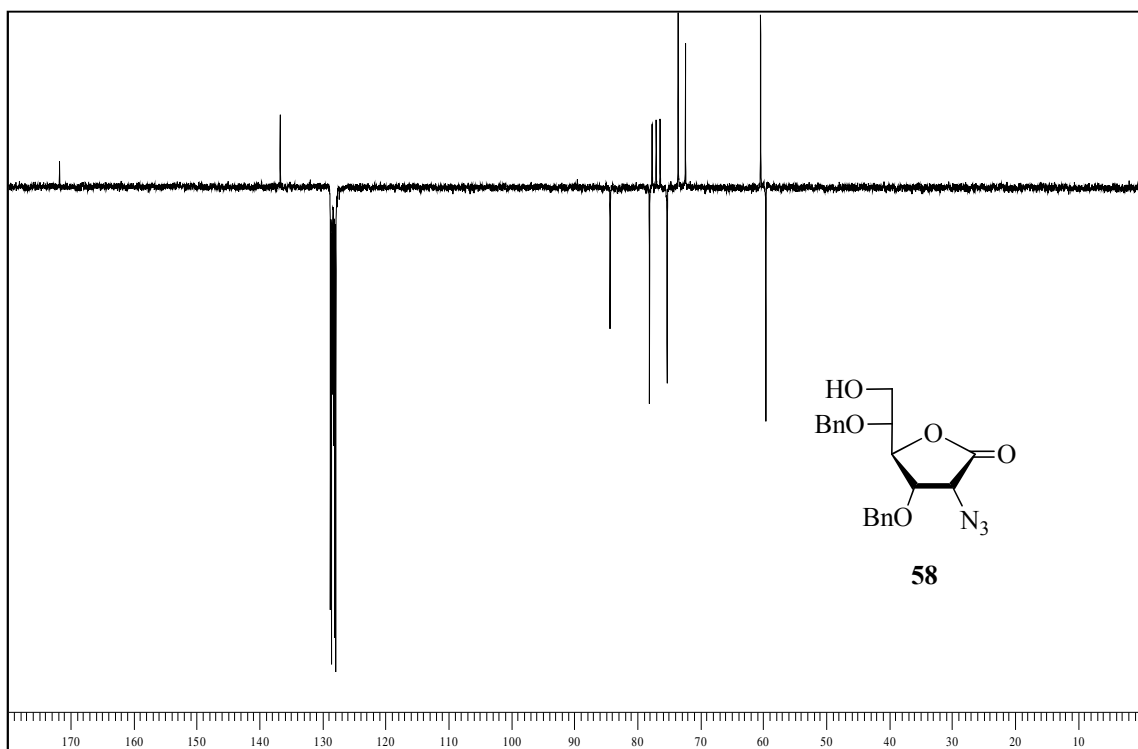
<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)

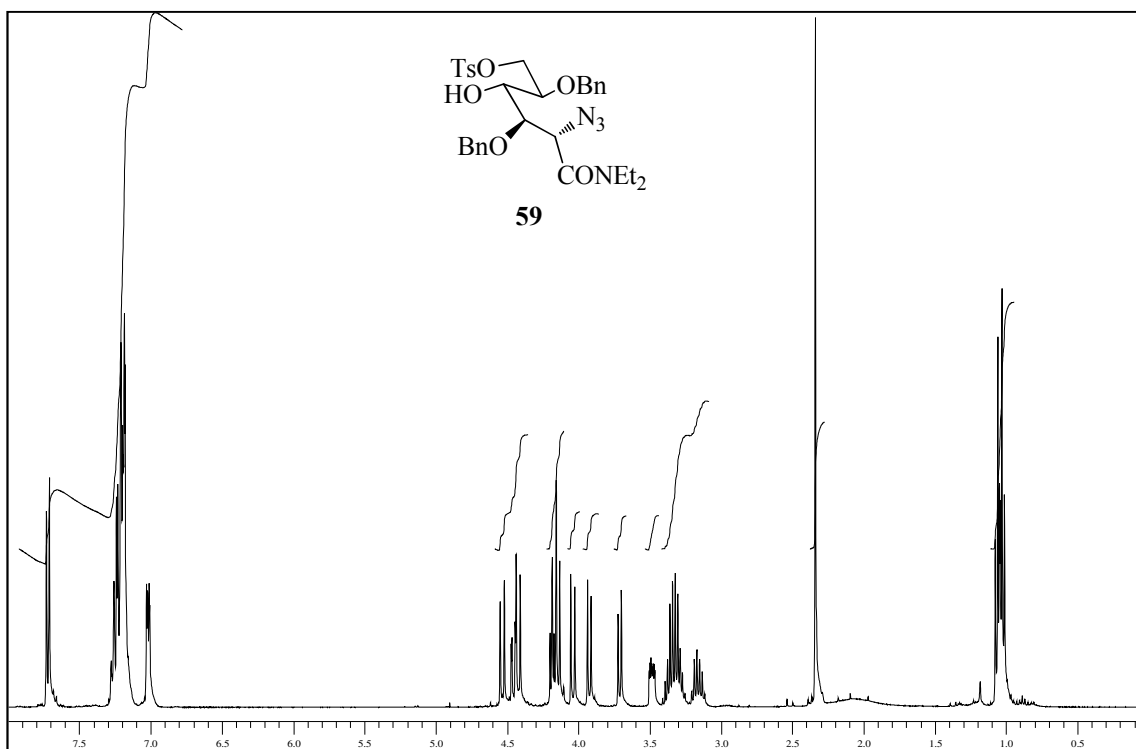




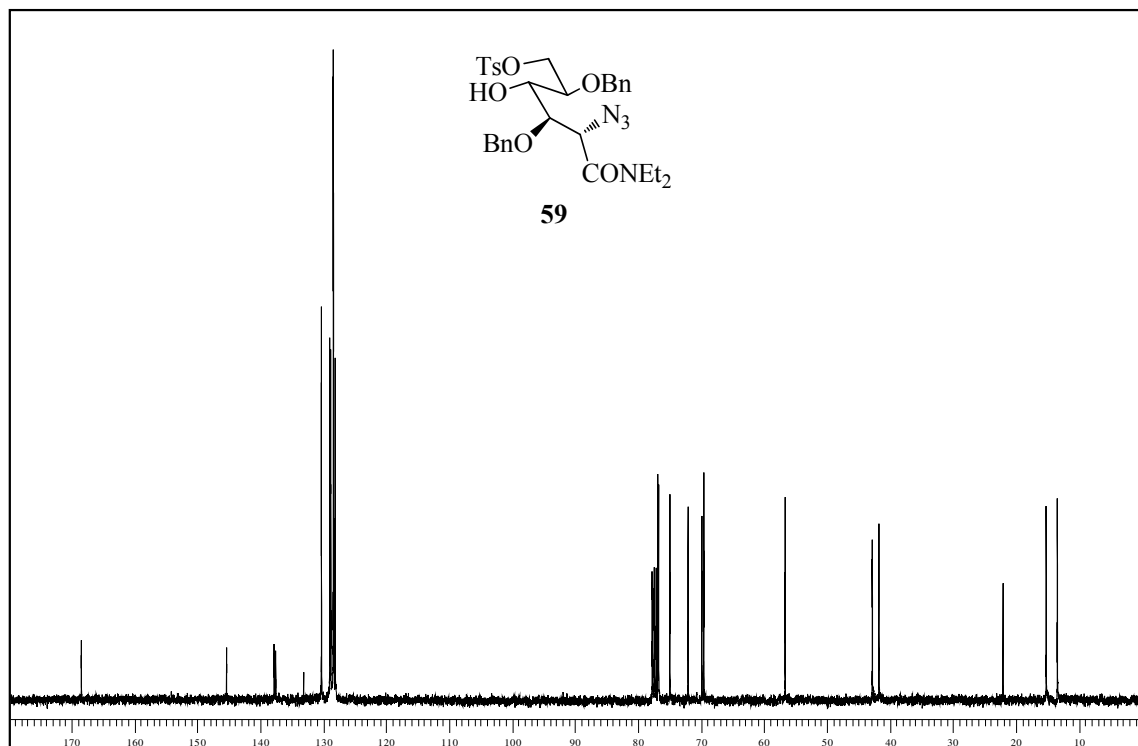


$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)

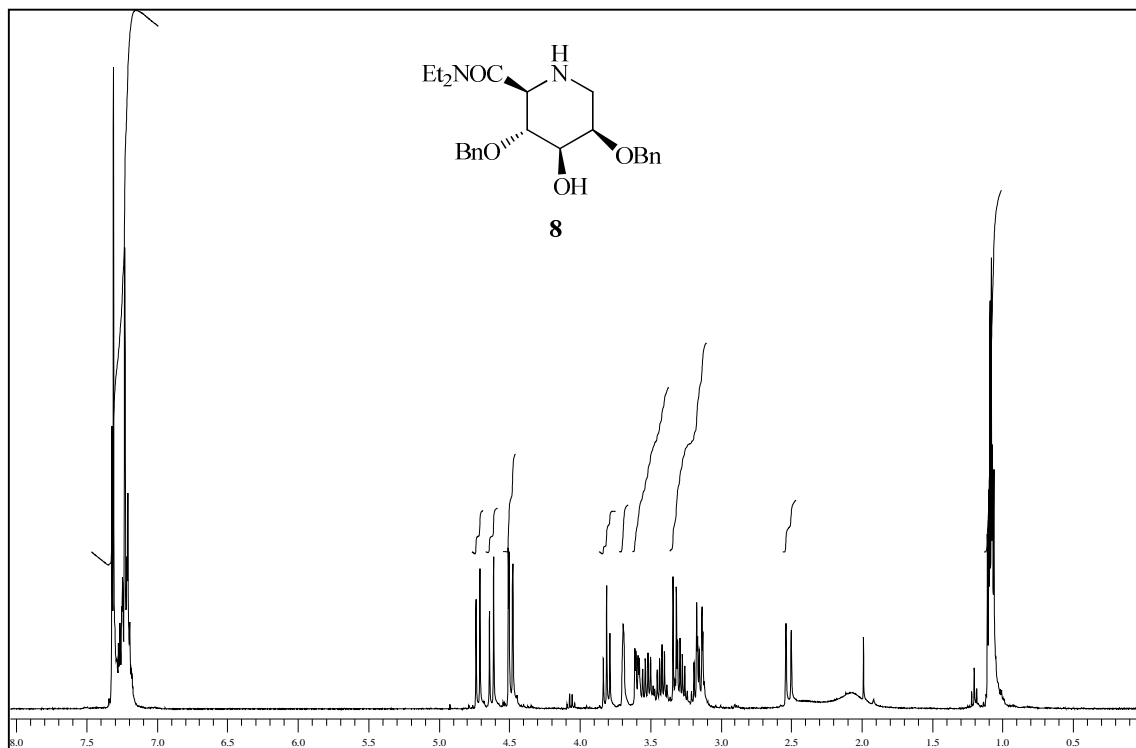




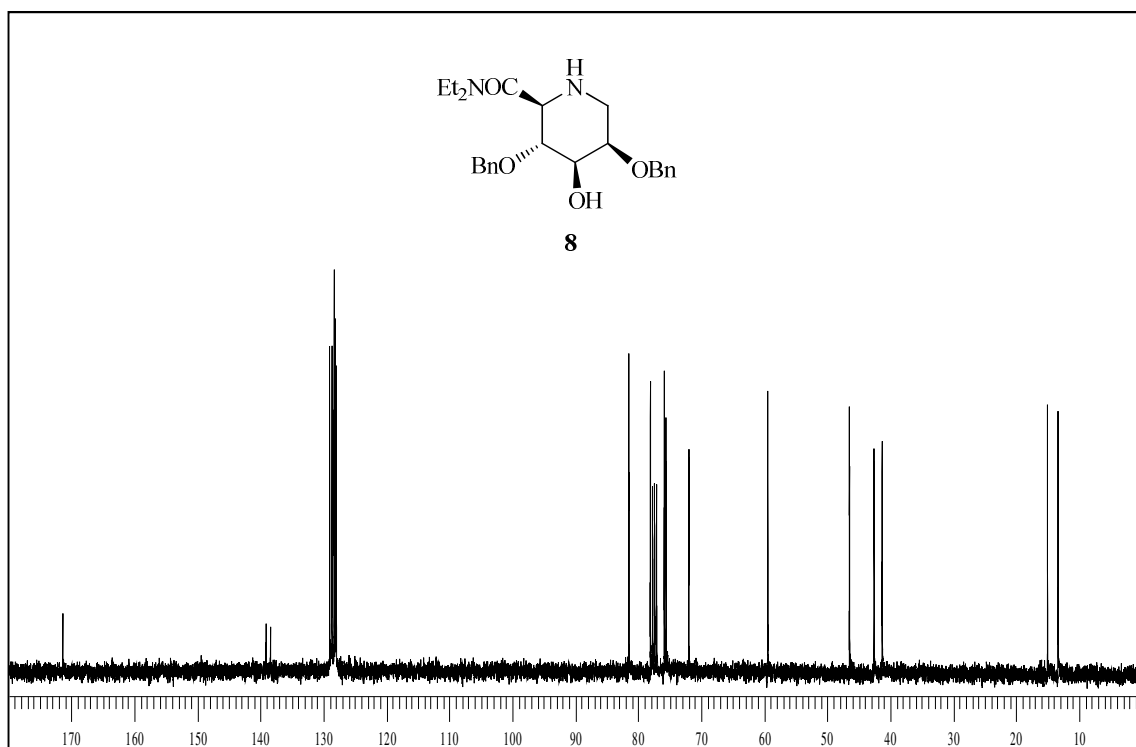
**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)**



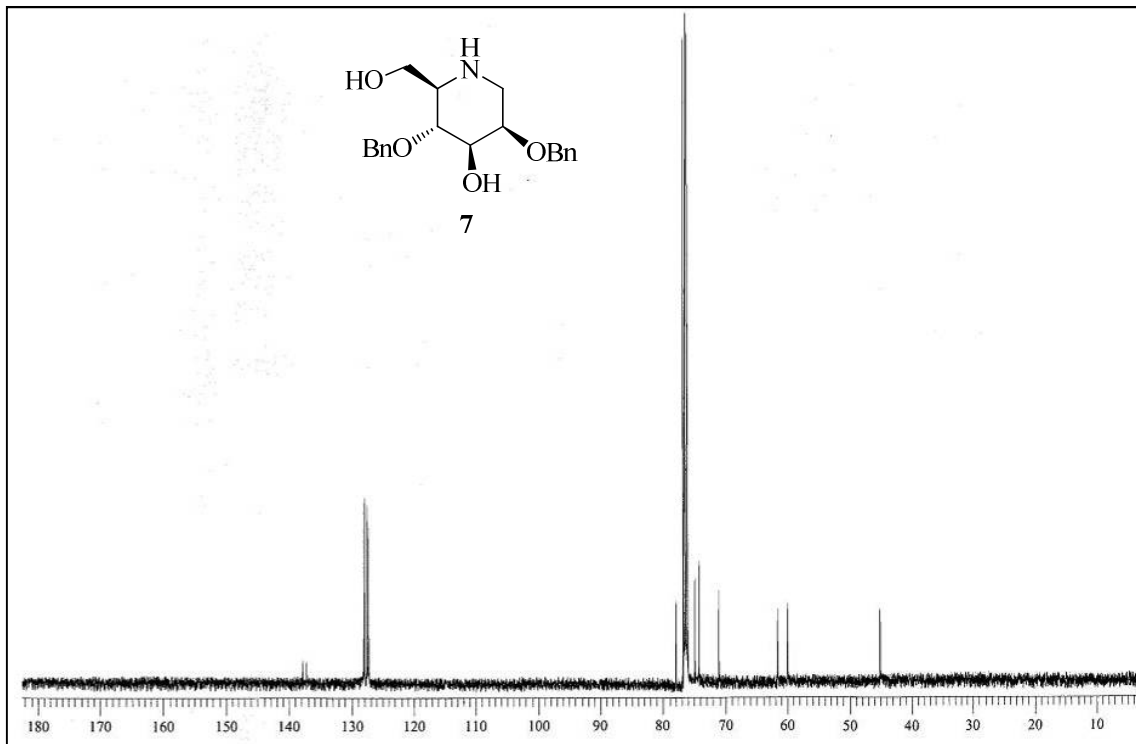
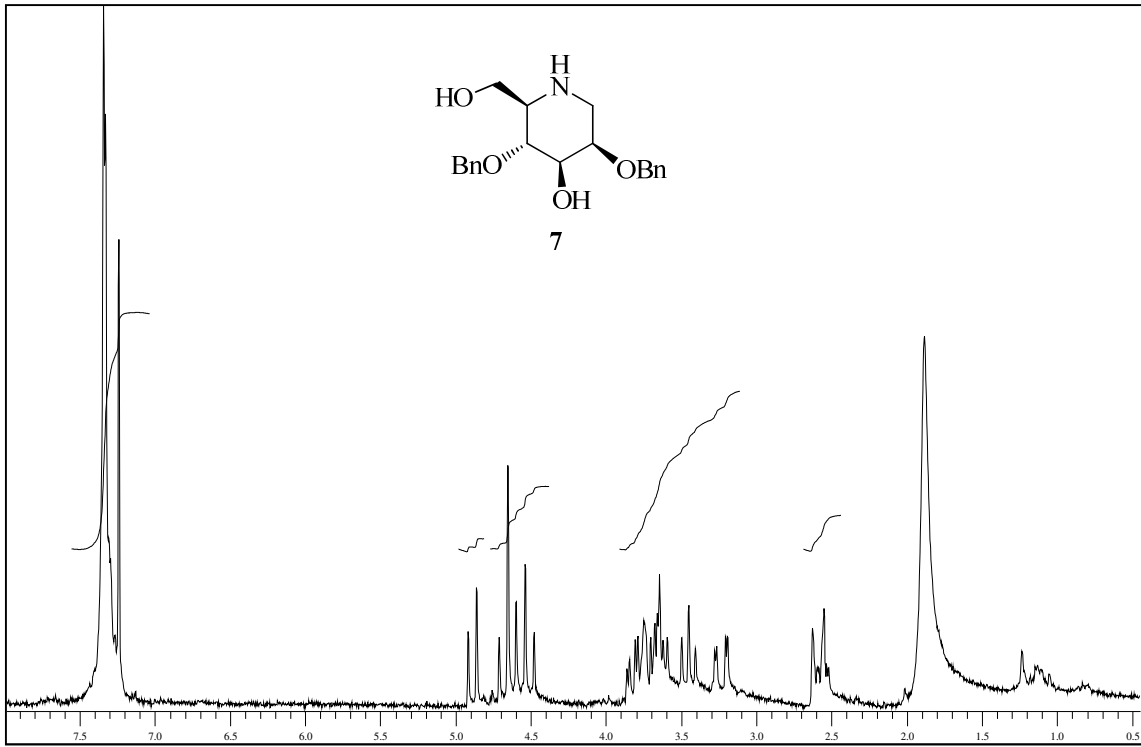
**<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)**



**<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)**

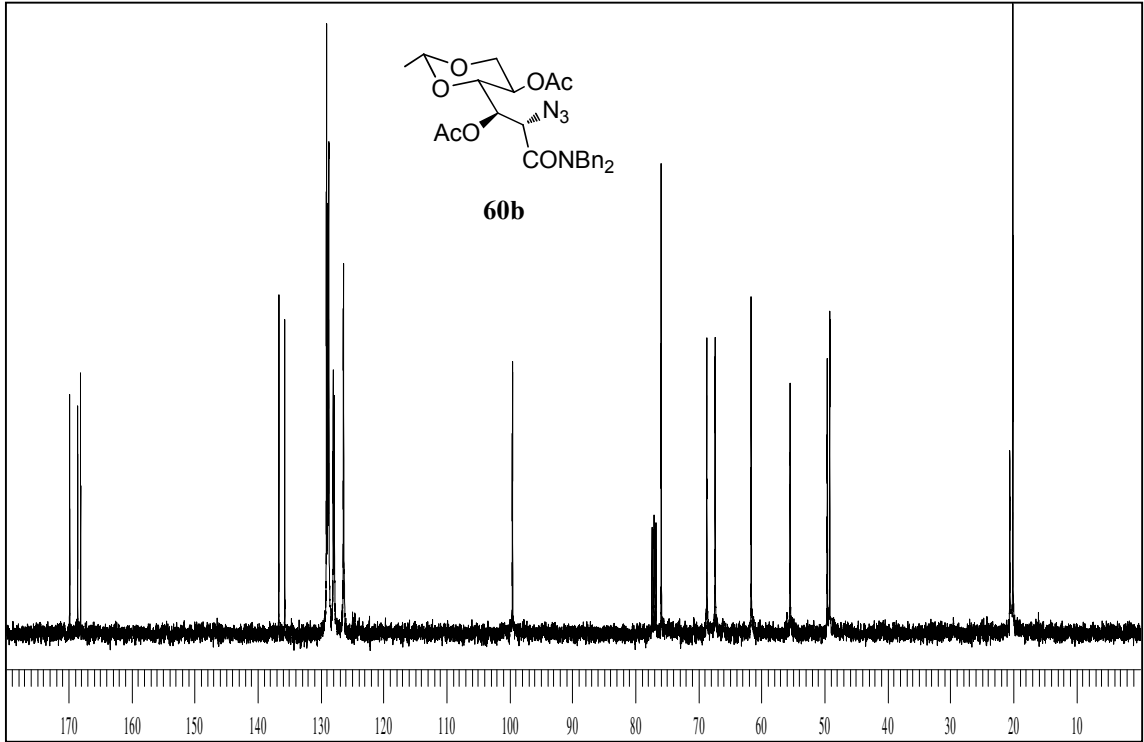
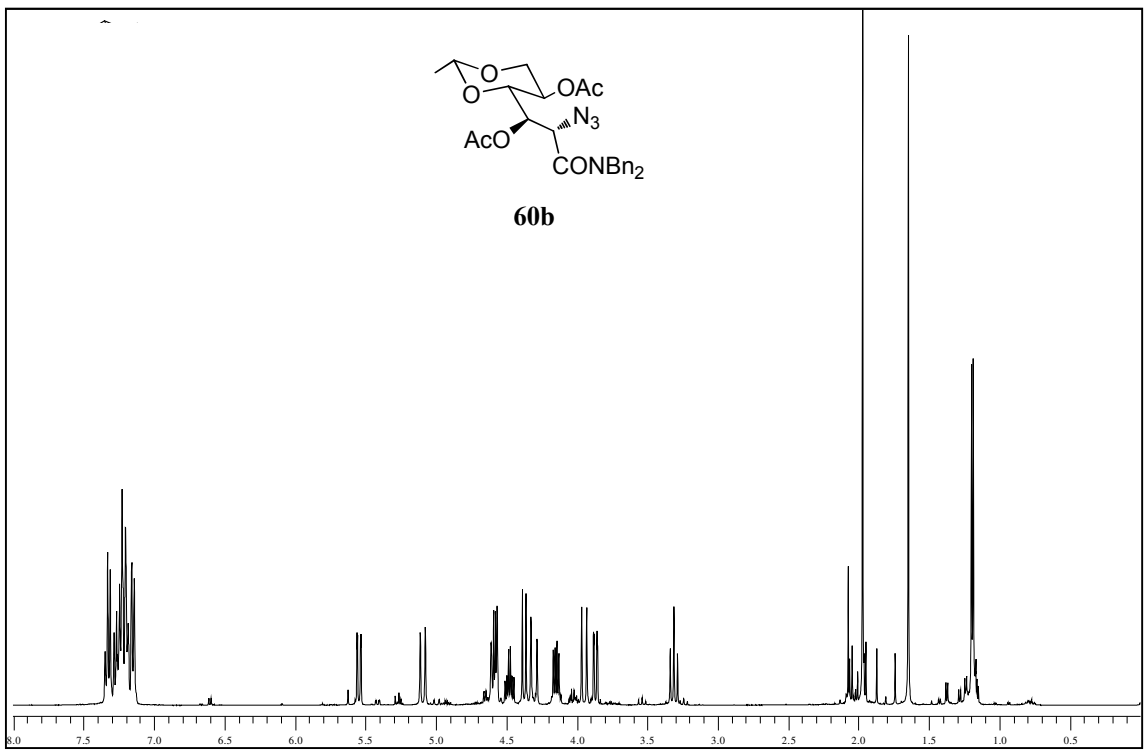


**<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)**

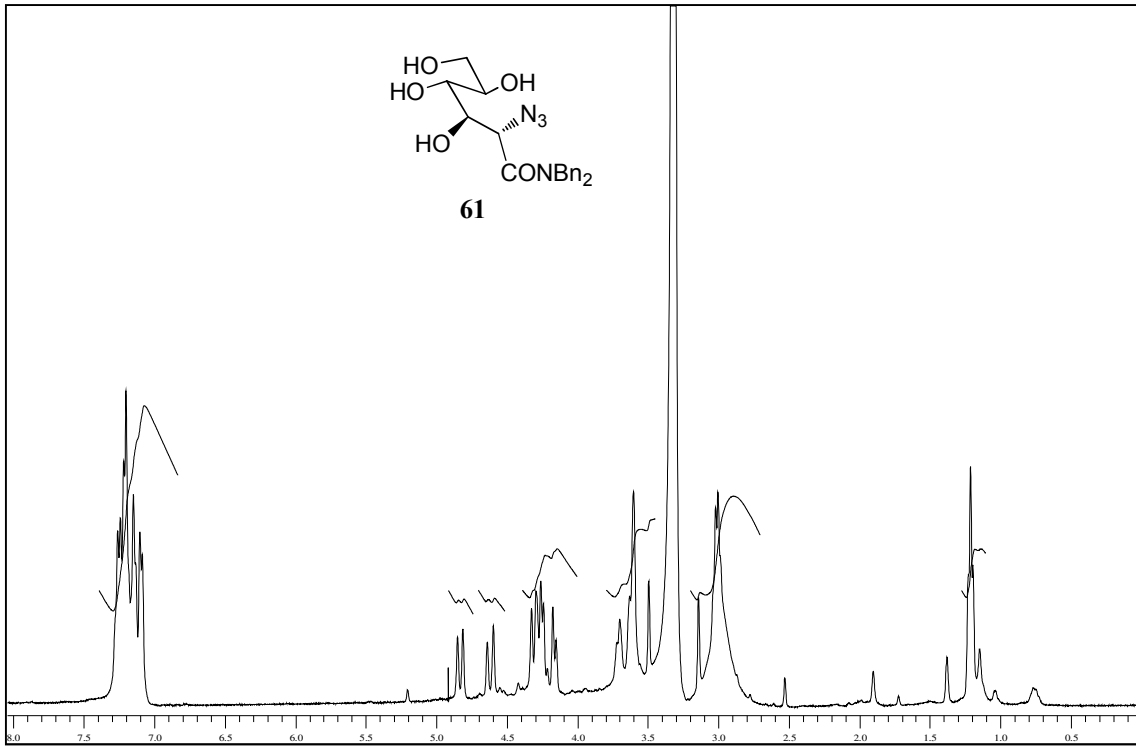


$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)

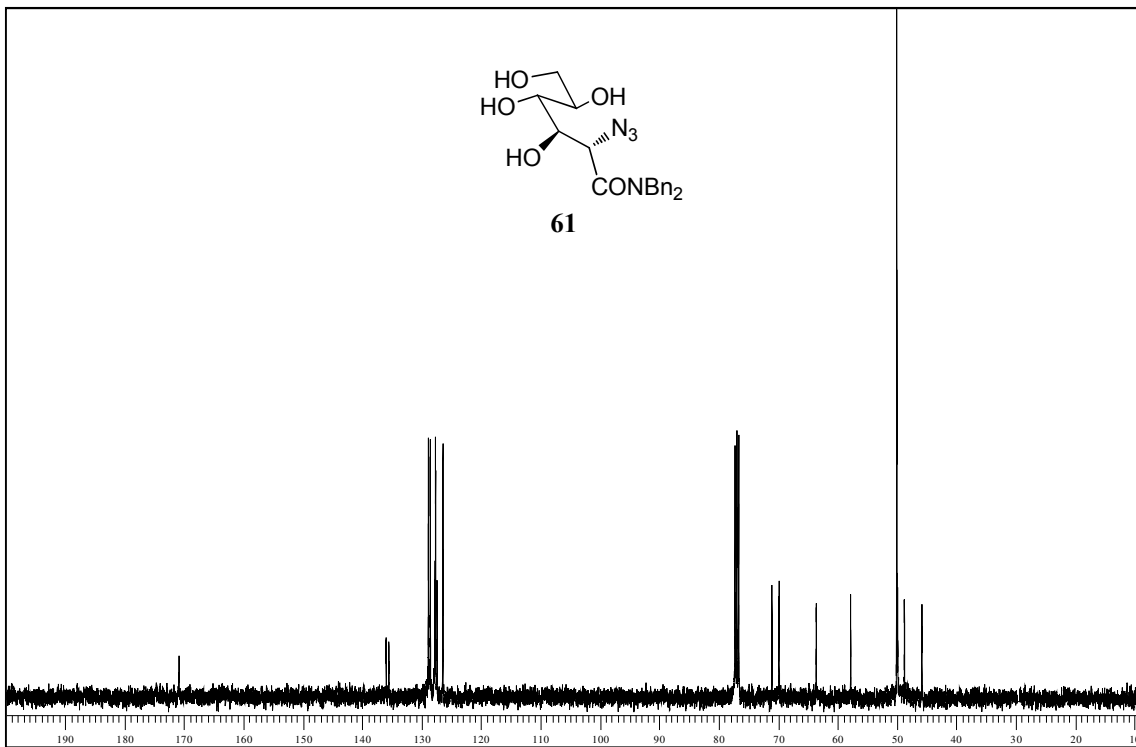
E60



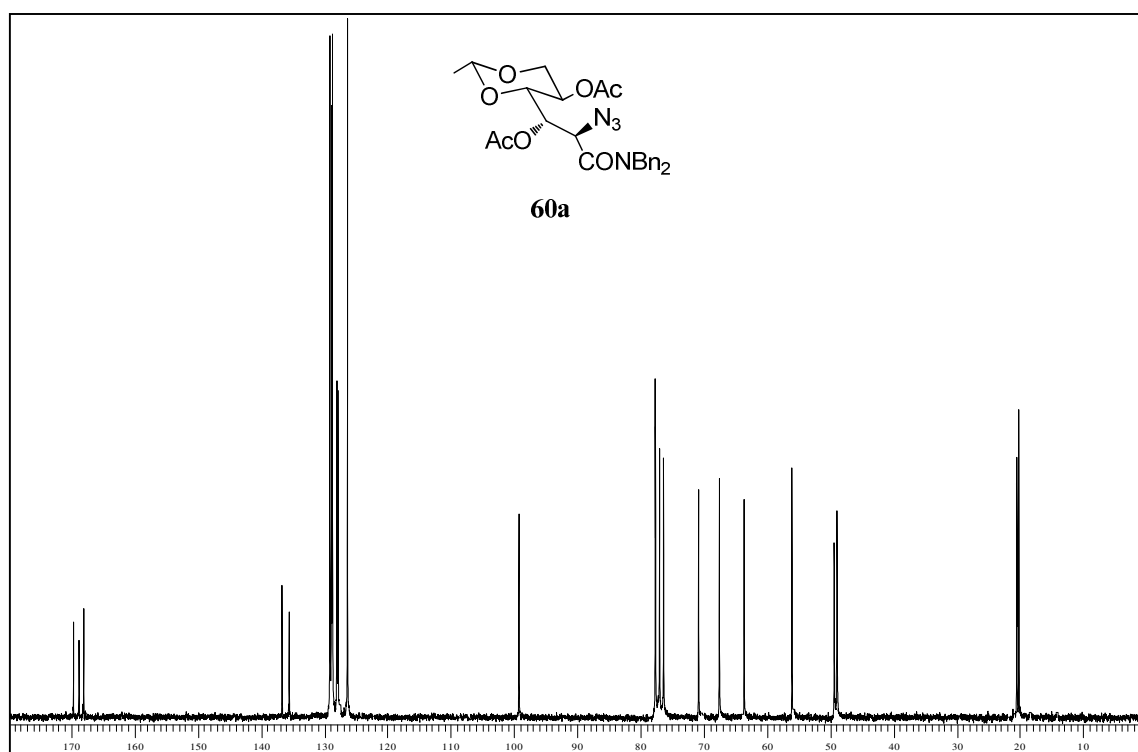
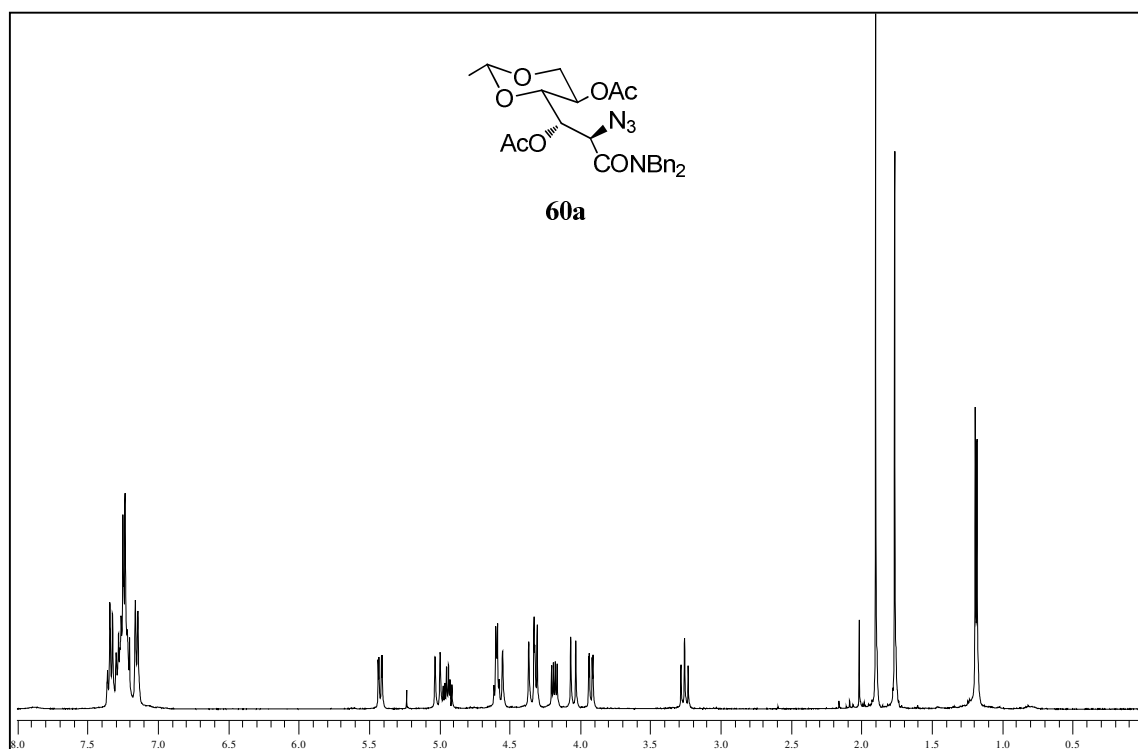
<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)



**$^1\text{H}$ -RMN (CDCl<sub>3</sub>+CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz)**

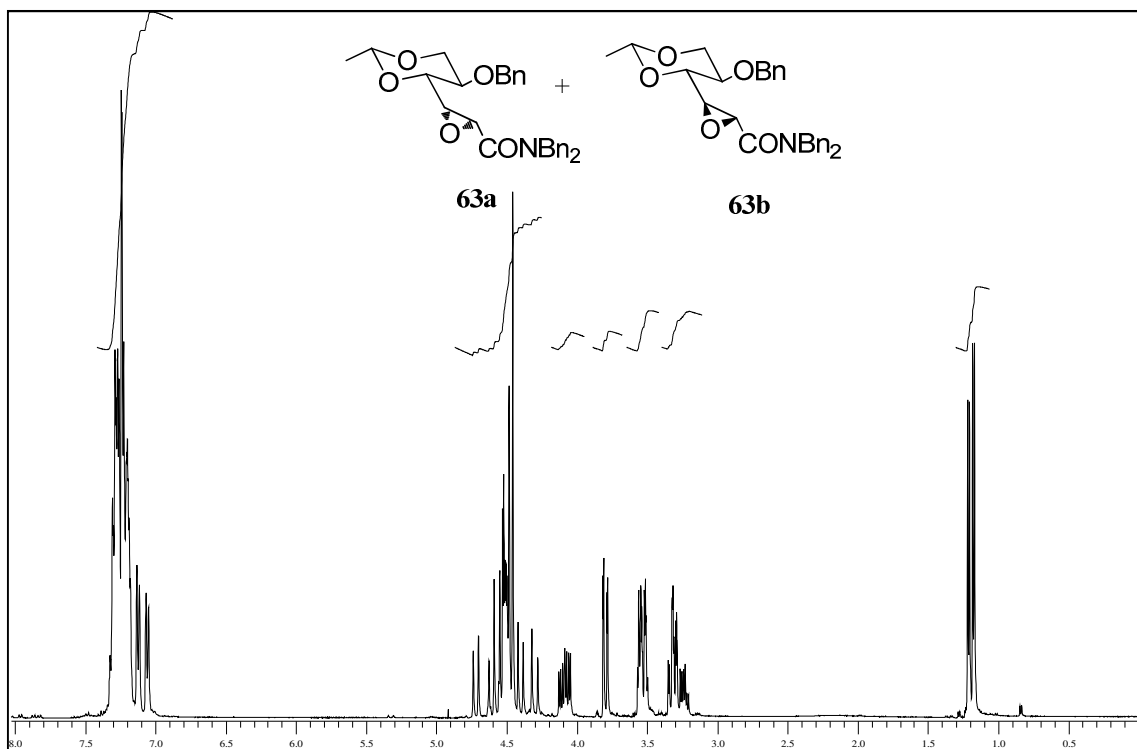


**$^{13}\text{C}$ -RMN (CDCl<sub>3</sub>+CD<sub>3</sub>OD, 100 MHz)**

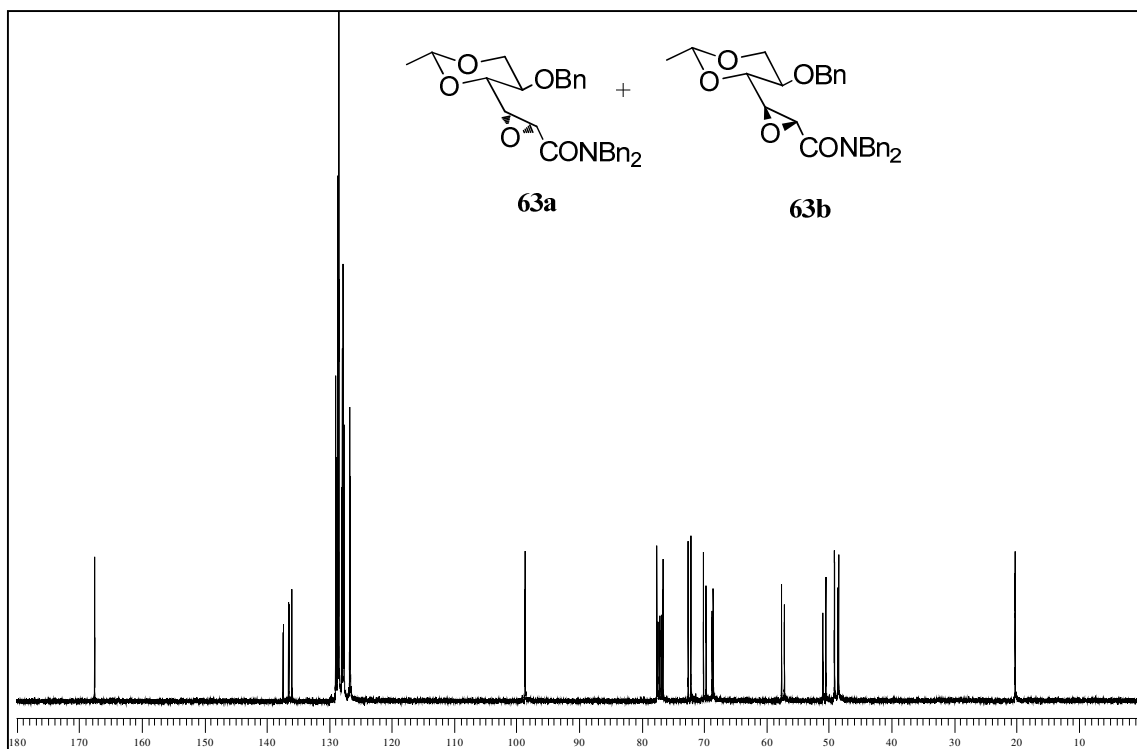


$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)

E63

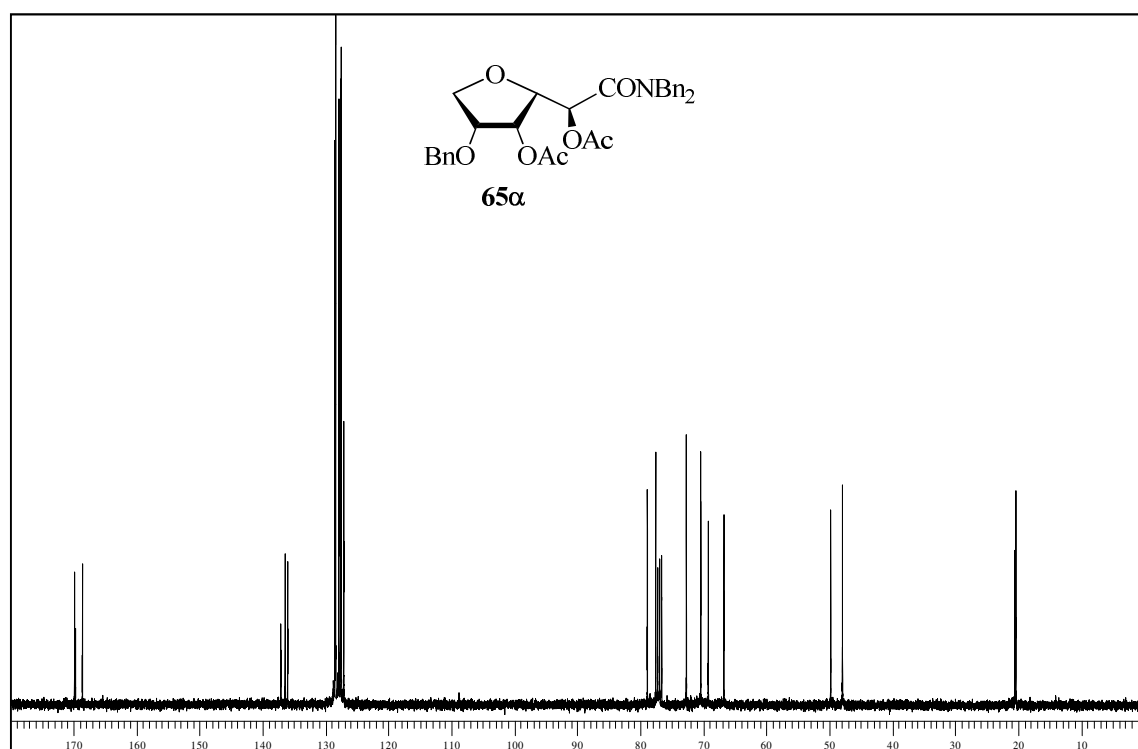
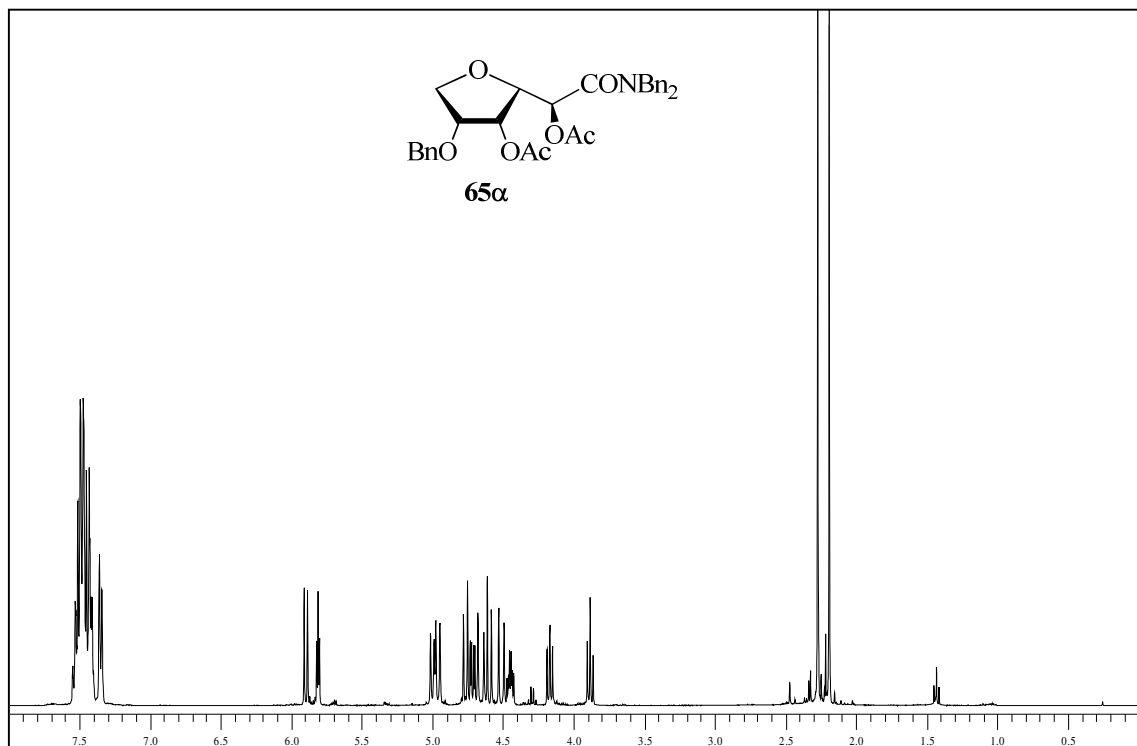


<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)



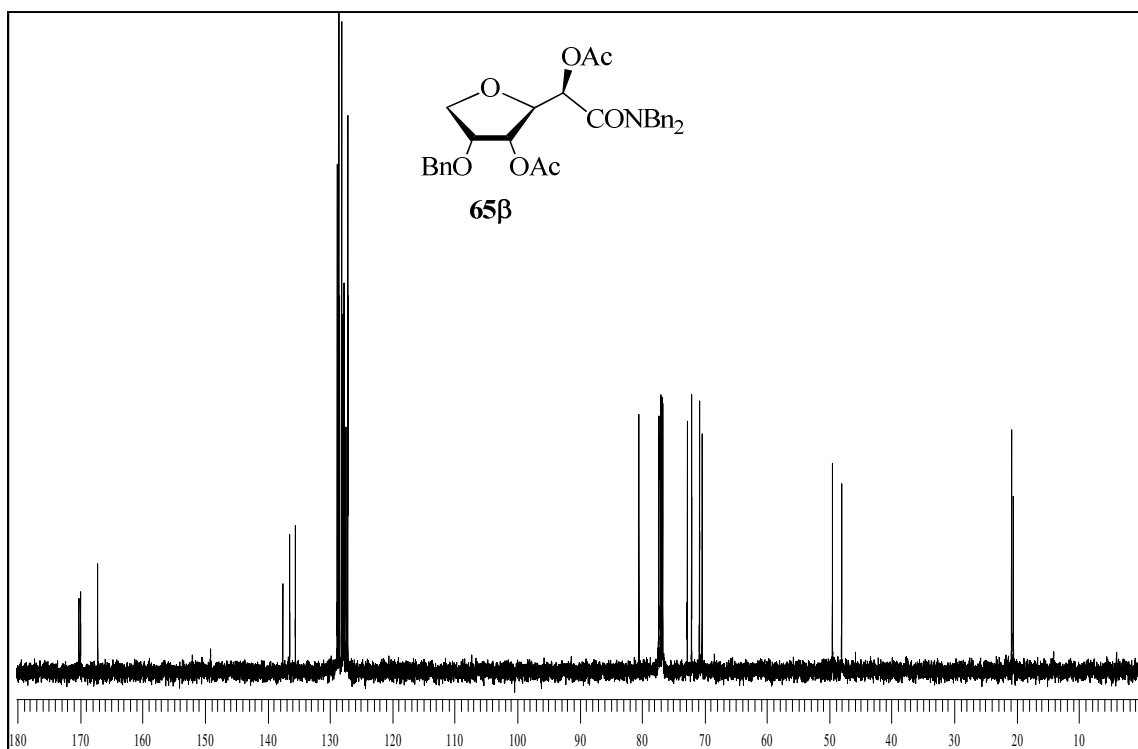
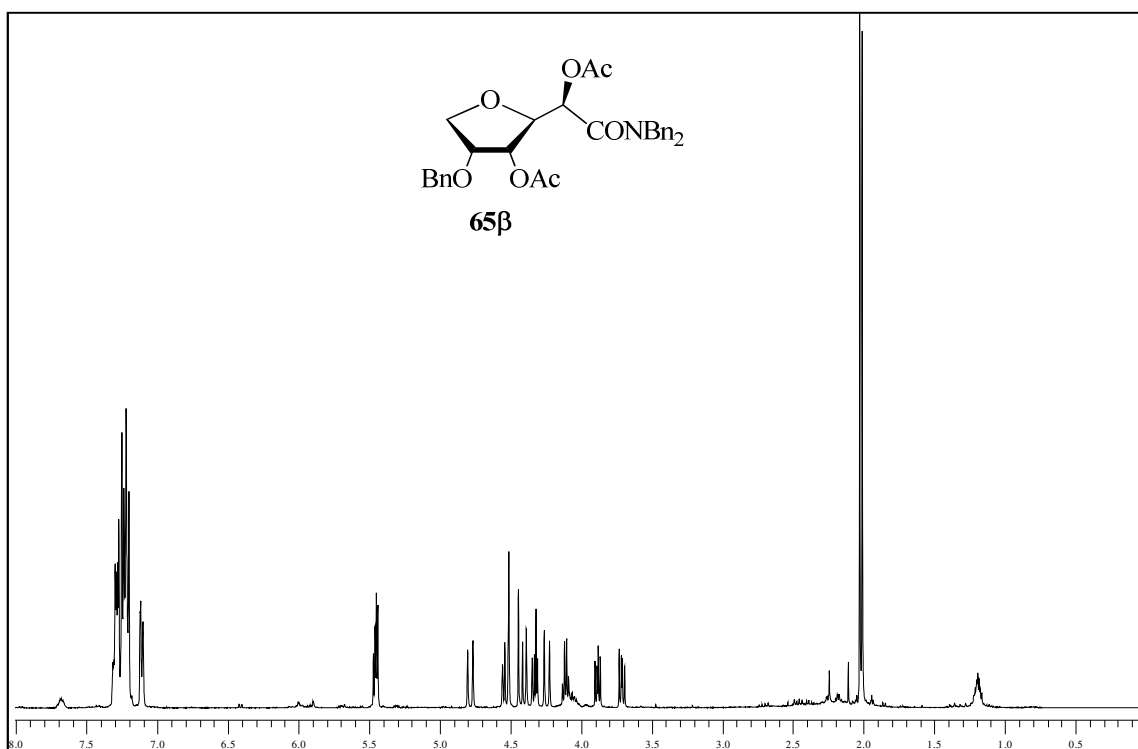
<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)





$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)

E65



**<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)**

E66

